

최근 10년간 *Clostridium difficile* 대장염의 임상 양상 변화

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

이윤정 · 최명규 · 임철현 · 정웅룡 · 조현선 · 성혜영 · 남관우 · 장재혁 · 조유경 · 박재명 · 김상우 · 정인식

Change of *Clostridium difficile* Colitis during Recent 10 Years in Korea

Yune Jeong Lee, M.D., Myung Gyu Choi, M.D., Chul Hyun Lim, M.D.,
Woong Ryong Jung, M.D., Hyun Sun Cho, M.D., Hye Young Sung, M.D.,
Kwan Woo Nam, M.D., Jae Hyuck Chang, M.D., Yu Kyung Cho, M.D.,
Jae Myung Park, M.D., Sang Woo Kim, M.D., and In Sik Chung, M.D.

Department of Internal Medicine, The Catholic University of Korea College of Medicine, Seoul, Korea

Background/Aims: Our clinical experience and recent published literatures suggest that *Clostridium difficile* colitis (CDC) has become more common and potentially more pathogenic in recent years. The aim of study was to evaluate changes in the epidemiological features of CDC in hospitalized patients in Korea. **Methods:** We retrospectively reviewed all patients of CDC diagnosed at Kangnam St. Mary Hospital from 1998 to 2007. CDC was defined as having a positive *C. difficile* cytotoxicity assay, or endoscopic or pathologic evidence of CDC. **Results:** A total of 189 cases (male 73, female 116, mean age 63.3 years) of CDC were diagnosed during the study period. The prevalence of CDC increased from 1.9/10,000 patient admissions in 1998-1999 to 8.82/10,000 patient admissions in 2006-2007. One hundred sixty three indication for cases (86.2%) of patients identified a prior use of antibiotics in the 2 months preceding diagnosis. The most common antibiotic use was prophylactic use during perioperative period (33.3%) followed by pneumonia (23.3%). The overall response rate to initial antibiotics was 82.7%. One hundred seventy two (91%) patients were initially treated with metronidazole. The response rate was 84.3%. All patients with initial failure to metronidazole were successfully treated by vancomycin. The response rate of vancomycin as first treatment was 80%. Three deaths were associated with CDC despite the use of combination of metronidazole and vancomycin. **Conclusions:** The prevalence of CDC in hospitalized patients in Korea significantly increased from 1998 to 2007. (Korean J Gastroenterol 2010;55:169-174)

Key Words: *Clostridium difficile*; *Clostridium difficile* colitis; Pseudomembranous colitis

서 론

*Clostridium difficile*은 그람양성, 혐기성, 아포생성막대균으

로서 입원 환자에서 발생하는 설사의 주요한 원인 균주이며, 1978년 항생제와 연관된 *Clostridium difficile* 대장염(*Clostridium difficile* colitis, CDC)의 원인으로 처음 기술되었다.¹

접수: 2009년 5월 18일, 승인: 2009년 10월 30일
연락처: 최명규, 137-701, 서울시 서초구 반포동 505번지
가톨릭대학교 의과대학 서울성모병원 소화기내과
Tel: (02) 2258-2083, Fax: (02) 2258-2089
E-mail: choim@catholic.ac.kr

Correspondence to: Myung Gyu Choi, M.D.
Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Seoul St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea College of Medicine, 505, Banpo-dong, Seocho-gu, Seoul 137-701, Korea
Tel: +82-2-2258-2083, Fax: +82-2-2258-2089
E-mail: choim@catholic.ac.kr

CDC는 항생제와 연관된 설사의 15-20%를 차지하며 경한 설사부터 생명을 위협하는 장염까지 다양한 증상으로 발현된다. 전격성 장염도 1-3%에서 발생하며 독성 거대결장이 동반되는 경우 사망률이 25-40%에 달한다. 외국의 보고에 의하면 *Clostridium difficile* 관련 설사 또는 질환(*Clostridium difficile* associated diarrhea or disease, CDAD)의 빈도는 최근 들어 증가하고 있고 중독성도 높아지고 있다. 또한 캐나다와 미국, 서부 유럽을 중심으로 높은 중증도, 높은 재발률, 유의한 사망률을 보이는 CDAD의 급증이 보고되었다.^{2,4}

최근 질병의 난이도가 높아지고 항생제 사용이 증가함에 따라 우리나라에서도 외국과 유사한 CDAD의 역학 변화를 예상할 수 있지만 지금까지 CDC에 대한 국내 보고는 증례수가 적거나 위중한 합병증을 동반한 증례 보고에 불과하다.^{5,7} 강남성모병원에서도 최근 들어 CDC의 빈도가 증가하고, 임상 경과가 나쁜 경우를 다수 경험하였다. 이번 연구의 목적은 한국에서 최근 10년간 CDC의 역학 변화를 조사하기 위함이다.

