

## 다제내성 임균감염

백 승, 임동훈

조선대학교 의과대학 비뇨기과학교실

### Multidrug Resistance in *Neisseria gonorrhoeae*

Seung Baik, Dong Hoon Lim

Department of Urology, School of Medicine, Chosun University, Gwangju, Korea

Gonorrhea, caused by *Neisseria gonorrhoeae* is the second most prevalent bacterial sexually transmitted infection. The disease causes serious reproductive complications such as pelvic inflammatory disease, ectopic pregnancy, and infertility, and can facilitate human immunodeficiency virus transmission. Numerous antimicrobial agents have been used for the treatment of gonorrhea since sulfanilamides were introduced in 1936. Unfortunately, *N. gonorrhoeae* readily develops resistance to antimicrobial agents. Strains with decreased susceptibility to oral third generation cephalosporin (cefixime) are currently emerging. The US Centers for Disease Control and Prevention (CDC) no longer recommends cefixime at any dose as a first-line regimen for treatment of gonococcal infections, but recommends combination therapy with ceftriaxone 250 mg intramuscularly and either azithromycin 1 g orally as a single dose or doxycycline 100 mg orally twice daily for 7 days as the most reliably effective treatment for uncomplicated gonorrhea.

**Keywords:** Drug resistance, Multiple; Cefixime; Gonorrhea; *Neisseria gonorrhoeae*

**Received:** 5 April, 2013

**Revised:** 18 April, 2013

**Accepted:** 16 May, 2013

**Correspondence to:** Dong Hoon Lim

Department of Urology, School of Medicine, Chosun University, 309, Pilmun-daero, Dong-gu, Gwangju 501-759, Korea

Tel: +82-62-220-3681, Fax: +82-62-232-3210

E-mail: dhlim@chosun.ac.kr

This study was supported by research funds from Chosun University Hospital 2012.

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

Copyright © 2013, Korean Association of Urogenital Tract Infection and Inflammation. All rights reserved.  
© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

## 서 론

임균감염은 대표적인 세균성 성매개감염으로서 골반염증성 질환, 자궁외임신, 불임 등의 여성생식기 문제를 야기하고 인간면역결핍 바이러스의 전파를 촉진할 수 있다.<sup>1</sup> 사실상 임균감염을 예방하는 백신이 없어 적절한 진단 및 치료가 임균감염 및 합병증을 줄이기 위한 핵심이라 할 수 있다.<sup>2</sup> 하지만 과거부터 일차적으로 사용되던 항생제에 대한 내성균이 전 세계적으로 증가하고 확산되면서 항생제의 선택의 폭은

매우 빠르게 좁아지고 있다. 2012년 8월에 미국질병관리본부 (Centers for Disease Control and Prevention, CDC)가 2010년도 성매개질환 진료지침서를 업데이트하면서 그 동안 치료제로 사용해온 경구용 3세대 cephalosporin인 cefixime을 일차 치료제에서 제외함으로써 사실상 치료제는 주사제인 ceftriaxone만이 남아있는 상태이다.<sup>3</sup> 저자들은 최근 전 세계적으로 출현하고 있는 다제내성 임균의 현황, 항생제 저항성의 기전, 이에 따라 최근 변화하고 있는 진료지침 및 미래에 대한 대비 등을 알아보려고 한다.

## 본 론

### 1. 임균감염의 임상적 특징

임균감염은 두 번째로 많이 보고되는 성매개감염으로 미국의 경우 2011년동안 300,000건 이상이 보고되고 있으나 실제로는 50% 정도 과소평가되고 있는 것으로 생각된다.<sup>3</sup> 우리나라의 경우 성매개감염에 대한 표본통계만 실시하고 있어 정확한 발생건수를 알 수는 없지만 2010년 보험 청구된 통계를 보면 약 50,000건 정도가 임균감염으로 청구되었고, 요도염 및 요도염 증후군으로 100,000건 이상이 청구되고 있다.<sup>4</sup>

임균감염은 여성에서는 대개 증상이 나타나지 않으며, 남성에서 증상이 더 발생한다. 감염된 여성의 70-80%, 남성에서는 10%에서 증상이 나타나지 않는다.<sup>5</sup> 이런 무증상감염은 지역사회에서 임균감염이 지속적인 전파의 주원인이 된다. 증상이 있는 경우 여성에서는 질분비물, 배뇨통, 비정상 질출혈, 하복부통증, 성교통 등이 나타나고 남성에서는 요도분비물, 배뇨통, 요도가려움, 고환통증 및 종창, 부고환염 증상 등이 나타난다. 일반적으로 여성에서는 골반내 감염으로 인한 만성 골반통, 불임 및 자궁외임신 등의 합병증을 유발할 수 있을 뿐 아니라 요도염, 간주위염, 바툴린샘 등을 초래할 수 있다. 남성에서는 요도염 및 부고환염 등의 생식기 감염을 초래하고 성별에 상관없이 인두감염, 결막염, 파종성임균감염 등을 초래할 수 있다.<sup>6</sup>

### 2. 임균의 항생제 내성의 출현과 역사

항생제가 개발되기 전인 1800년대 중반에는 임균감염에 쿠베베(cubebes)라고 불리는 인도네시아 자바후추나무의 말린 열매와 남아메리카지역의 나무인 코바이바(copaiba), 발삼(balsam)이라는 두 가지의 약제가 주로 쓰였다. 코바이바 발삼의 경우는 점막의 염증작용에 효과가 있는 것으로 알려져 있다. 두 약제는 요도분비물을 치료하기 위해 주로 복용하였지만 심한 위장관 불편감이 문제였고 일정한 치료 효과를 보이지는 못하였다.<sup>7</sup>

