

식품산업과 항생제 내성 저감화 방안

식품의약품안전청 식품평가부

김정민, 이종욱, 우건조, 이동하, 강윤숙, 박종석, 이순호, 고영호

서론

우리 나라의 소비 수준은 국민 소득의 성장과 더불어 지속적으로 향상되어 왔으며 특히, 국민 생활에 필수적인 식품, 의약품은 국민 삶의 질적 향상, 수명 연장 등 건강하고자 하는 기본적인 욕구와 밀접한 관련이 있어 소비 욕구에 그치지 않고 바로 실현되는 경향을 나타내고 있다. 소비 욕구가 바로 실현되는 만큼 위험 감수(risk-taking)도 높은 편이지만, 아직도 마음껏 먹고 마시고 사용하기에는 소비자 인식과 정부 주도의 안전관리체계가 미흡하여 국민의 소비와 안전 욕구를 모두 충족시키지 못하고 있는 실정이다.

지난 2002년 7월 한국소비자보호원에서 실시한 항생제 내성 시험 결과, 육류, 어류, 채소류 등 다양한 원료성 식품에서 검출된 대장균군의 93%가 단일 항생제에 내성을 보였으며, 12%가 4종류 이상의 항생제에 다제내성을 보였다는 자료가 보도되면서 의약품업 이후 항생제 오·남용에 대한 경각심이 다시 일깨워졌고 곧바로 정부에서는 국무조정실 주관의 대책 회의를 거쳐 병·의원에서의 임상뿐만 아니라 농·축·수산물에서 가공식품에 이르기까지 심각해진 항생제 내성균 분포에 대한 실질적 대책 마련에 들어가게 되었다.

항생제 내성율이 높아졌다는 것은 병·의원 등 임상분야에서 감염질환에 대한 치

료가 무력화되고, 오염식품의 섭취에 의한 세균성 식중독에 적절히 대처할 수 없게 되며 결국에는 환경 중에 창궐하게 될 항생제 내성균으로 인하여 중세의 페스트와 같은 큰 재앙이 재현될 지도 모른다.

한때는 '기적의 약'이라고 불리우며 많은 사람들의 생명을 구해 왔던 항생제가 이제는 불치의 질병원으로 전락하게 된 이면에는 항생제의 무분별한 사용이 가장 큰 원인으로 보고되고 있어 인재(人災)임에는 틀림이 없는 것 같다. 세계보건기구(WHO)에서도 항생제 내성에 대한 세계적 대처를 강력히 권고하고 나섰는데 이는 무역과 교통의 발달로 인한 항생제 내성균 전파가 너무나 쉬워졌기 때문이다. 선진국에서도 자국의 피해를 줄이기 위하여 불가피하게 후진국의 보건상태도 고려할 수밖에 없게 되었다. 실제로 항생제 내성균이 최초로 검출된 후 24시간도 안 되어 지구 반대편에서 똑같은 내성균이 발견되었다는 보고가 있었다.

항생제는 50%가 임상용으로 나머지 50%는 농·축·수산용에 사용되는 것으로 보고되고 있어 임상뿐만 아니라 동·식물 식품 원료에서도 항생제 내성 예방 대책 마련이 시급한 실정이다. 이미 사회적·경제적으로 심각한 수준에 이른 항생제 내성 식중독균 감소·억제를 통해 먹을 거리의 안전성에 대한 국민의 불안감을 해소하고 식품의 안전성 확보 노력에 신뢰성을 부여하기 위하여 본 고에서는 항생제 내성에 대한 일반적인 현황을 살펴보고 국가적으로 주관하고 시행하는 항생제 내성 저감화 노력을 알아보고자 한다.

항생제의 역사

우리의 앞 세대들에 있어서 질병이란 무서운 존재이며 생명과 직결되는 공포스러운 것이었다. 수 많은 세균으로 인하여 발생하는 질병과 고통을 피할 수 있는 사람은 거의 없었기 때문이다.

한때 전염병 확산으로 인하여 유럽이 붕괴될 위기에 처한 적이 있었다. 14세기와 15세기 사이에는 흑사병과, 천연두, 발진티푸스가 계속 발생하여 유럽 대륙의 인구가 절반으로 줄었으며 인도에서는 1896년 이후 페스트로 인하여 1903년까지 매해 130만 명 이상의 사람들이 죽어갔다. 1896년과 1948년 사이에 인도 대륙에서만 1,250만명이 페스트에 의해 사망한 것으로 추정되었다. 1783년에는 콜레라에 의해서 2만명 정도의 성지 순례자들이 인도 성지인 Hardwar에서 사망하였다고 추정되었다. 이후 수개월이 안 되어 중국, 러시아, 중동으로 퍼져나갔다. 1831년 경, 이슬람 성지인 Mecca와 Medina로 참배를 간 독실한 이슬람교도들은 오염된 성수 때문에 거의 절반이 콜레

라에 감염되었다. 감염된 순례자들은 귀향하며 거치는 마을과 거리에 세균을 옮겼다. 알렉산드리아와 이스탄불의 항구들은 콜레라의 유행으로 황폐화되었으며, 많은 시체와 폐허, 오염된 물과 음식을 뒤로 하며 북부 아프리카 연안을 따라 퍼져 나가 발칸 반도, 다뉴브 쪽으로 옮겨 나갔다.

1800년대 초에는 연쇄구균의 감염에 의한 산후 패혈증으로 유럽 곳곳에서 한 동안 출산 후 살아남은 여성이 없었다고 보고되었다. 1800년대 후반에 이르러 손 씻기를 일상화하기 전까지는 사망률이 감소되지 않았다.

1차 세계대전 말기에는 유행성 감기와 같이 가벼운 질병으로 여겨졌던 감염이 죽음의 전조로 변형되었다. 1918년 인플루엔자가 유럽, 아시아, 오스트레일리아, 북미, 남미에서 수백만명을 사망하게 하였다. 영국의 인구통계학자 Kingsley David는 인플루엔자로 인하여 인도에서 2천만명이 사망하였다고 추정했으며 현대의 통계학자들은 세계대전의 사망자보다도 많은 3천만명이 전세계적으로 사망한 것으로 추정하고 있다.

2차 세계대전까지만 해도 유럽 군인들의 목숨을 빼앗은 것은 전쟁 무기가 아니라 전염병이었다. 프랑스의 나폴레옹이 모스크바로부터 불명예스럽게 철수한 것은 러시아 사람들의 저항도, 겨울 때문만이 아니었다. 가장 치명적인 적은 발진티푸스였다. 대륙으로부터 감염된 65만 5천명의 건강한 군인들이 9만 3천명으로 줄었는데 이들은 귀향하여 이웃 사람들에게 리켓치아를 옮겼다. 곧 이은 전염병의 확산으로 2백만명이 죽게 되었고 독일에서만 25만명이 죽었다.

신대륙에서 아메리카 원주민을 정복하고 노예를 만들 수 있었던 것도 스페인의 엄청난 화력이 아니었다. 이교도의 해방자는 천연두, 인플루엔자, 홍역이었다. 이전 신대륙에 없었던 천연두가 처음으로 유행한 것은 Santo Domingo 식민지였는데 이 지역 원주민의 80%가 사망하였다. 1495년 Vega Real 전투가 끝난 후에는 수백 명의 스페인 군인이 사망하였다. 1515년 Puerto Rico에서 또 다른 전염병이 유행하여 스페인 사람들을 제외한 원주민들이 전멸되다시피 하였다. Hernando Cortes와 선교사들이 멕시코 해안에 상륙하였을 때에 이미 천연두, 홍역, 인플루엔자가 원주민들 사이에서 서서히 퍼져가고 있었다. 아무리 총과 말을 타고 있었고 탐욕스러웠다 하더라도 3백명의 군대가 아즈텍 사람들을 전멸시킨 유일한 이유로 생각되는 것은 아즈텍 사람들에게 면역이 없었던 유럽의 질병들이었다. 이 당시 10년 동안 멕시코 인구는 질병으로 인하여 1천 5백만명에서 6백 50만 명으로 74%가 급감한 것으로 추정되고 있다. 북미에서도 약간의 차이는 있었지만 멕시코의 경우와 마찬가지로였다. 1600년까지 식

민지 정복자들은 홍역과 발진티푸스균에 오염된 담요와 의류를 선물하여 원주민들이 치명적인 질병에 걸리게 할 정도로 전염병에 대해서 잘 알고 있었다. 이것이 기록에 남아있는 첫 번째 생물학전이다.

천연두가 유럽에서 신대륙으로의 첫 수출품이라면 신대륙은 매독으로 공격당했다. 강간과 약탈 후, 스페인 정복자와 군인과 비전투 종군자들은 유럽으로 돌아가 새로운 전염병을 퍼뜨렸다. 새로운 성병은 성기에 궤양이 생겨 점차 발진, 치매와 심한 농양으로까지 발전하여 근육과 뼈까지 녹아 내리게 되는 병이었다. 헨리 8세, 랜돌프 경, 처칠, 쇼펜 하우스와 모파상은 추하고 끔직한 스피로헤타 나선상 균을 만난 사람 중 극히 일부에 지나지 않는다.

오늘날도 여전히 많은 개발도상국에서는 단순한 방광염이 신장염으로 진전되어 사망하기도 하고, 농가진 같은 가벼운 감염으로 흉터가 남거나 기형이 되기도 하며, 홍역, 결핵, 폐렴 같은 치명적인 병들이 전세계 모든 도시와 거리에 퍼져있다. 가난한 지역의 주민들은 거의 단순 설사, 호흡기 감염, 결핵, 말라리아, AIDS 같은 감염질환으로 고통을 받고 있다. 가난과 보건위생이 불량한 개발도상국에서 감염 질환은 생명과 일상 생활을 위협하고 있는 것이다.

확실한 역사적 고증 자료가 없어도 오늘날의 개발도상국을 보면 옛날 유럽의 상황을 추정할 수 있다. 이런 상황에서 페니실린은 20세기에 만들어진 약 가운데 단연 최고로서 폐렴을 비롯한 세균성 감염 질환을 앓고 있던 수많은 사람들의 생명을 구하고 새로운 희망을 안겨준 '기적의 약'이다. 페니실린은 영국의 세균학자인 플레밍(Alexander Fleming, 1881-1955)에 의해 처음 발견되었다. 런던의 세인트메리병원 의과대학에서 연구를 하던 플레밍은 1928년 어느 날 포도상구균 계통의 화농균을 배양하다가 우연히 한 개의 배양접시에서 세균 무리가 죽어 있는 것을 발견하게 되었다. 배양접시에 곰팡이가 자라면서 세균이 자라지 못한 결과임을 깨달은 그는 문제의 곰팡이를 배양하여 실험을 거듭했다. 그 결과 페니실리움속(Penicillium)에 속하는 곰팡이가 생산하는 물질이 여러 종류의 세균에 대해 항균작용을 나타낸다는 것을 확인하고 이 물질에 '페니실린'이라는 이름을 붙였다. 그러나 플레밍은 페니실린의 분리 정제에 곤란을 겪어 1929년 자신의 연구결과를 논문으로 발표하고 더 이상의 연구를 진행하지 않았다.

