

# 요로감염세균의 감염기전과 이를 극복하기 위한 차세대 치료요법

최해웅\*

고려대학교 생명과학부

\*Corresponding author: haewoongchoi@korea.ac.kr

## 1. 서론

요로병원성 대장균은 인체에 직접적으로 감염을 일으키는 대표적인 병원성 세균으로 알려져 있습니다. 그래서, 미국 및 유럽을 중심으로 요로기관에 이 균주가 어떤 방식으로 감염을 일으키는지에 관한 연구가 활발히 진행되어 왔습니다. 요로병원성 대장균은 주로 항생제 내성 문제를 일으키고 있는데, 그 내성 발생 기전과 더불어 인체 내에서 어떻게 지속적인 감염을 유지하는지에 대한 연구는 여전히 큰 과제로 남아 있습니다. 따라서, 요로 감염이 발생하는 동안의 “숙주-병원체 상호작용”에 대한 연구가 병원성 미생물학과 면역학적인 관점에서 진행되고 있습니다. 세균의 침투와 면역반응 사이의 균형은 다양한 감염병을 이해하는 데 중요한 힌트를 제공할뿐만 아니라, 이를 통해 약리학적으로 조절할 수 있는 근거를 제공하고 있어 향후 재발성 방광염과 같은 질병치료 약물 설계에 큰 도움이 될 수 있습니다.

본 글에서는 요로 감염을 “숙주-병원체 상호작용”의 관점에서 병리기전과 선천면역 반응으로 설명하였습니다. 또한, 이러한 병리기전을 기반으로 요로 감염균 치료의 새로운 시도를 소개하고자 합니다. 특히, 요로 감염균의 지속감염 전략을 표적으로 이를 극복할 수 있는 새로운 치료 옵션이 개발되어 임상시험 중에 있기도 합니다. 여전히 이러한 임상시험 단계의 치료법이 넘어야 할 산이 아직 많지만, 이러한 연구들은 항생제 내성으로 인해 어려움을 겪고 있는 재발성 방광염 환자의 치료에 큰 도움이 될 것으로 기대됩니다.



The Association of Korean Urologist  
4(2):51-56, 2023  
URL: www.urodigest.com

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2023 by The Association of Korean Urologist. All Rights Reserved.

## 2. 본론

### 2.1. 요로감염의 발생기전

#### 2.1.1. 요로 감염 세균의 부착력과 침투, 그리고 세포 내 지속 감염 현상

요로 감염 세균은 방광 상피세포에 강한 부착력을 지니고 있어 소변이 방광 내에 유출될 때 쉽게 떨어지지 않습니다. 이로 인해 쉽게 감염을 일으키며, 방광염 및 신우신염의 주요 원인이 됩니다. 병원균의 관점에서, 요로 감염 세균은 필러스(pilus)라는 탄력 있는 섬모를 발현하고 있으며, 이는 인체의 요로 상피세포에 강하게 부착될 수 있는 특성을 가지고 있습니다. 유형 1 필러스(특히, FimH)는 방광의 상피세포 최상층에 발현되고 있는 유로플라킨(uroplakin) 단백질에 부착합니다 [그림 1]. 반면에 유형 P 필러스는 신장 상피세포 표면에 있는 당지질에 쉽게 결합합니다.

