

면역억제환자에서 설사질환 원인병원체의 감염 연구

김남호[†] · 박지영¹ · 황수정 · 이미옥 · 진성현

[†]바이러스과, ¹고신대학교 복음병원 감염내과

Study of Infectious Etiology of Diarrhea in Immunocompromised Patients

Kim Nam-ho[†], Park Ji-young¹, Hwang Su-jeong, Lee Mi-ok, Jin Sung-hyun

Virology Division[†], Department of Health Research, BIHE
Division of Infectious disease, Kosin University Gospel Hospital¹

Abstract

The acute diarrhea is a very common complaint among immunocompromised patients. The infectious etiologies vary depending on virus, bacteria, and parasites. The most common etiology of acute gastroenteritis is known as enteric virus in Korea. But there are few studies about the infectious etiology of acute gastroenteritis in immunocompromised patients. The aim of this study was to investigate the infectious etiology of acute diarrhea in immunocompromised patients. Seventy three patients with acute diarrhea were enrolled prospectively in a university hospital from January 2013 to July 2014. Immunocompromised patients included above 65-year-old people, patients with chronic diseases (diabetes, alcohol abuse, liver disease, renal disease, dialysis), solid organ or stem cell transplants, solid organ malignancies, haematologic malignancies, immunosuppressive or steroid taking patients. The clinical data included sex, age, characteristics of stool, associated symptoms, history of previous antibiotics, patterns of treatment, and results of treatment. Stool samples collected during diarrhoea were undergone laboratory analysis for enteric virus including norovirus GI & GII, astrovirus, sapovirus, rotavirus and adenovirus and bacterial enteropathogens including *Salmonella*, *Shigella*, and *Clostridium difficile*. In addition, the result of this study was compared with the survey of gastroenteritis in the city of Busan area conducted by Busan Institute of Health and Environment during the same period. Fifty five patients were analyzed as follows : above 65 year-old people were 35 cases (66 %), previous antibiotic usage was 22 cases (41.5 %). Majority of cases (81.1 %) were admitted to general ward whereas 9 cases to ICU (17 %). 39 cases(73.6 %) were treated with antibiotics. Positive *C. difficile* toxin assays were 5 cases (11.9 %). No adenovirus, norovirus GI & GII, astrovirus, sapovirus and rotavirus were found. Also no *Salmonella* and *Shigella* species were found. In the survey of Busan city, the overall isolation rate of enteric viruses was 17 %. Comparing with this study, the isolation rate of above 65-year-old people was 5.28 % whereas above 18-year-old people was 6.51 %. *C. difficile* infection was more common infectious etiology while enteric viruses are not associated with acute diarrhea among immunocompromised patients in this study. And there was no higher incidence of enteric gastroenteritis among immunocompromised patients than people in the community.

Key Words : immunocompromised, diarrhea, *C. difficile*

서 론

위장관계 감염은 전 세계적으로나 지역적으로 모든 연

령층에서 흔한 감염성 질환 중 하나이다. 경한 증상에서 부터 사망에 이르는 위중한 경우에 이르기까지 다양한 임상양상을 나타내며, 그 원인과 발생양상도 다양하다. 설

[†] Corresponding author, E-mail : brave1210@korea.kr

Tel : +82-51-309-2841, Fax : 82-51-309-2849

사의 기간이 14일 이내 일 때 급성이라고 한다. 대표적인 급성 설사질환의 하나인 감염성 설사는 감염원에 의해 발생하고 오심, 구토, 복통 등이 동반된다. 선진국의 경우 전체 급성 설사 질환의 30% ~ 40%은 바이러스가 그 원인을 차지한다. 2008년도 질병관리본부에서 발표한 급성 설사 질환에 대한 유병률과 특성에 대한 보고에 따르면 총 8,556건의 검체 중 가장 많은 원인이 노로바이러스로 28.8%였다¹⁾. 2013년 질병관리본부에서 발표한 급성 설사질환 실험실 감시 현황을 보면 바이러스 검출률이 29.9%였고, 세균 검출률은 17.62%였다^{2,3)}. 하지만 이러한 연구들은 대부분 표본 감시 사업을 통한 결과로 영·유아, 어린이, 건강한 성인, 노인 등을 모두 포함하여 시행하였다. 중증 및 심각한 사망에 이를 수 있는 면역이 저하된 환자들에 대한 조사는 거의 드물었다. HIV감염자, 고형암, 혈액암, 골수 또는 장기이식환자, 만성질환자, 항암치료와 면역억제제 사용 등에 의한 면역저하환자들에게서 급성 또는 만성설사는 중요한 합병증이다⁴⁻⁶⁾. 바이러스성 설사의 합병증에는 탈수부터 투석을 요하는 급성 신부전, 심한 영양부족, 장천공이 있으며 심한 경우 심실 부정맥이 생길 수 있다. 면역저하자(예, 골수이식환자, 장기이식환자, 항암치료 받은 환자)에서의 급성 설사의 특징으로 입원을 요하는 정도의 심한 설사가 더 흔하고, 바이러스의 배출기간도 길며, 재발할 수 있다고 알려져 있다^{5,7)}. 또한 이식환자에서의 이식거부반응이나 항암제, 면역억제제의 부작용에 의한 설사를 발생할 수 있음에도 설사에 대한 원인 조사는 검사 방법이 보편적이지 않아 현재까지 제한적이었다^{8,9)}.

