

서울대학교 의과대학 임상병리학교실 김의중

서론

장출혈성 대장균(enterohemorrhagic *E. coli*)은 Shiga-like toxin (verotoxin이라고도 함)을 생성하여 인체의 장관벽 세포에 부착하고 내벽세포에 손상을 주는 병원성 세균이다. 대부분의 장출혈성 대장균은 혈청형이 O157:H7이고, 간혹 O157이 아닌 혈청형(non-O157 *E. coli*)도 질병을 일으킨다. 일반적으로 병원에 내원한 환자에서 장출혈성 대장균에 의한 감염증을 진단하는 것은 어렵다. 왜냐하면 환자를 진료하는 의사가 장출혈성 대장균에 대한 사전 지식이 부족하고, 또한 병원미생물검사실에서도 통상적으로 장출혈성 대장균에 관한 분리배양을 실시하지 않기 때문이다. 따라서 설사증 환자, 특히 혈변 또는 용혈성 요독증후군을 동반한 환자는 모두 *E. coli* O157:H7에 의한 감염증을 진단하기 위하여, 대변 또는 직장도말검체를 채취하여 *E. coli* O157:H7에 대한 검사를 실시해야 한다. 가능하면 설사증을 호소한 지 빠른 시일내에 검체를 채취해야 하지만, 때때로 수 주후에도 균이 분리될 수 있다. 항생제를 투여하면 *E. coli* O157:H7가 분리될 기회가 적어지므로, 배양하기 전 최소한 48시간동안 항생제를 투여하지 말아야 한다.

E. coli O157의 특성

E. coli O157:H7은 다른 *E. coli*와 마찬가지로 lactose를 발효한다. 그러나 *E. coli* O157:H7은 sorbitol을 발효하지 못하며, β -glucuronidase를 생성하지 않는다. 또한 *E. coli* O157:H7는 식품 또는 식수에서 *E. coli*를 분리하기 위하여 일반적으로 사용하는 44 - 45.5°C에서 느리게 증식한다. 독일에서는 sorbitol을 발효하는

E. coli O157:H-균주가 여러 지방에서 분리되었다고 보고된 바 있다. 대부분의 *E. coli* O157:H7은 ampicillin, trimethoprim-sulfamethoxazole, tetracycline, ciprofloxacin에 대해 감수성이며, erythromycin, metronidazole, vancomycin에 대해 내성을 갖는다. 그러나 1992년 미국 미주리주에서 수질오염 때문에 *E. coli* O157:H7의 집단감염증이 발생한 경우에는 sulfisoxazole, tetracycline, streptomycin에 대해 내성인 균주가 원인이었다. *E. coli* O157 균주중에서 H7 이외의 H형은 Shiga-like toxin을 생성하지 않는다고 알려졌다. 운동성이 없는 (nonmotile) *E. coli* O157도 흔히 Shiga-like toxin을 생성하지만, 이는 원래 *E. coli* O157:H7이었던 균주가 편모항원을 손실하였기 때문으로 해석한다.

Shiga-like toxin(SLT)에는 SLT I과 SLT II가 있으며, 최근에는 SLT II의 변형도 보고되었다. SLT II의 염기서열은 SLT I과 56%의 상동성을 갖는다. *S. dysenteriae* type 1의 Shiga toxin의 유전자는 염색체안에 존재하지만, *E. coli* O157의 SLT유전자는 bacteriophage안에 들어있다. SLT는 Shiga toxin과 유사한 구조와 기능을 갖고 있다. SLT는 하나의 A subunit와 다섯 개의 B subunit로 구성되어 있다. B subunit는 globotriosylceramide(Gb3)라고 하는 세포막 당지질과 결합하여 독소를 세포에 결합시킨다. 일단 독소가 세포와 결합하면 endocytosis에 의해 세포안으로 들어간다. A subunit는 60S ribosomal subunit의 활성을 억제하는 N-glycosidase 효소로서 펩타이드의 합성을 방해한다.

