

Clostridium difficile 감염의 발생률 및 임상 양상; 단일기관 연구

인제대학교 의과대학 서울백병원 내과학교실, 진단검사의학교실*, 상계백병원 진단검사의학교실†

이진호* · 이수연* · 김유선 · 박선욱 · 박성원 · 조소영 · 류수형 · 이정환 · 문정섭 · 황동희* · 신보문†

The Incidence and Clinical Features of *Clostridium difficile* Infection; Single Center Study

Jin Ho Lee, M.D.* , Su-Yeon Lee, M.D.* , You Sun Kim, M.D., Sun-Wook Park, M.D.,
Sung Won Park, M.D., So Young Jo, M.D., Soo Hyung Ryu, M.D., Jung Hwan Lee, M.D.,
Jeong Seop Moon, M.D., Dong Hee Whang, M.D.*, and Bo Moon Shin, M.D.†

Departments of Internal Medicine and Laboratory Medicine*, Seoul Paik Hospital,
Department of Laboratory Medicine, Sanggye Paik Hospital†, Inje University College of Medicine, Seoul, Korea

Background/Aims: *Clostridium difficile* is the predominant cause of nosocomial diarrhea. Recently, the incidence of *Clostridium difficile* infection (CDI) increases in Europe and North America. A retrospective study was performed to evaluate the change of incidence and clinical features of CDI in Korea. **Methods:** From January 2003 to December 2008, inpatients diagnosed with CDI in Seoul Paik hospital were enrolled. The diagnosis of CDI was made when patients complained diarrhea with any positive results in *C. difficile* toxin assay, stool culture, or endoscopy. The incidence, recurrence rate, and clinical features were compared between early period (2003-2005) and late period (2006-2008). **Results:** The incidence of CDI was 21.73 cases per 10,000 admitted patients in early period group, and significantly increased to 71.71 cases per 10,000 admitted patients in late period group ($p < 0.01$). The hospital stay duration at the time of CDI diagnosis was shorter in late period group. Cephalosporin had the highest ratio as the causative antibiotics of CDI. However, there was no difference in recurrence rate between early and late period groups. Recurrence associated clinical factor was serum albumin level. **Conclusions:** The incidence of CDI showed increasing tendency during recent 6 years. The awareness of increasing disease burden is the first step in control of CDI. (Korean J Gastroenterol 2010;55:175-182)

Key Words: *Clostridium difficile* infection; Anti-bacterial agents; Incidence; Recurrence rate

서 론

Clostridium difficile 감염(*C. difficile* infection, CDI)은 항생제 복용력과 동반된 설사, 복통 등의 임상 증상과 *C. difficile* 독소 검출이나 균의 배양으로 진단할 수 있다. 병원성 설사

의 가장 흔한 원인으로 항생제 연관 설사의 약 15-20%를 차지한다.^{1,2} CDI의 임상 양상은 경증 설사, 발열, 복통 등의 경한 경과부터 심한 탈수를 동반하는 중증 설사와 위막 대장염(pseudomembranous colitis, PMC), 전격 대장염까지 다양하다. 대부분 항생제 사용으로 인한 장내 세균 총의 변화와

접수: 2009년 12월 11일, 승인: 2010년 1월 20일
연락처: 김유선, 100-032, 서울시 중구 저동2가 85번지
인제대학교 의과대학 서울백병원 내과
Tel: (02) 2270-0012, Fax: (02) 2270-0257
E-mail: yousunk69@korea.com

* 저자들은 본 연구에 동일하게 기여하였음.

Correspondence to: You Sun Kim, M.D.
Department of Internal Medicine, Seoul Paik Hospital, Inje
University College of Medicine, 85, Jeo-dong 2-ga, Jung-gu,
Seoul 100-032, Korea
Tel: +82-2-2270-0012, Fax: +82-2-2270-0257
E-mail: yousunk69@korea.com

오염된 환경을 통한 *C. difficile*의 장내 군집화, 세포독소의 분비에 의해 발생한다.³

최근 유럽과 미국에서 CDI의 발생률이 증가추세에 있으며, 중요한 병원 감염으로 대두되고 있다.^{4,5} 특히 2002년 이후 미국과 캐나다에서 독성이 강한 새로운 균주의 등장으로 재발률과 합병증이 높은 중증 감염의 빈도가 증가하고 있고 약 20%의 환자에서는 성공적인 치료 후에도 재발함으로써 심각한 경제적인 문제를 야기하고 있다.⁶ 국내의 CDI 보고는 많지 않은데, 1988-1997년까지 10년 동안 단일기관에서 CDI와 위막 대장염의 발생률을 보고하였고⁷ 2000-2005년까지 5년 동안 역시 단일기관에서 위막 대장염의 발생과 임상 양상을 보고하였다.⁸ 그러나 최근 증가하는 CDI의 임상 경험에 비해 아직 국내의 CDI의 발생률과 임상 양상에 대한 보고가 미진한 상태로, 저자들은 단일기관에서 CDI의 발생률 변화와 임상 양상에 대해 파악하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2003년 1월부터 2008년 12월까지 6년간 서울백병원에서 입원 치료를 받은 환자 중 CDI로 진단된 18세 이상의 환자들을 대상으로 하였다. 대상 환자들의 의무기록 및 검사결과를 토대로 성별, 연령, 재원기간, 설사 횟수와 기간, CDI 발생 전에 사용하였던 항생제, CDI 발생 전후 3일 이내의 혈청 알부민 수치 등의 임상 양상을 후향 조사하였다. 또한 CDI에 대한 치료 반응에 대해 치료 시작 후 8주까지 임상 경과를 파악하고 재발 여부를 관찰하였다. 2003-2005년을 초반기군으로, 2006-2008년을 후반기군으로 나누어 발생률, 재발률 및 임상 경과를 비교하였다.

