고신대학교 의과대학 학술지 제23권 제4호
Kosin Medical Journal
Vol. 23. No. 4, pp. 264~267, 2008

폐결핵치료 중인 환자에서 Rifampicin에 의해 유발된 위막성 대장염 2예

김봉진[1], 권균홍[1], 임창섭[1], 김자영[1], 홍정범[1], 옥미선[2], 배용목[1], 김지연[1]

대동병원 내과[1] 고신의과대학 기생충학교실[2]

Two Cases of Rifampicin Induced Pseudomembranous Colitis in Patients Who Underwent Anti-Tuberculosis Therapy

Bong-Jin Kim[1], Kyun-Hong Kwon[1], Chang-Sup Lim[1], Ja-Young Kim[1], Joung-Boom Hong[1], Mee-Sun Ock[2], Yong-Mock Bae[1], Jee-Yeon Kim[1]

[1]Department of internal medicine, Daedong Hospital, Busan Korea
[2]Departmetn of parasitology, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

Abstract

Pseudomembranous colitis (PMC) is a disease caused by Clostridium difficile proliferation. The causative drugs are clindamycin, third-generation cephalosporins, flouroquinolone and so on. Rifampicin has been reported as a cause of PMC in the 1980s, and the frequency of PMC is increasing because rifampicin is a first line drug for anti-tuberculosis therapy. Two patients were recently admitted to our hospital due to watery diarrhea for 1 month and they were diagnosed with PMC by sigmoidoscopy. Their onset age were 74, 72 years old and latent period of symptoms were 60, 129 days, respectively. In one case, the patient displayed coexisting hypertension and diabetes. The clinical symptoms improved after discontinuing the rifampicin and then administering oral metronidazole. We report here on two cases presumed to be rifampicin-induced PMC.

Key words : Clostridium difficile, Pseudomembranous colitis, rifampicin, watery diarrhea

서 론

위막성 대장염은 항생제 사용에 따른 장내세균분포 변화로 유발된 *Clostridium difficile* 증식에 의한 장염의 일종이다. 이를 유발하는 대표적인 약제로 clindamycin, 3세대 cephalosporins, flouroquinolone 등이 알려져 있으나 위막성 대장염의 치료제가 되는 metronidazole, vancomycin을 포함한 모든 항생제가 원인이 될 수 있다.[1]

rifampicin은 RNA polymerase를 억제시키는 항생제로 1차 항결핵 약제로 흔히 사용되며 위막성 대장염의 치료제로도 사용된다. 이러한 rifampicin에 의한 위막성 대장염은 Founrnier 등[2]이 1980년에 처음으로 보고하였으며 발생빈도가 다른 항생제에 비해 비교적 낮은 것으로 알려져 있다. 그러나 현재까지 20여 증례가 보고된 바 있으며 그 발생빈도가 점차 증가하는 추세에 있다.[3-4] 결핵약을 복용 중인 환자에서 비특이적으로 수양성 설사 등의 증상이 나타났을 때 위막성 대장염을 의심할 수 있으며 이에 대한 진단과 치료는 환자의 증상 경감 및 향후 지속적인 약제복용에 영향을 줄 수 있을 것으로 생각한다. **저**자들은 최근 rifampicin에 의해 발생한 위막성 대장염 2예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

교신**저**자 : 김 지 연
주소 : 607-711 부산광역시 동래구 명륜1동 530-1
대동병원 내과
TEL : 051-554-1233, FAX : 051-245-8539
E-mail : ccckbj2000@naver.com

증 례 1

74세 여자 환자가 1개월 전부터 시작된 하루 10여 차례의 수양성 설사 및 간헐적 복통을 주소로 내원하였다. 내원 4개월 전에 본원에서 폐결핵으로 진단 받고 개인의원 및 보건소에서 isoniazid, rifampicin, ethambutol, pyrazinamide를 복용하고 있었다. 과거력 및 가족력에서

Table 1. The comparison of two cases.

	Case 1	Case 2
Sex/Age	74/F	72/M
Underline disease	No	Diabetic mellitus, Hypertenstion
Anti-tbc drug	INH, RFP, EB,(PZ)*	INH, RFP, EB, (PZ)
Medication duration	90 days	160 days
Latency to Sx. develop	60 days	129 days
Manifestation	watery diarrhea	watery diarrhea
Location of lesion	ascending colon, cecum	desceding colon, rectum
Treatment	metronidazole 500mg, tid	metronidazole 500mg, tid

* INH-isoniazid; RFP-rifampicin; EB-ethambutol; PZ-pyrazinamide

A (Case 1) B (Case 2)

Fig. 1. Sigmoidoscopic finding. (A) Multiple yellowish plaques and mucosal edema are noted on the cecum and ascending colon. (B) on the rectosigmoid colon.

