

C. difficile 감염: 진단과 치료의 최신 지견

한양대학교 의과대학 내과학교실

김지은

Clostridium difficile

혐기성 그람 양성 간균으로, 독소를 생성하며 포자형태로 생존 가능하다. 길이가 2-17 μm 로 비교적 큰 편이며 편모나 돌기 같은 구조물을 갖는다. 처음 발견 당시에는 배양하고 연구하기가 어려워 *Bacillus difficilis*로 불렸으나, 이후 *C. sordellii*와 염기서열이 유사함을 확인하고 *C. difficile*로 명칭이 바뀌었다.

병태생리의 주요 과정은 항균제나 항암제 사용으로 인해 정상 장 세균총이 파괴된 뒤 독성 *C. difficile*에 의해 집락화가 이루어지고, 이들이 분비하는 독소 A 또는 B에 의한 표적 세포의 세포 뼈대 이상과 점막 손상 및 염증으로 진행된다. 최근에는 항균제나 항암제 사용 없이 장 세균총이 파괴된 경우가 보고되고 있다. 집락화는 경구-대변 경로를 통해 이루어지며, 위산에 저항성이 있는 포자형으로 생존하여 위를 통과하고 일차 담즙에 노출된 뒤 영양형으로 전환된다. 대개 대변 1 gram당 10^8 집락형성단위 이상 증식된 뒤 *C. difficile*에 의한 질병에 이환된다.

독성 *C. difficile*은 설사와 장염을 매개하는 강력한 독소를 분비하며 독소 수치가 높을수록 장염의 중증도는 심해진다. 독소 A는 장독소, 독소 B는 세포독소로 불린다. 두 독소 모두 Rho 단백을 비활성화 시켜 세포 골격을 파괴하고, 세포소멸에 이르게 한다.

세 번째 독소는 binary toxin으로 불리우며, NAP1/027에서의 binary toxin은 독소 A와 B의 발현을 증가시켜 중증 질환을 야기한다고 알려져 있다. 아직까지 binary toxin과 중등도의 관계는 명확하지 않다.

역학

C. difficile 감염의 발생률은 2003년 고병원성 NAP1/027

균주의 유행을 기점으로 큰 폭으로 증가하였다. 미국의 경우 2000년 3.82/1,000퇴원이었던 발생률이 2008년 8.75/1,000퇴원으로 증가하였고, 캐나다의 경우 1991년 35.6/100,000인구였던 발생률이 2003년 156.3/100,000인구로 증가하였다. 사망률 또한 증가하여 사망의 1차 원인으로서의 *C. difficile* 감염은 1999년에 793건에서 2008년 7483건으로 보고되었다. 특히 65세 이상의 고령에서 발생률과 사망률이 큰 폭으로 증가하였다.

국내의 경우, 다기관 연구에서 *C. difficile* 감염의 발생률이 2004년 1.7/1,000입원에서 2008년 2.7/1,000입원으로 유의하게 증가하였음을 보고하였다. 2009년 단일기관에서 시행한 연구에서는 평균 71.6/100,000환자일로 NAP1/027 균주에 의한 유행 이전의 발생률과 유사하였다. 국내에서도 NAP1/027 균주에 의한 *C. difficile* 감염이 보고되는 만큼 유행발생 가능성에 대해 지속적인 조사가 필요하다.

위험인자

대부분의 항균제는 *C. difficile* 감염과 관련이 있다. Clindamycin, cephalosporin이 혼한 위험인자로 알려져 있으며, NAP1/027 균주와 관련하여 fluoroquinolone이 위험인자로 제시되고 있다. 그 외 고령, 기저질환의 중증도, 관장 등 장움직임에 영향을 주는 약물, 항암제 등이 관련성이 있다. 특히 지역사회 발생 *C. difficile* 감염의 경우, 위산에 영향을 주는 약물(proton pump inhibitor)이 영향을 미친다고 알려져 있다.

임상양상

독성 *C. difficile*에 의한 감염은 무증상의 보균자에서 치명적인 전격성 장염까지 다양한 양상을 보인다. 대개 증상은 항생제 사용 후 5-10일 뒤에 발생하나 설사의 경우 항생제 1회 사용으로도 발생할 수 있으며, 항생제 중단 10주 후에도

발생 가능한 것으로 알려져 있다. 설사 이외의 발열(30-50%), 백혈구증가증(50-60%), 복통(20-33%)이 주로 동반되며, 오심, 권태, 식욕부진, 저알부민혈증, 잠혈변, 탈수 등의 현상이 나타날 수 있다. 복강내 합병증으로 독성 거대결장, 장천공, 가로 창자꼬임, 단백손실 창자병증이 발생할 수 있으며, 드물게 장외 증상으로 균혈증, 비장 농양, 골수염 등의 보고가 있다.

