

식물병원균의 약제내성

리포트

내성균발생은 변이와 도태로 구분

서울시립대학교 교수

이

두

형

□ 살균제의 작용기구와 사용시 주의점 (끝)

의약 분야에서 약제 내성균이 문제된 것은 살파제나 항생물질제가 실용화되기 시작한 수년후인 1940년대의 초기이며, 살충제에 저항성 해충이 문제되기 시작한 것은 DDT, BHC 등이 보급되기 시작한 수년후인 1950년대 초기였다. 그러나 농업용 살균제에 내성의 식물 병원균이 실제상의 문제로서 중요하게 된 것은 1970년 이후의 일이다.

우리나라에서는 다행히 아직 각종 약제에 대한 식물 병원균의 내성문제가 보고된 바 없다. 농업용 살균제로서 그 동안 써온 구리제, 디티오카바메이트제, 수은제 및 퀴논계 화합물 등은 비선택적인 작용을 가지고 있을 뿐만 아니라 적용 범위가 넓은데 반하여 1960년 이후에 실용화된 살균제 중에는 저독성, 선택적 작용을 가진 특효적인 것이 많고 또 적용 범위가 좁은 것이 특징이라고 할 수 있는데, 내성균 출현이 문제로 되어 있는 것은 이와 같은 특효적, 선택적, 특이적인 약제에 많은 것으로 알려졌다.

내성균 발생 과정과 유전

내성균은 원래 야생형균으로 존재하는 균주와는 약제 감수성에 관여

하는 유전인자가 다르다고 생각할 수 있으므로 그의 발생은 감수성 균주에서 무엇인가의 변이에 의해서 생긴 것일 것이다. 약제와의 접촉에서 감수성 균주가 생육이나 증식이 저해돼도 내성 변이주는 생육, 증식을 계속할 수 있으므로 약제를 연속적으로 사용하면 내성균만이 살아남게 된다. 즉 내성균의 발생에는 변이와 도태의 2단계가 있다고 추정할 수 있다.

약제 사용전에 내성균 분포하기도

약제에 따라서는 그의 사용전에 어느정도의 내성균이 이미 분포하고 있는 경우도 있다. 이런 현상이 가장 두드러진 것은 약제의 개발단계에서 약효 부족의 사례가 많이 나타나 그 약제의 실용화 자체가 곤란하게 되는 것이다. 따라서 약제의 실용화 이전에 내성균이 상당히 넓게 분포하고 있는 일은 드물지만 어느정도의 내성균이 자연상태에 분포하고 있는 예는 많다. 이와같은 경우 감수성균과 내성균은 동일종에 속하기 때문에 공통의 선조 또는 어버이를 가지고 있어 자연계에 있어서 우발적인 변이를 일으켜 내성균(또는 감수성)이 생겨났다고 볼 수 있다. 한편 약제와의 접촉으로 변이가 생기기 쉽게 되고 그 결과 내성균이 생길 가능성도 없지는 않다. 이 경

우에는 약제를 사용하지 않는 한 자연계 속에서 내성균을 찾아내기란 어렵다고 할 수 있다.

내성균 출현 원인의 이원화

내성균 발생의 제일단계인 변이에 대해서, 그것이 자연계에서 필연적으로 일어나는 우발적인 돌연변이에 의한 것인지 혹은 약제와의 접촉으로 비로서 변이를 일으켜 내성균이 되는 것인지 하는 것은 실제로 판단하기가 어렵다. 약제가 개발되기 전부터 내성균주가 이미 자연계에 존재하고 있었던 것이 아닌가 생각되는 예로서는 *Ceratocistis ulmi*의 *carbendazim* 내성균주, *Cochliobolus carbonum*의 사이크로헥시미드 내성균주, *Botrytis Cinerea*의 Benomyl 내성균주, 감자 돌레씩음병균, 채소류 무름병균 및 오이 세균성 반점병균의 Streptomycin 내성균주, 벼 흰빛 잎마름병균의 Phenazin 내성균주, 벼 도열병균의 Kasugamycin 내성균주 및 유기린제 내성균주 *Fusarium oxysporum*의 Benomyl 내성균주 등을 들 수 있는데, 대체로 우발적인 돌연변이에 의해서 내성균주가 많이 생기는 것이 아닌가 보고 있다. 그러나 약제의 접촉이 내성변이주의 출현에 영향을 미쳤다는 보고도 있다. 예컨대, 감귤의 푸른곰팡이병균에 대한 Benomyl제나 Thiophanate

methyl제의 접촉실험, *Fusarium oxysporum*의 Benomyl제에 대한 고도 내성출현 등이다.

