

## 항생제 연관 설사의 치료

한양대학교 의과대학 내과학교실

박혜선 · 한동수

### Management of Antibiotics-Associated Diarrhea

Hye Sun Park, M.D. and Dong Soo Han, M.D., AGAF

Department of Internal Medicine, Hanyang University College of Medicine, Seoul, Korea

Antibiotics-associated diarrhea (AAD) is defined as unexplained diarrhea that occurs with the administration of antibiotics. Approximately 20% AAD cases are due to *Clostridium difficile*. Over the last decade, the incidence of *Clostridium difficile*-associated disease (CDAD) has progressively increased, and now a significant clinical problem. Recent change in the epidemiology of CDAD and the emergence of an epidemic hypervirulent strain suggest the need for greater attention for infection control, early diagnosis, and more effective treatment modality. However, since most cases of CDAD are both iatrogenic and nosocomial, careful selection of antibiotics, combined with proper hand hygiene and precaution by medical staffs are required. (**Korean J Gastroenterol 2009;54:5-12**)

**Key Words:** Antibiotics-associated diarrhea (AAD); *C. difficile*; *Clostridium difficile*-associated disease (CDAD)

### 서 론

항생제 사용이 늘어남에 따라 항생제 연관 설사의 빈도가 증가하고 있고 병원환경이 다양하게 바뀌면서 이전까지 알려진 질병 양상과 다르게 나타나는 경우가 많아지고 있다. 입원환자에서 항생제를 사용하면 약 5-25%에서 항생제와 연관된 설사를 경험하며 그동안 비교적 양호한 임상경과를 보였던 *Clostridium difficile* 감염은 2003년 이후 변이종의 전파에 의해 미국과 캐나다를 중심으로 사망률과 재발률이 높은 중증 감염 양상을 보이기도 한다.<sup>1</sup> *Clostridium difficile* 감염은 매우 빠르게 증가하고 있어 미국에서는 원내 *Clostridium difficile*-associated disease (CDAD)로 인해 연간 10억 달러 이상의 의료비가 소비된다.<sup>2</sup> 국내에선 이들 감염에 대한 관심의 부족, 높은 항생제 사용률, 요양병원의 증가 등으로

상당히 감염이 많거나 외국과 유사할 것으로 추정되지만 아직까지 체계화된 자료는 없다.

CDAD 치료에 있어서 가장 중요한 것은 예방이며 조기 진단하여 치료를 시작하는 것이다. 현재 CDAD의 치료는 metronidazole 또는 vancomycin을 바탕으로 하고 초기 반응률은 90% 이상이지만 치료 후 15-30% 환자들에서는 재발을 경험하며, 초치료에 실패하는 빈도가 점차 증가하고 있어 새로운 치료제에 대한 요구가 증가하고 있다. 특히 2003년부터 유행하기 시작한 BI/NAP/027균주는 이전과 달리 치명적일 뿐 아니라 기존 약제에 다른 반응을 보여 많은 주의를 요한다. 이 균주의 유행은 미국과 유럽 뿐 아니라 전 세계적으로 퍼지고 있어 유사한 여건에 놓인 우리나라 역시 안전 지대는 아니다.

이 글에서는 *C. difficile* 감염을 중심으로 항생제와 연관된

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.  
Division of Gastroenterology, Hanyang University Guri Hospital, 249-1, Gyunmun-dong, Guri 471-701, Korea  
Tel: +82-31-560-2226, Fax: +82-31-555-2998  
E-mail: hands@hanyang.ac.kr

설사에 대해 간략히 정리해 보고, 진단과 현재 연구중인 치료법을 중심으로 살펴보기로 한다.

## 본 론

### 1. 정의

항생제 연관 설사는 특정한 원인 없이 항생제 투여 후 설사가 발생하는 것으로 항생제 노출 2-8일 후 장내에 존재하는 정상 세균총의 파괴에 의해 발생한다. 정상 세균총은 장관내에서 비흡수 탄수화물을 발효시켜 단쇄지방산(short chain fatty acid)을 생성하는데 항생제로 인하여 정상 세균총이 줄어들어 탄수화물 발효에 이상이 생기면 장관 내 삼투압과 산도가 변해 설사가 유발된다. 대부분 경미한 설사가 발생하고 항생제를 중단하면 호전이 된다. 항생제 연관 설사의 약 20%는 *C. difficile* 감염에 의하며 소수이지만 *C. perfringens*, *S. aureus*, *Candida albicans* 등도 원인균이 될 수 있다.<sup>3,4</sup>

