우리나라 폐렴구균성 폐렴의 초기치료에 있어서 감수성에 따른 항생제별 치료결과 예측

한독 아벤티스

이대희, 김명훈, 오세중, 이일섭

=Abstract=

The Estimation of Clinical Outcome of Initial Treatment with Antibiotics for Pneumococcal Community-Acquired Pneumonia in South Korea

Dae Hee Lee, Myung Hoon Kim, Se Joong Oh, Yil Seob Lee

Handok-Aventis

Background : Korea has very high prevalence of penicillin- and macrolide-resistant *Streptococcus pneumoniae* in the world. The impact of such resistance has not been measured properly. This study tried to estimate the clinical outcome of initial treatment according to the choice of antibiotics in outpatient treatment of community-acquired pneumonia(CAP) caused by *S. pneumoniae* in South Korea.

Methods : We employed the probabilistic model to calculate rates of initial treatment success and hospitalization for CAP in adult without major co-morbidities. Three 2-step strategies were considered: Initial treatment with (1) clarithromycin, (2) amoxicillin-clavulanate, or (3) telithromycin; and failures of initial treatment were treated with levofloxacin. We used surveillance data from the 1999-2000 PROTEKT study, and applied the proportions of susceptible organism to each antibiotics to calculate the failure rates. We assumed spontaneous resolution of 10% regardless of treatment strategy and treatment success of 90% if organisms were susceptible to the chosen antibiotics. We also assumed that 20% of initial treatment failures would be hospitalized, the others given a second prescription. All patients failing the second round of therapy were assumed to be hospitalized.

Results : According to PROTEKT Korea, resistance of *S. pneumoniae* isolates to clarithromycin, amoxicillin-clavulanate, levofloxacin and telithromycin was 87.6 %, 30%, 3%, and 0%, respectively. The model calculated initial treatment success to be 15.6% for clarithromycin, 64.9% for amoxicillin-clavulanate and 90.5% for telithromycin. The hospitalization rate was 25.4% for clarithromycin/levofloxacin, 10.6 % for amoxicillin-clavulanate/levofloxacin, and 2.9% for telithromycin/levofloxacin. Results for telithromycin were not sensitive to breakpoint (range 0.5-4.0 mg/L).

Conclusion : The modeling suggests that initial treatment with telithromycin --- the first ketolide antibacterial --- has the potential to increase the success of initial treatment to 90.5% comparing with clarithromycin(15.6%) and amoxicillin-clavulanate(64.9%) in out-patient with *S. pneumoniae* CAP in South Korea. It also reduce the percentage of hospitalization to 2.62% comparing with clarithromycin(73.85%) and amoxicillin-clavulanate(16.87%).

Key words : Community-acquired pneumonia · Antibiotics, outcome · *Streptococcus pneumoniae*.

교신저자 : 이대희

소 속 : 한독 아벤티스

주 소 : 서울시 강남구 역삼 1동 735번지 한독약품빌딩 13층 (우편번호135-755)

전 화 : 02) 527-5276

서 론

지역사회 획득성 폐렴 혹은 원외 폐렴(commu-nity-acquired pneumonia, CAP)은 병원에서 감염된 것이 아닌 지역사회에서 발생한 폐렴을 말한다. 우리나라에서는 2003년도 1년간 입원으로 인한 건강보험 청구 건수가 132,950건, 외래에서의 청구건수가 343,913건에 달하는 매우 흔하면서도 생명을 위협하는 심각한 질환이다.¹⁾

폐렴구균(*Streptococcus pneumoniae*)은 지역사회 획득성 폐렴의 가장 흔한 원인균으로 약 20~75%에서 발견된다고 하며 대한감염학회에서 1997년~2000년 사이에 서울 및 경기 지역의 대학병원을 중심으로 시행한 전향적 연구에 따르면 전체 지역사회 획득성 폐렴의 26.8%정도를 차지한다고 한다.²⁻⁴⁾

그럼에도 불구하고 초기 치료는 대개 경험적 판단을 근거로 이루어지는데, 그 이유는 원인 병원체를 확인하는데 2-3일 이상이 걸리고, 약 35~60%에서만 병원체가 밝혀지기 때문이다.⁵⁾ 원인 병원체의 확인이 이루어지지 않은 상태에서 치료가 시작되기 때문에 초기치료에 사용하는 항생제는 예측가능한 호흡기계의 주요 병원체들을 모두 치료할 수 있는 것이 이상적이다.

