

Levofloxacin 점안액 사용 후 발생한 *Clostridium difficile* 대장염

이장욱, 우성용, 박석준, 홍승현, 이성윤, 우승민
대림성모병원 내과

Clostridium difficile Colitis after Topical Ophthalmic Use of Levofloxacin

Jang Wook Lee, Seong Yong Woo, Suk Joon Park, Seung Hyun Hong, Sung Yun Lee, Seung Min Woo
Department of Internal Medicine, Daerim Saint Mary's Hospital, Seoul, Korea

Clostridium difficile colitis (CDC) has been associated with virtually all available antibiotics. It is well known that administration of drugs by the ocular route can result in systemic absorption with the possibility of systemic effect. We report a case of a 74-year-old woman who was treated with 0.5% levofloxacin eyedrops for ten weeks running for the post operative management of two separate bilateral cataract surgeries. Toxin assay for *C. difficile* was positive and the endoscopic findings were compatible with CDC. The plasma concentrations reached after intraocular administration of levofloxacin seem so trivial, but the administration of topical agents could make accumulated effect and be a potential cause of systemic toxicity. (Ewha Med J 2013;36(Suppl):S5-S8)

Received June 12, 2013
Accepted July 2, 2013

Corresponding author

Seong Yong Woo
Department of Internal Medicine, Daerim
Saint Mary's Hospital, 657, Siheung-daero,
Yeongdeungpo-gu, Seoul 150-822, Korea
Tel: 82-2-829-9301, Fax: 82-2-829-9299
E-mail: loveandy@hanmail.net

Key Words

Clostridium difficile; Enterocolitis;
Levofloxacin; Ophthalmic solutions

서 론

Clostridium difficile (*C. difficile*)은 그람양성, 혐기성, 포자생성 막대균으로 입원 환자에서 발생하는 설사의 주요한 원인 균주이며, 항생제와 연관된 *C. difficile* 대장염(*C. difficile* colitis, CDC)의 원인이다. CDC는 항생제 사용으로 정상 대장균총이 변화하여, *C. difficile*가 과증식되고 독소가 장점막의 변화를 일으키는 것이 병인이다[1]. 항생제 노출은 CDC 발생의 중요한 위험 인자이며, 투여 경로는 대부분 경구 및 정맥 투여였지만, 국소적으로 투여되는 점안제도 전신적으로 흡수될 수 있고 전신 투여된 약물과 마찬가지로 부작용을 나타낼 수 있다[2-4]. 저자들은 levofloxacin 점안액의 국소적인 투약 후 발생한 CDC 환자를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고한다.

증 례

74세 여자 환자가 3일 동안 지속된 복통과 설사를 주소로 개인 의원을 방문하여 급성 위장염으로 지사제, 정장제, 진경제를 투여하며 일주일간 치료하였으나 호전이 없어 내원하였다. 10여년 전 대장암으로 부분결장절제술(partial colectomy)을 받았으며, 내원 10주 전에 우안, 6주 전에 좌안 백내장 수술을 받았다. 수술 당일에 각각 경구로 levofloxacin 100 mg, streptokinase 10 mg 1회 투약하였으며, 당일 퇴원 후에는 0.5% levofloxacin 점안액(크라비트 점안액, 한국산텐제약, 서울)을 처음 3주간 1일 4회, 이후 1일 2회 점안하였으며, 0.1% fluorometholone 점안액(오큐메톤 점안액, 삼일제약, 서울) 1일 2회 점안을 내원 당일까지 지속하였다. 환자 스스로가 본인 투약 전체 내역에 대해서 메모를 해놓았는데, 위산 억제제나, 다른 경구 혹은 주사 항생제 등을 사용한 적은 없었다.

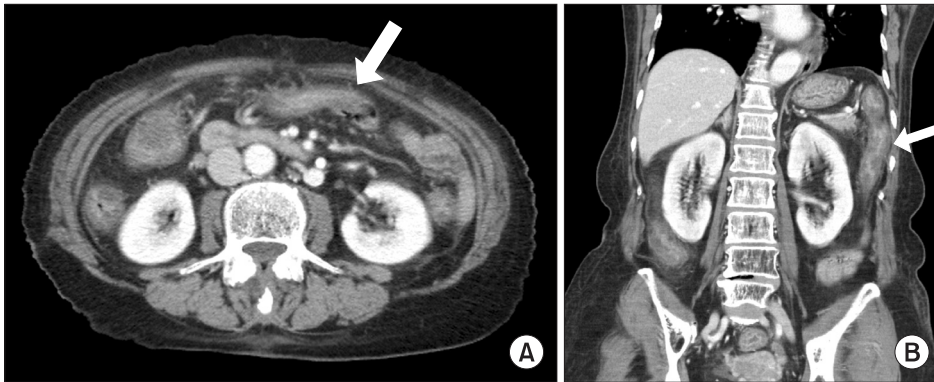


Fig. 1. Abdominal computed tomography findings. They show diffuse edematous wall thickenings (white arrows) of the entire colon (A, B).

