

영아 발열성 요로감염 환자의 항생제 연관 설사

가천의대길병원 소아청소년과, 가천대학교 의학전문대학원*

원종복 · 김민채* · 은병욱 · 선용한 · 조강호 · 차 한 · 전인상

Antibiotic-Associated Diarrhea in 3 to 6 Month Old Infants with Febrile Urinary Tract Infections

Chong Bock Won, M.D., Min Chae Kim*, Byung Wook Eun, M.D., Yong Han Sun, M.D.

Kang Ho Cho, M.D., Hann Tcha, M.D., and In Sang Jeon, M.D.

Department of Pediatrics, Gachon University Gil Hospital, Incheon, Korea

Graduate School of Medicine*, Gachon University, Incheon, Korea

Purpose : This study attempted to investigate the frequency, duration, and risk factors of antibiotic-associated diarrhea (AAD) in infants hospitalized due to febrile urinary tract infection (UTI). This is a basic research on the probiotics used in the prevention and treatment of AAD in infants.

Methods : Medical records of the infants aged 3–6 months hospitalized in Gachon University Gil Hospital from January 2008 to September 2010 due to the febrile UTI were retrospectively reviewed. The episodes of loose or watery stool were investigated for frequency, onset, and duration. Those who had AAD and those who did not (non-AAD) were compared. The antibiotic regimens and the episodes of diarrhea were investigated in AAD group.

Result : Total 147 infants were included. Fifty-four (36.7%) showed AAD. Intravenous third-generation cephalosporin (3rd CS) single therapy was used for 102 patients (69.4%), the 3rd CS and non-3rd CS combination therapy for 24 (16.3%), and non-3rd CS combination therapy for 21 (14.3%). There was no significant difference in the dose of cefotaxime between AAD and non-AAD group ($P=0.601$). According to the antibiotic therapies above, in AAD group, there was no significant difference in the onset and duration of diarrhea respectively ($P=0.717$, $P=0.830$). Although the frequency of diarrhea was higher for the 3rd CS and non-3rd CS combination therapy subgroup with 9.25 ± 5.30 times/day than the other two subgroups (7.58 ± 2.97 times/day in 3rd CS single therapy subgroup, 6.75 ± 4.40 times/day in non-3rd CS combination therapy subgroup), there was no statistical significance ($P=0.078$).

Conclusion : AAD seems common to the infants aged 3–6 months with febrile UTI, regardless of regimen and amount of antibiotics in usual dosage. Further research on the effects of probiotics used in the prevention and treatment of AAD in infants is warranted. (Korean J Pediatr Infect Dis 2012;19:12–18)

Key Words : Urinary tract infection, Diarrhea, Antibiotics, Child

서론

*이 연구는 한국소아감염병학회 학술상의 재정 지원에 의하여 이루어 졌음.

접수: 2011년 9월 16일, 수정: 2011년 10월 19일

승인: 2011년 10월 20일

책임저자: 은병욱, 가천대학교 의학전문대학원 소아과학교실

Tel : 032)460-8930, Fax : 032)460-3224

E-mail : acet0125@gilhospital.com

전체 장관에서 배양 가능한 미생물의 종류는 500개 이상이며 이러한 미생물은 다른 미생물, 장상피세포, 점막 면역체계 같은 주위 환경과 끊임없이 상호작용을 하고 있다¹⁾. 대부분의 항생제는 이러한 위장관 세균총의 집락 저항성을 무너뜨려 임상 증상으로 설사를 일으킬

수 있는데 이러한 설사를 항생제 연관 설사(antibiotic-associated diarrhea, 이하 AAD)라고 하며²⁾, 항생제 치료 후 2시간-2개월 사이에 발생하는 달리 설명되지 않는 설사를 말한다³⁾. AAD의 빈도는 소아에서 8-30%로 다양하게 보고되고 있으며, 항생제, 항기생충제, 항운동성(antimotility)제, 항분비제제의 부적절한 사용 시 증세의 호전보다 만성화나 심각한 부작용을 초래할 수 있다⁴⁾.

