

원발성 세균성 복막염 진단에 있어서 혈액 배양 배지를 이용한 복수 배양법의 유용성

연세대학교 의과대학 내과학교실 및 소화기병 연구소, 임상병리학교실*

이명래 · 전재윤 · 문영명 · 박인서 · 이경원*

= Abstract =

Efficacy of Ascitic Fluid Culture Technique Using Blood Culture Media in the Diagnosis of Spontaneous Bacterial Peritonitis

Myung Rae Lee, M.D., Jae Yoon Chon, M.D., Young Myoung Moon, M.D.,
In Suh Park, M.D. and Kyung Won Lee, M.D.*

*Department of Internal Medicine, Institute of Gastroenterology,
Department of Clinical Pathology*, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea*

Background/Aims: Spontaneous bacterial peritonitis(SBP) is a serious and frequently fatal complication in cirrhotics, therefore earlier detection and earlier institution of appropriate treatment is crucial for good result. However, the conventional method of ascitic fluid culture has a low sensitivity in detecting causative organism of SBP. **Methods:** We have compared the sensitivity of the conventional method to the bedside inoculation of ascites into blood culture media. Two kinds of ascites culture methods were compared in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis: 1) conventional(on blood agar, MacConkey agar, thioglycolate broth, and phenylethanol blood agar) and 2) blood culture media method(inoculation of each 5 mL of ascites into one 30-mL tryptic soy broth bottle and one 30-mL thioglycolate broth bottle at the patient's bedside). **Results:** In a 55-month period, 67 episodes of SBP in 61 cirrhotic patients were examined using simultaneous both culture methods. The conventional method grew bacteria in 22 episodes(32.8%), whereas the blood culture media method grew in 55 episodes(82.1%), which showed a significantly higher sensitivity($p < 0.005$). The organisms most frequently isolated in ascitic fluids in this study were aerobic gram-negative bacteria(88.3%), among them E. coli was the most most common pathogen comprising 55.0% of total isolates. The conventional method grew five species of organism whereas the blood culture media did eleven species. Most of E. coli were susceptible to aminoglycosides, third generation cephalosporins, aztreonam, and ofloxacin, but resistant to ampicillin. **Conclusions:** It is suggested that the inoculation of ascitic fluid to a blood culture media is more sensitive than the conventional method and should be routinely used for ascitic fluid culture in cirrhotic patients. (*Korean J Gastroenterol* 1995;27: 659 - 672)

Key Words: Spontaneous bacterial peritonitis, Blood culture media method

접수: 1995년 7월 7일, 승인: 1995년

연락처: 이명래, 서울특별시 강서구 공항동 45-99, 김포중앙병원

서 론

간경변증 환자는 세균 감염에 쉽게 이환되는데, 1회 병원 입원 기간 중 세균 감염 빈도는 약 47%이고, 이들 중 가장 흔한 감염은 원발성 세균성 복막염으로 전체 세균 감염의 약 30%를 차지한다.¹ 원발성 세균성 복막염은 복강 내에 뚜렷한 감염원이 없이 자발적으로 생긴 세균성 감염으로, 대부분 복수를 동반한 간경변증 환자에서 병발하는 합병증이다.² 조기 진단 및 적절한 치료가 이루어지지 않을 경우 사망률이 매우 높다.^{2,3} 본 질환은 1893년 Charrin 및 Veillon⁴에 의해 처음 보고되었고, 그 후 드물게 산발적인 보고가 있었으나, 1971년 Conn 및 Fessel⁵에 의해 상세한 연구가 이루어졌다. 이후 본 질환에 대한 관심과 연구가 활발해지기 시작하였고 근래 그 발생 빈도는 증가하는 것으로 알려져 있다. 국내에서는 1979년 김 등⁶이 처음으로 4예를 보고한 이후 여러 보고가 있었다.

본 질환은 조기에 진단하고 복수 배양 결과에 따른 적절한 항균제를 신속히 투여함으로써 환자의 회복을 도모하고 사망률을 감소시킬 수 있으나,^{6,8} 복수 배양 검사로도 원인균을 분리하지 못하는 소위 배양 음성 중성구성 복수(Culture-negative neutrocytic ascites, 이하 CNNA라 약함)가 원발성 세균성 복막염 환자 중 18~46%나 차지한다.^{9,11}고 한다. 따라서 세균 분리율을 높이기 위한 복수 배양법의 개발에 관심을 가지게 되었는데, 1982년 Kammerer 등¹²이 복수를 혈액 배양 배지에 배양시키는 방법을 소개하였고, 1987년 Runyon 등¹³에 의해 혈액 배양 배지에 복수를 배양함으로써 세균 분리율을 매우 높였다는 보고가 있었다. 이후 몇몇 국내외 보고에서도 이와 유사한 결과가 발표되어,^{14,17} 최근 이 방법의 이용이 증가하는 추세에 있다.

이에 저자 등은 복수를 동반한 간경변증 환자 중 원발성 세균성 복막염이 의심되었던 환자들에서 천자한 복수를 재래적 배양 배지와 혈액 배양 배지에 동시에 접종하여 배양한 결과를 비교 분석하고 아울러 분리된 원인 균주의 항균제 감수성을 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

1989년 7월부터 1994년 2월까지 연세대학교 의과대학 부속 세브란스병원에 입원한 복수를 동반한 간경변증 환자 중 복통, 발열, 복부 압통, 간성 혼수의 악화, 저혈압 등의 복막염 증세를 보이면서 복강 내에 다른 감염원이 없었던 환자 61명(67예)을 대상으로 하였다.

2. 방 법

대상 환자는 입원 24시간 이내에 복수를 무균적으로 천자하였다. 천자 된 복수는 재래적 배양법과 혈액 배양 배지법으로 동시에 시행하였다. 재래적 배양법은 천자한 복수액 10 mL를 3,000 rpm으로 20분간 원심 분리하여 그 침전물을 Tryptose blood agar base(Difco Laboratories, Detroit, Mich.)로 만든 혈액 한천, MacConkey 한천(Difco), 8 mL Brewer thioglycolate medium(Difco) 및 혐기성 세균 배양을 위한 Phenylethanol blood agar(Difco)에 접종하였다. 혈액 배양 배지법은 천자한 복수액을 환자 침상에서 직접 혈액 배양용 배지인 30 mL Tryptic soy broth(TSB)(Difco)와 Thioglycolate broth(Difco)에 각각 5 mL씩을 접종하였다. 접종된 평판 배지는 35°C, 5% CO₂ 항온기에 48시간, 액체 배지는 35°C의 공기 항온기에 1주일간 배양하면서 매일 증식 여부를 관찰하였다. 혐기성 세균 배양을 위한 배지는 혐기성 상자(Forma Scientific, Marietta, Ohio)속의 35°C 항온기에 48시간 배양 후 증식 여부를 관찰하였다. 분리된 세균의 동정은 대부분 재래식 방법¹⁸에 따랐고, 항균제 감수성은 NCCLS 디스크확산법¹⁹에 의하였다. 그 외에 복수의 생화학적 검사를 시행하였다.

