

Escherichia coli O114에 의한 용혈성 요독 증후군 2례

울산대학교 의과대학 서울아산병원 소아과, 임상병리학과*, 서울대학교 의과대학 임상병리학과**
류수정, 한혜원, 유수진*, 이병선, 이재규**, 김미나*, 김의종**, 박영서

= Abstract =

Two cases of Hemolytic Uremic Syndrome Associated with Escherichia coli O114

Su-Jeung Ryu, M.D., Hyewon Hahn, M.D., Soo Jin Yoo*, M.D., Byung-Sun Lee, M.D., Jae Kyoo Lee**, Mi-Na Kim*, M.D., Eui Chong Kim**, M.D., Young Seo Park, M.D.

Department of Pediatrics & Clinical Pathology*, Asan Medical Center, University of Ulsan, College of Medicine, Seoul National University College of Medicine, Department of Clinical Pathology**

We report two cases of hemolytic uremic syndrome (HUS) associated with *Escherichia coli* O114. Two cases were similar and showed the same clinical courses. After prodrome of diarrhea and vomiting lasting 1-2 days, azotemia persisted for about 10 days, and during that period, the patients were on peritoneal dialysis. They recovered without any sequelae after about 15 days. Direct multiplex PCR of stool culture revealed *eae* and *stx2* gene and the result of ELISA done on the colony positive of *eae* gene confirmed *Escherichia coli* O114.

This is the first report of HUS associated with *Escherichia coli* O114. We recommend, Shiga toxin producing bacterial infection must be considered and efforts should be made to scrutinize the organism in all diarrhea-prodrome HUS patients.

(J Korean Soc Pediatr Nephrol 2002 ; 6 : 102-8)

Key Words : Hemolytic Uremic Syndrome, Shiga toxin, *Escherichia coli* O114

서론

용혈성 요독 증후군은 미세 혈관 용혈성 빈혈, 혈

접수 : 2002년 3월 2일, 승인 : 2002년 4월 2일
책임저자 : 박영서
서울시 송파구 풍납동 388-1
서울아산병원 소아과
전화: 02) 3010-3376 FAX : 02) 473-3725
E-mail : yspark@amc.seoul.kr

소판 감소증, 급성 신부전을 특징으로 하는 질환으로, 영아나 어린 소아의 급성 신부전의 가장 흔한 원인 중 하나이며, 소아의 만성 신부전의 중요한 원인이기도 하다. 1925년 Moschowitz가 처음으로 발열, 용혈성 빈혈, 신부전, 신경학적 이상과 피부 출혈이 동반된 어린이에 대해 기술한 이후, Gasser 등¹⁾이 1955년 5례의 환자를 보고하면서 질환의 성상을 자세

히 기술하고 용혈성 요독 증후군으로 명명하였다.

용혈성 요독 증후군은 다양한 원인과 발생 기전을 갖는 질환군으로, 아직까지 많은 예에서 정확한 원인을 밝히지 못하고 있어, 임상 증상과 예후에 따라 크게 설사와 연관된(D+) 용혈성 요독 증후군과 설사와 연관이 없는(D-) 용혈성 요독 증후군으로 나눈다⁹⁾. 그 중 Shiga 독소와 연관된 D+ 용혈성 요독 증후군은 가장 흔한 종류이면서 원인, 병리 기전과 예후가 잘 알려진 영역이다⁸⁾. 원인으로는 *Escherichia coli* O157:H7이 가장 잘 알려져 있으나, Shiga 독소를 만드는 *E.coli* (Shiga toxin-producing *E.coli*, STEC)의 종류는 다양하며 *E.coli* 이외 다른 세균들도 Shiga 독소와 연관된 용혈성 요독 증후군을 유발시킬 수 있다⁹⁾. *E.coli* O114는 일반적으로 EPEC로 분류되며 병원균으로는 드물게 작용하여 사람과 동물에서 분리된 88종의 O114 중 STEC인 O114:H4를 제외하면 대부분 병원성이 없는 것으로 알려져 있다. 저자들은 국내에서 처음으로 *Escherichia coli* O114에 의해 유발된 용혈성 요독 증후군 2례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례 1

