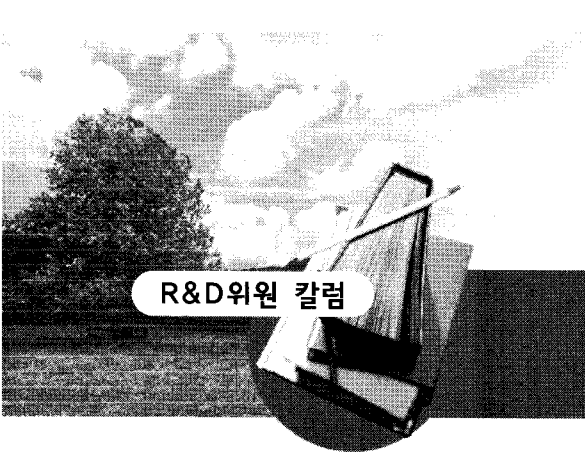

R&D위원 칼럼

항생제 대체제에 대한 소고

백 인 기
중앙대학교 명예교수
본회 R&D위원

I. 사료용 항생제의 연혁

항생제의 시초인 penicilin이 1928년 Fleming에 의해 발견된 이래 tetracyclines를 비롯한 많은 종류의 항생제들이 개발되었다. 1950년 이후 부터는 세계적으로 가축의 생산이 증가함에 따라 가축의 생산성 향상과 질병의 예방과 치료를 위하여 항생제의 사용이 FDA에 의해 허용되었으며 그 사용량이 지속적으로 증가하게 되었다.

특히 가축사료에 치료수준의 5~10%인 subtherapeutic수준의 항생제를 가축사료에 사용시 경제적으로 생산성을 향상시키며 특히 스트레스하의 가축에게는 그 효능이 뛰어나다는 것이 잘 알려져 1978년에는 생산되는 항생제의 48%가 가축사료용으로 사용되었다.

그러나 가축사료에 항생제를 지속적으로 사용할 경우 일부 흡수성 항생제의 축산물내 잔류문제와 항생제에 대한 내성인자인 R factors가 생성되어 병원균의 종간 및 항생제간에 전이가 발생한다는 문제점이 1960년대부터 제기되었다.

이러한 문제점과 관련하여 NRC(1980)에서는 광범위한 연구결과들을 검토하고 이에 대한 백서를 출간하였다. 이 백서에 의하면 항생제를 가축의 생산성 개선을 위해 subtherapeutic 수준에서 사료에 첨가하여 사용할 경우 인체의 건강에 유해할 것이라는 가정은 증명되지도 않고 부정되지도 않았다. 따라서 미국 (캐나다 포함)은 최소수준에서 사용할 경우 휴약기간을 둘 필요가 없는 약제를 Category I (32종), 휴약기간이 필요한 약제를 Category II (56종)로 분류하여 사용하여 왔다. 그 동안 미국의 소비자 단체들은 생산성 개선제로써의 항생제 사용금지(특히 penicillin과 tetracycline)를 위해 소송을 제기하여 왔다.

한편 유럽은 사료 첨가용 약제의 사용을 최대한 억제하여 1996년에는 인체용으로 사용되고 있는 vancomycin이나 다른 glycopeptide 항생제에 대한 내성의 전이가능성이 있다는 이

유로 avoparcin의 사용을 금지하였다. 1999년 7월부터는 사료첨가용으로 사용할 수 있는 약제가 avilamycin, bambermycin, monensin, 그리고 salinomycin 등 네가지로 국한되었고 2006년 1월부터는 성장촉진용 항생제의 사용을 전면 금지하고 coccidiostats와 histomonostats(흑두병 치료제)만 사용이 허락되었으며 2013년 전까지는 antibiotic ionophores도 사용금지하게 된다. 이에 대비하여 예방 백신의 개발을 위한 연구가 활발하다.

우리나라는 2004년에 배합사료에 첨가할 수 있는 항생제의 수를 53종에서 25종으로 감축하여 미국과 EU의 중간 수준으로 절충하였으나 2007년 12월부터는 다시 18종(항콕시듐제 9종, 생산성개선용 9종)으로 제한하였으며 2012년에 생산성개선용 항생제의 사용을 전면금지하기로 한 것을 2011년 7월로 앞당겼다.

