Escherichia coli O157:H7의 특성과 제어

Characterization and Regulation of *Escherichia coli* O157:H7

김승민*
Seung Min Kim*

한국식품연구원
Korea Food Research Institute

들어가며

식중독 통계에 의하면 최근 5년간 국내 식중독 발생건수는 연간 약 200-300건이 발생하여 매년 5,000-8,000명의 환자가 발생하고 있다 (Fig. 1). 병원성 대장균은 국내 식중독 원인균 중 가장 높은 발생건수와 환자수를 기록하고 있는데 식중독 발생 통계 자료에 의하면 전체 식중독 발생 환자수의 약 23%를 차지하고 있다. 2011년 한 해 동안 병원성 대장균에 의한 식중독 환자가 총 2,109명으로 발생 건수는 32건으로 알려져 있다. 그 외에 클로스트리디움 퍼프리젠스, 살모넬라, 바실러스 세레우스, 황색포도상구균, 캠필로박터 제주니 등도 식중독 원인균으로 조사된 바 있다 (Fig. 2). 미국의 경우에도 매년 265,000명 정도의 식중독 환자가 발생하는 것으로 보고되었으며 특히 *E. coli* O157:H7에 의한 발병은 전체 병원성 대장균에 의한 발병 사례의 36%를 차지하는 것으로 보고된 바 있다.

집단 급식 및 생활수준 향상으로 인한 외식시설 이용의 증가, 지하수 오염, 지구 온난화와 같은 기후 변화에 따른 기온 상승(기온 1℃ 상승 시 식중독 건수(5.27%) 및 환자 수 (6.18%) 증가 추산) 등으로 식중독 발생 건수와 규모가 지속적으로 증가할 것으로 예상된다. 국내에서 식중독으로 인한 사회적 손실 비용은 의료비용, 생산성 손실비용 등을 포함하여 약 1조 6천억원으로 추정되는데, 그 중 생산성 손실비용은 74.6%로 1조 2천억원, 의료비용은 24.8%로 4천 2백억

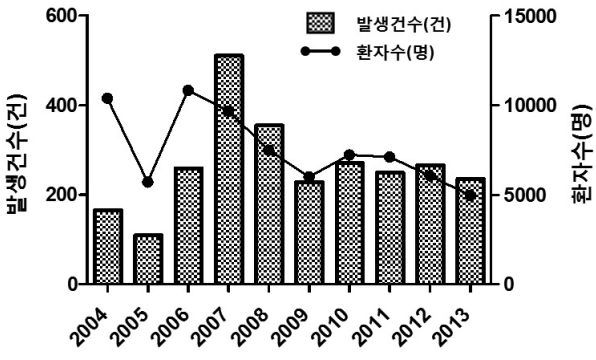

Fig. 1. 연도별 식중독 발생건수와 환자 수

* Corresponding author:Seung Min Kim
Korea Food Research Institute
516, Baekhyun-dong, Bundang-ku, Songnam-si, Kyunggi-do 463-746, Korea
Tel: +82-31-780-9366 Fax: +82-31-709-9876 E-mail: kisie@kfri.re.kr

