

## *Clostridium difficile* 독소 A 및 독소 B 검출을 위한 효소면역법의 비교

신보문 · 유수진 · 오혜전

인제의대 상계백병원 진단검사의학과

### Comparison of Two Enzyme Immunoassay for Detection of *Clostridium difficile* Toxin A and Toxin B

Bo-Moon Shin, M.D., Soo-Jin Yoo, M.D., and Hye Jun Oh, M.T.

Department of Laboratory Medicine, Sanggye Paik Hospital, Inje University, Seoul, Korea

**Background :** Enzyme immunoassay (EIA) capable of detecting both toxin A and toxin B is strongly recommended for the diagnosis of *Clostridium difficile* associated disease. Therefore, we evaluated two different EIAs for the detection of *C. difficile* toxin A/B.

**Methods :** For a total of 228 stool specimens we performed bacteriologic cultures for *C. difficile* and examined for toxin A and toxin B using enzyme linked fluorescent immunoassay (ELFA; VIDAS CDAB, Bio-Merieux sa, France) and ELISA (C.DIFFICILE TOX A/B II, TECHLAB, USA). We also performed PCR assays for toxin A and B genes in 117 *C. difficile* isolates that grew from the stool cultures and compared the results with those obtained with the two different EIAs.

**Results :** The concordance rate between ELFA and ELISA was 85.5% (195/228). Using the culture and PCR results as the standard, the sensitivity/specificity of the ELFA and ELISA were 65.0%/72.1% and 71.8%/70.3%, and for positive/negative predictive values were 78.4%/69.6% and 71.8%/70.3%, respectively ( $P$  value >0.05). No differences were observed between the results of ELFA and ELISA with toxin A<sup>+</sup> toxin B<sup>+</sup> strains of *C. difficile*.

**Conclusions :** The sensitivity of the ELISA was slightly higher than that of ELFA for toxin A and toxin B, but the specificity and positive predictive value of the ELFA were rather higher than those of the ELISA, although no statistical differences were observed. A bacteriologic culture and PCR assay for toxin genes are recommended in case the both EIAs are negative. (*Korean J Lab Med* 2009;29:122-6)

**Key Words :** *Clostridium difficile*, Toxin A, Toxin B, Enzyme immunoassay, PCR

## 서 론

*Clostridium difficile*은 위막성 대장염(pseudomembranous

colitis)이나 *C. difficile* 연관 설사 등 병원 감염을 일으키는 원인균 중의 하나로 정확한 진단이 중요하다[1]. 세포독성을 이용한 세포배양 검사가 진단의 표준법으로 널리 시행되었지만 검사 방법의 변경에 의해 민감도가 달라지며 세포배양을 위한 시설 등이 필요하므로 일반적인 진단법으로 사용하기는 용이하지 않다 [1, 2]. 따라서 신속한 진단을 위해 일반적으로 라텍스 응집법을 이용한 항원 검사를 시행하거나 효소면역법을 이용한 독소(독소 A 혹은 독소 B) 검사를 시행하게 되는데, 항원검사는 독소 자체를 검출하는 것이 아니어서 과잉 진단의 문제가 있을 수 있으므로 변검체에서 독소 A 혹은 독소 A와 독소 B를 동시에 검출하

Received : November 11, 2008

Manuscript No : KJLM2192

Revision received : January 5, 2009

Accepted : January 5, 2009

Corresponding author : Bo-Moon Shin, M.D.

Department of Laboratory Medicine, Sanggye Paik Hospital,  
Inje University, 761-1 Sanggye 7-dong, Nowon-gu, Seoul  
139-707, Korea  
Tel : +82-2-950-1227, Fax : +82-2-950-1224  
E-mail : bmshin@unitel.co.kr

\*본 연구는 2008년도 인제대학교 학술연구조성비의 지원으로 이루어진 것임.

