

한방병원 중증치료실 입원 중 항생제 연관성 설사를 진단받은 환자에 대한 임상적 고찰

양가은, 김슬지, 박영주, 이미정, 이지숙, 류재환*
경희대학교 한의과대학 내과학교실, *경희대학교 동서의학대학원 동서의학과

Clinical Study of Antibiotic-associated Diarrhea Treatment in Intensive Care Unit Patients at an Oriental Hospital

Ga-eun Yang, Seul-ji Kim, Young-ju Park, Mi-jung Lee, Jee-sook Lee, Jae-hwan Ryu*

Dept. of Oriental Internal Medicine, College of Oriental Medicine, Kyung-Hee University

*East-west medicine department, Graduate school of east-west medical science, Kyung-hee University

ABSTRACT

Objectives : This study was designed to investigate the effectiveness of adjunctive herbal therapy combined with conventional therapy on antibiotic-associated diarrhea (AAD) treatment.

Methods : The medical records of 25 patients admitted to the Intensive Care Unit at Kyunghee Oriental Medical Center between January 1, 2009 and January 30, 2010 were reviewed. The charts were analyzed for the general characteristics, site of infection, predominant bacteria, antibiotic treatment, herbal medicine treatment, effect on liver and kidney functions, and the effect of therapy on diarrheal duration.

Results : 48% of the 25 patients were male while 52% were female. The average age was 67.2 years old. The most commonly used antibiotic was fluoroquinolone (40.0%) and the most commonly used herbal medicine was *Samchulkunbi-tang* (24.0%). The average diarrheal duration was 8.9 days. No significant change in hepatic and renal function was discovered before and after treatment with herbal medicine.

Conclusions : The results suggest that herbal therapy would be a safe and effective treatment for AAD. Further study investigating the usage of herbal medicine in AAD treatment is anticipated.

Key words : Antibiotic-associated diarrhea, East-west integrated treatment, Herb medicine, Intensive care unit

1. 서론

설사는 항생제 치료 중 5~15% 이상 나타나는 가장 흔한 부작용이다. 항생제 연관성 설사 (Antibiotics-associated diarrhea: AAD)는 다른 요인으로는 설

명할 수 없는 항생제 노출 2~8일 후 발생하는 설사로, 항생제 요법 종료 후에 나타나는 경우도 드물지 않아 넓게는 기타의 설사 유발 요인 없이 최근(6~8주 이내) 항생제를 사용한 병력을 가진 환자에 나타나는 설사로 정의되기도 한다¹. AAD는 1950년대 이후 항생제의 활발한 사용과 함께 가장 흔히 나타나는 부작용으로, 넓은 임상 소견의 범주로 인해 5~25%의 넓은 유병율을 나타낸다. 1970년대부터 Clindamycin의 사용 증가와 함께 *Clostridium*

· 교신저자: 류재환 서울특별시 동대문구 회기동 1번지
경희의료원 한방병원 3313호 동서협진실
TEL: 02-958-1812 FAX: 02-958-9212
E-mail: lidwina@khu.ac.kr

difficile(*C.difficile*)은 AAD의 가장 흔한 원인으로 알려졌으며 지난 20년간 광범위 항생제의 이용 증가에 따라 발생을 또한 꾸준히 증가하였다. 전체 AAD 환자의 대변 검체 검사 10~20% 정도에서 *C.difficile* 양성으로 나타나 AAD는 *C.difficile* associated diarrhea(CDAD)와 동일한 용어로 사용되기도 한다. 이 밖의 AAD의 원인으로는 장내 혐기성 세균 총에 대한 항생제의 영향으로 박테리아에 의한 발효 감소로 인한 대장과 분변 내 소화되지 않는 탄수화물의 증가, 단쇄지방산 결핍으로 인한 장관 점막의 흡수기능 저하, 장관을 통한 항생제 투여 또는 비경구적 항생제 투여로 대장의 미생물에 대한 방어능 손상 등이 있다².

AAD의 임상증상은 가벼운 무른 변의 증상에서부터 심각한 계통적 질병으로 발전할 수 있는 전격성 대장염 까지 다양하게 나타난다. 복부 경련통, 발열, 백혈구 증가, 분변 백혈구 검출, 저알부민혈증 등은 AAD와 관련되어 흔하게 발견되는 증상들이다. 모든 항생제가 AAD를 유발할 수 있지만 특히 광범위 항생제인 cephalosporin, 광범위 penicillins, clindamycin등이 중요 유발인자이다³.

중환자실에서의 설사 발생 빈도는 일반적인 설사의 유병율 보다 높은 편이다. A. Reintam⁴ 등의 1312명의 중환자실 입원 환자 대상 연구에서는 전체 환자의 59.1%에서 장운동마비, 구토, 설사, 복부 팽만 등의 위장관계 증상이 나타났으며, 그중 14%의 환자에서 설사가 발생했다. 또한 Suzie Ferrie⁵ 등은 중환자실의 중증 환자의 50% 정도에서 설사가 발생하며 주 원인은 경관 급식, 약물, 항생제의 사용, 스트레스 등임을 밝혔다. 중환자실 환자들은 병원 감염의 빈도가 높고, 다제 내성균에 의한 복합 감염 환자의 빈도 또한 높아 광범위 항생제의 사용이 많은 편이다. 중환자실 환자의 병원 감염의 위험은 일반 병실 환자에 비하여 5~10배 높으며, 기본적으로 면역이 저하된 환자들로 폐렴, 기타 하부 호흡기 감염, 요로 감염, 패혈증 등으로 인한 광범위 항생제 사용이 일반 환자들에 비해 많다. 이

와 연관되어 AAD의 발생 빈도 또한 높은 것으로 관찰 된다⁶.