노인의 경우, 급성설사질환으로 인해 입원을 요하는 정도의 탈수가 더 자주 발생하며 이로 인한 합병증 발생이 흔하다¹⁰⁾. 한 보고에 의하면, 노로 바이러스로 입원한 60세 이상의 노인에서 기저질환 동반 유무에 따라 30일 생존률의 차이를 보였다. 또한 80세 이상 노인을 대상으로 한 환자 대조군 연구에서도 30일 생존률의 차이를 보였다¹¹⁾. 앞으로 국내에 노인이 급격히 증가할 것이 예상됨에도 노인층에 발생한 설사질환에 대한 조사는 제한적이다.

이에 본 연구에서는 부산지역 2013년 1월부터 2014년 7월까지 급성설사질환으로 내원한 노인을 포함한 면역억제 환자에서 설사 바이러스, 세균, *C. difficile* 독소 검사를 시행하여 임상증상과 각 원인에 따른 설사의 발생률과 이와 연관된 합병증, 사망률에 대한 조사를 하여 면역억제환자에서 급성설사질환의 진단 및 치료, 예방에 필요한 정보를 제공하고자 한다.

재료 및 방법

연구대상

2013년 1월부터 2014년 7월까지 부산 2개 3차 병원을 내원한 급성설사질환 환자 중 73명의 면역억제환자를 대상으로 설사바이러스와 기타 세균에 대한 연구를 진행하였다.

대상 환자는 급성 설사 증상이 있는 만 18세 이상의 성인으로 면역저하질환에 해당하는 환자군들이었다. 면역저하질환은 만성질환(당뇨, 알코올남용, 만성 간질환, 만성 신질환, 투석, 만성 심부전), HIV 감염, 고형암, 혈액암, 1000/uL 미만의 백혈구 감소증, 면역억제제 사용(항암제, 기타 면역억제제, 하루 프레드니솔론 15mg에 해당하는 용량을 2주 이상 복용), 이식환자, 65세 이상 노인으로 정하였다.

급성 설사 증상의 정의는 14일 이내 시작한 설사로 설사 양상은 하루 3회 이상이거나 적어도 200 g 이상의 대변 양상으로 하였다. 다른 세균감염질환이나 기생충 또는 원충 질환이 있는 경우는 제외하였다.

환자별 특성요인으로 연령, 성별, 만성질환(당뇨, 알코올남용, 만성 간질환, 만성 신질환, 투석, 만성 심부전), HIV 감염, 고형암, 혈액암, 백혈구 감소증, 면역억제제 사용, 이식환자 등과 치료력을 조사하였다. 임상특징으로 주소, 설사 양상, 생체징후(혈압, 맥박, 호흡수, 체온), 식중독 의심여부, 연관 소화기계 증상, 2주 이내 항생제 사용력, 초기 혈액검사 및 대변내 백혈구 유무 검사를 조사하였다. 치료결과로 입원 유무, 항생제 사용, 자연치유여부, 사망여부를 조사하였다.

급성 설사 원인에 대한 검사로 대변 검체를 이용한 설사 바이러스, 세균 배양검사, *C. difficile*독소 검사를 시행하였다.

본 연구는 고신대학교 복음병원 임상윤리위원회 승인을 받고 시행되었다(승인번호 13-036).

임상증상과 통계

면역억제환자 55명에 대하여 임상증상 등의 분석을 실시하였다. 통계적 분석은 SPSS version 14.0(SPSS Inc., Chicago, IL, USA) 프로그램을 이용하여 분석하여 p값이 0.05 미만일 때 통계적으로 유의성을 두었다.

바이러스 검사

1. 검체의 전처리 및 RNA 추출

분변가검물 1g을 멸균된 9mL phosphate buffered saline (PBS, pH 7.4, Sigma, USA) 에 3~4개의 glass

beads를 넣고 진탕하여 부유된 가검물을 4 °C에서 20분 간 3,000 rpm (UNION 32R PLUS, Hanil, Korea),으로 원심 분리하여 상층액을 본 연구에 사용하였다. 각 검체와 세포 배양액으로부터 RNA 추출은 viral nucleic acid extraction kit를 사용하여 추출장비인 Te-MagS (Tecan, Switzerland)에서 수행되었다. Magnetic bead에 결합된 RNA는 diethylpyrocarbonate (DEPC)가 포함된 증류수 130 μ l에 녹여 cDNA 합성을 위한 RNA 주형으로 사용하였다.

