

항생제 관련 가막성 대장염

— 비가막성 점막병변의 진단적 유의성을 중심으로 —

서울대학교 의과대학 병리학교실

정진행 · 김용일

Antibiotics-associated Pseudomembranous Colitis: A Clinico-Pathologic Analysis with Special Reference to Non-pseudomembranous Mucosal Change

Jin Haeng Chung, M.D. and Yong Il Kim, M.D.

Department of Pathology, Seoul National University College of Medicine

The presence of volcano-shaped pseudomembrane(PM) formations above the inflamed mucosa has been referred to as the unique biopsy criterion of the pseudomembranous colitis, but PM might be lost during the bowel preparation, and such loss leads pathologists to erroneous interpretations of the endoscopic biopsy specimens. The purpose of this paper is to identify the additional diagnostic clue other than PM among various histologic features in pseudomembranous colitis. We reviewed sigmoidoscopic biopsy specimens from 13 cases of antibiotics-associated pseudomembranous colitis which was confirmed to reveal characteristic PM by endoscopy aside from the clinical history of antibiotics administration. The cases were divided into two groups: the presence of PM (n=7) and its absence (n=6). Both groups showed basically identical histology, which included features of glandular distension, epithelial necrosis, crypt abscess, regenerative glands and mucous plug within the necrotic/dilated glands. Mucous plugs within the necrotic/dilated glands were found in all cases and seemed to be the most characteristic microscopic feature. Ten cases of resected chronic ulcerative colitis in the active stage were compared for a differential diagnosis of crypt abscess-associated mucosal change. None of them revealed necrotic gland with mucous plugs, although crypt abscess formation was common in both conditions. We conclude that presence of mucous plugs in the dilated/necrotic glands is a useful diagnostic clue even though the biopsy specimens fail to demonstrate PM. (*Korean J Pathol* 1997; 31: 308~313)

Key Words: Antibiotics-associated, Endoscopy, Pathology, Pseudomembranous colitis

접 수: 1996년 11월 20일, 게재승인: 1997년 1월 6일

주 소: 서울시 종로구 연건동 28번지, 110-799
서울대학교 의과대학 병리학교실, 김용일

서 론

최근 항생제 사용이 빈번해 지면서 이와 관련된 가막성 장염의 빈도가 매우 증가하고 이를 확인하기 위한 내시경적 생검의 수가 증가하고 있다¹⁻⁷. 이들의 생검된 조직에 나타나는 병리적 소견은 분화구 모양의 가막의 존재와 점막 염증을 주된 특징으로 하지만 이러한 가막이 일관되게 나타나는 것이 아니며, 주위 점막 역시 다양한 현미경적 특징을 보인다. 더욱이 가막이 관찰되지 않은 장점막 생검 조직을 검색할 때 조직학적 진단에 어려움이 있다. 이에 저자들은 내시경적 및 병리조직학적으로 항생제 관련 가막성 대장염으로 확인된 13예를 분석하고 비가막성 점막변화의 병리조직학적인 진단적 특징을 제시하고자 한다.

재료 및 방법

1986년 1월 부터 1996년 5월 까지의 기간중 서울 대학교병원에서 대장 내시경검사로 장점막에서 가막이 증명된 예로서 임상상과 더불어 항생제 관련 가막성 대장염으로 확진된 13예의 생검조직을 조사 대상으로 하고 생검조직을 재검토하였다. 모든 예의 병력지와 조직검사 결과지를 참고하여 환자의 임상

소견과 사용한 항생제의 종류, 기간 등을 조사하였다. 병리조직학적 검사는 보관된 헤마톡실린-에오진 조직표본을 재검토하였으며 아울러 파라핀에 포매된 block을 4 μ m 두께의 재박질 연속절편을 만들어 헤마톡실린-에오진, 그람염색 및 PAS 반응을 추가하였다. 13예의 생검조직을 가막의 존재여부에 따라 제 1 군(가막 수반군)과 제 2 군(가막 부재군)으로 나누어 각각의 점막에 대한 조직학적 소견을 조사하였다. 가막이 존재하는 제 1 군의 경우, 주위 점막에 부착되어 분화구 모양을 나타내는 예와 점막에서 떨어져 나와 따로 있는 예를 구분하여 선 팽창, 배세포 소실, 표면 상피세포의 괴사, 궤양, 음와농양, 재생성 선의 유무 등을 조사하였다.

