

급성 위장관계 감염 항생제 사용지침

Guidelines for the Antibiotic Use
in Acute Gastroenteritis

2019.

www.cdc.go.kr



지침사용안내

- ▶ 이 지침은 급성 위장관계 감염의 치료에 있어 적절한 항생제 사용 기준을 마련하여 항생제 사용을 결정하거나 선택할 때 참고할 목적으로 개발되었습니다. 실제 진료 현장에서 일어나는 상황을 모두 고려할 수 없고, 환자 진료에 대한 최종적인 결정은 환자를 직접 진료하는 의사가 각 환자의 여러 임상 상황을 고려하여 판단하므로, 이 지침을 모든 환자들에게 일률적으로 적용하는 것은 권장하지 않습니다.
- ▶ 이 지침은 진료 행위 심사 혹은 평가 목적으로 개발되지 않았기 때문에 진료 평가와 심사의 기준으로 사용하기에는 제한이 있음을 밝힙니다.

이 지침은 다음 학회 및 단체의 자문과 승인을 받았다.
(가나다순)





목차

머리말	7
Part 1. 개요	9
지침개발위원회 명단	10
지침개발 과정	11
지침의 제한점 및 향후 과제	15
지원	15
Part 2. 요약	17
핵심질문별 권고안	18
Part 3. 본문	23
급성 위장관계 감염 항생제 사용지침	24
감염성 설사 치료 알고리즘	46
참고문헌	47

목차

	〈표1〉
질평가 결과 영역별 점수	13
	〈표2〉
역학적 요인에 따라 가능성 있는 원인균	28
	〈표3〉
증상에 따라 가능성 있는 원인균	29
	〈표4〉
군주에 따른 장외 합병증	29
	〈표5〉
급성 감염성 설사의 경험적 항생제	40
	〈표6〉
원인균에 따른 권장 항생제	41
	〈그림1〉
주요 검색전략 및 검색원별 세부사항	12
	〈그림2〉
감염성 설사 치료 알고리즘	46





머리말

위장관염은 위와 장의 염증을 의미하나, 급성 위장관계 감염증 대부분이 급성 설사 양상으로 나타난다. 설사는 대변의 수분, 양, 그리고 횡수의 증가로, 보통 하루 3회 이상이고 묽은 변 이상의 수분이 함유된 변을 말하는데 감염원에 의해 발생하고 구역, 구토, 복통 등이 수반될 때 감염성 설사라고 한다. 그러나 감염원인 미생물이 임상에서 확인되는 경우는 흔하지 않다.

질병관리본부의 ‘급성 설사 원인병원체 감시사업’을 통하여 수집된 설사 환자 검체에서 세균성 병원체 분리율은 2012년부터 2016년까지 11.5%~23.7%였고, 2017년에는 사업에 참여한 70개 의료기관에서 수집된 9,344개 검체에서, 검사대상 세균 (*Salmonella* spp., *Escherichia coli*, *Shigella* spp., *Vibrio parahaemolyticus*, *Vibrio cholerae*, *Campylobacter* spp., *Clostridium perfringens*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*, *Listeria monocytogenes*, *Yersinia enterocolitica*)이 분리된 건이 1,376건으로 14.7%의 분리율을 보여, 급성 설사질환에서 세균이 차지하는 비율이 높지 않음을 알 수 있다.

급성 위장관계 감염은 일반적으로 저절로 호전되고 항생제 투여를 필요로 하지 않



는 경우가 대부분이며, 부적절한 항생제 투여는 항생제 관련 설사나 약제의 부작용 등을 유발할 수 있고, 장기적으로는 항생제 내성의 원인이 될 수 있다.

2010년 대한화학요법학회 주관으로 ‘감염성 설사’를 포함한 소화기계 감염에 대한 진료지침 권고안이 발표된 바 있으나, 이후 최근 상황을 반영한 지침내용의 변경이 필요한 실정이다.

이에 임상에서 흔히 접할 수 있는 급성 위장관계 감염이 의심되는 상황에서 사용할 수 있는 경험적 항생제와 원인균이 확인된 경우의 표적 항생제 치료에 대하여 최신 지견을 참조한 임상지침을 제공하여 궁극적으로는 항생제 오남용을 줄이고 항생제 내성균 발현을 예방하고자 본 지침을 개발하였다.



개요



지침개발위원회 명단

위원장 김양리 (가톨릭의대 의정부성모병원 감염내과)

위 원 김윤정 (가톨릭의대 서울성모병원 감염내과)

박기호 (경희대학교병원 감염내과)

박동아 (한국보건의료원 의료기술평가연구단)

박준홍 (가톨릭의대 대전성모병원 진단검사의학과)

방병욱 (인하대병원 소화기내과)

이승순 (한림대학교 성심병원 감염내과)

이은정 (순천향대학교 부속 서울병원 감염내과)

이효진 (가톨릭의대 의정부성모병원 감염내과)

홍성관 (차의과대학 분당차병원 감염내과)



지침개발 과정

진료지침 개발방법은 ‘지침개발위원회’에서 결정하였다. 2010년 개발된 ‘소화기계 감염 진료지침 권고안’의 개정을 기본으로 하고, 수용개작(adaptation)의 방법으로 진행하기로 하였다.

01 지침의 대상 및 범위

지역사회의 감염성 설사는 기간이 14일 이내인 급성인 경우가 대부분으로, 본 지침은 성인에서 발생한 지역사회 획득 급성 감염성 설사를 대상 질환으로 하였다. 여행자 설사는 지침 대상에 포함하였고, *Clostridioides difficile* 감염과 면역저하환자에서의 설사는 제외하였다. 또한 치료에 있어 항생제 위주로 권고안을 개발하되 지사제와 probiotics는 포함시켰으나 수액요법은 제외하였다. 다양한 규모의 병원이나 의원에서 급성 위장관염 환자를 진료하는 전문의, 전공의, 일반의 모두가 쉽게 참고할 수 있도록 하였다.

02 핵심질문 선정

본 지침 개발위원회에서는 총 10개의 핵심질문을 선정하였고, 중재관련 핵심질문을 PICO 형식을 바탕으로 정리하였다.

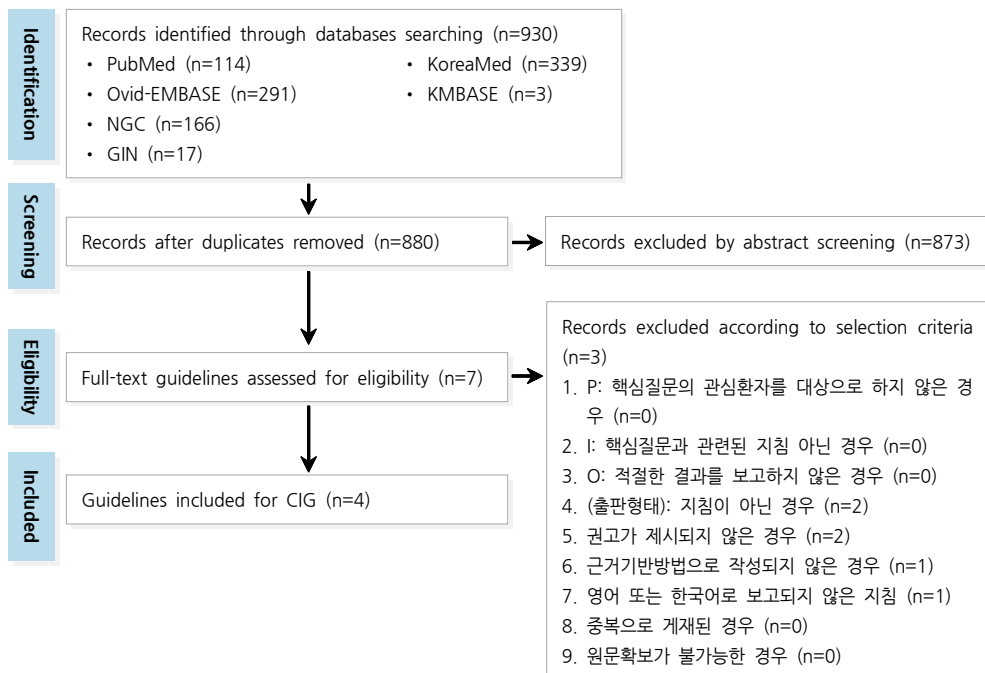
03

문헌 검색 및 진료지침 선별

2010년 이후 출판된 급성 위장관계 감염에서의 항생제 사용지침을 찾기 위하여 질환 영역의 주요어로 ‘acute gastroenteritis’, ‘acute colitis’, ‘infectious colitis’, ‘infectious diarrhea’, ‘travelers’ diarrhea’, ‘food-borne’, ‘water-borne’을 사용하였고 지침에 해당하는 주요어인 ‘guideline’과 ‘recommendation’을 활용하여 논리연산자 AND로 결합하여 검색하였다. 검색원으로는 국외 전자 데이터베이스인 MEDLINE, EMBASE를, 국내 전자 데이터베이스는 KoreaMed, KMBASE를 활용하였고 임상진료지침 주요 정보원인 NGC, GIN, KoMGI 사이트를 검색하였다.

진료지침 선정은 두 명의 평가위원을 배정하여 독립적으로 수행 후 합의하는 과정을 거쳤다. 1차로는 제목 및 초록을 검토하여 관련이 없는 문헌을 배제하였으며 2차 선정 과정에서 전문을 확보하여 선정기준에 부합하는 지침을 최종 선정하였으며 배제사유는 합의하였다.

그림1. 주요 검색전략 및 검색원별 세부사항



04

진료지침 평가

선별과정을 통해 4개의 진료지침이 선택되었고, 지침당 2인이 K-AGREE II 도구를 이용하여 질평가를 시행하여 영역별 점수를 구하였다. ‘영역3 개발의 엄격성’이 50% 이상인 지침을 최종 선정하였다. 2010년 소화기계 진료지침 권고안은 ‘개발의 엄격성’ 평가점수가 높지 않았으나, 국내 유일한 개발 지침이므로 수용개작에 활용하기로 하였다.

<표1> 질평가 결과 영역별 점수

영역	평가항목	지침 A*	지침 B*	지침 C*	지침 D*
1	범위와 목적	96%	78%	69%	79%
2	이해당사자의 참여	57%	70%	52%	57%
3	개발의 엄격성	87%	63%	73%	52%
4	표현의 명확성	93%	100%	100%	99%
5	적용성	47%	22%	39%	15%
6	편집의 독립성	94%	100%	94%	48%

*A) Shane AL, Mody RK, Crump JA, Tarr PI, Steiner TS, Kotloff K, Langley JM, Wanke C, Warren CA, Cheng AC, Cantey J, Pickering LK. 2017 Infectious Diseases Society of America clinical practice guidelines for the diagnosis and management of infectious diarrhea. Clin Infect Dis 2017;65:e45-80.

*B) Riddle MS, Connor BA, Beeching NJ, DuPont HL, Hamer DH, Kozarsky P, Libman M, Steffen R, Taylor D, Tribble DR, Vila J, Zanger P, Ericsson CD. Guidelines for the prevention and treatment of travelers' diarrhea: a graded expert panel report. J Travel Med 2017;24:S63-80.

*C) Riddle MS, DuPont HL, Connor BA. American College of Gastroenterology(ACG) clinical guideline: diagnosis, treatment, and prevention of acute diarrheal infections in adults. Am J Gastroenterol 2016;111:602-22.

*D) The Korean Society of Infectious Diseases, Korean Society for Chemotherapy, The Korean Society of Clinical Microbiology. Clinical guideline for the diagnosis and treatment of gastrointestinal infections. Infect Chemother 2010;42:323-61.

05

최신성 검토

수용개작에 포함된 지침의 최신성을 검토한 후 핵심질문별로 필요한 기간에 대해 국외 Pubmed와 국내 KoreaMed를 활용하여 추가 근거를 검색하였다.

06

권고문 초안 작성

핵심질문별 권고 초안은 권고안, 권고등급, 배경 등 세 분야로 구성하였다. 권고문 초안은 개발 위원들이 핵심질문별 4개 지침의 권고안 및 근거내용을 비교표를 바탕으로 작성하고 최신판 검토에서 포함되는 근거를 추가로 고려하였다. 권고문 초안을 작성하고 권고등급과 해당 권고안이 도출된 배경을 기술하였다.

07

권고강도 및 근거수준

핵심질문별 권고를 결정하는 근거문헌들의 전반적인 수준을 GRADE의 정의에 따라 ‘높음’, ‘중등도’, ‘낮음’, ‘매우 낮음’으로 평가하였으며, 핵심질문에 근거가 없거나, 전문가 합의에 의해 근거가 있음을 가정할 수 있거나, 근거는 없으나 반드시 권고가 필요한 경우는 ‘전문가의견’이라는 근거수준으로 구분하였다. 권고강도는 바람직한 효과와 바람직하지 않은 효과의 균형, 근거의 질, 환자의 가치와 선호도에 대한 확신, 의료비용 및 자원사용을 고려하여 ‘강력히 권고함(강함)’ 또는 ‘약하게 권고함(약함)’으로 평가하였다. 권고안 내용과 권고 강도에 대해 지침 개발위원회에서 합의를 위한 회의를 진행하여 결정하였다.

[근거수준]

높음	다른 연구가 효과 추정에 대한 신뢰를 바꾸는 경우가 거의 없다.
중등도	다른 연구가 효과 추정에 대한 본 위원회의 신뢰에 중요한 영향을 미칠 수 있으며 추정에 대한 신뢰정도가 변할 수 있다.
낮음	다른 연구가 효과 추정에 대한 본 위원회의 신뢰에 매우 중요한 영향을 미칠 수 있으며 추정에 대한 신뢰정도가 변할 수 있다.
매우낮음	본 위원회의 추정값에 대한 신뢰정도를 확신하지 않는다.
전문가의견	근거 문헌은 없으나 본 위원회 전문가의 공식적 합의 절차를 통해 현재수준에서 임상적으로 적용하기에 적절하다.

[권고강도]

강함	대부분 혹은 모든 개인은 권고사항에 의한 서비스를 제공받는 것이 최선이다. 이득이 비용이나 위해보다 명백히 크거나, 비용이나 위해가 명백히 이득보다 크다.
약함	모든 개인에게 권고사항에 의한 서비스를 제공하는 것이 최선이 아닐 수 있으며 환자의 가치와 선호도, 상황 등을 고려하여 판단한다. 근거수준이 낮거나, 이득과 위해의 크기 차이가 명백하지 않다.

08

외부 전문가 평가 및 검토

2019년 1월 11일 토론회를 통해 지침에 대한 개원의 및 감염, 소화기, 임상미생물 분야 전문가의 의견을 취합하였고, 대한가정의학회, 대한감염학회, 대한소화기학회, 대한임상미생물학회, 대한항균요법학회의 자문과 승인을 받았다.