1879년 Neisser가 임균을 처음으로 발견한 후 임질의 원인균임이 밝혀진 이후 원인적인 치료를 위한 가능성이 제기되었지만 치료적인 발전은 없었다.<sup>7</sup> 1890년대에 특정한 세균을 죽이기 위한 약물을 찾기 위한 노력이 시작되었다. 대부분이 비소(arsenic), 티몬(antimony), 창연(bismuth), 금(gold), 수은(mercury)과 같은 금속화합물이었다. 1919년 Hugh H. Young에 의해 수은(mercury)과 브롬(bromine)의 화합물인 merbromin (Mercurochrome-220)이 처음으로 시도되었다. 1%의 mercurochrome 용액을 정맥주사하였고 이후 여러 사람에게 의해 농도 및 용량의 조절 과정을 거쳤으나 결국 이 치료로 요도의 임균을 죽일 수 없다는 사실을 알게 되었다.<sup>7</sup> 1932년 은(silver) 단백질 화합물이나 mercurochrome을 요도 내로

주입하는 방법이 시도되었고 같은 해에 in vitro 연구에서 임균이 41.5-42°C의 온도에 두 시간 정도 노출되면 99%가 죽는 것을 발견하고 온열요법(hyperthermia)이 시작되었다.<sup>7</sup> 처음에는 fever cabinet에 머리를 제외한 모든 부분을 감싼 후 41°C 이상으로 온도를 올려 4-6시간 동안 지속하였고 임균에 의한 관절염에서 효과가 큰 것으로 나타났다. 이후 임균이 주로 골반과 외성기를 주로 침범하기 때문에 전신이 아닌 골반부에만 온열치료를 하거나 질이나 직장 내로 온열기를 삽입하는 형태로 발전해갔다. 당시 consensus로는 온열치료가 외성기 증상을 갖는 임균성 관절염에 가장 좋은 치료법으로 생각되었지만 sulfanilamides가 사용되면서 점차 사라져갔다.

1936년에 sulfanilamides가 사용되면서 임균에 대한 사실상의 항생제 치료 역사가 시작되었다고 할 수 있다.<sup>8</sup> 이후 임균의 치료에 새로운 항생제가 사용되고 그에 따른 내성균의 출현과 확산이 반복되면서 많은 항생제가 역사 속으로 사라져갔다. Sulfanilamides는 빠른 내성균의 출현으로 10년을 버티지 못하고 단명하였고 1945년 페니실린이 임균감염 치료로 사용되었다.<sup>9</sup> 하지만 페니실린을 많이 사용하면서 처음에는 염색체 연관내성(chromosomally mediated resistance)을 갖는 임균이 점차 증가하였고, 이후에는 페니실린 분해효소(penicillinase)를 만드는 유전자를 포함하는 plasmid가 확산되기 시작하였다. 1945년도에 50,000 units의 procaine penicillin 투여 용량에서 시작되어 1970년대 초반까지 480만 units까지 투여 용량이 증가하였다.<sup>10</sup> 1976년에는 페니실린에 고도내성(high-level resistance)을 보이는 페니실린 내성임균(penicillinase-producing *N. gonorrhoeae*)이 출현하였다. 페니실린 내성이 출현하면서 1985년에 ceftriaxone이 여러 권장치료제 중 하나로 포함되었고 같은 시기에 tetracycline 내성이 퍼지면서 더 이상 사용이 불가능해졌다.<sup>11</sup> 페니실린 내성균이 많이 퍼지면서 1989년에 페니실린이 치료제에서 제외되었고 ceftriaxone이 권장 치료제가 ciprofloxacin이 대체 치료제가 되었다.<sup>12</sup> 1993년 높은 효과, 안정성, 편리성에 기초하여 경구용 fluoroquinolones (ciprofloxacin, ofloxacin)와 경구용 3세대 세팔로스포린인 cefixime이 권장치료법이 되었다.<sup>13</sup> 하지만 1991년 하와이에서 퀴놀론 내성임균(quinolone-resistant *N. gonorrhoeae*, QRNG)이 처음으로 확인되었고 비슷한 시기에 아시아 국가에서도 문제가 되기 시작하였다.<sup>14</sup> 이후 QRNG의 급격한 증가로 2000년에 하와이에서, 2002년에 캘리포니아에서, 2004년에 남성동성연애자에서 권장치료에서 제외되었고 결국 2007년도에 미국 CDC에서는 미국 전체 지역 및 어떤 인구 집단에서도 임균감염 및 연관된 골반감염 또는 부고환염 등에 사용하지 말도록 권고하였다.<sup>15-18</sup> 이때부터 사실상 임균을 소위 superbug로 인식하기 시작했고 다른 아시아 및 유럽 국가에서는 2000년대 초 중반에 이미 치료제에서 제외되고 있었다. 다행히도 최근까지 cefixime이나 ceftriaxone같은 3세

대 세팔로스포린은 낮은 농도에서도 여전히 효과적이어서 대부분의 나라에서 주로 사용하는 일차 치료제였다. 하지만 최근 2000년대 후반부터 전 세계적으로 3세대 세팔로스포린의 임균에 대한 감수성이 매우 빠르게 감소하였다.<sup>2,19,20</sup> 최근 몇 년 동안에 임균에 대한 cefixime 치료 실패가 전 세계적으로 보고되었다.<sup>21,22</sup> 임균에 대한 cefixime의 minimum inhibitory concentrations (MICs) 상승이 지역과 인구 집단을 초월하여 보고되면서 2012년 미국 CDC는 cefixime을 권장치료제에서 제외하였다.<sup>3</sup> 지금까지의 역사가 보여주듯이 ceftriaxone 또한 같은 운명을 갈 것으로 보인다. 이미 일본에서 ceftriaxone에 대한 고도내성균(2-4 µg/ml의 MIC)이 일본에서 발견되었고<sup>23,24</sup> 이어 유럽에서 임균성 인두감염에서 ceftriaxone의 치료 실패가 보고되고 있다.<sup>25,26</sup> 사실상의 유일한 경험적 치료제라 할 수 있는 ceftriaxone이기에 임균은 이제 진정한 superbug 상태에 돌입한 것으로 보이며 조만간 일부 상황에서는 치료할 수 없는 상태가 올지도 모른다.

