

## *Clostridium difficile*-Associated Disease (CDAD)의 최근 임상양상의 변화

한양대학교 의과대학 내과학교실, 진단검사의학교실\*

변태준 · 한동수 · 안상봉 · 조현석 · 김태엽 · 은창수 · 전용철 · 손주현 · 강정옥\*

### Clinical Characteristics and Changing Epidemiology of *Clostridium difficile*-Associated Disease (CDAD)

Tae Jun Byun, M.D., Dong Soo Han, M.D., Sang Bong Ahn, M.D., Hyun Seok Cho, M.D.,  
Tae Yeob Kim, M.D., Chang Soo Eun, M.D., Yong Cheol Jeon, M.D.,  
Joo Hyun Sohn, M.D., and Jung Oak Kang, M.D.\*

Departments of Internal Medicine and Laboratory Medicine\*, Hanyang University College of Medicine, Guri, Korea

**Background/Aims:** The spectrum of *Clostridium difficile*-associated disease (CDAD) ranges from mild diarrhea to life-threatening colitis. Recent studies reported an increase in incidence and severity of CDAD and the presence of severe community-acquired CDAD (CA-CDAD). The aims of this study were to investigate the incidence of CA-CDAD and non-antibiotics-associated CDAD, and to compare the clinical characteristics between hospital-acquired (HA) and CA-CDAD. **Methods:** The medical records of 86 patients who were diagnosed as CDAD in Hanyang University Guri Hospital between January 2005 and October 2007 were retrospectively reviewed. **Results:** Of the 86 patients (mean age 64 years), 53 patients were women. The most frequently prescribed antibiotics were cephalosporins (67.4%), followed by aminoglycosides (38.4%) and quinolones (14%). Of the 86 patients, the average duration of treatment and recovery time of symptoms were 11.5 days and 4.6 days, respectively. Seven percent of patients experienced relapse treatment. The overall incidence rate of CA-CDAD and non-antibiotics-associated CDAD were 10.5% and 22.1%, respectively. CA-CDAD group had lower rate of antimicrobial exposure whilst showing higher rate of complications compared to HA-CDAD group. Three patients in the CA-CDAD progressed towards a severe complicated clinical course, including septic shock. **Conclusions:** The incidence rate of CA-CDAD and non-antibiotics-associated CDAD were 10.5% and 22.1%, respectively. CA-CDAD tends to have a higher complication rate compared to HA-CDAD. Community clinicians needs to maintain a high level of suspicion for CDAD, whilst coping with the ever evolving epidemiologic change. (Korean J Gastroenterol 2009;54:13-19)

**Key Words:** *Clostridium difficile*; *Clostridium difficile*-associated disease (CDAD); Community-acquired *C. difficile*-associated disease (CA-CDAD)

접수: 2008년 8월 6일, 승인: 2008년 9월 27일  
연락처: 한동수, 471-701, 경기도 구리시 교문동 249-1  
한양대학교 구리병원 소화기내과  
Tel: (031) 560-2226, Fax: (031) 555-2998  
E-mail: hands@hanyang.ac.kr

Correspondence to: Dong Soo Han, M.D.  
Department of Internal Medicine, Guri Hospital, Hanyang  
University College of Medicine, 249-1, Gyeongmun-dong, Guri  
471-701, Korea  
Tel: +82-31-560-2226, Fax: +82-31-555-2998  
E-mail: hands@hanyang.ac.kr

## 서 론

*Clostridium difficile* (*C. difficile*)은 그람양성, 포자형성 혐기 간균으로 병원 감염의 흔한 원인이며 *C. difficile*-associated disease (CDAD)는 경증 설사부터 치명적인 장염까지 다양한 임상양상을 보인다.<sup>1,2</sup> *C. difficile* 감염의 가장 중요한 위험인자는 항생제 노출이며 항생제 유발 설사의 15-20%를 차지한다.<sup>3,4</sup>

그동안 비교적 양호한 임상경과를 보였던 CDAD는 2003년 이후 BI/NAP1/027형의 전파로 미국과 캐나다를 중심으로 재발률과 사망률이 높은 중증감염의 빈도가 증가하고 있다.<sup>5-11</sup>

CDAD는 최근에는 지역사회나 혹은 항생제를 사용하지 않은 군, 즉 과거의 낮은 위험군에서 발생 빈도가 증가하고 있다.<sup>12,13</sup> 이러한 낮은 위험군에서 CDAD 발생 빈도가 증가하는 것은 양성자 펌프억제제(proton pump inhibitor, PPI)가 연관이 있다.<sup>14</sup>

국내에서도 항생제 및 PPI 사용이 증가하고 있어 외국과 유사할 것으로 추정되지만 아직까지 체계화된 CDAD에 대한 자료는 드문 실정이다.

