

# 급성기 의료기관의 *C. difficile* 감염관리 전략과 전망

김시호 · 위유미

성균관대학교 삼성창원병원 감염내과

## Current Strategy and Perspective View for Preventing *Clostridioides Difficile* Infection in Acute Care Facilities

Si-Ho Kim, Yu Mi Wi

Division of Infectious Diseases, Samsung Changwon Hospital, Sungkyunkwan University, Changwon, Korea

Received November 11, 2021

Revised December 2, 2021

Accepted December 3, 2021

Corresponding author: Yu Mi Wi

E-mail: yrhg95@naver.com

ORCID:

https://orcid.org/0000-0003-3625-3328

*Clostridium difficile* is a spore-forming anaerobic gram-positive bacillus. With increasing antibiotic use, changing patient population, and microbiological characteristics of *C. difficile*, this pathogen has emerged as one of the most challenging pathogens of nosocomial infections. The current important strategies for preventing *C. difficile* infection (CDI) are patient monitoring, early recognition (prompt and accurate diagnosis accompanied by an appropriate diagnostic algorithm and a CDI surveillance system), blocking transmission (contact isolation, hand washing, environmental disinfection, and cleaning), and controlling risk factors (increasing the appropriateness of antibiotic use through antibiotic stewardship program). In this review, we will reappraise the clinical efficacy and efficiency of each strategy for preventing CDI and introduce promising interventions for CDI prevention.

**Key Words:** *Clostridioides difficile*, Contact isolation, Cross infection, Environmental disinfection, Antimicrobial stewardship program

### Introduction

*Clostridioides difficile*은 아포를 형성하는 혐기성 그람 양성 간균으로 최초 발견 시 배양의 어려움으로 “*Bacillus difficilis*”로 명명되었다가 이후 *Clostridium difficile*을 거쳐 현재의 학명으로 변경되었다[1]. *C. difficile*의 아포는 주로 대변-구강 경로를 통해 전파되며, 열과 산, 항생제에 내성을 보이기에 환경에 광범위하게 분포하고 있다. *C. difficile* 아포가 사람 장에 진입하게 되면 독소를 분비할 수 있는 항생제에 감수성을 갖는 기능적인 영양형(vegetative form)으로 전환되며, 질환을 유발할 수 있게 된다. 환자의 대장에 집락되더라도 모든 환자에서 증상이 발생하는 것은 아니며, 적절한 장내 미생물 군총의 보호와 혈청의 항독소 항체의 중화작용에 의해 무증상 보균상태로 존재하

기도 한다[2]. 대략 성인의 5%, 영아의 15-70%에서 무증상 보균상태로 존재하는 것으로 알려져 있다[3]. 항생제의 투약으로 장내 미생물 군총에 변화가 발생하거나 제산제, 나이, 기저질환 등으로 장내 방어인자가 약해지게 되면, *C. difficile* 감염에 의한 증상이 발현하게 되고 회복된 후에도 잦은 재발을 유발하게 된다[3-5]. 이와 같은 일련의 특징은 *C. difficile*이 대표적인 의료관련감염의 원인균으로 자리 잡게 하였고 더불어 병원내 감염관리를 어렵게 하고 있다[6].

2000년부터 2019년 사이, 미국의 의료기관을 대상으로 하여 발표된 연구를 분석한 체계적 문헌고찰 및 메타분석에서, *C. difficile* infection (CDI)의 발생밀도는 10,000 patients-days당 8.3건이 발생하는 것으로 보고되었다. 이 수치는 2010년대 이후의 보고에서(10,000 patients-



days당 6.8-15.8건) 더 높은 경향을 보였다[7]. 그러나, 최근의 연구에서는 추정 CDI 발생건수와 입원이 2011년에 비해 2017년도에 각각 36% 및 24%씩 감소했다는 보고가 있으며, 이는 철저한 감염관리에 의해 의료관련 CDI가 감소한 것으로 분석하였다[8]. 국내의 경우, 2011년-2012년 실시된 전향적 다기관 연구에서 병원 발생 CDI는 10,000 patients-days당 2.7건이 발생한 것으로 보고되었으며 [9], 2012년 7개 기관을 대상으로 한 후향적 연구 결과에서 1,000 patients-days당 0.55건이 발생하였다고 보고되었다[10]. 그 동안 국내 *C. difficile*의 발생 빈도 및 역학적 특성에 대한 연구는 부족한 실정이었으나, 최근 전향적 다기관 연구가 진행되고 있으며, 2020년-2021년 동안 9개 삼차병원에서의 CDI 발생률은 10,000 patients-days당 5.9건으로 보고되었다[11]. 해당 연구가 진행됨에 따라 향후 국내의 *C. difficile* 감염의 역학적 특성을 이해하는데 큰 기여를 할 것으로 기대된다.

본 종설에서는 감염관리를 어렵게 하는 다양한 특성을 갖고 있는 CDI에 대한 감염관리 및 전파 예방에 대한 다양한 전략에 대해 소개하고자 한다. 아울러 CDI 감소를 위한 향후의 유망한 전략과 나아갈 방향에 대해서도 함께 논의하고자 한다.

## C. difficile 감염관리 및 전파 예방에 대한 전략

### 1. C. difficile 감염의 적절한 진단

현재의 CDI의 감염관리는 유증상 환자에 대한 빠른 진단과 치료, 전파차단에 중점을 두고 있다[6,12]. 증상이 있는 CDI 환자가 재실 하였던 병실은 그렇지 않은 환자가 재실 하였던 병실보다 *C. difficile*에 오염되었을 확률과 병실의 오염 정도가 더 높은 것으로 알려져 있다[13,14]. 따라서 유증상 환자의 빠른 진단 및 감염 중재는 원내 전파차단에 매우 중요한 부분을 차지한다. 유증상 CDI환자의 진단을 위한 적절한 증상을 정의하기는 매우 어렵다. 가이드라인에서 제시하는 설사를 정의하는 변의 형태와 횟수에 대한 근거는 빈약한 편이다. 지난 40년 간 CDI의 질병부담이 증가하고 이에 대한 관심도가 증가함에 따라 설사의 기준이 되는 배변의 총 횟수는 꾸준히 감소하였다[6]. 2017년 Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) 가이드라인은 1) 다른 이유로 설명하기 어려운, 2) 형태를 갖추지 못한 변이, 3) 하루에 3회 이상 발생 시 이

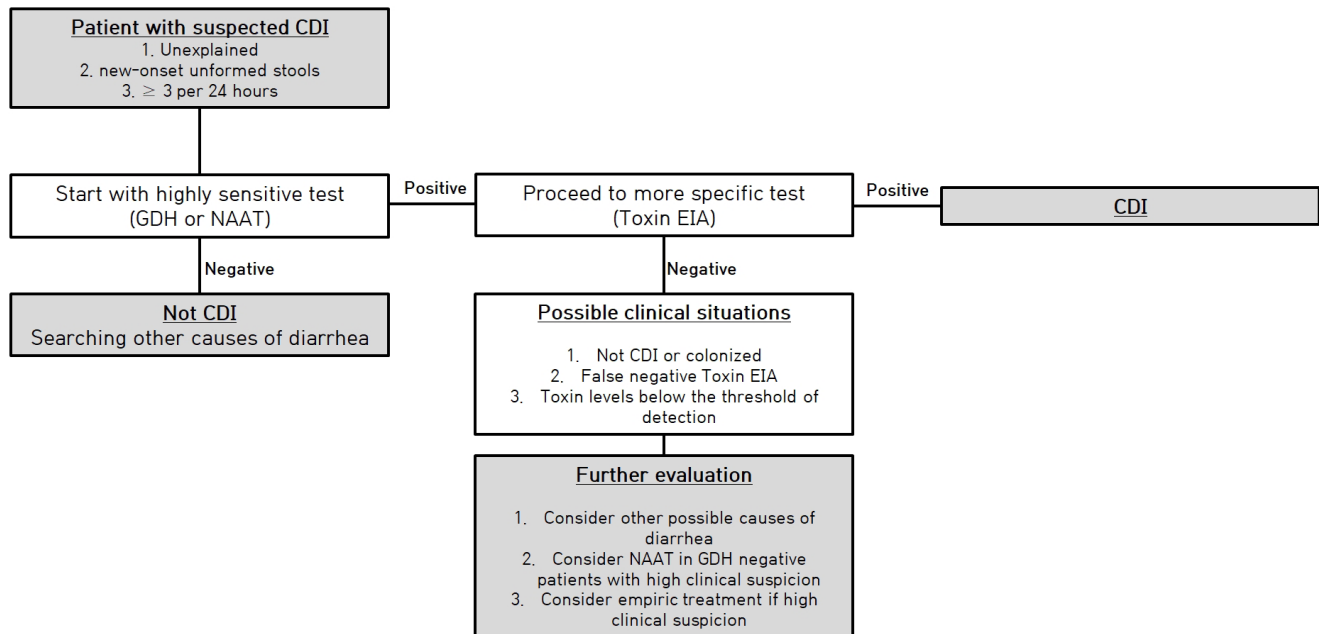
를 설사증상으로 정의하였다[6]. 아울러 적절한 설사 검체의 질을 향상시키기 위해 최근 48시간 이내 하제를 투약한 환자는 검사를 시행하지 말고, 검사실에서도 형태를 갖춘 변에 대한 CDI 검사를 제한하는 등의 조치를 취할 수 있음을 제시하였다[6]. 2013년 영국 공중보건국(Public Health England)의 가이드라인에서는 환자의 대변형태를 소통할 때 브리스톨 대변 척도(Bristol stool scale)를 사용할 것을 권고하였으며, Type 5, 6, 7에 해당하는 변을 검사와 치료의 대상으로 제시하고 있다[15,16].

