

Ceftriaxone과 연관된 소아의 담도 오니 (biliary sludge) 1례

윤재균 · 이현희 · 신영규* · 정지태* · 독고영창*

관동대학교 의과대학 소아과학교실, 고려대학교 의과대학 소아과학교실*

서 론

Ceftriaxone(Rocephin[®]; Hoffman-LaRoche)은 3세대 반합성 cephalosporin계 항생제로 cephalosporin 핵의 7번 위치에 methoxy imino군을 함유한 aminothiazolyl-acetyl side chain이 연결되어 있어 β -lactam 고리의 안정성과 특정 항균 활성을 보이게 되고, 3번 위치에 acidic enol이 연결되어 있어 긴 반감기를 가지는 특성이 있다. 광범위하고 효과적인 항균 활성으로 인하여 여러 감염 질환에서 선택적으로 사용되고 있으며 특히 소아 감염 환자에게 널리 사용되고 있다¹⁾.

그러나 1986년 Schadd 등²⁾이 ceftriaxone 투여 환자에서 담낭 오니(gallbladder sludge)가 발생한 사례를 처음으로 보고한 이후 ceftriaxone과 연관된 담도 오니(ceftriaxone associated biliary sludge; 이하 'ceftriaxone 오니'로 약함)가 ceftriaxone의 중요한 부작용으로 인식되기 시작하였다. 1988년 Jacob 등³⁾은 ceftriaxone 투여 후 담낭염이 발생한 사례를 보고하였으며, 이로 인해 담낭절제술을 시행할 정도로 심한 경우도 보고되었다^{4, 5)}. 그후 담낭 오니의 화학적 성분이 칼슘-ceftriaxone 염이라고 보고됨으로써 ceftriaxone 오니의 실체가 확인되었다⁶⁾.

ceftriaxone 오니는 초음파상 담석과 매우 유사하며, ceftriaxone의 투여를 중지하면 신속하게 소실되는 양상을 보여 가성 담석증(pseudolithiasis) 또는 가역성 담석증(reversible cholelithiasis)으로 불리는 특징을 가지고 있다⁷⁻⁹⁾. 따라서 ceftriaxone 오니의 이러한 특징을 알지 못하는 경우 담석으로 오진할 가능성과 이로 인한 담낭 절제술 시행의 위험도 있다. ceftriaxone 오니는 항생제와 관련되어

있으며, 대부분의 경우 약물 투여 중단 후 자연 소실되기는 하지만 때로는 오니로 인해 증상이 나타나거나 이차적 담낭염 또는 췌장염 등이 발생하고, 실제로 담석으로 진행하여 담낭절제가 필요하게 되는 경우도 있기 때문에 ceftriaxone 사용에 주의를 요한다^{3-5, 7, 10)}.

저자들은 6세 여아에서 뇌수막염의 치료를 위하여 ceftriaxone을 사용하던 중 ceftriaxone 오니가 발생한 1례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 아 : 6세, 여아.

주 소 : 발열, 두통, 구토.

과거력 및 가족력 : 특이 소견 없음.

현병력 : 내원 5일전부터 기침이 시작되어 간헐적으로 증상을 보여오던 중 내원 1일전부터 발열과 두통, 구토가 동반되어 본원에 내원함.

이학적 소견 : 내원 당시 환아는 체중 21kg(75~90백분위수), 체온 38.3℃, 맥박 102회/분, 호흡 36회/분이었으며, 급성 병색을 띠고 있었다. 인두는 발적 되어 있었으며, 흉부 청진상 심음은 정상이었고, 호흡음도 나음이나 천명은 들리지 않았다. 간은 촉진되지 않았으며, 압통이나 반발통은 없었다. 경부 경직 양상은 없었으며, Brudzinski 증후와 Kernig 증후는 음성이었다.

