

## Rifampicin 단독 투약후 재발한 위막성 대장염 1례

곽병원 내과

황홍석 · 엄성현 · 김철연 · 윤지환 · 김영성 · 곽동협

### A Case of Relapsed Pseudomembranous Colitis Following Administration of Rifampicin Alone

Hong Seock Hwang, M.D., Sung Hyeong Eum, M.D., Cheul Yeon Kim, M.D.,  
Ji Hwan Yoon, M.D., Yeong Sung Kim, M.D., Dong Hyup Kwak, M.D.

*Department of Internal Medicine, Kwak's Hospital, Daegu, Korea*

**Abstract :** Although pseudomembranous colitis is associated with antibiotics in almost all cases, the development of pseudomembranous colitis during treatment with antitubercular agents has been rarely reported. We could diagnose a case of pseudomembranous colitis in a patient with pulmonary tuberculosis during antituberculosis therapy, which was successfully controlled by discontinuation of antitubercular agents along with the administration of metronidazole. Thereafter, we experienced a relapse of pseudomembranous colitis following administration of rifampicin alone without any other antitubercular agents in the same patient. When we consider the high prevalence rate of tuberculosis and also frequent prescription of the antitubercular agents in Korea, it would be reasonable to consider the pseudomembranous colitis associated with rifampicin in patients with prolonged diarrhea during antituberculous medication.

**Key Words :** *Clostridium difficile*, Pseudomembranous colitis, Rifampicin

### 서론

위막성 대장염은 광범위 항생제 사용 후 장내 세균의 균교대 현상으로 인해 발생하는 비교적 드물지 않은 장염으로 1970년대 후반 이래로

*Clostridium difficile* (*C. difficile*)가 위막성 대장염을 일으키는 중요한 원인균으로 알려져 있다 [1,2]. 위막성 대장염을 일으키는 항생제로는 cephalosporin, ampicillin/amoxicillin, clindamycin 등이 흔한 원인으로 알려져 있으나

대부분의 항생제가 관련이 있다[1]. 그러나, 항결핵제 사용 후 발생한 위막성 대장염의 보고는 드물고 이 경우 대부분 rifampicin 에 의한 것으로 보고되고 있다[3]. Rifampicin에 의한 위막성 대장염은 Fournier 등[4]이 1980년 최초로 보고하였으며 국내에서는 2000년 윤종욱 등[5]이 결핵성 늑막염 환자에서 rifampicin을 포함한 항결핵제 투여 중 발생한 위막성 대장염을 보고한 바 있다.

저자들은 폐결핵으로 진단받은 76세 여자 환자 1예에서 rifampicin을 포함한 항결핵제 투약중 발생한 위막성 대장염 환자에서 치료 후 rifampicin을 단독 재 투약하여 위막성 대장염의 재발을 확인하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 증 례