이에 저자는 2009년 1월 1일 부터 2010년 1월 30일 까지 본원 한방병원 중증치료실에 입원한 환자 중 AAD로 진단된 환자 25명을 대상으로 의무기록을 기반으로 하여 후향적으로 특성 및 경과를 관찰하고 투여된 한약 처방 및 간기능과 신기능을 평가하여, AAD 환자에 대한 한약 병용 투여의 유용성을 밝히고 AAD에 대한 적극적인 동서 협진 치료 및 한약 치료의 임상연구의 기초 자료 마련에 도움이 되고자 한다.

II. 연구 대상 및 치료 방법

1. 연구 대상

2009년 1월 1일부터 2010년 1월 30일 까지 경희의료원 한방병원 중증치료실 입원 환자 중 항생제 사용 2~8일 이후 배변 습관의 변화가 발생하였으며 하루 3회 이상의 수양성 대변 또는 250~300g 이상의 수양성 대변이 지속되는 것을 AAD로 정의하고 기준에 부합하는 환자⁷를 대상으로 하였다. 항생제 이외의 다른 설사 유발원인을 배제하기 위해 배변 완화제나 설사 유도제를 투여중이거나, 오염된 식이 섭취가 의심되거나 3일 이내 식이 변경된 환자, 삼투성 약물 복용중인 환자, digoxin · propanolol 등 심장 약물 투여중인 환자, 항문에 물리적 충격을 받은 환자⁸는 배제하였다. 25명의 환자의 식이 및 약물 투여는 22명에서 비위관, 3명에서 경피 내시경하 위관 (percutaneous endoscopic gastrostomy tube)을 통한 경관 급식으로 이루어졌다.

2. 연구 내용 및 연구 방법

본 연구는 입원 기간 동안의 양방의무기록 및 한방의무기록을 통한 후향적 연구로 이루어졌다. 의무기록 열람 전 환자 및 환자 보호자에게 전화상 본 연구의 목적 및 의무기록 열람이 필요한 이유를 밝혔으며, 동의를 얻은 AAD 환자 25명에 대

한 의무기록을 바탕으로 조사하였다. 조사 항목은 환자의 성별, 연령, 급식 방법, 감염 경로, 투여 항생제의 종류, 배양된 균주의 종류, 설사 지속기간 및 양상의 변화, 한의학적 변증 유형, 유병기간 동안 투여된 한약의 종류, 한약 투여 전 후의 신기능과 간기능 검사 결과 및 치료 경과 등이었다. 환자의 입원 당시의 주상병에 대한 치료는 지속적으로 병행되었으며, AAD의 치료에 대해 항균제의 중단이나 교체 외에 지사제나 정장제를 사용한 환자는 연구의 결과에 영향을 미칠 수 있어 제외하였다.

C.difficile 감염은 대변 배양 검사상의 *C.difficile* enterotoxin A의 검출 여부로 판단하였다.⁹ 항생제 투여 시작일은 환자가 경구 또는 정맥 주사로 항생제 투여를 시작한 날짜로, 조사 기간 중 두 가지 이상의 항생제를 투여한 경우는 평균 범위가 더 광범위한 항생제의 투여일을 기준으로 하였다. AAD의 진단은 위의 기준을 따랐으며 항생제 투여 후 AAD로 진단된 날짜로부터 설사가 지속된 기간을 조사하였다. 한약치료는 한의사의 변증에 따라 결정된 처방 설사의 치료를 목적으로 투여된 단일 처방을 기준으로 조사되었으며, 처방이 교체된 경우 AAD 유병 기간의 70% 이상을 사용하였으며 설사 치료를 목적으로 투여된 처방을 기준으로 조사하였다. 또한 환제나 산제는 제외한 당약에 대해 조사하였다. 간기능 및 신기능은 각각 혈청 GOT, GPT, BUN, Creatinine 수치를 조사하였으며 한약 투여 전후 검사 결과 수치의 변화를 분석하여 검사치 변화의 경향성과 한약 투여 전후의 검사치가 각각 정상범위 혹은 이상 범위였는지 조사하였다. 치료 경과는 일반적인 *C.difficile* 유발성 AAD의 유병 기간인 10~12일을² 기준으로 하여 유병 기간 비교, 대변의 형태 및 횟수 비교, 임상적 증상의 비교를 통해 살펴보았다.

III. 결 과

1. 인구학적 특성

상기 기준에 따라 AAD로 진단된 대상 환자 총 25명 중 남자 12명(48.0%), 여자 13명(52.0%)으로 여자가 더 많았다. 전체 대상 환자의 평균 연령은 67.2세로, 남자 64.6세 여자 69.8세로 여자가 남자보다 높게 나타났다(Table 1).

또한 입원시의 주상병명은 뇌경색 13명(52.0%), 뇌출혈 3명(12.0%), 저산소성 뇌손상 2명(8.0%), 뇌졸중의 후유증 및 합병증 6명(24.0%), 폐렴 1명(4.0%)으로 조사되었다.

