



# Minimising Antibiotic Resistance

명지대학교 생명과학정보학부

이상희 [sangheeleee@mju.ac.kr](mailto:sangheeleee@mju.ac.kr)

## ◎ 심각한 항생제 내성 현황

세균은 크게 그람음성세균과 그람양성세균으로 나뉘는데 병원성 그람음성세균은 요로 감염, 폐렴, 패혈증, 세균성 이질, 장티푸스, 페스트, 장간막 림프절염, 창상감염 등을 일으키고, 병원성 그람양성세균은 균혈증, 심내막염, 수막염, 관절염, 골수염 등을 유발한다. 그람음성세균 치료에 임상적 효능이 있는 페니실린계 항생제인 엠포실린이 처음 소개된 이후, 최근 계속해서 개발된  $\beta$ -lactam 항생제는 이들 균종에 의한 감염증 치료에 광범위하게 사용되어 왔다. 그러나 항생제를 자주 사용하게 되자 이에 내성을 가진 세균을 양산하는 결과를 가져왔다.

그람양성세균이며 화농균인 황색포도상구균(*Staphylococcus aureus*)의 경우 1940년 페니실린(penicillin)이 사용될 당시에는 5%정도가 내성을 나타냈지만 5년 후에 50%, 현재는 전 세계적으로 90% 이상의 페니실린 내성 황색포도상구균(penicillin-resistant *S. aureus*)이 발생하였으며 이들을 치료할 목적으로 개발된 메티실린(meticillin)이 1960년대

에 사용되기 시작한 후 메티실린 내성 황색포도상구균(methicillin-resistant *S. aureus*, MRSA)이 영국에서 발견되었다. 1970년대에는 MRSA가 덴마크, 프랑스, 스위스, 미국 등지에서 급속히 퍼져 심각한 원내감염균(hospital-acquired pathogen)이 되었으며, 현재에도 병원성 미생물 중 해결되기 어려운 문제로 남아 있다. 이와 같이 증가하고 있는 MRSA의 치료에는 반코마이신(vancomycin)이 사용되고 있는데 1996년에 일본에서 처음으로 반코마이신에 내성인 황색포도상구균(vancomycin-resistant *S. aureus*, VRSA)이 발견되었으며 그 후 미국, 프랑스, 홍콩 등 5개국에서 6명의 감염사례가 보고되었으며 이중 2명이 사망하였다. 어떤 항생제에도 죽지 않아 전 세계 의학계를 공포에 몰아넣고 있는 이러한 VRSA를 일명 '슈퍼세균'이라고 한다. 이러한 이유로 심각한 항생제 내성을 줄이는 대책이 절실히 요구되는 현실이다.

## ◎ 항생제 내성을 줄이는 전략

최근의 보고(Lee et al., *Lancet Infect.*

*Dis.* 5, 668-670)에서 언급된, 항생제 내성(antibiotic resistance)을 줄이기 위한 전략은 다음과 같다.

- Reducing antibiotic prescribing
- Using antibiotics sparingly
- New antibiotic developments
- Controlled use of antibiotics in food animals
- Controlled use of antibacterial cleaning and hygiene products
- Education for resistance-control
- 항생제의 과다 사용은 감염균에 대한 선택압(selection pressure)으로 작용하여 그 항생제에 대한 내성을 야기시킨다. 실제로 최근 유럽에서 실시된 조사에 따르면, 서유럽이 다른 지역보다 페니실린 사용이 2배 내지 4배 높았으며 그로 인해서 그 지역 폐렴구균의 페니실린 내성률이 증가되었다. 이처럼 항생제를 과다 사용하는 지역에서는 환자의 건강에 위협을 주지 않는 정도로 사

용량을 감소하면 항생제 내성을 감소할 수 있지만, 영국처럼 이미 항생제의 사용량이 감소된 경우, 더 이상의 감소 효과를 얻을 수 있는지는 의문이다. 즉, 1993년부터 2003년까지 호흡기 감염에 사용되는 macrolides의 사용량을 50% 줄였지만 그 항생제에 대한 내성 빈도는 11-16%로 유지되었지 감소되지는 않았다. 또 다른 예로는, 영국에서 요도감염에 사용되던 sulfonamide의 사용량을 1991년부터 1999년까지 97% 줄였지만 오히려 sulfonamide에 대한 내성률은 39.2%에서 45.8%로 증가하였다. 이는 sulfonamide 내성 유전자가, 사용량을 줄이지 않고 사용하던, 다른 항생제(streptomycin)의 내성 유전자와 함께 존재하는데 기인한다. 항생제에 대한 획일적인 사용량 감소보다는 내성세균에 대한 정확한 내성기전을 토대로 만든 항생제 사용량 감소 전략이 필요하다.

