

Original Article



16년간 단일기관에서 시행된 소아 간이식 후 세균 감염 합병증의 특징

김재춘 ,¹ 김수지,¹ 윤기욱 ,^{1,2} 최은화 ,^{1,2} 이남준 ,^{3,4} 서경석 ,^{3,4} 이광웅,^{3,4} 이환종 ,^{1,2}

¹서울대학교 어린이병원 소아청소년과

²서울대학교 의과대학 소아과학교실

³서울대학교병원 외과

⁴서울대학교 의과대학 외과학교실

OPEN ACCESS

Received: Sep 29, 2017

Revised: Oct 27, 2017

Accepted: Oct 30, 2017

Correspondence to

Ki Wook Yun

Department of Pediatrics, Seoul National University College of Medicine, 101 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 03080, the Republic of Korea.
E-mail: pedwilly@snu.ac.kr

Copyright © 2018 The Korean Society of

Pediatric Infectious Diseases

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<https://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.

ORCID iDs

Jae Choon Kim

<https://orcid.org/0000-0003-1753-4159>

Ki Wook Yun

<https://orcid.org/0000-0002-0798-6779>

Eun Hwa Choi

<https://orcid.org/0000-0002-5857-0749>

Nam Joon Yi

<https://orcid.org/0000-0002-5467-425X>

Kyung Suk Suh

<https://orcid.org/0000-0002-9535-7349>

Hoan Jong Lee

<https://orcid.org/0000-0001-9643-3692>

Conflict of Interest

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

Bacterial Infections after Liver Transplantation in Children: Single Center Study for 16 Years

Jae Choon Kim ,^{1,2} Su Ji Kim,¹ Ki Wook Yun ,^{1,2} Eun Hwa Choi ,^{1,2}

Nam Joon Yi ,^{3,4} Kyung Suk Suh ,^{3,4} Kwang-Woong Lee,^{3,4} Hoan Jong Lee ,^{1,2}

¹Department of Pediatrics, Seoul National University Hospital, Seoul, the Republic of Korea

²Department of Pediatrics, Seoul National University College of Medicine, Seoul, the Republic of Korea

³Department of General Surgery, Seoul National University Hospital, Seoul, the Republic of Korea

⁴Department of General Surgery, Seoul National University College of Medicine, Seoul, the Republic of Korea

ABSTRACT

Purpose: Survival after liver transplantation (LT) has improved over the years, but infection is still a major complication. We aimed to identify the characteristics of bacterial infections in pediatric LT recipients.

Methods: This study is a retrospective review of 189 consecutive children undergoing LT between 2000 and 2015 at a single center. In this study, the incidence of infection was determined for the following periods: within 1 month, between 1–5 months, and between 6–12 months. Patients who underwent liver transplants more than once or multiple organ transplants were excluded.

Results: All patients had received postoperative antibiotic for 3 days. Only the maintenance immunosuppression with oral tacrolimus and steroids were performed. As a result, 132 bacterial infections developed in 87 (46.0%) patients (0.70 events per person-year). Bacterial infections occurred most frequently within the first month (n=84, 63.6%) after LT. In the pathogens, *Staphylococcus aureus* (15.2%), *Enterococcus* species (15.2%), and *Klebsiella* species (13.6%) were most common. Regarding the organ infected, bloodstream was most common (n=39, 29.5%), followed by peritoneum (n=28, 21.2%), urinary tract (n=25, 18.9%), and lungs (n=20, 15.2%). We changed prophylactic antibiotics from ampicillin-sulbactam to piperacillin-tazobactam at 2011, October, there were no significant effects in the prevalence of antibiotics resistant bacterial infections. The 1-year mortality was 9.0% (n=17), in which 41.2% (n=7) was attributable to bacterial infection; septicemia (n=4), pneumonia (n=2), and peritonitis (n=1).

Author Contributions

Conceptualization: Yun KW, Choi EH, Lee HJ; Data curation: Kim JC; Formal analysis: Kim JC, Yun KW; Investigation: Kim JC, Yi NJ; Resources: Yi NJ, Suh KS; Supervision: Choi EH, Lee HJ; Validation: Choi EH, Lee HJ; Writing - original draft: Kim JC; Writing - review & editing: Yun KW, Choi EH, Yi NJ, Suh KS, Lee HJ.

Conclusions: The incidence and type of bacterial infectious complications after LT in pediatric patients were similar to those of previous studies. Bacterial complications affecting mortality occur within 6 months after transplantation, so proper prophylaxis and treatment in this period may improve the prognosis of LT.

