

시사이슈

항생제 오남용의 심각성(2)

저자 **최혁재**

경희의료원 예제팀장
약학정보원 학술자문위원

개요

항생제 내성은 항생물질의 변화, 유출 및 대사경로의 변형 등 여러 경로를 통해서 비교적 짧은 시간에 발생한다. 미국에서도 항생제 내성균에 의한 사망자 발생이 AIDS(Acquired Immune Deficiency Syndrome)로 인한 사망자 수를 초과하였고, 국내에서도 MRSA(메티실린 내성 황색포도상구균, Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus) 감염 발생이 연간 3천명 이상, 이로 인한 사망자 수가 1천여명인 것으로 나타났다. 이는 직접적인 사회경제적 비용의 증가로도 이어지게 된다. 이러한 내성은 외용 항생제에 의해서도 발생할 수 있으며, 결국 세균 간 내성 전파로 인한 다제내성균의 출현으로 이어지게 된다.

키워드

항생제 내성, 다제내성균

1. 항생제 내성의 위험성

(1) 항생제 내성의 발생

항생제 과잉처방의 문제는 결국 내성발생의 확률이 높아진다는데 최대 위험이 있는 것이다. 항생제를 사용하게 되면 대부분의 해당균주는 죽지만, 항생제에 저항성을 가진 극소수의 균주가 살아남아 우세집락을 형성할 가능성은 늘 존재한다. 따라서 항생제의 안전한 사용습관 중 첫 번째는 처방받은 기간 동안 정확한 복용을 통해 해당 균주에 대한 정균작용(bacteriostatic action)에 그치는 것이 아니라 분명한 살균작용(bacteriocidal action)을 할 수 있도록 해야 하는 것이다. 항생제의 공격을 받은 세균은 보통 다음과 같은 기전에 의해서 내성을 획득하는 것으로 알려져 있다. 이외에도 별도의 생화학적 대사경로를 개발하거나 자연적으로 내성을 얻는 경우도 있다.

1) Drug inactivation or modification

: 항생물질을 화학적으로 불활성화시켜 내성을 획득한다.

포도상구균(Staphylococcus Aureus)를 비롯한 몇몇 세균들은 β -lactamase를 분비하여 베타락탐(β -lactam)계 항생제의 고리 구조를 파괴함으로써 항생제의 활성을 없앤다. Aminoglycoside 변환효소는 acetyl기(N-acetyltransferases), phosphoryl기(O-phosphotransferases), adenylyl기(O-nucleotidyltransferases)를 항

생제의 $-NH_2$ 및 $-OH$ 기에 도입, 치환시켜 항생제의 활성을 없앤다. 클로람페니콜(chloramphenicol)은 CAT(Chloramphenicol AcetylTransferase)에 의해 클로람페니콜의 2개의 수산기에 acetyl-CoA로부터 유래된 아세틸기가 공유결합된다. Plasmid 상에 존재하는 CAT 유전자는 다수의 그람-양성 및 음성 세균에서 발견되고 이중 가장 문제가 되는 것이 장티푸스의 원인균인 Salmonella enteritica serovar Typhi의 내성이다.

2) Alteration of target site

: 항생제가 작용하는 표적부위를 변형시켜 내성을 획득한다.

항생물질은 특정 효소나 세포내 특정부위를 표적으로 하기 때문에 이들의 특성이 바뀌게 되면 내성을 갖는다. 예를 들면, 페니실린(penicillin) 내성 균주는 페니실린의 결합 부위인 페니실린 결합 단백질(Penicillin Binding Protein, PBP)이 변형되어 페니실린에 대한 내성을 갖게 된 것이다. 또한 몇몇 미생물들은 23S rRNA를 변형시켜 에리스로마이신(erythromycin)과 클로람페니콜이 라이보솜에 결합하는 것을 억제하여 내성을 갖는다. 장구균(enterococci)은 글리코펩티드(glycopeptide)계 항생제인 반코마이신(vancomycin)과 타이코플라닌(teicoplanin)의 결합부위인 peptidoglycan pentapeptide 말단의 $-L-Ala-D-GluNH_2-L-Lys-D-Ala$ 을 D-alanine-D-lactate로 변형시켜 글리코펩티드계 항생제에 내성을 갖는다. 결핵균은 DNA-dependent RNA polymerase의 소단위체(subunit)를 바꾸는 돌연변이에 의해 리팜핀(rifampin)에 내성을 갖게 된다. 변이된 DNA-dependent RNA polymerase는 리팜핀에 의해 쉽게 저해되지 않는다.

