

복회음 절제술시 Taurolin관주에 관한 전향적 임상실험

서울대학교 의과대학 외과학교실

서경석 · 유창식 · 조삼제 · 박재갑

= Abstract =

Prospective Trial of Taurolin Irrigation in Abdominoperineal Resection

Kyung Suk Suh, M.D., Chang Shik Yoo, M.D., Sam Jae Cho, M.D. and Jae-Gahb Park, M.D.

Department of Sugery, Seoul National Univeristy College of Medicine

Taurolin is a new chemotherapeutic agent, a derivative of endogenous amino-sulphonic acid, taurine. Taurolin apparently acts on the micro-organisms by the transfer of methylol molecules to the wall of the bacteria, causing their destruction and, at the same time, denaturing the peptide-oligosaccharides and the lipo-polysaccharides that constitute the Gram-negative bacterial endotoxins. It may be administered at an appropriate concentration by the intraperitoneal rout without toxic effect.

The aim of this study is to examine the effect of Taurolin irrigation in abdominoperineal resection. From June 1991 to February 1992, 41 patients who underwent abdominoperineal resection for rectal cancer entered the trial. Two percents of Taurolin was instilled into the pelvic cavity prior to closure of abdomen after saline irrigation in 20 patients. Only saline was instilled in 21 patients. Complete blood count and liver function study were checked preoperatively and postoperative 7th day. Abdominal and perineal wounds were closely examined postoperatively and the fluid from Hemo-vac catheter was cultured.

There were no differences in complete blood count and liver function study.

The wound infection was found in one out of 20 patients(5%) in Taurolin instilled group and three out of 21 patients(14%) in saline instilled group. It was not statistically different. In saline instilled group, the enteric bacteria were cultured in 11 out of 21 patients(52%) and in Taurolin instilled group, 5 out of 20 patients(25%). So culture rate was significantly lower in Taurolin instilled group.

Although we could not find any statistically significant difference in wound complication in this small number of patients, the culture rate of the enteric bacteia decreased in Taurolin instilled group and 5% of wound infection rate in Taurolin instilled group is relatively low infection rate in abdominoperineal resection as compared to other reports.

* 본 연구는 1991년도 서울대학교병원 위탁연구비의 지원에 의하여 이루어졌음.

서 론

복회음 절제술시 창상감염을 방지하기 위한 예방적 항생제의 투여와 다양한 결장 전처치에도 불구하고 결장에 존재하는 $10^{10}/\text{ml}$ 의 다량의 세균으로 인하여 수술후 복부 창상 및 회음부 창상에 13~30%의 창상 감염이 발생되며 심한 경우 이것으로 인하여 패혈증을 유발하기도 한다.

이러한 수술 후 감염증을 감소시키기 위하여 최근 오염된 복막에 항생제 용액으로 세척 및 관주를 시도하였으나^{6,7,10,15,17} 항생제를 사용할 경우 그 항생제에 대한 내성 및 감수성에 관한 문제와 더불어 관민반응, 장유착, 신경근육 차단, 합병증 및 사망까지 초래할 수 있기 때문에 사용에 제한점이 있다. 따라서 많은 외과 의사들은 복막염, 복막오염 및 창상 감염의 치료 및 예방을 위해 소독제(antiseptics)에 의한 국소요법을 사용하고 있다

이러한 소독제로서 Betadine, povidone-iodine을 사용하여 좋은 결과를 보고한자들도 있으나¹⁰ 부작용으로 혈중 protein-bound iodine 농도를 상승시킬 위험이 있으며⁵, oxymethylenethiourea의 분해에 의하여 formaldehyde를 유리시켜 항균작용을 나타내는 noxytion은 유럽에서 사용하여 좋은 결과를 보고하고 있으나^{9,16} 용액 상태에서 불안정하다는 단점이 있다.

위의 여러 다른 소독제와는 달리 Taurolin은 내인성 aminosulfonic acid로서 용액상태에서 2~3년간 안정된 상태에 있으며 광범위한 세균에 대하여 항균 효과가 있고 그람 음성균에서 나오는 endotoxin의 작용을 저하시키는 효과도 있으며 약제의 독성과 장유착 등의 부작용은 경미하다³.

위의 보고에 근거하여 창상감염이 호발하는 복회음 절제술에서 Taurolin을 관주함으로써 그 효과 유무를 보고자 함이 이 연구의 목적이다.

