

동물전용 및 인수공용 신퀴놀론계 항균제의 사용규제

이인호 (국가 항생제 내성안전관리사업 전문위원)



1. 서론

신퀴놀론계 항균제에 대한 과신과 무절제한 오·남용으로 인하여 신퀴놀론계 항균제에 대한 내성의 출현과 계속적인 확산, 새로운 항균제의 개발 지연 등으로 인해 근래 들어서 신퀴놀론계 항균제의 사용을 강력히 규제하려는 움직임이 이미 국제기구(WHO, 1997)를 통해서 진행된 바 있고, 대만에서는 세계 최초로 2005년에 식용동물에 신퀴놀론계 항균제의 사용을 전면 금지시킨 바 있다.

임상수의사의 처방에 의한 항균제의 신중사용이 제도화되어 있는 선진축산국가에 비해 식중독 원인균에 대한 인수공용 신퀴놀론계 항균제의 내성율이 매우 우려스러운 수준에 도달하고 있는 우리나라에서도 소비자원(2007)과 식품의약품안전청(2008)에서 2001~2006년에 걸친 조사결과와

2007년 국가 항생제내성안전관리사업 연구보고서를 근거로 해서 이미 씨프로플록사신을 비롯한 인수공용 신퀴놀론계 항균제의 내성율이 TC계에 버금갈 정도로 심각한 지경에 이른 것으로 보고(홍준배, 2007; 이영주 등, 2004; 국립수의과학검역원, 2005)됨에 따라, 2001~2006년에 걸친 조사결과(한국소비자원)와 2007년 국가항생제 내성안전관리사업 연구보고서(식품의약품안전청)를 근거로 해서 씨프로플록사신을 비롯한 신퀴놀론계 항균제의 사용에 대한 규제건의가 있을 것으로 예상되고 있으며, 국회차원의 확인조사도 진행되고 있다.

항균제의 오·남용과 이에 따르는 내성의 증가와 확산은 이제 새삼스러운 문제가 아니며, 다만 인체분야의 경우는 이전까지는 그런대로 VRE감염의 치료를 위한 Pristinamycin이나 Lienzolid

와 같은 새로운 항균제의 지속적인 개발로 최악의 위기국면에 도달하는 속도를 최대한으로 둔화시키고 있으나, 최근 들어서는 새로운 항균제의 개발은 현저히 둔화되는 추세이고, 동물용 항균제는 2007년 6월 7일 대전에서 국내 첫 세미나를 개최하는 화이자사의 트리아밀라이드(Triamilide) 계열의 툴라스로마이신(Tulathromycin)을 제외하고는 거의 없는데 반하여, 시프로플록사신을 비롯한 중요 신퀴놀론계 항균제에 대한 내성발현과 확산은 일반적으로 선진국보다는 개발도상국이나 우리나라와 같이 수의사처방 없이도 자유롭게 구입하여 사용하는 것이 법적으로 허용된 국가에서 계속되어 2000년 이전에 발간된 수의약리학이나 항균요법제(Antibacterial Chemotherapeutic Agents, 1997) 교재에 수록된 내용의 일부는 신간 수의임상약리학교재(Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine 4판, 2006)와 신퀴놀론계 항균제(Fluoroquinolone Antibiotics, 2003) 교재에서는 수정·증보 되어 출간될 정도로 많은 변화를 보이고 있다.

세계적으로 항균제의 개발은 1980년 초반까지 베타-락탐계 항생물질을 중심으로 이루어졌으나, 이후에는 새로운 퀴놀론 유도체의 개발에 연구가 집중되고 있다.

이것은 베타-락탐계 항생물질이 내성이 쉽게 생긴다는 것과 광범위 항균력을 지닌 새로운 항생물질 개발에 난점을 앓고 있는 반면에, 퀴놀론계 항균제(Fluoro-quinolones)는 종래의 그람 양성균에서 그람 음성균까지 약효가 보장되면서도 다

른 항생물질보다 우수한 항균활성을 나타내고 항생물질내성균에도 유효하다는 장점을 지니고 있기 때문인 것으로 생각되었기 때문이다.

