

항생제 내성과 대응방안 연구

상표조사분석팀 강창수

I. 서론

1928년에 플레밍(A. Fleming)이 페니실린을 처음 발견하였을 때 페니실린(Penicillin)은 거의 모든 종류의 세균을 죽일 수 있는 능력을 가지고 있었다. 제2차 세계대전 당시 부상당한 많은 사람들의 생명을 살렸고, 우리나라에서도 페니실린 한 병은 만병통치약으로 여겨졌었다. 그러던 것이 1960년도에 들어서면서 부터 전세계적으로 내성균이 출현하기 시작하여, 1997년에는 “항생제의 마지막 보루”라고 여겨지던 반코마이신(Vancomycin)에도 반응하지 않는 내성균이 출현하였다.

이 항생제 내성균은 신종 감염 질병류의 발명 위협과 함께 세계적으로 증가하고 있으며, 항생제 내성균의 빠른 확산은 어느 나라에서나 큰 문제가 되고 있다. 특히, 우리나라의 항생제 오남용에 따른 내성균 증가 속도는 세계적으로 유례가 없을 만큼 빠르다. 폐렴, 축농증 등을 일으키는 폐구균(*Streptococcus pneumoniae*)의 경우 1986년까지 페니실린으로 완치가 가능했으나, 1990년 내성율이 25%로 증가했고, 최근엔 80% 수준으로 급등해 페니실린은 사실상 무용지물이 됐지만 미국, 캐나다의 경우 최근까지 내성율이 10% 수준에 불과하다.

1988년 이후의 우리나라 내성균의 항생제 저항성 추이를 보면, 2002년 기준으로 장염 원인균인 장구균(*Enterococcus faecium*)은 암피실린(Ampicillin)에 97% 수준의 내성율을 보이고, 반코마이신(Vancomycin)에는 33% 수준의 내성율을 보이고 있다. 또 식중독균인 포도상구균(*Staphylococcus aureus*)은 메티실린(Methicillin)에 75%수준의 내성율을 보인다(그림 1). 그리고 서울대병원 발표 자료에 따르면 우리나라는 항생제 내성을 세계 1위 국가이며, 각종 세균 감염질환 치료상 큰 난관에 봉착해 있음은 물론 어떤 항생제로도 다스릴 수 없는 ‘슈퍼균’ 출현 가능성이 어느 나라보다도 높다고 한다.

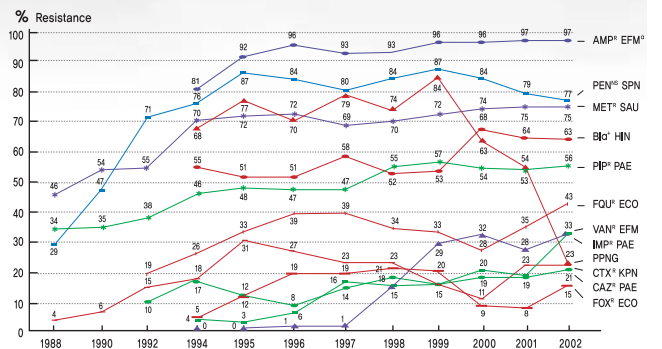


그림 1. 연도별 우리나라 항생제 내성균의 저항성 변화추이

AMP^REFM, ampicillin-resistant *E. faecium* PEN^{NS} SPN, penicillin-nonsusceptible *S. pneumoniae* MET^RSAU, methicillin-resistant *S. aureus* Bla⁺HIN, -lactamase-producing *H. influenzae* PIP^RPAE, piperacillin-resistant *P. aeruginosa*, FQ^RECO, fluoroquinolone-resistant *E. coli* VAN^REFM, vancomycin-resistant *E. faecium* IMP^RPAE, imipenem-resistant *P. aeruginosa* PPNG, penicillinase-producing *N. gonorrhoea* CTX^R KPN, cefotaxime-resistant *K. pneumoniae* CAZ^RPAE, ceftazidime-resistant *P. aeruginosa* FOX^RECO, cefoxitin-resistant *E. coli*.

2000년 7월 의료분업 실시 후 건강보험심사평가원의 자료에 따르면, 의원의 처방 항생제 품목수는 분업전인 2000년 5월 0.9개에 비해 2001년 11월 0.69개로 감소했고 이후에도 감소추세가 지속되고 있고, 또한 의원의 항생제 총 청구건수와 항생제가 포함된 청구 건수에서도 2001년 11월 진료분의 항생제 건수비가 51.3%로서 분업전인 2000년 5월의 54.7%에 비해 6.1%감소했고, 2001년 5월 53.4%에 비해서도 3.8%감소했으며, 처방약의 총 투약일 수 중 항생제 투약일수의 비율은 2001년 1/4분기에 25.4%, 2/4분기에

특별기고

23.9%, 3/4분기에 19.3%로 나타나 각각 5.9%, 19.1% 감소했다고 한다. 그리고 대한 약사회 전문위원실 자료에 의하면 2000년 4/4분기에 37.2%의 처방경향을 보였던 항생제 처방 패턴이 1년이 경과한 2001년 4/4분기에 33.5%로 3.7%가 감소한 것으로 나타났는데, 이는 전체 항생제 투약량의 약 10.5%가 감소된 것을 의미하는 것이다.

