

Original Article



소아 *Clostridioides difficile* 감염의 발생률 및 임상양상

정희라 , 강지만 , 안종균

연세대학교 의과대학 소아과학교실, 세브란스 어린이병원 소아청소년과

Incidence and Characteristics of *Clostridioides difficile* Infection in Children

Heera Jeong , Ji-Man Kang , Jong Gyun Ahn

Department of Pediatrics, Severance Children's Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul, the Republic of Korea

OPEN ACCESS

Received: Aug 22, 2020

Revised: Oct 28, 2020

Accepted: Oct 29, 2020

Correspondence to

Jong Gyun Ahn

Department of Pediatrics, Severance
Children's Hospital, Yonsei University College
of Medicine, 50-1 Yonsei-ro, Seodaemun-gu,
Seoul 03722, the Republic of Korea.
E-mail: jgahn@yuhs.ac

Copyright © 2020 The Korean Society of
Pediatric Infectious Diseases

This is an Open Access article distributed
under the terms of the Creative Commons
Attribution Non-Commercial License ([https://
creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/))
which permits unrestricted non-commercial
use, distribution, and reproduction in any
medium, provided the original work is properly
cited.

ORCID iDs

Heera Jeong

<https://orcid.org/0000-0001-6573-0328>

Ji-Man Kang

<https://orcid.org/0000-0002-0678-4964>

Jong Gyun Ahn

<https://orcid.org/0000-0001-5748-0015>

Conflict of interest

No potential conflict of interest relevant to this
article was reported.

ABSTRACT

Purpose: We evaluated the incidence and characteristics of *Clostridioides difficile* infection (CDI) in Korean children.

Methods: Medical records of patients aged 2–18 years and diagnosed with CDI at a tertiary hospital between 2009 and 2018 were analyzed. The patients were classified into three CDI groups: community-acquired (CA), community onset-health care facility-associated (CO-HCFA), and healthcare facility onset (HO).

Results: The incidence of CDI increased from 1.00 to 10.01 cases per 10,000 admissions from 2009 to 2018 ($P<0.001$). As compared to the CA group, the HO group had a higher frequency of operation and malignancy as predisposing factors (40.4% vs. 0.0%, $P=0.001$; and 27.7% vs. 0.0%, $P=0.027$, respectively), frequency and number of previous antibiotic use (97.9% vs. 31.3%, $P<0.001$; and 2 vs. 0, $P<0.001$, respectively), and median postdiagnosis hospital stay (13 vs. 5 days, $P=0.008$). The CO-HCFA group had a lower median age and higher frequency of malignancy than the CA group (5 vs. 13 years, $P=0.012$; and 30.8% vs. 0.0%, $P=0.030$, respectively). As compared to the HO group, the CA group had a higher frequency of abdominal pain and hematochezia (56.3% vs. 10.6%, $P=0.001$; and 50.0% vs. 10.6%, $P=0.002$, respectively), inflammatory bowel disease (68.8% vs. 2.1%, $P=0.001$), and intravenous metronidazole treatment (37.5% vs. 2.1%, $P=0.001$).

Conclusions: With the increasing incidence of pediatric CDI, awareness regarding its epidemiology and clinical characteristics is important to manage nosocomial infections.

Keywords: *Clostridioides difficile*; Child; Epidemiology

Author Contributions

Conceptualization: Ahn JG; Data curation: Jeong H; Formal analysis: Jeong H, Ahn JG; Investigation: Jeong H, Kang JM, Ahn JG; Methodology: Jeong H, Kang JM, Ahn JG; Project administration: Ahn JG; Resources: Jeong H, Kang JM, Ahn JG; Software: Jeong H; Supervision: Kang JM; Validation: Kang JM, Ahn JG; Visualization: Jeong H; Writing - original draft: Jeong H; Writing - review & editing: Kang JM, Ahn JG.

서론

*Clostridioides difficile*은 포자를 생성하는 혐기성 그람 양성 막대균으로, 감염된 환자는 가벼운 설사부터 위막성 대장염, 전격성 대장염까지 다양한 경과의 임상양상을 보일 수 있으며 심한 경우 사망에 이르기까지 한다.^{1,2)} *C. difficile* 감염(*C. difficile* infection, CDI)은 재원 기간을 연장시켜 재정적인 부담을 증가시킬 뿐 아니라^{3,4)} 합병증 및 사망률을 증가시키고 의학적인 부담을 가중시켜 병원 내 감염 관리의 주요한 목표이다.⁵⁾

신생아 및 영아에서는 무증상 장내 *C. difficile* 집락이 많아서 신생아에서는 25-50%, 1세 미만의 영아에서는 40-70%까지 *C. difficile*의 집락이 확인되며⁶⁻⁸⁾ 건강하고 증상이 없는 신생아 및 영아를 대상으로 한 검사에서도 독성을 가진 *C. difficile* 검출이 보고되었다.⁹⁾ 연령이 증가할수록 무증상 보균율이 감소하며 2세 이상부터는 성인과 같은 보균율을 가진다.⁸⁾ 따라서 재원 환자에서의 병원획득 CDI를 확인할 때에는 2세 미만의 환자들은 배제하는 것이 권고되고 있으며 2세 미만의 환자들에게 CDI 검사는 신중하게 고려되어야 한다.^{8,10)}

2002년 캐나다 퀘벡에서 발생한 CDI의 집단 발병으로 합병증 및 사망률의 증가가 보고된 이후,¹¹⁾ CDI의 발생률이 세계적으로 증가 추세를 보이고 있다.¹²⁾ 대부분은 성인 인구 집단에서 시행된 연구이지만, 최근 여러 나라에서 소아에서도 CDI가 증가하고 있음을 보고하고 있다.^{13,14)} 국내 연구는 주로 성인에서 시행되었는데 우리나라에서도 성인 CDI 발생률은 증가 추세에 있으며,^{15,16)} CDI와 관련된 패혈성 쇼크 등 중증 합병증의 발생과 독성이 높은 NAP1/BI/027 균주 감염이 확인되었다.¹⁷⁾ 하지만, 국내의 소아를 대상으로 시행한 CDI의 발생률과 임상양상에 대한 보고는 거의 없는 실정이다.

본 연구에서는 단일기관에서 최근 10년 동안 소아청소년 환자들을 대상으로 CDI의 발생률과 임상양상을 조사하였다.

