

임상검체에서 분리된 *Escherichia coli* O26의 임상적 의의

정의석, 이선호, 정윤성, 김성률

울산대학교 의과대학 울산대학교병원 진단검사의학교실

Clinical Significance of *Escherichia coli* O26 Isolated from Clinical Specimens

Ue Suk Joung, Seon Ho Lee, Joseph Jeong, Sung-Ryul Kim

Department of Laboratory Medicine, Ulsan University Hospital, University of Ulsan College of Medicine,
Ulsan, Korea

Background : Non-O157 human isolates among enterohemorrhagic *Escherichia coli* (EHEC) serogroup have been reported with increasing frequency in recent years; the serotype O26 is the most common among the non-O157 isolates. We performed serotyping of *E. coli* isolates with O157, O26, and O111 antisera at Ulsan University Hospital and identified 27 isolates of O26. The purpose of this study was to investigate the clinical significance of *E. coli* O26 isolates.

Methods : During the 24-month period from January 2002 to December 2003, *E. coli* isolates were serotyped when requested by the physician because of bloody diarrhea or when blood was noted in the stool specimen at the laboratory. The isolates were identified biochemically by Vitek 1 (BioMérieux Vitek Inc., Mo., USA) and serotyped using diagnostic antisera of O157, O26, and O111 (NIH, Korea). When a positive agglutination reaction was shown, the patient's was reviewed retrospectively.

Results : Of 4,921 isolates of *E. coli* during the 2-year period, 200 isolates were serotyped and 27 (13.5%) were identified as serotype O26. These were isolated from stool (13 isolates), urine (9), pus (1), blood (1), and bile (1). Among the 13 patients whose stool specimens grew *E. coli* O26, 12 had watery diarrhea and 7 bloody diarrhea; two patients had thrombocytopenia and purpura simultaneously. Two patients with watery diarrhea, two with bloody diarrhea, and one with TTP were among the 7 patients with *E. coli* O26 in the urine. Finally, one patient each with blood isolate and bile isolate of *E. coli* O26 both had acute gastroenteritis.

Conclusions : Most of the patients infected with *E. coli* O26 had clinical manifestations consistent with EHEC infections. *E. coli* isolates from patients with bloody diarrhea should be serotyped with O157 and O26 antisera. (*Korean J Clin Microbiol* 2004;7(2):130-134)

Key words : Enterohemorrhagic *Escherichia coli*, EHEC, O157, non-O157, O26, anti-sera test

서 론

대장균(*Escherichia coli*, *E. coli*)은 인체 상재균의 하나이지만, 일부 병원성 대장균은 장염을 유발한다[1,2]. 1982년 미국 서부 Oregon주에서 발병한 혈변과 복통을 주증상으로 한 식중독이 *E. coli* O157:H7에 의한 것으로

접 수 일: 04/8/9 게재승인일: 04/8/23

교신저자: 정윤성

(682-714) 울산광역시 동구 전하1동 290-3번지

울산의대 울산대학교병원 진단검사의학교실

TEL: (052)250-7273 FAX: (052)250-8269

E-mail: 690519@hitel.net

판명되면서 Enterohemorrhagic *Escherichia coli* (EHEC)에 대한 보고가 시작되었다[1]. 베로독소(Verocytotoxin, VT)를 생산하는 EHEC중 가장 병원성이 강한 O157:H7은 이후 지속적으로 보고되고 있으나[3-6], 현재 전세계적으로 EHEC 중 non-O157 strain이 증가하고 있는 추세이며, 그 중 O26이 가장 흔한 serotype으로 알려져 있다[7-10]. 일례로 핀란드에서 보고된 1997~1999년의 자료중 *E. coli* O26은 전체 EHEC의 18%에 달했다. 본원에서 2002-2003년 동안 Vitek I (BioMérieux Vitek Inc. Mo., USA)으로 *E. coli*로 동정된 균주 중 임상주의 의뢰가 있거나 육안적 혈변이 있는 환자의 경우에 O157, O26, O111 세 가지 항혈청 검사를 시행하였는데 O157, O111은 검출되지 않았으나 O26은 총 27검체에서 검출되었다.