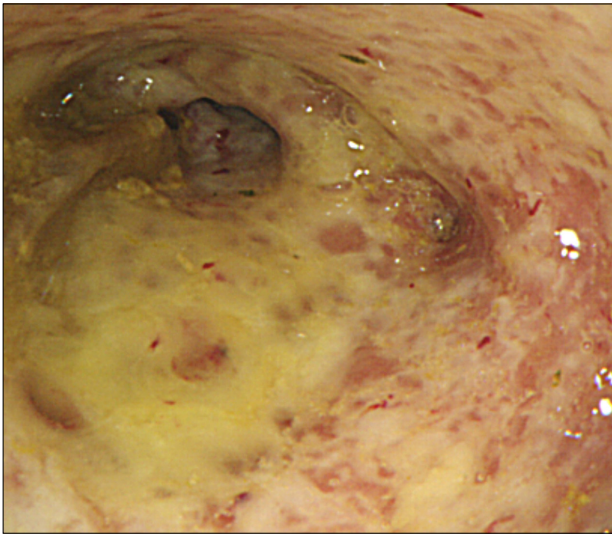


Fig. 2. Sigmoidoscopic finding. It shows multiple yellowish plaques with erythematous and edematous mucosa in the sigmoid colon.

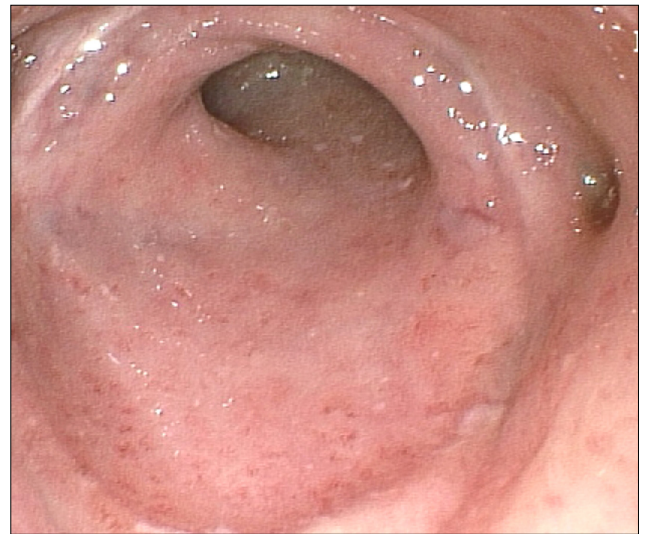


Fig. 4. Follow-up endoscopic finding. It shows a nearly improved state of colitis with no pseudomembrane.

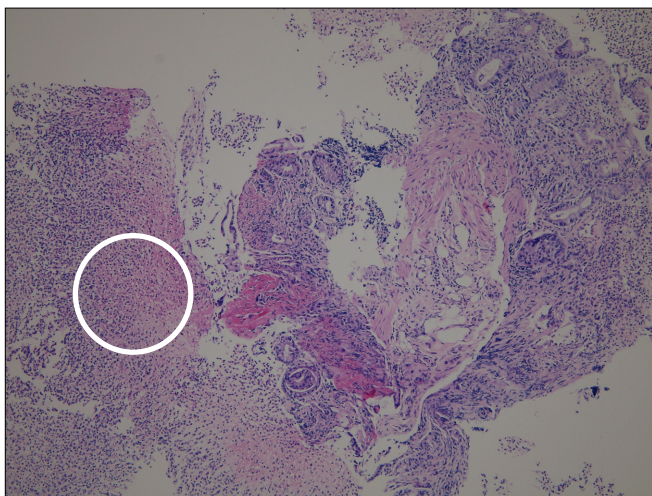


Fig. 3. Pathologic finding of biopsy specimen from colon mucosa. It shows severe erosion with pseudomembrane composed of fibrinous neutrophilic exudates (white circle) (H&E, $\times 100$).

