

복수를 동반한 위막성 대장염의 임상양상

한양대학교 의과대학 내과학교실

권오완 · 이오영 · 권영일 · 정재윤 · 백유흠 · 문 원 · 김정미 · 고동희
이항락 · 윤병철 · 최호순 · 함준수 · 이민호 · 이동후 · 기춘석

Clinical Feature of Pseudomembranous Colitis with Ascites

Oh Wan Kwon, M.D., Oh Young Lee, M.D., Young Il Kwon, M.D., Jae Yoon Jeong, M.D.,
Yoo Hum Baek, M.D., Won Moon, M.D., Jung Mi Kim, M.D., Dong Hee Koh, M.D.,
Hang Lak Lee, M.D., Byung Chul Yoon, M.D., Ho Soon Choi, M.D., Joon Soo Hahm, M.D.,
Min Ho Lee, M.D., Dong Hoo Lee, M.D. and Choon Suhk Kee, M.D.

Department of Internal Medicine, Hanyang University College of Medicine, Seoul, Korea

목적: 위막성 대장염은 흔히 접하는 질환이며 빈도가 늘어나는 추세이다. 복수는 드물지 않게 동반되지만 잘 알려져 있지 않은 합병증이다. 본 연구는 복수 유무와 위막성 대장염의 임상양상과의 상관성을 알아보려고 하였다. **대상 및 방법:** 2002년 3월부터 2006년 6월까지 하부위장관 내시경검사와 조직검사를 통해 위막성 대장염으로 진단된 98명 중에서 다른 원인에 의한 복수의 가능성이 있는 사람을 제외한 67명을 대상으로 연령, 성별, 유발 항생제, 투여 방법, 투여 기간, 증상 유무, 재발 여부, 내시경적 중증도, 대장염 범위, 혈청학적 소견 등을 분석하였다. 단순복부촬영, 초음파, 컴퓨터 단층촬영을 통해 복수 유무를 판별하고 복수 유무와 임상지표들과의 상관성을 조사하였다. **결과:** 67명 중 16명 (23.9%)이 복수를 가지고 있었다. 재발 여부($p < 0.01$), CRP ($p < 0.01$), 백혈구 수치($p = 0.01$), 알부민 수치($p < 0.01$), 대장염의 범위($p < 0.01$)가 복수 유무와 상관성을 가지고 있었다. 복수 분석이 시행된 4명에서의 복수의 성상은 혈청-복수알부민 차 1.1 g/dL 이하이며 다형백혈구가 증가된 삼출성 복수의 소견을 보였다. **결론:** 복수는 알부민수치가 낮을수록, 백혈구 수치가 높을수록, 대장염의 침범범위가 넓을수록 잘 발생하며, 복수가 동반된 위막성 대장염 환자는 재발을 잘하는 경향을 가지고 있었다.

색인단어: 위막성 대장염, 복수

서 론

위막성 대장염은 항생제 사용의 증가와 함께 빈도가 늘어나는 질환으로 수양성 설사, 복통, 발열, 백혈구 증가, 저알부민혈증의 임상증상이 나타난다.¹ 복수는 위막성 대장염에서 동반될 수 있으며 여러가지 방사선 검사에서 7~77%의 빈도로 보고되어, 보고자에 따라

차이가 심하지만 드물지 않다.²⁻⁵ 복수의 성상에 대해서는 국외 보고가 있었으며^{6,7} 국내에서는 몇 예의 증례보고가 있다.⁸⁻¹⁰ 위막성 대장염에서 복수가 생기는 원인은 확실하지 않지만 몇 가지 가설에 의해 복수가 생긴다고 제기됐다. 그러나 복수가 있는 위막성 대장염의 임상양상은 잘 알려지지 않았다. 본 연구에서는 복수유무에 따른 임상양상의 차이에 대해 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2002년 3월부터 2006년 6월까지 한양대학교 서울병원에서 하부위장관 내시경검사와 조직검사를 통해 98

접수 : 2006년 8월 9일, 승인 : 2007년 6월 19일
연락처 : 이오영, 서울시 성동구 행당동 17번지
우편번호: 133-792
한양대학교 의과대학 소화기내과학교실
Tel: 02-2290-8343, Fax: 02-2298-9183
E-mail: leeoy@hanyang.ac.kr

명의 환자를 위막성 대장염으로 진단하였다. 이들 중간질환, 하루 300 mg 이상의 단백뇨가 있는 환자, 다발성 골수종과 복강 내 암전이가 의심되는 환자를 제외한 67명을 대상으로 하였다.

