대한내과학회지 : 제 72 권 제 6 호 2007

Clostridium difficile 연관 설사에 대한 metronidazole의 치료효과

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 감염내과, 진단검사의학과[2], 아시아태평양감염연구재단[3],
계명대학교 동산의료원 감염내과[4], 제주대학교병원 내과[5]

정혜숙 · 김종규 · 임태규 · 권기태 · 류성열[4] · 허상택[5]
고관수[3] · 오원섭 · 백경란 · 이남용[2] · 송재훈

=Abstract=

Therapeutic efficacy of metronidazole for patients with Clostridium difficile-associated diarrhea

Hae Suk Cheong, M.D., **Jong Kyu Kim,** M.D., **Tae Kyu Lim,** M.D.[1], **Ki Tae Kwon,** M.D., **Seong Yeol Ryu,** M.D.[4], **Sang Taek Heo,** M.D.[5], **Kwan Soo Ko,** PhD.[3], **Won Sup Oh,** M.D., **Kyong Ran Peck,** M.D., **Nam Yong Lee,** M.D.[2] and **Jae Hoon Song,** M.D.

Division of Infectious Diseases and Department of Laboratory Medicine[2], Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea; Asian-Pacific[3] Research Foundation for Infectious Diseases (ARFID), Seoul, Korea; Division of Infectious Diseases[4] and Department of Internal Medicine, Keimyung University, Dongsan Medical Center, Taegu, Korea; and Department of Internal Medicine[5], Cheju National University Hospital, Cheju, Korea

Background : The rate of treatment failure with metronidazole for *C. difficile*-associated diarrhea (CDAD) has been recently increasing in Western countries. A retrospective study was performed to evaluate the clinical outcome of metronidazole treatment and determine the risk factors for treatment failure for patients with CDAD in Korea.

Methods : From January 2000 to May 2005, patients who had shown a positive result for *C. difficile* toxin A assay in feces were considered for the study. Patients who had diarrhea and one or more symptoms of fever, abdominal pain or leukocytosis after 48 hours of hospitalization were included. The medical records of the patients and laboratory data were reviewed.

Results : A total of 476 patients (mean age, 56.7 years old) were enrolled in the study. Of these, 382 patients (80.3%) were treated with metronidazole as an initial regimen for CDAD; 316 patients (82.7%) received successful treatment within 14 days, 29 patients (6.3%) had persistent symptoms and signs of colitis and 37 patients (9.7%) had a recurrence of symptoms and signs within 4 weeks after completion of treatment. There were no significant differences in the rates of treatment success for each 5-year period (p>0.05). Among 66 patients who failed to respond to an initial course of metronidazole, 48 patients underwent prolonged or additional courses of metronidazole treatment. Of these, 34 patients (70.8%) were successfully treated. By multivariate analysis, severe diarrhea (p=0.02), prior use of fluroquinolones (p=0.02) and enteral tube feeding (p=0.02) were the risk factors for treatment failure of CDAD with metronidazole.

Conclusions : Contrary to a recent survey in Western countries, metronidazole is still useful as a primary regimen for the treatment of patients with CDAD in our institution. In CDAD patients with tube feeding, severe diarrhea or the prior use of quinolones, precautions for treatment failure should be taken.(Korean J Med 72:639-646, 2007)

Key Words : *Clostridium difficile*, Diarrhea, Metronidazole, Fluoroquinolones

• Received : 2006. 8. 14
• Accepted : 2006. 9. 22
• Correspondence to : Won Sup Oh, M.D., Division of infectious disease, Samsung medical center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 50 Ilwon-dong, Gangnam-gu, Seoul 135-710, Korea E-mail : wsoh@smc.samsung.co.kr

서 론

Clostridium difficile 연관 설사(C. difficile-associated diarrhea, CDAD)는 병원성 설사의 가장 흔한 원인으로 전체 병원성 설사의 약 15~20%가 C. difficile에 의하여 발생한다[1, 2].

CDAD는 대부분 항생제 사용으로 인해 장내 정상세균총이 파괴되어 오염된 주위 환경을 통하여 섭취된 C. difficile이 장내에 군집화되면서 발생하게 된다. 따라서 항생제 사용량이 높거나 주위 환경이 C. difficile 포자로 오염된 경우에 CDAD의 발생빈도는 증가하게 된다[3].

