

Vibrio vulnificus 감염증이 의심된 환자에서 정맥용 면역글로불린과 고압산소요법의 사용 경험

중앙길병원 내과

문찬일 · 정문현 · 최지호

= Abstract =

Trial of Intravenous Immunoglobulin and/or Hyperbaric Oxygen Therapy for the Treatment of Suspected *Vibrio vulnificus* Infection

Chan Il Moon, M.D., Moon Hyun Chung, M.D. and Ji Ho Choi, M.D.

Department of Internal Medicine, Chungang Gil Hospital, Incheon, Republic of Korea

Background : There are reports that intravenous immunoglobulin(IVIG) and hyperbaric oxygen therapy(HBO) show the favorable effects in the management of necrotizing fasciitis. *Vibrio vulnificus* is one of the important etiologic agents causing necrotizing fasciitis in Korea, which results in high mortality and prolonged morbidity. We investigated the effect of IVIG and/or HBO on the mortality of suspected *V. vulnificus* infection.

Methods : During the summer of 1994, eight patients who were admitted to the Chungang Gil hospital and showed the clinical manifestations suggesting *V. vulnificus* infections(signs of sepsis; bulla and/or dermal necrosis; and a history of raw seafoods consumption) were enrolled. The enrolled patients were managed with IVIG(12 g/day for 3 days) and/or HBO(3 atm for 2 hours) in addition to the standard treatment including antibiotics(cefotaxime) and debridement.

Results : Out of eight patients, four patients received IVIG; one patient, HBO; and three patients, both. Trial of hyperbaric oxygen therapy was prematurely ceased because of intolerability in the acute phase and of the occurrence of the barotraumatic otitis in two patients. Among three patients whose cultures revealed *V. vulnificus*, one patient died on the 14th hospital day. The culture-negative group comprised 5 patients and the outcome was the following; survival, 2 patients; discharge against medical advice, 1 patient; and death, 2 patients.

Conclusion : The effect of IVIG and/or HBO on the overall mortality was not meaningfully different from the results of other reports, but there seemed to be an effect in decreasing the early death. Further studies are needed to confirm the efficacy of this therapeutic trial.

Key Words : Necrotizing fasciitis, *Vibrio vulnificus*, Intravenous immunoglobulin, Hyperbaric oxygen therapy

치사율이 높은 감염증에 대해 면역조절 효과가 있는 제제들이 시도되고 있다¹⁾. 항균제 치료만으로는 더 이상 사망률을 낮출 수 없으며 이는 감염균 외에 숙주의 염증-면역 기전이 관여하고, 이 반응이 숙주에 오히려 해가 될 수도 있다고 생각하기 때문이다. 숙주 반응을 적절한 수준으로 조절하면 감염증에 의한 사망을 줄일 수 있을 것이라는 생각에 점차 면역조절제를 사용하는 시도가 많아지고 특히 치사율이 높은 감염증에 대해 이런 제제들을 권하고 있다.

괴사성 근막염은 사망률이 높은 감염 질환이며, 원인에 따라 항균제 사용이 다르나, 일반적으로 치료법이 비슷하여, 조기 진단과 항균제 투여, 괴사 조직의 절제이다²⁾. 이런 방법 외에 시도되고 있는 방법들이 정맥용 면역글로불린과 고압산소요법이다. 괴사성 근막염을 일으키는 균 중 *Streptococcus pyogenes*는 초항원(superantigen)에 속하는 독소(streptococcal pyrogenic exotoxin)를 생성하며 이 독소에 의해 괴사성 근막염을 포함한 streptococcal toxic shock syndrome이 발생한다. 정맥용 면역글로불린은 독소에 대한 항체를 포함하고 있어 이론적으로 독소를 중화하여 임상적으로 도움이 될 가능성이 있다. 증례는 적으나 독소 생성 *S. pyogenes* 감염증에서 임상적으로도 효과를 보인다는 보고가 있다³⁾. 고압산소요법은 대조 연구에서 효과가 증명되지 않았지만 괴사성 근막염에서 사망을 줄일 수 있다는 보고들이 있다⁴⁾.

