

난치성 또는 재발성 *Clostridium difficile* 감염의 치료

김상우

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

Treatment of Refractory or Recurrent *Clostridium difficile* Infection

Sang Woo Kim

Department of Internal Medicine, The Catholic University of Korea School of Medicine, Seoul, Korea

The incidence and severity of *Clostridium difficile* infection (CDI) has increased over the past decades. It is related to the emergence of hypervirulent strains and increased use of antibiotics. The incidence of refractory CDI to standard therapies and the risk for recurrent CDI are also increasing. Current guidelines recommend the first recurrence to be treated with the same agent used for the initial episode. However, data are lacking to support any particular treatment strategy for severe refractory CDI or cases with multiple recurrence. Treatments currently available for CDI are inadequate to prevent recurrence. Widely used method for managing a subsequent recurrence involves tapering followed by pulsed doses of vancomycin. Other potentially effective strategies for recurrent CDI are use of other antibiotics such as fidaxomicin, nitazoxanide, rifaximin, tigecycline, and teicoplanin. There are efforts to recover gut microflora and to optimize immune response to CDI. These include use of probiotics, fecal microbiota transplantation, intravenous immunoglobulin, monoclonal antibodies directed against *C. difficile* toxins, and active vaccination. However treatment of patients with refractory CDI and those with multiple CDI recurrences is based on limited clinical evidence, and there is an ongoing need for continued research to improve the outcomes these patients. (Korean J Gastroenterol 2012;60:71-78)

Key Words: *Clostridium difficile* infection; Recurrence; Refractory

서론

Clostridium difficile (*C. difficile*)은 포자를 형성하는 그람 양성 혐기성 세균으로 항생제 사용 중 또는 사용 후에 감염을 일으킨다. *C. difficile* 감염(*C. difficile* infection, CDI)은 설사가 있으면서(24시간 이내에 >3회의 형태가 없는 대변) 대변 검사에서 *C. difficile* 독소 양성 또는 위막성 대장염에 합당한 소견을 보일 때로 정의할 수 있다.¹

CDI의 발생은 점차 증가하고 있으며 구미의 연구에 의하면 지난 10여년 간 CDI의 발생률은 2-4배 증가하였다.^{2,3} 이와 같은 급격한 증가는 고독성(hypervirulent) 균주의 출현, 항생제 및 항암치료제, 위산억제제 사용의 증가와 관련이 있다.

전체적인 CDI의 증가와 더불어 중증 또는 전격성 CDI 발생이 급격히 증가하고 있다.⁴ 캐나다에서의 보고에 의하면 13년의 기간 동안에 CDI 발생률은 5배, 중증 CDI 발생은 2.5배, 사망률은 3배 증가하였다.⁵ 이러한 증가는 NAP1 균주를 포함한 고독성 균주에 의한 감염 증가와 관련이 있다. 이 유행성 고독성 균주는 metronidazole에 대한 저항성을 보이고 독성 거대결장, 패혈증, 장천공 등의 합병증을 일으켜 높은 치사율을 나타냈다. 따라서 일차적인 치료에 잘 반응하지 않는 난치성 CDI에 대한 관심이 높아지고 있지만 효과적인 치료에 대한 연구는 아직 많지 않다.

또 하나 문제가 되는 것은 재발을 반복하는 CDI의 빈도가 증가하는 것이다. 재발은 이전 세균의 재활성화될 수도 있고

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

교신저자: 김상우, 137-040, 서울시 서초구 반포대로 222, 서울성모병원 소화기내과

Correspondence to: Sang Woo Kim, Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Seoul St. Mary's Hospital, 222 Banpodae-ro, Seocho-gu, Seoul 137-040, Korea. Tel: +82-2-2258-6021, Fax: +82-2-2258-2089, E-mail: viper@catholic.ac.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.

새로운 균에 의한 재감염일 수도 있는데 연구에 따라 차이가 있지만 5-47%에서 재발이 관찰된다. 근래의 보고에 의하면 최소 한 번 이상의 재발이 있었던 환자에서 이후에 재발이 발생할 위험도는 45%였다.⁶

Metronidazole과 vancomycin을 근간으로 하는 현재의 치료법은 고독성 균주에 의한 난치성 중증 CDI의 치료 및 재발을 반복하는 CDI에서 재발을 방지하기에는 부적절하며 따라서 이와 같은 경우에 대한 효과적인 치료법의 개발이 필요하다. 본 고에서는 난치성 또는 재발성 CDI에 있어 현재 가이드라인에서 추천된 치료와 새롭게 제시되는 여러 치료법에 대해 살펴보고자 한다.

본 론

수많은 항생제와 기타 치료가 중증 CDI 치료와 재발 방지를 위해 연구되고 사용되었다. 근래에는 장관 균총의 보존 및 회복을 위한 치료와 CDI에 대한 면역 반응을 최적화하는 치료에 관심이 모아지고 있다.

1. Metronidazole과 vancomycin

근래의 가이드라인에서는 CDI의 초치료, 첫 번째 및 두 번째 재발에 대한 치료 지침을 기술하고 있다.¹ Metronidazole과 경구 vancomycin은 CDI에 대한 주된 치료 약제로 사용되어 왔으며 여러 가이드라인에서 일관되게 경증-중등도 CDI에서는 metronidazole, 중증 CDI에서는 vancomycin 사용을 추천하고 있다.

