

복강경 결직장절제술 환자에서 2세대 세팔로스포린 단독 요법의 투여기간에 따른 병원감염 예방효과를 비교하기 위한 무작위연구: 1일 요법 vs. 3일 요법

고려대학교 안암병원 외과, ¹안산병원 외과

곽한덕 · 최동진 · 우시욱 · 김 진 · 엄준원¹ · 김선한

Antimicrobial Prophylaxis Using a 2nd Generation Cephalosporin after Laparoscopic Colorectal Resection: A Randomized Trial of 1-day vs. 3-day

Han Deok Kwak, M.D., Dong Jin Choi, M.D., Si Uk Woo, M.D.,
Jin Kim, M.D., Jun Won Um, M.D.¹, Seon Hahn Kim, M.D.

Department of Surgery, Korea University Anam Hospital, Seoul,

¹Department of Surgery, Korea University Ansan Hospital, Ansan, Korea

Purpose: We performed this study to compare 1-day group using a 2nd generation cephalosporin with 3-day group for evaluating hospital acquired infection.

Methods: The patients underwent laparoscopic colorectal surgery at Korea University Medical Center Anam Hospital, from August, 2007 to June, 2008. They were randomly allocated to 2 groups: 1-day or 3-day group. A 2nd generation cephalosporin was administered within 1 hour before surgery with 12-hour intervals. In cases of suspected infection, further studies were done to identify infection.

Results: The study included 154 patients (1-day group - 78, vs. 3-day group - 76). No differences were noted between the 2 groups in age, body mass index, smoking, diabetes mellitus, corticosteroid-use were noted. Gender (P=0.011) and mean operative time (P=0.047) between the 2 groups were different. The preventive rates of infection were 87.18% in the 1-day group compared with 82.89% in the 3-day group (P=0.456).

Conclusion: Our prospective randomized control study concluded that there were no differences between the 1-day and 3-day group in hospital acquired infection. We could come to the conclusion that 1-day antimicrobial agent in laparoscopic colorectal surgery would be adequate in preventing infection. (J Korean Surg Soc 2010;78:385-389)

Key Words: Antimicrobial prophylaxis, Monotherapy, Laparoscopic colorectal surgery, Surgical site infection, Hospital acquired infection

중심 단어: 예방적 항생제, 단일요법, 복강경 결장직장수술, 수술부위감염, 병원감염

서 론

결직장암에 대한 복강경수술의 적응이 확대되어 가면서 복강경 수술의 빈도가 높아지고 있다.(1) 복강경 결직장절제술은 외과적 창상 분류(surgical wound classification) 상 청결 오염된 수술(clean-contaminated surgery)로 분류되고 있어,(2) 적절한 항생제의 투여를 통해 항생제 남용에 따른 경

책임저자: 김선한, 서울시 성북구 안암동5가 126-1
☎ 136-705, 고려대학교 안암병원 대장항문외과
Tel: 02-920-5978, Fax: 02-928-1631
E-mail: drkimsh@korea.ac.kr

접수일 : 2009년 12월 11일, 게재승인일 : 2010년 3월 8일

제적 손실과 내성균 발생을 막을 수 있을 것이다. 결직장수술 후 감염 억제를 위한 예방적 항생제 사용은 미국의 National Surgical Infection Prevention Project(2,3)를 포함한 대부분의 연구에 따르면 절개 1시간 이내에 투여하고 수술 후 24시간 이내에 끝낼 것을 권고하고 있다.(2-5) 그러나, 이에 대한 국내 연구는 극히 미미하며,(6-8) 어떤 항생제를 투여하는가에 있어서도 기준 및 근거가 매우 취약한 것이 현실이다.

실제로, 2007년에 발표된 대한대장항문학회 권고안(6)에 따르면 선택적 대장절제술을 시행한 경우에 있어서 수술 후 감염 등의 특별한 이유가 없는 한 대장수술 완료 후 예방적 항생제는 5일 이내로 한다고 명시되어 있다. 항생제 종류는 1세대 세팔로스포린계 항생제와 메트로니다졸 병합 사용, 또는 2세대 세팔로스포린계 항생제와 3세대 세팔로스포린계 항생제 단독사용 또는 메트로니다졸과 병합 사용을 명시하고 있으며, 아미노글리코사이드는 수술자가 반드시 필요하다고 하는 경우에만 사용한다고 되어 있다. 2009년 예방의학회지에 발표된 Sakong 등(7)의 국내 연구에서도 부적절한 항생제를 수술 후 3일 이상 투여하고 있다고 보고하였다.