Table 1. General features of patients

Gender, n(%)	Male 12(48.0%)	Female 13(52.0%)	Total 25(100%)
Age	64.6±21.1	69.8±11.6	67.2±17
under 40	2(16.7%)	0(0.0%)	2(8.0%)
40-49	1(8.3%)	1(7.7%)	2(8.0%)
50-59	0(0.0%)	1(7.7%)	1(4.0%)
60-69	3(25.0%)	1(7.7%)	6(24.0%)
70-79	5(41.7%)	5(38.5%)	10(40.0%)
80-89	0(0.0%)	2(15.4%)	2(8.0%)
90-99	1(8.3%)	0(0.0%)	1(4.0%)

2. 추정 감염 경로

추정 감염 부위로부터 시행한 검체 균 배양 검사 상 균이 배양된 환자는 총 23명(92.0%) 이었다. 카테터로 채취한 소변의 배양 검사 상 균이 100,000 CFU/ml 이상 검출되는 경우를 요로 감염으로 정의하였으며, 총 12명(48.0%)에서 요로 감염이 나타났다. 객담 감염의 경우 도말 검사 상 현미경 고배율 시야에서 호중구가 25개 이상, 상피 세포가 10개 미만인 경우를 의미 있는 검체로 간주하여 균 배양 검사를 실시하였으며 배양된 균은 집락 형성 단위가 10⁶ 개 이상인 경우를 병원균으로 간주하였다. 이상의 검사에서 객담 감염 소견이 나타난 환자는 12명(48.0%) 이었다. 그 외 균혈증이 의심되어 각각 10ml의 두 쌍의 정맥혈 혈액 배양 검사 후 MacGregor 등의 오염균에 대한 기준을 이용하여 분류한 결과 균혈증으로 진단된 환자¹⁰는 5명(20.0%),

객담 배양 검사상 균이 검출되지는 않았으나 단순 가슴 엑스선 사진에서 폐침윤의 소견이 있으면서 발열(38°C 이상), 백혈구 증가(10,000/mm³ 이상) 또는 감소(4,000/mm³ 이하), 폐렴의 임상 증상(농성 가래 또는 산소화 장애 등) 중 2가지 이상의 임상적 소견이 있는 경우를 임상적 폐렴으로 정의하여¹¹ 이에 해당하는 환자는 2명(8.0%), 육창의 분비물 배양 검사상 균이 검출된 경우가 2명(8%)이었다. 위의 감염 증상 중 2가지 이상의 복합 감염을 나타내는 환자는 6명(24.0%)이었다(Table 2).

Table 2. Site of infection of AAD patients

Patient, n(%)	Male	Female	Total
Urine	3(12.0%)	9(36.0%)	12(48.0%)
Sputum	9(36.0%)	3(12.0%)	12(48.0%)
Blood of vein	3(12.0%)	2(8.0%)	5(20.0%)
ect.	0(0.0%)	4(12.0%)	4(16.0%)

3. 분리된 균의 종류 및 이용된 항생제

검체로부터 균이 분리된 23명의 환자 중 검체로부터 분리된 주요 균종은 다음과 같으며 두 가지 이상의 균종이 분리된 환자는 총 3명이었다(Table 3).

또한 *C.difficile* 감염에 대한 검사를 시행한 환자는 총 16명(64.0%)이었으며, 그 중 8명(32.0%)의 대변 검체에서 *C.difficile*이 분리되었다.

Table 3. predominant bacteria in AAD patients

kind of Bacteria detected from specimens, frequency(n)	
Acinetobacter baumannii	3
Enterobacter aerogenes	2
Escherichia coli (E.coli)	3
Extended-spectrum beta-lactamase E.coli	2
Klebsiella pneumoniae	5
Methicillin-resistant Staphylococcus aureus	6
Pseudomonas aeruginosa	5
Staphylococcus aureus	2

각 환자에서 사용된 항균제는 AAD의 증세 발

현과 관련되어 각각 분리된 균주를 목표로 하거나 임상 증상에 따라 감염내과 전문의에 의뢰하여 사용된 항균제를 기준으로 하였으며, 동시에 2가지 이상의 항균제가 사용된 경우 항균 범위가 더욱 광범위 한 것을 조사 기준으로 삼았으며, fluoroquinolone의 사용 빈도가 가장 높은 것으로 나타났다(Table 4).

Table 4. antibiotics for AAD patients

prescribed antibiotics, n(%)	
third generation cephalosporin	6(24.0%)
fluoroquinolone	10(40.0%)
beta-lactam	1(4.0%)
extended spectrum penicillin & beta-lactam	6(24.0%)
glycopeptide	2(8.0%)
total	25(100.0%)

4. 변증 분류 및 투여 한약의 종류

한의학적 변증은 환자의 증상을 중심으로 外邪感受, 情志失調, 脾胃虛弱, 飲食不調, 腎陽虧損, 水飲留腸, 肝氣升脾, 瘀血阻滯 등으로 분류¹⁴하였다. 그 결과 脾胃虛弱 17례(68.0%), 水飲留腸 8례(32.0%), 腎陽虧損 4례(16.0%), 肝氣升脾 1례(4.0%), 기타 전신 쇠약 등이 4례(16.0%)로 나타났으며, 2종류 이상 변증명은 8례(32.0%)에서 나타났다.

투여된 한약은 19례(76.0%)에서 단일 처방을 기준으로 조사되었으며, 처방이 교체된 6례(24.0%)의 경우 AAD 유병 기간의 70%이상을 사용하였으며 설사 치료를 목적으로 투여된 처방을 기준으로 조사하였다. 조사 결과 參朮健脾湯이 전체 대상 환자 중 24.0%에서 투여되어 가장 많은 비율을 차지하였으며 香砂溫脾湯(16.0%), 良砂正氣散(12.0%) 등의 순으로 나타났으나, 총 25명의 환자 중 12가지 처방이 조사되어 한약의 종류와 치료 경과 사이에는 유의한 상관 관계가 없는 것으로 관찰 되었다(Table 5).

