

식용동물에서 항균성물질의 신중한 사용이 가축 및 인체건강과 내성전이에 미치는 영향에 대한 최신 동향의 고찰(II)

이인호 / 농수축산신문 동물약품 전담 리포터

〈지난호에 이어서〉

4. 위해평가

어떤 경우에 동물의 항생제 내성 세균이 사람의 질병 치료에 문제가 될 수 있을까? 사람에게 영향을 주기 위해서는 동물에서 사용된 항생제에 의한 내성 세균이 사람에게 전파되고 그 세균에 의해 질병이 발생하거나 내성 유전자를 질병의 원인이 되는 세균에 전달해야 한다. 사람과 동물에서 동일한 항생제가 사용되어 동일한 내성을 나타내면 사람의 치료에 내성이 문제가 되며, 문제가 되는 사람의 병원균 내성은 사람에서의 항생제 사용이 주된 문제이다.

황색포도상구균의 항생제내성은 동물의 항생제 사용과 관계없이 사람에서 항생제를 과도하게 사용했기 때문에 발생한 것이다. 앞에서도 언급하였듯이 미국의 경우 동물의 글라이코펩타이드계열 항생제 사용이 없었음에도 사람에서 VRE가 다발하고 있으며 동물, 음식물, 사람에서 발견되는 VRE나 스트렙토그라민 내성 장구균은 사람에게 별다른 해를 끼치지 않는다.

대장균의 경우 더 많은 연구가 이루어져야

하겠으나 장구균과 크게 다르지 않을것이라 생각된다. 살모넬라와 캄필로박터 감염증이 동물유래 항생제 내성 세균에 의한 것일지라도 대부분의 경우 이러한 질병에는 항생제 치료가 필요하지 않으며 실험실에서는 내성을 보이는 균이 실제로는 항생제에 반응하는 경우도 있다.

위해평가는 단계별로 이루어져왔다; 위해요인 확인 동정, 노출 평가, 노출·반응 모델링, 위험 특성화, 불확실성 특성화. 우리가 아는 한 지금 까지 닭의 항생제 내성 세균이 사람의 건강에 위해하게 작용했다는 어떤 위해 평가도 없었다.

또한 플루오르퀴놀론 내성 캄필로박터나 스트렙토그라민 내성 장구균의 위해의 증명은 불완전하다.

이러한 상황에서 산업동물에서의 내성 세균이 특별히 더 위해하다고 보기는 어렵다. WHO는 닭의 캄필로박터가 사람에게 미치는 위해를 평가하려 하였고, 미국 FDA의 수의약품부(Center for Veterinary Medicine)는 플루오르퀴놀론 내성 캄필로박터가 사람에게 미치는

위해를 평가하려 했다. 그러나, 결국 둘 다 신빙성 없는 추측에 근거했기 때문에 어느 것도 위해를 증명하지 못했다. 닭 소비가 늘어남에도 캄필로박터증의 위험성이 증가하지 않아 닭의 소비량에 비례해 사람에게 해를 끼칠 것이라는 수의약품부의 추측은 옳지 않다는 것이 증명되었으며 위해평가를 실시한 결과 플루오르퀴놀론 내성 캄필로박터가 사람에게 위협할 경우는 극히 적다는 결론이 도출되었다. 항생제 내성을 줄이기 위한 관리 전략은 내성이든 아니든 세균의 함량을 줄이려는 공중보건의 전략에 1% 미만의 도움을 줄 뿐이다.

플루오르퀴놀론의 사용 금지로 인해 닭의 세균 함량이 증가하고 이로 인해 항생제 내성 세균은 아니지만 사람에서의 감염 빈도가 증가할 수 있다. 유럽의 경우를 살펴보면 동물의 사료첨가용 항생제 사용 금지 이후 동물의 항생제 내성 세균이 감소했고 이러한 동물을 섭취하는 건강한 사람에서의 항생제 내성 세균도 감소했으나 식품매개 질병의 발생은 증가했다.

최근의 견해는 동물의 항생제 사용에 의한 사람의 항생제 내성 문제가 심각하지 않다는 것이다. 반면에 사람에의 과도한 항생제 처치가 사람의 항생제 내성의 원인이라고 여겨지고 있다.

따라서 동물의 항생제 사용이 공중보건에 기여하는 역할에도 주목해야 할 것이다.

5. EU에서 성장촉진용 항생제 사용 금지의 영향

1986년 스웨덴의 축산동물의 성장촉진용 항생제 사용금지에 따라 1997년 EU도 사료첨가

항생제 아보파신 (Avoparcin)의 사용을 금지하였고, 1999년에는 바시트라신, 스피라마이신, 타이로신, 버지니아마이신 (Bacitracin, spiramycin, tylosin, virginiamycin)의 사용을 금지하였다.

이에 따라 3년 후 사람 분변에서 분리된 장구균 (enterococci)의 획득내성은 줄었다. 메치실린 내성 포도상구균(MRSA)의 치료를 위한 반코마이신 (vancomycin, 아보파신과 같은 계열의 항생제)의 사용은 증가했고 아마도 이 때문에 유럽에서 사람의 반코마이신 내성 장구균 (VRE)의 분리율이 증가했다. 동물용 사료첨가 성장촉진제는 질병 예방 목적으로 사용되었으나 사용이 금지됨에 따라 어린 돼지에서는 대장균, 회장염균 (*Lawsonia intracellularis*) 등에 의한 설사, 체중 감소 및 폐사율이 증가하였으며 닭에서는 크로스트리다움에 의한 과사성장염의 발생이 증가했다. 더욱이 치료를 위해 사람에게 사용되는 항생제와 같은 종류인 테트라사이클린, 아미노글라이코사이드, 트리메토프림/설펜아마이드, 마크로라이드, 린코사마이드 (tetracycline, aminoglycosides, trimethoprim/sulphonamide, macrolides, lincosamides) 등의 동물용 항생제의 사용이 증가하게 되었다. 따라서 동물 사료첨가 항생제 사용 금지의 장단점을 이 시점에서 면밀히 분석할 필요가 있다고 사료된다.

성장촉진제로 사용되고 있는 항균성물질에 대한 유해성 논란에 대해 EU와 미국은 서로 상반된 입장을 취하고 있다. 항생물질 혹은 성장촉진제로서의 항생물질 사용에 대한 EU의

입장은 그것이 100% 인체에 안전하다는 것이 증명될 때까지 사용을 해서는 안된다는 예방주의 원칙을 채택하고 있다.

