국내 시가독소원성 대장균 감염증 관련 연구에 관한 제언

Non-0157 Shiga-Toxigenic *Escherichia coli*: under-rated pathogen

윤 장 원
Yoon Jang Won

건국대학교 의학전문대학원(BK21)
Institute of Biomedical Science and Technology Konkuk University College of Medicne

일반적으로 대장균은 신생아 분만 및 수유과정을 통해 획득되어 출생 후 수시간-수일 내에 장관에 고착화되는 정상세균총의 하나로서 장관 생리기능을 유지하는데 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 하지만 이들 중 몇몇 대장균들은 플라즈미드, 트랜스포존, 박테리오파지 등과 같은 전파 가능한 이동성 유전자를 통하여 외계로부터 특정 병원성인자를 획득함으로써 장관감염, 요도감염, 패혈증, 뇌수막염 등의 다양한 질병을 일으키는 병원성 대장균으로 진화되었다. 특히 오염된 식품을 매개로 하여 장관감염을 일으키는 병원성 대장균들은 공중보건학적으로 매우 중요하게 인식되어 왔다. 지금까지 장관 병원성 대장균은 이들이 보유하고 있는 혈청형(serotypes) 및 병원형(pathotypes)에 따라 아래와 같이 6종으로 분류되며 각기 서로 다른 감염확립 기전을 가지는 것으로 알려져 있다 (그림1):

O 장관병원성 대장균(EPEC):

주로 개발도상국에서 영유아 설사를 일으키며 장관에 부착하여 장관상피를 탈락시키는 특징적인 조직병변(attaching and effacing lesion, AE lesions)을 유발함.

O 장관독소원성 대장균(ETEC):

여행자 설사병의 주요 원인균으로 알려져 있으며 다수의 섬모를 매개로 소장에 부착하여 집락을 형성하고, 이열성 및 내열성 독소를 생산함.

O 장관출혈성 대장균(EHEC):

시가독소원성 대장균의 일종으로 출혈성 대장염 및 용혈성 요독증후군을 일으키며, 다른 병원성대장균에 비하여 치사율이 가장 높음. 강력한 세포독소인 시가독를 생산하며, 특징적인 AE lesions을 형성하고, 60-MDa 에 이르는 병원성 플라즈미드를 보유함. 1982년 신종 병원성대장균으로 출현하여 이후 다수의 집단 및 산발적 감염사례를 일으킨 대장균 O157:H7이 대표 혈청형임.

O 장관침입성 대장균(EIEC):

여기에 속하는 대장균 혈청형은 생화학적, 유전학적, 병원

Corresponding author : Yoon Jang Won
Institute of Biomedical Science and Technology Konkuk University College of Medicne Seoul 143-701, South Korea
Tel: +82-2-2030-7893
E-mail: jwy706@kku.ac.kr

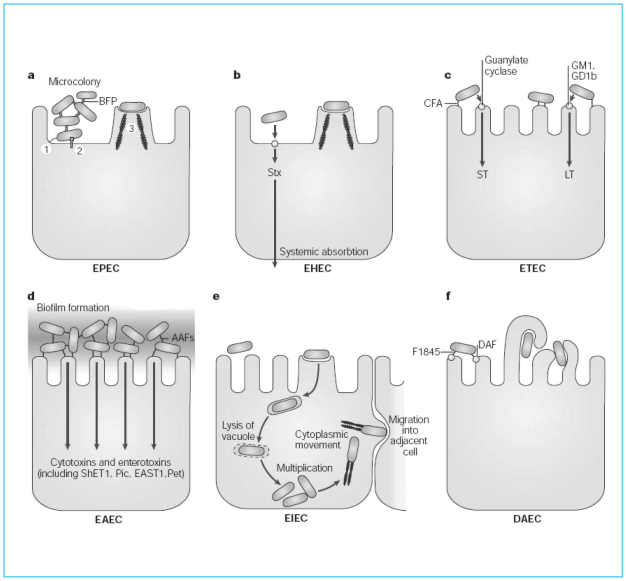

그림 1. 장관감염성 대장균의 다양한 감염확립 기전.
BFP, bundle forming pili; Stx, Shiga toxin; LT, heat-labile enterotoxin; ST, heat-stable enterotoxin; CFA, colonization factor; DAF, decay-accelerating factor; EAST1, enteroaggregative *E. coli ST1; ShET1*, Shigella enterotoxin 1; AAF, aggregative adherence fimbriae. (Kaper et al. Nat. Rev. Microbiol. 2:123-140, 2004)

생리학적으로 Shigella spp.와 매우 유사하며, 따라서 이질과 비슷한 증상을 보임. 세포침입에 관련된 유전자를 보유한 140-MDa의 병원성 플라즈미드를 매개로 결장상피에 침입하여 증식할 수 있음.