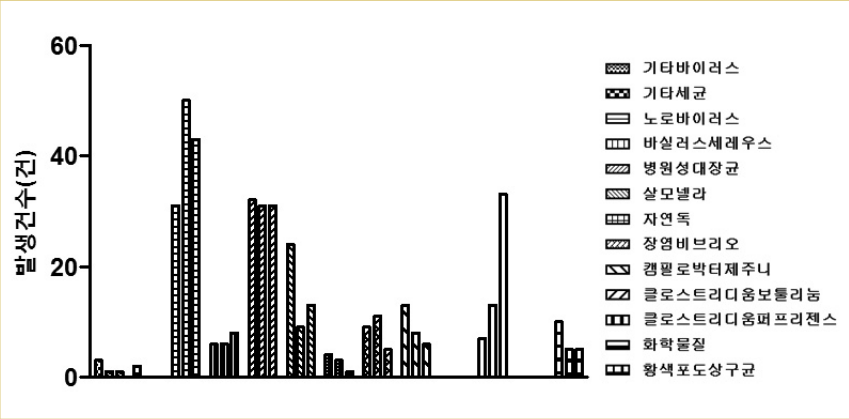

Fig. 2. 주요 식중독 원인

원인 것으로 조사된 바 있어 식중독 예방을 위해 다양한 노력을 기울일 필요가 있음을 시사한다. 본 고에서는 병원성대장균 중 위험성이 가장 높은 *E. coli* O157:H7의 특성과 이를 제어하기 위한 방법에 대해 살펴보고자 한다.

관련식품 및 특징

병원성 대장균 중 가장 위험성이 높은 *E. coli* O157:H7의 주요 숙주는 가축으로 건강한 가축의 장에서 서식할 수 있으므로 식육의 도살 동안 파열된 장이나, 분쇄 과정에서 오염되어 전파되기도 한다. *E. coli* O157:H7에 감염된 고기는 육안이나, 냄새로는 정상적인 고기와 구별할 수 없기 때문에 오염된 고기의 선별은 불가능하다. 오염된 식품과 물, 동물과의 접촉을 통해서도 감염 및 전파될 수 있고 가족, 보육 시설, 요양 시설 등 사람간의 밀접한 접촉 등을 통하여 발생할 수도 있다. 감염원이 될 수 있는 식품으로는 raw (unpasteurised) milk, 치즈, 덜 조리된 소고기, 다양한 신선 채소류 (새싹채소, 시금치, 양상추 등), 살균하지 않은 과일 주스 등이 알려져 있다. 전통적으로 주 오염원인은 불충분한 가열로 인한 설익은 분쇄육의 섭취로 알려져 있으나 주 오염원이 육류에만 국한되지 않고 점차 공정처리가 최소화된 신선편이 과일, 채소류로 확대되는 추세이다. 엽채류의 표면과 조직 내부에서 병원성대장균 검출율이 0.2-8%로 보고된 바 있고, 양상추 잎에 부착된 *E. coli* O157:H7이 12도 이상의 온도에서 급증하는 등 신선식품 섭취를 통한 *E. coli* O157:H7 감염에 대한 우려가 증가하고 있다. 이에 신선편이식품을 비롯한 여러 식품에서 *E. coli* O157:H7 음성 기준이 설정된 바 있다.

국내 역학 조사에 의하면 2009-2010년 동안 병원성 대장균에 의한 식중독 17건 중 4곳이 정육점 식당에서 일어난 것으로 보아 대부분이 쇠고기, 돼지고기, 육회 등의 생고기에 의한 발병임을 알 수 있었다. 2004년에 발표된 논문에 따르면 국내 농장, 도축장이나 정육점에서 수집한 2,843개의 시료 중 3% (86)가 *E. coli* O157:H7에 오염된 것으로 확인되기도 했다. 한편 국내 신선편이 샐러드 및 채소에서 *E. coli* O157:H7이 검출된 모니터링 결과는 보고되고 있지 않다.

병원성 및 특징

E. coli O157:H7 섭취부터 첫 증상이 나타날 때까지의 잠복기간은 하루에서 약 8일이며, 전형적으로 복통을 일으키고 2-3일 내에는 비출혈성 설사를 시작한다. *E. coli* O157:H7의 뚜렷한 특징은 장내에서 출혈성 설사(bloody diarrhea)를 유발하고 요독성 요로감염증(Hemolytic Uremic Syndrom, HUS)을 동반하는 임상증상을 보인다는 것이다. 따라서 병원성대장균 중에서 가장 위해도가 높은 것으로 알려지고 있다. *E. coli* O157:H7에 의해 감염 시 80%가 혈변을 일으키며 8%는 용혈성요독증후군(HUS)으로 전개된다고 보고되고 있지만, 노약자에서는 발병률이 더 높아서 10세 이하 어린이의 10%, 노인의 10~20% 정도에서 발생한다. HUS가 급성으로 발전할 경우 치사율은 5%에 달하는 것으로 알려져 있다 (Fig. 3A). 어린아이들은 감염에서 회복된 후에도 1주일이나 2주일 동안 변에서 균이 검출될 수

