

# 항균제 내성의 문제점 및 개선방안



김종만

국립수의과학검역원 세균과

## 서론

1928년 Fleming이 페니실린을 발견한 이후 새로운 항생제 및 합성항균제의 지속적인 개발로 세균성질병과의 전쟁에서 지금까지 인간이 우위를 점하여 왔다고 할 수 있다. 그러나 반격에 나선 세균의 변함없는 전략 즉, 항균제 작용에 맞설 수 있는 세균들의 균체구조나 생리기전의 변이 및 항균제를 무력화 시킬 수 있는 효소생성과 내성 유전자 전달에 의한 내성획득 등을 통하여 저항성을 증강시켜 왔으며 약제의 오·남용은 이러한 세균들의 내성획득 전략을 도와주는 결과가 되었다. 이로 인해 최근에는 현재 개발되어 있는 항균제로는 치료가 어려운 super 세균들이 출현하기에 이르렀고 이러한 세균들의 항균제에 대한 내성획득 및 발현 정도가 새로운 항균제의 개발 속도보다 빠르게 진행되는 양상을 보이고 있어 이전에는 손쉽게 치료되던 전염병도 치료할 수 없는 항균제의 암흑기가 오는 것이 아닌가 하는 두려움도 갖게 한다. 특히 사람질병 관련세균들의 내성이 동물약품 사용과 연관성이 있을 것이라는 보고가 발표되고 있는 현시점에서 내성과 관련된 동물약품 사용상의 문제점을 점검하고 이에대한 대책을 수립하는 것이 무엇보다 필요할 것이다.

## ① 가축질병과 관련한 국내 축산업 현황

국가경제의 발달은 급격한 육류소비의 증가를 초래하였고 이에 발맞추어 축산업도 전업 및 기업형으로 규모가 커지면서 각종 전염병도 집단적인 발생을 하고 있으며, 이중에 축산생산성 저하의 주 요인인 소화기, 호흡기같은 만성전염병이 상재화되어 있는 실정이다. 또한 현재의 과학기술로는 일부 질병을 제외하고는 완벽한 효과를 발휘하는 백신개발은 한계가 있으며 더구나 유용한 백신도 접종 기피로 인하여 급·만성전염병이 지속적으로 발생하고 있다. 질병의 예방, 치료를 목적으로 사용하고 있는 항균제의 오·남용으로 인한 내성의 심화로 치료제 사용이 한계에 이르고 있다. 그러나 축산외의 여건 즉, 안전하고 품질좋은 축산물에 대한 국민의 욕구증대와 국제간 무역장벽의 한 방안으로 유해물질 무잔류 축산물 및 주요 전염병 비발생을 요구하는 상황으로 질병과 관련한 우리 축산업은 안팎으로 어려운 상황에 처하여 있는 실정이다.

## ② 동물용항균제 사용실태

질병관리의 기본은 철저한 소독, 차단방역 등으로 동물과 병원체와의 접촉을 최소화하면서 적합한 백신과 항균제를 적용하므로써 전염병 발생을 효과적으로 억제시키는 것이다.

그러나 많은 양축장에서는 이러한 방역위생관리를 소홀히 하고 질병관리를 항균제사용에만 의존하므로써 질병의 예방, 치료효과 감소와 내성균을 양산시키고 있다.

외국과 달리 우리나라에서는 항생·항균제를 규제없이 자유롭게 구입, 사용할 수 있고 정확한 약제감수성 없이 임의로 약제를 선택하여 사용하는 예가 많아 이로인한 오·남용은 내성균 발생의 큰 요인으로 작용하게 된다.

실험실에서 약제선발을 하기 위하여 실시하는 항균물질감수성 시험도 실험실에 따라 종종 부정확한 방법(규정에 맞지않는 두께의 배지 및 균농도 적용)으로 실시하는 경우를 볼 수 있으며, 특히 오염균이나 체내 정상세균총을 원인균으로 오인하여 시험하는 경우가 있는데 이런 경우에는 차라리 감수성시험을 하지않으니만 못한 결과를 얻게될 것이다.