방법

1. 대상

2009년 1월 1일부터 2018년 12월 31일까지 연세대학교 의과대학 세브란스 어린이병원에서 입원 치료를 받은 환자 중 CDI로 진단된 만 2세 이상부터 18세 미만의 소아청소년들을 대상으로 하였다. 후향적으로 대상 환자들의 의무 기록지 및 검사결과를 참고하여 성별, 연령, 임상양상, 재원기간, CDI 진단 전후 3일 이내의 혈중 백혈구 및 알부민 수치, 기저질환 및 위험인자, CDI 진단 4주 이전에 사용하였던 항생제, 치료 방법 등에 대하여 조사하였다.

대상균을 2017년 Infectious Diseases Society of America 및 Society for Healthcare Epidemiology of America 가이드라인에서 권고하는 분류 방법인 community acquired (CA) CDI, community onset-health care facility associated (CO-HCFA) CDI 및 healthcare facility onset (HO) CDI로 환자군을 분류하여 이 그룹들 간의 임상 양상의 차이를 확인하였다.¹⁰⁾

의료기관에 입원한 적이 없거나 퇴원 후 28일이 지나 감염이 확인된 환자군은 CA CDI, 외래에서 또는 입원한 지 3일 이내에 감염이 확인되었으나, 의료기관에서 퇴원한 지 28일이 되지 않은 환자군은 CO-HCFA CDI, 입원 후 3일 초과, 즉 4일 이후에 감염이 확인된 환자군은 HO CDI로 분류하였다.¹⁰⁾

2. 방법

1) CDI의 진단

설사를 동반한 환자 중 CDI을 의심하여 나간 대변검사에서 *C. difficile* toxin이 확인된 경우에 CDI로 진단하였다. 동시에 시행한 대변 검사에서 다른 병원체가 검출된 경우에는 대상에서 제외하였다. 또한 CDI의 재발은 성공적인 치료 후 8주 이내에 다시 설사 등의 증상이 발생하면서 상기 방법을 통해 다시 진단된 경우로 하였다.¹⁸⁾

대변검사에서 *C. difficile* toxin을 확인하기 위한 진단방법으로 2009년 1월부터는 대변 배양에서 *C. difficile*이 동정되면 동정된 집락에서 *tcdB* gene을 검출하는 방법인 toxigenic *C. difficile* culture가 양성인 경우를 CDI로 진단하였고, 2013년 1월부터는 toxigenic *C. difficile* culture와 함께 GeneXpert® (Cepheid, Sunnyvale, CA, USA) *C. difficile* assay가 도입되어 두 가지 검사법 중 하나 이상에서 양성인 경우를 진단 기준에 포함시켰고, 2018년 4월부터는 GeneXpert® (Cepheid) *C. difficile* assay을 기본으로 하여 CDI를 진단하였고, 관련된 임상과의 요구가 있을 경우에만 진단검사의학과에서 toxigenic *C. difficile* culture를 추가로 진행하였다.

2) Toxigenic *C. difficile* culture

*C. difficile*의 배양에는 설사변을 대상으로 *C. difficile* selective agar (CDSA; Becton, Dickinson and Company, Sparks, NV, USA) 배지에 접종하여 48시간 동안 혐기성 배양을 시행하였다. 배양 48시간 후에 집락이 생기는지 관찰하고 도말염색에서의 형태를 보고 API rapid ID 32A system (bioMérieux, Marcy-l'Étoile, France)를 이용하여 동정하였다. CDSA 배지에서 *C. difficile*이 분리된 경우 증식한 집락을 이용하여 *tcdB* polymerase chain reaction (PCR)을 시행하였다. 집락 부유액을 만들고, 7분간 끓여서 DNA를 추출하여, 상층액 1 µL와 시발체 각각 1 µL씩, 그리고 증류수 17 µL를 AccuPower PCR premix (Bioneer, Daejeon, Korea)에 넣었다. 시발체는 NK104 (5'-GTGTAGCAATGAAAGTC CAAGTTTACGC-3')와 NK105 (5'-CACTTAGCTCTTTGAT TGCTG-CACCT-3')를 사용하였고, PCR 조건은 95°C에서 10분간 둔 후 94°C에서 30초, 55°C에서 30초, 72°C에서 1분을 35회 반복하고, 72°C에서 7분간 두었다. 증폭 산물은 전기영동 후 205 bp의 밴드가 관찰되면 양성으로 판정하였다.¹⁹⁾

3) GeneXpert *C. difficile* assay

GeneXpert® (Cepheid) *C. difficile* assay은 real-time PCR 원리를 이용하여 *tcdB*, *cdt* 유전자의 유무와 *tcdC* 유전자의 돌연변이 여부를 알 수 있는 검사법으로, 검사 방법은 제조사의 지침에 따라 대변 검체를 면봉으로 채취하여 시약 튜브에 넣어 혼합한 후 카트리지 통에 담아, GeneXpert 장비를 사용하여 진단하였다.²⁰⁾

3. 통계분석

통계 프로그램으로는 SPSS version 25 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 이용하였다. CA CDI, CO-HCFA CDI 및 HO CDI를 비교할 때 명목 변수에 대해서는 Pearson χ^2 test, Fisher's exact test

를 사용하였고 연속 변수에 대해서는 Kruskal-Wallis test를 사용하였다. 또한 발생률 증가 추이 분석에는 linear by linear association 방법을 사용하였다. P -value <0.05일 때 통계적으로 유의한 것으로 생각하였다.

4. 연구윤리

본 연구는 연세의료원 세브란스병원 연구심의위원회의 심의 후 후향적 연구의 특성상 대상자 동의 면제 승인을 받았다(Institutional Review Board No. 4-2020-0242).

결과

1. 소아 CDI 발생률

1) 연도별 발생률의 변화

연구기간 10년 동안 총 109,435건의 입원이 있었고 이 중 CDI로 진단된 환자는 총 76명이었다. 연도별 발생률은 2009년 입원환자 10,000명당 1.00명에서 2018년 10,000명당 10.01명으로 증가하였고, 통계적으로 연도가 지남에 따라 증가하는 추세임을 확인하였다(P <0.001, by linear by linear association) (Fig. 1).

2) 나이에 따른 발생률 분포

환자들의 나이를 2-5세, 6-9세, 10-13세, 14-17세군으로 나누어 CDI 발생률을 확인하였을 때, 입원환자 10,000명당 환자수는 10-13세가 가장 많았고(10.00명/10,000명), 6-9세가 가장 적었다(4.10명/10,000명) (Fig. 2).