**환 자 :** 김○수, 여자, 76세

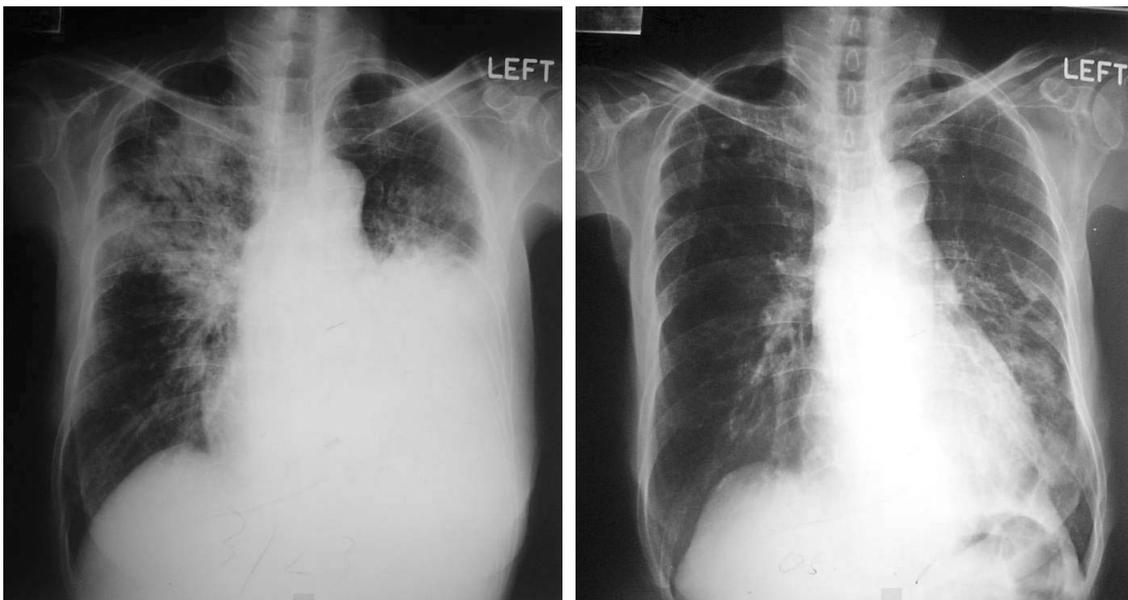
**주 소 :** 내원 2주전부터 시작된 하루 5-7회의

수양성 설사와 간헐적 복통

**현병력 :** 환자는 내원 100일전 기침 등의 호흡기 증상으로 내원하여 검사한 흉부 단순 방사선검사에서 좌측 상폐야와 중폐야, 그리고 우측 중폐야와 하폐야에 걸쳐 광범위한 폐실질 경화와 좌측 흉수 소견이 관찰 되었다(Fig. 1A). 항산균 객담도말 검사에서 양성반응으로 활동성 폐결핵을 진단 받고 매일 isoniazid 300 mg, rifampicin 450 mg, ethambutol 600 mg, pyrazinamide 1250 mg을 첫 2개월 간 복용 하였으며, 이 후에는 pyrazinamide를 제외한 3제를 내원 당시까지 복용하고 있었다. 환자는 이 기간 동안 항결핵제 이외의 다른 항생제를 투약 받은 적은 없었다.

**과거력 :** 30년 전 충수돌기 절제술을 받은 적이 있으며 5년 전 당뇨병으로 진단받고 매일 glimipiride 1 mg 복용중이다.

**진찰 소견 :** 내원 당시 혈압 120/70 mmHg, 심박수 70회/분, 호흡수 20회/분 체온 36.8℃였다. 환자는 급성 병색을 띄고 있었고, 흉부 청진상 수포



**Fig. 1.** Chest radiologic findings in a tuberculosis patient before and after treatment. (A) Initial chest X-ray shows extensive consolidations with air-bronchograms on right upper and middle and left middle and lower lung fields, and also shows left pleural effusion. (B) Follow-up chest X-ray after antituberculosis medications reveals marked resolution of consolidations on the both lung fields.

음이나 천명음은 들리지 않았다. 복부 진찰 소견에서 압통이나 반발통은 없었으며, 장음은 항진되어 있었다.

**검사실 소견 :** 내원 당시 시행한 말초혈액검사에서 백혈구 14,480/ $\mu$ L(중성구 88.2%) 혈색소 12.0 g/dL, 혈소판 286,000/ $\mu$ L 이었으며, 혈청 생화학검사에서 총 단백 6.03 g/dL, 알부민 3.31 g/dL, AST 28 IU/L, ALT 13 IU/L,  $[Na^+]$  126 mEq/L,  $[K^+]$  2.8 mEq/L, 공복 혈당 96 mg/dL이었다, 소변검사는 정상이었다. 대변 배양검사는 음성이었으며, 대변으로 실시한 *C. difficile* toxin A 검사 (ELFA: enzyme-linked immunofluorescence assay)는 양성이었다.

