

## 작은와포자충증

### Cryptosporidiosis

#### 유재란

건국대학교 의학전문대학원 환경생물학교실

#### Jae-Ran Yu, M.D., Ph.D.

Department of Environmental and Tropical Medicine,  
Konkuk University School of Medicine, Seoul, Korea

책임저자 주소: 143-729, 서울시 광진구 화양동 1

건국대학교 의학전문대학원 환경생물학교실

Tel: 02-2030-7818, Fax: 02-2030-7845

E-mail: maria205@kku.ac.kr

투고일자: 2010년 6월 15일, 심사일자: 2009년 6월 21일, 게재확정일자: 2009년 6월 30일

#### Abstract

*Cryptosporidium muris* and *C. parvum* was reported by Tyzzer for the first time in 1907 and 1912, respectively from the mouse gastric gland and small intestine. The first human case was reported in 1976, and the importance of this protozoa as an opportunistic pathogen was recognized after the AIDS became a social issue as a debilitating disease all over the world in 1980s. Cryptosporidiosis provoke primarily diarrhea, and resulting in the most severe infections in immune-compromised individuals. *C. parvum* is a zoonotic pathogen which has a wide range of animal host as well as human. Cattle is known as the most important host among the animal, so they are important infection source as well. Infections can be established by drinking water, recreational water, and vegetables contaminated with *C. parvum* oocysts. But contact-borne infection with infected animals and patients can be possible. *C.*

*parvum* oocysts are highly resistant to the harsh environmental conditions, so they can not be disinfected by conventional chlorine treatment method of the drinking water. Numerous reports of outbreaks of cryptosporidiosis related to drinking water in North America, UK, and Japan suggest that water-borne infection is the major way of transmission.

**Key Words:** *Cryptosporidium*, Diarrhea, AIDS, Zoonotic, Water-borne

#### 서 론

와포자충(*Cryptosporidium*)은 1907년 Tyzzer가 마우스의 위선에서 처음 발견하여 *C. muris*로 명명하였고 1912년에는 마우스의 소장에서 *C. parvum*을 발견 보고하였다.<sup>1-3</sup> 첫 인체 감염례는 1976년에 이르러서야 발표되었는데<sup>4, 5</sup> 그 이후 1980년대에 들어와서 후천성면역결핍증 환자 수가 급속히 증가하게 되었고 이 환자들에 감염되었을 경우 극심한 설사로 인해 탈수로 사망하는 경우가 발생하면서 기회감염성 병원체로 그 중요성이 인식되기 시작하였다. 와포자충은 척추동물 사이에 서로 전파되는 대표적인 인수공통기생충(zoonotic parasitosis)으로 난포낭(oocyst)에 오염된 식수나 야채 등을 섭취하거나 가축이나 애완동물 또는 감염자와의 접촉을 통해 감염된다.<sup>6-8</sup> 와포자충은 외부환경에 대한 저항성이 강하여 감염력이 6개월 이상 유지되며 수돗물 정수장의 염소소독에도 저항성을 가진다.<sup>9, 10</sup> 한편, 와포자충은 수인성원충으로서 그 중요성이 더욱 부각되는데 미국의 경우 조사한 지표수의 80~97%에서 와포자충이 검출된 보고가 있으며 수영장등 물놀이를 위한 시설에서도 와포자충이 발견되어 수인성 감염에 의한 집단 감염의 위험성이 항상 문제가 되고 있다.<sup>11, 12</sup> 와포자충에 속하는 종으로 22종 이상이 알려져 있으나 이중 13종 만이

유효한 것으로 인정되고 있으며 사람에게 감염을 유발할 수 있는 것은 6종으로 알려져있다.<sup>13</sup> 인체에 감염되는 주요 종으로는 *C. parvum*과 *C. hominis*가 있고 이들에 의해 주로 집단감염이 일어난다. 국내에서는 아직 와포자충에 의한 집단감염이 발생되지 않았으나 미국, 캐나다, 일본 등지에서 발생하는 집단감염의 사례로 보아 국내에서도 집단감염 발생에 대한 경각심을 갖는 것이 필수불가결하며 진단법의 개발과 적용, 진단요원에 대한 교육 등으로 집단감염 발생에 대한 예방과 원인 불명의 집단 설사 발생시 작은와포자충에 의한 감염을 규명하려는 노력이 중요하다.

## 본 론

### 1. 생물학적 특성

와포자충은 분류학적으로 첼복포자충문(phylum Apicomplexa), 포자충강(class Sporozoasida), 진구포자충목(order Eucoccidiorida), 와포자충과(family Cryptosporidiidae)에 속한다.<sup>14</sup> 와포자충은 단숙주형 구포자충으로서 무성생식 및 유성생식 세대가 모두 한 숙주에서 이루어지며 여러 단계의 발생 단계를 거친후 난포낭을 형성하고 외부로 배출하게 된다. 즉, 4개의 포자소체(sporozoite)를 포함하고 있는 인체 감염형인 난포낭(크기 직경 5~6 μm

