

Kasai 수술 후 발생한 상행성 담관염에서 경험적 항생제로서 Cefotaxime 치료의 적정성에 대한 평가

서울대학교 의과대학 소아과학교실

김동호 · 이병섭 · 김윤경 · 고재성 · 이환종 · 서정기

Therapeutic Efficacy of Cefotaxime as an Empirical Antibiotic on Ascending Cholangitis after Kasai Operation for Biliary Atresia

Dong Ho Kim, M.D., Byong Sop Lee, M.D., Yun Kyung Kim, M.D.
Jae Sung Ko, M.D., Hoan Jong Lee, M.D. and Jeong Kee Seo, M.D.

Department of Pediatrics, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose : Ascending cholangitis is the most common complication after Kasai operations. The aim of this study is to evaluate the therapeutic efficacy of cefotaxime as an empirical antibiotic on ascending cholangitis after Kasai operations.

Methods : Thirty-nine episodes of cholangitis in twenty-nine children who underwent Kasai operations at Seoul National University Children's Hospital from January 1991 to December 2000 were included in this study. Empirical cefotaxime treatments were divided into three groups : cefotaxime and amikacin treatment group(CA group), cefotaxime and gentamicin treatment group(CG group) and cefotaxime treatment group(C group). A diagnosis of cholangitis was made on the basis of unexplained fever(>38°C) and either development of acholic stool or elevation of serum total bilirubin (>1.5 mg/dL). Therapeutic efficacy was judged by elimination of fever up to 72 hours, 120 hours, and 168 hours after antibiotic treatment.

Results : There were therapeutic responses in 51%(20/39) up to 72 hours after antibiotic treatment : 54%(13/24) in CA group, 43%(3/7) in CG group and 50%(4/8) in C group. There were therapeutic responses in 69%(27/39) up to 120 hours, in 79%(31/39) up to 168 hours and in 82%(32/39) up to 2 weeks. There were no differences in therapeutic efficacy among the three regimens. In 12 of 39 episodes, the etiologic pathogens including *Escherichia coli* and enterococcus were cultured from the blood.

Conclusion : Cefotaxime can be tried as an initial antibiotic in Korean children with ascending cholangitis after Kasai operation prior to the identification of microorganism on culture. However, further evaluation of pathogen and its resistant strain to cefotaxime should be done. (**J Korean Pediatr Soc 2002;45:473-481**)

Key Words : Ascending cholangitis, Biliary atresia, Cefotaxime, Therapeutic efficacy

접수 : 2001년 10월 29일, 승인 : 2001년 11월 16일
책임저자 : 서정기, 서울대학교 의과대학 소아과학교실
Tel : 02)760-3570 Fax : 02)743-3455
E-mail : jkseo@plaza.snu.ac.kr

는 조기 황달 및 회색 변을 특징으로 하는 질환이다. 담도 폐쇄증 진단을 받은 환아들에 대해서는 생후 8주 이전에 Kasai 수술(hepatoportoenterostomy)을 시행하는 것이 효과적인 치료 방법이다. 상행성 담관염(ascending cholangitis)은 Kasai 수술을 받은 환아에서 발생하는 가장 흔한 합병증의 하나로서 수술 받은 환자의 약 50%가 상행성 담관염을 경험한다. 상행성 담관염의 경우 수술 후 1년 이내 잘 발생하는 것으로 알려져 있다¹⁾. Kasai 수술을 받은 담도 폐쇄증 환자의 사망률은 상행성 담관염이 발생한 경우가 발생하지 않은 경우보다 높으므로²⁾ 그 예방 및 적절한 치료가 환자의 생존율을 높이는 데 매우 중요하다고 하겠다. 상행성 담관염의 효과적인 치료를 위해서는 정확한 진단과 함께 항생제 치료가 필수적이다. 담관염의 확진은 담즙 및 조직에서 균을 증명하는 것이지만 이 방법은 너무 침습적이므로, 통상적으로는 혈액 배양 검사 후 신속히 경험적 항생제를 투여하는 방법이 많이 사용된다. 경험적인 항생제로는 흔한 원인균으로 보고된 그람 음성 장내 세균에 대해 살균능을 가지는 3세대 세팔로스포린계 항생제가 단독 또는 병합요법으로 사용되고 있다^{3, 4)}. 그러나, 최근 국내에서 수년간 광범위 스펙트럼 beta-lactamase(ESBL)를 생성하는 그람 음성 장내 세균의 빈도가 증가하고 있으며, 담관염의 원인균 중 3세대 세팔로스포린으로 치료되지 않는 enterococcus의 빈도도 상당한 부분을 차지하는 것이 사실이다. 이런 원인균의 역학 변화에 따라, Kasai 수술 후 발생한 담관염에 대한 일차적인 선택 약물로서 사용되는 3세대 세팔로스포린계 항생제의 치료 효과에 대한 전반적인 조사가 필요하다고 생각된다. 따라서 본 연구에서는 Kasai 수술 후 담관염이 의심되어 입원한 환아들에게 경험적으로 사용하였던 3세대 세팔로스포린 약물인 cefotaxime의 치료 효과 및 치료에 영향을 주는 요인들을 확인 분석하여 향후 Kasai 수술 후 발생한 상행성 담관염에 대한 경험적 항생제의 선택과 사용에 있어 도움을 주고자 하였다.

