

소아 설사의 약물치료

서울특별시 동부병원 소아청소년과

염 혜 원

The Rational Use of Drugs in the Management of Diarrhea in Children

Hye Won Yom, M.D.

Department of Pediatrics, Seoul Metropolitan Dong-bu Hospital, Seoul, Korea

Worldwide, diarrhea remains one of the most common illnesses among children. Oral rehydration therapy (ORT) is the cornerstone of diarrhea treatment. Yet, the rates at which ORT is used are still disappointingly low. Additional treatment interventions include antimotility drugs, antisecretory drugs, adsorbents, probiotics, antibiotics, oral immunoglobulin, micronutrient supplementation. Drugs are generally not necessary. However, selected probiotics may reduce the duration and intensity of diarrhea. Zinc is beneficial especially to malnourished children with diarrhea. Antibiotic treatment is effective mainly in shigella and cholera infection. Other drugs may be effective but require further investigations. [Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr 2009; 12(Suppl 1): 93~97]

Key Words: Diarrhea, Children, Drugs

서 론

급성 설사로 인한 5세 이하 소아 사망률이 1979년 450만 명에서 2002년 160만 명으로 줄어들었으나 여전히 설사질환은 전세계적으로 소아 사망률의 주요 원인이다. 1970년대 말부터 WHO (world health organization) 와 UNICEF (united nations children's fund)는 ORS (oral rehydration solution)를 소아설사 치료에 사용하여 많은 생명을 구하였고 2004년 급성 설사 치료에 관한 공동

선언문을 발표하였는데 그 내용은 다음과 같다. 설사로 인한 탈수는 reduced osmolarity ORS로 치료한다. 식이 및 모유수유를 지속한다. 항생제는 적응증에만 사용한다. 10~14일간 아연(소아; 20 mg/d, 6개월 미만 영아; 10 mg/d)을 공급한다¹⁾. 설사의 치료 목표는 탈수를 교정하는 것이나 여전히 ORS 사용률은 실망스럽게도 낮은데 이는 ORS가 설사 양이나 기간을 줄이지 못하기 때문이다. 설사에 대한 병태 생리는 많이 알려졌으나 사용할 수 있는 약물은 아직까지 별로 없다. 이에 ORS와 소아 설사에 사용할 수 있는 보조 약물로 장운동 저해제, 항분비제, 흡착제, 생균제, 항생제, 미량 영양소, 경구용 면역글로불린 등을 살펴보고자 한다.

접수 : 2009년 10월 31일, 승인 : 2009년 11월 6일
책임저자 : 염혜원, 130-707, 서울시 동대문구 용두동 118-20
서울특별시 동부병원 소아청소년과
Tel: 02-920-9160, Fax: 02-920-9567
E-mail: misoyom@chollian.net

Table 1. ORS 조성 비교

	Standard WHO (1975)	Reduced-Osmolarity WHO (2002)
Glucose (mmol/L)	111	75
Sodium (mmol/L)	90	75
Potassium (mmol/L)	20	20
Base (mmol/L)	10	10
Chloride (mmol/L)	80	65
Osmolarity (mOsm/L)	311	245

WHO: World Health Organization. Modified from Ref. 1.

본 론

1. ORS (oral rehydration solution)

과거 WHO는 나트륨 농도가 90 mmol/L인 ORS를 사용했는데 이는 설사변으로 나트륨 배출이 많은 콜레라 장염에는 적합하나 로타바이러스 장염인 경우에 고나트륨혈증을 일으킬 수 있다. 현재, WHO에서는 나트륨 농도와 포도당 농도를 각각 75 mmol/L로 줄인 reduced osmolarity ORS를 추천한다(Table 1). Reduced osmolarity ORS는 standard ORS만큼 안전하고 효과적이며 불필요한 정맥주사용 수액 사용을 33% 가량 줄이고 설사 양도 20% 가량 감소시킨다¹⁾. Rice-based ORS는 포도당 대신 50 mmol/L의 쌀가루를 사용하여 저장성(hypo-osmolar)이고 칼로리를 높였는데 glucose-based ORS보다 정맥주사용 수액 사용을 현저히 줄인다²⁾. 쌀가루 외에도 설사치료의 효과를 높이기 위한 첨가물을 넣은 super-ORS가 다양하게 개발되고 있으나 비용효과 면에서 더 많은 연구가 필요하다.

