

일차진료 항생제 치료기간과 비인두 항생제 내성률에 대한 연구 고찰

신향화¹ · 이선행¹ · 윤성중² · 장규태¹

¹경희대학교 대학원 임상한의학과 소아과학교실, ²경희장수한의원

Abstract

A Review of Studies on Antibiotic Course and Antibiotic Resistance in Nasopharyngeal Pathogens in Primary Care Setting

Shin Hyang Hwa¹ · Lee Sun Haeng¹ · Yun Sung Joong² · Chang Gyu Tae¹

¹*Pediatrics of Clinical Korean Medicine, Graduate School, Kyung Hee University,*
²*Kyung Hee Jang Soo Korean Medicine Clinic*

Objectives

The purpose of this study is to examine the correlation of antibiotics administration duration and antimicrobial resistance by reviewing domestic and foreign literatures.

Methods

We searched literatures dated up to 23 February, 2018 in PubMed and Cochrane Library using terms of “Anti-Bacterial Agents”, “Carrier State”, “Nasopharynx”, “Drug Administration Schedule”, and also searched via RISS (Research Information Service System), KISS (Koreanstudies Information Service System), DBpia (DataBase Periodical Information Academic) using terms of antibiotics, resistance, and dose.

Results

In comparison with shortened and standard antibiotic course, longer treatment duration is associated with greater antimicrobial resistance or non-significant difference, but we cannot find literature that shortened antibiotic course increases antimicrobial resistance on human nasopharyngeal flora.

Conclusions

Currently, there is no evidence that completing the standard antibiotic course reduces antimicrobial resistance. It can be a strategy for reducing antibiotic use to apply Korean medicine treatment, as well as short-course antibiotic therapy or delayed antibiotic prescription. Additional well-designed trials should be conducted in domestic and foreign settings about the appropriate duration of antibiotic therapy.

Key words: Anti-bacterial agents, Drug administration schedule, Nasopharynx, Carrier state

I. Introduction

지난 70여 년간 항생제는 인류의 사망률을 크게 감소시켜왔으나, 인체^{1,2)}와 동물³⁾에 대한 남용과 오용으로 최근 수십 년 동안 항생제 내성의 위험이 크게 증가해왔다. 미 질병관리본부는 해마다 미국에서 최소 2백만 명이 항생제 내성균에 감염되고 약 23,000명이 사망한다고 보고하고 있으며⁴⁾, 세계보건기구에서도 2050년에 연간 세계 사망자가 1,000만 명에 이를 것으로 추산하고 있다⁵⁾. 이처럼 항생제 내성은 인류에 대한 전 세계적 위협으로, 세계보건기구는 2015년부터 항생제 인식주간 (Antibiotic Awareness Week)을 지정하여 각국에 항생제 내성을 줄이기 위한 국가적 방안을 마련을 권고하고 있다. 이에 따라 국내에서도 관계부처 합동으로 국가항생제 내성관리대책 (2016-2020)을 수립하여 다양한 방안을 모색 중이다.

최근까지 국내 항생제 사용량은 선진국 대비 높은 수준으로 조사된다. 2015년 한 해 국내 총 항생제 처방량은 24.3DDD (일일상용량, Defined Daily Dose)/1,000명/일로, 20.6DDD인 OECD 30개국 평균보다 18% 높고, 2차 항생제인 세팔로스포린과 퀴놀론계 항생제 처방은 OECD 평균에 비해 2.08배 높은 것으로 나타났다⁶⁾. 특히 작년 한 해 국내 항생제 총 처방일수에서 10세 미만이 차지하는 비율은 약 57%로, 국내 보험청구 항생제 처방의 절반 이상은 10세 미만에서 이뤄지는 것으로 확인된다⁷⁾. 단체생활 중 더 긴밀한 접촉을 하는 경향이 있는 소아 집단은 내성균 전파 가능성이 더 높기 때문에⁸⁾, 내성균 확산을 줄이기 위해서는 소아 대상의 항생제 경감이 수반되어야 함을 예상할 수 있다.

