

CASE REPORT

Clostridium difficile 감염으로 재활성화 및 중증도가 악화된 좌측 궤양성 대장염 1예

나동길, 김진배, 신영철, 신수린, 김효정, 백일현, 박상훈, 이명석
한림대학교 의과대학 내과학교실

Left-sided Ulcerative Colitis Reactivated and Aggravated during *Clostridium difficile* Infection

Dong Kil Na, Jin Bae Kim, Young Chul Shin, Su Lin Shin, Hyo Jung Kim, Il Hyun Baek, Sang Hoon Park and Myung Seok Lee
Department of Medicine, Hallym University College of Medicine, Seoul, Korea

Clostridium difficile (*C. difficile*) infection appears to be closely related to reactivation, diagnostic delay, and disease progression in patients with inflammatory bowel disease. However, whether *C. difficile* infection triggers the reactivation of inflammatory bowel disease or vice versa is not certain. We report a case of reactivated and progressed left ulcerative colitis following *C. difficile* infection in a 56-year-old woman. A series of endoscopic findings in this case report strongly supports a causative role of *C. difficile* infection on the reactivation and progression of ulcerative colitis. (Korean J Gastroenterol 2011;57:374-378)

Key Words: *Clostridium difficile*; Ulcerative colitis; Pseudomembranous colitis

서론

궤양성 대장염은 대장 점막의 만성적인 염증을 특징으로 하는 원인 불명의 만성 재발성 염증 질환으로 장점막 면역계의 비정상적 활성화에 의해 발생되는 것으로 생각되고 있다.^{1,2} 반면 위막성 대장염은 항생제 등의 사용으로 인하여 대장 내 정상 세균 총의 구성이 변화되는 조건에서 *Clostridium difficile* (*C. difficile*)의 과증식 및 독소 분비로 인하여 대장 점막에 특징적인 염증이 나타나는 급성 감염성 질환이다.^{3,4} 염증성 대장 질환에서의 *C. difficile* 감염의 유병률은 5-20%로 비염증성 대장 질환 군에 비해 높게 보고되고 있는데,^{5,6} 그 이유에 대해서는 아직 명확해진 않다. 만성 염증성 대장 질환 환자에서 *C. difficile* 감염은 진단의 지연, 중증도의 증가와 관련이 있지만,^{7,8} 단순히 염증성 대장 질환 환자에서 *C.*

difficile 감염이 잘 일어나는 것인지, 아니면 *C. difficile*가 염증성 대장 질환의 활성화에 관여하는 지에 대해서는 아직 알려진 바가 없다.

저자들은 *C. difficile*에 의해 재활성화되고 vancomycin 사용으로 일시적 내시경적 호전을 보인 좌측 궤양성 대장염 환자를 경험하였기에 증례를 보고하는 바이다.

증례

56세 여자 환자가 10일 전부터 하복부 동통, 설사, 뒤무직으로 일차의료기관에서 구불 결장경 검사 및 용종 절제술을 시행받고 궤양성 대장염이 의심되어 전원되었다. 환자는 20년 전 궤양성 대장염을 진단받고 약 1년간 치료받은 경력이 있었고 그 이후로는 증상이 없어 투약을 중지해 오고 있었다.

Received April 15, 2010. Revised June 18, 2010. Accepted June 18, 2010.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

교신저자: 김진배, 150-950, 서울시 영등포구 대림1동 948-1, 한림대학교 의과대학 강남성심병원 소화기내과

Correspondence to: Jin Bae Kim, Division of Gastroenterology, Department of Medicine, Kangnam Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, 948-1, Daelim 1-dong, Youngdungpo-gu, Seoul 150-950, Korea. Tel: +82-2-829-5114, Fax: +82-2-849-4469, E-mail: jbkim87@hallym.or.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.