환아 : 김 ○린, 20개월, 여아

주소 : 1일간 지속된 무뇨

현병력 : 내원 8일 전, 4-5회의 점액성 설사를 보아 성분을 알 수 없는 약을 자가 복용한 후 증상이 호전되었으나, 다음 날인 내원 7일 전 점액성의 혈변을 보았다. 설사가 시작되기 전 식이는 평소와 다름없었고 햄버거나 육류는 섭취하지 않았다. 인근 소아과를 방문하여 장염으로 진단받고 관찰하던 중, 내원 2일 전부터 구토, 식욕 부진, 전신 부종이 동반되면서, 전신성 강직 간대성 경련이 15분 간 지속되었고, 내원 하루 전 오후부터는 무뇨상태가 지속하여 본원으로 전원되었다.

과거력 및 가족력 : 특이 사항 없음

진찰 소견 : 환아는 급성 병색을 보이고 매우 보채었다. 신체 활력 징후는 혈압 110/60 mmHg, 심박수

분당 130회, 호흡수 분당 36회, 체온 36.4℃였고, 의식은 명료하였다. 동공 반사는 좌우 모두 정상이었고, 인두 충혈이나 편도 비대 소견은 보이지 않았다. 경부 림프절은 만져지지 않았고, 양쪽 고막 모두 정상이었다. 흉곽은 대칭적으로 팽창하였으며 늑골 간 함몰은 보이지 않았고 폐음은 깨끗하였으며 심음은 규칙적으로 들리고 심잡음은 없었다. 복부는 부드럽고 팽창되어 있지 않았으며 압통이나 반발통은 없었다. 간이나 비장은 만져지지 않았다. 장음은 정상적으로 들렸다. 함요 부종이 있었으며 하지에 점상 출혈이 관찰되었다.

검사 소견 : 말초 혈액 검사상 백혈구 12,800/mm³, 혈색소 9.8 g/dL, 망상 적혈구 3.78%, 혈소판 25,000/mm³이었고, 말초 혈액 도말 검사에서 부동적혈구증, 변형적혈구증, 분열 적혈구증이 관찰되었다. 혈청 화학 검사상 칼슘/인 9.0/6.4 mg/dL, 총 단백 5.7 g/dL, 알부민 3.1 g/dL, AST/ALT 177/157 IU/L, 총 빌리루빈 2.3 mg/dL, BUN/크레아티닌 101/5.6 mg/dL, 전해질 검사 상 Na/K/Cl/tCO₂ 각각 126/4.7/92/10 mEq/L이었다. CRP는 1.05 mg/dL 이었다. Coombs 검사는 직접/간접 모두 음성이었다. 혈액 응고 검사에서 PT(INR)는 1.07, aPTT는 29.8 초이었고, 소변 검사에서 알부민 ++, 잠혈 +++로 검출되었다.

환아의 대변 배양액에서 추출한 DNA로 실시한 *stx1*, *stx2*, *eae* multilex PCR에서 *stx2*, *eae* 양성이었다 (Fig 1). Colony hybridization에서는 *eae* 양성인 균집락이 검출되지 않았다.

흉부 X선 검사, 뇌 전산화 단층 검사는 모두 정상이었다.

치료 및 경과 : 제 1병일에 농축 혈소판 150 mL을 수혈하고, 복막 투석을 시작하였다. 제 5병일부터 무뇨 상태가 지속하면서 혈압이 상승하여 hydralazine을 투여하기 시작하였다. 이 시기에, 환아가 내원하기 5일 전 접촉하였던 사촌 언니가 용혈성 요독 증후군으로 입원하여, 감염에 의한 용혈성 요독 증후군을 의심하여 서울대학교 병원에 대변 검사를 의뢰하였다. 제 10병일에 소변량이 증가하기 시작하여 복막 투석을 중단하였고, 제 14병일에 소변량이 충분히 유지되고,

용혈성 요독 증후군의 소견이 모두 완화되어 퇴원하였다.