이에 저자들은 *E. coli* O26이 분리된 환자의 병력을 후향적으로 조사하여 이 균주의 병원성 정도 및 합병증 유발 정도를 조사하고자 하였다. 또한 현재까지 대변에서 *E. coli*가 검출될 경우 O157인지 non-O157인지 만을 보고하도록 추천하고 있어 우리나라에서 O26의 보고 필요성이 있는지 조사하고자 하였다.

대상 및 방법

2002년 1월부터 2003년 12월까지 24개월간 울산대학교 병원에서 세균배양이 의뢰된 모든 검체에서 자란 *E. coli* 4921 균주중, 임상주의 의뢰가 있거나 육안적 혈변이 있었던 200검체를 대상으로 분석하였다. 대변검체의 경우 MacConkey 한천(Asan, Hwasung, Korea), Salmonella-Shigella (S-S) 한천(Asan), Thiosulfate-citrate-bile salts-sucrose (TCBS) 한천(Asan)에 4구획 분할, 반정량 배양법으로 접종하였고, 소변검체의 경우 0.001 mL 백금이를 이용하여 면양혈액한천(Asan)과 MacConkey 한천(Asan)에 정량 배양법으로 접종하였다. 농검체의 경우에는 면양혈액한천과 MacConkey 한천에, 담즙검체의 경우에는 면양혈액한천, MacConkey 한천 및 S-S 한천에 4구획 분할, 반정량 배양법으로 접종하였으며, 혈액검체의 경우에는 BACTEC 9240 (Becton Dickinson, Sparks, Md., USA)에서 배양한 후 양성인 검체에 대해서만 주사기로 흡인하여 면양혈액한천, MacConkey 한천 및 chocolate 한천(Asan)에 4구획 분할, 반정량 배양법으로 접종하였다. 모든 접종된 검체는 5% CO₂ 37°C 항온기에서 24~48시간 배양하였다. 주로 MacConkey 한천에서 배양된 집락으로 sterile 0.45% 생리식염수에 풀어 McFarland No. 1 탁도로 균액을 만든 후 자동화 장비인 Vitek 1 (BioMérieux)으로 동정하였다. 임상주의 의뢰가 있거나 육안적 혈변이 있었던 *E. coli* 200검체를 대상으로 MacConkey 한천에서 배양된 집락을 wood applicator로 슬라이드 위에 문힌후 O157, O26, 및 O111 진단용 항혈청(National Institute of Health, Korea) 50 µL를 떨균 다음, 잘 혼합한 후 슬라이드를 rolling시켜 1-2분 후 응집여부를 육안 관찰하였다. 또한

응집반응을 보인 검체의 경우, 환자의 병력을 후향적으로 조사하였다.

결 과

본원에 2002년 1월부터 2003년 12월까지 24개월간 배양이뢰된 모든 검체에 대한 세균 배양검사서 *E. coli*로 동정된 것은 총 4921균주였다. 이중 임상주의 의뢰가 있거나 육안적 혈변이 있었던 *E. coli* 200검체를 대상으로 O157, O26, O111의 세가지 항혈청 검사를 실시하였는데 O26만이 27검체(13.5%)에서 양성 반응을 보였다. *E. coli* O26의 검체별 빈도는 대변이 13검체, 소변이 9검체, 농이 3검체, 혈액 1검체, 담즙이 1검체의 순이었다. *E. coli* O26의 검체별 병원성 조사에서 대변검체의 경우, 총 13건(13명)의 검체 중 watery diarrhea, bloody diarrhea, hemolytic uremic syndrome (HUS), thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP)의 빈도는 각각 12, 7, 0, 0건이었다. 대부분 acute gastric enteritis (AGE) 또는 hemorrhagic colitis를 유발했으며, TTP는 발생하지 않았으나, thrombocytopenia와 purpura가 동시 발생한 환자가 2명 있었다. 소변검체의 경우, 총 9건(9명)의 검체중 urinary tract infection (UTI), watery diarrhea, bloody diarrhea, HUS, TTP의 빈도는 각각 7, 2, 2, 0, 1건으로 확인되었고, TTP가 발생한 환자 1명은 사망하였다. 농검체의 경우, 총 3건(3명)의 검체 모두 병원균으로 판단하였지만 주요 합병증은 발생하지 않았고, 혈액검체 1건(1명)은 AGE, 균혈증의 원인균으로 판단하여 치료하였고, 호전되었다. 담즙검체에서는, 1건(1명)의 검체에서 검출되었고 AGE 환자였다(Table 1).