그러나, 어려서부터 항생제 남용에 노출된 국내현실을 고려할 때 외국의 항생제 사용지침(9) 그대로 따를 수 있는가에 대해서는 의문이 있을 수 있으며, 대한대장항문학회 권고안(6)에서도 언급이 되어 있듯이 일회용 손소독제, 수술복 및 방포 등 일부 취약한 국내 수술 환경도 예방적 항생제 사용에 고려해야 할 사항이다. 본 연구는 국내에서 최초로 시도된 선택적 결직장절제술 환자를 대상으로 한 예방적 항생제 사용에 관한 무작위 전향적 비교 연구이며, 항생제는 2세대 세팔로스포린을 수술 후 1일 혹은 3일 단독 사용하였고, 대상군으로는 감염 가능성이 비교적 적을 수 있다고 판단되는 복강경절제술 환자만을 선정하였다. 2세대 세팔로스포린은 Hospital Infection Control Practices Advisory Committee(10)가 결직장 수술의 수술 부위 감염의 예방적 항생제로 권고한 이래 가장 일반적으로 사용되고 있는 항생제이다.

방 법

본 연구는 2007년 8월부터 2008년 6월까지 고려대학교 의료원 안암병원에서 복강경을 이용한 결직장 절제술을 받은 18세 이상으로, 미국마취과학회에서 정의한 ASA (Ame-

rican Society of Anesthesiologists) class I, II 환자를 대상으로 하였다. 제외 기준으로는 수술 당시 세균 감염이 있거나 수술 전부터 항생제 투여를 하고 있는 경우, 활동성 염증성장 질환, 면역 억제, 백혈구 감소가 있는 환자, 응급수술을 시행한 경우 및 2세대 세팔로스포린인 cefminox sodium (Meicelin[®], Yung Jin, Seoul, Korea)에 피부 양성 반응을 보인 환자로 하였다.

수술 전 환자는 연구자가 각각 100장씩의 “1일 요법” 또는 “3일 요법”이라고 적혀 있는 카드가 들어있는 상자에서 카드 뽑기에 의한 무작위 배정으로 통하여 1일 혹은 3일 투여 군으로 무작위 배정을 하였으며, 양군에서 절개 1시간 이내에 cefminox sodium (Meicelin[®]) 1 g을 정맥 주사를 통해 투여한 후, 배정된 군에 따라 수술 후 1일 혹은 3일간 12시간 간격으로 투여하였다. 수술 전 장치치는 수술 전날 저녁 혹은 당일 아침 sodium phosphate 용액(Fleet enema[®], Unimed, Seoul, Korea) 133 ml로 1회 관장요법을 사용하였고, 장치치 시 예방적 항생제의 경구투여는 시행하지 않았다. 수술은 hepafilter가 설치되어 있고 양압이 유지되도록 설계된 복강경 전용 수술실에서 진행이 되었으며, 일회용 수술포를 사용하였다. 대장 절제 후 병변의 추출을 위한 절개창은 절개창보호막 Alexis[®] Wound retractor (Applied medical, Rancho Santa Margarita, CA, USA)를 사용하였다.

