

항암제에 의한 위막성 대장염 1예

연세대학교 의과대학 내과학교실

김 범 수 · 김 준 명 · 김 세 규
김 원 호 · 노 재 경 · 흥 천 수

서 론

위막성 대장염은 1893년 Finney¹⁾에 의해 처음 기술된 이후 1950년대 초부터 항생제의 사용과 관련되어 증가하기 시작하였다. 그 당시에는 포도상구균이 주원인균으로 생각되었으나²⁾ 1970년대에 Tedesco 등³⁾이 clindamycin을 사용한 환자에서 위막성 대장염이 빈발함을 관찰하고 그 대변에서 *Clostridium difficile* (이하 *C. difficile*) 독소를 규명한 이후 *C. difficile*가 원인균으로 중요한 위치를 차지하게 되었다. Clindamycin, ampicillin, 그리고 cephalosporin 등과 그외에 여러 항생제가 위막성 대장염의 유발에 거의 전적으로 관계한 것으로 알려져 있었으나⁴⁾, 1981년 Fainstein 등⁵⁾이 기형종 환자에서 항암제 치료후 위막성 대장염이 발생한 것을 보고한 이후 항암제, 항바이러스제에 의해 발생하는 위막성 대장염에 대한 보고가 소수 있었다^{4~10)}.

위막성 대장염에 대한 국내보고가 있었지만 대부분 항생제 및 항결핵제의 사용이 관련되었다^{11~13)}. 저자들은 항암제 사용후 설사 및 복통을 일으킨 환자에서 대장내시경 검사 및 생검과 대변의 *Clostridium* 배양검사에서 확진된 위막성 대장염 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

환자 : 김○○, 38세, 여자.

주소 : 12일간의 복통 및 설사와 2일간의 복부팽만.

접수 : 1993년 10월 18일

통과 : 1993년 12월 28일

병력 : 환자는 내원 4년전 좌측 부신피질 종양으로 좌부신적출술을 시행후 외래추적 검사중 내원 7개월전 혈행성 폐전이가 발견되어 항암약물요법을 시작하였다 (etoposide 150 mg 3일 정주, pepleomycin 5 mg 1일과 10 mg 3일 정주, cisplatin 120 mg 1일 정주). 8회째 항암약물요법후 24일째부터 복통, 설사가 지속되었으나 항생제를 복용치 않고 지내던 중 복부팽만 발생하여 본원에 내원하였다.

이학적 소견 : 체온은 38.8°C, 막박은 132회/분, 혈압은 80/40 mmHg이었으며, 쇠약해 보였으나 의식은 명료하였다. 피부는 건조하였고 전신부종 및 합요부종이 있었다. 복부는 팽만되어 있었으며, 장운동의 감소가 있었고, 좌하복부의 압통이 있었으나 반동압통은 없었고, 간과 비장은 촉지되지 않았다.

검사실 소견 : 말초혈액 검사상 혈색소 12.0 g/dl,



Fig. 1. Colonofiberscopic findings shows yellowish white round or oval pseudomembranous elevations.

해마토크리트 34.7%, 혈소판 212,000/mm³, 백혈구 19,900/mm³이었으며 다형핵구 94%, 림프구 3%, 단핵구 3%로 다형핵구 증다현상을 보이고 있었다. 혈청 알부민은 1.7 g/dl로 저알부민혈증을 보이고 있었으며 혈청전해질 검사상 Na 127 mEq/L, K 2.5 mEq/L, Cl 92 mEq/L, CO₂ 28 mEq/L로 저나트륨혈증 및 저칼륨혈증을 보였으며, BUN 45.0 mg/dL, creatinine 3.9 mg/dL로 증가되어 있었다.

방사선학적 소견 : 복부 X-선상 마비성 장폐색증 및

복수 소견을 보이고 있었다.

내시경 소견 : 대장경 검사상 직장 S상 결장 및 하행 결장에 여러개의 다양한 크기의 황백색 반구형 용기가 보였고 용기된 병변은 대장벽에서 분리되지 않았다 (Fig. 1). 생검에서는 점막고유층의 염증과 파괴된 장점막은 위마이 덮고 있는 소견을 보였다 (Fig. 2).

