

Salmonella/Campylobacter 위장관감염 후 염증성 장질환

(Increased Short- and Long-term Risk of Inflammatory Bowel Disease after *Salmonella* or *Campylobacter* Gastroenteritis. *Gastroenterology* 2009;137:495-501)

요약: 염증성 장질환의 원인은 수많은 유전/환경적인 요인과 관련이 있을 것이다.¹ 많은 임상, 역학 또는 동물 실험들에서 다양한 장관 상재균총 및 병원성의 박테리아들이 염증성 장질환의 발생 또는 악화와 관련될 수 있다고 보고하고 있다.^{2,3} 염증성 장질환 발생의 위험인자와 관련한 많은 연구들이 크론병에서의 *Mycobacterium paratuberculosis* 또는 adherent-invasive *Escherichia coli*를 대상으로 이루어져 왔고,¹⁻³ 위장관 감염을 일으킬 수 있는 다른 균종들에 대한 연구는 거의 없었다.⁴ 위장관 감염에서 박테리아의 점착(adhesion)과 점막의 투과성 증가가 염증성 장질환의 병태생리에서 주요한 역할을 하는 것으로 생각되었고,^{4,5} 이런 관점에서 *Salmonella*와 *Campylobacter*가 염증성 장질환 발생의 원인으로 작용할 수 있을 것으로 제시되었다.^{6,7} 염증성 장질환 환자와 건강 대조군을 대상으로 미생물 또는 혈청 조사를 통한 연구들에서 한 요소로 *Salmonella* 또는 *Campylobacter*가 포함된 연구들은 있었지만,^{6,8,9} 이 연구들은 단면적이었고, 감별 진단의 문제가 있었다.^{10,11} 이 코호트 연구에서 저자들의 주요한 목적은 *Salmonella/Campylobacter* 위장관감염의 병력이 있는 그룹과 나이/성별이 일치하면서 감염의 병력이 없는 그룹 사이에서 염증성 장질환 발생의 위험도를 비교하는 것이다. 이 연구는 1991년에서 2003년까지, 덴마크 North Jutland와 Aarhus 지역의 인구 중에서 대변 검체를 이용한 배양 검사를 통해 진단된 *Salmonella/Campylobacter* 위장관감염의 병력이 있는 13,324명과 병력이 없는 26,648명을 대상으로 하였다. 이들 중 감염 이전에 염증성 장질환이 있었던 감염의 병력이 있는 대상자 176명, 이들에 대한 병력이 없는 대조군 352명과 감염의 병력이 없었으나 염증성 장질환이 있었던 80명을 제외하고, 감염의 병력이 있는 13,148명과 병력이 없는 26,216명이 최종적으로 연구 대상이 되어 15년(평균 7.5년) 동안 추적조사 되었다. 처음으로 염증성 장질환 진단을 받은 경우는 *Salmonella/Campylobacter* 위장관감염의 병력이 있는 그룹에서 107명(1.2%), 감염의 병력이 없는 그룹에서 73명(0.5%)이었다. 성별, 연령, 추가 병력에 따라 조사된 Cox proportional hazards regression 분석에서는 *Salmonella/Campylobacter* 위장관감염의 병력이 있는 그룹에서의 위험도는 2.9 (2.2-3.9)였고, 감염의 병력이

있었던 시점에서 1년 이내의 대상자를 제외한 그룹에서의 위험도는 1.9 (1.4-2.6)이었다. 연구에 포함된(*Salmonella/Campylobacter* 위장관감염에 노출된) 지 1년 이내에 염증성 장질환이 발생한 경우는 감염 병력이 있는 경우에서 39명, 병력이 없는 경우에서는 1명이었다. 염증성 장질환 발생의 위험도는 15년간의 관찰 기간 중 시간의 진행에 따라 계속적으로 증가하였다. 염증성 장질환 발생의 위험도는 *Salmonella/Campylobacter* 위장관감염으로 입원하였던 군에서 입원하지 않았던 군보다 더 높게 나타났다. 위험도의 증가는 *Salmonella* 감염군(6,463명)과 *Campylobacter* 감염군(6,685명)에서 유사하였고, 크론병(47명)과 궤양성 대장염(133명) 각각에서도 위험도의 증가는 유사하였다. 이 코호트 연구에서 *Salmonella/Campylobacter* 위장관 감염이 염증성 장질환 발생의 위험도를 증가시킨다는 것을 보여주었다.