O 장관집합성 대장균(EAEC):

소아와 성인에서 지속적인 설사를 유발하며, 이열성 혹은 내열성 독소를 보유하고 있지 않으나 장관상피에서 stacked-brick 모양의 특징적인 집합성 부착현상을 나타냄.

O 장관부착성 대장균(DAEC):

1-5세 사이의 소아에게서 설사를 유발하며 위에서 언급한 병원성대장균의 특성을 보이지 않고, 단지 장관 상피에서 광범위 부착현상을 보여줌.

시가독소원성 대장균 감염증

시가독소원성 대장균에 의한 장관 내 감염증은 불현성 감염으로부터 출혈성 설사, 전신상 증상인 용혈성요독증후군(HUS)에 이르기까지 다양한 형태로 나타나며, 특히 HUS와 같은 전신증상으로 발전한 환자의 경우 치사율이 매우 높은 특징이 있다. 이들 감염증을 일으키는 대표 혈청형으로 장관출혈성대장균 O157:H7 혹은 O157:H-이 알려져 있다. 실제로 혈청형 O157:H7의 경우 1983년 미국과 캐나다에서 출혈성대장염과 HUS로 알려진 2 건의 독립된 감염사례로부터 분리 동정되었음이 보고된 이래로, 미국, 일본, 캐나다 등 주로 선진국을 중심으로 다수의 집단 혹은 산발적 발생이 보고되었고, 특히 미국의 경우 1982년 최초발생 이후로 2002년까지 무려 350건의 O157 관련 감염발생 보고가 있었다. 또한 2001년 9.11. 폭탄테러 사건 이후 시가독소원성 대장균은 생물학무기 후보군으로 분류되어 전 세계적으로 매우 중요하게 인식되고 있다. 이에 반하여, O157 이외의 기타 시가독소원성 대장균 혈청형에 의한 장관 내 감염증에 대한 중요성은 이들 혈청형 역시 강력한 세포독성효과를 발휘하는 시가독소를 생산할 수 있음에도 불구하고 공중보건학적 중요성이 매우 낮게 인식되어 왔다. 이것은 sorbitol fermentation 및 beta-glucuronidase 활성 등과 같은 독특한 생화학적 특성을 토대로 선택배지가 잘 개발된 대장균 O157:H7과 반대로, 이들 혈청형 이외의 기타 시가독소원성 대장균 혈청형의 경우 일반 비병원성대장균과 생화학적 성상이 매우 유사하여 아직까지 이용 가능한 특징적인 바이오마커가 부재로 인한 효율적인 균 분리 동정이 매우 어렵기 때문이다. 따라서 시가독소원성대장균 O157 이외의 기타 혈청형에 의한 감염사례 보고는 극히 제한되어 온 것 왔었다.

하지만 최근 분자생물학 및 유전학적 진단기법의 도입 및 발달은 감염조직 혹은 감염체로부터 기존에 확인되지 않았던 병원성 미생물의 분리 동정을 촉진하고 있다. 이를 반영하듯 최근 O157 이외의 기타 시가독소원성 대장균 혈청형에 의한 인수공통 감염사례에 대한 보고가 증가 추세에 있다.

