



# 항생제 내성에 관한 獸醫學的 考察

한홍술, 박선일, 유중현

서울대학교 수의과대학

수의학

최근 영국에서 사람의 내성균주의 대부분이 동물원성이라는 Nature 紙의 보고는 임상수의학에서 항생제 사용규제가 얼마나 중요한지를 강조하고 있다. 그러나 자의적 항생제 구입이 허용되는 우리나라의 현실에 비추어 볼 때 어떠한 인수공통성 요인이 관계할 것인가는 매우 흥미롭다.

항생제 내성 문제가 단순히 병원에 국한되는 것은 아니지만 통계자료에 의하면 미국의 경우 연간 2300만명이 내원하고 이 중 10%가 입원 중 감염을 획득하며 감염자중 약 50-60%가 항생제 내성세균과 관련이 있다고 한다. 본 원고는 수의학에서의 항생제 사용이 사람의 감염증 발생과의 관련성을 문헌을 통하여 고찰하고 항생제 사용에 따른 문제점과 이에 대한 예방대책을 살펴봄으로써 수의학 관련 연구자들과 임상가들이 이 문제를 다시 한 번 생각하는 계기가 되었으면 한다.

## I. 20세기 말의 새로운 도전

항생제 (antibiotic)라는 용어는 진균에서 분리한 최초의 항생제인 penicillin을 화학적 합성제인 sulfa제와 구별하기 위해서 1940년대에 Waksman이 사용하기 시작했다. 항생제가 임상에 도입되어 반세기도 채 지나지 않아 항생제의 남용과 오용으로 인한 소위 superantigen의 등장은 항생제로 더 이상 치료할 수 없는 감염증의 도래를 부추기고 있다

(항생제와 합성화학 요법제를 통틀어 항미생물제라 하며 그 작용대상에 따라 여러 가지로 구분되는데 이하 항생제로 통칭함).

최근들어 의학잡지나 일간신문을 포함한 대중매

체에서 항생제 사용과 관련된 기사를 자주 다루고 있는데 이러한 문제는 전세계적이며 우리나라도 예외는 아니다. penicillin, tetracycline, macrolide와 같은 전통적으로 값싼 약제는 더 새롭고 값비싼 fluoroquinolone, cephalosporin, macrolide계 약제로 대체되었다. 일반적으로 내성균주가 출현하는 경우 새로운 항생제가 도입되기 전까지는 보다 광범위한 항생제를 더 많은 용량으로 사용하게 된다. 새로운 약제가 등장하더라도 이는 기존의 다제내성인 세균만을 집중적으로 선별하여 곧 내성이 생기게 되며 결과적으로 다시 새로운 항생제에 내성을 획득하게 되는 전철을 밟는다. 모든 ciprofloxacin 내성 포도구균의 85-90%가 methicillin 내성을 보이

는 사실은 이러한 예다. 수의임상에서도 이와 유사한 현상을 찾기로 어렵지 않다. Aminoglycoside계 항생제의 경우  $\beta$ -lactam 항생제와 병용할 때 상승작용이 있기 때문에 여러 가지 감염증 치료에 매우 중요한 위치를 차지한다. Orsini 등(1997)은 말에서 분리한 그람음성 세균의 aminoglycoside에 대한 내성률을 조사한 결과 항생제 사용빈도가 높은 gentamicin에는 내성률이 높은 반면 amikacin에는 낮은 수준을 보여 그람음성 세균에 의한 패혈증의 일차적인 치료에 amikacin을 사용할 것을 보고한 것은 바로 이러한 항생제 사용의 신중함을 시사하는 것이다.