3) Alteration of metabolic pathway

: 내성을 갖는 생화학적 대사 경로를 개발하여 내성을 획득한다.

몇몇 설파계 항생제 내성 세균(sulfonamide-resistant bacteria)들은 핵산 합성의 중요한 전구체인 엽산(folic acid)의 합성 경로를 더 이상 필요로 하지 않는다. 즉, 내성을 갖는 세균들은 환경으로부터 이미 만들어진 엽산을 섭취할 수 있도록 대사과정을 변형시켜 설파계 항생제에 의해 차단되는 엽산의 합성 경로를 더 이상 필요로 하지 않는다.

4) Reduced drug accumulation

: 항생물질이 세포 내로 들어오면 즉시 세포 밖으로 배출하여 내성을 획득한다.

테트라사이클린(tetracycline)계, 마크로라이드(macrolide)계, 플루오로퀴놀론(fluoroquinolone)계 등의 항생제는 세포질막에 위치해 있는 운반체인 유출 펌프(efflux pump)에 의해 밖으로 배출되기 때문에 항생제 내성 세균은 이들 약제로부터 보호된다. 유출 펌프 중에는 테트라사이클린 내성 유출 펌프의 경우처럼 그 대상이 한정되어 있는 것과 대상이 비교적 광범위하여 특이성이 없는 다제내성(multidrug-resistance)의 특성을 보이는 펌프도 있다. 항생제 유출 펌프는 아미노산의 배열과 물질 수송을 위해 이용되는 에너지원에 의해 5가지 유형으로 분류된다.

- ① The Major Facilitator Superfamily(MFS)
- ② The Small Multidrug Resistance(SMR) family
- ③ The Resistance-Nodulation-cell Division(RND) family

- ④ The Multidrug And Toxic compound Extrusion family(MATE)
- ⑤ ATP-Binding Cassette(ABC) superfamily

이들 중 ABC superfamily만이 에너지원으로 ATP를 이용하는 primary active transporter이고, 나머지 네 가지는 에너지원으로 H⁺이나 Na⁺의 농도 기울기를 이용하는 secondary transporter이다. MFS는 그람-양성 세균에 일반적인 반면, RND family는 그람-음성 세균에 많이 존재한다.

5) Naturally resistant

: 특정 항생물질에 대하여 자연적으로 내성이 획득되는 경우도 있다.

- ① 페니실린 G는 대부분의 그람-음성 세균의 외막을 통과하지 못하기 때문에 이들 세균에서 페니실린 G는 효과가 없다.
- ② 그람-양성 세균인 마이코박테리아(mycobacteria)는 세포벽 외부에 마이콜산 층(mycolic acid layer)을 가지고 있다. 이 마이콜산 층 때문에 많은 약제들이 세포 내부로 통과하지 못하고 내성을 갖게 된다.
- ③ 항생물질의 표적이 되는 구조를 미생물이 가지고 있지 않는 경우가 있다. 예를 들면 마이코플라스마(mycoplasma)의 경우 세균이 갖고 있는 세포벽의 결여로 페니실린에 대해 내성을 갖는다.