해설: 장관은 수백종의 다양한 상재균총들과 장관 자체의 세포들을 포함하게 된다. 최근 들어 영양학적인 항상성과 정상 면역 기능 유지의 관점에서 장관의 미생물상(microbiota)의 중요성이 점차 부각되고, 알려지고 있다. 크론병과 궤양성 대장염을 포함하는 염증성 장질환(IBD)의 병태생리학적인 기전과 원인에 대해 매우 많은 연구들과 발전이 이루어지고 있는데, 염증성 장질환은 장내 세균총과 면역 체계 간의 섬세한 균형 상태의 교란, 즉 장내 세균총에 대한 공격적인 반응에 의한 것이라고 생각한다.¹² 이러한 생각의 배경으로는 IBD가 세균의 밀도가 높은 장관의 부분에서 주로 발현한다거나, IBD 연구를 위한 유전학적인 조작을 통한 동물실험에서 염증 발현을 위해 세균의 존재가 필요하다거나, IBD 환자에서 항생제 치료나 대변 흐름의 변화를 통해 호전을 보인다는 등이 있다. 박테리아의 측면에서 볼 때, 어떤 특정한 균종이 IBD의 발생을 촉진시키는지, 장관에 지속적으로 콜로니를 이루는지, 또 비정상적인 면역반응이 장내 세균총의 구성을 변화시키는지, 변화시킨다면 어떻게 이루어지는지 등의 의문에 대한 답은 아직 확실하지 않다. 예를 들어 *Mycobacterium paratuberculosis*의 경우 1980년대에 IBD 환자로부터 배양이 되었다지만, 많은 연구에도 불구하고 아직도 이견이 많은 실정이다.¹ Adherent/invasive *Escherichia*

coli 또는 최근의 *E. coli* B2+D phylogenetic group 같은 경우도 마찬가지이다.^{13,14} 배양을 통하지 않고도 대규모의 검체를 통한 연구가 가능해지면서 IBD 환자의 장내 세균총의 구성이 건강 대조군과 다르다는 것이 보고되었다. Frank 등은 rRNA sequencing과 phylogenetic analysis (계통발생학적인 분석)를 이용한 연구에서 비록 IBD의 원인균이라 할 수 있는 특정한 세균종을 발견하지는 못했지만, IBD 환자의 일부는 건강 대조군 또는 다른 IBD 환자들과는 다른 미생물상을 가지고 있음을 보고하였다.¹⁵ 현재까지의 많은 연구들에서도 IBD의 발생에 대한 공통적인 병원 균주를 알지는 못하고 있다.