병원 감염은 National Nosocomial Infections Surveillance System(1)에 따라 입원 후 48시간부터 퇴원 후 30일 이내에 감염이 증명된 경우로 정의하였으며, 본 연구에서는 미국 질병통제본부(Centers for Disease Control Prevention)의 진단 기준(11)에 준하여, 병원감염(hospital acquired infection)을 수술부위감염(surgical site infection)과 수술부위감염외 병원감염(other postoperative infectious disease)으로 구분하였다. 본 연구에서의 감염 여부에 대한 검사 프로토콜은 다음과 같았다. 수술 후 48시간까지 6시간 간격으로 체온을 측정하였고, 이후 8시간 간격으로 측정하였다. 수술 절개창은 수술 후 2일, 4일 및 7일째에 육안적으로 확인하였다. 혈액 및 소변 검사는 수술 직후, 수술 후 1일, 4일 및 7일째에 시행하였으며, 2일째에 흉부 엑스선 검사를 시행하였다. 술 후 48시간 이후 37.5°C 이상의 발열, 혈액 검사상 백혈구 11,000/mm² 이상인 경우, 창상 삼출물, 국소 압통이 있는 경우 흉부 및 복부 엑스선 검사, 소변 검사, 해당부위에서 균 배양 검사 및 항생제 감수성 검사 및 필요에 따라 복부 컴퓨터단층촬영(CT) 등을 실시하였다. 퇴원 후에는 외래에서 수술 후 30일까지 감염 여부를 확인하였다.

감염예방 성공률은 두 군에서 예정된 항생제 투여만으로 병원감염이 발생하지 않은 환자의 비율로 정의하였고, 각 군에서 수술부위감염 및 수술부위감염외 병원감염 발생률을 비교하였다.

본 연구는 임상시험심사위원회(Institutional Review Board, IRB)의 심의를 거치지 않았다. 그 이유는 선택적 대장절제술에서 2세대 세팔로스포린 단독으로 사용하는 예방적 항생제요법에 대해서 이미 수많은 해외의 연구들을 통해 안전성에 대한 결과가 오래 전에 증명된 바 있어 환자들에게 국내의 현실을 설명하기가 힘들다고 판단하였기 때문이다.

통계 분석은 SPSS 10.0을 이용하여 t-test를 시행하고, P-value가 0.05 이하인 경우 유의한 값으로 제시하였다.

결 과

복강경 절직장 수술을 받은 154명의 환자(1일군 78명, 3일군 76명)가 연구에 포함되었다. 평균나이는 1일군과 3일군에서 차이가 없었으며, 신체질량지수(body mass index), 흡연 여부, 당뇨병, 스테로이드제제 복용여부 및 절장-직장 수술의 분포에서 양 군 간의 차이는 없었다. 성비는 1일군에서 남성과 여성의 비율이 42명과 36명, 3일군에서 56명과 20명으로 3일 군에서 남성이 많았다($P=0.011$)(Table 1). 질환의 위치, 수술 방법, 조직검사 상 악성 및 양성의 비율에 있어 양 군 간의 차이는 보이지 않았다. 평균수술시간은 1일군 214분, 3일군 228분으로 3일군에서 통계학적으로 유의하게 길었다($P=0.047$)(Table 2).

수술부위감염 중 복벽 절개부위의 창상 감염은 1일군에서 2명, 3일군에서 3명($P=0.628$) 발생하였으며, 문합부 누출 또는 복강 내 농양은 1일군에서 3명, 3일군에서 4명($P=0.673$)으로 나타났다. 수술부위감염의 경우 해당부위에서 균 배양 검사 및 항생제 감수성 검사 등을 실시하여, 3명에서 *Enterobacter cloacae*가 동정되었으며, *Enterococcus fecalis*/*Morganella morganii*, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas*,

*Staphylococcus epidermidis*가 각 1명에서 동정되었다. 이들에 대해서는 배액, 경험적 항생제와 선택적 항생제 및 해열 진통제 등을 이용한 증상 치료와, 문합부 누출 또는 복강 내 농양의 경우 추가적으로 1명에서 경피적 배농술, 1명에서 일차 봉합술, 2명에서 하트만 술식(Hartmann's procedure)을 시행하였다. 수술부위감염외의 병원감염은 1일군에서 5명, 3일군에서 6명 발생하였다($P=0.721$). 1일군에서 수술부위감염외의 병원감염의 경우 장폐색, 급성위장관염, 불명열, 요로감염, 기관지확장증으로 나타났으며, 3일군에서는 장폐색, 정맥염, 요로감염, 급성위장관염으로 나타났다(Table 3, 4).

양군에서 감염 예방 성공률은 1일군에서 68명(87.18%), 3일군에서 63명(82.89%)로 나타났으며, 이는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다($P=0.456$)(Table 3).

