

한·일 양국의 비교를 통해 본 국내 신 퀴놀론계 항균제 내성의 심각성

이인호 국가 항생제 내성전문위원회 전문위원

I. 서론

인수공용(TC계, 페니실린, 링크마이신 등) 및 복합항균제(CTC+페니실린+설파치아졸 등)에 대한 과신과 무절제한 오·남용으로 인한 우려의 과학적인 증거가 2005년 12월 14일 식품의약품안전청(KFDA)에서 주최한 제 3차 국가 항생제내성 안전관리사업 비전보고대회에서도 이미 예견된 대로 계속 확인되고 있으며, 단무지사건, 김치파동에 이어서 제 3의 대형사건은 항균성물질에서 나올 것이 예상된다고 식품관련 전문가들이 식품안전성학회에서 예견을 하고 있다.

현재, 중국과 이탈리아를 중심으로 한 항균제에 대한 복제제품의 지속적인 출현으로 인해, 화이자사의 툴라스로마이신(Tulathromycin)과 노바티스사의 발네물린(Valemulin)을 제외하고는 항균제의 개발지연 등으로 인한 공백상태가 계속되고 있으며, 국·내외에서 항균제의 오·남용과 이에 따르는 내성의 증가와 확산에 대해 학술논문을 통한 과학적인 증거와 국내 축산현장에서의 실증 증거(예: 엔로플록사신의 닭고기에서의 검출보도)가 제시될 때마다 소비자단체와 시민단체 및 공영방송과 주요 일간지의 질타를 계속 받아야 하는

지경에 이르고 있다.

20세기 중반에서 말기까지만 해도 그런대로 새로운 항균제의 개발로 위기국면이라고 말할 정도는 아니었으나, 근래 들어서는 다국적 동물약품기업에 의한 새로운 항균제의 개발은 거의 한계에 이르렀다고 해도 과언이 아닐 정도로 신개발은 현저히 둔화되는 추세인데 비해서 TC계, PC계, 설파제 및 신세대 퀴놀론 계를 비롯한 인수공용을 비롯한 동물전용의 중요 항균제에 대한 내성발현과 확산은 계속되고 있으며, 특히 우리나라는 축산용으로 많이 사용하는 항균제에 대한 내성률이 임상수의사에 의한 처방이 의무화되고 있는 선진 축산국가에 비해 월등히 높은 것으로 나타나 문제점으로 지적되고 있다.

따라서, 국내 여건 상, 새로운 항균제의 개발을 기대하기 어려운 상황이고, 국내 원료의 60%이상을 차지하는 중국산 동물용의약품 원료에 대한 재평가과정이 생략되어 복제동물용의약품에 대한 약효의 보장을 장담할 수 없는 복제 제품의 천국인 국내 상황에서 현재 사용이 허가된 항균제를 어떻게 가장 적절하고 효과적으로 사용하여 감염증을 치료하며, 한편 내성균의 확산을 저지하여 소

비자들의 불안심리를 진정시키기 위해서는 WHO를 비롯한 국제기구가 적극 권장하는 임상수의사의 처방을 기본으로 하는 항균제의 신중사용(Prudent Uses)의 원칙을 반드시 준수해야 한다.

일본에서는 다섯 개의 퀴놀론제들이 수의용 약제로 이용되고 있다. 오픈플록사신(Ofloxacin)은 양계에서 마이코플라즈마와 대장균으로부터 기인한 호흡기 질병을 치료하기 위해 음수 또는 사료첨가에 의해 경구적으로 투여되고 있다. 엔로플록사신(Enrofloxacin)은 돼지와 소에서 파스투렐라, 마이코플라즈마, 액티노바실러스 플로뉴모니에가 원인이 되는 호흡기 질병 및 대장균에 의한 설사를 치료하기 위해 피하, 근육 또는 경구적인 경로로 투여되고 있으며 양계에서는 호흡기 질병을 치료하기 위해 경구적으로 이용되고 있다. 미국 화이자사에서 국내 정착에 성공하지 못한 것으로 평가받고 있는 다노플록사신(Danofloxacin)은 돼지와 소의 설사병에 대한 승인이 없는 것을 제외하고는 Enrofloxacin과 거의 유사하다. 오르비플록사신(Oribfloxin)은 돼지와 소의 호흡기 및 소화기 질병을 치료하기 위해 근육주사로 투여되고 있으나 양계의 질병에는 사용치 않고 있다. 이들 퀴놀론제들은 가축에 유효하고 안전하며 적당한 휴약 기간을 준수할 경우 가식부위에 잔류가 되지 않으나, 국내에서는 현장에서 양축농가들이 이를 제대로 이행하지 않고, MRL이 설정되지 않아 잔류되지 않아야 할 우유 내에서도 탐색조사 결과, EU의 MRL수준에 해당되는 엔로플록사신이 검출되는 것으로 확인되고 있다. 외국의 경우 퀴놀론 계열의 약제들은 첫 번째 선택한 약제가 유효하지 못할 때만 수의사의 지시 하에서 5일이

내의 기간동안만 사용되는 것이 중요하다. 이러한 조건하에서만 퀴놀론 계열 약제들의 수의학적인 이용이 인체의 화학요법에 좋지 못한 영향을 끼치지 않을 것으로 보인다.

첫 번째 신세대 퀴놀론인 노플록사신(Norfloxacin)이 1978년에 보고 되었고 1984년에 일본에서 인체용 화학요법제로서 소개되었다. 동물의 질병에 대한 신퀴놀론의 적용에 관한 연구들도 이 시기와 거의 같이 시작되었으며 퀴놀론 계열 약제들이 수의용 약물로서 새롭게 적용할 수 있는 제제라는 것이 1980년대 말에 인정되었다. 그러나, 일본 정부는 Norfloxacin의 재평가 기간이 끝나는 1990년까지 신세대 퀴놀론 계열 약제들의 수의학적인 사용을 허가하지 않았다.

