

*Clostridium difficile*에 의한 설사의 예후인자

연세대학교 의과대학 내과학교실¹, 연세대학교 의과대학 진단검사의학교실², 세균내성연구소³, 에이즈 연구소⁴

김준형¹ · 김희정^{1,2} · 구남수¹ · 김영근^{1,4} · 최준용^{1,4} · 신소연^{1,4} · 박윤선^{1,4}

김연아^{1,4} · 김명수^{1,4} · 정수진¹ · 최희경¹ · 송영구^{1,4} · 이경원^{2,3} · 김준명^{1,4}

Prognosis Factors of *Clostridium difficile* Associated Diarrhea

Joon Hyung Kim, M.D.¹, Hee Jung Kim, M.D.^{2,3}, Nam Su Ku, M.D.¹, Young Keun Kim, M.D.^{1,4}, Jun Yong Choi, M.D.^{1,4}

So Youn Shin, M.D.^{1,4}, Yoon Seon Park, M.D.^{1,4}, Yeon-A Kim, M.D.^{1,4}, Myung Soo Kim, M.D.^{1,4}, Su Jin Jeong, M.D.¹

Hee Kyung Choi, M.D.¹, Young Goo Song, M.D.^{1,4}, Kyungwon Lee, M.D.^{2,3} and June Myung Kim, M.D.^{1,4}

¹Department of Internal Medicine, ²Department of Laboratory Medicine, ³Research Institute of Bacterial Resistance and

⁴AIDS Research Institute Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Background : *Clostridium difficile* associated diarrhea (CDAD) has a wide range of clinical manifestations. The prognostic factors of CDAD are not fully understood.

Materials and Methods : A retrospective cohort study of 115 patients with CDAD from Aug. 2002 to Dec. 2003 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. Poor prognosis was defined as diarrhea more than 10 days even with classic treatment, recurrence, death, and moribund discharge.

Results : Approximately 79% of isolated strains were toxin A+/B+ strains and 21% were toxin A-/B+ strains. There was no difference in prognosis between toxin A+ and toxin A- strains. 39 (33.9%) cases showed poor prognosis and 76 (66.1%) cases showed good prognosis. Univariate analyses revealed that the poor prognostic factors were old age over 70 years old, male, the number of antibiotics used after onset of symptom, the administration of carbapenems, aminoglycosides, glycopeptides after onset of symptom, history of DM and stroke, and high Charlson comorbidity index. Multiple logistic regression analysis identified old age over 70 years old (odds ratio=3.378, $P=0.009$) and the administration of carbapenems after onset of symptom (odds ratio 7.210, $P<0.001$) as the independent poor prognostic factors.

Conclusion : Old age over 70 and the administration of carbapenems after onset of symptom were the poor prognostic factors for CDAD caused by none-binary toxin producing strains.

Key Words : *Clostridium difficile*, *Clostridium difficile* associated diarrhea, Prognosis factors, Diarrhea

서 론

*Clostridium difficile*는 항생제 사용에 의해 발생하는 설사 원인의 15%를 차지하며, 건강한 성인의 5%에서 집락되어 있다(1, 2). 또한 선진국에서 원내 설사의 주된 감염성 원인 중 하나이기도 하다(2, 5). *C. difficile*에 의한 설사는 병원성 균주에서 나오는 단백 외독소에 의해서 발생

한다(4, 6). Toxin A와 Toxin B는 염증을 유발하면서 세포 독성을 갖고 있어 병인기전에서 중요한 역할을 하고 있다.

병원성을 가진 *C. difficile* 감염의 임상 경과는 무증상 보균자, 경증의 설사부터 전격성 위막성 대장염, 사망까지 매우 다양하다(2, 4, 7, 8). 과거에는 세균성 요인보다는 숙주 요인들에 의해 임상 경과가 달라진다고 알려져 있었다(9, 10). 그러나 최근에 유럽과 북미에서 *C. difficile* 감염의 발생률이 증가하고 고전적 치료에 잘 반응하지 않으며 이환률이 증가하고(11, 12) 이러한 원인이 toxin을 많이 분비하는 새로운 균주의 탄생에 기인한다고 보고되었다(13).