2. 소아 CDI의 임상양상

1) 환자의 특징

연구기간 동안 CDI로 진단된 총 76명은 남자가 47명, 여자가 29명으로 2-5세군이 30.3%, 6-9세군이 14.5%, 10-13세군이 28.9%, 14-17세군이 26.3%를 차지하였으며 연령의 중앙값은 11세(사분범위, 4-14세)였다. Toxigenic *C. difficile* culture만으로 진단된 경우는 24명(31.6%) 이

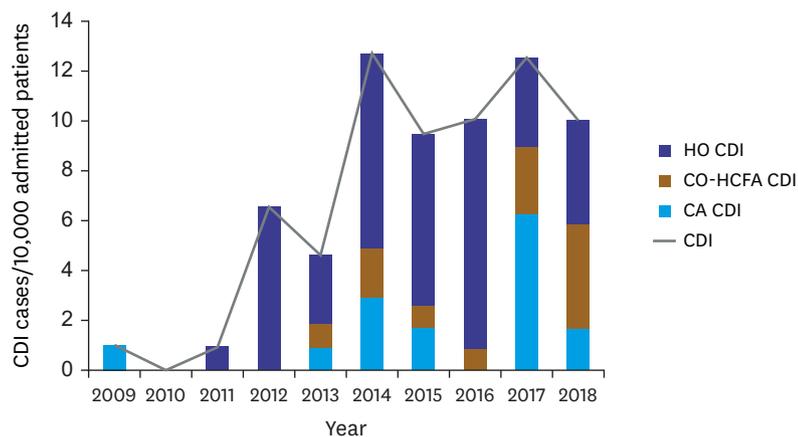


Fig. 1. Annual incidence of patients with CDI per 10,000 hospitalizations, 2009–2018. The incidence rate of CDI in children increased from 1.00 to 10.01 cases per 10,000 admissions from 2009 through 2018 (P <0.001). Abbreviations: CDI, *Clostridioides difficile* infection; HO, healthcare facility onset; CO-HCFA, community onset-health care facility associated; CA, community acquired.

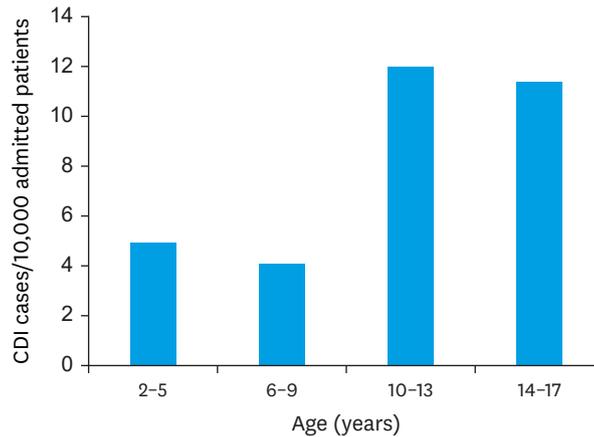


Fig. 2. Age-specific incidence of CDI hospitalization, 2009–2018. The group 10–13 years of age had the highest rates of CDI, while the group 6–9 years of age had the lowest. Abbreviations: CDI, *Clostridioides difficile* infection.

었고 GeneXpert *C. difficile* assay를 이용하여 진단된 경우는 10명(13.2%), 두 가지 방법 모두에서 양성으로 진단된 경우는 42명(55.3%)이었다. CDI 진단 전 환자들의 재원일수는 7일 미만 43명(56.6%), 7일 이상 14일 미만 11명(14.5%), 14일 이상 31일 미만 9명(11.8%), 31일 이상 27명(17.1%)이었고, 중앙값은 6일(사분범위, 1-16일)이었다. 증상은 설사만 있는 경우는 20명(26.3%)이었고 설사에 복통, 구토, 혈변, 열(중복 허용)이 동반되었던 환자는 각각 20명(26.3%), 8명(10.5%), 16명(21.1%), 40명(52.6%)이었다. 알려진 위험요인(중복 허용)을 가지고 있던 환자는 53명이었으며 수술 20명(26.3%), 악성종양 16명(21.1%), 염증성 장질환 13명(17.1%), 위루관 삽입 11명(14.5%) 순으로 많았다. 또한 실험실 결과에서 혈중 백혈구 수가 10,000/μL 미만, 10,000/μL 이상 20,000/μL 미만, 20,000/μL 이상으로 확인된 환자는 각각 52명(68.4%), 20명(26.3%), 4명(5.3%) 이었고 혈청 알부민 수치가 3.5 g/dL미만, 3.5 g/dL이상 4.5 g/dL미만, 4.5 g/dL이상인 환자는 각각 30명(39.5%), 39명(51.3%), 7명(9.2%)이었다(Table 1).

2) 치료 및 결과

CDI의 치료는 사용 중이던 항생제의 중단 또는 단순 경과 관찰만으로 증상이 호전된 경우가 22명(28.9%)이었고 초기 치료로 경구 metronidazole을 투여한 경우가 41명(53.9%), 정주 metronidazole을 투여한 경우가 10명(13.2%), 경구 vancomycin을 투여한 경우가 3명(3.9%)이었다(Table 1). 재발의 정의에 부합한 사례는 총 6례(7.9%)로, 그 중 1례는 보존적 치료로 증상이 호전되었다가 재발하여 경구 metronidazole을 투여하였고 3례는 처음 치료제로 경구 metronidazole을 사용하고 재발 시에도 경구 metronidazole을 지속 투여 또는 재투여하여 증상이 호전되었다. 그리고 2례는 처음 치료제로 경구 metronidazole을 사용하였다가 재발 후 경구 vancomycin으로 바꾸어 투여한 이후 증상이 호전되었다. 연구기간 내 CDI로 인한 사망은 없었다.

3) 원인 추정 항생제

CDI로 진단받기 전 4주 이내에 항생제를 사용한 환자는 총 58명(76.3%)이었으며, 이 중 20명(26.3%)은 1 가지 항생제를 투여 받았고, 38명(50.0%)은 2가지 이상의 항생제를 투여 받았다. 사용한 항생제는 중복을 포함하여 cephalosporin 계열이 44명으로 가장 많았고, 다음으로는 penicillin계열 29명, carbapenem계열 16명, sulfonamide계열 15명, aminoglycoside계열 14명, glycopeptide계열 13명, macrolide계열 5명 순이었다(Fig. 3).