내외)을 섭취하게 되면 장내에서 탈낭하여 포자소체들이 장상피세포내로 침입하여 감염이 성립된다. 포자소체는 영양형으로 발육하고 제1 분열모세포(meront)로 발육한 다음 성숙하여 내부에 8개의 분열소체(merozoite)가 형성되어 장강내로 배출된다. 이 분열소체들은 다시 인접한 장상피세포를 침입하여 새로운 영양형과 제 1형 분열모세포가 형성되는 무성생식 생활환을 돌게 된다. 한편, 일부의 분열소체는 영양형을 거쳐 제 2형의 분열모세포가 되고 분열하여 4개의 분열소체가 생성된 다음 이들이 터져나와 생식세포로 발육한다. 암생식세포(macrogamete)와 수생식세포(microgamete)는 접합 후 난포낭을 생산하게 되는데 두꺼운 벽을 가진 난포낭은 대변과 함께 외부로 배출되고 얇은 벽을 가진 난포낭은 장내에서 탈낭하여 자가감염의 원인이 된다. 전자현미경으로 관찰한 작은와포자충의 형태를 Fig. 1에 제시하였다. 인체 내에서 생활사를 완성하기까지는 약 이틀이 걸리며 잠복기는 2~14일 정도 소요되나, 면역기능이 저하된 경우에는 수개월 동안으로 길어질 수도 있다.<sup>14</sup> 이러한 자가 감염 및 무성생식 생활환 때문에 외부로부터 난포낭을 더 섭취하지 않아도 만성적으로 감염이 지속될 수 있다.

현재까지 적어도 22종 이상의 와포자충이 문헌상 보고되었으나, 숙주특이성, 난포낭의 모양, 기생부위 등을 기준으로 13개의 다른 종이 인정되고 있다.<sup>13</sup> 이들 중 인체에 감염되는 것으로는 6종이 있는데, 즉, 작은와포자충(*Crypto-*

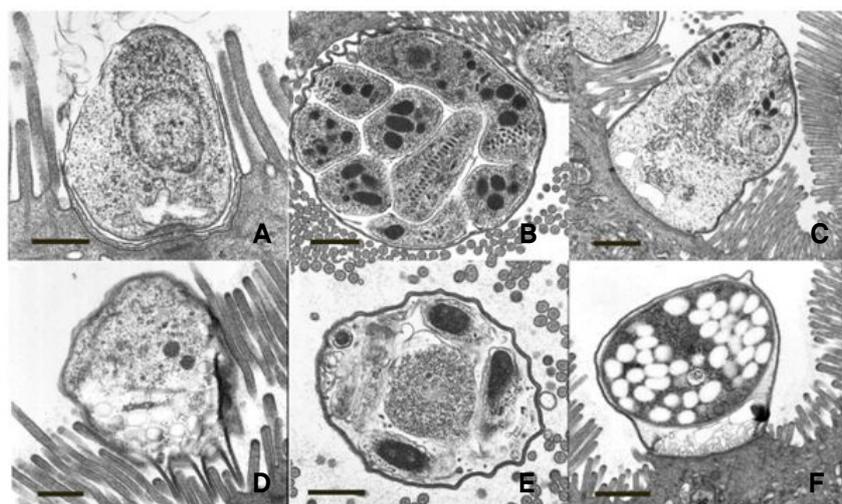


Fig. 1. Various developmental stages of *Cryptosporidium parvum*. (A) Young trophozoite; (B) type I meront; (C) meront showing endopolygeny; (D) macrogametocyte; (E) microgametocyte; (F) immature oocyst.

*sporidium parvum*), 사람와포자충(*C. hominis*), 쥐와포자충(*C. muris*), 개와포자충(*C. canis*), 고양이와포자충(*C. felis*), 칠면조와포자충(*C. meleagridis*) 등이다.<sup>5, 15-19</sup> 인체 감염에 있어서 가장 많은 감염을 일으키는 주요 종은 작은와포자충(*C. parvum*)과 사람와포자충(*C. hominis*)인데 이 두 종은 형태학적으로 매우 유사하여 감별이 불가능하지만 유전적으로는 많은 차이를 보인다. 작은와포자충은 사람 이외에도 소, 양, 염소, 돼지, 쥐 등에도 감염되어 사람과 동물사이에 감염이 전파될 수 있는 인수공통감염체이다. 사람와포자충(*C. hominis*)은 숙주 특이도가 높아 오로지 사람에만 감염되는 종으로 알려졌으나 최근의 연구에서 바다소(Dugong)에도 감염될 뿐만 아니라 실험적으로 소, 양, 돼지에 감염되는 것으로 나타나 이 역시도 인수공통감염체로 분류된다.<sup>15, 20-22</sup> 최근에 들어와서 와포자충에 대한 유전체 연구가 완료되어 <http://cryptodb.org/cryptodb/>를 통해 유전자 정보를 검색할 수 있게 되었다.<sup>23-25</sup>

## 2. 역학

작은와포자충(*Cryptosporidium parvum*)은 전세계적으로 중요한 설사병의 원인체로 1976년 첫 번째 인체 감염례가 보고되었고 그 후 미국과 영국에서 12번의 집단 감염이 보고되었으며, 1993년에는 주민 40만명이 감염된 가장 큰 규모의 수인성 집단 감염이 미국 Wisconsin 주 Milwaukee에서 발생하였다.<sup>4, 5, 26, 27</sup>

