



노인층에서 *Clostridium difficile* 감염 약물사용평가 및 비호전군에 대한 영향인자

노현정^{1,2} · 함정연² · 이자균² · 이정연^{1,3*}

¹이화여자대학교 임상보건융합대학원, ²강북삼성병원 약제부, ³이화여자대학교 약학대학 및 대학원생명약학부
(2018년 9월 5일 접수 · 2018년 9월 21일 수정 · 2018년 9월 21일 승인)

Drug Use Evaluation of *Clostridium difficile* Infection in Elderly Patients and Risk Factors of Non-improving Group

Hyun Jeong Noh^{1,2}, Jung Yeon Ham², Ja Gyun Lee², and Sandy Jeong Rhie^{1,3*}

¹Graduate School of Converging Clinical & Public Health, Ewha Womans University, Seoul 03760, Republic of Korea

²Department of Pharmacy, Kangbuk Samsung Medical Center, Seoul 03181, Republic of Korea

³Division of Life and Pharmaceutical Science and College of Pharmacy, Ewha Womans University, Seoul 03760, Republic of Korea

(Received September 5, 2018 · Revised September 21, 2018 · Accepted September 21, 2018)

ABSTRACT

Objective: *Clostridium difficile* Infection (CDI) is one of the common nosocomial infections. As elderly population increases, the proper treatment has been emphasized. We investigated the risk factors associated with CDI unimprovement in elderly patients. Furthermore, we performed drug use evaluation of old CDI patients and oldest-old CDI patients. **Methods:** It was a retrospective study using electronic medical record at Kangbuk Samsung Medical Center (KBSMC) from January 2016 to December 2017. Seventy three patients aged 65 years or older, diagnosed with CDI by *Clostridium difficile* Toxin B Gene [Xpert] were screened and they were assessed for risk factors regarding unimprovement status. We also evaluated drug use evaluation in old patients (65≤age<80) and oldest-old patients (80≤age) by assessing the use of initial therapy, severity, dose, route, treatment course, days of use, total days of use and treatment outcome of initial therapy. **Results:** Out of 73 patients aged over 65 years, four patients were excluded because they did not receive any treatment. There were 31 improved patients and 38 unimproved patients after initial therapy. We were able to find out patients with surgical comorbidity or endocrine comorbidity (especially, diabetes mellitus) had 2,885 more risk of becoming unimproved than those patients without surgical comorbidity or endocrine comorbidity. Drug use evaluation for CDI was generally fair, but vancomycin as initial therapy is more recommended than metronidazole. **Conclusion:** Although age, antibiotics exposure, use of antacids are all important risk factors for CDI, our result did not show statistical significance for these risk factors. However, the study is meaningful because the number of elderly population keeps increasing and recently updated guideline suggests the use of vancomycin as drug of choice for CDI.

KEY WORDS: *Clostridium difficile*, elderly, drug use, *Clostridium difficile* infection

Clostridium difficile Infection (CDI)의 주 원인인 *Clostridium difficile* (*C. difficile*)은 포자를 형성하고 독소를 생성하는 혐기성 그람 양성 균이며 포자를 형성하기 때문에 혹독한 환경에서도 오랫동안 살아남을 수 있어서, 병원 또는 요양시설에서 오랫동안 존재할 수 있다.¹⁾ *C. difficile*은 인간이나 동물의 장에 서식 하는 균이며, 비독소형과 독소형이 존재한다. 독소형은 A 독소와 (TcdA) B 독소를 (TcdB) 생성하며,²⁾ 모든 독소형 균

주는 TcdA형 유무에 상관없이 TcdB형 독소를 갖는다. 이 독소들이 장내 세균총에 변화를 일으키면 설사, 장염, pseudomembranous colitis (위막성 대장염, PMC)를 일으킨다.³⁾ CDI의 임상적 증상은 무증상에서부터 하루에 3회 이상의 설사, 열, 구역, 구토, 복통 등이 있다. 나이, 항생제, 제산제, 동반질환, 영양기관 여부 등은 이미 CDI에 막대한 영향을 미치는 중요한 위험인자로 알려져 있다.