2. 방법

1) CDI 진단 기준

CDI의 진단은 설사와 함께 대변에서 *C. difficile* 독소 A 또는 B가 양성이거나 *C. difficile*이 동정된 경우 또는 하부 위장관 내시경에서 특징적인 위막 대장염이 관찰된 경우로 정하였다. 설사의 횟수는 이환된 기간 중 가장 횟수가 많은 경우로 하였으며, CDI의 재발은 성공적인 치료 후 8주 이내에 다시 발열이나 복통 등을 동반한 설사가 발생하면서 상기 3가지 방법을 통해 다시 진단된 경우로 하였다.

2) 독소 검출법 및 *C. difficile* 배양

C. difficile 배양 검사는 설사변을 대상으로 cycloserine cefoxitin fructose agar (CCFA) 배지에 접종하여 48-72시간 동안 혐기성 배양을 시행하였다. 의심되는 균주를 아포염색 및 Vitek ANA 혐기성 세균 동정카드(Bio Merieux, France)를 이용하여 동정하였다. 독소의 검출은 효소면역형광법을 이용하는 VIDAS *C. difficile* 독소 A II assay (CDA 2) 또는 VIDAS *C. difficile* 독소 A와 B (CDAB)를 사용하였다. 제품 설명서에 근거하여, relative fluorescence value (RFV)가 1.0 이상이면 양성, 0.4 이상-1.0 미만이면 equivocal, 0.4 미만이면 음성으로 판정하였다.

3) 위막 대장염의 진단방법

*C. difficile*에 의한 위막 대장염은 대장내시경 또는 구불결장경에서 다발성의 융기된 황백색의 가피들이 관찰되는 전형적인 소견을 보이는 경우에 진단하였다.

3. 통계 분석

통계 분석은 SPSS (version 12.0, SPSS Inc, Chicago, IL)을 이용하였다. 초반기군과 후반기군의 비교는 명목변수에 대해서는 chi-square test를 이용하였고 연속변수에 대해서는

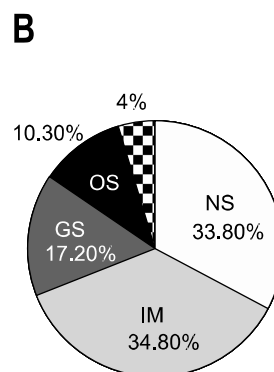
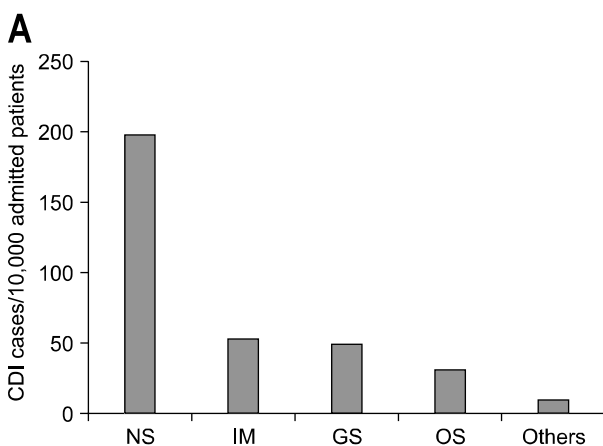


Fig. 1. The incidence rate of CDI according to department. (A) The department of neurosurgery had the highest incidence rates of CDI. (B) Among the entire CDI patients, internal medicine and neurosurgery occupied higher portion than other departments. CDI, *C. difficile* infection; NS, neurosurgery; IM, internal medicine; GS, general surgery; OS, orthopedic surgery.

Student t test를 이용하였다. p값이 0.05 이하일 때 유의한 값으로 간주하였다.

결 과

1. 환자의 특성

6년간 재원 환자 중 CDI는 총 302예였으며, 평균 연령은 64.05 ± 16.00 세였고, 남자가 152예, 여자가 150예였다. CDI 진단 시 평균 재원기간은 43.22 ± 58.36 일, 설사 기간은 8.21 ± 5.70 일, 설사 횟수는 5.28 ± 2.31 회였다. 기간 중 각 임상과별 CDI 발생률을 보면 입원 환자 만 명당 신경외과 198예, 내과 52예, 일반외과 49예, 정형외과 31예, 기타 10예였다(Fig. 1A). 또한 전체 CDI 환자 중 각 과별 CDI의 비율을 비교하면 내과 34.8%, 신경외과 33.8%, 일반외과 17.2%, 정형외과 10.3%, 기타 4.0%로 내과와 신경외과가 다수를 차지하였다(Fig. 1B).