### 2. 역학

항생제 연관 설사의 유발인자는 광범위 항생제의 사용, 고령, 면역력이 떨어지거나 건강상태가 나쁜 환자, 입원력 등이다. 이외에도 위산억제제 사용, 장관영양, 위장관 수술, 항암제를 사용할 경우 잘 나타난다. 모든 항생제가 항생제 연관 설사를 유발할 수 있지만 특히 광범위 항생제인 cephalosporin, 광범위 penicillins, clindamycin 등이 중요한 유발인자이다.<sup>5</sup> CDAD에 미치는 위산 억제제의 영향은 보고된 여러 연구가 상반된 결과를 보여주기 때문에 결론지을 수 없으나 적어도 위산 억제제를 투여받는 사람이 다소 전신 상태가 불량할 것으로 추정되기 때문에 어떤 식으로든 영향을 미칠 가능성이 있다. 이외에 만성 염증성장질환 환자에서 더 감염이 쉽게 일어나기도 한다.<sup>6</sup>

*C. difficile*은 그람양성, 혐기, 포자형성균으로 분변-구강 경로를 통해 감염된다. *C. difficile* 감염은 입원기간과 비례하는데, 감염률이 입원 2주째에는 10%이지만, 4주 이상 입원하면 50%까지 증가한다. 새로 군에 노출된 경우 감염이 발생하지만 이전에 감염되어 보균 상태에 있는 경우 무증상으로 있는 경우가 많다. 항생제 영향 없이도 성인과 같은 정상 세균총이 형성되지 않은 신생아에선 생후 12-18개월까지 *C. difficile* 집락(colonization)이 형성될 수 있다. 이런 경우 대변에 많은 양의 독소가 배출됨에도 불구하고 장염이 발생하는 경우는 매우 드물며 정상 세균총이 형성되는 생후 2년 후에는 보균상태가 사라진다.<sup>7</sup> 건강한 성인은 혈청에 독소 A에 대한 면역글로불린 항체가 있어 *C. difficile* 집락형성 및 질환 발생을 보호한다. 그러나 항생제 투여, 장수술, 항

암제 치료로 인해 장내 정상 세균총에 변화가 생기면 군집락이 형성된다. 따라서 CDAD는 이런 집락 형성에 영향을 줄 수 있는 고령의 입원환자 중 항생제 투여를 받거나 항암 치료를 받는 경우 가장 흔하게 나타난다.<sup>8</sup>

자연 환경에서 *C. difficile*은 열이나 산에 저항성이 있는 포자형태로 존재하며 포자들은 병원 침대 및 가구, 병실 손잡이, 기구, 피부, 손톱, 환자와 간병인의 반지 등에서 검출될 수 있고 이런 경우 몇 달이나 병원에서 잔존하게 된다. 이후 감수성 있는 환자가 포자를 섭취하면 집락을 형성하고 이후 포자들은 대장에 잠복하면서 분열하여 장내 독을 방출하게 되며 임상증상을 유발한다.

항생제 사용이나 병원 입원력이 없이도 지역사회 감염의 형태로 발생할 수 있으며 그 빈도 역시 빠르게 증가하고 있다.<sup>9,10</sup> 번 등의 보고에 따르면 국내에서도 위험력 노출 없이 지역사회 감염의 형태로 감염될 수 있으며, 빈도 또한 10.5%로 외국과 유사하다. 지역사회 감염군은 병원 감염군에 비해 항생제 노출빈도는 낮지만 패혈증, 쇼크 등의 중증 임상경과를 보이고 합병증의 빈도 또한 의미 있게 높았다.<sup>11</sup> 이는 외국에서처럼 중증 CDAD가 출현할 가능성이 높음을 시사한다. 국내에서 중증 감염이나 변이종이 중증 감염에 미치는 영향에 관한 연구가 미약하지만 적어도 산발적으로 관찰되는 증례 가운데 전형적인 감염이 아닌 장마비, 독성결장, 천공이 관찰되는 것으로 미루어 변이종의 출현 가능성이 높다.<sup>12-14</sup>

### 3. 병인

*C. difficile*은 두 종류의 독소 A (enterotoxin), 독소 B (cytotoxin)를 생성한다. 이들 독소는 장내 단백을 불활성화시켜 장관 세포의 cytoskeleton을 파괴, 세포 손상을 유발하여 체액을 분비하고 염증 및 세포자멸사를 유도한다. 대부분 균주는 19.6 kb 크기의 pathogenicity locus를 가지며 여기에 5개의 유전자를 포함하고 있다. 균주의 독소 발현은 조절인자인 TcdR과 길항체인 TcdC, CodY 유전자의 상호작용에 의해 좌우된다. TcdC는 독소를 분비하는 유전자를 조절하는 TcdR에 영향을 미쳐 독소발현을 억제한다. 현재 유행 균주로 문제되고 있는 BI/NAP1/027균주는 fluoroquinolone에 내성이 있으며 기존 균주에 비해 독소 A, B를 16-23배 더 분비하고 binary toxin을 분비한다. 이들 균주는 TcdC를 인식하는 유전자에 18-base pair 결손 돌연변이가 있거나, 염기서열 117번째에 있는 1-bp 결손이 있다.<sup>15</sup> 최근 fluoroquinolone을 많이 사용하면서 문제가 더 심각해지고 있는데 집단유행을 한 경우 약 반 정도에서 돌연변이종이 관찰되고 있으며 이들은 moxifloxacin, gatifloxacin 등의 퀴놀론계 항생제에도 내성을 보인다.<sup>16,17</sup> 대부분 균주는 독소 A, B를 동시에 분비하지만 소수에서는 독소 A 분비 없이 독소 B만 분