내원 20일 전 어깨 수술 이후 cefa 계열의 항생제를 정맥 투여받았다. 20년 전 궤양성 대장염으로 대장 절제술을 시행한 과거력이 있으며 복용중인 약물은 없었다. 1년 전 건강검진 목적으로 시행한 대장내시경 검사에서 이상 소견이 없었다. 신체검진에서는 체온은 36.8°C였고, 양 하복부에 압통이 있었으나 반발통은 없었으며 장음은 증가되어 있었다. 말초혈액

검사 및 생화학 검사에서 혈색소 11.5 g/dL, 백혈구 10,550/mm³, 혈청 총 단백 6.8 g/dL, 혈청 알부민 4.2 g/dL로 특이 소견은 보이지 않았다. Erythrocyte sedimentation rate (ESR)과 CRP는 각각 56 mm/hr와 10.9 mg/dL로 증가된 소견을 보이고 있었다. 내원 당시 시행한 검사실 소견은 Table 1과 같다. 대장내시경 검사에서 직장은 점막 과립상, 점막 미

Table 1. Results of Laboratory Test and Treatment

	Initial (2009-4-9)	Discharge (2009-4-21)	2 nd admission (2009-5-10)	Discharge (2009-5-27)
WBC (/mm ³)	10,550		8,620	
Hb (g/dL)	11.5		11.2	
PLT (/uL)	377 K		280 K	
ESR (mm/hr)	56		56	
CRP (mg/dL)	10.9	1.4	9.1	0.4
Total protein (g/dL)	6.8		7.0	
Albumin (g/dL)	4.2		4.3	
Anti-CMV, IgM	Negative		Negative	
<i>C. difficile</i> toxin	Positive		Positive	Negative
Treatment				
<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;"> <p>Metronidazole</p> <p>● → Vancomycin</p> <p>● →</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>Vancomycin</p> <p>● →</p> <p>Steroid</p> <p>● →</p> <p>Sulfasalazine</p> <p>● →</p> </div> </div>				

WBC, white blood cell; PLT, platelet; ESR, erythrocyte sedimentation rate; CMV, cytomegalovirus.



Fig. 1. Initial colonoscopic and pathologic findings. Typical findings suggestive of ulcerative proctitis were noted on the rectal mucosa, while numerous yellowish plaques were scattered proximally starting from the sigmoid colon to cecal base. Well-demarcated active ulceration was noted at upper rectum. In the lower rectum, nonspecific colitis with chronic and acute inflammatory cells in lamina propria was noted. There was no architectural distortion (H&E, ×200).

란, 혈관상 소실, 점촉 출혈 등 궤양성 직장염에 유사한 소견을 보였지만, 구불 결장을 포함하여 근위부에는 비교적 명확한 위막들이 관찰되었고 위막들 사이에서 관찰되는 대장 점막은 거의 정상 점막과 흡사하였다(Fig. 1). 상부 직장에서는 주변부가 명확한 급성 궤양이 관찰되었고, 이는 외부 병원에서 시행한 용종 제거술에 의한 의인성 궤양으로 생각되었다. 맹장의 기시부와 하부 직장에서 각각 2조각의 생검을 시행했으며, 조직 검사에서 비특이적 염증 소견만을 보였다(Fig. 1). 상부 직장의 궤양성 병변에서 실시한 거대 세포 바이러스에 대한 면역조직화학 검사는 음성이었다. 분변 검사에서 *C. dif-*

ficile 독소가 검출되어 위막성 대장염이 의심되었고, 초 치료로 metronidazole 250 mg q.i.d가 경구 투여되었지만 임상호전이 없어 4일 후 vancomycin 500 mg q.i.d가 경구로 대체 투여되었다. 환자는 7일 후 증상의 빠른 호전과 함께 직장을 비롯한 구불 결장의 내시경 소견이 궤양을 제외하고 거의 정상화되어 퇴원하였다(Fig. 2).