2. 유전자 검출

1) Norovirus GI & GII

노로바이러스 유전자 검사를 위해 시판되고 있는 시약 키트를 사용하였으며(BIONEER, NOR-1111), 표 1, 표 2의 조건으로 노로바이러스 실험을 진행하였다.

2) Astrovirus & Sapovirus

아스트로바이러스, 사포바이러스 유전자 검사를 위해 시판되고 있는 시약 키트를 사용하였으며(BIONEER, K-2055-C), 표 3, 표 4의 조건으로 실험을 진행하였다.

Table 3. RT-PCR condition for Astrovirus & Sapovirus

45 °C 40 min	
94 °C 15 min	
94 °C 30 s	35 cycle
58 °C 30 s	
72 °C 1 min	
72 °C 7 min	

Table 1. Primers for Norovirus GI & GII realtime RT-PCR

Genogroup	Primer	Primer Sequence (5'-3')	Position
Norovirus GI	GI-F1M	CTGCCCGAATTYGTAAATGATGAT	5342
	GI-R1M	CCAACCCARCCATTRTACATYTG	5671
	GI-F2	ATGATGATGGCGTCTAAGGACGC	5357
Norovirus GII	GII-F1M	GGGAGGGCGATCGCAATCT	5058
	GII-R1M	CCRCCIGCATRICCRTTRTACAT	5401
	GII-F3	TTGTGAATGAAGATGGCGTGCART	5088

Table 2. Realtime RT-PCR condition for Norovirus GI & GII

STEP	TEMPERATURE	Running Time
Line 1 : Reverse Transcription	50 °C	30 min
Line 2 : Pre-Denaturation	95 °C	15 min
Line 3 : Denaturation	94 °C	15 sec
Line 4 : Annealing & Extension	55 °C	1min
SCAN	GI : TexasRed-BHQ, GII : FAM-BHQ	
GOTO	Line3, 45cycle	

Table 4. Primers for Astrovirus & Sapovirus RT-PCR

	Primer	Primer Sequence (5'-3')	Position
Astrovirus	Mon269	CAACTCAGGAAACAGGGTGT	4526-4545
	Mon 270	TCAGATGCATTGTCATTGGT	4955-4974
Sapovirus	SV-F11	GCYTGTTYATAGGTGGTAC	5098-5117
	SV-R1	CWGGTGAMACMCCATKTCACAT	5878-5857
	SV-F21	ANTAGTGTTTGARATGGAGGG	5157-5177
	SV-R2	GWGGGRTCAACMCCWGGTGG	5591-5572

3. Rotavirus group A & enteric Adenovirus 항원 검출

로타바이러스와 아데노바이러스의 검사를 위해 시판되고 있는 시약 키트를 사용하였으며(BIOFOCUS-11554, BIOFOCUS-116564), 아래의 순서로 실험을 진행하였다.

실험순서

분변부유액 100 μ L + 효소표지 항체(Conjugate)

100 μ L (2방울)

↓ 60 min, 37 °C

세척용 완충용액 PBS를 이용하여 6회 세척

↓

발색용 시약(Substrate) 100 μ L (2방울)

↓ 어두운 곳, 실온에서 15분간 반응

반응정지액(Stop soln.) 50 μ L (1방울)

↓

결과판독 [450 nm/630 nm (Dual wavelength)의 파장에서 발색정도 측정]

세균검사

1. *C. difficile* 독소 검사

Xpert *C. difficile* assays를 사용하여 제조회사에 제시한 사용지침에 따라 시행하였다.

2. *Salmonella* spp., *Shigella* spp. 배양검사

적당량의 검체를 취하여 10 mL의 selenite 브로스에 가한 후 35 °C ~ 37 °C에서 (24 ± 2) 시간 증균 배양하여 배양액 0.1 mL에 SS 한천배지와 MacConkey 한천배지에 접종하여 35 °C ~ 37 °C에서 (24 ± 2) 시간 배양 후 집락을 확인하였다.

결과 및 고찰

대상 환자의 특성

2013년 1월부터 2014년 7월까지 총 73명의 환자 중 포함기준에 해당되지 않은 18명의 환자를 제외한 총 55명의 환자를 분석하였다. 남자는 19명(34.5 %)이었고, 여자는 36명 (65.5 %)였다.

면역억제환자는 다음과 같았다. 65세 이상 환자는 36

명(65.5 %)였다. 당뇨질환 환자 17명(30.9 %), 만성간질환 및 알콜의존증 환자 2명(3.6 %), 만성심질환 환자 17명(30.9 %), 만성신질환 환자 7명(12.7 %), 투석환자 14명(25.5 %), 고형장기이식환자 8명(15.1 %), 고형암 환자 15명(27.3 %), 혈액암환자 3명(5.5 %), 백혈구 감소증 환자 7명(12.7%), 면역억제제 복용 환자 5명(9.1%), 스테로이드 복용환자 8명(14.5 %), 소화기계 구조 이상을 가진 환자 2명(3.6 %)였다.