대상 및 방법

1998년 1월 1일부터 2007년 12월 31일까지 강남성모병원에서 CDC로 진단된 환자의 입원기록과 외래기록을 전자차트와 처방전달시스템자료를 이용하여 후향 검토하였다. CDC는 *Clostridium difficile* 세포독성 검사 양성이거나 내시경이나 조직학적으로 CDC가 확인된 경우로 정의하였다. CDC는 감염환경에 따라 지역사회에서 획득된 경우(community acquired CDC)와 병원에서 획득된 경우(hospital acquired CDC)로 구분하였다. 지역사회획득감염은 병원외부에서 항생제가 투여되어 1-2차 의료기관에서 전원된 경우로 정의하였다. 2차병원은 상급의료기관 의뢰서가 필요없이 진료받을

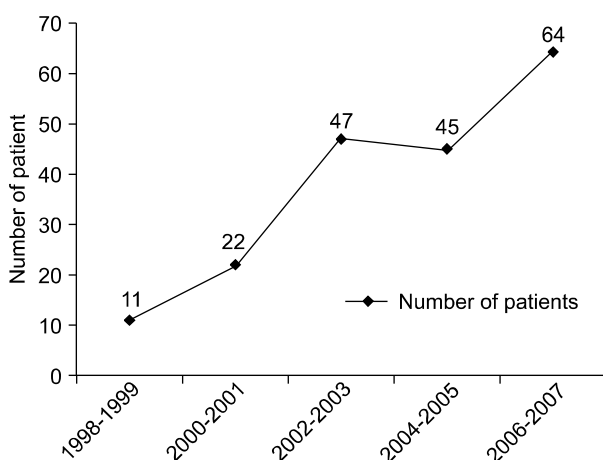


Fig. 1. Biennial incidence of *C. difficile* colitis in Kangnam St. Mary Hospital, 1998-2007.

수 있으므로 지역사회획득감염으로 분류했다. 병원획득감염은 항생제가 입원 중 투여된 경우로 정의하였다. 합병증이 발생한 경우(complicated CDC)는 진단 이후 30일 이내 사망 또는 거대결장, 천공, 결장절제술을 받았거나 쇼크가 발생한 경우로 정의하였다. 면역억제상태는 백혈병, 림프종, 사람면역결핍바이러스 감염, 호중구 감소증이 있거나 장기 이식을 받은 경우, 면역억제제를 사용한 경우, 방사선치료나 항암치료를 받은 경우로 정의하였다. 기저 질환과 항생제 투여 원인, 투여한 항생제의 종류와 투여 기간, 개수, 진단 시 치료 방법과 치료 반응을 조사하였다. 항생제 투여 후 증상이 호전되거나 추적 내시경 검사 소견이 호전된 경우를 항생제 치료 반응으로 정의했다.

결 과

1. CDC 환자의 빈도와 특성

1998년부터 2007년까지 강남성모병원에서 CDC로 진단된 환자는 189명(남 73, 여 116)이었다. 평균나이는 63.28세로, 65세 이상이 103명(54.5%)이었다. CDC 환자수는 1998년부터 2년 단위로 각각 11, 22, 47, 45, 64명으로 연도에 따라 점점 증가하였고, 입원환자 만명당 발병률은 각각 1.9명, 3.67명, 7.97명, 6.62명, 8.82명으로 증가하였다(Fig. 1).

병원획득감염이 166명(87.8%), 지역사회획득감염이 23명(12.2%)이었으며, 면역억제 상태가 동반된 환자는 78명(41.3%)이었다. PPI를 사용한 경우가 5.8% (11명), H₂ blocker를 사용한 경우가 43.4% (82명)였다.