현재까지 *C. difficile*에 의한 설사의 예후에 미치는 숙

Submitted 1 September, 2006, accepted 15 February, 2007

Correspondence : June Myung Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine

134 Shinchon-dong, Sedaemun-gu, Seoul, 120-752 Korea

Tel : +82-2-2228-1946, Fax : +82-2-393-6884

E-mail : jmkim@yumc.yonsei.ac.kr

주 요인들에 대한 뚜렷한 기준은 제시되지 않고 있으며, 우리나라에서는 예후에 악영향을 미치는 새로운 균주가 동정되었다는 보고는 없는 상태이다. 따라서 *C. difficile*에 의한 설사의 예후에 영향을 미치는 숙주 요인과 세균성 요인을 확인해 보고자 한다.

재료 및 방법

1. 정의

*C. difficile*에 의한 설사는 3일 이상의 기간 동안 하루에 3차례 이상 형체를 갖추지 않은 대변을 보면서 toxin을 생성하는 *C. difficile*이 동정된 경우로 하였다. 최소 연속된 3일간 정상적인 배변 횟수와 대변의 형상을 갖추고 있으면 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(14). 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.

1. 대상

2002년 8월부터 2003년 12월까지 *C. difficile*에 의한 설사가 진단된 20세 이상인 환자들을 대상으로 후향적 Cohort 연구를 하였다.

2. 방법

1) 세균성 요인

동정된 *C. difficile*를 무산소 배양 후 DNA를 추출 하고 중합 연쇄 반응 및 증폭하여 전기영동으로 cdt A & B, tcd A, tcd A rep, tcd B 유전자의 유무를 확인하였다. 이때 사용한 Primer는 Table 1에 표현하였다.

2) 환자 요인

나이, 성별, 입원 기간, 중환자실의 재실 여부 및 기간을 확인하였다. 증상은 설사의 기간, 설사의 빈도, 발열, 복통, 오심, 구토 및 혈변의 유무를 조사하였고, 환자가 호소하는 증상의 경중에 따라 등급을 나누었다. 환자가 호소하는 증상 발현 시의 혈액검사, albumin, 입원 시의 albumin을 확인하였다. 제산제 및 아편제 복용 유무, 식이 방법을 조사하였으며, 진단 2달 전부터 사용한 항생제 개수 및 기

간, 진단 후 사용한 항생제 개수와 기간, 항생제의 종류를 조사하였으며 배변 완화제, 지사제, probiotics 의 사용 여부, 수술, 항암화학치료 시행 여부도 조사하였다. 증상 발현 이후 치료 시작까지의 기간, 치료기간, 치료 방법을 조사하였으며 이 외에도 면역억제제 투여, 신부전, 당뇨, 치매, 전이성 암, 뇌졸중의 과거력과 환자의 동반이환률 확인을 위해 Charlson comorbidity index (15)를 조사하였다.

3) 통계적 분석

연속형 변수에 대해서 Independent samples t-test를 시행하였으며, 이산형 변수에 대해서 χ^2 test를 시행하였다. 예후 인자를 확인하기 위하여 multiple logistic regression model(forward stepwise)를 사용하였으며, 그 결과는 95% 신뢰구간으로 adjusted odds ratio로 표현하였다. 모든 P-value는 양측 검정으로 0.05 미만일 때 의미있는 것으로 판단하였다. 통계적 검정은 SPSS for Windows, version 12.0 프로그램을 사용하였다.

결 과

1. 대상

*C. difficile*에 의한 설사가 총 115예가 있었으며 이 중 *C. difficile* 감염 관련 사망 12예, 가망 없는 퇴원 3예, rectal tube 삽입 1예, 재발한 경우가 3예, colostomy 시행이 1예 등 예후가 좋지 않은 경우는 39예였고 76예에서 예후는 양호하였다.

