



한·일양국의 Fluroquinolones제의 사용량을 통해 본 내성관리 수준의 비교

이인호 대한약돈협회 방역대책위원회 약제분과위원회 자문위원

서론

퀴놀론계 항균제(New Fluroquinolones)는 우리나라에서는 1987년, 일본에서는 1991년에 소, 돼지 및 닭용의 엔로플록사신(Enrofloxacin)제제가 승인된 이래, 현재까지 동물용 퀴놀론계 항균

제로서 일본에서는 엔로플록사신을 비롯해서 오픈플록사신, 오르비플록사신, 다노플록사신, 디플록사신 및 노플록사신(計 6성분)이 세균감염증의 치료에 사용되고 있다.

이에 비해서, 우리나라는 2008년 7월 1일부터는 노플록사신, 씨프로플록사신, 오픈플록사신, 페

플록사신(計 4성분)과 같은 인수공용 퀴놀론계 항균제는 모두 제조와 수입이 전면 금지되고, 동물전용의 엔로플록사신, 오르비플록사신, 다노플록사신, 말보플록사신과 같은 신퀴놀론계 항균제(그림1)와 옥소린산과 플루메킨과 같은 구퀴놀론계 항균제(Old Quinolones)만이 2009년부터 서류상의 재평가를 거쳐 사용가능하게 되어 2009년 이후에는 우리나라도 퀴놀론계 항균제의 사용량이 감소되는 추세를 나타내는 통계수치가 나올 것인지에 대해 지켜보아야 할 지경에 이르고 있다.

일본에서는 소에서는 폐렴 및 대장균성 설사를 적응 증으로 한 강제 경구투여제와 주사제가, 돼지에서는 세균성 설사, 마이코플라즈마 폐렴 및 흉막폐렴을 적응 증으로 한 음수첨가제와 주사제가, 닭에서는 대장균 및 호흡기성 마이코플라즈마 병을 적응 증으로 한 음수첨가제가 유통되고 있다.

우리나라는 이에 비해서, 일본을 비롯한 선진 축산국가에서는 이미 박멸단계에 들어서 질병전문 교재에서조차도 기술을 발견하기가 어려운 추백리나 닭 티푸스(FT)와 같은 세균성 질병과 유행염 치료를 비롯해서 수의사의 처방 없이도 일본에 비해서(NVAL, 2007) 매우 광범위한 분야에서 오·남용되고 있는 것이 현실이고, 세균성 질병과 지표세균에 대한 내성율도 매우 높은 것으로 모니터링(Monitoring)되고 있다(FSC, 2007; 홍준배 등, 2007).

사람의 캄필로박터증 중, 특히 중증환자는 마크로라이드계 약제나 퀴놀론계 항균제

(Fluroquinolones) 로 치유되기 때문에, 이러한 약제에 대한 내성수가 증가하면 치료효과에 영향을 미친다.

또한, 퀴놀론계 항균제내성 캄필로박터 감염에 의해서, 발병기간이나 입원기간의 연장이 보고되고 있다(Engberg등, 2004; Nelson등, 2004).

미국 FDA CVM에서는 2005년 9월에 최종적으로 가금의 세균성 감염증의 치료를 목적으로 한 엔로플록사신(Enrofloxacin, ERFX)의 경구액제의 유통 및 사용을 금지시키기로 최종 결정을 내린 바 있다.

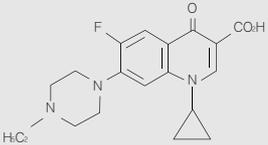
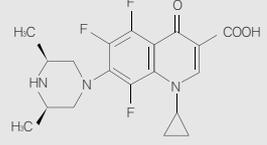
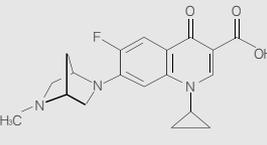
일본에서는 현재, Fluroquinolones(FQ)제를 포함한 항균성물질을 식용동물에 사용함으로써 식중독균 등이 약제내성 화되어, 식품이나 축산물을 통해서 “사람의 건강에 미치는 위험에 관한 식품 건강영향평가”가 내각 부 식품안전위원회에 의해 실시되고 있으나(境 政人,2005), 우리나라는 아직 이 수준에 이르지 못하고 있다.

