

# 가족 내에서 전파된 설사-연관형 용혈성 요독 증후군

서울대학교 의과대학 소아과학교실, 내과학교실\*

한경희 · 이현경 · 이성하 · 조희연 · 하일수 · 정해일 · 최 용 · 배현미\* · 김성권\*

= Abstract =

## Intrafamilial Spread of Diarrhea-associated Hemolytic Uremic Syndrome

Kyoung Hee Han, M.D., Hyun Kyung Lee, M.D., Sung Ha Lee, M.D.  
Hee Yeon Cho, M.D., Il Soo Ha, M.D., Hae Il Cheong, M.D., Yong Choi, M.D.  
Hyun Mi Bae, M.D.\* and Suhng Gwon Kim, M.D.\*

Department of Pediatrics and Department of Internal Medicine\*  
Seoul National University Children's Hospital

Diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome(D+ HUS) is induced by enterohemorrhagic *Escherichia coli*(EHEC) and is characterized by the triad of microangiopathic hemolytic anemia, thrombocytopenia, and acute renal failure. The disease is usually transmitted by meat and water contaminated by excreta of domestic animals. We report a son and his mother with diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome that spread within the family. (J Korean Soc Pediatr Nephrol 2006;10:249-256)

**Key Words :** Hemolytic uremic syndrome, Enterohemorrhagic *Escherichia coli*, Intrafamilial spread

### 서 론

용혈성 요독 증후군(hemolytic uremic syndrome, HUS)은 미세혈관병성 용혈성빈혈(microangiopathic hemolytic anemia), 혈소판 감소, 급성 신부전증을 특징적인 임상 소견으로 하는 질환으로 크게 설사 연관형과 비전형적 형으로 나누어진다[1]. 1982년 Riley 등은 덜 익힌 햄버거로 인해 집단적으로 발생한 환자로부터 쉬가 독소(Shiga-toxin, Stx, 또는 verotoxin, Vtx)를 만들어내는 대장균(Shiga toxin-producing *Escherichia coli*, STEC) 또는 장출혈성 대장균(enterohemorrhagic *Escherichia coli*, EHEC)를

분리하고 특히 혈청형 O157:H7이 사람의 출혈성 대장염과 관계있다고 보고하였다[2]. EHEC 감염 후 HUS의 발병은 1983년에 Karmali 등이 처음으로 보고하였으며[3], 이후 여러 나라에서 EHEC 감염증과 HUS의 집단 발생이 보고되고 쉬가 독소와 설사 연관형 HUS의 병리 기전도 밝혀지게 되었다[4-6].

우리나라에서는 1972년 설사 연관형 HUS의 첫 환자가 보고된 이래[7] 많은 증례가 보고되어 있다[8-10]. 설사 연관형 HUS과 출혈성 대장염의 인과 관계로 미루어 볼 때 가족 내 전파의 가능성이 높으나 실제로 가족 내 발생의 보고 예는 2003년에 보고된 한 예가 있을 뿐이다[11]. 이 보고에서 사촌인 두 명의 어린이에서 HUS이 발생하였고 가족 내 성인은 출혈성 대장염의 소견을 보였다. 저자들은 가족 내 소아와 성인에서 설사 연관형 HUS이 함께 발생한 증례를 경험하

접수 : 2006년 9월 15일, 승인 : 2006년 9월 26일  
책임저자 : 하일수, 서울시 종로구 연건동 28  
서울대학교 의과대학 소아과학교실  
Tel : 02)2072-2858 Fax : 02)7443-3455  
E-mail : ilsooha@snu.ac.kr

였기에 보고하는 바이다.

증 례

증 례 1

환 아: 정○○, 3세, 남아

주소: 내원 4일전부터 시작된 복통, 수양성 설사와 혈변

현병력: 내원 4일전 심한 복통, 수양성 설사와 혈변으로 ○○병원을 방문하여 감염성 설사의 진단 하에 amoxicillin/clavulanate와 tobramycin으로 치료를 받았다. 내원 1일전부터 구토와 토혈이 있었고 내원 당일부터 꺾뇨가 발생하였으며 빈혈, 혈소판 감소, 혈청 크레아티닌치 상승, 말초혈액도말 상 fragmented RBC가 관찰되어 HUS의 진단 하에 전원되었다. 전원되기 직전에 항생제를 ceftriaxone으로 변경하여 투여하였다.

