

영아 보툴리눔 독소증의 이해

Abstract

Understanding Of Infant Botulism

Division of High-risk Pathogen Research, Center for Infectious Diseases
KNIH, KCDC
Yeon-Hee Kim, Gi-eun Rhie

질병관리본부 국립보건연구원 감염병센터
병원체방어연구과

김연희, 이기은*

* 교신저자(Correspondence): knoonbi@korea.kr
043-719-8270

Background

Botulism is a neuronal disease with flaccid paralysis caused by botulinum neurotoxins that were produced in *Clostridium botulinum*, a gram-positive anaerobic and endospore-forming bacterium. There are several clinical forms of botulism that occur in humans: food-borne, infant, wound, iatrogenic, undetermined etiology or inhalational botulism. Infant botulism results from absorption of botulinum neurotoxin produced by *Clostridium botulinum* which colonized in the intestines of infants younger than one year.

Result

The clinical features of infant botulism include constipation, gradual development of extremity weakness, feeding difficulties, hypotonia, weak crying, cranial nerve palsies, and pharyngeal pooling. Additionally, *C. botulinum* or toxins were identified in maximum 20% of clinical samples of Sudden Infant Death Syndrome (SIDS) cases. This implies that infant botulism may be connected with SIDS. Honey is the well-known source for ingesting botulinum spores. Thus, many governmental public health authorities recommend not to feed infants under one year with honey. Global recognition of infant botulism cases has increased since initial patients were reported in the United States in 1976. All continents except Africa have reported infant botulism cases. As *C. botulinum* spores can be found in soil, the possible occurrence of infant botulism cases cannot be excluded in Korea. Mouse bioassay has been the gold standard test for laboratory diagnosis of botulism and further experiments such as toxin ELISA, bacterial culture, and genetic analyses are performed for confirmation.

Conclusion

The occurrence of infant botulism may be under-recognized when natural existence of botulinum spores in environments, world-wide reports of infant botulism cases, and the potential connection between infant botulism and SIDS are considered.

들어가는 말

보툴리눔 독소증은 이완성 신경마비질환으로, 포자를 형성하는 그람양성 절대혐기성세균인 *Clostridium botulinum*이 생산한 강력한 단백질 독소가 원인이다[1]. 보툴리눔 독소는

혈청형에 따라 A-G까지 7종으로 분류되고, 사람에서는 A, B, E, F형이 질환을 유발하는 것으로 알려져 있다. 독소의 체내 유입경로에 따라 식품매개형 보툴리눔 독소증(Food-borne botulism), 영아 보툴리눔 독소증(Infant botulism), 창상형 보툴리눔 독소증(Wound botulism), 의인성 보툴리눔

독소증(Iatrogenic botulism), 원인미확인 혹은 흡인형 보툴리눔 독소증(Undetermined etiology or inhalational botulism) 등으로 구분할 수 있다. 이중 영아 보툴리눔 독소증은 1세 이하의 영아에게서 특징적으로 나타나는 근신경계 질병으로 독소생성 보툴리눔균 포자가 영아의 장에 정착하고 증식함으로써 생성된 독소가 체내에 흡수되어 발병하며, 1976년 미국에서 최초 환자가 확인되었다[2, 3].

몸 말

보툴리눔균의 포자는 전 세계적으로 토양에서 발견된다. 영아 보툴리눔 독소증 환자의 역학적 특징은 세균 번식에 유리한 알칼리 토양환경과 바람이 잦고 먼지가 많이 발생하는 환경에서 주로 나타났다[4]. 즉 토양에 대한 접촉가능성이 높은 환경에서 생활할수록 포자로 오염된 식품이나 물품 등을 접촉할 기회가 높아지기 때문에 보툴리눔균이 영아의 장에 유입될 가능성도 높아지는 것으로 추정된다. 영아 보툴리눔 독소증은 식품매개성이나 창상형 보툴리눔 독소증처럼 대부분 *C. botulinum* Group I 균이 생산한 A형이나 B형 독소에 의해 발병하지만 드물게 *Clostridium butyricum*과 *Clostridium baratii*가 생산한 E형이나 F형에 의해 발생하기도 한다[5].

