

## Oseltamivir 유발 급성 출혈성 대장염 1예

김현수, 김민욱, 김시호, 김근, 이정현  
홍익병원 내과

### Acute Hemorrhagic Colitis Induced by Oral Administration of Oseltamivir

Hyun Soo Kim, Min Wook Kim, Si Ho Kim, Geun Kim, Jung Hyun Lee  
Department of Internal Medicine, Hongik Hospital, Seoul, Korea

Oseltamivir has been used as a worldwide preparation for treatment of influenza A and B including H1N1. Gastrointestinal discomforts as like nausea, vomiting are commonly reported but acute hemorrhagic colitis is a very rare adverse effect. We report a case of a 17-year-old male who showed abdominal pain, diarrhea and hematochezia after the second administration of oseltamivir. Computed tomography revealed continuous, circumferential and edematous wall thickening involving ascending to descending colon with pericolic infiltration. Colonoscopic examination revealed diffuse mucosal edema, congestion and friability, suggesting hemorrhagic colitis. Histopathological examination showed ischemia and focal loss of the crypts. It also showed hyalinization and minimal inflammatory cell infiltration in the lamina propria, consistent with acute to subacute ischemic colitis. This report is the first case of oseltamivir-related ischemic colitis proved by both endoscopic examination and pathologic findings in the patient who had no risk factor of ischemic colitis in Korea. (**Ewha Med J 2016;39(2):56-60**)

Received December 7, 2015  
Accepted April 11, 2016

**Corresponding author**

Jung-Hyun Lee  
Department of Internal Medicine, Hongik Hospital, 250 Gukhoe-daero, Yangcheon-gu, Seoul 07937, Korea  
Tel: 82-2-2600-0731, Fax: 82-2-2600-0714  
E-mail: drprin@naver.com

**Key Words**

Oseltamivir; Hemorrhagic colitis; Influenza

### 서론

인플루엔자는 해마다 반복되며 유사 이래 가장 많은 사망자를 만들어 낸 대표적인 호흡기 바이러스 질환이다. 건강한 사람에서 독감 정도로 그치나 노약자나 만성질환자에서는 폐렴 등의 합병증을 유발하여 입원치료 또는 사망에 이르게 할 수 있는 질환이므로 치료에 주의를 기울일 필요가 있다. 지난 20세기 동안 1918년(A형/H1N1), 1957년(A/H2N2), 1968년(A/H3N2), 1977년(A/H1N1)에 걸친 대유행으로 다수의 사망자가 발생하였고, 최근에는 2009-2010년에 걸쳐 인플루엔자 A/H1N1 2009 pdm에 의한 대유행이 있었다[1]. 저자들은 국내에서 인플루엔자 A, B에 대한 치료 및 예방으로 권고되는 oseltamivir (Tamiflu; Roche, Basel, Switzerland)를 복용한 환자에서 발생한 출혈성 장염 증례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 이를 보고하는 바이다.

### 증례

17세 남자 환자로 내원 2일 전 갑자기 발생한 열, 오한 증상이 지속되어 개인 의원에서 인플루엔자 A 확진 후 oseltamivir 75 mg, 1일 2회 투약을 시작하였다. 총 2회 복용 후 다음 날 오후 5시경부터 복통을 동반한 수 차례의 설사, 혈변이 발생하여 본원 응급실로 내원하였다.

환자는 특별한 과거력, 가족력은 없었고 약물 복용력이 없는 건강한 고등학교 2학년 남학생이었다. 입원 당시 혈압은 120/80 mmHg, 맥박은 60회/분, 호흡수 18회/분, 체온 36.5°C로 급성 병색은 아니었고 장음은 약간 항진되어 있었으며 복부에 전반적으로 압통이 있었다. 기타 사지 및 신경학적 검사에서는 특이소견은 없었다.