예컨대 미국의 FoodNet자료에 따르면, 장출혈성대장균 O15에 의한 발병율이 2004년 이후로 매년 약 10만 명 이상에 달하며, 이들 중 1~2%는 전신증상인 용혈성요독증후군(HUS)으로 고통 받는다고 하였다 (그림2). 흥미로운 것은, O157 이외의 기타 시가독소원성 대장균 혈청형에 의한 발병 사례가 점차 증가하고 있다는 사실이다 (그림2). 이러한 현상은 특히 최근 국내외 시가독소원성대장균 감염증 발생사례를 조사하면 그 심각성을 유추할 수 있다. 국내에서는 2000년 8월 사람의 장출혈성대장균 감염증을 법정전염병으로 지정하였고 2003년 7월부터 용혈성요독증 표본감시가 개시되는 등 본격적인 감시체계가 가동되어 숨어있던 많은 환자들이 발견되는 등 국내에서도 감염 사례가 발생하고 있는 실정이다. 최근 6년간 국내 발생 현황을 살펴보면 2000년 1건이었던 장출혈성대장균 감염증이 2003년에 52건, 2004년에는 118건으로 크게 증가하였다가 2005년 43건, 2006년 37건으로 사람에서 장출혈성대장균 감염증이 꾸준히 발생하고 있는 실정이다. 하지만, 이들 발생사례와 관련된 혈청형을 분석하면 장출혈성대장균 O157에 의한 인체감염 사례는 극히 제한적인 반면, O157 이외의 기타 시가독소원성 대장균 혈청형에 의한 감염증 발생사례가 증가추세에 있음을 보여주고 있다. 특히 지난 2004년 국내 최초로 광주에서 장출혈성대장균 관련 불현성감염증 집단발생이 보고되었고, 흥미롭게도 확인된 병인체는 모두 O157 이외의 시가독소원성 대장균 혈청형이었다. 국내를 포함, 전 세계적으로 최근까지 문헌보고를 통하여 약 30건 이상의 감염발생 사례가 보고되었던 인체 감염증 관련 O157 이외의 시가독소원성대장균 혈청형은 주로 O8, O26, O91, O103, O111, O113, O128, O5:H-으로 요약될 수 있다.

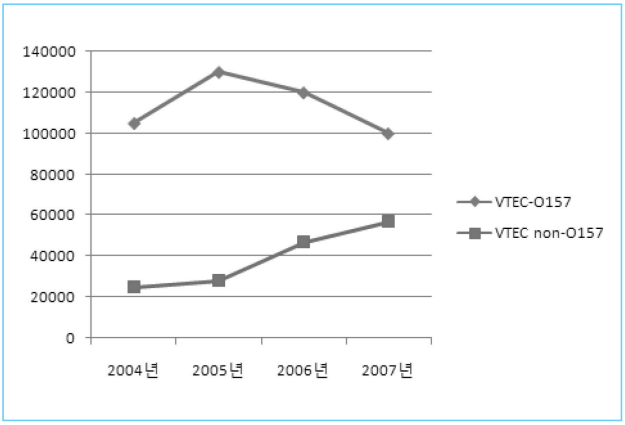

그림 2. 미국의 연도별 사람의 시가독소원성대장균 감염증 발생 현황 (FoodNet, United States).

O157 이외의 기타 시가독소원성대장균 혈청형은 중요한 병원균인가?

장출혈성대장균 O157의 전형적인 특징은 시가독소를 생산하고, 장관에 부착한 후 상피의 탈락를 유도하는 특징적인 병리조직현상을 유발하며, 장용혈소를 가지고 있는 병원성 플라즈미드를 보유한다는 사실이다. 이에 반하여, O157 이외의 기타 시가독소원성대장균 혈청형은 O157에 대하여 정의된 전형적인 특성을 항상 보유하는 것은 아니지만, 시가독소를 생산할 수 있고 위에서 언급된 것과 같은 전형적인 특성을 부여하는 병원성 인자 대신 부가적인 병원성 인자를 보유하고 있다. 예컨대 2005년 호주에서 보고되었던 시가독소원성대장균 O113:H21 인체감염 분리주의 경우 제2형 시가독소를 생산할 수 있었으며, 전형적인 부착인자인 intimin 대신 Saa (STEC autoagglutinating adhesion)라고 하는 부가적인 부착인자를 보유하고 있음이 보고되었다. 따라서 중요시 되어야 할 사항은, O157 이외의 기타 시가독소원성대장균 혈청형에서 흔히 관찰되는 O157 혈청형에 존재하는 전형적인 특정 병원성 인자(예를 들면 intimin)의 결손이 병원성 소실을 의미하는 것은 아니라는 사실이다. 따라서 이들 O157 이외의 기타 시가독소원성대장균이 인수공통전염병의 원인체라는 것은 이들 혈청형의 분리동정 기법의 문제를 논하기 이전에 가장 중요하게 인식되어야 한다.