영아 보툴리눔 독소증의 임상적 특징은 급성증상을 보이는 식품 매개보툴리눔 독소증과는 달리 장내에 정착한 보툴리눔균의 증식속도와 흡수되는 독소 양에 따라 증상의 정도가 다양하게 나타난다. 흡수된 독소량이 적은 경우 증상이 경미하게 나타나지만 다량의 독소가 단시간에 흡수될 경우 호흡부전에 의한 돌연사를 유발하기도 한다. 영아 보툴리눔 독소증 환자의 95%에서 변비가 나타나고 Figure 1과 같이 점차적으로 팔다리무력증과 함께 수유저하, 근긴장저하가 심화되면서 목을 가누지 못하고, 울음소리도 약해지며 두개골신경마비 및 삼킴곤란증상이 나타난다[4]. 무력증은 대칭적이고 하행성으로 수시간 혹은 수일에 걸쳐 나타난다[4]. 감별진단이 필요한 질병으로는 패혈증, 수막염, 약물이나 화학물질 중독,

대사불균형, 길랑바레증후군, 중증근육무력증, 회색질척수염 등이 있다[6, 7]. 기존의 연구결과에 따르면 영아 보툴리눔 독소증 환자의 95%가 6개월 미만 월령에서 발병하였고, 이 시기는 영아돌연사증후군(Sudden Infant Death Syndrome, SIDS) 발생시기와 유사한 경향을 나타냈다[7]. 실제 SIDS로 사망한 영아들의 부검시료를 분석한 연구에서는 최고 20%의 시료에서 보툴리눔균이나 독소가 확인된 보고도 있었다[8, 9]. 이러한 결과는 보툴리눔 독소증이 SIDS의 원인이 될 수 있음을 시사한다.

미국에서는 영아 보툴리눔 독소증 환자가 최초로 확인된 후 위험요소에 대한 연구가 활발히 진행되었고, 캘리포니아 지역 내에서 발생한 환자의 29%, 전 세계적으로는 35% 환자가 꿀 섭취 후 발병한 것으로 확인되었다[12]. 당시 시판중이던 꿀을



Arnon SS et al. N Engl J Med 2006;354:462-471

Figure 1. Three-month-old patient with mild infant botulism. Ptosis, an expressionless face, and hypotonia of the neck, trunk, and limbs are evident. The additional bulbar palsies of ophthalmoplegia, weak cry, weak sucking, and dysphagia (drooling) are not apparent in the photograph.

Table 1. Reported infant botulism cases according to continent and country, 1976–2006 [11]

Location	Time Period	Total No. of Infant Botulism Cases	Type A, n	Type B, n	Other Type(s), n	Toxin Type Not Reported or not Determined
Global total, excluding the United States	1976–2006	524	437	56	12	19
Asia						
China	1986–1989	2	0	1	0	1 ^a
Japan	1986–2006	22	14	3	2 ^b	3
Taiwan	1987	1	0	1	0	0
Australia						
Total	1978–2006	32	12	15	1 ^c	4 ^a
New South Wales		7	–	–	–	–
South Australia		9	–	–	–	–
Victoria		9	–	–	–	–
Queensland		5	–	–	–	–
Northern Territory		1	–	–	–	–
Unknown		1	–	–	–	–
Europe						
Czech Republic	1979	1	0	1	0	0
Denmark	1995–2000	2	0	0	1 ^d	1 ^e
France	1983–2006	4	1	3 ^f	0	0
Germany	1993–2000	4	2	0	0	2 ^e
Greece	2006	1	1	0	0	0
Hungary	1995–2002	2	0	0	1 ^g	1 ^e
Italy	1984–2006	26	4	17	5 ^h	0
Netherlands	2000–2005	3	1	2	0	0
Norway	1997–1999	4	4	0	0	0
Spain	1985–2002	9	2	2	0	5 ^e
Sweden	1985–2006	3	2	0	1 ⁱ	0
Switzerland	1987	1	1	0	0	0
United Kingdom	1978–2001	5	2	2	1 ⁱ	0
Middle East						
Israel	1994–2006	2	0	2	0	0
Kuwait	2005	1	0	0	0	1 ^a
Yemen	1989	1	0	1	0	0
North America						
Canada						
Total	1979–2006	27	22	5	0	0
Alberta	1996–2006	2	–	–	–	–
British Columbia	1985–1997	3	–	–	–	–
Ontario	1979–2006	3	–	–	–	–
Quebec	1985	1	–	–	–	–
New Brunswick	2006	1	–	–	–	–
Unknown	1996–2006	17	–	–	–	–
Mexico						
Baja California	2001	1	1	0	0	0
United States, all states, except Rhode Island	1976–2006	2419	1079	1310	281	2 ^a
South America						
Argentina	1982–2005	366	366	0	0	0
Chile	1984–1995	3	2	0	0	1 ^a
Venezuela	2000	1	0	1	0	0