환자는 퇴원 20일만에 같은 증상의 재발로 다시 입원하였다(Table 1). 추적 대장내시경 검사에서 직장으로부터 원위부 횡행결장에 걸쳐 연속적으로 분포하는 점막의 미란 및 과립상, 부종, 혈관상의 소실 등이 관찰되었고, 원위부 횡행결장에

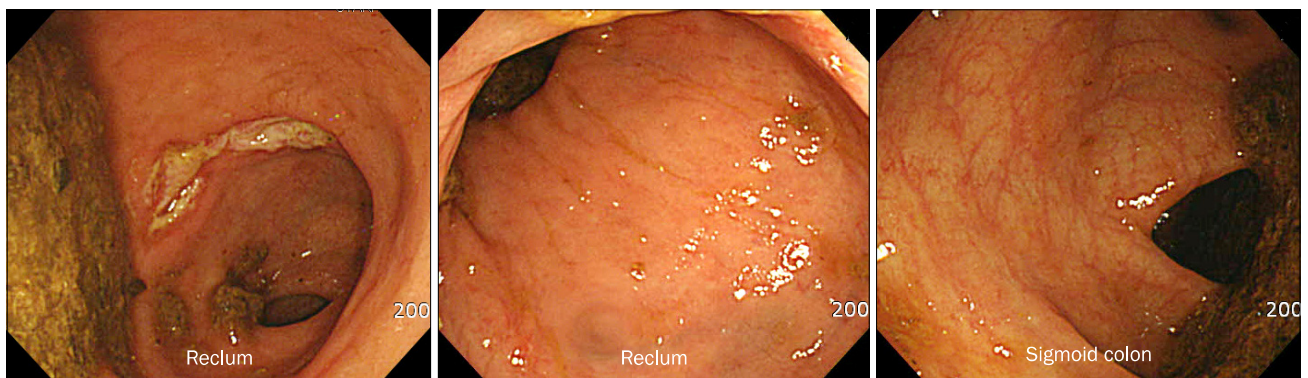


Fig. 2. Colonoscopic findings 10 days after oral vancomycin administration. The rectal and proximal mucosal lesions were nearly normalized except for a healing ulcerative lesion at the upper rectum.