*V. vulnificus*는 괴사성 근막염을 일으키며 높은 사망률을 보인다. 다른 원인에 의한 괴사성 근막염과 마찬가지로 조기에 외과적 절제를 하고 항균제를 투여하는 것이 공인된 치료법이나 이런 치료법으로는 50%내외의 치사율을 더 낮추지 못하고 있다^{5, 6)}. 특히 입원 2일 이내에 사망하는 환자가 많아 항균제를 포함한 치료법이 효과를 내기 전에 사망하므로 더 이상 사망률을 낮추기도 힘든 상황이다. 전체 사망률을 낮추려면 초기 사망을 줄이는 것이 시급하며, 초기 사망을 줄일 수 있는 방법에 대한 연구의 하나로서 정맥용 면역글로불린과 고압산소요법을 사용하여 초기 사망률에 대한 영향을 관찰하였다.

1994년 중앙길병원에 입원한 환자 중 이학 소견으로 괴사성 근막염이 의심되었으며 병력 상 *V. vulnificus* 감염증이 의심된 환자들을 대상으로 하였다. 포함 기준은 8월과 9월에 입원한 환자로 감염증의 전신 증상이 있고, 피부에 괴사나 수포가 있으며, 발병 전 해산물을 날로 먹은 병력이 있을 때로 하였다.

모든 환자는 중환자실에서 치료하였고 중심정맥카테터를 삽입한 후 중심정맥압에 따라 수액 요법을 하였다. 필요에 따라 dopamine으로 수축기 혈압을 90 mmHg 이상이 되도록 하였고, 항균제는 cefotaxime(4 g/day)이 포함되도록 하였다. 항균제 투여와 동시에 정맥용 면역글로불린 12 g을 4시간에 걸쳐 투여하였고 3일간 사용하였다. Debridement는 입원 후 바로 하는 것을 원칙으로 하였으나 연락 관계로 늦어진 예들이 있었다. 고압산소요법을 병행하였으며 3기압에서 2시간씩 하는 것을 원칙으로 하였으나 환자가 견디지 못할 때에는 2기압으로 낮추었고 시간도 더 짧게 하였다. 이상의 원칙에 기저질환에 따라 당뇨병, 알콜중독증, 만성 간질환에 대한 일반적인 치료를 하였다. 면역글로불린이나 고압산소요법을 같이 사용한 치료법의 효과 대조를 위해 1992년부터 1994년까지 혈액 장부와 체액 배양 장부를 조사하여 배양 양성 예들을 찾았다.

연구의 1차 목표는 괴사성 근막염에서 초기 사망에 대한 정맥용 면역글로불린과 고압산소요법의 영향을 조사하는 것으로, 사망률과 사망까지 시간을 관찰하였다.

결 과

기간 중에 임상 기준을 만족하는 환자는 8명이었으며 환자들의 기본 사항은 표와 같다(Table 1). 기저질환은 심한 음주 병력(7/8)이 제일 흔했고 이와 함께 이전에 간경화 진단을 받은 환자가 2명, 당뇨병 2명, 입원 시 검사에서 HBsAg 양성이었다 1명이었다. 이학소견이나 검사 소견은 저혈압(7/8), 백혈구 감소증(3/8), 백혈구 증다증(2/8), 혈소판 감소증(7/8), 혈중 creatinine 증가(5/8)였다.