신퀴놀론계 항균제는 2000년 이전까지는 항균력이 한층 강화되어 비뇨기계는 물론, 호흡기계, 장관질환을 포함한 화농증에도 적용됨에 따라 항균범위가 넓고, 부작용이 적은 전신 감염증 치료제로서 높이 부각되었다.

작용기전 별로 보면 세포벽 합성저해작용이 있는 페니실린과 세팜계 항생물질과 같이 세포에 대한 선택독성이 크고, 작용발현농도와 독성발현농도의 폭이 커서 부작용이 적은 것이 특징이다.

즉, 세균의 Supercoiling을 조절하는 효소인 DNA-gyrase을 억제하여 살균작용을 나타내기 때문에, 동물전용으로 개발된 엔로플록사신(Enro-floxacin)과 인체용으로 개발된 시프로플록사신(Ciprofloxacin)을 비롯한 신퀴놀론계 항균제는 개발초기에는 세균들이 신퀴놀론계 항균제의 작용을 피하는 방법을 들지 못하리라고 생각했고, 내성기전도 염색체성(Chromosomal)이어서, 플라스미드성 내성(Plasmid-mediated resistance)균과 같이 균에서 균으로 전달되지 않고, 다른 항생물질과는 작용기전이 다르기 때문에, 내성균의 발현이 잘 안될 것으로 생각되어, 내성균의 증가는 급속하게 생기지 않는 것으로 여겨졌다(Brown, 1996; Dax, 1997).