Keywords: Liver transplantation; Child; Bacterial infections; Korea

서론

간이식은 간 부전, 간 종양 및 대사장애로 인한 말기 간 질환 환자에게 가장 효과적인 치료법이다.¹⁾ 간이식 후 생존율은 지난 40년간 꾸준히 개선되어 최근 보고된 1년 생존율은 약 85%이다.²⁾ 간이식의 장기적 목표는 장기 면역 억제와 관련된 합병증을 감소시키면서 이식 장기의 기능 및 삶의 질을 유지하는 것이다.

소아는 간이식 시 나이뿐만 아니라 원인질환, 이식 장기 유형(생체 또는 사체), 기증자의 분포(연령, 혈연 등) 및 이식 후 합병증의 종류 등에서 성인과 차이가 있다.³⁾ 또한 소아 환자는 간이식 후 잠재적인 수명이 더 길다. 다행히 수술 기술, 면역억제제, 장기 전처리 및 이식 환자의 선정 기준 등이 발달하면서 이식 장기 및 환자의 생존율이 크게 향상되었다.^{4,5)} 하지만 간이식 후 강력한 면역억제제 사용에 의해 간이식 후 감염 합병증의 위험은 여전히 높다. 게다가, 간이식 환자는 다른 고형장기 이식 환자에 비해 이식 당시에 전신 상태가 좋지 않은 경우가 많고, 수술 난이도가 높으며, 복강 내 오염이 흔하기 때문에 감염 합병증에 더 취약하다. 여전히 소아와 성인 모두에게 감염 합병증은 이식 장기 기능 손실 및 환자 사망의 주요 위험 요인이다.^{6,7)}

이식 후 감염 합병증에 대한 연구는 간이식 후 감염 합병증의 예방 및 치료 전략을 수립의 근거를 제공한다. 그러나 이전까지 소아에서 진행된 연구는 적은 연구 대상자에 대해 감염의 분포를 소개하는 데에 그치고 있다.^{8,9)} 본 연구는 국내 단일 의료기관에서 16년간 간이식을 시행 받은 189명의 소아를 대상으로 이식 후 1년간 발생한 감염 합병증의 특징을 분석하고자 하였다.

방법

1. 연구 대상 및 정의

본 연구는 서울대학교 어린이병원에서 2000년에서 2015년까지 간이식을 시행 받은 189명의 18세 미만 소아 환자의 의무 기록을 후향적으로 분석하였다. 임상 자료는 간이식 후 12개월 간의 의무기록만을 분석하였다(IRB number: 1703-104-840). 간이식을 두 차례 이상 받았거나 다장기 이식을 받은 환자는 대상에서 제외하였다.

2. 수술 후 예방적 항생제 사용

환자들은 간이식 후 3일간 예방적 항생제를 투약 받았는데 2011년 9월까지의 ampicillin-sulbactam (150 mg/kg/day)을 사용하였고 이후에는 piperacillin-tazobactam (240 mg/kg/day)을 사용하였다.

3. 수술 후 면역억제제 사용

관해유도요법은 사용하지 않았으며, tacrolimus와 steroids를 통해서만 유지 면역억제 요법을 시행하였다. 경구 tacrolimus는 수술 후 1일째부터 2주째까지 혈중농도 10–15 ng/mL를 목표로 용량을 조절하며 투약하였다. 이후 5개월 동안 tacrolimus 혈중 농도 5–10 ng/mL를, 그 이후는 3–8 ng/mL를 목표로 tacrolimus의 용량 조절을 하였다. Methylprednisolone은 수술 중 10 mg/kg 투약 후에 수술 후 6일째에는 0.6 mg/kg까지 점차 감량하였다. 수술 후 7일째에 경구 prednisolone으로 변경하였으며 이후 3–6개월간 지속하며 점차 용량을 줄여 끊었다. 거부반응을 겪는 환자의 경우에 methylprednisolone pulse 요법을 시행하였다.

