

항생제와 항생제 내성 슈퍼박테리아

신은주

서울여자대학교 항생제내성균주은행

Antimicrobials and Antimicrobial Resistant Superbacteria

Eunju Shin

Culture Collection of Antimicrobial Resistant Microbes, Seoul Women's University, Seoul, Korea

Antimicrobials were one of the great invention of modern era. However, the abuse of antimicrobial both in human and animals has led to a high rate of occurrence of antimicrobial resistant microbes. Disease treatment caused by antimicrobial resistant microbes including superbacteria has emerged as critical issue worldwide. Communication and cooperation among researchers in diverse fields are needed to solve the resistance to antimicrobials. Culture Collection of Antimicrobial Resistant Microbes (CCARM) has taken a leadership role an intermediary among various research fields by providing certified antimicrobial resistant microbes with their information since 1999. CCARM collects antimicrobial resistant microbes from clinical, agricultural animals and products, and environmental fields, and classifies and stores them according to their origins, species and antimicrobial resistance mechanisms. CCARM is performing the roles (collection, deposit, preservation, distribution, service, and consulting) of Biological Resource Center designated by Organisation for Economic Co-operation and Development. (Ewha Med J 2017;40(3):99-103)

Received April 12, 2017

Accepted June 26, 2017

Corresponding author

Eunju Shin

Culture Collection of Antimicrobial Resistant Microbes, Seoul Women's University, 621 Wharang-ro, Seoul 01797, Korea
 Tel: 82-2-970-5825, Fax: 82-2-970-5901
 E-mail: enjunio@swu.ac.kr

Key Words

Antimicrobial agents; Resistant microbes; Superbacteria; Culture collection

서론

현대적 개념의 최초의 항생제는 페니실린(penicillin)이다. 페니실린은 알렉산더 플레밍이 1928년 영국 런던 St. Mary's Hospital (현 임페리얼 칼리지 소속 병원)에서 푸른 곰팡이로 불리는 *Penicillium notatum*과 *Penicillium chrysogenum*가 생산하는 것을 발견했으며, 체인과 플로리가 분리 및 정제했다. 이후 1941년 2월 12일, 영국 옥스포드대학 부속병원에서 세계 최초로 페니실린의 임상 실험에 성공하였고, 이 공적으로 플레밍, 체인, 플로리는 1945년에 노벨 생리학상을 공동 수상하였다. 이후 페니실린은 화학적 합성이 가능하게 되어 인류의 생명을 위협하는 세균 감염의

치료에 널리 사용되게 되었다. 특히 2차 대전 당시 수많은 부상자의 생명을 구할 수 있었다[1]. 페니실린이 치료에 도입된 지 얼마 되지 않았던 1940-50년대는 황색 포도알균(*Staphylococcus aureus*)이 가장 흔한 세균 감염의 원인균이었고 대부분 페니실린에 감수성을 나타내었다. 그러나 페니실린이 사용된 지 얼마 되지 않아 페니실린에 죽지 않는 내성 포도알균이 등장하였다[2,3]. 1960년대에는 반합성 페니실린이, 1973년에는 세파로스포린(cephalosporin)계의 세파졸린(cefazolin)이 개발되어 감염증 치료에 사용되었으나, 곧 전 세계적으로 메치실린(methicillin) 내성 포도알균이 발생하여 문제가 되었다[4,5]. 각각의 항생제는 화학적 구조와 세균에 작용하는 기전이 서로 다르다. 따라서 항생제에 내성을

나타내는 세균의 종류와 내성을 나타내는 범위와 작용 기전도 다양해지고 있다[6].

본 론

1. 항생제의 작용

반대/저항이라는 뜻의 anti와 삶/살아있는 것을 뜻하는 bio를 결합한 항생제(antibiotics)와 좀 더 광범위한 의미의 항균제(antimicrobials)라는 용어가 함께 사용되고 있다. 항생물질이란 모든 생물을 죽이거나 성장을 억제시키는 물질을 일컫는데 이러한 물질로 만든 약을 항생제라고 한다. 예를 들어 세균을 죽이면 항세균제, 바이러스를 죽이면 항바이러스제, 곰팡이를 죽이면 항진균제라고 부른다. 일반적으로는 세균을 죽이는 항세균제를 항생제라고 일컫는다. 처음에는 곰팡이 또는 토양 미생물이 자연적으로 만들어 낸 것을 이용했으나, 현재는 실험실에서 구조를 약간 바꾼

반합성, 또는 완전히 새로운 합성 항생제도 많이 개발되어 사용되고 있다[1]. 항생(균)제들은 종류마다 서로 다른 방법으로 세균이 성장하지 못하거나 죽이는 역할을 한다. 항생(균)제가 항균 효과를 나타내는 기전을 5가지로 요약하면 (1) 세균의 세포벽 합성의 억제, (2) 세균의 세포막 구조와 기능을 변화시키거나, (3) 세균의 단백질 합성을 억제하거나, (4) 세균의 대사 억제 및 (5) 세균의 핵산 대사를 방해하는 등으로 나눌 수 있다(Table 1) [1,4,7].