이러한 AAD에는 생균제가 효과적이라는 보고와 연구가 많이 이루어지고 있으나^{3, 5)} 각 연구마다 대상자의 나이, 설사의 정의, 사용된 항생제의 종류와 일일 용량 및 사용 기간이 달라 AAD의 빈도가 각각 다르게 나타났다. 그리고 AAD에 대한 이전의 연구들은 6개월 이상의 연령을 대상으로 한 연구가 대부분이었다⁵⁾.

소아 급성 발열성 요로감염 환자들은 대부분 입원하여 경정맥 항생제를 투여 받는데 국내에서는 요로감염의 원인균의 ampicillin 내성률이 높아 흔히 광범위 항생제인 3세대 세팔로스포린(cephalosporin)이 처방된다^{6, 7)}. 하지만 국내에서는 소아 발열성 요로감염 치료 시 쓰이는 3세대 세팔로스포린 연관 설사의 빈도를 조사한 연구가 없었고, 6개월 미만의 어린 연령에서의 AAD에 대한 생균제의 예방효과 및 안전성에 대한 연구 역시 부족하여 해당 대상군에서의 AAD에 대한 연구가 필요하다.

본 연구는 영아의 AAD에 대한 생균제의 예방 및 치료적인 효과에 대한 연구의 기초 연구로서 생후 3개월에서 6개월 사이의 영아 급성 발열성 요로감염 환자를 대상으로 AAD의 발생 빈도와 발현 시점, 설사의 횟수, 지속기간, 항생제 요법의 종류와 사용량을 의무기록을 통해 후향적으로 분석하였다.

대상 및 방법

가천의대길병원 소아청소년과에 2008년 1월부터 2010년 9월까지 요로감염으로 입원 치료를 받은 생후 3-6개월의 영아는 총 236명이었다. 이들 중 발열이 있고 소변검사 결과 농뇨(>5 백혈구/high power field)가

있으면서 혈액검사 결과 백혈구 수가 15,000/ μ L 이상으로 혹은 C-reactive protein이 0.50 mg/dL 이상으로 증가하였고, 무균채노백으로 채취한 소변 배양검사 결과가 10^4 colony-forming units (CFU)/mL 이상 나온 경우 또는 dimercaptosuccinic acid (DMSA) 스캔 결과 피질 결손이 확인된 경우를 급성 발열성 요로감염으로 진단하여 총 234명이 대상에 포함되었다. 이 중 입원 전 3개월간 항생제를 투여 받은 과거력이 있던 10례와 입원 당시 설사를 포함한 소화기계 증상을 보인 32례, 동시에 다른 진단명이 있던 36례, 입원 중 설사가 발병한 환자들 중 로타바이러스 검사 양성 또는 대변배양검사 결과 원인 세균이 분리된 경우와 검사 결과가 불확실한 경우 9례를 제외한 147명을 대상으로 하여 후향적으로 의무기록을 고찰하였다.

대상 환자들 중 환자의 보호자가 배변 횟수의 증가 혹은 양상의 변화를 호소하며, 적어도 2일 이상 지속되는 하루 3번 이상의 수양성 변 또는 묽은 변이 입원 중 항생제 투여 후 퇴원하기 전까지 발생한 환자들을 AAD군으로 분류하였으며, 설사가 발생하지 않은 환자들을 non-AAD군으로 분류하였다. 수양성 변 또는 묽은 변은 의무기록에 '변 지름', '수양성 설사' 등으로 표기된 경우를 포함시켰다. 두 군의 성별, 나이, DMSA scan 상 양성 비율, cefotaxime의 용량, 예방적 생균제의 사용 여부와 소변배양 균을 비교하였다. DMSA scan 양성소견은 피질 결손이 확인된 경우로 정의하였다. 예방적으로 사용한 생균제는 *Saccharomyces boulardii*, *Streptococcus faecium*, *Bacillus subtilis*, *Lactobacillus acidophilus*를 사용하였다. 설사가 발생한 환자에게는 생균제 치료를 시행하였다.

대상 환자에 사용된 경정맥 항생제 요법을 3세대 세팔로스포린 단일요법, 3세대 세팔로스포린과 비세팔로스포린 혼합요법, 비세팔로스포린 혼합요법으로 나누어 분류하였으며, AAD군 환자들을 사용한 항생제 요법에 따라 상기의 세 군으로 나누어 설사의 발생 빈도, 발생 시점, 지속기간을 분석하였다.

