항생제 내성과 위해평가

Antimicrobial resistance and Risk assessment

김현정[1]*, 박용호[2], 구민선[1]
Hyun Jung Kim, Yong Ho Park, Minseon Koo

[1]한국식품연구원 안전성연구단, [2]서울대학교 수의과대학 미생물학교실
[1]Food Safety Research Division, Korea Food Research Institute,
[2]Department of Microbiology, College of Veterinary Medicine, Seoul National University

항생제 오·남용으로 발생하는 항생제 내성균은 항생제 감수성균에 의한 감염 대비 치료기간, 사망률, 합병증이 증가하는 등 경제적 손실을 초래하는 것으로 알려져 있다. 항생제 내성은 국내 뿐 아니라 전 세계적인 보건문제로 식용동물 및 작물의 부적절한 항생제 사용은 식품소비를 통한 항생제내성 미생물 및 내성인자의 확산에 주요 잠재적 위해 요소로 작용하므로 식품안전에서도 중요한 이슈로 대두되고 있다. 축산물 중 항생제 내성균 모니터링 및 내성 특성에 대한 연구는 다각도로 진행되고 있는데 주요 식중독 원인 식품 중 하나인 육류 및 육류 가공품의 섭취를 통한 항생제 내성균의 인체노출은 우려되고 있으나 관련 연구 결과는 미흡한 실정이다. 이에 항생제 내성균 노출에 의한 인체건강영향평가를 위해 항생제 내성 위해평가 지침(안)이 Codex를 중심으로 마련되고 있다. 한편 항생제내성 위해평가는 미생물학적 식품안전 위해평가의 특수한 형태이므로, 항생제 내성 위해평가 지침(안)외에 Codex의 미생물 위해평가를 위한 일반 원칙과 미생물 위해관리 일반원칙을 적용 할 수 있다. 본 고에서는 항생제 내성과 내성균의 인체노출평가 시 고려 사항을 소개하고자 한다.

항생제 내성

항생제간의 교차내성(항균 활성 기작이 동일한 항생제 간의 내성 획득)으로 인해 국제적으로 인체와 비인체용으로 항생제 사용을 분리할 것을 권고하고 있으나 의료와 수의분야에서 critically important antimicrobials 목록에 포함된 항생제들이 중복되어 있어 항생제 내성의 위험도 평가와 관리가 필요한 실정이다(표 1).

항생제 내성은 본질적으로 임상적, 비임상적 항생제 사용과 연관되어 있다. 국내 동물용 항생제 사용량은 2002 – 2006년도 기준 1,368,011 – 1,457,808kg 수준이며 이로 인해 발생되는 축산 관련 항생제 내성균은 식품 섭취로 인체

Correspondence to: Hyun Jung Kim
Food Safety Research Division, Korea Food Research Institute 516 Baekhyun-dong, Bundang-gu, Sugnam-si, Gyeonggi-do, 463-746, Korea
Tel: +82-31-780-9271
E-mail: hjkim@kfri.re.kr

<표 1> 의료 및 수의분야 주요 항생제 비교

Critically important antimicrobials in human medicine	Veterinary critically important antimicrobials
Aminoglycosides	Aminoglycosides
Cephalosporins(3rd and 4th generation)	Cephalosporins
Macrolides	Macrolides
Penicillins(natural, aminopenicillins, and antipseudomonal)	Penicillins
Quinolones	Quinolones
Tetracyclines(only tigecycline)	Tetracyclines
Ansamycins	
Carbapenems	
Glycopeptides	
Oxazolidnones	
Streptogamines	
Drug used solely to treat tuberculosis or other mycobacterial diseases	
	Phenicols
	Sulfonamides

출처 : Report of the FAO/WHO/OIE Expert meeting 2007

내 유입되는 경우 항생제 내성을 유발할 수 있다. 축산동물에서의 항생제 사용은 다른 여러 내성 유발 요인들에 비해 상대적으로 실행 가능한 예방 대책을 수립할 수 있다. 지속적인 항생제 사용량 감소 노력을 통해 국내 축산물 중 항생제 내성율은 낮아지고 있으나 2006년도 식약청 연구결과 육류 분리 대장균 기준 테트라싸이클린 내성율 81.22%, 황색포도상 구균 페니실린 내성율 75%로 높아 축산식품 섭취에 의해 항생제 내성균에 노출될 가능성을 배제할 수 없다.