비하기도 하며 이 아형 역시 증상을 유발한다.<sup>18,19</sup>

#### 4. 진단

항생제 연관 설사의 진단을 위해서는 최근(6-8주 이내) 항생제를 사용한 병력이 가장 중요하다. *C. difficile* 감염은 임상증상과 대변에서 toxin A 또는 B의 검출, 대변 배양 검사에서 *C. difficile*이 자라거나 위막 장염이 보이면 확진할 수 있다. 그러나 위막 대장염은 *C. difficile* 감염의 심한 형태일 뿐이며 대변 내 독소 검사나 배양 검사에서 양성인 경우라도 50%에서만 장내 위막을 관찰할 수 있으며, 장마비가 있는 경우 수월하게 검사를 시행할 수 없다는 제한점이 있다. 따라서 내시경검사는 위막 장염이 의심되는 설사 환자에서 쉽고 빠른 시간 내에 시행할 수 있는 진단방법이지만 검사가 음성이라고 해서 *C. difficile* 감염이 배제될 수 없다.

대변세포독소검사(tissue culture cytotoxicity assay)는 예민도 94-100%, 특이도 97%로 가장 좋은 진단방법이지만 가격이 비싸고 시행하기 위해 적어도 48시간 이상 기다려야 하기 때문에 임상에서 이용하는 데 제한적이다.

현재 대부분의 병원에서는 효소면역 분석법(enzyme immunoassay, EIA)을 이용하고 있으며 간단하고 빠른 시간에 결과를 알 수 있다. 그러나 이 검사법은 특이도는 높지만 양성 반응으로 나타나는데 적어도 100-1,000 pg의 독소가 존재해야 하기 때문에 예민도가 매우 낮다.<sup>20,21</sup> 처음 검사해서 음성으로 나타난 경우 연소 3회 측정하면 예민도를 10% 정도 올릴 수도 있다. 또한 기관에 따라 독소 A, B 모두를 검사하는 경우도 있지만 독소 A만을 검사하는 경우도 있으므로 독소 A 음성, 독소 B 양성에 의한 위음성의 경우를 항상 고려해야 한다.<sup>22,23</sup> 독소 A 음성, 독소 B 양성 균주는 우리나라에서도 적지 않은 빈도로 분리되고 있기 때문에 향후 *C. difficile* 감염 진단에 유의하여야 한다.<sup>24,25</sup>

라텍스 응집법(latex agglutination assay)은 독소를 확인하는 것이 아니라 *C. difficile*에 필수적인 세균 효소인 glutamate dehydrogenase를 확인하는 것으로 빠르고 비용이 저렴하지만 *C. difficile* 외에 다른 세균에서도 같은 효소를 생성할 수 있기 때문에 민감도와 특이도가 좋지 않다는 단점이 있다.<sup>26</sup> Stool toxin PCR (polymerase chain reaction)은 효소면역 분석법과 비교하여 민감도와 특이도가 우수하기 때문에 효소면역 분석법보다 비용이 높지만 임상에서 사용이 증가하고 있다.

대변 내 독소는 매우 불안정하여 검체 채취 후 실온에서 2시간 이상 방치하거나 검사를 바로 시행하지 않으면 잘 검출되지 않는다. 대변 독소 검사는 검사 방법마다 특이도, 민감도가 다르고 병원마다 검사 양성률이 차이가 있기 때문에 임상적으로 *C. difficile* 감염이 의심되거나 효소 면역법이 음성인 경우 반드시 세균 배양 및 PCR 검사를 함께 시행하여

진단에 이용해야 하며 임상적으로 *C. difficile* 감염이 의심된다면 검사결과가 나오기 전 초기에 치료를 시작하고 검사결과를 기다리는 것이 좋다.

