

투여 항생제군과 *Clostridium Difficile*-Associated Diarrhea의 위험인자 분석

오경선 · 이숙향

숙명여자대학교 임상약학대학원

(2010년 5월 17일 접수 · 2010년 6월 22일 수정 · 2010년 6월 24일 승인)

Risk Factor Analysis of *Clostridium Difficile* Associated Diarrhea and Antibiotics Administration

Kyung Sun Oh and Sukhyang Lee

Graduate School of Clinical Pharmacy, Sookmyung Women's University, Seoul, Korea

(Received May 17, 2010 · Revised June 22, 2010 · Accepted June 24, 2010)

Background: *Clostridium difficile* is the primary reason of the nosocomial diarrhea. The antimicrobial therapy plays a central role in the pathogenesis of *Clostridium difficile* associated diarrhea (CDAD). Although nearly all classes of antimicrobial agents have been associated with CDAD, clindamycin and the third-generation cephalosporins have traditionally been considered to be the greatest risk factor. Recent studies have also implicated fluoroquinolones as high-risk agents due to increasing use of the agents. This study was to determine the incidence and the risk factors of CDAD related to the administered antibiotics and to assess the therapeutic regimen of metronidazole or vancomycin based on the *C. difficile* toxin assay

Methods: A retrospective study was performed in patients with *Clostridium difficile* toxin assay at I Hospital (Incheon, South Korea) during the period from January 2007 through December 2007. Administrative, laboratory, and pharmacy data were collected from Electronic Medical Databases.

Results: The analysis included 129 reported *C. difficile* toxin assay results, with 42 positive cases and 87 negative cases. Significant antibiotic risk factors for CDAD included the use of the fourth-generation cephalosporin (OR=5.97, 95% CI 1.37-25.98, $P=0.017$). Administration of metronidazole was protective against CDAD (OR=0.30, 95% CI 0.12-0.74, $P=0.009$). Prolonged antimicrobial therapy has been associated with an increased risk of CDAD. The third-generation cephalosporins (OR=3.81, 95% CI 1.08-13.41, $P=0.037$) and aminoglycoside (OR=5.50, 95% CI 1.43-21.10, $P=0.013$) demonstrated greater risk for CDAD over 15 days than 8 days or less days of treatment duration.

Conclusions: The fourth and third generation cephalosporin, aminoglycoside were the significant risk factors compared with other antibiotics, whereas metronidazole appears to be protective. The longer duration of antibiotic use increased CDAD.

□ Key words - *Clostridium difficile* associated diarrhea (CDAD), antibiotics

Clostridium difficile(이하 *C. difficile*)은 항생제 사용에 의해 발생하는 Pseudomembranous colitis의 주요 원인균으로서 설사 원인의 15%를 차지한다고 알려져 있다. 여러 원인에 의해 정상 세균총이 파괴되어 *C. difficile* colonization이 이루어지게 되면 분비되는 toxin에 의해 점막 손상과 염증 반응이 일어나며, Toxin A와 Toxin B는 mucosal necrosis, 세포 독성 등을 갖고 있어 병원 기전의 주요 요인으로 알려져 있

다.^{1,3)} *C. difficile* infection의 원인은 분명하지 않지만, 항생제 사용이 주요 원인으로 추정되고 있으며,^{1,2)} 최근 환자 치료 시 광범위 항생제 사용이 보다 빈번해짐에 따라 *C. difficile* infection에 따른 *Clostridium difficile* associated diarrhea(이하 CDAD)는 중요한 합병증으로 부각되고 있다. *C. difficile* infection의 주요 임상 경과와 무증상 보균자부터 경증의 설사, 전격성 위막성 대장염, 사망에 이르기까지 그 양상이 매우 다양하지만, 가장 일반적인 증상은 설사이다. 연성, 비정형의 watery diarrhea가 하루 세차례 이상 나타나며 심한 환자의 경우 드물지만 bloody diarrhea를 하기도 한다.²⁾ CDAD는 유발 항생제를 중단하고 대증 치료만으로도 치료되는 경우가 많고, 심한 경우 경구용 metronidazole 이나

Correspondence to : 이숙향

숙명여자대학교 임상약학대학원
서울시 용산구 청파동 (140-742)
Tel: +82-2-710-9579, Fax: +82-2-712-9725
E-mail: slee@sdic.sookmyung.ac.kr

vancomycin으로 90% 이상이 치료된다고 알려져 있다.^{14,15)}

현재까지 CDAD에 대한 지속적인 연구가 이루어져 많은 위험 인자가 밝혀졌다. 기저 질환의 중증도, 나이의 증가 등 환자 상태의 영향과 기존 항생제의 투여 여부, 특히 Clindamycin, Cephalosporine, Fluoroquinolone, 위산 분비 억제제(H_2 -receptor antagonist, proton pump inhibitor)등의 투여가 주요한 위험 요인이 입증되어 왔다.^{1,4-6,8-10)}

