

Original article

A survey of physicians' perceptions of diagnostic tests for *Clostridioides difficile* infection

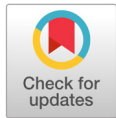
Hae-Sun Chung^{1,2}, You Sun Kim³, Young-Seok Cho⁴, Jeong Su Park⁵, Bo-Moon Shin⁶

¹Department of Laboratory Medicine, Ewha Womans University College of Medicine, ²Ewha Education and Research Center for Infection, Ewha Womans University Medical Center, Seoul, ³Department of Internal Medicine, Inje University College of Medicine, Seoul, ⁴Department of Internal Medicine, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, ⁵Department of Laboratory Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, ⁶Department of Laboratory Medicine, Inje University College of Medicine, Seoul, Korea

Clostridioides difficile 감염 진단검사에 대한 임상주의 인식 조사

정혜선^{1,2}, 김유선³, 조영석⁴, 박정수⁵, 신보문⁶

¹이화여자대학교 의과대학 진단검사의학교실, ²이화감염교육연구센터, ³인제대학교 의과대학 내과학교실, ⁴가톨릭대학교 의과대학 내과학교실, ⁵서울대학교 의과대학 진단검사의학교실, ⁶인제대학교 의과대학 진단검사의학교실

**OPEN ACCESS**

pISSN : 2288-0585
eISSN : 2288-6850

Ann Clin Microbiol 2023 September, 26(3): 75-82
<https://doi.org/10.5145/ACM.2023.26.3.5>

Corresponding author**Bo-Moon Shin**E-mail: ortensia5577@gmail.com**Received:** September 05, 2023**Revised:** September 11, 2023**Accepted:** September 12, 2023

© 2023 Korean Society of Clinical Microbiology.



This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://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.

Abstract

Background: This study aimed to investigate perceptions of *Clostridioides difficile* infection (CDI) diagnostic tests among physicians who prescribe CDI diagnostic tests as part of providing direct patient care.

Methods: In August 2018, we provided a 12-question survey of gastroenterologists (the most common referral source for CDI testing) to 35 medical institutions in Korea, asking them about their perceptions of CDI diagnosis and testing.

Results: A comparison of the perceptions of physicians and clinical pathologists (CPs) found that physicians had a lower perceived sensitivity of the toxin AB enzyme immunoassay test. For nucleic acid amplification tests, physicians exhibited a perception of higher assay sensitivity and specificity than CPs. The specificity of culture tests was generally perceived as high by physicians, whereas CPs regarding expressed mixed opinions. All but one physician and one CPs found the algorithmic test useful. Concerning the CDI isolation criteria, physicians commenced patient isolation by concurrently assessing both test results and clinical symptoms, rather than exclusively relying upon test results. Among CPs, 84.6% said they could rely on symptoms to determine when to release a patient from isolation, while 46.2% of physicians said they would rely on test results.

Conclusion: This study provides useful information on the status of laboratory diagnosis of CDI in Korea and what needs to be improved, which will help to standardize and improve laboratory diagnosis of CDI in Korea.

Keywords: *Clostridioides difficile* infection, Diagnostic test, Physician, Survey

Introduction

Clostridioides difficile infection (CDI)은 대표적인 healthcare-associated infection으로, CDI의 진단을 위해서는 다양한 방법들이 사용되고 있다[1-4]. CDI 진단을 위한 검사법의 검출 대상으로는 *C. difficile* 균주, 독소 A 및 B (toxin AB), 독소 유전자(*tcdA*, *tcdB*), *C. difficile* 균주가 분비하는 glutamate dehydrogenase (GDH) 등이 있고, 이에 대한 검출 기법은 배양, latex agglutination, immunochromatography, enzyme immunoassay (EIA), nucleic acid amplification test (NAAT), cell cytotoxicity neutralization assay, toxigenic culture 등으로 다양하다. 2018년에 국내 진단검사의학과 전문의를 대상으로 시행한 설문조사에 따르면, CDI 진단검사법 중 toxin AB EIA와 NAAT가 가장 흔하게 시행되고 있었으며, 2015년 설문조사에 비해 배양 시행 기관이 유의하게 줄었고, GDH 검사 시행 기관이 유의하게 증가했다[5,6]. 대부분의 기관에서 2개 이상의 검사법을 조합해서 쓰고 있었으며, 검사법의 조합은 각 기관마다 다양한 형태로 조사되었다.

