

# *Clostridium difficile* 감염의 역학 및 치료

배현주

한양대학교 의과대학 내과학교실

## Current epidemiology and treatment of *Clostridium difficile* infection

Hyunjoo Pai

Department of Internal Medicine, Hanyang University  
College of Medicine, Seoul, Korea

With the emergence of B1/NAP1 strain of *Clostridium difficile*, epidemic feature of *C. difficile* infection (CDI) has been changing in North America. Clinical manifestation of CDI caused by B1/NAP1 strain is more severe resulting in high mortality and complications, and relapse rate is higher. In Korea, the epidemic feature of CDI is not clearly demonstrated yet. Infection by B1/NAP1 strain was reported recently, but the prevalence of the infections by those strains seems to be not high yet. For the management of CDI, conventional treatment of vancomycin or metronidazole is still the choice of treatment, however, several clinical trials of CDI treatment are progressing; fidaxomicin, monoclonal antibody, toxoid vaccine, and luminal non-toxicogenic *C. difficile* infusion. Thus, it is expected to have more effective treatment or prevention modality of CDI in near future.

**Key Words :** *Clostridium difficile*, Epidemiology, Clinical characteristics, Diagnosis, Treatment

## 서론

최근 *Clostridium difficile* infection (이하 CDI)이 전세계적으로 문제가 되고 있다. CDI는 병원 내 항생제를 사용하는 중 혹은 사용 후 발생하는 전형적인 병원 감염으로서 그간 안정적인 발생률을 보였고 합병증이나 사망률도 비교적 낮았다. 그러나 캐나다 퀘벡에서 합병증과 사망률이 높은 중증 CDI가 발생하였고 2000년 이후에는 북미 지역을 중심으로 빠른 속도로 전파되고 있다[1]. 이번 유행은 기존의 *C. difficile*에 비하여 병독성이 강한 B1/NAP1 균주가 원인이다. B1/NAP1 균주는 대륙간 전파되어 2008년에서 2010년에는 아시아 태평양 지역과 중미 지역에서도 감염이 보고되었다[2].

B1/NAP1 균주의 유행으로 인하여 북미 및 유럽에서 CDI 역학이 변화되었고 CDI 치료에 대한 관심이 크게 증가하였다. 이번 종설에서는 CDI의 임상 양상, 최근 CDI 역학의 특징, 기존 치료 및 새로이 도입되고 있는 치료법에 관하여 간단히 살펴보겠다.

## CDI의 임상 양상 및 위험 인자

CDI는 입원한 환자에서 발생하는 설사의 가장 중요한 원인이다. 항생제를 사용하는

Copyright © 2010 by The Korean Society of Infectious Diseases | Korean Society for Chemotherapy

Submitted: 7 December, 2010

Accepted: 7 December, 2010

Correspondence to Hyunjoon Pai, M.D.

Department of Internal Medicine, Hanyang University  
College of Medicine, 17 Hangdang-dong, Sungdong-gu,  
Seoul 133-070, Korea

Tel: +82-2-2290-8356, Fax: +82-2-2298-9183

E-mail: paihj@hanyang.ac.kr

[www.icjournal.org](http://www.icjournal.org)

환자에서는 여러 가지 원인으로 설사가 발생하는데 이러한 항생제-연관 설사의 15-25%가 CDI이다. 그러나 항생제 사용 후 발생한 위막성 대장염의 경우는 95-100%가 CDI인 것으로 알려졌다[3]. 일일 10회 내외의 수양성 설사가 가장 흔한 증상이고 약 28%의 환자에서 발열이 있으며 50%의 환자에서 백혈구 증가를 보인다. 장 내로 알부민이 배출되어서 혈중 저 알부민증이 나타날 수 있다. 일부 중증 감염에서 무력장폐색증이 생겨서 설사가 없으며 독성큰결장증이 나타날 수 있다[3].

대장내시경에서 위막성 대장염이 있으면 CDI로 진단되지만 약 50%의 환자에서만 전형적인 소견을 보이므로 대장내시경의 진단적 민감도는 낮다. 또한 환자의 10-33%에서는 병변이 상행대장에 국한되어서 구불결장경검사로 진단을 놓치기 쉽다[3, 4]. 복부단층촬영검사도 진단에 도움이 된다. 대장벽이 두꺼워져 있고 장 주위 가닥(pericolic stranding), 아코디언 사인 혹은 타겟 사인 등 장점막 부종을 시사하는 소견이 나타나며 52%에서 복수가 관찰된다[4]. 그러나 복부단층촬영 역시 대장내시경과 같이 진단의 민감성은 52%로 낮고 특이성은 93%로 높았다[4].