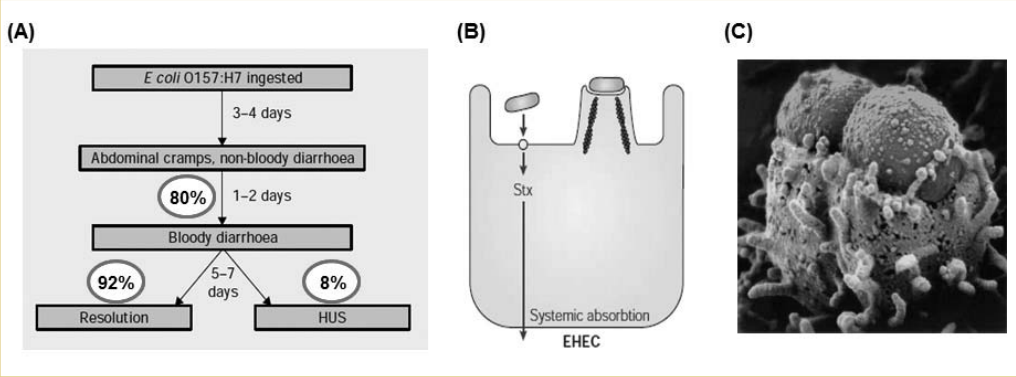

Fig. 3. *E. coli* O157:H7의 인체감염 단계

있으므로 세심한 주의가 필요하다. 대부분의 건강한 사람들은 주로 수액 보충으로 치료하고 항생제나 특별한 치료 없이 5~10일 내에 회복된다.

E. coli O157:H7은 shiga-like toxin 혹은 verotoxin이라 불리는 shigatoxin과 유사 독소인 Stx1(VT1) 또는 Stx2(VT2), 또는 두 독소를 함께 생성한다 (Fig. 3B). 두 독소는 대략 55%의 아미노산 상동성을 가지고 생화학적 특성과 작용 기작은 유사하지만, 면역학적 특성은 확연하게 차이를 보여 Stx2가 Stx1보다 더 위험한 것으로 알려져 있다. Stx2 독소는 Stx2, Stx2c, Stx2d, Stx2e, Stx2f, Stx2g 등 6개의 변형체(variants)가 있으며, 생물학적, 혈청학적 활성과 수용체에 대한 결합특이성에서 차이를 보인다. 숙주 특이성으로 인해 Stx2e는 대부분 돼지에서 분리된 균주에서만 발견되며, 사람에서 분리된 균주에서는 거의 발견되지 않는다. Stx2d는 양에서 분리된 균주에서 발견된다. *E. coli* O157:H7은 인체 내에서 독소를 생성하여 병을 일으키며, 10~1000 개의 적은 균량으로도 발병할 수 있다고 보고되고 있다. 혈청형 중에서는 O26, O103, O104, O111, O113, O146, O157 등이 식중독 사고와 관련되어 있다.