Adal 등은(1995) 개발도상국에서는 6.1%에서, 선진국에서는 2.1%의 설사환자에서 작은와포자충이 원인 병원체로 밝혀졌다고 보고하였다.<sup>28</sup> 1986년도에 미국 질병관리본부에서 보고한 바로는 19,817명의 에이즈환자 중 3.6%가 작은와포자충에 감염되었으며 이 중 61%의 환자가 치명적인 증상까지 나타내었다고 하였다.<sup>29</sup> 우리나라에서는 1990년도에 실험실 마우스에서 국내 최초로 작은와포자충이 존재하는 것이 확인되었으며, 1995년도에 백혈병 환자에서 첫 인체 감염례가 검출 보고 되었다.<sup>30, 31</sup> 우리나라의 와포자충 감염률은 지역별로 차이가 있는데 강원도, 충청북도, 전라남도, 경상남도 일부지역의 작은와포자충 감염률은 평균 3.3%이며, 강원도 철원군은 1.9%, 전라남도 곡성군은 8.2~9.3%로 보고되었고 전라남도 화순군 이양면 지역은 보고된 지역 중 가장 높은 40%의 주민이 감염된 것으로 나타나 이 지역에서 작은와포자충이 고도의 풍토병임을 보여준다.<sup>32-34</sup> 한편, 국내에서 면역기능이 정상이면서 설사증세를

보이는 사람 중 1.8%가 작은와포자충에 감염된 것으로 보고되었으며, 에이즈환자에서는 10.5%에서 작은와포자충 감염이 보고되어 정상인의 설사환자 보다 5.8배가 많음을 보여준다.<sup>35, 36</sup>

혈청학적 항체양성률은 오클라호마 어린이 병원에서 보고된 바로는 어린이에서 38%, 청소년에서 58% 이었으며, 생후 6개월부터 13세까지의 어린이 중 70.2%가 작은와포자충에 대한 항체 양성자라는 보고가 있고, 또 다른 보고에서는 미국의 경우 35.0%, 호주 7.6%, 프랑스 50%, 독일 64%로 항체 양성률이 보고되었으며 우리나라에서는 약 34% 인 것으로 보고되었다.<sup>37-39</sup> 작은와포자충에 대한 첫 번째 감염은 10대의 연령대에서 가장 많은 것으로 추측되며 나이가 들수록 재감염 등에 의해 항체를 보유하는 인구가 늘어나는 것으로 나타났다.<sup>39</sup>

오염된 물을 통한 감염은 작은와포자충의 주요 감염 경로인데 북미의 역학조사에서는 4~100%의 지표수가 감염되어 있었으며 난포농이 100 L 당 0.1~10,000개까지 검출되었다.<sup>26</sup> 북미의 지하수의 경우도 9.5~22%에서 작은와포자충 난포농이 검출되었다.<sup>40</sup> 1984년부터 1999년도까지 발생한 수인성 작은와포자충 집단 감염은 주로 북미, 영국, 및 일본에서 보고되었는데 이는 이들 선진국들에서 와포자충 검출방법과 오염 감시 모니터링 시스템이 잘 갖추어져 있기 때문인 것으로 보인다.<sup>29, 41</sup> 가장 큰 규모의 수인성 집단 감염은 앞서도 기술하였듯이 1993년에 미국 Wisconsin 주 Milwaukee에서 발생하였는데 40만명이 감염되었으며 2년 뒤 이들 중 54명이 사망하였다.<sup>27, 42</sup> 오늘날 생활체육으로 많은 사람들이 즐기고 있는 수영장에서 작은와포자충 감염이 일어날 수 있는데 과거 수년간 만여 명의 사람들이 수영장을 통하여 작은와포자충에 감염되었고 특히 기저귀를 차는 영아와 유아들이 이용하는 어린이 풀의 경우에 감염 위험성이 더 높다.<sup>29, 41</sup> 아일랜드, 스페인, 미국 등지에서는 민물과 바닷물이 섞이는 지역에 서식하는 굴과 조개류에서도 작은와포자충이 검출되어 국내에서도 이에 대한 조사가 필요하다고 생각된다.<sup>43-45</sup>

또한, 와포자충의 감염원으로 소의 감염이 역학적으로 특히 중요하다. 전세계적으로 소의 감염은 만연되어 있으며 특히 젖먹이 어린 송아지의 감염률이 높고 설사 증상도 빈번하다.<sup>29</sup> 국내에서 수행된 역학조사에서는 전라남도 곡성군 지역의 한우와 젓소를 비롯한 사슴, 돼지 등이 모두 와포자충에 감염되어 있는 것으로 나타났고 특히 이중에서

도 소는 감염률이 98~100%로 거의 모든 수가 감염되어 있었으며 전남 화순군 이양면의 소에서도 93.3%에서 감염 양성으로 보고되었다.<sup>33, 34</sup>