내원 당시 환자는 복통과 설사, 경도의 어지럼증, 전신 쇠약감, 구역, 구토 증상을 호소하였으며, 활력 징후는 혈압 110/70 mmHg, 맥박 96회/분, 체온 36.2°C였다. 복부 검진에서 전반적인 압통이 있었으나 부드럽게 촉지되었고 반발통은 없었다. 말초 혈액 검사에서 백혈구 $22,600/\text{mm}^3$ (호중구 89%)였으며, CRP 21.34 mg/dL로 증가되어 있었다. 전해질 검사에서 Na 121 mmol/L, K 3.4 mmol/L이었고, 생화학 검사에서는 AST/ALT 122/51 IU/L, LDH 914 IU/L였고, BUN은 11.4 mg/dL로 정상 범위였으나 크레아티닌은 2.0 mg/dL였다. 지속되는 복통과 설사의 원인을 찾기 위해 복부 전산화단층촬영을 시행하였고 결장 전체에 걸친 장벽부종과 소량의 골반강 내 체액저류를 확인하였다 (Fig. 1). 환자는 탈수와 전해질 교정을 위하여 입원하였고, 연령과 기저질환을 고려하여 ciprofloxacin으로 정맥 항생제 치료를 시작하였다. 3일간의 장관 휴식을 비롯한 입원치료에도 복통과 설사 등의 증상의 변화가 없었으며, 입원 당시의 대변 세균 배양검

사는 특별히 배양되는 세균 없이 음성으로 확인되었다. 이후 구불 결장경 검사를 시행하였고, 직장의 발적과 부종, 용기된 황백색의 플라크(plaque)로 덮인 위막 소견을 확인하였다(Fig. 2). 위막 성 대장염으로 진단하여 정맥 항생제를 끊고 7일간 경구 metronidazole (후라시닐정, 씨제이제일제당, 서울)로 치료하였으며, 환자의 증상이 호전되기 시작하여 추가로 7일간 더 투여하였다. 조직검사에서는 미란과 궤양, 호중구 삼출 소견이 저명하였고(Fig. 3), 입원 당시 시행했던 *C. difficile* 독소 검사(enzyme linked immunosorbent assay)에서 양성 소견을 확인하여 CDC로 확진하였다. 이후 퇴원 전 시행한 혈액 검사상 백혈구 $7,300/\text{mm}^3$ (호중구 64%)와 CRP 0.95 mg/dL로 호전되었고 1개월째 추적 대장내시경 검사에서 정상 소견을 확인하였으며(Fig. 4), 6개월 이상 다른 증상 없이 외래에서 추적관찰 중이다.

고찰

C. difficile 감염이 전세계적으로 문제가 되고 있고, 주로 병원 내 항생제를 사용하는 중 혹은 사용 후 발생하는 전형적인 병원 감염으로 알려져 있었으나, 북미 지역을 중심으로 입원력 혹은 항생제 사용력이 없는 저위험군에서도 CDC가 발생하고 있어 그 감염 양상의 변화에 대한 관심이 높다[5]. CDC를 *C. difficile* 감염의 경로로 분류할 때 입원하고 나서 48시간 이후 또는 퇴원 후 4주 이내에 증상이 발생한 경우인 병원 습득의 경우와, 지역사회에서 증상이 발생하거나, 지난 12주간 병원에 입원한 기왕력이 없으면서 입원 48시간 이내에 증상이 발생한 경우를 말하는 지역사회 습득, 그리고 퇴원한 후, 지역사회에서 4~12주 사이에 증상이 발생한 불확정으로 나누면 본 증례의 경우에는 불확정인 경우에 속한다[6]. 자연계에 흔히 존재하며 정상 성인의 3%에서 무증상 보균 상태로 존재할 수 있기 때문에 *C. difficile*의 감염이 실제로 이루어진 장소를 정확히 알 수는 없다. 감염 이후 정상 장내세균총의 변화를 유발하는 항생제 노출은 CDC 발생의 가장 중요한 위험 인자이며, fluoroquinolone이 CDC의 흔한 원인이고, 그 가운데 levofloxacin 역시 주요한 원인이 된다[7].

안과 영역에서는 levofloxacin이 널리 사용되고 있는데, 이는 적합한 항균 범위와 우수한 각막 투과성에 기인한다. Levofloxacin 점안액은 결막의 혈관을 통해서 전신적으로 흡수된다. 그리고 비루관(nasolacrimal duct system)을 경유하며 코점막 상피를 통해 간에서의 대사를 거치지 않고 흡수되거나, 일부는 삼켜져서 위장관에서 흡수될 수도 있다. 0.5% levofloxacin 용액은 mL당 5 mg을 함유하고 있고, 한 방울에는 200 μg 이 들어 있다. 해당 점안액의 제조사의 연구에 따르면 건강한 자원자의 양안에 각 한 방울씩 (총 400 μg) 투약하는 경우에 1일째 혈중 농도 0.94 ng/mL에서 15일째 2.15 ng/mL까지 측정되어 되었으며, 일반적인 용량의 경구