저자들의 코호트 연구는 세균 감염과 IBD의 가능한 원인으로의 관련성을 보여주고 있다. *Salmonella/Campylobacter* 위장관감염에 노출된 그룹에서 첫 1년간의 IBD의 유병률은 건강 대조군에 비해 매우 의미 있게 높게 나타났고, 이러한 높은 유병률을 나타내는 경향은 관찰 기간인 15년동안 지속적으로 나타나서 연구 종료 시점에서는 감염 병력이 있는 그룹에서 1.2%, 병력이 없는 그룹에서 0.5%의 유병률을 보였다. 이 연구의 장점은 좀 더 짧은 기간 동안의 관찰을 바탕으로 하여 이러한 장관 감염 후 IBD의 위험도가 높아진다는 점을 시사한 이전의 연구 결과들에 의거하여,^{16,17} 지역의 전체 인구 집단을 대상으로 포괄적인 자료를 이용하였다는 점과 장기간의 추적 관찰이 가능하였다는 점이다. *Salmonella/Campylobacter* 위장관감염의 경우 그 잠복기가 1-3일인 반면, 궤양성 대장염이나 크론병의 경우 그 진단에 이르기까지가 더 긴, 잠행성의 경과를 가지게 된다. 한 연구에서 243명의 궤양성 대장염 환자를 대상으로 조사하였을 때, 첫 증상의 시기가 궤양성 대장염으로 입원하기 전 1년 이상이었던 경우가 52.7%인데 반해, 1년 이내였던 경우는 단지 8.6%에 불과하였다.¹⁸ 크론병에서 때때로 좀 더 심한 경과를 보이기는 하지만, 마찬가지로 첫 증상은 진단 전 수개월에서 수년 이전에 나타나는 경우가 많다. 이런 이유로 이 연구에 제시된 데이터 중 *Salmonella/Campylobacter* 위장관감염 이후 수개월 내에 IBD를 진단받은 환자들은 다음과 같은 이유로 IBD의 주요한 첫 번째 요인이 *Salmonella/Campylobacter* 위장관감염이 아닐 수 있다. 한편, *Salmonella/Campylobacter* 위장관감염이 IBD를 악화시켜서 *Salmonella/Campylobacter* 위장관감염 병력이 있는 그룹에서 IBD의 진단이 좀 더 뚜렷하게 나타났는지 아니면 IBD가 아닌 대조군에 비해 IBD 환자군에서 *Salmonella/Campylobacter* 위장관감염이 더 높은 빈도로 진단되었는지는 이 코호트 관찰 연구 결과로만 보아서는 단언하기 어렵다. 임상적으로 진단되는 *Salmonella/Campylobacter* 위장관감염은 실제로 발생하는 위장관 감염의 일부에 불과하다.¹⁹ 하지만, 만약 무증상의 *Salmonella/Campylobacter* 위장관감염을 가진 사람들 중에서 IBD가 발

생하는 것 때문에 높은 빈도로 *Salmonella/Campylobacter* 위장관감염의 증상을 나타낸다면, 이러한 결과도 이 연구의 결론을 지지하는 한 측면이 될 수 있다. 이 연구 외에도 인구집단을 대상으로 한 *Salmonella/Campylobacter* 위장관감염 이후의 IBD 위험성에 대한 연구들이 있었는데, 그 관찰 기간은 다소 짧아서 한 연구만이 1년 이상의 관찰 기간을 가졌다.^{16,17} 스웨덴에서 보고된 연구에서는 34,664명의 *Salmonella* 감염 환자와 57,425명의 *Campylobacter* 감염 환자를 대상으로 하여 1년간의 비교 위험도가 궤양성 대장염의 경우 각각 3.2, 2.8, 크론병에서는 각각 1.4, 1.6으로 보고하였다.¹⁷ 또 다른 보고에서는 연령, 성별, 추가 병력에 따른 IBD의 ORs가 *Salmonella* 감염에서 25.8, *Campylobacter* 감염에서 23.1로 보고하였다.¹⁶