Table 5. Frequency of Herbal medicine for patients

Herbal medicine	prescribed frequency, n(%)
參朮健脾湯	6(24.0%)
香砂養胃湯	2(8.0%)
香砂溫脾湯	4(16.0%)
半夏厚朴湯	1(4.0%)
荊防瀉白散	2(8.0%)
參苓白朮散	2(8.0%)
十全大補湯	1(4.0%)
八物湯	1(4.0%)
升陽除濕湯	1(4.0%)
益胃升陽湯	1(4.0%)
香砂六君子湯	1(4.0%)
良砂正氣散	3(12.0%)
total	25(100.0%)

5. 한약 투여 전후의 간기능 및 신기능 변화

간기능 측정을 위해 한약 투여 전후의 혈중 GOT, GPT 수치의 변화를 측정하였으며, 신기능 변화 측정을 위해 혈중 BUN, creatinine 수치를 측정하였다. 총 25명의 환자의 한약 투여 후 GOT의 평균은 35.2U/L에서 32.1U/L로, GPT는 30.3U/L에서 23.6U/L로 저하되었다. chronic hepatitis로 initial liver function에 이상이 있었던 1례와, cholangiocarcinoma with biliary sepsis로 GOT/GPT의 급격한 상승이 나타난 1례를 제외하고 분석한 결과 GOT는 34.0U/L에서 22.9U/L로, GPT는 30.3U/L에서 18.0U/L으로 변화한 것으로 나타났다. 투약 전 GOT(정상범위 0-40U/L)의 상승은 6례에서, 투약 후에는 2례에서 나타났으며 GPT(정상범위 0-40U/L)의 상승은 투약 전 5례, 투약 후 2례에서 나타났다(Fig. 1).

혈중 BUN 수치는 투여 전 평균 18.1mg/dl에서 투여 후 평균 15.1mg/dl로 저하되었으며, 혈중 Creatinine (Cr) 수치는 투여 전 평균 0.7mg/dl에서 투여 후 평균 0.7mg/dl으로 의미있는 변화가 나타나지 않았다. 투약 전 BUN(정상범위 8-23mg/dl)의 상승은 8례, 투약 후 2례에서 나타났으며 Creatinine(정상범위 0.6-1.2mg/dl)의 상승은 투약 전 3례, 투약 후 2례에서 나타났다(Fig. 2).

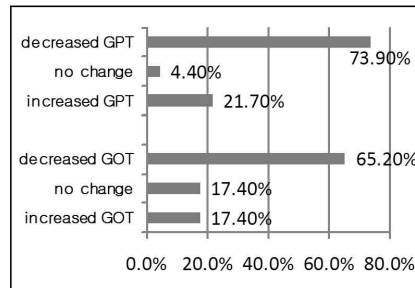


Fig. 1. Change of Liver Function with herbal medication

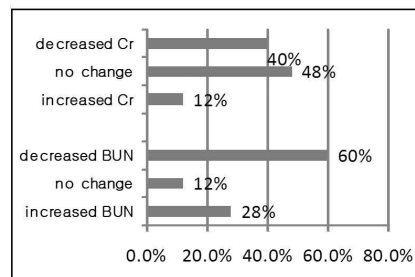


Fig. 2. Change of Kidney Function with herbal medication

6. 경과

1일 대변 횟수가 2회 이하, 250g 이하로 2일 이상 지속 되는 것을 설사의 호전 기준으로 삼았으며 이 때 평균 설사 지속 기간은 8.9일 표준편차는 6.5였다. 설사의 지속 일수는 4일에서 10일 이상 까지 고르게 분포 되었으며 6일간 설사가 지속된 경우가 20.0%로 가장 높게 나타났다. 10일 이상 지속된 경우도 4명 이었고 최대 27일 까지 지속된 것으로 나타났다(Fig. 3). *C.difficile*이 검출 된 환자 8명의 평균 설사 지속 기간은 8.8일, 표준 편차는 6.2일 으로 편차가 큰 것으로 나타났으며, *C.difficile*이 검출되지 않은 17례의 설사 지속 평균인 8.8일과 차이가 나지 않아 *C.difficile*의 유무가 설사의 지속과 큰 상관이 없음을 알 수 있었다.

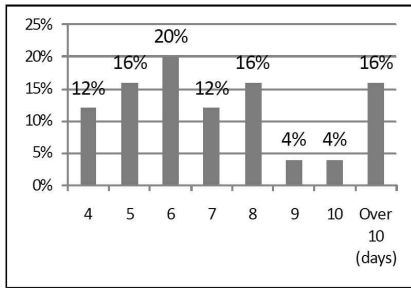


Fig. 3. Diarrheal duration of patients

설사 양상의 호전은 Bristol stool form scale⁸을 참고하여 scale상 5단계(soft blobs with clear cut edges)이하의 형태가 2일 이상 지속적으로 나타나는 것을 기준으로 하였다. 환약 투여 전 19례(76.0%)에서 Scale상 6단계(Fluffy pieces with ragged edges, a mushy stool), 6례(24.0%)에서 7단계(Watery, no solid pieces. Entirely liquid)로 관찰되었다. 투여 후 대변 양상의 호전은 17례(68.0%)에서 나타났으며, 변화 없음은 5례(20.0%), 양상 악화는 2례(8.0%)로 나타났다. 1례(4.0%)의 환자에서는 마비성 장폐색이 나타나 호전 여부를 평가할 수 없었다.