는 효소면역법을 사용하는 경우가 많다[2-5]. 독소 A 효소면역법에 관한 연구에 따르면 검출률은 9.8-26.2%이고, 임상 증상 혹은 세균배양을 기준시 80-90% 정도의 일치율을 나타내었다[6-8]. 그러나 최근 독소 A 음성 변이주의 증가에 대한 보고가 국내외에서 증가하면서, 효소면역법을 사용한 독소 A의 검출률이 낮아지는 문제점이 대두되어 임상미생물 검사실에서 사용하는 *C. difficile*의 독소 검출법은 독소 A 및 독소 B를 동시에 검출하는 검사법을 사용하여야 하는 시점에 도달하였고 이들 검사법에 대한 적절성 평가가 필요하게 되었다[9-16]. 본 연구에서는 현재 국내에서 사용되고 있는 독소 A 및 독소 B (독소 A/B)를 동시에 검출하는 효소면역법인 enzyme linked fluorescent immunoassay (ELFA)와 ELISA를 비교하여 이들 검사의 유용성을 평가해 보고자 하였다.

## 재료 및 방법

항생제 연관 설사증 및 기타 원인에 의한 설사를 주소로 하여 2008년 1월부터 9월 사이에 *C. difficile* 배양 검사가 의뢰되었던 설사변을 cycloserine cefoxitin fructose agar (Becton Dickinson, Sparks, MD, USA)에 접종하여 48-72시간 혐기성 배양을 시행하였다. 의심되는 균주를 분리하여 아포염색(spore stain) 및 Vitek ANA 혐기성세균 동정카드(bio-Merieux sa, Marcy-l'Etoile, France)를 이용하여 동정을 하였다. 배양 검체 중 독소 A/B 검사가 의뢰된 일부 검체를 냉장보관 후 4시간 이내 ELFA를 원리로 하는 VIDAS *C. difficile* CDAB assay (bio Merieux sa, Marcy-l'Etoile, France; 이하 VIDAS)와 C.DIFFICILE TOX A/B II (TECHLAB, Blacksberg, VA, USA; 이하 TECHLAB)를 사용하여 각 검사키트의 지침에 따라 독소 A/B 검사를 시행하였다. 균이 배양된 경우 Kato 등[17]의 방법을 참조하여 독소 A 및 독소 B PCR 검사를 시행하였다. 독소 A 유전자에 대한 PCR은 NK9 (CCACCAGCTGCAGCCATA)-NK11 (TGAT-GCTAATAATGAATCAAAATGGTAAC) 시발체를 사용하여, 증폭산물의 전기영동 후 1,200 bp 밴드가 관찰되면 독소 A 양성

으로, 700 bp 밴드가 관찰되면 독소 A 유전자 변이주, 밴드가 관찰되지 않으면 독소 A 음성으로 판정하였다. 독소 B 유전자에 대한 PCR은 NK104 (GTGTAGCAATGAAAGTCCAAGTT-TACGC)-NK105 (CACTTAGCTCTTTGATTGCTGCACC) 시발체를 사용하여 시행하였다. 증폭산물은 전기영동 후 205 bp의 밴드가 관찰되면 양성으로 판정하였다.

PCR 결과의 독소 A 혹은 독소 B 하나라도 양성인 균주는 PCR 양성으로 간주하였다. 배양 음성인 검체는 *C. difficile* 음성으로 독소 A 및 B 음성으로 간주하였다. VIDAS에서 equivocal결과를 보인 검체는 두 효소면역법의 민감도, 특이도, 양성 및 음성 예측률 산정시 모두 제외하였다. 통계처리에는 SAS (version 9.1, Cary, NC, USA)를 사용하였다.

## 결 과

*C. difficile* 배양이나 독소검사가 의뢰되었던 920건의 검체 중 배양이나 효소면역법에 의한 독소검사를 같이 시행하지 못한 경우를 제외하고 총 228건에 대한 결과를 분석하였다. 두 효소면역법간의 일치율은 VIDAS에서 equivocal을 보인 16예를 제외하면 85.5% (195/228)였다(Table 1). 배양에서 *C. difficile*이 분리된 검체는 155예로, 독소양성주(A<sup>+</sup>B<sup>+</sup>) 93예(60.0%), 변이주(A<sup>-</sup>B<sup>+</sup>) 24예(15.5%), 독소음성주(A<sup>-</sup>B<sup>-</sup>) 38예(24.5%)이었다. *C. difficile* 배양과 VIDAS 및 TECHLAB 결과의 일치율은 각각 60.8% (129/212) 및 60.5% (138/228)이었다(Table 2). 두 효소면역법 모두에서 양성을 보인 96예 중 75예는 배양 양성/PCR 양성이었으나 17예는 배양 음성이었고 4예는 배양 양성/PCR 음성이었다. 두 효소면역법 모두에서 음성을 보인 99예 중 43예