Table 1. Demographic and clinical characteristics of 76 patients with CDI

Characteristics	No. of patients (%)
Sex	
Male	47 (61.8)
Female	29 (38.2)
Age (yr)	
2–5	23 (30.3)
6–9	11 (14.5)
10–13	22 (28.9)
14–17	20 (26.3)
Diagnosis	
Toxigenic <i>C. difficile</i> culture	24 (31.6)
GeneXpert <i>C. difficile</i> assay	10 (13.2)
Both diagnostic tools	42 (55.3)
Hospital stay before CDI diagnosis	
<7 days	43 (56.6)
7–13 days	11 (14.5)
14–30 days	9 (11.8)
31–90 days	13 (17.1)
Associated symptoms other than diarrhea	
Only diarrhea	20 (26.3)
Fever	40 (52.6)
Abdominal pain	20 (26.3)
Hematochezia	16 (21.1)
Vomiting	8 (10.5)
Predisposing factor	
Surgery	20 (26.3)
Malignancy	16 (21.1)
IBD	13 (17.1)
PEG	11 (14.5)
None	23 (30.3)
Blood WBC count (/uL)	
<10,000	52 (68.4)
10,000–19,999	20 (26.3)
≥20,000	4 (5.3)
Serum albumin (g/dL)	
<3.5	30 (39.5)
3.5–4.4	39 (51.3)
≥4.5	7 (9.2)
Treatment	
Observation or discontinuation of antibiotics	22 (28.9)
Oral metronidazole	41 (53.9)
Intravenous metronidazole	10 (13.2)
Oral vancomycin	3 (3.9)

Abbreviations: CDI, *Clostridioides difficile* infection; IBD, inflammatory bowel disease; PEG, percutaneous endoscopic gastrostomy; WBC, white blood cell.

4) CA CDI, CO-HCFA CDI 및 HO CDI의 비교

총 76명의 CDI 환자는 CA CDI 군 16명(21.1%), CO-HCFA CDI 군 13명(17.1%), HO CDI 군 47명(61.8%)으로 분류되었다. 세 군 사이의 임상적인 특징의 차이는 **Table 2**에 요약되어 있다. 세 군 사이의 성별은 통계적으로 차이가 없었고, 나이의 중앙값은 CO-HCFA CDI 군이 CA CDI 군보다 더 어렸다(5세 vs. 13세, $P=0.012$). 동반된 증상에서는 CA CDI 군이 CO-HCFA 군(56.3% vs. 46.2%, $P=0.009$)과 HO CDI 군(56.3% vs. 10.6%, $P=0.001$)보다 복통이 동반된 비율이 높았다. 혈변도 CA CDI 군이 HO CDI 군보다 동반 비율이 높았다(50.0% vs. 10.6%, $P=0.002$). HO CDI 군이 CA CDI, CO-HCFA CDI 군보다 항생제를 사용한 비율이 높았고(97.9% vs. 31.3%, $P<0.001$ and 97.9% vs. 53.8%, $P<0.001$, respectively) 사용한 항생제의 개수의 중앙값도 HO CDI 군에서

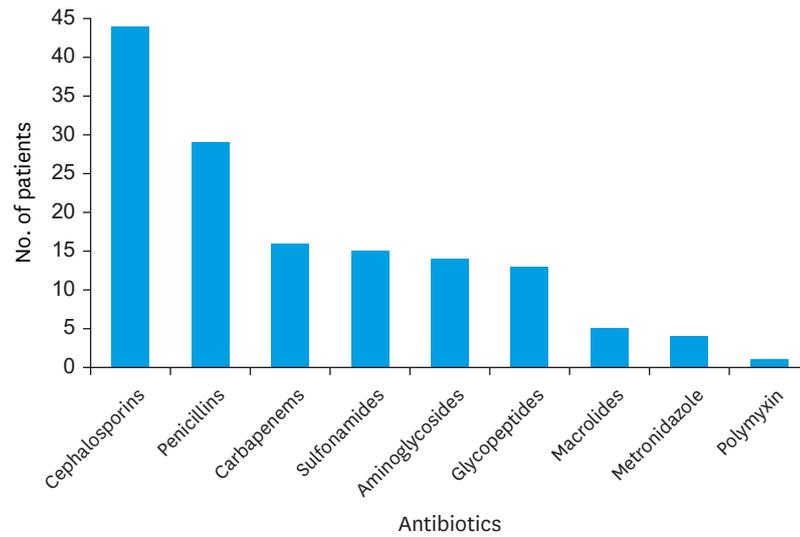


Fig. 3. Antibiotics presumed to be a cause of CDI. The most frequently prescribed antibiotic was cephalosporin. Abbreviations: CDI, *Clostridioides difficile* infection.

CA CDI 군보다 많았다(2 vs. 0, $P < 0.001$). 혈중 백혈구 수는 세 군 사이에 통계적으로 유의한 차이가 없었고 혈청 알부민의 중앙값은 HO CDI 군이 CO-HCFA CDI, CA CDI 군에 비해 통계적으로 유의하게 낮았다(3.4 g/dL vs. 4.1 g/dL, $P = 0.025$ and 3.4 g/dL vs. 4.1 g/dL, $P = 0.001$, respectively). 또한 선행요인의 경우 수술이 선행된 비율은 HO CDI 군이 CA CDI, CO-HCFA CDI 군에 비해 높았고(40.4% vs. 0.0%, $P = 0.001$ and 40.4% vs. 7.7%, $P = 0.043$, respectively), 악성종양이 동반된 비율은 HO CDI 군이 CA CDI 군보다 높았고(27.7% vs. 0.0%, $P = 0.027$), CO-HCFA CDI 군도 CA CDI 군보다 높았다(30.8% vs. 0.0%, $P = 0.030$). 염증성 장질환이 동반된 비율은 CA CDI 군이 CO-HCFA CDI 군과 HO CDI 군에 비해 더 높았다(68.8% vs. 7.7%, $P = 0.001$ and 68.8% vs. 2.1%, $P < 0.001$, respectively). 마지막으로 세 군의 초기 치료방법에서는 CA CDI 군이 CO-HCFA CDI 군과 HO CDI 군에 비해 경구 metronidazole을 사용한 비율이 낮았고(25.0% vs. 69.2%, $P = 0.017$ and 25.0% vs. 59.6%, $P = 0.017$, respectively) 정주 metronidazole을 사용한 비율이 높았다(37.5% vs. 23.1%, $P = 0.001$ and 37.5% vs. 2.1%, $P = 0.029$). 환자들의 CDI 진단 이후 재원기간의 중앙값은 HO CDI 군이 CA CDI 군에 비해 통계적으로 유의하게 길었다(13일 vs. 5일, $P = 0.008$).