원발성 세균성 복막염의 진단은 1) 복수 배양에서 병원균이 분리되고 2) 복수 내 중성구수가 250 cells/mm³ 이상이고 3) 복강 내 다른 감염원이 없을 때로 정의하였다.^{20,21}

배양 음성 중성구성 복수(CNNA)는 1) 원발성 세균성 복막염을 시사하는 임상 증세가 있고 2) 복수 내 중성구수가 500 cells/mm³ 이상이고 3) 복수 배양

음성이며 4) 복강 내에 다른 감염원이 없고 5) 30일 이내에 항균제 치료를 하지 않았고 6) 채장염의 증거가 없는 경우로 정의하였다.²⁰

Monomicrobial nonneutrocytic bacterascites(MNB)는 복수 내 중성구수가 250 cells/mm^3 미만이면서 복수 배양 검사상 단일 균주가 검출되는 경우로 정의하였다.²²

본 연구 결과의 통계학적 분석은 McNemar 검정 및 카이제곱 검정을 사용하였으며 P value는 <0.05 를 유의한 차이로 보았다.

결 과

1. 성별 및 연령 분포

대상 환자 61명(67예)의 성별 및 연령 분포를 보면 남자 42명, 여자 19명으로 남자가 많았고(2.2:1), 50~59세가 26명(42.6%)으로 가장 많았으며, 평균 연령은 50.6 ± 9.8 세였다(Table 1).

2. 임상 소견

임상 증상은 복통 55예(82.1%), 38°C 이상의 발열 44예(65.7%), 복수의 증가 35예(52.2%), 복부 반발통 29예(43.2%), 장음의 감소나 소실 20예(29.9%), 간성 혼수의 악화 17예(25.4%), 저혈압 8예(11.9%) 등으로 복통과 발열이 가장 흔한 증상이었으며, 7예(10.4%)에서는 복통과 발열이 없는 비전형적 양상을 보였다(Table 2).

Table 1. Characteristics of Patients

Age(years)	Number of patients		
	Male	Female	Total (%)
20~29	1	1	2 (3.3)
30~39	6	0	6 (9.8)
40~49	13	5	18 (29.5)
50~59	17	9	26 (42.6)
60~69	4	4	8 (13.1)
70~79	1	0	1 (1.6)
Total	42	19	61(100.0)

Male:Female = 2.2:1.

Mean age (years) = 50.6 ± 9.8 (26~76).

3. 복수 검사 소견

천자 된 복수는 63예(94.0%)에서 혼탁 되어 있었고, 복수의 평균 백혈구수는 $5,808.8 \pm 7,815.7 \text{ cells/mm}^3$ 이었다. 복수의 중성구수는 평균 $5,081.5 \pm 7,001.3 \text{ cells/mm}^3$ (10~31,770 cells/mm^3)이었으며, 250 cells/mm^3 미만, 즉 MNB는 8예(11.9%)로 나타났다. 복수의 평균 단백질농도는 $1,363.4 \pm 714.1 \text{ mg/dL}$ (305~3,400 mg/dL)이었고, 1,000 mg/dL 미만이 28예(41.8%)를 차지하였다(Table 3).

4. 환자의 간 기능 상태

환자 상태를 Child's class에 의해 분류해 보면 Child's class B가 16명(26.2%), Child's class C가 45명(73.8%)인 반면에, Child's class A는 한명도 없어 대부분의 환자에서 간 기능이 심하게 저하되어 있었다(Table 4).

5. 복수 배양법에 따른 세균 분리율

총 67예 중 재래적 배양법에서는 22예(32.8%), 혈액 배양 배지법에서는 55예(82.1%)에서 원인 균주가 분리되어 혈액 배양 배지법이 재래적 배양법에 비해 유의하게 높은 세균 분리율을 보였다($p < 0.005$, Table 5).

복수 내 중성구수에 따른 세균 분리율을 비교해

Table 2. Clinical Presentation in Patients with Spontaneous Bacterial Peritonitis

Presentation	Number of presentation(%)
Abdominal pain	55 (82.1)
Fever($\geq 38^\circ\text{C}$)	44 (65.7)
Increasing ascites	35 (52.2)
Rebound tenderness	29 (43.2)
Decreased or absent bowel sound	20 (29.9)
Increasing hepatic encephalopathy	17 (25.4)
Hypotension($\leq 90 \text{ mmHg}$, systolic)	8 (11.9)
Neither fever nor abdominal pain	7 (10.4)
Total	67(100.0)

Table 3. Biochemical and Hematologic Characteristics of Ascitic Fluid in Patients with Spontaneous Bacterial Peritonitis

Data	Results
Gross appearance(number)	
Cloudy	63(94.0%)
Clear	4(6.0%)
Leukocyte count(cells/mm ³)	
Mean ± SD	5,808.8 ± 7,815.7
Range	43 ~ 36,000
PMNs1 count(cells/mm ³)	
Mean ± SD	5,081.5 ± 7,001.3
Range	10 ~ 31,770
< 250	8(11.9%)
≥ 250	59(88.1%)
≥ 500	56(83.6%)
≥ 1,000	52(77.6%)
Protein concentration(mg/dL)	
Mean ± SD	1,363.4 ± 714.1
Range	305 ~ 3,400
< 1,000	28(41.8%)
≥ 1,000	39(58.2%)

Total number of examination : 67(n=61).

1. PMNs: Polymorphonuclear leukocytes.

Table 4. Child's Class Distribution of Patients with Spontaneous Bacterial Peritonitis(n=61)

Child's class	Number of patients(%)
A	0 (0.0)
B	16 (26.2)
C	45 (73.8)

보면, 재래적 배양법에서는 중성구수가 250 cells/mm³ 미만인 경우 8예 중 2예(25.0%), 250 cells/mm³ 이상인 경우 59예 중 20예(33.9%)에서 원인 균주가 분리되었고, 혈액 배양 배지법에서는 250 cells/mm³ 미만인 경우 8예 중 전례(100.0%), 250 cells/mm³ 이상인 경우 59예 중 47예(79.7%)에서 원인 균주가 분리되어, 재래적 배양법에서는 중성구의 증가에 따라 민감도의 증가를 보였고, 혈액 배양 배지법에서는 중성구의 증가에 따라 오히려 민감도의 감소를 보였으나, 두 방법 모두에서 유의한 차이는 없었다(p > 0.05, Table 6).