따라서, 저자들은 CDAD의 최근 경향에 비추어 국내 CDAD의 임상 특징을 파악하고 특히 지역사회 감염 CDAD (community-acquired CDAD, CA-CDAD)의 빈도 및 임상 경과, 항생제 비노출군의 빈도, 그리고 병원 감염 CDAD (hospital-acquired CDAD, HA-CDAD)와의 특징을 비교하고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

2005년 1월부터 2007년 10월까지 한양대학교 구리병원에서 CDAD로 진단 받은 환자를 대상으로 하였다. CDAD의 진단기준은 설사가 있는 환자에서 1) *C. difficile* toxin A에 대한 enzyme linked fluorescent immunoassay (ELFA)가 양성인 경우, 2) 대변 배양 검사에서 *C. difficile* 양성인 경우, 3) 구불결장경 혹은 대장내시경에서 특징적인 위막 장염을 보인 경우, 4) 내시경 생검에서 특징적인 *C. difficile* 감염 소견을 보인 경우 중 한 개 이상이 해당될 때로 정의하였다. 모두 86명의 환자가 이번 연구에 포함되었고, 후향 연구에 대한 한양대학교 구리병원 윤리위원회의 승인을 받았다.

### 2. 방법

#### 1) 실험실 진단

*C. difficile* 배양 검사는 설사 변을 대상으로 하여 선택적

인 항생제를 포함하고 있는 배지인 cycloserine cefoxitin fructose egg yolk agar (CCFA)에 접종하여 48-72시간 혐기 배양을 시행하였다. 의심되는 균주를 분리하여 아포염색(spore stain) 및 혐기세균 동정카드 API Rapid 32A kit (bio-Merieux, Marcy-l'Etoile, France)를 이용하여 동정하였다. Toxin A 검출은 효소면역형광법에 의해 상대형광지수를 측정하는 ELFA를 원리로 하는 VIDAS *C. difficile* 독소 A II assay (bioMerieux, France)를 이용하여 검사하였다. 또한 E-test를 이용하여 metronidazole에 대한 항생제 내성 검사를 시행하였다.

### 2) 임상 양상

진단 당시의 환자 연령과 성별, 기저질환, 주증상, 설사 정도, 항생제 사용 여부, 항생제 종류, 항생제 사용기간, PPI 사용 여부, 과거 입원력, 입원 후 발병기간, 중환자실 입원력, 위비관 사용 유무를 후향 조사하였다. 또한 CDAD의 중증도와 연관이 있는 진단 당시 체온, 수축기 혈압, 백혈구, 알부민, 크레아티닌 등을 조사하였다. 진단 후 치료 약제와 치료 기간, 설사의 회복기간, 치료 실패 여부와 약제 변경 여부, 그리고 합병증 및 재발, 사망 여부 등을 추가로 조사하였다.

### 3) 분류

CA-CDAD는 CDAD의 진단기준을 충족하면서 1) 심각한 만성 기저질환(예를 들면, 만성간질환 혹은 만성신질환)이 없고, 2) 설사 발생 전 3개월 이내에 병원에 입원하거나 요양원에 체류한 적이 없는 경우<sup>13</sup>로 하였다(Table 1). 그 외의 경우는 모두 HA-CDAD로 분류하였고 두 군을 항생제 노출군과 비노출군으로 다시 구분하여 빈도를 조사하였다.

### 3. 통계 분석

결과는 중앙값, 분율, 평균±표준편차로 표기하였다. CA-CDAD군과 HA-CDAD군의 비교를 위해 명목변수에 대해서는 chi-square test 혹은 Fisher's exact test를 이용하였고 연속 변수에 대해서는 Student t test 혹은 Mann-Whitney U test를 이용하였다.  $p < 0.05$ 을 유의한 값으로 간주하였고 모든 통계 분석은 SPSS (version 12.0; SPSS Inc., Chicago, IL)을 이용하였다.

