

소아 천공성 충수염 수술 후 Piperacillin-Tazobactam 단일요법과 Cefotaxime, Metronidazole 다중요법의 비교 연구

천성진¹, 김대연², 김성철², 남궁정만²

울산대학교 의과대학 서울아산병원 ¹외과학교실, ²소아외과학교실

Postoperative Monotherapy with Piperacillin-Tazobactam versus Multidrug Therapy with Cefotaxime and Metronidazole for Perforated Appendicitis in Children: A Case-Control Study

Sung-Jin Chun¹, Dae Yeon Kim², Seong-Chul Kim², Jung-Man Namgoong²

¹Department of Surgery, ²Division of Pediatric Surgery, Department of Surgery, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: Recent data suggest that monotherapy with a broad-spectrum antibiotic may be as efficacious as, and potentially less costly than, standard multi-drug therapy. We compared mono-therapy with intravenous piperacillin-tazobactam (PT) with multi-drug therapy with cefotaxime and metronidazole (CM) in aspect of postoperative complications and hospital stay.

Methods: We reviewed the hospital records and medical costs of the pediatric patients who were managed for perforated appendicitis between April 2013 and May 2014 retrospectively.

Results: Forty-six patients with laparoscopic appendectomy for perforated appendicitis were included in our study. PT group was 20 and CM group was 26 patients. On admission, there were no significance in sex distribution, duration of symptoms, leukocyte count, and CRP levels. At postoperative third, fifth, and seventh day of each regimen, PT group have no statistical difference with CM group in leukocyte count, percentage of neutrophil, and CRP. There was no difference in abscess formation rate, wound infections, and hospital stay between two groups. There was only one patient who was readmitted with elevation of CRP and leukocyte count in CM group.

Conclusion: Daily dosing with the mono-therapy of PT offers as efficient as multi-drug therapy of CM. To evaluate the efficacy of broad-spectrum antibiotics monotherapy in perforated appendicitis children, the cohort included more patients should be needed.

Keywords: Appendicitis, Piperacillin-tazobactam monotherapy, Cefotaxime, Metronidazole

서론

충수염은 소아가 복부 수술을 받는 가장 흔한 원인이다 [1,2]. 임상증상으로는 우하복부 동통, 압통 및 반발 압통, 식욕부진, 오심, 구토, 발열 등이 나타나며, 수술적 처치가 치료 원칙이다. 급성 충수염의 수술 후 발생하는 감염성 합병증은 연구에 따라 8%~25%에서 발생하는 것으로 보고되고 있

며[3-5], 항생제에 대한 저항성이 강할수록 더욱 잘 유발된다고 보고되고 있다[6,7]. 소아 충수염의 천공률은 23%~73%에 달하며, 천공되었을 경우 수술 부위 감염, 복강 내 농양, 수술 후 장 폐쇄 등의 문제로 장기간 입원하는 경우가 종종 있다[8]. 과거에는 소아의 천공성 충수염에서 수술 후 3가지 항생제를 다중 투여하는 용법(ampicillin+gentamicin+clindamycin or metronidazole)을 사용하는 것이 표준 치료

Received: October 2, 2015, Revised: November 20, 2015, Accepted: November 24, 2015

Correspondence: Dae Yeon Kim, Division of Pediatric Surgery, Department of Surgery, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 05505, Korea.
Tel: +82-2-3010-3961, Fax: +82-2-3010-6841, E-mail: kimdy@amc.seoul.kr

The abstract of this article was presented at the 66th Annual Congress of the Korean Surgical Society, November 28, 2014.

Copyright © 2015 Korean Association of Pediatric Surgeons. All right reserved.

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

였으나[9,10], 최근에는 광범위 항생제를 단독 투여하는 요법이 두 가지 이상의 항생제를 투여하는 다중요법만큼 효과가 있는 것으로 보고되고 있다[11]. 저자들은 소아에 발생한 천공성 충수염에서 piperacillin-tazobactam (PT) 단일요법과 cefotaxime과 metronidazole (CM) 다중요법으로 항생제 치료한 환자들의 재원 기간, 치료 결과, 총 진료비 등을 비교해 보았다.