*Correspondence to: Sandy Jeong Rhie, Graduate School of Converging Clinical & Public Health, Division of Life and Pharmaceutical Science and College of Pharmacy, Ewha Womans University, Seoul 03760, Republic of Korea

Tel: +82-2-3277-3023, Fax: +82-2-3277-2851

E-mail: sandy.rhie@ewha.ac.kr

CDI의 진단은 임상적 증상과 혈액 검사가 같이 복합적으로 이루어져야 한다. 하루에 3회 이상의 설사가 발생하고 변을 채취하여 검사를 했을 때 독소 검사에서 양성이나, 대장 내시경 검사 또는 병리조직학적 검사에서 PMC가 발견되어야 한다.³⁾ Society for Healthcare Epidemiology of America/ Infectious Diseases Society of America (SHEA/IDSA) 의 2010년 치료지침에 따르면,³⁾ 첫 증상이 mild 또는 moderate인 경우에는 하루 세 번 metronidazole을 500 mg씩 10-14일간 복용하도록 권고하고 있다. 첫 증상이 severe인 경우에는 vancomycin을 하루 네 번 125 mg씩 10-14일간 복용하도록 권고하고 있다. 재발할 경우 첫 치료때와 동일한 치료법을 선택하며, 재발이 두 번 이상일 경우에는 무조건 vancomycin으로 치료하도록 권고하고 있다.

국내 단일 3차 의료기관에 입원한 만 65세 이상의 입원한 노인층 CDI 환자를 대상으로, 호전군과 비호전군으로 나누어 전자의무기록을 후향적으로 검토하여 호전에 영향을 미치는 인자에 대해 알아보고자 한다. 그리고, 노인층 CDI 환자를 노인군과(65세≤나이<80세) 초고령 노인군으로(80세≤나이) 나누고 CDI에 대한 치료과정, 치료요법, 치료결과 등을 비교 분석하여 노인층에서의 CDI 약물사용평가 검토를 하고자 한다.

연구 방법

연구대상 및 자료수집

본 연구는 2016년 1월부터 2017년 12월까지 총 24개월동안 입원한 만 65세 이상의 노인층 환자들 중, *C. difficile* Toxin B Gene [Xpert] 검사를 받고 양성반응을 보인 환자들을 대상으로 진행하였다. 환자의 성별, 나이, 체중, white blood cell (WBC), C-reactive protein (CRP), serum creatinine (SCr), 체온, albumin, 총입원일수, CDI 발병까지 걸린 일수, CDI 진단 받은 시점으로부터 30일 이전의 항생제 처방이력, proton pump inhibitor (PPI) 사용여부, 요양병원으로부터 입원 여부, 동반 질환의 종류와 그 종류의 수를 수집하였다. Creatinine clearance (CrCl)는 Cockcroft Gault 식을 사용하여 계산하였다. 그리고 CDI 발병 당시 환자의 임상적 증상과, 2010년 SHEA/IDSA guideline의 CDI 치료 권고에 따른 본 병원의 약물 사용 현황 및 호전 양상을 조사하고자 치료를 위해 사용한 metronidazole 또는 vancomycin의 1일 사용용량, 사용일수, 사용경로, 총 사용일수를 수집하였다. 본 연구는 강북삼성병원 임상시험심사위원회(Institutional Review Board)의 승인을 받았다 (IRB File No. 2018-02-041).

호전군과 비호전군 분류

약의 종류나 용량, 용법, 경로에 상관없이 첫 치료 시작 후 14일³⁾ 이내 전자의무기록에 호전이 되었다는 증상이 기록되어

있으면 호전군으로 분류하였다. 그렇지 않은 경우에는 비호전군으로 분류하였다.

환자의 CDI 중증도 판정

환자 나이>60세, 체온>38.3°C인 경우 각각 1점씩 부과하였고, albumin<2.5 mg/dL 또는 WBC>15,000 cells/mm³ 인 경우 1점을 부과하였다. PMC 소견 또는 증환자실에 입실한 경우에는 각각 2점씩 부과하여 총 6가지 항목 중 2점 이상일 경우 severe군으로 판정하였다.⁴⁾ 그러나, 10명의 환자에서는 albumin 수치를 수집할 수 없었으므로, 10명에 대한 평가 항목은 6가지가 아닌 5가지 항목으로 평가하여 2점 이상일 시 severe군으로 분류하였다. 그리고 이 검사수치들은 CDI를 진단받은 날로부터 ±3 일 간의 수치 중 가장 높은 수치(peak)를 사용하였다.

통계분석

본 연구는 정규분포를 따르지 않았으므로, 연속형 변수는 Mann-Whitney test, 범주형 변수는 Chi-square test 를 사용하였다. P 값은 0.05 미만일때 유의하다고 판정하였고, 단변량 변수 중 P 값이 0.05 미만인 변수들만 모아 다변량 로지스틱 회귀 분석을 실행하였다. 통계 프로그램은 SAS 9.4 (SAS Institute, Inc., Cary, NC)를 사용하였다.