1970년대에 위막성 대장염(Pseudomen branous colitis, PMC)이 C. difficile에 의한 것이라고 처음으로 밝혀진 후 반코마이신 경구투여가 위막성 대장염의 치료에 효과적이라는 것이 알려졌다[4].

이후에 CDAD에 대한 반코마이신과 메트로니다졸의 치료효과를 비교한 무작위 임상연구에서 반코마이신과 메트로니다졸은 각각 88%, 90%의 치료율을 보여 두 약제 간에 유의한 차이가 없었지만, 반코마이신내성 장구균(vancomycin-resistant Enterococcus)과 같은 내성균의 출현 및 약제비의 상승 등으로 인하여 현재는 메트로니다졸이 CDAD 치료의 일차 약제로 추천되고 있다[5, 6].

최근 외국 연구들에 의하면 이전에 비하여 CDAD에 대한 메트로니다졸의 치료효과가 감소하고 재발률이 증가하고 있다[7, 8].

CDAD의 메트로니다졸 치료실패의 증가는 결국 반코마이신의 사용을 증가시키게 되고, 이에 연이은 항생제 내성균의 발생은 임상적으로 심각한 문제가 아닐 수 없다. 하지만 국내에서 CDAD의 치료효과에 대한 최근 연구가 없는 실정이다. 따라서 본 연구에서는 최근 5년간 1개의 대학병원에서 CDAD로 진단된 환자를 대상으로 메트로니다졸의 임상적 치료효과를 조사하고 메트로니다졸 초치료에 대한 치료실패의 위험인자들을 분석하고자 하였다.

대상 및 방법

본 연구는 2000년 1월 1일부터 2005년 5월 31일까지 삼성서울병원에서 시행한 대변검사에서 C. difficile toxin A (Enzyme-linked fluorescent immunoassay, VIDAS®, BioMerieux, SA, France) 양성인 15세 이상의 환자를 대상으로 하였다.

이들 환자의 의무기록 및 검사결과를 토대로 성별, 연령, 기저질환, 2개월 이내의 수술 여부, 경관유동의 여부, CDAD 발생 8주 전부터의 사용된 항생제, 환자의 활동정도, 설사기간, CDAD에 대한 치료 항생제 등을 후향적으로 조사하였고, CDAD에 대한 치료를 시작 후 6주까지 임상경과 및 재발 여부를 추적하였다.

입원 48시간 이후에 설사가 발생한 환자 중에서 발열, 복통 또는 백혈구 증가가 있으면서 대변검사상 C. difficile toxin A가 양성으로 나오는 경우에 CDAD로 정의하였다. 또한 CDAD에 대하여 치료를 시행한 경우에는 메트로니다졸(250 mg 1일 4회 또는 500 mg 1일 3회) 또는 반코마이신(125 mg 1일 4회 또는 250 mg 1일 3회)을 10~14일간 경구투여하였다. 경험적 항생제 투여 후 14일 이내에 설사 및 동반된 증상이 호전되는 경우를 치료성공(success)으로 정의하였고, 적절한 경험적 항생제 치료에도 불구하고 설사 및 동반된 증상이 지속되거나 악화되는 경우에 치료실패(treatment failure)로 정의하였다. CDAD에 대한 치료를 종결한 후 4주 이내에 다시 발열이나 복통 또는 백혈구 증가가 동반된 설사가 다시 발생하면서 C. difficile toxin A이 양성으로 나오는 경우를 재발(recurrence)로 정의하였다[10].

면역억제상태(immunosuppressive status)는 악성 종양으로 최근 30일 이내에 항암화학요법을 받았거나 호중구 수가 500 cells/mm^3 미만 또는 500 cells/mm^3 이상이지만 48시간 이내에 500 cells/mm^3 미만으로 감소하리라 예상되는 경우로 정의하였다[10].

설사횟수(frequency of diarrhea)는 진단 당시 일일 설사횟수가 가장 높은 경우로 나타내었고, 이것이 설사의 중증도를 나타낸다고 판단하였다[1].

