

남성 요도염 치료의 최신지견

최현섭*

가톨릭의대 / 성빈센트병원 비뇨의학과

*Corresponding author: hschoe96@gmail.com

1. 서론

요도염은 남성들에게서 흔한 생식기 질환이다. 그 원인으로는 *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis*, *Ureaplasma urealyticum*, Herpes simplex virus (HSV), Adenovirus 등 다양한 미생물이 언급되고 있다. 요도염은 경미한 질환으로 여겨질 수도 있지만 매년 미국에서만 280만 명에 이르는 환자가 치료를 받는 것으로 추정되며 급성부고환염, 고환염, 전립선염 등의 남성생식기 합병증을 유발하기도 한다. 이번 기고문에서는 성매개감염 진료 지침의 최신 업데이트 내용을 중심으로 남성 요도염의 원인과 진단 및 임상 관리에 대한 원칙을 살펴보고자 한다.

2. 요도염의 원인

증상이 뚜렷한 요도염과 무증상 요도염에서 임균과 클라미디아의 역할은 이미 잘 알려져 있다. 요도염의 약 5%-20%는 임균 감염에 의해 유발되는 것으로 추정되며, 비임균성 요도염 (Nongonococcal urethritis [NGU])은 임균 이외의 다양한 원인균에 의해 유발될 수 있는 질환이다. 이들 중 클라미디아는 전체 비임균성요도염 원인의 15%에서 40% 정도를 차지하는 것으로 알려져 있으며 특히 젊은 사람들 사이에서 많이 진단된다. 그러나 여전히 상상수의 NGU에서는 원인균을 완전히 알기 어려운 실정이다 [1,2].

*Mycoplasma genitalium*은 현재는 NGU의 원인으로 많이 알려져 있으며 전체 NGU 사례의 15%-25%의 정도인 것으로 추정된다 [2-4]. 하지만 장기간에 걸친 합병증과의 관련성은 아직 명확하지 않은 실정이다. 일부 연구에서 전립선염을 가진 남성의 4%에서 *Mycoplasma genitalium*이 검출되었다는 보고가 있지만 [5], 요도염 이외의 남성 생식기 합병증에서의 역할을 규명하기 위해서는 추가적인 연구가 필요하다. 참고로 *Mycoplasma hominis*의 경우에는 현재까지 문헌을 토대로 하였을 때 NGU의 주요 원인으로 보기는 어렵다 [6].

*Ureaplasma*의 역할에 대한 연구 결과는 일관되지 않은 편이다. *Ureaplasma*는 무증상 남성의 30%-40%에서 배양되기도 하는데, 일부 연구에서 NGU와 관련이 있을 것으로 생각되었지만 또 다른 연구에서는 관련성이 확실치 않다는 보고를 하였다. *Ureaplasma*를 2개의 별도의 종 즉, *Ureaplasma urealyticum* [UU], *Ureaplasma parvum* [UP]으로 나눈 후에야 해당 미생물의 차이로 인해



The Association of Korean Urologist
2(1):22-27, 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.

각 연구들 간의 불일치가 어느 정도 설명될 수 있었다. *Ureaplasma urealyticum*는 NGU에서 식별 가능한 다른 원인이 없을 경우 우선적으로 고려해 보아야 하지만 *Ureaplasma parvum* [UP]은 요도염의 병원체가 아닌 것으로 생각된다 [7-9]. *Ureaplasma urealyticum*는 non-chlamydial NGU와 관련이 있는데, PCR 기법을 이용한 연구에서 NGU 사례의 13%에서 *Ureaplasma urealyticum*이 확인되었다. 하지만 젊은 남성, 성관계 파트너 수가 적은 남성들에서는 NGU와의 연관성이 적다는 연구 결과도 있다.

Trichomonas vaginalis 요도염의 비율은 2%에서 13%까지 다양하다 [2,4,10,11]. 최근의 다변량 분석에서는 30대 남성, 이른 나이에 성관계를 시작한 그룹. 요도 증후군 증상을 보이는 군에서 *Trichomonas vaginalis* 감염을 예측해볼 수 있다고 하였다 [11].