미국은 위해도 평가(Risk Assessants)를 비롯한 철저한 사전, 사후 검증을 통해 인체에 무해한 정도로 그 사용량을 철저히 규제하고 있기 때문에 휴약 기간을 비롯한 규정을 엄수하여 가축과 인체에 유해한 특이한 이상 징후가 발견되지 않을 경우 FDA CVM에서는 사용을 계속해서 허가한다는 것이며, 최근 들어서는 인체에 해를 끼칠 수 있는 항균성물질에 대해서는 규제를 가하고 있다. 또한, 일본에서도 위해도 평가에 대한 연구가 내각부에 설치된 식품안전위원회를 중심으로 활발히 진행되고 있다.

1) 동물용 사료첨가 성장촉진제의 사용 금지와 그로 인한 직접적인 효과

1986년 스웨덴의 모든 성장촉진용 항생제의 사용 금지를 시작으로 덴마크에서는 1995년 아보파신, 1998년 버지니아마이신의 사용을 금지했고 1997년 EU에서 아보파신을, 1999년 바시트라신, 스피라마이신, 타이로신, 버지니아마이신의 사용을 '혹시 사람에게 전이되어 발생될 수 있을 것을 우려하여 사전 예방의 목적(Precautionary Principle)'으로 금지했다.

이러한 조치는 소비자와 정치적인 의견, 그리고 과학자들이 동물의 항생제 내성이 사람으로 전이해 위험을 줄 수도 있다고 주장하였기 때문이었다. 스웨덴의 경우에서 보듯이 성장촉진제의 금지는 동물의 건강과 복지, 그리고 농장주에게 좋지 않은 않다. 게다가 사람의 건강에도 악영

향을 미칠 수 있다는 주장도 제기되고 있다. 성장촉진제의 금지 이후 유럽에서 나온 여러 문헌들을 주의 깊게 살펴보면 이런 주장을 뒷받침하고 있다.

성장촉진제 금지 이후, 의도대로 성장촉진제의 사용은 급격히 감소되거나 없어졌다. 예를 들어 덴마크의 경우 1996년 105톤 이상의 항생제가 성장촉진제로 사용됐으나 2000년에는 0으로 떨어졌다. 이는 곧 동물 분변에서 분리되는 지표세균(indicator)인 장구균의 아보파신, 마크로라이드, 버지니아마이신에 대한 저항성 감소로 나타났다.

그러나 VRE는 여전히 닭과 돼지 샘플에서 분리되고 있으며 다른 항생제에 대한 저항성도 감소했지만 여전히 나타나고 있다.

2) 사람 감염에서의 결과

동물에서의 성장촉진제의 사용금지 이후 사람 분변에서의 VRE 분리율은 감소했다.

그럼에도 불구하고 사람에서의 장구균에 의한 감염증은 줄지 않았다. 스칸디나비아반도에서는 1975년 이후 아보파신이 성장촉진제로 널리 쓰였으나 VRE감염증은 보고된 바가 거의 없다.

오히려 아보파신이 동물에게 사용된 적이 없는 미국에서 사람의 VRE감염증이 다발한 것과 유사하게, 유럽에서도 사람에서의 MRSA 감염증가에 따른 글라이코펩타이드(반코마이신 등)와 스트렙토그라민(버지니아마이신 등)의 사용이 증가한 지역에서 VRE 감염증이 늘어나고 있다. 반코마이신에 저항하는 MRSA, 즉 VRSA가 최근에 미국에서(유럽에는 보고가 없

다) 보고되었다. MRSA가 VRE로부터 VanA gene (반코마이신 내성 유발 유전자)을 획득했다고 보여진다.

가. 반코마이신(Vancomycin)

1945년 페니실린 내성 황색포도상구균, 즉 Penicillinase를 분비하는 황색포도상구균이 출현한 이후, 1959년 영국에서는 이러한 균에 대해서 강력한 억제작용이 있는 methicillin이 개발되어 임상에 이용되게 되었다. 그러나 methicillin이 임상에 도입된지 2년만에 methicillin 내성 황색포도상구균(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* : MRSA)의 발생이 영국에서 처음으로 보고되었다.

그후 1960년대 초 유럽에서의 MRSA 분리율은 1% 미만이었으나, 1960년대 말부터 1970년대 초에는 30~50%로 급격히 증가하였다.

한편 미국에서는 1968년 MRSA의 발생이 처음으로 보고된 후, 1970년대 중반부터 증가되기 시작하여, 1970년대 말부터 1980년대 초에 걸쳐서 11~50%의 높은 분리율을 보고하고 있다.

우리나라의 경우 1960년대에는 MRSA의 분리가 보고된 바 없었으나, 1970년대 중반에는 5%, 1980년대 초에는 14~31%의 분리율이 보고되고 있으며, 현재는 더 높을 것으로 추측되고 있다. MRSA는 과거에는 methicillin에만 국한하여 내성이 있는 것으로 알았으나, 최근에는 세파로스포린을 포함한 대부분의 beta-lactam계열의 항생제에도 내성이 있음이 밝혀짐으로써 beta-lactam내성 황색포도상구균(beta-lactam resistant *S. aureus*)으로 불리

어지고 있다. 또한 이러한 MRSA는 대부분이 원내감염의 주된 원인임이 밝혀져 임상적으로 커다란 문제점을 던져주고 있다.

그러나 최근에 MRSA에 대한 치료제로서 vancomycin과 fusidic acid가 소개되면서 다소나마 위안이 되고 있다.

1) 역사적배경 : 1956년 일부 과학자들이 토양으로부터 새로운 actinomycete인 *Streptomyces orientalis*(후에 *Nocardia orientalis*로 명명)를 발견하고, 이들로부터 포도상구균을 포함한 대부분의 그람양성세균에 강력한 살균작용을 나타내는 물질을 추출해 내었으며, 이를 vancomycin이라 명명하였다.

1958년 미국 FDA로부터 공인을 받았으나, 그후 약 20년간 vancomycin제조과정에서의 불순물 혼입으로 인한 신경독성이나 신독성 때문에 별로 사용되지 못하였고, 대신 후에 개발된 methicillin, cephalosporin, lincomycin 등이 주로 포도상구균 감염증에 사용되어 왔다.

