

지·면·보·수·교·육

감염성 질환 관리

4

항생제 내성균의 감염관리



삼성서울병원 감염관리담당과장
윤 성 원

서론

과거에는 질병이 생기면 병원에 가서 의료진에게 생명을 회복시켜 줄 것을 기대했다. 그러나 최근 들어 환자들은 인터넷 등 대중매체를 통해 접할 수 있는 수많은 의학적 지식들에 힘입어 어느 병원을 선택할 지를 결정하는 성향이 뚜렷해졌다. 이렇게 바뀐 의료환경 속에서 최근 계속 문제가 되고 있는 병원감염의 발생은 환자들에게 “병원에서 병 옳는다”는 피해 의식을 가지게 하기 쉬운 사회 문제라 할 수 있다. 특히 병원에 수많은 감염 환자들이 와서 치료를 받게 되기 때문에 다른 곳에 비해 균 감염이 쉽게 일어날 수 있고 많은 항생제를 사용해 환자를 치료하기 때문에 이때 생기는 항생제 내성균들이 병원을 방문하는 사람들에게 옳는 것이 아니냐 하는 의문을 가지는 경우가 많다. 이에 중요한 항생제 내성균에 대한 발생 및 감염 경로, 적절한 감염 관리 등을 알아보도록 한다.

본론

1. 항생제 내성균의 역사

1940년대 인류 최초의 현대적 항생제라 볼 수 있는 penicillin이 개발된 이래 수많은 감염에 노출된 사람들이 항생제 덕분에 생명을 구했다. 그러나 이 기적의 약이라 불리던 항생제가 쓰인지 얼마 지나지 않아 penicillin의 약효에 내성을 가진 균이 나타나기 시작하였다. 이렇게 생기기 시작한 항생제 내성균에 대응하여 새로운 항균제들이 속속히 개발되기 시작하였다. 1960년대에는 methicillin, oxacillin 등이 소개되었고 1980년대 들어와서는 각종 aminoglycoside와 cephalosporin, quinolone, monobactam, glycopeptide 등 수백종류의 새로운 기능의 항균제 등이 개발되어 사용되었다. 그러나 이들 항균제에 대해 강한 내성을 보이는 균들이 속속 출현하였고 항생제와 균들간의 생존을 위한 싸움이 지속되었다. 1990년대에는

메치실린 내성 포도상구균(MRSA: methicillin resistant staphylococcus aureus)와 반코마이신 내성 장구균 (VRE: vancomycin resistant enterococcus)등이 문제화되면서 항생제의 마지막 보루로 여겨지던 glycopeptide제제의 효용성이 심각하게 흔들리게 되었다. 특히 감염시 독성이 높은 포도상구균의 경우 1996년 일본에서 반코마이신 내성 포도상 구균(VRSA: 일명 수퍼박테리아)이 발견되어 더 이상 쓸 수 있는 항생제가 없는 내성균이 출현하였다. 반코마이신 내성 장구균 (VRE) 역시 최근 들어 전세계적으로 급속도로 증가되고 있다. 이외에도 종합병원을 중심으로 광범위 β -lactamase(ESBL)를 생성하는 그람 음성균의 빈도도 증가하기 시작하여 이들 세균들이 가진 내성에 대항할 약제를 개발하지 못하고 있다. 이 결과 과거에는 일반 항생제로 쉽게 치료되던 질병도 치료가 어렵다는 것이 큰 문제이고 이 항생제 내성은 균들간에 서로 전파가 일어나는 경향이 있고 내성을 서로 옮겨주는 경우 더욱더 관리가 어려워질 수도 있다.

2. 항생제 내성의 발생기전과 전파경로

항생제의 항균 효과의 조건을 이해하면 항생제 내성 획득 기전을 이해하기 쉽다. 즉 항생제가 세포 내에 침투하여 표적분자와 상호 작용하고 균 체내에 축적이 되면 항균 효과가 발휘된다. 이러한 작용 중 한가지에라도 방해가 받게 되면 항균제는 효력을 상실하게 된다.

1) 발생기전의 요약

(1) 항균제의 세포 내 침투 및 축적 방해

항균제가 세균을 공격할 때 침투과정이나 축적과정을 방해함으로써 항균제에 대항하는 방법이다.

세포벽으로 항균제가 침투하는 자체가 방해를 받아 내성이 발생하는 대표적인 항균제는 β -lactam 제제이며, 세포내 축적 방해는 aminoglycoside계통이고 유출(efflux)기전에 의한 내성 발생은 tetracycline이 있다.