과거력: 특이 사항 없음.

가족력: 아버지와 어머니, 7세 된 형과 4세 된 여동생이 있었고 입원 시까지는 이들에게 특이 소견이 없었다. 특이한 여행력이나 음식 섭취력은 없었다.

진찰 소견: 신체 측정 상 키는 102 cm(90-97 백분위수), 체중은 16.5 kg(75-90 백분위수)이었다. 혈압은 116/76 mmHg, 맥박은 159회/분, 호흡수는 32회/분, 체온은 36.2℃였다. 환아는 급성 병색 소견을 보였으나 의식은 명료하였다. 두경부 진찰 상 안검 부종이 관찰되었고 결막은 창백하였으며 공막의 황달은 없었다. 편도 비대 및 인후두 발적, 두경부 림프절 종대와 정맥 울혈은 보이지 않았다. 흉부는 대칭적으로 팽창하였고, 흉곽의 함몰은 관찰되지 않았으나 우측 호흡음은 감소되었고, 천명이나 나음은 들리지 않았다. 심음은 규칙적이었고 심잡음은 들리지 않았다. 복부는 부드럽고 팽만하였으며 이동성 탁음이 있었다. 장음은 감소되어 있었고 복부 종괴나 간과 비장은 촉지되지 않았다. 양하지에 함요부종이 관찰되었고, 피부 발진과 자반은 보이지 않았으

며 신경학적 검사에서 이상소견은 없었다

검사소견: 혈색소 11.9 g/dL, 적혈구 용적을 34.1%, 백혈구 43,900/mm<sup>3</sup>(호중구 86.4%, 림프구 7.3%), 혈소판 29,000/uL이었고 망상 적혈구는 1.2%, 말초혈액도말 상 fragmented RBC가 보였다. 요 검사상 비중 1.02, pH 5.5, 단백 2+, 적혈구 1-4/HPF, 백혈구 <1/HPF이었다. 생화학 검사 상 혈중요소질소 46 mg/dL, 크레아티닌 2.7 mg/dL, Na/K/Cl 125/7.0/106 mmol/L, TCO<sub>2</sub> 11 mmol/L, 칼슘/인 8.3/3.8 mg/dL, 요산 5.1 mg/dL이었고, 총단백/알부민 3.1/1.6 g/dL, 총콜레스테롤 86 mg/dL, 총빌리루빈 0.7 mg/dL, AST/ALT 184/146 IU/L, alkaline phosphatase 81 IU/L이었다. 동맥혈 가스 분석 상 pH 7.22, pCO<sub>2</sub> 31.2 mmHg, pO<sub>2</sub> 47.1 mmHg, HCO<sub>3</sub> 12.5 mmol/L였다. LDH는 2848 IU/L, Plasma Hb 75.4 mg/gL, Haptoglobin은 7 mg/dL 미만이었으나 Coombs' test는 음성이었다. 혈액응고 검사는 PT 1.6INR, aPTT 44초, fibrinogen 266 mg/dL이었으며, C-반응성 단백질은 9.63 mg/dL이었다. 혈청단백면역 검사에서 C3 81 mg/dL, C4 12 mg/dL로 정상범위였다. 내원 시 대변 검사 상 EHEC의 쉬가 독소 유전자 Multiplex PCR (Home-made)이 양성이었으나 산 처리 후 cefixime-tellurite sorbitol-MacConkey agar를 이용한 EHEC의 선택 배양에서 균은 자라지 않았다. SDS-agarose gel electrophoresis 법을 이용하여 측정된 von Willebrand factor cleaving protease(ADAMTS 13) 활성도는 31.62%(정상범위 44-121%)였다.

