

Mycoplasma Genitalium 진단과 치료

이길호*

단국의대 / 단국대학교병원 비뇨의학과

*Corresponding author: tothisway@naver.com

1. 서론

*Mycoplasma genitalium*은 크기는 매우 작고 세포벽이 없으며, 핵산(DNA) 또한 580 kb에 불과한 Mollicute의 일종이다. *Mycoplasma sp.*는 식물, 곤충, 동물 등에 광범위하게 기생하고 빈약한 유전자로 생산하지 못하는 필수 영양분을 숙주로부터 착취해 생존하고 있다. 따라서 다른 기생 세균과 비슷하게 *M. genitalium*에 감염된 숙주는 급성 증상보다는 만성 증상 혹은 아 급성 증상(subacute symptom)을 많이 호소해 과거에는 공생균으로 치부하여 왔지만, 최근 메타분석을 통해 *M. genitalium* 감염은 여성에 있어서 자궁 경부염, 골반 염증, 조산, 유산 등과 상관관계가 증명되었다. 남성 요도염 발생과는 명확한 인과관계가 있지만, 전립선염이나 부고환염의 경우 그 상관관계가 명확하지는 않았다. *M. genitalium* 감염은 2가지 면에서 임상적으로 매우 중요하다. 1) 잘 알려진 것과 같이 *M. genitalium*는 태생적으로 2-3개의 항생제에만 치료되는 extensive antimicrobial resistance (XDR; extensive drug resistance)을 보이고 있었고, 최근 들어 이러한 2-3가지 제한된 항생제 남용으로 인해 모든 약제에 치료되지 않는 super-bug (PDR; pan-drug resistance)로 변이하고 있다. 2) 항생제 내성에 비해 잘 알려져 있지 않았지만, *M. genitalium*에 감염되면 숙주 체내에서 면역결정 유전자(immune determinant gene; MgPa gene of *M. genitalium*)가 시간이 지남에 따라 자연변이가 발생하여 환자 본인은 치료받아 완치되었더라도 성배우자가 치료받지 않으면, 성배우자의 기존 *M. genitalium*의 면역결정 유전자의 자연변이로 환자에게 재감염이 발생할 수 있다. 이러한 면역유전자의 자연변이는 본 원고의 지면 제한으로 다음 기회에 설명할 기회를 가졌으면 한다. 본 원고를 통해 *M. genitalium*의 특징과 진단시 유의점, 항생제 내성 등을 설명할 예정이고, 본 원고가 *M. genitalium* 이해와 환자 진료에 도움이 되었으면 한다.



The Association of Korean Urologist
3(2):39-45, 2022
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 © 2022 by The Association of Korean Urologist. All Rights Reserved.

2. 본론

2.1. *Mycoplasma genitalium*의 특징

1980년도 Tully JG와 Taylor-Robinson 등이 영국 비임균성 요도염 환자에서 처음 *M. genitalium* 존재를 규명한 후 [1] 시행된 많은 연구에서 *M. genitalium*의 크기는 0.3 μm , genome 크기는 580,070 base pair, 단백질을 만드는 유전자 또한 480개에 불과해 세균 중에서는 가장 작고 그

유전체 또한 조밀하고, 간결한 생명체다. 따라서 형태는 광학 현미경보다는 전자 현미경으로 관찰 가능하다. 그 외 중요한 *M. genitalium*의 생물학적 특징으로는 다른 균에 비해 매우 느리게 성장하며, 숙주 감염 장소에 소량의 균만이 동정 가능하며, 일반 균 배양 방법으로는 배양할 수 없어 SP4 배양액이나 vero cell 등을 이용한 세포 배양을 통해서만 균 동정이 가능하지만, 안정적인 계대배양을 위해서는 적어도 6개월 이상 소요된다 [2]. 따라서 항생제 내성을 판단할 minimal inhibitory concentration (MIC)값 측정이 매우 어렵고, 세포 배양을 통한 MIC 측정값이 실제로 인체 내에 존재하는 *M. genitalium*의 MIC 값을 대변할 수 있는가는 논란이 있다 [3,4].

2.2. *M. genitalium*은 병원성 균인가 아니면 공생균인가?

