

항생제 내성과 식품안전

Antimicrobial Resistance and Food Safety

김현정 | 안전성연구단

Hyun Jung Kim | Food Safety Research Group

‘슈퍼 박테리아’의 출현이라는 제목의 언론 기사를 접해본 적이 있을 것이다. 2010년 일본에서 다제내성 아시네토박터균에 의한 감염으로 환자가 발생됨에 따라 국내에서도 여러 항생제에 내성을 나타내는 이른바 슈퍼 박테리아에 대한 사회적 관심이 집중된 바 있다. 본고에서는 식품안전의 관점에서 항생제 내성과 관련한 주요 이슈와 항생제 내성 미생물로 인한 총체적 위험의 평가와 적절한 항생제 내성 감소 전략을 결정하기 위한 필수 기술인 위해평가에 대해 살펴보고자 한다.

기술 소개

항생제 내성은 항생제가 본격적으로 도입된 1940년도 이래 계속되어 온 문제점으로 1990년대부터 내성 문제가 더욱 심화되는 경향을 보이고 있다. 항생제 내성은 인체 감염을 일으키는 모든 미생물에 공통된 현상이라 볼 수 있으며, 임상 측면에서는 사용하는 대부분의 항생제(항박테리아제)에 대한 내성은

이미 출현하였다고 보면 될 정도이다. 교차내성은 항균활성 기작이 동일한 항생제 간의 내성 획득 현상으로 이를 예방하기 위하여 국제적으로 인체와 비인체 용으로 항생제 사용을 분리할 것을 권고하고 있으나 의료와 수의분야에서 주요 항생제 명단에 포함된 항생제들이 중복되어 있어 항생제 내성의 위험도 평가와 관리가 필요한 실정이다. 국내 동물용 항생제 사용량은 2005~2009년도 기준 998,167~1,553,482 kg 수준으로 국내 축산물 중 항생제 내성률은 감소하고 있는 추세이나 2003~2007년도 연구결과 가축에서 분리된 대장균의 경우 tetracycline 내성률이 80% 이상으로 보고되고 있다. 축산물에 오염된 항생제 내성균은 식품 섭취에 의해 사람에게 전파될 수 있고 내성균 감염으로 인한 중요한 공중보건 문제를 야기할 수 있으므로 체계적이고 과학적인 방법으로 평가되고 관리되어야 한다.

항생제 내성 발생 기전

항생제 내성이 발생하는 기전을 살펴보면, 효소

에 의한 항생제의 불활성화, 표적 물질의 변화, 세포막의 항생제 투과성 변화, 세포 외로의 항생제 유출 등을 들 수 있다. 세균은 이들 중 한 가지 또는 여러 가지 복합적으로 작용하여 항생제에 내성을 가지게 되는데, 효소에 의한 항생제의 불활성화는 beta-lactamase가 그 대표적인 예로, beta-lactam 환을 가수분해하여 이 구조가 활성화에 필수적인 항생제를 불활성화한다. Aminoglycoside를 불활성화함으로써 내성을 나타내기도 하며 *Enterococcus*는 저농도의 aminoglycoside에 자연내성을 가지고 있다. 최근 분리되는 *Enterococcus* 중에는 penicillin 또는 vancomycin과 aminoglycoside를 병합하여 사용하는 요법에 내성인 균이 많은데, 이는 aminoglycoside 변형효소를 생성함으로써 고농도의 aminoglycoside에 내성을 가지게 되었기 때문이다. 항생제가 결합하는 표적 단백질을 변화시키거나 표적 단백질을 과량 생성하여 내성을 획득하는 세균도 있는데 *Staphylococcus aureus*(*S. aureus*)의 경우가 이 기전에 의하여 beta-lactam 항생제에 대한 내성을 획득하는 경우가 많다. Beta-lactam 계열 항생제의 표적은 penicilin-binding protein(PBP)이다. *S. aureus*는 beta-lactam 항생제와의 친화도가 낮은 새로운 PBP(PBP2')를 생성해서 methicillin에 내성을 가지게 되며 이 유전자를 mec이라고 한다. Vancomycin 내성 *Enterococcus* 또한 표적 물질의 변성에 의하여 내성을 획득하는 예이다. Vancomycin은 peptidoglycan 전구체의 N-terminal D-Ala-D-Ala와 결합하여 PBP와의 결합을 저해한다. 이 결과 세균은 peptidoglycan 중합에 의한 세포벽 합성이 억제된다. 그러나 vancomycin 내성 *Enterococcus*의 N-terminal은 D-Ala-D-Ala 등으로 변화되어서 vancomycin과의 친화도가 1/1,000 이하로 감소되