방사선 소견: 흉부 방사선 사진 상 우측 수흉(hydrothorax)이 관찰되었으며, 복부 도플러 초음파 상 양측 신장의 에코와 resistative index는 증가되어 있었고 혈류는 감소되어 신 실질의 병변에 합당하였다. 외부에서 시행한 복부 컴퓨터 단층 촬영에서 좌측 신장에 focal wedge shape의 저음영 부위가 보여 신허혈이 의심되었고 장벽이 두꺼워져 있었으며 복수가 관찰되었다. 혈

액투석 시행 중 의식 저하 및 저반응성이 발생하여 시행한 뇌 자기공명 영상 검사에서 양측 lentiform nucleus, thalamus, centrum semiovale 부위에 부종이 의심되었다.

치료 및 경과: 임상 양상과 검사 소견을 종합하여 EHEC 감염에 의한 설사 연관형 HUS으로 진단하고 격리 한 뒤 급성 신부전에 대한 보존적 치료와 함께 혈액투석을 시작하였다. 사용하던 항생제는 투여를 중단하였다. 제 7병일 부터 혈변이, 제 10병일부터는 발열이 소실되었다. 혈소판 수는 제 11병일에 127,000/uL로 회복되었고 제28병일 경부터 소변량이 500 mL/1.73m<sup>2</sup>이상으로 증가되었다.

제 11병일에 환자의 어머니가 내과로 격리 입원하면서(증례 2) 환자의 아버지가 환아를 간병하기 시작하였다. 제 4병일에 환아 아버지의 대변의 EHEC PCR검사가 음성이었다가 제 14병일에는 양성으로 나왔다. 환자의 아버지는 경미한 복통과 설사 이외에 다른 증상이나 검사 상의 이상 소견은 보이지 않았으며 대변에서도 EHEC이 배양되지 않았다. 환자의 아버지에게 철저한 대변 격리와 손씻기 등 위생 관리에 관한 교육을 하였다. 환자의 대변에 접촉되지 않았던 환자의 형과 여동생은 특이할 만한 증상을 보이지 않았고 대변검사는 시행하지 않았다.

환아는 격리를 위해 50여일간 계속 입원하였으나 대변의 EHEC PCR이 음전화가 되지 않아 타병원으로 전원되었다. 전원 시 크레아티닌 청소율은 58.63 mL/min/1.73m<sup>2</sup>이었다.

증례 2

환자: 이○○, 34세, 여자

주소: 내원 4일전부터 시작된 수양성 설사

현병력: 증례1의 어머니로 증례1 환자의 발병 시부터 간병을 해 오면서 환자의 대변을 손으로 만진 적이 여러 번 있었다고 하며 증례 1 환자의 제4병일에 보건소에서 시행한 항문 EHEC PCR 검사가 양성이었다.

증례 1 환자의 제 7병일부터 수양성 설사를 호소하기 시작하였고 간헐적인 혈변이 동반되었다. 이런 증상으로 서울대학교병원 가정의학과를 방문하여 ciprofloxacin, loperamide, hyoscine-N-butylbromide, domperidone maleate 등을 처방 받고 복용하였다. 내원 당일부터 설사는 호전된 상태였으나 오심, 구토 및 소변량 감소, 전신 부종이 발생하여 응급실을 방문하였다.

가족력: 3세된 아들(증례 1)이 용혈성 요독 증후군을 앓고 있다.

진찰 소견: 혈압은 119/80 mmHg, 맥박은 100회/분, 호흡수는 20회/분, 체온은 36.9℃였다. 환자는 급성 병색이었으며 의식은 명료하였다. 결막은 창백하였으며 공막의 황달이 있었다. 인후부에 약간의 발적이 있었다. 흉부 진찰 상 이상 소견은 없었다. 상복부 주변의 압통이 관찰되었으나, 반발통은 없었다. 피부 발진은 없었으나, 양 하지의 함요 부종이 관찰되었다. 신경학적 검사에서 특이소견은 없었다. 소변량은 하루 10cc 정도로 핏뇨가 있었다.