(2) 표적분자의 변형에 의한 내성

항균제가 작용하는 표적이 되는 물질이 변형되어 항균제의 작용점이 없어지게 되어 내성이 획득되는 방법이다. β -lactam 항생제와 glycopeptide, aminoglycoside, macrolide, chloramphenicol, tetracycline, quinolone등에 대한 내성 발현 기전이다.

(3) 항균제의 불활성화(inactivation)를 통한 내성

항균제에 대항하는 불활성화 효소를 발생시키므로 내성을 갖게 되는 경우이다.

즉 β -lactam의 구조를 분해하는 β -lactamase를 형성하는 경우를 들 수 있다.

2) 전파경로

항생제 내성균의 발생 및 전파경로는 의료기관이나 미생물의 종류에 따라 각기 다르게 나타나는데 다음의 몇 가지 경우가 조합되어 발생한다고 볼 수 있다.

(1) 내성균이 외부나 다른 기관, 오염된 의료기구 등을 통해 병원직원이나 환자에게 전달된다. 어떤 경우는 양로원이나 재활센터 등에서 병원으로 유입되기도 하고 반대로 병원에서 이런 기관으로 유입되어 들어가기도 한다.

(2) 내성을 가진 다른 균들로부터 내성이 획득되기도 하는데 유전자의 돌연변이나 유전물질의 전달 과정을 통해 발생하기도 한다. 즉 장구균(Enterococci)은 포도상구균(Staphylococcus aureus)과 항생제 내성 유전자를 주고 받기도 한다

(3) 내성을 나타내는 염색체 결정인자는 미생물이 그 약제나 비슷한 화합물에 노출되기 전까지는 나타나지 않을 수도 있다. 그러나 조건(새로운 항생제 사용 등)이 주어지면 내성이 빠르게 발현 가능하다. 감수성이 있는 대부분의 미생물을 억제하거나 사멸시키는 경우에도 내성을 가진 균만 남아서 자랄 수 있다.

(4) 이 환자에게서 저 환자에게로 또는 병원 직원에 의해 다른 환자에게로 (의료인의 손), 오염된 피부소독제 또는 주변 환경으로부터 전달될 수 있다. 즉 한 종류의 세균으로부터 다

른 종류에 이르기까지 유전 물질이 내성을 광범위하게 전파할 수 있다.

3. 주요 항생제 내성균의 특성과 감염관리

1) 메치실린 내성 포도상구균

(Methicillin resistant *Staphylococcus aureus*)

포도상구균은 환자의 피부에서 흔히 분리되는 중요한 병원균이다. 이들 균주는 대부분 β -lactamase를 생성하여 penicillin과 ampicillin에 내성을 보인다. 이 경우 내성은 plasmide를 통해 전달되고 종종 다른 항균제에 내성을 동반하기도 한다. 특히 메치실린 내성 포도상구균(MRSA) 경우는 세포벽 합성 효소인 페니실린 결합 단백질(PBP)이 변화되어 β -lactam과의 친화성이 없어지기 때문에 생긴다. 메치실린에 내성을 가진 MRSA는 침습적인 패혈증이나 골수염, 심각한 폐렴, 뇌농양 등과 같은 심각한 감염을 일으킬 수 있다. MRSA의 유행발생은 임상적으로 매우 중요하며 대부분의 MRSA균주는 병원성 균주이고 주로 3차 의료기관에서 분리된다. 병원 내 MRSA의 유행발생은 균의 교차감염과 관계가 있다. 즉 비강, 후두, 직장, 창상, 만성피부 병변 등에 집락화되어 있던 무증상 환자나 직원들이 다른 환자에게로 균을 옮겨주어 발생한다.

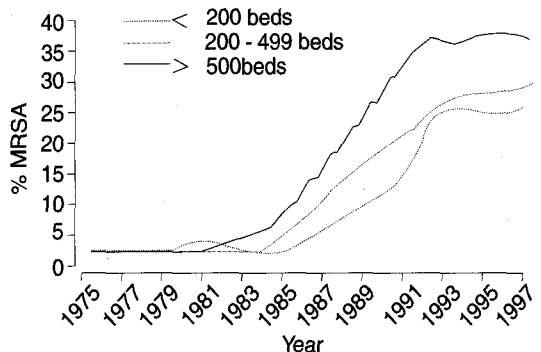
병원직원의 비강내 보균율은 1~8%가량이다. 의료진의 손에 의해 MRSA가 옮겨질 수 있으며 매개물을 통해 직접 환자간에 전파되기도 한다. 공기를 통해 전파되기도 하지만 드물다.