엔로플록사신(Enrofloxacin)은 유럽에서는 1987년에 처음으로 수의용 약물로서 이용되었고 일본에서는 1991년에 허가를 받았으며, 현재까지 복제 제품의 출현을 허락하고 있지 않으며, 2005년에 일본 식품안전위원회의 재평가 과정에서도 재사용을 허가받은 상태로서 일본의 신세대 퀴놀론 항균제에 대한 재평가과정의 전문은 식품안전위원회 홈페이지(www.fsc.go.jp)를 통해 정보의 입수가 가능하다. 미국에서는 Enrofloxacin이 애완동물(금붕어, 고양이, 개)을 치료하기 위해 허가가 되었으나 식용가축에 대해서는 닭의 경구 액제로 허가가 되어서 판매가 되었으나, FDA CVM과 독일 바이엘 사간의 5년에 걸친 법정공방이 종료되면서 2005년 9월 12일 이후에는 엔로플록사신의 사용은 불법이 되고 있으며(www.fda.gov/cvm)의 항생제 내성(Antimicrobial resistance)을 참조하시기를 바란다.

[표 1] 각 국가별 신 퀴놀론제 허가현황(축종별,성분별)

(98년도 기준)

Region	Livestock	Poultry	Pet Animal	Fish
Europe	Enrofloxacin Flumequine Marbofloxacin Danofloxacin	Enrofloxacin Difloxacin Flumequine Oxolinic acid	Enrofloxacin Difloxacin Marbofloxacin	Sarafloxacin (Oxolinic acid)
USA	Enrofloxacin	Enrofloxacin	Enrofloxacin Difloxacin Orbifloxacin Marbofloxacin	None
Japan	Enrofloxacin Danofloxacin Orbifloxacin Difloxacin Oxolinic acid	Enrofloxacin Diprofloxacin, Ofloxacin Vebufloxacin Oxolinic acid	Enrofloxacin Orbifloxacin	Oxolinic acid
Asia	Enrofloxacin Danofloxacin Ciprofloxacin	Enrofloxacin, Ciprofloxacin Danofloxacin, Ofloxacin Flumequine, Norfloxacin Sarafloxacin, Oxolinic acid	Enrofloxacin	Oxolinic acid
Latin America	Enrofloxacin Danofloxacin	Enrofloxacin Ciprofloxacin, Danofloxacin	Enrofloxacin	Oxolinic acid
	Ciprofloxacin	Norfloxacin, Flumequine Oxolinic acid	Enrofloxacin	None
Canada	None	Enrofloxacin	Enrofloxacin	None
Australia	None	None	Enrofloxacin	None
Korea	Enrofloxacin, Ciprofloxacin Danofloxacin, Norfloxacin Ofloxacin, Orbifloxacin Flumequine, Oxolinic acid Pefloxacin, Nalidixic acid Cenfloxacin	Enrofloxacin, Ciprofloxacin Danofloxacin, Ofloxacin Flumequine, Norfloxacin Cenfloxacin, Oxolinic acid Pefloxacin, Sarafloxacin,	Enrofloxacin	Enrofloxacin (수출용) Ciprofloxacin Ofloxacin, Flumequine Norfloxacin Pefloxacin, Flumequine Oxolinic acid Nalidixic acid Piromidic acid

※'02.7.25 품목허가 취소(가금에서 미사용). ※※국내허가 현황은 '03.12월 현재임

※※※인용자료 : WHO 보고서('98.6.2.-6.5. 스위스)

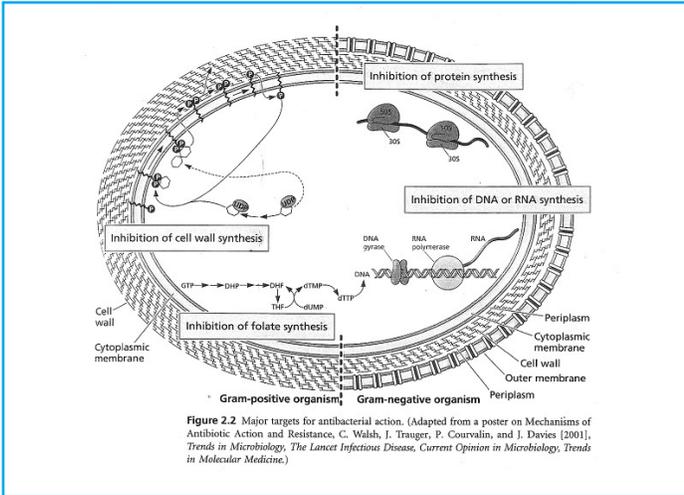


그림 1. 항균제 작용의 주요 부위

현재 국내에서는 (표1)에서 보듯이 구세대 퀴놀론제(옥소린산, 플루메퀸 등)와 신 퀴놀론제(말보플록사신, 노플록사신, 엔로플록사신 등)가 모두

및 신세대 퀴놀론제 관련 논문을 정리하여 한·일 양국의 비교를 통해 우리나라의 신 퀴놀론제 내성의 심각성을 인식시키고자 한다.

별다른 제약도 없이 양축농가들이 자유롭게 구매하여 사용할 수 있기 때문에, 임상수의사의 엄격한 통제 하에 사용이 되고 있는 미국과 일본(20%전후)에 비해 내성률이 70-80%이상을 넘어서고 있는 것이 모니터링사업과 의료계와 수의 및 식품미생물학자들의 연구논문을 통해 확인될 정도로 심각성을 더해가고 있다(그림 1, 2).

따라서, 본고에서는 일본의 동물용의약품 검사소(NVAL, www.nval.go.jp)에서 수집한 자료와 NVAL에서 발간하는 動藥檢 NEWS(2004-2005 10월호)