따라서, 본고에서는 2009년부터 국내에서 실시되는 퀴놀론계 항균제 재평가실시와 관련하여 일본의 퀴놀론계 항균제관련 최신정보의 수집, 분석을 통한 고찰을 통해 국내의 실정과 비교분석을 실시함으로써 이해를 돕고자 한다.

1. 동물전용 퀴놀론제의 사용량 비교를 통한 한·일양국의 평가

퀴놀론제(Quinolones)는 날리딕산(Nalidixic acid)으로부터 시작되는 일련의 화학합성제로서, 양호한 경구흡수성과 조직이행 성 때문에, 전신성 세균감염증에 사용되고, 구 퀴놀론제(날리딕산,

그림 1. 동물용 퀴놀론계 항균제 개요(이인호 작성, 2008)

일반명	엔로플록사신(ERFX)	오르비플록사신(OBFX)	다노플록사신(DNFX)
화학명	1-Cyclopropyl-7-(4-ethyl-1-piperazinyl)-6-fluoro-1, 4-dihydro-4-oxo-3-quinoline carboxylic acid	1-cyclopropyl-5,6,8-trifluoro-1,4-dihydrp-7-(cis-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-4-oxoquinoline-3-carboxylic acid	(1S)-1-Cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-7-(5-methyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-4-oxo-3-quinolinecarboxylic methanesulphonate
분자식	C ₁₉ H ₂₂ FN ₃ O ₃	C ₁₈ H ₂₀ FN ₃ O ₄	C ₁₉ H ₂₀ FN ₃ O ₃ -CH ₄ O ₃ S
분자량	359.39	361.37	453.49
구조식			
국내 사용허가여부	사용가능	사용가능	사용가능
인체용 퀴놀론 항균제와의 교차내성	대사물질인 시프로플록사신과의 교차내성이 보고됨	보고된 사례가 거의 없음	보고된 사례가 거의 없음
국내 판매현황과 재평가 여부	판매의 주류를 이루고, 2009년의 재평가 최우선 대상임	미미하고, 2009년부터 재평가 대상임	미미하고, 2009년부터 재평가 대상임
비 고	<p>1) 국내에서는 2008년 7월부터 인수공용으로 사용이 허가된 시프로플록사신, 오픈록사신, 노플록사신, 페플록사신 등, 4종, 134품목의 퀴놀론 항균제(Fluroquinolones)가 수출용을 제외하고는 모두 사용금지 되는 것으로 확정되어, 이들 성분을 판매하는 동물약품업체들이 형평성의 원칙을 내세워 동물용 엔로플록사신으로의 허가개방을 요구하고 있으나, 국립수의과학검역원에서는 이에 대한 공식적인 입장표명을 유보하고 있는 상태임.</p> <p>2) 현재, 동물용 엔로플록사신에 대한 내성과 잔류문제가 선진축산국가에 비해서 심각한 지경에 이르고 있는 것으로 확인되고 있는 국내에서 사용이 금지되는 인수공용 퀴놀론 항균제를 모두 동물용 엔로플록사신으로 허가전환 해주었다고 가정할 때, 사용량과 내성 및 잔류위반율은 정비례할 가능성이 매우 높기 때문에, 기존보다 내성, 잔류문제가 더 심각해질 가능성을 사전에 방지하는 차원에서 Mutant Prevention Concentration(MPC)을 비롯한 생체평가방법의 도입을 위한 관련정보와 기술의 축적이 요망되고 있음.</p>		

옥소린산, 플루메퀸)와 신 퀴놀론제(엔로플록사신, 오르비플록사신, 파라도플록사신, 이바도플록사신 등)로 크게 나누어지고 있다.

신 퀴놀론제(Fluroquinolones)는 퀴놀론의 구조 중에 불소(F)가 도입된 것이기 때문에, 녹농균을 비롯한 그람 음성 균으로부터, 그람 양성균에 이르는 광범위한 항균범위를 지닌다.

퀴놀론제의 표적(Targets)은 DNA Gyrase와 Topoisomerase IV(Topo IV)이다. 여기에는 DNA의 복제에 요구되는 Supercoiling구조의 형성(DNA Gyrase)과 복제종료 후의 DNA쇠사슬의 분리(Topoisomerase IV)에 작용한다.

2개의 Subunit 각 2분자로 이루어지고, DNA Gyrase에서는GyrA와 GyrB, Topoisomerase IV에서는 ParC와 ParE라고 불리는 유전자가 encoded 되고 있다.