CDI 진단검사법 각각은 장단점이 있으며 성능에 차이가 있고 어느 한 검사만으로는 완벽하지 않기 때문에, 여러 가이드라인에서는 진단검사법을 조합하거나 단계적으로 사용(multi-step algorithm)하기를 권고하고 있다[7,8]. 국내에서는 아직 공식적인 CDI 진단 기준과 지침은 없는 상황으로, 국제 가이드라인을 사용하거나 여러 가이드라인을 종합하여 각 기관이나 의료진들이 자체 지침을 마련해 사용하고 있을 것으로 생각된다.

저자들은 2015년과 2018년 국내 진단검사의학과 전문의를 대상으로 CDI의 검사실 진단에 대해 전국적인 설문조사를 한 바 있다[5,6]. 본 연구에서는 환자를 직접 진료하며 CDI 진단검사 의뢰를 하는 임상의학의 CDI 진단검사에 대한 인식을 조사하고자 하였다.

Materials and methods

2018년 8월, CDI 진단검사를 가장 많이 의뢰하는 소화기내과 전문의를 대상으로 CDI 진단 및 검사에 대한 인식에 대해 12문항을 작성해, 국내 의료기관 35기관에 설문조사를 의뢰했다(100병상 이상 10기관, 500-1000병상 22기관, 300-500병상 2기관, 300병상 이하 1기관). 설문 결과를 통해 CDI surveillance와 격리에 대한 임상의학의 CDI 진단검사 활용도 및 의존도, CDI 진단에 내시경 검사를 제시하는 것에 대한 의견, CDI 진단검사의 algorithm 체계 및 단독 검사(stand-alone test)의 임상 의로서의 사용 인식, CDI 진단검사에 대한 임상의학의 인식, 향후 진단체계의 접근성 및 실행성 등의 내용을 분석했다. 또한, 동일 지역, 동일 환자군으로 진료하고 검사하는 동일 의료기관에 있는 진단검사의학과 전문의와 소화기내과 전문의를 매칭하여 24기관의 진단검사의학과 전문의와 임상의학의 인식을 비교하여 CDI 진단검사에 대한 인식을 비교 분석했다.

Results

CDI surveillance를 위한 CDI 진단검사의 활용도 및 의존도 조사 결과, 63.9% (n=23)에서 시행한다고 답변했다. 격리를 시작하는 시기에 대해서는 설사증상과 더불어 CDI 진단검사 항목 중 1 항목 이상이 양성으로 나오는 것을 기준으로 한다는 답변이 57.7% (n=15), 설사에 대한 언급 없이 CDI 진단검사 양성으로만 격리한다는 답변이 38.5% (n=10)였다. CDI 접촉 격리 해제 기준에서는

증상 소실만으로 해제한다는 답변이 52.0% (n = 13), CDI 진단검사의 음성 전환 확인을 포함한 군이 48.0% (n = 12)였다.