## 결 과

### 1. 임상 특징

연구기간 동안 86명의 환자가 CDAD로 진단되었고 여성이 53명(61.64%)이었으며 평균 연령은 64세(20-94)였다. 동

**Table 1.** Case Definition for Community-acquired CDAD

Confirmed case of CA-CDAD
Any adult with each of the following
Diarrhea
No serious, chronic underlying illness (e.g., severe chronic liver or kidney disease)
No overnight stay in a health-care facility for $\geq 3$ months before diarrhea onset
Evidence of CDAD by any of the following
Positive assay for <i>C. difficile</i> toxin
Colonic histopathology characteristics of <i>C. difficile</i> infection
Pseudomembranous colitis observed on lower gastrointestinal endoscopy
Positive stool culture for <i>C. difficile</i>

CDAD, *Clostridium difficile*-associated disease.

Adapted from reference 13.

반질환은 악성종양이 19예(22.1%)로 가장 많았으며 그 다음으로 뇌혈관 질환(17.4%), 당뇨병(8.1%), 간경변, 신부전 순이었다.

이들 환자들에서 사용한 항생제는 다양하였고 여러 종류를 복합하여 사용한 경우가 많았다. 사용한 항생제는 cephalosporin 계열(주로, ceftriaxone)이 58예(67.4%), aminoglycoside 계열(주로, amikacin)이 33예(38.4%)였으며 quinolone 계열(주로, ciprofloxacin)은 12예(14%)였다. 그밖에 항결핵제 사용에 의한 경우가 1예 있었다. 진단 전 항생제의 평균 사용기간은 16.1일이었고 항생제를 사용하지 않은 경우가 19예(22.1%)였다. 임상 증상으로는 설사가 86예 전부에서 있었고 설사와 동반된 복통, 발열, 구토 등의 증상이 있었던 환자는 67.4%였다. CDAD 진단 전 평균 재원기간은 22.8일이었고 진단 전 PPI를 사용했던 환자는 19명(22.1%)이었다.

최초 치료로 metronidazole (95.8%)을 사용하였고 설사의 평균 회복기간은 4.6일이었으며 평균 치료기간은 11.5일이었다. 치료 후 재발한 경우는 6예(7%) 있었고 재발에 대한 치료는 모두 metronidazole을 사용하였다. 치료에 실패한 경우는 5예로 oral vancomycin으로 약제를 변경하여 치료하였다. 패혈증 혹은 독성 거대결장 등의 중증 합병증은 6예(7%)에서 발생하였고 1예에서 패혈증으로 사망하였다(Table 2).

## 2. CDAD의 분류

앞에서 언급한 정의에 따라 CDAD군을 분류해 보았을 때 CA-CDAD군은 9명(10.5%)이었고 HA-CDAD군은 77명(89.5%)이었다. 그 중 항생제에 전혀 노출이 안 되었던 환자는 각각 8명과 11명이었다(Table 3).

**Table 2.** Baseline Characteristics of Patients with CDAD

Characteristics	No. of patients (n=86)
Age, median (range)	64 (20-94)
Female sex	53 (61.6%)
Comorbid conditions	
Cancer	19 (22.1%)
Neurologic disorders	15 (17.4%)
Diabetes mellitus	7 (8.1%)
Liver cirrhosis	6 (7%)
Chronic renal failure	6 (7%)
Antimicrobial exposures	
Any cephalosporins	58 (67.4%)
Any aminoglycosides	33 (38.4%)
Any quinolones	12 (14%)
Antibiotics non-exposure	19 (22.1%)
Duration of antimicrobial exposures	16.1 days
Grading of diarrhea, grade II (moderate)	47.7%
Clinical symptoms (e.g., abdominal pain, fever, vomiting)	67.4%
Length of stay before diagnosis	22.8 days
Proton pump inhibitors use	19 (22.1%)
Initial treatment regimen (metronidazole)	95.8%
Average duration of treatment	11.5 days
Average recovery time (diarrhea)	4.6 days
Relapse	6 (7%)
Severe complication (e.g., sepsis, megacolon, etc)	6 (7%)

CDAD, *Clostridium difficile*-associated disease.