### 3. 임균에 대한 항생제 내성 감시

역사적으로 수많은 항생제가 임균치료에 내성이 쉽게 나타남에 따라 1986년 미국에서 임균의 항생제 감수성의 경향을 모니터링하는 감시 시스템(gonococcal isolate surveillance project, GISP)이 CDC의 지원으로 설립되었다.<sup>27</sup> 미국 전역 25-30개의 성전파성질환 진료소와 5개의 인근 지역 검사실에서 연간 약 6,000예의 임균 샘플의 항생제 감수성을 조사한 결과를 기반으로 미국 CDC는 근거 있는 진료지침을 발표하고 있다. 각 항생제에 대한 임균의 감수성을 평가하는 기준으로 미국의 Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, Wayne, PA, USA)의 criteria를 사용하고 있다. 다음은 2011년 GISP에 사용한 항생제 감수성의 기준이다.<sup>27</sup>

- Cefixime, MIC  $\geq 0.5$  µg/ml (decreased susceptibility)
- Cefpodoxime, MIC  $\geq 1.0$  µg/ml (decreased susceptibility)
- Ceftriaxone, MIC  $\geq 0.5$  µg/ml (decreased susceptibility)
- Azithromycin, MIC  $\geq 2.0$  µg/ml (decreased susceptibility)
- Spectinomycin, MIC  $\geq 128.0$  µg/ml (resistance)
- Ciprofloxacin, MIC 0.125-0.5 µg/ml (intermediate resistance)
- Ciprofloxacin, MIC  $\geq 1.0$  µg/ml (resistance)
- Penicillin, MIC  $\geq 2.0$  µg/ml (resistance)
- Tetracycline, MIC  $\geq 2.0$  µg/ml (resistance)

CLSI 기준에서 임균에 대한 ceftriaxone, cefixime, cefpodoxime, azithromycin의 내성에 대한 정의는 확실하게 확립되지 않았다. 다만 cefixime과 ceftriaxone MIC가 0.5 µg/ml 이상일 때 ‘감수성 감소(decreased susceptibility)’로 정의하였으나 MIC의 상승은 내성 출현의 예측인자가 될 수 있으므로

GISP에서는 MIC breakpoints를 낮추어 조정하였다. 따라서 일반적으로 cefixime MIC  $\geq 0.25$  µg/ml 그리고 ceftriaxone MIC  $\geq 0.125$  µg/ml일 때 ‘MIC 상승(elevated MICs)’으로 정의한다.<sup>3</sup> Fluoroquinolone 내성의 경우 GISP의 2006년 상반기 자료에서 QRNG의 비율이 13.3%까지 증가하는 모습을 보였고 중간내성까지 포함할 경우 15%를 넘는 등 꾸준히 내성률이 증가하여 결국은 2007년 미국의 CDC는 퀴놀론을 권장치료에서 제외하였다.<sup>18</sup> QRNG의 증가는 전 세계적으로 나타나는데 아시아 국가에서 두드러진다. 미국보다 앞서 아시아 국가에서는 1990년대 초부터 QRNG의 빠른 증가를 보여왔다. 일본의 경우 1990년대 초에 QRNG가 40%를 넘기 시작했고 후반에는 80%를 넘어서 1999년 일본 진료지침에서 제외되었다.<sup>28,29</sup> 2004년 아시아 및 서부 태평양지역 국가들의 QRNG 비율을 살펴보면 중국 99.2%, 홍콩 99.3%, 일본 91.6%, 한국 88.2%, 필리핀 48.5%, 싱가포르 56.2%, 베트남 83.9%, 호주 23.3%, 파푸아뉴기니 2%, 뉴칼레도니아 2.3%로 나타났다.<sup>30</sup> 우리나라의 경우 질병관리본부 연구용역사업 자료에 따르면 2011년 디스크확산법에 의한 ciprofloxacin에 대한 내성은 중간 내성을 포함하여 그 비율이 95%까지 보고되었다(Fig. 1).<sup>4</sup> 경구용 세팔로스포린인 cefixime은 최근까지 일차치료제로 사용되고 있다. 하지만 전 세계적으로 cefixime에 감수성 감소를 보이는 균주가 동정되고 있고 가까운 일본에서는 2000년대 초반부터 임상 치료 실패가 보고되고 있다. 일본의 한 연구에서 1999년에서 2000년 사이 cefixime MIC가 0.5 µg/ml 이상 빈도가 0%였던 것이 2001년도 26.0%, 2001년도 30.3%까지 증가하는 것을 보였다.<sup>29</sup> 미국에서는 1992년부터 2007년까지 0.5-2 µg/ml의 cefixime MIC 균주가 총 48예 확인되었다. 최근 cefixime MIC 0.25 µg/ml 이상 상승 균주의 빈도가 2006년 0.1%에서 2011년 1.5%까지 증가하였다. 가장 큰 상승을 보인 지역은 하와이 호놀룰루로 2006년 0%에서 2011년 17%로 상승하였다. Ceftriaxone의 경우 2011년 GISP 자료에

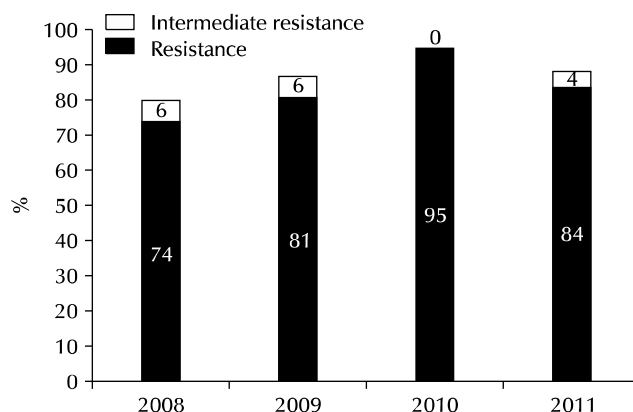


Fig. 1. Study on antimicrobial resistance of *Neisseria gonorrhoeae* isolated in Korea, 2008-2011.