전체적으로 항생제의 사용은 줄고 있지만 아직도 의사 66.2%가 항생제의 남용을 인정하고, 의·약사 70%가 항생제 효과를 잘못 인식하고 있다는 조사 결과나, 2003년 국정감사 자료에 의하면 소아과의 경우 2002년 1/4분기 67.7%, 2/4분기 71.1%, 3/4분기 68.5%, 4/4분기 69.8%로 방문환자 10명당 7명꼴로 항생제를 처방한 것으로 드러났으며, 이 비인후과 경우에도 2002년 1/4분기 68.7%, 2/4분기 70.1% 3/4분기 68.1%, 4/4분기 66.26%로 소아과와 마찬가지로 10명중 7명에게 항생제를 처방하고 있다고 밝혔다. 그밖에 가정의학과는 항생제 처방율이 45%, 일반의는 32%, 내과는 30%내외의 항생제 처방율을 보이고 있는 등 여전히 항생제가 남용되고 있다(그림 2).

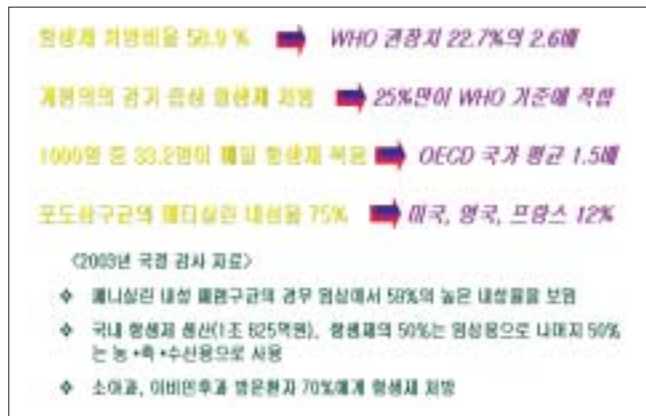


그림 2. 우리나라 항생제의 오남용 사례

2002년도 국내에서는 1조 625억 원어치의 항생제가 생산되었으며(전체 의약시장 중 14.5%), 생산량의 50%는 임상용으로 나머지 50%는 축·수산업으로 사용되고 있다.

항생제 내성율이 높아지면 임상분야에서 감염질환 치료가 무력화되며, 식품분야에서는 항생제 내성을 갖는 세균성 식중독 문제에 적절히 대처할 수 없어 내성 세균에 의한 심각한 재난이 우려되므로 항생제 내성 안전관리사업은 사회·경제적으로 심각한 수준에 이른 항생제 내성균의 감소·억제를 위한 중요한 사업임에 틀림없다. 현재 세계 최고 수준에 이른 우리나라의 항생제 내성율을 낮추기 위해 2002년 7월 국무조정실 주관 하에 식약청을 중심으로 농림부·해양수산부·보건복지부 등 관련부처와 공동으로 항생제 내성대책 working group을 구성하고 2003년도부터 예산(표 1)을 확보하여 관련 사업을 추진하여

오고 있으나 아직 초보적인 수준에 머물러 있어 지금부터라도 보다 강력한 대응책 마련이 시급한 사항이다. 이에 항생제 내성 문제를 근본적으로 해결할 수 있는 대응방안을 연구하였다.

(단위 : 백만원)

구분	'03예산 (A)	'04예산 (B)	증(△)감 (B-A)	%	비 고
계	1,000	1,000	-	-	
DB 및 정보망 구축	460	350	△110	△23.9	- 내성균 DB개발 등
모니터링	340	400	60	17.6	- 항생제 사용 실태 조사등
메카니즘 연구	200	250	50	25.0	- 내성균 위해평가 등

표 1. 항생제 내성 안전관리분야 예산 규모

II. 항생제의 작용기작

1. 주요 항생제 종류

항생제는 살아있는 유기물에서 추출한 것으로 다른 미생물의 성장을 억제하거나 죽이는 물질을 말한다. 왁스만(S. Waksman)이 anti(항)+bios(생명)에서 antibiotics, 즉 항생물질이라 명명하여 1945년부터 일반화되었다. 1928년 플레밍(A. Fleming)이 페니실린(Penicillin)을 처음 발견하고, 1943년 스트렙토마이신(Streptomycin)이 발견된 이래 약 5천여종 이상의 항생물질 발견됐고, 50여종의 항생제가 400여종의 제제로 개발되어 감염질환의 주요 치료수단으로 실제 임상에서 사용되고 있다.

일반적으로 항생제는 화학구조에 따라 크게 베타락탐(β -lactam)계와 비베타락탐계로 나뉘며, 작게는 페니실린계, 세파계(cephalosporin), 퀴놀론계(quinolone), 아미노글리코사이드계(aminoglycoside) 등 여러 계열로 구분된다(표 2).

