



내과계 중환자실 재원 성인 환자의 *Clostridium difficile* associated Diarrhea에 대한 Metronidazole과 Vancomycin의 치료효과 비교

조은애·이경아·김재송·김수현·손은선*

연세대학교 세브란스병원 약무국
(2017년 3월 6일 접수 · 2017년 4월 24일 수정 · 2017년 5월 18일 승인)

A Comparison of Vancomycin and Metronidazole for the Treatment of *Clostridium difficile*-associated Diarrhea (CDAD) in Medical Intensive Care Unit (MICU)

Eun Ae Cho, Kyung A Lee, Jae Song Kim, Soo Hyun Kim and Eun Sun Son*

Department of Pharmacy, Yonsei University Health System, Seoul 03722, Republic of Korea
(Received March 6, 2017 · Revised April 24, 2017 · Accepted May 18, 2017)

ABSTRACT

Background: *Clostridium difficile* associated diarrhea (CDAD) is a leading cause of hospital-associated gastrointestinal illness. Risk factors for CDAD include advanced age, long-term admission, antibiotics, proton-pump inhibitor or H₂ blocker use and immunosuppression. The practice guideline of American Journal of Gastroenterology (2013) suggests metronidazole for the first-line therapy of mild-moderate CDAD as well as vancomycin for severe CDAD. MICU inpatients receiving stress ulcer prophylaxis and antibiotics are susceptible to nosocomial CDAD. Therefore, this study aimed to evaluate occurrence and treatment of CDAD in MICU. **Methods:** Patients who were admitted to the MICU and had CDAD from August 2012 to August 2015 were analyzed retrospectively. **Results:** Of the 90 patients with CDAD, 20 patients (22.2%) had mild-moderate CDAD (16 received metronidazole and 4 received vancomycin therapy) and 70 patients (77.8%) had severe CDAD (54 received metronidazole and 16 received vancomycin therapy). Among the patients with mild-moderate CDAD, treatment with metronidazole or vancomycin resulted in same clinical cure in 50% of the patients ($p=1.00$). Among the patients with severe CDAD, treatment with metronidazole or vancomycin resulted in clinical cure in 40.7% and 50.0% of the patients, respectively ($p=0.511$). Clinical symptoms recurred in 7.4% of the severe CDAD patients treated with metronidazole and 6.3% of those treated with vancomycin ($p=0.875$). **Conclusion:** Our findings suggest that metronidazole and vancomycin are equally effective for the treatment of mild-moderate CDAD; however, vancomycin demonstrated higher clinical cure rate and lower recurrence rate for severe CDAD, although the difference was not statistically significant. For better clinical outcomes, appropriate medication use by disease severity is needed.

KEY WORDS: *Clostridium difficile* associated diarrhea, metronidazole, vancomycin, medical intensive care unit (micu)

*Clostridium difficile*은 그람 양성, 혐기성, 포자 생성 균으로 입원 환자에서 발생하는 설사의 주요한 원인 균주로 알려져 있다.¹⁾ *Clostridium difficile*-associated diarrhea (이하 CDAD)는 병원성 설사의 약 20%를 차지하며,^{2,3)} 항생제 사용 등으로 인해 장내 정상 세균 총이 파괴되고 오염된 주위 환경을 통해 섭취된 *C. difficile*이 장내에 군집화 되어 경미한 설사부터 생명을 위협하는 장염까지 다

양한 임상 증상을 나타낸다.⁴⁾ CDAD는 비정형 설사가 하루 3회 이상 지속되고 대변 배양에서 *C. difficile*이 양성이거나 *C. difficile* 독소검사에서 양성을 나타내는 경우, 또는 대장 내시경 등에서 *C. difficile* 감염 소견이 있을 경우로 정의한다.⁵⁾ CDAD는 질병의 중증도에 따라 경증, 중등도, 중증으로 나뉘며 중증도에 따라 약물 치료 역시 달라지게 된다.