대상 및 방법

1991년 1월부터 2000년 12월까지 서울대학교 소아병원에서 간·담도 초음파, 십이지장 액 내의 담즙 성분 검사, hepatobiliary scintigraphy, 그리고 수술적 담도 조영술 등을 통하여 담도 폐쇄증으로 진단되어

Kasai 수술을 받고 추적 관찰 중 발생한 상행성 담관염 중 경험적 항생제로 cefotaxime을 사용했던 39례의 상행성 담관염을 대상으로 치료의 효과를 검토하였다.

상행성 담관염의 진단 기준은 상행성 담관염 외에는 원인이 될만한 병소 없이 38°C 이상의 발열이 있고, 황달이 악화되거나 정상적인 변을 보다가 회색 변을 보았을 때로 정의하였다. 황달의 악화는 상행성 담관염 발병 전 1개월 이내의 검사와 비교하여 혈청 빌리루빈 농도가 1.5 mg/dL 이상 상승하거나, 발병 전 1개월 이내 혈청 빌리루빈 농도가 측정이 되지 않은 경우에는 항생제 치료 후 혈청 빌리루빈 농도가 1.5 mg/dL 이상 감소했을 때로 정의하였다. 상행성 담관염으로 입원한 환아들에서 혈액 배양 검사상 세균이 1회 이상 분리되면 상행성 담관염의 원인균으로 간주하였다. *Staphylococcus epidermidis*는 2회 이상 분리된 경우에만 원인균으로 간주하였다.

치료의 효과는 해열로 평가하였으며 cefotaxime을 사용한 39회의 상행성 담관염을 cefotaxime과 amikacin을 병합하여 사용한 군(CA군, 24례), cefotaxime과 gentamicin을 병합하여 사용한 군(CG군, 7례), cefotaxime을 단독으로 사용한 군(C군, 8례) 등 세 군으로 나누어 각각 치료시작 72시간 후, 120시간 후, 그리고 168시간 후 3회에 걸쳐 38°C 미만으로 떨어지는 것을 확인하였다. 그리고, 치료 도중 항생제를 변경하거나 추가한 경우는 치료 효과의 평가에서 제외하였다. 치료를 시작하지 72시간이 지나도 38도 이상의 열이 계속될 때 혈액 배양 검사를 재시행 하였고 임상적으로 환자의 상태가 양호하면 사용하던 항생제를 그대로 사용하였다. 그리고 혈액 배양을 통해 균이 동정되었을 때는 항생제 감수성 검사에 따라 항생제를 바꾸었다. Cefotaxime 치료에 있어 영향을 주는 여러 요인을 알기 위해 상행성 담관염으로 입원했던 연도, 환아당 발생한 상행성 담관염의 빈도, Kasai 수술 후 담관염 발생까지의 시간, 배양 검사상 균의 동정 여부, 항생제 사용 전 발열 기간, 담관염으로 입원하기 전의 혈청 총빌리루빈 농도, 담관염으로 입원하였을 때의 혈청 총빌리루빈의 농도, 복수의 유무 등 여러 요소에 대해 통계적인 분석을 시행하였다. 상행성 담관염으로 입원하여 항생제 치료 종결 후 2주일 내에 다시 상행성 담관염으로 입원하였을 때를 재발로 정의하였다. 재발한 경우에는 상행성 담관염의 회

수에 추가하지 않았다.

통계적인 비교 분석은 SPSS 10.0 program을 이용하여 Pearson's Chi-square test, Fischer's exact test, Student t-test, one-way ANOVA로 하였으며, P값이 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

수술을 받은 환아는 101명이었고 이 중 41명의 환아에서 63례의 상행성 담관염이 발생하였다. 63례의 상행성 담관염 중에서 39례에 있어 cefotaxime을 포함한 경험적 항생제 치료를 하였다. 39례의 상행성 담관염은 28명의 환아에서 발생한 것이었고 3회의 상행성 담관염을 경험한 환아가 5명이었고 2회의 담관염을 경험한 환아가 1명이었다. 그리고 상행성 담관염의 재발은 없었다.