그러나, 지난 20년간의 광범위하고도 지나친 사용으로 처음의 기대와는 달리, 내성균이 빨리 발생하여, 이미 많은 그람 양성 및 음성 세균들이

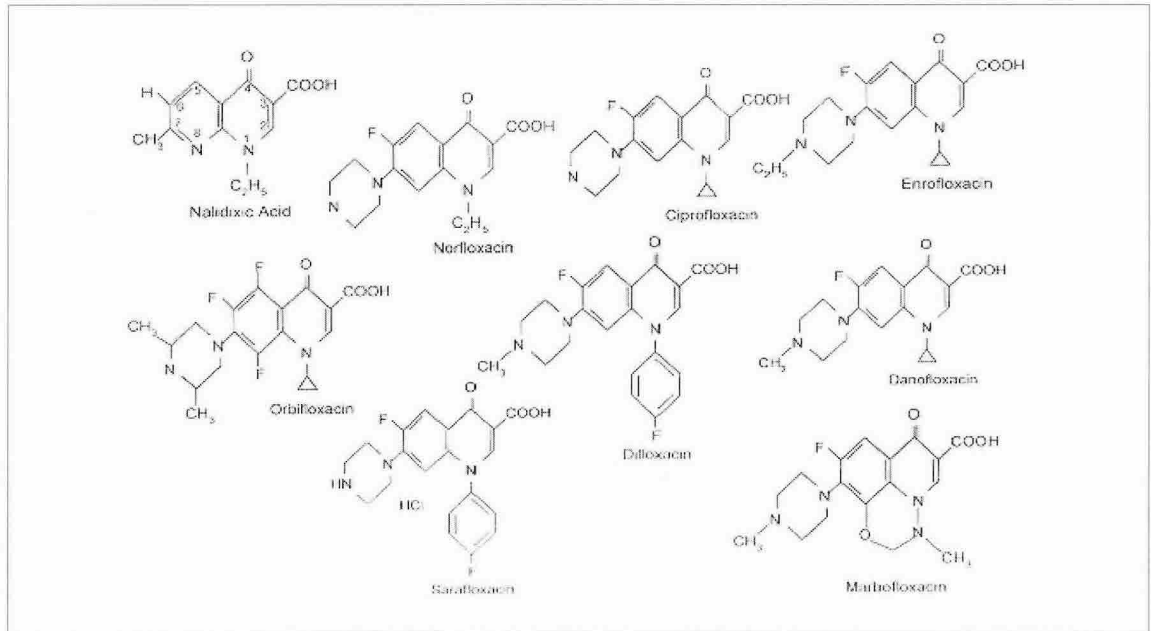


그림 1. 수의의료에서 사용되는 신퀴놀론계 항균제의 구조

신퀴놀론계 항균제에 대해서 플라스미드성의 퀴놀론내성 유전자(Plasmid-mediated quinolone resistance gene(qnr) 와 관련된 많은 보고가 발표되고 있다(Nakamura등, 1989; Piddok등, 1989; Blumberg등, 1991; Martinez등, 1998; Jacoby등, 2003; Wang등, 2003).

우리나라는 주요 선진축산국가 중에서도 신퀴놀론계 항균제에 대한 허가 성분과 사용량이 많은 국가 중의 하나이고, 국제적으로 통용되고 있는 항균제의 신중사용(Prudent Uses)원칙도 자가 치료의 법적허용으로 무시되는 관계로 인해 주요 선진 축산국가와 신퀴놀론계 항균제의 사용량과 내성율의 비교를 하여 내성관리 영향평가를 위한 분

석을 하기가 부끄러운 국가이기도 하다.

우리나라보다도 사료첨가용 항생물질의 사용수가 배나 많은 미국의 경우에도 NARMS(2003)자료에 의하면 씨프로플록사신에 대한 내성율은 우리나라에 비해 월등히 낮은 것으로 보고되고 있고, 임상수의사의 처방에 의한 신중사용이 정착되고 있는 영국의 VLA(2003)와 VMD(2006)나 일본의 NVAL(2005) 엔로플록사신을 비롯한 신퀴놀론계 항균제의 내성율과 비교하면 우리나라의 내성율은 매우 우려스러운 수준에 도달하고 있다는 것을 쉽게 확인 할 수 있다.

상황이 이 지경에 이르러 미국 FDA CVM(2005)에서의 가금에서의 경구용 액제에 대한 엔로플록

사신(Enrofloxacin)의 전면 사용금지 결정을 계기로 우리나라에서도 신퀴놀론계 항균제에 대한 추가적인 허가를 국립수의과학검역원에서 내주고 있지 않는 정상적인 조치를 취하고 있으나, 우리나라의 경우 국립수의과학검역원에서 신퀴놀론계 항균제의 추가 허가를 제한하는 움직임이 있고, 이에 일부 동물약품생산업체에서 반발하고 있는 실정이다.

2. 동물용 항균제의 특성과 신퀴놀론계 항균제의 사용규제의 추진

동물용 항균제는 현대의 대규모화된 축산에 있어서 가축의 건전한 성장이나 생산성의 향상을 위해서는 필수적인 자재이지만, 식품생산의 자재로서의 측면도 지니고 있기 때문에, 인체용의약품과는 다른 측면에서의 주의가 필요하다.

인체용의약품은 투여되면 사람의 안전성에 유의하는 것이 중심인데 대해서, 동물용 항균제는 투여되는 동물의 안전성 외에, 생산된 축산물의 안전성에도 충분히 유의해야 한다.

즉, 축산물에 잔류하는 것이 바람직하지 못한 약물이 잔류되지 않도록 해야 한다.

이 잔류성은 인체용의약품에서는 고려할 필요가 없는 것이지만, 특히 동물용 항균제에서는 대단히 중요한 사항이다.

양계분야에서 TC계 다음으로 많이 사용되는 퀴놀론계 항균제 중에서 동물전용의 엔로플록사신은 체내에서 대사되어 인체용인 씨플로플록사신

으로 대사되는 약물특성을 지니고 있기 때문에 엔로플록사신을 오·남용하게 되면 씨플로플록사신을 비롯한 신퀴놀론계 항균제와의 교차내성의 발생가능성이 높아지게 되며, 이러한 실증증거가 신퀴놀론계 항균제의 오·남용이 심한 우리나라 축산현장에서 수치로서 증명되고 있다.