이 연구에서의 1) 인구집단을 대상으로 한 코호트 연구라는 점, 2) 오랜 기간 동안의 추적 관찰, 3) 진단된 모든 *Salmonella/Campylobacter* 위장관감염의 정보 등록, 4) 크론병 97%, 궤양성 대장염 90%라는 비교적 높은 민감도를 가지는 IBD 자료들 등의 강점에도 불구하고, 몇 가지의 제한점을 들 수 있다. 첫째, *Salmonella/Campylobacter* 위장관감염의 진단 기준을 다소 낮추어 잡음으로써 IBD의 비교 위험도가 다소 높게 나왔을 수 있다. 둘째, *Salmonella/Campylobacter* 위장관감염으로 입원한 환자에 대해서 더 많은 검사가 이루어지고(특히, 수일 이상 위장관감염 증상을 보인 경우에) 이에 의해 IBD의 진단이 높아졌을 수 있다. 셋째, 심한 점막 손상을 가진 환자들에서 IBD와 세균성 장관 감염을 구별하기 어려울 수 있고, 이로 인해 IBD로 인한 경우를 *Salmonella/Campylobacter* 위장관감염 진단 후의 IBD로 분류하였을 수 있다. 그러나, 이러한 제한점들은 대부분 비교적 짧은 기간의 추적 관찰 결과에 더 영향을 미치며, *Salmonella/Campylobacter* 위장관감염 진단 첫 해를 제외한 나머지 전 기간에서 높은 위험도를 보였다는 점에서, 비록 설명할 만한 가능한 기전들을 위한 추후의 연구가 필요하긴 하지만, IBD와 *Salmonella/Campylobacter* 위장관감염의 생물학적인 연관성은 비교적 분명해 보인다.

(정리: 동아대학교 의과대학 내과학교실 이종훈)

참고문헌

1. Loftus EV Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* 2004;126:1504-1517.
2. Subramanian S, Campbell BJ, Rhodes JM. Bacteria in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Curr Opin Infect Dis* 2006;19:475-484.

3. Barnich N, Darfeuille-Michaud A. Role of bacteria in the etiopathogenesis of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2007;13:5571-5576.
4. Stallmach A, Carstens O. Role of infections in the manifestation or reactivation of inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2002;8:213-218.
5. Barnich N, Darfeuille-Michaud A. Adherent-invasive *Escherichia coli* and Crohn's disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2007; 23:16-20.
6. Blaser MJ, Hoverson D, Ely IG, et al. Studies of *Campylobacter jejuni* in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1984;86:33-38.
7. Taylor-Robinson S, Miles R, Whitehead A, et al. *Salmonella* infection and ulcerative colitis. *Lancet* 1989;1:1145.
8. Mylonaki M, Langmead L, Pantes A, et al. Enteric infection in relapse of inflammatory bowel disease: importance of microbiological examination of stool. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:775-778.
9. Boyanova L, Gergova G, Spassova Z, et al. *Campylobacter* infection in 682 Bulgarian patients with acute enterocolitis, inflammatory bowel disease, and other chronic intestinal diseases. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2004;49:71-74.
10. Bayerdorffer E, Hochter W, Schwarzkopf-Steinhauser G, et al. Bioptic microbiology in the differential diagnosis of enterocolitis. *Endoscopy* 1986;18:177-181.
11. De Hertogh G, Aerssens J, Geboes KP, et al. Evidence for the involvement of infectious agents in the pathogenesis of Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2008;14:845-852.
12. Sartor RB. Microbial influences in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2008;134:577-594.
13. Darfeuille-Michaud A, Boudeau J, Bulois P, et al. High prevalence of adherent-invasive *Escherichia coli* associated with ileal mucosa in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004;127: 412-421.
14. Kotlowski R, Bernstein CN, Sepehri S, et al. High prevalence of *Escherichia coli* belonging to the B2D phylogenetic group in inflammatory bowel disease. *Gut* 2007;56:669-675.
15. Frank DN, St Amand AL, Feldman RA, et al. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:13780-13785.
16. Helms M, Simonsen J, Molbak K. Foodborne bacterial infection and hospitalization: a registry-based study. *Clin Infect Dis* 2006;42:498-506.
17. Ternhag A, Torner A, Svensson A, et al. Short- and long-term effects of bacterial gastrointestinal infections. *Emerg Infect Dis* 2008;14:143-148.
18. Banks BM, Korelitz BI, Zetzel L. The course of nonspecific ulcerative colitis: review of twenty years experience and late results. *Gastroenterology* 1957;32:983-1012.
19. Simonsen J, Strid MA, Mølbak K, et al. Sero-epidemiology as a tool to study the incidence of *Salmonella* infections in humans. *Epidemiol Infect* 2008;136:895-902.