항생제의 사용은 163명(86.2%)에서 확인되었으며 78% 환자에서 복합적으로 사용되었으며 평균 사용 개수는 2.1개였다. 항생제의 투여기간은 평균 18.8 (1-240)일이었다. CDC로 진단되기 전에 사용되었던 항생제는 cephalosporin 계열이 131명(80.4%)으로 가장 많았고, aminoglycoside 85명(52.1%), fluoroquinolone 24명(14.7%), macrolide 20명(12.3%) 순이었

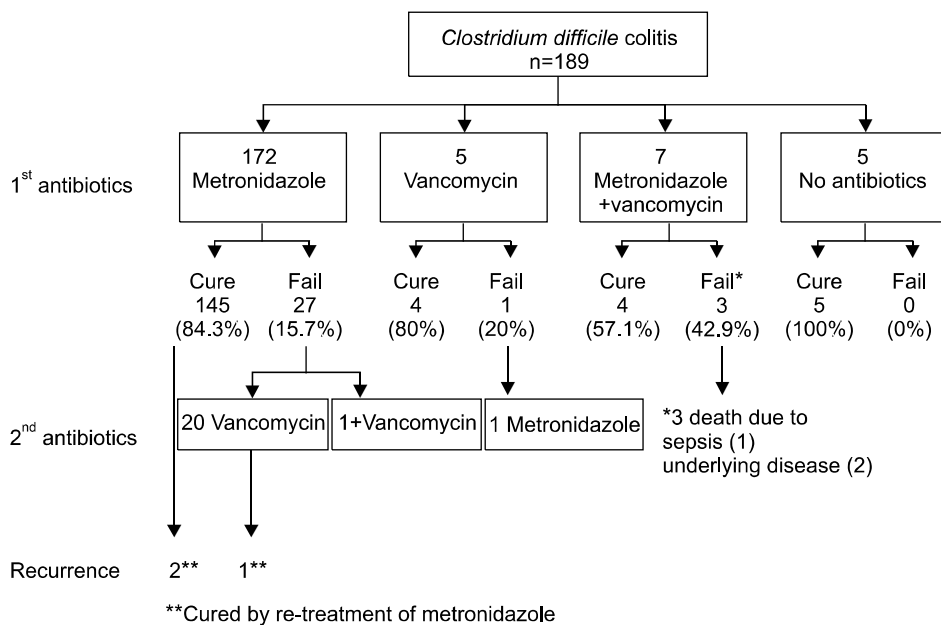
Table 1. The First Antibiotics Associated with *C. difficile* Colitis

Antibiotic	% (no)
Cephalosporin	80.4 (131)
Aminoglycoside	52.1 (85)
Fluoroquinolone	14.7 (24)
Macrolide	12.3 (20)
Vancomycin	10.4 (17)
Anti-tuberculosis drug	8 (13)
Metronidazole	8 (13)
Penicillin + β -lactamase inhibitor	6.7 (11)
Clindamycin	1.2 (2)

Table 2. Annual Antibiotics Usage

Classification	Injection (days of antibiotics/1,000)						Oral (number of patients used antibiotics/1,000)					
	2001	2003	2004	2005	2006	2007	2001	2003	2004	2005	2006	2007
1 st generation cephalosporin	68.8	40.4	41.1	52.5	41.5	29.6	15.7	11.4	8.0	6.6	6.0	4.5
2 nd generation cephalosporin	94.4	104.9	102.8	111.3	70.2	65.4	138.8	119.9	119.9	115.2	116.0	87.3
3 rd generation cephalosporin	107.6	135.5	149.8	168.7	187.8	166.7	112.6	155.5	188.2	202.5	186.7	185.5
4 th generation cephalosporin	2.5	1.6	0.7	0.5	0.5	0.1	-	-	-	-	-	-
Aminoglycoside	197.4	176.7	185.7	213.7	161.7	79.4	-	-	-	-	-	-
Quinolone	12.7	23.9	27.6	32.6	44.4	44.1	221.9	171.4	117.9	125.2	126.6	122.1
Penicillin + β -lactamase inhibitor	104.6	81.1	111.6	107.0	128.6	155.9	40.9	40.2	36.5	59.7	62.1	53.3
Macrolide	0	0.1	0.9	0.9	1.0	1.0	122.9	107.6	75.7	112.6	128.7	124.0

Survey for antibiotics usage of the year 2002 was not conducted due to the situation of the hospital.