감염형 식중독균의 경우 식중독을 일으키는 첫 번째 단계로 소화기계 세포에 부착하여 인체로 침입하게 되는데, *E. coli* O157:H7의 경우 *eae* 유전자가 존재하므로 결장 enterocyte에 부착하여 attaching and effacing (A/E) lesion(Fig. 3C)을 형성하고, 세포골격을 망가뜨려 염증반응을 일으킨다. 이 A/E lesion을 형성하는 단계에 Ler 단백질이 관여하는 것으로 알려져 있다. Ler 단백질은 LEE operon master regulator로서 locus of enterocyte effacement (LEE, 35Kb)의 전사를 활성화하여 병원성 대장균의 식중독 유발에 중요한 역할을 한다. 즉, LEE operon은 type III secretion system, 숙주세포로 effector molecule을 이동시켜 숙주 세포골격을 파괴시키는 분비 단백질 (Esp), 숙주 상피세포에 부착시 필수적인 intimin (Eae), intimin 수용체인 Tir 등을 암호화하므로 병원성 대장균의 감염인자들이 LEE2-5라 불리우는 pathogenicity island에 모여 있다고 할 수 있다. 뿐만 아니라 Ler 단백질 및 LEE operon은 장출혈성 대장균(enterohemorrhagic *E. coli*, EHEC), 장병원성 대장균(enteropathogenic *E. coli*, EPEC) 등 식중독 유발에 핵심 역할을 하는 주요 병원성 대장균에 모두 존재한다.

E. coli O157:H7의 제어

현재까지는 병원성대장균을 비롯한 식중독 세균을 제어하기 위해 세포벽합성(β-lactam계) 또는 단백질합성(aminoglycosides계)을 억제함으로써 위해미생물 자체를 사멸시키거나 성장을 억제시키는 항생제를 사용해 왔다. 하지만 무분별한 항생제 오남용은 내성미생물, 즉 슈퍼 박테리아를 발생시켰고, 최근 항생제 내성균의 출현속도는 점점 더 빨라지고 있으며 다중 내성균(multidrug resistant) 마저 출현하고 있는 현실이다 (Fig. 4). 특히 우리나라의 항생제 내성률은 OECD 국가 중 최고 수준을 기록하고 있다. 대표적 내성균인 메티실린내성 황색포도알균(MRSA)의 내성률은 72%로 OECD 국가 평균 내성률인 29.73%의 2.4배, 가장

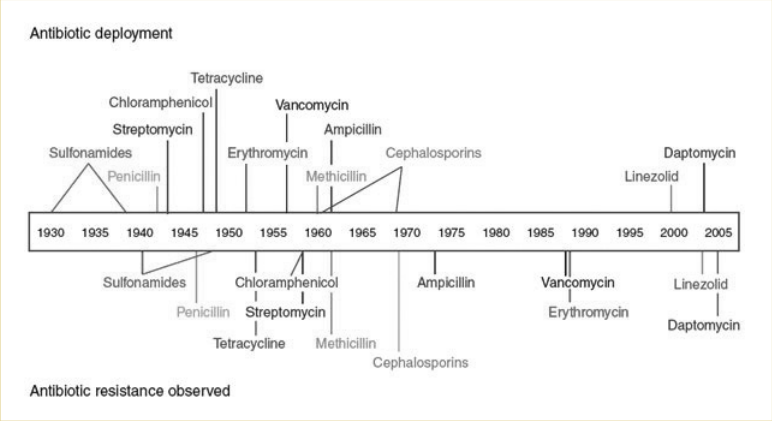

Fig. 4. 항생제 발견과 항생제 저항성 출현의 연대표

낮은 내성률을 보인 오스트리아 7%에 비해 10배 이상 높다. 이에 따라 내성균 발생률이 최소화된 새로운 위해미생물 제어기술 개발에 대한 필요성이 대두되고 있다. 우선 항생제 사용을 대체하기 위해 개발된 몇 가지 방법을 소개한 후, 독성요소 생성을 특이적으로 저해해 *E. coli* O157:H7를 제어하는 방법에 대해 알아보고자 한다.

유기산

아세트산, 젖산, 시트르산 등의 유기산은 식품의 pH를 떨어뜨려 식중독균의 생장을 막음으로써 동물이나 식물유래 식품을 살균할 때 주로 사용된다. 젖산은 2-4% 농도로 높은 농도에서 처리할 때 가장 효율적이다. 유기산은 보통 과산화수소와 같은 산화제와 함께 사용하면 항균 효과를 높일 수 있다.