투여에 비해서 1,000배 이상 낮은 전신 흡수량이라고 보고하고 있다[8]. 국소 점안액의 사용으로 인한 혈중 농도의 증가량은 미미한 수준이지만, 국소 항생제 가운데 chloramphenicol 사용에 의한 전신적인 부작용으로 조혈기능의 장애를 가져왔던 보고가 있고 [2], 국소 항생제 점안액의 사용으로 안구 이외의 부위에 내성균 발현이 보고된 경우도 있어[9], 본 증례에서도 점안액의 장기 투약으로 축적된 효과를 가져와 CDC를 유발한 것으로 보인다. 동일 성분인 levofloxacin이 1회 경구 투여된 바가 있으나, 그 이후 10주 간의 장기적이고 연속적인 점안액 투약의 영향에 의한 CDC 유발이 더 가능성 있을 것으로 보인다.

국소 점안액 사용으로 인한 전신 부작용으로는 여러 가지가 있다. 베타차단제의 경우 전신적 투여 약물과 동일하게 저혈압, 기관지 연축, 서맥, 어지럼증을 비롯하여 설사, 구역 등의 부작용이 있을 수 있으며, 혈청 HDL 콜레스테롤 감소와 중성지방 수치 증가를 초래하기도 한다[3]. 선택적 알파 작용제에 의한 저혈압과 서맥이 있으며 brimonidine의 경우 소아에서는 심각한 중추신경 억제 효과가 가능하다[4]. 국소 점안액 사용에 의한 전신적인 부작용의 예는 다양하고 치명적인 경우가 많으나 그 가운데 많은 예가 보고된 국소 베타차단제 점안액에 의한 전신적인 부작용도 미국 식품의약국(Food and Drug Administration)과 국립 약물유발안질환 등록처(National Registry of Drug-Induced Ocular Side Effects)의 자료 분석 결과 10만 명에 1명 정도, 그 가운데 치명적인 부작용은 100만 명에 1명 정도 발생하는 것으로 되어 있다[10]. 이는 국소용제에 의한 의인성 질환이 많은 경우에 있어 정확히 진단이 되지 않거나, 국소 약물과 관련된 부작용이 정량적인 분석이 어려운 측면이 있어 보다 적게 보고되고 있다는 점을 고려하면 과소평가된 면이 있다.

이번 증례를 통해 CDC가 항생제 점안액의 사용으로도 유발될 수 있다는 것을 유의하고 점안액 사용 후 비루관을 압박하는 방법 등을 고려하여 전신적인 흡수를 최소화하는 노력을 해야 할 것이다.

참고문헌

- Larson HE, Price AB, Honour P, Borriello SP. Clostridium difficile and the aetiology of pseudomembranous colitis. *Lancet* 1978;1:1063-1066.
- Fraunfelder FT, Bagby GC Jr, Kelly DJ. Fatal aplastic anemia following topical administration of ophthalmic chloramphenicol. *Am J Ophthalmol* 1982;93:356-360.
- Coleman AL, Diehl DL, Jampel HD, Bachorik PS, Quigley HA. Topical timolol decreases plasma high-density lipoprotein cholesterol level. *Arch Ophthalmol* 1990;108:1260-1263.
- Bowman RJ, Cope J, Nischal KK. Ocular and systemic side effects of brimonidine 0.2% eye drops (Alphagan) in children. *Eye*

- (*Lond*) 2004;18:24-26.
5. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Severe *Clostridium difficile*-associated disease in populations previously at low risk: four states, 2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2005;54:1201-1205.
 6. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, Kelly CP, Loo VG, McDonald LC, et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010;31:431-455.
 7. Muto CA, Pokrywka M, Shutt K, Mendelsohn AB, Nouri K, Posey K, et al. A large outbreak of *Clostridium difficile*-associated disease with an unexpected proportion of deaths and colectomies at a teaching hospital following increased fluoroquinolone use. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005;26:273-280.
 8. Vistakon Pharmaceuticals LLC. DailyMed: Quixin (levofloxacin) solution [Internet]. Bethesda (MD): National Institutes of Health, Health & Human Services; 2011 [cited 2013 Mar]. Available from: <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/lookup.cfm?setid=09b3a912-97f9-45ae-a162-9f45c860dc22>.
 9. Gaynor BD, Chidambaram JD, Cevallos V, Miao Y, Miller K, Jha HC, et al. Topical ocular antibiotics induce bacterial resistance at extraocular sites. *Br J Ophthalmol* 2005;89:1097-1099.
 10. Nelson WL, Fraunfelder FT, Sills JM, Arrowsmith JB, Kuritsky JN. Adverse respiratory and cardiovascular events attributed to timolol ophthalmic solution, 1978-1985. *Am J Ophthalmol* 1986;102:606-611.