2. 약물치료

1) **Antimotility drug:** Loperamide는 성인 급성 설사에서 많이 쓰이는 약물이나 소아에서는 안전성 때문에 WHO와 AAP (american academy of pediatrics)에서 사용을 권장하지 않는다. 최근, 12세 이하 소아를 대상으로 한 메타 분석에서 경도 탈수가 있는 경우 loperamide 투여군이 대조군보다 설사 기간과 빈도가 줄었으나 3세 이하에서는 장마비, 기면, 사망과 같은 심각한 부작용이 발생할 가능성이 커서 추천하지 않는다고 하였다³⁾.

2) **Antisecretory drug:** Bismuth subsalicylate가 소아에서 설사의 기간과 횟수를 줄여준다는 보고도 있으나

12세 이하 소아에서는 효과를 입증할 충분한 연구가 없고 Reye's syndrome과 같은 신경계 부작용을 일으킬 수 있으므로 일상적으로 사용하지 않는다⁵⁾. Racecadotril (acetorphan)은 enkephalinase inhibitor로 장관내 enkephaline 분해를 막아 장운동을 방해하지 않으면서 수분과 전해질이 장관 내로 분비되는 것을 저해한다. 성인 급성 설사에서 콜레라 독소로 자극된 공장에서의 분비를 racecadotril이 효과적으로 감소시킨다고 알려진 이후, 소아에서도 특히, 로타바이러스로 인한 급성 설사에 효과가 있다고 보고되었다. 최근, 일부 메타 분석에서 racecadotril이 소아에서 급성 설사의 기간 및 양, 빈도를 감소시키며 대조군과 안전성에 유의한 차이가 없다고 하였다⁶⁾. 그러나 안전성과 비용효과 측면에서 대규모 연구가 더 필요하다.

3) **Adsorbent:** Dioctahedral smectite (smectite)는 천연 hydrated aluminomagnesium silicate로 장점막에 붙어 세균, 외독소, 내독소, 로타바이러스 등을 흡착한다. TNF- α 에 노출된 장세포의 점막벽을 회복시키고 수분과 전해질의 흡수를 증가시켰다. 급성 장염 소아를 대상으로 한 메타 분석에서 smectite는 대조군에 비해 설사 기간을 현저히 단축했으나 설사 양에는 아무런 영향을 미치지 않았으며 부작용도 대조군과 차이가 없었다⁷⁾. 최근, smectite가 급성 수양성 설사를 보이는 소아, 특히 로타바이러스 양성인 경우, 대변양도 감소시킨다는 보고가 있으며⁸⁾ 효과와 안전성을 고려할 때 소아 급성 설사에서 사용할 만하다.

4) **Probiotics:** Probiotics는 숙주의 장내세균총 균형을 개선시켜 유익한 효과를 주는 생균제로 정의되며 흔히 쓰이는 probiotics에는 유산균(*Lactobacillus*, *Bifidobacteria*)과 효모균(*Schromyces bouradii*) 등이 있다. 현재까지 설사 질환에 대한 효과는 많은 연구에서 입증되었으며 그 기전으로 면역 증강, 병원균의 장상피세포 부착에 대한 경쟁적 방해, 항균물질 분비 등이 제시되었다. Probiotics의 효과는 설사의 종류와 원인에 따라 다르다⁹⁾.

(1) **Viral diarrhea;** 일부 메타 분석에 의하면 설사로 입원한 소아에서 *Lactobacillus*를 투여받은 경우 평균 0.7일 설사 기간이 단축되었다고 하였다¹⁰⁾. 보육시설에 다니고 입원하지 않은 소아를 대상으로 한 무작위 위약 대조군 연구에서도 *Lactobacillus* 투여군의 평균 설사

기간이 단축되었다¹¹⁾.

(2) **Antibiotic-associated diarrhea**; 설사는 항생제를 사용하면서 발생하는 가장 흔한 합병증으로 일부 메타 분석에서 LGG (*Lactobacillus GG*), *S. bouradii* (*Sachromyces bouradii*), *E. faecium* (*Enterococcus faecium*), *L. acidophilus*, *L. bulgaris*와 같은 probiotics를 항생제와 함께 투여하면 설사가 예방된다고 하였다¹²⁾.

(3) **Clostridium difficile-related diarrhea**; *S. bouradii*는 *C. difficile* toxin을 분해하는 단백질 분해효소를 분비한다¹³⁾. *C. difficile* 설사에서 보조치료로 probiotics를 투여하면 재발률이 현저히 줄어들었다¹⁴⁾.

(4) **Bacterial diarrhea, including traveler's diarrhea**; 여러 연구에서 여행자 설사의 예방과 치료에 관한 probiotics의 효과는 상반된 결과를 보이고 있으며 혈성 설사를 보이는 환자에서 probiotics의 효과는 대부분 없었다⁹⁾.