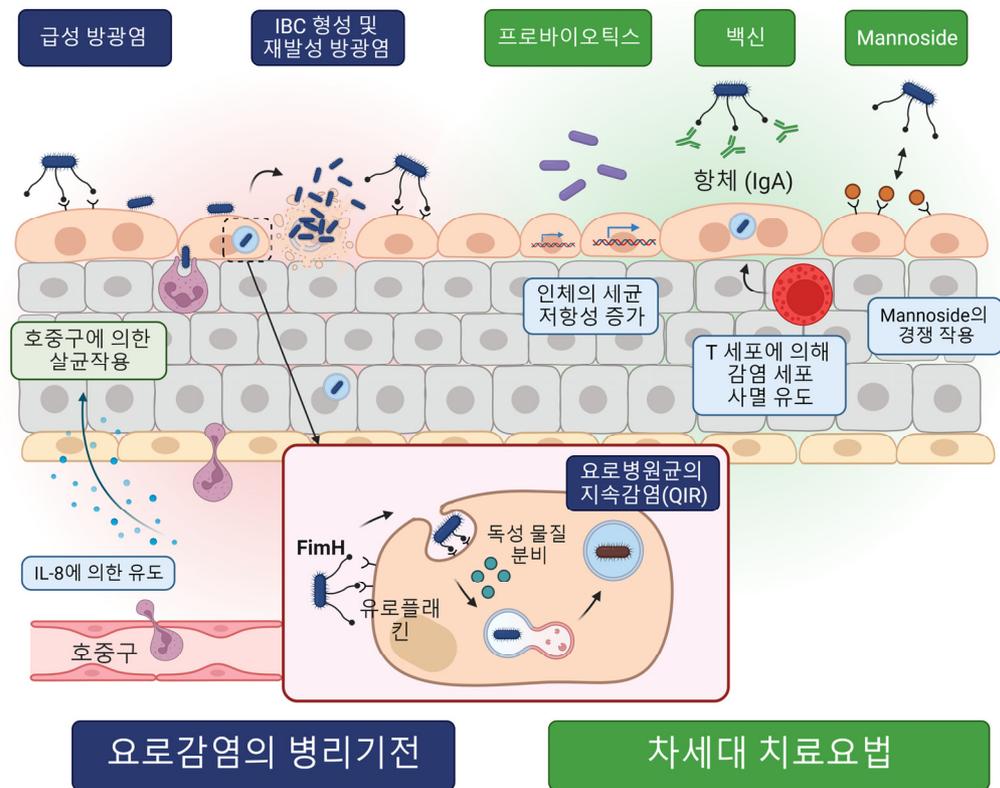


그림 1. 요로감염의 병리기전 및 차세대 치료요법. 요로감염세균에 의한 감염기전(파란색)을 급성 방광염과 재발성 방광염으로 나누었습니다. 차세대 치료요법(초록색)은 본문에서 설명한 프로바이오틱스, 백신, mannoside의 작용기전을 중심으로 도식화하였습니다. 그림에서 호중구는 neutrophil을 의미하며 항체는 IgA를 의미합니다. 일부 요로감염세균은 감염기전을 쉽게 표현하기 위해 pilus를 강조하여 표시하였습니다.

이러한 형태학적 특징의 차이와 인체의 서로 다른 물질에 결합하는 차이로 인해, 방광염을 일으키는 세균과 신우신염을 일으키는 세균 종이 각각 존재하고 있습니다 [1].

다음으로, 방광염의 주요 원인인 요로 감염 대장균은 방광 표면 상피세포에 침입하는 세포내 침입 현상을 보입니다. 인체 방광에는 방광 상피세포의 표면적을 조절하기 위해 소변이 축적되는 동안 세포질과 세포막을 왕복하는 Rab27b 방추형 소포체가 존재합니다. 요로 감염 대장균은 이러한 소포체를 이용하여 세포 내로 침입하는 것으로 알려져 있습니다. 인체는 소포체를 통해 침입한 세균을 세포 밖으로 배출하여 감염에 대한 방어 작용을 동시에 수행하는 것으로 알려져 있으며, 이러한 세포 외 배출에는 신호 전달 물질인 cyclic AMP가 관여합니다 [2]. 하지만, 결국 요로 감염 대장균은 세포 내로 침투하여 결국 소포체에서 quiescent reservoir(QIR, 생체내 잠복 감염현상)을 유지합니다 [그림 1]. 그리고, 면역 조절의 실패 및 대사 과정의 변화를 통해 세포질에서 기하급수적으로 증식하게 되는 intracellular bacterial community(IBC, 세포내 세균군집)을 형성하게 되고, 이후 세포에 빠져나와 주변 세포를 재감염에 결정적 역할을 하게 됩니다 [그림 1]. 이때 요로감염균은 특징적으로 형태적 변화를 동반하게 되고, 이와 동시에 인체는 여러 면역방어 작용을 일으키며 세균과의 싸움을 시작하게 됩니다.