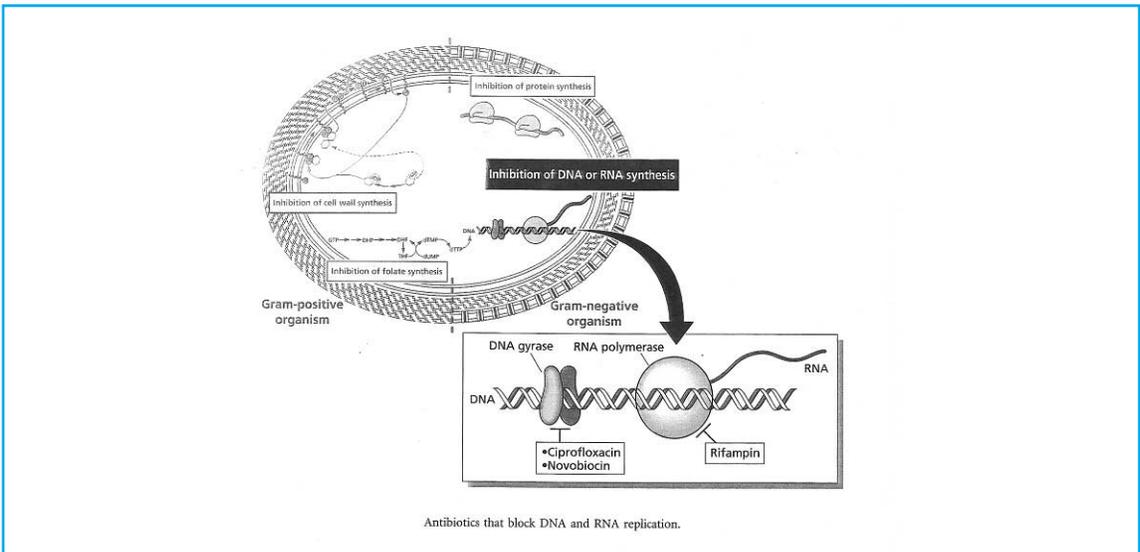


그림 2. 신 퀴놀론제의 작용기전

[표 2] 수의용 신 퀴놀론제들에 허가된 병인체와 적용증

가축	질병	병인체	Benofloxacin	Ofloxacin	Enrofloxacin	Danofloxacin	Orbifloxacin
소	폐렴	Pasteurella multocida			☆	☆	☆
		P.haemolytica				☆	☆
		Mycoplasma bovirhinis				☆	☆
	설사	M.bovis			☆	☆	
		Ureaplasma diversum			☆		
		Escherichia coli			☆		☆
돼지	폐렴	P.multocida			☆	☆	☆
		Actinobacillus			☆	☆	☆
		pleuropneumoniae					
	설사	Haemophilus parasuis				☆	
		M.hypopneumoniae					☆
		E.coli			☆		☆
가금	Respiratory	mycoplasmosis	☆	☆	☆	☆	
	M.gallisepticum	M.synoviae	☆				
	Colibacillosis	E.coli	☆	☆	☆	☆	

II. 본론

1. 일본과 한국에서의 수의용 신 퀴놀론제들

1) 화학적 구조

일본과 한국에서 수의임상에 이용되고 있는 신 퀴놀론 제들에는 Ofloxain, enrofloxacin, danofloxacin 및 orbifloxacin이 있다. 이들 제제 모두는 퀴놀론 고리의 6번째 위치에 불소그룹을 포함하고 있고 7번째 위치에 piperazinyl group이 대신하고 있다. Ofloxacin을 제외한 이 퀴놀론제제들은 가축에서 질병 치료의 목적으로만 이용되고 있다.

2) 승인된 병인체와 적용증

승인된 수의용 신 퀴놀론제들에 대한 병인체와

적용증은 표 2에서 보는바와 같다. Ofloxacin은 가금에서 호흡기 마이코플라즈마증과 코리바실로시스에만 적용될 수 있다. Enrofloxacin은 소와 돼지의 폐염과 설사뿐만아니라 가금의 동일 질병들에도 허가가 되어있다 Danofloxacin은 소와 돼지의 폐렴치료에는 이용할 수 있지만 이 축종들의 설사치료와 가금에서는 적용할 수 없다. Orbifloxacin은 돼지와 소의 폐렴과 설사에 이용되지만 가금의 질병에는 적용할 수 없다. 승인된 병인체들은 약제들 사이에 차이가 있다.

3) 항균력

수의 병인체에 대한 신 퀴놀론제들의 in vitro 실험에서의 항균력은 표3과 같다. 모든 퀴놀론제

[표 3] 수의 병인체에 대한 신 퀴놀론제들의 항균력

병인체	MIC90(mg/L)				
	●enofloxacin	●floxacin	enrofloxacin	danofloxacin	●orbifloxacin
Pasteurella multocida			0.025	0.1	0.025
P.haemolytica			0.05	0.2	0.025
Actinobacillus pleuropneumoniae			0.05	0.2	0.05
Haemophilus parasuis			0.025	1.56	0.025
Escherichia coli	0.39	0.2	0.1	0.2	0.2
M.gallisepticum	0.2	0.2	0.1	0.1	
M.synoviae6,25			0.78	1.56	1.56
M.bovis			0.1	0.78	0.1
M.bovirhinis			0.05	3.13	0.1
M.hypopneumoniae			0.1	0.2	0.2

※ MIC90 = minimum drug concentration inhibitory to 90% of tested strains

[표 4] 수의용 신 퀴놀론제의 약동학적 지수

지수	약제(5mg/kg 용량)		
	enrofloxacin ^a	danofloxacin ^b	●orbifloxacin ^c
소			
투여경로	피하	근육	근육
t _{max} (hours)	2.3±0.9	0.7	0.1±0.0
C _{max} (mg/L)	1.19±0.29	0.82	2.04±0.08
t _{1/2} (hours)	3.20±0.27	2.9	2.27±0.07
AUC ₀₋₂₄ (mg/L · h)	8.10±1.01	4.7	10.1±0.37
돼지			
투여경로	근육	근육	근육
t _{max} (hours)	1.4±0.2	0.8	0.8±0.1
C _{max} (mg/L)	1.27±0.11	0.80	2.95±0.16
t _{1/2} (hours)	5.16±0.39	6.8	3.53±0.09
AUC ₀₋₂₄ (mg/L · h)	10.3±0.66	6.0	17.4±0.54

a Data on file, Dainippon Pharmaceutical Co.
 b Data from Mann and Frame
 ※AUC=area under the plasma concentration-time curve; C_{max}=maximum plasma concentration;
 t_{max}=time to achieve C_{max}; t_{1/2}=elimination half life

[표 5] 수의용 신 퀴놀론제의 투여량

	Benofloxacin	Oflxacin	Enrofloxacin	Danofloxacin	Orbifloxacin
소			2.5-5mg/kg/day SC injection or PO once a day for 3-5days	1.25mg/kg/day IM injection once a day for 3days	2.5-5mg/kg/day IM injection once a day for 3-5days
돼지			2.5-5mg/kg/day IM injection once a day for 1-4days	1.25mg/kg/day IM injection once a day for 3days	2.5-5mg/kg/day IM injection once a day for 3-5days
가금	2-5mg/kg/day PO in feed or drinking water for 3-5days	5-10mg/kg/day PO in drinking water for 3-4days	5mg/kg/day PO in drinking water for 3days	5mg/kg/day PO in drinking water for 3days	