3환자에서 *V. vulnificus*가 배양되었고, 한 환자

Table 1. Demographic and Clinical Features of the Enrolled Patients

No	Sex/age (yr)	Underlying disease	sBP (mmHg)	WBC ($\times 1000/\text{mm}^3$)	platelet ($\times 1000/\text{mm}^3$)	Skin lesions	Culture
1	M 40	Alcoholics	70	3200	91	+	Vv(V)
2	M 50	Liver cirrhosis and alcoholics	60	5000	49	+	Vv(B)
3	M 64	Alcoholics	50	8400	14	+	Vv(V)
4	M 62	Alcoholics	140	18100	27	+	CNS
5	M 64	Diabetes and alcoholics	70	19000	75	+	-
6	M 57	Diabetes and alcoholics	90	2400	59	+	-
7	M 46	HBsAg+	60	9100	18	+(g)	-
8	M 67	Liver cirrhosis and alcoholics	80	6600	141	+	-

Abbreviations: CNS, coagulase-negative staphylococcus; Vv, *Vibrio vulnificus*; B, Blood; V, vesicle; sBP, systolic blood pressure on admission; g, gangrene

Table 2. Management and Outcome of the Patients

No	IVIg	Debridement	HBO	Outcome	(Day*)
1	-	+	+	alive	(30)
2	+	+	-	dead	(14)
3	+	+	-	alive	(64)
4	+	+	+	alive	(154)
5	+	+	-	alive	(86)
6	+	-	-	dead	(1)
7	+	fasciotomy	+	DAMA ^{§§}	(3)
8	+	+	+	dead	(32)

* : duration of hospitalization

§ : Debridement was performed on the 10th hospital day

§§ : Discharge against medical advice

Abbreviations: IVIG, intravenous immunoglobulin; HBO, hyperbaric oxygen therapy

(No 4)는 입원시 혈액 배양에서 coagulase-negative staphylococcus(CNS)가 자랐으나, 당시는 *V. vulnificus* 감염이 있으나 배양이 음성이고 CNS는 혈액 배양 중의 오염으로 생각했었다. 입원 2개월 뒤 다시 발열이 있어 혈액 배양을 했으며 CNS가 배양되었다. 당시에도 골수염이 있는 부위는 피부 이식을 하지 못한 상태였다. 따라서 아래와 같은 가능성을 제시한다; 처음부터 CNS에 의한 괴사성 근막염일 가능성⁷⁾, 골수염의 원인이 CNS이고 여기에서 균혈증이 생겼을 가능성, 창상 부위를 통해 CNS가 다시 감염되었을 가능성이 있다.

3명이 사망하였으며, 사망 시기는 표와 같다(Table 2). 1명(No 2)은 입원 1주 동안에는 점차 호전되다가 2주째부터 악화하기 시작하였다. 악화하기 시작하여 근막절제술을 10일째 시행하였으며 근막절제가 늦은

것이 사망과 관련되리라 생각한다. 1명(No 6)은 24시간 내에 사망하였다. 입원하면서 항균제와 IV 면역글로불린을 투여하였으나 입원 24시간 내에 지혈암으로 사망하였다. 다른 환자(No 3)는 입원 치료 후 호전되어 일반 병실로 옮긴 후 괴사조직제거에 의해 생긴 창상에 대한 치료를 받던 중 갑자기 악화하여 제32 입원일에 사망하였다. 입원 기간동안 저알부민혈증이 지속하여 예후가 나쁠 것이 예상되었던 환자였고, 사망 원인은 분명하지 않다. 1명(No 7)은 양 하지에 괴저가 생겼으며 절단을 권했으나 거부하고 제3 입원일에 퇴원하였다.

효과 대조를 위해 배양 장부를 조사한 결과 *V. vulnificus*가 배양된 환자가 매년 1명씩 있었다. 혈액 배양에서 양성이었던 2명과 복수 배양에서 양성이었던 1례로, 모두 입원 시에는 *V. vulnificus* 감염증을 의심하지 못하여 패혈증 또는 원발성 복막염으로 항균제만 사용하였다. 모두 사망하였으며, 2환자는 입원일 사망하였고, 다른 1명은 제4 입원일에 사망하였다.