– indicates that the distribution of toxin types by state/province was not available.

^a *C. botulinum* toxin or organisms were identified in feces by polyvalent antitoxin, but the individual toxin type was not reported.

^b One neurotoxicogenic *C. botulinum* type E, 1 type C.

^c **C. botulinum* type A and type B were isolated from faecal sample from the infant.²⁵

^d *A strain of *C. botulinum* producing toxin type A and E was identified in stool initially. Further identification of the toxin was not possible.²⁸

^e Toxin type was confirmed by polyvalent antitoxin but not typed by monovalent antitoxins.

^f One type B case was reported to have the characteristics of an "AB" type.⁴²

^g Neurotoxicogenic *C. botulinum* type F.

^h Four neurotoxicogenic *C. botulinum* type E, 1 type Ab.

ⁱ Type Bf.

^j One type A and B (most likely a Ba or Ab from today's perspective), 14 type Ba, 4 type Bf, 1 type E, and 8 type F cases, in 6 of which *C. botulinum* was isolated.

Koepke et al, Pediatrics 2008;122:e73~82

조사한 결과 10%(9/90)에서 보툴리눔균의 포자가 확인되었다[10]. 꿀 이외에도 허브, 옥수수시럽 등에서 보툴리눔 포자가 확인되기도 하였지만 현재까지 발병원인으로 확인된 식품 중에서는 꿀의 비율이 가장 높기 때문에 각국의 보건당국에서는 1세 미만의 영아에게 꿀을 먹이지 않도록 강력하게 권고하고 있다. 현재는 지속적인 예방 홍보로 인해 꿀 섭취에 의한 환자발생 비율은 점차 감소하고 있어서 미국 내에서 2000년대에 꿀섭취에 의해 발생한 환자의 비율은 4.7%에 지나지 않는다[11]. 그러나 꿀 섭취에 기인한 발병비율은 낮아지는 반면 미국내 영아 보툴리눔 독소증 환자 발생비율은 연간 100명 내외로 전체 식품매개형이나 창상형 보툴리눔 독소증 환자발생비율을 상회하고 있다. 따라서 현재까지 밝혀지지 않은 다양한 환경요인에 의해 영아 보툴리눔 독소증이 발생하는 것으로 추정된다.

전 세계적인 발병양상을 살펴보면 아프리카를 제외한 모든 대륙에서 영아 보툴리눔 독소증 환자가 보고되었다(Table 1, Figure 2).

보툴리눔 독소증을 일으키는 독소의 혈청형은 일반적으로 발생지역 환경에 분포하는 보툴리눔균의 독소형을 반영하는 것으로 알려져 있다[11]. 우리나라 주변국인 일본, 중국, 타이완에서도 영아 보툴리눔 독소증 환자가 확인되었고 유럽

대부분의 국가와 중동, 호주, 남아메리카 국가들에서도 보고사례가 있다. 국가별 확인진단 사례가 다르게 나타나는 것은 자연환경에 분포하는 보툴리눔균의 차이, 영아에게 꿀을 먹이는 것과 같은 음식섭취문화의 차이, 영아기의 생활중에 먼지나 토양 노출정도와 같은 환경요인의 차이뿐만 아니라 보툴리눔 독소증에 대한 인식 및 확인시험수준과도 연관성이 있는 것으로 추정하고 있다[11].