임상 현장에서 항생제 치료기간은 각 환자에 대한 임상주의 판단으로 결정되며, 환자의 상태나 증상의 경감, 그리고 질환별 표준 항생제 진료지침 등이 판단의 고려대상이 될 수 있다. 최근까지 세계보건기구는 “항생제 조기중단은 항생제 내성균을 조장하기에 처방 받은 약은 모두 복용해야 한다”고 공표해왔고⁹⁾, 항생제 내성 발현의 주요인 중 하나로 항생제 조기중단을 지목하는 현상은 의사¹⁰⁾와 환자¹¹⁾ 모두에서 나타났다. 이처럼 항생제 조기중단은 내성균의 발현을 야기하기에 표준 항생제 치료기간을 지켜야 한다는 내용은 최근까지 강조되어왔다.

항생제는 일차진료의 중요한 중재 중 하나이며, 한 방 의료기관에서 치료 중인 환자라도 항생제가 필요

한 시점에선 협진 등과 같은 적절한 지도와 사용 이후의 치료계획을 상담할 필요가 있기에 한의사에게도 관련 정보가 유용할 것으로 생각된다. 기존의 문헌에서 일차진료의 항생제 처방은 항생제 내성을 야기한다는 점이 잘 알려져 있고¹²⁾, 또한 항생제 사용량이 증가할수록 더 많은 항생제 내성이 발현됨이 최근의 메타분석에서 확인되었다¹³⁾. 환자 증상 개선 이후에 추가로 시행되는 항생제 투여가 환자와 사회에 최선인지에 대한 논란이 있고¹⁴⁾, 항생제 치료기간에 따른 항생제 내성 발현 정도에 대한 결론은 확인되지 않기에, 문헌고찰을 통해 항생제 치료기간이 항생제 내성 발현 및 전파에 의미 있게 작용하는지를 살펴보고자 한다. 또한, 항생제 사용량을 줄일 수 있는 한의학적 치료접근을 덧붙여 항생제 내성을 줄이는 방안에 참고가 되고자 한다.

II. Materials and Methods

1. 연구 방법

항생제 치료기간에 따른 인두 혹은 비강 검체의 내성률 변화와 관련된 문헌고찰을 시행하였다.

2. 문헌 검색

문헌 검색은 국내 및 국외 데이터베이스에서 진행하였다. 국외 데이터베이스는 PubMed와 Cochrane Library를 사용하였으며, MeSH 검색을 활용하여 주요 검색어로 “Anti-Bacterial Agents”, “Carrier State”, “Nasopharynx”, “Drug Administration Schedule”를 사용하였다. 국내 데이터베이스는 RISS (Research Information Service System)와 KISS (Koreanstudies Information Service System), DBpia (DataBase Periodical Information Academic)에서 항생제, 내성, 사용량 등의 검색어로 검색하였다. 다수의 문헌을 확보하기 위해 발행연도나 연구대상에 별도의 한정은 두지 않았으며, 임상연구와 문헌고찰, 메타분석 등의 범주를 포함하였다. 검색일은 2018년 2월 23일로, 연구자 1명의 개별적 검색으로 시행되었다.

III. Results

1. 검색결과

국의 검색결과 PubMed에서 36건, Cochrane Library에서 2건, 국내 검색결과 RISS에서 10건, KISS에서 2건이 검색되어 총 50편의 문헌이 검색되었다. 이 중 중복 문헌 7건, 동물 대상 2건, 일본어 문헌 2건을 제외하여 39편의 논문이 포함되었다. 초록과 전문확인을 통해

주제 부합성을 확인하였고, 최종적으로 적합한 7개의 문헌을 선별하였다. 포함된 문헌 중 국내 논문은 없었다 (Fig. 1).

2. 선정된 문헌 고찰

선정된 문헌의 표본 및 내성균주, 사용 항생제, 비인두 검체 추적기간, 시행 국가에 대한 세부사항은 Table 1과 같다. 또한, 각 연구의 연구방법 및 대상 등에 대한 요약은 Table 2와 같다.