Metronidazole은 위장관에서 거의 모두 흡수되지만 설사가 있을 때는 점막 투과성이 증가하여 대변 내의 농도가 *C. difficile*에 대한 치료 수준까지 오르게 된다.⁷ Metronidazole과 vancomycin을 비교한 연구에서 두 군 간에 치료 결과에서 차이가 없었다.⁸ Metronidazole이 vancomycin과 치료 효과가 비슷하고 가격이 저렴하며 vancomycin 내성균 출현의 가능성 때문에 경증 및 중등도의 CDI에는 metronidazole이 일차 치료로 추천된다. Metronidazole 치료를 하였지만 치료에 반응이 없는 경우 vancomycin으로 바꾸어 치료를 시도할 수 있다. 그러나 vancomycin 치료에도 반응이 없는 경우에는 이하 부분에서 기술한 여러 새로운 치료 중 하나를 임상 상황에 맞게 선택하여 치료를 하여야 한다.

중증 또는 전격성 CDI에 있어서는 경구 vancomycin이 metronidazole에 비해 우월한 치료 효과를 나타낸다. 연구 결과에 따르면 경구 vancomycin은 85-97%의 치료율을 보여 metronidazole의 65-76%보다 높은 치료 효과를 나타내었다.⁹ 또한 설사가 소실되는 데까지 걸리는 시간이 metronidazole 치료에 비해 vancomycin 치료가 짧은 것으로 보인다.

Vancomycin이 metronidazole에 비해 치료율이 높은 것은 대장 내 약물 농도가 metronidazole보다 높기 때문으로 생각된다. 따라서 백혈구 수 15,000/mm³ 이상, 또는 혈청 크레아티닌치가 질환 전의 1.5배 이상인 중증 CDI의 경우에는 일차 치료로 125 mg의 vancomycin을 경구로 1일 4회, 10-14일간 투여하는 것이 추천된다.

장마비가 있는 경우 경구로 투여된 vancomycin은 대장까지 도달하는 데 장애를 받는다. 그러나 정맥으로 투여된 metronidazole은 대변과 염증이 있는 대장에 검출할 수 있는 농도로 존재하게 된다. 장마비가 심한 경우에는 고용량의 vancomycin을 직장을 통해 주입하는 것도 효과적인 방법이다.¹⁰ 직장으로 투여할 때는 500 mg을 100 mL의 생리식염수에 섞어 잔류 관장(retention enema) 방법으로 주입한다. 저혈압, 쇼크, 장마비, 거대결장 등의 합병증이 동반된 심한 CDI의 경우에는 고용량의 vancomycin을 경구, 비위관 또는 직장을 통해 투여하고 동시에 정맥주사로 metronidazole을 투여한다.

일차 치료에 성공하였지만 CDI가 재발하는 경우가 관심의 초점이 된다. 재발성 CDI는 처음 감염과 같은 균주에 의한 것일 수도 있고 다른 균주에 의한 재감염에 의한 것일 수도 있다. 새로운 균주는 전체 재발의 33-56%에서 관찰된다.¹¹ 재발과 관련된 인자는 항생제를 다시 사용하는 것, 환자의 면역 반응이 충분치 않고 집락화 저항이 감소되어 균에 대한 감수성이 증가하는 것 등을 들 수 있다. 이처럼 CDI 재발이 일차 치료에 사용되었던 metronidazole이나 vancomycin에 대한 내성이 있다는 것을 의미하는 것이 아니므로 첫 번째 재발에는 처음 치료에 성공하였던 항생제를 그대로 사용하는 것이 합리적인 접근 방법이다. 또한 metronidazole은 첫 번째 재발 치료에 있어 vancomycin에 비해 열등하지 않고, 처음 치료와 같은 약제나 다른 약제나 치료 결과에 차이가 없다.¹² 그러나 이때에도 중증 여부나 합병증의 동반 여부에 따라 적합한 치료 방침을 정하여야 한다.

두 번째나 그 이상 재발하는 경우에 적합한 치료로는 vancomycin 감량 후 펄스 치료를 들 수 있다. Vancomycin의 투여 횟수를 하루 4회, 2회, 1회로 감량한 후 2-3일에 한 번씩 장기간(2-8주) 투여하는 방법이다.¹³ 그러나 이 방법은 비용이 많이 든다는 제한점이 있고 장내 중요한 병원균인 *Enterococcus*나 *Staphylococcus*의 과증식을 일으킬 수 있다. 두 번 이상 재발한 CDI의 경우 metronidazole은 장기간 사용 시 신경독성의 위험성이 있어 사용하지 않는다. 이상의 치료를 Table 1에 정리하였다.

Metronidazole과 vancomycin은 일차 치료 시 모두 치료 성공률에 제한이 있고 20-30%의 재발률을 보인다.¹⁴ 또한 첫 번째 재발 시 치료 성공률은 70% 정도이고 그 이상의 재발에서는 35%까지 감소된다. 따라서 재발성 CDI에서도 치료 성

Table 1. Recommendations for the Treatment of *Clostridium difficile* Infection

Clinical definition	Recommended treatment	Supportive clinical data
Initial episode, mild or moderate	Metronidazole, 500 mg tid PO for 10-14 days	Leukocytosis with a WBC count of 15,000 cells/ μ L or lower and a serum creatinine level less than 1.5 times the premorbid level
Initial episode, severe	Vancomycin, 125 mg qid PO for 10-14 days	Leukocytosis with a WBC count of 15,000 cells/ μ L or higher or a serum creatinine level greater than or equal to 1.5 times the premorbid level
Initial episode, severe, complicated	Vancomycin, 125 mg qid PO or nasogastric tube, plus Metronidazole, 500 mg tid IV. If complete ileus, consider adding rectal instillation of vancomycin	Hypotension or shock, ileus, megacolon
First recurrence	Same as for initial episode	
Second recurrence	Vancomycin in a tapered and/or pulsed regimen	

Quoted from the article of Cohen et al.¹

tid, 3 times daily; PO, by mouth; qid, 4 times daily; WBC, white blood cells; IV, intravenous.

