

정상인에서 거대세포바이러스 대장염에 병발한 위막성 대장염 1예

류성열 · 배귀현 · 장병국

계명대학교 동산의료원 내과학교실

A Case of Cytomegalovirus and Pseudomembranous Colitis in an Immunocompetent Adult

Seong Yeol Ryu, M.D., Kwi Hyun Bae, M.D. and Byoung Kuk Jang, M.D.

Department of Internal Medicine, Keimyung University Dongsan Medical Center, Daegu, Korea

Cytomegalovirus (CMV) colitis is a rare event that has been described mainly in immunocompromised patients who are on immunosuppressive medication or they have HIV infection. CMV colitis manifesting in an immunocompetent host is exceedingly rare, but this has occasionally been described in pregnant patients and patients with chronic renal failure. Pseudomembranous colitis (PMC) is known to develop with long-term antibiotic administration and it is caused by the abnormal overgrowth of toxin-producing *Clostridium difficile* that colonize the large bowel. Appropriate diagnostic testing and early treatment may avert morbidity and mortality. A case of the simultaneous occurrence of cytomegalovirus and *Clostridium difficile* colitis in an immunocompetent adult has not yet been reported in the Korean medical literature. We report here on a case of the simultaneous occurrence of cytomegalovirus and *Clostridium difficile* colitis in an immunocompetent Korean adult. (**Korean J Gastrointest Endosc 2009;38:279-283**)

Key Words: Cytomegalovirus colitis, Pseudomembranous colitis

교신저자.

류성열
계명대학교 동산의료원 감염내과
(700-712), 대구시 중구 동산동 194
전화: 053-250-7915
팩스: 053-250-7994
이메일: 121rsy@dsmc.or.kr

접수. 2008년 12월 31일

승인. 2009년 4월 23일

서론

거대세포바이러스(cytomegalovirus, CMV)는 헤르페스 바이러스군(Herpes viridae family)에 속하는 바이러스로 드물게 면역기능이 정상인 사람에서도 감염을 초래할 수 있으나¹ 대개 후천성 면역결핍증후군(acquired immunodeficiency syndrome, AIDS) 환자,² 장기 이식술 후 면역억제제를 투여 중인 환자, 항암 치료, 부신 피질호르몬 투여 중인 환자 등 면역기능이 저하되어 있는 사람들에게서 감염증을 일으키며 폐, 간, 위장관, 망막, 뇌 등 여러 장기에 중증의 기회 감염증을 초래한다.³ 특히 위장관 감염 중 대장염이 흔하며 복통, 설사, 혈변, 장천공 등을 일으킨다.⁴

위막성 대장염(pseudomembranous colitis, PMC)은 *Clostridium difficile*에 의해 발생하는 염증성 장질환으로 대장에서 *C. difficile*에 의해 분비되는 독소에 의해 유발된다.⁵ 이는 최근

예방적 항생제나 광범위 항생제 사용의 증가에 따라 뚜렷이 빈도가 증가되고 있으며 수양성 설사, 복통, 발열, 백혈구 증가, 저알부민혈증의 임상증상을 보인다. 면역저하자에서 거대세포바이러스 대장염에 위막성 대장염이 동반된 경우는 신이식 환자 등에서⁶ 드물게 보고되고 있으나 면역기능이 정상인 환자에서 거대세포바이러스 대장염에 위막성 대장염이 동반된 경우는 아직 국내에 보고된 바 없다.

저자들은 국내에서 처음으로 면역기능이 정상인 환자에서 거대세포바이러스 대장염에 위막성 대장염이 동반된 1예를 경험하여 문헌 고찰과 함께 보고한다.