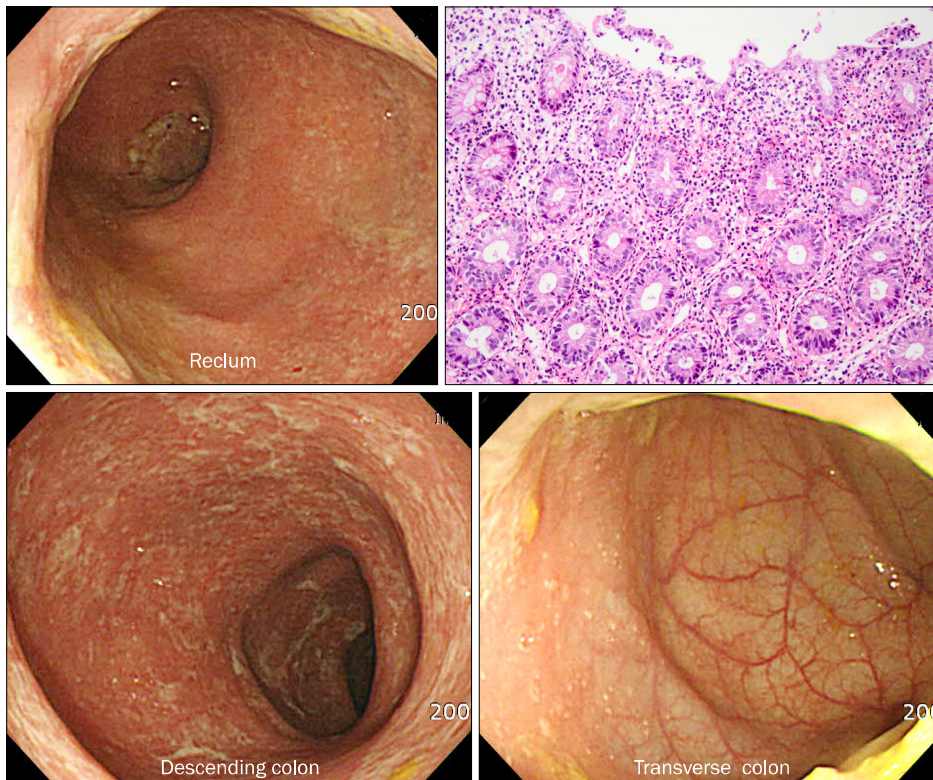


Fig. 3. Colonoscopic findings 20 days after the cessation of oral vancomycin. Diffuse mucosal erosions, loss of vascularity, and mucosal granularity were noted in a continuous fashion from the lower rectum to distal transverse colon. Abrupt transition to normal mucosa was also noted at the distal transverse colon, suggesting of left-sided ulcerative colitis. Ulcer was still present at the upper rectum. No pseudomembrane was observed. In sigmoid colon, the lamina propria contained a dense infiltrate of prominent neutrophils, plasma cells and lymphocytes. The epithelium appeared mucin depleted however, histologic feature of active colitis including cryptitis or crypt abscess was not present (H&E, ×200).

는 비교적 뚜렷한 정상점막으로의 이행 소견도 관찰되어 궤양성 대장염에 보다 합당한 소견이었으며, 위막은 관찰할 수 없었다. 상부 직장의 궤양은 다소 크기가 감소하였지만 여전히 관찰되었고(Fig. 3) 하행 결장과, 구불 결장에서 시행한 각각 2조각의 생검 조직에서 점막고유관 내에 이전보다 진행된 염증세포 침윤과 상피의 점액 감소(mucin depletion)가 관찰되었다. 움 농양(crypt abscess)과 움와의 구조적 변형은 보이지 않아(Fig. 3) 궤양성 대장염의 특징적인 조직검사 소견은 아니었지만 과거력, 전형적인 내시경 소견, vancomycin 치료에도 불구하고 비교적 단기간 내에 재발한 점 등을 종합하여 *C. difficile* 감염의 재발보다는 *C. difficile* 감염 후 중증도와 범위면에서 악화된 좌측 궤양성 대장염으로 진단하였다. 다만 분변 검사에서 *C. difficile* 독소가 여전히 양성이었기 때문에 vancomycin 투여 하에 스테로이드와 sulfasalazine 경구 투여를 시작하였다. 퇴원 전 실시한 대장내시경 검사에서 점막의 염증 소견은 거의 치유되었으며, 12개월이 지난 현재 sulfasalazine 투여만으로 증상 재발 없이 관찰 중이다.

고 찰

염증성 장질환 환자에서의 *C. difficile* 발생률은 최근 증가 추세에 있다. 염증성 장질환 환자에서 *C. difficile* 감염은 약 5-20% 정도로 만성 대장염이 없는 환자에 비해 높게 보고된다.⁴ 염증성 장질환 환자에서 *C. difficile* 감염의 빈도가 높은 이유로는 염증성 장질환 환자에서의 스테로이드 사용, 항생제 사용, 장기간 병원 입원 및 동반 질환의 존재때문으로 생각된다.⁹ *C. difficile* 감염이 염증성 장질환의 발현에 어떠한 역할을 하는 지에 대해서 아직 정확히 알려진 바는 없지만, 두 질환 간에 밀접한 관련이 있음은 사실이다. 염증성 장질환 환자에서 *C. difficile* 감염이 대조군에 비해서 높은 점, *C. difficile* 감염 군에서 염증성 장질환의 유병률이 높은 점, 염증성 장질환의 재발에 *C. difficile* 독소가 높게 검출(5-19%)된다는 사실 등이 이를 뒷받침한다.^{5,9}

염증성 장질환에 동반되는 *C. difficile* 감염은 통상적인 *C. difficile* 감염과는 달리 39-61%에서 항생제 기왕력이 없고^{10,11} 원외 감염이 상대적으로 높는데, 이는 지역사회에서 습득된 *C. difficile*의 자발적 제거능력에 문제가 있음을 시사하는 것으로 *C. difficile* 감염이 염증성 장질환 환자에서 높은 비율로 동반되는 것과도 연관이 있어 보인다. 하지만 이러한 사실은 ‘동반 감염이 흔하다는 것’ 이상의 의미를 부여하기 어려울 뿐만 아니라 서로 간의 인과 관계를 입증하기 힘들다. 다른 원인으로 인해 이미 악화된 대장염에 *C. difficile* 감염이 쉽게 일어나는 것인지, 아니면 *C. difficile* 감염이 대장염의 발생 및 재활성화에 직접적 역할을 했는지 규명하기 쉽지 않기 때

문이다.