몇 년 뒤 옥스퍼드대학의 병리학자 플로리(Howard Walter Florey, 1898-1968)와 생화학자 체인(Ernst Boris Chain, 1906-1979)은 항생물질을 찾는 연구를 하다 플레밍의 논문을 보게 되었고 페니실린의 가능성을 인식한 그들은 1년여의 노력 끝에 페니실린 정제물을 얻는 데 성공했으며, 1940년 동물실험을 통하여 페니실린이 세균을 죽

이는 매우 효과적이라는 물질이라는 사실을 확인하였다. 이는 '기적의 약(miracle drug)' 또는 '신비의 탄환(magic bullet)'으로 불리울 정도로 놀라운 효능을 보였다. 실례로 2차 세계대전이 한창인 1942년 미국 보스턴의 나이트클럽 '코코넛 그로브'에서 대형 화재가 발생하여 무려 400명이 화상을 입는 사고가 발생하였다. 세균 감염에 의해 죽음을 기다리던 화상 환자들에게 최초로 사용된 페니실린은 정제되지도 않은 채 투약되었지만 많은 생명을 구할 수 있었다.

항생제(antibiotics)란 용어를 처음 사용한 사람은 Waksman이었다. 그는 페니실린의 놀라운 능력에 감명을 받아 토양으로부터 다른 미생물의 성장을 억제하는 유용한 미생물을 찾기 위해 그의 일생을 바쳤다. 당시 페니실린은 결핵 환자에게는 효과가 없다는 것이 밝혀졌으므로 Waksman은 결핵 치료 물질을 찾기 위해 연구를 계속하여 10,000번 이상 흙을 배양하는 실험을 하였으나 그 중 하나만이 항생제의 원료가 되었다. 수없이 많은 실험을 반복하여 결국 곰팡이로부터 결핵균의 성장을 억제하는 streptomycin이라는 물질을 발견하였다.

이렇듯 Fleming과 Waksman의 발견으로 항생제의 놀라운 능력을 알게 되었다. 많은 연구가 뒤따르면서 aminoglycoside, chloramphenicol, cephalosporin C, tetracycline 등과 같은 여러 항생제들이 개발되었고 이에 따라 브루셀라증, 장티푸스, 아메바성 장염 등은 거의 사라지게 되었다. 최근까지도 많이 사용되고 있는 여러 항생제가 이 시기에 개발되었고, 이들을 기초로 약리 작용이 개선된 항생제들이 계속해서 개발되었다. 다음 표는 주요 항생제가 발견된 연도와 이의 출처를 연대순으로 나열한 것이다.

주요 항생제의 발견 연도 및 분리원

항생제	발견연도	출처
Penicillin	1928	<i>Penicillin notatum</i>
Griseofulvin	1939	<i>Penicillin griseofulvum</i>
Streptomycin	1944	<i>Streptomyces griseus</i>
Bacitracin	1945	<i>Bacillus licheniformis</i>
Chloamphenicol	1947	<i>Streptomyces venezuelae</i>
Polymixin	1947	<i>Bacillus polymyxa</i>
Framycetin	1947	<i>Streptomyces lavendulae</i>
Chlortetracyclin	1948	<i>Streptomyces aureofaciens</i>
Cephalosporin C	1948	<i>Cephalosporium acremonium</i>
Neomycin	1949	<i>Streptomyces fradiae</i>
Oxytetracycline	1950	<i>Streptomyces rimosus</i>
Nystatin	1950	<i>Streptomyces noursei</i>
Erythromycin	1952	<i>Streptomyces erythreus</i>
Spiramycin	1954	<i>Streptomyces ambofaciens</i>
Novobiocin	1955	<i>Streptomyces niveus</i>
Cycloserine	1955	<i>Streptomyces orchidaceus</i>
Amphotericin B	1956	<i>Streptomyces nodosus</i>
Vancomycin	1956	<i>Streptomyces orientalis</i>
Rifamycin	1957	<i>Streptomyces mediterranei</i>
Kanamycin	1957	<i>Streptomyces kanamyceticus</i>
Paromomycin	1959	<i>Streptomyces rimosus</i>
Fusidic acid	1960	<i>Fusidium coccineum</i>
Spectinomycin	1961	<i>Streptomyces flavopersicus</i>
Lincomycin	1962	<i>Streptomyces lincolnensis</i>
Gentamycin	1963	<i>Micromonospora purpurea</i>
Josamycin	1964	<i>Streptomyces narvonensis</i>
Tobramycin	1968	<i>Streptomyces tenebrarius</i>
Ribostamycin	1970	<i>Streptomyces ribosidificus</i>
Sisomycin	1970	<i>Micromonospora inyoensis</i>
Rosaramycin	1972	<i>Micromonospora rosaria</i>

항생제의 개발

항생제(antibiotics)란 공생(symbiosis)의 반대되는 개념인 항생(antibiosis)에서 유래된 말로서 다른 미생물의 성장이나 생명을 막는 것을 말한다. 항생제 종류의 발달과정은 크게 세 가지로 시대적 구분을 할 수 있다. 첫째 매우 고전적인 것으로 여러

천연물로부터 얻은 물질의 시대이며, 두 번째는 인공적으로 만든 합성물의 시대이다. 세 번째는 곰팡이나 세균 같은 미생물로부터 만들어진 항생물질의 시대로, 현재 일반적으로 사용하는 항균제들의 대부분이 이 시기에 발견되거나 개발되어진 것이다.

안과 질환을 치료하기 위한 개구리 담즙과 신 우유의 사용, 말라리아 치료를 위한 cinchona 나무껍질의 추출물을 이용, 아메바성 장염치료를 위한 ipecacuanha 뿌리를 사용했던 천연물질의 시대를 거쳐 우연하게 합성한 물질이 치료에 이용될 수 있음을 알게 된 이후 일부 학자들이 비소를 함유한 atoxy 약제의 화학적 조성을 변화시킨 salvarsan을 매독치료에 이용하였고, azo계열의 염색약인 prontosil을 연쇄구균의 치료에 이용하면서 노벨 평화상을 수상하기도 했다. 포도상구균에 대한 연구 중 배양접시의 뚜껑을 덮지 않고 떠났던 우연한 휴가의 결과가 Fleming이 페니실린을 처음 발견하게 하는 결과를 가져왔고, 그 후 많은 연구가 진행되면서 이러한 페니실린이 2차 세계대전 당시 부상당한 많은 사람들의 생명을 살렸고, 우리 나라에서도 페니실린 한 병은 만병통치약으로 여겨졌다. 그러나 진정한 항생제의 시대는 1940년대부터를 말하는데 oxford 대학에서 *Penicillin notatum*을 배양한 추출물의 특성을 최초로 기술하면서부터이다. 그 후 토양에서 항생제를 생산하는 균주를 탐색하기 위하여 많은 노력을 기울인 결과 streptomycin을 생산하는 균주를 찾아 결핵으로 죽어가는 환자를 치료할 수 있었고 이후 많은 연구가 뒤따르면서 aminoglycoside, chloramphenicol, cephalosporin C, erythromycin, tetracycline 등 다른 여러 가지 항생제들이 발견되었다.

페니실린의 우연한 발견 이후 대부분 항생제의 발견은 토양을 배양하는 과정에서 이루어졌고, 또한 새로운 약 중에는 균의 분리를 통한 발견과 아울러 과거에 발견되었던 약의 구조와 특성을 개선시킨 것이 많았다. 이와 같은 방법으로 약동학적인 성질을 개선하고, 기존의 약에 어떤 변화를 준 결과 기존의 약제에 비하여 더 안정적이며, 흡수가 더 잘되고, 부작용이 줄어드는 등의 장점을 얻을 수 있었다. Penicillin을 benzylpenicillin 형태로 하여 작용시간을 길게 하였고, macroride를 ester화하여 위장관에서 흡수가 더 잘되는 약제를 만들었다. 이 이외에도 기존의 항생제에 구조적 변화를 주어 경구흡수효과 개선, 위산저항성 증가 등의 개량된 항생제를 개발하였다. Cephalosporin은 구조식을 다양하게 변형하므로써 1세대에서 제4세대까지 개발되었으며, 또한 quinolone에 불소를 붙여 항균력을 현저하게 증강하였고, 작용시간도 길어지며 내성균의 출현을 줄이는 등의 효과를 얻을 수 있었다.

초기의 항생제는 대부분 β -lactam 계열이었으나 1980년대 이후 quinolon계와 macroride계 항생제가 출현하면서 항균영역이 넓어지고 항균력이 현저히 증가되어 항생제 전성기를 맞이하였다. 1980년대 중반부터는 세균 이외의 미생물에 대한 효과

를 가진 약제들도 개발되었는데 항진균제, 항바이러스제 등에 효과적인 azole계의 항진균제나, 핵산 유사체의 항바이러스제가 대표적인 예이다. 이러한 약제의 개발이 주폐포자충 폐렴, 말라리아, 기생충 감염, 기타 원생동물의 감염 치료에 이용되면서 많은 질병으로부터 해방되었다.

지난 20여 년간 수백 종류의 새로운 항생제가 개발되었다. 그러나 한가지 항생제가 개발되어 상품화되기까지는 평균 10년이라는 시간과 3억 달러가 넘는 비용이 소요되기 때문에 제약회사들은 항생제에 대한 연구를 축소하거나 개발이 유리한 항진균제와 항바이러스제로의 연구로 방향을 전환하고 있다. 또한 부실한 예방대책과 여러 약제에 대한 내성의 발현 그리고 기후의 변화 등으로 예전에 유행했던 질병이 다시 출현하면서 과거에 인류가 접하였던 위험성에 처해 있지만 현재 사용할 수 있는 항생제의 수는 점점 줄어들고 있는 실정이며 이에 대한 대책이 시급한 상황이다.