2. 항생제 내성 기전과 슈퍼박테리아 출현의 문제점

Table 1에서와 같이 항생제가 항균 효과를 발휘하는 필수적인 조건들을 고려하면 세균이 항생제에 대한 내성을 어떻게 얻게 되는지 이해할 수 있다. 만약 항생제가 항생제가 작용점에 도달하지 못하거나 또는 작용점이 아예 존재하지 않거나 변화되어 항생제가 작용하지 못한다면 세균은 내성을 나타내게 된다. 세균은 몇

Table 1. Antimicrobial agents and their target site [8]

Target site	Antimicrobial agent
Cell wall	β -Lactams (e.g., penicillin, cephalosporin, penems, monobactams) Bacitracin Cycloserine Vancomycin
Cell membrane	Colistin Polymyxins Polyenes Amphotericin b Imidazoles
DNA (replication)	Novobiocin Nalidixic acid, quinolone Mitomycin 5-Fluorocytosine
RNA (transcription)	Rifampins
Protein synthesis (translation)	Tetracycline Aminoglycosides Chloramphenicol Macrolides Lincosamide Fusidic acid
Inhibition of metabolic pathway	Sulfonamides Trimethoprim Metronidazole Nitrofurans Isoniazid
Disruption of membrane structure	Polymixin Daptomycin

Table 2. Mechanisms of resistance to antimicrobials [9]

Antimicrobial category	Resistance mechanism
Aminoglycoside	Target modification Decreased permeability Decreased accumulation Enzymatic inactivation
Chloramphenicol	Enzymatic inactivation by acetyltransferase Decreased permeability Active efflux
Glycopeptide	Drug target alteration
β -Lactams	Modification of penicillin-binding protein Decreased permeability β -lactamase production
Macrolides, linezolid and streptogramin	Target modification Decreased uptake and accumulation Active efflux Inactivation
Quinolones	Target (DNA gyrase) alteration Decreased permeability Active efflux
Rifampin	Inactivation of RNA polymerase Drug alteration
Tetracycline	Target modification Decreased permeability Active efflux
Trimethoprim/sulfonamids	Increased production of insensitive dihydrofolate reductase/ dihydrofolate synthase Decreased permeability Active efflux

가지 방법들 중 한 가지 또는 두 가지 이상의 방법으로 효과적으로 항생제에 대항하게 되며, 여러 기전이 동원 될 때 내성의 정도도 증가한다. 세균이 항생제에 대한 내성은 원래 선천적으로 가지고 있는 내재적 내성과 획득 내성으로 구분할 수 있다. 획득 내성은 다시 돌연변이에 의한 내성과 새로운 내성 유전자의 획득으로 나눌 수 있다. 주요 항생제별 내성 발생의 기전은 Table 2와 같다 [1,8-12].

여러 가지 종류의 항생제 개발 덕분에 인류는 세균의 감염으로부터 자유로워진 듯 하였으나 항생제의 오·남용은 세균이 항생제 내성 유전자로 무장하도록 하였으며 그 결과, 기존의 어떤 항생제로도 치료되지 않는 슈퍼박테리아가 출현하게 되었다. 새로운 슈퍼박테리아의 출현 소식은 인류 건강과 보건을 위협하는 두려움이다. 더구나 현대 사회는 교통의 발달로 인하여 사람과 물류의 이동이 증가함에 따라 슈퍼박테리아의 출현은 특정 지역이나 국가에 한정된 문제일 뿐 아니라 전 세계적인 문제로 대두되고 있다 [1,3].

