뇌사 장기공여자의 감염 실태와 항생제 적합성에 대한 조사

울산대학교 의과대학 울산대학교병원 *외과학교실, † 권역외상센터

김요환* · 조홍래* · 고병균* · 나양원* · 남창우* · 박상준* · 양성수* · 경규혁*[†]

Prevalence of Infection and Appropriate Antibiotic Treatment in Brain-Dead Organ Donors

Yo Hwan Kim, M.D.*, Hong Rae Cho, M.D., Ph.D.*, Byung Kyun Ko, M.D., Ph.D.*,
 Yang Won Nah, M.D., Ph.D.*, Chang Woo Nam, M.D., Ph.D.*, Sang Jun Park, M.D., Ph.D.*,
 Song-Soo Yang, M.D., Ph.D.*, Kyu-Hyouck Kyoung, M.D.*[†]

Department of *Surgery, †Trauma Center, Ulsan University Hospital, University of Ulsan College of Medicine, Ulsan, Korea

Correspondence to:

Kyu-Hyouck Kyoung, M.D.
 Department of Surgery, Trauma
 Center, Ulsan University
 Hospital, University of Ulsan
 College of Medicine, 877
 Bangeojinsunhwan-doro,
 Dong-gu, Ulsan 682-714, Korea
 Tel: +82-52-250-7118
 Fax: +82-52-250-8082
 E-mail:
 traumacrew@uuh.ulsan.kr

Purpose: Infection control of the brain-dead donors (BDDs) is crucial to improve graft quality and ensure safety of the recipients. Sparse clinical data about infection of BDD in Korea poses difficulties in choice of antibiotics. We conducted this study to estimate the prevalence of infection and suitability of antibiotic treatment in BDDs.

Methods: A retrospective analysis of BDDs between January 2009 and December 2013 was conducted. Types of microbes and prevalence of multi-drug resistant organisms (MDRO) by hospital stay were analyzed.

Results: The most common site of infection was the respiratory tract, and seven (12.7%) patients had bacteremia. The overall prevalence of MDRO was 34.5%, although in BDDs with hospital stay more than 16 days that increased to 66.7%. Antibiotic treatment was used at least in days 6 ~ 10 of the hospital stay.

Conclusion: Infection control of BDDs is essential for transplantation. The development of MDRO and suitability of antibiotics need evaluation. (*J Acute Care Surg* 2015;5:15-18)

Key Words: Brain-dead donor, Infection, Multi-drug resistant organism

Received October 27, 2014, Revised October 28, 2014, Accepted October 29, 2014

Copyright © 2015 by Korean Society of Acute Care Surgery

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

ISSN 2288-5862(Print), ISSN 2288-9582(Online)

<http://dx.doi.org/10.17479/jacs.2015.5.1.15>

서론

장기 이식은 말기 장기부전 환자에게 가장 근본적인 치료로 뇌사자는 장기 공여의 일차적인 대상이 된다. 뇌사는 뇌의 손상에 의한 의식 및 자극에 대한 반응의 완전한 소실, 뇌간 반사 및 자발 호흡의 소실로 정의되며[1], 뇌사 상태의 환자는 장기 공여의 대상이 된다. 장기 적출 전 장기 공여자의 상태는 장기의 기능에

영향을 미치며 이식 후 급성 거부반응 및 기능의 회복에도 영향을 주게 된다[2]. 뇌사 상태에서는 호르몬 분비의 교란과 전해질 불균형, 카테콜아민의 과도한 분비와 소진 및 교감신경의 조절 불능 등의 원인으로 적절한 치료가 수행되지 못하면 쇼크로 진행하게 된다[3]. 뇌사에 의해 유발되는 생리적 교란에 더하여 뇌손상에 의해 촉발되는 면역 체계의 붕괴는 감염이라는 심각한 이차적 문제를 가중시킨다[4]. 감염은 장기 손상을 더욱 악화시켜 장기

부전과 사망에 이르게 하며[5], 특히 장기 공여의 측면에서 이식편의 질적 악화뿐만 아니라 장기 공여 전에 심장사로 진행하여 이식 자체를 불가능하게 만든다. 본 연구에서는 뇌사자의 장기 기능 유지와 장기 공여자의 감염 조절로 보다 안전한 이식을 가능하게 하기 위한 측면에서 단일 기관에서 뇌사자의 감염과 그 치료의 현황을 연구하였다.