최근 의학의 새로운 발전이 몇 가지 일은 가능하게 해주었다. DNA 분석에 의한 연구로 질병의 유행에 대한 정확한 정보를 얻을 수 있고, 보다 신속한 진단이 가능하게 되었다. 분자생물학의 발전으로 질병의 진단과 추적을 예전보다 빨리 그리고 정확히 함으로써 관련된 증상들의 분석이 가능해졌고, 유전공학의 발달로 내성균의 발생기전이 밝혀지고 있으며 추후 이를 억제하는 방법도 밝혀질 수 있을 것이다. 또한 기존의 항생제와는 구조가 전혀 다른 새로운 항생제가 새로 개발되고 있으며, 이러한 약제들은 크게 문제가 되고 있는 페니실린 내성 폐렴구균이나, 반코마이신 내성 장구균에 대하여 감수성이 있음이 밝혀졌다. 이러한 개발들이 순조롭게 진행되고, 항생제에 대한 보다 정확한 지식과 이를 바탕으로 적절히 사용하면 앞으로 인류를 위협에서 구제할 수 있는 최선의 방안이라 생각한다.

항생제의 분류

세균에 대한 항생제의 작용 기전에 따른 분류 기준은 다음과 같다. 첫째, 세균 내에 항생제의 표적분자(target molecule)가 있어 적절한 농도의 항생제가 세균의 표적이 되는 부위로 침투가 가능하여야 하며, 둘째 항생제가 표적분자와 만나 상호작용을 통하여 항균효과를 발휘할 수 있어야 하고, 셋째 항생제가 세균의 세포내 혹은 세포 외의 효소에 의하여 불활성화 되는 것을 피하여야 한다. 이러한 전제 조건을 충족하면서 각 항생제는 서로 다른 기전을 통하여 항균효과를 나타내고 있다. 항생제가 항균효과를 나타내는 기전을 크게 5가지로 요약할 수 있는데, 세균의 세포벽 합성 억제, 세포막 구조와 기능의 변화, 단백질 합성 억제, 핵산 대사 방해, 엽산 합성 억제 등이다.

세포벽 합성을 억제함으로써 항균효과를 나타내는 대표적인 항생제는 β -lactam 제제와 vancomycin이며, polymixin B는 세포막의 구조와 기능에 영향을 미쳐 항균효과를 나타낸다. 세균의 단백질 합성을억제하는것으로는 aminoglycoside, tetracycline, macrolide, clindamycin, chloramphenicol 등이 있고, 세균 대사의 억제는 sulfonamide 나 trimethoprim이 대표적인 예이다. Refampin, quinolone, metronidazole 등은 핵산 대사를 방해한다.

항생제의 주요 작용 기전

억제 기전	항생제	비 고
세포벽 합성	β -lactam계 (penicillin 등) vancomycin bacitracin	· 세포벽 성분의 peptidoglycan의 교차결합을 차단하여 세포벽 합성억제
세포막 기능	polyene계 imidazol계 polymyxin B polymyxin E	· 세포막의 투과성 변화 · 세포막 성분과 결합하여 투과성 억제 · 세포막 합성의 억제 · 세포막의 정전기적 작용
단백질 합성	aminoglycosides tetracyclines macrolides clindamycin chloramphenicol	· ribosomal subunit (30S, 50S)에 작용하여 세균의 성장 억제 · 원핵세균의 70S ribosome subunit에만 작용
핵산 대사	rifampin quinolones metronidazole	· DNA 의존성 RNA polymerase와 결합하여 RNA 합성 억제 · DNA gyrase에 관여 · DNA 합성 억제
엽산 합성	sulfonamides trimethoprim	· 엽산 유사물질로 작용하여 경쟁 작용으로 세균 성장 저해 · 엽산은 인간은 합성하지 못하고 미생물만 합성할 수 있음

항생제의 구조에 따른 분류로서는 항생제의 구조에 따라 β -lactam, aminoglycosides, macrolides, tetracyclines, glycopeptides, lincosamides, quinolons, chloramphenicol 등으로 구분된다.

항생제의 구조에 따른 분류

계열	종 류		구 조	
β-lactams	penicillin	penicillin, penicillin V, ampicillin, amoxicillin, ampicillin ester(bacampicillin, metampicillin, talampicillin, lenampicillin), methicillin, oxacillin, dicloxacillin, flucloxacillin, nafcillin, carbenicillin, ticarcillin, piperacillin, azlocillin, mezlocillin, apalcillin	β-lactam ring에 thiazolidine ring이 결합된 형태	
	cephalosporins	1세대	cephalotin, cephaloridine, cefazolin, cephradine, cefazedone, cephapirin, cephalixin, cefatrizine, cephradine, cefadroxil, cephroxadine	β-lactam ring에 dihydrothiazine ring이 결합된 형태로 1~4세대간의 구분은 cepharosphrin의 C구조를 조금씩 변화시키면서 항균영역 및 특성에 따라 구분
		2세대	kcefamandole, cefuroxime, ceftazole, ceforanide, cefotiam, cefaclor, cefprozil, cefuroxime, cefotiam, cefoxitin, cefotetan, cefmetazole, cefbuperazone	
		3세대	cefotaxime, ceftizoxime, ceftrixonem cefixime, ceftazidime, ceftaram	
		4세대	cefepime, ceftirome	
	monolactams	aztreonam, carumonam	β-lactam ring 단독으로 구성	
기타 β-lactams	carbapenem, imipenem, meropenem, ampicillin/sulbactam, amoxicillin/clavulanate, ticarcillin/clavulanate, piperacillin/tazobactam			
Aminoglycosides	streptomycin, neomycin, gentamycin, amikacin, kanamycin, sisomicin		aminocyclitol이 배당체성 결합으로 2개의 아미노당과 결합한 형태	
Macrolides	erythromycin, roxithromycin, clarithromycin, azithromycin, spiramycin, leycomycin		lactone ring에 아미노당이 결합되어 있는 형태	
Tetracycline	tetracycline, chlorotetracycline, oxytetracycline, demethylchlorotetracycline		4개의 방향성고리로 구성	
Lincosamides	lincomycin, clindamycin		한 개의 아미노산 양쪽으로 아미노당이 붙은 구조	
Quinolones	nalidixic acid, oxolinic acid, cinoxacin, piromidic, pipemidic acid, acrosoxacin, 6-fluoroquinolone		4-quinolone nucleus 모핵으로 하는 구조	
Chloramphenicol	chloramphenicol, thiamphenicol		nitrobenzene 유도체	
기 타	sulfa제 및 trimethoprim, rifampicin, nitrofurantoin, nitroimidazoles, polymixin, bacitracin, mupirocin, fusidic acid			

항생제의 활용

항생제는 임상에서 감염증 치료에만 사용되는 것이 아니라 가축과 수산 양식에도 사용되고 있다. 지난 20년간 닭과 돼지 사육은 작은 규모의 개인 농장보다는 큰 시설에서 집중적으로 이루어지고 있다. 이 경우 동물들이 작은 장소에 밀집되기 때문에 감염질환을 조절하기 위한 관리기술이 중요해졌다. 또한 감염된 동물을 선별하여 항생제로 치료하려면 비용이 많이 들기 때문에 질병의 징조가 보이면 전체 동물에 항생제를 예방목적으로 사용한다. 몇몇 항생제와 성장촉진제의 경우 비치료 목적으로서 낮은 농도로 첨가되어 사용되고 있다. 일례로서 닭의 사료에 bacitracin을 첨가하면 생산성이 높아진다. 또 부화 후 1일된 병아리에 백신을 주사할 때에 생산성 증대를 위해 gentamicin, cepharosporin, 미생물과 산업 Vol. 24, No. 1, June, 1998

lincomycin-spectinomycin 등을 같이 주사하기도 한다.

한편 수산양식의 경우에도 근해 양식을 통한 대량공급을 위해 과량의 항생제를 사용하고 있으며, 사용되는 항생제는 양식장 밖으로 흘러나오기도 하여 다른 수계나 하수계로 퍼진다. 이러한 축·수산물에서의 사용은 항생제 전체 생산량의 약 50%정도를 차지할 정도이다.

항생제 내성의 기전

항생제 내성에는 세균의 특성상 세포벽 등의 구조적 차이와 대사의 차이로 구분할 수 있는데 원래부터 특정 항생제에 대한 내성을 가지는 자연 내성과 원래는 감수성이었던 세균이 변이 또는 다른 세균에서 유전자를 획득하여 내성을 갖는 획득 내성이 있다. 예를 들어 그람 음성균과 그람 양성균의 세포벽 구조 차이에 의해 항생제의 투과도가 다르고 이에 따라 항생제의 항균력도 다르게 나타난다. 즉 각 세균에 대한 기준농도(인체에 부작용이 없는 농도)를 정하고, 이 농도에서 죽지 않으면 내성 박테리아라고 한다. 예를 들어, 폐렴을 일으키는 *Kiebsiella pneumoniae*는 amoxicillin이 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 이상이면 되면 죽어야 하는데 이 농도에서 죽지 않는 균이 발견된다면 바로 이것이 내성 세균이다. 이러한 획득내성의 경우 내성 유전자는 염색체나 플라스미드 등에 존재하며, 형질전환(transformation), 형질도입(transduction) 혹은 접합(conjugation)을 통해 감수성 세균에 전달된다. 내성 세균이 많아지는 주된 이유는 감수성 세균이 내성 세균으로부터 내성 유전자를 획득하기 때문이다. 이에 관여하는 인자는 다음과 같다.

세균은 자신이 살아가는데 필요한 모든 유전자를 한 개의 염색체에 가지고 있다.

그러나 이러한 염색체와 별도로 세포질안에 존재하는 작고, 꼬임이 많은 DNA를 가지고 있는데 이를 플라스미드(plasmid)라고 한다. 이 플라스미드에 있는 유전자는 정상시의 조건에서는 필요 없지만 특수한 환경에서 살아가는데 필요한 유전자들을 가지고 있다. 예를 들어 항생제가 있는 곳에서 살기 위해 항생제를 분해하는 유전자를 가지고 있던가, 중금속이 많은 환경에서 살기 위해 중금속을 배출시키는 유전자를 가지고 있기도 하다. Tetracycline, chloramphenicol, streptomycin, sulfonamide, ampicillin 등 초기의 항생물질에 대한 내성 원인은 모두 plasmid에 의한 것이다.

항생제 내성에서의 플라스미드가 갖는 또 다른 중요한 역할은 트랜스포존(transposon)이 있는 경우 내성 유전자 여러 개가 한 플라스미드 안에 동시에 존재하다가 이것이 병원성 세균에 전달되면 다제 내성을 가진 세균이 탄생하게 되는 것이다. 트랜스포존은 여기 저기 이동하는 유전자를 말한다. 양 측면에 삽입서열(IS)이 있어 항생제 내성을 지닌 유전자를 가질 경우 염색체나 플라스미드에서 다른 염색체나 플라스미드로 전이하는 성질이 가지고 있으므로 내성유전자의 이동 범위와 대상이 훨씬 넓다. 즉 그람음성과 양성 세균사이에도 전이가 가능하다. 장내세균에 존재하는 TEM β -lactamase가 H. influenza로 전이되고 N. gonorrhoeae로 전이되는 결과를 가져왔다. Tn7, tetM 등은 전위 유전자의 하나로서 내성 유전자를 염색체에서 플라스미드로 또는 그 반대로 이동하는 역할을 한다.

