

Guideline of Antibiotics for Biliary Tract and Pancreatic Disease

가톨릭대학교 의과대학 감염내과

김 양 리

급성 biliary inflammation/infection은 담관염과 담낭염으로 분류되지만 공통적으로 위장관의 세균총이 감염의 원인균으로 작용하며, 급성 췌장염의 합병증으로 발생하는 감염도 위장관 세균총에서 비롯된다. 최근 외국지침에 근거하여 담관염, 담낭염 및 췌장염에서의 항생제 요법을 검토하고, 주요 원인균에 대한 국내 항생제 내성 현황을 알아보았다.

위장관 세균총

1. 정상 세균총

생후 1개월 동안 구강에서부터 항문까지 다양한 종의 세균들에 의해 인체의 정상 세균총이 형성 된다. 위장에는 높은 산도 때문에 구강 세균총으로부터 기인한 소수의 lactobacilli를 제외 하면 다른 세균총은 없는 것이 보통이다. 십이지장부터 정상 세균총이 증가하면서 회장말단부에 이르면 10^6 CFU/gm까지 그 수가 증가하고, 대장 쪽으로 가까워 질수록 혐기성 균이 차지하는 비율이 많아진다. 대장에는 변 1 gm당 10^{11} CFU 정도의 세균이 400여 종 이상 존재하며, 이중 혐기성 균이 $10^3 \sim 10^4$ 배 더 많아서 주를 이루고, 그 다음이 *E. coli*와 같은 Enterobacteriaceae이고, 그 외 다른 그람음성간균과 장구균(enterococci)이 정상 세균총을 이룬다. 정상 세균총 중 혐기성 그람음성 간균인 *Bacteroides fragilis*균이 인체 감염의 원인이 되는 중요한 혐기성균이고, 그 외 *Fusobacterium*, *Prevotella*, *Porphyromonas*가 있다. 회장에는 $10^5 \sim 10^7$ CFU/gm의 *Streptococcus* spp., *Lactobacillus* spp., Enterobacteriaceae, *Bacteroides* spp.가 존재하고, 십이지장이나 공장에는 *Streptococcus* spp., *Lactobacillus* spp, Enterobacteriaceae가 최대 10^6 CFU/gm까지 존재한다.

2. 광범위 항생제 노출 후 세균총의 변화

정상 상태에서는 외부로부터 구강섭취를 통해 인체에 들어와도 장관에 집락화되지 못하는 균들이, 항생제 투여로 인해 장관의 정상 세균총에 문제가 생기면 장점막에 집락화되어 기회 감염균으로 작용하고 항생제 내성균에 의한 병원감염의 주 원인이 된다. 항생제를 어느 정도 사용해야 장관 정상 세균총에 변화가 생기는지에 대해서는 연구가 많지 않으나, 2~4일 정도 사용하여도 내성균 위험성이 증가한다는 보고가 있다. 장기간 입원해 있는 환자에서도 정상 세균총의 변화로 *P. aeruginosa*, *Enterobacter* spp., 다제내성 병원균이나 장구균, *Candida* spp.가 세균총으로 더 많이 존재한다.

급성 담낭염 및 담관염

급성 담낭염이나 담관염의 흔한 원인균은 장내 정상세균이다. *E. coli*, *Klebsiella* spp, *Enterobacter* spp.같은 그람음성균이 흔하고, 이보다 빈도는 덜하지만 혐기성균으로 *Bacteroides* spp., *Fusobacterium* spp., *Clostridia*들이 원인이 된다. 담관 수술력이 있거나 담관-장 문합이 있는 경우에는, 그렇지 않은 경우보다 혐기성 세균이 더 자주 원인이 된다. 장구균은 감염된 담즙에서 다른 균과 함께 검출되는 경우가 흔하다.