2. CDI 발생률의 변화

6년간 CDI의 발생률은 62,249명의 18세 이상 입원환자 중 총 302예가 발생하여 약 0.5%였다. 초반기군의 발생률은 입원환자 만 명당 21.73예로 약 0.2% (69/31,757)였고, 후반기군은 입원환자 만 명당 71.71예로 약 0.7% (233/32,492)로, 후반기군에서 발생률이 유의하게 증가하였다($p < 0.01$). 초반기군의 재원기간은 65.8 ± 84.6 일, 후반기군의 재원기간은 36.5 ± 46.1 일로 후반기군에서 CDI 진단 시 재원기간이 유의하게 짧았다($p < 0.01$). 그러나 나이, 성별, 설사의 기간, 설사의 횟수, 항생제 개수, 혈청 알부민 등은 두 군 간 차이가 없었다(Table 1). CDI 진단을 위한 *C. difficile* 독소 검출 또는 배양검사 등의 검사 건수는 2003년 53건, 2004년 106건, 2005년 289건, 2006년 480건, 2007년 468건, 2008년 706건으

로 증가 추세를 보였다. 또한 CDI의 연도별 발생률은 입원환자 만 명당 2003년 15예, 2004년 18예, 2005년 36예, 2006년 101예, 2007년 61예, 2008년 71예로 역시 증가 추세를 보였다(Fig. 2). CDI 중 위막 대장염 비율은 전반기군에서 45% (31/69)로 후반기군 19% (45/233)에 비해 유의하게 높았다($p < 0.01$) (Fig. 3).

3. CDI의 임상 양상

1) 원인 추정 항생제

CDI 유발 의심 항생제는 중복을 포함하여 cephalosporin 계열 75.8%, aminoglycoside 계열 14.2%, quinolone 계열 13.6%, carbapenem 계열 7.0%, penicillin 계열 5.3%, 기타 17.9%로 cephalosporin 계열이 가장 높게 나타났다(Fig. 4). Aminoglycoside 계열이 비교적 많은 비율을 차지하기는 하였으나 cephalosporin 계열과 동시에 사용하는 경우들이 대다수였고

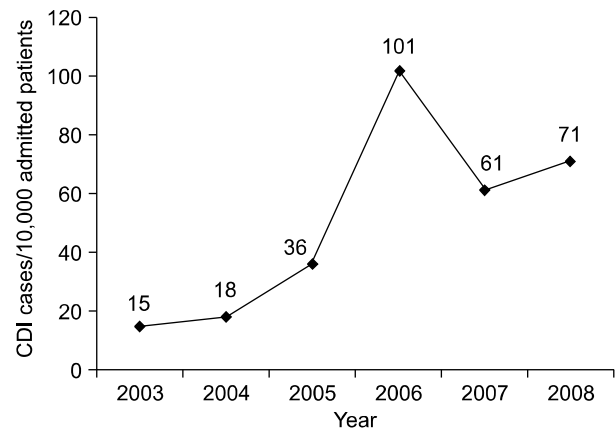


Fig. 2. The incidence rate of CDI. It showed increasing tendency in adult hospitalized patients during recent 6 years. CDI, *C. difficile* infection.

Table 1. Characteristics of Patients with *C. difficile* Infection

	Early period group	Late period group	p-value
CDI/total patients	69/31,757	233/32,492	<0.01*
Age (years)	67.0±15.7	63.2±16.0	0.08
Gender (M:F)	35:34	117:116	0.94
Prior hospital stay (days)	65.8±84.6	36.5±46.1	<0.01*
Duration of diarrhea (days)	9.4±8.0	7.9±4.8	0.14
Frequency of diarrhea (/day)	5.2±2.1	5.3±2.4	0.75
Number of antibiotics	1.5±0.7	1.6±1.1	0.18
Serum albumin (g/dL)	3.1±0.7	3.2±0.6	0.20

CDI, *C. difficile* infection.

Data are expressed as mean±SD except gender.

* $p < 0.01$.

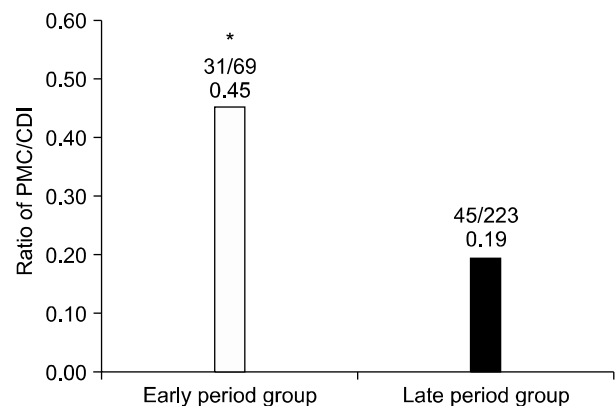


Fig. 3. The ratio of PMC/CDI according to groups. The ratio of PMC/CDI in early group was significantly higher than late group (* $p < 0.01$).