2. 방법

대상 환자 67명은 단순복부사진, 초음파, 컴퓨터 단층촬영을 후향적으로 조사하여 복수 유무를 확인 후 이에 따라 복수가 있는 16명과 복수가 없는 51명의 두 그룹으로 나누었다. 각각의 군에서 성별, 연령, 항생제 종류 및 투여 방법, 설사 발생 전 항생제 사용기간, 재발여부, 복통 및 발열 여부에 대해 조사하였다. 재발은 위막성 대장염으로 치료 종결 후 다시 위막성 대장염으로 진단받을 경우로 정의하였다.¹⁰ 치료 종결은 설사가 없으며 항생제를 7~10일 사용 후를 기준으로 하였다. 또한 내시경 소견에 따라 중증도를 분류하고 대장염의 범위에 따라 국한형과 확장형으로 나누었다. 내시경적인 중증도는 위막의 형태에 따라 1단계: 점막의 손상, 미란만 있거나 위막이 육안적으로 미약한 경우, 2단계: 과립상 위막인 경우, 3단계: 결정상 위막인 경우, 4단계: 융합성 위막인 경우로 각각 정의하였다.¹¹ 대장염의 범위는 직장과 S결장에만 있는 경우 국한형으로 횡행결장과 상행결장을 침범한 경우 확장형으로 정의하였다. 전 대장내시경검사가 되어 있지 않은 경우 대장염의 범위는 컴퓨터 단층촬영술이나 초음파검사를 실시했던 환자를 대상으로 조사하였으며, 시행된 검사로 대장염의 범위를 알 수 없는 경우는 통계 처리 시 제외하였다.

혈액검사로는 하부위장관 내시경검사 시행일의 혈청 알부민 수치, 혈액 백혈구 수치, C-reactive protein (CRP) 수치를 조사하였다. 임상적인 요인 그리고 혈청학적 요인을 복수 유무에 따라 분석하였다.

3. 통계적 분석

Table 1. Characteristics of Ascites in 4 Patients with Pseudomembranous Colitis

	SAAG	Albumin	WBC	PMN (%)	Culture
1	0.9	1.0	470	77	Negative
2	0.5	1.9	1,600	96	Negative
3	0.7	1.4	450	90	Negative
4	0.4	1.2	1,600	80	Negative

SAAG, serum ascites albumin gradient; WBC, white blood cell; PMN, polymorphonuclear cell.

통계적 분석은 SPSS 12.0을 사용하였다. 두 그룹에서 유발 항생제, 항생제 투여 경로, 복통 유무, 발열 유무, 재발 여부, 중증도, 대장염의 범위는 Fisher's exact test를 사용하여 분석하였다. 성별과 60세를 기준으로 나눈 나이는 Pearson's chi-square test를 사용하였으며, 나이, 항생제 사용 기간, CRP, 백혈구 수치, 알부민 수치는 independent-samples T test를 사용하여 분석하였다. 각각의 분석에서 통계적 유의 수준은 $p < 0.05$ 를 기준으로 하였다.

결 과

1. 복수의 성상

단순복부사진을 촬영한 환자 중 복수가 확인된 것은 11.9% (8/67), 복부 초음파에 의해 복수가 확인된 것은 23.1% (3/13), 컴퓨터 단층촬영에 의해 복수가 확인된 것은 42.1% (8/19)였다. 23.9% (16/67)의 환자에서 세가지 영상 검사를 통해 복수를 확인하였다. 복수가 확인된 16명의 환자 중 4명에서 복수 천자를 실시하였다. 복수의 성상은 삼출성 복수로 호중구의 상대적 증가 및 혈청-복수 알부민 차(serum albumin ascites gradient, SAAG)가 1.1 이하였다(Table 1). 복수에서 배양검사는