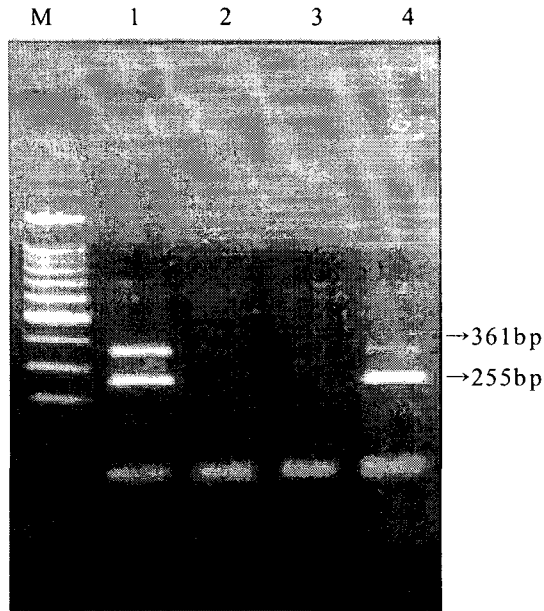


Fig 1. Electrophoresis of PCR products showing *eae* and *stx* specific bands

Lane 1 : case 1
 Lane 2,3 : control
 Lane 4 : case 2
 Lane M : 100bp ladder
Eae : 361bp
Stx1 : 180bp
Stx2 : 255bp

증례 2

환아 : 김 ○은, 5세, 여아
 주소 : 내원 2일 전부터 시작된 무뇨와 의식 혼탁
 현병력 : 내원 5일 전 수양성 점액성의 설사를 4회 하여 약국에서 약을 구입하여 섭취하였다. 설사가 시작되기 전 식이는 평소와 다르지 않았고 육류는 복용하지 않았다. 약 복용 이후 설사는 호전되었으나 구토가 계속되면서 소변량이 감소하고 얼굴과 손발이 붓

기 시작하였다. 내원 2일 전, 혈뇨를 보아 인근 병원에 입원하여 치료하던 중, 저녁 무렵 전신성 강직 간대성의 경련이 15-20분 간 지속되었고, 이후 의식 상태가 나빠지면서 무뇨 상태가 지속되어 본원으로 전원되었다.

과거력 : 3세에 외상으로 인한 경부 척수 손상으로 양 하반신이 마비되어 재활 치료를 받고 있다.

가족력 : 내원 10일 전 증례 1의 환아인 사촌과 함께 지냈다.

진찰 소견 : 환아는 급성 병색에 창백해 보였다. 신체 활력 징후는 혈압 110/55 mmHg, 심박수 110회/분, 호흡수 28회/분, 체온 36°C이었다. 안면 부종이 관찰되었고 동공 반사는 좌우 모두 정상하였고, 인두 충혈이나 편도 비대 소견은 보이지 않았다. 경부 림프절은 만져지지 않았고, 양쪽 고막 모두 정상이었다. 흉곽은 대칭적으로 팽창하였으나 호흡은 불규칙적이었고 흉골 상방과 늑골 간 함몰을 보이고 있었다. 호흡음은 깨끗하였고 심음은 규칙적이고 잡음은 들리지 않았다. 복부는 부드럽고 팽만되어 있지 않았고, 간이나 비장은 만져지지 않았으며 압통이나 반발통은 없었다. 장음은 정상적으로 들렸다. 함요 부종이 있었다. 자반이나 점상 출혈은 관찰되지 않았다. 신경학적 검사상 의식 상태는 혼미하였으며, 경부 강직은 없었고 동공 반사는 정상하였고 안저 검사상 특이 소견은 없었다. 각막자극반사도 정상하였고 Doll's eye 반응 양성이었으며, 하지 심부 건반사는 증가된 상태였고 발목간대성 양성이었다.