고 찰

면역글로불린을 심한 박테리아 감염증에 사용해 왔지만 아직 효과가 확실히 증명되지 않았다. 기전은 박테리아에 대한 항체가 감염균을 중화하는 기전과 T림파구가 감염균을 인식하지 못하게 하여 면역기전에 의해 생기는 손상을 막는 기전이 제시되고 있다⁸⁾. 특히 초항원이 관여하는 질환에서는 초항원 자체를 중화하는 효과, T림파구의 과증식 억제, 종양괴사인자 생성을 저하시키는 효과가 있어, 초항원이 관여하는 질환에서 임상적으로도 효과가 있을 가능성이 있다. 초항

원이 관여하는 질환으로 *S. pyogenes*에 의한 toxic shock syndrome이 대표적이고 4명에서 사용하여 좋은 결과를 보고하고 있다³⁾. Kawasaki 증후군^{9, 10)}이나 staphylococcus에 의한 toxic shock syndrome에서도 초항원이 관여하는지는 이론이 있으나 Kawasaki 증후군 치료에서 정맥용 면역글로불린의 효과는 정립이 되었다. 이번 연구에서는 괴사성 근막염이라는 같은 임상 진단명에 따라 유추하여 사용한 것이며 원인이 다를 때의 효과에 대해서는 보고가 없어 확인할 수 없었다. 특히 아직 *V. vulnificus* 감염증에서 초항원이 관여한다는 보고가 없으며 이에 대해서는 연구가 필요하다.

심한 연부조직 감염증에서 고압산소요법의 효과에 대해서는 아직 정립이 되지 않은 상태이며, 일부 연구에서 좋은 결과를 보고하고 있으나 대부분 연구가 비대조 연구여서 결과를 확신하기가 어렵다. 이번 연구에서 기대했던 효과는 급성기에는 사망률을 줄이는 것이었고 급성기 이후 사용은 조직 손실을 줄이는 것이었다. 하지만 괴사성 근막염 초기에 환자들은 안절부절하며 밀실에 갇히면서 이 증상이 더 심해져서 고압산소요법을 2시간 동안 계속할 수 없어, 급성기에 사용하기가 어려웠다. 2명에서 기압성 중이염(barotraumatic otitis)이 생겨 고압산소요법을 중단해야 했다. 기술적 문제인지 감염질환과 관련된 문제인지 분명하지 않다. 조직 손상을 줄이는 효과에 대해서는 아직 어떤 기준으로 판단해야 하는지 결정되지 않았으며, 괴사 조직 절제술의 빈도가 제일 좋은 기준으로 생각하나 모든 환자에서 1번밖에 절제술을 하지 않아 이로서는 비교할 수 없었다. 괴사조직절제술의 빈도로 판단할 수 없어 입원 기간으로 대략의 효과를 판단하려하였으나 이번 연구 대상이 된 환자만으로는 수가 적어 자체 비교가 어려웠다. Taiwan에서 보고한 결과와 비교할 때 피부에 수포나 괴사가 있거나 임상 진단이 괴사성 근막염일 때 입원 기간이 30-60일 정도로 이번 연구 결과와 비슷하거나 오히려 더 짧아 입원 기간의 단축에도 크게 영향을 미치지 않는 것으로 생각된다. 고압산소요법의 기압이나 시간에 대한 조사가 없어 이런 요인이 관여하는지에 대해서는 앞으로 연구가 더 필요하다.

8명 중 4명이 생존하여 생존율은 다른 보고와 비슷하였다. 그러나 중간에 퇴원한 환자를 제외한다면 7명 중 3명(43%)이 사망한 것이고, 제32 병일에 사망한

환자는 *V. vulnificus*에 의한 직접 사망이라기보다는 다른 원인에 의했을 가능성이 높아 이번 연구의 *V. vulnificus*에 의한 사망률은 7명 중 2명(29%)이라고 생각된다. Coagulase negative staphylococcus가 배양된 환자를 다시 제외한다면 6명 중 2명(33%)이며 이 역시 다른 보고에 비해 사망률이 높지 않다. 그러나 다른 논문에서는 직접 사망 원인과 다른 원인에 의한 사망을 구별하지 않고 전체 사망률을 보고하고 있으므로 엄밀한 의미에서 대조가 불가능했다. 사망 시기가 이런 차이를 구분하는데 도움이 될 것으로 생각되나 여러 보고에서 사망 시기에 대해 언급하지 않아 이 역시 비교가 불가능했다.