CA군, CG군, C군, 이 세 군간에 있어 치료 시작 72시간, 120시간, 168시간 후 치료에 대한 효과로 해

결 과
1991년 1월부터 2000년 12월까지 담도 폐쇄증으로

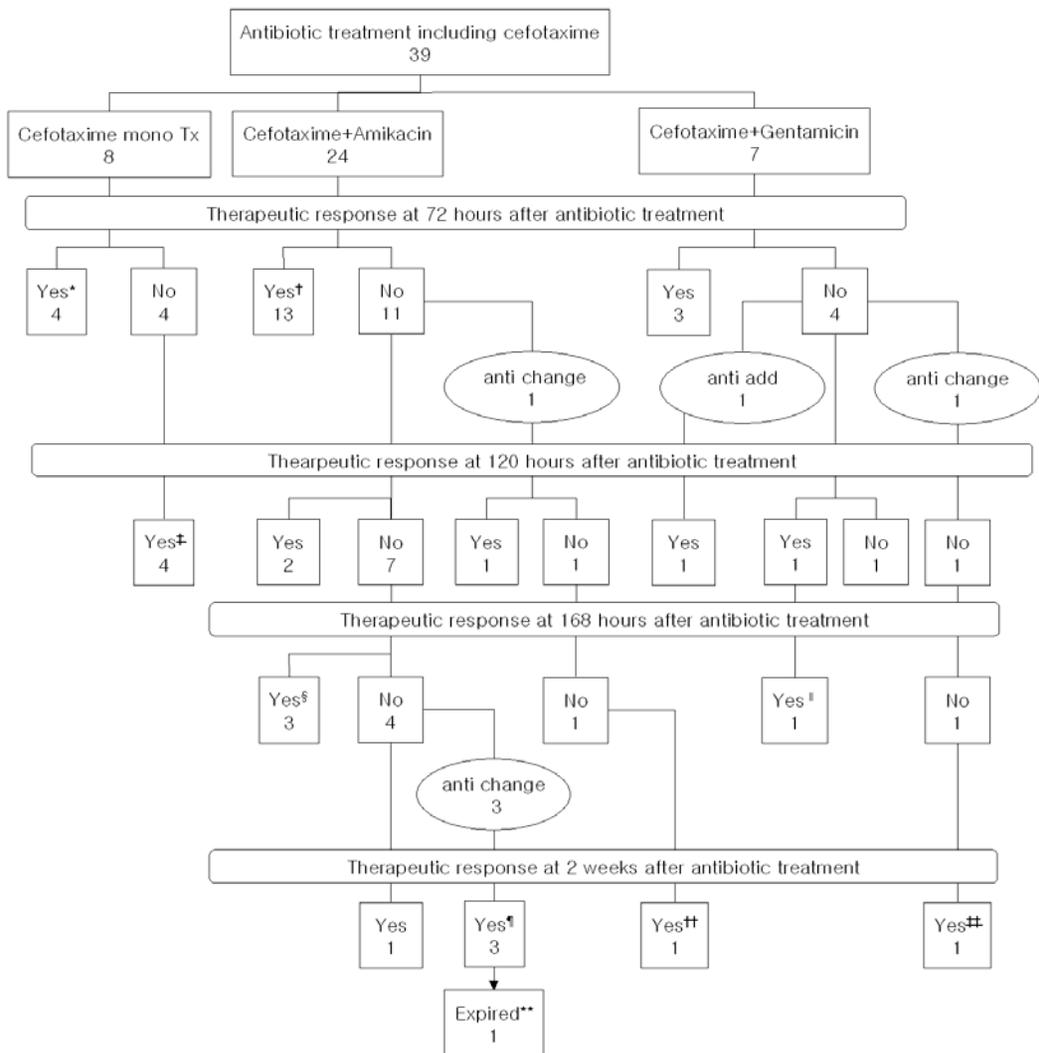


Fig. 1. Therapeutic responses to empirical antibiotic treatment including cefotaxime for ascending cholangitis developed after Kasai operation and isolated organisms at Seoul National University Children's Hospital, 1991-2000. **E. coli*, †*P.aeruginosa*, *H. influenzae*, ‡*S. epidermidis*, §*E. coli*, *E. faecalis*, ¶*Streptococcus* Gr. B, ¶*K. oxytoca*, ***E. coli*, ††*E. faecium*, †††*S. pneumoniae*.

열되는 빈도를 평가하였다(Fig. 1). 치료 시작 72시간 이내에 해열된 경우는 CA군에서 24례 중 13례(54%), CG군에서 7례 중 3례(43%), 그리고 C군에서 8례 중 4례(50%)에서 해열이 되었다. 치료 시작 120시간 이내에 해열된 경우는 CA군에서 24례 중 15례(63%), CG군에서 7례 중 4례(57%), 그리고 C군에서는 8례 중 8례(100%) 모두 해열되었다. 그리고, 치료 시작 168시간 이내에 해열된 경우는 CA군에서 24례 중 18례(75%), CG군에서 7례 중 5례(71%)가 해열되었다. 세 군간에 있어 치료 시작 72, 120, 168시간 후의 치료 효과는 통계적으로 유의한 차이가 없었다(72시간 후: $P=0.87$, 120시간 후: $P=0.17$, 168시간 후: $P=0.37$). 또 세 군을 총괄하여 보았을 때 항생제 치료를 시작한지 72시간 후 39례 중 20례(51%)에서 해열이 되었고, 120시간 후에는 39례 중 27례(69%)에서 해열이 되었고, 168시간 후에는 39례 중 31례(79%)에서 해열이 되었다. 그리고, 2주 후에는 39례 중 32례(82%)에서 해열이 되었다. 즉 항생제를 변경하지 않고 치료를 한 경우가 39례 중 32례였고 2주 내에 모두 해열이 된 것이다.

치료 도중 항생제를 변경하거나 추가한 경우는 7례였다. 그리고, 항생제 치료 시작 72시간 내에 해열되지 않은 경우에서 항생제를 변경하거나 추가한 경우는 4례였다. 이 중 CA군에서는 2례에서 항생제를 변경하였는데, 1례는 *Enterococcus faecium*이 동정되어 항생제를 치료 시작 72시간 후 ampicillin으로 변경하

였으며 10일 후 해열이 되었고, 다른 1례는 균은 동정되지 않았으나 치료 시작 96시간 후 항생제를 ampicillin으로 변경하였으며 치료 시작 6일 후 해열이 되었다. CG군에서는 1례에서 혈액 배양 검사상 *Streptococcus pneumoniae*가 동정되어 치료 시작 96시간 후 항생제를 teicoplanin으로 변경하였으며 12일 후 해열이 되었고, 1례에서는 균이 동정되지 않았으나 치료 시작 96시간 후 ampicillin을 추가하였고 6일 후 해열이 되었다. 그리고, 항생제 치료 시작 168시간 내에도 해열되지 않은 CA군 중 3례에 있어 항생제를 변경하였으며 이 중 3례 모두 해열은 되었으나 이 중 1례에 있어서는 간부전이 진행되어 환아가 사망하였다.