본 연구의 자료는 SPSS 19.0.0 for Windows (LEAD

Technologies, Inc.)를 이용하여 통계처리하였다. 성별 등 인구학적 요소 및 검사 수치는 빈도 분석하여 백분율과 카이제곱 검정을 하였으며, 연령이나 각 척도의 평균 등은 집단에 따라 t 검정을 하였고 항생제 요법 별 세균의 비교분석은 ANOVA를 이용하였으며, *P* value가 0.05 미만일 경우 유의하다고 판단하였다.

결 과

총 대상자는 147명이었고 이중 141명은 소변배양검사 결과 원인균이 10^4 colony-forming units (CFU)/mL 이상이었으며, 6명은 CFU 10^3 colony-forming units (CFU)/mL 이하였으나 DMSA 스캔 결과 피질 결손이 확인되어 요로감염으로 진단되었다. AAD군에 포함된 환자는 54명(36.7%), non-AAD군은 93명(63.3%)이었다. AAD군에 남자는 38명(70.4%), 여자는 16명(29.6%), non-AAD군에 남자는 64명(68.8%), 여자는 29명(31.2%)이었으며 성비는 두 군에서 유의한 차이가 없었다($P=0.844$). 두 군의 평균 연령은 AAD군이 $3.76 \pm$

0.78개월, non-AAD군이 3.81 ± 0.76 개월로 두 군 사이에 통계적으로 유의한 차이가 없었다($P=0.718$). 예방적 생균제를 사용한 군은 AAD의 발생 빈도가 생균제를 사용하지 않은 군보다 유의하게 낮았다[OR 0.395 (0.195–0.799), $P=0.009$]. 대상자 중 총 85명의 환자에서 DMSA scan을 시행하였으며, 이들 중 AAD군은 34명, non-AAD 군은 51명이었다. 피질 결손이 확인된 환자는 50명(58.8%)였으며, 이 중 AAD 군에 포함된 환자는 17명(50.0%), non-AAD군에 포함된 환자는 33명(64.7%)이었고, 두 군간 유의한 차이는 없었다($P=0.177$) (Table 1).

AAD군과 non-AAD군의 소변에서 배양된 균의 종류를 분석한 결과 AAD군에서 *Escherichia coli* 42주(63.6%), *Enterococcus* spp. 6주(9.1%), *Klebsiella pneumoniae* 4주(6.1%), *Enterobacter* spp. 3주(4.5%), 그 외 11주(16.6%)였고, non-AAD군에서는 *E. coli* 66주(60.3%), *Enterococcus* spp. 17주(12.8%), *K. pneumoniae* 12주(8.9%), *Enterobacter* spp. 4주(3.9%), 그 외의 균이 14주(12.4%)로 두 군 모두에서 *E. coli*가

Table 1. Comparisons between Antibiotic-associated Diarrhea Group and Non-antibiotic-associated Diarrhea Group

	AAD [†] (n=54)	Non-AAD [†] (n=93)	<i>P</i> value
Sex			0.844
Male	38 (70.4%)	64 (68.8%)	
Female	16 (29.6%)	29 (31.2%)	
Age (month)*	3.76 ± 0.78	3.81 ± 0.76	0.718
Prophylactic probiotics use	17 (31.5%)	50 (53.8%)	0.009
Cortical defect on DMSA scan	17 (50.0%) [‡]	33 (64.7%) [‡]	0.177
Urine culture			
<i>E. coli</i>	42 (77.8%)	66 (71.0%)	0.084
<i>Enterococcus</i> spp. ^{††}	6 (11.1%)	17 (18.3%)	0.249
<i>K. pneumoniae</i>	4 (7.4%)	12 (12.9%)	0.302
<i>Enterobacter</i> spp. ^{††}	3 (5.6%)	4 (4.3%)	0.731
Etc. [¶]	11 (20.4%)	14 (15.1%)	0.408
Dose of cefotaxime (mg/kg/d)*	$145.4 \pm 27.2^{**}$	$148.5 \pm 28.1^{**}$	0.601