유전인자 변화에 의한 약제내성

식물병원균의 약제내성화의 유전학적 기작을 보면 염색체상에 있는 유전인자의 변이에 따라서 이루어지며, 단일 유전인자 혹은 2개의 유전인자 이상이 관여해서 멘델의 법칙에 따라 유전하는 것으로 알려져 있다. 예컨대 Dodine에 대한 사과 검은별 무늬병균(*Venturia inaequalis*)의 내성균은 단일 유전자의 변이에 의해서 이루어졌으며, 옥수수 감부병균의 Vitavax 내성균주도 단일 유전인자의 변이에 의해서 생긴다. *Aspergillus nidulans*는 식물 병원균은 아니지만 유전학적인 연구에 많이 쓰이고 있는데, 약제내성의 연구 재료로서 공시되어 흥미 깊은 결과를 얻고 있다. 도태에 의해서 얻은 PCNB 내성균주의 유전분석을 보면 내성은 제 3 링케이지군의 2개의 유전자가 관여하고 있고 그 중 1개의 변이에 의해서도 내성화된다는 보고가 있다. 또 자외선 조사로 얻어진 Benomyl내성 변이주는 제 2 링케이지군과 제 8 링케이지군에 각각 내성 유전인자가 존재한다고 보고되었다.

유전자 이외의 요인에 의한 내성

약의 내성의腸내 세포에서 보이는 것과 같이 염색체의 유전인자에 의하지 않고 세포질내의 인자에 의해서 약제 내성이 생기는 예도 많다. 조류의 Streptomycin 내성이나 효모의 에리스토마이신 내성도 유전인자에 의하지 않고 멘델의 법칙에 따르지 않는 유전을 하는 것으로 알려졌다. 따라서 식물 병원균에서도 이와 같은 현상을 배제할 수는 없다.

작용점 많을수록 내성발생 어려워

20~30년전에 개발된 살균제는 작용점이 많아서 적용 범위가 넓으나 근래의 살균제 개발방향은 작용점이 적고 적용범위가 좁은 것이 특징이다. 그런데 작용점에 있어서의 균의 생리작용은 대응하는 유전자에 의해서 지배된다고 생각되므로 작용점이 많을수록 관련하는 유전자가 많고 균이 내성을 얻는데에도 관련 유전자 모두가 변이를 이르지 않으면 대폭적인 내성 획득이 어렵다고 생각된다. 작용점이 단일인 경우 관련 유전자가 1개 또는 소수이므로 이 소수의 유전자가 변화를 이르면 내성을 이르기 쉬운 것이다. 최근의 농업용 살균제는 작용점이 단일인 것이 많기 때문에 내성문제가 특히 나타나고 있는 것이다.

약제내성의 약리학적 기구

살균제의 작용 과정을 보면 ① 균체에 침투 이행하며, ② 작용점에 도달하기 전에 변환되어 불활성화(해독)되는 경우가 있으며 ③ 활성화되는 경우도 있다. ④ 또 약제 또는 활성화물이 작용점에서 작용한다. 내성에 관한 기구는 이에 대응해서 다음과 같이 생각할 수 있다.

① 약제 침투 이행량의 감소

균체의 세포막을 약제가 투과할 때 감수성균과 내성균 간에는 차이가 있다고 보는 것이다.

② 약효의 불활성화의 증대

의약이나 살충제에 관해서는 많은 예가 연구되어 있으나 농업용 살균제에서는 이를 증명할 만한 자료가 아직 없다.

③ 약제 활성화의 감소

약제의 작용이 균체 안에서 활성화해야될 필요가 있는 경우에만 일어날 수 있는 것이다. 오이 흑성병균의 6-azauracil 내성의 경우에는 이별 형의 내성균주를 얻을 수 있다

④ 작용점에서 약제작용의 감소

현재까지 알려진 연구결과로서는 이에 속하는 것이 가장 많다. 내성균주는 약간의 변이에 의해서 출현하는 것이 많으므로, 약제 작용점에 있어서의 균의 생리에 중요한 작용을 하는 효소 등의 생체 성분이 약간 변화한 것이라고 생각할 수 있으며, 크게 나누어 다음과 같은 경우를 들 수 있다.

(1) 작용점에 있어서의 균의 생리적 조건이 질적으로 변하였기 때문에 약제의 저해력이 저하된 경우

(2) 작용점에 있어서의 균의 생리적 조건이 양적으로 증강하였기 때문에 약제의 반응이 상대적으로 저하된 경우 등이다.