모든 자료는 SPSS statistical software package (SPSS 11.5, SPSS Inc, Chicago, USA)를 이용하여 분석하였다. 기술적인 통계분석을 위하여 범주형 자료의 기술은 분율의 형태로 나타내었으며, 연속형 자료의 분석은 평균이나 중앙값으로 기술하였다. 변수간의 비교분석을 위해서 연속형 변수인 경우에는 student t-test를 시행하였으며, 범주형 변수인 경우에는 chi-square test 또는 Fishers Exact test를 시행하였고, 이를 토대로 위험인자에 대한 회귀분석을 시행하였다. 분석한 자료의 통계적인 유의성은 $p<0.05$으로 정의하였다.

결 과

1. 임상적 특성

2000년 1월 1일부터 2005년 5월 31일까지 C. difficile toxin A 양성으로 나온 환자는 모두 525명이었고, 이 중에서 CDAD의 정의를 만족하지 않은 경우, 연령이 15세 미만인 경우, 환자의 의무기록으로 임상양상을 추적할 수 없었던 경우 등을 제외한 총 476명을 본 연구에 포함시켰다. 이 중 28명이 입원 중 사망하였다. 사망 환자 중 2명을 제외하고는 CDAD가 직접적인 사인은 아니었다. 그리고 사망환자를 제외한 39명이 6주까지 추적관찰이 이루어지지 않았다.

CDAD로 진단된 환자들의 평균 연령은 56.7세이었고 남녀비는 242:234이었다(표 1). CDAD로 진단될 때까지의 재원기간의 중앙값은 16일이었고, 기저질환으로는 악성 종양이 236예(49.6%)로 가장 흔하였다. CDAD로 진단된 8주 이내에 항생제를 사용하였던 경우가 431예

Table 1. Clinical characteristics of patients with C. difficile-associated diarrhea (CDAD)

Clinical characteristics	No. of patients (%)
Age (years, mean±SD*)	56.7±17.1
Sex (M : F)	242:234
Hospital stay before onset of CDAD (days, median; range)	16 (2~922)
Underlying conditions	
Malignancy	236 (49.6)
Chronic renal failure	56 (11.8)
Immunosuppressive status	162 (34)
Recent (≤ 2 months) operation	137 (28.5)
Enteric tube feeding	119 (24.8)
Prior use of antimicrobial agents	431 (90.5)
Penicillins	68 (18.3)
1st generation cephalosporins	28 (5.8)
2nd generation cephalosporins	36 (7.5)
3rd generation cephalosporins	205 (45.7)
4th generation cephalosporins	72 (15)
Carbapenems	71 (14.9)
Fluoroquinolones	129 (27.1)
Aminoglycosides	64 (13.4)
Glycopeptides	129 (27.1)
Metronidazole	41 (8.5)
Clindamycin	41 (8.5)
Others	84 (19.5)
Clinical or laboratory findings	
Fever (oral temperature >38℃)	196 (41.2)
Abdominal pain	73 (15.3)
Leukocytosis (white cell count > 10,000 cells/㎕)	149 (35.1)
Frequency of diarrhea (times/day)†	4.7±4.0
Duration of diarrhea (days, median ; range)‡	3 (1~25)

*SD, standard deviation
† This denoted the maximal occurrences of diarrhea per day before diagnosis of CDAD
‡ This denoted the duration of diarrhea before the diagnosis of CDAD

(90.5%)이었고, 이 중에서 세팔로스포린계 항생제가 71.6%로 가장 사용빈도가 높았고, 그 다음으로 퀴놀론계 항생제(27.1%)이었다. 세팔로스포린계 항생제 중에서도 3세대 세팔로스포린이 205예(45.7%)로 가장 많이 사용되었으며, 그 뒤로 4세대 세팔로스포린(15%)이었다. 또한 전체 476명의 환자 중 57.1%에서 2개 이상의 항생제가 동시에 사용되었다. 임상양상 중에서 설사를 제외하고 발열이 196예(41.2%)로 가장 흔하였다.

2. 치료효과

전체 476명의 환자 중에서 CDAD에 대한 초치료로 메트로니다졸을 투여한 경우가 382예(80.3%), 반코마이신을 투여한 경우는 9예(1.9%), 메트로니다졸과 반코마이신을 병합 투여한 경우는 3예(0.6%)이었고, 나머지 82예(17.2%)에는 항생제를 투여하지 않았다. 메트로니다졸 초치료군 382예 중에서 치료성공은 316예(82.7%), 치료실패는 66예(17.3%)이었다. 반코마이신 초치료군 9예 중 치료성공은 7예(77.8%), 치료실패는 2예(22.2%)이었고 재발은 없었다. 메트로니다졸과 반코마이신 동시에 병합 투여한 3예는 모두 치료성공을 나타내었다. CDAD에 대한 초치료로서 메트로니다졸과 반코마이신의 치료효과는 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(p=0.659) (표 2).