* mean \pm SD

[†] AAD=Antibiotic-associated diarrhea

[‡] Non-AAD=Non Antibiotic-associated diarrhea

[§] n=34 in AAD group, n=51 in non-AAD group

[¶] Etc.=*Proteus mirabilis*, *Citrobacter koseri*, *Streptococcus agalactiae*, *Klebsiella oxytoca*, *Serratia marcescens*, *Citrobacter freundii*, other G (+) cocci, other G (–) rod

^{**} n=32 in AAD group, n=65 in non-AAD group

^{††} spp.=species

가장 흔한 원인균으로 나타났으며 두 군 간의 유의한 차이가 없었다($P=0.378$). 중복 감염된 경우는 38례(AAD군 15례, non-AAD군 23례)였다. 그 외 기타로 분류된 *Proteus mirabilis*, *Citrobacter koseri*, *Streptococcus agalactiae*, *Klebsiella oxytoca*, *Serratia marcescens*, *Citrobacter freundii*, 확인되지 않은 그람 양성 구균, 확인되지 않은 그람 음성 간균은 두 군에서 모두 각각 3례 미만이었다(Table 1).

AAD군과 non-AAD군에서 가장 많이 쓰인 항생제 요법은 경정맥 cefotaxime 단일요법으로 각각 32례(59.3%), 65례(69.9%)에 사용되었다. 두 군의 항생제 용량 비교 시 혼합요법인 경우 다른 항생제 간에 직접적인 비교가 불가능하기 때문에 단일요법으로 가장 많이 사용된 경정맥 cefotaxime의 일일 투여량만을 비교하였으며, AAD군에서 cefotaxime은 145 ± 27.2 mg/kg/일, non-AAD군에서는 148.5 ± 28.1 mg/kg/일로 유의한 차이가 없었다($P=0.601$) (Table 1).

총 147명의 대상 환자를 경정맥 3세대 세팔로스포린 단일요법, 3세대 세팔로스포린과 비세팔로스포린 혼합요법, 비세팔로스포린 혼합요법으로 나누어 분석하였으며, 이 중 3세대 세팔로스포린 단일요법을 사용한 군은 총 102례(69.4%) (cefotaxime이 97례, ceftriaxone이 5례), 3세대 세팔로스포린과 비세팔로스포린 혼합요법을 사용한 군은 총 24례(16.3%), 비세팔로스포린 혼합요

법을 사용한 군은 총 21례(14.3%)였다.

54명의 AAD군에서는 3세대 세팔로스포린 단일요법은 34례(63%) (cefotaxime 32례, ceftriaxone 2례)였고 3세대 세팔로스포린과 비세팔로스포린 혼합요법은 12례(22.2%) (amoxicillin/sulbactam 3례, amikacin 4례, ampicillin 3례, roxithromycin 1례, piperacillin/tazobactam 1례), 비세팔로스포린 요법(ampicillin, amoxicillin/sulbactam, piperacillin/tazobactam, gentamicin, netilmicin, amikacin, roxithromycin 등의 단일 또는 병합요법)은 8례(14.8%)였다. 연령과 체중은 세 군 간에 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 2).

항생제가 주입된 시점부터 첫 설사 발현 시점까지를 분석한 결과 3세대 세팔로스포린 단일요법군은 2.06 ± 1.28 일, 3세대 세팔로스포린과 비세팔로스포린 혼합요법 군은 2.33 ± 1.37 일, 비세팔로스포린 혼합요법군은 2.38 ± 0.84 일로 3세대 세팔로스포린 단일요법 군에서 발현 시점이 빠르게 나타났지만 통계적으로 유의하지 않았다($P=0.717$) (Table 2).

설사가 발현한 날부터 멈춘 날까지의 기간을 조사한 결과 3세대 세팔로스포린 단일요법군은 2.76 ± 1.18 일, 3세대 세팔로스포린과 비세팔로스포린 혼합요법군은 3.00 ± 1.28 일, 비세팔로스포린 요법군은 2.88 ± 0.84 일로 차이가 통계적으로 유의하지 않았다($P=0.830$) (Table 2).