#### 5. 치료

항생제 연관 설사의 치료에 앞서 중요한 것은 빠른 진단, 즉 초기 상태에서 의심하는 것이며 항상 병의 중증도와 위험도가 높은 그룹을 파악하여야 한다. 첫 치료는 설사를 유발한 약제를 중단하는 것으로 시작된다. 대부분은 저절로 좋아지지만 심한 경우 항생제 치료가 필요한 경우도 있다. CDAD의 궁극적인 치료는 장의 정상 세균총을 회복시켜 *C. difficile*를 제거하는 것이다. 치료 방침은 환자의 상태에 따라 달라지게 되는데 젊고 증상이 경미한 환자들은 원인이 되는 항생제를 중단하고 임상경과를 지켜볼 수 있지만 대부분의 급성 *C. difficile* 감염 환자들은 항생제 치료가 필요하게 된다.<sup>27</sup> 중증도의 판단 기준은 연구자에 따라 다양하지만 심한 하복부 통증, 설사, 복부 팽만, 발열, 저혈류증, 젖산증, 심한 백혈구 증가증이 있으면 중증으로 본다.<sup>28</sup>

##### 1) 초치료로 어떤 것을 선택할 것인가?

*C. difficile* 감염이 의심되면 유발 가능한 항생제 사용을 중단하고 metronidazole 또는 vancomycin 경구 투여를 고려한다. 임상에서는 metronidazole이 vancomycin에 비해 가격이 낮고 vancomycin resistance enterococci (VRE) 발생 가능성 때문에 일차 치료제로 metronidazole을 선호한다. Metronidazole은 500 mg 하루 3회 10-14일간 투여하며, 경구 vancomycin은 metronidazole 일차치료에 실패했거나 투여 금기일 때 사용한다. 그러나 일차 치료제로 metronidazole을 투여하면 96%에서 호전된다고 알려진 초기 연구와는 달리 2000년 이후 metronidazole 투여 후 치료실패 및 재발의 빈도가 증가하고 있고 증상호전 반응이 느리며 metronidazole 투여군도 vancomycin 투여군과 유사한 VRE 동정률을 보이는 점 등으로 미루어 일차 치료제로 어떤 항생제를 선택해야 하는지는 아직 논란의 여지가 있다.<sup>29</sup> 현재 여러 문헌에 따르면 경증 감염에서 vancomycin이 우월하다는 증거는 없지만 심한 설사, 백혈구 증가, 신기능 악화, 위막 대장염, 발열 등을 동반한 중증 감염에서는 치료 실패율이 적고 증상 호전이 빠르기 때문에 경구 vancomycin (125 mg 하루 4회)을 일차 치료 약제로 10-14일 사용하는 것이 권장된다. 최근 기존 군주보다 더 강력한 군주가 나타나고 metronidazole의 효과가 감소하는 추세로 미루어 초치료 약제로서 vancomycin 경구 투여는 유용할 것이다.<sup>30</sup> Vancomycin은 분자량이 크기 때문에 경구 투여 시 잘 흡수되지 않고 대장에 활성형으로 존재하지만 정맥주사할 경우 대장으로 배출되지 않아 효과가 없다. 다만 장마비와 같은 경우에는 약물 분포를 예측하기 어

렵기 때문에 종종 관장 등의 형태로도 사용한다.<sup>31</sup> 무증상 보균자의 경우 항생제 치료를 하면 균이 관찰되지 않다가 일정기간이 지나면 다시 균 집락을 형성하기 때문에 특별히 시행하지 않으며 특히 metronidazole은 효과가 떨어진다고 (Table 1).<sup>32</sup>

## 2) 전격 감염의 치료

항생제 치료에도 불구하고 2% 정도는 전격 감염으로 사망하게 되며 특히 고령, 동반질환이 있는 경우, 높은 백혈구 수치, 젖산증 등이 동반되었을 경우 사망률이 높아져 집중 치료가 필요하다. 전격 감염에서 병합치료의 효과에 대해서 아직까지 근거는 부족하지만 보통 경구 vancomycin과 정맥 metronidazole을 함께 투여하며 장마비, 독성 거대결장으로 경구 투여가 불가능한 경우 정맥 metronidazole (500 mg 하루 4회)와 가능하다면 vancomycin 관장(500 mg 하루 4회)을 함께 투여해야 한다.<sup>33</sup> *C. difficile*은 독소에 의해 매개되는 질환이므로 독소를 중화하거나 독소와 결합하여 증상을 완화시킬 수 있다는 개념으로 먼역글로불린(200-500 mg/kg)을 사용해 볼 수 있지만 소규모 연구 뿐 대규모 전향 연구가 필요하다. 또한 장천공, 복막염, 기관부전 등이 있으면 즉시 장부분절제술을 고려해야 하며 수술 후 사망률은 35-80%로 예후는 매우 불량하다.