1940-50년대는 페니실린이 연쇄알균(*Streptococcus*)과 포도알균(*Staphylococcus*) 감염증에 특효약으로 사용되던 시기였다. 1960년도에 들어서면서부터 전 세계적으로 내성세균이 출현하기 시작하였다. 1973년에는 세파로스포린 항생제 세파졸린이 개발되었고, 1980년대에는 다양한 세파로스포린 제제와 수백 종의 항생제가 개발되었고 임상에서 실제 사용되었다. 이 시기에 메치실린 내성 포도알균(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)이 출현하여 세계적인 문제가 되기 시작하였다[13]. 1990년대에는 마지막 보루라고 여겨지던 반코마이신 내성 장알균(vancomycin resistant *Enterococcus*)이 출현하였고, 여러 가지 종류의 베타락탐계 항생제를 분해하는 광범위 베타락타메이즈(broad-spectrum beta lactamase)을 생산하는 그람음성균의 발생 빈도가 증가하기 시작하였다[1,6,14]. 세균의 다제내성에는 약제다제내성(multi-drug resistance, MDR), 광범위 내성(extensively drug resistance, XDR), 및 극한 광범위내성(pandrug resistance, PDR)이 있다. 세 가지 계열 이상의 항생제에 내성을 보이는 경우는 MDR, 한 두 가지 계열을 제외한 모든 항생제에 내성인 경우 XDR, 마지막으로 모든 계열의 항생제에 내성을 보이는 경우 PDR 이라고 한다. 다제내성이라 불리는 MDR의 경우 치료가 가능하나 매우 어렵다. 치료 가능한 항생제가 거의 하나도 없는 PDR인 경우는 슈퍼박테리아라고 부른다[7,15]. 현재 전세계적으로 문제가 되고 있는 슈퍼박테리아는 카바페넴에 내성을 갖게 하는 유전자인 뉴델리 메탈로-베타락타마제(New Delhi metallo-beta-lactamase, NDM-1)를 가진 세균이다. 2010년 들어 이 유전자를 가지고 있는 세균을 언론 매체에서는 슈퍼버그라는 이름으로 보도하고 있다. 현재까지 이 유전자는 대장균(*Escherichia coli*)과 폐렴간균(*Klebsiella pneumoniae*)의 일부 균주에서 발견되었으며 수평적 유전자 이동

을 통해 다른 균주 또는 종으로 넘어갈 수 있다. 아직까지 NDM-1을 가진 세균을 죽일 수 있는 항생제는 개발되지 않은 상태이나 기존 약이 듣지 않는 감염에 최후의 수단으로 사용하는 약으로 알려진 폴리믹신계열 항생제 콜리스틴에는 감수성을 보였다[16]. 하지만 2015년 중국에서 항생제 내성 감시 과정에서 콜리스틴 내성 유전자인 *mcr-1*을 가진 세균이 돼지에서 발견되었다. 중국 내에서 가축 전염병 예방을 위해 콜리스틴을 포함한 항생제를 과도하게 사용한 게 원인으로 여겨졌다. 세계 최대의 돼지고기와 닭고기 생산국인 중국에서 콜리스틴 대량 투여를 제한하지 않으면 슈퍼박테리아와 MCR-1이 전 세계적으로 확산되는 것이 불가피할 것이라는 지적이 나오고 있는 가운데 영국에서도 콜리스틴 내성을 가진 세균이 발견되었다. 2016년 12월에는 한국에서도 이 유전자를 가진 세균이 세 사람으로부터 발견되었다고 보고되었다. 이는 슈퍼박테리아가 상상 이상으로 빠른 속도로 전 세계로 퍼지게 되어 항생제를 이용한 감염 대책을 무력화하는 상황이 발생할 것에 대한 심각한 우려를 낳고 있다[17].

3. 항생제 내성 슈퍼박테리아 극복을 위한 노력 및 국내외 동향

항생제 내성의 증가는 항생제의 오, 남용과 밀접한 관련이 있다. 따라서 항생제 내성을 줄이기 위해서는 반드시 올바른 사용 원칙이 지켜져야 한다. 특히 (1) 항생제는 사용하는 목적이 확실한 경우에만 사용하고, (2) 감염 질환에 맞게 사용하여야 한다. 즉 감염의 원인균에 따라 항균제의 선택이 달라져야 하며 무조건 광범위 항생제를 사용하는 것은 지양하여야 한다. 그리고 (3) 투약기간과 양을 지켜야한다. 적절한 양을 투여하지 않거나 투여 기간을 지키지 않고 중단하는 경우, 항균제내성 세균이 발생하도록 유도하거나 내성 세균이 완전히 제거되지 않고 증식하는 결과를 초래하게 된다. 이러한 항생제의 올바른 사용방법을 지켜 나가는 것이 항생제 내성균의 출현을 줄일 수 있는 최소한의 기본 원칙이라고 할 수 있다[1].