Table 1. Primers That Were used to Detect Toxin

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

Cdt A and *cdtB* gene were used for detection of binary toxin. *Tcd A* and *tcd A rep* genes were used for toxin A detection and *tcd B* gene for toxin B.

2. 세균성 요인

2002년 8월부터 2003년 12월까지 동정된 총 115예의 *C. difficile* 중 toxin A와 toxin B 모두 양성인 균이 91예, toxin B만 양성인 균이 24예였다. 분비하는 toxin의 종류에 따른 예후의 차이는 보이지 않았다. 예후가 좋지 않은

39예 중에 toxin A와 toxin B를 모두 생성하는 균주가 동정된 예는 31명으로 79.5%였으며, 예후가 좋은 76예 중 toxin A와 toxin B를 모두 생성하는 균주가 동정된 예는 60명으로 78.9%였다($P=0.946$).

Table 2. Prognosis according to Baseline Characteristics of Patients and Culture Status

Characteristics	Prognosis		P
	Bad (n=39)	Good (n=76)	
Baseline characteristics			
Age (≥ 70 year) [*]	18 (46.2%)	17 (22.4%)	0.009
Male [*]	28 (71.8%)	39 (51.3%)	0.035
Female	11 (28.2%)	37 (48.7%)	
Culture			
Amount [†]			
Many	30 (77.0%)	57 (75.0%)	0.317
Some	7 (18.0%)	9 (11.8%)	
Few	2 (5.0%)	10 (13.2%)	
Duration from sampling to report (days)	8.08	7.37	0.482

^{*} $P < 0.05$, [†]If *C. difficile* was cultured in 4th streak culture, it was defined as "many". If *C. difficile* was cultured in 3rd streak culture, it was defined as "some" and if in 1st or 2nd, it was defined as "few"

3. 환자 요인

나이가 70세 이상인 경우, 그리고 여자보다는 남자가 예후가 좋지 않았다. *C. difficile*가 동정되는 양이나, 배양 결과가 동정될 때까지의 시간은 두 군간의 차이는 보이지 않았다(Table 2). 발열, 복통, 오심, 구토 등 다른 증상과 혈액 검사 결과는 두 군간의 차이가 없었다(Table 3). 예후가 좋지 않은 군에서 Charlson comorbidity index가 더 높았고, 당뇨, 뇌졸중이 있는 경우, 증상 발현 이후에 사용된 항생제 개수가 많은 경우 예후가 좋지 않았으며, 총정맥 영양법 혹은 튜브영양법을 하는 경우 경구 식이 보다 예후가 좋지 않았다. 그러나 그 이외의 부분에서는 두 군간의 차이를 보이지 않았다(Table 4). 증상 발현 이후 사용된 항생제의 종류를 조사해 보면 예후가 좋지 않은 군에서 carbapenem, glycopeptide, aminoglycoside를 더 많이 사용하였다(Table 5).

Table 3. Differences of Symptom Severity & Laboratory finding according to the Prognosis

Characteristics	Prognosis		P
	Bad (n=39)	Good (n=76)	
Symptom severity			
Bleeding	5 (15.2%)	6 (10.9%)	0.560
Fever	12 (30.8%)	20 (26.3%)	0.614
Diarrhea frequency	8.50	6.97	0.153
Abdominal pain			
Severe	1 (2.6%)	3 (3.9%)	0.413
Moderate	3 (7.9%)	10 (13.2%)	
Mild	1 (2.6%)	10 (9.2%)	
None	33 (86.8%)	58 (73.7%)	
Nausea			
Severe	1 (2.6%)	7 (9.2%)	0.316
Moderate	3 (7.9%)	4 (5.3%)	
Mild	0 (0%)	3 (3.9%)	
None	34 (89.5%)	62 (81.6%)	
Vomiting			
Severe	1 (2.6%)	6 (7.9%)	0.358
Moderate	4 (10.5%)	5 (6.6%)	
Mild	0 (0%)	3 (3.9%)	
None	33 (86.8%)	62 (81.6%)	
Laboratory findings			
WBC (μ L)	12,200 (± 8366)	10706 (± 6349)	0.309
Hb (g/dL)	10.6 (± 1.8)	11.1 (± 1.58)	0.141
Plt (μ L)	213k ($\pm 96k$)	245k ($\pm 131k$)	0.197
Albumin on admission	3.29 (± 0.69)	3.43 (± 0.72)	0.313
Albumin on symptom onset	3.00 (± 0.50)	3.17 (± 0.60)	0.170

