

세균성 질병 퇴치를 위한 항균성 약제 사용

— 항균성 약제의 작용 및 내성기전을 중심으로 —

김 기 석

(가축위생연구소 계역과)

緒 論

17세기 이래로 전염성 질병의 치료를 위해 여러가지 화학물질이 사용되어 왔으나(예, '마라리아'에 대한 퀴닌, 아메바성 이질을 위한 에메틴등) 과학적인 근거에 의한 화학요법(chemotherapy)은 19세기에 항균성 물질의 선택적독작용의원리(principles of selective toxicity)를 발표한 Paul Ehrlich (폴엘리히)에 의해 시작되었다.

그후 20세기 초기에 '엘리히'의 실험을 토대로 계획적인 화학요법의 첫 대승리라 할수 있는 '살발살'의 치료연구가 이루어져 당시 만연하던 매독의 치료제로 사용되었다. 1935년 Domagk (도막크)에 의한 설파제(sulfonamides)의 발견과 더불어 항균성 화학약제의 급속한 발달의 시대가 시작되었으며 1940년에는 Fleming (프레밍)에 의해 1929년에 연구된 penicillin (페니시린)이 효과적인 화학요법의 약제임이 Chain (체인)과 Flory (프로리)에 의해 밝혀졌다.

이후 수십년간 화학요법에 관한 연구는 주

로 항생물질(antibiotics)이라 불리는 미생물 유래의 항균성 약제에 치중하여 페니시린을 생산하는 곰팡이로 부터 페니시린을 분리, 농축, 순화 및 대량생산을 하게 되었으며 뒤따라 스트렙토마이신(streptomycin), 테트라사이클린(tetracycline), 크로람페니콜(chloramphenicol) 및 기타 많은 약제의 발견을 가져왔다. 이들 약제는 원칙적으로 곰팡이의 일종인 스트렙토마이세스(streptomyces)나 각 약재유래의 곰팡이들을 키운 배지의 여과액으로부터 분리되지만 그중 몇가지는 인공합성되었다. 더우기 최근에 있어서는 이와 같은 생합성(生合性)에 의한 새로운 약제의 개발 방법이 주로 이루어 지고 있다.

이와 같이 전염성 질병 특히 세균성 질병의 치료를 위한 여러가지 항균성 약제 및 그 화학요법이 끊임없이 발견되고 개발되어 왔으나 이에 병행해서 이들 약제에 내성을 나타내는 내성균의 출현으로 인해 설파제나 페니시린의 발견후 이들 약제에 감수성(susceptibility)이 있는 세균들에 의한 질병이 지구상에서 제거될 것이라는 기대와는 달리 산발

적 또 유행적으로 계속 발병되고 있다. 즉 감수성 약제의 발견이나 개발에 뒤따라 내성균이 출현되고 또한 이들 내성균에 대한 다른 감수성 약제가 나타나면 또 이들 약제에 저항하는 새로운 내성균이 출현함으로써 새로운 감수성 약제의 발견이나 개발 만으로는 도저히 세균성 질병을 제거 할 수 없다고 하겠다. 따라서 새로운 약제의 개발도 매우 중요한 일이라 하겠으나 기존 항균제들의 세균체에 대한 작용기전과 또한 이에 따른 약제 내성균의 내성획득 기전을 이해함으로써 세균에 의한 질병 발생시 치료약제의 정확한 선택과 사용으로 가급적 빠른 시간내에 원인균을 제거시키고 약제 내성균의 출현을 최대한 억제시킴이 무엇보다 급선무라 하겠다.

1. 항균제의 선택적 독작용 (selective toxicity of antimicrobial drugs)

어떤 항균성 약제가 세균성 질병의 전신치료 요법에 사용되기 위해서는 그 물질은 감염 원인균에는 해로움을 주되 원인균의 감염을 받은 숙주세포(host cell)에는 가능한한 무독성이어야 한다.

이와 같은 선택적 독작용은 일반적으로 널리 사용되는 소독제(disinfectants)와 유효한 전신투여 약제와의 작용차이를 비교해 보면 쉽게 이해된다. 일반 소독제는 대부분 생체내(in vitro)에서나 생체외(in vivo)에서 감염균에 대한 높은 살균력을 가지고 있으나 생체내 투여시 체내조직을 파괴함으로써 이들 약제의 생체내 사용은 빈대잡기 위해 초가삼간 태우는 격이 되어 선택적 독작용이 없다 하겠다. 그러나 유효하게 사용되는 전신치료 약제는 생체내에서나 생체외에서 감수성 있는 감염균에 대해 높은 항균력을 가지며 전신투여시 체내조직에 대한 손상을 비교적 적게 입히므로써 선택적 독작용을 가졌다

하겠다.