합병증이 없는 급성담낭염에서 항생제의 역할은 아직 확립되어 있지 않으며, 담석과 같이 폐색의 원인이 되는 병변을 제거하는 것이 우선이다. cholecystectomy나 cholecystostomy, transhepatic drainage시 예방적 목적의 항생제를 사용하며, 담낭벽 외부에 감염의 증거가 없으면 수술 후 24시간까지 사용한다. 합병증이 없는 급성 담낭염이라 하더라도 수술을 시행하지 못하는 경우에는, 고령 환자이거나 임상적으로 위중하거나 쇠약하거나(debilitated), 면역저하 상태이면 치료목적으로 항생제를 투여한다. 담낭 천공이나 기종성 또는 괴사성 담낭염과 같은 합병증이 있으면 치료 목적으로 항생제를 투여해야 한다.

급성 담관염은 사망률이 높은 질환으로 반드시 항생제 투여가 필요하다. 담낭염에서 선택되는 항생제와 같은 항생제가 사용된다. 혐기성균은 급성 담관염시 담즙에서 자주 검출되는 균은 아니지만, 치료시 혐기성균에 대한 항균력이 있는 항생제가 포함되어야 한다.

2010년 미국 Surgical Infection Society (SIS)와 Infectious Disease Society of America (IDSA)에서 나온 지침에서는 1) 경증 또는 중등증의 지역사회 획득 급성 담낭염이나 담관염에는 cefazolin, cefuroxime, ceftriaxone을, 2) 생리적 기능 이상이 중하거나, 고령이거나 면역저하상태인 경우, 증상 중증도에 관계없이 담관-장 문합 후 발생한 급성 담관염에서는 혐기성균에 대한 항균효과를 포함하는 imipenem/cilastatin, meropenem, doripenem, piperacillin/tazobactam, ciprofloxacin + metronidazole, levofloxacin + metronidazole, cefepime + metronidazole과 같은 항생제

를, 3) 증상 중증도에 관계없이 의료관련 담관 감염에는 2)의 항생제에 더하여 vancomycin 추가를 권장한다.

의료관련감염(health care-associated infection)은 지역사회 발생(community-onset)과 병원 발생(hospital-onset) 감염을 모두 포함하는데, 지역사회 발생 의료관련감염은 다음 의료 위험인자 -1) 입원 당시 침습적 장치가 있는 경우, 2) MRSA 감염이나 집락의 병력이 있는 경우, 3) 배양 일 이전 12개월 이내에 수술, 입원, 투석, 또는 장기요양시설 거주력이 있는 경우-중 적어도 한 가지 해당사항이 있어야 한다. 병원 발생 감염은 병원 입원 48시간 후에 감염되고 정상적으로는 무균상태인 부위에서 균이 검출된 경우를 말하며, 지역사회 발생 위험인자를 한 가지 이상 가질 수 있다.

담즙 배양에서 장구균이 검출되었을때 장구균에 대한 항균력이 없는 cephalosporin을 사용하여도 치료가 되는 것은 장구균의 병독성이 낮기 때문인 것으로 설명되며, 다른 균에 대한 치료 후 장구균 오염이 지속된다 하더라도 임상적으로는 호전되는 경우가 많다. 따라서 수술 후 감염, 면역저하환자, 심장판막질환 또는 혈관내 인공 삽입물을 지닌 의료관련 감염환자를 제외하고는, 장구균에 대한 항생제를 경험적으로 투여할 필요는 없다.

Tokyo guideline에서는 5~7일간의 항생제 투여를 권장하나, 균혈증이나 환자의 임상경과에 따라 투여기간을 더 연장할 수 있다.

췌장염

대부분의 췌장감염은 비감염성 원인(담석, 알코올 등)에 의해 발생한 췌장염의 합병증으로 발생한다. 췌장염의 80%는 대증치료로 호전되나, 20%는 좀 더 심한 췌장 조직 손상 후 괴사로 진행할 수 있으며, 조직괴사를 동반하는 췌장염의 40~70%에서 감염이 동반되고 사망률이 50%까지도 보고되어 있어, 급성 괴사를 동반하는 췌장염에서 감염을 예방하기 위한 항생제 사용이 필요하다. 괴사를 동반한 췌장염의 3%에서 췌장 농양으로 진행하기도 하며, 무균성 괴사에서 가낭종으로 진행하였다가 여기에 2차 감염이 발생하는 경우도 있다.