### 2.1.2. 요로 감염 세균의 형태 변화

요로 감염 세균은 방광의 표면 상피층 세포 내부, 특히 소포체에 자리를 잡습니다. 이후, 요로 감염 세균은 서로 다른 형태학적 분화 패턴을 보이게 됩니다. 초기 감염 단계에서는 약 3 μm 정도 길이의 막대 형태를 지니며, 30분마다 한 번

씩 증식합니다. 시간이 경과함에 따라 세균은 점차 더 짧은 길이(약  $1 \mu\text{m}$ )의 구형 형태로 변화합니다. 이러한 형태의 세균은 요로 상피세포의 내부에 쌓이며, 인체 세포 내에서 군락(IBC)을 형성하고 세포 외부로 배출되면 재감염의 직접적인 원인이 됩니다 [그림 1]. 물론, 인체 세포 내에서 세균이 축적되면 대부분의 세포는 사멸하게 되며, 종종 방광 내벽에서 세균이 탈락하는 박리 현상이 발생합니다. 세포 내 군락 형성과 상피세포의 박리 현상은 서로 상관 관계를 가지고 있으며, 감염된 세포의 박리와 이에 따른 소변 배출은 실제로 감염 세균의 감소에 상당한 영향을 미치기도 합니다 [3]. 따라서, 요로감염동안 환자들이 느끼는 잦은 배뇨감은 감염된 세균을 몸 밖으로 소변을 통해 내보내기 위한 인체의 방어작용으로 이해할 수도 있습니다.

### 2.1.3. 인체의 면역 반응과 요로 감염의 상관 관계

요로 감염에 대한 인체 방광의 면역 반응은 선천적 면역 반응이 가장 중요하다고 알려져 있습니다. 특히, 그람 음성 세균의 지질다당류(LPS)에 반응하는 Toll-like receptor 4(TLR4)를 통해 개시되는 반응이 주요한 선천 면역 반응입니다. 그러나 TLR4에 돌연변이가 발생하여 세포 내 신호 전달이 제대로 이루어지지 않으면, 관련된 사이토카인의 발현이 적절하게 이루어지지 않을 수 있습니다. 결과적으로, 호중구 세포의 유입을 매개하는 사이토카인이 감소하면서 감염 정도가 급격히 증가하는 것을 확인할 수 있습니다 [그림 1]. 이러한, 선천 면역과 인체 요로 감염의 상관 관계는 임상적으로도 검증되었습니다. 무증상 세균뇨가 있는 어린이들에서는 TLR4의 발현 수준이 대조군 어린이보다 낮다는 특징을 보입니다. 또한, 급성 신우신염 발생률은 낮은 CXCR1(IL-8 수용체) 발현 수준 또는 CXCR1 돌연변이 및 다형성과 관련이 있다는 임상 연구 결과가 있습니다 [4]. 이와 같이 인체의 면역 반응은 요로 감염의 병리적 현상을 조절하는 역할을 하고 있음을 잘 보여주고 있습니다. 다음 주제에서 위와 같은 세균감염 방어작용에도 불구하고 발생하는 재발성 방광염의 병리 현상을 소개하고자 합니다.

### 2.1.4. 요로 감염균의 선천 면역 회피 및 저항성 전략

요로 감염균에 대한 인체의 선천적 면역 반응은 염증성 사이토카인을 통해 호중구의 유입을 초래하는데, 요로 감염균은 효과적인 감염을 일으키기 위해 이러한 면역 반응을 지연하거나 약화시키는 전략을 가지고 있는 것이 당연합니다. 실제로, 임상에서 채취된 균주와 실험실에서 양립하는 균주를 비교한 연구에서는 인체에서 채취된 균주의 사이토카인 유도 능력이 더 낮음을 보고하였습니다 [5]. 특히, 요로감염균에서는 지질다당류(LPS)의 생합성에 관여하는 유전자 발현이 낮게 유지되며, 생성된 물질이 숙주 면역세포의 신호 전달을 억제하여 호중구의 유입을 방해하는 메커니즘도 가지고 있습니다. 또한, 요로 감염균은 비병원성 대장균과 비교하여 활성 산소에 대한 민감도가 낮고, 항균 펩타이드에 대한 저항성이 높은 특징을 가지고 있습니다 [1].