※IM=intramuscular(근육); PO=orally(경구), SC=subcutaneous(피하)

들은 실험균주들의 90%를 억제할 수 있는 최소발육억제농도(MIC90s) 0.1-0.39mg/L의 범위에서 대장균과 마이코플라즈마 갈리셉티쿰(*Mycoplasma gallisepticum*)과 같은 가금 병인체들을 억제할 수 있다. 파스튜렐라 속, 액티노바실러스 플루로뉴모니에(*Actinobacillus pleuropneumoniae*), 헤모필러스 파라수이스(*Hemophilus parasuis*), 대장균과 마이코플라즈마(*Mycoplasma synoviae*) 속과 같은 소와 돼지의 병인체들에 대한 Enrofloxacin의 MIC90s은 0.025-0.1mg/L이고 Orbifloxacin은 0.025-0.2mg/L이다. 한가지 예외는 마이코플라즈마 시노비에이다. (두제제에 상대적으로 0.78과 1.56mg/L의 MIC90s를 갖는다.) 동일한 병인체에 대한 Danofloxacin의 MIC90s는 0.1과 3.13mg/L사이이다.

in vivo 실험에서 Enrofloxacin, Danofloxacin 그리고 Orbifloxacin은 소와 돼지의 실험적 감염에 1-5mg/kg의 용량으로 근육주사 시 효과적이며 Oflxacin, Enrofloxacin 그리고 Danofloxacin은 3-6mg/kg의 용량으로 경구 투여했을 때 가금의 감염에 대해 효과적이다.

4) 약동학적인 성질

(Pharmacokinetic Properties)

몇 개의 수의용 신 퀴놀론제들의 약동학적인 성질이 보고 되고 있다. 소와 돼지에서 Enrofloxacin, Danofloxacin 그리고 Orbifloxacin의 혈장 약동학적 지수는 표4와 같다. 약물들은 5mg/kg의 용량으로 근육 또는 피하주사로 투여되었다. Enrofloxacin, Danofloxacin 그리고 Orbifloxacin의 최고 혈장 농도는 소에서는 약0.8-2mg/L사이 그리고 돼지에서는

[표 6] 수의용 신 퀴놀론제의 도축전 휴약기간

축종	Benfloxacin	Ofloxacin	Enrofloxacin	Danofloxacin	Orbifloxacin
소			30일(피하) 21일(경구)	5일(경구) 72시간 ^a (근육)	21일(근육)
돼지			20일(근육)	25일(근육)	14일(근육)
닭	7일(경구)	7일(경구)	12일(경구)	5일(근육)	

a : 우유 폐기 시간

약 0.8-3mg/L사이이다. 24시간동안의 혈장농도-시간 곡선 아래 지역은 소에서 약 5-20mg/L-h의 범위 그리고 돼지에서는 약6-17mg/L-h의 범위를 갖는다. 이들 약물이 제거되는 반감기는 소에서 약 2,3시간, 돼지에서는 약 4-7시간정도이다. 수의용 신 퀴놀론제들은 경구투여 후 닭에서 잘 흡수가 되고 조직으로의 침투가 잘 된다.

5) 제형과 투여 용량

수의용 신퀴놀론제들의 제형엔 용액과 분말이 있다. Enrofloxacin, Danofloxacin 그리고 Orbifloxacin이 소에서 주사용 액제로서 이용가능하며 Enrofloxacin만이 경구투여용 점성 액제로 이용가능하다. 돼지에서는 상기 3제제 모두 주사용 액제로서 공급되고 있다. 양계에서는 Benfloxacin이 사료첨가 및 음수 공용 분말로서 제형화되고 있으며 Ofloxacin, Enrofloxacin 그리고 Danofloxacin은 단지 음수용 액제로서만 공급되고 있다.

표5는 수의용 신 퀴놀론제들의 투여 용량을 요약한 것이다. 모든 제제들은 최고 3-5일 동안 투여된다. 주사부위는 많은 용량의 약제가 투여될 때 반드시 바뀌어야하고 퀴놀론은 주사부위의 경화를

유발할 수 있다. Enrofloxacin은 제제의 강력한 알카리성 때문에 주의를 기울여 사용하여야한다.

6) 효능과 안전성

소, 돼지, 가금에서 신 퀴놀론제들은 첫 번째 선정했던 제품들이 효과가 없을 때만 권장되고 있다. 소와 돼지에서 폐렴과 설사를 치료하기위한 Enrofloxacin의 유효율(Efficacy rates)은 76-100%이며, 돼지와 소의 폐렴에서 Danofloxacin은 83-86% 그리고 Orbifloxacin은 89-100%의 유효율을 갖는다. Enrofloxacin은 호흡기 질병이 감염된 계군에서 Ofloxacin 및 Danofloxacin과 동일한 정도로 폐사율을 감소시킨다(제조사 정보). Danofloxacin은 일시적인 기립불능을 유발하고 Orbifloxacin은 일시적인 보행실조를 유발한다.

7) 약제 휴약 기간

도축 전 약제 휴약 기간은 약제가 가식 조직에서 사라지는 시간 간격을 토대로 설정하며 각 수의용 신 퀴놀론제들은 표6에서와 같이 설정되어 있다. 양계에서 Ofloxacin, Enrofloxacin 및 Danofloxacin의 휴약 기간은 5-12일의 범위로 설정되어 있다. 약제와 투여경로에 의존하여

Enrofloxacin, Danofloxacin과 Orbifloxacin의 휴약기간은 소에서 5-30일 그리고 돼지에서는 14-25일로 설정되어 있다. Orbifloxacin만이 착유중인 소에서 사용할 수 있으며 사용 중 우유를 폐기하는 시간은 72시간이다.

2. 퀴놀론제들이 환경에 미칠 수 있는 영향

1) 퀴놀론제에 대한 내성 출현

수의임상 분야에서 신 퀴놀론제의 사용은 퀴놀론 내성 균주를 증가시키는 원인이 될 수 있고 이것이 인체의 화학요법에 반대적인 영향을 미칠 수 있다. 그래서 몇 가지 주요 포인트가 반드시 고려되어야 한다.