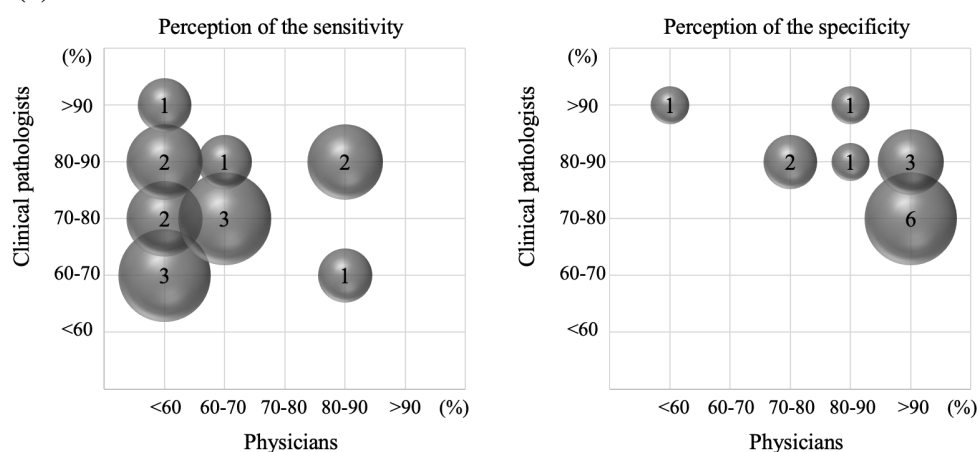
임상의의 CDI 진단 기준에 대한 의견을 파악하기 위해, 미국과 유럽 임상진료지침[2]에서의 CDI 진단기준인 1) '설사(24시간에 3회 이상)' 또는 '영상검사에서 장마비 또는 독성거대결장', 2) 'toxigenic *C. difficile* 또는 독소에 대한 대변검사 양성' 또는 '거짓막성 대장염의 내시경 소견 또는 조직학적 소견'에 대한 의견을 조사했다. '미국과 유럽의 진료지침 수준으로 제시한다'가 69.4% (n = 25), '내시경검사가 반드시 필요하다' 8.3% (n = 3), '내시경검사를 진단기준에 넣을 필요 없다'가 22.2% (n = 8)였다.

Algorithm 진단검사의 유용성에 대한 답변은, 유용하다는 답변이 38.9% (n = 14), 유용하지만 보완책이 필요하다는 답변이 47.2% (n = 17), 불필요하다는 응답이 13.9% (n = 5)으로 조사되었다. 통계적으로 유용하다는 군과 유용하지만 보완이 필요하다는 군의 숫자는 유의한 차이는 없었고, 불필요하다는 군은 통계적으로 다른 군에 비해 유의하게 적은 것으로 평가되었다($P < 0.001$). 그리고, 보험수가 인력 및 장비의 사용, 검사 의뢰 시스템의 개선, 처방의 어려움 등의 문제점을 개선하면 유용한 것으로 판단하였다. Algorithm 진단검사를 운영할 때의 계획에 대해, GDH와 toxin AB EIA를 시행한 후 NAAT를 시행하겠다는 응답이 가장 많았고, 다음으로 GDH 혹은 NAAT 검사를 시행하고 동시에 혹은 순차적으로 toxin AB EIA를 시행하는 것으로 답변하였다(GDH+toxin AB EIA→GDH(+)/toxin(-)→NAAT, 58.3%, n = 21; NAAT or GDH→any(+)→Toxin AB EIA, 33.3%, n = 12). NAAT 단독 검사 시행에 대해서는 10.5% (n = 4)가 단일 검사로 가장 좋은 방법이고 추가적인 검사는 불필요하다고 응답해 algorithm 진단검사가 불필요하다는 응답자 5명과 그 수가 유사했고, 대부분은 NAAT가 민감도가 높고 정확한 검사이지만 보험수가 문제, 경제성, 인력 문제, toxin AB EIA 검사의 추가 여부 등으로 NAAT 단독 검사보다는 보완책으로 algorithm 진단검사를 고려해야 한다고 응답했다.