IV. 고찰

항생제 유발성 설사는 넓은 임상 소견의 범주로 5-15%의 넓은 유병율을 나타낸다. AAD의 가장 흔한 원인은 *C.difficile*의 감염으로 1970년대 clindamycin의 사용과 함께 증가하였으며 전체 AAD 환자의 약 20% 환자에서 발견 된다³. 중환자들은 기본적으로 면역이 저하된 환자들로 병원성 세균 감염의 기회가 높으며, 내성균의 출현 가능성도 높은 편이다. 면역이 정상인 환자에 비하여 항생제 요법의 실패 가능성 및 내성 세균의 출현 가능성도 높다. 또한 최근 10여 년간 기존 항생제에 잘 듣지 않는 Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* 및 Extended-spectrum beta-lactamase *E.coli* 생성, 다제 내성 세균들의 출현으로 강력하고 광범위한 항생제 사용 및 광범위 항생제의 남용이 일어나고

있는 실정이다⁶. AAD는 항생제 원인을 제외하고는 설사의 원인을 찾을 수 없는 경우, 또는 항생제 투여 후 항생제와 관련되어 나타나는 설사를 말하며, Cephalosporin계 항생제를 쓴 환자의 40%에서 원내 설사가 유발된다는 보고가 있으며, 3세대 Cephalosporin계 항생제 또한 AAD와 유의한 관계가 있는 것으로 나타났다⁷. 또한 Archibald¹²등은 중환자실 환자 일수록 AAD 및 *C.difficile* 연관 AAD의 발생 비율이 높으며, 중환자실 재원 기간이 길수록 발병을 또한 증가한다고 밝혔다. 또한 대장에 높은 농도로 도달하거나, 담관을 통해 장내로 분비되는 항생제 일수록 AAD와 관련이 깊으며 모든 종류의 항생제가 AAD의 원인이 될 수 있으나 Cephalosporin계, Clindamycin계, 광범위 penicillin계 등의 항생제가 특히 *C.difficile* 연관 AAD와 밀접한 연관이 있는 편임을 밝혔다. 비위관을 이용한 경관 급식은 중환자실 환자에게 영양 공급을 하는 경로로 가장 많이 선택되나, 경관 식이는 영양 및 전해질 공급이 충분하지 않으므로 적절한 영양의 소실을 막기 위해 설사를 예방하는 것은 중요하다¹³.

설사는 내경에 ‘清氣在下則生飧泄’, ‘濕勝則濡泄’ 등으로 표현되었으며, 그 외에도 ‘泄’, ‘洞泄’, ‘下痢’, ‘泄瀉’ 등으로 명칭하였다. 설은 ‘大便溲薄而勢緩者’, 사는 ‘大便清稀如水而直下者’로 구분하여 임상상으로 대개泄瀉로 합하여 칭한다.泄瀉의病因病機에 대해 內經에서는 外因에서 濕邪의 침입이 가장 밀접한 관계가 있으며, 景岳全書에서는脾胃臟腑功能障礙가 밀접한 관계가 있고 病變의 關聯臟腑는脾胃와 大小腸에 있다¹⁴고 하였다. 金¹⁵등은 연구에서 전통적으로泄瀉는 外感邪氣의 侵入에 의한 風泄, 寒泄, 暑泄, 濕泄, 火泄 등과, 內傷에 의한 食積泄, 酒泄, 七情泄, 痰泄, 脾泄, 腎泄, 脾腎泄, 寒泄, 熱泄, 虛泄, 久泄 등으로 인식되어 왔음을 밝혔다. 또한 濡泄과 濕泄은 濕에 의한 설사로, 暴泄과 火泄은 脾熱과 心燥에 의한 설사로, 冷泄은 寒에 의한 肝傷으로, 氣泄은 肺傷에 의한 것으로 설명하였다. 金¹⁶등은 설사의 주된 병변은脾胃와 大

小腸에 있으며 일반적으로 感受外邪, 飲食所傷, 臟腑虛衰 및 기타 情志失調가 발병 원인이 된다고 밝혔다. 이중에서도 주요 관건은 濕勝과 脾胃運化機能障礙라 할 수 있으며, 여기에서 濕勝은 外濕盛과 脾虛不能運化水濕으로 인한 內濕盛에 의한 것이고, 脾胃機能障礙는 病邪의 영향, 全身虛弱, 肝脾失調, 腎陽不足이 運化水穀에 장애를 가져오는 것으로 봤다. 또한 뇌졸중으로 인한 비위관 급식 환자 2례에 대한 연구를 통해 久病으로 인한 脾虛, 腎虛의 변증으로 湯藥에 脾胃虛로 인한 설사의 대표적 약물인 백편두초를 가미하여 설사의 증상이 호전됨을 밝혔다. 한¹⁷등은 설사의 치법을 去寒 建脾除濕消導 利水祛風을 위주로 보아 병증 부위에 있어 腸胃가 위주가 되나 脾, 腎, 肝, 肺 등의 기관 과도 밀접한 연관이 있으며 虛寒에 속하는 것은 脾, 肺와 연관이 많고 實熱에 속하는 것은 胃, 腸, 肝 등과 연관이 많고 表證을 겸한 경우는 肺와 관련이 됨을 말하였다. 또한 外感과 內傷을 풀 수 있는 藿香正氣散을 투여하여 원인 불분명의 慢性설사에 있어 藿香正氣散이 止瀉의 효과를 나타냄을 밝혔다. 그 외에 김¹⁸은 소아 42례를 대상으로 한 연구에서 脾胃久虛로 인한 吐瀉와 虛熱로 인한 설사를 치료하는데 응용되는 加減錢氏白朮散이 腸粘膜을 회복시키고 脾胃機能을 향상시켜 소아 설사 치료에 효과가 있음을 밝힌 바 있다.