## 3) 반복되는 감염의 치료

*C. difficile* 감염 환자 중 15-30%가 재발을 경험하게 되는데 대부분 치료 중단 후 2-4주 이내에 발생하나 일부에서는 오랜 기간이 지나 재발하는 경우도 있다. 고령 또는 과거 감염력이 있는 사람에서 잘 나타나며 아직까지 vancomycin에 내성이 있는 *C. difficile*은 보고된 바가 없고 metronidazole에 대한 내성도 매우 드물기 때문에 재발은 대부분 재감염에 의하고 일부는 완전히 제거되지 않는 균주에 기인한다. 항생제 내성보다는 충분한 치료 이후에 설사가 반복되는 환자에서는 항생제 재치료 시작 전 반드시 변내 독성검사(stool toxin assay)를 시행하여 감염 후 과민성 장 증후군, 염증성 장질환, 현미경 장염 등 임상증상이 유사한 질환과 감별진단을 해야 한다. 또한 증상이 없거나 경미한 환자에서 변내 독성검사서 양성이라고 해서 즉시 항생제 치료를 해서는 안되며 심한 설사가 동반되지 않는 한 치료 후 추적검사를 하는 것은 권유되지 않는다.

처음 재발하는 경우 기존에 반응이 좋았던 항생제를 그대로 반복해서 사용하지만 이후 재발하는 경우에는 다른 항생제나 toxin binding agent, probiotics, 먼역글로불린 등을 고려해볼 수 있다.<sup>34</sup>

여러 번 재발한 경우 6주간 경구 vancomycin 펄스요법을

**Table 1.** Clinical Manifestation and Treatment

Severity	Clinical setting	Treatment
Asymptomatic		Observation
Mild to moderate	Mild diarrhea	Stop predisposing antibiotics Hydration Isolation Consider probiotics Oral or intravenous metronidazole Oral vancomycin if intolerable to metronidazole
Severe	(Bloody) diarrhea >12 stools/d Pseudomembranous colitis Severe abdominal pain Ileus Fever Old age In intensive care unit Leukocytosis Hypoalbuminemia Renal failure	As above plus: Oral vancomycin daily Addition of intravenous metronidazole daily
Fulminant	Toxic megacolon Hypoalbuminemia Renal failure Respiratory distress Hemodynamic instability	As above plus: Surgical consultation Oral vancomycin daily and intravenous metronidazole daily Consider immunoglobulin

Modified from Leffler DA.<sup>33</sup>

하는 것이 좋다. 이는 여러 항생제를 투여, 감수성 또는 저항성 포자를 제거하는 방법으로 항생제 투여 후 항생제 저항성 포자가 감수성이 있는 분열형태로 변하면서 항생제에 반응하여 제거하는 방법이다. 경구 vancomycin (125 mg 하루 4번)과 rifaximin (400-800 mg 매일)을 2주 간격으로 투여했을 때 좋은 결과를 보여주는 것이 한 예이다(Table 2).

#### 4) 다양한 치료 방법

(1) **항생제 치료**: 증상이 있는 감염에 있어서 metronidazole이나 vancomycin이 가장 많이 사용되지만 이밖에 다른 항생제를 사용할 수 있다. Rifaximin은 세균의 RNA 합성을 억제하는 비흡수 항균제로서 체내로 흡수되지 않아 특히 장기간 항생제 치료가 필요한 경우 비교적 안전하게 사용할 수 있다는 장점이 있다. 동물과 사람을 대상으로 한 임상연구에서도 *C. difficile* 감염치료에 있어서 초치료 및 재발치료 모두에서 효과가 입증되었지만 내성균주의 발현으로 광범위한 사용은 제한적이다.<sup>35</sup> Nitazoxanide는 효소의존 전자전달을 방해하는 합성 항기생충제로 metronidazole 및 vancomycin과 비교하여 효능에 차이가 없는 것으로 보고되었다.<sup>36</sup> 이외에 bacitracin, ramoplanin, teicoplanin, 그리고 Rifampicin을 이용한 시도가 있다.

(2) **Toxin binding agent**: Cholestyramine과 같은 toxin binding agent는 *C. difficile* 독소와 결합하여 체외로 배출시키면서 장내 정상 세균총의 불균형은 회복시키지만 항생제 내성은 발생하지 않는다. 초기 cholestyramine을 이용한 연구에서는 치료 반응률이 낮아 항생제 치료에 보조적인 역할만을 하였으나 최근 개발된 비흡수 음이온 중합체인 tolevamer

는 *C. difficile* 독소에 대한 높은 결합능력이 있어 metronidazole 또는 vancomycin과 비교하여 동등한 치료효과가 있는 것으로 알려져 있다.<sup>37</sup>