그러나 최근에 methicillin내성 포도상구균의 발현이 급격히 증가하고, 또한 vancomycin 자체도 제조과정에서의 순도를 높이면서 과거의 심각한 부작용이 해결됨으로써, 다시금 1980대에 들어와서 포도상구균 감염증의 치료에 vancomycin이 등장하게 되었다.

2) 약리작용 : Vancomycin의 주된 항균기전은 세균의 세포벽성분인 peptidoglycan의 합성저해이지만, 페니실린이나 세파로스포린과는 작용부위가 다른 것으로 되어 있다. 또한 이

약제는 세포막 투과성에 변화를 일으킴과 동시에 선택적으로 RNA합성도 억제하는 것이 특징이다. 경구적으로 투여시 극히 일부만 장관내에서 흡수되며, 근육주사시에는 심한 통증을 유발키 때문에 정맥주사가 바람직하다. 정맥주사의 경우 신장기능의 정상인 사람에서 500mg을 6시간 간격으로 투여시 혈중농도는 6~14ug/ml를 유지하고, 혈장내 단백질과의 결합은 약 10%에서 이루어진다. 반감기는 6시간으로서 투여량의 80~90%는 콩팥을 통하여 배설되고, 일부는 담즙을 통해서 배설된다. 한편 혈액투석이나 복막투석을 통해서서는 제거되지 않는다.

이 약제는 복수, 심낭액, 관절강내 활액, 흉막액에까지 침투하나, 담즙내에는 침투가 잘되지 않으므로 담도계 감염증의 치료에는 부적절하다. 한편 뇌척수액에는 침투할 수 없으나, 일단 수막에 염증이 생기면 침투할 수 있다.

3) 항균영역 : Vancomycin은 methicillin을 포함한 기존의 beta-lactam계통의 항생제에 감수성을 보이는 *S. aureus*(methicillin-sensitive *S. aureus* : MSSA)와 *S. epidermidis*(methicillin-sensitive *S. epidermidis* : MSSE)는 물론, 내성을 보이는 *S. aureus*(methicillin-resistant *S. aureus* : MRSA)와 *S. epidermidis*(methicillin-resistant *S. epidermidis* : MRSE)에 까지도 탁월한 살균력을 보인다.

또한 CDC-JK diphtheroid와 같이 여러가지 항생제에 내성을 보이는 그람양성세균, 용혈성 연쇄상구균, 폐렴구균, clostridia,

uiridans streptococci에 대해서도 살균효과를 나타낸다. 그러나 장구균에 대해서는 단지 정균효과만을 보이며, 대부분의 그람음성세균에 대해서는 항균력이 별로 없다.

Vancomycin은 세가지 항균기전을 나타내기 때문에 개발된 지가 오래되었음에도 불구하고 내성균주발현이 거의 없었으며, 또한 치료도중에 획득내성의 발생도 매우 드물었고, 다른 항생제와의 교차성도 밝혀진 바 없었다. 그러나 최근에 vancomycin에 내성을 보이는 포도상구균이 극히 드물기는 하지만 간간히 보고됨으로써 임상주의의 관심을 모으고 있다.

Vancomycin의 다른 항생제와의 병용효과에 관해서는 다양한 보고가 있어왔으나, 일반적으로 aminoglycoside제제와의 병용시 대부분의 MRSA또는 MSSA, 그리고 장구균에 대해서 상승효과(synergistic effect)를 나타내며, 또한 일부에서는 rifampin과의 병용시 MRSA 또는 MRSE에 대해서 상승효과가 있음을 보고하기도 하였다.

4) 임상적응증

① Methicillin내성 황색포도상구균(MRSA) 감염증

1950년대 말에 vancomycin은 페니실린내성 포도구균 감염증, 즉 폐렴, 골수염, 심내막염, 패혈증, 창상감염 등의 치료에 가장 좋은 약으로 인정을 받았었다.

그러나 vancomycin 제조과정에서의 불순물로 인한 독성이 문제가 되고, 후에 포도상구균에 좋은 효과를 보이는 oxacillin, nafcillin 등

의 반합성 페니실린제제와 cephalothin 등의 1세대 세파로스포린제제가 개발되면서, vancomycin은 페니실린이나 세파로스포린제제에 과민반응을 보이는 경우를 제외하고는 포도상구균감염증 치료에 있어서 이차약으로 밀리게 되었다. 그러나 1970년대 말과 1980년대 초에 걸쳐서 methicillin내성 황색포도상구균 감염증이 급격히 증가하면서 이러한 감염증에 vancomycin의 효과가 우수함이 밝혀지게 되었다. 특히 면역부전환자, 여러가지 항생제를 사용해왔던 환자, 기관내 삽관이나 정맥내 catheter가 부착되어 있는 환자에서의 중증 원내감염증이나 약물중독자의 심내막염에 있어서의 이 약제의 효과는 괄목할 만한 것으로 되어 있다.

② Methicillin내성 표피포도상구균(MRSE) 감염증

최근에 원내감염증의 원인균으로서 표피포도상구균이 급격히 증가하고 있으며, 이는 과립구 감소증 환자에서 특히 심각하다.

또한 Hickman catheter와 같은 정맥내 catheter가 부착되어 있는 환자, 복막 또는 혈액투석중인 환자와 인공기구(prosthetic device)가 장치되어 있는 환자, 즉 인공판막심내막염, 인공관절감염증, 뇌척수액 shunt 감염증환자에서 매우 빈번히 분리되고 있다.

특히 표피포도상구균은 전기형 인공판막심내막염 원인의 67%, 후기형 인공판막심내막염 원인의 24%를 점하고 있으며, 사망률 또한 63~74%로 높다. 따라서 이러한 인공판막심내막염 중 특히 전기형에 있어서는 반드시

vancomycin과 rifampin, 그리고 aminoglycoside제제와의 병용요법이 권장되고 있다. 다시 말해서 표피포도상구균에 의한 원내감염은 대부분이 methicillin에 내성을 보이므로, 위에서 열거한 환자들 중 병이 위중하며 배양검사 및 항생제감수성검사결과가 미정인 경우에는 반드시 초치료제로서 vancomycin을 포함시킬 것을 권장하고 있으며, 또한 병용요법으로서 vancomycin과 rifampin의 동시투여가 가능하겠다. 한편 prosthetic implant surgery를 시행하는 환자에서 감염예방목적으로 이 약제를 미리 사용하는 것도 바람직한 것으로 되어 있다. 즉 수술 30~60분 전에 500~1,000mg이 점적정주될 수 있겠다.