출혈성 대장염을 일으키는 *E. coli* O157:H7은 균주에 따라 SLT I과 SLT II을 둘 다 생성하거나, SLT I 또는 SLT II중 하나만을 생성하기도 한다. 1987년 미국에서 분리한 87 균주중 76%가 SLT I와 SLT II를 둘 다 갖고 있었으며, 20%는 SLT II만 갖고 있었고, SLT I만 갖는 균주는 전체의 3%이었다. 그러나 1993년 영국에서 보고된 바에 의하면 SLT II만 생성하는 균주가 전체 1092 균주의 79%에 해당하였다. 이 결과는 지역에 따라 집단발생하는 균주가 서로 다르다는 것을 시사한다.

E. coli O157:H7 감염증의 역학

E. coli O157:H7가 출혈성 대장염(hemorrhagic colitis)의 원인균이라는 사실은 1982년 미국에서 이 균에 의해 오염된 햄버거를 먹고 출혈성 설사증의 집단발생으로 인하여 처음으로 밝혀졌다. 이후 산발적으로 전세계에 걸쳐 *E. coli* O157:H7에 의한 감염증이 보고되고 있다. 1982년부터 1993년까지 미국에서 집단발생한 *E. coli* O157:H7 감염증의 감염원은 주로 소고기에 의한 것이었고, 그밖에도 생우유, 수도물, 사과주스, 마요네즈 등이 감염원이었다. 캐나다에서는 1987년 목장을 방문하여 생우유를 마신 학생들이 집단감염된 일이 보고되었고, 영국에서는 1993년 오염된 요구르트에 의한 집단발생이 보고된 바 있다. 금년에는 일본 오사카 근처 인구 약 80만명의 사카이시에서 *E. coli* O157:H7에 의한 집단감염증이 발생하였으며, 환자는 대부분 6 세부터 12 세에 해당하는 어린이로서 총 62 개 초등학교(총 학생수 48,000 명)에서 환자가 발생하였다. 금년 7월 12일 저녁 출혈성 혈변을 동반하는 설사와 복통을 주소로 환자가 처음 병원을 찾은 이후 7월 24일에는 환자 수가 6,259 명에 달하였다. 그중 92 명은 용혈성 요독증후군(hemolytic uremic syndrome)으로 진행하여 병세가 악화되었다. 총 542 명의 환자로부터 대변배양을 실시한 결과 287 명에서 *E. coli* O157이 분리되었으며, 감염원은 이 도시에서 중앙급식하고 있었던 점심도시락이 오염된 것으로 추정하였다. 이 당시 신속한 역학조사가 이루어지지 않았기 때문에 감염원이 되는 정확한 음식을 찾아내지 못하여 처음에는 감염원이 숙주나물이라고 발표했다가, 최종적으로는 무우순이 감염원이었다고 확정하였다.

E. coli O157:H7 감염증의 임상증상

E. coli O157:H7에 의해 감염되면 증상이 전혀 없을 수도 있지만, 설사변, 출혈성 설사, 용혈성 요독증후군, 혈전성 혈소판감소성자반 등을 일으키며, 심한 경

우 사망하기도 한다. 미국의 집단발생에서 보고된 바에 의하면 감염된 환자의 23%가 병원에 입원하였으며, 6%는 용혈성 요독증 또는 혈전성 혈소판감소자반증이 발생하고, 약 1%가 사망하였다고 한다.

대부분의 환자는 비출혈성 설사(non-bloody diarrhea)를 하다가 하루 또는 이틀이 지나면 출혈성 설사(bloody diarrhea)가 시작된다. 환자의 절반은 구토를 호소하며, 약 30%는 고열을 호소한다. 대개는 일주일 이 지나면 아무런 후유증 없이 회복하게 된다. 드물게 심한 복통으로 인하여 충수돌기염으로 오진되어 불필요한 수술을 받는 경우도 있다.