요도염을 유발하는 바이러스 감염에 대해서는 자료가 충분하지 않다. Herpes simplex virus [HSV] 와 adenovirus 에 대한 몇몇 연구 결과가 알려져 있는데, 일생 중 HSV에 최초 감염된 환자에게서 요도염 증상이 흔히 관찰되고 (15-30%) 재발성 HSV 감염에서는 그보다 적다고 알려졌으며 NGU 사례의 3%에서 HSV-1을, 2%에서 HSV-2를 발견했다는 보고가 있었다 [12]. Adenovirus는 NGU를 가진 남성들 중 상부 호흡기 증상과 관련된 증례에서 자주 관찰되고 일부 연구에서는 원인불명의 요도염에서 adenovirus가 검출된 8 case를 보고하기도 하였다 [13]. Adenovirus 요도염 증례들은 모두 구강성교를 경험하였다는 특징이 있었다. 저자들은 adenovirus가 남성 요도염의 흔치 않은 원인이라는 하지만 배뇨통과 요도구의 염증을 나타냄과 동시에 결막염 및 전신증상이 동반된 환자들에게서는 한번쯤 고려해 볼 수도 있다는 결론을 내렸다.

그밖에 항문성교 이후 발생하는 장내세균 관련 요도염에 대한 보고도 찾아볼 수 있는데, 요도 내 검체에서 Gram-negative rods 가 관찰된 경우 일반적으로는 요로 감염의 증거일 수 있겠으나 의외로 항문 성교와 관련된 요도염일 수도 있다. 또한 *Hemophilus species*, *Neisseria meningitidis*, *Moraxella catarrhalis* 및 *Streptococcus pneumoniae* 와 같은 호흡기 병원체가 non-chlamydial NGU의 원인으로 확인되었다면 해당 전파경로로서 구강성교를 짐작해 볼 수 있다고 하였다 [14].

여성의 Bacterial vaginosis에서 검출되는 미생물들도 남성 요도염과 관련이 있는데, 이들 미생물은 배양이 까다롭다는 특징이 있다. 예를 들어, *Leptotrichia/Sneathia*가 non-chlamydial NGU와 유의하게 연관되어 있다는 보고가 있고(BV 관련 미생물들은 *Atopobium vaginae*, *Sneathia sanguinegens*, *Leptotrichia amnionii*, *Gardnerella vaginalis*, BVAB 1, 2, 3 and *Megasphaera* phylotype 1 등이 있다.) 원인을 알 수 없는 NGU 환자의 93%에서 *Gardnerella vaginalis* 가 검출되었다는 보고도 있다 [15]. Bacterial vaginosis와 관련된 특정 미생물이 남성 요도염과 연관될 수 있을 가능성에 대해서는 아직 명확히 규명된 바가 없으며, 향후 추가적인 연구가 필요한 분야이다.

최근 DNA sequencing을 활용하는 분자유전학의 발달로 요도 마이크로바이옴(microbiome)에 대한 지식이 확대되었다. Nelson 등의 2010년 연구 결과에 따르면 성적으로 활발한 남성들의 소변에는 종종 복잡한 미생물 군집이 포함되어 있으며, 그 미생물들은 요도염 증상과 관련이 있다는 것을 발견했다. 예를 들어, 성매개감염을 가진 남성들은 *Sneathia*, *Gemella*, *Aerococcus*, *Anaerococcus*, *Prevotella*, *Veillonella*를 가질 가능성이 더 높았다 [16]. 이들 중 *Aerococcus*, *Anaerococcus*, *Prevotella*, *Veillonella* 등은 예전 연구에서 category III chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome에서 검출된 적이 있는데다 [5] 이러한 발견은 요도염과 전립선염의 자연 경과에서 요도세균 집락이 특정한 역할을 하고 있다는 가설을 뒷받침하는 것이다. 마이크로바이옴 연구들이 현재 조금씩 진척되고 있어 향후 원인 불명의 남성 생식기 질환에 대해 좀더 명확한 진단이나 치료 전략을 확립하는 데 도움이 될 것으로 기대되고 있다 [6].