Table 2. Correlation between Ascites and Clinical Factors

	Ascites		p value
	+	-	
Age (years)	65.9±12.3	64.3±16.6	0.710
< 60	3/16 (18.8)	18/51 (35.3)	0.213
≥ 60	13/16 (81.2)	33/51 (64.7)	
Sex			
Male	4/16 (25.0)	21/51 (41.2)	0.243
Female	12/16 (75.0)	30/51 (58.8)	
Antibiotics			
Cepha	11/16 (68.8)	39/51 (76.5)	0.528
Others	5/16 (31.2)	12/51 (23.5)	
Root			
IV	11/16 (68.8)	37/51 (72.5)	0.760
PO	5/16 (31.2)	14/51 (27.5)	
Duration	18.6±14.7	13.8±7.0	0.229
Abdominal pain	8/16 (50.0)	12/51 (25.5)	0.061
Fever	6/16 (37.5)	12/51 (25.5)	0.336
Recurrence	8/16 (50.0)	6/51 (11.8)	0.003

Root, root of antibiotics; IV, intravenous; PO, per oral; Cepha, cephalosporin; (), (%).

모두 음성이었으며, 복수에 대해 toxin assay는 시행하지 않았다.

2. 임상양상

모든 환자가 설사가 있었고, 발열을 동반한 경우는 26.9% (18/67)였으며 복통을 동반한 경우는 29.9% (20/67)였다. 임상적인 지표 중에서 재발 여부만이 복수가 있는 그룹에서 유의하게 높은 것으로 나타났다($p < 0.01$). 재발빈도는 복수가 있는 그룹에서는 50% (8/16)였고 복수가 없는 그룹에서는 11.8% (6/51)였다. 재발여부를 제외하고는 복수가 있는 그룹에서 복통이 더 많이 나타나는 경향을 보였다($p=0.06$)(Table 2). 혈청학적 지표중에서는 복수가 있는 그룹에서 백혈구 수치($p=0.01$), CRP ($p < 0.01$)가 복수가 없는 그룹보다 의미있게 상승되어 있었으며, 알부민 수치($p < 0.01$)는 복수가 없는 그룹보다 의미있게 떨어져 있었다(Table 3).

Table 3. Relationship between Ascites and Laboratory Data

	Ascites		p value
	+	-	
WBC (/mm ³)	15,225±7,370	10,719±5,573	0.011
Albumin (g/dL)	2.63±0.58	3.32±0.55	0.000
CRP	10.6±7.2	4.9±4.5	0.008

Table 4. Relationship between Endoscopic Grades and Ascites

		Endoscopic grades				p value
		Grade I	Grade II	Grade III	Grade IV	
Ascites	+	6.3% (1/16)	37.5% (6/16)	37.5% (6/16)	18.8% (3/16)	0.311
	-	19.6% (10/51)	33.3% (17/51)	41.2% (21/51)	5.9% (3/51)	

Table 5. Relationship between Extension of Colitis and Ascites

		Extension of colitis			p value
		No	Limited	Extended	
Ascites	+	0% (0/12)	25.0% (3/12)	75.0% (9/12)	0.002
	-	35.0% (7/20)	50.0% (10/20)	15.0% (3/20)	

No, nonspecific finding.

3. 항생제 및 항균제

대부분 항생제에 의해 유발 되었으며, 항생제 중에서는 cephalosporin 계열이 50예(74.6%), quinolone 계열이 6예, penicillin 계열이 4예, cabapenem이 3예, bactrim 1예, clindamycin 1예, macrolide 1예가 있었다. 그 밖에 rifampin에 의한 경우도 1예 있었다. 투여방법은 경구투여로 20예, 정맥투여로 47예가 있었다. 항생제의 종류와 투여방법은 두 군에서 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

4. 내시경적 중증도와 대장염의 범위

내시경적 중증도는 복수가 있는 군과 없는 군에서 통계적으로 차이를 보이지 않았다($p=0.311$)(Table 4). 복수유무에 따른 대장염 범위의 차이에 있어서는 복수가 있는 군에서 확장형이, 복수가 없는 군에서는 국한형이 많았으며 통계적으로 유의하였다($p < 0.01$)(Table 5).

