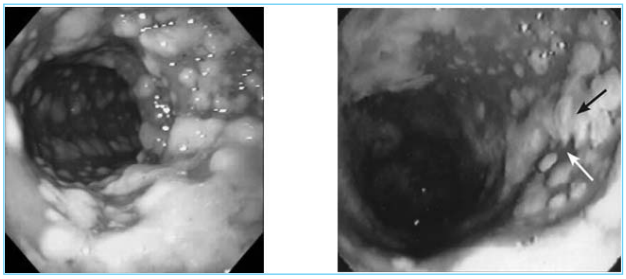
Clostridium difficile: 새로운 식중독 세균의 출현?

Clostridium difficile: a new emerging pathogen?

임구상, 오세욱*
Gu-Sang Yim, Se-Wook Oh*

국민대학교 식품영양학과
Department of Food and Nutrition, Kookmin University

Clostridium difficile(*C. difficile*)는 그람양성, 혐기성균으로 포자를 형성할 수 있으며 사람에서는 항생제 관련 질병을 일으킨다. *C. difficile*에 의한 감염은 무증상 보균상태부터 발열을 동반한 가벼운 설사, 혹은 가막성대장염까지 다양한 증상을 나타내며 심한 경우 사망에 이르기도 한다(그림 1). 심각한 발병증상과 더불어 1970년대 중반으로 가막성대장염과의 연관성이 밝혀진 이래 발병률이 꾸준히 증가하고 있으며 높은 재발율을 보이고 있다. 최근에는 증상이 심각하다는 점, 발병률이 증가하고 있다는 점, 재발율이 높다는 점 이외에도 지역사회에서의 감염이 발견되고 있다는 점에서 *Clostridium difficile* infection(CDI)가 주목을 받고 있다. CDI는 기존에는 주로 병원에 입원한 환자에서 발병하는 것으로 알려져 있었으나 최근에는 외래환자는 물론 병원과 접촉이 없는 사람에게서도 발병하는 사례들이 보고되고 있다. 그러나 아직까지 지역사회에서의 감염 전파 경로에 대하여 자세히 보고된 바 없다. 본 논문에서는 최근 식중독균으로 새롭게 조명 받고 있는 *C. difficile*에 대하여 전반적으로 서술하고자 하였다.

