

*Clostridium difficile*에 의한
설사의 임상적 고찰

연세대학교 대학원
의학과
김 준 형

Clostridium difficile 에 의한
설사의 임상적 고찰

지도 김 준 명 교수

이 논문을 석사 학위 논문으로 제출함

2006 년 6 월 일

연세대학교 대학원

의 학 과

김 준 형

김준형의 석사 학위논문을 인준함

심사위원_____인

심사위원_____인

심사위원_____인

연세대학교 대학원

2006 년 6 월 일

감사의 글

항상 열린 마음으로 논문에 대해 토론을 할 수 있도록 해주셨으며, 부족한 부분에 대한 날카로운 지적과 보충으로 이 논문이 완성될 때까지 항상 마음을 써 주신 김준명 교수님께 감사의 말씀을 드립니다. 또한 실험과 관련된 부족한 면을 날카롭게 지적해 주시고 각별한 조언을 주신 이경원 교수님, 신전수 교수님께도 깊은 감사 드립니다. 특히 본 논문에서 실험을 도와 주신 진단검사의학과 김희정 선생님께 감사 드립니다. 논문의 주제 설정 및 방향에 대해서 조언을 해 주신 최준용 선생님, 통계 및 세세한 부분까지 조언을 해 주신 김영근 선생님, 자료 정리를 도와주신 김연아, 박윤선, 신소연 선생님께도 감사 드립니다.

현재의 제가 있기까지 키워주신 부모님과 할아버지, 할머니께 감사 드립니다. 마지막으로, 본인이 많이 힘든 와중에도 저를 먼저 생각해주는 아내 소영이에게도 고맙다는 말을 전합니다.

저자 씀

차 례

그림 및 표 차례

국문요약	1
I. 서론	4
II. 재료 및 방법	7
1. 정의	7
2. 대상	7
3. 방법	8
가. <i>C.difficile</i> 의 특징	8
나. 환자의 임상 양상	8
다. 통계적 분석	9
III. 결과	11
1. <i>C. difficile</i> 에 의한 설사의 임상적 특징	11
2. <i>C. difficile</i> 에 의한 설사의 예후	16

3. Toxin A 유무에 따른 임상 양상의 차이.....	23
IV. 고찰.....	27
V. 결론.....	35
참고문헌.....	36
영문요약.....	46

그림 차례

Figure 1. Electrophoresis patterns of different types of *C. difficile* strains8

표 차례

Table 1. Primers that were used to detect <i>Clostridial</i> toxin	9
Table 2. Baseline characteristics, symptoms and laboratory finding of CDAD.....	12
Table 3. Comorbid medical condition and predisposing factors of CDAD.....	14
Table 4. Bacteriologic characteristics of CDAD	15
Table 5. Annual change of bad prognosis percentage	16
Table 6. Prognosis according to bacterial characteristics.....	17
Table 7. Prognosis according to baseline characteristics of patient...18	
Table 8. Differences of comorbid medical conditions between two prognosis groups.....	18
Table 9. Differences of symptom severity and laboratory finding according to prognosis.....	19

Table 10. Differences of predisposing factors between two prognosis groups	20
Table 11. Prognosis according to antibiotics use.	21
Table 12. Poor prognosis factor for CDAD by univariate analysis..	22
Table 13. Independent poor prgnosis factor for CDAD	23
Table 14. Difference of baseline characteristics between toxin A(+) and toxin A(-) groups	24
Table 15. Differences of comorbid medical condition between toxin A(+) and toxin A(-) groups.....	24
Table 16. Differences of symptoms and laboratory findings between toxin A(+) and toxin A(-) groups	25
Table 17. Differences of predisposing factors of CDAD between toxin A(+) and toxin A(-) groups.....	26

국문요약

Clostridium difficile 에 의한 설사의 임상적 고찰

내 용

서론: *Clostridium difficile*(이하 *C. difficile*)에 의한 설사(*Clostridium difficile* associated diarrhea; CDAD)는 경한 설사 증상부터 전격성 위막성 대장염까지 임상 경과가 다양하다. 최근에 유럽과 북미에서 *C. difficile* 감염의 발생률이 증가하고 고전적 치료에 잘 반응하지 않으며 이환률이 증가하였고, 이러한 원인이 binary toxin을 생성하는 새로운 균주의 출현에 기인한다고 보고되었다.

재료 및 방법: 2002년 8월부터 2004년 12월까지 *C. difficile*에 의한 설사가 진단된 20세 이상인 환자들을 대상으로 후행성 Cohort 연구를 하였다. 세균성 요인을 확인하기 위해 *cdtA*, *cdtB*, *tcdA*, *tcdA rep* 그리고 *tcdB* gene을 확인하였다. 설사가 치료 시작 후 11일 이상 지속되거나, 2달 이내에 재발하거나, 수술 혹은 다른 시술이

필요한 경우, 사망한 경우 예후가 좋지 않은 것으로 정의하였다.

결과: 환자 들의 평균 나이는 61.1세 였으며 증상 발현 전에 사용된 항생제 중 cephalosporin계열이 71%로 가장 많았으며 그 다음이 aminoglycoside계열로 52.7%였다. Toxin A와 toxin B 모두 양성인 균이 91예, toxin B만 양성인 균이 24예였으며, Binary toxin 생성하는 *C. difficile*는 1 예에서만 확인되었다. Toxin B만 양성인 균은 제산제를 많이 사용하였다($p<0.05$). 매년 예후가 좋지 않은 비율이 증가하여 2002년에는 32.1%였으나 2004년에는 68.8%로 증가하였다($p<0.05$). 예후가 좋지 않은 경우는 50예(38.2%)였고 81예(61.8%)에서 예후는 양호하였다. 예후가 좋지 않은 환자들의 평균 나이가 예후가 좋은 환자들의 나이보다 많았다(65.8 ± 11.8 vs 58.2 ± 15.0 세, $p=0.003$). 고령, 남성, Hb 저하, 증상 발현 후 사용한 항생제의 개수 사용, 항생제 사용 기간이 긴 경우, carbapenem, aminoglycoside, glycopeptide 사용, 증상 발현 이후 치료가 시작될 때까지의 기간, 그리고 높은 Charlson index가 불량한 예후 인자로 확인되었다. 그러나 독립적인 예후

인자를 조사했을 때에는 환자의 나이만이 예후에 중요한 영향을 미치는 요소로 확인되었다(aOR 1.06; 95% CI, 1.00-1.13 ; $p=0.036$).

결론: Toxin B 만 양성인 환자는 제산제를 더 많이 투약 받았으며, 고령이 CDAD 독립적인 불량한 예후인자이다. 그러므로 고령인 CDAD 환자에서 치료에 보다 세밀한 주의를 요한다.

핵심되는 말: *Clostridium difficile*, *Clostridium difficile* 관련 설사, 예후인자, 설사

Clostridium difficile 에 의한 설사의 임상적 고찰

<지도교수 김준명>

연세대학교 대학원 의학과

김 준 형

I. 서론

Clostridium difficile(이하 *C. difficile*)은 항생제 사용에 의해 발생하는 설사 원인의 15%를 차지하며, 건강한 성인의 5%에서 정착되어 있다.^{1, 2} 또한 *C. difficile*에 의한 설사(*Clostridium difficile* associated diarrhea; CDAD)선진국에서 원내 설사의 주된 감염성 원인 중 하나

이기도 하다.²⁻⁵ *C. difficile*에 의한 설사는 병원성 균주에서 나오는 protein exotoxins에 의해서 발생한다.^{4,6} Toxin A와 Toxin B는 염증을 유발하면서 세포 독성을 갖고 있어 병인기전에서 중요한 역할을 하고 있다.

