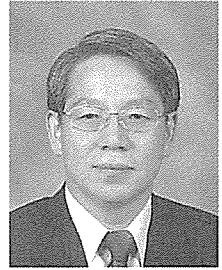


항생제 내성 형성 기전



예재길 전무
한국엘랑코 동물약품(주)
수의학박사

1. 세균이 항생제에 대하여 내성을 형성하는 이유

내성(Resistance)이란 항생제 존재하에서 미생물이 살 수 있는 능력을 가지는 현상으로 요약할 수 있다. 항생제 내성균은 세균을 죽이는 작용을 하는 항생제가 함유된 액체에서 세균이 살아 있으면서 증식을 계속할 수 있는 세균이다. 즉 항생제 내성균이란 특정 항생제가 있어도 세균이 증식할 수 있도록 그 세균의 유전자가 변이되었거나 세균의 구조가 변경되었기 때문이다. 이는 세균의 입장에서 보면 자랄 수 없는 환경에서도 그 세균이 유전적 변이를 하거나 자기를 죽이는 항생제를 파괴하는 능력을 가지면 그 세균은 항생제 존재하에서도 살아남을 수 있는 것이다. 세균이 항생제에 내성을 형성하는 기전으로 다음과 같은 이론을 주장하는 학자도 있다. 즉 세균은 20분에 한번씩 이분법으로 번식(성장)을 한다. 확률적으로 백만개의 세균 중 한 개 비율로 돌연변이가 일어나는데 여러가지 돌연변이 중 특정 항생제가 존재하는 환경에서 그 항생제에 내성을 가지는 돌연변이가 일어난 세균만 살아남는 것이다. 그래서 세균은 항생제가 있거나 다른 불리한 조건하에서도 지속적으로 살아남아 증식을 계속하고자 하는 것이 그들의 생존 전략인 셈이다.

2. 항생제 내성 형성 기전

가. 항생제가 공격하는 대상 구조물이 변형되는 현상

항생제가 세균을 죽이기 위하여 세균의 특정부위에 결합하게 된다. 그러나 그 세균의 특정부위가 변형되어 있으면 항생제는 결합부위를 찾지 못하여 그 세균에 대하여 작용할 수 없게 된다. 즉 열쇠구멍을 변형해 놓으면 원래의 열쇠는 작동하지 못하는 원리이다. 예를 들면 에리스로마



이신에 내성을 가지는 *Pasteurlla*균이나 *Manheimia*균은 그 세균의 50s ribosome(리보솜)이 변형되거나 없어져 있다. 이러한 변형은 특이 세균의 아미노산에 두 개의 분자가 추가된 현상으로 이러한 구조적 변화로 인하여 에리스로마이신의 부착 친화력이 떨어져 에리스로마이신은 그 세균에 대한 항균력을 잃게 된다.

Streptomycin은 세균의 30s ribosome에 붙어 항균능력을 나타내지만 돌연변이로 생긴 내성균에서는 이 리보솜이 변형되거나 없어져서 Streptomycin의 항균력을 발휘할 수 없게 된다.

나. 세균 세포핵내 DNA가 변이되는 현상

세포가 증식하는 동안 DNA는 드물게 변이하는 경우가 있다. 즉 유전자가 변이되는 과정은 유전자가 추가로 삽입되는 경우, 유전자가 결손되는 경우, 유전자가 변형되는 경우 등이다. 이렇게 비정상적으로 DNA가 변형되어 세균은 변이가 일어날 수 있다. 이렇게 변이된 세균은 여러가지 형태의 현상과 반응을 보인다.

(1) 세균에 나쁜 영향을 주어 그 세균 자신을 죽인다.

(2) 유전자가 변형되어 세균이 변이되어도 아무런 다른 현상이 나타나지 않는다. 정상세균과 동일하다.

(3) 자기를 죽이는 항생제가 존재하는 환경에서도 살아남을 수 있는 내성균이 되거나 새로운 영양소를 흡수하여 증식이 더 잘되는 능력을 가지게 된다.

(4) 높은 열에도 견디는 세균이 된다.