그러나, 최근 병원체의 내성 발현으로 인해 지역사회 획득성 폐렴에 대해 치료할 수 있는 효과적인 항생제의 선택이 한정되어 가는 경향이다. 예를 들면 *Streptococcus pneumoniae*나 *Haemophilus influenzae*와 같은 호흡기 질환의 주요 병원체들의 내성이 전세계적으로 문제시되고 있다. 특히 페니실린계 항생제와 마크로라이드계 항생제에 대한 내성발현이 심각해져 1999년에서 2000년도에 걸쳐 행해진 PROTEKT(Prospective Resistant Organism Tracking and Epidemiology for the Ketolide Telithromycin) 연구의 결과에 따르면 우리나라의 호흡기계 질환 환자에서 검출된 *Streptococcus pneumoniae*균주 137개중 erythromycin에 감수성

이 있는 균주가 12.4%, penicillin에 감수성이 있는 균주가 19.0%로 나타나 조사대상 25개 국가중 가장 내성문제가 심각한 것으로 조사되었다.⁶⁾

더군다나 내성균주들은 다른 항생제와의 교차내성을 보이는 경우가 자주 있어 경험적 치료를 위한 항생제 선택을 어렵게 하고 있다.

항생제에 대한 내성이 임상적 결과에 큰 영향을 미칠 수 있다는 연구들이 이미 뇌수막염과 중이염 등에서 이루어졌다.⁷⁻¹⁰⁾ 그러나, 지역사회 획득성 폐렴에서는 내성과 임상결과에 대한 연관성에 대한 연구가 상반된 의견을 제시하고 있어 앞으로 충분한 연구가 더 이루어져야 할 것으로 판단된다. File 등은 MIC(Minimal Inhibitory Concentration) 2 μ g/mL이하인 폐렴구균의 경우에는 약력학적/약동학적으로 현재의 투여용량이 충분하기 때문에 여러 연구에서 페니실린이 효과적으로 작용하는 것을 확인할 수 있었고, 다만 MIC가4 μ g/mL이상인 폐렴구균의 경우에는 사망이 증가할 수 있다고 언급한 반면에, Metlay는 기존의 연구들이 대부분 후향성 코호트 연구였기 때문에 미래의 연구들은 내성이 점차 증가하는 현실에 좀 더 주의할 필요가 있다는 의견을 밝혔다.^{11,12)} 더불어 페니실린에 내성이 있는 균주에 감염되어 입원한 환자의 경우 사망의 위험이 증가한다는 연구결과들은 항생제 내성의 영향이 단순한 우려의 수준을 넘어설 수 있음을 경고하고 있다.^{13,14)}

하지만 현재까지의 연구들은 이미 병원에 입원한 환자들에 대해 이루어졌기 때문에, 실제 대부분의 경우 외래에서 치료가 이루어지는 지역사회 획득성 폐렴환자들의 치료에 대해 항생제 내성이 어떤 임상결과를 초래할 수 있는지에 대한 시사점을 주기 어렵다. Singer 등은 확률적 모형을 사용하여 항생제 내성이 지역사회 획득성 치료 결과에 미치는 영향을 예측한바 있는데, 기존의 임상시험 자료를 대입하여 그 정확성을 검증하였을 때, 거의 유사한 결과를 보였다. 따라서 예측모형이 단순한 이

론적 계산이 아니라 실제 결과 예상에 도움을 줄 수 있고, 항생제 내성의 문제가 외래에서의 지역사회 획득성 폐렴 치료 실패의 주요 요인일 가능성을 뒷받침하고 있다.¹⁵⁻¹⁷⁾

본 연구의 목표는 우리나라의 항생제 내성자료를 활용하여 지역사회 획득성 폐렴의 초기치료의 결과를 확률적 모형을 이용하여 예측하는 것이다.

연구방법

1) 모형의 가정

본 연구에서는 Singer가 성인 지역사회 획득성 폐렴에 대한 외래에서의 초기 치료의 결과를 예측하기 위해 개발한 확률모형을 사용하였다.¹⁵⁾

본 모형의 계산은 다음과 같은 가정하에 이루어졌다. (1) 대상환자는 외래에서 *Streptococcus pneumoniae*에 의한 지역사회 획득성 폐렴이 확진된 성인환자로 한다. (2) 외래에서 초기치료는 경구용 항생제를 투여하는 것으로 한다. (3) 경구용 항생제에 100% 감수성이 있더라도 실제 임상 결과는 90%에서만 호전되는 것으로 한다. (4) 초기 항생제 투여에 48-72시간내에 반응이 없는 경우, 20%의 환자는 입원치료를 받는 것으로, 80%의 환자는 외래에서 2차 경구용 항생제를 투약하는 것으로 한다. 본 모형에서는 2차 경구용 항생제로 퀴놀론계 levofloxacin을 투여하는 것으로 한다. (5) 2차 항생제 투여로도 호전이 되지 않을 경우는 전원이 입원 진료를 받는 것으로 한다. (6) 자연적 관해(spontaneous resolution)의 경우는 입원하지 않는 것으로 한다. 폐렴구균 폐렴의 경우 전체 환자의 약 10%에서 자연적 관해가 일어나며 그 50%는 초기 항생제 투여후 48-72시간내에 발생하는 것으로 한다. (7) 교차내성은 존재하지 않는다. 따라서 1차 항생제 투여로 호전이 되지 않은 경우 2차 항생제 투여시 교차내성에 따른 실패율은 고려하지 않는

다. (8) 그밖에 환자의 건강상태(연령, 동반질환 등)에 따른 치료결과의 차이는 항생제간의 치료결과의 차이를 비교하기 위한 모형에서는 고려하기 어려운 것으로 판단하여 모든 항생제의 치료간에 동등한 것으로 가정하였다.