최근 2 달 이내의 항생제 사용이 *C. difficile*에 의한 설사의 가장 중요한 위험인자로 알려져 있으나 이 외에도 고령이나 기저 질환의 중증도 등의 환자 요인도 *C. difficile*에 의한 설사 발생에 영향을 미친다.^{7,8} 병원성을 가진 *C. difficile* 감염의 임상 경과는 무증상 보균자, 경증의 설사부터 전격성 위막성 대장염, 사망까지 매우 다양하다.^{2,4,9,10} 과거에는 세균성 요인보다는 숙주 요인들에 의해 임상 경과가 달라진다고 알려져 있었다.^{11,12} 그러나 최근에 유럽과 북미에서 *C. difficile* 감염의 발생률이 증가하고 고전적 치료에 잘 반응하지 않으며 이환률이 증가하고^{13,14} 이러한 원인이 toxin을 많이 분비하는 새로운 균주의 출현에 기인한다고 보고되었다.¹⁵

*C. difficile*에 의한 설사에 대하여 우리 나라에서는 연구가 많이 이

루어지지 않았으며, 주로 내시경 소견과 임상양상에 대한 발표는 있었으나 *C. difficile*의 특성과 임상 양상이 발표된 적은 없다. 최근 새로운 *C. difficile* 균주가 외국에서 동정되었으며, *C. difficile*에 의한 설사의 병태 생리를 고려해 볼 때 *C. difficile* 균주에 대한 연구가 필요하겠다.

본 연구에서는 *C. difficile*에 의한 설사에서 동정된 균주의 특징과 임상 양상에 대하여 알아보고 *C. difficile*에 의한 설사의 예후에 영향을 미치는 숙주 요인과 세균성 요인을 확인해 보고자 한다.

II. 재료 및 방법

1. 정의

*C. difficile*에 의한 설사는 3일 이상 하루에 3차례 이상 설사를 하면서 toxin을 생성하는 *C. difficile*이 동정된 경우로 하였다. 최소 연속된 3일간 정상적인 배변 횟수와 고형변을 보면 치료가 된 것으로 하였다. *C. difficile*에 의한 설사는 유발 항생제를 중단하고 대증 치료만 하여도 치료되는 경우가 많고, 심한 경우 경구용 metronidazole이나 vancomycin으로 10일간 치료하면 94% 이상이 치료된다.¹⁶ 그러므로 설사가 치료 시작 후 10일 이내에 치료되면 예후가 좋은 것으로 하였다. 설사가 치료 시작 후 11일 이상 지속되거나, 2달 이내에 재발하거나, 수술 혹은 다른 시술(rectal tube 삽입 등)이 필요한 경우, 사망한 경우 예후가 좋지 않은 것으로 정의하였다.

2. 대상

2002년 8월부터 2004년 12월까지 *C. difficile*에 의한 설사가 진단된 20세 이상인 환자들을 대상으로 후행성 Cohort 연구를 하였다.

3. 방법

가. *C. difficile*의 특징

*C. difficile*를 혐기성 배양 후 분리된 집락에서 DNA를 추출하고 중합 연쇄 반응 및 증폭하여 전기영동으로 *cdtA*, *cdtB*, *tcdA*, *tcdA rep*, *tcdB gene*의 유무를 확인하였다. 이 때 사용한 primer는 Table 1에 표현하였다.

나. 환자의 임상 양상

나이, 성별, 입원 기간, 중환자실의 재실 여부 및 기간을 확인하였다. 증상은 설사의 기간, 설사의 빈도, 발열, 복통, 오심, 구토 및 혈변의 유무를 조사하였고, 증상 발현 시의 혈액검사, albumin, 입원 시의 albumin을 확인하였다. 제산제 및 아편제 복용 유무, 식이 방법을 조사하였으며, 증상 발현 2달 전부터 사용한 항생제 개수 및 기간, 진단 후 사용한 항생제 개수와 기간, 항생제의 종류를 조사하였으며 배변 완화제, 지사제, probiotics의 사용 여부, 수술, 항암화학치료 시행 여부도 조사하였다. 증상 발현 이후 치료 시작까지의 기간, 치료

Table 1. Primers that were used to detect *Clostridial* toxin.

1. <i>cdtA</i>	cdtApos	TGA ACC TGG AAA AGG TGA TG
	cdtArev	AGG ATT ATT TAC TGG ACC ATT TG
2. <i>cdtB</i>	cdtBpos	CTT AAT GCA AGT AAA TAC TGA G
	cdtBrev	AAC GGA TCT CTT GCT TCA GTC
3. <i>tcdA</i>	NK2	CCC AAT AGA AGA TTC AAT ATT AAG CTT
	NK3	GGA AGA AAA GAA CTT CTG GCT CAC TCA
		GGT
4. <i>tcdA rep</i>	NK9	CCA CCA GCT GCA GCC ATA
	NK11	TGA TGC TAA TAA TGA ATC TAA AAT GGT AAC
5. <i>tcdB</i>	NK104	GTG TAG CAA TGA AAG TCC AAG TTT ACG C
	NK105	CAC TTA GCT CTT TGA TTG CTG CAC CT

기간, 치료 방법을 조사하였으며 이 외에도 면역억제제 투여, 신부전, 당뇨, 치매, 전이성 암, 뇌졸중의 과거력과 환자의 comorbidity 확인을 위해 Charlson comorbidity index¹⁷를 조사하였다.

다. 통계적 분석

연속형 변수에 대해서 independent samples t-test를 시행하였으며, 이산형 변수에 대해서 χ^2 test를 시행하였다. 예후 인자를 확인하기 위

하여 multiple logistic regression model을 사용하였으며, 그 결과는 95% 신뢰구간으로 adjusted odds ratio로 표현하였다. 모든 p-value는 2-tailed로 0.05 미만일 때 의미있는 것으로 판단하였다. 통계적 검정은 SPSS for Windows, version 12.0 프로그램을 사용하였다.