Dubberke 등의 *C.difficile* associated diarrhea의 위험 인자 연구에 의하면, 환자 나이의 증가, hypoalbuminemia, 환자 기저 질환 중 leukemia 또는 lymphoma, 인공호흡기 사용 등이 주요 위험 인자이며, 투여 약물 중 위장관 운동 조절제, H_2 -receptor antagonist, proton pump inhibitor, vancomycin, fluoroquinolone, 1,3,4세대 cephalosporin의 투여가 독립적인 위험 요인으로 규명되었다.⁴⁾

위 연구에 의해 CDAD에 의한 많은 위험 요인은 보고되었지만 항생제 병용 시 또는 투여 기간별 위험요인에 따른 연구는 부족한 부분이 있다. 이에 본 연구에서는 3차 대학병원에서 실제 투여되는 항생제 분류별 CDAD의 위험 요인을 평가하고, 투여 항생제와 CDAD 사이의 상관 관계를 밝혀 보고자 한다. 또한, *C.difficile* toxin assay 결과에 따른 metronidazole 또는 vancomycin의 치료 regimen 을 조사하여 CDAD의 치료 현황을 알아 보고자 한다.

연구 방법

대상환자

2007년 1월 1일부터 2007년 12월 31일까지 I 대학 병원 입원 환자 중 *C.difficile* toxin assay 검사 의뢰된 환자를 대상으로 후향적 방법으로 연구하였다. *Clostridium difficile* associated diarrhea(이하 CDAD) 대상 환자군은 임상적으로 형태를 갖추지 않은 대변을 보면서 *C.difficile* toxin assay에서 양성으로 판명된 경우로 하였으며, 대조군은 *C.difficile* toxin assay 에서 음성으로 판명된 경우로 하였다. 포함기준은 만 18세 이상으로 형태를 갖추지 않은 대변을 보는 환자 중 *C.difficile* toxin assay 검사 의뢰된 환자를 대상으로 추적 관찰이 가능한 환자로 하였으며, 최초 양성이 나온 1회만을 인정하였다. 제외기준은 만 18세 미만, 병원 입원 이후 *C.difficile* infection과 구별하기 위해 48시간 이내에 검사 의뢰 환자, 응급실 내원 중 검사 의뢰된 환자는 제외하였다. 또한 입원 60일이 경과하여 검사 의뢰된 환자, 검사 처방 이전부터 metronidazole을 복용한 환자는 bias를 줄이기 위해 제외하였다.

자료 수집 및 평가 내용

본 연구에서는 *C.difficile* toxin assay 검사 처방된 환자의 Electronic Medical Informatics Database를 조사하여 *C.difficile* toxin 양성과 음성 그룹으로 나누고 각 그룹별 환

자들의 기본 특징과 사용된 약물이 CDAD에 미치는 영향을 분석하기 위하여 다음과 같은 사항을 수집하였다.

첫째, 환자의 기본 특징을 분석하기 위해 각 그룹별 환자의 연령, 성별, 기저질환 유무를 조사하였다. 또한 투여 약물 군별로 CDAD와 연관성 여부를 알기 위한 자료로 수술 유무, 위산 분비 억제제(H_2 -receptor antagonist, proton pump inhibitor), 항암화학요법제, 마약성 진통제, 배변 완화제의 투여 여부를 조사하였다.

둘째, 투여 항생제군별 CDAD와의 위험성을 평가하기 위한 자료로 *C.difficile* toxin assay 검사 처방 시점까지 투여한 항생제 종류 및 투여 기간을 조사하였다. 투여된 항생제는 계열별로 16개군으로 분류하였으며, 주요 CDAD 위험 항생제군 - 3세대 Cephalosporin, Fluoroquinolone, Aminoglycoside - 에 대해서는 투여 기간별로 1일 이상 8일 미만, 8일 이상 15일 미만, 15일 이상 투여군으로 구분하여 조사하였다. 단, antiviral agents 중 CDAD와의 연관성이 보고되지 않은 antiretroviral agents는 포함하지 않았다.

셋째, *C.difficile* toxin assay 검사 처방된 환자의 상태를 평가하기 위해 7가지 항목을 조사하였다. 입원 당시의 electrolytes (Na, K, Mg, Cl), serum creatinine, albumin, glucose level과 *C.difficile* toxin assay 검사 처방 당시의 electrolytes (Na, K, Mg, Cl), serum creatinine, albumin, glucose level을 조사하였다. Electrolytes (Na, K, Mg, Cl)와 serum creatinine, glucose level은 normal, increase, decrease 3개 군으로 나누어 살펴보았으며 albumin은 입원 당시와 *C.difficile* toxin assay 처방 당시의 검사 수치를 조사하였다.

