

만성 설사 환아에서의 위막성 대장염 1례

가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실

이 진 · 김 종 완 · 김 승 일

Pseudomembranous Colitis in a Child of Chronic Diarrhea

Jin Lee, M.D., Jong Wan Kim, M.D. and Seung Il Kim, M.D.

Department of Pediatrics, Catholic University Medical College, Seoul, Korea

Chronic diarrhea in children is a common problem with numerous causes. Although most of these causes are benign, critical illness may present as chronic diarrhea. In a patient of chronic diarrhea, gastrointestinal infections are the most common causes in children of all ages and antibiotics may cause chronic diarrhea by altering intestinal microflora, which can result in the emergence of bacterial overgrowth. Overgrowth of *Clostridium difficile* may cause pseudomembranous colitis.

We experienced 25-month-old boy who suffered from chronic diarrhea and partially treated with antibiotics irregularly. Colonoscopic findings of this child showed multiple plaques with white to yellowish exudate which adhere to the mucosal surface of a variable length of rectum. Histologically, each plaque comprised a pseudomembrane of mucous debris, inflammatory cells, and exudate overlying groups of partially disrupted glands. A latex agglutination test on patient's stool was positive to toxin A of *Clostridium difficile*.

He was recovered after stopping the antibiotics he has been prescribed, and being given vancomycin for 2 weeks.

We report this case with brief review of literature. (**J Korean Pediatr Gastroenterol Nutr 1998; 1: 138~143**)

Key Words: Chronic diarrhea, Pseudomembranous colitis, Child

서 론

만성 설사의 원인으로, 3개월 미만의 신생아나

접수 : 1998년 8월 14일, 승인 : 1998년 9월 8일
 책임저자: 이 진, 137-701, 서울시 서초구 반포동 505
 강남성모병원 소아과
 Tel: 02) 590-1472, Fax: 02) 537-4544

영아에서는 이당분해효소 결핍, 우유단백 또는 콩 단백질 불내성, 면역결핍을, 3~18세의 소아에서는 celiac disease나 지발성 유당불내성, 염증성 장질환 등을 의심해보아야 한다. 그러나, 위장관의 감염이 모든 연령의 소아에서 가장 흔한 만성 설사의 원인이다¹⁾. 특히, 최근 광범위 항생제의 사용이 증가함에 따라 장관내 정상 세균 총의 변화로 *Clostridium difficile* (이하 *C. difficile*)의 과대증식으로 인

한 설사가 늘어나고 있다²⁾. *C. difficile*은 포자를 형성하는 혐기성 그람양성 간균으로 정상적으로 장관 내에 존재하지만 항생제 유발 설사나 위막성 대장염을 일으키는 균주로, 병원 감염의 중요한 원인으로 알려져 있다^{2~4)}.

국내에서는 폐렴으로 항생제 치료를 받은 환자에서 발생한 이 등²⁾의 보고가 1례 있었다.

저자들은 만성 설사를 호소하는 25개월 남아에서 위막성 대장염을 진단·치료한 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환자: 채○성, 25개월, 남아

주소: 15일간의 점액성 혈변

과거력 및 현병력: 환아는 생후 6개월경부터 평소 하루 2~3회의 묽은 변을 보았으며, 97년 7월 혈변을 주소로 타 대학병원 소아과에 입원하여 우유알레르기로 진단을 받고 식이요법 등을 시행하였으나, 계속되는 점액성 배변으로 인근 개인의원 등에서 불규칙적으로 항생제로 치료받아왔다. 환아는 내원 15일전부터 배변 횟수가 하루 5~6회로 증가하였고 복통을 동반한 점액성 혈변을 주소로 본원 소아과 내원하였다. 발열은 동반되지 않았다.

소아과적 과거력: 출생시 체중은 3.4 Kg로 50~75 백분위수였으며, 제대연령 40주에 기제왕절개술로 출생하였으며, 생후 3개월간은 모유 수유하였고 그 후 16개월까지 일반 분유와 알레르기 분유를 혼합하여 수유하였다. 예방접종은 예정대로 시행하였으며, 6세된 형이 있다.

이학적 소견: 내원시 체온은 36.8°C, 맥박수 106회/분, 호흡수 24회/분이었다. 체중은 11.5 kg(10~25 백분위수), 신장 86 cm(25~50 백분위수), 두위 48 cm(25~50 백분위수), 흉위 47.8 cm(10~25 백분위수)이었다. 복부 청진상 장음은 항진되어 있었으나 복부 팽만, 압통 등은 없었다. 촉진되는 종괴는 없었으며, 항문검사상 항문열상, 치핵 등은 관찰되지 않았다.