치료 및 경과 : 내원당시 하루 16회의 수양성 설사와 구토, 핍뇨가 있어 수액요법으로 탈수와 전해질 불균형을 교정하기 시작하였으며, 입원 2일째 시행한 대장

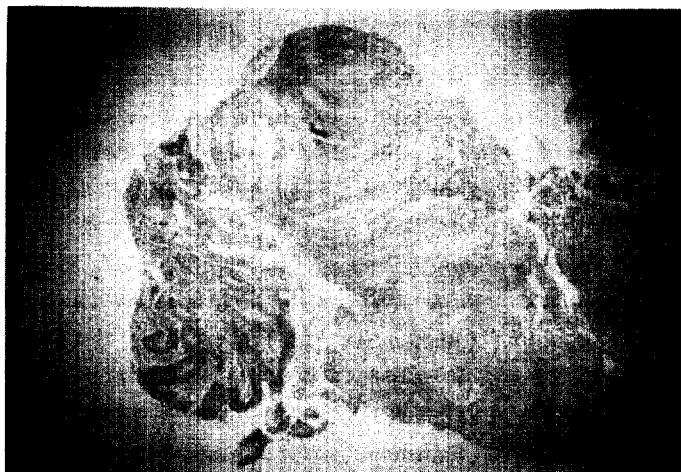


Fig. 2. Low-power view shows necrosis of the upper part of the glands covered by fused exudate (hematoxylin and eosin, $\times 100$).

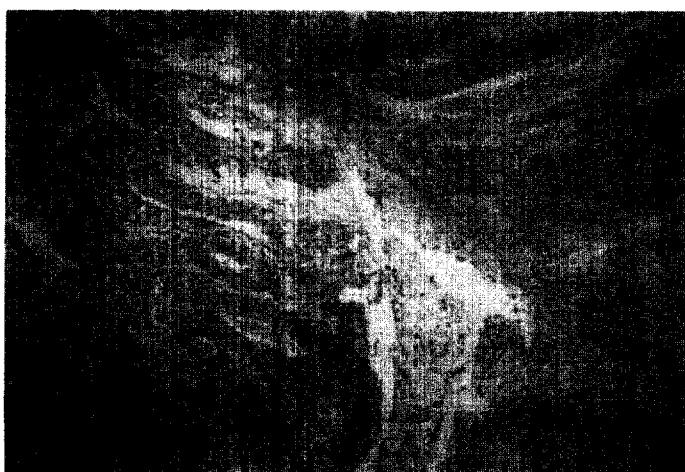


Fig. 3. High-power view of exudate consisting of mucin, fibrin, and cellular debris (hematoxylin and eosin, $\times 400$).

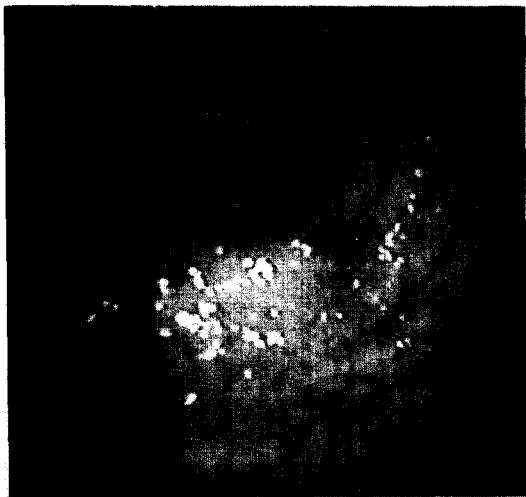


Fig. 4. Colonfiberscopic finding after 18 days of oral vancomycin shows only several shallow erosions without pseudomembrane.

