사람과 동물에서의 반코마이신 내성 장구균 (VRE, Vancomycin resistant Enterococci), 수퍼박테리아의 등장

정우경 / 서울대학교 수의과대학 미생물학교실

현존하는 초강력 항생제라 불리는 vancomycin이 1956년 발견된 이래 30년동안 vancomycin에 저항하는 세균은 없었다. 그러나 1988년 이래 vancomycin에 저항하는 장구균 (VRE)이 발견되었고, 그 이후 전 세계적으로 널리 퍼졌다. 현재, VRE는 미국에서 두 번째로 문제되는 병원내 감염질환의 원인체이다. vancomycin 내성 세균은 치료가 어려운 것이 현실이며 많은 환자들의 사망을 초래하고 있다. 그럼에도 불구하고 VRE의 역학조사는 쉽지 않다. 사람에게 VRE가 널리 퍼지게된 데 대한 몇가지 가설이 있으며 avoparcin의 사용과 관련된 동물유래 VRE의 항생제 내성 vanA 유전자가 사람으로 전파되었다는 가설이 그중 하나이다. 지금까지 보고된 자료들을 바탕으로 VRE의 전파와 공중 보건에 미치는 영향력에 대해 vanA에 기초하여 정리하였다.

《《《《《 용어정리 》》》》》

Enterococcus spp. : 장내 정상 세균 중 하나.

Glycopeptide계 항생제: 세균의 세포벽 합성을 저해함으로서 항균력을 발휘한다. vancomycin, teicoplanin, avoparcin 등이 속한다. vancomycin과 teicoplanin은 병원에서 사람에게 사용되며 avoparcin은 동물의 사료첨가용 항생제로 1990년대 중반까지 사용되었다. (덴마크는 1974년부터, 한국은 1983부터 사용)

GRE (VRE) : glycopeptide계열 항생제 (vancomycin)에 저항하는 Enterococcus spp. 고농도의 vancomycin에 저항을 나타내는 유전자는 vanA와 vanB가 있다. vanA는 vancocmycin과 teicoplanin 모두 내성을 가지고 사람과 동물 모두에서 분리된다. vanB는 고농도의 vancomycin, 저농도의 teicplanin에 저항한다. vanB는 지금까지 한 건의 보고 (2004년 스페인의 건강한 돼지에서 분리)만을 제외하면 모두 사람에게서만 분리되었다.

동물에서 사람으로 항생제 내성 세균의 전파

VRE는 1988년 영국과 프랑스 병원에서 처음 분리된 이래 중요한 원내감염세균으로 전세계적으로 빠르게 전파되었다. 1999년 미국 병원에서 분리되는 E. faecium 중 60% 이상이 VRE였다. 영국의 경우 1999년 병원에서 분리되는 E. faecium 중 24%가 VRE였다. 그러나 영국과는 달리 27개국의 유럽에서 1999년 병원에서 분리되는 E. faecium 중 3.8%가 VRE였다.

임상적인 관점에서 볼 때 VRE가 문제되는 이유는 다음과 같다. : 1) glycopeptide계열 항생제는 다제약제 내성 그람 양성 세균을 치료할 수 있는 유일한 방법이다. 2) glycopeptide내성을 발휘하는 유전자가 Enterococcus spp에서 다른 병원성이 강한 세균으로 전파될 가능성이 있다. 실제로도 실험실상에서 S. aureus로 전파가 확인되었으며 그 외 Bacillus circulans, Streptococcus bovis등의 임상분리주에서 확인된 바 있다. 1960년대부터 동물에서 사람으로 항생제 내성 세균이 전파될 수 있다는 가능성이 제기되었다. 다음은 그간의 연구사항이다.

1960 – 영국의 Netherthorpe Committee는 사람의 건강과 동물의 항생제사이의 관련성을 찾기 위한 연구를 했으나 사람의 건강에 위해하다는 어떤 증거도 발견하지 못했다.

1970 – 철저한 연구에도 불구하고 New York Academy of Science는 동물에서의 항생제 사용과 사람의 건강사이의 관련성을 발견하지 못했다.

1977 – National Academy of Science (NAS)는 동물에 사용되는 두 가지 특정 항생제 (?)를 금지해야할 충분한 과학적인 근거를 찾지 못했다.

1980 – NAS와 FDA는 동물에의 항생제 사용에 관한 모든 연구데이터를 검토했으나 축산에서의 예방목적의 항생제 사용과 사람의 질병사이의 연관성을 제시하는 어떤 데이터도 발견하지 못했다.