■ 항생제는 종류별로 내성을 유발하는 경향이 다르다. 3세대 cephalosporins은 ESBLs(extended-spectrum  $\beta$ -lactamases)를 생성하는 장내세균(Enterobacteriaceae)의 출현 빈도를 높이지만 fluoroquinolone은 fluoroquinolone 뿐만 아니라 macrolides 및  $\beta$ -lactams에도 내성인 황색포도상구균의 출현을 유발한다. 이러한 이유로 cephalosporins 대신에 piperacillin/tazobactam을 사용하면 ESBLs를 생성하는 내성균의 빈도를 줄일 수 있다. 즉, 적절한 항생제 선택은 항생제 내성을 줄일 수 있다. 항생제의 선택에 있어서 감염균 외에 환자의 장내에 있는 정상세균총(gut flora)의 내성 문제도 고려하여야 한다. 이는 정상세균총이 상황에 따라서 병원성을 획득 할 수 있는 가능성을 항상 갖고 있기 때문이다. 현재 미국에서는 항생제를 순차적으로 사용하는 전략(antibiotic cycling)에 관심을 두고 있다. 즉, 3개월마다 환자 치료에 효과적인 fluoroquinolone, cephalosporin, carbapenem,  $\beta$ -lactam/ $\beta$ -lactamase-inhibitor 순으로 사용하는 전략이다. 항생제 순환 사용은 그 효과에 대한 임상 자료가 부족하고 이미 다제내성(multi-drug resistance)균에 감염된 응

급환자 경우를 제외한 환자를 이러한 방법으로 치료시에는 오히려 다제내성을 유발할 수 있을 뿐만 아니라 정상세균총의 항생제 내성도 야기시킬 수 있음이 보고되었다. 따라서, 다른 종류의 항생제를 순환적으로

plasmid에 존재하며 *sulI*-type complex integron의 기전에 의해서 다른 임상 균주에게로 전파됨이 새롭게 밝혀졌으며 CMY-1에서 CMY-10으로 진화됨을 증명하였다. 실제로 국내 병원의 패혈증, 폐렴,

Table 1: Number of antibiotics in use today and undergoing development so far

Number of antibiotics in use today	Number of new antibiotics undergoing development in phase 2 or later clinical studies*	
	Against multidrug-resistant Gram-positive bacteria	Against ESBL <sup>§</sup> -producing Gram-negative bacteria
Approx. 100	13	2

\* Adapted from data presented by Lee, *PHILICA.COM* Article number 37 (2006).

§ ESBL is extended-spectrum beta-lactamase.

사용하는 것 보다 다양한 조합으로 함께 사용하는 전략(diversity of antibiotic use)이 제시되고 있으며 내성 빈도가 감소되고 있다는 자료가 축적되고 있다. 2 세대 cephalosporin인 cephamycins은 class C  $\beta$ -lactamases의 생성을 유도한다. 이러한 효소는 ESBL이 아닌 것으로 지금까지 인정되고 있어서 이 효소를 생성하는 내성세균을 치료하기 위해서는 3세대 cephalosporins이 사용되고 있다. 그러나 본 연구 결과에서는, class C  $\beta$ -lactamase인 CMY-10의 3차원 구조 분석, 효소 특성 분석 및 3세대 cephalosporins를 분해하지 못하는 효소인 P99의 deletion mutant와의 비교를 통하여, CMY-10이 새로운 class C ESBL이라는 사실을 확증하였다. 3차원 구조분석 결과, CMY-10의 H-10 helix를 포함하는 R2-loop 부위 아미노산 잔기의 deletion이 CMY-10 active site를 확장하였다 (Fig. 1). 이러한 요인으로, 3세대 cephalosporin nucleus의 C7 위치에 존재하는 거대한 bulky oxyimino group이 CMY-10의 활성 부위에 매우 잘 결합하였으며 CMY-10의 3세대 cephalosporins에 대한 분해능(hydrolytic efficiency)이 class A(CTX-M-15), C(GCI) ESBL의 분해능과 유사하였다. 이는 CMY-10이 class C ESBL이라는 새로운 연구 결과임을 의미한다. 또한, *cmY-10* 유전자는 pYMG-1(130 kbp)

요로감염, 담낭염 환자들의 임상균주로 *cmY-10* 유전자가 전파되는 사실도 확인하였다. 상기 환자들의 치료시에 3세대 cephalosporins를 사용한다면 치료 실패와 함께 ESBL 생성 내성세균의 출현을 증가시킬 것이다. 이러한 경우는 carbapenems를 사용한다면 항생제 내성을 최소화 할 수 있을 것으로 사료된다.

