

난치성 궤양성 대장염에 대한 Metronidazole의 치료효과

한양대학교 의과대학 외과학교실

전 규 영

— Abstract —

Therapeutic Effect of Metronidazole for Intractable Ulcerative Colitis

Kyu Young Jun, M.D.

Department of Surgery, College of Medicine, Hanyang University

Ulcerative colitis is a diffuse inflammatory disease of unknown etiology involving the mucosal and submucosal linings of the colon and rectum. It is a disease with relative frequency in Europe and America, but rare in Korea.

This paper is an clinical therapeutic evaluation of metronidazole for nine intractable ulcerative colitis cases.

Nine patients received 0.5~1.0 gm metronidazole daily for more than two months. Two cases were diagnosed as the total colitis type, four as left sided colitis type, and three as rectal colitis type. All patients had received salicylazosulfapyridine and steroids, but the disease was in the active symptomatic phase. Therapeutic effect was evaluated in terms of clinical symptoms, blood inflammatory reactions, radiological findings, and endoscopic findings.

A marked effect was obtained in four cases, a slight effect in two cases, and no effect in three cases. Metronidazole tended to be effective for patients with a long active disease duration, no severe symptoms, and resistant to steroids.

Key Word: Ulcerative colitis, Metronidazole

서 론

궤양성 대장염 (ulcerative colitis, UC)은 대장 및 직장의 점막과 점막하 조직에서만 주로 국한되어 침범하며 점액성 혈변과 설사 등 특징으로 하는 광범위 염증성 질환으로 대장의 전부 혹은 일부를 침범하는 등 병의 다양한 경과를 취하는 질환이다¹⁻³⁾.

궤양성 대장염이 알려진 이후 많은 연구들이 이루어졌으나 아직까지 정확한 원인이나 특별한 치료방법을 발견 못하고 있는 실정으로 궤양성 대장염은 장내세균이 늘 있는 부위에 생기므로 특히 혐기성균 (anaerobic bacte-

ria)이 주목되며 염증소견이외에도 응고기전의 항진 fibrinogen량과 혈소판 증가가 나타나서 중증도의 지표로 중요시 되고 있으며 나아가 대장점막의 공통항원성의 문제가 중요시 되고 있다.

최근에는 원인 규명의 일환으로 면역이상에 대한 연구가 활발히 진행되고 있어 대장점막 고유층의 IgG 함유 세포증가, 면역 globulin 생성이상, HLA-DR 항원발견 helper T세포 증가 suppressor T세포 감소 등의 면역 조절 기능에 대한 규명이 이루어지고 있으며⁴⁾ 치료로는 수액 영양제 등의 보조요법에 약물로 하는 steroid제로서 prednisolone (PDS)와 salicylazosulfapyridine (sulfasalazine, SAS)이 주로 사용되며⁵⁾ 때로는 복잡한 외과적 수술을 시행하게 된다^{6,7)}.

재발되거나 오래 지속되는 난치성 궤양성 대장염에 대

*본 논문은 1989년도 한양대학교 연구비에 의하여 연구되었음.

하여 metronidazole (MTZ)을 사용하여 효과를 보았다는 보고가 있기에⁷⁻¹²⁾ 저자는 난치성 궤양성 대장염에 대하여 metronidazole을 투여하여 그 치료효과를 검토하였기에 이에 보고 하는 바입니다.

대상 및 방법

1989년 4월부터 난치성 궤양성 대장염환자 9명에 대하여 metronidazole을 2개월 이상 투여하여 6개월간 한양대학 부속 병원에서 임상증세, 검사소견, 바륨대장조영술, S자상결장검사, 대장 내시경 검사 및 대장점막 조직검사 등으로 치료경과에 대하여 분석관찰하였다.

전 예에서 sulfasalazine이나 prednisolone으로 치료하였던 예로서 metronidazole은 20 mg/kg/day 정도로 투여하였다.

중증, 중증도 및 경증의 분류는 Truelove¹³⁾에 의한 것으로 중증은 혈변, 설사, 발열, 빈맥, ESR 30 mm 이상, Hb 75% 이하이고 경증은 하루 4번 이하의 변을 보

는 것으로 하였으며 중증도는 그 중간으로서 중증인자 하나만 있어도 이에 포함시켰다. 최근에는 혈청 단백 농도, 혈청 albumin 농도, 혈청 α_2 globulin 농도, 백혈구 수, 혈청 Fe 농도, 총철결합능 (total iron binding capacity TIBC), MCV등으로 추가 분류한다.