PMC, pseudomembranous colitis; CDI, *C. difficile* infection.

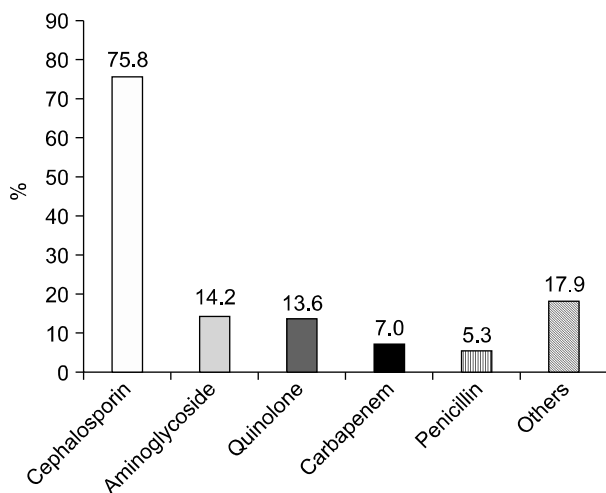


Fig. 4. Antibiotics presumed to be a cause of CDI. Cephalosporin had the highest ratio among causative antibiotics of CDI, *C. difficile* infection.

Table 2. Diagnostic Methods of *C. difficile* Infection

Diagnosis (any positive test)	Number of case (%)
Toxin assay	192 (63.6)
Culture	33 (10.9)
Endoscopy	28 (9.3)
Toxin assay & culture	32 (10.6)
Toxin assay & endoscopy	14 (4.6)
Culture & endoscopy	1 (0.3)
All methods	2 (0.7)

Table 3. Endoscopic Findings of *C. difficile* Infection

	Normal	Non-specific colitis	PMC	Total
Early period group	1	1	31	33
Late period group	10	10	45	65

PMC, pseudomembranous colitis.

quinolone 계통은 단독사용이 많았다.

2) 진단 방법

이번 연구에서 CDI 진단에 사용된 방법은 *C. difficile* 독소 A 또는 B가 양성이거나 *C. difficile*이 동정된 경우 또는 하부위장관내시경에서 위막 대장염이 관찰되는 경우였다. 2003년부터 2007년 11월까지의 독소 A만을 검출하는 검사법(VIDAS CDA2)을 이용하였으나 2007년 12월부터 독소 A와 B 모두 검출이 가능한 검사법(VIDAS CDAB)을 사용하였다. 중복을 포함하면 CDI의 진단은 독소 검출법이 78.8%, 배양법 21.9%, 하부위장관내시경 25.5%로 진단되었다

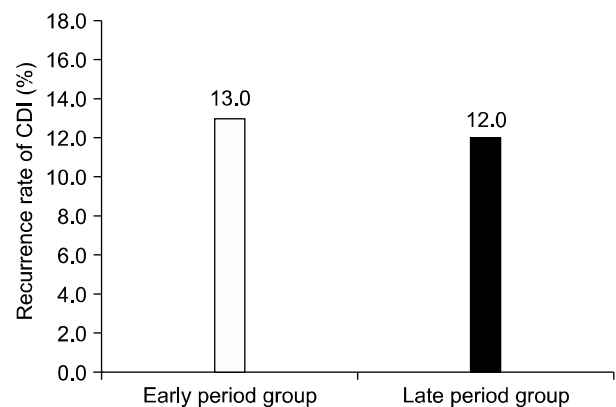


Fig. 5. Recurrence rate of CDI. There was no difference in recurrence rate of CDI between both groups ($p=0.82$). CDI, *C. difficile* infection.

Table 4. Factors That Related to Recurrence of *C. difficile* Infection

	Recurred group (n=37)	Non-recurred group (n=265)	p-value
Age (years)	67.0±16.6	63.6±15.9	0.24
Gender	M (21)	M (131)	0.40
Prior hospital stay (days)	47.7±50.8	42.6±59.4	0.62
Frequency of diarrhea (/day)	5.1±2.7	5.3±2.3	0.58
Number of antibiotics	1.7±0.8	1.6±1.0	0.53
Serum albumin (g/dL)	3.0±0.5	3.2±0.6	<0.01*

Data are expressed as mean±SD except gender.

* $p<0.01$.

(Table 2). CDI 진단 시 하부위장관내시경을 시행하였을 경우 전반기군에서는 33명의 환자 중 31명(94%)에서 위막 대장염 소견이 관찰되었으나 후반기군에서는 65명의 환자 중 45명(69%)에서 위막 대장염 소견이 관찰되어 전반기군에 비하여 후반기군에서 내시경 소견이 정상이거나 비특이적 대장염의 비율이 상대적으로 높게 나타났다(Table 3).

