

□ 증 례 □

Rifampicin에 의한 위막성 대장염 1예

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 호흡기내과, 소화기내과*

윤종욱, 황정혜, 함형석, 이한철, 노길환, 강수정
서지영, 김호중, 정만표, 권오정, 이종현, 손희정*

= Abstract =

A Case of Rifampicin Induced Pseudomembranous Colitis

Jong Wook Yun, M.D., Jung Hye Hwang, M.D., Hyoung Suk Ham, M.D.,
Han Chul Lee, M.D., Gil Hwan Roh, M.D., Soo Jung Kang, M.D.,
Gee Young Suh, M.D., Hojong Kim, M.D., Man Pyo Chung, M.D.,
O Jung Kwon, M.D., Chong H Rhee, M.D., Hee Chung Son, M.D.*

*Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Division of Gastroenterology,
Department of Medicine, Samsung Medical Center,
Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea*

Pseudomembranous colitis, although uncommon, is an important complication of antibiotics that is related to a variety of deleterious effects on the gastrointestinal tract. Rifampicin is one of the 1st line agents in the treatment of tuberculosis and a large number of patients are exposed to its potential adverse effects. We report upon a patient that had diarrhea due to pseudomembranous colitis after receiving antituberculous medication, and which was probably caused by rifampicin.

A 77-year-old man was admitted with diarrhea of three weeks duration. One month previously, he suffered from left pleuritic chest pain and left pleural effusion was noticed at chest X-ray. One week prior to the onset of diarrhea, he was started on empirically isoniazid, rifampicin, ethambutol and pyrazinamide as antituberculous medication. On admission, he complained of diarrhea, left pleuritic chest pain, dyspnea and sputum. On physical examination, breathing sound was decreased in the left lower lung field and bowel sound in-

Address for correspondence :

Gee Young Suh, M.D.

Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Medicine, Samsung Medical Center,
Sungkyunkwan University School of Medicine, 50 Ilwon-dong, Kangnam-ku, Seoul, 135-710, Korea
Phone : 82-2-3410-3426 Fax : 02-3410-3426 E-mail : gysuh@smc.samsung.co.kr

creased. Pleural biopsy revealed chronic granulomatous inflammation, which was compatible with tuberculosis. Sigmoidoscopy showed whitish to yellowish pseudomembrane with intervening normal mucosa, and his stool was positive for *C.difficile* toxin. He was diagnosed as pseudomembranous colitis and treated with oral metronidazole and vancomycin. The diarrhea did not recur after reinstatement of the anti-tuberculous medication without rifampicin. In patients with severe diarrhea receiving anti-tuberculous medication, rifampicin induced pseudomembranous colitis should be excluded. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 2000, 49 : 774-779)

Key words : Pseudomembranous colitis, Rifampicin, Clostridium difficile.

서 론

위막성 대장염은 항생제에 의한 장염(Antibiotics-Associated Diarrhea, AAD)의 일종으로 1893년 Finney¹에 의한 디프테리아성 장염으로 처음 소개되었고 이후 항생제 사용이 늘면서 1950년대에는 포도상 구균²이 주된 원인이었다. 그러나 1970년대 이후로는 vancomycin의 등장으로 포도상 구균에 의한 장염은 현저히 감소하였으나 *Clostridium difficile* (*C. difficile*)의 이상증식과 그 독소에 의한 위막성 대장염의 빈도는 증가하고 있는 추세이다. 위막성 대장염의 발병기전은 항생제가 정상 장내세균을 억제해 정상 장내세균중의 하나인 *C.difficile*의 성장을 촉진하는 것으로 이해되고 있고 원인으로는 ampicillin, amoxacillin, clindamycin, 그리고 cephalosporin 등이 있다. 항결핵제에 의한 위막성 대장염은 매우 드문 질환으로 1971년 항결핵제로 rifampicin이 미국에서 널리 쓰이기 전에는 보고된 바 없었으나 1980년에 첫 증례가 보고³된 이래 현재 세계적으로 10여 증례가 소개되었을 뿐이다.