세 군간에 있어 Kasai 수술 후 상행성 담관염이 발생한 시기를 비교하였으나 통계적으로 유의한 차이는 없었으며, 항생제 치료 후부터 해열까지의 평균 기간, 항생제 치료 기간, 담관염 발생 전과 후의 혈청 총빌리루빈의 농도, 그리고 치료에 대한 혈청 총빌리루빈의 감소 등을 비교하였으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Table 1). 세 군을 총괄하여 보았을 때 Kasai 수술 후 상행성 담관염 발생까지의 평균 기간은 15 ± 19 개월(1-73개월)이었다. 담관염으로 입원한 후 사용했던 항생제의 평균 사용 기간은 18 ± 10 일(5-43일)이었으며 항생제 치료를 시작한 후부터 해열될 때까지의 평균 기간은 4 ± 3 일(1-12일)이었다. 상행성 담관염으로 입원하기 전의 평균 혈청 총빌리루빈은

Table 1. Comparisons of Demographic and Laboratory Findings among Three Antibiotic Treatment Groups Including Cefotaxime for Ascending Cholangitis after Kasai Operations at Seoul National University Children's Hospital, 1991-2000

	CTX [†] +AMK [‡] (n=24)	CTX+GM [§] (n=7)	CTX (n=8)	Total (n=39)	P-value
Time till cholangitis after Kasai operation (months)	14.3±18.8 (1-73)	11.6±11.2 (2-31)	18.9±22.8 (1-64)	14.7±18.3 (1-73)	ns
Time till fever subsided after antibiotic Tx (days)	4.8±3.2 (1-11)	4.6±3.7 (1-12)	3.0±1.9 (1-5)	4.3±3.1 (1-12)	ns
Duration of antibiotic treatment (days)	20.2±9.6 (5-43)	15.3±12.4 (5-41)	14.6±5.4 (7-25)	18.2±9.6 (5-43)	ns
Serum T-bil.* pre-cholangitis (mg/dL)	5.8±5.2 (0.5-19.9)	5.8±2.9 (1.7-9.6)	5.0±5.0 (0.7-15)	5.6±4.7 (0.5-19.9)	ns
Serum T-bil. on admission for cholangitis (mg/dL)	8.9±5.7 (1.6-23.1)	7.7±4.9 (2-17.6)	6.4±3.2 (3.2-12.5)	8.2±5.1 (1.6-23.1)	ns
serum T-bil. on discharge (mg/dL)	7.0±7.3 (0.3-29.4)	6.5±4.7 (0.8-15.4)	5.2±4.9 (1-15)	6.5±6.3 (0.3-29.4)	ns

*serum total bilirubin, [†]cefotaxime, [‡]amikacin, [§]gentamicin, ^{||}not significant

5.6±4.7 mg/dL(0.5-19.9 mg/dL)였으며 상행성 담관염으로 입원했을 때의 평균 혈청 총빌리루빈은 8.2±5.1 mg/dL(1.6-23.1 mg/dL)였다. 그리고 항생제 치료 후 퇴원할 당시의 혈청 총빌리루빈은 6.5±6.3 mg/dL(0.3-29.4 mg/dL)였다. 이는 항생제 치료에 대해 빌리루빈이 통계적으로 의미있게 감소한 수치이다 ($P=0.01$)(Table 1).

39례의 상행성 담관염 중 혈액 배양 검사를 통하여 균이 동정된 경우는 12례였으며(Fig. 1) 항생제 감수성 검사상 enterococcus 2례를 제외하고는 모두 cefotaxime에 대해 감수성이 있었다. Enterococcus가 나온 2례 중 1례는 cefotaxime을 ampicillin으로 바꾸었으며 10일 후 해열이 되었고, 나머지 1례는 cefotaxime을 사용하던 중 열이 떨어져 항생제를 바꾸지 아니하였다.

Cefotaxime을 포함한 경험적 항생제 치료를 한 39례의 상행성 담관염에 있어 치료에 영향을 주는 요인을 알기 위해 여러 요인에 있어 cut-off 값을 설정하여 분석하였다(Table 2). 1995년 이전 상행성 담관염으로 입원하였던 군과 1995년 이후에 상행성 담관염으로 입원하였던 군으로 나누어 치료 72, 120, 168시간 후의 치료에 대한 반응을 평가하였으나 양군간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다(72시간 후: $P=0.08$, 120시간 후: $P=0.07$, 168시간 후: $P=0.66$). 첫번째 담관염으로 입원하였던 군과 두번째 이상의 담관염으로 입원하였던 군간의 치료의 반응을 평가하였으나 양군간 통계적으로 유의한 차이는 없었다(72시간 후: $P=0.56$, 120시간 후: $P=0.13$, 168시간 후: $P=0.65$). 그리