연구 결과

노인층 환자군의 특성

총 73명의 노인층 환자 중, 4명은 치료를 받지 않았으므로 69명의 환자를 대상으로 진행하였다. 호전군은 31명과 비호전군은 38명이었다. 호전군의 평균나이는 80.7세, 비호전군은 79.0세였다. 환자군의 성별은 호전군에서 남성 4명, 여성 27명이었으며 비호전군에서 남성 16명, 여성 22명이었다. 호전군과 비호전군 간의 성별은 유의적 차이가 있었으나(p=0.016), 그 외의 특성은 유사하였다(Table 1).

호전군과 비호전군 비교

Onset

Hospital onset은 병원에 입원한지 48시간이 지난 이후에 발생한 설사를 동반한 CDI를 뜻하며 community onset은 병원 입원 48시간 이내에 발병하는 CDI이다.⁵⁾ Community onset은 호전군의 7명(22.6%), 비호전군은 11명(28.9%)이었다. Hospital onset은 호전군은 24명(77.4%), 비호전군은 27명(71.1%)이었으며, 호전군과 비호전군 간의 차이는 없었다.

호전군에서는 요양병원에서 온 환자가 수가 13명(41.9%), 아닌 환자수는 18명(58.1%), 비호전군에서는 요양병원에서 온 환자의 수가 25명(65.8%), 그렇지 않은 환자의 수가 13명

(34.2%) 이었으며 호전군과 비호전군의 차이는 유의하지 않았다(Table 1).

항생제 사용력

환자가 CDI 진단받은 시점으로부터 30일전까지의 환자의

Table 1. Patient characteristics (n=69)

	Improved (n, %) n=31	Unimproved (n, %) n=38	p-value
Age (mean±SD)	80.7±3.7	79.0±6.7	0.217
Gender			0.016
Male	4 (12.9)	16 (42.1)	
Female	27 (87.1)	22 (57.9)	
Laboratory results (mean±SD)			
WBC, /mm ³	11227.7±4838.5	17097.1±9850.8	0.927
CRP, mg/dL	9.42±11.2	10.9±8.6	0.296
SCr, mg/dL	1.5±1.3	2.0±1.9	0.254
CrCl, mL/min	46.2±32.7	47.1±46.1	0.178
Albumin, g/dL ^a	3.3±0.5	3.0±0.7	0.419
Body temperature, °C (mean±SD)	37.3±0.8	37.2±0.8	0.175
Total length of stay (mean±SD)	27.4±27.0	31.5±22.5	0.395
Days to CDI (mean±SD)	3.2±19.0	12.9±15.4	0.346
Type of onset			0.072
Community onset	7 (22.6)	11 (28.9)	
Hospital onset	24 (77.4)	27 (71.1)	
From nursing hospital			0.138
Yes	13 (41.9)	25 (65.8)	
No	18 (58.1)	13 (34.2)	
Severity			0.226
Mild to moderate	15 (48.4)	11 (28.9)	
Severe	16 (51.6)	27 (71.1)	
Use of antibiotics			0.151
Yes	27 (87.1)	27 (71.1)	
No	4 (12.9)	11 (28.9)	
Number of antibiotics used (mean±SD)	1.7±1.1	1.7±1.7	0.277
Class of antibiotics used stratified by mechanism^b			
Cell wall inhibition	26	26	0.168
Topoisomerase inhibition	5	7	0.266
Protein synthesis inhibition	3	2	0.450
No use	3	2	0.101
Nucleic acid synthesis inhibition	4	11	0.536

Class of antibiotics stratified by β-lactam activity and quinolone^b			
β-lactam	26	26	0.168
Others	11	13	0.268
No use	4	11	0.101
Use of PPI			0.959
Yes	13	17	
No	18	21	
Number of comorbidity (mean±SD)			3.1±1.0
Class of comorbidity^c			3.1±1.3
Internal medicine	64	86	0.493
Surgery	15	17	0.039
Others	18	16	0.081
Type of comorbidity^c			0.100
Cardiovascular	23	30	0.493
Endocrine	18	15	0.039
Respiratory	5	15	0.043
Neurologic	10	11	0.685
Nephrology	6	10	0.385
Orthopedic	9	7	0.582
Gastroenterology	5	9	0.442
Oncology	7	7	0.890
Urology	5	5	0.671
Neurosurgery	0	5	0.032
Chest surgery	1	3	0.553
Others			
Symptom^d			
Diarrhea	28	32	0.608
Others ^e	10	15	0.742
Relapsed			
Number of relapsed	N/A ^f	11 (28.9)	N/A
Days to relapsed	N/A ^f	4.6 (9.6)	N/A
Death			
	N/A ^g	5 (13)	N/A

^a. Albumin results were not recorded in ten patients.