인테그론(integron)은 integrase, promotor, gene cassette의 삽입부위로 구성된 유전자 단위로 스스로 내성 유전자를 가지고 있지는 않지만, 내성 유전자를 가진 cassette가 삽입을 통해 내성 유전자를 발현시켜 내성을 나타내게 할 수 있다. 인테그론에 들어있는 유전자는 β -lactamase(OXA, PSE, CARB), 아미노글리코사이드 변형효소(aacA4, aacC1, aadB 등), chloramphenicol 내성 등이 있다.

상기와 같은 인자들이 항생제 내성 유전자의 확산에 관여하며, 만약 세균이 항생제 사용 환경(병원, 축산, 수산 환경 등)에 놓여졌을 때 내성 유전자가 있다면 세균은 이를 세포질 내로 받아들여 gene cassette나 인테그론을 내성 플라스미드 또는 트랜스포존 중에 보유하여 내성을 나타내게 된다.

세균간에 항생제 내성 유전자가 전달될 수 있는 방법에는 크게 세 가지가 있다. 세균에 기생하는 바이러스가 옮기는 형질도입(transduction), 세균 사이에 pili라는 대롱으로 연결되어 이 안으로 유전자가 전달되는 접합(conjugation), 유전자 자체가 다른 세균 내부로 들어가는 형질전환(transformation) 등이 있다. 그 중 내성 유전자 전달은 주로 접합과 형질전환으로 이루어진다. 이러한 전달 과정을 통하여 항생제 내성 세균은 다른 균종이나 균속으로 내성 유전자를 전달하게 되며 이들의 증식 및 전

달을 통하여 사람에게 전달되어 감염질환을 일으키게 된다.

세균들은 항생물질로부터 생존하기 위하여 놀랍고도 새로운 방식들을 획득하여 왔다. 어떤 것들은 항생물질을 받아들이지 않거나 밖으로 내보내며, 어떤 것들은 항생물질이 더 이상 활성을 지니지 못하도록 화학적으로 변형시키거나 파괴시켜 버리기도 하고, 또 어떤 것들은 항생물질의 표적물을 약물에 감수성이 없는 다른 것으로 대체시키기도 한다. 이러한 항생제 내성 기전과 대표적인 항생제는 다음과 같다.

항생제가 세균을 공격하는 첫 번째 단계인 침투과정 및 세포내 축적과정을 방해하여 항생제에 대항하는 방법이다. 침투 자체가 방해받거나 내성이 발생하는 항생제는 β -lactam 제제이며, 세포내 축적의 방해는 aminoglycoside, 유출(efflux) 기전에 의한 내성 발생은 tetracycline 제제가 대표적인 예이다.

β -lactam 항생제는 대장균을 대상으로 한 연구 결과, β -lactam이 세균 속으로 침투하는 주된 경로는 외막단백인 OmpF나 OmpC에 의하여 생성된 세포막의 작은 구멍(pore)으로 밝혀져 있다. 그러나 내성이 발생한 세균은 OmpF등의 외막 단백질이 감소하여 상대적으로 세포막을 통한 항생제의 침투를 어렵게 하는 것으로 확인되어 있다. 이는 다른 내성 기전인 β -lactamase 분비나 표적 분자의 변화 등과 어우러져 β -lactam에 대한 내성을 유도하게 된다. 대표적인 예로 녹농균 감염시 carbapenem계열의 항생제인 imipenem을 단독으로 사용하면 외막단백의 감소에 의한 침투 저하 현상이 나타나게 된다.

Aminoglycoside가 표적분자인 리보솜으로 침투하는 것을 방해하는 요소는 매우 복잡하여 아직 완전히 밝혀져 있지 않다. 장내세균에서 여러가지의 aminoglycoside에 대한 내성이 외막단백의 소실 혹은 감소로 나타난다는 것은 확인되어 있으며, 녹농균의 경우는 새로운 외막단백이 생성되는 것으로 알려져 있다. 이러한 과정을 통하여 세포내에 aminoglycoside가 축적되는 것을 방해함으로써 내성을 획득하게 된다.

Tetracycline에 대한 내성 기전으로 주요한 것은 염색체나 플라스미드에 의하여 전달되는 유출(efflux)기전이다. 내성균의 tetracycline 유출은 여러 실험적 연구를 통하여 입증되었는데, 균체 내에 축적된 형인 tetracycline-Mg가 proton과 1: 1로 역수송되는 것으로 해석되고 있다.

장내세균들이 macrolides에 대한 내성을 보유하는 기전은 약제 침투의 저하 때문이다.

그람음성균이 quinolone 제제에 대하여 내성을 가지는 기전 중의 하나는 감소된 외막단백 때문에 약제 침투가 저하되어 발생한다. 장내세균 중 내성 균주는 OmpF와 같은 주요 외막 단백질이 저하되어 quinolone뿐 아니라 tetracycline, aminoglycoside 등의 다

른 항생제에도 내성을 보유하게 된다. Quinolone 내성이 발생하는 다른 기전은 유출 기전으로 장내세균, 녹농균 및 포도상구균에서 확인되어 있다.

표적분자의 변형으로 인한 내성 기전은 항생제가 작용하게 되는 표적이 되는 물질(혹은 분자)이 변형되어 항생제의 작용점이 없어지게 되어 내성이 획득되는 방법이다. β -lactam 항생제를 비롯하여 glycopeptide, aminoglycoside, macrolide, chloramphenicol, tetracycline, quinolone 등에 대한 내성 발현이 이 기전에 의한다.

β -lactam 항생제의 주된 표적은 세균의 세포막에 존재하는 페니실린 결합 단백질(penicillin-binding protein, PBP)이다. PBP의 수는 대개 4-8개이며, 분자량은 각 균주마다 다르다. 세균에 있어 PBP는 세포벽을 합성할 때에 촉매제 역할을 하는 필수적인 물질이다. PBP가 세포벽을 합성할 때 사용하는 기질(substrate)의 구조가 β -lactam과 유사하므로, 항생제가 PBP에 부착하여 정상적인 세포벽 합성을 방해하는 것이 항균효과의 기전이 된다. 따라서 PBP가 변형되면 β -lactam 항생제는 작용점이 없어지게 되어 항균효과를 나타낼 수 없다. 이러한 기전을 이용하여 항생제 내성을 획득하는 대표적인 세균이 폐렴구균(*Streptococcus pneumoniae*)이다. 폐렴구균의 페니실린 내성은 PBP 2B의 변형이 주된 원인이고, cephalosporin계 항생제에 대한 내성은 PBP 1A, 2X의 변형이 필수적이다. 메치실린 내성 황색포도상구균(Methicillin Resistance *Streptococcus aureus*, MRSA)의 경우에도 PBP 2A에 의하여 methicillin 내성이 발현하며, 이는 mecA 유전자에 의하여 조절된다. 또 다른 그람양성 구균인 장구균도 PBP의 친화도가 감소하여 β -lactam 항생제에 대한 내성이 발현하며, 특히 PBP5의 변화는 penicillin에 대한 고도 내성을 나타내게 하는 원인이 된다.

Aminoglycosides의 정상적인 표적인 리보솜의 변화는 세균이 이 항생제에 대하여 내성을 가지도록 유도한다. 예를 들면 30S ribosome subunit의 변화가 streptomycin에 대한 내성을 유발하게 된다.

Quinolones 항생제의 주된 표적은 DNA gyrase이다. 따라서 DNA gyrase를 조절하는 유전자의 변이는 quinolone 내성을 유발한다.

항생제의 불활성화(inactivation)를 통한 내성 기전이 있다. 일단 항생제가 세포 내에 침투하여 표적 분자와 상호 작용을 하고 균체 내에 축적이 되면 항균효과를 발휘할 수 있게 되는데 이 단계에서도 세균은 항생제에 대항하기 위하여 다른 기전의 내성을 발현하게 된다. 이는 항생제를 불활성화 하는 효소 등을 생성하는 과정으로 이루어진다.

β -lactam 항생제에 대한 내성을 발현하는 가장 흔하고 중요한 기전은 이 항생제가 보유하는 β -lactam 구조를 분해하는 β -lactamase의 생성이다. 세균이 생성하는 β -

β -lactamase는 분류에 따라 수십 종이 있으나 Bush 등이 제안한 최근의 분류는 크게 4가지로 구분하고 있다

그람양성균이 penicillin에 대하여 β -lactamase를 통해 내성을 발현하는 것은 대표적으로 포도상구균이 있다. 포도상구균은 penicillinase를 생성하여 내성을 발현하는데 이는 β -lactamase inhibitor인 clavulanate 등에 의하여 방어할 수 있다.

그람음성균이 생성하는 β -lactamase는 여러 가지가 있으며, 크게 플라스미드에 의하여 조절되는 것과 염색체에 의하여 조절되는 것으로 대별된다. 플라스미드에 의하여 조절되는 β -lactamase는 TEM으로 명명하며, 1997년까지 TEM 27까지 보고되어 있다. 반면, 녹농균, *Enterobacter cloacae* 등의 그람음성균에서는 염색체에 의하여 발현이 조절되는 β -lactamase가 생성된다. 최근에는 이러한 고전적인 β -lactamase 이외에 새로운 형태의 β -lactamase가 문제가 되고 있다. 그 중 대표적인 것이 광범위 β -lactamase(Extended-spectrum β -lactamase, ESBL)로서 플라스미드에 의하여 조절되며, 3세대 cephalosporin 제제에 대한 내성을 유발한다. ESBL을 생성하는 *Klebsiella*의 경우 외국에서 40%까지 보고된 것도 있으며, 국내에서는 10-15%의 발생 빈도를 보이고 있다.

Aminoglycosides를 불활성화 하는 효소로 내성을 발현할 수 있는데 이 효소는 보통 플라스미드의 조절을 받으며, 현재까지 많은 수의 효소가 확인되어 있다.

그람양성균이 chloramphenicol에 대한 내성을 보유하게 되는 주된 기전은 플라스미드에 의하여 조절되는 chloramphenicol acyltransferase의 생성에 의하여 약제가 불활성화되기 때문이다.