Table 2. Strategies for Managing Multiple *Clostridium difficile* Infection Recurrences

Antibiotics
Vancomycin tapered and/or pulsed regimen
Fidaxomicin
Nitazoxanide
Rifaximin chaser
Tigecycline
Teicoplanin
Fecal microbiota transplantation
Probiotics
Immunologic approach
Intravenous immunoglobulin
Anti-toxin A and anti-toxin B monoclonal antibodies
Active vaccination
Non-absorbed toxin-binding agents
Cholestyramine/colestipol
Tolevamer

공률이 높으며 재발을 줄일 수 있는 새로운 치료의 필요성이 높아졌다. 이를 위해 여러 가지 방법의 치료가 제시되고 있어 이하로는 이러한 새로운 치료법에 대해 소개하고자 한다 (Table 2).

2. Fidaxomicin

Fidaxomicin은 새로운 macrocyclic 화합물 항생제로서 항균 범위가 좁으며 그람양성 혐기성균에 대해 살균작용을 나타낸다. *C. difficile*에도 감수성이 있어 NAP1균주 및 비 NAP1 균주 모두에 효과가 있으며 metronidazole에 비해 우월한 활성도를 보인다.¹⁵ 내성이 일어날 수는 있으나 빈도는 낮다. 항균효과 외에도 fidaxomicin은 *C. difficile* 독소 A 및 독소 B 합성과 포자 형성을 억제한다. 이러한 작용에 의해 fidaxomicin은 CDI의 치료 및 재발 예방에 좋은 효과를 보일 것으로 생각된다. 또한 그람음성균에는 거의 효과가 없어 정상 위장관 균총에 영향을 미치지 않는다는 장점이 있다.¹⁶

Fidaxomicin은 장관에서 거의 흡수되지 않고 대부분 대변으로 배설되므로 대변에 높은 농도로 존재하게 된다.¹⁷ Fidaxomicin 200 mg의 평균 제거 반감기는 11.7시간이며 CDI에는 200 mg을 하루 2회 경구로 10일 간 투여한다. Fidaxomicin과 관련된 부작용은 많지 않으며 구역, 구토, 발열, 어지럼증, 간효소치의 증가 등이 관찰되었으나 대체적으로는 약제를 복용하는 데 큰 문제를 보이지 않았다.

Fidaxomicin과 vancomycin을 비교하는 전향적, 다기관, 비열등성 연구가 진행되었다.¹⁸ 629명의 피험자가 참여한 연구에서 fidaxomicin의 치료율은 88.2%로, vancomycin의 85.8%에 비해 열등하지 않았다. Fidaxomicin군은 vancomycin군에 비해 재발률이 현저히 낮았다(15.4% vs. 25.3%, $p=0.005$). 재발률은 NAP1에 감염된 경우에 양 군 간에 차이가 없었으나 비 NAP1에 감염된 경우는 현저한 차이가 있었고 69%의 재발 위험도 감소를 나타내었다(7.8% vs. 25.5%, $p<0.001$). 이상반응 발생은 양 군 간에 차이가 없었다. 이러한 결과는 fidaxomicin 사용이 비 NAP1 감염 시 재발을 줄여줄 수 있음을 시사한다.

그러나 심한 CDI나 여러 번 재발을 반복한 경우에서 fidaxomicin의 효과에 대한 연구는 아직 없다. 또한 fidaxomicin은 매우 고가의 약제이므로 비용-효과 면에서 유용한가 하는 의문이 제기되고 있어 이에 대한 추가적인 연구도 필요하다.

결론적으로 fidaxomicin이 많은 장점을 가진 유용한 약제 이기는 하지만 위에서 기술한 여러 제약을 함께 가지고 있기 때문에 아직까지는 CDI 치료에 일상적으로 추천되지는 않는다. Fidaxomicin은 CDI의 재발을 막는 목적으로 사용하거나 vancomycin 및 metronidazole을 투약할 수 없는 환자에서 사용할 수 있을 것이다.

3. Nitazoxanide

Nitazoxanide는 여러 그람양성 및 음성 혐기성 세균에 항균작용을 나타내는 thiazolide 화합물이다. Nitazoxanide는 CDI 치료에 있어 metronidazole이나 vancomycin과 비슷한 효과를 나타냈다.^{19,20} Nitazoxanide는 난치성 또는 재발성 CDI에 대한 구조 치료 방법으로 사용할 수 있을 것으로 생각되고 있다. Metronidazole 치료에 실패한 35명의 피험자를 대상으로 nitazoxanide를 10일 간 투여하였을 때 반응률은 74%, 치료율은 54%였고 초치료에 실패한 3명과 재발한 1명이 nitazoxanide 재치료에 반응하여, 난치성 CDI에서 전체적인 치료율은 66%이었다.²¹

소규모 연구에서 nitazoxanide가 다른 항생제와 유사한 효과를 보이며 난치성 CDI에서 효과적으로 사용될 수 있는 가능성이 제시되었으나 아직은 연구가 적고 가격이 비싸 일상적인 치료로 추천되지 않는다. 다른 약제와 효용성을 비교하거나 난치성 또는 재발성 CDI에서의 효과를 평가하기 위한 좀 더 큰 규모의 연구가 필요하다.