복수 내 단백질농도에 따른 세균 분리율을 비교해 보면 재래적 배양법에서는 단백질농도가 1,000 mg/dL 미만인 경우 27예 중 7예(25.9%), 1,000 mg/dL 이상인 경우 40예 중 15예(37.5%)에서 원인 균주가 분리되었고, 혈액 배양 배지법에서는 단백질농도가 1,000 mg/dL 미만인 경우 27예중 23예(85.2%), 1,000 mg/dL 이상인 경우 40예 중 32예(80.0%)에서 원인 균주가 분리되어, 재래적 배양법에서는 단백질농도의

Table 5. Comparison of Two Ascitic Fluid Culture Methods in 67 Episodes with Spontaneous Bacterial Peritonitis

Culture result	Number (%) of results	
	Conventional method	Blood culture media
Positive	22(32.8)	55(82.1)*
Negative	45(67.2)	12(17.9)*

p < 0.005.

Table 6. Comparison of Culture Sensitivity of Two Ascitic Fluid

Ascitic PMNs	Total episodes of culture	Number of culture positive	
		Conventional media	Blood culture method
< 250(cells/mm ³)	8	2(25.0%)*	8(100.0)**
≥ 250(cells/mm ³)	59	20(33.9%)*	47(79.7%)**
Total	67	22(32.8%)	55(82.1%)

* p > 0.05, ** p > 0.05.

증가에 따라 민감도의 증가를 보였고, 혈액 배양 배지법에서는 단백질농도의 증가에 따라 다소 민감도의 감소를 보였으나, 두 방법 모두에서 유의한 차이는 없었다($p>0.05$, Table 7).

6. 복수 배양에서 분리된 원인 균주의 종류 및 빈도

분리된 균주는 대부분 그람음성 세균(88.3%)이었으며 혐기성 세균은 분리되지 않았다. 재래적 배양

법에서는 5종류의 세균만이 분리되었으나 혈액 배양 배지법에서는 11종류의 세균이 분리되어 혈액 배양 배지법에서 더 다양한 균주가 분리되었다. 두 방법을 이용하여 분리된 총 세균수가 60주였는데, 그 중에서 *E. coli*가 총 33주(55.0%)로 가장 많이 배양되었고, 그 다음으로 *Klebsiella*가 9주(15.0%)로 많았다(Table 8). 혼합 감염은 5예(9.1%)를 차지하였다 (Table 9).

Table 7. Comparison of Culture Sensitivity of Two Ascitic Fluid Culture Methods according to Protein Concentration of Ascitic Fluid

Ascitic protein Concentration(mg/dL)	Total episodes of culture	Number of culture positive	
		Conventional media	Blood culture method
<1,000	27	7(25.9%)*	23(85.2%)**
≥1,000	40	15(37.5%)*	32(80.0%)**
Total	67	22(32.8%)	55(82.1%)

* $p>0.05$, ** $p>0.05$.

Table 8. Microorganisms isolated from Ascitic Fluid by the Conventional Culture Method, and/or the Blood Culture Media Method

Microorganism	Number of positive specimens by:		Total (%)
	Conventional method & blood culture media	Blood culture media alone	
Gram-negative bacilli			
<i>Escherichia coli</i>	15	18	33(55.0)
<i>Klebsiella</i> spp.	4	5	9(15.0)
<i>Enterobacter cloacae</i>	-	2	2(3.3)
<i>Citrobacter freundii</i>	-	1	1(1.7)
<i>Aeromonas</i> spp.	2	4	6(10.0)
<i>Yersinia</i> sp.	-	1	1(1.7)
<i>Xanthomonas maltophilia</i>	-	1	1(1.7)
Gram-positive cocci			
<i>Staphylococcus aureus</i>	-	1	1(1.7)
Group B <i>Streptococcus</i>	-	1	1(1.7)
- <i>Streptococcus</i>	1	3	4(6.7)
<i>Enterococcus faecium</i> ¹	1	-	1(1.7)
Total	23	37	60(100.0)

1. All microorganisms isolated by the conventional culture method were also isolated by the blood culture media. Five cases were polymicrobial.

7. 분리 세균의 항균제 감수성

흔히 분리된 세균의 항균제 감수성 결과를 보면, *E. coli*는 cefotetan, aztreonam, ofloxacin 등에 모든 균주가, aminoglycosides(86.2~93.1%), cefotaxime (92.3%), cefoperazone/sulbactam(92.3%) 등에는 대부분의 균주가 감수성을 보인 반면, ampicillin(69.0%)에는 많은 균주가 내성을 보였다. *Klebsiella*는 cotrimoxazole, cefotetan, ceftizoxime, ofloxacin 등에

모든 균주가, aminoglycosides, cefotaxime, aztreonam, cefoperazone/sulbactam 등에는 많은 균주가(75.0~87.5%) 감수성을 보인 반면, ampicillin에는 모든 균주가 내성을 보였다(Table 10).

8. 사망률

세균 배양 결과에 따른 병원내 사망률을 비교해 보면, 세균 배양 양성에서 26예(47.3%), 세균 배양 음성에서 4예(33.3%)의 사망률을 보여, 세균 배양 양성의 경우에서 사망률이 더 높았으나, 통계학적으로

Table 9. Types of Microorganisms of 5 Cases with Polymicrobial Infection in Ascitic Fluid Culture by Both Culture Methods

Case	Microorganisms
1	<i>E. coli</i> + <i>α-Streptococcus</i>
2	<i>Enterobacter cloacae</i> + <i>α-Streptococcus</i>
3	<i>E. coli</i> + <i>Aeromonas sobria</i>
4	<i>α-Streptococcus</i> + <i>Staphylococcus aureus</i>
5	<i>Klebsiella pneumoniae</i> + <i>Enterobacter cloacae</i>

Table 11. Hospital Mortality in Patients with Spontaneous Bacterial Peritonitis according to Culture Results

	Number of episodes	Number of death (%)
Culture (+)	55	26 (47.3)*
Culture (-)	12	4 (33.3)*
Total	67	30 (44.8)

* p >0.05.

