

Methotrexate 투여 중인 연소형 류마티스 관절염 환자에서 나타난 거짓막 대장염 1예

가톨릭대학교 의과대학 서울성모병원 내과학교실

유지한 · 김나영 · 이혜민 · 이하니 · 안효준 · 김상우 · 최규용

A Case of Pseudomembranous Colitis in a Juvenile Rheumatoid Arthritis Patient Taking Methotrexate

Jihan Yu, M.D., Na-Young Kim, M.D., Hae-Min Lee, M.D., Ha-Ni Lee, M.D.,
Hyo Jun Ahn, M.D., Sang-Woo Kim, M.D., and Kyu-Yong Choi, M.D.

Department of Internal Medicine, Seoul St. Mary's Hospital, College of Medicine,
The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Pseudomembranous colitis is mainly caused by antibiotics and *Clostridium difficile* infection. But conditions such as gastrointestinal surgery, antacid medication, anti-neoplastic agent or immunosuppressive agent which influences the normal flora of colon can induce colitis without the administration of any antibiotics. We experienced a 13 year-old male who was taking low-dose methotrexate for juvenile rheumatoid arthritis complained diarrhea and abdominal pain for 3 weeks. Sigmoidoscopic findings revealed diffuse patch yellowish pseudomembranes on the rectum. Histologic finding was compatible to pseudomembranous colitis. His symptom was improved after stop taking methotrexate and the administration of metronidazole. If a patient treated with immunosuppressive agents or antineoplastic agents complains diarrhea, fever or abdominal pain and has not improved with conservative care, pseudomembranous colitis should be taken into account as a differential diagnosis and prompt treatment is required for better prognosis. (Korean J Gastroenterol 2010;56:387-390)

Key Words: Pseudomembranous colitis; Methotrexate; Immunosuppressive agents; Chemotherapy; Diarrhea

서 론

거짓막 대장염은 *Clostridium difficile* (*C. difficile*) 감염 및 이상증식과 독소생성에 의해 발생한다.^{1,2} 주로 항생제 투여로 인한 대장 내 정상 세균 분포의 변화로 발생하지만 항암제, 대장 전치치, 복부 수술 등 대장 세균에 영향을 주는 모든 상황에 의하여 발생 가능하다.^{1,3}

면역억제제 및 항암제의 투여 증가로 인하여 투여받는 환

자의 면역 체계 변화가 가능하며 대장 내 세균 상태가 변화할 수 있는 기회가 증가하고 있다. 따라서 거짓막 대장염의 발생 확률은 더욱 증가할 것으로 예상된다. 항암제 투여로 인한 거짓막 대장염은 국외 보고는 있으나⁴⁻⁷ 국내에서는 드물게 나타나고 있다.^{8,9} 또한 항암 치료를 위하여 투여한 경우가 아니라, 류마티스 질환의 치료를 위하여 저용량으로 사용하였을 때에 발생하는 경우는 매우 드물다.^{10,11} 저자들은 연소형 류마티스 관절염 치료를 위해 methotrexate를 투

접수: 2010년 3월 21일, 승인: 2010년 5월 10일
연락처: 김상우, 137-040, 서울시 서초구 반포동 505번지
서울성모병원 내과
Tel: (02) 2258-2901, Fax: (02) 599-3589
E-mail: viper@catholic.ac.kr

Correspondence to: Sang-Woo Kim, M.D.
Department of Internal Medicine, Seoul St. Mary's Hospital,
College of Medicine, The Catholic University of Korea, 505,
Banpo-dong, Seocho-gu, Seoul 137-040, Korea
Tel: +82-2-2258-2901, Fax: +82-2-599-3589
E-mail: viper@catholic.ac.kr

여한 환자에서 임상양상, S자 결장경검사 및 조직검사로 거짓막 대장염으로 진단하고 치료한 1예를 경험하여 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

증 례

13세 남자가 3주 간 지속된 하복부 동통 및 1주 전부터 시작된 점액성 설사로 내원하였다. 복통은 식사 및 배변과 상관없이 주기적으로 악화와 호전을 반복하였으며 약 5-10 분간 지속되는 양상을 보였다. 내원 당시 하루 5-6회의 점액성 설사를 하였으며 발열이나 혈변은 없었다. 4년 전 1달 간 지속된 다발성 관절통과 우측 발목의 종창, 4시간 이상 지속되는 조조강직으로 내원하여 연소형 류마티스 관절염으로 진단되었다. 매주 methotrexate 10 mg, 매일 스테로이드



Fig. 1. Enhanced abdominal CT. There was diffuse and edematous bowel wall thickening in the entire colon with well-enhancing mucosal wall.

