

## 반코마이신 정주투여후 발생한 위막성 대장염 1례

계명대학교 의과대학 내과학교실, 의과학연구소 및 광병원 내과\*

박진용 · 황준영 · 류성열 · 신동우 · 김성종 · 권순대 · 김미정 · 여준기  
박근용 · 이인규 · 이동욱\* · 한승묵\*

### Pseudomembranous Colitis Secondary to Intravenous Vancomycin

Jin Yong Park, M.D., Jun Young Hwang, M.D., Sung Yeol Ryu, M.D.,  
Dong Woo Shin, M.D., Seong Jong Kim, M.D., Sun Dae Kwon, M.D.,  
Mi Jung Kim, M.D., Jun Ki Yeo, M.D., Keun Yong Park, M.D.,  
In Kyu Lee, M.D., Dong Wook Lee, M.D.\* and Seung Mook Han, M.D.\*

Department of Internal Medicine,  
Keimyung University School of Medicine, Institute for Medical Science  
and Department of Internal Medicine, Kwak Hospital, Taegu, Korea

#### = Abstract =

Diarrhea is a common complication of antibiotics usage. The diarrhea ascribed to antibiotics usually consist of loose or watery stools, sometimes containing mucus but rarely gross evident blood. Almost every antibiotics has been implicated. Although the pathogenesis of antibiotics-associated diarrhea is not confirmed, recent studies have shown that a toxin of *Clostridium difficile* is implicated as a cause of it. Diagnosis is made by detecting toxin in the stool or by positive stool culture for *C. difficile*. Treatment is either directed at binding the toxin with anion exchange resins such as cholestyramine in mild case, or at eradicating the *C. difficile* organism with oral vancomycin, metronidazole for more severe cases.

We have recently experienced one patient who developed diarrhea, abdominal pain after having received prolonged vancomycin injection. Sigmoidoscopic finding revealed typical cream-colored plaque lesions (pseudomembrane) on a red friable edematous mucosa. Light microscopic finding of the rectal mucosa showed a volcano-like appearance. The symptom improved after treatment with oral vancomycin and metronidazole.

So, we report one case of pseudomembranous colitis secondary to the use of parent-

eral vancomycin.

**Key Words :** Pseudomembranous colitis, Intravenous vancomycin

## 서 론

위막성 대장염은 1893년 Finney (1893)에 의해 처음 기술된 이후 1950년대 초부터 항생제의 사용과 관련되어 증가하기 시작하였다. 그 당시에는 포도상구균이 주 원인균으로 생각되었으나 (Hummel et al, 1964) 1970년대에 Tedesco et al (1974)이 clindamycin을 사용한 환자에서 위막성 대장염이 빈발함을 관찰하고 그 대변에서 *Clostridium difficile* (이하 *C. difficile*) 독소를 규명한 이후 *C. difficile*가 원인균으로 중요한 위치를 차지하게 되었다. Clindamycin, ampicillin, 그리고 cephalosporin 등과 그 외에 여러 항생제가 위막성 대장염의 유발에 거의 전적으로 관계한 것으로 알려져 있다 (Silva et al, 1984). 1987년 Bingley & Harding (1987)에 의해 반코마이신 정주 사용후 위막성 대장염이 생긴 보고가 된 이후로 Louis (1995)에 의해 보고가 일부 있어 왔으나 아직 국내에는 반코마이신 정주 사용후 위막성 대장염의 발생보고가 없었다. 이에 저자들은 당뇨병성 신부전 환자에서 생긴 당뇨병성 족부궤양 치료로 반코마이신 정주사용후 생긴 위막성 대장염 1례를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 증례

환자 : 장 O 익 남자 76세

주소 : 우측 족부 통증

현病력 : 8년전 당뇨병을 진단받고 경구 혈당강하제로 불규칙하게 치료하며 지냈으며 2년전 당뇨병성 좌측 족부 궤양으로 좌슬관절하 절단을 시행하였다. 3개월전 우측 족부 궤양이 발생하여 타병원에서 치료받았으나 호전을 보이지 않아 본원으로 전원되었다.

