

Clostridium difficile 감염에 의한 위막성 대장염 1례

연세대학교 의과대학 소아과학교실

서정호 · 이종원 · 이창한 · 정기섭

A Case of *Clostridium difficile* Pseudomembranous Colitis

Jung Ho Seo, M.D., Jong Won Lee, M.D., Chang Han Lee, M.D.
and Ki Sup Chung, M.D.

Department of Pediatrics, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Pseudomembranous colitis, thought to be uncommon in children, is a bacterial, toxin-mediated inflammatory process resulting in acute or chronic diarrhea and is characterized by colonic pseudomembranes. It is mediated by toxins produced by *Clostridium difficile* and is increasingly recognized in pediatric population. Diagnosis is based on positive culture of *C. difficile* in selective media and positive test of *C. difficile* toxin. Oral metronidazole or vancomycin are the main treatment options but avoidance of further antibiotics should also be encouraged where possible. We have experienced a case of pseudomembranous colitis in a 4-year-old female presented with septic shock and colitis. This case was diagnosed with positive test of *C. difficile* toxin B and confirmed by isolation of the organism on culture in selective media. Symptoms have been ameliorated by discontinuation of antibiotics and administration of metronidazole and oral vancomycin, and ICU care. (**J Korean Pediatr Gastroenterol Nutr 2000; 3: 98~104**)

Key Words: Pseudomembranous colitis, *Clostridium difficile*, Toxin A, Toxin B vancomycin, Metronidazole

서 론

위막성 대장염은 대장 내 정상 세균총의 구성이 변화되는 조건에서 *Clostridium difficile*(이하 *C. difficile*) 등의 독소를 분비하는 세균이 과증식하여

대장 점막 세포의 괴사와 투과성 변화를 일으켜 심한 설사, 혈변, 복통, 발열 등 일반적인 대장염의 증상과 함께 내시경 또는 조직학적으로 위막의 형성을 특징으로 하는 위중한 대장질환이다¹⁻³⁾.

소아에서는 드물게 발생하는 것으로 알려져 있으나, 최근 항생제 사용의 증가에 따라 발생 빈도가 증가하고 있고, 선천성 거대결장 등의 장 폐쇄를 유발하는 기저 질환과 연관되어 나타나는 경우도 보고되고 있다¹⁻³⁾.

내시경으로 대장에 위막 형성이 관찰되고 *C.*

접수 : 2000년 3월 4일, 승인 : 2000년 3월 14일
책임저자 : 정기섭, 120-752, 서울시 서대문구 신촌동 134
연세대학교 의과대학 소아과학교실
Tel: 02) 361-5510, Fax: 02) 393-9118

*difficile*과 독소가 검출되면 진단할 수 있으며 최근 ELISA나 latex agglutination test 등 독소를 쉽게 찾을 수 있는 방법이 개발되었으나 표준적인 검출법인 세포독소 조직 배양법에 비해서는 특이도와 민감도가 낮은 것으로 알려져 있다^{1,4,5}).

저자들은 내원 당시 패혈성 쇼크 및 대장염 증세를 보인 3년 6개월된 여자 환자에서 위막성 대장염이 병발된 1례를 치험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 아: 대○혜, 3년 6개월, 여자

주 소: 9일간의 설사, 4일간의 발열, 구토 및 내원 당일 발생한 의식 변화

과거력: 체태기간 42주에 출생 체중 3.11 kg으로 정상 질식 분만하였으며, 신생아 가사는 없었으나 신생아 황달로 입원 치료 받았으며 내원 2년 전부터 발달 지연으로 재활 의학과에서 치료 받고 있었다.

가족력: 고혈압, 당뇨, 폐결핵, 간염 및 유전 질환의 가족력은 없었다.