가정 (3)의 근거는 사용하는 항생제에 대하여 해당 원인균주가 100%의 감수성을 갖는다 하더라도 항생제의 과민반응으로 인한 투약중단, 환자의 투약순응도 등의 차이에 따른 치료실패확률이 평균 10%라는CCOHTA(Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment)의 메타분석 연구 결과에 따른 것이다.¹⁸⁾ 그리고, 가정 (4)는 일단 1999년부터 2001년까지 미국의 12개 managed care organization의 청구자료를 기준으로 초기 항생제 투여로 호전되지 않을 경우 환자가 입원하는 비율에 근거하여 설정했다.

2) 결정모형의 개요

항생제를 2차에 걸쳐 사용하므로 여러 경우의 수가 가능하지만, 초기 항생제의 선택에 따른 결과에 주목하므로 3가지 항생제를 각기 1차 항생제로 사용하는 것으로 하여 3가지 시나리오에 따른 결과예측을 하는 것으로 한다. 본 연구에서는 macrolide계의 clarithromycin과 penicillin계의 amoxicillin-clavulanate등의 지역사회 획득성 폐렴에 사용하는 대표적 경구항생제와 새로운 ketolide계열의 항생제인 telithromycin을 1차 항생제로 사용하고, 2차 항생제로 levofloxacin을 사용하는 시나리오들을 설정하였다. 이상의 가정들에 따른 모형을 이해하기 쉽게 요약하여 도식화하면 Figure 1. 과 같다(Figure 1).

선택된 각 항생제에 대한 우리나라 내에서의 *Streptococcus pneumoniae*의 감수성은PROTEKT (Prospective Resistant Organism Tracking and Epidemiology for the Ketolide Telithromycin) 연

Fig. 1. Diagrammatic representation (simplified) of the probability model for out-patient treatment of adults with CAP.

Table 1. Susceptibility of *S. pneumoniae* to each antibiotics(PROTEKT 1999-2000)

	Telithromycin	Clarithromycin	Amox/Clav*	Levofloxacin
Susceptibility of <i>S. pneumoniae</i>	1.0000	0.1241	0.7007	0.9708

*Amoxicillin-clavulanate

구의 결과를 사용하였다. PROTEKT연구는 전세계 25개국에서 10,000개 이상의 호흡기계 감염질환의 균주들을 채집하여 주요 항생제들에 대한 감수성 및 내성을 조사한 것으로 우리나라에서도 322개 균주를 조사하였다.⁶⁾

Table 1.에 각 항생제에 대한 *Streptococcus pneumoniae*의 감수성 자료를 제시하였다(Table 1). 위의 가정에 따라 각 항생제별 감수성을 아래 공식에 대입하면 각 균주에 대한 항생제 사용의 치료실패 확률을 구할 수 있다.

$$Pf_{B-A} = (1 - S_{A-B} \times 0.9) \times (1 - Psr.A \times 0.5)$$

Pf_{B-A} : A균주에 의한 원외폐렴에 항생제 B를 사용했을 경우 치료 실패 확률

S_{A-B} : 항생제 B에 대한 A균주의 감수성(Susceptibility)

$Psr.A$: A균주 원외폐렴의 자연 관해율(Spontaneous resolution)

예시를 위해 telithromycin을 사용한 경우 치료의 실패 확률은 $(1 - 1.0 \times 0.9) \times (1 - 0.1 \times 0.5) = 0.095$ 와 같이 계산된다. 즉 100명을 치료했을 경우 9.5명에서 호전이 되지 않을 수 있다는 것인데, 감수성이 100%임에도 이러한 결과가 나오는 것은 앞서 언급한 바와 같이 항생제에 대한 과민반응이나 혹은 투약순응도의 문제에 따른 것으로 볼 수 있다. 반대로 1차 치료의 성공률은 $1 - 0.095 = 0.905$ 로 예측할 수 있다. 즉 100명의 환자를 telithromycin으로 치료했을 때, 90.5명에서 치료가 되는 것이다.