3. 요도염의 진단

요도염의 특이 증상은 요도분비물, 배뇨통, 요도자극증상, 요도구 발적 등이며, 진단검사에서 염증이 확인되거나 병원체가 직접 검출되는 것으로 진단할 수 있다. 요도염의 전통적인 증거로는 (1) 요도 분비물 배출 (2) 요도 분비물 또는 소변 검체에서 백혈구 수 증가 (3) 소변 dipstick 테스트에서의 염증 양성반응 등이다. 또한 요도 스왑 검체의 Gram 염색은 요도염 진단의 핵심이었다. 하지만 최근에는 소변 PCR 검사를 통해 간단하고 정확한 요도염의 진단이 가능해졌다. 또한 환자의 약 30%-50%에서는 진단검사 결과에서 요도염의 증거가 있더라도 정작 본인은 무증상인 경우가 있다. 이러한 현상에 대해서는 아직 원인 규명이 확실하게 이루어지지 않은 상태이다.

4. PCR 등의 핵산증폭검사(Nucleic Acid Amplification Tests, NAATs)

최근 많은 국가들의 성매개감염 진료지침에서는 요도염을 진단하기 위해 첫소변을 이용하여 *Neisseria gonorrhoeae* + *Chlamydia trachomatis*에 대한 NAAT 법을 권고하고 있다. 이 때에 첫소변이라 함은 한번의 배뇨 중에서 맨 처음에 나오기 시작하는 소변을 15cc 가량 받아내는 것을 의미한다. NAATs 검사에서는 요도 면봉보다 소변에서 더 많은 병원체가 발견될 수 있으며, 두 방법 간에 통계적인 차이는 없다 [12]. *Trichomonas vaginalis* 역시 전통적인 urine wet mount의 현미경 검사가 sensitivity, specificity 모두 우수하지 않은 편이라 NAATs 방법이 널리 쓰이고 있으며 *Mycoplasma genitalium* 또한 NAAT 방법으로 신속 정확하게 진단 가능하다. 아직 바이러스와 같은 기타 NGU 원인 병원체에 대한 검사법은 확립되어 있지 않다.

5. 요도염 치료의 최신지견

5.1. 임균 감염(Gonococcal urethritis)의 치료

2016년 질병관리본부와 대한요로생식기감염학회가 발간한 대한민국 성매개감염 진료지침 1차 개정판에서는 생식기 임균 감염의 권장요법으로 ceftriaxone 500 mg 또는 1 g 정맥 또는 근육주사 단회 + azithromycin 1 g 경구 단회 요법을 권장하고 있다. (Spectinomycin은 우리나라에서 임균 감염의 대체요법으로 사용될 수 있지만 인두임균감염에서는 권장되지 않는다.) 전 세계적으로 임균의 항생제 내성 발현이 빠르게 진행되고 있는 상황을 고려하여 미국 CDC를 비롯한 각국의 진료지침에서는 임균에 대한 효과적인 치료와 클라미디아의 복합 감염 통제 및 항생제 내성 발현 억제를 위하여 고용량의 ceftriaxone과 azithromycin 병합요법이 권장되어 왔다. 하지만 최근에는 azithromycin의 내성 또한 점차 증가하는 문제가 대두되어 2020년 미국 CDC에서 발간한 성매개감염 진료지침 업데이트에서는 azithromycin을 1차 약제에서 배제하고 임균의 1차 치료 요법으로 ceftriaxone 500 mg 단회 + doxycycline 100 mg 1일 2회 경구 7일 요법을 권고한다고 발표하였다. (임산부에서는 doxycycline 대신에 azithromycin 요법이 여전히 유효함) 이러한 변화는 조만간 우리나라를 비롯한 각국의 진료지침 개정 작업에 반영될 것으로 보인다.