검사소견: 말초혈액검사에서 혈색소 10.5 g/dL,

적혈구 용적 31.2%, 백혈구 7,100/mm³(호중구 24%, 림프구 53%, 단구 13%, 호산구 9%, 호염구 2%), 혈소판 257,000/mm³이었다. 생화학 검사에서 총단백 6.3 g/dL, 알부민 4.2 g/dL, 나트륨 141 mEq/L, 칼륨 4.4 mEq/L이었다. 적혈구 침강도는 8 mm/hr, C-반응단백은 음성이었다.

대변 검사에서 잠혈반응과 백혈구 검사는 음성이었으며, 배양검사에서 의의 있는 균의 성장은 없었다. 대변내 로타 바이러스 항원검사도 음성이었다. 말초혈액내 총 호산구수는 364/mm³이었으며 혈청 면역글로불린 E는 255 IU/ml로 증가되었다.

유단백 특이 면역글로불린 E는 class II(0.83 kU/l)이었고 유단백 중 β-lactoglobulin, casein, α-lactalbumin에 대한 특이 항체가 각각 0.68 UA/ml, 0.69 UA/ml, 0.34 UA/ml로 β-lactoglobulin과 casein에 대해 양성반응을 보였다.

치료 및 경과: 수액요법과 함께 cephalosporin과 aminoglycoside를 투여하여 복통은 소실되었으나 하루 2~3회의 점액성 혈변은 계속되어 5 병일에 바륨관장을 시행하였다. 바륨관장에서는 대장의 가스팽만소견 이외에 음영결손, 점막손상, 바륨의 통과 장애 등의 소견은 관찰되지 않았다. 증상의 호전없이 혈변이 계속되어 8 병일에 대장내시경검사 및 직장에서의 조직검사를 시행하였다(Fig. 1).

대장 내시경에서 직장 점막에 다수의 황색 삼출물이 위막을 형성하였고, 또 다른 부위에서 점상의 홍반을 동반한 미란이 산재되어 있어 육안소견상 위막성 대장염이 의심되었다. 점막은 접촉에 의해 쉽게 출혈하는 경향을 보였다. 확진을 위해 직장내의 위막 형성 부위에서 조직생검이 시행되었다(Fig. 2). 또한 *C. difficile*의 독소검출을 위해 환자의 대변을 이용한 latex 응집반응 검사에서 A 독소에 대해 양성 반응을 보였다.

대장 내시경후 위막성 대장염 의심 하에 항생제 투여를 중지하였고, 조직검사상 위막성 대장염 확진하고, vancomycin을 경구 투여 2일 후 혈변은 감소하였고, 배변횟수도 하루 2~3회로 감소하는 등 증상의 호전이 보여 퇴원하였다. 외래 추적 경과 관찰에서 1주후 이전보다 경도가 증가한 변을 하

루 1회 정도 배변하였고 혈변 양상은 보이지 않았다. vancomycin 투여 2주 경과 후 하루에 1번 정도 정상 배변하는 등 증상이 호전되어 치료를 종결하

고 1개월 후 외래 추적 관찰하기로 하였다.

고 찰

광범위 항생제를 사용한지 얼마 지나지 않은 1950년대 초기에 이미 항생제의 부작용의 하나로 설사가 생긴다는 사실이 알려졌고 특히 위막성 대장염은 그 특이한 병변으로 곧 학계의 주목을 끌게 되었고 항생제 유발성 위막 대장염이라는 병명을 얻게 되었다. 그러나 위막성 대장염은 항생제 사용 이전에도 존재하였으며 1893년에 Finney⁵⁾가 수술 후에 생긴다는 보고를 하였으며, 1950년대에는 penicillin 사용 후에 포도상구균으로 발생된다고 알려졌으나 1977년 이후 혐기성 세균인 *C. difficile*이 만든 toxin에 의하여 발생된다는 사실이 밝혀졌다³⁾.