※ 항생제의 내성 기전

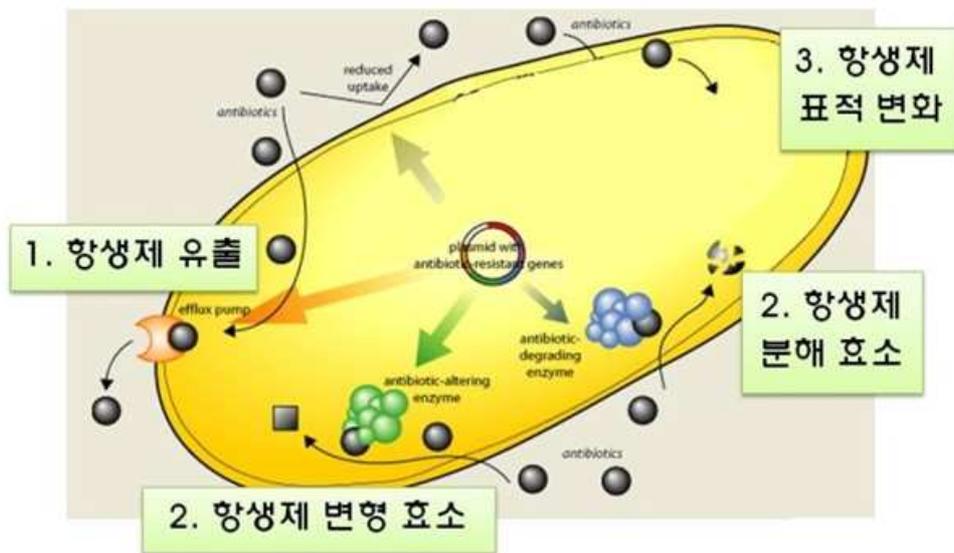


Fig 1. 바이러스 질환에 대한 항생제 복용에 대한 대중의 인식도 (출처 : Purgio Biologics)

(2) 항생제 내성균주 출현의 위험성

위와 같은 내성의 발생은 결국 항생제를 단 일부라도 쓸 수 없는 것으로 만든다는 치명적인 결과를 낳는다. 비교적 철저하게 오남용을 관리한다는 미국에서도 질병통제예방센터(Centers for Disease Control and prevention, CDC)의 보고에 따르면 한해 최소 200만명 이상이 항생제 내성균에 감염되어 질병이 진전되며, 이 중 2만 3천여명 이상이 숨진다는 통계가 나왔다. 미국 내 전문가들의 우려도 이처럼 내성균 전파가 일반화되면 항생제가 발명되기 이전 평범한 감염으로 무수한 사람들이 목숨을 잃었던 시대로 되돌아갈 수 있다는 것이다.

항생제 내성균주 중 대표적인 것으로 알려진 MRSA의 문제는 새로운 치료법마저 무색케 할 정도로 심각해지고 있다. 1996~2006년 사이 국내 병원에서 검출된 황색포도상구균 중 60~80%를 차지할 정도로 MRSA 감염이 보편화되었을 뿐 아니라 이 MRSA 감염 환자는 균혈증으로 진전되기 이전에 이미 급성 신손상을 일으켜 치료를 어렵게 만드는 사례가 많았다는 것이다. 이처럼 MRSA에 의해서 급성 신손상이 발생할 경우 결국 최후의 항생제라 불리는 반코마이신을 사용하여야 하는데, 이럴 경우 반코마이신 자체에 의한 신독성 발생률이 증가하게 되며, 5일 이상 반코마이신을 처방할 경우 그 자체만으로도 신독성 발생에 직접적인 영향을 주기 때문에 치료과정에서 상당한 딜레마가 발생하게 된다. 결국 MRSA와 MSSA(메티실린 감수성 황색포도상구균, Methicillin Sensitive Staphylococcus Aureus)를 비교하였을 때, MRSA 감염에 대한 치료비용이 약 1.3배가 더 높았으며, 사망률도 6.5배가 높고, 입원기간의 연장에 따른 손실 또한 큰 것으로 나타났다. 이것이 전술한 대로 급성 신손상과 직·간접적으로 연계될 경우, 45% 이상의 의료비용이 증가한다는 것이다. <Table 1>에서 볼 수 있는 것 같이 우리나라는 항생제 과다사용으로 인한 항생제 내성발생에 있어서 압도적인 수치를 보여주고 있다.

Table 1. 국가별 항생제 내성률 비교

국가명	내성률(%)				
	MRSA	VRE	IRKN	IRPA	3rdCREC
오스트리아	7	4	1	14	7
벨기에	21	3	0	5	5
체코	13	5	0	17	10
독일	21	9	0	13	8
스페인	25	2	0	18	12
프랑스	22	1	0	18	7
그리스	39	23	49	43	14
헝가리	30	2	0	25	20
이탈리아	37	4	15	22	21
포르투갈	53	24	2	16	7
영국	22	10	0	7	9
호주	34	1	1		
미국	51	74	9	15	2
일본	59				
캐나다	12	2			
OECD 조사국 평균	29.73	11.71	5.92	17.75	10.17
한국(종합병원)	72	31	1	29	21
내성율비교	2.4	2.6	0.2	1.6	2.1