본원 한방병원 중증치료실에 2009년 1월 1일부터 2010년 1월 30일 까지 입원한 환자 중 AAD로 진단된 환자 25명에 대한 의무기록을 후향적으로 분석한 결과, 대상 환자의 평균 연령은 67.2세이며 남자는 12명(48.0%) 여자는 13명(52.0%)로 나타나 성별간의 유병률 차이는 없는 것으로 나타났다. 항생제 요법의 목표가 된 추정 감염 부위 조사에서는 요로 감염 의심 소견이 12명(48.0%), 객담 감염으로 추정할 수 있는 폐렴 및 호흡기계 감염이 12명(48.0%), 균혈증 의심 소견이 5명(20.0%), 임상적 폐렴 소견이 2명(8.0%)에서 나타났다. 이는 김⁶의 기존의 연구에서 중환자실 획득 감염의 가장

흔한 부위는 폐렴(45%)이며 기타 하부 호흡기 감염 18%, 요로감염 18%로 나타난 기존의 연구와 어느 정도 일치 된다. 기존 연구와의 요로 감염 이환 환자 비율의 차이는 본 연구에서는 감염 추정 부위를 항생제의 목표가 되는 감염 을 기준으로 조사를 진행하였으며, 복합 감염증에 대하여 오염 부위 각각에 대하여 수치를 환산하였기 때문으로 생겼을 것으로 생각된다. 검체로부터 분리된 균주는 Methicillin-resistant S.aureus를 포함하여 S.aureus가 6건으로 가장 많았으며, Klebsiella pneumoniae와 Pseudomonas aeruginosa, Extended-spectrum beta-lactamase E.coli를 포함한 E.coli가 각각 5건으로 다음으로 많았다. 이는 중환자실에서 분리된 주요 병원성 세균이 S.aureus, A.baumannii, Coagulase-negative staphylococcus 순으로 분리된 것으로 밝혀진 이¹⁹등의 연구 및 Enterobacteriaceae, S. aureus, P. aeruginosa 순으로 분리된 이⁶의 연구와 약간의 차이가 있었으나 S. aureus의 빈번한 분리는 공통적으로 나타난다. AAD 유발과 관련된 것으로 의심되는 처방 항생제의 빈도는 fluoroquinolone이 10례(40.0%), 3세대 cephalosporin이 6례(24.0%), 광범위 penicilin & beta-lactam계가 6례(24.0%)에서 나타났다. 이는 Gregory A Cote²등의 Cephalosporin 계, Clindamycin계, 광범위 penicillin등의 항생제가 C.difficile장염의 발생과 밀접한 관련이 있으며 Fluoroquinolone 중 levofloxacin과 moxifloxacin등은 AAD와 높은 연관성이 나타난다는 연구 결과와 비교적 일치함을 알 수 있다.

환자의 한의학적 변증은 脾胃虛弱이 17례(68.0%), 水飲留腸이 8례(32.0%)에서 나타났다. 이는 뇌졸중 또는 뇌졸중 후유증과 합병증의 고령 환자의 입원이 잦은 중증치료실의 특성 상 장기간의 투병, 항생제의 사용과 소화기계에 대한 영향, 부적절한 영양 공급, 제한된 신체활동 등과 밀접한 관련이 있을 것으로 생각된다.

AAD 유발 기간 중 투여된 한약으로는 參朮健脾湯이 전체 대상 환자 중 24.0%에서 투여되어 가

장 많은 비율을 차지하였으며 香砂溫脾湯(16.0%)이 두 번째로 다용된 것으로 관찰되었다. 參朮健脾湯은 醫方集略에 처음 수록되어 東醫寶鑑에서 健脾養胃 水穀運化的 효능으로 이용되었으며, 人蔘 白朮 白茯苓 陳皮 山查 각 4g, 枳實 白朮藥 각 3g, 神麴 麥芽 砂仁 甘草 2g 薑三棗二로 구성된다. 김²⁰ 등은 흰쥐를 이용한 실험연구에서 參朮健脾湯이 脘腹脹滿, 消化不良, 食慾不振 등의 증상을 가진 胃潰瘍, 慢性 胃炎, 胃酸過多, 胃下垂에 효과가 있는 것으로 밝힌바 있다. 香砂溫脾湯은 본원 원내 처방 기준에 따라 蒼朮 7.5g 厚朴 陳皮 香附子 砂仁 草果 山查 麥芽 乾薑 草豆蔻 茯苓 藿香 3.75g 木香 甘草 2g으로 구성하였으며 平胃散(蒼朮 8g 陳皮 5g 厚朴 4g 甘草 2g)을 기본으로 한 처방이다. 116례의 과민성 대장증후군 환자의 임상 양상에 대한 장²¹등의 연구에서 香砂溫脾湯은 14.6%의 환자에 처방되어 세 번째로 다용된 처방으로 나타났으며, 유²²등의 연구에서는 酒泄과 食積泄에 平胃散에 消道 理氣劑를 配合하여 이용하며, 食積泄에서는 香附子, 砂仁, 草果, 山查, 麥芽등이 配伍됨을 문헌을 통해 고찰했다.

AAD의 예방은 자극원이 되는 항생제의 중단 또는 좁은 범위를 목표로 하는 항생제로의 교체를 기본으로 하며 생균제(probiotics)를 이용한 예방법 등이 이용되나 효율적인 예방법은 아직 알려지지 않은 실정이다²². 치료의 경우 항생제의 중단 또는 교체와 함께 일반적인 설사의 치료법에 준하며, 이때 일차적인 치료 전략은 수분공급이며 지사제와 장운동 억제제는 급성 설사 치료에 임상적 효과가 없고 오히려 그 부작용 때문에 쓰지 않는 것이 권고 된다²³. 대다수의 AAD는 처방된 항균제의 농도와 연관된 삼투성 원인으로 발생하므로, 항균제의 중단이 AAD 치료의 가장 첫 번째 단계이며 항균제의 중단이 불가피하다면 *C.difficile* 발생을 최소화 할 수 있는 항균제로의 교체가 필요하다. 항균제의 중단만으로도 30%정도의 AAD에서 증상의 호전을 나타낼 수 있다는 기존 연구 결과가 있다².