■ 세계적 제약회사들이 개발된 신규 항생제에 대해 또 다른 내성세균이 출현한다는 점과 수익이 적다는 이유로 새로운 항생제 개발 프로그램을 축소하거나 폐지하고 있는 추세여서 신규 항생제 개발은 답보상태에 있다. 특히, 병원성 그람음성세균에 대한 항생제 개발이 매우 저조하다 (Table 1). 그러나 인간은 결코 나약한 존재가 아니므로 새로운 작용기전을 갖는 심각한 내성세균에 대응할 항생제를 끊임없이 개발해낼 것이며, 아마도 세균과 인간간의 전쟁은 계속 되풀이 될 것이다. 국내 전체 항생제 수입물량 중 60%가  $\beta$ -lactams인 현 실정에서 심각한 항생제 내성 문제를 해결하기 위한, 새로운  $\beta$ -lactams 개발전략은 두 가지로 제시되고 있다. Penems 이나 carbapenems의 구조를 변형하여 class B  $\beta$ -lactamases에 안정한 항생제를 개발하는 것이나 아직 뚜렷한 성과가 없는 실정이다. 현재 국내 제약회사와 국책연구원에서 개발된 meropenem 변형체는 내성세균에 대한 효과는 좋지만

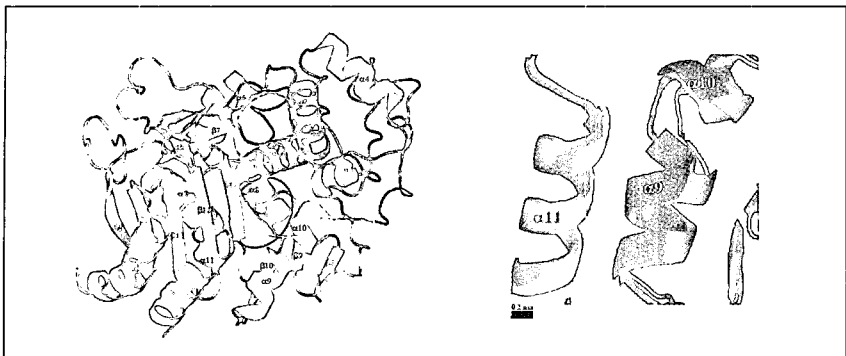


Fig. 1. Overall structure (top panel) of CMY-10 (adapted from Kim et al., *Mol. Microbiol.* 60, 907-916). The enlarged ribbon diagram (bottom panel) of the red circled region (R2-loop) shows the widely opened R2 active site.

인간의 콩팥에 있는 peptidase에 의해서 잘 분해되어 개발이 지연되고 있다. 다음으로 새로운  $\beta$ -lactamase inhibitor를 개발하는 것이다. 기존에 임상적으로 사용되는 inhibitor인 clavulanic acid, sulbactam, tazobactam 등은 class A 와 class D  $\beta$ -lactamase에 작용하지만 class C 와 class B 효소를 저해시키지 못하여 그 사용이 제한적이다. 국외에서는 많은 시도를 하고 있지만 (특히 Merck사에서는 class C와 class A에 동시에 작용하는 inhibitor를 개발 중임) 국내에서는 전무한 실정이다. 새로운 항생제 개발을 위해서는 우선 선도물질(lead compound)을 도출하고 최적화 하여야한다. 새로운  $\beta$ -lactams의 선도물질 도출 및 최적화 기술은 가상탐색기술 (virtual screening) 과 SBDD (structure-based drug design) 등이 있다. 국내에는 아직 초보적 단계이지만 3차 구조가 밝혀진 단백질과 자연계 및 합성 화합물 라이브러리를 이용하여 가상탐색기술로 선도물질을 도출 중이다. 그에 반해 SBDD는 신약의 타겟인 단백질의 3차 구조를 풀어서 그 구조에 적합한 선도물질을 도출한 후 선도물질과 단백질의 co-crystal 구조 분석을 통하여 최적화시키는 것이다. 국내에는 다행히 포항가속기 연구소가 있으며 이를 이용한 SBDD가 선도물질 도출 및 최적화에 큰 가능성을 줄 것이다. 현재 본 연구진은 새롭고 중요한 효소인 CMY-10의 3차 구조(Fig. 1)를 바탕으로 CMY-10 작용을 억제하는 선도물질을