원인균별로 유용한 약제가 선발된 경우에도 부적절하게 사용하는 예가 많아 균의 내성획득을 조장하기도 한다. 이런 예증 가장 흔히 볼 수 있는 것이 용법에 따라 투여하면 효과가 없다고 하면서 규정된 용량을 2-3배 초과하여 투여하는 것으로 이로인한 직접적인 부작용과 함께 고농도의 약제에 내성을 갖는 균을 양산하게

### ❖ 균종별, 축종별, 지역별 항균제감수성 (97. 대한수의학회지 ; 김종만 등)

구 분	시 험 대 상	공시 균주수	공시 약제수	감수성율(%)
균종별 감수성	대장균	338	AM 등 27종	54.0
	살모넬라균	61	"	65.5
축종별 감수성 (대장균, 살모넬라균)	송아지	227		55.4
	돼 지	106	"	57.5
	닭	60		66.5
지역별 감수성 (대장균, 살모넬라균)	강 원	114		53.5
	경 기	56		48.8
	충 남	133	"	42.5
	전 남	27		48.3
	경 남	7		31.0

### ❖ 평판배지 두께에 따른 균발육억제환의 차이

항균제 디스크 (아미카신 등 20종)	평판배지 두께별 억제환 크기									
	2mm		3mm		4mm		5mm		6mm	
	E	S	E	S	E	S	E	S	E	S
억제환(mm)	22.3	29.2	21.7	29.2	21.4	28.5	20.8	26.9	19.8	26.3
평 균	25.7		25.5		24.9		23.8		23.1	

\* E : 대장균, S ; 포도상구균

\*\* 99 대한수의사회지 ; 김종만

❖ 균 농도에 따른 균발육억제환의 차이

항균제 디스크 (페니실린 등 22종)	균농도(MacFarland scale)별 억제환의 크기											
	0.5		2		4		6		8		10	
	E	S	E	S	E	S	E	S	E	S	E	S
억제환(mm)	20.9	29.7	20.4	29.7	19.8	30.0	19.6	27.7	19.5	27.1	18.8	25.9
평 균	25.3		25.1		24.9		23.6		23.3		22.4	

\* E ; 대장균, S ; 포도상구균    \*\* 99 대한수의사회지 ; 김종만

된다. 원인균에 대한 약제의 작용은 체내에 분포하는 약제의 농도와 시간에 따라 크게 좌우되는데 임상적으로 효과가 나타났다고 치료를 조기에 중단하는 경우 사멸하지 않고 잔류하는 내성균이 증식하여 병이 재발하게 된다. 약제 투여간격을 규정된 간격보다 늦게 투여하게 되면 여러시간 균에 영향을 줄 수 없는 저농도의 약제가 잔류하게 되고 균이 이에 적응하게 되어 내성을 얻게 된다.

이외에도 약리작용을 고려하지 않은 마구잡이 식의 약제복합사용은 약제간의 길항작용으로 효과가 감소하거나 체내 잔류농도가 다른 약제의 투여간격 조절에도 문제가 있다. 또한 아직도 유용한 약제가 있는데도 무분별하게 선호한다든가 인체용이나 클로람페니콜 같은 식용동물에 사용이 금지된 약제를 사용하는 경우도 간혹 볼 수가 있다. 이러한 약제사용의 여러가지 문제점중에서 균이 내성을 얻게 되는 가장 흔한 경우가 다양한 농도의 사료첨가제를 장기간 투여하는 것이다. 우리나라는 사료첨가용 항균제를 많이 사용하는 나라중의 하나로 유럽연합(EU)의 경우 4종의 항생제와 2종의 합성항균제만을 사용하지만 우리나라는 축종별로 다소 차이는 있지만 15-31종의 항생제

와 7-8종의 합성항균제가 사료첨가제로 사용되고 있으며 치료용항균제도 다수 이중에 포함되어 있다.