고찰

위막성 대장염은 항생제 및 다른 화학 요법에 의해 정상 장세균총을 파괴하고 *Clostridium difficile*의 과다 증식으로 인해 생기는 질환으로 항생제 사용의 증가와 더불어 빈도가 증가하고 있다.^{1,12} 일반적인 증상은 수양성 설사(99%), 발열(29%), 복통(33%), 백혈구 증가(61%)이며¹³ 드물게는 독성거대결장 및 천공이 동반될 수 있

다.¹⁴ 복수는 흔히 동반될 수 있지만 위막성 대장염의 임상양상으로 잘 알려져 있지는 않다. 위막성 대장염 환자를 대상으로 한 단순복부사진 결과 7% (10/152)에서 복수가 있었다고 보고하였다.² 컴퓨터 단층촬영술과 복부초음파검사를 사용한 연구에서는 복수가 43% (16/37)에서 있었다.⁴ 본 연구에서는 단순복부사진에서 11.9%, 초음파에서 23.1%, 컴퓨터 단층촬영에서 42.1%로 이전의 연구들과 비슷하였다. 단순복부사진보다는 초음파 검사나 컴퓨터 단층촬영술에서 복수의 빈도가 높았는데, 그 이유로는 민감도의 차이 때문에 단순복부사진만을 촬영한 환자에서는 초음파나 컴퓨터 단층촬영술에서 확인 가능한 소량의 복수는 확인하지 못할 수 있기 때문인 것으로 생각된다.

본 연구에서 복수가 있는 위막성 대장염 군에서 대부분의 증상은 복수가 없을 때와 크게 다르지 않았다. 그러나 재발은 복수가 있는 위막성 대장염군에서 더 높게 나타났다. 재발은 *Clostridium difficile*의 독소에 대한 면역글로불린 G 항체가 충분하지 못해 생기는 것으로 알려져 있다.¹⁸ 이러한 사실로 볼 때 복수가 있는 위막성 대장염 환자에서 면역글로불린 G 항체를 측정하지 못하였지만 면역글로불린 G 항체가 부족할 것으로 예상된다.

위막성 대장염에 의해 생기는 복수의 양상은 낮은 SAAG를 가지는 호중구성 복수이며 대부분의 증례에서 다형백혈구의 수가 $250/\text{mm}^3$ 이상으로 나타났다.^{6,7} 국내에 보고된 증례에서는 다형백혈구가 $250/\text{mm}^3$ 미만이었던 경우⁸나, 림프구가 지배적으로 나타나는 경우도 있었다. 본 연구에서는 복수천차를 실시했던 4명에서 모두 SAAG가 낮았으며, 호중구성으로 다형백혈구가 $250/\text{mm}^3$ 이상으로 나타났다.

위막성 대장염에서의 불량한 예후 인자로는 저알부민혈증,^{15,16} 백혈구증가증¹⁷이 잘 알려져 있다. 복수가 동반된 위막성 대장염군에서 저알부민혈증과 백혈구증가증의 빈도가 의미 있게 증가하였는데, 이는 복수가 있는 환자가 예후가 나쁠 것으로 추정할 수 있다. 실제로 복수는 불량한 예후 인자로 생각되며 복수는 위막성 대장염의 합병증으로 중증의 경우에 주로 보고되고 있다.⁴ 염증 표지자인 CRP도 복수가 있는 환자에서 높았는데 CRP가 전신적인 염증 표지자임을 고려할 때 이 또한 예후와 연관되어 있을 것으로 예상된다.

