

Clostridium difficile 감염은 증가하는가?

한양대학교 의과대학 내과학교실

박혜선 · 한동수

Is *Clostridium difficile* Infection Increasing in Korea?

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

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

*C. difficile*은 혐기성 그람 양성 간균으로 병원내 감염성 설사의 가장 흔한 원인 가운데 하나이다.¹ 최근 *Clostridium difficile* 감염(*Clostridium difficile* infection, CDI) 빈도가 증가하고 2003년 이후 BI/NAP1/027형의 전파로 미국과 캐나다, 유럽을 중심으로 재발률과 사망률이 높은 중증 CDI 감염 빈도가 증가하고 있다.²⁻⁴ 대부분 *C. difficile* 감염은 항생제 사용, 고령, 장기간의 입원, 요양시설의 수용 등의 위험인자와 관계가 있다. 하지만 입원력 혹은 항생제 사용력이 없는 저위험군에서도 발생되고 있어 *C. difficile* 감염 양상의 변화에 대한 관심이 높아지고 있다.⁵ 국내에서도 2009년 고병원성인 BI/NAP1/027형 균주가 재발성 위막성 대장염 환자에서 최초 보고되었고,⁶ 발생이 증가할 것으로 예상되지만 *C. difficile* 감염과 관련한 변화를 다룬 체계적인 국내 자료는 없으며, 그런 의미에서 이번 호에 게재된 두 연구는^{7,8} 최근 국내 CDI의 발생률과 임상 양상의 변화 추세를 잘 보여주는 연구라고 할 수 있다.

캐나다에선 1999년부터 2004년 사이 CDI 발생률이 5배나 증가했고, 특히 65세 이상의 고령에서 10배 이상 급증하였으며 독성거대결장, 천공, 쇼크를 동반하는 중증 감염의 빈도가 높았다.⁴ 국내에도 최근 10년간 CDI의 발생률은 입원 환자 만 명당 각각 1.9에서 8.82으로 증가하였다.⁷ 다른 Lee 등의 연구⁸에서 지난 6년간 CDI 발생률은 입원환자 만 명당 48.51에였고, 초반 3년 동안 발생률이 입원환자 만 명당 21.73에였던 반면 최근 3년 동안은 입원환자 만 명당 71.71으로 증가하였다. 두 연구를 통해 각 기관마다 정도의

차이는 있으나 국내에서도 CDI 발생이 빠르게 증가하고 있음을 확인할 수 있다. 최근 미주에서의 CDI 발생률이 만 명당 60명이 넘고,² 우리나라 역시 CDI 발생이 빠르게 증가하며, 항생제 사용빈도가 높고 CDI에 관한 인식이 낮기 때문에 실제 발생률은 이번 두 연구에서 보고된 것보다 높을 것이다. 두 연구 모두 단일기관에서 후향적으로 시행되었기 때문에 감염에 관여하는 위험인자나 임상 양상, 그리고 중증도에 미치는 영향을 심층 분석하지 못한 아쉬움이 있다.

CDI는 지역사회감염으로도 나타나며 빈도 역시 빠르게 증가하고 있다. 지역사회 CDI 발생률은 인구 십만 명당 7.7에서 25으로 다양하며 발병하기 한 달 이내 항생제를 투여받았거나 6개월 이내 입원한 과거력이 있는 경우 발병 위험이 높아진다. 그러나 1/3의 경우 입원이나 항생제 투여와 같은 위험 요인 없이 발병하며 2세 미만의 아동과 접촉, 위산억제제의 사용 등이 관련이 있을 것으로 추정된다.⁵ Lee 등의 연구⁷에서 지역사회에서 발생한 CDI 빈도는 12.2% 이전에 보고된 Byun 등의 연구⁹와 유사하였다.⁷ 국내에서 관찰되는 CDI 지역사회감염은 병원에서 감염되는 경우에 비해 항생제 노출 빈도는 낮지만 패혈증, 쇼크 등의 중증 임상 경과를 보이는 경우가 많다.⁹ 이제는 국내에서도 지역사회에서 발생한 설사 환자를 접근하는데 CDI에 관한 고려가 있어야 하며 특히 중증 임상 경과를 보일 수 있으므로 유의하여야 한다.

CDI 위험요인 중 항생제 사용력은 가장 중요한 인자이다. 모든 항생제가 감염을 유발할 수 있지만 특히 cephalosporin,

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, Gyomun-dong, Guri 471-701, Korea
Tel: +82-31-560-2226, Fax: +82-31-555-2998
E-mail: hands@hanyang.ac.kr

광범위 penicillins, clindamycin, macrolide, quinolone 등의 사용과 관련이 있다.¹⁰ 실제 국내 두 연구에서도 원인으로 추정되는 항생제 중 cephalosporin과 quinolone이 차지하는 비율이 높았다. 사용한 항생제 중 aminoglycoside 제제의 사용 빈도가 많았지만 aminoglycoside는 수술 전후 예방적 항생제로서 cephalosporin과 병합하여 사용하는 경우가 많아 독립적인 유발 요인으로 판단하기 어렵다. 과거에는 clindamycin이 cephalosporin과 더불어 CDI를 유발하는 중요한 항생제였으나 항생제 사용방식이 변화함에 따라 최근에는 quinolone 등으로 유발 항생제가 변함을 알 수 있다.^{7,8} 흥미롭게 Lee 등⁷은 2001년부터 2007년 사이 1,000일당 항생제 사용일수를 구하여 항생제 사용량 변화를 조사하였는데 특히 3세대 cephalosporin은 107.6일에서 166.7일, quinolone은 12.7일에서 44.4일로 사용량이 급증함을 확인하였다. 이 연구는 객관적으로 항생제 사용량을 비교하여 CDI 발생률이 증가함을 보여주었다.