과거에는 *M. genitalium*이 병원성을 가지고 있는가 혹은 공생균인가에 대해 논란이 많았다. 남성의 경우 수컷 침팬지 요도에 *M. genitalium* 접종 후 요도염이 발생하고 그 요도염에서 감염시킨 *M. genitalium* 동정이 가능해 Koch's 가설에 합당한 인과관계가 증명된 이후 시행되어온 거의 모든 연구에서 *M. genitalium*은 남성 요도염 발생에 명확한 상관관계가 있었다. 그러나, *M. genitalium*에 의한 부고환염, 전립선염 발생과의 상관관계는 명확하게 드러나지 않고 있어 앞으로 많은 연구가 필요하다. 여성의 메타분석 결과에 따르면 생식기의 *M. genitalium*의 존재는 자궁 경부염, 골반염증, 조산, 유산 발생과 명확한 통계학적인 상관관계가 증명되었으나, 불임의 경우 위험성은 있었지만 통계학적으로 유의하지 않았다. 정리하자면 여성의 경우 *M. genitalium* 감염은 여성 생식기에 부정적인 영향을 미치고 있으나, Koch's 가설에 합당한 인과관계는 아직 증명되지 않고 있다 [5-7].

2.3. 항생제 내성

(1) 항생제 내성 측정 방법: 전통적으로 항생제 내성 측정은 균을 배양한 후 배양된 균에 여러 농도의 항생제를 투여해 MIC 값을 측정하고 sensitive/intermediate/resistant로 판정하고 있다. 각 항생제의 인체 내 살균 효과는 체내에 들어간 항생제의 약물역동학적 곡선(pharmacodynamics curve) 이하 면적 중 MIC 값 이상의 면적 즉 area under the curve (AUC)의 면적 값으로 결정된다. 즉 MIC 값이 낮으면 AUC 면적이 넓어 높은 살균 효과를 보일 것이고, 반대로 MIC 값이 높으면 AUC 면적이 작아 낮은 살균력을 보일 것이다 [8], [그림 1].

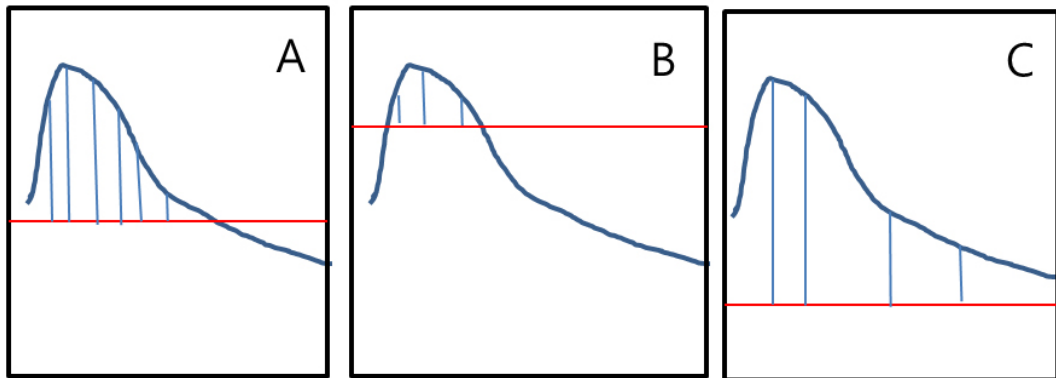


그림 1. 체내에 들어간 항생제가 시간이 지나감에 따라 배설되는데 MIC (red line) 값에 따라 AUC 값이 다를 수 있다. 보편적으로 A 형태가 많이 관찰되지만, B의 경우 항생제 내성이 발생할 가능성이 매우 높아 항생제 용량을 증가하거나 아니면 MIC 값이 낮은 다른 항생제로 교체 사용하여야 한다. 이에 반하여 C의 경우 매우 낮은 MIC 값으로 AUC 값이 높아 그 살균 효과가 뛰어나다.

(2) *M. genitalium*의 배양을 통한 MIC 값 측정 [3,4], [표 1].표 1. Susceptibilities of antimicrobials among 23 *M. genitalium* strains

Antimicrobials	MIC (mg/L)			
	Lower	Upper	Upper/lower	MIC 90%
Sitafloxacin	0.008	0.125	15.6250	0.125
Moxifloxacin	0.016	0.25	15.6250	0.125
Gatifloxacin	0.031	0.5	16.1290	0.25
Levofloxacin	0.125	2	16.0000	2
Ciprofloxacin	0.063	8	126.9841	8
Norfloxacin	1	64	64.0000	64
Minocycline	0.031	0.25	8.0645	0.25
Doxycycline	0.063	1	15.8730	0.25
Tetracycline	0.063	2	31.7460	0.5
Azithromycin	0.0002	250	1250000.	0.002
Clarithromycin	0.0005	128	256000.	0.008