## 3. CA-CDAD군과 HA-CDAD군 간의 비교분석

CA-CDAD와 HA-CDAD군의 평균연령은 각각 59.7세와 64.6세로 CA-CDAD군에서 평균연령은 낮았지만 유의한 차이는 없었다( $p=0.330$ ). 성별과 호소하는 증상에서도 유의한 차이는 없었다. 진단 방법, 양성자 펌프억제제의 사용과 중환자실 입원력도 두 군 간에 차이가 없었다. 항생제 노출 빈도는 CA-CDAD군이 1예(11%)와 HA-CDAD군이 66예(85%)로 HA-CDAD군에서 유의하게 높았으며( $p=0.000$ ), 합병증이 발생한 경우는 CA-CDAD군이 3예(33%)와 HA-CDAD군이 3예(4%)로 CA-CDAD군에서 유의하게 높았다( $p=0.001$ ). CA-CDAD군의 합병증은 3예 모두 패혈증이었고 HA-CDAD군의 합병증은 독성 거대결장 1예, 패혈증 2예였다. HA-CDAD군에서 패혈증으로 인한 사망이 1예 있었다.

CDAD의 중등도와 연관이 있는 장마비, 발열, 수축기 혈압, 백혈구수, 알부민 등은 두 군 간에 유의한 차이가 없었으나 크레아티닌은 CA-CDAD군이  $0.8 \pm 0.2$ , HA-CDAD군이  $1.3 \pm 1.8$ 으로 HA-CDAD군에서 의미 있게 높았다( $p=0.021$ ). 치료에 관해 비교해 보았을 때 두 군 간에 치료 실패 및 설사 회복기간, 치료기간에는 유의한 차이가 없었다(Table 4).

**Table 3.** Incidence of CA-CDAD and Non-antibiotics-associated CDAD

	CA-CDAD	HA-CDAD	Total
Antibiotics Exposure	1	66	67
Antibiotics Non-exposure	8	11	19
Total	9	77	86

CA-CDAD 9/86 (10.5%), antimicrobial non-exposure 19/86 (22.1%).

CA-CDAD, community-acquired *Clostridium difficile*-associated disease; HA-CDAD, hospital-acquired *Clostridium difficile*-associated disease.

## 고 찰

이번 연구에서 CA-CDAD의 유병률은 10.5%였고 항생제를 사용하지 않은 경우는 22.1%였다. CA-CDAD는 병원 감염에 비해 항생제 사용과 크레아티닌이 유의하게 낮았고 합병증의 빈도는 유의하게 높았다. 이번 연구는 국내에서 처음으로 CA-CDAD 유병률에 관하여 조사하였으며, 그중 일부 환자에서는 중증 합병증이 발생하였음을 확인하였다.

대부분 CDAD는 양호한 경과를 보이며 치료에 잘 반응하는데, 1990년대 초반 이후 유병률이 증가하고 있으며 임상적으로 치명적인 문제를 유발할 수 있다. 최근 CDAD의 중증도, 재발률 및 사망률이 급격히 증가하고 있는데 미국과 캐나다에서는 독성이 강한 새로운 균주인 BI/NAP1/027의 출현과 연관이 있다.<sup>5-11</sup> 이 균주는 병원내 감염이나 지역사회 감염에서 다양한 빈도로 관찰된다.<sup>15</sup> 이 균주와 똑같은 유전자형이 이미 2001년 이전에 발견되었지만 그 당시에는 중증 질환을 유발하거나 급증하는 양상을 보이지 않았다.<sup>15</sup>

CDAD의 병원성에 관여하는 대표적인 독소는 독소 A (Tcd A)와 독소 B (Tcd B)로 체액을 분비하고 장상피세포 염증 및 세포사를 유발한다. 이들은 세 개의 보조 유전자인 TcdR, TcdC, TcdE와 함께 pathogenicity locus를 형성하는데 TcdR은 독소 유전자 발현의 양성 조절기능을 하고, TcdC는 독소 생성의 음성 조절기능을 한다.<sup>16,17</sup> 최근 발견된 BI/NAP1/027균주는 염기서열 117번째에 있는 TcdC를 인식하는 유전자에 18-base pair 결손 돌연변이가 있으며 이로 인하여 TcdC의 기능이 소실되어 독소 생성을 일으킨다. 이 균주는 일반적인 균주에 비하여 독소 A와 독소 B를 각각 16배, 23배 더 생성하고 이중 독소(binary toxin) CDT를 인식하는 유전자를 함유하여 이중 독소를 생성하며 fluoroquinolone에 저항성을 가진다.<sup>15</sup> 이중 독소는 *C. perfringens* iota toxin, *C. spiroforme* toxin, and *C. botulinum* C2 toxin을 포함하는