*Correspondence to: Eun Sun Son, Department of Pharmacy, Yonsei University Health System, 50-1 Yonsei-ro, Seodeamun-gu, Seoul 03722, Republic of Korea
Tel: +82-2-2228-6888, Fax: +82-2-2227-7983
E-mail: sespharm@yuhs.ac

2000년 이전에는 vancomycin과 metronidazole의 치료 성적이 비슷하였던 반면⁶⁻⁹⁾, 이후 metronidazole의 치료 실패율 증가가 보고됨에 따라¹⁰⁻¹²⁾ 중증도로 구별하여 metronidazole과 vancomycin의 효과를 검증하는 전향적 무작위 대조 시험이 진행되었다. 연구 결과, 경증 CDAD에서는 metronidazole과 vancomycin의 치료 성공률이 비슷했으나(90% 대 98%, $p=0.36$), 중증의 경우 vancomycin이 통계적으로 유의하게 더 우수한 효과를 보였다(76% 대 97%, $p=0.02$).¹³⁾

미국 소화기학회의 2013년 가이드라인과 우리나라의 2010년 소화기계 감염 진료지침 권고안에 따르면, 경증-중등도 CDAD 치료로 metronidazole 경구제제를 1회 500 mg, 1일 3회, 10~14일간 투여를 권고하며, 중증 CDAD 치료에서는 vancomycin 경구제제를 1회 125 mg, 1일 4회, 10~14일 간 투여를 권고하고 있다.

CDAD의 위험 인자로는 고령, 장기입원, 항암치료, 장기이식 등의 면역저하 상태, 항생제 사용, H₂ blocker나 proton pump inhibitor (이하 PPI)와 같은 위산분비 억제제의 사용 등이 대표적이다.¹⁴⁾ 내과계 중환자실의 경우, 그 특성상 해당 위험 인자를 가진 환자가 많고, stress ulcer prophylaxis 수행 및 빈번한 항생제 투여가 이루어지는 점을 감안할 때 중증 CDAD 환자가 많을 것으로 예상된다. 이 점에 착안하여 본 연구에서는 세브란스 병원 내과계 중환자실 재원 환자에서의 CDAD 치료 현황 및 약제에 따른 치료 효과를 분석해 보고자 하였다.

연구 방법

연구 대상

대상환자

본 연구는 2012년 8월부터 2015년 8월까지 세브란스병원 내과계 중환자실에 입원하여 경구용 metronidazole 또는 vancomycin을 투여 받은 만 19세 이상의 성인 환자를 대상으로 일반 미생물 검사 결과에서 *C. difficile*이 동정되거나 *C. difficile toxin* 검사 결과 양성인 경우, sigmoidoscopy 혹은 colonoscopy 상 pseudomembranous colitis (이하 PMC) 소견을 보이는 경우, 의 무기록상 CDAD 나 PMC로 기록된 경우를 대상으로 하였다.

제외환자

경구용 metronidazole 또는 vancomycin의 투여기간이 5일 미만이거나 투여기간 도중 사망한 경우, 설사 횟수에 대한 기록이 미비한 경우, metronidazole 또는 vancomycin의 투여가 처음이 아닌 경우는 연구 대상에서 제외하였다.

연구 방법

대상 환자에 관하여 전자의무기록(Electronic Medical Record, EMR)을 후향적으로 검토하였으며 세부 항목은 아래와 같다.

환자 특성

성별, 나이, 키, 체중, 병원 재원일수, 내과계 중환자실 재원일수, 내과계 중환자실 입실 당시의 진료과, CDAD 진단 전 2주간의 항생제 투약력¹⁴⁾ 및 위산분비 억제제 투여 여부¹⁴⁾를 수집하였다.