기저 질환이 없는 환자가 8명(14.5 %)였고, 한 가지 질환을 가지는 환자 16명(29.1 %), 두 가지 질환을 가지는 환자 19명(34.5 %), 세 가지 질환을 가지는 환자가 12명(21.8 %)였다.(Table 5)

임상양상과 치료 결과

식중독이 의심되는 경우는 6건(10.9 %), 식중독으로 의심되지 않는 경우가 39건(70.9 %), 확인할 수 없는 경우가 10건(18.2 %)이었다. 이들 중 내원전 항생제를 사용한 병력이 있는 경우가 22건(40 %)였고, 사용하지 않은 경우가 33건(60 %)였다. 설사 형태는 대부분 수양성(35명, 63.6 %)이었으며 무른변이 20명(36.4 %)였고 대변 횡수는 대부분은 3회 미만이었다.

동반 증상은 복통 16명(30.2 %), 오심 14명(26.4 %), 구토 6명(11.3 %), 소변양 감소 4명(7.5 %)였다. 이전 항생제 사용력이 22명(41.5 %)였다.

입원 형태를 보면, 44명(80 %)이 일반병동으로 입원하였고, 9명(16.4 %)이 중환자실로 입원하였고, 2명(3.6%)만 외래로 방문하였다. 보존적 치료로만 회복한 경우는 14명(25.5 %)였고, 항생제 투여가 필요한 경우가 41명(74.5 %)였다. 사망한 경우나 재발한 경우는 없었다.

설사원인 병원체 분석

연구 기간 동안 설사원인 바이러스는 검출되지 않았으며, *Salmonella* spp. 및 *Shigella* spp.는 검출되지 않았다. *C. difficile* 독소 양성은 6명(10.9 %) 이었다. *C. difficile* 환자군과 비환자군과의 비교해보면, 임상중증증 체온과 혈중 크레아티닌 수치가 통계학적으로 유의한 차이를 보였으나, 38도 이상의 발열이 아니므로 체온의 차이가 없고, 또한 만성신질환과 투석환자들이 포함되어 있어 임상적으로 의미 있는 차이로 볼 수 없다. 그 외 나이, 기저질환, 임상양상, 치료형태에 따른 통계학적으로 유의한 차이는 없었다.

Table 5. Comparison of patients group and non-patients group for *C. difficile*

	Patients group for <i>C. difficile</i> (n=6)	Non-Patients group for <i>C. difficile</i> (n=38)
Age	67.17 ± 11.77	68.18 ± 10.53
Underlying disease		
≥ 65	3	16
Diabetes	1	16
Drinking	0	1
Chronic hepatic disease	0	1
Chronic kidney failure	1	6
Kidney dialysis	2	12
Chronic cardiac disorder	1	16
Solid organ transplant	3	12
Haematological cancer	1	2
Leukemia	3	4
Using immunosuppressive drug	2	3
Using Steroids	1	7
Digestive system disorder	0	2
No. of underlying disease	2.0 ± 0.89	1.8 ± 0.88
Clinical Features		
Feces condition		
Semi-solid	5	30
Watery	1	19
No. of Feces	7.17 ± 2.71	4.37 ± 3.24
Temperature	36.43 ± 0.10	37.05 ± 0.80
Abdominal pain	3	15
Vomit	3	11
Nausea	1	5
Decrease of urin	1	3
Antibiotics history	3	19
Leukocyte count in feces	0	10
Leukocyte in blood (/μL)	7400.00 ± 6255.10	10157.11 ± 6533.69
CRP (mg/dL)	9.70 ± 13.40	6.96 ± 7.44
BUN (mg/dL)	25.45 ± 16.26	32.87 ± 20.84
Creatinine (mg/dL)	1.21 ± 0.81	2.61 ± 2.50
Treatment Result		
Hospitalization type		
Outpatient clinic	0	2
General ward	5	39
Intensive care unit	1	8
Antibiotics treatment	5	36

A value of $p < 0.05$ was regarded as statistically significant, most results are more than 0.05 in this study

동기간 동일 지역사회에서의 설사 바이러스 표본 감시사업 결과와 비교

같은 기간 동안인 2013년 1월부터 2014년 7월까지 우리원에서 실시한 「급성설사질환 실험실 표본감시사업」에서는 총 1,639명을 대상으로 설사 바이러스 검사를 한 결과, 총 249명(15.2 %)이 설사원인병원체 양성이었다. 바이러스 별로 보면, 노로바이러스 GI 23건(1.4 %), 노로바이러스 GII 84건(5.1 %), A형 로타바이러스 99건(6 %), 아데노바이러스 15건(0.9 %), 아스트로바이러스 25건(1.5 %), 사포바이러스 12건(0.7 %)였다. 이 중 18세 이상 65세 미만 성인은 총 398명이었고 21명(6.51 %)이 양성이었고, 65세 이상 성인은 총 614명이었고 40명(5.28 %)에서 양성이었다.(Table 6)

고 찰

감염성 설사질환의 발생에 관여하는 인자는 여러 인자들이 관여된다. 보건위생 수준, 생활양식, 음식물 섭취방

법, 해외유입 등의 역학적 인자들과 위산, 장운동, 정상 장관총의 변화, 전신적 또는 국소 면역반응, 유전인자 등의 숙주인자들이 관여 된다¹²⁾. 본 연구는 이러한 인자들 중 면역억제환자들을 대상으로 감염성 설사의 원인을 조사하고자 하였다.