현재까지 국내에서는 영아 보툴리눔 독소증 환자 보고 사례가 없다. 2003년 이후 국내에서 모두 4건의 보툴리눔 독소증 환자발생 보고가 있었고, 발병원인은 식품매개성인 것으로 추정된다. 이중 3명의 검체에서 보툴리눔균이나 독소가 확인되었다. 우리나라 토양에서 B형 보툴리눔균이 분리된 사례가 있었고[12], 2011년 경기도 지역의 농가에서 발생한 소집단폐사의 원인이 B, D형의 보툴리눔 독소인 것으로 확인되었으며 축사에 인접한 강의 홍수로 인해 강의 토양에서 발견되는 보툴리눔균이 축사 주변까지 오염시킨 것으로 추정하고 있다[13]. 이처럼 국내 자연환경에도 보툴리눔균 포자가 존재하기 때문에, 국외에서 보고된 많은 사례와 유사하게 아직 밝혀지지 않은 다양한 환경요인에 의해 영아 보툴리눔 독소증환자가 발생할 수 있는 가능성을 배제할 수 없고, 향후 토양 환경에 대한 지속적인 조사,

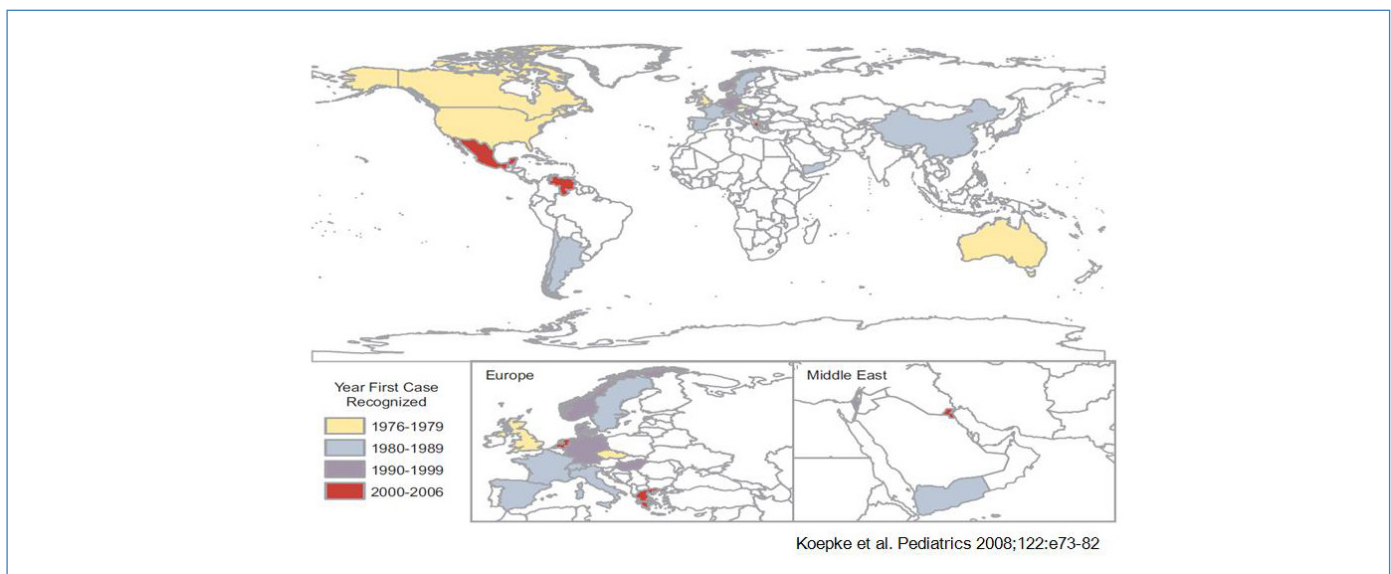


Figure 2. Global recognition of infant botulism according to country, 1976–2006 [11]

감시연구가 필요하다.