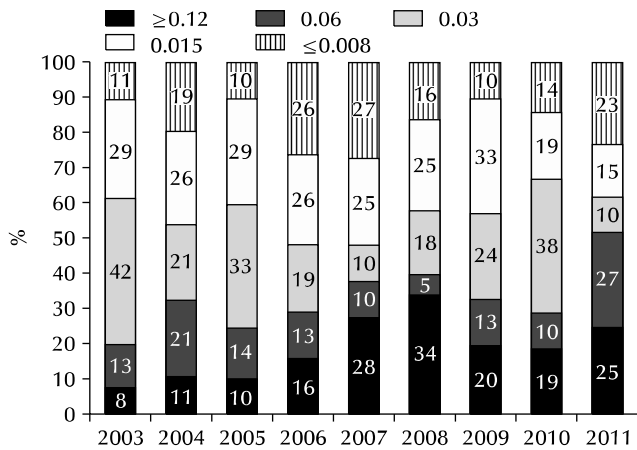


Fig. 2. Annual trend of cefixime minimum inhibitory concentrations of *Neisseria gonorrhoeae* isolated in Korea.

따르면 감수성 감소( $MIC \geq 0.5 \mu g/ml$ )를 보이는 검체는 없었으나 1987년부터 현재까지 총 4차례 감수성 감수 균주를 보인 적이 있다.<sup>27</sup> 2010년 WHO 자료에 따르면 서태평양과 동아시아 지역의 ceftriaxone에 대한 감수성 감소의 빈도가 1.3%에서 55.8%로 매우 다르게 나타났다.<sup>31</sup> Fig. 2와 3은 우리나라 cefixime과 ceftriaxone의 최근 MICs의 연도별 변화를 나타낸 것이다.<sup>4</sup> 2011년 한천회색법에 따라 미국 CLSI 기준을 적용할 경우 ceftriaxone은 100%에서 감수성있는 것으로 나타났으나 cefixime의 경우 98%에서 감수성이 있는 것으로 나타났지만 MIC가 점점 상승하고 있음을 알 수 있다. 비록 GISP 자료가 진료지침의 근거가 되기는 하지만 미국 전체를 대표하지 못하는 한계점이 있다. 최근 표본감시체계가 미서부 쪽에 중복되고, 성매개감염 클리닉을 찾은 남성의 요도에서 얻은 검체만을 조사하며, 일년에 300,000건 이상이 발생되는 것으로 추정되지만 약 6,000건 정도만 검사를 시행한다. 특히 QRNG에 있어서는 지역별 성별 편차가 매우 심하게 나타났고 현재 최후의 무기로 생각되는 ceftriaxone마저도 국가별 감수성 감소 빈도의 편차가 매우 심하다.

우리나라의 경우 대한민국 질병관리본부 연구용역사업으로 국내에서 분리되는 임균의 항생제 내성에 관한 연구가 2011년 현재 6차년도 진행되었다.<sup>4</sup> 하지만 검체의 수가 2011년 총 55건에 불과하고, 그 분포 또한 서울 15건, 인천 27건, 강원도 4건, 경기도 4건, 충청남도 4건, 기타 1건이 전부여서 충북, 전북, 전남, 경북, 경남, 제주의 경우는 1건의 검체도 없었다.

#### 4. 최근 진료지침의 변화

2006년 CDC 진료지침 2007년 업데이트의 대표적인 특징은 그 동안 일차치료제로 사용해오던 fluoroquinolone이 권장치료에서 제외되었다는 것이다(Table 1). 따라서 사실상 ceft-

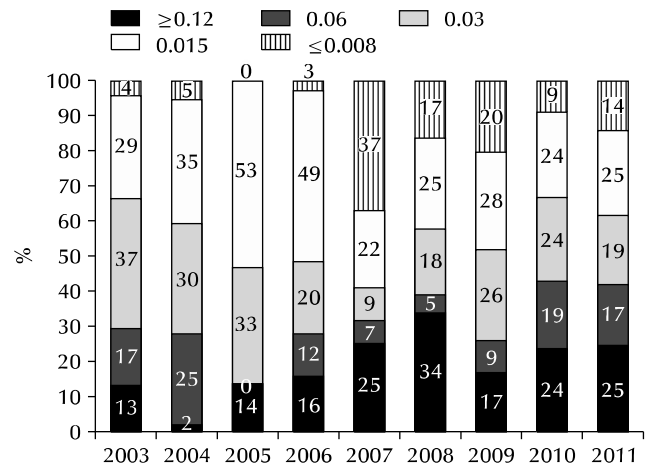


Fig. 3. Annual trend of ceftriaxone minimum inhibitory concentrations of *Neisseria gonorrhoeae* isolated in Korea.

riaxone 125 mg 일회 근주 요법 또는 cefixime 400 mg 일회 경구요법만이 권장치료로 남게 되었고, chlamydia 동시 감염을 배제할 수 없는 경우에 azithromycin 1.0 g을 1회 복용하거나 doxycycline 100 mg을 1일 2회 1주간 복용하도록 하였다.<sup>18</sup>

치료 효과가 극대화되기 위해서는 약물이 모든 감염부위에 잘 전달되어야 한다. 임균감염의 치료에 있어서 많은 항생제가 생식기 감염의 치료율보다 인두 감염에서 낮은 성공률( $\leq 90\%$ )을 보이는데 이것은 항생제에 따른 약물역동학적 특징 때문이다. 특히 penicillin과 spectinomycin 일회 요법은 인두 임균감염에 효과적이지 않으며, ceftriaxone만이 충분한 항균력을 가진다. Ceftriaxone 250 mg의 일회 근주요법은 혈액 내에서 높은 살균력이 지속되는 것으로 알려졌고 임상실험에서 안전하고 단순 생식기 및 항문과 직장 감염의 99.2%, 인두감염의 98.9%의 치료율을 보여 모든 감염부위에 발생하는 단순 임균감염에 효과를 보이는 것으로 나타났다.<sup>32-34</sup> 2010년에는 CDC 진료지침은 ceftriaxone의 사용 용량을 125 mg에서 250 mg으로 증량할 것을 권고하였다(Table 1). 그 배경에는 cephalosporine계열 항생제에 실험실적으로 감수성 감소를 보이는 임균 검체가 도처에 분포하여 증가한다는 사실, 실제로도 ceftriaxone에 대한 치료실패가 보고된다는 사실, 우리가 간과하는 인두감염에 250 mg이 효과가 뛰어나다는 사실, 감염부위에 상관없이 간편하고 일정한 권장치료를 할 수 있다는 사실 등이 작용하였다.<sup>32</sup> Cefixime 400 mg 일회 경구요법은 ceftriaxone 250 mg 근주요법에 비해 혈중 살균력이 높지도, 오래 지속되지도 않는다. Cefixime 400 mg의 치료 효과는 단순생식기 및 직장감염에 97.5% (95% CI=95.4-9.8%), 인두감염에 92.3% (95% CI=74.9-9.1%)를 보여 경구 복용의 장점이 있지만, 인두감염의 치료에 한계를 보였다.<sup>33,34</sup> 임균감염을 치료할 때 클라미디아의 동시감염을 고려하여 azithromycin 1.0 g 1회 경구요법 또는 doxycycline 100 mg 1일 2회 1주간