**이학적 소견 :** 입원 당시 혈압 140/80 mmHg, 맥박수는 60회/분, 호흡수는 20회/분, 체온 37.6°C였고 의식은 명료하였다. 우측 족부에 8×10 cm 궤양이 있었고 악취를 동반한 고름 및 일부 괴사 소견을 보이고 있었다. 동맥 촉진상 우측 슬와 동맥과 족배동맥이 촉진되지 않았다.

**검사실 소견 :** 입원시 일반 혈액 검사상 백혈구 16,700/ $\mu$ L, 혈색소 7.8 g/dL, 헤마토크리트 23.4%, 혈소판 369,000/ $\mu$ L 이었고 혈청 생화학 검사상 공복혈당 144 mg/dL, 식후 2시간 혈당 140 mg/dL, HbA1c 9.6%, BUN 47 mg/dL, 크레아티닌 2.8 mg/dL, 총단백 5.5 g/dL, 알부민 2.8 g/dL, 소다음 135 mEq/L, 칼륨 4.8 mEq/L, 칼슘 8.1 mg/dL, 인 4.4 mEq/L, 요검사상 단백 2+, 당 1+, 24시간 요화학 검사상 총단백/크레아티닌 청소율 2.7 g/6.2 ml/hr 이었다. 입원 당시 시행한 혈액배양 및 궤양 부위 배양 검사상 *Staphylococcus aureus*가 배양되었으며 항생제 민감도 검사상 반코마이신에만 민감도를 보였다.

**방사선 소견 :** 입원 당시 시행한 족부 골주사상 우측 족부에 골수염 소견을 보였다. 동맥 조영술상 복부 대동맥 이하 부위에 광범위한 협착이 있었다. 29병일째 시행한 복부 엑스선상 마비성 장폐색증 및 거대결장 소견을 보였다.

**내시경 소견 :** 29병일째 시행한 직장경 검사상 점막은 전반적으로 붉고 부종을 보였으며 접촉시 쉽게 출혈을 하는 노란색의 줄줄만한 크기의 위막이 덮고 있는 소견을 보였다.

**조직 소견 :** 점막상부에 외변성 염증 소견을 보이고 있었다.

**임상경과 :** 당뇨병성 족부궤양 치료중 시행한 혈액 및 궤양부위의 배양 검사상에서 반코마이신에만 민감도를 보이는 *Staphylococcus aureus*가 배양되어 반코마이신 단독요법으로서 정주로 투

여하였다. 24시간 요화학 검사상 크레아티닌 청소율 6.2 ml/hr, 생화학 검사상 BUN 47 mg/dL, 크레아티닌 2.8 mg/dL으로 당뇨병성 신부전 소견을 보여서 반코마이신을 3일 간격으로 1.0 g씩 정주 투여하였다. 반코마이신 정주 21일째 발열과 함께 1일 7~8회의 점액을 동반한 설사가 발생하였고 대변 검사상 백혈구 및 점액 성분이 양성 소견을 보였다. 직장경 검사상 위막성 대장염 소견과 조직 검사상 위막성 대장염에서 전형적인 점막의 외변성 염증소견을 보여 반코마이신 정주로 인한 위막성 대장염으로 진단을 하였고 복부팽만과 장운동의 감소 및 좌하복부 압통이 있어 시행한 복부 엑스선 촬영상 거대결장이 동반되어 있었다. 반코마이신 정주 사용을 중단하고 경구 반코마이신과 metronidazole을 투여한 후 2일째부터 설사의 횟수가 줄어들기 시작하였고 5일째 설사의 중단 및 복부 엑스선 촬

영상 거대결장의 호전을 보였으며 또한 전신 상태의 호전을 보이던 중 36병일째 뇌경색으로 인하여 환자는 사망하였다. 뇌경색의 원인으로는 하지 동맥 조영술상에서 보여주듯이 당뇨병으로 인한 광범위한 혈관병변에 의한 것으로 사료된다.