CDAD 중증도

각 환자별로 나이 60세 이상, 체온 38.3°C 이상, albumin 2.5 mg/dl 이하, WBC 15000 cells/mm³ 이상인 경우 각 1점을 부과하고 내시경 검사 상 pseudomembrane 소견을 보인 경우, CDAD로 중환자실에 입실한 경우에 각 2점을 부과하였다. 두 점수를 합산하여 2점 이상인 경우 중증(severe)으로 판정하였다.¹³⁾

CDAD 치료 효과

1차 평가지표(primary endpoint)로 치료 성공률을 비교 분석하였다. 치료 성공은 metronidazole 또는 vancomycin 경구 제제 투여 10일째를 기준으로 배변 횟수가 3회 미만이고 체온이 38°C 미만인 경우로 정의¹⁵⁾하였으며 해당 기준에 부합되지 않는 경우는 치료 실패로 정의하였다. 결과 평가를 투여 후 10일로 정한 것은 미국 감염학회의 가이드라인⁵⁾(10~14일과(Table 1) 경구용 metronidazole¹⁶⁾ 또는 vancomycin¹⁷⁾의 국내 식품의약품안전처 허가사항(Table 2)에 따른 권장 사용기간(7~10일)을 고려한 결정이다.

2차 평가지표(secondary endpoint)로 재발률, 약물 투여 기간을 분석하였으며 재발은 최종 치료 후 8주 이내 다시 동일한 진단을 받았거나 다시 CDAD를 치료하기 위해 metronidazole 또는 vancomycin을 투여한 경우로 정의¹⁸⁾하였다. 치료 성공률 및 재발률은 CDAD 중증도 기준에 따라 계층화 하여 비교 분석하였다.

Table 1. Recommendations for the treatment of *Clostridium difficile* Infection (CDI), 2010 update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA).

Severity	Treatment
Initial episode of mild-to-moderate CDI	Metronidazole 500 mg orally 3 times per day for 10-14 days
Initial episode of severe CDI	Vancomycin 125 mg orally 4 times per day for 10-14 day

Table 2. KFDA guidelines of oral metronidazole and vancomycin.

	Dosage
Metronidazole	500 mg orally 3 or 4 times per day for 7-10 days
Vancomycin	2000 mg/day in 3 or 4 divided doses for 7-10 days (Do not exceed 2g/day)

통계 분석

수집된 모든 자료는 SPSS 23.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 사용하여 분석하였으며 수집한 자료 중 연속형 데이터(예: 키, 몸무게, 병원 재원일수, 내과계 중환자실 재원일수, 치료 성공률, 재발률 등)는 student's t-test, 범주형 데이터(예: 성별 등)는 chi-square test를 사용하였다. 연속형 변수의 결과 값은 평균 ± 표준편차로, 범주형 변수는 빈도(N, %)로 표기하였다. 통계학적 유의 수준은 p<0.05로 정의하였다.

피험자 보호

본 연구는 연세대학교 세브란스병원에서 수행된 단일기관 후향적 연구로, 본원의 기관윤리심의 위원회(Institutional Review Board, IRB)의 승인을 받아 진행하였다(IRB No.4-2016-0218).

연구 결과

연구 대상자의 일반적 특성

2012년 8월 1일부터 2015년 8월 31일까지 본원 내과계 중환자실에서 CDAD로 경구용 metronidazole 혹은 vancomycin을 투여받은 환자는 총 90명이었으며, 남자 53명(58.9%), 여자 37명(41.1%)으로 집계되었다. 대상 환자군의 평균 나이는 68.8 ± 15.0세, 평균 키는 163.5 ± 8.2 cm, 평균 몸무게는 57.7 ± 10.0 kg 이었으며 평균 병원 재원일수는 70.4 ± 51.9일, 내과계 중환자실 재원 일수는 27.5 ± 22.6일로 나타났다. Metronidazole 투여군과 vancomycin 투여군 간의 기본 특성은 통계적으로 유의미한 차이가 없었다(Table 3).