AAD군에서 항생제 요법별로 설사 횟수의 차이를 조

Table 2. Comparisons Between Antibiotic Regimens in Antibiotic-associated Diarrhea Group

	3rd CS [†] (n=34)	3rd CS [†] with Non-3 rd CS [‡] (n=12)	Non-3 rd CS [‡] combination (n=8)	P value
Sex				0.922
Male	24 (70.6%)	8 (66.7%)	6 (75.0%)	
Female	10 (29.4%)	4 (33.3%)	2 (25.0%)	
Age (month)*	3.76 ± 0.74	3.67 ± 0.88	3.88 ± 0.83	0.844
Body weight (kg)*	7.47 ± 1.15	7.40 ± 1.36	7.37 ± 0.79	0.971
Diarrhea onset ^{*,¶} (day)	2.06 ± 1.28	2.33 ± 1.37	2.38 ± 0.84	0.717
Diarrhea duration* (day)	2.76 ± 1.18	3.00 ± 1.28	2.88 ± 0.84	0.830
Diarrhea frequency* (time/day)	7.58 ± 2.97	9.25 ± 5.30	6.75 ± 4.40	0.575

* mean \pm SD

[†] 3rd CS=third generation cephalosporin

[‡] Non-3rd CS=Non-third generation cephalosporin

[¶] Diarrhea onset=interval between start of intravenous antibiotics use and occurrence of diarrhea

사한 결과 3세대 세팔로스포린 단일요법군은 7.58 ± 2.97 회/일, 3세대 세팔로스포린과 비세팔로스포린 혼합요법군은 9.25 ± 5.30 회/일, 비세팔로스포린 요법군은 6.75 ± 4.40 회/일로 3세대 세팔로스포린과 비세팔로스포린 혼합요법 시 두 군에 비해 높게 나왔으나 통계적인 유의성은 보이지 않았다($P=0.575$) (Table 2).

고 찰

항생제는 장의 탄수화물, 담즙의 대사 이상, 직접적인 장 점막 손상, 장 운동의 변화, 장내 세균총의 변화 등의 기전으로 AAD를 일으킨다⁸⁾. 이전의 많은 연구에서 생균제가 AAD의 발생빈도를 낮추는데 효과가 있다고 밝혀져 왔으며⁹⁻¹¹⁾, 2005년에 생균제의 임상적 사용에 관한 권고가 발표되었고, 2008년 생균제의 임상적 사용 기준을 A, B, C 세 등급으로 나누어 적용하는 새 권고안이 발표되었다¹²⁾.

이러한 생균제의 AAD에 대한 효과 연구를 위해서, 우선적으로 AAD에 대한 연구가 적절히 수행되어야 한다. 대상자의 연령, 감염의 유형, 항생제의 종류와 사용량, AAD의 정의 등에 따라 연구 결과가 다르게 나올 수 있다. 따라서 본 연구에서는 대상군을 3개월에서 6개월 미만의 영아 발열성 요로감염 환자로 정하고 항생제 요법의 종류와 사용량, AAD의 양상을 분석하였다. 진단명을 제한하지 않고 다양한 질병에서 대상군을 추출하여 AAD를 조사한 이전의 연구들이 있었고 감염의 유형이 AAD에 영향을 미치지 않는다는 기존의 연구도 있지만^{5, 13)}, 가능한 변수를 줄이기 위해 본 연구에서는 발열성 요로감염으로 감염의 유형을 한정하였다.

AAD의 정의는 각 연구마다 조금씩 차이가 있었다. 송 등¹⁴⁾은 성인에서 적어도 2일 이상 지속되는 하루 3번 이상의 묽은 변 또는 수양성 변이라 정의하였고, Alam 등³⁾은 소아에서 항생제 사용 시작 후 2시간에서 2개월 사이에 발생하는 2일 이상 지속되는 2회 이상의 묽은 변이라 정의하였고 하루 2회 이상의 묽은 변 또는 수양성 변으로 정의하는 이차적인 AAD의 기준을 따로 두어 연구하

였으며, Turk 등¹³⁾은 소아에서 하루 3회 이상의 묽은 변 또는 수양성 변이라 정의하였고, 기간에 대하여 정의를 하지는 않았으나, 항생제 치료 시작시기부터 치료 종료 후 일주일 이내에 설사가 발생한 환자를 기준으로 연구하였다. 본 연구는 Turk 등¹³⁾의 논문에서 사용한 정의를 채택하였다.