고 찰

병원성 대장균은 독소, 부착인자 생성력 및 임상증상을 기초로 장병원성 대장균(Enteropathogenic *Escherichia coli*, EPEC), 장독소성 대장균 (Enterotoxigenic *E. coli*, ETEC), 장출혈성 대장균(Enterohemorrhagic *E. coli*, EHEC), 장침입성 대장균(Enteroinvasive *E. coli*, EIEC), 장집적성 대장균(Enteroadherent *E. coli*, EAaggEC) 및 요로 병원성 대장균(Uropathogenic *E. coli*, UPEC) 등으로 분류된다[2, 11-12]. 대장균은 병원균, 비병원균의 구별 없이 균체 표면에 존재하는 당지질(lipopolysaccharide, LPS)의 구조의 차이에 따라 항원성이 다른 것을 이용하여 더욱 세분화 되고 있다. 이 항원을 O항원이라 부르고 현재 178종류의 O항원이 있으며, 50여종의 H항원(대장균이 갖는 편모항원)이 알려져 있다[11-12]. 장출혈성 대장균은 장점막에 심한 손상을 일으키고 때로는 적혈구를 파괴하는 독소를 생성하는 대장균의 일종이다. 장출혈성 대장균이 생성하는 독소는 VT라고 하는데 1형과 2형이 있으며 이질균(*Shigella dysenteriae* type 1)이 생성하는 독소와 유사하여 이질균양 독소라고도 한다[13-14]. VT는

Table 1. Clinical manifestation of patients from whom *E. coli* O26 was isolated

Specimen (No)	Sex	Age	Diagnosis	O26 Diagnosis	WD	HD	HUS	TTP	
stool	M	1	AGE	AGE	+	-	-	-	
stool	F	3	AGE	AGE	+	-	-	-	
stool	M	3	AGE	AGE	+	+	-	-	
stool	F	4	AGE	AGE	+	+	-	-	
stool	F	7	AGE	AGE	+	+	-	-	
stool	M	45	AGE	AGE	+	+	-	-	
stool	(13)	M	1	AGE	AGE	+	+	-	? *
stool	IM	3	AGE	AGE	+	+	-	-	
stool	M	58	AGE	AGE	+	-	-	-	
stool	M	34	Colitis	Colitis	+	-	-	-	
stool	F	42	CRF	Colitis	+	-	-	-	
stool	F	9Mo	EHC, TTP?	EHC	+	+	-	? *	
stool	F	3	Pneumonia	-	-	-	-	-	
urine	F	61	Acute cystitis	UTI	-	-	-	-	
urine	F	54	Acute cystitis	UTI	-	-	-	-	
urine	F	2	AGE	AGE	+	+	-	-	
urine	F	83	R/O Lung Ca.	TTP	+	+	-	+	
urine	(9)	F	45	UTI	UTI, Cystitis	-	-	-	-
urine	M	2	UTI	UTI	-	-	-	-	
urine	F	3	UTI	UTI	-	-	-	-	
urine	F	26	UTI	UTI	-	-	-	-	
urine	F	51	UTI	UTI	-	-	-	-	
pus/c	F	5	Appendicitis	Appendicitis	+	+	-	-	
pus	(3)	F	18	Perianal abscess	abscess	-	-	-	-
pus/c	M	52	Perianal abscess	AGE	+	-	-	-	
blood	(1)	F	53	Bacteremia	Bacteremia	+	+	-	-
bile	(1)	M	69	Intrahepatic BD Ca.	AGE	+	+	-	-

Abbreviations: AGE, acute gastroenteritis; BD, bile duct; CRF, chronic renal failure; EHC, enterohemorrhagic colitis; HD, hemorrhagic diarrhea; HUS, hemolytic uremic syndrome; TTP, thrombotic thrombocytopenic purpura; pus/c, closed pus; UTI, urinary tract infection; WD, watery diarrhea.