III. 결과

1. *C. difficile*에 의한 설사의 임상적 특징

*C. difficile*에 의한 설사 환자는 총 131명 있었으며 이들의 나이는 평균 61.1세였으며 남자가 여자보다 1.38배 많았다. 증상은 혈변이 14명(10.7%)에서 있었으며, 발열은 35명(26.7%), 복통은 34명(26.1%), 오심은 22명(16.9%), 구토는 21명(16.9%)에서 있었고 설사는 평균 하루에 7.6회 있었다. 증상 발현 시 시행한 혈액검사 결과 백혈구 $10818/\mu\text{l}$, 혈색소 10.9 g/dl, 혈소판 $234\text{k}/\mu\text{l}$ 였으며 albumin은 3.13g/dl으로 내원시 albumin 3.41g/dl과 비교하였을 때 감소하였다(Table 2). 증상 발현 전 중환자실에 입원한 경우는 54명(41.2%)으로 중환자실 평균 재원 기간은 22.7일이었다. 면역억제제를 복용한 환자는 37명(28.2%), 당뇨 37명(28.2%), 신장질환 30명(22.9%), 치매 2명(1.5%), 전이 암 15명(11.5%), 뇌졸중 22명(16.8%), Charlson comorbidity index 평균 4.97점이었다. *C. difficile*에 의한 설사를 잘 유발하는 소인들을 보면 제산제 복용한 환자 78명(59.5%), 아편계 진통제는 28명(21.4%),

Table 2. Baseline characteristics, symptoms and laboratory finding of CDAD

Parameter	No.(%) of patient
Baseline characteristics	
Age(year)	61.1 (46.8-75.4)
Male : Female	1.38 : 1
Symptom severity	
Bleeding	14 (10.7%)
Fever	35 (26.7%)
Diarrhea frequency	7.6 (2.5-12.7)
Abdominal pain	
severe	6 (4.6%)
moderate	16 (12.3%)
mild	12 (9.2%)
none	96 (73.3%)
Nausea	
severe	9 (6.9%)
moderate	9 (6.9%)
mild	4 (3.1%)
none	108 (82.4%)
vomiting	
severe	7 (5.3%)
moderate	10 (7.6%)
mild	4 (3.1%)
none	109 (83.2%)
Laboratory findings	
WBC (/μℓ)	10,818 (4,010-17,626)
Hb (g/dℓ)	10.9 (9.0-12.6)
Plt (/μℓ)	234k (222k-244k)
Albumin on admission	3.41 (2.69-4.14)
Albumin on symptom onset	3.13 (2.65-3.70)

완하제 28명(44.3%), 지사제 67명(51.1%), 정장제 18명(13.7%), 최근 2달 내에 수술한 환자가 47명(35.9%), 항암화학요법을 시행한 환자가 25명(19.1%) 였으며, 증상 발현 전에 평균 2.33개의 항생제를 23일간 사용하였다(Table 3). 세균적 특성을 보면 binary toxin이 나온 환자는 1명(0.8%)이었으며, toxin B만 양성인 환자는 24명(18.3%), Toxin A와 toxin B가 모두 양성인 환자는 91명(69.5%)이었다. 동정된 양이 많은 환자는 95명(72.5%)였으며, 대변 채취 후 결과 확인까지 약 7.5일 걸렸다(Table 4).

Table 3. Comorbid medical condition and predisposing factors of CDAD.

Parameter	No.(%) of patient
Comorbid medical conditions	
ICU admission	54 (41.2%)
ICU duration (days)	22.7 (0.8-44.4)
Immunosuppression	37 (28.2%)
DM	37 (28.2%)
renal disease	30 (22.9%)
Dementia	2 (1.5%)
metastatic cancer	15 (11.5%)
Stroke	22 (16.8%)
Charlson comorbidity index*	4.97 (2.05-7.89)
Factors predisposing to CDAD	
Antiacid	78 (59.5%)
Opiate	28 (21.4%)
Feeding	
oral	93 (71%)
tube	29 (22.1%)
TPN	7 (5.3%)
Laxative	28 (44.3%)
Antidiarrheal	67 (51.1%)
Probiotics	18 (13.7%)
Surgery	47 (35.9%)
Chemotherapy	25 (19.1%)
Before symptom onset	
No. of antibiotics	2.33 (0.42-4.24)
Duration (days)	23.0 (2.0-44.0)

Table 4. Bacteriologic characteristics of CDAD.

Bacteriologic factor		No.(%) of patient
Toxin type		
Binary toxin		1 (0.8%)
Toxin A(-)/B(+)		24 (18.3%)
Toxin A(+)/B(+)		91 (69.5%)
Culture		
Amount	many	95 (72.5%)
	some	21(16.0%)
	few	15(11.5%)
Duration from sampling to report (days)		7.5 (2.6-12.4)

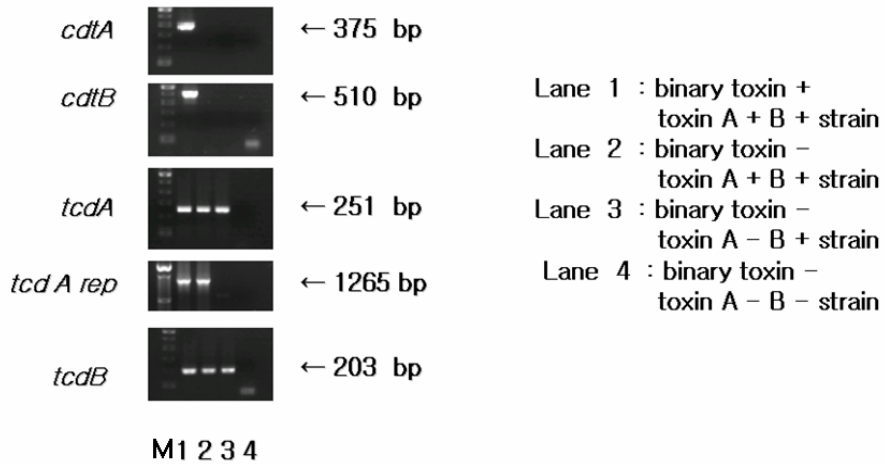


Fig 1. Electrophoresis patterns of different types of *C. difficile* strains.

2. *C. difficile*에 의한 설사의 예후

총 131명 중 *C. difficile* 감염 관련 사망 12명, 가망 없는 퇴원 3명, rectal tube 삽입 1명, 재발한 환자가 3명, colostomy 시행한 환자가 1명 등 예후가 좋지 않은 환자는 50이었고 81명에서 예후는 양호하였다. 매년 예후가 좋지 않은 빈도를 조사했을 때, 해가 지날수록 예후는 좋지 않았다(Table 5).

Table 5. Annual change of bad prognosis percentage. The frequencies of bad prognosis increase annually from 32.1% in 2002 to 68.8% in 2004 (p=0.026).

Years	Prognosis		Total
	Bad (n = 50)	Good (n = 81)	
2002	9 (32.1%)	19 (67.9%)	28
2003	30 (34.5%)	57 (65.5%)	87
2004	11 (68.8%)	5 (31.3%)	16

세균적 요인을 살펴 보았을 때 Toxin B만 양성인 사람과 toxin A와 toxin B 모두 양성인 환자간의 예후는 차이를 보이지 않았다. 2004년 5월 외국인 환자 1명에서만 binary toxin을 생성하는 균이 확인되었다. *C. difficile*가 분리되는 양이나, 배양 결과가 보고될 때까지

의 시간은 두 군간의 차이는 보이지 않았다 (Table 6).

Table 6. Prognosis according to bacterial characteristics. There was only one strain producing binary toxin.

Bacteriologic factor	Prognosis		p
	Bad (n = 50)	Good (n = 81)	
Toxin type			
Binary toxin	1	0	0.946
Toxin A	31 (79.5%)	60 (78.9%)	
Culture			
Amount	many	35 (70.0%)	0.258
	some	11 (22.0%)	
	few	4 (8.0%)	
Duration from sampling to report (days)	7.74	7.42	0.757

환자 요인을 살펴 보면, 예후가 불량한 군에서 나이가 더 많았으며, 여자보다는 남자가 예후가 좋지 않았다(Table 7). 환자의 기저 질환 중 예후가 좋지 않은 군에서 Charlson comorbidity index가 더 높았으며, 이외의 부분에서는 두 군간의 차이를 보이지 않았고(Table 8), 발열, 복통, 오심, 구토 등 다른 증상에서는 두 군간의 차이가 없었다. 혈액 검사 결과 예후가 좋지 않은 군에서 Hb이 더 낮았으며, 이

외에는 두 군간의 차이가 없었다(Table 9).