고찰

이번 연구는 최근 10년 동안 국내 소아에서 CDI의 발생률을 연도별, 나이별로 분석하고, 전체적인 임상양상을 CA CDI, CO-HCFA CDI, HO CDI 세 군으로 분류하여 차이를 기술하였다는 데 의의가 있다. 연구결과 최근 10년 동안 소아에서 CDI의 발생률이 증가 추세에 있음을 확인하였고, 이는 임상에서 소아 환자에서도 CDI에 대해 보다 경각심을 가지고 병원 내 전파 방지를 위한 적극적인 감염관리가 필요함을 시사해 준다.

1978년 항생제 관련 위막성 대장염의 원인균으로 *C. difficile*가 알려진 이후 CDI에 대한 보고들이 꾸준히 증가해 왔다. 미국에서 1997-2006년까지의 보고에 따르면 소아 CDI 발생률이 1997년 입원 환자 10,000명당 7.24명에서 2006년 입원 환자 10,000명당 12.80명으로 연 9.0%

Table 2. Comparison of characteristics between CA CDI, CO-HCFA CDI and HO CDI

Characteristics	CA (n=16)	CO-HCFA (n=13)	HO (n=47)	P-value [†]	Subanalysis
Sex (male)	9 (56.3)	5 (38.5)	33 (70.2)	0.099	
Median age (yr)	13 (9.5–15.0)	5 (2.0–10.0)	11 (4.0–14.0)	<i>0.014</i>	CA vs. CO-HCFA (<i>P=0.012</i>)
Associated symptoms					
Abdominal pain	9 (56.3)	6 (46.2)	5 (10.6)	<0.001	CA vs. HO (<i>P=0.001</i>) CO-HCFA vs. HO (<i>P=0.009</i>)
Vomiting	2 (12.5)	3 (23.1)	3 (6.4)	0.160	
Hematochezia	8 (50.0)	3 (23.1)	5 (10.6)	<i>0.003</i>	CA vs. HO (<i>P=0.002</i>)
Fever	9 (56.3)	7 (53.8)	24 (51.1)	0.947	
Previous use of antibiotics	5 (31.3)	7 (53.8)	46 (97.9)	<0.001	CA vs. HO (<i>P<0.001</i>) CO-HCFA vs. HO (<i>P<0.001</i>)
Median number of antibiotics	0 (0–1)	1 (0–3.5)	2 (1–4)	<0.001	CA vs. HO (<i>P<0.001</i>)
Laboratory findings					
Blood WBC (/uL)	9,560 (7,770–13,445)	8,930 (1,490–14,185)	6,900 (4,730–10,180)	0.133	
Serum albumin (mg/dL)	4.1 (3.4–4.4)	4.1 (3.9–4.4)	3.4 (3.1–3.7)	<0.001	CA vs. HO (<i>P=0.025</i>) CO-HCFA vs. HO (<i>P=0.001</i>)
Predisposing factor					
Surgery	0 (0.0)	1 (7.7)	19 (40.4)	<i>0.001</i>	CA vs. HO (<i>P=0.001</i>) CO-HCFA vs. HO (<i>P=0.043</i>)
Malignancy	0 (0.0)	4 (30.8)	13 (27.7)	<i>0.032</i>	CA vs. CO-HCFA (<i>P=0.030</i>) CA vs. HO (<i>P=0.027</i>)
IBD	11 (68.8)	1 (7.7)	1 (2.1)	<0.001	CA vs. CO-HCFA (<i>P=0.001</i>) CA vs. HO (<i>P<0.001</i>)
PEG	1 (6.3)	1 (7.7)	9 (19.1)	0.467	
Treatment					
Conservative care*	6 (37.5)	1 (7.7)	15 (31.9)	0.173	
Oral metronidazole	4 (25.0)	9 (69.2)	28 (59.6)	<i>0.027</i>	CA vs. CO-HCFA (<i>P=0.017</i>) CA vs. HO (<i>P=0.017</i>)
Intravenous metronidazole	6 (37.5)	3 (23.1)	1 (2.1)	<0.001	CA vs. HO (<i>P=0.001</i>) CO-HCFA vs. HO (<i>P=0.029</i>)
Oral vancomycin	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (6.4)	0.754	
Postdiagnosis hospital days	5 (2.0–8.8)	8 (4.0–14.5)	13 (6.0–41.0)	<i>0.007</i>	CA vs. HO (<i>P=0.008</i>)

Data presented as number of cases (percentage) or median values (interquartile range).

Abbreviations: CA, community acquired; CDI, *Clostridioides difficile* infection; CO-HCFA, community onset-health care facility associated; HO, healthcare facility onset; WBC, white blood cell; IBD, inflammatory bowel disease; PEG, percutaneous endoscopic gastrostomy.

*Observation or discontinuation of antibiotics. †

P-value less than 0.05 was indicated in italic numbers.

정도씩 증가하는 양상을 보였다.¹⁴⁾ 미국의 다른 보고에서도 2001년부터 2006년까지 소아연령에서 연간 *C. difficile* 관련 설사가 입원 환자 1,000명당 4.4명에서 6.5명으로 늘어나는 추세를 보였다.²⁰⁾ 국내에서는 Kim 등이 85명의 소아 *C. difficile* 장염 환자들을 대상으로 항생제와의 관련성에 대하여 보고하였고,²²⁾ 이후 Park 등도²³⁾ 직장 내시경을 통해 진단된 11명의 소아 위막성 대장염 환자들의 임상 양상에 대해 보고하였지만 아직까지 소아에서 CDI 발생률에 대한 체계적인 보고는 없었다. 국내 성인의 보고에 따르면 2003–2008년까지 CDI 발생률이 입원환자 10,000명당 48.51명이었고 기간을 초반기(2003–2005년)와 후반기(2006–2008년)로 나누었을 때 입원환자 10,000명당 21.73명에서 71.71명으로 발생률이 증가함을 확인하였다.¹⁶⁾ 본 연구는 단일 기관에서 소아 입원 환자를 대상으로 최근 10년간 CDI 발생률의 변화를 알아본 연구로 미국의 소아 대상 연구나 국내 성인 대상 연구결과와 비교하여 입원환자 10,000명당 낮은 발생률을 보였으나, 통계적으로 유의하게 발생률이 증가한 추세를 확인하였다. CDI의 증가 원인으로는 항생제의 과도한 사용, CDI의 위험인자로 작용하는 기저질환의 증가, 새로운 독성 균주의 발생 및 감염 등이 있을 수 있다.²²⁾ 또한 한편으로는 의료진의 CDI 질환에 대한 인지의 증가로 검사 횟수가 증가하여 발생률도 증가되었을 가능성이 있다. 이번 연구에서 CDI 진단을 위한 toxigenic *C. difficile* culture 또는 GeneXpert® *C. difficile* assay 검사 건수는 2009