이 MRSA의 역학은 접촉감염을 통해 직접 간접으로 전파되며 같은 유전자형을 가진 유행균주가 집단적으로 퍼져나가 집단 감염을 일으킬 경우가 여러 경우 보고되고 있다. 미국의 질병관리국에서는 MRSA감염관리를 위해 관리지침을 세우고 있다. 즉 MRSA 감염 환자는 독실격리하거나 군집격리(chort isolation)를 하고 접촉격리지침을 준수하며 유행이 발생한 경우에는 직원들에 대한 보균자 조사를 하며 보균상태에 있는 직원은 mupirocin등으로 비공을 치료해야 한다. 또한 전파의 경로를 확인하기

위해 유행균주의 유전자 유형검사(PFGE: Pulsed Field Gel Electrophoresis)를 통하여 균들간의 유전자 상관관계를 규명할 수 있다.

종합병원을 중심으로 각 병원에서는 MRSA가 병원 직원이나 환자에 토착화되지 않도록 접촉감염 예방에 노력해야 하며 MRSA가 토착화된 경우는 집단감염이 수시로 발생할 수 있으므로 더욱 조심해야 한다. 또한 토착화된 MRSA는 근절이 매우 어려우며 입원하는 다른 환자들이 항생제 사용여부와는 관계없이 MRSA에 감염되는 경우가 많아 논쟁의 여지가 많으므로 이들의 감염감시 시스템을 만들고 집중적으로 관리를 하는 것이 중요하다.

MRSA 집중관리의 중점사항은 두 가지로 나눌 수가 있다. 즉 항생제의 사용 조절과 환자와 환자간의 전파 조절이다. 첫째로 항생제 사용은 병원전체 항생제 사용 제한 프로그램을 구축하여 외과 수술 후 환자에게 사용하는 항생제를 3세대 Cephalosporines제재에서 1세대 Cephalosporines제재로 바꾸거나 Vancomycin이나 Teicoplanin등의 약제를 제한하여 사용하는 방법 등을 강구해 나가야 할 것이다. 또한 두번째로 환자와 환자간의 전파를 차단하는 방법으로 환자를 처치한 후 의료진들은 자신의 손을 올바른 방법으로 씻고 다른 환자를 봐야 한다. 특히 무균술을 적용할 때 일회용 장갑을 사용하며 MRSA균 감염 환자에 의해 환경이 오염되지 않도록 소독을 철저히 해야한다.



(1975년부터 1997년까지 미국의 전체 종합병원에서 검출된 황색 포도상구균 중 메치실린에 내성을 보이는 균들의 비율증가 추이를 본 그래프이며 우리나라의 경우는 현재 60~80%이상으로 추산된다)

2) 반코마이신 내성 장구균

(Vancomycin resistant Enterococci Faecalis, Faecium)

장구균은 보통 정상인의 장내에 상주하는 장내 구균으로 감염을 드물게 일으킨다. 그러나 최근들어 그 감염에 관련된 장구균의 분리수가 점점 많아지고 있다.

장구균의 대부분이 기존의 penicillin, ampicillin 계에 내성을 보이며 cephalosporin계 항생제나 aminoglycoside계통의 항균제에 대해 자연 내성을 지닌다. 그러므로 원래 장구균에는 사용할 약제가 많지 않고 glycopeptide계통의 약제로 감염증을 치료하는데 이 glycopeptide계 항균제인 반코마이신이나 테이코플라닌에 내성을 가지는 경우는 사용할 약제가 거의 없다 해도 과언이 아니다.

즉 1986년 항생제에 듣지 않는 반코마이신 내성 장구균이 프랑스에서 처음 보고되면서 전세계적으로 그 숫자가 급속히 증가되면서 미국의 경우 1997년 NNIS(National nosocomial infection surveillance)의 자료에 따르면 분리되는 장구균의 5~20% 이상이 반코마이신에 내성을 가지고 있는 것으로 나타났다.