5.2. 비임균성 요도염(Non-gonococcal urethritis [NGU])의 치료

클라미디아 요도염은 doxycycline 100 mg 1일 2회 경구 7일 요법과 또는 azithromycin 1 g 경구 단회 요법이 여전히 1차 치료제로 권장된다. 최근에는 *Mycoplasma genitalium*의 발생이 늘어나고 있어 이에 대한 치료법에 관심이 모아지고 있는데, 기존에 보고된 바로는 doxycycline은 *Mycoplasma genitalium*의 치료에 20%-35%의 효과만 있는 반면, azithromycin은 70%의 효과가 있는 것으로 알려져 있었다. 그러나 최근 미국에서 시행된 *Mycoplasma genitalium*

연구에서 azithromycin과 doxycycline의 치료율이 각각 40%, 30% 가량으로 저하된 상태임이 밝혀졌다 [2,4,17,18]. 이러한 현상은 전반적으로 macrolide 계 항생제의 내성이 급격히 증가하고 있음을 시사한다 [19]. 덴마크에서도 31600개 표본을 대상으로 실시한 조사에서 *Mycoplasma genitalium*의 거의 40%가 macrolide계 항생제에 내성이 있다고 보고되었다. Macrolide계 항생제에 내성을 보이는 *Mycoplasma genitalium*의 경우, 현재 유일한 치료 옵션은 moxifloxacin이다 [20-23]. 다행스럽게도 우리나라에서는 최근 *Mycoplasma genitalium*에 의한 비임균성 단순생식기 감염 치료 부문에 요양급여가 확대되었다. 2021년 2월 개정된 보건복지부 고시 2021-26호 [요양급여의 적용기준 및 방법에 관한 세부사항]에서는 *Mycoplasma genitalium*에 의한 비임균성 단순생식기 감염에서 Azithromycin 1g 단회 요법 또는 첫 날 500 mg 1일 1회, 둘째 날부터 1일 1회 250 mg을 4일간 투여(총 투여량 1.5 g) 요법을 급여화 하였으며 *Mycoplasma genitalium*의 1차 약제(doxycycline 또는 azithromycin) 치료 실패가 PCR 등으로 확인된 경우에 Moxifloxacin 400 mg 1일 1회, 14일 이내의 요양급여를 인정하였다.

5.3. 지속성/재발성 비임균성 요도염(Persistent/Recurrent NGU)에 대한 치료

지속성/재발성 비임균성 요도염은 때때로 임상 진료 현장에서 난감함을 느끼게 되는 질환이다. 비임균성 요도염의 20%-40%가 1차 치료에 반응하지 않는 것으로 추정되며, 클라미디아 요도염 환자의 최대 20%와 클라미디아 외 요도염 환자의 최대 30%-50%가 증상의 지속 또는 재발을 경험할 수 있다. (무증상 환자를 포함하는 진단검사의학 연구 결과를 토대로 추정한 값이므로 임상 현장에서 경험하는 정도보다 비교적 높은 수치를 보일 수 있다.) [2,4,18]. 임상적 재발 상황에서는 reinfection(재감염), non-adherence(약 복용을 제대로 안함), drug resistance(약제 내성), persistent postinfectious immunologic response(치료 후 지속되는 면역반응) 등을 고려해야 한다. 또한 비뇨의학과 임상사들은 요도 내의 구조적 문제(계실, 협착, 농양 등)는 없는지에 대해 반드시 관심을 기울여야 한다. 지속성 또는 재발성 증상을 가진 환자들을 자세히 검사해도 염증에 대한 증거가 없는 경우에, 일부 환자들은 교육 수준이 높고 강박적인 경우가 있으며 여러 병원을 방문하여 요도염의 증거를 찾기보다는 단순히 지속적인 항생제 처방을 받으려 할 때가 있다. 이러한 환자들에 대해서는 비뇨의학적 검사가 때로는 안심할 수 있도록 해주므로 도움이 될 수 있다. 지속성/재발성 환자들에 대해서는 초기에 자세한 면담을 통해 과거력과 행동 요인들을 면밀하게 평가함으로써 향후 치료 계획을 세우는 데 도움이 될 수 있다. 이 중에서 첫 번째 확인되어야 할 부분은 reinfection(재감염)인지 아닌지의 여부이며 성관계 파트너도 치료되었는지 반드시 확인할 필요가 있다. reinfection(재감염)이라면 권고안대로 다시 치료를 하는 것이 가능하겠으나 1차 약제의 치료실패가 의심된다면 PCR, 소변백혈구, 스왑검체와 같이 요도염의 객관적인 증거를 먼저 확보해야 하며 자세한 면담을 통해 지속성 요도염에 대한 치료적 접근을 하여야 한다.