4. 감염의 정의

세균 감염은 배양 검사를 통해 원인균이 동정되고 동시에 합당한 임상증상이 있는 경우만을 정의하였으며 각각의 감염증은 Centers for Disease Control and Prevention (CDC)에서 제시된 기준과 이전의 연구들을 참고하여 정의하였다.^{10,11)} 균혈증의 경우 오염균일 가능성을 고려하여 원인균에 따라 정의를 달리하였는데, *Staphylococcus aureus*, *Candida* species, 또는 그람음성 간균이 배양되는 경우 적어도 한 차례 이상 혈액 배양 검사상 양성 보고되는 경우로 정의하였으며, 그 외의 원인균의 경우 적어도 두 개 이상의 혈액 배양 검사상 양성이나오거나, 한 개의 혈액배양검사 양성 소견과 함께 다른 감염 부위에 같은 균이 동정될 때로 정의하였다. 복막염의 경우 복통, 발열 등의 임상증상과 함께 복수천자 상 원인균 동정과 다형핵백혈구가 250/mm³ 이상 존재 할 때로 정의하였다. 한편, 요로 감염은 소변을 가리는 환아의 경우 발열, 빈뇨 등의 증상이 있으면서 단일균이 10⁴ CFU/mL 이상 배양되는 경우, 소변을 가리지 못하는 환아이거나 도뇨관을 유지하고 있는 경우 발열 등 증상과 함께 5×10⁴ CFU/mL 이상 단일균이 배양되는 경우로 정의하였다. 폐렴의 경우 방사선 검사상 새로운 침윤이 보이면서 새로운 호흡기 증상(기침, 호흡곤란)이 나타나거나 저산소혈증(pO₂<75)이 나타남과 동시에 가래 배양 검사상 원인균이 동정될 때로 정의하였다. 담관염의 경우 발열, 우측 상복부 통증(통증 호소가 가능한 환자의 경우), 간기능 검사 상 상승 소견과 함께 피부-간 경유 쓸개관 배액관(percutaneous transhepatic bile drainage)을 통한 배양검사서 원인균이 배양될 때로 정의 하였다. 장염의 경우 급성 발병한 12시간 이상 지속되는 설사, 발열과 함께 대변 배양검사 상 원인균이 동정된 경우 만을 정의하였으며, 수술부위감염은 수술 후 30일 이내에 수술부위 국소적 통증, 발적과 함께 수술부위 삼출액에서 원인균이 배양될 경우로 정의하였다. 한편, 같은 원인 균에 의한 다른 부위 감염증인 경우 각각의 다른 감염으로 기술하였다.

5. 자료분석 및 통계분석

본 연구에서 감염의 발생빈도는 이식 후 1개월 이내, 1–5개월, 6–12개월로 구분하여 분석하였다. 항생제 감수성 검사는 Vitek-2 (bioMérieux, Marcy l'Etoile, France)와 Microscan (Siemens Healthcare, Sacramento, CA, USA) 등의 자동화 장비를 이용하여 최소 억제 농도를 측정하였다. 통계분석은 SPSS version 23.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA)을 이용하였고, *P* 값이 0.05 미만인 경우에 유의한 것으로 해석하였다.

결과

1. 대상 환자의 임상적 특징

16년간 총 189명의 환자가 간이식을 시행 받았다. 남아가 87명(46.0%) 였으며 중간 연령은 24개월(2개월-16세)이었다. 생체 간이식을 받은 경우가 135건(71.4%)이었다. 담도폐쇄가 가장 흔한 원인질환(n=114, 60.3%)이었으며 뒤이어 전격성 간부전(n=16, 8.5%), 담원 축적병(n=8, 4.2%), 신생아 간염(n=6, 3.2%), 가족성 진행성 간내담즙정체(n=6, 3.2%), Alagille 증후군(n=5, 2.6%), 간모세포종(n=5, 2.6%)이 간이식의 원인질환이었다(Table 1).

2. 간이식 후 감염 합병증의 종류

간이식을 시행 받은 189명의 환자 중 총 132건의 세균 감염이 이식 후 1년 이내에 발생하였으며 (0.70 events per person-year), 87명(46.0%)의 환자에게 이식 후 1년 간 1건 이상의 세균 감염이 발생하였다. 전체 세균 감염 중 63.6% (n=84)가 이식 후 1개월 내에 (median, 9 days; interquartile range, 8-16 days) 발생하였으며, 24.2% (n=32)가 이식 후 1-5개월 사이에, 12.2% (n=16)가 이식 6개월 이후에 발생하였다(Table 2).