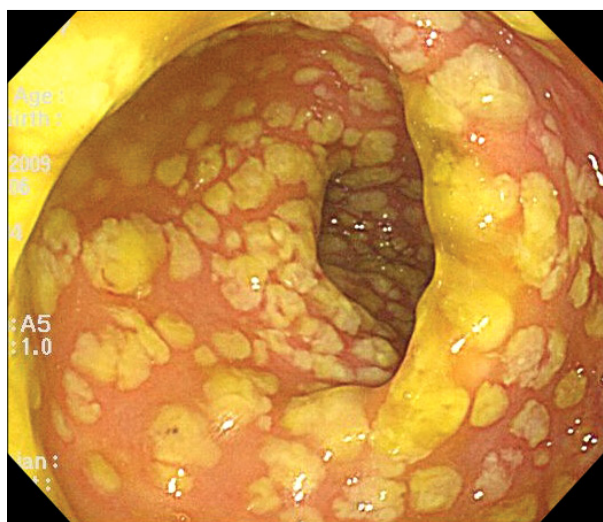


Fig. 2. Sigmoidoscopic finding. There were diffusely scattered numerous elevated yellowish plaques with edematous and hyperemic mucosa.

10 mg으로 치료받던 중 3년 전 스테로이드를 중지하였으며 methotrexate는 2년 전부터 중지하였다. 내원 7개월 전 관절통이 재발하여 매주 methotrexate 5 mg을 복용하였으며, 내원 당시에는 증상이 호전되어 2주에 한번 5 mg으로 감량한 상태였다. 내원 당시 활력징후는 혈압 110/80 mmHg, 맥박 82회/분, 호흡수 16회/분, 체온 38°C였다. 복부 진찰에서 장음은 정상이었으며 압통, 반발통은 없었다. 관절에서 이상소견은 없었다. 말초 혈액 검사에서 혈색소 14.6 g/dL, 혈소판 413,000/mm³, 백혈구 16,310/mm³, 호중구 80.3%이었으며, 적혈구 침강 속도 13 mm/hr, C-반응 단백 5.66 mg/dL이었다. 혈청 생화학 검사에서 혈액요소질소 10.4 mg/dL, 크레아티닌 0.66 mg/dL, 총 단백 6 g/dL, 알부민 3.5 g/dL, AST/ALT 14/12 IU/L, 총 빌리루빈 1.2 mg/dL이었다. 분변검사에서 백혈구는 20-30개였으며 잠혈 반응은 음성이었고, 기생충은 검출되지 않았다. 소변검사에서 특이 소견은 없었다. 단순 흉부 및 복부 촬영에서도 특별한 소견은 보이지 않았다. 입원 당시 급성 장염 진단 하에 amoxicillin 및 clavulanate 3 g과 gentamicin 120 mg 1회 정맥 내 투여하였으나 발열, 복통 및 점액성 설사가 지속되어 내원 2일째 cefotaxime 5.2 g, amikacin 500 mg으로 변경하여 투여하였다. 같은 날 복부 전산화 단층촬영 결과 전 대장 벽의 부종성 비후 및 점막층의 조영증강이 관찰되었으나 소장 이상 소견은 없었다(Fig. 1). 내원 3일째 증상 호전이 없어 S자 결장경 검사를 시행하였다(Fig. 2). 항문연에서 60 cm 근위부까지 검사하였고 20 cm부터 다발성 황백색 용기 병변이 균일하게 있었고 주변 점막은 발적이 있었으나 궤양, 출혈은 없었다. 병변 부위에서 시행한 조직검사에서도 거짓막 대장염에 합당한 소견이었다(Fig. 3). 대변검사에서 시행한 *C. difficile* A, B 독소 결