### 2.1.5. 요로감염균의 면역회피와 지속적인 감염 유도

요로감염균은 자체적인 저항성과 면역 회피 작용을 통해 방광 내 최상위 상피세포의 지속적인 감염을 유도합니다. 이 요로 상피세포는 요로감염균의 주요 침투 대상이며, 세포 내에서 세균 증식의 안식처로 작용하게 됩니다. 세균은 요로 상피세포 내에서 상황에 따라 폭발적으로 증식하며, 이러한 상황에서 IBC(세포내 세균 군집)와 같은 유기적인 집단을 형성합니다. 또한, 필라멘트와 같은 형태적 변화를 통해 면역 세포에 회피 작용을 보이는데, 이는 긴 형태의 세균이 호중구 세포의 식균 작용에 저항하는 요소로 작용합니다. 하지만, 필라멘트와 같은 형태적 변화가 없더라도 세포 내 IBC를 형성하는데 문제가 없습니다. 상피 세포 내에 지속감염을 일으키는 기전은 호중구 세포의 공격으로부터 보호할

뿐만 아니라, 환자들이 복용하는 항생제의 물리적 노출로부터도 보호됩니다. 재발성 방광염 환자의 임상연구에 의하면, 한 번 감염을 일으킨 특정 세균 종이 재발성 방광염 환자에서 계속 관찰되는데, 이를 통해 볼 때 지속적인 감염을 유발하는 세균이 인체 세포 내에서 잠복하고 다시 증식하는 기전을 가지며 재발성 방광염을 일으키는 핵심적인 요소임을 추측할 수 있습니다 [그림 1]. 실제로 이러한 지속감염 균주들은 QIR(생체내 잠복 감염현상)과 같은 병리현상을 일으키는 것으로 알려져 있으며, 인체의 선천 면역 및 적응 면역 체계로는 이러한 QIR에 적극적으로 반응하지 않는 것으로 알려져 있습니다. 아직, QIR에 대한 이해는 더 많은 연구를 필요로 하는데, 요로감염 세균이 진정으로 정지된 상태를 유지하는지, 혹은 숙주 세포가 QIR을 계속 감지하고 있는지, 또는 QIR의 요로감염 세균이 숙주 세포의 병원균 탐지기전을 능동적으로 억제하는 독소를 분비하는지에 대한 여러 가설을 바탕으로 연구가 진행되고 있습니다 [1,6]. 결국, 이러한 세포 내 세균의 활동에 대한 이해는 재발성 방광염을 이해하는 데 중요한 요소로 작용할 것입니다.

## 2.2. 요로감염의 차세대 치료제의 개발

세균 감염 치료를 위한 새로운 항생제 개발은 제약 회사의 수익성 문제로 인해 현재 답보 상태에 있습니다. 그러나 전 세계적으로 방광염 환자 수가 급증하고 있어 치료와 예방을 위한 새로운 치료 방법에 대한 관심이 높습니다. 이 글에서는 아직 상용화는 되지 않았지만, 개발이 진행 중인 차세대 치료제에 대해 소개하겠습니다.

### 2.2.1. Mannoside를 활용한 요로감염 세균 치료 전략

이 방법은 요로감염 세균의 감염 특성을 바탕으로 설계된 물질을 이용하는 전략으로 쉽게 정리하면 세균이 숙주 조직에 부착하고 자라는 것을 방해하는 원리를 이용합니다 [그림 1]. 이는 mannoside(당모방성 소분자)를 사용하는 방법으로 요로감염 세균 표면에 발현된 당단백질과 인체의 수용체 사이의 상호작용을 경쟁적으로 억제하는 방식으로 작용합니다. Mannoside는 숙주세포에 발현되고 있는 유로플레킨에 대한 결합력이 요로감염세균에 발현되고 있는 FimH보다 훨씬 높게 유지되기 때문에 방광에 세균이 결합하는 것을 방지하게 됩니다. 이 소분자를 이용한 요로감염 동물 모델에서의 실험 결과에 의하면 방광 내 세균 숫자를 4 로그 단위로까지 감소시키는 아주 높은 효과를 나타냈습니다. 또한, 생체 이용률과 반감기가 높고 경구로 투여할 수 있어 임상적으로 매우 유용할 것으로 예상되고 있습니다 [7].