**Table 1.** Recent changes of Centers for Disease Control and Prevention in treatment guidelines on gonococcal infection

Year	Classification	Recommended regimens	Alternative regimens
2007 <sup>18</sup>	Uncomplicated gonococcal infections of the cervix, urethra, and rectum	Ceftriaxone 125 mg IM in a single dose or cefixime 400 mg PO in a single dose PLUS 1 of the following: Azithromycin 1 g PO in single dose <sup>a</sup> or doxycycline 100 mg PO twice a day for 7 days <sup>a</sup>	Spectinomycin 2 g IM in a single dose or cephalosporin single dose regimens
	Uncomplicated gonococcal infections of the pharynx	Ceftriaxone 125 mg IM in a single dose PLUS 1 of the following: Azithromycin 1 g PO in single dose <sup>a</sup> or doxycycline 100 mg PO twice a day for 7 days <sup>a</sup>	
2010 <sup>32</sup>	Uncomplicated gonococcal infections of the cervix, urethra, and rectum	Ceftriaxone 250 mg IM in a single dose or cefixime 400 mg PO in a single dose PLUS 1 of the following: Azithromycin 1 g PO in a single dose <sup>b</sup> or doxycycline 100 mg twice a day for 7 days <sup>b</sup>	Cefpodoxime 400 mg PO Spectinomycin 2 g IM in a single dose Azithromycin 2 g PO in a single dose <sup>b</sup>
	Uncomplicated gonococcal infections of the pharynx	Ceftriaxone 250 mg IM in a single dose PLUS 1 of the following: Azithromycin 1 g PO in a single dose <sup>b</sup> or doxycycline 100 mg twice a day for 7 days <sup>b</sup>	
2012 <sup>3</sup>	Uncomplicated gonococcal infections of the cervix, urethra, and rectum	Ceftriaxone 250 mg IM in a single dose PLUS 1 of the following: Azithromycin 1g PO in a single dose (preferred) <sup>b</sup> or doxycycline 100 mg twice a day for 7 days <sup>b</sup>	Cefixime 400 mg PO in a single dose PLUS 1 of the following: Azithromycin 1g PO in a single dose (preferred) or doxycycline 100 mg twice a day for 7 days and test-of-cure in 1 week
	Uncomplicated gonococcal infections of the pharynx	Ceftriaxone 250 mg IM in a single dose PLUS 1 of the following: Azithromycin 1 g PO in a single dose (preferred) <sup>b</sup> or doxycycline 100 mg twice a day for 7 days <sup>b</sup>	

<sup>a</sup>:Treatment for chlamydia if chlamydial infection is not ruled out, <sup>b</sup>:always treat with azithromycin or doxycycline even if client tested negative for Chlamydia.

**Table 2.** 2011 Korean guideline on gonococcal infection

Classification	Recommended regimens	Alternative regimens
Uncomplicated gonococcal infections of the cervix, urethra, and rectum	Ceftriaxone 250 mg IM in a single dose or cefixime 400 mg PO in a single dose PLUS 1 of the following: Azithromycin 1 g PO in single dose <sup>a</sup> or doxycycline 100 mg PO twice a day for 7 days <sup>a</sup>	Spectinomycin 2 g IM in a single dose PLUS 1 of the following: Azithromycin 1 g PO in single dose <sup>a</sup> or doxycycline 100 mg PO twice a day for 7 days <sup>a</sup>
Uncomplicated gonococcal infections of the pharynx	Ceftriaxone 250 mg IM in a single dose PLUS 1 of the following: Azithromycin 1 g PO in single dose <sup>a</sup> or doxycycline 100 mg PO twice a day for 7 days <sup>a</sup>	

<sup>a</sup>:Treatment for chlamydia if chlamydial infection is not ruled out.

복용하던 이중치료(dual therapy)의 개념이 2010년부터는 클라미디아 감염 여부와 상관없이 상시 병용치료를 하는 개념으로 바뀌었다. 그 이유는 상시 병용치료가 치료 실패율을 줄여서 임균의 항생제 내성 발생을 억제하고 치료율이 낮은 인두감염의 치료 효과를 높이기 때문이었다.<sup>35</sup> 2006년부터 2010년 사이에 미국과 다른 나라에서 임균에 대한 cefixime MIC 상승이 늘어나고 일본, 아시아, 유럽 등지에서 단순 임균감염에서 cefixime의 치료실패가 보고되었다.<sup>22,36,37</sup> 결국 2010년 CDC 진료지침의 2012년 8월 업데이트에서는 임균감염의 일차 권장 치료에서 cefixime을 제외되었고 대체 치료제로 사용할 경우 반드시 1주 후 감염부위에 대한 완치여부검사를 시행하도록 하였다(Table 1). Ceftriaxone과 함께 병용 투여하는 항생제도 doxycycline보다는 azithromycin을 투여하도록 하였는데 그