일반적으로 *C. difficile* 감염이 의심되면 유발 가능한 항생제를 중단하고 초치료로 metronidazole 또는 vancomycin 경구 투여를 고려한다. 실제 진료에선 metronidazole이 vancomycin에 비해 싸고 내성균주의 발생 가능성 때문에 일차 치료제로 metronidazole을 선호한다.¹¹ 그러나 일차 치료제로 metronidazole을 투여하며 96%에서 호전된다고 알려진 초기 연구와는 달리 2000년 이후 metronidazole 투여 후 치료 실패 및 재발 빈도가 증가하고 있어 투여 후 1-2일 이내 임상 증상이 호전되지 않으면 경구 vancomycin으로 바꿀 것을 권유하고 있다. 또한 경증 감염에서 경구 vancomycin이 우월하다는 증거는 없지만 위막성 대장염, 중환자실 치료중인 환자에서 60세 이상의 고령, 38.3°C 이상의 발열, 백혈구 증가증, 저알부민혈증을 동반하는 경우 초치료로 vancomycin을 사용하는 것이 권장된다.¹¹⁻¹³ 이번 연구에서 Lee 등⁷은 초치료로 91.3%에서 metronidazole을 사용하였으며 이들 중 84.3%가 호전되었으며 metronidazole에 호전되지 않는 경우 vancomycin으로 변경하거나 추가하여 모두 치유되었다. 재발성 CDI는 성공적인 항생제 치료 후 1개월 이내 CDI가 반복되는 것으로 고령, 항생제의 재사용, 신장질환, 이전에 재발한 과거력 등이 유발인자이다. CDI의 재발률은 치료한 항생제의 종류에 따라 다양한데 metronidazole은 19%, vancomycin 20% 정도로 알려져 있다.¹⁴ 다른 Lee 등의 연구⁸에선 재발률이 12%로 국외 보고와 유사하며 연구 기간에 따라 재발률 차이는 보이지 않았다. 또한 재발된 군에서는 혈청 알부민이 유의하게 낮았으며 그 외 환자의 연령, 재원기간, 설사횟수, 처방 항생제의 개수 등은 차이가 없었다. 따라서 아직까지 국내에서 CDI 치료로 metronidazole은 비교적 효과적인 초치료 약제이며 중증 감염, 초치료의 실패 또는 재감염 시에는 vancomycin으로 변경 또는 추가하는 것이 올바른

치료 방침이라 할 수 있다.

국내에서 이미 과독성 균주가 분리되고 quinolone을 포함하는 항생제 사용이 증가 추세에 있기 때문에 CDI는 외국의 추세와 같이 빠르게 증가할 것이다. 이번 두 연구를 통해 우리나라에서도 CDI가 최근 급증하고 있음을 확인하였다. 다만 두 연구에서 중증 CDI의 빈도가 증가하는지 여부와 이와 관련한 사망률 및 위험인자 분석이 이루어지지 못한 것이 아쉬운 부분이다. 이제 진료실에선 CDI가 증가하고 있음을 인지하고 발생을 줄이기 위한 노력을 해야 할 것이다. 또한 국가 또는 다기관 차원의 대규모 연구를 통해 국내 CDI 역학을 조사하여 위험 인자를 분석하고 국내에 존재하는 균주 특성을 파악하여 조기 진단과 치료, 예방과 전파 방지를 위한 체계적인 노력이 이루어져야 할 것이다.

참고문헌

1. Bartlett JG, Chang TW, Gurwith M, Gorbach SL, Onderdonk AB. Antibiotics associated pseudomembranous colitis due to toxin-producing clostridia. *N Engl J Med* 1978;298:531-534.
2. Ricciardi R, Rothenbeger DA, Mandoff RD, Baxter NN. Increasing prevalence and severity of *Clostridium difficile* colitis in hospitalized patients in the United States. *Arch Surg* 2007;142:624-631.
3. Pépin J, Valiquette L, Cossette B. Mortality attributable to nosocomial *Clostridium difficile*-associated disease during an epidemic caused by a hypervirulent strain in Quebec. *CMA J* 2005;173:1037-1042.
4. Kuijper EJ, van Dissel JT, Wilcox MH. *Clostridium difficile*: changing epidemiology and new treatment options. *Curr Opin Infect Dis* 2007;20:376-383.
5. Wilcox MH, Mooney L, Bendall R, Settle CD, Fawley WN. A case-control study of community-associated *Clostridium difficile* infection. *J Antimicrob Chemother* 2008;62:388-396.
6. 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.
7. Lee YJ, Choi MG, Lim CH, et al. Change of *Clostridium difficile* colitis during recent 10 years in Korea. *Korean J Gastroenterol* 2010;55:169-174.
8. Lee JH, Lee SY, Kim YS, et al. The incidence and clinical features of *Clostridium difficile*-infection; single center study. *Korean J Gastroenterol* 2010;55:175-182.
9. 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.
10. Monaghan T, Boswell T, Mahida YR. Recent advances in *Clostridium difficile*-associated disease. *Gut* 2008;57:850-860.

11. Park HS, Han DS. Management of antibiotics-associated diarrhea. Korean J Gastroenterol 2009;54:5-12.
 12. Leffler DA, Lamont JT. Treatment of *Clostridium difficile*-associated disease. Gastroenterology 2009;136:1899-1912.
 13. Gerding DN, Muto CA, Owens RC Jr. Treatment of *Clostridium difficile* infection. Clin Infect Dis 2008;46(suppl 1):S32-42.
 14. Surawicz CM. Reining in recurrent *Clostridium difficile* infection--who's at risk? Gastroenterology 2009;136:1152-1154.
-