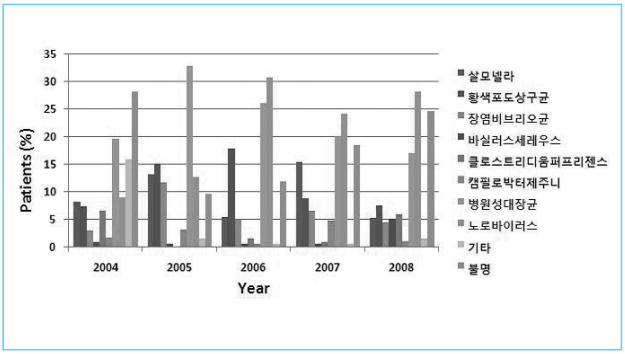

그림 1. 식중독 원인균 통계
(출처 : 식중독 통계시스템, 식품의약품안전청 2009)

2008년 원인이 알려진 식중독의 60.8%는 살모넬라, 황색포도상구균, 병원성대장균 등에 의한 세균성 식중독으로 식중독의 주요 발생 원인이며(그림 1), 육류 및 육류 가공품은 주요 식중독 원인 식품 중 하나로 축산 식품에 오염된 항생제 내성균의 인체노출평가 모델의 개발이 필요함을 시사한다.

항생제 내성 위해평가

항생제 내성 위해평가는 식품 섭취로 인해 사람에게 노출되는 항생제 내성균의 양과 빈도에 영향을 미치는 일련의 사건을 평가 및 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 오염율 변화 및 이를 이용한 정량적 인체 노출평가 모델 개발이 필요하다. 항생제 내성 위해분석은 미생물학적 식품안전 위해분석의 특수한 형태이므로, Codex의 미생물학적 위해평가를 위한 일반 원칙(CAC/GL30) 및 미생물 위해관리 일반원칙(CAC/GL63)을 적용할 수 있다. 항생제 내성 위해평가 역시 위험성 확인(Hazard identification), 노출평가(Exposure assessment), 위험성 결정(Hazard characterization) 및 위해결정(Risk characterization)의 4단계로 수행된다. Codex 항생제내성 특별위원회(2009)가 제안하는 항생제 내성 위해평가 시 고려사항은 다음과 같다. 항생제와 그의 특성, 미생물과 내성 관련 정보, 생산전후 단계 위험성 영향 인자, 위험성 전달, 인체 부작용, 식품 매트릭스 효과, 민감도 분석, 불확실성 및 다양성 분석 등이 제안된 고려사항이다. 이와 같이 항생제 내성 위해평가의 경우 최종 위해평가까지 고려할 사항은 매우 다양하므로 적절한 정보가 제공되지 않는 경우가 많음을 염두에 두어야 한다. Codex 항생제 내성 특별위원회의 지침(안) 작업 이전에 수행된 항생제 내성균에 대한 위해성 평가로는 미국 US FDA에서 개발한 플루오르퀴놀론 위해성평가 모델이 있다. 이로부터 플루오르퀴놀론 내성 캠필로박터 오염 닭고기의 국내 소비량, 국내에서 사육된 육계로부터 플루오르퀴놀론 내성 캠필로박터로 인한 인체건강영향을 추정 가능하다.

미생물 위해평가

미생물 위해평가는 식품에 존재하는 미생물의 위해요소를 확인하고, 위해미생물이 식품에 노출되고 이를 섭취할 가능성과 섭취로 인해 위해 영향이 일어날 가능성을 정량적으로 평가하는 과학적인 과정이다. 미생물위해는 위험성확인, 위험성결정, 노출평가, 위해도결정과 같은 4가지 단계에 의해 평가된다. 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 FAO/WTO의 권고사항으로 과학에 기초한 식품안전관리 전략 개발 시 농장에서 식탁까지 개념(Farm to Table)이 명시되어 있다(그림 2). 노출을 평가하기 위해서는 소비시점에서 단위 식품 중 미생물 오염율, 오염수준 또는 미생물 수에 대한 정보가 필요하며 미생물의 경우 원료에서 가공 단계로 진행됨에 따라 오염율과 오염도가 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.