이유는 cefixime MICs가 상승된 GISP 임균 검체에서 azithromycin보다 tetracycline의 내성이 더 많았고 azithromycin이 복용이 더 간편하기 때문이다.<sup>3</sup> 우리나라에서는 대한요로생식기감염학회가 질병관리본부의 지원을 받아 2009년 3월부터 약 1년의 개발과정과 이후 2010년 3월부터 약 1년간의 연구 검토 및 승인, 그리고 보급 및 적용 과정을 거쳐 2011년 대한민국 성매개감염 진료지침이 발간되었다.<sup>6</sup> 임균감염에 대한 2011년 진료지침은 미국의 CDC 진료지침과 동일하다(Table 2). 우리나라의 특징은 실험실적으로 2011년 현재 ceftriaxone 및 cefixime에 대한 감수성이 미국 CLSI 기준으로 각각 100%와 98%였고, spectinomycin 또한 내성균이 검출되지 않았다. Spectinomycin은 미국에서 생산되지 않아 현재사용이 불가하지만 우리나라의 경우 2008년부터 2010년까지

매년 실시한 설문조사에서 68.0-77.8%에서 1차 치료제로 사용될 정도로 많이 사용하고 있었다.<sup>4</sup>

## 5. 임균의 항생제 내성기전

Fluoroquinolone은 표적효소인 DNA gyrase와 DNA topoisomerase IV에 결합해서 세균의 DNA 복제를 방해한다. DNA gyrase는 2 *GyrA*와 2 *GyrB* 소단위로, topoisomerase IV는 2 *ParC*와 2 *ParE* 소단위로 각각 구성된다. Fluoroquinolone 내성의 기전은 DNA gyrase의 *GyrA*의 변성이 증가 되고 DNA topoisomerase IV의 *ParC* 변성은 보조적으로 작용한다. 임상 균주에서 고도 퀴놀론내성(high level fluoroquinolone resistance)은 *GyrA*와 *ParC*에서 변성이 관찰되었고 실험실적으로도 *GyrA*와 *ParC*에서 변성이 축적될수록 fluoroquinolone 내성이 점차 증가하였다.<sup>38</sup> Penicillin과 cephalosporin 등의 베타락탐계는 세균벽의 합성을 억제한다. *penA*, *porB1b*, *mtrR* 그리고 *ponA*같은 유전자의 변성은 penicillin과 tetracycline의 임균의 염색체 연관내성(chromosomally mediated resistance)과 관련이 있다. 임균이 다른 세균으로부터 penicilline binding proteins 2 (PBP 2)를 encoding하는 *penA* 유전자를 획득하면 PBP 2에 변화가 생기고 이는 penicillin과 3세대 cephalosporin의 내성 및 감수성 감소와 관련이 있다. 또한 항생제를 밖으로 배출시키는 MtrCDE effluxpump가 생산되어 발생할 수 있는데 이것은 pump 유전자를 억제하는 *mtrR* 유전자의 변성에 의해 발생한다. *mtrR* 유전자의 변성은 고도내성과 관련이 있고 ceftriaxone에 대한 감수성 감소를 보이는 임상 균주에서 발견된다.<sup>39,40</sup>

## 6. 우리가 향후 해야 할 일

다제 내성 임균은 미래가 아닌 현실이 되었고 머지않아 치료불능 임균감염의 시대가 도래할지도 모른다. 새로운 치료제의 개발이 절실하지만 현실적으로 신약개발에는 10년 이상의 시간이 소요되기 때문에 신약이 만들어지기 전에 치료제가 없는 상황이 가능하기 때문이다.

특히 우리나라처럼 감시시스템이 빈약하고 예방보다는 치료 중심적인 의료 환경에서는 곧 직면할 위기에 국민과 국가의 건강이 위협받을 수 있다. 가장 시급한 것은 항생제 감수성에 대한 감시에 대표성이 있는 표본집단을 선정하여 나라별, 권역별로 지속적으로 모니터링 할 수 있는 국가주도형 감시체계의 확립이며, 임균 내성 감시체계의 확립을 통해 국가별 지역별 항생제 내성을 파악하고 그에 부합하는 올바른 진료 지침을 지정하는 것이 필수적이다.

나아가 다른 나라와 감시체계의 연계를 통해 전 세계적인 내성의 경향을 파악하고 전파를 막는 노력이 필요하다. 다제내성 임균이 많이 발생한 나라는 무절제한 항생제 사용과 함께

국가주도형 지속적 내성 감시 시스템이 부족하여 부적절한 항생제의 선택 및 부적절한 용량사용을 야기해 왔다.<sup>41</sup> 1981년부터 호주에서는 Australian Gonococcal Surveillance Programme (AGSP)이 임균의 항생제 내성을 모니터링해 오고 있고, 미국은 앞서 말한 대로 1986년부터 GISP가, 2002년 영국과 웨일즈에서는 Gonococcal Resistance to Antimicrobials Surveillance Programme (GRASP) 등이 설립되었다. 이런 나라들은 내성감시를 통해 적절한 진료지침을 만들고 이에 따른 올바른 항생제의 사용으로 내성 발생을 줄이고 있다.

또한 내성임균은 국외여행으로 한 국가에서 다른 국가로 유입될 수 있어서 국가 간의 다제내성 임균의 전파를 막는 전 세계적인 협력시스템이 필요하다. 1992년 서부 태평양 지역과 아시아 지역의 국가가 감시시스템으로 세계보건기구의 Gonococcal Antimicrobial Surveillance Programme (GASP)이 설립되었고 이후 동남아시아 지역과 서부 아프리카 지역의 GASP network도 구축되었다. 스칸디나비아 국가를 포함하는 서부 유럽에서는 2002년부터 European Surveillance of Sexually Transmitted Infection Programme이 설립되었다. 감염을 조절하기 위한 또 다른 중요한 요소는 감염의 위험성이 높은 집단을 선별검사하는 것이다.