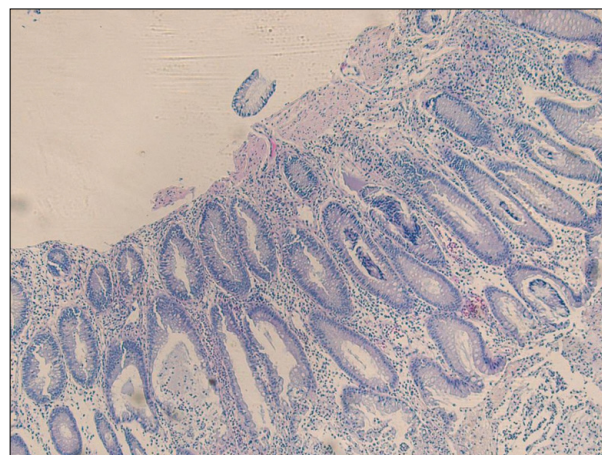


Fig. 3. Pathologic finding of biopsy specimen from sigmoid colon mucosa. It showed superficially damaged mucosa with numerous infiltrated lymphocytes and volcano-shaped fibrinopurulent exudates (H&E stain, ×50).

과는 음성이었으며 배양검사에서도 균은 동정되지 않았다.

균 및 독소는 검출되지 않았으나 임상적 증상과 S자 결장경 소견을 통하여 거짓막 대장염으로 진단하였다. 입원 후 항생제가 2일간 투여되었으나 내원 전 항생제 투여력은 없었고 3주일간 복통 및 설사가 지속되었으며 입원 전후 증상의 변화가 없었으므로 입원 후 투여된 항생제는 거짓막 대장염의 원인이 아닌 것으로 판단하였다. Methotrexate는 면역 상태, 특히 장 내 세균 분포에 영향을 줄 수 있어 중지하였고, 전신 상태가 저하되었고 경구 섭취가 불가능한 상태여서 metronidazole 정주를 시작하였다. Metronidazole 투여 시작 2일 후 발열은 감소하였고 전신 상태는 호전되었다. 점액성 설사는 5일 간 지속되었으나 양은 감소 추세였으며 균기도 정상으로 회복되었다. 1주일 경과 후 시행한 추적 직장 내시경 결과 황백색의 거짓막은 부분적으로 남아있었으나 거의 소실되었으며 점막의 부종이 있었다. 경구 섭취가 가능할 정도로 전신 상태가 회복되어 metronidazole 정주를 경구로 교체하였으며 설사 및 복통 재발 없이 퇴원하였다. Methotrexate는 다시 투약하지 않았으며 약 8개월간 추적 관찰기간 동안 설사 및 거짓막 대장염의 재발은 없었다.

고 찰

거짓막 대장염은 주로 항생제 사용과 관련된 *C. difficile* 감염으로서 설사를 유발하며 복통, 발열 등의 염증 반응을 일으키는 질환이다. 거짓막 대장염의 발생은 다음 세 가지 과정으로 생각할 수 있다. 첫 번째, 대장 내 정상 세균 분포의 변화가 발생하고, 두 번째, *C. difficile* 혹은 포자가 체내에 섭취되어 장 내에서 집락이 발생하며, 세 번째, 대장 내에서 독소를 분비하여 장의 손상 및 염증을 유발한다.¹ 이와 같은 과정을 유발하는 가장 흔한 원인은 항생제 투여 및 *C. difficile* 감염이지만, 장 내 세균을 변화시킬 수 있는 약제, 수술 혹은 전신 면역 상태, 다른 균의 감염에 의해서도 거짓막 대장염은 발생할 수 있다.^{1,3} 특히 면역억제제 혹은 항암제의 경우 세균 상태의 변화뿐 아니라 세포의 재생 및 장 내 혈액 순환을 저해하고 면역과정을 변화시킴으로써 대장염의 위험이 증가할 수 있으며 거짓막 대장염의 발생도 가능하다.¹²

이번 증례는 설사와 복통이 시작되기 전 항생제 투여력 및 입원력이 없었다. 입원 후 항생제가 투여되었으나 입원 전후 증상 변화가 없었고 전 대장의 염증이 관찰되었으므로 항생제와 관련된 *C. difficile* 감염에 의한 대장염은 아닌 것으로 생각되었다. 항생제 외에 전신 면역 상태 및 장 내 세균 분포에 영향을 줄 수 있는 조건으로 methotrexate 투여가 원인 약제로 판단되어 거짓막 대장염의 치료 원칙에 따라 투약 중지 및 metronidazole 투여 후 증상이 호전되었다.