Table 4. Differences of Comorbid Medical Conditions, Predisposing Factors between two Prognosis Groups

Characteristics	Prognosis		P
	Bad (n=39)	Good (n=76)	
Comorbid medical conditions			
ICU admission	20 (51.3%)	28 (36.8%)	0.137
ICU duration (days)	26.7	21.5	0.423
Immunosuppression	14 (35.9%)	19 (25.0%)	0.221
DM*	16 (41.0%)	17 (22.4%)	0.036
Renal disease	10 (25.6%)	16 (21.1%)	0.578
Dementia	0 (0%)	2 (2.6%)	0.307
Metastatic cancer	5 (12.8%)	8 (10.5%)	0.713
Stroke*	10 (25.6%)	8 (10.5%)	0.035
Charlson comorbidity index*	5.87 (±3.06)	4.41 (±2.67)	0.009
Factors predisposing to PMC			
Antiacid	27 (69.2%)	41 (55.4%)	0.154
Opiate	9 (23.1%)	17 (23.3%)	0.980
Feeding			
Oral	19 (48.7%)	58 (78.4%)	0.015
Tube	16 (41.0%)	13 (17.6%)	
TPN	4 (10.3%)	3 (4.0%)	
Laxative	19 (48.7%)	32 (42.1%)	0.499
Antidiarrheal	24 (61.5%)	41 (53.9%)	0.437
Probiotics	3 (7.7%)	11 (14.5%)	0.292
Surgery	14 (35.9%)	29 (38.2%)	0.813
Chemotherapy	6 (15.4%)	16 (21.1%)	0.464
Before symptom onset			
No. of antibiotics	2.68	2.40	0.464
Duration of antibiotics (days)	28.5	21.3	0.233
After symptom onset			
No. of antibiotics*	3.15	2.05	0.007
Duration of antibiotics (days)	17.8	16.3	0.719

*P<0.05

Table 5. Prognosis according to Antibiotic Use. Patients, Who were Given Carbapenems, Aminoglycosides, Glycopeptides after the Symptom Onset, Shows Poor Prognosis

Antibiotics	Prognosis		P
	Bad (n=39) (%)	Good (n=76) (%)	
Before disease onset			
Cephalosporin	28 (71.8)	57 (75)	0.711
Quinolones	8 (20.5)	8 (10.5)	0.143
Carbapenems	6 (15.4)	9 (11.8)	0.593
Aminoglycosides	22 (56.4)	43 (56.6)	0.986
Anti-pseudomonal penicillin	0 (0)	3 (3.9)	0.209
Macrolides	2 (5.1)	2 (2.6)	0.489
Glycopeptide	8 (20.5)	15 (19.7)	0.922
Others	11 (28.2)	20 (26.3)	0.829
After symptom onset			
Cephalosporin	22 (56.4)	50 (65.8)	0.325
Quinolones	8 (20.5)	18 (23.7)	0.700
Carbapenem	17 (43.6)	9 (11.8)	0.000
Aminoglycosides*	25 (64.1)	31 (40.8)	0.018
Anti-pseudomonal penicillin	2 (5.1)	4 (5.3)	0.975
Glycopeptide*	18 (46.2)	17 (22.4)	0.009
Others	11 (28.2)	13 (17.1)	0.166

*P<0.05

Table 6. Independent Poor Prognosis Factor for *C. difficile* associated Diarrhea

Risk factor	Adjusted odds ratio (95% CI)	P
Age (≥70 years)	3.378	0.009
Carbapenem use after Sx onset	7.210	<0.001

4. 예후에 영향을 미치는 요인

단변량 분석에서 70세 이상의 고령, 남성, 증상 발현 후 사용한 항생제의 개수 사용, 증상 발현 후 carbapenem, aminoglycoside, glycopeptide 사용, 당뇨 및 뇌졸중 병력이 있는 경우, 그리고 높은 Charlson index가 불량한 예후 인자로 확인되었다.