말초 혈액검사에서 백혈구 16,000/mm<sup>3</sup>, 혈색소 15.9 g/dL, 혈

소판 156,000/mm<sup>3</sup>였으며 백혈구 감별 계산에서 호중구 80.6%, 림프구 14.5%, 호산구 0.7% 소견을 보였다. 일반 화학검사에서 혈액요소질소 10.7 mg/dL, 크레아티닌 0.8 mg/dL, 총단백질 6.7 g/dL, 알부민 4.2 g/dL, 총빌리루빈 0.8 mg/dL, alkaline phosphatase 59 U/L, aspartate aminotransferase 21 U/L, alanine transaminase 24 U/L이었으며 C-reactive protein 1.65 mg/dL였다. 대변검사에서는 잠혈 양성(>1,000 ng/mL)이었으며 대변도말검사에서 다수의 백혈구가 관찰되는 소견을 보였으나 대변 배양 검사에서 장내 감염을 시사하는 *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*를 포함한 병원균과 기타 바이러스는 확인되지 않았다. 심전도는 정상 동방결절 리듬이었다.

입원 당일 시행한 단순 흉부, 복부 방사선검사서 특별한 소견은 보이지 않았으며 입원 다음 날 시행한 복부 전산화단층촬영(computed tomography, CT)에서 상행결장 원위부부터 하행결장까지 이어지는 장벽비대 소견과 소량의 복강 내 복수 소견을 보였다(Fig. 1).

이후 시행한 대장 내시경 검사에서 상행결장 원위부에서 하행결장에 걸쳐 전반적인 점막부종(edema), 울혈(congestion), 점막의

취약성(friability) 등 CT 촬영 과 일치하는 소견을 관찰할 수 있었다(Fig. 2). 조직검사에서는 허혈성 대장염에서 흔히 볼 수 있는 음와의 부분적 소실(focal loss of crypts), 유리질화(hyalinization) 및 점막 고유층에 침윤된 염증세포(minimal inflammatory cell infiltration in the lamina propria)를 관찰할 수 있었다(Fig. 3).

임상적으로 출혈성 대장염의 양상으로 발현하여 입원 후 시행한 복부 CT 및 대장 내시경 검사에서 허혈성 대장염에 적합한 소견을 보이고 있었고, 이러한 소견에 준하여 대증치료 및 금식을 시행하면서 광범위 항생제(IV ceftriaxone 2 g/day)를 투여하였다. 그리고 주기적인 방사선촬영, 혈액검사를 시행하면서 임상 경과를 지켜보았다. 환자는 입원 후 발열, 오한은 지속되지 않았고, oseltamivir 외에는 항생제나 nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID)와 같은 출혈성 대장염을 유발하는 약제를 복용한 기록이 없었으며 문헌 고찰을 통해 아주 드물게 oseltamivir가 출혈성 대장염을 유발한 사례가 있음을 확인하였기에 이 약의 복용을 중지시켰다.

입원 이후 혈변은 점점 줄어드는 양상을 보였고 혈변과 함께 설사와 복통도 호전 양상을 보였다. 유동식 섭취 후에도 정상적인

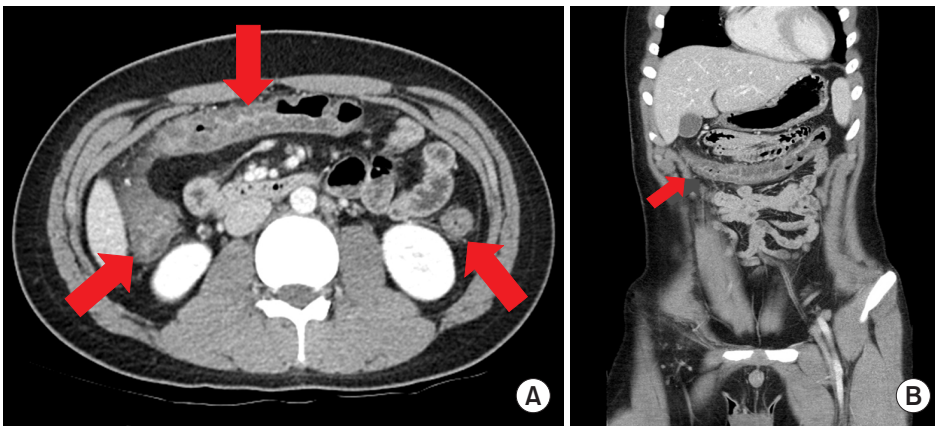


Fig. 1. Abdominal computed tomography. (A) In axial view, it shows circumferential and edematous wall thickening involving ascending to descending colon (arrows). (B) In coronal view, it shows continuous transverse wall thickening and pericolic infiltration (arrow).