항생제와 미생물간의 폭로 강도와 기간이 장기화될수록 내성균주가 출현할 기회가 증가한다는 것을 우리는 잘 알고 있다. 최근 성장촉진의 목적에서 치료수준 이하의 농도로 한가지 약제를 지속적으로 투여할 경우 유사한 결과가 발생할 수 있음을 보고하였는데 이를테면 glycopeptide계 성장촉진제인 avoparcin에 대한 vancomycin 내성 장내세균의 출현 (Klare, 1995), 성장촉진제인 verginiamycin 역시 동일한 결과가 보고된 것이 이를 뒷받침하는 증거다 (Welton, 1998). 최근 병원감염의 주요 원인균으로 등장한 MRSA (methicillin resistant staphylococcus aureus)의 경우 대부분의  $\beta$ -lactam 항생제와 aminoglycoside에 내성을 보여 glycopeptide 계열인 vancomycin이 유일한 치료약으로 보고되어 있다 (Woodford, 1995). 그러나 1988년 유럽에서 이 약제에 내성을 보인 Enterococcus가 처음으로 보고되었고 이후 그람양성 병원체 중 이 약제에 내성을 보인 균주가 보고되었다 (Flores, 1997). 또한 S. epidermidis와 S. aureus에서 동일한 mecA 유전자가 발견되었으며 동일한 계열의 항생제인 teicoplanin에 감수성이 저하된 포도구균이 보고된 점 등을 고려할 때 이 약제에 완전한 내성을 보일 균주의 출현은 시간문제인지도 모른다 (Wu, 1992; Ryffel, 1990).

한편, 영국과 유럽에서 사람과 동물에서 최근 분리된 salmonella (salmonella enterica serotype typhimurium, DT104)의 경우 다제

내성률이 증가하고 있는 것으로 나타나 다른 salmonella 감염에 비해 이환율이나 사망률이 증가할 것이라는 예측을 가능하게 한다 (Glynn, 1998).

## I. 내성균주의 출현

### 1. 항생제 사용 현황

항생제는 가장 중요한 치료약 중의 한가지이므로 인의약학에서 병원약품비의 상당부분을 차지하는데 (Lorian, 1996) 우리나라의 경우도 이러한 추세를 보이고 있다. 의료보험이 1992년에 지출한 금액 중 약제비는 30.5%였고, 이중 30%를 항생제가 차지한 반면, 1994년 조사에서는 31.8%와 36.7%를 차지하였다. 전체 지출 중 약제비의 변동은 거의 없는 반면 항생제 지출비용은 1.2배 증가한 것으로 나타나 항생제 사용빈도가 증가하고 있음을 시사한다 (의료보험연합회 자료, 1994). 한국동물약품협회(1993-1997)의 항생물질제제에 대한 국내 판매액 현황을 보면 1993년 440억에서 1994년 503억, 1995년 570억으로 꾸준히 증가하고 있고 화학요법제를 포함하면 1995년 이후 천억대를 유지하고 있다. 1993년과 비교하여 1997년 주요 항생제의 사용실적을 보면 neomycin이 358%로 증가폭이 가장 컸고, amoxycillin 310%, lincomycin 169%, ampicillin 166%, gentamycin과 penicillin 164%, tetracycline (chlortetracycline 포함) 144%, erythromycin 115% 등으로 증가하였고, streptomycin -64%, kanamycin -27%, chloramphenicol -17% 등 일부 항생제는 감소하였다.

### 2. 작극요인

발생률이나 치명률의 우선순위에서 크게 문제되지 않던 전통적인 세균성 질환과 바이러스성 질환이 1990년대에 접어들어 다시 새롭게 부각되는 이유는 무엇인가? 어떤 이유보다도 항생제 남



오용 오용에 의해 사실상 모든 주요 병원체가 항생제 내성 유전자를 획득하였을 것이라는 설명이 가장 설득력이 있다.

내성유전자 획득을 촉진하는 일차적 요인은 항생제 사용 그 자체와 관련이 있는 것으로 우선하여 논의되지만 이러한 관점은 지극히 협의적이다. 왜냐하면 세균이 약제에 대하여 내성을 획득하는 과정에는 많은 다른 요인들이 필요하기 때문이다 (Wiedemann, 1993). 따라서 특정한 내성균주가 문제될 경우에는 다양한 요인들을 고려하여야 하며 침윤성 처치 빈도의 증가, 면역이 저하된 위험 집단 크기의 증가, 만성질환 환축의 증가 등은 문제의 크기를 증폭시키는 요인으로 작용할 수 있다. 어느 수준의 항생제 용량도 내성 균주의 출현을 자극할 수 있지만 부적절한 용량과 부적당한 항생제의 선택은 이를 더 촉진하는 역할을 한다. 항생제 구입의 접근성이 용이할수록 이의 남용과 오용이 증가하리라는 예측은 어렵지 않다. 더욱이 동물약품의 경우 수의사의 처방없이 대부분 구입할 수 있기 때문에 축주의 자가처방률이 높은 우리나라의 경우 이 문제는 더욱 심각하다. 환축의 치료과정에서 축주가 치료를 조기에 중단하거나 사용 후 남은 항생제를 자가치료용으로 보관하는 경우 문제는 심각해진다.