(5) 중금속이 있어도 살아남을 수 있거나 다른 환경조건에서도 생존할 수 있는 세균이 된다.

(6) 핵산내 DNA의 변형은 다른 세균으로 그 유



전력을 전파할 수 있지만 Chromosomal mutation(염색체 변이)은 다른 세균으로 유전자를 전달할 수 없다.

즉 세균의 복제에 관여하는 DNA Gyrase가 변형된 세균은 퀴놀론계열의 항생제에 내성을 보인다.

예를들면 DNA복제에 관여하는 한 효소가 변이된 대장균은 그 효소에 작용하는 nalidixic acid에 내성을 보이게 된다. 이러한 대장균은 증식 시 다른 대장균에도 내성이 전달되며 유사한 구조를 가진 oxolinic acid에도 내성을 보이게 된다.

다. 항생제가 세균 목표물이 도달하는 것을 차단하는 현상

항생물질이 세포내로 침투할 수 없도록 세균 세

항생제 바로쓰기 ⑥

포막에서 침투를 못하게 하거나 침투한 항생물질이 밖으로 분출시키는 작용을 강하게 하면 항생제 존재하에서도 그 세균은 살 수 있게 된다.

(1) 세균 세포막에서 항생제의 침투력을 감소시키는 현상 : 세균 세포막은 여러가지 영양소와 미량물질들을 흡수하고 배출하고 있으나 세포벽에서 특정 항생물질의 침투를 막는 현상이 나타난다.

예를들면 세팔로스포린에 내성이 있는 Pseudomonas균은 그 항생제의 침투를 막아 항균력을 발휘할 수 없다.

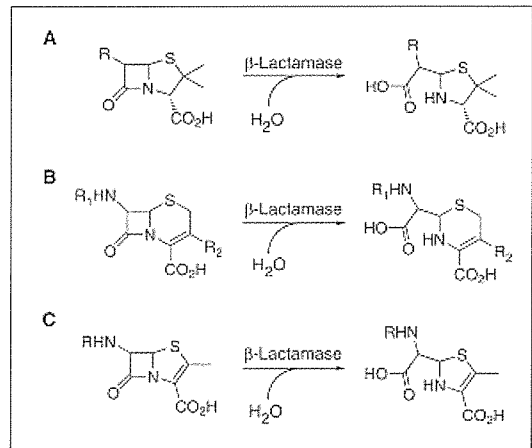
(2) 세균 세포막에서 항생제의 배출 현상 : 항생제 내성 세균은 흡수된 항생제를 활발하게 배출시켜 항균작용을 못하게 한다. 테트라사이클린 내성균은 세포막내로 침투한 테트라사이클린을 분출시킨다.

라. 항생제의 특정부위를 파괴하는 효소를 생성하는 현상

Penicillin제제와 Cephalothin제제는 β -lactam band(베타 락탐 환)를 가지고 있으며 β -lactam band에 작용하는 효소인 β -lactamase 효소의 작용으로 비활성화된다. 즉 β -lactam band의 작용능력(항균력)이 없어진다. 페니실린계 항생제에 오랫동안 노출된 세균 중 일부는 β -lactam band를 무력화시키는 β -lactamase 효소를 분비하는 능력을 가진다. 이러한 β -lactamase 효소를 분비할 수 있는 세균을 페니실린계 내성균이라 부르고 있다.

즉 페니실린계 내성균은 β -lactamase 효소를 분비한다. 이 효소는 페니실린, 세팔로친 등의 항생제의 특정구조를 파괴하여 그 항생제의 항균력

을 발휘할 수 없도록 한다. 1930~1940년대 페니실린이 사람의 세균성 질병 감염병에 사용된 후 1940년대말에 페니실린을 무력화시키는 Bacillus 세균이 발견되었으며 1944년에도 페니실린을 무력화시키는 포도상구균이 발견되었다. <그림 1>은 페니실린계 내성 세균이 분비하는 β -lactamase 효소에 의하여 페니실린계 항생제의 β -lactam band를 파괴하여 항균력을 상실시키는 그림이다.