중환자실 환자 특성상, 다수의 진단명을 지닌 환자가 많아 중환자실 입실 당시의 주 진료과로 그 경향성을 파악하고자 하였다. 분석 결과 호흡기내과가 29명(32.2%)으로 가장 많았고 그 다음은 감염내과(19명, 21.1%), 혈액내과(13명, 14.4%) 순으로 나타났다(Fig. 1). CDAD의 위험인자를 분석하기 위해 CDAD 진단 2주 전 항생제 사용을 조사한 결과, 1인당 사용한 평균 항생제 종류는 2.8 ± 1.7 가지로 대부분 2가지 이상의 항

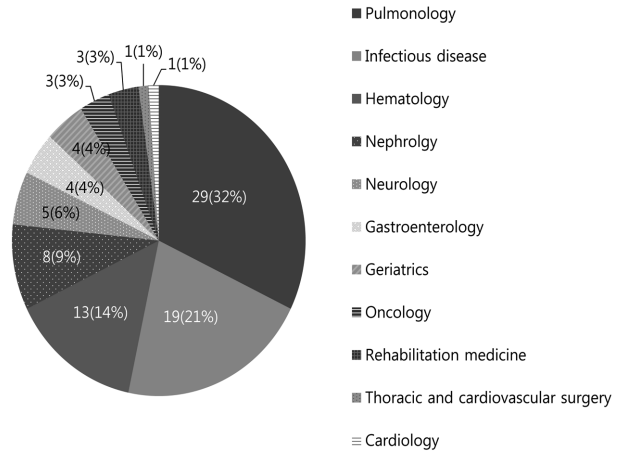


Fig. 1. Patients distribution by medical departments, N(%).

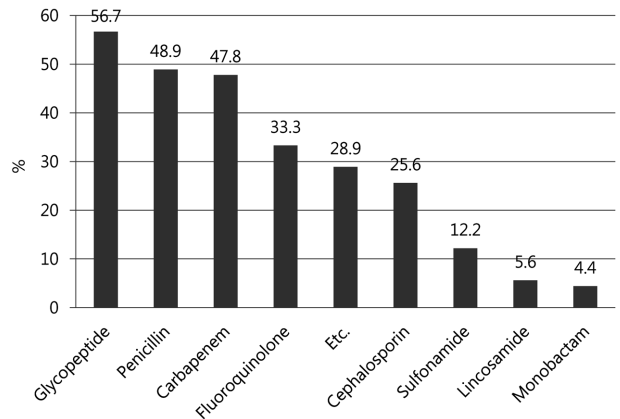


Fig. 2. Use of antibiotics, N.

생제를 병용하여 투여한 것으로 나타났다. 항생제 계열별 빈도는(중복 포함) glycopeptide 계 56.7%, penicillin 계 48.9%, carbapenem 계 47.8%, fluoroquinolone 계 33.3%, 기타 28.9% 순이었으며 기타 항생제로는 macrolide 계, tetracycline 계, oxazolidinone 계 등이 있었다(Fig. 2).

CDAD 진단 2주 전 위산분비 억제제 투여 여부를 분석한 결과, H₂ blocker와 PPI의 사용 빈도는 각각 43.3%, 27.8% 였으며, 약제 변경 등의 사유로 두 약제 사용 이력이 공존하는 군은 18.9%, 위산분비 억제제를 투여하지 않은 군은 10.0%로 나타나 위산분비 억제제를 전체 환자의 90%에서 사용한 것으로 조사되었다(Fig. 3).

CDAD 치료 현황

2012년 8월 1일부터 2015년 8월 31일까지 세브란스병원 내과계 중환자실에 입원한 CDAD 환자를 분석해본 결과 총 90

Table 3. Comparison of baseline characteristics between metronidazole and vancomycin groups.