항생제 사용 그 자체가 내성세균의 유행률을 증가시킨다는 직접적인 증거는 희박하지만 대체로 동의하는 방향으로 합의가 이루어지고 있는데 그 이유로 다음과 같은 증거를 제시하고 있다 (McGowan, 1983).

**첫째**, 지역사회에서 분리된 균주에 비해 병원감염을 일으키는 균주가 항생제 내성률이 더 높다.

**둘째**, 집단발병시 내성균주에 감염된 환자는 감수성 균주에 감염된 환자에 비해 과거 항생제 치료 경력이 더 높다.

**셋째**, 항생제 사용의 변화는 내성 유행률의 변화를 초래한다.

**넷째**, 병원내에서 항생제 사용 빈도가 가장 높은 지역에서 내성 세균의 유행률이 가장 높다.

**다섯째**, 병원내에서 내성 세균에 감염될 확률은 항생제 폭로 기간이 증가함에 따라 높아진다.

**여섯째**, 항생제 사용의 증가는 내성 세균 감염 혹은 일시적 집락을 증가시킨다.

**일곱째**, 병원내에서 항생제 사용이 확대됨에 따라 병원 환경에서도 내성 세균이 선택될 가능성이 높다. 항생제 사용 (원인)과 내성 세균의 출현 (결과)간의 양반응 관계(doseresponse relationship)가 다소 불확실하다는 보고 (Finland, 1979)도 있지만 이러한 관계를 간접적으로 유추할 수 있는 문헌은 많이 있다 (Palmer et al, 1980; Hamerschlag et al, 1977; Schapiro et al, 1979). 특히 병원환경 속에서 내성 세균의 출현 빈도와 발생 양상을 결정하는 가장 중요한 요인은 내성균종 간에 내성유전자를 전달하는 기전이다.

### 3. 항생제 사용에 따른 문제

특히 위장관성 질환에 있어 항생제를 사용할 때에는 의심되는 병원체의 종류, 항균력의 범위, 숙주의 면역 상태, 숙주 정상균총에 대한 영향 등을 종합적으로 고려해야 한다 (Jergens, 1994). 위장관염이나 설사 증세가 있는 동물은 항생제에 의하여 위장관의 정상균총이 영향을 받는데 정상적인 장내 균총이 파괴되면 병원체가 장관에 일시적으로 집락될 기회를 촉진시키거나 항생제에 대한 세균의 내성이 증가됨으로써 장관 감염의 경과에 유의한 영향을 미친다 (Tancrede, 1992). 예를들어 Clostridium difficile의 과다 증식은 cytotoxin을 생산하며, 가성막(pseudomembrane)이 형성되어 결장의 점막성 염증을 초래한다. 가성막성 결장염은 사람에서 ampicillin, amoxicillin, clindamycin, cephalosporin을 투여할 때 정상적인 결장의 균총이 억제되어 발생된다는 보고도 있다 (Tedesco, 1982).

항생제 사용에 따른 세균성 내성은 중요한 문제다. 내성유전자의 전달은 매우 광범위하게 발생하는데 동일 속(genus)의 집단에서 뿐만 아니라 동일 속의 다른 종(species)에도 전달이전 가능하다. 또한 단일 수용자(recipient)에 내성유전자를 전달하는 과정에 한가지 이상의 내성획득 기전

수의  
강



이 관여하기도 하며 (Murray, 1982) 특히 plasmid성 전달은 서로 다른 속의 세균으로 전달이 가능하여 여러 가지 구조적으로 연관된 항생제에 대하여 교차내성을 보인다. R-factor의 전달과 분변 균총에서 항생제 내성은 항생제 사용과 밀접한 관계가 있는 것으로 보고되었다 (Monaghan, 1981; Davies, 1978; Hirsh, 1980). 기타 항생제 사용에 따른 문제점으로는 전신독성, 신장독성, 면역매개 반응, 중복감염 등이 보고되어 있다.