CDI의 주요 위험인자는 연령, 입원 및 항생제 사용이다[5]. 연령이 높을수록 CDI 발생률이 증가한다. 미국 National Hospital Discharge Survey (NHDS)의 결과에 의하면 CDI 발생률이 65세 이상 연령에서 100,000 환자일당 228, 45-64세 연령에서 40이었고 15-45세 연령에

서는 11이었다. 즉 65세 이상 연령의 CDI 발생률은 45-64세 연령의 5배 이었고 15-45세 연령 보다는 20배 높았다[6].

항생제 사용이 CDI의 위험 인자인 것은 잘 알려져 있다. 여러 항생제를 동시에 투여하면 단일 항생제를 사용할 때 보다 의미 있게 CDI가 증가하였다(4.2 vs 1.4,  $P<0.001$ )[7]. CDI와 유의한 상관관계가 있는 항생제로는 cefotaxime, ceftazidime, amoxicillin, amoxicillin-clavulanic acid, antipseudomonal penicillin, quinolone 및 aminoglycoside 등 대부분의 항생제가 포함된다(Fig. 1)[5]. 항생제 이외에도 최근 영국에서 보고된 바에 의하면 위산 억제제, 특히 PPI가 지역사회에서 발생한 CDI와 유의한 상관관계를 보였고 의미 있는 위험 인자였다(RR 3.5, 95% CI 2.3-5.2)[8].

한편 일부의 환자군에서는 *C. difficile*이 감염되더라도 증상이 없는 무증상보균자로 남는다. 설사가 발생하는 환자과 무증상보균자를 결정하는 요인은 *C. difficile*의 A독소에 대한 항체임이 밝혀졌다. Kyne 등은 입원환자들을 대상으로 연속적으로 혈중 *C. difficile* A 독소에 대한 항체를 측정하였다. 결과 입원 당시 혹은 입원 중 *C. difficile*이 장 집락된 환자 중 무증상 상태로 유지하는 환자는 설사가 발생한 환자 에 비하여 A 독소에 대한 항체 값이 유의하게 높았고( $P<0.001$ ) ELISA로 측정된 혈중 항체 값이 3.0 ELISA unit 이하인 환자들에서 주로 설사가 발생하였다(adjusted OR 48.0, 95% CI, 3.4-678). 그러나 입원 중 *C. difficile* 장 집락이 일어난 환자와 장 집락이 일어나지 않은 환자 사이에는 항체 값에 차이가 없었다. 즉 혈중 A 독소에 대한 항체가 장의 집락을 막지는 못 하지만 집락화 후 증상의 발현에는 영향을 주었다[9].

## CDI의 역학

2000년 이후 북미에서는 CDI의 발생이 크게 증가하였다(Fig. 2). 1996년 미국의 CDI 발생률은 31/100,000인구였으나 2003년 발생률은 61/100,000인구로서 약 2배 증가하였다[6]. 특히 65세 이상의 노인 인구에서 증가 폭이 가장 컸다. 이번 유행 전 미국에서의 CDI 발생률은 발생이 적었던 해는 100,000 환자일당 32-55, 발생이 많았던 해는 64-99 정도이었다[10]. 또한 이번 유행으로 CDI 발생이 증가한 외에도 중증 감염의 빈도가 과거에 비하여 증가되었다. 미국의 한 병원

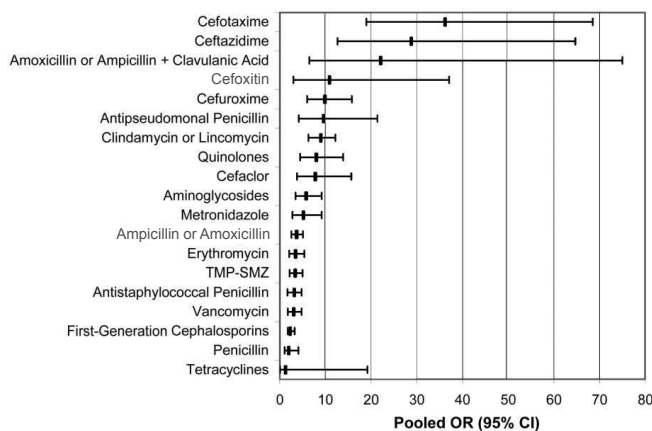


Figure 1. Meta analyses of association between prior antibiotics use and *Clostridium difficile* infection [5].