Turk 등¹³⁾은 AAD 발생의 위험요소에 관한 연구에서 2세 이상의 연장아의 AAD 발생률은 3%, 2세 미만의 영유아는 18%로 AAD 발생률이 2세 미만에서 더 높게 나타나 AAD의 위험인자로 2세 미만의 연령을 언급하였다. 실제로 본 연구의 AAD 발생 비율은 36.7%로 위의 연구보다 높게 나왔는데 이는 본 연구의 대상 연령이 2세보다 더 낮은 연령이었기 때문일 가능성이 있다.

본 연구결과 예방적으로 생균제를 사용시 AAD에 대한 보호효과를 시사하였으나 본 연구가 후향적 연구로 진행되었고 다양한 생균제와 항생제가 사용되었으므로 그 효과를 말하기는 부족하다고 사료된다.

본 연구에서 가장 많이 쓰인 항생제 요법은 경정맥 cefotaxime 단일요법으로 147명의 대상자 중 97례(70%)에 사용되었다. 경정맥 cefotaxime에 대한 AAD는 국내에서 조사된 연구가 없었고 Jirapinyo 등¹⁵⁾이 광범위 항생제로 주로 경정맥 cefotaxime 사용 후 발생하는 AAD를 연구한 바 있지만, 설사의 정의가 명확하지 않았다. 본 연구에서는 설사의 정의를 명확히 하여 경정맥 cefotaxime 사용시 AAD를 조사한 연구라는 데 그 의의가 있다.

기존의 연구 결과 항생제 종류는 AAD에 영향을 주지 않는다고 하였다^{10, 16)}. 본 연구에서도 3세대 세팔로스포린 단일요법군, 3세대 세팔로스포린과 비세팔로스포린 혼합요법군, 비세팔로스포린 혼합요법군 간 설사 발현 시점($P=0.717$), 지속기간($P=0.830$), 횟수($P=0.575$)를 비교한 결과 항생제 요법의 차이가 AAD에 영향을 주지 않는 것으로 나타났다.

본 연구의 제한점으로는 대상자 수가 작아 AAD군에서 세팔로스포린 단일 요법의 대상자 수에 비해 나머지 혼합요법군의 수가 작아 통계적 비교가 힘든 점과, 후향적으로 이루어졌기에 대상자 선정 과정에서 입원 전 항

생제 사용 유무를 확실하게 파악할 수 없었던 점, 그리고 설사의 횟수 측정을 의무기록에 의존하여 오차가 있었을 가능성 등이 있다.

결론적으로 생후 3-6개월인 영아의 발열성 요로감염 환자에서 AAD는 흔하게 발생하며 항생제 요법, 항생제의 용량에 따른 차이를 보이지는 않았다. 본 연구 결과는 AAD의 예방 및 치료에 사용되는 생균제의 효과를 연구하기 위한 기초자료로 도움이 될 것으로 보이며, 더 많은 수의 환자를 대상으로 한 전향적인 연구를 통해 AAD의 위험인자를 더 정확히 밝힐 수 있을 것이다.

요 약

목 적 : 본 연구는 발열성 요로감염으로 입원한 영아에서 항생제 연관 설사(Antibiotic-associated Diarrhea, 이하 AAD)의 양상 및 연관인자를 조사하였다. 이 연구는 영아 AAD의 예방과 치료에 사용되는 생균제에 대한 기초 연구이다.

방 법 : 가천의대길병원에서 2008년 1월부터 2010년 9월 사이에 급성 발열성 요로감염으로 입원한 생후 3-6개월의 영아들의 의무기록을 후향적으로 조사하여 AAD를 보인 환자(AAD군)와 보이지 않은 환자(non-AAD군)를 비교하였다. AAD군 내에서 사용한 항생제 요법과 용량, 설사의 양상을 비교하였다.