현병력: 환아는 발달 지연 외에는 특별한 이상은 없었으며, 최근 1개월 간 항생제 등의 투약 없이 잘 지내던 중 내원 9일 전부터의 하루 10회 이상의 심한 수양성 설사, 4일 전부터의 발열 및 구토로 개인 의원에서 치료를 받았으나, 증상이 호전되지 않았고 내원 당일 기면이 발생하여 내원하였다.

문진 소견: 내원 당시 기면, 발열, 빈호흡, 식이 장애, 설사, 구토, 복통, 요량 감소 등의 증상을 보였으며, 그 외 특이 증상은 없었다.

이학적 소견: 내원 당시 맥박 130회/분, 호흡수 35회/분, 체온은 39°C였으며, 혈압은 60/40 mmHg (<50 percentile)였다. 급성 병색 및 기면 정도의 의식 상태를 보였고, 호흡음, 심음은 정상이었다. 복부의 이학적 검사에서 경한 복부 팽만 및 장음 감소가 관찰되었으나 압통, 복벽 경직은 없었고, 간 및 비장 비대와 복부 종괴는 관찰되지 않았다. 양측 하지의 경골 부위에 함요 부종이 관찰되었다.

신경학적 검사상 동공은 대칭적이었고, 대광 반사는 관찰되었으며 감각, 운동신경 및 소뇌의 기능은 정확하게 측정할 수 없었다.

검사 소견: 혈액검사상 백혈구 70,000/mm³, 혈색소 11.7 g/dl, 혈소판 125,000/mm³이었으며, 혈청 전해질은 Na/K/Cl/tCO₂ 131/5.3/106/14 mEq/L였다. 혈액화학 검사상 total protein/albumin 4.0/1.7 g/dL, PT/PTT 지연과 D-dimer 양성 소견을 보였으며, amylase/lipase는 정상이었다. 대변배양검사 및 세포독소 조직 배양 검사 결과 *C. difficile* 및 독소 B가 검출되었다. 흉부 X-선 촬영 상 양측성으로 소량의 늑막 삼출이 관찰되었으나(Fig. 1), 저알부민혈증 때문으로 생각되어 흉막 천자 등의 검사는 시행하지 않았으며, 단순복부 촬영상 대장 부위의 팽대가 관찰되었으나 횡격막하 부유 공기 음영은 관찰되지 않았다(Fig. 1). 복부 초음파상 복수가 소량 관찰되었으며 직장과 결장 벽이 두꺼워져 있었고 그 외 특이 소견은 없었다(Fig. 2). 장천공의 가능성이 있고 환자의 상태가 위중하여 대장 내시경 및 대장 조영술은 시행하지 않았다.

치료 및 경과: 패혈성 쇼크, 범발성 혈관 내 응고증, 세균성 장염, 위막성 대장염 의증하에 중환자실에서 금식, 수액 투여, 총정맥영양, 단기간의 인

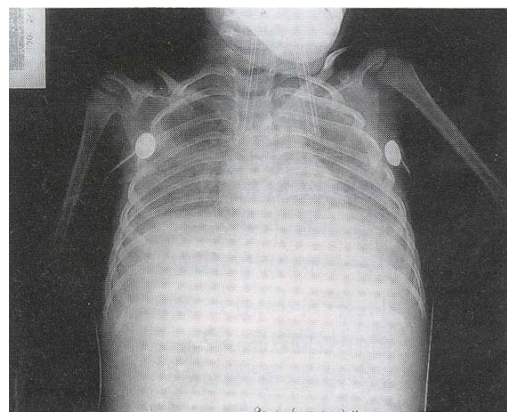


Fig. 1. Plain chest and abdominal X-ray performed at admission shows centralization of bowel gas by ascites, bowel wall thickening, distention of large bowel and bilateral pleural effusion.