국내에서는 항생제사용⁷⁻¹⁰과 항암제에 의한 위막성 대장염¹¹이 여러 차례 보고되었지만 항결핵제 사용과 연관되어 보고된 증례는 저자들이 아는 한 없는 실정이다. 저자들은 다른 항생제의 사용 없이 rifampicin을 포함한 항결핵제 투여 중 심한 설사를 일으킨 환자에서 rifampicin에 의한 것으로 추정되는 위막성 대장염 1예를 경험하였기에 이에 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 강○영, 77세, 남자

주 소 : 3주간의 전신쇠약감, 설사

현병력 : 1달 전 좌측 늑막성 흉통으로 모 종합병원을 방문하여 단순 흉부 촬영상 좌측 흉수가 발견되었으나 조직검사는 시행하지 않고 경험적으로 항결핵제인 isoniazid, rifampicin, ethambutol, 그리고 pyrazina-mide를 복용하였으며 항결핵제외에 다른 약물은 복용하지 않았다. 항결핵제 복용 1주후부터 전신쇠약감 및 하루에 4-5차례의 점액성 설사로 본원에 전원 되었다. 내원 당시 환자는 다른 전신증상으로 미열이 있었고, 좌측 늑막성 흉통과 미국 흉부학회 척도Ⅲ (ATS Grade Ⅲ)의 호흡곤란 그리고 객담을 호소하였다.

과거력 : 특이 사항 없음.

가족력 : 특이 사항 없음.

이학적 소견 : 내원 당시 혈압은 133/86 mmHg, 호흡수는 분당 20회, 맥박수는 분당 75회, 체온 37.6℃ 였다. 환자는 만성 병색을 띄고 있었고 흉벽호흡운동은 대칭적이었고, 흉부 청진상 좌측 폐하부의 호흡음이 감소 하였고 악설음이나 천명음은 없었다. 복부 검사상 장음은 증가하였고 간비종대 소견은 없었으며 전복부에 압통이 있었으나 반발통은 없었다.

검사 소견 : 말초 혈액 검사상 혈색소 12.5 g/dl, 헤마토크릿 36.5 %, 백혈구 9,740/mm³ (중성구 69 %, 임파구 25 %), 혈소판 300,000/mm³ 이었고 간기능 검사상 알부민이 2.7 g/dl로 감소한 것 외에 다른

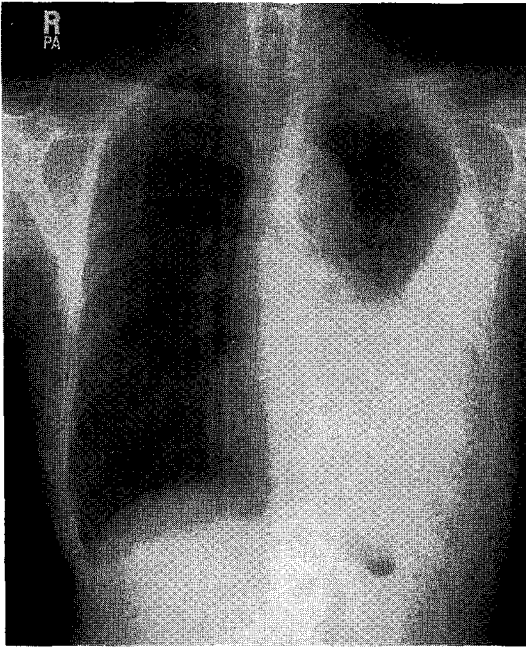


Fig. 1. Chest PA of the patient on admission. Large amount of left pleural effusion is seen.

검사는 정상이었으며, 신기능 검사도 정상이었다. 전해질은 Na 129 mmol/l, K 4.0 mmol/l, Cl 96 mmol/l 였고 소변 검사는 정상이었다. 간염검사서 HBsAg 은 음성, HbsAb는 양성, Anti-HBcAb(Ig G)는 양성이었다. 객담 검사상 3차례 항산균 염색은 음성이었고 세균 배양에서 자라는 균은 없었다. 대변 검사상 선충과 원충의 난은 관찰 되지 않았고 잠혈 반응도 음성이었으나 대변 백혈구는 고배율에서 다수가 관찰 되었다. 대변 배양에서 자랐던 균은 없었고 항체를 이용한 *C.difficile* 독소는 양성이었다.

방사선 소견 : 흉부단순촬영상 좌측 흉수액 소견 외에 폐실질에 활동성 병변은 없었다(Fig. 1).