음와농양(crypt abscess)을 보이는 염증성 장질환과의 감별을 위하여 대조군으로 같은 기간에 절제된 활동성 만성 궤양성 대장염 10예를 선택하고 이들의 점막변화를 관찰하였다.

결 과

1. 임상소견

13예의 주요 임상적 소견은 표 1에 요약하였다. 환자의 연령은 20세에서 77세까지였고 평균 나이는 50세 이었다. 남녀비는 9 : 4 이었고 생검된 부위는 모두 S자 결장이었다. 7예에서 clindamycin을 투여하

Table 1. Clinical characteristics of 13 cases of pseudomembranous colitis

Case	Age(yr)/Sex	Location	Underlying disease/surgery	Symptoms	Types of antibiotics	Days administered	Administration pathway
1	44/M	Sigmoid colon	Craniectomy	D	CM, GM	16	IV
2	44/M	Sigmoid colon	Cholecystitis	D	Cefamezine, GM	8	IV
3	20/M	Sigmoid colon	Food poisoning	D	CM	10	IV
4	35/F	Sigmoid colon	Craniectomy	D	CM, Cefotaxime	27	IV
5	62/M	Sigmoid colon	Pneumonia	D	Cefotaxime	8	IV
6	38/F	Sigmoid colon	Pneumonia	D with blood	Cefoxitin	10	IV
7	60/M	Sigmoid colon	Peritonitis	D	CM	15	IV
8	22/M	Sigmoid colon	Buerger's ds.	D,P	Cefazolin	20	IV
9	75/F	Sigmoid colon	Pneumonia	D,P	CM	18	IV
10	77/M	Sigmoid colon	TUR status	P, bleeding,	Cefotaxime	3	IV
11	40/F	Sigmoid colon	SLE	D	CM, Cefazolin	20	IV
12	63/M	Sigmoid colon	Pneumonia	D,P	CM	10	IV
13	69/M	Sigmoid colon	PAN	D,P	Cefazolin	14	IV

Abbreviation: D(diarrhea), P(abdominal pain), CM(clindamycin), GM(gentamicin), TUR(transurethral resection), SLE(systemic lupus erythematosus), PAN(polyarteritis nodosa), IV(intravenous), ds(disease)

Table 2. Histological findings of 13 cases of antibiotics-associated colitis

Case	Pseudomembrane	Gland dilation	Epithelial necrosis	Ulcer	Crypt abscess	R/G	M/P
1	+(D)	+	+	-	+++	-	+
2	+(D)	++	+	-	+++	+	+
7	+(A)	++	+	-	+++	+	+
8	+(A)	++	+	-	++	-	+
11	+(A)	+	+	-	++	+	+
12	+(D)	++	+	-	++	+	+
13	+(A)	+	+	-	++	-	+
3	-	-	+	+	+	+	+
4	-	-	+	-	+	+	+
5	-	+	+	-	-	-	+
6	-	++	++	+	++	+	+
9	-	+	++	-	+	+	+
10	-	+	++	+	++	+	+

Abbreviation: A(attached), D(dislodged), R/G(regenerating gland), M/P(mucous plugs in destroyed glands)

였고 나머지 6예가 사용한 항생제는 cefotaxime 등 광범위 항생제였으며 모두 정맥으로 투여되었다. 12예의 환자가 설사를 동반하였으며 1예만이 복통과 혈변을 주소로 하였다. 항생제를 투여한 후 증상이 발생하기까지의 기간은 3일에서 27일까지 다양하였고 평균기간은 14일이었다.