CDI에 대한 진단적 도구는 다양하나 진단을 위해 단일 테스트는 권장하지 않는다. 대표적인 진단방법으로는 독소 생성검사법(Toxigenic culture), 핵산증폭검사(Nucleic acid amplification tests, 이하 NAAT), 글루탐산탈수소 효소검사(Glutamate dehydrogenase tests, 이하 GDH test), 세포독소중화시험(Cytotoxicity neutralization assay) 및 독소 A 및 B에 대한 효소면역분석(Toxin A and B Enzyme immunoassay, 이하 Toxin A&B EIA) 등을 들 수 있으며 각 검사는 고유의 민감도와 특이도를 갖는다. 일반적으로 NAAT 혹은 GDH test는 높은 민감도를 갖는 검사로 분류되며, 반면 Toxin A&B EIA 검사는 높은 특이도를 갖는 검사로 분류된다(Table 1) [6,17,18]. 모든 가이드라인에서는[6,17,18] 두가지 이상의 검사를 포함하는 다단계의 검사를 통하여 CDI 진단을 하기를 권고하고 있다. 2017년 IDSA/SHEA 가이드라인에서는 1) 적절한 대변(형태가 없는 변) 검체만 검사가 진행되는 센터에서는 NAAT 단독 혹은 Toxin EIA 검사를 추가하는 다단계의 알고리즘을 권고하고 있으나 2) 대변 검체에 대한 질이 보장되지 않는 센터에서는 Toxin EIA 검사와 같은 특이도가 높은 검사를 포함하는 다단계의 알고리즘을 채택할 것을 권고하고 있다[6]. 2021년 American College of Gastroenterology (ACG) 가이드라인과 European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) 가이드라인에서는 2단계 알고리즘을 권고하고 있는데 첫 단계에서 민감도가 높은 NAAT 또는 GDH를, 두번째 단계에서 특이도가 높은 Toxin A&B EIA를 시행하기를 권고하고 있다. 두 단계의 검사 모두 양성인 경우 CDI 진단을 하되 두 단계의 검사가 일치하지 않은 경우에는 임상판단을 통해서 환자 치료여부 결정을 할 것을 권고하고 있다(Fig. 1) [17,18].

**Table 1.** Testing modalities of *Clostridioides difficile* infection

Test	Sensitivity [18]	Specificity [18]	Distinguishes colonization from active infection [18]	Substance detected [6]
Toxigenic culture	94%	99%	No	<i>C. difficile</i> vegetative cells or spores
Cell cytotoxicity neutralization assay	93%	98%	Yes	Free toxins
Glutamate dehydrogenase test	94-96%	90-96%	No	<i>C. difficile</i> common antigen
Nucleic acid amplification tests	95-96%	94-98%	No	<i>C. difficile</i> toxin gene
Toxin A and B enzyme immunoassay	57-83%	99%	Yes	Free toxins

This table was based and modified from Guideline of Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and guideline of American College of Gastroenterology (ACG) [6,18].



**Fig. 1.** *C. difficile* infection testing algorithm.

Abbreviations: GDH, Glutamate dehydrogenase test; NAAT, Nucleic acid amplification tests; Toxin EIA, Toxin A and B enzyme immunoassay.

This algorithm was based and modified from guideline of American College of Gastroenterology (ACG) and guideline of European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) [17,18].

## 2. *C. difficile* 감염의 감시체계

적절한 의료관련감염감시는 의료기관 내 *C. difficile*에 대한 정확한 역학을 이해함으로써 효과적인 감염관리를 위한 개입이 필요한 곳과 시점을 결정할 수 있도록 도와준다[19]. 이에 여러 가이드라인은 공통적으로 의료기관은 CDI에 대한 감시체계를 갖추고 이를 이행하도록 권고하고 있다[6,12,20]. 2017년 IDSA/SHEA 가이드라인은 CDI의 유행을 감지하기 위해 각 의료기관은 최소한 병원 획득 CDI (Hospital-onset CDI, 이하 HO-CDI)의 발병

밀도를 감시할 것을 권고하였다[6]. Centers for Disease Control and Prevention (CDC)'s National Healthcare Safety Network (NHSN)에 의해 정의된 HO-CDI는 입원 후 4일째 혹은 그 이후 경과 후 발생한 CDI를 의미한다. HO-CDI와 더불어 의료기관은 퇴원 후 28일내 발생한 지역사회 발병, 의료기관 관련(Community-onset, healthcare facility-associated CO-HCFA) CDI에 대한 유행상황도 함께 감시할 수 있다[6,21]. 원내 CDI에 대한 감시는 각 의료기관의 특성에 따라 특정 병동이나 진료 센터, 전체 의료기간의 수준에서 시행하며, 발생밀도는

10,000 환자-일당 발생한 CDI case의 총 수로 표현할 것을 권고하고 있다. 아울러 감시된 발생밀도는 적시에 병동이나 병원 수준에서 피드백 하는 것이 필요하다[6,12].

### 3. C. difficile 감염의 감염관리의 번들 접근(Bundle approach)

CDI에 대한 여러 감염관리를 종합한 번들 접근(Bundle approach)은 가상 모델 연구나 실제 임상상황에서 CDI 유행상황을 효과적으로 억제하거나 예방하는 것으로 알려져 있다[22-24]. 이러한 번들 접근은 다양한 감염관리중재활동을 포함하며, CDI에 감염되었거나 혹은 감염이 의심되는 환자의 신속한 접촉 격리, 손 위생, 환경 소독 및 항생제 사용 적절성 향상을 위한 항생제 스튜어디십 프로그램(Antibiotic stewardship program) 등을 아우른다[6,24]. CDI의 예방효과는 종합적인 감염관리 중재의 결과로 나타나며, 각 개별 감염관리 요소의 효과 정도에 대한 평가는 쉽지 않다. 그러나, 최근에는 각 중재 요소의 CDI 예방에 대한 기여도와 이들 활동의 비용 효과적 측면에 대한 연구가 지속적으로 보고되고 있다[24-26].