보툴리눔 독소증은 특징적 임상증상을 보이는 환자의 대변이나 혈청에서 독소를 확인하거나 대변에서 보툴리눔균이 분리된 경우 확진할 수 있다. 실험실 진단시 국제적으로 통용되는 표준검사시험법은 마우스 검사(Mouse bioassay, 독성 및 중화능 검사)법이다. 마우스 검사는 환자검체와 특정 독소형에 대한 표준항독소를 각각 혼합하여 마우스에 주사하고 72시간 동안 관찰하면서, 독성이 발현되거나 표준항독소에 의해 독성이 중화되는지 여부를 관찰하여 판정한다.

보툴리눔 독소가 포함된 검체를 접종한 마우스는 치사 전 털이 곤두서고 허리부분이 조여있고 호흡이 곤란해지며 움직임이 둔해지는 증상이 관찰된다. 마우스 독성이 확인된 경우, 검체와 A, B, E, F형 독소 각각에 대한 항독소를 혼합하여 마우스에 주사한 후 그룹별 증상 완화여부를 관찰한다. 검체에 포함된 독소를 중화하는 항독소가 혼합된 실험군의 마우스는 증상없이 생존하지만, 비특이적 항독소가 혼합된 실험군의 마우스는 모두 증상을 보이고 치사한다. 따라서 시험그룹별 증상발현, 생존여부에 따라 환자검체 내에 포함된 보툴리눔 독소형을 확인할 수 있다. 마우스 검사시, 마우스당 검체를 0.5ml 이상 접종해야하므로 정확한 시험을 위해서는 충분한 양의 임상 검체를 확보하는 것도 매우 중요하다.

현재까지의 임상검체 검사결과를 토대로 보면 혈청시료보다는 대변시료에서 보툴리눔 독소나 균이 확인될 가능성이 더 높았다. 또한 영아의 경우 성인에 비해 충분한 양의 혈청확보가 어려운 점을 감안할 때 대변시료로 검사를 진행하는 것이 바람직할 것으로 판단된다. 다만, 영아 보툴리눔 독소증 환자에게서 발병초기에 특징적으로 변비증상이 나타나므로 대변검체 채취가 어려운 경우, 관장으로 검체를 확보해야 한다. 보툴리눔균을 확인하기 위해 혐기배양기에서 증균한 후 선택배지에서 배양된 특징적인 집락을 분리하고, 독소생성을 추가로 확인하는 실험도 진행된다. 확인된 보툴리눔균 집락을 Egg yolk 배지에서 혐기배양했을 때, 집락형태가 불규칙하고 빛에 비스듬히 비추면 각도에 따라 다양한 색을 나타내는 진주빛 층(pearly layer)이 관찰된다. 또한 독소형의 유전자확인검사 및 ELISA를 이용한 항원검사

등을 진행하여 균을 최종 확인한다.

영아 보툴리눔 독소증의 증상이 심각한 경우는 입원기간이 2개월가량 소요되고 치료는 물리적으로 호흡보조장치를 이용한 세심한 지지치료(Meticulous supportive care)를 기반으로 합병증을 최소화하는 방향으로 진행된다[7]. 항생제 치료는 신중하게 결정해야 하고 권장하지 않는다[4, 7]. 또한 환자의 대변에서 수 주 동안 보툴리눔 독소와 균이 배출될 수 있기 때문에 가족들의 위생관리가 필요하다[4]. 성인 보툴리눔 독소증 환자의 경우 마항독소를 치료제로 사용하지만 알러지반응이나 혈청병 등의 부작용을 일으킬 수 있기 때문에 영아환자에게는 사용되지 않는다.

전 세계적으로 환자 발생율이 가장 높은 미국에서는, 독소이드백신을 접종한 성인의 혈청에서 분리한 인간 면역글로블린 성분의 치료제(Baby BIG-IV)를 개발하여 2003년 미국FDA 승인을 받았다. Baby BIG-IV는 확인진단 후 빠른 시간내에 투여한 경우 높은 치료효과를 보였고 환자의 입원기간을 평균 5.5주에서 2.5주로 단축시키고 치료비용도 감소시키는 효과를 입증하였다[7]. 미국 내 뿐만 아니라 국제적으로 요청하는 경우 치료제를 공급하고 있지만 비용부담이 매우 큰 것으로 알려져 있다 (www.infantbotulism.org). 따라서 부작용이 적고 효과적인 인간항체치료제 개발이 필요하다.