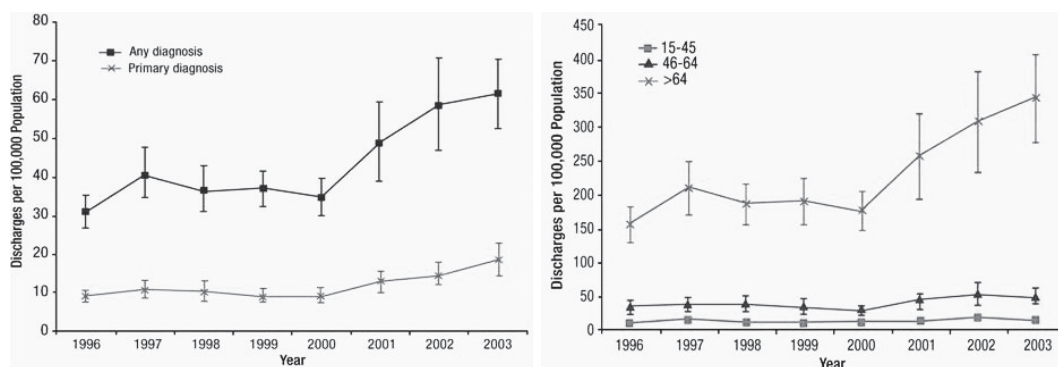


Figure 2. National estimates of US short-stay hospital discharges with *Clostridium difficile* infections as first-listed or any diagnosis (1996-2003) [6].

에서는 1999년 46/100,000 환자일었던 발생률이 2000-2001에는 121/100,000 환자일로 약 3배 증가하였고 5.6%였던 중증 환자(사망 혹은 대장절제술)의 비율도 8.8%로 유의하게 높아졌다( $P=0.004$ )[11]. 캐나다의 한 병원에서는 CDI로 인한 30일 사망률이 6.9%, 1년 사망률이 16.7%로 CDI의 중증도가 매우 높음을 제시하였다[12]. 한편 미국의 펜실베이니아, 뉴저지, 오크하이오 및 뉴햄프셔 등에서 CDI의 위험 요인이 없는 젊은 연령층과 출산 후 산모에서 CDI가 발생한 사례들이 보고되었다[13]. 이처럼 고위험성 균주의 유행은 북미의 CDI 역학에 커다란 변화를 일으키고 있다.

국내의 CDI 역학은 많이 알려지지 않다. 국내 한 병원의 자료를 보면 2009년 평균 발생률은 67.5/100,000환자일(56-99.8)로 NAP1/027 균주 유행 전 미국 병원의 발생률과 유사하거나 조금 높은 정도로 판단된다[14]. 사망률도 낮은 편이고 수술이 필요한 중증 감염의 빈도도 NAP1/027 균주 유행 이전의 미국과 유사하다[15]. 물론 일 개 대학병원 자료이고 기관마다 발생률이 다를 수 있으나 아직 국내에서는 대유행은 발생하지 않은 것으로 판단된다. 국내 분리 균주로 시행한 검사에서 NAP1/027 균주가 몇 주 분리되었으나 임상적 의의는 아직 확실하지 않다[14, 16].

### C. difficile NAP1/027 균주의 특징

최근의 CDI 역학 및 임상 양상의 변화는 기존의 *C. difficile*에 비하여 병독성이 강한 NAP1/027 균주의 유행에서 기인한다[17]. NAP1/027 균주는 기존의 A 독소와 B 독소 이외에 binary toxin을 추가로 생산하지만 binary toxin의 임상적 영향은 아직 명확하지 않다. NAP1/027 균주는 다른 표준 균주에 비하여 A 독소와 B 독소의 생산이 각각 16배와 23배 더 많은 것으로 알려졌고 독소의 과잉생산이 중증 CDI를 일으키는 원인 중 하나로 생각된다[14]. 한편 NAP1/027 균주는 최근 혹은 과거에 동정된 다른 균주들에 비하여 moxifloxacin과 gatifloxacin 내성이 높아서 최근 호흡기 퀴놀론을 많이 사용하면서 NAP1/027 균주가 자연 선택되어 유행이 발생한 것으로 추정된다[11, 18].

### CDI의 진단

CDI는 A&B 독소 EIA 검사와 대변 배양으로 진단한다(Table 1).

**Table 1.** Sensitivity and Specificity of Diagnostic Laboratory Test for *Clostridium difficile* Infection [19-21]

Test	Sensitivity	Specificity
Endoscopy	50%	100%
Culture	90-100%	77-100%
Cell cytotoxin	56-100%	90-100%
EIA toxin A	50-90%	75-100%
EIA toxin A/B	79-80%	98%
GDH EIA	85-100%	50-98%
Real-Time PCR	93%	97%

A&B 독소 EIA 검사는 특이도는 98%로 좋으나 민감도가 보고에 따라 79-80%로 낮아서 문제이다[19-21]. 배양은 독소 검사에 비하여 민감도가 높지만 국내의 경우 신선 배지를 이용한 적합한 배양이 이루어지지 않아서 배양률이 낮은 편이다. 한편 대변에서 균이 배양되어도 독소를 생산하지 않는 균주들이 포함되어 있으므로 배양된 균의 독소 생산 여부를 확인하여야 한다. 그 외 표준 방법으로 세포배양을 통한 세포독소 검사는 보고에 따라 56-100%의 민감도와 90-100%의 특이도를 보이지만 검사 방법이 번거로워서 많이 이용되지 않는다. 최근 대변을 직접 real-time PCR하여 독소 유전자를 검사하는 방법이 나왔는데 이는 기존의 독소 EIA법에 비하여 민감도가 93%로 우수하다고 보고되었으나 아직 많은 경험이 없어서 추후 검증이 필요하겠다[22].