Methotrexate에 인한 거짓막 대장염 발생은 기존 연구에서 확인할 수 있다. 동물 실험에서 실험용 햄스터에 methotrexate를 투여하였을 때에 *C. difficile* 항원이 검출되었으며 분변에서 *C. difficile* 독소가 높게 측정되었다.¹³ 항암 치료 중인 환자 중 설사 및 대장염의 증거가 있는 19명을 대상으로 한 연구 결과 8명에서 거짓막 대장염이 발생하였다.⁶ 이들 모두 methotrexate를 투여하였고 4명은 cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, prednisolone 등의 항암제를 병합 투여하였다. 또한 1966년부터 1992년까지 MEDLINE을 통하여 항암제 투여로 인한 거짓막 대장염을 보고한 문헌을 정리한 결과⁴ 투여한 항암제는 전체 23명 중 methotrexate가 9명(39%)으로 가장 많았으며 doxorubicin, cyclophosphamide 7명(30%), fluorouracil 4명 순이었다. 항생제 투여로 인한 거짓막 대장염과 비교하여 임상적인 증상은 일치하나 경과가 보다 좋지 않으며 더욱 적극적인 치료가 필요하였다.

면역억제제 혹은 항암제에 의한 거짓막 대장염은 흔하지 않고 정확한 통계가 없지만 여러 종류의 약제에서 거짓막 대장염이 발생할 수 있는 것으로 알려져 있다. 항암 치료한 205명의 환자 중 59명(29%)에서 설사가 나타났으며 이 중 27명(46%)에서 *C. difficile* 독소가 검출되었다.⁷ 설사 환자 중 독성 거짓막 대장염이 발생하는 경우는 항암제 투여를 한 경우가 많았으며, 항암제와 항생제를 함께 투여하는 경우 더욱 많이 발생하였다. 국내에서는 5-fluorouracil을 투여받은 대장암 환자,⁸ paclitaxel과 carboplatin을 투여받은 폐암⁹ 및 부인암 환자^{14,15}에서 거짓막 대장염 발생이 보고되었고, 최근 bortezomib,¹⁶ anti-GD2 monoclonal antibody,¹⁷ mycophenolate mofetil 투여 후^{18,19} 거짓막 대장염이 발생하였다.

항생제에 의한 거짓막 대장염의 경우 대부분 설사 시작 2주-3달 이내에 항생제 투여력이 있으나, 면역억제제 혹은 항암제에 의한 경우는 대부분 장기간 투여 중에 나타나므로 정확한 발생 시점을 파악하기 힘들다. 본 환자의 경우 처음 투여한지 4년이 지났으나 중간에 약 2년간 중지하였고 다시 시작한지 7개월 만에 발생하였다. 대부분의 증례 보고들은 투여한지 1달 이내에 설사가 발생하였으나, 항암치료를 받은 소아암 환자를 대상으로 한 연구에서는 항암치료를 시작한지 2개월에서부터 10개월까지 거짓막 대장염이 발생하였다.¹⁷ 이번 환자와 같이 저용량으로 투여된 경우 항생제나 항암 목적으로 사용할 때보다 장 내 세균 분포에 미치는 영향이 적으므로 보다 느리게 발생하였을 가능성이 있다.

C. difficile 독소 검사는 민감도와 특이도가 높지만(각각 67-100%, 85-100%) 이송, 보관, 검체의 희석 및 분석 방법에 따라 정확한 결과가 나오지 않을 수 있다.¹ 또한 *C. difficile* 외의 다른 균에 의한 경우(*Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Candida* spp., *Staphylococcus aureus*)도 가능하며 뚜렷한 병원균을 밝혀내지 못하는 경우도 있다.² 항생제 관

런 설사 환자 38명을 대상으로 한 연구에서 조직 배양, 분변 배양 및 *C. difficile* toxin assay와 내시경을 시행한 결과 원인 균이 발견된 경우는 19명(50%)이었으며 그 중 *C. difficile*가 9명(23.7%)으로 가장 많았으나 *Klebsiella pneumonia*, *Candida albicans*, *Candida tropicalis* 등도 발견되었다. 또한 내시경에서 거짓막 대장염이 관찰된 환자 15명 중 *C. difficile*가 발견된 경우는 5명이었고 6명에서 균이 발견되지 않았으며 기타 *Klebsiella pneumonia*, *Candida albicans*가 동정되었다.²⁰ 따라서 일반적인 치료에 호전되지 않는 설사가 있는 경우 독소, 배양 검사에서 *C. difficile* 감염 증거가 없더라도 거짓막 대장염의 가능성을 염두에 두어야겠다.

