

폐경 후 여성 재발성 요로감염에서 Vaginal Ecosystem의 복원

이승주*

가톨릭의대 / 성빈센트병원 비뇨의학과

*Corresponding author: lee.seungju@gmail.com

1. 서론

폐경은 여성의 인생에서 월경이 중단되고 더 이상 임신을 할 수 없는 시기이다. 이는 생식 호르몬인 에스트로겐과 프로게스테론의 생산 감소로 인해 발생한다.

일부 여성은 불편함이 거의 또는 전혀 없이 폐경을 통과하지만, 호르몬 수치 변화로 인해 일부 여성은 다양한 증상을 경험할 수 있다. 여기에는 질 건조, 고통스러운 성교, 만성 재발성 요로감염 및 배뇨 습관의 변화가 포함될 수 있다.

요로감염은 여성에서 가장 흔한 세균 감염이며 폐경 후 여성에서 발병률이 급격히 증가한다. 또한 요로감염 경험이 있는 여성의 약 20%-30%가 재발한다. 재발성 요로감염은 12개월 동안 3회 이상의 요로감염 또는 6개월 동안 2회 이상의 요로감염으로 정의되며, 재발 또는 재감염일 수 있다. 재발(replase)은 적절한 치료 후 동일한 미생물에 의해 유발된 요로감염을 의미하며, 재감염(reinfection)은 다른 미생물에 의해 또는 치료 후 요배양검사 음성이었지만 이전에 분리된 미생물에 의해 유발된 감염을 의미한다. 해부학적 또는 기능적 이상이 없는 한 대부분의 재발성 요로감염은 직장이나 질에서 기인한 재감염(reinfection)에 의해 발생하며, 가장 흔한 요로병원성 대장균(*uropathogenic Escherichia coli*, UPEC)은 방광을 침범하여 증상을 일으키고, 세포내 세균 저장소(quiescent intracellular bacterial reservoir)를 형성하기도 한다 [1].

2. 재발성 요로감염의 연령별 위험인자

모든 여성은 폐경이라는 큰 생리적 현상을 경험하고, 그 이전과 그 이후의 요로생식계의 변화는 크고 명확하기 때문에 이를 고려하지 않을 수 없다. 재발성 요로감염의 위험인자 역시 폐경을 기준으로 세 그룹으로 구분해야 한다. 1) 폐경 전 여성, 2) 카테터가 삽입되지 않은 50~70세 사이의 건강한 폐경 후 여성, 3) 요양시설 등에 거주하는 카테터 삽입이 흔한 노인 여성.

세균뇨는 장애가 없는 여성보다 기능 장애가 있는 여성에서 더 자주 발생한다. 지속적인 세균뇨는 요양시설 거주자에게서 더 자주 관찰되고, 일시적인 세균뇨는 젊고 건강한 폐경 후 여성에서 더 자주 나타난다. 세균뇨가 있는 노인 여성의 대부분은 무증상이므로 항생제 치료를 해서는 안 된다 [2]. 중년 여성에서 UTI의 유병률은 <5%이며, 나이가 들어감에 따라 상당히 증가한다. 역학 연구에 따르면 65~70세 여성의 15~20%에서 세균뇨가 있는 반면 80세 이상 여성의 20~50%는 세균뇨를 가지고 있다.



The Association of Korean Urologist
2(4):128-134, 2021
URL: www.urodigest.com

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2021 by The Association of Korean Urologist. All Rights Reserved.

표 1. Risk factors for recurrent urinary tract infection as related to age of adult women

Premenopausal women (age group 15~50 yr)

- Frequent sexual intercourse
- Diaphragm/spermicide use
- Recent antibiotic use
- Previous UTI Hx.
- Maternal Hx. of UTI
- Childhood Hx. of UTI
- Nonsecretor status of blood type

Postmenopausal women (age group 50~70 yr)

- Lack of estrogen
- Urogenital surgery
- Incontinence
- Cystocele
- Postvoid residual urine
- Previous UTI Hx.
- Nonsecretor status of blood type

Postmenopausal women (age group >70 yr)

- Catheterization
- Incontinence
- Urogenital surgery

폐경 후 여성에서 세균뇨의 발생률이 높음에도 불구하고 대부분의 요로감염 연구는 젊은 여성에서 수행되었다. 따라서 빈번한 질 성교, 살정제 사용, 격막 사용, 콘돔 사용, 이전 요로감염 병력, 최근 항생제 사용 및 비분비형 혈액형과 같은 건강한 젊은 여성에서 가장 흔한 요로감염 위험 요인은 중년 및 노년층에 동일하게 적용할 수 없다 [3]. 지금까지 밝혀진 재발성 요로감염의 위험인자를 연령별로 나누어 [표 1]에 정리하였다 [4].