Table 10. Antimicrobial Susceptibility of Microorganisms in Ascitic Fluid Culture

	Susceptibility(%)					
	<i>E. coli</i> (n=33)			<i>Klebsiella species</i> (n=9)		
	S	I	R	S	I	R
Ampicillin	31.0	0.0	69.0	0.0	0.0	100.0
Ampicillin/Sulbactam	59.3	18.5	22.2	57.1	14.3	28.6
Cephalothin	51.7	31.0	17.3	37.5	25.0	37.5
Chloramphenicol	63.0	0.0	37.0	57.1	14.3	28.6
Tetracycline	27.6	6.9	65.5	50.0	25.0	25.0
Cotrimoxazole	51.9	7.4	40.7	100.0	0.0	0.0
Amikacin	93.1	6.9	0.0	87.5	0.0	12.5
Gentamicin	89.7	3.4	6.9	75.0	12.5	12.5
Tobramycin	86.2	6.9	6.9	75.0	12.5	12.5
Cefoperazone/Sulbactam	92.3	3.8	3.8	87.5	12.5	0.0
Cefotaxime	92.3	3.8	3.8	75.0	25.0	0.0
Cefotetan	100.0	0.0	0.0	100.0	0.0	0.0
Ceftizoxime	95.8	0.0	4.2	100.0	0.0	0.0
Aztreonam	100.0	0.0	0.0	85.7	14.3	0.0
Ofloxacin	100.0	0.0	0.0	100.0	0.0	0.0

S, susceptible; I, intermediate; R, resistant.

Table 12. Causes of Death

	Number of episodes (%)
Hepatorenal syndrome	12 (40.0)
Hepatic failure	11 (36.7)
Septic shock	3 (10.0)
Gastrointestinal bleeding	3 (10.0)
Pneumonia	1 (3.3)
Total	30 (100.0)

고찰

원발성 세균성 복막염은 복강 내에 뚜렷하게 증명할 만한 국소적 감염원이 없이 자발적으로 세균성 복막염이 초래되는 것²을 말하며, 거의 대부분 복수를 동반한 간경변증 환자에서 합병증으로 병발한다. 본 질환의 발생 빈도는 Conn 및 Fessel²에 의하면 간경변증 환자의 3.25%, 복수를 동반한 간경변증 환자의 8%에서 발생한다고 하였고, 그 후 다른 연구자들의 보고에 의하면 복수를 동반한 간경변증 환자의 약 4~25%에서 발생하는 것으로 알려져 있다.^{8,9,23-26}

원발성 세균성 복막염은 간경변증이 잘 생기는 40~60세의 남자에서 호발한다^{2,27,28}고 알려져 있는데, 본 연구에서도 40~60세가 전체 환자의 72.1%를 차지하였고 남녀비는 2.2:1로 남자에서 호발하였다. 본 질환의 임상 증상을 보면 본 연구에서와 같이 복통과 발열이 가장 흔한 증상으로 70~100%에서 나타나고, 그 외 일반적으로 복수의 급작스런 증가, 복부 반사압통, 의식 장애, 장음의 감소 또는 소실, 혈압 강하 등의 증상이 나타나나,^{2,23,27} 때로는 발열과 의식 장애 외에 특별한 복막염 증세가 없는 비전형적인 예도 드물지 않게 있고,^{2,23,29} 더욱이 아무런 증상 없이 복수 검사상 세균이 증명되는 asymptomatic bacterascites도 가끔 나타난다고 하는데,^{2,9,28,30} 본 연구에서도 비전형적인 예가 7예(10%)에서 있었다.

본 질환은 간 기능이 저하된 환자에서 잘 발생되는데, 복수 내 총단백농도가 1.0 g/dL 미만,^{21,31-34} C₃ 농도가 15 µg/mL 미만,³⁵ 혈청 빌리루빈이 2.5 mg/dL 이상일 때 본 질환에 잘 이환 된다고 한다. 본 연구에서도 대상 환자들의 간 기능 상태는 Child's class B에 16명(26.2%), C에 45명(73.8%)으로 대다수가 심한 간 기능 저하 환자였으나, 복수 내 총단백이 1,000 mg/dL 미만인 경우가 41.8%, 1,000 mg/dL 이상인 경우가 58.2%로 이전의 보고에 비해 단백질 농도가 다소 높은 경향을 보였다.

본 질환의 진단은 궁극적으로 복수 내의 균 증명 여부에 의존하나, 배양 결과가 나오기까지는 적어도 24시간 내지 72시간 정도 기다려야 하므로, 균 증명 전에 우선 복수의 균 감염 여부를 감별할 수 있는 여

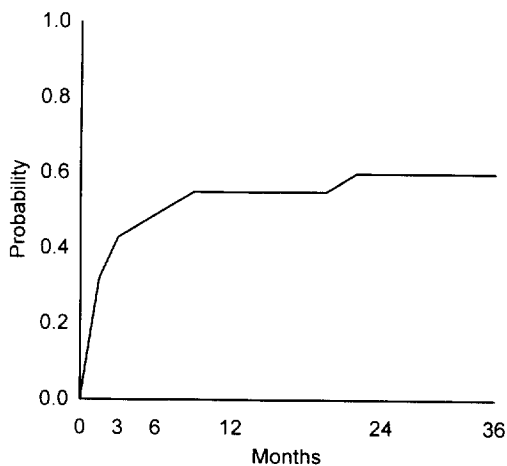


Fig. 1. Cumulative probability of spontaneous bacterial peritonitis recurrence in the whole series of patients studies.

로 유의한 차이는 없었다($p > 0.05$, Table 11). 전체적으로 병원내 사망률은 44.8%였다.

사망 원인을 보면, 간·신 증후군이 12예(40.0%)로 가장 많았고, 그 외 간 부전 11예(36.7%), 패혈성 속 3예(10.0%), 위장관 출혈 3예(10.0%), 폐염 1예(3.3%)의 순이었다(Table 12).

9. 재발률

원발성 세균성 복막염에서 회복된 후 추적 관찰(평균 17.7 ± 17.3 개월)이 가능하였던 41명중 한 번 이상 본 질환이 재발한 환자는 21명(51.2%)이었고, 재발 가능성은 6개월, 1년, 2년 기간 동안 각각 48.5%, 55.0%, 58.5%였다(Fig.1).

러 간접적인 지표들이 제시되었으나,^{6,7,10,24,36-38} 연구자들마다 견해 차이가 많고, 총괄적으로 보면 복수 내 중성구수 500 cells/mm^3 이상을 기준으로 하는 것이 본 질환 진단의 가장 좋은 예전자(민감도 80%, 특이도 97%, 진단 정확도 92%)로 생각된다.³⁹ 본 연구에서는 복수 내 중성구수가 평균 $5,081.5 \pm 7,001.3 \text{ cells/mm}^3$ ($10 \sim 31,770 \text{ cells/mm}^3$)으로 높게 나타났고, 500 cells/mm^3 이상인 예는 56예(83.6%)이었으며, 250 cells/mm^3 미만 예는 8예(11.9%)이었다.