특이사항은 없었다. 내원 당시 혈압은 110/70 mmHg, 맥박 72회/분, 호흡수 20회, 체온 36.5℃였으며 신체 진찰소견에서 특이소견은 관찰되지 않았다. 말초혈액 검사에서 백혈구 6,800/㎣, 혈색소 12.7g/dL, 헤마토크리트 37.9%, 혈소판 212,000/㎣이었으며, 생화학검사에서 총 단백 6.4 g/dL, 알부민 3.5 g/dL, BUN/Cr 13.6/0.8 mg/dL, AST/ALT 25/8 IU/L, 총 빌리루빈 0.4 mg/dL, Na 138 mEq/L, K 4.0 mEq/L 혈청검사에서 C반응단백 0.9 mg/dL였다. 흉부 X선 검사에서 우측 상엽에 경화 소견이 남아있었으며 단순 복부 X선 검사에서는 특이한 소견이 관찰되지 않았다. S상 결장경 검사에서 맹장과 상행결장까지 장점막의 부종, 발적 및 황백색의 판으로 덮인 위막이 산재해 있었다(Fig. 1A). 환자는 항결핵제를 복용한지 약 4개월째로 임상증상 및 흉부 X선 검사에서 호전 양상을 보이고 있었다. 위막성 대장염의 원인으로 의심되는 rifampicin 투여를 중단하고 다른 항결핵제를 유지하면서 metronidazole 500mg을 하루 3번씩 투여하였다. 치료시작 5일째 수양성 설사의 양상은 호전되었으나 하루 2차례 정도의 설사는 남아있었으며 치료 9일째 시행한 S상 결장경 검사에서 정상적인 점막 소견을 보였고 설사는 더 이상 관찰되지 않았다. rifampicin을 재투여하였고, metronidazole을 7일간 유지하여 퇴원하였다. 환자는 특이 증상 없어 외래에서 추적 관찰 중이다.

Fig. 2. CT scan of the abdomen. Abdominopelvic CT shows diffuse edematous wall thickening in rectosigmoid colon.(Case 2)

증 례 2

72세 남자 환자가 1개월 전부터 시작된 하루 10여 차례의 수양성 설사를 주소로 외래로 내원하였다. 내원 6개월 전에 보건소에서 폐결핵으로 진단 받고 isoniazid, rifampicin, ethambutol, pyrazinamide를 복용하고 있었다. 과거력상 당뇨(15년) 및 고혈압(5년)으로 약제 복용 중이었으며 가족력상 특이사항은 없었다. 내원 당시 혈압은 100/60 mmHg, 맥박 92회/분, 호흡수 20회, 체온 36.8℃였다. 신체 진찰소견에서 특이소견은 관찰되지 않았다. 말초혈액 검사에서 백혈구 12,000/mm3, 혈색소 12.3g/dL, 헤마토크리트 35.7%, 혈소판 281,000/mm3이었으며, 생화학검사에서 총 단백 4.5g/dL, 알부민 2.8 g/dL, BUN/Cr 11.2/1.0 mg/dL, AST/ALT 16/21 IU/L, 총 빌리루빈 0.3 mg/dL, Na 133 mEq/L, K 4.9 mEq/L, HbA1C 8.1%, C반응 단백 2.7 mg/dL였다. 복부CT 상 대장의 미만성 점막부종이 관찰되었으며(Fig. 2) S상 결장경 검사에서는 직장과 상행결장까지 경계가 명확하고 융기된 황백색의 판으로 덮인 위막이 확인되었다(Fig. 1B). 환자는 항결핵제를 복용한지 약 5개월째로 rifampicin을 중단하고 다른 항결핵제를 유지하면서 metronidazole 500mg을 하루 3번씩 투여하기 시작하였다. 치료시작 5일째 수양성 설사의 호전을 보였으며 치료 6일째 시행한 S상 결장경 검사상 위막은 관찰되지 않았다. rifampicin을 재투여하였고, metronidazole을 7일간 유지하여 퇴원하였다. 특이 증상 없어 외래에서 추적 관찰 중이다.

