

소화기계 감염 진료지침 권고안

대한감염학회 · 대한화학요법학회 · 대한임상미생물학회

Clinical Guideline for the Diagnosis and Treatment of Gastrointestinal Infections

The Korean Society of Infectious Diseases, Korean Society for Chemotherapy, The Korean Society of Clinical Microbiology

There are many various diseases in the gastrointestinal infections, and we tried to make a diagnosis and treatment guideline for common diseases based on available diagnostic tools and antimicrobial susceptibility of major pathogens causing gastrointestinal infections in our country. This guideline was developed by the committee of Korean Society for Chemotherapy, and covers infectious diarrhea, antibiotic associated diarrhea, enteric fever, hepatobiliary infection, and complicated intraabdominal infection.

Key Words: Diarrhea, Enteric fever, Hepatobiliary, Peritonitis, Guideline

머리말

1. 배경, 목적 및 연구범위

소화기계 감염은 감염질환 중 급성 상기도염 다음으로 흔한 질환으로 임상양상, 원인이 매우 다양하다. 지역에 따라 원인이 다를 수 있고, 오염된 음식이나 물을 통해 지역사회나 병원에서 유행이 있을 수 있다. 또한 같은 원인균이라 하더라도 내성양상이 다를 수 있고, 특히 해외여행이 많아지고 국내 거주하는 외국인이 증가하면서 국내 역학이 과거와는 달리 빠르게 변화하고 있다. 과거 외국의 교과서와 논문을 통해 얻은 지식과 각자의 경험을 바탕으로 진료를 해왔지만 국내 역학과 내성률, 외국과의 차이, 현재 국내에서 발생하는 소화기계 감염질환의 특징을 이해하는 것이 절대적으로 중요하다. 소화기계 감염 중 일부는 법

정전염병이나 보건정책의 일환으로 질병관리본부 등에서 자료를 수집하고 발표하고 있지만, 아직 보고율이 만족스럽지 않고 전체를 일관하여 볼 수 있는 자료가 많지 않아 한계가 있다.

본 연구의 목적은 외국의 교과서나 논문뿐만 아니라 국내의 자료를 근거로 국내 실정에 적합한 소화기계 감염에 대한 진료지침을 개발하는 데에 있다. 본 지침은 소화기계 감염 중 감염성 설사, 항생제관련 설사, 창자열, 간담도계 감염, 복잡성 복강내 감염을 포함하고 있다. 국내 역학, 진단, 치료에 중점을 두었고 성인을 대상으로 하였다. 주로 세균질환에 대해 기술하였고 감염관리, 법정 전염병 등에 대한 내용은 포함하지 않았다. 소화기계 감염질환을 진료하는 모든 임상 의사, 즉 일반개원의, 내과전문의, 외과전문의, 병리과 전문의, 진단검사의학과 전문의 등이 사용자가 될 것으로 예상된다.

* 소화기계 감염 진료지침 제정위원회

위원장: 김양리(대한화학요법학회)

위 원: 김윤정(대한감염학회), 이동건(대한감염학회), 이혜경(대한임상미생물학회), 정숙인(대한감염학회), 홍성관(대한화학요법학회)

* 본 권고안은 기본적인 원칙을 제시하는 것으로 모든 환자에 대해서 일률적으로 적용하기 보다는 지침을 기본적으로 참고하되 개개 환자의 여러 상황을 고려한 의사의 최종적인 판단이 중요하다.

* 본 권고안은 개인적인 진료 및 교육 목적으로 활용할 수 있으나 상업적 목적이나 진료 심사 목적 등으로는 사용할 수 없음.

* 어떤 형태로든 다른 목적으로 사용하고자 하는 경우에는 제정위원회에 서면 요구서를 제출하여 서면 동의를 얻어야 함.

Correspondence to The Committee of the Korean Society for Chemotherapy for Diagnosis and Treatment Guidelines of Gastrointestinal Infection.

Korean Society for Chemotherapy, Asterium #1203, Majellan 21, Samseong-dong 158-10 Kangnam-gu, Seoul 135-880, Korea

Tel : +82-2-557-1755, Fax : +82-2-6499-1755, E-mail : ksc@ksac.or.kr

2. 임상진료지침 개발위원회 구성

2009년 9월 대한화학요법학회 주관하에 대한감염학회, 대한임상미생물학회의 추천을 받아 '소화기계 감염 진료지침'을 개발하기 위한 위원회가 구성되었다. 이 위원회는 각 학회의 추천을 받은 감염내과 전문의 5명과 진단검사의학과 전문의 1명으로 구성되었다.

3. 문헌검색방법

체계적인 문헌검색을 위해 2000년 1월부터 2010년 5월까지 최근 10년 동안 외국에서 출판된 지침과 관련 문헌을 Pubmed(www.pubmed.gov)를 이용해 검색하였다. 국내문헌고찰은 같은 기간동안 Koreamed (<http://www.koreamed.org>)와 한국학술정보(<http://Kiss.kstudy.com>)를 검색엔진으로 사용하였다. 구체적인 검색어는 질환별 지침에서 각각 기술하였다. 총 324개의 참고문헌을 인용하였다.

4. 핵심질문(Key questions) 설정 및 함의도출 과정

소화기계 감염의 진료지침을 도출하기 위해 감염성 설사, 항생제관련 설사, 장자열, 간담도계 감염, 복잡성 복강내 감염으로 분야를 나누었다. 핵심질문은 외국의 치료 지침에 대한 검토와 역학, 내성 등 국내 현실에서 진료하는데 발생할 수 있는 다양한 경우를 고려하여 선정하였고 임상진료지침 개발위원회에서 수차례의 회의를 거쳐 각 분야별로 치료지침의 핵심질문을 선정하였다. 핵심질문의 내용은 각 질환에서 각각 자세하게 기술하였다.

5. 권고의 강도 및 근거수준

권고의 강도와 근거수준은 Infectious Disease Society of America (IDSA)의 최근 지침에서 사용하는 방법을 받아들여 사용하였다 (Table 1).

6. 외부 전문가 평가

내부평가의 의견을 반영한 최종 진료지침 권고안을 바탕으로 학회 학술대회의 심포지엄 혹은 연수강좌-대한화학요법학회 춘계학술대회 (2010년 5월 14일), 서울대학교 간담체외과 연수강좌(2010년 3월 28일), 대한감염학회 연수강좌(2010년 9월 26일)-에서 발표하였고, 다양한 전문가의 평가의견을 수렴하여 이를 바탕으로 수정하고 진료지

침개발 성과를 확산시킬 예정이다.

7. 용어 정리

지역사회에서 병원균을 획득한 경우는 '지역사회획득(community-acquired) 감염'으로 표기하고, 의료관련(health care-associated) 감염은 발병 장소에 따라 '지역사회발병(community-onset)'과 '병원발병(hospital-onset)'으로 나누어 표기하였다.

질환별 임상진료지침

1. 감염성 설사

1) 서론

(1) 범위

설사는 대변의 수분, 양, 그리고 횟수의 증가로, 보통 하루 3회 이상이고 묽은 변 이상의 수분이 함유된 변을 말하는데, 감염원에 의해 발생하고 오심, 구토, 복통 등이 수반될 때 감염성 설사라고 한다. 또한 설사의 기간이 14일 이내 일 때 급성이라 하는데 대부분의 감염성 설사이에 속한다. 국내 감염성 설사질환은 대개 수인성, 식품매개성이며, 급성설사를 유발한다. 설사는 응급실 내원 환자의 5%, 입원의 1.5%를 차지할 만큼 발생 빈도가 높은 질환으로, 선진국의 경우 1년에 1인당 1.4회 정도 경험하게 되며, 특히 개발도상국의 3세 미만의 어린이에서는 1년에 3회 이상 경험하는 것으로 알려져 있다[1]. 국내에서는 발생빈도에 대한 정확한 보고가 미흡한 실정이나 질병관리본부에 보고된 자료에 의하면 최근 한 해 동안 수인성·식품매개질환 유행이 총 355건이었고, 유증상자 수는 8,601명이었으며, 2008년의 인구 1백만 명 당 수인성·식품매개질환 유행 발생 건수는 7.3건, 유증상자 수는 177명이었다 [2]. 최근 국가간 농수산물 거래의 증가와 외식사업의 증가, 그리고 야채 및 과일 섭취의 증가, 육류 소비의 증가 등에 기인하여 설사질환의 빈도는 계속 증가하고 있으며, 원인균의 많은 부분이 인수공통감염질환이라는 점도 발생빈도의 증가에 지대한 영향을 끼치는 점이다.

본 지침은 국내에서 흔히 발생하는 감염성 설사를 정리하되 특히 세균성 설사의 진단과 치료에 대한 내용을 포함하고 있으며, 감염관리에 대한 내용은 다루지 않았다.

(2) 문헌검색

Pubmed (www.pubmed.gov) 검색 엔진을 사용하여 2000년 1월부터 2010년 5월까지의 기간 동안의 문헌을 검색하였다. 검색어는 'infectious diarrhea', 'infectious colitis', 'food-borne', 'water-borne'으로 하였고, 치료에 대한 검색어는 'manage', 'therapy', 'treatment'로, 항생제는 'antiinfect*', 'antibacteri*', 'antimicrob*', 'antibio*'로 조합하여 검색하였다. 국내문헌고찰은 같은 기간 동안 Koreamed (<http://www.koreamed.org>)와 Kiss (<http://Kiss.kstudy.com>)를 검색엔진으로 사용하였다.

Table 1. Recommendation of Strength and Quality of Evidence

Definition	
Strength of Recommendation	
A	Good evidence to support a recommendation for (or against use)
B	Moderate evidence to support a recommendation for (or against use)
C	Poor evidence to support a recommendation
Quality of Evidence	
I	≥1 properly randomized controlled trial
II	≥1 well-designed clinical trial without randomization or cohort or case-controlled analytic studies (preferably >1 center) or multiple time-series or dramatic results from uncontrolled experiments
III	opinions of respected authorities, based on clinical experience, descriptive studies, or reports of expert committees

(3) 핵심질문 요약

국내 감염성 설사질환의 주 원인균과 발생에 관여하는 인자는 무엇인가?

환자에 대해 어떻게 접근할 것인가?

감염성 설사는 어떻게 분류하는가?

원인 균주에 따른 임상 양상의 차이는 무엇인가?

대변 검사는 언제, 어떻게 시행할 것인가?

감염성 설사의 치료에서 입원 원칙, 수액 및 영양공급의 원칙은 무엇인가?

항생제 치료의 적응증은 무엇이며 어떠한 항생제를 선택하는가?

감염성 설사의 치료에서 지사제나 probiotics를 사용하는 것이 좋은가?

2) 국내 감염성 설사질환의 주 원인균과 발생에 관여하는 인자는 무엇인가?

1. 감염성 설사질환의 세균성 원인으로는 *E. coli*의 빈도가 가장 높고, 그 다음으로 *S. aureus*, *Salmonella* species, *V. parahaemolyticus*, *C. perfringens*, *B. cereus*, *C. jejuni*, *Shigella* species 등의 순이다.
2. 월별 발생은 6-9월이 전체의 40% 정도이다.
3. 발생 장소는 음식점, 급식장소가 전체의 약 80%를 차지한다.
4. 연령별로는 10세 미만의 어린이나 고령에서는 *E. coli*, *S. aureus*, *Salmonella* species, *B. cereus*가 많고, *V. parahaemolyticus*는 모든 연령에서 고른 발생을 보이는 경향이 있다.
5. 주 감염원은 어패류, 물, 육류(쇠고기, 돼지고기, 닭고기), 야채, 과일 등이다.
6. 도시 지역에는 *S. aureus*가, 농어촌 지역에는 *V. parahaemolyticus*의 발현 빈도가 높다.
7. 감염성 설사질환은 물, 식품, 우유 등의 공동매개체에 의한 집단 발생으로 인해 빈도가 증가하고 또한 해외 유입 질환도 증가하고 있다.

(1) 국내 감염성 설사 질환의 주 원인균

감염성 설사의 원인은 세균, 바이러스, 원충감염 등이다. 대개 바이러스성의 경우 저절로 좋아지며, 치료를 필요로 하는 것은 세균성 원인 중의 일부이다. 전 세계적으로 가장 흔한 세균성 원인으로는 *Vibrio cholerae*, *Escherichia coli* 등이며, 침습적 균주로는 *Shigella* species가 전체의 10-20%를 차지할 만큼 빈도가 높은 균주이다. 선진국의 감염성 설사 질환은 대개 겨울철에 발생하고 norovirus, rotavirus 등 바이러스가 전체 급성 설사 질환의 30-40% 원인을 차지한다. 세균성은 전체 감염성 설사의 5% 내외로 *Campylobacter jejuni*, *Salmonella* species, *Shigella* species, *E. coli*의 순이다.

국내의 경우 수인성·식품매개질환 유행의 원인 병원체로 동정된 것 중에는 norovirus가 가장 많고, 세균성 원인 중 가장 많은 것은 *E. coli*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella* species, *Vibrio parahaemolyticus*, *Clostridium perfringens*, *Bacillus cereus*, *C. jejuni*, *Shigella* species 등의 순이다(Table 2). 최근 한 해 동안의 국

내 감염성 설사의 원인균주 분리 빈도는 *V. parahaemolyticus*, *E. coli*, *S. aureus*, *B. cereus* 순이어서, 상기 균주들간 발생빈도의 차이는 크지 않은 것을 알 수 있다. *Salmonella* species는 혈청형별로 보면 *Salmonella enteritidis*, *Salmonella typhimurium* 순이고, *Shigella* species는 *Shigella sonnei*, *Shigella flexneri*, 그리고 *Shigella boydii* 순으로 동정되고 있다[2-5].

월별, 계절별로는 6-9월 사이가 전체의 약 40% 정도를 차지할 만큼 발생이 많은데, 특히 *V. parahaemolyticus*가 여름철에 발생이 가장 증가한다. *E. coli*, *S. aureus*, *Salmonella* species, *B. cereus*는 연중 고른 발생을 보이나 여름철에 다소 증가하는 경향을 보이기도 한다. 발생장소는 음식점과 급식장소가 가장 많아 전체의 약 80%를 차지한다. 급식시설에서는 주로 *E. coli*, *Shigella* species, *C. perfringens*, *B. cereus*, *S. aureus*, *Salmonella* species 등이 원인이고, 음식점에서는 norovirus, *V. parahaemolyticus*, *E. coli*, *S. aureus*, *B. cereus* 등이 원인균으로 많이 동정되었다. *E. coli*, *S. aureus*, *Salmonella* species, *B. cereus*는 연령별 발생빈도의 차이를 보이는 균주들로 10세 미만의 어린이나 고령에서 높은 발생율을 보인다. 이에 반해 *V. parahaemolyticus*는 모든 연령에서 고른 발생을 보이는 경향이 있다. 질환의 발생 건수와 발생률은 지역별로 차이를 보이는데, 이는 신고율, 식품 및 개인위생 수준, 수인성·식품매개질환의 예방관리대책과 위험요인 분포 및 이에 노출되는 인구 분포의 차이 등에 의한다고 볼 수 있다. 이러한 균주들의 감염원을 보면 감염원이 밝혀지지 않은 경우가 가장 많고, 감염원이 밝혀진 경우는 어패류, 물, 육류(쇠고기, 돼지고기, 닭고기)의 순이며, 그 외 달걀 및 달걀류, 과일 또는 채소(익히지 않음), 익힌 채소류, 사람간 전파 등이 주요 감염원이다[2].

(2) 감염성 설사질환의 발생에 관여하는 인자

① 역학적 인자

감염성 설사질환은 각 나라의 보건위생 수준, 생활양식, 음식물 섭취 방법 등 여러 가지 요인에 따라 주된 원인이 다르며 발생빈도에도 차이가 많다. 국내에서 감염성 설사 질환이 증가하는 이유는 육류 소비 증가 및 회 등 날 음식의 선호도가 높아지고, 집단 급식이 보편화되고 외식사업 등이 발달하여 결국은 집단 발생이 증가하기 때문일 것이다. 이러한 집단 발생의 증가의 원인은 궁극적으로 물, 식품, 우유 등의 공동매개체에 의한다[6].

Table 2. Microorganisms Identified in Infectious Diarrhea

Pathogen	Number (%)		
	Lee JI (n=6788) [3]	Cho SH (n=3785) [4]	KCDC (n=8556) [2]
<i>S. aureus</i>	859 (12.7)	841 (24)	526 (6.1)
<i>E. coli</i>	275 (4.1)	2,037 (58.1)	1,926 (23.5)
<i>Shigella</i> spp.		32 (0.9)	86 (1.0)
<i>Salmonella</i> spp.	56 (0.8)	328 (9.4)	345 (4.0)
<i>C. perfringens</i>	161 (2.4)	111 (3.2)	467 (5.5)
<i>V. parahaemolyticus</i>		154 (4.4)	377 (4.4)
<i>C. jejuni</i>		309 (0.9)	89 (1.0)
<i>B. cereus</i>			246 (2.9)
Norovirus			2,465 (28.8)
Others	38 (0.6)	252 (7.2)	2,029 (23.7)

첫째로 물은 직접적으로 음용수로, 간접적으로 식품이나 식기 등을 오염시켜 감염성 질환을 집단발생 시킨다. 바닷물에 포함된 비브리오균은 어패류를 오염시켜 콜레라, 비브리오 패혈증, 장염비브리오 식중독 등을 일으킨다. 음용수로 인한 사례를 분석해 보면 지하수나 지표수, 약수, 우물물, 간이 상수도물, 냉·온수기물, 수도물 등이 오염되어 질환을 유발하며 특히 물이 오염되면 정수기물도 안전하지 않다. 물의 오염 원인은 폭우, 우수조 누수, 상수관을 통한 하수 오염 등이 추정된다. 1970년 경상북도 문경에서 주민 4% (97명)가 장티푸스에 이환된 적이 있으며 우물물의 오염에 의한 것으로 밝혀진 바 있다. 1988년 약수물에 의한 *Yersinia pseudotuberculosis* 집단 감염이 보고된 바 있으며[7], 1996년에 상수도관 오염에 의한 장티푸스 집단 감염이 보고된 바 있다[8]. 1998년 *S. sonnei* 에 의한 집단 감염이 지하수와 간이상수도의 공동 오염에 의한 것으로 드러난 적도 있었다[9]. 2006년도에는 지하수 물탱크와 여과기 물의 오염에 의해 enterotoxigenic *E. coli* (ETEC) 집단 감염이 발생한 적도 있었다[10].

둘째, 식품은 식품 자체가 균에 오염되어 있는 경우, 현성 또는 불현성 감염자, 보균자가 식품을 제조하는 과정에서 식품을 오염시키는 경우, 그리고 물에 의한 조리 과정에서 식품이 오염되는 경우 등으로 인해 감염성 설사를 유발한다. 오염된 어패류에 의해 콜레라가 발생하거나 enterohemorrhagic *E. coli* (EHEC), *C. jejuni*, *Salmonella* species 등이 쇠고기, 돼지고기, 닭고기, 달걀 등의 오염에 의해 감염될 수 있다. 화농성 상처를 가진 조리자를 통해 *S. aureus* 식중독이 집단 발병하기도 하며, 보균자인 조리원으로부터 감염이 추정되는 *S. sonnei* 감염의 집단 발생이나, enteropathogenic *E. coli* (EPEC) 집단 감염이 보고된 바도 있다. 오염된 지하수로 식기나 수저 등을 세척한 후 *S. enteritidis* 감염이 발생하기도 하였다. 2003년 *S. sonnei* 집단 감염이 발생하였는데 조리자가 불현성 감염자였던 것으로 추정되었다[11]. 2004년에는 오염된 수도물에 담가 두었던 두부를 섭취하고 *S. enteritidis*에 감염된 사실이 발표된 바 있다[12].

셋째, 우유 및 유제품에 의해 감염성 설사질환이 집단 발생할 수 있다. 국내에서도 2000년에 분유에 의한 것으로 추정되는 *Salmonella london* 감염이 발생한 바 있다[13].

넷째, 해외 유입의 경우이다. 이는 해외 여행이 증가하면서 그 빈도가 지속적으로 증가할 것으로 생각된다. 금강산 관광 후 *S. dysenteriae* 감염이 보고된 바 있고[14], 미얀마 음식 섭취 후 콜레라 감염이 발생한 적도 있다[15]. 이렇게 해외에서 유입된 것으로 판명된 감염성 설사질환은 2001년부터 2008년까지 통계를 보면 세균성 이질 214건, 장티푸스 119건, 파라티푸스 81건, 콜레라 48건 등인데, 앞으로 유의해야 할 감염 경로 중의 하나이다

② 숙주인자

감염성 균주들에 대해 위에서 대장까지 여러 방어인자들이 작용하고 있다. 첫째, 위산으로, 정상적인 경우 (pH(4) 30분 이내에 음식물과 함께 섭취된 세균의 99%를 사멸시킨다. 따라서 무위산증 환자나 제산제 등을 복용하는 경우는 감염에 대한 감수성이 높아진다. 실험실적으로 위산도를 높인 경우 설사를 유발하는데 필요한 *V. cholerae*의 균수가 더 적었던 것이 입증된 바 있다[16].

둘째, 장운동과 점막인데, 장운동은 세균을 소장에서 대장으로 밀어내는 역할을 하며 점막은 enterocyte 표면에 있는 당지질, 당단백 수용체를 보호하여 장상피세포를 균주로부터 보호하는 역할을 한다. 따라서 게실, 누공 등이 있거나 당뇨병 등으로 인하여 장운동이 저하되어 있는 경우는 세균의 과증식과 설사를 유발 할 수 있다.

셋째, 정상 장관총으로, 대장에서 정상 장관총은 short-chain fatty acids (SCFAs) 등의 물질을 생산하며 이는 *Shigella* species 등의 균주에 대해 독성 작용을 나타낸다[17]. 따라서 항생제 투여는 정상 장관총의 변화를 가져와 *Clostridium difficile*이나 *Salmonella* species 등의 감염에 대한 감수성을 증가시킬 수 있다.

넷째, 전신적 또는 국소 면역반응으로, Peyer's patch의 상피와 M 세포와 림프구들은 면역반응을 위해 항원을 전달하는데 중요한 역할을 한다. Secretory IgA는 *Shigella* species나 *V. cholerae* 등의 감염 시 혈장 면역글로블린이 형성되기 전에 장에 출현하여 세균 항원이나 내독소 등을 중화한다. 또한 Toll-like 수용체도 면역반응에 중요한 역할을 하며 Paneth 세포에서 분비되는 defensin은 감염성균주에 대한 살균작용을 나타내기도 한다[18, 19]. 그 외 IgA 항체, lactoferrin, lysozyme, lactoperoxidase, 그리고 세균의 부착을 막는 펩타이드 등을 함유한 모유도 감염성 설사질환을 방지하는 중요한 숙주인자이다.

마지막으로 유전적 인자와 polymorphism이 중요한 숙주인자의 하나이다. enteroaggregative *E. coli* (EAEC) 감염, *C. difficile* 관련 설사, norovirus 감염, *Entamoeba histolytica* 감염 등에 유전적 인자와 polymorphism이 관여함이 밝혀져 있다(20-23).

3) 환자에 대해 어떻게 접근할 것인가?

8. 증상의 임상적, 역학적 특성을 조사한다. 탈수의 정도가 심하거나 발열, 혈변이 동반되어 있거나 영아, 고령, 면역저하자일 경우 더욱 자세히 조사한다(A-II).
9. 집단 발생 유무를 판단한다(A-III).
10. 전해질 검사는 탈수의 정도가 심한 경우나, 중등도의 탈수와 함께 비전형적인 임상 경과를 취하는 어린이의 경우 시행한다(A-I).
11. 적응증에 해당하는 경우 대변 검사를 시행한다(B-II).
12. 적응증에 해당할 경우 경험적 항생제의 사용을 고려한다(A-II).

우선 증상의 임상적, 역학적 특성에 대한 조사가 필요하며, 특히 설사의 정도가 심하거나 탈수가 심하거나 발열이나 혈변이 동반되어 있거나 영아, 고령 또는 면역저하자일 경우 더욱 자세한 조사가 필요하다. 증상의 시작 시기와 기간(갑작스런 혹은 점차적인 발병, 증상의 유행 기간 등), 대변의 특징(수양성, 혈변 유무, 점액성, 화농성 등), 대변의 양과 횟수, 이질 증상의 유무(발열, 뉘무직, 혈변 등), 탈수의 정도(갈증의 유무, 민백, 기립성 저혈압, 소변량의 감소, 기면, 부탄력의 감소 등), 동반 증상과 그 정도(오심, 구토, 복통, 두통, 근육통, 감각의 변화 등)에 더하여 역학적 위험인자에 대한 조사를 병행하는데, 여행력, 요양 시설 거주 여부, 섭취한 음식(덜 익힌 육류, 달걀, 어패류, 주스, 저온살균하지 않은 우유 등)과 강이나 저수지 등 살균 처리를 하지 않은 곳에서의 수영이나 물 섭취 유무, 농장방문 여부, 과충류나 설사를 하고 있는 애완동물과의 접촉력, 다른 감염자와의 접촉력, 약물 복용력(항생제, 제산

제, 장운동 억제제), 감염성 설사에 감수성이 높은 질환(AIDS, 면역 억제제 복용, 위절제술 경력, 고령 등), 항문성교, 구강-항문 성교력, 직업(조리사 등) 등이 포함된다.

발열 증상은 침습성 균주의 감염을, 혈변은 침습성 균주나 세포 독소에 의한 병변을 의미하고, 특히 혈변은 있는데 대변 백혈구가 음성인 경우는 EHEC 감염에 대한 검사가 필요하다. 바이러스 감염이나 장독소에 의한 설사 질환에서는 혈변은 관찰되지 않는다. 구토는 주로 바이러스성이나 이미 형성된 독소를 섭취한 경우의 주된 증상이다.

조사와 함께 우선 수액과 영양 공급을 시행하고, 집단 발생 유무를 판단한다. 대변 백혈구 검사를 시행한다. 지역에서 발생한 감염성 설사 질환이나 여행자 설사가 의심되는 경우는 일반적인 대변 배양검사를 시행할지를 결정하며, 그 외 특이균주에 대한 검사 여부를 결정한다. 또한 적응증에 해당할 경우 경험적 항생제의 사용을 고려하며, 지사제 등의 사용에 대해 결정한다. 병원에 내원하고 3일 이후에 설사가 발생하였을 경우는 원내 설사에 해당하며 이 경우 일반적 대변 검사와 달리 *C. difficile* 관련 설사에 대한 검사가 필요하다. 설사가 7일 이상 지속되는 경우는 급성 감염성 설사의 가능성 보다는 기생충 감염이나 HIV 감염 여부에 대한 조사를 시행하며 염증성 장질환에 대해서도 고려한다 [24-27].

4) 감염성 설사는 어떻게 분류하는가?

- 13. 감염성 설사는 발생기전에 따라 비염증성과 염증성 설사로 나눌 수 있다.
- 14. 비염증성 설사의 원인에는 *S. aureus*, *B. cereus*, enterotoxigenic *E. coli*, *V. cholerae*, HIV-1 등이 있다.
- 15. 염증성 설사의 원인에는 enterohemorrhagic *E. coli*, *Shigella* species, *Salmonella* species, *C. jejuni*, *C. difficile* 등이 있다.
- 16. 감염성 설사는 임상 증상에 따라 급성 수양성 설사, 이질 설사, 식중독, 여행자 설사, 원내 설사로 나눌 수 있다.

(1) 발생 기전에 따른 분류

감염성 설사는 발생 기전에 따라 비염증성과 염증성 설사로 나눌 수 있다. 비염증성 설사는 주로 소장 병변을 일으키며 점막 파괴나 염증성 반응 없이 장세포의 흡수 또는 분비과정을 방해하여 설사를 유발한다. 비염증성 설사에서는 복통이나 오심, 구토 등의 전신적 증상이 비교적 드물고 특히 발열이 거의 동반되지 않는 특징을 가지고 있다.

염증성 설사는 주로 회장의 말단 부위나 대장에 병변을 일으킨다. 원인균주가 분비한 세포독소나 혹은 균주 자체의 장상피세포 내로의 침습에 의해 급성 염증성 반응을 일으킨다. 세포독소에 의해 병변을 야기하는 경우 주로 수양성 설사를 일으키며 이에 혈변이나 점액변이 동반될 수 있고, 복통과 미열을 동반하는 경우가 흔하다. 장세포에 침습하여 병을 유발하는 경우 혈변이 동반되기도 하는 설사와 심한 복통, 그리고 고열이 특징적이다. 이들은 장상피의 파괴로 급성 염증성 반응을 야기하여 대변에 점액과 적혈구 그리고 다형핵 백혈구 등이 나타난다[28].

① 비염증성 설사

대개 장독소의 분비에 의하여 질환을 일으킨다.

i. *S. aureus*, *B. cereus*

S. aureus, *B. cereus*의 신경독소가 설사의 발생에 주된 역할을 한다. 체외에서 이미 형성되어 있는 신경독소를 섭취하여 설사증상을 일으킨다. *S. aureus*에 의한 식중독은 주로 급작스런 상부복부 증상으로 발현되는데, 장에서의 장상피의 파괴나 분비장애에 의하기 보다는 중추자율신경계에 대한 독소의 작용에 의해 발생한다. *B. cereus*도 emetic toxin에 의해 유사한 증상을 유발시킨다. 이러한 독소들은 또한 열에 파괴되지 않는 특징이 있어 조리된 음식을 복용한 후에도 발생할 수 있고 섭취 후 곧바로 구토와 복통 등의 증상이 발생한다.

ii. Enterotoxigenic *E. coli*

여행자 설사의 주된 원인균이다. 두 가지 내독소(열민감 장독소, 열저항 장독소)에 의해 설사를 일으킨다. 섭취된 균은 처음 소장 침착화되고 장관독소를 분비하여 설사를 유발한다. 감염 후 열민감 장독소 생산균의 잠복기는 10-12시간, 열저항 장독소 생산균의 잠복기는 24-72시간이다. ETEC 감염의 약 반 수는 열저항 장독소만을 분비한다. 복통과 함께 수양성 설사가 주로 나타나며 오심, 구토, 탈수, 산혈증이 나타난다. 대개 3-5일 경과 후 회복되며, 발열이 없거나 미열만 있다. 설사의 정도는 콜레라에 비해 경미하다[29, 30].

iii. *V. cholerae*

콜레라는 장독소인 콜레라독소를 생산하여 설사를 유발한다. 콜레라독소는 모든 장에서 병변을 일으킬 수 있으나 주로 십이지장과 공장의 기시부에서 독소의 활성도가 가장 높다. 콜레라는 장상피에 부착한 후 독소를 분비한다. 독소는 장상피세포내로 유입된 후 창자생 세포의 chloride 이온의 분비를 촉진시키고 용모세포에서 sodium, chloride 이온의 흡수를 저해하여 설사를 유발한다. 또한 콜레라독소는 enterochromaffin 세포에서 serotonin의 분비를 촉진시키고 이것이 장신경세포에서 vasointestinal peptide의 분비를 도와 이로 인한 설사를 유발하기도 한다[31-33].

iv. HIV-1

기회감염의 동반 이외에도 HIV-1 자체가 설사를 유발할 수 있다. 콜레라독소와 유사한 방법으로 장세포에서 수액의 분비가 촉진된다. 또한 Tat 단백질이 sodium 이온-glucose symporter 활성도를 저해하여 삼투성 설사를 유발시키기도 한다[34].