하지만 인류가 질병 치료를 위한 항생제 사용을 계속되는 한 세균은 이에 대항하는 새로운 기전을 계속 만들어 나갈 것이다. 이런 것을 전문용어로 선택 압력(selection pressure)라고 한다[11]. 선택 압력을 낮추기 위해서 개개인은 항생제의 사용을 줄이거나 사용하지 않는 노력을 해야 할 뿐 아니라 보건 의료 종사자의 올바른 항생제 사용 교육과 홍보, 항생제 내성 감시체계의 구축, 및 항생제 내성의 발생을 억제할 수 있는 의료체계구축이 이루어져야 한다. 뿐만 아니라 국가적으로 항생제 내성 슈퍼박테리아의 심각성을 깨닫고 이에 대한 대책 마련과 지원을 하는 것이 무엇보다 중요하다 하겠다.

영국 정부가 경제 전문가 짐 오닐(Jim O'Neill)에게 위탁한 '항생제 내성 보고서'에는 매년 70만명이 항생제 내성균에 의해 생명을 잃고 있으며 이대로 항생제 내성의 확대를 해결하지 못한다면

2050년에는 슈퍼박테리아 감염 사망자가 세계적으로 연간 1천만 명씩 발생할 수 있다고 경고하였다. 여기에 덧붙여 신세대 항생제가 개발되지 않는다면 2050년에 이르면 항생제 내성 확산에 따른 세계 각국의 대응 비용이 연간 63조 파운드(약 11경 원)로 치솟을 것으로 전망하였다[5].

“제9회 유럽 항생제의 날”에 공개한 유럽질병통제예방센터(European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC)의 항생제 내성 및 항생제 소비에 관한 최신 EU 전체 데이터에 따르면, 2015년의 항생제 내성은 대부분의 세균에서 계속 증가하였고 특히 폐렴간균의 EU 평균 카바페넴 내성 비율은 2012년 6.2%에서 8.1%로 증가했다고 한다. 카바페넴과 폴리믹신에 대한 내성도 때때로 보고되고 있다. 이 두 그룹의 항생제는 다른 항생제에 내성을 보이는 세균에 감염된 환자의 마지막 치료 옵션이기 때문에 마지막 항생제로 간주되고 있다. 덧붙여 안드레아 암몬(Andrea Ammon) 박사는 유럽에서 폐렴간균의 항생제 내성이 증가하고 있으며, 2015년에 ECDC에 보고 된 분리 균주 중 1/3 이상이 감시 중인 항생제 그룹 중 적어도 하나에 내성을 나타내며, 카바페넴과 폴리믹신에 대한 저항성을 가진 폐렴간균 감염의 출현이 걱정스럽고 치료 옵션이 과거보다 훨씬 제한적이라는 중요한 경고를 했다[18].

미국은 2014년에 항생제 내성 세균 근절을 위한 국가행동계획을 발표하고 항생제 문제를 국가 차원의 의제로 부각하였다. 2016년에 12억 달러의 예산을 배분하였으며 항생제 내성 세균의 특성연구, 진단기기개발, 및 신약개발 연구에 지원하도록 하였다. World Health Organization은 범세계적인 보건 안보의 위협 요소로 급부상한 항생제 내성의 심각성을 경고하며, 작년 세계보건총회에서 항생제 내성 글로벌 행동계획을 채택한 바 있다. 또한 전 세계 항생제 내성 현황을 모니터링하고 신속대응체계를 갖추기 위하여 국제적으로 표준화된 항생제 내성 감시체계인 GLASS(Global Antimicrobial Resistance Surveillance System)를 2015년에 도입하였다[19].

우리나라의 경우 Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) 평균보다 50% 이상 많은 항생제가 처방되고 있고 내성세균 발생률도 최근 7년간 최대 3배 이상 증가한 것으로 나타났다. 즉 항생제 사용량이 아주 많고 내성 발생률도 높은 나라 중 하나이다. 우리나라 정부는 현재 슈퍼박테리아 6종(반코마이신 내성 황색포도알균, 반코마이신 내성 장알균, 메티실린 내성 황색포도알균, 다제 내성 녹농균, 다제 내성 아시네토박터 바우마니균, 및 카바페넴 내성 장내세균속 균종)을 법정 감염병으로 지정하였다. 2016년에는 항생제 내성 문제들을 해결하기 위한 ‘국가 항생제 내성 관리 대책 협의체’를 출범시켰으며, ‘2017-2021년 국가 항생제 내성 관리대책’을 마련 중이다[20].