(1)의 경우는 작용점의 효소계가 약간 변화하여 약제와의 친화력이 저하되는 등 균체 성분의 질적 변화에 의해서 약제의 저해작용이 떨어지는 것이다. 균의 하나의 대사계 전체가 변화하여 작용점에 있어서의 효소의 존재가 그 균에 대해서 불용으로 된다던가 혹은 그의 효소계가 소실되어 별도의 대체 대사 경로가 발달하는 경우 등도 생각할 수 있는데 의약 내성세균을 총괄하여 보면 균의 약제 내성화는 약간의 변이에 의하는 경우가 많고 대변이는 실제

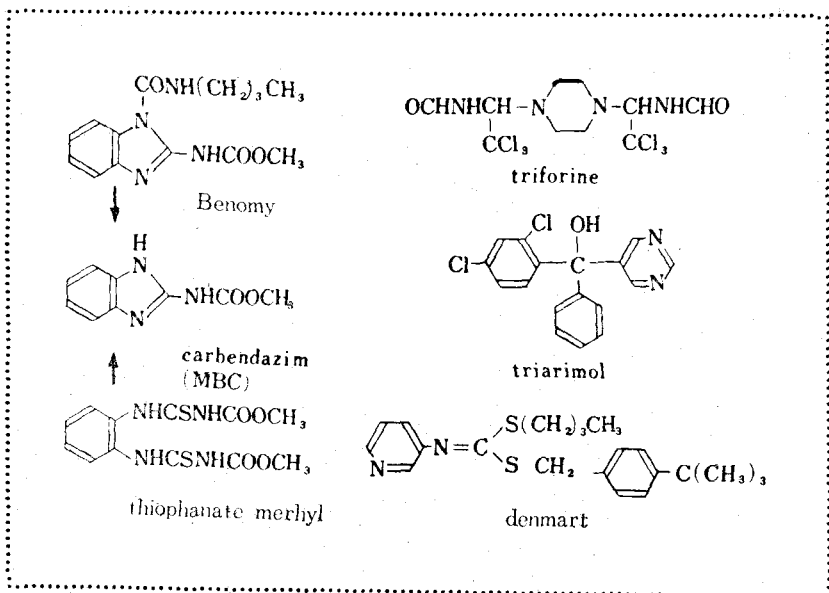
□ 살균제의 작용기구와 사용시 주의점 □

로 없었다. 그러나 옥수수 껍부기 병균(*Ustilago maydis*)의 Carboxin (Vitvax) 내성균은 염색체상 동일 좌위의 변이에 의해서 일어나는 질적으로 큰 변이가 일어난 것도 있다.

(2)는 작용점의 효소량의 증대나 그의 효소반응에 있어 살균제와 경쟁적 관계에 있는 기질(基質)의 생산증대 등 균의 생리작용의 양적 증대에 의한 것으로 오이 흑성병균에 있어서 6-azauracil에 대한 목표 효소가 활성증대하므로써 내성화되는 예를 들 수 있다.

triforine, triarimol 및 denmart는 각각 별개로 개발된 흰가루병 방제 약제이다. 이것은 화학구조상 받드

시 같은 류의 것이라고 생각되지 않았으나 작용기구가 밝혀진 것을 보면 sterol의 생합성을 저해한다는 것이다. 최근의 보고에 의하면 실험적으로 triarimol에 내성을 가진 오이 흑성병균(*Cladosporium cucumerinum*)은 triforine이나 denmart에 대해서도 내성이란 것이 밝혀졌다. 이와같이 같은 작용기구를 가진 약제군 사이에는 그 중 1약제에 대해서 내성을 가지게 된 균은 같은 균의 타 약제에 대해서도 내성을 나타낸다는 것을 알게 되었다. 이와 같은 내성을 교차내성이라 부른다. 실제로 교차내성의 좋은 예는 Benomyl과 thiophanate methyl의 관계이다(표)



두 약제는 화학구조적으로 무관한 것 같이 보이나, 어느 것이나 변환하여 carbendazim(MBC)으로 된 다음 이것이 균의 유사핵분열시 방추사의 형성을 저해하는 것으로 알려졌다.

포장에서의 내성균 생태

내성균 발생

어떤 약제에 대해서 어떤 균이 내성을 갖느냐, 못갖느냐 하는 것은 다음 조건에 의해서 결정된다.

① 약제작용에 관련하는 균의 유전인자가 소수이나 아니냐에 달려있으며, 이것은 약제의 작용점이 한정되었느냐와 관계가 깊은 것이다.

② 그 유전자가 변이하기 쉬우나 그렇지 않느냐와 관계가 깊다.