	Metronidazole (N = 70)	Vancomycin (N = 20)	p-value
Sex, n(%)			
Male	43 (61.4)	10 (50.0)	0.301
Female	27 (38.6)	10 (50.0)	0.301
Age, years	68.1±14.7	66.6±15.9	0.995
Height, cm	163.4±8.1	163.8±8.7	0.445
Weight, kg	57.9±10.6	57.1±7.3	0.143
Hospital length of stay, days	74.2±53.9	57.2±42.8	0.267
ICU length of stay, days	28.6±22.3	23.7±24.1	0.812

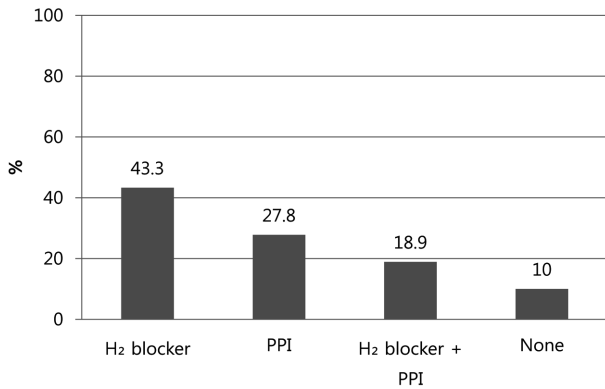


Fig. 3. Pharmacologic stress ulcer prophylaxis, N

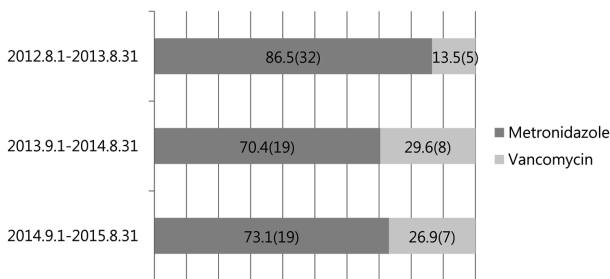


Fig. 4. Treatment patterns of CDAD from August 2012 to August 2015, %(N).

명이었으며, 2012년 8월부터 2013년 8월까지 CDAD로 약물 치료를 한 환자 수는 총 37명, 2013년 9월부터 2014년 8월까지는 총 27명, 2014년 9월부터 2015년 8월까지는 총 26명으로 조사되었다. 최근 1년간의 CDAD 치료 환자수는 3년 전에 비해 약 29.7% 감소 하였으며, metronidazole 사용은 3년 전과 비교하였을 때 약 13.4% 감소, vancomycin 사용은 약 13.4% 증가한 것으로 나타났다(Fig. 4).

사용 실태 분석

CDAD의 치료를 위해 metronidazole 경구 제제를 투여한 환자군의 평균 metronidazole 1일 투여량은 1.4 ± 0.3 g, 평균 투여 기간은 12.0 ± 9.0 일 이었다. 또한 vancomycin 경구 제제를 투여한 환자군의 평균 vancomycin 1일 투여량은 1.0 ± 0.6 g, 평균 투여 기간은 14.9 ± 8.4 일로 나타났다. 국내 식약처 허가 사항과 비교하였을 때(Table 2) metronidazole 및 vancomycin의 1일 사용 용량은 적절하였으며 약물 투여 기간은 평균 10일을 초과하는 것으로 나타났지만 이는 미국 감염학회 가이드 라인에는 적합하였다(Table 1).

Table 4. Clinical outcomes of CDAD patients.

	Metronidazole	Vancomycin	p-value
Clinical cure, N (%)	30 (42.9)	10 (50.0)	0.571
Recurrence, N (%)	5 (7.1)	1 (5.0)	0.713

Table 5. Treatment patterns of CDAD, stratified by disease severity.

Disease Severity	Metronidazole	Vancomycin
Mild-Moderate (N = 20)	16 (80.0)	4 (20.0)
Severe (N = 70)	54 (77.1)	16 (22.9)

Table 6. Clinical outcomes of CDAD, stratified by disease severity.