또한 설사와 동반되어 복통이 있거나, 37.6°C 이상의 발열 소견이 나타나면 *C.difficile* toxin 검사 및 대변 현미경 검사를 시행하고 여기에서 백혈구가 발견되면 대변 배양검사를 시행 한다²⁴.

하지만 면역 기능의 저하, 복합 감염의 높은 비율, 충분하지 못한 영양 공급, 입원 기간의 장기화로 인한 원내 감염 획득 기회 증가가 나타나는 중환자실 환자의 치료에 있어 AAD의 예방 및 치료를 위한 항생제의 중단은 쉽지 않은 실정이며⁶, 따라서 중환자실 환자 중 설사를 하는 환자는 설사를 오래하는 환자보다 입원기간이 길어지는 경향이 있고, 이로 인해 감염 노출의 기회와 사망률 및 욕창 발생의 위험 등 합병증의 발생률도 높아지는 것으로 관찰되었다⁷.

본 연구에서 한약을 투여한 환자들의 평균 설사의 지속 기간은 8.9±6.5일로 일반적인 *C.difficile* 유발성 AAD의 유병 기간인 10~12일과 비교하여 짧은 평균 유병기간을 나타냈으며², *C.difficile* 유발성 AAD를 주소로 일반 병동에 입원한 환자의 평균 입원 기간인 8.8±8.6일과²² 비슷한 정도의 수치로 나타났다. *C.difficile*이 검출된 AAD 환자의 유병 기간도 8.8±6.2일로 나타나 기존의 연구와 비슷한 정도의 수치를 나타냈다. 그러나 비위관 영양시 관련 합병증으로 위장관계 문제가 다수 발생하며 특히 설사가 전체 비위관 합병증의 20%를 차지 한다는 기존 연구²⁵와 일반적으로 기존 *C.difficile* 유발성 AAD 환자에 대한 연구가 일반 병동에 입원한 환자를 기준으로 진행되었음을 고려하면, 비위관을 통한 경관 급식을 하는 본원 중환자실 입원 환자를 대상으로 한 본 조사의 결과에서 나타난 유병 기간이 상대적으로 길지 않음을 유추해 볼 수 있다. Bristol stool form scale에 의한 호전 양상 조사에서는 마비성 장폐색을 나타낸 환자 1례를 제외한 68.0%에서 scale상의 호전을 나타냈는데, 대변 양상의 호전은 다른 부위에 대한 감염 위험성의 감소, 피부 병변 악화의 감소 등을 줄여줄 수 있으므로 임상적으로 의미를 가진다고 볼 수 있다.

한약 투여 전후의 간기능 및 신기능 비교 결과에서는 간담도계의 기질적 이상을 나타내는 2례를 제외하면 GOT와 GPT 모두 한약 투여 후 오히려 저하 된 것으로 나타났으며 전후의 수치는 모두 정상 범위에 속했다. 평균 BUN 수치도 투약 후 저하 된 것으로 나타났으며 Cr 수치는 투약 전후 변화가 없었다. 이는 김²⁶등의 24명의 환자의 한약 투여 전후 간기능과 신기능을 조사한 논문에서의, 간기능 및 신기능에 영향력 있는 변화가 나타나지 않았다는 결론과도 일치하며, 한²⁷등의 41명의 환자를 대상으로 한 연구의 한약과 양약의 동시 투여 시 간기능과 신기능에 미치는 영향은 크지 않으며, 간기능 보다는 신기능에 더 많은 영향을 미치는 것으로 보고된 결과와도 일맥상통 하는 것으로 볼 수 있다.

본 연구의 한계점으로는 우선 의무 기록을 기반으로 한 후향적 연구로서 설사의 정확한 횟수나 양상을 파악하기에는 한계가 있다는 점을 들 수 있다. 또한 비교적 적은 수를 대상으로 한 연구로 한약 단독 사용 대조군이 설정되어 있지 않아 AAD 환자의 치료를 위한 순수 항생제의 중단이나 교체 요법, 한약과 항생제 병용시의 결과와의 비교가 불가능하였다. 대다수 의사 표현이 불가능한 중증치료실 환자를 대상으로 한 연구로 설사의 횟수나 지속 일수, 양상 외의 동반 증상에 관한 지표 설정이 어려웠다는 점도 한계로 들 수 있다. 그러나 본 연구의 결과는 현재 항생제의 중단 또는 교체 외의 적극적인 치료법이 많지 않은 중환자실 환자들의 AAD 치료시의 적극적 한약의 병용 투여 및, 한약 병용 시 일반적인 한약의 부작용으로 거론되는 간기능과 신기능에 대한 안전성 규명에 도움이 될 수 있을 것으로 생각된다. 또한 추후 다수의 환자를 대상으로 한 대조군 비교 연구 등이 필요할 것으로 생각되며, 이와 함께 AAD 환자에 대한 한약 처치 및 동서협진치료가 보다 적극적으로 이루어 질 수 있을 것으로 생각 된다

V. 결 론

본원 한방병원 중증치료실에 입원하여 한약 병용 처치를 받은 AAD 환자 25명의 의무기록을 후향적으로 조사한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. AAD 환자를 대상으로 가장 빈용 된 처방은 蓼朮健脾湯 이었으며, 다음으로 香砂溫脾湯, 良砂正氣散의 순서로 나타났다.
2. 한약 병용 처치를 받은 환자의 평균 설사 지속 기간은 8.9일 이었다.
3. 본 연구에서 한약의 투여는 간기능과 신기능의 변화에 큰 영향을 미치지 않는 것으로 나타났으며, 이는 기존의 여러 연구결과와도 일치하는 결론으로 볼 수 있다.