이외에 많은 약제를 임의로 사료첨가하여 사용할 수 있기 때문에 이로인한 내성균 발생이 심각한 상황이다.

③ 내성균 발생기전 및 국내양상

항균물질의 균에 대한 주요 작용기전은 균의 특정부위에 결합하여 균체구조를 파괴하거나 생리기능을 억제하여 살균 또는 정균작용을 발휘한다. 즉, 페니실린, 세파로스포린 같은 베타락탐 항생물질은 균세포벽 합성을 저해하며, 아미노글리코사이드계 (스트렙토마이신 등), 마크로라이드계 (에리스로마이신), 클로람페니콜, 테트라사이클린 등의 항생물질은 단백질 합성을 억제하고, 폴리믹신 등 펩타이드계와 암포테리신 등 폴리엔계 항생물질은 세포막 수송계를 마비시켜 항균효과를 나타낸다. 설폰아마이드와 트리메토프림은 핵산합성을 저해하며 엔로푸록사신 등 퀴놀론계 합성항균물질은 DNA 복제를 방해한다.

균은 이에 대항하기 위하여 베타락탐계 항생제의

유효성분을 불활화시킬 수 있는 베타락타마제 등의 효소를 생산하든가 균체 표면에 있는 항균제 결합부위인 수용체를 변경시키거나 세포외막의 투과성을 감소시켜 약제성분이 균세포내로 침투를 차단하는 등 다양한 기전을 통하여 내성을 발휘하게 된다. 이러한 균의 항균제에 대한 내성형질은 그람음성균과 양성균에서처럼 선천적인 것과 염색체 돌연변이나 전이가 가능한 유전자(plasmid, transposon)를 받아들여 내성을 얻는 후천적인 것 둘로 나눌 수 있으며 이중 내성발현에서 가장 문제가 되는 것이 한 균이 갖고 있는 내성을 다른 균에 전달하여 내성균들을 증폭시키는 것이다. 이에 더하여 한 약제에 내성을 갖게 되면 같은 작용기전을 나타내는 동일계열의 약제뿐만 아니라 작용기전이 유사한 다른 계열의 약제에도 내성을 발휘할 수도 있다는 점이다.

국내 가축에서 분리한 균의 내성양상에서 가장 두드러지는 현상은 약제별 내성균 분포율과 함께 여러 약제에 내성을 나타내는 다제내성균이 과거에 비하여 급격히 증가하는 것이며 이러한 현상은 여러 내성유전자를 갖고 있는 plasmid를 한번에 전달하기 때문이다. 또한 균에 영향을

줄 수 있는 최소량인 최소발육억제농도(MIC)가 많은 약제에서 매우 높게 나타나고 농도로 약제를 투여하여야 만이 약효를 나타내게 되고 이로인하여 양축현장에서는 질병에 효과적으로 사용할 수 있는 유용한 약제를 구하기가 점차 어려워지고 있는 실정이다.

❖ 자돈의 설사분변에서 분리한 대장균 및 살모넬라균의 항균제 감수성

항 균 제	균종별 감수성율 (%)	
	대장균 (90주)	살모넬라균(16주)
Ampicillin	36.9	65.3
Amikacin	96.4	93.8
Cefoperazone	77.9	100
Cefotaxim	95.4	100
Cefomandol	90.7	100
Cefazolin	54.3	91.6
Cefalothin	18.0	84
Cefuloxime	86.6	97.5
Colistin	74.4	100
Erythromycin	0	0
Gentamicin	41.3	100
Kanamycin	28.1	18.8
Neomycin	32.9	37.4
Ciprofloxacin	59.6	100
Nalidixic acid	21.7	45.8
Sulfa/Trimetoprim	35.9	50.0
Triple sulfa.	0	50.0