<그림 1> β -lactamase 효소를 분비하는 세균이 항생제 A, B, C에 작용하여 β -lactam 밴드를 파괴하는 현상, β -lactam 밴드가 파괴되면 그 항생제는 항균력이 상실되어 세균을 죽일 수 없다. 항생제 A는 페니실린, 항생제 B는 세팔로스포린, 항생제 C는 카바펜엠이다. (Antibiotics, ASM Press, 2003).

3. 내성의 전달 방법

내성균은 그들이 가지고 있는 유전적 특성을 정상적인 다른 세균에게 전달하려는 특징이 있다. 이렇게 내성을 전달받은 세균은 이전에 그 항생제에 노출이 된 적이 없는 항생제에도 내성을 보이는 현상이다. 내성전달은 다음과 같은 여러 가지 방법에 의하여 전달된다.

가. Transformation : 세균 증식 시 후대 세균에 자연스럽게 DNA가 전달되는 현상.

나. Transduction : 세균에 감염한 바이러스나 bacteriophage를 통하여 다른 세균으로 변이된 DNA가 전달되는 현상.

다. Conjugation : 세균끼리 접합하여 donor(유전자를 주는 세균)가 recipient(유전자를 받는 세균)로 변이된 DNA가 전달되는 현상.

4. 항생제 내성의 종류

가. Cross resistance(교차내성)

특정 항생제에 대하여 내성을 가지는 세균이 동일 계통의 항생제에 대하여 내성을 가지게 되는 현상이다. 예를 들면 클로로테트라사이클린에 내성을 가지는 대장균의 경우 내성을 획득한 이 대장균은 옥시테트라사이클린에도 내성을 가지는 현상이다. 이는 동일한 작용기전을 가지는 유사한 물질에 동일한 내성 작용을 하여 그 세균이 살아남을 수 있는 것이다. 즉 세균 세포막의 성분을 변화시켜 테트라사이클린이 세균 세포막에 침투할 수 없는 대장균이 생기면 그 대장균은 다른 유사한 항생제 즉 클로로테트라사이클린도 세포막에 침투할 수 없어 동일한 내성작용을 하게 된다.

나. 선천성 내성

세균의 특성에 때문에 이전에 항생제에 노출된 적이 없어도 그 항생제에 내성을 가지는 현상. 즉 마이코플라스마는 세포막이 없는 특이한 세균이다. 페니실린계 항생제는 세포막의 형성을 억제하는 항생제이다(월간양돈 2006년 8월호 참조). 그러므로 페니실린은 마이코플라스마균에 작용할

세포막이 없으므로 마이코플라스마균을 죽일 수 없게 된다. 이러한 현상이 선천성 내성균으로 분류하고 있다. 또한 대장균이나 살모넬라균이 마크로라이드계, 클린다마이신, 반코마이신 계열에 내성을 보인다. 이는 이러한 항생제는 대장균이나 살모넬라균 내부로 침투력이 약하기 때문에 항균력이 약하여 선천성 내성균으로 분류하게 된다.

5. 항생제 내성균에 대한 대책

가. 항생제의 신중한 사용으로 내성균 생성을 방지해야 한다.

나. 지속적인 항생제 감수성 검사로 항생제 내성균의 현황을 파악해야 한다.(우리나라에서는 국립수의과학검역원 주관으로 매년 주요 항생제에 대한 내성검사를 지속적으로 실시하고 있음).

다. 순환사용으로 일정기간 사용하지 않았던 항생제에 대한 내성균의 소멸을 기대할 수 있다. 이는 항생제별로 다르며 항생제 내성균의 출현이 적은 항생제를 사용하는 것도 바람직하다.

라. 새로운 항생제를 개발한다. 그러나 현대의 학으로도 새로운 항생제를 개발하는 것은 쉬운 일이 아니며 특히 동물용 항생제 개발은 더욱 어렵다. 그래서 미국에서는 Veterinary Feed Directive(VFD) Drug제도를 도입하여 새로 개발된 사료첨가용 항생제의 경우 수의사 처방으로 사료회사에서 항생제를 구입하여 혼합할 수 있는 제도를 활용하고 있다. 