증례

69세 여자가 1개월 전 흉추 8번 척수 수막종(spinal meningioma)으로 본원 신경외과에서 수술 시행받고 세팔로스포린계 경구용 항생제 처방 후 중소병원으로 전원되었다가, 15일 전부

터 6차례의 수양성 설사와 간헐적인 복통, 발열 발생되어 중소 병원에서 치료했으나 증상 호전 없어 내원하였다. 환자는 과거력과 가족력에서 특이 사항 없었다. 내원 당시 활력징후는 혈압은 110/70 mmHg, 맥박은 분당 90회, 호흡수는 분당 18회, 체온은 38.4°C이었고 의식상태는 명료하였으나 급성 병색이었다. 두경부 진찰에서 결막 충혈이나 촉지되는 림프절은 없었고, 흉부 청진에서 특이 소견은 없었다. 복부 청진시 장음은 약간 증가되어 있었고, 하복부에 전반적인 압통은 있었으나 반발통은 없었으며, 간비종대는 관찰되지 않았다.

말초혈액 검사에서 혈색소 9.1 g/dL, 헤마토크리트 25.9%, 백혈구 $1700/\text{mm}^3$ (호중구 75.7%), 혈소판 $124,000/\text{mm}^3$ 이었고 PT 13.8초, aPTT 32.3초이었다. 혈청 전해질검사서 Na 138 mEq/L, K 2.7 mEq/L였고, 간기능은 정상 소견을 나타내었다. 대변 검사에서 잠혈반응은 양성이었으나 백혈구는 보이지 않았으며 *Salmonella-Shigella* 배지에서 시행한 배양검사에서 자라

는 균은 없었고, acid fast bacilli (AFB) 염색과 결핵균 배양 검사, 결핵균 PCR은 모두 음성이었다. 환자의 대변에서 실시한 *C. difficile* toxin A검사(ELISA)에서 양성소견을 보였다. 복부 전산화 단층 촬영 검사에서 대장점막이 두꺼워져 있었고 전장에 걸쳐 대장이 확장되어 있었다(Fig. 1).

대장내시경 검사에서는 항문연 20 cm까지 지속적으로 발적, 부종, 출혈, 경계가 명확하고 융기된 황백색의 판으로 덮인 위막과 그 사이에 비교적 경계가 명확한 깊은 궤양 등이 관찰되었다(Fig. 2A). 궤양에서 시행한 조직 검사에서 붕괴체를 포함한 거대세포와 염증성 세포들이 관찰되었고(Fig. 3), 거대세포 바이러스에 대한 면역조직화학염색결과 거대세포바이러스 항체 양성(Fig. 4)소견 보였으며, 황백색의 판에서 시행한 조직검사에서 대장 표면 점막은 버섯 모양의 위막을 형성하고 있었다(Fig. 5). 경구용 항생제 복용 후 발생한 설사, *C. difficile* toxin



Figure 1. Abdominal CT finding. It shows marked gaseous distension of large bowel with the mucosal thickening.

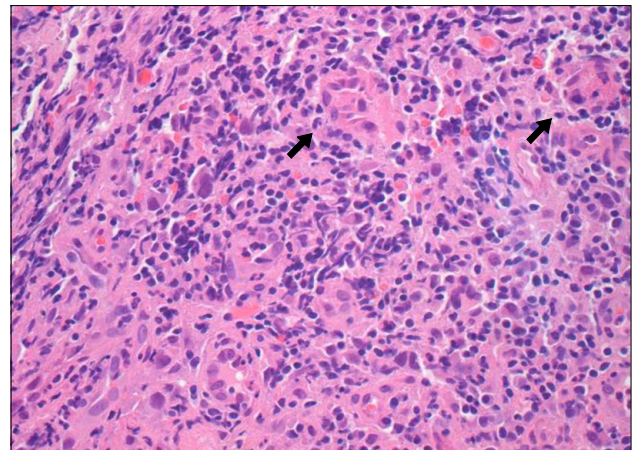


Figure 3. Microscopic finding. It shows two giant cells with intranuclear and cytoplasmic basophilic inclusions characteristic of CMV infection (H&E stain $\times 400$).

