

*Clostridium difficile*에 의한 위막성 대장염 1례

가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실

이정현 · 김영유 · 이준성

서 론

위막성 대장염은 항생제 사용후 장관내 정상 세균총의 변화로 인하여 독소를 생산하는 *Clostridium difficile*(이하 *C. difficile*)이 이상 증식하여 발생한다¹⁻⁶⁾. *C. difficile*은 포자를 형성하는 혐기성 그람양성 간균으로 정상적으로 장관내에 존재하지만 항생제 유발 설사나 위막성 대장염을 일으키므로 병원 감염의 중요한 원인균으로 알려져 있다^{1, 2)}.

최근 항생제 사용이 증가함에 따라 이 질환의 발생 빈도가 높아지고 있으며 대장 내시경검사 및 선택배지를 이용한 대변 배양이나 세포배양법을 이용한 독소검사 등 미생물학적인 방법이 진단에 이용됨에 따라 경증의 증례들도 많이 보고되고 있다¹⁻⁴⁾. 그러나 국내에서는 *C. difficile*에 의한 위막성 대장염으로 확진된 예가 많지 않으며 소아에서는 아직 보고된 바 없다.

저자들은 항생제 투여후 설사가 유발된 14개월 남아에서 대장 내시경검사로 위막을 관찰하고 선택배지를 이용한 대변 배양에서 균을 동정하므로써 *C. difficile*에 의한 위막성 대장염으로 진단한 1례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 14개월, 남아.

주 소 : 5일동안 지속되는 수양성 설사, 2일간의 점액성 혈변과 발열.

과거력 및 현병력 : 내원 1개월전 폐렴으로 입원하여 roxithromycin 경구투여와 함께 cephadrine과 gentamicin을 정맥투여 받았으나 발열이 계속되고 입

상증상의 호전이 없어 7병일부터 ceftriaxone을 정맥 투여 받은 바 있다. 12병일에 퇴원한 후 roxithromycin을 10일간 더 투여 받았으며 증상 호전되어 지내던중 내원 5일전부터 하루 10여차례 이상의 수양성 설사를 보이고 2일전부터는 점액성 혈변과 발열이 동반되어 입원하였다.

이학적 소견 : 입원 당시 체온 37.9℃, 맥박 128회/분, 호흡수 32회/분이었다. 체중 10.5kg(25-50 percentile), 신장 78cm(25-50 percentile), 두위 50cm(90-97 percentile), 흉위는 51cm(90 percentile)로 발육과 영양상태는 양호하였다. 복부 진찰시 장음은 감소되어 있었으나 압통이나 복부 팽만은 없었다. 항문 수지검사상 열상이나 치핵은 없었다.

검사 소견 : 말초혈액 검사상 혈색소 11g/dl, 적혈구 용적 32%, 백혈구수 14,000/mm³(호성구 72%, 림프구 23%, 단구 5%), 혈소판수 285,000/mm³이었다. 적혈구 침강속도는 32mm/hr였으며 C-반응단백은 양성이었다. Widal 반응은 음성이고, 혈액 및 일반 대변 배양검사서 의의있는 균의 성장은 없었다.

치료 및 경과 : 수액요법을 비롯한 대증적 치료로 수양성 설사의 횟수와 양은 감소하였으나 소량의 점액성 혈변이 계속되어 9병일에 대장 내시경검사를 시행하였다. 그 결과 직장과 S상 결장에서 황백색을 띤 6 × 7mm 크기의 반구형 병변들이 관찰되었는데 이들 병변은 생검 검자로 건드려도 잘 떨어지지 않았고 병변 사이사이에 출혈성 병소들이 관찰되었으며(Fig. 1), 직장 생검을 시행한 바 점막층에 다핵구 및 호산구 침윤을 보였다(Fig. 2).