③ 연쇄상구균(Streptococcus) 감염증

Vancomycin은 beta-lactam계통의 항생제에 과민반응을 보이는 중증의 연쇄상구균 감염증 환자에게 효과적이다. 특히 S. uiridans 또는 S. bouis에 의한 심내막염 환자에서 aminoglycoside계통의 항생제와 병용 또는 vancomycin 단독만으로도 완치가 가능한 것으로 되어 있다.

한편 장구균에 의한 심내막염 등의 중증감염 환자에서 페니실린에 과민반응을 보인다면 vancomycin이 대신 사용될수 있으며, 이때 vancomycin은 장구균에 대해서 살균효과보다는 정균효과가 기대되므로 aminoglycoside계통의 항생제, 즉 gentamycin과의 병용요법이 바람직하다.

④ Diphtheroid 감염증

C. diphtheria를 제외한 병원성 corynebacteria, 즉 diphtheroid의 한 종류인 CDC-JK diphtheroid가 최근에 면역부전환자들에게 있어서 중요한 병원체의 하나로 밝혀지고 있다. 이 균주에 의한 원내감염으로서 패혈증, 창상감염, 뇌척수액 shunt감염, 인공판막심내막염, 정맥내 catheter감염이 문제가 되고 있는데, 이의 치료로서 vancomycin의 사용이 필수적인 것으로 여겨지며, 이와 동시에 prothetic device의 제거가 꼭 필요하겠다.

⑤ 위막성장염(Pseudomembranous colitis : PMC)

장기간 항생제 사용시 발생할 수 있는 C. difficile의 toxin에 의한 장염, 즉 위막성장염의 치료에 경구용 vancomycin이 매우 효과적이다.

만약에 질병초기에 투여된다면 임상호전이 3일 이내에 관찰되며, 또한 10일 안에 완전치유가 가능하다. 그러나 아직 국내에서는 경구용 vancomycin이 시판되고 있지 않으므로, 대신 정맥주사용 vancomycin을 1온스의 물이나 증류수에 타서 마시면 되겠다. 10일간의 치료가 필요하며, 치료후 98%가 치유되나, 약 20%가 후에 다시 재발하는 것으로 알려져 있다. 그러나 동일한 치료가 다시 시도된다면 대부분 완치되는 것으로 되어 있다.

그러나 치료가 늦어지거나 또는 독성거대결장(toxic megacolon) 등과 같은 합병증이 나타난다면 vancomycin의 치료효과는 미미하거나, 심지어는 사망할 수도 있다.

경구투여가 불가능한 환자가 위막성장염이

생길 경우 치료에 어려움이 따르는데, 이러한 경우 vancomycin의 정맥내 투여는 별 도움이 안되며, 따라서 nasogastric tube를 통한 투여가 시도되어야 하겠다.

⑥ 내인성감염(Endogenous infection)의 예방

Vancomycin은 백혈구감소증이 동반된 백혈병 또는 악성종양환자나 골수이식환자에서 내인성감염을 예방키 위하여 다른 항균제와 함께 경구투여될 수 있다. 경구투여시 이 약제는 거의 흡수되지 않으므로 장내농도는 매우 높으며, 따라서 효과적으로 장내포도상구균과 clostridia의 증식을 억제한다.

반코마이신 내성 장구균(VRE)과 MRSA문제 최근 들어서 더욱 문제가 되고 있는VRE(반코마이신 耐性腸球菌)는 1988년에 영국의 병원에서 분리된 vanA유전자가 프랑스의 Leclercq(1988)에 의해, vanB가 Gutman(1989)에 의해 검출되었다. 1989년에 미국에서는 VRE가 원내감염에서 분리되고, 이 증예(症例)는 치료가 곤란하였다. 그리고, 곧바로 미국의 병원에 확산되었다. 그러나, EU에서는 VRE감염율은 낮은 상태로 추이(推移)되었다.

이 VRE가 전세계적으로 큰 문제가 되고 있다. 미국에서는 대표적인 사람의 원내감염균이지만, EU에서는 감염에 의한 사람의 발증(發症)은 제한되고 있다. VRE는 미국에서는 암피실린과 겐타마이신에 고도내성이지만, EU에서는 암피실린이나 겐타마이신에 감성이 있는 경우가 많다. 미국에서의 VRE의 분리는 병원 내에만 있고, 자연계에 만연하는 일은 없고, 동물로부터 분리되는 일도 없다.

한편, EU에서는 건강인도 VRE를 보균(保菌)하고 있고, 동물로부터도 분리되고 있다. 미국에서는 아보파신이 사용되고 있지 않지만, 사람 설사증의 치료에 경구용 반코마이신이 다량으로 사용되고 있다.

그러나, EU에서는 동물에 아보파신이 과거에 사용되었고, 사람에게 버지니아마이신이나 테이코플라닌이 사용되고 있다. 대단히 흥미롭게도, 미국에서는 vanA유전자를 지닌 VRE와 vanB유전자를 지닌 VRE의 양방(兩方) 모두 분리되고 있지만, EU에서는 동물에 있어서는 vanA유전자를 지닌 VRE만이 분리되고 있다.

즉, 미국에서는 아보파신의 사용경험은 없지만, 사람에서의 VRE가 있고, EU에서는 아보파신이 사용되었지만, 사람에서의 VRE감염은 억제되고 있다.

미국과 EU에서는 VRE의 사람에 대한 병원성이나 VRE감염증의 발생빈도도 다르고, 분리균주의 유전자형도 구별되고 있다(표 8).

현재, 전세계에서 공통적으로 문제가 되고 있는 것은 MRSA의 확산을 들 수 있다. EU, 북미(北美), 라틴아메리카에서 MRSA의 동향을 조사한 자료를 보면 어느 지역서도 확산방지를 위한 노력을 하고 있지만, 증가되고 있는 것은 사실이다. 북미에서는 MRSA에 의한 감염이 6년간 25%에서 45%로 증가하였다(그림 4). 비슷한 문제가 VRE에서도 일어나고 있다.