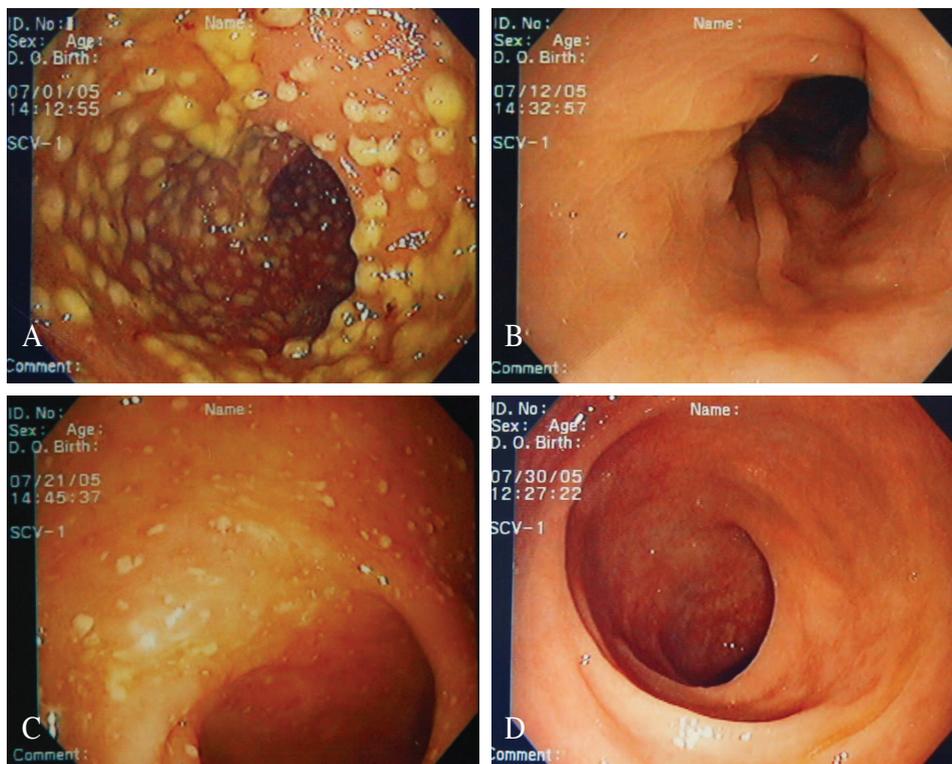
**대장내시경 소견 :** 내원 후 시행한 대장내시경

검사상 대장점막의 발적과 부종, 그리고 다양한 크기의 다발성 용기성 황색반이 전 대장에 걸쳐 관찰되었다(Fig. 2A).

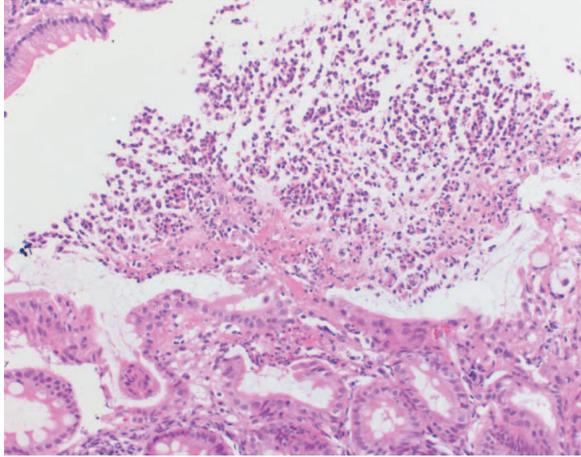
**병리조직학적 소견 :** 대장 점막의 화산 분출모양의 구조가 확인되어 위막성 대장염으로 진단하였다(Fig. 3).

**방사선 소견 :** 내원 후 시행한 흉부 단순 방사선 검사에서 폐결핵 진단 당시에 비해 방사선학적 호전이 있었고(Fig. 1B) 환자가 호소하는 호흡기 증상도 없었다. 추적 항산균 객담도말검사는 음성이었다.

**치료 및 임상경과 :** 환자는 항결핵제에 의한 위막성 대장염을 의심하여 기왕에 복용하던 모든 항결핵제 투약을 중단하고 metronidazole 500 mg



**Fig. 2.** Colonoscopic and sigmoidoscopic findings. (A) On admission, the mucosa was hyperemic, edematous and covered with typical pseudomembranes. (B) After 12 days, it shows normal mucosa. (C) 7 days after the readministration of rifampicin alone sigmoidoscopy shows reappearance of pseudomembranes in the rectum and descending colon. (D) 10 days after the relapse of pseudomembranous colitis, colonoscopy shows normal mucosa.