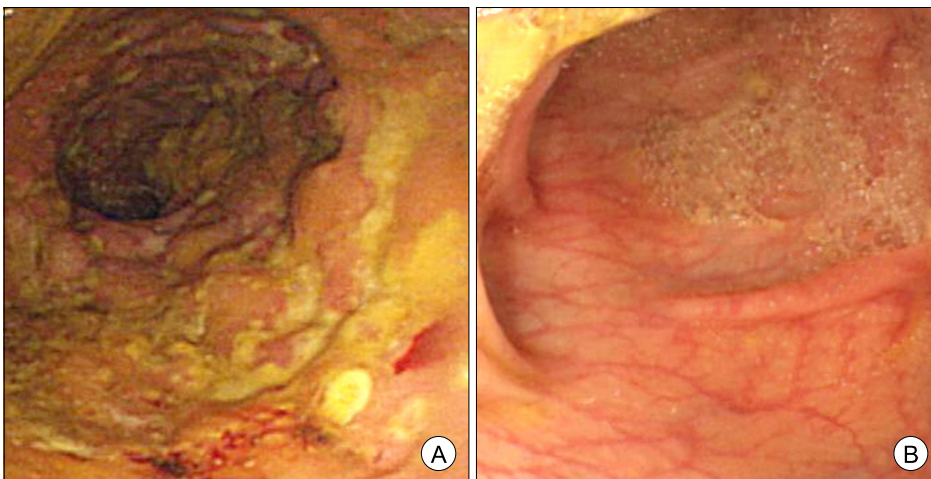


Figure 2. Colonoscopic findings. (A) It shows hyperemic mucosa with erosions, edema, hemorrhage and multiple deep ulcerations in rectosigmoid colon. (B) After 4 weeks, it shows normal mucosa.

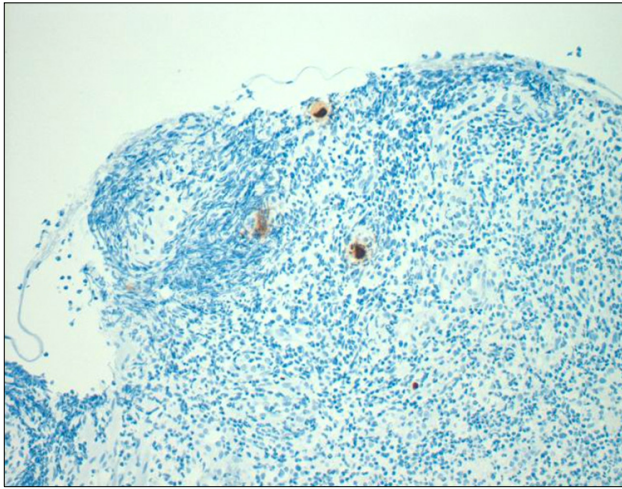


Figure 4. Microscopic finding. It shows positive reaction to cytomegalovirus monoclonal antibody (Immunohistochemical stain $\times 200$).

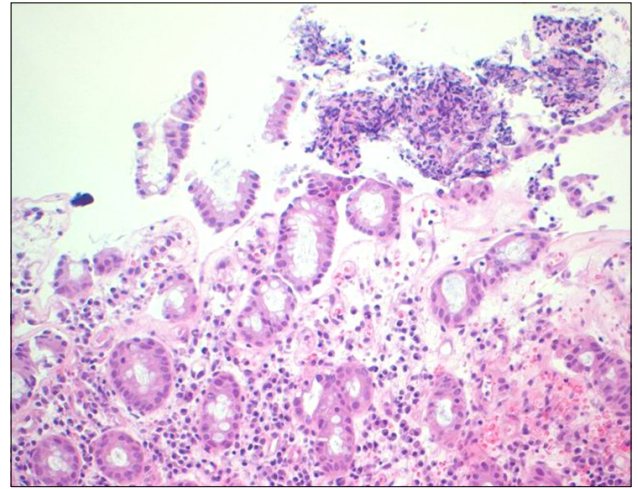


Figure 5. Microscopic finding. Aggregates of neutrophils and necrotic tissue material are present over the erosive mucosa (nearby ulcerative lesion) (H&E stain, $\times 200$).