배양으로 진단된 환자가 적으나, *V. vulnificus*에 대한 국내의 초기 보고에서도 30%내외의 낮은 양성률을 보고하였고¹¹⁾, 여름에 해산물을 먹고 발생하는 대부분의 환자에서 다른 균이 배양되는 경우는 적다는 국내 보고⁶⁾를 고려한다면 배양 음성인 대부분의 환자는 *V. vulnificus* 감염증으로 생각된다. 치사율은, 이번 연구에서 배양 음성 환자가 많아 최근의 보고와는 비교가 곤란하며, 이번 연구와 비슷하게 임상적으로 진단된 환자의 연구에서 보고된 치사율 85%¹¹⁾보다 낮았으나 시간과 장소 차이가 있으므로 정확한 비교가 곤란하다. 배양에서 *V. vulnificus*가 증명된 3명만을 대상으로 할 때 33%로 다른 보고의 사망률보다 높지 않았지만 대상 환자 수가 적어 의미가 있는지는 말하기 어렵다. 이전 보고에 비해 나쁘지는 않다고 생각되나, 자의적 해석이 많고 대상 환자가 기존의 보고된 환자와 동일하지 않으므로 조심해서 해석하는 것이 좋을 것으로 생각한다. *V. vulnificus*의 불량한 예후를 나타내는 인자는 감염의 양상 또는 균혈증의 여부, 백혈구 감소증, 저혈압, 기저질환 여부이며 이 중에서 본 연구에서 균혈증의 여부를 제외하고는 다른 인자들의 빈도에서는 다른 연구에 비해 적지 않았고 따라서 이번 연구에 포함된 환자들에서 위험인자가 적어 사망률이 낮았던 것으로는 생각되지 않는다.

면역글로불린의 투여는 초기 사망을 줄이는 효과가 있으리라 생각한다. 국내나 외국의 다른 보고에서 약 50%의 환자가 입원 1일 이내에 사망하거나¹²⁾ 사망일의 중앙값이 2일¹³⁾ 또는 대부분이 48시간 이내에 사망한다는 보고¹⁴⁾와 비교하면, 이번 연구에서는 사망한 3명 중 2명이 2주 이후에 사망하여 다른 보고보다 늦다. 전체 사망률에서는 차이가 없으면서 초기 사망을

출인다면 면역글로불린의 효과는 단지 사망 시간을 연장하는 것에 불과할 가능성도 있다. 즉 면역조절이 아니고 면역저하를 유발해서 초기 염증 반응을 억제하여 환자가 살 수 있었지만 시간이 지나면서 면역억제 작용이 나타나 사망했을 가능성도 배제할 수 없다. 그렇다면 하더라도 초기 사망률을 줄일 수 있다면 나중에 생기는 면역저하는 다른 방법을 사용할 시간적 여유가 있으므로 앞으로는 사망률이 감소할 것이 예상된다.

이번 연구에서 cefotaxime을 1차 항균제로 사용한 이유는 실험관 검사 결과 cefotaxime의 최소억제농도가 제일 낮고, 임상 연구에서 tetracycline에 비해 떨어지지 않으며¹⁴⁾, 괴사성 근막염을 일으키는 다른 균에 대해서도 항균력이 있고, 간경화 환자에서 발생하는 원발성 복막염에 일차적으로 사용하여 경험이 많으며 또한 이렇게 많이 사용함에도 불구하고 특별히 주의해야 할 부작용이 없기 때문이었다. 하지만 동물 실험에서 보면 tetracycline은 후기 사망률을 줄이는 효과가 크므로¹⁵⁾, 앞에 말한 초기 사망률을 줄이기 위한 방법과 항균제로 tetracycline¹⁶⁾을 같이 사용하면 전반적인 사망률을 줄일 수 있을 것으로 생각한다.