고, Kasai 수술 후 6개월 이전에 상행성 담관염으로 입원한 군과 6개월 이후에 상행성 담관염으로 입원한 군간에 있어 항생제 치료 72시간 후의 치료 반응 평가에서 통계적으로 유의한 차이가 있었다($P=0.03$). 즉 6개월 이전에 발생한 17례의 상행성 담관염 중 12례에 있어 72시간 내에 해열이 되었으나 6개월 이후에 발생한 담관염의 경우 22례 중 8례에서만 72시간 내에 해열이 되었다. Kasai 수술 후 9개월 이전과 이후로 나눈 두 군간의 72시간 후 치료 반응의 평가도 통계적으로 유의한 차이가 있었다($P=0.02$). 배양 검사상 균이 동정된 군과 균이 동정되지 않은 군간에 있어 항생제 치료 120시간 후의 치료 반응 평가에서 통계적으로 유의한 차이가 있었다($P=0.004$). 균이 동정된 12례 중 5례에서 치료 120시간 후에 해열되었고 균이 동정되지 않은 27례 중 24례에서 해열이 되었다. 그리고, 상행성 담관염으로 입원하여 치료 시작 전 검사한 혈청 총빌리루빈의 농도 중 8 mg/dL를 기준으로 그 미만이었던 군과 그 이상이었던 군간에 있어 치료 168시간 후의 치료 반응 평가에서 통계적으로 유의한 차이가 있었다($P=0.01$). 혈청 총빌리루빈 8 mg/dL 이상이었던 13례 중 8례에 있어 치료 168시간 후 해열이 되었고 8 mg/dL 미만이었던 26례 중 25례 있어 해열되었다. 그리고, 담관염으로 내원했을 때 검사한 prothrombin time과 activated partial thromboplastin time에 있어 각각 80%, 35초를 기준으로 두 군을 나누어 양군간의 치료에 대한 반응을 보았으나 통계적으로 유의한 차이를 보지 못했으며, 일반 혈액 검사상 백혈구가 10,000/ μ L 이상, 그리고 4,000/

Table 2. Factors Influencing on Therapeutic Efficacy of Empirical Cefotaxime Treatment for Ascending Cholangitis after Kasai Operation at Seoul National University Children's Hospital, 1991-2000

	%		of therapeutic response		P-value
At 72 hours after empirical antibiotics					
≤1994 vs. >1994	27%	vs.	61%	(17/28)	ns*
≤6 months vs. >6 months after Kasai op.	71%	vs.	36%	(8/22)	<0.05
≤9 months vs. >9 months after Kasai op	64%	vs.	29%	(4/14)	<0.05
Organism isolated vs. not isolated	33%	vs.	59%	(16/27)	ns
Ascites vs. no ascites	54%	vs.	50%	(13/26)	ns
Serum total bilirubin ≤8 mg/dL vs. >8 mg/dL	46%	vs.	62%	(8/13)	ns
At 120 hours after empirical antibiotics					
Organism isolated vs. not isolated	42%	vs.	89%	(24/27)	<0.01
At 168 hours after empirical antibiotics					
Serum total bilirubin ≤8 mg/dL vs. >8 mg/dL	96%	vs.	62%	(8/13)	<0.05

*not significant

μL 미만이었다는 군과 4,000/ μL 과 10,000/ μL 사이였던 군간에 있어서도 통계적으로 유의한 차이는 없었고, CRP가 10 mg/dL 이상인 군과 그 미만인 군간에 있어서도 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

고 찰

본 연구에서는 cefotaxime이 경험적 항생제로서 적절한지 여부를 알고자 하였는데 cefotaxime 단독 또는 병합 치료로 32례(82%)의 담관염에서 항생제를 변경 또는 추가하지 않고 2주 이내 치료에 반응을 하였으므로 cefotaxime의 경험적 항생제로서의 역할은 충분하며 환자의 상태가 양호하고 균이 동정되지 않은 경우라면 치료에도 불구하고 열이 3-5일 이상 지속된다 하더라도 항생제를 변경하지 않고 기다려 보는 것이 필요하다. 그리고, Rothenberg 등⁵⁾은 상행성 담관염이 발생한 환자에서 사용한 경험적 항생제에 대한 치료의 효과를 치료 72시간 후의 해열로 평가하였고 3세대 세팔로스포린의 치료 효과는 62.7%로 보고하였다. 치료 효과의 평가에 있어 본 연구에서는 치료 72시간 후 3세대 세팔로스포린인 cefotaxime의 치료 효과가 51%였는데, Rothenberg 등⁵⁾의 보고가 본 연구에서 보다 좋게 평가되었다. 이러한 차이를 보인 것은 Rothenberg 등⁵⁾이 상행성 담관염의 유일한 진단기준으로 원인을 알 수 없는 38°C 이상의 열로 정해 본 연구에서 보다 상행성 담관염에 대한 정의를 더 광범위하게 설정하였다는 것과 그 외 여러 가지 다른 요인이 함께 관여한 결과라 생각된다. 그리고 cefotaxime 단독 치료와 cefotaxime과 aminoglycoside의 병합 치료간에 치료 효과의 차이는 통계적으로 유의하지 않았다. Aminoglycoside를 병합하여 사용하는 것의 이점에 대해서는 이견이 많다. 대개 aminoglycoside의 담즙내의 농도는 혈중의 1/2 정도이며 이 정도의 항생제 농도도 담관염을 일으키는 대부분 균의 minimum inhibitory concentration(MIC) 이상으로 치료의 효과가 있으리라 생각이 되나 한 연구는 gentamicin으로 치료시 치료적 농도를 충분히 유지하였지만 감염된 담즙내의 균수를 줄이지 못했음을 보였다³⁾. 이는 상행성 담관염의 치료에 있어 aminoglycoside 병합 치료의 부적합을 보여주는 일례이다. 그리고 담즙 정체에 있는 환자에서 신독성의 위험성은 더 커지기 때문에⁴⁾ aminoglycoside의 장기간 병합

사용은 자제하여야 하며 균혈증이 있을 경우에 한하여 단기간 사용하는 것이 좋을 것 같다. 그리고 cefotaxime의 경험적 항생제로서의 더 정확한 평가는 상행성 담관염의 원인균에 대한 보다 광범위한 연구가 이루어질 때 가능하리라 생각이 된다.