## 고 칠

위막성 대장염에 대한 연구는 역사적으로 3시기로 대별되는데 1893년 Finney (1893)가 처음 기술한 이래 항생제가 사용되기 이전 시기까지는 장수술후 발생한 장허혈 및 혈관내 응고가 원인 (Reiner *et al.*, 1952)이라고 생각했으며, 1953년 Terplan *et al* (1953)이 항생제 사용후 발생한 위막성 대장염을 보고한 후로 1950년대에서 1960년대까지의 보고는 위장관 수술시 감

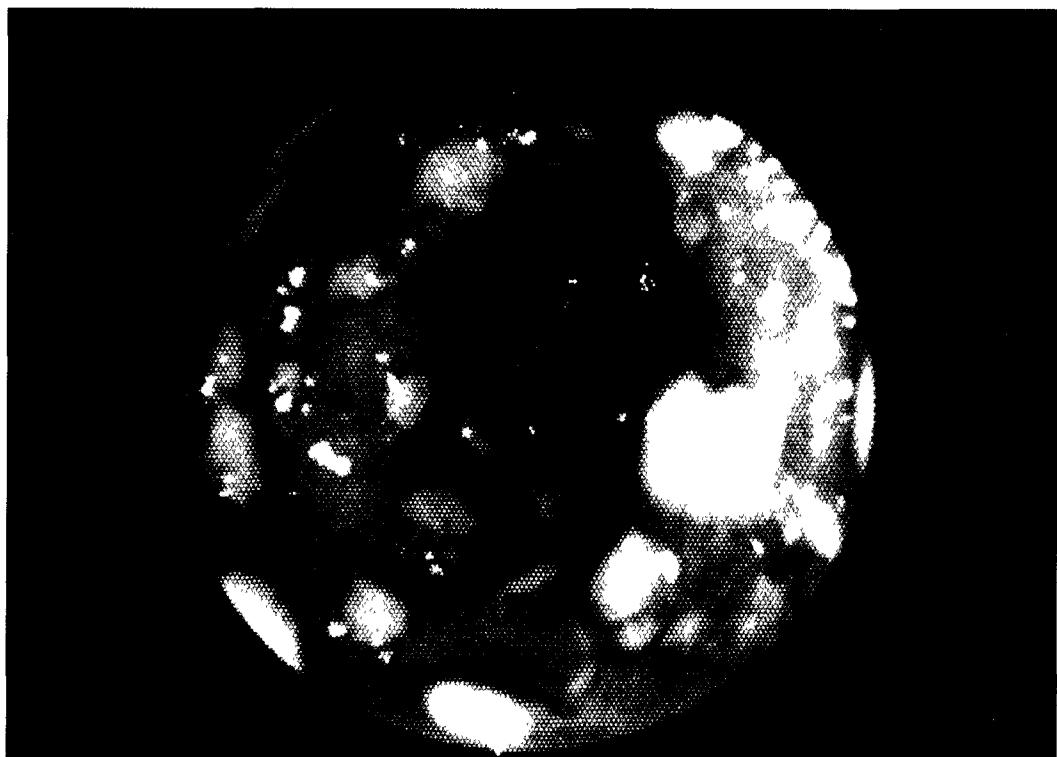


Figure1. Sigmoidoscopic finding showing typical cream-colored plaque lesions (pseudomembrane)on a red friable edematous mucosa