모든 probiotics가 동등한 효과를 내는 것은 아니므로 향후 probiotics의 각 균주 별 대규모 메타 분석을 시행하여 질환에 따라 가장 효과적인 probiotics를 처방해야 한다고 하였다¹⁵⁾. 최근, 일부 메타 분석에서 *S. bouradii*는 소아 급성 설사에서 설사 기간을 평균 1.1일 줄여준다 하였고¹⁶⁾ LGG도 소아 급성 설사에서 설사 기간(전체; 평균 1.1일, 로타바이러스 양성; 평균 2.1일), 설사가 7일 이상 지속될 위험을 현저히 줄였으나 설사 양에는 아무런 영향을 주지 않았다고 하였다¹⁷⁾.

5) **Antibiotics**^{18,19)}: 감염성 설사에서 항생제 사용은 대부분 효과가 없고 의료비용 및 항생제 내성을 높이므로 항생제는 필요한 경우에만 처방해야 한다(Table 2). 항생제 내성으로 일차 선택 약제가 바뀌고 있으며 특히, fluoroquinolone을 소아에서 일반적으로 처방하기

위해서는 추가적인 연구가 있어야 한다.

(1) **Salmonella**; 집단 급식이 증가하면서 집단 감염 사례가 드물지 않게 보고되고 있다. 합병증을 동반하지 않았거나 비장티푸스성 salmonella 장염인 경우, 항생제 투여가 인정되지 않는데 그 이유는 항생제 투여가 증상을 호전시키지도 않고, 세균의 대변 내 배출을 줄이지도 않으며 오히려 배설기간을 연장시키기 때문이다. 3개월 미만 영아나 면역결핍아에서는 단기간 투여하고 장외 질환으로 발현된 경우에는 비경구용 항생제를 장기간 사용해야 한다. *Salmonella*는 전세계적으로 항생제 내성률이 높으나 지역에 따라 내성을 보이는 serotype이나 내성률은 다양하다²⁰⁾.

(2) **Shigella**; 이질 등 장염 소견이 보이면 항생제를 사용한다. 미국 NARMS (national antimicrobial resistance monitoring system)에 의하면 2001년 shigella의 ampicillin에 대한 내성률은 80%, TMP-SMZ에 대한 내성률은 47%였다²⁰⁾. 높은 내성률 때문에 TMP-SMZ나 ampicillin은 경험적 항생제로는 추천되지 않으며 1차 선택약제로는 azithromycin, fluoroquinolones을 추천한다²⁰⁾.

(3) **Escherichia coli (E. coli)**; ETEC (enterotoxigenic *E. coli*)는 심하고 오래된 질환에서, EIEC (enteroinvasive *E. coli*)는 감수성이 있는 균에서, EPEC (enteropathogenic *E. coli*)는 신생아실 유행이거나 치명적인 경우에 항생제를 사용하도록 한다. 해외로 여행하는 소아가 증가함에 따라 성인처럼 소아에서도 여행자 설사가 문제시 된다. 여행자 설사의 가장 흔한 원인균인 ETEC는 1990년대는 TMP-SMZ (trimethoprim-sulfamethoxazole)로 치료했으나 내성균이 많이 생기면서 2000년대에는 macrolide 계열의 azithromycin이 1차선택 항생제

Table 2. 소아 세균성 위장관염에서의 항생제 치료

원인	적응증	1차 선택 항생제
<i>Salmonella</i>	3개월 미만 영아, 면역결핍아, 장티푸스, 균혈증, 파종성 감염	Cefotaxime, ceftriaxone, fluoroquinolone
<i>Shigella</i>	감수성 있는 균	Azithromycin, fluoroquinolone
<i>Clostridium difficile</i>	중등도 이상 심한 경우	Metronidazole
<i>Campylobacter</i>	심한 경우 질병 초기에	Erythromycin, azithromycin
<i>Vibrio cholera</i>	8세 이상	Doxycycline
	8세 미만	TMP/SMX*

*TMP/SMX: trimethoprim/sulfamethoxazole. Modified from Ref. 20.

이며 일부에서는 fluoroquinolone 단기요법을 선호하기도 한다²¹⁾. EHEC에 의한 설사에서 항생제를 투여한 경우 용혈요독 증후군의 발생이 17배나 높았다는 보고가 있어 EHEC 감염이 의심되는 경우에는 사용을 금해야 한다고 했으나 최근 일부 메타 분석에서는 EHEC 감염 소아에서 항생제를 사용한 경우 합병증의 뚜렷한 증가는 없다고 하였다²⁰⁾.