4. Rifaximin

Rifaximin은 rifampin과 구조가 유사한 항생제로 세균의 RNA 합성을 방해하여 항균효과를 나타낸다. Rifaximin은 물에 잘 녹지 않고 장 투과성이 낮아 위장관에서 흡수되지 않는 경구항생제이며 전신적인 부작용이 적은 안전한 약제이다. Rifaximin은 원충 감염, 호기성·혐기성 그람음성 및 양성균에 광범위한 항균력을 나타낸다. 또한 rifaximin은 장내 균총에는 거의 영향을 미치지 않으면서 *C. difficile*에 대해서는 뛰어난 항균력을 가지고 있다.²²

Rifaximin은 난치성이나 재발성 CDI 치료에 있어 vancomycin 투여를 종료한 후 이어서 투여하는 추적자(chaser) 방법으로 사용되어 왔다. 이전에 여러 번 재발을 경험한 8명의 환자를 대상으로 한 연구에서 CDI에 대한 항생제 치료를 종료한 후 rifaximin 추적자 치료를 하였는데 7명에서 재발이 없었고 재발이 있었던 1명의 환자도 2차 rifaximin 투여로 치료에 성공하였다.²³ 다른 연구에 의하면 metronidazole 치료에 반응하지 않는 환자를 대상으로 rifaximin을 투여하였을 때 64%에서 치료에 성공하였고 56일의 추적 기간 중 재발이 없었다.²⁴ 68명의 CDI 환자를 대상으로 표준 항생제 치료 후 rifaximin을 투여하는 것이 위약을 투여하는 것에 비해 설사의 재발을 줄일 수 있는가에 대한 무작위, 이중눈가림, 위약 대조연구가 진행되었다. Rifaximin은 항생제 치료 후 바로 400 mg을 하루 3회 20일 간 투여하였고, 3개월 간 CDI의 재발과 설사의 발생을 평가 하였다. 35%의 환자에서 설사가 재발하였고 CDI 재발은 23.5%였다. 설사의 재발은 rifaximin

군에서 21%, 위약군에서 49%로 유의한 차이가 있었다($p=0.018$). 그러나 CDI 재발은 rifaximin군과 위약군에서 각각 15%와 31%로 차이가 없어($p=0.11$) 결론적으로 CDI에서 rifaximin 치료는 CDI의 재발률을 줄이지 못하였다.²⁵

Rifaximin 사용에 있어 주의를 기울여야 하고 제약이 되는 큰 이유는 내성이 발생하는 것이다. Rifaximin은 다른 rifamycin들과 교차내성을 가질 수 있으므로 이전에 rifaximin이나 rifampin을 사용한 환자에 대해서는 주의가 필요하다.

소규모 연구들에서 rifaximin 추적자 치료가 난치성, 재발성 CDI에서 좋은 결과를 보였으나 대조 연구에서는 위약과 차이를 보이지 않아 이에 대한 더 많은 연구가 필요하고 내성균 발생의 위험이 있으므로 일상적인 치료로 추천할 수는 없다. 그러나 일부 난치성 및 재발성 CDI 치료의 한 옵션으로 사용될 수 있을 것이다.

5. Tigecycline

Tigecycline은 minocycline의 유사물로 그람음성 및 양성균에 광범위한 항균 효과를 나타내며 시험관 연구에서 *C. difficile*에 대한 치료효과가 있었다.²⁶ 성인에서 100 mg의 부하용량 후 매 12시간마다 정맥주사를 하는 주사용 제제이다.

이전의 표준 항생제 치료에 실패한 심한 난치성 또는 재발성 CDI에 대해 tigecycline을 투여한 증례 보고들이 있다. Herpers 등²⁷은 심한 난치성 CDI 환자 4명에게 tigecycline을 사용하였는데 vancomycin과 함께 사용하기도 하고 다른 항생제를 끊고 tigecycline을 단독으로 사용하기도 했다. 모두 tigecycline 투여 후 빠른 증상 호전이 있었고 재발은 관찰되지 않았다. 3번째 재발한 CDI에서 2주 간 tigecycline을 단독으로 투여하여 1주 이내에 치유가 되었으며 3개월 간 재발이 관찰되지 않았다는 보고도 있었다.²⁸

Tigecycline은 실험실 연구에서 *C. difficile*에 대한 높은 항균력을 보였고 비록 제한된 데이터이지만 증례 보고들에서 효과를 나타내었으므로 다른 치료 방법을 쓸 수 없는 심한 난치, 재발성 CDI에서 하나의 치료 옵션이 될 수 있을 것이다. 그러나 tigecycline이 난치성 및 재발성 CDI의 일상적인 치료가 되기 위해서는 효과 및 안전성에 대한 좀 더 큰 규모의 무작위 비교 연구가 필요하다.

6. Teicoplanin

Teicoplanin은 *C. difficile*을 포함한 그람양성 혐기성균에 항균력을 나타낸다. 증상 치유에 있어 vancomycin은 73%였고 teicoplanin은 87%로 유의한 차이가 없었으나($p=0.06$), 세균적 치유에 있어 vancomycin은 45%였고 teicoplanin은 82%로 더 효과적이었다($p=0.006$). 그러나 재발을 방지하는데 있어서는 vancomycin과 teicoplanin 간에 차이가 없었

다.²⁹ 다른 연구에서 teicoplanin은 내시경으로 확진된 위막성 대장염 환자에서 100%의 치료율을 보였다. 재발 방지와 관련하여 teicoplanin은 fusidic acid에 비해 현저히 낮은 재발률을 나타내었고, fusidic acid와 metronidazole에 비해 세포 독성 지속 비율이 낮았다.³⁰

이처럼 teicoplanin이 치료율과 재발률에서 좋은 효과를 나타내고 있지만 아직 연구가 많지 않고 가격이 비싼 점을 고려하여 사용 여부를 신중히 결정해야 할 것으로 생각된다.

7. 대변 미생물무리 이식(fecal microbiota transplantation, FMT)

공여자의 대변을 환자의 장관에 투여하는 FMT는 난치성 또는 재발성 CDI 치료의 한 방법으로 제시되어 왔다. CDI 치료로 FMT가 처음 사용된 것은 1958년으로,³¹ 이후 여러 연구에서 유용성과 안전성이 평가되었다.