1992년 급성췌장염에 대한 국제 심포지움에서 장기부전이나 국소 합병증(괴사, 농양, 가낭종)이 발생한 급성 췌장염을 'severe acute pancreatitis'(이하 SAP)로 정의하였으며, 여러 기준들에서 제시하는 바, CT상 조직 괴사 부위가 전체 췌장 조직의 30% 이상, 흉부 X선 상 흉막액, C-reactive protein 15 mg/dL 이상, APACHE (acute physiology and chronic health evaluation) II score가 8 이상이면 SAP로 볼 수 있다.

SAP에 감염을 유발하는 흔한 원인균은 호기성 및 혐기성 장내 세균총이다. 그람음성균으로는 *E. coli*, *Klebsiella* spp., 그보다 빈도는 덜하지만 *Enterobacter*, *Pseudomonas*, *Proteus* 등이, 그람양성균으로는 장구균, *Streptococcus* spp., *staphylococcal* spp.가 원인이며, 단독으로 또는 혼합

감염을 일으킨다. 담도질환이 있는 환자에서는 그람음성균이, 음주군에서는 그람양성균이 더 많은 원인균이라는 연구가 있다. 감염 이전의 항생제 사용에 여부에 따라 감염된 괴사조직에서 검출되는 균이 다르다는 보고도 있어, 괴사 조직 감염 전 수 일-수 주 사이에 예방적 항생제를 사용하지 않은 경우에는 *E. coli*와 다른 Enterobacteriaceae가 50% 이상에서 검출된 반면, 장기간 항생제를 사용한 경우에는 췌장 괴사 조직에서 그람 양성균이 55%, candida가 29% 검출되었다고 한다. ERCP, 정주 영양제, 광범위 항생제를 투여하는 경우에 특히 *Candida albicans*, *Torulopsis glabrata* 등 진균에 의한 감염이 발생할 수 있으며, 진균과 세균이 혼합감염되기도 한다.

일반적으로 경증 내지 중등도의 급성 췌장염은 저절로 호전되고 감염이 합병되는 일이 드물기 때문에 조기 항생제 투여가 필요하지 않으나 SAP에서의 예방적 항생제 사용에 대해서는 논란이 많다. 1997년 Santorini Consensus Conference에서는 모든 SAP에서 예방적 항생제 투여를 강력히 권장하였으나, 2010년 SIS와 IDSA 지침에서는 임상적으로 또는 배양결과 양성으로 감염이 진단되기 이전의 SAP에서 예방적 항생제 투여를 권장하지 않는다. 따라서 영상검사를 통해 췌장의 괴사조직을 경피적으로 흡인하여 감염 여부를 확인하는 것이 중요하다.

항생제 선택에 있어 췌장 조직에 잘 침투하는 약제를 선택하는 것이 바람직하며, 대부분의 원인균에 대해 최소억제농도(minimum inhibitory concentration; MIC)에 도달하는 항생제에는 fluoroquinolones, imipenem, ceftazidime, cefepime, metronidazole, clindamycin, chloramphenicol, doxycycline, fluconazole이 포함된다. 췌장조직에 잘 침투하지 못 하는 항생제로는 aminoglycosides, 1세대 cephalosporins, cefoxitin, ampicillin이 있다. 췌장감염의 전형적 원인균에 대한 항균력과 췌장내 농도가 적절한 경우를 factor 1.0으로 볼 때 imipenem (0.98), fluoroquinolones (0.86-0.87), piperacillin과 3세대 cephalosporin (0.71~0.78) 순이다.