3. 에스트로겐의 역할

폐경 후 여성의 가장 중요한 생리학적 요소는 에스트로겐 결핍이 세균뇨의 발병에 미치는 잠재적인 역할이다. 폐경 후 여성은 비뇨생식기 증상이 자주 나타난다. 절반은 비뇨생식기에 문제가 있고 29%는 요실금이 있다 [5]. 폐경 후에는 질 위축과 관련된 난소 에스트로겐 분비의 현저한 감소가 특징이다. 임상적으로는 질 건조, 가려움증, 성교통, 요실금을 특징으로 하는 증후군으로 나타난다. 이것은 때때로 요로감염과 혼동될 수 있다 [6,7].

질 내 에스트로겐의 생리학적 역할을 이해할 필요가 있다. 개략적으로 에스트로겐은 질 상피에서 유산균의 증식을 자극하고 pH를 낮추며 요로의 주요 병원균인 장내세균의 질 군집을 방지하는 것으로 알려져있다. [그림 1]은 폐경 후 에스트로겐 감소에 따른 질내 세균총의 변화와 노년 여성의 요로감염의 병태생리를 설명하고 있다 [8]. 또한 에스트로겐이 결핍되면 질 근육의 부피가 감소하여 자궁 골반저와 방광을 지지하는 인대가 느슨해져 내부생식기 탈출증이 발생할 수 있다.

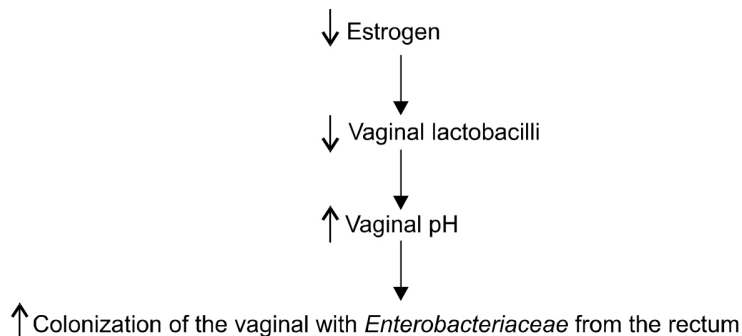


그림 1. Relationship between estrogen and the vaginal flora and pathophysiology of urinary tract infections in elderly women [8]

하지만 우리는 폐경 후 여성에서의 에스트로겐 역할을 질의 생태학적 관점에서 보다 자세하게 들여다 볼 필요가 있다. 이러한 관점에서 최근 정립된 개념이 바로 “vaginal ecosystem”이다.

4. Vaginal ecosystem

Vaginal ecosystem이란 질병에 대한 장벽으로서의 건강한 질 평형을 나타내는 표현으로 건강한 숙주-질 미생물군집은 숙주와 공생 미생물 사이의 상호 유익한 상호작용을 통해 기능적 평형이 확립되는 생태계이다.

질 점막 생태계는 자궁경부 질액에 의해 지속적으로 유훈되는 점막층으로 덮인 중층 편평 비각질화 상피로 구성된다. 함께, 이들은 외부 침입 유기체에 대한 강력한 물리적 및 생화학적 장벽을 형성한다. 항체(IgA 및 IgG), mucins, β -defensins, secretory leucocyte protease inhibitor (SLPI), neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), 계면활성제 단백질 등을 포함하는 다양한 항균 분자를 포함하는 산성 환경과 자궁경부 질액 자체도 외인성 유기체의 감금을 용이하게 한다.

질은 또한 수많은 미생물을 품고 있으며, 우리는 이를 “microbiota”라 부른다. 그리고 그들의 유전자 및 대사산물인 “microbiome”은 숙주에 이득(mutualistic)을 주거나 공생(commensal) 관계로 존재한다 [9,10].