한편 임상 양상이 동일하고 복수 내 중성구수가 의의 있게 증가되어 있지만 세균 배양 검사상 균이 증명되지 않는 경우도 있는데 Runyon 및 Hoefs²⁰는 이를 Culture-Negative-Neutrocytic-Ascites(CNNA)로 명명하고, 임상적 의의가 원발성 세균성 복막염과 동일한 일종의 변종으로 제시하였다. 원발성 세균성 복막염이 의심되는 환자 중 CNNA가 차지하는 비율은 18~46%로 보고^{9,20,40-42}되고 있는데, 배양 기술의 최적화로 CNNA의 빈도를 최소화 시킬 수 있다.¹³ 본 연구에서도 혈액 배양 배지법의 사용으로 CNNA의 빈도는 17.9%로 낮은 편이었다.

복수 내 중성구수의 증가나 국소적 감염원이 없이 복수 배양에서 세균이 검출되는 경우를 균복수증(bacterascites)이라고 하는데, 빈도는 복수를 동반한 간경변증 환자 중 약 8%를 차지한다.^{9,11,43} 특히 이들 중 단일 세균이 검출되는 예를 Monomicrobial Nonneutrocytic Bacterascites(MNB)라고 하는데,^{21,22} Runyon²²에 의하면 연구한 138예 중 31.9%가 MNB 예였다고 하며 이것 역시 원발성 세균성 복막염과 임상 양상이 유사한 일종의 변종이라고 보고하였다. 본 연구에서는 MNB는 8예(11.9%)였다.

복수 배양 검사에서 원인 균주의 분리가 확진 및 치료에 필수적이나 재래적 복수 배양법에 의한 배양 검사는 약 1주일간의 기간이 소요되며 민감도도 떨어지는 단점이 있다.^{13,20} 이러한 세균 배양법의 문제점을 해결하기 위해 1982년 Kammerer 등¹²이 복수를 혈액 배양 배지에 배양시키는 방법을 소개하고, 동년에 Luce 등⁴⁴이 복막 투석 환자에서 복막염 발생시 복수를 재래적 배지와 혈액 배양 배지에 동시에 접종한 결과 세균 분리율이 각각 77.6%, 95.9%로 혈액 배양 배지의 높은 민감도를 보고하였고, 이후

1987년 Runyon 등은 재래적 배양법으로 복수를 배양했을 때 12명 중 5명(42%)에서 균 배양 양성이 나왔으나 배양법을 변화시킨 후, 즉, 복수 천자 후 환자 침상에서 복수 5 mL씩을 각각 호기성 및 혐기성 혈액 배양 배지에 직접 접종 시켜 배양한 결과 11명 중 10명(91%)에서 균 배양 양성이 나오므로써 두 방법 간에 통계학적으로 유의하게 차이를 보았다고 보고 하면서 혈액 배양 배지법 시 세균 분리율이 높은 이유는 혈액 배양 배지가 항응고제겸 옴소닌억제제인 sodium polyanethol sulfonate를 함유하고 있으므로 복수가 이 배지에 접종 되면 세균을 보호하고 잘 자라게 해 준다고 설명하였다. 또한 침상에서의 직접 접종이 천자 된 복수를 실험실로 수송하여 배양 배지에 접종하는 것보다 더 나은데, 그 이유로는 후자의 경우 세균이 부적절하게 냉동되거나 수송용 주사기 내에서 복수의 내인적 항균작용이 지속되어 수송과정 중에 세균이 죽을 가능성이 있어 전자의 경우가 더 바람직하다고 하였다. 또한 세균 검출 소요 시간면에서도 재래적 배양법인 경우 24시간내에 25%에서 균이 배양되었으나, 혈액 배양 배지법인 경우에는 82%에서 균이 배양됨으로써 후자의 경우에서 세균 배양 시까지의 소요시간이 훨씬 단축되었다고 보고하면서 혈액 배양 배지법을 복수 배양의 일반적 방법으로 사용할 것을 제안하였다. 1988년 Runyon 등⁴⁵은 재래적 배양법과 혈액 배양 배지법에서의 복수 집종의 적정량에 관해 연구하였는데, 재래적 배양 배지에 복수 3방울 접종, 2 mL 접종, 50 mL를 원심 분리 후 침전물을 접종시 세균 분리율이 각각 43%, 53%, 33%로 나타나 3방울을 접종하는 방법이 여타 방법과 비교시 통계학적으로 유의한 차이가 없었고, 혈액 배양 배지에 복수를 1 mL, 2 mL, 5 mL, 10 mL, 그리고 20 mL를 접종한 경우 세균 분리율이 각각 53%, 67%, 70%, 93%, 그리고 93%를 나타냄으로써 혈액 배양 배지에 10 mL 내지는 20 mL를 접종하는 것이 이보다 적은 양을 접종하는 것보다 통계학적으로 유의하게 감수성이 높고, 또한 이 경우 재래적 배양법과 비교시 통계학적으로 유의하게 높은 세균 분리율을 보였다고 한다. 이후 유사한 결과들이 여러 연구자들에 의해 보고되었는데, 재래적 배양법과 TSB 혈액 배양 배지에서 세균 분

리울이 Bobadilla 등¹⁶은 각각 52%와 81%, Castellote 등⁴⁶은 각각 57%와 77%라고 보고하였다. 국내에서도 1989년 우와 최¹⁴이 재래적 배양법과 thioglycolate 혈액 배양 배지법에서 세균 분리율이 각각 33.3%와 58.3%라고 보고하였고, 1991년 송 등¹⁵ 역시 유사한 결과(22.7% 대 72.7%)를 발표하였다. 한편 1990년 Runyon 등⁴⁷은 혈액 배양 배지법시 환자 침상에서 천자한 복수의 직접 접종과 배양실로 이송한 후의 지연 접종시의 결과를 비교하였는데 직접 접종에 의해 균이 배양된 29예 중 지연 접종에서 균이 배양된 예는 22예(75.9%) 뿐으로 직접 접종이 지연 접종에 비해 통계학적으로 유의하게 높은 감수성을 보였다고 발표하였다. 본 연구에서도 혈액 배양 배지법이 재래적 배양법에 비해 높은 민감도를 보였으며(82.1% 대 32.8%, $p < 0.005$), 이는 Runyon 등⁴⁵의 결과보다는 민감도가 낮았으나, 그 외 이전의 연구자들의 결과와는 유사하였다. 그리고 본 연구에서 복수 내 중성구수나 단백농도에 따른 두 방법의 세균 분리율을 비교해 보았으나 통계학적으로 유의한 차이는 없었다.

한편 복수 배양에서 여러 종류의 세균이 검출되고 복수 내 중성구수가 250 cells/mm^3 미만일 때, 이를 혼합 균성 균복수증(polymicrobial bacterascites)⁴⁸라고 하는데, 이는 총 복수 천자 중 0.6%를 차지하고, 이 환자들 중 약 10%(전체의 0.06%)만이 임상적 복막염으로 이행되고, 그런 경우라도 대다수가 항균제 치료 없이 저절로 회복되므로 임상적으로 원발성 세균성 복막염과 별개의 질환으로 간주해야 하며, 대부분은 복수 천자시 실수에 의한 장천공의 결과라고 한다.