그러나 독립적인 예후 인자를 조사했을 때에는 환자의 나이가 70세 이상인 경우와 증상 발현 이후에도 지속적으로 혹은 새로이 carbapenem을 사용한 경우가 예후에 중요한 영향을 미치는 요소로 확인되었다(Table 6).

고 찰

병원성을 가진 *C. difficile* 감염의 임상 경과는 무증상 보균자, 경증의 설사부터 전격성 위막성 대장염, 사망까지 매우 다양하며(2, 4, 7, 8) 적절한 치료를 빨리 시작하지 않으면 이환율 및 사망률이 75%에 이른다는 보고도 있다(16). 미국에서는 한 건의 *C. difficile*에 의한 설사가 발생할 때마다 3,600\$의 추가 비용이 발생하며, 매년 10억\$의 추가 비용이 든다(17). 이전에는 *C. difficile* 감염으로 인한 경과가 좋지 않거나 심하게는 사망에 이르는 경우가 3% 미만으로(7) 관심을 끌지 못했으나, 2000년대 이후로 미국에서는 중증의 *C. difficile*에 의한 설사 환자가 급증하고 있다(18). 또한 부검 시 처음 진단된 위막성 대장염이 35%에 달하며, 중환자실에서 상당수의 패혈증이 *C. difficile*에 의한 것일 수도 있다는 주장도 있다(19). *C. difficile*에 의한 설사의 예후에 영향을 미칠 수 있는 환자 요인과 세균성 요인을 확인하기 위하여 본 연구를 진행하였다.

*C. difficile*에 의한 설사의 세균성 요인을 확인하기 위하여 toxin A와 toxin B, 그리고 binary toxin을 조사하였다. 세번째 toxin인 binary toxin이 1988년에 보고되었고(20), 2000년부터 toxin A-음성/toxin B-양성인 균이 보고되었다(21, 23). Toxin A-음성/toxin B-양성인 균이 일본에서는 6.7-12.5%(24), 미국에서 0.2%(25), Europe에서는 1.5%(26)이었다. 본 연구에서는 위막성 대장염을 일으킨 toxin A-음성/toxin B-양성인 *C. difficile*가 18.3%로 다른 국가에서보다 더 많은 수를 보였으며, toxin A의 유무에 따라 위막성 대장염의 예후에 차이가 있는지 조사하였으나 toxin A의 유무에 따라 위막성 대장염의 예후가 달라지는지는 않았다. 그러나 toxin A를 분비하는 균주가 동정된 환자에서는 입원부터 발병까지의 기간이 짧았으며(26.6 ± 4.1 vs 57.4 ± 16.0 , $P < 0.05$), 세산제를 많이 사용하였다($P < 0.05$). toxin A (-) 균주와 toxin A (+) 균주 사이의 예후에는 차이가 없으나 임상 경과 등 다른 차이가 있는지 조사해 볼 필요가 있겠다.

Binary toxin은 prevalence가 1.6-20.8%까지 보고되고 있으나(27, 28), 독성은 알려져 있지 않지만 이와 비슷한 *C. perfringens*의 iota toxin은 독성이 있는 것으로 알려져 있다(29). 2002년부터 미국과 캐나다에서 중증의 *C. difficile*에 의한 사망률과 이환률이 급증하였고(11, 12) 이는 PCR-ribotype 027(NAP1/027)이라는 새로운 균주가 원인으로 확인되었으며 이 균주는 binary toxin 양성으로 확

인되었다(13, 30). 이 때문에 binary toxin이 *C. difficile*에 의한 설사의 예후에 악영향을 미치는 것으로 추측하고 있다. 본 연구에서는 binary toxin을 생성하는 *C. difficile*는 확인되지 않았다.