본 연구의 결과에서는 설사 바이러스와 세균은 검출되지 않았다. 통계학적 유의성은 없으나 *C. difficile* 독소 검출률이 6건, 10.6 %으로 유일하게 확인된 원인병원체였다.

C. difficile 연관 장염(*C. difficile*-associated disease, CDAD)은 이미 존재해 있거나 새로 획득된 *C. difficile*가 과도하게 증식하여 장점막을 손상시킴으로써 설사가 발생한다. CDAD는 전체 항생제관련 설사의 20 % ~ 30 %, 항생제 관련 결장염의 50 % ~ 70 %, 항생제 관련 거짓막 결장염의 90 %이상에서 원인으로 알려져 있다¹³⁾. 미국 등에서 1990년대까지 인구 100,000명 당 30명 ~ 40명 정도의 발병률을 보였으나, 2000년대 들어 발병률이 2배 ~ 3배로 급격하게 증가하였다. 최근에는 전

Table 6. Comparison of this study and surveillance of acute diarrhea in BIHE

	This study		Surveillance of acute diarrhea in BIHE				Total (n=1694)
	<65 (n=19)	≥65 (n=36)	<18 (n=627)	18<n≥65 (n=398명)	≥65 (n=614)	Total (n=1639)	
Norocirus GI	0 (0 %)	0 (0 %)	10 (1.6 %)	8 (2.0 %)	6 (1.0 %)	23 (1.4 %)	23 (1.4 %)
Norovirus GII	0 (0 %)	0 (0 %)	71 (11.3 %)	9 (2.3 %)	4 (0.7 %)	84 (5.1 %)	84 (5.0 %)
Rotavirus Group A	0 (0 %)	0 (0 %)	83 (13.2 %)	12 (3.0 %)	4 (0.7 %)	99 (6 %)	99 (5.8 %)
Enteric Adenovirus	0 (0 %)	0 (0 %)	10 (1.6 %)	5 (1.3 %)	1 (0.2 %)	15 (0.9 %)	15 (0.9 %)
Astrovirus	0 (0 %)	0 (0 %)	16 (2.6 %)	4 (1.0 %)	5 (0.8 %)	25 (1.5 %)	25 (1.5 %)
Sapovirus	0 (0 %)	0 (0 %)	5 (0.8 %)	5 (1.3 %)	2 (0.3 %)	12 (0.7 %)	12 (0.7 %)
No. of virus	0 (0 %)	0 (0 %)	180 (11.0 %)	40 (2.4 %)	22 (1.3 %)	242 (14.8 %)	242 (14.3 %)
<i>C. difficile</i>	3 (5.5 %)	3 (5.5%)	-	-	-	-	-
<i>Salmonella</i> spp.	0 (0 %)	0 (0 %)	-	-	-	-	-
<i>Shigella</i> spp.	0 (0 %)	0 (0 %)	-	-	-	-	-

격 결장염으로 진행해 사망에 이르는 고병독성 균주 유형이 미국, 캐나다, 유럽 등지에서 산발적인 유행이 보고되기 시작하였고, 국내에서도 NAP1/027주가 보고된 바 있다¹⁴⁾. 국내 CDAD 연구에서도 병원감염 뿐만 아니라 지역사회에서 CDAD가 발생하고 있고 중증 임상경과를 나타낼 수 있음이 보고되는 등 CDAD의 역학이 변화하고 있어 이에 대한 연구와 대책이 필요한 실정이다¹⁵⁾.

CDAD의 위험인자는 노인(특히 65세 이상에서 45-64세 보다 5배 이상 더 많이 발생), 장기 입원, 최근 항생제 혹은 양성자 펌프 억제제 사용병력, 항암치료 혹은 이식 등을 시행한 면역억제환자, 위장관 수술환자 등이다¹⁶⁾. 이 등이 150명의 항생제관련 설사 환자의 위험인자를 분석한 결과 노인(70세 이상), 장기입원에서 거짓막 결장염 발생이 많았다¹⁷⁾.

본 연구에서도 통계학적 유의한 결과는 아니지만, *C. difficile* 환자군들이 65세 이상 노인, 장기이식환자나 항암제나 면역억제제로 인한 백혈구 감소증 환자 등인 점은 선행연구에서 보고된 위험요인들과 같았다.