### 임상적 특성

이 원충의 임상적 증상은 환자의 면역 상태에 따라 다양한 증상을 나타낸다. 주로 설사, 점액 분비, 대변 내 적혈구나 백혈구 감소, 갑작스러운 복통, 미열, 오심과 구토 및 기타 비 특이적 증상 등을 호소하나 대부분 주 증상은 작은와포자충이 소장상피세포에 기생함으로써 수양성 설사를 유발하고 만성일 경우 심한 탈수와 체중 감소를 동반한다. 특히 면역기능에 이상이 있는 환자나 AIDS환자의 경우 설사가 지속되면 생명에 위협을 초래하기도 한다. 소장 이외의 감염은 주로 면역 기능 이상 환자에서 일어나는데 담관, 간, 췌장에 기생하여 담관염, 간염 및 췌장염을 일으키고 호흡기에 감염되어 호흡기 관련 증상(기침, 천명, 쉼 목소리, 단호흡 등)을 나타내기도 한다. 병리조직학적으로는 장관 감염 시 용모 위축, 선와 증식, 점막 층의 염증세포 침윤 등이 관찰 된다. 면역기능이 정상인 50명을 대상으로 평균 설사의 기간을 조사 하였을 때 정상인의 경우 2일에서 26일 사이로 평균 12일 정도로 알려 졌으나, 증상이 멈춘 후 19%의 환자에서 6.9일까지 계속해서 난포낭이 대변내로 배출되었다.<sup>46</sup> 한편 면역기능이 결핍된 환자, 즉, 홍역, HIV 감염자, 항암제 투여자 등에서는 질병의 기간과 정도가 세포면역기능과 많은 관련이 있고 특히 CD4 T세포의 수가 질병의 경중과 많은 관련이 있다고 알려져 있다. 작은와포

자충에 감염된 AIDS 환자에게 항바이러스제제 카테일을 사용하여 highly active anti-retroviral therapy (HAART)를 할 경우 특별히 작은와포자충에 대한 약제를 사용하지 않아도 치유가 되는 것으로 알려 졌다.<sup>47</sup> 아직까지 그 분자 생물학적 병리기전은 알려져 있지 않으나 장상피세포의 apoptosis와 관련이 있을 것으로 추측되며, 용모 위축 등으로 인한 흡수장애와 염증세포에서 분비되는 물질이 전해질 분비유도 및 설사를 유발하는 것으로 생각되고 있다. 이들 설사환자에서 적혈구 침강속도나 C-반응성단백의 수치가 올라간 것과 병리소견상 대장이나 소장 점막의 염증성 미란(erosion)이 관찰되기도 한다.<sup>35</sup>

### 진단 및 치료

와포자충 난포낭 검출을 위한 방법에는 난포낭에 특이적인 염색을 이용한 고전적인 방법과 최근 발달한 분자 생물학적 검출 방법 등이 있다. 가장 경제적이며 보편적으로 이용하는 염색법은 항산성 염색(Modified acid-fast stain)으로 약 5 um 내외의 난포낭이 붉은 색을 띠며 대조염색으로 염색된 주변의 대변 성분 물질과 확연히 구별된다(Fig. 2).<sup>48</sup> 이는 난포낭의 외벽이 산에 저항하는 성질 때문인데 간편하고 빠르며 경제적인 장점이 있으나 민감도와 특이도가 낮고 현미경 관찰시 난포낭을 확실히 구분할 수 있는 전문가적 안목이 있어야만 정확한 진단이 가능하다. 대변 내 포함되어 있는 난포낭을 직접 분리하는 방법으로는 flotation, filtration, immunomagnetic separation (IMS), continuous flow centrifugation, formaline-ether sedimenta-

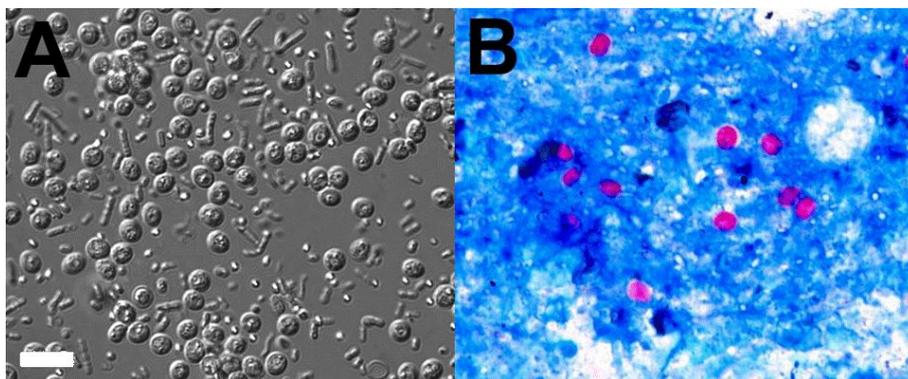


Fig. 2. Oocysts of *Cryptosporidium parvum*. (A) Oocysts (DIC); (B) oocysts stained by modified acid fast staining. Bar, 10 um.

