

살모넬라감염증

이 희 주

경희대학교 의과대학 임상병리학교실

Salmonellosis

Hee Joo Lee, M.D.

Department of Clinical Pathology, KyungHee University, College of medicine, Seoul, Korea

서 론

*Salmonella*는 사람을 비롯하여 여러 동물을 감염시키며, 혈액, 변 및 농 등 다양한 검체에서 분리되며, 장의 조직을 침투하여, 장염에서 장티푸스에 이르기까지 다양한 감염을 일으킬 수 있다[1]. 과거 우리나라에서 분리된 *Salmonella* 중 대부분은 *Salmonella* Typhi 였으나 1970년대 후반부터는 *Salmonella* Typhi의 분리가 줄어들고 다른 혈청군의 *Salmonella*, 특히 B군의 증가가 현저하였다[2-4]. 또한 항균제 내성 양상도 달라지고 있어, 이들의 변화 양상과 아울러 생화학적 성상 및 역학적 성상을 관찰하고자 하였다.

분류 및 명칭

*Salmonella*의 분류는 각각 다른 명명으로 인해 매우 복잡하였으나, 많은 연구와 논란 끝에 *Salmonella*의 명명과 분류를 일치시키게 되었다.

이 균속은 *Salmonella enterica*와 *S. bongori*의 2 균종으로 나누고 있다. *S. enterica*에는 *S. enterica* subsp. *enterica*(subspecies I), *S. enterica* subsp. *salamae*(subspecies II), *S. enterica* subsp. *arizonae*(subspecies IIIa), *S. enterica* subsp. *diarizonae*(subspecies IIIb), *S. enterica* subsp. *hautenae*(subspecies IV) 및 *S. enterica* subsp. *indica*(subspecies VI) 등 6 아종이 있다[1,5]. Subspecies I은 일반적으로 사람과 온혈 동물에서 발견되며, subspecies II, IIIa, IIIb, IV, VI 및 *S. bongori*는 냉혈 동물과 환경 검체에서 검출되며 사람에서는 드물게 검출된다[1].

*Salmonella*에는 2,435혈청형이 있는데 이 중의 1,435형은 subspecies I에 속하고 대부분은 O 항원군 A, B, C₁, C₂, D, E₁, E₂, E₃ 및 E₄에 속한다[1]. *S. typhi* 등의 명칭이 널리 쓰여왔으나 WHO Collaborating Center for Reference and Research on Salmonella에서는 *Salmonella* serovar Enteritidis(*Salmonella* ser. Enteritidis 또는 *Salmonella* Enteritidis)와 같이 serotype은 Roman체로 첫 글자는 대문자로 쓰는 것을 권장하였다[1]. 이러한 명명법의 장점은 serotype을 인위적으로 species로 취급하지 않는데 있으나, 단점은 오랜 동안 사용되었던 명명법과 다르다는 점이다. 검사실에서 생화학적인 동정과 함께 혈청학적인 방법을 사용한 경우에는 “*Salmonella* serogroup B” 등으로 보고할 수 있다.

Salmonella 균속에 대한 역사적 개념

1970년대까지 *Salmonella*에 대한 species의 개념은 역학, 숙주의 범위, 생화학적 성상이나 항원구조(O 항원, H 항원의 1 상 및 2 상 또는 Vi 항원이 있으면 Vi 항원)에 근거하였다. 따라서 이러한 성상중의 하나라도 다른 경우, 특정한 이름을 갖게된다. 예를 들어 *Salmonella typhi*, *Salmonella choleraesuis*, *Salmonella paratyphi A* var *durazzo*, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella typhimurium* var. *copenhagen*, *Salmonella enteritidis*, *Salmonella newport* 등이 나타나기 시작하였으며 수백 개의 이름으로 증가되게 되었다. 일부는 이 이름이 생화학적 성상을 나타낸다고 생각하였고 일부는 항원성과 생화학적 성상을 나타낸다고 생각하였다[6].