용혈성 요독증후군(hemolytic uremic syndrome)은 미세혈관용혈성 빈혈(microangiopathic hemolytic anemia), 혈소판수의 감소, 신부전(renal failure), 중추신경계 증상 등이 특징이다. 용혈성 요독증후군 환자의 90%가 설사증을 먼저 호소한다. *E. coli* O157:H7가 발견되기 전에는 개발도상국에서 용혈성 요독증후군의 주요 원인은 *Shigella dysenteriae* type 1이었다. 용혈성 요독증후군을 갖는 환자의 사망율은 3 - 5%로서 매우 높다. 출혈성 설사증을 호소하는 환자는 용혈성 요독증후군으로 진행되는율이 5 - 10%로서, 비출혈성 설사환자보다도 높다.

E. coli O157:H7를 분리하기 위한 검체채취

대변검체는 검사실에 도착하는대로 검사를 실시해야 한다. 만일 대변검체를 즉시 검사할 수 없는 경우에는 냉장보관하거나 -70℃에 냉동보관해야 한다. 냉장보관된 대변검체는 1 - 2 시간내에 검사를 실시해야 한다. 이 시간내에 대변검체를 검사하지 않는다면 대변을 운송배지에 넣어야 한다. 직장도말검체는 모두 운송배지에 즉시 넣어야 한다. 운송배지에 들어 있는 검체를 2 - 3 일내에 검사할 예정이면 냉장보관해야 한다. 운송배지에 들어 있는 검체를 3 일내에 검사할 수 없다면 즉시 -70℃에 냉동보관한다. 수 일 동안 냉장보관했던 검체를 냉동보관하지 말아야 하며, 운송배지에 넣어 수 일 간 실온에 방치해서도 안된다.

운송배지는 Cary-Blair, Stuart, Amie 또는 buffered glycerol saline중 하나를 선택하여 사용한다. 면봉으로 도말한 검체는 검체가 묻은 부분의 전체가 운송배지로 둘러 싸여야 한다. 면봉이 운송배지로 완전히 둘러 싸여 있지 않으면 충분히 습기가 유지되지 않기 때문에 *E. coli* O157:H7이나 다른 병원성 균이 증식하지 않을 수 있다.

E. coli O157:H7의 분리와 동정

E. coli O157:H7은 빠르게 lactose를 발효하며 통상적으로 사용하는 lactose 함유 배지에서 다른 *E. coli*와 감별이 되지 않는다. 그러나 거의 모든 *E. coli* O157:H7은 다른 *E. coli*와는 다르게 D-sorbitol을 발효하지 않거나 매우 느리게 발효한다. 이 특성을 이용하여 MacConkey agar에서 lactose를 빼고 그 대신에 sorbitol을 첨가한 sorbitol-MacConkey agar(SMAC)가 개발되어 *E. coli* O157:H7의 분리를 위하여 사용되고 있다.

대변검체를 SMAC에 접종하고 18 - 24 시간 35 - 37°C에서 배양한다. Sorbitol음성인 균은 SMAC에서 무색의 균집락을 보인다. Sorbitol음성인 균집락을 선택하여 *E. coli* O157:H7 항혈청 또는 라텍스응집시약(*E. coli* O157:H7에 대한 항체가 부착된 라텍스 및 음성대조라텍스)을 이용하여 제조회사의 추천방법에 따라 검사한다. O157 라텍스시약을 사용하는 경우 라텍스와 비특이적인 응집을 보이는 균을 감별하기 위하여 음성대조라텍스를 함께 검사하는 것이 중요하다. O157 라텍스시약의 제조회사는 음성대조라텍스에서 응집을 보이는 균의 경우 균을 가열한 다음 다시 *E. coli* O157:H7에 대한 항체가 부착된 라텍스 및 음성대조라텍스를 검사할 것을 권한다. 그러나 *E. coli* O157:H7은 O157항체가 부착된 라텍스 및 음성대조라텍스양쪽 모두 응집을 보이지 않기 때문에 어떤 검사실은 음성대조라텍스와 응집을 보이면 가열하여 다시 검사하지 않고 그대로 O157이 아닌 것으로 판단한다.