Table 2. Indications for surgery and selected operative details

	1-day group (n=78)	3-day group (n=76)	P-value
Pathologic location			0.526
Ascending colon	16 (20.5%)	17 (22.4%)	
Transverse colon	4 (5.1%)	1 (1.3%)	
Descending colon	3 (3.8%)	2 (2.6%)	
Sigmoid colon	23 (29.5%)	17 (22.4%)	
Rectum	32 (41.0%)	39 (51.3%)	
Operation			0.542
Right hemicolectomy	16 (20.5%)	17 (22.4%)	
Left hemicolectomy	1 (1.3%)	1 (1.3%)	
Anterior resection	23 (29.5%)	16 (21.0%)	
Low anterior resection	35 (44.9%)	38 (50.0%)	
Etc.	3 (3.8%)	4 (5.3%)	
Pathology			0.083
Malignant	72 (92.3%)	69 (90.8%)	
Benign	6 (7.7%)	7 (9.2%)	
Operation time (minutes)	213.71±75	227±95	0.047

Table 3. Postoperative variables

	1-day group (n=78)	3-day group (n=76)	P-value
Surgical site infection			
Wound infection	2 (2.56%)	3 (3.94%)	0.628
Deep infection	3 (3.84%)	4 (5.26%)	0.673
Other postoperative infectious disease	5 (6.41%)	6 (7.89%)	0.721
Infection prevention rate	68 (87.18%)	63 (82.89%)	0.456

Table 1. Clinical characteristics

	1-day group	3-day group	P-value
Sex (male : female)	42 : 36	56 : 20	0.011
Age	60.9±12.8	64.5±12.6	0.781
Body mass index	23.0±2.8	23.5±2.7	0.595
Smoking	11	20	0.059
Diabetes mellitus	11	14	0.467
Steroid use	0	0	

Table 4. Hospital acquired infection and results of 1-day vs 3-day group

Infection type	Pts.	Treatment	Pts.
1-day group			
Wound infection			
Wound seroma	2	Drainage	2
Deep infection			
Drain color change	3	Percutaneous drainage	1
Other postoperative infectious disease			
Mechanical obstruction	1		
Acute gastroenteritis	1		
FUO*	1		
UTI [†]	1		
Bronchiectasis	1		
3-day group			
Wound infection			
Wound seroma	1	Drainage	1
Pus	2	Drainage	2
Deep infection			
Drain color change	4	Reoperation	3
Other postoperative infectious disease			
Mechanical obstruction	2		
Acute gastroenteritis	2		
Phlebitis	1		
UTI [†]	1		

*FUO = fever of unknown origin; [†]UTI = urinary tract infection.

고 찰

수술부위감염은 병원감염 중 2번째 빈도를 차지하는 중요한 감염이다.(2,3) 최근 결직장수술에 있어 술 후 감염을 예방하기 위해 사용하는 항생제 요법에 대한 연구들이 진행되고 있으나, 아직까지 다양한 투여 지침이 소개되고 있으며,(7,10,13) 부적절한 예방적 항생제의 사용 양상이 80% 이상으로 나타났다고 보고되기도 하였다.(7,14) Bratzler와 Houck(2)는 지침에 맞지 않는 항생제 사용시 수술 부위 감염률을 감소시키는데 효과가 없으며, 불필요한 광범위 항생제의 사용은 수술 부위 감염군 외의 다른 군들에 대한 내성을 키워 중복 감염을 일으킬 수 있다고 하였다. 2007년 대한대장항문학회 권고안(6)에 따르면 선택적 대장절제술을 시행한 경우에 있어서 수술 후 감염 등의 특별한 이유가 없는 한 대장수술 완료 후 예방적 항생제는 5일 이내로 한다고 명시되어 있다. 결직장 수술 후 예방적 항생제 사용이 감염 합병증을 낮추는 역할을 하므로,(5,15) 국내의 많은 병원에서 1, 2세대 혹은 3세대 세팔로스포린과 메트로니다졸