이번 논문의 단점들은, 1) 비대조 연구여서 정맥용 면역글로불린이나 고압산소요법의 추가가 기존의 방법에 비해 얼마나 예후에 영향을 미쳤는지 알기가 어렵고, 2) 환자 수가 적어 위험 인자에 대한 교정을 하지 못했고, 3) 고압산소요법에 의해 중이염이 고압산소요법을 중단하여 치료 방법이 일정하지 않았으며, 4) 임상적으로 괴사성 근막염에 합당하였으나 모든 환자가 배양에서 *V. vulnificus*가 증명되지 않았으며, 5) 원인균이 같더라도 침범 부위에 따라 예후가 다를 수 있으나 조직의 침범 정도를 모든 환자에 대해 조사하지 못한 점들이다.

많이 발생하는 질병이 아니어서 단일 병원에서 경험한 환자로는 대조 연구를 하기가 어려웠다. 여러 병원의 공동 연구가 아니면 대조 연구를 할 정도로 많은 환자를 치료할 수 없으므로 앞으로 가능하다면 여러 병원이 공동 참여하는 연구가 필요하다. 단일 병원에서 한다면 몇 년에 걸쳐 모은 자료를 분석하는 것이나 시간이 지난면서 일반적인 치료 방법이 개선되는 것을 고려한다면 이 방법 역시 완전하다고 하기가 어렵다. *Vibrio* 패혈증이나 괴사성 근막염에서 위험 인자에 대한 연구 역시 충분히 연구된 바 없으며, 몇몇 논문에서 위험 인자 분석을 했지만 서로 차이가 있다. 또

한 대부분 연구가 후향적 연구이고, 후향적 연구 결과를 전향적으로 검정하지 않아 위험 인자의 의미를 정확히 모르며 이에 대해서도 전향적인 연구가 필요하다. 이번 연구에서 대조를 위해, 임상적으로 의심하지 못하고 배양으로만 증명된 환자들을 조사했으나 혈액이나 복수 배양 양성 자체가 불확한 예후를 나타내는 인자이고, 이들 환자에서는 괴사조직 절제를 하지 못했으므로 정확한 비교는 되지 않으리라 생각한다.

연구에 여러 단점들이 있으나 면역글로불린과 고압산소요법은 급성 사망을 줄이는 효과가 있는 것으로 생각되므로, *V. vulnificus*에서 초창기의 존재 확인과 불확한 예후를 갖는 환자를 대상으로 한 전향적 연구에서 효과의 검정이 필요하다.

요 약

목 적 : 사망률이 높은 박테리아 감염증에서는 항균제 치료에 의해 더 이상 사망률이 감소하지 않으며 이런 원인의 하나로 박테리아 자체보다는 사람 면역 반응이 관련한다는 가능성이 제시되고 있다. 이에 따라 면역 조절로 사망률을 줄이려는 시도들이 있다. *V. vulnificus*는 괴사성 근막염을 일으키며 초기 사망률이 높은 감염 질환이다. 정맥용 면역글로불린이 괴사성 근막염에 사용되어 좋은 치료 반응을 보였다는 보고가 있으며, 여러 비대조 연구에서 괴사성 근막염에서 고압산소요법의 효과가 보고되고 있다.

방 법 : 1994년 여름 중앙길병원 내과에 입원했던 환자 중, 이학 검사 상 괴사성 근막염의 소견이 있고 발병이 바다음식을 먹은 병력과 연관이 있어 임상적으로 *V. vulnificus*가 의심되었던 환자를 대상으로 하였다. 총 8명이었고 기존의 치료법인 항균제(cefotaxime)와 괴사조직절제에 더하여 정맥용 면역글로불린과 고압산소요법을 같이 사용하였다. 효과의 대조를 위해 1992년부터 1994년 사이의 혈액 배양과 체액 배양에서 *V. vulnificus*가 배양된 환자 3명을 찾아 임상 결과를 조사하였다.