복수 배양에서 분리되는 원인 균주로는 이전 문헌들^{2,8,9,23,24,27-29,39,45,46,49}의 결과를 종합해 보면, 호기성 그람음성 세균이 전체의 72%로 대다수를 차지하였는데, 이중에서도 *E. Coli*가 과반수 이상(전체의 47%)을 차지함으로써 본 질환의 가장 흔한 원인 균주로 알려져 있고, 그 다음으로 *Klebsiella*가 13%, 기타 세균들이 13%를 차지하였다. 호기성 그람양성 구균은 전체의 29%를 차지하였는데, *Streptococcus pneumoniae*가 7%, 기타 streptococci가 12%, *Enterococcus*가 5%, *Staphylococcus*가 4% 였다. 혐기성 세

균은 5% 내외로 낮은 빈도로 나타났고, 이 중에서는 *Bacteroides*가 가장 흔한 것으로 보고되었다.^{28,49} 본 연구에서도 호기성 그람음성 세균이 전체의 88.3%를 차지하였고, *E. coli*가 가장 흔한(전체의 55.0%) 원인균이었고, 그 다음으로 *Klebsiella*가 많이 검출되어 이전의 보고들과 유사한 결과를 보였으나, *S. pneumoniae*와 혐기성 세균은 분리되지 않았다. 혼합 감염은 5예(9.1%)에서 있었다. 배양된 균종은 재래적 배양법에서는 5종류의 균주가 분리되었으나, 혈액 배양 배지법에서는 11종류의 균주가 분리되어 혈액 배양 배지법에서 더 다양한 균주가 분리됨을 보여 주었다.

본 질환은 조기 진단 및 신속한 치료를 하지 않았을 경우 사망률이 매우 높은 것으로 보고 되었는데, 1970년대 중반기까지는 87~97%^{2,23,27}로 보고 되었으나, 1980년대 후로 본 질환의 조기 진단 및 적절한 항균제의 신속한 투여로 사망률이 36~79%^{8,9,25,26,41,50,51}로 감소되었다. 본 연구에서 배양 결과에 따른 병원내 사망률을 보면, 배양 양성군에서 26/55(47.3%), 배양 음성군에서 4/12(33.3%)으로 배양 양성군에서 사망률이 더 높았으나, 유의한 차이는 없었고, 병원내 전체 사망률은 44.8%으로 근래 다른 연구자들의 보고와 별 차이가 없었다. 본 질환의 사망 원인을 보면 패혈증이 거의 1/3을 차지한다^{2,27,28,51}고 하는데, 이것은 생존 여부를 결정하는데 본 질환 자체보다는 환자의 기존 간 질환의 정도와 간 기능 상태가 더 중요한 인자임을 시사한다.⁸ 그 외에도 주된 사망 원인은 간-신 증후군, 상부 위장관 출혈, 간 부전, 본 질환 자체 등이 있는데,^{25,52} 본 연구에서는 가장 흔한 사인은 간-신 증후군(40.0%)이었으며, 그 외 사인은 이전의 보고와 유사하였다.

원발성 세균성 복막염의 재발률에 대해 Tito 등⁵¹은 75명의 환자를 대상으로 연구한 결과 이중 38명(51%)이 1번 이상 재발하였다고 하고 이중 한번 재발한 예가 가장 많았고(29%), 많게는 10번 재발한 예도 있었다고 하며, 6개월, 1년, 2년 기간 동안 재발 가능성은 각각 43%, 69%, 74%라고 하였다. 프로트롬빈 시간과 복수 내 단백농도가 재발을 예견할 수 있는 인자라고 한다. 본 연구에서는 추적 관찰(평균 17.7 ± 17.3 개월)이 가능하였던 41명중 21명(51.2%)

에서 한번 이상 본 질환이 재발하였고, 6개월, 1년, 2년 기간 동안 재발 가능성은 각각 48.5%, 55.0%, 58.5%로 6개월기간 동안 재발 가능성은 이전 보고자들의 결과와 유사하였고, 1년 및 2년 기간 동안 재발 가능성은 약간 낮은 편이었다.

치료는 원인 균주 배양과 감수성 검사에 따라 항균제를 선택하여 투여하는 것이 원칙이나 세균 배양에서 균주가 검출되기까지는 빨라야 12시간이 걸리고 감수성 결과가 나오기까지는 더 많은 시간이 걸리고 또한 CNNA 경우도 있으므로 경험적 항균제 투여가 필요한데, Bar-Meir 등²⁴은 복수 내 백혈구수에 관계없이 특징적인 임상 증세가 있거나, 증상이 없어도 복수 내 백혈구수가 1,000 cells/mm³, 중성구수 500 cells/mm³ 이상이거나, 복수 내 백혈구수 500 cells/mm³, 중성구수 250 cells/mm³ 이상이고 원발성 세균성 복막염에 합당한 소견이 있으면 항균제 사용을 권고하고 있다. 경험적 항균제 치료는 본 질환의 흔한 원인 균주에 효과가 있으면서 부작용이 적은 항균제를 선택해야 하는데,⁵³ 본 질환의 원인 균주로 장내 그람음성 세균(특히 *E. coli*)과 그람양성 구균(특히 *Streptococcus*와 *Enterococcus*)이 90% 이상을 차지하므로 ampicillin과 aminoglycoside의 병합요법이 사용되었으나 aminoglycoside에 의한 신독성이 자주 나타나 사용에 제한점이 있었다. 본 연구에서 가장 높은 빈도로 배양된 *E. coli*와 *Klebsiella*는 대다수가 ampicillin에 내성을 보였고, aminoglycoside에 많은 균주가 감수성을 보였다. Felisart 등⁵⁴은 3세대 cephalosporin인 cefotaxime과 ampicillin-tobramycin 병합요법을 비교하였는데, 전자의 경우 치료율 85%이고 신독성과 균 교대 감염이 1예도 없었으나, 후자의 경우 치료율 56%이고, 신독성 7%, 균 교대 감염 13.9%의 부작용을 보였다고 한다. 본 연구에서도 *E. coli*와 *Klebsiella*가 cefotaxime을 비롯한 3세대 cephalosporins에 대다수의 균주가 감수성을 보였다. Monobactam인 aztreonam도 cefotaxime과 비교연구되었으나 그람양성 세균에 대해 cefotaxime보다 치료율이 떨어지고, 그람양성 세균의 균 교대 감염도 더 높은 것으로 나타났다.⁵² 본 연구에서도 Aztreonam에 대해 *E. coli*는 모든 균주가, *Klebsiella*는 대다수(85.7%)의 균주가 감수성을 보였고, 이는 cefo-

taxime에 대한 감수성과 유사한 결과였다.