주요한 퀴놀론 내성기구인 표적의 돌연변이(突然變異)에서는 DNA Gyrase(GyrA와 GyrB 단백질) 또는 Topoisomerase IV(ParC와 ParE)단백질과 DNA가 결합하는 부위근처에 위치하는 퀴놀론 내성결정영역(Quinolone resistance determinihg region:ORDR)의 점변이(點變異)에 의해 내성화가 일어난다.

식용동물에서의 동물전용의 엔로플록사신(ERFX)의 사용허가는 우리나라는 1987년부터 원조 엔로플록사신이 승인되었고, 1996년부터 원료 특허기간이 만료됨으로써 중국산 원료인 복제 엔로플록사신의 시장진입이 공식으로 허용되어 현재 많은 수의 동물약품업체들이 허가승인을 받고 있는 상태이다.

이에 대해서 차별화된 마케팅 전략을 구사하기 위해 동물전용이 아닌 이번에 전 축종 금지조치를 당한 4종의 인수공용의 퀴놀론계 항균제(씨프로플록사신, 노플록사신, 오플록사신, 플록사신)를 주로 판매하던 동물약품업체들이 이번 금지조치에 대한 반발로서 퀴놀론계 항균제 사용승인허가의 보류해제를 요구하면서 대응논리로서 요구하는 것이 2008년 7월 1일 이후부터 동물전용 엔로플록사신으로의 판매가 가능하도록 하는 허가승인 요구이다.

이러한 요구자체의 배경과 현재 동물약품업체가 처한 어려움은 충분히 공감을 하는 부분이 있으나, 문제는 선진 축산국가에서는 유례를 발견하기 힘든 동물전용 엔로플록사신 사용 천국이 현실로 나타났다고 했을 때, 과연 국민들의 안전에는 별로 영향을 주지 않는다는 과학적 증거자료를 공개적으로 제시할 수 있느냐 하는 것이다.

현재도 우리나라는 퀴놀론계 항균제의 사용량과 내성율이 선진축산국가에 비해서 단연 높은 수치를 기록하고 있는 국가의 하나라는 것이 국립수의과학검역원(2007)과 동물약품협회(2007)의 공식발표 자료의 분석을 통해서도 확인이 되고 있다(표1).

이에 비해서 2003년 기준으로 5.7톤의 사용량으로 2007년 말 비공식통계를 기준으로 53톤을 사용한 우리나라에 비해서 1/10의 사용량에 불과한 일본에서는 항균성물질을 식용동물에 사용함으로써 출현된 약제내성균에 의한 사람의 건강에 미치는 위험(Risks)에 대해서 내각부 식품안전위원회(FSC)에 의해 식품건강영향평가가 행해지고

표1. 퀴놀론계 항균제의 원료유통량(실량)

국가	종류	연차	원료유통량(kg)					
			합계	소		돼지	닭	산란계
				비육우	젖소		육용계	
일본	ERFX	2001	2021	171	176	223	1450	-
		2002	1641	411	259	216	377	-
		2003	2862	244	381	246	1990	-
	OFLX	2001	1098	-	-	-	1098	-
		2002	166	-	-	-	166	-
		2003	885	-	-	-	885	-
	OBFX	2001	494	147	49	298	-	-
		2002	362	27	18	317	-	-
		2003	500	57	38	406	-	-
	DFLX	2001	1	-	-	1	-	-
		2002	보고없음	-	-	보고없음	-	-
		2003	163	-	-	163	-	-
	DNFX	2001	108	15	15	70	8	-
		2002	105	16	16	74	-	-
		2003	80	12	12	56	-	-
	NFLX	2001	1982	-	-	701	1025	256
		2002	1828	-	-	914	731	183
		2003	1305	-	-	419	709	177
합계(2003)			5795	313	431	1290	3584	177
한국	성분		연도별 판매실적(단위 : kg)					
			2006년	2005년	2004년	2003년	2002년	
	Ciprofloxacin		6,769	6,846	7,472	5,441	6,012	
	Danofloxacin		14	16	23	23	27	
	Enrofloxacin		24,138	31,294	24,971	18,598	21,143	
	Norfloxacin		6,967	6,494	4,405	2,422	4,081	
	Ofloxacin		720	706	681	612	860	
	Orbifloxacin		35	20	22	30	49	
	Perloxacin		1,302	1,668	1,937	871	1,356	
합계(13종)		47,637	52,854	44,509	32,726	40,795		

주 : 한국(국회제출자료, 2007)과 일본(식품안전위원회, 2007)의 자료를 근거로 해서 작성

있으며(표2), 관련내용은 홈페이지(www.fsc.go.jp)를 통해 계속해서 소개되고 있다.
2006년(平成18년)도에 (사) 축산생물과학연구

소에 의해서 완료된 「항균성물질 억제내성 발생평가 정보정비 위탁사업보고」의 결론을 소개하면 다음과 같다.