병용요법으로 수술 후 3일에서 5일까지 유지하고 있으며, 세팔로스포린과 메트로니다졸에 아미노글리코사이드의 3제 요법을 하는 병원도 적지 않다.(7) 이는 과학적 근거에 의해서라기 보다는 과거부터 시행되어오던 관행을 고수하기 때문으로 생각된다. 최근 Kim 등(8)이 2세대 세팔로스포린과 메트로니다졸 2제요법과 여기에 아미노글리코사이드를 병합한 3제요법을 수술 후 1일 사용한 것을 비교하였는데, 이에 따르면 수술부위감염이 각각 5.8% 및 9.9%로 나타나 3제요법이 불필요하다고 주장하였다. 본 연구에서의 수술부위감염률은 1일군에서 6.4%, 3일군에서 9.2%로 나타나 2제나 3제 병합요법을 사용한 Kim 등(8)의 연구와 다르지 않았다. Fujita 등(16)은 대장절제술을 받은 377명의 환자(개복 262명, 복강경 115명)에 대하여 2세대 세팔로스포린을 1회 투여한 군과 3회 투여한 군을 비교한 연구에서 감염예방 성공률이 각각 79.9%와 87.2%로 나타나 양 군간에 통계적인 차이($P=0.03$)가 있었으며, 3회 투여한 경우 개복수술 군에서만 수술부위감염률이 의미 있게 작았고 복강경수술 군에서는 차이가 없었다고 보고하였다. 본 연구에서는 결과 분석에 있어서의 오류를 최소화시키기 위하여 연구대상 환자를 복강경수술만으로 한정하였으며, 1일군에서 87.2%, 3일군에서 82.9%의 감염예방성공률을 보여 양 군 간에 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다($P=0.456$).

물론 본 연구에서는 무작위 배정을 하였으나 대상군의 수가 적어서 3일군에 남자가 더 많이 포함되었고, 수술 시간도 더 긴 것으로 나왔다. 이러한 결과는 수술시간의 증가나, 남자에서 직장 수술에서 문합부 누출이 높은 점이 있으므로 이러한 점이 1일군에 비해 3일군에서 감염률이 더 높게 나오게 되었을 가능성이 있을 수 있다. 이 점은 대상군의 수가 작기 때문에 생긴 것으로 본 연구의 약점이라 할 수 있다. 또한 현재 800명에 대해 IRB를 통과한 차기 연구에서 감염률이 약 10% 내외에서 두 군 간의 감염률의 차이가 없음을 보기 위해 그 대상군 수를 각 군당 400명으로 1일군과 1회군에 대한 연구를 진행하고 있다.

수술전 장세척 방법이나 수술중 절개창 관리 등도 수술 부위감염에 영향을 줄 수 있다. 본 연구에서는 고식적인 경구 장세척 대신 1회 관장요법을 사용하였고, Alexis® Wound retractor (Applied medical)를 사용하여 절개 부위를 보호하였다. 본 연구 결과가 복강경수술에 비하여 창상 노출 시간이 길어 감염의 위험이 상대적으로 많은 개복 수술에서도 비슷하게 나타날 수 있을 지는 확실치 않다. 또한 본 연구가 시행된 대학병원처럼 수술실 환경이 감염예방에 비교적 우

수한 기관이 아닌 타 병원에서도 같은 결과가 나올지는 역시 알 수 없다. 하지만, 차츰 복강경수술이 표준수술로 자리 잡히며 환자의 재원 일수를 줄이는 다양한 계획이 세워지고 있는(17) 세계적인 추세를 고려할 때, 본 연구는 국내에서 최초로 무작위비교를 통한 항생제 치료 결과를 보고했다는 점에서 커다란 의의가 있다고 하겠으며, 앞으로 복강경 결직장절제수술의 항생제 투여 지침을 세우는데 많은 도움이 되었으면 한다. 본 연구기관은 이상의 연구결과를 토대로 현재 2세대 세팔로스포린 1회 투여군과 1일 투여군을 비교하는 무작위비교연구를 IRB 승인하에 진행 중에 있으며 이러한 추가적인 연구를 통해 국내 예방적 항생제의 지침을 세움으로써 외국에서는 이미 오래 전부터 제기되었던(18) 불필요한 항생제 투여의 감소로 인한 약제비 절감 및 항생제 내성균 발생 위험 감소 등의 효과를 볼 수 있을 것으로 기대한다.