2010년 Infectious Diseases Society of America (IDSA)와 Society of Healthcare Epidemiology of America (SHEA) 가이드라인에서는 진단에 관하여 다음과 같이 권장하였다[23]. 설사가 있는 환자에서 검사하고 치료 후 재검사는 불필요하다. 대변 배양이 가장 민감한 검사이다. 독소 EIA 검사는 빠르고 편리하지만 민감도가 낮다. GDH (glutamate dehydrogenase) 검사 후 배양이나 세포독성 검사를 진행하는 2단계 방법도 쓸 수 있다. Real-time PCR은 민감하고 특이도도 좋으나 아직 자료가 많지 않으므로 추후 검증이 필요하다.

### CDI의 치료

CDI의 치료제로 가장 많이 사용되는 약제는 metronidazole과 vancomycin이다. 이외에 rifaximin, nitazoxanide, teicoplanin, fusidic acid, bacitracin 및 tigecycline을 사용할 수 있으나 metronidazole과 vancomycin을 제외한 다른 약제들은 임상 자료가 충분하지 않다. Vancomycin과 metronidazole의 CDI 치료 효과를 비교한 논문으로서 1983년 Teasley 등은 vancomycin과 metronidazole의 치료 실패율이 각각 0%와 4.7%였고 재발율은 각각 12%와 4.7%로 치료 효과가 비슷하다고 하였다[24]. 반면에 2005년 Musher의 보고에서는 2003-2004년간 일개 병원에서 발생한 CDI에서 metronidazole이 vancomycin에 비하여 치료 결과가 좋지 않았다[25]. 이 논문의 환자군은 사망률이 27%로 매우 높았고 시기적으로도 NAP1/027 유행이 시작된 이후라서 아마도 중증 환자들이 많이 포함되었을 것으로 생각된다. 2007년 Zar 등은 환자의 경증도에 따라 metronidazole의 반응이 달라서 경증의 환자들은 metronidazole이 vancomycin과 비

**Table 2.** Criteria of Severe *Clostridium difficile* Infection [23, 26]

Severe Disease [26]	Severe diseases [23]
Severity score $\geq 2$ points	
1 point	Old age
Age $> 60$ years	WBC $\geq 15,000$ cells/mm <sup>3</sup>
BT $> 38.3^{\circ}\text{C}$	Elevated serum creatinine level
Albumin $< 2.5$ mg/dL	
WBC $\geq 15,000$ cells/mm <sup>3</sup>	
2 points	
PMC	
Hospitalization in ICU	



슷한 효과를 보이지만(완치율 metronidazole vs vancomycin, 90% vs 98%,  $P=0.36$ ) 중증 환자에서는 vancomycin의 치료 효과가 우수하다고 하였다(완치율 metronidazole vs vancomycin, 76% vs 97%,  $P=0.02$ )[26]. 이후 Loui 등도 경증도의 CDI에서는 두 약의 치료 효과가 같으나 중증 CDI에서 vancomycin이 metronidazole보다 치료 효과도 우수하고(84.8% vs 64.9%,  $P=0.042$ ) 재발이 낮았다고 보고하였다(15.4% vs 25.3%,  $P=0.005$ )[27, 28]. 위의 자료들을 기본으로 IDSA & SHEA 가이드라인에서 중증 CDI의 치료에는 vancomycin을 사용할 것을 권장하고 있다[23]. 중증 CDI의 기준은 논문마다 약간의 차이를 보이는데 Zar 등의 논문과 IDSA & SHEA 가이드라인에서 중증 CDI의 기준은 Table 2와 같다.

Fusidic acid, teicoplanin, vancomycin 및 metronidazole의 치료 효과를 비교한 논문에서는 teicoplanin은 치료 효과가 vancomycin이나 metronidazole과 유사하였으나 fusidic acid는 teicoplanin에 비하여 낮은 치료효과를 보였다고 하였다. 그러나 대상 환자수가 적어서 더 검증이 필요하겠다[29]. 그 외 CDI의 치료에 nitazoxanide의 치료 효과가 vancomycin과 비슷하다는 임상연구가 있으나 환자수가 적고 추후 연구가 없으며[30] metronidazole에 rifampin을 추가하여 치료한 임상 결과도 metronidazole 단독 치료에 비하여 우수함을 입증하지 못하였다[31]. 한편 vancomycin 치료 후 2주간 rifaximin을 투여하여서 재발율을 낮추었다는 일부 보고가 있으나 역시 자료가 충분하지 않다[32].

