



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

보건학석사 학위논문

광범위 항생제 사용량의 장기 변동과
중재의 효과

**Effects of Antimicrobial Stewardship
Interventions on Broad-spectrum
Antimicrobials Consumption**

2015 년 08 월

서울대학교 대학원
보건학과 보건정책관리전공

김 문 석

광범위 항생제 사용량의 장기 변동과
중재의 효과

**Effects of Antimicrobial Stewardship Interventions
on Broad-spectrum Antimicrobials Consumption**

지도교수 김 창 엽

이 논문을 보건학석사 학위논문으로 제출함

2015 년 5 월

서울대학교 대학원

보건학과 보건정책관리전공

김 문 석

김문석의 석사학위논문을 인준함

2015 년 7 월

위 원 장 김 홍 수 (인)

부 위 원 장 김 호 (인)

위 원 김 창 엽 (인)

국문 초록

서론: 새로운 항생제의 개발이 감소한 상황에서 다제내성균은 현실적인 위협이 되고 있다. 의료 서비스의 발전 및 확대 등 의료 환경의 변화는 항생제 내성 세균의 출현 및 파급에 대한 압력으로 작용하고 있다. 의료 기관 내에서 발생한 다제내성균이 지역사회로 파급되고 다시 의료 기관 내로 침투하는 악순환의 고리를 차단하기 위해서 의료 기관 내에서 광범위 항생제의 무분별한 사용을 줄이고 항생제 사용의 적절성을 증진하기 위한 중재가 필요하다. 본 연구는 국내 한 상급 종합 병원의 장기간 광범위 항생제 사용량의 변동을 조사하고 광범위 항생제 사용량의 변동에 미친 중재의 영향을 확인하고자 하였다.

연구 방법: 2006년 7월부터 2014년 6월까지 총 96개월의 기간 동안 처방 제한 체계의 관리 하에 있던 광범위 항생제의 월별 사용량을 1000 환자-일 당 치료 일수(Days of Therapy, DOT/1000 patient-days)를 기준으로 조사하였다. 연구 기간 동안 광범위 항생제 처방 제한 체계는 유지가 되었고, 두 번의 감

염 전문의 채용을 통한 항생제 관리 인력의 충원과 전자 의무 기록 기반 자동 타과의뢰 발행을 내용으로 하는 형식 변경이 한번 있었다. 이 세 가지의 변화를 광범위 항생제 관리를 위한 중재로 정의하였고 중재 전후 항생제 사용량의 변동을 확인하기 위하여 단절적 시계열 분석을 시행하였다.

결과: 연구 기간 동안 전체 제한 항생제, 그리고 제한 항생제 중 비중이 큰 글리코펩타이드와 카바페넴의 사용량은 증가하는 추세를 보였다($p < 0.001$). 첫 번째 중재인 감염 전문의 수의 증가 직후 전체 제한 항생제($p = 0.047$) 및 글리코펩타이드($p < 0.001$)의 사용량 수준은 유의하게 감소하였다. 하지만 첫 번째 중재 이후 항생제 사용량 추세의 유의한 변화는 없었다. 카바페넴 사용량의 수준 및 추세의 경우 뚜렷한 변화는 없었으나 중재 직후 그룹 1 카바페넴 사용량의 유의한 증가($p = 0.006$) 및 그룹 2 카바페넴 사용량의 유의한 감소($p = 0.007$), 그리고 그룹 2 카바페넴 사용량 증가 추세의 둔화($p = 0.041$)를 확인할 수 있었다. 두 번째 중재인 감염 전문의 추가 증가 이후 첫 번째 중재 이후와 비슷한 양상의 변화가 나타났으나 통계적으로 유의한 변화는 없었다. 세 번째 중재인 자동 타과의뢰 시작 이후 전체 제한 항생제,

글리코펩타이드, 카바페넴 사용량의 변화는 뚜렷하지 않았다.

결론: 장기간의 항생제 사용량 변동 속에서 감염 전문의 수의 증가 이후 처방 체계 관리 하에 있는 광범위 항생제 사용량 수준은 감소하였으나 사용량 추세의 변화는 뚜렷하지 않았다. 또한 중재의 시점과 내용에 따라 중재 이후 항생제 사용량의 변화는 다르게 나타났다. 가용 자원에 대한 분석을 기반으로 보다 효과적이고 효율적인 광범위 항생제 관리 전략의 개발이 요구된다.

.....

주요어: 항생제 스텐어드쉽, 광범위 항생제, 처방 제한, 단절적 시계열 분석

학번: 2009-21972

목차

초록	i
목차	iv
표 목차 (LIST OF TABLES)	vi
그림 목차 (LIST OF FIGURES)	vii
1. 연구의 배경	1
1.1 다제내성균 감염의 증가	1
1.2 입원 환자 항생제 사용량과 사용의 적절성	2
1.3 항생제 스텐어드쉽의 개념	3
1.4 연구의 목적	5
2. 이론적 배경	7
2.1 항생제 스텐어드쉽의 전략	7
2.2 처방 제한 및 사전 승인	9
2.3 감염 전문의의 역할	10
2.4 정보 기술의 활용 - 전자 의무 기록(EMR)과 임상 의사 결정 지원 시스템 (CDSS)	12
2.5 일일 규정 용량(Defined Daily Dose, DDD)과 치료 일수(Days of Therapy, DOT)	13

3. 연구 방법	16
3.1 대상 의료 기관의 특성 및 중재의 정의	16
3.2 연구 기간	19
3.3 결과 변수	21
3.4 자료 수집 방법 및 기타 변수	22
3.5 통계 분석	24
4. 연구 결과	27
4.1 환자-일 및 내성균 검출율 변동	27
4.2 제한 항생제 사용량 추이	29
4.3 모형 적합성 확인	33
4.4 전체 제한 항생제 사용량에 대한 중재의 효과.....	36
4.5 글리코펩타이드 사용량에 대한 중재의 효과.....	39
4.6 카바페넴 사용량에 대한 중재의 효과	42
4.7 그룹 1 카바페넴과 그룹 2 카바페넴 사용량에 대한 중재의 효과.....	45
5. 고찰	50
6. 결론	59
7. 참고 문헌	60
Abstract	66

표 목차 (List of Tables)

Table	Page
Table 1. Monthly consumption of restricted antimicrobials per period	32
Table 2. Durbin-Watson statistics and Akaike information criterion (AIC) values	34
Table 3. Ljung-Box statistics for fitted models	35
Table 4. Total restricted antimicrobial consumption and effects of interventions	38
Table 5. Glycopeptide consumption and effects of interventions	41
Table 6. Carbapenem consumption and effects of interventions	44
Table 7. Group 1 carbapenem consumption and effect of Interventions	48
Table 8. Group 2 carbapenem consumption and effect of interventions	49

그림 목차 (List of Figures)

Figure	Page
Figure 1. Schematic diagram of the study based on time course	20
Figure 2. Monthly total patient-days	27
Figure 3. Monthly isolation rates of drug resistant organisms	28
Figure 4. Monthly consumption of restricted antimicrobials (DOT/1000 patient-days)	31
Figure 5. Monthly total restricted antimicrobial consumption (DOT/1000 patient-days)	37
Figure 6. Monthly glycopeptide consumption (DOT/1000 patient-days)	40
Figure 7. Monthly carbapenem consumption (DOT/1000 patient-days)	43
Figure 8. Monthly group 1 and group 2 carbapenem consumption (DOT/1000 patient-days)	47

1. 연구의 배경

1.1 다제내성균 감염의 증가

세균의 항생제에 대한 내성의 발현과 전파에 가장 큰 영향을 미치는 요인은 항생제 사용이다. 새로운 항생제의 도입과 사용 증가, 그리고 뒤이은 항생제 내성 세균의 발현 및 파급은 역사적으로 일관된 현상이었다. 특히 가장 효과적인 것으로 알려져 있는 기존의 항생제나 여러 계열의 항생제에 내성을 나타내는 다제내성균(Multidrug-resistant Organism, MDRO)은 항생제 개발에 대한 경제적 추동력이 줄어들어 새로운 항생제의 개발이 더딘 상황에서 공중에 대한 현실적인 위협이 되고 있다(1,2).

다제내성균에 의한 감염증은 내성균 감염이 아닌 경우에 비하여 감염증 자체로 인한 예후도 좋지 않을 뿐 아니라, 입원 환자의 재원 기간 연장 및 입원 비용 상승을 초래한다. 또한 치료 과정 중에서 광범위 항생제 사용에 따른 직접적인 부작용인 *Clostridium difficile* 감염 또한 증가한다(3-5).

의료서비스의 발전 및 확대, 의료 기관의 대형화, 노령화, 만성 질환자의 증가 등 질병 양상의 변화와 함께 의료 연관 감염증(healthcare-associated infection) 및 원내 감염이 증가하고 있다. 이러한 의료 환경의 변화는 광범위 항생제 사용 및 항생제 내성의 출현 및 과급에 대한 압력으로 작용하고 있다. 환경의 변화에 따른 압력 속에서도 다제내성균 감염으로 인한 위해를 줄이고 의료 기관 내에서 발생한 다제내성균이 지역사회로 과급되고 다시 의료 기관 내로 침투하는 악순환의 고리를 차단하기 위해서는 광범위 항생제의 무분별한 사용을 줄이고 항생제 사용을 줄이는 가운데 사용의 적절성을 증진하기 위한 노력이 요구된다. 이는 의료의 질 관리 측면에서도 중요한 의미를 가진다.

1.2 입원 환자 항생제 사용량과 사용의 적절성

항생제는 병원에서 가장 많이 처방되는 약제 중 하나이다. 국가와 자료에 따라 차이는 크지만 입원 환자의 대략 30~60%가 입원 중 1회 이상의 항생제를 처방 받으며 입원 환자에 대한

항생제 사용량은 꾸준히 증가하여 왔다(6-9).

이처럼 흔하게 처방되는 약제임에도 불구하고 전체 항생제 처방 중 부적절한 처방은 25~60%에 이른다(6,10,11). 국내 한 대학병원에서 시행한 연구에서는 입원 환자 항생제 처방의 85.6%를 적합하지 않은 것으로 판정하였고 특히 예방적 항생제의 경우 이런 문제가 보다 크다는 점을 지적하였다(12).

전체적인 항생제 사용량의 증가 및 항생제의 부적절한 사용은 내성균의 발생, 집락, 전파, 그리고 이로 인한 감염의 증가로 이어진다. 이에 대한 문제 인식 속에서 의료 기관 수준에서 다양한 형태의 중재가 시도되고 있고 이 과정에서 대두한 개념이 항생제 스튜어드십(Antimicrobial Stewardship)이다.

1.3 항생제 스튜어드십의 개념

아직까지 항생제 스튜어드십 또는 항생제 책무관리에 대한 정의는 다소 모호하나 대체로 의료 기관 수준에서, 주로는 입원 환자를 대상으로, 항생제 사용을 최적화하기 위한 항생제 관리 활동을 의미한다(13,14).

항생제 사용을 최적화한다는 것은 환자의 상황과 기저 질환 및 과민반응 등 과거 병력, 배양 검사 결과, 투여 경로, 용량, 기간 등에 맞게 투여한다는 것을 의미한다. 따라서 중재를 통한 상황에 맞는 효과적인 항생제 사용의 증진, 불필요한 광범위 항생제 사용의 억제, 보다 싼 약제 사용 및 경구 약제로의 변경 유도 등이 그 구체적인 내용이 된다. 이를 통하여 항생제 사용에 따른 부수적 피해를 줄이고 약제 비용 감소, 재원 기간 단축 등을 통하여 병원 비용을 절감하고 궁극적으로는 원내 감염을 줄이고 항생제 내성률을 낮추며 환자의 예후를 개선하는 것이 주된 목적이다(13,14).

항생제 스텐어드쉽의 개념 하에서 다양한 중재 활동이 시도되었고 또 시도되고 있다. 전체적으로 항생제 사용 절감을 위한 중재 프로그램들은 내성의 발생과 원내 감염을 줄이고, 한편으로 적절한 또는 효과적인 항생제 사용 증진을 목적으로 하였던 중재 프로그램들은 환자의 예후 개선에 효과가 있는 것으로 인정되고 있다(3).

각 국가의 의료 체계의 형태, 각 기관의 상황, 동원 가능한 자원의 수준 등에 따라 구체적인 프로그램의 형태는 매우

다양하며 효과 또한 매우 다양하게 나타날 수밖에 없다. 기존의 많은 프로그램과 연구들이 단기적인 목표에 집중한 형태인 경우가 많았고 지속 가능성, 운영의 효율성, 범용성의 측면에서는 부족한 면들이 있었다. 특히 국내 진료 현장에서 비용 절감에 대한 압력이 낮다는 점, 치료 과정 중에 나타나는 대부분의 문제에 대한 비용 청구가 가능하다는 점, 그리고 인력 부족의 문제 등을 감안할 때, 스튜어드쉽이라는 개념 하에 미국이나 유럽 등지에서 시행되고 있는 것과 동일한 형태의 중재 프로그램을 시도하여 등등한 효과를 얻을 수 있을 것이라 기대하기는 쉽지 않다.