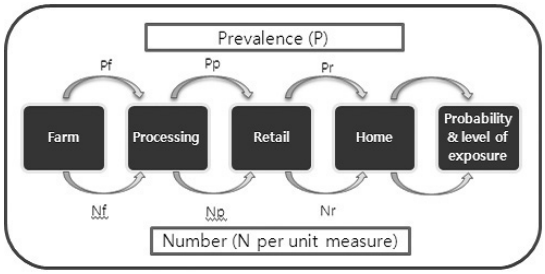

그림 2 생산-소비단계 노출평가에 대한 개념 모델
(출처 : Guideline of WHO/FAO 2008)

가공 이후 모델

식품 가공 이후의 환경은 저장, 유통, 소매단계, 판매, 상업시설/가정에서의 조리 등을 포함한다. 이와 관련하여 미생물 노출 빈도와 수준에 영향을 미칠 수 있는 인자는 다음 표 2와 같다. 제시된 바와 같이 매우 다양한 인자가 미생물 노출 수준에 영향을 미치며, 소비단계에서 관련 식품, 조리 공정이 다양하며, 물리적 배치의 측면에서 작업공정에 차이가 있으며, 숙련도, 작업 시간 등에 차이가 있어 가공 이후 모델은 매우 복잡한 특성이 있다. 또한 모델링에 필요한 정보가 제한적이다. 그러나 작업에 어려움이 있는 만큼 가공 이후 미생물 노출 모델에 대한 연구 필요성은 매우 높고, 특히 교차오염이 중요한 노출 경로일 경우 이에 대한 체계적인 연구결과는 노출모델을 개선하는데 큰 도움이 될 것이다.

<표 2> 미생물 노출 수준에 미치는 가공 이후 환경 영향인자 예시

인자	예시
온도	냉장온도, 조리식품의 냉각온도 등
제품 조성	pH, 수분활성도, 보존료 등
생물학적 인자	변패 또는 기타 미생물
시간	준비 시간 등
교차오염	육류로부터 살모넬라 교차오염 등
표면 생존율	표면에서의 생존율 등
세척	세척 효과 등
폐기	변패된 재료의 폐기 결정

출처 : Guideline of WHO/FAO 2008

증식예측

미생물은 화학적인 위해요소와는 달리 외부적 환경요인에 따라 계속적으로 성장하거나 사멸할 수 있으므로 식품 내에 존재하는 미생물의 실질적인 양을 예측하기 위해서는 다양한 조건에서 미생물의 성장, 사멸을 예측할 수 있어야 한다. 이 때 예측모델(Predictive model)을 통해 미생물 성장 및 사멸을 예측할 수 있는 자료는 미생물 노출평가 시 반드시 고려되어져야 할 자료이다. 예측미생물학은 다양한 환경 상태에서 미생물의 성장, 사멸 등을 예측할 수 있는 모델을 연구하는 학문으로 수학적 매개변수를 이용하여 결과를 정량적으로 표현할 수 있다. 개발된 모델을 활용하면 연구되지 않은 환경적 인자에 따라 미생물의 성장 및 사멸을 예측할 수 있다. 이 때 모델디자인, 데이터 수집 및 분석, 평가 및 확인, 적용의 과정이 필요하며 수집된 데이터를 분석하는 과정

에서 수학적 개념이 도입되고 목적에 맞는 모델을 선정해야 한다.

성장예측모델의 경우 미생물 성장을 1차 반응으로 간주하는 것이 가장 간단한 모델로 미생물 증식은 유도기와 안정기를 무시하면 지수함수를 이용하여 쉽게 산출할 수 있다. Logistic, Gompertz, Richards, Schunute, Stannard 모델 등은 미생물 성장을 sigmoidal 곡선으로 나타내며 이 중 Gompertz 모델이 가장 널리 사용되고 있다. Baranyi 모델은 이론모델에 가까운 모델로 유도기 원인을 이해하고 세포의 생리적 상태와 같은 새로운 개념을 도입한 모델이다. 2차 성장예측모델은 1차 모델의 변수에 대한 환경인자(온도, pH, 수분활성도)의 영향을 나타낸다. Square root type 모델, arrhenius type 모델, modified Arrhenius 또는 Davey 모델 그리고 polynomial 또는 response surface 모델 등으로 구분할 수 있다. Square root type 모델은 비증식율(specific growth rate)에 대한 환경변수의 상대영향을 계산하기 위하여 무차수 증식 인자를 사용한다. 증식인자는 pH, 수분활성도, 온도의 함수로 표시된다. Polynomial 모델의 매개변수에 대한 최적값을 결정하는데 multiple linear regression을 사용하며 data에 대한 최적값만으로 매개변수를 결정하게 된다. (표 3)

