

클로스트리디움 디피실리균 감염 후 발생한 반응성 관절염 1예

부산의료원 류마티스내과

이진성 · 김근태 · 양미진 · 서종훈

= Abstract =

A Case of Reactive Arthritis in a Patient with Clostridium Difficile Diarrhea

Jin Sung Lee, Geun Tae Kim, Mi Jin Yang, Jong Hoon Seo

Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Busan Medical Center, Busan, Korea

Clostridium difficile is the leading cause of hospital-acquired diarrhea. The frequent use of antibiotics and chemotherapeutic agents increases the likelihood of acquiring *Clostridium difficile*-associated disease. Reactive arthritis is a recognized sequela of infection with a many types of enteric or urogenital pathogens. Although the main bacterial causes of reactive arthritis following enteric infection are *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter* and *Yersinia*, *Clostridium difficile* should be considered as a rare cause of reactive arthritis. We report here on a case of a 63-year-old man who presented with reactive arthritis following an infection with *Clostridium difficile*.

Key Words: *Clostridium difficile*, Pseudomembranous colitis, Reactive arthritis

서론

반응성 관절염은 감염 후에 일차 감염 장소와는 동떨어진 부위에 발생하는 급성 비화농성, 무균적 염증성 관절염으로 지금까지 알려진 전형적인 감염원은 소화기계 감염과 비노생식기계 감염이며 소화기계 감염 중 흔한 원인균은 *Salmonella*, *Shigella*,

Campylobacter, *Yersinia* 등이다 (1-3). *Clostridium difficile*은 위막성 대장염을 일으키는 원인균이며 (4) *Clostridium difficile* 연관 설사(*Clostridium difficile*-associated diarrhea)는 병원성 설사의 가장 흔한 원인으로 전체 병원성 설사의 약 15~20%를 차지한다. 1976년 Rollins과 Moeller에 의해 위막성 대장염과 연관된 관절염 환자가 처음 보고 되었으며 이후 외국 문헌에 *Clostridium difficile*에 의한 대장염 후 발생한 반응성

<접수일 : 2008년 11월 12일, 심사통과일 : 2008년 12월 26일 >

※통신저자 : 김 근 태

부산시 연제구 월드컵길 96

부산의료원 류마티스내과

Tel : 051) 607-2107, Fax : 051) 607-2853, E-mail : gtah311@kornet.net

관절염이 드물게 보고되고 있으나 (5) 아직 국내에서는 보고 된 예가 없다. 저자들은 무릎 관절통을 주소로 내원한 고령의 남자에서 면역혈청학적 검사, 관절초음파 검사, 관절액 배양검사, 대장내시경 검사, Clostridium difficile toxin assay 검사를 통해 Clostridium difficile에 의한 반응성 관절염으로 진단하고 metronidazole 치료 후 임상증상과 검사실 소견이 호전된 예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 63세, 남자

주 소: 우측 무릎 관절의 통증과 종창

현병력: 상기 환자는 내원 40일 전 급성 천공성 충수돌기염으로 수술 후 입원 중, cefotetan과 isepacin의 경험적 항생제 치료를 받았다. 항생제 투여 10일 후부터 복통과 점액성 설사가 발생하였으며 시행한 대장내시경에서 위막성 대장염 소견 관찰되었고(그림 1), Clostridium difficile toxin assay 검사에서 양성 소견을 보여 Clostridium difficile에 의한 위막성 대장염으로 진단하였다. 항생제는 경구로 metronidazole을 투여하였으며, 항생제 투여 4일 후부터 설사가 호전

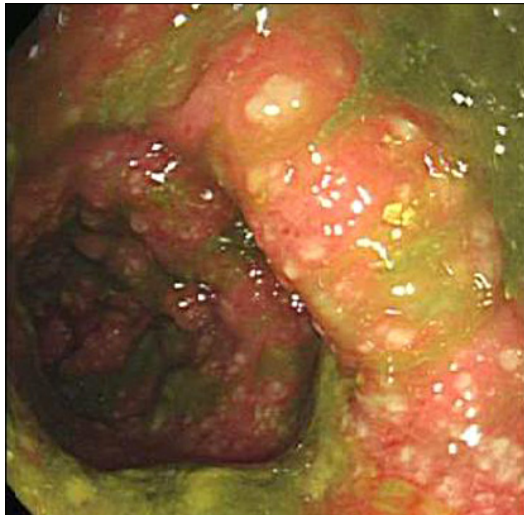


Fig. 1. Colonoscopic finding. The surface of the colon is diffusely covered a yellowish mucoid material. Mucosal edema is observed around.