\* 한국수의공중보건학회지, '97 ; 김종만등

❖ 우유에서 분리한 포도상구균과 연쇄상구균의 분리연도별 약제감수성

항 균 제	연도별 감수성 (감수성 균주수/공시 균주수, %)			
	'87	'88	'89	'90
Ampicillin	174/1,102 (15.7)	113/758 (14.9)	87/490 (17.7)	49/752 (6.5)
Carbenicillin	102/456 (53.0)	-	215/428 (50.1)	165/752 (21.9)
Kanamycin	389/1,102 (35.3)	132/458 (28.8)	96/334 (28.7)	201/752 (26.7)
Streptomycin	80/329 (24.3)	128/673 (19.0)	78/416 (18.7)	54/432 (12.5)
Tetracycline	414/1,102 (37.5)	302/808 (37.4)	136/370 (36.7)	215/752 (28.6)

\* 한국수의공중보건학회지, '92 ; 김종만등

❖ 우유에서 분리한 대장균 49주의 다제내성 양상

약제수	다제내성 양상	균주수	누적율(%)
8약제	Am-Gm-Pc-Cm-Km-Sm-Tc-Na		
7약제	Am-Gm-Pc-Cm-Km-Sm-Tc		
6약제	Am-Gm-Pc-Km-Sm-Tc		
5약제	Am-Gm-Cm-Km-Tc		
	Am-Pc-Cm-Km-Tc		
	Am-Pc-Km-Sm-Tc		
	Gm-Pc-Cm-Km-Tc		
4약제	Pc-Cm-Km-Sm-Tc		
	Am-Pc-Sm-Tc		
	Gm-Km-Sm-Tc		
	Cm-Km-Sm-Tc		
	Gm-Cm-Km-Tc		

\* 한국수의공중보건학회지, '97 ; 오승섭 등

❖ 국내분리 대장균과 외국에서 분양받은 표준 대장균주의 MIC 비교

항균제	MIC 범위		MIC <sub>50</sub>		MIC <sub>90</sub>	
	표준주	분리주	표준주	분리주	표준주	분리주
Amoxicillin	0.5-128	0.05-500	4.0-32	>250	8.0-128	>500
Amikacin	0.06-4	0.09-62.5	0.5-2.0	15.6	1.0-4.0	31.2
Kanamycin	0.12-128	1.56-250	1.0	62.5	16.0	>250
Oxytetracycline	4.0	1.56-250	-	>250	-	>250
Doxycycline	1.74	3.12-250	-	62.5	-	125

\* 대한수의학회지, '97 ; 김종만 등

❖ 대장균의 항균제별 최소발육억제농도(MIC) 분포

항균제	최소발육억제농도에 대한 대장균 분포율(%)					
	1,000ug/ml	500	250	100-125	50-62.5	<31.2
Amoxicillin	0	54.5	1.1	2.3	3.4	38.7
Ampicillin	50.0	4.5	1.1	0	2.3	42.1
Amikacin	0	0	0	0	3.4	96.6
Gentamicin	0	0	0	0	27.3	72.7
Kanamycin	0	0	57.9	0	1.1	41.0
Neomycin	0	0	0	47.7	7.9	44.4
Cefazolin	0	0	1.1	1.1	5.7	92.1
Erythromycin	0	15.9	4.5	22.7	38.6	18.3
Oxytetracycline	0	0	90.9	1.1	0	8.0
Doxycycline	0	0	6.8	10.2	50.0	33.0
Sulfamethazine	100	0	0	0	0	0
Norfloxacin	0	0	0	0	0	100
Nalidixic acid	0	71.6	1.1	2.3	2.3	22.7