대상 및 방법

저자들은 2013년 4월부터 2014년 5월까지 본원 소아외과에서 천공성 충수염으로 진단 받고 수술을 받은 만 18세 이하 환자의 의무기록을 후향적으로 조사하였다. 본 연구는 초기에 전향적 연구를 시도하였으나, 중도에 환자 선별 등의 문제로 전향적 연구를 중단한 연구로 최종적으로 후향적 분석을 하였다. 응급실 내원 시 시행한 병력 청취와 이학적 검사, 임상병리학적 검사, 복부 초음파나 복부 컴퓨터 단층촬영(CT) 등을 시행하여 충수염으로 진단되면 즉시 항생제를 투여하였으며, 진단 후 24시간 이내에 수술을 시행하였다. 수술 시 모든 환자의 수술 소견을 사진 촬영하여 의무기록에 전송하여 기록에 남겼다. 이에 근거한 수술 기록지와 병리 소견에서 천공성 충수염으로 진단된 환자를 대상으로 하였다. 모든 수술은 단일 절개(single port)에 의한 복강경 수술로 시행하였으나, 절개 길이가 배꼽의 장경을 벗어날 정도로 복벽이 두꺼운 경우에는 세 부위 절개(three port)를 통하여 시행하였고, 복강 내 염증의 정도가 수술 방법을 선택하는 것에는 영향을 미치지 않았다. 모든 수술 절개창은 수술 종료 시 즉시 폐쇄하였으며 지연 봉합을 한 경우는 없었다. 수술 시 배액관은 충수 주위 농양이 파열된 후 농이 복강 안에 퍼져 있었던 환자에게 삽입되었으며, 퇴원 전에 모두 제거하였다. 또한 퇴원 시 경구 항생제를 양쪽 군 모두 동일하게 cefdinir (100 mg, 1 capsule, Omnicef Cap.; Jeil Pharmaceutical Co., Ltd., Seoul, Korea)을 10 mg/kg/day의 용량으로 5일간 처방하였다.

저자들은 연구 기간 동안 진단 시 급성충수염 천공이 의심되는 환자에서 항생제 선택을 무작위로 하기 위해 주민등록번호 뒷자리를 합산하여 짝수인 경우에는 PT 단일요법(PT군)으로, 홀수인 경우에는 CM 다중요법(CM군)으로 투여하기로 결정하였다. 투여 용량 및 용법은 PT군은 두 종류의 piperacillin-tazobactam (4,500 mg, 1 vial, Tabaxin Injection [Kuhnil Pharm., Seoul, Korea] 또는 2,250 mg, 1 vial, Tabaxin Injection [Kuhnil Pharm.]) 중 하나를 112.5 mg/kg, 8시간 간격으로 정맥 주사하였고, CM군은 세 종류의 cefotaxime (2,000 mg, 1 vial, Cefotaxime Hanmi Injection [Hanmi Pharm., Seoul, Korea] 또는 1,000 mg, 1 vial,

Claforan Injection [Handok Pharm., Seoul, Korea] 또는 500 mg, 1 vial, Cefotaxime Hanmi Injection [Hanmi Pharm.]) 중 하나를 50 mg/kg, 8시간 간격으로, metronidazole (500 mg, 1 vial, Flagyl Injection [Alvogen Korea, Seoul, Korea])은 7.5 mg/kg으로 8시간 간격으로 주입하였다. 수술 후 3일, 5일, 7일째에 백혈구, C-반응단백, 호중구 백분율을 검사하여 세 가지 모두 정상인 경우 항생제 투여를 중지하고 퇴원시켰다. 백혈구 수치의 상승이 지속되거나, 염증을 시사하는 증상이나 증후가 9일 이상 지속될 경우에는 복부 CT를 시행하였다.

두 군의 차이를 평가하기 위해 입원 기간에 따른 백혈구, C-반응단백, 호중구 백분율, 입원 기간, 증상, 합병증 및 총 진료비 등을 비교 분석하였고, 합병증의 중등도는 Dindo-Clavien classification에 따라 분류하였다[12]. 각 군의 치료 비용은 행위별수가제(fee for service)와 포괄수가제(diagnosis related group)로 나누어 비교하였다. 총 진료비는 병원에서 환자 치료에 지출한 모든 비용으로 하였다. 통계적 분석에는 PASW Statistics version 18.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)을 사용하였으며, 비모수검정(Mann-Whitney U test), 모수검정(독립표본 T 검정) 및 Fisher's exact 검정을 시행하여 p-value가 0.05 미만인 경우를 통계적으로 의미 있다고 정의하였다.