지침의 제한점 및 향후 과제

개발을 진행하고 있는 시점에서 참고할 수 있는 국내외 임상진료지침과 최신 문헌들을 기초로 하여 개발되었다. 향후 새로운 약제가 개발되거나 원인균의 항생제 내성이 중대하게 변화하는 경우에는 지침의 개정을 고려할 수 있다.



지원

본 지침은 2018년 질병관리본부 정책연구용역사업의 지원으로 이루어졌다. 지침 개발에 참여한 지침개발 위원들은 정부기관, 학술단체, 제약회사 및 이익단체로부터 어떠한 영향도 받지 않았다.



요약



핵심질문별 권고안

	권고사항	권고강도	근거수준
	(KQ1) 성인 급성 감염성 설사 의심 환자에서 어떤 임상적, 역학적 특성이 진단과 치료에 연관성을 갖는가?		
1	임상양상, 노출력 등 역학적 특성에 대해 자세히 조사한다.	강함	중등도
2	보육시설, 장기 거주시설, 음식점이나 단체 급식시설, 물놀이 공원 등에서 일하거나 환자를 돌보는 일을 하는 사람에게서 설사가 발생한 경우 집단 발생 유무를 조사한다.	강함	높음
3	발열 혹은 혈변이 있다면 <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> , <i>Campylobacter</i> 에 대해 검사한다.	강함	낮음
4	창자열(Enteric fever)은 ① 발열과 설사, 또는 발열만 있으면서 ② 유행지역으로의 해외 여행력이 있거나 ③ 유행지역에서 최근 군에 노출된 사람이 만든 음식을 먹었을 때 고려해야 한다.	강함	중등도
5	역학적 연관이 있고, 발열 없이 혈성 설사나 복통이 발생하는 등, 임상적으로 Shiga toxin 생성균의 가능성이 있다면 Shiga toxin을 검출하는 검사를 시행해야 한다.	강함	중등도
6	다량의 쌀뜨물 설사 시작 전 3일 이내에 콜레라 유행 지역을 여행했다면 콜레라에 대한 대변 검사를 시행한다.	강함	낮음
7	여행자에서 14일 이상 설사가 지속되면 기생충 감염에 대해 평가해야 한다.	강함	중등도

권고사항		권고강도	근거수준
8	설사 시작 전 8~12주 내에 항생제 복용력이 있으면 <i>Clostridioides difficile</i> 검사를 시행해야 한다.	강함	중등도
9	감염 후 장의 합병증에 대해 평가한다.	강함	중등도
(KQ2) 성인 급성 감염성 설사 의심 환자에서 어떤 검사가 원인체 규명에 도움이 되나?			
(KQ2-1) 급성 감염성 설사 진단을 위해 대변검사가 필요한가? 어떤 검사가 적당한가?			
1	혈변이나 점액변, 심한 복통이나 압통, 패혈증 징후가 동반된 설사가 있으면 원인균을 찾기 위해 <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> , <i>Campylobacter</i> , <i>Yersinia</i> , <i>Clostridioides difficile</i> , STEC에 대한 대변검사를 시행한다.	강함	중등도
2	성인의 급성 물설사나 합병증이 없는 여행자 설사는 대부분 항생제 치료없이 빠른 시일 내에 호전되지만, 원인균 검출이 필요한 경우 전통적인 대변검사 방법에 더하여 비배양 방법을 고려해야 한다.	낮음	전문가의견
3	증상이나 역학적 연관성을 고려하여 <i>Vibrio</i> , Norovirus, Rotavirus 등에 대한 대변검사를 시행한다.	강함	중등도
4	집단 설사 질환 발생의 위험성이 있거나 의심되는 경우이면 대변검사를 시행한다.	강함	중등도
5	대변검체를 이용한 전통적인 검사방법(배양검사, 현미경검경, 항원검사)으로 급성 설사질환의 병원체를 규명하지 못하는 경우가 많기 때문에 보조적으로 분자진단 검사를 고려한다.	강함	매우낮음
6	다중 설사패널 분자검사는 미생물의 생존여부와 상관없이 핵산을 검출하는 것이므로, 결과 해석에 임상상황이 반드시 고려되어야 한다.	강함	낮음
(KQ2-2) 대변 백혈구 검사나 lactoferrin 검사가 임상적으로 성인 급성 감염성 설사 진단에 도움이 되는가?			
1	대변 백혈구 검사나 lactoferrin 검사는 급성 감염성 설사의 원인을 규명하는데 권장되지 않는다.	강함	중등도
(KQ2-3) 혈액검사(CBC, chemistry, serology, culture)는 급성 감염성 설사 진단 혹은 합병증 예측에 도움이 되는가?			
1	감염성 설사 의심 환자에서 혈액배양검사는 다음의 경우에 진단에 도움이 된다. ① 패혈증 징후, ② 창자열 의심, ③ 전신 감염 증상, ④ 면역저하 환자, ⑤ 용혈성 빈혈과 같은 고위험 상황, ⑥ 창자열 토착지역 여행력 혹은 창자열 토착지역 여행자와의 접촉력이 있는 원인불명 발열 환자.	강함	중등도
2	창자열 원인균 진단을 위한 Widal test는 권장되지 않는다.	강함	중등도
3	감염성 설사가 의심될 경우, 세균성인지 감별하는데 총 백혈구 수 및 감별 혈구계산이 도움이 될 수 있다.	약함	낮음

권고사항		권고강도	근거수준
4	* <i>E. coli</i> 0157 혹은 다른 *STEC 감염 환자에서 용혈성 요독 증후군의 초기 소견 혹은 신손상 발견하기 위해 혈색소, 혈소판 수, 전해질, 혈액요소질소/크레아티닌을 반복적으로 검사하면 합병증 예측에 도움이 된다. 또한, 용혈성 요독 증후군이 의심될 때 RBC fragment를 확인하기 위해 말초혈액 도말검사를 시행하는 것은 도움이 된다.	강함	높음
(KQ2-4) 컴퓨터단층촬영(Computed Tomography)은 급성 감염성 설사 진단 혹은 합병증 예측에 도움이 되는가?			
1	CT 검사는 침습적 <i>Salmonella enterica</i> 나 <i>Yersinia</i> 감염이 있는 고령의 환자에서 적절한 항생제 치료에도 발열이 지속되거나 기저 질환으로 동맥경화증을 가지고 있는 경우에 대동맥염, 감염동맥류, 복막염, 장천공, 독성거대결장 등 합병증 발생을 감별하는데 도움이 될 수 있다.	약함	낮음
2	CT 검사는 급성 감염성 설사질환과 비감염성 설사 질환의 감별 진단에 도움을 줄 수 있다.	약함	낮음
(KQ2-5) 내시경 검사는 감염성 설사 진단에 도움이 되는가?			
1	대부분의 급성 및 지속성 감염성 설사 환자에서 내시경 검사는 권장되지 않는다.	강함	매우낮음
2	내시경 또는 S-결장검사는 호전이 없는 급성설사 환자, AIDS 환자에서 설명이 안 되는 지속적 설사, 항문성교를 하는 환자에서 지속적 설사, 여행자에서 지속적 설사가 있을 때 고려해야 한다.	강함	낮음
3	십이지장액 흡인은 <i>Giardia</i> , <i>Strongyloides</i> , <i>Cystoisospora</i> 또는 <i>Microsporidia</i> 감염이 의심될 때 고려해 볼 수 있다.	약함	낮음
(KQ3) 급성 감염성 설사 환자의 경험적 항생제 치료의 적응증은 무엇이며 어떠한 항생제를 선택해야 하는가?			
1	대부분의 급성 물설사는 일반적으로 항생제 치료를 권장하지 않는다.	강함	낮음
2	다음의 경우에는 경험적 항생제 사용을 고려한다. ① 혈변이나 점액변이 있고 발열증상이 있거나, 이질증상(자주 피가 묻어 나오는 설사, 발열, 경련성 복통, 이급후증[tenesmus] 등)이 있는 경우, ② 38.5℃ 이상의 고열을 동반하거나 패혈증 징후가 있는 여행자 설사	① 약함 ② 약함	① 전문가의견 ② 낮음
3	혈변이 있는 면역저하자는 항생제 치료를 권장한다.	강함	낮음
4	경험적 항생제는 지역사회나 여행지역의 원인균 분포 및 감수성 양상을 참고하여, fluoroquinolone 계열 항균제나 azithromycin을 사용한다<표5>.	강함	높음
5	Rifaximin은 혈성 설사가 아니고 비침습적 원인균이 의심될 때 사용할 수 있다.	낮음	낮음

권고사항		권고강도	근거수준
6	*STEC 감염이 의심되는 환자는 항생제를 투여하지 않는 것이 권장된다.	강함	중등도
(KQ4) 급성 감염성 설사의 원인 균주가 확인되었을 때 치료를 어떻게 변경해야 하는가?			
1	원인 균주와 감수성 결과가 확인되었을 때에는 이에 맞추어 항생제를 변경해야 한다<표6>.	강함	높음
2	<i>Campylobacter</i> 에 의한 감염성 설사에는 azithromycin이 우선적으로 권장된다.	강함	높음
3	Nontyphoidal salmonellosis는 3개월 미만의 유아, 동맥경화증이 의심되는 50세 이상, 면역저하자, 심장 판막 질환, 의미 있는 관절 질환을 가진 환자 등의 고위험군이 아니면 항생제 투여가 권장되지 않는다.	약함	낮음
4	Shigellosis에는 azithromycin, ciprofloxacin, 또는 ceftriaxone 사용이 권장된다.	강함	높음
5	<i>Vibrio cholerae</i> 감염에는 doxycycline이 권장되고, ciprofloxacin, azithromycin, ceftriaxone도 사용할 수 있다.	강함	높음
(KQ5) 급성 감염성 설사 환자에서 지사제는 환자의 증상 기간을 단축시키는가?			
1	Bismuth subsalicylates는 경증 또는 중등도 급성 설사에서 대변 양을 조절하여 증상 완화에 도움을 준다.	강함	높음
2	Loperamide는 건강한 성인의 급성 물설사 질환에서, 증상을 단축시키는데 도움이 된다.	약함	중등도
3	Loperamide는 18세 미만의 어린이에는 사용하지 않는다.	강함	중등도
4	Loperamide는 독성거대결장 동반 가능성이 있거나 발열이 지속될 경우 사용을 피한다.	강함	낮음
5	Loperamide는 적절한 항생제 치료가 동반된 여행자 설사에서 증상 완화에 도움이 된다.	강함	중등도
(KQ6) 급성 감염성 설사 환자에서 probiotics는 환자의 증상 기간을 단축시키는가?			
1	정상 성인과 소아에서 probiotics는 급성 감염성 설사의 증상과 기간을 줄여 준다.	약함	중등도
2	Probiotics는 여행자 설사의 예방을 위해서는 권장되지 않는다.	약함	낮음

* *E. coli*, *Escherichia coli*; STEC, Shiga toxin-producing *Escherichia coli*



목차



급성 위장관계 감염 항생제 사용지침

KQ1

국내 성인 급성 감염성 설사 의심 환자에서 어떤 임상적, 역학적 특성이 진단과 치료에 연관성을 갖는가?

	권고사항	권고강도	근거수준
1	임상양상, 노출력 등 역학적 특성에 대해 자세히 조사한다.	강함	중등도
2	보육시설, 장기 거주시설, 음식점이나 단체 급식시설, 물놀이 공원 등에서 일하거나 환자를 돌보는 일을 하는 사람에게서 설사가 발생한 경우 집단 발생 유무를 조사한다.	강함	높음
3	발열 혹은 혈변이 있다면 <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> , <i>Campylobacter</i> 에 대해 검사한다.	강함	낮음
4	창자열(Enteric fever)은 ① 발열과 설사, 또는 발열만 있으면서 ② 유행 지역으로의 해외 여행력이 있거나 ③ 유행지역에서 최근 군에 노출된 사람이 만든 음식을 먹었을 때 고려해야 한다.	강함	중등도
5	역학적 연관이 있고, 발열없이 혈성 설사나 복통이 발생하는 등, 임상적으로 Shiga toxin 생성균의 가능성이 있다면 Shiga toxin을 검출하는 검사를 시행해야 한다.	강함	중등도
6	다량의 쌀뜨물 설사 시작 전 3일 이내에 콜레라 유행 지역을 여행했다면 콜레라에 대한 대변 검사를 시행한다.	강함	낮음
7	여행자에서 14일 이상 설사가 지속되면 기생충 감염에 대해 평가해야 한다.	강함	중등도
8	설사 시작 전 8~12주 내에 항생제 복용력이 있으면 <i>Clostridioides difficile</i> 검사를 시행해야 한다	강함	중등도
9	감염 후 장외 합병증에 대해 평가한다	강함	중등도

감염성 설사질환은 각 나라의 보건위생 수준, 생활양식, 음식물 섭취 방법 등 여러 가지 요인에 따라 주된 원인이 다르며 발생빈도에도 차이가 많다. 우리나라에서는 구토, 설사를 주증상으로 하는 감염병을 대상으로 상급종합병원, 200병상 이상 병원급 의료기관, 공공병원을 포함한 196개 표본감시기관에서 장관감염증 감시체계를 운영하고 있는데, 2017년 신고된 15,717건의 장관감염증 중 바이러스성이 9,276건(59.0%)으로 가장 많았으며 원인 균주로는 Norovirus, Rotavirus가 대부분을 차지했고 세균성은 6,373건(40.5%)으로 *Salmonella*, *Clostridium perfringens*, *Campylobacter* 순으로 많았으며 원충은 68건(0.4%)으로 *Giardia lamblia* 감염증이 가장 많았다[1]. 미국에서는 2009년에서 2015년까지 식품 매개 집단발생 원인미생물로 Norovirus가 가장 많았고, *Salmonella*가 그 다음 순이었다[2]. 창자열에는 *Salmonella enterica* subspecies *enterica* serovar Typhi (이하 *Salmonella* Typhi)에 의한 장티푸스와 *Salmonella enterica* subspecies *enterica* serovar Paratyphi (이하 *Salmonella* Paratyphi) A, B, C 에 의한 파라티푸스가 포함되는데 중앙아시아, 동남아시아에서 가장 많이 발생하며, 그 외 아시아, 아프리카, 라틴 아메리카, 오세아니아에서도 발생한다[3]. 1998년에서 2007년까지 국내 *Salmonella*의 가장 흔한 혈청형은 *Salmonella* Typhi, *Salmonella enterica* subspecies *enterica* serovar Enteritidis (이하 *Salmonella* Enteritidis), *Salmonella enterica* subspecies *enterica* serovar Typhimurium (이하 *Salmonella* Typhimurium) 이었다[4]. *Salmonella*는 국내에서 식품 매개나 수인성 전파 위장관계 감염의 원인균으로 문제가 된다. 1999년 이후 점차 감소하고 있는 추세이기는 하나 해외여행과 국내 거주 외국인이 증가하면서 해외 유입 장티푸스가 늘고 있다[5].