Hamasuna 등의 연구에 따르면 4세대 fluoroquinolone 항생제인 sitafloxacin, moxifloxacin, gatifloxacin의 MIC 값은 낮고, MIC값의 상한값/하한값의 비율 차이가 없어 상기 연구가 시행된 2009년도 이전에는 4세대 fluoroquinolone 약물 내성은 매우 낮게 발현됨을 추정할 수 있다. 그러나, 기존에 요로감염에 많이 쓰여 왔던 levofloxacin, ciprofloxacin 등은 상대적으로 MIC 값이 높고 상한값/하한값의 비율 차이가 커 2009년도 이전에 벌써 3세대 fluoroquinolone 항생제 내성균이 존재함을 추정할 수 있다. Tetracycline을 제외한 doxycycline이나 minocycline의 경우 비교적 MIC 값이 낮고 그 비율도 일정해 *M. genitalium* 치료에 지속적으로 사용될 수 있다. Macrolide 계통의 azithromycin은 낮은 MIC 농도를 보여주고 있지만 상한값/하한값 비율 변동이 매우 높아 macrolide 내성이 발생한 경우에는 macrolide에 의한 살균 효과가 거의 없음을 알 수 있다 [4].

결론적으로 macrolide 내성이 없다면 azithromycin 계통의 약물이 효과적이지만, macrolide 내성이 발생한다면 moxifloxacin 등의 fluoroquinolone 약제를 사용하여야 한다. Doxycycline에 비해 minocycline이 MIC 값이 더 낮아 더 효과적으로 보일 수는 있지만, MIC90에는 0.25 mg/L로 같은 점, 그리고 doxycycline에 치료 실패한 환자는 minocycline에도 동일하게 실패한다는 점을 비추어 보면 그 효과는 같을 것으로 추정된다. 그러나, MIC 값이 낮더라도 잘 알려지지 않는 이유로 최근 10년동안 전세계적으로 doxycycline의 치료 실패가 약 50% 이상에서 보고되고 있어 우리나라 *M. genitalium*의 치료 지침에서는 1차 치료제로 그 사용을 권하지 않고 있다 [9].

(3) *M. genitalium* 유전자 변이를 기준으로 한 항생제 내성 추정(Pharmacogenomics)

M. genitalium 균 배양을 통한 MIC 측정은 항생제 내성 연구에 있어서 매우 중요하지만, 안정적인 배양을 위해서는 적어도 6개월 이상 걸린다는 점을 고려한다면, 각 환자에 대해 배양을 통해 항생제 결정과 그 치료는 현 의료 환경에 비추어 볼 때 비현실적이다. 그 대안으로 항생제 내성에 관여하는 유전자 변이를 유전자염기서열 분석법을 이용해 항생제 내성을 추정하는 방법이 현재 많이 사용되고 있다. 현재까지 시행된 연구에 따르면 macrolide 계통의 내성은 23S rRNA의 변이, fluoroquinolone 내성은 topoisomerase 유전자의 변이, tetracycline 계통은 16S rRNA 변이 등이 알려지고 있다 [2,10,11].

① Macrolide 계통의 항생제 내성에 관여하는 유전자

Erythromycin이나 azithromycin은 macrolide 계통의 약물로 50S ribosomal RNA의 subunit에 가역적으로 결합해

세균 성장에 필요한 리보솜의 elongation phase에 작용해 *M. genitalium* 단백질 합성을 저해한다. 여러 *M. genitalium* ribosomal RNA 부위에 직간접적으로 macrolide 약물이 부착될 수 있지만, 23S rRNA의 2058/ 2059 위치 부위(대장균 기준으로)가 macrolide 약물 효능 결정에 매우 중요한 역할을 한다. 즉 2058부위의 염기 아데닌, 2059부위의 염기 아데닌이 있다면 macrolide 약물이 이상적으로 반응할 수 있어 macrolide 계통의 약물에 매우 효과적으로 치료될 수 있다. 그러나 2058/2059 위치 특히 2059부위의 아데닌이 구아닌으로 변이가 일어난다면 macrolide계통의 약물 치료 목표인 23S rRNA의 구조 변형이 일어나 macrolide 계통의 항생제가 작용 부위에 붙지 못하거나 붙어도 쉽게 탈락하여 항생제에 의한 그 살균 기능을 소실하게 된다 [3,4,6,7,10,11].