**Table 4.** Comparison of Clinical Characteristics between CA-CDAD and HA-CDAD

	CA-CDAD (n=9)	HA-CDAD (n=77)	p-value
<b>Demographic</b>			
Age	59.7±13.4	64.6±15.1	0.330
Female sex	8 (89%)	45 (58%)	0.076
<b>Diagnosis</b>			
Positive toxin assay	5 (55%)	29 (41%)	0.400
Positive culture	2 (22%)	20 (28%)	0.707
Positive endoscopy & biopsy	5 (62%)	50 (87%)	0.064
<b>Clinical</b>			
Symptom (e.g., abdominal pain, fever, vomiting)	6 (67%)	49 (64%)	0.858
Antibiotics exposure	1 (11%)	66 (85%)	0.000*
PPI use	1 (11%)	18 (23%)	0.401
ICU care	1 (11%)	18 (23%)	0.542
Complication	3 (33%)	3 (4%)	0.001*
Ileus	3 (33%)	31 (40%)	0.688
Fever (°C)	37.3±0.92	37.8±0.73	0.409
Systolic BP (mmHg)	118.3±21.2	120.3±13.0	0.783
<b>Laboratory finding</b>			
WBC (/mm <sup>3</sup> )	12,533±8,889	12,737.8±7,037	0.948
Albumin (g/dL)	3.2±0.5	2.9±0.5	0.153
Creatinine (mg/dL)	0.8±0.2	1.3±1.8	0.021*
<b>Treatment related</b>			
Treatment period (days)	10.5±2.5	11.6±5.0	0.467
Recovery period (days)	3.6±1.1	4.7±2.4	0.256
Treatment failure	1 (11%)	4 (6%)	0.148

CA-CDAD, community-acquired *Clostridium difficile*-associated disease; HA-CDAD, hospital-acquired *Clostridium difficile*-associated disease; PPI, proton pump inhibitor; ICU, intensive care unit; BP, blood pressure; WBC, white blood cell.

\* p-value < 0.05 mean±SD.

clostridial ADP-ribosyltransferases의 아형에 속하며 독소 A와 독소 B의 변이와 연관이 있다. CDAD에서 이중 독소 양성 균주의 빈도는 1.6-20.8% 정도이나 아직까지는 CDAD의 병인에서 이중 독소의 역할은 명확하지 않으며,<sup>18-21</sup> 이중 독소에 대한 국내 보고는 아직까지는 없다.<sup>22</sup>

최근 상대적으로 저위험군으로 생각하던 지역사회에서 건강한 성인과 아이들, 그리고 일부 항생제 비노출군에서 CDAD 빈도가 증가하고 있으며 중증 임상경과를 보인다.<sup>12,13</sup> 건강한 성인의 *C. difficile* 보균율은 문헌에 따라 0-15%로 지역사회에서 *C. difficile* 독성 균주가 10.7% 정도 관찰된다.<sup>23,24</sup> CA-CDAD와 항생제 비노출 CDAD의 유병률

에 대한 보고는 많지 않으며 한 연구에서는 CA-CDAD 4.6%, 항생제 비노출 CDAD 26%로 보고하고<sup>25</sup> 있고 미국 CDC (Centers for Disease Control and Prevention)에서는 2005년 필라델피아에서 10만 명당 7.6명, 2006년 코네티컷에서는 10만 명당 6.9명으로 CA-CDAD 발생을 보고하였다.<sup>26</sup> 또한 새로운 균주 BI/NAP1/027의 출현과 관련하여 이중 독소 양성 균주에서 CA-CDAD가 더 빈번히 발생하였고 종종 임상결과를 보였다.<sup>25</sup> 위산 억제제, 특히 양성자 펌프억제제가 CA-CDAD의 위험인자가 될 수 있으며 그 외의 위험인자로 신부전, 염증성 장질환, 악성 종양, 그리고 MRSA (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) 양성 등이 알려져 있다.<sup>14</sup> 이번 연구에서 CA-CDAD 유병률은 10.5%, 항생제 비노출 CDAD는 22.1%로 외국 연구와 유사하였다.