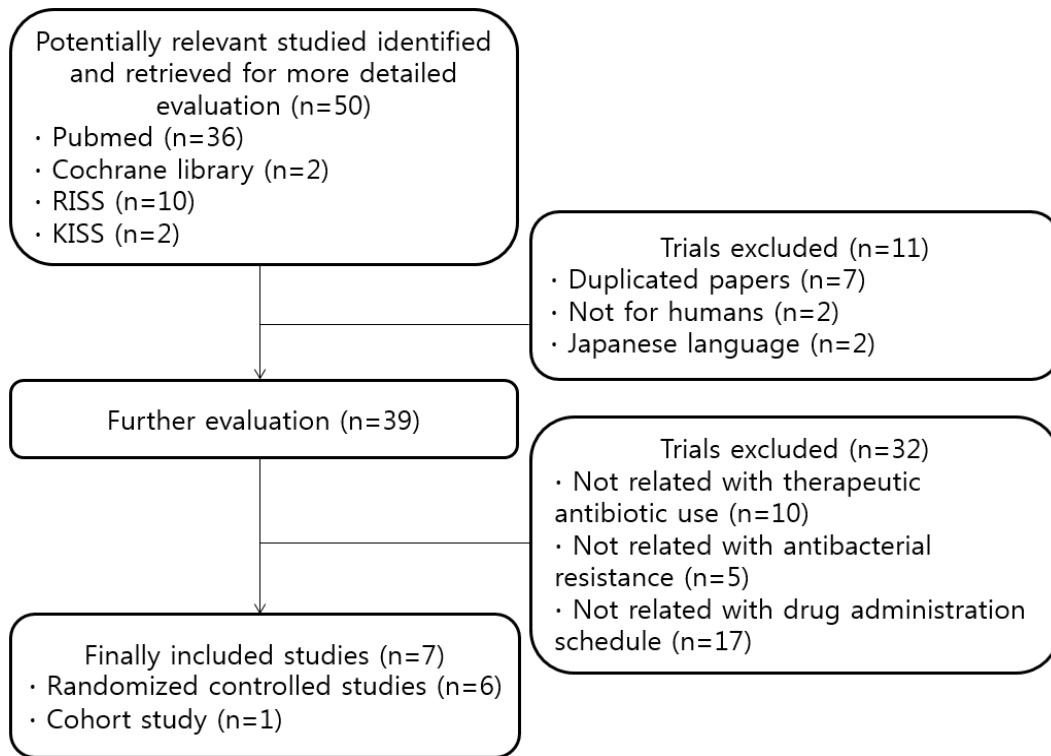


Fig. 1. Study flow diagram

Table 1. Explanatory Variables

Variable	Classification	Number (percentages)
Level of sampling	Individual	4 (57%)
	Region	3 (43%)
Bacteria	S.pneumonia	7 (100%)
	H.influenza	4 (57%)
	Other	3 (43%)
Antibiotic used	Penicillin	6 (86%)
	Cephalosporin	2 (29%)
Nasopharyngeal specimen follow	One month or less	6 (86%)
	More than 6 months	2 (29%)
Region where study conducted	Europe	2 (29%)
	America	2 (29%)
	Oceania	2 (29%)
	Others	1 (14%)