며, 이로 인해 vancomycin에 대한 내성을 획득하는 것으로 알려져 있다. 세포 외막에 존재하는 단백질로 그람음성세균에만 존재하는 porin은 세포막의 항생제 투과성 변화와 주로 관련되어 있다. Porin은 영양물질을 받아들이고 대사산물을 내보내는 통로로, 대부분의 항생제는 이 구조를 통해서 세포 내로 들어간다. 항생제의 porin 투과도는 항생제 분자의 전하, 소수성 및 분자량에 따라 결정된다. 음성 전하의 분자는 양성 전하의 분자에 비해서, 소수성 분자는 친수성 분자에 비해서, 분자량이 큰 항생제는 분자량이 작은 항생제에 비해서 porin 투과성이 낮다. Enterobacteriaceae 등은 효소 생성에 의하여 chloramphenicol에 대한 내성을 획득하지만 porin 구조의 소실에 의해서도 내성을 나타낼 수 있다. Aminoglycoside, quinolone 등에 대한 내성도 porin 구조의 소실에 의해서 획득하는 것으로 알려져 있다. 마지막으로 세포 내로 유입된 항생제를 능동적으로 세포 외로 유출하는 세균도 있다. 이 내성 기전은 ribosome의 단백질 생성을 저해하는 tetracycline이나 macrolide에 내성인 세균과 DNA gyrase의 활성을 억제하는 quinolone에 내성인 세균에서 볼 수 있다. *Pseudomonas aeruginosa*(*P. aeruginosa*) 세포 외막의 OprK 단백질은 세포 내의 독성 성분을 세포 외로 유출하는 기능을 가지고 있으며, 이 단백질을 다량 발현하는 변이주는 유출에 의하여 ciprofloxacin, nalidixic acid, tetracycline, chloramphenicol 등 여러 항생제에 내성을 가지게 된다. 이와 같이 능동적인 유출에 의해서 여러 가지 항생제에 대한 내성을 획득하는 기전은 다제내성 펌프(multidrug resistance pump, MDR)라 불린다. MDR 펌프는 황색포도상구균 등의 그람양성세균, *Escherichia coli*(*E. coli*), *P. aeruginosa* 등 그

람 음성세균 뿐만 아니라, 진균인 *Candida albicans*, 원충인 *Plasmodium falciparum* 등도 가지고 있다.

항생제 내성 기전 검색법

세균의 내성 여부를 알아내기 위해서는 broth dilution method, agar diffusion method와 E-test를 사용하고 있다. 내성 기준을 알아내기 위해서는 extended spectrum beta-lactamase(ESBL)의 경우는 double disk synergy test(DDS)로, 투과도와 배출정도를 측정하기 위해서는 세포 내로 이동된 각각의 항생제 양을 측정하며, 변형 효소의 활성을 측정한다. 또한 내성 관련 단백질에 결합하는 항체를 이용한 검색 방법, 기존의 broth dilution을 이용한 기기 이용 방법 등이 개발되고 있다. 내성 관련 유전자의 존재를 polymerase chain reaction (PCR)을 이용하여 검출하는 방법에는 real time PCR, multiplex-PCR, random amplified polymorphic DNA PCR, PCR- ribotyping 등이 있다.

식품위해요소로서 MRSA

2008년 원인이 알려진 식중독 중 60.8%는 *Salmonella* spp., *S. aureus*, pathogenic *E. coli* 등에 의한 세균성 식중독으로 이 중 *S. aureus*는 환자 수 기준 세균성 식중독 발생 원인 2위를 차지하고 있다. *S. aureus*는 병원감염의 주요 원인균으로 *S. aureus*의 항생제 내성문제는 주로 병원감염에서 중요하게 다루어져 왔으나, methicillin resistant *S. aureus*(MRSA)가 동물과 식품에서 발견됨에 따라 식품안전의 차원에서도 위해인자로 인식하고 있다. MRSA란 penicillin 분해효소에 저항성을 갖도록 개