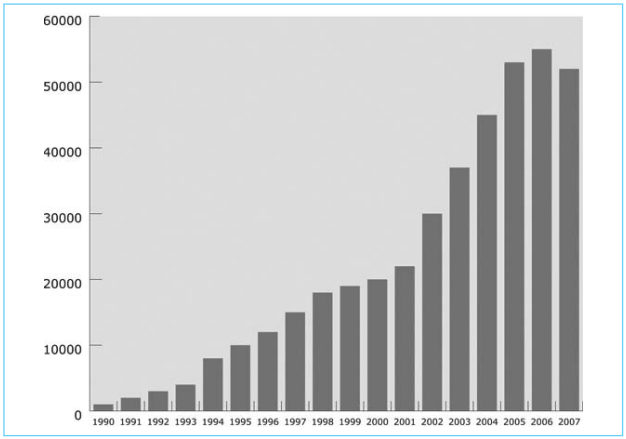


<그림 1> *C. difficile* cause pseudomembranous colitis

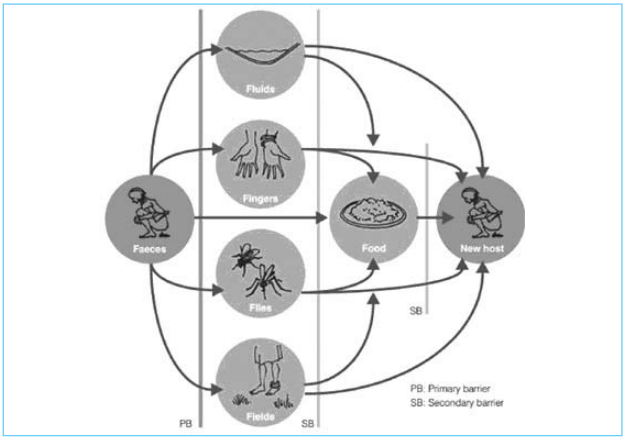
발병률

Clostridium difficile–associated disease(CDAD)와 관련된 질병 발생이 증가하고 있다는 보고는 북미, 유럽지역에서 여러 차례 있었다. 캐나다의 Quebec에서는 1991년에 100,000명당 35.6명에서 2003년에는 100,000명당 156.3명으로 증가하였고 Montreal과 Sherbrooke 지역도 비슷한 증가율을 보였으며 이로 인한 사망률은 3배 가까

* Corresponding author: Se-Wook Oh
Department of Food and Nutrition, Kookmin University, 77Jungneung-ro, Sungbuk-gu, Seoul, 136-702, Korea
Tel: +82-2-910-5778 e-mail: swoh@kookmin.ac.kr



<그림 2> The number of *C. difficile* infection in UK

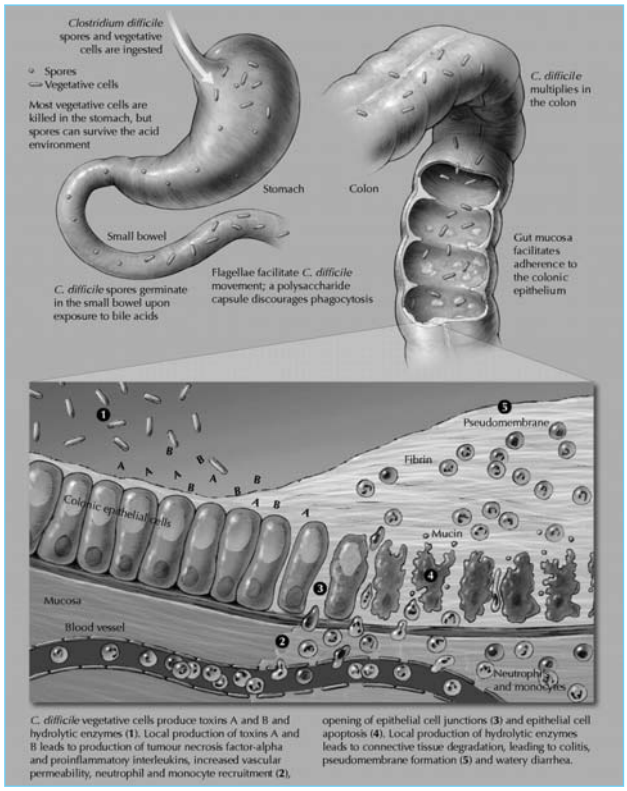


<그림 3> Route of *C. difficile* infection

이 증가하였다. 미국의 경우 Pittsburgh 지역에서 1997년에서 2001년 사이에 100,000명당 270명에서 680명으로 증가하였고, 미국전역에서 1996년에서 2003년 사이에 CDI가 2배 증가 하였다고 보고한 바 있다. 지역마다 차이는 있으나 북미지역에서는 지난 10여 년간 전체 인구에서 발병률이 5배가량 증가 하였으며 노인만을 대상으로 했을 때는 8배 가까이 증가하였다. 유럽에서는 독일 남부지방 조사 결과 2000년에서 2008년 사이의 발병률이 8배 넘게 증가했고, 오스트리아는 2003년 777명에서 2006년 2,192명으로 증가 하였다고 보고되었다. 이밖에도 프랑스, 덴마크, 스페인, 영국, 네덜란드, 핀란드 등 유럽 전역에서 증가하고 있다고 보고되고 있다(그림 2). 질병이 증가하는 것과 동시에 재발률도 크게 증가 하여 중독성 거대결장, 위막성 대장염 등 심각한 증상을 보이는 경우가 많고 이로 인해 사망률도 크게 증가하고 있다.