#### 4. 내성세균에 대한 대책

항생제 내성 세균에 대한 대책수립이 절실히 요구되고 있다 (WHO, 1984; Levy, 1992; Vandembroucke-Grauls, 1993; Couper, 1997). 특히 수술행위는 동물의 저항성을 매우 감소시키기 때문에 정상적인 상태에서는 감염이 성립되지 않은 균량에서도 감수성이 증가하므로 수술 전후로 예방적 항생제를 투여하는 경우가 많다. 그러나 이에 따른 숙주의 건강에 미치는 부작용의 가능성이 충분히 있기 때문에 적절한 항생제의 선택과 용량에 신중을 기해야 하며 예방적 항생제 사용 기간을 가능한 단축시킬 것을 권장하고 있다 (Wilcke, 1990). 수술 전 항생제의 선택과 전신적인 예방적 항생제 사용의 최적기에 대한 동물실험 결과 (Editorial, JAVMA, 1985) 조직에서 충분한 농도가 달성되어 수술시에 그 농도를 유지할 수 있어야 한다고 보고하면서 다음의 내용을 강조하였다.

1. 합병증이나 감염의 위험이 매우 높은 수술에 국한할 것
2. 수술 전후 예방적 항생제 사용시 적절한 항생제를 선택하고 그 기간을 가능한 단축할 것
3. 수술 전 충분한 농도의 항생제를 적절한 방법으로 투여하여 수술시 조직에서 유효농도를 유지할 수 있을 것
4. 특히 청결-오염상상의 경우 장기간 항생제 처치를 피할 것

많은 연구자들이 항생제 내성을 최소화하는 방향으로 항생제 사용의 제한, 적절한 미생물 검사, 항생제 사용에 대한 교육, 수술 전후 항생제 사용의 효과, 수술 후 창상감염률 등에 관하여 고찰하였는데 이들의 내용을 요약하면 다음과 같다 (Dowling, 1998; Brown 등, 1997; Oishi 등, 1993; Wilcke, 1990; Klein, 1988; van den Bogaard 등, 1985).

1. 축주나 환축의 일시적 만족감을 위해서가 아니라 의학적으로 분명히 지시되는 경우에만 항생제를 처방할 것
2. 처방된 항생제의 용량, 내복기간의 중요성에 대하여 축주에게 충분히 인식시킬 것
3. 사용하고 남은 항생제를 불필요하게 보관하거나 축주에 의한 자기처방을 억제할 것
4. 경험적 치료 기간을 제한할 것
5. 가능한 항균범위가 좁은 약제를 처방할 것
6. 특히 동일한 약제를 장기간 반복적으로 사용하지 말 것
7. 시설수준에 맞는 감염관리 기법을 시행할 것
8. 숙주의 정상균총을 최소한으로 억제하고 항균범위가 알려진 약제를 사용할 것
9. 항생제 병용 요법은 효과가 충분히 인정되어 있는 경우로 제한할 것
10. 치료에 대한 반응이 없는 경우 약제 감수성 여부를 반드시 확인할 것
11. 전신 항생제 요법보다는 가능한 국소항생제 요법을 선택할 것

약제에 대한 내성은 plasmid나 transposon에 위치한 내성요인으로 이루어진 package의 일부에 지나지 않는다. 따라서 단순히 항생제 사용 행태를 변화시킨다고 해서 선택적 압력을 해결하지는 못한다. 세균에서 중요한 몇 가지 내성기전을 볼 때 유전적 불안정 (genetic instability)을 뒷받침해 줄 증거는 거의 없는 것으로 보고되었다 (Witte, 1994). 단적인 예로 비선택 배지에서 다제내성 폐염구균의 안정성이 100 세대 이상에 걸쳐 증명되었고 미국과 유럽에서 분리되는 황색포도구균의 90% 이상이  $\beta$ -lactamase 유전자를 지니고 있다는 것이다 (Jabes, 1989).