되는 양상을 보여 환자는 퇴원하였다. 퇴원시 경구 metronidazole을 7일간 추가 처방하고, 외래에서 경과 관찰하기로 하였다. 이후 환자는 외래에 방문하지 않았으며, 퇴원 10일 후 점액성 설사(6~8회/일) 재발되고, 퇴원 2주 후부터 우측 무릎 관절의 통증과 종창이 발생하여 다시 본원 내원하였다.

과거력 및 직업력: 특이사항 없음

가족력: 특이사항 없음

이학적 소견: 내원 당시 활력징후는 혈압 110/70 mmHg, 맥박 78회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.7도였다. 결막에 빈혈 소견 없었으며, 공막의 황달은 없었고, 구강점막은 건조되어 있지 않았다. 척추와 사지에 변형은 관찰되지 않았고 운동과 감각의 이상 소견은 없었다. 우측 무릎 관절의 동통 및 국소 열감, 부종, 압통이 관찰되었다.

검사소견: 내원 당시 말초혈액검사에서 백혈구 19,780/mm³ (poly 87.8%, lymph 8.2%, mono 2.9%, eosino 0%, baso 0.3%), 헤모글로빈 12.5 g/dL, 헤마토크리트 36.8%, 혈소판 391,000/mm³였다. C-반응 단백(CRP) 16 mg/dL, 적혈구침강속도 40 mm/hr로 상승되었으며, 류마티스인자 음성, 항CCP항체 음성, ANA 음성, HLA-B27 유전자는 양성이었다. 또한, 요검사는 정상이었고, 대변배양검사에서 Salmonella, Shigella, Yersinia, Campylobacter 등의 장내감염을 의심할 만한 소견은 없었다. 관절 천자액 검사에서 WBC 6,720/mm³ (poly 90%)였고 crystal은 관찰되지 않았으며, 결핵균 도말 검사 및 세균 배양검사는 음성이었다(그림 2).

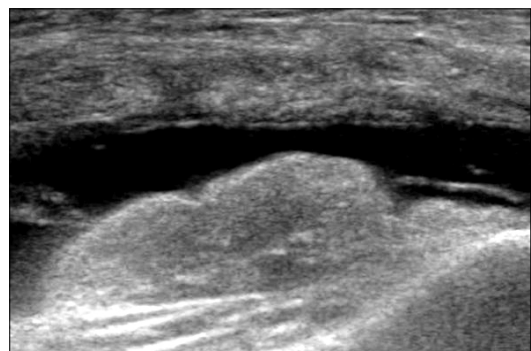


Fig. 2. Ultrasonography of the right knee joint. An amount of joint fluid and simultaneous synovial hypertrophy are observed in the right knee joint.



Fig. 3. New pain and swelling in the left knee joint have occurred.

치료 및 경과: 반응성 관절염 의심되어 경구 non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID), sulfasalazine 투여하였으나 효과 미미하였고, 관절강내 스테로이드 주입 후 관절염 소견 감소하였지만, 반대 측 무릎 관절에도 새로운 통증 및 종창이 발생하였다(그림 3). 내원 후 다시 시행한 *Clostridium difficile* toxin assay 검사에서 양성 소견 관찰되었다. 위막성 대장염의 재발과 함께 동반된 반응성 관절염으로 진단하고 metronidazole 정주 투여하였다. Metronidazole 투여 3일 후부터 설사는 호전되는 양상보였고, 3일째 시행한 검사실 소견도 호전되었다. 관절염은 항생제 치료 10일 후부터 호전되기 시작하였고, 현재 외래에서 경과 관찰 중이다.