**Fig. 2.** Clinical course of *C. difficile* colitis and response to antibiotics.

다. Fluoroquinolone 제제 중 ciprofloxacin 14명(58.3%), new quinolone 10명(41.7%)이었으며 이 중 fluoroquinolone을 단독 사용한 경우가 5명이었다(Table 1). 항생제의 투여 원인은 수술 전 감염방지 63명(33.3%), 폐렴 44명(23.3%)이 가장 흔하였다. 그 밖의 원인으로 결핵이 10명(5.3%), 불명열이 9명(4.8%), 설사 8명(4.2%), 상처감염 8명(4.2%), 지속외래복막 투석 복막염 4명(2.1%), 호중구 감소성 발열 4명(2.1%), 복막 내 농양 3명(1.6%), 요로감염 2명(1.1%), 상부 호흡기 감염 2명(1.1%), 중추신경계 감염 2명(1.1%), 분류할 수 없는 경우가 11명(5.8%)이었다.

2001년부터 2007년까지 강남성모병원의 연간 항생제 사용량을 조사했다. 주사용 항생제는 입원환자에게 사용된 항생제의 총 사용량을 1일 상용량(DDD: Defined Daily Dose,

WHO 지표)으로 나누어 '사용일수'를 구하였고, 이를 다시 총 재원일수로 나누어 '1,000일당 항생제 사용일수'를 구하였다.⁸ 경구용 항생제는 외래환자에서 주로 사용되고 있으므로 '외래환자수'로 나누어 '1,000명당 항생제 사용환자수'를 구하였다.⁸ 1,000일당 주사용 항생제 사용일수를 조사하였을 때 3세대 cephalosporin과 quinolone 계열, 광범위 penicillin 계열의 증가가 확인되었다. 3세대 cephalosporin은 2001년 107.6일에서 2007년 166.7일로 증가하였으며, quinolone 계열은 12.7일에서 44.1일로 증가하였고, 광범위 penicillin 계열의 항생제는 104.6일에서 155.9일로 증가하였다. 경구용 항생제의 경우 1,000명당 항생제 사용 환자수를 조사하였을 때 광범위 penicillin 계열의 항생제와 3세대 cephalosporin의 경우 사용량이 증가하였다. 3세대 cephalosporin의 경우 2001년

112.6명에서 2007년 185.5명으로 증가하였고, 광범위 penicillin계열의 경우 2001년 40.9명에서 2007년 53.3명으로 증가하였다(Table 2).

2. 치료 반응

초치료는 metronidazole 172명(91%), vancomycin 5명(2.6%), metronidazole과 vancomycin 병용 7명(3.7%), 항생제를 사용하지 않은 경우가 5명(2.6%)이었다.

일차 항생제의 반응률은 82.7% (153/184)였다. Metronidazole을 초기 투여한 172명 중 145명(84.3%)은 호전되었으며 그 중 2명(1.2%)은 재발되었다. 재발한 2명은 metronidazole을 다시 투여하여 호전되었다. Metronidazole에 호전이 없는 27명(15.7%) 중 26명은 vancomycin으로 변경하였고 1명은 vancomycin을 추가했다. 그 중 한 명(0.6%)이 재발하여 다시 초치료로 metronidazole 투여 후 호전되었다. Vancomycin으로 초치료한 5명 중 4명(80%)은 반응하였고 1명(20%)은 재발하여 metronidazole을 투여하여 호전되었지만 환자는 기존 질환이 악화되어 사망하였다. 7명은 중독한 상태에서 진단되어 처음부터 병용요법을 시행하였으며 4명(57.1%)만 호전되었고 3명은 사망하였다. 1명은 패혈증, 2명은 기존 질환 악화로 사망하였다. 경한 경과를 보여 항생제를 투여하지 않은 5명은 모두 호전되었다(Fig. 2).