**Table 1.** Comparison of toxin A and B enzyme immunoassay results

	ELFA (VIDAS)			Total
	(+)	equivocal	(-)	
ELISA (+)	96	5	16	117
(TECHLAB) (-)	1	11	99	111
Total	97	16	115	228

Abbreviation: ELFA, enzyme linked fluorescent assay.

**Table 2.** Comparison of ELFA (VIDAS) and ELISA (TECHLAB) tests with *C. difficile* culture and PCR assay detecting both toxin A and B

	Culture positive (N=155)		Culture negative (N=73)	Total
	PCR positive*	PCR negative		
ELFA				
+	76 (65.0%)	4 (10.5%)	17 (23.3%)	97 (42.6%)
Equivocal	6 (5.1%)	3 (7.9%)	7 (9.6%)	16 (7.0%)
-	35 (29.9%)	31 (81.6%)	49 (67.1%)	115 (50.4%)
ELISA				
+	84 (71.8%)	7 (18.4%)	26 (35.6%)	117 (51.3%)
-	33 (28.2%)	31 (81.6%)	47 (64.4%)	111 (48.7%)
Total	117 (100%)	38 (100%)	73 (100%)	228 (100%)

\**C. difficile* toxin A and/or toxin B gene positive strains

Abbreviation: ELFA, enzyme linked fluorescent assay.

만 배양 음성이었고, 56예는 배양 양성이었었는데, 이중 27예는 PCR 양성, 29예는 PCR 음성이었다. 두 효소면역법에서 불일치를 보인 33예 중 TECHLAB 양성/VIDAS equivocal이었던 5예는 배양 양성/PCR 양성 1예, 배양 양성/PCR 음성 1예, 배양 음성 3예의 결과를 보였으며, VIDAS 음성/TECHLAB 양성인 16예는 6예가 배양 음성이었고, 8예는 배양 양성/PCR 양성이었으며 2균주는 배양 양성/PCR 음성이었다. VIDAS 양성/TECHLAB 음성인 1예는 배양 양성/PCR 양성이었으며 TECHLAB 음성/VIDAS equivocal이었던 11예는 4예가 배양 음성이었고, 5예는 배양 양성/PCR 양성, 2예는 배양 양성/PCR 음성이었다.

$A^+B^+ C. difficile$  (93예) 및  $A^-B^+ C. difficile$  (24예)에 대한 VIDAS 및 TECHLAB의 검출률은 각각 59.1% (55/93)/66.7% (16/24) 및 72.0% (67/93)/70.8% (17/24)로 통계적 차이는 없었다.  $A^-B^- C. difficile$ 에 대한 VIDAS 및 TECHLAB의 위양성률은 10.5% (4/38) 및 18.4% (7/38)로 역시 통계학적 차이가 없었다.

따라서 민감도는 독소 A/B PCR 양성인 117주를 기준으로 하고, 특이도는 배양 음성인 73주 및 배양 양성/PCR 음성인 독소 음성주 38균주를 합한 111주를 기준으로 산정하였다. Equivocal 16예를 제외한 VIDAS의 민감도 및 특이도는 65.0% (76/117)/72.1% (80/111)였고, TECHLAB의 민감도 및 특이도는 71.8% (84/117)/70.3% (78/111)이었으나 통계적인 차이는 없었다. 양성 및 음성 예측률은 VIDAS는 78.4% (76/97)/69.6% (80/115)였고, TECHLAB은 71.8% (84/117)/70.3% (78/111)로 통계적 차이는 없었다.