tion (MGL법) 등이 알려져 있다.<sup>49-51</sup> 와포자충의 단클론 및 다클론 항체를 이용한 면역형광염색법이 개발되었으나 비용이 비싸고 민감도나 특이도 측면에서 기존의 염색방법과 크게 다르지 않은 단점이 있다.<sup>52-56</sup> 이러한 단점을 보완하여 개발된 효소면역법(enzyme immunoassay)은 간편하며 민감도와 특이도가 개선되어 난포낭이 적게 배출되는 환자의 경우도 검출률이 높을 뿐만 아니라 최소한의 교육으로 진단할 수 있는 장점을 가지고 있으나 경제적인 측면을 고려하여야 한다.<sup>57, 58</sup> 최근에 개발된 PCR 진단법은 민감도와 특이도가 높아 매우 유용한 방법으로서 작은와포자충의 특이 유전자인 *Cryptosporidium* oocyst wall protein, Cpgp 40/15, small subunit ribosomal RNA, 18S rRNA, heat shock protein 70, CP2, thrombospondin-related adhesive protein of *Cryptosporidium-1*, thrombospondin-related anonymous protein 2 등의 유전자를 증폭하여 진단하는 방법들이 알려져 있다.<sup>18, 59-64</sup> 이러한 모든 진단방법들이 널리 사용되고 있지만 여러 가지의 시료와 각 진단 방법의 특이도와 민감도가 서로 다르기 때문에 몇 가지 진단방법들이 병용되어 사용되고 있는 실정이다. 와포자충에 대한 치료제는 아직도 개발 중에 있으며 몇가지 후보들이 보고되어 있다. 약제 이외에도 경구적 또는 정맥을 통한 수분공급이 와포자충에 감염된 환자에게 가장 중요한 처치중 하나이다.<sup>13</sup> 최근에 미국의 FDA에서 승인한 nitazoxanide (Alinia<sup>TM</sup>)는 1~11세 소아의 작은와포자충, 람블편모충에 의한 설사에 효과가 있다고 알려져 있다.<sup>13</sup> 이 약제를 복용시 설사의 기간과 난포낭 배출을 감소시킨다.<sup>67</sup> 그렇지만 어린이나 면역억제 환자에서의 효용성은 아직 확실하게 검증되지 않았다.<sup>68</sup> Aminoglycoside계 항생제인 paromomycin도 설사의 기간과 난포낭 배출량을 마우스, 소와 조류에서 감소시키는 것으로 알려졌으나 사람에서 효과는 미지수이다.<sup>69, 70</sup> 작은와포자충 감염시 숙주의 면역반응과의 관계, 숙주세포 침입 기전 등에 대한 이해가 부족하고 아직까지 동물실험이 아닌 실험실내에서 배양하는 기술이 개발되지 않아 연구개발을 위한 총체 확보가 쉽지 않은 점 등이 치료제 개발에 걸림돌로 작용하고 있다.

## 결 론

작은와포자충은 오염된 물을 통하여 인체 감염이 이루어

지며, 장내 기생하는 원충이므로 설사를 유발한다. 감염 후 장점막의 세포내 brush-border 에 기생하며, 무성생식과 유성생식이 한 숙주내에서 일어나며, 여러 단계 발육을 거쳐 난포낭을 형성한다. 이 원충은 수돗물 염소소독에 저항을 가지므로 집단으로 발병할 가능성이 높다. 인체감염을 일으키는 와포자충은 6종이고, 그 중 작은와포자충 감염이 가장 많다. 또 작은와포자충은 물이외에도 가축 특히 소의 감염이 역학적으로 중요하며, 인수공통감염을 일으킬 수 있다. 우리나라는 전라남도 화순군에서 주민 40%가 감염되었음을 보고하였다. 또 1993년 미국 Milwaukee에서 주민 40만명이 감염된 적이 있다. AIDS환자나 면역이 억제된 환자에서 지속적인 설사로 사망하기도 한다. 작은와포자충의 진단은 대변을 Modified acid fast stain 하여 붉은색의 난포낭을 검출하거나 PCR등을 이용한다. 최근 물공급이 중요하므로 새로운 진단법과 치료약제 개발에 대한 연구가 진행중이다.

## References

1. Tyzzer EE. A sporozoan found in the peptic glands of the common mouse. Proc Soc Exp Biol Med Assoc 1907;5:12-3.
2. Tyzzer EE. An extracellular Coccidium, *Cryptosporidium muris* (Gen. Et Sp. Nov.), of the gastric Glands of the Common Mouse. J Med Res 1910;23:487-510.3.
3. Tyzzer EE. *Cryptosporidium parvum* (sp. nov.), a coccidium found in the small intestine of the common mouse. Arch Protistenkd 1912;26:394-412.
4. Meisel JL, Perera DR, Meligro C, Rubin CE. Overwhelming watery diarrhea associated with a *cryptosporidium* in an immunosuppressed patient. Gastroenterology 1976;70:1156-60.
5. Nime FA, Burek JD, Page DL, Holscher MA, Yardley JH. Acute enterocolitis in a human being infected with the protozoan *Cryptosporidium*. Gastroenterology 1976;70:592-8.
6. Koch KL, Phillips DJ, Aber RC, Current WL. Cryptosporidiosis in hospital personnel. Evidence for person-to-person transmission. Ann Intern Med 1985;102:593-6.