### 2.2.2. 활성 백신 접종과 면역증강제를 통한 재발성 방광염 치료 및 예방

활성 백신 접종은 아직 재발성 방광염 환자들에게 실용적으로 사용되지는 않지만, 예방 및 치료용으로 활용될 가능성이 매우 높습니다. 이미 여러 동물 모델에서 요로감염의 발생률과 중증도를 크게 감소시키는 효과가 입증되었습니다. 유형 1 필러스 FimH를 항원으로 사용한 백신 접종은 병원균 표면의 발현 물질을 항원으로 하여 항체를 생산하는데, 감염된 생쥐 모델 및 영장류에서 요로감염 발병률을 크게 감소시키는 것으로 나타났습니다 [그림 1]. 이전에 수행된 Ia/Ib 상 임상시험 결과에 따르면, 최소 5번의 요로감염을 겪은 여성들 중 FimCH 사페론-복합체 백신을 사용한 경우 안전성 및 효과적인 IgG 반응이 확인되었으며, 예방접종 후 8개월 동안 재발성 방광염 코호트의 여성들은 전체 요로감염 재발 비율이 예방접종 이전 대비 72% 감소했다고 보고되었습니다 [7]. 최근에는 면역증강제들이 백신의 효능을 극대화시키는 데 활용되고 있으며, 요로감염 백신에도 적용되어 검증되고 있습니다. 특히, 위에서 언급한 세포내 잠복하는 IBC는 항체에 의한 치료 효능이 제한적이지만, 세포독성 T 세포를 자극하는 면역증강제의 개발은 감염된 세포를 표적으로하여 효과적인 감염 극복을 가능하게 합니다 [8] [그림 1]. 미래에는 세포독성 T 세포를 자극하는 면역증강제

의 지속적인 개발 및 임상 연구가 항생제 내성균주에 감염된 환자들의 치료에 중요한 도구로 활용될 것으로 예상되며, 이는 요로감염 백신의 상용화를 가속화하는 결정적인 역할을 할 것입니다 [7].

### 2.2.3. 프로바이오틱스를 통한 재발성 방광염의 항병원균성 기능과 임상적 활용

프로바이오틱스는 주로 위장관과 관련이 있는데, 최근 연구들은 요로감염에 있어서도 프로바이오틱스의 항병원균성 기능과 임상적 활용 가능성을 연구 및 실용화하고 있습니다. 대장균의 일종인 83972는 방광에서 병리 증상을 일으키지 않고 정착할 수 있는 특성을 가지고 있어, 유럽 비뇨기과 가이드라인 협회에서는 이를 항생제 절약 대안으로 승인하여 재발성 방광염의 예방 및 증상 완화에 활용하는 대표적인 사례로 언급하고 있습니다 [7]. 또한, 락토바실러스를 이용한 재발성 방광염의 치료가 많은 관심을 받고 있는데, 아직 여러 논란이 있지만, 복용을 통한 치료 및 증상 완화에 대한 효과가 여러 임상 연구가 보고된 바 있습니다 [9]. 최근 동물 실험에서는 특정 락토바실러스 종을 방광 내 직접 주입함을 통해 재발성 방광염의 감염 치료에 효능이 높게 나타났으며 [10], 향후 임상적으로는 항생제 내성균을 보유한 재발성 방광염 환자 등의 특정 환자군에 효과적으로 적용될 수 있을 것으로 예상됩니다 [그림 1]. 단순 감염 환자들에게는 복용을 통한 방광염 예방의 필요성이 더 실용적으로 적용될 수 있을 것으로 기대됩니다.

프로바이오틱스와 질 에스트로겐 크림의 조합이 방광염 감염 예방에 효과적일 수 있다는 최근 연구 결과가 보고되었습니다. 특정 락토바실러스 종과 함께 질 에스트로겐 크림을 사용하는 경우, 방광염 감염 예방에 유용하다는 것이 실험적으로 확인되었습니다. 이러한 연구 결과를 통해, 프로바이오틱스 요법이 단순한 상관관계에 의한 영향이 아니라 요로감염의 예방 및 치료에 직간접적인 효과를 가지고 있을 수 있음을 알 수 있습니다. 이러한 대체 치료 요법은 요로감염의 예방 및 치료에 대한 면역치료 접근법을 제시하고 있으며, 더 많은 연구와 임상시험을 통해 효과와 안전성을 더욱 확립시킬 필요가 있습니다.