위막성 대장염을 의심하여 모든 항생제 투여를 중지하고 *C. difficile*의 선택배지인 taurocholate, cycloserine, cefoxitin, fructose in agar(TCCFA) 배지에 대변을 배양하였다. 48시간후 TCCFA 배지에서 특징적인 균집락의 성장을 관찰하였고(Fig. 3), 그

접수일자 : 1996년 3월 4일

승인일자 : 1996년 5월 4일

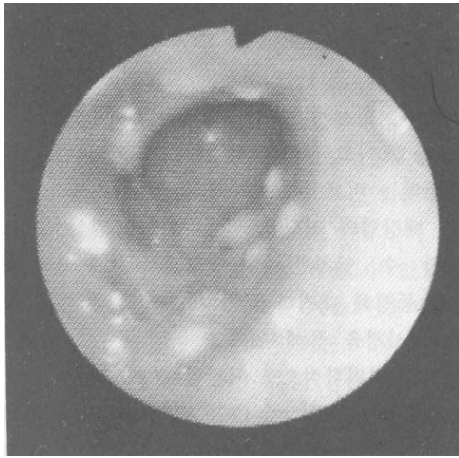


Fig. 1. Colonofiberscopic finding shows characteristic pseudomembranous nodules surrounded by edematous and erythematous inflammatory response in the rectum and sigmoid colon.

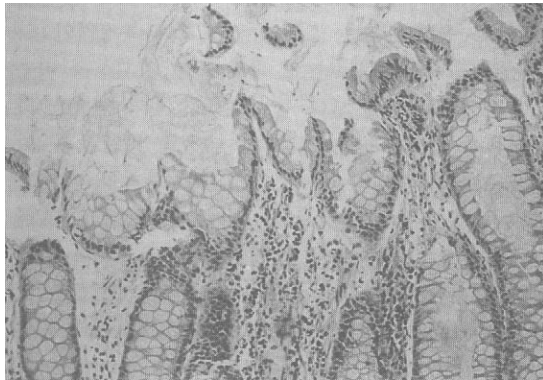


Fig. 2. Light microscopic finding of the rectal mucosa shows nonspecific infiltration of inflammatory cells on the mucosal layer (H&E stain, ×100).

람 염색하여 그람양성 간균을 확인하였다(Fig. 4). 정량검사에서 대변 1g당 10^6 개의 균이 검출되었으며, latex 독소 A 응집반응검사에서 양성을 보였다.

11병일부터 vancomycin을 1일 250mg씩 경구투여 하였으며, 2일후부터 점액성 혈변이 소실되었고 7일후 시행한 대장 내시경 추적검사에서 이전의 병소들이 거의 치유되어 퇴원하였다.

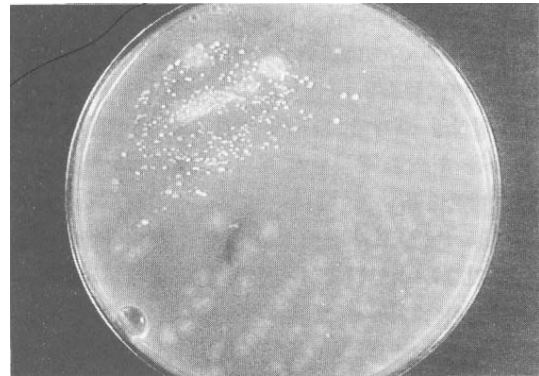


Fig. 3. In 48 hr under anaerobic conditions, 3-7 mm sized yellow colonies appeared on T.C.C.-F.A. media. These flat colonies have round or irregular edges.

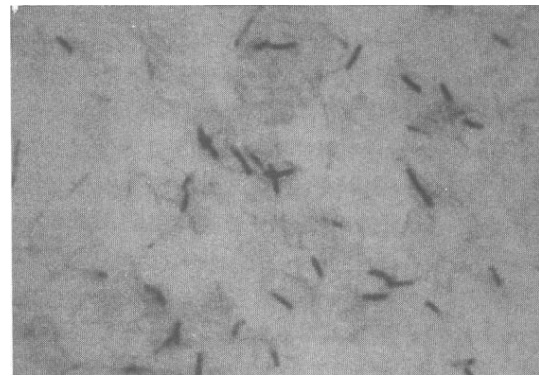


Fig. 4. Numerous gram positive rods were found from colonies on T.C.C.F.A. media (Gram stain, ×1,000).