I. Penicillins계: Amoxicillin(1세대), Methicillin(2세대), Ticarcillin(3세대)
II. Cephalosporins계 - 1세대: Cefadroxil, Cefazolin, Cephalexin, Cephadrin, Cephapirin, Cephadrine - 2세대: Cefaclor, Cefamandole, Cefuroxim, Cefprozil, Lorazepam - 3세대: Cefepime, Ceftriaxone, Cefuroxime, Cefixime, Cefixone, Cefixone - 4세대: Cefepime, Cefazolin
III. Aminoglycosides계: Streptomycin, Kanamycin, Gentamicin
IV. Tetracyclines계: Chloramphenicol, Oxytetracycline, Tetracycline
V. Sulfonamides계: Sulfamethoxazole, Sulfamethoxazole, Sulfathiazole
VI. Macrolides계: Erythromycin, Spiramycin
VII. Polypeptides계: Bacitracin, Polymyxin
VIII. Glycopeptides계: Vancomycin, Teicoplanin, Fidaxomicin, Asopacin
IX. Quinolones계: Cinoxacin(1세대), Fleroxacin(2세대), Ofloxacin(3세대)

표 2. 주요 항생제 종류

각 계열의 항생제는 치료 대상과 효과, 그리고 부작용에서 차이를 보이는데, 대체로 페니실린계와 세파계인 베타락탐계는 독성이 없고 약효가 좋은 계열로 알려져 있으며, 특히 세파계는 전세계 항생제 시장 규모의 절반을 차지하고 있다(표 3).

항생제	치료하는 감염균과 질병
암피실린(Ampicillin)	패혈증과 요도감염 등의 G+/G-균 감염
세팔렉신(Cephalexin)	다양한 요도감염 등의 G+/G-균 감염
클로람페니콜(Chloramphenicol)	로키 열과 장티푸스 등의 G+/G-균 감염
에리트로마이신(Erythromycin)	폐렴, 성홍열, 다른 G+균 감염
젠타마이신(Gentamycin)	폐렴 등의 심각한 감염
네오마이신(Neomycin)	피부 감염, 화상 감염으로 인한 G+/G-균 감염
나이스타틴(Nystatin)	피부, 내장의 곰팡이 감염
페니실린G(PenicillinG)	임질, 매독, 패혈성 인두염 등의 G+균 감염
리팜핀(Rifampin)	결핵
스트렙토마이신(Streptomycin)	결핵과 G-균 감염
테트라사이클린(Tetracycline)	티푸스와 어떤 종류의 G+/G-균

표3. 널리 쓰이는 항생제와 주요 치료 감염증

※ G+: 그람 양성균 / G-: 그람 음성균

* 세균을 G+와 G-로 분류하는 방법은 19세기 후반 덴마크의 미생물학자 그람에 의해 처음 개발되었으며, 항생제 중에는 주로 G+균에 잘 듣는 것이 있고 G-균에 잘 듣는 것이 있으며, 테트라사이클린이나 클로람페니콜과 같이 양쪽 모두에 작용하는 것도 있음.

2. 항생제의 주요 작용기작

항생제가 세균에 대하여 작용을 하기 위해서는 다음의 조건들이 충족되어야 한다. 첫째, 세균의 세포 내에 항생제의 표적분자(target molecule)가 있고, 적절한 농도의 항생제가 세포내의 표적이 되는 부위로 침투가 가능하여야 하며, 둘째, 항생제가 표적분자와 만나 상호작용을 통하여 항균효과를 발휘할 수 있어야 하고, 셋째, 항생제가 세균의 세포내 혹은 세포외의 효소에 의하여 불활성화 되는 것을 피하여야 한다. 이러한 전제 조건을 충족하면서 각 항생제는 서로 다른 기작을 통하여 항균효과를 나타내고 있다.

항생제가 항균효과를 나타내는 기작은 크게 다섯가지로 요약할 수 있는데, 1)세균의 세포벽 합성의 억제, 2)단백질 합성의 억제, 3)핵산합성 및 활성의 억제, 4)엽산 등 세균 대사의 방해, 5)세포막 기능과 구조의 변형 등이다 (그림 3).



그림 3. 항생제의 주요 작용 기작

항생제 내성의 발생 기작을 좀더 잘 이해하기 위해서 우선 항생제의 작용 기작을 자세히 살펴보면,

첫째, 항생제의 작용에서 가장 보편적인 기작인 세균의 세포벽 합성을 억제하여 항균력을 발휘하는 것으로는 대표적인 항생제가 β -lactam계와 Vancomycin 이다. 세균은 세포벽을 합성할 때 PBP(Penicillin-Binding Protein)라고 불리는 특별한 효소를 필요로 하는데, 페니실린이나 세포막 합성제는 바로 이 PBP에 결합하여 세포벽 합성을 방해한다. PBP는 세포벽의 재료가 되는 물질을 모아 짜 맞추어 세포벽으로 이동시키는 역할을 한다. 그런데 여기에 페니실린이 들어와 PBP와 결합하면 PBP는 더 이상 기능을 발휘하지 못하게 된다. 이에 따라 세포벽이 크게 약해져서 삼투압을 견디지 못하고 세균은 터져 죽게 된다. 이러한 작용을 하는 항생제는 사람의 세포에는 세포벽이 없기 때문에 사람에게에는 영향을 끼치지 않고 세균에만 선택적으로 작용한다.