② 염증성 설사

염증성 설사의 병리학적 특징은 주로 하부장관에 발생하는 다양한 정도의 궤양이 동반된 점막의 염증성 반응이다.

i. Enterohemorrhagic *E. coli*

급성 출혈성 대장염, 수양성 설사, 용혈성 요독증후군, 혈전 저혈소판혈증 자색반병 등을 일으킨다. 세포독소인 Shiga-like toxin (Stx)에 의해 질환이 유발된다. Shiga 독소는 세포의 단백질 합성을 저해하여 세포를 사멸시키며, 사람의 장 및 신장의 상피세포들이 주요 표적 세포가 된다. Stx는 사구체 상피세포의 손상과 모세혈관 폐색에 의한 급성신부전증을 유발하며, 폐색된 미세관을 통과하는 백혈구는 손상을 입어 용혈성 요독증후군의 특징 중의 하나인 표적세포가 나타나게 된다. Stx1 보다는 Stx2가 용혈성 요독증후군과 더 밀접한 연관이 있는 것으로 보이며 Stx의 직접적인 독성효과 외에 Tumor necrosis factor

(TNF)와 IL-1도 사람의 관상상피세포에 대한 Stx의 독성효과를 증가시킨다[35, 36].

ii. *Shigella species*

주로 후진국의 어린이에서 많은 빈도를 보이지만 *S. sonnei* 감염은 선진국에서도 비교적 흔한 설사의 원인이다. 대장의 상피세포에 침투해서 그 안에서 증식하여 염증성 설사를 일으킨다. 상피세포로 침입 후 세포 내 증식과, 이웃 상피세포 침투의 과정을 거쳐서 lamina propria에 급성 염증성 반응을 일으켜 점막 탈락, 궤양 등이 동반된 대장염이 생긴다. 이 경우 대변의 도말 표본에서 적혈구, 점액질, 호중구가 보이며, 참을 수 없는 변의와 뒤무직(tenesmus)을 보인다. 또한 *S. dysenteriae* type 1은 shiga toxin을 생산하여 혈관내피세포를 손상시켜서 출혈형 대장염과 용혈성 요독증후군을 일으킬 수 있다. 이러한 Shiga 독소는 최초로 *S. dysenteriae* type 1에서 발견 되었으나 *S. flexneri*, *S. sonnei*도 이와 유사한 독소를 소량 분비하는 것으로 알려져 있다[36, 37].

iii. *Salmonella species*

유아와 고령자가 위험군이며, 거의 모든 동물이 병원체이다(nontyphoidal *Salmonella species*). 주로 회장에서 그리고 간혹 대장에서도 병변을 일으킨다. 섭취된 균은 Peyer patch의 M세포를 통하여 장 층을 통과하거나 균매개 세포내 이입에 의해 장상피세포내로 유입되어 통과한 후 거식세포에 포식된다. 이들 중 장열을 주로 일으키는 *S. typhi*, *S. paratyphi*는 거식세포내에서 phoP/phoQ 시스템에 의해 lipopolysaccharide를 변화시켜 항균환경에서도 잘 견디게 한다. 탐식된 균은 림프관을 통하여 온 몸으로 퍼져 여러 전신적 증상을 일으킨다. 이렇게 장열을 일으키는 균주는 주로 소장엔 단핵구의 침윤을 일으킨다. nontyphoidal *Salmonella species*는 대장과 소장에 대량의 괴립구 침윤을 보인다. 이 괴립구에서 발생한 독성물질에 의해 장점막에 손상이 생기고 염증성 설사가 발생하며, 전신적 질환보다는 장에 국한된 질환을 일으킨다[38, 39].

iv. *C. jejuni*

성인에서 주로 설사질환을 일으키지만 후진국에서는 어린이 설사 질환의 주 원인이기도 하다. 후진국에서는 무증상 감염도 많고, 비염증성 수양성 설사부터 급성 염증성 대장염까지 다양한 증상을 보일 수 있으나, 대개는 수양성 설사를 보인다. 가금류가 주 병원체이다. 이 균주는 장 상피세포로 들어간 후 옆의 세포로 전파되며 세포괴사를 일으키고, 또한 cytolethal distending toxin (CDT)를 생산하여 이로 인해 DNA에 손상을 가하며 세포괴사를 일으켜 염증성 설사를 유발한다. 또한 다형 핵 백혈구의 국소침윤에 의한 염증성 설사를 일으킨다[38, 40].

v. *C. difficile*

독소에 의한 염증성 설사를 일으킨다. 독소가 장상피에 부착한 후 세포내로 유입되어 단백질합성을 저해하고 세포괴사에 이르게 한다. IL-1β, TNF, IL-8 등의 증가가 관찰되며 이로 인한 염증성 반응을 유발한다.

(2) 임상 증상에 따른 분류

① 급성 수양성 설사

많은 세균성, 혹은 바이러스성 원인이 급성 수양성 설사를 일으킨다. 발생 빈도에 비해 보고되는 경우가 매우 드물어 정확한 발생빈도를 예

측하기 어려우며 기본적인 실험실적 검사로 원인균을 찾아내기 어려운 것도 보고율을 낮추는 한 원인일 것이다. 대표적인 원인으로는 ETEC, EAEC, EIEC, noncholeraic *Vibrio*, noroviruse 등이 있다[41].

② 이질 설사

감염성 설사에서 혈변의 출현은 세균성 대장염을 시사하는 소견이다. 주된 원인은 *Shigella*, *Campylobacter*, nontyphoidal *Salmonella*, shiga toxin producing *E. coli* 등이며, 그 외 *Aeromonas*, noncholeraic *Vibrio*, 그리고 *Yersinia enterocolitica*도 가능한 원인이다[42].

③ 식중독

이는 정확한 의미에선 장관의 감염이 아니라 이미 체외에서 형성된 독소를 섭취하여 증상을 유발하는 경우이다. *S. aureus*, *C. perfringens*, *B. cereus* 등이 주원인이다. *S. aureus*는 열저항성독소가 함유된 음식을 섭취하고 2-7시간 이내에 구토 등의 증상이 주로 나타나며, *C. perfringens*는 오염된 육류, 야채, 가금류 등을 섭취한 후 8-14시간 이내에 대개 구토가 동반되지 않은 수양성 설사를 보인다. *B. cereus* 역시 오염된 곡류, 야채류 등을 섭취하고 수 시간 내에 설사와 복통, 구토 등을 보인다. 식중독의 경우 대개 1-2일 이내에 저절로 좋아지며, 실험실적 검사 없이 임상적 진단으로 충분하다[41].

④ 여행자 설사

여행자 설사는 개발도상국으로의 여행 중에 주로 경험하게 되고 세균성이 약 80%를 차지할 만큼 주된 원인이다. *E. coli* (ETEC, EAEC)가 라틴아메리카, 아프리카, 남아시아에서의 여행자 설사의 주 원인균이며, 특히 *Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter*, noncholeraic *Vibriosis* 감염 등은 동남아시아에서 그 발현 빈도가 높다. 이러한 여행자설사에서 대변검사 없이도 바로 경험적 항생제 투여를 권유한다. 예방적 화학요법이 설사질환의 빈도를 감소시키기는 하지만 모두에게 권유되지 않고, 심부전증 등의 만성질환자나 프로톤펌프 저해제를 복용하고 있는 경우, 전에 여행자설사를 경험했던 경우 등에서 고려할 수 있다. 위험지역에 있는 동안 rifaximine 복용을 권유할 수 있다[43-46].

⑤ 원내 설사

항생제 등의 약제 복용 후 *C. difficile*에 노출되면 염증성 설사가 발생할 수 있다. *C. difficile*만이 항생제 관련 설사를 일으키는 것은 아니지만 임상적으로 의미 있는 정도의 설사와 백혈구 증가의 원인은 대개 *C. difficile*의 독소에 의한 것이다. *C. difficile* 관련 설사 발병의 고위험군은 고령, 기저질환의 동반, 항생제에 의한 정상장균총의 변화, 그리고 숙주의 유전적 요인 등이다[47].

5) 원인균주에 따른 임상 양상의 차이는 무엇인가?

- 17. 발열은 *Salmonella species*, *Shigella species* 감염에서 심하고, EHEC 감염에서는 40% 미만에서 관찰된다.
- 18. 복통은 *Shigella species*, *Campylobacter species*, EHEC 감염에서 심하다.
- 19. 혈변은 EHEC 감염에서 심하고, *Shigella species* 감염은 약 반수에서 관찰될 수 있다.
- 20. 동반되는 합병증도 원인균주에 따라 다를 수 있다.

21. 섭취한 음식의 종류가 원인균주 감별에 도움을 줄 수 있다.

22. 원인균주에 따라 음식 섭취 후 증상 발현 시간이 다를 수 있다.

발열은 *Salmonella* species, *Shigella* species, *Campylobacter* species 감염 등에서는 거의 대부분에서 발견되며, *Yersinia* species 에서는 약 70%에서 관찰되고, EHEC 감염에서는 40% 미만에서만 관찰된다. 복통은 *Shigella* species, *Campylobacter* species, EHEC 감염에서 주로 심하고 *Salmonella* species, *Yersinia* species 감염에서는 50-70%에서 보인다. 뒤무직은 *Shigella* species 감염의 특징적 소견이며, 혈변의 관찰은 EHEC 감염에서 90% 이상까지 관찰되고, *Shigella* species 감염에서는 약 반수에서, 그리고 *Salmonella* species, *Campylobacter* species, *Yersinia* species 감염에서는 30% 미만에서 관찰된다[48-53].

동반되는 합병증도 원인균주에 따라 다를 수 있다. 모든 감염성 설사에서 탈수가 동반될 수 있지만 특히 *V. cholerae* 감염에서 심하며, *Salmonella*, *Campylobacter fetus* 감염에는 균혈증이 동반될 수 있다. EHEC 감염에는 용혈성 요독증후군이 발생할 수 있고 Guillain-Barre 증후군은 *C. jejuni* 감염이 주원인인 것으로 알려져 있다. 또한 반응관절염이나 홍채염의 발생은 *Campylobacter*, *Salmonella*, *S. flexneri*, *Yersinia* 감염 등의 합병증으로 올 수 있다. 염증성 설사질환(*campylobacter* 등)은 감염 후 과민대장증후군을 유발시킬 수 있다[54-56].

해산물이나 어패류 섭취 후 발생한 설사는 *Vibrio*, norovirus, *Salmonella* 등이 원인으로 흔하고, 가금류는 *Campylobacter*, *Salmonella*, 육류 섭취 후는 EHEC, 달걀은 *Salmonella*, 마요네즈나 크림 등을 섭취한 후는 *S. aureus*, *Clostridium*, *Salmonella*가 흔한 원인균이다. 또한 파이류는 *Salmonella*, *Campylobacter* 등이 원인인 경우가 흔하고, 항생제를 복용했거나, 화학요법 치료를 받은 경우는 *C. difficile*가 원인일 수 있다. 사람간의 전파는 이질균이나 rotavirus 등이 흔한 원인이다. 음식 섭취 후 6시간 이내에 증상이 생긴 경우는 대개 체외에서 생성된 독소를 섭취한 경우로 *S. aureus*, *B. cereus*가 주원인이고, 6-24시간인 경우는 *C. perfringens*, *B. cereus*의 독소가 원인일 가능성이 높다. 16-72시간인 경우는 우선 norovirus, ETEC, *Vibrio*, *Salmonella*를 의심할 수 있고 그 다음에 *Shigella*, *Campylobacter*, *Yersinia* 등을 의심할 수 있다[24].

6) 대변 검사는 언제, 어떻게 시행할 것인가?

23. 염증성 설사 진단을 위해 대변 백혈구 검사를 시행한다(B-II).

24. 설사가 심하거나(하루 6회 이상), 발열이나 혈변이 동반되거나, 집단 발생이 의심될 때 대변 검체를 채취하여 배양 검사를 한다(B-II).

25. 대변 검체는 1회 채취하며, 증상이 지속될 경우 3회 까지 시행하는 것이 좋다(B-III).

26. 일반적인 대변 배양 검사를 통해 *Salmonella* species, *Shigella* species에 대한 동정이 가능하며, 그 외에는 배양을 위해 특수배지가 필요한 경우가 있다.

27. 어패류, 해산물 등을 섭취했다면 *Vibrio* species에 대한 배양검

사를 한다(B-III).

28. 발열이 없고 혈변이 있고 특히 우측 복통이 동반되면 *E. coli* O157:H7의 배양검사와, Shiga toxin에 대한 효소면역분석법을 시행한다(B-III).

29. 식중독이 의심되면 음식을 채취하여 *S. aureus*와 *B. cereus* 배양검사와 *S. aureus* enterotoxin의 효소면역분석법을 시행한다. *C. perfringens*는 환자의 대변과 음식에서 검출한다(B-III).

대변 백혈구 검사는 염증성 유무를 알 수 있는 빠른 검사로 대변 배양 검사 및 감염성 설사 진단의 양성 예측도의 유용한 인자이며 *Salmonella* species, *Shigella* species, *Campylobacter* species, EHEC, *C. difficile*, *Yersinia* species, *E. histolytica* 감염 등에 양성이며, virus, *V. cholerae*, 비침습성 *E. coli* 감염 등에는 음성이다[57].

설사가 심하거나, 발열이나 혈변이 동반되거나, 집단 발생이 의심될 때 대변 검체를 채취하여 배양 검사를 시행하며, 이와 함께 생화학 검사, 말초혈액검사, 요검사, 혈액배양검사, 복부 방사선 검사, 필요하면 직장경 검사 등을 시행할 수 있다. 특히 전해질 검사는 탈수의 정도가 심한 경우나, 중증도의 탈수와 함께 비전형적인 임상 경과를 취하는 어린이의 경우 기본적으로 시행한다.

일반적으로 대변 배양 검사는 양성율이 높지 않을 수 있어 적응증에 해당하는 경우 여러 원인 균주를 대상으로 시행하는 것이 좋다[58]. 대변 배양 검사 후 증상이 지속되는 경우 3회까지 시행하면 진단의 양성율을 높일 수 있다[59]. 일반적인 대변 배양 검사를 통해 nontyphoidal *Salmonella*, *C. jejuni*, *Shigella* species에 대한 동정이 가능하며, 그 외에는 배양을 위해 특수배지가 필요한 경우가 있다. 어패류, 해산물 등을 섭취한 바가 있으면 *Vibrio* species에 대한 배양을 하는데 special salt-containing media [thiosulfate-citrate-bile salts-sucrose (TCBS) agar]로 배양검사를 하고, *V. cholerae* O1에 대해서는 O1 serotype 동정을 위한 검사를 시행한다. 발열과 복통이 지속되면 MacConkey agar 같은 selective Gram-negative media를 이용한 *Y. enterocolitica* 배양검사를 의뢰하고, 발열이 없으면서 혈변이 있고 특히 우측 복통이 동반되면 *E. coli* O157:H7의 배양검사를 하는데 이는 sorbitol MacConkey agar로 배양검사를 하고 이와 함께 Shiga toxin 검출을 위해 효소면역분석법을 시행한다. Enterotoxigenic *E. coli*에 대해서는 대변 배양검사와 함께 enterotoxin에 대한 ELISA, DNA hybridization 혹은 PCR 검사를 시행할 수 있으며, typhoidal salmonellosis에 대해서는 혈액 배양검사를 함께 시행한다. 식중독이 의심될 때는 음식을 가지고 *S. aureus*에 대한 배양검사와 enterotoxin에 대한 효소면역분석법을 시행할 수 있으며, *C. perfringens*에 대해서는 환자의 대변 1g당 $\geq 10^6$ CFU의 *C. perfringens* spores를 검출하거나, 혹은 음식 1g당 $\geq 10^5$ CFU를 검출하면 감염을 입증할 수 있다. *B. cereus*는 음식에서 10^5 CFU 이상의 균을 발견하면 진단할 수 있다. 입원하고 3일이 경과한 후 발생한 설사에 대한 일반적인 대변 배양검사는 65세 이상의 고령자, 기저질환자, 호중구 감소증 환자, 그리고 HIV 감염자가 아닌 경우 진단에 도움을 주지 못하며, 이 경우 *C. difficile* toxin A, B 검출을 위해 효소면역분석법을 시행한다[41].

7) 감염성 설사의 치료에서 수액 및 영양공급, 입원 원칙은 무엇인가?

- 30. 급성 설사로 경증이나 중등도의 탈수를 보이는 환자에게는 가능한 경우로 수분과 전해질 및 영양을 공급한다(A-I).
- 31. 중증의 탈수시에는 수분의 정맥투여를 고려해야 한다(A-I).
- 32. 수액공급 후 가능하면 4시간 이내(적어도 24시간 안에)에 영양분의 공급을 시작한다(A-III).
- 33. 탈수의 정도가 심하거나 신경학적 이상이 있는 경우, 6개월 미만, 혹은 몸무게 8 kg 미만, 만성 질환자, 3개월 미만이면서 38°C 이상 혹은 3세 미만의 39°C 이상 발열이 있는 경우, 혈변이 있는 경우, 설사의 양과 횟수가 과다한 경우, 지속적인 구토와 발열이 있는 경우, 경구 수액 보충에도 탈수의 증상이 지속되는 경우, 48시간 이내 증상의 호전이 없는 경우는 입원치료를 원칙으로 한다.

환자가 물을 마시는 것이 가능하다면 우선 경구로 수분과 전해질을 공급하는 것이 좋다. 세계보건기구에서 제시한 수분전해질 수액은 탄수화물 13.5 g/L, sodium 75 mmol/L, potassium 20 mmol/L, chloride 65 mmol/L, base 30 mmol/L, osmolarity 245 mOsm/L로 구성되며, 소아, 노인 등에서도 유용하게 사용할 수 있다. 1 리터의 물에 찻숟가락으로 한 수저의 소금, 여덟 수저의 설탕, 한 컵의 오렌지 주스를 섞으면 비슷한 조성을 만들 수 있으며, 상품으로 만들어진 전해질 수액 보충제가 시판되고 있다. 스포츠 음료는 조성이 유사하지는 않으나 건강한 성인에서 증상이 경미할 때 사용할 수 있다. 콜라 등의 탄산음료나 과일주스 원액은 고장액으로 탈수를 더 조장할 수 있어 권장하지 않는다[60-65]. 경구 수분 보충은 탈수의 정도가 경증(몸무게의 5% 미만, 갈증을 호소하고 약간의 소변량의 감소를 호소하며, 점막에 다소의 건조함을 보이는 정도)이나, 중등도의 탈수(몸무게의 5-9%, 혈압이 감소할 수 있고 점막의 건조함이 심해지고 갈증의 정도가 심해지는 경우)에 고려할 수 있으며, 중증의 탈수(몸무게의 10% 이상, 맥박이 빨라지고 호흡이 빠르고 약해지며 기면 등의 의식상태의 변화가 오는 경우)에는 입원과 수분의 정맥투여를 고려해야 한다. 설사가 있을 때 무조건 금식하는 것은 오히려 해로울 수 있다.

수분 공급과 함께 영양분 공급도 중요한데, 수액공급 후 4시간 정도에 영양분의 공급을 시작한다. 소량씩 자주(하루 6회 정도) 섭취하고 에너지 공급을 위해 우선 쌀(그 외 수프, 비스킷, 감자 등) 등의 탄수화물 위주의 식사를 하며, 야채죽, 바나나 등을 대용할 수 있다. 적응하면 점차 탄수화물의 양을 늘리며 단백질, 지방 섭취를 시작한다[24, 66-69].

감염성 설사 환자에서 탈수의 정도가 심하거나 신경학적 이상이 있는 경우, 6개월 미만, 혹은 몸무게 8 kg 미만, 만성 질환자, 3개월 미만이면서 38°C 이상 혹은 3세 미만의 39°C 이상 발열이 있는 경우, 혈변이 있는 경우, 설사의 양과 횟수가 과다한 경우, 지속적인 구토와 발열이 있는 경우, 경구 수액 보충에도 탈수의 증상이 지속되는 경우, 48시간 이내 증상의 호전이 없는 경우는 입원하여 치료한다[24].

8) 항생제 치료의 적응증은 무엇이며 어떠한 항생제를 선택하는가?

- 34. 경험적 항생제 치료가 필요한 경우는 중등도 이상의 증상이 동반된 여행자 설사, 발열을 동반한 중등도 이상의 설사 등이다(A-I).
- 35. 여행자 설사 초기 경험적 치료제는 quinolone계 항생제를 사용

한다(A-I).

- 36. 환자가 고령이거나 면역저하자, 감염성 설사에 감수성이 높은 상황의 환자, 패혈증이 동반된 경우, 그리고 인공기구 장착자에게 경험적 항생제를 투여한다(A-II).
- 37. Nontyphoidal salmonellosis는 3개월 미만의 유아나 65세 이상의 고령자, corticosteroid 사용자, 염증성 장질환자, 면역저하자, 이상혈색소증 환자, 그리고 혈액투석환자와 복부 동맥류가 있거나 심장 인공판막을 가진 환자에서 항생제를 사용한다(B-III).
- 38. EHEC 감염의 경우 항생제 사용은 일반적으로 권장하지 않고(C-II), 지사제 사용도 권장하지 않는다(A-II).
- 39. Shigellosis는 ciprofloxacin 750 mg 하루 1회, 3일 복용하거나(A-I), azithromycin 500 mg 하루 1회, 3일간 복용할 수 있다.
- 40. Nontyphoidal salmonellosis는 항생제 치료가 필요 없거나(A-I), 투여해야 할 경우 levofloxacin 500 mg (그 외 fluoroquinolone) 하루 1회, 7-10일간 투여하거나(B-III), azithromycin 500 mg 하루 1회 7일간 복용한다. 면역저하자의 경우 14일간 투여한다.
- 41. *C. jejuni*에 의한 설사 질환은 azithromycin 500 mg 하루 1회, 3일간 복용한다(B-II).
- 42. *V. cholerae* 감염은 doxycycline 300 mg 1회 투여, 혹은 macrolide계 항생제 (erythromycin 250 mg 하루 3회, 혹은 azithromycin 500 mg 하루 1회)를 3일간 투여한다(A-I).
- 43. 콜레라 이외의 noncholeraic *Vibrio* 감염은 항생제 치료를 하지 않거나 필요시 ciprofloxacin 750 mg 하루 1회, 3일간 복용하거나(A-I), azithromycin 500 mg 하루 1회, 3일간 복용할 수 있다.
- 44. EHEC 이외의 장내대장균에 의한 설사에는 ciprofloxacin 750 mg 하루 1회, 3일간 투여(A-I)하거나, azithromycin 500 mg 하루 1회, 3일간 복용할 수 있다(B-II).
- 45. 국내 감염성 설사 원인균의 quinolone계 항생제의 내성이 증가하는 추세이며, 균주별로 시기별, 지역별 차이가 있어 전체적인 연구가 필요하다.

대변 검사에 상관없이 여행자 설사의 경우 하루 2회 이상 설사가 있으면서 그로 인한 탈수나 전신 증상 등이 있는 경우 경험적 항생제를 복용하며 선택 약제로는 fluoroquinolone계 항생제가 적절하다[70]. 염증성 설사가 의심되는 경우는 항생제 사용 전에 검사를 위해 대변을 먼저 채취한다. 균주별 항생제의 사용은 Table 3과 같다[25, 26, 41].

Nontyphoidal salmonellosis는 항생제를 사용하면 재발을 증가시키고 균 배출 기간도 길어져서 기본적으로 모든 환자에게 항생제 치료가 권유되지는 않지만 간혹 균혈증이 동반될 수 있는 위험이 높은 경우나 장관감염만 있더라도 합병증의 위험이 높은 경우는 항생제를 사용한다. EHEC 감염의 경우, 특히 fluoroquinolone 계 항생제나 trimethoprim/sulfamethoxazole 등의 항생제는 균주에서 Shiga toxin의 분비를 촉진하여 이론적으로 용혈성 요독증후군의 발현을 증가시킬 수 있으므로 주의를 요하고, fosfomycin, azithromycin, 그리고 rifaximin은 toxin 배출을 증가시키지 않는 것으로 보이나, 항생제의 사용은 일반적으로 권유하지 않는다[71-73].

Campylobacter 감염시 erythromycin 250-500 mg 하루 4회, 3-5

Table 3. Antimicrobial Therapy in Bacterial Diarrhea

Microorganism	Antibiotics
<i>Shigella</i>	ciprofloxacin 750 mg once daily for 3 days or azithromycin 500 mg once daily for 3 days
Nontyphoidal <i>Salmonella</i>	levofloxacin 500 mg (other fluoroquinolone) once daily for 7-10 days or azithromycin 500 mg once daily for 7 days
<i>C. jejuni</i>	azithromycin 500 mg once daily for 3 days
<i>V. cholerae</i>	doxycycline 300 mg single dose or erythromycin 250 mg 3 times daily for 3 days or azithromycin 500 mg once daily for 3 days
noncholeraic <i>Vibrio</i>	ciprofloxacin 750 mg once daily for 3 days or azithromycin 500 mg once daily for 3 days
<i>E. coli</i> (except EHEC)	ciprofloxacin 750 mg once daily for 3 days or azithromycin 500 mg once daily for 3 days

일 복용, 혹은 ciprofloxacin 750 mg 하루 1회, 3일 복용을 고려할 수 있으나 최근 quinolone계 항생제 내성의 빈도가 높아져 azithromycin의 사용을 권유한다[74-76]. *V. cholerae* 감염과 *Shigella* 감염 시에는 항생제 감수성 결과의 확인이 필요하다[77-80]. 2000년 이후 감염성 설사질환 원인균의 항생제 내성에 대한 국내 자료들을 보면 이질균(*S. sonnei*)은 ampicillin 91%, ampicillin/sulbactam 41%, ciprofloxacin 9%, ceftriaxone 0%, kanamycin 9%, trimethoprim/sulfamethoxazole 82%의 내성율을 보이며, 특히 광범위 β -lactam 분해효소(extended spectrum β -lactamase: ESBL)를 생산하는 *Shigella*가 1999년 이후 국내에서 이미 보고된 바 있다[78, 79]. 대장균은 ampicillin 52%, ampicillin/sulbactam 16%, ciprofloxacin 15%, cefotaxime 2%, amikacin 4%, trimethoprim/sulfamethoxazole 27%, imipenem 0%의 내성율을 보인다. 또한 일개 지역사회 자료를 보면 ESBL을 생성하는 대장균이 설사질환자의 4%에서 검출되었다고 한다[81]. 살모넬라균은 ampicillin 40%, ampicillin/sulbactam 4%, ciprofloxacin 1%, cefotaxime 2%, amikacin 0%, trimethoprim/sulfamethoxazole 6%, imipenem 1%의 내성율을 보인다. 황색포도알균은 penicillin 90%, oxacillin 43%, amikacin 14%, clindamycin 14%, trimethoprim/sulfamethoxazole 3%, erythromycin 37%, vancomycin 0%의 항생제 내성을 보인다[3]. *C. jejuni*는 cephalothin에 100%의 내성률을, erythromycin과 imipenem에는 0%의 내성률을 보이고 trimethoprim/sulfamethoxazole 63%, tetracycline 52%, ciprofloxacin 37%, ampicillin과 nalidixic acid 33%, gentamicin 26%, clindamycin 76%, chloramphenicol 4%의 내성률을 보인다. 한 연구에서는 ciprofloxacin과 nalidixic acid에 100% 내성이 보고된 바 있다[75, 76].

이러한 자료들은 균주별로 시기별, 지역별 차이가 있을 수 있어 전체적인 정확한 자료로 보기는 어려우나 그 추세를 반영하므로 항생제 선택에 도움을 줄 수 있을 것이다. 향후 좀 더 정확하고 전체적인 자료를 필요로 한다.

9) 감염성 설사의 치료에서 지사제나 probiotics를 사용하는 것이 좋은가?

46. 대중적 지사제 중 일부는 대변량과 배변 횟수를 감소시켜 병의 경과를 단축시키는데 도움이 된다(B-II).

47. 장운동억제제 loperamide와 분비억제제인 bismuth subsalicylate, 그리고 racecadotril 등의 지사제를 비염증성 설사에서 사용한다.

48. Probiotics는 감염성 설사의 치료에 도움이 된다(B-II).

지사제에는 장운동억제제, 흡착제, 분비억제제, octreotide 계열 등이 있는데, 그 중 장운동억제제 loperamide와 분비억제제인 bismuth subsalicylate, 그리고 racecadotril 등이 감염성 설사질환의 증상 완화에 도움이 되는 지사제이다[82].

Loperamide는 성인에 있어서 설사질환의 선택약제로 1일 4-6 mg을 투여하며(8세 이상의 어린이는 1일 2-4 mg), 침습성 감염의 증거가 없는 경증에서 중등도 정도의 대개 여행자 설사에 사용한다. 이는 장 운동을 억제하고, 다소의 분비 억제 효과도 있어 설사를 줄인다. 발열이나 이질이 동반되는 경우 사용해서는 안되며, 또한 복통이 심한 경우에도 금기이다. 2세 미만에서는 사용하지 않는다. Bismuth subsalicylate는 어린이에서 대변양을 감소시키고 여행자 설사질환에서 설사, 오심, 구토, 복통 등의 증상을 경감시키는 효과가 있다. Racecadotril은 비교적 최근에 개발된 enkephalinase 억제제로 분비 억제제이며, 대변양과 횟수를 감소시키며 특히 어린이에서 유용하게 사용할 수 있고 변비 등의 부작용이 없는 장점이 있다. 그러나 성인의 콜레라에서는 사용하지 않는다[83]. 일반적으로 침습성 감염이 의심되는 경우는 사용하지 않는 것이 좋으나, 항생제의 복용과 함께 적절한 치료가 행해지고 있는 경우에는 사용 가능할 수도 있다. EHEC 감염의 경우는 사용 금기이다[24]. Kaolin-pectin, activated charcoal 등의 흡착제는 감염성 설사질환에서 사용하지 않는다.

Probiotics는 어린이의 감염성 설사질환의 치료와 예방에 효과가 있다. 성인의 감염성 설사질환의 치료에도 사용을 권유하며 예방에도 도움을 준다. *Saccharomyces boulardii*와 *Lactobacillus GG*가 사용된다[84-86].

2. 항생제관련 설사

1) 서론

(1) 범위

설사는 항생제 투여시 흔히 나타나는 증상 중 하나이다. 항생제의 종류, 역학이나 환자의 변화에 따라 다르지만 전체적으로 병원 내 항생제관련 설사의 발병률은 3.2-29%로 보고되고 있다[87-89]. Erythromycin과 amoxicillin/clavulanate의 clavulanate는 위장관 운동을 촉진시켜 설사를 일으키고, 일부 항생제는 대변내 혐기균을 감소시켜 탄수화물 소화와 흡수를 감소시키고 삼투성 설사를 유발한다[89]. 세균도 항생제관련 설사를 일으킬 수 있는데 이와 관련된 원인 세균으로는 *C. difficile*, *Klebsiella pneumoniae*, *Candida* species,

S. aureus 등이 있다[89, 90]. 특히 이미 존재해 있거나 새로 획득된 *C. difficile*이 과도하게 증식하여 일으키는 설사(*C. difficile* associated diarrhea; CDAD)는 전체 항생제관련 설사의 20-30%를 차지하고, 항생제관련 결장염의 50-70%, 항생제관련 거짓막 결장염의 90%이상에서 원인으로 알려져 있다[91, 92].

미국 등에서 1990년대까지 인구 100,000명 당 30-40명 정도의 발병률을 보이던 CDAD는 2000년대 들어 2-3배 증가했고, 미국, 캐나다, 유럽 등지에서 산발적 유행이 보고되기 시작하였고, 전격 결장염으로 진행해 사망에 이르는 고병독성 균주(hypervirulent strain)인 NAP1/BI/027주 유행이 문제가 되고 있으며[47, 92, 93], 국내에서도 027주가 보고된 바 있다[94]. 또한 국내 CDAD 연구에서도 병원감염 뿐만 아니라 지역사회에서 CDAD가 발생하고 있고 중증 임상경과를 나타낼 수 있음이 보고되는 등[95] 역학이 변하고 있어 이에 대한 대책이 필요한 실정이다.

본 지침에서는 항생제관련 설사의 가장 흔한 원인인 CDAD를 중심으로 진단과 치료에 대한 고찰과 권장을 정리하였고, 감염관리에 대한 내용은 다루지 않았다.

(2) 문헌검색

체계적인 문헌 고찰을 위해 American College of Gastroenterology and its Practice Parameters Committee [96], Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and Infectious Diseases Society of America (IDSA) [97]의 최근 지침을 수집하였다. 또한 Pubmed (www.pubmed.gov) 검색 엔진을 사용하여 2000년 1월부터 2010년 5월까지의 기간 동안 영어로 쓰여진 문헌을 검색하였다. 검색어는 ‘*Clostridium difficile*’, ‘colitis’, ‘diarrhea’, ‘antibiotic-associated’, ‘iatrogenic infection’, ‘enterocolitis, pseudomembranous’로 하였다. 최근 10년간 국내에서 발표된 주요 문헌들은 한국학술정보(<http://Kiss.kstudy.com>) 및 koreamed (www.koreamed.org) 데이터베이스를 통하여 검색하였다. 검색어로 ‘항생제’, ‘설사’, ‘결장염’ 등의 keyword를 조합하여 검색을 실시하였다.