이상의 두 문제는 순전히 균의 종류와 약제의 종류와의 결합에 의해서 결정될 문제이며, 포장에 있어서는

③ 약제에 의한 균의 도태가 잘 이루어지는가 하는 것이 큰 문제이다. 이것은 약제의 사용법, 사용량 사용회수 및 작물체에서의 약제의 잔효가 관계되고, 그 밖에 균의 증식, 균의 생태 등도 관련되고, 식물 병원균의 번식율이 높은 것, 세대가 빠른 것 등 균이 약제와 접촉할 기

회가 많은 것일 수록 내성균 발생의 가능성은 커진다.

다음 표 1은 약제 내성균의 발생 예이다. 이에 의하면 Benomyl, thiophanate methyl에 대한 내성균 발생의 예가 많으나 모든 균에 대해서 그렇다고는 볼 수 없다. 약제별로 사용 개시부터 효력이 저하는 것이 인정된 년수와 살포회수를 보면 표 2와 같다. 약제 중에는 살포한지 1년만에 살포회수로는 4회 이상 계속 뿌렸을 때 내성화되는 것이 가장 빠른 것이었다.

내성균의 포장에서의 동태

식물 병원균의 약제 내성균주와 감수성 야생균주 사이의 성질의 차이가 약제에 대한 감수성 이외의 어떤 면에서 나타나는가 하는 것이 병을 방제하는데 중요하다. 실험실적으로 얻어진 내성균은 병원성, 포자형성 및 균주생육 등의 관점에서 볼 때 야생균주보다 낮은 경우가 비교적 많이 보고 되어 있다. 그러나 기주에서 분리된 약제 내성균주는 야생균주와 비교할 때 큰 차이가 없는 것으로 알려져 있다. 이것은 자연계에서 살아남은 균은 그 만큼의 능력이 요구되는 것으로 그런 능력이 없는 균은 실험실적으로는 얻어질 수 있으나 자연계에서는 살아남기 어렵

표 1 약제 내성균 발생예

약 제 명	병 원 균	보고된 나라
Polyoxin(항생제)	<i>Alternaria kikuchiana</i>	일본
	<i>Alternaria mali</i>	"
	<i>Botrytis cinerea</i>	" (Strawberry)
Thiophanate(침투성)	<i>Sphaerotheca fuliginea</i>	" (오이·멜론)
	<i>Botrytis cinerea</i>	" (오이)
	<i>Erysiphe cichoracearum</i>	" (가지)
	<i>Sphaerotheca humuli</i>	" (Strawberry)
	<i>Venturia inaequalis</i>	"
	<i>Penicillium italicum</i>	"
	<i>Penicillium fructigenum</i>	"
Benomyl(침투성)	<i>Sphaerotheca fuliginea</i>	"
	<i>Erysiphe cichoracearum</i>	"
	<i>Venturia inaequalis</i>	"
	<i>Botrytis cinerea</i>	" 화란·미국(국화 시콜라멘)
	<i>Cercospora arachidicola</i>	미국(땅콩갈받병)
	<i>Cercospora apii</i>	"
	<i>Cercospora beticola</i>	"
	<i>Colletotrichum musae</i>	서인도제도(Banana)
	<i>Erysiphe graminis</i>	미국(화분과)
	<i>Fusarium oxysporum</i>	미국(Gladiolus)
	<i>Sclerotinia homoeocarpa</i>	" (Dollar rot)
	<i>Sclerotinia sclerotiorum</i>	이스라엘(musk melon)
	<i>Verticillium malthousci</i>	미국(mushroom)
	Oxycarboxin(침투성)	<i>Puccinia horiana</i>
Streptomycin(항생제)	<i>Pseudomonas tabaci</i>	"
	<i>Pseudomonas mori</i>	"
	<i>Pseudomonas syringae</i>	뉴저랜드(peach)
Kasugamycin(항생제)	<i>Pyricularia oryzae</i>	일본
Quinoxaline	<i>Sphaerotheca fuliginea</i>	"
	<i>Erysiphe cichoracearum</i>	"
Morestan	<i>Sphaerotheca fuliginea</i>	"
Bordeux mixture	<i>Phylospora obtusa</i>	미국(apple)
Thiram	<i>Sclerotinia homoeocarpa</i>	"
Dodine	<i>Venturia inaequalis</i>	"