경 검사상 위막성 대장염이 의심되어 당일부터 vancomycin 250 mg씩 1일 4회 경구투여하였다. 내원 당시 시행한 대변 배양검사상 *C. difficile* $10^4/g$ 동정되었고 대장생검상 위막성 대장염과 일치된 소견을 보여 vancomycin 경구투여를 계속하였다. 입원 6일째 재 시행한 혈청 전해질 검사상 Na 132 mEq/L, K 3.6 mEq/L, Cl 103 mEq/L, CO₂ 24 mEq/L로, BUN 5.0 mg/dL, creatinine 1.3 mg/dL로 호전되었다. 투약 후 8일째부터 발열 없었고, 투약후 9일째부터 설사 횟수 감소하였으나 여전히 하루 4회내지 5회의 묽은 변 계속되어 vancomycin 투여 13일째부터 metronidazole 250 mg씩 1일 3회 경구 투여를 추가하였다. 치료 시작후 18일째 대장경검사 재시행 결과 병변 호전되어(Fig. 3) vancomycin 250 mg씩 1일 2회 경구투여로 감량하였다. 26일째에 증상 완전 소실되어 투약 중지하였으며, clostridium 대변 배양검사를 반복하였으나 음성이었고, 설사 및 복통 등의 증세 재발되지 않았다.

고 안

항암제 치료후 많은 경우에서 설사가 발생되며, 대부분은 심하지 않고 보존적 요법만으로 치료가 되나, 경우에 따라서는 괴사성 소장결장염, 허혈성 대장염,

백혈구 감소성 대장염 및 위막성 대장염등을 유발하여 치명적일 수도 있다¹⁴⁾. 항암제 사용후 유발된 설사에서 감염성 장염의 경우 그에 따른 치료를 필요로 하기 때문에 원인균을 찾는 것이 매우 중요하다.

*C. difficile*는 포자를 형성하는 혐기성 그람양성 간균으로 정상인의 3% 정도에서도 발견되지만 병원에 입원한 환자에서 그 빈도는 2~3배 증가하며 항생제의 사용, 경비위관(nasogastric tube)이나 관장등으로 위장관 조작을 하면 빈도가 더욱 증가한다¹⁵⁾. *C. difficile*는 위장관 상피세포를 침범하지 않고 4가지 이상의 독소를 분비하여 질병을 일으키는 것으로 알려져 있다¹⁶⁾. 대부분의 증상을 나타내는 것은 장독소인 독소 A이며, 세포독소(cytotoxin)인 독소 B는 세포내 actin filament의 중합(重合)을 변화시켜 세포변성을 일으킨다. 그 외에 위장관 운동을 저해하는 2가지 이상의 독소가 알려져 있다.

위막성 대장염의 주증상은 하루 5회 이상의 수양성 설사이며 그외에 복통(35%), 발열(32%), 혈변(23%), 복부팽만(18%) 등의 증상이 있고 대변잠혈검사가 5% 정도에서 양성이며 심한 합병증으로 중독성 거대결장증, 전해질 불균형, 대장천공, 저알부민혈증 등이 있으며 심하면 사망에 이를 수 있다¹⁷⁾.

위막성 대장염의 가장 많은 원인으로는 항생제 사용이 99% 이상 관련되어 있으며, 항생제가 정상 대장 세균총에 변화를 가져와 *C. difficile*의 과성장을 유발한다. Ampicillin, cephalosporin과 clindamycin이 가장 혼한 약제이나 그외 거의 모든 항생제가 원인이 될 수 있다. 그러나 항생제 사용없이도 위막성 대장염이 유발될 수 있으며¹⁸⁾, 그 원인으로는 위장관 수술, 당뇨병, 간부전, 신부전, 영양실조, 신경계 손상 등에 의한 장기간 입원, 중환자실내 장기간 입원등 외에 항암제 치료, 항바이러스제 치료 등¹⁹⁾이 있다.