Table 7. Prognosis according to baseline characteristics of patients. * : $p < 0.05$

Baseline characteristics	Prognosis		p
	Bad (n = 50)	Good (n = 81)	
Age (year) *	65.8 (54.0-77.6)	58.2 (43.2-73.2)	0.003
Male *	35 (70.0%)	41 (50.6%)	0.029
Female	15 (30.0%)	40 (49.4%)	

Table 8. Differences of comorbid medical conditions between two prognosis groups. * : $p < 0.05$

Comorbid medical conditions	Prognosis		p
	Bad (n = 50)	Good (n = 81)	
ICU admission	23 (46%)	31 (38.3%)	0.383
ICU duration (days)	25.8	20.4	0.359
Immunosuppression	18 (36.0%)	19 (23.5%)	0.121
DM	19 (38.0%)	18 (22.2%)	0.051
Renal disease	14 (28.0%)	16 (19.8%)	0.292
Dementia	0 (0%)	2 (2.5%)	0.524
Metastatic cancer	6 (12.0%)	9 (11.1%)	0.877
Stroke	12 (24.0%)	10 (12.3%)	0.083
Charlson comorbidity index*	5.90 (\pm 3.04)	4.40 (\pm 2.71)	0.004

Table 9. Differences of symptom severity and laboratory finding according to the prognosis. * : p < 0.05

Characteristics	Prognosis		P
	Bad (n = 50)	Good (n = 81)	
Symptom severity			
Bleeding	7 (15.9%)	7 (11.7%)	0.571
Fever	15 (30.0%)	20 (25.0%)	0.548
Diarrhea frequency	8.64	6.99	0.097
Abdominal pain			0.425
severe	3 (6.1%)	3 (3.7%)	
moderate	6 (12.2%)	10 (12.3%)	
mild	2 (4.1%)	10 (12.3%)	
none	38 (77.6%)	58 (71.6%)	
Nausea			0.201
severe	2 (4.1%)	7 (8.6%)	
moderate	5 (10.2%)	4 (4.9%)	
mild	0 (0%)	4 (4.9%)	
none	42 (85.7%)	66 (81.5%)	
Vomiting			0.184
severe	1 (2.0%)	6 (7.4%)	
moderate	5 (10.2%)	5 (6.2%)	
mild	0 (0%)	4 (4.9%)	
none	43 (87.8%)	66 (81.5%)	
Laboratory findings			
WBC (/μl)	11356 (± 7735)	10503 (± 6235)	0.511
Hb (g/dl) *	10.5 (± 1.84)	11.2 (± 1.70)	0.041
Plt (/μl)	212k (± 98k)	246k (± 129k)	0.124
Albumin on admission	3.29 (± 0.72)	3.48 (± 0.73)	0.166
Albumin onsymptom onset	3.00 (± 0.50)	3.21 (± 0.61)	0.165

*C. difficile*에 의한 설사를 잘 유발하는 조건 중 증상 발현 이후에 사용된 항생제 개수가 많은 경우 예후가 좋지 않았다(Table 10).

Table 10. Differences of predisposing factors between two prognosis groups.

* : $p < 0.05$

Predisposing factors	Prognosis		p
	Bad (n = 50)	Good (n = 81)	
Antiacid	34 (68.0%)	44 (55.7%)	0.164
Opiate	11 (22.0%)	17 (21.8%)	0.978
Feeding	oral	63 (79.7%)	0.111
	tube	13 (16.5%)	
	TPN	3 (3.8%)	
Laxative	24 (48.0%)	34 (42.0%)	0.500
Antidiarrheal	25 (50.0%)	42 (51.9%)	0.837
Probiotics	7 (14.0%)	11 (13.6%)	0.946
Surgery	15 (30.0%)	32 (39.5%)	0.270
Chemotherapy	7 (14.0%)	18 (22.2%)	0.245
Before symptom onset			
No. of antibiotics	2.27	2.36	0.781
Duration (days)	26.6	20.8	0.295
After symptom onset			
No. of antibiotics*	2.98	1.99	0.007
Durtation (days)	18.6	15.9	0.456

증상 발현 이후 사용된 항생제의 종류를 조사해 보면 예후가 좋지 않은군에서 carbapenem, glycopeptide, aminoglycoside를 더 많이 사용하였다(Table 11).

Table 11. Prognosis according to antibiotic use. Patients, who were given carbapenems, aminoglycosides, glycopeptides after the symptom onset, showed poor prognosis. * : $p < 0.05$

Antibiotics	Prognosis		p
	Bad (n = 50)	Good (n = 81)	
Before symptom onset			
1 st cephalosporin	1 (2.0%)	3 (3.7%)	0.582
2 nd cephalosporin	7 (14.0%)	12 (14.8%)	0.898
3 rd cephalosporin	31 (62.0%)	53 (65.4%)	0.691
4 th cephalosporin	0 (0%)	1 (1.2%)	0.430
Quinolones	8 (19.0%)	8 (6.8%)	0.298
Carbapenems	7 (14.0%)	9 (11.1%)	0.624
Aminoglycosides	23 (46.0%)	46 (56.8%)	0.230
Anti-pseudomonal penicillin	0 (0%)	3 (3.7%)	0.169
Macrolides	3 (6.0%)	3 (3.7%)	0.541
Glycopeptide	8 (16.0%)	15 (18.5%)	0.713
Etc.	11 (22.0%)	20 (24.7%)	0.725
After symptom onset			
1 st cephalosporin	2 (4.0%)	1 (1.2%)	0.304
2 nd cephalosporin	6 (12.0%)	7 (8.6%)	0.532
3 rd cephalosporin	28 (56.0%)	41 (50.6%)	0.549
4 th cephalosporin	1 (2.0%)	5 (6.2%)	0.267
Quinolones	12 (24.0%)	18 (22.2%)	0.814
Carbapenems*	19 (38.0%)	9 (11.1%)	0.000
Aminoglycosides*	29 (58.0%)	32 (39.5%)	0.039
Anti-pseudomonal penicillin	3 (6.0%)	4 (4.9%)	0.793
Macrolides	0 (0.0%)	1 (1.2%)	0.430
Glycopeptide*	20 (40.0%)	18 (22.2%)	0.029
Etc.	14 (28.0%)	14 (17.3%)	0.146

불량한 예후 인자를 살펴보면 고령, 남성, Hb 저하, 증상 발현 후 사용한 항생제의 개수 사용, 항생제 사용 기간이 긴 경우, carbapenem, aminoglycoside, glycopeptides 사용, 증상 발현 이후 치료

Table 12. Poor prognosis factor for CDAD by univariate analysis. *: $p < 0.05$

Variables	Number of poor prognosis / number of patients (%)	Odds ratio (95% CI)	p
Age*		1.04 (1.01-1.07)	0.004
Male sex		2.28 (1.08-4.80)	0.031
Male*	35/76 (46)		
Female	15/55 (27)		
Hb*		0.79 (0.63-0.99)	0.044
Albumin on admission		0.69 (0.41-1.17)	0.167
Albumin on symptom onset		0.52 (0.27-1.03)	0.060
After symptom onset			
No. of antibiotics*		1.28 (1.06-1.53)	0.009
Carbapenem*		4.90 (2.00-12.04)	0.001
Aminoglycoside*		2.12 (1.03-4.33)	0.041
Glycopeptide*		2.33 (1.08-5.05)	0.031
Duration from symptom onset to treatment*		1.06 (1.01-1.12)	0.029
Diabetes		2.15 (0.99-4.66)	0.054
Stroke		2.24 (0.89-5.67)	0.088
Charlson comorbidity index*		1.20 (1.06-1.36)	0.005

가 시작될 때까지의 기간, 그리고 높은 Charlson index가 불량한 예후

인자로 확인되었다(Table 12).