SMAC에서 증식한 균집락을 그대로 항혈청으로 검사하거나, 혈액한천배지에 계대배양한 후 그 다음날 항혈청으로 검사한다. SMAC에서 직접 검사하여 O157 양성 균집락은 추가시험을 하기위하여 계대배양한다. 혈액한천배지에 계대배양한 후 그 다음날 항혈청으로 검사하는 방법은 하루가 늦어지지만 응집검사를 하기에 충분한 양을 얻을 수 있다는 장점이 있다. 균집락 하나가 O157양성이면 같은 배지에서는 더 이상 응집검사를 하지 않는다.

O157항혈청 또는 O157라텍스시약에 응집을 보이는 균은 *E. coli*인지를 확인 하기위하여 생화학적 동정검사를 실시한다. 그러나 생화학적 동정검사로 확인하려면 하루가 더 늦어지기 때문에 일단 구두로 병실에 *E. coli* O157일 가능성을 알리는 것이 좋다.

O157항혈청 또는 O157라텍스시약에 응집을 보이는 sorbitol음성균이 *E. coli*로 확인된 검체는 "Presumptively positive for *E. coli* O157:H7"이라고 보고한다. 또한 보고서에 "*E. coli* O157:H7은 장내 병원균으로서 설사증 및 용혈성 요독증 후군의 원인이 될 수 있다"라고 기재하는 것이 좋다.

H7 혈청형검사 및 독소검사

E. coli O157:H7을 확인하기 위하여 H7 편모항원을 증명해야 한다. H7 혈청형검사는 편모항원을 검출하기 위하여 여러번 계대배양이 필요하기 때문에 일반 검사실에서는 실시하기 힘들다. H7 항원이 양성인 *E. coli* O157 균주는 독소검사를 시행할 필요가 없다. 왜냐하면 *E. coli* O157:H7는 모두 Shiga-like toxin을 생산하기 때문이다. H7 항원이 음성인 *E. coli* O157 균주는 병원성 균주인지를 확인하기 위하여 Shiga-like toxin에 대한 검사를 실시해야 한다. 많지는 않지만 간혹 *E. coli* O157 균주가 다른 H형을 갖고 독소를 생성하지 않는 경우가 있으며, 이러한 균주는 병원균이 아니다.

MUG 검사

β -glucuronidase를 검사하기 위하여 4-methylumbelliferyl- β -D-glucuronide (MUG)를 사용하여 *E. coli* O157 균주를 검사한다. MUG가 이 효소에 의해 분해 되면 형광물질이 생성되어 장파장의 자외선광으로 보이게 된다. 대부분의 *E. coli*(92%)는 양성이지만 Shiga-like toxin을 생성하는 *E. coli* O157:H7은 이 효소가 없기 때문에 음성이다. 따라서 MUG검사는 sorbitol발효검사 및 O157항혈청 응집검사와 더불어서 독소를 생성하는 O157 균주를 찾아내는데 도움을 줄 수 있다.

E. coli O157:H7 감염증의 치료

E. coli O157:H7에 의한 감염증을 치료하기 위한 특별한 방법은 아직까지 없다. *E. coli* O157:H7 균주가 대부분 일반 항생제에 대해 감수성이지만, 환자에게 항생제를 투여하여도 설사증의 기간이 줄어들지 않는다고 알려졌다. 또한 항생제를 투여함으로써 용혈성 요독증후군으로 진행되는 것을 막을 수 있을 것이라는 가설은 현재까지 증명되지 않았다. 오히려 항생제를 투여하면 Shiga-like toxin을 더 많이 생성하게 될 가능성이 시험관내(in vitro)실험에서 증명되었다. 설사증을 호소하는 환자에게 설사증을 멈추게 하기 위하여 지사제를 투여하면 용혈성 요독증후군으로 진행될 위험이 있기 때문에 *E. coli* O157:H7 감염증 환자에게는 지사제를 투여하면 안된다. 최근에는 면역글로블린을 *E. coli* O157:H7에 의한 감염증의 치료에 사용하기도 한다.