결론

항생제 내성 문제를 해결하기 위해서는 미생물학, 생화학, 의학, 약학, 및 농축산학자들의 다양한 분야의 협력이 필요하다. 임상, 농축수산, 및 환경에서 유래한 다양한 항생제 내성균의 수집, 내성 세균의 감시 체계구축 및 운영, 내성 기전의 연구, 구조 활성화 연구 및 나아가 새로운 항생제의 개발이 이루어져야 한다. 항생제 내성균주은행(<http://www.ccarml.or.kr>)은 1999년에 과학기술부의 특수연구소재은행으로 시작하여 현재까지 연구소재지원사업(미래창조과학부) 항생제내성균주은행으로 다양한 내성 연구의 구심점 역할을 수행할 뿐 아니라 OECD에서 규정하는 생물자원은행의 역할을 충실히 수행하기 위하여 임상, 농축수산, 및 환경에서 유래한 항생제 내성균들을 수집하거나 기탁받아 이들의 내성 기전을 연구하여 분류하여 현재 약 25,000 균주와 균주의 정보가 보존되어 관리되고 있다. 연구자들에게 필요한 항생제 내성 세균과 이와 관련된 정보를 제공하거나 자문과 실험서비스를 제공하여 항생제 내성 세균 발생 기전과 진화 등의 기초연구, 항생제 내성 발생 방지를 위한 연구, 항생제 내성 세균을 억제할 수 있는 신약 연구의 개발, 신약 대체제 개발, 사용 중지 항생제의 재사용 연구에 기여하고 있다.

References

1. Kang CS. *Antibiotic resistance and countermeasures. Patent* 21 2004;54:37-43.
2. Jevons MP. “*Celbenin*”: resistant *Staphylococci*. *Br Med J* 1961;1:124-125.
3. Jung SS. *Antimicrobial resistance mechanism. Korean J Fam Med* 1995;16:258-271.
4. Song JH, Hsueh PR, Chung DR, Ko KS, Kang CI, Jung SI. *Spread of methicillin-resistant Staphylococcus aureus between the community and the hospitals in Asian countries: an ANSORP study. J Antimicrob Chemother* 2011;66:1061-1069.
5. Ra KT. *The rise of antimicrobial resistance. Global Soc Policy Brief* 2016;20:1-4.
6. Tenover FC. *Mechanisms of antimicrobial resistance in bacteria. Am J Med* 2006;119(6 Suppl 1):S3-S10.
7. Yao DC, Moellering RC. *Antibacterial agents*. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC, editors. *Manual of clinical microbiology*. Washington, DC: American Society of Microbiology; 1999. p.1474-1504.
8. Quintiliani R. *Sahm DE Courvalin P Mechanism of resistance to antimicrobial agents*. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC, editors. *Manual of clinical microbiology*. Washington, DC: American Society of Microbiology; 1999. p.1505-1525.
9. Alekshun MN, Levy SB. *Molecular mechanisms of antibacterial multidrug resistance. Cell* 2007;128:1037-1050.

10. Ramirez MS, Tolmasky ME. *Aminoglycoside modifying enzymes. Drug Resist Updat* 2010;13:151-171.
11. Stokes HW, Gillings MR. *Gene flow, mobile genetic elements and the recruitment of antibiotic resistance genes into Gram-negative pathogens. FEMS Microbiol Rev* 2011;35:790-819.
12. Toprak E, Veres A, Michel JB, Chait R, Hartl DL, Kishony R. *Evolutionary paths to antibiotic resistance under dynamically sustained drug selection. Nat Genet* 2011;44:101-105.
13. Voss A, Doebbeling BN. *The worldwide prevalence of methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Int J Antimicrob Agents* 1995;5:101-106.
14. Rice LB. *Emergence of vancomycin-resistant enterococci. Emerg Infect Dis* 2001;7:183-187.
15. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. *Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. Clin Microbiol Infect* 2012;18:268-281.
16. Nordmann P, Poirel L, Carrer A, Toleman MA, Walsh TR. *How to detect NDM-1 producers. J Clin Microbiol* 2011;49:718-721.
17. Yoon YE. *Superbacteria infection and its countermeasures. BRIC View* [Internet] 2016 Jul [cited 2017 Jun 20];2016-T14. Available from <http://www.ibric.org/myboard/read.php?Board=report&id=2539>.
18. Last-line antibiotics are failing [Internet]. *Medical Xpress*; 2016 [cited 2016 Nov 30]. Available from: <http://medicalxpress.com/news/2016-11-last-line-antibiotics.html>.
19. World Health Organization. *Global antimicrobial resistance surveillance system: manual for early implementation*. Geneva: World Health Organization; 2015.
20. Ryu S. *The new Korean action plan for containment of antimicrobial resistance. J Glob Antimicrob Resist* 2017;8:70-73.