면역억제제 혹은 항암제를 투여받는 환자에게서 지속적인 설사 및 염증의 증거가 있는 경우 원인을 찾으려는 노력이 필요하며, 드물지만 거짓막 대장염의 가능성을 염두에 두고 적절한 치료를 빠르게 시작하는 것이 환자의 예후에 도움이 될 것으로 판단된다. 또한 면역억제제나 항암제 투여 후 대장 내 세균 분포의 변화를 파악하는 연구와 항암제의 투여에 따른 거짓막 대장염 발생에 대한 구체적인 대규모 통계조사를 통한 거짓막 대장염 발생의 위험인자에 대한 평가가 필요하다.

참고문헌

- Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH. Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management. 8th ed. Philadelphia: Saunders, 2006.
- DuPont HL, Garey K, Caeiro JP, Jiang ZD. New advances in *Clostridium difficile* infection: changing epidemiology, diagnosis, treatment and control. *Curr Opin Infect Dis* 2008;21:500-507.
- Janvier J, Kuhn S, Church D. Not all pseudomembranous colitis is caused by *Clostridium difficile*. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2008;19:256-257.
- Anand A, Glatt AE. *Clostridium difficile* infection associated with antineoplastic chemotherapy: a review. *Clin Infect Dis* 1993;17:109-113.
- Cudmore MA, Silva J Jr, Fekety R, Liepman MK, Kim KH. *Clostridium difficile* colitis associated with cancer chemotherapy. *Arch Intern Med* 1982;142:333-335.
- Miller SD, Koornhof HJ. *Clostridium difficile* colitis associated with the use of antineoplastic agents. *Eur J Clin Microbiol* 1984;3:10-13.
- Blot E, Escande MC, Besson D, et al. Outbreak of *Clostridium difficile*-related diarrhoea in an adult oncology unit: risk factors and microbiological characteristics. *J Hosp Infect* 2003;53:187-192.
- Cheon SH, Kim KH. Pseudomembranous colitis after 5-fluorouracil chemotherapy in rectal cancer patient. *Korean J Gastroenterol* 2005;46:319-320.
- Yang SW, Moon W. A case of pseudomembranous colitis after paclitaxel and carboplatin chemotherapy. *Korean J Gastroenterol* 2009;54:328-332.
- Ramos A, Martínez-Taboada VM, Fito C, Rodríguez-Valverde V. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in rheumatoid arthritis patients who are receiving therapy with low-dose chlorambucil. *Arthritis Rheum* 1997;40:2090-2091.
- van Ede AE, Laan RF, Blom HJ, De Abreu RA, van de Putte LB. Methotrexate in rheumatoid arthritis: an update with focus on mechanisms involved in toxicity. *Semin Arthritis Rheum* 1998;27:277-292.
- Cappell MS. Colonic toxicity of administered drugs and chemicals. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1175-1190.
- Silva J, Fekety R, Werk C, et al. Inciting and etiologic agents of colitis. *Rev Infect Dis* 1984;6(suppl 1):S214-221.
- Yamazawa K, Kanno H, Seki K, Kuzuta T, Matsui H, Sekiya S. Life-threatening *Clostridium difficile*-associated diarrhea induced by paclitaxel-carboplatin combination chemotherapy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80:768-769.
- Husain A, Aptaker L, Spriggs DR, Barakat RR. Gastrointestinal toxicity and *Clostridium difficile* diarrhea in patients treated with paclitaxel-containing chemotherapy regimens. *Gynecol Oncol* 1998;71:104-107.
- Moon SJ, Min CK, Lee DG, et al. Pseudomembranous colitis following bortezomib therapy in a myeloma patient. *Acta Haematol* 2007;117:211-214.
- Castagnola E, Battaglia T, Bandettini R, et al. *Clostridium difficile*-associated disease in children with solid tumors. *Support Care Cancer* 2009;17:321-324.
- Phatak UP, Seo-Mayer P, Jain D, Selbst M, Husain S, Pashankar DS. Mycophenolate mofetil-induced colitis in children. *J Clin Gastroenterol* 2009;43:967-969.
- Arsalan H, Inci EK, Azap OK, Karakayali H, Torgay A, Haberal M. Etiologic agents of diarrhea in solid organ recipients. *Transpl Infect Dis* 2007;9:270-275.
- Song JH, Shim KN, Jung SA, et al. Antibiotic-associated diarrhea: candidate organisms other than *Clostridium difficile*. *Korean J Intern Med* 2008;23:9-15.