한 단계 더 고려하여 1차 치료에서 실패한 경우 levofloxacin을 사용한 2차 치료를 받을 확률은 $0.095 \times 0.8 = 0.076$ 이다. 여기서 치료에 실패할 확률

Table 2. Estimated outcome of each scenarios according to probability model

Scenario		A	B	C
Initial/Second choice of antibiotics		Teli/Levo*	Clari/Levo**	Amx-Clv/Levo***
% of success in antibiotics therapy	Initial	90.50	15.61	64.91
	Second	6.88	10.54	18.22
	Overall	97.38	26.15	83.13
% of hospitalization after antibiotics therapy	Initial	1.90	16.88	7.02
	Second	0.72	56.97	9.85
	Overall	2.62	73.85	16.87

* Telithromycin/Levofloxacin

** Clarithromycin/Levofloxacin

*** Amoxicillin-Clavulanate/Levofloxacin

은 $0.076 \times (1 - 0.9708 \times 0.9) \times (1 - 0.1 \times 0.5) = 0.0091$ 로 계산된다. 이상을 종합하면 *Streptococcus pneumoniae*로 인한 지역사회 획득성 폐렴으로 진단받은 성인환자가 1차 telithromycin으로 치료한 후에 호전되지 않아 입원할 확률은 $0.095 \times 0.2 = 0.019$ 이므로 시나리오 A에서 1차, 2차 항생제치료 실패로 인해 입원할 확률은 $0.0091 + 0.019 = 0.0281$ 이 된다. 즉, 100명을 시나리오 A에 따라 치료할 경우 2.8명이 입원하는 것으로 예측할 수 있다.

3) 결과 예측

결과의 예측은 3가지 시나리오 별로 1차, 2차 항생제 사용후 치료 성공률과 1, 2차 항생제 사용후의 입원 환자의 분율 등을 예측하였다.

4) 민감도 분석

그리고, 확률모형에 의한 계산결과가 항생제에 대한 감수성에 의해 좌우되는 부분이 크므로 항생제별로 감수성을 10, 20%씩 상향/하향 조정하여 결과를 예측하는 민감도 분석을 시행하였다. 단 telithromycin의 경우에는 *Streptococcus pneumoniae*에 대한 감수성이 이미 100%이므로, 10%,

20% 상향 조정시 감수성을 100%로 고정하여 분석하였다. 이는 levofloxacin의 경우도 마찬가지였다. 더불어 초기치료 실패 후 입원하는 환자의 분율도 10, 30%로 조정하여 민감도 분석을 시행하였다.

결 과

주어진 가정에 따라 Table 1.의 PROTEKT연구에서 수집한 우리나라 *Streptococcus pneumoniae*의 항생제별 감수성을 대입하여 지역사회 획득성 폐렴구균 폐렴의 치료 성공 및 실패로 인한 입원 등의 결과를 3가지 시나리오 별로 예측하였다 (Table 2).

예측된 초기치료의 성공률은 항생제 사용으로 인한 부분과 자연적 관해에 의한 것을 모두 포함한다. 초기치료 실패율은 항생제 내성과 기타 과민반응, 환자순응도, 자연적 관해의 지연 등을 포함한다. 2차 치료를 받을 확률은 초기치료 실패의 경우 입원하는 것으로 가정한 20%의 인원을 초기 치료 실패율에서 제외한 것이다. 2차 치료 실패율은 초기 치료에 실패한 환자들을 대상으로 levofloxacin에 대한 감수성과 자연적 관해 등을 고려하여 구한 것이다. 초기 치료 실패시 입원과 2차 치료 실패시의 입원을 모두 포함하여 총 입원률을

* Telithromycin/Levofloxacin

** Clarithromycin/Levofloxacin

*** Amoxicillin-Clavulanate/Levofloxacin

Fig. 2. Comparison of estimated outcomes among scenarios

구하였다.

예상한 바와 같이 항생제에 대한 감수성이 높은 telithromycin의 경우 가장 초기 치료 성공률이 높았고, 입원률은 낮았다. 반대로 내성률이 높은 clarithromycin의 경우 치료실패율이 84%이상으로 높았고, 치료실패에 따른 입원률도 높게 예측되었다. 우리나라에서 지역사회 획득성 폐렴의 주요 항생제로 사용하고 있는 amoxicillin-clavulanate의 경우에도 항생제 내성으로 인해 어느 정도 실패율이 높을 것으로 예측된 것을 알 수 있다(Figure 2).

모형에 의해 예측된 결과는 복잡한 현실을 반영함에 있어서의 어려움 등으로 인한 가정 설정상의 한계 등으로 어느 정도의 불확실성을 내포할 수밖에 없다. 민감도 분석의 시행과정에서 본 확률모형은 사용된 자료나 모형의 가정의 불확실성에 대해 비교적 안정된 예측치를 생산함을 확인할 수 있었다.