고 찰

이번 연구는 서울에 위치한 3차 종합병원인 강남성모병원에서 지난 10년간 CDC의 역학 변화를 조사한 연구이다. 최근 10년간 강남성모병원에서 CDC의 발병률은 6배 정도 증가하였고, 초기 항생제 반응률도 높지 않고, 패혈증이나 기존 질환의 악화로 사망한 증례들도 경험하였다. 이번 연구의 결과는 외국의 보고와 마찬가지로 우리나라에서도 입원환자에서 CDC의 유병률이 증가하고 있고 이전보다 임상 경과가 중독해졌을 가능성을 제시하고 있다.

현재까지 국내에서 CDC의 발생률, 재발률, 중증 환자의 비율 및 사망률에 관한 보고는 없다. 더구나 1990년대의 CDC에 관한 임상보고는 거의 없어 이번 연구만으로 최근 CDC가 증가하였다고 결론짓는 데 제한이 있다. 그러나 저자들이 근무하는 강남성모병원의 임상 경험에 따르면 1990년대에는 CDC의 빈도도 적었고 metronidazole 치료에 반응하지 않거나 재발하는 환자는 흔하지 않았다. 이번 연구의 결과는 향후 대규모의 전향 연구를 통하여 확인할 필요가 있으며 치료율을 높이기 위한 임상시험이 필요하다는 것을 제시한다.

최근 CDC가 증가하고 중독한 임상경과를 취하는 이유는 명확하게 밝혀지지 않았지만, 새로운 균주의 발생, 항생제

에 대한 내성의 증가에 의한 것으로 추정된다. 또한 기저질환의 중등도가 높아짐에 따라 입원환자의 감염에 대한 취약성의 증가도 중요한 요인으로 생각할 수 있다.

CDC 발병률이 증가되고 있다는 보고는 미국, 캐나다, 유럽 등지에서 이미 보고한 바 있다. 미국의 경우 1988년에서 1990년 Boston에서는 10만명당 7.7명에서, 1993년부터 1997년 New Mexico에서는 10만명당 14.8명으로 증가하였으며, 특히 고령에서의 발병률이 높아 75세 이상의 환자에서 10만명당 98.9명으로 증가하였다.^{9,10} Sweden에서는 1995년 10만명당 58명, 60세 이상의 고령의 경우 10만명당 121명으로 보고하였다.¹¹ 퀘벡주의 경우 1991년 10만명당 35.6명에서 2003년 10만명당 156.3명으로 4배 가량 발생률이 증가하였고, 특히 65세 이상 고령의 경우 10만명당 102.0명에서 866.5명으로 8배 가량 증가하였다. CDAD의 임상 경과 중 치명적인 합병증도 증가하였다. 30일 이내의 합병증은 1991년 4.7%에서 2003년 13.8%로 증가하였다.⁴ CDAD의 발병양상도 변화하여 최근 캐나다 퀘벡주와 미국, 서부유럽을 중심으로 CDAD의 집단발생이 보고되고 있으며,⁴ 그 심도와 재발률도 높다.^{4,12,13} 집단발병의 원인으로 *C. difficile*의 hyper-virulent strain인 North American pulsed-field type 1 (NAP1), ribotype 027가 확인되었다.¹⁴ Strain NAP1은 *tcdC* gene의 18 염기의 결실이 있고, *cdtA*와 *cdtB* gene에 의해 encoding되는 binary toxin을 생산하며, In vitro에서 control strain에 비하여 16-23배 많은 toxin을 생산하는 것으로 밝혀져 있다.¹⁵ 현재 세계 여러 나라에서 NAP1/027에 대한 동정이 보고되고 있으며, 최근 국내에서도 재발한 CDC 증례에서 NAP1/027이 확인된 바 있다.¹⁶ 이번 연구에서는 NAP1/027은 조사하지 않았으며 집단 발병은 관찰되지 않았다. 최근 발표된 후향 연구에서는 2000년에서 2005년까지 5년간 6개 병원에서 724예의 CDC 또는 CDAD 증례를 모아 *C. difficile* strains을 분석하였고, *tcdA* - *tcdB* + strain이 2000년 5% 이하이던 것이 2004년 50.3%로 증가하였다고 보고하였고, 이에 따라 *tcdA* - *tcdB* + strain이 우리나라에도 이미 퍼져있을 가능성이 있다.¹⁷ 향후 위중한 경과를 보이거나 재발한 경우에 대하여 PCR ribotype 분석을 통해 NAP1/027 strain에 대한 균동정 및 추가 역학 연구가 필요하다.