발된 항생제인 methicillin에 내성을 나타내는 *S. aureus*를 말한다. MRSA는 유전자의 특징 및 전파 경로를 바탕으로, 크게 병원을 기반으로 하는 HA-MRSA(health care-acquired MRSA), 지역사회를 기반으로 하는 CA-MRSA(community-associated MRSA), 가축을 기반으로 하는 LA-MRSA(livestock-associated MRSA) 3가지로 구분된다. 병원 내 감염을 통한 항생제 내성 *S. aureus*는 주로 penicillin, methicillin, vancomycin 등에 내성을 나타내는데 이중 가장 문제가 되는 MRSA는 병원감염이 주원인이거나 1990년대 후반부터는 지역사회에서 자연 발생한 MRSA(CA-MRSA)가 전 세계적으로 출현하고 있으며 우리나라의 경우 지역사회에서 발생한 MRSA의 25%가 CA-MRSA로 보고된 바 있다. 이는 CA-MRSA가 지역사회에 MRSA를 전파하는 공급원이 될 수 있음을 보여주는 것으로 이에 대한 관리가 필요함을 시사한다.

앞에서 언급한 바와 같이 동물 및 식품은 사람으로 MRSA를 전이시키는 병원소 또는 매개체 역할을 할 수 있으므로 보건 관점에서도 중요하다. 동물에서의 항생제 내성 발생은 항생제 사용과 관련된 것으로 생각되는데 항생제를 사용한 농장이나 동물에서 상대적으로 높은 항생제 내성이 관찰되어 항생제 사용과 항생제 내성 간의 관계를 간접적으로 증명한 연구가 보고되고 있다. 신규 개발된 항생제 사용 후 나타난 신종 내성균은 항생제 사용이 내성균 출현의 원인이며, 농장과 직접 접촉이 없는 인근 지역 거주자에서 내성균 검출은 환경을 통해 내성균 전파가 가능하다는 결과로 풀이된다.

지금까지는 가축 사육단계에서 MRSA는 돼지 농장 농부들과 도살장 작업 인부에서 주로 검출되어 식품 위해요소가 아니라 작업 위해요소 정도로 인

식되어 왔으나, 최근에는 MRSA가 식품에서도 위해 요소가 될 수 있다는 의견이 점차 확산되고 있다. MRSA는 가축 및 애완동물에게까지 상재균화되어 나타나기도 한다. 또한 축수산식품은 식품 유통망을 타고 각 지역으로 빠르게 이동되므로 축산식품이 MRSA에 오염된 경우 그 전파속도는 지역사회 MRSA의 전파속도보다 매우 빠를 것으로 예상된다. 식육은 MRSA의 오염원으로서 충분한 가능성을 가지고 있으며 임상과 비임상을 총괄하는 항생제 사용 및 내성률 관리가 필요하다.

식품 중 MRSA 검출 현황

식품을 대상으로 한 MRSA 실태조사 연구는 매우 제한적으로 수행되어 왔으나 현재까지의 연구 결과에 따르면 유통식품의 MRSA 오염실태는 아직까지는 심각한 수준은 아닌 것으로 추정된다. 2003~2008년 유통식품을 대상으로 한 모니터링에

서는 총 1,789건의 검체에서 220주의 황색포도상구균이 분리되었으며 이 중 2주(1%)가 MRSA로 최종 확인되었으며 이는 조사 대상 유통 축산물의 0.1%에 해당한다(Fig. 1). 축산물 도체의 경우 2003~2008년 사이에 실험된 총 2,748건의 검체 중 소에서 9건, 돼지에서 4건, 닭에서 3건으로 총 16건이 분리되어 0.6%의 검출률을 보였다. 축산물은 생으로 섭취하는 경우가 드물며 대부분 가열 조리하여 섭취하므로 MRSA가 실제로 섭취될 가능성은 매우 낮은 것으로 여겨진다. 그러나 소고기나 생선회 등 생으로 섭취가 가능한 육류나 김밥 등 제조 과정에서 사람에게 의해 오염될 가능성이 높은 식품을 통해 실제로 식품을 통한 MRSA에의 노출이 가능하므로 이에 대해서는 적극적인 주의와 관리가 요구된다.