항생물질에 감수성을 갖지 않는 표적물질에 변화를 주어 트리메토프림, 설펜아마이드에 대한 저항성을 나타내게 하는 기전에는 항생제를 변형시키지 않고 작동되는 또 다른 메커니즘이 있다. 이 약제들이 지닌 정상작용 방식은 세포의 염색체 복제과정에 필요한 몇몇 주요 효소들을 저해하는 데 있다. 그러나 저항성 세균의 경우 약물이 변형되거나 숙주세포에 변화를 일으키지 않는 대신 이 효소에 대한 또 다른 유사물질을 만들어 넘으로써 세균이 필요로 하는 효소와 항미생물성 약물이 작용하는 효소 2종을 생산하게 되고, 이 중 새로운 유사효소는 약물의 저해를 받지 않게 된다. 이와 같이 내성세균내에 트리메토프림과 설펜아마이드에 감수성이 없는 효소가 존재하기 때문에 이러한 성장 저해 항생제들과 접촉하여도 생존할 수 있는 항생제 내성 세균이 발생한다.

포도상구균, 장내세균(*Enterobacteriaceae*) 및 포도당 비발효 그람음성 간균 등과 같은 주요 세균의 항생제 내성문제는 이미 잘 알려져 있다. 헤모필루스(*Hemophilus*

influenzae), 임균(*Neisseria gonorrhoeae*), 수막구균(*Neisseria meningitidis*), 폐렴구균(*Streptococcus pneumoniae*) 중에 내성균이 없어서 감수성 시험이 필요 없다고 생각했던 시기가 있었으나, 이제는 이들 중 상당수에서 내성문제가 심각하다.

포도상구균(*streptococcus*)은 환자에서 흔히 분리되는 중요한 병원균이다. 대부분 균주는 거의 90%이상 β -lactamase를 생성하여 penicillin과 ampicillin에 내성을 보인다. 이 경우 내성은 plasmid를 통해 전달되고 종종 erythromycin 및 다른 항균제 내성과 동반되기도 한다.

1950년대에 penicillin, tetracycline, erythromycin 등 항균제에 내성을 보이는 다제내성 포도상구균의 대규모 병원 감염이 있었고, 페니실린 분해효소(penicillinase)에 안정한 methicillin이 개발된 이후 60, 70년대에는 다제내성 포도상구균이 감소추세를 보였다. 그러나 1970년대 말경 methicillin 내성 포도상구균이 출현하면서 전 세계적으로 병원 감염의 주요한 원인균으로 자리잡게 된다. MRSA의 내성기전은 세포벽 합성 효소인 페니실린 결합단백(PBP)이 변화되어 β -lactam과의 친화성이 없어졌기 때문이다. 이 PBP는 PBP 2' (PBP 2a)로 불리며 *mecA* 유전자에 의해서 조절된다. *mecA* 유전자는 MRSA의 염색체에는 있으나 methicillin 감수성 포도상구균(MSSA)에는 없어 MSSA가 이 유전자를 획득하여 MRSA가 되었다고 할 수 있다. MRSA는 methicillin 뿐 아니라 모든 β -lactam제에 내성을 나타낸다. MRSA는 plasmid를 통하여 다른 계통의 항균제에 대해서도 내성을 획득하는데 그 예로 trimethoprim과 aminoglycoside 내성을 들 수 있다. 포도상구균에 있어 aminoglycoside 내성은 aminoglycoside acetyltransferase와 phosphotrasferase의 활성화에 의해 나타나고 transposon에 의해 전달된다. 포도상구균이 quinolone제에 대하여 빠른 속도로 내성을 나타낸 이후 MRSA는 vancomycin, teicoplanin 같은 glycopeptide제에 대해서만 감수성이 있게 되었다.

그 동안 학계에서는 vancomycin에 내성을 가지는 포도상구균이 곧 출현할 것이라는 예측이 있어 왔다. 이는 최근 서구에서 반코마이신 내성 장구균(vancomycin-resistant enterococcus, VRE)이 증가되고 있다는 역학적 사실과 이들의 vancomycin 내성 유전자가 포도상구균에 전이된다는 실험적 사실을 토대로 한 것이었다. 마침내 1996년에 일본에서 처음으로 vancomycin에 중등도 내성을 지닌 포도상구균이 환자의 임상검체에서 분리되어 이러한 우려가 현실화되었다. 보고된 vancomycin 내성 포도상구균은 장구균의 vancomycin 내성 유전자인 *vanA* 또는 *vanB*를 지니고 있지 않았다. 즉 장구균의 유전자가 전달되어 vancomycin 내성을 유발한 것이 아니다. 현재까지 밝혀진 내성기전은 세포벽 합성의 증가로 생각하고 있다. 이 균주가 vancomycin 감수성 균주에 비해 세포벽이 2배 정도 두껍고, 페니실린 결합 단백질이 3

배 이상 증가하여 있으며, murein 전구체가 3배 이상 증가하여 있는 점 등이 위의 가설을 뒷받침하고 있다. 이 후 VISA는 미국에서 연이어 발견되고 있으며, 빠른 시간 내에 다른 여러 지역으로 전파될 가능성이 있어 관심의 초점이 되고 있다. 현재 사용 가능한 항생제 중에는 VISA에 효과적인 약제가 없으므로, 이의 창궐은 심각한 문제를 유발할 가능성이 있다.

폐렴구균(*Streptococcus pneumoniae*)은 지역사회 폐렴의 15-65%를 차지하는 가장 흔한 원인균일 뿐 아니라, 성인에서 발생하는 세균성 수막염, 중이염 및 부비동염의 가장 흔한 원인으로 임상적으로 가장 중요한 병원균 중 하나이다. 폐렴구균의 각종 감염증은 페니실린이 개발된 이후 한동안 치료상의 문제점이 없었으나, 1967년 임상 검체에서 최초로 페니실린에 중등도 내성을 가지는 균이 발견된 이후, 지난 30여년간 세계 각지에서 내성율이 급증하였다. 폐렴구균의 페니실린 내성은 한국이 70-77%를 선두로 하여 아시아 및 동유럽 국가 등에서 50% 이상의 내성율을 보이고 있으며, 3가지 이상의 약제에 동시 내성을 보이는 다제 내성 균주의 빈도 역시 증가하고 있다. 폐렴구균이 페니실린을 비롯한 β -lactam 제제에 내성을 가지는 기전은 페니실린 결합 단백질(PBP)의 변화 때문으로 알려지고 있다. 이러한 이유로 페니실린에 내성인 균주 중에는 3세대 cephalosporin인 cefotaxime에 대해서도 내성인 것이 많으며, 이러한 균주에 의한 수막염은 치료가 어려운 것으로 알려져 있다.

기존의 연구에 의하면 페니실린 내성은 주로 PBP2B 유전자의 변화 때문이며, cephalosporin 제제에 대한 내성은 PBP 1A와 2X 유전자의 변화 때문이다. 이러한 사실은 d유전자 조작을 통한 transformation 실험으로 확인되었으며, 실제 자연계에서 폐렴구균의 내성은 다른 연쇄구균으로부터 변이된 PBP 유전자가 폐렴구균의 PBP로 도입되어 발생한다. 일단 변이된 유전자가 도입되면 PBP가 β -lactam에 대하여 가지는 친화도가 감소되므로 내성이 발현하게 된다. 폐렴구균이 가지는 6종의 PBP 중 고분자량의 PBP인 PBP 1A, 1B, 2X, 2A, 2B의 5개 중 최소한 4개 이상의 PBP가 변하여야 페니실린에 대한 고도 내성이 발현된다. 이 중 PBP 2B의 변이가 페니실린 내성의 요체인데 구체적인 아미노산의 변이 양성은 그 동안의 외국 보고에서 2가지로 요약되었다. 즉, 남아공화국에서 분리된 페니실린 내성 폐렴구균의 연구에서 모든 균주에서 Thr-252 \rightarrow Ala, Glu-282 \rightarrow Gly으로 변하는 현상이 공통적으로 관찰되어 이러한 변이가 내성 발현에 중요할 것으로 생각되었다. 또한 일본에서 발견된 균주들은 active serine residue(385)와 Ser-X-Asn(442-444) motif사이에서 TGGTATACT라는 9개의 nucleotides가 반복되는 현상을 보인 바 있다. 그러나 국내에서 분리된 페니실린 내성 균주의 PBP 유전자를 sequencing한 결과 남아공화국에서 보고된 변이

양성 이외에 추가로 국내 균주에만 존재하는 특이한 변이 양성이 확인된 바 있다. 실험의 대상이 된 11주의 다제내성 균주 모두에서 공통적으로 Asn 276 → Lys, Ser-286 → Ala, Ser-305 → Phe으로 변이되는 양성이 관찰되었으며 이는 현재까지 보고된 적이 없는 새로운 변이 양성으로 생각된다.

장구균(Enterococci)은 장내 상재균이고 감염을 일으키는 일이 드물었다. 그러나 근래 그 분리수가 점차 많아져서 원내감염의 가장 중요한 균종 중의 하나로 자리잡게 되었다. 장구균은 연쇄상구균(*Streptococcus*)과 달리 원래부터 여러 항균제에 자연내성이 있고, 획득 내성으로는 chloramphenicol, clindamycin, erythromycin에 대한 것이 있다. 근년에는 aminoglycoside에 고도 내성인 균주가 증가되었고, 이러한 균주로 인한 심내막염의 경우 β -lactam와 aminoglycoside 병합요법으로 상승효과를 볼 수 없으므로 vancomycin의 사용이 증가되었다. 장구균이 aminoglycoside 제제에 고도 내성을 가지지는 기전은 aminoglycoside-modifying enzyme에 의한 것으로 이는 plasmid에 의하여 전달된다.

장구균 중 *Enterococcus faecalis*는 인간의 분변과 임상 검체에서 가장 흔하게 분리되는 균종이다. *E. faecalis* 중에서 β -lactamase를 생산하여 penicillin제제에 내성을 나타내는 균주가 있음이 보고된 바 있으나, 아직 국내에서는 보고가 없다. 그러나 다른 장구균인 *E. faecium*은 PBP의 penicillin에 대한 낮은 친화성 때문에 대부분의 균주가 penicillin제에 내성을 나타내므로 중증 감염에는 glycopeptide 제제인 vancomycin이나 teicoplanin이 사용된다.