결 과 : 8명 중 7명은 정맥용 면역글로불린을 받았고 4명은 고압산소요법을 받았다. 고압산소요법은 급성기에는 환자의 순응도가 낮고 중이염이 부작용으로 발생하여 중단하였다. 치료 결과는 사망 3명, 자의 퇴원 1명, 생존 4명이었고, 사망 시간은 1일, 14일, 32일이었다. 배양으로 증명된 환자만을 따로 분석하면 3명

중 1명이 사망하였고 사망일은 14일이었다. 대조를 위한 분석한 배양이 양성이었던 3명의 환자들은 모두 사망하였고 사망일은 1, 1, 4일이었다.

결론: 정맥용 면역글로불린과 고압산소요법의 사용 효과는 다른 논문에 비해 뚜렷하게 좋지는 않았지만, 사망 시기를 늦추는 효과는 있을 것으로 생각되며, 위험인자에 대한 교정과 대조군을 포함하는 연구가 필요하다.

REFERENCES

- Morrison DC, Ryan JL: *Novel therapeutic strategies in the treatment of sepsis*. New York, Marcel Dekker, Inc., 1995
- Dellinger EP: *Severe necrotizing soft-tissue infections*. JAMA 246:1717-1721, 1981
- Lamothe F, D'Amico P, Ghosn P, Tremblay C, Braidy J, Patenaude JV: *Clinical usefulness of intravenous human immunoglobulins in invasive group A streptococcal infections: case report and review*. Clin Infect Dis 21:1469-1470, 1995
- Riseman JA, Zamboni WA, Curtis A, Graham DR, Konrad HR, Ross DS: *Hyperbaric oxygen therapy for necrotizing fasciitis reduces mortality and the need for debridements*. Surgery 108: 847-850, 1990
- Park SD, Shon HS, Joh NJ: *Vibrio vulnificus septicemia in Korea: clinical and epidemiologic findings in seventy patients*. J Am Acad Dermatol 24:397-403, 1991
- 백강우, 문범, 박창환, 김기태, 지미선, 최성규, 유종선, 윤종만: *Vibrio vulnificus* 감염증으로 확진된 92예의 임상적 고찰. 감염 27:355-364, 1995
- Giuliano A, Lewis F Jr, Hadley K, Blaisdell FW: *Bacteriology of necrotizing fasciitis*. Am J Surg 134:52-57, 1977
- Berkman SA, Lee ML, Gale RP: *Clinical uses of intravenous immunoglobulins*. Ann Intern Med 112:278-292, 1990
- Leung DYM, Meissner HC, Fulton DR, Murray DL, Kotzin BL, Schlievert PM: *Toxic shock syndrome toxin-secreting Staphylococcus aureus in Kawasaki syndrome*. Lancet 342:1385-1388, 1993
- Pietra BA, De Inocencio J, Giannini EH, Hirsch R: *TCR V β family repertoire and T cell activation markers in Kawasaki disease*. J Immunol 153:1881-1888, 1994
- 윤종만, 김성렬, 범의승, 윤영근, 박광숙, 양건호, 김석빈, 정명호: *Vibrio vulnificus* 감염증에 대한 임상적 고찰. 대한내과학회지 29:37-44, 1985
- Blake PA, Merson MH, Weaver RE, Hollis DG, Heublein PC: *Disease caused by marine vibrio, characteristics and epidemiology*. N Engl J Med 300:1-5, 1979
- Klontz KC, Lieb S, Schreiber M, Janowski HT, Baldy LM, Gunn RA: *Syndrome of Vibrio vulnificus*. Ann Intern Med 109:318-323, 1988
- Chuang YC, Yuan CY, Liu CY, Lan CK, Huang AHM: *Vibrio vulnificus* infection in Taiwan: report of 28 cases and review of literature. Clin Infect Dis 15:271-276, 1992
- Bowdre JH, Hull JH, Cocchetto DM: *Antibiotic efficacy against Vibrio vulnificus in the mouse: superiority of tetracycline*. J Pharmacol Experim Therapeut 225:595-598, 1983
- Fang FC: *Use of tetracycline for treatment of Vibrio vulnificus infections*. Clin Infect Dis 15: 1071, 1992