민감도 분석의 결과 *Streptococcus pneumoniae*에 대한 감수성을 10%씩 증가/감소 시킴에 따라 clarithromycin은 6.8%, amoxicillin-clavulanate는 9.2%씩 초기 치료 성공률이 증가/감소 했으며 입원률은 clarithromycin 1.3%, amoxicillin-clavulanate는 1.7%씩 증가/감소하는 것으로 예측되었다. telithromycin의 경우는 이미 감수성이 100%였으므로 감수성을 증가시키는 경우는 100%로 계산하였다(Table 3). 초기치료 실패시 입원할 확률을 10, 30%로 바꿔 설정하여 시행한 민감도 분석에서는 본래 20%로 설정된 경우에 비해 33.8%씩 입원률이 감소 혹은 증가하였다(Table 4).

고 찰

지역사회 획득성 폐렴은 심할 경우 사망까지도

Table 3. Sensitivity analysis result of susceptibility to antibiotics unit (%)

% Change of susceptibility	Scenario	A	B	C
	Initial choice of antibiotics	Telithromycin	Clarithromycin	Amx-Clv*
-20	Success in initial therapy	73.40	13.49	52.93
	Overall hospitalization	7.87	25.61	13.93
-10	Success in initial therapy	81.95	14.55	58.92
	Overall hospitalization	5.34	25.29	12.16
0	Success in initial therapy	90.50	15.61	64.91
	Overall hospitalization	2.81	24.98	10.39
+10	Success in initial therapy	90.50	16.67	70.90
	Overall hospitalization	2.81	24.66	8.61
+20	Success in initial therapy	90.50	17.73	76.89
	Overall hospitalization	2.81	24.35	6.84

* Amoxicillin-clavulanate

Table 4. Sensitivity analysis result of the proportion of hospitalization after treatment failure

Proportion of hospitalization after antibiotics therapy failure	Unit (%)		
	10%	20%	30%
Scenario A(Teli/Levo)	1.86	2.81	3.76
Scenario B(Clari/Levo)	16.54	24.98	33.42
Scenario C(Amx-Clv/Levo)	6.88	10.39	13.89

* Telithromycin/Levofloxacin

** Clarithromycin/Levofloxacin

*** Amoxicillin-Clavulanate/Levofloxacin

유발할 수 있는 질병으로서 건강뿐 아니라 사회경제적으로도 많은 치료비용의 부담 등으로 인한 영향이 매우 크다. 그럼에도 불구하고 외래에서의 초기치료는 병원체 확인이 안 된 상태에서 경험적 치료에 의존한 항생제 투여에 의존할 수 밖에 없다. 따라서 여러 종류의 가능한 병원체에 모두 대응이 가능한 폭 넓은 스펙트럼의 항생제를 사용해야 하는데, 최근 항생제 내성의 증가로 인해 효과적인 대응이 어려워지고 있다.

페니실린의 예를 들면 호흡기계 주요 병원체에 있어서 페니실린에 대한 내성문제는 이미 전세계적으로 커지고 있다.¹⁹⁾ 1980년대에는 미국 내에서 분리된 *Streptococcus pneumoniae*의 90% 이상이

페니실린에 감수성을 나타냈다. 그러나, 1990년대 후반부터는 25%가량이 내성을 나타내기 시작했다.²⁰⁾ 최근 PROTEKT 연구의 결과에 따르면 가장 내성문제가 심각한 한국(81.0%)뿐 아니라 일본과 홍콩에서도 페니실린에 내성이 있는 *Streptococcus pneumoniae*가 각각 64.3%, 58.6%인 것으로 조사되었다.⁶⁾

흔한 호흡기 병원체들에 있어서 마크로라이드계 항생제에 대한 내성은 일부지역에서 급속히 증가하고 있는데, 그 추세는 azithromycin이나 clarithromycin 등의 새로운 항생제가 사용된 이후에 더욱 두드러지는 것으로 나타났다.²¹⁻²³⁾ 미국에서는 1995년에서 1999년 사이에 *Streptococcus pneumo-*

*niae*의 마크로라이드에 대한 내성이 2배로 증가했다고 보고되었다.²⁴⁾ 더욱 놀라운 것은 마크로라이드 내성에 관련된 유전자가 다른 종으로도 전파가 가능할 수 있다는 주장도 제기되었다는 점이다.²⁵⁾ PROTEKT 연구에 따르면 우리나라는 마크로라이드의 원조격인 erythromycin에 대한 내성이 있는 *Streptococcus pneumoniae*균주가 87.6%로, 일본과 홍콩도 77.9%, 71.4%로 조사되어 극동 아시아의 높은 내성문제를 실감하게 하였다.⁶⁾

심지어는 퀴놀론계 항생제에 대한 내성까지 발생하기 시작하여 호흡기계 질환의 항생제 선택에 있어서의 어려움을 가중시키고 있다.²⁶⁻²⁸⁾

PROTEKT연구에서 우리나라는 levofloxacin에 대한 내성을 약 3%의 *Streptococcus pneumoniae* 균주에서 확인할 수 있었고 이는 15%를 상회하는 홍콩의 경우보다는 양호한 편이지만, 전혀 내성균주가 출현하지 않은 국가들과 비교하면 언제 내성균주가 급속히 전파되어 호흡기질환 뿐 아니라 소화기 및 요로감염등에 폭 넓게 사용되는 퀴놀론계 항생제 사용에 위기가 올지 모르므로 경계하는 것이 바람직할 것으로 판단된다.⁶⁾