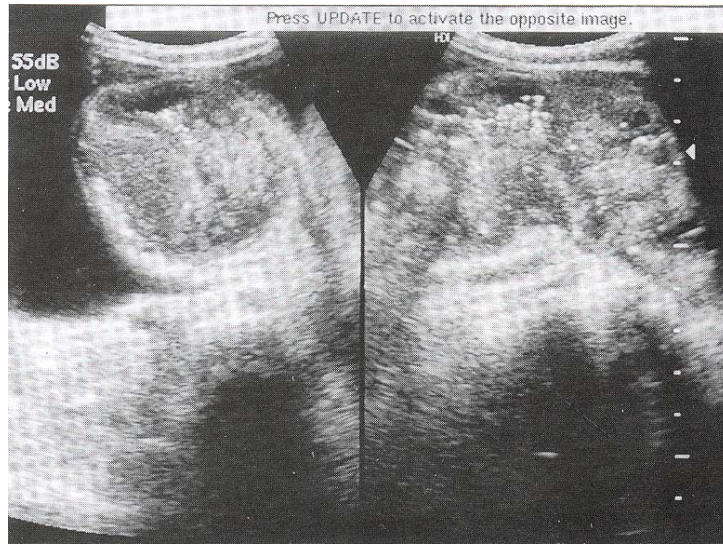


Fig. 2. Abdominal ultrasonography performed at admission shows nearly obstructed rectal lumen by pseudomembrane and wall thickening.

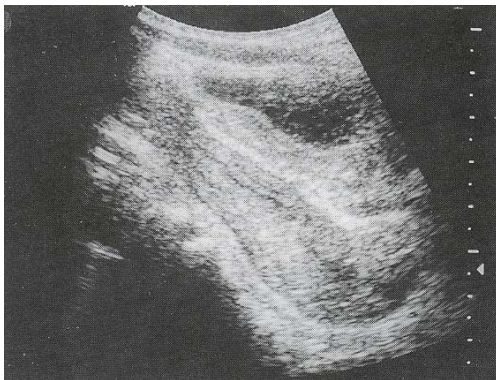


Fig. 3. Follow up abdominal ultrasonography performed at 46 th day of admission shows decreased rectal wall thickening.

공호흡기 치료를 시작하였고, 장천공의 가능성을 배제할 수 없어 cefotaxime, aminoglycoside와 함께 metronidazole을 정맥으로 투여하였다.

입원 2일째부터 활력 징후는 조금씩 호전되었으나 수액성 설사 및 발열은 지속되었고 입원 5일째 대변배양검사 및 세포독소 조직 배양 검사 결과 *C. difficile* 및 toxin B가 검출되어 *C. difficile*에 의

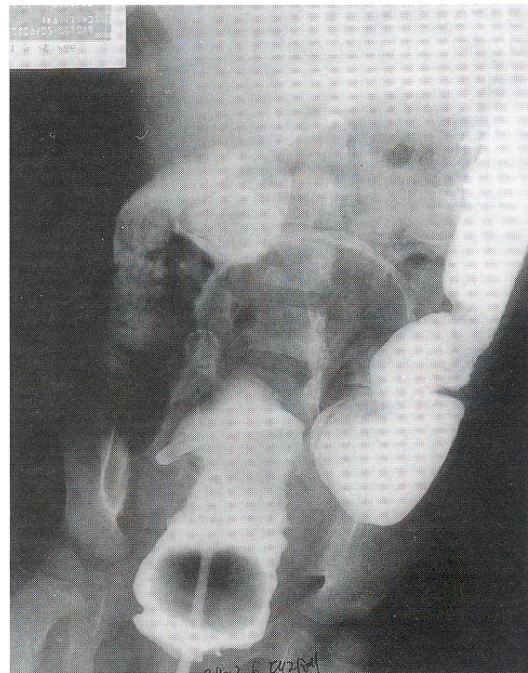


Fig. 4. Gastrograffin enema performed at 48 th day of admission shows large bowel dilatation. But there's no mechanical obstruction or mucosal irregularity.

한 위막성 대장염으로 진단하고 vancomycin 경구 투여를 시작하여 14일간 투여하였다. 이후 추적 대변배양검사서 *C. difficile*은 더 이상 검출되지 않았다.