가장 흔한 세균 감염은 균혈증(n=39, 29.5%)이었으며 복막염(n=28, 21.2%), 요로감염(n=25, 18.9%), 폐렴(n=20, 15.2%), 담관염(n=11, 8.3%), 장염(n=6, 4.5%), 수술부위감염(n=3, 2.3%)이 뒤를 이었다. 이 중 절반 이상의 균혈증(61.5%), 복막염(82.1%), 요로감염(80.0%), 폐렴(55%)이 이식 후 1개월 이내에 발생하였다(Table 3). 균혈증의 원인균은 *S. aureus* (n=10, 25.6%),

Table 1. Characteristics of patients and incidence of infectious complications (n=189)

Characteristics	Values
Demographics	
Age (mon)	24 (2-192)
Sex (male:female)	87:102
Donor (LD:DD)	135:54
Underlying disease	
Biliary atresia	114 (60.3)
Fulminant hepatic failure	16 (8.5)
Glycogen storage disease	8 (4.2)
Neonatal hepatitis	6 (3.2)
Progressive familial intrahepatic cholestasis	6 (3.2)
Alagille syndrome	5 (2.6)
Hepatoblastoma	5 (2.6)
Liver cirrhosis	4 (2.1)
Wilson disease	4 (2.1)
Primary hyperoxaluria	3 (1.6)
Primary sclerosing cholangitis	3 (1.6)
Autoimmune hepatitis	2 (1.1)
Caroli disease	2 (1.1)
Cholestatic hepatitis	2 (1.1)
Langerhans cell histiocytosis	2 (1.1)
Primary biliary cirrhosis	2 (1.1)
Atypical HUS	1 (0.5)
Congestive hepatic failure	1 (0.5)
Cryptococcus infection of liver	1 (0.5)
Hemochromatosis	1 (0.5)
Tyrosinemia, type 1	1 (0.5)

Data shown are median (range), ratio, or number (%).

Abbreviations: LD, living donor; DD, cadaveric donor; HUS, hemolytic uremic syndrome.

Table 2. Infectious organisms after liver transplantation during different time periods

Pathogen	<1 month	1–5 months	6–12 months	Subtotal	Total
Bacteria	84 (63.6)	32 (24.2)	16 (12.2)		132 (100.0)
Gram (+) organism	44 (33.3)	15 (11.4)	7 (5.3)		66 (50.0)
<i>Enterococcus</i> species	15	3	2	20	
Vancomycin-resistant	1	0	0	1	
CNS	6	3	1	10	
Methicillin-resistant	4	3	1	8	
<i>Staphylococcus aureus</i>	12	6	2	20	
Methicillin-resistant	9	4	1	14	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	5	2	0	7	
<i>Vibrio cholerae</i>	3	1	1	5	
Others	3	0	1	4	
Gram (–) organism	40 (30.3)	17 (12.9)	9 (6.8)		66 (50.0)
<i>Klebsiella</i> species	11	4	3	18	
ESBL(+) <i>K. species</i>	6	3	2	11	
<i>Enterobacter</i> species	9	3	1	13	
<i>Escherichia coli</i>	6	3	2	11	
ESBL(+) <i>E. coli</i>	5	2	1	8	
<i>Acinetobacter baumannii</i>	4	1	3	8	
Imipenem-resistant	1	0	0	1	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4	2	0	6	
Others	6	4	0	10	

Data shown are number (%).

Abbreviations: CNS, coagulase-negative *Staphylococcus*; ESBL, extended-spectrum beta-lactamase.

Table 3. Type of bacterial infections during the first year after liver transplantation

Type	Time periods			Total	Death
	<1 month	1–5 months	6–12 months		
Sepsis	24 (18.2)	10 (7.6)	5 (3.8)	39 (29.5)	4 (3.0)
Peritonitis	23 (17.4)	4 (3.0)	1 (0.8)	28 (21.2)	1 (0.8)
UTI	20 (15.2)	3 (2.4)	2 (1.6)	25 (18.9)	
Pneumonia	11 (8.4)	5 (3.8)	4 (3.0)	20 (15.2)	2 (1.6)
Cholangitis	5 (3.8)	4 (3.0)	2 (1.6)	11 (8.3)	
Enteritis	0	4 (3.0)	2 (1.6)	6 (4.5)	
Wound infection	1 (0.8)	2 (1.0)	0	3 (2.3)	
Death	1 (0.8)	5 (3.8)	1 (0.8)	7 (5.3)	

Data shown are number (%).

Abbreviations: UTI, urinary tract infection.

Enterococcus species (n=8, 20.5%), coagulase-negative staphylococcus (CNS; n=7, 17.9%) 순으로 분포하였으며, 복막염의 원인균은 *Enterococcus* species (n=6, 21.4%), *Enterobacter* species (n=6, 21.4%), *Klebsiella* species (n=5, 17.9%) 순으로 분포하였다. 요로 감염은 *Escherichia coli* (n=8, 32.0%), *Klebsiella* species (n=7, 28.0%)가 흔한 원인균이었으며 폐렴은 *Streptococcus pneumoniae* (n=6, 30.0%), 담관염은 *Enterobacter* species (n=4, 36.7%), 장염은 *Clostridium difficile* (n=4, 66.7%), 수술 상처 감염은 *Enterobacter* species (n=2, 66.7%)가 가장 흔한 원인균이었다.