검사 소견 : 말초 혈액 검사상 백혈구수 10,600/mm³(성숙 다핵구 80%, 림프구 14%), 혈색소 12.2 g/dL, 혈소판수 274,000/mm³이었으며, 간기능검사상 아미노기전이효소 AST 12IU/L, ALT 27IU/L, 총 빌리루빈 0.3mg/dL, 직접빌리루빈 0.1mg/dL, 총단백

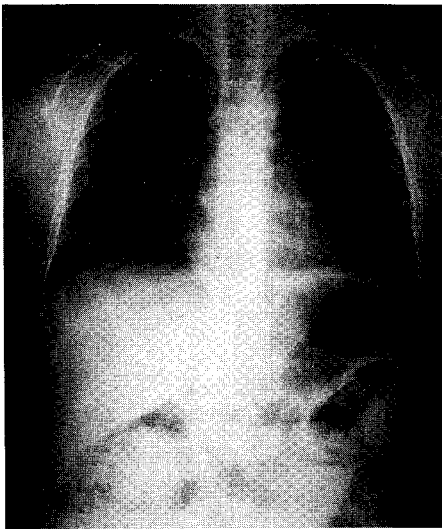


Fig. 1. Chest X-ray showing no specific abnormal finding on both lung fields and right upper quadrant of abdomen.

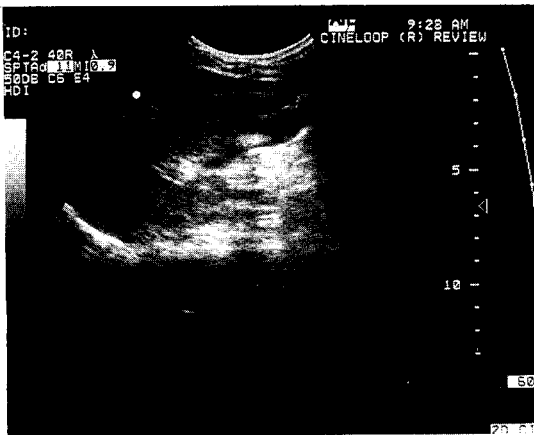


Fig. 2. Abdominal sonogram showing 1.5cm sized high amplitude echogenic sludge with prominent post-acoustic shadow in gallbladder.

7.0g/dLc, 알부민 4.8g/dL이었다. 뇌척수액 검사상 무색이었으며, 비중 1.006, 적혈구 0/mm³, 백혈구 80/mm³(다핵구 90%, 림프구 10%), 단백 28mg/dL, 당 41mg/dL, 염소 132mEq/L였고 Gram 염색이나 세균 배양 검사에서 세균은 발견되지 않았다.

방사선학적 소견: 입원일과 입원 7일째 시행한 흉부 X-선 소견상 특이 소견은 없었으며, 우상 복부의 석회화 음영도 관찰되지 않았다(Fig. 1). 환아

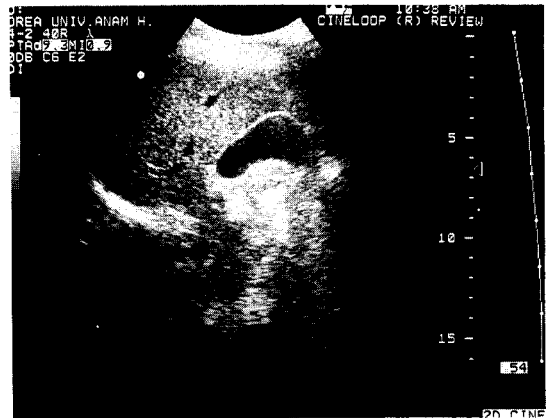


Fig. 3. Follow up abdominal sonogram showing no sludge in gallbladder at 3 weeks later.

가 우상복부 통증을 호소하여 내원 9일째 시행한 복부 초음파검사상 담낭내에 후-초음파 음영(post-acoustic shadow)을 가지는 직경 1.5cm의 고초음파 성(high echogenic) 오니가 발견되었다(Fig. 2). ceftriaxone 투여를 중지한 후 3주째 시행한 복부 초음파 검사에서는 오니가 소실되었다(Fig. 3).

치료 및 경과: 환아는 뇌수막염으로 진단되어 내원 첫날부터 ceftriaxone(2g/day)과 unasyn®(ampicillin+sulbactam)으로 치료하였다. 내원 2일째 체온이 36.7℃로 정상화되었으며, 이 때부터 천명이 청진되어 기관지 확장제를 흡입하기 시작하였다. 내원 5일째부터 체온이 37.8℃로 상승하고 오한과 상복부의 심한 통증이 발생하여 하루 수 차례 반복되었다. 내원 9일째 시행한 복부초음파 검사에서 담낭 오니 소견이 발견되어 ceftriaxone 투여를 중단하고 cefotaxime으로 대체하였다. 발열과 오한, 복통이 지속되던 중 내원 11일째에 시행한 Mycoplasma IgG 항체 검사에서 항체역가 1:640, 냉 응집소 검사에서 1:512의 역가를 보여 Mycoplasma pneumoniae에 의한 감염으로 판단하고 roxithromycin을 투여하기 시작하였다. ceftriaxone 투여 중지 3일째부터 복통이 소실되었고, roxithromycin을 투여한 후 6일째부터 발열과 오한이 소실되었다. 첫 Mycoplasma 항체 검사 후 7일째 추적 검사 결과 IgG 항체역가 1:640, 냉 응집소 검사 역가 1:128 소견 보여 Mycoplasma 감염을 확인할 수 있었다. 환아는 내원 19일째 증상이 호전되어 퇴원하