7. Millard PS, Gensheimer KF, Addiss DG, Sosin DM, Beckett GA, Houck-Jankoski A, Hudson A. An outbreak of cryptosporidiosis from fresh-pressed apple cider. *JAMA* 1994;272:1592-6.
8. Quiroz ES, Bern C, MacArthur JR, Xiao L, Fletcher M, Arrowood MJ, Shay DK, Levy ME, Glass RI, Lal A. An outbreak of cryptosporidiosis linked to a foodhandler. *J Infect Dis* 2000;181:695-700.
9. Lee SU, Joung M, Nam T, Park WY, Yu JR. Quantitative evaluation of infectivity change of *Cryptosporidium parvum* after gamma irradiation. *Korean J Parasitol* 2009;47:7-11.
10. Campbell I, Tzipori AS, Hutchison G, Angus KW. Effect of disinfectants on survival of cryptosporidium oocysts. *Vet Rec* 1982;111:414-5.
11. LeChevallier MW, Norton WD, Lee RG. Occurrence of *Giardia* and *Cryptosporidium* spp. in surface water supplies. *Appl Environ Microbiol* 1991;57:2610-6.
12. Kramer MH, Sorhage FE, Goldstein ST, Dalley E, Wahlquist SP, Herwaldt BL. First reported outbreak in the United States of cryptosporidiosis associated with a recreational lake. *Clin Infect Dis* 1998;26:27-33.
13. Ramirez NE, Ward LA, Sreevatsan S. A review of the biology and epidemiology of cryptosporidiosis in humans and animals. *Microbes Infect* 2004;6:773-85.
14. O'Donoghue PJ. *Cryptosporidium* and cryptosporidiosis in man and animals. *Int J Parasitol* 1995;25:139-95.
15. Morgan-Ryan UM, Fall A, Ward LA, Hijawi N, Sulaiman I, Fayer R, Thompson RC, Olson M, Lal A, Xiao L. *Cryptosporidium hominis* n. sp. (Apicomplexa: Cryptosporidiidae) from *Homo sapiens*. *J Eukaryot Microbiol* 2002;49:433-40.
16. Katsumata T, Hosea D, Ranuh IG, Uga S, Yanagi T, Kohno S. Short report: possible *Cryptosporidium muris* infection in humans. *Am J Trop Med Hyg* 2000;62:70-2.
17. Morgan U, Weber R, Xiao L, Sulaiman I, Thompson RC, Ndiritu W, Lal A, Moore A, Deplazes P. Molecular characterization of *Cryptosporidium* isolates obtained from human immunodeficiency virus-infected individuals living in Switzerland, Kenya, and the United States. *J Clin Microbiol* 2000;38: 1180-3.
18. Pieniasek NJ, Bornay-Llinares FJ, Slemenda SB, da Silva AJ, Moura IN, Arrowood MJ, Ditrich O, Addiss DG. New cryptosporidium genotypes in HIV-infected persons. *Emerg Infect Dis* 1999;5:444-9.
19. Wilson RB, Holscher MA, Lyle SJ. Cryptosporidiosis in a pup. *J Am Vet Med Assoc* 1983;183:1005-6, 965.
20. Morgan UM, Xiao L, Hill BD, O'Donoghue P, Limor J, Lal A, Thompson RC. Detection of the *Cryptosporidium parvum* "human" genotype in a dugong (Dugong dugon). *J Parasitol* 2000;86:1352-4.
21. Widmer G, Akiyoshi D, Buckholt MA, Feng X, Rich SM, Deary KM, Bowman CA, Xu P, Wang Y, Wang X, Buck GA, Tzipori S. Animal propagation and genomic survey of a genotype 1 isolate of *Cryptosporidium parvum*. *Mol Biochem Parasitol* 2000;108:187-97.
22. Akiyoshi DE, Feng X, Buckholt MA, Widmer G, Tzipori S. Genetic analysis of a *Cryptosporidium parvum* human genotype 1 isolate passaged through different host species. *Infect Immun* 2002;70:5670-5.
23. Abrahamsen MS, Templeton TJ, Enomoto S, Abrahante JE, Zhu G, Lancto CA, Deng M, Liu C, Widmer G, Tzipori S, Buck GA, Xu P, Bankier AT, Dear PH, Konfortov BA, Spriggs HF, Iyer L, Anantharaman V, Aravind L, Kapur V. Complete genome sequence of the apicomplexan, *Cryptosporidium parvum*. *Science* 2004;304:441-5.
24. Puiu D, Enomoto S, Buck GA, Abrahamsen MS, Kissinger JC. Crypto DB, the *Cryptosporidium* genome resource. *Nucleic Acids Res* 2004;32:D329-31.
25. Xu P, Widmer G, Wang Y, Ozaki LS, Alves JM, Serrano MG, Puiu D, Manque P, Akiyoshi D, Mackey AJ, Pearson WR, Dear PH, Bankier AT, Peterson DL, Abrahamsen MS, Kapur V, Tzipori S, Buck GA. The genome of *Cryptosporidium hominis*. *Nature* 2004;431: 1107-12.
26. Lisle JK, Rose JB. *Cryptosporidium* contamination of water in the USA and UK: a mini-review. *J Water* 1995; 44:103-77.
27. MacKenzie WR, Schell WL, Blair KA, Addiss DG, Peterson DE, Hoxie NJ, Kazmierczak JJ, Davis JP. A massive outbreak in Milwaukee of cryptosporidium