본 연구에서 동정된 균 중 많은 경우가 그람 음성 세균이었으며 이들은 모두 cefotaxime에 대해 감수성이 있었다. 그 외에 enterococcus가 2례 있었고 2례 모두 감수성 검사상 cefotaxime에 내성을 보였다. 이 중 1례에서 항생제를 변경 후 해열되었고 다른 1례에서는 비록 감수성 검사에서 cefotaxime에 대해 내성을 보였지만 cefotaxime을 사용하던 중 해열이 되어 항생제를 변경하지 않았다. 김과 서⁶⁾는 본 병원에서 1981년에서 1992년 사이에 발생한 상행성 담관염의 원인균은 *E. coli*, *K. pneumoniae*, enterococcus, *Enterobacter* 등이었으며 *E. coli*는 전체 동정균 중 45%, enterococcus는 16%로 보고하였다. 본 연구에서는 동정된 균의 수가 적어 분석하기는 어려우나 김과 서⁶⁾가 보고한 균의 빈도와 비슷하리라 생각이 된다. Ecoffey 등⁷⁾은 혈액 배양, 간조직 배양을 통해 79례의 상행성 담관염에서 원인균을 동정하였으며 그것의 90% 이상을 차지하는 주요 다섯 균주는 *E. coli*, *Klebsiella spp*, enterococcus, *Pseudomonas*, *Enterobacter* 등으로 보고하였다. 이 동정균들 중 *E. coli*가 전체의 45%, *Klebsiella*가 18%, 그리고 enterococcus, *Pseudomonas*는 각각 전체의 10% 정도였다. Hitch와 Lilly⁸⁾는 Kasai 수술 후 한달 내에 간과 장관의 연결 부위에 장내 세균의 군락이 형성되며 이 장내 세균들이 역류하여 상행성 담관염을 일으킨다고 보고하였다. 여러 보고⁶⁻⁸⁾에서 상행성 담관염의 원인균 중 감수성 검사 상 cefotaxime에 내성을 보이는 enterococcus가 많은 빈도를 차지하는 것을 보여 주며 또 ESBL 및 cefotaxime에 내성을 보이는 다른 원인균도 고려한다면 본 연구에서 cefotaxime 치료 효과가 82%로 높았다는 사실과는 맞지 않는 점이 있다. 이는 항생제 감수성 검사가 *in vitro*상에서 이루어지므로 *in vivo*상에서의 항생제의 효과를 모두 반영할 수 없음을 보여주며 배양 검사상 동정된 균이 모두 상행성 담관염의 원인균이었던지도 고려해 보아야 함을 보여준다. Thompson 등⁹⁾은 상행성 담관염에서 enterococcus가 동정된 경우 그것이 상행성 담관염을 실제 일으키는 지에 대해 의문을 제기하였다.

Enterococcus spp.는 항상 혼합 감염의 형태로 나타나며 담즙에서 다른 균이 없으면 *Enterococcus* spp. 또한 없어진다는 사실과 상행성 담관염의 치료 실패에 대한 분석에서 *Enterococcus* spp.의 동정이 치료 실패의 위험 인자로 간주되지 않음을 보고하였다. 그러므로 혈액 배양에서 증명된 *enterococcus*라 하더라도 *enterococcus*가 상행성 담관염의 원인균인지, 또 원인균으로 얼마나 많은 빈도를 갖는지, 원인균이라면 *in vivo*에서 cefotaxime의 치료에 대해 얼마나 저항성을 갖는지에 대해서는 향후 많은 연구가 필요하리라 생각된다.

항생제의 치료에 대한 효과는 원인균이 무엇이나에 따라 결정이 되나 그 외의 요인들도 많은 영향을 줄 수가 있다. 본 연구에서는 이를 확인하고자 여러 요인들을 검토하였다. 본 연구에서 의미가 있었던 것은 경험적 항생제의 사용 72시간 후에 평가한 Kasai 수술 후 상행성 담관염의 발생 시기였다. 상행성 담관염이 6개월 이전에 발생하였을 때 치료에 대한 반응이 좋았으며 6개월 이후에 발생하였을 때 반응이 좋지 않았다. Deguchi 등¹⁰⁾은 11명의 담도 폐쇄증 환아를 대상으로 Kasai 수술 후 상행성 담관염에 대한 예방적 항생제의 선택을 위해 주기적으로 담즙 배양 검사를 12주에 걸쳐 시행하였으며 그 결과 담즙에서 배양되는 균의 종류가 시간이 지남에 따라 변하는 것을 보고하였다. 수술 후 초기에는 *enterobacter*, *enterococcus*, *pseudomonas* 등과 같은 장내 상주균이 12주 후에는 *E. coli*, *klebsiella* 등이 많이 동정되었다. 상행성 담관염을 일으키는 원인균도 Kasai 수술 후 시간이 지남에 따라 다름을 보여 주는 좋은 예이다. 또한, Kasai 수술 후 상행성 담관염의 발생을 예방하기 위해 사용하는 항생제는 장내 상주균의 조성 및 항생제에 대한 감수성에 영향을 줄 수 있기 때문에 Kasai 수술 후 시간이 지날 수록 원인균의 변화와 항생제에 대한 내성균의 증가가 치료에 대한 저항을 나타내리라 생각된다. Ecoffey 등⁷⁾은 두번째 이상의 상행성 담관염에서 첫 상행성 담관염 때보다 치료에 대한 반응이 더 좋지 않았고 항생제에 대한 내성균이 증가하였음을 보고하였다. 이는 상행성 담관염의 원인균의 변화, 내성균의 증가가 치료에 대한 저항을 나타냈다고 생각된다.