^b. Patients may have used more than one type of antibiotics.

^c. Multiple comorbidities may exist per patient.

^d. Patients may have experienced more than one symptom.

^e. Fever, nausea, vomit, abdominal pain

^f. Relapse does not apply in improved group.

^g. Death does not apply in improved group.

항생제 처방 기록을 추적하였다. 호전군에서 항생제는 27명 (87.1%), 비호전군에서도 항생제는 27명(71.1%)이 사용하였다. 항생제 평균 사용개수는 호전군과 비호전군에서 모두 1.7개로 동일하였다. 항생제의 기전으로 분류하였을 시 세포벽 합성을 억제하는 항생제군이 제일 많았다. 둘째, β 락탐계와 그 외로 분류를 하였을 시 β 락탐계가 제일 많았다(Table 1).

PPI 사용

PPI는 호전군에서 13명이 사용하였고, 18명이 사용하지 않았

다. 비호전군에서는 17명이 사용하였고, 21명이 사용하지 않았으며 호전군과 비호전군 간의 차이는 유의하지 않았다(Table 1).

동반질환

동반질환의 평균개수는 호전군과 비호전군에서 모두 3.1개를 나타내었다. 동반질환은 크게 세 그룹으로 분류하였다. 외과계 동반질환은 호전군에서 15건, 비호전군에서 17건으로 유의적인 차이를 보였다(p=0.039). 질환군을 세부적으로 나누어 분석했을 때, 내분비계 질환은 호전군에서 18건, 비호전군에서 15건으로 두 그룹간 유의한 차이가 있었다(p=0.039). 그리고 호흡기질환은 호전군에서 5건, 비호전군에서 15건으로 두 그룹간 유의한 차이가 있었다(p=0.043) (Table 1).

임상적 증상

호전군의 설사 건수는 28건, 비호전군의 설사 건수는 32건이었다. 기타 증상은(열, 구역, 구토, 복통) 호전군이 10건, 비호전군이 15건이었다. 임상적 증상에서 두 군간의 차이는 유의하지 않았다.

재발, 사망

비호전 환자군 중 재발한 환자는 11명, 재발까지 걸린 평균 일수는 4.6일이었으며, 사망은 5명이었으나 CDI가 직접적인 원인은 아니었다(Table 1).

노인환자 CDI 비호전군의 영향인자

성별은 여성, 동반질환은 외과계 질환, 내분비 질환, 호흡기 질환을 갖고 있지 않은 군으로 지정하고 다변량 로지스틱 회귀분석을 시행했다(Table 2). 외과계 동반질환이 없는 환자군보다, 외과계 동반질환이 있는 환자군이 비호전으로 되기가 2.885배 높았다(OR=2.885, 95% 신뢰구간 1.061-7.840, p=0.038). 그리고 내분비질환이 없는 환자군보다, 내분비질환이 있는 환자군이 비호전으로 되기 2.885배 높았다(OR=2.885, 95% 신뢰구간 1.061-7.840, p=0.038) (Table 2).

Table 2. Multivariate analysis using logistic regression for the CDI patients in the unimproved group

Parameter	Odds Ratio	95% Confidence Interval	p-value
Gender	0.329	0.106-1.020	0.054
Class of comorbidity			
Surgery	2.885	1.061-7.840	0.038
Type of comorbidity			
Endocrine	2.885	1.061-7.840	0.038
Respiratory	0.309	0.093-1.020	0.056

Metronidazole과 vancomycin의 약물사용평가

총 73명의 노인층 환자 중, 첫 치료를 위해 metronidazole을 사용한 환자의 수는 노인군과 초고령 노인군에서 각각 33명씩이었다. Vancomycin으로 첫 치료를 시작한 환자수는 각각 2명

Table 3. Initial drug use evaluation of metronidazole and vancomycin stratified by age (n=73)