고 찰

*Clostridium difficile*은 1930년대에 처음 기술되었으며, 위막성 대장염을 일으키는 원인균으로 알려져 있다 (4). 위막성 대장염은 설사, 복통, 열을 주증상으로 하며, 항생제 사용 후에 대장 내 균주의 변동에 의해서 *Clostridium difficile* 등의 과성장에 의해서 발생하게 된다 (6). 증상은 *Clostridium difficile* toxin (TcdA, TcdB 등)에 의한 염증을 통해 나타나게 되는데 (4), 이는 병원성 설사의 가장 흔한 원인으로 전체 병원성 설사의 약 15~20%를 차지한다. 진단은 대변에서 배양 혹은 염증에 양성을 보이고 대장

내시경에서 전형적인 양상을 보이면 진단하게 된다. 치료에서 가장 중요한 것은 항생제 투여의 중단이며, 약물로는 metronidazole, vancomycin, cholestyramine 등이 이용될 수 있고 vancomycin이 가장 효과적이다 (6).

반응성 관절염은 감염 후에 일차 감염 장소와는 동떨어진 부위에 발생하는 급성 비화농성, 무균적 염증성 관절염으로 지금까지 알려진 전형적인 감염원은 소화기계 감염과 비노생식기계 감염이며 소화기계 감염 중 흔한 원인균은 *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Yersinia* 등이다 (1-3). 이동성(migratory)의 다발 관절염(polyarticular arthritis) 양상을 보이며, 주로 하지의 대관절에 침범을 하게 되는데, 이중 무릎이 가장 흔하게 침범되는 것으로 알려져 있다 (7).

반응성 관절염의 발병기전은 아직 명확하게 밝혀 지지는 않았지만, 오랫동안 감염인자에 대해 형성된 항체가 관절의 활막조직 혹은 연골에 교차반응하여 발생할 것으로 생각된다. 특히, 장염 후에 발생하는 반응성 관절염의 경우에는 대부분 I형 주요조직적합체(class I MHC) 항원인 HLA-B27에 양성인 경우가 많았다 (3).

HLA-B27 (MHC class I allele)은 척추관절병증(spondyloarthropathy)과 관련되며, 특히 강직성척추염(ankylosing spondylitis) 환자의 90~95%에서 나타난다. 1973년에 HLA-B27과 반응성 관절염과의 연관성에 대해 처음 기술되었으며, 이후 많은 연구를 통해 장내감염과 연관된 반응성 관절염 환자에서 대략 50%까지 HLA-B27 양성소견을 보이는 것으로 나타났다. 비록, HLA-B27에 양성이라고 해서 감염에 취약하게 되는 것은 아니지만, 관절염이 생기면 HLA-B27 음성 환자에 비해 상대적으로 더 지속적이고, 심한 증상을 보이게 되는 것으로 생각된다 (8,9).

1976년 Rollins과 Moeller에 의해 위막성 대장염과 연관된 관절염 환자가 처음 보고되었으며 이후 외국 문헌에 *Clostridium difficile*에 의한 대장염 후 발생한 반응성 관절염이 드물게 보고되고 있다 (5). 1993년에 Putterman과 Rubin-ow는 *Clostridium difficile*에 의해 유발된 반응성 관절염에 대한 진단 기준(diagnostic criteria)을 ① 설사 또는 대장염 발생 이후에 나타나는 관절염, ② 항생제 사용 후에 발생한 설사, ③ *Clostridium difficile* 감염의 미생물학적 증거(stool cul-

ture 혹은 toxin assay 양성), ④ 관절염과 설사의 진단에 있어 다른 합당한 진단이 없을 때로 정의하였다 (10).

본 증례는 무릎 관절통을 주소로 내원한 고령의 남자에서 과거력, 면역혈청학적 검사, 요검사, 대변 배양검사, 관절초음파 검사, 관절액 배양검사 및 편광현미경 검사, 대장내시경 검사, Clostridium difficile toxin assay 검사 등을 통해 다른 원인에 의한 관절염을 배제한 후, Clostridium difficile에 의한 반응성 관절염으로 진단하였다.