Pathogenesis와 bile salt와의 관계

*C. difficile*는 기본적으로 fecal-oral route를 통해 사람에서 사람으로 전파되며 주로 의료시설에 입원한 환자들 사이에서 전파가 일어난다. 의료시설에서는 의료종사자의 손을 통해서도 쉽게 전파가 일어나며 이밖에도 보균자가 사용하거나 만진 시설물을 통해서도 감염이 일어난다. *C. difficile*는 포자를 형성하여 체외의 다양한 환경에서도 장시간 생존할 수 있기 때문에 다양한 경로를 통한 전파가 가능하다(그림 3). 입을 통하여 체내로 들어온 *C. difficile*의 영양세포는 위산에 의해 거의 사멸이 되지만 포자의 경우 위를 거쳐 장까지 도달하게 되며 이후 bile salt에 노출될 경우 포자가 발아하여 영양세포가 되어 증식이 일어나며 장점막에 달라붙는다. 빈번한 항생제 처방에 의해 정상적인 장내미생물상(microbiome)이 붕괴되면 *C. difficile*의 이상증식이 일어나며 그 결과 편모와 단백질가수분해효소를 이용하여 점막층을 뚫고 장세포까지 도달하여 콜로니를 형성한다. 콜로니를 형성한 *C. difficile*는 독소를 생성하여 질병을 일으킨다. *C. difficile*는 enterotoxin인 toxin A와 cytotoxin인 toxin B의 두 가지 독소를 생성하며 독소와 가수분해효소의 복합작용으로 질병이 발생한다. 두 독소가 작용한 장소에서는 염증물질과 대식세포들이 생성되며 혈관투과성이 증가되고 피조직간의 연결부위가 벌어지며 상피조직세포들이 괴사하기 시작한다. 가수분해 효소는 연결조직을 분해하고 장염과 위막을 형성하고 위막성장염을 일으킨다(그림 4). *C. difficile*가 이상증식을 하게 되는 직접적인 원인은 bile salt에 의한 것이다. 담즙에서 나오는 primary bile salt는 *C. difficile* 포자가 발아하는데 필수적인 역할을 하며 발아 후 영양세포의 성장을 돕는다. 반면에 primary bile salt의 대사산물인 secondary bile salt



<그림 4> Pathogenesis of *C. difficile*

는 포자 발아와 영양세포의 성장을 모두 억제한다. Primary bile salt는 장내미생물의 대사를 통해 secondary bile salt로 전환된다. 따라서 항생제에 의해 장내 미생물들이 조성이 변화되면 장내에서 secondary bile salt가 감소하고 primary bile salt 농도가 증가하여 *C. difficile*가 과다증식하여 질병이 유발된다.

위험 요인

CDAD 발생에는 많은 위험요소가 존재하지만 그중 가장 중요한 것이 항생제 처방이다. 항생제 처방과 관련된 질병의 약 25%가 CDAD이다. 항생제처방에 의하여 발생하는 CDAD는 *C. difficile*에 감염된 후에 받는 항생제처방뿐만 아니라 감염 전에 처방받은 항생제에 의해서도 발생한다. *C. difficile*는 광범위 항생제로 사용되는 clindamycin과 fluoroquinolone계열의 항생제에 저항성을 가지고 있다고 알려져 있다. 그러나 지난 몇 년 사이에 CDAD 치료에 효과적이었던 vancomycin과 metronidazole에 저항을 가진 신종균이 출현하여 치료에 실패하거나 재발되는 경우가 발생하고 있다. 또 다른 중요한 위험요소는 나이다. 65세 이상의 노인은 65세 이하에 비하여 CDAD의 발병률과 재발율이 현저하게 높다. 노인층의 발병률이 높은 것은 면역력 저하에 의해 *C. difficile* 독소에 대한 항체역가가 낮아져 더 쉽게 CDAD가 발병한다. 노인층의 경우 일반인보다 면역력이 낮기 때문에 위막성 대장염과 같은 중증 질환에 걸릴 위험이 높으며 재발율 역시 높다. 궤양성 장염이나 크론병 같은 만성 대장질환 역시 위험요소가 될 수 있다. 기존에 가지고 있던 장내질환은 감염율에는 영향이 없으나 CDAD가 발병할 경우 중독성 거대결장과 같은 심각한 증상이 더 쉽게 나타난다. 대부분의 CDAD의 경우 설사와 복통 정도에서 그치지만 장내 질환을 가진 경우 CDAD 진행이 빨라져 생명에 위험을 줄 가능성이 더 높다. 이밖에도 CDAD 병력이 있는 사람과의 접촉, 위장관계 수술, PPI계열 제산제, 장기간 입원, 노인요양원 생활 등이 위험 요소가 될 수 있다.