(3) 핵심질문 요약

- CDAD를 진단하는 방법은 어떤 것이 있는가?
- CDAD를 어떻게 치료하는가?(치료원칙, 항생제, 수술)

2) *Clostridium difficile* 관련 설사를 진단하는 방법은 어떤 것이 있는가?

1. *C. difficile*에 의한 장폐색증이 의심되지 않는 한, 비정형 설사변으로 *C. difficile* 및 독소 검사를 시행한다(B-II).
2. 무증상 환자에게 검사를 고려하지 않는다(완치여부를 판단하기 위한 검사 포함)(B-III).
3. *C. difficile* 독소 A, B를 효소면역분석법으로 검사하는 것은 결과를 빨리 확인할 수 있어 진단방법으로 고려한다(B-II).
4. 대변배양검사가 가장 민감도가 높고 역학연구에 필수적이다(A-II).
5. 대변배양검사를 하고 독소생산주임을 확인하는 것이 민감도와 특

이도가 가장 높은 검사이지만 진단하는데 시간이 좀 더 걸린다(B-II).

(1) 정의

일반적으로 CDAD는 설사(24시간 이내에 3회 이상의 비정형 [unformed] 대변 배출) 등의 증상이 있고 다음 중 적어도 하나 이상을 만족할 때로 정의한다: 1) 대변 배양에서 독소생산 *C. difficile* 양성, 2) 대변에서 *C. difficile* 독소 양성, 3) 구불장자 혹은 대장내시경에서 특징적인 거짓막, 4) 내시경 생검에서 특징적인 *C. difficile* 감염 소견[97]. Olson 등은 10년간의 전향적 감시연구에서 96%의 환자가 CDAD가 시작되기 전 14일 이내에 항생제를 복용하였고, 모든 환자가 3개월 이내에 항생제를 복용하였다고 보고하였다[98]. 또한 *C. difficile*이 집락화된 후 평균 2-3일 이내에 증상이 나타난다[99, 100]. CDAD는 점액 혹은 잠혈이 대변에서 관찰될 수 있지만 흑색변이나 혈변은 드물다. 발열, 경련통, 복부 불쾌감, 백혈구 증가증이 흔하지만 환자의 1/2 미만에서 관찰된다. 관절염이나 균혈증 등의 장외 증상은 매우 드물다[88, 89, 97].

역학 조사를 위해 발병 시기와 장소에 따라 지역사회, 의료관련 CDAD로 구분하고, 의료관련 CDAD는 다시 병원 혹은 지역사회발병으로 구분한다[97]. 또한 첫 번째 에피소드와 두 번째 에피소드의 발생 간격이 2개월 이상 차이가 나는 것을 재발(recurrence)로 정의하고 일반적으로 같은 균주에 의한 것인지(relapse), 다른 균주에 의한 것인지(reinfection)를 구분하지는 않는다[101].

(2) 위험 인자

CDAD의 위험 인자는 노인(특히 65세 이상에서 45-64세 보다 5배 이상 더 많이 발생), 장기 입원, 최근 항생제 혹은 양성자 펌프 억제제 사용 병력, 항암치료 혹은 이식 등을 시행한 면역저하환자, 위장관 수술환자 등이다[93, 97]. 이 등이 150명의 항생제관련 설사 환자의 위험 인자를 분석한 결과 노인(70세 이상; 조정 교차비 2.7, 95% 신뢰구간 1.208-6.131, $P<0.016$), 장기입원(20일 이상; 조정 교차비 5.1, 95% 신뢰구간 2.1-12.259, $P<0.0001$)에서 거짓막 결장염 발생이 많았다[102].

(3) 검체 채취

CDAD 진단을 위한 적절한 검체는 채취 즉시 검사실로 보내진 비정형 설사변(watery, loose, unformed stool)이다. 장폐색이 있지만 설사가 없는 드문 상황이 아니라면 면봉 검체는 독소검사를 하기에 적절하지 않다. 또한 입원환자의 약 20-30%는 *C. difficile*이 집락화 되어 있어 정형 대변(formed stool)은 세균과 독소 유무를 판단하는데 특이도를 감소시킬 수 있기 때문에 주의가 필요하다[89, 103]. 일반적으로 증상이 시작된 환자에서 1회 검사를 진행하는 것으로 충분하다. 관습적으로 수 회 대변 검사를 한다고 해서 양성률이 높아지지 않고, 거짓 양성 반응이 있을 수 있어 비용-효과적이지 않다[104]. 그러나 연구자, 진단 방법의 종류에 따라 수 차례 검사하거나 다른 진단 방법으로 변경하여 진단율을 높일 수 있다는 보고도 있다[93].

(4) 검사실 진단 방법

CDAD의 임상 양상은 독소에 의해 나타나고, 대부분의 진단 방법은 *C. difficile*이 생산하는 독소 B 그리고/혹은 A를 검출하는 것이다. 최근 *C. difficile* 동물모델과 동유전자형 돌연변이주(isogenic mutant)를 이용한 연구에서 독소 B가 CDAD에 관여하는 일차 독소임이 확인되었다(105). 독소 A 단독 혹은 독소 A, B 모두를 검출하는 상품화된 효소면역분석법(enzyme immunoassay, EIA)이 개발되었고 민감도 63-94%, 특이도 75-100%로 보고되고 있으며 사용하기 쉽고 비교적 저렴하기 때문에 널리 이용되고 있다. 그러나 100-1,000 pg의 독소가 있어야 양성 결과가 나오므로 거짓 음성률이 10-20%로 알려져 있다(89, 93, 97). 대부분 균주는 독소 A, B를 동시에 분비하지만 일부에서는 독소 A 분비 없이 독소 B만 분비하기도 하며 이 아형 역시 증상을 유발한다. 국내 다기관 연구에서 2002년 이전에 독소 A 음성, 독소 B 양성인 균주가 7% 이내였지만 그 후 13.2-50.3%로 높아지는 경향이 있어 독소 A와 B 모두를 검출할 수 있는 방법을 추천한다(106, 107). CDAD가 의심되어 EIA법으로 검사했으나 음성일 경우 독소 A, B를 모두 검출할 수 있는 EIA법으로 몇 차례 더 시행해 보는 것이 필요하고, EIA법으로 3회까지 검사하는 것이 진단율을 10% 증가시킨다고 보고되고 있다(93). 선택배지를 이용한 대변 혐기균 배양으로 균을 분리 동정할 수 있고 민감도는 100%이고 역학연구에 필수적이지만, 장내 *C. difficile*을 증명하는 것만으로는 독소생성균과 비생성균을 구별할 수 없어 특이도에 문제가 있으며 2-3일 정도의 시간이 필요하다(89, 93, 97). 조직배양을 이용한 세로독소 분석법은 민감도가 매우 높은 진단법이라서 10 pg 정도의 독소 B도 검출할 수 있지만, 국내 대부분의 검사실에서는 조직배양을 하지 않는 실정이며 결과를 알기 위해서는 48시간 이상을 기다려야 하는 단점이 있다(89, 97). 또한 *C. difficile* 공통항원인 glutamate dehydrogenase (GDH)를 검출하는 방법이 있다. 초기엔 라텍스응집 반응검사였고 민감도 58-68%, 특이도 94-98%로 보고되었고 빠르고 저렴한 검사로 사용되었지만 *C. difficile* 외 다른 세균에서도 같은 효소를 생성할 수 있는 단점이 있다(97). 최근 GDH를 검출하는 EIA가 개발되었고 민감도, 특이도가 높아졌다. 특히 음성 예측률이 높아 독소 검출법과 함께 사용한다면 선별검사에 도움이 될 수 있다. 그 외 PCR법으로 대변검체 내 독소생성 *C. difficile*을 검출하는 방법이 개발되어 일부 상용화 되어있고 민감도와 특이도가 더 높을 수 있지만 고비용이다. 아직 일상적인 검사법으로 채택하기엔 시기가 이르지만 일부 병원에서 사용이 증가하고 있다(97). 지금까지 언급한 방법 중 어느 방법이 가장 우수한 검사인지는 말하기 어려우나 최근 대변배양을 하고, 동정된 *C. difficile*이 독소 생산균인지 확인하는 방법(독소발생 배양법, toxigenic culture)이 가장 민감도와 특이도가 높은 방법으로 보고되고 있으며 적어도 2-3일이 소요되는 문제가 있다(97, 108-110).

(5) 기타 진단 방법

구불창자 혹은 대장내시경검사를 하는 적응증은 다음과 같다: 1) CDAD가 강력하게 의심되지만 검사실 방법으로는 음성일 때, 2) 검사실 결과를 확인하기 전에 보다 빨리 CDAD를 진단해야 할 필요가 있을 때, 3) 치료에 반응 없는 CDAD, 4) 비전형(atypical) 증상과 징후가 있지

만 장폐색, 급성 복증, 백혈구 증가증, 혹은 설사를 동반하여 CDAD가 의심될 때. 그러나 전형적인 증상과 징후가 있고 대변 독소검사 양성일 때는 적응증이 되지 않고, 전격대장염이 있을 때는 천공의 위험이 있어 금기이다. 거짓막은 CDAD의 질병 특유 소견이지만 중증이라 하더라도 모든 영역의 대장에서 관찰되지는 않는다. CDAD에서 내시경으로 거짓막이 확인될 확률은 51-55% 정도로 보고되고 있지만(93, 97), 국내의 한 연구에서 CDAD로 확진된 환자 중 구불창자내시경 검사에서 거짓막 결장염을 보인 경우가 85.1%이었다(111). 복부 CT는 CDAD를 보다 빠르게 진단할 수 있지만 민감도나 특이도가 높지 않다(89, 97).

3) *Clostridium difficile* 관련 설사를 어떻게 치료하는가?(치료원칙, 항생제, 수술)

6. 원인이 된 항생제는 가능하면 빨리 중지한다(A-II).
7. 중증 혹은 합병증을 동반한 *C. difficile* 관련 설사가 의심되면 경험적 치료를 시작한다(C-III).
8. 대변 독소검사가 음성일 때 치료 시작, 중지, 지속 여부는 개별화하여 임상가가 판단한다(C-III).
9. 장운동 억제제는 가능하면 사용하지 않는다. 증상이 불명확해지고 독성큰결장증을 촉진할 수 있다(C-III).
10. 경증-중등도 *C. difficile* 관련 설사는 초치료로 metronidazole (500 mg 경구, 일일 3회, 10-14일)을 권장하고(A-I), 중증 *C. difficile* 관련 설사 초치료로 vancomycin (125 mg 경구, 1일 4회, 10-14일)을 고려한다(B-I).
11. 중증 및 합병증이 동반된 *C. difficile* 관련 설사는 경구 vancomycin (장폐색증이 있으면 직장으로 투여)±주사용 metronidazole을 고려하나 권장 근거가 부족하다. Vancomycin의 용량은 500 mg 경구 혹은 쿼인양관으로 6시간마다, 직장내 투여의 경우 500 mg (생리식염수 약 100 mL과 혼합)을 6시간마다 투여하고, metronidazole은 500 mg을 정맥내로 8시간마다 투여한다(C-III).
12. 중증 환자에서 결장 절제술을 고려할 수 있다. 말초 백혈구 수($>50,000/mm^3$)와 혈청 lactate 수치($>5 mmol/L$) 상승이 수술전후 사망률과 관련되어 있다(B-II).
13. *C. difficile* 관련 설사 첫 재발은 통상적으로 초치료와 같은 항생제 사용을 권장하지만(A-II), 초치료 때와 마찬가지로 중증도에 따라 접근한다(C-III).
14. 2회 이상의 재발이나 장기간 치료가 필요할 때 metronidazole은 신경독성 가능성이 있어 고려하지 않는다(B-II).
15. 2회 이상 재발의 경우 다양한 용법, 용량의 vancomycin 사용을 고려한다(B-III).

(1) 치료 원칙

CDAD 치료는 원인이 된 항생제를 가능하면 빨리 중지하는 것으로 시작한다. 25%의 환자에서 특별한 치료 없이 설사가 호전된다. CDAD 치료 중에 원인이 된 항생제를 계속 사용할 경우 metronidazole 치료에 실패할 가능성이 높다고 알려져 있다(112). 치료 방침은 환자의 상

태에 따라 달라질 수 있는데 젊고 증상이 경미한 환자들은 원인이 된 항생제를 중지하고 임상 경과를 관찰해 볼 수 있지만 대부분의 급성 CDAD 환자들은 항생제 치료가 필요하게 된다[113, 114]. 중증 혹은 합병증을 동반한 *C. difficile* 관련 설사가 의심되면 경험적 치료를 시작하고, 대변 독소검사가 음성일 때 치료 시작, 중지, 지속 여부는 임상 의사가 판단한다. 증상이 불명확해지고 독성큰결장증을 촉진할 수 있어 장 운동 억제제는 가능하면 사용하지 않는다[97]. CDAD를 수주간 치료하고 있는데 설사가 지속될 경우엔 다른 원인을 고려해야 하는데, *C. difficile*이 metronidazole이나 vancomycin에 내성인 경우는 매우 드물기 때문이다[47].

중증도 기준은 연구자마다 다르지만 고령, 동반질환, 면역저하상태, 장기부전(호흡기, 저혈압), 심한 백혈구 증가증($>15,000/mm^3$), 신기능 저하(크레아티닌 >2.3 mg/dL 혹은 발병 전 수치보다 1.5배 이상 증가), 저알부민혈증(<2.5 mg/dL), 전결장염(pancolitis), 독성큰결장증, 장천공 등이 있으면 중증으로 판단한다[47, 93, 97, 115-117]. SHEA & IDSA (2010)에서는 전문가 의견을 근거로 심한 백혈구 증가증, 신기능 저하를 중증의 기준으로, 저혈압 혹은 속, 장폐색, 큰결장증이 있는 경우를 합병증이 동반된 경우로 정의하고 있으나 앞으로 중증도 점수화 및 확인이 필요하겠다는 의견을 제시하고 있다[97].

(2) 항생제 사용

① 초치료

2000년대 전까지 CDAD의 치료로 metronidazole과 경구 vancomycin이 많이 사용되었고, 무작위 대조 시험들에서 두 약제의 결과는 다르지 않았다(치료실패율 각각 2.5%, 3.5%)[47, 89, 97, 118, 119]. 1995년 미국 질병관리본부에서 vancomycin 내성 장알균 출현을 줄이기 위해 병원내 vancomycin 사용을 줄일 것을 권장한 이후[120], CDAD 초치료로 metronidazole을 주로 사용하였고 경구 vancomycin은 metronidazole에 효과가 없거나 복용을 잘 못하는 환자에 한해서 사용되었다[47, 89, 96].

그러나 2000년 이후 구미에서 시행된 임상연구에서 metronidazole 치료 실패율이 평균 18.2%까지 보고되었고[121-123], 후향적 연구에서 metronidazole을 사용한 경우 vancomycin에 비해 설사 증상이 소실되는데까지 걸리는 시간이 더 길었다는 보고가 있었다(4.6일 대 3.0일, $P<0.01$)[124]. 또한 1994-2002년에 172명의 CDAD 환자를 대상으로 중증도를 분류하고 metronidazole (250 mg, 하루 4회)과 vancomycin (125 mg, 하루 4회)의 효과를 검증하는 전향적 무작위 대조 시험이 진행되었는데, 경증 CDAD에서는 metronidazole과 vancomycin의 효과가 비슷했으나(90% 대 98%, $P=0.36$), 중증의 경우 vancomycin이 통계적으로 의미있게 더 우수한 효과를 보였다(76% 대 97%, $P=0.02$). 같은 연구에서 중증도는 1) 나이 >60 세, 2) 체온 $>38.3^{\circ}C$, 3) 알부민(<2.5 mg/dL), 4) 임상시험등록 48시간 내 말초 백혈구 수 $>15,000/mm^3$, 5) 내시경상 거짓막 결장염 관찰, 6) 중환자실에서 치료 등 6개의 지표로 판단하였고 2점 이상이면 중증으로 정의하였다[125].

② 중증 및 합병증이 동반된 CDAD

장폐색이 있는 경우 경구로 투여된 vancomycin은 결장까지 도달하지 않을 수 있지만 주사로 투여된 metronidazole은 대변과 염증이 있는 결장까지 도달한다. 이런 경우 일부 환자에서 vancomycin을 코위 영양관으로 투여하거나 관장을 통해 결장내로 투여할 수 있으나 우측 및 가로창자에 도달하지 못할 수 있다[126]. 결장 천공이 있거나 결장 절제술이 임박하다면 경구 혹은 직장내 치료는 중지하는 것이 좋겠다. 근거는 충분하지 않지만 장폐색 등의 합병증이 있어 경구 혹은 직장내로 투여할 때는 vancomycin의 용량을 증가시키는 것이 안전하지만 장기간 투여할 경우 신기능 저하가 보고되고 있다[97].

(3) 수술 적응증

전격 *C. difficile* 결장염에 의한 전신염증반응이 진행하면 약물 치료에 반응이 없을 수 있고 사망률도 높다. 결장 절제술은 거대결장증, 결장천공, 급성 복증, 패혈쇼크가 있는 환자에서 고려할 수 있다[93, 97]. 특히 고병독성 균주에 의한 CDAD는 중증으로 진행해 48시간 내 사망할 수 있고, 젖산염(lactate) 수치 ≥ 5 mmol/L, 백혈구 증가증 $\geq 50,000/mm^3$, 나이 ≥ 75 세, 면역저하, 혈압상승제가 필요한 쇼크 등에서 30일 사망률이 높았기 때문에, 전격 CDAD로 진행하기 전에 응급 대장 절제술을 시행한다면 일부 환자에서 사망률을 낮출 수 있다는 보고가 있다[127, 128].

(4) 재발 CDAD의 치료

CDAD의 재발율은 전체적으로 metronidazole 20.2%, vancomycin 18.4%로 비슷하지만 2000년 이전의 연구와 이후의 연구에서 차이가 있다. Metronidazole은 2000년 이전의 연구에서 6.7%였으나 그 이후 28.6%로 재발률이 크게 증가하였고, vancomycin은 2000년 이전의 연구에서 17.9%, 이후의 연구에서 19.9%를 보이고 있다[47, 123, 125].

2000년 이후의 임상연구에서 metronidazole을 사용한 65세 이상의 환자에서 재발이 많았고[121], 그 외 CDAD 초치료 중 혹은 치료 후 항생제를 계속 사용하는 경우, toxin A에 대한 면역반응에 결함이 있는 경우 등이다[129, 130]. 또한 두 번째 재발의 위험은 나이, 첫 번째 재발 후 입원기간과 관련이 있었다[101].

CDAD에서 metronidazole 또는 vancomycin에 대한 항생제 내성은 드물기 때문에 첫 번째 재발시 초치료에 사용했던 항생제를 사용한다[47, 97]. 첫 번째 재발에서 metronidazole을 사용한 것이 vancomycin보다 효과가 나쁘지는 않았으나, 일반적으로 초치료보다 합병증 발생 위험이 더 높았다[101]. 첫 번째 재발 시 백혈구 수 $>15,000/mm^3$ 혹은 혈청 크레아티닌 수치 상승이 있으면 합병증 발생 위험이 높아지기 때문에 vancomycin 사용을 고려한다[97].

두 번 이상 재발 시 metronidazole 사용은 고려하지 않는데 신경독성이 축적될 수 있는 가능성이 있기 때문이다[131]. 경구 vancomycin 펄스용법이 사용되고 있는데 표준화되어 있지는 않으나 대개 Table 4와 비슷한 용법, 용량으로 쓰이고 있다[97, 132].

Table 4. Suggested Approaches to Recurrent *C. difficile* Associated Diarrhea

Second recurrence*
Vancomycin in tapered and pulsed doses
125 mg 4 times daily for 14 days
125 mg 2 times daily for 7 days
125 mg once daily for 7 days
125 mg every 2 days for 8 days (4 doses)
125 mg once every 3 days for 15 days (5 doses)
Third recurrence
Vancomycin at a dose of 125 mg orally 4 times daily for 14 days, followed by rifaximin at a dose of 400 mg 2 times daily for 14 days
Other options for recurrent infection
Intravenous immunoglobulin at a dose of 150- 400 mg/kg once every 3 weeks for a total of 2 or 3 doses
Therapy with other microorganisms, including 'fecal transplantation'
Therapy with probiotic such as <i>Saccharomyces boulardii</i>
Nitazoxanide

*A probiotic such as *Saccharomyces boulardii* or lactobacilli species may be added during the final 2 weeks of the vancomycin taper and for at least 4 weeks thereafter (preferably 8 weeks). However, the efficacy of probiotics in preventing recurrent *C. difficile* infection is unclear because of inconsistent study results. Bacteremia or fungemia may rarely complicate the use of probiotics in immunocompromised, critically ill patients.

(5) 기타 치료방법

중증, 재발 CDAD 환자에게 면역글로블린(100-400 mg/kg)을 투여하는 것은 상대적으로 낮은 항독소 혈청 항체 농도가 CDAD 재발과 관련이 있었다는 이론적 배경이 있다. 다른 치료가 힘든 중증 또는 재발 CDAD 환자에서 선택적으로 시도해 볼 수 있지만 보다 큰 규모의 임상연구가 필요하다[93, 97, 133].

Saccharomyces boulardii 등의 lactobacilli를 이용한 probiotics는 *C. difficile*의 대장내 집락화를 방해하면서 정상 세균총의 재건을 억제하지는 않는다. 항생제관련 설사를 예방하고 CDAD 치료에 도움이 될 수 있다는 일부 보고가 있지만 제한적이고 제품의 표준화, 보관방법에 따른 균수의 차이 등에 대한 추가 연구가 필요하다. 재발한 CDAD 환자에서 건강한 사람의 대변 균무리 혹은 동결 건조된 세균을 관장이나 대장내시경을 통해 투여하는 대변 세균요법(fecal bacteriotherapy)이 시도되고 있으나 역시 제한적이다. 또한 새로운 항생제로 nitazoxanide, tinidazole, rifaximin, teicoplanin, ramoplanin, bacitracin, fusidic acid 등이 시도되고 있거나 임상연구가 진행 중이다. 최근 *C. difficile* 독소에 대한 중화 단백질 항체, 음이온 결합수지(anion-binding resin, cholestyramine, colestipol), 백신 등이 개발되고 있다[47, 89, 93, 97, 113, 114].

3. 창자열

1) 서론

(1) 범위

전형적인 창자열(enteric fever)은 발열, 두통, 복통, 상대적 느린맥(relative bradycardia), 비장비대, 백혈구 감소증 등을 동반하는 증후군이다. 창자열은 *Samonella enterica* subspecies enterica serotype

Typhi (이하 *S. typhi*로 표기)에 의한 장티푸스(typhoid fever)와 *S. enterica* serovar Paratyphi A, B, C (이하 *S. paratyphi*로 표기)에 의한 파라티푸스(paratyphoid fever)에 의해 발생하지만, 비(非)-장티푸스 살모넬라도 창자열을 일으킬 수 있다[134].

오염된 음식이나 물을 통해 전파되고 국내에서 장티푸스는 1970년대 초반까지 10/100,000명 이상씩 발병하다가 1990년대에는 0.41/100,000명으로 발생률이 감소하였다. 전반적인 위생 상태가 개선된 것이 원인이지만 아직 지역에 따라 산발적인 유행이 있고, 최근의 기후 변화, 집단 급식 증가 등 수인성 전염병 유행이 발생할 수 있는 요인들이 많아져 주의가 필요하다. 또한 1990년대 후반부터 다제 내성균 및 nalidixic acid 내성균이 국내 보고되고 있고, 해외여행과 국내 거주 외국인인 증가하는 추세에 따라 해외 유입 장티푸스가 문제시 되고 있는 실정이다[12, 135-137].

본 지침에서는 창자열의 주원인인 장티푸스, 특히 국내에서 분리된 균주에 대한 연구, 임상증례를 중심으로 역학, 진단, 치료, 합병증에 대한 고찰과 권장을 정리하였다. 성인을 대상으로 하였고 예방과 백신은 다루지 않았다.

(2) 문헌검색

체계적인 문헌 고찰을 위해 최근 지침을 수집하였지만 창자열에 대한 지침은 없었다. 또한 Pubmed (www.pubmed.gov) 검색 엔진을 사용하여 2000년 1월부터 2010년 5월까지의 기간동안 영어로 쓰여진 문헌을 검색하였다. 검색어는 'enteric fever', 'typhoid fever', 'paratyphoid fever', 'salmonell'*로 하였다. 최근 10년간 국내에서 발표된 주요 문헌들은 한국학술정보(http://Kiss.kstudy.com) 및 koreamed (www.koreamed.org) 데이터베이스를 통하여 검색하였다. 검색어로 '장열', '창자열', '살모넬라증', '장티푸스', '파라티푸스' 등의 keyword를 조합하여 검색을 실시하였다.

(3) 핵심질문 요약

국내 분리 살모넬라종의 현황은 어떠한가? (빈도 및 내성 현황)

창자열을 진단하는 방법은 어떤 것이 있는가?

창자열을 치료하는데 어떤 항생제를 사용할 수 있는가?

창자열의 합병증으로 어떤 것이 발생할 수 있는가?

2) 국내 분리 살모넬라종의 현황은 어떠한가?(빈도 및 내성 현황)

1. 국내에서 최근 10여 년간 매년 장티푸스 약 200-400예, 파라티푸스 매년 100명 미만의 예가 보고되고 있으나, 지역에 따른 산발적 유행과 계절적 변화가 있다.
2. 지난 20여년간 국내 분리 *S. typhi*의 ceftriaxone, ciprofloxacin 등에 대한 항생제 내성률은 낮지만, nalidixic acid 내성률이 증가하는 추세이며 다제 내성주 뿐만 아니라, 최근 ciprofloxacin 내성주가 보고되고 있다.

국내 장티푸스는 1970년대 이전 연간 3,000-5,000명이 발생하였으나 이후 급격히 줄어 2000년 이후 연간 약 200-400여 명씩 지속적으로 보고, 토착화되어 있으며 지역별로 산발적 유행이 있다. 파라티푸스

Table 5. Annual Reported Cases in Korea (No. of Patients)

	'98	'99	'00	'01	'02	'03	'04	'05	'06	'07	'08	'09
Typhoid fever	380	308	234	401	221	199	174	190	200	223	188	168
Paratyphoid fever	12	11	7	36	413	88	45	31	50	45	44	36

Table 6. Antimicrobial Resistance Rates of *Salmonella enterica* serotype Typhi Isolates from 1999 to 2004 (%)

	1999 (n=224)	2000 (n=153)	2001 (n=147)	2002 (n=66)	2003 (n=76)	2004 (n=34)
Amikacin	0.1	0.0	0.6	1.0	0.0	0.0
Ampicillin	9.0	22.1	28.6	14.8	7.9	3.0
Ampicillin/sulbactam	1.0	0.3	5.2	2.8	0.0	0.0
Cefixime	0.8	0.4	2.3	3.2	2.6	0.0
Chloramphenicol	4.7	6.8	11.7	3.3	6.6	3.0
Ciprofloxacin	0.0	0.0	0.7	0.3	6.6	3.0
Ceftriaxone	0.0	0.0	0.7	0.3	0.0	0.0
Cefotixin	0.2	0.2	1.5	0.9	0.0	0.0
Gentamicin	0.9	0.4	2.9	1.9	0.0	0.0
Kanamycin	1.2	0.6	4.3	1.6	0.0	0.0
Nalidixic acid	1.2	8.5	14.9	11.9	10.5	6.0
Streptomycin	13.5	60.7	41.1	26.9	14.5	6.0
Trimethoprim/sulfamethoxazole	2.4	1.2	4.3	7.7	5.3	3.0
Tetracycline	21.7	29.0	41.3	24.7	2.7	3.0

스는 산발적으로 매년 수십 명씩 발생하다가 2002년 부산지역을 중심으로 312명의 돌발유행이 보고된 바 있었으며 2003년 이후 매년 100명 미만의 환자가 보고되고 있다(Table 5). 성별, 연령별 발생차이는 뚜렷하지 않으며 전국적으로 연중 발생하고 가장 많이 발생하는 시기는 4-6월이다[136, 138, 139].

1992년부터 2000년까지 국내에서 분리된 *S. typhi* 1,692주의 항생제 내성률 보고에 따르면 다제 내성균(chloramphenicol, ampicillin, trimethoprim/sulfamethoxazole 내성으로 정의)이 점차 증가하는 추세이긴 하지만(1992년 1예, 1995년 2예, 1997년 8예, 1998년 3예, 1999년 7예) 전체 균주의 약 1.3%로 빈도가 낮고, nalidixic acid 내성은 약 3.1%로 큰 변화가 없었다[136]. 1990년대 후반부터 2000년대 초반의 국내 연구에서 내성률은 ampicillin 3-29%, chloramphenicol 3-12%로 보고되었고 cefixime, ceftriaxone, ciprofloxacin, trimethoprim/sulfamethoxazole에 대한 내성률은 5% 이내로 알려져 있다[139, 140]. 그러나 1999년 ciprofloxacin 내성균주가 국내에서 처음으로 2주 보고되었고[136], 2000년 이후 국내 분리 균주 중 nalidixic acid 내성률이 점차 증가하는 추세이며(Table 6)[139], 2007년 이후 해외 유입 균주와 해외 여행력이 없는 내국인에서 분리된 균주에서 ciprofloxacin에 반응이 없는 증례들이 보고되고 있다[141-143].

장티푸스균에서 ciprofloxacin 감수성은 Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI) 기준에 따라 최소억제농도 $\leq 1 \mu\text{g/mL}$ 을 감수성으로, $\geq 4 \mu\text{g/mL}$ 을 내성으로 정의한다[144]. 최소억제농도 $< 0.03 \mu\text{g/mL}$ 인 균주는 1세대 quinolone인 nalidixic acid에도 감수성이고 치료실패가 없지만 $0.125-1 \mu\text{g/mL}$ 균주는 ciprofloxacin에 감수성을 보이지만 nalidixic acid에 내성일 수 있고(nalidixic acid resistant *S. typhi*; NARST), ciprofloxacin 치료실패 가능성이 있다[145].

NARST는 ciprofloxacin에 내성일 수도 있고 감수성일 수도 있으므로 ciprofloxacin에 대한 내성 여부를 다시 조사해야 하며 특히 최소억제농도를 확인해야 한다. NARST는 모든 약제에 감수성을 보이는 균주에 비해 ciprofloxacin에 대한 최소억제농도가 약 10배 정도 증가된 상대적 내성을 보여 ciprofloxacin에 감수성으로 결과가 나왔다 하더라도 ciprofloxacin 치료에 임상적, 미생물학적으로 실패하는 경우들이 보고되고 있다. 따라서 현재의 검사실 기준으로 ciprofloxacin에 대한 감수성과 내성을 구분하는 것 보다는 ciprofloxacin에 대한 최소억제농도가 $0.125 \mu\text{g/mL}$ 미만인 경우 임상적으로 실패하지 않고 치료할 수 있다는 의미로 해석하는 것이 적절하다[146-148]. 그러나 국내 대부분의 실험실에서 이를 감별하기 힘든 실정이므로 CLSI에서 권고하듯이 장 이외에서 분리된 *S. typhi*는 nalidixic acid $30 \mu\text{g}$ 디스크를 사용하여 quinolone 내성을 선별하는 것이 타당하겠고[144], NARST이지만 fluoroquinolone에 감수성을 보이는 균주라도 fluoroquinolone에 치료실패를 보일 수 있다는 것을 숙지하고 있어야 한다[145].

3) 창자열을 진단하는 방법은 어떤 것이 있는가?

3. 항생제 투여 전 혈액, 대변, 소변, 장미반, 골수, 위 및 장액 등에서 세균배양을 권장한다(A-II).
4. 항생제를 수 일간 투여한 후에도 골수, 장미반에서 배양검사가 가능하다(A-II).
5. 위달검사(Widal test)는 거짓양성반응, 민감도 등에 문제가 있어 진단방법으로 고려할 수 있지만, 권장근거가 부족하다(C-III).