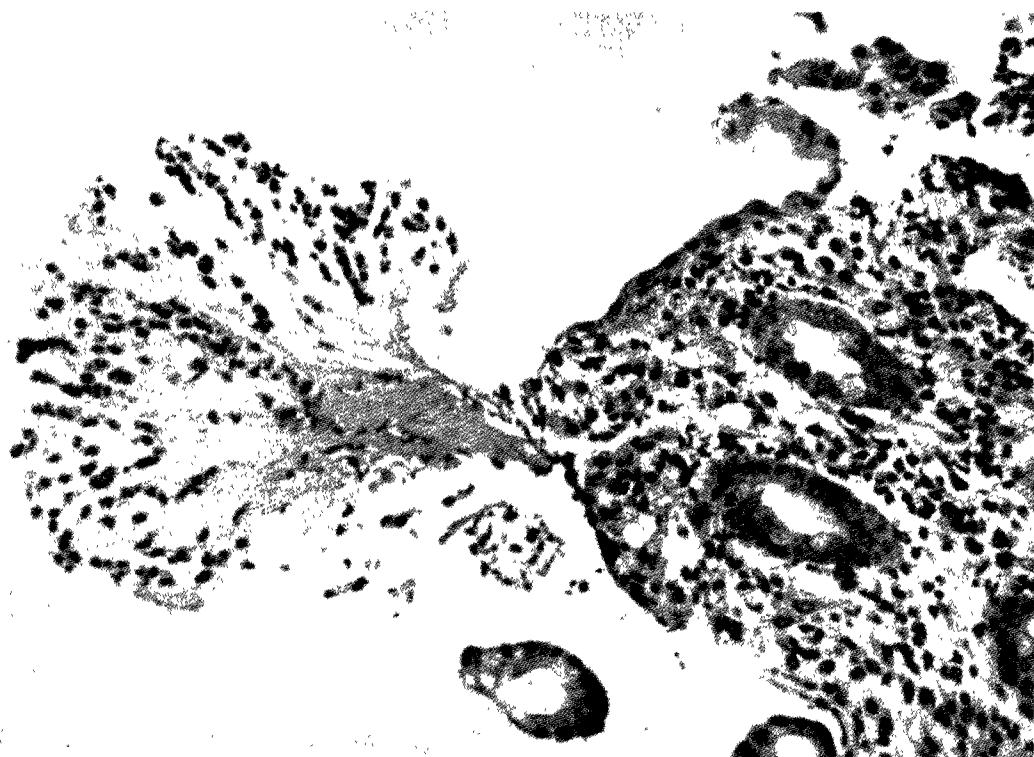


Figure 2. Microscopically, the fibrinomucous exudate shows a volcano-like appearance (H&E stain x 100)

염예방 목적으로 chloramphenicol, tetracycline, oral neomycin 등 항생제 투여로 말미암아 *Staphylococcus aureus*의 overgrowth (박대천외, 1982 ; 정문관 외, 1984)가 원인이라고 생각하였지만, 1970년 이후 내시경의 발달이 위막성 대장염에 대한 정확한 해부학적 진단을 가능하게 하였고 또한 여러가지 항생제 사용으로 대장균총이 변화하여, 이로 말미암아 대장에서 *C. difficile*가 overgrowth되고 이 때 이균이 내는 독소가 장점막의 변화를 일으키는 것이 원인이라는 사실이 밝혀졌다. (Bartlett *et al.*, 1978 : George *et al.*, 1978 : Larson *et al.*, 1978 : Lamont *et al.*, 1979 : Peikin *et al.*, 1980 : Rolfe *et al.*, 1981 : Moskovitz & Bartlett, 1981)

*C. difficile*는 포자를 형성하는 혐기성 그람양성 간균으로 정상인의 3% 정도에서도 발견되지만

병원에 입원한 환자에서 그 빈도는 2-3배 증가하며 항생제의 사용, 비강영양튜브나 관장 등으로 위장관 조작을 하면 빈도가 더욱 증가한다 (Silva, 1989). *C. difficile*는 위장관 상피세포를 침범하지 않고 4가지 이상의 독소를 분비하여 질병을 일으키는 것으로 알려져 있다 (Bartlett, 1985). 대부분의 증상을 나타내는 것은 장독소인 독소 A이며, 세포독소인 독소 B는 세포내 actin filament의 중합을 변화시켜 세포변성을 일으킨다. 그 외에 위장관 운동을 저해하는 2가지 이상의 독소가 알려져 있다.