방향유

정향, 계피, 백리향, 오레가노로부터 추출된 방향유가 살모넬라, *E. coli* O157:H7, 리스테리아 모노사이토젠과 같은 식중독균의 생장을 저해한다는 연구보고들이 있다. 방향유는 항생제와 달리 다면적인 항균 효과를 갖고 있기 때문에 식중독균이 저항성을 가지기 어렵다.

생균제

장에서 식중독균 개체수가 증가하는 것을 막기위해 장내 균총을 이용할 수 있다. 건강한 사람의 장내 균총을 주입해 항상성을 유지하게 함으로써 장에서 식중독균과 같은 특정 세균이 증식하는 것을 제한하는 것이다.

박테리오파지

박테리오파지는 박테리아를 감염시켜 죽일 수 있는 바이러스로서 식품 산업계와 의료계에서 항생제 대체법으로 각광 받고 있다. 박테리오파지가 가지는 높은 특이성으로 인해 복합 군집 내에서 미생물 생태계에 영향을 미치지 않고 타깃 식중독균만 제어할 수 있는 장점이 있다. 하지만 박테리오파지는 타깃 스펙트럼이 좁아 특정 strain에만 사용할 수밖에 없다는 단점도 가지고 있다. 현재 몇몇 파지 혹은 파지 칵테일은 FDA로부터 정식 승인을 받아 인스턴트식품 첨가제나 도축 전 단계에서 사용되고 있다.

독성인자 제어

1988년 Stanford 대학교의 Falkow 박사는 감염질환의 원인이 위해미생물 자체라기보다는 위해미생물의 독성요소(virulence factors)라는 molecular version of Koch's postulate를 발표했다. 이는 감염질환을 치료하는데 있어서 위해미생물 자체를 제어하기보다는 위해미생물의 독성요소를 제어해야 된다는 주장이다. 위해미생물의 생장은 저해하지 않으면서 분자수준에서 독성요소 생성만을 특이적으로 저해한다면 위해미생물 입장에서는 내성균으로 진화할 필요성이 낮아지게 되므로 내성균 발생률이 최소화된 위해미생물 제어법이 될 수 있다. 또한 이러한 방법은 식중독균 독성요소 발생 근원을 연구하고 제어하는 것이므로 식중독을 예방할 수 있다는 차원에서 기존에 식품과 식품가공 공정에서 식중독균 독성인자들이 만들어진 이후에 물리적, 화학적 방법으로 이들을 제어해 온 것과는 차별화 된다.

앞서 설명된 *E. coli* O157:H7의 독성발현 메커니즘에 기반하여 LEE operon master regulator인 Ler을 특이적으로 저해하는 물질을 찾는 시스템은 내성 발생률이 최소화