결 과

대상 환자는 총 46명이었으며, PT군은 20명, CM군은 26명이었다. 남녀 비는 PT군에서는 11:9, CM군에서는 11:15로 두 군 간의 차이는 없었다. 평균 연령은 PT군이 8.8 ± 4.0 세, CM군은 9.6 ± 3.8 세로 통계적 차이는 없었다. 혈액 검사를 통한 백혈구, 호중구 백분율, C-반응단백도 통계적 차이가 없었다. 또한 증상 발현부터 병원에 도착할 때까지의 시간과 병원 도착 시 37.8도 이상의 발열을 동반하였던 환자수에서도 두 군 간의 유의한 차이는 없었다(Table 1). 수술 시간, 단일 절개와 세 부위 절개 술식의 비율과 배액관의 삽입 여부는 두 군 간에 차이가 없었다. 또한 Dindo-Clavien classification을 이용한 합병증의 중등도 비교에서도 유의한 차이는 없었다(Table 2). 평균 재원 기간에서도 차이가 없었으며, 수술 후 복강 내 잔여 농양 발생 및 창상 감염 발생 비율에서도 두 군 간의 차이는 없었다. CM군 중 1명이 퇴원 후 외래에서 시행한 혈액 검사에서 백혈구와 C-반응단백의 상승이 관찰되어, 복강 내 염증이 충분히 호전되지 않은 상태에서 퇴원했던 것으로 판단하여 재입원해 항생제를 투여한 예가 있었다. 두 군 간에 항생제 효과를 비교하기 위하여 수술 후 3일, 5일 및 7일째에 시행한 백혈구, 호중구 백분율, C-반응단백 등

Table 1. Perioperative Patients Characteristics and Laboratory Findings

Variable	PT group (n=20)	CM group (n=26)	p-value
Sex (male:female)	11:9	11:15	0.385
Age (yr)	8.8±4.0	9.6±3.8	0.398
WBC (/μL)	16,780±3,333	17,013±4,877	0.520
Neutrophil (%)	80.3±5.2	82.4±9.0	0.144
CRP (mg/dL)	7.9±7.2	7.1±6.8	0.890
Duration of symptom (day)	3.3±3.0	2.5±2.3	0.374
Patients with fever	16 (80.0)	14 (53.8)	0.105

Values are presented as ratio, mean±SD, or n (%).

PT, piperacillin-tazobactam; CM, cefotaxime and metronidazole.

Table 2. Perioperative and Postoperative Findings

Variable	PT group (n=20)	CM group (n=26)	p-value
Operation time (min)	92.8±33.3	95.6±28.3	0.330
Number of port, single:three, n (%)	12:8 (60.0:40.0)	20:6 (76.9:23.1)	0.205
Drain insertion	2 (10.0)	3 (11.5)	0.627
Hospital stay (day)	8.3±3.8	7.6±1.7	0.483
Postoperative complication			
Wound complication	3 (15.0)	3 (11.5)	0.972
Postoperative ileus	1 (5.0)	1 (3.8)	0.686
Recurrent inflammation	0	1 (3.8)	0.435
Recurrent abscess	0	0	-
Dindo-Clavien classification			
Grade I	3 (15.0)	3 (11.5)	0.972
Grade II	1 (5.0)	2 (7.7)	0.717
Grade III	0	0	-

Values are presented as mean±SD, ratio, or n (%).

PT, piperacillin-tazobactam; CM, cefotaxime and metronidazole.

임상 검사상에서 두 군은 유의한 차이가 없었다(Table 3). 연구 기간 중 두 군 모두에서 항생제의 부작용이 발생한 예는 없었다. 총 진료비에서도 두 군 간에 차이를 발견할 수 없었다. 포괄수가제에서는 PT군과 CM군이 각각 108만원과 107만원으로 차이가 없었으며, 행위별수가제에서도 124만 원과 117만 원으로 PT군에서 약 6만 원이 더 소요되었으나 통계적인 의미성은 없는 것으로 분석되었다(Table 4).

고 찰

천공성 충수염으로 진단 받은 소아에 대해 어떠한 항생제를 투여하는 것이 가장 적절한지에 대한 합의가 아직까지 확립되어 있지 않다[13].

천공성 충수염 환자에 대한 항생제의 선택 및 투여의 방법, 퇴원 기준이 각 의료기관, 의사에 따라 다른 것이 현실이다[14]. 기존의 연구에 따르면, 소아 천공성 충수염에서 수술

Table 3. Inflammatory Index according to the Postoperative Day (POD)

Variable	PT group (n=20)	CM group (n=26)	p-value
POD 3rd day			
WBC (/μL)	8,650±4,084	8,055±3,749	0.528
Neutrophil (%)	58.2±9.6	61.0±9.6	0.319
CRP (mg/dL)	5.2±2.9	5.5±5.9	0.452
POD 5th day			
WBC (/μL)	8,400±3,586	7,732±4,152	0.531
Neutrophil (%)	55.8±8.3	58.4±11.7	0.429
CRP (mg/dL)	2.4±2.2	2.8±3.4	0.426
Accumulative discharge (%)	9 (45.0)	8 (30.8)	0.247
POD 7th day			
WBC (/μL)	9,760±4,664	7,712±2,240	0.604
Neutrophil (%)	57.5±6.67	57.8±15.0	0.408
CRP (mg/dL)	1.2±0.7	1.4±1.8	0.410
Accumulative discharge (%)	12 (60.0)	14 (53.8)	0.454

Values are presented as mean±SD or n (%).

