

새로운 패러다임이 요망되는

동물용 항균제 대체제(AGPs)

지난 6월 27일부터 28일까지 제주도 한화 리조트에서 열린 2013동물자원과학회 연합 학술발표대회에서도 어김없이 사료첨가용 동물용 항균제(AGPs) 대체제와 관련된 학술 논문의 구두발표와 포스터 전시가 있었다.

전세계적으로 AGPs는 사용금지되고 생균제를 포함한 대체물질의 발굴과 실제 적용과 관련된 연구가 활발하게 진행되고 있어 우리나라에서도 이러한 동향에 부응하려는 것은 당연한 순리라고 할 수 있다.

그러나 이번 발표에서도 제시된 논리를 살펴보면 국제적으로 진행되고 있는 AGPs 대체제 논리와는 상당한 거리감이 있는 것을 볼 수 있어 연구자들의 세상을 보는 시각(패러다임)의 전환이 요망되고 있다.

국내에서는 동물용 항균제는 필요악이고, 대체물질은 구원투수인 것처럼 논리를 전개하는 것이 전형적인 기본유형이면서 마치 진실에 접근하는 것처럼 공식화되는 경향을 나타내고 있다.

동물용 항균제의 내성과 잔류에 대한 전문성이 부족하고, 국제적인 동향을 정확하게 파악하지 못하고 있는 연구자들이 우리가 얼마나 우물안 개구리식의 논리를 전개하고 있

는지를 모르는 대표적인 사례의 하나로 지적되고 있다.

국내 여건 상 단순히 동물용 항균제와 일당 증체량과 사료효율을 위주로 비교하여 대체물질로서의 가능성 여부를 판정하려는 것은 AGPs 대체제를 항균성물질 내성감소를 비롯해서 분자생물학적 차원으로 접근하면서 다각도적인 해석을 필요로 하고 있는 시험결과를 제시하고 있는 선진 축산국가의 다국적 기업의 동향과는 상당한 차이를 나타내고 있어 향후 사고방식의 전환이 요망되고 있다. 따라서 본고에서는 본 주제와 관련된 최신의 동향을 정리해서 제공함으로써 독자들의 이해를 돕고자 한다.

1. 동물용 항균제의 특성

동물용 항균제는 현재 대규모화된 축산에 있어서 가축의 건전한 성장이나 생산성의 향상에 있어서 동반자라고 해도 과언이 아니나 축산식품생산의 자재로서의 측면도 있기 때문에 인체용의약품과는 다른 측면에서의 주의가 필요하다.

인체용의약품은 투여된 사람의 안전성에



이 인 호
전 식품의약품안전처
국가항생제내성 안전관리사업
전문위원

유의하는 것이 중심인데 반하여, 동물용의약품은 투여된 동물의 안전성 외에도 생산된 축산물의 안전성에 충분히 주의하지 않으면 안된다. 즉, 축산물에 잔류되는 일이 발생되지 않도록 약물이 최대허용한계치(MRL) 이상으로 잔류되지 않도록 해야 한다. 이 잔류성은 인체용의약품에서는 고려할 필요가 없는 것이지만, 특히 동물용항균제에서는 크게 중요한 사항이다.

이러한 동물용 항균제의 특성때문에 잔류에 대한 기준 강화와 관리를 위해 QIA뿐만 아니라, 식약처 축산물기준과에서도 동물용 항균제는 주사제나 산제를 막론하고 잔류허용기준 설정과 관련된 조건을 충족시켜야 허가를 지속할 수 있게 하고 있다.

그러나 현재 대동물과 개를 비롯한 소동물에서 임상수의사들이 많이 사용하고 있는 인체용의약품은 잔류와 관련된 어떠한 과학적 증거자료가 없음에도 불구하고, 예전부터 관행적으로 적용외 사용(Extra-label Uses)을 하고 있어 수의사처방시대를 맞이하여 앞뒤가 맞지 않는 현상이 지금 이 순간에도 벌어지고 있다.

식용동물에서의 적용외 사용(Extra-label

Uses)에 대해서는 미국의 식품의약품국(FDA의 연방규칙집 제21장(이하 CFR530, 2008)에는 식품의 안전성을 위협할 가능성이 있기 때문에 예후가 나쁘면 예상되는 동물에서의 적용외 사용은 피하고, 승인을 얻은 경우에만 허가하는 것이 기재되고 있고, 안이하게 행해서는 안된다.

식용동물에서의 적용외 사용의 경우에는 수의사는 충분히 과학적으로 타당한 휴약기간 연장을 출하제한기간지시서에 기재해야 한다.