환자들이 항생제 치료를 받게된 이유는 다양하였는데, 그중에서도 각종 수술후 입원중인 환자는 3예이었고 10예는 기관지 폐렴 등 여러가지 질환에 대하여 내과적 치료중에 있었다. 대변 배양검사는 9예에서 시행되었으나 병원균이 자란 경우는 없었다. Clostridium difficile 독소에 대한 역가검증은 시행하지 않았다.

2. 내시경적 소견

대장 내시경검사를 시행한 13예 모두 S자 결장 점막부가 회백색의 경계가 좋은 판상 가막성 삼출물로 덮여 있었다. 가막의 크기는 3~5 mm 범위이었고 점막에서 잘 떨어지지 않았으며 내시경 탐으로 제거하려고 하였을 때 쉽게 출혈을 보였다. 주위 점막은 충혈, 부종의 소견을 보였다.

3. 조직학적 소견

13예의 현미경적 소견을 표 2에 요약하였다. 13예 중 7예에서 점액, 섬유소, 호중구, 떨어져 나온 상피세포 등으로 구성된 가막을 증명할 수 있었고(제 1

군), 나머지 6예(제 2 군)에서는 이를 관찰할 수가 없었다. 가막을 형성한 제 1 군 7예중에서도 4예에서는 점막에 부착된 분화구 모양의 전형적인 가막이 존재하였으나(Fig. 1) 3예에서는 주위 점막과 분리된 가막편을 증명할 수 있었다(Fig. 2). 가막형성이 눈에 띄지 않았던 제2군에서는 6예 모두 내시경적으로 뚜렷한 가막을 보였지만 조직소견에서 관찰할 수 없었던 예였다. 점막자체의 염증병변은 중등도이거나 비교적 심하였다. 13예 전부에서 고유관의 부종과 울혈에 더하여 섬유소와 괴사 조직 및 급·만성 염증세포가 혼재되어 침윤해 있었으나, 제1군에서는 호중구가 다수를 차지하였다. 점막은 미란단계를 넘어 궤양성 병변으로 진행한 경우가 3예에서 관찰이 되었으며 나머지 10예에서는 표재성인 상피괴사가 주된 소견이었다. 음와농양, 선 팽창, 배세포소실 등의 소견도 2군 모두에서 흔히 관찰되었고, 특히 가막이 없는 경우에는 조직학적으로 궤양성 대장염과의 감별이 어려웠다. 이를 위하여 10예의 절제된 활동성 만성 궤양성 대장염을 대조군으로 비교조사하였는데 이들의 조직학적 소견을 요약하면 표 3과 같다. 특이한 점은 점액물질로 가득 채워져 있는 파괴된 선구조가 가막성 대장염 전 예에서 관찰된 반면 활동기의 만성 궤양성 대장염에서는 1예에서도 나타나지 않았다.

