

CASE REPORT

성인에서 발생한 세프트리악손 가성담석증의 증례보고 및 임상적 고찰

정화경, 이동식

영남대학교 의과대학 외과학교실

Clinical Review and Case Report of Ceftriaxone-associated Gallbladder Pseudolithiasis in Adult

Hwa Kyung Jung and Dong-Shik Lee

Department of Surgery, Yeungnam University College of Medicine, Daegu, Korea

Although ceftriaxone can be used safely in most instances, it can sometimes induce biliary sludge or stone formation. Most of the patients remain asymptomatic and children are more susceptible to develop this condition, but adults can be affected as well. Because sludge or stones disappear after discontinuing ceftriaxone, this condition is referred to as ceftriaxone-associated pseudolithiasis. A 54-year-old woman was admitted to a local clinic for management of ileus. During admission, she had received ceftriaxone and metronidazole, and had been on nil per os for the past 6 days. She was then referred to our hospital for cholecystectomy due to persistent right upper quadrant pain. Although imaging studies showed gallbladder sludge, pseudolithiasis was suspected because of ceftriaxone administration history and prolonged fasting. After careful watch-and-wait, the condition resolved spontaneously after ceftriaxone discontinuation. Our clear understanding on ceftriaxone-associated gallbladder pseudolithiasis allowed us to avoid an unnecessary cholecystectomy. Herein, we report the case of a 54-year-old woman with ceftriaxone-associated gallbladder pseudolithiasis that was successfully managed by ceftriaxone discontinuation alone. (**Korean J Gastroenterol 2014;63:378-381**)

Key Words: Ceftriaxone; Gallbladder; Pseudolithiasis

서 론

세프트리악손은 임상적으로 널리 사용되고 있는 3세대 세팔로스포린계의 항생제로 대부분의 경우 부작용은 없으나 드물게 담낭 내 침전물(sludge) 혹은 결석을 생성할 수도 있다고 알려져 있다. 세프트리악손의 주사를 중단할 경우 수 주 내에 담낭 내 침전물 혹은 결석은 없어지므로 이를 세프트리악손 관련 가성담석(ceftriaxone-associated pseudolithiasis)이라고 한다.¹ 대부분의 경우 소아에서 발생빈도가 높게 보고되나 성인에서는 소아에 비해 발생빈도는 낮게 보고되며

가성담석의 형성 시 심한 증상은 거의 없는 것으로 알려져 있다.² 장마비로 타 병원에서 세프트리악손을 사용한 후 복부 통증을 호소한 성인에서 가성담석을 의심하여 보존적 치료로 불필요한 담낭절제술을 시행하지 않은 증례를 경험하였기에 증례와 함께 세프트리악손 관련 가성담석에 대한 임상적 자료 분석 결과를 보고하는 바이다.

증 례

54세 여자 환자로 우상복부 통증으로 수술을 위해 전원되

Received September 4, 2013. Revised November 13, 2013. Accepted December 20, 2013.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

교신저자: 이동식, 705-717, 대구시 남구 현충로 170, 영남대학교의료원 외과

Correspondence to: Dong-Shik Lee, Department of Surgery, Yeungnam University Medical Center, 170 Hyeonchung-ro, Nam-gu, Daegu 705-717, Korea. Tel: +82-53-620-3580, Fax: +82-53-624-1213, E-mail: dslee@med.yu.ac.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.