\* 대한수의학회지, '97 ; 김종만 등

㉑ 항균제 과다사용에 따른 문제점

항균제 과다사용으로 인한 문제점에서 가장 먼저 대두되는 것이 우유, 고기, 계란 등의 축산물에 대한 약제의 잔류이다. 치료약제의 가장 기본은 “선택독성” 즉, 동물에는 무해 하면서 세균에만 유해하게 작용하는 것이지만 이렇게 완벽한 약제는 없기 때문에 가능성은 매우 희박하지만 잔류하는 약제에 의한 과민 반응, 빈혈, 신장독성, 신경독성, 발암성, 최기 형성 등의 부작용을 우려하여 식품공전에 식육에서는 겐타마이신 등 50종, 우유에서는 페니실린 등 7종의 항생제 및 합성항균제에 대한 잔류허용기준을 설정하여 시행하고 있다. 약제의 축산물잔류와 더불어 점차 심각성을 더해가는 것이 동물약품 사용과 관련하여 사람에게 내성균이 전달된다는 의혹이다. 이러한 관련성이 역학적으로 명쾌하게 입증된 바는 없지만 많은 연구에서 개연성을 주장하고 있으며 실제로 유럽연합에서 96년에 동물에서 사료첨가제로 사용하는 Avoparcin이 사람의 질병관련 연쇄구균의 Vancomycin에 대한 내성증가와 관련이 있다하여 동물용사료첨가제로 사용을 금지시킴에 따라 한국에서도 97년에 이의 사용을 금지시킨 바 있으며, 다시 유럽연합에서 99년에 Bacitracin, Virginiamycin, Tylosin, Spiramycin을 추가로 사료에 첨가사용을 금지시키는 등 동물로부터 사람에게 내성균 전파를 막기 위한 제제 조치를 강화하고 있는 실정이다. 또한 최근에는 특수한 다제내성 양상(ACSSuT; ampicillin, chloram-phenicol, streptomycin, sulphonamide,

tetracycline)을 나타내는 난치성의 식중독균인 살모넬라균(*Salmonella enterica* Typhimurium DT104)이 가축, 특히 소에서 유래하는 것으로 보고하는 등 동물약품사용과 사람의 난치성 내성균발생과의 상관성에 점차 관심이 높아가고 있다.

항균제 과다사용은 또한 동물에 직접 중독증 등의 부작용을 유발할 뿐만 아니라 체내 정상 세균총을 사멸시켜 잠재세균에 의한 새로운 질병이 발생하게 되고, 사용약제에 감수성이 있는 세균은 모두 사라지고 내성이 있는 균들만이 증식하게 되므로서 내성균 만연을 촉진시켜 치료효율 및 내성균 전달율에 영향을 미치게 된다. 일부 항균제는 동물의 각종 면역세포 기능을 저하시켜 질병에 대한 저항성을 감소시키기도 한다.

## 5 개선대책

**사양관리 개선** ; 양축현장에 HACCP 제도를 조기에 정착시키고, 종축장 질병청정화, 우수 양축장 인증제 확대실시 및 인센티브 부여 등의 방법에 의한 위생적인 사육환경 개선을 유도하여 근본적인 질병발생을 억제하므로서 약제 사용을 감소시켜 나가야 한다. 약제를 사용할 경우에는 정확한 감수성시험에 의하여 유효한 약제를 선별하고, 광범위항균제 보다는 협범위항균제의 우선사용, 내성균 발생을 억제시킬 수 있는 복합약제(예; Ampicillin/ sulbactam) 사용, 그리고 신약제 사용보다는 기존의 유용한 약제를 단계적으로 사용하는 등으로 가능한한

내성균 발생을 억제할 수 있도록 한다.

**제도개선** ; 항균제의 자유로운 구입, 사용의 점진적인 규제로 약제의 오·남용을 막고, 항균제 생산 및 사용의 순환제(일정기간동안 기존에 사용하던 약제와 계열이 다른 약제로 교체사용 하므로서 내성균을 감소시키는 제도) 도입으로 내성균 발생을 억제하고 약제의 효용성을 극대화하여야 할 것이다. 또한 치료용 항균제의 사료첨가 사용을 억제하고 약효재평가를 통한 질병별, 원인균별 유용한 약제의 사용도 도모하여야 한다.