* the patient that showed thrombocytopenia and purpura, simultaneously.

장출혈성 대장균 감염시의 출혈성 대장염, 속발성의 용혈성 요독 증후군 및 뇌증의 원인 독소이다[15].

1982년 미국 서부에서 발생한 식중독 사건이 *E. coli* O157:H7으로 판명된 이후[1], 미국에서는 장출혈성 대장균감염으로 인하여 매년 100,000명에서 증상이 발생하고, 3,000명이 입원하여 90명이 사망한다고 하며[16], 일본에서는 1996년 사카이시를 중심으로 현증환자 12,680명, 용혈성 요독 증후군 환자 121명, 사망자 3명 등 대규모 유행이 있었고, 이후 매년 수천 명의 장출혈성 대장균 감염 환자가 발생하고 있다[17]. 우리나라에서 장출혈성 대장균 감염증은 1998년에 최초 환자가 보고된 이후 1999년 2례, 2000년 3례, 2001년 9례가 보고되었다[18]. 현재 전세계적으로 장출혈성 대장균중 병원성이 가장 강한 O157:H7뿐만 아니라, 최근에는 non-O157 strain이 증

가하고 있는 추세이며 그중 가장 흔한 type이 O26이다[7-10].

일본 국립 감염질환 연구소에선 1997-1999년에 총 5,913 EHEC 분리주중 O26이 가장 흔하며 18.0%에 달한다고 보고하였으며[19], Eklund 등[20]은 총 56검체의 non-O157 isolates중 O26이 10.7%에 달하고 감염된 환자들은 수양성 설사, 출혈성 설사, 용혈성 요독 증후군등의 증세를 보였다고 보고하였다. Gerber 등[21]은 1997-2000년에 독일과 오스트리아에서 394명의 용혈성 요독 증후군 환자의 대변검체를 배양하여 43%의 non-O157 strain을 보고하였고, 그중 O26이 가장 많은 비중을 차지하여, 15%에 달하였고, 환자들은 수양성 설사, 출혈성 설사, 용혈성 요독 증후군, 신경학적 증상등을 보였으며 사망한 환자도 발생하였다고 보고하였다. 또한 Misselwitz[22] 등은 2003년에 O26에 의한 수양성 설사, 출혈성 설사, 용혈

성 요독 증후군을 보인 증례들을 발표하였다.

본 연구에서도 2002-2003년까지 모든 검체에 대하여 *E. coli*로 총 4921균주를 동정하였는데, 이중 임상적 의의가 있거나 육안적 혈변이 있는 경우, 동정된 *E. coli* 200 검체를 대상으로 O157, O26, O111에 대해 항혈청 검사를 실시하여, 총 27검체에서 O26만이 양성 반응을 보였다. 각 검체에 따라 *E. coli* O26의 동정시 보고를 고찰해 보면 대변검체에서는 환자에 있어 AGE의 소견이 대부분 있고, TTP의 합병가능성도 확인되므로 노인, 소아 및 혈변이 있거나 임상적 의의 요청이 있을 경우 검출, 보고하는 것이 좋다고 판단된다. 또한 소변검체에서도 환자들의 대부분이 UTI또는 AGE 소견을 가지며, TTP가 합병된 경우가 1례 있으므로 검출, 보고하는 것이 좋다고 판단된다. 농검체에서는 모두 병원균으로 판단되나 주요 합병증들이 발생하지 않았고, AGE가 동반되지 않았을 경우에는 치료에 현저한 차이가 없으므로 검출, 보고의 효용성을 판단하기 어려웠다. 혈액검체에선, AGE와 균혈증의 원인균으로 판단되었고, 주요 합병증들이 발생하지는 않았으나 중증 감염증의 하나이므로 검출, 보고가 필요하다고 판단하였다. 담즙검체에선, 주요 합병증들이 발생하지 않았고, 1건의 검출에 그쳐서 검출, 보고의 효용성을 판단하기 어려웠다.