특히, 미국에서 큰 문제가 되고 있다(그림 5). VRE는 병원내 감염에 의해 문제가 되고 있고,

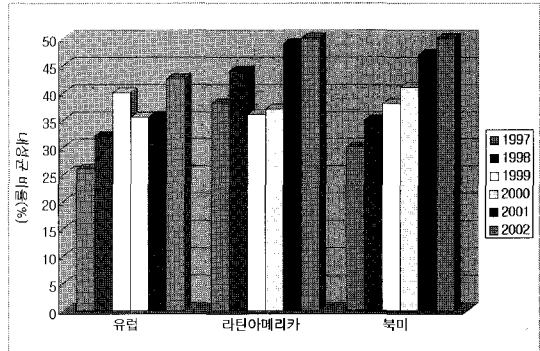


그림 4. MRSA의 비율에 대한 지역별 경향 (SENTRY 프로그램, 1997~2002년; 분리주 35,000주)

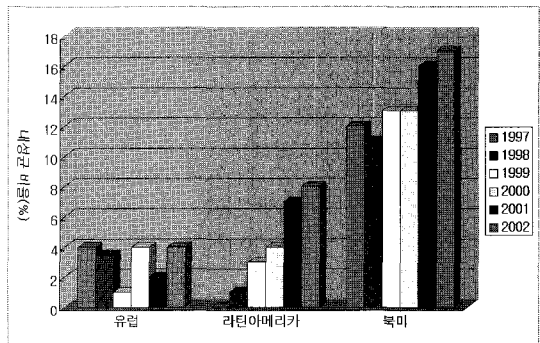


그림 5. VRE의 비율에 대한 지역별 경향 (SENTRY 프로그램, 1999~2002년; 분리주 10,000주)

표 8. 식용동물과 사람에서의 항균제사용이 사람에서의 VRE감염증이 미치는 영향

	미국	영국	덴마크
사람의 VRE 감염증	++++	+	0
사람의료에서의 반코마이신	11,279	320	60
사료첨가물로서의 아보파신	0	+++	+++

최근 6년간 10%정도에서 18%정도로 증가하는 경향을 나타내고 있다. EU에서는 국가, 지역간 VRE 발생률형태에 차이가 있고, 현저한 형태로 나타나지 않는다. 그리스는 미국과 비슷하게 VRE비율이 높지만, 반면에 북유럽이나 네덜란

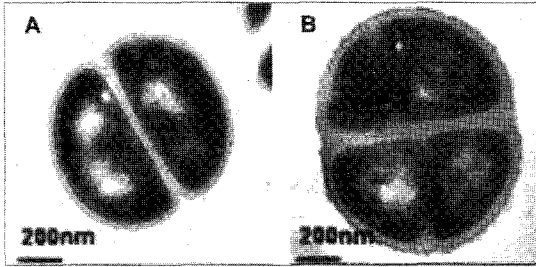


그림 4. VISA(반코마이신 중간내성 황색포도상구균, A)와 VISA의 전자현미경사진(자료 : Cuit et al., 2003. *J.Clin Microbiol.* 41, 5-14)

드는 전혀 발생하지 않는 지역도 있다.

동물용 사료첨가 성장촉진용 항생제는 주로 그람양성 세균에 효과적이기 때문에 유럽에서 주요 인수공통질병의 원인체인 그람 음성균 살모넬라와 캄필로박터 (campylobacter)의 항생제 감수성은 성장촉진용 항생제 금지에 별 영향을 받지 않을 것이라 예상할 수 있다. (캄필로박터의 경우 마크로라이드의 경우를 제외하고) 그러나 사람의 살모넬라 감염증감소를 위한 유럽 일부 지역의 노력은 별 성과를 보이지 못했고 덴마크의 경우 3년간 감소한 이후 2001년 다시 증가하고 있는 추세이다. 살모넬라의 항생제 저항성의 증가는 성장촉진제 사용 금지 이후 치료용 항생제의 사용이 증가했기 때문이라고 생각되고 실제로도 2001년 덴마크에서 돼지와 사람에서 분리된 살모넬라 티피뮤리움 (*Salmonella typhimurium*)의 경우 테트라사이클린과 설폰아미드에 대한 저항성이 증가했다. 캄필로박터의 경우는 이보다 더 심각하다. 덴마크에서는 지난 수십년간 계속적으로 캄필로박터가 증가했고, 동물보다 사람에서 분리된 캄필로박터의

테트라사이클린, 플로르퀴놀론 (fluoroquinolone)에 대한 내성이 더 심각하다. 이 두 가지 인수공통질병의 지속적 또는 증가된 발병은 사료첨가용 항생제의 사용금지 때문일 수도 있다. 예를 들어 사료첨가제를 사용하지 않아 닭의 크기가 다양해지고, 이에 따라 도계장에서 소화관파열이나 분변의 유출이 다발하여 살모넬라와 캄필로박터의 오염이 빈번하게 일어나게 된다.

3) 동물 건강 및 생산성에 미치는 영향

동물의 성장촉진용으로 사용이 인정되었던 항생제의 갑작스런 사용 금지조치는 성장촉진제가 주요 산업동물 감염증을 예방함으로써 동물 건강 및 생산성 증진에 커다란 역할을 했었다는 사실을 새롭게 인식시켜주었다. 성장촉진용 항생제 사용금지에 따라 동물과 사람의 장내 정상 세균총의 항생제 저항률이 감소했으나 동물의 생산성 및 건강은 오히려 퇴보하는 결과를 초래했다.

스웨덴에서는 성장촉진용 항생제 금지 16년 후에도 돼지 생산량은 여전히 그 전의 수치보다도 낮다. 덴마크의 경우 대부분 장염에 의한 돼지의 질병발생률과 폐사율이 증가했다는 보고가 있다. 11%의 사육 말기 돼지 집단 (35kg 이상)으로부터 설사의 증가와 체중감소라는 만성적인 문제가 나타나고 있다. 역시 덴마크의 이우자돈(7~30kg)의 경우도 지속적으로 로소니아에 의한 만성감염증과 포유자돈의 설사증이 문제가 되고있다. 스페인에서도 역시 성장촉진용 항생제의 사용금지에 따라 돼지 폐사율이 증

가하고 체중이 감소하였다. 덴마크와 프랑스에서는 만일 닭에서 바시트라신의 사용이 금지된다면 바시트라신에 의해 억제되는 크로스트리디움에 의한 괴사성장염의 증가가 문제될 것이라고 예상하고 있다. 최근 덴마크 국립 조류 생산부(Danish National Department of Poultry Production)에서 나온 보고서에 따르면 조류산업은 90년대 후반 이후 성장촉진용 항생제의 사용 금지와 동물성 사료의 사용 금지로 인해 육계(Broilers)의 심각한 다리 및 피부질병으로 곤란을 겪고 있다. 조류산업에서 조명과 사료 같은 환경적인 요인을 조절함으로써 식품 안전을 개선하기 위한 시도가 이루어지고 있다.