CA-CDAD 발생이 증가하는 원인은 CDAD가 대부분 fecal-oral 경로로 전염되고 포자를 형성하여 오래 생존하기 때문에 오염된 병원환경 접촉 및 CDAD 보균자와의 접촉, 오염된 음식을 섭취하기 때문이다. 감염원으로 애완 동물인 개, 고양이와 농장 동물인 말, 소, 돼지, 그 외 새, 설치류 등이 있다.<sup>27-29</sup>

이번 연구에서 CDAD 환자의 기저질환으로 악성 종양과 뇌혈관 질환이 가장 많았으며 사용한 항생제는 cephalosporin계열과 aminoglycoside계열이 이전 국내 연구와 유사하게 가장 많았다.<sup>30</sup> 최근 관심이 되고 있는 quinolone계 항생제의 사용은 12예(14%)였고 CDAD 진단 전 양성자 펌프억제제를 사용한 환자는 19예(22.1%)였다. 최초 치료로 96%에서 metronidazole을 사용하였고 재발률은 7%로 외국의 보고에 비해서는 낮으나 과거 국내 연구와는 유사하여 아직까지 국내에서는 metronidazole이 CDAD의 효과적인 치료 약제로 생각된다.<sup>31</sup>

이번 연구에서 CA-CDAD군은 9명, 항생제 비노출군은 19명으로 전체 CDAD 환자의 10.5%, 22.1%로 이전의 외국보고와 유사하였다. CA-CDAD군과 HA-CDAD군 간에 나이, 진단 방법, 성별, 증상, 양성자 펌프억제제 사용, 중환자실 입원력, 위비관의 사용, 장폐쇄 증상, 체온, 수축기 혈압, 백혈구수, 알부민, 치료기간, 회복기간 등은 차이가 없었으나 항생제 노출력과 크레아티닌은 HA-CDAD군에서 유의하게 높았으며 합병증은 CA-CDAD군에서 유의하게 높았다. 크레아티닌에 차이가 있었던 이유는 HA-CDAD군에서 만성 신부전환자의 비율이 더 높았기 때문으로 생각한다. CA-CDAD군에서 중증 합병증의 발생 비율이 유의하게 높았는데 대상자 수가 적어 큰 의미를 두기는 어렵지만 CA-CDAD군에서 중증 합병증이 발생할 수 있다는 것을 확인하였다는 데에 의의가 있겠다.

이번 연구의 제한점으로는, 첫째, *C. difficile* cytotoxin A만을 조사했다는 점이다. Toxin A-B+ 균주가 국내에서 최근

증가하고 있어 연구기간 동안 toxin A-B+ CDAD를 간과했을 가능성이 있다.<sup>32</sup> 둘째, 이번 연구는 후향 연구로 의무기록에 의존하였기 때문에 정확한 정보의 한계가 있다. 항생제를 손쉽게 접할 수 있고 외국에 비해 항생제 처방 빈도가 높은 국내 여건에 비추어 볼 때 정확한 항생제 투약 내역을 확인하기가 어려웠을 가능성이 있다. 셋째, 이번 연구는 단일 기관 연구로 지역적인 한계가 있고 인구 집단을 대상으로 한 연구가 아니었기 때문에 CDAD의 정확한 발생률의 도출은 힘들다는 점 등이다.

그러나, 이러한 제한점에도 불구하고 이번 연구는 국내에서 CA-CDAD의 발생률을 처음으로 조사하였다는 점에서 의미가 있다. 이번 연구를 통해 국내에서도 CA-CDAD와 항생제 비노출군에서의 CDAD가 적지 않은 빈도에서 발생하며, CA-CDAD의 빈도가 HA-CDAD에 비해 낮지만 중증 임상결과를 나타낼 수 있음을 확인하였다. 특히 국내에서 최근 moxifloxacin, gatifloxacin 등의 quinolone계 항생제 및 양성자 펌프억제제의 사용이 증가하고 있어 외국에서 보고된 새로운 균주의 출현 및 CA-CDAD의 발생률의 증가가 예상된다.

결론으로 임상자들은 CDAD의 최근 변화에 대한 정확한 이해가 필요하다. 아직까지는 CDAD가 대부분 병원에서 발생하고 항생제 사용과 연관이 있기 때문에 병원 및 개인의 위생 관리가 CDAD 예방에 가장 중요하다. 손씻기, 일회용 장갑의 사용, 감염된 환자의 적절한 격리 등이 대표적인 예방 방법들이며, 적절한 항생제 지침에 따라 항생제의 무분별한 사용을 피하고, 무분별한 양성자 펌프억제제의 사용도 피하는 것이 중요하다. 그리고 CA-CDAD가 적지 않은 빈도로 발생할 수 있다는 것을 인식하고 항생제 및 PPI 제제의 무분별한 사용을 자제하고 대중적인 치료에도 불구하고 지속적인 설사가 있는 환자에서는 CDAD 발생 가능성을 염두에 두어야 한다.