현재 임상에서 사용되는 항생제 중 가장 강력한 효력을 발휘하고 있는 반코마이신 역시 세포벽 합성을 억제하지만 PBP에 작용하지 않고 세포벽의 중요 성분인 펩티도글리칸(peptidoglycan)을 만들지 못하게 한다. 동시에 세포막의 투과성에 변화를 일으키고 선택적으로 RNA 합성도 저해한다. 그리고 고리구조의 펩티드로 구성된 항생제인 바시크라신도 세포벽 합성을 억제하는데 펩티도글리칸의 전구체를 세포벽까지 운반하는 지질 운반체를 방해하여 세포벽이 만들어지지 못하게 하며 동시에 RNA 합성도 저해하는 기능을 갖는다. 또한 결핵치료에 사용되는 항생제들도 작용부위는 조금씩 다르지만 대체로 세포벽 합성을 억제한다.

둘째, 세균의 단백질 합성을 억제하는 약제로는 Aminoglycoside, Tetracycline, Macrolide, Clindamycin, Chloramphenicol 등이 있고, 세포벽 합성 억제 기작 다음으로 많은 항생제 종류가 개발된 항균 작용 기작이다. 아미노글리코사이드는 mRNA를 만들지 못하게 하여 단백질 합성을 원천적으로 방해하고, 테트라사이클린은 tRNA가 mRNA와 결합하는 것을 방해하여 단백질을 합성하지 못하게 한다. 또한 단백질 합성시 아미노산끼리의 펩티드 결합을 억제하는 항생제도 있으며, mRNA의 정보를 잘못 읽도록 유도하여 엉뚱한 아미노산을 붙여 제 기능을 하지 못하는 단백질을 만들게 하는 항생제도 있다. 단백질을 합성하는 리보솜이 세균과 동물세포에서 서로 다르기 때문에 단백질 합성을 억제하는 항생제도 세균에만 선택적으로 작용한다.

셋째, 핵산(DNA, RNA)합성 및 활성을 억제하는 퀴놀론계 항생제는 정상적인 DNA 구조를 만들어주는 효소에 작용하여 세균이 제대로 된 DNA를 합성하지 못하게 하여 세균을 죽인다. 반면, Refampin, Quinolone, Metronidazole 등은 핵산 대사를 방해한다.

특별기고

넷째, 엽산 또는 에너지 생산 등의 세포 대사를 방해하는 작용 기작을 지니는 항생제는 선택성이 약해 부작용이 심하게 된다. 그리고 앞에 언급된 반코마이신 처럼 다수의 항생제들은 두 가지 이상의 기작을 동시에 발휘하기도 한다. 세포 대사의 억제제는 Sulfonamide 나 Trimethoprim이 대표적인 예이다.

다섯째, 세포막 기능과 구조의 변형을 통해 항균작용을 보이는 대표적인 항생제로 폴리마이신(Polyomycin)을 들 수 있다. 폴리마이신은 세포막에 있는 인지질에 작용하여 세포막을 파괴하는데 이때 핵산이나 단백질 등의 세포 내용물이 외부로 새어나가 세균이 죽게 된다. 그러나 이 항생제는 사람의 세포에도 같은 작용을 나타내 독성과 부작용이 큰 편이다.

작용 기작	항생제
세포벽 합성의 억제	페니실린 등 β -lactam 항생제, Vancomycin, 바시크라신
단백질 합성의 억제	Aminoglycosides, Tetracyclines, Macrolides, Clindamycin, Chloramphenicol
핵산(DNA, RNA) 합성 및 활성의 억제	Rifampin, Quinolones, Metronidazole
엽산 등 세포 대사의 방해	Sulfonamides, Trimethoprim
세포막 기능과 구조의 변형	폴리펩티드(폴리스틴, Polymyxin B), 폴리엔계

표4. 주요 작용 기작별 항생제 종류

III. 항생제 내성

1. 항생제 내성의 발생 방법

기적의 약으로 불리는 항생제이지만 완벽하지는 못하다. 가장 큰 문제는 내성이고 그 다음이 부작용이다. 그렇기 때문에 우리가 차세대 항생제에 바라는 가장 큰 기대가 바로 이 내성을 극복하는 것이다. 세균이 항생제 내성을 갖게 되는 방법은 두가지로, 첫째는 자연돌연변이 또는 적응 변이주에 의한 내성의 획득하는 방법, 두번째는 교차내성 또는 유전자 전달에 의하여 내성이 생기는 방법이다. 이때 항생제 내성의 전달에 관여하는 유전물질은 주로 플라스미드(plasmid)이며, 플라스미드에 의한 항생제 내성 획득은 여러 차례에 걸쳐 일어날 수 있어, 다양한 종류의 항생제에 대한 내성을 동시에 갖는 내성균도 출현하고 있다.