복수의 기전으로 세 가지 가설이 제기되고 있다. 첫째 심한 설사로 인한 저알부민혈증으로 복수가 생겼다는 가설이다. 본 연구에서도 저알부민혈증이 복수 유무에 상관관계를 가지고 있었다. 하지만 알부민 2.5 g/dL

이하였던 5명의 환자에서 복수를 관찰할 수 없었으나 알부민이 3.0 g/dL 이상이었던 환자에서 복수를 확인한 점, 또한 복수가 낮은 SAAG 양상으로 나와 저알부민혈증만으로 복수의 발생을 설명하기 어렵다. 둘째 염증이 전장벽을 침범하여 미세한 장천공을 일으켜 복수가 생길 것이라는 가설이다. 복수의 유무가 염증의 정도와 연관성이 있지만 복수에서 균배양이 음성으로 나오는 점이나 위막성 대장염이 장의 점막과 점막하층에 국한된다는 점¹⁶은 설명하지 못한다. 세번째로 *Clostridium difficile* toxin이 염증성 사이토카인을 분비하여 혈관의 투과성을 증가시킨다는 가설이다. 논란의 여지는 있지만 독소의 흡수가 혈관의 투과성을 증가시키면서 삼출성의 복수가 복강 내로 유입되고 다형백혈구가 복수내로 이동한다는 가설은 가장 가능성 높게 받아들여지고 있다.⁶ 본 연구에서 재발과 관련하여 독소에 대한 항글로불린 G 항체가 부족할 것이라고 예상하였는데, 이것은 독소에 의한 혈관의 투과성 증가라는 세번째 가설을 지지하는 것이라 볼 수 있다.

위막성 대장염에서 병리학적인 분류방법은 제시되었으나,¹⁸ 내시경의 중증도에 따른 분류는 인정받은 것이 없다. 최근 국내에서 위막의 형상에 따른 중증도 분류법을 사용하여 잘 알려진 위험인자와의 관계성을 살펴 보려 하였으나, 연관성을 보이지 않았다.¹¹ 본 연구에서는 아직까지 제시된 내시경 검사에 따른 중증도 분류 방법이 없어 최근 보고된 것을 따랐으며, 내시경 검사에서 보이는 위막의 형상은 복수의 유무에 따라 차이를 보이지 않았다. 대장염의 범위에 따른 분류에서는 모든 환자에서 전 대장내시경검사를 시행하기 어려워, 초음파와 컴퓨터 단층촬영술을 통해 범위를 확인하였다. 7명의 환자에서는 위막성이 있었음에도 장관이 두꺼워지거나 음영의 변화가 관찰되지 않아 침범범위를 확인할 수 없었다.

본 연구의 한계점은 복수의 유무에 대해 가장 민감도가 높은 검사 방법을 동일하게 적용하지 못한 점에 있다. 보통의 위막성 대장염 환자에서 컴퓨터 단층촬영술이나 초음파검사 및 전 대장내시경검사를 시행하는 것은 일반적이지 않다. 후향적인 자료를 토대로 복수에 대해 민감도가 다른 여러 방사선학적 검사를 통해 복수를 구별하였기에 실제로 환자가 불편감을 호소하지 않거나 신체 검사에서 알기 힘든 정도의 양을 복수는 확인하기 어려운 점이 있었다. 특히 초음파의 경우는 100 mL 정도의 복수를 확인할 수 있을 만큼 정확하지만,¹⁹ 단층촬영의 경우 복수에 대해 민감도가 84%로 보고되었다.²⁰

결론적으로, 위막성 대장염에서 복수의 발생은 드물지 않으며 복수가 발생하는 위막성 대장염은 저알부민혈증, 높은 백혈구 수치를 가지고 재발하는 경향을 가지고 있다. 또한 복수는 낮은 SAAG와 다형백혈구 250/mm³ 이상의 호중구성 복수이다. 또한 내시경 소견에서 위막의 형상과는 연관성이 적으나 대장염의 침범범위와는 밀접한 관계를 가짐을 확인하였다.

ABSTRACT

Background/Aims: Ascites is a fairly common condition, but the clinical features of pseudomembranous colitis with ascites are not well-known. The aim of this study was to determine how the existence of ascites is related to the clinical factors. **Methods:** Between March 2002 and June 2006, 67 pseudomembranous colitis patients were diagnosed by performing lower endoscopy and biopsy. The patients' ascites was identified by abdominal plain radiography, ultrasonography or computerized tomography. The extension of colitis was evaluated by ultrasonography or computerized tomography. **Results:** 16 patients (23.9%) had ascites. The serum WBC ($p=0.01$), hypoalbuminemia ($p<0.01$), CRP ($p<0.01$), recurrence ($p<0.01$), and extension of colitis ($p<0.01$) were associated with the existence of ascites. The four patients who had undergone paracentesis had a low SAAG level and PMN dominant ascites. **Conclusions:** There were correlations of ascities with leukocytosis, hypoalbuminemia, CRP, extension of colitis and recurrence of PMC. (**Korean J Gastrointest Endosc 2007;35:14-18**)

