

소아 *Clostridium Difficile* 장염과 관련된 항생제에 대한 연구

서울대학교 의과대학 소아과학교실, *진단검사학교실

김병찬 · 양혜란 · 정수진 · 이경훈 · 김정은
고재성 · 김의종* · 서정기

Clostridium Difficile Colitis in Childhood: Associated Antibiotics

Byoung Chan Kim, M.D., Hye Ran Yang, M.D., Su Jin Jeong, M.D.
Kyung Hoon Lee, M.D., Jeong Eun Kim, M.D., Jae Sung Ko, M.D.
Eui Chong Kim, M.D.* and Jeong Kee Seo, M.D.

Departments of Pediatrics and *Laboratory Medicine, Seoul National University
College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: The following study was performed to reveal the relationship between *Clostridium difficile* colitis in childhood and associated antibiotics.

Methods: From January 2000 to June 2002 at Seoul National University Children's Hospital, 85 symptomatic pediatric patients who showed positive stool culture for *Clostridium difficile* were included. The implicated antibiotics within 2 months before stool culture were analyzed. Of the 85 patients, there were 50 males and 35 females, and their average age was 2.5 years.

Results: There was a history of implicated antibiotics within 2 months in 55 cases (67%). Forty-three patients (78%) of them showed *Clostridium difficile* in stool culture during antibiotics treatment. The time interval between the initiation of antibiotics and stool culture ranged from one day to 7 weeks (mean 10 days) in these patients. In the remaining 12 patients, *Clostridium difficile* was detected after the discontinuation of antibiotics. The time interval between the discontinuation and stool culture ranged from one day to 7 weeks (mean 12 days). The associated antibiotics were cefotaxime (20 cases), amikacin (15 cases), ampicillin (13 cases), cefazolin (8 cases), vancomycin (8 cases), etc. In 31 cases, more than one antibiotics were prescribed.

Conclusion: When diarrhea occurred in young children during antibiotic usage or with a past history of recent antibiotic usage, *Clostridium difficile* should be investigated as a cause of diarrhea for proper management. (**J Korean Pediatr Gastroenterol Nutr 2002; 5: 143~149**)

Key Words: *Clostridium difficile* enterocolitis, Antibiotics

접수 : 2002년 8월 19일, 승인 : 2002년 8월 31일

책임저자 : 서정기, 110-774, 서울시 중로구 연건동 28, 서울대학교 의과대학 소아과학교실

Tel: 02-760-3627, Fax: 02-743-3455, E-mail: jkseo@plaza.snu.ac.kr

서 론

소아에서 *Clostridium difficile* (*C. difficile*) 장염은 특히 항생제 사용과 연관되어, 병원감염성 세균성 장염의 중요한 원인이다. *C. difficile* 장염에 의한 설사는 대부분의 경우 보존적 치료로 좋아지지만, 일부에서는 위막성 대장염(pseudomembranous colitis), 전격성 대장염(fulminant colitis) 등을 일으키며 치명적일 수도 있으며, 특히 진단이 늦어지는 경우 그 위험성이 증가한다. 최근에 *C. difficile* 장염은 항생제 사용이 늘어남에 따라 그 빈도가 점차 증가되고 있을 것으로 생각된다. 국내에서는 *C. difficile*에 의한 위막성 대장염의 보고가 있었지만¹⁾, 여러 환아를 대상으로 한 *C. difficile* 장염과 연관된 항생제 사용에 대한 체계적인 연구는 아직 없다. 이에 저자들은 서울대학교 어린이병원에 내원한 입원환자 및 외래환자들 가운데 대변 배양 검사에서 *C. difficile* 양성을 보였던 환자들을 대상으로 우리나라 소아에서의 *C. difficile* 장염과 항생제 사용의 관계성을 알아보았다.