(4) *Clostridium difficile* (*C. difficile*); *C. difficile* 장염의 치료는 원인이 되는 항생제 투여를 중단하는 것이며 중등도 이상 설사가 동반되는 경우 경구용 metronidazole이 추천된다. 경구용 vancomycin에 비해 가격이 싸고 효과는 대등하며 vancomycin 내성균의 출현을 지양할 수 있는 장점이 있다. 그러나 증상이 심하거나 합병증이 동반된 경우에는 경구용 vancomycin이 추천된다. 비경구 투여만 가능한 경우에도 metronidazole이 더 좋다.

(5) *Campylobacter*; 혈변, 발열, 증상의 악화 또는 면역 결핍 등이 동반된 경우에 azithromycin, erythromycin이 1차 선택 약제이다. Erythromycin은 질병 이환 기간 및 세균의 대변으로의 방출을 줄이고 내성률도 선진국이나 개발도상국에서 대개 5% 이하로 낮다²⁰⁾. 항생제가 필요한 경우에는 가능한 빨리 투여하는 것이 중요하며 병일 4일 이후에는 효과가 거의 없다.

(6) *Vibrio cholera*; Cholera 장염에서 항생제 치료는 질병의 지속 기간, 수액 요구량, 세균이 배설되는 기간을 줄인다. 8세 미만의 소아에서는 TMP-SMZ를 8세 이상에서는 doxycycline을 일차 선택 약제로 사용할 수 있다.

6) Micronutrient

(1) Zinc^{22,23)}; 아연결핍은 아연이 부족하거나 phytate 함량이 많은 식이, 체내 아연 저장량의 부족, 설사로 아연의 배출 등 때문이다. 2004년 국제 Zinc Nutrition Consultative Group은 영양부족 소아에게 2~4 mg/kg/d, 건강한 소아에게 5세까지 3~5 mg/d의 아연 섭취가 바람직하다고 했고, 2004년 WHO/UNICEF는 설사를 하는 소아에서 10~14일간 아연 20 mg/d (6개월 미만에서 10 mg/d)를 투여해야 한다고 했다. 아연이 설사 치료에 효과적이라는 보고가 많은데 그 기전으로는 수분과 전해질 흡수 증가, 빠른 장상피세포 재생, 장세포 미소융모(bush border) 효소 증가, 면역 증강 등이 있다. 2008년 Cochrane review에서는 소아 설사에서 경구용

아연 투여가 설사기간을 줄이나 설사의 심한 정도에는 효과가 확실치 않고 6개월 미만에서는 효과가 없다 하였다. 그러나 대개의 연구가 아연 결핍이 만연한 개발도상국을 대상으로 이루어져 향후 개발국에서의 연구가 필요하다.

(2) **Glutamine, folic acid**; 일부 무작위 대조군 연구에서 소아 급성 설사에 글루타민(0.3 g/kg/d)을 투여하여 설사기간이 단축되었다고 하였고²⁴⁾ 일부 연구에서는 folic acid도 소아 급성 설사에 효과적이라고 하였으나²⁵⁾ 2008년 유럽의 소아 장염 치료 가이드라인에서는 추천되지 않았다¹⁹⁾.

7) **Oral immunoglobulin**: 경구로 투여하는 immunoglobulin 제제는 immunized bovine colostrum, hyperimmunized egg yolk, human pooled plasma 등에서 추출한다. 소아 로타바이러스 장염에서 oral immunoglobulin을 투여한 경우 효과적이라고 했으나 신생아에서는 더 많은 연구가 필요하다²⁶⁾.

결 론

소아 설사질환의 치료에서 수분 및 전해질 공급이 가장 중요하며 대개의 약물은 필요하지 않다. 현재까지 일부 probiotics와 아연은 효과가 입증되었고 항생제는 적응증에만 사용해야 한다. 향후, 설사의 기간과 양을 줄이는 효과적이고 안전한 약물에 대한 대규모 연구가 더 필요하다.