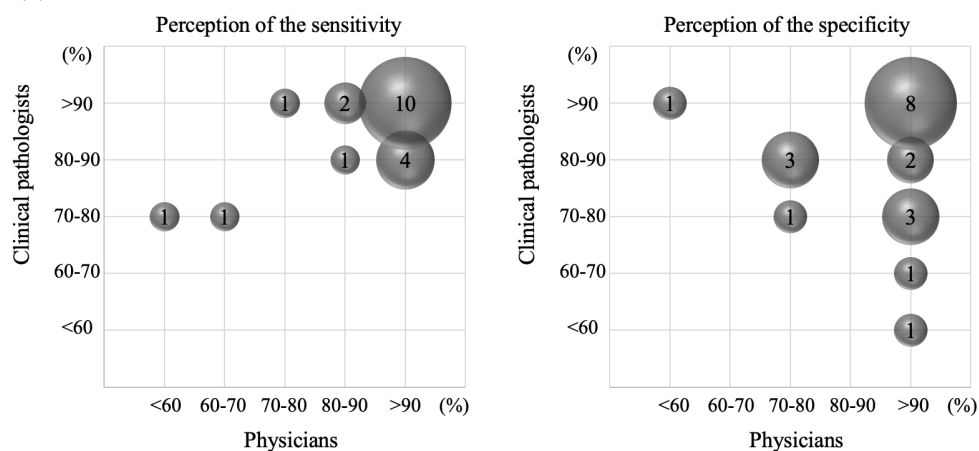
동일 의료기관의 진단검사의학과 전문의와 임상의의 개별 CDI 진단검사에 대한 인식 비교 결과(Fig. 1), toxin AB EIA 검사의 민감도에 대해서는 임상이나 진단검사의학과 전문의 모두 낮다고 생각하지만 상대적으로 임상의의 체감적 민감도가 좀 더 낮음을 알 수 있었다. 반면 toxin AB EIA의 특이도에 대해서는 임상의가 진단검사의학과 전문의보다는 상대적으로 높게 인식을 하고 있었다. NAAT 검사의 민감도에 대해서는 임상이나 진단검사의학과 전문의 모두 공히 높게 인식하고 있음을 알 수 있었고, NAAT의 특이도에 대해서도 임상의나 진단검사의학과 전문의 모두 공히 높게 인식하고 있음을 알 수 있었지만, 임상의가 진단검사의학과 전문의보다는 상대적으로 높게 인식을 하고 있었다.

Algorithm 진단검사에 대한 인식 비교 결과(Table 1), 임상의와 진단검사의학과 전문의의 algorithm 진단검사의 유용성에 대한 인식을 비교하면 불필요하다고 응답한 사람은 각각 1명 정도로 소수였다. 임상의와 진단검사의학과 전문의의 NAAT 단독 검사 시행에 대한 의견을 비교하면 72.7% (n = 16)가 NAAT 단독 검사보다는 다른 검사의 보완이 필요하다는 의견이었다. 임상의의 9.1% (2/22)와 진단검사의학과 전문의의 18.2% (4/22)는 NAAT 단독 검사가 허용 가능하다고 보았고, 임상의의 9.1% (2/22)와 진단검사의학과 전문의의 18.2% (4/22)는 NAAT 단독 검사가 허용 가능하다고 보았다.

(A) Toxin AB EIA



(B) NAAT



(C) Culture

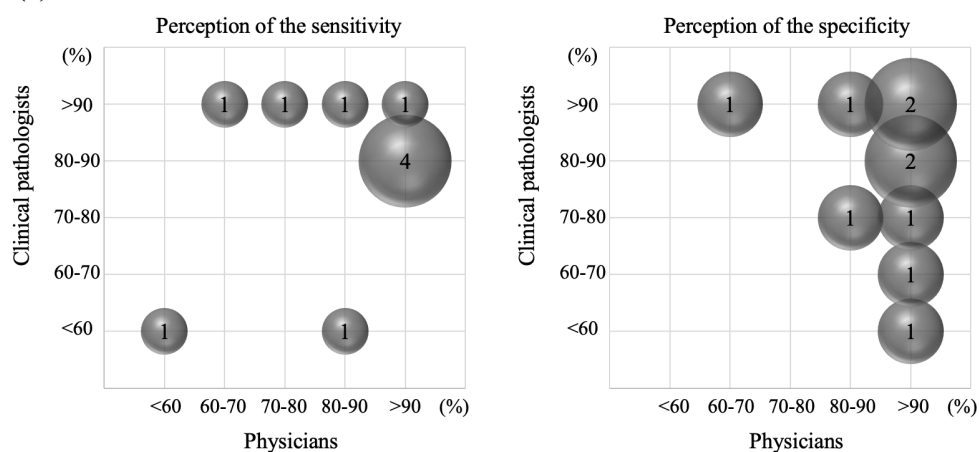


Fig. 1. Comparison of perceptions of the sensitivity and specificity of diagnostic tests for *Clostridioides difficile* infection among physicians and clinical pathologists. EIA, enzyme immunoassay; NAAT, nucleic acid amplification test.