1.4 연구의 목적

본 연구에서는 국내 한 상급 종합병원에서의 장기적인 광범위 항생제 사용량의 변동을 조사하고 이를 통하여 광범위 항생제 사용을 통제하고 관리하고자 하였던 중재의 효과를 분석하고자 한다.

해당 병원은 국내의 상급종합병원 중 비교적 역사가 짧고 양적인 팽창을 지속하는 와중에 새로운 프로그램의 개발 등 지속적인 항생제 관리 노력을 유지하였다는 점에서 본 연구에 적합한 모델이라고 추정하였다. 또한 장기간의 전산화된 자료를 구축하고 있다는 점에서 중재 개입의 효과를 거시적인 관점에서 분석하기에 적합한 자료가 확보될 것이라고 판단하였다.

항생제 사용량 변동에 영향을 미친 주요 요소들의 식별과 개입의 성과를 판별하는 것이 본 연구의 1차적인 목적이며, 궁극적으로는 한국적 상황에 맞는 항생제 관리 프로그램 개발을 위한 기초 자료 작성을 목표로 한다.

2. 이론적 배경

2.1 항생제 스텐어드쉽의 전략

처방 제한 및 사전 승인(formulary restriction and pre-authorization) (14-16), 그리고 전향적 감사 및 피드백(prospective audit and feedback) (17,18)은 가장 고전적인 형태이자 효과가 있는 것으로 입증된 항생제 스텐어드쉽의 전략이다. 미국 감염 학회와 병원 역학 학회 지침은 이 두 가지를 항생제 스텐어드쉽의 두 가지 핵심 전략으로 제시하고 있다(14).

그 외에도 의료진에 대한 교육, 처방 지침 마련, 처방 양식의 개발, 단계적 축소 치료, 경구 전환 치료, 항생제 순환 등에 근거한 프로그램들이 시행되었다. 최근에는 건강 정보 시스템(Health Information System, HIS), 전자 의무 기록(Electronic Medical Records, EMRs), 임상 의사 결정 지원 시스템(Clinical Decision Support Systems, CDSSs) 등 의료 영역에서 정보 기술의 도입으로 인한 변화를 활용한 사례들도

늘어나고 있다(19,20).

이러한 전략에 기반한 항생제 스텐어드쉽 프로그램들은 목표로 하는 항생제 사용량의 감소(14-16), 항생제 사용 행태 개선 및 예후 개선(3,18), 항생제 내성률 및 원내 감염의 감소(3,13) 등의 성과를 보여주었다. 연구마다 효과에 있어 차이는 있지만 항생제 사용을 증진하기 위한 스텐어드쉽 프로그램들은 사망률이나 재입원율과 같이 직접적으로 환자의 예후와 관련한 지표들도 개선하는 성과를 보여 주었다(3).

처방 제한 및 사전 승인, 전향적 감사 및 피드백, 이 두 가지 핵심 전략은 서로 배타적인 것은 아니다. 서로 조합된 형태로 또는 다른 프로그램과 조합된 형태로 실천되어 왔다. 중재의 형태로 보면 전자는 좀 더 강제적인 성격을 가지며 후자는 권고와 설득에 기반하고 있다. 강제적인 형태의 중재는 대체로 시행 초기에 그 효과가 강력하게 나타나다 시간이 지나면서 그 영향력이 다소 감소하는 경향을 가진다(3). 교육과 감사(audit) 및 피드백 등 강제성 보다는 권고와 설득에 기반한 중재 프로그램은 영향력이 좀 더 장기간에 걸쳐 나타난다. 목표로 하는 항생제의 사용을 통제하는 측면에 있어 역시 처방 제한 및

사전 승인이 가장 강력하고 전통적인 방식이라 할 수 있으며 많은 프로그램과 연구를 통하여 그 효과가 입증된 방법이다.

2.2 처방 제한 및 사전 승인

처방 제한 및 사전 승인은 목표로 하는 항생제를 관리 주체의 승인이 있을 경우에만 사용이 가능하도록 처방 제한 품목으로 분류하여 관리하는 방법이다. 승인을 위해서는 지속적인 점검과 승인 업무를 담당해야 하는 인력이 필요하며 대체로 감염 전문의가 그 업무를 맡게 된다. 그 외 관련 전공의나 약사 등이 업무에 참여하기도 한다. 지속적으로 관련 업무를 수행할 인력이 없다면 정상적인 시행이 어렵다.

이와 같은 형태의 중재 프로그램은 대상 항생제의 사용량과 항생제로 인한 비용을 낮추는 효과가 있으며(16,21,22) 특히 그 효과는 빠르고 강하게 나타난다(3,13,14). 원내에서 감염의 집단 발생(outbreak)과 같은 상황에서도 유용할 수 있다. 이러한 중재 프로그램의 효과는 단독 수행보다는 교육이나 감염 전문가 의뢰와 같은 다른 형태의 프로그램들과 조합하였을 때

향상된다(15,23).

국내에서 항생제 스텐어드쉽 프로그램 현황 파악을 위하여 2차 병원 및 3차 병원에서 근무하고 있는 감염 전문의를 대상으로 한 설문 조사가 시행된 바 있다. 설문의 결과에서 이와 같은 처방 제한 전략은 가장 많이 또 중점적으로 운영되고 있는 프로그램이었고 스텐어드쉽 프로그램을 운영 중인 곳에서는 대부분 처방 제한 프로그램을 운영하고 있었다(24).

2.3 감염 전문의의 역할

감염 전문의에 대한 의뢰 등 감염 전문의의 개입은 항생제 사용의 적절성을 증진하고 감염증 환자의 예후를 개선할 뿐 아니라 비용을 절감하는 효과도 나타낸다(25,26).

정보 기술의 활용과 함께 많은 부분 자동화된 프로그램을 활용되는 경우도 있지만, 어느 정도는 진료 활동과 겹치는 부분이 있는 스텐어드쉽 프로그램의 성격상 감염 전문의의 역할이 절대적이라 할 수 있으며 감염 전문의의 개입으로 중재의 내용 또한 보다 명확해진다. 또한 스텐어드쉽

프로그램의 운영의 효율성을 높이고 지속성을 담보하기 위하여 점차 다학제적 접근이 강조되고 있는 상황 속에서 감염 전문의는 스튜어드쉽 프로그램 운영의 실행 주체이자 관리자의 역할을 수행한다. 항생제 관리 팀을 구성하고 운영하는 데 있어서도 감염 전문의는 팀의 리더로서 중추적인 역할을 수행한다(26,27).

하지만, 스튜어드쉽 활동은 정규 업무에 추가되는 업무의 성격을 갖고 있어 업무 부담의 증가 문제가 상존한다. 특히 전담 인력이나 전문 보조 인력이 전무하다시피 하고 타 부서와 병원 관리 조직의 지원을 기대하기 어려운 한국과 같은 상황에서 감염 전문의의 활동은 스튜어드쉽 프로그램 운영의 모든 것이라고 할 수 있다. 역으로 그만큼 스튜어드쉽 프로그램 운영에 있어 어려움과 한계가 존재한다고 할 수 있다.

2.4 정보 기술의 활용 - 전자 의무 기록(EMR)과 임상 의사 결정 지원 시스템(CDSS)

정보 기술이 의료 현장에 도입되고 이에 기반한 운영 체계의 보급이 늘어나면서 스투어드쉽 분야에서 전자 의무 기록(EMR) 및 임상 의사 결정 지원 시스템(CDSS) 등을 직접적으로 활용하려는 시도들이 늘어나고 있다.

이와 같은 정보 기술의 활용은 실시간 감시, 알림, 보고, 보다 많은 정보의 보다 빠르고 정확한 확인을 가능하게 한다. 또한 중재 프로그램을 운영함에 있어 의사 소통의 명확성 또한 높아진다. 전자 의무 기록(EMR), 임상 의사 결정 지원 시스템(CDSS) 등의 도입은 스투어드쉽 프로그램의 개발 및 운영의 효율성을 높여줄 것으로 기대되고 있으며 특히 피드백을 내용으로 하는 중재 프로그램에서 그 가치가 높다(20,28,29).

처방 제한과 같은 전통적인 전략들과 결합한 다양한 시도들이 시행되고 있으며 기존의 프로그램과는 다른 방법으로 소기의 성과들을 보고하고 있다(21,30). 다만, 결국 프로그램을 운영하기 위해서는 이를 전담하는 전문 인력의 역할이 필요하며,

관련 업무가 더욱 가증될 수 있다는 측면도 고려해야 할 것이다.

2.5 일일 규정 용량(Defined Daily Dose, DDD)과 치료 일수(Days of Therapy, DOT)

항생제 사용량을 표현하는 단위로 가장 많이 사용되는 것은 일일 규정 용량(Defined Daily Dose, DDD)과 치료 일수(Days of Therapy, DOT)이다. 일일 규정 용량 DDD는 성인의 평균 유지 용량을 기준으로 표준화한 것으로 보통 세계 보건 기구의 ATC/DDD (Anatomical Therapeutic Chemical Classification System with Defined Daily Doses) 체계가 이용된다. 치료 일수, DOT는 하루 투여 용량이나 투여 횟수와 관계없이 개별 약제가 투여된 날짜를 기준으로 한 값이다. 둘 다 보통 환자-일(patient-days)을 단위로 하며, 1000 환자-일이 분모로 흔히 사용된다. 각각 장단점이 있고 미국 감염학회와 병원 역학학회 지침에서는 약제 관련 자료를 DDD를 기준으로 표준화할 것을 권고하고 있으나 미국 질병 통제 예방 센터(Centers for Disease Control and Prevention, CDC)의 국가 의료 안전

네트워크(National Healthcare Safety Network, NHSN)는 DOT를 기준으로 항생제 사용량을 평가하고 있다(31).

DDD는 애초 국가 간 비교를 위한 기준을 만들려는 시도에서 출발한 것으로 국가나 기관을 비교하는데, 즉 벤치마킹(benchmarking) 측면에서 강점이 있다. 환자 개인 수준의 처방 자료가 없어도 사용량 통계를 작성할 수 있다는 것 또한 큰 장점이다. 같은 맥락에서 전산화된 자료가 없어도 구매 자료만 있으면 산출이 가능하다.

DDD의 가장 큰 단점은 일일 처방 용량(Prescribed Daily Dose, PDD)과 차이가 있을 수 있다는 점이다. 그리고 DDD가 약제의 최근 사용 추이 및 용량과 차이가 있을 경우 약제 사용량이 부정확하게 나타날 수 있다. 제형의 문제도 있다. 사용량을 비교하는 경우 제형이 동일한 지에 대한 고려가 필요하며 같은 기관 내에서도 제형이 바뀌면 전체 DDD가 달라질 수 있다. 또 WHO에서 기준을 바꾸면 과거 자료와의 비교 시 주의가 필요하다. 성인의 평균 용량을 기준으로 하였기 때문에 신기능 저하 등으로 투여 간격일 늘어나는 경우, 또 소아의 경우 사용량을 정확하게 반영하지 못한다(31,32).

DOT는 용량이나 구체적인 투여 일정을 고려하지 않은 것으로 DDD의 경우와 같이 기준의 차이나 변화에 동반되어 나타나는 문제가 없다. 개별 환자에서의 사용을 비교적 정확하게 반영한다고 할 수 있으나 전산화된 처방 자료가 있어야 산출 및 활용이 가능하다. 미국 질병 통제 예방 센터가 DOT를 기준으로 항생제 사용량을 평가하는 것도 이러한 전산화 체계의 보급 및 확산이라는 배경 하에 가능한 것이다. DDD의 경우와 마찬가지로 투여 간격이 벌어질 경우, 예를 들어 신기능 저하 등으로 격일 또는 그 이상의 간격으로 투여해야 하는 상황에서는 측정량이 부정확하다(31,32).

각각 장단점이 뚜렷하므로 항생제 사용량 평가에 어떤 것을 기준으로 할 지는 평가의 맥락 및 목적, 그리고 자료의 출처에 따라 다를 것이다. 다만 최근에는 DOT보다는 DDD를 기준으로 평가하려는 경향이 있다. 특히 전산화된 자료가 있고 장기간의 시간적 연속성 속에서 기관 내 중재의 효과를 평가하는 상황에서는 DDD보다는 DOT가 보다 적합하다고 할 수 있다.

3. 연구 방법

3.1 대상 의료 기관의 특성 및 중재의 정의

연구의 모델로 삼은 의료 기관은 2015년 현재 1350 병상 규모의 상급 종합병원이다. 항생제 스튜어드십 프로그램의 일환으로 일부 광범위 항생제를 “제한 항생제”로 분류하여 감염 전문의가 관리하는 처방 제한 체계를 2003년부터 유지하고 있다. 이 기간 동안 제한 항생제로 분류되어 관리되었던 항생제로는 글리코펩타이드(glycopeptide) 계열 약제인 반코마이신(vancomycin)과 테이코플라닌(teicoplanin), 카바페넴(carbapenem) 계열 약제인 메로페넴(meropenem), 이미페넴(imipenem/cilastatin), 도리페넴(doripenem), 그리고 얼타페넴(ertapenem)이 있다. 그 외에 타이거사이클린(tigecycline), 콜리스틴(colistin), 리네졸리드(linezolid), 세페핌(cefepime) 등이 제한항생제로 분류되어 관리되었다.