이식 후 1년 내 사망률은 9.0% (n=17)이었으며, 이 중 41.2% (n=7)가 세균 감염으로 인한 사망이었다. 그 원인 질환은 균혈증(n=4), 폐렴(n=2), 복막염(n=1) 이었다(Table 3). 세균 감염으로 인한 사망은 주로 이식 후 1-5개월 사이에 발생하였으며(n=5, 71.4%), 1명의 환자는 이식 후 1개월 내에 복막염으로 사망하였고, 다른 1 명의 환자는 골수 기능 장애로 인해 이식 후 오랜 기간 병원에 입원 치료 중 간이식 6개월 이후에 균혈증으로 사망하였다(Fig. 1).

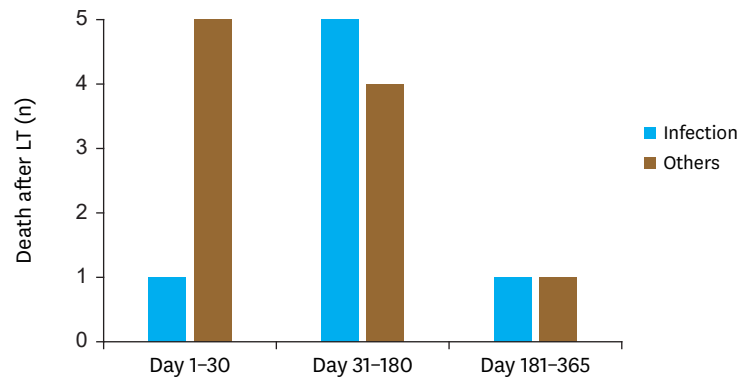


Fig. 1. Number of deaths caused by bacterial infections.

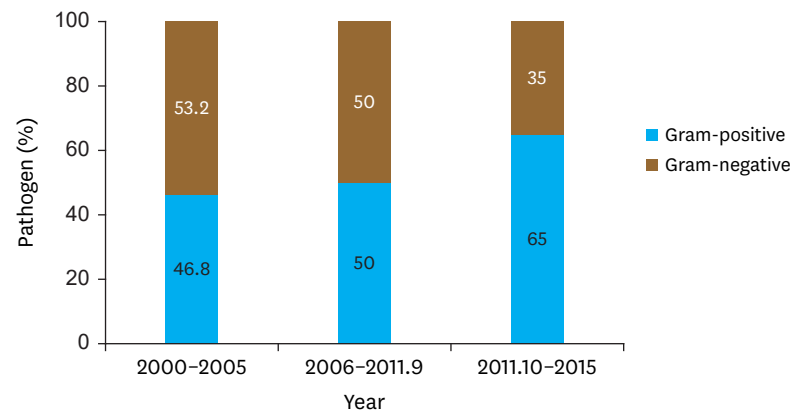


Fig. 2. Proportion of gram-positive and gram-negative bacteria isolated from liver transplantation recipients, 2000 to 2015.

3. 감염 합병증 원인균의 분포

132건의 세균 감염 중, 66건(50%)은 그람양성 세균 감염이며 나머지 66건(50%)은 그람양성 세균 감염이었다(Table 2). 총 132 균주 중, 그람양성균은 66 균주(50.0%), 그람음성균은 66 균주(50.0%)였다. 2011년 9월 이후 예방적 항생제를 ampicillin-sulbactam에서 piperacillin-tazobactam으로 변경한 바 있고, 2000-2005년, 2006-2011년(9월까지), 2011년(10월부터)-2015년까지로 나눠서 결과를 비교하면 연구 시기에 따른 그람양성균 (2000-2005년 46.8%, 2006-2011년 9월 50%, 2011년 10월-2015년 65%)과 그람음성균 (2000-2005년 53.2%, 2006-2011년 9월 50%, 2011년 10월-2015년 35%)으로 점차 그람 양성균의 감염이 증가하는 추세를 보였다 ($P=0.02$; Fig. 2). 하지만 각 연도별로 나눠서 경향성을 분석하였을 때에는 특별한 경향성을 찾기 어려웠다($P=0.32$). 가장 많이 동정된 균은 각각 20건(15.2%)으로 *S. aureus*와 *Enterococcus* species이며 뒤 이어 *Klebsiella* species ($n=18$, 13.6%), *Enterobacter* species ($n=13$, 8.7%), *E. coli* ($n=11$, 8.3%), 그리고 CNS ($n=10$, 7.6%) 순이었다. *S. aureus*와 CNS 감염 중 methicillin resistance 균종은 각각 70.0% ($n=14$)와 80.0% ($n=8$)였으며, *Enterococci* 감염 중 vancomycin resistance 균은 단 한 건 (5.0%) 동정되었다. *Klebsiella*와 *E. coli* 감염 중 extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-생성균은 각각 11건(61.1%)과 8건(72.7%) 동정 되었다. 본 연구에서는 ampicillin-sulbactam (-2011.9) 과 piperacillin-tazobactam (2011.10-) 을 예방적 항생제로 사용하였는데 2011년 9월 이전과 이후의 내성균 분포를 비교해보면, ESBL-생성 그람음성 균종의 발생 빈도는 감소하였고 (*E. coli* 75.0%