## 고 찰

효소면역법을 이용한 *C. difficile* 독소 검출은 검사가 비교적 용이하며, 독소 양성 및 음성 유무를 신속하게 판별하는 장점이 있다. 따라서 배양이나 세포독성검사보다는 효소면역법으로 *C. difficile* 독소를 검출하는 기관이 많은데, 같은 효소면역법이라도 제조회사에 따라 민감도, 특이도가 다를 수 있고, 각 국가 간 균주의 성상이 달라 검출률에 차이를 보일 수 있다[2-6, 18-25]. 최근까지는 국내에서도 독소 A만을 검출하는 효소면역검사법을 사용하였으나,  $A^-B^+ C. difficile$  변이주 증가에 따라 독소 A 및 독소 B를 동시에 검출하는 시약들이 출시 사용하게 되었다. 그러나 효소면역법만으로 독소 유무를 임상에 보고 할 경우  $A^-B^+ C. difficile$  변이주의 빈도가 증가하는 우리나라의 경우[12-15] 이들 검사가 실질적으로 환자의 진단에 얼마나 도움이 될 수 있는지에 대한 연구가 많지 않아[18], 배양 및 PCR을 시행하여 이

들 진단시약에 대한 비교 평가를 시행하였다.

본 연구에서 두 효소면역법의 일치율은 85.5%로, 같은 제조회사간의 독소 A 시약만을 비교했던 연구보다는 검사법간의 일치율이 높았다[19]. VIDAS에서 equivocal 결과가 나올 때, 독소 A 검출용 VIDAS CDA2 검사와는 달리 재검에 대한 권고가 없으므로, VIDAS의 equivocal 결과를 어떻게 판정 혹은 해석해야 하는가의 문제가 있다.

불일치를 보인 33예는 주로 TECHLAB에서 양성이었으나 VIDAS에서는 equivocal (5예) 혹은 음성(16예)을 보인 경우로, TECHLAB에서는 음성이었으나 VIDAS에서 양성(1예) 혹은 equivocal (11예) 결과를 보인 경우보다 많았다. 이러한 결과는 TECHLAB 시약의 감도가 VIDAS 시약에 비해 높다고 볼 수 있는 측면과 TECHLAB 시약의 위양성률이 높을 수 있다는 두 가지 가능성이 있다. 이는 배양 및 PCR 독소 A/B 검사를 기준으로 한 민감도 및 양성 예측률에서 TECHLAB 시약의 민감도가 71.8%로 VIDAS 시약의 65.0%에 비해 높으나, TECHLAB 시약의 양성예측률이 71.8%로 VIDAS 시약의 78.4%에 비해 낮아 위양성률이 다소 간 높음을 알 수 있었다. 불일치 사례 중 VIDAS 음성이면서 TECHLAB 양성인 16예 중 8예(50%)만 배양 양성/PCR 양성이고, 8예는 배양 음성 혹은  $A^-B^- C. difficile$  균주였고, VIDAS 양성/TECHLAB 음성인 1예가 배양 양성/PCR 양성주였던 결과는 이러한 점을 뒷받침해준다고 볼 수 있다. 본 연구에서  $A^+B^+ C. difficile$  및  $A^-B^+ C. difficile$  균주에 대한 VIDAS 및 TECHLAB의 검출률이 통계적으로 차이가 없었다.