본 연구에서 70세 이상의 고령, 남성, 증상 발현 후 사용한 항생제의 개수 사용, 증상 발현 후 carbapenem, aminoglycoside, glycopeptide 사용, 당뇨 및 뇌졸중 병력이 있는 경우, 그리고 높은 Charlson index가 불량한 예후 인자로 확인되었다. 이 중에서 환자의 나이와 증상 발현 후 carbapenem을 사용한 경우가 예후에 영향을 미칠 수 있는 독립 위험 요인이었다. 그러나 carbapenem을 사용한 환자가 다른 중증 감염 환자였기 때문에 예후가 좋지 않았는지, carbapenem을 사용함으로써 인해 CDAD의 예후가 나빠졌는지는 확실치 않으며, 두 가지 가능성 모두 가능할 것으로 생각된다. 경우와 *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 대변에서의 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 있어(16), *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 15000 개/ mm^3 이상, 지역사회 획득 설사인 경우 조기 재발할 가능성이 높으며(31), albumin이 2.5 g/dL 미만이거나 발병 전이나 치료 중에 중환자실에 있는 경우(32), 또한 *C. difficile*에 의한 설사 발병 후에도 항생제 치료가 지속적으로 필요한 경우에도 metronidazole로 치료할 때 실패할 확률이 높았다(33). Albumin이 2.5 g/dL 미만, 재원 기간 동안 3개 이상의 항생제 사용 그리고 일주일 간의 치료에도 *C. difficile* toxin의 지속적인 검출 등이 사망률을 증가시킨다는 보고가 있다(34).

본 연구는 후향적 연구의 한계로 환자의 증상 중증도를 의무기록에 의존하여 판단하여 정확히 판단하기 힘들었으며 외부 병원에 입원해 있다가 왔거나 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 확인하였

다.

유럽과 북미에서 새로이 발견된 병원성이 높으며 불량한 예후를 유발하는 *C. difficile*가 국내에 유입되었을 가능성이 있고, 우리나라에서 내로운 균주의 출현 가능성을 배제하기도 힘든 상황으로 toxin A, toxin B, binary toxin의 유무만 확인하는 것은 균주의 종류를 알아내는데 한계가 있다. 따라서 동정된 균의 toxin의 유무만 확인하는 것이 아니라 restriction-endonuclease analysis, pulse-field gel electrophoresis, toxinotyping 등을 통하여 동정된 균의 종류를 정확히 알고 새로운 종류의 *C. difficile* 출현 유무를 확인할 필요가 있겠다. tcd C 유전자 결손은 *C. difficile*의 독성에 중요한 역할을 하므로 동정된 균에서 tcd C 유전자 결손이 있는지 확인하는 것도 중요하겠다.

예후가 좋지 않을 것으로 예상되는 환자들에게는 CDAD가 발생하지 않도록 주의하면서 보다 적극적인 치료를 시도하고, 그에 대한 연구가 필요하겠다.

요 약

배 경 : Clostridium difficile에 의한 설사(Clostridium difficile associated diarrhea; CDAD)는 임상 경과가 다양하다. 최근에 유럽과 북미에서 *C. difficile* 감염의 발생률이 증가하고 고전적 치료에 잘 반응하지 않으며 이환률이 증가하였고, 이러한 원인이 새로운 균주의 탄생에 기인한다고 보고되었다. CDAD의 예후에 영향을 미치는 세균성 요인과 숙주 요인을 확인하기 위해 본 연구를 진행하였다.

재료 및 방법 : 2002년 8월부터 2003년 12월까지 CDAD가 진단된 20세 이상인 환자들을 대상으로 후향적 Cohort 연구를 하였다. 세균성 요인을 확인하기 위해 cdt A, cdt B, tcd A, tcd A rep 그리고 tcd B 유전자(binary toxin)를 확인하였다. 설사가 치료 시작 후 11일 이상 지속되거나, 2달 이내에 재발하거나, 수술 혹은 다른 시술이 필요한 경우, 사망한 경우 예후가 좋지 않은 것으로 정의하였다.