넷째, *C.difficile* toxin test 검사 처방 이후 CDAD를 치료하기 위해 경구 약물- metronidazole 또는 vancomycin- 투여 여부와 선택 약물, 사용 기간을 분류 조사하였다.

분석 방법

각 그룹의 환자별 특성은 t-test, chi-square test 로 비교하였다. 사용한 약물, 항생제군별 *C.difficile* toxin assay 결과는 chi-square test, logistic regression으로 비교하였다. 통계적 검정은 SPSS (version 11.5) 프로그램을 사용하였으며, 모든 data는 P -value 0.05 미만을 통계적 유의 수준으로 하였다.

결 과

대상환자

2007년 1월 1일부터 2007년 12월 31일까지 *Clostridium difficile* toxin assay 검사 처방된 환자로서 추적 관찰이 가능한 환자는 총 206명이었으며 그 중 48시간 이내 검사 처방된 환자(n=38), 입원 60일 이후에 검사 처방된 환자(n=31), 기타(n=8, 소아 환자, 응급실 검사 의뢰, 검사 이전에 치료제 복용 환자)를 제외한 연구 대상 환자 129명 중 양성으로 판명된 환자는 42명(32.6%), 음성으로 판명된 환자는 87명

(67.4%) 이었다.

분석 대상 두 그룹간 환자의 성별, 나이, 기저 질환 등 기본적인 특징은 유의한 차이가 없었다. 두 군 모두 남성이 여성보다 많았으며, 평균 연령은 음성 61.3±15.6세, 양성 63±16.0세로 양성인 약이 약간 높았고, 고령 환자군에 속하는 65세 이상이 음성 43명(49.4%)/양성 21명(50.0%)으로 연구 대상 환자의 약 1/2이 분포하고 있었다. 기저 질환 역시 통계적으로 유의한 차이는 없었으며 음성 환자군의 경우 cancer 환자의 비율이 좀 더 높았고 cancer, 당뇨, tuberculosis 순이었으며, 양성 환자의 경우 renal disease 비율이 음성 환자보다 높아 cancer, 당뇨, renal disease 의 순이었다.

통계적으로 유의한 차이는 없으나 항암 치료를 받은 환자는 음성 환자군에서 더 많았으며(양성 vs. 음성 11.9% vs. 16.1%), 입원 기간 중 수술을 받은 환자 비율 역시 두 군간 차이는 없었으나 양성인 환자군에서 약간 높았다(양성 vs. 음성 38.1% vs. 36.8%). 입원 기간 중 투여된 약물을 살펴보면 위산 분비 억제제(H₂-receptor antagonist, Proton pump

Table 1. Baseline characteristics of patients

		<i>C.difficile</i> toxin assay		P-value
		Negative (n=87),n(%)	Positive (n=42),n(%)	
Sex	Male	49 (56.3)	29 (69.0)	0.166
	Female	38 (43.7)	13(31.0)	
Age	Mean±SD	61.3±15.6	63±16.0	0.562
	<50 yrs	22(25.3)	9(21.4)	0.774
	<65 yrs	22(25.3)	12(28.6)	
	≥65 yrs	43(49.4)	21(50.0)	
Chemotherapy	No	73(83.9)	37(88.1)	0.529
	Yes	14(16.1)	5(11.9)	
Surgery	No	55(63.2)	26(61.9)	0.885
	Yes	32(36.8)	16(38.1)	
Gastric acid suppressors	No	37(42.5)	18(42.9)	0.972
	Yes	50(57.5)	24(57.1)	
Opiates	No	69(79.3)	35(83.3)	0.588
	Yes	18(20.7)	7(16.7)	
Laxatives	No	78(89.7)	33(78.6)	0.089
	Yes	9(10.3)	9(21.4)	
Comorbidities	CV disease	4 (8.3)	1 (4.1)	0.168
	Cancer	24 (50)	9 (37.5)	
	DM	14 (29.2)	6 (25)	
	Renal disease	1 (2.1)	4 (16.7)	
	Tuberculosis	5 (10.4)	4 (16.7)	

inhibitor)가 투여되는 환자는 음성 50명(57.5%), 양성 24명(57.1%)로 두 군 모두 50% 이상 환자에서 사용되고 있었다. 완하제와 마약성 진통제의 경우 10~20% 환자에서 투여되고 있었으며, 완하제의 경우 음성 10.3%, 양성 21.4%로 두 그룹간의 차이가 있었으나 $P=0.089$ 로 통계적으로 유의하지 않았다(Table 1).