2. 항생제 내성의 발생 기작

항생제가 항균효과를 발휘하는데 필수적인 조건을 고려하면 이에 대한 세균의 내성 획득 기작을 이해할 수 있다. 우선 항생제의 표적분자는 대개 세균의 내부 깊숙한 곳에 있으므로 항생제가 세포벽을 뚫고 들어가 표적분자와 만나는 데까지 많은 장애가 존재할 수 있다. 세균이 항생제에 내성을 나타내는 방법은 크게 네 가지이다.

첫째는 세균이 항생제를 불활성화시키는 효소를 만드는 것이다. 항생제가 세포 내에 침투하여 표적 분자와 상호 작용을

하고, 균체 내에 축적이 되면 항균효과를 발휘할 수 있게 된다. 그러나 이 단계에 세균은 항생제에 대항하기 위하여 항생제를 불활성화시키는 효소를 생산하여 내성을 나타내기도 한다. 베타락타마제(β -lactamase)가 대표적인 예로 이 효소는 베타락탐계 항생제가 공통적으로 지닌 화학구조인 베타락탐 고리를 잘라버려 항생제가 작용하지 못하게 한다.

이는 세균이 β -lactam 항생제에 대한 내성을 발현하는 가장 흔하고 중요한 기작으로 이 항생제가 공통으로 보유하고 있는 β -lactam 고리 구조를 분해하는 β -lactamase의 생성이다. 세균이 생성하는 β -lactamase는 분류에 따라 수십 종이 있으나 Bush 등이 제안한 최근의 분류는 크게 4가지로 구분하고 있다. Chloramphenicol은 Chloramphenicol acryltransferase에 의해서 그리고 Aminoglycosides는 Aminoglycosides를 불활성화시키는 효소에 의해서 내성이 발현된다.

둘째는 항생제가 작용하기 위해 결합하는 표적물질을 변화시켜 항생제의 작용점이 없어지게 되어 내성을 획득하는 방법이다. β -lactam계 항생제인 페니실린이나 세파계 항생제가 결합하는 PBP를 변형시켜 항생제가 작용하지 못하게 하는 내성균이 있다. 변성된 PBP가 생성되면 페니실린에 대한 내성을 갖게 된다. 변성된 PBP는 기존의 PBP에 비해서 β -lactam환과의 친화도가 매우 낮다. 대표적인 사례가 S. aureus의 변형된 PBP에 의한 Methicillin 내성이다. 그리고 Glycopeptide는 D-alanyl-D-alanine 친화도 감소, Aminoglycoside는 30S ribosome subunit의 변형, Quinolone은 DNA gyrase에 의한 내성 발현이며, 기타 Macrolide, Chloramphenicol, Tetracycline 등도 이 기작에 의한 내성이 발생된다.

셋째로 항생제가 세균을 공격하는 첫 번째 단계인 침투과정에서 세포막의 항생제 투과성을 변화시키는 것이다. 세균의 세포외막에는 영양물질을 받아들이고 대사산물을 내보내는 통로(Porin)가 있으며 여기를 통하여 항생제가 세포 안으로 들어가는데 이 통로를 소실, 변화시켜 항생제가 들어오지 못하게 막아 내성을 나타낸다. 침투 자체가 방해받아 내성이 발생하는 대표적인 약제는 β -lactam계, Aminoglycoside, Macrolides, Quinolones 등의 제제이다.

마지막으로 세포 내로 들어온 항생제를 적극적으로 세포 밖으로 퍼내는 유출(efflux)기작에 의한 내성 발생은 Tetracycline 제제가 대표적인 예이며, 세포내 항생제 축적의 방해 예는 Aminoglycoside가 있다.

세균은 이러한 몇 가지 방법들 중 한 가지 혹은 두 가지 이상을 동원하여 효과적으로 항생제에 대항하게 되며, 여러 기작이 동원될수록 내성의 정도는 증가하게 된다. 주요 항생제별로 내성이 발생하는 기작과 각 기작별로 내성이 발생하는

항생제들을 설명하면 다음과 같다 (표 5).

항생제 종류	내성 기작
β -lactam항생제	페니실린 결합단백의 변화 약제 침투의 감소 β -lactamase
Aminoglycosides	리보솜 결합의 저해 약제 침투 및 축적의 저해 약제 불활성화 효소
Macrolides	리보솜 결합의 저해 약제 침투 및 축적의 저해 유출(efflux)기작
Chloramphenicol	리보솜 결합의 저해 약제 침투 및 축적의 저해 유출(efflux)기작 Chloramphenicol acyltransferase
Tetracyclines	유출(efflux)기작 target(ribosome) resistance 약제 불활성화
Quinolones	target(DNA gyrase) resistance 약제 침투 및 축적의 저해 유출(efflux) 기작
Rifampin	RNA polymerase의 저해 약제의 변화

표4. 주요 작용 기작결 항생제 종류

3. 항생제 내성 측정 방법

세균이 내성을 가졌는지 알아내기 위해서는 일반적으로 항생제의 항균력 검사에 사용하는 방법을 사용한다. 먼저 환자의 피나 가검물에서 병원성 세균을 분리해내어 일반적으로 다음에 설명하는 방법들을 사용해서 알아낸다. 내성균에 대해서도 같은 방법을 사용해서 특정 항생제에 대한 내성이 생겼는지 검사한다. 이 중 가장 흔히 사용하는 방법은 디스크 검사법이다.