였으며, 퇴원 후에는 특이한 증상 없이 지내고 있고 처음검사후 3주만에 시행한 초음파 추적 검사에서도 담낭의 이상은 없었다.

고 찰

Ceftriaxone은 항균 활성이 광범위하고, 반감기가 길어 하루 1-2회만의 투여가 가능하며, 투여량의 40%정도가 담도로 배설되어 신장기능이 미숙한 소아에게 적절히 사용될 수 있고, 혈관-뇌 장벽 통과성이 뛰어나 소아 감염병 환자의 치료에 널리 쓰이고 있다^{7, 11)}. 그러나 Schadd 등²⁾이 ceftriaxone 오니를 처음으로 보고한 이후 이것이 ceftriaxone의 사용에 있어 중요한 문제로 부각되고 있다.

ceftriaxone 오니의 병태 생리에 대하여 아직까지 확실하게 알려져있지는 않으나 최근 이에 대한 활발한 연구로 인하여 그 발생 기전에 대한 설명이 가능해지고 있다. 담즙은 투명한 액체로 여기에 결정이 발생하여 생긴 침전물을 담도 오니라고 하며, 대부분 담낭내에서 발생한다⁶⁾. ceftriaxone은 40%가 대사되지 않은 채 담즙으로 배설되는데 다른 많은 항생제들도 담즙으로 배설되기 때문에 이것이 문제가 되는 것은 아니다. ceftriaxone은 다른 항생제들과 달리 어떤 용액내에서는 이극성의 음이온이 되며, 담석의 병태 생리와 연관된 탄산, 담즙산, 인산, 팔미트산 등의 다른 칼슘 감수성 음이온처럼 작용한다¹²⁾. ceftriaxone이 높은 용량으로 사용될 경우 대사되지 않은 상태로 담즙으로 배설되어 담즙내의 ceftriaxone 농도는 포화 농도를 넘게 되며, 담낭내에서 담즙이 농축되면 그 농도가 더욱 증가하여 혈중 농도의 100~200배에 이르게 된다. 한편 ceftriaxone의 배설은 칼슘의 수동적 흐름을 유도하게 되며, 칼슘-ceftriaxone의 1:1 결합이 진행되어 불용성 염(salt)을 형성하게 된다^{13, 14)}. 이런 현상은 투여된 ceftriaxone의 용량과 상관성이 있다. 즉 담즙내에서 칼슘-ceftriaxone의 계산된 포화 지수(saturation index : 1 이하면 포화상태를 넘지 않은 상태이며, 1 이상이면 포화상태를 넘은 상태를 의미)는 ceftriaxone의 용량이 증가할수록 커지게 되는데, 하루 1g 이하의 용량에서는 포화 지수가 칼

슘-ceftriaxone 염의 전이 범위(metastable range : 포화 상태는 넘었으나 결정이 발생하지 않는 범위)에 포함되나, 하루 2g 이상의 용량에서는 포화 지수가 전이 범위를 벗어나게 되어 오니를 형성하게 된다. 결국 ceftriaxone 오니는 하루 2g 이상 고용량의 ceftriaxone을 투여 받는 경우 발생하게 된다. 한편 중증 감염 환이는 하루 60~100mg/kg의 고용량의 ceftriaxone을 투여 받게 되는데 이것은 체중 70kg 성인에게는 하루 약 4~7g의 용량에 해당된다. 만일 하루 7g의 용량을 사용하게 된다면 포화 지수는 어떤 경우라도 전이 범위를 초과하게 된다. 그러나 이것은 계산적인 것으로 모든 경우에 적용할 수는 없으며, 소아에서는 주어진 용량에 대하여 성인과 다르게 ceftriaxone을 대사할 수 있어 담즙내 ceftriaxone의 농도가 성인보다 낮을 수 있고, 또한 간에서 ceftriaxone의 분비도 일정 수준 이상에서는 더 이상 증가하지 않고 고평부(plateau)를 형성할 수도 있기 때문이다¹⁴⁾. 그러나 ceftriaxone 오니의 발생은 성인보다 소아에서 흔한 것으로 보고되고 있다¹⁵⁾.