참 고 문 헌

- 1) World Health Organization. *WHO/UNICEF Joint statement: Clinical Management of Acute Diarrhea* (WHO/FCH/CAH/04.7). Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2004.
- 2) Maulen-Radovan I, Gutierrez-Castrellón P, Hashem M, Neylan M, Baggs G, Zaldo R, et al. Safety and efficacy of a premixed, rice-based oral rehydration solution. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;38:159-63.
- 3) Li ST, Grossman DC, Cummings P. Loperamide therapy for acute diarrhea in children: systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2007;4:e98.
- 4) Figueroa-Quintanilla D, Salazar-Lindo E, Sack RB, León-Barúa R, Sarabia-Arce S, Campos-Sánchez M, et al. A

- controlled trial of bismuth subsalicylate in infants with acute watery diarrheal disease. *N Engl J Med* 1993;328:1653-8.
- 5) Food and Drug Administration, HHS. Antidiarrheal drug products for over-the-counter human use; final monograph. Final rule. *Fed Regist* 2003;68:18869-82.
 - 6) Szajewska H, Ruszczyński M, Chmielewska A, Wiczorek J. Systematic review: racecadotril in the treatment of acute diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:807-13.
 - 7) Szajewska H, Dziechciarz P, Mrukowicz J. Meta-analysis: Smectite in the treatment of acute infectious diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:217-27.
 - 8) Dupont C, Foo JL, Garnier P, Moore N, Mathiex-Fortunet H, Salazar-Lindo E; Peru and Malaysia Diosmectite Study Groups. Oral diosmectite reduces stool output and diarrhea duration in children With Acute Watery Diarrhea. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008. [Epub ahead of print]
 - 9) Teitelbaum JE. Probiotics and the treatment of infectious diarrhea. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:267-8.
 - 10) Van Niel CW, Feudtner C, Garrison MM, Christakis DA. Lactobacillus therapy for acute infectious diarrhea in children: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2002;109:678-84.
 - 11) Rosenfeldt V, Michaelsen KF, Jakobsen M, Larsen CN, Møller PL, Tvede M, et al. Effect of probiotic Lactobacillus strains on acute diarrhea in a cohort of nonhospitalized children attending day-care centers. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:417-9.
 - 12) Cremonini F, Di Caro S, Nista EC, Bartolozzi F, Capelli G, Gasbarrini G, et al. Meta-analysis: the effect of probiotic administration on antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1461-7.
 - 13) Castagliuolo I, Riegler MF, Valenick L, LaMont JT, Pothoulakis C. *Saccharomyces boulardii* protease inhibits the effects of *Clostridium difficile* toxins A and B in human colonic mucosa. *Infect Immun* 1999;67:302-7.
 - 14) McFarland LV, Surawicz CM, Greenberg RN, Fekety R, Elmer GW, Moyer KA, et al. A randomized placebo-controlled trial of *Saccharomyces boulardii* in combination with standard antibiotics for *Clostridium difficile* disease. *JAMA* 1994;271:1913-8.
 - 15) Canani RB, Cirillo P, Terrin G, Cesarano L, Spagnuolo MI, De Vincenzo A, et al. Probiotics for treatment of acute diarrhoea in children: randomised clinical trial of five different preparations. *BMJ* 2007;335:340.
 - 16) Szajewska H, Skórka A, Dylag M. Meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* for treating acute diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:257-64.
 - 17) Szajewska H, Skórka A, Ruszczyński M, Gieruszczak-Białek D. Meta-analysis: *Lactobacillus GG* for treating acute diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:871-81.
 - 18) Oh SH. Diagnosis and treatment of infectious gastroenteritis. *J Korean Pediatr Soc* 2003;46:S26-35.
 - 19) Guarino A, Albano F, Ashkenazi S, Gendrel D, Hoekstra JH, Shamir R, et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;46:S81-122.
 - 20) O’Ryan M, Prado V, Pickering LK. A millennium update on pediatric diarrheal illness in the developing world. *Semin Pediatr Infect Dis* 2005;16:125-36.
 - 21) Mackell S. Traveler’s diarrhea in the pediatric population: etiology and impact. *Clin Infect Dis* 2005;41:S547-52.
 - 22) Lazzerini M, Ronfani L. Oral zinc for treating diarrhoea in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(3):CD005436.
 - 23) Patro B, Golicki D, Szajewska H. Meta-analysis: zinc supplementation for acute gastroenteritis in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:713-23.
 - 24) Yalçın SS, Yurdakök K, Tezcan I, Oner L. Effect of glutamine supplementation on diarrhea, interleukin-8 and secretory immunoglobulin A in children with acute diarrhea. *Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;38:494-501.
 - 25) Haffejee IE. Effect of oral folate on duration of acute infantile diarrhoea. *Lancet* 1988;2:334-5.
 - 26) Mohan P, Haque K. Oral immunoglobulin for the prevention of rotavirus infection in low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(3):CD003740.