항생제군별 *Clostridium difficile* associated diarrhea 위험성 평가

항생제군별로 CDAD 발생 위험성을 살펴보면 4세대

Table 2. Risk factors according to use of antibiotics

Classes of antibiotics (number of patients used, (-)/(+))	Odds ratio	95.0% C.I.for OR		P-value
		Lower	Upper	
Clindamycin (7, 4/3)	0.45	0.05	4.08	0.481
1st Cephalosporins (18, 13/5)	0.90	0.24	3.36	0.875
2nd Cephalosporins (21, 15/6)	0.62	0.15	2.53	0.503
3rd Cephalosporins (81, 57/24)	0.86	0.27	2.73	0.792
4th Cephalosporins (18, 8/10)	5.96	1.37	25.98	0.017*
Carbapenem (3, 3/0)	0.00	0.00	.	0.999
Macrolide (3,1/2)	2.97	0.15	59.02	0.475
Fluoroquinolone (67, 45/22)	1.09	0.40	2.99	0.869
Aminoglycoside (72, 50/22)	0.80	0.28	2.28	0.674
B-lactam/B-lactamase inhibitor (27, 20/7)	0.61	0.20	1.90	0.390
Metronidazole (62, 49/13)	0.30	0.12	0.74	0.009*
Vancomycin (9, 6/3)	0.50	0.07	3.78	0.502
Antifungal agents (4,2/2)	7.26	0.48	110.56	0.154
Antiviral agents (4, 4/0)	0.00	0.00	.	0.999
Penicillins (3,1/2)	4.76	0.33	67.84	0.250
Others# (5, 3/2)	1.09	0.10	11.86	0.942

#Others: cyclines, sulfonamides, antituberculosis agents, linezolid. Combination therapy was assessed as exposure to one agent for each antibiotic.

cephalosporin을 투여한 환자군에서 투여하지 않은 환자군보다 CDAD의 위험도를 증가시키는 것으로 나타났으며 (OR=5.96, $P=0.017$), metronidazole을 투여한 환자군에서 CDAD의 위험도를 감소시키는 것으로 나타났다(OR=0.30, $P=0.009$) (Table 2).

CDAD 위험 항생제 중 다빈도로 사용되는 주요 항생제 - 3세대 Cephalosporin, Fluoroquinolone, Aminoglycoside - 와 투여 기간별 CDAD 위험성은 3세대 cephalosporin과 aminoglycoside는 8일 미만으로 투여한 군보다 15일 이상 투여한 군의 위험성이 더 높은 것으로 나타났으며(3세대 cephalosporin OR=3.81 $P=0.037$, aminoglycoside OR=5.50 $P=0.013$) 이는 통계적으로 유의하였다. Fluoroquinolone은 8일 미만으로 투여한 군보다 15일 이상 투여한 환자군에서 CDAD의 위험성이 커졌으나, 이는 통계적으로 유의하지 않았다(OR=2.22, $P=0.232$) (Table 3).

C.difficile toxin assay 검사 처방 이전에 노출된 항생제의

Table 3. Risk factors according to duration of used antibiotics

Classes of antibiotics (number of patients used, toxin assay -/+), n	Odds ratio	95.0% C.I.for OR		P-value
		Lower	Upper	
3rd Cephalosporins (24 / 57)				
<8days (5/22)				reference
<15days (9/24)	1.39	0.39	5.01	0.615
≥15days (10/11)	3.81	1.08	13.41	0.037*
Fluoroquinolone (21/45)				
<8days (6/19)				reference
<15days (8/17)	1.35	0.48	5.68	0.630
≥15days (7/9)	2.22	0.60	8.24	0.232
Aminoglycoside (22/50)				
<8days (5/22)				reference
<15days (7/20)	1.62	0.44	5.98	0.467
≥15days * (10/8)	5.50	1.43	21.10	0.013

Table 4. The No. of antibiotic classes administered before *C.difficile* toxin assay order

Mean number of antibiotics classes used	<i>C.difficile</i> toxin assay, n(%)		P-value
	Negative (n=87)	Positive (n=42)	
Mean±SD	3.23±1.09	2.95±1.31	0.237
≤2 class of antibiotics	19(21.8)	19(45.2)	0.012
3 classes of antibiotics	40(46.0)	10(23.8)	
≥4 classes of antibiotics	28(32.2)	13(31.0)	

종류군 수와 *C.difficile* toxin assay 결과를 비교하면 음성 환자군은 평균 3.23±1.09, 양성 환자군은 2.95±1.31 종류의 항생제를 투여하는 것으로 조사되었으며, 두 군간의 차이는 없었다($P=0.237$). 2종류 이하의 항생제를 쓰는 환자는 음성 21.8%/양성 45.2%로 양성 환자군에서 노출된 항생제의 종류 수가 적은 것으로 나타났으며, 4종류 이상의 항생제를 사용하는 환자는 음성 32.2%/양성 31.0%로 CDAD 음성 환자군에서 약간 높게 나타났다($P=0.012$) (Table 4).