검사 소견: 혈색소 9.5 g/dL, 적혈구 용적률 27.6 %, 백혈구 7100/mm<sup>3</sup>(호중구 83.4%, 림프구 11.8%), 혈소판 39,000/uL, 망상 적혈구는 1.6%이면서, 말초혈액도말 상 fragmented RBC가 관찰되었다. 요 검사 상 비중 1.020, pH 5.5, 요단백 3+, 적혈구( ), 백혈구( ), hyaline cast 3-5/HPF, granular cast 3-5/HPF, waxy cast 1-2/HPF이었다. 생화학 검사 상 혈중요소질소 54 mg/dL, 크레아티닌 3.7 mg/dL, Na/K/Cl 133/4.2/106 mmol/L, TCO<sub>2</sub> 20 mmol/L, 칼슘/인 8.2/3.5 mg/dL, 요산 6.0 mg/dL이었고, 총단백/알부민 5.5/3.2 g/dL, 총콜레스테롤 137 mg/dL, 총빌리루빈 2.7 mg/dL, AST/ALT 61/10 IU/L, alkaline phosphatase 47 IU/L였다. LDH는 1842 IU/L, C-반응성 단백질은 0.6 mg/dL, haptoglobin 7 mg/dL 미만, plasma Hb 44.3 mg/dL이었다. 혈액응고 검사에서 PT 1.22INR, aPTT 45.초, fibrinogen 321 mg/dL, FDP 1:20+, D-dimer 2.20 ug/mL이었다. 추적

검사 상 혈색소는 5.2 g/dL, 혈소판 12,000/uL까지 감소하고 크레아티닌은 9.4 mg/dL, K는 6.8 mmol/L까지 상승하였다. 제 6병일 부터 1주일 간격으로 반복 시행한 EHEC PCR은 모두 음성이었다. 환자의 ADAMTS 13는 정상이었고 혈청 C3, C4검사는 시행하지 않았다.

치료 및 경과: 환자는 격리 입원된 후 혈액 투석을 시행하였다. 제 11병일에 혈소판이 151,000/uL로 회복되었고 제 16병일부터 핏뇨와 고질소혈증이 점차 호전되었다.

## 고 찰

EHEC 병원체에 대한 여러 명칭이 혼용되고 있는데 *Verotoxigenic E. coli*(VTEC)는 STEC와 같은 의미를 가지고 있으며 단순히 쉬가 독소를 생산하는 대장균을 의미한다. EHEC는 출혈성 대장염과 용혈성 요독 증후군을 일으키면서 쉬가 독소를 생산하는 균주를 일컫는 것으로 STEC보다 넓은 임상적 의미를 담고 있다. 본 논문에서는 이들을 EHEC로 통일하여 기술하였다.

EHEC의 병원소는 다양한 동물, 즉 소, 돼지, 양, 닭 등의 분변에서 발견되며, 사람의 주된 감염원은 소이다[1]. 보고된 바에 따르면 대규모 EHEC 감염증의 유행 원인은 덜 익은 소고기, 오염된 야채[2, 12], 소독되지 않은 상수도[13], 살균되지 않은 우유[14]나 사과주스의 섭취이며[15], 탁아소에서 발생한 사례와[16] 사람간의 전파 등이다[17].

본 증례에서 환아를 간병하던 어머니는 환아의 대변을 직접 손으로 만졌던 접촉력이 있으면서 일반적인 잠복기인 3-4일(2-8일)[11] 뒤 급성 복통과 혈성 설사를 보인 점에 비추어 사람간의 접촉에 의한 전파 경로를 통해 환아로부터 EHEC가 전파되어 HUS이 발생하였다고 생각된다. 또한 환아의 아버지는 어머니를 대신하여 환아가 입원 후 제 7병일 채부터 환아를 간병하기 시작하였고 제 14병일 채 환아부의 대변에서 EHEC

PCR이 양성으로 나왔다. 아버지는 경미한 복통 및 설사 증세만 있었고 혈액검사 상 용혈성 빈혈이나 혈소판 감소증 및 신부전의 증거는 보이지 않아 어머니와 같은 경로로 환아로부터 EHEC 감염증이 발생한 것으로 판단하였다. 그러므로 저자들은 이 질환에서 사람 간 감염의 역학적 중요성이 강조되어야 하며 간병인에 대한 철저한 추적 검사와 필요한 경우 격리가 필요하다고 생각된다.