메트로니다졸 초치료에 대한 치료성공률은 2000년에 82.8%, 2001년에 83.7%, 2002년에 84.3%, 2003년에 76.9%, 2004년에 86.1%, 2005년에 88.9%이었고, 이들 치료성공률은 발생연도에 따라서 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(p=0.755).

CDAD의 초치료실패와 재발한 군을 비반응군으로 정의하였고, 비반응군 66예 중에서 재치료로 메트로니다졸을 투여한 경우가 48예(70.6%), 반코마이신을 투여한 경우는 11예(16.2%), 메트로니다졸과 반코마이신을 병합 투여한 경우는 1예(1.5%)이었고, 나머지 8예(11.7%)에는 항생제를 투여하지 않았다. 메트로니다졸 초치료 비반응군 66예 중에서 48예(72.7%)는 초치료와 동일한 방법으로 메트로니다졸로 재치료를 시행하였는데, 이 중에서 치료성공은 34예(70.8%), 치료실패는 4예(8.4%) 그리고 재발이 10예(20.8%)이었다. 그러한 반면 반코마이신 재치료군은 90.9%의 치료성공률을 나타내었다. 메트로니다졸 초치료 실패군에 있어 메트로니다졸과 반코마이신의 치료성공률은 70.8%와 90.9%로 높은 차이가 있었지만, 통계학적으로는 유의한 차이를 보이지 않았다(p=0.070). 하지만 메트로니다졸 초치료의 치료성공율에 비하여 메트로니다졸 재치료의 치료성공율은 통계학적으로 유의하게 낮았다(p=0.005).

CDAD 진단시에 초치료로 메트로니다졸과 반코마이신으로 치료하지 않았던 82예 중에 8예는 사용 항생제를 중지하였고, 2예는 다른 항생제로 약제를 변경하였다. 이들 중에서 79예(96.3%)가 증상호전을 보였고, 2예는 증상호전을 보였다가 4주 이내 증상이 악화되었고, 1예는 2주이상 증상호전을 보이지 않다가 결국 메트로니다졸로 치료하여 증상이 호전되었다.

3. 메트로니다졸 초치료 비반응군에 대한 위험인자 분석

메트로니다졸 치료실패에 대한 위험인자를 조사하기

Table 2. Clinical outcomes of CDAD patients treated with primary or rescue therapy

Antimicrobial regimens (n)	No. of patients (%)		
	Success	Treatment failure	Recurrence
Primary therapy (394)			
Metronidazole (382)	316 (82.7)	29 (6.3)	37 (9.7)
Vancomycin (9)	7 (77.8)	2 (22.2)	0 (0.0)
Metronidazole + vancomycin (3)	3 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Rescue therapy* (66)			
Metronidazole (48)	34 (70.8)	4 (8.4)	10 (20.8)
Vancomycin (11)	10 (90.9)	0 (0)	1 (8.9)
Metronidazole + vancomycin (1)	1 (100)	0 (0)	0 (0)

*In the group with initial metronidazole therapy, patients who had a treatment failure or recurrence

위한 단변량 분석에서는 경관유동식(p=0.006), bed-ridden 상태(p=0.001), 이전에 퀴놀론계 항생제의 사용(p=0.002) 및 하루당 설사횟수(p=0.42)가 메트로니다졸 치료실패에 대하여 유의하게 관련이 있는 것으로 나타났다(표 3). 이에 대하여 다시 시행한 다변량 분석에서는 경관유동식(OR, 1.979; 95% CI, 1.124-3.482; p=0.018), 이전 퀴놀론계 항생제의 사용(OR, 1.953; 95% CI 1.118-3.410; p=0.019) 및 설사횟수(OR, 1.069; 95% CI 1.010-1.132; p=0.022)가 치료실패와 유의하게 연관이 있는 것으로 나타났다.