임상의와 진단검사의학과 전문의의 CDI 격리 시작 기준에 대한 의견을 비교한 결과, 임상의와 진단검사의학과 전문의 모두 검사 결과를 반드시 고려하지만 임상의들에서 검사 결과에만 의존하는 군보다 상대적으로 증상을 감안하여 격리를 시작한다는 의견이 많았다(38.5% vs. 61.5%) (Data not shown). 이와 달리 격리 해제 기준에 대해서는 진단검사의학과 전문의의 경우 응답한 84.6% (11/13)가 증상에 의존해서 격리를 해제할 수 있다고 하였고, 임상의의 경우 46.2% (6/13)가 검사 결과를 보고 격리를 해제한다고 답했다(Table 1).

Table 1. Comparison of perceptions of diagnostic tests for *Clostridioides difficile* infection among physicians and clinical pathologists

	Physicians			
	Perception on the algorithmic test	Useful	Useful but in need of countermeasures	Not useful
Clinical pathologists	Useful	0	1	0
	Useful but in need of countermeasures	8	10	1
	Not useful	1	0	0
	Sum	9	11	1
	Perception on conducting NAAT as a stand-alone test	Acceptable	Needs to be supplemented by other tests	Sum
	Acceptable	0	4	4
	Needs to be supplemented by other tests	2	16	18
	Sum	2	20	22
	Criteria for initiating isolation	Based on tests	Based on symptoms as well as tests	Sum
	Based on tests	2	3	5
	Based on symptoms as well as tests	3	5	8
	Sum	5	8	13
	Criteria for release of isolation	Based on tests	Based on symptoms	Sum
	Based on tests	1	1	2
	Based on symptoms	5	6	11
	Sum	6	7	13

Abbreviation: NAAT, nucleic acid amplification test.

Discussion

임상의들은 CDI 격리를 시작할 때 대부분(96.2%) CDI 진단검사를 의존하는 것으로 나타났는데, 이는 CDI가 증상만으로는 다른 설사질환과 명확하게 감별하기 힘든 질환이기 때문으로 사료되었다. CDI 접촉 격리를 해제할 때는 48.0%가 CDI 진단검사의 음성 전환 확인하는 것으로 답변하여, 증상 소실만으로는 환자가 치유되었다는 확신을 가지기에는 미흡하다고 생각하는 임상의들이 상대적으로 적지 않다는 것을 알 수 있었다. 임상의의 CDI 진단 기준에 대한 의견은 대부분 설사 및 검사 양성 소견을 중시하지만, 77.8%의 소화기내과 전문의들은 검사 결과와 환자의 증상에 따라서 내시경 검사 결과를 CDI 진단 기준으로 삼을 수도 있다는 의견을 갖고 있었다. Algorithm 진단검사의 유용성에 대해서는, algorithm 진단검사가 대부분 진단에 도움이 되는 유용한 방법이라고 생각하고 있었으며, 이는 검사의 process 전반에 대한 것보다는 CDI 환자를 보는 임상의의 입장을 대변한 것이라고 할 수 있다.