아직 국내에서는 새로운 변이 균주의 발생에 대한 보고가 없는데, 국가적인 차원에서 변이 균주에 대한 조사가 필요하며 인구집단을 대상으로 한 CA-CDAD의 유병률과 위험인자들에 대한 연구가 필요할 것이다.

## 요 약

**목적:** *Clostridium difficile* (*C. difficile*)은 병원감염 설사의 중요한 원인으로 최근 새로운 균주의 출현과 함께 CDAD의 유병률과 심각성이 증가하는 추세이다. 또한 지역사회 감염 CDAD (CA-CDAD)는 병원 감염(HA-CDAD)보다 빈도는 낮지만 임상적인 중요성이 강조되고 있다. 아직까지 국내에서 CA-CDAD에 대한 보고는 없으며 저자들은 CA-CDAD에 대한 빈도 및 임상 특징을 알아보고자 하였다. **대상 및 방법:**

2005년 1월부터 2007년 10월까지 한양대학교 구리병원에서 CDAD로 진단 받은 86명을 대상으로 후향 연구하였다. 대상군의 임상 특징과 CA-CDAD의 빈도 및 임상양상을 조사하였고 HA-CDAD와 비교 분석하였다. **결과:** 대상 환자 중 여자가 61%였으며 평균 나이는 64세였다. 사용한 항생제는 cephalosporin계열이 67%로 가장 많았으며 그 다음으로 aminoglycosides (38%)이었고 quinolone계열은 14%였다. 기저질환은 악성종양(22%), 뇌혈관 질환(17%) 순이었다. 진단 전 PPI를 사용한 환자는 22%였다. 초기 치료로 95.7%에서 metronidazole을 사용하였고 평균 투약 기간은 11.6일이었으며 약제 투여 후 설사의 평균 회복 기간은 4.6일이었다. 치료 성공 후 재발한 경우는 6예(7%)였다. 발병 전 항생제를 사용하지 않은 군이 22%였으며 CA-CDAD군은 9예(10.5%)였다. CA-CDAD군은 HA-CDAD군에 비해 항생제의 노출 빈도는 낮았으며 합병증은 더 높은 빈도로 발생하였다( $p < 0.05$ ). CA-CDAD군 중 3예는 패혈 쇼크 등 중증 임상 경과를 보였다. **결론:** 국내에도 항생제를 사용한 적이 없거나 지역사회에서 감염된 CDAD 환자가 있으며 일부는 중증 임상양상을 보였다. CDAD의 최근 변화에 대한 이해가 필요하며 CDAD의 예방을 위한 노력과 대규모 연구가 필요할 것이다.