결 과 : 총 115예에서 toxin을 생성하는 *C. difficile*가 동정되었으며, Toxin A와 toxin B 모두 양성인 균이 91예, toxin B만 양성인 균이 24예였다. Toxin A 생성 여부가 예후에 영향을 미치지 않았지만, 제산제를 사용한 환자에서 그렇지 않은 환자에 비해 toxin B만 양성인 균이 많이 동정되었다($P < 0.05$). 예후가 좋지 않은 경우는 39예(33.9%)였고 76예(66.1%)에서 예후는 양호하였다. 단변량 분석에서 70세 이상의 고령, 남성, 증상 발현 후 사용한 항생제의 개수 사용, 증상 발현 후 carbapenem, aminoglycoside, glycopeptide 사용, 당뇨 및 뇌졸중 병력이 있는 경

우, 그리고 높은 Charlson index가 불량한 예후 인자로 확인되었다. 그러나 독립적인 예후 인자를 조사했을 때에는 70세 이상의 고령(odds ratio=3.378, $P=0.009$), 증상 발현 후 carbapenem 사용(odds ratio 7.210, $P < 0.001$)이 예후에 중요한 영향을 미치는 요소로 확인되었다.

결 론 : 70세 이상의 고령과 증상 발현 후 carbapenem 사용이 CDAD 독립적인 불량한 예후인자이다.

참 고 문 헌

- 1) Fekety R, Shah AB: *Diagnosis and treatment of Clostridium difficile colitis. JAMA* 269:71-5, 1993
- 2) McFarland LV, Mulligan ME, Kwok RY, Stamm WE: *Nosocomial acquisition of Clostridium difficile infection. N Engl J Med* 320:204-10, 1989
- 3) Guerrant RL, Hughes JM, Lima NL, Crane J: *Diarrhea in developed and developing countries: magnitude, special settings, and etiologies. Rev Infect Dis* 12 Suppl 1:S41-50, 1990
- 4) Kelly CP, Pothoulakis C, LaMont JT: *Clostridium difficile colitis. N Engl J Med* 330:257-62, 1994
- 5) Kyne L MA, Keane C, O'Neill D: *Hospital-acquired diarrhoea in elderly patients: epidemiology and staff awareness. Age Ageing* 27:339-43, 1998
- 6) Pothoulakis C. *Pathogenesis of Clostridium difficile-associated diarrhoea. Eur J Gastroenterol Hepatol* 8:1041-7, 1996
- 7) 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* 28:107-13, 1999
- 8) Rubin MS, Bodenstern LE, Kent KC. *Severe Clostridium difficile colitis. Dis Colon Rectum* 38:350-4, 1995
- 9) 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* 25:157-8, 1997
- 10) 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* 59: 2456-62, 1991
- 11) Musher DM, Aslam S, Logan N, Nallacheru S, Bhaila I, Borchert F, Hamill RJ: *Relatively poor outcome after treatment of Clostridium difficile colitis with metronidazole. Clin Infect Dis* 40:1586-90, 2005
- 12) Pepin J, Valiquette L, Alary ME, Villemure P, Pelletier A, Forget K, Pepin K, Chouinard D: *Cost-*