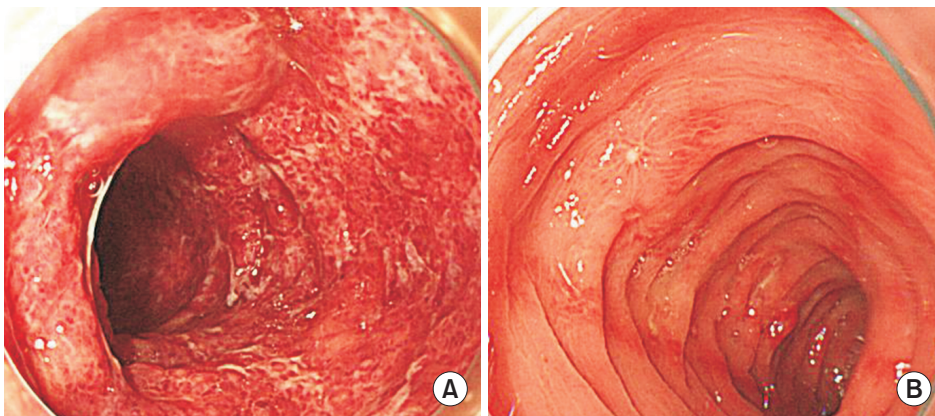


Fig. 2. Colonoscopic findings at transverse colon. It shows that (A) diffuse mucosal edema, congestion and friability and (B) dramatically healed state in 5 days later follow-up.



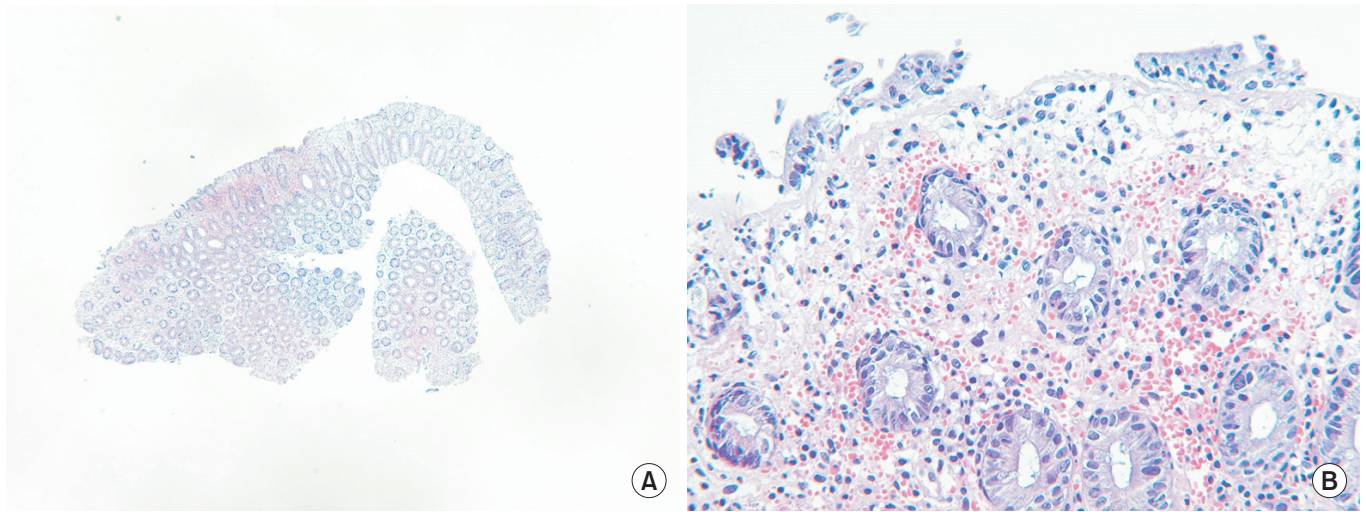


Fig. 3. Microscopic findings. Histologic findings show (A) relatively preserved cryptal architecture with diffuse ischemia and surface epithelial loss (H&E, x40) and (B) ischemic change and minimal to mild infiltration of the inflammatory cells in the lamina propria (H&E, x200).