대상 및 방법

본 연구는 2009년 1월부터 2013년 12월까지 본원에서 장기 공여를 시행한 환자의 의무 기록을 후향적으로 분석하였다. 뇌사의 원인은 자발성 뇌출혈이나 뇌경색 등의 뇌혈관질환, 두부 외상 및 목맥, 익수와 같은 저산소성 뇌손상으로 분류하였다. 감염은 혈액, 객담, 소변의 미생물 검사에서 장기 적출 전 마지막 검사에서 배양된 미생물을 대상으로 평가하였고 장기 공여가 결정된 모든 뇌사자에게서 시행되었다. 항생제 사용의 적합성은 항생제 감수성 결과를 바탕으로 평가하였다. 혈액 외의 검체에서 배양된 진균은 항생제 적합성 평가에서 배제하였으며 바이러스 감염은 연구 대상에 포함하지 않았다. 다제내성균의 정의는 Magiorakos 등[6]의 정의를 적용하였다.

통계 분석은 IBM SPSS Statistics ver. 21.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)을 이용하였고, 연속 변수에 대해서는 중간값(사분위수)으로 나타냈으며, Mann-Whitney U test를 이용하여 유의수준을 산출하였다. 범주형 변수는 카이 제곱 검정 및 피셔의 정확한 검정을 시행하였다. 통계적 유의성은 p 값이 0.05 미만인 경우로 정의하였다. 본 연구는 소속 병원의 임상연구심의위원회(institutional review board)의 심의를 통과하였다(과제번호 2014-11-022).

결과

일반적 특성

총 55명의 뇌사 장기 공여자 중 남자는 37명(67.3%)이었으며 나이의 중간값은 47세였다. 뇌사의 원인은 뇌혈관 질환 28명(50.9%), 외상성 뇌손상 25명(45.5%) 및 목맥, 익수 등의 저산소성 뇌손상이 2명(3.6%)이었다. 타병원에서 전원된 환자가 17명(30.9%)이었으며 원인 질환 및 사고의 발생 후 장기 적출까지의 기간의 중간값은 10일이었다. 감염 부위 및 빈도는 총 51명(92.7%)에서 균이 동정되었고, 혈액이 7명(12.7%), 호흡기 51명(92.7%) 및 비뇨기 계통 10명(18.2%)이었으며 2부위 이상에서 균이 동정된 환자는 15명(27.3%)이었다. 공여 장기는 신장 52명

(94.5%) 및 간 49명(89.1%)의 순이었다(Table 1).

감염 부위 및 배양균

혈액에서 배양된 균은 *Candida* 1건, *Staphylococcus* species (spp.)가 7건이었고 6명(85.7%)에서 methicillin 내성균이 배양되었다. 호흡기에서 배양된 균은 12종류의 70건으로 *Staphylococcus* spp.의 그람 양성균 26건(37.1%) 중에서 17건(65.4%)이 methicillin 내성균이었다. 그람 음성균은 44건(62.9%)으로 *Acinetobacter baumannii* 10건(22.7%) 중에서 5건이 carbapenem 내성균이었고, 11건의 *Klebsiella pneumoniae* 중 1건에서 extended-spectrum beta-lactamase가 검출되었다. 비뇨기 계통에서 배양된 균은 7종류의 8건으로 다제내성균은 배양되지 않았다(Table 2).

다제내성균 발생의 빈도 및 항생제 적절성

재원 기간에 따라 다제내성균의 발생은 전체적으로 34.5%의 빈도를 보였고, 발병 5일 이내에 장기 적출을 시행한 환자에서는 12.5%의 빈도를 보였으나, 16일 이상의 환자에서는 66.7%의 높은 내성률을 나타내 시간에 따른 지속적인 증가를 보였다(Fig. 1). 배양 결과에 따른 적합한 항생제의 투여는 발병 후 5일 이내에 장기 적출이 시행된 환자에서는 87.5%의 높은 비율을 보였으나,

Table 1. Baseline characteristics (n=55)

Variable	Value
Male gender	37 (67.3)
Age (y)	47 (39~57)
Causes of brain death	
Cerebrovascular accident	28 (50.9)
Traumatic brain injury	25 (45.5)
Hypoxic brain injury	2 (3.6)
Transferred from another hospital	17 (30.9)
Hospital stay until organ procurement (d)	10 (7~14)
Site of infection	
Blood	6 (10.9)
Respiratory tract	51 (92.7)
Urinary tract	10 (18.2)
≥2 sites	15 (27.3)
Procured organs ^{a)}	
Heart	11 (20)
Lung	2 (3.6)
Liver	49 (89.1)
Pancreas	3 (5.5)
Kidney ^{a)}	52 (94.5)

Values are presented as number (%) or number (range).

^{a)}Both kidneys were considered as one organ.