이와 같이 내성은 어떻게 결과에 영향을 미치는지는 아직 불확실하지만, 지역사회 획득성 폐렴의 치료를 위한 항생제 선택에 있어서 고려해야 할 주요 문제이다. 이 문제에 대해서 객관적인 임상적 증거가 없고, 앞으로도 전향적인 대규모 임상시험이 이루어지기 어렵다는 사실 등을 감안한다면, 본 연구에서 사용된 것과 같은 확률적 모형이 내성이 어떻게 임상적 결과에 영향을 미칠지를 예측하는데 유용할 수 있다는 기대를 갖게 한다.

이번 연구와 비교하기에는 지역사회 획득성 폐렴의 원인병원체를 모두 포함하여 예측하였다는 점에서 차이가 있지만, Singer등이 프랑스 및 영국의 PROTEKT자료를 사용하여 amoxicillin/erythromycin(‘가’ 시나리오)과 erythromycin/levofloxacin(‘나’ 시나리오)의 두 가지 시나리오를 비교한 결과

에 주목할 필요가 있다. Amoxicillin과 erythromycin, levofloxacin에 대한 *Streptococcus pneumoniae*의 감수성이 각각 94.57%, 41.85%, 100%인 프랑스에서는 1차 치료 성공률이 amoxicillin의 경우 90.5%, erythromycin의 경우 40.8%로 예측되어 erythromycin에 대한 내성균주가 큰 문제를 일으킬 수 있다고 우려된다. 반면 영국에서는 amoxicillin과 erythromycin, levofloxacin에 대한 *Streptococcus pneumoniae*의 감수성이 각각 100%, 86.81%, 100%로 비교적 감수성이 높아 amoxicillin의 경우 85.9%, erythromycin의 경우 79.2%로 예측되어 비교적 양호한 예측결과를 보였다.¹⁵⁾ 이상 프랑스와 영국의 예측치를 본 연구의 우리나라 것과 비교해 볼 때, 우리나라의 내성문제가 더 심각한 관계로 지역사회 획득성 폐렴의 외래 진료에 있어서 실패율이 높을 것으로 예상되므로 이에 대한 현실적인 조사와 그에 따른 대책수립이 시급하다고 판단된다. 위의 ‘가’와 ‘나’ 두 가지 시나리오의 비교에서 한 가지 재미있는 시사점은 어떤 항생제를 1차 치료 항생제로 선택하는 것이 바람직할지에 대한 판단이다. 비록 levofloxacin이 내성이 없어 우수하지만, 내성문제가 있는 erythromycin에 이어 2차 항생제로 쓸 경우에는 프랑스에서 입원율이 15.7%로 그보다 못한 amoxicillin을 1차 항생제로 사용하고, erythromycin을 2차 항생제로 사용한 ‘가’ 시나리오의 10.7%보다 높게 추정되는 것을 고려할 때, 항생제 내성문제가 클수록 내성이 적은 항생제를 1차 치료 항생제로 선택하는 것이 중요하다는 시사점을 얻을 수 있었다.

이번 연구의 가장 큰 한계는 in vitro에서 측정된 항생제 내성이 실제 임상적 결과에까지 영향을 미칠 수 있는지, 그리고 그 영향이 이번에 사용한 모형처럼 항생제 내성에 비례하여 나타날 것인지 등에 대한 확실한 증거가 없다는 것이다. 최근 Lonks등이 수행한 erythromycin에 내성이 있는 *Streptococcus pneumoniae*의 세균혈증에 대한 마

크로라이드계 항생제의 치료실패에 대한 연구와 제한적이기는 하지만, 미국에서 1990년대 말에 폐니실린 내성이 증가함에 따라 지역사회 획득성 폐렴 환자의 입원이 증가하는 등의 증거는 어느 정도 항생제 내성이 임상적 치료결과에 영향을 미칠 수 있다는 가능성을 보여주었다고 판단된다.^{20,29)} 다만, 이러한 정황적 증거에도 불구하고 우리가 짚고 넘어가야 할 점은 첫째, 지역사회 획득성 폐렴의 임상시험들에 대한 메타분석의 결과 입원해서 치료를 받기 전에 외래에서 먼저 항생제 치료를 받았던 환자는 3분의 1밖에 되지 않았다는 점과, 둘째 미국의 폐렴 PORT(Patient Outcome Research Team) 연구에서 대상환자의 4분의 1만이 입원 전에 항생제 치료를 받았다는 사실 등은 대부분의 환자들이 폐렴의 치료를 외래에서부터 받지 않고, 입원한 후에 비로소 치료를 시작하므로 폐렴으로 인한 입원의 증가가 단순히 외래에서 투여하는 경구용 항생제에 대한 내성에서 비롯되었다고 판단하기에는 그 해석에 제한이 따른다는 것이다.^{30,31)}