제한 항생제 관리 체계 운영에는 크게 세 차례의 변화가 있었다. 먼저 2009년 3월 감염 전문의 신규 채용으로 제한 항생제 관리 체계 업무를 담당하는 인력이 1명에서 2명으로 증가하였다.

2011년 3월에도 감염 전문의 신규 채용이 있었고 이에 따라 업무 담당 인력이 2명에서 3명으로 증가하였다. 2011년 9월에 제한 항생제 자동 타과의뢰를 시작하였다.

제한 항생제 자동 타과의뢰는 제한 항생제 관리 체계에 전자 의무 기록의 장점을 도입하여 보다 효율적으로 제한 항생제를 관리하고 적절한 항생제 사용을 도모하자는 취지에서 시작되었다. 승인이 의뢰되고 승인 여부만을 결정하였던 기존 체계와 달리 제한 항생제 사용에 대한 승인을 의뢰할 경우 자동으로 감염 전문의에게 타과의뢰가 발행되었다. 이러한 프로그램 변경을 통하여 감염내과 의사는 해당 환자의 의무 기록에 보다 쉽게 접근할 수 있고 승인 여부 및 판단의 근거, 전반적인 항생제 치료 계획 및 적절한 대안에 대한 의견 등을 공식적인 의무 기록으로 작성하게 되었다. 이러한 프로그램 개선 작업을 통하여 제한 항생제 관리의 효율성 및 순응도의 증가를 기대하였고, 진료의 질 향상에 긍정적인 영향을 줄 것으로 기대하였다. 첫 번째 제한 항생제 자동 타과의뢰는 2011년 9월 28일에 발행되었다.

제한 항생제 관리 체계 관련 업무는 감염 전문의가 전담하는

업무였다. 감염 전문의의 신규 채용으로 이 업무의 분담이
일어난 것은 업무의 효율성 증진을 기대할 수 있는 큰 변화이다.
제한 항생제 자동 타과의뢰는 직접적으로 제한 항생제 관리
체계의 운영 방식을 수정한 것이었다. 2회의 감염 전문의의
채용을 통한 관리 인력의 증가와 1회의 프로그램 형식 개선을
광범위 항생제 관리의 효과를 제고하기 위한 중재로 정의하였다.

순서대로 첫 번째 감염 전문의의 증가를 중재 1로 정의하였고
2009년 3월부터 중재가 시작된 것으로 하였다. 두 번째 감염
전문의를 증가를 중재 2로 정의하였고 2011년 3월에 중재가
시작된 것으로 하였다. 2011년 9월 28일을 기준으로 시작한
자동 타과의뢰를 중재 3으로 정의하였고 시작 시점은 2011년
10월로 하였다. 연구 기간 동안 신규 채용 외에 병원 내 감염
전문의를 수는 변동이 없었고 자동 타과의뢰도 지속 운영하였기
때문에 각 중재의 효과는 일시적인 것이 아니고 지속된 것으로
가정하였다.

3.2 연구 기간

첫 번째 중재 시작부터 세 번째 중재 시작 이전까지의 기간은 2011년 3월에서 2011년 9월까지로 총 31개월이었다. 이 기간을 전후로 각각 30개월 이상을 연구 기간에 포함하는 것으로 하였고 계절 변동 등을 고려하여 2006년 7월부터 2014년 6월까지 총 96 개월(32개월+31개월+33개월)을 연구 기간으로 하였다.

총 3회의 중재를 기준으로 연구 기간을 4개의 구간으로 나누었다. 각 구간을 순서대로 구간 1(2006년 7월에서 2009년 2월까지), 구간 2(2009년 3월부터 2011년 2월까지, 구간 3(2011년 3월부터 2011년 9월까지), 구간 4(2011년 10월부터 2014년 6월까지)로 설정하였다(그림 1, Figure 1).

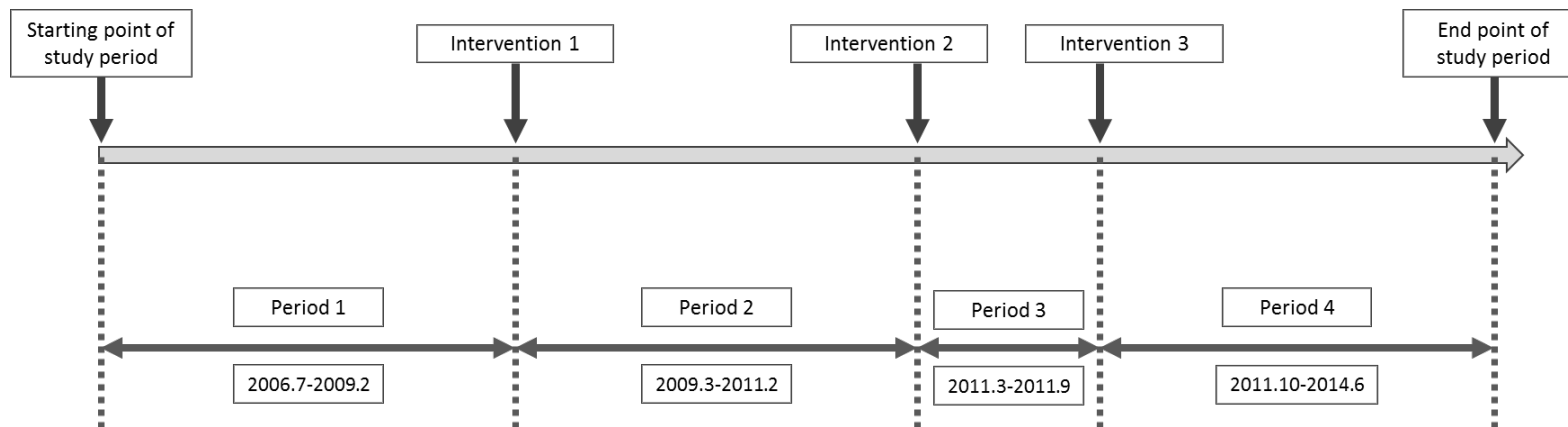


Figure 1. Schematic diagram of the study based on time course

3.3 결과 변수

1차 결과 변수는 연구 기간 동안 제한 항생제의 월별 사용량이었다. 항생제의 사용은 입원 환자를 대상으로 정주(intravenous) 투여한 경우만 포함하였다. 월별 사용량의 단위는 입원 환자를 기준으로 한 1000 환자-일 당 치료 일수(DOT per 1000 patient-days)였다. 중재 전후 제한 항생제의 월별 사용량 변동이 연구의 주된 관심사였다.

먼저 제한 항생제 관리 체계의 대상인 전체 제한 항생제의 사용량을 조사하여 사용량의 변동을 분석하였다. 그 다음 그룹을 나누어 글리코펩타이드 계열 항생제 사용량과 카바페넴 계열 항생제의 사용량 변동을 분석하였다. 카바페넴 계열 항생제의 분석에서는 그룹1 카바페넴(얼타페넴)과 그룹2 카바페넴(메로페넴, 이미페넴, 도리페넴)으로 나누어 하위 그룹 분석을 시행하였다.

3.4 자료 수집 방법 및 기타 변수

연구 기간 동안 연구 대상이 되는 개별 및 계열별 제한 항생제의 월별 사용량과 월별 총 환자-입원일(patient-days)을 기관의 전산 자료에서 전산 부서의 협조 하에 추출하였다. 특정 진료과에서 인공물 삽입 수술 과정에서 도포용으로 다량의 글리코펩타이드를 사용하는 경우가 있고 이 때 처방이 정주로 입력되어 있는 경우가 많기 때문에 글리코펩타이드 사용량의 추출에 한하여 해당 진료과는 제외하였다.

제한 항생제 사용에 영향을 줄 수 있는 변수로서 항생제 내성균 검출율을 조사하였다. 항생제 감수성 결과 분석을 위하여 세계 보건 기구(World Health Organization, WHO)에서 개발한 분석도구인 WHONET 소프트웨어(version 5.6)와 미생물 검사실에서 WHONET 소프트웨어용으로 매년 작성하여 보유 중인 항생제 감수성 결과 자료를 이용하였다.

황색포도알균(*Staphylococcus aureus*) 균주 중 메티실린 내성 균주(Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)의 비율을 확인하였고 대장균(*Escherichia coli*)과 폐렴막대균

(*Klebsiella pneumoniae*) 균주 중 세포탁심(cefotaxime)을 기준으로 하는 3세대 세팔로스포린(cephalosporin)에 대한 내성 균주의 비율을 조사하였다. 다제내성균(Multidrug-resistant organism, MDRO)은 메티실린 내성 황색포도알균, 3세대 세팔로스포린 내성 대장균 및 폐렴막대균, 반코마이신 내성 장알균(Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*, and *Enterococcus faecalis*), 다제내성 아시네토박터 바우마니(*Acinetobacter baumannii*)와 다제내성 녹농균(*Pseudomonas aeruginosa*)으로 정의하였다. 다제내성균 검출율은 이들 황색포도알균, 대장균, 폐렴막대균, 장알균, 아시네토박터 바우마니, 녹농균 중 내성 균주의 비율로 정의하였다. 월별 단위로 내성균 검출율을 조사하였고 자료 추출에서 검체의 종류는 고려하지 않았으나 감시 배양(surveillance culture)을 위한 검체와 검사실에서 발행한 배양 검체는 제외하였다. 또 30일간 동일한 표현형을 가진 균주가 동정된 경우는 제외하였다.

3.5 통계 분석

구간별 항생제 사용량 집계 시에는 구간에 따른 월별 항생제 사용량의 중앙값을 확인하였고 부호 검정(sign test)으로 95% 신뢰 구간을 확인하였다.

구간 회귀 분석을 위하여 각 증재를 0과 1로 구성된 가변수로 하여 회귀 모형을 구성하였다. 항생제 사용량에 영향을 줄 수 있는 교란 요인을 보정하기 위하여 환자-일(patient-days), 내성균 검출율(isolation rate)을 모형에 포함하였다.

<모형 1>

$$Y_t = \beta_0 + \beta_1 \cdot \text{time}_t + \beta_2 \cdot \text{intervention1}_t + \beta_3 \cdot (\text{time after intervention1})_t + \beta_4 \cdot \text{intervention2}_t + \beta_5 \cdot (\text{time after intervention2})_t + \beta_6 \cdot \text{intervention3}_t + \beta_7 \cdot (\text{time after intervention3})_t + \beta_8 \cdot (\text{patient-days})_t + \beta_9 \cdot (\text{isolation rate})_t + \varepsilon_t$$

회귀 분석을 통하여 도출된 잔차(residual)의 자기 상관(autocorrelation) 여부를 더빈-왓슨(Durbin-Watson)

통계량을 이용하여 검정하였다. 잔차의 자기 상관성이 확인될 경우 이를 보정하기 위하여 잔차를 새로운 변수로 갖는 자기 상관 모형을 설정하였고 이를 모형 2로 정의하였다.

<모형 2>

$$Y_t = \beta_0 + \beta_1 * time_t + \beta_2 * intervention1_t + \beta_3 * (time \text{ after } intervention1)_t + \beta_4 * intervention2_t + \beta_5 * (time \text{ after } intervention2)_t + \beta_6 * intervention3_t + \beta_7 * (time \text{ after } intervention3)_t + \beta_8 * (patient\text{-}days)_t + \beta_9 * (isolation \text{ rate})_t + \beta_{10} * \varepsilon_{t-1} + U_t$$

모형 2에서 U_t 는 새로운 모형의 잔차로서 순수한 오차항을 의미한다. 모형 2로 회귀 분석을 시행한 다음 시차 1(lag 1), 시차 2(lag 2) 효과를 적용하여 원 모형과 비교하였다. 최종 모형의 선택은 더빈-왓슨(Durbin-Watson) 통계량 및 룽-박스(Ljung-Box) 통계량을 통한 잔차의 자기 상관 여부 검정, 그리고 아카이케 정보 척도(Akaike information criterion, AIC) 값을 기준으로 하였다.

회귀 분석에는 일반화 선형 모형(Generalized Linear Model)을 이용하였다. 가설의 검정에는 유의 수준 0.05를 사용하였고 양측 검정을 시행하였다. 모든 통계 분석은 R 버전 3.1.3을 이용하여 시행하였다.

4. 연구 결과

4.1 환자-일 및 내성균 검출율

연구 기간인 96개월 동안의 환자-일의 총 합계는 2,867,746 이었다. 평균 월별 총 환자-일은 29,872 였다. 연구 기간 동안의 월별 총 환자-일 추이는 그림 2(Figure 2)에 있는 바와 같다. 2013년 3월을 기점으로 한 월별 총 환자-일의 급격한 증가가 두드러지는데 신규 건물 완공 이후 새로운 병동을 연 시점과 일치한다.