첫째 현재는 퀴놀론에 내성을 갖는 수의 병인체는 몇 가지 인체 병인체에서 내성이 증가하고 있는 중이다. 둘째 퀴놀론에 대한 내성은 DNA-gyrase와 약제의 수송에 대한 크로모솜의 변이에 의해 야기되고 퀴놀론 저항성의 R-plasmid-mediated transfer가 존재한다. 셋째 동물 내에 기생하는 캄필로박터, 대장균 및 살모넬라와 같은 몇 가지 병인체들은 인체에서 질병을 유발하는 것으로 알려져 있다. 마지막으로 퀴놀론에 내성을 갖는 균주들은 퀴놀론제들의 존재 하에서는 우점균으로 존재하는 것으로 보이나 퀴놀론제들이 없을 경우 사라지는 경향을 보인다.

신세대 퀴놀론(Fluoroquinolone)제가 개발될 때는 gyrases는 퀴놀론(Quinolones)의 작용을 피하는 방법을 만들어내지 못해 결코 내성이 출현하지 못하리라고 생각했지만, 지난 20년간의 광범위하고도 지나친 사용으로 처음의 기대와는 달리 이미 많은 그람 양성 및 음성세균들이 퀴놀론에

대해서 내성을 보이는 것이 확인되고 있어 (Nakamura등, 1989; Piddock와 Wise등, 1989; Blumberg등, 1991), 근래 들어서 비록 EU국가는 퀴놀론규제에 대한 특별한 동향을 보이고 있지 않을지라도, 미국을 중심으로 퀴놀론의 사용을 강력히 규제하려는 동향을 나타내고 있으며, 수의과학 검역원에서도 세계적인 추세에 부응하여 국내에서의 퀴놀론제의 사용규제에 대한 내부적인 검토를 진행 중인 것으로 알려지고 있다.

① 스페인

각국에서 사람증례 및 가축, 가금유래의 캄필로박터의 약제내성조사가 실시돼, 결과가 발표되고 있다. 그 중에서도, 신 퀴놀론주의 증가가 현저한 것이 스페인의 보고이다. 사람 증례 유래의 *C. jejuni*의 신 퀴놀론에 대한 내성율은 1987-1989년 0-3.4%이지만, 그 후, 1990년 13%, 1993년 48.8%, 1997-1998년에는 75%로 현저한 상승을 나타내었다.

또한, 1997-1998년 동시에 조사된 가축유래 캄필로박터의 신 퀴놀론 내성율은 유계유래 *C. jejuni* 98.7%, 돼지 유래 *C. coli* 100%이었다. 이와 같은 신 퀴놀론주의 현저한 증가에 대해서 저자 등은 수의의료에서의 신 퀴놀론제의 난용(亂用)이 하나의 원인인 것으로 추측하고 있다.

② 미국

미국의 경우, 1983-1990년 사이에는 신세대 퀴놀론에 내성을 보이는 대장균(*E. coli*)이 분리되고 있지 않으나, 1991년에서 1993년 사이에 28%로 증가하였는데, 이는 신세대 퀴놀론의 사용이 1983년부터 1985년 사이에 1.4%수준에서 1991년부터 1993년 사이에 45%까지 증가한데 기인한다

고 볼 수 있다. 한편, 1997-2000년 미국 국내에서 발생된 사발증례 유래의 *C. jejuni*에서는 13%, 1997년에 미국 국내의 소매시장의 닭고기 유래에서는 14%이었다(Smith 등, 1999).

③ 한국

이영주 등(2004)은 가축의 장내 정상균총인 대장균과 장구균에 대한 항생제 내성 실태를 파악하고 최근 문제시되고 있는 fluoroquinolone제에 대한 돌연변이 양상을 규명하고자 연구를 실시한 결과, 대장균은 tetracycline(95.2%), erythromycin(89.8%), enrofloxacin(73.4%), ampicillin(68.8%), streptomycin(62.5%), ciprofloxacin 및 norfloxacin(각각 60.2%) 및 cephalothin(57.8%)에 장구균은 tetracycline(92.0% 및 98.1%) 및 erythromycin(52.0% 및 67.3%)에 높은 내성율을 나타내었다고 보고하였다.

또한, 구복경 등(2005)은 본 연구에서는 수입 및 국내 닭고기에서 분리된 *C. jejuni* 와 *C. coli*의 약제 감수성 및 내성을 비교 조사해 본 결과, 수입 닭고기에서 분리된 *C. jejuni*와 *C. coli*의 경우 캄필로박터 감염증의 치료제로 주로 사용되는 erythromycin에 89.2%, 국내산의 경우는 100% 감수성을 나타내어 erythromycin 경우에는 오히려 국내산 닭고기에서 감수성이 더 높은 것으로 조사되었다. Tetracycline에는 수입의 경우 64%의 감수성을, 국내산인 경우는 반대로 79.6%의 내성을 나타내었다. Quinolone 제제인 Enrofloxacin, Norfloxacin, Ciprofloxacin에는 수입의 경우 77.5~80.2% 감수성을, 반대로 국내산인 경우는 63.3%~83.7%의 내성을 나타내었다.

수입 닭고기에서 분리된 *C. coli*의 경우

erythromycin에 90.32%, 국내의 경우는 54.8% 감수성을 나타내었다. Tetracycline에는 수입의 경우 67.7%의 감수성을, 국내산인 경우 76.2%의 내성을 나타내었다. Quinolone 제제인 Enrofloxacin, Norfloxacin, Ciprofloxacin에는 수입의 경우 83.9~87.1% 감수성을, 반대로 국내산인 경우는 57.1~92.9%의 내성을 나타내어 대체로 *C. jejuni*보다 *C. coli*에서의 항생제 내성이 더 높은 것을 알 수 있었으며, 수입산 닭고기에서 분리된 *Campylobacter spp.*의 항생제 내성을 보다 국내산 닭고기에서 분리된 *Campylobacter spp.*의 항생제 내성율이 높게 나타나 국내산 닭고기에서의 *Campylobacter spp.* 관련 항생제 내성이 심각한 수준임을 알 수 있었다고 보고하였다.