외국의 경우 인의학에서 국가적 혹은 민간적인 차원에서 항생제 내성문제를 다루기 위한 조사가 이루어지고 있으며 특히 WHO 산하에 국가별 항생제 내성양상을 보고하도록 하는 보고체계가 운영중에 있다. 미국에서는 다제내성 폐염구균, 다제내성 group A streptococci, vancomycin에 내성을 보이는 모든 그람양성균은 반드시 질병관리 센터에 보고하도록 되어 있다. 수의학분야의 경우 미국 돼지 임상가 협회(American association of swine practitioner)와 돈육생산자 협의회(National pork producers council)는 공동연구팀을 구성하여 식용동물에서 항생제 사용이 동물과 인체에 미치는 영향을 조사하기 위한 연구에 착수하였다. 국내 수의학분야에서도 내성세균을 집중관리하고자 하는 노력이 학계에서 시도되어야 하며 이러한 기능을 담당하는 공식 혹은 비공식적인 체계가 확립될 필요가 있을 것으로 생각된다.

## 5. 공중보건학적 중요성

최근들어 논란이 되고 있는 논제는 양식산업을 비롯한 특히 식용동물 산업에서 성장촉진이나 질병 예방 목적으로 사용되는 각종 항생제에 의해 내성을 획득한 균주가 사람에게 전달되어 임상적 문제를 일으킬 수 있는가 하는 것이다 (DuPont, 1987).

사람과 동물에 혼한 세균성 병원체일 경우 각각의 숙주에서 분리된 균주에 대하여 감수성 양상을 비교하면 부분적으로나마 이 문제에 대한 해답의 실마리를 찾을 수 있다. 가금류 도살장에서 근무하는 여성 근로자의 대장균성 요로감염과 가금류에서 분리된 대장균에 대해 항생제 내성 양상을 비교한 보고가 있다. 가금류에서 분리된 대장균의 96%가 항생제에 내성을 보였고 이들 중 87%는 다제내성인 반면 여성근로자의 요로에서 분리된 대장균은 항생제 내성 양상에서 많은 차이가 있는 것으로 조사되었다. 따라서 동물 유래 대장균의 경우 인체감염에 중요한 의미를 갖지 못한다고 보고하였다.

한편, Bates(1993)는 입원환자 뿐만 아니라 항생

제 처치를 받은 경험이 전혀없는 외래환자의 변변에서 vancomycin-resistant enterococci (VRE)가 검출되는 빈도가 증가하는 이유를 확인하고자 VRE 스크리닝 대상을 소, 양, 말, 개, 돼지 및 냉동 계육 등으로 확대하여 얻은 결과를 보고하였다. 소와 양을 제외한 모든 동물에서 VRE가 분리동정되어 이 균주는 동물을 포함한 자연계에 상재하며 먹이사슬을 통하여 동물에서 사람으로 유입될 가능성이 높은 것으로 지적하였다. 특히 사료 첨가용 peptide계 항생제와 이들 항생제의 사용은 다른 균주의 생존을 억제하고 VRE를 선택하는 압력으로 작용함으로써 동물이 보균소(reservoir)의 역할을 할 수 있으며 이에 대한 추구조사가 필요하다고 결론지었다.

현재로서는 전술한 질문에 대해 분명한 해답을 제시하지는 못한다 하더라도 국가별 내성률이나 원내감염균의 내성률에 큰 차이를 보이고 있음을 비추어 볼 때 항생제를 지속적으로 사용하는 경우 내성균이 증가한다는 것은 분명한 사실이지만 동물임상에서의 항생제 사용이 인체 감염증 치료에 직접적으로 내성문제를 일으키는 원인으로 작용할 가능성은 희박하다 (Wiedemann, 1993). Noble (1992) 등은 glycopeptide 내성 유전자가 포도구균에 전달되어 표현형적으로 발현될 수 있음을 실험실적으로 증명하였는데 이는 실제로 임상에서 나타날 가능성이 높고 다만 시간 문제를 시사하는 것이다. group A streptococci가  $\beta$ -lactamase plasmid를 획득하는 경우 더 심각한 문제가 발생할 수 있다.