대상 및 방법

2000년 1월부터 2002년 6월까지 서울대학교 어린이병원 소아과에 입원하거나 외래로 내원한 환자 중, 대변 배양 검사에서 *C. difficile* 양성을 보이며, 하루 3회 이상의 묽은 변 또는 설사를 2일 이상 지속적으로 하였던, 환아 85례를 대상으로 하였

Table 1. Age and Sex Distribution of the Patients

Age (yr)	M	F	Total (%)
0~1	17	12	29 (34%)
1~2	15	10	25 (30%)
2~5	10	9	19 (22%)
5<	8	4	12 (14%)
Total (%)	50 (59%)	35 (41%)	85 (100%)

다¹⁾. 후향적으로 환아의 의무 기록지를 참고하여, 항생제 사용 유무, 사용하였던 항생제의 종류, 항생제 사용 시작 시점과 *C. difficile* 대변배양검사와의 기간 등에 대하여 조사하였다. 항생제 사용은 *C. difficile* 대변배양검사 시점부터 2개월 이내에 사용한 경우를 조사하였다. *C. difficile* 대변배양검사는 Brucella blood agar (Komed, 한국)배지를 사용하였다.

결 과

대상 환아 가운데 남아가 50례, 여아가 35례로 남녀비는 1.4 : 1이었다. 전체 85례의 환아 중 1세 이하가 29명(34%)으로 제일 많았으며, 1세 이상 2세 미만은 25명(30%), 2세 이상 5세 미만은 19명(22%), 5세 이상은 12명(14%)이었다(Table 1).

항생제 투여 여부가 불확실한 환아 3명을 제외한 82명의 환아 중, 2개월 이내에 항생제를 투여 받은 환아가 55명(67%)이었고, 항생제 투여를 받지 않은 환아가 27명(33%)이었다. 이 중에서 대변 배양검사를 할 때 항생제를 쓰고 있었던 경우는 43명(78%)이었고, 항생제를 끊고 난 후였던 경우

Table 2. Time Interval between the Institution of Antibiotics and Stool Culture

Time intervals	No (%)
<1 day	5 (12%)
1 day~3 days	9 (21%)
3 days~1 wk	10 (23%)
1~2 wks	10 (23%)
2~3 wks	6 (14%)
4~5 wks	1 (2%)
6~7 wks	1 (2%)
TMP/SMX* prophylaxis	1 (2%)
Total	43 (100%)

TMP/SMX*: trimethprim-sulfamethoxazole, *: This case has received prophylactic antibiotic during 10 months due to severe vesicoureteral reflux.

Table 3. Time Interval between the Discontinuation of Antibiotics and Stool Culture

Time intervals	No (%)
1 day~3 days	2 (17%)
3 days~1 wk	3 (25%)
1~2 wks	5 (12%)
4~5 wks	1 (8%)
7~8 wks	1 (8%)
Total	12 (100%)

도 12명(22%)이나 되었다.

항생제를 쓰고 있었던 환자 43명 중, 항생제를 처음 투여하기 시작한 시점에서 균 배양까지 걸린 기간은 평균 10일이었고, 1일 미만이 5명(12%), 1일 이상 3일 미만이 9명(21%), 3일 이상 1주 미만이 10명(23%), 1주 이상 2주 미만이 10명(23%), 2주 이상 3주 미만이 6명(14%), 4주 이상 5주 미만이 1명, 6주 이상 7주 미만이 1명이었다(Table 2). 1명은 방광요관 역류가 있어 10개월 전부터 예방적 항생제를 복용하고 있었다.

대변배양검사 당시 항생제를 이미 끊었던 12명의 환자 중, 항생제를 끊은 뒤 대변배양검사까지 기간은 평균 12일이었고, 1일에서 3일 사이가 2명, 3일에서 1주일 사이가 3명, 1주에서 2주 사이가 5명이었고, 4주에서 5주 사이가 1명, 7주에서 8주 사이가 1명이었다(Table 3).