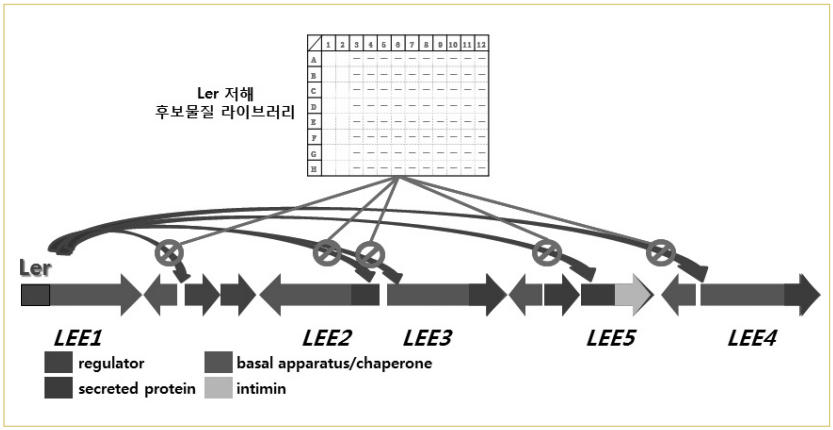

Fig. 5. 독성발현 메커니즘에 기반한 Ler 저해제 탐색법

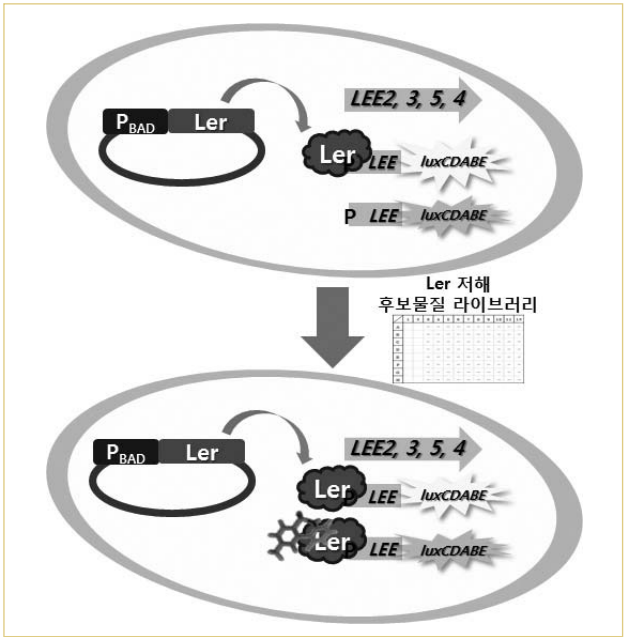

Fig. 6. *E. coli* O157:H7의 Ler 저해제 고속탐색시스템 구축

된 새로운 미생물 제어소재를 탐색하는 데 사용될 수 있다 (Fig. 5).

Ler 단백질을 특이적으로 저해하는 물질을 탐색하기 위한 고속탐색시스템은 다음과 같이 구축할 수 있다. LEE operon promoter 부위를 PCR로 증폭시켜 promoterless *lux* operon을 지니고 있는 pBBR-*lux* plasmid에 cloning 한다. 동시에 *ler* coding 부위도 PCR로 증폭시켜 pBAD24 유래의 플라스미드에 ligation 해 넣고 두 플라스미드를 동시에 transformation 시킨다.(Fig. 6). 이 시스템은 다른 LEE operon 조절자들의 영향을 배제하고 Ler 단백질의 활성만을 특이적으로 제어하는 저해제를 찾을 수 있다는 장점이 있다.

이렇게 구축된 고속탐색시스템을 이용하여 LEE operon 발현을 저해하여 type III secretion system, 숙주 세포골격을 파괴시키는 분비 단백질 (Esp), 숙주 상피세포에 부착시 필수적인 intimin (Eae), intimin 수용체인 Tir 등의 발현을 모두 한꺼번에 저해할 수 있는 물질을 탐색할 수 있다. 이렇게 탐색된 저해제는 식중독균의 생장은 저해하지 않기 때문에 내성 발생률은 낮추는 동시에, 분자수준에서 식중독균의 독성요소 발생 근원을 제어하므로 식중독 사고를 사전에 효과적으로 예방할 수 있을 것이다. 또한 식품에 손쉽게 처리할 수 있을 뿐만 아니라 *E. coli* O157:H7과 유사한 독성요소 발현 메커니즘을 가지는 다양한 다른 식중독균 제어에도 적용될 수 있을 것으로 사료된다. *E. coli* O157:H7의 독성을 억제하는 소재를 활용함으로써 실제로 채소류, 과일류와 같이 가열하지 않고 섭취하는 식품 섭취를 통한 식중독 발생 위험을 감소시키는데 기여할 수 있을 것으로 사료된다.