장티푸스는 10-14일의 잠복기를 가지고, 장기간 지속되고 심하지 않은 발열, 둔한 앞쪽 두통, 권태감, 근육통, 마른 기침, 식욕부진, 구역 등의 증상이 나타난다. 치료받지 않으면 심한 발열이 수 주간 지속될 수 있고 권태감과 식욕부진은 수개월 지속될 수 있다. 항상 나타나는 것은 아니지만 고열이 있으면서 상대적 느린맥이 동반된 경우 의심할 수 있다. 설사, 변비 등 배변습관 변화가 있고 복통, 간비대, 비장비대가 흔하다. 약 1/4의 환자에서 발열이 나타난 첫 주 말경 등, 팔, 다리 등에 작은 홍반성 반점구진이 나타나고 이를 장미반(rose spot)이라고 한다. 약 10-15%의 환자에서 중증으로 발현한다. 파라티푸스는 장티푸스와 증상이 비슷하지만 대개 경증이고 잠복기가 짧다. *S. paratyphi* A, B에서는 황달, 혈전증 등이 나타날 수 있고, *S. paratyphi* C에서는 대개 위장관 증상이 없으나 패혈증, 관절염 등의 전신증상이 동반될 수 있다[134, 145, 149].

창자열의 확진은 혈액, 대변, 소변, 장미반, 골수, 위 및 장액 등에서 *S. typhi* 혹은 *S. paratyphi*를 동정하는 것이다. 그 외 백혈구연층(buffy coat), streptokinase로 처리된 응고혈액 등을 이용할 수 있다[145, 149]. 배양을 위한 혈액의 양은 10-15 mL 이상, 골수는 1 mL 이상 채취하는 것이 양성률을 높인다. 항생제 투여 전 배양을 하는 것이 원칙이나 골수, 장미반 배양검사에서는 항생제를 수 일간 투여한 후에도 양성으로 나올 수 있다[134]. 발열 기간이 길수록 민감도는 떨어지고, 검체 운반시 15-40°C 유지, 적절한 검사실 방법, 항생제 사용 유무 등이 배양 양성률과 관련이 된다. 대변이나 소변에서 균이 동정되는 것만으로는 진단으로 충분하지 않고 혈액배양에서 같이 동정될 경우 가능성이 높

아진다. 대변에서 균이 동정되면 보균자이다.

위달검사는 *S. typhi*의 O (somatic) 및 H (flagellar) 항원에 대한 응집항체(agglutinating antibody)를 확인하는 것으로 발병 7-10일 후 나타난다. 지난 100여 년 동안 사용해진 장티푸스 진단 방법으로, 배양 검사에 비해 간편하고 신속하게 시행할 수 있는 장점이 있으나, 민감도와 특이도가 낮고 비특이적 반응이 일어나는 단점이 있으며 연구마다 반응율의 차이가 크다. *S. typhi*는 다른 살모넬라 혈청형과 같은 항원을 공유하고 있으며 다른 *Enterobacteriaceae*과 세균과 교차반응을 하는 항원결정인자를 공유하고 있어 지역에 따라 예측치가 다르다. 또한 장티푸스 환자에서 항체 반응이 일어나지 않거나 항체 역가 상승이 없을 수도 있다[149, 150]. 국내에서는 각종 항생제 및 부신피질호르몬의 남용 등으로 인해 위달검사의 양성율이 낮은 것으로 보고되어 왔다. 2001년 Lee 등이 지난 10년 전 보고와 비교한 논문에서 O-역가의 변화는 거의 없었으나 여전히 많은 수의 환자에서 위음성을 보였고 비장티푸스성 발열환자에서 높은 위양성률을 보였다고 하였다[151]. 본 지침에서는 위달검사를 진단방법으로 고려할 수 있지만 권장근거가 부족하다는 의견을 제시한다(C-III).

4) 창자열을 치료하는데 어떤 항생제를 사용할 수 있는가?

6. 창자열이 의심되면 확진 전이라도 경험적으로 항생제를 투여할 것을 고려한다(B-III).
7. 합병증이 동반되지 않은 경우 경구 항생제를 권장하고(A-I), 초기에 다음의 항생제를 사용할 수 있다: ciprofloxacin (A-I), ofloxacin (A-I), cefixime (B-I), trimethoprim/sulfamethoxazole (B-I).
8. 중증의 경우 주사 항생제를 권장하고(A-I), 초기에 다음의 항생제를 사용할 수 있다: ciprofloxacin (A-I), ofloxacin (A-I), cefotaxime (A-I), ceftriaxone (A-I), trimethoprim/sulfamethoxazole (B-I).
9. 합병증이 동반되지 않은 quinolone 내성의 경우 azithromycin을 고려한다(B-II).

10. Aminoglycoside는 세포내 살균력이 없어 시험관내 감수성이 확인되었더라도 고려하지 않는다(B-III).
11. 해외여행 병력이 있는 경우 여행 지역의 내성 현황을 알아보고, 다제 내성 혹은 nalidixic acid 내성 등에 의한 치료실패 가능성을 고려한다(B-III).
12. 재발한 경우 초기 감염과 같은 방법으로 장기간 치료가 필요하고, 담석증 유무를 확인하여 수술을 고려한다(B-III).

(1) 치료 원칙

장티푸스의 치료 목적은 중증 합병증의 발생과 사망을 줄이고, 증상의 빠른 소실과, 재발 방지 및 보균율을 낮추기 위한 즉각적인 세균박멸이다. 창자열 증후군이 있는 환자는 배양 등으로 진단이 이루어지기 전에 경험적 항생제 투여를 고려한다[134]. 초기 항생제 선택은 각 지역에서 동정되는 *S. typhi*, *S. paratyphi*의 감수성 양상에 따르고 합병증이 없는 경우 경구, 중증의 경우 주사 항생제를 권장한다[145]. 감수성에 따라 1) 1차 항생제에 모두 감수성, 2) 다제 내성이지만 nalidixic acid에 감수성, 3) nalidixic acid 내성(이 경우 대개 다제 내성이다)으로 구분할 수 있고 Table 7에 각각에 따라 사용할 수 있는 항생제를 정리하였다[145, 149].

Fluoroquinolone (ciprofloxacin, ofloxacin)이 장티푸스에 가장 효과적인 항생제로 널리 사용되고 있고, 평균 임상적 실패율 2.1% (95% 신뢰구간 1.4-3.2%), 미생물학적 실패율 0.4% (95% 신뢰구간 0.1-1.0%), 발열 소실시간 3.9일, 재발율 1.2% (95% 신뢰구간 0.7-2.2%), 대변 보균율 1.5% (95% 신뢰구간 0.9-2.5%)이다[149]. Quinolone 내성률이 높지 않은 국내에서는 중증도와 관계없이 1차 치료제로 권장한다. 포식세포와 담즙 내에서 고농도를 유지하는 특징이 있고 cephalosporin에 비해 빨리 해열될 뿐만 아니라[134], 기존의 chloramphenicol, trimethoprim/sulfamethoxazole과 비교해서 더 효과적이고, 효과가 빨리 나타나며 대변 보균율이 낮다고 알려져 있다[152, 153]. 3-7일의 짧은 기간의 동안 치료에도 효과적이고 안전하며, 특히 다제 내성이지만 nalidixic acid 감수성인 경우에도 90%이상의

Table 7. Suggested Antibiotic Treatment Regimens for Typhoid Fever

	Primary drug			Alternative drug		
	Antibiotics	Daily dose (mg/kg)	Days	Antibiotics	Daily dose (mg/kg)	Days
Uncomplicated typhoid fever (oral drug)						
Fully susceptible	Fluoroquinolone (ciprofloxacin, ofloxacin)	15	5-7	Trimethoprim /sulfamethoxazole	8/40	14
Multi-drug resistant (nalidixic acid susceptible)	Fluoroquinolone	15	5-7	Azithromycin	8-10	7
Nalidixic acid resistant	Cefixime	20	7-14	Cefixime	20	7-14
	Azithromycin	8-10	7	Fluoroquinolone	20	10-14
Severe typhoid fever (parenteral drug)						
Fully susceptible	Fluoroquinolone	15	10-14	Trimethoprim /sulfamethoxazole	8/40	10-14
Multi-drug resistant (nalidixic acid susceptible)	Fluoroquinolone	15	10-14	Ceftriaxone	60	10-14
Nalidixic acid resistant	Ceftriaxone	60	10-14	Cefotaxime	80	10-14
	Cefotaxime	80	10-14	Fluoroquinolone	20	10-14

치료 성공을 보인다[145].

1993년 베트남에서 NARST가 처음 분리된 이후 국내에서도 수 차례 보고되었다[141-143]. NARST는 fluoroquinolone에 감수성이더라도 해열속도가 느리고 치료실패를 보일 수 있으며, nalidixic acid 감수성인 경우 97%에서 완치율을 보이는 반면, NARST에서는 50%로 낮게 보고되고 있다[146-148, 154]. NARST 감염의 치료제로는 3세대 cephalosporin, azithromycin, 고용량 fluoroquinolone 등을 고려할 수 있다. 고용량 fluoroquinolone은 10-14일 동안 장기간 사용할 경우 치료가 가능할 수 있지만 최소억제농도가 $<0.125 \mu\text{g/mL}$ 인 것을 확인하고 사용하는 것이 바람직할 것으로 생각한다. 일부 연구에서는 ciprofloxacin 최소억제농도가 $0.125-1 \mu\text{g/mL}$ 이거나 NARST인 경우 고용량 ciprofloxacin을, $\geq 2 \mu\text{g/mL}$ 인 경우 ceftriaxone 혹은 azithromycin을 고려하고 있다[155, 156].

베트남에서 88명의 성인을 대상으로 azithromycin과 ofloxacin 무작위 대조실험이 있었고 다제 내성주(78%), NARST (53%)가 포함되어 있었다. 임상적 및 미생물학적 실패율, 해열될 때까지 걸리는 시간, 입원기간 등에는 차이가 없었지만 NARST를 대상으로 비교하였을 때 azithromycin 투여군에서 해열까지 걸리는 시간(135 대 174시간, $P=0.004$), 입원기간(9.3 대 11.9일, $P=0.001$)이 의미있게 짧았다[157]. 또한 azithromycin은 합병증이 동반되지 않은 장자열 메타분석에서 fluoroquinolone과 비교해서 더 낮은 임상적 실패율(교차비 0.48, 95% 신뢰구간 0.26-0.89)과 짧은 입원기간(평균 -1.04일, 95% 신뢰구간 -1.73~-0.34)을 보였다. 4개 임상연구가 포함되어 있었고 다제 내성균과 NARST가 포함된 연구였다[158]. 그러나 azithromycin은 세포넨 농도가 혈중농도보다 100배 이상 높아 균혈증을 일으킨 경우 항생제가 추가로 필요하거나 내성이 발생할 수 있고[159], CLSI에 내성기준이 없어 실험실에서 내성유무를 판단하기가 어렵다. 또한 지금까지의 대부분의 임상연구는 합병증이 동반되지 않은 *S. typhi*, *S. paratyphi*를 대상으로 시행되었으므로, 본 위원회에서는 합병증이 동반되지 않은 quinolone 내성 장티푸스에서 azithromycin을 사용할 것을 고려한다.

Cefixime은 평균 임상적 실패율 9.4% (95% 신뢰구간 5.5-15.3%), 미생물학적 실패율 1.9% (95% 신뢰구간 0.5-5.8%), 발열소실시간 6.9일, 재발율 3.1% (95% 신뢰구간 1.2-7.5%), 대변 보균율 0.8% (95% 신뢰구간 0.04-5.3%)이었고(149), 메타분석시 fluoroquinolone에서 임상적 실패율(교차비 0.05, 95% 신뢰구간 0.01-0.24), 재발율(교차비 0.18, 95% 신뢰구간 0.03-0.91)이 더 낮았다[160, 161].

그 외 aztreonam과 imipenem에 대한 보고가 있지만 아직 증례보고 정도이다[152, 162, 163].

최근 quinolone 내성 장티푸스를 보다 효과적으로 치료하기 위해 병합요법이 시도되고 있고, ciprofloxacin과 amoxicillin, ciprofloxacin과 gentamicin, ciprofloxacin과 cefotaxime에 대한 보고가 있다[164-166].

Trimethoprim/sulfamethoxazole은 지금까지의 보고에서 평균 임상적 실패율 9.3% (95% 신뢰구간 6.3-13.4%), 미생물학적 실패율 0% (95% 신뢰구간 0-1.9%), 발열소실시간 6.0일, 재발율 1.7% (95% 신뢰구간 0.5-4.6%), 대변 보균율 3.5% (95% 신뢰구간 0.9-10.6%)이다

[149]. Fluoroquinolone과 비교한 메타분석에서 통계적으로 차이는 없었으나 임상적, 미생물학적 실패율은 fluoroquinolone에서 더 낮은 경향을 보였고 이상반응 등은 차이가 없었다[161]. 국내 내성률이 높지 않음을 생각할 때 trimethoprim/sulfamethoxazole을 사용하는데 무리는 없겠으나 초기 치료에 반응이 없거나 이상반응이 있을 때 2차 치료제로 사용하는 것을 고려한다.

Ampicillin 혹은 amoxicillin은 평균 임상적 실패율 7.9% (95% 신뢰구간 5.1-11.9%), 미생물학적 실패율 1.2% (95% 신뢰구간 0.3-3.8%), 발열소실시간 6.4일, 재발율 2.2% (95% 신뢰구간 0.9-5.0%), 대변 보균율 4.1% (95% 신뢰구간 2.0-7.8%)로 보고되고 있다[149]. 감수성이 확인된 경우 사용해 볼 수 있겠으나 국내 내성률을 고려하여 본 지침에서는 고려하지 않는다.

Chloramphenicol은 1970년대 내성이 발생하기 전까지는 표준 치료제였으나 평균 임상적 실패율 4.8% (95% 신뢰구간 3.7-6.3%), 미생물학적 실패율 0.8% (95% 신뢰구간 0.3-1.6%), 발열소실시간 5.4일, 재발율 5.6% (95% 신뢰구간 4.3-7.2%), 대변 보균율 5.9% (95% 신뢰구간 4.3-7.9%)였고[149], fluoroquinolone과 비교한 메타분석에서 재발율과 대변 보균율이 통계적으로 의미있게 높았고 발열소실 때까지 걸리는 시간이 더 길었다[160, 161]. 또한 내성과 골수억제 등의 독성 때문에 더 이상 치료제로 권장하지 않는다[152, 153].

Aminoglycoside는 세포넨 세균인 *S. typhi*에 살균력이 없어 시험관 내 감수성이 확인되었다더라도 고려하지 않는다[134, 144]. 해외여행 특히 남부 혹은 동남아시아, 아프리카, 남아메리카 등의 지역을 여행한 병력이 있는 환자들은 반드시 여행지역을 확인하고 그 지역의 항생제 내성현황을 파악하여(특히 다제 내성, nalidixic acid내성 빈도) 배양 및 감수성 검사결과를 같이 참고하여 치료실패, 합병증 발생 등을 주의깊게 관찰해야 한다[134].

(2) 중증 장자열 치료

구토가 계속되고, 심한 설사, 복부팽만 등이 있으면 중증 장티푸스로 입원 후 주사 항생제로 치료한다[145]. 중증 감염을 어떤 항생제로 치료할지에 대한 무작위 대조시험은 없었지만 quinolone 내성 유병률이 비교적 낮은 지역인 국내에서는 fluoroquinolone을 1차로 권장한다(Table 3)[145, 149]. 3세대 cephalosporin (ceftriaxone 혹은 cefotaxime)은 quinolone 내성 유병률이 높은 지역에서도 사용이 가능하다. Ceftriaxone은 지금까지의 임상연구에서 평균 임상적 실패율 8.7% (95% 신뢰구간 6.1-12.0%), 미생물학적 실패율 1.5% (95% 신뢰구간 0.6-3.5%), 발열소실시간 6.1일, 재발율 5.3% (95% 신뢰구간 3.7-8.2%), 대변 보균율 1.2% (95% 신뢰구간 0.4-3.2%)였고(149), fluoroquinolone과 비교한 메타분석에서 미생물학적 실패율, 재발율에는 차이가 없었으나 임상적 실패율은 더 높았다(교차비 0.08, 95% 신뢰구간 0.01-0.45)[28, 29]. 주사 항생제는 적어도 10일 또는 해열 후 적어도 5일은 사용한다[145, 167].

인도네시아에서 시행된 연구에서 설창, 둔감(obtundation), 혼미, 혼수, 쇼크 등의 증상이 있는 환자에게 dexamethasone (초기 3 mg/kg, 정맥 내로 30분 이상동안 주입 후 1 mg/kg씩 6시간 간격으로 8회)

투여로 사망률을 50%에서 10%로 낮추었다는 보고가 있었다[168, 169]. 저용량 hydroxycortisone은 효과적이지 않다[170].

장천공이 발생한 환자는 적절한 수액, 혈액, 산소 등의 공급과 수술이 필요하고 수술시 회장, 맹장, 대장 근위부 등 천공부위를 조사한다. 천공 후 사망률은 10-32%이고 수술이 늦어질수록 사망률은 높아진다. 6시간 이내의 조기 수술적 중재가 사망을 막을 수 있다[145].

(3) 재발 및 만성 보균자 치료

초기 발열이 소실되고 2-3주 후 약 5-10%의 환자에서 재발할 수 있지만 중증도는 낮다. Fluoroquinolone을 사용한 경우 약 1.2% (95% 신뢰구간 0.7-2.2), ceftriaxone의 경우 약 5.3% (95% 신뢰구간 3.7-8.2)에서 재발한다는 보고가 있다[149]. 재발한 경우 초기 감염과 같은 방법으로 치료한다. 재발은 대부분 초기 감염과 같은 감수성을 보이는 같은 균주에 의하지만 일부에서는 명백하게 다른 새로운 균주에 의해 재감염 되기도 한다[171]. 일반적으로 대변 혹은 소변에서 1년 이상 *S. typhi*가 분비되는 사람을 보균자라고 정의하고 담석이 없는 경우 항생제를 장기간 사용하는 것으로 대부분 치료할 수 있다[145]. Ciprofloxacin 750 mg씩 하루 2회, 28일간 투여로 약 80%의 보균자가 치료된다. Norfloxacin 400 mg씩 하루 2회, 28일간 치료한 12명의 보균자 중 11명이 대변과 담즙에서 균배양이 음전되었다[172, 173]. 완치율은 균주의 감수성에 따라 다를 수 있다. 담석이 있는 환자는 담낭 절제술과 함께 항생제 치료가 필요할 수 있다.

5) 창자열의 합병증으로 어떤 것이 발생할 수 있는가?

13. 창자열 증상 시작 2주 이상이 지난 후 합병증이 발생할 수 있어 주위 깊은 관찰이 필요하고, 적절한 내과적 혹은 외과적 치료가 필요하다(B-III).

약 10-15%의 환자에서 합병증이 발생하고 특히 2주 이상 질병이 지속되는 경우에 잘 발생한다[149]. 위장관 출혈, 장천공, 장티푸스 뇌병증이 가장 중요하다[145, 149]. 질병 후기에 갑자기 체온이 떨어지면 장출혈 혹은 천공을 의심하여야 하고 수 시간 후 복막염이 발생하면서 발열이 나타난다. 약 10-20%의 증례에서 Peyer 반점 미란으로 인한 장혈관 출혈이 있고 대개 대변 잠혈검사 양성 혹은 흑색변의 증상으로 나타난다. 대장내시경에서 회장 말단부, 상행 결장 등에 다발성 도러넨 병터 모양의 궤양이 관찰된다. 장 천공은 1-3%에서 발생하고 회장에서 가장 흔하다. 남성, 백혈구감소증, 입원 전 부적절한 치료, 증상기간이 짧은 것 등이 천공의 의미있는 예측인자이다[174].

간헐적인 혼돈, 불면증, 현기증이 3-10%에서 보고되고 이런 증상들은 치명률이 높다. 일부 환자들은 침구나 상상의 물건을 잡는 신경정신학적 증상을 보이고 이를 독어성 선망(muttering delirium) 혹은 가성 혼수(coma vigil)이라 한다. 깊은 혼수는 드물다. 지역에 따라 수막염, 뇌척수염, Guillain-Barre 증후군 등이 2-40%로 다양하게 나타난다. 행동이상이나 신경학적 증상이 나타나는 환자는 뇌척수액 검사를 시행해 다른 질환과의 감별이 필요하다. 지금까지 많은 합병증이 보고되었고, 2000년 이후 국내에서 보고된 합병증을 문헌 조사하여 Table 8에 추가, 정리하였다[145, 149, 175-182].

Table 8. Complications of Typhoid Fever

Abdominal	Respiratory
Gastrointestinal perforation	Bronchitis
Gastrointestinal hemorrhage	Pneumonia (<i>Salmonella enterica</i> serotype Typhi, <i>Streptococcus pneumoniae</i>)
Hepatitis [175-177]	
Cholecystitis (usually subclinical)	Empyema [178, 180]
Pancreatitis	Hemoptysis [181]
Cardiovascular	Hematologic
Asymptomatic electrocardiographic changes	Anemia
Myocarditis	Disseminated intravascular coagulation
Endocarditis	Hemophagocytic syndrome
Pericarditis [178]	Others
Shock	Chronic carriage
Aneurysm with or without rupture	Focal abscess (liver[182], ovary, epidura [179], psoas muscle, spine, thyroid, scrotum)
Neuropsychiatric	
Encephalopathy	Mediastinitis
Delirium	Miscarriage
Psychotic states	Pharyngitis
Meningitis [179]	Relapse
Impairment of coordination	
Guillain-Barre syndrome	

4. 간담도계 감염

1) 서론

(1) 범위

간담도계 감염에는 간, 담관, 담낭, 췌장과 비장에 관련된 감염들이 포함된다. 담도계 감염은 총담관이나 담낭에 흔히 발생하며 담즙 배설 경로의 폐색과 관련되어 있는 경우가 많다. 췌장조직 감염은 비감염성 급성 췌장염의 합병증으로 2차 감염이 되는 경우가 일차 감염되는 경우보다 더 빈번하다. 간농양은 화농성과 아메바성으로 나뉘는데, 특발성인 경우 외에도 급성 담도염이나 간·담도계 종양, 복강내 감염의 문맥을 통한 전파 등 다른 질환과 연관되어 발생한다. 이들 질환은 공통적으로 위장관의 세균총이 감염의 주원인균으로 작용한다.

본 지침에서는 급성 담관염과 급성 담낭염의 진단과 경험적 항생제 요법, 급성 췌장염의 2차 감염 진단과 항생제 요법, 간농양의 진단과 항생제 요법에 대한 내용을 다루었으며, 수술적 치료법에 대한 내용과 비장감염은 제외하였다.

(2) 문헌검색

대상 질환과 관련하여 발표된 Santorini Consensus Conference (1999년), Infectious Disease Advisory Board of Belgium (2006년), American Gastroenterological Association Institute (2007년), UK Working Party on Acute Pancreatitis (2005년), Tokyo International Consensus Meeting (2007년), IDSA (2010년)의 지침들을 검토하였다. 외국문헌고찰은 2000년 1월부터 2010년 5월까지 Pubmed (www.pubmed.gov) 검색엔진을 사용하였다. 검색은 'cholecystitis',

‘cholangitis’, ‘pancreatitis’, ‘liver abscess’, ‘hepatic abscess’로 하였고, 치료에 대한 검색어는 ‘manage’, ‘therapy’, ‘treatment’, ‘antiinfect*’, ‘antibacteri*’, ‘antimicrob*’, ‘antibio*’로 조합하여 검색하였다. 국내문헌고찰은 같은 기간 동안 Koreamed (<http://www.koreamed.org>)와 Kiss (<http://Kiss.kstudy.com>)를 검색엔진으로 사용하였다.

(3) 핵심질문 요약

급성 담관염/담낭염

- 급성 담관염/담낭염을 어떻게 진단하는가?
- 급성 담관염/담낭염의 흔한 원인균은 무엇인가?
- 급성 담관염/담낭염에서 어떤 경험적 항생제를 선택하는가?
- 급성 담관염/담낭염에서 항생제를 얼마동안 사용해야 하는가?

급성 췌장염

- 급성 췌장염의 2차 감염을 어떻게 진단하는가?
- 급성 췌장염에서 언제 항생제를 투여하는가?
- 급성 췌장염에서 어떤 경험적 항생제를 선택하는가?
- 급성 췌장염에서 항생제를 얼마동안 사용해야 하는가?

간농양

- 간농양을 어떻게 진단하는가?
- 간농양의 흔한 원인균은 무엇인가?
- 간농양에서 어떤 경험적 항생제를 선택하고, 사용기간은 얼마인가?
- 간농양에서 배농 적응증은 무엇인가?

2) 급성 담관염/담낭염

(1) 급성 담관염/담낭염을 어떻게 진단하는가?

1. 병력 청취, 임상 증상, 이학적 검사, 말초백혈구 증가, CRP 증가, 간기능 이상, 영상 소견을 종합하여 진단한다(A-II).
2. 혈액배양(B-III)과, 채취 가능하다면 담즙배양을 권장한다(A-II).
3. 영상검사로 초음파(A-I), CT, 간담도 주사검사를 권장한다(A-II).

급성 담관염/담낭염은 임상 증상, 검사실 소견, 영상 검사를 종합하여 진단하게 된다. 급성 담낭염은 담낭 결석이 원인인 경우가 가장 흔한데, 결석으로 인해 담낭관 폐쇄가 발생하고 이로 인한 합병증으로 나타나는 경우가 대부분이다. 발열과 함께 우상복부나 심와부에 심한 통증이 있고, 등으로 방사되기도 한다. 이학적 소견상 Murphy’s sign이 특징적이며, 민감도 50-70%, 특이도 79-96%이다. 실험실적으로 말초혈 백혈구 증가, CRP 증가를 보이고, 빌리루빈치가 4 mg/dL 이상 상승하는 경우도 있으나 뚜렷한 황달은 대부분 흔하지 않다. 괴저성 또는 기중성 담낭염같은 합병증이 발생하는 경우에는 장기 부전으로 인한 증후가 나타난다. 급성 담관염의 특징적인 임상증상은 Charcot’s triad로, 발열, 황달, 우상복부 통증의 세 가지 증상이 모두 나타나는 경우는 50-70%이다. Charcot’s triad에 쇼크나 의식저하가 추가된 Reynolds’ pentad는 3.5-3.7%의 환자에서 나타나며 위중한 상태를 의미한다. 말초혈 백혈구 증가, CRP 증가, 간기능 이상 소견으로 alkaline phosphatase 증가가 가장 특징적이고, r-GTP, AST, ALT가 증가한다

[183-185].

미생물학적 검사인 혈액배양과 담즙배양을 임상적으로 위중하거나 면역저하인 환자에서만 권장하는 연구가 있는 반면[186], 모든 환자에서 혈액배양과 채취 가능하다면 담즙배양을 권장하는 지침도 있다[187]. 국내 연구에서는 급성 담낭염의 담즙배양 양성률이 보고자에 따라 또 담석 유무에 따라 다양하나[188, 189], 원인균 규명에 도움이 되는 점을 고려하여 본 지침에서는 모두 권장한다.

급성 담관염 진단을 위한 영상 검사로 초음파 검사가 일차적으로 권장된다[190]. 담낭벽 비후(≥5 mm), 담낭주위 체액 저류, 초음파적 담낭 확장(>7 cm), 검사 시행시의 Murphy’s sign이 급성 담관염에서 나타난다. 전산화 단층 촬영에서도 담낭벽 비후, 담낭 주위 체액 저류, 담낭 확장의 소견이 나타난다[189]. 간담도 주사검사로 iminodiacetic acid의 technetium-labeled analogue를 정주한 후 60분내 담낭이 조영되지 않으면 담낭관 폐쇄를 의심하게 되며, 급성 담관염에서의 민감도가 80-90%이다[186]. 급성 담관염에서는 영상 검사를 통해 담도 폐쇄 등 담관염의 원인이 되는 병소를 찾아내어 진단에 도움을 줄 수 있다[185].

(2) 급성 담관염/담낭염의 흔한 원인균은 무엇인가?

4. 급성 담관염/담낭염의 흔한 원인균은 *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*, 장알균, 사슬알균, *Bacteroides* 등이다.

급성 담낭염이나 담관염에서 흔히 분리되는 균은 장내 정상세균이다. *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter*같은 그람 음성균이 흔하고, 병원감염이나 ERCP나 수술력이 있는 경우에는 *P. aeruginosa*가 원인이 되기도 한다. 그람양성균으로 장알균, 사슬알균, 혐기균으로 *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Clostridia* 등이 원인이 된다[187, 191-193]. 담관 수술력이 있거나 담관-장 문합이 있는 경우에는, 그렇지 않은 경우보다 혐기균이 더 자주 원인이 된다. 장알균은 감염된 담즙에서 다른 균과 함께 검출되는 경우가 흔하다[186].

(3) 급성 담관염/담낭염에서 어떤 경험적 항생제를 선택하는가?

5. 경증 또는 중등증 급성 담관염/담낭염 환자에서 항혐기균 항생제를 권장하지 않는다(B-II).
6. 경증 또는 중등증 급성 담관염/담낭염 환자에서 다음의 항생제를 권장한다(B-II): cefuroxime, ceftriaxone, levofloxacin, ciprofloxacin
7. 중증 급성 담관염/담낭염 환자, 중증도에 관계없이 담관-장 문합(biliary-enteric anastomosis)을 한 환자, 중증도에 관계없이 의료관련 급성 담관염/담낭염 환자에서 다음의 항생제를 권장한다(B-II): ceftazidime 또는 cefepime과 metronidazole 병합, cefoperazone/sulbactam, piperacillin/tazobactam, meropenem, imipenem/cilastatin

합병증이 없는 급성 담낭염에서 항생제의 역할은 아직 확립되어 있지 않으며, 담석과 같이 폐색의 원인이 되는 병변을 제거하는 것이 우선이다. 합병증이 없는 급성 담낭염이라 하더라도 수술을 시행하지 못하

는 경우에는, 고령 환자이거나 임상적으로 위중하거나 쇠약하거나 면역저하 상태이면 치료 목적으로 항생제를 투여한다[194]. 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 동일한 항생제가 사용된다.

2010년 IDSA 지침에서는 1) 경증 또는 중등증의 지역사회획득 급성 담낭염이나 담관염에는 cefazolin, cefuroxime, ceftriaxone 을, 2) 생리적 기능 이상이 중하거나, 고령이거나 면역저하 상태인 경우, 증상 중증도에 관계없이 담관-장 문합 후 발생한 급성 담관염에서는 혐기균에 대한 항균효과를 포함하는 imipenem/cilastatin, meropenem, doripenem, piperacillin/tazobactam, ciprofloxacin+metronidazole, levofloxacin+metronidazole, cefepime+metronidazole을, 3) 증상 중증도에 관계없이 의료관련 담관 감염에는 2)의 항생제에 더하여 vancomycin 추가를 권장하고 있다 [186]. 그러나 1세대 cephalosporin에 대한 *E. coli*나 *K. pneumoniae*의 내성률이 50% 가까운 국내 항생제 내성 현황을 고려하여 볼 때 [195], 급성 담낭염이나 담관염의 흔한 원인균인 장내 그람음성균에 대해 1세대 cephalosporin을 사용하는 것은 적합하지 않을 것으로 보인다. Glycopeptide의 경험적 투여에 대해서 본 위원회는 타 항생제로 치료 실패하거나 의미있는 항생제 노출로 인해 methicillin resistant *S. aureus* (MRSA) 감염의 위험이 있는 환자에서만 고려해 볼 것을 권장한다.