④ 기타

1997년 영국의 사람증례 유래의 *C. jejuni*에서는 10.5%, 2000년 덴마크의 국내사람 증례 유래의 *C. jejuni*에서는 22%, 해외 도항자(渡航者) 유래의 *C. jejuni*에서는 43%, 육계 유래의 *C. jejuni*에서는 8%, 소 유래 *C. jejuni*에서는 15% 신 퀴놀론 내성을 나타내는 등, 각국에서 여러 가지 내성율이 보고 되고 있다.

2) 환경에 대한 영향

수의 임상 분야에서 신 퀴놀론의 이용에 관련하여 더 고려될 부분은 동물로 배출된 약제와 사용된 약제의 처리상에서 야기되는 환경에 대한 악영향의 가능성이다. 고려해야 될 첫 번째 요점은 수의용 신 퀴놀론제들을 외부환경에 폐기 할 경우 대개 흙에 견고하게 흡착되기 때문에 수질오염을 일으킬 가능성은 극히 적다는 점이다. 더욱이 퀴

놀론제들은 광선에 노출되었을 때 신속하게 분해된다는 것이다. 마지막으로 퀴놀론제들은 실질적으로 프로토조아, 곰팡이 같은 토양미생물들과 곤충 및 식물들에 대해서는 아무런 영향이 없다. 더욱이 수의용 퀴놀론제들의 절제된 이용이 외부환경에 대해 좋지 않은 영향을 줄 것으로는 생각되지 않는다.

3) 이용제한

비록 수의용 감염증의 억제목적으로 약제를 사용하는 것이 인체 병인체의 약제 저항성의 증가나 환경오염의 악화에 영향을 끼친다는 결정적인 자료가 없다할지라도 퀴놀론의 과도한 사용을 피하기 위한 조치가 마련되어야 한다. 이를 위해 일본 정부는 수의용 신 퀴놀론제의 사용에 대해 중요한 3가지 제한점을 의무화하였다. 첫째 수의용 신 퀴놀론은 첫 번째 선택된 약제가 효과를 발휘하지 못했을 때만 사용한다. 둘째 이들 제제는 수의사의 지시 하에서만 투여된다. 셋째 신퀴놀론제들을 이용한 처치는 5일 이내로 제한한다. 부가적으로 산란계에서의 신퀴놀론제의 사용은 금지한다.

3. 신 퀴놀론 내성 캄필로박터와 살모넬라

감염지병 전문가들은 신 퀴놀론제의 빈번한 사용은 가축에서 내성을 증가시킬 가능성이 있다고 경고하고 있다(WHO, 1997). 가축에서 사람으로의 신 퀴놀론 내성의 전이는 캄필로박터증(Therfall등, 1995)과 ST type DT-104(Therfall등, 1997; Griggs등, 1994) 때문에 발생하는 것으로 여겨지고 있다. 내성 C. jejuni 감염인의 발생 증가는 캄필로박터 오염 닭고기의 섭취와 연관이 있다. 1995년 이후, 주로 발생하는 내성증가는 신 퀴놀론제가 가금에서 음수첨가제로서 사용이 승인된 시기와 일치 한다(Smith 등, 1999).

가축에서 신 퀴놀론제의 수의학적 이용이 살모넬라의 내성증가와 관련이 있는 것으로 보고 되고 있으며(Piddock 등, 1998), ST내성종은 일부 내성 살모넬라가 신 퀴놀론제를 투여하지 않은 농장에서 발생되었기 때문에, 자발적으로 발생할 수 있다(Griggs등, 1994). 그러나, 일부 과학자들은 가축에서 신 퀴놀론제의 지속적인 사용은 살모넬라의 돌연변이 내성이 잠재적으로 식품연쇄를 통해서 인간에 전파될 수 있기 때문에, 대중의 건강을 위협할 수 있다고 경고하였다. 이러한 우려 때문에,

[표 6] 가축유래 캄필로박터의 플루오퀴놀론에 대한 년차별 약제감수성 시험자료

축종	Benofloxacin	Ofloxacin	Enrofloxacin	Danofloxacin	Orbifloxacin
소			30일(피하) 21일(경구)	5일(경구) 72시간 ^a (근육)	21일(근육)
돼지			20일(근육)	25일(근육)	14일(근육)
닭	7일(경구)	7일(경구)	12일(경구)	5일(근육)	

a : 우유 폐기 시간

식용동물에서 신 퀴놀론제의 사용을 제한하고 있으며, 미국에서는 식용가축에서 신 퀴놀론제의 승인 외사용(Extra-label Uses)은 금지하고 있다.

1) 신 퀴놀론제 내성 캄필로박터의 출현현상

세계 각국에서 1980년대 후반부터 동물용 퀴놀론 제가 사용되기 시작하면서, 동물 약으로서의 승인 이후, 신세대 퀴놀론제 내성 캄필로박터에 의한 식중독의 증가가 보고 돼, 가축의 퀴놀론제가 그 주요 원인으로 알려지고 있다.

또한, 실험적으로 캄필로박터를 보균하는 닭에 신 퀴놀론 제를 투여하여, 캄필로박터가 내성화되는 것을 보고하고 있다.

용법·용량에 따른 신 퀴놀론 제 투여에 의해, 고율(高率)로 내성 *C. jejuni*가 선택돼, 그 내성은 지속한다는 보고와, 동물 약으로서의 승인 이후 내성율의 상승이라는 역학적 배경으로, 캄필로박터에서 신 퀴놀론 내성의 원인은 신세대 퀴놀론제의 사용이라는 주장이 제기되고 있다.

그러나, 인간의 감염증 중, 장관감염증이나 요로감염증의 치료에서 신 퀴놀론 제는 대단히 범용

성이 높기 때문에, 경구투여제로서의 사용량이 단기간에 급증하였다. 사람의 치료에서, 신 퀴놀론 내성 캄필로박터가 어느 정도 선택되는지는 밝혀지지 않았지만, 일본에서는 동물용 신 퀴놀론 제가 사용되기 이전의 1989년부터 사람의 산발성 설사증 환자에서 신 퀴놀론 내성 캄필로박터가 분리되고 있다.