- infection transmitted through the public water supply. *N Engl J Med* 1994;331:161-7.
28. Adal KA, Sterling CR, Guerrant RL. *Cryptosporidium* and related species. In: Blaser M, J., Smith PD, Ravdin JL, Greenberg HB, Guerrant RL, eds. *Infections of the Gastrointestinal Tract*. New York: Raven Press; 1995: 1107-28.
  29. Fayer R. *Cryptosporidium*: a water-borne zoonotic parasite. *Vet Parasitol* 2004;126:37-56.
  30. Chai JY, Shin SM, Yun JK, Yu JR, Lee SH. Experimental activation of cryptosporidiosis in mice by immunosuppression. *Korean J Parasitol* 1990;28:31-7.
  31. Kang YK, Lee HK, Kim SW, Chi JG. Cryptosporidiosis in a leukemia child with severe diarrhea. *Seoul J Med* 1995;36:29-34.
  32. Seo M, Huh S, Chai JY, Yu JR. An epidemiological survey on *Cryptosporidium parvum* infection of inhabitants in Chorwon-gun, Kangwon-do. *Korean J Parasitol* 2001; 39:201-3.
  33. Chai JY, Lee SH, Guk SM. An epidemiological survey of *Cryptosporidium parvum* infection in randomly selected inhabitants of Seoul and Chollanam-do. *Korean J Parasitol* 1996;34:113-9.
  34. Yu JR, Lee JK, Seo M, Kim SI, Sohn WM, Huh S, Choi HY, Kim TS. Prevalence of cryptosporidiosis among the villagers and domestic animals in several rural areas of Korea. *Korean J Parasitol* 2004;42:1-6.
  35. Lee JK, Song HJ, Yu JR. Prevalence of diarrhea caused by *Cryptosporidium parvum* in non-HIV patients in Jeollanam-do, Korea. *Korean J Parasitol* 2005;43:111-4.
  36. Guk SM, Seo M, Park YK, Oh MD, Choe KW, Kim JL, Choi MH, Hong ST, Chai JY. Parasitic infections in HIV-infected patients who visited Seoul National University Hospital during the period 1995-2003. *Korean J Parasitol* 2005;43:1-5.
  37. Kuhls TL, Mosier DA, Crawford DL, Griffis J. Seroprevalence of cryptosporidial antibodies during infancy, childhood, and adolescence. *Clin Infect Dis* 1994;18: 731-5.
  38. Leach CT, Koo FC, Kuhls TL, Hilsenbeck SG, Jenson HB. Prevalence of *Cryptosporidium parvum* infection in children along the Texas-Mexico border and associated risk factors. *Am J Trop Med Hyg* 2000;62:656-61.
  39. Lee JK, Han ET, Huh S, Park WY, Yu JR. A hospital-based serological survey of cryptosporidiosis in the Republic of Korea. *Korean J Parasitol* 2009;47:219-25.
  40. Hancock CM, Rose JB, Callahan M. Crypto and giardia in US groundwater. *J AM Water Works Assoc* 1998; 90:58-61.
  41. Fayer R, Morgan U, Upton SJ. Epidemiology of *Cryptosporidium*: transmission, detection and identification. *Int J Parasitol* 2000;30:1305-22.
  42. Hoxie NJ, Davis JP, Vergeront JM, Nashold RD, Blair KA. Cryptosporidiosis-associated mortality following a massive waterborne outbreak in Milwaukee, Wisconsin. *Am J Public Health* 1997;87:2032-5.
  43. Chalmers RM, Sturdee AP, Mellors P, Nicholson V, Lawlor F, Kenny F, Timpson P. *Cryptosporidium parvum* in environmental samples in the Sligo area, Republic of Ireland: a preliminary report. *Lett Appl Microbiol* 1997; 25:380-4.
  44. Freire-Santos F, Oteiza-Lopez AM, Vergara-Castiblanco CA, Ares-Mazas E, Alvarez-Suarez E, Garcia-Martin O. Detection of *Cryptosporidium* oocysts in bivalve molluscs destined for human consumption. *J Parasitol* 2000;86:853-4.
  45. Fayer R, Trout JM, Lewis EJ, Santin M, Zhou L, Lal AA, Xiao L. Contamination of Atlantic coast commercial shellfish with *Cryptosporidium*. *Parasitol Res* 2003;89: 141-5.
  46. Jokipii L, Jokipii AM. Timing of symptoms and oocyst excretion in human cryptosporidiosis. *N Engl J Med* 1986;315:1643-7.
  47. Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, Aschman DJ, Holmberg SD. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 1998;338:853-60.
  48. Arrowood MJ, Sterling CR. Isolation of *Cryptosporidium*