	Old 65≤Age<80 (n, %) n=37	Oldest-old Age≥80 (n, %) n=36	p-value	Compliance (%)
Use of initial therapy			0.846	37.7
Metronidazole	33 (89.2)	33 (91.7)		
Vancomycin	2 (5.4)	1 (2.8)		
No treatment	2 (5.4)	2 (5.6)		
Severity			0.124	-
Mild to moderate	11 (29.7)	17 (47.2)		
Severe	26 (70.3)	19 (52.8)		
Dose of metronidazole			97.0	
1500 mg per day	32 (86.5)	32 (88.9)	0.755	
Others ^a	1 (2.7)	1 (2.8)	0.984	
Dose of vancomycin				100.0
500 mg per day	2 (5.4)	1 (2.8)	0.568	
Others	0	0	0	
Route^b				72.5
Metronidazole P.O	22(59.5)	25 (69.4)	0.373	
Metronidazole P.O + I.V	10 (27.0)	5 (13.9)	0.165	
Metronidazole I.V	1 (2.7)	3 (8.3)	0.281	
Vancomycin P.O	2 (5.4)	1 (2.8)	0.568	
Treatment course			0.484	62.3
Metronidazole only	18 (4.9)	23 (63.9)		
Change to vancomycin	7 (18.9)	6 (16.7)		
Add vancomycin	6 (16.2)	3 (8.3)		
Metronidazole + vancomycin	2 (5.4)	2 (5.6)		
Vancomycin only	2 (5.4)	0 (0)		
Day of use				
Metronidazole	10.2±5.8	9.9±5.3	0.999	79.1
Vancomycin	5.7±5.8	4.3±8.2	0.912	71.4
Total days of use	12.3±5.8	13.1±7.8	0.985	68.1
Treatment outcome of initial therapy			0.705	-
Improved	14 (37.9)	17 (47.2)		
Unimproved	21 (56.8)	17 (47.2)		
No treatment	2 (5.4)	2 (5.6)		

^a Total of 750 mg per day

^b Two patients did not receive any treatment in both old and oldest-old groups.

과 1명이었다. CDI 진단을 받았지만 metronidazole 또는 vancomycin 치료를 하지 않은 환자수도 각각 2명씩 있었다 (Table 3). 첫 치료에 대한 적정성은 mild to moderate군일 때 metronidazole, 또는 severe군일때 vancomycin을 투여 받은 환자로 계산하였다. 중증도에 해당하는 약물을 투여 받은 환자는 총 26명이었으며 모두 metronidazole을 투여 받은 mild to moderate 환자였다(초기치료 적정성 37.7%).

중증도는 노인군과 초고령 노인군 모두에서 severe군이 더 높은 경향을 나타내었다. Metronidazole 1회 용량을 500 mg씩 하루에 세 번, 총 1,500 mg을 복용한 환자는 두 군 모두 32명씩 있었고, 500 mg이 아닌 용량(1회 250 mg 하루 세 번)을 사용한 환자는 두 군 모두 각각 1명씩 존재했다. Vancomycin 1회 용량을 125 mg씩 하루 네 번, 총 500 mg을 사용한 환자는 총 3명으로 노인군에서 2명, 초고령노인군에서 1명이었다. Metronidazole의 dose 적정성은 97.0%, vancomycin의 dose 적정성은 100.0%였다.

Metronidazole을 사용한 투여경로는 다양했기에 총 네 그룹으로 나누어 분류를 하였고, vancomycin은 경구복용만 하였다. Metronidazole을 경구로만 복용한 환자군은 노인군 과 초고령 노인군에서 각각 22명, 25명이었다. Metronidazole 경구를 사용하다가 정맥주사로 바꾸거나 metronidazole 정맥주사를 사용하다가 경구로 바꾼 경우는 노인군과 초고령 노인군에서 각각 10명과 5명이었다. Metronidazole을 정맥주사로만 투여 받은 환자군은 노인군과 초고령 노인군에서 각각 1명과 3명이었다. Vancomycin을 경구 복용한 환자는 노인군에서 2명, 초고령 노인군에서 1명이었다. 2010년 SHEA/IDSA 치료지침에는 metronidazole과 vancomycin 모두 경구복용을 권고하고 있기 때문에 투여경로 적정성은 72.5% 이다.