#### 1) 환자의 격리

CDI 환자는 환자에게 사용한 물품과 기구의 표면 및 주변 환경을 오염시킨다. 이에 주변 환경의 오염을 줄이기 위해 CDI가 의심되거나 확진된 환자를 언제부터, 어디에, 언제까지 격리시키는 지에 대해서 여러 요소에 대한 고려가 필요하다. 2017 IDSA/SHEA 가이드라인에서 CDI 환자의 격리 시작 시점에 대해 비교적 명확히 언급하였는데, C. difficile test가 당일 보고되지 않는 의료기관의 경우 검사 결과를 확인하기 전이라도 CDI감염이 의심되는 모든 환자에 대한 선제적인 격리를 시행할 것을 권고하였다. 이는 CDI가 의심되는 환자에서 진단결과를 확인할 때 까지 평균 2.07일이 소요되는 것으로 알려져 있으며, 이 기간 동안 CDI 환자가 주변환경을 오염시킬 수 있다는 점을 고려하였다[6]. 많은 기존 가이드라인에서는 CDI 환자가 주변 환자와의 접촉하는 것을 최대한 피하기 위해 1인실에 배치하여 격리할 것을 추천하고 있다. 기존 연구들은 CDI 환자에 대한 1인 격리지침이 시작된 이후 의료기관에서의 CDI의 발생이 감소한 것으로 보고하였으나[27,28], 이들 연구는 여러 감염중재활동이 포함된 감염번들의 일부로써 CDI 환자의 1인 격리정책을 평가하는 것이었기 때문에 이에 대한 순수한 효과를 평가하기는 어렵다[12]. 1인실과 다인실

에 입원한 환자에 대한 CDI 발병율을 비교한 연구에서 양군간 CDI환자의 발생에는 유의한 차이가 없었다는 보고도 있었다[29]. 이러한 일련의 선행연구를 고려할 때, 무조건적인 CDI 환자의 격리보다는 병원의 가용한 자원 내에서 합리적인 환자의 격리정책을 운용하는 것이 필요하다. 만약 1인실이 부족할 경우, 배변을 조절하기 어려운 환자를 우선적으로 1인실에 배정할 수 있으며, CDI환자를 모아 한 병실에 입실시키는 코호트 격리 또한 권고할 수 있다. 다만 코호트 격리시에는 다른 다제내성균에 집락된 환자가 서로 같은 병실에 입실하지 않도록 주의해야 한다[6,12]. 한편 감염이 없는 환자와의 격리가 어려운 상황이라면, CDI 환자만을 위한 지정된 화장실이나 간이 변기의 사용을 권고할 수 있다[12].

유증상 환자의 격리 기간에 대한 지침은 오랜 기간동안 변화와 논란이 있었다. 과거 가이드라인에서는 설사가 소실될 때 까지 격리를 유지할 것을 권고하였으나[30], 실제 임상 연구에서 설사가 호전되어도 C. difficile 배출은 더 오래 지속된다는 사실이 확인되었다. 한 전향적 연구에서 C. difficile는 대부분 치료 도중 검출이 되지 않을 정도로 억제되지만, 치료 종결 후 1-4주 사이 56%의 환자에서 C. difficile가 무증상 집락 상태로 대변에 분리되며, 설사 호전 시점과 치료 종결 시점을 고려할 때 피부와 환경 오염의 오염 정도는 설사가 호전되는 시점에(설사 호전시점에 각 60% 및 37%, 치료 종결시점에 각 32% 및 14%) 더 높았다고 보고하였다[31]. 이에 따라 증상 호전 후 48시간까지 격리를 유지하거나, 의료기간 내 CDI가 유행하는 상황에서는 격리 기간을 치료의 전 기간 동안으로 연장할 것을 권고하고 있다[6,16].

#### 2) 개인 보호 장구

CDI 환자는 의료진의 손을 오염시키고, 오염된 손은 다른 환자에게 CDI를 전파시킬 수 있다. 의료진이 장갑을 사용하지 않고 CDI환자를 진찰한 경우, 의료진 손의 14-59%가 오염되는 것으로 알려져 있다[6]. 이에, 의료종사자는 CDI 환자의 진료를 위한 병실에 진입할 때 일회용 가운과 장갑을 착용하는 것이 권고된다[6,12]. 비닐 장갑을 착용하는 것은 전향적인 연구에서 그 효과가 증명된 바가 있는데, 환자의 신체접촉 시 비닐장갑을 사용한 병동의 경우 CDI의 발생이 1000 입원환자 당 7.7건에서 1.5건으로 감소하였으나( $P=0.015$ ), 그렇지 않은 병동은 CDI의 발생이 감소하지 않았다는 보고가 있었다[32]. 가운의 착용과 CDI의 발생과의 직접적인 관련을 비교한 연구는 없으나, 이전



연구에서 간호사의 유니폼에서 포도상구균, 반코마이신내성 장알균 및 *C. difficile*가 동정 되었다는 보고가 있었다[33]. 한편, 이러한 보호장구의 효과에 대한 비용-효과성에 대해 의문을 제기한 최근 연구가 있었다. 가상의 병원에 대한 수학적 모델에 기반한 분석에서 의료진 혹은 내원객의 CDI 환자에 대한 접촉주의는 1년의 질보정수명(quality-adjusted life year, QALY)을 향상시키는 데 비용-효과적 측면에서 가장 비효율적이었다. 이는 모델에서 착탈의 과정 소요되는 의료진과 내원객의 시간과 비용에 비해 CDI의 발병을 감소시키는 효과가 작기 때문으로 추정된다[25].

### 3) 손 위생

의료진의 손은 *C. difficile*를 전파시키는 데 중요한 역할을 한다. 흔히 사용되는 알코올 기반의 손위생은 *C. difficile*의 아포에 대한 살균력이 없다[34]. 이에 반하여 물에 모래를 섞거나, 클로르헥시딘 비누 혹은 일반 비누로 손 위생을 시행할 경우 오염된 *C. difficile*의 아포가 감소하는 것으로 알려져 있다[34,35]. 이를 근거로 하여 많은 기관에서 CDI환자를 진찰할 때는 물과 비누를 이용한 손씻기를 시행할 것을 권고하고 있다[36]. 그러나 알코올 손소독제 도입 후 기관 내 CDI의 발병이 감소하였다는(손소독제 도입 후 10,000환자-일당 3.98건, 손소독제 도입 전 10,000환자-일당 4.96건) 연구가 보고된 바 있으며, 이는 손위생의 수행도의 상승(손소독제 도입 후 수행률 42%에서 90%로 상승)과 연관이 된 것으로 추정되었다[37]. 한편, CDI 유행상황에서 여러 감염 관리 중재와 더불어 CDI 환자 진찰 후 물과 비누로 손위생을 하도록 권고한 뒤 의료기관 내 CDI 발생이 감소하였다는 보고가 있다[22]. 이러한 점을 들어 의료기관내 CDI가 유행하고 있거나 환자의 분비물과의 직접적인 접촉이 있었을 때에는 비누와 물을 이용한 손씻기를 권고하나, 유행 상황이 아닐 때에는 모든 CDI 환자와 접촉에서 비누와 물을 이용한 손씻기가 필요하지 않다고 제시하고 있다. CDI의 발생을 감소시키기 위해서는 손위생의 종류 보다는 손위생의 수행도를 상승시키는 것이 더 중요함을 강조하고 있다[6,12].

### 4) 환자 손 위생과 목욕

환자의 손과 피부는 *C. difficile*가 오염되는 경우가 흔하기 때문에 환자가 손을 씻고 목욕을 하는 것은 오염된 아포의 총량을 감소시키는 데 도움이 될 수 있다[6]. 그러나 중환자실 환자를 대상으로 한 일련의 임상연구에서 일상적

인 클로로헥시딘 목욕(Chlorhexidine bathing)은 CDI를 감소시켰다는 보고도 있었으나[38], 그렇지 않았다는 보고도 있었다[39,40]. 이는 클로르헥시딘은 아포에 대한 살균 효과가 없으나, 문지르기를 통한 오염된 아포의 물리적 감소로 인한 효과가 일부 연구에서 나타난 것으로 추정된다[24]. 다른 연구에서 *C. difficile*의 아포를 감소시키는 데 환자의 침상목욕보다는 샤워가 더 효율적이었다는 보고도 있었다[41]. 이러한 점을 고려하여 2017년 IDSA/SHEA 가이드라인에서는 CDI 환자는 손 위생을 잘 준수하고, 샤워를 하도록 권장하고 있으며, 이에 대한 근거는 좋은 관행 권고(Good practice recommendation) 수준으로 제시하고 있다[6].

### 5) 병실 및 물품 소독

CDI 환자는 주변 환경과 환자와 접촉한 물건을 오염시키기 때문에 CDI 환자가 머물렀던 방에 새로운 환자가 입원하면, 새롭게 입원한 환자에서 CDI가 발생할 위험이 상승하는 것으로 알려져 있다[42]. 변기나 혈압계 커프 및 구강/항문 체온계 등을 통한 CDI 전파사례는 기존 연구에서 보고된 바 있다[43,44]. 따라서 환자에게 사용하는 물품이나 기구는 가능한 일회용품을 사용하고, 일회용품 사용이 불가능할 경우 환자 전용의 기구를 사용할 것을 권고한다. 폐기가 불가능한 물품에 대해서는 추후 환자가 퇴원하거나 다른 환자에게 해당 물품을 사용하기 전 아포에 효과가 있는 소독제를 이용하여 철저히 소독할 것을 권고한다[6,12]. 아포사멸에 유효한 높은 수준의 소독제로는 2% 이상의 글루타르알데하이드(glutaraldehyde), 올소프탈알데하이드(ortho-phthalaldehyde, OPA), 과초산(peracetic acid), 과산화 수소(hydrogen peroxide), 과초산과 과산화 수소의 혼합제 등이 있다[45].