이러한 선택적 독작용은 감염균과 체세포를 구별하는 감염균의 구조나 기능의 어떤 독특한 특성에 그 근거를 두고 있다 하겠다.

항균제의 개발이래 오늘날까지 치료목적의 사용을 위해 안전성이 있다고 인정되어 현재 사용되고 있는 각종 항균제가 선택되기 까지는 각 약제마다 수백종의 유사약제가 폐기되어 왔는바 이는 언급한 바와 같이 이들 약제들이 감염균에 뿐만 아니라 체세포에도 독성을 가져 선택적 독작용을 하지 못했기 때문이다.

2. 항균제의 작용기전 (mechanism of action of antimicrobials)

숙주(Host : 사람이나 일반 동물)에 침입하는 감염체 특히 세균은 숙주와 같은 다세포(多細胞)의 고등생물체와는 달리 일반적으로 하나의 세포로 형태를 구성하는 단세포(單細胞)생물체로써, 고등생물이 그 형태를 구성하는 기본단위인 세포 하나 하나가 활동을 영위 함으로써(신진대사, metabolism) 그 생명이 살게 되는 것과 같이 역시 전신을 이루고 있는 세포 그 자체가 신진대사 활동을 통해 살고 번식하게 된다. 이때 외부의 여러 가지 부적합한 환경에 대항하고 방어하기 위해 세포벽(cell wall)이나 세포막(cell membrane)을 형성해서 이들을 통해 여러가지 필요한 양분요소를 외계로 부터 흡수해서 자신에 필요한 에너지(energy)을 얻고 번식을 위한 영양소를 축적하며 쓰고 남은 노폐물을 다시 외계에 보내게 된다.

세균중에서 특히 사람이나 동물에 감염하는 병원성 세균은 외계환경에서 보다 숙주의 생체내에 감염하여 그 생활을 영위하고 번식하게 되며 바로 이때 숙주편에 있어서는 감염세균의 여러가지 특성에 따른 질병을 얻게

되며 감염균과 숙주체내의 복합적인 관계 요인에 따라 발병 내지는 불현성으로 내과 하기도 한다. 따라서 세균 감염시 항균제를 투여하는 것은 이들 약제가 감염균에 선택적으로 독성을 나타내어 감염균의 구조나 그 기능에 손상을 입혀 감염균의 활동정지 나아가서는 사멸을 초래토록 하는 것이다.

가. 세균 필수 대사산물의 유사체에 의한 성장억제

(Inhibition of growth by analogues of essential metabolites)

사람이나 동물이 섭취한 음식물이나 사료는 소화장에서 분비되는 여러가지 효소와 섭취된 각종 비타민이나 무기물에 의해 이들 영양분을 에너지화 함으로써 생명을 이어나가고 활동해 나가게 되는 것과 같이 세균 또한 이와 유사한 신진대사 작용을 하게 된다.

많은 세균에 있어서 PABA (para-aminobenzoic acid)라는 효소는 세균의 증식에 필요불가결한 엽산(folic acid)의 합성에 없어서는 안될 필수적인 대사산물이다. 일찌기 '도마크'에 의해 발견된 설파제는 바로 이 PABA와 유사한 구조를 가진 PABA 유사체이다. 그러나 이 설파제는 PABA와는 달리 활성의 엽산을 합성할 수 없는 물질이다. 따라서 설파제에 감수성이 있는 세균에 감염된 숙주에 투여하게 되면 혈류를 따라 감염균이 서식하는 숙주세포에 도달되어 감염균체의 내부에 들어가 PABA를 대신하여 작용함으로써 비기능적인 엽산 유사체를 생산하여 감염균은 성장을 하지 못하게 된다.

숙주의 체세포 역시 엽산을 필요로 하나 세균세포와는 달리 자체생산에 의해 엽산을 공급받는것이 아니라 외계에서 이미 만들어진 것을 이용하기 때문에 설파제 투여로 인해 숙주세포가 엽산 공급에 지장을 받지 않는다(선

택적 독작용).

세균에 따라서는 숙주체세포와 같이 엽산을 자체 생산하지 않고 완성된 엽산을 이용하는 것들이 있다. 따라서 이와 같은 세균들이 감염될 때는, 숙주는 설파제에 의한 치료 효과를 얻지 못하게 된다.