임 상 증 상

*Salmonella*는 중요한 장내 감염을 일으키는 세균으로서 경한 장내 감염으로부터 심한 질환에 이르기까지

접수번호 : CM 4-1-12

교 신 저 자 : 이희주

130-702 서울시 동대문구 회기동 1

경희의료원 임상병리과

Tel : (02)958-8672

Fax : (02)958-8609

다양한 임상 증상을 보인다. *Salmonella* serovar Choleraesuis, Paratyphi-A 및 Typhi는 중증 감염을 일으키나, 다른 균종은 균혈증 없이 설사, 열, 복통 등이 동반된 장염만을 일으키는 것이 보통이다. Nontyphoidal *Salmonella*는 소아에서 장염을 일으키는데 증상은 흔히 1주일 이상 지속될 수 있다. Salmonellosis는 주로 오염된 음식, 물, 우유 등을 먹고 발병할 수 있다 [5]. 세계각지에서 *Salmonella* Enteritidis 장염이 유행하고 있으며 우리나라에서도 그 감염이 증가추세에 있다. 장외감염으로는 수막염[7-10], 이하선염 및 근육의 감염[11] 등이 있다. 장티푸스가 우리나라에는 대단히 흔한 토착병이었고, nontyphoidal *Salmonella* 감염보다 많았으나 근래 현저히 감소되었으며, 다른 *Salmonella* 감염은 항균제의 광범위한 사용과 남용으로 인한 내성균의 증가가 문제로 대두되고 있다. 또한 집단으로 식중독을 일으키는 예들이 보고되었다[12].

살모넬라의 국내분리현황

Salmonella Typhi 감염은 점차 줄어들고 있으나, 다른 *Salmonella* 감염은 항균제의 광범위한 사용과 남용으로 인한 내성균의 증가가 문제로 대두되고 있으며 증가 추세가 보고되고 있다. 즉 과거에 제일 많이 분리되었던 *Salmonella* Typhi는 점차 감소하고 대신에 *Salmonella* serogroup B가 제일 많이 검출되고 있다 [2,3]. 이러한 *Salmonella*의 분리는 지역에 따라 다름이

보고되고 있다[2]. 강 등[14]은 1986년부터 1996년까지 혈액에서 배양된 균종 중 그람음성 간균 중 *Salmonella* Typhi가 4.9%, 다른 *Salmonella* 균종이 5.6%임을 보고하였고, 국립보건원의 통계에 따르면 1993년부터 1996년까지 4년간 국립보건원으로 확인시험이 의뢰된 살모넬라균은 총 3,830건으로 이 중 *Salmonella* Enteritidis가 1,402주, *Salmonella* Typhimurium이 996주, *Salmonella* Typhi가 961주가 분리되었다 [15]. *Salmonella* Typhi의 경우 1993년에는 33.3%, 1994년에는 24.7%, 1995년에는 17.0%, 1996년에는 24.8%로 비 장티푸스형 살모넬라균의 분리율이 높았다[15]. 1987년부터 1996년까지의 통계를 보면 *Salmonella* Typhi의 감염은 줄어들고 *Salmonella* Enteritidis와 *Salmonella* Typhimurium이 많으며 종합병원에서 분리되는 균주를 보면 nontyphoidal *Salmonella* 중에도 B군이 많았으나 1996년부터는 D군이 많아졌으며 1999년의 경우 60%에 이르는 것으로 보고되었다[1-3]. 종합병원 환자에서 분리되는 nontyphoidal *Salmonella* 중에도 B군이 많았으나 1996년부터는 D군이 많아졌다[7]. 경희대학 병원의 경우 1980년부터 1999년까지의 분리 현황을 보면 1985년까지는 *Salmonella* Typhi의 분리가 제일 많았으나, 그 후 1995년까지는 *Salmonella* serogroup B가, 그 이후로는 *Salmonella* serogroup D가 증가됨을 알 수 있었다 (Fig. 1)[16]. 1993년에서 1994년까지 경희의료원에서 분리된 B군 중에는 *S. typhimurium*이 제일 많이 분리되었으며 D군에서는 *S. enteritidis*가 C군에는 *S. muenchen*,