급성 감염성 설사가 의심되는 환자에서 역학적 요인에 따라 가능한 원인균을 추정해 볼 수 있기 때문에<표2>, 섭취한 음식(덜 익힌 육류, 달걀, 어패류, 우유 등), 소독처리 하지 않은 물 섭취, 애완동물과의 접촉력, 다른 감염자와의 접촉력, 집단시설 거주력, 여행력, 환자의 기저질환, 성교력, 직업 등을 확인해야 한다. 익히지 않은 해산물이나 어패류 섭취 후 발생한 설사의 원인으로는 *Vibrio* spp., Norovirus 등이 흔하고, 익히지 않은 육류나 가금류는 Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (이하 STEC) (소고기), *Clostridium perfringens* (소고기, 가금류), *Salmonella* (가금류), *Campylobacter* (가금류), *Yersinia* (돼지고기, 돼지곱창), *Staphylococcus aureus* (이하 *S. aureus*) (가금류)가 원인균일 수 있다. 살균되지 않은 우유 섭취시에는 *Salmo*



nella, *Campylobacter*, *Yersinia enterocolitica*, *S. aureus* toxin, *Cryptosporidium*, STEC가 설사의 원인균일 수 있으며, 달걀은 *Salmonella*, *Shigella*에 의한 오염이 흔하다. 물은 직접적으로는 음용수로, 간접적으로는 식품이나 식기 등을 오염시켜 감염성 질환을 발생시킨다[2]. 소독처리 되지 않은 물을 마신 경우에는 *Campylobacter*, *Cryptosporidium*, *Giardia*, *Shigella*, *Salmonella*, STEC의 우려가 있으며 물놀이 공원에서 수영할 경우 *Cryptosporidium*이나 다른 수인성 감염의 위험이 있을 수 있다. 국내에서는 2008년에 한 물놀이 공원에서 67명의 급성 설사 집단발생이 있었는데, 심한 설사 증상이 있었던 6명의 환자 중 3명에서 Norovirus가 검출되었다. 지하수 샘플에서도 비슷한 염기 서열을 가진 Norovirus가 검출되어 오염된 지하수로 인한 집단발생으로 보고하였다[6]. 교도소에서 발생한 설사의 경우에는 Norovirus, *Clostridioides difficile* (이하 *C. difficile*), *Shigella*, *Cryptosporidium*, *Giardia*, *Salmonella*, STEC, Rotavirus를 의심할 수 있으며 보육시설에서 생긴 설사의 경우 Rotavirus, *Cryptosporidium*, *Giardia*, *Shigella*, STEC를 고려할 수 있다. 최근 항생제 복용력이 있을 경우에는 *C. difficile*이 원인일 수 있다. 연령에 따라서 감염성 설사의 흔한 원인균이 다른데 6~18개월의 경우에는 Rotavirus, 출생부터 3개월까지와 동맥경화가 있는 50세 이상에서는 nontyphoidal *Salmonella*, 1~7세에서는 *Shigella*, 젊은 성인에서는 *Campylobacter*의 가능성에 대해 우선 고려한다. 여행자 설사는 여행과 관련된 흔한 질환으로 여행 지역과 계절에 따라 여행자의 30~70%에서 여행자 설사가 발생할 수 있는데, 세균이 주된 원인으로 *Escherichia coli* (이하 *E. coli*), *Campylobacter jejuni*, *Shigella*, *Salmonella*가 가장 흔하다. 동남아시아, 중앙아시아, 인도, 아프리카, 멕시코, 중남미가 여행자 설사의 고위험 지역이다.

급성 설사의 원인 균주에 따른 임상 양상의 차이는 크지 않지만, 특징적 증상에 따라 가능성 있는 원인균을 생각해 볼 수는 있다<표3>. 지속되는 발열과 전신 증상이 있을 경우 *Salmonella*, *Campylobacter*, *Yersinia*, *Shigella*를 우선 고려한다[7]. *Yersinia*의 경우 증상이 급성 충수염과 비슷해 감별이 필요하다[7, 8]. Rotavirus와 Norovirus는 보통 물설사 형태이며, *Shigella*, *Campylobacter jejuni*, *Salmonella*, STEC 또는 enteroinvasive *E. coli* (이하 EIEC) 경우에는 혈변을 동반하는 경우가 많다[7]. 음식과 관련된 집단 발생의 경우 잠복기에 따라 원인균을 추정할 수 있다. 1~6시간의 짧은 잠복기인 경우에는 독소 섭취에 의한 것으로 추정하여 *S. aureus*나 emetic toxin을 생산하는 *Bacillus cereus*를 의심하며, 8~16시간의 경우에는 *Clostridium*

*m perfringens*나 diarrheal toxin을 생산하는 *Bacillus cereus*, 16~72시간 정도의 잠복기를 보이면 enterotoxigenic *E. coli* (이하 ETEC), *Salmonella*, *Shigella*, *Vibrio cholerae*를 의심할 수 있다[7, 8]. 콜레라 유행지역으로의 여행력이 있으면서 다량의 쌀뜨물 설사가 있다면 콜레라 가능성에 대해 고려해야 한다. 국내 콜레라는 1990년 이후 연간 10명 이내로 신고되고 있는데 2017년은 모두 해외 유입 사례로 5명(필리핀 4명, 인도 1명)이 발생하였다[9].

STEC는 독성이 강하고 어린 아이들과 노인들에게서 용혈성 요독 증후군을 일으킬 수 있으며 타인에게 쉽게 전파될 수 있어서 공중보건학적으로 중요하다. 10^2 colony 이하의 적은 균 수로도 질환을 일으킬 수 있어서 오염된 음식이나 오염된 환경을 통해 쉽게 감염될 수 있다[7]. 전 세계적으로 STEC O157:H7이 사람에게 질환을 일으키는 가장 흔한 혈청형이지만 non-O157 STEC 또한 질환을 일으킬 수 있다. 2011년 독일과 프랑스에서 STEC O104:H4에 의한 장염이 대규모로 유행한 바 있으며, 독일에서 발생한 3,816명 중 22%에서 용혈성 요독 증후군이 발생하였다[10, 11]. 미국에서 1982년에서 2002년까지 20년간의 STEC O157:H7 역학 조사에 따르면 8,598례 중 용혈성 요독 증후군은 4%에서 발생하였고, 사망률은 0.5%였다[12]. STEC의 국내 연구 결과는 부족하나, 2004년부터 2008년까지 광주지역에서 17,148건의 설사 환자의 대변 중 0.19%에서 STEC가 분리되었다는 보고가 있다[13]. STEC 균주 섭취 후 설사까지 약 2~12일이 걸리고 증상은 경미한 설사부터 혈변까지 다양하지만, 환자의 약 90%에서 혈변이 있다[14]. 보통 복통을 동반하고, 혈변이 아닌 설사 증상으로 시작하여 1~3일 후 혈변으로 변하게 되는데, STEC O157:H7인 경우에 non-O157 STEC 환자보다 혈변이 흔하다[15, 16]. 설사 시작한지 5~13일 사이에 용혈성 요독 증후군이 발생할 수 있다.

여행자 설사는 대개 저절로 좋아지지만 10%의 환자에서는 수 주에서 수 개월간 설사가 지속되기도 하는데 이 때에는 기생충 감염을 고려해야 하며 *Giardia*가 가장 흔하다[17]. 한편 Shiga toxin 생성균 유행지역 여행 후 발열 없이 혈성 설사와 복통이 발생할 경우 STEC에 의한 감염을 의심할 수 있다[18].

장염과 관련된 장외 합병증<표4>으로는 *Yersinia*, *Campylobacter*, *Salmonella*, *Shigella*의 경우 결절성 홍반, *Campylobacter*의 경우 길랑 바레 증후군(Guillain-Barre syndrome), STEC나 *Shigella dysenteriae* serotype 1의 경우 용혈성 요독 증후군, *Salmonella*

Imonella, *Shigella*, *Campylobacter*, *Yersinia*의 경우 일명 리히터 증후군(Reiter's syndrome)이라 불리는 반응성 관절염이나 장천공, *Salmonella*, *Yersinia*에서는 대동맥염, 골수염이 생길 수 있어서 이에 대한 주의가 필요하다. ‘감염 후 과민성 대장증후군’ 또한 감염성 장염의 잘 알려진 합병증 중 하나이다. 감염성 설사 혹은 여행자 설사 이후 만성 설사가 있거나 복통이 있는 경우에는 반드시 고려해 보아야 하는데 [19, 20], 감염성 장염 후 지속적이고 영구적인 장관 기능의 변화를 유발하여 감염 인자가 소실되어도 소화기 증상이 지속되는 질환으로, 보통 1년 안에 호전되지만 몇 년간 지속되기도 하며 이런 경우에는 소화기 내과 전문의의 진료가 필요하다. 한 연구에서는 배양검사로 확진된 세균성 장염 환자에서 과민성 대장증후군이 3개월 안에 9.2%, 6개월 안에 12.3% 발생했다는 보고가 있다[21].

국내에서는 표본 감시로 시행하고 있는 장관 감염병 감시 체계 외의 감염성 설사에 대한 다른 역학적 자료가 부족한 상태로, 보다 많은 국내 연구가 필요할 것으로 여겨진다.

〈표2〉 역학적 요인에 따라 가능성 있는 원인균
(Epidemiologic factors associated with pathogens of diarrhea)

역학적 요인		가능성 있는 원인균
음식 관련	호텔이나 레스토랑의 음식	Norovirus, nontyphoidal <i>Salmonella</i> , <i>Clostridium perfringens</i> , <i>Bacillus cereus</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Campylobacter</i> , ETEC, STEC, <i>Listeria</i> , <i>Shigella</i> , <i>Cyclospora cayetanensis</i> , <i>Cryptosporidium</i>
	살균되지 않은 우유	<i>Salmonella</i> , <i>Campylobacter</i> , <i>Yersinia enterocolitica</i> , <i>S. aureus</i> toxin, <i>Cryptosporidium</i> , STEC, <i>Brucella</i> (염소 유제품), <i>Mycobacterium bovis</i> , <i>Coxiella burnetii</i>
	날고기나 조리되지 않은 가금류	STEC (소고기), <i>Clostridium perfringens</i> (소고기, 가금류), <i>Salmonella</i> (가금류), <i>Campylobacter</i> (가금류), <i>Yersinia</i> (돼지고기, 돼지곱창), <i>S. aureus</i> (가금류), <i>Trichinella</i> (돼지고기, 야생수렵육)
	과일이나 채소	STEC, nontyphoidal <i>Salmonella</i> , <i>Cyclospora</i> , <i>Cryptosporidium</i> , Norovirus, Hepatitis A, <i>Listeria monocytogenes</i>
	익히지 않은 계란	<i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i>
	조개류	<i>Vibrio</i> , Norovirus, Hepatitis A, <i>Plesiomonas</i>
노출	소독처리 되지 않은 물 섭취	<i>Campylobacter</i> , <i>Cryptosporidium</i> , <i>Giardia</i> , <i>Shigella</i> , <i>Salmonella</i> , STEC, <i>Plesiomonas shigelloides</i>
	물놀이 공원에서 수영	<i>Cryptosporidium</i>
	교도소	Norovirus, <i>C. difficile</i> , <i>Shigella</i> , <i>Cryptosporidium</i> , <i>Giardia</i> , STEC, Rotavirus

역학적 요인		가능성 있는 원인균
혹은 접촉	탁아시설	Rotavirus, <i>Cryptosporidium</i> , <i>Giardia</i> , <i>Shigella</i> , STEC
	최근 항생제 치료 경험	<i>C. difficile</i> , 다제내성 <i>Salmonella</i>
	공중보건 상태가 좋지 않은 지역으로 여행력	<i>E. coli</i> (enteroaggregative, enterotoxigenic, enteroinvasive), <i>Shigella</i> , <i>Salmonella</i> Typhi, nontyphoidal <i>Salmonella</i> , <i>Campylobacter</i> , <i>Vibrio cholerae</i> , <i>Entamoeba histolytica</i> , <i>Giardia</i> , <i>Blastocystis</i> , <i>Cyclospora</i> , <i>Cystoisospora</i> , <i>Cryptosporidium</i>
	설사하는 애완동물과 접촉	<i>Campylobacter</i> , <i>Yersinia</i>
	돼지 번과 접촉	<i>Balantidium coli</i>
	가금류 접촉	Nontyphoidal <i>Salmonella</i>
	농장이나 동물원 방문	STEC, <i>Cryptosporidium</i> , <i>Campylobacter</i>

〈표3〉 증상에 따라 가능성 있는 원인균

(Clinical findings associated with pathogens of diarrhea)

증상	가능성 있는 원인균
혈변	STEC, <i>Shigella</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Campylobacter</i> , <i>Entamoeba histolytica</i> , noncholera <i>Vibrio</i> , <i>Yersinia</i> , <i>Balantidium coli</i> , <i>Plesiomonas</i>
만성 설사	<i>Cryptosporidium</i> , <i>Giardia lamblia</i> , <i>Cyclospora cayetanensis</i> , <i>Cystoisospora belli</i> , <i>Entamoeba histolytica</i>
복통	STEC, <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> , <i>Campylobacter</i> , <i>Yersinia</i> , noncholera <i>Vibrio</i> , <i>C. difficile</i>
심한 복통과 혈변, 미열 혹은 열이 없음	STEC, <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> , <i>Campylobacter</i> , <i>Yersinia enterocolitica</i>
열을 동반한 복통 (충수염 증상과 유사)	<i>Yersinia enterocolitica</i> , <i>Yersinia pseudotuberculosis</i>
24시간 이내 구역과 구토	<i>S. aureus</i> toxin 또는 <i>Bacillus cereus</i> (emetic toxin)
구토, 2~3일간 혈변 없는 설사	Norovirus

〈표4〉 균주에 따른 장외 합병증

(Extraintestinal complications associated with pathogens of diarrhea)

증상	가능성 있는 원인균
감염 후 과민성 대장증후군	<i>Campylobacter</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> , STEC, <i>Giardia</i>
용혈성 요독 증후군	STEC, <i>Shigella dysenteriae</i> serotype 1
결절성 홍반	<i>Yersinia</i> , <i>Campylobacter</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i>



증상	가능성 있는 원인균
길랑 바레 증후군	<i>Campylobacter</i>
반응성 관절염 (Reiter's syndrome)	<i>Salmonella, Shigella, Campylobacter, Yersinia</i> , rarely <i>Giardia, Cyclospora cayetanensis</i>
장천공	<i>Salmonella, Campylobacter, Yersinia</i> , <i>Entamoeba histolytica</i>
대동맥염, 골수염	<i>Salmonella, Yersinia</i>

KQ2 국내 성인 급성 감염성 설사 의심 환자에서 어떤 검사가 원인체 규명에 도움이 되나?

KQ2-1 급성 감염성 설사 진단을 위해 대변검사가 필요한가? 어떤 검사가 적당한가?