② Fluoroquinolone 항생제 내성에 관여하는 유전자

유전자의 꼬임이나 풀림에 작용하는 topoisomerase 유전자 중 gyrase (*gyrA/gyrB*)와 topoisomerase IV (*parC/parE*) 유전자가 fluoroquinolone 항생제 내성에 중요한 역할을 하고 있다. *parC* 유전자의 아미노산 83번 위치의 변이가 moxifloxacin 내성에 관여하는데 정상적으로는 83번 위치에 serine이지만 아르기닌, asparagine, isoleucine 등으로 변이 되면 fluoroquinolone 내성이 발생한다. 그 외 87번도 중요한 역할을 한다고 알려지고 있는데, aspartic acid가 asparagine이나 tyrosine 등으로 변이되면 fluoroquinolone 항생제 내성이 발생한다 [3,4,6,7,10,11].

③ 배양 검사에 의한 항생제 내성과 목표 유전자 변이의 상관 관계

Fookes 등은 *M. genitalium*의 DNA 염기서열 분석과 *M. genitalium*의 배양에 따른 항생제 내성과의 연관성을 조사하였는데, macrolide 항생제 결합 부위인 23S rRNA 부위의 2058 위치보다는 2059 위치 변이 즉 A2059G인 경우 macrolide 내성 발현이 더 통계학적으로 유의하였으며(p=0.001), moxifloxacin의 경우 *parC*의 83번위치의 아미노산 serine이 다른 것으로 변이가 있으면 moxifloxacin 내성 발현과 상관 관계가 있다고 하였다(p=0.012) [12].

2.4. 지역적인 항생제 내성 현황

① 전세계 [표 2]

항생제 내성은 지역에 따라 혹은 대상 환자에 따라 다양하게 보고되고 있다. 보편적으로는 유럽보다는 동아시아(일본)/오세아니아(호주, 뉴질랜드) 지역이 항생제 내성 빈도가 높으며, 여자보다는 남자에서, 무증상보다는 증상 있는

표 2. Worldwide prevalence of macrolide and quinolone-resistant *M. genitalium*

Country	Yr	MR%	QR%
Canada	2016	56	12
USA	2013-2014	42-50	
Greenland	2008-2009	100	
Netherlands	2012-2014	31	
UK	2011, 2013	41-82	5
Spain	2016-2017	35	8
Sweden	2012	18	
Denmark	2006-2010	40	
France	2013-2014	17	6
Finland	2016-2017	31	
Estonia	2013-2016	10	5
Russia	2013-2016	4.6	6.2
Japan	2006-2017	42	53
Australia	2012-2017	68	13
New Zealand	2009-2015	72-77	23

환자, 1차 의료기관보다는 대학병원에서, 가정의보다는 성매개감염병을 전문적으로 치료하는 의료기관에서, 남성-남성간(Men who have sex with men; MSM)의 성행위 군에서 더 높게 보고되고 있다 [11,13,14].

② 우리나라 [표 3]

본 저자가 연구한 바에 의하면 우리나라의 경우 남자와 여자가 다르고, 1차 의료기관과 대학병원의 항생제 내성 결정 유전자 변이가 달랐다. 전체적으로 macrolide 계통의 내성은 25.48%, fluoroquinolone 내성은 26.11%에서 관찰되어 macrolide 내성은 다른 나라와 비교해 낮았다(이웃 일본의 경우 macrolide 내성은 42%, quinolone 내성은 53%) [11].

표 3. Korean prevalence of macrolide and quinolone-resistant *M. genitalium*

Sample source	YR	MR	QR
Female in PCC*	2018-2019	7.41%	20.37%
Male in PCC*	2018-2019	11.63%	23.25%
Male in University (referral center)	2014-2019	57.35%	40%
Total		53/208	47/180
		25.48%	26.11%

PCC: primary care clinic(1차 의료기관). YR; year. MR; macrolide resistance. QR; quinolone resistance

그러나 걱정되는 것은 fluoroquinolone내성에 관여하는 유전자 변이가 26.11%에서 관찰되고, macrolide의 내성 유전자의 변이가 관찰되는 41명 중 14명에서(34%)에서 동시에 *parC83*위치의 변이가 관찰되고 있었다. 이는 macrolide 내성을 보이는 34% 환자에서 moxifloxacin 내성이 같이 보일 가능성이 높아 모든 항생제에 치료되지 않는 pan-drug resistance을 보유한 superbug로 진단될 가능성이 높다. 결론적으로 우리나라의 1차 의료기관에서 접하는 *M. genitalium* 환자의 경우 macrolide 항생제에 치료될 가능성이 다른 나라에 비해 높지만, fluoroquinolone의 경우 그 치료 가능성은 낮다고 볼 수 있다. 이는 지금까지 우리나라에서 요로생식기감염에 대한 fluoroquinolone의 선호도를 보여주는 증거라 하겠다. 마지막으로 우리나라 3차 의료기관의 경우 macrolide와 fluoroquinolone 내성을 동반한 *M. genitalium*감염이 높게 관찰되었다.