Probiotics

Probiotics는 항생제 처방을 받은 환자의 장내 미생물군총을 재건하는 방법으로 주목을 받아왔다. 그러나 *C. difficile* 감염에 대한 예방이나 치료에는 잘 사용되지 않는 방법이었다. 최근까지 probiotics가 CDAD의 치료에 효과가 있다는 근거가 미약했으며 균혈증이 발생할 수 있는 위험성이 있기 때문이다. 이외에도 제품의 표준화, 저장기간에 따른 미생물 숫자의 변화와 같은 문제점들이 존재 한다. *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Streptococcus thermophilus*와 같은 미생물이 들어있는 요구르트를 먹은 사람에게서는 항생제 처방에도 불구하고 CDAD의 위험이 감소했다는 보고도 있으나 실험대상이 제한적이었으며 결과해석이 복잡한 경우가 많았기 때문에 좀 더 깊은 연구가 필요하다. 최근에는 transfaunation 방

법에 대한 연구가 진행되고 있다. Transfaunation은 수의학에서 사용되던 방법으로 동물의 위에서 다른 동물의 위로 미생물을 옮겨 주는 방법이다. 사람의 경우 미생물 군총이 비슷할 것으로 예상되는 가족의 대변으로부터 미생물을 얻어 비강튜브나 관장을 통해 CDAD 환자에게 투여하는 방법이다. 아직 연구가 더 필요한 실험적인 방법이지만 충분히 가능성이 있을 것으로 예상되고 있다.

동물에서의 *C. difficile* 검출

*C. difficile*는 주로 의료시설로부터 감염된다고 알려져 있다. 그러나 최근 병원 외부의 다양한 환경으로 부터의 감염에 대한 근거들이 증가하고 있다. 해수, 강, 수돗물, 토양 등 다양한 환경에서 *C. difficile*가 검출되고 있으며 특히 동물과 식품에서 검출이 두드러지고 있다. 동물에서는 검출은 1980년대 처음으로 보고되었으나 2000년대 초반에 이르러서야 동물 장내 질환과 연관성이 보고되었다. 이후 분자생물학 기술을 이용하여 동물과 사람에게서 동일한 타입의 병원성 균주가 검출된다는 것이 밝혀졌다. 따라서 외부환경을 통해 동물에서 사람으로 감염될 가능성이 있음을 알 수 있었다. 최근 연구 결과에 따르면 개나 고양이 같은 애완동물의 약 10% 정도가 *C. difficile*를 가지고 있다고 한다. 아직까지 애완동물에게 사람으로 직접 전염되었다는 보고는 없으나 PCR ribotype 027과 같은 고위험성 균주가 애완동물과 사람에게서 모두 검출되는 것은 사람으로의 전염 위험성이 있다는 것을 의미한다. 애완동물 이외에도 말, 소, 돼지, 닭 등에서도 *C. difficile*가 검출된다고 보고되고 있다. 말의 경우 건강한 말의 약 7%가 *C. difficile*를 가지고 있으며 따라서 식육으로 사용되는 말고기 혹은 말의 대변으로 만든 유기농비료에서 동물원성의 감염이 일어날 가능성도 배제할 수 없다. 병원성 미생물에 대한 치료를 한 후 설사가 발생한 송아지에 대한 미생물 검사 결과 PCR ribotype 027, 078, 014, 017 같이 사람에게서 유행하는 균주가 검출이 되었다는 보고도 있다. 돼지, 소, 가금류와 같은 식육동물의 새끼는 성체에 비하여 더 흔하게 검출된다고 알려져 있다.

