



사람과 동물에서 사용되는 주요 항생제 Critically important antimicrobials in human and animal

임 숙 경
Lim Suk-Kyung

국립수의과학검역원
National Veterinary Research & Quarantine Service

1. 서론

의학 분야에서 20세기의 위대한 성과중의 하나가 세균성질환을 치료할 수 있는 안전하고 효과적인 항생제의 개발이다. 1935년 독일의 Domagk에 의해 sulfonamid와 유사한 항생제가 최초로 개발되었으나, 가장 중요한 발견은 1920년말 Fleming에 의한 penicillin G의 발견이다. Penicillin G는 Penicillium이라는 곰팡이에서 생산된 항생제로서 이와 유사한 항생제인 benzylpenicillin이 Flory에 의해 개발되어 Staphylococcus aureus (S. aureus, 황색포도상구균)와 같은 그람양성세균의 치료가 가능하였다. 이후 다양한 곰팡이나 미생물로부터 세균의 증식을 억제하거나 사멸시킬 수 있는 물질들이 개발되었다. Penicillin이 개발된 이래 40년 동안 tetracycline, macrolides, aminoglycosides 같은 새로운 항생제가 개발되었다. 대부분의 항생제는 미생물에 의해 생산된 항생제를 화학적으로 변형시켜 합성하여 개발한 것으로 최근에는 quinolones과 oxazolidinones 등의 합성항균제가 개발되었다.

기존에 개발된 항생제에 약역학 (pharmacodynamic)과

약동학적(pharmacokinetic) 특성을 고려하여 기존 약물의 핵심(core) 구조에 측쇄(side chain)를 추가하여 약물의 항균 범위를 넓히고 독성을 낮추며 세균효소에 저항하는 유도체를 만들 수 있다. 가장 널리 알려진 항생제중의 하나가 황색포도상구균감염증을 치료하는데 사용하는 항생제중의 하나인 penicillin이다. Penicillin G가 임상에 사용된 지 얼마 지나지 않아 penicillin G에 저항하는 penicillinase를 생산하는 S. aureus가 출현하였다. 곧이어 penicillinase에 안정한 항생제인 methicillin이 개발되었고 그 외 dicloxacillin, oxacillin, flucloxacilin 등이 개발되었다. 새로운 항생제 그룹의 개발과 기존의 항생제를 화학적으로 변형하여 만든 항생제들은 세균이 산생하는 효소들에 안정하였기 때문에 항생제 개발은 비교적 낙관적이었다. 1960년대 말 미국의 공중위생국장은 전염성 질병과의 전쟁에서 우리 인간이 승리하였다고 선언하였다. 그러나 그 전쟁은 승리와는 거리가 멀었다. 불행히도 세균은 다른 방법으로 항생제에 저항하였고 약물을 불활성화시키는 효소에만 의존하지 않았다. 세균은 다양한 방법으로 항생제에 저항하게 되는데 주된 내성기전을 살펴보면 항생제 목표물을 변형시키거나 항생제

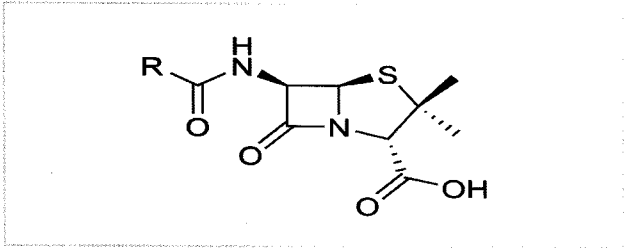


그림 1. Penicillin structure

에 결합력이 낮은 유사체를 만들기도 한다. 또한 세균의 유출펌프에 의해 세균 내 약물을 유출시켜 세포내 약물의 농도를 낮게 함으로써 항생제의 기능을 약화시킨다. 인간의 항생제 개발은 최근에는 터디게 진행되고 있어 최근 30년간 개발된 항생제 그룹은 fluoroquinolones, lipopeptides, oxazolidinones 등 단 몇 개에 지나지 않는다. 최근에 새로운 그룹이라고 주장하는 ketolides 항생제도 기존의 macrolides 계열 항생제에서, 그리고 tigecycline은 기존의 tetracycline과 화학적으로 연관되어 있다. 새로운 항생제 개발은 쉽지 않고 여러 가지 상업적 요인으로 인해 점점 어려워지고 있다. 새로운 항생제가 시장으로 나오게 되면 내성의 출현을 지연시키기 위해 병원에서는 생명을 위협하는 감염증의 치료에만 사용하도록 제한하여 왔다. 따라서 제약회사의 재정적 약화는 새로운 항생제 개발을 포기하거나 감소하고 있으며 대형 제약회사는 대부분 심장병이나 정신병 등과 같이 일생동안 치료해야 하는 약물의 개발로 방향을 전환하고 있다.