치료 120시간 후의 평가에서 균의 동정 여부가 치료의 반응에 통계적으로 의미 있는 영향을 주었으며

균이 동정될 때 치료에 대한 반응이 더 좋지 않았다. 그리고, 본 연구에서 균이 동정된 군과 동정되지 않은 군으로 나누어 양군간의 발열 기간, 혈청 총빌리루빈, 간효소, 혈액 응고 검사, 백혈구, CRP 등의 평균을 비교하였다. 균이 동정되었을 때 균이 동정되지 않았을 때보다 발열 기간이 통계적으로 유의하게 길었다 (6.5일 vs. 3.6일, $P=0.01$). 그러나, 다른 항목들에 있어서는 통계적으로 유의한 차이가 없었다. Wu 등¹¹⁾도 상행성 담도염 환아를 균이 동정된 군과 동정되지 않은 군 두 군으로 나누어 임상 양상 및 여러 검사 결과들을 비교하였으며 두 군간에 통계적으로 유의한 차이는 없다고 보고하였다. 그러나, Wu 등¹¹⁾은 두 군간에 치료의 효과는 비교하지 않았다. 균의 종류와는 상관없이 균이 동정되었을 때 항생제를 시작한 시점부터 해열될 때까지의 기간이 더 길었다는 것은 균의 동정 여부가 치료에 많은 영향을 준다는 것을 말해준다. 혈액 배양에서 균이 동정된 경우 균혈증이 있었다는 증거가 되며, 일반적으로 여러 감염성 질환에서 균혈증이 있을 때 균혈증이 없을 때보다 예후가 좋지 않다. 이는 균혈증이 있을 때 감염을 유발한 균의 부하가 더 많다고 생각할 수가 있다. 균의 부하가 더 많을 때 치료에 대한 반응이 더딘 것은 당연한 사실이라 생각이 되며 이것이 균이 동정된 경우에 동정되지 않은 경우보다 열을 더 오래 지속시켰다고 생각된다.

치료 168시간 후의 평가에 있어서는 혈청 총빌리루빈 값이 치료의 반응에 통계적으로 의미 있게 영향을 주는 요인이었다. 복수의 유무, prothrombin time이나 백혈구의 수치, CRP의 수치 등은 통계적 의미가 없었다. 이는 담즙 배설이 좋지 않을 때 치료에 대한 반응이 좋지 않음을 간접적으로 보여주는 결과이다. 여러 보고^{3, 4, 12)}에서 담즙의 배설이 좋지 못할 때, 간기능이 좋지 않을 때 담즙내 항생제의 농도가 낮음을 보여준다. 그러나, 본 연구에서는 간기능에 대한 평가를 엄격히 하지 못하였고 단지 혈액 응고 검사, 복수의 유무만으로 간기능을 평가하여 통계적인 유의성을 얻지 못하였지만 간기능 또한 치료에 대해 많은 영향을 주는 요인으로 생각이 된다. 상행성 담관염의 경우 담즙내의 균을 살균하여야 치료가 되는데 그러기 위해서는 혈중 항생제의 농도보다 담즙내의 효과적인 항생제 농도가 치료에 더 중요하다. 그런데, 간기능이 좋지 않을 때나 담관의 폐색이 있을 때에는 담즙내로 항생제가 효과적으로 배설되지 않기 때문에 원하는

치료 농도를 얻기가 힘들다. Cefotaxime의 경우 정상 간기능을 가지고 있을 때는 혈중 항생제 농도와 담즙 내 항생제의 농도는 같으나 간기능이 좋지 않을 때는 담즙내의 항생제 농도는 정상 간기능을 가지고 있을 때 보다 많이 떨어져 있음을 고려하여야 한다. 그러므로 간기능이 떨어져 있을 때, 담관의 폐색이 의심될 때 - 간기능이 좋지 않을 때 발생한 상행성 담관염은 이 두가지 요건을 다 만족한다. - 항생제 치료에 잘 반응하지 않음을 유추할 수 있다. 실제 본 연구에서도 상행성 담관염이 발생하였을 때 혈중 총 빌리루빈의 농도가 8 mg/dL 이상일 때 항생제 치료에도 불구하고 7일 이상의 열이 났던 경우가 많았음을 보여준다. 그러므로 간기능이 좋지 않고 담관의 폐색으로 치료에 잘 반응하지 않을 것으로 예상되는 경우는 더욱 항생제의 선택 및 변경을 신중히 결정하여야 하며, 항생제 치료도 더 장기간으로 하여야 할 것이다.

이상에서 상행성 담관염에 대한 경험적 항생제로 cefotaxime을 사용하는 것은 그것이 단독이든, 병합 치료이든 간에 좋은 치료 효과를 보여주었다. 그리고 상행성 담관염 치료에 영향을 주는 것이 균의 동정 여부 및 종류, 상행성 담관염의 발생시기, 그리고 담즙 정체의 정도 등임을 보였다. 향후 상행성 담관염의 원인균에 대한 좀 더 많은 연구가 필요하며 경험적 항생제로서 무엇이 더 효과적인지에 대해서도 많은 연구가 필요하리라 생각된다.