사료용 항생제나 GMO사용에 있어서 미국은 사용하지 말아야 할 확실한 과학적 근거가 없는 한 적절히 사용하여 경제적 이득을 얻는다는 실용주의 노선을 택하는 반면 유럽은 여론에 민감하여 100% 안전하다는 근거가 없이는 비용을 지불하더라도 사용하지 않겠다는 입장이다.

우리나라는 유럽의 입장에 동조하고 있다. 농림수산부의 연구보고서 (2008) '사료첨가용 항생제 대체제 소재 발굴 및 효과 검정과 항생제 전이율 저감을 위한 연구'에 따르면 축산물에서 분리된 항생제 내성 지표세균인 vancomycin-resistant enterococci (VRE)와 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)는 사람에서 유래된 균들과는 유전자 형태가 차이가 있었다.

따라서 subtherapeutic 수준에서 사용되는 사료첨가용 항생제와 인체에서의 항생제 내성균 발현과의 직접적인 관련여부는 아직 결론이 나지 않았으며 앞으로도 많은 논쟁과 연구대상이 될 것이다.

어쨌든 사료첨가용 항생제의 사용금지에 따른 가축과 가금의 생산성 손실을 최소화하기 위하여 다양한 대체제들이 개발되어 보급되고 있다. 지금까지 수행된 수많은 비교실험들의 결과를 분석해 보면 가축의 생산성 개선에서 항생제를 능가하는 대체제는 아직 없는 것으로 보인다.

II. 항생제 대체제들

지금까지 알려진 항생제 대체제로는 미생물 억제제로 생균제(probiotics), prebiotics (oligosaccarides, lactose), 산제 (organic, inorganic acids), 생약제제 (herb, plant extracts, 한방제), super nutritional level minerals (Cu, Zn - inorganic and organic chelates), 면역증강제 (MOS, β-glucan) 등이 있으며 영양소 이용률 개선제로 효소제, repartitioning agents (성장호르몬, β-agonists), betain 등이 있다. 이들 중 몇 가지 대표적인 제품들의 특성과 근황에 대해 약술한다.

1. 생균제 (probiotics)

Parker(1974)는 장내 미생물 균형에 도움을 주는 미생물이나 물질을 가리켜 probiotics란

용어를 처음 사용했는데 초기에는 *Lacobacillus spp.*를 위주로 한 유산생성균을 의미하였으나 그 후 *Bacillus subtilis, Saccharomyces cerevisiae*, 그리고 *Aspergillus oryzae* 및 이들의 복합제 등 생균, 사균, 발효부산물들을 포함하게 되었다.

원래 생균제의 작용기작은 'competitive exclusion principle'에 의해 설명되는데 장내에서 유익한 세균이 우점(優占)함으로써 유해한 세균을 억제하는 것이다.

생균제가 제대로 작용하려면, 산을 생산하여 유해세균의 성장을 억제해야하고, 안전하게 소장에 정착하기 위해서 내(耐) 담즙성이 있어야 하며, 장점막에 부착하여 군집을 형성하기 위해 소수성(hydrophobicity)이 있어야 한다.

근래에 와서 인체용 생균제의 선발에는 혈중 콜레스테롤을 저하시킬 수 있는 BST(bile salt hydrolase)의 활력이 높고 phytase 활력도 높은 균종이 선호되고 있다. 장내 균총은 다양하므로 건강한 가축의 장내 세균으로 된 복합생균제가 활용되고 있다.

생균은 품종(strain)과 계통(line)에 따라 효능의 차이가 크므로 선발과 보존이 중요하다. 농촌진흥청 축산과학원의 조사(2007)에 의하면 현재 국내 생균제 제조업체의 수는 160개가 넘는 것으로 되어 있는데 품질관리를 제대로 하는 업체가 얼마나 되는 지 궁금하다.

2. Prebiotics

Prebiotics라는 개념은 체내의 장에 존재하는 유익한 세균 특히 유산균을 선택적으로 증가시키는 물질을 말하며 올리고당이 이에 해당한다. 세계적으로 알려진 올리고당으로는 β-fructo-oligosaccharides (FOS), α, and β -galacto-oligosaccharides (GOS), Mannan-oligosaccharides(MOS) 등이 있다. 이 중 가장 널리 알려진 것은 FOS와 MOS이다.