의료관련 감염(health care-associated infection)은 지역사회발병 (community-onset)과 병원발병(hospital-onset) 감염을 모두 포함하는데, 지역사회발병 의료관련감염은 다음 의료 위험인자-1) 입원 당시 침습적 장치가 있는 경우, 2) MRSA 감염이나 집락의 병력이 있는 경우, 3) 배양일 이전 12개월 이내에 수술, 입원, 투석, 또는 장기요양시설 거주력이 있는 경우-중 적어도 한 가지 해당 사항이 있어야 한다. 병원 감염은 병원 입원 48시간 후에 감염되고 정상적으로는 무균상태인 부위에서 균이 검출된 경우를 말하며, 지역사회발병 위험인자를 한 가지 이상 가질 수 있다[196]. 의료관련감염을 포함하여 중증의 감염에서는 녹농균과 혐기균에 대한 항균력이 있는 항생제가 포함되어야 한다.

담즙 배양에서 장알균이 검출되었을 때 장알균에 대한 항균력이 없는 cephalosporin을 사용하여도 치료가 되는 것은 장구균의 병독성이 낮기 때문인 것으로 설명되며, 다른 균에 대한 치료 후 장알균 오염이 지속된다 하더라도 임상적으로는 호전되는 경우가 많다[197]. 따라서 수술 후 감염, 면역저하 환자, 심장판막질환 또는 혈관내 인공 삽입물을 지닌 의료관련감염 환자를 제외하고는, 장알균에 대한 항생제를 경험적으로 투여할 필요는 없다[186]. 임상적으로 호전이 없고 지속적으로 장알균이 검출되거나, 혈액배양에서 반복되어 검출되는 경우, 또는 유일하게 장알균만 검출되거나 검출되는 장알균 수가 많으면서 임상적으로 위중하다면 이에 대한 항생제 투여가 필요하다[194]. 성인에서의 항생제 사용량은 Table 9와 같다.

Table 9. Empirical Antimicrobial Dosage for Intraabdominal Infections in Adults

Antimicrobials	Dosage
β-lactam/β-lactamase inhibitor combination	
ampicillin/sulbactam	1.5-3 g every 6 hr
piperacillin/tazobactam	3.375 g every 6 hr
ticarcillin/clavulanic acid	3.1 g every 6 hr
Carbapenems	
imipenem/cilastatin	500 mg every 6 hr or 1 g every 8 hr
meropenem	1 g every 8 hr
doripenem	500 mg every 8 hr
ertapenem	1 g every 24 hr
Cephalosporins	
cefazolin	1-2 g every 8 hr
cefuroxime	1.5 g every 8 hr
cefotaxime	2 g every 6 hrs
ceftriaxone	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
cefoperazone/sulbactam	1-2 g every 12 hr
Fluoroquinolones	
ciprofloxacin	400 mg every 12 hr
levofloxacin	750 mg every 24 hr
moxifloxacin	400 mg every 24 hr
Aminoglycoside	
gentamicin, tobramycin	5-7 mg/kg every 24 hr
amikacin	15-20 mg/kg every 24 hr
Glycopeptide	
vancomycin	15-20 mg/kg every 8-12 hr
teicoplanin	12 mg/kg every 24 hr
Linezolid	
Quinupristin/dalfopristin	600 mg every 12 hr
Tigecycline	7.5 mg/kg every 8 hr
Tigecycline	initial 100 mg, then 50 mg every 12 hr
Metronidazole	500 mg every 8-12 hr or 1,500 mg every 24 hr
Aztreonam	
Aztreonam	1-2 g every 6-8 hr

(4) 급성 담관염/담낭염에서 항생제를 얼마동안 사용해야 하는가?

8. 항생제는 5-10일간 사용을 권장한다(B-III).
9. 폐색 등의 원인 조절(source control)이 적절한 경우는 5일 이내 항생제 중단을 권장한다(B-III).
10. 임상경과에 따라 항생제 사용기간 연장을 고려한다(A-III).

담낭염에서 담낭 절제술이나 cholecystostomy, transhepatic drainage시 예방적 목적의 항생제를 사용하며, 담낭벽 외부에 감염의 증거가 없으면 수술 후 24시간까지만 사용할 것을 권장한다[186]. 담관염이나 괴사성 또는 기종성 담낭염에서는 5-10일간의 항생제 사용이 권장된다[186, 187, 194]. 폐색 등의 원인병소 조절이 적절히 이루어진 경우에는 5일 이내 항생제 중단을 권장한다[186]. 균혈증이 있거나 임상경과가 좋지 못하면 투여기간 연장을 고려한다.

3) 급성 췌장염

(1) 급성 췌장염의 2차 감염을 어떻게 진단하는가?

- 11. 급성 췌장염은 임상 증상, 혈중 amylase 또는 lipase 증가(정상치의 최소 3배 이상)로 진단한다(A-III).
- 12. 급성 췌장염시 CT를 발병 3일 이내 시행하는 것은 진단에 도움이 되지 않는다(A-II).
- 13. 기관부전이 지속되거나 패혈증 징후가 나타나거나 임상경과가 악화되면, 급성 췌장염의 2차 감염 진단을 위하여 CT를 시행해야 한다(B-II).

급성 췌장염은 보통, 구토증상과 함께 혈중 amylase나 lipase와 같은 췌장 효소가 정상치의 3배 이상 증가하는 경우 진단하게 된다. 가장 흔한 원인은 담석과 술이며, 20% 정도는 뚜렷한 위험요인 없이 발생한다. amylase의 혈중 반감기가 lipase보다 짧고, lipase의 경우 유일한 생산부위가 췌장이기 때문에 췌장염 진단에 더 정확하다[198].

진단이 불확실한 경우에 한해 초음파나 CT가 도움을 줄 수 있다. 초음파상 췌장 부종이 나타나기도 하지만, 급성 췌장염의 20-25%에서만 관찰할 수 있고, 담석이나 담도 확장 등 췌장염의 원인 규명에 더 도움이 된다. 췌장염 초기 단계의 CT는 오히려 다른 질환을 배제하기 위해 사용되며[198], 중증 급성 췌장염에서 중증도를 판단하기 위해 CT를 시행하게 된다[198, 199]. 증상 발생 72시간 내 초기에 CT를 시행하면 췌장괴사 범위를 과소평가하기 쉬우므로 주의해야 하며[200], 4-10일 사이에는 췌장 괴사 진단에 있어 100% 민감도를 보인다[119].

(2) 급성 췌장염에서 언제 항생제를 투여하는가?

- 14. 중증 급성 췌장염(severe acute pancreatitis)시 예후가 불량하며, 항생제 투여를 고려해야 한다(B-III).
- 15. 급성 췌장염의 괴사면적이 30% 이상이면 세침흡인을 시행하여 그람염색과 배양을 실시하고 예방적 항생제를 투여한다(A-I).
- 16. 급성 췌장염 괴사시 예방적 항생제는 사망률을 감소시킨다(A-I).

급성 췌장염의 80% 정도는 경한 임상경과를 보이지만, 약 20%는 췌장조직 괴사 및 전신적인 합병증을 나타내는 위중한 경과를 밟게 된다. 이러한 급성 괴사성 췌장염의 30-70%에서 감염이 발생하고 감염이 동반되는 경우에는 사망률이 3배 이상 증가하므로, 예방적 항생제 사용이 필요하다[201, 202]. 괴사를 동반한 췌장염의 3%에서 췌장 농양으로 진행하기도 하며, 무균성 괴사에서 가낭종으로 진행하였다가 여기에 2차 감염이 발생하는 경우도 있다.

Santorini Consensus Conference에서는 모든 중증 급성 췌장염에서 예방적 항생제 투여를 강력히 권장하였으나[199], 2010년 IDSA 지침에서는 임상적으로 또는 배양결과 양성으로 감염이 진단되기 이전에는 예방적 항생제 투여를 권장하지 않는다. 따라서 영상검사를 통해 췌장의 괴사조직을 경피적으로 흡인하여 감염 여부를 확인하는 것이 중요하다.

1992년 급성 췌장염에 대한 국제 심포지움에서 장기부전이나 국소 합병증(괴사, 농양, 가낭종)이 발생한 급성 췌장염을 ‘severe acute pancreatitis (이하 SAP)’로 정의하였으며[203], 여러 기준들에서 제시

하는 바, CT상 조직 괴사 부위가 전체 췌장 조직의 30% 이상, 흉부 X선 상 흉막액, CRP 15 mg/dL 이상, APACHE (acute physiology and chronic health evaluation) II score가 8 이상이면 SAP로 볼 수 있다.

Cochrane review에 의하면 SAP에서 예방적 항생제 투여는 사망을 감소시키지만(투여군 6%, 대조군 15.3%, odds ratio 0.37, 95% 신뢰구간 0.17, 0.83), 괴사조직의 감염률에는 영향이 없고(투여군 20%, 대조군 27.8%, odds ratio 0.62, 95% 신뢰구간 0.35, 1.09), 진균감염의 위험률을 증가시키지도 않았다(투여군 4%, 대조군 4.9%, odds ratio 0.83, 95% 신뢰구간 0.30, 2.27)[204, 205].

(3) 급성 췌장염에서 어떤 경험적 항생제를 선택하는가?

- 17. 급성 췌장염의 2차감염의 흔한 원인균은 *E. coli*, *K. pneumoniae*, 장알균, 포도알균, 녹농균, 혐기균 등이다.
- 18. 경험적 항생제 투여 적응증이 되는 경우, 다음의 항생제를 권장한다(B-II) : ceftazidime 또는 cefepime과 metronidazole 병합, cefoperazone/sulbactam, piperacillin/tazobactam, meropenem, imipenem/cilastatin

중증 급성 췌장염에 2차 감염을 유발하는 흔한 원인균은 호기 및 혐기 장내 세균총이다. 그람음성균으로는 *E. coli*, *K. pneumoniae*, 그보다 빈도는 덜하지만 *Enterobacter*, *Pseudomonas*, *Proteus* 등이, 그람양성균으로는 장알균, 사슬알균, 포도알균이 원인이며, 단독으로 또는 혼합감염을 일으킨다[206]. 담도질환이 있는 환자에서는 그람음성균이, 음주군에서는 그람양성균이 더 많은 원인균이라는 연구가 있다[207]. 감염 이전의 항생제 사용 여부에 따라 감염된 괴사조직에서 검출되는 균이 다르다는 보고도 있어, 괴사 조직 감염 전 수 일에서 수 주 사이에 예방적 항생제를 사용하지 않은 경우에는 *E. coli*와 다른 *Enterobacteriaceae*가 50% 이상에서 검출된 반면, 장기간 항생제를 사용한 경우에는 췌장 괴사 조직에서 그람양성균이 55%, *Candida*가 29% 검출되었다고 한다. ERCP, 정주 영양제, 광범위 항생제 투여하는 경우에 특히 *Candida albicans*, *Torulopsis glabrata* 등 진균에 의한 감염이 발생할 수 있으며, 진균과 세균이 혼합 감염되기도 한다[208].

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. 췌장 조직에 잘 침투하지 못하는 항생제로는 aminoglycosides, 1세대 cephalosporin, 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[209].

감염이 확인된 경우에는 경험적 항생제를 투여하게 되는데, 단일 항생제로 cefoperazone/sulbactam, piperacillin/tazobactam, imipenem/cilastatin, meropenem, doripenem, 병합 항생제로는 ceftazidime+metronidazole, cefepime+metronidazole을 권장한다. 의료관련감염인 경우에는 ceftazidime에 대한 내성이 20%

미만인 기관에서는 *P. aeruginosa*, *Acinetobacter*, 다른 다제 내성 그람음성간균에 대해서 imipenem/cilastatin, meropenem, doripenem과 같은 carbapenem, piperacillin/tazobactam, ceftazidime+metronidazole, cefepime+metronidazole을 투여하고, ceftazidime에 대한 *P. aeruginosa* 내성이 20%를 넘는 기관이거나 ESBL-producing *Enterobacteriaceae* 경우에는 imipenem/cilastatin, meropenem, doripenem과 같은 carbapenem, piperacillin/tazobactam을 권장하고, aminoglycoside를 이들 약제에 추가하여 투여할 수 있으나, ceftazidime+metronidazole이나 cefepime+metronidazole은 권장하지 않는다[186, 194].

(4) 급성 췌장염에서 항생제를 얼마동안 사용해야 하는가?

19. 항생제는 7-10일간 사용을 권장한다(B-III).
20. 감염이 지속된다는 증거가 없는 한, 14일 넘게 항생제를 투여하지 않는다(B-III).

항생제 투여기간은 뚜렷이 정해진 바가 없으나, 여러 연구 결과를 종합해 볼 때 7-14일 정도가 권장되며[186, 194, 198]. 배양 검사상 균이 검출되거나 하는 감염 지속의 증거 없이 14일 넘게 항생제를 사용하는 것은 권장되지 않는다[186, 198]. 적절한 원인 조절이 어려운 경우가 많기 때문에 항생제 투여기간이 더 길어질 수 있다[210]. 항진균제는 *Candida* 감염이 증명되면 사용한다[194].

4) 간농양

(1) 간농양을 어떻게 진단하는가?

21. 임상 증상, 이학적 검사, 검사실 소견, 영상 소견을 종합하여 진단한다(A-II).
22. 진단과 배농을 위해 CT와 초음파검사가 유용하다(A-II).
23. 혈액 배양과 농 배양이 권장된다(A-II).
24. 아메바성 간농양 진단을 위해 혈청 아메바 항체 검사를 시행한다(A-II).

간농양은 임상 증상, 검사실 소견, 영상 검사를 종합하여 진단하게 되는데 발열, 오한, 복통, 전신 쇠약감, 식욕부진 등의 임상 증상과 복부 압통, 간종대, 저혈압 등의 이학적 소견이 흔히 나타난다[211, 212]. 혈액 검사상 alkaline phosphatase의 증가(>200 IU/L), 백혈구 증가(>10 × 10⁹/L), AST나 ALT 증가(>40 IU/L)가 흔하게 나타나고, 혈소판 감소, 총 빌리루빈 증가, 백혈구 감소가 보일 수 있으며, 그보다 빈도는 적지만 백혈구 감소를 보이기도 한다[213].

영상진단법으로 조영제를 사용한 CT가 간농양 진단에 있어서는 민감도 95%로 가장 진단율이 높으며, 배농 가이드에도 더 우월하다. 초음파의 경우는 70-90%의 민감도를 보이고, 담관질환이 의심되거나, 주사용 조영제나 방사선 노출이 급기인 경우 유용하다[214].

간농양은 일반적으로 우엽에 많이 발생하는데, 이는 상부 장간막 정맥혈이 간우엽으로 유입되는 것과 관련이 있고[215], 담도계를 통한 감염에서는 다발성 농양을 잘 형성한다[216]. 혈액배양은 약 반수에서 양성이며, 배농액은 반드시 그람염색을 해야 하고, 호기균 배양과 함

께 혐기균 배양을 위해 적절한 환경 하에 즉시 검사실로 보내야 한다[197]. 아메바성 간농양의 진단은 농에서 아메바가 검출되거나, 암갈색 농을 보이거나, 혈청 아메바 항체가 양성인 경우 진단하게 되는데, 비유행(nonendemic) 지역에서는 혈청 아메바 항체 검사가 민감한 진단법이며, 발병 7일이 지나면 90% 이상에서 아메바 항체가 생긴다[217].

(2) 간농양의 흔한 원인균은 무엇인가?

25. 화농성 간농양의 흔한 원인균은 *K. pneumoniae*, *E. coli*, viridans streptococci, *Enterobacter*, 혐기균 등이다(A-II).
26. 국내에서 아메바성 간농양의 발생이 감소하였다(B-III).

1970년대에는 화농성 간농양의 가장 흔한 원인균이 *E. coli* (18.8%)이고, 사슬알균, 포도알균, 녹농균 등 순인 반면[218], 1980년대 후반부터는 국내의 모두 *K. pneumoniae*가 간농양의 가장 흔한 원인균으로 검출되고(48.6-70.3%), *E. coli*가 그 다음 순이며, viridans streptococcus, *Enterobacter*, 혐기균 등이 원인이 된다[211, 212, 219, 220]. 간농양 중 혐기균 검출율은 외국에 비해 국내연구에서 매우 낮게 나타나는데, 이는 검체 채취나 이송 문제, 배양 조건 등에도 영향이 있는 것으로 보이며 좀 더 연구가 필요한 부분으로 생각된다[211, 212, 221-225]. 아메바성 간농양은 1960년대 후반부터 70년대 전반 사이 전체 간농양의 54.8%를 차지한다는 보고가 있을 정도로 발생이 많았으나[218], 이 후 점차 빈도가 감소하여[218, 226, 227] 1990년대 발생한 간농양에서 7.2%가 아메바성으로 보고되었고[221], 이후로 아메바성 간농양에 대한 국내 연구들이 없어 정확한 발생 빈도를 알기 어렵다.

(3) 간농양에서 어떤 경험적 항생제를 선택하고, 사용기간은 얼마인가?

27. 장내 그람 음성균과 혐기균에 대한 항균력이 있는 항생제를 선택한다(B-II).
28. 초기 경험적 항생제에는 아메바성 간농양에 대한 항생제를 추가한다(B-III).
29. 다음의 항생제를 권장한다(B-II): 3세대 또는 4세대 cephalosporin (cefotaxime, ceftriaxone, ceftizoxime, ceftazidime, cefepime)+metronidazole, cefoperazone/sulbactam, fluoroquinolone (ciprofloxacin, levofloxacin)+metronidazole, piperacillin/tazobactam, meropenem, imipenem/cilastatin, ertapenem, doripenem
30. 화농성 간농양에 대해 주사용 항생제 2-3주를 포함하여 총 4-6주 투여한다(B-II).
31. 아메바성 간농양에 대한 metronidazole 투여기간은 7-10일이다(B-II).

화농성 간농양이 의심 되는대로 즉시 경험적 항생제를 투여해야 한다. 항생제 투여 전에 혈액배양이 우선 되어야 하지만 농 검체를 얻기 위해 항생제 투여가 지연되어서는 안 되며, 흔히 간농양의 원인이 되는 장내 그람 음성균과 혐기균을 표적으로 경험적 항생제를 선택한다[197]. 아메바성 간농양의 정확한 역학연구가 나오기 전까지는 *Entamoeba histolytica*에 대하여 metronidazole을 경험적 항생제에 포함시키는 것을 권장한다. 최근 간농양에서 검출된 세균들의 항

생체 감수성 결과를 조사한 위 등[220]의 연구에 의하면 간농양의 가장 흔한 원인균에 대해 1세대 cephalosporin의 내성률이 높아 사용이 어려울 것으로 보인다. Cheng 등[224]이, 동일하게 감수성을 보인다 하더라도 광범위 cephalosporin이 cefazolin보다 더 효과적이라고 보고한 바 있어, 3세대 또는 4세대 cephalosporin (cefotaxime, ceftriaxone, ceftizoxime, ceftazidime, cefepime)+metronidazole, cefoperazone/sulbactam, fluoroquinolone (ciprofloxacin, levofloxacin)+metronidazole, piperacillin/tazobactam, meropenem, imipenem/cilastatin, ertapenem, doripenem을 권장한다[197].

치료기간은 정주용 항생제 2-3주를 포함하여 총 4-6주 투여하고 경구 항생제로 변경하는 시기는 환자의 임상경과가 안정화되는지 고려하여 결정한다[228].

아메바성 간농양에 대해서는 metronidazole 750 mg씩 1일 3회 용량으로 7-10일 투여가 권장되며, 대부분의 환자에서 투약 후 3-5일에 걸쳐 발열과 우상복부 통증이 감소한다[229-232].

(4) 간농양에서 배농 적응증은 무엇인가?

- 32. 대부분 경피적 배농이 필요하다(A-I)
- 33. 배농이 최소화 될 때까지 카테터를 유지한다(A-II).
- 34. 크기가 작은 단발성 농양의 경우 카테터 유지없이 흡인만을 고려할 수 있으나, 추적 영상검사가 필요하다(A-II).
- 35. 경피적 배농에 실패하거나, 병발한 다른 질환의 치료가 필요한 경우 등에서 수술을 고려할 수 있다(A-II).
- 36. 아메바성 간농양 일부 환자에서 배농을 고려한다(B-II).

대부분의 화농성 간농양은 항생제 치료와 함께 배농이 필요하다. 과거에는 수술을 통해 배농을 시행했으나 최근에는 대부분 경피적 배농을 시행하며, 카테터를 유지시켜 69-90%의 성공률을 보이고[233, 234] 대개 5-7일이면 배농이 최소화된다. 직경 3-5 cm 미만의 단발성 간농양에서 카테터 유지없이 배농 흡인만 시행할 수 있고 58-88%의 성공률을 보이거나[235-237], 추적 영상 검사를 통해 재흡인 여부를 결정해야 한다. 보고에 따라서는 반수 이상에서 재흡인을 요한다[238, 239].

아메바성 간농양은 배농 없이 항생제만으로도 잘 치료되고, 경피적 배농을 한다 해도 통증, 압통 감소에는 효과가 있으나, 항생제 단독 치료에 비해 임상적 또는 영상적 호전이나 해열에는 별다른 이득이 없다[240]. 그럼에도 불구하고 아메바성 간농양 중 약제에 반응이 없거나, 진단이 불확실하여 화농성 간농양이나 이차 세균 감염을 배제해야 할 경우, 병변이 커서(300 mL) 파열 위험이 있는 경우에는 배농을 고려해 보아야 한다[241-244].

5. 복잡성 복강내 감염

1) 서론

(1) 범위

복강내 감염은 모든 복강내 장기의 감염을 포함하는 광범위한 상

태를 말하며 단일 장기의 감염뿐 아니라 복막염과 복강내, 후복강, 장기 실질내 농양을 포함한다[186, 245, 246]. 복강내 감염은 지역사회획득 감염과 의료관련 감염으로 나눌 수 있고, 비복잡성 또는 복잡성으로도 구분할 수 있다. 비복잡성 복강과 복잡성 복강내 감염의 구분은 명확하지 않으나 비복잡성 복강내 감염은 복강내 장기에 국한된 염증 또는 감염으로, 복잡성 복강내 감염은 시초가 되는 속빈 장기(hollow viscus)를 넘어 복강으로 감염이 파급되어 농양을 형성하거나 복막염을 일으킨 것으로 정의한다. 비복잡성 복강내 감염은 포함 질환의 범위가 다양하기에, 본 지침에서는 복잡성 복강내 감염을 다루고, 원발성 복막염은 제외하였다.

국내 1개 대학병원 입원 환자의 균혈증 원발병소를 분석한 결과 복강내 감염이 16.5%를 차지하며 사망률은 53.2%로 복강내 감염은 빈도와 중증도가 높은 질환임을 알 수 있다[247, 248]. 최근 IDSA에서 Surgical Infection Society와 함께 기존의 권장안을 수정 보완하여 복잡성 복강내 감염에 관한 새로운 권장안을 발표한 바 있다[188]. 그러나 복강내 감염은 다른 질환에 비해 기존의 수행된 연구들은 많지만 잘 설계된 무작위 배정 연구가 제한적이어서 근거에 기초한 권장사항이 적은 편이다. 본 권장안에서는 복잡성 복강내 감염의 정의, 진단, 치료에 관한 사항을 포함하였다. 치료는 중증도와, 지역사회획득 감염인가 의료관련 감염인가를 구분하여 권고하였다. 연구에 따라 중증도를 구분하는 기준은 차이가 있다. 그러나 공통적으로 APACHE II 점수가 15이상인 경우, 기저질환이 있는 경우, 적절한 원인 조절이 되지 못하는 경우, 면역저하자의 경우를 중증 또는 고위험이라고 정의하였다[186, 245, 246]. 연구에 따라 노령, 재원기간이 긴 경우, 항생제 노출로 인해 내성균 발생이 높을 경우를 중증으로 구분하기도 한다[186, 245, 249]. 국내의 경우 복강내 감염과 중증도에 대한 연구는 없고 패혈증의 경우 입원 당시 급성 장기부전 개수(조정 교차비 1.48, 95% 신뢰구간 1.03-2.13, P=0.036)가 사망과 관련된 독립인자였다[248].

(2) 문헌 검색

관련된 Infectious Disease Advisory Board of Belgium (2006년), IDSA (2003년, 2010년), Tawian (2008년)의 지침들을 검토하였다. 외국 문헌고찰은 2001년 1월부터 2010년 5월까지 Pubmed (www.pubmed.gov) 검색엔진을 사용하였다. 복강내에 대한 검색어는 'intraabdomin*', 'abdomin*', 'peritone*'로 하였고 감염에 대한 검색어는 'infection', 'abscess', 'sepsis', 'septicemia', 'septic shock'로 하여 조합하였다. 치료에 대한 검색어는 'manage*', 'therapy', 'treatment', 'source control', 'drainage', 'operation', 'surgery'로 하였고, 항생제 치료에 대한 검색어는 'antiinfect*', 'antibacteri*', 'antimicrob*', 'antibio*'로 조합하여 검색하였다. 국내문헌고찰은 같은 기간 동안 Koreamed (<http://www.koreamed.org>)와 Kiss (<http://Kiss.kstudy.com>)를 검색엔진으로 사용하였다.

(3) 핵심 질문 요약

복잡성 복강내 감염의 주요 원인균은 무엇인가?

복잡성 복강내 감염의 초기 평가를 위한 적절한 수기는 무엇인가?

복잡성 복강내 감염의 원인균 검사는 어떻게 하는가?

복잡성 복강내 감염의 적절한 원인 조절을 위해 적합한 시술(source control)은 무엇인가?

복잡성 복강내 감염의 적절한 항생제 치료는 무엇인가?

- 경증 또는 중등도 위험의 지역사회획득 복잡성 복강내 감염 환자에서 적절한 경험적 항생제는 무엇인가?

- 중증 지역사회획득 복잡성 복강내 감염 환자에서 적절한 경험적 항생제는 무엇인가?

- 의료관련 복잡성 복강내 감염 환자의 적절한 경험적 항생제는 무엇인가?

- 진균 치료는 언제 고려하는가?

- Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* 치료는 언제 고려하는가?

- 장알균 치료는 언제 고려하는가?

복잡성 복강내 감염의 적절한 치료 기간은?

2) 복잡성 복강내 감염의 주요 원인균은 무엇인가?

1. 지역사회획득 복강내 감염의 주요 균은 장내세균(특히 *E. coli*)과 혐기균(특히 *Bacteroides fragilis*)이다.
2. 지역사회에서 그람음성세균에 대한 항생제 내성이 증가하고 있다.
3. 의료관련 복강내 감염의 경우 지역사회획득 복강내 감염에 비해 *Enterobacter*, 녹농균 등의 그람음성균과 MRSA, 장알균, 칸디다종의 비율이 더 높다.

복강내 감염에서 주요 병원균은 장내세균(coliforms: *Enterobacteriaceae*, 특히 *E. coli*)과 혐기균(특히 *B. fragilis*), 그람양성균 중 *Streptococcus* species (Table 10)이다. 국내에서 복잡성 복강내 감염에 대해 수행된 연구 자료는 부족하다. 하지만 여러 자료를 종합해 볼 때 장내세균이 가장 흔한 원인균으로 외국과 크게 다르지 않을 것으로 여겨진다[250, 251]. 혐기균의 분리 비율이 적으나 이는 국내 연구의 부족과 혐기균의 배양률 차이에서 비롯된 것으로 생각된다. 지역사회 획득 복잡성 복강내 감염의 주요 균과 의료관련 복잡성 복강내 감염의 주요 균의 양상은 차이가 있다. 의료관련 복강내 감염의 경우 지역사회획득 복잡성 복강내 감염에 비해 *Enterobacter*, *Pseudomonas* species 등의 그람음성균과 MRSA, 장알균, 칸디다종의 비율이 더 높다[252, 253]. 한편 국내에서 지역사회 획득 그람음성균주의 항생제에 대한 내성이 증가하고 있다. 3차병원에 내원한 지역사회에서 발생하는 *E. coli* 균혈증 환자 중 4.1%가 ESBL을 분비하는 균주였고, 대부분은 의료관련감염의 위험인자를 가지고 있었다[254].

3) 복잡성 복강내 감염의 초기 평가를 위한 적절한 수기는 무엇인가?

4. 복잡성 복강내 감염은 병력 청취, 이학적 검사 및 검사실 검사로 추가적 평가와 치료가 필요한 의심 환자를 찾을 수 있다(A-II).
5. 응급 개복술을 시행하지 않은 환자에서 복강내 감염의 유무와 원인을 밝히기 위해 CT를 권장한다(A-III).
6. 광범위 박막염 징후가 확실한 환자는 응급 수술 중재를 고려한다(B-III).

Table 10. Microorganisms Commonly Identified in Complicated Intraabdominal Infection

Microorganism	Patients, % [255-257]	Microorganisms, % [250]	Microorganisms, % [251]
Facultative & Aerobic Gram-negative bacilli			
<i>Escherichia coli</i>	71	45	69
<i>Klebsiella</i> species	14	17	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	14	1	15
<i>Proteus mirabilis</i>	5	2.3	
<i>Enterobacter</i> species	5	5	7.5
Anaerobics			
<i>Bacteroides fragilis</i>	35		
Other <i>Bacteroides</i> species	71		
<i>Clostridium</i> species	29		
<i>Prevotella</i> species	12		
<i>Peptostreptococcus</i> species	17		
<i>Fusobacterium</i> species	9		
<i>Eubacterium</i> species	17		
Gram-positive aerobic cocci			
<i>Streptococcus</i> species	38	7	
<i>Enterococcus faecalis</i>	12	3	
<i>Enterococcus faecium</i>		3	
<i>Enterococcus</i> species	8		
<i>Staphylococcus aureus</i>	4		

복강내 감염 환자는 전형적으로 급성 복통과 위장관 기능장애 증상(식욕 부진, 오심, 구토, 팽만감, 심한 변비) 또는 염증 징후(통증, 압통, 발열, 빈맥, 빈호흡) 등을 보이는데 주의 깊은 병력청취와 신체검사를 통해 감별진단과 환자의 이상 정도를 평가할 수 있다. 뿐만 아니라 소생술/수분 보충 요법의 필요성과 정도, 적절한 진단 검사방법, 항생제 치료의 필요성 및 시작 시점, 응급 중재술의 필요성 등을 알 수 있다.

복강내 감염의 진단에 있어서 증상, 징후, 신체검사 소견의 진단적 가치를 평가하기 위한 연구가 급성 막창자 꺾리염 환자를 대상으로 수행되었으나 현재까지 임상적 판단보다 민감도나 특이도가 높은 점수 체계는 없다[258, 259]. CT가 가장 권장되는 영상 기법이다[260, 261]. 메타분석에 의하면 성인의 급성 막창자 꺾리염의 진단에 있어서 민감도와 특이도가 초음파의 83%, 93%에 비해 CT가 94%, 94%로 우월하다[262]. 국내에서는 급성 막창자 꺾리염에서 초음파의 민감도와 특이도를 71.4%, 95.2%로 보고하였고, 복막 자극 증상이 있으나 초음파가 정상인 경우 CT가 도움이 될 수 있다고 하였다[263]. 그러나 다른 복잡성 복강내 감염에 대한 연구는 없다.

4) 복잡성 복강내 감염의 원인균 검사는 어떻게 하는가?

7. 혈액배양은 지역사회획득 복잡성 감염 모든 환자에게 통상적으로 고려하지 않으나, 중증 혹은 면역저하의 경우 균혈증 동반 유무는 항생제 투여 기간을 결정하는 데에 도움이 될 수 있다(B-III).
8. 지역사회획득 감염 저위험군 환자에서 산소성 및 혐기균 배양검사는 선택적이지만, 내성 분포 등 역학적 변화를 알고자 할 때에는 고려한다(B-II).

9. 고위험군 환자(과거 항생제에 노출력이 있거나 내성주가 분리될 위험이 높은 군 등)에서 감염부위 세균배양을 권장한다(A-II).
10. 특히 *Pseudomonas*, *Proteus*, *Acinetobacter*, *Staphylococcus aureus*와 주요 *Enterobacteriaceae*의 항생제 내성을 확인한다(A-III).