Table 2. Characteristics of Included Studies

Study	Methods	Participants	Intervention	Outcomes
Hoberman (2016) ¹⁵	Randomised controlled trial	1569 children aged 6 to 23 months	5 days of amoxicillin therapy versus 10 days of amoxicillin therapy	No significant between-group differences in rates of nasopharyngeal colonization with penicillin-nonsusceptible pathogens
Schrag (2001) ¹⁶	Randomised controlled trial	795 children aged 6 to 59 months	5 days of 90 mg/kg amoxicillin therapy versus 10 days of 40 mg/kg amoxicillin therapy	Risk of penicillin-nonsusceptible pneumococcal carriage was significantly lower in the short-course, high-dose group compared with the standard-course group
Haiman (2002) ¹⁷	Randomised controlled trial	203 children aged 3 to 36 months	1 day of intramuscular ceftriaxone therapy versus 3 days of intramuscular ceftriaxone therapy	Reduction of overall <i>S.pneumoniae</i> nasopharyngeal carriage by both ceftriaxone regimens was a short-lived phenomenon followed by rapid recolonization of the nasopharynx
Cohen (1999) ¹⁸	Randomised controlled trial	513 children aged 4 to 30 months	A single intramuscular dose of ceftriaxone (50 mg/kg) therapy versus a 10-day course of amoxicillin/clavulanate (80 mg/kg/day of amoxicillin : 10 mg/kg/day of clavulanate) therapy	The percentage of beta-lactamase-producing strains of <i>H.influenzae</i> and <i>M.catarrhalis</i> was not statistically different between the two treatment groups before and after treatment. Among the children carrying <i>S.pneumoniae</i> , the percentages of strains resistant to penicillin both increased
Balle (1998) ¹⁹	Randomised controlled trial	386 children aged 1 to 10 years	Penicillin V therapy versus amoxicillin/clavulanate therapy	The nasopharynx was recolonized with the same bacteria within 4 weeks from cessation of treatment
Leach (2008) ²⁰	Randomised controlled trial	103 aboriginal infants less than 12 months of age	Amoxicillin therapy versus placebo	No statistically significant increase in resistant pneumococci or NCHi (non-capsular <i>H.influenzae</i>) in amoxicillin children compared to placebo children
Nasrin (2002) ²¹	Cohort	461 children aged under 4 years living in Australia	Isolates of pneumococci, which were cultured from nasal swabs collected approximately six monthly, were tested for antibiotic resistance	Reduction in beta lactam use could quickly reduce the carriage rates of penicillin resistant pneumococci in early childhood

동일 항생제에 대해 투여량 혹은 기간을 달리하며 비인두 검체에서 내성률 변화를 관찰한 연구는 3건이 확인되었다. 급성중이염 환아를 대상으로 같은 용량의 아목시실린-클라불란산 (90 mg/kg/day-6.4 mg/kg/day) 10일 복용군과 5일 복용군을 비교한 연구¹⁵)에서, 비인두 검체에서 내성균주 보균의 의미 있는 차이는 나타나지 않았다. 상기도감염 환아를 대상으로 아목시실린의 고용량 단기간 복용군 (90 mg/kg/day, 5일)과 표준 복용군 (40 mg/kg/day, 10일)을 비교한 또 다른 연구¹⁶)에서는 고용량 단기간 항생제 사용이 더 적은 내성 폐렴알균 보균과 연관 있음이 확인되었다. 또한, 항생제 경구복용에 반응하지 않는 급성중이염 환아를 대상으로 한 세프트리악손 근육주사 1회 주입군과 3회 주입군의 비교연구¹⁷)에서는, 치료군 간 치료 후 획득되는 비감수성 병원체 보균율이 크게 다르지 않았고, 치료 후 나타난 페니실린 비감수성 균총은 2주 이내에 치료 전 상태로 회복되는 양상이 양쪽 군에서 확인되었다.

서로 다른 항생제가 내성균 보균위험에 미치는 영향을 비교 관찰한 연구는 2건이 확인되었다. 급성중이염 환아를 대상으로 1회 세프트리악손 근육주사군과

10일 아목시실린-클라불란산 경구복용군을 비교한 연구¹⁸)에서, 페니실린 내성균주 보균율은 아목시실린 복용군에서 더 높았다. 한편 분비성 중이염 환아에서 아목시실린-클라불란산과 페니실린-V를 각각 2주/4주 복용한 비교 연구¹⁹)에서, 투약기간에 관계없이 비인두 인플루엔자균이 치료 종료 후 빠르게 재군락하며 4주 이내에 치료 전과 같은 상태로 회복됨을 제시하였다.

또한, 삼출성중이염 환아를 대상으로 장기간 아목시실린을 투여한 군과 위약군간의 비교 연구²⁰)에서, 페니실린 비감수성 폐렴알균 보균 정도는 양쪽 군에서 큰 차이가 없음을 확인하였으며, 한 코호트 연구²¹)에서는 비인두 검체 채취 전 6개월 동안 항생제 복용일수가 7일을 기준으로 넘지 않으면 무복용군과 내성균주 보균율에서 큰 차이가 나타나지 않았으나 7일을 넘어서면 내성균주 보균율이 의미 있게 증가함이 조사되었다.