난치성 궤양성 대장염은 만성지속형으로 재발 후 6개월 이상의 활동기가 있고 자주 재발하는 경우의 총례로 하였다.

관찰 결과

임상증상은 증예 1, 4, 5, 7에서 약 2주후부터 혈변과 설사가 좋아졌으며 5주에서 10주에 혈변과 설사가 소실되었으며 증예 2, 3에서 5주와 2주에 임상증상이 일시적으로 소실되었으나 그 후 혈변과 설사가 다시 나타났다. 급성증상을 나타내는 예에서는 발열은 2일에 없어졌으나 설사는 1주일 후 10회에서 4회를 줄었으며 혈변은 약 2주에 없어졌다.

Table 1. 증예와 치료효과

| 증례 | 성별 | 연령 | 이환범위 | 중증도 | 병역기간 | 투여전 치료약 | 투여시 임상증상 | MTZ 투여량/일 | 임상증상 소실기간 | 내시경상 소실기간 | 효과판정 2개월 | 효과판정 6개월 |
|--------|----|----|------|-----|--------|--------------------------|----------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 1. 임·심 | 여 | 46 | L | 중증 | 2년 11월 | SAS 4.0mg PDS 10~60mg | 혈변(##), 설사 복통, 발열 | 1000 mg | 3주 | 5주 | 현저한 효과 | 현저한 효과 |
| 2. 장·윤 | 남 | 52 | L | 중등 | 1년 3월 | SAS 2.0mg PDS 10~30mg | 혈변(+), 설사 | 750 mg | 5주 | 7주 | 유 효 | 유 효 |
| 3. 강·원 | 여 | 11 | R | 중등 | 1년 5월 | SAS 1.0mg PDS 10~30mg | 혈변(+), 설사 발열 | 500 mg | 2주 | 4주 | 유 효 | 유 효 |
| 4. 홍·진 | 남 | 21 | T | 중증 | 2년 4월 | SAS 4.0mg PDS 10~30mg | 혈변(##), 설사 복통, 발열 | 1000 mg | 7주 | 8주 | 현저한 효과 | 현저한 효과 |
| 5. 우·모 | 남 | 41 | L | 중증 | 2년 1월 | SAS 4.0mg PDS 10~30mg | 혈변(##), 설사 발열 | 1000 mg | 10주 | 12주 | 현저한 효과 | 현저한 효과 |
| 6. 천·엽 | 여 | 72 | L | 중등 | 1년 6월 | SAS 2.0mg PDS 10~40mg | 혈변(+), 설사 | 750 mg | | | 무 효 | 무 효 |
| 7. 유·옥 | 여 | 23 | L | 경증 | 1년 10월 | SAS 3.0mg PDS 10~30mg | 혈변(##), 설사 발열 | 750 mg | 6주 | 6주 | 현저한 효과 | 현저한 효과 |
| 8. 유·숙 | 여 | 26 | R | 경증 | 1년 4월 | SAS 3.0mg PDS 10~30mg | 혈변(+), 설사 | 750 mg | | | 유 효 | 무 효 |
| 9. 이·주 | 남 | 61 | R | 경증 | 1년 3월 | SAS 3.0mg PDS 10~30mg | 혈변(+), 설사 발열 | 750 mg | | | 무 효 | 무효 |

T. total colon & rectum.

L. left colon & rectum.

R. rectum

SAS. sulfasalazine

PDS. prednisolone

MTZ. metronidazole

염증반응에서 대개 백혈구 증가증을 보였고 ESR(혈청치)는 28 mm에서 53 mm정도로 4주후에 9 mm에서 13 mm로 떨어졌다.

효과 판정은 2개월후에 하여 현저한 효과가 4예, 유효가 3예, 무효가 2예였으며 6개월 후에는 현저한 효과가 4예, 유효가 2예, 무효가 3예였다.

전 증례에 대한 관찰 결과는 Table 1에서와 같이 요약할 수 있었다.