위막성 대장염은 최근 30여년간 대부분 항생제 사용에 속발하여 생기는 질환으로 논의되고 있으며 Gurwith *et al* (1977)은 clindamycin을 사용한 경우 10-23%에서 설사가 나타났고 위막성 대장염은 2%에서 발생하였으며 ampicillin을 사용한 경우 5-10%에서 설사가 나타났고 위막성

대장염은 0.3%에서 나타났다고 보고하였으며, Lusk *et al* (1977)은 clindamycin을 사용한 경우 12.5%에서 설사가 나타났고 1.9%에서 위막성 대장염이 나타났으며 ampicillin을 사용한 경우 5.1%에서 설사가 나타났다고 보고하였다. 이렇게 위막성 대장염을 일으키는 원인 항생제로 ampicillin, amoxacillin, clindamycin, cephalosporin, penicillin, erythromycin, bactrim 등이 있고 드물게 tetracycline, chloramphenicol, rifampin, metronidazole,

항암제 등이 보고되어 있지만 이중 ampicillin, amoxacillin, clindamycin, cephalosporin 등이 전체의 80% 이상을 차지한다.

본 예와 같이 반코마이신을 정주로 투여한 후 위막성 대장염의 발생은 1987년 Bingley & Harding (1987)과 1995년 Louis (1995)에 의해 보고되었다. 이들 보고에서 대부분의 환자는 신부전환자로서 절반에서 투석요법을 시행중이었다. 정상 신기능을 가진 환자에서는 반코마이신 정주 투여후에 95% 이상이 신장으로 배설되므



Figure 3. Simple abdominal X-ray showing paralytic ileus with megacolon

로 장내농도는 상당히 낮아서 Geraci *et al*(1956)에 의하면 정상 신기능을 가진 여섯명의 환자에서 반코마이신 정주 투여후 대변에서의 농도는 0 - 110  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 였다. 하지만 만성 신부전 환자에서는 반코마이신의 혈장내 농도와 장내 농도의 지속적인 증가를 가져오므로 대장균총의 변화와 *C. difficile*의 번식을 일으키기가 쉽다 (Cunha *et al*, 1981). 따라서 신부전환자에서 반코마이신 정맥 주사후의 설사의 원인으로 *C. difficile*를 먼저 고려할 수 있겠다. 따라서 신부전 환자에서의 반코마이신 정주투여는 크레아티닌 수치와 사구체여과율을 고려하여 투여 용량을 결정하고 추후 혈중 약물농도의 측정을 하여 약물 용량 초과로 인한 위막성 대장염의 발생을 예방하여야겠다.

위막성 대장염의 주증상은 하루 5회 이상의 수양성 설사이며 그외에 복통 (35%), 발열 (32%), 혈변 (23%), 복부팽만 (18%) 등의 증상이 있고 대변검혈 검사가 5%정도에서 양성이며, 심한 합병증으로 중독성 거대결장증, 전해질 불균형, 대장천공, 저알부민혈증 등이 있으며 심하면 사망에 이를 수 있다 (Church & Fazio, 1986).

위막성 대장염은 위장관 및 골반수술, 장폐쇄, 척추골절, 대장암, 백혈병, 심한 화상, 속, 요독증, 중금속 중독, 용혈성 요독증후군, 허혈성 대장염, 허혈성 심혈관질환, 크론병, 히르쉬스프룽병, 신생아 괴사성 장염, 항암제 치료, 심한 감염 등과 같이 소위 심한 위험인자라고 알려진 질환을 갖고 있는 경우 항생제를 투여하면 호발하는 것으로 알려져 있지만 일부 환자에서는 항생제 투여 받은 적도 없고 위험인자도 갖지 않은 건강한 사람에서 발생한 보고도 있다.

위막성 대장염의 진단은 *C. difficile* 동정 및 독소 측정, 내시경적 육안소견 및 병리소견으로 요약된다.