일반적으로 *C. difficile*의 독소 검출을 위한 세포독성검사가 표준법으로 여겨지지만, 검사실 간의 표준이 정해져 있지 않고, 판독자의 주관 및 세포배양의 술기 및 장비에 따른 문제점들로 인해 완벽한 표준검사법은 아니다[2, 23, 26]. 따라서 검사실에서 비교적 용이하게 사용할 수 있는 효소면역법으로 독소 유무를 진단하는 기관들이 많지만 변검체를 대상으로 하는 효소면역법은 변 검체내의 여러 방해인자로 인해 혈청 검체로 시행하는 효소면역법과는 달리 상대적으로 감도가 낮을 수 밖에 없는 한계점을 가지고 있다. 다른 연구결과에 의하면 독소 A/B 효소면역법의 민감도는 일부의 경우를 제외하고는 대부분 80-90% 이상을 보이고 있는데, 이는 검사실에서 실제적으로 나타나는 성적보다는 높은 것으로 추정된다[20-24]. 이들 연구들은 평가의 기준이 대부분 세포독성검사법이어서, 배양을 통해 얻은 균주를 PCR로 검증한 본 연구보다 상대적으로 민감도가 높았을 것으로 여겨지며, 일부에서는 높은 민감도를 보인 검사시약으로 평가되었으나 수 년에 걸친 실질 검사 기간동안 민감도가 기대치보다 낮아 검사방법을 변경한 보고도 있으므로, 효소면역법의 민감도

는 전반적으로 60-80% 정도로 보는 것이 적정할 것으로 사료된다[24, 25].

본 연구가 변 검체에서 직접 독소 A/B PCR을 시행한 것이 아니므로 배양 음성인 경우라도 독소 A 혹은 독소 B의 존재 여부를 완전 배제하기는 어렵지만, 두 효소면역법 모두에서 음성을 보인 99예 중 56예(56.6%)가 배양 양성이었으며, 이중 27예가 PCR 양성, 29예는 PCR 음성이었던 결과를 보면 검출률 및 민감도는 효소면역법보다 배양법이 더 높다고 판단하여, 배양 음성 결과를 효소면역법에서 음성으로 판정하였다. 이러한 배양이나 PCR 검사가 뒷받침 되지 않은 효소면역법의 위양성 결과는 환자에게 불필요한 항생제가 투여되거나, vancomycin 내성균주의 출현 및 진단이 지연되는 경우를 초래 할 가능성이 있다[27].

결론적으로 독소 A 및 독소 B에 대한 검출 민감도는 TECH-LAB의 효소면역법이 다소간 높았고, 특이도 및 양성 예측률은 VIDAS법이 높았으나, 통계학적으로는 차이가 없었다. 그러나 효소면역법에서 음성이 나올 경우, 배양 및 PCR 검사로 확진을 하는 것이 바람직하다고 판단된다.

## 요 약

**서론 :** *Clostridium difficile* 연관 질환을 진단하기 위해서는 독소 A<sup>-</sup>, 독소 B<sup>+</sup> *C. difficile*을 포함하여 진단할 수 있는 독소 A/B 효소면역법이 요구된다. 이에 *C. difficile* 독소 A 및 B를 동시에 검출하는 두 종류의 효소면역법을 비교하여 진단적 의의를 평가하고자 하였다.

**재료 및 방법 :** *C. difficile* 배양 검사가 의뢰되었던 228예의 설사변을 대상으로 혐기성 배양을 시행하였으며, 같은 검체로 enzyme linked fluorescent immunoassay (ELFA)법 (VIDAS CDAB, bio-Merieux sa, France)과 ELISA법(C. DIFFICILE TOX A II, TECHLAB, USA)을 이용한 독소 A/B 검사를 시행하였다. 배양에서 분리된 *C. difficile* 117 균주를 대상으로 독소 A 및 독소 B 유전자에 대한 PCR 검사를 시행하고 그 결과를 두 종류의 효소면역법 결과와 비교하였다.

**결과 :** ELFA와 ELISA법 간의 결과 일치율은 85.5% (195/228)였다. 독소 A 및 독소 B 유전자 PCR 및 배양을 기준으로 한 ELFA와 ELISA의 민감도 및 특이도는 각각 65.0%/72.1% 및 71.8%/70.3%였다. 양성 및 음성 예측률은 ELFA법이 78.4%/69.6%, ELISA법이 71.8%/70.3%이었다(*P* value >0.05). ELFA와 ELISA법에 의한 A<sup>-</sup>B<sup>+</sup> *C. difficile*의 독소 검출은 차이가 없었다.

**결론 :** 독소 A 및 독소 B에 대한 검출 민감도는 ELISA법이

다소 높았으며, 특이도 및 양성 예측률은 ELFA법이 높았지만, 통계학적인 차이는 없었다. 그러나 효소면역법 음성인 경우 배양 및 PCR 검사를 시행할 필요가 있다고 사료된다.