EHEC 감염증에서 항생제의 사용과 HUS 발생의 위험성에 관해서는 다소 논란이 있으나 중론은 투여하지 않는 것이 더 안전하다는 쪽이다[18]. Fosfomycin의 조기 투여가 HUS의 발생을 오히려 예방했다는 보고가 있기는 하나[19], *E. coli* O157:H7에 감염된 소아와 성인 환자에서 항생제를 투여한 후 HUS의 발병률이 더 높았다는 보고가 있기 때문이다[20, 21]. 그 기전은 EHEC 감염 시 박트립이나 퀴놀론과 같은 항생제를 사용할 경우 균이 파괴되면서 Stx을 더 분비하게 되거나 Stx 유전자가 위치하는 박테리오파아지를 유도함으로써 더 많은 양의 Stx이 생성되도록 하기 때문으로 생각되고 있다[18]. 본 증례에서 환아와 환아의 어머니는 모두 항생제를 투여 받았는데 이것이 HUS의 발병 위험성을 증가시켰을 가능성이 있다. 또 환아의 어머니는 지사제를 투여 받았는데 지사제의 투여도 HUS의 발생 위험성을 증가시키는 것으로 알려져 있다[22]. 그러므로 EHEC 감염이 의심되는 환자에서 지사제의 사용은 피해야 한다.

본 증례들에서 EHEC의 배양 동정은 성공하지 못했다. 설사 환자에서 EHEC의 분리는 sorbitol-MacConkey(SMAC) 한천배지를 사용하게 되는데, 대장균 O157은 sorbitol을 발효시키지 않는 특성을 이용하여 정상 대장균과 구분되어 쉽게 분리되나, non-O157은 이와 달리 정상 대장균과 구분이 어려워 균동정이 어렵다. 더군다나 임상적으로 EHEC 감염증이 의심되는 경우가 아니면 일반적인 대변 배양검사에 사용되는 배지에서는

EHEC를 구분하기 어려워 어떤 저자는 스크리닝을 위해 모든 대변 배양 검사를 SMAC 한천배지를 사용할 것을 권하기도 하였다[18]. EHEC은 발병 초기에 가장 잘 분리된다. HUS 증세가 발현되기 시작하는 발병 1주일 뒤부터는 EHEC의 분리율이 급격하게 감소되기 때문에 이 또한 균 동정에 어려움이 있다[23].

EHEC를 진단하기 위한 또 다른 방법으로 대변 검체에서 Stx 유전자를 검출하는 polymerase chain reaction(PCR)이 있다. PCR은 혈청형에 관계없이 Stx 유전자를 검출하기 때문에 non-O157 EHEC에 의한 감염증도 진단할 수 있어 예민도가 높다[24, 25]. 그래서 임상적으로 EHEC 감염증이 의심되는 환자에 대해 먼저 PCR을 통한 Stx 유전자 검사를 스크리닝 하는 것이 바람직하다. 또한 EHEC 감염증의 집단감염이 발생하였을 경우 보건학적으로 빠른 시간 내에 원인을 규명하는 것이 중요하므로 EHEC 혈청형을 구분하기 위해서는 pulsed-field gel electrophoresis(PFGE) 분석을 이용한 분자생물학적 역학조사의 유용성에 대해 보고된 바도 있다[26, 27]. 또한 혈청에서 *E. coli* O157 lipopolysaccharide(LPS) antibody를 enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA)로 검출하는 방법이 소개되기도 했었고[28], 최근에는 말초 혈액에서 다형핵 백혈구에 결합된 Stx를 직접 검출하는 진단법도 보고되었다[29]. 본 증례에서 여러 차례 균 동정에도 실패한 이유는 일반적인 배지를 먼저 선택했고 또 너무 늦은 시기에 배양을 했기 때문이라고 생각된다.

보체계 활성화 단계 중 alternative pathway를 조절하는 H인자의 결핍 시에도 가족성 HUS가 재발성으로 나타날 수 있다[30]. 이 경우에 보체계의 활성화로 C3가 감소하는 것으로 알려져 있는데 본 증례1에서는 C3가 정상임이 확인되어 저자들은 H인자 결핍의 가능성을 배제하였다.