그러나 독립적인 예후 인자를 조사했을 때에는 환자의 나이만이 예후에 중요한 영향을 미치는 요소로 확인되었다(Table 13).

Table 13. Independent poor prognostic factor for CDAD. * : p < 0.05

Risk factor	Adjusted Odds ratio (95% CI)	p
Age*	1.06 (1.00-1.13)	0.036
Sex	2.25 (0.58-8.70)	0.239
No. of antibiotics after symptom onset	1.16 (0.86-1.56)	0.327
Albumin on symptom onset	1.99 (0.38-10.30)	0.414
Hb	0.74 (0.50-1.08)	0.115
Duration from symptom onset to treatment	1.06 (0.99-1.14)	0.087
Charlson comorbidity index	1.04 (0.79-1.36)	0.155

3. Toxin A 유무에 따른 임상 양상의 차이

Toxin A의 유무에 따른 나이, 성별의 차이는 없었으며(Table 14), 기저 질환(Table 15), 임상 증상 및 혈액검사에서도 차이는 보이지 않았다(Table 16). Toxin A를 분비하는 균주가 동정된 환자에서는 통계적 의미는 없으나 입원부터 발병까지의 기간이 짧았으며(26.6 ± 4.1 vs 57.4 ± 16.0 , $p=0.074$), 제산제를 많이 사용하였다($p<0.05$)(Table 17).

Table 14. Difference of baseline characteristics between toxin A(+) and toxin A(-) groups.

Characteristics	Toxin A(+)/B(+)	Toxin A(-)/B(+)	P
Baseline characteristics			
Age (year)	60.2 (45.7-74.7)	62.9 (48.2-77.6)	0.428
Male	51 (56.0%)	16 (66.7%)	0.348
Female	40 (44.0%)	8 (33.3%)	

Table 15. Differences of comorbid medical condition between toxin A(+) and toxin A(-) groups. There was no difference between two groups.

Characteristics	Toxin A(+)/B(+)	Toxin A(-)/B(+)	P
Comorbid medical conditions			
ICU admission	37 (40.7%)	11 (45.8%)	0.647
ICU duration (days)	23.0 (\pm 3.41)	25.8 (\pm 7.78)	0.717
Duration from admission to symptom onset	26.6 (\pm 4.1)	57.4 (\pm 16.0)	0.074
Immunosuppression	26 (28.6%)	7 (29.2%)	0.954
DM	25 (27.5%)	8 (33.3%)	0.572
Renal disease	21 (23.1%)	5 (20.8%)	0.815
Dementia	1 (1.1%)	1 (4.2%)	0.306
Metastatic cancer	10 (11.0%)	3 (12.5%)	0.835
Stroke	13 (14.3%)	5 (20.8%)	0.432
Charlson comorbidity index	4.77 (\pm 2.82)	5.42 (\pm 3.11)	0.330

Table 16. Differences of symptoms and laboratory findings between toxin A(+) and toxin A(-) groups. There were no differences between two groups in symptoms and laboratory findings.

Characteristics	Toxin A(+)/B(+)	Toxin A(-)/B(+)	p
Symptom severity			
Bleeding	9 (13.0%)	2 (10.5%)	0.769
Fever	25 (7.5%)	7 (29.2%)	0.869
Diarrhea frequency	7.47	7.57	0.936
Abdominal pain			0.394
severe	3 (3.3%)	1 (4.3%)	
moderate	9 (9.9%)	4 (17.4%)	
mild	8 (8.8%)	0 (0.0%)	
none	71 (78.0%)	18 (78.3%)	
Nausea			0.421
severe	6 (6.6%)	2 (8.7%)	
moderate	7 (7.7%)	0 (0.0%)	
mild	3 (3.3%)	0 (0.0%)	
none	75 (82.4%)	21 (91.3%)	
Vomiting			0.090
severe	6 (6.6%)	1 (4.3%)	
moderate	9 (9.9%)	0 (0.0%)	
mild	1 (1.1%)	2 (8.7%)	
none	75 (82.4%)	20 (87.0%)	
Laboratory findings			
WBC (/ μ l)	11,303 (\pm 7,229)	10,756 (\pm 6,519)	0.757
Hb (g/dl)	10.9 (\pm 1.63)	10.9 (\pm 1.93)	0.872
Plt (/ μ l)	237k (\pm 106k)	224k (\pm 178k)	0.753
Albumin on admission	3.35 (\pm 0.73)	3.54 (\pm 0.58)	0.255
Albumin on disease onset	3.14 (\pm 0.59)	3.00 (\pm 0.46)	0.243

Table 17. Differences of predisposing factors to CDAD between Toxin A(+) and toxin A(-) groups. Toxin A(+) group took more antiacid(p<0.05).

Characteristics		Toxin A(+)/B(+)	Toxin A(-)/B(+)	P
Factors predisposing to CDAD				
Antiacid*		58 (65.2%)	10 (41.7%)	0.037
Opiate		20 (22.7%)	6 (25.0%)	0.815
Feeding	oral	58 (65.2%)	19 (79.2%)	0.562
	TPN	25 (28.1%)	4 (16.7%)	
	tube	6 (6.7%)	1 (4.2%)	
Laxative		39 (42.9%)	12 (50.07%)	0.531
Antidiarrheal		51 (56.0%)	14 (58.3%)	0.840
Probiotics		9 (9.9%)	5 (20.8%)	0.145
Surgery		35 (38.5%)	8 (33.3%)	0.644
Chemotherapy		20 (22.2%)	2 (8.3%)	0.131
Before onset	No. of antibiotics	2.37	2.96	0.189
	Duration (days)	21.65	31.45	0.382
After onset	No. of antibiotics	2.33	2.83	0.409
	Durtation (days)	15.97	20.38	0.580

IV. 고찰

병원성을 가진 *C. difficile* 감염의 임상 경과는 무증상 보균자, 경증의 설사부터 전격성 위막성 대장염, 사망까지 매우 다양하며^{2, 4, 9, 10} 적절한 치료를 빨리 시작하지 않으면 이환율 및 사망률이 75%에 이른다는 보고도 있다.¹⁸ 미국에서는 한 건의 *C. difficile*에 의한 설사가 발생할 때마다 \$3,600의 추가 비용이 발생하며, 매년 10억\$의 추가 비용이 든다.¹⁹ 이전에는 *C. difficile* 감염으로 인한 경과가 좋지 않거나 심하게는 사망에 이르는 경우가 3% 미만으로⁷ 관심을 끌지 못했으나, 2000년대 이후로 미국에서는 중증의 *C. difficile*에 의한 설사 환자가 급증하고 있다.²⁰ 또한 부검 시 처음 진단된 위막성 대장염이 35%에 달하며, 중환자실에서의 상당수의 패혈증이 *C. difficile*에 의한 것일 수도 있다는 주장도 있다.²¹ *C. difficile*에 의한 설사 임상적 특징과 예후에 영향을 미칠 수 있는 환자 요인과 세균성 요인을 확인하고 Toxin A의 유무에 따른 임상 양상의 차이를 알아보기 위하여 본 연구를 진행하였다.