비록 수의감염증의 억제목적으로 신퀴놀론계 항균제를 사용하는 것이 인체 병인체의 약제내성 증가나 환경오염의 악화에 영향을 끼친다는 결정적인 증거자료가 부족하다 할지라도 신퀴놀론계 항균제의 오·남용을 방지하기 위한 조치가 우리나라도 선진축산국가와 마찬가지로 마련되거나, 동물약품업체가 자발적으로 인체의 건강에 영향을 미치지 않는다는 실증증거를 제시해야 한다.

이를 위해 일본정부는 수용 신퀴놀론계 항균제의 사용에 대해 중요한 3가지 제한조치를 부과하고 있다.

첫째, 수의용 신퀴놀론계 항균제는 1차 선택된 약제가 효과를 발휘하지 못할 경우에만 2차 선택 약제로 사용한다.

둘째, 이들 제제는 수의사지시하에서만 사용한다.

셋째, 신퀴놀론계 항균제를 처치는 5일 이내로 제한한다.

부가적으로 산란계에서의 신퀴놀론계 항균제는 사용을 금지한다.

독일을 비롯한 EU국가에서도 자유롭게 약제의 사용이 허가되어, 내성균이 많이 발생하는 스페인을 제외하고는 수의사의 처방에 의한 약제의 신중 사용원칙이 고수돼 엔로플록사신에 대한 내성발

생물이 매우 낮은 상태(10%미만)를 유지하고 있는 것으로 보고되고 있어, 이미 2001년에 닭티푸스의 원인균인 *S. gallinarum*에 대한 엔로플록사신과 씨플로플록사신의 억제감수성이 6.5%와 10.9%를 나타내 내성률이 한계치에 달하고 있음에도 불구하고(이영주, 2004), 현재도 이들 약제를 닭티푸스의 치료제로 사용함으로써 신퀴놀론계 항균제에 대한 내성률이 극치를 보이고 있는 우리나라와는 대조를 보이고 있다.

동물전용의 엔로플록사신은 물론이고, 인수공용인 씨플로플록사신을 비롯한 신퀴놀론계 항균제의 오·남용으로 인한 내성률의 증가로 인해 인체의 건강을 위협할 수도 있는 가능성을 전혀 배제할 수 없는 것이 국내 현실임에도 불구하고, 아직도 일부 동물약품업체에서는 국립수의과학검역원에서 엔로플록사신에 대한 허가를 제한하고 있는 정상적인 조치에 대해 불만을 토로하고, 생산자들은 아직도 약제의 효용성이 몇 %인지도 공식적으로 확인이 안 되는 인수공용의 신퀴놀론계 항균제를 현장에서 자유롭게 사용하는 특혜를 누리면서 내성률 증가에 기여를 하고 있는 현실에서 일반 소비자들을 상대로 축산물의 안전성을 강조하는 홍보를 하는 논리적인 모순을 나타내고 있다.

따라서, 이제는 현행의 신퀴놀론계 항균제허가 성분에 아무런 조치가 없으면 내성률의 지속적인 증가로 소비자들의 신뢰회복을 얻는데 막대한 지장을 초래할 수 있기 때문에, 신퀴놀론계 항균제의 오·남용으로 인한 내성률 증가에 대한 억제를 위한 대책의 하나로서 옥소린산, 플루메퀸과 같은

구퀴놀론계 항균제를 필두로 씨프로플록사신을 비롯한 신퀴놀론계 항균제에 대한 사용허가를 점차적으로 취소하고, 마지막으로 동물약품업계의 충격완화를 위해 동물전용의 엔로플록사신에 대한 내성관리 영향평가를 위한 위해평가(Risk Assessments)를 실시하여 신퀴놀론계 항균제에 대한 내성률이 선진 축산국가에 근접하도록 총력을 기울여야 한다는데는 업계관계자들도 동의하고 있으나, 적극적으로 나서서 추진할 의지여부가 불투명한 상태이다.