표 2 약제사용 개시로부터 효력저하가 인정된 연수와 살포회수

약 제	연 수		살 포 회 수		병 명
	쪽	평균	쪽	평균	
Polyoxin	3~6	4.5	5~25	11	배 흑반병 사과 반결낙엽병
	1	1	—	—	
Thiophanate methyl	1~3	2	10~20	10	오이 흰가루병
	1	1	5~9	6.5	오이 회색곰팡이병
	3~4	3.5	8~12	10	딸기 "
	2	2	22~23	22	사과 흑성병
	3	3	8~12	10	가지 흰가루병
Benomyl	3	3	8~12	10	오이 흰가루병
Oxycarboxin	1~3	2	5~1	9	국화 흰녹병
Streptomycin	2~3	2	8	—	담배야화병
Kasugamycin	5	5	4~5	4.5	벼 도열병
Formalin	20	20	3~4	3.5	누에 누룩곰팡이병
Quinoxaline	2	2	5~10	5	오이 흰가루병

다는 증거가 된다.

벼 도열병균의 Kasugamycin 내성의 경우, 약제 내성균과 감수성균과의 사이에 성질상 큰 차이가 나타나지 않으나, 내성균발생 지대에서 이 약제의 살포를 멎고 3년이 경과되면 내성균의 생존율이 상당히 저하되었다고 한다. 이 내성균의 포장에서의 발생상황을 조사하여 보면 동일 포장에 내성균과 감수성균이 혼재하나 동일 병반에서는 혼재하지 않았다. 병원성은 내성균과 감수성균 사이에 차이가 없었다. 또 Kasugamycin 내성균과 도열병균 신균계와의 관계를

보면 내성균은 생태형에 관계없이 그 지역에 분포하며, 균계의 범위내에서 출현하는 것으로 추정할 수 있다.

일반적으로 작용기구가 다른 약제를 같이 혼합처리하였을 때의 효과는 내성균의 총수를 감소시키나 감수성균에 대한 방제효과가 보다 높기 때문에 감수성균에 비해서 내성균의 비율이 한층 올라가게 된다. Kasugamycin 살포 중지 후의 내성을 가진 도열병균의 밀도분포를 보면 중지한 다음 해에는 kasugamycin의 효과가 급격히 회복되었으나 그 후의 회복은 완만하였으며, 2년 후

□ 살균제의 작용기구와 사용시 주의점 □

에도 완전 회복이 안되었다.

포장에 있어서의 내성균의 등태는 약제 무살포 조건하에서 내성균 존재비율감소의 경향이 나타나는 예도 있으나 반드시 그렇지 않은 예도 있다. 내성균분포 등태를 지배하는 요인에 관해서는 아직 연구가 적은 실정이다. 이 문제는 병 방제상 중요한 문제이므로 좀더 검토를 요한다.

포장에서의 내성균 대책

발생한 내성균은 ① 그 약제를 연용하는 한 약제 감수성균보다 우세하게 되며 ② 약제 처리를 중지하면 감수성균의 비율이 증가하는 것(kasugamycin 내성 도열병균), 반드시 그렇지 않은 것(polyoxin 내성

배나무 검은무늬병균) 그 약제가 없으면 내성균이 잘 생육할 수 없는 것(약제의존성: Benomyl 내성 잔디설부균핵병균) 등으로 구별되어 포장 내에 존재하는 것으로 정리할 수 있다. 따라서 이에 대한 대책을 들면 다음과 같다.

① 약제의 사용 회수를 줄인다.

② 동일 약제나 같은 작용 기구를 가진 같은 계통의 약제의 연속적인 사용은 절대로 피하고 작용 기구가 다른 계통의 약제를 교호사용 또는 혼합사용 한다.

③ 내성균 출현의 조기 발견에 의한 대처를 해야한다.

④ 약제면에서의 대책뿐만 아니라 비배판리에 의한 병발생 억제, 저항성 품종의 이용 등이 효과적이다.

(생) (활) (과) (학)

<생선냄새는 흰콩으로 제거>

민물고기를 요리하면 비린내가 나서 식성이 좋지 못한 사람은 먹기를 싫어한다.

이런 경우에는 물고기가 완전히 익기전에 흰콩 5~6알을 넣으면 비린내가 완전히 없어진다.

<민물고기의 진흙은 식초로 제거>

민물고기를 소량의 식초가 들어있는 물속에서 헤엄치게 하면

식초가 민물고기의 식도를 자극하여 진흙을 토하게 하고 비린내의 원인인 지방산을 적당히 분해하므로 비린내도 제거된다.

<미꾸라지속의 진흙은 고추로 제거>

미꾸라지나 메기, 뱀장어 뱃속의 진흙을 토하게 하려면 물속에 1~2개의 고추를 찢어 넣고 그 물속에서 헤엄치게 하면 진흙을 토하게 된다.