요 약

목적: 원발성 세균성 복막염은 대부분 간경변증 환자에서 병발하는 합병증으로 조기에 적절한 항균제를 투여하지 않을 경우 치사율이 매우 높은 질환이나 재래적 복수 배양법은 세균 분리율이 낮아 문제점이 많았다. 이에 저자 등은 최근 이용 빈도가 증가하고 있는 혈액 배양 배지법과 재래적 배양 배지법의 세균 분리율을 비교 분석하고자 하였다. **대상 및 방법:** 복수를 동반한 간경변증 환자 중 원발성 세균성 복막염이 의심되었던 61명(67예)을 대상으로 복수 천자를 실시하고 재래적 배양법(conventional method)과 혈액 배양 배지법(blood culture media method)으로 동시에 배양하였다. **결과:** 혈액 배양 배지법을 이용한 복수 배양이 재래적 배양법보다 높은 세균 분리율을 보였고(82.1%와 32.8%, $p < 0.005$), 복수 내 중성구수에 따른 세균 분리율과 복수 내 단백농도에 따른 세균 분리율을 비교해 보았으나 두 방법 모두에서 통계학적인 유의한 차이는 없었다. 복수 배양 결과 분리된 원인 균주는 대부분(88.3%)이 그람음성 세균이었으며 *E. coli*가 전체의 55.0%를 차지하였고 대부분(90.9%)이 단일 균주에 의한 감염이었으며 혐기성 세균은 분리되지 않았다. 재래적 배양법에서는 5종류의 세균이 분리되었으나, 혈액 배양 배지법에서는 11종류의 세균이 분리되어 혈액 배양 배지법에서 더 다양한 균주가 분리되었다. 복수 배양상 흔한 원인 균주에 대한 항균제 감수성을 보면, *E. coli*는 aminoglycosides(86.2~93.1%), 3세대 cephalosporins(92.3~100.0%), aztreonam(100.0%), ofloxacin(100.0%) 등에 대다수의 균주가 감수성을 보였고, ampicillin(69.0%)에 많은 균주가 내성을 보였다. *Klebsiella*는 cotrimoxazole, aminoglycosides, 3세대 cephalosporins, aztreonam, ofloxacin 등에 대다수의 균주가 감수성을 보였으며, ampicillin에는 전부(100.0%) 내성을 보였다. 배양 양성 균과 음성균간의 사망률을 비교하였으나, 배양 결과에 따른 사망률은 유의한 차이가 없었다. 전체 사망률은 44.8%였고, 주된 사망 원인은 간-신 증후군

(40.0%)과 간 부전(36.7%)이었다. 추적 관찰이 가능하였던 41명중 21명(51.2%)에서 한 번 이상 본 질환이 재발하였고, 6개월, 1년, 2년 기간 동안 재발 가능성은 각각 48.5%, 55.0%, 58.5%였다. 결론: 원발성 세균성 복막염의 진단에 있어서 혈액 배양 배지를 이용하여 복수를 배양하는 것이 재래적 배지법에 비해 민감도가 유의하게 높아 본 질환의 진단 및 적절한 항균제 치료에 유용하리라 사료된다.

색인단어: 원발성 세균성 복막염, 혈액 배양 배지법

참 고 문 헌

1. Caly WR, Strauss E. A prospective study of bacterial infections in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1993;18:353 - 358.
2. Conn HO, Fessel JM. Spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: variations on a theme. *Medicine* 1971;50:161 - 197.
3. Conn HO. Spontaneous peritonitis and bacteremia in Laennec's cirrhosis caused by enteric organisms. *Ann Intern Med* 1964;60:568 - 580.
4. Charrin and Veillon. Peritonite a pneumocoques sans pneumonie. Substitution apparente du bacterium coli an pneumocoque au moment de la mart. *Comptes Rendus Soc. Biol.* 9S:1657, 1893.
5. 김영설, 정남준, 정우진, 민영일, 이창홍. 간경변증에 합병된 원발성 세균성 복막염 4예. *대한내과학회지* 1979;22:515 - 520.
6. Yang CY, Liaw YF, Chu CM, Sheen IS. White count, pH and lactate in ascites in the diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1985;5: 85 - 90.
7. Carrey WD, Boayke A, Leatherman J. Spontaneous bacterial peritonitis: clinical and laboratory features with reference to hospital-acquired cases. *Am J Gastroenterol* 1986;81:1156 - 1161.
8. Almdal TP, Skinhj P. Spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: incidence, diagnosis, and prognosis. *Scand J Gastroenterol* 1987;22:295 - 300.
9. Pinzello G, Simonetti RG, Craxi A, Pizza SD, Spano C, Pagliaro L. Spontaneous bacterial peritonitis: a prospective investigation in predominantly nonalcoholic cirrhotic patients. *Hepatology* 1983;3:545 - 549.
10. Runyon BA, Hoefs JC. Ascitic fluid chemical analysis before, during and after spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1985;5:257 - 259.
11. Attali P, Turner K, Pelletier G, Ink O, Etienne JP. pH of ascitic fluid: diagnostic and prognostic value in cirrhotic and noncirrhotic patients. *Gastroenterology* 1986;90:1255 - 1260.
12. Kammerer J, Dupeyron C, Vuillemin N, Leluan G, Fouet P. Apport des examens cytologiques et bacteriologiques du liquide d'ascite cirrhotique au diagnostic de peritonite bacteerienne. *Med Chir Dig* 1982;11:243 - 251.
13. Runyon BA, Umland ET, Merlin T. Inoculation of blood culture bottles with ascitic fluid: improved detection of spontaneous bacterial peritonitis. *Arch Intern Med* 1987;147:73 - 75.
14. 우준희, 최강원. 만성 간질환 환자에서 특발성 세균성 복막염의 세균학적 진단 배지에 따른 양성율의 비교 감염 1989;21:183 - 187.
15. 송형운, 남홍우, 민경완, 김학산, 정경은. 원발성 세균성 복막염에서 복수배양법에 대한 연구. *대한소화기 병학회지* 1991;23:953 - 958.
16. Bobadilla M, Sifuentes J, Garcia TG. Improved method for bacteriological diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis. *J Clin Microbiol* 1989;27:2145 - 2147.
17. Siersema PD, de Marie S, van Zeijl JH, Bac DJ, Wilson JH. Blood culture bottles are superior to lysis-centrifugation tubes for bacteriological diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis. *J Clin Microbiol* 1992;30:667 - 669.
18. Balows A, Hausler WJ Jr, Herrmann KL, Isenberg HD, Shadomy HJ. *Manual of Clinical Microbiology*, 5th ed., Am Soc Microbiol: Washington DC, 1991.
19. NCCLS. Performance standards for antimicrobial susceptibility tests. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Villanova, 1988.
20. Runyon BA, Hoefs JC. Culture-negative-neutrocytic