- ridium difficile*-associated diarrhea in a region of Quebec from 1991 to 2003: a changing pattern of disease severity. *Cmaj* 171:466-72, 2004
- 13) Warny M, Pepin J, Fang A, Killgore G, Thompson A, Brazier J, Frost E, McDonald LC: *Toxin production by an emerging strain of Clostridium difficile associated with outbreaks of severe disease in North America and Europe. Lancet* 366:1079-84, 2005
 - 14) Gerding DN, Johnson S: *Clostridium difficile*-associated disease, including pseudomembranous colitis. In: *Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. Harrison's Principles of Internal Medicine. 16th ed. New York: McGrawHill; p.760-2, 2005*
 - 15) Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR: *A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis* 40:373-83, 1987
 - 16) Morris JB, Zollinger RM, Jr., Stellato TA: *Role of surgery in antibiotic-induced pseudomembranous enterocolitis. Am J Surg* 160:535-9, 1990
 - 17) Kyne L, Hamel MB, Polavaram R, Kelly CP: *Health care costs and mortality associated with nosocomial diarrhea due to Clostridium difficile. Clin Infect Dis* 34:346-53, 2002
 - 18) 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*
 - 19) Dallal RM, Harbrecht BG, Boujoukas AJ, Sirio CA, Farkas LM, Lee KK, Simmons RL: *Fulminant Clostridium difficile: an underappreciated and increasing cause of death and complications. Ann Surg* 235:363-72, 2002
 - 20) Popoff MR, Rubin EJ, Gill DM, Boquet P: *Actin-specific ADP-ribosyltransferase produced by a Clostridium difficile strain. Infect Immun* 56:2299-306, 1988
 - 21) 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* 40:2079-83, 2002
 - 22) Johnson S, Kent SA, O'Leary KJ, Merrigan MM, Sambol SP, Peterson LR, Gerding DN: *Fatal pseudomembranous colitis associated with a variant clostridium difficile strain not detected by toxin A immunoassay. Ann Intern Med* 135:434-8, 2001
 - 23) Limaye AP, Turgeon DK, Cookson BT, Fritsche TR: *Pseudomembranous colitis caused by a toxin A (-) B (+) strain of Clostridium difficile. J Clin Microbiol* 38:1696-7, 2000
 - 24) Kato H, Kato N, Watanabe K, Iwai N, Nakamura H, Yamamoto T, Suzuki K, Kim SM, Chong Y, Wasito EB: *Identification of toxin A-negative, toxin B-positive Clostridium difficile by PCR. J Clin Microbiol* 36:2178-82, 1998
 - 25) Lyerly DM, Neville LM, Evans DT, Fill J, Allen S, Greene W, Sautter R, Hnatuck P, Torpey DJ, Schwabbe R: *Multicenter evaluation of the Clostridium difficile TOX A/B TEST. J Clin Microbiol* 36:184-90, 1998
 - 26) Alfa MJ, Kabani A, Lyerly D, Moncrief S, Neville LM, Al-Barrak A, Harding GK, Dyck B, Olekson K, Embil JM: *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* 38:2706-14, 2000
 - 27) 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* 42:1933-9, 2004
 - 28) Rupnik M GM, Geric B: *Binary toxin producing Clostridium difficile strains. Anaerobes* 9:289-94, 2003
 - 29) Gulke I, Pfeifer G, Liese J, Fritz M, Hofmann F, Aktories K, Barth H: *Characterization of the enzymatic component of the ADP-ribosyltransferase toxin CDTa from Clostridium difficile. Infect Immun* 69:6004-11, 2001
 - 30) McDonald LC, Killgore GE, Thompson A, Owens RC, Kazakova SV, Sambol SP, Johnson S, Gerding DN: *An epidemic, toxin gene-variant strain of Clostridium difficile. N Engl J Med* 353:2433-41, 2005
 - 31) Do AN, Fridkin SK, Yechouron A, Banerjee SN, Killgore GE, Bourgault AM, Jolivet M, Jarvis WR: *Risk factors for early recurrent Clostridium difficile-associated diarrhea. Clin Infect Dis* 26:954-9, 1998
 - 32) Fernandez A, Anand G, Friedenber F: *Factors associated with failure of metronidazole in Clostridium difficile-associated disease. J Clin Gastroenterol* 38:414-8, 2004
 - 33) Modena S, Gollamudi S, Friedenber F: *Continuation of antibiotics is associated with failure of metronidazole for Clostridium difficile-associated diarrhea. J Clin Gastroenterol* 40:49-54, 2006
 - 34) Ramaswamy R, Grover H, Corpuz M, Daniels P, Pitchumoni CS: *Prognostic criteria in Clostridium*