환자군별 임상적 평가

입원 시점과 검사 처방 시점의 Electrolytes를 비교하면 Na, Cl는 두 군 모두 입원 당시 보다 검사 처방시 정상 범위에서 벗어난 환자 비율이 증가하였으며, 양성 환자의 경우 *C. difficile* toxin assay 검사 의뢰 시점에서 K 정상 범위의 환자가 증가한 것으로 나타났다. Serum creatinine, glucose의 경우 두 군 모두 검사 시점에서 입원 시점보다 정상 범위의 환자 비율이 높게 나타났다(Table 5).

Albumin level은 두 군 모두 *C.difficile* toxin 검사 처방 시점이 입원 당시보다 낮게 나타났다. 음성 환자는 평균 3.49±0.71에서 2.81±0.41로, 양성 환자는 3.65±0.69에서 2.9±0.43으로 정상 범위에서 벗어나 mild hypoalbuminemia 상태로 나타났다($P=0.225$) (Table 6).

Clostridium difficile associated diarrhea treatment regimen

C.difficile toxin assay 처방 이후 주요 치료 약물인 경구용 metronidazole을 복용한 환자는 음성 환자군의 경우 70.1%, 양성 환자군의 경우 90.5%로 조사되었다. Metronidazole 500 mg 하루 3회 또는 4회 요법으로 복용하였으며 평균 치료 기간은 음성 환자군은 9.46±6.10일, 양성 환자군은 13.24±7.19일로 조사되었다($P=0.006$). 또한 경구용 metronidazole을 복용하던 환자 중 1명이 경구용 vancomycin으로 치료 약물을 변경한 사례가 있었다. 음성 환자군의 경우 9일 미만의 치료 환자가 50.8%였으며 양성 환자군은 10일 이상의 치료 기간을 유지한 환자가 전체의 76.3%로 나타났다(Table 7).

고 찰

*C.difficile*은 항생제 사용에 의해 발생하는 nosocomial diarrhea의 주요 감염 원인 중 한가지이며, 미국의 경우 *C.difficile* associated diarrhea가 발생한 경우 평균적으로 1건당 3,699\$의 추가비용으로 연간 10억\$ 이상의 추가 의료 비용이 소모되고 있는 것으로 조사되고 있다.^{1,2)} Loo등의 연구에 따르면 70세 이상의 고령 환자군에서 10% 이상 mortality가 증가하는 것으로 보고되었으며¹⁸⁾ CDAD에 대한 꾸준한 연구 보고가 이루어지고 있으며 현재까지 환자 기저 질환의 중증도, 환자 나이,^{4,5)} gastric acid suppressors 투여,¹⁰⁾ 항생제 투

Table 5. Electrolytes and Lab results differences at admission vs. *C.difficile* toxin assay order

	Negative, n(%)		Positive, n(%)	
	At admission	At toxin assay	At admission	At toxin assay
Na				
normal	76 (87.4)	62 (73.8)	38 (90.5)	35 (85.4)
Increase	1 (1.1)	6 (7.1)	0	2 (4.9)
decrease	10 (11.5)	16 (19.0)	4 (9.5)	4 (9.8)
K				
normal	69 (79.3)	64 (76.2)	28 (66.7)	33 (80.5)
Increase	6 (6.9)	0	3 (7.1)	0
decrease	12 (13.8)	20 (23.8)	11 (26.2)	8 (19.5)
Mg				
normal	14 (63.6)	20 (66.7)	12 (100)	10 (76.9)
Increase	4 (18.2)	5 (16.7)	0	1 (7.7)
decrease	4 (18.2)	5 (16.7)	0	2 (15.4)
Cl				
normal	76 (87.4)	72 (85.7)	40 (95.2)	33 (80.5)
Increase	3 (3.4)	4 (4.8)	0	1 (2.4)
decrease	8 (9.2)	8 (9.5)	2 (4.8)	7 (17.1)
Serum creatinine				
normal	64 (73.6)	66 (78.6)	31 (73.8)	34 (85.0)
Increase	21 (24.1)	15 (17.9)	10 (23.8)	6 (15.0)
decrease	2 (2.3)	3 (3.6)	1 (2.4)	0
Glucose				
normal	35 (40.2)	46 (56.1)	17 (40.5)	21 (52.5)
Increase	51 (58.6)	36 (43.9)	24 (57.1)	19 (47.5)
decrease	1 (1.1)	0	1 (2.4)	0

Table 6. Albumin differences at admission vs. *C.difficile* toxin assay order

	<i>C.difficile</i> toxin assay		P-value
	Negative (n=87)	Positive (n=42)	
Albumin at admission	3.49±0.71	3.65±0.69	0.225
Albumin at toxin assay	2.81±0.41	2.95±0.43	0.066

여, 특히 Clindamycin,^{4,9)} Cephalosporines,^{4,5,9)} Fluoroquinolones^{8,11,12)} 등이 주요 위험 요인으로 규명되어 왔다.