식품에서의 *C. difficile* 검출

식품의 오염도는 나라 및 지역, 식품의 종류에 따라 0~42%로 다양하게 나타난다. 캐나다에서는 2005년에 약 10개월 동안 진행된 연구 결과 60개의 식육가공품 중 12개에서 병원성 *C. difficile*의 검출이 보고되었으며 다른 연구에서는 214개 제품 중 13개 제품에서 검출이 되었다고 보고하였고 계절에 따라 검출율이 달라 겨울에 가장 많이 검출된다고 보고되고 있다. 미국에서는 2007년 3개월간 진행된 연구에서 총 88개의 다양한 식육가공품에서 37건의 검출로 42%의 높은 검출율을 나타내었다. 네덜란드에서는 닭, 칠면조, 양 등을 포함한 다양한 500건의 식육제품 중 닭고기에서만 4건이 검출되었으며 스웨덴에서도 육류제품 82건의 중 2건만 보고되고 있다. 최근 연구에서는 가금류에서 부위에 따라 3~18%의 검출율을 보였다. 이밖에도 이탈리아의 식용 연체동물에서 49%에 달하는 높은 검출율이 보고되었고 스코틀랜드에서 즉석섭취(ready-to-eat) 샐러드에서 검출이 되었다는 보고가 있으며 북미지역에서는 야채와 수산물에서 검출이 보고되고 있다(표 1). 지난 10여 년간 식품에서 검출

표 1. Presence of *C. difficile* in retail meat products

Country	Food products	Positive/Total samples (%)	PCR ribotype
USA	Ground beef	13/26 (50.0)	027, 078
	Summer sausage	1/7 (14.3)	027
	Ground pork	3/7 (42.9)	027, 078
	Braunschweiger	10/16 (62.5)	027, 078
	Chorizo	3/10 (30.0)	027, 078
	Pork sausage	3/13 (23.1)	027, 078
	Ground turkey	4/9 (44.4)	078
Canada	Ground beef	11/53 (20.8)	077, M31, 014, M26
	Ground veal	1/7 (14.3)	M31
	Gorund beef	10/149 (6.7)	M26, 077, J, 014, C, F, H
	Veal chops	3/65 (4.6)	M26, J, K
Nether-land	Meat products	4/500 (0.8)	001, 003, 087
Scotland	Salad	3/40 (7.5)	017, 001

된 *C. difficile*의 대부분이 PCR ribotype 027, 078과 같은 치명적인 균주들이다. 검출율의 경우 북미지역이 유럽 지역에 비하여 높게 나타난다. 이는 실제 오염도의 차이에 의한 것일 수도 있으나 서로 다른 검출방법에서 기인할 수도 있다. 따라서 국제적으로 표준화된 방법에 의한 모니터링을 실시한다면 보다 정확한 결과를 얻을 수 있을 것으로 생각된다.

지역사회에서의 *C. difficile* 감염

다양한 환경에서 *C. difficile*가 검출되는 것에 비하여 감염은 주로 의료시설에서 이루어진다고 알려졌다. 의료시설은 사람이 고밀도로 모여 있고 접촉이 많은 환경이기 때문이다. 그러나 최근 의료시설 외부에서의 감염이 증가하고 있다. 1995년 스웨덴에서 1,888건의 *C. difficile* 감염 중 28%가 지역사회에서의 감염이라고 보고되었고 1999년에는 267건 중 22%가 지역사회 감염이라고 보고되었다. 2005년 네덜란드에서는 81건 중 20%를 지역사회에 의한 감염이라고 보고되었다. 영국에서는 지역사회에서의 감염이 지난 1994년부터 2004년 10년간 인구 10,000명당 0명에서 18명으로 증가하였다고 보고하고 있다. 그러나 이러한 결과들의 환자선정 기준이 다르며 환자의 연구규모가 다르며 또한 대상이 정확하게 규정되어 있지 않으면 감염인구가 과대 평과 될 수도 있다. 그러나 지역사회에서의 감염은 분명히 일정규모 이상 존재하며 이들의 감염원은 지역사회의 다양한 환경으로부터 유래한다는 것을 확실하다.