항생제 내성과 위해평가

MRSA를 포함한 항생제 내성균의 위험을 관리하

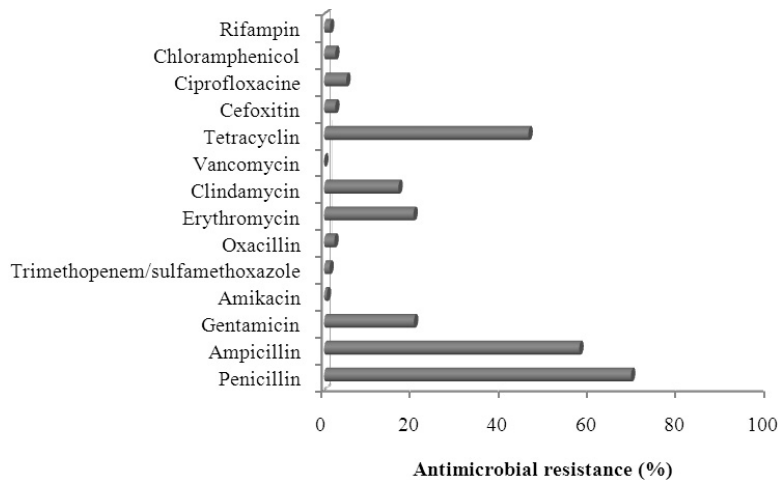


Fig. 1. Antimicrobial resistance profiles of *S. aureus* isolated from domestic retail foods (Hwang IG *et al*, Safe food, 5(1), 26-75, 2010)

기 위해서는 지금까지의 내성균의 유무에 의한 판정에서 나아가 보다 체계적이고 과학적인 방법에 의한 접근이 필요하다. 항생제 내성 위해평가는 식품 섭취로 인해 사람에게 노출되는 항생제 내성균의 양과 빈도에 영향을 미치는 일련의 사건을 평가·확인하고, 노출에 따른 부작용 정도를 설명하기 위하여 과학적 근거에 의한 접근법을 제공한다. 항생제 내성균의 식품 가공 및 유통 관련 안전 관리 방안 수립을 위해서는 각 단계별 오염률 변화 및 이를 이용한 정량적 인체노출평가 모델을 개발해야 하는데, 항생제 내성 위해분석은 미생물학적 식품안전 위해분석의 특수한 형태이므로, 미생물학적 위해평가를 위한 일반 원칙 및 미생물 위해관리 일반 원칙을 적용할 수 있다. 미생물 위해평가 결과는 식품의 안전관리 시스템 및 식품에서 미생물 기준, 규격설정에 활용할 수 있으며 위해관리자가 정책을 결정할 때 판단자료로 활용할 수 있어 식품안전 연구에 널리 적용되고 있다. 특히 과학에 기초한 식품안전관리 전략 개발 시 농장에서 식탁까지 개념을 포함하도록 FAO/WTO에서 권고하고 있다. 미생물에 대한 노출 정도를 평가하기 위해서는 소비시점에서 단위 식품 중 미생물 오염률, 오염수준 또는 미생물 수에 대한 정보가 필요하며 미생물의 경우 원료에서 가공 단계로 진행됨에 따라 오염률과 수가 변화됨을 고려해야 한다. 즉 식품 섭취 시 식품에 노출되는 미생물의 실질적인 양을 평가하는 과정으로 식품의 원료수송, 가공, 포장, 운반 등 물리적, 화학적 변화에 따라 미생물의 변화를 고려하여 실질적인 미생물의 양을 산출하게 된다.

항생제 내성 위해평가 역시 위험성 확인(hazard identification), 노출평가(exposure assessment), 위험성 결정(hazard characterization), 위해결정(risk characterization)의 4단계로 수행된다. Codex 항생