질 내 *Lactobacillus* 종은 대표적인 유익균으로 질 내 microbiome을 지배함으로써 외부 병원균에 의한 침입 및 개체군 형성에 대한 방어를 강화한다. 질 내 microbiota/microbiome의 구성은 역동적이며 여성의 가임 및 임신 기간 동안 호르몬 변동에 따라 변화한다. 최근 DNA 시퀀싱 기술의 발전으로 질내 미생물군에서 우세한 *Lactobacillus* 종에는 *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. iners*, and *L. jensenii*의 4가지가 있음이 밝혀졌다. 반면에 *Gardnerella*, *Atopobium*, *Mobiluncus*, *Prevotella*, *Streptococcus*, *Ureaplasma*, *Megasphaera*를 포함하는 다른 혐기성 균도 공생하고 있으며, *Lactobacilli*가 확실하게 우세할 때는 문제를 일으키지 않지만 그 균형이 깨졌을 때는 세균성 질증(bacterial vaginosis, BV)과 같은 질환을 일으킬 수 있다.

에스트로겐은 질 상피세포를 자극하여 다량의 글리코젠(glycogen)을 생성한다. 글리코젠을 포함한 질 상피세포는 규칙적으로 질 내강으로 낙설(desquamation)되면서 저장된 글리코젠을 질 내강으로 방출한다. 포도당(glucose)의 중합체인 글리코젠은 ‘건강한’ *Lactobacillus*의 탄수화물 공급원이다. *Lactobacillus*는 이 글리코젠을 대사하여 젖산(lactic acid)을 만들어 내고, 이 과정을 통해 질 내 pH를 3.5-4.5의 높은 산성 수준으로 유지하게 된다. 글리코젠은 생식기 상피에 존재하지만, *Lactobacillus*는 상피 세포가 아닌 질의 내강에서 성장하고 대사한다. 따라서 질액에 존재하는 무세포 글리코젠의 양이 *Lactobacillus* 성장과 산 생성에 중요한 요소일 가능성이 있다 [11].

5. *Lactobacillus*가 생산하는 질 내 주요 항균인자 젖산(lactic acid)

최근까지 지배적인 견해는 H_2O_2 가 *Lactobacillus*에 의해 생성되는 주요 항균 인자라는 것이었다 [12,13]. 하지만 H_2O_2 에 대한 이전 연구는 질의 조건이 저산소 상태임에도 불구하고 호기성 조건에서 수행되었고, 질에서 발견되는 *Lactobacillus*는 저산소 상태에서 H_2O_2 를 거의 또는 전혀 생성하지 않았다 [14]. 또한 H_2O_2 는 자궁경부액과 정액의 강력한 항산화 효과에 의해 비활성화되기도 한다 [15]. H_2O_2 와 대조적으로, 심지어 pH 4.5에서도 생리학적 농도의 젖산은 4개의 질 *Lactobacillus* 종의 생존력에 영향을 미치지 않으면서 17개의 다른 BV 관련 세균의 생존력을 강력하게 감소시켰다 [16]. 또한 *L. crispatus* and *L. gasseri*에 의해 생산된 젖산은 성매개감염 원인균인 *Chlamydia trachomatis* [17]와 *Neisseria gonorrhoeae* [18] 뿐만 아니라 *Escherichia coli* [19]도 비활성화시켰다. 따라서 질 내 *Lactobacilli*에서 생성되는 천연 항생물질 3가지 젖산, H_2O_2 , 그리고 bacteriocin 중에서 가장 중요한 항균인자는 젖산이라 할 수 있겠다 [그림 2].