최근 개발 중인 약제로서 fidaxomicin (OPT-80)이 있는데 3상 임상 시험에서 vancomycin과 비교연구를 하였다. 치료 성공률은 fidaxomicin과 vancomycin군이 각각 88.2%와 85.8%로 비슷하였으나 재발율은 fidaxomicin군이 15.4%, vancomycin군이 25.3%로 fidaxomicin군에서 재발율이 낮았다[33]. 같은 연구에서 두 약제의 투여가 장의 정상균총에 미치는 영향을 관찰하기 위하여 fidaxomicin군과 vancomycin군의 약물 투여 전과 투여 후 14일에 대변의 *Bacteroides* spp.의 군집락 수를 비교하였다. 결과 약물 투여 전에는 두 군에서 *Bacteroides*의 군집락 수가 같았으나 투여 후 14일에는 fidaxomicin군에서는 *Bacteroides*의 정상적인 군집락이 유지되었으나 vancomycin군에서는 현저하게 군집락이 감소하였다[34].

항생제 이외의 치료제로서 *C. difficile*의 독소와 결합하는 고분자량 폴리머 경구요법이 시도되었다[35, 36]. Tolevamer로 명명된 고분자량 폴리머는 경구로 투여시 흡수되지 않고 98.5% 이상 대변으로 분비되고 *C. difficile*의 독소와 결합하여 중화시키는 작용이 있다[35]. Vancomycin 500 mg/일과 tolevamer 6 g/일 경구 요법을 비교한 임상 2상 실험에서 tolevamer는 vancomycin 경구요법과 비교하여 열등하지 않은 치료 효과를 보였고 재발율도 열등하지 않았다[36]. 그러나 이후 진행된 임상 3상 실험에서 tolevamer는 vancomycin에 비하여 낮은 치료 효과를 보였고 햄스터 모델과는 달리 사람 장 모델을 이용한 CDI 시험관적 검사에서 세포독성을 중화시키지 않는 것으로 밝혀졌다[37, 38].

CDI의 발생을 막기 위하여 여러 probiotics가 항생제와 함께 투여된다. 그러나 probiotics의 항생제-관련 설사의 발생 억제 효과에 관한 중

거는 불확실하다. 2005년 McFarland는 그간 출판된 25개의 논문을 포함시켜 메타분석하였고 probiotics가 유의하게 항생제-관련 설사를 줄인다고 하였다[39]. 최근 Cochrane systemic review에서는 엄격한 기준을 적용하여 4개의 논문만을 메타분석에 포함시켰고 결과 probiotics의 효과를 입증하지 못하였다[40].

*C. difficile* 장 집락 후에도 무증상 보균자로 남는 환자들에서 A와 B 독소에 대한 항체 값이 높다는 기존 연구에 근거하여[9] A와 B 독소에 대한 사람 단클론 항체를 투여한 임상 시험 결과가 2010년 보고되었다[41]. 단클론항체를 10 mg/kg로 일 회 투여한 군과 투여하지 않은 군간의 무작위대조시험에서 단클론항체 투여가 CDI의 중증도에는 영향을 주지 않았으나 84일간의 추적 관찰에서 단클론항체 투여군에서 유의하게 재발률이 낮았고(7% vs 25%,  $P<0.001$ ), 결과적으로 재입원이 유의하게 감소하였다고 하였다(9% vs 20%,  $P=0.03$ ). 항체의 혈청내 반감기는 A 독소 항체는  $26 \pm 8.4$ 일였고 B 독소 항체는  $22 \pm 13$ 일이었다.

위의 연구가 수동적으로 면역을 증강시키는 방법이라면 백신은 능동 면역을 증강시키는 방법이다. A&B 독소를 포함하는 백신이 개발되었고 최근 임상 연구에서 건강인에게 투여하였을 때 부작용이 없고 항체가 잘 형성되었다고 하였다. 현재 임상 2상 연구가 진행 중이고 결과가 나오면 이 백신이 CDI 발생을 감소시키는지 알 수 있을 것이다[42].

CDI 환자들은 항생제 사용으로 장내 정상균총이 변화되어 있으므로 정상인의 대변을 이식하여 장내 정상균총을 재건하는 치료법이 그간 간헐적으로 시도되었다[43]. 배우자의 정상 변을 필터로 걸러내어 대장 내시경 혹은 L-튜브로 이식하였고 부작용 없이 안전하게 시술되었다. 대부분의 논문은 소수의 증례 보고였으나 치료 성적은 비교적 우수하였다. 최근 메타게놈 연구의 발전으로 장의 정상균총에 대한 연구가 활발해지면서 대변 이식이 다시 인식되고 있다. 2010년 한 연구에서는 계속 재발되는 CDI 환자의 장내 정상균총을 분석하고 이식 후 14일과 33일의 환자 대변과 제공자 대변의 정상균총을 비교하였다[44]. 결과, CDI 환자의 대변은 *Bacteroides*와 *Firmicutes* 군종이 현저히 감소되어 있었고 이식 후 14일에는 두 군종이 증가하여 제공자의 대변과 비슷한 분포를 보였으며 이식 후 33일에도 장내 균의 분포가 상당히 유지되었다고 하였다. 추후 좀더 많은 자료가 쌓이면 대변 이식에 대한 적용 여부가 결정될 것으로 생각된다.