항생제를 투여 받은 환자 55명 가운데, 24명(44%)은 1가지 항생제를 투여 받았고, 31명(56%)은 2가지 이상의 항생제를 투여 받았다. 사용된 항생제는 종류가 다양하였으며 빈도순에서는 cefotaxime이 20례로 가장 많았고, amikacin 15례, ampicillin 13례, cefazolin, vancomycin 각각 8례 순이었다(Table 4).

고 찰

C. difficile 장염은 1978년에 처음으로 Bartlett 등에 의해 원인균이 알려진 이후로 그 빈도가 꾸준히 증가해 왔다²⁾. 위막성 대장염 환자의 95%에서

Table 4. Frequency of Implicated Antibiotics

Antibiotics	No of cases
Cefotaxime	20
Amikacin	15
Ampicillin	13
Cefazolin	8
Vancomycin	8
Ceftazidime	6
Ceftriaxone	5
Piperacillin	5
TMP/SMX	4
Cefixime	3
Gentamicin	3
Teicoplanin	3
Cefpodoxime	2
Imipenem	2
Meropenem	2
Acyclovir	2
Cefotetan	1
Cefmetazole	1
Tazocin	1
Amoxicillin	1
Metronidazole	1
Clarithromycin	1
Ciprofloxacin	1
Amphotericin	1
Unknown	9

TMP/SMX*: trimethoprim-sulfamethoxazole.

C. difficile 독소가 검출되며, *C. difficile* 장염은 항생제 사용과 연관된 장염의 약 30% 정도를 차지한다고 알려져 있다³⁾. 최근 스웨덴에서의 전향적 연구에 의하면 항생제 치료를 받은 2,642명의 입원환자 중에서 4.9%에서 설사가 나타났으며, 이 중 55%는 *C. difficile* 독소 B가 양성이었다⁴⁾. 또 다른 연구에서는 건강한 성인에서는 1~3%에서 분리되며, 입원하여 항생제 치료를 받는 경우 15~25%에서 분리된다고 한다⁵⁾. 이번 조사에서 2년 반 동안 서울대학교 어린이병원 내원 환자 중 설사 환자에게서 85명에서 균이 배양되어, 우리나라 소아에서의 빈도도 적지 않을 것으로 생각된다. *C. difficile* 감염의 발생 빈도는 나이에 따라 다르며 2세 이하에서는 3~62%, 3~18세에서는 어른과 비슷한 5~

8%로 보고하기도 하고, 다른 문헌에서는 항생제 사용 정도에 따라 5~39%로 보고하고 있다^{6,7}. 이번 연구 대상에서도 평균 나이는 2.5세로 주로 나이 어린 소아들이 많았다.

정상 장관 세균총을 바꿔 *C. difficile*의 장관내 증식을 유발하는 항생제로는 clindamycin, lincomycin, ampicillin, cephalosporin 등이 빈도가 높고, aminoglycoside, macrolide, vancomycin, 광범위 penicillin (ticarcillin, mezlocillin, piperacillin), fluoroquinolone 등은 잘 안 일으킨다고 알려져 있으며, TMP/SMX, tetracyclin, imipenem, meropenem 등은 그 중간 정도라고 알려져 있다⁸⁻¹⁰. 최근에는 광범위 cephalosporin계통이 가장 문제가 되고 있다. Aronsson 등에 의하면 항생제 관련 설사 환자 5,885명 중 cephalosporin 투여 빈도가 penicillin 투여 빈도의 40배에 해당되었고, lincosamide에 이어 2위를 차지했다¹¹. Nelson 등에 의하면 2세대 또는 3세대 cephalosporin 사용이 다른 요인에 관계없이 *C. difficile* 장염 발생에 대한 교차비(Odds ratio)가 8.3이었다¹². 이는 아마도 광범위 cephalosporin계의 항생제가 가장 많이 쓰이는 항생제이기 때문인 것 같기도 하다. 이번 조사에서도 2차 또는 3차 cephalosporin계의 항생제가 33례(39%)로 가장 많았다. 또 amikacin, gentamicin, TMP/SMX 등도 투여 빈도가 많았다. 하지만 소아에서는 유발 항생제 없이 *C. difficile*감염에 의한 임상증상을 일으키는 경우도 많다¹³. 본 연구에서도 1/3의 환자에서 항생제 투여의 병력이 없었다.