결 과 : 총 147명 중 AAD군은 54명(36.7%)이었고, 이 중 3세대 세팔로스포린(3rd CS) 단일요법군, 3rd CS과 비세팔로스포린 혼합요법군, 비세팔로스포린 혼합요법군 간의 설사의 발현 시점, 지속기간 및 횟수의 유의한 차이가 없었다($P>0.05$). AAD군과 non-AAD군과의 cefotaxime 사용량의 유의한 차이는 없었다.

결 론 : 생후 3-6개월 영아의 발열성 요로감염 환자에서 AAD는 항생제의 요법과 평상적 투여량 범위내에서 용량에 관계없이 흔하게 발생하였다. 영아 AAD의 예방과 치료에 사용되는 생균제의 효과에 대한 추가적인 연구가 필요하다.

References

- 1) Berg RD. The indigenous gastrointestinal microflora. Trends Microbiol 1996;4:430-5.
- 2) Park HS, Han DS. Management of antibiotics-associated diarrhea. Korean J Gastroenterol 2009;54:5-12.
- 3) Alam S, Mushtaq M. Antibiotic associated diarrhea in children. Indian Pediatr 2009;46:491-6.
- 4) Simakachorn N, Pichaiapat V, Rithipornpaisarn P, Kongkaew C, Tongpradit P, Varavithya W. Clinical evaluation of the addition of lyophilized, heat-killed *Lactobacillus acidophilus* LB to oral rehydration therapy in the treatment of acute diarrhea in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000;30:68-72.
- 5) Kotowska M, Albrecht P, Szajewska H. *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children: a randomized double-blind placebo-controlled trial. Aliment Pharmacol Ther 2005;21:583-90.
- 6) Jo YJ, Lee EJ, Choi KM, Eun YM, Yoo HJ, Kim CH, et al. Causative organisms of community acquired urinary tract infection and their antibiotic susceptibility at a secondary hospital in Korea. Korean J Pediatr Infect Dis 2010;17:30-5.
- 7) Bae EY, Lee SY, Jeong DC, Kang JH. Clinical characteristics and antibiotic resistance of urinary tract infections in children: *Escherichia coli* Versus Non-*E. coli*. Korean J Pediatr Infect Dis 2010;17:67-73.
- 8) Högenauer C, Hammer HF, Krejs GJ, Reisinger EC. Mechanisms and management of antibiotic-associated diarrhea. Clin Infect Dis 1998;27:702-10.
- 9) Kligler B, Hanaway P, Cohn A. Probiotics in children. Pediatr Clin North Am 2007;54:949-67.
- 10) Villarruel G, Rubio DM, Lopez F, Cintioni J, Gurevich R, Romero G, et al. *Saccharomyces boulardii* in acute childhood diarrhoea: a randomized, placebo-controlled study. Acta Paediatr 2007;96:538-41.
- 11) Johnston BC, Supina AL, Ospina M, Vohra S. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. Cochrane Database Syst Rev 2007;CD004827.
- 12) Floch MH, Walker WA, Guandalini S, Hibberd P, Gorbach S, Surawicz C, et al. Recommendations for probiotic use--2008. J Clin Gastroenterol 2008;42 (Suppl 2): S104-8.
- 13) Turck D, Bernet JP, Marx J, Kempf H, Giard P, Walbaum O, et al. Incidence and risk factors of oral antibiotic-

- associated diarrhea in an outpatient pediatric population.
J Pediatr Gastroenterol Nutr 2003;37:22-6.
- 14) Song HJ, Kim JY, Jung SA, Kim SE, Park HS, Jeong Y, et al. Effect of probiotic Lactobacillus (Lacidofil(R) cap) for the prevention of antibiotic-associated diarrhea: a prospective, randomized, double-blind, multicenter study. J Korean Med Sci 2010;25:1784-91.
- 15) Jirapinyo P, Densupsoontorn N, Thamonsiri N, Wongarn R. Prevention of antibiotic-associated diarrhea in infants by probiotics. J Med Assoc Thai 2002;85 (Suppl 2): S739-42.
- 16) Sullivan A, Nord CE. Probiotics and gastrointestinal diseases. J Intern Med 2005;257:78-92.