비병원성 *C. difficile*은 자연에 흔히 분포한다. 이를 이용한 생물학적 치료로서 독소를 생산하지 않는 *C. difficile* 주입 요법이 연구 중이다. 동물실험에서 독소를 생산하지 않는 균을 장에 정착시킨 후 독소 생산 균을 투여하면 정착된 비병원성 균이 병원성 균의 감염을 억제한다고 하였다[42]. 2010년 초 건강인에게 비병원성균을 주입하여 안전성을 검증하는 연구가 종료되었으며 2010년 말 환자를 대상으로 하는 임상 연구가 시작된다고 한다.

2010년 IDSA와 SHEA 가이드라인에서는 그간 임상 경험이 풍부한 vancomycin과 metronidazole을 치료의 주축으로 하였다[23]. 간단히 정리하면, 가능한 항생제를 끊고 병세가 중화되면 검사 결과 확인 이전에 항생제를 사용할 것을 권장한다. CDI가 의심되는 환자에서 검사 결과가 음성일 경우는 담당의사의 결정에 따라 항생제를 투여한다; 경도와 중등도 CDI에서는 metronidazole을, 중한 환자에는 초기

에 vancomycin을 권장한다. Metronidazole은 500 mg을 경구로 3회 10-14일 투여하고 vancomycin은 125 mg을 일일 4회 10-14일간 투여한다. CDI의 합병증으로 무력장폐색증이 생긴 경우는 vancomycin 250 mg을 경구 혹은 관장으로 4회 주면서 metronidazole 500 mg을 정맥주사로 8시간 간격으로 투여한다. 임상경과와 관찰을 위해서는 백혈구 수와 혈중 젖산 수치를 측정한다. 임상경과가 매우 중할 때는 대장 절제를 고려하는데 가능한 직장을 희생시키지 않는다.

재발된 환자의 치료법은 다음과 같다. 처음 재발한 환자는 초기 치료와 동일한 약제로 치료한다. Metronidazole은 약 독성때문에 장기간 투여하면 안 된다. 여러 번 재발하는 환자에서는 vancomycin tapering 요법을 시도할 수 있다; 처음 10-14일간 125 mg을 4회 투여하고 이후 일주일간 125 mg을 일일 2회, 이후 1주일 동안 125 mg을 일일 1회 투여하며 이후 2-8주간 2-3일에 일 회 투여하는 방법이다.

## 결론

CDI는 북미와 유럽에서 고병원성 균이 유행하면서 과거와는 다른 역학을 보이고 있으며 임상 양상도 과거에 비하여 훨씬 중한 양상을 보인다. 국내에서는 아직 고병원성 균의 빈도가 낮은 상태이지만 추후 수년간 지속적인 관찰이 필요한 시점이다. CDI의 치료에서는 현재 사용할 수 있는 치료제가 부족하지만 항생제로서 vancomycin과 비슷한 효과를 보이는 fidaxomicin이 개발되었고 생물학적 치료법으로서 비병원성 *C. difficile* 장내 주입 치료 및 독소 백신 등의 연구가 진행 중이다. 이런 연구에서 긍정적인 결과가 나온다면 CDI 치료에 중요한 전기를 맞을 수 있을 것으로 사료된다. 한편 CDI의 발생을 줄이기 위하여서는 불필요한 항생제의 사용을 줄이고 환자의 격리를 포함하는 CDI 감염관리에 대한 노력이 필요하겠다.