고 찰

위막성 대장염은 대장 점막의 심한 염증과 부종, 그리고 위막 형성을 특징으로 하는 병리학적 진단명이다^{5, 6)}. 1893년 Finney가 diphteric colitis로 처음 기술하였으며 주로 장수술, 속 등 혈류장애로 인한 장의 허혈을 원인으로 생각하였으나^{3, 6)} 1950년대 후반에 이르러 chloramphenicol, tetracycline 등의 항생제 사용과 관련하여 위막성 대장염이 발생하는 것을 알게 되었고, 이 때 대변에 포도상 구균이 이상 증식하며 vancomycin 투여로 장염이 호전되는 것으로 보아 포도상 구균이 항생제 사용으로 인한 위막성 대장염의 주된 원인균으로 알려졌다⁷⁾. 그 후 위막성 대장염 환

자의 대변에서 *Clostridium sordellii* 항독소로 중화되는 특이한 독소가 분리되었으며, 1978년 Bartlett 등⁸⁾이 위막성 대장염 환자에서 독소를 생산하는 *C. difficile*을 최초로 분리함에 따라 *C. difficile*이 원인균으로 밝혀졌다.

*C. difficile*은 포자를 형성하는 혐기성 그람양성 간균으로 건강한 성인의 3%에서 장관내 상재균으로 발견되며 특히 소아에서는 보균율이 높아 신생아에서는 약 50-60%의 장내 보균율을 보이는 것으로 알려져 있다^{2, 9)}. Tullus 등¹⁰⁾은 6개월 이하 영아의 보균율은 25%이며 생후 6주 이하에서 분리된 균주는 대부분이 독소 비생성주이지만 그 이후에 분리된 균주는 대부분이 독소 생성주임을 보고하였다. 그러나 소아에서 *C. difficile*에 의한 질환은 드문 것으로 알려져 있다¹¹⁾.

*C. difficile*에 의한 설사의 대략적인 발병기전을 보면, 우선 투여된 항생제가 장관내 정상 세균총의 변화를 일으킴으로써 *C. difficile*이 장관내에서 이상 증식하게 되고 독소를 분비하여 분비성 설사를 유발하기도 하지만 대부분은 점막 손상으로 인한 대장염을 일으킨다. 독소를 생산하지 않는 균주는 대장염을 일으키지 않는다¹²⁾.

1970년대에 들어와서 항생제중 clindamycin, lincomycin이 위막성 대장염을 일으키는 가장 중요한 유발 원인으로 증명되었으며, 이외에도 ampicillin, cephalosporin, co-trimoxazole, metronidazole, 드물게는 erythromycin, aminoglycoside도 위막성 대장염을 일으키는 것으로 보고되어 왔다^{1, 3-5)}. 대부분은 이들 항생제를 경구투여 하였을 때 발생하지만 비경구적 투여시에도 발생할 수 있으며 각 항생제들의 상대적 위험도에 대해서는 아직 정확히 알려져 있지 않다⁴⁾. 본 증례는 roxithromycin을 경구투여 하였고 cephradine, ceftriaxone 및 gentamicin을 정맥투여 하였던 환자로 이들 항생제가 모두 위막성 대장염을 일으킬 수 있으며, 따라서 어떤 항생제가 원인이 되었는지는 정확히 알 수 없었다.

임상 증상으로는 발열, 복통, 점액변 또는 혈변을 보이는 심한 설사가 특징적이지만 단백상실성 장병증을 동반한 심한 출혈성 대장염이나 저알부민 혈증, 속 등이 나타날 수 있으며 심한 경우에는 대장 천공 및 복막염, 2차성 패혈증 등으로 사망할 수 있다^{5, 6)}. 보통 항생제 투여후 5-10일 정도 지나서 발생하지만 하루

만에 증상이 나타날 수도 있고 또 투여가 끝난 다음 4주후에도 발병할 수 있는 것으로 보고되고 있다⁴⁾. 저자들의 경우는 항생제 투여를 중단하고 5일후부터 수양성 설사를 보이고 점액성 혈변과 발열이 동반되었으나 전신 상태는 비교적 양호하였다.

위막성 대장염의 진단은 일단 병력과 임상 증상으로 의심할 수 있지만 세균학적으로 대변에서 *C. difficile*을 동정해 내거나 또는 독소의 존재를 증명하고, 대장 내시경을 통해 위막을 직접 관찰하고 이를 생검하여 조직병리학적으로 확진할 수 있다^{3-5, 13)}.