2.5. 치료

1) 항생제 내성 유전자검사 결과에 따른 치료(Target therapy)

치료는 원칙적으로 항생제 내성에 맞추어 치료해야 한다. 현재 내성을 판단할 수 있는 방법은 크게 2-3개 방법이 있다. 먼저 호주 회사 Cepheid가 만든 SpeeDx Mycoplasma genitalium resistance test을 사용해 진단하는 방법이 있다. 장점으로는 내성진단 방법이 표준화 되어 있으며, 소요되는 시간은 1-2시간 정도 걸린다. 단점으로는 비용이 비싸고, 우리나라에서는 아직 사용할 수 없다. 그 외 전통적인 분자생물학적인 방법이 있다. 즉 검체에서 DNA를 추출하고, 이를 이용해 목표 유전자의 염기서열을 확인하는 Sanger sequencing 방법을 이용하는 것이다. 장점으로는 비용이 비교적 저렴하지만, 단점으로는 1-2일 시간이 걸리며 결과 분석에 약간의 분자생물학적인 지식이 필요하다는 점이다 [11,14].

전술한 것과 같이 23S rRNA의 2058/2059 부위에서 아데닌이 다른 염기의 변화 특히 구아닌으로 변이는 명확하게 macrolide 저항과 관련이 있다. 그러나 *parC* 유전자 83위치의 변이는 fluoroquinolone 저항과 통계학적인 관계는 있지만, 일부 유전자 변이가 있는 환자에서 fluoroquinolone 약물이 민감함을 보일 때도 있다. 이는 83위치의 변이와 *parC 87*, *gyrA*의 변이 등의 동반 여부가 fluoroquinolone 약물 내성 발현에 중요하다는 보고도 있다. 따라서 현재까지

*M. genitalium*의 항생제 내성의 진단 목표는 23SrRNA의 변이에 초점이 맞추어져 있고 특히 A2059G 진단에 몰두하고 있다 [11-15].

2) 경험적 항생제(empirical therapy)

항생제 내성을 확인해 치료하는 target therapy를 시행할 수 있다면 좋겠지만, 내성 진단이 우리나라에서는 보편화 되지 않는 점을 고려한다면 경험적 항생제 치료법을 시행하여야 하는데 전술한 것과 같이 *M. genitalium*은 태생적으로 extensive resistance을 보이고 이미 일부에서는 pan-resistance을 보이고 있는 시점에 무분별한 경험적 항생제 치료법은 pan-resistance을 가속화 시킬 가능성이 매우 높다고 할 수 있다. 경험적 항생제 치료법은 그 사회의 내성 정도를 파악 후 정하는 것이 매우 중요하지만, 우리나라의 경우 저자 발표 이외는 거의 찾아볼 수 없어 외국 자료를 그대로 인용해 우리나라 표준 요법을 하기에는 많은 문제점을 내포할 수 있다. 따라서 많은 자료가 필요하며, 시간이 지나감에 따라 현 상태를 반영한 결과에 부합하는 지침에 따라 지속적으로 우리나라 내성 정도를 수정하여야 한다. 이를 위해 지속적인 국가 지원이 절실하지만, 그 지원은 많이 이루어지지 않고 있다 [6,7].

3) 국가별 치료 가이드라인

(1) 미국 질병관리본부(CDC) 자료 [6]

① 유전자 내성검사가 가능하다면

Macrolide에 민감, 즉 유전자 변이가 없다면;

- Doxycycline 100 mg orally 2 times/day for 7 days, followed by azithromycin 1 g orally initial dose, followed by 500 mg orally once daily for 3 additional days (2.5 g total).

만일 macrolide에 저항, 즉 23S rRNA에 변이가 있으면;

- Doxycycline 100 mg orally 2 times/day for 7 days followed by moxifloxacin 400 mg orally once daily for 7 days을 추천하고 있다.

