

황련해독탕 투여 후 Vancomycin-resistant Enterococcus 집락이 해제된 외상성 지주막하출혈 및 경막하혈종 환자 증례보고 1례

채한나, 이지은, 심상송, 신선호, 신용진
원광대학교 한의과대학 내과학교실

A Case Report on the Clearance of Vancomycin-Resistant Enterococcus Colonization in a Patient with Traumatic Subarachnoid Hemorrhage and Subdural Hematoma Treated with *Hwanglyeonhaedok-tang*

Han-nah Chae, Ji-eun Lee, Sang-song Shim, Sun-ho Shin, Yong-jeen Shin
Dept. of Internal Medicine, College of Korean Medicine, Wonkwang University

ABSTRACT

This study aimed to investigate the effect of *Hwanglyeonhaedok-tang* on the clearance of vancomycin-resistant Enterococcus (VRE) colonization in a patient with traumatic subarachnoid hemorrhage and subdural hematoma. A 73-year-old man who was diagnosed with traumatic subarachnoid hemorrhage and subdural hematoma with isolation of VRE colonization was administered *Hwanglyeonhaedok-tang* and followed up with a rectal swab VRE culture every week. After treatment with *Hwanglyeonhaedok-tang*, VRE colonization was no longer detected. This case report proved that *Hwanglyeonhaedok-tang* could be an effective treatment for clearance of VRE colonization in a patient with traumatic subarachnoid hemorrhage and subdural hematoma.

Key words: vancomycin-resistant enterococcus, *Hwanglyeonhaedok-tang*, case report, clearance

1. 서론

항생제는 감염성 질환을 극복하게 해준 중요한 발견 중 하나이지만 불필요하고 광범위한 항생제의 사용은 항생제 내성균의 증가를 야기하여¹ 치사율이 높아졌으며² 생산성 저하, 의료비 지출 증가로 인한 경제적 손실^{3,4} 등의 심각한 문제가 발생하였다.

Vancomycin-resistant Enterococcus(VRE)는 Vancomycin

을 포함한 Glycopeptide 항생제에 내성을 보이는 장알균으로 대표적 균종으로는 *E. faecalis*와 *E. faecium*이 있고 직·간접 접촉이나 오염된 의료기구, 환경 등을 통해 전파되며 오로감염, 창상감염, 균혈증 등 감염 종류에 따라 다양한 증상이 나타날 수 있다⁵.

黃連解毒湯은 黃連, 黃芩, 黃柏, 梔子로 구성된 처방으로 苦寒으로 火邪를 直折하여 去하고 熱毒을 解毒하는 효능이 있어⁶ 패혈증, 편도선염, 폐렴, 유행성 뇌염, 급성 신우선염, B형 간염 등 각종 염증성 질환에 사용되어 왔다⁷.

黃連解毒湯의 항균효과에 대한 많은 연구^{8,9}가 진행되었지만 현재까지 외상성 지주막하출혈 및

· 투고일: 2020.04.02, 심사일: 2020.05.16, 게재확정일: 2020.05.18
· 교신저자: 신용진 전라북도 전주시 덕진구 가련산로 99
원광대학교 전주한방병원
TEL: 063-270-1114 FAX: 063-270-1594
E-mail: yongjeen@hanmail.net

경막하혈종 환자에서 검출된 VRE 해제를 위한 황련해독탕의 활용에 관해서는 연구가 이루어지지 않았다. 이에 저자는 외상성 지주막하출혈 및 경막하혈종 환자에 항생제 투여 없이 항균 작용이 있는 黃連解毒湯을 처방하여 VRE 집락 해제의 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

II. 증례

1. 환 자 : 김○○(남성/73세)
2. 주소증 : Lt. hemiplegia
3. 발병일 : 2018년 1월 29일
4. 진단명 : Acute Subdural Hematoma, Traumatic Subarachnoid Hemorrhage
5. 과거력 : HTN, DM(type 2)
6. 현병력
 상기 환자 2018년 1월 29일 오토바이 사고로 예수병원 응급실에 이송되어 Brain CT상 Traumatic SAH 및 SDH 진단을 받았으며 이후 재활 치료차 본원 및 타병원에서 수 회 입원 치료를 받았다. 상기 증상에 대한 적극적인 한방 및 재활 치료 희망하여 2019년 1월 22일 본원에 입원하였다.
7. 경 과
 2019년 1월 22일 본원 입원하여 치료받던 도중 2월 19일에 실시한 VRE culture 상 VRE가 검출되어 격리하였다. VRE가 검출된 2월 26일부터 黃連解毒湯을 1일 3회 복용하였으며 3월 5일부터는 호소하던 빈뇨 증상 치료를 위해 烏藥, 益智仁을 추가하여 처방하였다. 이후 VRE culture에서 3회 연속 음성 판정을 받아 2019년 3월 21일 격리 해제되었다.
8. VRE 집락 기간 : 2019년 2월 19일-2019년 3월 18일, 총 28일
9. 한약 투여 기간 : 2019년 2월 26일-2019년 3월 21일, 총 24일
10. 치 료
 1) 한약 치료 : 黃連解毒湯을 1일 2첩 3포(120 cc/포)