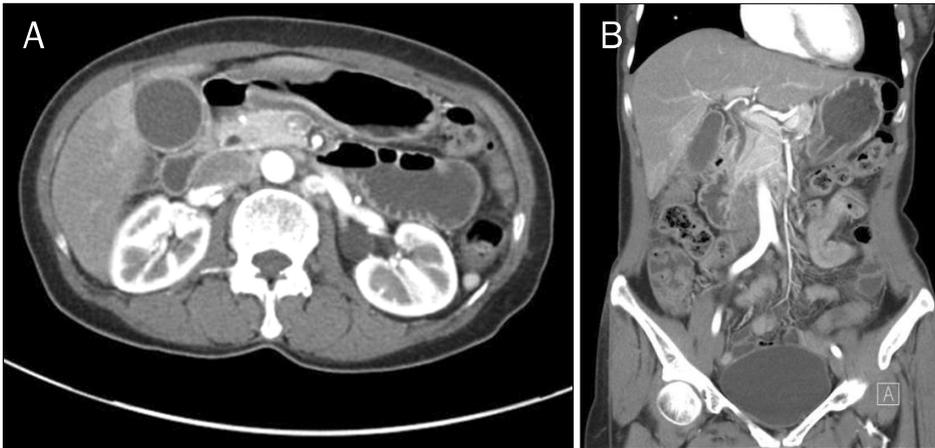


Fig. 1. Initial CT scan shows mild gallbladder wall thickening.



Fig. 2. Initial abdominal ultrasonogram shows gallbladder sludge and diffuse gallbladder wall thickening.



Fig. 3. Follow-up abdominal ultrasonogram shows a normal appearing gallbladder without sludge or stones.

었다. 환자는 일주일 전 복부 통증으로 타 병원에서 진료를 받았으며 장마비 증상으로 외래 내원 전까지 입원치료 중이었다. 의무기록 및 병력 청취에 따르면 입원 당시 우상복부 통증과 발열감은 없었으며 전반적인 복부 통증이 있었다. 입원 후 6일간 하루 한 번 2.0 g의 세프트리악손과 하루 세 번 500 mg의 메트로니다졸을 주사받았다. 본원 방문 전까지 금식을 하였으며 정맥경장 영양공급을 받고 있었다. 입원 7일째 장운동은 돌아 왔으나 발열과 무던한 우상복부 통증, 그리고 한번의 구토 증세가 있었다. 복부 전산화단층촬영 결과 담낭 내 침전물의 소견과 담낭벽의 비후 소견이 보였고(Fig. 1), 담낭석에 의한 급성담낭염 진단하에 수술을 위해 전원되었다. 내원 당시 혈압과 맥박은 정상이었으며 체온은 36.8°C였다. 혈액학적 검사에서 총빌리루빈, ALP 등 간기능 검사는 모두 정상이었으며 단지 백혈구 증가증만이 있었다. 신체검사에서 우상복부 압통이 있었으나 머피 신호(Murphy's sign)는 없었다. 수술적 관찰을 위해 입원 후 시행한 초음파검사서 담낭 내 침전물 소견과 전반적인 담낭벽의 비후 소견이 관찰되었다(Fig. 2). 우상복부 통증은 완화되는 소견이었으며 장기간 정

맥경장 영양요법과 세프트리악손의 사용 등의 기왕력으로 가성담석을 의심하여 수술은 시행하지 않고 수술적 관찰을 하였다. 환자는 그 이후 담낭염증의 소견과 심한 우상복부 통증을 호소하지 않았으며 6주 후 시행한 복부 초음파검사서 담낭 내 침전물 소견과 담낭벽의 비후 소견은 보이지 않았다(Fig. 3).

2008년 1월부터 2012년 12월까지 본원에서 세프트리악손을 3일 이상 주사한 환자 중 영상학적으로 담낭의 병변을 확인할 수 있었던 환자를 대상으로 후향적 조사를 시행하였다. 대상자는 모두 312명이었으며 주사 전, 주사 후 혹은 주사를 중단한 후 시행한 영상의학적 검사에서 가성담석이 확인된 환자는 모두 15명으로 4.8%의 발생비율을 보였다. 만성신부전으로 복막투석과 관련하여 항생제를 사용 후 발생하였던 경우가 5예, 간경변증이 있던 환자에서 원발성 복막염으로 항생제 사용 후 발생하였던 경우가 2예, 뇌출혈로 수술하고 항생제 사용 후 발생하였던 경우가 2예, 폐렴 등과 같은 감염증으로

Table 1. Demographics of Patients with Pseudolithiasis (n=15)

Variable	Data
Age (yr)	58.06 (20-79)
Male/female	8/7
Associated disease	
Acute or chronic renal failure	5 (33.3)
Liver cirrhosis	2 (13.3)
Brain operation	2 (13.3)
Other infections	6 (40.0)
Abdominal pain	
(+)	4 (26.7)
(-)	13 (73.3)
Cholecystectomy	
(+)	2 (13.3)
(-)	13 (86.7)

Values are presented as n (range), n only, or n (%).