항암제에 의한 위막성 대장염에 대해 소수의 보고가 있었으나 어떤 특별한 약제가 원인이라기 보다는 모든 약제가 원인이 될 수 있으며¹⁰⁾, 선행 악성종양의 종류로는 기형종⁵⁾, 림프종^{6,10)}, 유방암^{8,14)}, 난소암⁷⁾, 대장암⁸⁾ 등으로 특별한 악성종양에서 빈발하지는 않았다. 항암제가 위막성 대장염을 유발하는 기전으로는 항암제가 숙주 면역기전의 약화와 대장 세균총에 대해 항생제 유사작용을 하여 대장세균총의 변화를 일으킨다는 가설과 항암제가 대장 상피세포의 유사분열을 방해

하여 점막의 괴사와 탈락을 유발하여 *C. difficile*의 증식에 적절한 환경을 조성한다는 가설이 있다¹⁵⁾. 항암제 치료후 설사가 시작될 때까지의 기간은 3일~5주로 써 주로 3주~4주에 발생하며, 항암제에 의한 위막성 대장염은 수양성 설사, 복통, 구토, 발열 등의 주증상을 나타내어 다른 원인에 의한 위막성 대장염과 임상적 증상의 차이가 없으며, 내시경 검사 및 조직생검 소견상으로는 차이가 없다⁸⁾.

위막성 대장염의 치료는 우선 원인약제의 중단과 적절한 수액요법 등의 보존적 요법과 경구로 vancomycin을 125 mg~500 mg씩 1일 4회 투여하거나, metronidazole을 250 mg~500 mg씩 1일 3회 또는 4회 투여하며, 지사제는 결코 사용하지 말아야 한다¹⁶⁾. 보통 치료시작후 발열 및 다른 전신증상은 24~48시간에 급속히 호전되며, 설사는 서서히 감소하여 약 5~7일후에 배변이 정상으로 된다. 치료기간은 7일에서 14일 정도이나, 항암제 사용후 유발된 위막성 대장염에서 치료기간에 대해서는 아직 제시된 바 없었다. 하지만 본 경우와 같이 Kamthan 등⁸⁾의 보고에 의하면 치료반응이 늦고 치료기간이 약 4주정도까지 필요한 경우가 다수 있었으며 vancomycin과 metronidazole의 병합요법이 필요한 경우도 많은 편이었다. 일반적으로 위막성 대장염에서 치료후 재발률은 약 10%~14%로 보고되고 있으며⁴⁾, 이 원인으로는 균주의 재감염⁴⁾, 포자형성¹⁶⁾으로 생각되어지며, 치료에 사용된 항생제의 종류, 용량 그리고 치료기간과 무관한 것으로 알려져 있다¹⁶⁾. 한편 항암제에 의한 위막성 대장염에서 재발률은 높지 않았다⁸⁾. 항암제 치료를 시행한 환자에서 심한 설사가 있을 때, 특히 대변 잠혈검사가 양성일 때 항생제 투여를 한적이 없더라도 *C. difficile*에 대한 검사를 즉시 시행하는 것이 바람직하겠다.

요 약

저자들은 항생제 사용없이 항암제 사용만으로 유발된 위막성 대장염 1예를 경험하였기에 보고하는 바이며, 항암제 치료를 시행한 환자에서 심한 설사가 있을 때 *C. difficile*에 대한 적극적인 검사를 즉시 시행하는 것이 좋으리라고 생각된다.

= Abstract =

A Case of Pseudomembranous Colitis Following Cancer Chemotherapy

Pum Soo Kim, M.D., June Myung Kim, M.D.

Se Kyu Kim, M.D., Won Ho Kim, M.D.

Jae Kyung Roh, M.D. and Chein Soo Hong, M.D.

Department of Internal Medicine,

College of Medicine, Yonsei University, Seoul, Korea

Pseudomembranous colitis is a potentially severe form of colitis that occurs almost exclusively in the presence of antibiotic exposure. Less commonly implicated are antineoplastic agents and very few other conditions. We report a case who had diarrhea due to pseudomembranous colitis after receiving chemotherapy for cancer.