이번 연구에서는 CDC가 지역사회에서 감염된 경우가 12.2%에서 확인되었다. CDC는 주로 병원에서 감염되는 것으로 알려져 있으나, 지역사회에서 중증으로 감염되는 경우도 보고되어 있다. 2005년 필라델피아에서 1년간 발생한 지역사회획득 CDAD의 연간 발생률은 10만명당 7.6명으로 보고된 바 있다.¹⁸ 소나 말 등의 동물에서도 hypervirulent *C. difficile*가 동정되었다는 보고가 있으므로¹⁹ 이들이 진성 숙주로 작용하는지 여부와 전파 경로에 대한 추가 연구가 필요하다.

이번 연구에서 CDC를 유발하는 주요 항생제는 cephalosporin, aminoglycoside, fluoroquinolone제제였다. 최근 10년간 강남성모병원에서 주사용 3세대 cephalosporin과 fluoroquinolone제제 특히, new respiratory quinolone의 사용 증가가 확인되었으며 이번 연구에서 CDC의 대부분이 병원획득감염으로 주사용 항생제와 연관되었을 가능성이 높을 것으로 생각한다. Cephalosporin과 aminoglycoside는 수술 전후 감염방지를 위해 투여되는 경우가 흔하므로 CDC의 발생을 줄이기 위해서는 수술 전후 예방적 항생제에 대한 적절성 평가와 관리가 필요하다. 2007년의 경우 강남성모병원에서 주사용 및 경구용 항생제 사용량이 모두 감소하였는데 이는 2007년 의료기관 평가에서 수술 시 예방적 항생제 사용에 대한 질지표를 적용한 적절성 평가가 진행되었던 것과 관련되었던 것으로 생각한다.

CDC를 유발하는 항생제로 이전에는 cephalosporin계열과 clindamycin이 흔하였지만 이번 연구에서는 항생제 사용방침 변화에 따라 clindamycin 사용 빈도가 낮아져서 clindamycin보다는 quinolone제제가 CDC를 유발하는 중요한 항생제임을 규명하였다. Kazakova 등도 fluoroquinolone제제의 사용은 OR 3.32로 CDC의 높은 독립적인 유발항생제로 보고하였으며 quinolone 사용증가가 027 strain의 outbreak와 연관이 있을 것으로 제시하였다.²⁰ PCR ribotype 027은 levofloxacin에 대해 내성을 획득하여 넓게 전파되었을 것으로 추정된다.²¹

Proton pump inhibitor 사용도 CDAD의 위험인자로 제시되고 있으나^{20,22} 이번 연구에서 PPI를 사용한 경우는 5.8%로 많지 않았다. 향후 이에 대한 역학 조사가 필요할 것이다.

본 연구자들은 CDC 치료로 metronidazole을 첫 번째 항생제로 선택하였다. CDAD의 치료는 metronidazole과 vancomycin이 추천되고 있는데, metronidazole과 vancomycin의 efficacy가 동등함이 확인되었고, vancomycin의 경우 vancomycin-resistant enterococci의 증가위험도와 비용 문제를 고려하여 metronidazole을 초치료로 사용하고 있다.²³ CDC에 대한 metronidazole의 치료반응은 83.8%로 높지 않았다. Metronidazole의 초치료를 실패한 환자들은 vancomycin으로 전환하거나 추가하여 모두 치유되었다. 그러므로 metronidazole을 초치료로 선택하고 재발 시 vancomycin을 추가하거나 변경하는 것은 적절한 항생제 지침으로 생각한다. 그러나 metronidazole의 낮은 반응률은 중독한 임상 경과와 중요한 원인이다. 외국에서도 metronidazole에 대한 반응률이 초기에는 90% 이상이었으나 74-78%로 저하되고 있음이 보고되어 있다.^{24,25}

이번 연구에서 임상경과가 중한 경우에는 vancomycin 단독 또는 metronidazole과 병합 투여했지만 1명이 패혈증, 2명이 기저 질환의 악화로 사망하였다. 이는 항생제 내성과 장마비가 동반되어 항생제가 충분하게 병변 부위에 도달하지

않은 것과 관련된 것으로 추정되며 중독한 환자의 경우는 조기 대장 절제를 고려해야 할 것으로 생각한다.