표 2. 항균성물질 억제내성평가 정보정비 위탁사업보고(2006년)

1 FQ제 투여시험 시험군의 구성

동물	투여된FQ제	투여기간	투여경로	투여량
닭	엔로플록사신	3일간	음수첨가	50ppm
	오플록사신	3일간	음수첨가	50ppm
소	엔로플록사신	3일간	경부피하	2.5mg/kg
	다노플록사신	3일간	근육내	2.5mg/kg
돼지	엔로플록사신	5일간	경부근육내	5mg/kg
	노플록사신	5일간	사료첨가	5mg/kg

2 동물 간에 있어서 FQ내성캠필로박터의 수평전파

동물	엔로플록사신 투여의유무	전파일	전파빈도
닭	무	4일째	4/5
	유	4일째	5/5
소	무	3일째	3/6
	유	2일째	3/6
돼지	무	1일째	5/5
	유	1일째	5/5

3 FQ제투여에 의한 동물장관 내 캠필로박터의 내성화

동물 (사육현대)	사용된FQ제의종류	내성균출현일 (FQ투여후)	내성균출현빈도 (내성균출현개체/공시개체)
닭 (단사)	엔로플록사신	2일째	5/8
	오플록사신	4일째	1/8
소 (단사)	엔로플록사신	4일째	3/4
	다노플록사신	4일째	3/4
돼지 (군사)	엔로플록사신	4일째	5/5
	노플록사신	3일째	5/5

- 닭, 소 및 돼지 모두의 대상동물에 대해서도 Fluroquinolones(FQ)제를 투여할 때, 내성화된 장관 내 캄필로박터가 출현하였다. 한편, 대장균 및 장(알)구균에 대해서는 투약 시험 중에 FQ에 대한 내성균은 출현하지 않았다.
 - 소 및 돼지에 있어서는 FQ제의 성분에 의한 내성균 출현빈도의 차이는 거의 인정되지 않았다.
 - 닭 및 소로부터 분리된 내성주의 gyrA유전자를 조사한 경우, 퀴놀론 내성결정영역의 86位의 스프오닌이 이소루신으로 변이되었다(ACA→ATA).
- FQ내성 캄필로박터 보유개체에 비 보유개체를 동거(同居)시킨 경우, 닭, 소 및 돼지 모두의 동

물에서 내성균의 전파가 인정되었다. 일본의 경우에는 2007년 12월 일본 동물의학 품검사소(www.maff.go.jp/nval/로 홈페이지 주소가 개정됨)에서 발간되는 動藥檢 NEWS지에 공식 발표된 약제 감수성 자료에서 보는 바와 같이 FQ제에 대한 내성율이 우리나라에 비해 매우 낮은 선진 축산국가 수준임을 확인할 수 있다(표3). 5년마다 실시되는 동물용의약품 재평가 시에도 실제 시험된 자료를 수반해야 하기 때문에 많은 비용이 들어가는 것은 물론, 허가 시에도 원조 제품은 5천만 원 이상, 복제 제품도 2천만 원 이상의 비용이 기본적으로 들어가는 것으로 알려지고 있기 때문에, 현재도 일본의 경우에는

표 3. 일본 동물의학품 검사소의 병원성 세균에 대한 약제 감수성 발표자료(2006년)

1 살모넬라의 약제감수성(n=111)

	Range (µg /ml)	MIC5 (µg /ml)	MIC90 (µg /ml)	브레이크포인트 (µg /ml)	내성 진주수	내성률 (%)
ABPC	0.25->512	1	>512	32	20	26.1
CEZ	2->512	1	4	32	4	3.6
DSM	2->512	32	512	32	61	63.0
KM	0.5->512	2	>512	64	25	22.5
GM	0.5-589	1	2	16	5	4.5
CL	0.5-8	1	1	16	0	0.0
CP	1-512	4	256	32	10	17.1
OTC	0.6-256	1	256	16	51	45.0
BCM	16->512	16	32	123	7	6.3
NA	2->512	4	256	32	20	18.0
ERFX	≤0.125-2	≤0.125	0.5	2	1	0.9
TMP	≤0.125->512	0.5	>512	16	18	16.2