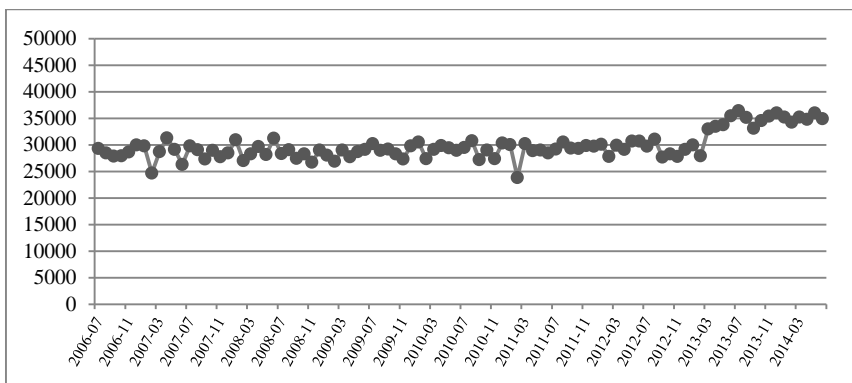


Figure 2. Monthly total patient-days

연구 기간 동안 황색포도알균 중 메티실린 내성균 검출율은 월

평균 52.9%였다. 대장균 및 폐렴막대균 중 3세대 세팔로스포린 내성균 검출율은 연구 기간 동안 월 평균 19.1%였고, 연구 시작 시점인 2006년 7월에 9.0%, 연구 종료 시점인 2014년 6월에 26.3%였다. 반코마이신 내성 장알균 검출율은 2.1%, 아시네토박터바우마니, 녹농균 중 다제내성균 검출율은 4.7%였다. 연구 기간 동안의 각 균 별 내성균 검출율 추이는 그림 3 (Figure 3)에 있는 바와 같다.

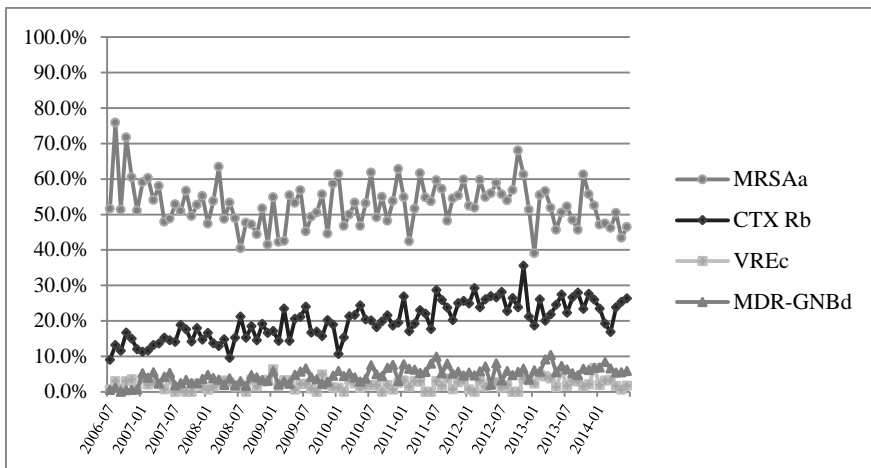


Figure 3. Monthly isolation rates of drug resistant organisms

^aMRSA: Methicillin-resistant rate among *Staphylococcus aureus* isolates

^bCTX R: Cefotaxime resistant rate among *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates

^cVRE: Vancomycin-resistant rate among *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* isolates

^dMDR-GNB: Multidrug-resistant rate among *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* isolates

4.2 제한 항생제 사용량 추이

제한 항생제 관리 체계로 관리된 항생제의 연구 기간 동안 총 사용량은 127,017 DOT 였다. 월 평균은 1,323 DOT 였다. 1000 환자-일을 기준으로 하였을 경우 총 4,246 DOT/1000 환자-일이었고 월 평균 44.2/1000 환자-일이었다. 연구 기간 동안 제한 항생제의 전체 사용량에서 글리코펩타이드 계열 항생제가 차지하는 비중은 42.6% (54,150 DOT/127,017 DOT) 카바페넴 계열 항생제가 차지하는 비중은 44.1% (56,050 DOT/127,017 DOT)였다. 전체 제한 항생제 사용량과 계열 별 분포의 월별 추이는 그림 4 (Figure 4)에 있는 바와 같다.

각 중재를 기준으로 네 개의 구간으로 나누어보면 구간 1부터 구간 4까지 전체 제한 항생제의 월별 사용량의 중앙값은 각각 41.92 (95% 신뢰구간 36.10-44.03), 46.60 (95% 신뢰구간 43.03-48.57), 41.14 (95% 신뢰구간 36.12-47.45), 46.76 (95% 신뢰구간 44.87-49.16) DOT/1000 환자-일이었다. 각 구간을 순차적으로 살펴보면 구간 1에서 구간 2로 넘어가면서 전체 제한 항생제와 글리코펩타이드 계열 항생제 사용량에는 큰 변화가 없는 반면 카바페넴 계열 항생제, 특히 그룹 1 카바페넴 항생제의

사용량이 증가하였다. 같은 기간 글리코펩타이드와 카바페넴을 제외한 기타 제한 항생제의 사용량도 증가하였다. 각 구간별 계열별 항생제 사용량의 중앙값 및 95% 신뢰 구간은 표 1 (table 1)에 있는 바와 같다.

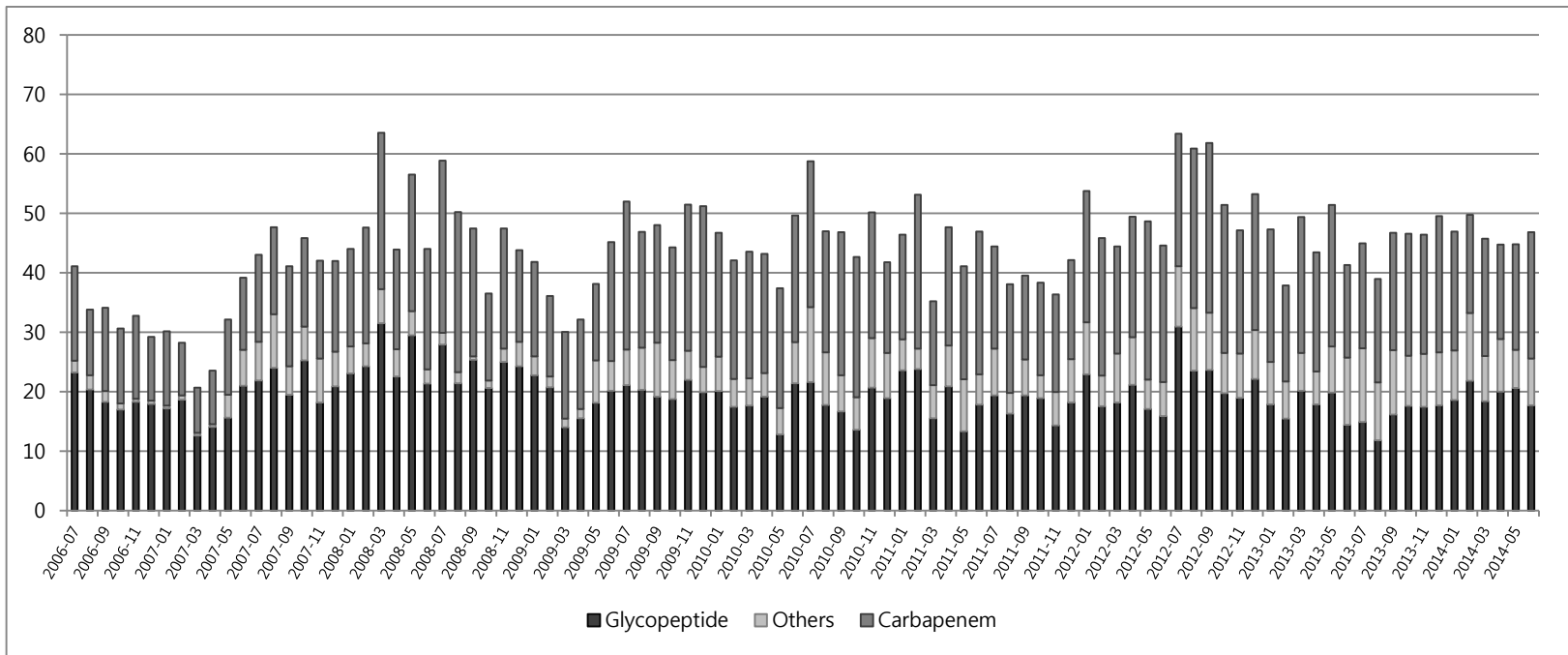


Figure 4. Monthly consumption of restricted antimicrobials (DOT[†]/1000 patient-days)

[†]Days of Therapy

Table 1. Monthly consumption of restricted antimicrobials per period

	Period 1		Period 2		Period 3		Period 4	
	Median	95% C.I. [†]	Median	95% C.I.	Median	95% C.I.	Median	95% C.I.
Total	41.92	36.10-44.03	46.60	43.03-48.57	41.14	36.12-47.45	46.76	44.87-49.16
Glycopeptide	21.19	19.49-23.10	19.18	17.75-20.44	17.86	14.06-20.43	18.21	17.65-19.83
Carbapenem	15.10	13.95-16.45	20.27	19.67-22.08	18.27	14.11-22.73	20.29	18.60-22.27
Group 1 carbapenem	3.27	2.62-3.99	8.09	7.31-9.39	7.68	5.53-9.95	10.42	9.22-11.53
Group 2 carbapenem	12.26	9.43-13.72	11.65	10.71-13.02	11.17	7.13-14.6	10.36	9.25-11.11
Others	2.39	1.79-4.10	5.62	4.65-6.99	6.019	4.00-8.46	8.02	7.21-8.80

[†]Confidence interval

4.3 모형의 적합성 확인

항생제 사용량에 대한 중재의 효과를 분석하기 위한 회귀 모형의 적합성을 확인하였다. 전체 제한 항생제, 글리코펩타이드, 카바페넴, 그룹 1 카바페넴, 그룹 2 카바페넴으로 나누어 각각에 대하여 모형 1, 모형 2, 모형 2(시차 1), 모형 2(시차 2)의 적합성을 확인하였다. 더빈-왓슨 검정에서 잔차의 자기 상관성이 나타나지 않으면서 아카이케 정보 척도의 값이 가장 낮은 모형을 최종 분석 모형으로 선정하였다.

전체 제한 항생제, 글리코펩타이드, 카바페넴, 그룹 2 카바페넴의 경우에는 시차가 없는 모형 2가 가장 적합한 것으로 나타났고, 그룹 1 카바페넴의 경우에만 시차 1을 포함한 모형 2가 가장 적합한 것으로 나타났다(표 2, table 2). 최종 적합 모형의 룩-박스 검정 결과는 표 3(table 3)에 있는 바와 같다.

Table 2. Durbin-Watson statistics and Akaike information criterion (AIC) values

Antimicrobial	Statistical Model	D-W Statistic [†]	<i>p</i> -value	AIC [‡]
Total	Model 1	1.105	<0.001	654.3
	Model 2	2.134	0.462	636.4
	Model 2 (lag 1)	1.441	<0.001	640.8
	Model 2 (lag 2)	1.371	<0.001	650.0
Glycopeptide	Model 1	1.615	0.004	513.2
	Model 2	1.986	0.209	512.6
	Model 2 (lag 1)	1.684	0.010	522.9
	Model 2 (lag 2)	1.529	<0.001	526.5
Carbapenem	Model 1	1.171	<0.001	539.0
	Model 2	2.097	0.381	523.4
	Model 2 (lag 1)	1.489	<0.001	524.8
	Model 2 (lag 2)	1.548	0.001	528.9
Group 1 carbapenem	Model 1	1.909	0.121	397.9
	Model 2	2.005	0.237	399.7
	Model 2 (lag 1)	2.125	0.451	392.3
	Model 2 (lag 2)	2.090	0.382	397.3
Group 2 carbapenem	Model 1	1.089	<0.001	500.6
	Model 2	2.072	0.335	480.7
	Model 2 (lag 1)	1.368	<0.001	494.3
	Model 2 (lag 2)	1.272	<0.001	494.0

[†]Durbin-Watson Statistic

[‡]Akaike information criterion

Table 3. Ljung-Box statistics for fitted models

	Total		Glycopeptide		Carbapenem		Group 1 carbapenem		Group 2 carbapenem	
	Statistic	<i>p</i> -value	Statistic	<i>p</i> -value	Statistic	<i>p</i> -value	Statistic	<i>p</i> -value	Statistic	<i>p</i> -value
Lags 3, <i>p</i> -value	7.46	0.046	2.79	0.42	2.01	0.569	0.98	0.839	0.94	0.828
Lags 6, <i>p</i> -value	9.98	0.127	3.22	0.763	9.1	0.18	10.49	0.121	2.42	0.891
Lags 9, <i>p</i> -value	13.49	0.137	6.07	0.704	16.12	0.086	18.13	0.056	16.83	0.057
Lags 12, <i>p</i> -value	16.19	0.188	13.06	0.329	16.87	0.163	20.41	0.099	20.42	0.073

4.4 전체 제한 항생제 사용량에 대한 중재의 효과

연구 기간 동안 월별 전체 제한 항생제 사용량의 변동과 각 중재의 시점은 그림 5(Figure 5)에 있는 바와 같다.