대상 및 방법

2명의 외과의사에 의해 1991년 6월 부터 1992년 2월까지 9개월간 본원 일반외과에서 직장암으로 수술받은 환자를 대상으로 Taurolin을 사용하는 실험군과

사용하지 않는 대조군의 양군으로 무작위로 배정하여 시행하였다. 수술전 처치로서 장세척과 수술전 예방적 항생제의 투여등은 동일하게 시행하였다.

수술시 장절제 및 대장루를 만든후 실험군에서는 생리 식염수로 일차 세척후 골반내 복강에 2%의 Taurolin 100 ml을 투여한후 창상을 봉합하였고 봉합시 피하지방에도 관주하였다. 수술시 배액관을 삽입하였다. 이에 반하여 대조군에서는 Taurolin 대신에 생리 식염수를 사용하였다.

수술전 및 수술후 7일째에 말초혈액검사, 간기능 검사를 시행하였고 수술후 계속적으로 복부 및 회음부의 창상을 검사하여 창상 감염 및 기타 이상 유무를 기록하였다. 또한 수술후 1일째, 4일째, 7일째에 배액관을 통하여 세균 배양을 하였다.

결과의 통계학적 비교는 감염율 및 세균배양을 Fisher's exact test 또는 chi-square test를 사용하였고 검사 수치의 비교는 Student t-test를 사용하였다.

결 과

총 9개월 간에 41명이 이번 연구에 포함되었으며 Taurolin이 사용된 실험군이 20명 대조군이 21명이었다. 각군의 남녀비는 실험군이 16:4 대조군이 15:6으로 차이가 없었다. 연령에 있어서도 실험군이 평균 54.5세이었고 대조군이 55.3세로 두 군간에 차이가 없었다.

두 군간에 말초혈액검사 및 간기능 검사상 수술전과 수술후를 비교하였을때 두 군간에 차이가 없었다 (Table 1).

창상감염은 실험군에서 20명중 한례가 발생하여 5%의 감염율을 보였으며 대조군에서는 21명중 3명에서 발생하여 14%의 감염율을 보여서 대조군에서 높은 감염율을 보였으나 통계학적으로는 차이가 없었다. 창상에 발생한 장액종(seroma)은 실험군에서 20명중 3명 대조군에서는 21명중 2명으로 차이가 없었다 (Table 2).

그러나 배액관을 통하여 세균배양을 한 결과 장내세균이 배양된 경우는 Taurolin을 사용한 군에서는 20명중 5예(25%)에서만 장내세균이 배양되었으며 대조군에서는 21명중 11예(52%)에서 장내세균 배양되어

Table 1. CBC and LFT change after abdominoperineal resection

	Taurolin(+)(n=20)		Taurolin(-)(n=21)	
	Preop.	Postop. 7day	Preop.	Postop. 7day
Hemoglobin(g/dl)	13.0±1.4	11.5±1.4	12.3±2.5	11.3±1.2
WBC	6171±1612	8157±1765	6900±2069	9027±2600
Platelet(×10 ³)	293±77	339±113	273±87	350±85
Chlesterol(mg/dl)	174±46	143±21	174±40	140±29
Protein(g/dl)	6.9±0.5	6.2±0.6	6.5±0.8	6.0±0.5
Albumin(g/dl)	3.8±0.4	3.2±0.4	3.6±0.4	3.3±0.2
Bilirubin(mg/dl)	0.8±0.3	0.8±0.3	0.7±0.3	0.7±0.3
Alk. phosphatase(IU/L)	75.4±27.6	88.2±29.7	83.9±41.8	83.9±33.9
SGOT(IU/L)	17.7±8.3	24.9±8.3	21.0±8.2	20.7±6.4
SGPT(IU/L)	15.7±12.3	20.1±12.4	21.1±14.4	14.5±9.3

Table 2. Enteric bacterial culture through the draining tube

	Taurolin(+)(n=20)	Taurolin(-)(n=21)
E. coli	3*	7
Enterococcus spp.	2	5

*: Klebsiella pneumonia was also cultured in one case.

Table 3. Wound complications after abdominoperineal resection

	Taurolin(+)(n=20)	Taurolin(-)(n=21)
Wound infection	1	3
Wound seroma	3	2

서 Taurolin을 사용한 실험군에서 훨씬 적었고 통계학적으로 유의한 차이가 있었다(Table 3).