A 검사에서 양성 소견, 대장내시경 검사에서 발적, 부종, 용기된 황백색의 판으로 덮인 위막 소견, 복부 전산화 단층 촬영상 독소 큰결장소견 등을 종합해 볼 때 중증의 위막성 대장염으로 진단하고 금식과 경비관 삽입 등 보존적인 치료와 더불어 세팔로스포린계 항생제를 즉시 중단하고 정주용 metronidazole 500 mg을 8시간 간격으로 정주하여 치료하였으며, 3일 후 병리조직검사상 CMV 대장염이 동반된 것으로 진단되어 CMV 대장염은 ganciclovir (10~15 mg/kg)을 12시간 간격으로 3주 정주하여 치료하였고, 이후 설사와 복통이 사라졌다. 치료 4주 후 시행한 추적 대장내시경 검사에서는 정상 점막 소견을 나타내었다(Fig. 2B).

고찰

거대세포바이러스는 1957년 Weller에 의해 cytomegalovirus (CMV)라 명명된 이후 면역기능 저하자의 주요한 병원체가 되어 왔다.⁷ CMV는 herpes virus군에 속하는 DNA 바이러스로 공동생활과 불결한 위생상태가 조기 전파와 관련이 있으며, 주산기 및 소아 감염이 흔하다. 바이러스 전파는 단순한 접촉으로는 잘 되지 않으며, 반복적이고 지속적인 밀접한 접촉에 의해 수평, 수직 전파가 가능하다.

CMV는 건강한 사람에서 무증상의 불현성 감염에서부터 전염성 단핵구증, 전격성 감염에 이르기까지 다양한 범위의 임상 질환을 일으키며 급성 감염이 생기면 대부분 무증상이나 평생 재활성화의 가능성을 가진 잠복감염 상태로 유지된다. CMV 재활성화는 대개 T-림프구 매개 면역(T cell-mediated immunity)의 장애가 있는 경우인 AIDS 환자, 장기 이식술 후 면역억제제

를 투여 중인 환자, 악성종양환자 등으로 면역기능이 저하되어 있는 환자들에게서 주로 발생한다. CMV는 장기이식 혹은 골수 이식을 받은 환자 등 면역기능이 저하된 환자에서 폐, 간, 뇌, 위장관 등의 장기들을 침범하여 손상을 유발할 수 있으며, 위장관 감염 중에서는 대장 감염이 가장 흔하다. CMV에 의한 위장관 감염은 주로 면역 저하된 환자에서 발생하여 식도, 위, 소장, 대장 등에 궤양성 병변을 일으켜 출혈과 천공의 원인이 되지만 드물게 면역 기능이 정상인 사람에서도 감염증을 초래할 수 있다. 거대세포바이러스 대장염의 임상증상은 복통, 설사, 혈변, 장천공 등이며,⁸ 전신적 감염도 동반되어 나타나기도 하며, 심한 경우에는 사망에 이르기도 한다. 위장관을 침범하는 경우에는 주로 미란, 점막출혈, 경계가 분명하고 크기가 2~3 cm 정도인 거대궤양 또는 지도상 궤양을 보인다고⁹ 하나 CMV 감염의 특징적인 고유한 내시경 소견은 없으므로 조직 생검에 의존한다. CMV 위장관 감염의 진단은 위장관 내에 조직 손상이 동반되고, 다른 원인 인자가 배제된 상태에서 조직 검사로 증명되거나 배양 또는 DNA 검사 등으로 확인되는 경우이다.

거대세포바이러스에 의한 대장염은 면역기능이 정상인 경우는 특별한 치료 없이 저절로 소실되며,¹⁰ 면역억제제, 항암제 등으로 인한 경우는 약제 중단만으로 병변이 호전된다. 면역이 저하된 환자나 고령이나 동반된 만성 질환이 있는 경우에는 치명적인 경과를 보일 수 있어 조기 진단 및 치료가 중요하며 ganciclovir (10~15 mg/kg/day)를 2~3회 나누어 2~3주간 투여하거나 foscarnet의 단독 또는 병합 요법이 효과적이다.¹¹ 유지 요법에 대해서는 아직 효과가 입증되지 않았으나 재발이 발생한다면 유지요법이 요망되기도 한다.