*C. difficile*에 의한 설사의 위험인자로는 항생제의 사용력이 중요하며 clindamycin이 가장 상대적 위험도가 높지만,²² 실제로는 사용 빈도가 가장 높은 cephalosporin과 penicillin이 임상적으로 흔한 *C. difficile*에 의한 설사의 원인 항생제이다. 본 연구에서도 *C. difficile*에 의한 설사가 발생한 환자들에서 증상 발현 이전에 가장 많이 사용한 항생제는 cephalosporin 계열로 131명 중 93명이 사용하여 71%를 차지하였으며, aminoglycoside 계열이 52.7%로 두 번째로 많았다. 이는 항생제 치료 시에 cephalosporin과 aminoglycoside 병합요법이 흔히 처방되기 때문인 것으로 생각된다.

미국, 캐나다 등지에서 이환률이 증가하였는데,^{13, 14} 본 연구에서도 매년 예후가 좋지 않은 빈도가 증가하는 것이 확인되었다. 2002년에는 예후가 좋지 않은 빈도가 32.1%였으나 2004년에는 68.8%로 증가하였다($p < 0.05$). 2002년 환자 수가 적은 것은 2002년 8월에 발생한 환자부터 조사를 하였기 때문에 1월부터 7월까지의 환자들이 제외되었기 때문일 수 있으며, 2004년에 환자가 적은 것은, 전반적으로 *C.*

difficile 관련 설사의 발생률이 증가하는 추세임을 고려하면,^{14, 23} *C. difficile* 관련 설사의 발생이 감소하였다기 보다는 대변에서의 *C. difficile* 동정을 위한 처방이 감소하였기 때문으로 생각된다. 2002년과 2004년은 2003년에 비해 전체 환자 수가 적어 절대적인 환자 수는 2003년이 가장 많지만 비율을 볼 때는 예후가 좋지 않은 환자들이 증가함을 알 수 있다.

본 연구에서 예후가 좋지 않은 환자들은 고령이고, 남성이었으며, 증상 발현 시 Hb 수치가 낮고, 입원 및 진단 당시의 albumin 수치가 낮았다. 또한 이들은 증상 발현 후 사용한 항생제 개수가 많고, 각종 항생제 중 carbapenem, aminoglycoside, glycopeptide 사용하였으며, Charlson comorbidity index가 높았다. 이 중에서 환자의 나이가 위막성 대장염의 예후에 영향을 미칠 수 있는 유일한 독립 위험 요인이었다. *C. difficile* 관련 설사의 중증도는 증상의 중증도 외에 대장내시경 소견, 대변에서 관찰되는 백혈구 수 등도 포함하여 중증도를 분류할 수 있다. 그러나 본 연구에서는 대장내시경 소견 및 대변에서

의 백혈구 수를 확인할 수 없어 증상의 중증도만 파악할 수 있었으며, 본 연구 결과 *C. difficile* 관련 설사의 중증도가 예후에 어느 정도 영향을 미치는지는 알 수 없으나, 증상의 중증도만을 보았을 때는 예후에 영향을 미치지 않았다. 또한 적절한 치료를 빨리 시작하지 않으면 이환율 및 사망률이 증가한다는 보고가 있어¹⁸, *C. difficile* 이 동정되어 결과가 보고되는 시간 및 증상 발현 이후 치료 시작할 때까지의 시간을 조사하였으나 이들 모두 예후에는 영향을 미치지 못하였다.

다른 연구에서는 만성신부전이 있는 경우, 백혈구가 15,000/mm³ 이상, 지역사회 획득 설사인 경우 조기 재발할 가능성이 높으며,²⁴ albumin이 2.5g/dL 미만이거나 발병 전이나 치료 중에 중환자실에 있는 경우,²⁵ 또한 *C. difficile*에 의한 설사 발병 후에도 항생제 치료가 지속적으로 필요한 경우에도 metronidazole로 치료할 때 실패할 확률이 높았다.²⁶ Albumin이 2.5g/dL 미만, 재원 기간 동안 3개 이상의 항생제 사용 그리고 일주일 간의 치료에도 *C. difficile* toxin의 지속적인

검출 등이 사망률을 증가시킨다는 보고가 있다.²⁷

*C. difficile*에 의한 설사의 세균적 특성을 확인하기 위하여 toxin A와 toxin B, 그리고 binary toxin을 조사하였다. Toxin A-음성/toxin B-양성인 균은 2000년을 전후하여 보고되기 시작했다.²⁸⁻³⁰ Toxin A-음성/toxin B-양성인 균이 일본에서는 6.7%-12.5%³¹, 미국에서 0.2%³², Europe에서는 1.5%³³이었다. 본 연구에서는 *C. difficile*에 의한 설사를 일으킨 toxin A-음성/toxin B-양성인 *C. difficile*가 18.3%로 다른 국가에서보다 더 많은 수를 보였다. Toxin A가 Toxin B보다 수분 축적, 염증 반응, 그리고 홍반을 나타내는데 있어서 2-3배 더 강력한 반면에, Toxin B는 Toxin A에 비해 세포 독성 효과가 더 강하다.³⁴ Toxin B의 세포 독성에 의해 세포가 손상되면 Toxin A의 침투가 용이하게 되는 두 독소의 상승 작용이 *C. difficile*에 의한 설사가 일어나는 기전으로 설명된다.³⁵ 예전에는 Toxin A-음성인 균주는 *C. difficile*에 의한 설사를 유발하지 않는다는 주장도 있었으나,³² 2000년 이후 Toxin A-음성인 균주도 *C. difficile*에 의한 설사를 유발하는 것으로 보고되고 있

다.³³ 그러나 Toxin A와 Toxin B의 작용이 다르므로 Toxin A-음성인 균주와 Toxin A-양성인 균주의 임상적 특성 및 예후 등이 다를 것으로 예상되었으나, 본 연구에서는 toxin A의 유무에 따라 위막성 대장염의 예후가 달라지지는 않았다. Toxin A-음성인 균주가 동정된 환자에서 통계적 의미는 없으나 입원부터 발병까지의 기간이 짧았으며 (26.6±4.1 days vs. 57.4±16.0 days, p=0.074), 제산제를 많이 사용하였다 (p<0.05).