4) 식용동물의 치료용 항생제 사용 증가

사료첨가용 항생제의 사용 금지 이후 유럽에서는 산업동물의 치료용 항생제의 사용이 상당히 증가했다. 영국 수의약품부(Veterinary Medicines Directorate)는 2002년의 동물용 항생제 판매량이 2000년보다 증가했다고 발표했다. 1999년 유럽의 사료첨가용 항생제 사용 금지 이후 치료용 항생제의 판매량은 1999년 383톤에서 2000년 439톤으로 증가했다. 주로 테트라사이클린 (36톤), 트리메토프림/설펜아마이드 (12톤), 마크로라이드 (12톤)에 의한 것이다. 양돈산업에서는 7톤, 닭에서는 13톤, 그 외 한 종 이상의 동물에서 37톤의 치료용 항생제의 사용이 이루어졌다. 양돈산업에서 치료용 항생제의 사용이 증가한 이유는 유럽의 1999년 사료첨가용항생제 사용금지로 인한 돼지 피부염, 신장염, 이유 자돈의 전신소모성질환의 증

가 때문이라고 여겨지고 있다. 덴마크에서 치료용 항생제의 사용량은 1996년 48톤에서 2001년 94톤으로 증가했다. 이와 관련된 주요 항생제를 살펴보면, 돼지에서의 테트라사이클린이 12.9톤에서 27.9톤 (116%)으로 증가했으며 마크로라이드와 린코사마이드는 7.1톤에서 11.9톤 (68%)으로, 아미노글라이코사이드는 7.1톤에서 11.9톤 (68%)으로 증가했다. 이는 축산분야에서의 다른 위해 요소 제거를 위한 다양한 시도에도 불구하고 성장촉진제의 사용금지로 인한 결과로 판단된다. 스웨덴의 경우에는 재정적인 부담에도 불구하고 성장촉진용 항생제의 금지가 효과적인 수도 있겠으나 스칸디나비아와 축산 상황이 사료 판이하게 다른 여타의 유럽국가에서는 그렇지 않을 수도 있다.

가. 스웨덴의 상황

스웨덴에 있어서 축산은 원래 작은 산업이고, 국내소비 성향의 대상으로 한정되고 있기 때문에, 생산비가 높아서 축산물의 값이 비싸서 보조금으로 대응하는 부분이 있다.

(1) 돼지의 사례

사료첨가제 중지이전은 설사예방의 목적으로 이유 자돈에서의 카바독스나 오라퀸독스의 첨가가 일상적으로 행해 졌다. 이유 후, 체중 25kg에 도달할 때까지, 또는 10~12주령까지, 이러한 사료첨가가 행해지고, 그후의 비육사료 이동 후에도, 아보파신이나 버지니아마이신 같은 항생물질이 출하 시까지 사용되었다.

그 때문에, 사료첨가제의 중지 후 최초로

인정된 것은 이유후의 설사이고, 그 발생율은 중지전의 2%에서 8%로 증가하였다. 이에 따른 이유후의 폐사율도 1.6% 증가되고, 체중이 25kg에 도달하는 일령은 5.2일 연장되었다. 이 상황에서 최초로 고려된 정책이 오라퀸독스의 치료약으로서의 사용이지만, 사료첨가제로서의 사용농도 100ppm에 대해서 160ppm의 고용량에서의 사용이 행해지고 있다.

스웨덴에서는 치료용 항균제의 사용 외에, 사양관리 면에서의 개선, 즉, 영양가의 저감과 도정한 곡류의 사용, 효소첨가에 의한 사료처방의 변경, 자돈군의 적정화와 올인. 올라아웃(AI/AO)의 도입 등, 여러 가지 대책이 취해지고 있다. 그러나, 이것만으로는 이유 후 설사를 해소하지 못하자, 여기서 더 확대해서, 설사의 예방 효과가 높은 산화아연을 사용하고 있다. 그렇지만, 고용량의 산화아연의 사용(2000ppm)은 이번에는 환경문제를 유발하고 있다. 아연은 가축의 건강에 관계하는 미량원소이지만, 한편으로 산화아연의 고농도의 첨가는 여러 가지 유해작용을 하게된다. 또한, 식품연쇄 중에서 최종적으로는 가축이나 사람에게 유해작용을 미칠 가능성이 있고, 이 때문에 고용량의 유기아연의 사용은 심각한 환경문제를 일으키고 있다. 무질서한 사용을 막인한 정부는 1998년에 들어서 산화아연을 요지시약으로 조치하고, 그 사용에 대해서 큰 제약을 하였다.

(2) 치료용 항생물질 사용량의 추이

치료용 항균제의 사용량의 동향을 역가의 보정을 행한 수치로 평가한 것을 보면, 사료첨가

제 중지후의 1986년부터 1989년에 걸쳐서는 개략적 사용량은 일정 수준으로 유지하였지만, 그후 증가 경향으로 변화하였다(그림 6). 1990년 이후의 사용량 증가에서는 테트라사이클린이나 마크로라이드계의 타이로신에 대해서, 치료용량에서의 증가와 함께, 적은 용량으로 같은 효과를 내는 신규의 약제사용이 증가되고 있고, 이것에 의해, 치료용 항균제의 사용량이 일관되게 증가되고 있는 것으로 고려되고 있다.

또한, 1992년 이후는, 사료첨가제 중지전과 비교해도 총 사용량은 증가하고 있고, 사료첨가제 중지가 반드시 항균제 사용량의 저하로 이어지지 않는 것이 명확하게 나타나고 있다.