항생제 사용 후 발생했던 경우가 6예였다. 이 중 우상복부 통증을 보인 경우가 4명(26.7%)이었으며 나머지는 추적관찰 중 우연히 발견되었다. 2명(13%)에서 담낭절제술이 시행되었는데, 첫 번째 환자는 20세 여자로서 폐렴에 대한 항생제 치료 중 갑자기 발생한 심한 우상복부 통증과 압통으로 응급 담낭절제술을 시행하였고 담낭벽의 심한 염증 소견과 담낭 내 침전물이 관찰되었다. 두 번째 환자는 51세 남자로 뇌출혈 소견으로 수술을 받고 항생제를 투여하던 중 우상복부 통증이 있어 복부 초음파검사를 시행하였으며, 검사에서 담낭벽의 비후와 침전물이 관찰되어 일주일 뒤 정규 담낭절제술을 시행하였다. 수술 소견에서 담낭벽의 염증은 없었으며 담낭 내 침전물만이 관찰되었다(Table 1).

고 찰

담낭 내 가성담석은 1988년 Schaad 등¹에 의해 처음으로 보고된 이후 주로 소아에서의 가성담석이 보고되었으며 성인의 경우 국내에서는 약 4예 정도가 보고되었다.³⁻⁷

세프트리아손의 대사기전은 담즙에 의해 약 10-20%만이 배출되며 주로 신장을 통해 배출이 된다. 하지만 신장기능 부전이나 다른 요인에 의해 그 비율은 변할 수 있다. 즉 이러한 장애 시 담낭 내 세프트리아손의 농도는 혈장의 농도에 비해 20-150배 증가하며 이는 담즙산의 배설을 방해할 수 있다. 또한 세프트리아손의 음이온적 성질로 담낭 내 이의 축적은 불용성 칼슘염을 형성하고 농축된 세프트리아손은 가성결석을 형성할 수 있다.^{4,8} 소아에서 세프트리아손 관련 가성담석의 빈도는 25-55%로 보고되고 있으며 하루 한 번의 단일요법(100 mg/kg/day)인 경우 발생빈도는 55%, 하루 두 번의 분할요법인 경우는 25%로 고농도요법에서 더 많은 빈도를 보인다고 한다.^{1,9}

성인의 경우 전향적 조사로 28명의 적은 표본의 연구이지만 약 21.4% (6/28) 발생률을 보고한 논문만이 있다.² 국내 환자에서 발생빈도의 보고가 없어 시행한 본원의 조사 결과, 4.8% (15/312)의 낮은 발생 빈도를 보였다. 이는 앞선 발표와 많은 차이를 보이는데, 원인은 후향적 조사에 의한 차이로 보이며, 영상학적 검사로 확인하지 못하였고 무증상으로 남아있던 경우가 더 있을 것으로 생각되어 실제 발생빈도는 더 높을 것으로 예상된다.

발생빈도를 증가시키는 요인으로 고용량(>2 g/day) 및 장기간의 항생제 사용, 담낭의 담즙 배출기능의 저하, 장기간의 금식 등이 알려져 있으며,^{4,8} 반면 항생제의 저용량 분할요법, 충분한 수액공급 등이 발생빈도를 줄일 수 있다고 한다.¹⁰ 이번 증례의 경우 고농도의 주사요법, 장기간의 금식과 정맥경장 영양요법 등 앞서 언급된 유발인자들이 관여한 것으로 보인다. 또한 본원의 조사에서 신장으로의 약물의 배출이 줄어들어 담즙으로의 약물 배출이 증가되는 요건을 가진 만성 신부전환자와 원발성 복막염으로 장기능이 떨어져 있던 간경변환자, 오랜 금식과 보행이 어려웠던 뇌수술 환자에서 상대적으로 발생률이 높다는 것을 확인할 수 있었다.