1예에서는 처음 생검 이후 12일만에 추적생검이 이루어졌는데(증례 12) 처음 생검때 보였던 가막이

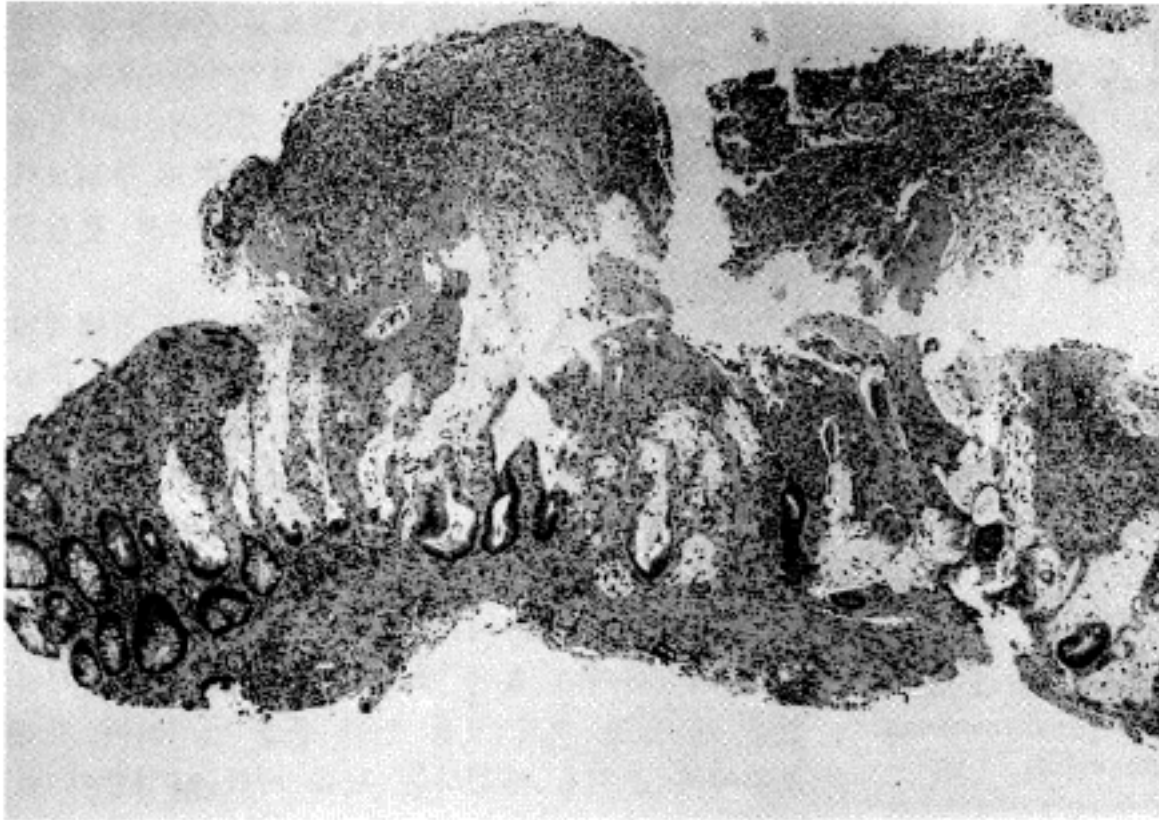


Fig. 1. Volcano-shaped pseudomembrane overlying the destroyed mucosa.