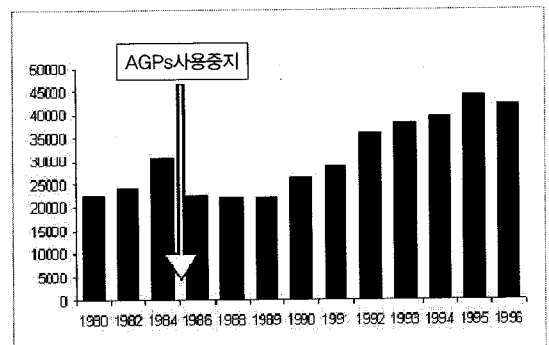


그림 6. 스웨덴의 사료첨가용 항균제의 사용량

(3) 스웨덴 모델로부터 배운 교훈

스웨덴에서는, 자국소비만으로는 적은 시장이고, 국민성에 있어서도, 타국에 눈을 돌려, 상당히 빠른 시기에 사료첨가제 중지의 결정이 가능하였지만, 한편으로, 중지를 향한 충분한 준비가 되어있다고 볼 수는 없다. 다분히 대외적

인 인상이 선행되어, 사료첨가제의 실제의 역할을 이해하지 못하고 중지함으로써, 여러 가지 폐해가 인정된 것도 사실이다. 중지 후 15년 이상 경과된 현재에도 사료첨가제 없이 축산을 확립하였다고는 말하기 어렵고, 근대적인 축산형태 중에서 사료첨가제를 중지하는 것이 얼마나 곤란한가를 실증하고 있는 사례로 볼 수 있다.

나. 덴마크의 상황

덴마크는 스웨덴과는 달리, EU국가 내에서도 굴지의 양돈산업국이고, 주요한 돈육수출국이지만, 그 때문에, 사료첨가제의 중지예에 대비해, 영향을 최소화하기 위한 여러 가지 대책을 사전에 검토하였다.

또한, 스웨덴의 사례로부터의 피드백도 있고, 상당한 준비를 한 후에, 중지가 실시되었다.

(1) 돼지의 사례

양돈업계에 있어서 사료첨가제의 중지는 자주적이고, 게다가 중지의 영향을 최소한으로 하기 위해 비육돈으로부터 이유 자돈에서도 단계적으로 행하였다. 또한, 스웨덴에서 시도된 것처럼, 사료처방의 변경, 사양밀도의 저하, 균편성의 삭감, AI/AO의 시행이나 돈방의 개선 등 여러 가지 사양관리 면에서의 개선을 실시하였다.

그 결과, 비육돈에서는 약간 폐사율의 증가와 생산성의 감소가 인정되는 데에 그쳤고, 치료용 항균제의 사용량에 명확한 변동은 보이지 않았다. 그러나, 한편으로, 이유자돈에서는 설사가 명백히 증가하였고, 그 증가는 이유직후의 자돈뿐만 아니라, 가령된 육성단계의 자돈에도 인정

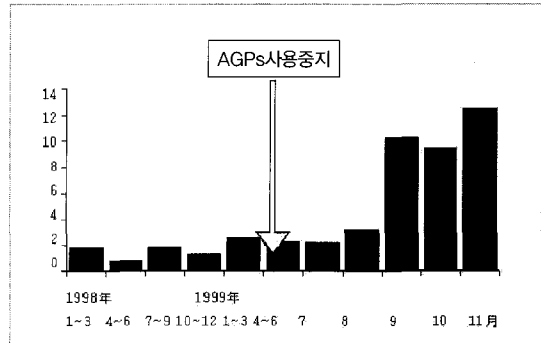


그림 7. 덴마크에서 사료첨가제 중지 전후의 회장염 진단수의 추이

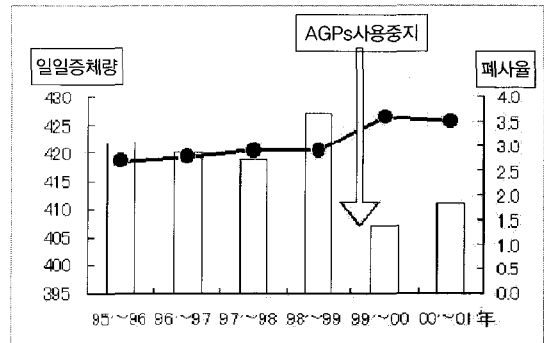


그림 8. 덴마크에서 사료첨가제의 중지이후의 일일증체량과 폐사율의 비교

되었다. 전자는 조로 대장균증, 후자는 주로 *L.intracellularis*에 의한 회장염에 의한 것으로 진단되고 있다. (그림 7) 이러한 설사에 의한 영향은, 첫째로, 증체중의 저하로서, 체중 7~35kg의 이유 후 육성단계의 증체는 7~8%나 감소하고, 그 때문에, 자돈의 거래체중은 5kg감소하고, 허약 자돈의 증가와 폐사율의 약간의 상승(0.7%)가 보고되고 있다(그림 8).

(2) 닭의 사례

덴마크의 육계산업은 양돈에 비해서 작은 산

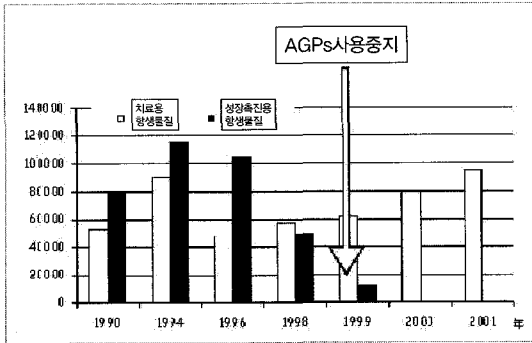


그림 9. 덴마크에서 사료첨가제 중지이후의 항균제 사용량의 비교

업으로, 년간의 생산 마리수도 1.2억 마리 정도이다. 이와같이 작은 산업이고, 생산성을 고도로 추구할 필요가 없기 때문에, 사료첨가제 중지의 영향은 크지 않다. 즉, 중지의 개시 시에는 3~4포인트의 발육저하가 인정되고, 괴사성 장염도 0.06~0.12%정도의 발생하던 것이 1.4%로 증가되었지만, 원래의 발생율이 낮고, 실질적인 충격은 적었다. 그 때문에, 임상적으로는 큰 문제는 인정되지 않고, 치료용 항균제의 사용량도 증가하지 않고, 사료/관리의 변경에 의한 모든 문제도 개선이 보이고 있다.