시가독소원성대장균의 혈청형에 의한 다중감염의 가능성

위에서 제기한 문제점은, 혈청형 O157은 물론 O157 이외의 기타 시가독소원성대장균 혈청형에 의한 다중감염에 의

한 질병 발생사례의 경우 심각한 문제를 야기할 수 있다. 아래 사례는 최근 미국 전역에서 보고된 장출혈성대장균 인체 감염 발생에 관한 내용으로, 이러한 다중 혼합감염에 의한 문제의 심각성을 가늠할 수 있다.

"…2006년 9월, 미국 캘리포니아를 포함한 8개 주에서 약 49명이 증상을 호소하였고, 8명은 HUS, 1명이 사망하였다. 환자 및 대형매장에서 시판된 시금치에 대한 역학조사결과, 모든 감염사례로부터 동일한 장출혈성대장균 O157을 분리 동정할 수 있었고, 따라서 소비자들에게 시판중인 시금치를 먹지 말 것을 경고 조치하였다. 며칠 후 10개 주 58명의 환자가 유사한 질병발생을 보였으며 캘리포니아산 시금치가 관여되었을 것으로 의심하였다. 초기 연구결과를 토대로, FDA에서는 시금치를 먹지 말 것을 경고 조치하였을 뿐만 아니라, 물 세척이 병원균을 완벽히 제거할 수 없음을 발표하였다. 하루 후, 20개 주에서 감염 건수는 94 건으로 증가하였으며 14명의 HUS 환자가 발생하였다. 또한 멕시코와 캐나다로 수출된 오염된 시금치는 전량 회수하였다고 발표하였다. 하지만, 다음 날 감염 건수는 106건으로 증가하였고 16명의 HUS 환자가 발생하였다. 조사는 지속되었고, 가능한 오염원으로 축산폐수에 오염된 지하수가 지목되었다. 오염된 지하수에 의해 재배된 시금치와 상추를 통하여 대장균 O157이 전파되었다고 추정하였으나, 추정 대장균을 분리 동정할 수 없었다…."

위의 질병발생 사례에서, 추정 오염원으로부터 혈청형 O157 이외의 기타 시가독소원성대장균 혈청형에 대한 분리 동정을 시도하였다는 언급은 전무하였다. 축산폐수에 오염된 지하수가 장출혈성대장균 O157뿐 만이 아니라 다양한 O157 이외의 기타 시가독소원성대장균 혈청형에 의해 다중 혼합오염되었을 가능성에 있음에도 불구하고, O157 이외의 기타 시가독소원성대장균이 잠재적 병원균이라는 사실을 간과한 결과, 이들 시가독소원성대장균 혈청형은 무시한 채 혈청형 O157의 분리 동정에 집중하였던 결과 원인균의 분리 동정에 실패한 것은 아니었을까?

결 론

최근까지 Non-O157 STEC 혈청형의 공중보건학적 중요성은 부분적으로 해당 분리주의 분리 및 동정 상의 어려움은 물론, 이들 혈청형이 병원균이라는 사실에 대한 인식의 부재로 인하여 과소평가되어 왔다고 할 수 있다. 예시되었던 혼합감염사례에서 보고된 것처럼, 과거 다수의 집단 및 산발적 감염사례에서 O157 이외의 기타 시가독소원성대장균 혈청형이 실제로 관여되었으나 균 분리 동정에 따른 기술적인 어려움으로 인하여 확인하지 못하였을 가능성은 기존 역학보고에 있어 오류의 가능성을 암시한다고 할 수 있다. 따라서, 소와 같은 보균동물에서 장관세균총으로서 분변에 존재하는 일반대장균은 물론, O157이외의 기타 시가독소원성대장균 혈청형의 다양성을 고려하고 이들 혈청형이 잠재적 병원균이라는 인식을 토대로, 국내에서 이들 혈청형에 대한 전국단위의 감염실태 파악 및 감시, 위험성 평가가 이루어져야 할 것이다.

*본 글의 내용은 최근 "Non-O157 Shiga-Toxigenic *Escherichia coli*: under-rated pathogen (by Karl A. Bettelheim, Critical Reviews in Microbiology 33:67-87, 2007)"라고 하는 종설 논문을 토대로 작성하였음.