1979년 George 등¹³⁾이 CCFA배지가 *C. difficile*을 분리배양하는데 효과적이라고 보고하였고, 1982년 Wilson 등¹⁴⁾이 CCFA배지에 0.2% sodium taurocholate를 첨가하면 세균의 발아가 촉진됨을 보고한 이후 비교적 쉽게 *C. difficile*을 분리할 수 있게 되었다. 대변을 CCFA배지에서 48시간 배양하면 가장자리가 나무뿌리 모양을 보이고 표면이 젖빛 유리 같으며, 편평하고 용해가 없는 5-8mm 크기의 특징적인 *C. difficile* 집락을 형성하는데 파장이 긴 자외선을 비추면 황록색의 형광을 낸다³⁻⁶⁾. 그람 및 협막 염색을 하면 아극성 협막을 갖는 그람양성 간균을 확인할 수 있다¹³⁾. 항생제 유발 설사가 의심되는 환자의 85%가 CCFA배지에서 배양 양성을 나타내며, 또한 CCFA배지는 예민도가 매우 높아서 배양 결과 음성으로 나타나면 *C. difficile*을 배제할 수 있다. 따라서 CCFA배지 배양 결과는 진단 및 치료방침을 결정하는데 유용하게 쓰일 수 있다¹⁵⁾.

배양검사에서 *C. difficile* 집락을 관찰하였을 때 이것이 위막성 대장염과 관련이 있음을 좀더 확실하게 알기 위해서 정량검사를 시행할 수 있다. 이는 *C. difficile* 보균자인 경우 대변 1g당 10^2 개 정도의 균이 검출되는데 비하여 위막성 대장염 환자에서는 대변 1g당 균수가 10^{5-7} 개 이상으로 증가된다는 것에 근거를 둔 것이다¹⁾.

*C. difficile*은 보통 2가지 이상의 독소를 분비하는데 그중에서 독소 A와 독소 B가 가장 잘 알려져 있다. 독소 A는 장독소(enterotoxin)로 주로 점막 손상을 유발하여 설사를 일으키는 물질이며 독소 B는 세포독소(cytotoxin)로 혈관 투과성을 증가시키는 것으로 생각되고 있다^{4, 16)}. 특히 세포배양법을 이용하여 독소 B를 증명하므로써 *C. difficile*에 의한 위막성 대

장염을 진단할 수 있는데, 조직배양에서 세포변성을 일으키고 이러한 세포변성이 *C. sordellii* 항독소에 의해 중화될 때 독소시험 양성으로 판정한다³⁾. 세포 배양법은 예민도가 비교적 높고 위양성율도 낮지만 배양세포를 유지하기 어려워 실제로 독소 B를 증명하는 데는 제한이 있으며, 또한 독소 자체가 산과 열에 약해서 환자의 대변에서 검출되지 않을 수 있으므로 독소검사가 음성으로 나온 경우에 이를 단순히 독소 비생성주로 판단해서는 안된다⁴⁾. 최근 이용이 가능해진 latex 응집검사는 원래 독소 A를 검출하기 위해 개발되었으나 예민도가 낮으며, 일부에서는 아직까지 기전이 밝혀지지 않은 다른 비독소 단백질을 검출하는 것으로 알려져 있다¹⁷⁾.

저자들은 sodium taurocholate가 첨가된 TCCFA 배지에서 대변을 배양한 결과 특징적인 균집락의 성장을 관찰하였고 그람 염색하여 그람양성 간균을 확인하였으며, 정량검사에서 대변 1g당 10^6 개의 균을 검출하였다. 또한 세포배양법을 이용한 독소검사는 시행하지 않았으나 latex 응집반응검사에서는 양성 반응을 볼 수 있었다.

위막성 대장염을 진단하는데 가장 신속하고 중요한 검사는 대장 내시경검사이지만 예민도가 낮은 단점이 있다^{4, 14)}. 육안적으로 대장 점막의 충혈과 함께 삼출성, 부종성의 용기된 반점이 산재되어 있고 황백색의 위막을 형성하며, 이러한 반점들이 점차 커지면서 위막이 합쳐지게 된다. 주로 직장과 S상 결장, 하행 결장에 국한되는 경우가 많으므로 직장경만으로 진단되는 경우가 대부분이지만 대장 전체를 침범할 수도 있으며, 간혹 맹장이나 횡행 결장만을 침범하기도 하므로 직장경상 정상 소견을 보인 경우라도 위막성 대장염이 의심되는 환자는 철저한 대장 내시경검사가 필요하다⁴⁻⁶⁾.