또한 환축의 상태에 따라서 간장이나 신장 등에 있어서 약물대사능력이 저하될 가능성이 있기 때문에, 예를 들어 적용외 사용은 아니더라도 식용동물에 동물용의약품을 사용하는 경우에는 수의사는 사용금지(휴약)기간의 연장을 구하는 경우도 있다.

이상과 같이 식품의 안전을 지키기 위해 수의사에 부과되는 역할은 중요하지만, 일본에서는 적용외 사용이나 병상태에 합당한 동물용의약품의 사용금지(휴약)기간연장의 판단자료가 되는 정보는 지금까지 그다지 제공되고 있지 않다.

2. 잔류동물약품의 영향

동물용의약품은 대상동물에 투여된 후 소화관이나 투여부위로부터 흡수돼 체내에 분포되고 대사되어 대사물(Metabolites)로서 또는 주변화체 친화합물 그대로 오줌이나 분변으로 배설 돼 체내로부터 시간의 경과와 함께 소실된다. 우유나 계란으로 이행하는 물질도 있다. 친화합물이나 대사물이 대상동물의 생체내의 거대분자와 공유결합해서 결합 잔류(Bound residues)로 되고, 체내에 장기적으로 잔류하는 물질도 있다.

이러한 물질에는 약리작용이나 독성작용을 지니는 것도 있기 때문에 동물용의약품을 투여한 식용동물유래의 식품이 소비자의 건강에 영향을 미치는 일이 없도록 하기 위한 대책이 필요하다.

사람은 생애에 걸쳐서 식품으로서 축산물을 섭취하기 때문에 잔류없는 안전한 축산물을 공급하는 것은 동물용의약품 사용자나 생산자가 항상 망각해서는 안되는 중요한 과제이다.

항균제가 식품 중에 잔류함으로 인해 사람에서의 영향은 주로 독성학적인 평가가 중심이었지만, 최근 잔류하는 항균제의 사람에서의 영향으로서 항균제가 주목되고 있다. 잔류동물용항균제의 사람의 장내세균총에서의 영향으로서는 대사활성의 변화, 내성형태의 변화, 정착화 저항능력(장벽효과)의 변화, 균수와 구성균총의 변화가 있다.

그러나 현시점에 있어서 잔류항균약의 사람의 장내세균총에서의 영향을 충분히 반영하는 시험방법은 제시되고 있지 않다. 동물용항균제가 식품중에 잔류함으로써 사람에게 있어서 약제내성균의 출현이나 사람의 장내세균총에서의 영향이 고려되기 때문에 EU, 미국, 또는 VICH 등에서 이러한 문제를 풀러는 미생물학적 안전평가를 모색하고 있다.

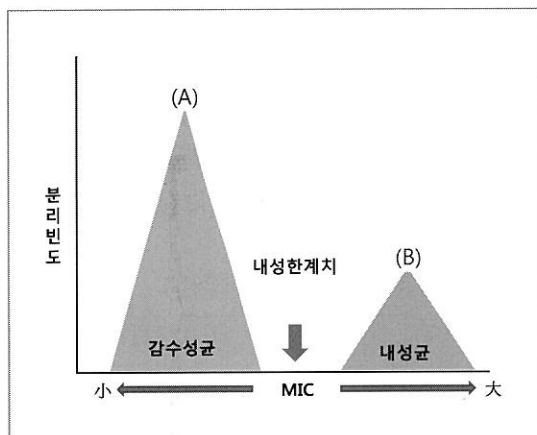
식용동물에 투여된 동물용의약품의 식품중의 잔류 및 동물용의약품을 투여한 동물유래의 식품을 섭취하는 사람의 안전성을 확보하기 위해 국제기구나 행정기관이 위험평가와 위험관리를 실시하고 있다.

3. 약제내성과 내성균

세균, 바이러스, 기생충 등의 감염증을 치료하기 위해 유효한 약제에 의한 치료에 대해서 유효성이 발견되지 않는 경우에 그 감염증의 원인이 되는 병원체가 그 약제에 대해서 내성을 나타낸다고 한다. 약제내성은 넓은 의미에서는 미생물뿐만 아니라 사람을 포함한 동물(항암제, 마취제, 진통제 등)에도 사용되지만, 본고에서는 세균의 약제내성은 소위 항균성물질에 대한 내성에 대해서 한정하고자 한다.