	권고사항	권고강도	근거수준
1	혈변이나 점액변, 심한 복통이나 압통, 패혈증 징후가 동반된 설사가 있으면 원인균을 찾기 위해 <i>Salmonella, Shigella, Campylobacter, Yersinia, Clostridioides difficile</i> , STEC에 대한 대변검사를 시행한다.	강함	중등도
2	성인의 급성 물설사나 합병증이 없는 여행자 설사는 대부분 항생제 치료 없이 빠른 시일 내에 호전되지만, 원인균 검출이 필요한 경우 전통적인 대변검사 방법에 더하여 비배양 방법을 고려해야 한다.	낮음	전문가 의견
3	증상이나 역학적 연관성을 고려하여 <i>Vibrio</i> , Norovirus, Rotavirus 등에 대한 대변검사를 시행한다.	강함	중등도
4	집단 설사 질환 발생의 위험성이 있거나 의심되는 경우이면 대변검사를 시행한다	강함	중등도
5	대변검체를 이용한 전통적인 검사방법(배양검사, 현미경검경, 항원검사)으로 급성 설사질환의 병원체를 규명하지 못하는 경우가 많기 때문에 보조적으로 분자진단 검사를 고려한다.	강함	매우 낮음
6	다중 설사패널 분자검사는 미생물의 생존여부와 상관없이 핵산을 검출하는 것이므로, 결과 해석에 임상상황이 반드시 고려되어야 한다	강함	낮음

대부분의 급성 물설사는 특별한 치료 없이도 대개 저절로 호전된다. 질환이 위중하게 진행될 위험성이 크거나 집단발생의 가능성이 있어 공중보건학적으로 원인균 확인이 중요한 경우에는 대변검사가 필요하다.

감염성 설사는 임상증상만으로는 원인균 구별이 쉽지 않기 때문에, 대변 검체로 채취진단검사를 시행하여 원인 미생물을 동정하는 것이 중요하다. 미생물 채취진단 검사에는 세균과 바이러스 배양검사, 기생충/충란 도말검사, 바이러스(Norovirus, Rotavirus) 항원검사, 기생충(*Giardia, Entamoeba histolytica*) 항원검사, 세균독소검사

(*C. difficile*) 등과 같은 효소면역검사와 최근에 도입된 분자미생물검사 등이 있다. 급성 감염성 설사의 원인균은 매우 다양하고 검사실에서 시행하는 체외진단검사의 방법 및 비용의 제한점으로 *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Yersinia*, *C. difficile*, STEC, *Vibrio* 등 병원성이 높은 일부 세균만을 선별적으로 배양하고 Norovirus, Rotavirus 등 일부 바이러스에 대해서만 효소면역검사를 시행하게 되는데, 효소면역검사는 소요시간이 짧은 장점이 있으나 민감도와 특이도가 상대적으로 낮은 편이다[22].

통상 세균배양검사는 *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter jejuni*를 검출하기 위해 신선변을 배지에 접종한다. *Yersinia enterocolitica*, *C. difficile*, *Vibrio*, STEC 등에 의한 급성 설사는 임상증상이 의심되는 경우에 추가 시행한다. *Yersinia enterocolitica*는 cefsulodin-irgasan-novobiocin (CIN) 배지에 접종하여 실온에서 배양하며, *Vibrio*는 thiosulfate citrate bile salt sucrose (TCBS) 배지에, STEC을 검출하기 위해서는 sorbitol-MacConkey 배지에 접종한다. 설사가 2주 이상 지속되는 경우 *Giardia*가 원인균인 경우가 흔하며, 대변도말에서 원충을 확인하거나 포낭항원을 면역검사법으로 확인하여 진단한다. 독소를 생성하여 급성설사를 유발하는 세균으로는 ETEC, STEC, *Clostridium botulinum*, *C. difficile*, *Bacillus cereus*, *S. aureus* 등이 있다. STEC와 *C. difficile*은 상품화된 면역검사 또는 분자미생물학적 방법으로도 검사할 수 있다.

급성설사와 관련된 세균 검출에는 신선변이 선호되며 직장면봉검체로 대체할 수 있다. 직장면봉검체는 modified Stuart 수송배지로 운반한다. 모든 검체는 2시간 이내에 검사실로 운반해야 하며 지연될 경우 대변 내 pH가 떨어져 *Shigella* 등 일부 세균의 성장을 억제한다. 만약 검사실로 신속한 운반이 어려울 경우, 짧은 기간은 냉장보관하며 얼음을 이용하여 운반한다. 수탁검사기관 등에 장거리로 검체를 운송할 경우에는 드라이아이스(-70℃)를 이용하여 냉동운반한다.

분자미생물검사에 광범위하게 사용되는 효소연쇄반응법(polymerase chain reaction, PCR)으로 직접 검체에서 추출된 핵산을 이용하여 세균, 바이러스, 또는 기생충과 같은 다양한 설사 원인균을 동시에 검출할 수 있는 다중 설사패널 분자검사는 통상 배양검사보다 우수한 검출 민감도를 보인다[23, 24]. 따라서 통상적인 대변배양검사로 검출이 잘 안 되는 급성 감염성 설사의 원인균 검출을 위해 다중 설사패널 분자



검사가 선별검사로 유용하다 [25, 26]. 일개 보고에 의하면 1,516명 환자의 대변검체 1,758건을 대상으로 바이러스, 세균, 기생충 검출을 위한 다중 분자검사와 기존 진단검사를 비교한 결과, 다중 분자검사는 530건 검체(30%)에서 원인균을 검출하였으나 기존 진단검사는 324건 검체(18%)에서 원인균을 규명하는데 그쳤다[22]. 다중 설사패널 분자검사와 기존 검사(세균 검출을 위한 배양검사, 바이러스 검출을 위한 전자현미경 검정)를 비교한 다른 연구에 의하면, 전자현미경 검정으로 음성인 검체의 다수에서 다중 설사패널 분자검사로 원인 바이러스가 검출되었고, 배양검사로 검출되지 않은 enteropathogenic *E. coli* (이하 EPEC), enteroaggregative *E. coli* (이하 EAEC), non-O157 STEC를 포함하여 여러 세균 검출에 대하여 높은 민감도를 보였다. 전체적으로 다중 설사패널 분자검사(60/135, 44.4%)는 기존 검사(24/135, 17.8%)에 비해 2배 이상 높은 검출을 보였다[23].

최근에 검체의 전처리부터 혼합, 분리 및 분석의 전 과정을 하나의 칩 위에서 수행할 수 있도록 구현한 미세유체기술(microfluidic device)이 개발되어 기존 핵산증폭 검사의 높은 민감도와 특이도를 유지하면서 핵산추출 과정을 동시에 수행하고 검사 시간도 획기적으로 단축시킬 수 있는 핵산기반 현장검사(nucleic acid-based POC assay)가 임상 검사실에 도입되어[27, 28] 감염성 설사 환자의 조기 진단에 매우 유용하게 사용되고 있다.

그러나 분자검사는 미생물의 핵산 유무를 검사하는 것이므로 생존균과 사균을 구별할 수 없어 치료 후에도 사균에 의한 양성 가능성이 있고, 집락 형태의 병원균 또는 정상 상재균에 의해서도 검사 결과가 양성 나올 수 있으므로, 결과를 해석할 때에는 임상상황을 반드시 고려하여야 한다. 또한 다중 설사패널 분자 검사의 유용성에 대한 국내 자료와 비용대비 효과에 대한 연구가 좀 더 필요하다.

KQ2-2

대변 백혈구 검사나 lactoferrin 검사가 임상적으로 성인 급성 감염성 설사 진단에 도움이 되는가?

권고사항		권고강도	근거수준
1	대변 백혈구 검사나 lactoferrin 검사는 급성 감염성 설사의 원인을 규명하는데 권장되지 않는다.	강함	중등도

급성 설사 중 염증성 설사는 대부분 *Campylobacter*, *C. difficile*, enterohemorrhagic

gic *E. coli* (이하 EHEC), EIEC, *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia* 등이 원인이고, 비염증성 설사는 *Clostridium* 식중독, ETEC, *Staphylococcus*, *Vibrio cholerae*, 바이러스(Norovirus, Rotavirus), 기생충(*Giardia*, *Cryptosporidium*) 등에 의해 발생한다[8]. 비염증성 설사의 원인균들은 대부분 독소를 분비하여 설사를 일으키며 장의 점막에 염증을 유발하지 않으므로 대변에서 백혈구나 잠혈 등이 거의 검출되지 않는다. 급성 설사 환자에서 대변 백혈구 검사나 lactoferrin 검사는 국내에서는 많이 사용하지는 않으나, 외국에서는 대장 내 염증여부 감별을 위해 사용하는 선별검사이며 대변 내 호중구는 시간이 지나면 변성되므로 신속히 검사해야 하는데, 대변 백혈구 검사 양성인 경우 세균감염에 의한 염증성 설사일 가능성이 높으며 바이러스 또는 기생충에 의한 설사나 독소형 설사에서는 보통 음성이다. 그러나 염증성 설사에서 대변 백혈구는 간헐적으로 존재하고 균일하게 분포하지 않으며 제한적인 민감도를 보인다. 또한 대변을 직접 도말검사하여 침습성 감염을 감별하기 위해 이용되나 위양성, 위음성이 많은 편이다. Lactoferrin 검사는 수술이나 전처리 과정에서 변성되지 않아 대변 백혈구에 대한 대체 표지자로 이용할 수 있으나, 비감염성 염증성 장질환에서도 존재하므로 감염성 염증성 설사와의 감별이 필요하고[29] 임상 검사실에서 흔히 이용되지는 않는다.

KQ2-3

혈액검사 (CBC, chemistry, serology, culture)는 급성 감염성 설사 진단 혹은 합병증 예측에 도움이 되는가?

	권고사항	권고강도	근거수준
1	감염성 설사 의심 환자에서 혈액배양검사는 다음의 경우에 진단에 도움이 된다. ① 패혈증 징후 ② 창자열 의심 ③ 전신 감염 증상 ④ 면역저하 환자 ⑤ 용혈성 빈혈과 같은 고위험 상황 ⑥ 창자열 토착지역 여행력 혹은 창자열 토착지역 여행자와의 접촉력이 있는 원인불명 발열 환자	강함	중등도
2	창자열 원인균 진단을 위한 Widal test는 권장되지 않는다.	강함	중등도
3	감염성 설사가 의심될 경우, 세균성인지 감별하는데 총 백혈구 수 및 개별 혈구계산이 도움이 될 수 있다.	약함	낮음
4	<i>E. coli</i> O157 혹은 다른 STEC 감염 환자에서 용혈성 요독 증후군의 초기 소견 혹은 신손상을 발견하기 위해 혈색소, 혈소판수, 전해질, 혈액요소질소/크레아티닌을 반복적으로 검사하면 합병증 예측에 도움이 된다. 또한, 용혈성 요독 증후군이 의심될 때 RBC fragment를 확인하기 위해 말초혈액 도말검사를 시행하는 것은 도움이 된다.	강함	높음

감염성 설사가 의심될 때, 혈액배양검사는 패혈증의 징후가 있는 환자, 창자열이



의심되는 환자, 발열을 보이는 면역저하 환자에서 원인균 진단에 도움이 될 수 있다 [30, 31]. 다양한 면역저하 환자의 감염성 설사에서 non-typhoidal *Salmonella*, *Campylobacter*, *Shigella*, *Listeria*, non-cholera *Vibrio*, *Yersinia* 등에 의한 침습적 감염이 원인일 수 있고, 혈액배양검사를 통해 이들 원인균을 진단하고 항생제 감수성 평가를 시행할 수 있다 [32-36]. 균혈증을 확인하기 위해서는 서로 다른 부위에서 2~3회 혈액배양검사를 시행하되 한번에 20 ml씩 채혈하는 것이 적절하며, 혈액배양 검사는 항생제 투여 전에 시행되어야 한다 [37]. 최근 사용되고 있는 BacT/ALERT 3D automated microbial detection system과 같은 혈액배양 자동화 시스템의 경우, 장비 내에서 각 배양병을 일정 간격의 짧은 주기로 자동 판독함으로써 신속한 결과 보고가 가능하고, 검사의 감수성도 95~98%로 매우 높은 장점이 있다.

Widal test는 창자열 환자의 신속한 혈청학적 진단을 위해 *Salmonella* O (somatic) 항원과 H (flagella) 항원에 대해 반응하는 응집소(agglutinin)를 검출하는 검사 방법으로 비용이 저렴하고 검사가 간단하기 때문에 많이 이용되었으나, 창자열 진단에 있어 Widal test의 민감도와 특이도가 낮아 현재 권장되지 않는다 [30, 38]. Widal test의 결과는 창자열의 과거력이나 백신 접종력, 그리고 해당 지역의 건강한 인구집단의 항체 수준을 고려하여 해석해야 하고 [39], 창자열 백신接种의 증가 및 다른 *Salmonella enterica*에 의한 감염은 Widal test의 특이도를 낮추며, 창자열 토착 지역에서의 비살모넬라 감염(예를 들어, 말라리아, 뎅기열, 브루셀라병 등)에서도 교차반응이 일어날 수 있다 [38, 40]. 해당 지역의 건강한 인구집단에서 agglutinin level의 상당한 편차도 존재하는데, 이는 시간에 따라 변할 수 있고 또한 창자열 토착수준에 따라 다양하게 나타날 수 있기 때문이다 [30].

말초혈 총 백혈구 수와 감별 혈구계산은 감염성 설사의 원인이 세균성인지 혹은 바이러스나 기생충에 의한 것인지 감별하는 데에 도움이 될 수 있다. 감염성 설사의 원인이 세균일 때 총 백혈구와 호중구가 종종 증가하고, 세균성 패혈증의 경우 총 백혈구와 혈소판이 정상범위 아래로 감소하기도 한다. Shigellosis에서 백혈병양 반응이 있을 수도 있다. 감염성 설사가 바이러스성일 경우, 총 백혈구가 정상범위에 있으면서 림프구 분획이 증가할 수 있고, 기생충 감염이라면 호산구가 증가할 수 있다. *Salmonella* 같은 세포내 병원체 감염에서는 단핵구가 증가할 수 있다.

감염성 설사 환자에서 용혈성 요독 증후군은 시간이 경과함에 따라 발병하므로 한

번의 CBC 검사로 위험을 평가하는 것은 충분치 않다. 혈색소 수치가 거의 정상인 경우 탈수를 암시할 수 있다. 설사 발생 1~14일 동안 혈소판 수가 감소하는 경향을 보일 경우에 용혈성 요독 증후군 발생 위험이 증가하며, 회복 중인 환자에서 혈소판 수가 증가하거나 안정화된다면 CBC 모니터링을 중단할 수 있다. 혈청 크레아티닌, 혈압, 그리고 체액량이 상승하는 환자는 집중 모니터링 및 급성 신부전 치료를 고려해야 한다[41].

KQ2-4

컴퓨터단층촬영(Computed Tomography, 이하 CT)은 급성 감염성 설사 진단 혹은 합병증 예측에 도움이 되는가?