**Fig. 3.** The histologic finding of endoscopic biopsy specimen shows typical dome-shaped plaque with fusion of exudate covering the necrotizing upper part of glands (H&E stain,  $\times 100$ ).

을 1일 3회 14일간 투약하였다.

Metronidazole 투약 4일째 설사의 횟수는 하루 1-2회로 감소되었고 말초혈액 백혈구 수치는  $8,720/\mu\text{L}$ 로 감소되었으며, 투약 9일째 설사 및 복통은 완전히 소실되었다. 투약 12일째 시행한 S상결장경검사서 이전에 관찰되었던 점막의 발적과 부종 및 용기성 황색반은 완전 소실되어 정상 점막 소견만이 관찰되었다(Fig. 2B). 이후 원인 약제와 위막성 대장염의 인과 관계를 확인하기 위해, 환자 및 보호자에게 증상 재발 가능성에 대한 충분한 설명 후, 항결핵제 중 위막성 대장염과의 연관성이 보고된 바 있는 rifampicin을 하루 450 mg 아침 식전에 단독 투약하였다. Rifampicin 단독 투약 6일째 다시 수양성 설사와 배꼽주위 복통이 발생되어 즉시 rifampicin 투약을 중단하였으며 다음 날 시행한 S상결장경검사서 직장에서부터 하행 결장까지 소실되었던 특징적인 위막 소견이 다시 관찰되었다(Fig. 2C). 위막성 대장염의 재발로 진단하고 metronidazole 500 mg을 하루 3번씩 다시 투약하여 설사는 완전히 소실되었고, 투약 10일째 다시 시행한 대장내시경 검사에서 전 대장에서 정상 점막 소견이 관찰되었다(Fig. 2D).

이후 rifampicin을 ciprofloxacin 1,000 mg 하루 2회 분복으로 대체하고 동시에 isoniazid 300 mg, ethambutol 600 mg을 투약하기 시작하여 5일간 경과 관찰하였으나 특별한 증상의 발현이 없어 퇴원하였다. 이후 환자는 현재까지 9개월간 항결핵제 투약을 하였으며 특별한 문제없이 외래에서 추적관찰 중이다.

## 고 찰

위막성 대장염은 각 항생제의 항균 범위, 항균력, 사용 빈도에 따라 발생 빈도의 차이는 있으나, 거의 모든 항생제가 관련이 있다고 알려져 있다 [1]. 하지만 위막성 대장염은 주로 많이 사용되어지는 광범위 항생제에서 그 발생 빈도가 높은 것으로 알려져 있으며 또한 환자의 상태에 따라 발생 위험도에 차이가 있어 고령, 장기간의 입원, 면역저하, 간 질환, 영양실조, 심한 만성 질병 등의 경우가 고위험군으로 알려져 있다 [6]. 항결핵제 역시 위막성 대장염 발생과 연관이 있다고 알려져 있으나 결핵이 우리나라 및 저개발 국가에서 여전히 높은 유병률을 보이고 1970년대 이후 rifampicin을 포함한 4제요법이 현재까지 주된 1차 결핵 치료제로 광범위하게 사용되고, 환자가 상대적으로 위막성 대장염의 고위험군에 속하는 경우가 많음에도 불구하고 국내외에 보고된 항결핵제 투여후 발생한 위막성 대장염의 문헌 보고는 소수에 불과하다 [3-5, 7-11]. 항결핵제가 타 항생제보다 위막성 대장염의 발생이 적은 이유로는 isoniazid, ethambutol, pyrazinamide 등은 장기투여에도 불구하고 그 항균력이 약하여 장내세균총에 거의 영향력이 없으며 rifampicin은 rifamycin B로 만든 반합성체제로 세균의 DNA dependent RNA polymerase의  $\beta$ -subunit에 결합해 RNA 사슬 형성의 시작을 억제함으로써 결핵균 뿐만 아니라 그람양성균과 그람음성균 등에 광범위한 항균 효과를 나타내기 때문으로 알려져 있다 [12]. 또한 rifampicin은 *C. difficile*에도 강한 항균력을 갖는 것으로 알려져 있어 Buggy 등 [13]은 재발한 위막