4. CDI 재발률

총 302예 중 37예(12%)가 재발했으며 CDI의 재발률은 전반기군 13.0% (9/69)였고, 후반기군 12.0% (28/233)로 두 군간의 재발률은 차이가 없었다($p=0.82$) (Fig. 5). 재발된 군에서는 혈청 알부민이 유의하게 낮았으며($p<0.01$), 나이, 성별, 재원기간, 설사횟수, 처방 항생제 개수 등은 차이가 없었다(Table 4).

고 찰

CDI는 항생제 복용력이 있는 환자에서 수양성 설사와 함께 대변에서 *C. difficile*이 동정되거나 독소가 양성 혹은 특징적인 위막 대장염 소견이 관찰된 경우 진단할 수 있다. *C. difficile*은 자연계에 흔히 있으며, 정상 성인의 3%에서 무증상 보균 상태로 존재할 수 있고, 항생제를 사용한 환자에서는 10-50%에서 관찰되며, 위막 대장염에서는 거의 대부분 검출된다.⁹

이번 연구에서 최근 6년간 성인 입원 환자의 CDI 발생률은 입원 환자 만 명당 48.51으로 약 0.5%였고, 특히 최근 3년간의 CDI 발생률은 입원 환자 만 명당 71.71으로 약 0.7%였다. 11년간 미국의 CDI 발생률을 보고한 연구에 따르면, 1993년 인구 십만 명당 261예의 CDI가 발생하였으나 2003년에는 인구 십만 명당 383으로 급증하는 양상을 보였다.⁵ 우리나라의 경우 아직까지 CDI 발생률에 대한 체계적인 보고는 없으며 산발적인 단일기관의 보고들만이 있다. 1988년부터 1997년까지 10년 동안 발생한 323예의 CDI가 최초로 보고되었고⁷ 이후 위막 대장염 환자들의 임상 양상을 분석한 연구,⁸ 위막 대장염 진단에서 구불결장경의 유용성을 평가한 연구¹⁰ 등이 있다. 이번 연구는 단일 기관에서 최근 6년간 성인 입원환자 중 CDI 발생률의 변화를 알아본 국내 최초의 연구로 아직까지 미국이나 유럽에 비해서는 낮은 발생률을 보이나, 주목할 만한 의미 있는 발생률의 증가가 관찰되었다. 이번 연구에서 후반기군의 CDI 발생률이 전반기군의 발생률에 비해 약 3.3배의 증가를 보였으며, 후반기군에서 CDI 진단 시 재원기간이 짧은 흥미로운 결과를 보였다. 이는 감염률의 실제적인 증가 뿐만 아니라 신경외과나 내과 등에서 CDI 경험 증가로 재원 환자 중 설사를 하는 환자에서 CDI의 가능성을 빨리 인지함으로써 적극적으로 검사를 시행한 결과로 판단된다. 실제로 2003년에는 CDI 진단을 위한 독소 검출이나 배양 검사가 불과 53건만이 처방된 것에 반해 2006년부터는 400건 이상으로 증가하였고 2008년에는 706건까지 증가한 양상을 보였다.

CDI 발생에 관여하는 여러 위험인자 중 항생제의 사용력이 가장 중요하며, 실제로 사용빈도가 가장 높은 cephalosporin이 임상적으로 가장 중요한 CDI의 원인 항생제로 알려져 있다. 이번 연구에서도 원인으로 추정된 항생제 중 중복을 포함하여 cephalosporin이 75.8%로 가장 높은 비율을 차지하였고 aminoglycoside가 14.2%로 두 번째로 높은 비율을 차지하였다. 그러나 aminoglycoside는 CDI 발생에 있어 저위험 항생제에 속한다고 알려져 있을 뿐 아니라³ cephalosporin과 동시에 사용하는 경우가 대다수였기 때문에 순수하게 이의 영향으로 보기는 다소 무리가 있다. Quinolone은 13.6%로 aminoglycoside와 큰 차이를 보이지 않지만 단독으

로 사용하는 경우가 많아 aminoglycoside에 비해 CDI 발생에 있어서는 더 의미가 있다. 특히 quinolone은 cephalosporin에 비하여 CDI 발생에 있어 위험도가 낮다고 알려져 있지만, 최근 사용이 증가하고 있고 *C. difficile*의 일부 독성이 강한 균주는 quinolone에 내성을 보이고 있어 중요한 위험 요소로 부각되고 있다.¹¹ 최근 서구뿐만 아니라 일본에서도¹² 집단 발병이 보고된 독성이 매우 강한 B1/NAP/027 균주는 기존 균주에 비해 독소 A, B를 16-23배 더 분비하고 binary toxin을 분비하는데 독소 생산을 억제하는 *tcdC* gene의 결손이 관찰된다.¹³⁻¹⁵ 이로 인하여 더 심한 임상 양상을 초래하고 일차치료제인 metronidazole에 반응하지 않은 CDI가 증가할 뿐 아니라 CDI의 약 20%의 환자에서 성공적인 치료 후에도 재발함으로써 심각한 사회, 경제적인 문제가 야기된다. B1/NAP/027 균주의 quinolone에 대한 내성이 이 균주의 전파에 중요한 역할을 담당하고 있는 것으로 여겨지고 있다.^{16,17} 우리나라에서도 2009년에 반복적인 재발을 보인 중증의 위막 대장염 환자에서 이 균주가 처음으로 검출되어¹⁸ 우리나라에서도 이 균주에 의한 집단 발병 가능성의 우려가 높아지고 있다.