*C. difficile*에 의한 설사는 보통 항생제 치료시작 후 4~9일 뒤에 나타나지만, 1일에서 6주로 다양하다¹⁴. 본 연구에서는 항생제를 사용하고 있었던 43명의 환자 중, 3일에서 2주 사이가 20명(47%)으로 가장 많았고, 1일에서 가장 길게는 7주 후에 양성을 보인 예도 있었다. 또, *C. difficile* 대변 배양 검사 당시 항생제를 사용하고 있는 경우가 43례, 항생제를 끊은 경우가 12례였다. 항생제를 끊은 후부터 대변 배양 검사까지의 기간도 1일에서 8주 사이로 다양하게 나와서, 설사 환자에서 과거 항생제 사용력을 알아보는 것이 중요하다고 생각한다.

*C. difficile*는 독소 A (장독소)와 독소 B (세포독소)를 만들어 낸다. 이들 독소들은 cytokine 분비를 촉진하고, 장세포의 형태를 변형시키며, 장관신경계를 활성화시켜 설사를 유발하게 된다. 두 가지 독소에 대한 수용체가 장관상피세포층 표면에 있다. 독소 A는 장관상피세포의 tight junction을 파괴하고, 독소 A와 독소 B는 협력하여 작용한다고 알려져 있다¹⁵⁻¹⁷. 본 연구대상에서는 *C. difficile* 독소 A와 독소 B 검사를 3례에서 시행하였는데 모두 음성이었다.

C. difficile 감염은 무증상 보균자로부터 심한 장염까지 임상적으로 다양하게 나타난다. 최근 연구에 의하면 이러한 현상에는 *C. difficile* 독소 A에 대한 IgG 항체가 장염의 증상발현을 막고, 재발을 억제한다고 한다¹⁸. 이번 연구 대상에서는 85명의 설사 환자 중 점액성 설사가 46명(54%), 수양성 설사가 28명(33%), 혈액성 설사가 11명(13%)에서 각각 보였다. 동반 증상으로는 구토가 27명(33%)으로 가장 많았으며, 21명(26%)에서 발열을, 15명(19%)에서 호흡기 증상을, 7명(9%)에서 복통을, 5명(6%)에서 복부 팽만 및 마비성 장폐쇄증을 각각 보였다.

C. difficile 감염의 진단은 임상 양상, 검사 소견 그리고 내시경 소견 등에 의해 할 수 있다. 대변 백혈구가 보이지만, 없다고 해서 진단이 배제되는 것은 아니다. 대변에서 균이 동정되더라도 무증상 보균자, 비병원성 동정균 등이 많기 때문에 양성 예측도는 그리 높지 않다. 하지만 cycloserine-cefoxitin-fructose agar (CCF)를 이용한 선택적 대변 배양 검사는 민감도와 특이도가 높다는 보고도 있다¹⁹. *C. difficile* 독소를 검사하는 대변 세포 독성 검사가 민감도, 특이도가 높지만, 위막성 대장염환자의 5~10%가 음성을 보일 수 있고, 비용이 비싸며 시간이 오래 걸리는 단점이 있다. ELISA를 이용한 독소 검출은 비용이 좀더 싸고, 빠르지만 민감도가 75~85% 정도로 낮다. 하지만 다른 대변검체로 2~3번 반복해서 검사하면 민감도를 90%까지 올릴 수 있다²⁰. 영아에서는 무증상 균 및 균독소 보균율이 높기 때문에 진단이 쉽지 않아, *C. difficile* 균독소가 양성이 나왔을 때, vancomycin 등으로 치

료 후 반응을 보는 것이 균독소의 임상적 의미를 알아보는 방법이 될 수 있다. 내시경 소견은 일부에서는 정상일 수도 있지만 대부분에서는 발적, 부종, 궤양 등의 점막이상을 볼 수 있다. 점액, 죽은 백혈구, 점막세포, fibrin 등으로 구성된 위막은 특징적으로는 용기된 2~10 mm의 연노랑색반으로 보인다^{20,21}).