*C. difficile*는 건강한 성인의 3%에서 장관내 상재균으로 발견되며, 입원 환자들에서는 그 발견 빈도가 더 높고 특히 소아에서는 훨씬 높아 신생아에서는 50~60%의 장내 보균율을 보인다^{4,6)}. 국내에서는 1989년 김 등⁷⁾의 보고에 의하면 15세 이

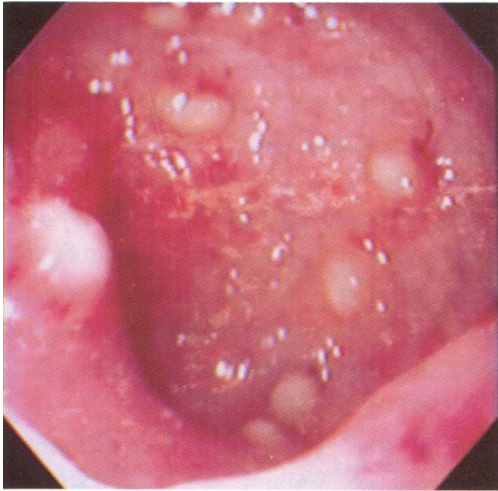


Fig. 1. Colonofiberscope of the patient shows round or oval shaped multiple whitish plaque scattered at rectal mucosa. In adjacent mucosa, multiple erythematous erosion is seen.

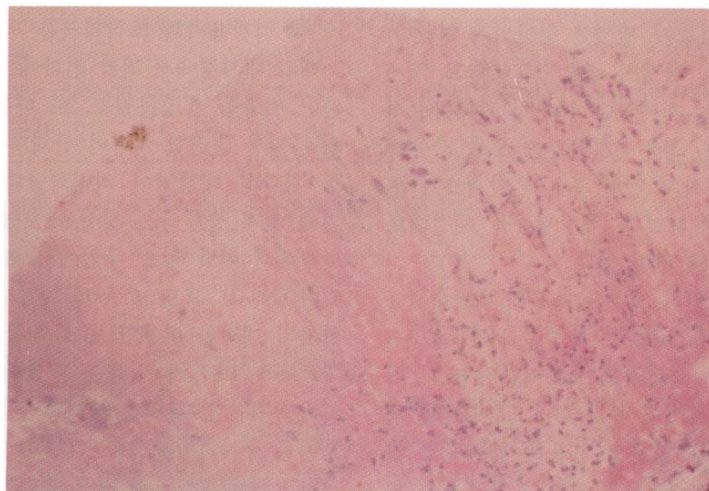


Fig. 2. Light microscopic finding of rectal mucosa shows erosion of the mucosal layer with inflammatory changes. Pseudomembrane composed of mucin debris with neutrophil and fibrin is covered on the eroded region(H-E stain, ×100).

하의 231명 소아환자중 15.6%에서 *C. difficile*이 분리되었으며, 설사 등의 증상이 없는 정상 대조군 104명중 6.7%에서 *C. difficile*이 분리되었다고 한다.

Fekety 등⁸⁾의 연구에서 *C. difficile* 설사 환자나 보균자의 대변내의 균이 담당의료 종사자들의 손, 의료기구 및 장비, 이불, 마루바닥, 화장실과 가구 등을 오염시키게 되고 이것들이 *C. difficile* 감염증의 중요한 감염원이 되어 집단 원내 감염이 생길 수 있다고 제시하였다. *C. difficile*은 포자를 형성할 수 있기 때문에 공기에 노출되더라도 오랫동안 살아남을 수 있다⁴⁾.

항생제에 의한 설사를 잘 일으키는 것으로 ampicillin, cephalosporins, clindamycin 등이 있으나 ampicillin과 cephalosporins은 사용빈도가 많아 기여하는 바가 크리라고 생각된다^{9,10)}. 그 밖에도 penicillin, amoxicillin, ticarcillin, clindamycin, lincomycin, co-trimoxazole, metronidazole, 드물게는 erythromycin, aminoglycoside 등도 위막성 대장염을 유발하는 것으로 되어있으며^{4,11)}, 경구, 근육주사, 정맥주사와 국소투여 등의 항생제의 투여경로와는 상관없이 발생하는 것으로 되어 있으나 논란의 여지가 많다⁴⁾.

본 증례의 환자의 경우, 생후 6개월부터 잦은 점액성 배변으로 인해 장기간 인근 병원 등에서 항생제 투여를 받았고 정확한 항생제 종류는 알 수 없으나, 아마도 최근에 외래 차원에서 많이 처방되는 amoxicillin, cephalosporin 등으로 추정할 수 있겠다.