나. 세포벽 합성의 억제 (inhibition of cell wall synthesis)

동물의 체세포와는 달리 세균은 매우 단단한 외부막을 가지며 이로써 형태를 유지하고 외계를 방어한다. 따라서 이러한 세포벽에 대한 손상이나 형성억제는 바로 세균 그 자체의 용해(lysis of cell)를 초래할 수 있다. 그람 양성의 세균들(포도상구균, 연쇄상구균등)에 대한 페니시린의 항균기전을 예로 들면 이들 세균들은 당분(polysaccharides)과 단백질 성분(polypeptide)의 결합으로 세포벽을 형성하게 되는데 이때 페니시린 제통의 약제를 투여하게 되면 이들 약제는 단백질성과 당분의 최종 결합단계를 억제시킴으로써 세포벽의 형성이 불가능 해지며 그 결과 균체가 용해 된다.

그러나 투여약제의 용량이 충분치 못할 때에는 세포벽의 완전한 형성억제를 이루지 못하게 되어 세균은 용해되지 않고 불완전한 변이체로 되며 조건이 좋아지면 다시 완전한 세포벽을 형성해서 계속 감염숙주에 피해를 주게 된다.

숙주 체세포 역시 세포벽을 형성하나 세포벽의 구성물질이 세균의 것과 다르므로 인해서 숙주 체세포는 세포벽의 형성에 페니시린에 의한 독작용을 받지 않는다(선택적 독작용) 또한 페니시린이 대장균이나 살모넬라와 같은 그람음성균에 치료효과가 없는바 이 또한 세포벽의 구조상의 차이로 인해 페니시린이 이들 세포벽을 통과 하지 못함으로써

이들 세균에 약리작용을 미치지 못하기 때문이다.

페니시린외에 바시트라신(bacitracin), 반코마이신(vancomycin), 노보바이오신(novobiocin) 등과 같은 약제는 단백질성분과 당분의 초기 결합단계를 억제함으로써 세균벽의 형성억제로 세균의 용해를 초래한다.

다. 세포막 기능의 억제

(Inhibition of cell membrane function)

균체의 세균벽과 안으로 접해서 균체를 둘러싸고 있는 얇은 막으로써 세균이 필요로 하는 각종 외계 영양물질을 흡수하고, 신진대사 결과 생성된 노폐물을 배설하며, 균체내부를 이루고 있는 여러가지 중요 구성물이 외계로 탈출되지 않도록 균체내부를 조절하는 선택적 투과막으로써(selective permeability membrane)작용한다.

따라서 이와같이 중요한 세포막의 기능이 파괴되면 균체내부를 형성하고 있던 필수물질이 균체외계로 탈출되어 세균은 손상을 입게되며 심하면 사멸한다. 항균제에 의해 세균의 세포막은 숙주 체세포의 세포막 보다 쉽게 파괴됨으로써 선택적 독작용이 가능하다. 그람 음성균에 대한 콜리스틴(colistin)의 작용기전이 가장 뚜렷한 한 예라 하겠다.

라. 단백질 합성의 억제

(inhibition of protein synthesis)

크로람 페니콜(chloramphenicol), 테트라사이클린(tetracycline), 에리스로 마이신(erythromycin), 린코마이신(lincomycin) 및 아미노 그리코사이드(aminoglycosides : 스트렙토 마이신(streptomycin), 카나 마이신(kanamycin), 겐타 마이신(gentamicin), 토브라마이신(tobramycin) 등)은 균체내에서 그들의 단백질 합성을 억제함으로써 세균의 성장

을 지연 내지는 차단해서 항균작용을 나타낸다.

모든 살아있는 세포가 생명에 필수적인 단백질을 합성하는 데는 단백질의 구성물인 아미노산(amino acid)이 부착되는 리보솜(ribosome)이라는 장소를 가지고 있는 바 투여된 감수성 약제는 아미노산이 부착되어 단백질을 형성하게 되는 이곳 리보솜에 경쟁적으로 부착함으로써 결과적으로 단백질 합성을 방해하게 된다.

마. 핵산 합성의 억제(inhibition of nucleic acid synthesis)

생명의 가장 기본이라 할 수 있는 핵산의 합성을 억제함으로써 미토신(mitocin)과 악티노 마이신(actinomycin)과 같은 약제는 항균효과를 가지게 된다. 그러나 이들 약제는 숙주 체세포의 핵산 합성에도 그 독성을 작용하므로써 선택적 독작용의 효과가 충분치 못하다.