Key Words: Pseudomembranous colitis, Ascites

참 고 문 헌

1. Wilcox MH. Gastrointestinal disorder and the critically ill. *Clostridium difficile* infection and pseudomembranous colitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003;17:475-493.
2. Boland GW, Lee MJ, Cats AM, Mueller PR. Pseudomembranous colitis: diagnostic sensitivity of abdominal plain radiograph. *Clin Radiol* 1994;49:473-475.
3. Boland GW, Lee MJ, Cats AM, Ferraro MJ, Matthia AR, Mueller PR. *Clostridium difficile* colitis: correlation of CT findings with severity of clinical disease. *Clin Radiol* 1995; 50:153-156.
4. Jafri SF, Marshall JB. Ascites associated with antibiotic-associated pseudomembranous colitis. *South Med J* 1996;89: 1014-1017.
5. Fishman EK, Kavuru M, Jones B, et al. Pseudomembranous colitis: CT evaluation of 26 cases. *Radiology* 1991;180:57-60.
6. Zuckerman E, Kanel G, Ha C, Kahn J, Gottesman BS, Korula J. Low albumin gradient ascites complicating severe pseudomembranous colitis. *Gastroenterology* 1997;112:991-994.
7. Spahr L, de Saussure P, Felley C, Pugin J, Hadengue A. Pseudomembranous colitis: an unusual cause of neutrocytic ascites. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:789-792.
8. Na KS, Jun DW, Park EJ, et al. A case of pseudomembranous colitis associated with neutrocytic ascites. *Korean J Gastrointest Endosc* 2000;21:568-571.
9. Kim CU, Cho JW, Song JY, et al. A case of ascites by pseudomembranous colitis, initially diagnosed malignant ascites. *Korean J Gastrointest Endosc* 2001;22:225-228.
10. Kang CI, Lee HJ, Kim YT, et al. A case of pseudomembranous colitis associated with ascites. *Korean J Gastrointest Endosc* 2002;25:466-469.
11. Park JH, Bae WY, Lee JH, et al. The relationship between endoscopic degrees and prognostic factors in pseudomembranous colitis. *Korean J Gastrointest Endosc* 2006;32:260-265.
12. Surawicz CM, McFarland LV. Pseudomembranous colitis: causes and cures. *Digestion* 1999;60:91-100.
13. Gebhard RL, Gerding DN, Olson MM, et al. Clinical and endoscopic findings in patients early in the course of *Clostridium difficile*-associated pseudomembranous colitis. *Am J Med* 1985;78:45-48.
14. Bone RC. The pathogenesis of sepsis. *Ann Intern Med* 1991;115:457-469.
15. Dansinger ML, Johnson S, Jansen PC, Opstad NL, Bettin KM, Gerding DN. Protein-losing enteropathy is associated with *Clostridium difficile* diarrhea but not with asymptomatic colonization: a prospective, case-control study. *Clin Infect Dis* 1996; 22:932-937.
16. Ramaswamy R, Grover H, Corpuz M, Daniels P, Pitchumoni CS. Prognostic criteria in *Clostridium difficile* colitis. *Am J Gastroenterol* 1996;91:460-464.
17. Bulusu M, Narayan S, Shetler K, Triadafilopoulos G. Leukocytosis as a harbinger and surrogate marker of *Clostridium difficile* infection in hospitalized patients with diarrhea. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3137-3141.
18. Price AB, Davies DR. Pseudomembranous colitis. *J Clin Pathol* 1977;30:1-12.
19. Goldberg BB, Goodman GA, Clearfield HR. Evaluation of ascites by ultrasound. *Radiology* 1970;96:15-22.
20. Bundrick TJ, Cho SR, Brewer WH, Beachley MC. Ascites: comparison of plain film radiographs with ultrasonograms. *Radiology* 1984;152:503-506.