그 외에도 고령, 장기 입원, 면역저하 상태 및 기타 심한 전신질환이 동반된 경우 등 숙주 인자가 CDI 발생에 중요한 역할을 한다.^{19,21} 이번 연구에서 CDI 발생률은 신경외과에서 입원 환자 만 명당 198으로 가장 높았는데, 이의 원인으로서는 많은 환자들이 고령이고 또한 의식 없이 지속적으로 누워있는 상태로 장기간의 입원이 필요했던 점, 이로 인한 합병증으로 호흡기 또는 요로 감염이 발생하여 항생제 사용이 요구되었던 점 등의 숙주 인자가 중요한 역할을 하였을 것으로 판단된다. 재발률과 관계된 인자들 중에서 혈청 알부민이 재발균에서 유의하게 낮았던 것도 숙주인자가 CDI 발생 및 재발에 중요한 영향을 미치는 것을 반영한다.²²

최근에는 산 분비 억제도 CDI 위험인자 중의 하나로 지목되고 있는데, 산 분비 억제 치료를 받은 환자에서 CDI의 발생 위험이 증가하였고 이는 H2 receptor blocker (OR 1.40, 95% CI 0.85-2.29)보다 proton pump inhibitor (PPI) (OR 1.96, 95% CI 1.28-3.00)를 사용하였을 때 위험이 더 증가하였다.²³ PPI를 사용함으로써 위 내의 pH가 증가하였을 경우 억제된 상태의 *C. difficile*의 생존이 더 증가하는 것을 기전으로 설명하나 아직 논란의 여지가 있어 더 많은 연구가 필요하다.²⁴

이번 연구에서 독소 검사의 경우 2003년부터 2007년 11월까지의 독소 A만을 검사하는 방법이 사용되었다. 그러나 우리나라의 *C. difficile* 균주 중 점차 독소 A는 분비하지 않고 독소 B만을 분비하는 균주가 증가하고 있다. 2000년부터 2005년까지 6년간 CDI를 유발한 균주의 *tcdA*^{+*tcdB*⁺와 *tcdA*⁻*tcdB*⁺의 발생률을 비교한 다기관 연구에서는 2002년에는 7% 이}

하였던 $tcdA^-tcdB^+$ 의 발생이 2005년에는 27.0%까지 증가하는 양상을 보였다.²⁵ 실제로 *C. difficile* 군주가 분비하는 독소 중 과거에는 독소 A가 병태 생리에 중요한 역할을 한다고 여겨졌으나, 일련의 많은 연구 결과들을 통하여 독소 B의 중요성이 부각되었다. 따라서 독소 A만을 검사하는 것은 CDI 진단율을 낮출 수 있고 또한 치료가 지연될 가능성이 높아 정확한 진단을 위해서는 두 가지 독소를 동시에 검사하는 것이 요구된다. 우리 기관에서도 이러한 현실을 반영하여 2007년 12월부터는 독소 A, B를 모두 검사하는 방법으로 변경하였다. 실제로 2007년 12월부터 2008년 12월까지 1년 동안 독소가 양성되었던 환자 92예 중 PCR을 통해 독소 A, B 여부를 판정할 수 있었던 군주 71예 중 11%인 8예는 독소 A를 분비하지 않고 독소 B만을 분비하는 $tcdA^-tcdB^+$ 군주임이 확인되었다.

하부위장관내시경을 통해 위막 대장염을 관찰하고 CDI로 진단하는 것에 대한 유용성은 이미 국내에서도 보고되고 있다. 위막 대장염에서 구불결장경과 대변의 *C. difficile* 독소 검사의 유용성을 비교한 연구에서는 위막 대장염을 보이는 경우 독소검사 양성률은 36.8%로 구불결장경의 73.6%에 비해 더 낮은 경향을 보였다.¹⁰ 위막 대장염에서 구불결장경의 유용성을 연구한 또 다른 연구에서도 위막 대장염의 중증도가 증가할수록 독소검사의 민감도가 낮아졌고 초 치료 성공률이나 생존율도 감소하였음을 보고하였다.⁸ 따라서 위막 대장염 환자의 경우 독소검사가 위음성인 경우가 많으므로 중증인 환자에서는 빠른 진단과 치료를 위해 구불결장경 검사의 빠른 시행이 권유된다.³