A 38-year-old woman with metastatic adrenocortical carcinoma was admitted with diarrhea of 12 days duration. Twenty-four days before onset of diarrhea, she had received etoposide, pepleomycin, and cisplatin by intravenous infusion. On admission, she complained of abdominal pain, diarrhea, and fever. She was dehydrated, hypotensive, and tachypneic. Her abdomen was distended with absent bowel sounds. She was not neutropenic. Diagnosis of pseudomembranous colitis was confirmed by endoscopic examination, positive biopsy specimen, and culture of *C. difficile* in the stool. She recovered after receiving vancomycin and metronidazole orally. Patients with severe diarrhea after receiving anticancer chemotherapy should be promptly tested for pseudomembranous colitis even in the absence of a history of antibiotic administration.

Key Words: Pseudomembranous colitis, Chemotherapy, Cancer

REFERENCES

- 1) Finney JMT: *Gastroenterostomy for cicatrizing ulcer of the pylorus*. Bull Johns Hopkins Hosp 4:53, 1893 (Quoted from Rev Infect Dis 12(Suppl 2):243, 1990)
- 2) Hummel RP, Altemeier WA, Hill EO: *Iatrogenic Staphylococcal enterocolitis*. Ann Surg 160:551, 1964
- 3) Tedesco FJ, Barton RW, Alpers DH: *Clindamycin-associated colitis: A prospective study*. Ann Intern Med 81:429, 1974

- 4) Silva J, Fekety K, Werk C: *Inciting and etiologic agents of colitis*. Rev Infect Dis 6(Suppl 2):214, 1984
- 5) Fainstein V, Bodley GP, Fekety R: *Relapsing Pseudomembranous colitis associated with cancer chemotherapy*. J Infect Dis 143:865, 1981
- 6) Cudmore MA, Silva J Jr., Fekety R, Liepmann MR, Kim KH: *Clostridium difficile colitis associated with cancer chemotherapy*. Arch Intern Med 142:333, 1982
- 7) Satin AJ, Harrison CR, Hancock KC, Zohan CM: *Relapsing Clostridium difficile toxin-associated colitis in ovarian cancer patients treated with chemotherapy*. Obstet Gynecol 74:487, 1989
- 8) Kamthan AG, Bruckner HW, Hirschman SZ, Agus SG: *Clostridium difficile diarrhea induced by cancer chemotherapy*. Arch Intern Med 152:1715, 1992
- 9) Iveson TJ, Chan A: *Pseudomembranous colitis complicating chemotherapy*. Lancet 339:192, 1992
- 10) Velanovich V, LaPorta AJ, Garrett WL, Richards TB, Cornett PA: *Pseudomembranous colitis leading to Toxic megacolon associated with antineoplastic chemotherapy*. Dis Colon Rectum 35:369, 1992
- 11) 이남민, 원종호, 이문성, 김진홍, 조성원, 심찬섭 : *Clostridium 배양검사로 확진된 위막성대장염 4예*. 대한소화기내시경학회잡지 9(2):221, 1989
- 12) 임판식, 윤한두, 임경육, 송인성, 최규완, 김정통 : *위막성 대장염의 임상적 고찰*. 대한소화기내시경학회잡지 7(1):13, 1987
- 13) 정문호, 현명수, 이현주, 정문관 : *위막성 대장염에 대한 임상적 고찰*. 대한내과학회지 34(5):673, 1988
- 14) Gara CJ, Arnold A: *Toxic megacolon associated with anticancer chemotherapy*. Can J Surg 34:339, 1991
- 15) Silva J Jr: *Update on Pseudomembranous colitis*. West J Med 151:644, 1989
- 16) Bartlett JG: *Clostridium difficile: Clinical considerations*. Rev Infect Dis 12(Suppl 2):243, 1990
- 17) Church JM, Fazio VW: *A role for colonic stasis in the pathogenesis of disease related to Clostridium difficile*. Dis Colon Rectum 29:804, 1986
- 18) Colarian J: *Clostridium difficile colitis following antiviral therapy in the acquired immunodeficiency syndrome*. Am J Med 84:1081, 1988
- 19) Bartlett JG: *Treatment of Clostridium difficile colitis*. Gastroenterology 89:1192, 1985