Table 2. List of isolated organisms according to the site of infection

Organism	Number (multi-drug resistance)
Blood	7 (6)
<i>Candida tropicalis</i>	1 (0)
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 (1)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3 (3)
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	1 (1)
<i>Staphylococcus simulans</i>	1 (0)
<i>Staphylococcus warneri</i>	1 (1)
Respiratory tract	70 (23)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	10 (5)
<i>Bacillus cereus</i>	1 (0)
<i>Burkholderia cepacia</i>	4 (0)
<i>Citrobacter koseri</i>	1 (0)
<i>Enterobacter cloacae</i>	2 (0)
<i>Enterobacter aerogenes</i>	6 (0)
<i>Escherichia coli</i>	1 (0)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	11 (1)
<i>Staphylococcus aureus</i>	24 (15)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2 (2)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6 (0)
<i>Serratia marcescens</i>	2 (0)
Urinary tract	8 (0)
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1 (0)
<i>Enterococcus faecalis</i>	1 (0)
<i>Enterococcus faecium</i>	1 (0)
<i>Serratia marcescens</i>	2 (0)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1 (0)
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1 (0)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1 (0)

6~10일에 시행된 환자에서는 50%로 급격히 낮아지고 11일 이후에는 다시 적합성이 증가하는 양상을 나타냈다(Fig. 2).

고찰

뇌사는 신경, 내분비, 면역 체계 및 대사 전반에 걸친 급격하고 심각한 생리적 변화를 유발하며 이로 인한 심혈관계 조절 불능에 의한 쇼크와 장기 부전은 뇌사에 이어 심장사로 진행하게 한다[7]. 잠재적 뇌사 기증자의 5~15%는 적절한 치료가 수반되지 않아 장기 적출 전 심장사로 진행하여 장기 공여를 할 수 없게 되며[8], 장기 구득률을 높이고 공여 장기의 기능을 향상시키기 위해 수액 및 혈압상승제를 이용한 혈액학적 유지와 스테로이드, 인슐린 및 갑상선 호르몬 투여와 같은 적극적인 치료를 권장하고 있다 [9,10]. 그러나 이러한 뇌사자 관리의 지침들에서도 감염에 대한 관리는 중요하게 다루지 않고 있다. 뇌사자의 5%에서 혈액 감염

Fig. 1. Increase of multi-drug resistant organisms according to the duration of hospital stay. **Fig. 2.** The proportion of appropriate antibiotic treatment.

이 보고되어 있으며[11], 뇌사자의 저혈압은 장내 세균의 혈관 전이를 증가시켜 감염의 위험성을 더욱 높게 된다[12]. 혈액 감염률로 보았을 때 본 연구에서는 기존의 연구보다 2배 높은 감염률을 나타냈을 뿐만 아니라, 전체적으로 적합한 항생제의 투여는 63.7%에 불과해 감염 관리의 문제점을 드러냈다. 특히 6~10일 사이에 적합한 항생제의 투여율이 현저히 낮아진 후 다시 증가하는 현상은 재원 기간이 길어짐에 따라 초기 투여 항생제에 대한 내성이 증가하고, 뒤늦게 항생제가 교체되는 지연된 조치의 결과로 보이며 내성균 발현과 대응에 각별한 주의가 필요한 시기임을 보여준다.

혈액 감염이 있는 뇌사자의 장기를 이식 받은 수혜자에서 세균의 전파 가능성이 낮고 치료 결과에도 영향을 주지 않는다는 연구들[11,13]로 장기 이식을 통한 세균의 전파 가능성은 극히 낮은 것으로 알려져 있다. 하지만 세균이 전파된 경우에는 장기 수혜자에게 치명적인 결과를 초래하며[14], 직접적 전파의 증거가

없다 하더라도 쇼크 상태의 뇌사자의 장기를 이식 받은 수혜자에게서 패혈증의 발생을 증가시키며, 뇌사자의 쇼크의 주요 원인으로 감염이 될 수 있다[15].

뇌사자의 항생제 선택에서 가장 직접적인 문제는 장기 공여를 위해 전원된 뇌사자에서 세균배양 검사가 종료되기 전에 장기 적출이 시행된다는 것이다. 뿐만 아니라 적절한 항생제를 투여했다 하더라도 항생제 효과에 의한 임상적 호전은 48시간 이상이 소요되므로[16,17], 신속한 장기 적출을 목표로 하는 뇌사자 관리에서 감염에 대한 적절하고 충분한 치료는 더욱 어렵게 된다. 본 연구에서 나타난 것처럼 재원 기간의 증가에 따라 다제내성균의 빈도가 증가하게 되는데, 5일 이상의 입원은 내성균 발현의 중요한 위험 인자로 알려져 있어[16], 경험적 항생제의 투여에 재원 기간은 항생제 선택의 중요한 요소가 된다. 또한 잠재적 장기공여자에 대한 정기적인 세균배양 검사가 필수적이며[18,19], 뇌사자에 대한 예방적 항생제의 투여도 고려할 수 있다[19].