모형 2를 기반으로 구간 회귀 분석을 시행하였다. 표 4(table 4)는 전체 제한 항생제 사용량에 대한 회귀 분석의 결과를 정리한 것이다. 전체 제한 항생제 사용량은 시간에 따라 증가하는 경향을 보였다($p < 0.001$). 중재 1, 즉 감염 전문의의 증가 직후 전체적인 제한 항생제 사용량이 6.953 DOT/1000 환자-일만큼 감소하였다($p = 0.047$). 또한 중재 1이 제한 항생제 사용량 증가 추세를 둔화시키는 것처럼 보였으나 통계적 유의성은 없었다($p = 0.243$). 중재 2, 즉 감염 전문의 1명의 추가 증원 직후 제한 항생제 사용량이 6.469 DOT/1000 환자-일만큼 감소하였고 증가 추세 또한 감소하는 방향으로의 변화가 있었으나 모두 통계적 유의성은 없었다. 중재 3, 즉 자동 타과의뢰의 시행 직후 전체 제한 항생제 사용량이 6.196 DOT/1000 환자-일만큼 증가하는 것으로 나타났으나 통계적 유의성은 없었고 추세에 미치는 영향 또한 뚜렷하지 않았다.

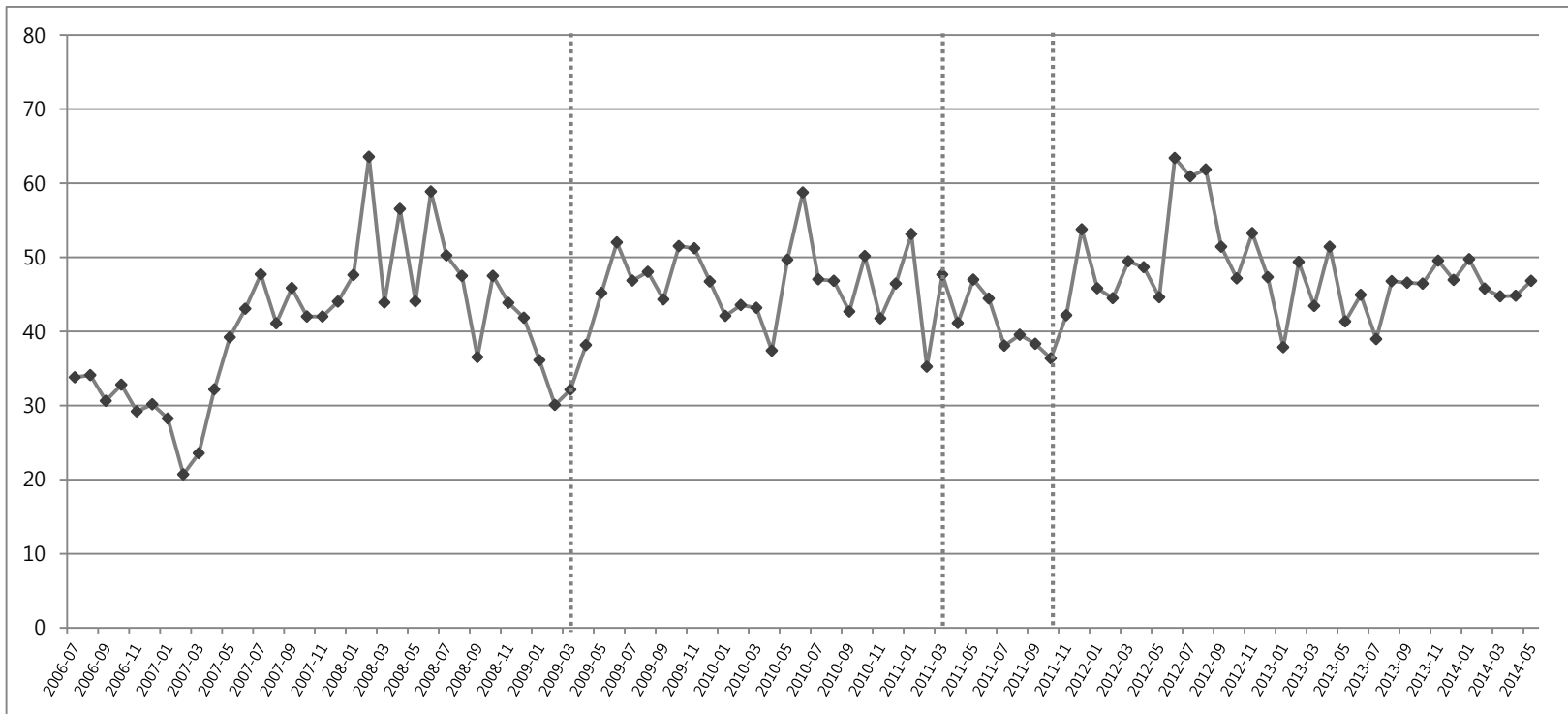


Figure 5. Monthly total restricted antimicrobial consumption (DOT/1000 patient-days)

Table 4. Total restricted antimicrobial consumption and effects of interventions

	Estimate(β)	Standard Error	t	p-value
Baseline level	45.457	13.873	3.277	0.002*
Baseline trend	0.554	0.120	4.604	<0.001**
Change in level after intervention 1	-6.953	3.457	-2.011	0.047*
Change in trend after intervention 1	-0.262	0.223	-1.176	0.243
Change in level after intervention 2	-6.469	5.859	-1.104	0.273
Change in trend after intervention 2	-0.500	1.195	-0.418	0.677
Change in level after intervention 3	6.196	4.864	1.274	0.206
Change in trend after intervention 3	0.307	1.192	0.258	0.797
Monthly patient-days	-0.0006	0.0004	-1.278	0.205
Monthly MDRO [†] rate	11.614	41.608	0.279	0.781

** $p < 0.001$, * $p < 0.05$, • $p < 0.1$ [†]Multidrug-Resistant Organisms

4.5 글리코펩타이드 사용량에 대한 중재의 효과

연구 기간 동안 월별 글리코펩타이드 사용량의 변동과 각 중재의 시점은 그림 6(Figure 6)에 있는 바와 같다.

표 5(table 5)는 글리코펩타이드 사용량에 대한 구간 회귀 분석의 결과를 정리한 것이다. 글리코펩타이드 사용량은 시간에 따라 유의하게 증가하는 경향이 있음을 확인할 수 있었다 ($p < 0.001$). 중재 1 직후 글리코펩타이드 사용량은 7.147 DOT/1000 환자-일만큼 유의하게 감소하였다($p < 0.001$). 글리코펩타이드 사용량의 증가 추세도 감소하는 방향으로의 변화가 있었으나 통계적 유의성은 없었다. 중재 2 이후에도 글리코펩타이드 사용량이 3.974 DOT/1000 환자-일 감소하였으나 통계적 유의성은 없었고($p = 0.202$) 추세에 대한 영향 또한 없었다. 중재 3의 글리코펩타이드 사용량 및 추세에 미치는 영향은 뚜렷하지 않았다.

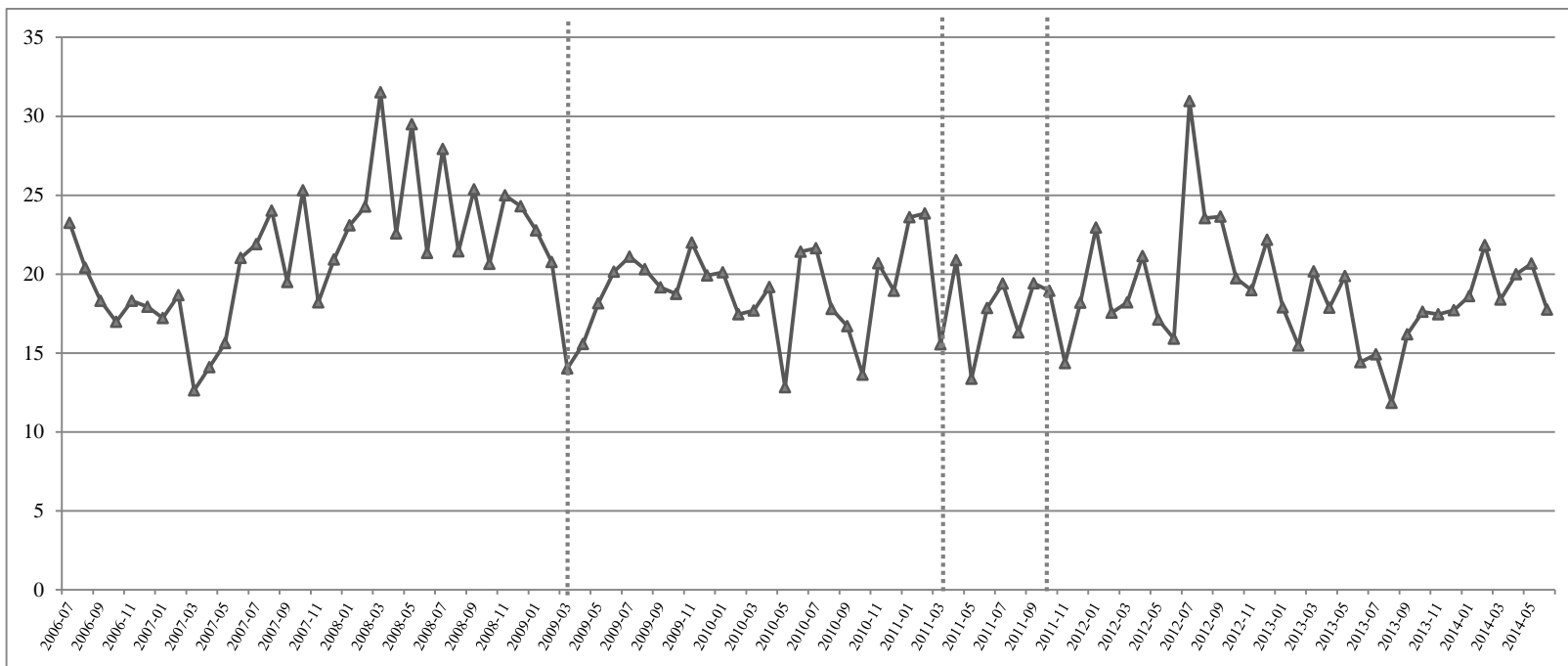


Figure 6. Monthly glycopeptide consumption (DOT/1000 patient-days)

Table 5. Glycopeptide consumption and effects of interventions

	Estimate(β)	Standard Error	t	p-value
Baseline level	26.033	7.664	3.397	0.001*
Baseline trend	0.256	0.07	3.675	<0.001**
Change in level after intervention 1	-7.147	1.833	-3.899	<0.001**
Change in trend after intervention 1	-0.179	0.121	-1.481	0.142
Change in level after intervention 2	-3.974	3.077	-1.291	0.200
Change in trend after intervention 2	0.340	0.63	0.54	0.591
Change in level after intervention 3	0.151	2.566	0.059	0.953
Change in trend after intervention 3	-0.351	0.626	-0.561	0.576
Monthly patient-days	-0.0004	0.0002	-1.813	0.073•
Monthly MRSA [†] rate	5.472	6.046	0.905	0.368

** $p < 0.001$, * $p < 0.05$, • $p < 0.1$ [†]Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

4.6 카바페넴 사용량에 대한 중재의 효과

연구 기간 동안 월별 카바페넴 사용량의 변동과 각 중재의 시점은 그림 7(Figure 7)에 있는 바와 같다.

표 6 (table 6)은 카바페넴 사용량에 대한 구간 회귀 분석의 결과를 정리한 것이다. 카바페넴 사용량의 경우 역시 시간에 따라 유의하게 증가하는 경향이 있었다($p < 0.001$). 중재 1과 중재 2 이후 글리코펩타이드 사용량의 경우와 유사하게 중재 직후 카바페넴 사용량이 감소하고 중재 이후 추세도 감소하는 방향으로의 변화가 있었으나 통계적 유의성은 없었다. 중재 3으로 인하여 통계적으로 유의한 카바페넴 사용량의 변화는 없었으나, 중재 3 이후 오히려 카바페넴 사용량이 4.430 DDD/1000 환자-일만큼 증가한 것으로 나타났다($p = 0.105$).