표 3. 일본 동물약품 검사소의 병원성 세균에 대한 약제 감수성 발표자료(2006년)

2 살모넬라의 약제감수성(n=111)

	Range($\mu\text{g}/\text{mL}$)	MIC50($\mu\text{g}/\text{mL}$)	MIC90($\mu\text{g}/\text{mL}$)	브레이크포인트 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	내성 진주수	내성률 (%)
ABPC	2->512	>512	>512	32	20	71.4
CEZ	1->512	2	>512	32	10	86.7
KM	≤ 0.125 ->512	2	>512	64	9	32.1
FM	≤ 0.125 ->512	2	128	16	8	28.6
OTC	1-512	128	256	16	17	60.7
CP	1-512	8	256	32	4	14.3
FFC	2-16	8	8	32	0	0.0
CL	0.5-4	1	1	2	1	3.6
NA	2->512	64	>512	32	14	50.0
ERFX	≤ 0.125 -16	≤ 0.125	8	2	5	17.9
TMP	0.5->512	2	>512	16	8	28.6

3 살모넬라의 약제감수성(n=111)

	Range($\mu\text{g}/\text{mL}$)	MIC50($\mu\text{g}/\text{mL}$)	MIC90($\mu\text{g}/\text{mL}$)	브레이크포인트($\mu\text{g}/\text{mL}$)	내성 진주수	내성률 (%)
ABPC	2-4	2	2	32	0	0.0
CEZ	1-2	1	2	32	0	0.0
DSM	1-4	2	2	32	0	0.0
GM	0.5-2	0.5	1	16	0	0.0
KM	1-4	2	2	64	0	0.0
OTC	1	1	1	16	0	0.0
CP	8	8	8	32	0	0.0
BCM	16-32	32	32	128	0	0.0
CL	0.5-1	1	1	2	0	0.0
NA	2-4	4	4	32	0	0.0
ERFX	≤ 0.125	≤ 0.125	≤ 0.125	2	0	0.0
TMP	0.25-1	0.5	0.5	16	0	0.0

4 살모넬라의 약제감수성(n=111)

	Range($\mu\text{g}/\text{mL}$)	MIC50($\mu\text{g}/\text{mL}$)	MIC90($\mu\text{g}/\text{mL}$)	브레이크포인트($\mu\text{g}/\text{mL}$)	내성 진주수	내성률(%)
PC	≤ 0.125 -16	≤ 0.125	0.5	0.25	1	3.1
CEZ	≤ 0.125 -0.6	0.5	1	32	0	0.0
OTC	≤ 0.125 -256	0.25	16	16	4	12.5
DSM	0.5-512	4	8	32	3	9.4
KM	≤ 0.125 -256	2	2	6.4	2	6.3
GM	≤ 0.125 -32	0.25	0.5	16	1	3.1
EM	≤ 0.125 ->512	0.25	0.25	8	2	6.3
ERFX	≤ 0.125 -06	≤ 0.125	≤ 0.125	4	0	0.0

FQ제에 대한 복제 제품이 등장하지 못할 정도로 엄격한 관리를 하고 있다.

이에 비해, 일본에 비해서는 제반여건이 열악(劣惡)한 우리나라에서도 2009년부터 FQ제에 대한 재평가 실시 대상제제품목이 국립수의과학검역원에 의해서 예시되고 있으나, 일본의 경우에서 보듯이 실증 시험자료와 MPC와 같은 새로운 생체시험방법을 비롯한 선진 축산 국가의 수준으로 도약하기 위한 평가방법에 필요한 기술과 정보의 축적 없이, 우리나라와 같이 자료제출 만으로 재평가를 실시를 하고자 하는 것은 수박 겉 핥기식의 수준에서 안주(安住)하는 것에 지나지 않는다고 해도 과언이 아니다.

따라서, 우리나라에서도 내부적인 여건만을 표면적인 이유로 내세울 것이 아니라, 우리나라보다 국력이 떨어지는 동남아 국가의 경우는 물론이고, MPC와 관련된 학술논문을 미국 수의학회지(AJVR)를 비롯한 국제학술지에 발표하고 있는 중국의 사례에서 보듯이, 독일을 비롯한 선진 축산국가로부터 관련 정보와 실제 평가방법의 습득을 위한 적극적인 노력을 기울여야 할 것으로 여겨지고 있다.