고 찰

위막성 대장염은 1950년대 포도상구균에 의한 장염이 처음으로 밝혀진 이후 항생제를 투여받고 있는 환자들에서 드물지 않게 발생하는 질환으로 다양하게 보고되고 있다.[5] *Clostridium* species의 toxin A가 clindamycin 유발 회맹장염의 원인으로 알려진 이후 1977년 Bartlett 등[6]이 위막성 대장염의 원인으로 *C. difficile*을 보고하였다. 위막성 대장염은 항생제 치료와 관련하여 Toxin A나 B, 혹은 A,B를 분비하는 *C. difficile*의 이상증식에 의해 발생하는 것으로 알려져 있다.[7] 위험인자로는 고령, 기**저**질환의 심한 정도, 수술 여부, 입원기간, 중환자실 입원 여부 등이다.[7]

항결핵제에 의한 위막성 대장염은 다른 약제에 비해 비교적 드물게 보고되고 있고, 이를 유발하는 것으로 추정되는 약제로 rifampicin이 있다. rifampicin은 다른 1차 항결핵제보다 비교적 광범위한 항균 효과를 가지고 있어 위막성 대장염을 유발하는 것으로 생각된다. 현재까지 국내외에 보고된 rifampicin 연관 위막성 대장염은 20여 예정도로 알려져 있으나 그 빈도가 점차 증가하는 추세에 있다.[3-4]

2005년까지 국내외에 보고된 총 17예를 분석한 자료에 의하면 남녀 간의 차이는 없었으며 간 질환이 동반된 경우가 3예, 고혈압, 당뇨 등의 기**저**질환을 동반한 경우가 2예, 평균 발병연령은 64세였으며, 흔한 증상으로 설사, 복통 외에 오심, 구토, 고열 등이었고 증상 발현시기는 평균 38.2일이었다. 대부분은 vancomycin과 metronidazole에 반응을 잘하였으나 1예에서 수술적 치료를 시행하였다.[3] 최근 2007년에 보고된 6예에서는 평균 연령이 68세, 평균 발현시기은 19.8일, 당뇨병은 2예에서 동반되었고 5예에서 직장과 S상 결장에서 위막이 확인되었으며 rifampicin 중단 및 metronidazole, vancomycin 치료에 반응하였다.[4] 본 예에서 발생연령은 각 74세 및 72세, 증상 발현시기는 60일, 129일이었고 증상은 하루에 10차례 이상의 수양성 설사였다. 위막의 관찰부위는 직장과 하행결장, 맹장과 상행 결장이었으며 1예에서 당뇨, 고혈압이 동반되었다. 2예 모두 metronidazole 치료에 잘 반응하였다. 이상의 결과로 rifampicin에 의한 위막성 대장염은 비교적 고령에서 발생하며 기**저**질환 유무와 상관없이 발생할 수 있음을 알 수 있었다. 증상발현의 시기는 앞선 보고에서는 각각 38.2일, 19.8일이었으나 본 예에서는 94.5일로 상대적으로 발현시기가 늦었다. rifampicin에 의한 위막성 대장염의 발현시기가 일반적 항생제에 의한 것보다 비교적 천천히 나타나는 이유로 장기간의 rifampicin 사용 후 내성이 획득된 *C. difficile*의 이상증식에 기인한 것으로 생각된다.[8-9]

위막성 대장염의 진단방법으로는 독소조직배양검사가 가장 민감도와 특이도가 높은 방법으로 알려져 있으며, 효소면역측정법, 세균배양법, PCR 법 등이 있다. 독소 조직배양검사법의 경우 위막성 대장염을 유발하지 않는 *C. difficile*을 감별할 수 없고, 3~4일의 시간이 소요되는 단점이 있어 최근에는 검사시간이 비교적 짧고(수 시간에서 하루 이내), 대부분 임상검사실에서 쉽게 사용할 수 있는 효소면역측정법이 널리 이용되고 있다.[10] 그러나 효소면역측정법은 민감도가 60% - 80% 로 김 등[4]에 의하면 17예 중 7예에서만 CD toxin에 양성반응 보였다. 본 증례에서도 2예 모두 CD toxin 음성을 나타내었다. 최근 S상 결장경이나 대장 내시경, 복부 CT 등 접근성과 정확성이 높아 위막성 대장염 의심 환자에서 조기에 시행한다면 진단에 도움을 줄 수 있을 것으로 생각된다. 내시경상 장점막이 정상이거나 위막 형성이 없는 경우, 다양한 크기의 전형적인 황백색의 위막이 있는 경우 등을 관찰할 수 있다. 주로 침범하는 부위로 직장과 S상 결장이나 약 10% 에서는 우측결장에만 침범하여 S상 결장경으로 진단할 수 없는 때도 있다.[3] 본 증례에서는 각각 맹장과 상행결장, 직장과 하행결장에서 병변 부위를 관찰할 수 있었다.