로 전탕하여 2019년 2월 26일부터 매 식사 2시간 후에 투여하였으며, 3월 5일부터는 약 30분마다 100-150 ml 정도 소변을 자주 보는 증상으로 烏藥, 益智仁을 추가하여 처방하였다(Table 1).

Table 1. The Prescription of *Hwanglyeonhaedok-tang*

Herbal name	Botanical name	Dose (g)
黃連	<i>Coptis chinensis</i> Franch.	5
黃芩	<i>Scutellaria baicalensis</i> Georgi.	5
黃柏	<i>Phellodendron amurense</i> Rupr.	5
梔子	<i>Gardenia jasminoides</i> Ellis.	5
Total amount		20

- 2) 침구치료 : 침은 0.30×30 mm 1회용 stainless 호침(동방메디칼, 한국)을 사용하였으며 1일 1회 시술하였고, 혈자리는 외상성 지주막하출혈 및 경막하혈종으로 발생한 좌측 편마비 치료를 위해 GV20(百會), GV24(神庭), GV26(水溝) 및 좌측의 LI4(合谷), TE5(外關), LI10(手三里), LI11(曲池), ST36(足三里), GB39(懸鍾), GB34(陽陵泉), SP6(三陰交), LR3(太衝)에 5~20 mm 길이로 刺針, 약 15-20분간 유치하였다.
- 3) 양약치료 : 외상성 지주막하출혈 및 경막하혈종의 병력 및 치매, 빈뇨 등 동반 증상에 대하여 타병원에서 처방받은 약물치료를 병행하였다. 기타의 중추신경용약(Donepezil Hydrochloride 10 mg), 혈압강하제(S-Amlodipine Besylate Dihydrate 3.69 mg), 기타의 순환계용약(Nicergoline 30 mg), 동맥경화용제(Atorvastatin Calcium Trihydrate 10.85 mg), 혈관보강제(Naftazone 10 mg), 기타의 중추신경용약(Carbidopa 27 mg, Entacapone 200 mg, Levodopa 100 mg), 소화성제양용제(Rebamipide 100 mg), 정신신경용제(Quetiapine Fumarate 172.69 mg), 항히스타민제(Cetirizine Dihydrochloride 10 mg), 기타의 비노생식기관 및 항문용약(Solifenacin Succinate 5 mg) 제제가 투여되었다. 3월 9일부터는 본원에서 같은

성분의 약을 대체하여 처방하였으나 VRE 검출 이후 새로 추가된 약물은 없다.

11. VRE culture

- 1) 2019년 2월 19일 : Growth of many VRE(*E. faecium*)
- 2) 2019년 2월 28일 : Growth of few VRE(*E. faecium*)
- 3) 2019년 3월 8일 : No growth of VRE
- 4) 2019년 3월 14일 : No growth of VRE
- 5) 2019년 3월 18일 : No growth of VRE

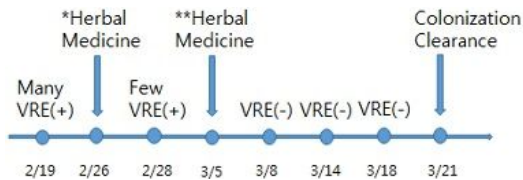


Fig. 1. Timeline of progress.

*Herbal medicine : *Hwanglyeonhaedok-tang*
 **Herbal medicine : add *Lindera strychnifolia* Villar, *Alpinia oxyphylla* Miq to *Hwanglyeonhaedok-tang*

III. 고 찰

WHO는 2014년 항생제 내성이 인류의 공중 보건에 심각한 위협을 초래할 수 있음을 선언하였고¹⁰, Goossens 등¹¹은 유럽 26개국의 항생제 사용량과 내성 수준을 비교하여 항생제 소비가 증가함에 따라 미생물의 내성이 증가한다는 연구 결과를 발표하였다. 2014년 Centers for Disease Control and Prevention(CDC)은 항생제 내성균 감염에 의한 직접의료비용이 연간 200-350억 달러에 이를 것으로 추정하였고, 생산성 저하로 인해 매년 350억 달러 정도의 추가적 사회적 손실이 생길 것으로 예측하였다³. 영국의 경제 전문가 Jim O'Neill은 항생제 내성균에 의해 매년 70만 명 정도 사망하고 있으며, 이러한 추세가 계속된다면 2050년에는 연간 1,000만 명에 이르는 사망 및 약 100조 달러 규모

의 엄청난 경제적 비용이 발생할 것으로 전망하였다⁴.