- ascites: a variant of spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1984;4:1209 - 1211.
21. Hoefs JC, Runyon BA. Spontaneous bacterial peritonitis. *Disease a Month* 1985;31:1 - 48.
 22. Runyon BA. Monomicrobial nonneutrocytic bacterascites: a variant of spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1990;12:710 - 715.
 23. Correia JP, Conn HO. Spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: endemic or epidemic? *Med Clin North Am* 1975;59:963 - 981.
 24. Bar-Meir S, Lerner E, Conn HO. Analysis of ascitic fluid in cirrhosis. *Am J Dig Dis* 1979;24:136 - 144.
 25. Wang SS, Tsai YT, Lee SD, et al.. Spontaneous bacterial peritonitis in patients with hepatitis B-related cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 1991;101:1656 - 1662.
 26. Mihas AA, Toussaint J, Hsu HS, Dotherow P, Achord JL. Spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: clinical and laboratory features, survival and prognostic indicators. *Hepato-Gastroenterology* 1992;39:520 - 522.
 27. Curry N, McCallum RW, Guth PH. Spontaneous peritonitis in cirrhotic ascites. A decade of experience. *Am J Dig Dis* 1974;19:685 - 692.
 28. Weinstein MP, Iannini PB, Stratton CW, Eickhoff TC. Spontaneous bacterial peritonitis. A review of 28 cases with emphasis on improved survival and factors influencing prognosis. *Am J Med* 1978;64:592 - 598.
 29. Hoefs JC, Canawati HN, Sapico FL, Hopkins RR, Weiner J, Montgomerie JZ. Spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1982;2:399 - 407.
 30. Kline MM, McCallum RW, Guth PH. The clinical value of ascitic fluid culture and leukocyte count studies in alcoholic cirrhosis. *Gastroenterology* 1976;70:408 - 412.
 31. Runyon BA, Morrissey RL, Hoefs JC, Wyle FA. Opsonic activity of human ascitic fluid: a potentially important protective mechanism against spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1985;5:634 - 637.
 32. Runyon BA. Low-protein-concentration ascitic fluid is predisposed to spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1986;91:1343 - 1346.
 33. Llach J, Rimola A, Navasa M, et al.. Incidence and predictive factors of first episode of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis with ascites: relevance of ascitic fluid protein concentration. *Hepatology* 1992;16:724 - 727.
 34. Andreu M, Sola R, Sitges-Serr A, et al.. Risk factors for spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites. *Gastroenterology* 1993;104:1133 - 1138.
 35. Such J, Guarner C, Enriquez J, Rodriguez JL, Seres I, Vilardell F. Low C3 in cirrhotic ascites predisposes to spontaneous bacterial peritonitis. *J Hepatol* 1988;6:80 - 84.
 36. Boyer TD, Kahn AM, Reynolds TB. Diagnostic value of ascitic fluid lactic dehydrogenase, protein and WBC levels. *Arch Intern Med* 1978;138:1103 - 1105.
 37. Garcia TG, Conn HO, Lerner E. The diagnosis of bacterial peritonitis: comparison of pH, lactate concentration and leukocyte count. *Hepatology* 1985;5(1):91 - 96.
 38. Albillos A, Cuervas-Mons V, Millan I, et al.. Ascitic fluid polymorphonuclear cell count and serum to ascitic albumin gradient in the diagnosis of bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1990;98:134 - 140.
 39. Garcia TG. Spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterol Clin North Am* 1992;21:257 - 275.
 40. Pascual J, Sureda A, Boixeda D. Culture-negative neutrocytic ascites is a variant of spontaneous bacterial peritonitis. *Am J Gastroenterol* 1990;85:101 - 102.
 41. Pelletier G, Salmon D, Ink O, et al.. Culture-negative neutrocytic ascites: A less severe variant of spontaneous bacterial peritonitis. *J Hepatol* 1990;10:327 - 331.
 42. Terg R, Levi D, Lopez P, et al.. Analysis of clinical course and prognosis of culture-positive spontaneous bacterial peritonitis and neutrocytic ascites. Evidence of the same disease. *Dig Dis Sci* 1992;37:1499 - 1504.
 43. Runyon BA, Antillon MR. Ascitic fluid pH and

- lactate: intensive and nonspecific tests in detecting ascitic fluid infection. *Hepatology* 1991;13:929 - 935.
44. Luce E, Nakagawa D, Lovell J, Davis J, Stinebaugh BJ, Suki WN. Improvement in the bacteriologic diagnosis of peritonitis with the use of blood culture media. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1982;28: 259 - 261.
 45. Runyon BA, Canawati HN, Akriviadis EA. Optimization of ascitic fluid culture technique. *Gastroenterology* 1988;95:1351 - 1355.
 46. Castellote J, Xiol X, Verdaguer R, et al.. Comparison of two ascitic fluid culture methods in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Am J Gastroenterol* 1990;85:1605 - 1608.
 47. Runyon BA, Antillon MR, Akriviadis EA, McHutchison JG. Bedside inoculation of blood culture bottles with ascitic fluid is superior to delayed inoculation in the detection of spontaneous bacterial peritonitis. *J Clin Microbiol* 1990;28:2811 - 2812.
 48. Runyon BA, Hoefs JC, Canawati HN. Polymicrobial bacterascites: a unique entity in the spectrum of infected ascitic fluid. *Arch Intern Med* 1986;146: 2173 - 2175.
 49. Targan SR, Chow AW, Guze LB. Role of anaerobic bacteria in spontaneous peritonitis of cirrhosis. Report of two cases and review of the literature. *Am J Med* 1977;62:397 - 403.
 50. Rimland D, Hand WL. Spontaneous peritonitis: A reappraisal. *Am J Med Sci* 1987;293:285 - 292.
 51. Tito L, Rimola A, Gines P, Llach J, Arroyo V, Rodes J. Recurrence of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: frequency and predictive factors. *Hepatology* 1988;8:27 - 31.
 52. Ariza J, Xiol X, Esteve M, et al.. Aztreonam vs. cefotaxime in the treatment of gram-negative spontaneous peritonitis in cirrhotic patients. *Hepatology* 1991;14:91 - 98.
 53. Holland DJ, Sorrell TC. Antimicrobial therapy and prevention of spontaneous bacterial peritonitis. *J Gastroenterol Hepatol* 1993;8:370 - 374.
 54. Felisart J, Rimola A, Arroyo V, et al. Cefotaxime is more effective than is ampicillin-tobramycin in cirrhotics with severe infections. *Hepatology* 1985;5: 457 - 462.