입원 9일째부터 의식 및 활력이 정상으로 회복되었으나, 이후에도 약 1개월간 설사 및 혈변이 간헐적으로 지속되었고, 경구섭취를 시도하면 복부 팽만이 반복적으로 악화되어 총정맥영양을 계속하였다.

입원 40일째부터 경구 식이를 하여도 복부 팽만, 수양성 설사, 혈변 등의 증상이 나타나지 않고 복부 초음파 추적 검사(Fig. 3) 및 gastrograffin 관장조영술(Fig. 4)상 특이한 이상 소견이 관찰되지 않아 입원 49일째 퇴원하였다.

고 찰

위막성 대장염은 소아에서는 드문 질환으로 성인과 마찬가지로 대부분 항생제의 투약과 관련되어 발생하며 투약 중 또는 투약 종료 약 1개월 후에도 발병 가능한 것으로 알려져 있다²⁾. 이 질환은 사용 빈도가 높은 대부분의 항생제에 의하여 유발되나^{6,7)} aminoglycosides, metronidazole, vancomycin 등은 연관성이 적은 것으로 알려져 있다^{1,2,4)}. 항생제 투약의 병력이 없는 환자에서도 드물게 발생하며, 선천성 거대 결장과 같은 장 정체를 유발하는 기저 질환이 있을 때 발병 가능성이 증가하는 것으로 알려져 있다. 저자들의 증례에서는 발병 1개월 이내의 투약 병력과 선행 위험 인자는 관찰되지 않았다.

1970년대 후반에 *Clostridium difficile*이 위막성 대장염의 원인균으로 밝혀졌는데^{8,9)}, 항생제 연관성 설사 중 *C. difficile*이 원인균으로 증명된 경우는 15~20% 정도이며¹⁰⁾, 증상의 발현은 무증상 보균 상태에서부터 중증 위막성 대장염까지 다양하나 위막성 대장염은 대단히 드문 것으로 알려져 있다. 건강한 성인의 5%, 건강한 소아의 30%, 병원 입원 환자의 30%에서 대변배양검사상 *C. difficile*이 발견되었다는 보고가 있고¹¹⁾, 신생아에

서는 50~60%까지 장내 보균율이 보고된 바 있으나 신생아는 대변 내 세포 독소의 농도가 높은 경우에도 무증상인 경우가 대부분인데 이는 장점막의 독소 결합 부위가 미성숙하기 때문인 것으로 생각되고 있다^{1,11,12)}.

*C. difficile*에 의한 설사는 항생제의 사용 등에 의하여 장내 정상 세균총에 변화가 일어나 *C. difficile*이 이상 증식하여 과다 분비된 독소에 의해 점막 세포가 손상되거나 세포 투과성이 증가하여 유발된다^{1,4,11)}. 장독소인 독소 A는 동물 실험에서 광범위한 장점막 손상을 유발하여 다양한 염증반응과 Actin의 분해, 세포 내 Ca^{2+} 유리 및 신경 세포 손상을 일으키기도 한다¹³⁾. 독소 B는 세포독소로 혈관투과성을 증가시키고, 배양세포에서는 강력한 세포독성을 보이거나 동물실험에서는 장점막 세포 독성이 관찰되지 않아 대장염 발생에는 그 영향이 적을 것으로 생각되나, 독소 A보다 10배나 강력한 장독소로 작용한다는 보고도 있다¹⁾.