Enterococcus는 사람의 위장관과 비노 생식계에 상재 하는 균으로 정상인에게서는 쉽게 감염을 일으키지 않지만, 노인, 면역 저하 환자, 만성 기저 질환자 또는 병원에 장기 입원 중인 환자에게서 요로감염, 창상감염, 균혈증 등을 유발한다¹². Vancomycin은 Amycolatopsis orientalis로 알려진 세균에서 분리된 항생제로 주로 그람 양성균에 강력한 효과가 있는 Glycopeptide계 약물이며, Enterococcus에 대한 Vancomycin 내성은 D-Ala-D-Ala 결합부위인 peptidoglycan 말단부가 D-Ala에서 D-lactate로 변형되면서 발생하는데 이로 인해 표적 부위에 결합력을 높이는 Vancomycin의 수소결합이 소실되어 활성을 잃게 되면서 VRE가 되는 것이다¹.

2013년부터 2017년까지 질병관리본부의 표본감시체계를 통해 신고된 주요 항생제 내성균 6종에 관한 국내 의료 관련 감염병인 반코마이신내성황색포도알균(Vancomycin-resistant Staphylococcus aureus, VRSA) 감염증, 반코마이신내성장알균(Vancomycin-resistant Enterococcus, VRE) 감염증, 메티실린내성 황색포도알균(Methicillin-resistant Staphylococcus aureus, MRSA) 감염증, 다제내성 녹농균(Multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa, MRPA) 감염증, 다제내성아시네토박터 바우마니균(Multidrug-resistant Acinetobacter baumannii, MRAB) 감염증, 카바페넴내성장내세균속균종(Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, CRE) 감염증 발생의 총 건수는 453,026건으로, 2013년 80,955건, 2014년 83,330건, 2015년 88,249건, 2016년 91,586건, 2017년 108,906건으로 매년 약 8만 건 이상이 보고되었으며 VRE 역시 해마다 증가하여 2016년 72,838건 중 12,577건(17.2%)에서 2017년 90,773건 중 16,464건(18.1%)으로 그 비율이 증가하였다¹³. European Union/European Economic Area (EU/EEA) 국가들의 항생제 내성균 감염 및 사망에 관한 평균값 중 VRE의 감염은 2007년 8,277명

에서 2015년 15,917명으로, 사망은 538명에서 1,065명으로 늘어났으며 이는 2007년에서 2015년까지 VRE로 인한 감염 및 사망이 2배 가까이 증가했다¹⁴.

黃連解毒湯은 肘後備急方¹⁵에 처음 수록된 처방으로 瀉火解毒하는 효능이 있어 일체의 實熱火毒이 三焦에 가득 차서 나타나는 大熱煩躁, 口燥咽乾, 言語錯亂, 不眠 등 증상과 熱病으로 인한 吐血, 衄血, 심한 熱로 인한 發斑, 또는 身熱下痢, 濕熱黃疸, 癰疽疔毒 등 질환을 치료 한다⁶. 또한 항균, 항염 작용을 비롯하여 중추신경계 억제, 해열, 혈압 강하, 뇌혈류 개선, 동맥경화 방지 등의 약리 효과를 나타내고, 특히 체외 실험에서 黃連解毒湯 水煎液의 Staphylococcus, Shigella dysenteriae, Neisseria gonorrhoeae 등의 균주에 대한 항균효과 및 내독소에 의한 병리적 손상에 효과가 있음이 밝혀졌으며 패혈증, 폐렴, 유행성 뇌염, 수포성 다형홍반, 농포진, 급성 신우신염, B형 간염, 정신분열증 등에 활용할 수 있다⁷.