3. 신퀴놀론계 항균제내성률 증가에 기여한 요인의 분석

현재와 같이 신퀴놀론계 항균제의 오·남용으로 인한 내성률의 증가가 심각한 수준에 이르게 된 원인에는 여러 가지가 있으나, 이중에서도 대표적인 원인의 하나가 세포내 기생균의 특성을 지녀서 신퀴놀론계 항균제의 효과가 억제사용하는 동안의 일시적일 수밖에 없는 닭티푸스에 엔로플록사신과 씨플로플록사신을 비롯한 인수공용 신퀴놀론계 항균제를 퍼부었다고 해도 과언이 아닐 정도로 많이 사용한데서 오는 결과의 산물이라고 할 수 있다.

닭티푸스에 대한 항병력이 유전적으로 강한 백색계 대신에 유전적으로 항병력이 약할 수밖에 없는 갈색계가 주류를 이루도록 육종을 해서 닭티푸스가 극성을 부리던 시기에 일부 대학의 실험실에서 실시된 감수성 시험결과를 근거로 엔로플록사

신과 씨플로플록사신을 비롯한 인수공용 신퀴놀론계 항균제를 마치 닭티푸스 퇴치의 해결사라도 되는 것처럼 양축가들이 자유롭게 사용함으로써 현재와 같은 엔로플록사신과 씨플로플록사신을 비롯한 인수공용 신퀴놀론계 항균제에 대한 우려스러운 수준의 내성률을 기록하고 있다고 해도 그리 틀린 지적은 아니다.

1995년부터 1998년까지는 닭티푸스의 원인균인 *S. gallinarum*에 대한 엔로플록사신과 씨플로플록사신의 디스크 확산법에 대한 억제감수성이 90%이상을 기록하여 효과가 인정되었으나, 1999년부터는 억제감수성이 급격히 감소하여 2001년에는 10%대 이하로까지 추락하여 억제로서의 기능을 상실한 수준에 이르고 있는 것으로 보고되고 있다(이영주, 2004).

2001년 이후로는 이러한 보고마저도 국립수의과학검역원을 통해서 공식적으로 확인되고 있지 않아, 현재는 엔로플록사신과 씨플로플록사신에 대한 억제감수성과 내성률 증가현황을 알 수 없는 상황에서 양축가들은 아직도 닭티푸스에 엔로플록사신과 씨플로플록사신을 지역의 동물약품판매점에 종사하는 비전문가들을 통해 사용하고 있는 것으로 확인되고 있어 특단의 고강도 조치가 취해지지 않는 한 신퀴놀론계 항균제의 내성률 감소는 힘들 것으로 예상된다.

비록 우리나라에서는 발생률이 2% 미만으로 매우 낮아 일반 소비자들의 주목을 받고 있지는 못하지만, 사람의 캄필로박터증은 구미(歐美)에서 다발하는 세균성 식중독으로서, 일본에서도 근년,

발생률이 상승해서 세균성식중독의 20%전후를 차지하고 있다.

일반적으로, 캄필로박터증에는 항균제 등의 치료는 필요로 하고 있지는 않지만, 중증화된 경우나 기초질환을 지니고 있는 환자에서 패혈증을 일으킨 경우에는 에리스로마이신이나 플루오퀴놀론 등의 항균제에 의한 치료를 필요로 한다.