3. 항균제에 대한 내성

(resistance to antimicrobial drugs)

감염균이 투여 약제에 대해 내성을 나타낼 수 있는 기전은 여러가지가 있다.

가. 약제 활성을 파괴하는 효소 생성.

페니시린에 내성인 포도상 구균은 페니시린의 활성을 파괴시키는 페니시리나제(penicillinase : 일명 베타-락타마제(beta-lactamase)라는 효소를 생산한다. 또한 아미노 그리코사이드와 크로람 페니콜에 내성인 그람 음성균들 역시 이들 약제를 파괴시키는 여러가지 효소를 생산할 수 있다.

나. 약제에 대한 투과성 변화.

테트라 사이클린이나 포리믹신(콜리스틴등) 등은 감수성 세균체내에는 축적되나 내성균에는 축적되지 않는다. 이는 약제에 대한 균

체 세포막의 투과성의 변화와 관계되는 것 같다.

다. 약제의 세균표적의 구조변화

라. 약제의 작용부위인 '신진대사로'의 변화.

이들 두가지 내성기전에 대한 설명은 전문적인 지식을 필요로 함으로 생략한다.

4. 약제 내성의 기원

(origin of drug resistance)

세균이 각종 항균제에 대해 여러가지 기전으로 내성을 획득하게 되는 것은 주위 자연 환경에 적응하려는 일종의 자연변이에 의한 것이며 때로는 자연변이에 의해 획득한 내성을 다른 세균에 전달함으로써(내성 전달) 내성획득이 가능하다.

가. 자연변이

세균 감염시 감수성 있는 약제를 투여하게 되면 감수성이 있는 대부분의 세균은 사멸하게 되나 그중 극소수의 세균이 투여된 약제에 감수성이 없는 즉 내성을 가진 내성균으로 변이함으로써 이들 변이내성균은 투여 약제에 영향을 받음이 없이 많은 수로 증균함으로써 감염숙주나, 숙주를 떠난 외계 및 다른 감염숙주에 전파되었을 때 이미 내성균으로 출현하게 된다.

이와 같이 어떤 약제에 감수성이 있던 세균이 감수성이 없는 내성균으로 변이하는 것은 세균의 유전에 관한 것이다. 즉 세균체에 존재하는 각종 유전인자들 중 약제 감수성에 관여하는 감수성 유전인자가 내성인자로 변이함으로써 그 세균은 내성균으로 나타나며 이들 세균의 후대에도 역시 내성인자가 유전됨으로써 모두 내성균으로 출현하는 것이다.

실제 이러한 유전인자의 자연변이에 의한 내성균 출현율은 백만 내지 십억의 세균번식 회수중 일회 정도로 매우 낮다. 그러나 현재

각종 수 많은 항균제가 대량으로 사용되고 또한 그 사용 빈도가 너무 잦으므로써 문제가 되는 것이다.

나. 내성인자 전달에 의한 내성변이 한가지 또는 다수의 약제에 내성을 가진 내성균이 이들 약제에 감수성이 있는 다른 감수성 세균에 내성을 전달함으로써 감수성 세균이 내성전달에 의해 내성세균으로 변이하게 된다. 이와 같은 내성변이 역시 내성세균의 내성유전인자가 감수성 세균에 전달함으로써 감수성 세균이 내성을 획득하게 되는 것으로 이들 내성획득균의 후대들 역시 전달내성의 유전으로 인해 모두 내성균으로 출현하게 된다.

이와 같은 내성인자의 전달방법에는 형질 전환(transformation), 형질도입(transduction) 및 접합(conjugation)의 3가지 방법이 지금까지 알려져 왔으며 이들중 가장 전달빈도가 높은 것은 접합에 의한 내성인자의 전달 방법이다. 접합에 의한 내성전달이라 함은 말 그대로 내성균이 감수성균과 접촉될 때 내성균의 내성인자가 감수성균에 전달되는 것을 말한다. 이와 같은 접합에 의한 내성전달은 주로 그람음성균에서 관찰되는데 특히 장내세균(enterobacteria)에 있어서 사람이나 동물의 소화장기내에 널리 분포되어 있는 대장균이나 살모넬라등으로 실험, 보고된 바가 많다. 단순한 자연변이에 의한 내성획득은 병원성 세균에만 국한된 문제라 하겠으나 내성인자 전달에 의한 내성획득은 병원성 세균 뿐만 아니라 정상적으로 동물의 소화관내에 상존해서 때로는 소화촉진에 도움이 되는 비병원성 정상세균총(nonpathogenic normal flora)과도 관련을 가지므로 보다 심각한 문제로 대두 되고 있다 하겠다. 어떤 약제를 세균성 질환의 예방 및 치료목적으로 동물에 장기간 투여했을 때 장내에 정상적으로 상존