고 찰

C. difficile은 혐기성 그람양성 연쇄균으로 1935년에 처음으로 동정되었고, 1974년에 Tedesco 등에 의해 클린다마이신 사용에 의한 위막성 대장염의 원인으로 밝혀졌으며, 현재는 항생제 연관 장염(antibiotics-associated diarrhea)의 15~25%를 차지하고 있는 중요한 원내 병원균이다[12-14]. 현재까지 CDAD에 대해서 메트로니다졸과 반코마이신은 효과적인 치료제로 알려져 있다[15, 16]. 그러나 최근 외국의 연구결과에 따르면 기존의 알려진 바와는 다르게 CDAD의 일차 항생제로 알려진 메트로니다졸의 치료효과가 예전보다 좋지 않다는 결과들이 보고되고 있다. Nair 등은 36명의 CDAD로 진단된 환자를 메트로니다졸로 치료한 결과 22%에 해당하는 환자에서 치료에 반응하지 않고 19%에 해당하는 환자에서 치료를 끝낸 시점에서 3개월 이내에 재발하였다고 보고하였다[8]. 또한 Daniel 등은 CDAD로 진단된 207명의 환자들을 메트로니다졸로 치료한 결과 50%의 환자에서 치료반응을, 보였고 22%의 환자는 치료에도 불구하고 10일 이상 증상이 지속되었고, 28%의 환자에서 치료종결 후 3개월 이내에 재발하였다고 보고하였다[7]. 메트로니다졸의 치료 효과가 떨어지는 이유로는 과거에 비해 병원에 입원하는 환자들의 고령화와 기저질환의 중증도가 증가하고 있으며, 새로운 세팔로스포린 또는 퀴놀론과 같은 광범위 항생제 사용의 증가에 기인한다고 추정하고 있다[17-19]. 실제로 본 연구에서도 CDAD 환자들의 평균 연령이 61세로 비교적 높게 나타났으며, CDAD의 발생 이전에 사용하였던 항생제 중에서 세팔로스포린계 항생제가 많이 사용되었고, 그 중에서 특히 3세대 이상의 세팔로스포린계 항생제가 더 많이 사용되었음을 알 수 있었다. 하지

Table 3. Comparison of clinical and laboratory findings between treatment success group and treatment failure group

Characteristics	No. of patients		Univariate analysis	Multivariate analysis	
	Response group* (%) (N=316)	Non-response group† (%) (N=66)	p-value‡	Odds ratio (95% CI)	p-value§
Age (years)	54.6±17.6	57.7±15.9	0.63	-	-
Prior hospital stay > 28 days	90 (28.5)	26 (39.4)	0.08	-	-
Recent operation (< 2 month)	83 (26.3)	24 (33.3)	0.24	-	-
Bed-ridden state	68 (21.6)	28 (42.4)	0.00	-	-
Enteral tube feeding	66 (20.9)	25 (47.9)	0.01	2.0 (1.12-3.48)	0.02
Prior use of 3rd generation cephalosporins	170 (53.8)	31 (47.0)	0.42	-	-
Prior use of fluoroquinolones	78 (24.7)	28 (47.0)	0.00	2.0 (1.12-3.4)	0.02
Prior use of clindamycin	32 (10.1)	6 (9.1)	0.88	-	-
Frequency of diarrhea (occurrences/day)	4.5±4.1	5.6±3.2	0.04	1.1 (1.01-1.13) (per 1 times increment)	0.02

*Response group denoted a group of treatment success
† Non-response group included a group of treatement failure and recurrence
‡ p-value calculated using the student t-test or χ^2 test
§ p-value calculated using logistic regression. Variables with a p value of <0.05 in the univariate analysis were candidates for multivariate analysis. We excluded overlap data (*i.e.*, enteral tube feeding including a bed-ridden state) from this analysis.

만 본 연구에서 CDAD로 진단된 환자에 대해서 메트로니다졸을 사용한 경우 치료성공률은 84%로 이는 최근 서구에서 보고된 것보다는 좋은 결과를 보였다. 하지만 이는 초기에 보고되었던 성공률보다는 떨어지는 수치로 향후 이에 대한 추적관찰은 아주 중요할 것으로 보여진다.

CDAD의 치료실패 또는 재발에 관련된 위험인자로 여성, 만성 신부전, 최근의 복부수술, 지속적인 항생제의 노출 그리고 기저질환의 중증도 등으로 알려져 있다[14, 20].