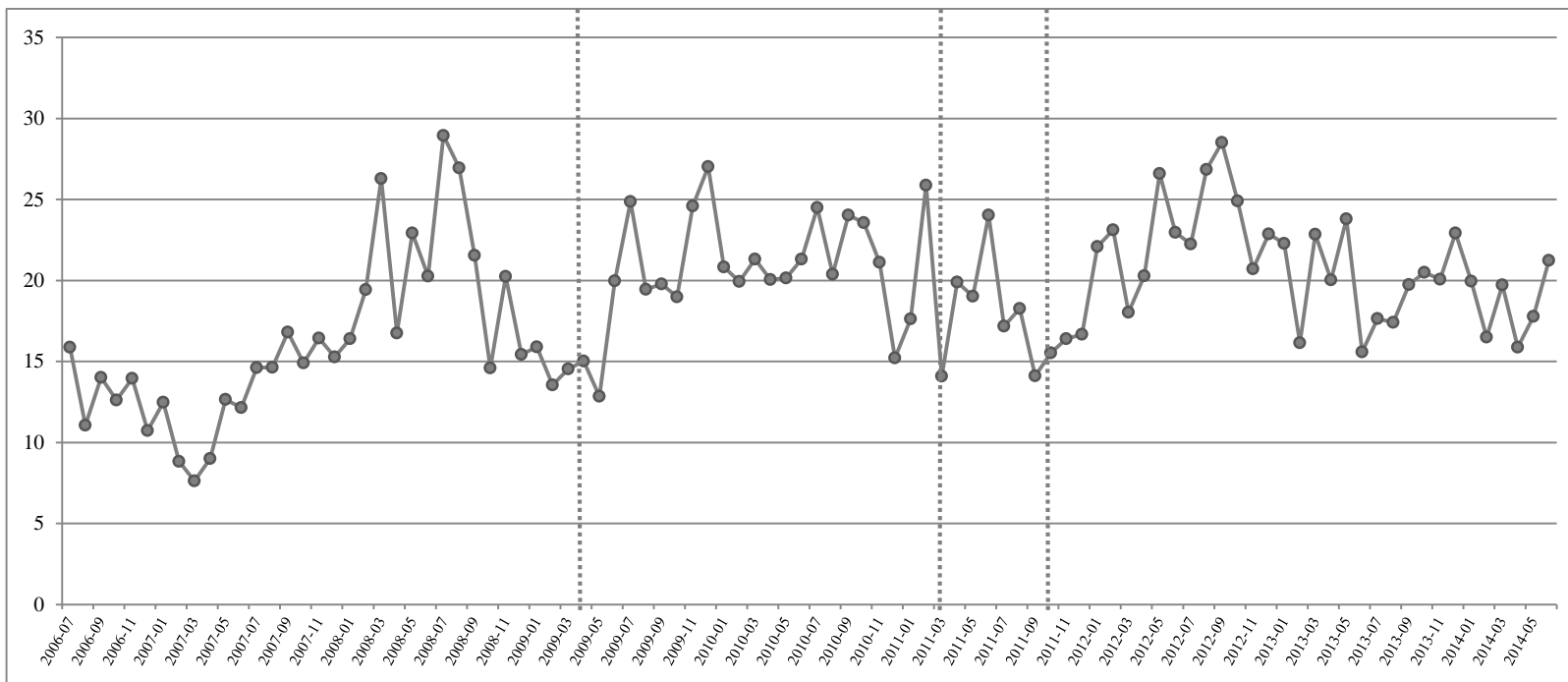


Figure 7. Monthly carbapenem consumption (DOT/1000 patient-days)

Table 6. Carbapenem consumption and effects of interventions

	Estimate(β)	Standard Error	t	p-value
Baseline level	19.523	7.203	2.710	0.008*
Baseline trend	0.290	0.069	4.233	<0.001**
Change in level after intervention 1	-1.571	1.920	-0.819	0.415
Change in trend after intervention 1	-0.145	0.122	-1.186	0.239
Change in level after intervention 2	-3.240	3.243	-0.999	0.321
Change in trend after intervention 2	-0.466	0.671	-0.695	0.489
Change in level after intervention 3	4.430	2.706	1.637	0.105
Change in trend after intervention 3	0.327	0.670	0.488	0.627
Monthly patient-days	-0.0003	0.0002	-1.276	0.205
Monthly CTX-R [†] rate	2.624	11.417	0.230	0.819

** $p < 0.001$, * $p < 0.05$, • $p < 0.1$ † Cefotaxime-resistant: Cefotaxime resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*

4.7 그룹 1 카바페넴과 그룹 2 카바페넴 사용량에 대한 중재의 효과

카바페넴 사용량을 그룹 1 카바페넴과 그룹 2 카바페넴으로 나누어 분석하였다. 연구 기간 동안 월별 사용량의 변동과 각 중재의 시점은 그림 8(Figure 8)에 있는 바와 같다.

그룹 1 카바페넴과 그룹 2 카바페넴의 사용량 추세와 이에 대한 중재의 효과는 서로 다른 방향으로 나타났으며 그룹 1 카바페넴이 그룹 2 카바페넴을 대체하는 것으로 나타났다.

표 7(table 7)은 그룹 1 카바페넴, 표 8(table 8)은 그룹 2 카바페넴 사용량에 대한 구간 회귀 분석의 결과를 정리한 것이다. 그룹 1 카바페넴 사용량은 증가나 감소가 뚜렷하지 않은 상태에서 중재 1 이후 2.741 DOT/1000 환자-일만큼 유의하게 사용량이 증가하였다($p=0.006$). 중재 1의 그룹 1 카바페넴 사용량 추세에 대한 영향은 뚜렷하지 않았다. 중재 2가 그룹 1 카바페넴 사용량에 미치는 영향은 뚜렷하지 않았다. 중재 3 이후에도 그룹 1 카바페넴 사용량은 3.166 DOT/1000 환자-일만큼 유의하게 사용량이 증가하였다. 중재 3이 그룹 1

카바페넴 사용량 추세에 미치는 영향은 뚜렷하지 않았다.

그룹 1 카바페넴과 달리 그룹 2 카바페넴 사용량은 증가하는 추세를 보였고($p < 0.001$), 중재 1 직후 4.266 DOT/1000 환자-일 수준의 유의한 감소가 있었다($p = 0.007$). 증가 추세 또한 감소하는 방향으로의 변화가 있었다($p = 0.041$). 전체적으로 중재 2와 중재 3의 그룹 2 카바페넴 사용량에 대한 영향은 뚜렷하지 않았다.

그룹 1 카바페넴 사용량은 대장균 및 폐렴막대균의 세포막심 내성 비율과 밀접한 연관성이 있었다. 반면, 그룹 2 카바페넴 사용량과 대장균 및 폐렴막대균의 세포막심 내성 비율과의 연관성은 뚜렷하지 않았다.

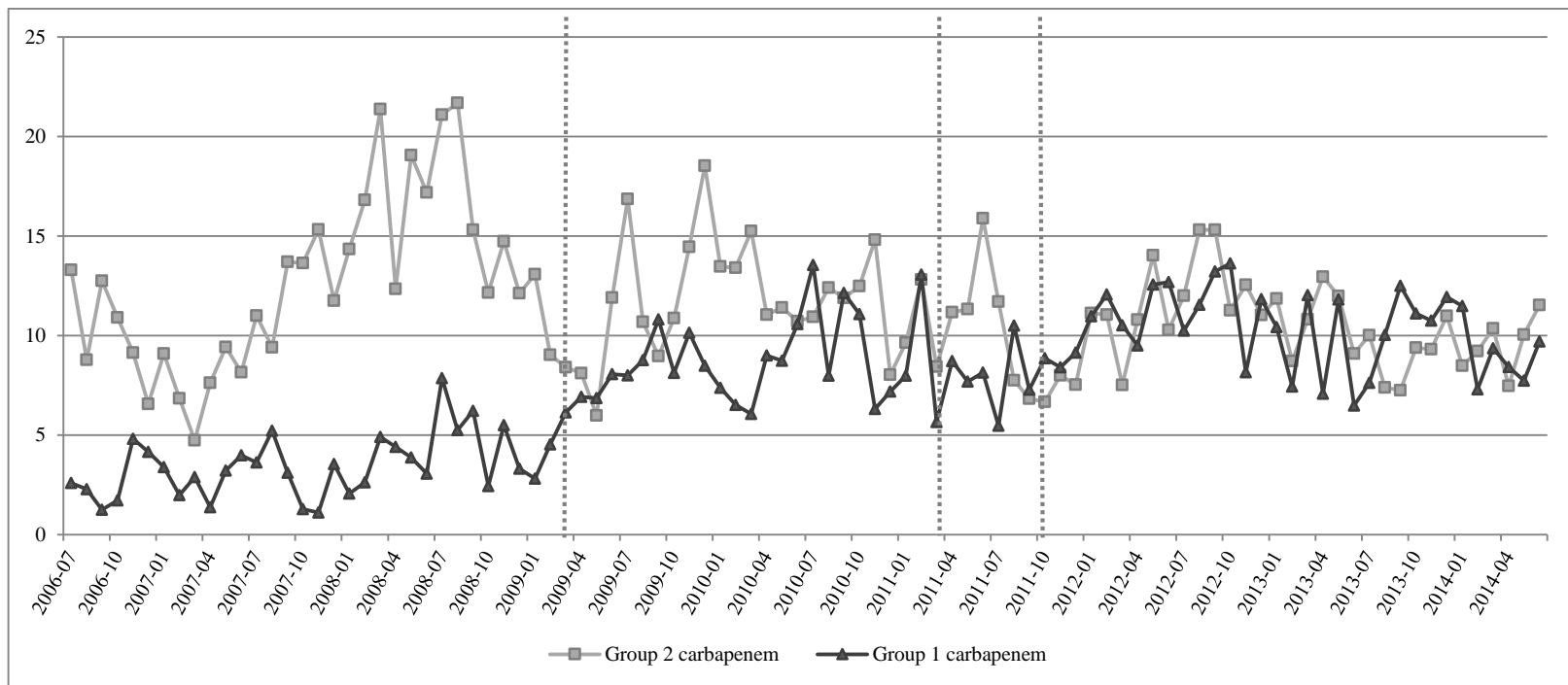


Figure 8. Monthly group 1 and group 2 carbapenem consumption (DOT/1000 patient-days)

Table 7. Group 1 carbapenem consumption and effect of interventions

	Estimate(β)	Standard Error	t	p-value
Baseline level	-4.047	3.638	-1.112	0.269
Baseline trend	0.056	0.035	1.623	0.108
Change in level after intervention 1	2.741	0.964	2.842	0.006*
Change in trend after intervention 1	-0.003	0.062	-0.055	0.956
Change in level after intervention 2	-1.629	1.642	-0.992	0.324
Change in trend after intervention 2	-0.149	0.339	-0.441	0.661
Change in level after intervention 3	3.154	1.363	2.313	0.023*
Change in trend after intervention 3	0.014	0.338	0.042	0.967
Monthly patient-days	0.0001	0.0001	1.136	0.259
Monthly CTX-R rate	18.531	5.768	3.213	0.002*

** $p < 0.001$, * $p < 0.05$, • $p < 0.1$

Table 8. Group 2 carbapenem consumption and effect of interventions

	Estimate(β)	Standard Error	t	p-value
Baseline level	12.254	5.766	2.125	0.036*
Baseline trend	0.224	0.055	4.067	<0.001**
Change in level after intervention 1	-4.266	1.543	-2.764	0.007*
Change in trend after intervention 1	-0.203	0.098	-2.076	0.041*
Change in level after intervention 2	0.525	2.603	0.202	0.841
Change in trend after intervention 2	-0.607	0.538	-1.130	0.262
Change in level after intervention 3	2.084	2.167	0.962	0.339
Change in trend after intervention 3	0.591	0.538	1.100	0.275
Monthly patient-days	-0.0001	0.0002	-0.656	0.513
Monthly CTX-R rate	0.910	9.149	0.099	0.921

** $p < 0.001$, * $p < 0.05$, • $p < 0.1$

5. 고찰

항생제 사용량을 통제하고 적절한 사용을 도모하기 위한 중재는 국가나 지역사회 수준과 의료 기관 수준에서 동시에 진행되어야 할 것이고 개입의 수준에 따라 각기 다른 전략을 취해야 할 것이다. 다제내성균의 출현 및 파급 억제, 진료의 질 향상, 환자 안전 등의 측면에서 의료 기관 수준의 중재는 국가나 지역 단위의 중재와는 또 다른 의의를 가진다.

본 연구에서는 국내 상급 종합병원에서 제한 항생제로 분류되어 관리되었던 광범위 항생제 사용량을 대상으로 장기간의 변동 추세를 확인하고, 감염 전문의 채용으로 인한 항생제 관리 인력의 증가 및 자동 타과의뢰 시행을 통한 제한 항생제 관리 체계의 개선을 내용으로 하는 중재가 항생제 사용량에 미친 영향을 확인하고자 하였다. 8년간의 연구 기간 동안 전체 제한 항생제, 그리고 제한 항생제 중 가장 큰 비중을 차지하는 글리코펩타이드와 카바페넴의 사용량은 증가하는 경향이 있었다. 3회의 중재 중, 첫 번째 중재인 감염 전문의 인력 증가 직후 전체 제한 항생제 및 글리코펩타이드 사용량의 유의한 감소가 나타났다. 하지만 사용량 추세의 변화는 없었다. 첫 번째 중재 이후 카바페

넴 사용량의 변동은 뚜렷하지 않았으나, 중재 직후 그룹 1 카바페넴 사용량의 유의한 증가가 있었고 그룹 2 카바페넴 사용량의 유의한 감소 및 추세의 유의한 변화(증가 추세의 둔화)를 확인할 수 있었다. 두 번째 중재인 감염 전문의 인력 추가 이후 전체 제한 항생제 및 글리코펩타이드 사용량의 변화는 첫 번째 중재와 비슷한 형태로 나타났으나 통계적 유의성은 확인할 수 없었다. 마지막으로 세 번째 중재인 자동 타과의뢰 체계의 도입 이후 전체 제한 항생제, 글리코펩타이드, 카바페넴 사용량의 유의한 변화는 없었다.