**Table 1.** Comparison of rifampicin associated relapses of pseudomembranous colitis in the tuberculous patients

Reference	Age (Y) /Sex	TB site	Other anti-TB drugs	Latency (d)	Tx	Drugs of readministration	Timing of relapse (d)	Tx of relapse
Byrd <i>et al.</i> [7]	60/M	Lung	I	120	M	R, I*	22(8) <sup>†</sup>	M
Akar <i>et al.</i> [8]	43/F	LN	I, E, P	90	M	R, I, E, P	56	M
Park <i>et al.</i> [10]	90/M	Lung	I, E, P	45	M	R, I, E, P	21	M

E: ethambutol; I: isoniazide; LN: lymph node; M: metronidazol; P: pyrazinamide; R: rifampicin; TB: tuberculosis; Tx: treatment.

\* starting with isoniazide and followed in 2weeks with rifampicin.

<sup>†</sup> 8 days after restarting rifampicin therapy, the patient again had diarrhea.

성 대장염을 *rifampicin*과 *vancomycin*의 병용으로 성공적으로 치료한 예를 보고한 바 있다. 실제로 *C. difficile*에 대한 *rifampicin*의 항균력은 *metronidazole*, *vancomycin*과 유사한 것으로 알려져 있다[12,14]. 그러나 *C. difficile*에 대한 *rifampicin*의 강한 항균력에도 불구하고 항결핵제 투여 후 발생한 위막성 대장염은 대부분 *rifampicin*과 연관되어 있는데 이는 *rifampicin*을 장기간 사용하면 *rifampicin*-내성 *C. difficile*가 출현하게 되고 *rifampicin*-내성 *C. difficile*의 과다증식과 정상 장내 세균총의 변화로 인하여 위막성 대장염이 발생된다고 알려져 있다[11,15,16].

일반적인 항생제 투여 후 발생하는 위막성 대장염의 경우 그 첫 증상인 설사의 발생이 투약 후 약 5-10일 사이에 주로 시작되는 반면에 *rifampicin*에 의한 위막성 대장염의 경우는 7일에서 240일까지 다양하나 평균 56.4일로 다른 항생제에 비해 증상이 늦게 발생 하는데 본 증례의 경우는 투약 후 86일째 증상이 나타났다[3].

위막성 대장염의 주된 진단 방법으로는 대변내 독소검사법과 더불어 내시경을 통한 점막 관찰 및 조직 소견이 사용되어지고 있다. 독소 검사법 중 독소 B를 검출하기 위한 조직배양 검사법은 민감도는 가장 높으나 시간이 많이 소요되는 단점이 있어 사용에 제한이 있는 반면에 효소면역측정법은 비록

위음성률이 10-20%정도 되나 특이도가 높고 수 시간에서 하루 이내에 결과를 볼 수 있고 대부분의 검사실에서 시행 가능하기 때문에 현재 가장 널리 사용되는 방법이다[17]. 그리고 다른 질환과의 감별, 신속한 진단 등이 필요한 경우 내시경 검사를 통한 점막의 관찰이 진단에 사용된다[3]. *Rifampicin*에 의한 위막성 대장염을 확인하기 위한 최선의 방법은 *rifampicin*을 단독 재투여하여 위막성 대장염의 재발 유무를 관찰하는 것이라고 한다[10].