*C. difficile*는 건강한 신생아의 대변에서는 30-70%에서 균 통정이 되지만 만 1세 이후부터 건강한 어른은 2-3%에서만 균 분리가 된다고 알려져 있다. 그 외 내시경적 진단은 병변의 20%에서는 우측 결장에 국한되어 있기에 대장경 검사

가 필요한 때도 있지만 대부분 원위부 결장에 있기 때문에 직장경 검사로 진단이 가능하며 내시경적 소견은 2-20 mm까지의 다양한 크기의 다발성, 황색내지 흰색의 위막이 보이고 주위 점막은 정상 혹은 출혈과 부종을 나타낸다. 확진을 위해서 조직 생검이 필요하지만 특징적인 육안 소견이 있을 때는 반드시 조직 검사를 필요로 하지 않는다 (Fekety, 1982). 조직 소견은 급성 염증 세포의 침윤과 궤양이 있는 곳에서 섬유소, 점액, 탈락된 점막 상피와 급성 염증 세포로 구성된 위막형성을 볼 수 있다. Price & Davies (1977)는 조직 소견을 초기의 경한 형인 summit lesion을 형성하는 것과 좀 더 진행되어 특징적인 위막이 점막표면에 화산이 폭발하는 듯한 모양으로 부착되어 있는 것과 더욱 진행되어 장 점막 전 층이 괴사되고 융합된 두터운 위막으로 덮힌 3단계로 분류하였다.

본 증례에서는 직장경 검사 및 조직 검사상 특징적인 위막 소견과 점막 표면에 화산이 폭발하는 듯한 모양을 보여 위막성 대장염으로 진단하였으나 *C. difficile*의 독소 검사 및 대변 배양검사가 시행되지 않아 확진을 하지는 못하였다. 하지만 상기 검사 및 반코마이신 정주 중단후 경구 반코마이신과 metronidazole 투여한 후 증상의 호전을 보인 것은 *C. difficile*에 의한 위막성 대장염임을 시사하고 있다.

위막성 대장염의 치료는 우선 원인 약제의 중단과 적절한 수액요법 등의 보존적 요법과 경구로 반코마이신을 125 mg-500 mg씩 1일 4회 투여하거나, metronidazole을 250 mg-500 mg씩 1일 3회 또는 4회 투여하며, 지사제는 결코 사용하지 말아야 한다 (Bartlett, 1985). 보통 치료시작 후 발열 및 다른 전신증상은 24-48시간에 급속히 호전되며, 설사는 서서히 감소하여 약 5-7일 후에 배변이 정상으로 된다. 치료기간은 7일에서 14일 정도이다. 본 증례에서는 반코마이신 정주로 인한 위막성 대장염의 치료로 반코마이신 정주 투여를 중단한 후 보존적 요법과 경구 반코마이신과 metronidazole을 투여하여 증상의 호

전을 보였다.

## 요 약

저자들은 당뇨병성 신부전환자의 족부궤양 치료로 투여한 반코마이신 정주로 인한 위막성 대장염 1례를 경험하였기에 보고하는 바이다. 특히 신부전이 있는 경우에 반코마이신 정주 요법은 *C. difficile*에 의한 위막성 대장염을 일으킬 수 있는 빈도가 증가되므로 정확한 약물의 용량결정과 추후 혈중 약물 농도의 측정이 반드시 필요하며 상기 환자에서 설사 및 복통이 발생시 위막성 대장염의 발생을 고려하여야 겠다.

## 참 고 문 헌

박대천, 임규성, 장린, 서환조, 이창홍, 민영일: 항생제사용후 속발된 위막성 장염. 대한내과학회잡지 1982;25:1244-2151.

정문관, 양창현, 이현주, 이영현, 김종설: 위막성 대장염 1례. 영남의대 학술지 1984;1:171-178.

Bartlett JG, Chang TW, Gurwith M, Gorbach SL, Onderdonk AB: Antibiotics-associated pseudomembranous colitis due to toxin producing Clostridia. *N Engl J Med* 1978;298:531-534.