2. 퀴놀론계 항균제에 대한 내성획득기전

퀴놀론 내성획득기구는 표적(DNA Gyrase 및 Topoisomerase IV)의 변이와 약제의 표적에서의 到着沮止(외막투과의 저해와 배출의 亢進)이 알려지고 있다.

캠필로박터에서는 전술의 약제표적의 돌연변이

가 가장 주요한 퀴놀론 내성획득기구이다. 살모넬라나 대장균의 퀴놀론 내성 주에서는 GyrA의 ORDR에 1개소의 변이가 보이고, Fluroquinolones 내성 주에서는 GyrA이외에 ParC의 변이가 인정되고 있다. 그러나, 캠필로박터에서는 GyrA의 ORDR에 있는 1개 소(所)의 변이로, Fluroquinolones내성을 획득한다.

그 외에도, 캠필로박터가 유전자수복효소가 결여되고 있는 것과 관련된도 나타나고 있다.

이것은 캠필로박터가 살모넬라나 대장균에 비해서 용이하게 Fluroquinolones내성을 획득하는 요인으로 고려되고 있다.

캠필로박터의 퀴놀론 내성 주(株)에서는 ORDR의 점 변이의 위치와 종류에 의해서, 다양한 내성 수준으로 된다. C.jejuni 에서 가장 고 빈도(高 頻度)로 인정되고 있는 86위의 변이에서는 Thr→Ile의 변이에서는 고 수준내성을 나타내지만, Thr→Lys에서는 중 수준의 내성을 나타낸다.

또한, 90位 (Asp→Asn)에서는 중 수준 내성을 나타낸다. 이러한 변이주는 Fluroquinolones劑에 대해서도 내성(耐性)이지만, 86位의 Thr→Ala에서의 변이 주는 날리딕산에만 변이를 나타낸다.

기타, 약제의 표적에서의 도적저지로서, 약제배설체계 CmeABC의 관여가 알려지고 있다.

CmeABC는 수송 단백질(CmeB), 막 융합단백질(CmeA)과 외막인자(CmeC)로 구성되고, 그 유전자는 염색체상에 존재해서, 전사 수용체(CmeR)에 의해서 제어(制御)를 받는다.

GyrA의 ORDR에 변이를 갖는 주는 CmeABC와 공동으로 고 수준의 내성을 나타낸다.

3. 한·일 양국의 식용동물유래 억제내성균의 위험관리의 현상 및 과제

퀴놀론계 항균제(Fluroquinolones, FQ)는 의료 및 수의진료 상, 매우 중요한 항균제로서, 일본의 경우에는 제1차 선택약이 무효한 증례(症例)에서의 사용(제2차 선택 약), 억제감수성시험을 행한 뒤에 사용량 및 필요최소한의 사용하는 등의 내용이 첨부문서의 사용상의 주의에 기재되고 있다.

그 외, 동물용의약품제조 판매업자에서의 제조 판매후의 판매량이나 내성균의 발현상황의 상세한 조사가 의무화되고 있다,

통상, 모든 동물용 항균제는 억제내성의 발현에 유의한 승인심사, 제조판매후의 조사에 대한 안전성평가, 약사법 및 수의사법에 기초한 항균제를 포함한 동물용의약품의 적정사용 등의 철저 등이 도모되고 있다.

사람의 의료 면에서도 중요한 퀴놀론계 항균제(Fluroquinolones)는 특별한 항균제로 다루어지고 있다.

금후(今後), 식품안전위원회에서 나오는 위험평가결과에 기초해서, 필요에 응한 위험관리(Risk Managements)의 강화가 도모되고 있는 것으로 보고되고 있다(境 政人, 2005).

비단, 일본뿐만 아니라 독일을 비롯한 EU의 선진축산국가에서는 우리나라보다 퀴놀론계 항균제의 사용량이나 내성관리 면에서 매우 우수한 상태를 유지하고 있음에도 불구하고, 사람의 안전에 미치는 영향을 고려하여 관리수준을 대폭 강화하고 있는 추세인데 비해서, 우리나라의 동물약품업계에서서는 오히려 관리수준의 강화에는 이면에

서 극력반대를 하고, 복제 제품의 사용허가 개방에는 적극 호응하려는 반응을 보이고 있어 선진축산국가와는 대조를 나타내고 있다.