65세 이상의 노인이 증가하고 또한 요양시설이나 입원하는 노인 수가 증가하고 있고, 설사환자군에서도 노인이 차지하는 비율이 높은 점을 비교한다면, 앞으로 설사질환의 원인 병원체 검사들 중 *C. difficile*에 대한 검사를 고려할 수 있다.

본 연구에서는 설사 바이러스나 세균 등이 검출되지 않거나 다른 세균성 설사 질환이 의심되지 않았는데, 이러한 결과는 이전 동일 지역의 바이러스성 및 세균성, 원충성 설사질환 실험실 감시사업에서 보고된 검출율보다 낮았다.

부산시 보건환경연구원에서 수행한 [급성설사질환 실험실 감시사업] 자료를 보면, 바이러스성 설사질환 실험실 감시사업에서 2011년 24.6%, 2012년 25.7%, 2013년 17.0%였고, 로타바이러스 7.5%, 노로바이러스 6.9%, 아데노바이러스 1.1%, 아스트로바이러스 1.0%, 사포바이러스 0.5%였다¹⁸⁾. 세균성 설사질환 실험실 감시사업에서는 2013년 6종의 세균(pathogenic *E. coli*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Campylobacter spp.*)에 대한 검사한 결과 13.8%의 검출률을 보였다¹⁹⁾.

노인들은 나이가 들에 따른 면역 반응, 위장관의 기능의 변화, 면역억제제나 제산제의 사용, 동반질환 등의 영향으로 위장관 감염에 대한 감수성이 높아질 수 있다²⁰⁾. 이러한 감염성 설사에 대해 감수성이 높음에도 65세 이상 노인군에서 감염성 설사의 발생률, 위험인자, 임상 결

과 등에 대해서 잘 알려져 있지 않다.

본 연구에서는 65세 이상 노인이 65.5%이었으나, 이는 본 연구기관에 내원환 환자군들이 대부분 기저질환으로 만성질환이나 암질환 등을 갖고 있는 환자특성에 의한 것으로 생각된다. 반면, 같은 기간 동안 부산시 보건환경연구원에서 수행한 [급성설사질환 실험실 감시사업]에서 65세 이상의 노인의 비율을 보면, 37.5%정도였고, 이는 소아군의 비율이 38.3%와 비교할 때, 발생률은 비슷하였다. 그러나 18세 이상 64세 미만 성인의 비율인 24.3%와 비교하면 발생률은 높았다. Kirk 등은 65세 이상 노인군에서 발생률은 0.33건/매년(95% CI 0.74 ~ 1.15)으로 20세 ~ 64세 성인군의 발생률(0.95건/매년)에 비해 낮았고 임상 증상면에서도 복통, 발열, 근육통이 낮은 반면, 통계학적 유의성은 없었으나 입원률은 높았다고 보고하였다²¹⁾. 반면 Colford 등이 발표한 논문을 보면, 55세 이상의 성인의 발병률은 1.69건 ~ 2.83건/년으로 보고하였다²²⁾. 따라서 정의에 따른 영향을 받기 때문에 나라마다, 연구마다 그 결과가 다르고, 좀 더 표준화된 기준으로 여러 나라를 대상으로 한 연구가 필요하다²¹⁾.

본 연구에서는 설사 원인 바이러스가 검출되지 않았으나, 부산시 보건환경연구원에서 수행한 [급성설사질환 실험실 감시사업]의 결과에서, 65세 이상 노인군과 18세 이상 64세 성인군을 비교하면, 설사(위장관 감염) 의심 환자수는 65세 이상 노인군이 높으나, 설사 바이러스 검출율은 65세 이상 노인군이 1.3%으로 18세 미만 소아군과 성인군보다 가장 낮았다. 본 결과에서는 그외 다른 원인균에 대한 조사 결과는 제시되어 있지 않는 한계점이 있으나, 설사 바이러스의 유병률이 65세 이상 노인군에서 낮다는 것은 위장관 감염에 감수성이 높은 반면 설사 바이러스 감염에 대한 감수성이 낮다는 것을 알 수 있다.

대부분의 설사 바이러스에 대한 연구들의 특징들을 살펴보면, 지역사회를 대상으로 한 경우에는 산발적 발생이 있을 수 있으나, 대부분 요양시설이나 병원 입원 기간 중 산발적 발생보다 유행을 통한 전파에 의한 보고들이다^{23,24)}. 본 연구 기간 동안 병원 내 나 지역사회에서 설사 바이러스 유행이 없었기 때문에 설사 바이러스 검출율이 낮았다고 생각된다.