그러나, 캄필로박터의 신퀴놀론계 항균제에 대한 감수성은 많은 그람 음성균과 비교하면 낮고, 또한, DNA-Gyrase유전자의 한 염기가 변이함으로써, 용이하게 내성을 획득하기 때문에, 사람의 캄필로박터증의 감염원이 되는 식용동물에 엔로플록사신과 씨플로플록사신과 같은 신퀴놀론계 항균제(Fluorquinolones)를 사용하는 것이 사람의 건강에 미치는 영향에 대해서 많은 논의가 진행되고 있으며, 우리나라는 비록 발생률은 낮으나, 내성률은 선진축산국가에 비해서 매우 높은 것으로 나타나 결코 안전국가가 아님을 경고해 주고 있다.

소비자원의 조사결과(2007), 축산물 내 오염되어 있는 캄필로박터균에서의 항생제의 내성률이 세계에서 높은 편에 속하는 것으로 나타나고 있으며, 퀴놀론계 중에서도 사람에게 사용되는 씨플로플록사신의 내성율이 95.9%로 세계에서 높은 내성율을 보이고 있으며, 다제내성율도 높은 것으로 발표되고 있다.

이러한 조사결과는 동물유래 캄필로박터 분리주(17주)에 대한 엔로플록사신과 씨플로플록사신 내성률이 70~80%이상에 이른 것을 보고한 국립수의과학검역원의 검사결과(2005)와도 내성률의

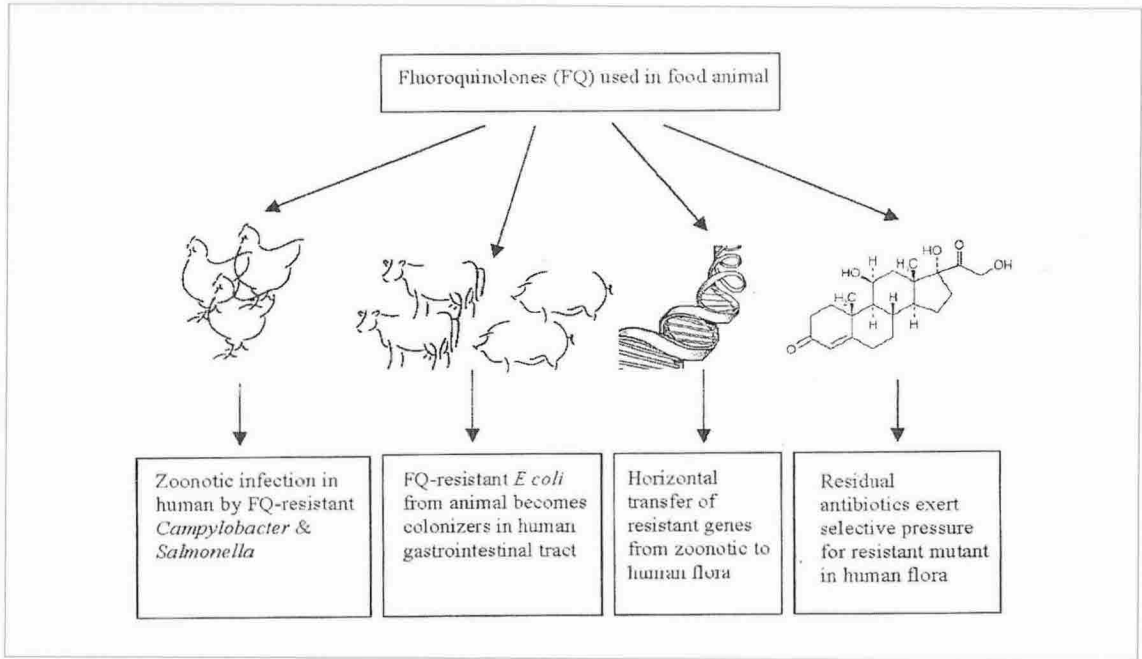


그림 2. 식용동물에서 사용되는 신퀴놀론계 항균제의 생태학적인 결과

정도 차이만 있을 뿐 유사한 경향을 나타내고 있어, 신퀴놀론계 항균제의 오·남용으로 인한 내성률 증가의 심각성을 대변해주고 있다.