## 참고문헌

- Wilkins TD and Lysterly DM. *Clostridium difficile* testing: after 20 years, still challenging. J Clin Microbiol 2003;41:531-4.
- Musher DM, Manhas A, Jain P, Nuila F, Waqar A, Logan N, et al. Detection of *Clostridium difficile* toxin: comparison of enzyme immunoassay results with results obtained by cytotoxicity assay. J Clin Microbiol 2007;45:2737-9.
- Staneck JL, Weckbach LS, Allen SD, Siders JA, Gilligan PH, Coppitt G, et al. Multicenter evaluation of four methods for *Clostridium difficile* detection: immunoCard C. *difficile*, cytotoxin assay, culture and latex agglutination. J Clin Microbiol 1996;34:2718-21.
- Peterson LR, Olson MM, Shanholtzer CJ, Gerding DN. Results of a prospective, 18-month clinical evaluation of culture, cytotoxin testing, and culturerette brand (CDT) latex testing in the diagnosis of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. Diag Microbiol Infect Dis 1988; 10:85-91.
- Lysterly DM, Neville LM, Evans DT, Fill J, Allen S, Greene W, et al. Multicenter evaluation of the *Clostridium difficile* TOX A/B test. J Clin Microbiol 1998;36:184-90.
- Fedorok D, Engler HD, O'Shaughnessy EM, Williams EC, Reichelderer CJ, Smith WI Jr. Evaluation of two rapid assays for detection of *Clostridium difficile* toxin A in stool specimens. J Clin Microbiol 1999;37:3044-7.
- Kang JO, Chae JD, Eom JI, Han D, Park PW, Park IK, et al. Comparison of *Clostridium difficile* toxin A immunoassay with cytotoxicity assay. Korean J Clin Microbiol 2000;3:43-7. (강정옥, 채정돈, 엄정인, 한동수, 박필환, 박일규 등. *Clostridium difficile* 독소 A 면역검사와 세포독성 검사의 비교. 대한임상미생물학회지 2000;3:43-7.)
- Lee SH and Pai CH. Clinical significance of VIDAS *Clostridium difficile* Toxin A immunoassay. Korean J Clin Pathol 1996;16:563-9. (이성희 및 배지현. VIDAS를 이용한 *Clostridium difficile* Toxin A 검사의 임상적 고찰. 대한임상병리학회지 1996;16:563-9.)
- Rupnik M, Kato N, Grabnar M, Kato H. New types of toxin A-negative, toxin B-Positive strains among *Clostridium difficile* isolates from Asia. J Clin Microbiol 2003;41:1118-25.
- Samra Z, Talmor S, Bahar J. High prevalence of toxin A-negative