黃連解毒湯의 구성 약재인 黃連은 미나리아재비과 식물 黃連(*Coptis chinensis* Franch.)의 뿌리줄기로 苦, 寒 無毒하고 心, 肝, 胃, 大腸經에 작용한다. 清熱燥濕, 清心除煩, 瀉火解毒의 효능이 있어 熱病高熱, 濕熱下痢, 心火亢盛, 煩躁不眠 등을 치료하며¹⁶ 여러 세균에 대한 강한 항균효과를 비롯해 항미생물, 항병원균 작용, 혈압 강하, 담즙 분비, 항암 및 세포 대사에 대한 작용 등의 약리 효과가 있다¹⁷. 黃芩은 꿀풀과 식물 黃芩(*Scutellaria baicalensis* Georgi.)의 뿌리로 苦, 寒 無毒하고 心, 肺, 膽, 肝, 大腸經에 작용한다. 清熱燥濕, 瀉火解毒, 止血, 安胎의 효능이 있어 濕熱黃疸, 瀉痢, 熱淋, 高熱神昏 등을 치료하며¹⁶ 항염, 항알레르기 및 항미생물 작용, 해열, 혈압 강하, 이노, 진정, 이담작용 등의 약리 효과가 있다¹⁷. 黃柏은 운향과 식물 黃柏(*Phellodendron amurense* Rupr.)의 나무껍질로 苦, 寒 無毒하고 腎, 膀胱, 大腸經에 작용한다. 清熱燥濕, 瀉火解毒, 清退虛熱의 효능이 있어 濕熱瀉痢, 黃疸, 帶下, 陰虛發熱 등을 치료하며¹⁶ 항균 작용, 혈압 강하 등의

약리 효과가 있다¹⁷. 梔子是 꼭두서니과 식물 山梔(*Gardenia jasminoides* Ellis.)의 열매로 苦, 寒 無毒하고 心, 肝, 肺, 胃, 三焦經에 작용한다. 瀉火除煩, 清熱利濕, 涼血解毒의 효능이 있어 熱病心煩, 高熱煩躁, 肝火目赤 등을 치료하며¹⁶ 항미생물 작용, 혈압 강하, 진정, 이담작용 등의 약리 효과가 있다¹⁷.

黃連解毒湯 및 처방 구성 약재인 黃連, 黃柏, 黃芩, 梔子の 항균 작용에 대한 연구는 현재까지도 활발히 진행되고 있으며 최근 연구에서 이 등⁸은 黃連解毒湯이 Staphylococcus aureus, Escherichia coli에 대하여, 하 등⁹은 黃連解毒湯과 黃柏이 치아 우식증을 유발하는 Streptococcus mutans와 모낭 내에 상주하여 여드름을 형성하는 Propionibacterium acnes에 대하여 항균효과가 있음을 발표하였다. VRE 집락 소실기간에 대한 이전 연구로는 이 등¹⁸의 33.1주, Shenoy 등¹⁹의 26주, Shon 등²⁰의 8.86주 등의 보고가 있었다.

본 연구는 외상성 지주막하출혈 및 경막하혈종으로 인한 좌측 편마비를 호소하는 환자의 rectal swab VRE culture 상 VRE 집락이 검출되어 2019년 2월 26일부터 2019년 3월 21일까지 총 24일간 하루 3회 아침, 점심, 저녁 식사 2시간 후에 黃連解毒湯을 투여한 증례 보고이다. 감염의 우려로 인해 재활 치료는 중단하였으며 좌측 편마비 치료를 위해 VRE 검출 전부터 시행하던 침 치료는 지속하였다. 의료진에 의한 병원 내 전파를 방지하고자 병실 출입 시 1회용 가운과 라텍스 장갑, 마스크를 사용한 후 바로 폐기처분 하였으며 손 소독을 철저히 하였다. 黃連解毒湯을 복용한 이후 특별한 부작용 호소는 없었으며, 3월 5일부터는 소변을 약 30분마다 100-150 ml 정도 자주 보는 빈뇨 증상 치료를 위해 烏藥, 益智仁을 추가하여 처방하였다. 2019년 2월 19일 의뢰한 검사에서 처음 VRE가 검출된 이후 2월 28일 검사에서도 양성이었으나 3월 8일, 14일, 18일 시행한 검사에서는 연속 3회 음성이 나와 격리가 해제되었다. 또한 약 1달 경과 후

4월 17일 타병원 입원 치료 중 시행한 Stool VRE culture 검사에서도 VRE가 검출되지 않았음을 확인할 수 있었다.

본 연구의 증례가 1건에 불과하며, 소변 증상 치료를 위해 일부 기간 약재를 추가하였고, 기존에 복용하던 양약과 침 치료가 병행되었으며, VRE 검사 시행의 주기가 불규칙하다는 점에서 한계가 있지만 향후 실험적 근거를 바탕으로 더욱 체계적이고 대규모의 연구가 이루어져 한약이 항생제 내성균에 대한 세계적인 대응책으로 적극 활용될 수 있는 근거가 되기를 바란다.