Disease Severity	Metronidazole	Vancomycin	p-value
Mild-			
Clinical cure, N (%)	8 (50.0)	2 (50.0)	1.000
Moderate			
Recurrence, N (%)	1 (6.3)	0 (0.0)	0.608
Severe			
Clinical cure, N (%)	22 (40.7)	8 (50.0)	0.511
Recurrence, N (%)	4 (7.4)	1 (6.3)	0.875

Metronidazole과 Vancomycin 투여군의 CDAD 치료 효과 분석

연구 대상자 90명의 CDAD의 약물 치료 성공률은 metronidazole 투여군의 경우 42.9%(30명), vancomycin 투여군은 50.0%(10명)로 vancomycin 투여군이 7.1% 더 높은 치료 성공률을 나타냈으며(p = 0.571) 재발률 분석 결과, metronidazole 투여군의 경우 7.1%(5명), vancomycin 투여군은 5%(1명)로 조사되었으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다(p = 0.713)(Table 4).

앞서 언급한 중증도 기준에 따라 90명의 환자를 분류한 결과, 경중-중등도가 20명(22.2%), 중중이 70명(77.8%)로 나타났다. 경중-중등도 CDAD 환자 20명 중, metronidazole 투여 환자는 16명(80.0%), vancomycin 투여 환자는 4명(20.0%)로 조사되었으며 중중 CDAD 환자 70명 중, metronidazole 투여 환자는 54명(77.1%), vancomycin 투여 환자는 16명(22.9%)로 나타났다(Table 5). 중증도에 따른 치료성공률 및 재발률을 살펴본 결과, 경중-중등도 CDAD의 치료 성공률은 metronidazole 및 vancomycin 투여군에서 모두 50.0%로 차이가 없었지만(p=1.00) 재발률의 경우 metronidazole 투여군은 6.3%(1명)인 반면 vancomycin 군에서는 재발이 나타나지 않았다(p=0.608). 중중 CDAD의 치료 성공률은 metronidazole 40.7%(22명), vancomycin 50.0%(8명)로 vancomycin 투여군에서 약 10% 정도 더 높은 치료 성공률을 보였고(p = 0.511), 재발률은 metronidazole 투여군에서 7.4%(4명), vancomycin 투여군은 6.3%(1명)로 나타났다(p=0.875)(Table 6).

고 찰

CDAD는 병원성 설사의 약 20%를 차지한다.^{2,3)} 2005년 미

국과 캐나다에서 독성이 강한 새로운 균주(BI/NAP1/027형)의 등장으로 재발률과 합병증이 높은 중증 감염의 빈도가 증가하였고⁶⁾ BI/NAP1 균주는 대륙간 전파되어 2008년에서 2010년에는 아시아 태평양 지역과 중미 지역에서 도 감염이 보고되었다.¹⁹⁾ 국내에서는 아직 고병원성 균의 감염 빈도가 낮은 상태이지만 국내 연구에서도 입원환자에서 CDAD 유행률 증가와 임상 경과 악화 등이 보고된 바 있다.²⁰⁾

새로운 균주의 발생뿐 아니라 CDAD의 위험인자로써는 고령, 면역억제 상태, 항생제 사용, H₂ blocker나 PPI와 같은 위산분비 억제제의 사용 등이 잘 알려져 있다.¹⁴⁾ 실제로 본 연구에서 CDAD 환자들의 평균 연령이 68.8세로 비교적 높게 나타났으며, CDAD 진단 2주 전 평균 2가지 이상의 항생제를 사용하였다. 특히 penicillin 계, carbapenem 계, fluoroquinolone 계 같은 광범위 항생제의 사용이 빈번한 것을 확인할 수 있었다.