Bartlett JG: Treatment of *Clostridium difficile* colitis. *Gastroenterology* 1985;89:1192-1195.

Bingley PF, Harding GM: *Clostridium difficile* colitis following treatment with metronidazole and vancomycin. *Postgrad Med J* 1987;63:993-994.

Church JM, Fazio VW: A role for colonic stasis in the pathogenesis of disease related to *Clostridium difficile*. *Dis Colon Rectum* 1986;29:804-809.

Cunha BA, Quintiliani R, Deglin JM et al:

Pharmacokinetics of vancomycin in anuria. *Rev Infect Dis* 1981;3:269-272.

Dosik GM, Luna M, Valdivieso M, et al: Necrotizing colitis in patients with cancer. *Am J Med* 1979;67:646-656. Fekety R: Antibiotics-associated colitis. Update II. *Harrison's principles of internal medicine*. McGraw-Hill Companies, Inc 1982, pp 19-21.

Finney JMT: Gastroenterostomy for cicatrizing ulcer of the pylorus. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1893;4:53.

George RH, Symonds JM, Dimock F, et al: Identification of *Clostridium difficile* as a cause of pseudomembranous colitis. *Br Med J* 1978;1:695.

Geraci JE, Heilman FR, Nichols DR et al: Some laboratory and clinical experiences with a new antibiotics, vancomycin. *Proc Staff Meet Mayo Clin* 1956;31:564-582.

Gurwith M, Rabin HR, Love K: Diarrhea associated with clindamycin and ampicillin therapy. *J Infect Dis* 1977;135:104-110.

Hummel RP, Altemeier WA, Hill EO: Iatrogenic Staphylococcal enterocolitis. *Ann Surg* 1964;160:551.

Lamont MD, Sonnenblick EB, Rothman S: Role of *Clostridial* toxin in the pathogenesis of clindamycin colitis in Rabbits. *Gastroenterology* 1979;76:356-361.

Larson HE, Price AB, Honour P: *Clostridium difficile* and the etiology of pseudomembranous colitis. *Lancet* 1978;20:1063-1066.

Louis A: Diarrhea associated with parenteral vancomycin therapy. *Clin Infect Dis* 1995;20:578-579.

- Lusk RH, Fekety R Jr, Silva J Jr, et al: Gastrointestinal side effects following clindamycin or ampicillin therapy. *J Infect Dis* 1977;135:111-119.
- Moskovitz M, Bartlett JG: Recurrent pseudomembranous colitis unassociated with prior antibiotic therapy. *Arch Intern Med* 1981;141:663-664.
- Peikin SR, Galdibini J, Bartlett JG: Role of Clostridium difficile in a case of nonantibiotic-associated pseudomembranous colitis. *Gastroenterology* 1980;79:948-951.
- Price AB, Davies DR: Pseudomembranous colitis. *J Clin Pathol* 1977;30:1-12.
- Reiner L, Schlesinger MJ, Miller GM: Pseudomembranous colitis following aureomycin and chloramphenicol. *Arch Pathol* 1952;54:39.
- Rolfe RD, Helebian S, Finegold SM: Bacterial interference between Clostridium difficile and normal fecal flora. *J Infect Dis* 1981;143:470-475.
- Silva J Jr, Fekety K, Werk C: Inciting and etiologic agents of colitis. *Rev Infect Dis* 6 suppl 1:1984:S214-221.
- Silva J Jr: Update on pseudomembranous colitis. *West J Med* 1989;141:644-648.
- Tedesco FJ, Barton RW, Alpers DH: Clindamycin-associated colitis: A prospective study. *Ann Intern Med* 1974;81:429-433.
- Terplan K, Paine JR, Sheffer J et al: Fulminating gastroenterocolitis caused by staphylococci: Its apparent connection with antibiotic medication. *Gastroenterology* 1953;24:476-509.