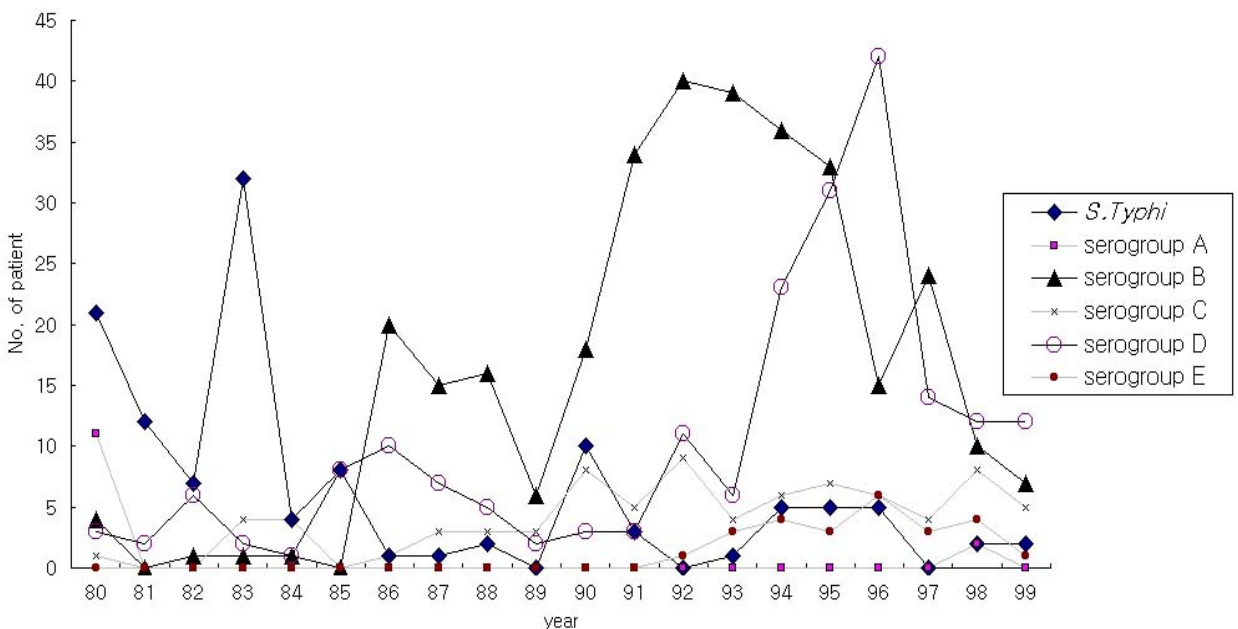


Fig. 1. Twenty-years changes in species of *Salmonella* isolated from stool specimens in Kyung Hee University Hospital

S. mbandaka, *S. infantis* 등이 있으며, E군에는 *S. amager*, *S. seftenberg* 및 *S. stratford* 등이 분리되었다[4]. 장티푸스균 빈도는 계절 변화가 없는데 반해 nontyphoidal *Salmonella*는 4월과 5월 등에 대규모 집단 발생을 나타내었다[16]. 또한 연령별 발생율은 보고자에 따라 다양한 양상을 보여 주었으며, 이 등은 10세 미만에서 non typhoidal *Salmonella*가 많음을 보고하였다[3].

분 리

억제력이 약한 선택배지이면서 감별배지인 MacConkey, eosin methylene blue (EMB) 중의 한가지와 억제력이 강한 선택배지인 *Salmonella* Shigella(SS), xylose lysine deoxycholate (XLD), Hekton enteric (HE) 한천 중의 한가지, 그리고 선택적 증균 배지인 selenite, tetrathionate, GN broth 중의 한가지에 접종한다. 약한 선택배지에는 소량의, 강한 선택배지에는 다량의 검체를 접종한다. 10 mL의 증균배지에는 1 g의 변을 접종한다. 35 °C 18-24시간 배양 후, *Salmonella*는 무색 집락(lactose 발효 음성)을 형성한다. XLD에서는 적색, HE에서는 청록색이다. XLD나 HE 배지는 H₂S가 생성되는 경우에는 검게 나타난다. 증균배지는 하룻밤 배양 후 EMB나 MacConkey에 2-3 loop를 접종한다. 의심이 되는 집락은 2개 이상의 집락을 TSI에 접종한다. 오염이 안되도록 loop를 집락의 윗부분에만 대어 접종한다. TSI의 반응이 *Salmonella*로 의심이 되면 생화학적 또는 혈청학적으로 동정을 한다[5].