IV. 결 론

항균 효과가 있는 것으로 연구된 黃連解毒湯 투여 후 VRE 집락 해제 결과를 얻어 보고하는 바이며, 특히 내성균의 증가로 이어질 수 있는 항생제 투여 없이 감염병 치료를 위한 새로운 대책으로 한약의 항균 작용을 활용했다는 것에 의의가 있을 것으로 사료된다.

참고문헌

1. Korean Association of Pharmacy Education Subcommittee on Pharmacology. Basic & Clinical Pharmacology 14th edition. Seoul: Panmun education; 2018, p. 907, 923, 924, 929.
2. Shalit I, Low M, Levy E, Levy E, Chowers M, Zimhony O, et al. Antibiotic use in 26 departments of internal medicine in 6 general hospitals in Israel: variability and contributing factors. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2008;62(1):196-204.
3. The President's Council of Advisors on Science and Technology. Report to the president on combating antibiotic resistance. Washington, D.C: Executive office of the president of the united states; 2014, p. 2.
4. O'Neill J. Antimicrobial resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations. UK: Rev Antimicrob Resist; 2014, p. 2-6.
5. Korea Centers for Disease Control and Prevention. Vancomycin-resistant enterococci Infection. Available from: URL:<http://www.cdc.go.kr/npt/biz/npp/portal/nppSumryMain.do>
6. College of Korean Medicine Dept. of Prescription. Prescription of herbal medicine. Seoul: Yeonglimsa; 2018, p. 180-1.
7. Han JH, Kim GY. Pharmacology of Herbal medicine. Seoul: Euseongdang Publishing Co; 2009, p. 187-90.
8. Lee DY, Yi YW, Kim WS, Sim SH, Kwon PS, Lee IH. Anti-bacterial Activity and Standardization on Hwangryunhaedok-tang. *Korean J Clin Lab Sci* 2019;51(2):214-20.
9. Ha SH, Park CA, Park SJ. Antibacterial effect of Hwangnyeonhaedok-tang on microorganisms. *The Journal of East-West Medicine* 2018;43(2):9-17.
10. World Health Organization. WHO's first global report on antibiotic resistance reveals serious, worldwide threat to public health. Available from: URL:<https://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/amr-report/en/>
11. Goossens H, Ferech M, Stichele RV, Elseviers M. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet* 2005;365(9459):579-87.
12. Korea Centers for Disease Control and Prevention. Korean Antimicrobial Resistance Monitoring System 2016 Annual report. Cheongju: Hanmi Process; 2018, p. 10-4.
13. Lee SJ, Lee EJ, Bahk HJ, Lee SE, Kim SN,

- Lee HM. Results of healthcare-associated infection surveillance in South Korea, 2013-2017. Cheongju: Korea Centers for Disease Control and Prevention; 2019, p. 485-90. Available from: URL: https://www.cdc.go.kr/board/board.es?mid =a2060201000&bid=0034&list_no=143576&act=view
14. Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, Quattrocchi A, Hoxha A, Simonsen GS, et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect Dis* 2019;19(1):56-66.
 15. Galhong. Juhubigeubbang. Seoul: Euseongdang Publishing Co; 1993, p. 32.
 16. Shin MG. Clinical Traditional Herbalogy. Seoul: Yeonglimsa; 2010, p. 383, 411, 413-5.
 17. Jiangu New Medical College. Kim CM, Shin MG, Lee KS, An DG, Trans. Encyclopedia of Oriental Herbal Medicine. Seoul: Jungdam publisher; 1998, p. 5617-9, 6448-52, 6478-85, 6512-5.
 18. Lee DS, Park ES, Yong DE, Choi JY, Lee KW, Jee SH. Risk Factors for Prolonged Carriage and Reacquisition of Vancomycin-resistant Enterococci. *Korean J Nosocomial Infect Control* 2015;20(1):19-28.
 19. Shenoy ES, Paras ML, Noubary F, Walensky RP, Hooper DC. Natural history of colonization with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and vancomycin-resistant *Enterococcus* (VRE): a systematic review. *BMC Infectious Disease* 2014;14:177. Available from: URL: <https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-177>
 20. Sohn KM, Peck KR, Joo EJ, Ha YE, Kang CI, Chung DR, et al. Duration of colonization and risk factors for prolonged carriage of vancomycin-resistant enterococci after discharge from the hospital. *International Journal of Infectious Diseases* 2013;17(4):240-6.