맺으며

지금까지 매년 우리나라 세균성 식중독 원인균 1위를 기록하고 있는 병원성 대장균 중 가장 위험성이 높은 *E. coli* O157:H7의 특성을 살펴보고 이를 효과적으로 제어할 수 있는 방법에 대해 알아보았다. *E. coli* O157:H7을 대상으로 구축된 독성요소 특이적인 저해제의 고속탐색시스템은 유사 시스템을 가지는 다른 식중독균에도 적용될 수 있으므로 그 활용성이 높다고 할 수 있다. 이러한 효율적인 식중독 발생 사전 예방 기술을 이용하여 국내외 유통 식품의 식중독 발생 저감화를 유도할 수 있을 것으로 기대한다.

참고 문헌

1. 식품의약품안전처 식중독통계시스템, http://www.mfds.go.kr/e-stat/index, 2014.12.12.

2. 이종경 등. 2012. 최근 2년간(2009-2010) 우리나라 병원성 대장균 식중독 역학조사 보고서 분석. J Fd Hyg Safety. 27(4):366-374.

3. Amalaradjou MA, Baskaran SA, Ramanathan R, Johny AK, Charles AS, Valipe SR, Mattson T, Schreiber D, Juneja VK, Mancini R, Venkitanarayanan K. 2010. Enhancing the thermal destruction of *Escherichia coli* O157:H7 in ground beef patties by trans-cinnamaldehyde. Food Microbiol. 27(6):841-4.

4. Clatworthy AE, Pierson E, Hung DT. 2007. Targeting virulence: a new paradigm for antimicrobial therapy. Nat Chem Biol. 3(9):541-8.

5. Falkow S. 1988. Molecular Koch's postulates applied to microbial pathogenicity. Rev Infect Dis. 10 Suppl 2:S274-6.

6. Hagens S, Loessner MJ. 2010. Bacteriophage for biocontrol of foodborne pathogens: calculations and considerations. Curr Pharm Biotechnol. 11(1):58-68.

7. Hancock DD, Besser TE, Rice DH, Ebel ED, Herriott DE, Carpenter LV. 1998. Multiple sources of *Escherichia coli* O157 in feedlots and dairy farms in the northwestern USA. Prev Vet Med. 35(1):11-9.

8. Hancock D, Besser T, Lejeune J, Davis M, Rice D. 2001. The control of VTEC in the animal reservoir. Int J Food Microbiol. 66(1-2):71-8. Review.

9. Hyldgaard M, Mygind T, Meyer RL. 2012. Essential oils in food preservation: mode of action, synergies, and interactions with food matrix components. Front Microbiol. 3:12.

10. Jo MY, Kim JH, Lim JH, Kang MY, Koh HB, Park YH, Yoon DY, Chae JS, Eo SK, Lee JH. 2004. Prevalence and characteristics of *Escherichia coli* O157 from major food animals in Korea. Int J Food Microbiol. 95:41-49.

11. Johny AK, Hoagland T, Venkitanarayanan K. 2010. Effect of subinhibitory concentrations of plant-derived molecules in increasing the sensitivity of multidrug-resistant *Salmonella enterica* serovar Typhimurium DT104 to antibiotics. Foodborne Pathog Dis. 7(10):1165-70.

12. Kaper JB, Nataro JP, Mobley HL. 2004. Pathogenic *Escherichia coli*. Nat Rev Microbiol. 2(2):123-40.

13. Kim S. M., J. H. Park, H. S. Lee, W. B. Kim, J. M. Ryu, H. J. Han, and S. H. Choi. 2013. LuxR homologue SmcR is essential for *Vibrio vulnificus* pathogenesis and biofilm detachment, and its expression is induced by host cells. Infect. Immun. 81(10):3721-30.

14. Mead PS, Griffin PM. 1998. *Escherichia coli* O157:H7. Lancet. 10;352(9135):1207-12.

15. Sirsat SA, A. Muthaiyan A, Ricke SC. 2009. Antimicrobials for foodborne pathogen reduction in organic and natural poultry production. J Appl Poult Res. 18 (2): 379-388.