혈액배양은 의료관련감염이나 지역사회획득 감염에서 복강내 감염을 진단하는 데에는 제한적이다. 보고된 균혈증의 빈도는 대규모 연구에서 막창자꼬리염의 경우 0%에서[264] 복강내 농양의 경피적 배농술을 시행한 경우 5%까지 보고되고 있다[265]. 복잡성 복강내 감염에서 균혈증에 대한 국내 보고는 없으나 1개 대학병원 입원환자의 균혈증 원발병소의 분석에서 위장관계가 16.9%, 간담도계가 7.3%였다는 보고로 볼 때 균혈증이 많지 않음을 유추할 수 있다[248]. 균혈증은 중환자실에 있는 환자에서 좀 더 흔히 관찰되고 사망률의 증가와 관련이 있다[266]. 지역사회획득 복잡성 복강내 감염 환자에서 그람 염색, 배양 및 감수성 결과가 예후와 관련 있다는 자료는 거의 없고 실제로 많은 외과의들은 천공되거나 괴저성 막창자꼬리염 환자에 대해 배양검사를 수행하지 않는다[267, 268]. 의료관련감염 환자에서 원인균에 대한 항균력이 없는 항생제를 투여하면 치료 실패나 사망률이 증가하게 된다[269]. 따라서, 그람염색은 최종 배양결과가 나오기 전에 경험적 항생제 치료가 추가적으로 필요한 그람양성알균이나 효모균을 알 수 있어 도움이 된다.

*S. aureus*에 대한 해당 지역의 항생제 감수성 양상에 따라 배양과 감수성 검사 결과가 나오기 전까지 MRSA에 효과적인 항생제의 추가를 고려할 수 있다[269]. 장알균에 대해서는 penicillin과 vancomycin 내성을 모니터링 해야 한다. 지역사회나 기관에 따라 감수성 결과가 상당히 다를 수 있으며 이러한 역학 자료는 복강내 감염에 대한 적절한 경험적 항생제를 결정하는데 도움이 된다. 또한 지역사회획득 복강내 감염 환자에서 배양 결과를 통해 최종적 치료와 경구 치료로 전환하기 위한 적절한 항생제 선택이 가능하다.

5) 복잡성 복강내 감염의 적절한 원인 조절(source control)을 위해 적합한 시술은 무엇인가?

11. 대부분의 복강내 감염 환자에서 감염부위 배액과 절제술, 해부학적 또는 생리적 기능의 회복을 위해 적절한 원인 조절 시술을 고려한다(B-II).
12. 광범위 복막염 환자는 가능한 빨리 응급 수술을 시행한다(B-II).
13. 시행 가능하다면 농양이나 국소적 액체 저류에서 경피적 배액을 고려한다(B-II).

원인 조절 시술이란 감염 병소의 제거, 계속되는 감염을 일으키는 인자의 조절, 정상 생리적 기능을 회복하기 위해 해부학적 교란을 교정하는 일회성 혹은 연속적 시술을 말한다[270]. 중재술을 언제 시행해야 하는지의 결정도 중요하다. 내장 천공에 의해 광범위한 복막염이 발생한 환자는 지속되는 유출이 조절되지 않는 한 완전한 회복이 어려울 수 있다. 복막염 없이 혈역동학적으로 안정된 환자에서는 하루 정도 연기할 수도 있다. 그러나 대부분의 환자는 신속하게 원인 조절을 할수록 예후를 향상시킬 수 있으므로, 환자, 의료기관, 외과의사 등의 여러 요소

들을 고려하여 수술 시점을 결정한다.

원인 조절 실패는 중재술의 지연(>24시간), 중증도가 높은 환자(APACHE II 점수 ≥ 15), 고령(>70세), 만성 기저 질환, 영양 상태의 불량, 고도의 복막 침범 환자에서 가능성이 높고, 지속적 또는 재발성 복강내 감염, 문합 실패, 또는 누공 형성에 의해 알 수 있다[271-274].

적절한 밀도의 국한된 액체 저류는 경피적으로 배농할 수 있다[265, 275, 276]. 적절한 환자에서 경피적 배농술은 생리학적 변이를 줄이고 개복술의 필요성을 줄일 수 있다. 개복술은 국한되어 있지 않거나, 복잡성, 광범위한 액체 저류나 괴사 조직, 고밀도 액체, 또는 경피적으로 접근할 수 없는 저류에서 필요하다.

경피적 배농술은 지속적으로 발전하고 있으며, 기존에 개복술을 최상의 치료라고 여겼던 많은 농양들을 현재에는 중재적 영상기법으로 많이 치료하고 있다[277]. 내장 천공이나 급성 복막염이 있을 때 부적절한 농양 배농을 피하기 위해서는 방사선 소견에 대해 수술 집도의와 충분한 논의가 필요하다. 한편 급성 복막염은 경피적 배농보다는 수술적 치료가 우선이다.

일부 환자에서 배농 카테터 유지가 어렵거나 부적절할 경우에는 개복술을 선택할 수 있다. 천공 부위에서 멀리 떨어져 광범위한 공기나 액체가 있는 경우 또한 수술을 고려해야 한다.

6) 복잡성 복강내 감염의 적절한 항생제 치료는 무엇인가?

(1) 경증 또는 중등도 위험의 지역사회 득 복잡성 복강내 감염 환자에서 적절한 경험적 항생제는 무엇인가?

14. 지역사회획득 복강내 감염의 경험적 치료에 사용되는 항생제는 장내 그람음성 산소성 또는 통성 막대균과 장내 그람양성 사슬알균에 효과적인 것을 권장한다(A-I).
15. 원위 소장, 막창자꼬리와 대장에서 유래한 감염 및 폐색이나 마비성 장폐쇄증이 있는 상태에서 근위 위장관 천공이 있는 경우 절대혐기 막대균에 대한 치료제를 권장한다(A-I).
16. 지역사회획득 복강내 감염 환자에서 장알균에 효과적인 항생제의 경험적 사용은 권장하지 않는다(A-I).
17. 칸디다에 대한 경험적 항진균제 치료는 지역사회획득 복강내 감염에서 고려하지 않는다(B-II).
18. 경증 또는 중등증 지역사회획득 복강내 감염을 가진 성인 환자에서 다음의 항생제가 사용될 수 있다: cefoxitin (A-II), cefuroxime 혹은 ceftriaxone, cefotaxime과 metronidazole 병합(A-II), ciprofloxacin 또는 levofloxacin과 metronidazole 병합(A-II), ertapenem (B-II), moxifloxacin (B-II), tigecycline (B-II)
19. Ampicillin/sulbactam은 지역사회획득 *E. coli*에 대한 내성이 높아 고려하지 않으나 이는 각 병원의 역학에 따라 달라질 수 있다(B-II).
20. Cefotetan과 clindamycin은 *B. fragilis*에 대한 내성이 높아 고려하지 않으나 이는 각 병원의 역학에 따라 달라질 수 있다(B-II).

위, 십이지장, 담도, 근위부 소장에서 유래된 감염은 그람양성과 그람음성 산소성 및 통성 균주들이 주요 균이다. 원위부 소장 천공에 의해 유래된 감염은 그람음성 통성 및 산소성 균주들에 의하는데, 이러한 천공은 종종 국소 농양을 유발하고, 농양이 파열된 경우에 복막염이 발생한다. 대장에서 유래된 복강내 감염은 통성 또는 절대혐기성 균주가 원인균이다. 가장 흔한 그람음성 통성 세균은 *E. coli*이며, *S. milleri* 군과 같은 사슬알균과 장알균도 흔한 균주이다. 혐기 세균 중 *B. fragilis*가 가장 많다.

단일제제로 cefoxitin, moxifloxacin, ertapenem, tigecycline 등을 사용할 수 있다[278-281].

Tigecycline은 MRSA와 다양한 그람양성 및 그람음성균주에 대해 광범위한 항균력을 보이는 약제로, 경증 또는 중등도의 복잡성 복강내 감염에서 사용은 각 병원의 내성 역학을 고려하여 신중하게 결정해야 한다. 또한 ertapenem의 무분별한 사용은 carbapenem 내성 *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter* species의 출현을 조장할 수 있으므로 사용에 신중해야 한다.

지역사회에서 흔히 처방되는 약제에 대해 내성을 보이는 균주가 점차 증가되고 있다. 감시배양결과에서 quinolone에 대한 *E. coli*의 감수성이 90%를 넘지 않는 지역사회에서는 사용에 신중해야 한다. *E. coli*는 ampicillin/sulbactam에 대해 광범위한 내성을 보이므로 미국감염학회 권장안에서는 더 이상 복합 복강내 감염의 경험적 치료로 권장하지 않고 있다[282]. 2004년 일차 병원을 포함한 국내 연구에서도 분리된 대장균의 ampicillin 내성 65-70%, ampicillin/sulbactam의 내성 36%였으며 fluoroquinolone에 대한 내성 또한 32%였다(283). 다른 지역사회나 기관 간에 감수성 결과가 상당히 다를 수 있어 이러한 역학 자료를 고려하여 경험적 항생제를 결정해야 한다.

B. fragilis 균주의 항생제 내성 증가도 비슷한 우려를 안고 있고 이 균주에 효과적이지 않는 약제로 치료시 치료실패율이 높다고 보고되고 있다[284]. *B. fragilis*의 감시 연구는 metronidazole, carbapenems, 그리고 일부 β -lactam/ β -lactamase 억제제에 대해 감수성결과를 보인다[285-288]. 하지만 *B. fragilis*가 원인균일 것으로 보이는 환자의 치료에서 moxifloxacin의 사용은 최근 3개월내에 quinolone 투여력이 있다면 이 환자에서 분리된 균주는 quinolone 내성일 가능성이 높으므로 주의한다[289, 290]. 최근 국내에서 분리된 *B. fragilis* 균의 내성률은 imipenem 1-4%, piperacillin/tazobactam 1-6%, cefoxitin 4-11%, piperacillin 33-49%, cefotetan 14-60%, clindamycin 51-76%이고, chloramphenicol과 metronidazole에 내성균은 없었다[288]. 따라서 국내에서 piperacillin/tazobactam, cefoxitin, imipenem, chloramphenicol, metronidazole은 *B. fragilis* 균에 여전히 효과적인 것으로 보이지만, clindamycin과 cefotetan은 경험적 치료제로 권장하지 않는다.

국내 성인 복잡성 복강내 감염증의 치료에서 ertapenem 단독투여와 ceftriaxone과 metronidazole 병용투여시 효과와 안전성이 대등함을 입증한 연구가 있으나[291], 광범위 그람음성균에 대한 항균력을 가진 제제는 지역사회획득 감염 환자에서 불필요한 사용이 항생제내성을 조장할 수 있으므로 주의하여야 한다[276, 277].

많은 전향적 맹검 또는 무작위 시험들이 지역사회감염의 치료에 있어서 장알균에 효과적인 제제들을 비교하고 있다. 하지만 현재까지 경증 또는 중등도 위험의 지역사회획득 복잡성 복강내 감염 환자에서 장알균에 대한 경험적 치료를 권장할만한 연구는 없다[292-294].

(2) 중증 지역사회획득 복잡성 복강내 감염 환자에서 적절한 경험적 항생제는 무엇인가?

21. 중증 지역사회획득 복잡성 복강내 감염 성인 환자에서 다음의 항생제가 사용될 수 있다: ceftazidime 또는 cefepime과 metronidazole 병합, piperacillin/tazobactam, meropenem, imipenem/cilastatin (A-I).
22. MRSA와 칸디다에 대한 항생제 사용은 감염의 증거가 없으면 고려하지 않는다(B-III).

중증 감염 환자에서 치료실패는 경증 또는 중등도 위험의 감염 환자보다 예후가 불량하다. 초기 경험적 항생제가 복강내 감염의 원인 균주에 대해 감수성이 없는 경우 추가적인 원인 조절 시술과 더 적극적인 항생제 치료가 필요하고, 입원기간과 비용이 증가할 뿐만 아니라 사망률도 증가한다[295].

장알균에 효과적인 제제의 경험적 사용이 예후를 향상시킨다는 증거는 없으나 이 균주에 의한 감염은 예후가 불량하다[296]. 지역사회 감염증에서 분리된 장알균은 거의 대부분 *E. faecalis*이고 대개 ampicillin, piperacillin, vancomycin에 감수성이 있다. 선택된 약제가 이 균주에 대한 항균력이 없다면, 항균력이 있는 제제를 선택적으로 추가해야 한다. *Staphylococcus*와 효모균의 분리는 지역사회획득 복잡성 복강내 감염 환자에서 매우 드물고, MRSA와 효모균에 대해 경험적 약제의 사용은 이 균주들에 의한 감염이 증명되지 않는 한 권장하지 않는다.

지역사회획득 복잡성 복강내 감염 치료시 권장되는 항생제는 Table 11, 항생제 상용량은 Table 9와 같다.

(3) 의료관련 복잡성 복강내 감염 환자의 경험적 항생제는 무엇인가?

23. 의료관련 복잡성 복강내 감염에 대한 경험적 항생제 치료는 각 병원의 역학에 따라 달라질 수 있다(A-II).
24. 다음의 항생제를 사용할 수 있다: 항녹농균 효과가 있는 3세대 혹은 4세대 cephalosporins과 metronidazole 병합, piperacillin/tazobactam, meropenem, imipenem/cilastatin (B-III).
25. Aminoglycoside 병합을 고려할 수 있다(B-III).

의료관련감염은 대개 다제내성균에 의해 유발되며, 비발효 그람음성균인 *P. aeruginosa*와 *Acinetobacter* species, ESBL-producing *Klebsiella*와 *E. coli*, *Enterobacter* species, *Proteus* species, MRSA, 장알균과 칸디다 종이 주요 균주이다[196, 268, 297-299]. 내성 균주를 효과적으로 치료하지 못하면 사망률이 증가한다[300, 301] 적절하게 경험적 치료를 하면 수술 후 합병증과 사망률을 줄일 수 있기 때문에 의료관련 감염의 경우에 보다 광범위한 항생제 요법을 권장한다

Table 11. Empirical Antibiotics Recommendation in Community Acquired Complicated Intraabdominal Infection

Mild-to-moderate severity	High severity
Cefoxitin (A-II)	Ceftazidime or cefepime + metronidazole (A-I)
Cefuroxime+metronidazole (A-II)	Piperacillin/tazobactam (A-I)
Ceftriaxone or cefotaxime+metronidazole (A-II)	Imipenem/cilastatin (A-I)
Ciprofloxacin or levofloxacin +metronidazole (A-II)	Meropenem (A-I)
Ertapenem (B-II)	
Moxifloxacin (B-II)	
Tigecycline (B-II)	

[269]. 병원마다 내성균주 양상이 다르기 때문에 각 병원의 역학에 따라 경험적 치료를 결정하되, 감수성 결과에 따라 치료 항생제를 변경하여야 한다.

(4) 진균 치료는 언제 고려하는가?

- 26. 중증 지역사회획득 또는 의료관련감염 환자에 대한 항진균제 치료는 칸디다가 복강내 배양에서 동정될 때 고려한다(B-II).
- 27. 각 병원의 역학에 따라 이식 등 면역저하환자와 광범위 항생제 기왕력이 있거나 복강내 감염이 재발한 경우 경험적 항진균제 투가를 고려한다(B-II).

복잡성 복강내 감염에서 칸디다의 중요성에 대한 국내 연구는 없다. 하지만 외국 문헌에 따르면 칸디다를 포함한 진균은 위장관계 복강내 감염 환자에서 20%까지 배양되고, 의료관련 복강내 감염의 경우에 지역사회획득 감염보다 더 많이 분리된다[253]. 진균이 분리되더라도 최근 악성종양에 대한 면역억제제 치료를 받거나 위산억제제 투여 중 위폐양이 천공된 경우, 악성 종양, 이식, 임종성 질환, 또는 수술 후 또는 재발성 복강내 감염이 있는 환자에서는 항진균제를 고려한다[302-304].

칸디다 감염은 사망률을 증가시킨다[297]. 의료관련 복강내 감염이 있는 환자, 특히 재발성 위장관 천공과 수술로 치료한 췌장염 환자에서는 칸디다 복막염의 위험이 증가한다[302-304].

(5) MRSA 치료는 언제 고려하는가?

- 28. MRSA에 대한 치료는 이전 치료 실패나 의미있는 항생제 노출로 인해 MRSA 감염 위험이 있는 환자에서 경험적 사용을 고려한다(B-II).

수술 후 감염, 췌장염, 3차성 복막염 환자에서 MRSA가 흔히 분리되지만[305, 306], 지역사회획득 복강내 감염 환자에서 흔한 원인균은 아니다. 대개 vancomycin 등의 glycopeptide를 치료제로 사용한다. Quinupristin/dalfopristin, linezolid, daptomycin, tigecycline 등의 다른 항생제는 MRSA에 대한 시험관내 효과가 밝혀져 있으나 복강내 감염 환자의 치료 효과에 대한 데이터는 거의 없다. 따라서 MRSA에 의한 감염의 증거가 있을 때는 glycopeptide를 일차 약제로 사용하되, 이상반응이 있거나 일차 치료로 glycopeptide를 사용하였으나 실패한 경우와 같이 vancomycin을 사용할 수 없는 상황에 한하여 다른 제제를 제한적으로 사용할 수 있다. MRSA가 집락화되어 있거나 면역억제 치료를 받거나 간이나 신기능 장애가 있는 환자, 과거 항생제를 쓴 기왕력이 있거나 재원기간이 긴 환자에서 MRSA 감염의 위험이 높다고

알려져 있다[305, 307-309]. 국내 내과 중환자실에서 MRSA의 비강 보균율은 11.6%이었고 4.5%가 비강뿐 아니라 객담이나 다른 검체에서 나왔다는 보고가 있으나 이외 MRSA 집락화에 대한 국내 자료는 없다[310]. 과거 타 항생제로 치료가 실패하거나 의미있는 항생제 노출로 인해 MRSA 감염의 위험이 있는 환자에서 MRSA에 대한 치료를 경험적으로 사용할 수 있으나 추후 배양 및 항생제 감수성 검사 후에는 반드시 이를 조정해야 한다.

(6) 장알균 치료는 언제 고려하는가?

- 29. 의료관련감염 환자에서 장알균이 분리되었을 때 적절한 항생제를 투여한다(B-III).
- 30. 경험적 항장알균 치료는 수술 후 감염, 과거 cephalosporin이나 장알균종을 선택하는 다른 항생제를 투여받은 환자, 면역저하환자, 심장판막질환 또는 혈관내 인공삽입물을 지닌 의료관련 복강내 감염 환자에서 고려하고(B-II), *E. faecalis*를 주 표적으로 한다(B-III).

장알균 감염에서 불량한 예후의 고위험군에 속하는 환자는 면역저하자, 의료관련 수술 후 복막염 환자, 이전에 cephalosporin이나 장알균종을 선택하는 다른 광범위 항생제를 투여 받은 복부에서 기인한 중증 패혈증 환자, 심내막염의 고위험군에 속하는 심장판막질환 또는 혈관내 인공삽입물을 가진 복막염 환자이다[253, 298, 299, 311].

장알균의 분리는 의료관련 복강내 감염, 특히 수술 후 감염 환자에서 더욱 흔하며 이 균은 치료 실패와 사망의 위험인자이다[312, 313]. 따라서 수술 후 감염을 포함한 의료관련 복강내 감염 환자에서 배양 결과가 나올 때까지 고위험군에서 경험적으로 항장알균 제제를 사용하는 것이 예후를 향상시킬 수 있다.

(7) 복잡성 복강내 감염의 적절한 치료 기간은?

- 31. 복잡성 복강내 감염의 항생제 치료는 적절하게 원인 조절이 된다면 통상적으로 5-14일을 고려하지만, 균주에 따라 치료 기간이 달라질 수 있다(B-III).

항생제를 사용하지 않거나 부적절한 항생제 치료가 치료실패율과 사망률을 증가시킨다는 연구들이 있으나[292, 295, 314-316], 필요이상으로 광범위한 항생제를 사용하거나 불필요하게 장기간 사용하면, 비용이 증가하고 항생제로 인한 부작용이 발생할 수 있으며, 중복감염, *C. difficile* 감염, 장기 손상 등을 야기할 수 있다는 보고도 있다[317]. 또한 지역사회 혹은 병원내 다제내성 균주 획득 등의 문제를 일으키게 된다[318].

과거 연구에 의하면 원인 조절이 잘 되지 않은 환자를 제외하면 5-14일 정도의 항생제 치료가 대부분의 복강내 감염 환자들에서 적절하다[319-322]. 칸디다나 *S. aureus*가 복강내 감염의 원인균일 경우에는 2-3주의 항생제 치료를 권장하기도 한다. 이 기간 내에 감염의 임상 징후가 소실되면 항생제 치료의 종결을 결정할 수 있다. 감염의 임상적 증거가 없을 때 항생제 치료를 종료할 경우 치료 실패의 위험은 매우 낮으며[323, 324], 대개 발열이 소실되고, 백혈구 수치가 정상화되고, 경구 식이가 가능한 시기와 일치한다.

맺음말

본 진료지침을 준비하면서 그동안 출판되었던 외국의 지침과 국내 연구 현황 등을 정리할 수 있는 기회가 되었다. 외국과는 다른 역학, 내성 등을 반영하려 노력하였지만 아직 국내 자료가 많이 부족한 실정이었고, 치료를 위해 투여하는 항생제를 결정하기 위한 무작위대조시험은 거의 없었다. 본 진료지침은 현행 보건복지부 고시 및 건강보험심사평가원의 심사기준과는 일부 다를 수 있으며, 항생제를 사용하는 학문적 근거를 제시하고자 하였다. 또한 진료지침개발에 참여한 인원이 적었고 체계적 접근 및 관련 학회 참여가 부족하였기에, 향후 이러한 문제점들을 보완한 진료지침 개정이 필요할 것이다. 보완해야 할 국내 연구 주제로 국내 분리 *C. difficile* 중 위중한 임상증상을 유발하는 NAP1/BI/027 주의 분포, 간농양의 전체 원인균 중 혐기균과 아메바가 차지하는 비중, 췌장염의 2차 감염 역학 등을 들 수 있겠고, 본 지침 범위내 질환과 관련되어 새로운 연구들이 추가되거나 역학적 변동사항이 발생하면 대한화학교육학회 진료지침위원회를 통해 지침을 개정할 계획이다. 많은 연구자들이 공동으로 다기관, 전향적 연구를 통해 국내에 필요한 역학자료, 임상연구를 진행하고 앞으로 나아갈 방향을 제시해주길 바란다.

주요 감염질환별 임상진료지침 제정 사업은 대한감염학회와 대한화학교육학회 공동으로 추진하고 있는 사업으로, 소회기계감염 임상진료지침은 대한화학교육학회의 순수 학술연구비 지원에 의하여 이루어졌으며, 임상진료지침 개발에 참여한 개발위원회는 본 사업을 위한 순수 학술연구비 외에 정부기관, 제약회사, 병원단체 및 이익단체로부터 다른 어떤 연구비 혹은 현물을 제공받지 않았으며, 이들로부터 어떠한 영향도 받지 않았음을 밝혀둔다.

References

- World Health Organization. World health report 2003: shaping the future. Geneva: WHO; 2003
- Korea Centers for Disease Control and Prevention. Water & foodborne diseases outbreaks in Korea, 2008. Public Health Wkly Rep 2009;2:584-90.
- Cho SH, Shin HH, Choi YH, Park MS, Lee BK. Enteric bacteria isolated from acute diarrheal patients in the Republic of Korea between the year 2004 and 2006. J Microbiol 2008;46:325-30.
- Lee JI, Park SH, Kim MS, Oh YH, Yu IS, Choi BH, Lee GC, Kim MS, Jang SY, Lee CH. Surveillance of acute gastroenteritis in Seoul, Korea, during May 2004 and June 2007. J Bacteriol Virol 2009;39:363-71.
- Korea Centers for Disease Control and Prevention. The analysis on the prevalence status and characteristics of bacterial pathogens causing acute diarrhea in Korea, 2007. Public Health Wkly Rep 2008;1:116-22.
- Lim HS. Contributing factors of infectious waterborne and foodborne outbreaks in Korea. J Korean Med Assoc 2007;50:582-91.
- Joo HJ, Chung KH, Kim YM, Kim SG, Park MS, Chang JK, Shin SW. An outbreak of *Yersinia pseudotuberculosis* infection. J Korean Pediatr Soc 1990;33:342-50.
- Shin HR, Suh BS, Song JB, Lee DH, Lee MB, Park JH, Kim MS, Shin YH, Lee SW, Ohrr HC. An epidemiologic investigation of typhoid fever outbreak in Pusan, 1996. Korean J Epidemiol 1997;19:122-30.
- Lim HS, Jung C, Bae GR, Hur YJ, Lee SW, Jeong EK. Epidemiologic investigation of an outbreak of shigellosis in Kyongju, Korea. Korean J Prev Med 2000;33:1-9.
- Park S, Kim SH, Kee HY, Seo JJ, Ha DR, Cho SH, Lee BK. Enterotoxigenic *Escherichia coli* outbreak in a high school. Infect Chemother 2006;38:30-8.
- Min YS, Lim HS, Lee K, Lim SH, Lee BS. Epidemiologic investigation on an outbreak of shigellosis in Seongju-gun, Korea, 2003. J Prev Med Public Health 2005;38:189-96.
- Lim HS, Min YS, Lee HS. Epidemiologic investigation on an outbreak of salmonellosis in Yeongcheon-si, 2004. J Prev Med Public Health 2005;38:457-64.
- Kim KY, Lee HK, Cho SR. Pulsed-Field Gel Electrophoresis analysis of a *Salmonella london* outbreak in neonates. J Korean Soc Neonatol 2001;8:222-8.
- Kim J, Kim S, Jeon S, Kang Y, Jeon D, Kim J, Lee B. The first outbreak of shigellosis caused by *Shigella dysenteriae* type 8 in Korea. Korean J Clin Microbiol 2005;8:153-9.
- Jin SM, Lee TY. An epidemiological survey on the outbreak of cholera of overseas travelers in Daejeon. Korean J Epidemiol 2006;28:119-28.
- Giannella RA, Broitman SA, Zamcheck N. Gastric acid barrier to ingested microorganisms in man: studies in vivo and in vitro. Gut 1972;13:251-6.
- Rabbani GH, Albert MJ, Hamidur Rahman AS, Moyenul Isalm M, Nasirul Islam KM, Alam K. Short-chain fatty acids improve clinical, pathologic, and microbiologic features of experimental shigellosis. J Infect Dis 1999;179:390-7.
- Donnelly MA, Steiner TS. Two nonadjacent regions in enterotoxigenic *Escherichia coli* flagellin are required for activation of toll-like receptor 5. J Biol Chem 2002;277:40456-61.
- Lehrer RI, Lichtenstein AK, Ganz T. Defensins: antimicrobial and cytotoxic peptides of mammalian cells. Annu Rev Immunol 1993;11:105-28.
- Jiang ZD, Okhuysen PC, Guo DC, He R, King TM, DuPont HL, Milewicz DM. Genetic susceptibility to enterotoxigenic *Escherichia coli* diarrhea: polymorphism in the interleukin-8 promoter region. J Infect Dis 2003;188:506-11.
- Jiang ZD, DuPont HL, Garey K, Price M, Graham G, Okhuysen P, Dao-Tran T, LaRocco M. A common polymorphism in the interleukin 8 gene promoter is associated with *Clostridium difficile* diarrhea. Am J Gastroenterol 2006;101:1112-6.
- Mohamed JA, DuPont HL, Jiang ZD, Belkind-Gerson J,

- Figueroa JF, Armitage LY, Tsai A, Nair P, Martinez-Sandoval FJ, Guo DC, Hayes P, Okhuysen PC. A novel single-nucleotide polymorphism in the lactoferrin gene is associated with susceptibility to diarrhea in North American travelers to Mexico. *Clin Infect Dis* 2007;44:945-52.
23. Lindesmith L, Moe C, Marionneau S, Ruvoen N, Jiang X, Lindblad L, Stewart P, LePendu J, Baric R. Human susceptibility and resistance to Norwalk virus infection. *Nat Med* 2003;9:548-55.
24. Farthing M, Lindberg G, Dite P, Khalif I, Salazar-Lindo E, Ramakrishna BS, Goh K, Thomson A, Khan AG. World Gastroenterology Organisation practice guideline: Acute diarrhea. March 2008
25. Guerrant RL, Van Gilder T, Steiner TS, Thielman NM, Slutsker L, Tauxe RV, Hennessy T, Griffin PM, DuPont H, Sack RB, Tarr P, Neill M, Nachamkin I, Reller LB, Osterholm MT, Bennis ML, Pickering LK; Infectious Diseases Society of America. Practice guidelines for the management of infectious diarrhea. *Clin Infect Dis* 2001;32:331-51.
26. Thielman NM, Guerrant RL. Clinical practice. Acute infectious diarrhea. *N Engl J Med* 2004;350:38-47.
27. DuPont HL. Guidelines on acute infectious diarrhea in adults. The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1962-75.
28. Navaneethan U, Giannella RA. Mechanisms of infectious diarrhea. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2008;5:637-47.
29. Wolf MK. Occurrence, distribution, and associations of O and H serogroups, colonization factor antigens, and toxins of enterotoxigenic *Escherichia coli*. *Clin Microbiol Rev* 1997;10:569-84.
30. Centers for Disease Control and Prevention. Foodborne outbreaks of enterotoxigenic *Escherichia coli*-Rhode Island and New Hampshire, 1993. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1994;43:81, 87-9.
31. Sánchez J, Holmgren J. Virulence factors, pathogenesis and vaccine protection in cholera and ETEC diarrhea. *Curr Opin Immunol* 2005;17:388-98.
32. Shogomori H, Futerman AH. Cholera toxin is found in detergent-insoluble rafts/domains at the cell surface of hippocampal neurons but is internalized via a raft-independent mechanism. *J Biol Chem* 2001;276:9182-8.
33. Mourad FH, O'Donnell LJ, Dias JA, Ogutu E, Andre EA, Turvill JL, Farthing MJ. Role of 5-hydroxytryptamine type 3 receptors in rat intestinal fluid and electrolyte secretion induced by cholera and *Escherichia coli* enterotoxins. *Gut* 1995;37:340-5.
34. Canani RB, De Marco G, Passariello A, Buccigrossi V, Ruotolo S, Bracale I, Porcaro F, Bifulco G, Guarino A. Inhibitory effect of HIV-1 Tat protein on the sodium-D-glucose symporter of human intestinal epithelial cells. *AIDS* 2006;20:5-10.
35. Griffin PM. *Escherichia coli* O157:H7 and other enterohemorrhagic *E. coli*. In: Blaser M, Smith PD, Ravdin JI, et al, eds. *Infections of the Gastrointestinal tract*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002;627-42.
36. Su C, Brandt LJ. *Escherichia coli* O157:H7 infection in humans. *Ann Intern Med* 1995;123:698-714.
37. Phalipon A, Sansonetti PJ. Shigellosis: innate mechanisms of inflammatory destruction of the intestinal epithelium, adaptive immune response, and vaccine development. *Crit Rev Immunol* 2003;23:371-401.
38. Giannella RA. Infectious enteritis and proctocolitis and food poisoning. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH, eds. *Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006;2333-91.
39. Grassl GA, Finlay BB. Pathogenesis of enteric *Salmonella* infections. *Curr Opin Gastroenterol* 2008;24:22-6.
40. Hickey TE, McVeigh AL, Scott DA, Michielutti RE, Bixby A, Carroll SA, Bourgeois AL, Guerry P. *Campylobacter jejuni* cytolethal distending toxin mediates release of interleukin-8 from intestinal epithelial cells. *Infect Immun* 2000;68:6535-41.
41. DuPont HL. Clinical practice: bacterial diarrhea. *N Engl J Med* 2009;361:1560-9.
42. Talan D, Moran GJ, Newdow M, Ong S, Mower WR, Nakase JY, Pinner RW, Slutsker L; EMERGENCY ID NET Study Group. Etiology of bloody diarrhea among patients presenting to United States emergency departments: prevalence of *Escherichia coli* O157:H7 and other enteropathogens. *Clin Infect Dis* 2001;32:573-80.
43. Shah N, DuPont HL, Ramsey DJ. Global etiology of travelers' diarrhea: systematic review from 1973 to the present. *Am J Trop Med Hyg* 2009;80:609-14.
44. DuPont HL, Ericsson CD, Farthing MJ, Gorbach S, Pickering LK, Rombo L, Steffen R, Weinke T. Expert review of the evidence base for self-therapy of travelers' diarrhea. *J Travel Med* 2009;16:161-71.
45. DuPont HL, Jiang ZD, Okhuysen PC. A randomized, double-blind, placebo controlled trial of rifaximin to prevent travelers' diarrhea. *Ann Intern Med* 2005;142:805-12. [Erratum in: *Ann Intern Med* 2005;143:239]
46. DuPont HL, Ericsson CD, Farthing MJ, Gorbach S, Pickering LK, Rombo L, Steffen R, Weinke T. Expert review of the evidence base for prevention of travelers' diarrhea. *J Travel Med* 2009;16:149-60.
47. Kelly CP, LaMont JT. *Clostridium difficile*-more difficult than ever. *N Engl J Med* 2008;359:1932-40.
48. Munoz C, Baqar S, van de Verg L, Thupari J, Goldblum S, Olson JG, Taylor DN, Heresi GP, Murphy JR. Characteristics of *Shigella sonnei* infection of volunteers: signs, symptoms, immune responses, changes in selected cytokines and acute-phase substances. *Am J Trop Med Hyg* 1995;53:47-54.
49. Marks MI, Pai CH, Lafleur L, Lackman L, Hammerberg O. *Yersinia enterocolitica* gastroenteritis: a prospective study of clinical bacteriologic and epidemiologic features. *J Pediatr*