C. difficile 감염의 치료는 유발된 항생제의 중단 및 교체, 수분, 전해질 보충, 환자 격리 등 보존적 치료로 호전을 보이는 경우가 많다. 이번 연구 대상 85명 중에서도 44명(52%)에서는 보존적 치료만으로 증상 소실을 가져왔다. 지사제, 마취제(narcotics) 등은 심한 대장염을 유발할 수 있기 때문에 사용을 피해야 한다²². 항생제는 비경구보다는 경구적으로 투여하는 것이 효과가 좋다. Vancomycin은 비용이 비싸고, 내성 장내균 출현의 위험성 때문에 metronidazole이 일차약으로 사용된다. 이번 연구 대상에서는 치료로 metronidazole 14례, vancomycin 3례, probiotics 23례에서 사용하였는데 모두 증상의 호전을 보였고, 합병증은 없었다. 6례에서는 두 가지 이상의 치료를 병용하였다. Vancomycin을 사용하였던 환아는 한 명은 신생아중환자실에 입원해 있던 2개월 된 환아로 임상적으로 패혈증이 의심되었으며, 다른 한 명은 10개월된 랑게르한스 세포 조직구증식증(Langerhans cell histiocytosis) 환아로 면역 결핍 상태였다. 나머지 한 명은 선천성 수두증으로 중추신경계 감염이 있었다.

Probiotics를 이용한 치료도 좋은 성적이 보고되고 있다. Buts 등에 의하면 *C. difficile* 독소 B에 의한 소아 만성 설사 환자 19명에게 *Saccharomyces boulardii*를 투여했는데, 1주일 이내에 18명에서 증상소실을 보였고, 15일 내에 16명에서 독소 B의 소실을 가져왔다고 한다²³. McFarland 등은 재발성 *C. difficile*의 치료에 항생제와 *Saccharomyces boulardii*의 병합 요법이 항생제 단독치료보다 더 효과적이었다고 보고하였다²⁴. 이번 85명의 환자 중에서 사용된 probiotics는 *Saccharomyces cerevisiae* Hansen (Bioflor[®]) 15례, *Lactobacillus acidophilus* (An-dilac[®]) 8례이었다.

C. difficile 장염은 항생제 치료를 한 후 15~25%에서 재발한다고 알려져 있다. 최근 연구에 의하면 *C. difficile* 독소 A에 대한 IgG 항체가 장염의 증상발현을 막고, 재발을 억제한다고 알려져 이와 연관이 있을 것으로 생각된다¹⁸). 이번 연구에서 2명의 환아가 2개월 이후 재발하였는데, 2명 모두 처음 대변에서 *C. difficile*이 동정되었을 때 보존적 치료를 하였다. 앞으로 치료 유형별로, 설사의 지속기간과 재발률 그리고, 재발한 환아에서의 성적 등에 관한 연구가 더 필요하다고 생각한다.

소아에서 *C. difficile* 장염은 항생제 사용과 연관된 설사의 중요한 원인 중에 하나이다. 임상적 증상은 가벼운 설사로부터 심한 위막성 대장염까지 다양하다. 특히 진단과 치료가 늦어지면, 심한 대장염의 위험성이 더 증가한다. 따라서, 설사 환아에서 항생제 사용력을 알아보고, 임상적으로 *C. difficile* 장염을 의심하는 것이 빠른 진단과 치료에 중요할 것이다. 이런 점에서 이번 *C. difficile* 장염 환자에서 항생제 사용력과 항생제 사용과 장염 증상 발생과의 기간에 대한 조사는 임상적으로 *C. difficile* 장염 환자를 의심하고 조기에 진단하는 데 도움이 될 것으로 생각한다.