환경의 소독은 1) 소독의 방식과 2) 주기에 따라 구분 지을 수 있다. 아포 사멸에 유효한 화학제를 1) 직접 사람이 병실의 표면을 도포하거나, 2) 자동화된 시스템으로 자외선이나 과산화수소 증기를 이용하여 기체가 소독할 수도 있다. 한편 소독 주기는 1) 매일 하거나(daily cleaning), 2) 환자가 퇴원할 때 시행하거나(terminal cleaning), 혹은 3) 일정한 주기에 따라 소독(periodic deep cleaning)을 시행할 수 있다[6,12]. 이에 대한 가이드라인의 권고 수준은 약간의 차이가 있다. 2018년 ESCMID 가이드라인의 경우 아포살균의 효과를 갖는 화학제로 환자의 병실을 매일, 그리고 환자가 퇴원할 시 소독할 것을 권고하고 있으며 그 권고수준은 유행상황일 경우는 강력하게, 일반적인

상황에서는 조건적인 권고로 기술하였다[17]. 반면 2017년 IDSA/SHEA 가이드라인의 경우 오직 유행상황이나 같은 방에서 반복적으로 CDI 환자가 발생할 때 병실을 매일, 환자가 퇴원 시 소독할 것을 권고 하고 있다[6]. 이는 이전의 연구에서 환경 소독이 CDI의 발생을 줄였다고 보고한 연구는 오직 유행상황에서 시행된 연구라는 것에 근거한다[46,47]. 앞서 설명하였던 모델연구에서 환자 병실을 매일 소독하는 것은 다른 방법에 비해 QALY를 상승시키는 가장 비용 효과적인 방법으로 기술된 바 있으나, 이를 실제 임상에 고려하기 위해서는 해당 병원의 유행수준 및 자원에 따른 적절한 해석이 필요할 것으로 보인다[7].

최근 접촉 없이 소독이 가능한(“No-touch” disinfection) 자동화된 기술이 관심을 얻고 있다. 자동화된 기기가 접촉없이 병실의 표면에 자외선을 조사하거나 과산화수소 증기를 쏘아 환경을 소독하는 방법이 소개되고 있다. 이러한 자동화된 기술은 병실환경에서 *C. difficile*의 아포에 의한 오염을 감소시키고 실제 CDI 환자의 발생도 줄였다는 보고가 있다[47-50]. 자동화된 기기를 이용한 소독은 인력 소모를 줄일 수 있고, 사람의 손으로 닿기 어려운 곳을 소독할 수 있다는 장점이 있다. 반면, 소독 시 환자나 의료진이 병실 내부에 있을 수가 없어 대개 환자가 퇴원한 후에만 적용이 가능하다는 한계가 있다[51]. 이에 No-touch disinfection 기술은 더 효과적인 병실 소독을 위해 보완하는 역할을 할 것으로 기대되며, 이들의 효과를 더 명확히 증명하기 위한 전향적 직접 비교연구(head to head trials)가 필요할 것이다.

한편, 기구 소독과 환경 소독의 적절성을 향상시키기 위해 표준화된 방법을 명시한 매뉴얼을 마련하고, 과정의 적절성에 대해 평가를 하도록 권고하고 있다. 예를 들면 환경 청소의 적절성을 평가하는데, 형광물질이나 아데노신삼인산생체발광법(adenosine triphosphate bioluminescence) 등을 사용할 수 있으며, 적절성에 대한 평가는 즉시 피드백 할 것을 강조하고 있다[6].

#### 6) 항생제 스튜어드십 프로그램

항생제 스튜어드십 프로그램은 환자의 예후에 영향을 미치지 않고 항생제의 사용과 비용, 원내 미생물의 항생제 내성 및 CDI의 발생을 감소시킨다고 알려져 있다[52-55]. CDI의 발생에 항생제의 사용은 매우 중요한 역학적 연관성을 보이는데, 기존 연구에서 CDI가 발생한 환자의 경우 CDI가 발생하지 않은 경우 보다 더 오랜 기간, 더 많은 종류의 항생제가 처방된 것으로 나타났으며, 여러가지 계열

의 항생제의 투약병력은 CDI 발생빈도와 서로 비례관계를 보이는 것으로 나타났다[56,57]. 이에 스튜어드십 프로그램은 CDI의 감소에 중요한 감염 중재의 전략이며, 표적으로 삼는 대상 항생제는 해당 지역의 역학과 동정 균주의 특성에 따라 결정되어야 한다. 스코틀랜드의 국가적인 항생제 스튜어드십 프로그램의 일환으로 4C 항생제(4C antibiotics: fluoroquinolone, clindamycin, co-amoxiclav and cephalosporins) 사용의 제한은 CDI 발생을 감소시켰다고 보고하였으며, 그 효과는 대상이 되었던 4C 항생제에 내성을 보이는 R001 및 R027 ribotype 균주의 감소가 기여한 것으로 추정되었다[58]. 그러나 한 후향적 연구는 2년간의 연구 기간 동안 원내 fluoroquinolone, glycopeptide, clindamycin의 사용이 감소하였음에도 CDI의 발생은 지속적으로 증가하였다고 보고하였다[59]. 이 연구는 다른 감염관리 중재와 더불어 전반적인 항생제의 투약의 적절성과 총 사용량을 감소시키는 것이 CDI의 유행을 관리하는데 더 중요하다는 것을 시사하고 있다.

#### 4. 무증상 *C. difficile* 집락환자에 대한 전략

*C. difficile*에 감염되면 일부의 환자만 증상을 발현하며, 많은 환자들은 무증상 상태로 남게 된다. 의료기관의 CDI 발생이 증가할수록 무증상 집락환자의 숫자도 증가하며, 무증상 환자도 주변 환경을 오염시켜 CDI 전파의 원인이 될 수 있음을 많은 연구들이 보고하고 있다[60,61]. 2017년 덴마크에서 보고된 전향적 연구에서, 무증상 보균자에게 노출된 환자의 4.6% 환자에서 *C. difficile* 감염이 확인되었으며, 이는 노출되지 않은 환자(2.6%)의 발병률 보다 유의미하게 더 높았다. 또한 무증상 환자에 대한 노출 정도와 노출된 환자의 발병률은 서로 비례하여 상승하였다[62]. 수확모델을 이용한 또다른 연구에서 무증상 집락 환자를 감시하고 격리하게 되면, 새로운 *C. difficile*의 집락과 CDI의 발생을 각각 40-50% 및 10-25% 감소할 수 있을 것으로 예상하였다[63]. 그러나 2018년 ESCMID 가이드라인에서는 무증상 집락환자의 감시와 격리를 하지 말 것을 권고하였다[12]. 이는 현재까지 무증상 집락 환자에 대한 관리를 통한 CDI 발생의 감소를 보고한 연구는 오직 한 건뿐이며, 해당 연구는 단일기관의 준실험연구로 다른 변수들이 충분히 통제되거나 교정되지 않았을 가능성이 있었기 때문이다[64]. 또한 해당 연구에서 1건의 병원획득 CDI 환자를 감소시키기 위해 총 6명의 무증상 *C. difficile*

집락 환자를 찾아내야 하며, 이를 위해 총 121명의 스크리닝이 필요한 것으로 산출되었다[12]. 이를 종합할 때에 무증상 집락환자는 알려진 것 보다 더 높은 수준으로 병원내 CDI전파에 기여하는 것으로 추정되나, 이들 환자에 대한 중재를 통한 CDI를 감소 전략에 대한 연구 자체가 부족하고, 기존 연구를 재분석 하였을 때 비용-효과적인 측면에서도 효율성이 떨어지는 것으로 간주되고 있다.

## 5. *C. difficile* 감염을 감소시키기 위한 기타 전략들

항생제 사용중재를 통해 CDI의 발생을 감소시키려는 것과 같이, CDI 발생의 위험요소 자체를 조절하여 의료기관 내 CDI 발생을 감소시키려는 시도가 연구되고 있다. CDI 발병과 프로톤 펌프 억제제(Proton pump inhibitor, PPI)의 연관성은 비교적 잘 알려져 있다. 이전의 메타분석에 따르면 PPI의 사용이 CDI 발생을 1.74 (95% CI 1.47-2.85)배 상승시키고, 재발성 CDI의 위험 또한 2.51 (95% CI 1.16-5.44)배 상승시키는 것으로 보고하였다[65]. 비록 기존 연구에서 불필요한 PPI나 산 억제 약물의 사용 중재를 통한 CDI 예방 전략에 대한 연구에 대한 보고는 없으나, 부작용을 야기할 수 있는 약물의 불필요한 사용을 억제하는 측면에서 PPI 사용에 대한 관리는 필요하다[6].