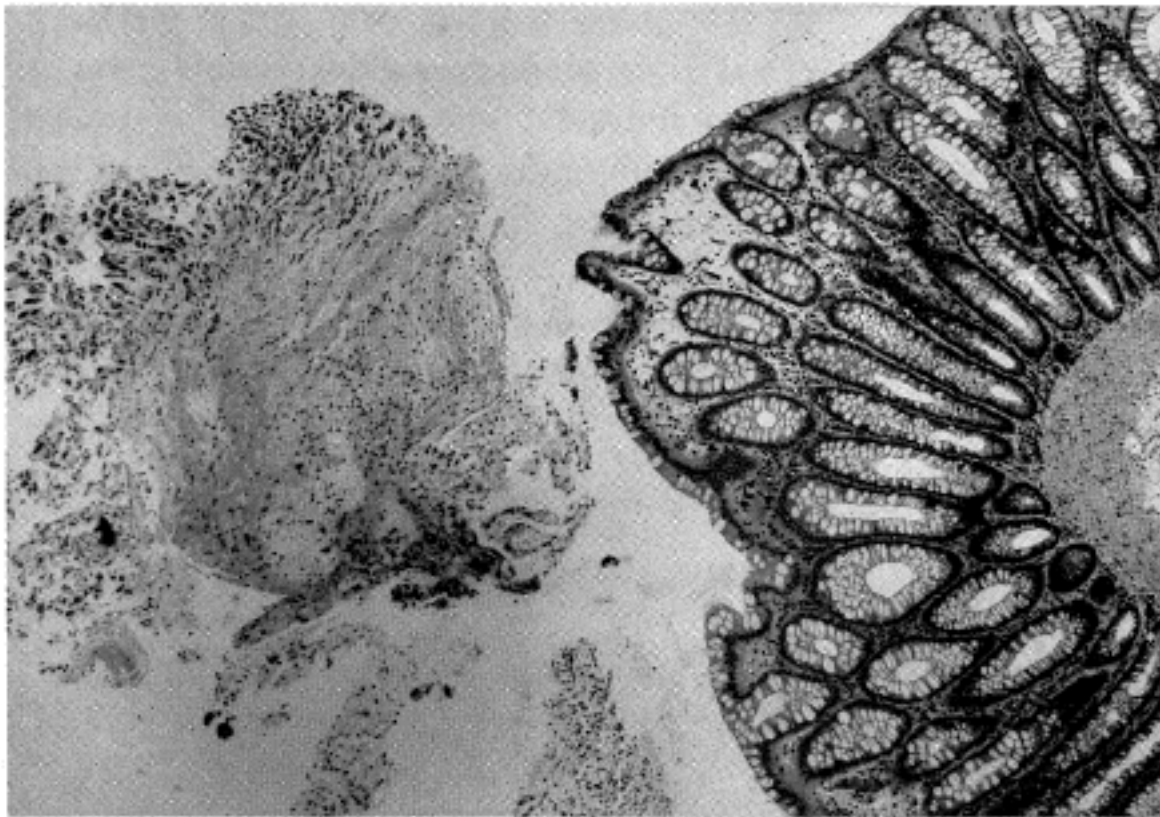


Fig. 2. Pseudomembrane dislodged from a less inflamed mucosa.

내시경적으로나 조직학적으로도 관찰되지 않았다. 재생검조직은 가막의 소실과 더불어 음와농양, 신픽창, 염증반응 등의 감소를 보였고 환자의 증상도 완화되었다.

고 찰

가막성 대장염은 외과적 수술후⁸, 포도상구균 감염⁹, 만성 소모성 질환¹⁰ 등의 다양한 임상상황에 동

반되어 나타나지만 특히 여러 종류의 항생제투여에 의하여 유발되며^{12,11} 그 중에서도 clindamycin이 주요한 원인 약물이다¹². 또한 암환자에서 항생제의 사용없이 항암제만을 사용한 경우에도 가막성 대장염이 발생한 예가 보고되어 있어서¹³ 다양한 약제의 투여가 가막성 대장염의 원인이 되는 것으로 추정하고 있다. 본 검색에서 수술후에 발생한 가막성 대장염은 3예이었는데 뇌수술을 시행한 2예(증례 1,4)는 비교적 오랜 기간의 항생제 사용후에 발생하였

으나 나머지 1예(증례 10)는 경요도절제술 이후 항생제 치료를 병행한지 3일 만에 발생하여 수술후 발생한 가막성 대장염의 전형적인 경과를 보였다. 이는 일부 보고에서 수술후 발생한 가막성 대장염의 평균 발생 기간이 3.5 일이라는 점과 부합되는 소견이다⁸. 비교적 늦게 발현한 2예(증례 1, 4)는 다른 종류의 항생제를 추가사용함으로써 가막성 대장염의 출현을 조장하였을 가능성도 있다. 본 검색 증례는 모두 보존적 요법만으로 증상의 호전을 보였으나, 가막성 대장염의 임상경과는 매우 다양하여 심한 경우는 외과적 절제를 시행하여야만 하는 경

우도 있다¹⁴. 또한 가막성 대장염으로 진단된 환자를 연속 추적 생검하였을 때 생검 시기마다 내시경적, 병리학적 소견이 매우 다양하여 진단에 어려움을 줄 수 있으나 내시경적으로 경계가 좋고 주위보다 용기된 관모양의 병변이 발적된 점막에서 관찰될 때 진단적 의미가 있다¹².