출처 : 2012년 질병관리본부 국정감사자료

한국보건 의료 연구원의 ‘의료관련 감염병 및 항생제 내성 극복을 위한 국가 보건 의료 관리 체계 개선 방안 거시 연구’ 보고에 따르면, 국내에서 22개 병원을 대상으로 4개월간 추적 조사한 결과, 256명의 MRSA 균혈증 환자가 발생하였고, 이 중 약 30%가 결국 사망한 것으로 나타났다. 이를 전체 국내 병원으로 대입하게 되면, 1년 동안 MRSA 균혈증 환자는 약 3천명이 발생하고 이 중 약 1천명이 사망하는 것으로 추산된다. 이는 추정 사망률 33%라는 놀라운 결과를 나타내는 것이며, MSSA 감염에 의한 사망자의 2배를 초과하는 수치이다. 이로 인한 사회경제적 비용 또한 연간 687억 원에 달하는 것으로 보고서에서는 추정하고 있다. 미국에서도 연간 MRSA에 의한 사망자 수는 약 1만 9천명으로 나타났고, 이는 AIDS에 의한 사망자 수인 1만 7천명을 앞지르는 심각한 수치이다.

또한, 경구투여와 주사제 외에도 외용 항생제에 대한 주의경보가 발령되고 있다. 2013년 식약처에서 배포한 ‘피부에 바르는 항생제의 안전사용 매뉴얼’에 의하면, 외용 항생제는 임신부와 태아에 대한 안전성이 확립되어 있지 않으므로 반드시 전문가와 상의하여 치료 상의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 제한적으로 이용하도록 하고 있으며, 수유 중에는 약의 투여를 중단하도록 권장하고 있다. 또한 1세 미만의 영아에게도 간기능이 미숙하므로 되도록 사용하지 않을 것을 권장하고 있다. 그리고 외용 항생제 중 특정 항생제를 과량 사용하거나 장기간 사용할 경우, 이 항생제가 효과를 나타내지 못하는 다른 종류의 세균이나 진균들이 과다하게 증식하는 이른바 ‘균교대 현상’을 불러올 수 있기 때문에 의·약사 등의 전문가와 상의해야 한다고 경고하고 있다.

이처럼 항생제 내성의 발생은 생명에 대한 위협과 함께 의료비용을 포함한 사회경제적 비용의 증가 외에도 새로운 항생제 개발의 가능성을 점차 줄이고 있다. 1983~1987년에 개발된 신규 항생제가 16가지였는데, 2003~2007년에 개발에 성공한 항생제는 그 1/3이 채 안되는 5가지에 지나지 않고, 그마저도 수명이 점차 짧아지고 있다.

2. 다제내성균의 위협

(1) 다제내성의 발생

위에서 언급한 MRSA는 대표적인 다제내성균으로 꼽히고 있다. 다제내성균은 여러 항생제에 대해 동시에 내성을 발휘하기 때문에 항생제 사용의 폭을 극히 제한시키는데, <Fig 2>에서 보이는 6가지의 내성균이 현재 국내에서 법정 지정 감시병원으로 분류된 다제내성균이다.

관계당국에서는 이 6가지의 다제내성균에 대한 대책으로 2011년 1월부터 300병상 이상의 종합병원을 포함한 총 100개 병원을 대상으로 의료관련 감염병에 대한 표본감시사업을 운영하고 있다. 이를 통해 항생제 내성균 표본감시체계의 강화를 역설하고 있지만, 실제로 문제가 되는 것은 감염관리 인력이나 체계가 없는 소규모 병원들에서 문제의 시발점이 발생할 우려가 높다는 것이다. 이 중 가장 보편적인 우려를 낳고 있는 것이 VRE(반코마이신 내성 장알균, Vancomycin Resistant Enterococci)에 의한 슈퍼박테리아의 출현이다. VRE 자체는 감염성도 낮고 치명적인 독성을 발휘하지 않지만, 문제가 되는 것은 병원 내에서 이 VRE가 MRSA를 만나서 반코마이신에 대한 내성을 전파해줄 경우, VRSA(반코마이신 내성 황색포도상구균, Vancomycin Resistant Staphylococcus Aureus)라는 어떤 항생제에 대해서도 감수성이 없는 슈퍼박테리아의 출현을 야기

할 수 있다는 것이다. 이 항생제 내성의 전파는 세균의 운동성을 담당하는 기관인 필리(pili)를 통해 플라스미드라는 유전물질을 전달하여 전파되는 것이 일반적이다<Fig 3>.