Duberke 등의 CDAD와 연관된 위험인자 연구에 따르면 antimotility drug, H₂-receptor antagonist 또는 proton pump inhibitor를 투여한 환자군에서 CDAD risk가 증가한다고 하였다.⁴⁾ 그러나 본 연구에서는 CDAD 양성 환자군과 음성

Table 7. Treatment medication by *C.difficile* toxin test result

	<i>C.difficile</i> toxin assay		P-value
	Negative (N=87),n(%)	Positive (N=42),n(%)	
Number of treatment NO pts.	26 (29.9)	4(9.5)	0.010
Number of treatment YES pts.	61(70.1)	38(90.5)	
Treatment duration of all patients	9.46±6.10	13.24±7.19	0.006
≤ 9 days	31(50.8)	9(23.7)	
10 ~14 days	21(34.4)	23(60.5)	
≥ 15 days	9(14.8)	6(15.8)	

환자군간 성별, 환자 나이, chemotherapy, 수술 유무, gastric acid suppressors, 완하제 투여, 기저 질환 분포 등에서 유의한 차이가 나타나지 않았다. 이는 3차 대학 병원이라는 특성상 1,2차 의료 기관과는 달리 입원하는 환자의 특성, 신체 상태 등의 기본 조건이 비슷하기 때문으로 여겨지며, 임상 증상상 CDAD로 의심되어 이를 확진하기 위해 검사 처방된 제한된 조건의 환자만을 대상으로 했기 때문으로 생각된다. 또한 입원 환자에게 stress ulcer 등을 예방하기 위해 위산분비억제제가 일상적으로 처방되는 경우가 많아 두 군 모두 50% 이상의 환자가 H₂ - receptor antagonist 또는 PPI를 투여 받고 있어 그룹간의 변별력이 없었다. 기저 질환 역시 통계적으로 유의한 차이는 없었으며 음성 환자군의 경우 암환자의 비율이 좀 더 높았으며 이후 당뇨, 결핵 순이었고, 양성 환자의 경우 신질환자의 비율이 음성 환자보다 높아서 암, 당뇨, 신질환의 순이었다.

Owens RC,Jr,⁵⁾ Duberke ER,⁴⁾ Gerding DN,⁹⁾ Mcfarland LV,¹¹⁾ McCuster ME¹²⁾ 는 주요 항생제 중 clindamycin, cephalosporin, fluoroquinolone 등이 CDAD를 유발할 수 있는 위험 인자이며, metronidazole의 투여는 CDAD의 위험성을 낮춘다고 하였다. 본 연구에서는 clindamycin, fluoroquinolone은 유의성이 없었으나, 4세대 cephalosporin은 기존 연구에서와 같이 CDAD 위험율을 약 5.96배 증가시키는 것으로 나타났다.^{4,9)} 또한 metronidazole은 CDAD의 위험도를 60% 이상 감소시키는 것으로 나타나 metronidazole을 투여하지 않는 환자군에서 위험율이 3.3배 증가하는 결과를 보였다.^{4,17)} 그러나 4세대 cephalosporin의 경우 항암 치료를 받는 neutopenia 환자에게 투여하는 경우가 많아 환자의 임상적 상태가 영향을 끼쳤을 가능성이 있으며, metronidazole 역시 CDAD 예방효과로 단정하기에 앞서 surgical prophylaxis를 위해 metronidazole과 다른 항생제를 단기간 투여하는 건강 상태가 양호한 환자군이 포함되어 나타난 결과로 생각할 수도 있다.

Pepin J.,⁸⁾ Dubberke ER.⁴⁾ 등은 항생제의 투여 기간이 길어질수록 CDAD의 위험성이 커진다고 했다. 본 연구에서도 투여 기간을 조사한 대상 항생제 - 3세대 cephalosporin, aminoglycoside, fluoroquinolone-의 투여 기간별 위험성을 살펴보면 투여 기간이 증가할수록 CDAD의 위험율이 증가하는 것으로 나타나 기존 연구 결과와 일치하였다. 3세대 cephalosporin (OR=3.81, $P=0.037$) aminoglycoside (OR=5.50, $P=0.013$)는 8일 미만 투여군과 15일 이상 투여군 사이의 위험율에 있어 통계적으로 유의한 결과를 보였다. 그러나 한가지 항생제만 단독으로 투여된 환자가 드물고 다른 항생제와 병용 투여된 경우가 대부분이며, 병용 투여된 항생제의 영향을 고려하지 않았기 때문에 CDAD와 항생제 - 3세대 cephalosporin, fluoroquinolone, aminoglycoside - 투여 기간 사이의 독립적 위험 인자로 단정하기에는 좀 더 연구가 필요하다.