II. 본 론

1. 사람에서 사용되는 중요 항생제

1) 배경

2001년 48차 Codex Alimentarius Commission의 활동위원회에서 FAO (Food and Agriculture Organization) /WHO(World Health Organization)/OIE (World Organization for Animal Health)의 전문가회의의 필요성

이 제기되었다. 제1차 전문가 회의에서 CIA(Critically Important Antimicrobials)에 대한 개념이 최초로 언급되었으며, 2004년 제2차 워크샵에서 WHO에서 CIA의 리스트를 작성할 것을 권장하였다. 또한 동물에서 사용하는 항생제에 대해서도 유사한 리스트를 OIE에서 개발할 것을 촉구하였다. 2005년 오스트레일리아의 Canberra 회의에서는 사람분야에서 사용하는 항생제의 목록이 제안되었으며 2007년 덴마크의 Copenhagen과 이태리의 Rome에서 열린 FAO/WHO/OIE 전문가 회의에서 중요 항생제 목록이 작성되었다.

2) 사람에서 사용되는 항생제 분류

일반적으로 임상에서 사용하는 항생제 그룹의 중요성에 대한 정보가 부족하여 WHO는 2005년 Canberra 전문가 회의에서 인 의분야에서 critically important antimicrobial (CIA) 개발의 scope를 정하였다. 인의분야에서 사용하는 항생제의 중요도에 따라 *Critically Important Antimicrobials* (CIA), *Highly Important Antimicrobials* (HIA), *Important Antimicrobials* (IA) 3개의 그룹으로 정하였으며 목록은 항생제별로 아래의 2가지의 기준에 따라 정해졌다.

기준 1: 사람의 심각한 질병치료를 위해 단독 치료제 또는 대체제가 거의 없는 경우

기준 2: 비임상으로부터 전달될 수 있는 세균이나 비임상으로부터 내성유전자를 획득할 수 있는 세균이 일으키는 질병을 치료하는데 사용하는 항생제

Critically Important Antimicrobials :

기준 1과 2에 동시에 해당되는 항생제

Highly Important Antimicrobials :

기준 1 또는 2에 해당되는 항생제

Important Antimicrobials :

기준 1 또는 2에 해당되지 않는 항생제

기준 1에서는 사람의 심각한 질병 치료에 대체할 수 있는 항생제가 없거나 극히 제한적인 항생제는 인의분야에서는 중요하게 간주된다. 이러한 항생제가 중요한 이유는 내성출현으로 항생제의 효능이 소실될 경우 사람의 건강에 미치는 영향이 중요하기 때문에 이러한 항생제의 효능을 오랫동안 보존해야 하기 때문이다.

기준 2에서는 비임상으로부터 전달될 수 있는 세균으로 인한 감염증의 치료에 사용되는 항생제가 중요하다. 비임상으로부터 유래한 정상세균총의 내성 유전자가 사람의 병원성세균에 전달될 수 있고, 정상세균총이지만 면역이 억제된 사람에서는 그 자체가 병원성으로 작용할 수 있기 때문이다. Table 1에 사람에서 사용되는 항생제 대한 CIA, HIA, IA 목록을 명시하였다.

3) 사람에서 가장 중요한 항생제

2007년 제2차 WHO 전문가회의에서 사람의 CIA에 속하는 항생제 중 항생제내성 방지를 위해 최우선적으로 위해관리 (risk management)를 해야 하는 항생제의 목록 개발의 필요성이 제기되었다. 1) 대체약물이 없거나 극히 드문 항생제로

치료해야하는 질병에 걸린 사람이 많은 경우 2) 사람에서 비교적 사용이 많은 항생제 3) *E. coli*, *Campylobacter*, *Salmonella*와 같은 비임상에서 임상으로 세균 또는 내성유전자가 전달가능성이 있거나 세균의 전달로 인한 질병 치료에 사용되는 항생제에 대해서는 최우선적으로 관리해야 한다고 생각하였다.