1987 – National Institutes of Health는 항생제내성문제에 관해 전세계적인 조사를 했으나 농장에서 사용되는 항생제가 사람의 내성과 관련해 문제를 일으키는 어떤 결과도 찾지 못했다.

1988 – NAS산하 Institute of Medicine은 사료첨가용항생제 사용의 위해평가를 실시하였으나 사람의 건강에 위해하다는 어떤 증거도 발견하지 못했다.

1995 – Office of Technologhy Assessment는 내성과 관련해 문제의 범위를 정확하게 지적할 수 없다고 결론지었다.

1997 – World Health Organization (WHO)는 동물에서 사용되는 사료첨가목적과 치료목적의 항생제에 관해 검토한 후 항생제가 세균의 제거와 관리에 중요하지만 성장촉진목적의 사용은 자제할 것을 권고했다.

1998 – 산업동물의 항생제 사용에 관해 연구한 WHO 미팅에서 '산업동물의 항생제 사용이 문제가 없다고 할 수는 없지만 즉각적으로 공중보건에 좋지 않은 영향을 줄 것이라고는 할 수 없다' 라고 결론지었다. 같은 해, 이에 대해서 유럽은 사료첨가목적의 항생제 사용을 금지했다.

1999 – Heidelberg Appeal Nederland Foundation은 성장촉진용으로 사용되는 항생제가 사람의 질병 발생률을 높이지도 않고 관련 항생제 사용을 어렵게하지도 않는다고 발표했다.

2002 – Food and Drug Administration의 Center for Veterinary Medicine은 새로운 동물 약품의 평가할 때 항생제 내성의 가능도 평가하도록 제안했다.

1968년 H. Williams Smith는 '동물과 사람의 질병 치료에 거의 사용되지 않고, 다른 항생제와 교차 내성을 일으키지 않는 항생제만을 동물의 사료첨가용으로 사용하는 것이 가장 이상적이다.' 라고 말했다. 이러한 정세에 맞추어 Swann report (1969, the joint committee on the use of antibiotics in animal husbandry and veterinary medicine)와 WHO (1997)도 이러한 견해를 지지하였다.

동물에서 사람으로 항생제 내성 전파의 가능성

동물에서 사람으로 항생제 내성 유전자가 전파되었다는 가설을 뒷받침하는 몇가지 사례가 있다. 독일에서 1983년부터 1990년 까지 streptithricin계열의 nourseothricin이 동물 사료첨가용으로 널리 사용되었다. 그 이후 streptithricin저항성이 nourseothricin를 먹인 돼지에서 농장에서 일하는 사람과 그 가족, 더 나아가 그 지역의 건강한 주민의 장내 대장균으로 전파되었다.

이후 비슷한 유전자형을 가진 대장균이 요로감염 환자에게서 분리되었고 streptithricin저항성은 Salmonella enterica와 Shigella sonnei까지 전파되었다. 다른 예로, 덴마크의 경우 사람에서 임상적으로 quinupristin/dalfopristin을 사용하지 않았음에도 사람에서 저항성을 띄는 E. faecium가 분리되었다. 이는 동물 사료 첨가용 항생제로 virginiamycin이 쓰였고, 이에 내성을 띈 동물 유래 세균이 사람에게 전파된 것이라 보여진다.

지역사회에서의 VRE, GRE 분리

처음 분리된 VRE는 병원 환자로부터였다. 미국 뉴욕병원에서 1989년에서 1991년 사이에 분리된 100건의 VRE 케이스 분석 결과, VRE는 병원에서 지역사회로 전파되었다고 보여진다.

미국에서는 환경 (병원 하수 제외), 동물에서 분리된 경우는 없다. 그러나 유럽에서 지역사회 건강한 주민으로부터 VRE가 분리되었고 미국과는 반대방향으로 전파되었다고 보여진다.

1993년 영국과 독일에서 처음으로 지역사회의 건강한 주민으로부터 VRE를 분리하였다. 그 이후 VRE는 시판 식육, 동물의 분변, 하수 등 환경에서 많이 분리되고 있다. 독일의 경우 vancomycin이 거의 사용되지 않은 지역의 일반인중 12 %에서 VRE가 분리되었다.