결 론

본 무작위 전향적 비교 연구에서 수술 후 2세대 세팔로스포린 1일 투여군과 3일 투여군의 병원감염의 발생률에 있어서 차이가 없었다. 3일군에서 수술시간이 통계적으로 길었으나 14분의 차이는 임상적 의미는 없을 것으로 판단되며, 복강경 결직장 절제수술을 시행할 때 예방적 항생제는 수술 후 1일만 사용하더라도 술 후 병원감염 발생의 추가 위험은 없으리라 사료된다.

REFERENCES

- 1) National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, Data Summary from January 1992-June 2001, issued August 2001. *Am J Infect Control* 2001;29:404-21.
- 2) Bratzler DW, Houck PM. Antimicrobial prophylaxis for surgery: an advisory statement from the National Surgical Infection Prevention Project. *Am J Surg* 2005;189:395-404.
- 3) Bratzler DW, Houck PM, Richards C, Steele L, Dellinger EP, Fry DE, et al. Use of antimicrobial prophylaxis for major surgery: baseline results from the National Surgical Infection Prevention Project. *Arch Surg* 2005;140:174-82.
- 4) Classen DC, Evans RS, Pestotnik SL, Horn SD, Menlove RL, Burke JP. The timing of prophylactic administration of antibiotics and the risk of surgical-wound infection. *N Engl J Med* 1992;326:281-6.
- 5) Stone HH, Hooper CA, Kolb LD, Geheber CE, Dawkins EJ. Antibiotic prophylaxis in gastric, biliary and colonic surgery. *Ann Surg* 1976;184:443-52.
- 6) Korean Society of Coloproctology. Recommendations of antibiotic use of selective colorectal resection [Internet]. Seoul: Korean Society of Coloproctology; 2007 Sep 5. Available from: <http://www.colon.or.kr>.
- 7) Sakong P, Lee JS, Lee EJ, Ko KP, Kim CH, Kim Y, et al. Association between the pattern of prophylactic antibiotic use and surgical site infection rate for major surgeries in Korea. *J Prev Med Public Health* 2009;42:12-20.
- 8) Kim YS, Lee SH, Ahn BK, Baek SU. Dual therapy and triple therapy of prophylactic antibiotics after elective colorectal surgery: a comparative study. *J Korean Soc Coloproctol* 2009; 25:14-9.
- 9) Barie PS, Eachempati SR. Surgical site infections. *Surg Clin North Am* 2005;85:1115-35.
- 10) Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC, Jarvis WR; Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999;20:250-80.
- 11) Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, Jarvis WR, Emori TG. CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992: a modification of CDC definitions of surgical wound infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992;13:606-8.
- 12) Kow L, Toouli J, Brookman J, McDonald PJ. Comparison of cefotaxime plus metronidazole versus cefoxitin for prevention of wound infection after abdominal surgery. *World J Surg* 1995;19:680-6.
- 13) Itani KM, Wilson SE, Awad SS, Jensen EH, Finn TS, Abramson MA. Ertapenem versus cefotetan prophylaxis in elective colorectal surgery. *N Engl J Med* 2006;355:2640-51.
- 14) Hecker MT, Aron DC, Patel NP, Lehmann MK, Donskey CJ. Unnecessary use of antimicrobials in hospitalized patients: current patterns of misuse with an emphasis on the antianaerobic spectrum of activity. *Arch Intern Med* 2003;163:972-8.
- 15) ASHP Therapeutic Guidelines on Antimicrobial Prophylaxis in Surgery. American Society of Health-System Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm* 1999;56:1839-88.
- 16) Fujita S, Saito N, Yamada T, Takii Y, Kondo K, Ohue M, et al. Randomized, multicenter trial of antibiotic prophylaxis in elective colorectal surgery: single dose vs 3 doses of a second-generation cephalosporin without metronidazole and oral antibiotics. *Arch Surg* 2007;142:657-61.
- 17) Basse L, Thorbol JE, Lossel K, Kehlet H. Colonic surgery with accelerated rehabilitation or conventional care. *Dis Colon Rectum* 2004;47:271-7.
- 18) Evans RS, Pestotnik SL, Burke JP, Gardner RM, Larsen RA, Classen DC. Reducing the duration of prophylactic antibiotic use through computer monitoring of surgical patients. *DICP* 1990;24:351-4.