1980년대 후반부터 신퀴놀론계 항균제가 감염증의 치료에 널리 사용되기 시작하면서 캄필로박터의 사람에서의 감염원으로서 중시되고 있는 닭에서의 신퀴놀론계 항균제의 사용과 내성균 출현과의 관련성이 지적되고 있다.

우리나라에서도 닭의 경우에는 TC계 다음으로 퀴놀론계 사용량이 많은 것으로 나타나고 있기 때문에, 현재 소비자원과 국립수의과학검역원의 내성발표수치가 현장에서 일어나는 신퀴놀론계 항

균제의 오·남용과 결코 무관하지 않을 것으로 여겨지고 있다.

따라서, 여론수렴절차와 과학적 증거제시를 통해 인수공용 신퀴놀론계 항균제에 대한 사용규제를 위한 가시적인 절차가 진행되어야 한다.


4. 결론

- 1) 퀴놀론(Quinolones)제제 간에는 교차내성이 있으며, 퀴놀론에 대한 내성균은 다른 계열의 항생제(베타-락탐)에도 교차내성을 나타낼 수가 있다는 것이 확인되고 있기 때문에, 현행의

캠필로박터를 비롯한 주요 식중독 원인균에 대한 퀴놀론계 항균제의 심각한 내성률을 저감시키기 위해서는 신퀴놀론계 항균제는 선진축산국가와 같이 수의사처방에 의한 신중사용의 원칙이 적용되도록 법제화과정을 조속히 확정해야 한다.

2) 앞으로도 엔로플록사신이나 씨플로플록사신을 비롯한 신퀴놀론계 항균제를 장기간 유효하게 사용하기 위해서 무분별한 오·남용으로 인한 내성균의 증가를 피하고, 현재 흔히 사용되고 있는 항생제에 의해 치료되지 않는 선별된 감염증에만 임상수의사의 처방에 의해 사용되도록 해야 한다.

특히 엔로플록사신이나 씨플로플록사신을 비롯한 신퀴놀론계 항균제의 닭티프스의 원인균인 *S. Gallinarum*에 대한 2001년 이후-현재의 약제감수성이 국립수의과학검역원에 의해 공인된 논문으로 확인되기 전까지는 사용을 피하는 것이 요망되고 있다.

3) 실제 조사결과를 기초로 해서 신퀴놀론계 항균제의 대폭적인 사용제한조치에 대한 외부압박이 거세질 것이 조만간 예상되기 때문에, 이에 대비해서 위험평가 실시에 의한 추가 감축을 비롯한 가시적인 대책을 수의계에서 마련해서 공론화의 과정을 거치는 절차가 진행되어야 한다. 

참고문헌

1. 홍준배. 우리나라 축산물의 안전성 제고방 안. 한국 소비자원 소비자안전 토론회. 2007.
2. Pak-Leung Ho등. Epidemiology and mechanisms of resistance. Birk-hauser Verlag. 2003.
3. Walker와 Dowling. Fluoroquinolones. Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine(4th). 2006.
4. 이영주. Epidemiological studies on fowl typhoid in korea. 경북대학교 수의학 박사학위 논문. 2002.
5. Lee등. Salmonella gallinarum gyrA mutations associated with fluoroquinolone resistance. Avian Pathology. 2004.
6. 산업기술정보원. 항생물질 제조기술과 개발동향. 1987.
7. 이환중. 내성균의 출현과 그 대책. 감염학 연수 강좌. 1995.
8. 김우주와 박승철. 새로운 Qninolone항생제. 대한의학협회지. 1989.
9. 영국 VMD. www.vmd.gov.uk. 2006.
10. 일본동물의약품검사소(NVAL). www.nval.go.jp. 2005.
11. 일본식품안전위원회(FSC). www.fsc.go.jp. 2007.
12. 일본동물용항균제연구회(編). 동물용 항균제 Manual. 2003.