특히 여성에서 임균감염은 흔히 무증상이기 때문에 감염의 저장고를 발견하기 위해서는 고위험 여성군에 대한 선별검사가 필수적이다. 앞서 언급한 대로 임균 등을 포함한 성매개감염의 상당수가 무증상이기 때문에 성적으로 왕성한 젊은 여성에 대한 선별검사를 강화해야 한다. 감염의 위험인자로는 25세 미만, 과거 임균이나 다른 성매개감염의 과거력, 여러 명의 성 파트너, 비정기적 콘돔 착용, 직업여성, 약물 중독 등이 있다.<sup>6</sup> 남성동성연애자에서는 매년 선별검사를 해야 하고, 이중 여러 명 혹은 익명의 파트너와 관계하거나, 약물을 사용하는 성관계를 할 때는 3-6개월 간격으로 더 자주 선별검사를 시행하는 것이 좋다.<sup>6</sup> 인두감염이 생식기나 직장감염에 비해 치료가 어렵고 내성이 많고 진단이 어렵다.<sup>33,34</sup> 2010년 우리나라 성매개질환 보험청구자료를 보면 임균성 인두염은 단 13건 만이 청구되었다. 하지만 한 연구에 따르면 단순생식기 임균감염이 있는 일반여성의 58.9%에서, 직업여성의 57.1%에서, 그리고 남성의 10.9%에서 인두감염이 발견되었다.<sup>42</sup> 또한 최근 ceftriaxone 치료실패의 대부분이 인두감염에서 발생한다는 점을 고려할 때 인두감염에 대한 올바른 대처가 다제내성 임균의 출현과 확산을 예방하는 데 결정적이다. 인두감염을 치료하기 위해서는 지금보다 더 고용량의 ceftriaxone을 쓰거나 다회요법이 필요할지 모른다. 그리고 인두감염을 치료하고 난 후에는 완치 여부를 확인하는 검사를 하고 인두감염을 치료하는 새로운 지침을 설립해야 한다.<sup>43</sup>

## 결 론

이미 다제내성 임균은 전 세계적인 문제가 되었고 사실상 유일한 항생제인 cephalosporin마저도 점차 감수성 감소를 보이고 있다. 내성의 출현과 확산을 막는 방법은 올바른 항생제를 선택하고 무증상감염자에 대한 적극적 선별검사를 실시해야 한다. 그러기 위해서는 국가 주도적인 체계적인 내성 감시시스템을 확립하여 한 국가 및 지역사회 임균의 항생제 감수성을 확인하고 적절한 진료지침의 개발 및 성매개감염이 위험성에 대한 홍보가 중요하다고 하겠다. 또한 성매개감염의 고 위험군에 대한 정책적인 검진 계획을 확립하는 것도 성매개 감염으로부터 우리의 미래를 지키는 길이라 하겠다. 나아가 다른 국가들과의 연계를 통해 전세계적인 내성정보를 확인하고 전파를 방지하기 위한 노력이 필요하다.

## REFERENCES

1. Fleming DT, Wasserheit JN. From epidemiological synergy to public health policy and practice: the contribution of other sexually transmitted diseases to sexual transmission of HIV infection. *Sex Transm Infect* 1999;75:3-17.
2. Tapsall JW, Ndowa F, Lewis DA, Unemo M. Meeting the public health challenge of multidrug- and extensively drug-resistant *Neisseria gonorrhoeae*. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2009;7: 821-34.
3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update to CDC's Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010: oral cephalosporins no longer a recommended treatment for gonococcal infections. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012;61:590-4.
4. Lee KW. Study on antimicrobial resistance of *Neisseria gonorrhoeae* isolated in Korea (6th year) [Internet]. Cheongwon: Korea Centers for Disease Control & Prevention; 2011 [cited 2013 Mar 4]. Available from: [http://www.cdc.go.kr/CDC/info/CdcKrInfo0201.jsp?menuIds=HOME001-MNU0004-MNU0007-MNU0025&fid=28&q\\_type=title&q\\_value=%EC%9E%84%EA%B7%A0&cid=1805&pageNum](http://www.cdc.go.kr/CDC/info/CdcKrInfo0201.jsp?menuIds=HOME001-MNU0004-MNU0007-MNU0025&fid=28&q_type=title&q_value=%EC%9E%84%EA%B7%A0&cid=1805&pageNum).
5. Korenromp EL, Sudaryo MK, de Vlas SJ, Gray RH, Sewankambo NK, Serwadda D, et al. What proportion of episodes of gonorrhoea and chlamydia becomes symptomatic? *Int J STD AIDS* 2002;13:91-101.
6. Lim DH, Lee SJ, Shim BS, Kim CS, Kim ME, Cho YH. The new Korean guideline for sexually transmitted infections. *Korean J Urogenit Tract Infect Inflamm* 2011;6:96-113.
7. Benedek TG. History of the medical treatment of gonorrhea. Available from: <http://www.antimicrobe.org/h04c.files/history/Gonorrhea.asp>.
8. Workowski KA, Berman SM, Douglas JM Jr. Emerging antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*: urgent need to strengthen prevention strategies. *Ann Intern Med* 2008;148: 606-13.
9. Kampmeier RH. Introduction of sulfonamide therapy for gonorrhea. *Sex Transm Dis* 1983;10:81-4.
10. Centers for Disease Control (CDC). CDC recommended treatment schedules, 1974. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1974; 23:341-7.
11. Centers for Disease Control (CDC). 1985 STD Treatment Guidelines. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1985;34(Suppl 4):75S-108S.
12. 1989 Sexually transmitted diseases treatment guidelines. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1989;38(Suppl 8):1-43.
13. 1993 Sexually transmitted diseases treatment guidelines. Centers for disease control and prevention. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1993;42:1-102.
14. Iverson CJ, Wang SA, Lee MV, Ohye RG, Trees DL, Knapp JS, et al. Fluoroquinolone resistance among *Neisseria gonorrhoeae* isolates in Hawaii, 1990-2000: role of foreign importation and increasing endemic spread. *Sex Transm Dis* 2004;31:702-8.
15. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Fluoroquinolone-resistance in *Neisseria gonorrhoeae*, Hawaii, 1999, and decreased susceptibility to azithromycin in *N. gonorrhoeae*, Missouri, 1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2000; 49:833-7.
16. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Increases in fluoroquinolone-resistant *Neisseria gonorrhoeae*--Hawaii and California, 2001. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002; 51:1041-4.
17. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Increases in fluoroquinolone-resistant *Neisseria gonorrhoeae* among men who have sex with men--United States, 2003, and revised recommendations for gonorrhea treatment, 2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2004;53:335-8.
18. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update to CDC's sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006: fluoroquinolones no longer recommended for treatment of gonococcal infections. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007;56:332-6.
19. Kirkcaldy RD, Ballard RC, Dowell D. Gonococcal resistance: are cephalosporins next? *Curr Infect Dis Rep* 2011;13:196-204.
20. Barry PM, Klausner JD. The use of cephalosporins for gonorrhea: the impending problem of resistance. *Expert Opin Pharmacother* 2009;10:555-77.
21. Yokoi S, Deguchi T, Ozawa T, Yasuda M, Ito S, Kubota Y, et al. Threat to cefixime treatment for gonorrhea. *Emerg Infect Dis* 2007;13:1275-7.
22. Unemo M, Golparian D, Syversen G, Vestheim DF, Moi H. Two cases of verified clinical failures using internationally recommended first-line cefixime for gonorrhoea treatment, Norway, 2010. *Euro Surveill* 2010;15. pii:19721.