결론으로 우리나라에서도 외국과 같이 입원환자에서 CDC의 빈도는 증가하고 있다. CDC의 발생을 줄이기 위해서는 의료진의 개인 위생을 강화하고 광범위 항생제 사용을 줄여야 할 것이며 quinolone제제의 사용에도 주의가 필요하다. 중독한 임상경과는 낮은 초기 항생제 반응률과 관련되므로 이에 대한 원인 규명과 새로운 약제의 개발이 필요할 것으로 생각한다.

요 약

목적: 최근 수년간의 임상 경험과 최근 발표들은 *Clostridium difficile* 대장염(CDC)이 더욱 흔해지고 병인성이 강해짐을 시사한다. 이 연구의 목적은 한국에서 입원 환자의 CDC의 역학적인 특징 변화를 조사하는 것이다. **대상 및 방법:** 1998년 1월부터 2007년 12월까지 강남성모병원에서 CDC로 진단받은 환자를 전향 조사했다. *Clostridium difficile* 세포독성검사에서 양성이거나 내시경 또는 병리 증거가 존재할 경우 CDC로 정의했다. **결과:** 연구 기간 동안 총 189명(남자 73명, 여자 116명)이 CDC로 진단되었다. 평균 연령은 63.3세였다. 65세 초과 환자는 103명(54.4%)이었다. 1998년부터 2007년까지 CDC의 유병률은 유의하게 증가했다. CDC의 유병률은 1997-1998년 입원환자 10,000명당 1.9명에서 2006-2007년 입원환자 10,000명당 8.82명으로 증가했다. 163건(86.2%)에서 진단 2개월 이내에 항생제 사용을 확인했다. 사용한 항생제는 평균 2.1종류였고 항생제 사용 기간은 평균 18.8일(1-240일)이었다. Cephalosporin이 가장 많은 131명(80.4%)에서 투여되었고, 다음으로 aminoglycoside는 85명(52.1%), fluoroquinolone은 24명(14.7%), macrolide는 20명(12.3%) 순으로 사용되었다. 가장 많은 항생제 사용 원인으로 수술 전후 예방적 투여(33.3%)와 폐렴(23.3%)이었다. CDC에 대한 초기 항생제 치료 반응률은 82.7% (153/ 184)였다. Metronidazole에 대한 반응률은 84.3% (145/172)였다. Metronidazole 초치료를 실패한 모든 환자는 vancomycin으로 성공적으로 치료되었다. Vancomycin으로 1차 치료 시 반응률은 80% (4/5)였다. 3명의 환자가 metronidazole과 vancomycin 복합 치료에도 불구하고 CDC와 관련하여 사망했다. **결론:** 1998년부터 2007년까지 한국에서 입원 환자의 CDC 유병률이 유의하게 증가했다.