발생 기전으로는 간에서의 ceftriaxone의 분비와 아울러 담낭의 역할도 중요한데, Kestel 등¹⁶⁾은 쥐와 기니아 피그를 대상으로 한 연구에서 담즙내 ceftriaxone의 농도는 쥐가 기니아 피그보다 훨씬 높았으나 쥐는 담낭이 없어 오니가 발생되지 않았고, 기니아 피그는 담낭에 칼슘-ceftriaxone 오니가 형성되어, 오니 형성에 간 요소(thermodynamic factor)는 물론 담낭 요소(kinetic factor)가 중요하다고 주장하였다. 그러므로 ceftriaxone 오니의 발생 위험성은 ceftriaxone의 용량이 증가하는 경우와 담낭 배설 기전이 손상된 환자에서 높아진다.

성분 분석 연구들^{7, 10, 14)}에서 ceftriaxone 오니는 칼슘-ceftriaxone염으로 확인되었다. Park 등⁷⁾은 ceftriaxone 오니로 인하여 담낭절제술을 시행한 4건의 수술 사례에서 모두 담석을 발견할 수 없었으며, 20~250 μ m의 작은 결정을 확인할 수 있었고, 그 성분을 분석한 결과 콜레스테롤이 1.7%, 빌리루빈이 13.9%였으며, 나머지는 칼슘-ceftriaxone 염이었다고 보고하였으며, Robertson 등¹⁰⁾은 담낭 결석이 확인된 환자에서 담낭절제술을 시행한 후 결석

의 성분을 분석한 결과 100% ceftriaxone이었다고 보고하였다.

일반적으로 담도 오니가 발생되면 직접적인 현미경적 검사나 초음파로만 진단되며, 경구적 담낭 조영술(OCG), 내시경적 역류성 담체관 조영술(ERCP), 자기공명촬영술(MRI), scintigram 등 방사선학적 검사만으로는 진단할 수 없다^{6, 7)}. 일반적으로 오니와 결석은 초음파 검사상 잘 구별이 되는데, 오니는 후-초음파 음영(post-acoustic shadow)이 없는 저진폭 초음파 음영을 보이며, 이에 비해 결석은 현저한 음영 효과를 동반한 고진폭 초음파 음영을 보인다¹⁷⁾. ceftriaxone에 의한 오니는 일반적인 오니와 달리 특이한 초음파 소견을 보이는데, Schadd 등¹⁸⁾은 ceftriaxone에 의한 경우 오니가 유동적이고, 후-초음파 음영을 가지는 고초음파성 물질이며, 담낭의 가장 밑 부분에 묻혀서 나타나는 등 담석이나 일반적인 오니와는 구별되는 특성을 보인다고 하였다. 그러나 이런 특성이 칼슘-ceftriaxone 염의 단단함 때문인지 아니면 자체의 음파 저항과 음파 분산의 특성 때문인지는 알려져있지 않다.

ceftriaxone 오니로 인한 혈액 검사의 변화는 흔히 없는데, Billstein 등⁵⁾은 ceftriaxone을 투여한 2640명을 대상으로 간기능 검사를 시행하여 6명에서 빌리루빈이 상승하였으며, 1명에서 AST와 염기인산화효소(ALP)의 상승이 있었다고 하였다. Barson 등¹⁹⁾은 3명의 환자에서 빌리루빈, AST, ALT가 상승되었다고 보고하였다. Zinberg 등²⁰⁾은 이차적인 췌장염 사례에서 AST, ALT, ALP, amylase의 상승을 보고하였다.