본 연구에서 단변량 분석에서는 치료실패나 재발의 위험인자로 경관영양의 여부, bed-ridden 상태, 이전에 퀴놀론계 항생제의 사용 및 설사지속기간이 긴 경우로 나타났지만, 다변량 분석에서는 경관유동식, 이전에 퀴놀론계 항생제의 사용 그리고 설사횟수가 의미있는 위험인자로 나타났다. 이 중에서 퀴놀론계 항생제가 CDAD에 미치는 영향에 관한 보고들이 최근에 증가하고 있다. 퀴놀론계 항생제와 CDAD 치료실패와의 연관성에 대한 대한 연구들로서 Pepin 등에 따르면 CDAD가 발생한 293명의 환자에 대한 코호트 연구에서 퀴놀론계 항생제의 사용이 CDAD 발생의 가장 중요한 위험인자로 나타났고, Loo 등은 높은 이환율과 사망률을 보인 CDAD의 발병에 퀴놀론계 항생제에 내성을 보인 C. difficile이 주요 역할을 하며 퀴놀론계 항생제의 사용이 CDAD 발생의 위험인자라고 보고하고 있으며, Yip 등도 CDAD의 가장 강력한 위험인자로 퀴놀론계 항생제를 지적하였다[21-23]. 이는 세팔로스포린계 항생제나 클린다마이신이 CDAD에 발생에 주요 원인이라고 알려져 있던 기존의 연구결과와는 상이하다[22]. 일반적으로 장내 정상세균총은 C. difficile 감염에 대해서 보호능력이 있다. 그러나 ciprofloxacin 등과 같은 경구용 퀴놀론계 항생제는 많은 종류의 장내세균에 대해 살균력이 있고 대변 내에 높은 농도로 존재하기 때문에 C. difficile에 상대적으로 감수성이 떨어지는 것을 볼 수 있었다. 특히, moxifloxacin이나 gatifloxacin과 같은 혐기성 세균에 효과가 있는 퀴놀론계 항생제의 경우 장내 정상 세균총의 증식을 강력하게 억제하므로 CDAD의 발생을 더 높이게 된다고 한다[19, 23, 24]. 위 중 Gaynes 등은 장기요양원에서 levofloxacin에서 gatifloxacin으로 사용 항생제를 바꾼 후 CDAD의 증가가 많아져 다시 levofloxacin으로 항생제를 바꾼 뒤 CDAD의 발생이 감소하였다는 보고를 하였다. 퀴놀론계 항생제는 광범위 항균작용을 가지고 있으며 경구 생체이용률(oral bioavailability)이 뛰어나서 현재 임상에서 많이 사용되어지고 있지만, 이들 항생제가 다른 항생제에 비하여 CDAD의 발생을 증가시킬 뿐만 아니라 CDAD의 치료실패의 위험성도 높이므로 이들 항생제의 사용을 엄격히 제한할 필요가 있다고 사료된다[18].

이전 항생제의 사용이 CDAD의 중요한 위험인자이다[1, 2, 20, 25]. 따라서 CDAD의 일반적인 치료원칙은 가능한 원인이 되는 항생제를 중단하는 것이다[26].

하지만 본 연구에서 발열을 동반한 호중구 감수증, 패혈증, 폐렴 등과 같이 원인 항생제를 중단하기 어려운 경우가 많아서 메트로니다졸이나 경구 반코마이신을 추가하는 경우가 매우 많았다.

또한 본 연구에서 전체 환자의 90.5%의 환자에서 발병 8주 이내에 항생제를 사용하였던 과거력이 있었다. 이와 같은 사실로 볼 때 CDAD의 발병을 줄이기 위해서는 불필요한 항생제의 사용을 억제하는 것이 매우 중요할 것으로 생각된다. 이와 병행하여 CDAD의 전파를 억제하는 것이 중요한데, 이를 위해 CDAD 환자의 격리, 장갑착용, 손씻기, 주변환경의 위생 등이 필요하다. C. difficile 포자는 환경에서 수개월간 생존 가능하며 비교적 알코올이나 다른 항균제에 대해서도 저항성이 있어, CDAD의 발생기간 동안에는 진찰시 장갑을 착용하고, 장갑을 벗어낸 후에는 물과 비누로 손을 씻는 것이 권고되고 있다[20].