PT, piperacillin-tazobactam; CM, cefotaxime and metronidazole.

Table 4. FFS vs. DRG

Variable	PT group	CM group	p-value
DRG (KRW)	1,085,883±311,510	1,076,424±172,880	0.903
FFS (KRW)	1,236,725±457,434	1,173,656±285,264	0.563

Values are presented as mean±SD.

FFS, fee for service; DRG, diagnosis related group; PT, piperacillin-tazobactam; CM, cefotaxime and metronidazole; KRW, Korean Won.

후 정맥용 항생제를 다중으로 짧은 기간 사용한 후, 경구 항생제를 사용하는 것이 좋다는 보고도 있었고[9,15], 수술 후에 세 가지 항생제를 사용하는 것이 좋다는 주장도 있었다[10]. 최근의 광범위 항생제의 단일 약물 요법과 다중 약물 요법을 비교한 연구에서 두 요법의 치료 효과는 차이가 나지 않으며, 비용면에서 단일 약물 요법이 우월하다고 보고하였다[11].

소아에서 항생제의 사용은 성인에 비하여 여러 가지 제약이 있다. 정맥 주입로의 확보 및 유지가 어려운데, 특히 연령이 어려거나 비만 정도가 심할수록 심하다. 이러한 점을 고려할 때, 치료 효과가 동일하다면, 정맥 주입이 용이한 쪽을 선택하는 것이 좋을 것이다. PT군은 하루에 3차례 정맥 내 투여를 하고 CM군은 6차례 정맥 내 투여를 해야 한다. 잦은 정맥 내 투여에 따른 말초혈관의 합병증이나 투여에 따른 통증 및 환자나 부모의 번거로움 등이 줄어들며, 아울러 정맥 투여를 시행해야 하는 의료진의 시간과 수고를 감소시킬 수 있는 측면을 고려하여 PT 단일요법이 소아에서는 투여 방법의 측면에서 장점이 있다고 판단된다.

타 연구에 따르면 천공성 충수염으로 수술 받은 소아에서 수술 후 백혈구 수치가 정상이고 발열이 없으면, 항생제 투여

를 중지하고 퇴원시켰는데, 퇴원한 환자가 합병증(감염의 재발, 창상 감염)으로 재입원한 경우가 총 94명 중 14명(14.9%)이었다[16]. 이에 반해 본 연구에서는 퇴원 시까지 정맥용 항생제를 투여한 후 염증 검사가 정상일 때 퇴원하였고, 퇴원 후에도 경구 항생제를 5일간 처방하였다. 본 연구에서 합병증(감염의 재발, 창상 감염)에 의해 재입원한 경우는 PT군과 CM군을 합쳐 총 46명 중 1명(2.2%)이었다. 따라서 천공성 충수염으로 수술 받은 소아의 경우 백혈구, 호중구 백분율, C-반응단백 모두가 정상화되었을 때 퇴원시키는 것이 재입원을 줄일 수 있다고 생각한다.

또 다른 연구에 따르면 천공성 충수염으로 진단 받은 소아에서 광범위 단일 항생제 사용이 다중 항생제를 사용하는 것에 비하여 효과가 비슷하며 비용면에서도 이득이 있다고 보고하였다[15]. 본 연구에서도 PT군의 경우에 CM군보다 항생제 투여 횟수가 적기 때문에 총 진료비 측면에서 PT군이 CM군보다 더 저렴할 것으로 예상했으나, 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Table 4). 이렇게 예상과 다른 결과가 나온 이유는 piperacillin-tazobactam의 경우 가격이 7,417원(4,500 mg, 1 vial, Tabaxin Injection) 또는 4,994원(2,250 mg, 1 vial, Tabaxin Injection)으로 CM군에서 사용하는 항생제보다 상대적으로 비싸며, 일단 포장된 병을 개봉하면 사용 후에 남은 항생제가 있더라도 전부 폐기해야만 하기 때문이었다. 반면 CM군에서의 cefotaxime 경우에는 가격이 7,154원(2,000 mg, 1 vial, Cefotaxime Hanmi Injection) 또는 4,364원(1,000 mg, 1 vial, Claforan Injection) 또는 2,388원(500 mg, 1 vial, Cefotaxime Hanmi Injection)으로 3가지 용량의 포장 단위가 있어서, 환자의 체중에 맞춰 사용할 수 있었기 때문에 폐기되는 양을 줄일 수 있었다. 또한 metronidazole의 경우에는 가격이 1,403원(500 mg, 1 vial, Flagyl Injection)으로 저렴하였다. 이런 요인이 두 군의 치료 비용면에서 차이가 나지 않은 이유로 파악할 수 있었다.