C. difficile 설사의 기전은 투여된 항생제가 장내 정상 세균총의 변화를 일으킴으로써 *C. difficile*이 장관내에서 집락화되고 과증식으로 독소를 분비하여 분비성 설사를 유발하거나 점막손상으로 인한 것으로 대부분은 후자의 기전으로 설사를 일으키는 것으로 알려져 있다. *C. difficile*은 2종류의 독소를 생산하는데, 독소를 생산하지 않는 균주는 대장염을 일으키지 않는다¹²⁾. A 독소는 장독소와 세포독소의 성질을 모두 가지며, B 독소는 강력한 세포독소이다. A 독소는 몇몇 동물 모델에서 보면, 점막의 손상과 연관되어 액체 저류를 유발하

고 이는 독소에 노출된 시간 그리고 독소의 양에 비례한다. B 독소는 장조직의 손상이나 액체 저류 등은 유발하지 않고 A 독소와 함께 다량 노출되었을 때 상승 효과를 내는 것으로 알려져 있다¹³⁾.

1996년 Mahida 등¹⁴⁾의 인간의 장 상피세포에 대한 연구에 의하면 정제된 A 독소는 장 상피세포를 손상시키고 IL-8의 생성을 유도해 장의 염증반응을 유발하여, A 독소에 의해 기저막에서 분리된 상피세포들은 apoptosis에 의해 파괴된다. A 독소와 B 독소에 노출된 고유점막의 세포들과 손상된 장상피세포에서 유리된 IL-8이 일련의 반응을 유발해서 다핵 백혈구를 점막으로 이동하게 하여 조직 손상을 일으키고 설사를 유발하였다.

성인의 항생제 유발성 위막성 대장염의 경우 *C. difficile*의 원인적 인자로서의 구체적 역할에 대해서는 그 연관 관계가 널리 밝혀져 있고, 몇몇의 소아 환자에 있어서도 내시경, 균배양, 대변에서의 세포독소 분리 등으로 그 원인이 밝혀져 있다^{15,16)}. 그러나 1995년 Marina 등¹⁷⁾은 설사를 호소하는 618명의 소아와 135명의 대조군의 *C. difficile*의 B 독소에 대한 세포배양 실험에서 그 배양률이 의미 있는 차이가 없다고 하였다. 결국 소아에 있어서는 성인에 비해 *C. difficile*이 통상적인 설사의 원인이라고 하기에는 부족한 면이 있지만, 과거에 항생제 치료를 받았던 설사 환자의 대변 배양검사서 다른 병원균이 검출되지 않았다면 *C. difficile*에 의한 가능성을 배제할 수는 없다.

위막성 대장염의 임상증상은 주로 수양성 설사, 열 그리고 심한 경우 속 증상까지 나타날 수 있다. 설사는 30~100%로 그 발현율이 다양하며 발열은 거의 항상 동반된다. 질병의 초기에 말초혈액의 허탈이 일어날 수 있고, 이것은 다량의 수분 및 전해질의 손실과 말초혈관의 확장에 의한 것으로 알려져 있다¹⁸⁾. 배변 양상은 묽은 변이거나 때로는 심한 설사를 하기도 하며 설사는 1일 5회 또는 그 이상이다. 혈액과 점액은 없는 경우가 많으며 복통이 심하고 때로는 경련과 함께 발열이 동반되고 백혈구 증가로 오진하고 개복하는 경우도 있다. 설사가 심하면 탈수되고 전해질 이상이 생기지만

대장천공이나 거대결장이 합병되는 일은 매우 드물다³⁾. 이러한 임상 증상들은 원인 항생제 투여후 4~10일에 생길 수 있고 항생제를 끊은 다음 4주 후에도 생기는 경우가 있다. 일반적으로는 원인 항생제 투여를 중지하며 곧 회복되는 것이 보통이다^{3,4)}.

위막성 대장염은 임상증세로 의심할 수 있지만 확진은 내시경 검사와 생검으로 이루어진다. 내시경 소견은 삼출성인 점상의 병변이 생기고 부종과 출혈이 보이는 점막이 대장에 산재하며, 드물게 소장에도 발생할 수 있다³⁾. 생검 소견에서 초기에는 중성구가 침윤한 국소적인 괴사가 있고 고유막에는 호산구 침윤이 생긴다. 병변이 진행하면 장 점막의 선(gland)이 파괴되고 이곳에는 뮤신과 중성구가 나타나고 위막이 생긴다. 더 진행되면 완전한 조직의 괴사를 볼 수 있다.