내시경 소견 : 항문 입구로부터 30cm에 황색 점액으로 덮인 점막이 관찰되었고 다른 부분은 부종과 염증 반응이 심하였다(Fig. 2).

조직 소견 : 좌측 흉막 생검에서 결핵성 육아종이 관찰되었고, S자 결장 내시경으로 관찰한 병변부위에서

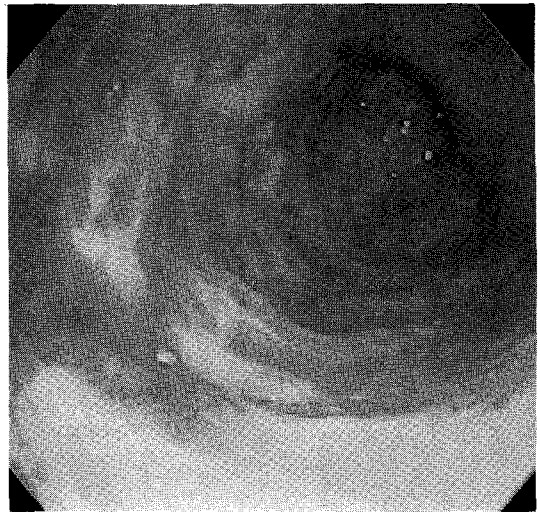


Fig. 2. Sigmoidoscopic finding shows yellowish or white pseudomembranes with fairly normal-appearing intervening mucosa.

시행한 조직검사상 화산 분출모양(volcanoeruption)의 섬유소양 급성염증 삼출물이 점막표면을 덮고 있는 소견을 보였다(Fig. 3).

치료 및 경과 : 첫 일주간 경구 metronidazole 500 mg을 1일 3번 투약하였으나 설사의 호전이 없어 경구 vancomycin 125 mg을 1일 4번 투약 후 2일째부터 설사의 호전이 있었으며 vancomycin은 10일간 투약 하였고 항결핵제로는 전에 쓰던 약제들에서 rifampicin만 levofloxacin으로 바꿔 투약하면서 퇴원하였다. 1개월 후에 시행한 S자 결장 내시경상, 전에 보였던 황색결절은 보이지 않았고 대변 검사상 *C. difficile* 독소는 음성이었다. 환자는 항결핵 치료를 마치고 현재 경과 관찰 중이다.

고 찰

항결핵제에 의한 위막성 대장염은 rifampicin이 본격적으로 쓰이기 시작한 후인 1980년에 처음 보고 되었으며 대부분의 경우 rifampicin과 연관성이 있다. 그 이유는 rifampicin은 항결핵 효과뿐 아니라 몇몇 그람 양성 및 음성균, Chlamydiae 등에 항균 효과를 가