한편 프로바이오틱스(probiotics)를 투약하여 정상 장내 미생물총의 회복을 촉진하여 CDI의 발병을 예방할 수 있다는 연구가 시도되고 있다. 한 연구에서 *Lactobacillus* 균주를 투약하였을 때, 시험군의 CDI 발생률은 1.2%로 위약군(9.4%) 보다 더 낮았다는 보고가 있었다[66]. 그러나 2017년의 IDSA/SHEA 가이드라인에서는 해당 연구를 포함한 관련한 다른 연구에서 대조군의 CDI의 발병률이 지나치게 높다는 점에서 프로바이오틱스의 효과가 과장되어 있을 가능성을 제기하였고, 프로바이오틱스의 CDI 예방에 대한 근거가 부족한 것으로 판단하였다[6,66,67]. 반면 2020년 American Gastroenterological Association (AGA)의 프로바이오틱스 투약에 관한 가이드라인에서는 항생제를 투약 중인 성인과 소아에서 특정 프로바이오틱스(e.g. *S. boulardii*나 *Lactobacillus*를 포함하는 혼합균주제 등)를 투약하는 것에 대해 환자의 예상되는 이득 정도에 따라 특정 상황에서 투약할 것을 추천(conditional recommendation) 하였다[68]. 이는 기존 연구의 맥락에서 CDI의 발병률이 높은 군에서 CDI에 예방효과를 보였던 점을 반영하였다. 따라서, 프로바이오틱스의 투약이 침습성 감염과 같은 부작용을 야기할 수 있는 상황이나(e.g.

중증병증), 효과에 대한 기대가 극히 작은 경우(e.g. 발생 위험도가 낮은 외래 환자)의 경우에는 프로바이오틱스를 투약을 고려하지 않을 수 있다고 권고하였다.

## *C. difficile* 감염관리의 전망

### 1. 효율적이며 비용 효과적인 *C. difficile*의 감염관리

CDI를 감소시키기 위한 여러 전략들이 소개되었으나, 현실적으로 이 모든 전략을 시행하기에는 한계가 있다. 이에 좀 더 효율적이며 효율적인 전략을 찾기 위한 분석이 시도되고 있다. 기존 CDI의 감소를 목적으로 보고한 연구를 검토한 체계적 분석(Systematic review)에서 가장 CDI를 많이 감소시켰다고 보고한 연구는 염소계열의 소독제를 이용하여 환경을 매일 소독하거나 환자가 퇴원한 후 소독하는 것이었다. 반면 기존연구에서 클로르헥시딘 침상 목욕이나 손 씻기를 더욱 강화하는 전략은 CDI 발병에 거의 영향을 미치는 않는 것으로 분석하였다[24]. 한편 200병상의 성인 병상을 산정한 수학적 모델 연구에서 가장 비용-효과적인 중재는 병실의 매일 소독과 의료종사자의 손 씻기로 분석되었으며, 반면에 가장 비효율적인 중재는 방문자와 의료종사자의 접촉격리로 분석되었다[25]. 80병상의 소아병상을 산정한 또다른 수학적 모델에서 가장 효과적인 2가지의 감염중재 번들은 아포살균이 가능한 화학제로 매일 병실을 소독하면서 입원 시 무증상 환자에 대해 *C. difficile*를 스크리닝 하는 것으로 분석되었고, 방문자에 대한 손소독 및 방문자와 의료종사자의 접촉격리는 효과적이지 않은 것으로 분석되었다[26]. 비록 수학적 모델은 모델이 가정한 의료기관의 특성과 참고한 문헌에 의한 수학적 추정 값이 실제와 다를 수 있다. 이를 이용한 모델은 오히려 심각한 편향을 유발할 수 있기 때문에 이에 대한 해석에 주의가 필요하다. 그러나, 비용-효과적이며 실현 가능한 감염중재에 대한 고민이 필요한 시점임을 많은 의료진들에게 인식시켜 주고 있다.

### 2. *C. difficile* 감염관리에 소개되는 새로운 방법들

전장유전체분석(Whole genome sequencing)은 새로운 감염관리의 중요한 도구로 각광받고 있다. 전장 유전체 분석을 통해서 유행조사, 병원내 혹은 병원 간 전파, 지역사회 내 전파 경로를 높은 해상도로 파악할 수 있게 도와준다[69]. 최근에는 *C. difficile*의 감염관리 및 역학조사에도



전장유전체분석이 도입되고 있다. 기존 house-keeping genes만을 조사하는 Multi locus sequence typing 방법은 일부 유전자만을 조사하기 때문에 서로 다른 균주가 동일한 균주로 잘못 분류될 수 있었다. 그러나 core 혹은 accessory gene을 추가로 포함하여 유전자와 유전자를 직접 비교하는 전장유전체분석은 이러한 한계를 뛰어넘을 수 있다[70]. 스위스의 한 연구는 2016년 12월부터 1년 간 총 28건의 ribotype 027에 의한 CDI 유행이 있었고, 전장유전체분석상 실제 28건 중 20건이 한 균주에 의해 발생하였음을 확인하였다. 이들 균주의 주된 전파경로는 오염된 의료진에 의한 전파, CDI 환자와 같은 방이나 화장실에 노출되어 획득되었음을 확인하였고, 이에 의료진의 손 위생 강화, 매일 아포 살균효과가 있는 화학제를 이용하여 환경소독을 함으로써 유행을 억제하였다고 보고 하였다[71].

인공지능으로 일컫는 머신러닝을 이용한 예측모델은 의료분야에 널리 응용되고 있다. 이에 발맞추어 특정 질환

을 예측하고, 이를 감염관리분야에 적용하려는 시도도 활발히 진행되고 있다[72]. 그 한 예로, 미국의 두 의료기관의 전자건강자료(Electronic health record)을 이용하여 C. difficile 감염을 예측하는 모델을 개발한 사례가 있다. 10000 환자-일당 16.38 및 10.16건의 발병률을 보인 두 의료기관에서 각각 191,014명 및 65,718명의 환자 데이터를 추출하여 매일 변화하는 환자의 CDI의 위험도를 평가하는 모델을 개발하였고, 각 모델의 수신자 조작 특성 곡선(Receiver Operating Characteristics curve)의 아래 면적은(area under the curve) 총 각 병원의 모델에서 0.82 및 0.75로 준수한 예측력을 보여주었다. 해당 모델에서 높은 관련성이 확인된 인자는 입원 전 CDI 병력, 고령, 여러 항생제의 투약력 및 빈맥 등의 생체지표이었다[73]. 이러한 머신러닝모델은 이전의 전통적인 모델보다 더 정확하고 신속한 환자의 예측과 분류를 통해 CDI환자의 빠른 격리 및 소독 등 감염관리에 기여할 것으로 기대된다. 하지