이번 연구에서 전반기군과 후반기군의 CDI 환자 중 위막 대장염이 차지하는 비율은 각각 전반기군 45%, 후반기군 19%로 오히려 후반기군에서 낮았다. 위막 대장염은 CDI 질병 양상 중 심한 임상 경과를 보이는 경우로, CDI의 41-88.9%를 차지한다.^{7,26-28} 이번 연구에서 CDI 진단 시 하부 위장관내시경을 시행한 경우 전반기군에서는 94%에서 위막 대장염 소견이 관찰되었으나 후반기군에서는 69%에서 위막 대장염 소견이 관찰되어 전반기군에 비하여 후반기군에서 내시경 소견이 정상이거나 비특이적 대장염의 비율이 상대적으로 높게 나타났다. 후반기군에서 위막 대장염 비율이 감소한 것은 의료진의 CDI에 대한 인지도가 높아져 초기에 독소 검사 및 하부위장관내시경 등을 적극적으로 시행한 결과로 추정된다. 이런 점은 후반기군에서 CDI 진단 시까지 병원 재원 기간이 초반기군의 재원기간 65.8±84.6일에 비해 유의하게 짧은 36.5±46.1일인 것과 일치하며 CDI 감염에 대한 인식의 증가가 CDI 임상 양상에 영향을 미쳐 위막 대장염으로 진행하기 전에 진단 및 치료가 이루어진 것으로 생각하며 바람직한 결과로 판단한다.

이번 연구에서 CDI가 증가하고 있는 원인을 살펴 보면,

첫째, 정량화하기는 힘들나 항생제 사용이 증가하였을 가능성이 있다. 둘째, *C. difficile* 포자가 주위 환경에 강하여 환자-환자, 의료진-환자 간의 감염이 발생하였을 가능성을 고려할 수 있다. 셋째, 의료진의 CDI에 대한 인지의 증가로 CDI 진단을 위한 검사 건수가 지속적으로 증가하는 등 적극적인 진단 노력이 영향을 미쳤을 것으로 생각한다.

이번 연구의 제한점으로 먼저 후향 연구로 연구기간 중 설사를 호소하였던 환자의 수는 파악이 불가능하였다. 뿐만 아니라 각 임상 과에 걸친 CDI 환자들의 분포로 인하여 진단 및 치료 기준이 매우 다양하였고, CDI로 진단된 환자의 경우에도 환자의 정보를 의무기록에 의존하여 설사의 횟수, 설사의 기간, 임상 경과를 정확하게 파악하기 힘들었다. 또한 2007년 11월까지 독소 A만을 확인하는 검사법을 사용하여 CDI 환자의 발생률이 실제보다 낮게 관찰되었을 가능성이 있다. 마지막으로 단일기관의 연구이므로 CDI의 국내 유행률의 일반화가 어려워, 앞으로 다기관 차원의 연구가 필요하다.

결론으로 단일기관 연구이기는 하나 우리나라에서 CDI는 증가추세를 보이고 있으며 중요한 병원감염의 하나인 CDI가 증가 추세에 있다는 의료진의 인식이 매우 중요하다. 이를 바탕으로 CDI가 감염될 수 있는 환경이나 감염원을 차단하며 이의 조기 진단을 통해 합병증을 줄이는 노력이 요구된다. 강한 독성을 가진 새로운 군주 발생 감시와 CDI의 발생률 감시를 위해 국가나 다기관 차원의 연구가 필요하겠다.

요 약

목적: *Clostridium difficile* 감염(*C. difficile* infection, CDI)은 병원성 설사의 가장 흔한 원인이며, 항생제를 많이 사용하거나 주위 환경이 *C. difficile* 포자로 감염된 경우 발생빈도는 증가한다. 최근 유럽과 북미에서 CDI의 발생률이 증가하고 있어 저자들은 국내에서 CDI의 발생률의 변화에 대해 파악하고자 했다. **대상 및 방법:** 2003년 1월부터 2008년 12월까지 6년간 서울백병원에서 입원한 환자 중 CDI로 진단된 18세 이상 환자들을 대상으로 후향 분석하였다. CDI의 진단은 설사와 함께 대변검사서 *C. difficile* toxin이 양성이거나 *C. difficile*이 동정된 경우 또는 위막 대장염이 진단된 경우로 정하였다. 2003-2005년을 초반기군으로, 2006-2008년을 후반기군으로 나누어 발생률, 재발률 및 임상 경과를 비교했다. **결과:** CDI의 발생률은 전반기군에서 입원 환자 만 명당 21.73명이었으며 후반기군은 입원환자 만 명당 71.71명으로 초반기군보다 의미 있게 증가하였다($p < 0.01$). CDI 발생 시 재원기간은 후반기군에서 전반기군에 비해 짧았고($p < 0.01$) 원인 항생제로는 cephalosporin이 가장 높은 비율을

차지하였다. 재발률은 두 군 사이에 차이가 없었으며($p=0.973$), 재발과 연관된 인자는 혈청 알부민 수치였다. 결론: 이번 연구는 6년 동안 CDI의 증가된 발생률을 관찰한 단일 기관 연구이다. CDI 발생률이 증가하고 있다는 인식이 이 질환의 관리에 중요한 초석이다.