위막성 진단의 다른 방법으로는 *C. difficile* 동정과 동시에 독소 검출이 있다. 위막성 대장염 환자에서 균의 배양은 cycloserine, cefoxitin, fructose가 들어있는 agar media(CCFA)에서 한다. 대변을 CCFA 배지에 48시간 배양하면 가장 자리가 나무 뿌리 모양을 보이고 표면이 젖빛 유리 같으며 편평하고 용해가 없는 5~8 mm 크기의 특징적인 집락을 형성하고 여기에 파장이 긴 자외선을 비추면 황록색의 형광을 낸다^{3,4,11,19)}. 항생제 유발 설사가 의심되는 환자의 85%가 CCFA배지에서 배양 양성을 나타내며, 또한 CCFA배지는 그 예민도가 매우 높아서 배양 결과 음성으로 나타나면 *C. difficile* 감염을 배제할 수 있다²⁾. 배양검사에서 *C. difficile* 집락을 관찰하였을 때 이것이 위막성 대장염과 관련이 있음을 좀더 확실하게 알기 위해서 정량 검사를 시행할 수 있다. 이는 *C. difficile* 보균자인 경우 대변 1g당 10^2 정도의 균이 검출되는 데 비하여 위막성 대장염 환자에서는 대변 1g당 균수가 10^{5-7} 개 이상으로 증가된다는 것에 근거를 둔 것이다.

대변 여과 후 조직 배양을 시행하여 B 독소를 검출하여 이 B 독소가 조직 변성을 일으키고 이러한 세포 변성이 *C. sordelli* 항독소에 의해 중화될 때 독소시험 양성으로 판정한다. 이밖에 ELISA 또

는 latex 응집반응검사를 이용하여 독소를 검출하는 방법도 이용되며 이는 예민도와 특이도가 떨어지는 하나, 비용이 적게 들고 검사 결과를 단시간에 알 수 있다는 장점이 있다²⁰⁾. 위막성 대장염을 진단하는데 가장 신속하고 중요한 검사는 대장 내시경이지만 예민도가 낮은 단점이 있다^{4,21)}.

본 증례에서는 환아에서 만성 설사 및 혈변의 원인을 찾기 위해 대장 내시경을 시행하였으며 이때 특징적인 위막을 관찰하고 조직생검을 통해 위막성 대장염을 확진할 수 있었으며, 환아의 대변에서 *C. difficile*의 A 독소를 latex 응집반응으로 확인할 수 있었다.

위막성 대장염의 치료의 기본 목표는 *C. difficile* 박멸과 독소를 제거하여 장의 정상 세균총을 회복시키는 것이다. 일반적으로, 우선 사용중인 항생제를 중지하고 수분과 전해질을 보충해 주면 1~2주 내에 회복된다¹¹⁾.

약물 요법으로 metronidazole을 5~7 mg/kg로 일 3회 10일간 투여한다. 1차 선택 약제였던 vancomycin은 고가인 관계로 현재는 2차 약제로 쓰인다²⁰⁾. 중증의 설사가 있는 경우에는 vanomycin이 metronidazole보다 효과가 우수하다. *C. difficile*은 vancomycin에 대하여 감수성이 있고 장에서 흡수되지 않는 까닭에 전신적인 부작용이 없다³⁾. vancomycin(20~40 mg/kg)은 7~14일간 경구투여하며 이러한 경우 대개 48시간 이내에 열이 내리고 복통과 설사가 소실되는 등 임상적 호전을 보이지만, 값이 비싸고 때로는 vancomycin 치료 후에도 재발하는 예가 있다.

치료후 15~30%까지도 재발하며, 재발을 예측하거나 예방하지는 못한다. vancomycin 치료후 위막성 대장염의 재발에 대한 가설로는 환경 오염원으로부터 균이 재집락화 했을 가능성과, vancomycin의 대변내 농도가 최소 억제 농도 이상임에도 불구하고 균이 완전히 제거되지 않았을 가능성 등이 있고, 이는 *C. difficile*이 포자형성을 통해 생존하기 때문이라는 추측이 있으나 아직 정립된 이론은 아니다. 재발한 위막성 대장염에 대한 표준 치료는 vancomycin을 재투여, 혹은 *C. difficile* 독소와

결합하는 cholestyramine을 투여해 볼 수도 있다²²⁾.