동물에서 유래한 내성균주가 사람에게 전달되어 일정기간 동안 정상균총의 일부로 정착할 수 있다고 하더라도 임상적으로 문제를 일으키는지에 대한 증거는 충분하지 않다. 그러나 동물과 인간과의 접촉이 빈번한 환경에 있는 상황에서 이러한 가정은 당연히 제기될 수 있는 문제이며 분명한 결론을 내리기는 어렵지만 그 개연성은 충분하다. 특히 입원환자에서 창상감염의 원인균으로 문제가 되고 있는 Methicillin 내성 포도구균은 애완동물과 인간의 접촉이 빈번한 경우 문제가 될 수 있다 (Scott, 1988). 본 교실에서도 개에서 병원감염성 MRSA 균주를 분리하여 1998년 국제 임상수의학회에 보고한바 있다 (Pak et al,

1998). 또한 유방염에 이환된 젖소의 유즙에서 분리한 균주를 분리한 상태이며 이에 대한 미생물학적, 분자생물학적 연구를 진행 중에 있다. 이러한 다제내성 MRSA 균주가 동물에서는 흔하지 않지만 이들 균주와 임상적인 질병과의 관련성에 대해서는 추가적인 연구가 필요하리라 생각된다. 내성에 대한 유전적 결정인자를 획득하는데 필요한 시간이 세균에 따라 다양하다 하더라도 일단 내성획득 단계를 거치고 나면 매우 빠른 속도로 내성유전자가 균종간에 전파된다. 1940년대 penicillin이 임상에 도입된 지 3-4년도 지나지 않아 plasmid성  $\beta$ -lactamase 산생 내성 병원체가 보고된 반면, 동일한 현상이 E. faecalis에서 나타나기까지는 40여년이 지난 1983년에서야 보고되었음은 이러한 가능성을 시사하는 것이다.

### III. 맺음말

광범위 항생제와 항생제 병합요법의 사용 횟수가 점차 증가하고 있다. 광범위 항생제는 내인성 정상균총의 심각한 변화를 초래하고 내성세균의 선택을 촉진할 가능성이 있다. 따라서 기존에 효과가 증명된 항생제를 병용하는 방안을 차선의 대책으로 제안하기도 한다. 그러나 이것도 모든 상황에서 효과적인 것만은 아니다. 때로는 이익보다는 내성세균의 선택압력을 두배로 증가(double-barreled selection pressure)시킬 수도 있기 때문에 임상에 도입하기 이전에 이를 정당화시킬 수 있는 사전연구가 반드시 필요하다(Levy, 1982).

새로운 신약의 개발을 전적으로 기대하는 것도 한계가 있다. 1960년대 이후 개발된 모든 항미생물제제는 새로운 계열의 약제가 아니라 기존의 항생제 구조를 일부 변형시킨 것이 대부분이다. 미국의 제약업계를 대상으로 항미생물제제 개발 계획에 관한 조사에 의하면 약 50%가 재정적인 이유로 개발 프로젝트를 중단하거나 줄이고 있는 것으로 조사되었는데 이는 향후 3-4년 이내에 시판 가능한 제 3상 임상시험 중에 있는 새로운 항미생물제제는 없다는 것을 의미한다(Shlaes, 1991). 소위 '모든 환축에 항생제 처치 (pill-for-

every-ill)' 를 시행하는 항생제 남용과 오용의 예는 쉽게 발견된다. 바이러스성 질환이나 비특이적 위장관 질환에 경험적으로 항생제를 투여하거나 그람양성 피부질환에 gentamicin을 투여하는 것이 이러한 예다. 이는 개인 임상가 수준에서 정확한 진단을 내리지 못하는 현실적인 문제와도 무관하지 않기 때문에 학계를 비롯한 모든 임상가들이 공동으로 관심을 가지고 노력해야 할 것이다. 또한 앞서 언급한 내성대책의 상당 부분은 개인 임상가 수준은 물론이고 대학병원 수준에서도 일상적으로 시행하는 것이 그리 간단하지 않은 않다. 그렇다고 이 문제를 그대로 방치할 수도 없다. 현실적으로 가능한 문제에서부터 접근하는 것이 현명할 것이다. 예를 들어 항생제 감수성 시험 성적이나 적절한 질병에 따른 적절한 항생제의 선택 등에 관한 정보는 대학병원에서 수행한 후 그 결과를 수의사회지나 보수교육 등을 통하여 정기적으로 일선 수의사에게 제공하는 방안이 그것이다.