검사 소견 : 말초 혈액 검사상 백혈구 12,600/mm³ 혈색소 6.7 g/dL, 망상 적혈구 3.24%, 혈소판 55,000/mm³이었고, 말초 혈액 도말 검사에서 부동적 혈구증, 변형적혈구증, 분열 적혈구증이 관찰되었다. 혈청 화학 검사상 칼슘/인 9.2/9.0 mg/dL, 총 단백 4.9 g/dL, 알부민 2.2 g/dL, AST/ALT 62/93 IU/L, 총 빌리루빈 1.0 mg/dL, BUN/크레아티닌 101/6.0 mg/dL, 전해질 검사 상 Na/K/Cl/tCO₂ 각각 124/6.2/92/14.4 mEq/L 이었다. CRP는 1.05 mg/dL 이었다. Coombs 검사는 직접/간접 모두 음성이었다. 혈액 응고 검사에서 PT(INR)는 1.18, aPTT는 31.8 초이었고, 소변 검

사에서 알부민 +++, 잠혈 +++로 검출되었다. 환자의 대변 배양액에서 추출한 DNA로 실시한 *stx1*, *stx2*, *eae* multplex PCR에서 *stx2*, *eae* 양성이었다고 Colony hybridization에서 *eae* 양성인 균집락에서 ELISA를 시행하여 혈청형 O114로 진단하였다 (Fig 1,2).

흉부 X선 검사, 뇌 전산화 단층 검사는 모두 정상이었다.

치료 및 경과 : 제 1 병일에 농축 적혈구 160 mL, 농축 혈소판 150 mL을 수혈하고, 복막 투석을 시작하였다. 의식 혼탁이 지속하여 지나트륨 혈증 교정하고 phenobarbital 투여를 시작하였다. 제 3 병일에 무뇨 상태는 지속되었으나, 의식 상태가 명료해졌다. 제 9 병일부터 소변량이 늘기 시작하여 제 13 병일에 복막 투석을 중단하고 관찰하다가 제 18 병일에 퇴원하였다.

Fig 2. Colony hybridization with digoxigenin-labeled DNA probe of *eae* gene showing one distinct positive colony among about 500 colonies on McConkey agar plate.

고 찰

Shiga toxin-producing *Escherichia coli*(STEC)는 출혈성 대장염의 주 원인으로 많은 경우 D+ 용혈성 요독 증후군과 연관되어 있다. Shiga toxin(Stx)은 *Shigella dysenteriae* 1형에서 생성되는 내독소(ST

와 유사한 구조를 가져 이전에 Shiga-like toxin(SLT) 혹은 verotoxin(VT)이라고도 불리웠던 세포 독소이다. STEC에서 생성되는 대표적인 Stx는 Stx 1과 Stx 2이며 그 변형형인 Stx 2c와 Stx 2e가 있다. *Shigella dysenteriae*의 독소 생성 유전자와 달리 이들을 인코딩하는 유전자는 bacteriophage에 위치해 있어, 이 bacteriophage는 다른 혈청형의 *Escherichia coli*를 감염시켜 같은 Stx를 생성할 수 있다¹⁰. 따라서 가장 널리 알려진 *Escherichia coli* O157:H7 이외에 O26, O111, O113, O114, O121, O145형에 의한 D+ 용혈 요독 증후군이 보고되고 있으며 그 종류가 점차 증가하고 있다⁸⁻¹¹).

STEC에 의한 용혈성 요독 증후군의 유발 기전은 아래와 같이 설명된다. STEC가 장 점막에 집락을 형성하고 장 점막 미세 돌기에 부착하여 Stx를 분비하면, Stx의 B subunit가 내피세포의 glycosphingolipid globotriosyl ceramide(Gb3)의 glycolipid 수용체에 부착하고 A subunit는 세포내로 들어가 60S 리보솜을 불활성화 시켜 세포 상해를 유발하면, 내피 세포가 부풀어 올라 vWF와 다른 세포 성분을 분비하고 혈전 형성이 쉬운 기저막을 노출시켜, 혈소판을 활성화 시키고 국소적 혈관 내 혈전을 형성한다⁸). 최근, Stx에 의해 직접 혈소판이 활성화된다는 보고도 있었다¹².