식중독균으로서의 가능성

*C. difficile*은 주로 육류에서 검출이 되며 식육 동물의 대변이나 육류가공 중 오염이 발생한다고 알려져 있다. 그러나 식품에서 검출되는 *C. difficile*와 CDAD의 인과관계가 확실하지 않으며 *C. difficile*에 의한 식중독 사고 역시 보고된 바 없다. 그럼에도 불구하고 *C. difficile* 감염의 약 20~27%는 의료시설이 아닌 지역사회에서 발생한다. 최근 연구에 따르면 *C. difficile*가 식품에서 다양한 육류제품에서 검출되며 또한 검출되는 균주의 타입도 사람에게 치명적인 균주 타입과 일치하였다. 북미 및 유럽지역의 지역별 검출결과를 보면 *C. difficile*에 오염된 식품에 노출될 수 있는 것은 한정된 지역과 식품에 의한 것이 아니고 광범위한 지역과 다양한 식품에서 발생한다. 따라서 이러한 사실은 *C. difficile*이 식품에 존재하여 사람으로 감염되어 질병을 유발할 수 있다는 사실은 새로운 식중독균(Emergic pathogen)으로 자리매김 함에 부족함이 없을 듯하다. 또한 *C. difficile*는 주로 식품에 포자 형태로 존재하기 때문에 조리과정 중 열에 의해 사멸되지 않고 살아남을 수 있으며 섭취 후 장내에서 발아하여 감염을 일으킬 가능성이 있다. 따라서 *C. difficile*의 pathogenesis에 대한 구체적인 연구와 오염된 식품 섭취에 의해 CDAD가 발생하지 않도록 하는 식품안전 관리기술 개발이 필요하다.

맺음말

*C. difficile*은 감염이 되어도 증상이 없지만 항생제 처리로 장내 microbiome이 변화되었을 경우, normal flora에 의한 secondary bile salt가 형성되지 않는다. 이러한 조건에서 primary bile salt에 의해 포자가 발아하고 증식되어 다양한 증상의 질병을 일으킨다. 흥미롭게도 전 세계의 다양한 육제품에서 사람에게 질병을 유발하는 것과 동일한 타입이 균주들이 분리되고 있다. 따라서 오염된 식품 섭취에 의해 질병이 발생할 가능성이 존재하기 때문에 새로운 식중독균으로 조명 받고 있다. 그러나 국내에서는 식중독균으로 인지도가 낮으며 단편적인 연구가 진행되고 있다. 따라서 국내에서도 다양한 식품에서의 모니터링, 미생물위해평가(microbial risk assessment) 및 저감화/관리 기술개발을 바탕으로 *C. difficile*에 대한 식품안전 전략을 수립하는 것이 필요하다고 생각된다.

참고 문헌

1. Kuijper, E.J., Coingard, B. and Tull, P.: Emergence of *Clostridium difficile*-associated disease in North America and Europe. *Clin. Microbiol. Infec*. 12, 2-18 (2006).

2. Rupnik, M., Wilcox, M.H. and Gerding, D.N.: *Clostridium difficile* infection: new developments in epidemiology and pathogenesis. *Nat. Rev. Microbiol*. 7, 526-536 (2009)

3. Cogen, S.H., Gerding, D.N., Johnson, S., Kelly, C.P., Loo, V.G., McDonald, L.C., Pepin, J. and Wolcox M.H.: Clinical practice for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the Society for Health Care Epidemiology of America (SHEA) and the Infection diseases Society of America (IDSA). *Infect. Cont. Hosp. Ep*. 31, 431-435 (2010)

4. Giel, J.L., Sorg, J.A., Sonenshein, A.L. and Zhu, J.: Metabolism of bile salts in mice influence spore germination in *Clostridium difficile*. Plos One. 5, e8740 (2010)