권고사항		권고강도	근거수준
1	CT 검사는 침습적 <i>Salmonella enterica</i> 나 <i>Yersinia</i> 감염이 있는 고령의 환자에서 적절한 항생제 치료에도 발열이 지속되거나 기저 질환으로 동맥 경화증을 가지고 있는 경우에 대동맥염, 감염동맥류, 복막염, 장천공, 독성거대결장 등 합병증 발생을 감별하는데 도움이 될 수 있다.	약함	낮음
2	CT 검사는 급성 감염성 설사질환과 비감염성 설사 질환의 감별 진단에 도움을 줄 수 있다.	약함	낮음

대동맥염이나 감염동맥류는 매우 드물지만, 발생할 경우 예후가 좋지 않은 질환으로 대개 *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Streptococcus pneumoniae* 등의 그람양성균이 주요 원인균이다. 그러나 급성 감염성 설사 질환의 합병증으로 발생하기도 하는데, *Salmonella* 감염증에서 복부 대동맥염이 생기는 경우가 있으며, 동맥경화증의 위험인자가 높은 사람에서 발생율이 높다. CT 검사로 대동맥염의 진단 뿐 아니라 대동맥 박리, 혈관내벽 혈종 등의 신속한 감별도 가능하다[42]. *Yersinia* 감염도 균혈증, 장간막 림프절염, 심내막염, 감염동맥류 등의 합병증을 유발할 수 있으며 당뇨병, 만성 간질환, 불량한 영양 상태, 종양, 고령자 등에서 빈도가 높다. 혈액배양 검사에서 균이 동정된 경우 특히 CT 검사가 대동맥염 진단에 도움이 될 수 있다[35, 43]. *Campylobacter* 감염, 특히 *Campylobacter fetus* 감염 후 복부 감염동맥류 발생이 보고된 바가 있다. 매우 드문 질환이기는 하지만 파열의 위험이 높아 조기 진단이 예후에 매우 중요하며, 항생제 치료와 함께 수술적 치료가 필요하다[44].

급성 설사는 감염성 이외에도 염증성 장질환이나, 허혈성 장염에서도 올 수 있는데, CT 검사가 이의 감별에 도움을 줄 수 있다. 감염성의 경우 방사선학적 소견 상 장벽의 비후로 인해 ‘empty lumen sign’이 있거나, 염증성 장질환이나 허혈성 장염

에 비해 상대적으로 ‘fat stranding’이 적은 반면, 염증성 장질환의 경우 ‘fat stranding’, ‘comb’ 징후, 누공이나 농양 등이 관찰될 수 있다. 허혈성 장염의 경우에는 구불결장(sigmoid colon)이나 비장굴곡(splenic flexure)을 주로 침범하고 장간막 침윤(mesenteric infiltration) 등이 주요 방사선허적 소견이다. 이러한 CT 소견들이 급성 설사 질환의 원인 감별에 도움이 될 수 있다[45]. 염증에 의한 장벽 두께의 변화가 원인에 따라 다소 상이할 수 있는데, 소장 침범한 감염의 경우 CT 상 장벽의 두께는 정상이거나 경증의 부종만을 보이는 경우가 많다. *E. coli* O157 감염이나 *C. difficile* 감염에 의한 장염의 경우 CT 상에서 대장벽의 비후가 심한 경향을 볼 수 있다[46-48].

KQ2-5

내시경 검사는 감염성 설사 진단에 도움이 되는가?

권고사항		권고강도	근거수준
1	대부분의 급성 및 지속성 감염성 설사 환자에서 내시경 검사는 권장되지 않는다.	강함	매우 낮음
2	내시경 또는 S-결장검사는 호전이 없는 급성설사 환자, AIDS 환자에서 설명이 안 되는 지속적 설사, 항문성교를 하는 환자에서 지속적 설사, 여행자에서 지속적 설사가 있을 때 고려해야 한다	강함	낮음
3	십이지장액 흡인은 <i>Giardia</i> , <i>Strongyloides</i> , <i>Cystoisospora</i> 또는 <i>Microsporidia</i> 감염이 의심될 때 고려해 볼 수 있다.	약함	낮음

건강한 사람에서 급성 감염성 설사는 흔하지만 단기간에 회복하기 때문에 대부분 검사나 치료를 요하지 않고, 설사의 원인을 평가하기 위한 내시경 검사도 권고되지 않는다[49]. 설사는 기간에 따라서 14일 미만은 급성, 14일부터 29일까지는 지속성, 30일 이상은 만성 설사로 분류하기도 하는데[50], 호전이 없는 급성 설사, AIDS 환자에서 원인이 불명확한 지속적인 설사, 항문성교와 연관이 있는 지속성 설사 환자에서 내시경 검사가 권장된다[29]. 열대나 아열대지역 여행 후 돌아온 여행자에서 지속적 설사가 있을 때에도 도움이 될 수 있다.

급성 설사의 감별진단 목적은 S-결장경 검사만으로 충분하며 대장내시경은 급성 감염성 설사에 진단적인 역할이 매우 떨어져서 권고되지 않지만 대장암 등의 질환이 의심될 때는 고려할 수 있다. 가능하면 대장내시경 검사를 하더라도 강한 하제는 피하고 가급적 가벼운 관장만 하고 검사를 해야 한다. 내시경 검사를 통하여 대장점막의 염증상태를 파악하고 여러 부위에서 조직검사를 하여 다양한 형태의 장염을 감별

진단 하는데 도움을 받을 수 있으며[51, 52], 특히 CMV 장염 및 *C. difficile* 장염을 진단하는데 도움이 된다[53]. 또한 내시경 검사를 하면서 장액을 흡인하여 검사하면 장염의 감별진단에 유용한 정보를 얻을 수 있다. 한 연구에서 내시경 중에 흡인한 장액의 세균 배양결과가 대변 배양검사와 91.2%의 일치율을 보여 원인균 진단에 도움을 준다고 보고하였다[54]. 일반적으로 내시경 검사는 급성 설사 보다는 만성 설사를 감별 진단하는데 유용하여 Giardiasis, Celiac disease, Crohn disease, Whipple's disease, 호산구 위장관염 등을 감별하는데 도움이 된다[53]. 일반적으로 급성 감염성 설사는 하부 위장관 감염으로 발생하기 때문에 상부위장관내시경 검사는 권고되지 않지만 일부 환자들에게는 상부위장관내시경 검사가 도움이 된다. 십이지장 조직검사와 십이지장액 흡인으로 영양체(trophozoite)를 발견하면 Giardiasis를 진단할 수 있으며[55, 56] *Strongyloides*, *Cystoisospora* 또는 *Microsporidia* 감염이 의심될 때 십이지장액 흡입이 도움이 된다[57].

KQ3

급성 감염성 설사 환자의 경험적 항생제 치료의 적응증은 무엇이며 어떠한 항생제를 선택해야 하는가?

	권고사항	권고강도	근거수준
1	대부분의 급성 물설사는 일반적으로 항생제 치료를 권장하지 않는다.	강함	낮음
2	다음의 경우에는 경험적 항생제 사용을 고려한다. ① 혈변이나 점액변이 있고 발열증상이 있거나, 이질증상(자주 피가 묻어 나오는 설사, 발열, 경련성 복통, 이급후중[tenesmus] 등)이 있는 경우) ② 38.5℃ 이상의 고열을 동반하거나 패혈증 징후가 있는 여행자 설사	① 약함 ② 약함	① 전문가 의견 ② 낮음
3	혈변이 있는 면역저하자는 항생제 치료를 권장한다.	강함	낮음
4	경험적 항생제는 지역사회나 여행지역의 원인균 분포 및 감수성 양상을 참고하여, fluoroquinolone 계열 항생제나 azithromycin 을 사용한다<표5>.	강함	높음
5	Rifaximin은 혈성 설사가 아니고 비침습적 원인균이 의심될 때 사용할 수 있다.	낮음	낮음
6	STEC 감염이 의심되는 환자는 항생제를 투여하지 않는 것이 권장된다.	강함	중등도

급성 물설사는 바이러스(Norovirus, Rotavirus, Adenovirus 등)가 원인인 경우가 많고, 세균이 원인인 경우라도 치료 없이 호전되는 경우가 많고, 증상의 기간을 단축시



키는 효과는 크지 않다. 항생제 부작용, 비용, 항생제 내성 유발 등의 단점을 고려할 때, 전체적으로 큰 이득이 되지 않는다[58]. 따라서 면역저하자 등의 특수한 상황이 아니면 일반적으로 항생제 치료가 권장되지 않는다. 설사의 정도는 경증, 중등도 그리고 중증으로 분류할 수 있는데, 경증은 설사가 있더라도 견딜 만하며 여행이나 활동을 계획대로 할 수 있는 정도로 정의하며 보통 3회 이하의 묽은 변을 의미한다. 중등도는 하루 4회 이상이면서, 계획된 여행이나 활동에 방해를 받는 정도를 의미한다. 중증은 하루 6회 이상이면서 설사로 인해 일상적인 생활이 어렵고 계획된 여행이나 활동을 전혀 할 수 없는 정도로 정의하며 모든 혈변은 중증으로 정의한다[59]. 중등도 여행자 설사로 경험적 항생제를 투여했을 때 설사 기간을 1.5일 단축시켰고[58, 60, 61] 중증 여행자 설사의 경우 16~30시간 단축시켰다는 보고가 있다[58].

급성 혈성 설사를 일으키는 가장 흔한 원인균들은 *Salmonella*, *Campylobacter*, *Shigella*, STEC이다. 여러 무작위 대조 시험에서, 이러한 환자들에게서 경험적 항생제 치료는 위약에 비하여 증상의 기간을 하루 정도 단축시키는 정도의 이득이 있었다. 하지만, 항생제 치료는 *Salmonella*의 균 배출 기간을 증가시키고, 때로 fluoroquinolone 내성 *Campylobacter*의 균 배출을 유발할 수 있다. 따라서, 치료의 득실을 고려할 때, 면역저하 환자나 중증 감염 환자가 아닌 대부분의 환자에서 경험적 항생제 치료는 추천되지 않는다. 본 지침에서는, 항생제 사용이 명백한 도움이 된다는 근거는 찾을 수 없으나 실제 국내 진료 현황과 여건을 고려하고 여러 전문가 의견을 종합하여 혈변이나 점액변이 있고 발열증상이 있거나, 이질증상(자주 피가 묻어 나오는 설사, 발열, 경련성 복통, 이급후증[tenesmus] 등)이 있는 경우, 38.5°C 이상의 고열을 동반하거나 패혈증 징후가 있는 여행자 설사에서 항생제 사용을 고려하는 것으로 하였다.

급성 감염성 설사에서 경험적 항생제의 선택은 지역사회와 여행지역의 원인균 분포 및 항생제 내성 양상을 고려하여야 한다. 경험적 항생제는 ciprofloxacin이나 levofloxacin과 같은 fluoroquinolone이 1차 항생제로 흔히 권장되어 왔으나, 최근에 이러한 항생제에 대한 내성이 증가되고 있다. 또한 fluoroquinolone 계열 항생제는 인대염, 인대파열, 말초신경병증, 중추신경계 부작용 등의 중증 부작용의 위험성이 있어서 주의가 필요하다.

일부 지역에서는 *Campylobacter*의 fluoroquinolone 내성 증가로 azithromycin과

같은 macrolide가 추천되기도 한다. 2012년 유럽에서 *Campylobacter* 감염은 nontyphoidal *Salmonella* 감염보다 3배 더 많았고[62], *Campylobacter* 균주의 ciprofloxacin 내성은 일부 유럽 국가에서 44%까지 높게 보고되었다[63]. *Campylobacter*의 fluoroquinolone 계열 항생제에 대한 내성률은 멕시코(56%) 및 태국(>92%) 등의 국가에서도 높게 보고되었다[64, 65]. 이와 같은 점을 고려할 때, *Campylobacter*의 비중이 크고, *Campylobacter*의 fluoroquinolone 내성이 높은 지역에서는 경험적 치료제로 azithromycin과 같은 macrolide 계열 항생제 사용에 대한 고려가 필요하다.

국내 질병관리본부에서 2014년에 발생한 감염성 설사 환자에서 분리된 3,526개의 원인균을 분석한 자료를 보면, *Salmonella* species가 13.5%, *Campylobacter* species 6.1%를 차지하였고[66], 일개 대학병원 자료이기도 하나 *Campylobacter* 균주의 29%(63/218)가 fluoroquinolone 계열 항생제에 내성으로 보고된 바가 있다[67]. 따라서, 향후 국내에도 감염성 설사에서 *Campylobacter*의 비중 및 fluoroquinolone 내성 증가에 대하여 주의를 기울일 필요가 있겠고, azithromycin과 같은 macrolide 계열의 항생제 사용도 고려되어야 하겠다.

Rifaximin은 비흡수성 rifamycin 유도체이기 때문에 비교적 안전하게 사용 가능한 항생제이다. 이 약제는 무작위 대조 시험에서 위약에 비하여 증상의 기간을 더 단축시키고[68], fluoroquinolone과 대등한 효과를 보였다[69, 70]. Rifaximin은 주로 *E. coli*에 효과를 보이고, *Campylobacter*, *Salmonella*, *Shigella*와 같은 침습성 세균에는 덜 효과적이는데, 특히 *Campylobacter*의 내성이 문제가 된다. 따라서, rifaximin은 침습성 세균이 흔한 지역이나, 침습성 세균에 의한 감염이 의심되는 환자(혈성 설사)에는 추천되지 않는다.

STEC 감염에 관한 동물 모형 및 실험실 실험 연구에서, fluoroquinolone과 trimethoprim-sulfamethoxazole (이하 TMP/SMX) 항생제는 Shiga toxin의 분비 촉진과 연관이 있었으나, fosfomycin, azithromycin, rifaximin은 Shiga toxin 배출을 증가시키지 않는 것으로 보인다[71-73]. 최근 STEC 감염환자에 대한 메타 분석에서 항생제 사용은 용혈성 요독 증후군의 발생과 유의한 연관이 있지 않았다[74, 75]. 하지만, 편견의 위험이 적고, 용혈성 요독 증후군에 대한 적절한 정의가 사용된 연구만을 선택하여 다시 분석하였을 때에는 항생제를 사용하였을 때 용혈성 요독 증후군 발생의 위험도가 2배 이상 증가하였다[75]. 따라서, STEC 감염이 의심되거나 확인



된 환자는 항생제를 투여하지 않는 것이 권장된다.

경험적 항생제는 합병증을 동반하지 않은 대부분의 경우에 1회 투여 또는 3일 요법이 추천된다. 다만, *Shigella dysenteriae*에 의한 위장관염의 경우에는 1회 투여 또는 3일 요법 보다 5일 치료가 효과적이었다는 연구 결과가 있다[76].

〈표5〉 급성 감염성 설사의 경험적 항생제
(Empirical antibiotics in acute infectious diarrhea)

항생제	용량	투여기간
Ciprofloxacin	500 mg PO twice daily or	3 days
	500 mg PO once daily	3 days
	750 mg PO	Single dose
Levofloxacin	500 mg PO	3 days
Azithromycin	500 mg PO	3 days
	1,000 mg PO	Single dose
Rifaximin	200 mg PO three times daily	3 days

KQ4

급성 감염성 설사의 원인 균주가 확인되었을 때 치료를 어떻게 변경해야 하는가?