위막성 대장염은 1893년 Finney에 의해 처음 기술된 이후

1950년대 초부터 항생제 사용의 증가와 함께 빈도가 늘어나는 질환으로 *Clostridium difficile*의 이상증식과 그 독소로 인해 발생한다.⁵ *Clostridium*은 혐기성 그람 양성 간균으로 정상 성인의 약 3%에서는 무증상 보균 상태로 존재하며, 항생제를 사용 후 발생한 위막성 대장염에서는 90~100% 검출된다. Clindamycin, ampicillin, cephalosporin 등이 위막성 대장염을 일으키는 대표적인 항생제로 알려져 있으나, 치료 약제인 metronidazole과 vancomycin을 포함한 모든 항생제가 원인이 될 수 있다.¹² 대부분 항생제 사용 후 발생하나 드물게 항결핵제,¹³ 항암제¹⁴ 등에 의해서도 발생할 수 있다.

C. difficile 대장염의 발생기전은 항생제 노출로 대장내 정상 세균총이 파괴되고 여기에 오염된 주위 환경을 통하여 섭취된 *C. difficile* 독성 균주의 장내 군집화가 이루어지면서 독소를 장내로 분비하여 설사가 발생하게 된다. 일반적인 증상은 무증상의 감염으로부터 수양성 설사, 발열, 복통, 백혈구 증가 등이며, 드물게 독소 큰결장증 및 천공이 동반될 수 있으며 사망에 이르기도 한다.¹⁵

C. difficile 대장염의 진단 방법은 대변에서 독소를 검출하는 방법과 대변 배양검사로 균주를 분리한 후 독소를 검출하는 방법이 있으나 대변 배양검사의 경우 검체 채취에 주의를 요하며 배양에 장시간이 소요되어 일반적으로 독소의 검출과 내시경을 통해 진단이 이루어진다. 독소 검출법으로는 세포배양 세포독성법(cell culture cytotoxic assay), 효소면역법(immunoassay), latex법 등이 있으며 각각의 검사는 70~100%의 민감도와 특이도가 있으며 위막성 대장염에서 다른 질환을 감별하거나, 신속한 진단이 필요한 경우, 그리고 대변을 얻을 수 없는 경우에 대장내시경 검사가 많은 도움을 준다.

위막성 대장염의 치료는 가능하면 원인이 되는 항생제 투여를 중지하고 수액과 전해질 보충 등의 보존적 치료를 시행한다. 만약 원인 항생제를 중지한 후에도 설사가 지속되거나 심한 경우 경구용 metronidazole (500 mg 하루 3회 또는 250 mg 하루 4회) 또는 vancomycin (125 mg 하루 4회)을 10일간 투여한다.¹² 최근에는 vancomycin의 내성균 문제로 metronidazole을 1차 약제로 투여하고, metronidazole 치료에 반응이 없거나, 입산부인 경우에 vancomycin을 투여할 것으로 권고하고 있다. 하지만 약 20%의 환자에서 치료 종료 후 반복적인 설사를 동반한 재발이 발생하게 되어 최근에는 *C. difficile*에 대한 면역학적 치료가 시도되기도 한다.

면역저하자에서 거대세포바이러스 대장염에 위막성 대장염이 동반된 경우는 신이식 환자⁶에서처럼 드물게 보고되고 있으나 면역기능이 정상인 환자에서 발생한 경우는 보고된 바 없다. 본 증례의 경우, 평소 건강하게 지내던 면역기능이 정상인 환자임에도 불구하고 3세대 경구용 세파로스포린계 항생제 투여 후 중증 위막성 대장염에 거대세포바이러스 대장염이 병발한 경우였으며, 정주용 metronidazole과 ganciclovir 투여 후

증상 호전을 보였다. 저자들은 국내에서 처음으로 면역기능이 정상인 환자에서 거대세포바이러스 대장염에 위막성 대장염이 동반된 1예를 경험하여 문헌 고찰과 함께 보고한다.