5. Denéve, C., Janoir, C., Poilane, I., Fantinato, C. and Collignon, A.: New trends in *Clostridium difficile* virulence and pathogenesis. *Int. J. Antimicrob. Ag*. 33, 24-28 (2009)

6. Lessa, F.C., Gould, V. and McDonald, L.C.: Current status of *Clostridium difficile* infection epidemiology. *Clin. Infect. Dis*. 55, 65-70 (2012)

7. Rodriguez-Placios, A., Borgmann, S., Kline, T.R. and Lejeune, J.T.: *Clostridium difficile* in food and animals: history and measures to reduce exposure. *Anim. Health Res. Rev*. 14, 11-29 (2013)

8. Freeman, J., Bauer, M.P., Baines, S.D., Corver, J., Fawley, W.N., Goorhuis, B., Kuijper, E.J. and Wilcox, M.H.: The changing epidemiology of *Clostridium difficile* infection. *Clin. Microbiol. Rev*. 23, 529-549 (2010)

9. Gould, L.H. and Limbago, B.: *Clostridium difficile* in food and domestic animals: a new foodborne pathogen?. *Clin. Infect. Dis*. 5, 577-582 (2010)

10. Wilcox, M.H., Mooney, L., Bendall, R., Settle, C.D. and Fawley W.N.: A case–control study of community-associated *Clostridium difficile infection*. *J. Antimicrob. Chemoth*. 62, 388-396 (2008)

11. Kutty, P.K., Woods, C.W., Sena, A.C., Benoit, S.R., Naggie, S., Freserik, J., Evans, S., Engel, J. and McDonald, D.: Risk factors for and estimated incidence of community-associated *Clostridium difficile* infection, North Carolina, USA. *Emerg. Infect. Dis.* 16, 198-204 (2010)

12. Barkri, M.M, Brown. D.J, Butcher, J.P. and Sutherland, A.D.: *Clostridium difficile* in ready-to-eat salads, Scotland. *Emerg. Infect. Dis*. 15, 817-818 (2009)

13. Rodriguez-Palacios, A., Reid-Smith, R.J., Staempfli, H.R., Daignault, D., Janecko, N., Avery, B.P., Martin, H., Thompson, A.D., McDonald, L.C., Limbago, B. and Weese J.S.: Possible seasonality of *Clostridium difficile* in retail meat, Canada. *Emerg. Infect. Dis*. 15, 802-805 (2009)

14. Arroyo, L.G., Kruth, S.A., Willey, B.M., Staempfli, H.R., Low, D.E. and Weese, J.S.: PCR ribotyping of *Clostridium difficile* isolates originating from human and animal sources. *J. Med. Microbiol*. 54, 163-166 (2004)

15. Kelly, C.P. and LaMont, J.T.: *Clostridium difficile* - More difficult than ever. *N. Engl. J. Med*. 359, 1932-1940 (2008)

16. Linsky, A., Gupta, K., Lawler, E.V., Fonda, J.R. and Hermos, J.A.: Proton pump inhibitors and risk for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Arch. Intern. Med*. 170, 772-778 (2010)

17. Rodemann, J.F., Dubberke, E.R., Reske, K.A., Seo, D.H. and Stone, C.D.: Incidence of *Clostridium difficile* infection in inflammatory bowel disease. *Clin. Gastroenterol.* H. 5, 339-344 (2007)

18. Wilcox M.H.: Descriptive study of intravenous immunoglobulin for the treatment of recurrent *Clostridium difficile* diarrhoea. *J. Antimicrob. Chemoth*. 53, 882-884 (2004)

19. Sorg, J.A. and Sonenshein, A.L.: Bile salts and glycine as cogerminants for *Clostridium difficile* spores. *J. Bacteriol*. 190, 2505-2512 (2008)

20. Sorg, J.A. and Sonenshein, A.L.: Chenodeoxycholate is an inhibitor of *Clostridium difficile* spore germination. *J. Bacteriol*. 191, 1115-1117 (2009)