진단검사의학과 전문의와 임상의의 개별 CDI 진단검사에 대한 인식 비교했을 때 임상의들은 NAAT에 대한 체감적 민감도, 특이도에 대한 신뢰가 높은 것으로 조사되었고, 이에 따라 NAAT 검사 결과를 환자의 진단, 진료에 적용하는 비율이 높음을 추정해 볼 수 있었다. *C. difficile* 배양 검사의 민감도에 대해서는 임상의와 진단검사의학과 전문의 모두 높게 인식하고 있었지만 상대적으로 임상의의 체감적 민감도가 좀 더 높았고, *C. difficile* culture 특이도에 대해서는 임상의들은 전체적으로 높게 인식을 하고 있는 반면, 진단검사의학과 전문의들은 의견이 다양하게 분포되어 있음을 알 수 있었다. 이는 임상의가 배양 결과를 받아볼 때는 배양 양성 또는 배양 음성의 명확하게 판별된 결과를 받아보지만, 진단검사의학과 전문의가 판독할 때는 배지에 비특이적인 균의 생성이 있을 경우 결과는 음성으로 보고되지만 판독자는 특이도가 낮다고 생각할 수 있는 측면이 있을 것으로 사료되었다.

Algorithm 진단검사에 대한 인식 비교에서 특이할 만한 점은, 진단검사의학과 전문의는 보완이 필요하다고 응답한 사람이 전체의 90.5% (n=19)였으나, 임상의는 현재로도 유용하다고 보는 사람이 42.9% (n=9)으로 보완이 필요하다고 한 52.4% (n=11)와 비율이 비슷했다는 점이다. 이는 전반적으로 임상의나 진단검사의학과 전문의 모두에서 algorithm 진단검사가 유용하다는 의견이 다수(90% 정도)이나 임상의들이 algorithm 진단검사의 유용성에 대해 진단검사의학과 전문의에 비해 현재로도 더 긍정적인 태도를 가진 것으로, 검사 전반에 대한 여러 요소들을 고려해서 검사 process를 결정, 관리하는 진단검사의학과 전문의와 검사의 최종 결과를 가지고 환자 질환과 연관하여 해석하는 임상의의 입장 차이라고 여겨진다. CDI 진단에 있어 NAAT 단독 검사보다는 보완이 필요하다는 점에서 진단검사의학과 전문의와 임상의의 의견이 일치하는 것으로 보인다.

임상의와 진단검사의학과 전문의의 CDI 격리 시작 기준에 대한 의견을 비교할 때, 환자를 직접 진료하는 임상의의 경우 격리 해제에 있어 객관적인 검사 결과를 근거로 해야 한다는 인식이 더 강한 것으로 보였다. 그러나, NAAT 검사의 경우 지속적으로 양성이나 음성 결과가 나올 수 있어 격리 해제 및 치료효과 판정에 이용할 수 없으며, 대부분의 가이드라인에서 반복 검사나 완치 확인을 위한 검사를 권장하지 않고 있다[7, 8].

본 연구를 통해 임상의의 CDI surveillance와 격리에 대한 CDI 진단검사의 의존도를 분석하여 향후 CDI 감염관리 시 객관적인 검증 및 교육에 중점을 두어야 할 사항을 밝혀 교육 및 지침에 활용

할 수 있을 것이고, CDI algorithm 검사 체계 및 단독 검사(stand-alone test)에 대한 인식을 조사하여 향후 실질적으로 적용 가능한 진단 체계의 접근성 및 실행 여부를 검토할 수 있겠다. 또한, CDI 진단에 내시경 검사를 활용하는 의견에 대한 임상주의 인식을 파악하여 진단의 유용성을 제시할 수 있었다. CDI 진단검사에 대한 민감도, 특이도에 대한 인식도를 각 의료기관 별 진단검사의학과 전문의 및 임상주의와 매칭하여 동일 의료기관 내에서 각 검사의 수행능에 대한 비교 평가를 할 수 있었는데, 이는 기존에 거의 없었던 접근 방법으로, CDI 진단검사들이 시행되고 실제 진료 현장에서 활용되는 상황에서의 유용성과 한계점을 잘 보여주는 지표라고 할 수 있겠다. 본 연구는 국내 CDI 검사실 진단의 현황과 개선이 필요한 사항에 대한 유용한 정보를 제공하고 있으며, 이는 국내 CDI 검사실 진단의 표준화 및 개선에 도움이 될 것으로 생각된다.