그러나 가막성 병변은 내시경 전처치나 점액제거 등으로 가막이 탈락되거나 간과되기 쉬우므로 주의 를 요한다. 병리학적으로는 조직의 채취부위나 생검된 이후 조직처리 단계에서 발생할 수 있는 기술적인 착오로 인하여 병변을 있는 그대로 관찰하기 어려운 경우가 많다. 내시경 의사의 경우 이러한 용기된 관상가막을 진성 케양의 괴사성 물질로 덮인 부위로 착각하거나 혹은 그 부위에서 생검을 실시하였을 때 있을 지도 모를 천공 등을 염려하여 가막 부위에서 조직을 채취하는 것을 꺼리는 경향이 있다.¹² 만약 가막부위의 변연부만이 채취된 경우 현미경적으로는 가막의 작은 절편만이 조직과 분리되어 떠 있는 상태로 관찰된다. 또한 제대로 가막부위를 생검하였다고 하더라도 병리과에 조직이 도달한 후 표본 제작단계에서 아주 작은 가막과 점막사이의 이음새가 떨어지거나 혹은 점액성 물질로 간주되어 포르말린 액체에 휩쓸려 소실되는 경우도 가정할 수 있다.

본 연구에서 내시경적으로는 뚜렷한 관상의 용기된 병변을 관찰한 부위에서 생검하였음에도 불구하고 제1군(7예, 54%)에서만 가막을 관찰할 수 있었

Table 3. Histological findings of 10 cases of chronic ulcerative colitis in comparison with pseudomembrane (PM) free pseudomembranous colitis

Histologic findings	Number of Patients	
	Ulcerative colitis	PM-free pseudomembranous colitis
Tortuous glands	10/10	4/6
Ulcer	10/10	3/6
Crypt abscesses	10/10	5/6
Regenerative glands	10/10	5/6
Dysplasia	4/10	0/6
Mucous plugs in necrotic glands	0/10	6/6



Fig. 3. A small pseudomembrane exploding from the inflamed mucosa(group 1). Markedly distended glands are plugged with mucous exudate.

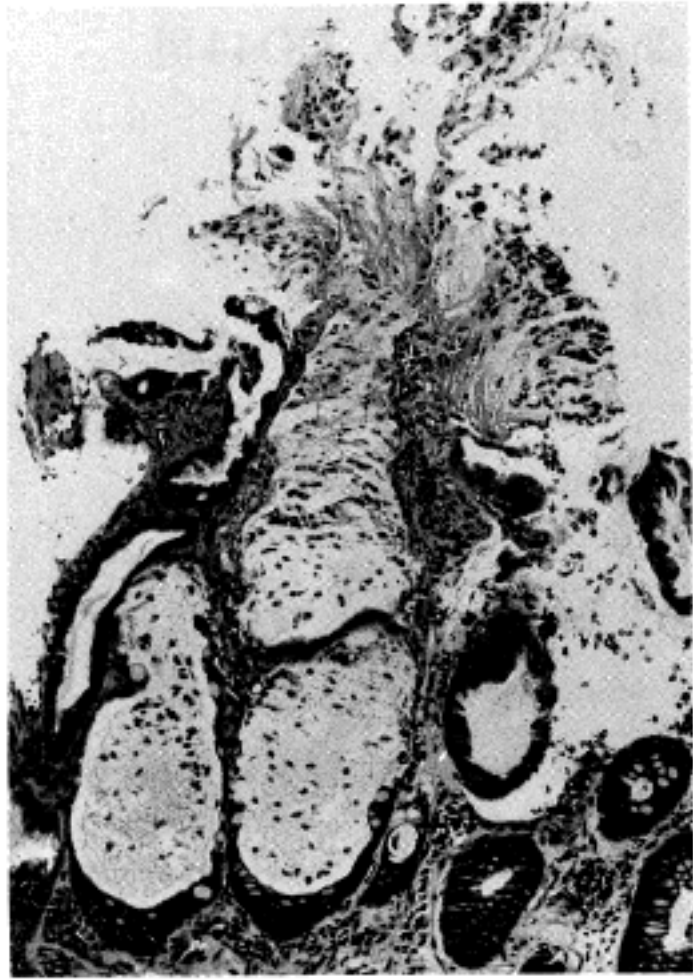


Fig. 4. Mucous plugs containing inflammatory cells within the dilated/necrotic glands are clearly seen (group 2).