약물치료과정은 총 다섯 그룹으로 분류하였다. Metronidazole만 사용은 노인군에서 18명, 초고령 노인군에서 23명이었다. Metronidazole을 사용하다가 vancomycin으로 변경은 노인군에서 7명, 초고령노인군에서 6명이었다. Metronidazole을 사용하다가 치료 도중 vancomycin을 추가한 경우는 노인군에서 6건, 초고령 노인군에서 3건이었으며 처음부터 metronidazole과 vancomycin을 같이 사용한 환자수는 노인군과 초고령노인군에서 2명씩 있었다. Vancomycin만 사용한 군은 2명으로 노인군에서만 있었다. 치료과정에 대한 적정성은 62.3%였다.

노인군에서 metronidazole의 평균 사용일수는 10.2±5.8일 초고령 노인군은 평균 9.9±5.3일이었다. 노인군에서 vancomycin의 평균 사용일수는 5.7±5.8일, 초고령 노인군에서는 평균 4.3±8.2일 이었다. 약물 별 사용일수에 대한 적정성의 계산은 metronidazole 또는 vancomycin의 사용일수가 14일 이내인 환자를 대상으로 계산하였다. Metronidazole의 사용일수에 대한 적정성은 79.1%, vancomycin은 71.4%였다.

첫 치료과정을 거쳐 CDI 치료에 사용한 약물의 총 사용일수는 노인군은 평균 12.3±5.8일, 초고령 노인군에서 평균 13.1±7.8

일 이었다. 치료기간이 14일이 최대 라는 지침의 권고에 따라 총 사용일수에 대한 적정성은 68.1%였다. 치료를 시작하고 14일 안에 호전된 환자는 노인군에서 37.9%, 초고령 노인군에서 47.2% 였다.

고찰 및 결론

연령이 높을수록 치료효과가 감소⁶⁾한다고 알려져 있으나, 본 연구에서는 나이에 따른 호전여부의 유의적 연관이 없었다. 또한, 장기간 머무르는 요양기관에서 발생하는 CDI의 50%이상은 요양기관의 입원과 관련이 있으며, 4주 안에 발생하는 경우가 보고되어 있다.⁷⁻⁹⁾ 그러나, 호전군과 비호전군 간의 요양병원 유무의 차이는 유의하지 않았으므로, 요양기관 입원에 따른 CDI의 연관성을 파악할 수 없었다.

외과계 동반질환으로 비뇨기과와 정형외과가 제일 빈번하였으며, 비호전군 환자가 호전군보다 더 많았다. 내분비내과 질환 중, 가장 빈번히 나타난 질환은 당뇨병 이었다. 당뇨병은 면역계를 손상시켜 다수의 감염 질환의 위험성을 높인다고 알려져 있으며,¹⁰⁾ 당뇨병에 걸리지 않은 군보다 당뇨병에 걸린 군의 치사율이 3배 가량 높은 것으로도 알려져 있다.¹¹⁾ 그러므로, 당뇨병 입원환자는 세심한 관찰이 필요한 것으로 사료된다.

CDI와 연관이 있는 항생제는 '4C' 항생제라 불리는 clindamycin, cephalosporin, co-amoxiclav, ciprofloxacin이 있으며 cephalosporin계 항생제가 가장 영향을 많이 주는 항생제로 보고되어 있다.¹²⁾ 본 연구에서는 항생제의 작용기전과 구조적인 특징으로 나누어 분석하였으나 항생제와 호전의 연관은 없었다.

본 연구에서 임상적인 증상은 설사가 제일 빈번하였다. 설사의 횟수가 3번에서 하루에 15번까지 설사를 한 환자가 있었던 만큼 설사는 CDI 감염의 대표적인 증상이지만 호전군과 비호전군의 차이는 유의하지 않았으며 기타 증상들(열, 복통, 구역, 구토)도 두 군 간의 차이는 유의하지 않았다. 몇몇 연구에 따르면¹⁴⁾ 입원한 CDI 환자들의 50% 이상에서 무증상이 나타나기도 하기 때문에 무증상 역시 고려해봐야 할 부분으로 사료된다.

노인군과 초고령 노인군 모두에서 severe군의 수가 더 높은 경향을 나타냈고, 치료 약물은 vancomycin이 아닌 metronidazole을 사용한 경우가 많았기 때문에, 중증도에 따른 약물사용 적정성은 낮았다. 본 연구에서는 질병의 중증도를 Zar *et al.*⁴⁾ 논문에서 사용한 분류법을 인용하여 중증도를 분류하였기에, 치료약물을 선택하는데 주치의의 주관적인 판단이 개입되었을 가능성도 배제할 수 없다고 사료된다.