- toxin B-positive *Clostridium difficile* in hospitalized patients with gastrointestinal disease. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002;43:189-92.
11. Drudy D, Harnedy N, Fanning S, O'Mahony R, Kyne L. Isolation and characterisation of toxin A-negative, toxin B-positive *Clostridium difficile* in Dublin, Ireland. *Clin Microbiol Infect* 2007;13:298-304.
  12. Shin BM and Kuak EY. Characterization of a toxin A-negative, toxin B-positive variant strain of *Clostridium difficile*. *Korean J Lab Med* 2006;26:27-31. (신보문 및 곽은영. 독소 A 음성, 독소 B 양성 *Clostridium difficile* 변이주에 관한 연구. 대한진단검사의학회지 2006;26:27-31.)
  13. Kim H, Riley TV, Kim M, Kim CK, Yong D, Lee K, et al. Increasing prevalence of toxin A-negative, toxin B-positive isolates of *Clostridium difficile* in Korea: impact on laboratory diagnosis. *J Clin Microbiol* 2008;46:1116-7.
  14. Shin BM, Kuak EY, Yoo SJ, Shin WC, Yoo HM. Emerging toxin A-B+ variant strains of *Clostridium difficile* responsible for pseudomembranous colitis at a tertiary care hospital. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008;60:333-7.
  15. Shin BM, Kuak EY, Yoo HM, Kim EC, Lee K, Kang KO, 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.
  16. Shin BM and Lee EJ. Comparison of Toxin A enzyme linked fluorescence assay and latex agglutination based on *Clostridium difficile* culture and Toxin A and B PCR assay. *Korean J Clin Microbiol* 2005; 8:130-5. (신보문 및 이은주. *Clostridium difficile* 배양 및 Toxin A, B PCR 검사를 기준으로 한 Toxin A 면역검사 및 라텍스 응집검사의 비교 분석 및 의의. 대한임상임상생물학회지 2005;8:130-5.)
  17. Kato H, Kato N, Watanabe K, Iwai N, Nakamura H, Yamamoto T, et al. Identification of toxin A-negative, toxin B-positive *Clostridium difficile* by PCR. *J Clin Microbiol* 1998;36:2178-82.
  18. Kang JO, Shin BM, Han D, Choi TY. Evaluation of the VIDAS CDAB kits for the detection of the *Clostridium difficile* toxin A and B. *Korean J Clin Microbiol* 2008;11:107-11. (강정옥, 신보문, 한동수, 최태열. *Clostridium difficile* 독소 A와 독소 B를 동시에 검출하는 VIDAS CDAB 검사키트의 평가. 대한임상임상생물학회지 2008;11:107-11.)
  19. Yoo SJ, Kang JO, Oh HJ, Shin BM. Comparison of two enzyme immunoassays for *Clostridium difficile* Toxin A. *Korean J Lab Med* 2006; 26:408-11. (유수진, 강정옥, 오혜전, 신보문. *Clostridium difficile* 독소 A 검출을 위한 효소면역법의 비교. 대한진단검사의학회지 2006;26:408-11.)
  20. Barbut F, Delmee M, Brazier JS, Petit JC, Poxton IR, Rupnik M, et al. A European survey of diagnostic methods and testing protocols for *Clostridium difficile*. *Clin Microbiol Infect* 2003;9:989-96.
  21. Turgeon DK, Novicki TJ, Quick J, Carlson L, Miller P, Ulness B, et al. Six rapid tests for direct detection of *Clostridium difficile* and its toxins in fecal samples compared with the fibroblast cytotoxicity assay. *J Clin Microbiol* 2003;41:667-70.
  22. Reyes RC, John MA, Ayotte DL, Covacich A, Milburn S, Hussain Z. Performance of TechLab C.DIFF QUIK CHEK and TechLab C.DIFFICILE TOX A/B II for the detection of *Clostridium difficile* in stool samples. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007;59:33-7.
  23. van den Berg RJ, Bruijnesteijn van Coppenraet LS, Gerritsen HJ, Endtz HP, van der Vorm ER, Kuijper EJ. Prospective multicenter evaluation of a new immunoassay and real-time PCR for rapid diagnosis of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in hospitalized patients. *J Clin Microbiol* 2005;43:5338-40.
  24. Aldeen WE, Bingham M, Aiderzada A, Kucera J, Jense S, Carroll KC. Comparison of the TOX A/B test to a cell culture cytotoxicity assay for the detection of *Clostridium difficile* in stools. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2000;36:211-3.
  25. Ticehurst JR, Aird DZ, Dam LM, Borek AP, Hargrove JT, Carroll KC. Effective detection of toxigenic *Clostridium difficile* by a two-step algorithm including tests for antigen and cytotoxin. *J Clin Microbiol* 2006;44:1145-9.
  26. Delmee M, Van Broeck J, Simon A, Janssens M, Avesani V. Laboratory diagnosis of *Clostridium difficile* associated diarrhoea: a plea for culture. *J Med Microbiol* 2005;54:187-91.
  27. Harris AD, Samore MH, Lipsitch M, Kaye KS, Perencevich E, Carmeli Y. Control-group selection importance in studies of antimicrobial resistance: examples applied to *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococci*, and *Escherichia coli*. *Clin Infect Dis* 2002;15:1558-63.