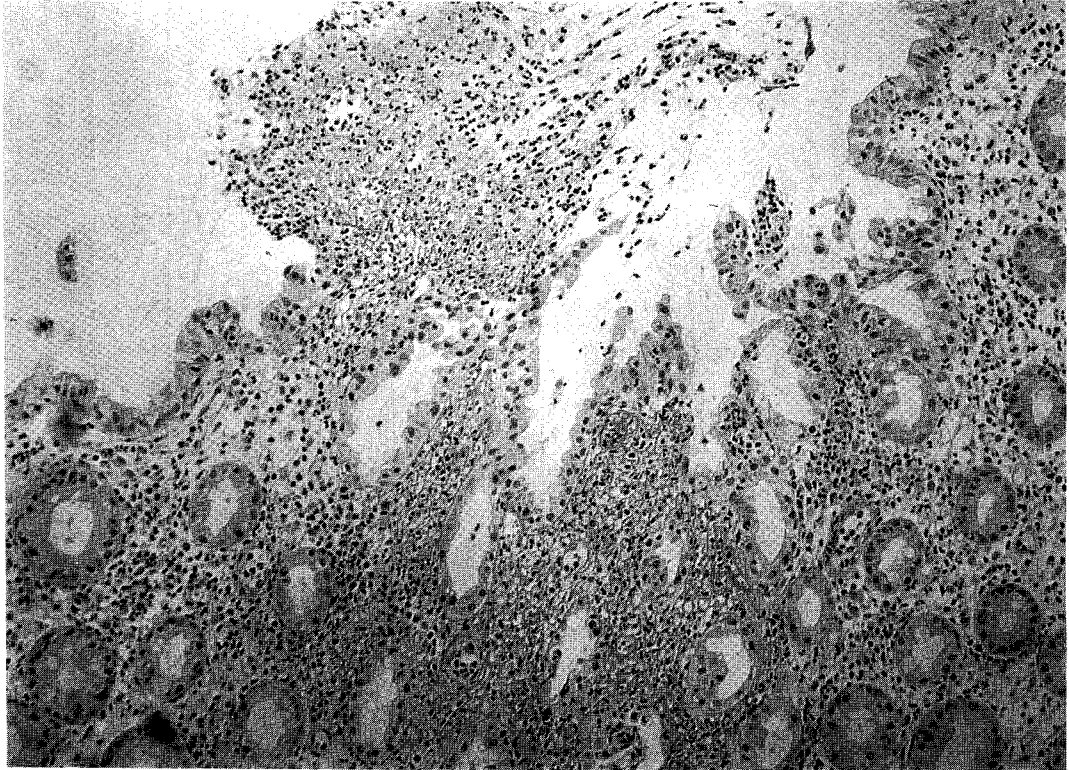


Fig. 3. Photomicrograph of volcano lesion in the large intestine (H&E stain). Low-power view ($\times 100$) shows necrosis of the upper part of the glands. It is seen erupting into the lumen.

지고 있으며 실험실적으로 poxviruses에 대한 항 바이러스 효과도 가지고 있다. 따라서 rifampicin도 정상 장내세균의 변화를 가져와 *C.difficile*의 이상 증식을 유도하여 위막성 대장염을 일으키는 것으로 이해되고 있다. 다른 1차 항결핵 약제인 isoniazid, etham-butol, 그리고 pyrazinamide 등도 다른 일반 박테리아에 대한 항균 효과가 있지만 그 효과는 약하여 정상 장내세균을 억제할 정도의 항균 효과가 없어 이들이 위막성 대장염을 일으킬 가능성은 떨어지며 지금까지 보고된 예들에서도 대부분 rifampicin과 연관성을 짓고 있다.

일반적으로 위막성 대장염의 위험 인자로는 고령, 면역저하, 장기간 입원환자와 위장관 수술, 간질환 등을 들 수 있다. 본 예의 환자는 전신상태가 좋지 못해

영양결핍으로 인한 알부민 감소(2.7 g/dl)가 관찰되었지만 다른 간기능 검사는 정상이었고 간염항원은 음성이었다. 따라서 본 환자의 경우는 고령 및 빈약한 전신상태가 위험요소로 작용했을 가능성이 크다. 임상적으로는 하루에 10~20여 차례의 설사와 복통이 가장 흔하고 오심과 구토 및 38℃ 이상의 고열은 흔치 않다. 설사는 대부분 항생제 투여 후 5~10일 사이에 시작되는 경우가 많으나 2주이상 되는 경우도 있다. Rifampicin에 의해 보고된 예를 보면 7일에서 120일사이(중간치 39.9일)의 보고가 가장 많았고 저자들이 경험한 환자도 투여시작 7일째에 증상이 발현되었다.

위막성 대장염의 진단은 임상적 의심이 가장 중요하나 대변에서 독소의 검출, 세균 배양 검사에서 원인

균 증명, 내시경상 위막의 확인등이 임상적 진단으로 쓰이고 있다. 세균 배양 검사는 항생제 투여한 무증상의 환자에서도 양성으로 나올 수 있어 낮은 양성 예측율을 가지며 건강한 사람의 3%에서도 양성으로 나올 수 있어 그 해석에 주의를 요한다. 현재 가장 많이 쓰이는 방법은 독소의 검출인데 주로 독소 B를 검출하며 위막성 대장염 환자의 95%에서 양성율을 보인다. S자 결장 내시경으로는 90%의 위막성 대장염환자에서 전형적인 황색결절의 위막을 확인할 수 있다. 본 환자에서는 대변 배양 검사에서 *C.difficile*을 증명하지는 못하였지만 독소 B가 대변에서 검출되었고 내시경으로 위막을 확인하였으므로 위막성 대장염으로 진단할 수 있었다. 모든 약제와 질병의 연관성을 확인하기 위해서는 그 약제를 다시 투여하였을 때 그 증상이 다시 발현 되는지를 확인하여야 하지만 윤리적으로 힘들며 본 증례에서는 rifampicin만 제외시킨 후 항결핵제를 투여하였을 때 설사가 재발되지 않았으므로 rifampicin과의 연관성을 확인할 수 있었다.