약제내성균은 항균성물질에 저항성을 나타내는 세균이다. 약제내성은 원래 그 약제의 작용부위를 지니지 못하는 자연내성(Intrinsic resistance)과 후천적으로 그 작

용부위의 변이나 내성유전자의 획득에 의해서 내성으로 되는 경우에 해당되는 후천적 내성(Acquired resistance)이 있다. 항생물질을 생산하는 세균은 자기가 생산하는 항생물질로부터 몸을 지키기 위해 저항하는 기구를 보유하고 있다. 현재까지 발견된 내성유전자의 일부는 이러한 세균종에 유래하는 것으로 알려지고 있다.



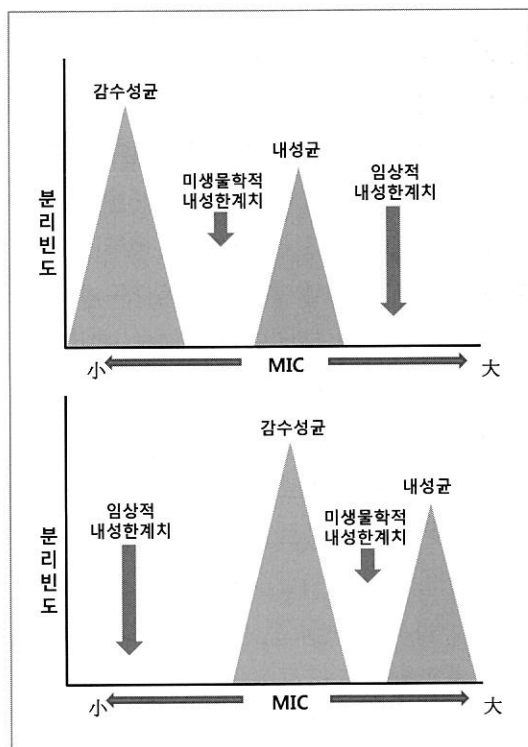
<그림 1> 최소발육저지농도(MIC)에 기준한 세균의 분포

약제내성은 절대적인 개념이 아니라 항균성물질의 농도를 높이면 세균은 사멸한다. 세균이나 약제의 종류에 기준해서 내성한계치(브레이크포인트)가 설정되고, 그 이상의 최소발육저지농도(MIC)를 나타낸 주를 내성균이라 하고 있다(그림 1). 그러나 항균성물질은 적절한 농도로 치료되지 않으면, 개체에 악영향을 미칠 가능성이 있다.

항균성물질제제(항균약)는 생체 내에서 여러 가지 대사를 받거나 조직이행성이 다르기 때문에 미생물학적 내성한계치를 기준으로

항균약을 결정해도 임상효과가 인정되지 않는 경우가 있다. 그래서 높은 확률로 치료효과가 기대되는 MIC가 임상적 내성한계치로 결정되고 있다. 내성한계치의 결정기준이 다르기 때문에 미생물학적 내성한계치에 의해 내성으로 나타나는 것이 항균제 치료에서 유효한 경우도 있다.

그러나 수의영역에서는 PK 및 PD에 관한 기초성적이 불충분해서 임상적 내성한계치를 설정하는 단계에 이르지 못하고 있기 때문에 전적으로 미생물학적 내성한계치가 채용되고 있다.



<그림 2> 미생물학적 내성 한계치와 임상적 내성한계치

4. 항균약요법에 있어서 약물동태의 활용

가. 항균약의 체내동태

병원균의 대량증식부위에 염증반응이 일어나고, 이것이 전신반응으로서 나타나면 감염증으로 진단된다. 염증반응의 결과 혈액이 세균증식부위에 모이고, 백혈구가 병원균을 탐식해서 생체를 방어한다. 그러나 감염증식의 세력이 강하면 백혈구만으로는 방어하지 못하고 감염증이 진행된다. 이때에 병원균의 증식을 저지하기 위해 백혈구 등의 생체방어기능의 활동을 응원하는 것이 항균약이다.

항균약 만큼 체내동태와 약효가 상관하는 약군(藥群)은 없다. 항균약은 시험관 내에서 높은 항균활성을 발휘해도 투여돼서 충분한 농도로 세균증식부위에 분포하지 못하면 치료의 역할을 다하지 못한다. 감염의 상태에 따라서는 세균증식부위에 분포되는 항균약이 될 수 없는 항균약이 있어 병원균이나 병상에 따른 약제선택이 필요하다.