몇몇 대규모 연구에 따르면 지속성/재발성 요도염의 원인은 클라미디아나 트리코모나스가 일부 있기도 하였지만 *Mycoplasma genitalium*의 사례가 상당부분(12%-41%)을 차지하였다 [21,24,25]. (바이러스성 병원체가 지속성/재발성 요도염에 미치는 영향은 현재로서는 명확하지 않다.) 2012년에 발표된 대규모 연구에서는 비임균성 요도염의 1차 치료 후 재방문한 남성 환자 245명 중 33명(13%)이 치료 실패로 확인되었고 이들 중 9%는 클라미디아 감염, 33%는 *Mycoplasma genitalium* 감염, 12%는 트리코모나스 감염으로 밝혀졌다. 2차 치료 후 3차 방문(치료 후 3-4주)에서의 검사 결과에서 10%는 클라미디아, 25%는 *Mycoplasma genitalium*, 10%는 트리코모나스로 확인되었으며, 56%는 최종적으로 병원체가 확인되지 않았다 [26].

클라미디아와 트리코모나스, 그리고 *Mycoplasma genitalium*은 지속성 요도염과 연관될 수 있으며 특히 *Mycoplasma genitalium*를 근절하지 못하는 것이 지속성 요도염과 관련이 있다는 이러한 증거들을 바탕으로 미국 CDC 지침에서는

지속성 요도염의 치료에 있어서 1차 약제로 azithromycin을 사용하였던 경우 2차 약제로 Moxifloxacin 400 mg 1일 1회 경구 복용 7일간, 그리고 Metronidazole 또는 tinidazole이 포함된 트리코모나스에 대한 치료를 고려할 것을 권장하고 있다 [12]. 만약 최초 1차 약제로 doxycycline, ofloxacin, levofloxacin 등을 투여받은 경우라면 azithromycin 1g 경구 1회 요법을 다시 시행하고 마찬가지로 트리코모나스의 치료를 고려해야 한다고 하였다. (국내에서는 트리코모나스 요도염의 치료로 경구 메트로니다졸 2g 단회 요법이 추천된다.)

6. 결론

요도염은 다양한 임상 환경에서 흔히 접할 수 있는 질환이다. 기술이 향상되고 새로운 진단 기법이 계속 개발됨에 따라 원인균에 대한 지식은 계속해서 업데이트되고 있다. 요도염 진료에서 *Mycoplasma genitalium*의 비중이 커지고 있으며 항생제 내성 문제 역시 지속적으로 대두될 것이다. 향후 트리코모나스, 바이러스를 비롯한 다양한 병원체에 대한 연구가 지속됨에 따라 요도염 질환에 대한 새로운 진단과 치료 전략이 수립될 수 있을 것으로 예상된다.