<표 3> 1, 2차 성장예측모델 (예시)

■ Gompertz equation

$L(t)=A+MPDExp\{-Exp[-B(t-M)]\}$

$L(t)$: the log count of bacteria at time t
A : the initial level of pathogen
MPD : the asymptotic amount of growth at t increases indefinitely
M : the time at which the pathogen growth rate is maximum
B : the growth rate at M

■ Baranyi model

$Ln(n)=\ln(n_0)+\mu_{max}An(t)-Ln(1+(\exp(\mu_{max}An(t))-1)/(\exp(A))$

μ_{max} : maximum specific growth rate
A : maximum level of increase ($\ln(n_\infty/n_0)$)

■ Square root: gamma model

$\mu=\mu_{opt}\Upsilon(T)\cdot\Upsilon(pH)\cdot\Upsilon(A_w)$

$\Upsilon(T)=[(T-T_{min})/(T_{opt}-T_{min})]^2$

$\Upsilon(pH)=[(pH-pH_{min})(pH_{max}-pH)/(pH_{opt}-pH_{min})(pH_{max}-pH_{opt})]$

$\Upsilon(A_w)=(A_w-A_{wmin})/(1-A_{wmin})$

■ Polynomial model

$$Log(\mu)=a+\sum_{i=1}^{n}b_ix_i+\sum_{i=1}^{n}\sum_{j=1}^{n}b_{ij}x_ix_j$$

$$Y=a+b_1X_1+b_2X_2+\ \dots\ b_nX_1^2+\ \dots\ +b_iX_i^2+\ \dots\ +b_vX_1X_2+\ \dots\ +b_zX_iX_j$$

a, $b_{1,2,\dots,z}$: model parameters
$X_{1,2,\dots,i,j}$: variables

출처: Bulletin of Food Technology 2009

확률위해평가

위해평가 결과를 안전관리에 적용하기 위해서 평가 결과의 불확실성이나 정량화에 대한 구체적인 설명이 필요하게 됨에 따라 기존의 대푯값(예컨대 평균값)을 이용하는 결정적 방법(deterministic method)이 갖는 불확실성과 획일성이 평가의 한계점으로 지적되면서, 통계적으로 다양성을 반영할 수 있는 확률적 개념의 위해평가가 수행되고 있다. 확률 위해평가는 평가 시 사용된 각 인자들의 불확실성까지 고려하는 방법이다. 확률론적 해석방법은 입력된 인자들의 불확실성이 고려되고 평균, 중간, 고위험수준에 대한 위해 결과를 확보할 수 있으며, 각 결과의 가능한 분포범위와 반복되는 시뮬레이션 결과를 통해 최악의 경우에 대한 예측도 가능하므로 위해를 기반으로 한 보다 정확한 안전정책 결정에 사용될 수 있다. 특히 미생물 위해는 환경 조건에 따라 미생물이 증식 또는 사멸하게 되므로 보다 동력학적인 예측이 필요한 분야이다. 몬테카를로 시뮬레이션은 확률위해평가를 수행하기 위한 가장 보편적이며 정확한 기술이다. 결정적 방법은 주로 평균값 또는 최악의 경우를 가정하는 단일 추정값을 이용하는 반면 몬테카를로 방법은 적어도 하나 이상의 인자에 대해 단일값이 아닌 분포를 적용하여 @Risk 프로그램과 같은 컴퓨터 솔루션으로 연산하는 방법으로 적용된 분포의 수많은 값들을 각각 대입하여 노출분포를 얻게 된다. 미생물 노출평가 또는 위해평가에 확률적 모델을 적용한 예는 전 세계적으로 다양하다(표 4).