ceftriaxone 오니의 존재가 알려진 이후 시행된 전향적인 연구들에 의하면 ceftriaxone을 투여하는 경우 25~46%의 많은 경우에서 비정상적인 초음파 반향성 오니가 발견되었다고 보고하고 있다^{18, 21)}. Schadd 등¹⁸⁾은 ceftriaxone을 하루 60~100mg/kg의 용량으로 투여한 후 연속적으로 초음파를 시행하여 환자의 46%에서 담도 오니가 발견되었으며, 이들중 19%에서 담도 증상이 있었고, 증상이 있었던 오니 환자에서 ceftriaxone 투여를 중단한 후 오니와 증상이 소실되었으며, 이런 현상을 ceftria-

xone으로 인한 가성 담석증(biliary pseudolithiasis)이라고 불렀다. 현재까지의 연구 결과로는 ceftriaxone 오니는 ceftriaxone을 사용한 후 3~22일(평균 9일)째에 형성되고, 사용을 중지한 후 2~63일(평균 15일)째에 소실되는 것으로 알려져있다²⁰⁾. 일반적으로 담도 오니가 특정 유발요인과 관련이 있는 경우에는 이들 요소가 제거될 경우 오니도 소실되는 것으로 알려져 있으나, 항상 양호한 경과를 밟는 것은 아니며, 비결석 담낭염, 이차적 췌장염 등 임상적인 문제를 유발할 수 있으며, 때로는 소실과 발생의 반복적인 경과를 밟다가 결국에는 약 15% 정도에서 담석으로 진행되기도 한다^{9, 22)}. 그러나 아직 광범위한 연구가 시행되지 못하여 ceftriaxone 오니의 예후에 대하여는 논란의 여지가 있다.

ceftriaxone이 흔히 사용되는 항생제이므로 ceftriaxone 오니는 임상에서 자주 발견될 수 있으며, 또한 담석으로 오진될 수 있으므로 이러한 소견을 확인하는 것이 중요하다¹²⁾. 그러나 담도 오니의 발생을 우려하여 ceftriaxone을 사용하는 모든 환자에게 초음파를 시행하는 것은 바람직하지 않으며, 간담도 증상이 있는 경우 초음파를 시행하는 것이 추천되고 있다²³⁾. 만일 오니가 발견되고 이것이 임상적 증상과 관련이 있는 경우 ceftriaxone 투여는 중단되어야 하며, 대증적인 치료를 시행하면서 관찰하도록 하고, 증상의 호전이 없는 경우에는 담낭절제를 고려하여야 한다. 한편 소아에서는 가능하면 낮은 용량(하루 50mg/kg, 체중 40kg 이상의 소아인 경우 하루 2g 이하)을 사용하도록 하며, 수분을 제한중인 환자와 간이식 수여자, 장기간의 정맥 영양을 시행하고 있는 환자, 용혈성 질환이 있는 환자 등 담즙 정체와 담석 형성의 위험이 높은 환자에서는 ceftriaxone 사용시 세심한 주의를 기울여야 한다¹⁰⁾.

저자들은 이 증례 경험을 통하여 ceftriaxone을 사용하는 감염병 환아들에게 간담도 증상이 발생하는 경우 ceftriaxone 오니의 가능성을 고려하여야 하며, 초음파 검사를 통해 오니의 특징적인 초음파 소견을 확인하고, 확인된 경우에는 적절한 대증요법을 시행하며, 수술 등 불필요한 처치를 시행하지 않도록 하여야 한다는 점을 확인하였다.