Price와 Davies¹⁸⁾는 위막성 대장염의 조직병리학적 소견을 3가지 형태로 분류하였는데, 제 1형은 고유막(lamina propria)에 호산구, 다핵구가 침윤되고 국소 괴사 부위에 섬유소가 침윤되는 초기 병변을 가리키며, 제 2형은 장선이 파괴되고 섬유소, 점액소 및 염증 세포로 구성된 위막이 형성되기 시작하는 경우이고 제 3형은 두꺼운 위막으로 쌓인 광범위한 괴사 부위가 관찰되는 가장 심한 형태를 말한다.

본 증례는 대장 내시경검사상 생검 검자로 잡아당

겼을 때 잘 떨어지지 않는 황백색 병변이 직장과 S상 결장에 산재되어 있었으며 직장 생검에서 점막층에 염증세포 침윤을 보여 위막성 대장염의 초기 병변이라 생각되어 진다.

치료는 항생제 투여를 중단하고 수분과 전해질을 보충해 주는 대증 요법이다. 심하게 침범된 경우에는 사망율이 20-30%에 이르고 약 10-20%에서 재발하지만 대부분 항생제를 중단한 후 48시간 이내에 호전되기 시작하여 7-10일 이내에 완전히 회복된다^{5, 6)}. 항생제를 끊은 후에도 임상적으로 호전되지 않으면 vancomycin(20-40mg/kg/일)을 7-14일간 경구투여할 수 있는데, 이러한 경우 대개 48시간 이내에 열이 내리고 복통과 설사가 소실되는 등 좋은 결과를 보이지만 값이 비싸고 간혹 vancomycin 치료후에도 재발하거나 사망한 예가 보고된 바 있다¹⁹⁻²¹⁾. 본 증례는 모든 항생제 투여를 중단한 후에도 소량의 점액성 혈변이 지속되어 vancomycin을 경구투여 하였던 경우로 vancomycin 투여 2일후부터 점액성 혈변이 소실되었고, 7일후 대장 내시경검사를 통하여 병소들이 치유되었음을 확인할 수 있었다. Vancomycin 외에 metronidazole, cholestyramine, bacitracin, tetracycline 혹은 miconazol 등도 사용할 수 있으며²²⁾, 최근에는 동물실험을 통하여 유산균이 위막성 대장염을 예방하는데 효과가 있음이 보고되고 있다^{23, 24)}.

결론

저자들은 항생제 투여후 수양성 설사와 점액성 혈변을 보인 14개월된 남아에서 대장 내시경 검사로 위막을 직접 관찰하고, TCCFA배지를 이용한 대변 배양에서 *C. difficile*의 특징적인 집락을 확인하므로써 위막성 대장염으로 확진한 1례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참고 문헌

- 1) Bartlett JG: Antibiotic-associated pseudomembranous colitis. Rev Infect Dis 1:530-533, 1979
- 2) George WL, Rolfe RD, Mulligan ME, Finegold SM: Infectious diseases Antimicrobial agent-induced colitis. J Infect Dis 140:266-268, 1979
- 3) 정윤섭, 김정호, 이삼열, 고윤웅, 윤진우: Clostridium