결론으로, 천공성 충수염 수술 받은 소아 환자에서 PT 단일요법과 CM 다중요법은 치료 결과에 차이가 없는 것을 고려할 때, 항생제 투여 횟수가 적어 투여에 따른 합병증과 환자의 불편이 적고, 의료진의 노동 시간을 감소시킬 수 있는 PT 단일요법이 CM 다중요법에 비해 장점이 있을 것으로 판단된다. 그렇지만 본 연구는 대상 환자가 적고, 전향적 연구가 아닌 후향적 연구의 단일기관 연구이며 기간이 짧기 때문에 환자 수가 많이 포함되지 못한 점이 한계점이다. 향후 소아 천공성 충수염 환자에서의 광범위 항생제 단일요법의 효용성을 알기 위해서는 다수의 환자가 포함된 전향적 연구가 필요할 것으로 생각된다.

CONFLICTS OF INTEREST

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

REFERENCES

- Williams RE, Interiano RB, Paton E, Eubanks JW, Huang EY, Langham MR, et al. Impact of a randomized clinical trial on children with perforated appendicitis. *Surgery* 2014;156:462-6.
- Zerem E, Imamović G, Ljuca F, Alidžanović J. What is the optimal treatment for appendiceal mass formed after acute perforated appendicitis. *World J Gastroenterol* 2012;18:1849-50.
- Bauer T, Vennits B, Holm B, Hahn-Pedersen J, Lysen D, Galatius H, et al; The Danish Multicenter Study Group III. Antibiotic prophylaxis in acute nonperforated appendicitis. *Ann Surg* 1989;209:307-11.
- Pieper R, Kager L, Näsman P. Acute appendicitis: a clinical study of 1018 cases of emergency appendectomy. *Acta Chir Scand* 1982;148:51-62.
- Browder W, Smith JW, Vivoda LM, Nichols RL. Nonperforative appendicitis: a continuing surgical dilemma. *J Infect Dis* 1989;159:1088-94.
- Bates T, Touquet VL, Tutton MK, Mahmoud SE, Reuther JW. Prophylactic metronidazole in appendicectomy: a controlled trial. *Br J Surg* 1980;67:547-50.
- Hopkins JA, Lee JC, Wilson SE. Susceptibility of intra-abdominal isolates at operation: a predictor of postoperative infection. *Am Surg* 1993;59:791-6.
- Curran TJ, Muenchow SK. The treatment of complicated appendicitis in children using peritoneal drainage: results from a public hospital. *J Pediatr Surg* 1993;28:204-8.
- Gollin G, Abarbanell A, Moores D. Oral antibiotics in the management of perforated appendicitis in children. *Am Surg* 2002;68:1072-4.
- Lund DP, Murphy EU. Management of perforated appendicitis in children: a decade of aggressive treatment. *J Pediatr Surg* 1994;29:1130-4.
- Fishman SJ, Pelosi L, Klavon SL, O'Rourke EJ. Perforated appendicitis: prospective outcome analysis for 150 children. *J Pediatr Surg* 2000;35:923-6.
- Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004;240:205-13.
- Newman K, Ponsky T, Kittle K, Dyk L, Throop C, Giesecker K, et al. Appendicitis 2000: variability in practice, outcomes, and resource utilization at thirty pediatric hospitals. *J Pediatr Surg* 2003;38:372-9.
- Chen C, Botelho C, Cooper A, Hibberd P, Parsons SK. Current practice patterns in the treatment of perforated appendicitis in children. *J Am Coll Surg* 2003;196:212-21.
- Rice HE, Brown RL, Gollin G, Caty MG, Gilbert J, Skinner MA, et al. Results of a pilot trial comparing prolonged intravenous antibiotics with sequential intravenous/oral antibiotics for children with perforated appendicitis. *Arch Surg* 2001;136:1391-5.
- Nadler EP, Reblock KK, Ford HR, Gaines BA. Monotherapy versus multi-drug therapy for the treatment of perforated appendicitis in children. *Surg Infect (Larchmt)* 2003;4:327-33.