투여과정의 적정성은 62.3%로, 단일 투여 보다 복합적인 투여가 이루어졌음을 시사하고 vancomycin의 사용이 더 필요할 것으로 판단된다.

약물 사용기간은 두 군에서 차이가 없었다. 치료지침은 10-14일 사용을 권장하고 있기에, 노인군에서 metronidazole의 평

군 사용일수는 10.2일, 초고령 노인군의 평균 사용일수는 9.9일로, 적정성 79.1%를 나타내어 치료기간을 충족시키지 못하는 경우가 있었을 것으로 추정된다. Vancomycin 사용일수도 노인군에서 더 오래 사용한 경향을 보였지만 두 군 모두에서 vancomycin의 권장 사용기간인 10-14일을 충족하지 못하였다. 그리고 CDI 치료에 걸린 치료기간의 적정성은 68.1%로 다수의 환자들이 치료지침의 10-14일을 지키기 어려웠던 것으로 판단된다.

비호전율은 노인군에서 56.8%, 초고령 노인군에서 47.2%였으며, 두 군에서 차이는 없었다. 이는 약물 개선을 고려해볼 수 있는 점을 시사한다. 두 군 모두 severe의 경향이 더 높게 나타났다지만, 두 군 모두에서 metronidazole을 더 많이 선택하였다. Metronidazole 보다 vancomycin이 severe군에서 더 효과를 나타냈다는 연구 보고가 있고,⁴⁾ 2018년 초, SHEA/IDSA는 CDI에 대한 치료지침을 개정하였다.¹⁵⁾ 기존의 mild to moderate 군은 non-severe군으로 명칭이 변경되었고 metronidazole대신 vancomycin을 하루 네 번 1회 125 mg씩 10일간 복용하거나, fidaxomicin을 1회 200 mg씩 하루 2회 10일간 복용하도록 권고하고 있다. 만약 vancomycin과 fidaxomicin이 없을 경우에 metronidazole을 기존의 치료지침과 동일하게 복용하도록 권고하고 있다. 기존의 severe군은 명칭 변경 없이 유지되었고 치료지침도 기존과 같다.¹⁵⁾ 본 연구는 2016년-2017년의 자료의 연구로 2010년 SHEA/IDSA 치료지침을 준수했으며, 심각한 상황을 제외하고는 metronidazole이 drug of choice였을 가능성이 크다고 판단된다. 치료지침이 개정됨과 vancomycin의 효과가 입증되고 있어, 본 연구에서 환자들에게 metronidazole보다 vancomycin이 선택되어 사용되었더라면 호전율이 증가하거나 재발의 경향도 줄어들었을 것이라 사료된다.

CDI와 나이에 관한 연구들은 이미 많이 발표되었으며, 젊은 층보다 노년층에서 CDI 치료효과가 감소한다고 발표하였다.⁶⁾ 즉, 나이는 CDI 발생과 치료에 중요한 인자이다. 우리나라는 고령화 사회가 되어 가고 있다. 통계청에 따르면 2015년 65세 이상의 고령인구는 654만명이었으며, 2025년에는 1,000만명이 넘고 2049년에는 1,882만명까지 증가할 전망이라고 한다.¹⁶⁾ 노인 인구가 증가하면 요양기관도 증가할 것이며, 노인은 쇠약하며 면역력 또한 젊은 층에 비해 약하기 때문에 동반질환, 복용약물 등도 자연스럽게 증가하게 될 것이다. 이러한 점들은 CDI의 발생 위험인자들과 연관이 있으며 노인층에서의 CDI는 지금보다 더 큰 문제를 야기할 수 있다. 더불어, SHEA/IDSA guideline이 개정됨에 따라 vancomycin의 사용이 권고되는 바 노인층에서의 CDI 연구와 약물적정성 평가의 진행은 의미가 있다고 사료 된다.

본 연구의 제한점은 단일기관에서 CDI를 진단받은 73명이라는 적은 수의 입원환자의 의무기록을 후향적으로 추적하고 조사한 것이다. 대상 환자 수가 많지 않았기에 CDI에 중요한 위험인자인 항생제와 제산제, 동반질환 등을 세부적으로 비교

하지 못하고 계열, 기전 등의 그룹을 만들어 비교할 수밖에 없었다. 또한, 오로지 의무기록에 의존하여 진행하였기에, 요양기관 또는 타기관 등에서 전원을 온 환자들, 그리고 환자군이 노인층 대상이라는 점에서 환자 정보를 정확히 파악하여 기록하지 못하고 누락하였거나 또는 잘못 기재되었더라도 올바르게 잡지 못했을 가능성도 배제할 수 없다. 환자들이 퇴원 후 요양기관 또는 타기관으로 전원을 가버려 재발을 했는지 확인하기 어려운 부분들이 있었다. 요양기관에서 재발하거나, 자가에서 재발하여도 동일 기관을 이용하여 재입원을 했을 경우 추적이 더 용이하고 명확히 진행될 수 있었을 점들이 보완된다면 더욱 의미 있는 연구로 발전될 수 있으리라 생각된다.