요약

배경: 본 연구에서는 환자를 직접 진료하며 *Clostridioides difficile* infection (CDI) 진단검사를 의뢰하는 임상주의들의 CDI 진단검사에 대한 인식을 조사하고자 하였다.

방법: 2018년 8월, CDI 검사를 가장 많이 의뢰하는 소화기내과 전문의를 대상으로 CDI 진단 및 검사에 대한 인식에 대해 12문항을 작성해, 국내 의료기관 35기관에 설문조사를 의뢰했다.

결과: 진단검사의학과 전문의와 임상주의의 CDI 진단검사 인식 비교 분석 결과, 임상주의가 toxin AB enzyme immunoassay 검사에 대해 체감적 민감도가 좀 더 낮았다. Nucleic acid amplification test 검사에 대해서는 임상주의가 진단검사의학과 전문의보다 체감적 민감도와 특이도가 높았다. 배양 검사의 특이도에 대해서는 임상주의들은 전체적으로 높게 인식을 하고 있는 반면, 진단검사의학과 전문의들은 의견이 다양하게 분포되어 있었다. Algorithm 진단검사의 유용성에 대한 인식은 임상주의와 진단검사의학과 전문의 모두 각각 1명을 제외하면 모두 유용하다고 응답했다. CDI 격리 기준에 대해서는, 임상주의들에서 검사 결과에만 의존하는 군보다 상대적으로 증상을 감안하여 격리를 시작한다는 의견이 많았다. 격리 해제 기준에 대해서는 진단검사의학과 전문의의 84.6%가 증상에 의존해서 격리를 해제할 수 있다고 하였고, 임상주의의 46.2%는 검사 결과를 본다고 답했다.

결론: 본 연구는 국내 CDI 검사실 진단의 현황과 개선이 필요한 사항에 대한 유용한 정보를 제공하고 있으며, 이는 국내 CDI 검사실 진단의 표준화 및 개선에 도움이 될 것으로 생각된다.

Ethics statement

This study was approved by the Institutional Review Board (IRB) of Inje University Sanggye Paik Hospital (IRB No. SGPAIK-2018-10-010), which waived the requirement for informed consent.

Conflicts of interest

Hae-Sun Chung has been an editor-in-chief of the *Annals of Clinical Microbiology* since January 2022. However, she was not involved in the review process of this article. No other potential conflict of interest relevant to this article was reported.

Acknowledgements

We thank all the physicians and clinical pathologists who responded to the survey.

Funding

This work was supported by the Research Program funded by the Korea Centers for Disease Control and Prevention (2017NP280600).

References

1. Leffler DA and Lamont JT. *Clostridium difficile* infection. N Engl J Med 2015;372:1539-48.
2. Bagdasarian N, Rao K, Malani PN. Diagnosis and treatment of *Clostridium difficile* in adults: a systematic review. JAMA 2015;313:398-408.
3. Biswas R, Dudani H, Lakhera P, Pal AK, Kurbah P, Bhatia D, et al. Challenges and future solutions for detection of *Clostridioides difficile* in adults. Ann Gastroenterol 2023;36:369-77.
4. Crobach MJT, Baktash A, Duszenko N, Kuijper EJ. Diagnostic guidance for *C. difficile* infections. Adv Exp Med Biol 2018;1050:27-44.
5. Chung HS, Park JS, Shin BM, Yoo HM, Kim H, Cho J, et al. Nationwide survey for current status of laboratory diagnosis of *Clostridioides difficile* Infection in Korea. J Korean Med Sci 2022;37:e38.
6. Chung HS, Park JS, Shin BM. Laboratory diagnosis of *Clostridium difficile* infection in Korea: the first national survey. Ann Lab Med 2019;39:317-21.
7. Crobach MJT, Planche T, Eckert C, Barbut F, Terveer EM, Dekkers OM, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the diagnostic guidance document for *Clostridium difficile* infection. Clin Microbiol Infect 2016;22:S63-81.
8. 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.