Vancomycin이 사용되기 시작한 이후 약 30년까지 장구균 중 vancomycin 내성균의 출현은 극히 드물었다. 그러나 1986년 프랑스에서 vancomycin 내성 장구균이 처음 발견된 이래 빈도가 계속 증가하여, 미국의 경우 분리되는 장구균의 7-20%가 vancomycin 내성을 보유하고 있다. 현재까지 알려진 내성 기전으로 장구균에서 glycopeptide를 분해하는 효소를 생산해서 내성을 나타내는 세균은 아직 보고된 바 없다. 대신 glycopeptide 내성 장구균의 세포막에서 새로운 단백질이 발견되었는데, 고도내성 장구균은 39kDa, 저농도 내성균은 39.5kDa의 단백질을 생산한다. 이 단백질은 vancomycin에 노출된 뒤에 생성되므로 vancomycin에 의해서 내성 유전자가 새로운 단백질을 생산함을 뜻한다. 이 두 단백질은 구조가 다르지만 고농도 및 저농도 내성의 기전은 비슷하다고 생각되며 또한 두 단백질 이외에 다른 단백질도 내성에 관여한다고 생각된다. 우리나라에는 아직 중증 감염례는 많지 않고, 변에서 분리되는 장구균 중의 vancomycin 내성율은 비교적 낮으나 앞으로 내성율이 높아지고 임상적으로 매우 커다란 문제가 될 것으로 생각된다.

과거 20년간 장내세균(Enterobacteriaceae)의 항생제 내성은 꾸준히 증가하여 대다수의 균주가 새로이 개발된 β -lactam제나 aminoglycoside에만 감수성을 보이고 있다. 문제는 내성전파의 매개가 되는 plasmid와 transposon 유전자가 병원내 감염을 일으키는 많은 장내세균들 중에 분포한다는 것이다.

대장균(*Escherichia coli*)은 원래 ampicillin과 amoxicillin에 감수성이 있었으나, plasmid를 통해 유전된 TEM-1 β -lactamase에 의한 내성이 1965년 처음 보고된 이후 전세계적으로 광범위하게 전파되어 병원 및 지역사회에서 분리되는 균주의 40-60% 정도가 이 기전에 의한 항생제 내성을 보이고 있다. 이러한 내성 균주들은 amoxicillin에 β -lactamase억제제인 clavulanic acid를 결합시킨 항생제(amoxicillin/clavulanate)에 대해 감수성을 보인다. 그러나 30% 정도의 균주는 TEM-1 β -lactamase의 과량분비로 인해 이런 병합 항균요법에도 내성을 보이고 있다. Fluoroquinolone은 그람음성 간균에 대해 강력한 항균력을 가진 항균제인데, 최근 분리된 *E. coli* 중 ofloxacin에 대한 내성비율이 30%이상 증가하여 크게 우려되는 상황이다.

Klebsiella, *Enterobacter*, *Serratia* spp. 3가지 균 모두 병원 감염을 가장 흔하게 일으키는 균종들이며, 대개 plasmid를 통한 내성전파가 이루어진다. *Klebsiella pneumoniae*의 ampicillin 내성은 대개 plasmid 또는 chromosome을 통한 SHV-1 β -lactamase에 의해 매개된다. 1970년대에 들어와 plasmid를 통한 aminoglycoside 내성이 병원내 감염의 대량 발생을 야기하였고, 때로 *Enterobacter*, *Serratia*와 다른 장내세균으로의 내성전파도 관찰되었다. 이런 폭발적 발생은 새로운 cephalosporin 및 aminoglycoside가 개발되면서 감소되었다. 그러나 최근에 3세대 cephalosporin과 대부분의 aminoglycoside에 내성을 보이는 *Klebsiella*가 출현하여 문제가 되고 있는데, cephalosporin 내성은 TEM-1, TEM-2, 또는 SHV-1 유전자의 돌연변이(mutation)에 의한 extended-spectrum β -lactamase의 생산 때문이라고 알려지고 있다. 이러한 새로운 *Klebsiella*는 면역이 억제된 환자에 심각한 감염을 일으킬 수 있고 다른 장내세균으로의 내성전파도 문제가 될 수 있다.

녹농균(*Pseudomonas aeruginosa*)은 흔히 분리되는 중요한 원내 감염균이다. 이 세균은 여러 가지 항균제에 대해 내성율이 높은 것이 특징이다. 대부분의 β -lactam항생제, tetracycline, chloramphenicol, sulfonamide, 그리고 nalidixic acid 등에 내성을 보이고 다른 항균제에 대한 획득내성도 흔하다. Aminoglycoside 내성에는 2가지 형이 있다. 첫 번째는 plasmid를 통한 내성으로서 aminoglycoside-modifying enzyme을 생성하여 1가지 또는 2가지 이상의 aminoglycoside에 내성을 보인다. 두 번째는 산발적으로 검출되는 임상감체에서 좀 더 흔하게 보이는 내성 형태로서 세포막의 투과성 감소로

인한 대부분의 aminoglycoside에 내성을 보이는 경우가 있다. 이러한 형태의 내성은 어떠한 aminoglycoide라도 치료 도중에 나타날 수가 있다. 또한 치료도중 ceftazidime과 다른 antipseudomonal cephalosporin에 대해서도 염색체의 돌연변이에 의한 β -lactamasetod성으로 내성이 발현될 수 있다. Imipenem에 대한 내성 또한 보고되고 있는데 이 경우는 세포막 투과성의 감소에 의한 것으로 보고 있다. Quinolone계열의 항균제에 대한 내성은 DNA gyrase 또는 세포막 투과성 감소에 의해 나타나는데 빠른 속도로 증가를 보이고 있다.

새로운 세균의 항생제 내성 추세로서 기존에 없던 새로운 내성균의 발생은 다중내성을 가지는 새로운 기회 감염 토양미생물이 출현(Acinetobacter spp.)하거나, 새로운 내성기전의 출현(Enterococci의 glypeptide 내성), 크로모좀이나 플라스미드에 있는 유전자에 돌연변이 발생(DNA gyrase, extended-spectrum β -galactosidase), 새로운 세균(이전에는 감수성 균주였던 세균)에 이미 존재하고 있던 내성유전자가 들어가는 경우와 분류학적으로 거리가 먼 세균사이(특히 그람양성균과 음성균간의 사이)에서 자연환경에서 항생제 내성 유전자가 전달되는 경우라고 생각된다. 이러한 추론의 이유는 지리적으로 매우 다양한 지역에서 발견되는 임상균주의 내성 유전자들의 염기서열이 매우 유사하고, 수용체에는 매우 드물지만 공여체에는 내성유전자가 많이 존재하며, 공여체와 수용체가 같이 존재하는 소화기관 등의 ecosystem이 존재하고 있다는 것이다. 또한 내성 유전자의 구조, 특히 promotor의 기본구조, 염기성분, codon usage등이 host와 다른 특징이 있고, heterologous expression에 어려움이 있으며, 그람양성균의 유전자는 그람음성균에서 쉽게 발현되고 그 반대는 어려워 유전자의 이동이 한쪽 방향으로 이루어진다. 뿐만 아니라 자연계에서 그람음성균(대부분의 경우 장내구균과 연쇄상구균)으로부터 그람음성균으로 유전자가 이동한다.

이상과 같이 여러 가지 세균은 여러 가지 기전에 의하여 수많은 항생제에 대한 내성을 발현하고 있다. 이러한 항생제 내성은 매우 다양한 방법으로 일어나고 있어 정확한 기전의 파악이 어려운 경우도 있으며, 한 세균이 여러 가지 방법을 동원하여 내성을 획득하는 경우도 있다. 다양한 기작에 의한 항생제 내성균의 출현으로 기존에 항생제를 투여하여 쉽게 통제할 수 있던 병원균도 이제는 사용할 수 있는 항생제가 줄어들거나 미래에는 새로운 항생제의 개발 없이는 아예 사용할 수 없는 상황에 이르렀다. 따라서 이러한 항생제 내성 기전 규명은 심각한 문제가 되고 있는 내성 문제 해결에 가장 기본적인 자료를 제공할 수 있다는 측면에서 향후 더욱 집중적으로 연구되어야 할 분야이다. 특히 우리 나라와 같이 내성 현상이 심각한 상황에서는 이의 중요성을 아무리 강조해도 지나치지 않을 것이다.

항생제 내성의 현황

항생제 내성은 자연적인 현상이다. 그러나 이러한 현상이 사람들의 태만과 오용으로 배가될 때에 공공 보건에 심각한 문제가 발생하게 된다. 질병에 대처하는 무기인 약제들을 선진국에서는 남용하고 반대로 개발도상국에서는 약제 부족으로 오용함으로써 항생제가 잘못 다루어지고 있다.

항생제 내성이 어떻게 발달되고 확산되는가를 살펴보면, 미생물 연구자들은 미생물이 자연선택으로 항생제 내성을 갖게 되는 것을 알아냈다. 미생물 군집이 항생제에 노출되면 감수성인 균은 죽고 항생제에 내성 능력을 가진 균들은 살아 남게 된다. 이런 세균은 자신들의 내성 유전자를 복제하여 후손에 남기거나 내성 유전자를 가진 플라즈미드를 다른 세균으로 옮겨주는 집합과정을 통하여 다른 세균으로 내성을 전달할 수 있다. 이 과정은 인간의 질병 치료, 축·수산 양식 등에서의 항생제 남용과 오용에 의하여 악화되는 것으로 간주되고 있다.

질병과 항생제 내성은 국가의 불안, 빈곤, 대규모 이주, 환경 파괴시 다수의 사람들이 기본 의료 시설이 없는 상태에서 감염 질병에 노출되었을 때 더욱 심화되는데 실질적인 자구책은 항생제 내성의 진행과 전파의 속도를 늦추는 데 있다.

많은 개발도상국의 환자들은 저질 또는 가짜 약을 구입하거나 치료를 중간에 중단할 수밖에 없는 경우가 많은데 이때에 내성 세균이 더 확산된다. 내성 세균에 감염된 사람들은 병의 치유가 길어지거나 사망하거나 입원 기간이 늘어나면서 생산성이 낮아지게 되고 감염은 더욱 증가하게 된다.

선진국의 경우 의료 분쟁 등에 대비하여 방어적이고 불필요한 처방을 하게 된다. 진단 시설과 실험실이 부족한 가난한 국가에서는 의사와 의료 종사자들은 증상에만 근거해서 추측하게 되고 이에 따른 오진의 결과로 잘못된 처방이 증가하게 된다. 많은 개발도상국에서는 가난하고 지식이 부족하여 환자가 나았다는 기분을 느낄 때까지 약을 복용한다. 실제로 캐나다와 미국의 의사들은 항생제를 50% 이상 과다 처방하고 있는 것으로 추정되고 있으며 1997년 베트남에서 수행된 연구에 따르면 환자의 70% 이상이 부적절한 항생제를 처방 받았고 25%는 불필요한 약을 처방 받았음이 밝혀졌다. 중국의 경우 세균 감염을 치료하기 위해 사용된 항생제의 63%가 잘못 선택된 것이고, 방글라데시의 경우 한 병원에서 투약된 약의 50%가 부적절하였다.