고 찰

Metronidazol (flagyl)은 1959년 부터 유럽에서 항 trichomonas제로 보급되었으며 그 후 아메바증등 항원충제 (antiprotozoan agent) 및 혐기성균 감염증 (anaerobic infection)에도 쓰여왔으며 Crohn's disease에 대해서도 1957년 Sweden의 Ursing이 5예에서 salicylazousulfapyridine (sulfasalazine, salazopyrin, azulfidine)과 함께 같은 효과를 갖는 약제로 쓰여왔다^{5,14,15}.

Metronidazole은 imidazole compound로 투여후 1시간에 최고 혈중 농도에 달하며 8시간에 반감되며 Schneider는 steroid와 sulfasalazine으로 치료 실패한 예에서 특히 효과가 있다고 하였으며 용량은 20 mg/kg/day로 보통 1~1.5 gm을 나누어 투여하였다¹⁶.

그 작용기전은 항염기성균 작용과 세포성 면역 억제작용의 가능성이 있어 궤양성 대장염에 효과가 있다고 하였으며^{9,17}, Ursing⁵은 동물실험에서 metronidazole이 carcinogenic, mutagenic 및 neurotoxic effect가 있으나 사람에서는 없다고 하였으며 투여후 처음 2개월에 효과가 현저하며 투여후 1주에 장내 bacteroids flora를 감소시키며 전 치료기간중 계속적으로 감소시키고 특히 대장에서 sulfasalazine 보다 효과적이라고 하였다. 저자에서도 투여후 2개월에 유효한 결과를 보인 것이 9예 중 7예로 결과가 좋았다.

Jewell¹⁸은 중증 궤양성 대장염에 대한 강력한 항생제 정맥주사 요법으로 수년전부터 tetracycle 1 gm 대신에 metronidazol 1500 mg을 정맥주사하였으며 Chopman⁸과 Gilat¹⁹은 활동기의 궤양성 대장염환자 42명에 대하여 MTZ와 SAS를 double blind study하여 MTZ이 SAS에 비하여 큰 효과는 없으나 Schneider는 steroid나 SAS로 치료한 사람에서는 특히 효과가 있다

고 하였다.

저자가 대상으로 한 증례는 만성 활동기로서 steroid와 SAS에 대한 저항이 있는 예로서 항생제 투여를 곁하여도 발열과 혈변증이 지속하고 anaerobic bacteria에 의한 장관 감염증이 합병된 것으로 생각되며 MTZ 투여로 열의 소실과 설사가 다소 소실되어 약 10일후에는 멎어서 통원 치료하여 효과가 있었다고 본다. 이들 증례에서 보듯이 MTZ의 효과는 서서히 나타나므로 효과판정은 최저 한달반을 요하며 2~3개월 정도가 적당하다고 생각되었다. MTZ의 작용기전은 잘 모르나 급성활동기 궤양성 대장염에는 효과가 없으나 steroid나 SAS 투여중 장내 세균의 변화로 이 병변을 나쁘게하여 MTZ의 투여로 선택적으로 항염기성 세균작용이 있기 때문인 것으로 생각되나 Yamamura¹⁰는 증중에서 anaerobic bacteria가 검출안된 예가 45%이고 Okusa¹¹은 실험적으로 고분자 dextran 황상 경구 투여로 궤양성 대장염과 같은 병변을 동물실험으로 일으켜서 MTZ의 예방 효과가 있음을 알고 그 작용기전은 변종의 anaerobic bacteria의 bacteroids group의 증식억제 효과에 있지 않다고 하였다. 1980년 Lamont²⁰은 IBD (chronic inflammatory bowel disease) 6예에서 Cl. difficile을 발견하고 1예에서는 자연치유되고 5예에서 Cl. difficile과 toxin을 검출하여 vancomycin 1.0 gm으로 좋은 효과를 보았다고 보고하였으며 MTZ은 Cl. difficile에로 유효하다고 하였다.