나이, 항생제, 제산제의 사용, 요양기관은 CDI에 중요한 영향인자로 알려져 있지만 본 연구에서는 CDI 호전과 연관성을 얻을 수 없었다. 그러나, 동반질환 중, 외과계 질환, 내분비 질환에서 CDI 비호전에 대한 연관성을 찾을 수 있었고, 둘 다 질환이 있을 경우가 없을 경우보다 CDI 비호전에 2.885배 영향이 있음을 알 수 있었다. CDI치료에 있어서 약물 투여 용량, 용법, 사용 일수는 전반적으로 양호하였으나, 두 군에서 호전율이 비호전율보다 낮은 경향성을 띄어 metronidazole보다 vancomycin 선택이 더 기대되는 바이다.

감사의 글

본 연구는 2017년도 교육부의 재원으로 한국연구재단의 지원으로 진행되었다(2017R1D1A1B03033389).

참고문헌

1. Kelly CP, Pothoulakis C, LaMont JT. *Clostridium difficile* colitis. N Engl J Med 1994;330:257-62.
2. Kelly CP, LaMont JT. *Clostridium difficile*: more difficult than ever. N Engl J Med 2008;359:1932-40.
3. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, 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 Diseases Society of America (IDSA). Infect Control HospEpidemiol 2010;31(5):431-55.
4. Zar FA, Bakkanagari SR, Moorthi KM, et al. A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea, stratified by disease severity. Clin Infect Dis 2007;45(3):302-7.
5. Foster NF, Collins DA, Ditchburn SL, et al. Epidemiology of *Clostridium difficile* infection in two tertiary-care hospitals in Perth, Western Australia: a cross-sectional study. New Microbes New Infect 2014;3:64-71.
6. Kim HH, Kim YS, Han DS, et al. Clinical differences in *Clostridium difficile* infection based on age: A multicenter study. Scand J of Infect Dis 2014;46:46-51.
7. Chopra T, Goldstein EJ. *Clostridium difficile* Infection in Long-term Care Facilities: A Call to Action for Antimicrobial Stewardship. Clin

- Infect Dis 2015;Vol 60:S72-6.
8. Kim JH, Toy D, Muder RR. *Clostridium difficile* infection in a long-term care facility: hospital-associated illness compared with long-term care-associated illness. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2011;32:656-60.
 9. Cambell RJ, Giljahn L, Machesky K, *et al.* *Clostridium difficile* infection in Ohio hospitals and nursing homes during 2006. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009;30:526-33.
 10. Geerlings SE, Hoepelman AI. Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus (DM). *FEMS Immunol Med Microbiol* 1999;26:259-65.
 11. Olanipekun TO, Salemi JL, Mejia de Grubb MC, *et al.* *Clostridium difficile* infection in patients hospitalized with type 2 diabetes mellitus and its impact on morbidity, mortality, and the costs of inpatient care. *Diabetes Res Clin Pract* 2015;116:68-79.
 12. Collier A, McLaren J, Godwin J, *et al.* Is *Clostridium difficile* associated with the '4C' antibiotics? A retrospective observational study in diabetic foot ulcer patients. *Int J Clin Pract* 2014;Vol 68(5):628-32.
 13. King RN, Lager SL. Incidence of *Clostridium difficile* Infections in patients receiving antimicrobial and acid-suppression therapy. *Pharmacotherapy* 2011;7:642-48.
 14. McFarland LV, Mulligan ME, Kwok RY, *et al.* Nosocomial acquisition of *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med* 1989;320:204-10.
 15. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, *et al.* Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis* 2018;66(7):987-94.
 16. Korean Statistical Information Service, Population in Numbers of America. Available from http://kosis.kr/visual/populationKorea/PopulationByNumber/PopulationByNumberMain.do?mb=N&menuId=M_1_4&themald=D03. Accessed June 18, 2018.