Loo 등은 높은 이환율과 사망률을 보인 CDAD의 발병에 quinolone계 항생제에 내성을 보인 *C. difficile*이 주요 역할을 하며 quinolone계 항생제의 사용이 CDAD 발생의 위험인자라고 보고하였으며²¹⁾, Yip 등도 CDAD의 가장 강력한 위험인자로 quinolone계 항생제를 지적하였다.²²⁾ 실제로 본 연구에서도 quinolone 계열의 항생제가 투약된 환자는 전체 환자의 33.3%로 항생제 계열 중 4번째로 빈번하게 사용됨을 확인할 수 있었다. 이처럼 이전의 항생제 사용이 CDAD의 중요한 위험인자이며, CDAD의 발병을 줄이기 위해서는 quinolone 계를 포함하여 불필요한 항생제의 사용을 줄이고 예방적 항생제에 대한 적절성 평가와 관리가 필요할 것이다. CDAD 중증도 기준¹³⁾에 따른 분석 결과, 전체 90명의 환자군 중 20명(22.2%)은 경증-중등도 CDAD로 70명(77.8%)은 중증으로 분류되었다. 경증-중등도 CDAD 환자군 중 80%가 1차 선택약제인 metronidazole을 투여 받았고 치료 성공률은 두 군간의 유의미한 차이가 없었다($p=1.00$). 하지만 중증 CDAD 환자군 중 1차 선택약제인 vancomycin을 투여 받은 환자는 22.9%에 불과했으며 치료 성공률은 vancomycin 투여군에서 약 10% 정도 더 높았고($p=0.511$), 재발률도 vancomycin 투여군에서 1.1% 더 낮게 나타났다($p=0.875$). Vancomycin 내성 장구균(vancomycin-resistant enterococci, VRE) 발생 문제와 비용측면에서 metronidazole 투여가 선호될 수 있겠지만 중증도에 따른 적절한 1차 약제 투여가 치료 성공률을 높일 수 있을 것으로 생각된다. 아울러, 중환자실에서 팀활동 중인 약사는 이를 반영하여 적극적인 처방 중재와 적절한 치료 가이드라인을 정립하여 최적의 약물 사용에 기여해야 할 것이다.

또한 본 연구에서 약물 사용 실태를 분석한 결과, 약물의 평균 투여 기간은 metronidazole 12.0 ± 9.0일, vancomycin 14.9 ± 8.4일로 조사되었다. 이는 metronidazole의 국내 허가 사항에서 권장되는 10일을(Table 2) 초과하는 것으로 나타났다. CDAD 중증도 증가와 미국 감염학회 가이드라인의

metronidazole 및 vancomycin의 권장 치료 기간이 10-14일임을 고려할 때, 국내 허가사항인 7-10일간의 약물 투여는 부족한 치료기간에 따른 치료 실패 및 재발률 증가로 이어질 수 있을 것이다. 따라서 국내 CDAD의 역학 조사와 더불어 적절한 투여 기간에 대한 다기관적 전향적인 연구가 필요할 것으로 보이며, 이에 따른 식약처 허가사항 변경도 필요할 것으로 보인다. 본 연구는 후향적 연구로 의무기록에 의존했다는 점과 vancomycin 투여 환자수가 적다는 한계점이 존재한다. 하지만 단순히 metronidazole과 vancomycin 두 군의 치료효과를 비교한 선행 연구와는 달리, 연구대상을 중증의 CDAD 빈도가 높은 내과계 중환자실 환자로 선정한 점과 질병의 중증도에 따라 약물 치료 효과를 비교했다는 점에 의의가 있으며 향후 다기관 차원의 전향적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

결론

본 연구는 내과계 중환자실에서의 CDAD 치료 현황 및 metronidazole과 vancomycin의 치료효과에 대하여 후향적으로 비교 분석하였다. 내과계 중환자실의 CDAD 환자 중 약 77.8%가 중증 CDAD로 분류되었고 이 중 22.9%가 1차 약제인 vancomycin을 투여 받았다. 중증 CDAD 환자군 중, metronidazole 및 vancomycin 투여군 간의 치료 성공률 및 재발률은 유의미한 차이가 없었지만 중증도에 따른 적절한 치료약제 선택이 필요할 것으로 보이며, 보다 명확한 비교 분석 결과를 얻기 위하여 향후 다기관적 전향적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