위의 결과를 토대로 대변배양이 의뢰된 경우, 임상적 의의 의뢰, 육안적 혈변이 있다면 EHEC중 O157뿐만 아니라 O26에 대해서도 항혈청 검사를 실시하여 보고하는 것이 좋을 것으로 생각되며 소변배양에서도 O26은 비교적 자주 검출되고, 중요 합병증을 일으키는 것이 확인되므로 O26에 대한 항혈청 검사를 추가로 시행하여야 할 것으로 판단된다.

요 약

배 경 : 현재 전세계적으로 Enterohemorrhagic *Escherichia coli* (EHEC) 중 non-O157 strain이 증가하고 있는 추세이며, 그 중 O26이 가장 흔한 type으로 알려져 있어, 본원에서도 2002년부터 O157, O26, O111 항혈청검사를 실시하고 있는데, 27검체가 O26 항혈청 양성 균주였다. 이에 본 연구에서는 *E. coli* O26 균주가 검출될 경우 임상적 의의를 조사하고자 하였다.

방 법 : 2002년 1월부터 2003년 12월까지 24개월간 울산대학교병원에서, 임상적 의의가 있거나 육안적 혈변이 있는 환자의 경우에, 동정된 *E. coli* 200검체를 분석하였다. 균동정은 주로 MacConkey media에서 배양된 집락으로 균액을 만든 후 자동화 장비인 Vitek 1 (BioMérieux Vitek Inc., MO., USA)으로 동정하였다. *E. coli* 200검체에 대해, O157, O26, O111 진단용 항혈청(National Institute of Health, Korea)으로 검사를 실시했으며, 응집반응을 보인 검체의 경우, 환자의 병력을 후향적으로 고찰하였다.

결 과 : 본원에 2002-3년까지 배양의뢰된 모든 검체

에서 자란 *E. coli*는 총 4,921균주였으며, 이중 임상적 의의가 있거나 혈변이 있었던 *E. coli* 200검체를 대상으로 항혈청 검사를 실시하여 O26만이 27검체(13.5%)에서 양성 반응을 보였다. *E. coli* O26의 검체별 병원성 조사에서 대변에서는, 총 13건(13명)의 검체 중 watery diarrhea, bloody diarrhea, hemolytic uremic syndrome (HUS), thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP)의 빈도는 각각 12, 7, 0, 0건이었다. TTP는 발생하지 않았으나, thrombocytopenia와 purpura가 동시 발생한 환자가 2명이었다. 소변에서는, 총 9건(9명)의 검체중 urinary tract infection (UTI), watery diarrhea, bloody diarrhea, HUS, TTP의 빈도는 각각 7, 2, 2, 0, 1건으로 확인되었고, TTP가 발생한 환자 1명은 사망하였다. 농에서는, 총 3건(3명)의 검체 모두 병원균으로 판단하였지만 주요 합병증은 발생하지 않았고, 혈액에서의 1건(1명)의 검체는 AGE, 균혈증의 원인균으로 판단하여 치료하였고, 호전되었다. 담즙에서는 1건(1명)의 검체에서 검출되었고 AGE환자였다.

결 론 : 임상적 의의가 있거나 혈변이 있는 환자에서 *E. coli* O26이 대변과 소변에서 배양될 경우 대부분 병원성이 있고 중증 합병증을 유발한 예가 있으므로, EHEC 중 O157뿐만 아니라 O26에 대해서도 항혈청 검사를 실시하여 보고하는 것이 좋을 것으로 판단된다.

참 고 문 헌

- Riley LW, Remis RS, Helgerson SD, McGee HB, Wells JG, Davis BR, et al. Hemorrhagic colitis associated with a rare *Escherichia coli* serotype. N Eng J Med 1983;308: 681-5.
- Levine MM. *Escherichia coli* that cause diarrhea: enterotoxigenic, enteropathogenic, enteroinvasive, enterohemorrhagic, and enteroadherent. J Infect Dis 1987;155:377-89.
- Infectious Agents Surveillance Report (IASR): Verocytotoxin-producing *Escherichia coli* infections, Japan, 1996-June 1997 1997;18(suppl7).
- Satcher DW, Dowdle R, Hughes JM, Berkelman RL, Bryan RT: Addressing Emerging Infectious Disease Threats: A Prevention Strategy for the United States, CDC, 1994;2-11.
- WHO. E. M. C. Essential Information, 1996;7-16.
- WHO. Prevention and Control of Enterohaemorrhagic *Escherichia coli* (EHEC) Infections, WHO, 1997;1-35.
- Paton AW, Ratcliff RM, Doyle RM, Seymour-Murray J, Davos D, Lanser JA, et al. Molecular microbiological investigation of an outbreak of hemolytic-uremic syndrome caused by dry-fermented sausage contaminated with Shiga-like toxin-producing *Escherichia coli*. J Clin Microbiol 1996;34:1622-7.