Bauer-Kirby test(디스크 검사법)

세균 배양액을 Muller Hinton 한천 배지 위에 접종하고 이 위에 항생제가 들어있는 디스크를 올려놓으면 배지에 항생제 농도구배가 생긴다. 이때 디스크 주위로 생기는 억제환이 항균력을 나타낸다. 억제환은 항생제의 용해도와 세균의 감수성 정도에 따라 크기가 나타나며 각 항생제에 대한 감수성은 항생제마다 일정한 억제환의 크기에 따라 감수성(sensitive, S), 중간내성(intermediately sensitive, I), 내성(resistant, R)으로 나눈다. 단 이 테스트는 성장속도가 빠른 세균에 사용하기에는 적합하나 균사체를 이루는 곰팡이나, 혐기성 세균과 성장속도가 느린 세균 등에 사용하기에는 적합치 않다.

MIC(Minimum Inhibitory Concentration)

세균의 성장을 억제할 수 있는 가장 낮은 농도를 결정하기 위한 방법이다. 일정한 양의 세균을 항생제가 연속적으로 희

석된 튜브에 넣고 탁도의 변화로 세균의 성장여부를 결정하는 방법으로, 세균의 성장을 억제하기 위해 필요한 최소한의 항생제 농도를 MIC라고 한다. MIC와 체액에서 얻을 수 있는 항생제의 이론값으로부터 치료에 적절한 항생제, 투약스케줄, 투여 방법을 결정할 수 있게 된다. 대개의 경우 병을 치료하기 위해서는 MIC의 10배를 사용하는 것이 바람직하다. 현재는 microtiter plate와 Automated Inoculation and Reading System으로 MIC측정이 수월하게 되었다.

MBC(Minimum Bactericidal Concentration)

일정기간동안 세균 현탁액 중에 살아있는 세균의 몇 %를 죽일 수 있는 항생제의 최종농도를 말한다. 대개의 경우 처음 1 ml안에 10⁵에서 10⁶의 세균이 들어있을 때 18-24시간동안 처리로 99.9%를 죽이는 농도를 MBC로 한다. MBC를 측정하기 위해서는 세균이 죽었는지 아니면 성장만 멈춘 것인지 확인하기 위해 고체 배지에 접종을 해서 생사유무를 확인한다. 대개의 경우 면역작용이 정상인 환자의 경우 MIC만으로 충분하나 endocarditis의 경우 MBC 측정이 꼭 필요하며 특히 항암 치료 중인 환자와 같이 면역기능이 저하된 경우 MBC의 측정이 필요하다.

Serum killing power

실제 항생제 치료를 받고 있는 환자 몸에서 세균은 성장을 하지 않아야 하기 때문에 항생제를 투여한 후 일정 시간 뒤 혈액을 채취하여 세균을 접종한 후 세균 성장이 얼마나 억제되는지를 측정한다. 세균 성장이 일어나는 희석배수는 환자 혈액속의 항생제 농도가 실질적으로 감염을 조절할 수 있는 농도가 되는지, 실제 유효성을 보여주는 것으로 환자혈청의 희석배수가 1:8 또는 그 이상의 희석배수가 바람직하다.

효소중합반응(PCR)

내성 유전자의 존재여부를 내성 유전자에 특이적으로 결합할 수 있는 염기서열을 가진 DNA 단편을 사용하여 효소 중합반응이 일어나는지 여부로 확인할 수 있다. 예를 들어 MRSA와 같이 새로운 단백질인 PBP2'가 만들어져 페니실린 내성이 생기는 경우는 이 유전자의 존재유무를 PCR을 사용하여 검출할 수 있다. 또는 Aminoglycoside 내성의 경우와 같이 리보솜의 RNA가 변화하여 내성이 발현되는 경우같이 항생제의 target site유전자가 변화하는 경우 내성을 유발시키는 부분을 효소중합반응으로 증폭시켜 이를 SSCP(Single Strand Conformation Polymorphism), RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism), sequencing 등의 방법으로 돌연변이 발생유무를 확인하기도 한다. 이 방법은 결과를 얻는데 걸리는 시간이 짧고 적은 양의 샘플로도 검출이 가능하여 내성 유전자의 염기서열을 알고 있는 경우 매우 간편한 방법이다.

IV. 항생제 내성 문제 대응 방안

1. 올바른 항생제의 사용 방법 제안

특별기고

항생제 내성의 증가는 항생제의 무분별한 사용과 밀접한 관련이 있다. 특히 우리나라의 경우 의사들의 항생제 처방이 적절하지 않은 경우가 많고, 환자들도 임의로 항생제를 복용하는 경우가 많다. 이러한 부적절한 항생제의 사용이 항생제 내성을 증가시키는 가장 큰 원인이다.