생화학적 성상

대부분의 *Salmonella*는 운동성이 있고 mannitol과 sorbitol을 발효하고, indol, urease, phenylalanine deaminase, ONPG, sucrose, lactose 및 salicin이 음성이다. 대부분 H₂S를 다량 생성하지만, *Salmonella* Typhi는 소량을 생성하므로 TSI 한천에서 H₂S가 관찰 안될 때도 있다. 다른 serovar의 동정은 혈청학적으로만 가능하지만 *Salmonella* Typhi는 가스 음성, ODC 음성, *Salmonella* Paratyphi A는 LDC와 H₂S 음성이므로 생화학적 성상을 기초로 동정할 수 있다(Table 1)[1].

Serogroup

Salmonellosis는 균속에 따라 증상이 다를 수 있으므로, 정확히 동정해야 한다. 분리되는 것은 대부분 A-E 군이며 일반적으로 슬라이드 응집반응으로 알아내는 것이 보통이다. 혈청학적 시험에도 교차반응이 있으므로 생화학적 시험과 슬라이드 시험 두 가지가 일치하여야 한다. 슬라이드 응집 반응시 다가향혈청 및 O군 항혈청 중의 하나와 응집이 되고 생화학적 반응이 *Salmonella* 반응과 일치하면 *Salmonella*로 동정한다. 시험한 세균의 반응이 *Salmonella* Typhi의 반응이면서 다가 항혈청으로 응집되지 않을 때는 Vi 항혈청으로 응집을 시험한다. Vi 항혈청에 응집되면 세균 부유액을 100°C에서 10-20분간 가열한 뒤에 식힌후 다가항혈청으로 다시 시험한다. Vi 항혈청과 반응하지 않고, D군 항혈청과 반응을 일으키면 *Salmonella* Typhi로 동정한다. *Salmonella*의 serovar의 동정을 위해서는 균체 (O) 및 편모 (H) 항원을 가지고 감별한다. O 항원과 H 항원의 1 및 2 상을 시험하여야 하며 O 항원은 아라비아 숫

Table 1. Biochemical reaction of *Salmonella*

Test	Nontyphoidal <i>Salmonella</i> subsp. I reaction	<i>Salmonella</i> serotype Typhi reaction	<i>Salmonella</i> serotype Paratyphi A reaction
TSI	K/Ag	K/A	K/Ag
H ₂ S	+	+ ^{weak}	-or+ ^{weak}
Indole	-	-	-
Citrate(Simmons)	+	-	-
Urea	-	-	-
Lysine decarboxylase	+	+	-
Ornithine decarboxylase	+	-	+
Motility	+	+	+
Glucose	Ag	A	Ag
Lactose	-	-	-
Salicin	-	-	-
Sorbitol	Ag	A	Ag
ONPG	-	-	-

^a K, alkaline slant; A, acid; g, gas; +, 90% or more positive, from reference[1].

자로, H 항원은 로마자의 소문자나 아라비아 숫자로 표기한다. 예를 들어 9,12:d는 *Salmonella* Typhi의 항원을 나타낸다[1,5]. O 항원으로 검출이 안되면 H 항원과 생화학적 검사를 하여야 한다. 생화학적 성상이 *Salmonella*와 일치하는데 O형 항원형으로 검출이 안되는 경우는 Vi 협막 항원에 의하여 O 항원에 대해서 반응하는 것이 억제 되는 경우, 균주가 rough하거나 mucoid한 경우이다. *Salmonella* Typhi 등 몇 가지에는 협막(K) 인 Vi 항원도 있다. *E. coli*와 *Citrobacter*도 O, H, Vi 항원들을 가지므로 반드시 생화학적 동정이 필요하다[1].