인수공용에다 감수성이 매우 낮아 사용금지조치를 할 수 밖에 없다고 하면 국립수의과학검역원과 농림부에서 대의명분 상 하자가 없는 것을 인수공용 퀴놀론 항균제를 사용 금지시킨다고 하면서 가금티푸스균을 비롯한 살모넬라균에 대한 내성율이 0%라는 자료를 공식으로 발표하여(국립수의과학검역원, 2007), 관련업계로부터 신뢰성을 자청해서 의심받는 행위는 사전검토과정에서 통제되어야 할 것으로 여겨지고 있다.

내성율이 0%인 퀴놀론 항균제를 가금에서 심각한 피해를 주는 세균성 질병인 가금티푸스(FT)에 사용하지 말라고 금지시킨다면 다음에는 무슨 약제를 사용하라고 권장할 수 있는지 상식적으로 생각해보면 알 수 있는 일로서 이러한 자료의 공개적인 발표가 정책결정에 반영된다면 최우선적으로 재평가를 받아야 할 일이다.

4. 퀴놀론제 내성 화 관리를 위한 MPC 평가 방법의 적극적인 도입

퀴놀론계 항균제의 살균작용은 베타-락탐계나 마크로이드 항균제와 같이 일정 농도의 약제에서 균에 접촉하는 시간에 의존해서 살균성을 증가시키는 시간의존 형이 아니라, 유효한 농도로 접촉해서 살균 적으로 작용하는 농도의존 형이다.

근년, 퀴놀론계 항균제(Fluroquinolones)에 대한 내성 화 기전을 둘러싸고서, 감수성 균의 증식을 억제하는 약제농도보다 높고, 내성 주나 감수

성이 낮은 주를 살균할 수 없는 농도영역(Mutant Selection Window, MSW)에서 내성균이 출현한다는 개념이 새롭게 제창(提唱)되고 있다(Zhao, 2001).

세균이 증식하는 과정에서 출현하는 퀴놀론계 항균제 내성 주를 살균하는 농도영역(Mutant Prevention Concentration, MPC)에서 치료하면 내성균의 출현을 억제하는 것이 가능하다는 것을 고려한 신 개념이다.

MPC로 치료하는 경우, 기인(起因) 균의 종류, 표적부위에서의 변이나 약물배설 펌프의 상태 등에 의해서 MSW가 변화하는 것이나 약제의 체내분포나 동태가 균일하지 못하다는 것을 고려해야 한다.

MPC의 개념으로 고려하면, 퀴놀론계 항균제를 장기간 투여하는 경우에는 내성균의 출현을 증장(增長)시키는 위험성이 높게 된다(Asai, 2007).

이미 MPC나 MSW에 대해서는 본인이 과월호수의사회지를 통해서 국내 최초로 소개를 한 바가 있으나, 2007년에도 Antimicrobial Agents & Chemotherapy, AJVR를 비롯한 SCI등재 학술 논문지에 계속해서 MPC관련논문이 소개되고 있는 것이 확인되고 있고, 국내에서 발간된 의료분야 단행본 서적에도 MPC관련내용이 소개되고 있음에도 불구하고, 우리나라 전문 학자들은 침묵을 지킨 채, 독일 바이엘사를 비롯한 다국적기업이 MPC를 마케팅에 먼저 활용하려는 준비를 내부적으로 하고 있는 것으로 확인되고 있다.

일본의 경우만 해도 동물용 의약품검사소(NVAL)의 Asai박사나 낙농학원대학의 다무라(田

村)교수 등을 비롯한 전문가들이 獸醫畜産新報 특집(2007)이나 본인이 2년 연속 참석한 動物用抗茵劑 研究會 會報(2007)를 통해서 MPC를 소개하면서 일반인과 관련분야 종사자들의 이해의 폭을 넓혀가는 것을 볼 수 있다.

따라서, 우리나라에서도 약리학전문가들이 앞장서서 MPC의 이론소개와 실전적용이 현실화되도록 선구적인 역할을 담당해 나가야함에도 불구하고, 이미 1990년대 후반부터 학술논문 지를 통해 연구결과가 발표되고 있는 최신 이론을 우리나라 상당수의 약리학 전공 대학원생 이상의 전문인력들이 MPC라는 용어에 대해 생소한 반응을 보이는 현상을 지속케 하는 것에 대해서는 깊은 책임감을 통감해야 한다.