가성담석의 생성은 항생제 주사 후 3일에서 22일 사이에 생기는 것으로 보고되고 있으며 생성 시 대부분의 경우는 증상이 나타나지 않고 항생제 투약을 중지하면 3주에서 6주 이내에 가성담석은 없어지는 것으로 알려져 있다.^{1,9} 하지만 드문 경우 담석성 췌장염, 담도담석 및 급성 괴사성 담낭염을 일으키는 경우도 있다.¹¹ 치료에 대한 고찰은 대부분의 경우 항생제의 중단으로 가성담석증은 사라지는 것으로 되어 있지만 이는 합병증이 유발되지 않은 경우에 해당이 된다. 합병증이 동반된 경우에는 수술적 치료가 우선이 되어야 한다. 하지만 역설적으로 세프트리아손 주사 치료의 기왕력을 모른 채 우상복부 통증과 영상학적 검사상의 담낭담석만으로 불필요한 담낭절제술을 시행한 경우도 많을 것으로 생각된다. 본원의 후향적 조사 결과, 뇌수술 후 발생한 우상복부 통증으로 시행한 초음파 검사에서 담낭결석을 발견하고 정규수술을 시행했던 환자의 경우 세프트리아손 관련 담낭담석이 의심되며, 주의깊은 병력 청취와 지속적인 관찰을 하였다면 불필요한 담낭절제술을 피할 수 있었을 것으로 생각되는 증례이다.

즉 세프트리아손을 사용한 환자에서 우상복부 통증과 영상학적 검사 소견에서 담낭담석이 보이는 경우 수술적 치료의 결정은 염증의 정도와 환자의 상태에 따라 결정되어야 하나 항생제 사용을 포함한 주의깊은 병력 청취와 지속적 관찰은 불필요한 수술적 치료의 빈도를 줄일 수 있을 것이다.

REFERENCES

1. Schaad UB, Wedgwood-Krucko J, Tschaeppler H. Reversible ceftriaxone-associated biliary pseudolithiasis in children. *Lancet* 1988;2:1411-1413.
2. Heim-Duthoy KL, Caperton EM, Pollock R, Matzke GR, Enthoven D, Peterson PK. Apparent biliary pseudolithiasis during ceftriaxone therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34:1146-1149.
3. Schaad UB, Tschäppeler H, Lentze MJ. Transient formation of precipitations in the gallbladder associated with ceftriaxone therapy. *Pediatr Infect Dis* 1986;5:708-710.
4. Shiffman ML, Keith FB, Moore EW. Pathogenesis of ceftriaxone-associated biliary sludge. In vitro studies of calcium-ceftriaxone binding and solubility. *Gastroenterology* 1990;99:1772-1778.
5. Pigrau C, Pahissa A, Gropper S, Sureda D, Martinez Vazquez JM. Ceftriaxone-associated biliary pseudolithiasis in adults. *Lancet* 1989;2:165.
6. Choi YY, Jung YH, Choi SM, Lee CS, Kim D, Hur KY. Gallbladder pseudolithiasis caused by ceftriaxone in young adult. *J Korean Surg Soc* 2011;81:423-426.
7. Seo JH, Hwang JM, Park SS. Antituberculosis medication as a possible epigenetic factor of Leber's hereditary optic neuropathy. *Clin Experiment Ophthalmol* 2010;38:363-366.
8. Park HZ, Lee SP, Schy AL. Ceftriaxone-associated gallbladder sludge. Identification of calcium-ceftriaxone salt as a major component of gallbladder precipitate. *Gastroenterology* 1991;100:1665-1670.
9. Rivera M, García-Herrera AL, Burguera V, Sosa-Barríos H, Palomares JR, Quereda C. Ceftriaxone-associated gallbladder pseudolithiasis in a PD patient. *Perit Dial Int* 2011;31:97-99.
10. Papadopoulou F, Efremidis S, Karyda S, et al. Incidence of ceftriaxone-associated gallbladder pseudolithiasis. *Acta Paediatr* 1999;88:1352-1355.
11. Kim S, Gura KM, Puder M. Acute necrotizing cholecystitis: a rare complication of ceftriaxone-associated pseudolithiasis. *Pediatr Surg Int* 2006;22:562-564.