요약

거대세포바이러스는 대부분 HIV 감염자, 면역억제제 복용자 같은 면역기능이 저하된 환자에서 위장관 감염을 유발하나 드물게 면역기능이 정상인 사람에게도 위장관 병변을 유발할 수 있다. 위막성 대장염은 장기간 항생제 투여 후 *Clostridium difficile*에 의해 발생하는 염증성 장질환으로 최근 들어 항생제 사용의 급증으로 증가하기 시작하였으며 조기 진단과 치료가 예후 결정에 매우 중요하다. 외국 보고에 면역저하자에서 거대세포바이러스 대장염에 위막성 대장염이 병발한 보고는 있으나, 면역기능이 정상인 경우는 발생한 보고가 드물며, 아직 국내 보고가 없어, 건강한 성인에서 처음으로 거대세포바이러스 대장염에 위막성 대장염이 동반된 1예를 경험하여 문헌 고찰과 함께 보고한다.

색인단어: 거대세포바이러스 대장염, 위막성 대장염

참고문헌

- Hyun YS, Lee OY, Yang SY, et al. A case of cytomegalovirus colitis in an immunocompetent adult presenting as pancolitis. Korean J Med 2006;70:429-433.
- Kim YS, Heo WS, Chae KH, et al. Ileal perforation due to cytomegalovirus enteritis in a patient with acquired immune deficiency syndrome. Korean J Gastrointest Endosc 2005;30:217-221.
- Goodgame RW. Gastrointestinal cytomegalovirus disease. Ann Intern Med 1993;119:924-935.
- Hinnant KL, Rotterdam HZ, Bell ET, Tapper ML. Cytomegalovirus infection of the alimentary tract: a clinicopathological correlation. Am J Gastroenterol 1986;81:944-950.
- Bartlett JG, Chang TW, Gurwith M, Gorbach SL, Onderdonk AB. Antibiotic-associated pseudomembranous colitis due to toxin-producing clostridia. N Engl J Med 1978;298:531-534.
- Veroux M, Puzzo L, Corona D, et al. Cytomegalovirus and clostridium difficile ischemic colitis in a renal transplant recipient: a lethal complication of anti-rejection therapy? Urol Int 2007;79:177-179.
- Craig JM, Macauley JC, Weller TH, Wirth P. Isolation of intranuclear inclusion producing agents from infants with illnesses resembling cytomegalic inclusion disease. Proc Soc Exp Biol Med 1957;94:4-12.
- Frank D, Raicht RF. Intestinal perforation associated cytomegalovirus infection in patients with acquired immune deficiency syndrome. Am J Gastroenterol 1984;79:201-205.
- Balthazar EJ, Megibow AJ, Fazzini E, Opulencia JF, Engel I. Cytomegalovirus colitis in AIDS: radiographic findings in 11 patients. Radiology 1985;155:585-589.

10. Surawicz CM, Myerson D. Self-limited cytomegalovirus colitis in immunocompetent individuals. *Gastroenterology* 1988;94:194-199.
11. Crumpacker CS. Ganciclovir. *N Engl J Med* 1996;335:721-729.
12. Mylonakis E, Ryan ET, Calderwood SB. Clostridium difficile-associated diarrhea: a Review. *Arch Intern Med* 2001;161:525-533.
13. Kim HK, Kim JW, Shin OR, et al. A case of rifampicin-associated pseudomembranous colitis. *Korean J Gastrointest Endosc* 2005;30:330-335.
14. Iveson TJ, Chan A. Pseudomembranous colitis complicating chemotherapy. *Lancet* 1992;339:192-193.
15. Siemann M, Koch-Dorfler M, Rabenhorst G. Clostridium difficile-associated disease: The clinical courses of 18 fatal cases. *Intensive Care Med* 2000;26:416-421.