항균제 감수성 양성

합병증이 없는 가벼운 *Salmonella* 위장염은 항균제 치료가 권장되지 않지만 항균제 내성 양상이 surveillance의 목적으로 필요한 경우에는 해야 한다. 이와는 달리 invasive *Salmonella* 감염이나 typhoidal infection시에는 가능한 빨리 항균제 내성 검사를 시행하여야 한다 [1]. Chloramphenicol, ampicillin, trimethoprim/sulfamethoxazole 등에 의한 다약제 내성이 알려져 있으며 *Salmonella*도 β -lactamase를 생산하는 것이 발견되었고 이로 인해 cephalosporin에 대한 친화력이 변화된다. 이 등에 의하면 *Salmonella* Typhi와 다른 *Salmonella*가 각각 ampicillin에 100%, 56.4%, chloramphenicol에 100%, 89.7% 감수성을 보인다고 보고하였다[16]. 또한 Neu 등은 fluoroquinolone만이 유용한 약제로 사용될 수 있다고 보고한 바 있다[17]. 항균제 내성 양상은 혈청군 별로 다른데, *Salmonella* serogroup B는 내성률이 높아 salmonellosis의 치료에 어려움을 주고 있다[18,19]. 이 등[20]에 의하면 18균주의 *Salmonella* Typhimurium중 모든 항균제에 대해 감수성을 나타내는 균주가 2균주에 불과하였다. 다제 내성균의 출현은 전달성 R plasmid의 균종간 이동 외에도 plasmid와 염색체, 또는 plasmid 상호간에 유전자 재조합이나, transposon의 결정인자 부가 등의 분자 유전학적 요소가 개입된다.

Ampicillin, chloramphenicol, streptomycin, sulfonamide 및 tetracycline에 내성인 *Salmonella* Typhimurium phage 형 104(DT104)가 우리 나라를 포함한 여러 나라에서 유행하고 있다[5]. Ciprofloxacin과 ceftriaxone이 Salmonellosis 치료에 도움이 되는 것으로 나타났으나, 이미 ciprofloxacin에 내성인 균주가 보고되고 있어 문제시된다.

역학

검사실에서의 역학적 연구는 중요한데 그 이유는 감염원을 알고 예방하는데 필요하기 때문이다. *Salmonella*의 아형을 분석하기 위해서는 phage typing,

pulsed field gel electrophoresis (이하 PFGE), random amplified polymorphic DNA analysis, plasmid profiling, ribotyping 등의 여러 방법들이 연구되었으며, 그중에서 PFGE가 비교적 높은 변별력을 보이는 것으로 알려져 있다[21]. 집단 환자발생시에는 phage typing이 제일 효과가 있는 방법이지만 환경 검체에서는 plasmid 분석이 제일 좋은 방법이며, 음식물에서 유래된 균주에서는 항균제 감수성 검사가 좋은 표지자가 될 수 있다[22].

Plasmid 형별은 유전자 형별 중에서 제일 먼저 개발된 방법이다. 비교적 간단하고 신속히 완료될 수 있으나 plasmid는 세균염색체 본체가 아니며 세균내에 영구적으로 정착하지 못하고 유동성을 보이기 때문에 재현도가 좋지 않을 수 있다. 이 등은 *Salmonella* Typhimurium에서 시험된 균주의 47%-63.6%에서 1개 내지 4개의 plasmid를 관찰하였으며 그 크기는 1.3Mdal에서 66Mdal까지 다양하게 나타났으며, *Salmonella* Enteritidis에서는 항균제에 내성을 보이는 2균주에서 plasmid가 있음을 관찰하였다[20]. Enterobacteriaceae의 역학적 연구시에 plasmid에 의한 typing이 유용한 방법 이기는 하지만 *Salmonella* Typhimurium의 large plasmid는 검출이 안될 수도 있다.