- difficile*의 독소생성주 분리 2례 보고. 감염 16(2): 47-50, 1984
- 4) 강성하, 김의중: 입원환자의 대변에서 분리한 *Clostridium difficile*의 임상 세균학적 고찰. 대한임상병리학회지 11(1):117-124, 1991
- 5) 허연무, 강문원, 정규원, 정희영, 이홍균, 김병기, 김선무: *Clindamycin*에 의한 위막성 대장염. 감염 13(1): 111-117, 1981
- 6) 정희영: 위막성 대장염. 감염 12(1):25-29, 1980
- 7) Harry W, Hale Jr., James H, Cosgriff Jr.: *Pseudomembranous enterocolitis*. *Am J Surg* 94:710-717, 1957
- 8) Bartlett JG, Chang TW, Gurwith M, Gorbach SL, Onderdonk AB: *Antibiotic-associated pseudomembranous colitis due to toxin-producing clostridia*. *N Engl J Med* 298:531-534, 1978
- 9) Welch DF, Mark MI: *Is Clostridium difficile pathogenic in infants?* *J Pediatr* 100:393-395, 1982
- 10) Tullus K, Aronsson B, Marcus S, Moellby R: *International colonization with Clostridium difficile in infants upto 18 months of age*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 8:390-393, 1989
- 11) Boenning DA, Fleischer GC, Campos JM, Hunkeler CW, Quinlan RW: *Clostridium difficile in a pediatric outpatient population*. *Pediatric Infect Dis* 1:336-339, 1982
- 12) Lima AA, Lysterly DM, Wilkins TD, Innes DJ, Guerrant RL: *Effects of clostridium difficile toxins A and B in rabbit small and large intestines in vivo and on cultured cells in vitro*. *Infect Immunol* 56:582-588, 1988
- 13) George WL, Sutter VL, Citron D, Finegold SM: *Selective and differential medium for isolation of Clostridium difficile*. *J Clin Microbiol* 9:214-219, 1979
- 14) Wilson KH, Kennedy MJ, Fekety FR: *Use of sodium taurocholate to enhance spore recovery on a medium selective for Clostridium difficile*. *J Clin Microbiol* 15:443-446, 1982
- 15) George WL, Rolfe RD, Finegold SM: *Clostridium difficile and its cytotoxin in feces of patients with antimicrobial agent-associated diarrhea and miscellaneous conditions*. *J Clin Microbiol* 15: 1049-1053, 1982
- 16) Kim KH, Suh IS, Kim K, Kum CM, Cho YJ: *Etiology of childhood diarrhea in Korea*. *J Clin Microbiol* 27:1192-1194, 1989
- 17) Lysterly DM, Ball DW, Toth J, Wilkins TD: *Characterization of cross-reactive proteins detected by culturette brand rapid latex test for Clostridium difficile*. *J Clin Microbiol* 26:397-401, 1988
- 18) Price AB, Davies DR: *Pseudomembranous colitis*. *J Clin Pathol* 30:1-12, 1977
- 19) Bartlett JG, Tedesco FJ, Shull S, Lowe B, Chang T: *Symptomatic relapse after oral vancomycin therapy of antibiotic-associated pseudomembranous colitis*. *Gastroenterology* 78:431-434, 1980
- 20) Keighley MR, Burdon DW, Arabi Y, Williams JA, Thompson H, Youngs D, Johnson M, Bentley S, George RH, Mogg GA: *Randomised controlled trial of vancomycin for pseudomembranous colitis and postoperative diarrhea*. *Br Med J* 2:1667-1669, 1978
- 21) Hawker PC, Hine KR, Burdon DW, Thompson H, Keighley MR: *Fatal pseudo membranous colitis despite eradication of Clostridium difficile*. *Br Med J* 282:109-110, 1981
- 22) George WL, Rolfe RD, Finegold SM: *Treatment and prevention of antimicrobial agent-induced colitis and diarrhea*. *Gastroenterology* 79:336-372, 1980
- 23) Lishman AH, Al-Jumaili, Record CO: *Spectrum of antibiotic-associated diarrhea*. *Gut* 2:34-37, 1981
- 24) Toshniwal R, Silva J Jr., Fekety R, Kim KH: *Studies on the epidemiology of colitis due to Clostridium difficile in hamsters*. *J Infect Dis* 143:51-54, 1981

= Abstract =

A Case of Pseudomembranous Colitis due to *Clostridium difficile*

Jung-Hyun Lee, M.D., Young-Yoo Kim, M.D. and Joon-Sung Lee, M.D.

Department of Pediatrics, Catholic University Medical College, Seoul, Korea

Pseudomembranous colitis may result from abnormal growth of toxigenic strains of *Clostridium difficile* associated with antibiotic-induced alteration of the colonic microbiologic flora. *C. difficile*, a spore forming gram positive obligate anaerobic bacillus, is part of the normal flora and known to be the major cause of pseudomembranous colitis.

We experienced a case of pseudomembranous colitis in a 14-month-old male presented with bloody mucoid diarrhea and fever who had received broad spectrum antibiotics for the treatment of pneumonia. This case was diagnosed with sigmoidoscopy and confirmed by isolation of the organism on culture with selective media TCCFA. All antibiotics were discontinued and vancomycin was administrated orally. He showed a good response.

Key Words :

Pseudomembranous Colitis, *Clostridium difficile*