5. 향후결과에 대한 전문적인 평가

인수공용 퀴놀론계 항균제의 2008년 7월부터의 국내제조(수입)금지조치에 대한 형평성차원에서 해당 동물약품업체는 국립수의과학검역원에 동물용 엔로플록사신의 사용승인을 요청하면서, 현재 허가에 필요한 서류와 양식의 작성을 마치고 관망을 하고 있는 상태이다.

2008년 7월 1일 이후에 실제로 발생될 일에 대해서 미리 예단(豫斷)하는 것은 무리일 수도 있겠으나, 퀴놀론계 항균제에 대해 수의사처방에 의한 신중사용이 제도화되고 있는 선진축산국가에 비해서 아직도 수의사처방에 의한 약제사용에 매우 부정적인 견해를 나타내고 있는 우리나라 현실에서 동물전용의 엔로플록사신 사용 천국의 환경을 조성하는 것이 과연 긍정적인 효과를 가져 올지,

업계 공멸(攻滅)의 우려를 비롯한 부정적인 영향을 가중시키는 기폭제가 될지에 대한 수의전문의들의 전문적인 평가가 내려져야 한다.

결론

1) 식용동물의 Fluroquinolones제는 일본에서는 1991년, 우리나라에서는 1987년에 소, 돼지 및 닭용으로 승인된 이래, 세균감염증의 치료에 사용되고 있다. 그러나, 우리나라에서는 일본에 비해 사용량과 내성의 수준이 심각한 수준에 이르고 있고, 관리수준에 있어서도 문제점을 노출하고 있어 보완을 필요로 하고 있다.

일본에서는 항균성질을 식용동물에 사용함으로써 출현된 약제내성균에 의한 사람의 건강에 미치는 영향에 대해서 내각부 식품안전위원회에 의해 식품건강영향평가가 행해지고 있다. 특히, 캄필로박터의 Fluroquinolones내성에 대해서 일본에서의 내성발생현황과 Fluroquinolones제의 사용과 내성주의 출현, 분포와의 관계에 대해서 우리나라에 비해서는 심도 있는 연구결과의 소개가 이루어지고 있는 것으로 공식 확인되고 있다.

2) Fluroquinolones제 비 사용농장에 있어서 내성주의 분포, Fluroquinolones제 내성주의 정착성 및 Fluroquinolones제 내성주의 분포가 다른 약제에 미치는 영향 등, 다양한 의문에 대해서 조사, 연구가 필요하다. 또한, 위험관리에서는 식용동물을 대상으로 한 Fluroquinolones제를 금지시킨 경우에 발생한다. 약제내성의 변

동, 질병의 증가 및 대체 약의 사용증가 등의 2차적 위험에 대해서도 고려해야 한다. 세균 감염증의 치료에 있어서는 사용하는 약제에 관한 정보나 지식의 축적과 기인 균(起因菌)의 약제감수에 기초한 약제선택을 실행해서, 약제내성균의 제어(制御)를 시야(視野)에 둔 수의의료를 필요로 하고 있다. 수의사는 세균감염증에 대한『마법의 탄환』을 잃지 안 토록 Fluroquinolones제를 포함한 항균제의 신중사용(Prudent Uses)의 원칙이 수의사의 책임 하에 이루어 질 수 있도록 노력을 기울여야 한다(淺井, 2007).

참고문헌

- 1 淺井鐵夫. 2007. JVM. Vol. 60, No. 11, pp: 900-904
- 2 Homma등, 2007. Antimicrobial Agents & Chemotherapy. No. 11, pp: 38120-3815
- 3 허문, 2007. 가금질병연구회 세미나자료.
- 4 허문, 2007. 양계연구 11월호
- 5 국립수의과학검역원, 2007. 인수공용 플로르퀴놀론계 항균제(4종) 함유품목 허가취소 및 국내제조(수입)금지 조치 관련공문
- 6 이인호, 2008. 바이오텔화학사보 4월호
- 7 NVAL NEWS. 2007년 12월
- 8 국립수의과학검역원. 2008. 2009년 동물용의약품 재평가 실시 대상제제(품목) 예시 관련 공문
- 9 (사) 축산생물과학안전연구소. 2006. 항균성물질 약제 내성균평가 정보정비위탁사업 보고
- 10 국립수의과학검역원. 2007. 국회제출자료
- 11 일본 식품안전위원회. 2007. 홈페이지 관련 자료