**기술개발** ; 내성균발생 억제를 위한 기술개발의 기본방향은 항균물질 사용을 감소시킬 수 있는 효율성이 높은 질병예방 기술과 대체 치료제 개발이다. 질병발생을 사전에 예방할 수 있는 고효율 백신으로 유전자재조합기법을 이용한 생독순화백신, 유전자도입 수용체백신, subunit vaccine 개발연구가 활발히 진행되어 일부 실용화가 되고 있으며 동물의 내병성 유전자 분석 및 조절로 특정질병에 저항성이 강한 품종을 개발하는 연구가 진행되고 있다. 항균물질 대체치료제 개발연구로서 식물, 미생물, 생화학물질, 미네랄 등의 유효성분을 추출, 정제하여 만든 물질을 이용하여 면역세포 기능을 증강시켜 질병을 예방, 치료하는 면역증강제 및 난황항체, 단크론항체, 초유, 말 혈청 제제 등 특이항체를 이용하여 질병을 효율적으로 치료할 수 있는 면역제제, 그리고 유산 등의 균발육억제물질 생성과 병원체와의 영양

및 생존공간 경쟁을 통한 길항작용을 이용하여 소화기질병 치료, 예방과 생산성을 향상시키는 생균제가 사용 또는 개발되고 있다.

## 결론

세계는 지금 2000년을 제대로 인식하지 못하여 발생하는 컴퓨터의 오작동 문제(Y2K, Millennium bug)를 해결하기 위하여 전쟁상황을 방불케 하는 비상대책 마련에 총력을 기울이고 있다. 그러나 미생물과의 전쟁을 하고 있는 의·약학 분야에서는 다가오는 2000년

이 내성균과의 힘겨운 싸움이 되는 새로운 1000년이 될것으로 예견하고 이에대한 대책을 준비하고 있다. 내성균이 발생하면 각종 매체와 교통수단 등을 통하여 사람과 동물, 지역과 지역 및 국가와 국가로 신속하게 확산되기 때문에 이러한 내성균 문제는 사람과 동물, 지역이나 국가의 독립된 문제가 아니고 모든 분야에서 범세계적으로 대처하여야 할 난제이다. 따라서 우리 수의학 분야에서도 제도개선, 기술개발 및 양축장 위생관리원칙 실천 등 이에대한 대책을 철저히 수립, 추진하여야 할 것이다.

안전하고 확실한 소동물 전용 마취제

# 조 레 틸

# virbac

### 1. 안전합니다.

조레틸은 Tiletamine과 Zolazepam의 합제로서 상호보완작용으로 부작용이 거의 없으며 간이나 신장의 독성이 없습니다.  
또한 심장 및 순환계의 억압현상이 나타나지 않으므로 쇼크 및 발작증세가 일어나지 않습니다.

### 2. 신속합니다.

조레틸은 근육주사시 3~5분, 정맥주사시 1분 이내에 마취유도가 이루어지며 근육이완현상이 나타납니다.

### 3. 확실합니다.

조레틸은 주사즉시 근육이완이 확실하게 나타나므로 개복술등 외과적 수술시에 최상의 상태를 나타냅니다.

### 4. 통증이 없습니다.

조레틸은 Tiletamine과 Zolazepam의 상호작용으로 깨어날 때 통증이 없어 요동하지 않고 깨어나며 정상회복을 신속하게 합니다.

### 5. 편리합니다.

개, 고양이 뿐만 아니라 야생동물에게도 적용되는 제품이며, 투여방법도 정맥, 근육주사중 편리한 경로로 원하는 목적에 맞게 단순한 진정효과에서부터 개복술등의 외과적 수술의 심도깊은 마취까지 다양하게 적용할 수 있습니다.