STEC에 의한 설사나 용혈 요독 증후군 환자에서 가장 흔히 발견되는 혈청형은 O157:H7로 40-70%를 차지한다¹³. 이외 non-O157 균주들이 최근 증가하고 있는 추세로, 북미에서는 용혈성 요독증 환자의 20-25%가 non-O157 *E.coli*에 의해 발생함이 보고되었다¹⁴. 기존의 *E.coli* O157:H7의 진단 방법은 *E.coli* O157:H7이 sorbitol을 발효시키지 않는 특성을 이용하여 Sorbitol-MacConkey 한천배지에서 배양한 후 무색의 균집락을 취하여 O157 항혈청으로 응집반응검사를 하여 진단하는 선별검사 방법이 이용되어왔으나, 이 방법으로는 sorbitol을 분해하는 대부분의 장출혈성 대장균을 진단하지 못한다^{13,15}. 본 증례에서도 Sorbitol-MacConkey 한천배지에서 배양했을 때 무색의 균집락을 관찰할 수 없었고 따라서 non-O157 *E.coli*를 의심하여, 다음과 같이 진단하였다. 환자의

대변을 LB broth 에 접종하고 37°C에서 하룻밤 동안 배양한 후, 배양액에서 phenol extraction법으로 DNA 를 추출하여 *stx1*, *stx2*, *eae* multilex PCR을 시행하였다. 대변 배양액을 MacConkey 한천배지에 접종하여 배양된 균집락을 nylon membrane에 옮겨 떼어낸 후 digoxigenin으로 표지한 DNA probe를 이용하여 hybridization을 시켰다. Colony hybridization 검사에서 *eae* 양성인 균집락을 취하여 병원대장균면역형성 세트(Denka Seiken, Japan)를 이용하여 혈청형을 검사하였고 O114로 진단하였다. 독소 생성 시험을 위해 VTEC-RPLA(Denka Seiken, Japan) 를 사용하여 *stx1*은 음성이나 *stx2*는 1:256 이상 양성임을 확인하였다.

STEC가 의심될 때 진단하는 표준 방법은 Vero cell cytotoxicity를 보는 방법이며^{15,16} 이외 ELISA, colony blot assay, colony blot hybridization, *stx* gene의 PCR등이 있다¹⁵. 가장 확실한 방법인 Vero cell cytotoxicity를 보는 방법은 조직 배양에 시간과 비용이 많이 들어 선별 검사로 사용하기 어려운 데 반해 본 증례에서 이용된 PCR법이 비교적 신속하고 정확한 방법으로 STEC의 진단에 유용한 검사로 소개되고 있다. PCR법은 민감도가 높아 진단에는 유용하나, Stx를 생산하는 균집락을 동시에 찾아낼 수는 없으므로 colony hybridization을 병용하면 균집락을 쉽게 찾을 수 있고, 또한 colony hybridization은 PCR로 검출할 수 없는 Stx 변형 독소까지 찾을 수 있어 진단율을 높일 수 있다고 보고되고 있다¹⁷.

국내에서는 1998년 서울대학교병원에 설사증세로 입원한 소아에서 처음으로 *E.coli* O157:H7이 동정되어 첫 환자로 확인되었으나, O114형은 처음 동정되었으며 또한 O114형 중에서도 STEC임을 확인하였다. 1989년 미국의 유치원의 심한 집단 설사의 원인균으로 밝혀졌던 *E.coli* O114:NM은 enteropathogenic *Escherichia coli*(EPEC)로 *stx* 음성이었고 이 집단의 설사 환자 중 임상적으로 용혈성 요독 증후군의 증세를 보인 예는 없었다¹¹. *E.coli* O114는 일반적으로 EPEC로 분류되며 병원균으로는 드물게 작용하여 사람과 동물에서 분리된 88 종의 O114 중 STEC인 O114:H4를 제외하면 대부분 병원성이 없다¹⁸. 본 증

례에서는 최근 가장 진단율이 높다고 소개된 방법을 이용하여 드물게 병원성을 보이는 O114형의 감염에서 Stx에 의한 용혈성 요독 증후군을 진단하였다.