## References

- Warny M, Pepin J, Fang A, Killgore G, Thompson A, Brazier J, Frost E, McDonald LC. Toxin production by an emerging strain of *Clostridium difficile* associated with outbreaks of severe disease in North America and Europe. *Lancet* 2005;366:1079-84.
- Clements AC, Magalhães RJ, Tatem AJ, Paterson DL, Riley TV. *Clostridium difficile* PCR ribotype 027: assessing the risks of further worldwide spread. *Lancet Infect Dis* 2010;10:395-404.
- Bartlett JG, Gerding DN. Clinical recognition and diagnosis of *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2008;46 (Suppl 1):S12-8.
- Kirkpatrick ID, Greenberg HM. Evaluating CT diagnosis of *Clostridium difficile* colitis: should CT guide therapy? *AJR Am J Roentgenol* 2001;176:635-9.
- Owens RC Jr, Donskey CJ, Gaynes RP, Loo VG, Muto CA. Antimicrobial-associated risk factors for *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2008;46 (Suppl 1):S19-31.
- McDonald LC, Owings M, Jernigan DB. *Clostridium difficile* infection in patients discharged from US short-stay hospitals, 1996-2003. *Emerg Infect Dis* 2006;12:409-15.
- Thibault A, Miller MA, Gaese C. Risk factors for the development of *Clostridium difficile*-associated diarrhea during a hospital outbreak. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1991;12:345-8.
- Dial S, Delaney JA, Barkun AN, Suissa S. Use of gastric acid-suppressive agents and the risk of community-acquired *Clostridium difficile*-associated disease. *JAMA* 2005;294:2989-95.
- Kyne L, Warny M, Qamar A, Kelly CP. Asymptomatic carriage of *Clostridium difficile* and serum levels of IgG antibody against toxin A. *New Engl J Med* 2000;342:390-7.
- Belmares J, Johnson S, Parada JP, Olson MM, Clabots CR, Bettin KM, Peterson LR, Gerding DN. Molecular epidemiology of *Clostridium difficile* over the course of 10 years in a tertiary care hospital. *Clin Infect Dis* 2009;49:1141-7.
- Muto CA, Pokrywka M, Shutt K, Mendelsohn AB, Nouri K, Posey K, Roberts T, Croyle K, Krystofiak S, Patel-Brown S, Pasculle AW, Paterson DL, Saul M, Harrison LH. 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;26:273-80.
- 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;173:1037-42.
- Rouphael NG, O'Donnell JA, Bhatnagar J, Lewis F, Polgreen PM, Beekmann S, Guarner J, Killgore GE, Coffman B, Campbell J, Zaki SR, McDonald LC. *Clostridium difficile*-associated diarrhea: an emerging threat to pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:635.e1-6.
- Kim J, Pai H, Seo MR, Oh SH, Kim GH, Kang JO, Choi TY. A Prospective Study For *Clostridium difficile* Associated Diarrhea In Korea. Philadelphia: IDSA; 2009; Abst 1023.
- Byun TJ, Han DS, Ahn SB, Cho HS, Kim TY, Eun CS, Jeon YC, Sohn JH, Kang JO. Clinical characteristics and changing epidemiology of *Clostridium difficile*-associated disease (CDAD). *Korean J Gastroenterol* 2009;54:13-9.
- Kim H, Jeong SH, Roh KH, Hong SG, Kim JW, Shin MG, Kim MN, Shin HB, Uh Y, Lee H, Lee K. Investigation of toxin gene diversity. Molecular epidemiology, and antimicrobial resistance of *Clostridium difficile* isolated from 12 hospitals in South Korea. *Korean J Lab Med* 2010;30:491-7.
- Warny M, Pepin J, Fang A, Killgore G, Thompson A, Brazier J, Frost E, McDonald LC. Toxin production by an emerging strain of *Clostridium difficile* associated with outbreaks of severe disease in North America and Europe. *Lancet* 2005;366:1079-84.
- McDonald LC, Killgore GE, Thompson A, Owens RC Jr, Kozakova SV, Sambol SP, Johnson S, Gerding DN. An epidemic, toxin