기왕의 보고들에 의하면[3,5,9,10] 항결핵제 치료 중 위막성 대장염으로 진단된 경우 경험적으로 *rifampicin*에 의한 위막성 대장염을 전제로 하여 위막성 대장염 치료 후 *rifampicin*을 제외한 항결핵제를 병용 투약하여 위막성 대장염 증상의 재발현이 있는지 여부로 위막성 대장염과 *rifampicin*의 관련 여부를 확인하였음을 알 수 있었다. 이는 결핵 치료의 특성상 진단 후 가능하면 지속적인 항결핵제의 투여라는 원칙과 개별 약제의 단독 투여 시 발생할 수 있는 약제 내성을 고려한 선택일 것이다. 하지만 저자들은 환자의 흉부 단순 방사선검사상 병변이 많이 호전되었고, 추적 객담도말검사에서 음성인 점 그리고 환자의 전신 상태가 상대적으로 양호하고 호흡기 증상이 거의 소실된 상태인 점을 전제로 환자 및 보호자의 동의 하에 첫 위막성

대장염 치료 후 rifampicin을 단독 재투약하여 위막성 대장염의 재발생을 관찰함으로써 위막성 대장염과 rifampicin과의 관련성을 직접 확인할 수 있었다. 본 증례는 첫 위막성 대장염의 치료가 끝난 후 rifampicin을 단독 투약하였으며 투약 6일 후 다시 수양성 설사와 복부 불편감 등의 증상을 관찰하였고 7일째 시행한 S상결장경 검사에서 위막성 대장염의 특징적 소견을 관찰함으로써 rifampicin 단독 투약에 의한 위막성 대장염의 발생을 확인하였다.

현재까지 보고된 rifampicin에 의한 위막성 대장염 중에서 최초의 위막성 대장염 치료 후에 rifampicin을 포함한 항결핵제 병용 재투약 후 재발한 위막성 대장염은 모두 3례이나 다른 항결핵제 없이 rifampicin 단독 재투약 후 재발한 위막성 대장염의 관찰은 저자들이 첫 시도였다. 본 증례와 더불어 rifampicin을 포함한 항결핵제 병용 재투약 후 재발한 위막성 대장염 4례의 경우 rifampicin 재투약 후 증상 발현까지의 시간은 평균 26.2일로 최초 증상 발현 시간인 평균 85.2일에 비해 빨랐고, 4례 모두 이전에 사용했던 metronidazole로 성공적으로 치료되었다(Table 1).

위막성 대장염의 재발은 20-25% 정도로 보고되고 있으며 대개 metronidazole 또는 vancomycin 투약 중단 후 3-21일(평균, 6일)에 발생한다[17]. 이는 초 치료시 *C. difficile* 치료를 위해 사용되었던 항생제의 영향으로 정상 장내 세균총이 효과적으로 *C. difficile*의 증식을 조절할 수 없게 되고 또한 초 치료시 제거되지 않고 남아있던 포자가 독소를 생성하는 증식형 형태로 전환되기 때문으로 설명되고 있다[1].

위막성 대장염의 치료는 원인 항생제의 투약을 중단하고 보존적 치료로 약 30%의 환자에서 호전되나, *C. difficile* 독소 검사에서 양성이거나 발열, 백혈구증가증, CT 또는 대장내시경검사에서 특징적인 소견을 보이는 등의 장염의 증거가 있는 경우, 심한 설사, 그리고 원인 항생제의 중단 후에도 지속되는 설사가 있는 경우에는 경구용 metronidazole(500 mg 하루 3회 또는 250 mg 하루 4회) 또는 경구용 vancomycin(125 mg 하루 4회)

을 10일간 사용한다. 만약 위와 같은 치료에 반응이 좋지 않다면, 치료 약제에 대한 환자의 순응도 평가 다른 진단에 대한 검사, 장폐쇄증 또는 거대결장의 가능성에 대해서도 생각해 보아야 한다 [17]. 재발한 위막성 대장염은 60-70%에서 metronidazole 또는 vancomycin의 재투약으로 치료되나, 여러번 재발하는 경우에는 6주간 pulse dose vancomycin(125 mg 하루 1회), Lactobacillus와 Saccharomyces boulardii 등을 이용한 생물요법, 면역글로블린 치료 cholestyramine과 cholestipol 등의 음이온 교환수지, 그리고 fecal therapy 등이 시도되고 있다 [1].