요 약

목적 : 담도 폐쇄증 환아에 있어 Kasai 수술 후에 가장 흔한 합병증은 상행성 담관염이며 이는 예후에 많은 영향을 주므로 신속한 진단 및 치료가 중요하다. 상행성 담관염으로 입원하면 균이 동정되기 전 경험적 항생제를 먼저 사용하게 되는데 본 연구에서는 경험적 항생제로 cefotaxime을 사용했던 환아들의 치료에 대한 효과를 평가하여 cefotaxime의 경험적 치료로서의 적정성 여부와 상행성 담관염 환아에서의 적절한 항생제 사용의 지침을 제시하고자 하였다.

방법 : 1991년 1월부터 2000년 12월까지 서울대학교 소아병원에서 Kasai 수술 후 발생하고 경험적 치료로 cefotaxime을 사용한 상행성 담관염이 39례였고 이를 cefotaxime과 amikacin을 병합하여 사용한 군(CA군, 24례), cefotaxime과 gentamicin을 사용한 군

(CG군, 7례), 그리고 cefotaxime을 단독으로 사용한 군(C군, 8례) 세 군으로 나누었다. 상행성 담관염은 발열과 황달의 악화 또는 회색변으로 정의하였고 치료의 효과는 세 군에 있어 치료 시작 72, 120, 168시간 후 38℃ 미만으로 해열되는 것으로 평가하였다. 그리고 치료에 영향을 주는 요인을 알고자 발생 연도, 발생 빈도, 발생 시기, 원인균, 혈청 총빌리루빈 등의 요인에 대해 치료 효과의 차이를 비교 분석하였다.

결과 : 항생제 치료 72시간 내에 CA군 24례 중 13례(54%)에서 해열이 되었고, CG군 7례 중 3례(43%), 그리고 C군 8례 중 4례(50%)에서 해열되었다. 세 군간 치료의 효과는 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 치료 후 120, 168시간 치료 효과의 평가에서도 세 군간 통계적으로 차이가 없었으며, 전체적으로 120시간에는 39례 중 27례(69%)에서, 168시간 후에는 39례 중 31례(79%)에서 해열이 되었다. 그리고, 2주 이내에 39례 중 32례(82%)에서 해열이 되었다. 항생제를 변경하거나 추가한 경우는 모두 7례였고 2주 내에 모두 해열되었다. 그리고, 항생제 치료 시작 후부터 해열될 때까지의 평균 기간은 4±3일(1-12일)이었다. 상행성 담관염의 원인균은 혈액 배양에서 12례 동정되었으며, 감수성 검사상 cefotaxime에 대해 enterococcus 2례에서만 내성이 있었고 나머지 균들은 감수성이 있었다. 그리고, 항생제 치료에 영향을 주는 요인으로 균의 종류, 상행성 담관염 발생 시기, 담즙 정체의 정도 등이 있었다.

결론 : Kasai 수술 후의 상행성 담관염에서 cefotaxime이 경험적 항생제로서 적절하였으며 항생제를 시작한 후 3-5일 정도 열이 지속되더라도 환아의 상태가 양호하면 항생제를 변경하지 않고 사용하는 것이 바람직하다.

참 고 문 헌

- 1) Bates MD, Bucuvalas JC, Alonso MH, Ryckman FC. Biliary atresia : pathogenesis and treatment. Semin Liver Dis 1998;18:281-93.
- 2) Houwen RHJ, Zwierstra RP, Severijnen RSVM, Bouquet J. Prognosis of extrahepatic biliary atresia. Arch Dis Child 1989;64:214-8.
- 3) Dooley JS, Hamilton-Miller JMT, Brumfitt W, Sherlock S. Antibiotics in the treatment of biliary infection. Gut 1984;25:988-98.
- 4) Westphal JF, Brogard JM. Biliary tract infections;

- a guide to drug treatment. *Drugs* 1999;57:81-91.
- 5) Rothenberg SS, Schroter GPJ, Karrer FM, Lilly JL. Cholangitis after the Kasai operation for biliary atresia. *J Pediatr Surg* 1989;24:729-32.
 - 6) 김경모, 서정기. 신생아 담즙정체증의 원인질환 및 장기추적 예후인자에 관한 고찰. *대한소아소화기영양학회지* 1999;2:46-58.
 - 7) Ecoffey C, Rothman E, Bernard O, Hadchouei M, Valayer J, Alagille D. Bacterial cholangitis after surgery for biliary atresia. *J Pediatr* 1987;111:824-29.
 - 8) Hitch DH, Lilly JL. Identification, quantitation, and significance of bacterial growth within the biliary tract after Kasai's operation. *J Pediatr Surg* 1978;8:563-69.
 - 9) Thompson J, Bennion RS, Pitt HA. An analysis of infectious failures in acute cholangitis. *HPB Surg* 1994;8:139-45.
 - 10) Deguchi E, Yanagihara J, Shinjo H, Iwai N. Periodic bile cultures and irrigation of the external jejunostomy for cholangitis in biliary atresia. *Pediatr Surg Int* 1996;11:234-6.
 - 11) Wu ET, Chen HL, Ni YH, Lee PI, Hsu HY, Lai HS, et al. Bacterial cholangitis in patients with biliary atresia: impact on short-term outcome. *Pediatr Surg Int* 2001;17:390-5.
 - 12) Hitch DC, Lilly JR, Reller LB, Lauer BA. Biliary flora and antimicrobial concentrations after Kasai's operation. *J Pediatr Surg* 1979;14:648-52.