색인단어: *Clostridium difficile*, *Clostridium difficile* 대장염, 위막성 대장염

참고문헌

- Larson HE, Price AB, Honour P, Borriello SP. *Clostridium difficile* and the aetiology of pseudomembranous colitis. 1978;1:1063-1066.
- Loo VG, Poirier L, Miller MA, et al. A predominantly clonal multi-institutional outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhea with high morbidity and mortality. N Engl J Med 2005;353:2442-2449.
- Pépin J, Valiquette L, Cossette B. Mortality attributable to nosocomial *Clostridium difficile*-associated disease during an epidemic caused by a hypervirulent strain in Quebec. CMAJ 2005;173:1037-1042.
- Pépin J, Valiquette L, Alary ME, et al. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in a region of Quebec from 1991 to 2003: a changing pattern of disease severity. CMAJ 2004;171:466-472.
- Lim PS, Yun HD, Yim KW, Song IS, Choi KW, Kim CY. A clinical study on pseudomembranous colitis. Korean J Gastrointest Endosc 1987;7:13-17.
- Chung MH, Hyun MS, Lee HJ, Chung MK, Shim MC, Lee TS. A clinical study of pseudomembranous enterocolitis. Korean J Med 1988;34:673-680.
- Lee CR, Lee JK, Cho YS, Yoo HM, Kim WH, Lee KW. A clinical investigation of *Clostridium difficile*-associated disease. Korean J Gastroenterol 1999;33:338-347.
- Kim DS, Kim NS, Lee SH. Determination of defined daily dose of medicines using nominal group technique and analysis of antibiotics use in national insurance claim data: focused on antibiotics without DDD of WHO. Korean J Clin Pharm 2007;17:19-32.
- Hirschhorn LR, Trnka Y, Onderdonk A, Lee ML, Platt R. Epidemiology of community-acquired *Clostridium difficile*-associated diarrhea. J Infect Dis 1994;169:127-133.
- Frost F, Hurley JS, Petersen HV, Casciano RN. Estimated incidence of *Clostridium difficile* infection. Emerg Infect Dis 1999;5:303-304.
- Karlström O, Fryklund B, Tullus K, Burman LG. A prospective nationwide study of *C. difficile*-associated diarrhea in Sweden. The Swedish *C. difficile* study Group. Clin Infect Dis 1998;26:141-145.
- Zilberberg MD, Shorr AF, Kollef MH. Increase in adult *Clostridium difficile*-related hospitalizations and case-fatality rate, United States, 2000-2005. Emerg Infect Dis 2008;14:929-931.
- Barbut F, Gariazzo B, Bonné L, et al. Clinical features of *Clostridium difficile*-associated infections and molecular characterization of strains: results of a retrospective study, 2000-2004. Infect Control Hosp Epidemiol 2007;28:131-139.
- Hubert B, Loo VG, Bourgault AM, et al. Portrait of the geographic dissemination of the *Clostridium difficile* North American pulsed-field type 1 strain and the epidemiology of *C. difficile*-associated disease in Québec. Clin Infect Dis 2007;44:238-244.
- Warny M, Pepin J, Fang A, et al. Toxin production by an emerging strain of *Clostridium difficile* associated with outbreaks of severe disease in North America and Europe. Lancet 2005;366:1079-1084.
- Tae CH, Jung SA, Song HJ, et al. The first case of antibiotic-associated colitis by *Clostridium difficile* PCR ribotype 027 in Korea. J Korean Med Sci 2009;24:520-524.
- Shin BM, Kuak EY, Yoo HM, et al. Multicentre study of the prevalence of toxigenic *Clostridium difficile* in Korea: results of a retrospective study 2000-2005. J Med Microbiol 2008;57:697-701.
- Abrahamian FM, Talan DA, Moran GJ, Pinner R. Update on emerging infections from the Centers for Disease Control and Prevention. Severe *Clostridium difficile*-associated disease in populations previously at low risk-four states, 2005. Ann Emerg Med 2006;48:55-59.
- Rodriguez-Palacios A, Stämpfli HR, Duffield T, et al. *Clostridium difficile* PCR ribotypes in calves, Canada. Emerg Infect Dis 2006;12:1730-1736.
- Kazakova SV, Ware K, Baughman B, et al. A hospital outbreak of diarrhea due to an emerging epidemic strain of *Clostridium difficile*. Arch Intern Med 2006;166:2518-2524.
- Muto CA, Pokrywka M, Shutt K, et al. A large outbreak of *Clostridium difficile*-associated disease with an unexpected proportion of deaths and colectomies at a teaching hospital following increased fluoroquinolone use. Infect Control Hosp Epidemiol 2005;26:273-280.
- Aseeri M, Schroeder T, Kramer J, Zackula R. Gastric acid suppression by proton pump inhibitors as a risk factor for *Clostridium difficile*-associated diarrhea in hospitalized patients. Am J Gastroenterol 2008;103:2308-2313.
- Monaghan T, Boswell T, Mahida YR. Recent advances in *Clostridium difficile*-associated disease. Gut 2008;57:850-860.
- Gerding DN, Muto CA, Owens RC Jr. Treatment of *Clostridium difficile* infection. Clin Infect Dis 2008;46(suppl 1):S32-S42.
- Pépin J, Alary ME, Valiquette L, et al. Increasing risk of relapse after treatment of *Clostridium difficile* colitis in Quebec, Canada. Clin Infect Dis 2005;40:1591-1597.