제 내성 특별위원회가 제시하는 항생제 내성 위해평가 시 고려사항은 다음과 같다. 항생제와 그의 특성, 미생물과 내성 관련 정보, 생산전후 단계 위험성 영향 인자, 불확실성 및 다양성 분석 등을 고려하도록 제안하고 있다. 이와 같이 항생제 내성 위해평가의 경우 최종 위해평가까지 고려할 사항이 매우 다양하므로 적절한 정보가 제공되지 않는 경우가 많음을 염두에 두어야 한다. 최근 Codex 항생제 내성 특별위원회에서 식품유래 항생제 내성균의 위해분석 지침을 제시한 바 있다. 이는 식품섭취를 통해 노출되는 항생제 내성 미생물의 빈도와 양에 영향을 주는 사항들을 설명하고 평가하기 위한 투명하고 과학적인 접근법을 제공하는데 주목적이 있으며 인체노출 시 부작용의 규모와 심각성을 설명하는데 활용될 수 있다. 항생제 내성 위해평가에는 다양한 정보가 필요하며 자료의 정확성, 한계, 모순, gap이 명확히 제시되어야 한다. 모니터링 및 감시 프로그램, 임상연구, 항생제 사용자료, 내성 미생물의 특성연구자료, 항생제의 특성연구자료 등을 위해평가에 활용한 수 있다. 다음의 Fig. 2는 노출과 질병을 연결하는 여러 가지 모델링 접근법을 제시하고 있다. 노출에 근거하여 특정 식품유래 질병의 발생건수를 결정하는 것은 항생제 감수성 미생물 위해평가와 유사하나 다음의 사항에 차이점이 있다. 항생제 내성 미생물이 갖고 있는 병원성의 잠재적 증가와 관련된 항생제가 처방된 환자에서의 선택효과가 위해평가에 반영되어야 한다. 항생제 내성 위해평가의 결과는 미생물 위해평가와 같이 질병에 초점을 두지만, 항생제 내성 위해평가는 특히 항생제 내성 미생물에 의한 질병에 초점이 맞추어져 있어 관련 데이터가 확보되지 않을 경우 진정한 의미의 항생제 내성 위해평가 수행은 어려움이 있다.

내용요약

이상과 같이 식품안전의 측면에서 항생제 내성의 발생 및 기전과 식품위해인자로서의 MRSA 그리고 항생제 내성 위해평가기술에 대해 살펴보았다. 항생제 내성은 이제 의료분야 뿐만 아니라 식품안전에서도 중요한 이슈로 인식되고 있다. 지금까지 관련 산업에서 항생제 사용과 식품 중 항생제 내성균 모니터링에 기반 한 release assessment 중심으로 연구가 되어 왔다면 앞으로는 위해평가 기술을 이용한 과학적 평가 중심의 연구가 이루어져야 할 것이다. 항생제 내성에 대한 위해평가는 국민건강

및 보건의 차원에서도 필수적이지만 안전한 식품의 생산을 위해서도 중요한 역할을 하게 될 것으로 전망된다.

이용분야

본 기술은 항생제의 비임상적 사용으로 인해 발생된 식품유래 항생제 내성 미생물의 위해 관리를 목적으로 국가 및 안전관리 주체에 과학적 정보를 제공하는데 사용가능하다. 잠재적으로 항생제 내성의 발생과 전파에 기여할 식품유래 미생물 위해