- 1980;96:26-31.
50. Mikhail IA, Hyams KC, Podgore JK, Haberberger RL, Boghdadi AM, Mansour NS, Woody JN. Microbiologic and clinical study of acute diarrhea in children in Aswan, Egypt. *Scand J Infect Dis* 1989;21:59-65.
 51. Speelman P, McGlaughlin R, Kabir I, Butler T. Differential clinical features and stool findings in shigellosis and amoebic dysentery. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 1987;81:549-51.
 52. Skirrow MB, Blaser MJ. *Campylobacter jejuni*. In: Blaser MJ, Smith PD, Ravdin JI, Greenberg HB, Guerrant RL, eds. *Infections of the gastrointestinal tract*. New York: Raven Press; 1995:825-48.
 53. Rodrigue DC, Mast EE, Greene KD, Davis JP, Hutchinson MA, Wells JG, Barrett TJ, Griffin PM. A university outbreak of *Escherichia coli* O157:H7 infections associated with roast beef and an unusually benign clinical course. *J Infect Dis* 1995;172:1122-5.
 54. Stermer E, Lubezky A, Potasman I, Paster E, Lavy A. Is traveler's diarrhea a significant risk factor for the development of irritable bowel syndrome? A prospective study. *Clin Infect Dis* 2006;43:898-901.
 55. Tam CC, Rodrigues LC, Petersen I, Islam A, Hayward A, O'Brien SJ. Incidence of Guillain-Barré syndrome among patients with *Campylobacter* infection: a general practice research database study. *J Infect Dis* 2006;194:95-7.
 56. Townes JM, Deodhar AA, Laine ES, Smith K, Krug HE, Barkhuizen A, Thompson ME, Cieslak PR, Sobel J. Reactive arthritis following culture-confirmed infections with bacterial enteric pathogens in Minnesota and Oregon: a population-based study. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1689-96.
 57. Harris JC, Dupont HL, Hornick RB. Fecal leukocytes in diarrheal illness. *Ann Intern Med* 1972;76:697-703.
 58. Guerrant RL, Wanke CA, Barrett LJ, Schwartzman JD. A cost effective and effective approach to the diagnosis and management of acute infectious diarrhea. *Bull NY Acad Med* 1987;63:484-99.
 59. Ethelberg S, Olsen KE, Gerner-Smidt P, Mølbak K. The significance of the number of submitted samples and patient-related factors for faecal bacterial diagnostics. *Clin Microbiol Infect* 2007;13:1095-9.
 60. Nalin DR, Cash RA, Islam R, Molla M, Phillips RA. Oral maintenance therapy for cholera in adults. *Lancet* 1968;2:370-3.
 61. Duggan C, Santosham M, Glass RI. The management of acute diarrhea in children: oral rehydration, maintenance, and nutritional therapy. *Centers for Disease Control and Prevention. MMWR Recomm Rep* 1992;41:1-20.
 62. Hahn S, Kim Y, Garner P. Reduced osmolarity oral rehydration solution for treating dehydration due to diarrhoea in children: systematic review. *BMJ* 2001;323:81-5.
 63. World Health Organization. New formula for oral rehydration salts will save millions of lives. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/release35/en/>. Accessed 30 Sep 2010.
 64. Lee JS. Management of acute infectious diarrhea. *J Korean Med Assoc* 2007;50:600-5.
 65. Pai H. Acute infectious diarrhea. *Korean J Med* 2007;73:114-8.
 66. Brown KH, Gastanaduy AS, Saavedra JM, Lembcke J, Rivas D, Robertson AD, Yolken R, Sack RB. Effect of continued oral feeding on clinical and nutritional outcomes of acute diarrhea in children. *J Pediatr* 1988;112:191-200.
 67. Molla AM, Molla A, Nath SK, Khatun M. Food-based oral rehydration salt solution for acute childhood diarrhoea. *Lancet* 1989;2:429-31.
 68. Duggan C, Nurko S. "Feeding the gut": the scientific basis for continued enteral nutrition during acute diarrhea. *J Pediatr* 1997;131:801-8.
 69. Sandhu BK. European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Working Group on Acute Diarrhoea. Rationale for early feeding in childhood gastroenteritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;33(Suppl 2):S13-S16
 70. Adachi JA, Ostrosky-Zeichner L, DuPont HL, Ericsson CD. Empirical antimicrobial therapy for traveler's diarrhea. *Clin Infect Dis* 2000;31:1079-83.
 71. Zhang X, McDaniel AD, Wolf LE, Keusch GT, Waldor MK, Acheson DW. Quinolone antibiotics induce Shiga toxin-encoding bacteriophages, toxin production, and death in mice. *J Infect Dis* 2000;181:664-70.
 72. Ohara T, Kojio S, Taneike I, Nakagawa S, Gondaira F, Tamura Y, Gejyo F, Zhang HM, Yamamoto T. Effects of azithromycin on shiga toxin production by *Escherichia coli* and subsequent host inflammatory response. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:3478-83.
 73. Ochoa TJ, Chen J, Walker CM, Gonzales E, Cleary TG. Rifaximin does not induce toxin production or phage-mediated lysis of Shiga toxin-producing *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:2837-41.
 74. Tribble DR, Sanders JW, Pang LW, Mason C, Pitarangsi C, Baqar S, Armstrong A, Hsieh P, Fox A, Maley EA, Lebron C, Faix DJ, Lawler JV, Nayak G, Lewis M, Bodhidatta L, Scott DA. Traveler's diarrhea in Thailand: randomized, double-blind trial comparing single-dose and 3-day azithromycin-based regimens with a 3-day levofloxacin regimen. *Clin Infect Dis* 2007;44:338-46.
 75. Park EH, Kim JA, Choi SH, Bin JH, Cheigh HS, Suk DH, Lee SC, Kim YH. Isolation and antimicrobial susceptibility of *Campylobacter jejuni* from diarrhea patients. *J Life Sci* 2007;17:811-5.
 76. Kim SM, Kim EC, Choi MR, So HA, Shim ES, Kim ES, Park SC, Seong CN, Chong Y. Cytotoxic distending toxin production, genotypes and antimicrobial susceptibility of *Campylobacter jejuni* isolates from diarrhea patients and chickens. *J Bacteriol Virol* 2008;38:207-19.
 77. Lee HJ. ESBL생성 이질균 감염증 집단 발생의 적정관리 방안

- 마련. KCDC; 2005.
78. KCDC. Extended-spectrum β -lactamase를 생산하는 *Shigella sonnei* 유행. 감염병발생정보 2005;16:1-5.
 79. KCDC. 국가적 항균제 내성 감시 현황. 감염병발생정보 2003;14: 273-82.
 80. Das S, Saha R, Kaur IR. Trend of antibiotic resistance of *Vibrio cholerae* strains from East Delhi. Indian J Med Res 2008;127: 478-82.
 81. Oh BY, Kim JH, Gong YW, Kim HY, Lee MY, Koh YJ, Hwang KW, Jegal S, Lee JM. The trend of antimicrobial resistance of *Escherichia coli* isolated from healthy volunteers of community and hospital patients in Incheon. Korean J Microbiol 2006;42: 252-6.
 82. Spruill WJ, Wade WE. Diarrhea, constipation, and irritable bowel syndrome. In: Joseph TD, Robert LT, Gary CY, Gary RM, Barbara GW, Micheal L, eds. Pharmacotherapy a pathophysiological approach. 7th ed. New York: McGraw Hill Medical; 2007;617-23.
 83. Wang HH, Shieh MJ, Liao KF. A blind, randomized comparison of racecadotril and loperamide for stopping acute diarrhea in adults. World J Gastroenterol 2005;11:1540-3.
 84. Szajewska H, Skorka A, Dylag M. Meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* for treating acute diarrhoea in children. Aliment Pharmacol Ther 2007;25:257-64.
 85. Van Niel CW, Feudtner C, Garrison MM, Christakis DA. Lactobacillus therapy for acute infectious diarrhea in children: a meta-analysis. Pediatrics 2002;109:678-84.
 86. Floch MH, Walker WA, Guandalini S, Hibberd P, Gorbach S, Surawicz C, Sanders ME, Garcia-Tsao G, Quigley EM, Isolauri E, Fedorak RN, Dieleman LA. Recommendations for probiotic use--2008. J Clin Gastroenterol 2008;42 (Suppl 2):S104-8.
 87. McFarland LV, Surawicz CM, Greenberg RN, Elmer GW, Moyer KA, Melcher SA, Bowen KE, Cox JL. Prevention of beta-lactam-associated diarrhea by *Saccharomyces boulardii* compared with placebo. Am J Gastroenterol 1995;90:439-48.
 88. Bartlett JG. Antibiotic-associated diarrhea. Clin Infect Dis 1992;15:573-81.
 89. Bartlett JG. Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. N Engl J Med 2002;346:334-9.
 90. Song HJ, Shim KN, Jung SA, Choi HJ, Lee MA, Ryu KH, Kim SE, Yoo K. Antibiotic-associated diarrhea: candidate organisms other than *Clostridium difficile*. Korean J Intern Med 2008;23:9-15.
 91. Bartlett JG. *Clostridium difficile*: clinical considerations. Rev Infect Dis 1990;12 (Suppl 2):S243-51
 92. Kelly CP, Pothoulakis C, LaMont JT. *Clostridium difficile* colitis. N Engl J Med 1994;330:257-62.
 93. Hookman P, Barkin JS. *Clostridium difficile* associated infection, diarrhea and colitis. World J Gastroenterol 2009;15:1554-80.
 94. Tae CH, Jung SA, Song HJ, Kim SE, Choi HJ, Lee M, Hwang Y, Kim H, Lee K. The first case of antibiotic-associated colitis by *Clostridium difficile* PCR ribotype 027 in Korea. J Korean Med Sci 2009;24:520-4.
 95. Byun TJ, Han DS, Ahn SB, Cho HS, Kim TY, Eun CS, Jeon YC, Sohn JH, Kang JO. Clinical characteristics and changing epidemiology of *Clostridium difficile* associated disease (CDAD). Korean J Gastroenterol 2009;54:13-9.
 96. Fekety R. Guidelines for the diagnosis and management of *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis. American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. Am J Gastroenterol 1997;92:739-50.
 97. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, Kelly CP, Loo VG, McDonald LC, Pepin J, Wilcox MH; Society for Healthcare Epidemiology of America; Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). Infect Control Hosp Epidemiol 2010;31:431-55.
 98. Olson MM, Shanholtzer CJ, Lee JT Jr, Gerding DN. Ten years of prospective *Clostridium difficile*-associated disease surveillance and treatment at the Minneapolis VA Medical Center, 1982-1991. Infect Control Hosp Epidemiol 1994;15:371-81.
 99. Johnson S, Clabots CR, Linn FV, Olson MM, Peterson LR, Gerding DN. Nosocomial *Clostridium difficile* colonisation and diseases. Lancet 1990;336:97-100.
 100. Samore MH, DeGirolami PC, Tluccko A, Lichtenberg DA, Melvin ZA, Karchmer AW. *Clostridium difficile* colonization and diarrhea at a tertiary care hospital. Clin Infect Dis 1994; 18:181-7.
 101. Pépin J, Routhier S, Gagnon S, Brazeau I. Management and outcomes of a first recurrence of *Clostridium difficile*-associated disease in Quebec, Canada. Clin Infect Dis 2006;42:758-64.
 102. Lee KS, Shin WG, Jang MK, Kim HS, Kim HS, Park CJ, Lee JY, Kim KH, Park JY, Lee JH, Kim HY, Cho SJ, Yoo JY. Who are susceptible to pseudomembranous colitis among patients with presumed antibiotic-associated diarrhea? Dis Colon Rectum 2006;49:1552-8.
 103. Gerding DN. Diagnosis of *Clostridium difficile*-associated disease: patient selection and test perfection. Am J Med 1996;100:485-6.
 104. Aichinger E, Schleck CD, Harmsen WS, Nyre LM, Patel R. Nonutility of repeat laboratory testing for detection of *Clostridium difficile* by use of PCR or enzyme immunoassay. J Clin Microbiol 2008;46:3795-7.
 105. Lyras D, O'Connor JR, Howarth PM, Sambol SP, Carter GP, Phumoonna T, Poon R, Adams V, Vedantam G, Johnson S, Gerding DN, Rood JI. Toxin B is essential for virulence of *Clostridium difficile*. Nature 2009;458:1176-9.
 106. Shin BM, Kuak EY, Yoo SJ, Shin WC, Yoo HM. Emerging toxin

- A-B+ variant strain of *Clostridium difficile* responsible for pseudomembranous colitis at a tertiary care hospital in Korea. *Diag Microbiol Infect Dis* 2008;60:333-7.
107. Shin BM, Kuak EY, Yoo HM, Kim EC, Lee K, Kang JO, Whang DH, Shin JH. Multicentre study of the prevalence of toxigenic *Clostridium difficile* in Korea: results of a retrospective study 2000-2005. *J Med Microbiol* 2008;57:697-701.
108. Bouza E, Muñoz P, Alonso R. Clinical manifestations, treatment and control of infections caused by *Clostridium difficile*. *Clin Microbiol Infect* 2005;11 (Suppl 4):57-64.
109. Reller ME, Lema CA, Perl TM, Cai M, Ross TL, Speck KA, Carroll KC. Yield of stool culture with isolate toxin testing versus a two-step algorithm including stool toxin testing for detection of toxigenic *Clostridium difficile*. *J Clin Microbiol* 2007;45:3601-5.
110. Shin BM, Kuak EY, Lee EJ, Songer JG. Algorithm combining toxin immunoassay and stool culture for diagnosis of *Clostridium difficile* infection. *J Clin Microbiol* 2009;47:2952-6.
111. Kim SH, Jung SH, Lee YJ, Hyeon WJ, Yoo YW, Lee HI, Yang HW, Kim A, Cha SW. The role of flexible sigmoidoscopy in the diagnosis of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Korean J Med* 2010;78:318-24.
112. Modena S, Gollamudi S, Friedenberg F. Continuation of antibiotics is associated with failure of metronidazole for *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:49-54.
113. Nelson R. Antibiotic treatment for *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD004610.
114. Park HS, Han DS. Management of antibiotics-associated diarrhea. *Korean J Gastroenterol* 2009;54:5-12.
115. Loo VG, Poirier L, Miller MA, Oughton M, Libman MD, Michaud S, Bourgault AM, Nguyen T, Frenette C, Kelly M, Vibien A, Brassard P, Fenn S, Dewar K, Hudson TJ, Horn R, René P, Monczak Y, Dascal A. A predominantly clonal multi-institutional outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhea with high morbidity and mortality. *N Engl J Med* 2005;353:2442-9.
116. Pépin J, Valiquette L, Alary ME, Villemure P, Pelletier A, Forget K, Pépin K, Chouinard D. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in a region of Quebec from 1991 to 2003: a changing pattern of disease severity. *CMAJ* 2004;171:466-72.
117. Miller M, Gravel D, Mulvey M, Taylor G, Boyd D, Simor A, Gardam M, McGeer A, Hutchinson J, Moore D, Kelly S. Health care-associated *Clostridium difficile* infection in Canada: patient age and infecting strain type are highly predictive of severe outcome and mortality. *Clin Infect Dis* 2010;50:194-201.
118. Teasley DG, Gerding DN, Olson MM, Peterson LR, Gebhard RL, Schwartz MJ, Lee JT Jr. Prospective randomised trial of metronidazole versus vancomycin for *Clostridium-difficile*-associated diarrhoea and colitis. *Lancet* 1983;2:1043-6.
119. Wenisch C, Parschalk B, Hasenhüdl M, Hirschl AM, Graninger W. Comparison of vancomycin, teicoplanin, metronidazole, and fusidic acid for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Clin Infect Dis* 1996;22:813-8.
120. Anonymous. Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance: recommendations of the Hospital Infection Control Practice Advisory Committee (HICPAC). *MMWR Recomm Rep* 1995;44:1-13.
121. Musher DM, Aslam S, Logan N, Nallacheru S, Bhaila I, Borchert F, Hamill RJ. Relatively poor outcome after treatment of *Clostridium difficile* colitis with metronidazole. *Clin Infect Dis* 2005;40:1586-90.
122. Pepin J, Alary ME, Valiquette L, Raiche E, Ruel J, Fulop K, Godin D, Bourassa C. Increasing risk of relapse after treatment *Clostridium difficile* colitis in Quebec, Canada. *Clin Infect Dis* 2005;40:1591-7.
123. Aslam S, Hamill RJ, Musher DM. Treatment of *Clostridium difficile* associated disease: old therapies and new strategies. *Lancet Infect Dis* 2005;5:549-57.
124. Wilcox MH, Howe R. Diarrhea caused by *Clostridium difficile*: response time for treatment with metronidazole and vancomycin. *J Antimicrob Chemother* 1995;36:673-9.
125. Zar FA, Bakkanagari SR, Moorthi KM, Davis MB. A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea, stratified by disease severity. *Clin Infect Dis* 2007;45:302-7.
126. Apisarnthanarak A, Razavi B, Mundy LM. Adjunctive intracolonic vancomycin for severe *Clostridium difficile* colitis: case series and review of the literature. *Clin Infect Dis* 2002;35: 690-6.
127. Lamontagne F, Labbé AC, Haeck O, Lesur O, Lalancette M, Patino C, Leblanc M, Laverdière M, Pépin J. Impact of emergency colectomy on survival of patients with fulminant *Clostridium difficile* colitis during an epidemic caused by a hyper-virulent strain. *Ann Surg* 2007;245:267-72.
128. Longo WE, Mazuski JE, Virgo KS, Lee P, Bahadursingh AN, Johnson FE. Outcome after colectomy for *Clostridium difficile* colitis. *Dis Colon Rectum* 2004;47:1620-6.
129. Nair S, Yadav D, Corpuz M, Pitchumoni CS. *Clostridium difficile* colitis: factors influencing treatment failure and relapse-a prospective evaluation. *Am J Gastroenterol* 1998;93: 1873-6.
130. Kyne L, Warny M, Qamar A, Kelly CP. Association between antibody response to toxin A and protection against recurrent *Clostridium difficile* diarrhoea. *Lancet* 2001;357:189-93.
131. Kapoor K, Chandra M, Nag D, Paliwal JK, Gupta RC, Saxena RC. Evaluation of metronidazole toxicity: a prospective study. *Int J Clin Pharmacol Res* 1999;19:83-8.
132. McFarland LV, Elmer GW, Surawicz CM. Breaking the cycle: treatment strategies for 163 cases of recurrent *Clostridium difficile* disease. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1769-75.
133. McPherson S, Rees CJ, Ellis R, Soo S, Panter SJ. Intravenous

- immunoglobulin for the treatment of severe, refractory, and recurrent *Clostridium difficile* diarrhea. Dis Colon Rectum 2006;49:640-5.
134. Tielman NM, Crump JA, Guerrant RL. Enteric fever and other causes of abdominal symptoms with fever. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and practice of infectious diseases. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2010;1399-405.
 135. Pai H. *Salmonella* and *Shigella* infections. In: The Korean Society of Infectious Diseases, eds. Infectious Diseases. 1st ed. Seoul: Koonja; 2007;423-33.
 136. Yoo S, Pai H, Byeon JH, Kang YH, Kim S, Lee BK. Epidemiology of *Salmonella enterica* serotype Typhi infections in Korea for recent 9 years: trends of antimicrobial resistance. J Korean Med Sci 2004;19:15-20.
 137. Lee K, Yong D, Yum JH, Lim YS, Kim HS, Lee BK, Chong Y. Emergence of multidrug-resistant *Salmonella enterica* serovar Typhi in Korea. Antimicrob Agents Chemother 2004;48:4130-5.
 138. Lim HS. Changing patterns of communicable diseases in Korea. J Prev Med Public Health 2005;38:117-24.
 139. Korea Centers for Disease Control and Prevention. Database Web Statistics System. Available at: http://www.cdc.go.kr/kcdchome/jsp/diseasedic/dic/DISEDIC0001Detail.jsp?menuid=511902&contentid=8839&boardid=null&appid=kcdcdz01&pageNum=null&sub=null&tabinx=1&q_had01=A&q_had02=2010&idxType=1&idxNum=9. Accessed 13 June 2010.
 140. Seo S, Lee MA. The serogroup and antimicrobial resistance of *Salmonella* spp. isolated from the clinical specimens during 6 years in a tertiary university hospital. Korean J Clin Microbiol 2004;7:72-6.
 141. Park JE, Chung MH, Lee JS, Kim JJ. An imported case of typhoid fever refractory to ciprofloxacin treatment. Infect Chemother 2007;39:46-9.
 142. Kim DB, Kim SH, Oh SJ, Kim DK, Choi SM, Kim M, Shin WS. Three cases of ciprofloxacin treatment failure in imported typhoid fever. Koran J Med 2009;77:377-81.
 143. Lee KS, Lee HY, Jeon EJ, Chung JW. A case of typhoid fever to failed ciprofloxacin, infected in Korea. Infect Chemother 2008;40:175-8.
 144. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; twentieth informational supplement. M100-S20. Wayne, PA: CLSI; 2010.
 145. Bhan MK, Bahl R, Bhatnagar S. Typhoid and paratyphoid fever. Lancet 2005;366:749-62.
 146. Rahman M, Siddique AK, Shoma S, Rashid H, Salam MA, Ahmed QS, Nair GB, Breiman RF. Emergence of multidrug-resistant *Salmonella enterica* serotype Typhi with decreased ciprofloxacin susceptibility in Bangladesh. Epidemiol Infect 2006;134:433-8.
 147. Ray P, Sharma J, Marak RS, Garg RK. Predictive efficacy of nalidixic acid resistance as a marker of fluoroquinolone resistance in *Salmonella enterica* var Typhi. Indian J Med Res 2006;124:105-8.
 148. Crump JA, Barrett TJ, Nelson JT, Angulo FJ. Reevaluating fluoroquinolone breakpoints for *Salmonella enterica* serotype Typhi and for non-Typhi salmonellae. Clin Infect Dis 2003;37:75-81.
 149. Parry CM, Hien TT, Dougan G, White NJ, Farrar JJ. Typhoid fever. N Engl J Med 2002;347:1770-82.
 150. Shukla S, Patel B, Chitnis DS. 100 years of Widal test and its reappraisal in an endemic area. Indian J Med Res 1997;105:53-7.
 151. Lee CK, Lee S, Choi JK, Lee ST. Usefulness of Widal test in the diagnosis of typhoid fever. Korean J Infect Dis 2001;33:206-9.
 152. Gotuzzo E, Carrillo C. Quinolones in typhoid fever. Infect Dis Clin Pract 1994;3:345-51.
 153. White NJ, Parry CM. The treatment of typhoid fever. Curr Opin Infect Dis 1996;9:298-302.
 154. Rupali P, Abraham OC, Jesudason MV, John TJ, Zachariah A, Sivaram S, Mathai D. Treatment failure in typhoid fever with ciprofloxacin susceptible *Salmonella enterica* serotype Typhi. Diagn Microbiol Infect Dis 2004;49:1-3.
 155. Crump JA, Kretsinger K, Gay K, Hoekstra RM, Vugia DJ, Hurd S, Segler SD, Megginson M, Luedeman LJ, Shiferaw B, Hanna SS, Joyce KW, Mintz ED, Angulo FJ; Emerging Infections Program FoodNet and NARMS Working Groups. Clinical response and outcome of infection with *Salmonella enterica* serotype Typhi with decreased susceptibility to fluoroquinolones: a United States foodnet multicenter retrospective cohort study. Antimicrob Agents Chemother 2008;52:1278-84.
 156. Threlfall EJ, Ward LR, Skinner JA, Smith HR, Lacey S. Ciprofloxacin-resistant *Salmonella typhi* and treatment failure. Lancet 1999;353:1590-1.
 157. Chinh NT, Parry CM, Ly NT, Ha HD, Thong MX, Diep TS, Wain J, White NJ, Farrar JJ. A randomized controlled comparison of azithromycin and ofloxacin for treatment of multidrug-resistant or nalidixic acid-resistant enteric fever. Antimicrob Agents Chemother 2000;44:1855-9.
 158. Effa EE, Bukirwa H. Azithromycin for treating uncomplicated typhoid and paratyphoid fever (enteric fever). Cochrane Database Syst Rev 2008;CD006083.
 159. Parry CM, Ho VA, Phuong le T, Bay PV, Lanh MN, Tung le T, Tham NT, Wain J, Hien TT, Farrar JJ. Randomized controlled comparison of ofloxacin, azithromycin, and an ofloxacin-azithromycin combination for treatment of multidrug-resistant and nalidixic acid-resistant typhoid fever. Antimicrob Agents Chemother 2007;51:819-25.
 160. Thaver D, Zaidi AK, Critchley J, Azmatullah A, Madni SA, Bhutta ZA. A comparison of fluoroquinolones versus other antibiotics for treating enteric fever: meta-analysis. BMJ 2009;338:b1865.
 161. Thaver D, Zaidi AK, Critchley JA, Azmatullah A, Madni SA,