광범위 항생제 관리를 위해서는 개별 환자의 상황, 항생제 내성률을 포함한 의료 기관의 상황, 각 진료 부서의 상황에 대한 이해와 이들 요소 사이의 조율이 필요하다. 이런 측면에서 의료 기관 내의 항생제 사용과 관리를 위해서는 전문적 판단이 요구되고 감염 전문의의 역할이 중요하다고 할 수 있다. 본 연구에서 제한 항생제 관리 체계에 대한 3회의 중재 중에서 개입 이후 대상 항생제 사용량의 감소를 확인할 수 있었던 것은 중재 1이었고 중재의 내용은 의료 기관의 감염 전문의가 1명에서 2명으로 증가한 것이었다. 중재 1 이후의 변화는 글리코펩타이드의 경우 뚜렷하게 나타났고, 카바페넴의 경우 변화의 방향성은 글

리코펩타이드의 경우와 비슷하였으나 통계적 유의성은 없었다. 다만 중재 이후 그룹 2 카바페넴이 그룹 1 카바페넴으로 대체되는 현상을 확인할 수 있었다. 전체적인 카바페넴 사용량의 변화가 뚜렷하지 않은 가운데 첫 번째 중재와 함께 그룹 2 카바페넴 사용량의 수준이 감소하고 증가 추세 또한 둔화된 것은 그룹 2 카바페넴 사용이 원내 감염(nosocomial infection)에서 문제가 되고 있는 카바페넴 내성 아시네토박터바우마니(*Acinetobacter baumannii*)와 카바페넴 내성 녹농균(*Pseudomonas aeruginosa*)의 내성을 유도한다는 역학적인 증거를 고려할 때 중재 이후 나타난 긍정적인 변화라고 할 수 있다(33,34).

감염 전문의가 2명에서 3명으로 변한 중재 2 이후 대상 항생제 사용량의 변화는 뚜렷하지 않았다. 중재 2 이후 중재 1의 경우와 비슷한 양상의 변화(중재 직후 전체 제한 항생제 사용량 및 글리코펩타이드 사용량 감소)가 나타나기는 하였으나 통계적 유의성은 없었다. 인력이 2배가 된 것(중재 1)과 1.5배가 된 것(중재 2)의 차이를 포함하여 중재 1 이후 항생제 관리 체계가 어느 정도 갖춰진 상태에서 중재 2의 영향력이 적었을 가능성이 있고, 개입 시점에 따른 병원 환경의 차이가 분석에 충실히 반영되지 못하였을 가능성도 있다. 무엇보다도 애초에 각각의 중

재가 연구를 염두에 두고 계획된 것은 아니었고 중재 2 이후 중재 3까지의 기간이 짧아 중재 2의 영향을 분리하여 평가하는 것은 쉽지 않았다.

애초 기대했던 바와 달리 중재 3, 즉 자동 타과의뢰 시작 이후 대상 항생제 사용량의 변화는 뚜렷하지 않았다. 비록 통계적인 유의성은 없었으나 중재 이후 오히려 전체 제한 항생제 사용량의 수준과 추세가 증가하는 것처럼 나타났다. 중재 2의 경우와 마찬가지로 기간의 문제 때문에 중재 3의 영향력을 평가하는 것에는 한계가 있을 수밖에 없다. 한편으로는 중재 1 이후 전체적인 변동 폭이 크지 않다는 점을 감안하면 중재로 기대할 수 있는 효과가 어느 정도 한계에 이른 상황이라는 추측도 해볼 수 있다. 또, 타과의뢰 방식이 되면서 광범위 항생제 사용에 대한 각 과의 요구나 입장이 보다 반영되었을 가능성과 공식 의무기록이라는 부담이 항생제 사용 승인에 대한 결정에 영향을 미쳤을 가능성도 있다. 무엇보다도 자동 타과의뢰가 제한 항생제 관리 목적 차원에서 시작한 것이기는 하나 제한 항생제 관리 체계가 이미 작동을 하고 있는 상황에서 자동 타과의뢰로 인한 영향은 대상 항생제의 사용량의 감소와는 다른 측면에서 나타났을 가능성이 있다. 특히 항생제 사용량에 대한 직접적인 영향보다

는 항생제 사용의 최적화(optimization)를 통하여 환자의 예후를 포함한 치료의 결과에 영향을 주었을 가능성이 있고 이런 관점에서 프로그램의 효과를 검토하려는 노력 또한 필요할 것이다.

본 연구에서는 항생제 사용량의 변동에 영향을 줄 수 있는 교란요인의 하나로 진료 행위의 양적 증가를 반영하고자 하였고 월별 총 환자-일을 분석에 포함하였다. 하지만 총 환자-일이 항생제 사용, 특히 광범위 항생제 사용에 영향을 줄 수 있는 진료환경의 변화를 충실히 반영하는 것에는 한계가 있을 것이다. 특히 광범위 항생제 사용량은 전체 입원 환자의 중증도와 보다 밀접한 연관을 가질 가능성이 있고 이를 반영하기 위해서는 환자구성 지표(Case Mix Index) 등 다른 변수들을 포함하는 것이 보다 적절하다고 볼 수 있다(36,37). 하지만, 국내 의료 체계에서 이러한 부분을 충실히 반영할 수 있는 적절한 지표를 산정하기가 어려웠다. 해당 의료 기관에서 2013년 신규 건물 완공에 따른 병동의 확장과 함께 중환자실 재편과 함께 중환자실 환자가 증가하였다. 이러한 변화가 광범위 항생제 사용량에 영향을 미쳤을 가능성이 있고 본 연구의 분석에서 이러한 부분을 충실히 반영하였다고 보기는 어려울 것이다. 이런 점들 때문에 특히 중재 3 이후의 변화가 적절하게 평가되지 못하였을 가능성이 있다.

항생제 사용량의 변동에 영향을 줄 수 있는 또 다른 요인으로 내성균 검출율을 분석에 포함하였다. 물론 항생제 관리로 인한 내성률의 변동이 즉각적으로 나타나는 것은 아니지만, 내성균 검출율은 일정 부분 광범위 항생제 관리로 인한 영향이 반영된 것일 수 있다. 또한 내성균 검출율은 감염 관리 활동 등 기관 내 다른 중재 프로그램의 영향을 받을 수 있다. 이런 점들을 고려할 때 내성균 검출율을 항생제 사용에 영향을 미치는 순수한 외부적 압력으로 전제한 것이 부적절할 수 있다. 다만, 연구의 대상 의료 기관이 여타 상급 종합 병원에 비하여 역사가 짧고 지역 거점 병원의 성격 또한 갖고 있다는 측면을 감안하면 해당 기관의 내성균 검출율 추이에 항생제 관리로 인한 영향이 크게 반영되었을 가능성은 높지 않다. 보다 정확한 평가를 위해서는 개별 항생제 사용의 적절성에 대한 판별, 원내 발생과 외부 유입의 구분 등 보다 세밀한 작업이 필요할 것이다.

중재의 효과를 평가하는 것과 함께 장기간의 항생제 사용량 변동을 살펴보는 것 자체도 의미 있는 작업일 것이다. 하지만, 연구에 포함된 기간이 긴 만큼 해당 기간 동안 발생한 주요 사건들이 항생제 사용량의 변동에 영향을 주었을 가능성이 있다. 항생제 사용량의 추이에서 중재 이전 기간 중 2008년 3월에서

2008년 8월까지 전체 및 계열별 제한 항생제 사용량이 주변 시기에 비하여 유독 높은 것을 알 수 있는데, 이 시기 동안 장기 연수 및 이직 등과 관련하여 제한 항생제 관리 체계를 담당하였던 감염 전문의가 바뀐 것이 항생제 사용량 변동에 영향을 미쳤을 가능성이 있다. 다만, 이러한 변화와 이로 인한 영향이 인원의 변화처럼 시작과 끝이 분명한 것으로 가정하기는 어려웠고 분석 모형을 구성함에 있어 이러한 변화를 고려하지는 않았다. 그 외에도 직접적인 연관성이 분명하다고 할 수는 없지만 2009년 인플루엔자의 유행과 같은 사건들도 항생제 사용량 변동에 영향을 미쳤을 가능성이 있다. 분석 모형을 설계함에 있어 연구 대상 항생제 사용량에 직접적인 영향을 미칠만한 큰 외부적 충격은 없는 것으로 가정하였다. 총 환자-일, 그리고 내성균 검출율의 경우에서도 논의한 바와 같이 분석 모형을 설계함에 있어 광범위 항생제 사용량 변동에 영향을 미칠 수 있는 다양한 요인들을 충분히 구현하지 못한 점이 본 연구의 주요 한계일 것이다.

의료 기관에서의 항생제 사용량, 특히 광범위 항생제 사용량은 여러 가지 요인들이 복합되어 나타난 결과이다. 기관의 양적 성장과 진료의 양, 환자의 중증도 등 진료 환경의 변화 외에도 기관 내 부서 간의 역학 관계, 지불 보상 제도를 포함한 의료 체

계의 특성 등도 항생제 사용 행태 및 사용량 변동에 큰 영향을 미친다. 특히 행위별 수가제 하에서 공급자는 광범위 항생제 사용에 따른 부수적 피해(collateral damage)와 이로 인한 부담을 이용자에게 전가할 수 있다. 이런 상황에서 항생제 스텐어드쉽이라는 개념이 자리를 잡을 공간은 크지 않다. 또 한편으로, 보상이 직접적으로 나타나는 것이 아니기 때문에, 항생제 스텐어드쉽에 입각한 중재 활동을 시작하고 유지하는 일 모두 쉽지 않은 일이다.

중재 이후 광범위 항생제 사용량의 관리라는 측면에서 일부 긍정적인 변화들을 확인할 수 있었지만, 전체적으로 중재가 사용량 변동의 추세를 바꿀 정도로 영향을 미쳤다고 평가하기는 어렵다. 하지만, 앞서 논의한 의료 체계 상의 문제 또 기관 내 광범위 베타-락탐 분해 효소 (Extended-spectrum beta-lactamase)를 반영하는 3세대 세팔로스포린 내성 대장균과 폐렴막대균의 비율 증가를 위시로 한 다제내성균 검출율의 지속적인 증가 등을 고려하면, 어려운 여건 속에서도 광범위 항생제 사용량을 관리하려는 노력이 제한적이거나 역할을 수행하고 있다는 평가도 가능할 것이다. 비슷한 기간 동안 국내의 보다 큰 규모의 다른 상급 종합 병원에서도 글리코펩타이드와 카바페넴 등 광범위 항생

제 사용량이 꾸준히 증가하였다는 보고를 눈 여겨 볼 필요가 있다(35). 다만, 어느 정도는 한계에 이르렀다고도 볼 수 있는 중재의 영향력을 제고하기 위한 노력을 지금까지의 중재를 유지하는 것에 더해야 할 것이다. 본 연구에서 어느 정도는 영향력이 있었던 것으로 나타난 감염 전문의를 위시로 한 전담 인력의 증가가 모든 문제의 해결책이 될 수는 없을 것이고 현실적인 측면과 자원 배분의 문제도 고려해야 할 것이다. 현 상태에서 가용한 자원이 무엇인 지에 대한 면밀한 재평가가 필요할 것이고 이에 대한 고려 속에서 광범위 항생제 관리의 효율성을 높이기 위한 전략 개발이 필요할 것이다. 특히 지침 등에서 꾸준히 추천되고 있는 다학제적 접근(multidisciplinary approach)이 국내 진료 환경에서 어떻게 구현될 수 있고 어떤 역할을 수행할 수 있는 지에 대한 연구가 필요할 것이다.

6. 결론

국내 일개 상급 종합 병원에서 장기간에 걸친 글리코펩타이드와 카바페넴으로 대변되는 광범위 항생제의 사용량은 증가하는 추세를 보였다. 감염 전문의의 증가와 이로 인한 항생제 관리 인력의 충원 이후 처방 제한 체계 관리 하에 있는 광범위 항생제의 사용량 수준은 감소하였다. 하지만 사용량 추세의 변화는 뚜렷하지 않았고 같은 감염 전문의 수의 증가라 하더라도 시기에 따라 중재 이후 항생제 사용량의 변화는 다르게 나타났다. 기존의 항생제 처방 제한 체계를 전자 의무 기록에 기반한 자동 타과의뢰 체계로 전환한 이후 관리의 대상이 되는 광범위 항생제 사용량의 변화는 뚜렷하지 않았다. 향후 가용한 자원에 대한 분석을 기반으로 보다 효과적이고 효율적인 광범위 항생제 관리 전략을 개발하려는 노력이 요구된다.