① 1999-2001년에 농장에서 분리된 가축유래 캄필로박터의 약제 감수성: JVARM성적

일본의 농장에서 가축유래 캄필로박터의 약제 내성 관찰(Monitoring)을 행하기 위해, 1999년 6월부터 2001년 3월까지 사이에 총 468주의 캄필로박터를 수집하였다. 분리주는 OTC 및 DSM에 높은 내성율을 나타내었다. 아미노글리코시드, 마크로라이드, TC 및 퀴놀론계에 비해서 유의하게 높은 내성율을 나타내었다.

그 중에서도, 마크로라이드계에는 *C. jejuni*의 전주가 감수성을 나타낸데 대해서, *C. coli*는 48.4%가 내성이었다. 신세대 퀴놀론 내성은 육계 유래 *C. jejuni*에서는 12%, 산란계 유래 *C. jejuni*에서는 2.6%로서, 일본에서의 신세대 퀴놀

[표 6] 가축유래 캄필로박터의 플루오퀴놀론에 대한 년차별 약제감수성 시험자료

년차	플루오퀴놀론계항균제	MIC range	MIC50	MIC90	내성율
平成11년 (1999)	엔노플록사신	≤0.05~25	0.2	6.25	16.5%
	오플록사신	0.2~50	0.39	12.5	16.5%
平成12년 (2000)	엔노플록사신	≤0.05~25	0.2	6.25	16.2%
	오플록사신	≤0.05~12.5	0.39	12.5	14.9%
平成13년 (2001)	엔노플록사신	≤0.06~≥32	0.25	8	22.6%
	오플록사신	≤0.06~≥16	0.5	≥16	21.8%

(농림수산성동물의약품검사소)

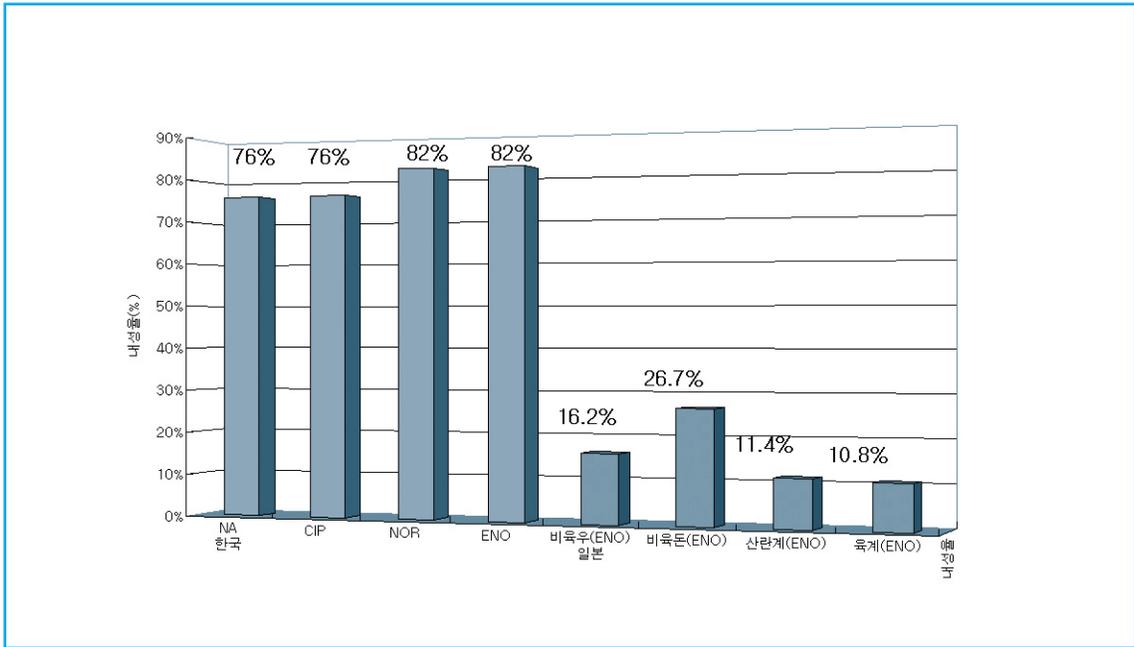


그림 3. 한일 양국의 동물 유래 캄필로박터 분리주에 대한 퀴놀론 항생제 내성을 비교

론 내성 수준은 타국에 비해서 낮은 것으로 고려되고 있다(표 6)(그림 3).

2) 신 퀴놀론 내 캄필로박터를 둘러싼 국제 정세
 신 퀴놀론제 내성 캄필로박터에 의한 식중독의 급증을 배경으로, 캄필로박터의 신 퀴놀론제 내성이 문제시되는 것은 근래 들어서이다. 특히, WHO는 식용동물에서의 신 퀴놀론제의 사용을 제한하려는 취지로「식용동물에서 퀴놀론제의 사용과 사람에게 미치는 영향」에 관한 국제회의를 개최하였다. 이 회의에서는 그 시점에서 얻어진 역학정보를 개관(概觀)해서, 신 퀴놀론제에 대한 감수성이 저하된 주가 존재하는 것과 명백한 내선주는 인정되지 않았다. 그러나, 약제내성관찰 및 위

험분석의 실시를 병용해서 신중사용(慎重使用)의 시행을 권고하였다. 또한, 퀴놀론제의 작용기전, 인수공통감염증의 원인 균에 대한 퀴놀론제의 내성의 출현이나 전파 등의 역학에 관한 조사가 필요하다 하였다.

미국 식품의약품국(FDA)는 가금에 있어서 신 퀴놀론 제의 사용이 사람의 약제내성 캄필로박터 증의 주요 원인으로, 2000년 1월에 가금에 대한 엔로플록사신의 취소의 제안을 하여, 2005년 9월 12일 이전에 완전 취소를 마무리 지었으나, EU에서는 미국의 이번 결정을 인정하고 있지 않다. FDA는 근거로서, 역학정보 및 위험분석 결과를 제시하고 있다.

그러나, 제약업체, 미국수의사회 및 미국동물약사회(AHI)는 사람의 신 퀴놀론 내성 캄필로박터의 증가가 닭에 사용된 신세대 퀴놀론과의 인과관계가 인정되지 않는다고 반박하고 있다.