던 점은 이러한 가정을 뒷받침해주고 있다. 나머지 6예(46%)에서는 내시경적 소견을 의존하지 않는 한 일차적 병리조직학적 진단이 용이하지 않다. 그러나 두 군 모두가 비가막성 점막에서 심한 점액성 삼출물로 찬 음와선의 확장파괴, 그리고 상피괴사 등을 보였으며 이것이 보일 경우 가막의 존재를 암시하고 있었다. 또한 가막이 접촉해 있는 점막 음와선이 심하게 늘어나 있고 활동적인 분비기능을 보이는 소견(Fig. 3)은 부검증례에서도 기술된바 있다¹⁰.

아울러 가막이 없는 증례에서 관찰된 늘어난 음와선, 배세포의 소실, 음와농양, 재생성 선구조 등은 췌양성 대장염과의 조직학적 감별이 필요하였다. 저자들은 감별을 위하여 같은 기간중 절제된 활동성 단계의 만성 췌양성 대장염 10예를 검색하였는데 어느 예에서도 괴사성 선구조로 쌓인 점액물질은 관찰되지 않았다. 그에 비하여 파괴된 선구조에 쌓여 있는 점액물질과 염증세포의 덩어리들은 가막성 대장염 전 예에서 관찰되었다(Fig. 4). 그러므로 현미경적으로 가막이 없는 예일지라도 파괴된 선구조에 쌓여 있는 점액물질과 염증세포의 덩어리들은

가막성 대장염의 진단적 가치가 있다고 생각되며 임상병력과 내시경 소견이 뒷받침되는 경우 그 가치를 확인할 수 있다.

참 고 문 헌

1. Benner EJ, Tellman WH. Pseudomembranous colitis as a sequel to oral lincomycin therapy. *Am J Gastroenterol* 1970; 54: 55-8.
2. Ecker JA, Williams RG, McKittrick JE, et al. Pseudomembranous enterocolitis: An unwelcome gastrointestinal complication of antibiotic therapy. *Am J Gastroenterol* 1970; 54: 214-28.
3. Manashil GB, Kern JA. Nonspecific colitis following oral lincomycin therapy. *Am J Gastroenterol* 1973; 60: 394-9.
4. Jobe BA, Grasley A, Deveney KE, Deveney CW, Sheppard BC. Clostridium difficile colitis: an increasing hospital-acquired illness. *Am J Surg* 1995; 169: 480-3.
5. Just I, Selzer J, Wilm M, et al. Glucosylation of Rho proteins by Clostridium difficile toxin B. *Nature* 1995; 375: 500-3.
6. Caputo GM, Weitekamp MR, Bacon AE-3rd, Whitener C. Clostridium difficile infection: a common clinical problem for the general internist. *J Gen Intern Med* 1994; 9: 528-33.
7. Mitty RD, LaNont JT. Clostridium difficile diarrhea-pathogenesis, epidemiology, and treatment. *Gastroenterologist* 1994; 2: 61-9.
8. Pettet JD, Baggenstoss AH, Dearing WH, et al. Post-operative pseudomembranous enterocolitis. *Surg Gynecol Obstet* 1954; 98: 546-9.
9. Van Prohaska J. Pseudomembranous enterocolitis. *Arch Surg* 1959; 79: 197-206.
10. Goulston SJM, McGovern VJ. Pseudomembranous colitis. *Gut* 1985; 6: 207-12.
11. 전훈재, 박영태, 강경호 등. 전신부종과 혈청 Carcinoembryonic Antigen의 상승을 동반한 위막성 대장염 1예. *대한소화기병학회지* 1988; 20: 434-8.
12. Sumner HW, Tedesco FJ. Rectal biopsy in clindamycin-associated colitis-an analysis of 23 cases. *Arch Pathol* 1975; 99: 237-41.
13. Sriuranpong V, Voravud N. Antineoplastic-associated colitis in Chulalongkorn University Hospital. *J Med Assoc Thai* 1995; 78: 424-30.
14. Morris LL, Villalba MR, Glover JL. Management of pseudomembranous colitis. *Am Surg* 1994; 60: 548-51.