본 증례의 환아들은 용혈성 요독 증후군의 증세가 심하여 짧은 설사 기간 경과 후 급작스러운 발병으로 신경학적 이상 소견까지 동반하였고 10여일 간 투석 치료를 받은 후 회복되었다. 이들은 모두 *stx2* 유전자만 양성이어서, Stx 1 단독이나 혹은 Stx 1과 Stx 2을 동시에 생성하는 균종보다 *stx2* 유전자만 양성인 균종에서 HUS가 유발되기 쉬우며 신경계 증상이 많이 나타난다는 보고에 부합하는 소견이다¹⁹. 또한 STEC에서 보이는 장 점막 부착 및 소멸은 *eae* 유전자에 의해 인코딩되는 intimin에 의해 유발되는 데, *eae*-음성 STEC에서도 HUS가 발병하는 것으로 보아 intimin이 병원성에 필수는 아니라는 보고도 있었으나²⁰, Boerlin 등은 다변량 분석을 통해 intimin과 Stx 2 간에는 병원성을 높이는 상승 작용이 있음을 보고하였다²¹. 따라서 본 증례의 심한 임상 경과를 이러한 분자 유전학적 검사 방법으로 뒷받침 될 수 있다.

본 증례의 환아들은 통상적인 D+ HUS의 치료로 보존적인 치료만을 시행하였고 초기의 수혈은 투석관 삽입을 위한 일시적인 방법으로 HUS 치료에 도움이 되고자 시행하지는 않았고, 보존적인 치료만으로 회복하여 후유증도 남기지 않았다. 최근 STEC 감염 후 Stx 항체를 주입하여 혈관 병변을 줄였다는 보고가 있고, 이때 항체 투여 시점이 중요하다는 보고가 있어 조기 진단의 중요성이 더 강조되고있다²².

본 증례는 드물게 병원균으로 작용하는 *E.coli* O114에 의해 심한 임상 경과를 보인 용혈성 요독 증후군 환자들로 최근 가장 정확도를 인정받는 방법으로 원인균을 규명하였다. 용혈 요독 증후군 환자는 계속 보고가 되는 데 반해 원인균 동정의 보고는 적은 실정이고, 이것이 정확한 진단 및 예방에 도움이 되지 못하는 실정이다. 저자들은 많은 설사 혹은 설사와 동반된 용혈성 요독 증후군에서 상기 방법으로 원인균을 규명하도록 노력할 것을 추천하는 바이다.

한 글 요약

저자들은 *stx 2* 유전자 양성인 *E.coli* O114에 의한 용혈성 요독 증후군 2례를 경험하여 보고하는 바이다. 두 환자 모두 설사와 구토가 1-2일 지속된 후 급작스럽게 요량 감소와 빈혈, 혈소판감소증을 보였으며 10일 간의 복막 투석 치료를 받았으며 급성기에 혈압 증가와 함께 전신성 강직 간대성의 경련이 15-20분 간 있었다. 15여 일 경과 후 후유증 없이 회복되었다. 대변 배양액의 PCR에서 *eae*와 *stx2* 유전자를 확인하였고 colony hybridization을 시행하여 O114 혈청형으로 진단하였다. 본 증례는 *E.coli* O114에 의해 유발된 용혈성 요독 증후군의 첫 국내 보고이다.