실제로 항생제를 많이 사용할수록 내성균에 의한 심각한 감염증이 증가한다고 한다. 따라서 항생제 내성의 감소를 위해서 항생제의 올바른 사용이 가장 중요하며, 항생제의 올바른 사용을 위해서는 다음의 원칙이 지켜져야 할 것이다. 첫째, 항생제의 사용이 이득이 있을 경우에만 사용한다. 이는 단순한 감기처럼 바이러스에 의한 감염의 경우에는 사용하지 않는 것이다. 둘째, 감염질환에 맞는 적절한 항생제를 선택하여야 한다. 감염질환마다 원인균이 다르고 그에 따라 항생제의 선택이 달라져야 한다. 병원에서 항생제를 처방할 때 감염질환의 원인균에 대한 좁은 스펙트럼의 항생제를 사용하도록 하여야 한다. 셋째, 정확한 투약 기간과 양을 지켜야 한다. 중간에 중단하거나 너무 적은 양을 복용하게 되면 항생제 내성만 키워주거나 또는 내성을 가진 균들이 완전히 제거되지 않고 다시 증식하게 될 가능성이 높기 때문이다.

이러한 항생제의 올바른 사용 방법 준수는 우리가 항생제를 감염질환의 치료제로 미래에도 사용하고 항생제 내성균주의 출현은 감소시키기 위해서는 지켜야 할 가장 최소한의 기본 원칙이라고 할 수 있다.

2. 종합적인 항생제 내성 대응 방안

보다 더 체계적이고 완벽하게 항생제 내성 문제를 극복하고 감염질환을 이상적으로 치료하기 위해서는 항생제 내성문제를 포함한 종합적인 대응 방안이 필요한데, 그 대응방안을 다음의 네 가지로 정리해 보았다.

먼저, 의사와 환자 그리고 잠재적 환자인 일반인까지 모두를 대상으로 한 항생제 사용과 내성에 대한 교육과 홍보가 확대되어야 한다. 이것은 항생제의 올바른 사용을 위해서 가장 핵심적이고 시급한 사안이다. 특히 의과대학 학생에게는 항생제의 올바른 처방과 항생제 내성에 관한 강의, 진료 의사에게는 지속적인 재교육과 항생제 사용에 대한 지침서, 그리고 장갑끼기와 손씻기 등 사소하지만 병원에서의 일반적인 주의 사항을 지키지 않은 부주의에 의한 원내 감염을 막을 수 있는 예방책이 시급하며, 환자 및 일반인에게는 항생제는 의사의 처방에 의하여 처방대로 복용하도록 하는 의사와 약사의 복약지도와 함께 항생제의 올바른 사용에 대한 지속적인 교육이 필요하다.

둘째, 항생제 내성에 관한 감시체계 확립과 기초연구의 증대가 이루어져야 한다. 특히 감시체계는 내성균의 발생과 전파양상을 빠르게 파악할 수 있게 해주는 등 다양한 정보를 제공해 준다. 따라서 항생제 내성을 감소시키기 위해서는 전국

적이고 체계적이며 조직화된 감시체계의 확립이 매우 중요하다. 그리고 농축수산물에 대한 무분별한 항생제의 사용은 결국 내성균을 출현시키고 그렇게 출현된 내성균은 인간에게 감염을 일으키는 세균에게 내성 유전자를 전파하거나 항생제에 노출된 농축수산물 섭취를 통하여 인간에게도 큰 피해를 줄 수 있으므로 부분적인 사용억제와 함께 실태 파악이 중요하며, 무엇보다 내성에 대한 기초 의학적 연구를 통한 새로운 신약 개발, 내성억제 방법 등의 기초를 마련해야 할 것이다.

셋째, 항생제의 사용을 억제할 수 있는 의료제도가 뒷받침되어야 한다. 의약분업의 정착과 포괄수가제도 실시, 전자처방시스템을 통한 항생제 처방 제한, 병원감염관리실의 설치 의무화 등이 항생제 내성을 감소시키는데 크게 일조할 수 있을 것으로 본다. 특히 일차 진료의 경우 항생제의 처방 양상이 의료제도가나 지불방식에 의해서 많은 영향을 받을 수 있다. 그리고 병원내의 항생제 처방에 있어서도 병원의 시스템에 따라 항생제 처방 양상에 차이가 생기게 된다. 이에 항생제의 부적절한 사용을 제한할 수 있는 제도적 장치들이 필요하다.

의약분업의 취지 중 중요한 하나는 항생제의 사용을 제한함으로써 항생제 내성을 감소시키겠다는 것이었다. 의약분업 실시 후 부분적으로 항생제의 사용이 줄어들고 있으나 아직 항생제 내성 감소에 결정적인 역할을 못하고 있다.