요 약

목적: 최근 항생제 사용의 증가로 소아에서 *C. difficile* 장염의 빈도도 증가하였다. 우리나라 소아에서 *C. difficile* 장염과 항생제와의 관련성에 대한 체계적인 보고는 아직 없기에 저자들은 우리나라 소아에서 *C. difficile*의 장염과 항생제와의 관련성을 파악하고, 나아가 *C. difficile*의 진단 및 치료에 도움이 되고자 이번 연구를 수행하였다.

방법: 2000년 1월 1일부터 2002년 6월 30일까지 서울대학교병원을 내원한 소아 환자 중, 설사가 있으면서 대변 배양에서 *C. difficile*이 나온 85례를 대상으로 하여, 후향적으로 환자의 의무 기록지를 참고하여 항생제 사용 유무, 사용하였던 항생제의 종류, 항생제 사용 시작 시점과 *C. difficile* 대변 배양 검사와의 기간 등에 대하여 조사하였다. 대상

환아는 남아가 50례 여아가 35례로 남녀비는 1.4 : 1 이었고, 평균 연령은 2.5세이었다.

결 과:

1) 대상 환아는 남아가 50례 여아가 35례로 남녀 비는 1.4 : 1이었고, 평균 연령은 2.5세이었다.

2) 항생제 투여 여부가 불확실한 환아 3명을 제외한 82명의 환아 중, 3달 이내에 항생제를 투여 받은 환아가 55명(67%)이었고, 항생제 투여를 받지 않은 환아가 27명(33%)이었다.

3) 대변배양검사를 할 때 항생제를 쓰고 있었던 경우는 43명(78%)이었고, 항생제를 끊고 난 후였던 경우도 12명(22%)이나 되었다.

4) 항생제를 쓰고 있었던 환아 43명 중, 항생제를 처음 투여하기 시작한 시점에서 균 배양까지 걸린 기간은 1일 미만이 5명(12%), 1일 이상 3일 미만이 9명(21%), 3일 이상 1주 미만이 10명(23%), 1주 이상 2주 미만이 10명(23%), 2주 이상 3주 미만이 6명(14%), 4주 이상 5주 미만이 1명, 6주 이상 7주 미만이 1명이었다. 1명은 방광요관 역류가 있어 10개월 전부터 예방적 항생제를 복용하고 있었다.

5) 대변배양검사 당시 항생제를 이미 끊었던 12명의 환아 중, 항생제를 끊은 뒤 대변배양검사까지 기간은 1일에서 3일 사이가 2명, 3일에서 1주일 사이가 3명, 1주에서 2주 사이가 5명이었고, 4주에서 5주 사이가 1명, 7주에서 8주 사이가 1명이었다.

6) 24명(44%)은 1가지 항생제를 투여 받았고, 31명(56%)은 2가지 이상의 항생제를 투여 받았다.

7) 사용된 항생제는 cefotaxime이 20례로 가장 많았고, amikacin 15례, ampicillin 13례, cefazolin, vancomycin 각각 8례 순이었다.

결 론: 특히 어린 연령 층의 소아 설사 환자에서 항생제 사용 중이거나, 최근 항생제 사용력이 있었던 경우 *C. difficile* 장염을 의심하는 것이 빠른 진단과 치료에 도움이 될 것이다.

참 고 문 헌

1) 이정현, 김영유, 이준성. *Clostridium difficile*에 의한 위막성 대장염 1례. 소아과 1996;39:1320-5.

2) Bartlett JG, Chang TW, Gurwith M, Gorbach SL, Onderdonk AB. Antibiotic-associated pseudomembranous colitis due to toxin-producing clostridia. N Engl J Med 1978;298:531-4.

3) Spencer RC. The role of antimicrobial agents in the aetiology of *Clostridium difficile*-associated disease. J Antimicrob 1998;41(suppl C):21-7.

4) Wistrom J, Norrby SR, Myhre EB, Eriksson S, Granstrom G, Lagergren L, et al. Frequency of antibiotic-associated diarrhoea in 2,462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study. J Antimicrob Chemother 2001;47:43-50.