본 증례는 우유 알레르기로 인한 만성 설사 환자에서 장기간에 걸친 항생제 복용에 의해 발생한 위막성 대장염의 1례이며, 이를 통해 임상에서의 무분별한 경험적 항생제의 사용에 대한 재고가 필요하겠다.

요 약

저자들은 만성 설사 및 점액성 혈변을 주소로 내원한 25개월 남아에서 대장 내시경 및 조직생검, latex 응집 반응검사로 위막성 대장염 1례를 진단, 치료하였기에 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Alexander KC, Leung, Mbbs. Evaluating the child with chronic diarrhea. *Am Family Physician* 1996; 53: 635-43.
- 2) 이정현, 김영유, 이준성. Clostridium difficile에 의한 위막성 대장염 1례. *소아과* 1996; 39: 1320-4.
- 3) 정희영. 위막성 대장염. *감염* 1980; 12: 25-9.
- 4) 강성하, 김의중. 입원환자의 대변에서 분리한 Clostridium difficile의 임상. *대한임상병리학회지* 1991; 11: 117-24.
- 5) Finney, JMT. Gastroenterostomy for cicatrizing ulcer of the pylorus. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1983; 4: 53-8.
- 6) Welch DF, Marks MI. Is Clostridium difficile pathogenic in infants? *J Pediatr* 1982; 100: 393-5.
- 7) Kim KH, Suh IS, Kim K, Kum CM, Cho YJ. Etiology of childhood diarrhea in Korea. *J Clin Microbiol* 1989; 29: 1192-6.
- 8) Fekety R, Kim KH, Brown D. Epidemiology of antibiotic-associated colitis. Isolation of Clostridium difficile from the environment. *Am J Med* 1981; 70: 906-8.
- 9) George WL, Rolfe RD, Mulligan ME, Finegold SM. Clostridium difficile and its cytotoxin in feces of patients with antimicrobial agent-associated diarrhea and miscellaneous conditions. *J Clin Microbiol* 1982; 15: 1049-53.
- 10) Silva J, Fekety R, Werk C, Ebright J. Inciting and etiologic agents of colitis. *Rev Infect Dis* 1984; 6: 214-9.
- 11) 허연무, 강문원, 정규원, 정희영, 이홍균, 김병기, 김선무. Clindamycin에 의한 위막성 대장염. *감염* 1981; 13: 111-7.
- 12) Lyerly DM, Saum KE, MacDonald DK, Wilkins TD. Effects of Clostridium difficile toxins given intragastrically to animals. *Infect Immun* 1985; 47: 349-52.
- 13) Lima AA, Lyerly DM, Wilkins TD, Innes DJ, Guerrant RL. Effects of Clostridium difficile toxins A and B in rabbit small and large intestines in vivo and on cultured cells in vitro. *Infect Immunol* 1988; 56: 582-8.
- 14) Mahida YR, Makh S, Hyde S, Gray T, Borriello SP. Effect of Clostridium difficile toxin A on human intestinal epithelial cells: induction of interleukin 8 production and apoptosis after cell detachment. *Gut* 1996; 38: 337-47.
- 15) Welch DF, Mark MI. Is Clostridium difficile pathogenic in infants? *J Pediatr* 1982; 100: 393-5.
- 16) Prince AS, Neu HC. Antibiotic-associated pseudomembranous colitis in children. *Pediatr Clin N Am* 1979; 26: 261-8.
- 17) Marina C, Ida Luzzi, Alfredo C, Annalisa Sebastianelli, Paola Mastrantonio. Role of Clostridium difficile in childhood diarrhea. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 598-603.
- 18) Harry W, Hale Jr, James H, Cosgriff Jr. Pseudomembranous Enterocolitis. *Am J Surg* 1957; 94: 710-7.
- 19) 정운섭, 김정호, 이삼열, 고윤웅, 윤진우. Clostridium difficile의 독소생성주 분리 2례 보고. *감염* 1984; 16: 47-50.
- 20) 홍창의. 소아과학. 완전개정 6판: 대한교과서(주) 1997: 658-9.
- 21) Wilson KH, Kennedy MJ, Fekety FR. Use of sodium taurocholate to enhance spore recovery on a medium selective for Clostridium difficile. *J Clin Microbiol* 1982; 15: 443-6.
- 22) John G, Bartlett, Francis J, Tedesco, Shull S, Lowe B, et al. Symptomatic relapse after oral vancomycin therapy of antibiotic-associated pseudomembranous colitis. *Gastroenterology* 1980; 78: 431-43.