위막성 대장염의 임상 증상으로는 고열, 점액성 혹은 수액성 설사, 심한 복통 및 압통, 장운동 감소 등이 나타나며, 혈액검사 상 $50,000/m^2$ 이상의 백혈구 증다증, 단백 소실성 장병증에 의한 저알부민혈증 등이 관찰되고, 심한 경우 쇼크, 흉막 삼출, 복수, 독성 거대결장, 대장천공 및 복막염, 2차적 패혈증 등이 발생하여 사망하기도 한다^{1,2,11)}. 본 증례에서도 $70,000/m^2$ 이상의 백혈구 증다증, 1.7 g/dL의 저알부민혈증, 패혈성 쇼크, 범발성 혈관 내 응고증 등의 소견이 있었다. 설사는 항생제 투여 종료 후 4~10일 사이에 시작되는 경우가 가장 많으며 항생제 투여 중 또는 투여 종료 1개월 후에 시작되는 경우도 드물지 않은 것으로 알려져 있다¹¹⁾. 본 증례에서는 발병 1개월 이내에 항생제 투여 병력은 없었다.

병력과 임상증상으로 위막성 대장염이 의심될 때 가장 유용한 진단 방법은 세포배양법으로 독소 B를 검출하는 것이다. 위막성 대장염 환자의 95% 이상에서 독소 B가 검출되고, 독소 B의 농도가 높을수록 *C. difficile*이 원인균일 가능성이 증가하지만 독소 B의 농도와 설사의 경중과는 연관성이 없

다고 한다⁴⁾. 이 검사의 특이도는 99%, 예민도는 94~100%로 아주 높지만 독소 자체가 산과 열에 약하여 변성되기 쉬우므로 검출되지 않는다고 해서 진단을 배제할 수는 없다¹⁴⁾. 본 증례에서도 대변배양검사 및 세포독소 조직 배양 검사 결과 *C. difficile* 및 독소 B가 검출되었었다.

세포배양법에 비해 경제적이고 결과를 빨리 알 수 있는 방법으로 EIA (Enzyme immunoassay)와 latex agglutination test가 개발되었으나 특이도는 높지만(EIA; 99~100%, latex agglutination test; 95~96%) 예민도가 낮음(EIA; 69~87%, latex agglutination; 48~59%) 문제가 있어 이들 검사에서 음성이라도 임상적으로 의심이 되면 세포배양법을 시행해야 한다^{14~16)}. 그러나 Latex agglutination test의 경우 독소 A 외에도 세균 효소도 같이 검출되므로 EIA test가 더 선호되기도 한다⁴⁾.

*C. difficile*의 배양은 다른 세균이 자라는 것을 막기 위해 Cycloserin, Cefoxitin, Fructose가 들어있는 배지(CCFA)에서 시행하는데, 독소 검출법에 비해 효율이 떨어지며 배양된 균주가 독소 비생산주일 가능성이 있다¹⁵⁾.

단순 복부사진에서 대장의 팽대 또는 장벽의 부종이 관찰되거나 바륨 관장 조영술 상 다양한 크기의 다수의 충만 결핍(filling defect)이나 thumb-printing 소견이 관찰되면 위막성 대장염을 의심할 수 있으며¹²⁾, 대장 내시경 검사에서 2~10 mm 크기의 황색 혹은 흰색의 결절 또는 판상 위막과 주위 점막의 출혈과 부종이 보이고 조직학적으로 급성 염증세포의 침윤, 궤양과 위막형성이 관찰되면 확진할 수 있다^{5,11)}. 그러나 대장 내시경 검사 및 바륨 관장 조영술은 독성 거대결장이나 천공 같은 합병증을 유발할 수 있으므로 임상 소견 및 독소 검출로 진단이 확실하면 반드시 필요한 검사는 아니다¹⁷⁾. 저자들의 증례에서도 초기에 환자의 상태가 위중하고 임상적으로 장천공 또는 장천공이 압박한 상태로 보여 대장 내시경 및 바륨 관장 조영술을 시행할 수 없었으나, 세포배양 및 독소 검출로 확진이 가능하였으며, 치료가 거의 종결된 회복기에 대장의 해부학적 합병증 유무를 관찰하기 위

하여 수용성의 gastrograffin 조영술만을 시행하였다.