사용 항생제와 투여 방법, 치료기간에 대해 다양한 비교를 시행한 7개의 임상연구에 대한 이번 문헌고찰에서, 항생제 치료기간이 길어짐에 따라 항생제 내성균 보균율이 낮아진다는 결과는 나타나지 않았다.

IV. Discussion

항생제 치료기간에 따른 내성균 발현의 변화양상을 살펴본 결과, 항생제 투여 횟수나 기간이 길어질 때 환자 비인두 검체의 내성균 발현 위험도가 증가하거나 변화가 없는 것으로 나타난 반면, 감소함이 보고되는 문헌은 찾을 수 없었다. 즉, 질환별 표준 항생제 치료기간은 종종 내성균 발현 위험을 막기 위해 지키도록 권고되나, 이를 뒷받침하는 연구결과는 확인하기 어려웠다. 이를 통해 표준 항생제 치료기간은 근거 기반의 결론이라기보다 과거의 경험적 믿음에 기초하고 있고, 단순히 기간을 지키기 위한 추가 항생제 투여를 최소화하는 것이 개인과 사회에 이득일 수 있음¹⁴⁾을 예상해 볼 수 있다. 항생제 사용량과 항생제 내성 발현의 연관성을 확인한 최근의 메타분석¹³⁾ 역시 이를 뒷받침하고 있다.

즉 항생제 내성을 감소시키기 위해선 무엇보다 항생제 사용량을 줄이는 것이 필요함을 알 수 있다. 일차진료 현장에서 항생제 사용량을 줄이려는 노력은 다양한 접근으로 시도될 수 있다. 먼저, 메타분석 결과 항생제 복용으로 이득보다 해로움이 큰 것으로 확인되고 있는 감기²²⁾, 삼출성중이염²³⁾, 모세기관지염²⁴⁾, 비부비동염²⁵⁾ 등의 질환에 대해 항생제 처방을 최소화할 필요가 있다. 의사 및 환자를 대상으로 해당 내용에 대한 교육의 유효성^{26,27)}이 문헌에서 확인되고 있기에, 건강보험심사평가원에서는 2009년부터 ‘병원평가정보’²⁸⁾를 통해 전국 병원에 대해 감기와 급성중이염의 항생제 처방률을 등급화하여 대중에게 공개하고 있고, 질병관리본부에서는 소아청소년 대상 상기도 및 하기도 항생제 사용지침을 발표함으로써 관련 성취를 꾀하고 있다.

또한, 항생제 투여로 이득이 확인되는 급성중이염²⁹⁾, A군 사슬알균 인두편도염³⁾, 폐렴³⁰⁾ 등의 질환에 대해 치료지침의 근거 하에 치료결과를 저해하지 않는 최소량을 사용할 필요가 있다. 특히 항생제를 단기간 사용해도 장기간 사용한 결과와 큰 차이가 없음이 확인된 질환군³¹⁻³³⁾에서 단기간 항생제 치료가 고려될 수 있겠다. 단 급성중이염의 경우 7일 이상의 항생제 사용이 단기간 치료실패율에서 작지만 우호적인 결과가 확인되고 있다³⁴⁾. 한편 최근에 제시되고 있는 ‘항생제 지연처방 전략도 고려해볼 수 있다. 항생제 지연처방 (Delayed Antibiotic Prescription)이란 환자의 증상에 대해 초기 며칠간의 관찰요법 후 항생제를 처방하거나

즉시 처방하되 환자의 상태변화에 따라 후일 복용을 지도하는 방법으로, 호흡기감염에 대한 항생제 지연요법의 최근 메타분석에 따르면 항생제 즉시처방에 비해 항생제 사용량 감소, 유사한 환자만족도, 더 높지 않은 합병증 상대위험도 등의 양호한 결과가 확인되었다³⁵⁾.