연구의 두 번째 단계는 *Streptococcus pneumoniae*의 항생제별 감수성을 구한 PROTEKT 연구에 있다. 호흡기계 감염의 병원체 수집 과정에서 대규모 종합병원 2곳에서 균주를 채집하였으므로, 우리나라 전체 호흡기계 감염 환자를 대표하는 표본추출이라고 보기는 어렵기 때문이다. 또한 이미 치료에 실패한 환자들의 검체가 포함되었을 경우 내성이 높은 것으로 평가될 수 있는 가능성이 크다는 점 등도 꼭 고려해야 할 것이다.⁶⁾

마지막으로 연구에서 사용한 가정들은 복잡한 현실에 비해 매우 단순화 되었다는 점이다. 이러한 가정에는 일단 외래에서 진료를 받은 후 치료실패의 경우 병원에 입원하여 진료를 받도록 되어 있어 우리나라의 의료전달체계와 일치하는 측면도 있지만, 실제 지역사회 획득성 환자들의 진료현황에 대한 조사자료에 정확히 근거한 것은 아니므로

실제 조사에 의한 보완이 필요할 수 있다. 다만, 항생제 내성이 어떤 임상적 결과를 초래할 수 있을지 그 가능성을 살펴보고자 하는 연구의 본래 목적을 감안하면 이러한 가정들이 현실과 역행하는 것이 아닌 이상 모형에서 예측된 결과자세를 부정하기는 어려울 것이다.

결론적으로 내성조사자료와 확률모형을 사용하여 계산된 결과들은 우리나라 성인 지역사회 획득성 폐렴 환자의 치료에 있어서 항생제 내성이 치료실패 및 그로 인한 입원 등을 증가시킬 수 있으며, 기존에 사용하던 주요 항생제들을 계속 사용할 경우 치료실패로 인한 사망 증가 및 진료비용의 증가가 초래될 수 있는 가능성을 제시하고 있다. 따라서 외래단위에서의 보다 효과적인 진료를 위해 항생제 사용 전략을 다시 한 번 점검할 필요가 있으며, 케토라이드 계열의 새로운 항생제인 telithromycin이 이처럼 내성문제가 심각한 우리나라에서 지역사회 획득성 폐렴 치료의 결과를 향상 시키는데 기여할 수 있음을 확인할 수 있었다.

참 고 문 헌

1. 건강보험심사통계연보, 2003년
2. Almirall J, bolibar I, Vidal J, Sauca G, Coll P, Niklasson B. *Epidemiology of community-acquired pneumonia in adults: a population-based study. European Respiratory Journal* 2000;15:757-63
3. Bartlett JG, Dowell SF, Mandell LA, File TM, Musher DM, Fine MJ. *Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. Clinical Infectious Diseases* 2000;31:347-82
4. 우준희, 강재명, 김양수, 신완식, 류진홍, 최정현, 김양리, 정희진, 어수택, 박춘식, 정문현, 정기석, 이찬주, 류지소. 성인 원외 폐렴의 원인 미생물에 대한 전향적 다기관 연구-성인원외 폐렴의 원인으로 세균의 역할을 중심으로. 감