비록 본 연구가 한 개의 국내 의료기관에서 후향적으로 진행한 연구이고, C. difficile에 대한 항생제 감수성 검사를 시행하지 않았기 때문에 실제로 항생제 내성이 치료실패에 작용하였는지의 여부를 확인할 수 없었지만 최근 서구에서의 연구결과와는 달리 본원에서의 CDAD의 치료에 메트로니다졸은 아직까지 효과적인 것으로 나타났다. 또한 경관유동, 이전에 퀴놀론계 항생제의 사용, 설사횟수가 많을수록 CDAD에 대한 치료실패율이 증가한다. 하지만 향후 CDAD의 치료효과에 대해 국내의 다기관 전향적인 연구가 필요하며, C. difficile에 대한 항생제 감수성 검사와 치료반응과 관계 그리고 실제 CDAD의 발생과 관계가 있다고 알려진 binary toxin과 관련된 유전자에 대한 연구도 필요할 것으로 사료된다.

요 약

목적 : 본 연구는 국내에서 CDAD에 대한 메트로니

다졸 초치료의 치료효과를 조사하고, CDAD의 치료실패 및 재발에 관련된 위험인자를 분석하고자 하였다.

방법 : 2000년 1월 1일부터 2005년 5월 31일까지 대변 검사상 C. difficile toxin A 양성인 15세 이상의 성인 환자를 대상으로 의무기록 및 검사결과를 후향적으로 분석하였다.

결과 : 총 476예가 연구에 포함되었고, 대상환자의 평균나이는 56.7세였으며 남녀간의 차이는 보이지 않았다. 이 중에서 382예(80.3%)는 초치료로 메트로니다졸을 사용하였고, 9예(1.9%)는 반코마이신을 사용하였다. 메트로니다졸 초치료군 382예 중에서 316예(82.7%)는 치료성공, 29예(6.3%)는 치료실패 그리고 37예(9.7%)는 재발을 보였고, 이러한 치료성공률은 발생연도에 따라서 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

그리고 경관영양, 이전에 퀴놀론계 항생제의 사용 및 설사횟수가 메트로니다졸 초치료에 대한 치료실패에 유의한 연관성이 있는 것으로 나타났다.

결론 : 서구의 경우와는 달리 본원에서 CDAD의 치료에 있어서 메트로니다졸이 아직까지 효과적이지만 이에 대한 지속적인 감시가 필요할 것으로 사료된다. 또한 경관유동, 이전에 퀴놀론계 항생제의 사용, 설사횟수가 많을수록 CDAD에 대한 메트로니다졸 초치료의 치료실패율이 높아진다.