위막성 대장염의 치료로는 원인이 되는 항생제를 중단하는 것과 수액 요법, 전해질 교정 등의 보존적 치료가 중요하다. 환자의 상태가 위중하지 않을 때는 원인 항생제 투여를 중지하는 것만으로도 호전이 되며⁴⁾, 환자의 상태가 위중하거나 항생제 투여 중지만으로 호전되지 않을 때는 vancomycin이나 metronidazole을 투여하는데, 병인이 균의 세포 내 침투가 아니고 장관 내 세균에 의하여 생성되는 독소에 기인하므로 경구 투여가 원칙이다¹⁵⁾. 투여 기간은 증세가 심하거나 설사가 좋아지는 정도가 더디지 않으면 7일에서 10일 정도 사용하며, 용량은 metronidazole 35~50 mg/kg/24 hrs 3회 분복, vancomycin 500 mg/1.73 m² 4회 분복한다. 치료 효과는 vancomycin은 88~100%, metronidazole은 77~100%에서 독소가 검출되지 않는 것으로 알려져 있으나, 최근 vancomycin이 metronidazole보다 효과적이라는 보고도 있다^{4,17)}. 경구 metronidazole의 경우 소아에서 그 안정성이 증명된 바 없고, 불쾌한 금속 맛이 있으며 오심, 구토, 복통, 두통, 현기증, 가려움증 등을 유발할 수 있어, 소아에서는 경구 vancomycin의 투여가 선호되고 있다¹⁾. 경구 투여가 불가능하거나 기능적 장폐쇄 등으로 원위부 대장까지 약물이 도달하지 못하는 경우에는 정맥으로 metronidazole을 투여할 수 있는데, 성인에서 치료 효과가 입증된 바 있어 소아에서도 사용되고 있다¹⁾. Vancomycin은 정맥 투여 시 대변의 약물 농도가 치료농도에 도달하지 않음이 알려져 있어 경구 투여가 불가능한 경우에는 vancomycin 500 mg당 100 ml로 희석하여 직장이나 ileostomy site로 주입하는 것이 추천되고 있다¹⁾. Bacitracin도 사용될 수 있으나 가격이 비싸고 metronidazole보다 효과가 떨어진다고 한다¹⁾. 그리고 독소를 제거하기 위하여 anion exchange resin인 cholestyramine을 투여할 수 있으며¹⁾, 대장균총을 정상화하기 위하여 Yogurt, *Lactobacilli*도 치료에 이용될 수 있다¹⁹⁾. 저자들의 증례에서는 경구 vancomycin과 경정맥 metronidazole을 약 2주간 병용투여하여 초기 균 배양 검사 이후에는 추적 배양 검사에서 *C. difficile*

이 동정되지 않았다.

위장관 운동을 억제시키는 약물이나 마약류는 투여하지 않는 것이 원칙인데 환자의 증상을 모호하게 하고 독소가 포함된 장 내용물의 정체를 유발하여 위막성 대장염을 악화시킬 수 있기 때문이다^{1,5)}.

재발은 15~35%에서 있을 수 있는데, 이때에도 처음과 같은 치료를 하거나 vancomycin과 rifampin의 병용을 고려할 수 있고^{1,4)}, 소아의 경우 재발이 면역 결핍과 연관되어 있을 수 있기 때문에 면역 글로블린의 투여로 재발률을 줄일 수 있다는 보고도 있다²⁰⁾.