하는 장내세균들중 감수성 세균은 사멸하고 그중 소수의 내성세균이 남아 다시 증식하여 장내에 존재하게 될 것이다. 이후 이 동물에 어떤 병원성세균의감염으로 동일약제를 재투여 했을때 감염된 병원성 세균이 이미 이 약제에 대한 내성을 가진 경우는 물론 이 약제에 의한 치료회복이 불가능 하다 하겠으나 감염세균이 감수성균이라 할지라도 (특히 소화장기를 통한 감염일 경우) 이들 병원성 세균이 투여약제의 영향을 받기전에 장내에 있는 정상세균총과의 접합으로 인해 전달성을 획득할 경우 본약제 투여에 의한 치료효과를 기대할 수 없게 된다.

5. 균 교대증.

흔히 요즘 균 교대증이라는 말이 외부에서 많이 사용되고 있는바 이는 세균성 질환의 예방및 치료목적으로 항균제를 장기간 사용했을때 동물체내에 소수로 상존해서 질환을 유발치 못하던 병원성이 있는 내성세균들이 장내에 다수의 정상세균총의 사멸결과 그 수가 증가되어 질병을 일으키게 되는것을 말한다. 사람에서의 예를 보면 장기간 테트라 사이클린을 경구투여한 여자환자에 있어서 감염원인균의 제거와 동시에 질내(腔内)에 상존하던 정상세균총이 사멸됨으로써 극소수로 존재하던 곰팡이의 일종인 캔디다(candida)가 다량 증식하여 캔디다증(candibiasis)을 유발시켜 불쾌한 염증을 가져오게 됨을 흔히 보게된다. 동물에서의 경우 그람음성균에 선택적으로 작용하는 약제를 사료첨가나 치료 목적으로 장기간 투여했을 때 장내에 상존하던 그람음성의 정상세균총이 제거되고 소수로 존재하던 그람양성의 포도상구균 및 장구균 특히 크로스트리디움 등이 번식하여 독소를 산생함으로써 심한 장염(enteritis)및 장독혈증(entero toxemia)을 일으키게 된다.

결 론

각종 항균제의 발견이래 이들 약제의 혜택으로 수많은 세균성 질병에 감염된 사람 및 동물로 부터 이들 질병의 퇴치가 가능했다. 그러나 현재 이들 약제의 오용및 남용으로인해 다수의 감수성 세균이 내성균으로 자연변이 되고 또한 내성전달에 의한 전달내성의 획득등으로 인해 자연계에 대한 내성균의 오염및 재감염에 대한 항균제 치료효과의 감소 등 많은 문제가 야기되고 있다.

이러한 항균제 사용의 부작용을 막기 위해서는 특히 우리나라와 같이 항균제 판매의 법적규제가 없는 형편에서는 이들 내성균의 출현억제를 위한 부단한 노력이 있어야 하겠다.

1. 야외에서 세균성 질병 감염시 정확한 진단과 더불어 감수성 있는 약제의 선택 및 충분한 치료양과 치료기간 설정이 필요하며 이를 위해서는 우선 원인균의 분리배양과 배양균의 약제 감수성 시험이 선행되어야 할 것이다.

2. 질병치료시 가급적 두가지 이상의 상가 내지는 상승작용을 가지는 약제들의 사용으로 내성균 출현을 억제한다.

3. 항균성 약제는 백신과는 달라서 몇 차례 접종으로 인해 상당기간의 면역효과를 얻는것이 아니므로 아무리 체내 잔류 농도가 높은 항균제라도 투약중지후 1~2 일후면 체내에 유효농도가 유지되지 않으므로 낮은 농도로 장기간 투여함은 내성균의 출현및 균 교대증을 유발할 수 있는 큰 요인이 될 수 있다.

4. 항균제의 구입과 사용은 수의사의 처방에 의해 시행되도록 함으로써 약제의 오용 및 남용을 막을 수 있을 것이다.

5. 새로운 항균제의 개발로 상용 약제에 대한 내성균의 퇴치.