고 안

많은 항생제가 나오고 또한 감염을 줄일수 있는 여러 설비 및 수기가 발전되었지만 아직도 분변에 의하여 오염되어 발생된 심한 복막염은 응급 수술 또는 대장의 수술에 있어서 합병증과 사망에 중요한 원인이 된다. 따라서 이러한 감염을 줄이고자 항생제를 직접

복강안에 주입하는 시도가 있어왔다. 외과영역에서 이러한 적응증이 되는 질환으로는 천공성 또는 괴사성의 충수돌기염, 천공성 궤양, 괴사성 장폐색, 외상으로 인한 위장관의 파열, 복강내 농양, 대장 수술시 실수로 인한 분변의 오염등을 들 수 있으며 예방적으로 복강내의 혈관 수술 또는 아주 큰 절개성 허니아의 수술 등에 사용되어 왔다. 항생제의 복강내 투여는 1905년에 Price¹⁷⁾에 의하여 처음 보고되었고 Burnett등⁶⁾에 의하여 사용되어왔고 Cotlar등⁷⁾은 kanamycine을 사용하여 좋은 효과를 보고하였다. Smith등^{18,19)} cephalothin을 복강내 관주하여 두번의 임상실험에서 세균성 복막염에서 사망율을 각각 3.3%와 6.6%로 줄일 수 있었다고 보고하였다. 또한 Hunt등¹⁰⁾은 gentamycin을 사용하여 사망율을 10%이하로 줄일 수 있었다.

그러나 항생제를 복강내에 주입하였을 경우 다양한 세균에 대한 감수성이 문제가 될 뿐더러, 항생제 자체에 의한 알러지, 복강내 유착, 신경근육계의 차단 등으로 사망까지 유발할 수가 있다. 따라서 아직까지 항생제의 복강내 투입은 여러 보고가 엇갈리고 있다.

따라서 외과의사들에 의하여 소독제(antiseptis)를 복강내에 사용하려는 시도가 있었다. Lavigne등¹¹⁾은 동물 실험에서 povidone-iodine을 사용하여 이것이 kanamycine이나 cephaloridine과 쥐에서 단일세균에 의한 복막염의 치료에 비슷한 효과가 있다고 보고하였으나 povidone-iodine을 사용한 쥐에서 원인을

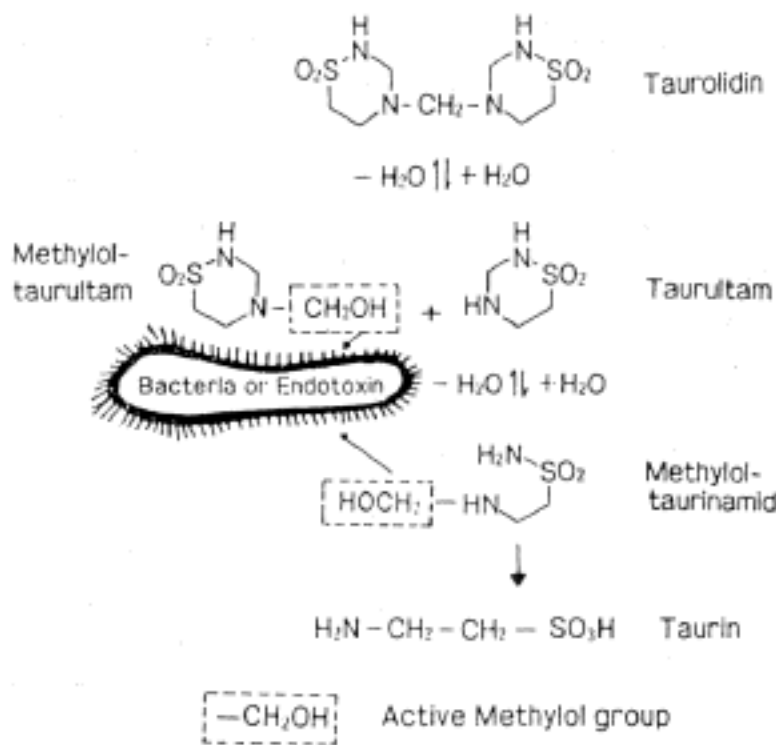


Fig. 1. Action mechanism of taurolin.

모르는 사망을 초래하였다. 임상적으로도 Bernard와 Guignier에 의하여 사용되어서 좋은 효과를 보였다. 그러나 iodine은 혈액내로 잘 흡수가 되고 혈장내의 단백질과 결합하여 혈액내 단백질 결합 iodine을 장기간 상승 시킨다. 따라서 국소적으로 소량은 문제가 없겠지만 범발성 복막염시에 복강내 사용에 주의할 요한다.