이번 증례는 궤양성 대장염의 재활성화 및 악화에 *C. difficile* 감염이 관여했다는 직간접적 증거를 제시한다는 점에서 의미가 있다. 첫 번째로는 비교적 명확한 시간적 전후 관계로 전형적인 위막성 대장염 진단 후 단기간 내 궤양성 대장염이 발병한 점이다. 비록 직장 점막이 궤양성 대장염에 보다 합당한 소견이어서 이미 재활성화가 이루어진 궤양성 직장염에 *C. difficile* 감염이 병발되었을 가능성도 배제할 수는 없으나, 내원 1년 전 검진 목적으로 시행한 대장 점막은 정상이었으며 최근 항생제 사용 전까지 증상이 없었다는 점을 감안하면 궤양성 대장염은 *C. difficile* 감염에 의해서 재활성화되었다고 추측된다. 두 번째 증거로는 궤양성 대장염으로 의심되는 직장 병변이 vancomycin 사용으로 인해서 일시적이지만 염증이 소실되었다는 점이다(Fig. 2). 여기에는 두 가지 가능성이 있다. 첫째, 궤양성 대장염으로 의심되었던 직장 부위가 궤양성 대장염이 아닌, 위막성 대장염의 한 비특이적 형태일 가능성인데, 실제로 전형적인 위막성 병변은 직장과 구불결장의 근위부에 나타나는 경향이 있어 위막성 대장염 진단에 전 대장 내시경이 추천되기도 한다.^{12,13} 둘째로, *C. difficile* 감염이 위막성 대장염 발현 전 또는 거의 동시에 궤양성 대장염의 재활성화에 관여하였고 원인 인자의 조기제거가 이루어짐으로써 점막병변의 정상화가 이루어졌을 가능성이 있다. 현재로서는 두 가지 해석을 배제할 수 없지만 vancomycin 치료 후 거의 정상화된 점막에서 범위 및 중증도가 진행된 궤양성 대장염이 발생한 것을 볼 때 *C. difficile* 감염이 궤양성 대장염의 재활성과 악화에 직접적 영향이 있었음을 부인할 수는 없다.

이번 증례의 아쉬운 점은 궤양성 대장염의 진단이 환자의 과거력과 내시경 소견만을 바탕으로 이루어진 점과 과거 20년 전 궤양성 대장염에 대한 수술기록을 찾을 수 없어 수술 이유와 절제부위가 명확하지 않다는 점이다. 또한 조직검사가 진단적이지 못한 이유, 직장 조직 생검에서 움 농양과 움 비틀림을 관찰할 수 없었던 이유는 아마도 검체가 충분하지 않았기 때문으로 생각된다. 궤양성 대장염 재발시 *C. difficile* 독소가 양성되었던 것은 항생제 치료 후에도 약 20%에서는 지속적으로 검출된다고 알려져 있기 때문에 이와 같은 소견이 반드시 위막성 대장염의 재발을 의미하지는 않지만,¹⁰ 진단에 혼선이 있었던 것은 사실이다. 결국 스테로이드 제제에 의한 *C. difficile* 감염의 악화 가능성을 고려하여 vancomycin이 예방적 목적으로 사용되었지만, 두 제제의 동시 투여로 인해 결과 해석이 명확하지 못했다는 아쉬움이 남는다. 만약 vancomycin이 단독 투여됐더라면, 초 치료에서 보여준 것처럼 궤양성 대장염의 호전이 있었을 가능성도 배제하지 못한다.