감별해야 할 다른 질환으로 살모넬라와 같은 장관 병원체로 인한 설사, 다른 약제 부작용, 허혈성 대장염, 염증성 장질환, 복강내 패혈증 등이 있다.

Pathology

대개 비특이적인 대장염을 유발하며, 심한 경우 거짓막 대장염이 발생한다. 초기 작고 쉽게 제거되는 병변에 염증이 진행하고 점액으로 덮혀 유착된 응기 반상으로 나타난다. 전대장에 걸쳐 발생 가능하나 주로 직장구불결장에 나타난다.

진 단

먼저, 설사 환자에서 2개월 이내 항생제 사용력이 있거나 입원 후 72시간 이후 발생한 경우라면 *C. difficile* 감염을 의심해보는 것이 중요하다.

C. difficile 독소 검출

대변에서 독소를 검출하는 것이 가장 널리 쓰이는 방법이다.

세포독성 분석이 gold standard로 민감도와 특이도가 높으나, 비용, 검사 소요시간(2일), 검사의 표준화 문제 등으로 사용에 제한이 있다.

대부분의 검사실에서 효소면역분석법을 사용하여 진단하며, 빠르고 비교적 저렴하며, 특이도가 높은 장점이 있으나 민감도가 낮아 음성으로 결과가 나왔다 하더라도 진단을 배제할 수는 없다. 독소 검출을 목적으로 하는 검사시 독소 A 와 B 모두 포함하는 검사를 시행해야 한다.

C. difficile 배양

C. difficile 혐기배양이 가장 민감도가 높은 검사이나 위양성 결과가 많기 때문에, 진단을 위한 목적보다는 유행시 역학연구에 주로 사용된다.

내시경

질병특유의 병변은 응기된 노란색의 병변이 지름 2-10 mm의 크기로 정상 점막 사이사이에 분포하는 것이며, 좀 더 심해지는 경우 합쳐져서 판(plaque)을 이룬다. 거짓막 대장염을 가진 환자 중 최소 90% 이상의 대변검체에서 *C. difficile* 또는 독소를 확인할 수 있다. 대장내시경이 아닌 직장내시경을 시행하는 경우 10% 정도에서 거짓막 대장염을 진단하지 못하는 경우가 있다.

검사 전략

종종 설사를 하는 모든 환자에서 *C. difficile* 진단검사 시행을 고려하는 것이 필요하다. 설사를 하지 않거나, 1세 미만의 경우, 또는 *C. difficile* 감염이 완치되었는지 확인하기 위한 경우에는 검사가 권장되지 않는다. 단일 검사로는 진단하기 어렵기 때문에, 배양검사(민감도)와 세포독성 분석(특이도)을 함께 시행한다거나, 독소 검사나 glutamate dehydrogenase 검사(민감도) 등을 시행한 후 중화독소 검출(확인)을 시행하는 두 단계 검사 전략이 사용되고 있다.

치료

가장 기본원칙은 가급적 원인 항균제를 중단하고, 체액과 전해질 손실을 보충해주는 것이다. 약 20%의 환자에서는 치료 없이 설사가 호전되기도 하며 이러한 무증상 환자는 치료가 불필요하다.

경구 metronidazole

경증 또는 중등도의 *C. difficile* 감염시 경구 metronidazole 500 mg을 하루 3회씩 10-14일간 복용하는 것이 권장 치료법이다. 최근 metronidazole에 내성을 보이는 *C. difficile*에 대한 보고가 있었으나, 대부분의 지역에서 *C. difficile* 균주에 대한 metronidazole의 90% 최소억제농도는 0.25-1.0 µg/mL로 낮은 상태이다. 설사를 하는 경우에는 대변내 metronidazole 농도가 실균농도에 쉽게 도달하지만, 치료를 받고 호전된 후에는 대변내 metronidazole 관련 물질이 거의 측정되지 않는다. 같은 의미로 정상변이거나 무증상의 보균자에서는 대변내 metronidazole 농도가 거의 측정되지 않는다.