Chang VT.²⁰⁾ 등은 노출된 항생제 종류수가 증가할수록 CDAD 위험성이 증가한다고 하였다. 그러나 본 연구에서 *C.difficile* toxin assay 결과와 노출된 항생제 종류수를 살펴보면 기존 연구와 상이한 결과가 나왔다. 오히려 양성 환자군이 음성군보다 노출된 항생제의 종류수가 더 적은 것으로 나타났는데 이는 2가지 이상의 항생제를 병용하는 경우에 동시에 투여되는 항생제에 대한 고려가 부족했기 때문으로 생각된다. 또한, 투여된 항생제의 종류수 이외에 각각의 투여 기간, 즉 노출 기간에 대한 연구가 부족했기 때문에 다른 결과가 도출된 것으로 생각된다.

C. difficile 감염의 주요 임상 경과는 무증상 보균자부터 경증의 설사, 전격성 위막성 대장염, 사망으로 양상이 매우 다양하다. 보통 CDAD가 발생하는 경우 생길 수 있는 electrolyte imbalance는 보정이 비교적 잘 이루어 지고 있으며, Na, Cl는 정상 범위를 벗어난 환자의 비율이 증가하였지만, K, serum creatinine, glucose 등은 입원 시점보다 검사 시점에서 보다 안정화되고 있었다.

CDAD는 유발 항생제를 중단하고 대증 치료만으로도 치료되는 경우가 많고, 심한 경우 경구용 metronidazole이나 vancomycin으로 90% 이상이 치료된다고 알려져 있으며,^{13,14)} 주요 치료 방법은 경구용 vancomycin (125 mg 4 times per day for 10~14days) 또는 경구용 metronidazole (250 mg 4 times per day or 500 mg 3 times per day for 10~14days)이다. 본 연구에서는 CDAD 양성 환자의 90% 이상, 음성으로 진단된 환자 중에서도 70% 이상의 환자가 metronidazole을 복용한 것으로 나타났으며, 두 군 사이의 치료 기간은 유의한 차이가 있었다(양성 vs. 음성 13.24±7.19 vs. 9.46±6.10 $P=0.006$). CDAD로 의심이 되는 환자는 검사의뢰와 동시에 증상에 대한 경험적 치료를 먼저 시작한 것으로 평가되며, *C.difficile* toxin assay 결과가 보고된 이후 음성 환자군에서 치료 항생제를 변경하여 치료 기간의 차이가 생긴 것으로 예상할 수 있다. CDAD 의심환자에 대하여 변의 양, 설사횟

수 등 환자 설사 정도에 대한 조사는 의무기록에서 구할 수 없었으며 단기간의 항생제와 수분공급 후 증상이 호전되어 약물을 조기에 중단했을 가능성이 크다. 검사결과 양성의 경우 CDAD 치료 기간은 10~14일이 60.5%로 가장 많았으며 기존의 고전적인 치료를 준수하는 것으로 나타났다.^{13,14)}

본 연구는 위에서 언급한 바와 마찬가지로 후향적 연구 방법으로 Electronic Medical Informatics Database에 의존하여 자료를 평가하여, 환자 설사 증상의 중증도를 평가하기 어렵고, 또한 외부 병원에서 기존에 처방되어 환자가 이미 복용한 약물 내역을 확인하지 못한 한계가 있었다.

CDAD는 1차 metronidazole 치료를 마친 이후에도 15~35% 환자가 recurrence 또는 relapse 할 수 있다고 알려져 있으나¹⁸⁾ 본 연구는 최초 양성으로 진단된 1건만을 유일한 사례로 인정하여 이에 대한 연구는 포함하지 않았다. 또한, 항생제의 전체 종류별 투여 기간을 조사하지 못한 부분과 병용하는 항생제의 영향력을 연구에 고려하지 못한 점, 전체 항생제를 투여받은 환자군 vs. CDAD 환자군간 대규모 비교 연구가 아닌 임상적으로 CDAD가 의심되어 *C.difficile* toxin assay 검사 처방된 제한된 조건의 환자만을 조사한 점은 향후에는 보완해야 할 것이다.

최근 CDAD 발생 빈도 증가와 고전적 치료에 잘 반응하지 않는 새로운 내성 균주에 대한 많은 연구가 발표되고 있다.^{8,18,19)} 아직 국내에서는 내성 균주에 대한 보고는 없지만, CDAD 위험 요인을 규명하기 위해 보다 많은 환자를 대상으로 한 연구가 필요할 것으로 생각되며, CDAD event를 감소시키기 위해 적절한 치료 항생제의 선택뿐 아니라 환자 및 의료인의 손씻기, 환자 격리 등 감염 관리에 대한 기본적인 규정 준수가 필요할 것으로 생각된다.