또한, 영향이 적었던 요인으로서 기억해야 하는 것이 아이오노포제의 항콕시든통제의 사용이다. 스웨덴의 사례에서 언급한 바와 같이, 양국에서 성장촉진의 목적의 사료첨가제는 중지되었지만, 항콕시든통제의 사용은 계속해서 사용되고 있다.

이 때문에, 콕시든통과 이에 병발하는 괴사성장염이 효율적으로 억제되고, 이것이 치료용 항생물질의 사용 내지 생산성저하를 회피하는 큰 요인으로 고려되고 있다.

(3) 항균제 사용량의 추이

덴마크에서는 원래 항균제의 사용량은 대단히 적고, EU의 10%의 돼지생산을 담당하고 있음에도 불구하고, 항균제의 총 사용량에 있어서는 EU 전체의 불과 1%와, 1동물당의 사용량은 극히 적었다. 이와 같은 상황에서 사료첨가제의 사용을 중지하였기 때문에, 치료용 항균제의 사용량은 당연히 증가하고, 완전 중지를 행한 1999년부터 2000년에 걸쳐서 17%의 증가가 인정되었다(그림 9). 또한, 그 사용량의 대부분이 이유 자돈에서의 사용량에 의한 것이기 때문에, 2001년의 예를 보면, 총 사용량 96톤 중 71톤이 돼지에 사용되고, 그 41%가 이유자돈용 이었다. 결국, 이유자돈의 질병, 특히 대장균성 질병증이나 괴사성장염같은 소화기 질병을 억제하기 위해서는 항균제의 사용은 대단히 중요하고, 이 부분에서의 사용은 최저한 피할 수 없는 것으로 고려되고 있다.

(4) 덴마크의 총괄

덴마크에서는 스웨덴의 사례도 있고, 상당한 시간과 경비를 들여서 사료첨가제의 중지에 대한 준비를 하였고, 사료관리법이나 사료의 변경에 의해 대처 가능한 것의 고려를 기초로, 중지를 실시하게 되었다. 그러나, 이래도 가축의 질병은 증가하고, 동물복지 상에서의 악영향, 특히 이유자돈에서의 설사에 대해서는 충분히 대응하지 못했다. 현재에도, 자돈의 설사문제에 대해서는 의연하게 해소하지 못하고, 계속해서 치료요 항생물질의 사용이 계속되고 있다.

또한, 사료첨가제의 대체제로서 여러 가지 물질, 주로 천연물이 검토돼, 성장촉진제로서

Diformate K이 지정을 받고 있으나, 이제제의 작용은 효과/일관성 모두 항균성 사료첨가제에 는 미치지 못해, 현재의 경우 확실한 대체제는 없다고 볼 수 있다. 덴마크에서는 1997년 이후, 국가주도의 항생물질의 사용실태 조사와 항생 물질 내성상황의 조사, DANMAP가 실시되고 있지만, 그 조사결과인 내성균의 동향을 보면, 확실히, 가축유래균의 사료첨가제에 대한 내성 율은 감소하고 있다. 그러나, 사람의 내성균, 특 히 가장 중요시된 사람의 원내 감염균의 내성동 향에는 명확한 변화는 인정정되지 않았다.

라. 기타 국가의 상황

EU의 기타 국가, 예를 들면, 영국, 프랑스 (그림 10), 독일, 네덜란드와 같은 국가에서는 업계나 기업차원에서 자주적인 사료첨가제의 중지나 실시되고 있다. 그러나, 어떠한 경우에도 사료첨가제의 미사용의 생산이 성공리에 추 진되고 있다고 말하기는 어려운 상황이다.

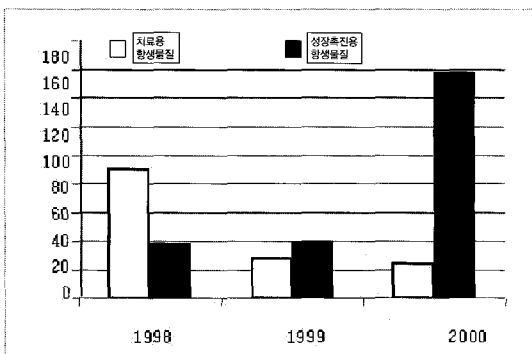


그림 10. 프랑스에 있어서 항생물질의 사용량의 추이

(1) 영국의 상황- 닭에서의 경험

영국에서는 1999년 대규모의 계열화회사

(Integrator) 1사가 자주적인 성장촉진제의 중 지를 결정한 것을 시초로 다수의 계열화 회사가 이에 추종하였다. 그러나, 성장촉진제의 중지가 후부터, 소화기계의 이상을 중심으로 한 문제가 발생하였다. 이미, 스웨덴이나 덴마크에서 기술 한 바와 같이, 괴사성장염과 이에 수반하는 담 관간염이 발생하고, 흔히 장내 상재 세균이 이 상하게 증식하는 장내세균이상 증식증과 이에 따른 소화불량, 또한 이러한 소화불량에 기인하 는 갈짚의 습윤과 다리 피부염의 증가가 인정되 고 있다. 이러한 질병대책에는 치료용 항생물질 이 사용되고 있고, 특히 음수첨가제의 판매는 395%나 증가해서, 동물용 항균제의 총 사용량 은 중지전의 11톤에서 24톤으로 배나 증가되었 다. 그후, 많은 계열화회사에서는 사용중지에 따른 여러 가지 문제와 사료첨가제의 사용에 대 해서 재검토가 여의치 않게 되자, 사료첨가제의 사용을 재개함과 동시에, 그 유용성을 재확인하 기 위한 시험을 계속하고 있다.

(2) 프랑스, 독일, 네덜란드의 상황

이들 국가에서도, 지금까지 기술한 국가와 유사한 결과를 보이고 있다. 프랑스에서는 육계의 괴사성 장염의 증가가 보이고, 이에 따라서 암 피실린, 아목시실린, 에리스로마이신 등의 치료 용 항균제의 증가가 인정되고 있다. 또한, 독일 이나 네덜란드에서도 치료용 항생물질의 분명 한 증가를 보이고 있고, 모두, 스웨덴의 사례를 참고로 대책을 강구했다고 말하기는 어려운 상 황이다. **대 수**

<다음호에 계속>