CIA 속하는 항생제 중에서 전문가들은 아래의 두 기준을 개발하였다.

- 기준 1: 사람에서 심각한 질병을 치료하기 위해 사용하는 항생제 중 대체약물이 없거나 아주 드문 경우
- 기준 1.1 대체약물이 거의 없는 항생제로 치료해야 하는 질병에 감염된 사람이 많은 경우
- 기준 1.2 사람에서 항생제 사용이 내성획득에 대해 선택적 압력으로 작용하는 경우가 높은 경우

기준 2: 비임상으로부터 전달될 수 있는 세균이나 내성유전자를 획득할 수 있는 세균이 일으키는 질병을 치료하는데 사용하는 항생제

Table 1. Categorization of antimicrobials used in human medicine according to important treatment of disease.

Critically important antimicrobials (CIA)	Highly important antimicrobials (HIA)	Important antimicrobials (IA)
Aminoglycosides	Amidinopenicillins	Cyclic polypeptides
Ansamycins	Aminoglycosides	Fosfomycin
Carbapenems	Amphenicols	Fusidic acid
Cephalosporins (3rd&4th generation)	Cephalosporins (1st & 2nd generation)	Lincosmides
Glycopeptides	Cephamyicins	Mupirocin
Macrolides	Clofazimine	Nitrofurantoin
Oxazolidinones	Monobactams	Nitroimidazoles
Penicillins (natural, aminopenicillins& antipseudomonal)	Penicillins(antistaphylococcal)	
Quinolones	Polymyxins	
Streptogramins	Sulfonamides	
Tetracyclines		
Drugs used solely to treat tuberculosis or other mycobacterial disease		

기준 2.1 *E. coli*, *Campylobacter*, *Salmonella*와 같이 비임상으로부터 사람으로 세균 또는 내성유전자 전달 가능성이 높은 경우

위의 3가지 세부기준에 모두 충족한 항생제에 대해서는 최우선 순위 목록을 작성하였다. 여기에 속하는 항생제로는 ① Cephalosporins (3rd&4th generation), ② Macrolides ③ Quinolones 으로 위 항생제 그룹에 속하는 항생제에 대해서는 가장 긴급한 위해 관리가 필요함을 언급하였다. 그러나 WHO 전문가는 CIA 속하는 다른 항생제의 중요성을 간과해서는 안된다고 강조하였다.

2. 동물에서 중요한 항생제

1) 배경

2004년 노르웨이 Oslo에서 열린 제2차 전문가회의에서는 수의분야의 CIA 목록개발의 필요성이 제기 되었다. 이 목록 개발의 최종 목적은 대체 약물이 없거나 아주 드문 경우 동물에서 중요한 질병치료를 위해 효능을 유지하는 것이다. 그 외 수의사가 야외에서 적절한 치료 약제를 선별하는 데 도움을 주고, 동물분야에서 책임감을 가지고 현명한 항생제사용에 대한 가이드라인을 제시하고, 항생제내성에 대한 위해평가(risk assessment)시 과학적 근거에 바탕을 둔 유용한 정보를 제공하는데 있다.

2) 수의항생제목록 개발

동물분야 중요 항생제 목록은 167개 OIE 회원국과 4개의

국제기구에 1) 동물종류 2) 치료해야 하는 질병 또는 미생물의 심각성 및 경제적인 중요성 3) 사용된 항생제: 용도(치료·예방/방제), 접촉경로, 생산품의 접근성, 약물의 특성 4) 각 나라별 사용 규정 등에 대한 질의 내용을 보냈다. 이중 4개의 국제기구와 62개 회원국(46개 개발도상국) 등 총 66개의 설문 답변 자료를 OIE collaborating 센터에서 1차 분석하였으며 이후에 *ad hoc* 그룹에서 논의하여 최종적으로 60개 회원국과 2개의 국제기구에서 온 설문지에 대해서 분석하였다. 제 74차 OIE 국제회의에서 논의된 후 최종적으로 2007년 5월 75차 국제위원회에서 채택되었다.

수의항생제 목록개발 기준

가축에서 사용되는 모든 항생제를 *Veterinary Critically Important Antimicrobials (VCIA)*, *Veterinary Highly Important Antimicrobials (VHIA)*, *Veterinary Important Antimicrobials (VIA)*로 분류하였다. 수의에서 사용하는 항생제중 중요 정도는 아래의 기준을 적용하여 결정하였다.