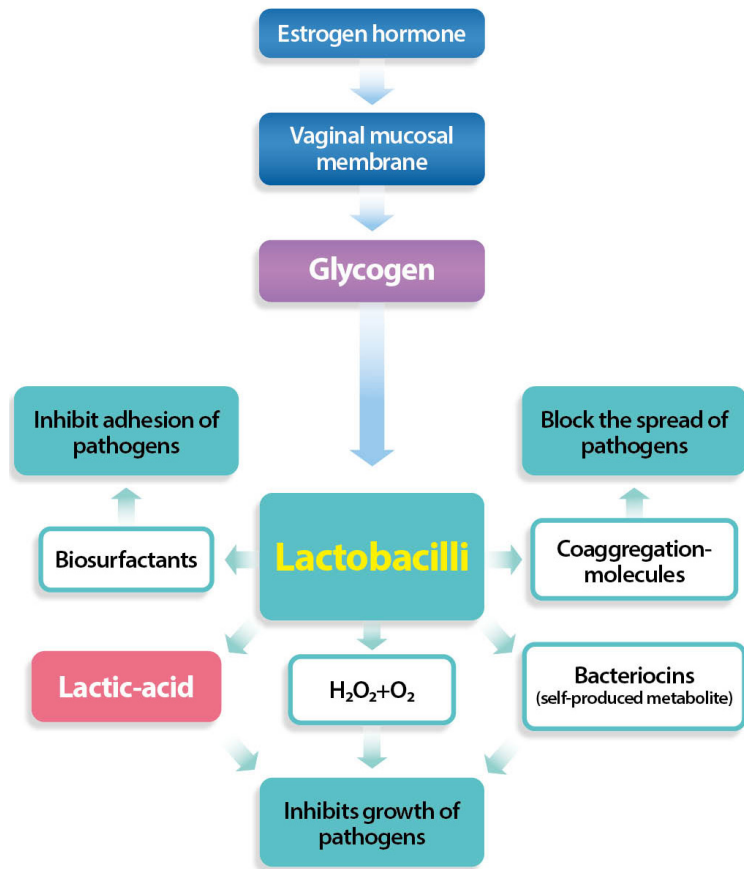


그림 2. Beneficial effects of lactobacilli on the vaginal ecosystem. Lactobacilli protect the host epithelium thanks to three main mechanisms: (i) they produce biosurfactants, which cover the surface of the vaginal wall, thereby inhibiting the adhesion of pathogens, (ii) they produce co-aggregation molecules which block the spread of pathogens, and (iii) inhibit the growth of pathogens, due to generation of antimicrobial compounds (lactic-acid, H₂O₂ and bacteriocins)

6. Vaginal ecosystem을 복원하는 치료

폐경 후 여성에서 vaginal ecosystem을 복원하여 재발성 방광염을 치료하거나 예방하는 방법은 다음의 세가지로 요약할 수 있겠다.

6.1. 에스트로겐 치료

경구 에스트로겐 요법은 estradiol, estradiol valerate, 또는 conjugated estrogens을 함유하는 모든 제제가 포함된다. 경구 에스트로겐 요법은 전신적으로 작용하여 비뇨 생식기 위축의 증상과 갱년기 증후군 및 그 합병증의 예방 및 치료를 위해 처방될 수 있지만, 장기로 사용될 경우 자궁내막암 또는 유방암 발생 등의 합병증 위험때문에 60세 이상에서는 권장되지 않는다.

국소 에스트로겐 요법에는 estradiol과 estriol 제제가 있으며, 재발성 방광염과 같은 비뇨생식기 장애만의 치료를 위해서는 국소 에스트로겐 요법이 선호된다. 국소 에스트로겐 치료의 효과는 1~3개월 후에 나타나고, 질 위축증 증상 제거효과는 80~90% 정도로 아주 높다.

폐경기에 고용량의 에스트로겐을 사용하면 과다증식성 자궁내막 및 선암의 위험이 높기 때문에 저용량의 에스트로겐을 사용하는 것이 좋다. 저용량 질 에스트로겐 제제의 전신 혈류로의 흡수는 무시할 정도이며, 혈청 estradiol 수치는

폐경 후 생리학적 값을 초과하지 않기 때문에 간 대사를 방지하여 부작용의 위험을 최소화할 수 있다. 전신 에스트로겐 요법과 달리 자궁내막 및 유방 조직에 대한 영향을 배제할 수 있으므로 자궁내막 증식증 및 선암 예방을 위한 progesterone 제제를 처방할 필요가 없다.

국소 에스트로겐 함유 제제는 크림, 정제, 좌약 및 링의 형태로 생산되고 있는데, 안타깝게도 우리나라에서는 크림 제형의 생산이 중단되어 현재 비뇨의학과에서 처방할 수 있는 제형은 좌약이며 오베스틴(Ovestin)[®] 질좌제가 있다. 오베스틴[®] 질좌제에는 0.5 mg의 estriol이 포함되어 있으며, 처음 2주간은 매일 취침 시 1제를 질내 깊숙이 삽입하며, 이후 유지요법으로 1회 용량을 1주 2회 투여하는 것이 바람직하다. 유지요법 실시 시에는 계속 투여 여부를 판단하기 위해 매 2-3개월마다 4주간 약물투여를 중지하는 것이 권장된다. 크림 제형과는 달리 질 좌제 사용시 질 분비물이 많아지는 것은 환자들의 불만 중 하나이다.