외국의 경우 인의학에서 국가적 혹은 민간적인 차원에서 항생제 내성문제를 다루기 위한 조사가 이루어지고 있으며 특히 WHO 산하에 국가별 항생제 내성양상을 보고하도록 하는 보고체계가 운영 중에 있다. 미국에서는 다제내성 폐염구균, 다제내성 group A streptococci, vancomycin에 내성을 보이는 모든 그람양성 균은 반드시 질병관리 센터에 보고하도록 되어 있다. 수의분야의 경우 미국 돼지 임상가 협회(American association of swine practitioner)와 돈육생산자 협의회(National pork producers council)는 공동 연구팀을 구성하여 식용동물에서 항생제 사용이 동물과 인체에 미치는 영향을 조사하기 위한 연구에 착수하였다. 국내 수의분야에서도 내성세균을 집중관리하고자 하는 노력이 학계에서 시도되어야 하며 이러한 기능을 담당하는 공식 혹은 비공식적인 체계가 확립될 필요가 있을 것으로 생각된다.

'Antibiotics may turn a third-class surgeon into a second-class surgeon, but will never turn a second-class surgeon into a first-class surgeon'



## 참 고 문 헌

수  
의  
강

- Spievack (1978) -

1. 한국동물약품협회, 동물약품 판매실적, 1993-1997.
2. 의료보험연합회, 진료행위별 청구경향 조사, 1994.
3. 배현주, 병원내 내성균 조절을 위한 적절한 항생제 사용의 전략, 대한화학요법학회지 15:9-18, 1997.
4. Flores PA, Gordon SM, Vancomycin-resistant staphylococcus aureus: an emerging public health threat, *Clev Clin J Med* 64:527-532.
5. Wu CYE, Hoskins J, Blaszcak LC et al. Construction of a water soluble form of penicillin-binding protein 2a from a MRSA isolate, *Antimicrob Agents Chemother* 36:533-539, 1992.
6. Ryffel C, Tesch W, Birch-Machin I et al. Sequence comparison of mecA genes isolated from MRSA and *S. epidermidis*, *Gene* 94:137-138, 1990.
7. Wilcke JR. Use of antimicrobial drugs to prevent infections in veterinary patients, *Prob Vet Med* 2:298-311, 1990.
8. Wiedemann B. Monitoring of resistant organisms in man and identification of their origin, *Vet Microbiol* 35:275-284, 1993.
9. Tancredi C. Role of human microflora in health and disease, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 11:1012-1015, 1992.
10. Carlton J. Don't take antimicrobial resistance issue lightly, *Swine practitioner*, February 1998.
11. Dowling P. Antimicrobial resistance, *Swine practitioner*, January 1998.
12. Lorian V. *Antibiotics in laboratory medicine*, 4th ed., Williams & Wilkins, Baltimore, 1996.
13. Pak SJ, Kim JK, Kim YH et al. Isolation of methicillin-resistant staphylococcus aureus in a dog with corneal ulcer, *Koan Soc Clinic Vet Med* 15(Suppl 1):27, 1998.
14. Klare I, Heier H, Claus R et al. van-A mediated high-level glycopeptide resistance in *Enterococcus faecium* from animal husbandry, *FEMS Microbiol Lett* 125:165-171, 1995.
15. Welton LA, Thal LA, Perri MB et al. Antimicrobial resistance in enterococci isolated from turkey flocks fed virginiamycin, *Antimicrob Agents Chemother* 42:705-708, 1998.
16. Levy SB. *Antibiotic paradox*, Plenum Press, New York, 1992.
17. Vandebroucke-Grauls CMJE. The threat of multiresistant microorganisms, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 12:S27-30, 1993.
18. Couper MR. Strategies for the rational use of antimicrobials, *Clin Infect Dis* 24:S154-156, 1997.
19. Bates J, Jordens Z, Selkon JB. Evidence for an animal origin of vancomycin-resistant enterococci, *Lancet* 342:490-491, 1993.
20. Tomasz A. Multiple antibiotic resistant pathogenic bacteria, *New Engl J Med* 330:1247-1251, 1994.
21. Noble WC, Virani Z, Cree RGA. Co-transfer of vancomycin and other resistance genes from *Enterococcus faecalis* NCTC 12201 to *Staphylococcus aureus*, *FEMS Lett* 72:195-198, 1992.
22. DuPont HL, Steele JH. Use of antimicrobial agents in animal feeds: implications for human health, *Rev Infect Dis* 9:447-460, 1987.
23. Jabes D, Nachman S, Tomasz A. Penicillin-binding protein families: evidence for the clonal nature of penicillin resistance in clinical isolates of pneumococci, *J Infect Dis* 159:16-25, 1989.