**Table 2.** C. difficile 감염관리의 기본 원칙

진단	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. CDI의 진단 및 감염관리, 치료는 유증상 환자를 대상으로 한다.</li> <li>2. 유증상자 (설사 환자) 정의하기 위해서 아래의 기준을 만족해야 한다. <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 다른 이유로 설명하기 어려움 2) 형태를 갖추지 못한 변 3) 하루에 3회 이상</li> </ol> </li> <li>3. 두 가지 이상의 검사를 포함하는 다단계의 검사를 통해 CDI 진단을 고려한다(Table 1, Fig. 1 참조).</li> </ol>
감시체계	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 모든 의료기관은 최소한 병원획득 CDI에 대한 감시체계가 있어야 하며, 이에 대한 감시는 특정 병동이나 센터, 전체 의료기관의 수준에서 시행한다.</li> <li>2. 발생밀도는 10,000 환자-일당 발생한 총 CDI 건수로 표현한다.</li> <li>3. 감시한 발생밀도는 즉시 피드백 한다.</li> </ol>
변들 접근 (Bundle Approach)	
환자 격리	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 환자 격리: 주변 환경의 오염을 피하기 위해 가능한 CDI 환자는 1인실 배정을 원칙으로 한다.</li> <li>2. 격리를 위한 공간이 부족할 경우 다음의 사항을 고려할 수 있다. <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 대변 조절이 어려운 환자를 우선 1인실 배정한다.</li> <li>2) 코호트 격리를 고려한다.</li> <li>3) 격리를 위한 공간 마련이 어려울 경우 CDI 환자만을 위한 지정된 화장실이나 간이 변기의 사용을 권고한다.</li> </ol> </li> </ol>
개인 보호 장구	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. CDI 환자 진찰 시 일회용 가운과 장갑을 착용할 것을 권고한다.</li> </ol>
손위생	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. CDI 환자 접촉 후 철저한 손위생이 필요하며, 아래와 같은 사항에 대한 고려가 필요하다. <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 물과 비누를 이용한 손 씻기는 아포에 대한 살균효과가 있어 효과적이다(예시 - CDI 유행상황인 경우, 손이 환자의 분비물로 직접 오염된 경우 등).</li> <li>2) 알코올 손소독제를 이용한 손소독 또한, 손위생의 수행도를 향상시킴으로써 CDI의 예방에 긍정적인 영향을 미칠 수 있다(예시 - 원내 CDI 유행상황이 아닌 경우, 뚜렷한 오염없이 CDI환자 진찰을 마친 경우).</li> </ol> </li> </ol>
소독과 청소	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. CDI 환자 진찰 시 일회용품 사용한다.</li> <li>2. 일회용품 사용이 어려울 경우, 환자에게만 사용하는 전용 물품이나 기구를 지정한다. 환자가 퇴원하거나, 다른 환자에게 사용하기 전 아포 사멸에 효과가 있는 화학제를 이용한 철저한 소독을 시행해야 한다.</li> <li>3. CDI 환자가 재실하였던 방은 매일, 그리고 퇴실 후 아포 사멸에 효과가 있는 화학제를 이용하여 살균할 것을 권고한다.</li> <li>4. 소독과 청소에 대한 표준화된 매뉴얼을 만들고 과정의 적절성에 대해 평가한다.</li> <li>5. 모니터링중 발견된 개선이 필요한 사항에 대해서는 즉각 피드백 한다.</li> </ol>
항생제 스텐어드십 프로그램	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 항생제 스텐어드십 프로그램은 CDI 발생의 위험인자를 조절함으로써 CDI 발생을 낮출 수 있다.</li> <li>2. 단순 특정 항생제의 사용 감소를 목표로 하기 보다는 전반적인 항생제 투약의 적절성과 총 사용량을 감소시키도록 노력한다.</li> </ol>

Abbreviations: CDI, C. difficile infection.



만 지금까지 보고된 머신러닝 모델들은 외부검증이 이루어진 경우가 드물고 전향적 연구를 통해 임상성 유용성을 증명한 연구는 현재까지 보고된 바가 없는 실정이다[72].

CDI의 치료에 관련하여 최근 2021년 IDSA/SHEA은 새로운 가이드라인을 발행하였다. 개정된 가이드라인에서 CDI의 초치료 및 재발 시 모두 경구 vancomycin 보다는 Fidaxomicin을 투약하도록 권고하였다[74]. 경구 Fidaxomicin은 전신 흡수가 거의 되지 않고 *C. difficile*만을 목표로 하는 스펙트럼이 좁은 항생제이기에 장내 정상 세균총을 보존한다는 장점이 있다[75]. Fidaxomicin은 Vancomycin에 비해 치료 종결 4주 후에도 효과가 지속될 확률이 16% 더 높은 것으로 알려져 있다[74]. 추가적으로, 재발성 CDI 환자에서 이후의 재발을 방지하기 위해 Toxin B에 대한 단클론 항체인 Bezlotoxumab을 항생제와 함께 투약할 것을 권고하였다[74,76]. 그러나 이들 약제는 비용 등의 문제로 아직 국내 도입이 되지 않았다. 기존 약제에 비하여 더 효과적이고 장내 세균총에 영향을 미치지 않는 신약들은 CDI의 감염관리 측면에서도 중요한 요소로 작용할 것이며, 이러한 약제들의 적극적인 국내 도입이 시급한 상황이다.

## Conclusion

*C. difficile*는 균종의 고유한 특성과 강한 병독성을 갖는 균주의 출현, 항생제를 투약 받거나 감염에 취약한 환자군의 증가와 맞물려 원내감염의 주요원인균으로 부상되었다. 현재까지 감염관리는 위험인자의 조절(항생제 스튜어디십 프로그램을 통한 항생제 사용의 적정성 증가), 환자 감시와 조기 인지(CDI 감시 체계 및 신속하고 정확한 진단), 이를 통한 전파 차단(환자 격리, 의료진과 환자의 손 위생, 물품과 환경 소독 등)을 중심으로 변들 형태의 감염관리가 권고되었다(Table 2). 이러한 권고 사항은 미국과 유럽의 가이드라인 뿐만 아니라 국내의 실정에 고려하여 2017년 공표된 의료관련감염 표준예방지침의 일부로서 발표된 “의료기관의 *C. difficile* 감염예방지침”에 잘 정리되어 있다[77]. 그러나 현실에서 이러한 모든 요소를 시행하는 것은 어려우며 개별 인자의 효과와 효율성에 대한 고려도 부족하였다.

최근에 발표된 일련의 연구와 가이드라인의 추세는 단순한 이론적 근거 이상으로 임상적 효과와 효율성 측면에 대한 접근이 이루어지고 있다. 예를 들면, 감염관리의 여러 요소 중 아포에 대한 살균 효과가 있는 화학제로 병실을 소

독하는 것이 가장 높은 수준의 CDI 감소를 기대할 수 있으며 비용 효과적인 방법으로 분석되었다. 반면, 비누와 손을 이용한 손 씻기를 무조건적으로 강조하기 보다는, 비록 아포에 대한 살균효과가 없더라도 알코올을 이용한 손위생도 함께 권장하고, 손 위생의 방법보다는 그 수행율을 향상시키는 것을 더 강조하고 있다. 또한, CDI에 관련된 수많은 감염중재 요소를 모두 시행하는 것 보다는 그 중 일부 요소만을 선택하여 가장 효과적인 감염관리중재가 무엇일지 예측하는 수학적 모델 연구가 발표되고 있다. 실현가능하며 효율적인 *C. difficile*의 감염관리 대한 의문은 지속적으로 제기되고 있으며, 향후에도 이에 대한 연구가 더욱 활발히 이루어질 것으로 보인다. 이와 더불어 CDI를 효과적으로 치료하고 재발을 예방할 수 있는 신약의 개발은 원내 *C. difficile*의 오염밀도 자체를 낮출 수 있을 것이며, 감염관리 측면에서도 중요한 요소가 될 것으로 예상되고 있다. 또한, CDI 환자에 대한 전장유전자분석을 통한 역학조사나 머신러닝 모델 통한 환자의 예측은 전통적인 기법보다 더 높은 수준으로 *C. difficile* 병원소와 전파경로를 파악하고 신속하고 정확한 진단과 감염관리에 도움 줄 것으로 기대되는 바이다.

미국의 경우 Centers for Disease Control and Prevention의 의료기관 감염 보고 및 감시 체계인 National Healthcare Safety Network를 통해 다제내성균과 더불어 CDI 감염을 전국적으로 함께 감시하고 있다. 국내의 질병관리청은 지정전염병 6종과 더불어 전국의료관련감염 감시체계(Korean National healthcare associated Infections Surveillance System, KONIS)를 마련하여 중환자실감염과 수술부위 감염을 대상으로 감시를 진행하고 있으나 아직 CDI에 대한 체계적인 국가적 감시체계는 존재하지 않는 실정이다[78]. 전국적인 의료감시체계와 이를 통해 수집된 자료와 역학은 의료관련 감염 정책 수립을 위한 가장 중요한 기초정보가 된다는 점에서 CDI 감염 또한 전국 감시체계 내에서 감시 및 관리되어야 할 것이다.