지노프로(Gynoflor)[®] 질정은 estriol 30 µg에 동결건조된 *Lactobacillus acidophilus* 10000 kIU이 포함된 국소 에스트로겐 제제이다. Estriol 함량이 오베스틴[®] 질좌제에 비해 상대적으로 적고, 대신 *lactobacilli*가 들어있는 혼합제이다. 동결건조 균주때문에 냉장(2~8°C) 보관해야 하며, 취침 전 질 내 삽입한다. 2013년 지노프로[®]와 위약을 비교한 연구는 12일 동안 1일 1회 각각 지노프로[®]와 위약을 투여한 위약대조 단계(controlled phase)와, 12일 동안 위약을 1일 1회 투여한 후 다음 12일은 지노프로[®]를 1일 1회 투여하고 이후는 14주까지 주당 2회 지노프로[®]를 투여하는 개방단계(open phase)로 디자인되었다. 연구결과, 지노프로[®]의 사용은 12일간의 치료로 위약 대비 우수한 질성숙도(vaginal maturation index, VMI) 개선을 나타냈으며(p<0.001) 이후 주 1회 2정의 유지용량으로 질 위축의 재발을 막는 데 충분하였다. 또한 내약성이 좋았고 질 내 환경도 개선되었다 [20].

6.2. Probiotics 치료

여러 *lactobacillus* 균주 및 종(예: *Lactobacillus rhamnosus* GR-1, *Lactobacillus reuteri* RC-14, *Lactobacillus acidophilus*, *L. brevis*, *Lactobacillus plantarum*, *L. gasseri*, *L. crispatus*, *Lactobacillus fermentum*)이 질 probiotics 치료에 대해 평가되었다. 이러한 *lactobacillus* 기반 probiotics는 어플리케이터 및 탐폰에 의해 질관으로 직접 투여되거나 경구용 probiotics가 위장관에서 직장을 통해 하부 여성생식기로 전달될 수 있다는 전제 하에 동결건조된 *lactobacilli* 캡슐은 경구로 투여되었다. Probiotics는 내약성이 좋으며 BV 치료 또는 재발 감소에 대한 probiotics의 긍정적인 효과에 대한 보고가 증가하고 있다 [21-23]. 그러나 잘 설계된 연구이지만 유의미한 효과를 나타내지 못한 경우도 있다. 당연하게도 non-vaginal *lactobacilli* 균주를 사용한 경우가 효과를 기대하기 어려운 것 같고, 그 밖에 여러 요인들에 대한 추가적인 연구가 필요하겠다.

L. crispatus CTV-05 strain을 사용한 LACTIN-V[®]가 현재 임상시험 중이며, 질 어플리케이터를 통해 전달된 LACTIN-V[®]는 현재 미국에서 NIAID가 후원하는 다기관 II-b상 무작위 이중 맹검 위약 대조시험에서 BV 재발 방지에 대한 안전성과 효능을 평가하고 있다.

6.3. 질 내 젖산 치료

질 내 *lactobacilli*의 대사 산물인 젖산은 “postbiotics”의 개념으로 우수한 항균 및 면역조절 기능을 기대할 수 있다. Probiotics 치료가 질 내에서 균주의 안정성을 유지하기가 어렵다는 점을 생각한다면 postbiotic metabolite인 젖산이 probiotics의 대안으로 기대할 만하다. 주로 질 내 도포용 젤 형태로 소개되고 있으며, 국내에서는 “질 세정제” 라는 항목으로 판매되고 있다.

7. 결론

건강한 질 내 환경을 유지하는 것은 매우 중요하며, microbiome의 균형(eubiosis)을 유지하는 vaginal ecosystem이 그것이다. 에스트로젠은 질 내 상피세포의 증식과 낙설을 촉진해 글리코겐의 생산을 늘리고 *lactobacilli*가 젖산을 생성하도록 해 산성 환경을 유지함으로써 세균이나 진균으로부터 보호해 정상적이고 건강한 질 내 환경을 유지시킨다. 이 시스템이 손상되면 질의 상피세포가 손상돼 병인이 증가하고 *lactobacilli*는 감소하거나 없어져 질이 위축되며 면역체계에 변화가 온다. 질 내 환경의 변화는 에스트로젠이나 *lactobacilli*의 수치로 진단할 수 있다. Vaginal ecosystem의 균형은 폐경에 의해 크게 영향을 받으며, 질 내 microbiome의 불균형(dysbiosis)은 중년의 변화 동안 폐경 여성이 경험하는 질 증상 및 재발성 방광염과 관련이 있다.