변의 형태를 보였으며 복통은 거의 느끼지 못할 정도였다. 환자는 보존적 치료 후 증상 호전되어 1주일 후 퇴원하였다.

## 고 찰

인플루엔자 바이러스는 Orthomyxovirus과에 속하는 RNA 바이러스로 핵산의 구성에 따라 A, B, C형으로 분류되는데 사람에서는 A형과 B형 바이러스만이 문제를 일으킨다.

대부분의 항바이러스제가 발병 초기에 투여할 때 효과가 우수하였기 때문에 일단 인플루엔자 발병이 의심되면 발병 48시간 이내에 투여하는 것이 가장 효과적이다. 또한 증상 발생 후 48시간 이상 경과하였더라도 입원치료가 필요하거나 중증도 이상의 증상이 지속되는 경우 역시 항바이러스제 투여를 권장한다.

Osetamivir의 가장 흔한 부작용으로는 구역(11%), 구토(9%)를 동반한 상부 위장관의 불편감이 보고되고 있으며 이외에도 두통(2%), 불면(1%), 현기증(1%), 소화불량(1%), 어지러움(2%), 피로(1%)와 같은 이상반응도 보고되었다[1].

출혈성 대장염은 경련성 복통과 혈성 설사를 동반하며 영상의학적 검사나 대장 내시경검사 결과 점막의 부종, 미란, 출혈을 동반하는 증후군으로 흔한 원인균으로 enterohemorrhagic *Escherichia coli* (EHEC)에 의한 경우와 드물게 항생제, 항암제 등의 약제에 의한 경우가 보고되고 있다[2].

약제의 의해 발생하는 출혈성 대장염은 위장관에 발생하는 미란 또는 궤양에 의해 유발되는 염증성 변화에 의해 설사와 혈변을 야기하게 된다. *Klebsiella oxytosa*가 흔히 배양되어 약제에 의한 출혈성 대장염에서 한때 주요한 병원으로 고려되기도 하였으나,

현재는 약제에 의해 장내 정상 세균총에 변화가 있더라도 급성 출혈성 대장염의 주요 원인은 아닌 것으로 생각되고 있으며 혈관 연축(vasospasm) 같은 허혈성 변화가 병인에 기여할 것으로 생각되거나 정확한 기전은 명확히 밝혀진 바가 없다[3].

현재까지 저자들이 확인한 바로는 전 세계적으로 osetamivir 유발 출혈성 대장염(osetamivir induced acute hemorrhagic colitis, OAHC)은 5례가 보고되었다.

허혈성 대장염은 대장의 혈류 감소로 인하여 조직의 염증과 괴사가 일어나는 질환이며, 노인에서 호발하지만, 모든 연령에서 발생할 수 있고 다양한 질병들과 연관되어 나타난다. 혈압저하, 동맥경화, 혈관염, 미소 혈관의 경련과 같은 혈관 인자와 변비나 관장 등에 의한 장관 내압 항진 및 장 연동 등의 장관 인자가 장관 벽의 혈류 저하를 일으켜 허혈 상태를 만드는 것이라 정의된다. 허혈성 대장염의 증상으로는 본 증례와 같은 복통, 설사, 장운동 기능의 변화 및 혈변 등이다. 현재까지 허혈성 대장염의 진단에 특이적인 검사 방법이 없어서, 임상에서 허혈성 대장염의 정확한 진단이 늦어지는 경향이 있다[4]. 대부분의 환자가 경하게 일과성으로 앓다가 호전되므로 병원을 방문하지 않는 환자가 많을 것으로 추측되어 허혈성 대장염의 실제 유병률은 보고되는 것보다 훨씬 많을 것으로 생각하고 있다[5]. Saegesser 등[6]의 연구에서 하행결장과 S상 결장이 많이 침범되었는데, 상장간막 동맥과 하장간막 동맥이 만나는 곳(Griffiths' point)과 하장간막 동맥과 하복부 대동맥이 만나는 곳(Sudeck's point)이 허혈성 손상을 받기 쉬운 곳이라고 하였다. 허혈성 대장염의 특징적인 병리조직학적 소견은 점막의 응고성 괴사와 출혈, 중성구 침윤 및 육아조직 형성 등이지만 대부분의 경우는 비특이적이다. 병리조직학적 소견이 진단을 내리

는 데 특이적이지는 않지만, 내시경 소견, 임상 경과와 부합하여 허혈성 장염으로 진단하는 데 도움을 줄 수 있다[5].