경구 vancomycin

FDA 승인을 받은 약제로서, 중증 *C. difficile* 감염시 경구 vancomycin 125 mg을 하루 4회 10-14일간 복용하는 것이 권장 치료법이다. 경구 vancomycin은 거의 흡수되지 않으며, 대변 내 농도가 1,000-3,000 µg/mL로 치료기간 동안 계속 유지된다. Metronidazole에 비해 미생물학적 반응이 빠르고 확실한 양상이나 비용적인 측면에서 중증의 경우 사용이 권장된다(Metronidazole 37원/250 mg * 2 * tid * 10일=2,220원 vs. vancomycin 4,524원/250 mg * 1/2 * qid * 10일=90,480원).

경구 약제 사용이 불가능한 경우

C. difficile 감염 환자에서 정주 metronidazole 사용시 대변 내 농도가 충분히 증가하였으며, 임상적으로도 호전되었다는 보고가 있는 반면 비경구 metronidazole 사용시 치료에 실패하였다는 보고도 있다. 따라서 경구 약제사용이 불가능한 경우에만 정주 metronidazole을 사용해볼 수 있다. Vancomycin의 경우 정주 사용시 대변에서 vancomycin 농도가 측정되지 않는 만큼, vancomycin 500 mg 4-8시간 간격으로 잔류 관장(retention enema)을 시행하거나 카테터를 통해 직접 주입하는 방법도 고려해볼 수 있다.

이차 약제

Nitazoxanide, rifaximin, tigecycline, bacitracin, fusidic acid, teicoplanin 등이 이차 약제로 시도되었으나 아직까지 뚜렷하게 효과가 입증된 연구는 없다. 과거, OPT-80, difimicin, PAR-101 등으로 알려졌던 fidaxomicin에 대해 연구가 진행중이며, 2012년 초 미국과 유럽에서 *C. difficile* 감염 치료제로서의 사용을 승인받았다. Fidaxomicin 200 mg 하루 2회씩 10일간의 치료와 경구 vancomycin 125 mg 하루 4회씩 10일간의 치료를 비교한 3상 임상연구에서, fidaxomicin이 치료 종료시점에서의 임상적 완치와 추적관찰에서의 재발률 모두 vancomycin에 비해 비열등한 결과를 보여, 향후 임상에서의 도입이 기대되고 있다.

수술

수술적 치료를 고려해야 하는 경우가 있으며, 독성 거대결장이나 장 천공 등 합병증이 동반된 경우가 이에 해당한다. 수술적 치료가 필요한 경우는 0.4-3.6%로 보고되고 있으며, 수술이 필요했던 환자의 사망률은 30-35%로 다른 *C. difficile*

감염 환자에 비해 높았다.

재발

재발의 위험인자로는 고령, 최근의 복부 수술력, 반복적인 *C. difficile* 감염 등이 있다. 연구에 따라 5-50%의 다양한 재발률이 보고되었고 국내 연구에서의 재발률은 8.9-21.4%였다. 초기 재발시에는 1차 감염때와 같은 방법으로 치료를 시도하고, 2차 재발때부터 초기 치료에 vancomycin 등 다른 치료방법을 고려한다. Vancomycin 사용시에는 초기 14일 치료 후 일정 주기에 따라 vancomycin 일일 복용 횟수를 감량하면서 점차 치료를 중단하는 방법이 권장된다. 그 외 *Saccharomyces boulardii*의 사용, 면역글로불린의 사용, 대변이식 등의 방법을 고려할 수 있다.

예방

손위생과 접촉주의가 가장 기본적으로 중요한 전파예방 수칙이다. *C. difficile* 포자는 알코올에 내성을 가지므로, 손위생시 알코올을 통한 손소독이 아닌 물과 비누를 통한 손씻기를 시행해야 적절히 제거될 수 있다. 환경 청소시에도 치아염소산염(hypochlorite)을 사용하여 소독해야 적절한 환경 관리가 가능하다. IDSA와 SHEA에서 권고하는 예방수칙은 손위생, 접촉주의(가운과 장갑 착용), 1인실이나 코호트 시행, 환경과 사용된 물품의 소독, 직장 체온계 사용 금지, 치아염소산염을 사용한 환경 소독을 시행하는 것이다.

그 외에 특정 항균제(clindamycin, fluoroquinolone 등)의 사용을 제한하는 방법이나 예방접종을 통한 감염 예방도 논의되고 있다.

REFERENCES

1. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and practice of Infectious Disease.
2. Stuart H. Cohen, et al. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults: 2010 Update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Disease Society of America (IDSA) Infect Control Hosp Epidemiol 2010;31:431-455.
3. Clinical Infectious Disease 2012;55(S2):s65-s169.
4. Clinical Infectious Disease 2008;46(S1):s1-s52.