년 74건, 2010년 121건, 2011년 136건, 2012년 161건, 2013년 257건, 2014년 244건, 2015년 218건, 2016년 285건, 2017년 308건, 2018년 287건이었다. 2009년에는 CDI 진단을 위한 검사가 불과 74건만이 처방된 것에 반해 2013년부터 200건 이상으로 증가하였고 2017년에는 308건까지 증가한 양상을 보였다. 이는 CDI 발생률의 증가에 검사 시행 건수의 증가가 어느 정도 영향을 끼쳤을 수 있음을 시사한다. 향후 대규모, 다기관 연구를 통해 CDI의 증가원인에 대한 정확한 분석이 필요하다.

환자들의 나이군 별 CDI 발생률을 확인하였을 때 본 연구에서는 10-13세, 14-17세, 2-5세, 6-9세 순으로 발생률이 높았다. 이전에 시행된 소아 CDI 연구들에서는 1-4세, 5-9세, 10-14세, 15-17세, 1세 미만 순으로 발생률이 높았다는 보고도 있었고,¹⁴⁾ 1-2세 환자들에게서 10-18세 환자군보다 CDI 발생률이 높았다는 보고도 있었다.²⁴⁾ 우리 연구에서는 무증상 보균의 가능성이 있는 2세 미만 환자를 제외하였기 때문에 이전의 연구들과 연구 디자인이 다르고, 단일 기관에서 시행된 연구이기 때문에 본 연구가 시행된 기관의 환자 특성이 반영되었을 가능성이 있다. 따라서 이번 연구를 통해 특정 나이군이 CDI의 위험인자로 작용하는지를 분석하기에는 한계가 있다고 생각되며, 향후 CDI의 호발 연령에 대한 추가 연구가 필요하다.

최근 상대적으로 양호한 경과를 보인다고 생각하였던 CA CDI의 빈도가 증가하고 있으며 중증의 경과를 보인다는 보고가 있다.²⁵⁾ 국내 성인을 대상으로 한 단일기관 보고의 경우 CA CDI, hospital acquired (HA) CDI 두 군으로 나누었을 때 CA CDI 군은 10.5%였으며 중증 합병증의 발생비율이 유의하게 높았다.¹⁵⁾ 국내 소아를 대상으로 한 인천 지역 병원의 단일기관 보고에 의하면 CDI 환자를 CA CDI, HA CDI 두 군으로 나누어 비교하였을 때 각각 67.2%, 32.8%로 CA CDI가 더 많았고 나이, 성별, 증상, 검사실 소견, 회복기간, 합병증 발생 및 재발률은 두 군 간에 유의한 차이가 없었으나 항생제 노출 여부는 HA CDI 발생과 관련이 있었다.²⁶⁾ 본 연구에서는 세 군으로 나누어 분류하였기에 명확한 발생률 비교는 어려우나 인천의 소아 대상으로 한 연구와는 다르게 HO CDI가 47명(61.8%)로 CA CDI나 CO-HCFA CDI보다 많았다. 이는 본 연구가 외래환자를 제외한 입원환자만을 대상으로 한 연구였기 때문일 가능성이 있고 본 연구의 대상이 된 단일기관이 3차병원이며 전문 어린이병원이 있는 기관이어서 입원해 있는 소아 환자들이 기저질환이 있는 경우가 많고 중증도가 높기 때문이라고 추측된다. 앞서 언급한 두 연구 모두 연구기간 동안의 CA CDI의 비율 및 임상양상 차이를 비교하여 보고하였지만 연도에 따른 CA CDI의 증가에 대해서는 분석하지 않았다. 본 연구에서 세 군별로 나누어서 연도에 따른 CDI의 발생률 증가 여부에 대하여 추가로 분석을 시행해 보았을 때 연도에 따라 CA CDI, CO-HCFA CDI, HO CDI 군 모두 증가하는 경향을 보였다($P=0.008$, $P=0.001$, and $P=0.004$, respectively, by linear by linear association). 이번 연구는 단일기관 연구로 대상자 수가 적어 발생하는 한계가 있을 것으로 생각되며, 향후 국내 소아에서 전체적인 CDI 발생률 및 각 세부군별 발생률의 증가에 대하여 경각심을 가지고 전국적인 감시 체계를 구축하여 모니터링하는 것이 필요하겠다.

이번 연구에서 CA CDI, CO-HCFA CDI, HO CDI 세 군의 임상양상 차이를 확인하였을 때 HO CDI 군에서 CA CDI 군보다 항생제 사용빈도 및 종류가 많았으며 혈청 알부민 수치가 낮았고 수술, 악성종양이 선행된 경우가 많았다. 또, CO-HCFA 군과 비교하였을 때에도 항생제 사용빈도가 많았고 혈청 알부민 수치가 낮았으며 수술이 선행된 경우가 많았다. 이는 HO CDI 군에서 수술이나 악성종양 등의 기저질환이 많이 동반되어 있고 항생제를 여러 가지 사용하

였던 점이 CDI 발생의 선행 위험 인자로 작용했기 때문이라 생각된다. 하지만 HO CDI 군에서 설사 이외의 복통이나 혈변과 같은 동반 증상은 오히려 CA CDI 군보다 적어서 HO CDI의 조기 발견을 위해서는 수술이나 악성종양 등의 기저질환을 가진 환자에서 항생제를 사용한 후에 특별한 다른 증상 없이 설사 증상만 있다 하더라도 적극적으로 CDI 검사를 하여 CDI를 조기 발견하는 것이 필요함을 시사해 준다. 또한 HO CDI 군에서 CA CDI 군보다 진단 후 재원 기간이 길었는데 이는 CDI의 치료기간이 더 길었다고 해석될 수 있으나 기저질환에 의해 재원기간이 길어졌을 가능성이 있으므로 같은 기저질환 군에서 CDI 유무에 따른 재원기간 차이 등 추가적인 연구가 필요할 것이다.