비록 현재까지 국내 보고는 드문 실정이나 국내의 높은 결핵 유병률과 광범위한 항결핵제의 투약을 고려해 볼 때 항결핵제 사용 중 심한 설사가 발생하면 rifampicin에 의한 위막성 대장염을 의심해 보아야 하겠으며, 적극적인 검사와 치료로 이로 인한 합병증과 병의 진행을 억제해야겠다.

## 요 약

Rifampicin에 의한 위막성 대장염은 매우 드문 질환이지만, 국내의 높은 결핵 유병률과 rifampicin이 항결핵 1차약제로 사용되고 있는 점을 고려할 때 위막성 대장염의 고위험군에서 rifampicin을 포함한 항결핵제 사용 중 심한 설사와 복통 발생시 rifampicin에 의한 위막성 대장염을 고려하여야 할 것으로 사료된다. 위막성 대장염이 진단되면 위막성 대장염에 대한 일반적인 치료와 더불어 rifampicin을 제외한 항결핵제를 투약 하는 것이 타당할 것으로 생각된다. 저자들은 활동성 폐결핵으로 항결핵제 투약 중 발생한 위막성 대장염 환자에서 치료 후 rifampicin을 단독 재투약하여 위막성 대장염의 재발을 직접 확인하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 참고 문헌

1. Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. 7th ed. New York: Saunders; 2002, p. 1914-31.
2. 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.
3. 김형근, 김진우, 신옥란, 조영석, 손성현, 김성수 외. Rifampicin 에 의한 위막성 대장염 1예. *대한소화기내시경학회지* 2005;**30**:330-5.
4. Fournier G, Orgazzi J, Lenoir B, Dechavanne M. Pseudomembranous colitis probably due to rifampicin. *Lancet* 1980;**1**:101.
5. 윤종욱, 황정혜, 함형석, 이한철, 노길한, 강수정 외. Rifampicin에 의한 위막성 대장염 1예. *결핵 및 호흡기 질환* 2004;**49**:774-9.
6. Michael SS. Clostridium difficile-associated diarrhea. *Am Fam Physician* 2005;**71**:921-8.
7. Byrd RP Jr, Roy TM, Ossorio MA, Feils CL. Delayed onset of pseudomembranous colitis after rifampin therapy. *South Med J* 1997;**90**:644-6.
8. Akbar DH, Al-Shehri HZ, Al-Huzali AM, Falatah HI. A case of rifampicin induced pseudomembranous colitis. *Saudi Med Jo* 2003;**24**(12):1391-3.
9. 김재희, 박진형. Rifampicin에 의한 위막성 대장염 1예. *대한소화기학회지* 2004;**43**:376-9.
10. Park JY, Kim JS, Jeung SJ, Kim MS, Kim SC. A case of pseudomembranous colitis associated with rifampin. *Korean J Intern Med* 2004;**19**:261-5.
11. Nakajima A, Yajima S, Shirakura T, Ito T, Kataoka Y, Ueda K, et al. Rifampicin-associated pseudomembranous colitis. *J Gastroenterol* 2000;**35**:299-303.
12. Mandell GE, Bennett JE, Dolin R. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000, p. 348-61.
13. Buggy BP, Fekety R, Silva J Jr. Therapy of relapsing Clostridium difficile associated diarrhea and colitis with the combination of vancomycin and rifampin. *J Clin Gastroenterol* 1987;**9**:155-9.
14. George WL, Sutter VL, Finegold SM. Toxicity and antimicrobial susceptibility of Clostridium difficile: a cause of antimicrobial agent-associated colitis. *Current Microbiology* 1978;**1**:55-8.
15. Boriello SP, Jones RH, Phillips I. Rifampicin-associated pseudomembranous colitis. *BMJ* 1980;**281**:1180-1.
16. Fekey R, O'Connor R, Silva J. Rifampin and pseudomembranous colitis. *Rev Infect Dis* 1983;**5**(suppl):524-7.
17. Bartlett JG. Antibiotic-associated diarrhea. *N Engl J Med* 2002;**346**:334-9.