혈전성 혈소판 감소성 자반증(thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP)과 가족성 HUS의 일부에서는 von Willebrand factor cleaving

protease(a disintegrin-like and metalloprotease with thrombospondin type 1 motifs; ADAMTS 13)의 결핍이 발견되며 이는 선천적 결핍이거나 혹은 specific protease inhibitor의 존재로 인한 것으로 알려져 있다[31]. 본 증례 1에서 가족성 HUS를 배제하기 위해 ADAMTS 13 활성도를 측정하였고 정상보다 다소 감소된 결과를 얻었다.

보통 설사와 연관된 용혈성 요독 증후군에는 ADAMTS 13 활성도가 정상으로 보고되어 있지만[18, 32] 본 증례와 같은 약간의 감소를 보고한 예도 있다[33]. Nolasco 등은 사람의 제대정맥 내피세포에서 Stx-1 혹은 Stx-2가 ADAMTS 13의 작용을 지연시킨다고 보고하였다[34]. 또, Pysner 등은 Stx으로 발병한 HUS 모델의 신장 내 vWF가 증가한다고 하였으며[35], Moake 등[36]과 Tsai 등[37]은 HUS 환자들의 혈장 내 vWF multimer의 크기의 변화가 HUS의 급성기 경과와 관련 있다고 주장하였다. 한편 Motto 등은 ADAMTS 13이 결핍된 상태라 하더라도 혈관 내피세포를 손상시키는 Stx이 있어야 TTP가 발병한다고 주장하였다[38]. 설사 연관형 HUS에서 감소하는 ADAMTS 13 활성도의 병태생리학적 역할과 의미에 대해서 앞으로 더 연구가 필요할 것으로 생각되며, 발병 당시 ADAMTS 13의 활성도가 약간 감소되어 있었던 증례 1과 같은 환자에서 회복 후 ADAMTS 13의 활성도를 측정해 보는 것도 도움이 될 것으로 생각된다.

#### 한 글 요 약

설사 연관형 용혈성 요독 증후군은 장출혈성 대장균(EHEC)에 의해 유발되며 미세혈관병성 용혈성빈혈, 혈소판감소, 신기능 감소의 임상 양상을 나타내고 소아에서의 전파 경로는 주로 오염된 음용수나 가축의 분변에 의한 접촉으로 발병하는 것으로 알려져 있다. 저자들은 설사 연관형 HUS 환자의 간병 중에 발생한 감염에서 가

족 간에 전파된 용혈성 요독 증후군을 경험하였기에 보고하는 바이다.