결 론

난치성 궤양성 대장염에 대한 metronidazole (MTZ)의 치료효과를 검토하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

- 1) 대상은 MTZ을 2개월이상 투여하여 6개월 이상 경과한 9예에 대하여 시행하였다.
- 2) 전증례에서 steroid나 sulfasalazine (SAS)으로 치료하였던 예였다.
- 3) 치료효과는 임상증상, 염증반응, 대장 바리움조영술, 내시경검사 소견등으로 판정하였다.
- 4) 9예에서 현저한 효과가 있었던 예는 4예, 유효한 효과가 있었던 예는 2예로 6예에서 효과가 있었다.
- 5) 작용기전은 아직 명확하지는 않으나 난치성 대장염의 일부에서 MTZ의 효과가 있다고 보며 금후의 연구 과제라고 생각된다.

REFERENCES

- 1) Moody FG: *Ulcerative colitis*. In: Sabiston DC: *Textbook of surgery, 12th ed*, WB Saunder, Philadelphia, 1986, p 1012
- 2) Wilks S, Moxon W: *Lectures on pathological anatomy (ed. 2)*, London J & A Churchill, 1875
- 3) Wilks S: *Lectures of Pathological Anatomy, 1st ed.* London: Langmans & Roberts, 1959
- 4) 小林 絢三等: 潰瘍性大腸炎の病因と臨床像. 消化器外科 12:1665-1674, 1989
- 5) Ursing B, Alm T, Barany F, et al: *comparative study of metronidazole and sulfasalazine for active Crohn's disease. The cooperative Crohn's disease study in Sweden (II. Result)*. *Gastroenterology* 83:550-562, 1982
- 6) Sidney C, Touelove: *Medical management of ulcerative colitis and indication for colectomy*. *World J. Surg* 12:142-147, 1988
- 7) 大川清孝等: 難治性潰瘍性大腸炎に対する metronidazole の治療効果. 日本大腸肛門病會誌 42: 241-248, 1989
- 8) Chapman RW, Selby WS, Jewell DP: *Controlled trial of intravenous metronidazole as an adjunct to corticosteroids in severe ulcerative colitis*. *Gut* 27: 1210-1212, 1986
- 9) Grove GI, Mahmoud AAF, Warren KS: *Suppression of cell mediated immunity by metronidazole*. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 54:422-427, 1977
- 10) 山村 誠: 潰瘍性大腸炎の糞便細菌叢に関する研究. 日消病會誌 84:2669-2680, 1987
- 11) 大草敏史, 山田昌弘, 武永 強ほか: デキストラン硫酸投與にする實驗的潰瘍性大腸炎に対する Metronidazole 豫防的治療効果. 日消病會誌 83:2337-2346, 1987
- 12) 武藤徹一郎, 上谷潤二郎, 澤田俊夫ほか: *Bacteroides* と潰瘍性大腸炎の病態との關係. 厚生省特定疾患消化吸收障礙調査研究班, 昭和 58年度業績集, 1984, pp 34-41
- 13) Touelove SC, Witts LJ: *Cortisone in ulcerative colitis-final report on a therapeutic trial*. *Brit Med J* 1:1041-1048, 1955
- 14) Ursing B, Kamme C: *Metronidazole for Crohn's disease*. *Lancet* I:775-777, 1975
- 15) 宮崎修一, 向山和代, 金子康子ほか: 嫌気性菌に対する metronidazole の in vitro 抗菌作用-各種細菌に対する metronidazole の抗菌力と他剤の併用効果-. *Chemotherapy* 33:285-292, 1985
- 16) Frank MS, Brandt LJ, Bernstein LII: *Pharmacotherapy of inflammatory bowel disease. Part 2. Metronidazole*. *Postgrad Med* 74:155-160, 1983
- 17) 中野 均, 芳賀陽一, 福士 玄ほか: Metronidazole を投與した Crohn 病の5例. 日本大腸肛門會誌 36:138-142, 1983
- 18) Jewell DP: *Diagnosis and medical treatment of ulcerative colitis*. *Br J Hosp Med* 27:456-462, 1982
- 19) Gilat T, Suissa A, Leichtman G, et al: *A comparative study of metronidazole and sulfasalazine in active, not severe, ulcerative colitis*. *J Clin Gastroenterol* 9: 415-417, 1987
- 20) Lamont JT, Tranka YM: *Therapeutic implications of clostridium difficile toxin during relapses of chronic inflammatory bowel disease*. *Lancet* I:381-383, 1980