물론, 2000년 7월부터 의약분업이 시작되어 아직 정착 단계는 아니지만 의식의 전환을 통해 의약분업이 바르게 정착되도록 의사와 약사 그리고 국민 모두가 힘을 합하여 노력해야 하는 것이다. 그리고 의약분업의 정착과정 중에 지속적인 분석과 평가를 통해 미숙하고 부족한 점은 개정하고 보완해야 할 것이다.

넷째, 정부의 지속적인 관심과 노력이 절실히 필요하다. 현재 가장 시급한 것은 정부가 항생제 내성이 얼마나 심각한 문제인지 깨닫는 것이 무엇보다 중요하다고 하겠다. 그리고 항생제 내성의 문제를 보다 더 적극적으로 해결하기 위해서는 2002년 7월부터 국무조정실 주관하에 식약청 중심으로 농림부·해양수산부·보건복지부 등 관련부처와 공동으로 결성된 항생제 내성대책 working group 수준이 아닌 보다 권한을 강화하고 예산이 지원되는 전담기관의 설치가 필요하다. 그리고 그 기관이 정부 부처간 종합적 관리대책의 추진 및 실태 파악, 국가간 항생제 내성균의 확산 예방, 소비자보호원 및 의료계의 적극적 참여 유도 등 효율적인 항생제 내성 억제 대책 수립 및 항생제의 올바른 사용을 위한 교육과 홍보 등의 종합적이고 체계적인 정부수준의 대책을 시급히 마련하여야 한다. 그리고 항생제 내성 문제 예방 및 해결 사업을 위한 재정적 지원도 충분하게 확대되어야 한다.

이렇게 항생제 내성을 감소시키고 함께 더 나아가 보다 근본적으로 감염질환을 극복하기 위해서는 신약개발과 백신개

발도 함께 활발히 이루어져야 한다. 신약개발이나 백신개발은 항생제 내성을 해결하는 또 다른 적극적인 방법이 될 것이다.

V. 참고 문헌

1. Overcoming Antimicrobial Resistance, Inaugural Symposium of APUA-KOREA, APUA Korea, 2002
2. 광수현, 김기갑, 정우진, 미생물과 인간과의 생존경쟁, Bugs & Drugs, 서울대학교 의과대학
3. 김승곤, 김충환, 김태운, 이건설, 정경석, 최신 병원 미생물학, 고문사, 2000
4. 김영일, 의사 66.2% 항생제 남용인정, 약사공론, 2003. 12.11.자
5. 김진우, '항생제 잘쓰기 운동본부' 한국본부 창립, 약사공론, 2002. 10.25.자
6. 김현숙, 2002년 1-12월에 분리된 세균의 항균제 감수성, 항생제 내성 소식, 세브란스병원 세균내성연구소, 제 11권, 제1호, 2003
7. 김현숙, 2003년 7-9월에 분리된 세균의 항균제 감수성, 항생제 내성 소식, 세브란스병원 세균내성연구소, 제 11권, 제4호, 2003
8. 문애경, 내성균용 새 항생제 개발 임박, 약사공론, 2003. 10.29.자
9. 버나드 디슨, 미생물의 힘, 사이언스북스, 2003
10. 송덕순, 소아과 이비인후과 10명중 7명 항생제, 약사공론, 2003. 9.25.자
11. 송덕순, 심평원 의약분업 성과는 항생제 감소, 약사공론, 2002. 11.28.자
12. 송덕순, 심평원 감기치료 항생제 사용평가 세분화, 약사공론, 2003. 6.24.자
13. 송덕순, 항생제 문제 모두가 나서야, 약사공론, 2003. 4.15.자
14. 야노 카렌, 전염병의 문화사, 사이언스북스, 2003
15. 윤창섭, 감기어린이 47% 항생제 처방, 약사공론, 2003. 5.03.자
16. 윤창섭, 日本도 항생제 적정사용 지침 발표, 약사공론, 2001. 3.28.자
17. 윤창섭, 5세미만 소아 항생제 내성을 높아, 약사공론, 2001. 1.04.자
18. 이연희, 항생제 내성의 제문제, 미생물과 산업, 제 24권, 1호, 1998
19. 장준석, 항생물질 의약품의 오남용 대책, 미생물과 산업, 제 24권 1호, 1998
20. 채수영, 항생제 처방을 감소했다, 약사공론 2002. 11.15.자
21. 최혁재, 항생제 내성의 예방법, 병원과 희망, 2001. 10. 15.자
22. 최영철, 의약분업이 약화(藥禍)키웠다?, http://www.midas.co.kr/docs/magazine/weekly_donga/news302/wd302ee010.html, 2001. 9.20.자
23. 항생제내성 세균의 위협, http://phps.snu.ac.kr/intro/people/walker71/antibiotic_resist.htm
24. 항생제 오·남용 갈수록 심각 포도상구균 내성 한국이 최악, http://news.naver.com/news_print.php?office=munwha&article_id=37278
25. 항생제이야기(3) - 항생제 내성은 왜 생기는가, <http://www.khmc.or.kr/counsel/sense/mcsence/sence427.htm> 