(3) **Probiotics**: Probiotics는 파괴된 장내 정상 세균총을 회복시키고 면역반응을 증가시키며 병원균과 병원균의 독소를 제거한다. 최근 메타연구에서 probiotics 예방 투여는 CDAD 빈도를 감소시킨다고 보고하였다. 코크란 분석(Cochrane Review)에 따르면 probiotics를 연구한 방법이 매우 다양해서 서로 비교하는 것이 무리가 있지만 *Saccharomyces boulardii*를 항생제와 병합 투여할 경우 항생제로 인한 설사를 줄이고 재발을 방지하는데 효과가 있으며,<sup>38</sup> 다른 균주 역시 가능성이 있음을 시사하고 있다.<sup>39</sup> 현재 근거중심의학에서는 항생제 연관 설사의 치료나 예방에 probiotics의 유용성을 다소 폄하하고 있는 것이 사실이나<sup>40</sup> 감염이 정상 세균총과의 불균형에서 기인한다는 점, 기존 약제에 잘 반응하지 않는 감염의 경우 배우자의 장내세균총을 주입하여 일부에서 효과를 보고 있는 점 등을 미루어 좀 더 다양한 연구가 필요하다.

(4) **면역요법(Immunotherapy)**: 독소 A에 대한 면역 글로불린 생성이 적을수록 CDAD의 임상경과가 심해지고 재발률이 높아지며, 동물실험에서 면역글로불린을 주입했을 때 임상 경과가 호전되고 *C. difficile*의 장내 집락형성이 감소한다.<sup>41</sup> 이러한 사실을 바탕으로 현재 전격 감염이나 재발 감염에서 다른 치료 방법에 반응하지 않는 경우 면역글로불린 치료가 시도되고 있고 일부에서 좋은 반응을 보이고 있지만 대규모 전향 연구가 필요한 상태이다.<sup>42</sup>

(5) **Fecal bacteriotherapy**: 정상인의 건강한 장내 상

**Table 2.** Treatment of Recurrent *C. difficile* Infection

Initial recurrence
14-day course of oral metronidazole or vancomycin
Consider probiotics
Second recurrence
Tapered pulse dose oral vancomycin
125 mg 4 times daily for 1 week
125 mg twice for 1 week
125 mg daily for 1 week
125 mg every other day for 1 week
125 mg every third day for 2 weeks
Consider 1-month course of probiotics starting in the final 2 weeks of antibiotics therapy
Third or subsequent recurrence
Tapered pulse dose oral vancomycin followed by
14-day course of rifaximin, nitazoxanide, or toxin binding agents
Consider 1-month course of probiotics starting in the final 2 weeks of antibiotic therapy
Consider intravenous immunoglobulin or fecal bacteriotherapy
Consider chronic low-dose suppressive therapy with oral vancomycin for elderly patients and those with multiple comorbidities

Data are from Leffler DA.<sup>33</sup>

재균을 이식하여 정상 세균총을 회복시키면 *C. difficile*을 제거할 수 있을 것이라는 개념을 바탕으로, 항생제에 잘 반응하지 않는 재발 CDAD 환자에게 건강한 성인의 변을 관장 또는 비위관을 통해 주입하는 방법이다. 대규모 연구는 아니지만 환자의 가족으로부터 모은 변을 정제하여 비위관이나 대장내시경을 통해 주입한 경우 치료에 잘 반응하지 않던 환자에서 투여한 지 24시간 안에 임상 증상이 호전되고 치료율이 90%에 달하는 효과를 보였다.<sup>43,44</sup> 변이식을 이용해 장관 세균총에 변화를 주려는 시도는 매우 엄격한 기준으로 시행되고 있으며 아직까지 대상 수가 많지 않아 결론을 내리기 어려우나 장내 항상성을 유지하는 측면에서 난치 CDAD의 치료로 기대할 수 있다.

## 6. 예방

*C. difficile* 감염은 치료보다 예방이 중요하다. 먼저 불필요한 항생제나 광범위한 항생제 사용을 자제하며 항생제 사용은 사용기준에 따른다. 대부분 병원이나 요양시설에서 포자를 통해 감염되므로 의료진 및 개인의 위생관리가 예방에 가장 중요하다. 다소 논란의 여지가 있으나 감염이 의심되는 환자는 다른 환자로부터 격리하는 것이 좋다. *C. difficile*은 포자를 통해 감염되므로 환자와 접촉 후 알코올솜이나 알코올 용액으로 손을 씻거나 기구를 세척하는 것은 효과적이지 않다. 의료기관 종사자는 감염환자와 접촉 시 일회용 장갑, 가운을 착용하고 접촉 후에는 반드시 chlorhexidine gluconate 성분이 포함된 비누로 손씻기 등을 시행하여 감염 예방을 위한 질관리를 해야 한다. 또한 환자가 사용한 시설은 sodium hydrochlorite, ethylene oxide, alkaline glutaldehyde 등의 성분이 포함된 제제로 소독하는 것이 예방에 좋다.<sup>45-47</sup>