참고문헌

1. Larson H.E., Price A.B., Honour P. *et al.* Clostridium difficile and the etiology of pseudomembranous colitis. The Lancet 1978;311(8073):1063-1066.
2. Bartlett J.G. Clostridium difficile: clinical considerations. Rev Infect Dis 1990;12(Suppl 2):S243-51.
3. Kelly C.P., Pothoulakis C. and LaMont J.T. Clostridium difficile colitis. N Engl J Med 1994;330(4):257-62.
4. Monaghan T., Boswell T. and Mahida Y.R. Recent advances in clostridium difficile-associated disease. Gut 2008;57(6):850-60.
5. Cohen S.H., Gerding D.N., Johnson S. *et al.* 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(5):431-55.
6. Kelly C.P., LaMont J.T. Clostridium difficile-more difficult than ever. N Engl J Med 2008;359(18):1932-40.
7. Bartlett J.G. Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. N Engl J Med 2002;346(5):334-39.
8. Teasley D.G., Gerding D.N., Olson M.M. *et al.* Prospective randomised trial of metronidazole 1983;2(8358):1043-46.
9. Wenisch C., Parschak B., Hasenhundl M. *et al.* Comparison of vancomycin, teicoplanin, metronidazole, and fusidic acid for the treatment of

- clostridium difficile-associated diarrhea. *Clin Infect Dis* 1996;22(5):813-18.
10. Musher D.M., Aslam S., Logan N. *et al.* Relatively poor outcome after treatment of clostridium difficile colitis with metronidazole. *Clin Infect Dis* 2005;40(11):1586-90.
 11. Pepin J., Alary M.E., Valiquette L. *et al.* Increasing risk of relapse after treatment of Clostridium difficile colitis in Quebec, Canada. *Clin Infect Dis* 2005;40(11):1591-97.
 12. Aslam S., Hamill R.J. and Musher D.M. Treatment of clostridium difficile-associated disease: old therapies and new strategies. *Lancet Infect Dis* 2005;5(9):549-57.
 13. Zar F.A., Bakkanagari S.R., Moorthi K.M. *et al.* A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of Clostridium difficile-associated diarrhea, stratified by disease severity. *Clin Infect Dis* 2007;45(3):302-7.
 14. Hookman P, Barkin J.S. Clostridium difficile associated infection, diarrhea and colitis. *World J Gastroenterol* 2009;15(13):1554-80.
 15. Yoo-jung Choi Y.-s.C., Hye-sook Lee, Hyang-sook Kim *et al.* Evaluation of oral vancomycin use for the treatment of clostridium difficile-associated disease and risk factor analysis of treatment failure. *J. Kor. Soc. Health-Syst. Pharm* 2013;30(3):194-201.
 16. Korea pharmaceutical information Center. Drug information. Available from <http://drug.mfds.go.kr/html/index.jsp>. Accessed March 23, 2017.
 17. Korea pharmaceutical information Center. Drug information. Available from http://drug.mfds.go.kr/html/bxsSearchDrugProduct.jsp?item_Seq=199801540. Accessed March 23, 2017.
 18. Al-Nassir W.N., Sethi A.K., Nerandzic M.M. *et al.* Comparison of clinical and microbiological response to treatment of clostridium difficile-associated disease with metronidazole and vancomycin. *Clin Infect Dis* 2008;47(1):56-62.
 19. Clements A.C., Magalhaes R.J., Tatem A.J. *et al.* Clostridium difficile PCR ribotype 027: assessing the risks of further worldwide spread. *Lancet Infect Dis* 2010;10(6):395-404.
 20. Lee Y.J., Choi M.G., Lim C.H. *et al.* Change of clostridium difficile colitis during recent 10 years in Korea. *Korean J Gastroenterol* 2010;55(3):169-74.
 21. Loo V.G, Poirier L., Miller M.A. *et al.* A predominantly clonal multi-institutional outbreak of clostridium difficile-associated diarrhea with high morbidity and mortality. *N Engl J Med* 2005;353(23):2442-449.
 22. Yip C., Loeb M., Salama S. *et al.* Quinolone use as a risk factor for nosocomial clostridium difficile-associated diarrhea. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001;22(9):572-75.