제한 효소를 이용한 염색체 분석은 어느 특정 염기서열을 제한 효소로 잘라서 얻은 조각들을 전기영동하면 각 균주의 염기서열에 따라 다른 양상을 보이기 때문에 감별할 수 있으나, 전체 DNA가 작은 조각으로 나누어지며 해상도도 뚜렷하지 않기 때문에 판독이 힘든 것으로 되어 있다. 이 등은 *Salmonella* Typhimurium을 EcoRI로 자른 경우 2가지형으로, HindIII로 자른 경우 3가지 형으로 나타나 균종간의 감별을 할 수 있음을 보여 주었다[20]. 염색체 DNA banding technique은 chromosomal band가 많아 재현성 있는 band를 얻기가 힘들거나 이러한 band에 특이한 DNA를 사용하는 방법은 random chromosomal sequence나 toxin producing gene, chromosomal DNA의 분석 등에 이용될 수 있다. 세균의 염색체에 broad spectrum으로 hybridize 할 수 있는 probe가 있어 균종을 감별 할 수 있다. Ribotyping은 rRNA를 탐식자로 이용하여 어느균주나 일관되게 사용할 수 있다. 그람 음성균주는 DNA당 rRNA 생성유전자가 2-11개 있으므로 나타내는 DNA띠가 판독에 적당한 수로 나오게 된다. 이 등은 16S rRNA를 이용한 ribotyping에서 *Salmonella* Typhimurium을 EcoRI로 소화한 경우 7개, 8개의 band가 각각 나났으며 HindIII로 소화한 경우 5개 및 6개의 band를 가지는 형으로 나타났 다[20].

PFGE는 기존의 전기영동을 변형시킨 것으로 전압을 왕복 또는 여러 각도로 걸어 다양하게 분리시킨다. 거대한 DNA절편까지 잘라낼 수 있으며 변별력이 우수하고 재현력이 뛰어나 세계적으로 많이 이용되고 있는 추세며 이때는 제한 효소의 선택과 DNA가 손상되지

않게 분리하는 것이 중요하다. 변별력이 뛰어나 우수한 것으로 평가받고 있으나 단점은 고가의 장비와 시간이 많이 걸리는 단점이 있다. Baggensen 등은 *Salmonella enterica* serovar Typhimurium DT104 균주의 PFGE 양상을 *Xba*I 과 *Bln*I으로 잘라 비교하였다. PFGE subtyping은 집단발생을 감별할 수 있는 좋은 방법으로 나타났으며, *Salmonella enterica* serotype에 대한 outbreak에 PFGE routine molecular subtyping이 multidrug resistant strain에 의한 outbreak를 검출하는데 좋은 것으로 보고하였다[23].

결 론

과거에는 *Salmonella* Typhi에 대한 감염이 많았으나 1980년대 후반부터는 *Salmonella* serogroup B 등에 의한 감염이 증가함과 아울러 항균제에 내성인 균종들이 증가하였다. 90년대 후반에는 *Salmonella* serogroup D가 증가하기 시작하였으며, 이러한 *Salmonella*를 검출하기 위한 방법으로는 전통적인 생화학적인 방법과 혈청학적인 방법을 이용할 수 있으며 아울러 집단 발생시에는 역학적인 도구로서 phenotyping 및 genotyping 법이 쓰여질 수 있으며 이 중 PFGE가 제일 좋은 방법으로 알려져 있다.