항생제 사용량 감소를 위한 방안들에 덧붙여 한의학적 치료접근을 적극적으로 활용하면 환자의 증상개선에 도움이 될 수 있다. 다제내성균에 중의약 항균효과를 살펴본 문헌³⁶⁾에서 황련 (黃連), 황금 (黃芩), 대황 (大黃), 지유 (地榆), 산수유 (山茱萸), 금은화 (金銀花), 판람근 (板藍根), 구기자 (枸杞子)에서 양호한 항균효과가 확인되었고, 또한 황련 전탕액이 농도 및 용량의 존적인 항균력을 가짐이 확인된바 있다³⁷⁾. 한편, 여성의 재발성 요로감염에서 한약치료의 유효성을 살펴본 메타분석에서, 요로감염 급성기에 이득이 있음과 항생제 치료에 비해 치료 후 재발률이 더 적을 가능성이 확인되었다³⁸⁾. 또한, 항생제와 상국음 (桑菊飲), 은교산 (銀翹散), 삼황해독탕 (三黃解毒湯), 백호탕 (白虎湯), 청온패독산 (淸瘟敗毒散), 청영탕 (淸營湯), 서각지황탕 (犀角地黃湯) 등의 처방이 항생제의 복용량과 부작용을 줄이고 치료기간을 단축하는 것으로 연구된바 있다³⁹⁾.

이밖에 국가 차원의 노력과 역할도 항생제 사용량 감소에 기여할 수 있다. 일반 국민 대상 조사 결과, 항생제 복용이 감기 치료에 도움이 된다는 응답이 최근까지도 절반 이상으로 집계되고 있고, 의사 대상 설문조사에서도 항생제가 필요하지 않은 경우 항생제를 처방하는 이유 중 두 번째 요인으로 환자의 요구 (36.1%)를 꼽고 있다. 즉 국민 인식 개선이 선행 혹은 동반되어야 하며, 이를 위한 정부의 지속적인 노력이 필요하다. 한편, 같은 조사에서 불필요한 항생제 처방의 첫 번째 이유로 환자 상태 악화에 대한 걱정 (45.9%)이 지목되는데⁴⁰⁾, 이에 대해 항생제 지연처방에 대한 국내 지침 등과 같은 의료계가 믿고 따를 수 있는 항생제 처방 근거를 제공하거나, 항생제 투여의 득실이나 질환에 대한 생활환경 등을 설명하기 위해 진료시간을 연장할 수 있는 제도적 방안도 필요하다고 생각된다.

본 연구에는 몇 가지 제한점이 있다. 항생제 투여 용량과 기간은 해당 지역사회의 내성균 보균 정도에 따라 달라지는 경향이 있기에, 파편적인 단일 연구들로 다른 지역이나 인구 상황에 일반화하여 적용하기엔 주의가 필요하다. 또한, 기존 연구가 다양하지 않아 항생제 치료기간이 내성균주에 미치는 영향에 대한 적절

한 결론 도출이 어려웠다. 특히 국내 연구나 자료가 없어 임상현장에 적용 시 주의가 필요하다. 일차진료의 임상 현실에서 항생제 투약의 지표가 될 수 있는 표준 항생제 치료기간의 신뢰도를 높이기 위해 양질의 다양한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

V. Conclusion

일차진료의 일반적인 세균감염에서 항생제 조기중단이 환자의 내성균 감염 위험을 증가시킨다는 근거는 확인되지 않았다. 반면 항생제 치료기간이 길어질수록 항생제 내성 위험이 증가하고 여러 질환에서 항생제 단기요법의 치료효과가 부족하지 않음이 확인되고 있기에, 항생제 치료가 포함된 환자 관리에서 이를 토대로 한 적절한 지도와 치료계획을 수립할 필요가 있다. 항생제 사용량 경감을 위해 단기간 항생제 치료 및 자연 항생제 처방을 고려할 수 있으며, 한의학적 치료를 활용하는 것도 하나의 방안이 될 수 있다. 항생제 치료를 통해 이득이 확인되는 질환들에 대해서도 표준 치료기간에 대한 연구가 부족하기 때문에, 항생제의 적절한 치료기간에 대해 국내외에서 추가적인 양질의 연구가 수행될 필요가 있다.