8. Schmidt H, Geitz C, Tarr P, Frosch M, Karch H. Non-O157:H7 pathogenic Shiga toxin producing *Escherichia coli*: phenotypic and genetic profiling of virulence traits and evidence of clonality. *J Infect Dis* 1999;179:115-23.
9. McMaster C, Roch EA, Willshaw GA, Kinnea W, Cheasty T. Verocytotoxin-producing *Escherichia coli* serotype O26:H11 outbreak in a Irish creche. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001;20:430-2.
10. Tozzi AE, Caprioli A, Minelli F, Gianviti A, De Petris L, Edefonti A, et al. Shiga toxin producing *Escherichia coli* infections associated with hemolytic-uremic syndrome, Italy, 1988-2000. *Emerg Infect Dis* 2003;9:106-108.
11. Ørskov IF, Ørskov B, Jann, John K: Serology, Chemistry and Genetics of O and K antigens of *Escherichia coli*. *Bacteriological Reviews*, American society for Microbiol 1997;667-710.
12. William H: Ewing, Edwards and Ewing`s Identification of Enterobacteriaceae 4th. ed. Elsevier science publishing, New York 1986;93-134.
13. Takao T, Tanabe T, Hong YM, Shimonishi Y, Kurazono H, Yutsudo Y et al. Identity of molecular structure of Shiga-like toxin (VT1) from *Escherichia coli* O157:H7 with that of Shiga toxin. *Microb Pathog* 1988;5:357-69.
14. Yutsudo T, Nakabayashi N, Hirayama T, Takeda Y. Purification and some properties of a Vero toxin from *Escherichia coli* O157:H7 that is immunologically unrelated to Shiga toxin. *Microb Pathog* 1987;3:21-30.
15. O'Brien A. U. S. Research efforts on methods to detect, treat and prevent Shiga-toxin-producing *Escherichia coli*(STEC), International Conference on Emerging Infectious Diseases on the Pacific Rim, U. S.-Japan Cooperative Medical Science Program 1997;33.
16. Mead PS, Slutsker L, Dietz V, McCaig LF, Bresee JS, Shapiro et al. Food-related illness and death in the United States. *Emerg Infect Dis* 1999;5:607-25.
17. Fukushima H, Hashizume T, Morita Y, Tanaka J, Azuma K, Mizumoto Y et al. Clinical experiences in Sakai City Hospital during the massive outbreak of enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157 infections in Sakai City, 1996. *Pediatr Int* 1999;41:213-7.
18. KNIH. Infection of enterohemorrhagic *Escherichia coli*. *CDMR* 2001;12:97-103.
19. Infectious Agents Surveillance Center, National Institute of Infectious Diseases. 2000. The status of enterohemorrhagic *Escherichia coli* infection, 1998-March 2000. *Infect Agents Surveillance Rep* 21:92-3.
20. Eklund M, Scheutz F, Sitonen A. Clinical isolates of non-O157 shiga toxin-producing *Escherichia coli*: serotypes, virulence characteristics, and molecular profiles of strains of the same serotype. *J Clin Microbiol* 2001;8: 2829-34.
21. Gerber A, Karch H, Allerberger F, Verweyen HM, Zimmerhackl LB. Clinical course and the role of shiga toxin-producing *Escherichia coli* infections in the hemolytic-uremic syndrome in pediatric patients, 1997-2000, in Germany and Austria: a prospective study. *J Infect Dis* 2002;186:493-500.
22. Misselwitz J, Karch H, Bielazewska M, John U, Ringelmann F, Ronnefarth G et al. Cluster of hemolytic-uremic syndrome caused by shiga toxin-producing *Escherichia coli* O26:H11. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:349-54.