7. 참고 문헌

1. World Health Organization. The evolving threat of antimicrobial resistance: Options for action. WHO Publ [Internet]. 2014 [cited 2015 Jan 4];1–119. Available from: http://whqlibdoc.who.int/publications/2012/9789241503181_eng.pdf?ua=1
2. Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic resistance threats in the United States, 2013. 2013.
3. Davey P, Brown E, Charani E, Fenelon L, Gould IM, Holmes A, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. Cochrane database Syst Rev [Internet]. 2013 Jan [cited 2014 Jul 14];4(4):CD003543. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003543.pub3/pdf/standard>
4. De Kraker ME a, Wolkewitz M, Davey PG, Koller W, Berger J, Nagler J, et al. Burden of antimicrobial resistance in European hospitals: Excess mortality and length of hospital stay associated with bloodstream infections due to *Escherichia coli* resistant to third-generation cephalosporins. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66(2):398–407.
5. De Kraker ME a, Davey PG, Grundmann H. Mortality and hospital stay associated with resistant *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* bacteremia: Estimating the burden of antibiotic resistance in Europe. *PLoS Med.* 2011;8(10).
6. Zarb P, Amadeo B, Muller A, Drapier N, Vankerckhoven V, Davey P, et al. Identification of targets for quality improvement in antimicrobial prescribing: the web-based ESAC Point Prevalence Survey 2009. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2011 Feb [cited 2014 Nov 24];66(2):443–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21084362>
7. Polk RE, Fox C, Mahoney A, Letcavage J, MacDougall C. Measurement of adult antibacterial drug use in 130 US hospitals: comparison of defined daily dose and days of therapy. *Clin Infect*

- Dis [Internet]. 2007 Mar 1 [cited 2014 Jul 21];44(5):664–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17278056>
8. Pakyz A. Trends in antibacterial use in US academic health centers: 2002 to 2006. *Arch Intern ...* [Internet]. 2008 [cited 2014 Nov 25];168(20):2254–60. Available from: <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=773442>
 9. Polk RE, Hohmann SF, Medvedev S, Ibrahim O. Benchmarking risk-adjusted adult antibacterial drug use in 70 US academic medical center hospitals. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2011 Dec [cited 2014 May 28];53(11):1100–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21998281>
 10. Paul M, Andreassen S, Tacconelli E, Nielsen AD, Almanasreh N, Frank U, et al. Improving empirical antibiotic treatment using TREAT, a computerized decision support system: cluster randomized trial. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2006 Dec [cited 2014 Jul 18];58(6):1238–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16998208>
 11. Apisarnthanarak A, Danchaivijitr S, Bailey TC, Fraser VJ. Inappropriate antibiotic use in a tertiary care center in Thailand: an incidence study and review of experience in Thailand. *Infect Control Hosp Epidemiol* [Internet]. 2006 Apr [cited 2014 Nov 1];27(4):416–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16622823>
 12. Kim B. Overview of Antibiotic Use in Korea. *Infect Chemother* [Internet]. 2012 [cited 2014 Dec 30];44(4):250. Available from: <http://synapse.koreamed.org/DOIx.php?id=10.3947/ic.2012.44.4.250>
 13. MacDougall C, Polk RE. Antimicrobial stewardship programs in health care systems. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2005 Oct;18(4):638–56. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1265911&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 14. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for

- developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2007 Jan 15 [cited 2014 Aug 21];44(2):159–77. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17173212>
15. Delory T, De Pontfarcy a, Emirian a, About F, Berdougou B, Brun-Buisson C, et al. Impact of a program combining pre-authorization requirement and post-prescription review of carbapenems: an interrupted time-series analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2013 Dec [cited 2014 Aug 4];32(12):1599–604. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23839593>
 16. Mehta JM, Haynes K, Wileyto EP, Gerber JS, Timko DR, Morgan SC, et al. Comparison of prior authorization and prospective audit with feedback for antimicrobial stewardship. *Infect Control Hosp Epidemiol* [Internet]. 2014 Sep [cited 2014 Nov 12];35(9):1092–9. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4198070&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 17. Chung GW, Wu JE, Yeo CL, Chan D, Hsu LY. Antimicrobial stewardship: a review of prospective audit and feedback systems and an objective evaluation of outcomes. *Virulence* [Internet]. 2013 Feb 15 [cited 2014 Aug 1];4(2):151–7. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3654615&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 18. Pulcini C, Botelho-Nevers E, Dyar OJ, Harbarth S. The impact of infectious disease specialists on antibiotic prescribing in hospitals. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2014 Oct;20(10):963–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25039787>
 19. Forrest GN, Schooneveld TC Van, Kullar R, Schulz LT, Duong P, Postelnick M. Use of Electronic Health Records and Clinical Decision Support Systems for Antimicrobial Stewardship. *Clin Infect Dis*. 2014;59(Suppl 3):122–33.
 20. Kullar R, Goff D a. Transformation of Antimicrobial Stewardship Programs Through Technology and Informatics. *Infect Dis Clin North Am* [Internet]. 2014 Jun [cited 2014 May 28];28(2):291–300. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24857394>

21. Buising KL, Thursky K a, Robertson MB, Black JF, Street a C, Richards MJ, et al. Electronic antibiotic stewardship--reduced consumption of broad-spectrum antibiotics using a computerized antimicrobial approval system in a hospital setting. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2008 Sep [cited 2014 May 28];62(3):608–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18550680>
22. Chan Y-Y, Lin T-Y, Huang C-T, Deng S-T, Wu T-L, Leu H-S, et al. Implementation and outcomes of a hospital-wide computerised antimicrobial stewardship programme in a large medical centre in Taiwan. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2011 Dec [cited 2014 Dec 31];38(6):486–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21982143>
23. Thuong M, Shortgen F, Zazempa V, Girou E, Soussy CJ, Brun-Buisson C. Appropriate use of restricted antimicrobial agents in hospitals: the importance of empirical therapy and assisted re-evaluation. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2000 Sep;46(3):501–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10980183>
24. Kim H-I, Kim S-W, Chang H, Kim H. A Survey of Antimicrobial Stewardship Programs in Korean Hospitals. *Korean J Med* [Internet]. 2014;87(2):173. Available from: <http://synapse.koreamed.org/DOIx.php?id=10.3904/kjm.2014.87.2.173>
25. Lesprit P, Landelle C, Brun-Buisson C. Clinical impact of unsolicited post-prescription antibiotic review in surgical and medical wards: a randomized controlled trial. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2013 Mar;19(2):E91–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23153410>
26. Pulcini C, Botelho-Nevers E, Dyar OJ, Harbarth S. The impact of infectious diseases specialists on antibiotic prescribing in hospitals. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2014 Jul [cited 2014 Jul 18];33(0):n/a – n/a. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/1469-0691.12751>
27. John JF, Fishman NO. Programmatic Role of the Infectious Diseases Physician in Controlling Antimicrobial Costs in the Hospital. *Clin Infect Dis* [Internet]. 1997 Mar 1;24(3):471–85.

Available from:

<http://cid.oxfordjournals.org/lookup/doi/10.1093/clinids/24.3.471>

28. Cook PP, Rizzo S, Gooch M, Jordan M, Fang X, Hudson S. Sustained reduction in antimicrobial use and decrease in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *Clostridium difficile* infections following implementation of an electronic medical record at a tertiary-care teaching hospital. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66(1):205–9.
29. Forrest GN, Van Schooneveld TC, Kullar R, Schulz LT, Duong P, Postelnick M. Use of electronic health records and clinical decision support systems for antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis [Internet].* 2014 Oct 15 [cited 2015 Jan 5];59 Suppl 3(Suppl 3):S122–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25261539>
30. Pogue JM, Mynatt RP, Marchaim D, Zhao JJ, Barr VO, Moshos J, et al. Automated alerts coupled with antimicrobial stewardship intervention lead to decreases in length of stay in patients with gram-negative bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol [Internet].* 2014 Feb [cited 2014 Sep 11];35(2):132–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24442074>
31. Gravatt LAH, Pakyz AL. Challenges in measuring antibiotic consumption. *Curr Infect Dis Rep.* 2013;15:559–63.
32. Morris AM, Brener S, Dresser L, Daneman N, Dellit TH, Avdic E, et al. Use of a Structured Panel Process to Define Quality Metrics for Antimicrobial Stewardship Programs. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2012;33(5):500–6.
33. Yoon YK, Yang KS, Lee SE, Kim HJ, Sohn JW, Kim MJ. Effects of Group 1 versus Group 2 carbapenems on the susceptibility of *Acinetobacter baumannii* to carbapenems: A before and after intervention study of carbapenem-use stewardship. *PLoS One.* 2014;9(6):2–9.
34. Ogutlu A, Guclu E, Karabay O, Utku AC, Tuna N, Yahyaoglu M. Effects of Carbapenem consumption on the prevalence of *Acinetobacter* infection in intensive care unit patients. *Ann Clin*

Microbiol Antimicrob [Internet]. 2014;13(1):7. Available from:
<http://www.ann-clinmicrob.com/content/13/1/7>

35. Jun K Il, Koo HL, Kim MK, Kang CK, Kim MJ, Chun SH, et al. Trends in Antibiotic Use in a Single University Hospital. Korean J Nosocom Infect Control [Internet]. 2013;18(2):44. Available from: <http://synapse.koreamed.org/DOIx.php?id=10.14192/kjnic.2013.18.2.44>
36. Kuster SP, Ruef C, Bollinger AK, Ledergerber B, Hintermann A, Deplazes C, et al. Correlation between case mix index and antibiotic use in hospitals. J Antimicrob Chemother [Internet]. 2008 Oct [cited 2014 May 28];62(4):837–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18617509>
37. Couderc C, Lacavé L, L'hériteau F, Astagneau P. Surveillance of overall hospital antibiotic consumption: is stratification according to hospital size the best method? Infect Control Hosp Epidemiol [Internet]. 2011 Dec [cited 2014 May 28];32(12):1223–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22080664>

Abstract

Effects of Antimicrobial Stewardship Interventions on Broad-spectrum Antimicrobials Consumption

Moonsuk Kim

Division of Health Care Management and Policy

Department of Public Health Science

The Graduate School

Seoul National University

Introduction: Multidrug-resistant bacteria have become tangible threats under the circumstances of which the development of new classes of antibiotics have decreased. Changes in healthcare environment have become a pressure for the emergence and the spread of antibiotic-resistant bacteria. For suppressing the emergence and the spread of multidrug-resistant bacteria, interventions to reduce the consumption of broad-

spectrum antimicrobials and to enhance the appropriateness of antimicrobial use are needed. In this study, a long-term trend of broad-spectrum antimicrobials consumption in a tertiary hospital and the effects of antimicrobial stewardship interventions were investigated.

Methods: Monthly consumptions of restricted antimicrobials, which were broad-spectrum antimicrobials under the control of formulary restriction system, during a total of 96 months from July 2006 to June 2014 were investigated. Monthly consumption was measured as days of therapy (DOT) per 1000 patient-days. During the study period there were 3 major changes in operating formulary restriction system. The first two were recruitment of infectious diseases specialists, and the third was the introduction of automated consultation system which was developed on the basis of electronic medical records to formulary restriction system. These three changes were defined as the intervention to control the consumption of restricted antimicrobials. Interrupted time series analyses with segmented regression analyses were performed to identify the effects of interventions on consumption of restricted antimicrobials.

Results: There were increasing trends in consumptions of total restricted antimicrobials, glycopeptides, and carbapenems during the study period ($p < 0.001$). After the first intervention, which was recruitment of an infectious diseases specialist, the levels of total restricted antimicrobials

consumption and glycopeptides consumption were reduced significantly ($p=0.047$, $p<0.001$ respectively). However, there were no significant changes in the trends of total restricted antimicrobials consumption and glycopeptides consumption. Although there were no significant changes in the level and the trend of carbapenems consumption, there were significant increase in group 1 carbapenems consumption ($p=0.006$) and significant decrease in group 2 carbapenems consumption ($p=0.007$). The increasing trend of group 2 carbapenems consumption plateaued ($p=0.041$) after the first intervention. After the second intervention, which was also recruitment of an infectious diseases specialist, there were similar changes in the levels and the trends of total restricted antimicrobials consumption, glycopeptides consumption, and carbapenems consumption. However there were no statistical significant changes after the second intervention. The third intervention, which was the introduction of automated consultation system to formulary restriction system, showed no significant impact on total restricted antimicrobials consumption, glycopeptides consumption, and carbapenems consumption.

Conclusion: Increase in the number of infectious diseases specialists in the hospital reduced the consumption of broad-spectrum antimicrobials. However this change didn't affect the trend of broad-spectrum antimicrobials consumption. In addition, the effects of interventions were

not significant depending on the timing of intervention and the type of intervention. Development of more effective and efficient strategies for controlling the consumption of broad-spectrum antimicrobials in hospitals is warranted.

.....

Keywords: Antimicrobial stewardship, broad-spectrum antibiotics, formulary restriction, interrupted time series analysis

Student Number: 2009-21972