1995년 avoparcin과 vancomycin 내성의 관련성이 제기되어 두 항생제간 교차내성을 확인하였다. 그리하여 1995년 덴마크와 노르웨이, 1996년 독일, 1997년 유럽, 1997년 일본, 한국에서 avoparcin의 동물 사료첨가용 사용을 금지하였다. VRE는 영국, 독일, 노르웨이, 일본 등 avoparcin을 사용한 국가의 동물에서 분리된다. 그러나 1986년 avoparcin의 사용을 금지한 스웨덴에서는 분리되지 않는다. 이와 비슷하게 avoparcin을 사용한 적이 없는 미국과 캐나다에서도 동물에서의 VRE 보고는 없다.

동물에서 avoparcin사용과 VRE 분리율

표 1. 미국, 유럽, 일본의 glycopeptide 연간 사용량

년도	glycopeptide 사용량 kg/년			
	사람의 vancomycin 사용		동물에서의 사료첨가 avoparcin 사용량	
	미국	유럽	덴마크	일본
1984	2,000	303		
1985	2,600	413		
1986	3,700	461		
1987	5,000	579		
1988	6,000	756		
1989	7,600	1,251	13,644	
1990	8,299	1,257	13,718	
1991	9,794	1,515	23,153	
1992	10,690	1,666	17,210	
1993	11,364	1,954	19,572	8,902
1994	11,460	2,256	24,117	5,214
1995	11,279	2,528	5,690	1,840
1996	11,200	2,858	0	986

- **덴마크** : 1995년 80% 이상에서 1998년 (금지 3년후) 5% 미만으로 하락
- **이탈리아** : 1997년 15%에서 1998년 (금지 18개월 후) 8%로 하락

- **독일** : 1994년 100%에서 1997년 (금지 1년후) 26%로 하락
- **일본** : 1996년 3%
- **노르웨이** : 1998년 (금지 3년후) 여전히 높은 분리율을 보인다.

VRE는 닭 부화시에는 분리되지 않으나 3주 후에는 분리가 된다. 이는 환경으로부터 VRE가 전파됨을 의미한다. 그러나 닭의 사육은 all-in all-out 시스템으로 계군이 한번 빠져나가면 약 한 달간 계사를 비워두고 청소와 소독을 실시한다.

그럼에도 환경의 VRE가 문제되는지는 의문사항이다. 나라별로 차이가 있는 이유는 avoparcin의 사용량, 사용기간의 차이가 있고 (스웨덴은 1986년 금지, 노르웨이는 닭에만 10년간 사용) 분리방법도 다르기 때문이다.

건강한 사람에서의 VRE 분리율

- **유럽** : 0.1%에서 28%까지 다양하다. 노르웨이와 스웨덴의 분리율은 낮다.
- **네덜란드** : 14%
- **벨기에** : 28%
- **독일** : 1994년 12%, 1996년 6%, 1997년 3%

호주의 경우는 다른 여타 국가들과 다른 양상을 보인다. 1991년에서 1993년 까지 매년 10,000kg 이상의 avoparcin이 사용되었으나 사람의 질병치료를 위해서는 비교적 적은량인 193kg의 vancomycin이 사용되었다. 병원에서 그리많은 VRE가 분리되지 않아 언뜻 보기에는 유럽과 비슷한 듯이 보인다.

그러나 병원에서 분리되는 VRE 중 71%가 vanB형이며 건강한 사람에서는 0.2% (모두 vanB)만이 분리되었다. 아직까지 환경이나 시판 식육에서는 분리가 시도되지 않았으나 avoparcin이 유럽처럼 많이 사용되었음에도 vanA형 VRE가 많이 분리되지 않았다.

건강한 사람의 VRE 는 음식물을 통해 동물에서부터 사람으로 전파되었다고 보여진다. VRE는 시판 육류에서도 분리되며 채식주의자보다 육류섭취자에게서 분리율이 높다.

애완동물에서도 VRE가 분리되나 아직까지 사람으로 전파된다고 보여지지는 않는다. VRE의 유전자를 분석했을때, 동물분리주와 건강한 사람의 분리주간의 유사성을 보이나, 동물분리주와 사람 병원 분리주간의 유사성은 높지 않다.

현재 국내외적으로 사람과 동물 모두에서 VRE가 분리되고 있으나 과연 전파가 실제로 되는지, 또 어느 쪽에서 먼저 시작 되었고, 어디에서 어디로 전파되는지는 아직 과학적으로 정확히 확인되지 않은 실정이다. 대수