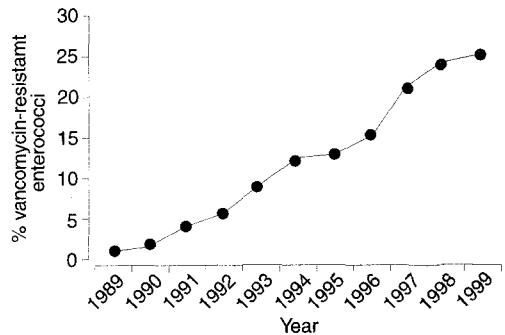
우리나라의 경우도 1992년 국내에서 처음 보고된 이래 대형 종합병원을 중심으로 VRE가 급속히 확산되고 있다. 현재까지 알려진 VRE의 내성 기전을 보면 장구균에서 glycopeptide를 분해하는 효소를 생성하는 것은 아니며 반코마이신의 사용량의 증가에 따라 후천적으로 반코마이신에 내성을 가진 새로운 두 가지 이상의 새로운 단백질을 생성하는데 이 단백질들이 내성에 관여하고 있는 것으로 본다. VRE가 반코마이신에 감수성이 있는 장구균에게 내성을 전하는 전이기전은 plasmid 나 chromosome을 통해 이루어지며 내성의 수준에 따라 van A, van B, van C의 3가지 표현형으로 구분된다. van A가 가장 내성이 강하고 반코마이신과 테이코플라닌에 모두 내성을 보인다. 이 van A 유전자는 실험을 통해 다른 그람 양성균에게로 내성의 전이가 가능한 것으로 밝혀져 수퍼 박테리아로 불리는 반코마이신 내성 포도

상 구균의 출현에도 영향을 미칠 수 있다.

VRE의 집단감염 발생은 신장투석 환자에게서 많이 발생하며 VRE 장내보균자가 수술 후 장루를 보존할 경우에 장루를 다루는 환자나 주위환자, 이를 다루는 직원들의 손에 의해 환경이 오염되어 유행 발생이 일어날 수 있다. VRE가 유행할 경우는 물과 비누만으로 손씻기를 하는 것은 균을 제거하지 못하며 손소독제를 사용하여 손을 깨끗이 씻어야 하고 알코올이나 알코올과 크로르헥시딘이 섞인 손소독제도 VRE제거에 효과적이다. 손을 통한 접촉이 주요 전파경로로 확인되면서 손으로 접촉하는 모든 환자의 주위 환경 즉 침대, 기구, 전화기, 청진기, 가운, 화장실의 손잡이 등에서 수많은 VRE가 분리되고 있음이 보고되고 있다. 특히 임상 의료진들의 손 뿐만 아니라 의복 장비의 오염을 통해서도 항생제 내성균들이 많이 옮겨가는데 이들을 잘 소독하는 것은 무엇보다 중요하다.

VRE에 의한 환경 오염은 VRE환자의 소변, 대변에 접촉한 다른 환자의 60~70%정도가 환경오염에 의해 VRE에 감염과 관련되어 있다.

특히 병실의 표면이나 장비에 묻어있는 VRE는 1주에서 1달 가량을 병원환경에 생존할 수 있기 때문에 카페트나 천으로 된 의자 등은 오염이 되는 경우 오염제거가 힘든 것이 문제이다.



(1989년부터 2000년까지 미국 전체 종합병원에서 검출된 장구균 중 반코마이신에 내성을 보이는 균들의 비율증가 추이를 본 그래프이며 우리나라의 경우는 1997년 1개 대학병원의 VRE 감염률 상승이 연간 10배로 추산된 자료가 있다)

결론

항생제를 오,남용하거나 접촉 감염관리를 하지 않으면 종합병원을 중심으로 항생제 내성균에 의한 감염이 유행적인 양상으로 발생하기도 하고 토착화되기도 한다. 이런 경우 환자의 보호를 위해 병원은 감염감시 체계를 가동하여 감염원인을 찾고 오염을 적절한 감염관리 지침을 적용하여 항생제 내성균의 확산을 막아야 한다. 내성균에 의한 감염이나 균집락이 있는 환자는 격리 또는 cohort격리를 실시해야 하고 내성균 균집락 환자를 찾아내기 위해 세균 감시 배양검사를 실시할 수도 있다. 이러한 작업에 드는 비용을 국가적 차원에서 보상하게 되면 항생제 내성균의 만연을 막을 수 있어 환자를 보호할 수 있다. 이는 비용효과적으로 매우 효과적인 것이 유럽의 연구들로 밝혀진 바 있다. 또한 균분리 환자를 격리지침에 따라 격리하는 것이 중요한데 우리나라는 아직 격리제도가 정착화되지 않아 많은 문제를 안고 있고 감염관리 지침에 따라 직원들이 새로운 환자 발생하지 않도록 조심을 하는지 여부를 모니터하는 병원이 많지 않으므로 이에 대한 법적, 제도적인 장치가 필요하다. 특히 집단 유행이 줄어들지 않을 때에는 병동의 일시적 폐쇄나 새로운 입원환자를 받지 않는 방법을 고려해 보는 것도 좋은 방법이다.