저자의 실험실에서 실시한 시험(1993,1994)에서 FOS는 장내 Salmonella균 억제에 탁월한 효과가 있었으며, 맹장 내 *Bifidobacteria*와 *Lactobacilli*를 증가시키고 *Cl. perfringense*와 *E. coli*를 감소시켰다. MOS는 효모의 세포벽에서 추출한 mannan을 주성분으로 하며 병원성 미생물에 대한 높은 결합력 및 특정 세균에 대한 선택적 결합을 하여 가축의 세포면역을 증가시키는 것으로 알려져 prebiotics 보다는 면역증강제로 판매되고 있다.

3. 산제 (Acidifier)

산제로는 무기태산과 유기산이 있다. 무기태산으로는 인산제제가 많이 쓰이는데 섭취사료의 buffering capacity를 감소시켜 위내 pH를 저하시킴으로써 소화효소의 활성을 촉진시키고 사료의 물리적 변성을 유도하여 소화작용을 도우며 유해세균을 억제한다.

무기태산은 세균의 세포벽을 통과할 수 없으나 유기산은 세포내로 들어가 해리됨으로 세포내 수소이온(H+)을 증가 (pH감소)시키고 세균은 증가된 H+를 방출하기위해 ATP를 소진하여 죽게 된다는 이론이다. 근래에 수행된 양돈시험에서 pottasium diformate는 좋은 반응을 보여주었다.

4. 생약제제

생약제제로는 약용식물에서 추출한 extracts (essential oil 등)와 추출하지 않은 한방제제를 들 수 있다. 혼합 essential oil 제품(CRINA)의 경우는 계피, lemongrass, savory, rosewood, spearmint, tea 등으로부터 cinnamaldehyde, thymol, carvacrol, eugenal등의 활성성분과 고추로부터 capsaicin을 추출하여 목적에 따라 혼합한 제제이다.

국내에서 생산되는 한방제들 중에는 십전대보탕의 주원료인 감초, 작약, 당귀, 천궁, 지황, 오미자 등을 대상 가축에 따라 적절히 배합하여 제조, 판매하고 있다. 국산한방제의 장점은 원료를 혼합, 분쇄하여 그대로 사용하므로 추출물인 essential oil제품들에 비해 단위중량당 가격이 저렴하다는 것이다. 두 제품 모두 우수한 사양시험 결과를 보여주었다.

5. 광물질 chelates

1955년에 Barber 등이 유산동 형태로 250ppm의 구리를 돼지에게 급여했을 때 항생제 (aureomycin 4.5ppm)첨가와 유사한 결과를 얻었다는 연구결과가 나온 후 전 세계적으로 돼지와 육계사료에 널리 사용되었다.

구리의 영양소 요구량이 10ppm 내외이므로 이와 같이 높은 구리첨가 수준은 super nutritional 혹은 pharmacological level이라고 한다. 구리는 장내 유해세균을 억제하고 성장호르몬의 발현 시스템에 영향을 주어 성장률과 사료효율을 높인다.

그러나 환경오염에 대한 우려로 유럽에서는 사용량을 125ppm으로 제한하고 한국도 2006년에 양돈사료 내 허용기준을 25~135ppm으로 제한하였다. 이와 같이 적정수준의 절반이하로 사용할 경우에는 통계적으로 유의한 효과를 얻기 힘들므로 흡수율이 높은 mineral chelate가 개발되었다. 아연도 super nutritional level로 공급하는데 ZnO를 자돈에게 3,000~4,000ppm급여 시 자돈의 하리를 효과적으로 예방한다.

또한 아연은 체내 면역을 증강시키는 광물질이나 이 또한 사용량에 제한을 받기 때문에 chelate로 공급하는 것이 바람직하다. Chelate의 종류는 다양하나 품질평가에 어려움이 있었다. Mineral specific electrode, FT-IR, XRD로 검증할 수 있으며 적정 안정계수 (stability constant)를 가지는 것이 중요하다.