이번 증례에서는 출혈성 대장염과 허혈성 대장염의 감별이 중요할 것으로 생각한다. 출혈성 대장염은 주로 발열, 심한 복통, 후중감과 점액성 혈변 등이 대표적이고 CT 촬영에서는 주로 상행 결장을 침범하는 장벽의 비후를 나타내며, 조직 소견으로는 허혈성 병변, 부종, 점막하 출혈, 섬유소 삼출 등이 대표적인 병변이다[7]. 이에 비해 허혈성 대장염의 임상 증상은 경미한 급성 경련성 복통과 압통이 발생한 후 24시간 이내에 선홍색 또는 적갈색의 혈변을 보는 경우가 많으며, 수혈이 필요할 만큼의 출혈은 일으키지 않는 경우가 대부분이다. CT 촬영에서는 분절성의 장벽 비후를 보이는 경우가 많고, 조직 소견은 비특이적이며 부종, 음와(crypt)의 왜곡, 점막 및 점막하층의 출혈, 염증성 침윤, 육아 조직, 혈관 내 혈소판 혈전과 괴사 소견을 보일 수 있다[8]. 또한 대장 내시경에서 일반적인 출혈성 대장염은 전 대장에 걸쳐 출혈성 병소가 관찰되나, 허혈성 대장염의 경우 허혈에 취약한 비장 만곡부나 하행 결장 원위부와 S상 결장이 호발 부위인 점에서 차이가 있다[7,9]. 출혈성 대장염과 허혈성 대장염의 임상증상이 차이가 있다고는 하나 명확한 감별이 되지 않는 것은 사실이다. 이번 증례의 경우 출혈성 대장염과 허혈성 대장염을 명확히 구별하기는 어려우나 복부 CT 촬영과 대장 내시경검사서 명확한 경계가 있는 병변의 양상을 보였으며, 병리학적으로 허혈성 대장염에서 흔히 볼 수 있는 음와의 부분적 소실, 유리질화 및 점막 고유층에 침윤된 염증세포를 보인 것으로 보아 허혈성 대장염을 시사한다고 생각할 수 있겠다[10].

2006년 oseltamivir와 관련한 출혈성 대장염에 대하여 처음으로 Yoneda 등[11]이 보고한 증례에서는 과거력이 없는 28세 여성이 oseltamivir 복용 2일째 혈변, 복통을 호소하여 내원하였고 복용 중단 후 대증 치료를 통하여 호전되었다. 이어서 2007년 Matsushita 등[3]이, 2011년에는 Nakagawa 등[12]의 저자들이 보고하였으며 2013년에는 Chen과 Lai [13]가 oseltamivir 투여 후 혈변 등의 증상을 주소로 내원한 환자들에서 대장 내시경과 조직검사를 통하여 허혈성 대장염을 확인한 증례를 보고한 바 있다. 위에 제시한 4가지 증례에서 이들 환자 모두에서 허혈성 대장염의 위험인자인 고혈압, 죽상동맥경화성 심질환, 과응고병증, 당뇨, 변비 등과 같은 허혈성 장염의 위험인자는 없었으며 oseltamivir 복용 중지 후 즉시 복통, 혈변 등의 증상은 소실되었다[3,11-13]. 이 중 Yoneda 등[11], Nakagawa 등[12], Chen과 Lai [13]가 보고한 증례에서는 oseltamivir에 대한 림프구 변형시험 양성 소견을 보였는데 이는 약물유발 알러지 반응임을 시사한다. 그러나 세계적으로도 매우 드문 사례이기 때문에 상세한 발생 기전은 밝혀지지 않았으며 또한 현재까지 약물 유발 허혈성 장염을 예측할 수 있는 어떠한 실험실적 검사도 없다[13]. 추후 OAHc 증례가 더 쌓이면서

추가적인 연구가 이루어진다면 기전이 밝혀질 것으로 생각된다.