세번째 toxin인 binary toxin 이 1988년에 보고되었고,³⁶ binary toxin은 prevalence가 1.6-20.8% 다양하며,^{37, 38} 독성은 알려져 있지 않지만 이와 비슷한 *C. perfringens*의 iota toxin은 독성이 있는 것으로 알려져 있다.³⁹ 최근에 시행한 동물실험에 의하면 binary toxin은 부가적인 역할을 할 뿐이며, toxin A나 toxin B 없이 그 자체만으로는 *C. difficile*에 의한 설사를 유발하지 않는다.⁴⁰ 2002년부터 미국과 캐나다에서 중증의 *C. difficile*에 의한 사망률과 이환률이 급증하였고^{13, 14} 이는 PCR-ribotype 027(NAP1/027)이라는 새로운 균주가 원인으로 확인되었으며

이 균주는 binary toxin 양성으로 확인되었다.^{15, 41} 이 때문에 binary toxin이 *C. difficile*에 의한 설사의 예후에 악영향을 미치는 것으로 추측하고 있다. 본 연구에서는 외국인 한 명만이 binary toxin이 확인되었으며 입원 기간은 3일이었으나 퇴원 이후에 1달 간 설사가 지속되었다.

본 연구는 2004년 6월부터 12월까지 동정된 균주의 toxin assay를 확인하지 않았다는 단점이 있다. 모든 균주에서 binary toxin 유무는 확인하였으나 toxin A 및 toxin B 생성 여부는 2002년 8월부터 2004년 5월까지 동정된 균주에 대해서만 toxin A, toxin B 생성 여부를 확인할 수 있었다. 또한 후행성 연구의 한계로 환자의 증상 중증도를 정확히 판단하기 힘들었으며 외부 병원에 입원해 있다가 전원되었거나 개인 의원에서 투약 받은 경우 *C. difficile*에 의한 설사 발병 이전의 투약 내역을 확인할 수 없었다. 또한 세균성 요인으로 균주 종류를 toxin A, toxin B, binary toxin의 유무만 확인하였다.

균주의 종류를 확인하는 방법은 이외에도 restriction-endonuclease

analysis, pulse-field gel electrophoresis , toxinotyping 등이 있으므로 동정된 균의 종류를 정확히 알기 위해서는 이 방법들로 확인하는 절차가 필요하다. 특히 *tcdC* gene deletion은 *C. difficile*의 독성에 중요한 역할을 하므로 동정된 균에서 *tcdC* gene deletion이 있는지 확인하는 것도 중요하겠다.

V. 결론

본 연구에서 환자 들의 평균 나이는 61.1세 였으며 증상 발현 전에 사용된 항생제 중 cephalosporin계열이 71%로 가장 많았으며 그 다음이 aminoglycoside계열로 52.7%였다. Toxin B만 양성인 균은 제산제를 많이 사용하였다. 매년 예후가 좋지 않은 비율이 증가하여 2002년에는 32.1%였으나 2004년에는 68.8%로 증가하였다. 나이가 *C. difficile* 관련 설사의 예후에 영향을 미치는 것으로 확인되었다. 세균성 요인으로 toxin A 유무는 환자의 예후와 관련이 없는 것으로 확인되었다. 미국에서 문제가 되었던 binary toxin 생성 *C. difficile*는 본 연구에서는 외국인 1 예에서 동정되었다. 예후가 좋지 않을 것으로 예상되는 환자들에게는 현재 1차 선택 약제로 권장되고 있는 metronidazole 경구 투여 후에 치료 반응이 만족스럽지 못한 경우 경구용 vancomycin을 조기에 사용하는 것을 신중하게 고려하여 치료기간을 줄이고, 사망률을 낮추는 보다 적극적인 치료를 시도하고, 그에 대한 연구가 필요하겠다.

VI. 참고문헌

1. Fekety R, Shah AB. Diagnosis and treatment of *Clostridium difficile* colitis. *JAMA* 1993;269(1):71-75.
2. McFarland LV, Mulligan ME, Kwok RY, Stamm WE. Nosocomial acquisition of *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med* 1989;320(4):204-210.
3. Guerrant RL, Hughes JM, Lima NL, Crane J. Diarrhea in developed and developing countries: magnitude, special settings, and etiologies. *Rev Infect Dis* 1990;12 Suppl 1:S41-50.
4. Kelly CP, Pothoulakis C, LaMont JT. *Clostridium difficile* colitis. *N Engl J Med* 1994;330(4):257-262.
5. Kyne L MA, Keane C, O'Neill D. Hospital-acquired diarrhoea in elderly patients: epidemiology and staff awareness. *Age Ageing* 1998;27:339-343.

6. Pothoulakis C. Pathogenesis of *Clostridium difficile*-associated diarrhoea. *Eur J Gastroenterol Hepatol* Nov 1996;8(11):1041-1047.
7. Borriello SP. Pathogenesis of *Clostridium difficile* infection. *J Antimicrob Chemother* 1998;41 Suppl C:13-19.
8. Spencer RC. The role of antimicrobial agents in the aetiology of *Clostridium difficile*-associated disease. *J Antimicrob Chemother* 1998;41 Suppl C:21-27.
9. Kyne L, Merry C, O'Connell B, Kelly A, Keane C, O'Neill D. Factors associated with prolonged symptoms and severe disease due to *Clostridium difficile*. *Age Ageing* 1999;28(2):107-113.
10. Rubin MS, Bodenstein LE, Kent KC. Severe *Clostridium difficile* colitis. *Dis Colon Rectum* 1995;38(4):350-354.
11. Cheng SH, Lu JJ, Young TG, Perng CL, Chi WM. *Clostridium*

difficile--associated diseases: comparison of symptomatic infection versus carriage on the basis of risk factors, toxin production, and genotyping results. *Clin Infect Dis* 1997;25(1):157-158.

- 12.** McFarland LV, Elmer GW, Stamm WE, Mulligan ME. Correlation of immunoblot type, enterotoxin production, and cytotoxin production with clinical manifestations of *Clostridium difficile* infection in a cohort of hospitalized patients. *Infect Immun* 1991;59(7):2456-2462.
- 13.** Musher DM, Aslam S, Logan N, Nallacheru S, Bhaila I, Borchert F, et al. Relatively poor outcome after treatment of *Clostridium difficile* colitis with metronidazole. *Clin Infect Dis* 2005;40(11):1586-1590.
- 14.** Pepin J, Valiquette L, Alary ME, Villemure P, Pelletier A, Forget K, et al. *Clostridium difficile*--associated diarrhea in a region of

Quebec from 1991 to 2003: a changing pattern of disease severity. *CMAJ* 2004;171(5):466-472.

15. Warny M, Pepin J, Fang A, Killgore G, Thompson A, Brazier J, 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(9491):1079-1084.
16. Gerding DN JS. *Clostridium difficile*-associated disease, including pseudomembranous colitis. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. *Harrisons Principles of Internal Medicine*. 16th ed. New York: McGrawHill 2005 p.760-762.
17. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40(5):373-383.
18. Morris JB, Zollinger RM, Jr., Stellato TA. Role of surgery in

antibiotic-induced pseudomembranous enterocolitis. *Am J Surg* 1990;160(5):535-539.

- 19.** Kyne L, Hamel MB, Polavaram R, Kelly CP. Health care costs and mortality associated with nosocomial diarrhea due to *Clostridium difficile*. *Clin Infect Dis* 2002;34(3):346-353.
- 20.** Layton BA ML, Gerding DN, Liedke LA, Strausbaugh LJ. Perceived increases in the incidence and severity of *Clostridium difficile* disease: an emerging threat that continues to unfold. In: Proceedings of 15th Annual Scientific Meeting of the Society for Healthcare Epidemiology of America, Los Angeles, April 9-12., 2005.
- 21.** Dallal RM, Harbrecht BG, Boujoukas AJ, Sirio CA, Farkas LM, Lee KK, et al. Fulminant *Clostridium difficile*: an underappreciated and increasing cause of death and complications. *Ann Surg* 2002;235(3):363-372.