맺는 말

국내에서는 현재까지 영아 보툴리눔 독소증 환자발생 보고가 없었지만, 전 세계적인 발생 경향 및 SIDS와 영아 보툴리눔 독소증 환자와의 상관성을 연구한 기존의 연구결과 등을 고려할 때, 국내환자발생에 대한 인지가 미흡했을 가능성을 배제할 수 없다.

2009년 미국소아과학회에서 발행한 논문에 따르면 늘어지는 영아(floppy infant)의 임상증상을 판단할 때 중요하게 고려해야할 5가지 중 하나를 이렇게 설명하고 있다. “6개월 미만 영아에게 변비, 무기력증, 수유저하, 울음소리약화, 구역반사저하,

근긴장저하 증상이 나타는 경우 영아 보툴리눔 독소증을 의심해봐야 한다[14].” 따라서 영아 보툴리눔 독소증 의심환자가 발생한 경우 신속한 확진을 통해 효과적인 치료계획을 세우는 것이 매우 중요하므로, 실험실 검사를 위해 질병관리본부 국립보건연구원 병원체방어연구과(043-719-8275)에 연락하여 검체채취 및 시험의뢰에 관한 협의를 해야 할 것이다.

참고 문헌

- Smith LD, Sugiyama H. Botulism: The organism, Its toxins, The disease. 2d ed, Springfield, IL:Charles C. Thomas;1988.
- Arnon,S. Infant botulism. In:Feigen RD, Cherry JD, eds. Textbook of pediatric infectious diseases, 4th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1998:1570-7
- Midura TF, Arnon SS. Infant botulism. Identification of Clostridium botulinum and its toxins in faeces. Lancet. 1976 Oct 30;2(7992):934-6.
- Brook I. Infant botulism. J Perinatol. 2007 Mar;27(3):175-180. Review.
- Suen JC, Hatheway CL, Steigerwalt AG, Brenner DJ. Genetic confirmation of identities of neurotoxic Clostridium baratii and Clostridium butyricum implicated as agents of infant botulism. J Clin Microbiol. 1988 Oct;26(10):2191-2.
- Smith GE, Hinde F, Westmoreland D, Berry PR, Gilbert RJ. Infantile botulism. Arch Dis Child. 1989 Jun;64(6):871-872.
- Arnon, S. S. 2004. Infant botulism, p. 1758-1766. In R. D. Feigin, J. D. Cherry, G. J. Demmler, and S. L. Kaplan (ed.), Textbook of pediatric infectious diseases, 5th ed. W. B. Saunders, Philadelphia, Pa.
- Bohnel H, Behrens S, Loch P, Lube K, Gessler F. Is there a link between infant botulism and sudden infant death? Bacteriological results obtained in central Germany. Eur J Pediatr. 2001 Oct;160(10):623-8. Review.
- Bartram U, Singer D. [Infant botulism and sudden infant death syndrome]. Klin Padiatr. 2004 Jan-Feb;216(1):26-30. Review. German.
- Arnon SS, Midura TF, Damus K, Thompson B, Wood RM, Chin J. Honey and other environmental risk factors for infant botulism. J Pediatr. 1979 Feb;94(2):331-6.
- Koepke R, Sobel J, Arnon SS. Global occurrence of infant botulism, 1976-2006. Pediatrics. 2008 Jul;122(1):e73-82. doi: 10.1542/peds.2007-1827.
- Shin NR, Yoon SY, Shin JH, Kim YJ, Rhie GE, Kim BS, Seong WK, Oh HB. Development of enrichment semi-nested PCR for Clostridium botulinum types A, B, E, and F and its application to Korean environmental samples. Mol Cells. 2007 Dec 31;24(3):329-37.
- Byun JW, Jung BY, Kim HY, Lee KH, Moon OK, Yoon SS, Park SY, Lee OS, Lee MH, Bae YC. Devastating botulism outbreak in cattle, associated with contaminated soil. J Prev Vet Med. 2013 Jun 37(2):87-91.
- Peredo DE, Hannibal MC. The floppy infant: evaluation of hypotonia. Pediatr Rev. 2009 Sep;30(9):e66-76. doi: 10.1542/pir.30-9-e66