## References

1. Hall IC, O'Toole E. Intestinal flora in new-born infants: with a description of a new pathogenic anaerobe, *Bacillus difficilis*. Am J Dis Child 1935;49:390-402.
2. Zhu D, Sorg JA, Sun X. *Clostridioides difficile* biology: sporulation, germination, and corresponding therapies for *C. difficile* infection. Front Cell Infect Microbiol 2018;8:29.
3. Leffler DA, Lamont JT. *Clostridium difficile* infection. N

- Engl J Med 2015;372:1539-48.
4. Kyne L, Warny M, Qamar A, Kelly CP. Asymptomatic carriage of *Clostridium difficile* and serum levels of IgG antibody against toxin A. N Engl J Med 2000;342:390-7.
5. Seekatz AM, Rao K, Santhosh K, Young VB. Dynamics of the fecal microbiome in patients with recurrent and nonrecurrent *Clostridium difficile* infection. Genome Med 2016;8:47.
6. 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:e1-48.
7. Marra AR, Perencevich EN, Nelson RE, Samore M, Khader K, Chiang HY, et al. Incidence and outcomes associated with *Clostridium difficile* infections: a systematic review and meta-analysis. JAMA Netw Open 2020;3:e1917597.
8. Guh AY, Mu Y, Winston LG, Johnston H, Olson D, Farley MM, et al.; Emerging Infections Program *Clostridioides difficile* Infection Working Group. Trends in U.S. burden of *Clostridioides difficile* infection and outcomes. N Engl J Med 2020;382:1320-30.
9. Han SH, Kim H, Lee K, Jeong SJ, Park KH, Song JY, et al. Epidemiology and clinical features of toxigenic culture-confirmed hospital-onset *Clostridium difficile* infection: a multicentre prospective study in tertiary hospitals of South Korea. J Med Microbiol 2014;63(Pt 11):1542-51.
10. Pai H, Kim YJ, Kim JE, Bae IK, Choi WS, Lee DG. Epidemiology of *Clostridium* infection in Korean hospitals and development of guideline for CDI control in hospital. Cheongju: Korea Centers for Disease Control and Prevention; 2014 Dec. Report No.: 11-1352159-000270-01.
11. Kim J, Kim B, Lee CS, Kim ES, Lee SH, Kim YS, et al. Active surveillance of *Clostridioides difficile* infections in 10 tertiary hospitals. Infect Chemother 2021;53(Suppl 2):264-6.
12. Tschudin-Sutter S, Kuijper EJ, Durovic A, Vehreschild MJGT, Barbut F, Eckert C, et al. Guidance document for prevention of *Clostridium difficile* infection in acute healthcare settings. Clin Microbiol Infect 2018;24:1051-4.
13. Kim KH, Fekety R, Batts DH, Brown D, Cudmore M, Silva J Jr, et al. Isolation of *Clostridium difficile* from the environment and contacts of patients with antibiotic-associated colitis. J Infect Dis 1981;143:42-50.
14. Dubberke ER, Reske KA, Noble-Wang J, Thompson A, Killgore G, Mayfield J, et al. Prevalence of *Clostridium difficile* environmental contamination and strain variability in multiple health care facilities. Am J Infect Control 2007;35:315-8.
15. Lewis SJ, Heaton KW. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. Scand J Gastroenterol 1997;32:920-4.
16. Public Health England. Updated guidance on the management and treatment of *Clostridium difficile* infection. <https://www.gov.uk/government/publications/clostridium-difficile-infection-guidance-on-management-and-treatment> (Updated on May 2013).
17. Crobach MJ, 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 Suppl 4:S63-81.
18. Kelly CR, Fischer M, Allegretti JR, LaPlante K, Stewart DB, Limketkai BN, et al. ACG clinical guidelines: prevention, diagnosis, and treatment of *Clostridioides difficile* infections. Am J Gastroenterol 2021;116:1124-47.
19. Centers for Disease Control and Prevention. National Healthcare Safety Network (NHSN). <https://www.cdc.gov/nhsn/index.html> (Updated on 15 October 2021).
20. Doll M, Marra AR, Apisarnthanarak A, Al-Maani AS, Abbas S, Rosenthal VD. Prevention of *Clostridioides difficile* in hospitals: a position paper of the International Society for Infectious Diseases. Int J Infect Dis 2021;102:188-95.
21. National Healthcare Safety Network (NHSN). Patient safety component manual. [https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/psmanual\\_current.pdf](https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/psmanual_current.pdf) (Updated on January 2021).
22. Muto CA, Blank MK, Marsh JW, Vergis EN, O'Leary MM, Shutt KA, et al. Control of an outbreak of infection with the hypervirulent *Clostridium difficile* BI strain in a university hospital using a comprehensive "bundle" approach. Clin Infect Dis 2007;45:1266-73.
23. Grigoras CA, Zervou FN, Zacharioudakis IM, Siettos CI, Mylonakis E. Isolation of *C. difficile* carriers alone and as part of a bundle approach for the prevention of *Clostridium difficile* infection (CDI): a mathematical model based on clinical study data. PLoS One 2016;11:e0156577.
24. Louh IK, Greendyke WG, Hermann EA, Davidson KW, Falzon L, Vawdrey DK, et al. *Clostridium difficile* infection in acute care hospitals: systematic review and best practices for prevention. Infect Control Hosp Epidemiol 2017;38:476-82.
25. Barker AK, Scaria E, Safdar N, Alagoz O. Evaluation of the cost-effectiveness of infection control strategies to reduce hospital-onset *Clostridioides difficile* infection. JAMA Netw Open 2020;3:e2012522.
26. Barker AK, Scaria E, Alagoz O, Sethi AK, Safdar N. Reducing *C. difficile* in children: an agent-based modeling approach to evaluate intervention effectiveness. Infect Control Hosp Epidemiol 2020;41:522-30.
27. Teltsch DY, Hanley J, Loo V, Goldberg P, Gursahaney

- A, Buckeridge DL. Infection acquisition following intensive care unit room privatization. *Arch Intern Med* 2011;171:32-8.
28. Brouqui P. Should we provide acute care in single or double room occupancy? *Clin Microbiol Infect* 2016;22:402.
29. Vaisman A, Jula M, Wagner J, Winston LG. Examining the association between hospital-onset *Clostridium difficile* infection and multiple-bed room exposure: a case-control study. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2018;39:1068-73.
30. Dubberke ER, Carling P, Carrico R, Donskey CJ, Loo VG, McDonald LC, et al. Strategies to prevent *Clostridium difficile* infections in acute care hospitals: 2014 update. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2014;35 Suppl 2: S48-65.
31. Sethi AK, Al-Nassir WN, Nerandzic MM, Bobulsky GS, Donskey CJ. Persistence of skin contamination and environmental shedding of *Clostridium difficile* during and after treatment of *C. difficile* infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010;31:21-7.
32. Johnson S, Gerding DN, Olson MM, Weiler MD, Hughes RA, Clabots CR, et al. Prospective, controlled study of vinyl glove use to interrupt *Clostridium difficile* nosocomial transmission. *Am J Med* 1990;88:137-40.
33. Perry C, Marshall R, Jones E. Bacterial contamination of uniforms. *J Hosp Infect* 2001;48:238-41.
34. Jabbar U, Leischner J, Kasper D, Gerber R, Sambol SP, Parada JP, et al. Effectiveness of alcohol-based hand rubs for removal of *Clostridium difficile* spores from hands. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010;31:565-70.
35. Isaacson D, Haller B, Leslie H, Roemer M, Winston L. Novel handwashes are superior to soap and water in removal of *Clostridium difficile* spores from the hands. *Am J Infect Control* 2015;43:530-2.
36. Hsu J, Abad C, Dinh M, Safdar N. Prevention of endemic healthcare-associated *Clostridium difficile* infection: reviewing the evidence. *Am J Gastroenterol* 2010;105: 2327-39; quiz 2340.
37. Knight N, Strait T, Anthony N, Lovell R, Norton HJ, Sautter R, et al. *Clostridium difficile* colitis: a retrospective study of incidence and severity before and after institution of an alcohol-based hand rub policy. *Am J Infect Control* 2010;38:523-8.
38. Rupp ME, Cavalieri RJ, Lyden E, Kucera J, Martin M, Fitzgerald T, et al. Effect of hospital-wide chlorhexidine patient bathing on healthcare-associated infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012;33:1094-100.
39. Kengen R, Thoonen E, Daveson K, Loong B, Rodgers H, Beckingham W, et al. Chlorhexidine washing in intensive care does not reduce bloodstream infections, blood culture contamination and drug-resistant microorganism acquisition: an interrupted time series analysis. *Crit Care Resusc* 2018;20:231-40.
40. Noto MJ, Domenico HJ, Byrne DW, Talbot T, Rice TW, Bernard GR, et al. Chlorhexidine bathing and health care-associated infections: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015;313:369-78.
41. Jury LA, Guerrero DM, Burant CJ, Cadnum JL, Donskey CJ. Effectiveness of routine patient bathing to decrease the burden of spores on the skin of patients with *Clostridium difficile* infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2011;32:181-4.
42. Shaughnessy MK, Micielli RL, DePestel DD, Arndt J, Strachan CL, Welch KB, et al. Evaluation of hospital room assignment and acquisition of *Clostridium difficile* infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2011;32:201-6.
43. Manian FA, Meyer L, Jenne J. *Clostridium difficile* contamination of blood pressure cuffs: a call for a closer look at gloving practices in the era of universal precautions. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996;17:180-2.
44. Brooks S, Khan A, Stoica D, Griffith J, Friedeman L, Mukherji R, et al. Reduction in vancomycin-resistant *Enterococcus* and *Clostridium difficile* infections following change to tympanic thermometers. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998;19:333-6.
45. Ofstead CL, Hopkins KM, Buro BL, Eiland JE, Wetzler HP. Challenges in achieving effective high-level disinfection in endoscope reprocessing. *Am J Infect Control* 2020;48:309-15.
46. McMullen KM, Zack J, Coopersmith CM, Kollef M, Dubberke E, Warren DK. Use of hypochlorite solution to decrease rates of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28:205-7.
47. Ray AJ, Deshpande A, Fertelli D, Sitzlar BM, Thota P, Sankar C T, et al. A multicenter randomized trial to determine the effect of an environmental disinfection intervention on the incidence of healthcare-associated *Clostridium difficile* infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2017;38:777-83.
48. Vianna PG, Dale CR Jr, Simmons S, Stibich M, Licitra CM. Impact of pulsed xenon ultraviolet light on hospital-acquired infection rates in a community hospital. *Am J Infect Control* 2016;44:299-303.
49. Pegues DA, Han J, Gilmar C, McDonnell B, Gaynes S. Impact of ultraviolet germicidal irradiation for no-touch terminal room disinfection on *Clostridium difficile* infection incidence among hematology-oncology patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2017;38:39-44.
50. Marra AR, Schweizer ML, Edmond MB. No-touch disinfection methods to decrease multidrug-resistant organism infections: a systematic review and meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2018;39:20-31.
51. Barbut F. How to eradicate *Clostridium difficile* from the environment. *J Hosp Infect* 2015;89:287-95.
52. Lindsay PJ, Rohailla S, Taggart LR, Lightfoot D, Havey T, Daneman N, et al. Antimicrobial stewardship and inten-