참 고 문 헌

- 1) Richard DM : *Ceftriaxone, a review of its antibacterial activity, pharmacological properties and therapeutic use.* *Drugs* 20:469-527, 1984
- 2) Shadd UB : *Transient formation of precipitation in the gallbladder associated with ceftriaxone therapy.* *Pediatr Infect Dis* 5:708-710, 1986
- 3) Jacob RF : *Ceftriaxone-associated cholecystitis.* *Pediatr Infect Dis* 7:434-436, 1988
- 4) Meyboom RHB, Kuiper H, Jansen A : *Ceftriaxone and reversible cholelithiasis.* *Br Med J* 297:858, 1988
- 5) Billstein SA, Sudol TE : *Ceftriaxone and biliary pseudolithiasis.* *Pediatr Infect Dis* 7:815-819, 1988
- 6) Lee SP, Nicholas JF, Park HZ : *Biliary sludge as a cause of acute idiopathic pancreatitis.* *N Eng J Med* 326:589-593, 1992
- 7) Park HZ, Lee SP, Schy AL : *ceftriaxone-associated gallbladder sludge; identification of calcium-ceftriaxone salt as a major component of gallbladder precipitate.* *Gastroenterology* 100:1665-1670, 1991
- 8) Maringhini A, Ciambra M, Baccelliere P, Raimondo M, Pagliaro L : *Sludge, stones and pregnancy.* *Gastroenterology* 95:1160-1161, 1988
- 9) Lee SP, Maher K, Nicholls JF : *Origin and fate of biliary sludge.* *Gastroenterology* 94:170-176, 1988
- 10) Robertson FM, Crombleholme TM, Barlow SE, Verhave M, Brown D : *Ceftriaxone choledocholithiasis.* *Pediatrics* 98:133-135, 1996
- 11) Patel IH, Kaplan SA : *Pharmacokinetic profile of ceftriaxone in man.* *Am J Med* 77(4c):17-25, 1984
- 12) Kim YS, Kestell MF, Lee SP : *Gall-bladder sludge : lessons from ceftriaxone.* *J Gastroenterol Hepatol* 7:618-621, 1992
- 13) Xia Y, Lambert KJ, Scheingart CD, Gu JJ, Hofmann AF : *Concentrative biliary secretion of ceftriaxone.* *Gastroenterology* 99:454-465, 1990
- 14) Shiffman ML, Keith FB, Moore EW : *Pathogenesis of ceftriaxone-associated biliary sludge.* *Gastroenterology* 99:1772-1778, 1990
- 15) Lopez AJ, O'Keefe P, Morrissey M, Pickleman J : *Ceftriaxone-induced cholelithiasis.* *Ann Int Med* 115:712-714, 1991
- 16) Kestel MF, Lee SP : *Ceftriaxone-induced gallbladder sludge in the guinea pig.* *Gastroenterology* 102:A831, 1992
- 17) Conrad MR, Jones RO, Dietchy J : *Significance of low level echoes within the gallbladders.* *Am J Roentgenol* 132:967-972, 1979
- 18) Schadd UB, Wedgwood-Krucko J, Tschappeler H : *Reversible ceftriaxone-associated biliary pseudolithiasis in children.* *Lancet* 1:1411-1413, 1988
- 19) Barson WJ, Miller MA, Brady MT : *Prospective comparative trial of ceftriaxone vs. conventional therapy for treatment of bacterial meningitis in children.* *Pediatr Infect Dis* 4:362-368, 1985
- 20) Zinberg J, Chernaik R, Coman E, Rosenbalt R, Brandt LJ : *Reversible symptomatic biliary obstruction associated with ceftriaxone pseudolithiasis.* *Am J Gastroenterol* 86:1251-1254, 1991
- 21) Schadd UB, Suter S, Gianella-Borradori A : *A comparison of ceftriaxone and cefuroxime for the treatment of bacterial meningitis in children.* *N Eng J Med* 322:141-147, 1990
- 22) Lee SP, Nicholas JF : *Nature and comparison of biliary sludge.* *Gastroenterology* 90:677-686, 1986
- 23) Palmer RH : *Ceftriaxone-associated gallbladder sludge : what's in a name?* *Gastroenterology* 100:1769-1772, 1991

= Abstract =

A Case of Ceftriaxone Associated Biliary Sludge

Jae Kyun Yoon, M.D., Hyun Hee Lee, M.D. Young Kyoo Shin, M.D.*
Ji Tae Choung, M.D.* and Young Chang Tockgo, M.D.*

Department of Pediatrics, College of Medicine, Kwandong University, Kangnung, Korea*
Department of Pediatrics, College of Medicine, Korea University, Seoul, Korea

Ceftriaxone, an effective third generation cephalosporin with a wide range of antimicrobial activity, has become widely used by pediatricians for a variety of bacterial infections including meningitis. It has been associated with the development of sludge or stone in the gallbladder of some patients treated with this drug.

Ceftriaxone associated biliary sludge has unusual acoustic characteristics and resembles gallstone. The sludge can cause symptoms such as cramping abdominal pain, and disappears after stopping ceftriaxone administration. Because of these seemingly confusing observations, it is important for the clinicians to recognize these findings that ceftriaxone treatment can cause.

We report a case of ceftriaxone associated biliary sludge in Korean children. A 6-year-old girl who was treated for meningitis with ceftriaxone (100mg/kg/day) developed cramping upper abdominal pain from 5th hospital day. Physical examination, liver function tests and X-ray revealed no specific abnormal findings. But abdominal ultrasound revealed high amplitude echogenic sludge with prominent post-acoustic shadow in gallbladder and its diameter was 1.5cm. We stopped ceftriaxone administration and tried conservative care. Abdominal cramping pain subsided after 3 days of ceftriaxone removal. Second abdominal ultrasound confirmed the disappearance of sludge at 3 weeks later.

Key Words : Ceftriaxone, Biliary sludge, Child