감염이 확인된 경우에는 경험적 항생제를 투여하게 되는데, 단일 항생제로 imipenem/ cilastatin, meropenem, doripenem, piperacillin/tazobactam, 병합항생제로는 cefepime + metronidazole, ciprofloxacin + metronidazole, levofloxacin + metronidazole을 권장한다. 의료관련감염인 경우에는 1) ceftazidime에 대한 내성이 20% 미만인 *P. aeruginosa*, *Acinetobacter*, 다른 다제내성 그람음성 간균에 대해서는 imipenem/cilastatin, meropenem, doripenem과 같은 carbapenem, piperacillin/tazobactam, ceftazidime + metronidazole, cefepime + metronidazole을, 2) ceftazidime에 대한 *P. aeruginosa* 내성이 20%를 넘는 기관이거나 ESBL-producing Enterobacteriaceae 경우에는 imipenem/cilastatin, meropenem, doripenem과 같은 carbapenem, piperacillin/ tazobactam이 권장되고, aminoglycoside를 이들 약제에 추가하여 투여할 수 있으나, ceftazidime + metronidazole이나 cefepime + metronidazole은 권장하지 않는다. 3) MRSA에 대해서는 vancomycin을 권장한다.

항생제 투여기간은 뚜렷이 정해진 바가 없으나, 복합 복강내감염에서 7일 정도가 권장된다. 적절한 source control이 어려운 경우가 많기 때문에 항생제 투여기간이 길어질 수 있다. 항진균제는 candida 감염이 증명되면 사용한다.

국내 항생제 내성 현황

1. 호기성 그람음성균

2009년 7~9월 사이 KONSAR (Korean Nationwide Surveillance of Antimicrobial Resistance; www. whonetkorea.org) 자료에 의하면 *E. coli*의 내성률은 ampicillin 70%, ampicillin/sulbactam 26%, piperacillin 64%, cephalothin 58%, cefotaxime 17%, ceftazidime 7%, cefepime 8%, cefoperazone/sulbactam 2%, ceftazidime 6%, aztreonam 11%, imipenem 0%, amikacin 2%, gentamicin 28%, tobramycin 20%, levofloxacin 36%, cotrimoxazole 40%였다. *K. pneumoniae*의 내성률은 ampicillin/sulbactam 39%, piperacillin 53%, cephalothin 45%, cefotaxime 21%, ceftazidime 31%, cefepime 8%, cefoperazone/sulbactam 5%, ceftazidime 24%, aztreonam 31%, imipenem 0%, amikacin 21%, gentamicin 20%, tobramycin 20%, levofloxacin 26%, cotrimoxazole 22%였다. *P. aeruginosa*의 내성률은 piperacillin 35%, ceftazidime 12%, cefepime 24%, cefoperazone/sulbactam 24%, imipenem 29%, amikacin 23%, gentamicin 35%, tobramycin 34%, ciprofloxacin 33%였다.

지역사회에서 감염된 군이 지금까지 사용해 오던 항생제에 대해 내성을 보이는 일들이 점차 현실로 나타나고 있다. 지역사회 획득 복강내 감염 원인으로 흔한 군이 주어진 항생제에 10~20% 이상의 내성을 보인다면, 그 항생제는 사용하지 않는 것이 권장되며, quinolone에 대한 *E. coli*의 감수성이 90%를 넘지 않는다면 quinolone의 사용도 권장되지 않는다.

2. *B. fragilis*군

1997~2004년 사이에 국내에서 분리된 *B. fragilis*군의 내성률은 imipenem에 대하여 1~4%, piperacillin/ tazobactam 1~6%, ceftazidime 4~11%, piperacillin 33~49%, cefotetan 14~60%, clindamycin 51~76%이고, chloramphenicol과 metronidazole에 대해서는 내성이 없었다. 따라서 국내에서 piperacillin/tazobactam, ceftazidime, imipenem, chloramphenicol, metronidazole은 *B. fragilis* 군에 여전히 사용할 수 있지만, clindamycin과 cefotetan은 경험적 치료제로 권장되지 않는다.