[n=6]에서 66.7% [n=2]; *Klebsiella* species 68.8% [n=11]에서 0% [n=0]), Methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA)와 Methicillin-resistant CNS (MRCNS)의 발생 빈도는 증가하였다(62.5% [n=11]에서 100% [n=3]; 64.7% [n=5]에서 100% [n=2]). 그러나 예방적 항생제의 변경 후 항생제 내성율의 변화는 모두 통계적으로 유의하지 않았다.

고찰

본 연구에는 2000년에서 2015년 사이 간이식을 시행한 소아에서 이식 후 1년 간 발생한 세균 감염의 빈도와 양상을 조사하였다. 세균 감염합병증은 주로 이식 후 초기에 발생하는 경향을 보였으며 균혈증과 복막염이 가장 흔한 질환 이었다.

소아 환자에서 간이식 후에는 전신상태가 좋지 않은 경우가 많다. 따라서 감염 합병증의 빠른 진단과 치료가 좋은 예후에 있어서 중요하다. 그러나 정상 면역 환자에 비해 간이식 환자에서 감염의 진단은 더 어렵다. 그 원인은 감염으로 인한 면역반응이 면역억제 치료로 인해 불완전하기 쉽고, 따라서 감염의 증상과 징후가 잘 나타나지 않는 경우가 많기 때문이다. 게다가 이식환자에서는 거부반응 등의 면역반응이 감염 징후와 유사하게 나타나는 경우가 많아 감염과 구분하기 쉽지 않다.¹²⁾

일반적으로 고형장기 이식 후 감염합병증은 시기에 따라서 감염 후 1개월 이내, 1-5개월 사이, 6개월 이후로 나뉘어 구분할 수 있다.¹²⁾ 이식 후 1개월 이내에 발생하는 세균감염은 대개 수술 관련한 병원 내 감염인 경우가 많다. 1-5개월 사이의 세균 감염은 면역억제제의 사용에 의한 기회 감염을 흔히 볼 수 있다. 한편, 이식 후 6개월 이후의 감염은 드문 종류의 기회 감염이나 지역사회 감염이 흔한 원인이 된다.¹³⁾ 이 연구에서도 다른 연구와 마찬가지로 첫 1개월 이내에 수술 후 급성 합병증 및 전신 상태 악화에 의한 세균 감염이 가장 많았다.¹⁴⁾

본 연구에서 간이식 후 사망 중 상당 부분(41.2%)은 세균 감염에 의한 합병증으로 인한 사망이었는데, 세균 감염 합병증은 수술 1개월 내에 가장 많이(63.6%) 발생함에도 불구하고 이 시기에 세균 감염으로 인해 사망한 예는 비교적 적었고(14.3%), 수술 후 1-5개월 사이에 생긴 세균 감염으로 사망하는 예가 가장 많았다(71.4%). García 등에 의한 연구에서도¹⁵⁾ 본 연구와 마찬가지로 이식 직후의 감염으로 인한 사망 예는 많지 않았는데, 이는 이식 1개월 이후 면역억제제의 효과가 축적되면서 전신 면역력이 떨어져 세균 감염에 취약해지며, 이에 더해 전신 상황 악화에 따라 이식 후 병원 체류 기간이 길어진 환자에서 병원 내 감염으로 인한 사망 가능성 증가 등이 영향을 미친 것으로 보인다.