FMT의 이론적 근거는 항생제를 사용하면 대장 정상 균총의 균형이 깨지고 정상 균총에 의해 유지되던 다른 균 증식에 대한 저항이 약해지게 된다. 이러한 상태가 되면 *C. difficile*의 증식이 증가하고 전형적인 설사나 위막성 장염이 발생한다. 여기에 공여 대변을 이식하면 대변 중의 정상 균총에 의해 이러한 불균형 상태가 회복된다. 정상인과 CDI 환자의 장내 균총을 비교하여 보면 정상인과 처음 CDI를 진단받은 환자는 *Bacteroidetes*와 *Firmicutes*가 주된 균총인데 반해 재발성 CDI 환자에서는 장 균총이 전반적으로 감소되어 있고 정상과는 달리 *Bacteroidetes*와 *Firmicutes*가 주된 균총이 아니었다.³² 이식된 대변은 또 대장의 항상성을 유지하는 세균 생산물인 단쇄지방산(short chain fatty acid)을 회복시키고 정상화하는 역할을 한다.³³ FMT 이전과 이후에 환자의 균총을 비교하면 이식 전 *C. difficile*, *Lactobacillus*, *Streptococcus* 등이 주된 균총이었던 것과 달리 이식 후에는 *Bacteroides*가 주된 공여자의 균총과 유사해지는 것이 관찰되어 정상인과 유사한 균총 상태를 회복함으로써 치유를 일으키고 재발을 방지하는 것으로 생각된다.³⁴

근래의 체계적 문헌 고찰에 의하면 재발성/난치성 CDI 환자 317명을 대상으로 한 28개 연구를 종합한 결과 92%의 환자에서 증상이 회복되었다. 89%는 첫 번째 FMT 후 치유되었고 5%는 재치료 후 치유되었다. 또한 11명(4%)에서만 재발이 관찰되어 탁월한 재발 방지 효과를 나타내었다.³⁵

70명의 재발성 CDI를 대상으로 한 최근 연구에서도 좋은 결과를 보고하고 있다. 이 연구에서는 독성이 높은 027종 34예와 비027종 36예의 치료 성적을 비교하였는데 FMT 36시간 전에 항생제를 끊은 상태에서 신선한 대변을 대장내시경을 통해 맹장에서부터 대장에 이식하였다. 첫 12주 이내에 비 027종에서 100%, 027종에서 89%의 높은 치료 성공률을 보

고하였다. 첫 1년 이내에 4예의 재발이 있었고 이 중 2예는 다시 FMT를 하여 호전되었으며 2예는 항생제 치료로 호전되었다. 저자들은 대장내시경을 통한 FMT는 재발성 CDI는 물론 독성이 높은 027종에도 효과적인 치료라고 결론지었다.³⁶

이식될 대변은 대개 환자의 배우자 및 가족들에게서 공여를 받게 되며 신선한 대변을 50 g 정도 받아 200 mL 정도의 생리식염수나 물과 혼합한 후 블렌더로 균질화하여 이식한다. 그러나 공여자를 구하기가 어려운 경우가 있고 필요할 때마다 대변을 처리하는 과정이 복잡하므로 보관된 대변을 이용할 수 있는가에 대한 연구가 시행되었다. 43명의 환자를 대상으로 만능공여자(universal donor)의 동결 대변을 이식하였을 때 초치료율 86%, 이차치료율은 95%였으며 신선 대변과 동결 대변에서 치료성공률의 차이가 없어 만능공여자의 동결 대변 사용의 가능성을 시사하였다.³⁷

이식 방법은 잔류관장, 비위관이나 비십이지장관을 통한 이식, 직장관, 대장내시경, 상부위장관 내시경을 통한 이식이 소개되고 있다. 이식 방법에 대해서는 논란이 있고 정해진 원칙도 아직 없지만 근래에는 대장내시경을 이용한 방법이 많이 사용되고 있는데 이는 대장의 가장 깊은 곳까지 도달하여 효과적인 대변 이식이 가능하기 때문이다. 그러나 위막성 장염이 심한 경우에는 대장내시경을 깊이 삽입하는 것이 어려울 수 있으므로 이 경우에는 상부위장관내시경을 이용하여 십이지장에 대변을 이식하는 것도 빠르고 안전하며 부담이 적은 방법이 될 수 있다.

이상의 결과를 종합하면 FMT는 난치성 또는 재발성 CDI의 치료에 매우 효과적이며 재발을 현저하게 줄이는 매우 유용한 치료 방법으로 생각된다. 또한 FMT는 항생제를 사용하지 않아 장내 균총을 억제하지 않고 내성 균주를 만들지 않으며 비용이 적게 든다는 장점이 있다. 그러나 치료 방법이 일반인들이 받아들이기 어렵고 공여자로부터 병원균이 전파될 가능성이 있다는 점이 FMT가 더 많이 사용되는 데에 제약이 되고 있다.

8. 프로바이오틱스(probiotics)

경구 프로바이오틱스는 장내 생태계를 변화시키고 장 점막 장벽에 영향을 주며 장 관련 면역계와의 상호작용을 통해 면역반응을 조정하는 작용 기전을 나타낸다. 프로바이오틱 세균들은 저해 물질을 생산하여 병원균을 억제하고 부착 부위를 차단하며 제한된 자원을 사용하면서 병원균과 경쟁을 하게 된다. CDI에서 흔히 사용되는 미생물은 *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, and *Saccharomyces (S.) boulardii* 등이다.