결 론

저자들은 3년 6개월된 여자 환아에서 내원 당시 패혈성 쇼크 및 대장염의 증세를 보이며, 대변배양 검사 상 *C. difficile* 및 세포배양독소 검사 상 독소 B가 검출되어 위막성 대장염으로 진단되고 metronidazole 정맥투여, vancomycin 경구투여 및 보존적 치료로 회복된 위막성 대장염 1례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Fekety R. Guideline for the diagnosis and management of *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis. *AJG* 1997;92:739-50.
- 2) Zwiener RJ, Belknap WM, Quan R. Severe pseudomembranous enterocolitis in a child: case report and literature review. *Pediatr Infect Dis J* 1989;8: 876-82.
- 3) Church JM, Fazio VW. A role of colonic stasis in the pathogenesis of disease related to *Clostridium difficile*. *Dis Colon Rectum* 1986;29:804-9.
- 4) Settle CD, Wilcox MH. Review article: antibiotic-induced *Clostridium difficile* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1996;10:835-41.
- 5) Fekety R, Shah A. Diagnosis and treatment of *C. difficile* colitis. *JAMA* 1993;269:71-5.
- 6) Kelber M, Ament ME. *Shigella dysenteriae* I: a forgotten cause of pseudomembranous colitis. *J Pediatr* 1976;89:595-6.
- 7) Prince AS, Neu HC. Antibiotic-associated pseudomembranous colitis in children. *Pediatr Clin North Am* 1979;26:261-8.
- 8) Larson HE, Price AB, Honour P, Borriello SP. *Clostridium difficile* and the aetiology of pseudomembranous colitis. *Lancet* 1978;1:1063-6.
- 9) Bartlett JG, Chang TW, Gurwith M, Gorbach SL, Onderdonk AB. Antibiotic associated pseudomembranous colitis due to toxin producing clostridia. *N Engl J Med* 1978;298:531-4.
- 10) Olsen MM, Shanholtzer CJ, Lee AT, Girding DA. Ten years of prospective *Clostridium difficile*-associated disease surveillance and treatment at the Minneapolis VB Medical Center. 1982-1991. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994;15:371-81.
- 11) Kelly CP, Pothoulakis C, LaMont JT. *Clostridium difficile* colitis. *N Engl J Med* 1994;330:257-62.
- 12) Miltly RD, LaMont T. *Clostridium difficile* diarrhea: Pathogenesis, epidemiology, and treatment. *Gastroenterologist* 1994;2:61-9.
- 13) Johnson S, Girding D. *Clostridium difficile*. In: Mayhall CG, editors. *Hospital epidemiology and infection control*. Baltimore: Williams & Wilkins Co, 1996:399-408.
- 14) DeGirolami PC, Hanff PA, Eichelberger K. Multi-center evaluation of a new enzyme immunoassay for detection of *Clostridium difficile* enterotoxin A. *J Clin Microbiol* 1992;30:1085-8.
- 15) Doern GV, Coughlin RT, Wu L. Laboratory diagnosis of *Clostridium difficile*-associated gastrointestinal disease: comparison of a monoclonal antibody enzyme immunoassay for *Clostridium difficile* toxin A and B with a monoclonal antibody enzyme immunoassay for toxin A only and two cytotoxicity assays. *J Clin Microbiol* 1992;30:2042-6.
- 16) Lyerly DM, Barroso LA, Wilkins TD. Identification of the latex test-reactive protein of *Clostridium difficile* as glutamate dehydrogenase. *J Clin Microbiol* 1991;29:2639-42.
- 17) Wilcox MH, Spencer RC. *Clostridium difficile* infection: responses, relapse and re-infection. *J Hosp Infect* 1992;22:85-92.
- 18) Peterson LR, Girding DA. Antimicrobial agents in *Clostridium difficile*-associated intestinal diseases. In: Rimbaud JK, Ducluzeau R, editors. *Clostridium*

- difficile* et pathologie intestinale: *Clostridium difficile*-associated intestinal disease. Paris: Springer-Verlag Co, 1990;115-127.
- 19) Gorbach SL. Successful treatment of relapsing *Clostridium difficile* enterocolitis with Lactobacilli GG. Lancet 1987;2:1519-24.
- 20) Leung DY, Kelly CP, Boguniewicz M. Treatment with intravenously administered gamma globulin of chronic relapsing colitis induced by *Clostridium difficile* toxin. J Pediat 1991;118:633-7.
-