22. Gurwith MJ, Rabin HR, Love K. Diarrhea associated with clindamycin and ampicillin therapy: preliminary results of a cooperative study. *J Infect Dis* 1977;135 Suppl:S104-110.
23. Archibald LK, Banerjee SN, Jarvis WR. Secular trends in hospital-acquired *Clostridium difficile* disease in the United States, 1987-2001. *J Infect Dis* 2004;189(9):1585-1589.
24. Do AN, Fridkin SK, Yechouron A, Banerjee SN, Killgore GE, Bourgault AM, et al. Risk factors for early recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Clin Infect Dis* 1998;26(4):954-959.
25. Fernandez A, Anand G, FriedenberG F. Factors associated with failure of metronidazole in *Clostridium difficile*-associated disease. *J Clin Gastroenterol* 2004;38(5):414-418.
26. Modena S, Gollamudi S, FriedenberG F. Continuation of antibiotics is associated with failure of metronidazole for

Clostridium difficile-associated diarrhea. *J Clin Gastroenterol* 2006;40(1):49-54.

- 27.** Ramaswamy R, Grover H, Corpuz M, Daniels P, Pitchumoni CS. Prognostic criteria in *Clostridium difficile* colitis. *Am J Gastroenterol* 1996;91(3):460-464.
- 28.** Barbut F, Lalande V, Burghoffer B, Thien HV, Grimprel E, Petit JC. Prevalence and genetic characterization of toxin A variant strains of *Clostridium difficile* among adults and children with diarrhea in France. *J Clin Microbiol* 2002;40(6):2079-2083.
- 29.** Johnson S, Kent SA, O'Leary KJ, Merrigan MM, Sambol SP, Peterson LR, et al. Fatal pseudomembranous colitis associated with a variant *Clostridium difficile* strain not detected by toxin A immunoassay. *Ann Intern Med* 2001;135(6):434-438.
- 30.** Limaye AP, Turgeon DK, Cookson BT, Fritsche TR. Pseudomembranous colitis caused by a toxin A(-) B(+) strain of

Clostridium difficile. *J Clin Microbiol* 2000;38(4):1696-1697.

- 31.** Kato H, Kato N, Watanabe K, Iwai N, Nakamura H, Yamamoto T, et al. Identification of toxin A-negative, toxin B-positive *Clostridium difficile* by PCR. *J Clin Microbiol* 1998;36(8):2178-2182.
- 32.** Lyerly DM, Neville LM, Evans DT, Fill J, Allen S, Greene W, et al. Multicenter evaluation of the *Clostridium difficile* TOX A/B TEST. *J Clin Microbiol* 1998;36(1):184-190.
- 33.** Alfa MJ, Kabani A, Lyerly D, Moncrief S, Neville LM, Al-Barrak A, et al. Characterization of a toxin A-negative, toxin B-positive strain of *Clostridium difficile* responsible for a nosocomial outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *J Clin Microbiol* 2000;38(7):2706-2714.
- 34.** Lyerly DM, Lockwood DE, Richardson SH, Wilkins TD. Biological activities of toxins A and B of *Clostridium difficile*.

Infect Immun 1982;35(3):1147-1150.

- 35.** Hecht G, Koutsouris A, Pothoulakis C, LaMont JT, Madara JL.

Clostridium difficile toxin B disrupts the barrier function of T84 monolayers. *Gastroenterology* 1992;102(2):416-423.

- 36.** Popoff MR, Rubin EJ, Gill DM, Boquet P. Actin-specific ADP-

ribosyltransferase produced by a *Clostridium difficile* strain.

Infect Immun 1988;56(9):2299-2306.

- 37.** 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(5):1933-1939.

- 38.** Rupnik M GM, Geric B. Binary toxin producing *Clostridium*

difficile strains. *Anaerobes* 2003;9:289-294.

- 39.** Gulke I, Pfeifer G, Liese J, Fritz M, Hofmann F, Aktories K, et al.

Characterization of the enzymatic component of the ADP-

ribosyltransferase toxin CDTa from *Clostridium difficile*. *Infect Immun* 2001;69(10):6004–6011.

- 40.** Geric B, Carman RJ, Rupnik M, Genheimer CW, Sambol SP, Lyerly DM, et al. Binary Toxin-Producing, Large Clostridial Toxin-Negative *Clostridium difficile* Strains Are Enterotoxic but Do Not Cause Disease in Hamsters. *J Infect Dis* 2006;193(8):1143–1150.
- 41.** McDonald LC, Killgore GE, Thompson A, Owens RC, Kazakova SV, Sambol SP, et al. An epidemic, toxin gene-variant strain of *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 2005;353(23):2433–2441.

Abstract

Clinical Investigation of *Clostridium difficile* associated diarrhea

Joon Hyung Kim

*Department of Medicine
The Graduate School, Yonsei University*

(Directed by Professor June Myung Kim)

내 용

Background: *Clostridium difficile* associated diarrhea (CDAD) has a wide range of clinical manifestations, mild diarrhea to life-threatening pseudomembranous colitis. Recently more aggressive diseases are emerging due to new strains of *C.difficile* producing binary toxin.

Methods: A retrospective cohort study of 131 patients with CDAD from Aug. 2002 to Dec. 2004 was conducted to evaluate prognostic factors of CDAD. Bacteriologic factors were determined by detecting the binary toxin gene, tcd A, tcd A rep and tcd B gene using PCR. Poor prognosis was defined as diarrhea more than 10 days even with classic treatment, recurrence, death, and moribund discharge.

Results: The mean age of the patients was 61.1 years old. Cephalosporins were most frequently(71%) used before CDAD symptom onset and aminoglycosides were second(52.7%). Approximately 79% of isolated strains were toxin A+/B+ strains and 21% were toxin A-/B+ strains. *C. difficile* producing binary toxin was isolated in only one case. Toxin A-/B+ strains were more isolated from the patients who took antacids($p<0.05$). The ratio of poor prognosis patients was annually increased from 32.1% in 2002 to 68.8% in 2004. Fifty (38.2%) cases showed poor prognosis and 81 (61.8%) cases showed good prognosis. Mean age of poor prognosis group was older than that of good prognosis group (65.8 ± 11.8 versus 58.2 ± 15.0 years old, $p=0.003$). Univariate analyses revealed that the poor prognostic factors were old age, male, low hemoglobin, hypoalbuminemia at onset of symptom, the number of antibiotics used after onset of symptom, the administration of carbapenems, aminoglycosides, glycopeptides after

onset of symptom, the interval from symptom onset to treatment and Charlson comorbidity index. Multiple logistic regression analysis identified only age per 1-year increment (aOR 1.06; 95% CI, 1.00-1.13 ; $p=0.036$) as the independent poor prognostic factor.

Conclusions: Toxin A-/B+ strains were more isolated from the patients who took antacids. Old age was the poor prognostic factor for CDAD caused by none-binary toxin producing strains.

Key Words : *Clostridium difficile*, *Clostridium difficile* associated diarrhea, CDAD, prognosis factors, diarrhea