재발성 CDI 환자를 대상으로 *S. boulardii*의 재발 방지 효과를 평가하기 위한 위약 대조연구가 진행되었다. 피험자들을 고용량, 저용량 vancomycin 또는 metronidazole 치료군으

로 나누고 항생제 투여 7일째부터 각각 매일 1 g의 *S. bou-lardii* 또는 위약을 28일 간 투여하였다. 저용량 vancomycin 및 metronidazole군에서는 *S. bou-lardii*군과 위약군 간에 재발률 차이가 없었으나 고용량 vancomycin군에서는 *S. bou-lardii*군에서의 재발률이 16.7%로 위약군의 50%에 비해 현저히 낮았다($p=0.05$).³⁸ 다른 연구에서도 metronidazole 또는 vancomycin에 *S. bou-lardii*를 추가한 군이 위약군에 비해 CDI의 재발 위험을 줄이는 결과를 보고하여 표준 항생제 치료에 *S. bou-lardii*를 추가하는 것이 재발 예방에 효과가 있음을 시사하였다.³⁹ *S. bou-lardii*의 단백질분해효소가 *C. difficile* 독소 수용체를 불활성화시킴으로써 이러한 효과를 나타낸다고 생각된다. 재발성 CDI에 대한 프로바이오틱스의 효과를 평가하기 위한 연구에서 21명의 재발성 CDI 환자를 대상으로 metronidazole을 단독으로 투여하거나 metronidazole과 *Lactobacillus*를 동시에 투여하였을 때 세균학적 치료율에서 양 군 간에 차이가 없었다.⁴⁰

난치성 또는 재발성 CDI의 치료 및 재발 방지에 있어 프로바이오틱스의 효과에 대해서는 아직 연구가 부족하고 상반된 연구 결과를 보고하고 있어 근거에 기초한 권고를 하기 위해서는 추가적인 연구가 필요하다.

9. 정맥내 면역글로불린(intravenous immunoglobulin, IVIG)

*C. difficile*에 의한 설사는 A 독소 및 B 독소에 의해 생긴다. A 독소는 대장점막세포가 기저막에 부착되는 것을 방해하고 용모에 손상을 준다. B 독소는 세포자멸사(apoptosis)를 일으키며 A 독소보다 세포 독성이 1,000배 높다. *C. difficile*에 대한 면역 반응의 정도는 임상 증상의 정도와 기간을 결정하는 중요한 인자이다. 면역반응은 주로 혈청 IgG 항독소 A 항체에 의해 이루어지는데, IVIG는 이러한 항체의 재료가 되며 난치성 또는 전격성 CDI 치료에 사용되어 왔다.

IVIG의 주된 작용 기전은 IgG 항독소 A 항체가 A 독소에 결합하여 이를 중화시키는 것이다. 기전이 확실히 밝혀져 있지는 않으나 정맥으로 주사된 IgG 항독소 A 항체는 염증에 의해 손상된 점막을 통해 대장 내강으로 전달되는 것으로 추정된다.

현재까지 난치성 또는 재발성 CDI에 대한 11개의 IVIG 치료가 보고되어 있다. 이를 종합하여 보면 46명의 환자를 대상으로 IVIG를 150-500 mg/kg 또는 30 g의 용량으로 총 1-6회 투여하였다. 치료 성공률은 87%였고 IVIG 투여 후 설사 해소까지 걸린 기간은 평균 12일(1일-6주)이었다. IVIG 투여 후 대부분의 환자는 일관적인 CDI 치료를 지속하였다. IVIG 치료를 받은 환자 중 6명에서 재발이 관찰되어 재발률은 14%였는데 이는 vancomycin과 metronidazole 치료 후 재발률에 비해 낮은 수치이다.⁴¹

중증 CDI의 치료로 IVIG를 투여한 6개의 연구를 종합하면 75-400 mg/kg 용량을 1-5회 투여하였고 51명의 환자 중 32명이 치료에 성공하여 성공률은 67%였다. 설사의 소실에는 평균 10일 걸렸다. 치료에 성공한 32명 중 3명에서 재발이 있어 재발률은 10%였고 모두 30일 이내에 발생하였다.

IVIG 치료가 난치성, 재발성 또는 중증 CDI 치료에서 높은 효용성과 안전성을 보였고 통상 치료에 비해 낮은 재발률을 보고하고 있지만 이들 연구는 모두 증례보고이거나 소규모 관찰연구로 아직까지는 IVIG의 효용성을 평가하기 위한 무작위 대조연구가 없다. 따라서 대규모 무작위 대조연구가 나올 때까지 IVIG 치료는 재발성, 난치성 CDI 환자를 대상으로 선택적으로 시행되어야 할 것이다.

10. 항 A 독소와 항 B 독소 단일클론 항체(anti-toxin A and anti-toxin B monoclonal antibodies)

Lowy 등⁴²은 *C. difficile* A 독소 및 B 독소에 대한 인간 중화 단일클론 항체를 제작하여 단일클론 항체를 추가하는 것이 CDI 재발을 줄일 수 있는가에 대한 다기관 무작위 위약 대조연구를 진행하였다. Vancomycin 또는 metronidazole을 투여 중인 환자에게 단일클론 항체를 각각 10 mg/kg의 용량으로 함께 한 번 투여하였으며 일차 목적은 항체 또는 위약을 투여한 환자에서 84일 이내에 재발률을 비교하는 것이었다. 200명의 환자를 대상으로 하였고 재발률은 단일클론 항체 투여군에서 유의하게 낮았다(7% vs. 25%; $p<0.001$). 유행성 BI/NAP1/027 균주에서의 재발률은 항체투여군 8%, 위약군 32%였고($p=0.06$), 이전에 1번 이상의 CDI가 있었던 환자군에서의 재발률은 각각 7%와 38%였다($p=0.006$). 심각한 이상 반응은 양 군 간에 차이가 없었다.