	권고사항	권고강도	근거수준
1	원인 균주와 감수성 결과가 확인되었을 때에는 이에 맞추어 항생제를 변경해야 한다<표6>.	강함	높음
2	<i>Campylobacter</i> 에 의한 감염성 설사에는 azithromycin이 우선적으로 권장된다.	강함	높음
3	Nontyphoidal Salmonellosis는 3개월 미만의 유아, 동맥경화증이 의심되는 50세 이상, 면역저하자, 심장 판막 질환, 의미 있는 관절 질환을 가진 환자 등의 고위험군이 아니면 항생제 투여가 권장되지 않는다.	약함	낮음
4	Shigellosis에는 azithromycin, ciprofloxacin, 또는 ceftriaxone 사용이 권장된다.	강함	높음
5	<i>Vibrio cholerae</i> 감염에는 doxycycline이 권장되고, ciprofloxacin, azithromycin, ceftriaxone도 사용할 수 있다.	강함	높음

여러 개의 무작위 대조 시험에서 *Campylobacter* 장염에서 항생제 치료는 증상의 기간을 줄이는 면에서 유의한 이득이 있으나, 그 정도는 크지 않았다. 한 메타 분석에 의하면, fluoroquinolone이나 macrolide로 치료하였을 때 증상 단축 기간은 1.32일이었다[77]. 태국에 주둔하는 미국 군인들에게서 발생한 설사에서 azithromycin

은 ciprofloxacin 보다 균 배출을 줄이는데 더 효과적이었는데, 이 지역의 높은 *Campylobacter* 유병률 및 fluoroquinolone 내성률과 연관이 있을 것으로 보인다[78]. Nontyphoidal salmonellosis는 항생제를 사용하면 재발을 증가시키고, 균 배출 기간도 길어져서 일반적으로 항생제 치료가 권장되지는 않는다[79]. 소아 *Salmonella* 장염 환자를 대상으로 한 무작위 대조 시험 연구 결과, ampicillin 또는 amoxicillin 투여 군에서 세균학적 재발이 53%에서 발생하였으나 위약 대조군에서는 발생하지 않았다. 더불어, 세균학적 재발 환자의 38%에서 증상의 재발을 동반하였다[79]. 이러한 환자에서 항생제 치료는 장내 세균총에 좋지 않은 영향을 미치기 때문인 것으로 생각된다. 12개의 연구에 포함된 767명에 대한 메타분석에서 건강한 성인 nontyphoidal salmonellosis 환자의 항생제 치료는 증상의 호전 및 기간에 있어서 유의한 이득이 없었다[80]. 간혹 균혈증이 동반될 수 있는 위험이 높은 경우나 장관감염만 있더라도 합병증의 위험이 높은 경우는 항생제를 사용한다. 2006~2008년 사이에 임상검체에서 분리된 nontyphoidal *Salmonella* 219균주를 질병관리본부에서 분석하였을 때, ampicillin, nalidixic acid, ciprofloxacin, TMP/SMX에 대한 내성률은 각각 49%, 50%, <1%, 8%이었다. *Shigella* 감염에는 azithromycin, ciprofloxacin, 또는 ceftriaxone의 사용이 권장되고, TMP/SMX이나 ampicillin도 분리된 균에 대해 감수성이 있는 경우는 사용할 수 있지만, 한 국내 연구에서 내성률이 높게 보고되었다. 1999년부터 2000년까지 전남 지역에서 분리된 *Shigella sonnei* 67 균주에서, trimethoprim, sulfonamide, nalidixic acid, ampicillin에 대한 내성률은 각각 100%, 99%, 70%, 49%이었으나, cefotaxime이나 ciprofloxacin에 대한 내성은 관찰되지 않았다[81].

〈표6〉 원인균에 따른 권장 항생제 (Recommended antibiotics by pathogen)

세균	1차 선택 항생제	2차 선택 항생제
<i>Campylobacter</i>	Azithromycin	Ciprofloxacin ^{*b}
Nontyphoidal <i>Salmonella</i>	Usually not indicated ^{*a}	NA
<i>Salmonella enterica</i> Typhi or Paratyphi	Ceftriaxone or ciprofloxacin	Ampicillin, ^{*b} TMP/SMX, ^{*b} or azithromycin
<i>Shigella</i>	Azithromycin, ciprofloxacin, ^{*b} or ceftriaxone	TMP/SMX ^{*b} or ampicillin ^{*b}
<i>Vibrio cholerae</i>	Doxycycline	Ciprofloxacin, azithromycin, or ceftriaxone
Noncholeraic <i>Vibrio</i>	Noninvasive disease : usually not indicated Invasive disease : ceftriaxone + doxycycline	Noninvasive disease : usually not indicated Invasive disease : TMP/SMX + aminoglycoside

NA, not available; TMP/SMX, trimethoprim-sulfamethoxazole

*a : 침습적 감염의 위험 있는 경우는 ceftriaxone, ciprofloxacin, TMP/SMX, or amoxicillin을 사용할 수 있음.

*b : 국내에서 내성이 위험이 높아 감수성 결과에 기초하여 사용할 수 있고, 감수성 결과를 알지 못할 때(예, PCR 검사에만 양성)에는 사용에 주의가 필요함.

KQ5 급성 감염성 설사 환자에서 지사제는 환자의 증상 기간을 단축시키는가?

	권고사항	권고강도	근거수준
1	Bismuth subsalicylates는 경증 또는 중등도 급성 설사에서 대변 양을 조절하여 증상 완화에 도움을 준다	강함	높음
2	Loperamide는 건강한 성인의 급성 물설사 질환에서, 증상을 단축시키는데 도움이 된다	약함	중등도
3	Loperamide는 18세 미만의 어린이에는 사용하지 않는다	강함	중등도
4	Loperamide는 독성거대결장 동반 가능성이 있거나 발열이 지속될 경우 사용을 피한다	강함	낮음
5	Loperamide는 적절한 항생제 치료가 동반된 여행자 설사에서 증상 완화에 도움이 된다	강함	중등도

지사제에는 장운동억제제, 흡착제, 장분비억제제 등이 있다. 급성 감염성 설사 환자에서 중증도가 심하지 않은 경우 증상 완화를 위해 설사의 횟수를 줄이거나 기간을 줄이는 데에 장분비억제제나 장운동억제제 등이 도움이 될 수 있다[82].

Bismuth subsalicylates는 장분비억제제로 급성 설사 환자에서 치료 24시간 내에 설사의 횟수를 줄이고 구역, 복통 등의 증상 완화에도 도움을 준다. 여행자 설사의 증상 완화에 효과적이며, 특히 ETEC 감염에 의한 장염에서 증상 예방에도 도움이 되었다[83, 84]. 국내에서는 bismuth subnitrate가 포함된 복합제제가 사용 가능하여 급성 설사 환자에 도움을 줄 수 있다. Racecadotril은 특이 enkephalinase 억제제로 장운동에 영향을 끼치지 않으면서 설사를 줄여주는 효과가 있는 분비억제제로, 소아의 설사에 효과적이며 성인의 급성 설사에서도 loperamide와 유사한 효과를 보였다[85-87].

Loperamide는 주로 장운동을 억제하여 장 내용물의 움직임을 줄이고 흡수를 촉진시켜 설사를 줄이며, 다소의 장점막 분비억제 효과도 가지고 있어 이를 통해 설사를 줄이는 약제이다[88, 89]. 건강한 성인의 물설사에서 유병기간을 약 1일 정도 단축시키며, 양과 횟수도 줄여준다. 메타분석 결과, 어린이에서의 사용, 특히 3세 미만,

불량한 영양 상태, 중등도 이상의 탈수 상태, 전신 증상이 있는 경우 그리고 혈성 설사가 있을 때 치료 효과보다 부작용이 더 커서 사용을 피해야 한다. 부작용으로는 장폐색, 복부 팽만, 기면 상태의 유발 등이 있고, 사망이 보고된 경우도 있다[90]. Loperamide는 여행자 설사 증상의 빠른 완화를 위해 항생제와 함께 복용할 수 있다. 치료 효과가 분명한 것은 아니나 증상을 줄여주는데 도움이 되며, 약제 부작용의 발생 보고가 적어 비교적 안전한 것으로 알려져 있다. 메타 분석 결과에서도 항생제 단독 사용과 loperamide (4 mg 우선 투여, 설사할 때마다 2 mg 투여, 하루에 최대 16 mg까지) 병용 치료를 비교하였을 때 병용 치료군에서 치료 시작 후 24시간에 임상적 호전율이 더 높았고, 치료 후 설사 기간도 단축되었다. 치료 실패율 역시 병용군에서 더 낮은 경향을 보였다. 그리고 안전성에 있어서는 두 군에서 유의한 차이가 없이 중요한 부작용의 발현은 없었다. 여행자 설사에서 bismuth subsalicylates와 설사의 감소 효과를 비교하여 보았는데 loperamide를 사용한 그룹에서 좀 더 효과적이고 부작용은 유의한 차이가 없었다[61, 91, 92]. 급성 설사에서 loperamide 사용 후 변비가 발생할 수 있으며, 또한 장에 염증이 심할 경우 거대결장이 발생할 수 있고, 질병의 유병 기간이 오히려 길어질 수 있다. 따라서 거대결장의 발생 가능성이 있거나 심한 염증성 반응으로 발열이 지속되는 경우는 loperamide의 사용을 피해야 한다. 특히 *C. difficile* 감염이나 *Clostridium perfringens*에 의한 장염인 경우 loperamide의 사용은 독성거대결장이나 장의 팽창 등이 발생할 수 있어 사용을 금한다. 적절한 항생제 사용 없이 loperamide 단독으로 사용한 경우 부작용의 발생률은 더욱 높았다[93-95].

Kaolin, pectin, charcoal, attapulgite 등의 흡착제는 설사의 횟수를 줄이거나 질환의 유병 기간을 줄이지 못하여 감염성 설사 질환에서 사용을 권하지 않는다[96, 97].

KQ6

급성 감염성 설사 환자에서 probiotics는 환자의 증상 기간을 단축시키는가?

권고사항		권고강도	근거수준
1	정상 성인과 소아에서 probiotics는 급성 감염성 설사의 증상과 기간을 줄여 준다.	약함	중등도
2	Probiotics는 여행자 설사의 예방을 위해서는 권장되지 않는다.	약함	낮음



세계보건기구는 probiotics를, 적절한 양을 투여하였을 때 숙주의 건강에 도움이 되는 살아있는 미생물로 정의하였다[98]. 급성 감염성 설사에서 이론적으로 유익한 균을 투여함으로써 유해균의 증식을 억제하여, 급성 감염성 설사를 예방 또는 치료할 수 있다고 알려져 있다. 급성 세균성 설사 환아를 대상으로 많은 probiotics 연구들이 수행되었는데, 대부분의 연구에서 급성 감염성 설사의 증상 기간과 설사 빈도를 줄여주는데 효과적이었다[98, 99]. 대부분 소아에서 시행된 63개의 연구, 8,014명의 급성 감염성 설사 환자의 Cochrane 분석에서 probiotics 투여군이 대조군에 비해 평균 1일의 설사기간을 줄였고, 투여 2일째 대변횟수도 대조군에 비해 0.8회/일 감소하였다. 이 연구들에서 가장 많이 이용된 probiotics는 *Lactobacillus* GG 와 *Saccharomyces boulardii* 였다[100]. 하지만 소아에 비해 성인 급성 감염성 설사환자에서의 연구가 많지 않아 성인에서의 효과를 결론내리기는 쉽지 않다. 또한 많은 probiotics 연구마다 설사의 정의, 원인, 결과 해석, 연구방법, 사용한 균주 등이 상이하여 효과를 비교하기 어렵다[101]. 몇몇 성인에서의 연구를 보면, 211명에서 *enterococcus* SF 68을 5일간 경구 투여했을 때 투여군의 설사기간이 1.69일인 반면 대조군에서는 2.81일이었으며, 치료 4일째 투여군은 모든 환자에서 설사가 소실된 반면 대조군은 15.2%의 환자에서 설사가 지속되어, probiotics가 급성 감염성 설사에서 설사기간을 감소시키는 효과를 보였다[102]. 비슷한 연구로 123명의 성인 급성 설사환자에서 *enterococcus* SF 68을 투여하였을 때 치료 4일째 투여군은 87.2%에서 설사가 호전되었지만 대조군은 59.5%만이 설사가 호전되었으며, probiotics에 의한 부작용은 보고되지 않았다[103]. 하지만 Mitra AK 등의 보고에 의하면 183명의 급성 세균성 설사 환자에게 3일간 *enterococcus* SF 68을 투여하였으나 대조군에 비해 급성 세균성 설사의 기간과 대변횟수를 줄여주지 못하였다[104]. 국내에서는 2011년부터 6세 미만의 급성 감염성 설사, 항생제 관련 설사 및 괴사성 장염 환아에게 probiotics가 보험 적용이 되고 있는 반면 성인에서는 적용되지 않고 있다(고시 제 2011-74호). Probiotics는 부작용이 거의 없이 안전하다고 알려져 있지만, 면역저하가 심한 환자에서 probiotics와 일치하는 균주를 가진 진균증 또는 균혈증이 보고된 사례가 있어서 주의를 요한다[105].