References

1. Bradshaw CS et al., Etiologies of nongonococcal urethritis: bacteria, viruses, and the association with orogenital exposure, *J Infect Dis*, 2006
2. Schwebke JR et al., Re-evaluating the treatment of nongonococcal urethritis: emphasizing emerging pathogens-a randomized clinical trial, *Clin Infect Dis*, 2011
3. Wetmore CM et al., Demographic, behavioral, and clinical characteristics of men with nongonococcal urethritis differ by etiology: a case-comparison study, *Sex Transm Dis*, 2011
4. Manhart LE et al., Standard treatment regimens for nongonococcal urethritis have similar but declining cure rates: a randomized controlled trial, *Clin Infect Dis*, 2013
5. Krieger JN et al., Prokaryotic DNA sequences in patients with chronic idiopathic prostatitis, *J Clin Microbiol*, 1996
6. Martin DH. Nongonococcal urethritis: new views through the prism of modern molecular microbiology, *Curr Infect Dis Rep*, 2008
7. Couldwell DL et al., *Ureaplasma urealyticum* is significantly associated with non-gonococcal urethritis in heterosexual Sydney men, *Int J STD AIDS*, 2010
8. Ondondo RO et al., Differential association of *ureaplasma* species with non-gonococcal urethritis in heterosexual men, *Sex Transm Infect*, 2010
9. Wetmore CM et al., *Ureaplasma urealyticum* is associated with nongonococcal urethritis among men with fewer lifetime sexual partners: a case-control study, *J Infect Dis*, 2011
10. Gaydos C et al., *Mycoplasma genitalium* as a contributor to the multiple etiologies of cervicitis in women attending sexually transmitted disease clinics, *Sex Transm Dis*, 2009
11. Gaydos CA et al., *Trichomonas vaginalis* infection in men who submit self-collected penile swabs after internet recruitment, *Sex Transm Infect*, 2013
12. Bachmann LH et al., Advances in the Understanding and Treatment of Male Urethritis, *Clin Infect Dis*, 2015
13. Bradshaw CS et al., Characteristics of adenovirus associated urethritis, *Sex Transm Infect*, 2002
14. Barbee LA et al., An estimate of the proportion of symptomatic gonococcal, chlamydial and non-gonococcal non-chlamydial urethritis attributable to oral sex among men who have sex with men: a case-control study, *Sex Transm Infect*, 2016

15. Manhart LE et al., Bacterial vaginosis-associated bacteria in men: association of *Leptotrichia/Sneathia* spp. with nongonococcal urethritis, *Sex Transm Dis*, 2013
16. Nelson DE et al., Characteristic male urine microbiomes associate with asymptomatic sexually transmitted infection, *PLoS One*, 2010
17. Bjornelius E et al., Antibiotic treatment of symptomatic *Mycoplasma genitalium* infection in Scandinavia: a controlled clinical trial, *Sex Transm Infect*, 2008
18. Mena LA et al., A randomized comparison of azithromycin and doxycycline for the treatment of *Mycoplasma genitalium*-positive urethritis in men, *Clin Infect Dis*, 2009
19. Anagrus C et al., Treatment of *Mycoplasma genitalium*. Observations from a Swedish STD clinic, *PLoS One*, 2013
20. Bradshaw CS et al., Azithromycin failure in *Mycoplasma genitalium* urethritis, *Emerg Infect Dis*, 2006
21. Bradshaw CS et al., Persistence of *Mycoplasma genitalium* following azithromycin therapy, *PLoS One*, 2008
22. Hamasuna R et al., Antibiotic susceptibility testing of *Mycoplasma genitalium* by TaqMan 5' nuclease real-time PCR, *Antimicrob Agents Chemother*, 2005
23. Jernberg E et al., Azithromycin and moxifloxacin for microbiological cure of *Mycoplasma genitalium* infection: an open study, *Int J STD AIDS*, 2008
24. Wikstrom A et al., *Mycoplasma genitalium*: a common cause of persistent urethritis among men treated with doxycycline, *Sex Transm Infect*, 2006
25. Horner P et al., Role of *Mycoplasma genitalium* and *Ureaplasma urealyticum* in acute and chronic nongonococcal urethritis, *Clin Infect Dis*, 2001
26. Sena AC et al., *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, and *Trichomonas vaginalis* infections in men with nongonococcal urethritis: predictors and persistence after therapy, *J Infect Dis*, 2012