이 연구에 의하면 A 독소 및 B 독소에 대한 단일클론 항체 투여는 CDI 재발을 현저히 감소시킬 수 있는 좋은 대안이 될 수 있을 것으로 생각된다.

11. 비흡수성 독소 결합 약제(non-absorbed toxin-binding agents)

비흡수성 독소 결합 약제는 *C. difficile* 독소와 결합하여 독소의 배출을 촉진시키는 목적으로 사용되었으며 표준 항생제 치료와 병용하여 사용되고 있다. Cholestyramine과 colestipol이 이러한 목적으로 사용되었다. 소아와 암 환자에서 cholestyramine을 장기간 사용하면 CDI 재발을 줄일 수 있다는 연구가 있기는 하였지만,⁴³ *C. difficile* 독소에 대한 친화성이 높지 않고 오히려 vancomycin과 결합을 할 수 있다는 이유 때문에 널리 사용되지 않고 있다. 다른 독소 결합물로 tolevamer가 있는데 cholestyramine보다 *C. difficile* 독소에 대한 친화성이 훨씬 높다는 장점이 있다. Tolevamer는 CDI

치료에 있어 metronidazole이나 vancomycin에 비해 열등한 치료율을 보였지만 tolevamer로 치료된 환자에서는 재발률이 항생제 치료군에 비해 현저히 낮았다. 그러나 tolevamer는 현재 시판되지 않아 사용할 수 없다.

12. Vaccine

변성독소(toxoid) A와 B를 포함한 *C. difficile* 백신이 재발성 CDI 환자에 효과가 있는지를 평가한 연구에서, 백신을 투여하였을 때 혈청 IgG 항 A 독소와 항 B 독소 항체가 증가하였다. 백신 접종 후에는 항생제 치료를 끊을 수 있었고 더 이상 재발이 없어 재발성, 난치성 CDI에 대한 능동 면역치료의 가능성을 제시하였다.⁴⁴ 현재 재발성 CDI의 예방에 대한 *C. difficile* 변성독소 백신에 대한 추가연구가 진행 중이어서 연구 결과가 기대되며 향후 중요한 치료 방법이 될 수 있으리라 생각된다.

결 론

난치성 CDI의 효과적인 치료와 재발성 CDI의 재발 방지를 위한 여러 연구가 진행되었다. 새로운 종류의 항생제 치료가 일부 효과를 보이기는 하였으나 연구의 규모가 작고 상반되는 결과를 보고하여 추가적인 대규모 무작위 비교연구가 필요하다. 장관 미생물군을 회복시키고 보존하는 FMT 등의 치료는 빠른 회복과 높은 치료율 및 재발 방지 효과를 보이고 있지만 좀 더 많은 환자에서 사용할 수 있도록 대변 처리 및 제조 방법이 간소화, 편리화되어야 할 것이다. 백신 등 CDI 및 독소에 대한 면역반응을 최대한 이용하는 새로운 치료법도, 좀 더 많은 연구가 진행된다면 앞으로 유망한 치료법이 될 수 있을 것이다. 향후 난치성 또는 재발성 CDI 치료를 위해 실제 사용하기에 간편하고 쉽게 받아들일 수 있으며 경제적이기도 한 새로운 치료법에 대한 연구가 지속되어야 할 것이다.

REFERENCES

1. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, et al; Society for Healthcare Epidemiology of America; Infectious Diseases Society of America. 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.
2. McDonald LC, Owings M, Jernigan DB. *Clostridium difficile* infection in patients discharged from US short-stay hospitals, 1996-2003. *Emerg Infect Dis* 2006;12:409-415.
3. Gilca R, Hubert B, Fortin E, Gaulin C, Dionne M. Epidemiological patterns and hospital characteristics associated with increased incidence of *Clostridium difficile* infection in Quebec, Canada, 1998-2006. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010;31:939-947.
4. 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.
5. Pépin 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. *CMAJ* 2004;171:466-472.
6. McFarland LV, Elmer GW, Surawicz CM. Breaking the cycle: treatment strategies for 163 cases of recurrent *Clostridium difficile* disease. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1769-1775.
7. Bolton RP, Culshaw MA. Faecal metronidazole concentrations during oral and intravenous therapy for antibiotic associated colitis due to *Clostridium difficile*. *Gut* 1986;27:1169-1172.
8. Pépin J, Valiquette L, Gagnon S, Routhier S, Brazeau I. Outcomes of *Clostridium difficile*-associated disease treated with metronidazole or vancomycin before and after the emergence of NAP1/027. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2781-2788.
9. Zar FA, Bakkanagari SR, Moorthi KM, Davis MB. 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.
10. Apisarnthanarak A, Razavi B, Mundy LM. Adjunctive intracolonic vancomycin for severe *Clostridium difficile* colitis: case series and review of the literature. *Clin Infect Dis* 2002;35:690-696.
11. Barbut F, Richard A, Hamadi K, Chomette V, Burghoffer B, Petit JC. Epidemiology of recurrences or reinfections of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *J Clin Microbiol* 2000;38:2386-2388.
12. Pépin J, Routhier S, Gagnon S, Brazeau I. Management and outcomes of a first recurrence of *Clostridium difficile*-associated disease in Quebec, Canada. *Clin Infect Dis* 2006;42:758-764.
13. Johnson S. Recurrent *Clostridium difficile* infection: a review of risk factors, treatments, and outcomes. *J Infect* 2009;58:403-410.
14. DuPont HL. The search for effective treatment of *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med* 2011;364:473-475.
15. Citron DM, Babakhani F, Goldstein EJ, et al. Typing and susceptibility of bacterial isolates from the fidaxomicin (OPT-80) phase II study for *C. difficile* infection. *Anaerobe* 2009;15:234-236.
16. Finegold SM, Molitoris D, Vaisanen ML, Song Y, Liu C, Bolaños M. In vitro activities of OPT-80 and comparator drugs against intestinal bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:4898-4902.
17. Shue YK, Sears PS, Shangle S, et al. Safety, tolerance, and pharmacokinetic studies of OPT-80 in healthy volunteers following single and multiple oral doses. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:1391-1395.
18. Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, et al; OPT-80-003 Clinical Study Group. Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med* 2011;364:422-431.
19. Fox LM, Saravolatz LD. Nitazoxanide: a new thiazolidine antiparasitic agent. *Clin Infect Dis* 2005;40:1173-1180.
20. Musher DM, Logan N, Bressler AM, Johnson DP, Rossignol JF. Nitazoxanide versus vancomycin in *Clostridium difficile* infection: a randomized, double-blind study. *Clin Infect Dis*