이러한 문제로 인하여 유럽에서는 noxytiolin를 임상적으로 사용하여왔다. 이것은 oxymethylenethiourea의 분해에 의하여 formaldehyde의 유리에 의하여 세균독성을 나타낸다. 그러나 이것은 용액내에서 불안정한 단점이 있다⁵⁾.

Taurolin은 내인성 aminosulfonic acid인 taurine에서 유도된 항균, 항독 성분 taurolidine을 함유하고 있으며 taruolidine은 수용액에서 가수분해되어 methylol taurultam과 methylol taurinamide로 된다. 이 물질들의 metylol기는 세균의 세포막의 murein과 독소의 -NH, -OH기와 결합하여 물을 생성하면서 murein이나 toxin과의 taurinamide 결합물을 형성한다. 여기에 다시 물이 작용하여 taurinamide가 분리되고 murein이나 toxin에 결합되어 있는 methylol기는 다른 murein이나 toxin과 반응하여 물을 생성하고 methylene교에 의해 cross-link된 불가역적인 복합체를 만든다(Fig. 1). 세균이나 진균에 대한 실험관내 실험에서 noxy-

tiolin과 같은 살균 효과를 보였고 이러한 소견은 Browne등에 의한 세균성 복막염을 유도한 동물 실험 즉, in vivo에서도 확인되었다²⁾.

마우스와 쥐를 이용한 독성에 대한 연구에서 복강 주사의 경우는 체중 1 kg당 1.5 gm, 정맥주사의 경우 2.0 gm, 경구적으로는 2.5 gm에서 치사용량을 보였다⁵⁾. 쥐와 토끼를 사용한 만성 독성에 연구에서는 오직 복강내 적은 유착을 보일 뿐이었다. 이것은 formaldehyde에 의한 자극에 의한 것으로 생각되었다. 그러나 Gilmore등⁸⁾은 noxytiolin이 복강내 유착을 줄인다고 보고하였고 만성 독성연구에서 유발된 유착은 너무나 과용량을 사용하였기 때문에 발생하였다고 보고하였다.

최초의 사람에 대한 독성 실험은 Committee on Safety of Medicines에 의하여 열명의 복막염 환자에서 시행되었다. 5% polyvinylpyrrolidone용액에서의 2% Taurolin용액 100 cc를 수술시 복막에 주입하였다. 사망한 환자는 없었으며 Taurolin에 의한 생화적 또는 혈액학적 지표상의 이상은 발견되지 않았다. 본연구에서도 말초 혈액검사에서도 간기능 검사에서도 대조군과 차이가 없었다.

35명의 복막염 또는 심하게 분변에 오염된 환자에서 시행된 Browne등에 의한 전향적 무작위 연구에서 유병율에 있어서 유의하게 Taurolin를 사용한 군에서 낮아서 이들은 Taurolin의 사용은 심한 복막염 환자에 유용하며 noxytiolin만큼 효과적이라고 주장하였다⁹⁾.

본 연구에서는 창상 감염이 많은 복회음 수술을 받은 환자에서 사용하여 20명중 1명에서 창상감염이 있었다. 물론 통계학적으로 유의한 차이는 아니었지만 상당히 창상감염이 줄었다. 또한 배액관을 통한 세균 배양에 있어서 창상감염이 발생한 1예와 창상감염이 없었던 4예에서 장내 세균에 배양된 것에 비하여 대조군에서는 21명중 11예에서나 장내 세균이 배양되어서 앞으로 예가 증가하면 창상 감염에서도 차이가 날 것으로 생각된다.

최근 창상 감염에 특히 하장관 수술에서 Bacteroides등에 의한 혐기성 감염이 중요시 되고 있다^{12-14,20)}. Browne등은 Taurolin이 이러한 혐기성 균에서 효과적이라 보고하였다⁴⁾. 특히 복회음 절제술이나 심하게 분변에 의하여 오염된 경우는 효과적일 것으로 생

각된다. 본 연구에는 포함이 안되었으나 직장암으로 복회음 절제술을 받고 재발하여 대장천공으로 복강 전체가 분변으로 오염된 환자에서 Taurolin을 사용하여 복강내 농양 없이 환자가 회복하였으며 그의 3명의 소장의 천공환자에서도 Taurolin을 사용하여 합병증 없이 회복하였다.