## 결 론

최근 병독성이 높은 *C. difficile*이 증가하면서 병원이나 요양 시설을 중심으로 하여 CDAD의 발생률과 이로 인한 사망률이 높아지고 있고 이에 따라 조기 진단, 효과적인 치료법에 대한 관심과 필요성이 증가하고 있다. 현재 치료는 비교적 수월하지만 재발 또는 불응 증례들이 늘어나고 있으며, 임상 상황이 비슷한 우리나라 역시 미국, 유럽에서 일어난 유행이 일어날 가능성이 농후하다. 따라서 국내 역학을 조사하여 위험인자를 분석하고 국내에 존재하는 균주 특성을 파악하고 이를 토대로 질병 전파 방지를 위한 체계적인 교육과 행정적인 조치와 대책이 이루어져야 한다.

## 참고문헌

1. Redelings MD, Sorvillo F, Mascola L. Increase in *Clostridium*

- difficile*-related mortality rates, United States, 1999-2004. Emerg Infect Dis 2007;13:1417-1419.
2. Vonberg RP, Reichardt C, Behnke M, et al. Costs of nosocomial *Clostridium difficile*-associated diarrhoea. J Hosp Infect 2008;70:15-20.
3. Kyne L, Warny M, Qamar A, et al. Asymptomatic carriage of *Clostridium difficile* and serum levels of IgG antibody against toxin A. N Engl J Med 2000;342:390-397.
4. Kelly CP, Pothoulakis C, LaMont JT. *Clostridium difficile* colitis. N Engl J Med 1994;330:257-262.
5. Shim JK, Johnson S, Samore MH, et al. Primary symptomless colonisation by *Clostridium difficile* and decreased risk of subsequent diarrhoea. Lancet 1998;351:633.
6. Dial S, Delaney JA, Schneider V, et al. Proton pump inhibitor use and risk of community-acquired *Clostridium difficile*-associated disease defined by prescription for oral vancomycin therapy. CMAJ 2006;175:745-748.
7. Carignan A, Allard C, Pepin J, et al. Risk of *Clostridium difficile* infection after perioperative antibacterial prophylaxis before and during an outbreak of infection due to a hyper-virulent strain. Clin Infect Dis 2008;46:1838-1843.
8. Bacon AE, Fekety R. Immunoglobulin G directed against toxins A and B of *Clostridium difficile* in the general population and patients with antibiotic-associated diarrhea. Diagn Microbiol Infect Dis 1994;18:205-209.
9. Wilcox MH, Mooney L, Bendall R, et al. A case-control study of community-associated *Clostridium difficile* infection. J Antimicrob Chemother 2008;62:388-396.
10. Dial S, Delaney A, Barkun AN, et al. Use of gastric acid-suppressive agents and the risk of community-acquired *Clostridium difficile*-associated disease. JAMA 2005;294:2989-2995.
11. Byun TJ, Han DS, Ahn SB, et al. Clinical characteristics and changing epidemiology of *Clostridium difficile*-associated disease (CDAD). Korean J Gastroenterol 2009;54:13-19.
12. Lee HL, Han DS, Kim JB, et al. A case of pseudomembranous colitis presenting as toxic megacolon and protein losing enteropathy. Korean J Gastroenterol 2003;41:410-413.
13. Na KS, Jun DW, Park EJ, et al. A case of pseudomembranous colitis associated with neutrocytic ascites. Korean J Gastrointest Endosc 2000;21:568-571.
14. Koh DH, Lee HL, Kim JM, et al. A case of toxic megacolon associated with fulminant pseudomembranous colitis. Korean J Gastrointest Endosc 2008;36:112-116.
15. O'Connor JR, Johnson S, Gerding DN. *Clostridium difficile* infection caused by the epidemic BI/NAP1/027 strain. Gastroenterology 2009;136:1913-1924.