- 염 2001;33:1-7
5. 김신우. 원외 폐렴의 치료. 2003년도 제8차 감염학 연수강좌 :55-69
6. Inoue M, Lee NY, Hong SW, Lee K, Felmingham D. *PROTEKT 1999-2000: a multicentre study of the antibiotic susceptibility of respiratory tract pathogens in Hong Kong, Japan and South Korea. Int J Antimicrob Agents* 2004 Jan;23(1):44-51
7. Sloas MM, Barrett FF, Chesney PJ, English BK, Hill BC, Tenover FC. *Cephalosporin treatment failure in penicillin-and cephalosporin-resistant Streptococcus pneumoniae meningitis. Pediatric Infectious Diseases Journal* 1992;11:662-6
8. Catalan MJ, Fernandez JM, Vazquez A, Varela de Seijas E, Suarez A, Bernaldo de Quiros JC. *Failure of cefotaxime in the treatment of meningitis due to relatively resistant Streptococcus pneumoniae. Clinical Infectious Diseases* 1994;18:766-9
9. Dagan R, Abramson O, Leibovitz E, Greenberg D, Lang R, Goshen S. *Bacteriologic response to oral cephalosporins: are established susceptibility breakpoints appropriate in the case of acute otitis media? Journal of Infectious Diseases* 1997;176:1253-9
10. del Castillo F, Baquero-Artigao F, Garcia-Perea A. *Influence of recent antibiotic therapy on antimicrobial resistance of Streptococcus pneumoniae in children with otitis media in Spain. Pediatric Infectious Diseases Journal* 1998;17:94-7
11. File TM Jr. *Appropriate use of antimicrobials for drug-resistant pneumonia: focus on the significance of beta-lactam-resistant Streptococcus pneumoniae. Clinical Infectious Diseases* 2002;34(Suppl.1):S17-26
12. Metlay JP. *Update on community-acquired pneumonia: impact of antibiotic resistance on clinical outcomes. Current Opinion in Infectious Diseases* 2002;15:163-7
13. Feikin DR, Schuchat A, Kolczak M, Barrett NL, Harrison LH, Lefkowitz L. *Mortality from invasive pneumococcal pneumonia in the era of antibiotic resistance, 1995-1997. American Journal of Public Health* 2000;90:223-9
14. Turett GS, Blum S, Fazal BA, Justman JE, Telzak EE. *Penicillin resistance and other predictors of mortality in pneumococcal bacteremia in a population with high human immunodeficiency virus seroprevalence. Clinical Infectious Diseases* 1999;29:321-7
15. Singer ME, Harding I, Jacobs MR, Jaffe DH. *Impact of antimicrobial resistance on health outcomes in the out-patient treatment of adult community-acquired pneumonia: a probability model. Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2003;51:1269-82
16. Woodhead MA, Macfarlane JT, McCracken JS, Rose DH, Finch RG. *Prospective study of the aetiology and outcome of pneumonia in the community. Lancet* 1987;i:671-4
17. Laurichesse H, Robin F, Gerbaud L, Pochet P, Gourdon F, Beytout J. *Empirical therapy for nonhospitalized patients with community-acquired pneumonia. European Respiratory Journal* 1998;11:73-8
18. Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment(CCOHTA). *Macrolides in Community-Acquired pneumoniae and otitis media. Technology Overview, Issue 8, 1-14, 1997*
19. Sahm DF, Jones ME, Hickey ML, Diakun DR, Mani SV, Thornsberrry C. *Resistance surveillance of Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae and Moraxella catarrhalis isolated in Asia and Europe, 1997-1998. Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2000;45:457-66
20. Centers for Disease Control and Prevention. *Preventing emerging infectious diseases: a strategy for the 21st century. Overview of*

- the updated CDC plan. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report* 1998;47:1-14
21. Baquero F. *Evolving resistance patterns of Streptococcus pneumoniae: a link with long-acting macrolide consumption?* *Journal of Chemotherapy* 1999;11(Suppl.1):35-43
 22. Kataja J, Huovinen P, Seppala H. *Erythromycin resistance genes in group A streptococci of different geographical origins. The Macrolide Resistance Study Group.* *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2000;46:789-92
 23. Tait-Kamradt A, Davies T, Appelbaum PC, Depardieu F, Courvalin P, Petitpas J. *Two new mechanisms of macrolide resistance in clinical strains of Streptococcus pneumoniae from Eastern Europe and North America.* *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2000;44:3395-401
 24. Hyde TB, Gay K, Stephens DS, Vugia DJ, Pass M, Johnson S. *Macrolide resistance among invasive Streptococcus pneumoniae isolates.* *Journal of the American Medical Association* 2001;286:1857-62
 25. Brisson-Noel A, Arthur M, Courvalin P. *Evidence for natural gene transfer from Gram-positive cocci to Escherichia coli.* *Journal of Bacteriology* 1988;170:1739-45
 26. Bast DJ, Low DE, Duncan CL, Kilburn L, Mandell LA, Davidson RJ. *Fluoroquinolone resistance in clinical isolates of Streptococcus pneumoniae: contributions of type II topoisomerase mutations and efflux to levels of resistance.* *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2000;44:3049-54
 27. Lister PD. *Emerging resistance problems among respiratory tract pathogens.* *American Journal of Managed Care* 2000;6(Suppl. 8):S409-18
 28. Yan SS, Fox ML, Holland SM, Stock F, Gill VJ, Fedorko DP. *Resistance to multiple fluoroquinolones in a clinical isolates of Streptococcus pyogenes: identification of gyrA and parC and specification of point mutations associated with resistance.* *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2000;44:3196-8
 29. Lonks JR, Garau J, Gomez L, Xercavins M, Ochoa De Echaguen A, Gareen IF. *Failure of macrolide antibiotic treatment in patients with bacteremia due to erythromycin-resistant Streptococcus pneumoniae.* *Clinical Infectious Diseases* 2002;35:556-64
 30. Christiansen, K. *Community-acquired pneumonia: epidemiologic and clinical considerations.* *Clinical Microbiology and Infection* 1996;1(Suppl. 2):S23-9
 31. Fine MJ, Stone RA, Singer DE, Coley CM, Marrie TJ, Lave JR. *Processes and outcomes of care for patients with community-acquired pneumonia.* *Archives of Internal Medicine* 1999;159:970-80