References

1. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet*. 2005;365(9459):579-87.
2. Sun L, Klein EY, Laxminarayan R. Seasonality and temporal correlation between community antibiotic use and resistance in the United States. *Clin Infect Dis*. 2012; 55(5):687-94.
3. Spinks A, Glasziou PP, Del Mar CB. Antibiotics for sore throat. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(11): CD000023.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic/ antimicrobial resistance. Available from: <https://www.cdc.gov/drugresistance/index.html>.
5. World Health Organization. World antibiotic awareness week 2017. Available from: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/652262/Antibiotic_Awareness_Key_messages_2017.pdf.
6. Organization for Economic Cooperation and Development. Health at a glance 2017: OECD indicators. Paris: OECD Publishing. Available from: http://dx.doi.org/10.1787/health_glance-2017-en.
7. Healthcare Bigdata Hub. Available from: <http://opendata.hira.or.kr/op/opc/olapMsupInfo.do>.
8. Reichler MR, Allphin AA, Breiman RF, Schreiber JR, Arnold JE, McDougal LK, Facklam RR, Boxerbaum B, May D, Walton RO, Jacobs MR. The spread of multiply resistant *Streptococcus pneumoniae* at a day care center in Ohio. *J Infect Dis*. 1992;166(6):1346-53.
9. World Health Organization. How to stop antibiotic resistance? Here's a WHO prescription. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/commentaries/stop-antibiotic-resistance/en/>.
10. McCullough AR, Rathbone J, Parekh S, Hoffmann TC, Del Mar CB. Not in my backyard: a systematic review of clinicians' knowledge and beliefs about antibiotic resistance. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70(9):2465-73.
11. McCullough AR, Parekh S, Rathbone J, Del Mar CB, Hoffmann TC. A systematic review of the public's knowledge and beliefs about antibiotic resistance. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71(1):27-33.
12. Costelloe C, Metcalfe C, Lovering A, Mant D, Hay AD. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010;340:c2096.
13. Bell BG, Schellevis F, Stobberingh E, Goossens H, Pringle M. A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. *BMC Infect Dis*. 2014;14:13.
14. Llewelyn MJ, Fitzpatrick JM, Darwin E, SarahTonkin-Crine, Gorton C, Paul J, Peto TEA, Yardley L, Hopkins S, Walker AS. The antibiotic course has had its day. *BMJ*. 2017;358:j3418.
15. Hoberman A, Paradise JL, Rockette HE, Kearney DH, Bhatnagar S, Shope TR, Martin JM, Kurs-Lasky M, Copelli SJ, Colborn DK, Block SL, Labella JJ, Lynch TG, Cohen NL, Haralam M, Pope MA, Nagg JP, Green