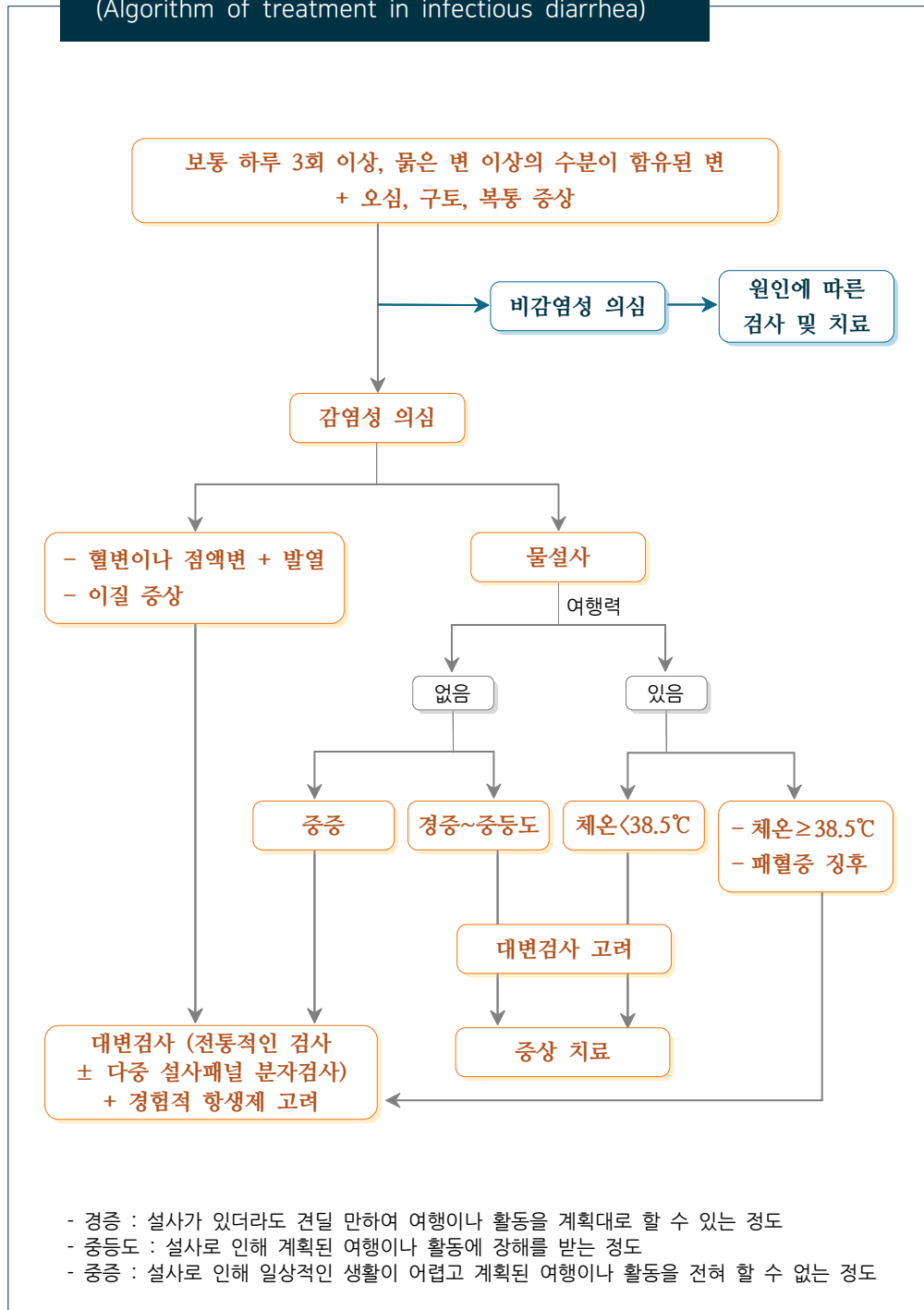
급성 감염성 설사 환자에서 probiotics 제제를 선택함에 있어서 어떤 균종이 우수하다고 결론 내릴 수는 없다. 다만 probiotics의 효과는 균주 특이적(strain-specific)이어서 하나의 연구에서 얻은 결과를 밀접하게 관련된 균주를 포함하여 다른 종(spe

cies)에 적용하기 어렵다[106]. 또한 용량에 따른 치료효과에 대한 연구들이 부족하고, 용량과 치료효과가 상관되는 결과를 보이지 않았다[107]. 하지만 각각의 다른 용량의 probiotics를 섭취한 6개 연구 중 5개 연구에서 용량에 따라 대변에서 probiotics균이 많이 검출되는 대변회복 효과를 보였다[107]. 급성 감염성 설사에서 단일제제와 복합제제의 치료효과를 비교한 연구도 아직까지는 부족하다[108].

성인의 급성 감염성 설사의 예방효과를 평가하는 연구들이 여행자 환경에서 수행되었는데 급성 설사의 원인, 서로 다른 연구 환경, probiotics 균주의 다양성, 짧은 추적기간 등으로 해석에 어려움이 있다[12]. 비록 2개의 메타분석 연구에서 여행자 설사에 약간의 예방효과를 보여 주었지만 증거가 모두 충분하지 않아 현재로서는 probiotics의 예방적 사용을 권장하지 않는다[109, 110].

그림2. 감염성 설사 치료 알고리즘

(Algorithm of treatment in infectious diarrhea)





참고

문헌



1. Korea Centers for Disease Control and Prevention. Infectious Diseases surveillance Yearbook, 2017 Available at: <http://www.cdc.go.kr/npt/biz/npp/portal/nppPblctDtaMain.do?pblctDtaSeAt=1>. Accessed 20 Dec 2018.
2. Dewey-Mattia D, Manikonda K, Hall AJ, Wise ME, Crowe SJ. Surveillance for foodborne disease outbreaks—United States, 2009–2015. *MMWR Surveill Summ* 2018;67:1–11.
3. Crump JA, Luby SP, Mintz ED. The global burden of typhoid fever. *Bull World Health Organ* 2004;82:346–53.
4. Kim S. *Salmonella* serovars from foodborne and waterborne diseases in Korea, 1998–2007: total isolates decreasing versus rare serovars emerging. *J Korean Med Sci* 2010;25:1693–9.
5. Yoo S, Pai H, Byeon JH, Kang YH, Kim S, Lee BK. Epidemiology of *Salmonella enterica* serotype Typhi infections in Korea for recent 9 years: trends of antimicrobial resistance. *J Korean Med Sci* 2004;19:15–20.
6. Koh SJ, Cho HG, Kim BH, Choi BY. An outbreak of gastroenteritis caused by norovirus-contaminated groundwater at a waterpark in Korea. *J Korean Med Sci* 2011;26:28–32.
7. The Korean Society of Infectious Diseases, Korean Society for Chemotherapy, The Korean Society of Clinical Microbiology. Clinical guideline for the diagnosis and treatment of gastrointestinal infections. *Infect Chemother* 2010;42:323–61.
8. DuPont HL. Clinical practice. Bacterial diarrhea. *N Engl J Med* 2009;361:1560–9.
9. Korea Centers for Disease Control and Prevention. Infectious Disease Portal. Available at: <http://www.cdc.go.kr/npt/biz/npp/ist/bass/bassDissStatsMain.do>. Accessed 20 Dec 2018
10. Wu CJ, Hsueh PR, Ko WC. A new health threat in Europe: shiga toxin-producing *Escherichia coli* O104:H4 infections. *J Microbiol Immunol Infect* 2011;44:390–3.
11. Frank C, Werber D, Cramer JP, Askar M, Faber M, an der Heiden M, Bernard H, Fruth A, Prager R, Spode A, Wadl M, Zoufaly A, Jordan S, Kemper MJ, Follin P, Muller L, King LA, Rosner B, Buchholz U, Stark K, Krause G, Team HUSI. Epi

- demic profile of Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* O104:H4 outbreak in Germany. N Engl J Med 2011;365:1771–80.
12. Rangel JM, Sparling PH, Crowe C, Griffin PM, Swerdlow DL. Epidemiology of *Escherichia coli* O157:H7 outbreaks, United States, 1982–2002. Emerg Infect Dis 2005;11:603–9.
13. Kim MJ, Kim SH, Kim TS, Kee HY, Deo JJ, Kim ES, Park JT, Chung JK, Lee J. Identification of shiga toxin-producing *E. coli* isolated from diarrhea patients and cattle in Gwangju area, Korea. J Bacteriol Virol 2009;39:29–39.
14. Mody RK, Luna-Gierke RE, Jones TF, Comstock N, Hurd S, Scheftel J, Lathrop S, Smith G, Palmer A, Strockbine N, Talkington D, Mahon BE, Hoekstra RM, Griffin PM. Infections in pediatric postdiarrheal hemolytic uremic syndrome: factors associated with identifying shiga toxin-producing *Escherichia coli*. Arch Pediatr Adolesc Med 2012;166:902–9.
15. Croxen MA, Law RJ, Scholz R, Keeney KM, Wlodarska M, Finlay BB. Recent advances in understanding enteric pathogenic *Escherichia coli*. Clin Microbiol Rev 2013;26:822–80.
16. Tarr PI, Gordon CA, Chandler WL. Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* and haemolytic uraemic syndrome. Lancet 2005;365:1073–86.
17. CDC. Traveler's Health. Travelers' diarrhea. Available at: <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2018/the-pre-travel-consultation/travelers-diarrhea>. Accessed 20 Dec 2018.
18. Slutsker L, Ries AA, Greene KD, Wells JG, Hutwagner L, Griffin PM. *Escherichia coli* O157:H7 diarrhea in the United States: clinical and epidemiologic features. Ann Intern Med 1997;126:505–13.
19. Mutsch M, Pitzurra R, Hatz C, Steffen R. Post-infectious sequelae of travelers' diarrhea: irritable bowel syndrome. J Travel Med 2014;21:141–3.
20. Connor BA. Sequelae of traveler's diarrhea: focus on postinfectious irritable bowel syndrome. Clin Infect Dis 2005;41:S577–86.
21. Koh SJ, Lee DH, Lee SH, Park YS, Hwang JH, Kim JW, Jeong SH, Kim N, Im J P, Kim JS, Jung HC. Incidence and risk factors of irritable bowel syndrome in community subjects with culture-proven bacterial gastroenteritis. Korean J Gastroenterol



- 2012;60:13–8.
22. McAuliffe GN, Anderson TP, Stevens M, Adams J, Coleman R, Mahagamasekera P, Young S, Henderson T, Hofmann M, Jennings LC, Murdoch DR. Systematic application of multiplex PCR enhances the detection of bacteria, parasites, and viruses in stool samples. *J Infect* 2013;67:122–9.
 23. Amrud K, Slinger R, Sant N, Desjardins M, Toye B. A comparison of the Allplex bacterial and viral assays to conventional methods for detection of gastroenteritis agents. *BMC Res Notes* 2018;11:514.
 24. Cybulski RJ, Jr., Bateman AC, Bourassa L, Bryan A, Beail B, Matsumoto J, Cookson BT, Fang FC. Clinical impact of a multiplex gastrointestinal PCR panel in patients with acute gastroenteritis. *Clin Infect Dis* 2018;67:1688–96.
 25. Zhou Y, Zhu X, Hou H, Lu Y, Yu J, Mao L, Mao L, Sun Z. Characteristics of diarrheagenic *Escherichia coli* among children under 5 years of age with acute diarrhea: a hospital based study. *BMC Infect Dis* 2018;18:63.
 26. Thakur N, Jain S, Changotra H, Shrivastava R, Kumar Y, Grover N, Vashist J. Molecular characterization of diarrheagenic *Escherichia coli* pathotypes: association of virulent genes, serogroups, and antibiotic resistance among moderate-to-severe diarrhea patients. *J Clin Lab Anal* 2018;32:e22388.
 27. Kim SH, Shin JH. Point-of-care diagnostics for infectious diseases: present and future. *Korean J Med* 2018;93:181–7.
 28. Ramanan P, Bryson AL, Binnicker MJ, Pritt BS, Patel R. Syndromic panel-based testing in clinical microbiology. *Clin Microbiol Rev* 2018;31:e00024–17.
 29. Shane AL, Mody RK, Crump JA, Tarr PI, Steiner TS, Kotloff K, Langley JM, Wanke C, Warren CA, Cheng AC, Cantey J, Pickering LK. 2017 Infectious Diseases Society of America clinical practice guidelines for the diagnosis and management of infectious diarrhea. *Clin Infect Dis* 2017;65:e45–80.
 30. Parry CM, Hien TT, Dougan G, White NJ, Farrar JJ. Typhoid fever. *N Engl J Med* 2002;347:1770–82.
 31. Bhan MK, Bahl R, Bhatnagar S. Typhoid and paratyphoid fever. *Lancet* 2005;366:749–62.
 32. Crump JA, Medalla FM, Joyce KW, Krueger AL, Hoekstra RM, Whichard JM, B

- arzilay EJ. Antimicrobial resistance among invasive nontyphoidal *Salmonella enterica* isolates in the United States: National Antimicrobial Resistance Monitoring System, 1996 to 2007. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:1148–54.
33. Angulo FJ, Swerdlow DL. Bacterial enteric infections in persons infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1995;21(Suppl 1):S84–93.
34. Keddy KH, Sooka A, Crowther–Gibson P, Quan V, Meiring S, Cohen C, Nana T, Sriruttan C, Seetharam S, Hoosen A, Naicker P, Elliott E, Haffeejee S, Whitelaw A, Klugman KP. Systemic shigellosis in South Africa. *Clin Infect Dis* 2012;54:1448–54.
35. Cover TL, Aber RC. *Yersinia enterocolitica*. *N Engl J Med* 1989;321:16–24.
36. Haq SM, Dayal HH. Chronic liver disease and consumption of raw oysters: a potentially lethal combination—a review of *Vibrio vulnificus* septicemia. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1195–9.
37. Lee A, Mirrett S, Reller LB, Weinstein MP. Detection of bloodstream infections in adults: how many blood cultures are needed? *J Clin Microbiol* 2007;45:3546–8.
38. Olopoenia LA, King AL. Widal agglutination test – 100 years later: still plagued by controversy. *Postgrad Med J* 2000;76:80–4.
39. House D, Wain J, Ho VA, Diep TS, Chinh NT, Bay PV, Vinh H, Duc M, Parry CM, Dougan G, White NJ, Hien TT, Farrar JJ. Serology of typhoid fever in an area of endemicity and its relevance to diagnosis. *J Clin Microbiol* 2001;39:1002–7.
40. Waddington CS, Darton TC, Pollard AJ. The challenge of enteric fever. *J Infect* 2014;68(Suppl 1):S38–50.
41. Holtz LR, Neill MA, Tarr PI. Acute bloody diarrhea: a medical emergency for patients of all ages. *Gastroenterology* 2009;136:1887–98.
42. Lopes RJ, Almeida J, Dias PJ, Pinho P, Maciel MJ. Infectious thoracic aortitis: a literature review. *Clin Cardiol* 2009;32:488–90.
43. Karachalios G, Bablekos G, Karachaliou G, Charalabopoulos AK, Charalabopoulos K. Infectious endocarditis due to *Yersinia enterocolitica*. *Chemotherapy* 2002;48:158–9.
44. Hagiya H, Matsumoto M, Furukawa H, Murase T, Otsuka F. Mycotic abdominal aortic aneurysm caused by *Campylobacter fetus*: a case report and literature review.