23. Ohnishi M, Saika T, Hoshina S, Iwasaku K, Nakayama S, Watanabe H, et al. Ceftriaxone-resistant *Neisseria gonorrhoeae*, Japan. *Emerg Infect Dis* 2011;17:148-9.
24. Ohnishi M, Golparian D, Shimuta K, Saika T, Hoshina S, Iwasaku K, et al. Is *Neisseria gonorrhoeae* initiating a future era of untreatable gonorrhea?: detailed characterization of the first strain with high-level resistance to ceftriaxone. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:3538-45.
25. Unemo M, Golparian D, Potočnik M, Jeverica S. Treatment failure of pharyngeal gonorrhoea with internationally recommended first-line ceftriaxone verified in Slovenia, September 2011. *Euro Surveill* 2012;17. pii:20200.
26. Unemo M, Golparian D, Hestner A. Ceftriaxone treatment failure of pharyngeal gonorrhoea verified by international recommendations, Sweden, July 2010. *Euro Surveill* 2011;16. pii:19792.
27. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Gonococcal isolate surveillance project, GISP Profiles 2011 Introduction. Available from: <http://www.cdc.gov/std/gisp2011/GISP2011ExplanationFull.pdf>.
28. Tapsall JW. Surveillance of antibiotic resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in the WHO Western Pacific Region, 1998. The WHO Western Pacific Gonococcal Antimicrobial Surveillance Programme. *Commun Dis Intell* 2000;24:1-4.
29. Ito M, Yasuda M, Yokoi S, Ito S, Takahashi Y, Ishihara S, et al. Remarkable increase in central Japan in 2001-2002 of *Neisseria gonorrhoeae* isolates with decreased susceptibility to penicillin, tetracycline, oral cephalosporins, and fluoroquinolones. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:3185-7.
30. WHO Western Pacific Gonococcal Antimicrobial Surveillance Programme. Surveillance of antibiotic resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in the WHO Western Pacific Region, 2004. *Commun Dis Intell Q Rep* 2006;30:129-32.
31. Lahra MM; WHO Western Pacific and South East Asian Gonococcal Antimicrobial Surveillance Programme. Surveillance of antibiotic resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in the WHO Western Pacific and South East Asian Regions, 2010. *Commun Dis Intell Q Rep* 2012;36:95-100.
32. Workowski KA, Berman S; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. *MMWR Recomm Rep* 2010;59:1-110.
33. Moran JS, Levine WC. Drugs of choice for the treatment of uncomplicated gonococcal infections. *Clin Infect Dis* 1995; 20(Suppl 1):S47-65.
34. Newman LM, Moran JS, Workowski KA. Update on the management of gonorrhea in adults in the United States. *Clin Infect Dis* 2007;44(Suppl 3):S84-101.
35. Sathia L, Ellis B, Phillip S, Winston A, Smith A. Pharyngeal gonorrhoea-is dual therapy the way forward? *Int J STD AIDS* 2007;18:647-8.
36. Ison CA, Hussey J, Sankar KN, Evans J, Alexander S. Gonorrhoea treatment failures to cefixime and azithromycin in England, 2010. *Euro Surveill* 2011;16. pii:19833.
37. Unemo M, Golparian D, Stary A, Eigentler A. First *Neisseria gonorrhoeae* strain with resistance to cefixime causing gonorrhoea treatment failure in Austria, 2011. *Euro Surveill* 2011;16. pii:19998.
38. Yasuda M, Fukuda H, Yokoi S, Ishihara S, Kawada Y, Deguchi T. In vitro selection of fluoroquinolone-resistant *Neisseria gonorrhoeae* harboring alterations in DNA gyrase and topoisomerase IV. *J Urol* 2000;164:847-51.
39. Ameyama S, Onodera S, Takahata M, Minami S, Maki N, Endo K, et al. Mosaic-like structure of penicillin-binding protein 2 Gene (penA) in clinical isolates of *Neisseria gonorrhoeae* with reduced susceptibility to cefixime. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:3744-9.
40. Ito M, Deguchi T, Mizutani KS, Yasuda M, Yokoi S, Ito S, et al. Emergence and spread of *Neisseria gonorrhoeae* clinical isolates harboring mosaic-like structure of penicillin-binding protein 2 in Central Japan. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:137-43.
41. Deguchi T, Yasuda M, Maeda S. Lack of nationwide surveillance of antimicrobial resistance of *Neisseria gonorrhoeae* in Japan. *Ann Intern Med* 2008;149:363-4.
42. Matsumoto T. Trends of sexually transmitted diseases and antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. *Int J Antimicrob Agents* 2008;31(Suppl 1):S35-9.
43. Deguchi T, Yasuda M, Ito S. Management of pharyngeal gonorrhea is crucial to prevent the emergence and spread of antibiotic-resistant *Neisseria gonorrhoeae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:4039-40.