### 참 고 문 헌

- 1) Amirlak I, Amirlak B. Haemolytic uraemic syndrome: An overview. *Nephrology* 2006; 11:213-8.
- 2) Riley LW, Remis RS, Helgerson SD, McGee HB, Wells JG, Davis BR, et al. Hemorrhagic colitis associated with a rare *Escherichia coli* serotype. *N Engl J Med* 1983;308:681-5.
- 3) Karmali MA, Steele BT, Petric M, Lim C. Sporadic cases of haemolytic-uraemic syndrome associated with faecal cytotoxin and cytotoxin-producing *Escherichia coli* in stools. *Lancet* 1983;1:619-20.
- 4) van de Kar NC, Monnens LA, Karmali MA, van Hinsbergh VW. Tumor necrosis factor and interleukin-1 induce expression of the verocytotoxin receptor globotriaosylceramide on human endothelial cells: implications for the pathogenesis of the hemolytic uremic syndrome. *Blood* 1992;80:2755-64.
- 5) van Setten PA, van Hinsbergh VW, van der Velden TJ, van de Kar NC, Vermeer M, Mahan JD, et al. Effects of TNF alpha on verocytotoxin cytotoxicity in purified human glomerular microvascular endothelial cells. *Kidney Int* 1997;51:1245-56.
- 6) Te Loo DM, Monnens L, van der Velden T, Karmali M, van den Heuvel L, van Hinsbergh V. Shiga toxin-1 affects nitric oxide production by human glomerular endothelial and mesangial cells. *Pediatr Nephrol* 2006; [Epub ahead of print].
- 7) Lee JS, Ko CJ, Yum DJ. Hemolytic-uremic syndrome. *J Korean Pediatr Soc* 1972;15: 326-31.
- 8) Kim KC, Lee HK, Kim KY, Yum DJ, Cho KJ. Hemolytic uremic syndrome. *J Korean Pediatr Soc* 1978;21:573-81.
- 9) Lee SH, Lee DJ, Koo JH, Ahn DH, Kim YJ. Two cases of hemolytic uremic syndrome. *J Korean Pediatr Soc* 1984;27:384-89.
- 10) Kim JS, Park EJ, Chung SH, Ko SH, Uhm MR, Park MS, et al. Hemolytic-uremic syndrome associated with bloody diarrhea. *J Korean Soc Pediatr Nephrol* 1997;1:170-5.
- 11) Bae GR, Lee SW, Yang BG, Lee BK, Park JG, Hwang BH, et al. Cause of enterohemorrhagic *Escherichia coli* infection in Ulju county, Korea. *Korean J Prev Med* 2003;36:77-84.
- 12) Ackers ML, Mahon BE, Leahy E, Goode B, Damrow T, Hayes PS, et al. An outbreak of *Escherichia coli* O157:H7 infections associated with leaf lettuce consumption. *J Infect Dis* 1998;177:1588-93.
- 13) Swerdlow DL, Woodruff BA, Brady RC, Griffin PM, Tippen S, Donnel HD, et al. A waterborne outbreak in Missouri of *Escherichia coli* O157: H7 associated with bloody diarrhea and death. *Ann Intern Med* 1992;117: 812-19.
- 14) Keene WE, Hedberg K, Herriott DE, Hancock DD, Mckay RW, Barrett TJ, et al. A prolonged outbreak of *Escherichia coli* O157:H7 infections caused by commercially distributed raw milk. *J Infect Dis* 1997;176: 815-18.
- 15) Besser RE, Lett SM, Weber JT, Doyle MP, Barrett TJ, Wells JG, et al. An outbreak of diarrhea and hemolytic uremic syndrome from *Escherichia coli* O157:H7 in fresh-pressed apple cider. *JAMA* 1993;269:2217-20.
- 16) Belongia EA, Osterholm MT, Soler JT, Ammend DA, Braun JE, MacDonald KL. Transmission of *Escherichia coli* O157:H7 infection in Minnesota child day-care facilities. *JAMA* 1993;269:883-8.
- 17) Bell BP, Goldoft M, Griffin PM, Davis MA, Gordon DC, Tarr PI, et al. A multistate outbreak of *Escherichia coli* O157:H7-associated bloody diarrhea and hemolytic uremic syndrome from hamburgers: The Washington experience. *JAMA* 1994;272: 1349-53.
- 18) Phillip I Tarr, Carrie A Gordon, Wayne L Chandler. Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* and haemolytic uraemic syndrome.