- Bhutta ZA. Fluoroquinolone for treating typhoid and paratyphoid fever (enteric fever). *Cochrane Database Syst Rev* 2008;CD004530.
162. Bhutta ZA. Quinolone-resistant *Salmonella paratyphi* B meningitis in a newborn: a case report. *J Infect* 1997;35:308-10.
163. Girgis NI, Sultan Y, Hammad O, Farid Z. Comparison of the efficacy, safety and cost of cefixime, ceftriaxone and aztreonam in the treatment of multidrug-resistant *Salmonella typhi* septicemia in children. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:603-5.
164. Mandal S, Mandal M, Pal NK. In vitro efficacy of ciprofloxacin alone and in combination with amoxicillin against *Salmonella typhi* isolates. *Indian J Exp Biol* 2003;41:360-2.
165. Mandal S, Mandal MD, Pal NK. Combination effect of ciprofloxacin and gentamicin against clinical isolates of *Salmonella enterica* serovar Typhi with reduced susceptibility to ciprofloxacin. *Jpn J Infect Dis* 2003;56:156-7.
166. Kim DM, Yun NR, Chung JH, Ryu HH. Time kill studies of antibiotics against a nalidixic acid resistant *Salmonella enterica* serotype Typhi. *Infect Chemother* 2008;40:207-11.
167. Dutta P, Mitra U, Dutta S, De A, Chatterjee MK, Bhattacharya SK. Ceftriaxone therapy in ciprofloxacin treatment failure typhoid fever in children. *Indian J Med Res* 2001;113:210-3.
168. Punjabi NH, Hoffman SL, Edman DC, Sukri N, Laughlin LW, Pulungsih SP, Rivai AR, Sututo, Moechtar A, Woodward TE. Treatment of severe typhoid fever in children with high dose dexamethasone. *Pediatr Infect Dis J* 1988;7:598-600.
169. Hoffman SL, Punjabi NH, Kumala S, Moechtar MA, Pulungsih SP, Rivai AR, Rockhill RC, Woodward TE, Loedin AA. Reduction of mortality in chloramphenicol-treated severe typhoid fever by high-dose dexamethasone. *N Engl J Med* 1984;310:82-8.
170. Rogerson SJ, Spooner VJ, Smith TA, Richens J. Hydrocortisone in chloramphenicol-treated severe typhoid fever in Papua New Guinea. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1991;85:113-6.
171. Wain J, Hien TT, Connerton P, Ali T, Parry CM, Chinh NT, Vinh H, Phuong CX, Ho VA, Diep TS, Farrar JJ, White NJ, Dougan G. Molecular typing of multiple-antibiotic-resistant *Salmonella enterica* serovar Typhi from Vietnam: application to acute and relapse cases of typhoid fever. *J Clin Microbiol* 1999;37:2466-72.
172. Ferreccio C, Morris JG Jr, Valdivieso C, Prenzel I, Sotomayor V, Drusano GL, Levine MM. Efficacy of ciprofloxacin in the treatment of chronic typhoid carriers. *J Infect Dis* 1988;157:1235-9.
173. Gotuzzo E, Guerra JG, Benavente L, Palomino JC, Carrillo C, Lopera J, Delgado F, Nalin DR, Sabbaj J. Use of norfloxacin to treat chronic typhoid carriers. *J Infect Dis* 1988;157:1221-5.
174. Hosoglu S, Aldemir M, Akalin S, Geyik MF, Tacyildiz IH, Loeb M. Risk factors for enteric perforation in patients with typhoid fever. *Am J Epidemiol* 2004;160:46-50.
175. Hwang JW, Lee HM, Han DH, Oh JE, Ha JS, Cho DH, Shim SG. A case of typhoid fever with manifestations of acute hepatitis. *Korean J Med* 2008;75:77-81.
176. Han BH, Cho DW, Jun TH, Ju GJ, Lee JG, Lee JS, Song GY. A case of typhoid fever complicated with pleurisy and hepatitis. *Korean J Med* 2003;65 (Suppl 3):S717-20.
177. Lee JD, Myung SJ, Kim HR, Cho YB, Choi MJ, Kim TH, Kwon KH, Kim JW, Park YS, Moon YS. A case of icteric typhoid hepatitis complicated with splenic infarction. *Korean J Gastroenterol* 2000;35:801-5.
178. Cho DG, Jo MS, Cho KD, Song SH, Kim CH, Lee SH. Empyema and pericarditis by *Salmonella* group D complicating malignant thymoma with pleural metastasis: a case report. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;37:382-5.
179. Jean K, Kwon NH, Chang HH, Jung SI, Oh WS, Kim S, Park KR, Song JH. A case of typhoid fever complicated with meningitis, cervical spondylitis and epidural abscess. *Infect Chemother* 2003;35:53-6.
180. Rim MS, Park CM, Ko KH, Lim SC, Park KO. Pleural empyema due to *Salmonella*: a case report. *Korean J Intern Med* 2000;15:138-41.
181. Han SW, Yoo JH, Kwon SS, Kim SH, Park JC, Hong EJ, Choi GS, Park YW, Chang CH, An JW, Park YK, Kang JY, Park SM, Shin WS. A case of typhoid fever complicated with massive fatal hemoptysis. *Infect Chemother* 2004;36:326-9.
182. Choi JW, Choi SJ, Kwon HC, Cheong JY, Lee KM, Yoo BM, Hahm KB, Kim JH, Cho SW. A case of *Salmonella* liver abscess. *Korean J Gastroenterol* 2006;47:316-9.
183. Strasberg SM. Clinical practice. Acute calculous cholecystitis. *N Engl J Med* 2008;358:2804-11.
184. Miura F, Takada T, Kawarada Y, Nimura Y, Wada K, Hirota M, Nagino M, Tsuyuguchi T, Mayumi T, Yoshida M, Strasberg SM, Pitt HA, Belghiti J, de Santibanes E, Gadacz TR, Gouma DJ, Fan ST, Chen MF, Padbury RT, Bornman PC, Kim SW, Liao KH, Belli G, Dervenis C. Flowcharts for the diagnosis and treatment of acute cholangitis and cholecystitis: Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2007;14:27-34.
185. Wada K, Takada T, Kawarada Y, Nimura Y, Miura F, Yoshida M, Mayumi T, Strasberg S, Pitt HA, Gadacz TR, Büchler MW, Belghiti J, de Santibanes E, Gouma DJ, Neuhaus H, Dervenis C, Fan ST, Chen MF, Ker CG, Bornman PC, Hilvano SC, Kim SW, Liao KH, Kim MH. Diagnostic criteria and severity assessment of acute cholangitis: Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2007;14:52-8.
186. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJ, Baron EJ, O'Neill 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;50:133-64.
187. Tanaka A, Takada T, Kawarada 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 MF, Belli G, Ker CG, Hilvano SC, Fan ST, Liau KH. Antimicrobial therapy for acute cholangitis: Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2007;14:59-67.
188. Kim J, Ihm C. Usefulness of bile cultures and predictive factors for bacteriobilia in percutaneous cholecystostomy in patients with acute cholecystitis. *Korean J Lab Med* 2007;27:281-5.
189. Ko SH, Moon JH, Lee BD. Clinical analysis of cholecystitis: acalculous cholecystitis compared to calculous cholecystitis. *J Korean Surg Soc* 2002;62:249-58.
190. American College of Radiology Committee on Appropriateness Criteria. Gastrointestinal imaging; right upper quadrant pain. Available at: http://www.acr.org/SecondaryMainMenuCategories/quality_safety/app_criteria/pdf/ExpertPanelonGastrointestinalImaging/RightUpperQuadrantPainDoc13.aspx. Accessed 30 Sep 2010.
191. Ahn BY, Yun YK, Whang YJ, Jun SH, Yu WS, Lee JB. A clinical analysis of acalculous cholecystitis. *J Korean Surg Soc* 1997;53:579-87.
192. Sung IK, Lee KT, Lee JK, Kim YH, Lee SH, Son HJ, Lee JH, Lyul P, Kim JJ, Koh KC, Paik SW, Rhee JC, Choi KW, Choi SH, Kim YI. Bacteriological study of bile in patients with cholangitis due to biliary tract obstruction. *Korean J Med* 1998;55:28-32.
193. Marne C, Pallarés R, Martín R, Sitges-Serra A. Gangrenous cholecystitis and acute cholangitis associated with anaerobic bacteria in bile. *Eur J Clin Microbiol* 1986;5:35-9.
194. Laterre PF, Colardyn F, Delmée M, De Waele J, Legrand JC, Van Eldere J, Vergison A, Vogelaers D; IDAB. Antimicrobial therapy for intra-abdominal infections: guidelines from the Infectious Disease Advisory Board (IDAB). *Acta Chir Belg* 2006;106:2-21.
195. WHO network on antimicrobial resistance monitoring: Korean focal and core laboratory. Antimicrobial resistance newsletter. 2009
196. Klevens RM, Morrison MA, Nadle J, Petit S, Gershman K, Ray S, Harrison LH, Lynfield R, Dumyati G, Townes JM, Craig AS, Zell ER, Fosheim GE, McDougal LK, Carey RB, Fridkin SK; Active Bacterial Core surveillance (ABCs) MRSA Investigators. Invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in the United States. *JAMA* 2007;298:1763-71.
197. Sifri CD, Madoff LA. Infections of the liver and biliary system. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*, 6th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2005;1035-44.
198. UK Working Party on Acute Pancreatitis. UK guidelines for the management of acute pancreatitis. *Gut* 2005;54:iii1-9.
199. Derveniz 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.
200. American Gastroenterological Association (AGA) Institute on "Management of Acute Pancreatitis" Clinical Practice and Economics Committee; AGA Institute Governing Board. AGA Institute medical position statement on acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2007;132:2019-21.
201. Kim TH. Medical management of acute pancreatitis. *Korean J Med* 2008;75:280-4.
202. Lee SK. Medical treatments of necrotizing pancreatitis. *Korean J Med* 2007;73:237-42.
203. Bradley EL 3rd. 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;128:586-90.
204. Villatoro E, Bassi C, Larvin M. Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD002941.
205. Sharma VK, Howden CW. Prophylactic antibiotic administration reduces sepsis and mortality in acute necrotizing pancreatitis: a meta-analysis. *Pancreas* 2001;22:28-31.
206. Lumsden A, Bradley EL 3rd. Secondary pancreatic infections. *Surg Gynecol Obstet* 1990;170:459-67.
207. Rätty S, Sand J, Nordback I. Difference in microbes contaminating pancreatic necrosis in biliary and alcoholic pancreatitis. *Int J Pancreatol* 1998;24:187-91.
208. Baron MJ, Madoff LC. Pancreatic infection. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2005;1045-53.
209. Büchler M, Malfertheiner P, Friess H, Isenmann R, Vanek E, Grimm H, Schlegel P, Friess T, Beger HG. Human pancreatic tissue concentration of bactericidal antibiotics. *Gastroenterology* 1992;103:1902-8.
210. Ratschko M, Fenner T, Lankisch PG. The role of antibiotic prophylaxis in the treatment of acute pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am* 1999;28:641-59.
211. Ha J, Choi SP, Lee WH, Yoo SS, Kim HJ, Kim TH, Lee OJ. A clinical study on pyogenic liver abscesses: the changes in the clinical features during the recent 12 years. *Korean J Med* 2008;74:37-50.
212. Lok KH, Li KF, Li KK, Szeto ML. Pyogenic liver abscess: clinical profile, microbiological characteristics, and management in a Hong Kong hospital. *J Microbiol Immunol Infect* 2008;41:483-90.
213. Nah BK, Kim YS, Moon HS, Park KO, Kim SM, Lee YS, Yang HW, Seo SW, Kim SH, Lee BS, Kim NJ, Lee HY. Recent changes of organism and treatment in pyogenic liver abscess. *Korean J Hepatol* 2003;9:275-83.
214. American College of Radiology Committee on Appropriateness Criteria. Acute abdominal pain and fever or suspected abdominal abscess. Available at: http://www.acr.org/SecondaryMainMenuCategories/quality_safety/app_criteria/pdf/ExpertPanelonGastrointestinalImaging/AcuteAbdominalPainandFeverorSuspectedAbdominalAbscessDoc1.aspx. Accessed 30 Sep 2010.

215. Lee OJ, Kim YC. A clinical study on liver abscess. *Korean J Gastroenterol* 1994;26:506-20.
216. Pitt HA, Zuidema GD. Factors influencing mortality in the treatment of pyogenic hepatic abscess. *Surg Gynecol Obstet* 1975;140:228-34.
217. Aucott JN, Ravdin JI. Amebiasis and "nonpathogenic" intestinal protozoa. *Infect Dis Clin North Am* 1993;7:467-85.
218. Oh YJ, Min PC. Clinical study of liver abscess. *J Korean Surg Soc* 1976;18:13-22.
219. Rahimian J, Wilson T, Oram V, Holzman RS. Pyogenic liver abscess: recent trends in etiology and mortality. *Clin Infect Dis* 2004;39:1654-9.
220. Wie SH, Chang UI, Kim JD, Lee JR, Paik CN, Chung WC, Lee KM, Yang JM. Clinical features of 141 cases of pyogenic liver abscess over a 10-year period and antibiotic sensitivity to the causative organisms. *Infect Chemother* 2008;40:199-206.
221. Kim DW, Han SP, Kim SJ, Cha BK, Ann GY, Jung SM, Kim SM, Do JH, Kim JG, Chang SK, Park SM. A clinical study on liver abscess over a recent 10-year period. *Korean J Med* 2004;66:478-86.
222. Seo TJ, Park CH, Lee SH, Lee SJ, Park JH, Park JH, Lee WS, Joo YE, Kim HS, Choi SK, Rew JS, Kim SJ. A clinical study on liver abscess from recent 15 years in Gwangju-Chonnam province. *Korean J Med* 2005;68:26-38.
223. Jin HY, Lee S, Park JH, Choi EG, Lee HB, Lee ST, Ahn DS. Comparison of pyogenic liver abscesses caused by *Klebsiella pneumoniae* and non-*K. pneumoniae* pathogens. *Korean J Infect Dis* 2001;33:202-5.
224. Cheng HP, Siu LK, Chang FY. Extended-spectrum cephalosporin compared to cefazolin for treatment of *Klebsiella pneumoniae*-caused liver abscess. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:2088-92.
225. Lee SS, Chen YS, Tsai HC, Wann SR, Lin HH, Huang CK, Liu YC. Predictors of septic metastatic infection and mortality among patients with *Klebsiella pneumoniae* liver abscess. *Clin Infect Dis* 2008;47:642-50.
226. Yoo HM, Kim WH, Shin SK, Chun WH, Kang JK, Park IS. The changing patterns of liver abscess during the past 20 years: a study of 482 cases. *Yonsei Med J* 1993;34:340-51.
227. Kim SB, Moon SE. A clinical study on liver abscess. *J Korean Surg Soc* 1992;43:691-8.
228. Neuschwander-Tetri BA. Bacterial, parasitic, fungal, and granulomatous liver diseases. In: Goldman L, Ausiello D, eds. *Cecil Medicine*. 23rd ed. Philadelphia: Saunders; 2007;1128-35.
229. Haque R, Huston CD, Hughes M, Houpt E, Petri WA Jr. Amebiasis. *N Engl J Med* 2003;348:1565-73.
230. Stanley SL Jr. Amoebiasis. *Lancet* 2003;361:1025-34.
231. Aucott JN, Ravdin JI. Amebiasis and "nonpathogenic" intestinal protozoa. *Infect Dis Clin North Am* 1993;7:467-85.
232. Miller RA, Jong EC. Amebiasis, giardiasis, and other intestinal protozoal infections. In: Jong EC, McMullen R, eds. *The travel & tropical medicine manual*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1995;325-41.
233. Tan YM, Chung AY, Chow PK, Cheow PC, Wong WK, Ooi LL, Soo KC. An appraisal of surgical and percutaneous drainage for pyogenic liver abscesses larger than 5 cm. *Ann Surg* 2005;241:485-90.
234. Hope WW, Vrochides DV, Newcomb WL, Mayo-Smith WW, Iannitti DA. Optimal treatment of hepatic abscess. *Am Surg* 2008;74:178-82.
235. Zerem E, Hadzic A. Sonographically guided percutaneous catheter drainage versus needle aspiration in the management of pyogenic liver abscess. *AJR Am J Roentgenol* 2007;189:W138-42.
236. Giorgio A, de Stefano G, Di Sarno A, Liorre G, Ferraioli G. Percutaneous needle aspiration of multiple pyogenic abscesses of the liver: 13-year single-center experience. *AJR Am J Roentgenol* 2006;187:1585-90.
237. Barakate MS, Stephen MS, Waugh RC, Gallagher PJ, Solomon MJ, Storey DW, Sheldon DM. Pyogenic liver abscess: a review of 10 years' experience in management. *Aust N Z J Surg* 1999;69:205-9.
238. Ch Yu S, Hg Lo R, Kan PS, Metreweli C. Pyogenic liver abscess: treatment with needle aspiration. *Clin Radiol* 1997;52:912-6.
239. Giorgio A, Tarantino L, Mariniello N, Francica G, Scala E, Amoroso P, Nuzzo A, Rizzatto G. Pyogenic liver abscesses: 13 years of experience in percutaneous needle aspiration with US guidance. *Radiology* 1995;195:122-4.
240. Chavez-Tapia NC, Hernandez-Calleros J, Tellez-Avila FI, Torre A, Uribe M. Image-guided percutaneous procedure plus metronidazole versus metronidazole alone for uncomplicated amoebic liver abscess. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; CD004886.
241. Sharma MP, Rai RR, Acharya SK, Ray JC, Tandon BN. Needle aspiration of amoebic liver abscess. *BMJ* 1989;299:1308-9.
242. Van Allan RJ, Katz MD, Johnson MB, Laine LA, Liu Y, Ralls PW. Uncomplicated amoebic liver abscess: prospective evaluation of percutaneous therapeutic aspiration. *Radiology* 1992;183:827-30.
243. Weinke T, Grobusch MP, Güthoff W. Amoebic liver abscess-rare need for percutaneous treatment modalities. *Eur J Med Res* 2002;7:25-9.
244. Blessmann J, Binh HD, Hung DM, Tannich E, Burchard G. Treatment of amoebic liver abscess with metronidazole alone or in combination with ultrasound-guided needle aspiration: a comparative, prospective and randomized study. *Trop Med Int Health* 2003;8:1030-4.
245. Mazuski JE. Antimicrobial treatment for intra-abdominal infections. *Expert Opin Pharmacother* 2007;8:2933-45.
246. Mazuski JE, Solomkin JS. Intraabdominal infections. *Surg Clin North Am* 2009;89:421-37.
247. Lee SB, Lee WC, Jung HC, Song SH, Lee DW, Kim YB, Chung JS,

- Kwak IS, Cho GJ, Rha HY, Chang CH. Clinical characteristics and prognostic factors of bacteremia and sepsis. *Korean J Med* 1999;56:347-58.
248. Hong SK, Hong SB, Lim CM, Koh Y. The characteristics and prognostic factors of severe sepsis in patients who were admitted to a medical intensive care unit of a tertiary hospital. *Korean J Crit Care Med* 2009;24:28-32.
249. Infectious Diseases Society of Taiwan; Taiwan Surgical Society of Gastroenterology; Medical Foundation in Memory of Dr. Deh-Lin Cheng; Foundation of Professor Wei-Chuan Hsieh for Infectious Diseases Research and Education; CY Lee's Research Foundation for Pediatric Infectious Diseases and Vaccines. Guidelines for antimicrobial therapy of intra-abdominal infections in adults. *J Microbiol Immunol Infect* 2008;41:279-81.
250. Park SW, Park JW, Lee SI. Analysis on the etiology and prognostic factors of community-acquired bacteremia in a community-based tertiary hospital. *Infect Chemother* 2005;37:255-64.
251. Yun SJ, Koh YT, Sim MS, Suh DY, Park DS. Culture-sensitivity test and infectious complication in perforated appendicitis. *J Korean Soc Coloproctol* 2000;16:73-7.
252. Roehrborn A, Thomas L, Potreck O, Ebener C, Ohmann C, Goretzki PE, Röher HD. The microbiology of postoperative peritonitis. *Clin Infect Dis* 2001;33:1513-9.
253. Swenson BR, Metzger R, Hedrick TL, McElearney ST, Evans HL, Smith RL, Chong TW, Popovsky KA, Pruett TL, Sawyer RG. Choosing antibiotics for intra-abdominal infections: what do we mean by "high risk"? *Surg Infect (Larchmt)* 2009;10:29-39.
254. Kang CI, Cheong HS, Chung DR, Peck KR, Song JH, Oh MD, Choe KW. Clinical features and outcome of community-onset bloodstream infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008;27:85-8.
255. Goldstein EJ, Citron DM, Warren YA, Tyrrell KL, Merriam CV, Fernandez H. In vitro activity of moxifloxacin against 923 anaerobes isolated from human intra-abdominal infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:148-55.
256. Solomkin JS, Reinhart HH, Dellinger EP, Bohnen JM, Rotstein OD, Vogel SB, Simms HH, Hill CS, Bjornson HS, Haverstock DC, Coulter HO, Echols RM. Results of a randomized trial comparing sequential intravenous/oral treatment with ciprofloxacin plus metronidazole to imipenem/cilastatin for intra-abdominal infections. The Intra-Abdominal Infection Study Group. *Ann Surg* 1996;223:303-15.
257. Solomkin JS, Wilson SE, Christou NV, Rotstein OD, Dellinger EP, Bennion RS, Pak R, Tack K. Results of a clinical trial of clinafloxacin versus imipenem/cilastatin for intraabdominal infections. *Ann Surg* 2001;233:79-87.
258. Wagner JM, McKinney WP, Carpenter JL. Does this patient have appendicitis? *JAMA* 1996;276:1589-94.
259. Silen W. Cope's early diagnosis of the acute abdomen. 12th ed. New York: Oxford University Press; 2005:298
260. Pinto Leite N, Pereira JM, Cunha R, Pinto P, Sirlin C. CT evaluation of appendicitis and its complications: imaging techniques and key diagnostic findings. *AJR Am J Roentgenol* 2005;185:406-17.
261. Urban BA, Fishman EK. Targeted helical CT of the acute abdomen: appendicitis, diverticulitis, and small bowel obstruction. *Semin Ultrasound CT MR* 2000;21:20-39.
262. Doria AS, Moineddin R, Kellenberger CJ, Epelman M, Beyene J, Schuh S, Babyn PS, Dick PT. US or CT for diagnosis of appendicitis in children and adults? A meta-analysis. *Radiology* 2006;241:83-94.
263. Oh BY, Lim KS, Lee YJ, Kim W, Choi OK. Early diagnosis of acute appendicitis by use of ultrasonography in emergency department. *J Korean Soc Emerg Med* 1998;9:586-94.
264. Cueto J, D'Allemaigne B, Vázquez-Frias JA, Gomez S, Delgado F, Trullenque L, Fajardo R, Valencia S, Poggi L, Ballí J, Diaz J, González R, Mansur JH, Franklin ME. Morbidity of laparoscopic surgery for complicated appendicitis: an international study. *Surg Endosc* 2006;20:717-20.
265. Akinci D, Akhan O, Ozmen MN, Karabulut N, Ozkan O, Cil BE, Karcaaltincaba M. Percutaneous drainage of 300 intra-peritoneal abscesses with long-term follow-up. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2005;28:744-50.
266. De Waele JJ, Hoste EA, Blot SI. Blood stream infections of abdominal origin in the intensive care unit: characteristics and determinants of death. *Surg Infect (Larchmt)* 2008;9:171-7.
267. Dougherty SH. Antimicrobial culture and susceptibility testing has little value for routine management of secondary bacterial peritonitis. *Clin Infect Dis* 1997;25 (Suppl 2):S258-61.
268. Kokoska ER, Silen ML, Tracy TF Jr, Dillon PA, Kennedy DJ, Cradock TV, Weber TR. The impact of intraoperative culture on treatment and outcome in children with perforated appendicitis. *J Pediatr Surg* 1999;34:749-53.
269. Montravers P, Gauzit R, Muller C, Marmuse JP, Fichelle A, Desmots JM. Emergence of antibiotic-resistant bacteria in cases of peritonitis after intraabdominal surgery affects the efficacy of empirical antimicrobial therapy. *Clin Infect Dis* 1996;23:486-94.
270. Marshall JC, Maier RV, Jimenez M, Dellinger EP. Source control in the management of severe sepsis and septic shock: an evidence-based review. *Crit Care Med* 2004;32 (Suppl 11):S513-26.
271. Koperna T, Schulz F. Prognosis and treatment of peritonitis. Do we need new scoring systems? *Arch Surg* 1996;131:180-6.
272. Koperna T, Schulz F. Relaparotomy in peritonitis: prognosis and treatment of patients with persisting intraabdominal infection. *World J Surg* 2000;24:32-7.
273. Mulier S, Penninckx F, Verwaest C, Filez L, Aerts R, Fieuws S, Lauwers P. Factors affecting mortality in generalized post-

- operative peritonitis: multivariate analysis in 96 patients. *World J Surg* 2003;27:379-84.
274. Grunau G, Heemken R, Hau T. Predictors of outcome in patients with postoperative intra-abdominal infection. *Eur J Surg* 1996;162:619-25.
275. Betsch A, Wiskirchen J, Trübenbach J, Manncke KH, Belka C, Claussen CD, Duda SH. CT-guided percutaneous drainage of intra-abdominal abscesses: APACHE III score stratification of 1-year results. Acute physiology, age, chronic health evaluation. *Eur Radiol* 2002;12:2883-9.
276. Theisen J, Bartels H, Weiss W, Berger H, Stein HJ, Siewert JR. Current concepts of percutaneous abscess drainage in postoperative retention. *J Gastrointest Surg* 2005;9:280-3.
277. Maher MM, Gervais DA, Kalra MK, Lucey B, Sahani DV, Arellano R, Hahn PF, Mueller PR. The inaccessible or undrainable abscess: how to drain it. *Radiographics* 2004;24:717-35.
278. Allo MD, Bennion RS, Kathir K, Thompson JE Jr, Lentz M, Meute M, Finegold SM. Ticarcillin/clavulanate versus imipenem/cilistatin for the treatment of infections associated with gangrenous and perforated appendicitis. *Am Surg* 1999;65:99-104.
279. Oliva ME, Rekha A, Yellin A, Pasternak J, Campos M, Rose GM, Babinchak T, Ellis-Grosse EJ, Loh E; 301 Study Group. A multicenter trial of the efficacy and safety of tigecycline versus imipenem/cilastatin in patients with complicated intra-abdominal infections [Study ID Numbers: 3074A1-301-WW; ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00081744]. *BMC Infect Dis* 2005;5:88.
280. Namias N, Solomkin JS, Jensen EH, Tomassini JE, Abramson MA. Randomized, multicenter, double-blind study of efficacy, safety, and tolerability of intravenous ertapenem versus piperacillin/tazobactam in treatment of complicated intra-abdominal infections in hospitalized adults. *Surg Infect (Larchmt)* 2007;8:15-28.
281. Malangoni MA, Song J, Herrington J, Choudhri S, Pertel P. Randomized controlled trial of moxifloxacin compared with piperacillin-tazobactam and amoxicillin-clavulanate for the treatment of complicated intra-abdominal infections. *Ann Surg* 2006;244:204-11.
282. Paterson DL, Rossi F, Baquero F, Hsueh PR, Woods GL, Satishchandran V, Snyder TA, Harvey CM, Teppler H, Dinubile MJ, Chow JW. In vitro susceptibilities of aerobic and facultative Gram-negative bacilli isolated from patients with intra-abdominal infections worldwide: the 2003 Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART). *J Antimicrob Chemother* 2005;55:965-73.
283. Lee K, Kim YA, Park YJ, Lee HS, Kim MY, Kim EC, Yong D, Chong Y; Korean Nationwide Surveillance of Antimicrobial Resistance Group. Increasing prevalence of vancomycin-resistant enterococci, and cefoxitin-, imipenem- and fluoroquinolone-resistant gram-negative bacilli: a KONSAR study in 2002. *Yonsei Med J* 2004;45:598-608.
284. Snyderman DR, Cuchural GJ Jr, McDermott L, Gill M. Correlation of various in vitro testing methods with clinical outcomes in patients with *Bacteroides fragilis* group infections treated with cefoxitin: a retrospective analysis. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36:540-4.
285. Aldridge KE, O'Brien M. In vitro susceptibilities of the *Bacteroides fragilis* group species: change in isolation rates significantly affects overall susceptibility data. *J Clin Microbiol* 2002;40:4349-52.
286. Snyderman DR, Jacobus NV, McDermott LA, Supran S, Cuchural GJ Jr, Finegold S, Harrell L, Hecht DW, Iannini P, Jenkins S, Pierson C, Rihs J, Gorbach SL. Multicenter study of in vitro susceptibility of the *Bacteroides fragilis* group, 1995 to 1996, with comparison of resistance trends from 1990 to 1996. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:2417-22.
287. Snyderman DR, Jacobus NV, McDermott LA, Ruthazer R, Goldstein EJ, Finegold SM, Harrell LJ, Hecht DW, Jenkins SG, Pierson C, Venezia R, Rihs J, Gorbach SL. National survey on the susceptibility of *Bacteroides fragilis* group: report and analysis of trends for 1997-2000. *Clin Infect Dis* 2002;35 (Suppl 1):S126-34.
288. Roh KH, Kim S, Kim CK, Yum JH, Kim MS, Yong D, Lee K, Kim JM, Chong Y. Resistance trends of *Bacteroides fragilis* group over an 8-year period, 1997-2004, in Korea. *Korean J Lab Med* 2009;29:293-8.
289. Oh H, Nord CE, Barkholt L, Hedberg M, Edlund C. Ecological disturbances in intestinal microflora caused by clinafloxacin, an extended-spectrum quinolone. *Infection* 2000;28:272-7.
290. Sullivan A, Edlund C, Nord CE. Effect of antimicrobial agents on the ecological balance of human microflora. *Lancet Infect Dis* 2001;1:101-14.
291. Cho YK, Lee J, Suh SO, Kim SW, Jang JY, Kim SG, Yoon YK, Lee WJ, Kim MJ. A randomized, controlled, open, multi-center clinical trial comparing ertapenem versus ceftriaxone plus metronidazole for the treatment of complicated intra-abdominal infections in adults. *Infect Chemother* 2005;37:330-6.
292. Yellin AE, Heseltine PN, Berne TV, Appleman MD, Gill MA, Riggio CE, Chenella FC. The role of *Pseudomonas* species in patients treated with ampicillin and Sulbactam for gangrenous and perforated appendicitis. *Surg Gynecol Obstet* 1985;161:303-7.
293. Cohn SM, Lipsett PA, Buchman TG, Cheadle WG, Milsom JW, O'Marro S, Yellin AE, Jungerwirth S, Rochefort EV, Haverstock DC, Kowalsky SF. Comparison of intravenous/oral ciprofloxacin plus metronidazole versus piperacillin/tazobactam in the treatment of complicated intraabdominal infections. *Ann Surg* 2000;232:254-62.
294. Ohlin B, Cederberg A, Forssell H, Solhaug JH, Tveit E. Piperacillin/tazobactam compared with cefuroxime/metronidazole in the treatment of intra-abdominal infections. *Eur J Surg* 1999;

- 165:875–84.
295. Mosdell DM, Morris DM, Voltura A, Pitcher DE, Twiest MW, Milne RL, Miscall BG, Fry DE. Antibiotic treatment for surgical peritonitis. *Ann Surg* 1991;214:543-9.
296. Wacha H, Hau T, Dittmer R, Ohmann C. Risk factors associated with intraabdominal infections: a prospective multicenter study. Peritonitis Study Group. *Langenbecks Arch Surg* 1999;384:24-32.
297. Montravers P, Dupont H, Gauzit R, Veber B, Auboyer C, Blin P, Hennequin C, Martin C. *Candida* as a risk factor for mortality in peritonitis. *Crit Care Med* 2006;34:646-52.
298. Montravers P, Lepape A, Dubreuil L, Gauzit R, Pean Y, Benchimol D, Dupont H. Clinical and microbiological profiles of community-acquired and nosocomial intra-abdominal infections: results of the French prospective, observational EBIIA study. *J Antimicrob Chemother* 2009;63:785-94.
299. Montravers P, Chalfine A, Gauzit R, Lepape A, Pierre Marmuse J, Vouillot C, Martin C. Clinical and therapeutic features of nonpostoperative nosocomial intra-abdominal infections. *Ann Surg* 2004;239:409–16.
300. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest* 2000;118:146-55.
301. Lodise TP Jr, Patel N, Kwa Graves J, Furuno JP, Graffunder E, Lomaestro B, McGregor JC. Predictors of 30-day mortality among patients with *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections: impact of delayed appropriate antibiotic selection. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:3510–5.
302. Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, Filler SG, Dismukes WE, Walsh TJ, Edwards JE; Infectious Diseases Society of America. Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2004;38:161-89.
303. Calandra T, Bille J, Schneider R, Mosimann F, Francioli P. Clinical significance of *Candida* isolated from peritoneum in surgical patients. *Lancet* 1989;2:1437–40.
304. Solomkin JS, Flohr AB, Quie PG, Simmons RL. The role of *Candida* in intraperitoneal infections. *Surgery* 1980;88:524–30.
305. Fierobe L, Decré D, Müller C, Lucet JC, Marmuse JP, Mantz J, Desmots JM. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a causative agent of postoperative intra-abdominal infection: relation to nasal colonization. *Clin Infect Dis* 1999;29:1231–8.
306. Patel M, Kumar RA, Stamm AM, Hoesley CJ, Moser SA, Waites KB. USA300 genotype community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a cause of surgical site infections. *J Clin Microbiol* 2007;45:3431–3.
307. Trividic M, Gauthier ML, Sparsa A, Ploy MC, Mounier M, Boulinguez S, Bedane C, Bonnetblanc JM. Methi-resistant *Staphylococcus aureus* in dermatological practice: origin, risk factors and outcome. *Ann Dermatol Venereol* 2002;129:27-9.
308. Rojo D, Pinedo A, Clavijo E, García-Rodríguez A, García V. Analysis of risk factors associated with nosocomial bacteremias. *J Hosp Infect* 1999;42:135–41.
309. Jensen AG, Wachmann CH, Poulsen KB, Espersen F, Scheibel J, Skinhøj P, Frimodt-Møller N. Risk factors for hospital-acquired *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Arch Intern Med* 1999;159:1437–44.
310. Kim OS, Yoon SW, Kang YJ, Kim YK, Lee NY, Lee JH, Oui M, Cho YA, Sung YH, Suh GY, Peck KR, Chung DR, Song JH. Rate of nasal colonization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at admission to a medical intensive care unit. *Korean J Nosocomial Infect Control* 2007;12:42-9.
311. Blot S, De Waele JJ. Critical issues in the clinical management of complicated intra-abdominal infections. *Drugs* 2005;65:1611–20.
312. Burnett RJ, Haverstock DC, Dellinger EP, Reinhart HH, Bohnen JM, Rotstein OD, Vogel SB, Solomkin JS. Definition of the role of enterococcus in intraabdominal infection: analysis of a prospective randomized trial. *Surgery* 1995;118:716–21.
313. Sitges-Serra A, López MJ, Girvent M, Almirall S, Sancho JJ. Postoperative enterococcal infection after treatment of complicated intra-abdominal sepsis. *Br J Surg* 2002;89:361–7.
314. Falagas ME, Barefoot L, Griffith J, Ruthazar R, Snyderman DR. Risk factors leading to clinical failure in the treatment of intra-abdominal or skin/soft tissue infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996;15:913–21.
315. Krobot K, Yin D, Zhang Q, Sen S, Altendorf-Hofmann A, Scheele J, Sendt W. Effect of inappropriate initial empiric antibiotic therapy on outcome of patients with community-acquired intra-abdominal infections requiring surgery. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004;23:682–7.
316. Sturkenboom MC, Goetsch WG, Picelli G, in 't Veld B, Yin DD, de Jong RB, Go PM, Herings RM. Inappropriate initial treatment of secondary intra-abdominal infections leads to increased risk of clinical failure and costs. *Br J Clin Pharmacol* 2005;60:438–43.
317. Bartlett JG, Gerding DN. Clinical recognition and diagnosis of *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2008;46 (Suppl 1):S12-8.
318. Wilton P, Smith R, Coast J, Millar M. Strategies to contain the emergence of antimicrobial resistance: a systematic review of effectiveness and cost-effectiveness. *J Health Serv Res Policy* 2002;7:111-7.
319. Mazuski JE, Sawyer RG, Nathens AB, DiPiro JT, Schein M, Kudsk KA, Yowler C; Therapeutic Agents Committee of the Surgical Infections Society. The Surgical Infection Society guidelines on antimicrobial therapy for intra-abdominal infections: evidence for the recommendations. *Surg Infect (Larchmt)* 2002;3:175-233.
320. Mazuski JE, Sawyer RG, Nathens AB, DiPiro JT, Schein M, Kudsk KA, Yowler C; Therapeutic Agents Committee of the Surgical Infections Society. The Surgical Infection Society guidelines on antimicrobial therapy for intra-abdominal in-

- fections: an executive summary. *Surg Infect (Larchmt)* 2002;3: 161-73.
321. Gleisner AL, Argenta R, Pimentel M, Simon TK, Jungblut CF, Petteffi L, de Souza RM, Saueressig M, Kruel CD, Machado AR. Infective complications according to duration of antibiotic treatment in acute abdomen. *Int J Infect Dis* 2004;8:155-62.
322. Blot S, De Waele JJ. Critical issues in the clinical management of complicated intra-abdominal infections. *Drugs* 2005;65:1611-20.
323. Hedrick TL, Evans HL, Smith RL, McElearney ST, Schulman AS, Chong TW, Pruett TL, Sawyer RG. Can we define the ideal duration of antibiotic therapy? *Surg Infect (Larchmt)* 2006;7: 419-32.
324. Lennard ES, Dellinger EP, Wertz MJ, Minshew BH. Implications of leukocytosis and fever at conclusion of antibiotic therapy for intra-abdominal sepsis. *Ann Surg* 1982;195:19-24.