두 번째로 CO-HCFA 군은 CA CDI 군에 비해서 연령의 중앙값이 낮았고 악성종양 환자가 많았다. CO-HCFA 군은 정의상 외래에서 또는 입원한 지 3일 이내에 감염이 확인되었으나, 의료기관에서 퇴원한 지 28일이 되지 않은 환자군을 말하는데, 이번 연구결과를 토대로 악성종양을 가진 나이가 어린 환자들 이 이러한 조건을 만족하면서 설사 증상을 보인다면 CDI를 설사의 감별 진단 중 하나에 반드시 포함시켜 고려해 보아야 할 것이다.

마지막으로 CA CDI 군은 HO CDI 군에 비해서 설사 이외에 복통이나 혈변의 비율이 높았고, 정주 metronidazole을 사용한 빈도가 높았다. 이는 조사한 CA CDI 16례 중 11례(68.8%)에서 염증성 장질환이 기저질환으로 동반되었고 이들의 의무기록을 살펴보았을 때 주로 설사와 동반된 복통, 혈변 및 열을 주소로 입원하여 염증성 장질환의 악화 및 이에 동반된 세균성 감염으로 생각되어 CDI에 대한 검사결과 확인 전에 정주 metronidazole을 사용하였고, CDI가 확인된 다음에도 CDI의 치료로 정주 metronidazole을 유지한 경우가 많았기 때문이다. 염증성 장질환의 경우 정상 세균총의 파괴와 치료를 위한 면역 억제제 사용으로 CDI가 발생할 수 있는 위험인자로 알려져 있으며, 설사와 복통 등의 증상으로 입원한 소아 염증성 장질환 환자에서 CDI의 빈도가 24.7%라는 보고도 있다.²⁰ 본 연구가 시행된 기관은 소아소화기영양과를 전문 분야로 진료하는 3차 의료기관으로 염증성 장질환 환자의 내원률이 높아 일반화하기 어려울 수는 있으나 염증성 장질환 환자들이 소화기계의 임상 양상 악화를 보일 때 CDI 검사가 필요함을 시사할 수 있겠다.

CDI의 발생의 위험인자는 여러 가지가 밝혀져 있으나 가장 중요한 것은 항생제의 사용력이다.²⁴ 모든 항생제가 CDI를 유발할 수 있고 어떤 항생제가 가장 큰 위험인자인지는 연구마다 상이하나 주로 cephalosporin, clindamycin, fluoroquinolone 등의 사용이 가장 자주 언급된다. 이번 연구에서도 cephalosporin이 21.1%로 가장 높은 비율을 차지하였다. 하지만 본 연구에서는 CDI가 없는 환자 중 cephalosporin 사용을 한 군과 직접적인 비교가 어려웠기 때문에 cephalosporin이 CDI 발생에 직접적인 연관이 있었는지에 대한 해석에는 주의가 필요하다. 향후 항생제의 종류와 CDI발생과의 연관관계를 밝히는 추가 연구가 필요하겠다.

이번 연구의 제한점은 먼저 후향적 연구로 임상 정보의 수집에 한계가 있었다는 점이다. 설사의 횟수, 기간, 양의 변화 등에 대한 정보를 정확히 얻기 힘들었고, 복통 및 혈변도 경과 기록에 복통, 혈변의 유무가 기록 되어있거나 대변 잠혈 반응 양성인 경우로 확인하고자 하였으나 대변 내 백혈구나 잠혈 검사를 시행하지 않은 환자가 많았다. 따라서 명확하게 복통을 표현하지 못하는 나이가 어리거나 기저질환이 있는 환자들 이 제외되거나 기록 미비로 제외된 환자가 있을 가능성이 있으며 반대로 염증이 없는 *C. difficile* 집락을 가진 환자가 포함되었

을 가능성이 있다. 또한 단일기관의 연구이므로 대상자 수가 적고 어린이병원이 있는 3차 병원으로 환자군 및 중증도를 일반화 시키기 어렵다는 제한점이 있었다. 또한 전 세계적으로 발생률 증가에 영향을 미친 NAP1/BI/027 균주의 발생여부 등을 확인하기 위한 균주에 대한 분석은 이루어지지 않아 확인이 불가능하였다. 하지만, 이러한 제한점에도 불구하고 본 연구는 국내에서 드문 소아 CDI에 대한 연구로서 임상양상과 발생률에 대한 정보를 체계적으로 분석하여 제공함으로써 임상진료에 도움을 줄 것으로 생각되며, 향후 전국적인 소아 CDI 연구를 위한 기초자료로서 유용하게 사용될 수 있을 것이다.

결론적으로 단일기관 연구이기는 하나 최근 우리나라 소아에서 CDI의 발생률이 증가하고 있음을 확인하였다. 현재 CDI의 검사를 시행하는 명확한 기준이 마련되어 있지 않아 의료진의 합리적인 의심과 경각심이 중요하다. *C. difficile*의 포자는 일반적인 건조나 알코올 제제의 소독제에도 견디어 병원의 장소들을 오염시켜 병원 내 감염원으로 작용할 수 있기 때문에 CDI의 조기 진단 및 환경관리, 감염원 차단, 손 씻기 등의 세심한 위생관리를 통해 CDI를 예방하는 노력이 요구된다. 또한 지역사회에서의 감염관리를 위해 독성이 높은 새로운 균주의 감시와 CDI 발생률 및 CA CDI의 발생률을 확인하기 위한 국가나 다기관 차원의 연구가 필요하겠다.

REFERENCES

- Burke KE, Lamont JT. *Clostridium difficile* infection: a worldwide disease. Gut Liver 2014;8:1-6.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
- Gil JH, Seo JW. *Clostridium difficile* infections in children. Ewha Med J 2011;34:3-12.
[CROSSREF](#)
- Zhang S, Palazuelos-Munoz S, Balsells EM, Nair H, Chit A, Kyaw MH. Cost of hospital management of *Clostridium difficile* infection in United States-a meta-analysis and modelling study. BMC Infect Dis 2016;16:447.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
- Heister T, Wolkewitz M, Hehn P, Wolff J, Dettenkofer M, Grundmann H, et al. Costs of hospital-acquired *Clostridium difficile* infections: an analysis on the effect of time-dependent exposures using routine and surveillance data. Cost Eff Resour Alloc 2019;17:16.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
- Lessa FC, Mu Y, Bamberg WM, Beldavs ZG, Dumyati GK, Dunn JR, et al. Burden of *Clostridium difficile* infection in the United States. N Engl J Med 2015;372:825-34.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
- Lees EA, Miyajima F, Pirmohamed M, Carrol ED. The role of *Clostridium difficile* in the paediatric and neonatal gut - a narrative review. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2016;35:1047-57.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
- Enoch DA, Butler MJ, Pai S, Aliyu SH, Karas JA. *Clostridium difficile* in children: colonisation and disease. J Infect 2011;63:105-13.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
- Jangi S, Lamont JT. Asymptomatic colonization by *Clostridium difficile* in infants: implications for disease in later life. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2010;51:2-7.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
- Stark PL, Lee A, Parsonage BD. Colonization of the large bowel by *Clostridium difficile* in healthy infants: quantitative study. Infect Immun 1982;35:895-9.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
- McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, Bakken JS, Carroll KC, Coffin SE, 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;66:987-94.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)