제언

국내의 경우 항생제 내성균, 내성율 및 역학조사를 위한 항생제 내성 FoodNet 구축 연구가 지속적으로 수행되고 있으며 올바른 항생제 사용을 유도하고 항생제 내성률을 감소

시키기 위한 다각적인 노력이 지속되고 있다. 식품안전 분야에서는 항생제 내성균 모니터링 뿐 아니라 식품을 통한 항생제 내성균의 인체노출평가 모델 연구에 대한 필요성이 제시되고 있다. 필요한 모든 정보를 반영하는 고도 위해평가(Complex risk assessment)는 관리범위 설정, 실제 행정 조치 등 관리수행을 위해 필수적이나 정확한 안전관리 옵션을 제공하기 위해서는 앞에서 살펴본 바와 같이 많은 시간, 비용, 정보가 필요하다. 지금까지 제안된 항생제 내성 위해평가(안)에서 고려되어야 하는 정보 중 많은 부분에 data/knowledge gap이 존재한다. 따라서 막대한 시간과 자원이 투입되어야 하는 고도평가 이전에 검토단계 또는 일반평가 단계의 위해평가를 수행함으로써 위해평가 연구 방향을 설정할 필요가 있다. 위해평가 시 과학에 기반 한 정보 수집 및 논리 수립 과정에 분석되는 data/knowledge gap은 추가 연구가 필요한 분야를 제시하므로 이를 활용하면 향후 연구 방향을 설정하고 안전관리를 위한 자원 배분 원칙을 설정하는데 도움이 될 것으로 사료된다. 현재 지속적으로 수행되고 있는 항생제 내성연구와 함께 여러 단계의 위해평가 연구가 병행됨으로써 항생제 내성에 대한 효율적인 안전관리 방안이 도출되기를 기대한다.

<표 4> 식품안전연구에 확률 모델 적용 예

식품	병원균	국가	참고문헌
칠면조	*Salmonella* spp	프랑스	Quantitative risk assessment of human salmonellosis from the consumption of a turkey product in collective catering establishmenst, Int. J. Food Microbiol., 80:17-30 (2003)
육류	*Camplylobacter*	네델란드	Risk-based standards for *Campylobacter* in the broiler meat chain. Food Control, 19:371-381 (2008)
치즈	*Staphylcoccus aureus*	스웨덴	Quantitative microbial risk assessment exemplified by *Staphylococcus aureus* in unripened cheese made from raw milk. Int J. Food Microbiol., 78:155-170 (2002)
즉석섭취 육제품	*Listeria monocytogenes*	호주	*Listeria monocytogenes* in ready-to-eat meats in Australia. Food Control, 20:1058-1062 (2009)
생닭	*Campylobacter* spp.	스웨덴	Quantitative risk assessment of thermophilic *Campylobacter* spp. and cross-contamination during handling of raw broiler chickens evaluating strategies at the producer level to reduce human campylobacteriosis in Sweden. Int J. Food Microbiol., 121:41-52 (2008)
조개	*Vibrio parahaemolyticus*	태국	Quantitative modeling for risk assessment of *Vibrio parahaemolyticus* in bloody clams in southern Thailand. Int J. Food Microbiol., 124:70-78 (2008)
가금류	*Campylobacter* spp.	벨기에	Quantitative risk assessment of *Campylobacter* spp. in poultry based meat preparations as one of the factors to support the development of risk-based microbiological criteria in Belgium. Int J. Food Microbiol., 111:149-163 (2006)
닭	*Salmonella*	미국	A quantitative risk assessment model for *Salmonella* and whole chickens. Int J. Food Microbiol., 93:231-247 (2004)
우유	*E. coli* O157	영국	Quantifying exposure to Vero-cytotoxigenic *Escherichia coli* O157 in milk sold as pasteurized: A model-based approach. Int J. Food Microbiol., 131:95-105 (2009)
김밥	*Staphylcoccus aureus*	한국	Microbial risk assessment of staphylococcal food poisoning in Korean kimbab. Int J. Food Microbiol., 116:332-338 (2007)
김밥	*Staphylcoccus aureus*	한국	Modeling the level of contamination of *Staphylococcus aureus* in ready-to-eat kimbab in Korea. J. Food Prot., 69:1340-1346 (2006)