## 3. 결론

요로감염은 매년 전 세계적으로 수백만 명의 여성에게 영향을 미치고 있지만, 아직까지도 증상이 있는 요로감염 환자는 일반적으로 광범위 항생제 치료를 필요로 합니다. 그러나 항생제 내성의 증가와 항생제가 장내 미생물군에 미치는 영향으로 인해 요로감염을 선택적으로 치료함으로써 항생제 절약 효과를 지닐 수 있는 차세대 치료제에 대한 필요성이 높아지고 있습니다. 요로감염동안 발생하는 숙주와 병원균의 상호작용에 대한 이해는 미생물 유전학, 면역학, 그리고 세포생물학의 도움으로 체계적인 틀을 갖추게 되었고, 세균 독성의 결정 요인을 정확히 찾아내고 적절하게 표적화할 수 있게 되었습니다. 따라서, 향후 항생제 저항성을 지닌 병원균 혹은 재발성 감염을 일으키는 병원균 치료에 대한 새로운 돌파구로 작용할 것으로 기대됩니다.

## ❖ Editorial Comment

재발성 요로감염은 단순 요로감염의 반복이 아니라 병인 유발요인과 면역 체계의 다른 반응이 있을 것으로 생각되고, 저자는 이에 관한 연구 성과를 꾸준히 발표하고 있다. 특히, 장내 마이크로바이옴과는 다르게 연구의 어려움이 있는 요로의 마이크로바이옴에 대한 선도적인 연구를 해오고 있으며, 인체 방광에도 락토바실러스와 같은 마이크로바이옴균주가 서식하고 있고, 이러한 균주가 상피세포와 직접적인 상호작용을 통해 숙주 방어에 유익한 환경을 조성하는 것을

규명한바 있다(PNAS, vol.119. no.33 e2117904119, <https://doi.org/10.1073/pnas.2117904119> ). 생체내 잠복 감염현상과 세포내 세균 군집이 재감염의 결정적인 역할을 하는 것으로 알려져 있고, 이러한 경우 지속적인 광범위 항생제 투여 보다는 숙주와 병원균의 상호 작용에 근거한 새로운 면역치료의 접근법이 필요함을 시사한다고 할 수 있다. 저자가 이끌고 있는 연구가 요로감염의 항생제 사용으로 인한 한계와 문제를 돌파할 수 있는 해결할 수 있는 돌파구를 마련할 것으로 기대한다.

## References

1. Hunstad DA et al., Intracellular lifestyles and immune evasion strategies of uropathogenic Escherichia coli, *Annu Rev Microbiol*, 2010
2. Bishop BL et al., Cyclic AMP-regulated exocytosis of Escherichia coli from infected bladder epithelial cells, *Nat Med*, 2007
3. Choi HW et al., Loss of Bladder Epithelium Induced by Cytolytic Mast Cell Granules, *Immunity*, 2016
4. Lundstedt AC et al., Inherited susceptibility to acute pyelonephritis: a family study of urinary tract infection, *J Infect Dis*, 2007
5. Billips BK et al., Modulation of host innate immune response in the bladder by uropathogenic Escherichia coli, *Infect Immun*, 2007
6. Naskar M et al., alpha-Hemolysin promotes uropathogenic E. coli persistence in Bladder epithelial cells Via abrogating bacteria-harboring lysosome acidification, *PLoS Pathog*, 2023
7. Klein RD et al., Urinary tract infections: microbial pathogenesis, host-pathogen interactions and new treatment strategies, *Nat Rev Microbiol*, 2020
8. Wu J et al., Local induction of bladder Th1 responses to combat urinary tract infections, *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2021
9. Smith AL et al., Treatment and Prevention of Recurrent Lower Urinary Tract Infections in Women: A Rapid Review with Practice Recommendations, *J Urol*, 2018
10. Song CH et al., Lactobacillus crispatus Limits Bladder Uropathogenic E. coli Infection by Triggering a Host Type I Interferon Response, *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2022