한편, TV, 인터넷, 잡지, 신문 등의 광고를 접한 환자들이 기호성 항생제를 요구하면서 내성 발달이 가속화되고 있다. 1997년 유럽에서 실시된 연구에서 의사들이 잘못된 항생제를 처방하는 주요 이유는 환자가 압력을 행사하기 때문이었다. 미국에서

는 조사대상 의사의 95%가 광고를 보고 특정한 약을 요구하는 환자를 지난 6개월 동안 평균 7명씩 접하였다고 한다. 질문을 받은 의사들 중 70%에 의하면 환자의 요구로 쓰지 않을 약을 처방하였고 인정하였다. 1995년 페루에서 수행된 연구결과는 조사대상 의료 종사자의 67%가 약 처방의 1차 정보원으로써 의학 잡지를 폼았고 광고도 주요 정보가 된다고 하였다. 이런 것들이 약물 오용을 부추기게 된다. 또한 잘못된 지식도 한가지 원인이 된다. 필리핀에서는 많은 사람들이 항결핵약이 폐를 위한 영양제로 알고 있어 어린이들이게 처방하기도 한다.

대부분의 의료 종사자들은 병원의 정책에 따르게 되면서 본의 아니게 내성을 일으키게 되는 처방을 하며 후배 의사는 병원에서 선배의 습관을 따르는 경향 등이 있는데 다른 의료 종사들도 마찬가지다.

항생제 내성 발생의 또 한가지 원인은 음식으로서 우리가 먹고 마시는 것에 존재하는 감염균과 연관되어 있다. 항생제가 성장을 촉진하고 질병을 퇴치하는 능력이 있다는 것이 발견된 후 현재 생산되는 모든 항생제의 50% 정도만이 사람을 위해 쓰이고 있다. 나머지 50%는 동물 치료제, 가축의 성장 촉진제 및 경작지 등에서 여러 가지 균을 없애기 위해 사용되고 있다. 이렇게 성장 촉진이나 질병 예방을 위하여 항생제를 낮은 농도로 계속 사용하게 되면 가축에 내재하는 세균이 내성을 갖게 되고 새로운 내성이 다른 종 사이에 넘나들게 될 확률이 커지게 된다.

가장 효과가 좋은 것으로 알려진 반코마이신(vancomycin)의 사용 결과에 따라 발생한 반코마이신 내성 장내구균(Vancomycin Resistance Enterococcus : VRE)은 동물에서 나타나는 내성 세균 중 특히 사람에게 전파되기 쉬워 심각한 문제가 되고 있다. 이는 내성 작용 메카니즘이 유사한 avoparcin을 가축에 널리 사용한 결과로서 음식물 VRE의 원인으로 추정되고 있다. 가축 생산량이 증가하면서 항생제 사용량도 같이 증가하고 있으며, 이런 항생제는 전문 처방이나 지침 없이 팔리고 있다. 세계 무역 장벽의 완화에 따라 한 나라에서의 잘못된 약은 다른 모든 나라에도 전파되어 항생제 내성균에 대해 취약하게 된다.

1998년 덴마크에서는 식중독균의 일종인 살모넬라 타이피머리움(*Salmonella typhimurium*)에 25명이 감염되어 2명이 사망한 경우가 있었다. 배양 실험결과 이 살모넬라들은 돼지에서 유래한 것으로서 7가지 항생제에 내성을 가지고 있는 것으로 밝혀졌다. 1998년 미국에서는 5천명의 사람들이 닭고기를 섭취하고 역시 식중독균의 일종인 캄필로박터(*Campylobacter*)에 감염된 일이 있었는데 다제내성으로 밝혀지면

서 항생제 내성의 무서움을 실감하게 되었다. 원인은 닭에 사용된 항생제가 균을 죽이지 못했고, 이 닭들이 조리되어 섭취된 결과였다.

식품산업에서 항생제 내성의 영향

항생제는 사람에서와 마찬가지로 가축에도 사용된다. 그러나 양적인 측면에서 볼 때, 가축의 질병 치료 목적보다는 성장을 촉진시키기 위하여 훨씬 더 많은 양의 항생제가 사용되고 있다. 1950년대 초 가축을 치료하기 위해 항생제가 사용될 무렵부터 항생제는 가축의 성장을 촉진하기 위하여 치료량 이하의 소량으로 사료에 첨가되기 시작하였다.

항생제가 보여준 가축의 성장 촉진 가능성에 대한 발견은 완전히 새로운 방향의 용도를 낳게 되었다. 식육 생산업자나 식육 가공산업을 규제하는 정부기관에서도, 항생제를 극소량 사용한다는 측면에서 이러한 효과를 치료용이 아닌 영양 공급원으로 간주하게 됨으로써 항생제들은 처방 없이 시판이 가능하게 되었다. 즉, 사료 제조 과정에서 미리 항생제를 첨가하여 복합 사료 형태로 생산하고 판매되도록 하였던 것이다. 1950년대부터 지금까지, 여러 항생제들이 가축 사료에 첨가되면서 chlorotetracycline과 penicillin이 소, 돼지, 가금류 등 가축의 사료 첨가제로 이용되는 양대 약물이 되었다.

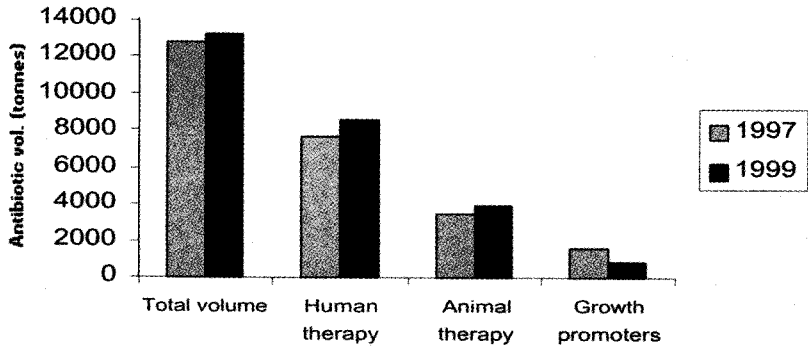
가축의 질병 치료에 사용되는 항생제 양은 성장 촉진에 사용되는 양보다 10~100배가 요구되지만 성장 촉진의 경우 작은 양일지라도 수주 또는 수개월 동안 장기적으로 투여된다. 그 결과 연간 가축에 투여되는 항생제의 상당량이 대부분 성장 촉진에 이용되고 있는 실정이다. 가축이 사람보다 매년 30배 이상 항생물질을 더 많이 투여 받고 있고 사람보다 가축이 매일 5~400배 더 많이 배설한다는 사실을 고려하면 소의 하루 배설량은 사람의 하루 배설량 보다 약 100배가 많다. 가축에게 항생제가 투여된다면, 항생제 처치 이후 이들의 배설물 내에 살아 남은 박테리아들은 이에 저항성을 갖게 된다. 따라서 가축들은 그들의 배설물을 통해 사람보다 훨씬 많은 양의 저항성 박테리아를 자연 환경으로 내보내고 있는 것이다. 이런 자연 환경 속의 박테리아들은 식육 축산물 등을 통하여 새로운 지역으로 그리고 새로운 숙주로 옮겨 가게 된다.

유럽에서 사용되던 성장촉진 항생제 (사용 금지 조치 이전)

성장촉진제 growth promoter	치료제 therapeutics	교차내성 cross resistance	유전자 genes
avoparcin	vancomycin		van(A)
tylosin/spiramycin	erythromycin	lincosamides/streptogramins	erm(B) (MLS ^R)
virginiamycin	synercid	macrolides/lincosamides	erm(B) (MLS ^R)
bacitracin			

1970년까지 영국 및 기타 유럽 지역에서도 항생제는 성장 촉진용으로 사용되었으나 영국에서는 치료 목적 외에 항생제 사용을 금지하였으며 그 밖의 유럽 국가들과 캐나다에서도 역시 이 정책을 뒤따르게 되었다. 결국 이들 나라에서는 사람의 치료에 사용되지 않는 항생제들만 동물의 성장 촉진에 사용하도록 하고 있으나 앞으로 모두 금지될 것으로 추정된다.

유럽의 항생제 사용 변화량 (1997년 축산용 사용 금지 조치 이후)



출처 : 유럽가축위생연맹(FEDESA)

사람은 동물로부터 여러 경로를 거쳐 저항성 세균에 감염될 수 있다. 가축들과 항상 접촉하는 농부들은 일상 생활 중에 그렇게 될 수 있고, 소비자들은 오염된 음식 특히 조리하지 않은 음식을 섭취함으로써 그렇게 될 수 있다. 부엌 조리대에서 하나

의 도마를 사용하여 고기를 썰고 양념도 하고 또 샐러드를 만드는 경우는 흔하다. 고기 속의 세균이 조리 과정에서 사멸될 지라도, 샐러드에 교차 오염된 세균은 그대로 남아 있다가 일정 시간 이상 지나면 다시 성장하여 급증할 수 있다.

한편, 가축 분변의 저항성 세균은 흙 속으로 들어가거나 경작지에 뿌려지면서 다시 널리 분포하여 농작물과 함께 수확되어 그대로 소비자의 부엌 안으로 들어간다. 이는 발병원인이 되는 미생물이 가축으로부터 모든 식품 연쇄 고리를 거쳐 사람에게 전염되어 가는 과정을 생화학적 및 미생물학적 기법을 이용하여 추적이 가능하게 되면서 알려졌다.

세균과 같은 미생물들은 농작물과 수목에서도 질병들을 유발하므로 농업 분야에서도 항생제는 사용된다. 오늘날 수목업자들은 대부분 감염 작물이나 수목 위에 항생제를 살포함으로써 병해를 방제하고 있는 실정이다. 더욱이 이러한 방제용 약물 살포 방식은 하나의 감염 식물만 아니라 그 지역의 토양 전체를 처리함으로써, 결과적으로 항생제가 생태계에 미칠 수 있는 영향을 확대시키게 된다. 심지어는 양봉에서도 oxytetracycline과 같은 항생제가 사용되고 있다.

사람의 치료에 효과가 있는 많은 항생제들이 연어, 메기, 송어 등 상업적 양식 어류의 세균 감염병 치료에도 역시 이용되고 있다. 이러한 항생물질로는 oxytetracycline, 설폰아마이드 유도체인 sulfaamerazine, 트리메토프림 유도체인 ormethoprim 등이 있으며 이러한 어류는 출하 전에 휴약기를 갖게 하여 체내 잔류 항생제를 배설시킴으로써 잔류량을 줄이고 있다.