이러한 질 변화에 의한 질환에 항생제 치료를 하면 세균과 함께 정상 세균들도 죽게 되어 pH가 증가하고 *lactobacilli*의 수는 더욱 줄어들어 몇 주 후에는 더 많은 유해 세균이 살 수 있는 환경이 된다. 따라서 정상 세균총의 회복은 감염의 재발과 만성화 및 내성을 방지하며 다른 감염기회를 차단하는데 중요하다. 질 내의 정상 세균총의 복원, 즉 vaginal ecosystem의 복원이 폐경 후 여성의 감염 질환 예방을 위한 근본적인 치료가 될 것이다. 이는 probiotics가 필요한 근거를 제공하며, 이를 위해 *lactobacilli*와 영양공급원인 estriol이 필요한 것이다.

References

1. Hickling, DR. et al., Management of recurrent urinary tract infections in healthy adult women, Rev. Urol, 2013
2. Nicolle LE et al., Clinical Practice Guideline for the Management of Asymptomatic Bacteriuria: 2019 Update by the Infectious Diseases Society of America, Clin Infect Dis, 2019
3. Raz R et al., Recurrent urinary tract infections in postmenopausal women, Clin Infect Dis, 2000
4. Stamm WE et al., Factors contributing to susceptibility of post-menopausal women to recurrent urinary tract infections, Clin Infect Dis, 1999
5. Iosif CS et al., Prevalence of genitor-urinary symptoms in the late menopause, Acta Obstet Gynecol Scand, 1984
6. Haspels AA et al., Endocrinological and clinical investigations in post-menopausal women following administration of vaginal cream containing oestriol, Maturitas, 1981
7. Thomas TM et al., Prevalence of urinary incontinence, Br Med J, 1980
8. Raz R. Role of estriol therapy for women with recurrent urinary tract infections: advantages and disadvantages, Inf Dis in Clinical Practice, 1999
9. Marchesi JR et al., The vocabulary of microbiome research: a proposal, Microbiome, 2015
10. Smith SB et al., The vaginal microbiota, host defence and reproductive physiology, J Physiol, 2017
11. Mirmonsef P et al., Glycogen levels in undiluted genital fluid and their relationship to vaginal pH, estrogen, and progesterone, PLoS ONE 11, 2016
12. Klebanoff SJ et al., Viricidal effect of *Lactobacillus acidophilus* on human immunodeficiency virus type 1: possible role in heterosexual transmission, J Exp Med, 1991
13. Klebanoff SJ et al., Control of the microbial flora of the vagina by H₂O₂-generating *lactobacilli*, J Infect Dis, 1991
14. Ocana VS et al., Nader-Macias ME. Selection of vaginal H₂O₂-generating *Lactobacillus* species for probiotic use, Curr Microbiol, 1999

15. O'Hanlon DE et al., Cervicovaginal fluid and semen block the microbicidal activity of hydrogen peroxide produced by vaginal lactobacilli, *BMC Infect Dis*, 2010
16. O'Hanlon DE et al., In vaginal fluid, bacteria associated with bacterial vaginosis can be suppressed with lactic acid but not hydrogen peroxide, *BMC Infect Dis*, 2011
17. Nardini P et al., *Lactobacillus crispatus* inhibits the infectivity of *Chlamydia trachomatis* elementary bodies, in vitro study, *Sci Rep*, 2016
18. Graver MA et al., The role of acidification in the inhibition of *Neisseria gonorrhoeae* by vaginal lactobacilli during anaerobic growth, *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, 2011
19. Valore EV et al., Antimicrobial components of vaginal fluid, *Am J Obstet Gynecol*, 2002
20. Donders G et al., Effect of ultra-low-dose estriol and lactobacilli vaginal tablets (Gynoflor[®]) on inflammatory and infectious markers of the vaginal ecosystem in postmenopausal women with breast cancer on aromatase inhibitors, *J Clin Microbiol Infect Dis*, 2015
21. MacPhee RA et al., Probiotic strategies for the treatment and prevention of bacterial vaginosis, *Expert Opin Pharmacother*, 2010
22. Borges S et al., The role of lactobacilli and probiotics in maintaining vaginal health, *Arch Gynecol Obstet*, 2014
23. Senok AC et al., Probiotics for the treatment of bacterial vaginosis, *Cochrane Database Syst Rev*, 2009