11. Pépin J, Valiquette L, Alary ME, Villemure P, Pelletier A, Forget K, et al. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in a region of Quebec from 1991 to 2003: a changing pattern of disease severity. *CMAJ* 2004;171:466-72.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
12. McFarland LV. Update on the changing epidemiology of *Clostridium difficile*-associated disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2008;5:40-8.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
13. Borali E, De Giacomo C. *Clostridium difficile* infection in children: a review. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016;63:e130-40.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
14. Zilberberg MD, Tillotson GS, McDonald C. *Clostridium difficile* infections among hospitalized children, United States, 1997–2006. *Emerg Infect Dis* 2010;16:604-9.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
15. Byun TJ, Han DS, Ahn SB, Cho HS, Kim TY, Eun CS, et al. Clinical characteristics and changing epidemiology of *Clostridium difficile*-associated disease (CDAD). *Korean J Gastroenterol* 2009;54:13-9.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
16. Lee JH, Lee SY, Kim YS, Park SW, Park SW, Jo SY, et al. The incidence and clinical features of *Clostridium difficile* infection; single center study. *Korean J Gastroenterol* 2010;55:175-82.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
17. Kim H, Lee Y, Moon HW, Lim CS, Lee K, Chong Y. Emergence of *Clostridium difficile* ribotype 027 in Korea. *Korean J Lab Med* 2011;31:191-6.
[PUBMED](#)
18. McDonald LC, Coignard B, Dubberke E, Song X, Horan T, Kuttu PK, et al. Recommendations for surveillance of *Clostridium difficile*-associated disease. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28:140-5.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
19. Kim SJ, Kim H, Kim MS, Koh E, Kim CK, Jeong SH, et al. Evaluation of rapid assay (Tox A/B Quik Chek) for the detection of *Clostridium difficile* toxins A and B. *Korean J Clin Microbiol* 2008;11:112-6.
[CROSSREF](#)
20. Song PH, Min JH, Kim YS, Jo SY, Kim EJ, Lee KJ, et al. Rapid and accurate diagnosis of *Clostridium difficile* infection by real-time polymerase chain reaction. *Intest Res* 2018;16:109-15.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
21. Kim J, Smathers SA, Prasad P, Leckerman KH, Coffin S, Zaoutis T. Epidemiological features of *Clostridium difficile*-associated disease among inpatients at children's hospitals in the United States, 2001–2006. *Pediatrics* 2008;122:1266-70.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
22. Kim B, Yang H, Jeong S, Lee K, Kim J, Ko J, et al. *Clostridium difficile* colitis in childhood: associated antibiotics. *Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;5:143-9.
[CROSSREF](#)
23. Park JH, Kang KJ, Kang YN, Kim AS, Hwang JB. Pseudomembranous colitis in children: experience of a university hospital in Korea. *Korean J Pediatr* 2010;53:184-9.
[CROSSREF](#)
24. Sandora TJ, Fung M, Flaherty K, Helsing L, Scanlon P, Potter-Bynoe G, et al. Epidemiology and risk factors for *Clostridium difficile* infection in children. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30:580-4.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
25. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Surveillance for community-associated *Clostridium difficile*--Connecticut, 2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008;57:340-3.
[PUBMED](#)
26. Cho HJ, Ryoo E, Sun YH, Cho KH, Son DW, Tchah H. Epidemiology and clinical characteristics of *Clostridium difficile*-associated disease in children: comparison between community-and hospital-acquired infections. *Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;13:146-53.
[CROSSREF](#)
27. Pascarella F, Martinelli M, Miele E, Del Pezzo M, Roschetto E, Staiano A. Impact of *Clostridium difficile* infection on pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr* 2009;154:854-8.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)

요약

목적: 이 연구의 목적은 우리 나라 소아에서 *Clostridioides difficile* 감염(CDI)의 발생률 및 임상양상을 확인하는 것이다.

방법: 2009년 1월부터 2018년 12월까지 세브란스 어린이병원에 입원한 2세 이상 18세 미만의 환자 중 CDI로 진단된 환자들의 의무기록을 확인하였고 환자를 세 군(community acquired [CA], community onset-health care facility associated [CO-HC-FA], and health care facility onset [HO] CDI)으로 나누어 임상양상을 비교하였다.

결과: 2009년부터 2018년까지 CDI유병률은 입원환자 10,000명당 1.00명에서 10.01명까지 증가하였다($P<0.001$). HO CDI 군은 CA CDI 군에 비해 수술(40.4% vs. 0.0%, $P=0.001$)과 악성종양(27.7% vs. 0.0%, $P=0.027$)이 선행된 경우가 많았고 CDI 진단 전 항생제의 사용 빈도(97.9% vs. 31.3%, $P<0.001$) 및 항생제 개수의 중앙값이(2 vs. 0, $P<0.001$) 높았으며 CDI진단 이후 재원 일수(13일 vs. 5일, $P=0.008$)가 길었다. CO-HCFA 군은 CA CDI 군보다 연령의 중앙값이 낮았고(5세 vs. 13세, $P=0.012$) 악성종양이 선행된 경우가 많았다(30.8% vs. 0.0%, $P=0.030$). CA CDI 군은 HO CDI 군에 비해 복통(56.3% vs. 10.6%, $P=0.001$)과 혈변(50.0% vs. 10.6%, $P=0.002$)이 동반된 빈도가 높았고, 염증성 장질환이 동반된 경우가 많았으며(68.8% vs. 2.1%, $P=0.001$), 치료로서 정주 metronidazole을 더 자주 사용하였다(37.5% vs. 2.1%, $P=0.001$).

결론: 국내 소아의 CDI 발생률이 증가되고 있어 이에 대해 경각심을 가지고 역학과 임상적 특징을 파악하는 것은 병원 감염 관리를 위하여 중요하다.