이상과 같이 항생제들이 우리 일상 생활 도처에서 어떻게 사용되고 있으며 자연스럽게 우리 자신이 항생제 내성을 갖게 된다는 사실은 의심할 나위가 없을 것이다.

항생제 내성을 감소를 위한 정책 방향

예방 접종은 감염을 막고 항생제 내성을 억제할 수 있는 가장 효과적인 방법이나 백신이 없는 경우에는 특정 질환과 지역의 내성 경향을 알아내고 찾아내어 내성을 줄일 수 있는 방법을 모색해야 한다. 항생제 내성 감시체계는 항생제 내성을 줄일 수 있는 중요한 수단으로서 감시 체계 결과는 국가의 필수 의약(essential drug), 처방 지침, 감염 질병 관리정책을 계속 새로 수정해 나가는 데 필수적이다.

“항생제 내성 억제를 위한 WHO의 세계 전략(WHO's Global Strategy for the Containment of Antimicrobial Resistance)”은 국가가 항생제의 효과를 유지하기 위한 정책을 찾아내고 실행하도록 하는 일련의 권고(안)를 제공하고 있다.

정부, 전문 집단 그리고 교육 기관은 효과적인 환자 관리를 위해 필요한 올바른 약제의 선택, 용량, 적절한 조치에 관한 필요한 정보를 제공하여 항상 새로운 지식을 가질 수 있도록 해야 한다. 교육프로그램은 의사, 약사, 간호사 그 밖에 1차 진료기관에 종사하는 의료인 등 각각의 특정집단이 필요한 것을 모두 갖추어야 한다. 항생제를 올바르게 사용하도록 소비자와 전문집단을 교육하는 것도 항생제 내성의 문제를 막는 데 중요하다. 환자는 항생제의 중요성을 알고, 항생제를 어떻게 사용하고 사용하지 않을 지를 알아야 한다. 처방대로 항생제를 먹는 것과 불필요할 때는 항생제를 먹지 않는 것이 얼마나 중요한지 알아야 한다. 1977년 페루에서 수행된 연구는 대중 교육의 결과로 단순한 설사병 치료에 항생제가 오용되는 것이 감소되었다는 것을 보여주었다. 캐나다에서는 대중 매체와 정부 캠페인이 광범위하게 항생제 내성의 위험에 대해 경고한 결과 1999년에 항생제 사용이 4% 감소하였다. 광고나 홍보는 대중과 의료계 종사자를 교육할 수 있는 아주 강력한 수단이므로 잘 운용된다면 특정 처방을 하도록 확실하게 지식을 전해줄 수 있다.

항생제가 가장 집중적으로 사용되는 곳은 밀집된 조건과 많은 환자들이 있는 병원이다. 항생제를 현명하게 사용하기 위한 중요한 첫 단계는 새로운 정책을 수립하고 이 수립된 정책들을 잘 운용하는 것이다. 항생제 사용을 모니터링하고 내성 감시를 늘리기 위한 정책도 중요하다. 또한, 항생제 사용 모니터링과 감염 감시가 이루어져 내성 세균이 전달되고 널리 확산되는 것을 방지해야 한다.

1997년 WHO는 일반적으로 사람에게 처방되는 항생제를 동물의 성장 촉진제로 사용하는 것을 금지하도록 권고하였다. 더 나아가 WHO는 항생제가 동물 위생을 위한 수단으로 사용되지 못하도록 하였다. 가축 성장촉진제로 항생제를 사용하는 대신 가축에게 충분한 공간과 깨끗한 물과 고품질의 사료를 제공하면 경제적인 손실이 없다는 증거도 있다. 1998년 유럽공동체(EU)는 WHO의 권고에 따라 사람 감염 치료제로 처방되는 항생제를 동물의 성장촉진제로 사용하는 것을 금지시켰다. 최근 독일과 덴마크에서 성장촉진제로써 아보파르신의 사용을 금지한 결과 가금류와 인체에서 반코마이신 내성 장내구균이 현저히 감소되는 것으로 보고되고 있다.

유럽에서의 성장촉진 항생제의 금지 조치 현황

항생제	국 가	시 기	근거규정
avoparcin	Denmark Germany EU	1995. 5 1996. 1 1996. 12	Commission Directive 97/6/EC
ardacin	EU	1998. 1	Commission Directive 97/72/EC
tylosin spiramycin virginiamycin bacitracin	EU	1999. 7	Council Regulation EC 2821/98
avilamycin flavophospholipol monesin salinomycin	EU	1998. 1	향후 금지 예정

한때는 효과적이었던 치료제들이 계속 진화하는 내성 세균 앞에서 무력화됨에 따라 연구자들이 새로운 안정적인 항생제를 개발하도록 지원하는 것도 매우 중요하다. 우리가 아무리 최선을 다해도 내성이 발생하는 것에 비하면 개발 속도는 매우 느리므로 새로운 항생제와 백신 등 다른 방법을 개발하는 것은 매우 중요하다. 제약 회사들이 새로운 물질을 발견하고 개발하도록 하기 위하여 또한 내성을 유발할 수 있는 가능성을 최소화하도록 계산된 처방에 관한 연구를 강화하도록 하는 유도책이 필요하다. 효과적인 예방접종 프로그램은 일단 사람들이 병에 걸리는 것을 막아주고 따라서 약의 필요성을 최소화시키며, 이것은 다시 내성 세균이 선택되고 전파되는 것을 감소시킨다. 또한 대량의 예방접종 정책으로 천연두와 소아마비가 박멸되었듯이 예방 접종은 질병을 관리하는 가장 경제적이고 효과적인 방법이다.

이상과 같은 내용들이 시급히 추진되어야 하는 우리 나라에서는 2003년부터 『국가 항생제 내성 안전관리사업』을 식품의약품안전청 주관으로 범부처간 공동사업으로 하여 국내의 항생제 내성 저감화를 위한 실질적 정책 수립, 연구 및 대책 방안 시행에 들어갔다.

첫째, 학계, 의료계, 제약업계, 동물의약품 생산업계 등의 전문가들로 구성된 “국가 전문위원회”를 구축하여 국가 차원의 효율적인 항생제 내성균 관리대책 마련 및 추진을 위해 관련 분야에서 필요하고 수행해야 할 과제에 대한 제안, 추진방향 설정 및 평가, 정보수집 및 정보망 구축 등 전반적인 자문을 수행할 예정이다.

- 둘째, 항생제 사용과 밀접한 관계에 있는 의료계, 제약업계, 축산 농가, 수산 양식장 및 일반 국민을 대상으로 항생제 내성 관련 정보 제공 및 예방 홍보를 위한 대국민 홍보사업을 실시할 것이다.
- 세째, 관련 정부 부처 및 기관을 연계한 전국적 정보·감시 네트워크로서 “항생제 내성 FoodNet”을 구축하여 항생제 내성균의 분리, 내성을 조사 및 역학조사 통계자료의 유의성을 확보할 계획이다.
- 넷째, 우리 나라의 항생제 내성율이 세계적인 수준에 이르러 이에 따른 내성균의 환경오염이 심각한 실정이며 식품으로의 오염도 상당한 수준일 것으로 예측됨에 따라 식품 중 병원성 세균의 항생제 내성 모니터링을 실시하여 식품제조·가공분야의 항생제 내성 안전관리대책 마련 및 관계 분야에 대한 홍보, 교육에 활용할 것이다.
- 다섯째, 항생제 내성균의 환경오염에 따른 식품의 오염에 대하여 식품 중 항생제 잔류량을 모니터링하므로써 탄력적인 항생제 잔류허용기준 제·개정에 활용될 예정이다.
- 여섯째, 슈퍼박테리아의 출현 등에 대비하여 일반인을 대상으로 주요 감염균인 포도상구균 중심의 항생제 내성균 모니터링을 실시하고자 한다.
- 일곱째, 항생제 내성 관리대책을 마련하기 위한 일환으로 우리 나라 임상용 항생제 사용실태를 조사하고, 임상환자를 대상으로 한 전국적 항생제 내성실태 및 내성균의 전파여부 등을 규명하여 이를 토대로 한 임상부분의 항생제 내성 관리시스템을 마련하고자 한다.
- 여덟째, 사료용 항생제의 사용실태 조사 및 축산물 유래 항생제 내성 조사 등 축산분야의 기초자료 확보 및 관리를 위한 국가 차원의 관리시스템을 구축하고자 한다.
- 아홉째, 양식장 등 수산물에서의 항생제 오·남용으로 인해 양식어류의 세균성 질병 치료효과가 저하되고 있으며, 양식종묘의 이동으로 인한 질병전파 및 항생제 내성균의 환경오염이 급속히 증가하고 있으므로 수산물 유래 항생제 잔류량 모니터링 및 내성 조사 등 기초자료 확보 및 관리를 위한 국가 차원의 관리시스템을 구축하고자 한다.
- 열번째, 최근 가축이나 지역 사회내의 항생제 남용으로 인해 내성균 확산, 다제 내성균의 출현 및 사람으로의 내성 전파 가능성이 증가하고 있어 지역사회를 대상으로 주요 항생제 내성 실태 및 추이를 분석하고 전파 양상을 파악함으로써 내성균의 확산을 방지하고자 한다.

마지막으로 임상분야와 더불어 항생제 내성균 오염확산의 주요 원인으로 지목되고 있는 축산 환경 분야에서의 내성균 전파여부 및 내성 현황에 대한 연구를 통하여 축산환경 유래 내성균 저감화 대책을 수립하고자 한다.

이러한 정부 시책은 식품의약품안전청 주관 하에 농림부, 해양수산부, 보건복지부, 종합병원, 한국소비자보호원 등이 범부처 차원에서 사명감을 가지고 참여하고 있으나, 당장 가시적인 효과가 나타날 수 있는 것은 아니다. 최소 10년의 장기 사업으로 실시하여 항생제 내성율을 점차 낮추어 가야하며 이를 가속화하기 위해서는 항생제 생산자, 사용자, 관리자 외에도 모든 국민들이 동참하는 적극적인 저감화 노력이 필요하며 이를 위해 정부는 전문가 집단의 연구 활동 외에도 정확하고 객관적인 정보의 제공 및 교육·홍보를 다양하게 실시하고자 한다. 앞으로 여러 분야의 지속적인 노력과 관심으로 우리 나라의 항생제 내성율이 실질적으로 감소되어 국제적인 항생제 조사에서 우리 나라의 순위가 아주 뒷부분에 자리 매김 되기를 기대해 본다.

궁극적으로 10년 후에는 우리의 2세들이 항생제 내성 문제에서 자유로울 수 있는 생활 환경을 제공하고 건강한 삶을 영위할 수 있는 안전한 기반을 다져 나가하고자 한다.