이미 도출하였으며 그 물질의 효능을 시험중이고 이 물질은 현재 간경변증, 언어장애 등을 일으키는 윌슨병(Wilson's disease) 및 pneumonia 환자에게 효과가 있는 물질과 유사하여 그 응용성이 매우 높을 것으로 사료된다.

- 세계적으로 항생제 생산량의 약 50%가 특별한 규제 없이 축산 및 어류양식에 사용됨으로써 식품을 통해 항생제 내성세균에 노출될 위험이 증가되고 있다. 유럽, 미국, 타이완 지역에서는 food animals에 사용되는 항생제에 의해서 인간에서 분리되는 *Salmonella* spp., *Campylobacter* spp., enterococci의 내성 빈도가 증가되었다. 이는 먹이 사슬을 통한 내성 유전자의 전달에 의한 것이다. 따라서, 식품분야에서는 축·수산식품 등에서 병원성 세균의 항생제 내성 모니터링을 통해 내성상태를 감시·조사하며, 식품 등에 잔류할 수 있는 항생제 종류 및 잔류량 모니터링을 실시하고, 축산농가의 항생제 오·남용 실태조사, 육상 및 해상 어류양식장의 항생제 오·남용 실태 및 축·수산·의료환경에서 항생제 내성세균의 분자유전학적 모니터링을 정기적이며 정밀하게 실시하여야 할 것이다. 이를 통하여 축산 및 어류양식에 사용되는 항생제의 종류와 양을 조절하는 전략이 시급한 상황이다.
- 일반 가정에서 많이 사용되는 소독제 중 triclosan은 다제 방출 펌프(multidrug efflux pump)를 갖는 항생제 내성 녹농균의 출현 빈도를 증가시켰다. 내성세균은 세포막

에 존재하는 펌프와 에너지를 이용하여 세포 내부로 들어온 항생제를 방출한다. 녹농균의 경우는 세균내에서 항시 발현되는 MexAB-OprM 펌프가 이에 해당한다. 이 펌프는 세포막에 존재하는 transporter (MexA), 세포 질주변공간(periplasmic space)에 있는 세포 질주변 연결 단백질(periplasmic linker protein, MexB) 그리고 세포외막 단백질(outer membrane channel, OprM)로 이루어졌으며 quinolones, tetracycline, chloramphenicol, trimethoprim,  $\beta$ -lactams,  $\beta$ -lactamase inhibitors 등 여러 항생제를 방출시킨다. Triclosan 같은 소독제의 사용량 증가는 다제내성세균의 빈도를 증가시킬 것임이 분명하다. 특히, 현재 이들의 사용 기준량에 대한 정확한 규정이 없는 실정이다. 이러한 규정의 정립과 항생제 내성을 유발하는 소독제의 사용을 규제하여야 할 것이다.

- 항생제 내성세균의 확산을 방지하기 위해서는 상기 언급된 전략도 중요하지만 정부 각 부처에서 수행하는 적극적인 교육을 통한 대국민 홍보활동과 종합정보망 구축으로 항생제 내성을 저감화를 위한 일반인들의 인식 향상도 중요한 요인이 될 수 있다. 국내 의료계에서도 병리전문가들을 중심으로 '항생제 잘 쓰기 국제연대 한국본부'를 발족하였으며 '세균과의 전쟁'을 선포하였다. 그러나 이 자리에서 그 누구도 내성세균을 이길 수 있다고 장담하지는 못했다. 이 문제는 이제 더 이상 의학계와 세균에 감염된 환자들만의 것이 아니다. 자연스럽게 숨쉬는 공기, 음식을 먹는 즐거움 속에 도사리고 있을지 모를 내성세균의 위협 앞에 피할 수 없는 우리 모두가 함께 싸워 나가야 할 문제이다.

참고문헌

Sang Hee Lee, Seok Hoon Jeong, Sun-Shin Cha, *Lancet Infect. Dis.* 5, 668-670, 2005