① PK/PD모델의 도입

약물요법에 체내동태(PK)와 약력학(PD)을 융합시킨 PK/PD모델해석법이 도입되었다. 이 이론에서는 약의 체내동태와 약리작용을 조합시켜서 모델화하여 약효의 경시변화를 정량적으로 예측한다. 약의 작용양식이나 기전에 의해 약군(藥群)에 여러 수확모델이 개발되고, 시험관 내 시험이나 동물을 사용한

기초시험과 임상시험에 의해 검증돼 각 약군에서 모델해석법이 확립되었다. 이러한 검토가 진행 중인 항균약의 경우에는 항균약의 최소발육저지농도(MIC)를 사용한 모델 비의존형의 해석법이 적용되고 있는 것이 많은 연구에서 인식되고 있고, 그 결과, 1990년대에 항균약의 사용법이 크게 변화였다.

② 농도의존형 항균약과 시간의존형 항균약

PK/PD모델 해석이전에는 항균약을 사용하는 경우는 ‘혈중농도를 계속해서 최소발육저지농도(MIC)의 2배로 되도록 항균약의 투여계획을 세우는 것’으로 지시했다.

〈표 1〉 항균약의 작용양식과 PK/PD지표

농도의존형 항균약	시간의존형 항균약
스트렙토마이신	벤질 페니실린
겐타마이신	아목시실린
아미카신	클록사실린
토브라마이신	세팔렉신
다노플록사신	세프티오퍼
엔로플록사신	세파피린
마보플록사신	클로람페니콜
디플록사신	에리스로마이신
사리플록사신	틸미코신
메트로니다졸	시라스로마이신
콜리스틴	이소길초산티어리신(틸베로신)
옥시테트라사이클린	클린다마이신
클로르테트라사이클린	설파디아진
독시사이클린	설파톡사졸
아지스로마이신	트리메토프림
반코마이신	

그러나 현재는 항균약은 농도의존형 (Concentration dependent)과 시간의존형 (Time dependent)으로 분류해 각각의 분류에 따른 사용법이 지침으로 나오고 있다.

농도의존형 항균약은 투여후의 최고 혈중 농도가 높은 만큼 또는 흡수속도가 빠른 만큼 약효가 높고, 시간의존형 항균약은 혈중농도가 MIC이상의 시간대(%라 긴만큼 약효가 높게 된다. 시간의존형의 경우는 혈중항균약 농도를 MIC보다 높여도 약효는 변하지 않는다는 것도 증명되고 있다. <표 1>은 대표적인 항균약을 농도의존형과 시간의존형으로 나누어서 나타냈다.

5. 맺으며

사료용 AGPs를 사용금지 시키려는 가장 큰 이유는 동물용 항균제의 잔류와 내성과 관련된 소비자들의 불안감 해소라고 할 수 있다. 동물용 항균제는 사용을 장기간 중지한다고 해서 내성문제가 모두 해결되는 것이 아니다. 이미 환경을 통해 내성유전자는 이미 본지를 통해 소개한 바 있는 공통내성(Co-Selection) 현상으로 인해 계속해서 유지되고, 생존을 위한 진화를 계속해 나가는 특성을 나타내고 있기 때문에 동물용 항균제 내성과 잔류와 관련된 패러다임의 전환이 요망되고 있는 것이다.

이번 제주 학술발표대회에서 보듯이 국내에서 AGPs대체물질로 제시되는 성분들이

아직 산업적으로 이용되기에는 역부족이라고 할 수 있는 성분들이 주류를 이루고 있다. 선진축산국가 수준의 논리와 연구결과가 발표되는 것도 아니고, 실제로 축산현장에서 적용이 가능한 논리가 제시되는 것도 아닌 수준의 발표결과를 가지고는 국제 경쟁력의 확보란 더욱더 요원할 수밖에 없는 공허한 메아리에 불과하다고 할 수 있다.

이제는 국내에서도 AGPs대체물질이라면 일당증체량과 사료효율뿐만 아니라 AGPs내 성균을 실질적으로 감소시키는 것을 과학적으로 증명할 수 있는 시험결과를 제시할 수 있도록 대학의 연구 종사자들의 사고방식이 전환되어야 한다. 이미 1990년대 초반부터 선진 축산국가에서는 이러한 논리를 반영한 실제 시험결과가 발표되면서(Newman, 1993), 현재는 전 세계적으로 배포되는 교재에도 이러한 내용이 실리고 있다는 것을 알고 국내 연구자들은 각성을 할 필요가 있다.

국제화 시대에는 국제적 수준의 연구수준과 동향을 파악하기 위한 필사적인 노력을 기울이도록 패러다임의 전환을 해야지, 현재의 국내 사정만을 중요시하여 현장이 요구하는 것도 아니요, 학문적으로도 선진국 수준이라고 하기에는 역부족인 AGPs대체물질 관련 연구는 그 의미의 반감도 급속히 가속화될 수밖에 없다는 것을 강조드리면서 본고를 마치고자 한다. 