- iew. *Ann Vasc Surg* 2014;28:1933.e7-14.
45. Plastaras L, Vuitton L, Badet N, Koch S, Di Martino V, Delabrousse E. Acute colitis: differential diagnosis using multidetector CT. *Clin Radiol* 2015;70:262-9.
 46. Horiki N, Maruyama M, Fujita Y, Suzuki Y, Tanaka T, Imoto I, Adachi Y. CT evaluation of infectious colitis. *Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi* 2002;99:925-34.
 47. Macari M, Balthazar EJ. CT of bowel wall thickening: significance and pitfalls of interpretation. *Am J Roentgenol* 2001;176:1105-16.
 48. Thoeni RF, Cello JP. CT imaging of colitis. *Radiology* 2006;240:623-38.
 49. Riddle MS, DuPont HL, Connor BA. ACG clinical guideline: diagnosis, treatment, and prevention of acute diarrheal infections in adults. *Am J Gastroenterol* 2016; 111:602-22.
 50. DuPont HL. Acute infectious diarrhea in immunocompetent adults. *N Engl J Med* 2014;370:1532-40.
 51. Surawicz CM, Belic L. Rectal biopsy helps to distinguish acute self-limited colitis from idiopathic inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1984;86:104-13.
 52. Waye JD. Differentiation of inflammatory bowel conditions by endoscopy and biopsy. *Endoscopy* 1992;24:551-4.
 53. Shen B, Khan K, Ikenberry SO, Anderson MA, Banerjee S, Baron T, Ben-Menachem T, Cash BD, Fanelli RD, Fisher L, Fukami N, Gan SI, Harrison ME, Jagannath S, Lee Krinsky M, Levy M, Maple JT, Lichtenstein D, Stewart L, Strohmeyer L, Dornowitz JA. The role of endoscopy in the management of patients with diarrhea. *Gastrointest Endosc* 2010;71:887-92.
 54. Barbut F, Beaugerie L, Delas N, Fossati-Marchal S, Aygalenq P, Petit JC. Comparative value of colonic biopsy and intraluminal fluid culture for diagnosis of bacterial acute colitis in immunocompetent patients. *Infectious Colitis Study Group. Clin Infect Dis* 1999;29:356-60.
 55. Goka AK, Rolston DD, Mathan VI, Farthing MJ. The relative merits of faecal and duodenal juice microscopy in the diagnosis of giardiasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1990;84:66-7.
 56. Wahnschaffe U, Ignatius R, Loddenkemper C, Liesenfeld O, Muehlen M, Jelinek T,

- Burchard GD, Weinke T, Harms G, Stein H, Zeitz M, Ullrich R, Schneider T. Diagnostic value of endoscopy for the diagnosis of giardiasis and other intestinal diseases in patients with persistent diarrhea from tropical or subtropical areas. *Scand J Gastroenterol* 2007;42:391–6.
57. Goka AK, Rolston DD, Mathan VI, Farthing MJ. Diagnosis of *Strongyloides* and hookworm infections: comparison of faecal and duodenal fluid microscopy. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1990;84:829–31.
58. De Bruyn G, Hahn S, Borwick A. Antibiotic treatment for travellers' diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD002242.
59. Riddle MS, Connor BA, Beeching NJ, DuPont HL, Hamer DH, Kozarsky P, Libman M, Steffen R, Taylor D, Tribble DR, Vila J, Zanger P, Ericsson CD. Guidelines for the prevention and treatment of travelers' diarrhea: a graded expert panel report. *J Travel Med* 2017;24:S63–80.
60. Libman M. Summary of the Committee to Advise on Tropical Medicine and Travel (CATMAT) statement on travellers' diarrhea. *Can Commun Dis Rep* 2015;41:272–84.
61. DuPont HL, Ericsson CD, Farthing MJ, Gorbach S, Pickering LK, Rombo L, Steffen R, Weinke T. Expert review of the evidence base for self-therapy of travelers' diarrhea. *J Travel Med* 2009;16:161–71.
62. Bartels C, Beute J, Fraser G, de Jong B, Urtaza J, Nicols G, Niskanen T, Palm D, Robesyn E, Severi E, Tavošchi L, Varela Santos C, Van Walle I, Warns-Petit E, Westrell T, Whittaker R. Annual epidemiological report 2014: food- and waterborne diseases and zoonoses. Stockholm: ECDC, 2014.
63. ECDC. European Union Summary Report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food 2012 published. *Euro Surveill* 2014;19:20748.
64. Zaidi MB, McDermott PF, Campos FD, Chim R, Leon M, Vazquez G, Figueroa G, Lopez E, Contreras J, Estrada-Garcia T. Antimicrobial-resistant *Campylobacter* in the food chain in Mexico. *Foodborne Pathog Dis* 2012;9:841–7.
65. Serichantalergs O, Pootong P, Dalsgaard A, Bodhidatta L, Guerry P, Tribble DR, Anuras S, Mason CJ. PFGE, Lior serotype, and antimicrobial resistance patterns a



- mong *Campylobacter jejuni* isolated from travelers and US military personnel with acute diarrhea in Thailand, 1998–2003. Gut Pathog 2010;2:15.
66. Kim NO, Jung SM, Na HY, Chung GT, Yoo CK, Seong WK, Hong S. Enteric bacteria isolated from diarrheal patients in Korea in 2014. Osong Public Health Res Perspect 2015;6:233–40.
 67. Cho IJ, Yim J, Lee Y, Kim MS, Seo Y, Chung HS, Yong D, Jeong SH, Lee K, Chong Y. Trends in isolation and antimicrobial susceptibility of enteropathogenic bacteria in 2001–2010 at a Korean tertiary care hospital. Ann Clin Microbiol 2013;16:45–51.
 68. Infante RM, Ericsson CD, Jiang ZD, Ke S, Steffen R, Riopel L, Sack DA, DuPont HL. Enteroaggregative *Escherichia coli* diarrhea in travelers: response to rifaximin therapy. Clin Gastroenterol Hepatol 2004;2:135–8.
 69. Riddle MS, Connor P, Fraser J, Porter CK, Swierczewski B, Hutley EJ, Danboise B, Simons MP, Hulseberg C, Lalani T, Gutierrez RL, Tribble DR, Tr EATTDST. Trial Evaluating Ambulatory Therapy of Travelers' Diarrhea (TrEAT TD) study: a randomized controlled trial comparing 3 single-dose antibiotic regimens with loperamide. Clin Infect Dis 2017;65:2008–17.
 70. DuPont HL, Jiang ZD, Ericsson CD, Adachi JA, Mathewson JJ, DuPont MW, Palazzini E, Riopel LM, Ashley D, Martinez-Sandoval F. Rifaximin versus ciprofloxacin for the treatment of traveler's diarrhea: a randomized, double-blind clinical trial. Clin Infect Dis 2001;33:1807–15.
 71. Ochoa TJ, Chen J, Walker CM, Gonzales E, Cleary TG. Rifaximin does not induce toxin production or phage-mediated lysis of shiga toxin-producing *Escherichia coli*. Antimicrob Agents Chemother 2007;51:2837–41.
 72. Ohara T, Kojio S, Taneike I, Nakagawa S, Gondaira F, Tamura Y, Gejyo F, Zhang HM, Yamamoto T. Effects of azithromycin on shiga toxin production by *Escherichia coli* and subsequent host inflammatory response. Antimicrob Agents Chemother 2002;46:3478–83.
 73. Zhang X, McDaniel AD, Wolf LE, Keusch GT, Waldor MK, Acheson DW. Quinolone antibiotics induce shiga toxin-encoding bacteriophages, toxin production, and death in mice. J Infect Dis 2000;181:664–70.

74. Safdar N, Said A, Gangnon RE, Maki DG. Risk of hemolytic uremic syndrome after antibiotic treatment of *Escherichia coli* O157:H7 enteritis: a meta-analysis. JAMA 2002;288:996–1001.
75. Freedman SB, Xie J, Neufeld MS, Hamilton WL, Hartling L, Tarr PI; for the Alberta Provincial Pediatric Enteric Infection Team (APPETITE). Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infection, antibiotics, and risk of developing hemolytic uremic syndrome: a meta-analysis. Clin Infect Dis 2016;62:1251–8.
76. Bennish ML, Salam MA, Khan WA, Khan AM. Treatment of shigellosis: III. Comparison of one- or two-dose ciprofloxacin with standard 5-day therapy. A randomized, blinded trial. Ann Intern Med 1992;117:727–34.
77. Ternhag A, Asikainen T, Giesecke J, Ekdahl K. A meta-analysis on the effects of antibiotic treatment on duration of symptoms caused by infection with *Campylobacter* species. Clin Infect Dis 2007;44:696–700.
78. Kuschner RA, Trofa AF, Thomas RJ, Hoge CW, Pitarangsi C, Amato S, Olafson RP, Echeverria P, Sadoff JC, Taylor DN. Use of azithromycin for the treatment of *Campylobacter* enteritis in travelers to Thailand, an area where ciprofloxacin resistance is prevalent. Clin Infect Dis 1995;21:536–41.
79. Nelson JD, Kusmiesz H, Jackson LH, Woodman E. Treatment of *Salmonella* gastroenteritis with ampicillin, amoxicillin, or placebo. Pediatrics 1980;65:1125–30.
80. Onwuezobe IA, Oshun PO, Odigwe CC. Antimicrobials for treating symptomatic non-typhoidal *Salmonella* infection. Cochrane Database Syst Rev 2012;11:CD001167.
81. Oh JY, Yu HS, Kim SK, Seol SY, Cho DT, Lee JC. Changes in patterns of antimicrobial susceptibility and integron carriage among *Shigella sonnei* isolates from southwestern Korea during epidemic periods. J Clin Microbiol 2003;41:421–3.
82. Spruill WJ, Wade WE. Diarrhea, constipation, and irritable bowel syndrome. 7th ed. New York: McGraw Hill Medical; 2007:617–23.
83. DuPont HL, Sullivan P, Pickering LK, Haynes G, Ackerman PB. Symptomatic treatment of diarrhea with bismuth subsalicylate among students attending a Mexican university. Gastroenterology 1977;73:715–8.
84. DuPont HL. Bismuth subsalicylate in the treatment and prevention of diarrheal disease.



- ase. Drug Intell Clin Pharm 1987;21:687-93.
85. Primi MP, Bueno L, Baumer P, Berard H, Lecomte JM. Racecadotril demonstrates intestinal antisecretory activity in vivo. Aliment Pharmacol Ther 1999;13(Suppl 6):3-7.
 86. Salazar-Lindo E, Santisteban-Ponce J, Chea-Woo E, Gutierrez M. Racecadotril in the treatment of acute watery diarrhea in children. N Engl J Med 2000;343:463-7.
 87. Wang HH, Shieh MJ, Liao KF. A blind, randomized comparison of racecadotril and loperamide for stopping acute diarrhea in adults. World J Gastroenterol 2005;11:1540-3.
 88. Schiller LR, Santa Ana CA, Morawski SG, Fordtran JS. Mechanism of the antidiarrheal effect of loperamide. Gastroenterology 1984;86:1475-80.
 89. Stoll R, Ruppin H, Domschke W. Calmodulin-mediated effects of loperamide on chloride transport by brush border membrane vesicles from human ileum. Gastroenterology 1988;95:69-76.
 90. Li ST, Grossman DC, Cummings P. Loperamide therapy for acute diarrhea in children: systematic review and meta-analysis. PLoS Med 2007;4:e98.
 91. Riddle MS, Arnold S, Tribble DR. Effect of adjunctive loperamide in combination with antibiotics on treatment outcomes in traveler's diarrhea: a systematic review and meta-analysis. Clin Infect Dis 2008;47:1007-14.
 92. Johnson PC, Ericsson CD, DuPont HL, Morgan DR, Bitsura JA, Wood LV. Comparison of loperamide with bismuth subsalicylate for the treatment of acute travelers' diarrhea. JAMA 1986;255:757-60.
 93. DuPont HL, Hornick RB. Adverse effect of lomotil therapy in shigellosis. JAMA 1973;226:1525-8.
 94. Bos J, Smithee L, McClane B, Distefano RF, Uzal F, Songer JG, Mallonee S, Crutcher JM. Fatal necrotizing colitis following a foodborne outbreak of enterotoxigenic *Clostridium perfringens* type A infection. Clin Infect Dis 2005;40:e78-83.
 95. Koo HL, Koo DC, Musher DM, DuPont HL. Antimotility agents for the treatment of *Clostridium difficile* diarrhea and colitis. Clin Infect Dis 2009;48:598-605.
 96. DuPont HL, Ericsson CD, DuPont MW, Cruz Luna A, Mathewson JJ. A randomized

- d, open-label comparison of nonprescription loperamide and attapulgite in the symptomatic treatment of acute diarrhea. *Am J Med* 1990;88(Suppl 6A):S20-3.
97. Portnoy BL, DuPont HL, Pruitt D, Abdo JA, Rodriguez JT. Antidiarrheal agents in the treatment of acute diarrhea in children. *JAMA* 1976;236:844-6.
98. Dinleyici EC, Vandenplas Y. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 effectively reduces the duration of acute diarrhoea in hospitalised children. *Acta Paediatr* 2014;103:e300-5.
99. Freedman SB, Ali S, Oleszczuk M, Gouin S, Hartling L. Treatment of acute gastroenteritis in children: an overview of systematic reviews of interventions commonly used in developed countries. *Evid Based Child Health* 2013;8:1123-37.
100. Allen SJ, Martinez EG, Gregorio GV, Dans LF. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD003048.
101. Shane AL, Cabana MD, Vidry S, Merenstein D, Hummelen R, Ellis CL, Heimbach JT, Hempel S, Lynch SV, Sanders ME, Tancredi DJ. Guide to designing, conducting, publishing and communicating results of clinical studies involving probiotic applications in human participants. *Gut Microbes* 2010;1:243-53.
102. Buydens P, Debeuckelaere S. Efficacy of SF 68 in the treatment of acute diarrhea. A placebo-controlled trial. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:887-91.
103. Wunderlich PF, Braun L, Fumagalli I, D'Apuzzo V, Heim F, Karly M, Lodi R, Politta G, Vonbank F, Zeltner L. Double-blind report on the efficacy of lactic acid-producing *Enterococcus* SF68 in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea and in the treatment of acute diarrhoea. *J Int Med Res* 1989;17:333-8.
104. Mitra AK, Rabbani GH. A double-blind, controlled trial of bioflorin (*Streptococcus faecium* SF68) in adults with acute diarrhea due to *Vibrio cholerae* and enterotoxigenic *Escherichia coli*. *Gastroenterology* 1990;99:1149-52.
105. Kochan P, Chmielarczyk A, Szymaniak L, Brykczynski M, Galant K, Zych A, Pakosz K, Giedrys-Kalemba S, Lenouvel E, Heczko PB. *Lactobacillus rhamnosus* administration causes sepsis in a cardiosurgical patient—is the time right to revise probiotic safety guidelines? *Clin Microbiol Infect* 2011;17:1589-92.
106. Rijkers GT, Bengmark S, Enck P, Haller D, Herz U, Kalliomaki M, Kudo S, Lenoir-Wijnkoop I, Mercenier A, Myllyluoma E, Rabot S, Rafter J, Szajewska H, Watzl B, Wells J, Wolvers D, Antoine JM. Guidance for substantiating the evidence for be



- neficial effects of probiotics: current status and recommendations for future research. *J Nutr* 2010;140:S671-6.
107. Ouwehand AC. A review of dose-responses of probiotics in human studies. *Benef Microbes* 2017;8:143-51.
108. Chapman CM, Gibson GR, Rowland I. Health benefits of probiotics: are mixtures more effective than single strains? *Eur J Nutr* 2011;50:1-17.
109. McFarland LV. Meta-analysis of probiotics for the prevention of traveler's diarrhea. *Travel Med Infect Dis* 2007;5:97-105.
110. Sazawal S, Hiremath G, Dhingra U, Malik P, Deb S, Black RE. Efficacy of probiotics in prevention of acute diarrhoea: a meta-analysis of masked, randomised, placebo-controlled trials. *Lancet Infect Dis* 2006;6:374-82.