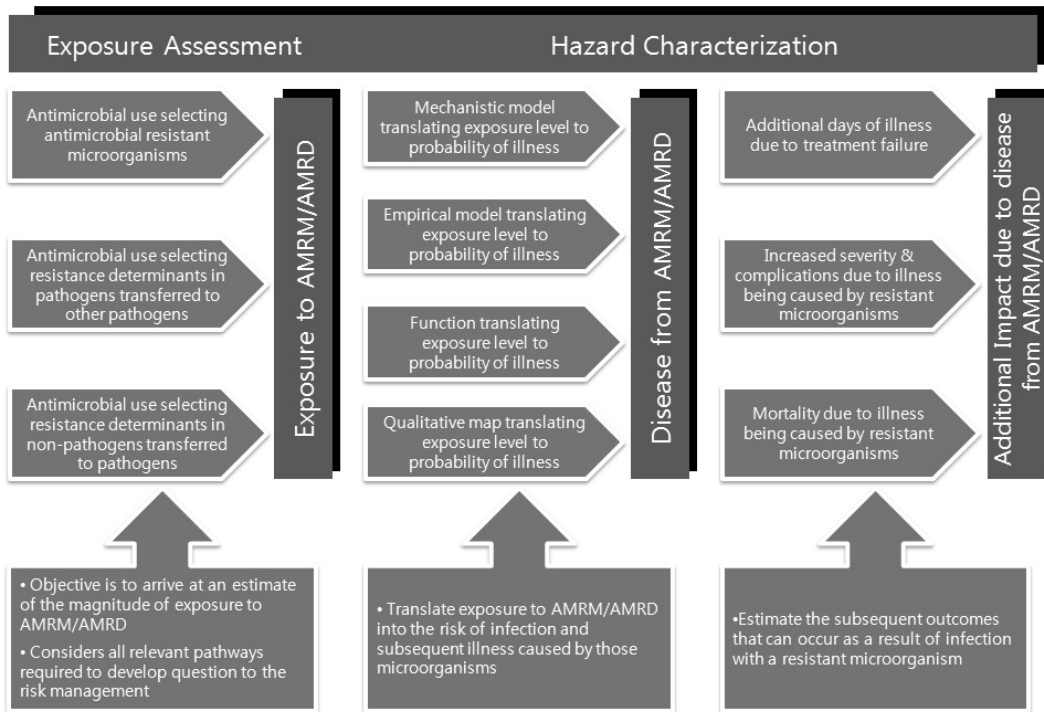


Fig. 2. Example of modeling approaches for hazard characterization and exposure assessment in antimicrobial resistance–Risk assessment (Codex Alimentarius Commission, Ad Hoc intergovernmental task force on antimicrobial resistance, Jeju, Korea, 2009)

요소가 존재하는 지점과 환경의 영향을 과학적으로 분석함으로써 식품 안전분야의 신속검출 및 제어 기술을 적용하기 위한 로드맵을 제공하는데 이용될 수 있을 것이다. 한편 식품유통 전 과정에 걸쳐 모든 개입 가능 단계와 관련된 위해도를 산출하여 적극적으로 제어기술과 연계함으로써 항생제 내성 미생물 및 내성인자를 최소화, 억제하여 위험을 감소시키는데 활용할 수 있을 것으로 전망된다.

신기술 동향 분석

앞에서도 언급한 바와 같이 항생제 내성문제는 1990년대 의료분야에서 더욱 심화되기 시작하여 사회적으로도 이슈가 되고 있다. 3세대 cephalosporins 등에 대해 저항성이 증가되고 있고 보건학적 측면에서 인구 집단 중 환자가 증가하는 추세이며, 식품 공급망 자체가 항생제 내성인자를 전파시키는 원인 중 하나임이 밝혀짐에 따라 최근에는 항생제 내성이 식품안전의 측면에서도 중요하게 다루어지고 있다. 지금까지 진행되어 온 모니터링 연구와 함께 항생제 내성의 발생기전, 전파 및 항생제 내성 위해 평가 등의 신기술을 접목한 연구가 시작되고 있어 앞으로 많은 발전이 기대된다.

● 참고문헌 ●

1. 김현정, 박용호, 구민선, 항생제 내성과 위해평가, *Safe food*, **5**(2), 14-19, 2010
2. 송재훈, 주은정, 항생제 내성의 위기: 현황과 대

- 책, *J Korean Med Assoc*, **53**(11), 999-1005, 2010
3. 이연희, 항생제 내성기전, *미생물과 산업*, **28**(2), 29-34, 2002
4. 정석찬, 가축 및 축산물의 주요 항생제내성 실태 조사 및 인체노출 영향 평가 모델 구축, *국가항생제내성안전관리사업 연구보고서*, 2009
5. 황인균, 곽효신, 윤상현, 식품위해요소로서의 메치실린 내성 황색도상구균, *Safe food*, **5**(1), 26-35, 2010
6. Center for Disease Control and Prevention, Why is antibiotic resistance a food safety problem?, <http://www.cdc.gov>, 2011. 5. 20
7. Codex Alimentarius Commission, Ad Hoc intergovernmental task force on antimicrobial resistance, Jeju, Korea, 2009
8. Newell DG, Koopmans M, Verhoef L, Duizer E, Aidara-Kane A, Sprong H, Opsteegh M, Langelaar M, Threlfall J, Scheutz F, van der Giessen J, Kruse H, Food-borne diseases—the challenges of 20 years ago still persist while new ones continue to emerge, *Int J Food Microbiol*, **139**, S3-S15, 2010
9. WHO, 10 facts on antimicrobial resistance, <http://www.who.int>, 2011. 5. 20

김 현 정 공학박사

소 속 : 한국식품연구원 안전성연구단
 전문분야 : 위해평가(chemical/microbiological risk assessment)
 E-mail : hjkim@kfri.re.kr
 T E L : 031-780-9271