기준 1: 수의에서 중요한 항생제라고 간주하는 응답자 비율 응답자 대부분이 (50% 이상) 중요한 항생제 그룹으로 판단된 경우

기준 2: 심각한 동물의 질병을 치료하고 대체항생제의 유용 가능성 동일한 그룹에 속하는 항생제가 특정 질병에 필수적이고 대체 항생제가 부족한 경우

Table 2. Categorization of antimicrobials used in veterinary medicine according to their importance in treatment of disease.

Veterinary Critically Important Antimicrobials (VCIA)	Veterinary Highly Important Antimicrobials (VHIA)	Veterinary Important Antimicrobials (VIA)
Aminoglycosides	Rifamycins	Bicyclomycin
Cephalosporins	Fosfomycin	Fusidic acid
Macrolides	Ionophores	Novobiocin
Penicillins	Lincosamides	Orthosomycins
Phenicols	Pleuromutilins	Quinoxalines
Quinolones	Polypeptides	Streptogramins
Sulfonamides		

Veterinary Critically Important Antimicrobials :

기준 1과 2에 동시에 해당되는 항생제

Veterinary Highly Important Antimicrobials :

기준 1 또는 2에 해당되는 항생제

Veterinary Important Antimicrobials :

기준 1 또는 2에 해당되지 않는 항생제

3. 동물과 사람에서 중요한 항생제

WHO에서 제안한 CIA와 OIE에서 제안한 VCIA를 비교한 결과, 대부분의 항생제가 동물과 사람에서 공통으로 사용되고 있었다. 그러나 carbapenems, ansamycin glycopetpides, streptogramins, oxazolidinones 등은 사람에서만 사용되고 있었으며 phenicols, sulfonamides, diaminopyrimidines, tetracycline 등은 동물의 VCIA에만 속하였다. 그러나 제3세대와 4세대 cephalosporins, quinolones, macrolides, penicillins, aminoglycosieds 등은 사람과 동물에서 모두 중요하게 사용되었다. 다소 혼동되는 부분이 있는데 WHO에서 임상적으로 중요한 tetracycline계 항생제중 tigecycline은 CIA에 속하지만 다른 항생제는 HIA로 분류되었다. tigecycline의 내성 기전이 다른 tetracyclines계 항생제와 다르기 때문이다. 그러나 WHO에서는 모든 quinolones과 fluoroquinoloines는 CIA로 분류하였다. quinolone (nalidixic acid)에 내성이 발현되면 대부분의 세균은 fluoroquinolone의 내성 level이 높아지기 때문이다. 더욱이 quinolone에 내성을 나타내게 되면 fluoroquinolon에 대한 감수성이 감소하고 fluoroquinolone의 치료효과가 낮아져 살모넬라감염증 치료에 효과가 없기 때문이다. WHO 목록에는 내성기전이 서로 다른 cephalosporins를 1/2세대와 3/4세대 두 개의 그룹으로 분류하였다.

III. 결 론

지금까지 WHO와 OIE에서 각각 정한 CIA와 VCIA에 대해서 살펴보았다. 사람과 동물 분야 양쪽에서 중요하게 사용되는 항생제는 현재 또는 앞으로 공중보건에 영향을 미칠 수

있기 때문에 신중사용이 중요하다. 따라서 사람의 병원성세균, 항생제 사용, 동물중 등을 고려하여 위해관리 (risk management)를 해야 하고 동물과 사람 모두를 위해 CIA의 속하는 항생제의 효능을 유지할 수 있는 관리 전략이 무엇보다도 필요할 것으로 사료된다.

* 본 원고는 2008년 출판된 “Guide to Antimicrobial use in animals” (저자 : Luca Guardabassi, Lars B, Jensen, Hilde Kruse, 출판사: Blackwell publishing) 중 “Clinical important of antimicrobial drugs in human health”의 일부와 2007년 Rome에서 개최된 FAO/WHO/OIE전문가회의에서 논의한 “Critically important antimicrobials”의 보고서 일부를 번역한 것입니다.