5) Gerding DN, Olson MM, Peterson LR, Teasley DG, Gebhard RL, Schwartz ML, et al. *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis in adults; a prospective case-controlled epidemiologic study. Arch Intern Med 1986;146:95-100.

6) Lynne VM, Sally AB, Stefano G. Pediatric *Clostridium difficile*; A phantom menace or clinical reality? J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000;31:220-31.

7) Bartlett JG. Antibiotic-associated diarrhea. Clin Infect Dis 1992;15:573-81.

8) Bingley PJ, Harding GM. *Clostridium difficile* colitis following treatment with metronidazole and vancomycin. Postgrad Med J 1987;63:993-4.

9) Silva J, Fekety R, Werk C, Ebright J, Cudmore M, Batts D, et al. Inciting and etiologic agents of colitis. Rev Infect Dis 1984;6(suppl 1):S214-21.

10) Gorbach SL. Antibiotics-associated diarrhea. N Engl J Med 1999;341:1690-1.

11) Aronsson B, Mollby R, Nord CE. Antimicrobial agents and *Clostridium difficile* in acute enteric disease: epidemiological data from Sweden. 1980-1982. J Infect Dis 1985;151:476-81.

12) Nelson DE, Auerbach SB, Baltch AL, Desjardin E, Beck-Sague C, Rheal C, et al. Epidemic *Clostridium difficile*-associated diarrhea: role of second- and third-generation cephalosporins. Infect Control Hosp Epidemiol 1994;15:88-94.

13) Devenyi AG. Antibiotic-induced colitis. Semin Pediatr 1995;4:215-20.

14) Tedesco FJ. Pseudomembranous colitis; pathogenesis and therapy. Med Clin North Am 1982;66:655-64.

15) Fiorentini C, Thelestan M. *Clostridium difficile* Toxin A and its effect on cells. Toxincon 1991;29:543-67.

16) Hecht G, Pothoulakis C, Lamont JT, Madara JL.

- Clostridium difficile* Toxin A perturbs cytoskeletal structure and tight junction permeability of cultured human intestinal epithelial monolayers. J Clin Invest 1988;82:1516-24.
- 17) Lyerly DM, Krivan HC, Wlikins TD. *Clostridium difficile*; its disease and toxins. Clin Microbiol 1988; 1:1-18.
- 18) Kyne L, Warny M, Qamar A, Kelly CP. Association between antibody response to toxin A and protection against recurrent *Clostridium difficile* diarrhea. Lancet 2001;357:189-93.
- 19) Schue V, Green GA, Monteil H. Coparison of the toxA test with cytotoxicity assay and culture for the detection of *Clostridium difficile*-associated diarrhoeal disease. J Med Microbiol 1994;41:316-8.
- 20) Fekety R. Guidelines for diagnosis and management of *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis. Am J Gastroenterol 1997;92:739-50.
- 21) Gebhard RL, Gending DN, Olson MM, Peterson LR, McClain CJ, Ansel HJ, et al. Clinical and endoscopic findings in patients early in the course of *Clostridium difficile*-associated pseudomembranous colitis. Am J Med 1985;78:45-8.
- 22) Novak E, Lee JG, Seckman CE, Phillips JP, DisSanto AR. Unfavorable effect of atropine-dipheoxylate (Lomotil) therapy in lincomycin-caused diarrhea. JAMA 1976;235:1451-4.
- 23) Buts JP, Corthier G, Delmee M. *Saccharomyces boulardii* for *Clostridium difficile*-associated enteropathies in infants. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1993;16: 419-25.
- 24) McFarland LV, Surawicz CM, Greenberg RN, Fekety R, Elmer GW, Moyer KA, et al. A randomized placebo-controlled trial of *Saccharomyces boulardii* in combination with standard antibiotics for *Clostridium difficile* disease. JAMA 1994;271:1913-8.
-