- oocysts and sporozoites using discontinuous sucrose and isopycnic Percoll gradients. *J Parasitol* 1987;73:314-9.
49. Chesnot T, Schwartzbrod J. Quantitative and qualitative comparison of density-based purification methods for detection of *Cryptosporidium* oocysts in turbid environmental matrices. *J Microbiol Methods* 2004;58:375-86.
  50. Higgins JA, Trout JM, Fayer R, Shelton D, Jenkins MC. Recovery and detection of *Cryptosporidium parvum* oocysts from water samples using continuous flow centrifugation. *Water Res* 2003;37:3551-60.
  51. Ochiai Y, Takada C, Hosaka M. Detection and discrimination of *Cryptosporidium parvum* and *C. hominis* in water samples by immunomagnetic separation-PCR. *Appl Environ Microbiol* 2005;71:898-903.
  52. Baron EJ, Schenone C, Tanenbaum B. Comparison of three methods for detection of *Cryptosporidium* oocysts in a low-prevalence population. *J Clin Microbiol* 1989;27:223-4.
  53. Kehl KS, Cicirello H, Havens PL. Comparison of four different methods for detection of *Cryptosporidium* species. *J Clin Microbiol* 1995;33:416-8.
  54. Graczyk TK, Cranfield MR, Fayer R. Evaluation of commercial enzyme immunoassay (EIA) and immunofluorescent antibody (FA) test kits for detection of *Cryptosporidium* oocysts of species other than *Cryptosporidium parvum*. *Am J Trop Med Hyg* 1996;54:274-9.
  55. Arrowood MJ, Sterling CR, Healey MC. Immunofluorescent microscopical visualization of trails left by gliding *Cryptosporidium parvum* sporozoites. *J Parasitol* 1991;77:315-7.
  56. Snyder DE. Indirect immunofluorescent detection of oocysts of *Cryptosporidium parvum* in the feces of naturally infected raccoons (*Procyon lotor*). *J Parasitol* 1988;74:1050-2.
  57. Chan R, Chen J, York MK, Setijono N, Kaplan RL, Graham F, Tanowitz HB. Evaluation of a combination rapid immunoassay for detection of *Giardia* and *Cryptosporidium* antigens. *J Clin Microbiol* 2000;38:393-4.
  58. Garcia LS, Shimizu RY. Evaluation of nine immunoassay kits (enzyme immunoassay and direct fluorescence) for detection of *Giardia lamblia* and *Cryptosporidium parvum* in human fecal specimens. *J Clin Microbiol* 1997;35:1526-9.
  59. Spano F, Putignani L, McLauchlin J, Casemore DP, Crisanti A. PCR-RFLP analysis of the *Cryptosporidium* oocyst wall protein (COWP) gene discriminates between *C. wairi* and *C. parvum*, and between *C. parvum* isolates of human and animal origin. *FEMS Microbiol Lett* 1997;150:209-17.
  60. Pedraza-Diaz S, Amar C, McLauchlin J. The identification and characterisation of an unusual genotype of *Cryptosporidium* from human faeces as *Cryptosporidium meleagridis*. *FEMS Microbiol Lett* 2000;189:189-94.
  61. Yu JR, Lee SU, Park WY. Comparative sensitivity of PCR primer sets for detection of *Cryptosporidium parvum*. *Korean J Parasitol* 2009;47:293-7.
  62. Lee SU, Joung M, Ahn MH, Huh S, Song H, Park WY, Yu JR. CP2 gene as a useful viability marker for *Cryptosporidium parvum*. *Parasitol Res* 2008;102:381-7.
  63. Spano F, Putignani L, Guida S, Crisanti A. *Cryptosporidium parvum*: PCR-RFLP analysis of the TRAP-C1 (thrombospondin-related adhesive protein of *Cryptosporidium*-1) gene discriminates between two alleles differentially associated with parasite isolates of animal and human origin. *Exp Parasitol* 1998;90:195-8.
  64. Sulaiman IM, Xiao L, Yang C, Escalante L, Moore A, Beard CB, Arrowood MJ, Lal AA. Differentiating human from animal isolates of *Cryptosporidium parvum*. *Emerg Infect Dis* 1998;4:681-5.
  65. Hsu BM, Wu NM, Jang HD, Shih FC, Wan MT, Kung CM. Using the flowcytometry to quantify the *Giardia* cysts and *Cryptosporidium* oocysts in water samples. *Environ Monit Assess* 2005;104:155-62.
  66. Trotz-Williams LA, Martin SW, Martin D, Duffield T, Leslie KE, Nydam DV, Jamieson F, Peregrine AS. Multiattribute evaluation of two simple tests for the detection of *Cryptosporidium parvum* in calf faeces. *Vet Parasitol* 2005;134:15-23.

67. Amadi B, Mwiya M, Musuku J, Watuka A, Sianongo S, Ayoub A, Kelly P. Effect of nitazoxanide on morbidity and mortality in Zambian children with cryptosporidiosis: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1375-80.
68. Gilles HM, Hoffman PS. Treatment of intestinal parasitic infections: a review of nitazoxanide. *Trends Parasitol* 2002;18:95-7.
69. Fayer R, Ellis W. Paromomycin is effective as prophylaxis for cryptosporidiosis in dairy calves. *J Parasitol* 1993;79:771-4.
70. Sreter T, Szell Z, Varga I. Anticryptosporidial prophylactic efficacy of enrofloxacin and paromomycin in chickens. *J Parasitol* 2002;88:209-11.