24. McGowan JE. Antimicrobial resistance in hospital organisms and its relation to antibiotic use, *Rev Infect Dis* 5:1033-1048, 1983.
25. Finland M. Emergence of antibiotic resistance in hospitals, 1935-1975, *Rev Infect Dis* 1:4-21, 1979.
26. Palmer DL. Epidemiology of antibiotic resistance, *J Med* 11:255-262, 1980.
27. Hammerschlag MR, Klein JO, Herschel M et al. Patterns of use of antibiotics in two new-born nurseries, *N Engl J Med* 296:1268-1269, 1977.
28. Schapiro M, Townsend TR, Rosner B et al. Use of antimicrobial drugs in general hospitals, II. Analysis of patterns of use, *J Infect Dis* 139:698-706, 1979.
29. Murray BE, Moellering RC Jr. In-vivo acquisition of two different types of aminoglycoside resistance by a single strain of *Klebsiella pneumoniae* causing severe infection, *Ann Intern Med* 96:176-180, 1982.
30. Levy SB. Microbial resistance to antibiotics: an evolving and persistent problem, *Lancet* 2:83-88, 1982.
31. Emori TG, Gaynes RP. An overview of nosocomial infections, including the role of the microbiology laboratory, *Clin Microbiol Rev* 6:428-442, 1993.
32. Orsini JA, Spencer P. Epidemiology of aminoglycoside resistance in a large animal hospital, *Equine Vet J* 29:319-321, 1997.
33. Jergens AE. Rational use of antimicrobials for gastrointestinal disease in small animals, *J Am Anim Hosp Assoc* 30:123-131, 1994.
34. Tedesco FJ. Pseudomembranous colitis: pathogenesis and therapy, *Med Clin N Am* 66:655-664, 1982.
35. Monaghan C, Tierney U, Collieran E. Antibiotic resistance and R-factors in the fecal coliform flora of urban and rural dogs, *Antimicrob Agents Chemother* 19:266-270, 1981.
36. Davies M, Stewart PR. Transferable drug resistance in man and animals: genetic relationship between R-plasmids in enteric bacteria from man and domestic pets, *Aust Vet J* 54:507-512, 1978.
37. Hirsh DC, Ling GV, Ruby AL. Incidence of R-plasmids in fecal flora of healthy household dogs, *Antimicrob Agents Chemother* 17:313-315, 1980.
38. van den Bogaard Jr AEJM, Weidema WF. Antimicrobial prophylaxis in canine surgery, *J Small Anim Pract* 26:257-266, 1985.
39. Editorial. Antimicrobial prophylaxis in veterinary surgery, *JAVMA* 186:990-992, 1985.
40. WHO. Control of antibiotic-resistant bacteria: memorandum from a WHO meeting, *Am J Hosp Pharm* 41:1329-1337, 1984.
41. Klein WR, Firth BC. Infection rates in contaminated surgical procedures: a comparison of prophylactic treatment for one day or four days, *Vet Rec* 123:564-566, 1988.
42. Oishi CS, Carrion WV, Hoaglund FT. Use of parenteral prophylactic antibiotics in clean orthopaedic surgery. A review of the literature, *Clin Orthop* 296:249-255, 1993.
43. Wilcke JR. Use of antimicrobial drugs to prevent infections in veterinary patients, *Probl Vet Med* 2:298-311, 1990.
44. Brown DC, Conzemius MG, Shofer F et al. Epidemiologic evaluation of postoperative wound infections in dogs and cats, *JAVMA* 210:1302-1306, 1997.
45. Woodford N, Johnson AP et al. Current perspectives on glycopeptide resistance, *Clin Microbiol Rev* 8:585-615, 1995.
46. Glynn MK, Bopp C, Dewitt W et al. Emergence of multidrug-resistant salmonella enterica serotype typhimurium DT104 infections in the United States, *N Engl J Med* 338:1333-1338, 1998.
47. Witte W, Cuny C, Zimmermann O et al. Stability of genomic DNA fragment patterns in methicillin resistant staphylococcus aureus (MRSA) during the course of intra- and interhospital spread, *Eur J Epidemiol* 10:743-748, 1994.