참고 문헌

1. 곽효선, 식품에서 항생제 내성균 관리를 위한 국제 동향. Safe food, 3:20-25, 2010
2. 구현옥, 임채미, 강현미, 조창호. 축산식품 중 유해물질의 독성 및 위해성평가 관리 모델 구축 연구. 국립수의과학검역원 보고서 2006
3. 국제식품규격위원회. 항생제내성에 관한 정부 간 특별위원회. Accessed Dec. 2, 2009, http://codex.mohw.go.kr
4. 권기성, 황인균, 곽효선, 박종석, 김미경, 이근영, 고영호, 변주선, 임형근, 이건욱. 식품 중 식중독균 항생제 내성 모니터링. 식품의약품안전청 연구보고서, 2005
5. 권기성, 황인균, 곽효선, 강윤숙, 김미경, 한정아, 이근영, 고영호, 조정화, 이지원, 김규헌, 최윤정. 식품 중 식중독균 항생제 내성 모니터링. 식품의약품안전청 연구보고서, 2006
6. 김소현, 박용호. 항생제 내성과 식품 안전. Safe food, 3:30-36, 2008
7. 김현정, 식품안전에서 예측미생물학의 이용, Bulletin of Food Technology, 22:339-348, 2009
8. 식중독 통계시스템, 식품의약품안전청 2009
9. 이종경, 곽노성. 식품 안전 관리를 위한 미생물 위해 평가. 식품 과학과 산업. 37:61-71, 2004
10. 우동식. 농식품의 오염물질 안전성 평가 및 관리 방안. 농식품안전 학계 워크샵, 2009
11. Bahk GJ, Hong CH, Oh DH, Ha SD, Park KH, Todd EC. Modeling the level of contamination of staphylococcus aureus in ready-to-eat kimbab in Korea. J. Food Prot., 69:1340-1346, 2006
12. Bemrah N, Bergis H, Colmin C, Beaufort A, Millemann Y, Dufour B, Benet JJ, Cerf O, Sanaa M. Quantitative risk assessment of human salmonellosis from the consumption of a turkey product in collective catering establishmenst, Int. J. Food Microbiol., 80:17-30, 2003
13. Clough HE, Clancy D, French NP., Quantifying exposure to Vero-cytotoxigenic Escherichia coli O157 in milk sold as pasteurized: A model-based approach. Int J. Food Microbiol., 131:95-105, 2009
14. FAO. Food Safety Risk Analysis. Part I. An overview and frameowrk manual. Provisional edition. FAO/WHO, Rome, Italy, 2005
15. FAO/WHO. Examples of risk assessments for food safety policy analysis. FAO/WHO Regional Conference on Food Safety for the Americas and the Caribbean. FAO/WHO, San Jose, USA, 2005
16. Joint FAO/WHO/OIE Expert Meeting on Critically Important Antimicrobials. Report of the FAO/WHO/OIE Expert meeting. FAO, Rome, Italy, Nov, 2007
17. Lindqvist R, Lindblad M. Quantitative risk assessment of thermophilic Campylobacter spp. and cross-contamination during handling of raw broiler chickens evaluating strategies at the producer level to reduce human campylobacteriosis in Sweden. Int J. Food Microbiol., 121:41-52, 2008
18. Lindqvist R, Sylven S, Vagsholm I. Quantitative microbial risk assessment exemplified by Staphylococcus aureus in unripened cheese made from raw milk. Int J. Food Microbiol., 78:155-170, 2002
19. Nauta MJ, Havelaar AH. Risk-based standards for Campylobacter in the broiler meat chain. Food Control, 19:371-381, 2008
20. Oscar TP. A quantitative risk assessment model for Salmonella and whole chickens. Int J. Food Microbiol., 93:231-247, 2004
21. Rho MJ, Schaffner DW. Microbial risk assessment of staphylococcal food poisoning in Korean kimbab. Int J. Food Microbiol., 116:332-338, 2007
22. Ross T, Rasmussen S, Sumner J. Using a quantitative risk assessment to mitigate risk of Listeria monocytogenes in ready-to-eat meats in Australia. Food Control, 20:1058-1062, 2009
23. Uyttendaele M, Baert K, Ghafir Y, Daube G, De Zutter L, Herman L, Dierick K, Pierard D, Dubois JJ, Horion B, Debevere J. Quantitative risk assessment of Campylobacter spp. in poultry based meat preparations as one of the factors to support the development of risk-based microbiological criteria in Belgium. Int J. Food Microbiol., 111:149-163, 2006
24. Yamamoto A, Iwahori J, Vuddhakul V, Charernjiratragul W, Vose D, Osaka K, Shigematsu M, Toyofuku H, Yamamoto S, Nishibuchi M, Kasuga F. Quantitative modeling for risk assessment of Vibrio parahaemolyticus in bloody clams in southern Thailand. Int J. Food Microbiol., 124:70-78, 2008