본 연구에서는 전원 여부, 재원 기간 등에 따른 다제내성균의 증가에 대한 통계적 유의성은 제시하지 못한 것은 적은 환자군과 통제되지 않은 후향적 연구의 한계이나, 국내의 뇌사자 감염 및 관리 실태를 보고하는 연구라는 의의가 있다.

뇌사 장기공여자의 감염 관리는 공여 장기의 질적 향상과 안전한 이식을 위한 필수적인 치료 과정이며, 장기 공여 결정 전이라도 이식 가능성에 대비하여 잠재적 공여자에 대한 지속적인 세균배양 검사와 적합한 항생제의 투여가 수행되어야 한다. 아울러 뇌사 장기공여자의 감염 치료와 수혜자의 예후와의 관련성 대한 대규모 연구로 뇌사 장기 공여자의 감염 치료에 대한 지침의 개발이 필요하다.

References

1. Andrea Gabrielli, A Joseph Layon, Mihae Yu. Civetta, Taylor and Kirby's critical care. 4th ed. Baltimore: Wolters Kluwer Health, Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
2. Pratschke J, Wilhelm MJ, Kusaka M, Basker M, Cooper DK, Hancock WW, et al. Brain death and its influence on donor organ quality and outcome after transplantation. *Transplantation* 1999;67:343-8.
3. Shah VR. Aggressive management of multiorgan donor. *Transplant Proc* 2008;40:1087-90.
4. Wolach B, Sazbon L, Gavrieli R, Broda A, Schlesinger M. Early immunological defects in comatose patients after acute brain injury. *J Neurosurg* 2001;94:706-11.
5. Abraham E, Singer M. Mechanisms of sepsis-induced organ dysfunction. *Crit Care Med* 2007;35:2408-16.
6. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* 2012;18:268-81.
7. DuBose J, Salim A. Aggressive organ donor management protocol. *J Intensive Care Med* 2008;23:367-75.
8. Mascia L, Mastromauro I, Viberti S, Vincenzi M, Zanello M. Management to optimize organ procurement in brain dead donors. *Minerva Anesthesiol* 2009;75:125-33.
9. Salim A, Velmahos GC, Brown C, Belzberg H, Demetriades D. Aggressive organ donor management significantly increases the number of organs available for transplantation. *J Trauma* 2005;58:991-4.
10. Rech TH, Moraes RB, Crispim D, Czepielewski MA, Leitão CB. Management of the brain-dead organ donor: a systematic review and meta-analysis. *Transplantation* 2013;95:966-74.
11. Lumbreras C, Sanz F, González A, Pérez G, Ramos MJ, Aguado JM, et al. Clinical significance of donor-unrecognized bacteremia in the outcome of solid-organ transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2001;33:722-6.
12. Kane TD, Johnson SR, Alexander JW, Craycraft TK. Bacterial translocation in organ donors: clinical observations and potential risk factors. *Clin Transplant* 1997;11:271-4.
13. Freeman RB, Giatras I, Falagas ME, Supran S, O'Connor K, Bradley J, et al. Outcome of transplantation of organs procured from bacteremic donors. *Transplantation* 1999;68:1107-11.
14. Cerutti E, Stratta C, Romagnoli R, Serra R, Lepore M, Fop F, et al. Bacterial- and fungal-positive cultures in organ donors: clinical impact in liver transplantation. *Liver Transpl* 2006;12:1253-9.
15. Zukowski M, Bohatyrewicz R, Biernawska J, Kotfis K, Zegan M, Knap R, et al. Risk factors for septic complications in kidney transplant recipients. *Transplant Proc* 2009;41:3043-5.
16. American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:388-416.
17. Niederman MS. Principles of appropriate antibiotic use. *Int J Antimicrob Agents* 2005;26(Suppl 3):S170-5.
18. McKeown DW, Bonser RS, Kellum JA. Management of the heartbeating brain-dead organ donor. *Br J Anaesth* 2012;108(Suppl 1):i96-107.
19. Bishara J, Goldberg E, Lev S, Singer P, Ashkenazi T, Cohen J. The utilization of solid organs for transplantation in the setting of infection with multidrug-resistant organisms: an expert opinion. *Clin Transplant* 2012;26:811-5.