치료로는 원인이 되는 항생제 투여를 중지하고 수액과 전해질 보충 등의 보존 치료를 시행한다. 이러한 보존적 치료시 위막성 대장염 환자의 약 1/4에서 2일에서 3일 내에 설사 등의 증상이 호전된다. 하지만 보존적 치료에 반응하지 않거나 심한 장염일 때 경구용 metronidazole을 고려해야 한다. vancomycin은 전신적 상태가 불량하거나 metronidazole을 사용할 수 없는 경우, 임신, 10세 이하, metronidazole에 반응하지 않는 경우, metronidazole 내성일 때 추천할 수 있다.[11]

재발율은 8-50% 정도로 비교적 다양하나 그 빈도가 최근 증가하는 추세에 있다. 특히 치료 약제에 따라 metronidazole 사용시 5~16%, vancomycin 사용시 16~33%, bacitracin 사용시 42%이상으로 재발율의 차이를 보인다.[12] 재발의 위험인자로는 새로운 항생제에 노출, 65세 이상, 기**저**질환의 중증 정도, 낮은 알부민 수치, 중환자실 입원 여부 등이 있다.[7]

본 증례에서는 rifampicin을 제외한 항결핵제 투여 및

metronidazole 투여로 수양성 설사의 호전 및 내시경상 위막의 소실이 관찰되어 rifampicin과의 연관성을 추정할 수 있었다. 위막성 대장염은 적절한 치료가 시행되지 않았을 때 합병증으로 독성 거대결장 및 장천공 등이 발생할 수 있고 이에 따른 사망률은 0.6~3.5% 정도이다.[13] rifampicin에 의한 위막성 대장염의 증례 중 진단이 늦어져 장천공으로 수술한 예도 있었다.[14] 이에 폐결핵으로 장기간 결핵약을 복용 중인 환자에서 장기간의 수양성 설사를 호소할 때 위막성 대장염의 가능성도 고려할 필요가 있다.

참고문헌

1) Mylonakis E, Ryan ET, Calderwood SB. Clostridium difficileassociated diarrhea: a review. Arch Intern Med 161:525-533, 2001
2) Fournier G, Orgiazzi J, Lenoir B, Dechavanne M. Pseudomembranous colitis probably due to rifampicin. Lancet 1:101, 1980
3) Kim HK, Kim JW, Shin OR, Cho YS, Son SH, Kim SS, Chae HS, Kim KH, Choi KY, Chung IS. A case of rifampicin-associated pseudomembranous colitis. Korean J Gastrointest Endosc 30:330-335, 2005
4) Jung SW, Jeon SW, Do BH, Kim SG, Ha SS, Cho CM, Tak WY, Kweon YO, Kim SK, Choi YH, Cha SI. Clinical aspects of rifampicin-associated pseudomembranous colitis. J Clin Gastroenterol 41:38-40, 2007
5) Bartlett JG. Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. N Engl J Med 346:334-339, 2002
6) Bartlett JG, Moon N, Chang TW, Taylor N, Onderdonk AB. Role of Clostridium difficilein antibiotic-associated pseudomembranous colitis. Gastroenterology 75:778-782, 1978
7) Aslam S, Musher DM. An update on diagnosis, treatment, and prevention of Clostridium difficile-associated disease. Gastroenterol Clin North Am 35:315-335, 2006
8) Boriello SP, Jones RH, Phillips I. Rifampicin-associated pseudomembranous colitis. Br Med J 281:1180-1181, 1980
9) Fekety R, O'Connor R, Silva J. Rifampin and pseudomembranous colitis. Rev Infect Dis 5(suppl):524S-527S, 1983
10) Kang SJ, Kim KH, Kim KS, Hur JH, Shin YM, Moon HG, Choi SH. A case of pseudomembranous colitis with pleural effusion and ascites. Korean J Med 74(suppl):53S-57S, 2008
11) Fekety R. Guidelines for the diagnosis and management of Clostridium difficile-associated diarrhea and colitis. American college of gastroenterology, practice parameters committee. Am J Gastroenterol 92:739-750, 1997
12) Bergogne-Bérézin E. Treatment and prevention of antibiotic associated diarrhea. Int J Antimicrob Agents 16:521-526, 2000
13) Dallal RM, Harbrecht BG, Boujoukas AJ, Sirio CA, Farkas LM, Lee KK, Simmons RL. Fulminant Clostridium difficile: an underappreciated and increasing cause of death and complications. Ann Surg 235:363-372, 2002
14) Miller DL, Sedlack JD, Holt RW. Perforation complicating rifampin-associated pseudomembranous enteritis. Arch Surg 124:1082, 1989