위막성 대장염의 치료는 항생제 치료 없이 원인이 되는 항생제 투여를 중지하고 보존적 치료만으로도 1/3환자에서 7~10일 이내에 설사가 호전되기도 하지만 심한 장염이 있는 환자에서는 항생제 치료가 요구된다. 1차 약으로는 vancomycin과 metronidazole이 쓰이지만 최근에는 vancomycin은 내성균의 출현 때문에 metronidazole이 우선적으로 추천된다¹¹. Vancomycin은 125mg~500mg을 1일 4회 투여하며 metronidazole 250mg은 1일 4회로 10일간 투여한다. 새로운 약제로는 teicoplanin, ramplanin 등이 있다. 만약 치료하지 않으면 독성 장염 및 장천공 등의 합병증을 초래해 위험할 수 있다. Miller와 Sedlack¹⁵은 rifampicin에 의한 위막성 대장염이 대장에 발생하지 않고 공장에 발생해 진단이 지연되어 장천공으로 수술적 치료한 예를 보고해 조기 진단 및 치료의 중요성을 강조하였다. 위막성 대장염의 치료 후 재발률은 약 20%로 보고 되고 있으며 남은 균주의 재감염, 포자의 형성 등으로 설명되고 있다.

요 약

저자들은 항결핵제중 rifampicin 사용 후 발생한 위막성 대장염 1예를 경험 하였기에 보고하는 바이며 전신상태가 좋지 않거나 간질환이 있는 고령의 환자에서 항결핵제 사용 중 심한 설사가 있을 때 이의 가능성을 생각해야 되며 필요한 경우 조기에 진단적 검사를 시행해야 한다고 생각된다.

참 고 문 헌

1. Finney JMT. Gastroenterostomy for cicatrizing ulcer of the pylorus. Bull Johns Hopkins Hosp 1893;4:53-5.
2. Wakefield RD, Sommers SC. Fatal membranous Staphylococcal enteritis in surgical patients. Ann Surg 1953;138:249-52.
3. McFarland LV. The epidemiology of Clostridium difficile infections. Viewpoints Dig Dis 1990; 22: 19-23.
4. Seigneuric C, Plantavid M, Laborie JL. Rectocolites pseudo-membranous et rifampicine. Gastroenterol Clin Biol 1982;6:300.
5. Fournier G, Orgiazzi J, Lenoir B. Pseudomembranous colitis probably due to rifampicin. Lancet 1980;1:101.
6. Prigogine T, Potvlieghe C, Burette A. Pseudomembranous colitis and rifampicin. Chest 1981;80: 766-7.
7. 허영무, 강문원, 정규원, 정희영, 이홍균, 김병기, 김선무. Clindamycin에 의한 위막성 대장염. 감염 1981;13:109-13.
8. 조성민, 이창돈, 김경희. *C.difficile*에 의한 위막성 장염 1예. 대한소화기내시경학회잡지 1985;5: 67-71.
9. 임판식, 윤한두, 임경옥, 송인석, 최규완, 김정룡.

- 위막성 대장염의 임상고찰. 대한소화기내시경학회 잡지 1987;7:13-7.
10. 이남민, 원종호, 이문성, 김진홍, 조성원, 심찬섭. Clostridium 배양검사로 확진된 위막성 대장염 4예. 대한소화기내시경학회잡지 1989;9:221-6.
11. 김범수, 김준명, 김세규, 김원호, 노재경, 홍천수. 항암제에 의한 위막성 대장염 1예. 대한내과학회지 1994;47(2):253-7.
12. Blaser M, Wells JG, Feldman RA. Campylobacter enteritis in the United States. Ann Int Med 1983;98:360-5.
13. Hall IC, O'Tool E. Intestinal flora in newborn infants. Am J Dis Child 1935;49:390-402.
14. Saqimer R, Howly CR, Bartell JG. Colitis associated with metronidazole therapy. J Infect Dis 1980;141:772-4.
15. Miller DL, Sedlack JD, Holt RW. Perforation complicating rifampin-associated pseudomembranous colitis after rifampin therapy. Arch Surg 1989;124:1082