본 연구에서 면역억제질환이 있는 환자군들에서는 설사 바이러스가 검출되지 않았으나, 기존 연구들을 보면 가장 많이 보고된 설사 바이러스는 노로바이러스이다^{4,7-11,25)}. 이와 연관되어 노로바이러스와 면역억제환자의 임상적 특징들이 알려져 있다. 노로바이러스로 입원한 60세 이상의 노인에서 기저질환 동반 유무에 따라 30일 생

존률의 차이(89.5 % vs 94.7 %)를 보였다¹¹⁾. 또한 80세 이상 matched-control study에서도 30일 생존율의 차이(81.2 % vs 91.4 %)를 보였다¹¹⁾. 이식환자의 경우 이식시기에 따라 설사의 원인이 다른데²⁶⁾, 감염성 원인의 경우 보고마다 차이가 있으나, 2002년 보고된 연구에 따르면, 로타바이러스가 12 %, 아데노바이러스가 5 % 정도 차지하였다. 1994년 보고된 연구에 따르면, 아스트로바이러스, 아데노바이러스가 13 % 정도를 차지하였다. 반면 항암치료 후 발생한 설사의 원인 중 설사 바이러스에 대한 보고는 제한적이었다⁶⁾. 이는 본 연구결과와 같이 설사 바이러스는 검출되지 않았고, 병원 내 감염과 관련성이 높은 *C. difficile* 독소만 검출되었다.

본 연구에서 나타난 치료 결과를 보면, 외래 방문을 통한 치료는 2건이었고 대부분 입원을 하였으며, 이 중 9명(16.4 %)가 중환자실로 입원을 요하는 심각한 상태였다. 또한 대부분 41명(74.5 %)에서 항생제 치료가 요하는 경우였다. 대부분 감염성 설사 환자들이 외래나 응급실을 방문하여 보존적 치료를 요한다고 알려져 있는데 반해 기존 연구들과 같이 면역억제환자들에서의 치료형태는 초기 발병 시 심각한 경우가 많고 경험적 항생제 사용의 빈도가 높은 것을 알 수 있다. 그러나 본 연구에서 사망률은 0 %로 초기에 적절한 치료가 제공된다면 사망률을 줄일 수 있다고 사료된다.

결과적으로, 본 연구에서 나타난 바이러스성이나 세균성 설사질환이 없다는 것은 건강한 성인에서와 같이 철저한 개인 위생관리 및 환경 위생관리에 유의한다면 유병률을 줄일 수 있고 면역억제상태가 설사 바이러스나 세균에 더 취약하지 않다고 생각된다. 하지만, 제한된 환자수에 의한 분석이므로 더 많은 환자를 대상으로 분석할 필요가 있다. 앞으로 표본감시 사업에 CDAD에 대한 고려와 가능하다면 표본감시 대상자의 임상적 특징을 조사한다면 지역사회에 유익한 질병정보를 제공하리라 기대한다.

요 약

본 조사에서는 면역억제 환자들에, 설사 질환의 원인 병원체를 조사하여 적절한 치료 계획을 세우고 이를 위한 예방대책을 세우기 위한 기초 자료를 제공하고자 하였다.

본 조사에서는 동일 기간 동안 부산시 보건환경연구원에서 실시한 바이러스성 설사질환 표본감시 자료와 비교하여 면역억제환자에서 바이러스성 설사 질환 및 세균성 설사 질환은 없었다. 기저 질환에 따른 치료 및 병원 방문

등과 연관된 *C. difficile*에 의한 원인이 통계적으로 유의하지 않았으나 가장 흔한 설사 원인이었다. 그러나 *C. difficile* 감염과 관련된 통계적으로 유의한 요인은 없었다.

바이러스성 설사 및 세균성 설사에 대한 예방 대책은 일반인에서와 같은 철저한 개인 위생관리 및 환경 위생관리에 유의해야 한다. 하지만 *C. difficile*이 가장 흔한 원인이라는 점은 면역억제환자에서의 설사 원인 접근과 관리 및 예방은 병원 내에서의 설사 원인 병원체의 전파에 주의해야 하며, *C. difficile* 감염과 연관되어 있다고 알려진 항생제 사용, 장기간 병원 입원 및 치료 등에 대한 주의가 필요하다.

면역억제환자에서 설사질환을 치료함에 있어 자연 치유된 경우는 20.8 %정도였으며, 1명을 제외한 대상 환자의 98.1 %가 입원하였고, 이 중 9명(17 %)이 중환자실에 입원하였다. 또한 설사질환에서 원인질환이 확인되지 않았음에도 대부분에서 경험적 치료로 항생제를 사용하고 있었다(73.6 %). 치료결과는 사망률은 0 %로, 적절한 치료가 된다면 면역억제환자에서 설사질환으로 인한 사망률을 줄일 수 있다. 본 조사는 제한된 환자 수에 의한 분석이므로 더 많은 환자를 대상으로 분석할 필요가 있다.

감사의 글

본 연구는 2013년부터 2014년까지 고신대학교복음병원 감염내과 박지영 교수님의 협조로 수행되었으며 이에 진심으로 감사드립니다.