REFERENCES

1. Bopp CA, Brenner FW, Wells JG, Strokebine NA. *Escherichia, Shigella, Salmonella*. In Murry PR, Baron EJ, et al eds *Manual of clinical Microbiology*. 7th ed. Washington DC American Society for Microbiology 1999;467-74.
2. 서진태, 정운섭, 박종우, 김경동, 손한철, 양동욱 등. 전국 주요도시 대학병원에서 분리된 *Salmonella*균에 관한 연구. 대한의학협회지 1989; 32;1230-8.
3. 이희주. 최근 5년간 변 검체에서 분리된장염세균과 항균제 감수성. 대한임상병리학회지 1995;15:415-21
4. 이희주. 최근 임상검체에서 분리된 *Salmonella*의 serovar 및 항균제 감수성. 대한임상병리학회지 1995;15:422-9.
5. 정운섭, 이경원 등. 최신진단미생물학 제 3 개정판 서흥출판사 2000;211-4.
6. Farmer JJ III. *Enterobacteriaceae:Introduction and identification*. In Murry PR, Baron EJ, et al eds *Manual of clinical Microbiology*. 7th ed. Washington DC American Society for Microbiology 1999;442-458.
7. 김대철, 한주현, 이소영, 신재훈, 설인준. *Salmonella* group C meningits 1례. 소아과 1992;35:1449-52.
8. 이선화, 김양수, 김은옥, 우준희, 유지소, 배직현. *Salmonella mbandaka*에 의한 수막염 1예. 대한임상병리학회지 1997;17:486-90.
9. 황용균, 이수백, 황광수, 문두성. 살모넬라 뇌막염 1례. 소아과 1983;26:78-81.
10. 김상경,최영식,이응수, 최태열, 김춘원. *Salmonella*균의 장외감염. 대한임상병리학회지 1991;11:627-31.
11. Collazos J, Mayo J, Eduardo M, Blanco MS. *Muscle infection caused by Salmonella species: Case report and review Clin Infect Dis* 1999;29:673-9.
12. 이종민, 이인석, 문진성, 김미영, 김양리, 박연준. *Salmonella seftenberg*(serogroup E)에 의한 집단식중독. 감염 1998;30:571-4.
13. 정운섭, 송경순, 이귀녕, 이삼열. 최근 5년간 분리된 *enteropathogenic bacteria*. 대한미생물학회지. 1979;14:17-25.
14. 강병기, 이희주, 서진태. 혈액에서 배양된 세균과 진균의 균종 및 항균제 감수성의 추이. 대한임상병리학회지. 1998;18:57-64.
15. 감염병 발생정보. 최근 4년간 국내에서 분리된 살모넬라균(1993-1996) 1997;8:42-3.
16. YS Kim, JS Kim, BK Kang, HJ Lee, YC Kil, JT Suh, et al. *Twenty-years changes in antimicrobial resistance and species of Salmonella isolated from stool specimens in a tertiary care hospital in Korea. American Society for Microbiology Abstract 2000 P198*
17. Neu HC. *The crisis in antibiotic resistance. Science* 1992; 257:1064-73.
18. 서환조, 박성배, 오홍백, 이정국, 이영희, 정태화. *Chloramphenicol, ampicillin, carbenicillin*에 내성을 보인 *Salmonella typhimurium*의 출현과 *Salmonella* 감염의 변화양상(1980-1986).
19. 정운섭, 한상순, 권오현, 이삼열, 정태화. *Ampicillin*과 *chloramphenicol* 내성 *Salmonella typhimurium* 분리의 증가. 대한미생물학회지 1987;22:55-9.
20. 이희주, 김영일, 김구엽, 서환조. *Salmonella typhimurium*의 plasmid DNA 양상, 염색체 DNA 제한효소 양상, *ribotyping* 및 *antimicrobial resistance resistance pattern*에 관한 연구 1996;16:183-91.
21. Hilton AC, Penn CW. *Comparison of ribotyping and arbitrarily primed PCR for molecular typing of Salmonella enterica and relationships between strains on the basis of three molecular markers. J Appl Microbiol* 1998;85:933-40.
22. Borrego JJ, Castro D, Jimenez-notario M, Leque A, Martinez-manzanares E, Rodriguez-Avil C, et al. *Comparison of epidemiological markers of Salmonella strains isilated from different sours in Spain. J Clin Microbiol* 1992;30:3058-64.
23. Baggensen DL, Sandvang D, Aarestrup FM.

Characterization of Salmonella enterica serovar Typhimurium DT104 isolated from Denmark and

comparison with isolates from Europe and United States. J Clin Microbiol 2000;38:1581-6.