진단 후 경구 NSAID 및 sulfasalazine을 사용하였으나 반응이 없었고, 스테로이드 관절내 투여 시 호전 소견 보였지만, 반대측 슬관절에 새로운 관절염이 나타났으며, Clostridium difficile toxin assay에서 양성 소견 보여 현성 감염에 의해 반응성 관절염이 지속되는 것으로 추정하였다. 환자가 오심, 구토 증상이 동반되어 metronidazole을 정주로 사용하였으며, 이후 임상증상과 검사실 소견이 점차 호전되었다. 반응성 관절염에서 치료는 주로 비스테로이드성 항염제를 사용하며 국소적 혹은 전신적 스테로이드, 항류마티스 약제(DMARD)를 사용하기도 한다. 항생제의 사용이 치료에 유용한지에 대해서는 임상적인 증거가 부족하지만, 원인균이 증명된 현성 감염이 있는 경우에는 항생제를 사용하여 관절염 증상이 호전된 증례보고가 있었다 (2). 본 증례에서도 metronidazole 사용 후에 관절염 증상이 호전되었으며 이에 대한 지속적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

최근 Human Parvovirus B19 (B19) 감염시 관절증상을 동반하는 것은 널리 알려진 사실로 어른에서는 발진과 같은 전형적인 증상 없이 관절증상만 나타내는 경우도 상당수 보고되고 있지만 (11), 본 증례에서는 진단 당시 Human Parvovirus B19에 의한 중복 감염에 대한 검사는 시행하지 못하였다. 하지만 B19에 의한 관절염은 남자에 비해 여자에서 2배 정도 흔하며, 대개 손, 손목의 소관절을 대칭적으로 침범하고, 비스테로이드성 항염제에 반응이 좋은 것으로 알려져 있으므로 (12), 본 증례에서는 상대적으로 가능성이 떨어질 것으로 생각된다.

본 증례처럼 Clostridium difficile 감염에 의한 반응성 관절염은 매우 드문 것으로 알려져 있으나, 항생제 사용 빈도가 비교적 높은 국내 실정을 감안한다

면, 관절염 환자에서 보다 철저한 병력 청취 및 개별 검사에 주의를 기울여야 할 것으로 생각된다.

요 약

저자들은 무릎 관절통을 주소로 내원한 고령의 남자에서 면역혈청학적 검사, 요검사, 대변배양검사, 관절초음파 검사, 관절액 배양검사 및 편광현미경 검사, 대장내시경 검사, Clostridium difficile toxin assay 검사를 통해 Clostridium difficile에 의한 반응성 관절염으로 진단하고 metronidazole 치료 후 임상증상과 검사실 소견이 호전된 예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

참고문헌

- 1) Kim JP, Lee IH, Jung JH, Sohn YW, Kim TH, Jun JB, et al. One case of Giardia lamblia-associated arthritis in a 23 year-old woman. Korean J Med 2001;61:82-5.
- 2) Lee JJ, Lee MR, Choi HJ, Chung JG, Baek HJ. A case of reactive arthritis after trichomonas vaginalis infestation. J Korean Rheum Assoc 2006;13:338-42.
- 3) Park EH, Do YS, Yang JC, Kang MR, Suh HJ, Jung SI, et al. A case of poststreptococcal reactive arthritis. Infect Chemother 2004;36:389-93.
- 4) Voth DE, Ballard JD. Clostridium difficile toxins: mechanism of action and role in disease. Clin Microbiol Rev 2005;18:247-63.
- 5) Keating RM, Vyas AS. Reactive arthritis following Clostridium difficile colitis. West J Med 1995;162: 61-3.
- 6) Lim PS, Yun HD, Yim KW, Song IS, Choi KW, Kim CY. A clinical study on pseudomembranous colitis. Korean J Gastrointest Endosc 1987;7:13-7.
- 7) Cron RQ, Gordon PV. Reactive arthritis to Clostridium difficile in a child. West J Med 1997;166:419-21.
- 8) Hill Gaston JS, Lillicrap MS. Arthritis associated with enteric infection. Best Pract Res Clin Rheumatol 2003;17:219-39.
- 9) Chung JW, Park TJ, Choi GS, Park HJ, Kim HA, Park HS, et al. A case of late onset peripheral spondyloarthropathy. J Korean Rheum Assoc 2007; 14:85-90.
- 10) Jacobs A, Barnard K, Fishel R, Gradon JD. Extra-colonic manifestations of Clostridium difficile infections. Presentation of 2 cases and review of the

- literature. Medicine 2001;80:88-101.
- 11) Chun LH, Kim TY. Does human parvovirus B19 have a role in the formation of the anemia and the disease activity in rheumatoid arthritis. Korean J Clin Pathol 2001;21:287-91.
- 12) Amanda C, Sean D. Advances in the biology, diagnosis and host-pathogen interactions of parvovirus B19. J Med Microbiol 2004;53:459-75.
-