참 고 문 헌

1. 박혜원, 하태선, 하일수, 정해일, 최용, 고광욱: 용혈성 요독 증후군에 대한 임상적 고찰. 소아과 1992;35:909-17
2. Taylor CM, Monnens LAH: Advances in haemolytic uraemic syndrome. Arch Dis Child 1998;78:190-3
3. Tonshoff B, Sammet A, Sanden I, Mehls O, Waldherr R, Scharer K: Outcome and prognostic determinants in the hemolytic uremic syndrome of children. Nephron 1994;68:63-70
4. Schlieper A, Rowe PC, Orrbine E, Zoubek M, Clark W, Wolfish N, et al: Sequelae of haemolytic uraemic syndrome. Arch Dis Child 1992;67:930-4
5. Stewart CL, Tina LU: Hemolytic uremic syndrome. Pediatr Rev 1993;14:218-25
6. Moschowitz E: An acute febrile pleiochromic anemia with hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries. Arch Intern Med 1925;36:89-93
7. Gasser C, Gautier E, Steck A, Siebenmann RE, Oechslin R: Hemolytisch-uramische Syndrome blaterle Niernindennekrosen beiakuten erworbenen Hemolytischen Anamien. Schweiz Med Wochenschr 1955;85:905-9
8. Kaplan BS, Meyers KE, Schulman SL: The pathogenesis and treatment of hemolytic uremic syndrome. J Am Soc Nephrol 1998;9:1126-33
9. Tarr PI, Fouser LS, Stapleton AE, Wilson RA, Kim HH, Vary JC, et al: Hemolytic-Uremic syndrome in a six-year-old girl after a urinary tract infection with shiga-toxin-producing *Escherichia coli* O103:H2. N Eng J Med 1996;335:635-60
10. Boyce TG, Swerdlow DL, Griffin PM. *Escherichia coli* O157:H7 and the hemolytic-uremic syndrome. N Eng J Med 1995;333:364-8
11. Bower JR, Congeni BL, Cleary TG, Stone RT, Wanger A, Murray BE, et al: *Escherichia coli* O114:nonmotile as a pathogen in an outbreak of severe diarrhea associated with a day care center. J Infect Dis 1989;160:243-7
12. Karpman D, Papadopoulou D, Nilsson K, Sjogren AC, Mikaelsson C, Lethagen S. Platelet activation by Shiga toxin and circulatory factors as a pathogenic mechanism in the hemolytic uremic syndrome. Blood 2001;15:3100-8
13. 신형식, 오태근, 신종성, 지정훈, 손보라, 신경섭. *Escherichia coli* O157:H7 감염의 신속한 분자생물학적 진단. 감염 2001;33:97-103
14. Johnson RP, Clarke RC, Wilson JB, Read SC, Rahn K, Renwick SA. Growing concerns and recent outbreaks involving

- non-O157 serotypes of verotoxin producing *Escherichia coli*. J Food Port 1996;59:1112-22
15. 김현수, 이명희, 오홍범, 최혜심, 주세익, 김의중. 중합효소연쇄반응을 이용한 Verotoxin-producing *Escherichia coli* 의 검출. 임상병리와 정도관리 1995;17:273-8
 16. Kirshmam C, Fitzgerald VA, Dakin SJ, Behme RJ. Laboratory investigation of outbreak of hemorrhagic colitis caused by *Escherichia coli* O157 in stool specimens. J Clin Microbiol 1987;25:1043-7
 17. Paton AW, Paton JC, Goldwater PN, Manning PA. Direct detection of *Escherichia coli* Shiga-like toxin genes in primary fecal cultures by polymerase chain reaction. J Clin Microbiol 1993;31:3063-7
 18. Beutin L, Ørskov I, Ørskov F, Zimmerman S, Prada J, Gelderblom H, et al: Clonal diversity and virulence factors in strains of *Escherichia coli* of the classic enteropathogenic serogroup O114. J Infect Dis 1990;162:1329-34
 19. Donahue-Rolfe A, Kondova I, Oswald S, Hutto D, Tzipori S. *Escherichia coli* O157:H7 Strains that express Shiga toxin (Stx) 2 alone are more neutropic for gnotobiotic piglets than are isotypes producing only Stx 1 or both Stx 1 and Stx 2. J Infect Dis 2000;181:1825-9
 20. Paton AW, Paton JC. Direct detection of Shiga toxigenic *Escherichia coli* strains belonging to serogroups O111, O157, O113 by multiplex PCR. J Clin Microbiol 1999;37:3362-5
 21. Boerlin P, McEwen SA, Boerlin-Petzold F, Wilson JB, Johnson RP, Gyles CL. Associations between virulence factors of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* and disease in humans. J Clin Microbiol 1999;37: 497-503
 22. Matise I, Cornick NA, Booher SL, Samuel JE, Bosworth BT, Moon HW. Intervention with Shiga toxin (Stx) antibody after infection by Stx-producing *Escherichia coli*. J Infect Dis 2001;183:347-50