참고문헌

1. 구자설, 최재현. 설사. 대한소화기학회지. 2007; 49(4):380-91.
2. Gregory A Cote, Alan L Buchman. Antibiotic-associated diarrhoea. Expert Opin. Drug Saf. 2006;5(3):361-72.
3. 박혜선, 한동수. 항생제 연관 설사의 치료. 대한소화기학회지. 2009;54:5-12.
4. A. Reintam, P. Parm, R. Kitus, H. Kern, J. Starkopf. Gastrointestinal symptoms in intensive care patients. Acta Anaesthesiol scand. 2009 ;53:318-24.
5. Suzie Ferrie, Vivienne East. Managing diarrhoea in intensive care. Australian Clinical Care 2007 ;20:7-13.
6. 김우주. 중환자실에서의 내성 세균과 항생제 요법. 대한 중환자의학회지. 1999;14(1):14-20.
7. Ana paula Marcon, Monica Antar Gamba, Lucila Amaral Carneiro Vianna. Nosocomial Diarrhea

- in the Intensive Care Unit. *Braz J Infect Dis.* 2006;10(6):384-9.
8. Brian P. Dorman et al. Bowel management in the intensive care unit. *intensive and Critical Care Nursing.* 2004;20:320-9.
 9. O'Connor JR, Johnson S, Gerding DN. Clostridium difficile infection caused by the epidemic BI/NAP1/027 strain. *Gastro-enterology.* 2009;136:1913-24.
 10. 김홍재, 문정미, 전병조. 발열을 주소로 내원한 정상 면역 환자에서 초기 혈액 배양 검사의 유용성. *대한응급의학회지.* 2006;17(5):463-70.
 11. 최혜숙, 황연희, 박명재, 강홍모. 다약제내성 *Acinetobacter baumannii*에 의한 폐렴에서 Colistin 분무치료의 효과. *대한결핵 및 호흡기학회.* 2008;64(1):8-14.
 12. Archibald LK, Banerjee SH, Jarvis WR. Secular trends in hospital-acquired Clostridium difficile disease in the United States, 1987-2001. *J. Infect. Dis.* 2004;189:1585-9.
 13. Tarek Ali Rushdi, Claude Pichard, Yehia Helmy Khater. Control of diarrhea by fiber-enriched diet in ICU patients on enteral nutrition: a prospective randomized controlled trial. *Clinical nutrition.* 2004;23:1344-52.
 14. 최병철, 안택원.泄瀉의 病因病機에 관한 文獻的 考察. 대전대학교 한의학연구소 논문집. 2007;16(1):207-13.
 15. 안영상, 임윤경.泄瀉의 舍岩鍼法 活用に 대한 文獻考察. *The Korean journal of Meridian & Acupoint.* 2006;23(3):17-27.
 16. 임중화 외. 비위관 급식환자에서의 설사 치험 2례. *J Korean Oriental Med.* 2003;24(3):192-8.
 17. 한중현, 김국범, 한인선, 심윤섭, 김은곤. 만성 설사환자에 대한 광항정기산 치험 2례 보고. *Korean J. Orient. Int. Med.* 2005;26(4):889-96.
 18. 金璋顯. 小兒泄瀉에 대한 加減錢氏白朮散의 臨床效能에 관한 研究. *J Korean Oriental Pediatrics* 2004;18(2):1-9.
 19. 이미향, 최유진. 최근 3년간(2003년~2005년) 건양대학교병원 중환자실에서 분리된 각종 병원성 세균의 항균제 내성양상. *건양의대 학술지* 2006;6(1):16-21.
 20. 김태균, 고성규, 백태현. 蓼朮健脾湯이 胃腸管에 미치는 影響에 關한 實驗的 研究. *大韓韓方內科學會誌.* 1997;18(1):1-14.
 21. 장인규, 류기원, 박동원, 류봉하. 過敏性 大腸腸候群의 臨床的 考察. *대한한의학회지.* 1985;6(2):30-3.
 22. 유진덕 외. 東醫寶鑑 中 平胃散連繫方의 活用に 대한 考察. *대한한의학 방제학회지.* 2004;12(1):1-27.
 23. Lynne V. McFarland. Evidence-based review of probiotics for antibiotic-associated diarrhea and Clostridium difficile infections. *Anaerobe.* 2009;15:274-80.
 24. 홍명호. 급성 설사의 치료 전략. *J Korean Acad Farm Med.* 2001;22(12):1697-704.
 25. 김갑득, 김진철, 송화식. 급성 설사환자에서 대변 배양검사 시행 및 항생제 사용의 결정. *대한응급의학회지.* 2001;12(1):64-73.
 26. 김슬지 외. 한방병원 중환자실에 입원한 뇌졸중에 병발된 폐렴환자에 대한 임상적 고찰. *대한한방내과학회 춘계학술대회지.* 2009:122-31.
 27. 한동하, 정희재, 정승기, 이형구. 뇌졸중에 병발된 폐렴 환자 47례에 관한 임상적 고찰. *대한한의학회지.* 1992;13(2):44-51.