Fig 2. 국내 법정 지정 감시병균으로 분류된 다제내성균(출처 : 생로병사의 비밀)

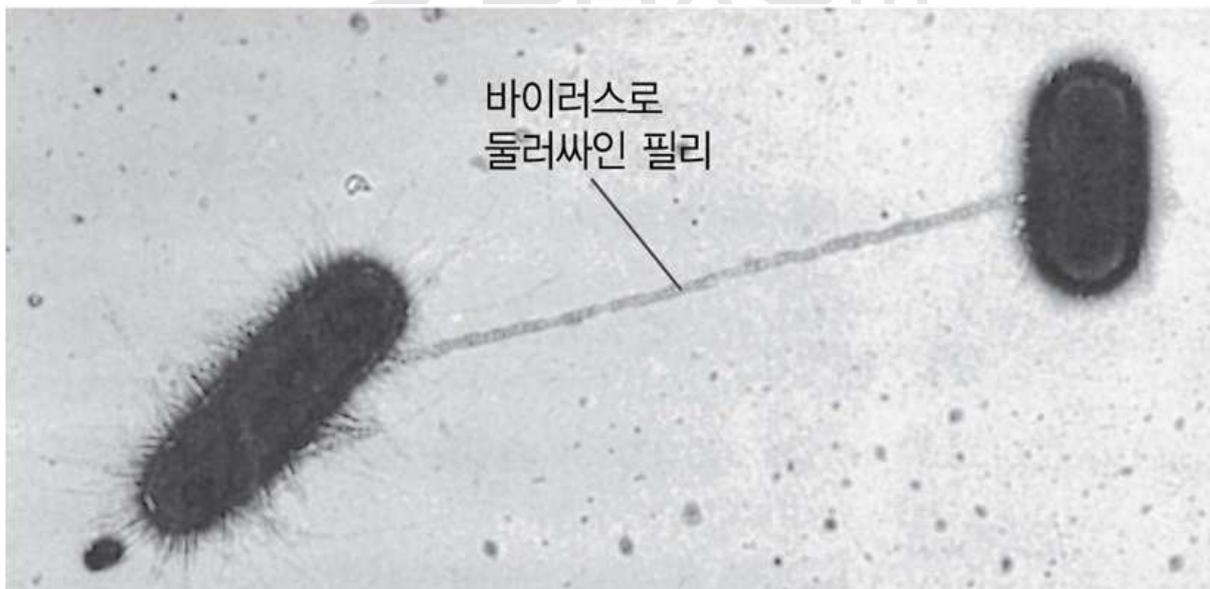


Fig 3. Pili 에 의한 항생제 내성의 전파(출처 : Brock의 미생물학 12th)

다음 호에서는 이러한 다제내성 발생의 메커니즘과 그에 따른 폐해, 병원감염의 위험성 등에 대하여 살펴보기로 한다.

약사 Point

1. 항생제 내성의 발생 및 그에 따른 폐해, 국내외 현실에 대하여 전문가로서 최신 지견을 취득해야 한다.
2. 1차적 건강 상담자로서 항생제 내성 발생을 방지하기 위해, 항생제 오남용에 대한 약사들의 적극적인 대중 교육이 필요하다.

■ 참고문헌 ■

- 1) 병원미생물과 항생물질(김영재 저, 월드사이언스, 2010)
- 2) Brock의 미생물학 12판(Michael T. Madigan 외, 바이오사이언스, 2011)
- 3) 생로병사의 비밀 461회(세균과의 전쟁, 항생제 내성의 공포, 2013년 6월 19일 방영, KBS1TV)
- 4) 메디코파마뉴스, <http://www.emedico.co.kr/news/articleView.html?idxno=19745>
- 5) 메디코파마뉴스, <http://www.emedico.co.kr/news/articleView.html?idxno=16452>
- 6) 메디코파마뉴스, <http://www.emedico.co.kr/news/articleView.html?idxno=20171>
- 7) 닥터W, http://doctorw.co.kr/news/view.php?pd_idx=20221
- 8) 약사공론,
http://www.kpanews.co.kr/article/show.asp?idx=142019&table=article&category=&search=&keyword=항생제&page=1&go_back=1
- 9) 메디칼업저버, <http://www.monews.co.kr/Item/59491/>