② 만일 내성검사를 할 수 없다면,

- Doxycycline 100 mg orally 2 times/day for 7 days, followed by moxifloxacin 400 mg orally once daily for 7 days. 이 치료에도 반응이 없다면 전문가에게 이송을 권유.

(2) 유럽 [7]

① 내성검사서 macrolide 내성이 없는 uncomplicated *M. genitalium* 감염;

- Azithromycin 500 mg on day one, then 250 mg od days 2-5 (oral)

② 내성검사서 macrolide 내성이 있는 uncomplicated *M. genitalium* 감염;

- Moxifloxacin 400 mg od for 7 days (oral)

③ 2차 치료(azithromycin 치료 후에도) uncomplicated persistent *M. genitalium* 감염;

- Moxifloxacin 400 mg od for 7 days (oral)

④ 3차 치료(azithromycin/ moxifloxacin 치료 후에도) persistent *M. genitalium* infection;

- Pristinamycin 1 g four times daily for 10 days (oral), 75% cure/ Minocycline 100 mg two times daily for 14 days (oral), 70% cure/ Doxycycline 100 mg two times daily for 14 days (oral), 40% cure.

⑤ Complicated *M. genitalium* infection (PID, epididymitis);

- Moxifloxacin 400 mg od for 14 days (oral).

3. 결론

본 논문에서 *M. genitalium*의 생물학적 특징과 항생제 내성에 관해 살펴보았다. *M. genitalium*은 태생적으로 2-3 항생제에만 치료되는 extensive resistance을 보이고 현재 모든 약제에 치료될 수 없는 pan-drug resistance로 진행 중에 있다. 이러한 진행을 억제하거나 새로운 항생제 개발까지 시간을 벌기 위해 항생제 내성 출현을 가능하다면 억제해야만 한다. 따라서 가까운 미래에 항생제 내성을 간편하게 진단할 수 있는 방법을 개발하여야 하고, 경험적 항생제 치료 가이드라인 설정을 위해 우리나라에 *M. genitalium*에 대한 항생제 내성을 연구할 연구소나 지속적인 연구비 지원이 절실하다. 또한 항생제 치료에 저항하는 *M. genitalium* 감염의 경우 전문 의료기관에 보내 적절한 평가와 치료를 받게 해야 할 것이다.

References

1. Tully JG et al., A newly discovered mycoplasma in the human urogenital tract, Lancet, 1981
2. Lee G. Genetic variation in Mycoplasma genitalium, Urogenital Tract Infect, 2017
3. Hamasuna R et al., Antibiotic susceptibility testing of Mycoplasma genitalium by TaqMan 5' nuclease real-time PCR, Antimicrob Agents Chemother, 2005
4. Hamasuna R et al., Antimicrobial susceptibilities of Mycoplasma genitalium strains examined by broth dilution and quantitative PCR, Antimicrob Agents Chemother, 2009
5. Lis R et al., Mycoplasma genitalium infection and female reproductive tract disease: a meta-analysis, Clin Infect Dis, 2015
6. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. MMWR, 2021
7. Jensen JS et al., 2021 European guideline on the management of Mycoplasma genitalium infections, J Eur Acad Dermatol Venereol, 2022 Feb 19. doi: 10.1111/jdv.17972
8. Rosenbaum SE. Basic pharmacokinetics and pharmacodynamics, Wiley, 2017
9. 성매개감염진료지침. 질병관리본부/ 요로감염학회 공동 출간, 2016
10. Manhart LE et al., Efficacy of antimicrobial therapy for Mycoplasma genitalium infections, Clin Infect Dis, 2015
11. Seo Y et al., Molecular mechanisms of macrolide and fluoroquinolone resistance among Korean isolates of Mycoplasma genitalium over a period of five years 2014-2019, J Med Microbiol, 2021
12. Fookes MC et al., Mycoplasma genitalium: whole genome sequence analysis, recombination and population structure, BMC Genomics, 2017
13. Conway Rm et al., Antibiotic treatment of Mycoplasma genitalium infection, Pharmaceutical Journal, 2019
14. Read TRH et al., Outcomes of resistance- guided sequential treatment of Mycoplasma genitalium infections: a prospective evaluation, Clin Infect Dis, 2019
15. Couldwell DL et al., Mycoplasma genitalium infection: current treatment options, therapeutic failure, and resistance-associated mutations, Infect Drug Resist, 2015