- Lancet 2005;365:1073-86.
- 19) Ikeda K, Ida O, Kimoto K, Takatorige T, Nakanishi N, Tataru K. Effect of early fosfomycin treatment on prevention of hemolytic uremic syndrome accompanying *Escherichia coli* O157:H7 infection. Clin Nephrol 1999;52:357-62.
  - 20) Wong CS, Jelacic S, Habeeb RL, Watkins SL, Tarr PI. The risk of the hemolytic-uremic syndrome after antibiotic treatment of *Escherichia coli* O157:H7 infections. N Engl J Med 2000;342:1930-6.
  - 21) Dundas S, Todd WT, Stewart AI, Murdoch PS, Chaudhuri AK, Hutchinson SJ. The central Scotland *Escherichia coli* O157:H7 outbreak: risk factors for the hemolytic uremic syndrome and death among hospitalized patients. Clin Infect Dis 2001;33:923-31.
  - 22) Cimolai N, Basalyga S, Mah DG, Morrison BJ, Carter JE. A continuing assessment of risk factors for the development of *Escherichia coli* O157:H7-associated hemolytic uremic syndrome. Clin Nephrol 1994;42:85-9.
  - 23) Wells JG, Davis BR, Wachsmuth IK, Riley LW, Remis RS, Sokolow R, et al. Laboratory investigation of hemorrhagic colitis outbreaks associated with a rare *Escherichia coli* serotype. J Clin Microbiol 1983;18:512-20.
  - 24) Welinder-Olsson C, Kjellin E, Badentors M, Kaijser B. Improved microbiological techniques using the polymerase chain reaction and pulsed-field gel electrophoresis for diagnosis and follow-up of enterohaemorrhagic *Escherichia coli* infection. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2000;19:843-51.
  - 25) Fratamico PM, Sackitey SK, Wiedmann M, Deng MY. Detection of *Escherichia coli* O157:H7 by multiplex PCR. J Clin Microbiol 1995;33:2188-91.
  - 26) Gautom RK. Rapid pulsed-field gel electrophoresis protocol for typing of *Escherichia coli* O157:H7 and other gram-negative organisms in 1 Day. J Clin Microbiol 1997;35:2977-80.
  - 27) Bender JB, Hedberg CW, Besser JM, Boxrud DJ, MacDonald KL, Osterholm MT. Surveillance by molecular subtype for *Escherichia coli* O157:H7 infections in Minnesota by molecular subtyping. N Engl J Med 1997;337:388-94.
  - 28) Sugawara N, Saika T, Hasegawa M, Kobayashi I, Kurimoto F, Takeda T. Development of an enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA) for detection of IgM and IgG antibodies to lipopolysaccharide of *Escherichia coli* O157. Kansenshogaku Zasshi 1999;73:593-9.
  - 29) Brigotti M, Caprioli A, Tozzi AE, Tazzari PL, Ricci F, Conte R, et al. Shiga toxins present in the gut and in the polymorphonuclear leukocytes circulating in the blood of children with hemolytic-uremic syndrome. J Clin Microbiol 2006;44:313-7.
  - 30) Kavanagh D, Goodship TH, Richards A. Atypical haemolytic uraemic syndrome. Br Med Bull 2006;[Epub ahead of print].
  - 31) Tsai HM. Advances in the pathogenesis, diagnosis, and treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. J Am Soc Nephrol 2003;14:1072-81.
  - 32) Lowe EJ, Werner EJ. Thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome in children and adolescents. Semin Thromb Hemost 2005;31:717-30.
  - 33) Hunt BJ, Lammle B, Nevard CH, Haycock GB, Furlan M. Von Willebrand factor-cleaving protease in childhood diarrhoea-associated haemolytic uraemic syndrome. Thromb Haemost. 2001;85:975-8.
  - 34) Nolasco LH, Turner NA, Bernardo A, Tao Z, Cleary TG, Dong JF, et al. Hemolytic uremic syndrome-associated Shiga toxins promote endothelial-cell secretion and impair ADAMTS 13 cleavage of unusually large von Willebrand factor multimers. Blood 2005;106:4199-209.
  - 35) Pysker TJ, Siegler RL, Tesh VL, Taylor FB Jr. Von Willebrand factor expression in a Shiga toxin-mediated primate model of hemolytic uremic syndrome. Pediatr Dev Pathol 2002;5:472-9.

- 36) Moake JL, Byrnes JJ, Troll JH, Rudy CK, Weinstein MJ, Colannino NM, et al. Abnormal VIII: von Willebrand factor patterns in the plasma of patients with the hemolytic-uremic syndrome. *Blood* 1984;64:592-8.
- 37) Tsai HM, Chandler WL, Sarode R, Hoffman R, Jelacic S, Habeeb RL, et al. Von Willebrand factor and von Willebrand factor-cleaving metalloprotease activity in *Escherichia coli* O157:H7-associated hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Research* 2001;49:653-9.
- 38) Motto DG, Chauhan AK, Zhu G, Homeister J, Lamb CB, Desch KC, et al. Shiga toxin triggers thrombotic thrombocytopenic purpura in genetically susceptible ADAMTS 13-deficient mice. *J Clin Invest* 2005;115:2752-61.