중심단어 : Clostridium difficile, 설사, 메트로니다졸, 퀴놀론계

REFERENCES

1) Gerding DN, Olson MM, Peterson LR, Teasley DG, Gebhard RL, Schwartz ML, Lee JT Jr. *Clostridium difficile-associated diarrhea and colitis in adults: a prospective case-controlled epidemiologic study. Arch Intern Med 146:95-100, 1986*
2) Kelly CP, LaMont JT. *Clostridium difficile infection. Annu Rev Med 49:375-390, 1998*
3) Morris AM, Jobe BA, Stoney M, Sheppard BC, Deveney CW, Deveney KE. *Clostridium difficile colitis: an increasingly aggressive iatrogenic disease? Arch Surg 137:1096-1100, 2002*
4) Keighley MR, Burdon DW, Arabi Y, Williams JA, Thompson H, Youngs D, Johnson M, Bentley S, George RH, Mogg GA. *Randomised controlled trial of vancomycin for pseudomembranous colitis and postoperative diarrhoea. Br Med J 2:1667-1669, 1978*
5) Dever LL, Smith SM, Handwerger S, Eng RH. *Vancomycin-dependent Enterococcus faecium isolated from stool following oral vancomycin therapy. J Clin Microbiol 33:2770-2773, 1995*
6) Teasley DG, Gerding DN, Olson MM, Peterson LR, Gebhard RL, Schwartz MJ, Lee JT Jr. *Prospective randomised trial of metronidazole versus vancomycin for Clostridium-difficile-associated diarrhoea and colitis. Lancet 2:1043-1046, 1983*
7) 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 40:1586-1590, 2005*
8) Nair S, Yadav D, Corpuz M, Pitchumoni CS. *Clostridium difficile colitis: factors influencing treatment failure and relapse: a prospective evaluation. Am J Gastroenterol 93:1873-1876, 1998*
9) Gorschluter M, Glasmacher A, Hahn C, Schakowski F, Ziske C, Molitor E, Marklein G, Sauerbruch T, Schmidt-Wolf IG. *Clostridium difficile infection in patients with neutropenia. Clin Infect Dis 33:786-791, 2001*
10) Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, Feld R, Pizzo PA, Rolston KV, Shenep JL, Young LS. *2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. Clin Infect Dis 34:730-751, 2002*
11) Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM, Sande MA. *The sanford guide to antimicrobial therapy 2006. 36th ed. p. 13, 2006*
12) Barbut F, Corthier G, Charpak Y, Cerf M, Monteil H, Fosse T, Trevoux A, de Barbeyrac B, Boussougant Y, Tigaud S, Tytgat F, Sedallian A, Duborgel S, Collignon A, le Guern ME, Bernasconi P, Petit JC. *Prevalence and pathogenicity of Clostridium difficile in hospitalized patients. Arch Intern Med 156:1449-1454, 1996*
13) Bartlett JG. *Clostridium difficile: history of its role as an enteric pathogen and the current state of knowledge about the organism. Clin Infect Dis 18(Suppl 4):S265-S272, 1994*
14) Oldfield EC 3rd. *Clostridium difficile-associated diarrhea: risk factors, diagnostic methods, and treatment. Rev Gastroenterol Disord 4:186-195, 2004*
15) Fekety R. *Guidelines for the diagnosis and management of Clostridium difficile-associated diarrhea and colitis. Am J Gastroenterol 92:739-750, 1997*
16) Wilcox MH. *Treatment of Clostridium difficile infection. J Antimicrob Chemother 41(Suppl C):41-46, 1998*
17) Gerding DN. *Clindamycin, cephalosporins, fluoroqu-*

inolones, and Clostridium difficile-associated diarrhea: this is an antimicrobial resistance problem. Clin Infect Dis 38:646-648, 2004

18) McCusker ME, Harris AD, Perencevich E, Roghmann MC. *Fluoroquinolone use and Clostridium difficile-associated diarrhea. Emerg Infect Dis 9:730-733, 2003*

19) Gaynes R, Rimland D, Killum E, Lowery HK, Johnson TM 2nd, Killgore G, Tenover FC. *Outbreak of Clostridium difficile infection in a long-term care facility: association with gatifloxacin use. Clin Infect Dis 38:640-645, 2004*

20) Poutanen SM, Simor AE. *Clostridium difficile-associated diarrhea in adults. CMAJ 171:51-58, 2004*

21) Loo VG, Poirier L, Miller MA, Oughton M, Libman MD, Michaud S, Bourgault AM, Nguyen T, Frenette C, Kelly M, Vibien A, Brassard P, Fenn S, Dewar K, Hudson TJ, Horn R, Rene P, Monczak Y, Dascal A. *A predominantly clonal multi-institutional outbreak of clostridium difficile-associated diarrhea with high morbidity and mortality. N Engl J Med 353:2442-2449, 2005*

22) Pepin J, Saheb N, Coulombe MA, Alary ME, Corriveau MP, Authier S, Leblanc M, Rivard G, Bettez M, Primeau V, Nguyen M, Jacob CE, Lanthier L. *Emergence of fluoroquinolones as the predominant risk factor for Clostridium difficile-associated diarrhea: a cohort study during an epidemic in Quebec. Clin Infect Dis 41:1254-1260, 2005*

23) Yip C, Loeb M, Salama S, Moss L, Olde J. *Quinolone use as a risk factor for nosocomial Clostridium difficile-associated diarrhea. Infect Control Hosp Epidemiol 22:572-575, 2001*

24) Paterson DL. *"Collateral damage" from cephalosporin or quinolone antibiotic therapy. Clin Infect Dis 38(Suppl 4):S341-S345, 2004*

25) Periman P. *Antibiotic-associated diarrhea. N Engl J Med 347:145, 2002*

26) Gerding DN, Johnson S, Peterson LR, Mulligan ME, Silva J Jr. *Clostridium difficile-associated diarrhea and colitis. Infect Control Hosp Epidemiol 16:459-477, 1995*