- sive care unit mortality: a systematic review. *Clin Infect Dis* 2019;68:748-56.
53. Kaki R, Elligsen M, Walker S, Simor A, Palmay L, Dane-man N. Impact of antimicrobial stewardship in critical care: a systematic review. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66:1223-30.
54. Feazel LM, Malhotra A, Perencevich EN, Kaboli P, Diekema DJ, Schweizer ML. Effect of antibiotic stewardship programmes on *Clostridium difficile* incidence: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2014;69:1748-54.
55. Kim SH, Yoon JG, Park HJ, Won H, Ryoo SS, Choi E, et al. Effects of a comprehensive antimicrobial stewardship program in a surgical intensive care unit. *Int J Infect Dis* 2021;108:237-43.
56. Stevens V, Dumyati G, Fine LS, Fisher SG, van Wijn-gaarden E. Cumulative antibiotic exposures over time and the risk of *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2011;53:42-8.
57. Brown KA, Fisman DN, Moineddin R, Daneman N. The magnitude and duration of *Clostridium difficile* infection risk associated with antibiotic therapy: a hospital cohort study. *PLoS One* 2014;9:e105454.
58. Lawes T, Lopez-Lozano JM, Nebot CA, Macartney G, Subbarao-Sharma R, Wares KD, et al. Effect of a national 4C antibiotic stewardship intervention on the clinical and molecular epidemiology of *Clostridium difficile* infections in a region of Scotland: a non-linear time-series analysis. *Lancet Infect Dis* 2017;17:194-206.
59. Yun JH, Park GE, Ki HK. Correlation between antibiotic consumption and the incidence of healthcare facility-onset *Clostridioides difficile* infection: a retrospective chart review and analysis. *Antimicrob Resist Infect Control* 2021;10:117.
60. Riggs MM, Sethi AK, Zabarsky TF, Eckstein EC, Jump RL, Donskey CJ. Asymptomatic carriers are a potential source for transmission of epidemic and nonepidemic *Clostridium difficile* strains among long-term care facility residents. *Clin Infect Dis* 2007;45:992-8.
61. Guerrero DM, Becker JC, Eckstein EC, Kundrapu S, Deshpande A, Sethi AK, et al. Asymptomatic carriage of toxigenic *Clostridium difficile* by hospitalized patients. *J Hosp Infect* 2013;85:155-8.
62. Blixt T, Gradel KO, Homann C, Seidelin JB, Schønning K, Lester A, et al. Asymptomatic carriers contribute to nosocomial *Clostridium difficile* infection: a cohort study of 4508 patients. *Gastroenterology* 2017;152:1031-41.e2.
63. Lanzas C, Dubberke ER. Effectiveness of screening hospital admissions to detect asymptomatic carriers of *Clostridium difficile*: a modeling evaluation. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2014;35:1043-50.
64. Longtin Y, Paquet-Bolduc B, Gilca R, Garenc C, Fortin E, Longtin J, et al. Effect of detecting and isolating *Clostridium difficile* carriers at hospital admission on the incidence of *C. difficile* infections: a quasi-experimental controlled study. *JAMA Intern Med* 2016;176:796-804.
65. Kwok CS, Arthur AK, Anibueze CI, Singh S, Cavallazzi R, Loke YK. Risk of *Clostridium difficile* infection with acid suppressing drugs and antibiotics: meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1011-9.
66. Gao XW, Mubasher M, Fang CY, Reifer C, Miller LE. Dose-response efficacy of a proprietary probiotic formula of *Lactobacillus acidophilus* CL1285 and *Lactobacillus casei* LBC80R for antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile*-associated diarrhea prophylaxis in adult patients. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1636-41.
67. Kotowska M, Albrecht P, Szajewska H. *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:583-90.
68. Su GL, Ko CW, Bercik P, Falck-Ytter Y, Sultan S, Weizman AV, et al. AGA clinical practice guidelines on the role of probiotics in the management of gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 2020;159:697-705.
69. Popovich KJ, Snitkin ES. Whole genome sequencing-implications for infection prevention and outbreak investigations. *Curr Infect Dis Rep* 2017;19:15.
70. Janezic S, Rupnik M. Development and implementation of whole genome sequencing-based typing schemes for *Clostridioides difficile*. *Front Public Health* 2019;7:309.
71. Kuenzli AB, Burri S, Casanova C, Sommerstein R, Buetti N, Seth-Smith HMB, et al. Successful management of a *Clostridioides difficile* ribotype 027 outbreak with a lean intervention bundle. *J Hosp Infect* 2020;106:240-5.
72. Luz CF, Vollmer M, Decruyenaere J, Nijsten MW, Glasner C, Sinha B. Machine learning in infection management using routine electronic health records: tools, techniques, and reporting of future technologies. *Clin Microbiol Infect* 2020;26:1291-9.
73. Oh J, Makar M, Fusco C, McCaffrey R, Rao K, Ryan EE, et al. A generalizable, data-driven approach to predict daily risk of *Clostridium difficile* infection at two large academic health centers. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2018;39:425-33.
74. Johnson S, Laverne V, Skinner AM, Gonzales-Luna AJ, Garey KW, Kelly CP, et al. Clinical practice guideline by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA): 2021 focused update guidelines on management of *Clostridioides difficile* infection in adults. *Clin Infect Dis* 2021;73:e1029-44.
75. Louie TJ, Cannon K, Byrne B, Emery J, Ward L, Eyben M, et al. Fidaxomicin preserves the intestinal microbiome during and after treatment of *Clostridium difficile* infection (CDI) and reduces both toxin reexpression and recurrence of CDI. *Clin Infect Dis* 2012;55(Suppl 2):S132-42.

76. Hengel RL, Ritter TE, Nathan RV, Van Anglen LJ, Schroeder CP, Dillon RJ, et al. Real-world experience of bezlotoxumab for prevention of *Clostridioides difficile* infection: a retrospective multicenter cohort study. *Open Forum Infect Dis* 2020;7:ofaa097.
77. Korea Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for prevention and control of healthcare associated infections. Cheongju; Korea Centers for Disease Control and Prevention, 2017:183-210.
78. Korea Disease Control and Prevention Agency. <https://kdca.go.kr/contents.es?mid=a20301080100> (Updated on 2 June 2021).