참고문헌

1. Korea Centers for Disease Control and Prevention, "The analysis on the prevalence status and characteristics of bacterial pathogens causing acute diarrhea in Korea, 2007" *Public Health Wkly Rep*, 1:pp.116~22(2008).
2. 질병관리본부, "바이러스성 급성감염증 병원체 감시정보", 2013년 52주차(2013).
3. 질병관리본부, "세균성 급성감염증 병원체 감시정보", 2013년 52주차(2013).
4. HL Koo and HL DuPont, "Noroviruses as a potential cause of protracted and lethal disease in immunocompromised patients", *Clin Infect Dis*, 49(7):pp.1069~71(2009).

5. Sukhrie FH1, Siebenga JJ, Beersma MF, and Koopmans M, "Chronic shedders as reservoir for nosocomial transmission of norovirus", *J. Clin. Microbiol*, 48(11):pp.4303~5(2010).
6. 조규석, "항암치료에 의한 점막염", *대한임상중양학회지*, 7:pp.40~47(2011).
7. Schorn R, Höhne M, Meerbach A, Bossart W, Wüthrich RP, Schreier E, Müller NJ, and Fehr T, "Chronic norovirus infection after kidney transplantation: molecular evidence for immune-driven viral evolution", *Clin Infect Dis*, 51(3): pp.307~314(2010).
8. Danziger-Isakov L, "Gastrointestinal infections after transplantation", *Curr Opin Gastroenterol*, 30(1):pp.40~46(2014).
9. Bok K and Green KY, "Norovirus gastroenteritis in immunocompromised patients", *N Engl J Med*, 29;367(22):pp.2126~32(2012).
10. Chantri Trinh and Kavita Prabhakar, "Diarrheal Diseases in the Elderly", *Clin Geriatr Med*, 23(5):pp.833~856(2007).
11. Gustavsson L, Andersson LM, Lindh M, and Westin J, "Excess mortality following community-onset norovirus enteritis in the elderly", *J Hosp Infect*, 79(1):pp.27~31(2011).
12. 대한감염학회, 대한화학요법학회, 대한임상미생물학회, "소화기계 감염 진료지침 권고안", *Infection and Chemotherapy*, 42(6):pp.323~361(2012).
- 13 Kelly CP, Pothoulakis C, and LaMont JT, "Clostridium difficile colitis", *N Engl J Med*, 330:pp.257~62(1994).
14. Kim, H., Jeong, S. H., Roh, K. H., Hong, S. G., Kim, J. W., Shin, M. G., and Lee, K., "Investigation of toxin gene diversity, molecular epidemiology, and antimicrobial resistance of Clostridium difficile isolated from 12 hospitals in South Korea", *The Korean journal of laboratory medicine*, 30(5): pp.491~497(2010).
15. 배현주, "Clostridium difficile 감염의 역학 및 치료", *Infect Chemother*, 42(6):pp.362~368(2010)
16. Jump RL, "Clostridium difficile infection in older adults", *Aging health*, 9(4):pp.403~414(2013).
17. 이운정, 최명규, 임철현, 정용룡, 성혜영, 남관우, 장재혁, 조유경, 박재명, 김상우 et a, "최근 10 년간 Clostridium difficile 대장염의 임상 양상 변화", *대한소화기학회지*, 55(3):pp.169~174(2010).
18. 부산광역시 보건환경연구원, "급성설사질환 실험실 감시사업", 원보, 제23-2권 pp.18~23(2013).
19. 부산광역시 보건환경연구원, "세균성 수인성·식품매개 감염병조사", 원보, 제23-2권 pp.30~38(2013).
20. McGlauchlen KS, and Vogel LA, "Ineffective humoral immunity in the elderly", *Microbes Infect*, 5(13):pp.1279~1284(2003).
21. Kirk MD, Hall GV, and Becker N, G "astroenteritis in older people living in the community: results of two Australian surveys" *Epidemiol Infect*, 140(11):pp.2028~36(2012).
22. Walker CL, and Black RE, "Diarrhoea morbidity and mortality in older children, adolescents, and adults", *Epidemiol Infect*, 138:pp.1215~1226(2010).
23. Kirk MD, Hall GV, Veitch MG, and Becker N, "Assessing the incidence of gastroenteritis among elderly people living in long term care facilities", *J Hosp Infect*, 76(1):12~7(2010).
24. Barret AS, Jourdan-da Silva N, Ambert-Balay K, Delmas G, Bone A, Thiolet JM, and Vaillant V, "Surveillance for outbreaks of gastroenteritis in elderly long-term care facilities in France, November 2010 to May 2012", *Euro Surveill*, Jul, 24;19(29)(2014).
25. Tam CC, Viviani L, Rodrigues LC, and O'Brien SJ, "The second study of infectious intestinal disease (IID2): increased rates of recurrent diarrhoea in individuals aged 65 years and above" *BMC Public Health*, 13:p.739(2013).
26. Salavert M, Granada R, Díaz A, and Zaragoza R, "Role of viral infections in immunosuppressed patients" *Med Intensiva*, 35(2):pp.117~1125(2011).