간 이식 후 세균 감염의 분포는 시간의 흐름에 따라 변화되어 왔다. 1968년의 첫 보고에서는¹⁶⁾ 그람음성균이 주 원인균이었다. 하지만 1980년대에 *S. aureus*와 *Enterococcus* species 감염이 증가하면서 그람양성균 감염이 증가하였고 1990년대에 들어 예방적 항생제의 사용이 보편화되며 그람음성균 감염이 다시 증가하였다.¹⁷⁾ 본 연구에서는 그람양성균과 그람음성균의 발생 빈도가 비슷하였고, 시간의 흐름에 따라 그람음성균의 감염 빈도가 점차 감소하는 추세를 보였다. 복강 내 장기 이식 후 초기에 발생하는 그람음성균의 감염은 장내 그람음성균이 수술 과정 중 밀려 들어가 복막염이나 상행성 담관염의 형태로 발생하는

경우가 많다고 알려져 있다.^{18,19)} 따라서 섬세한 수술 기술이 그람음성균 감염의 예방에 중요하며, 본 연구의 그람음성균 감염의 감소 추세는 단일기관에서 수술 경험이 축적되며 수술 기술이 발전해 온 부분과 원인으로 추정할 수 있다. 또 다른 원인으로 2011년 10월 이후 본원에서 예방적 항생제 정책을 ampicillin-sulbactam에서 piperacillin-tazobactam으로 변경한바 있고 이에 따라 *Pseudomonas*에 대한 항균력이 강화되며 발생한 현상으로 추정해볼 수도 있다(Fig. 2).

본 연구에서 감염 합병증의 원인 균종 중 CNS 감염 중 80%, *S. aureus* 감염 중 70%에서 methicillin 내성을 보였으며 *Enterococcus* species 중 5%에서 vancomycin 내성을 보였다. 한편 *E. coli* 중 70%, *Klebsiella* 중 61%가 ESBL-생성 균주였다. 이 결과는 국내에서 1996년에서 2005년까지 시행한 간이식 환자를 대상으로 한 다른 연구와 비교할 때, MRSA와 vancomycin resistant *Enterococcus* (VRE)의 빈도는 더 낮고 ESBL 생성 그람음성균의 빈도는 더 높게 보고되었다(MRSA, 91.2%; ESBL-생성 *E. coli*, 40%; VRE, 25.5%; ESBL-생성 *Klebsiella pneumoniae*, 53.3%).²⁰⁾

결론적으로 간이식 후 소아에서 세균 감염은 이식 후 1개월 이내에 가장 많이 발생하며, 1개월이 지난 후에도 중증의 세균 감염으로 인한 사망률이 높아 6개월 전까지는 면밀한 세균 감염의 진단 및 치료가 필수적이다. 예방적 항생제 및 경험적 항생제는 해당 기관의 균종 분포에 따라야 하지만, 본 연구를 통해 국내 단일 기관의 간이식 후 세균 감염 시 원인 균의 분포 및 시기를 파악할 수 있었으며 향후 간이식의 예후 향상을 위한 연구의 토대가 될 것을 기대한다.

REFERENCES

- Moreno R, Berenguer M. Post-liver transplantation medical complications. *Ann Hepatol* 2006;5:77-85.
[PUBMED](#)
- Roberts MS, Angus DC, Bryce CL, Valenta Z, Weissfeld L. Survival after liver transplantation in the United States: a disease-specific analysis of the UNOS database. *Liver Transpl* 2004;10:886-97.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
- Bucuvalas JC, Ryckman FC. Long-term outcome after liver transplantation in children. *Pediatr Transplant* 2002;6:30-6.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
- Colombani PM, Dunn SP, Harmon WE, Magee JC, McDiarmid SV, Spray TL. Pediatric transplantation. *Am J Transplant* 2003;3 Suppl 4:53-63.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
- D'Alessandro AM, Knechtle SJ, Chin LT, Fernandez LA, Yagci G, Levenson G, et al. Liver transplantation in pediatric patients: twenty years of experience at the University of Wisconsin. *Pediatr Transplant* 2007;11:661-70.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
- Ryckman FC, Alonso MH, Bucuvalas JC, Balistreri WF. Long-term survival after liver transplantation. *J Pediatr Surg* 1999;34:845-50.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
- Winston DJ, Emmanouilides C, Busuttill RW. Infections in liver transplant recipients. *Clin Infect Dis* 1995;21:1077-91.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
- Kim JE, Oh SH, Kim KM, Choi BH, Kim DY, Cho HR, et al. Infections after living donor liver transplantation in children. *J Korean Med Sci* 2010;25:527-31.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
- Shoji K, Funaki T, Kasahara M, Sakamoto S, Fukuda A, Vaida F, et al. Risk factors for bloodstream infection after living-donor liver transplantation in children. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34:1063-8.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)