C. difficile 감염과 염증성 장질환의 관계는 인과 관계를

떠나 두 가지 중요한 임상적 의미가 있다. 첫째는 중증도의 증가이고, 둘째는 진단의 지연이다. 첫째로 *C. difficile* 감염은 염증성 장질환 환자에서 사망률을 증가시킬 뿐만 아니라 전대장 절제술을 증가시킨다.⁷ 또한 염증성 장질환에서 동반되는 *C. difficile* 감염은 그렇지 않은 군에 비해 metronidazole의 반응이 떨어지기 때문에 vancomycin이 초 치료로 추천되고 있으며¹⁰ 이러한 요인들이 중증도의 증가에도 간접적으로 영향이 있어 보인다. 둘째로 기존의 염증성 장질환 환자에서 위막성 대장염이 동반되는 경우 위막성 대장염은 전형적인 특징을 나타내지 않는다.¹² 대부분의 위막성 대장염은 장관의 어느 부위에서나 발생이 가능하고 대체로 대장의 원위부에서 잘 발생하여 구불 결장경 검사의 진단적 유용성이 보고¹⁴되고 있지만, 앞에서 언급한 것처럼 논쟁의 여지가 있고, 본 증례에서와 같이 기존에 좌측 궤양성 대장염의 과거력이 있는 경우 위막성 대장염의 특징적인 소견들이 가려질 수 있기 때문에 전대장내시경 검사가 중요하다고 생각된다.

이번 증례는 *C. difficile* 감염이 궤양성 대장염 발생에 선행한 예로서 염증성 장질환의 재활성화를 유도하는데 *C. difficile* 감염이 원인적 역할을 함을 보여주는 의미있는 증례이다. 또한 기존의 궤양성 대장염의 악화가 있을 때 *C. difficile* 감염이 있는 지에 대한 면밀한 검사가 이루어져야 하며, 궤양성 대장염의 기왕력이 있는 경우 *C. difficile* 감염은 비전형적으로 나타날 수 있고 궤양성 대장염의 활성화를 초래할 수 있기 때문에 이에 대한 면밀한 관찰이 요구된다.

REFERENCES

1. Kethu SR. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel diseases. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:467-475.
2. Satsangi J, Jewell DP, Bell JI. The genetics of inflammatory bowel disease. *Gut* 1997;40:572-574.
3. Bolton RP, Sherriff RJ, Read AE. *Clostridium difficile* associated diarrhea: a role in inflammatory bowel disease? *Lancet* 1980;1:383-384.
4. Meyers S, Mayer L, Bottone E, Desmond E, Janowitz HD. Occurrence of *Clostridium difficile* toxin during the course of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1981;80:697-700.
5. Meyer AM, Ramzan NN, Loftus EV Jr, Heigh RI, Leighton JA. The diagnostic yield of stool pathogen studies during relapses of inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 2004;38:772-775.
6. Mylonaki M, Langmead L, Pantes A, Johnson F, Rampton DS. Enteric infection in relapse of inflammatory bowel disease: importance of microbiological examination of stool. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:775-778.
7. Issa M, Vijayapal A, Graham MB, et al. Impact of *Clostridium difficile* on inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:345-351.
8. Ananthakrishnan AN, McGinley EL, Binion DG. Excess hospitalisation burden associated with *Clostridium difficile* in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 2008;57:205-210.
9. Rodemann JF, Dubberk ER, Reske KA, Seo da H, Stone CD. Incidence of *Clostridium difficile* infection in inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:339-344.
10. Issa M, Ananthakrishnan AN, Binion DG. *Clostridium difficile* and inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:1432-1442.
11. Miller DL, Sedlack JD, Holt RW. Perforation complicating rifampin-associated pseudomembranous enteritis. *Arch Surg* 1989;124:1082.
12. Wang A, Takeshima F, Ikeda M, et al. Ulcerative colitis complicating pseudomembranous colitis of the right colon. *J Gastroenterol* 2002;37:309-312.
13. Hookman P, Barkin JS. *Clostridium difficile* associated infection, diarrhea and colitis. *World J Gastroenterol* 2009;15:1554-1580.
14. Bartlett JG. Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. *N Engl J Med* 2002;346:334-339.