따라서 세균에 의한 복막염 환자에서나 창상 감염이 호발하는 복회음 절제술과 같은 수술에 있어서 Taurolin의 관주 요법은 유병률 및 사망율을 줄이는데 효과적이라 생각되며 부작용이 문제가 되는 항생제의 사용을 줄일 수 있으리라 기대된다.

요 약

41명의 복회음 절제술을 받은 환자를 대상으로 Taurolin의 복부관주의 임상적 효과에 대하여 연구하였다. 그 결과 창상 감염으로 Taurolin을 사용한 군에서 5%, 사용 안한 군에서는 14%의 감염율을 보였지만 통계학적으로는 차이가 없었다. 그러나 배액관을 통한 세균 배양에서는 Taurolin을 사용한 군에서 20예중 5예(25%)에서, 사용하지 않은 군에서는 21예중 11예(52%)에서 장내 세균이 배양되어서 Taurolin을 사용한 군에서 유의하게 장내 세균의 배양율을 낮았다. 따라서 창상감염이 호발하는 복회음 절제술에서 Taurolin의 관주요법은 창상감염 및 이것에 의한 유병율을 줄이는데 기여하리라 기대된다.

REFERENCES

- 1) Browne M, Stoller J: *Intraperitoneal noxytiolin in faecal peritonitis. Br J Surg Gynecol Obstet* 57: 525, 1970
- 2) Browne MD, Leslie GB, Pfirrmann RW, Brodhage H: *The in vitro and in vivo activity of taurolin against anaerobic organisms. Surg Gynecol Obstet* 145: 842, 1977
- 3) Browne MK, Leslie GB, Pfirrmann RW: *Taurolin, a new chemotherapeutic agent. J Appl Bacteriol* 41: 363, 1976
- 4) Browne MK: *Intraperitoneal noxytiolin in faecal peritonitis. Clin Trials J* 4: 673, 1967
- 5) Browne MK, MacKenzie M, Doyle PJ: *A controlled*

- trial of Taurolin in established bacterial peritonitis. Surg Gynecol Obstet* 146: 721, 1978
- 6) Burnett WE, Brown GR, Rosemond GP: *The treatment of peritonitis using peritoneal lavage. Ann Surg* 145: 675, 1957
- 7) Cotlar AM, Massari FS, Cohn I: *Intraperitoneal kanamycin in the treatment of peritonitis. In: Antimicrobial Agents Annual. p 386, New York: Plenum Press, 1960*
- 8) Gilmore OJA, Reid C: *Noxytiolin and peritoneal adhesion formation. Br J Surg* 63: 978, 1976
- 9) Gue S: *Intraperitoneal noxytiolin in faecal and purulent peritonitis. Aust N. Z. J Surg* 44: 375, 1974
- 10) Hunt JA: *An assessment of antibiotic peritoneal lavage in the treatment of severe bacterial peritonitis. Br J Surg* 62: 645, 1976
- 11) Lavigne JE, Brown CS, Machiedo GW: *The treatment of experimental peritonitis with intraperitoneal Betadine solution. J Surg Res* 16: 307, 1974
- 12) Leigh DA: *The clinical importance of infections due to Bacteroides fragilis and the role of antibiotic therapy. Br Med J* 3: 225, 1974
- 13) Leigh DA: *Wound infections due to Bacteroides frgilis following intestinal surgery. Br J Surg* 62: 375, 1975
- 14) Onderdonk AB, Basrtlett JG, Louie TJ: *Microbial synergy in experimental intra-abdominal abscesses. Infect Immunol* 13: 22, 1976
- 15) Peloso OA, Floyd VT, Wilkinson LH: *Treatment of peritonitis with continuous post-operative peritoneal lavage using cephalothin. Am J Surg* 126: 742, 1973
- 16) Pickard RG: *Treatment of peritonitis of the peritoneal cavity with noxytiolin solution. Br J Surg* 59: 642, 1972
- 17) Price J: *Surgical intervention in cases of general peritonitis from typhoid fever and acute gonococcal infection. Am Med* 9: 969, 1905
- 18) Smith EB: *Adjuvant therapy of generalized peritonitis with intraperitoneally administered cephalothin. Surg Gynecol Obstet* 136: 441, 1973
- 19) Smith EB: *A rationale for intraperitoneally administered antibiotic therapy. Surg Gynecol Obstet* 146: 561, 1976
- 20) Swenson RM, Bennett L, Michaelson TC, Spaulding EH: *The bacteriology of intra-abdominal infections. Arch Surg* 109: 398, 1974