복강내 감염에 사용되는 경험적 항생제 성인 용량(IDSA guideline, 2010)

1. β -lactam/ β -lactamase inhibitor combination

- Piperacillin/tazobactam 3.375 g every 6 hr
- Ticarcillin/clavulanic acid 3.1 g every 6 hr

2. Carbapenems

- Imipenem/cilastatin 500 mg every 6 hr 또는 1 g every 8 hr
- Meropenem 1 g every 8 hr
- Doripenem 500 mg every 8 hr
- Ertapenem 1 g every 24 hr

3. Cephalosporins

- Cefazolin 1~2 g every 8 hr
- Cefuroxime 1.5 g every 8 hr
- Cefoxitin 2 g every 6 hrs
- Cefotaxime 1~2 g every 6~8 hr
- Ceftriaxone 1~2 g every 12~24 hr
- Ceftazidime 2 g every 8 hr
- Cefepime 2 g every 8~12 hr

4. Tigecycline 초기용량 100 mg, 그 이후 50 mg every 12 hr

5. Fluoroquinolones

- Ciprofloxacin 400 mg every 12 hr
- Levofloxacin 750 mg every 24 hr
- Moxifloxacin 400 mg every 24 hr

6. Metronidazole 500 mg very 8~12 hr 또는 1,500 mg every 24 hr

7. Aminoglycoisde

- Gentamicin, tobramycin 5~7 mg/kg every 24 hr
- Amikacin 15~20 mg/kg every 24 hr

8. Aztreonam 1~2 g every 6~8 hr

9. Vancomycin 15~20 mg/kg every 8~12 hr

참 고 문 헌

1. AGA Institute Medical Position Statement on Acute Pancreatitis. *Gastroenterology* 2007;132:2019-2021.
2. Baron MJ, Madoff LC. Pancreatic infection. In: Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases, 6th ed. p.1045-1053, Philadelphia, Elsevier Churchill Livingston, 2005
3. Bradley III EL. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11 Through 13, 1992. *Arch Surg* 1993;128:586-590.
4. Dervenis C, Johnson CD, Bassi C, Bradley E, Imrie CW, McMahon MJ, Modlin I. Diagnosis, objective assessment of severity, and management of acute pancreatitis. Santorini Consensus Conference. *Int J Pancreatol* 1999;25:195-210.
5. Laterre PF, Colardyn F, Delmee M, De Waele J, Legrand JC, Van Eldere J, Vergison A, Vogelaers D. Antimicrobial therapy for intra-abdominal infections: guidelines from the Infectious Disease Advisory Board (IDAB). *Acta Chir Belg* 2006;106:2-21.
6. Roh KH, Kim S, Kim CK, Yum JH, Kim MS, Yong DG, Lee KW, Kim JM, Chong Y. Resistance trends of *Bacteroides fragilis* group over an 8-year period, 1997-2004, in Korea. *Korean J Lab Med* 2009;29:293-298.
7. Sharma VK, Howden CW. Prophylactic Antibiotic administration reduces sepsis and mortality in acute necrotizing pancreatitis: a meta-analysis. *Pancreas* 2001;22:28-31.
8. Sifri CD, Madoff LA: Infections of the liver and biliary system. In: Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases, 6th ed. p.1035-1044, Philadelphia, Elsevier Churchill Livingston, 2005.
9. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJC, Baron EJ, O'Neil PJ, Chow AW, Dellinger EP, Eachempati SR, Gorbach S, Hilfiker M, May AK, Nathens AB, Sawyer RG, Bartlett JG. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010;50:133-164.
10. Starsberg SM. Acute calculous cholecystitis. *N Engl J Med* 2008;358:2804-2811.
11. Tanaka A, Takada T, Kwarada Y, Nimura Y, Yoshida M, Miura F, Hirota M, Wada K, Mayumi T, Gomi H, Solomkin JS, Strasberg SM, Pitt HA, Belghiti J, De Santibanes E, Padbury R, Chen M, Belli G, Ker C, Hilvano SC, Fan S, Liau K. Antimicrobial therapy for acute cholangitis: Tokyo guides. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2007;14:59-67.
12. WHO network on antimicrobial resistance monitoring: Korean focal and core laboratory. Antimicrobial resistance newsletter. November 2009 (www.whonetkorea.org)