10. Kusne S, Dummer JS, Singh N, Iwatsuki S, Makowka L, Esquivel C, et al. Infections after liver transplantation: an analysis of 101 consecutive cases. *Medicine (Baltimore)* 1988;67:132-43.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
11. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control* 1988;16:128-40.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
12. Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med* 2007;357:2601-14.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
13. Blair JE, Kusne S. Bacterial, mycobacterial, and protozoal infections after liver transplantation--part I. *Liver Transpl* 2005;11:1452-9.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
14. Shepherd RW, Turmelle Y, Nadler M, Lowell JA, Narkewicz MR, McDiarmid SV, et al. Risk factors for rejection and infection in pediatric liver transplantation. *Am J Transplant* 2008;8:396-403.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
15. García S, Roque J, Ruza F, González M, Madero R, Alvarado F, et al. Infection and associated risk factors in the immediate postoperative period of pediatric liver transplantation: a study of 176 transplants. *Clin Transplant* 1998;12:190-7.
[PUBMED](#)
16. Fulginiti VA, Scribner R, Groth CG, Putnam CW, Brettschneider L, Gilbert S, et al. Infections in recipients of liver homografts. *N Engl J Med* 1968;279:619-26.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
17. Singh N, Wagener MM, Obman A, Cacciarelli TV, de Vera ME, Gayowski T. Bacteremias in liver transplant recipients: shift toward gram-negative bacteria as predominant pathogens. *Liver Transpl* 2004;10:844-9.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
18. Torbenson M, Wang J, Nichols L, Jain A, Fung J, Nalesnik MA. Causes of death in autopsied liver transplantation patients. *Mod Pathol* 1998;11:37-46.
[PUBMED](#)
19. Bubak ME, Porayko MK, Krom RA, Wiesner RH. Complications of liver biopsy in liver transplant patients: increased sepsis associated with choledochojejunostomy. *Hepatology* 1991;14:1063-5.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
20. Kim YJ, Kim SI, Wie SH, Kim YR, Hur JA, Choi JY, et al. Infectious complications in living-donor liver transplant recipients: a 9-year single-center experience. *Transpl Infect Dis* 2008;10:316-24.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)

요약

목적: 16년 간 단일기관에서 시행된 간이식 후 소아에서 발생한 세균 감염 합병증의 빈도와 특징을 분석하기 위해 시행되었다.

방법: 2000년 1월부터 2015년 6월까지 서울대학교병원에서 간이식을 시행 받은 207명 소아 중 다장기 이식이나 2번 이상의 간이식을 시행 받은 18명을 제외한 189명이 연구에 포함되었다. 감염 증상과 더불어 병원체가 증명된 세균 감염 만을 대상으로 하여 감염성 질환의 종류 및 발생 시기 등을 조사하였다.

결과: 189명의 간이식 소아의 중간연령은 24개월(2개월-16세)이었으며, 수술 후 1년 간 추적 관찰 하였다. 총 87명(46.0%)에서 132건(0.7건/명)의 세균 감염이 발생하였다. 균혈증(n=39, 29.5%), 복막염(n=28, 21.2%), 요로감염(n=25, 18.9%), 폐렴(n=20, 15.2%)의 순이었다. 그람양성균이 66건(50%), 그람음성균이 66건(50%)에서 확인되었다. 세균 감염은 이식 후 1개월 이내에 84건(63.6%), 1-6개월에 32건(24.2%), 6개월 이후에 16건(12.1%)으로 이식 초기에 유의하게 많았다($P<0.05$). 가장 흔한 그람양성균은 *Staphylococcus aureus* (n=20, 15.2%) 와 *Enterococcus species* (n=20, 15.2%) 였으며, 그람음성균은 *Klebsiella species* (n=18, 13.6%), *Enterobacter species* (n=13, 9.8%), *Escherichia coli* (n=11, 8.3%) 순으로 많았다. 이 중 7명(41%)이 감염성 합병증으로 사망하였다(균혈증 4명, 복막염 1명, 폐렴 2명).

결론: 지난 16년 간 본 기관에서 소아에게 시행한 간이식 후 발생한 감염성 합병증의 빈도와 종류는 기존의 연구들과 비슷하였다. 간이식 후 소아에서 세균 감염 합병증은 이식 후 1개월 이내에 가장 많이 발생하며, 1개월이 지난 후에도 중증의 세균 감염으로 인한 사망률이 높아 6개월 전까지는 면밀한 세균 감염 합병증의 진단 및 치료가 필수적이다. 본 연구를 통해 향후 간이식의 예후 향상을 위한 연구의 토대가 될 것을 기대한다.