- gene-variant strain of *Clostridium difficile*. N Engl J Med 2005; 353:2433-41.
19. O'Connor D, Hynes P, Cormican M, Collins E, Corbett-Feeney G, Cassidy M. Evaluation of methods for detection of toxins in specimens of feces submitted for diagnosis of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. J Clin Microbiol 2001;39:2846-9.
20. Snell H, Ramos M, Longo S, John M, Hussain Z. Performance of the TechLab C. DIFF CHEK-60 enzyme immunoassay (EIA) in combination with the *C. difficile* Tox A/B II EIA kit, the Triage *C. difficile* panel immunoassay, and a cytotoxin assay for diagnosis of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. J Clin Microbiol 2004;42:4863-5.
21. 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.
22. Knetsch CW, Bakker D, de Boer RF, Sanders I, Hofs S, Kooistra-Smid AM, Corver J, Eastwood K, Wilcox MH, Kuijper EJ. Comparison of real-time PCR techniques to cytotoxigenic culture methods for diagnosing *Clostridium difficile* infection. J Clin Microbiol. 2010 Oct 27. [Epub ahead of print]
23. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, Kelly CP, Loo VG, McDonald LC, Pepin J, Wilcox MH; Society for Healthcare Epidemiology of America; Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). Infect Control Hosp Epidemiol 2010;31:431-55.
24. Teasley DG, Gerding DN, Olson MM, Peterson LR, Gebhard RL, Schwartz MJ, Lee JT Jr. Prospective randomised trial of metronidazole versus vancomycin for *Clostridium-difficile*-associated diarrhoea and colitis. Lancet 1983;2:1043-6.
25. Musher DM, Aslam S, Logan N, Nallacheru S, Bhaila I, Borchert F, Hamill RJ. Relatively poor outcome after treatment of *Clostridium difficile* colitis with metronidazole. Clin Infect Dis 2005; 40:1586-90.
26. Zar FA, Bakkanagari SR, Moorthi KM, Davis MB. A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea, stratified by disease severity. Clin Infect Dis 2007;45:302-7.
27. Louie TJ, Gerson M, Grimard D, Johnson S, Poirier A, Weiss K, et al. Results of a phase III trial comparing tolevamer, vancomycin and metronidazole in patients with *Clostridium difficile*-associated diarrhea (CDAD). In: Program and abstracts of the 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Chicago: ICAAC; 2007; Abstract K-425a.
28. Pepin J, Alary ME, Valiquette L, Raiche E, Ruel J, Fulop K, Godin D, Bourassa C. Increasing risk of relapse after treatment of *Clostridium difficile* colitis in Quebec, Canada. Clin Infect Dis 2005;40: 1591-7.
29. Wenisch C, Parschalk B, Hasenhüdl M, Hirschl AM, Graninger W. Comparison of vancomycin, teicoplanin, metronidazole, and fusidic acid for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. Clin Infect Dis 1996;22:813-8.
30. Musher DM, Logan N, Bressler AM, Johnson DP, Rossignol JF. Nitazoxanide versus vancomycin in *Clostridium difficile* infection: a randomized, double-blind study. Clin Infect Dis 2009;48: e41-6.
31. Lagrotteria D, Holmes S, Smieja M, Smail F, Lee C. Prospective, randomized inpatient study of oral metronidazole versus oral metronidazole and rifampin for treatment of primary episode of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. Clin Infect Dis 2006;43:547-52.
32. Johnson S, Schriever C, Patel U, Patel T, Hecht DW, Gerding DN. Rifaximin Redux: treatment of recurrent *Clostridium difficile* infections with rifaximin immediately post-vancomycin treatment. Anaerobe 2009;15:290-1.
33. Louie T, Mullane K, Weiss K, et al. A randomized, double-blind clinical trial of OPT-80 versus vancomycin in *Clostridium difficile* infection. In: Program and abstracts of the 19th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Helsinki: ECCMID; 2009; Abstract 0148.
34. Louie TJ, Emery J, Krulicki W, Byrne B, Mah M. OPT-80 eliminates *Clostridium difficile* and is sparing of *bacteroides* species during treatment of *C. difficile* infection. Antimicrob Agents Chemother 2009;53:261-3.
35. Barker RH Jr, Dagher R, Davidson DM, Marquis JK. Review article: tolevamer, a novel toxin-binding polymer: overview of preclinical pharmacology and physiochemical properties. Aliment Pharmacol Ther 2006;24:1525-34.
36. Louie TJ, Peppe J, Watt CK, Johnson D, Mohammed R, Dow G, Weiss K, Simon S, John JF Jr, Garber G, Chasan-Taber S, Davidson DM; Tolevamer Study Investigator Group. Tolevamer, a novel nonantibiotic polymer, compared with vancomycin in the treatment of mild to moderately severe *Clostridium difficile*-associated diarrhea. Clin Infect Dis 2006;43:411-20.
37. Bouza E, Dryden M, Mohammed R, Peppe J, Chasan-Taber S, Donovan J, et al. Results of a phase III trial comparing tolevamer, vancomycin and metronidazole in patients with *Clostridium difficile*-associated diarrhoea. In: The 18th European congress of clinical microbiology and infectious diseases. Barcelona; ECCMID; 2008; Abstract 0464.
38. Baines SD, Freeman J, Wilcox MH. Tolevamer is not efficacious in the neutralization of cytotoxin in a human gut model of *Clostridium difficile* infection. Antimicrob Agents Chemother 2009; 53:2202-4.
39. McFarland LV. Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of *Clostridium difficile* disease. Am J Gastroenterol 2006;101:812-22.
40. Pillai A, Nelson R. Probiotics for treatment of *Clostridium difficile*-associated colitis in adults. Cochrane Database Syst Rev 2008;CD004611.

41. Lowy I, Molrine DC, Leav BA, Blair BM, Baxter R, Gerding DN, Nichol G, Thomas WD Jr, Leney M, Sloan S, Hay CA, Ambrosino DM. Treatment with monoclonal antibodies against *Clostridium difficile* toxins. *N Engl J Med* 2010;362:197-205.
42. Gerding DN, Johnson S. Management of *Clostridium difficile* infection: thinking inside and outside the box. *Clin Infect Dis* 2010;51:1306-13.
43. Bakken JS. Fecal bacteriotherapy for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Anaerobe* 2009;15:285-9.
44. Khoruts A, Dicksved J, Jansson JK, Sadowsky MJ. Changes in the composition of the human fecal microbiome after bacteriotherapy for recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:354-60.