16. Loo VG, Poirier L, Miller MA, et al. A predominantly clonal multi-institutional outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhea with high morbidity and mortality. *N Engl J Med* 2005;353:2442-2449.
17. 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.
18. Hong YR, Jeong SH, Kim KB, et al. Diagnosis of antibiotic-associated diarrhea and pseudomembranous colitis by direct detection of *Clostridium difficile* toxin B gene. *Infect Chemother* 2003;35:241-248.
19. Lyras D, O'Connor JR, Howarth PM, et al. Toxin B is essential for virulence of *Clostridium difficile*. *Nature* 2009;458:1176-1179.
20. Bartlett JG. Antibiotic-associated diarrhea. *N Engl J Med* 2002;346:334-339.
21. Blossom DB, McDonald LC. The challenges posed by re-emerging *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2007;45:222.
22. Planche T, Aghaizu A, Holliman R, et al. Diagnosis of *Clostridium difficile* infection by toxin detection kits: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2008;8:777-784.
23. McFarland LV. Update on the changing epidemiology of *Clostridium difficile*-associated disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2008;5:40-48.
24. 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.
25. Shin BM, Kuak EY, Yoo SJ, et al. Emerging toxin A-B+ variant strain of *Clostridium difficile* responsible for pseudomembranous colitis at a tertiary care hospital in Korea. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008;60:333-337.
26. Reller ME, Lema CA, Perl TM, et al. Yield of stool culture with isolate toxin testing versus a two-step algorithm including stool toxin testing for detection of toxigenic *Clostridium difficile*. *J Clin Microbiol* 2007;45:3601.
27. Pillai A, Nelson R. Probiotics for treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;CD004611.
28. Wanahita A, Goldsmith EA, Marino BJ, et al. *Clostridium difficile* infection in patients with unexplained leukocytosis. *Am J Med* 2003;115:543-546.
29. Baines SD, O'Connor R, Freeman J, et al. Emergence of reduced susceptibility to metronidazole in *Clostridium difficile*. *J Antimicrob Chemother* 2008;62:1046-1052.
30. Zar FA, Bakkanagari SR, Moorthi KM, et al. A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea, stratified by disease severity. *Clin Infect Dis* 2007;45:302-307.
31. Gerding DN, Johnson S, Peterson LR, et al. *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1995;16:459-477.
32. Johnson S, Homann SR, Bettin KM, et al. Treatment of asymptomatic *Clostridium difficile* carriers (fecal excretors) with vancomycin or metronidazole. A randomized, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1992;117:297-302.
33. Leffler DA, LaMont JT. Treatment of *Clostridium difficile*-associated disease. *Gastroenterology* 2009;136:1899-1912.
34. Maroo S, Lamont JT. Recurrent *Clostridium difficile*. *Gastroenterology* 2006;130:1311-1316.
35. O'Connor JR, Galang MA, Sambol SP, et al. Rifampin and rifaximin resistance in clinical isolates of *Clostridium difficile*. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:2813-2817.
36. Musher DM, Logan N, Hamill RJ, et al. Nitazoxanide for the treatment of *Clostridium difficile* colitis. *Clin Infect Dis* 2006;43:421-427.
37. Peppe J, Porzio A, Davidson DM. A new formulation of tolevamer, a novel nonantibiotic polymer, is safe and well-tolerated in healthy volunteers: a randomized phase I trial. *Br J Clin Pharmacol* 2008;66:102-109.
38. McFarland LV, Surawicz CM, Greenberg RN, et al. A randomized placebo-controlled trial of *Saccharomyces boulardii* in combination with standard antibiotics for *Clostridium difficile* disease. *JAMA* 1994;271:1913-1918.
39. Segarra-Newnham M. Probiotics for *Clostridium difficile*-associated diarrhea: focus on *Lactobacillus rhamnosus* GG and *Saccharomyces boulardii*. *Ann Pharmacother* 2007;41:1212-1221.
40. McFarland LV. Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of *Clostridium difficile* disease. *Am J Gastroenterol* 2006;101:812-822.
41. Pothoulakis C, Kelly CP, Joshi MA, et al. *Saccharomyces boulardii* inhibits *Clostridium difficile* toxin A binding and enterotoxicity in rat ileum. *Gastroenterology* 1993;104:1108-1115.
42. Juang P, Skledar SJ, Zgheib NK, et al. Clinical outcomes of intravenous immune globulin in severe *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Am J Infect Control* 2007;35:131-137.
43. Borody TJ, Warren EF, Leis SM, et al. Bacteriotherapy using fecal flora: toying with human motions. *J Clin Gastroenterol* 2004;38:475-483.

44. You DM, Franzos MA, Holman RP. Successful treatment of fulminant *Clostridium difficile* infection with fecal bacteriotherapy. *Ann Intern Med* 2008;148:632-633.
  45. McFarland LV, Mulligan ME, Kwok RY, Stamm WE. Nosocomial acquisition of *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med* 1989;320:204-210.
  46. Kuijper EJ, van Dissel JT, Wilcox MH. *Clostridium difficile*: changing epidemiology and new treatment options. *Curr Opin Infect Dis* 2007;20:376-383.
  47. Hookman P, Barkin JS. *Clostridium difficile*-associated infection, diarrhea and colitis. *World J Gastroenterol* 2009;15: 1554-1580.
-