**색인단어:** *C. difficile*, CDAD, 지역사회 감염 CDAD

### 참고문헌

- Larson HE, Price AB, Honour P, et al. *Clostridium difficile* and the aetiology of pseudomembranous colitis. *Lancet* 1978; 1:1063-1066.
- Bartlett JG, Chang TW, Gurwith M, et al. Antibiotic-associated pseudomembranous colitis due to toxin-producing clostridia. *N Engl J Med* 1978;298:531-534.
- Fekety R, Shah A. Diagnosis and treatment of *C. difficile* colitis. *JAMA* 1993;269:71-75.
- Kelly CP, Pothoulakis C, LaMont JT. *Clostridium difficile* colitis. *N Engl J Med* 1994;330:257-262.
- Loo VG, Poirier L, Miller MA, et al. A predominantly clonal multiinstitutional outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhea with high morbidity and mortality. *N Engl J Med* 2005;353:2442-2449.
- Pepin J, Valiquette L, Cossette B. Mortality attributable to nosocomial *Clostridium difficile*-associated disease during an epidemic caused by a hypervirulent strain in Quebec. *Can Med Assoc J* 2005;173:1037-1042.
- Pepin J, Valiquette L, Alary ME, et al. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in a region of Quebec from 1991 to 2003: a changing pattern of disease severity. *Can Med Assoc J* 2004;171:466-472.
- Hubert B, Loo VG, Bourgault AM, et al. Portrait of the geographic dissemination of the *Clostridium difficile* North American pulsed-field type 1 strain and the epidemiology of *C. difficile*-associated disease in Quebec. *Clin Infect Dis* 2007;44:238-244.
- McDonald LC, Killgore GE, Thompson A, et al. An epidemic, toxin gene variant strain of *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 2005;353:2433-2441.
- Muto CA, Pokrywka M, Shutt 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.
- Kazakova SV, Ware K, Baughman B, et al. A hospital outbreak of diarrhea due to an emerging epidemic strain of *Clostridium difficile*. *Arch Intern Med* 2006;166:2518-2524.
- Morinville V, McDonald J. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in 200 Canadian children. *Can J Gastroenterol* 2005; 19:497-501.
- MMWR. Severe *Clostridium difficile*-associated disease in populations previously at low risk - four states, 2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2005;54:1201-1205.
- Dial S, Delaney JAC, Barkun AN, Suissa S. Use of gastric acid-suppressive agents and the risk of community-acquired *Clostridium difficile*-associated disease. *JAMA* 2005;294:2989-2995.
- Warny M, Pepin J, Fang A, et al. Toxin production by an emerging strain of *Clostridium difficile* associated with outbreaks of severe disease in North America and Europe. *Lancet* 2005;366:1079-1084.
- Voth DE, Ballard JD. *Clostridium difficile* toxins: mechanism of action and role in disease. *Clin Microbiol Rev* 2005;18: 247-263.
- Spigaglia P, Mastrantonio P. Molecular analysis of the pathogenicity locus and polymorphism in the putative negative regulator of toxin production (TcdC) among *Clostridium difficile* clinical isolates. *J Clin Microbiol* 2002;40:3470-3475.
- Stubbs S, Rupnik M, Gibert M, Brazier J, Duerden B, Popoff M. Production of actin-specific ADP-ribosyltransferase (binary toxin) by strains of *Clostridium difficile*. *FEMS Microbiol Lett* 2000;186:307-312.
- Geric B, Johnson S, Gerding DN, Grabnar M, Rupnik M. Frequency of binary toxin genes among *Clostridium difficile* strains that do not produce large clostridial toxins. *J Clin*

- Microbiol 2003;41:5227-5232.
20. Goncalves C, Decre D, Barbut F, Burghoffer B, Petit JC. Prevalence and characterization of a binary toxin (actin-specific ADP-ribosyltransferase) from *Clostridium difficile*. J Clin Microbiol 2004;42:1933-1939.
21. Rupnik M GM, Geric B. Binary toxin producing *Clostridium difficile* strains. Anaerobes 2003;9:289-294.
22. Kim JH, Kim HJ, Ku NS, et al. Prognosis factors of *Clostridium difficile* associated diarrhea. Infect Chemother 2007;39:71-77.
23. Brazier JS. The diagnosis of *Clostridium difficile*-associated disease. J Antimicrob Chemother 1998;41:29-40.
24. Riley TV, Cooper M, Bell B, Golledge CL. Community-acquired *Clostridium difficile*-associated diarrhea. Clin Infect Dis 1995;20:S263-265.
25. Barbut F, Decre D, Lalande V, et al. Clinical features of *Clostridium difficile*-associated diarrhoea due to binary toxin (actin-specific ADP-ibosyltransferase)-producing strains. J Med Microbiol 2005;54:181-185.
26. CDC. Surveillance for community-associated *Clostridium difficile*--Connecticut, 2006. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2008;57:340-343.
27. Songer JG, Anderson MA. *Clostridium difficile*: an important pathogen of food animals. Anaerobe 2006;12:1-4.
28. Baverud V. *Clostridium difficile* infections in animals with special reference to the horse. A review. Vet Q 2002;24:203-219.
29. Hammitt MC, Bueschel DM, Keel MK, et al. A possible role for *Clostridium difficile* in the etiology of calf enteritis. Vet Microbiol 2007;127:343-352.
30. Lee CR, Lee JK, Cho YS, Yoo HM, Kim WH, Lee KW. A clinical investigation of *Clostridium difficile*-associated disease. Korean J Gastroenterol 1999;33:338-347.
31. Cheong HS, Kim JK, Lim TK, et al. Therapeutic efficacy of metronidazole for patients with *Clostridium difficile*-associated diarrhea. Korean J Med 2007;72:639-646.
32. Shin BM, Kuak EY, Yoo HM, et al. Multicentre study of the prevalence of toxigenic *Clostridium difficile* in Korea: results of a retrospective study 2000-2005. J Med Microbiol 2008; 57:697-701.