결론

항생제군별로 *C.difficile* associated diarrhea에 미치는 영향을 평가하였다.

4세대 cephalosporin을 투여 받은 군에서 CDAD 위험도가 5.96배($P=0.017$) 증가하였으며, metronidazole의 경우 투여 받지 않은 군에서 CDAD 위험도가 3.3배($P=0.009$) 증가하였다. 통계적으로 유의하게 3세대 cephalosporin, aminoglycoside를 8일 미만으로 투여한 군보다 15일 이상 투여한 경우 위험도가 각각 3.8배($P=0.037$), 5.5배($P=0.013$) 증가하는 것으로 나타났다.

C.difficile associated diarrhea로 진단된 환자 90% 이상이 metronidazole 약물 요법을 시행하였으며 9일 이하 투여 환자군이 23.7%, 15일 이상 투여 환자군이 15.8%였으며, 60.5% 환자군이 10일~14일 복용하는 것으로 나타났다.

감사의 글

본 논문은 숙명여자대학교 2009년 교내연구비의 지원으로

수행하였습니다.

참고문헌

- Kelly CP, Pothoulakis C, Lamont JT. *Clostridium difficile* colitis. N Engl J Med 1994; 330(4):257-62.
- Kyne L, Hamel MB, Polavarm R, Kelly CP. Health care costs and mortality associated diarrhea with nosocomial diarrhea due to *Clostridium difficile*. Clin Infect Dis 2002; 34:346-53.
- Bartlett JG. Clinical practices: Antibiotic associated diarrhea. N Engl J Med 2002; 346(5):334-9.
- Dubberke ER, Reske KA, Yan Y, Olsen MA, McDonal LC, Fraser VJ. *Clostridium difficile* associated disease in a setting of Endemicity: identification of novel risk factors. Clin Infect Dis 2007; 45:1543-1549.
- Owens RC. Jr., Donskey CJ, Gaynes RP, Loo VJ, Muto CA. Antimicrobial-associated risk factors for *Clostridium difficile* infection. Clin Infect Dis 2008; 46:S19-31.
- Elliot B, Chang BJ, Golledge CL, Riley TV. *Clostridium difficile*-associated diarrhea. Internal Medicine Journal 2007; 37:561-568.
- Rice LB. The Maxwell Finland lecture: for the duration-rational antibiotic administration in an era of antimicrobial resistance and *Clostridium difficile*. Clin Infect Dis 2008; 46:491-6.
- Pepin J, Saheb N, Coulombe MA, et al., Emergence of fluoroquinolones as the predominant risk factor for *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a cohort study during an epidemic in Quebec. Clin Infect Dis 2005; 41:1254-60.
- Gerding DN. Clindamycin, cephalosporins, fluoroquinolones, and *Clostridium difficile*-associated diarrhea: this is an antimicrobial resistance problem. Clin Infect Dis 2004; 38: 646-8.
- Dial S, Alrasadi K. et al., Risk of *Clostridium difficile* diarrhea among hospital inpatients prescribed proton pump inhibitor: cohort and case-control studies. CMAJ 2004; 171:33-8.
- McFarland LV, Clarridge JE, Beneda HW, Rauqi GJ. Fluoroquinolone use and risk factors for *Clostridium difficile*-associated disease within a veteran's administration health care system. Clin Infect Dis 2007; 45:1141-51.
- McCusker ME, Harris AD, Perencevich E, Roghmann MC. Fluoroquinolone use and *Clostridium difficile*-associated diarrhea. Emerging Infectious Diseases 2003; 9(6):730-3.
- Bricker E, Gag R, Nelson R, et al., Antibiotic treatment for *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults. Cochrane Database Syst Rev CD004610, 2005.
- Gerding DN, Muto CA, Owens RC. Jr. Treatment of *Clostridium difficile* infection. Clin Infect Dis 2008; 46:S32-42.
- Gerding DN, Muto CA, Owens RC. Jr. Measures to control and prevent *Clostridium difficile* infection. Clin Infect Dis 2008; 46:S43-9.
- Cleary RK, Grossmann R, Fernandez FB, et al., Metronidazole may inhibit intestinal colonization with *Clostridium difficile*. Dis Colon Rectum 1998; 41:464-7.
- Musher DM, Aslam S, Logan N et al., Relatively poor outcome after treatment of *Clostridium difficile* colitis with metronidazole. Clin Infect Dis 2005; 40:1586-90.
- 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; 353:2442-9.
- Maroo S, Lamont JT. Recurrent *Clostridium difficile*. Gastroenterology 2006; 130:1311-16.
- Chang VT, Nelson K. The role of physical proximity in nosocomial diarrhea. Clin Infect Dis 2000; 31(3):717-22.