색인단어: *C. difficile* 감염, 항생제, 발생률, 재발률

참고문헌

1. Fekety R, Shah AB. Diagnosis and treatment of *Clostridium difficile* colitis. JAMA 1993;269:71-75.
2. Kelly CP, Pothoulakis C, LaMont JT. *Clostridium difficile* colitis. N Engl J Med 1994;330:257-262.
3. Monaghan T, Boswell T, Mahida YR. Recent advances in *Clostridium difficile*-associated disease. Gut 2008;57:850-860.
4. DuPont HL, Garey K, Caeiro JP, Jiang ZD. New advances in *Clostridium difficile* infection: changing epidemiology, diagnosis, treatment and control. Curr Opin Infect Dis 2008;21:500-507.
5. Ricciardi R, Rothenberger DA, Madoff RD, Baxter NN. Increasing prevalence and severity of *Clostridium difficile* colitis in hospitalized patients in the United States. Arch Surg 2007;142:624-631.
6. Blossom DB, McDonald LC. The challenges posed by re-emerging *Clostridium difficile* infection. Clin Infect Dis 2007;45:222-227.
7. 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.
8. Chung JW, Byeon JS, Choi KS, et al. Usefulness of sigmoidoscopy in pseudomembranous colitis: focused on the comparison with immunological assay for *C. difficile* toxin and the role as predictive factor for clinical outcome. Intest Res 2007;5:45-51.
9. Jumaa P, Wren B, Tabaqchali S. Epidemiology and typing of *Clostridium difficile*. Eur J Gastroenterol Hepatol 1996;8:1035-1040.
10. Lee JK, Cho JY, Kim YS, et al. Comparative value of sigmoidoscopy and stool cytotoxin-A assay for diagnosis of pseudomembranous colitis. Intest Res 2005;3:61-67.
11. Biller P, Shank B, Lind L, et al. Moxifloxacin therapy as a risk factor for *Clostridium difficile*-associated disease during an outbreak: attempts to control a new epidemic strain. Infect Control Hosp Epidemiol 2007;28:198-201.
12. Kato H, Ito Y, van den Berg RJ, Kuijper EJ, Arakawa Y. First isolation of *Clostridium difficile* 027 in Japan. Euro Surveil 2007;12:E070111.3.
13. Barbut F, Decré D, Lalande V, et al. Clinical features of *Clostridium difficile*-associated diarrhoea due to binary toxin (actin-specific ADP-ribosyltransferase)-producing strains. J Med Microbiol 2005;54:181-185.
14. Roberts MC, McFarland LV, Mullany P, Mulligan ME. Characterization of the genetic basis of antibiotic resistance in *Clostridium difficile*. J Antimicrob Chemother 1994;33:419-429.
15. 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.
16. Gerding DN, Johnson S, Peterson LR, Mulligan ME, Silvar J Jr. *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis. Infect Control Hospital Epidemiol 1995;16:459-477.
17. Pierce PF Jr, Wilson R, Silva J Jr, et al. Antibiotic-associated pseudomembranous colitis: an epidemiologic investigation of a cluster of cases. J Infect Dis 1982;145:269-274.
18. Tae CH, Jung SA, Song HJ, et al. The first case of antibiotic-associated colitis by *Clostridium-difficile* PCR ribotype 027 in Korea. J Korean Med Sci 2009;24:520-524.
19. O'Connor JR, Johnson S, Gerding DN. *Clostridium difficile* infection caused by the epidemic BI/NAP1/027 strain. Gastroenterology 2009;136:1913-1924.
20. Musher DM, Aslam S, Logan N, et al. Relatively poor outcome after treatment of *Clostridium difficile* colitis with metronidazole. Clin Infect Dis 2005;40:1586-1590.
21. 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.
22. Ramaswamy R, Grover H, Corpus M, Daniels P, Pitchumoni CS. Prognostic criteria in *Clostridium difficile* colitis. Am J Gastroenterol 1996;91:460-464.
23. Leonard J, Marshall JK, Moayyedi P. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. Am J Gastroenterol 2007;102:2047-2057.
24. Jump RL, Puitz MJ, Donskey CJ. Vegetative *Clostridium difficile* survives in room air on moist surfaces and in gastric contents with reduced acidity: a potential mechanism to explain the associations between proton pump inhibitors and *C. difficile*-associated diarrhea? Antimicrob Agents Chemother 2007;51:2883-2887.
25. 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.
26. Johal SS, Hammond J, Solomon K, James PD, Mahida YR. *Clostridium difficile* associated diarrhoea in hospitalised patients: onset in the community and hospital and role of flexible sigmoidoscopy. Gut 2004;53:673-677.
27. Gebhard RL, Gerding DN, Olson MM, et al. Clinical and endoscopic findings in patients early in the course of *Clostridium difficile*-associated pseudomembranous colitis. Am J Med 1985;78:45-48.
28. Teasley DG, Gerding DN, Olson MM, et al. Prospective randomized trial of metronidazole versus vancomycin for *Clostridium-difficile*-associated diarrhoea and colitis. Lancet 1983;2:1043-1046.
-