Oseltamivir와 관련된 출혈성 대장염은 국내에서는 현재까지 2011년 Chung 등[14]이 보고한 한 개의 증례가 있다. 환자는 모야모야 병으로 인한 뇌 수술력이 있으며 허혈성 대장염의 위험인자 중 하나인 항고혈압제를 복용중인 15세 남자 환자였다. 이 환자는 항고혈압제를 복용한 과거력으로 미루어 보아 혈관 연축 같은 허혈성 변화를 배제하기는 어려우나 조직검사서 만성 장염의 소견을 보여 허혈성 변화를 시사하는 부분은 보이지 않았다.

따라서 본 증례는 oseltamivir 2회 복용 후 이전 보고와 비슷한 임상 양상을 보이며 출혈성 대장염으로 발현했다. 그러나 대장 내시경과, 복부 CT 촬영에서 허혈성 대장염에 특징적인 소견을 보였고 특히 병리조직학적 검사에서 허혈성 장염에서 흔히 보이는 음와의 부분적 소실, 유리질화 및 점막 고유층에 침윤된 염증세포를 보이는 것으로 보아 oseltamivir 유발 급성 출혈성 대장염의 주된 원인으로 허혈성 변화가 작용한 것으로 보인다. 이에 저자들은 oseltamivir를 복용한 기저질환이 없는 젊고 건강한 환자에서 병리조직학적으로 허혈성 대장염의 원인 가능성을 제시한 증례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 이를 보고하는 바이다.

## References

1. Jeong HJ. Influenza. In: The Korean Society of Infectious Diseases, editor. Infectious diseases. 2nd ed. Seoul: Koonja; 2014. p.831-852.
2. Riley LW. The epidemiologic, clinical, and microbiologic features of hemorrhagic colitis. *Annu Rev Microbiol* 1987;41:383-407.
3. Matsushita M, Nishihara H, Nishiyama R, Kobayashi Y. Acute hemorrhagic colitis associated with oral administration of oseltamivir for the treatment of influenza A. *J Infect Chemother* 2007;13:267-269.
4. Ryu KH, Shim KN, Jung SA, Kim SE, Oh HJ, Song HJ, et al. Clinical features of ischemic colitis: a comparison with colonoscopic findings. *Korean J Gastrointest Endosc* 2006;33:145-151.
5. Lim YJ, Son HJ, Kang TW, Kim GC, Lee MS, Lee JH, et al. Clinical patterns and prognostic factors of ischemic colitis. *Korean J Gastrointest Endosc* 2001;22:76-82.
6. Saegesser F, Loosli H, Robinson JW, Roenspies U. Ischemic diseases of the large intestine. *Int Surg* 1981;66:103-117.
7. Ina K, Kusugami K, Ohta M. Bacterial hemorrhagic enterocolitis. *J Gastroenterol* 2003;38:111-120.
8. Green BT, Tendler DA. Ischemic colitis: a clinical review. *South Med J* 2005;98:217-222.
9. Shim HJ, Cho SH, Lee JK, Ahn JS, Yang DH, Kim YK, et al. A case of extensive hemorrhagic colitis after docetaxel-based combination chemotherapy. *Korean J Med* 2006;70:207-212.
10. Khor TS, Fujita H, Nagata K, Shimizu M, Lauwers GY. Biopsy interpretation of colonic biopsies when inflammatory bowel

- disease is excluded. *J Gastroenterol* 2012;47:226-248.
11. Yoneda S, Kobayashi Y, Nunoi T, Takeda K, Matsumori A, Andoh M, et al. Acute hemorrhagic colitis induced by the neuraminidase inhibitor oseltamivir. *Nihon Shokakibyō Gakkai Zasshi* 2006;103:1270-1273.
  12. Nakagawa Y, Nagai T, Okawara H, Nakashima H, Hisamatsu A, Shuto M, et al. Acute hemorrhagic colitis induced by the oral administration of oseltamivir used for influenza A treatment. *Endoscopy* 2011;43 Suppl 2 UCTN:E261.
  13. Chen YH, Lai HJ. Acute hemorrhagic colitis after oral administration of oseltamivir for influenza. *Gastrointest Endosc* 2013;77:976.
  14. Chung DW, Son HS, Park JH, Jung MK, Jeon SW, Cho CM, et al. Acute hemorrhagic colitis associated with the use of oseltamivir. *Korean J Med* 2011;80(Suppl 2):S87-S90.