- 2009;48:e41-e46.
21. Musher DM, Logan N, Mehendiratta V, Melgarejo NA, Garud S, Hamill RJ. *Clostridium difficile* colitis that fails conventional metronidazole therapy: response to nitazoxanide. *J Antimicrob Chemother* 2007;59:705-710.
22. Koo HL, DuPont HL. Rifaximin: a unique gastrointestinal-selective antibiotic for enteric diseases. *Curr Opin Gastroenterol* 2010;26:17-25.
23. Johnson S, Schriever C, Galang M, Kelly CP, Gerding DN. Interruption of recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea episodes by serial therapy with vancomycin and rifaximin. *Clin Infect Dis* 2007;44:846-848.
24. Patrick Basu P, Dinani A, Rayapudi K, et al. Rifaximin therapy for metronidazole-unresponsive *Clostridium difficile* infection: a prospective pilot trial. *Therap Adv Gastroenterol* 2010;3:221-225.
25. Garey KW, Ghantaji SS, Shah DN, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study to assess the ability of rifaximin to prevent recurrent diarrhea in patients with *Clostridium difficile* infection. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:2850-2855.
26. Nagy E, Dowzicky MJ. In vitro activity of tigecycline and comparators against a European compilation of anaerobes collected as part of the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (TEST). *Scand J Infect Dis* 2010;42:33-38.
27. Herpers BL, Vlamincx B, Burkhardt O, et al. Intravenous tigecycline as adjunctive or alternative therapy for severe refractory *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2009;48:1732-1735.
28. Cheong EY, Gottlieb T. Intravenous tigecycline in the treatment of severe recurrent *Clostridium difficile* colitis. *Med J Aust* 2011;194:374-375.
29. Nelson RL, Kelsey P, Leeman H, et al. Antibiotic treatment for *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(9):CD004610.
30. Wenisch C, Parschalk B, Hasenhündl M, Hirschl AM, Graninger W. Comparison of vancomycin, teicoplanin, metronidazole, and fusidic acid for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Clin Infect Dis* 1996;22:813-818.
31. Eiseman B, Silen W, Bascom GS, Kauvar AJ. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. *Surgery* 1958;44:854-859.
32. Chang JY, Antonopoulos DA, Kalra A, et al. Decreased diversity of the fecal Microbiome in recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *J Infect Dis* 2008;197:435-438.
33. Gustafsson A, Lund-Tønnesen S, Berstad A, Midtvedt T, Norin E. Faecal short-chain fatty acids in patients with antibiotic-associated diarrhoea, before and after faecal enema treatment. *Scand J Gastroenterol* 1998;33:721-727.
34. Khoruts A, Dicksved J, Jansson JK, Sadowsky MJ. Changes in the composition of the human fecal microbiome after bacteriotherapy for recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:354-360.
35. Gough E, Shaikh H, Manges AR. Systematic review of intestinal microbiota transplantation (fecal bacteriotherapy) for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2011;53:994-1002.
36. Mattila E, Uusitalo-Seppälä R, Wuorela M, et al. Fecal transplantation, through colonoscopy, is effective therapy for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Gastroenterology* 2012;142:490-496.
37. Hamilton MJ, Weingarden AR, Sadowsky MJ, Khoruts A. Standardized frozen preparation for transplantation of fecal microbiota for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Am J Gastroenterol* 2012;107:761-767.
38. Surawicz CM, McFarland LV, Greenberg RN, et al. The search for a better treatment for recurrent *Clostridium difficile* disease: use of high-dose vancomycin combined with *Saccharomyces boulardii*. *Clin Infect Dis* 2000;31:1012-1017.
39. 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.
40. Wullt M, Hagslätt ML, Odenholt I. *Lactobacillus plantarum* 299v for the treatment of recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhoea: a double-blind, placebo-controlled trial. *Scand J Infect Dis* 2003;35:365-367.
41. Abougergi MS, Kwon JH. Intravenous immunoglobulin for the treatment of *Clostridium difficile* infection: a review. *Dig Dis Sci* 2011;56:19-26.
42. Lowy I, Molrine DC, Leav BA, et al. Treatment with monoclonal antibodies against *Clostridium difficile* toxins. *N Engl J Med* 2010;362:197-205.
43. Moncino MD, Falletta JM. Multiple relapses of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in a cancer patient. Successful control with long-term cholestyramine therapy. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1992;14:361-364.
44. Sougioultzis S, Kyne L, Drudy D, et al. *Clostridium difficile* toxoid vaccine in recurrent *C. difficile*-associated diarrhea. *Gastroenterology* 2005;128:764-770.