항생제 내성균 감염관리법의 예

MRSA 관리법

(1) MRSA격리 및 병실지정

- ① 미생물 검사지에서 MRSA가 판명되면 환자의 침상 위 name card에 표시 sticker를 붙인다.(호흡기를 통해 옮기는 예는 드무나 환자의 분비물이 튀어서 감염원이 될 수는 있다.)
- ② 1인실 이용이 가능할 때에는 독실 격리를 한다.
- ③ 다인실 병실 사용이 불가피할 경우는 되

도록 MRSA출현 환자끼리 모아 cohort 격리를 실시하고 병실의 한쪽 구석으로 침상을 배치한다.

(2) 손씻기

- ① 환자를 간호 후 즉시 손소독제로 손을 깨끗이 씻어 다른 환자에게 전염시키거나 자신의 보균자가 되는 것을 방지한다.
- ② 시계와 반지를 뺀 후 손에 손소독제를 묻혀 두 손과 손목을 골고루 10초간 비벼 씻는다.
- ③ 이때 비누 거품을 충분히 내어 손가락 사이와 손톱 밑을 두 손으로 마찰시켜 씻는 것이 중요하다.

(3) MRSA 환자 처치 시 주의점

- ① MRSA 호흡기 감염, 창상 감염 등으로 분비물이 다량 분비되는 경우 suction시나, catheter care, 창상 처치 등을 할 때 분비물이 튀거나 묻을 가능성이 높은 경우에는 마스크와 가운을 착용한다.
- ② MRSA 환자를 간호, 처치한 후 다른 환자에게로 옮겨갈 때는 반드시 손을 씻는다.
- ③ MRSA 환자의 상처나 분비물을 만질 때는 반드시 장갑을 낀다.
- ④ MRSA 환자의 면역력이 저하된 환자나 수술 후 환자를 함께 처치하지 않는다.

(4) MRSA 환자에 사용된 기구 및 재사용품 소독 시 주의점

- ① 환자에게 사용된 면포류는 붉은 Hamper에 분리 수거하여 세탁실로 보낸다.
- ② 환자에게 사용된 기구 및 재사용품은 소독제에 담근 후 세정기에 씻어 중앙공급실로 보낸다.
- ③ 환자에게서 나오는 모든 쓰레기는 분리 수거하여 적출물 분리수거법에 따라 조치한다.

(5) MRSA 환자 퇴실 후 청소시 주의점

- ① 병상 침대(매트레스 포함), 병상 테이블, bedside rail, 전화기, 의자 콜벨, 썬크대, 차트, IV 폴, 창틀, 옷장, 화장실 문, 손잡

이, 좌변기, 리모콘, 세면대, 휠체어, 환자가 사용하던 모든 물품 등을 소독제로 철저히 닦는다.

**참고문헌**

- HICPAC(Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance. Infect Control Hosp Epidemiol. 1995 ; 16 : 105-113.
- HICPAC Guideline for isolation precautions in hospitals. AJIC 1996;24:24-52
- Edmond MB, Ober JF, Weinbaum DL et al. Vancomycin-resistant Enterococcus faecium bacteremia: Risk factors for infection. Clin Infect Dis. 1995 ; 20 : 1126-1133.
- Beekman SE, Henderson DK. Controversies on isolation policies and practices. In: Wenzel RP prevention and control of nosocomial infection. 3rd ed.p71-84
- Ganer JS. Guideline for isolation precautions in hospital. Infect Control Hosp Epidemiol 1996;17:54-80
- Tornieporth NG, Roberts RB, John J, Hafner A, Riley LW. Risk factors associated with vancomycin-resistant Enterococcus faecium infection or colonization in 145 matched case patients and control patients. Clin Infect Dis. 1996 ; 23 : 767-772.
- 항균제 내성:새천년의 도약, 배직현 교수퇴임 기념심포지움. 2000; 19
- 대한 병원감염관리 학회, 감염관리 지침 제 2판, 의학출판사, 2001
- Robert A. Weistein and Mary K. Hayden. Multiply Drug-resistant pathogens: Epidemiology and control. JV Bennet and PS Brachman. Hospital Infection. 4th ed. Philadelphia, New York: Lippincott-Raven.1998:215-236
- GL French and I. Phillips. Antimicrobial resistance in hospital flora and nosocomial infections. CG Glen, Mayhall. Hospital Epidemiology and Infection Control. Baltimore: Williams& Willkins.2000. 1243-1259