구체적으로는 미국 농무성(USDA)의 모니터링에서는 닭에서 신세대 퀴놀론 내성 캄필로박터가 증가되지 않은 것과, FDA가 제시한 사람의 산발성 캄필로박터증에는 해외 도항자의 것도 포함되었다는 것과, 항균제에 의한 치료개시 후의 증례로부터의 분리주도 포함된 것과, 캄필로박터에 대해서 에리스로마이신 등에 의한 유효한 치료가 행해지고 있음에도 불구하고 여기에 대해서는 검토하지 않은 것과 사람의 캄필로박터 증 발생 예는 감소되고 있다는 것과 FDA는 신중사용 등의 대책을 취하기 전에 승인취소의 제안을 하는 것과 또한, 위험분석(RA)의 방법의 불비(不備)가 있는 등의 과학적인 반론을 제출하였으나, FDA CVM에서 받아들이지 않았으며, 바이엘사도 미국에서의 결정은 과학적이라기보다는 정치적인 성격이 강해서 60일 이내의 항소를 포기하고 승인취소를 인정하였다.

3) 신 퀴놀론 내성 살모넬라의 출현 현상

치료조건 하에서 살모넬라 퀴놀론 내성의 출현은 1980년대 말에 관찰되었으나(Howard등, 1990; Piddock등, 1990), 가축에서 살모넬라의 퀴놀론 내성의 발생증가는 영국과 독일에서 최초로 보고 되었다(Piddock등, 1990; Helmuth, 1992). 영국에서 분리주들은 날리디식산에 높은 내성을 나타냈으며, 사람치료를 위해 사용되는 씨프로플록사신에 대한 감수성을 저하시켰다.

1989년 독일에서 송아지에 퀴놀론제를 수의학적으로 사용한 후에 신세대 퀴놀론 내성율이 높아진다는 것이 확인된 이후에 신세대 퀴놀론제 내성 살모넬라 분리주의 수가 극적으로 증가되었다(Helmuth와 Protoz, 1997).

동물전용 엔로플록사신의 제조과정에서 파생되어 인체용으로 개발된 씨프로플록사신은 내성 살모넬라와 캄필로박터증과 내성 대장균의 식품연쇄를 통한 사람으로의 전파와 관련이 있는 것으로 보고 되고 있다(Molbak등, 1999; Glynn등, 1999; Smith등, 1999). 이것은 사람의 살모넬라 증 감염에 다제 내성(多劑耐性)을 초래하고 있으며, 일부 경우, 마지노선 항균제의 하나인 씨프로플록사신도 효능을 상실케 하고 있다.

III. 결론

1) 개발당시와 사용초창기에는 신 퀴놀론제는 광범위한 항균작용과 약동학적 특성의 임상적인 이점 및 낮은 독성 때문에 이상적인 항균제로 간주되었다(Dalhoff와 Bergan, 1998; Segev와 Rubinstein, 1998).

그러나, 최근에 이들 약제들이 수의사의 처방에 근거하지 않고 양축가들이 생산현장에서 무분별하고 과도하게 사용함으로써 인해 신세대 퀴놀론제 저항성 균주의 출현과 환경에서의 영향에 대한 우려들이 갈수록 증대되고 있어, 국내 항균제 계열별 허가품목수(한국 7,540품목, 일본 3,615품목, 미국 2007품목: 2004년 기준)에서 1위를 차지하고 있는 우리나라의 경우에는 엔로플록사신(Enrofloxin)과 같이 동물전용이 아닌 씨프로플

록사신(Ciprofloxin)을 비롯한 인수공용 신세대 퀴놀론 제(오픈록사신, 노플록사신 등) 부터 우선적으로 사용의 규제를 해나가면서 업계의 사정과 아직 구체적인 규제의 움직임을 표명하고 있지 않은 일본과 EU의 동향을 고려하여 엔로플록사신에 대한 신중사용의 원칙고수와 규제강화를 하기 위한 단계적인 조치가 요망되고 있다.

2) WHO가 식용동물에서 항균성물질의 사용을 제한하고 있지만, 그 근거로서 제시되고 있는 것이 신세대 퀴놀론 내성 캄필로박터로서 금후의 동향에 주목할 필요가 있으며, 45종 이상의 항생물질 사료첨가제를 사용하지만 Rx와 OTC 및 VFD를 모두 실시하고, NARMS를 통한 모니터링을 실시함으로써 살모넬라와 캄필로박터에 대한 내성은 1996년에 비해 오히려 감소되고 있는 미국의 동향은 아직도 수의사처방에 의한 항균제의 신중사용을 전근대적인 시각으로 반대하면서 세계적인 추세에 역행 행위를 계속하고 있는 우리에게 시사하는 바가 크다.

3) 수의사 처방의 모범국가라고 할 수 있는 일본에서는 『동물용 신세대 퀴놀론 제는 제 1차 선택 약이 무효한 증례에 사용하는 제 2차 선택약으로서, 용법, 용량을 준수함과 동시에 사용기간도 1주간 이내로 한정되고』 있다. 엔로플록사신을 비롯한 신 퀴놀론제를 금후에도 수의의료에서 사용하기 위해서는 신중하게 사용하는 것이 중요하고, 지속적인 약제내성의 관찰(Monitoring)을 실시해서, 약제내성균의 추이를 감시하고, 수의 전문가들의 전문적인 검토를 거쳐서 필요한 대책을 수

립해야 한다.

4) 이러한 약제내성 관찰 자료를 기초로, 위험 분석(RA)을 행해서, 닭과 돼지 및 소에서 신세대 퀴놀론 제의 사용이 공중위생에 미치는 영향을 수의전문가들이 평가해서, 식용동물에서 항균제의 신중사용의 원칙에 반영시켜, 약제내성균의 증가를 통제(Control)해야 할 것으로 고려되고 있으며, 수의과학검역원에서는 향후 신세대 퀴놀론제의 감축에 대한 일정을 세계 최초로 2005년에 식용동물에서 신 퀴놀론제의 사용을 전면 금지시킨 대만과 같이 제시해야 한다.

5) 현재도 낙농현장에서 식품공전(2004)에도 우유 내 신 퀴놀론제에 대한 MRL의 설정이 없고, TTC-Ⅱ나 Eclipse법의 검사에서도 사각지대인 현행법의 맹점을 교묘히 활용하면서 국민의 건강을 심각히 위협할 수 있는 행위를 하는 일부 낙농가들에 의해서 저질러지고 있는 엔로플록사신(ENRX)의 체세포등급향상을 위한 사용과 불법출하는 통제를 받아야 한다. 