- MD, Shaikh N. Shortened antimicrobial treatment for acute otitis media in young children. *N Engl J Med*. 2016;375(25):2446-56.
16. Schrag SJ, Pena C, Fernandez J, Sanchez J, Gomez V, Perez E, Feris JM, Besser RE. Effect of short-course, high-dose amoxicillin therapy on resistant pneumococcal carriage: a randomized trial. *JAMA*. 2001;286(1):49-56.
 17. Haiman T, Leibovitz E, Piglansky L, Press J, Yagupsky P, Leiberman A, Dagan R. Dynamics of pneumococcal nasopharyngeal carriage in children with nonresponsive acute otitis media treated with two regimens of intramuscular ceftriaxone. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21(7):642-7.
 18. Cohen R, Navel M, Grunberg J, Boucherat M, Geslin P, Derriennic M, Pichon F, Goehrs JM. One dose ceftriaxone vs. ten days of amoxicillin/clavulanate therapy for acute otitis media: clinical efficacy and change in nasopharyngeal flora. *Pediatr Infect Dis J*. 1999;18(5):403-9.
 19. Balle V, Sederberg-Olsen J, Thomsen J, Hartzen S. Treatment of children with secretory otitis media (SOM) with amoxicillin and clavulanic acid (Spektramox) or penicillin-V (Primcillin). Bacteriological findings in the nasopharynx before and after treatment. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1998;45(1):77-82.
 20. Leach AJ, Morris PS, Mathews JD. Compared to placebo, long-term antibiotics resolve otitis media with effusion (OME) and prevent acute otitis media with perforation (AOMwiP) in a high-risk population: a randomized controlled trial. *BMC Pediatr*. 2008;8:23.
 21. Nasrin D, Collignon PJ, Roberts L, Wilson EJ, Pilotto LS, Douglas RM. Effect of beta lactam antibiotic use in children on pneumococcal resistance to penicillin: prospective cohort study. *BMJ*. 2002;324(7328):28-30.
 22. Kenealy T, Arroll B. Antibiotics for the common cold and acute purulent rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(6):CD000247.
 23. Venekamp RP, Burton MJ, van Dongen TMA, van der Heijden GJ, van Zon A, Schilder AGM. Antibiotics for otitis media with effusion in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(6):CD009163.
 24. Farley R, Spurling GKP, Eriksson L, Del Mar CB. Antibiotics for bronchiolitis in children under two years of age. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(10):CD005189.
 25. Head K, Chong LY, Pirochchai P, Hopkins C, Philpott C, Schilder AGM, Burton MJ. Systemic and topical antibiotics for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(4):CD011994.
 26. Butler CC, Simpson SA, Dunstan F, Rollnick S, Cohen D, Gillespie D, Evans MR, Alam MF, Bekkers MJ, Evans J, Moore L, Howe R, Hayes J, Hare M, Hood K. Effectiveness of multifaceted educational programme to reduce antibiotic dispensing in primary care: practice based randomised controlled trial. *BMJ*. 2012;344:d8173.
 27. O'Sullivan JW, Harvey RT, Glasziou PP, McCullough A. Written information for patients (or parents of child patients) to reduce the use of antibiotics for acute upper respiratory tract infections in primary care. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(11):CD011360.
 28. Health Insurance Review & Assessment Service. Hospital assessment information. Available from: <http://www.hira.or.kr/re/diag/getDiagEvlList.do?pgmid=HIRAA030004000100>.
 29. Venekamp RP, Sanders SL, Glasziou PP, Del Mar CB, Rovers MM. Antibiotics for acute otitis media in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(6):CD000219.
 30. Lodha R, Kabra SK, Pandey RM. Antibiotics for community-acquired pneumonia in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(6):CD004874.
 31. Haider BA, Lassi ZS, Bhutta ZA. Short-course versus long-course antibiotic therapy for non-severe community-acquired pneumonia in children aged 2 months to 59 months. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(2):CD005976.
 32. Altamimi S, Khalil A, Khalaiwi KA, Milner RA, Pusic MV, Al Othman MA. Short-term late-generation antibiotics versus longer term penicillin for acute Streptococcal pharyngitis in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(8):CD004872.
 33. Michael M, Hodson EM, Craig JC, Martin S, Moyer VA. Short versus standard duration oral antibiotic therapy for acute urinary tract infection in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(1):CD003966.
 34. Kozyrskyj AL, Klassen TP, Moffatt M, Harvey K. Short-course antibiotics for acute otitis media. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(9):CD001095.
 35. Spurling GK, Del Mar CB, Dooley L, Foxlee R, Farley

- R. Delayed antibiotic prescriptions for respiratory infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;(5):CD004417.
36. Chen ML, Wang J, Zhou HX, Jin JL. Inhibitory effect of Chinese herbal medicine on multiple antibiotic-resistant bacteria. *Acta Chin Med Pharmacol.* 2012;2(40):10-3.
37. Seo HS. The experimental study on anti-bacterial potency of *Coptidis Rhizoma* extract compare with quantity on *Staphylococcus aureus*. *J Pharmacopuncture.* 2007;10(1):79-84.
38. Flower A, Wang LQ, Lewith G, Liu JP, Li Q. Chinese herbal medicine for treating recurrent urinary tract infections in women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(2):CD010446.
39. Yuan HW, Yuan JQ. Advantages and problems solving strategies of integrated application of western and traditional Chinese medicine. *World Chin Med.* 2013;8(7):820-2.
40. Korea Centers for Disease Control & Prevention (KCDC). Press release Appendix 2. Available from: <http://www.cdc.go.kr/CDC/intro/CdcKrIntro0201.jsp?menuIds=HOME001-MNU1154-MNU0005-MNU0011&cid=76912>.