참고 문헌

1. Opal, S. and Medeiros, A. (2005) Molecular mechanism of antibiotics resistance in bacteria. In press: Principles and practice of infectious diseases (eds. Mandell, G.L., Bennett, J.E. and Dolin, R.) 6th edn, Elsevier Churchill Livingstone, Philadelphia, pp. 252-270.
2. Jacoby, G.A. and Munoz-Price, L.S. (2005) The new beta-lactamases. N. Engl. J. Med. 352:380-391.
3. Power E. (2006) Impact of antibiotic restrictions: the pharmaceutical perspective. Clin. Microbiol. Infect. 12:(suppl5): 25-34.
4. CAC [Codex Alimentarius Commission]. 2001. Report of the Forty-eighth Session of the Executive Committee of the Codex Alimentarius Commission, Geneva, Switzerland, 2829 June 2001; Joint FAO/WHO Food Standards Programme Codex Alimentarius Commission Twenty-fourth Session, Geneva, Switzerland 27 July 2001. Doc. Alinorm 01/4. FAO/WHO.
5. FAO. 2006. Food safety risk analysis - A guide for national food safety authorities. FAO Food and Nutrition Papers, No. 87. See: <ftp://ftp.fao.org/docrep/fao/009/a0822e/a0822e00.pdf>
6. FAO/WHO/OIE. 2003. Joint FAO/WHO/OIE Expert Workshop on Non-Human Antimicrobial Usage and Antimicrobial Resistance: Scientific Assessment. Geneva, Switzerland, 15 December 2003. See: http://whqlibdoc.who.int/hq/2004/WHO_CDS_CPE_ZFK_2004.7.pdf
7. FAO/WHO/OIE. 2004. Second Joint FAO/WHO/OIE Expert Workshop on Non-Human Antimicrobial Usage and Antimicrobial

- Resistance: Management Options. Oslo, Norway, 1518 March 2004. See: http://whqlibdoc.who.int/hq/2004/WHO_CDS_CPE_ZFK_2004.8.pdf
8. FAO/WHO/OIE. 2006. Report of a Joint FAO/WHO/OIE Expert Consultation on Antimicrobial Use in Aquaculture and Antimicrobial Resistance. Seoul, Republic of Korea, 1316 June 2006. See: http://www.who.int/topics/foodborne_diseases/aquaculture_rep_13_16june2006%20.pdf
 9. FAO/WHO. 2002. Risk assessment of Salmonella in eggs and broiler chickens. Microbiological Risk Assessment Series, No. 1. Available at: http://www.fao.org/ag/agn/agns/jemra_riskassessment_salmonella_en.asp
 9. FAO/WHO. 2007. FAO/WHO Framework for the provision of scientific advice on food safety and nutrition (to Codex and member countries). Available at: http://www.fao.org/ag/agn/agns/files/Final_Draft_English_Framework.pdf
 10. FAO/WHO. 2008. Risk assessment of *Campylobacter* spp. in broiler chickens. Technical report. Microbiological Risk Assessment Series, No. 12.
 11. FDA [Food and Drug Administration]. 2003. Guidance for industry - Evaluating the safety of antimicrobial new animal drugs with regard to their microbiological effects on bacteria of human health concern. U.S. Food and Drug Administration, Center for Veterinary Medicine (FDA/CVM) Guidance #152. 23 October 2003. Available at: www.fda.gov/cvm/Guidance/fguide152.pdf
 12. OIE. 2007. Biological Standards Commission - Report of the January 2007 meeting; Appendix V of Doc 75 SG/12/CS2 B.
 13. PHAC [Public Health Agency of Canada]. 2007. Salmonella Heidelberg Ceftiofur-related resistance in human and retail chicken isolates. Public Health Agency of Canada. See: <http://www.phac-aspc.gc.ca/cipars-picra/heidelberg/heidelberg-eng.html>
 14. WHO. 2003. International Review Panel Evaluation of the Termination of the Use of Antimicrobial Growth Promoters in Denmark. World Health Organization, Geneva, Switzerland.
 15. WHO. 2005. Critically important antibacterial agents for human medicine for risk management strategies of non-human use. Report of a WHO working group consultation, Canberra, Australia, 1518 February 2005. See: http://www.who.int/foodborne_disease/resistance/amr_feb2005.pdf
 16. WHO. 2007. Critically important antimicrobials for human medicine: categorization for the development of risk management strategies to contain antimicrobial resistance due to non-human antimicrobial use. Report of the second WHO Expert Meeting, Copenhagen, Denmark, 2931 May 2007. See: http://www.who.int/foodborne_disease/resistance/antimicrobials_human.pdf