



국내에서 지역사회 급성 신우신염 원인균의 항균제 감수성 결과에 근거하여 지역사회 급성 방광염 치료 항균제를 선택할 수 있는가?

김봉영¹ · 김지은¹ · 위성현² · 박선희² · 조용균³ · 임승관⁴ · 신상엽⁵ · 염준섭⁶ · 이진서⁷ · 권기태⁸ · 이혁⁹ · 정희진¹⁰ · 박대원¹⁰ · 류성열¹¹ · 정문현¹² · 배현주¹

한양대학교 의과대학 내과학교실¹, 가톨릭대학교 의과대학 내과학교실², 가천대학교 의과대학 내과학교실³, 아주대학교 의과대학 내과학교실⁴, 제주대학교 의과대학 내과학교실⁵, 성균관대학교 의과대학 내과학교실⁶, 한림대학교 의과대학 내과학교실⁷, 파티마병원 감염내과⁸, 동아대학교 의과대학 내과학교실⁹, 고려대학교 의과대학 내과학교실¹⁰, 계명대학교 의과대학 내과학교실¹¹, 인하대학교 의과대학 내과학교실¹²

Is it Acceptable to Select Antibiotics for the Treatment of Community-acquired Acute Cystitis Based on the Antibiotics Susceptibility Results for Uropathogens from Community-acquired Acute Pyelonephritis in Korea?

Background: Uncomplicated acute cystitis (CA-UAC) is one of the most common infections treated with antibiotics in the community. However, few data on etiology of CA-UAC and its susceptibility to antibiotics are available, primarily because, in Korea, insurance does not allow reimbursement for microbiological evaluation of CA-UAC. However, microbiologic data on community-acquired uncomplicated acute pyelonephritis (CA-UAPN) are available. The objective of the study was to evaluate the question of whether microbiologic data on CA-UAPN can be used for treatment of CA-UAC; therefore, etiology and antimicrobial susceptibility were compared between pathogens of CA-UAC and those of CA-UAPN.

Materials and Methods: During 2008, 538 CA-UACs and 1,265 CA-UAPNs were recruited retrospectively from 14 hospitals (UTI research group). Microbiologic data on etiology and susceptibility to antibiotics were collected retrospectively.

Results: Urine culture was positive in 131 CA-UACs (131/469, 27.9%) and 719 CA-UAPNs (719/1249, 57.6%). *Escherichia coli* was the most common pathogen in both groups [83.2% (109/131) in CA-UAC vs. 91.9% (661/719) in CA-UAPN]. Susceptibility to common UTI regimens, such as ciprofloxacin, extended-spectrum cephalosporins, and trimethoprim/sulfamethoxazole did not differ between urinary pathogens of CA-UACs and CA-UAPNs, however, a significant difference was observed in rates of resistance to ampicillin/sulbactam (16.5% vs. 42.9%, $P < 0.001$, respectively).

Conclusions: Rates of resistance of *E. coli* from CA-UAC and CA-UAPN to most antibiotics did not differ. For proper treatment, further microbiological evaluation for CA-UAC is mandatory.

Key Words: Cystitis, Pyelonephritis, Antibiotic, Resistance, Community

Bongyoung Kim¹, Jieun Kim¹, Seong-heon Wie², Sun Hee Park², Young Kyun Cho³, Seung-Kwan Lim⁴, Sang Yop Shin⁵, Joon Sup Yum⁶, Jin Seo Lee⁷, Ki Tae Kweon⁸, Hyuck Lee⁹, Hee Jin Cheong¹⁰, Dae Won Park¹⁰, Seong Yeol Ryu¹¹, Moon-Hyun Chung¹², and Hyunjoo Pai¹

¹Department of Internal Medicine, Hanyang University, College of Medicine, Seoul; ²Department of Internal Medicine, Catholic University, College of Medicine, Seoul; ³Department of Internal Medicine, Gachon University, College of Medicine, Gacheon; ⁴Department of Internal Medicine, Ajou University, College of Medicine, Suwon; ⁵Department of Internal Medicine, Jeju University, College of Medicine, Jeju; ⁶Department of Internal Medicine, Sungkyunkwan University, College of Medicine, Seoul; ⁷Department of Internal Medicine, Hallym University, College of Medicine, Seoul; ⁸Department of Infectious disease, Patima Hospital, Daegu; ⁹Department of Internal Medicine, Donga University, College of Medicine, Daegu; ¹⁰Department of Internal Medicine, Korea University, College of Medicine, Seoul; ¹¹Department of Internal Medicine, Gyemyeong University, College of Medicine, Daegu; ¹²Department of Internal Medicine, Inha University, College of Medicine, Incheon, Korea

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.

Copyright © 2012 by The Korean Society of Infectious Diseases | Korean Society for Chemotherapy

Submitted: November 24, 2011

Revised: April 6, 2012

Accepted: April 9, 2012

Correspondence to Hyunjoo Pai, M.D.

Department of Internal Medicine, Hanyang Univ. College of Medicine, 17 Haengdang-dong, Seongdong-gu, Seoul 133-792, Korea

Tel: +82-2-2290-8356, Fax: +82-2-2298-9183

E-mail: paihj@hanyang.ac.kr

www.icjournal.org

서론

요로 감염은 여성의 반수가 평생 동안 한번 이상 겪을 정도로 매우 흔한 질환이며 이들 요로감염 환자 4명 중 1명에서 재발성 요로 감염이 발생한다[1]. 이러한 이유로 요로 감염은 지역 사회의 가장 흔한 항생제 처방 질환 중 하나이다[2].

요로 감염은 감염 부위에 따라 급성 방광염(acute cystitis)과 급성 신우신염(acute pyelonephritis)으로 나누는데 급성 신우신염은 중증 질환으로 진행할 위험이 있어 원인균과 항균제 감수성에 따라 적절한 항생제를 사용하는 것이 중요하다[2, 3]. 반면 여성에게 빈번하게 발생하는 단순 급성 방광염의 경우 증상이 비교적 경미하기 때문에 환자는 주로 3차 의료기관보다는 1차 혹은 2차 의료기관에서 진단과 치료를 받는다. 급성 방광염은 하부 요로감염 증상(배뇨시의 통증, 빈뇨, 긴박요의, 야간뇨, 치골위 불편감)과 고배울 현미경 하에서 백혈구 10개 이상의 농뇨가 관찰되면 진단하므로 대부분 균 배양과 항균제 감수성 검사는 하지 않고 치료한다[4]. 특히 국내에서는 급성 방광염 환자에서 균 배양과 항균제 감수성 검사가 보험 급여가 인정되지 않으므로 현실적으로 이러한 검사를 일차 의료 현장에서 시행하기가 힘들다.

한편 요로 감염의 가장 흔한 원인균인 *Escherichia coli*의 항균제 내성이 점차 심각해짐에 따라 요로감염의 치료는 *E. coli*의 항균제 감수성에 따라 치료 결과가 좌우된다[1-3, 5]. 요로 감염을 감수성이 없는 항균제로 치료할 경우 감수성이 있는 항균제로 치료한 경우에 비해 치료 실패율이나 재발율이 높다[6]. 이에 따라 2010년 Infectious Diseases Society of America (IDSA)의 단순 요로감염 치료 가이드라인에서 지역내 내성율이 20% 이상인 약제는 일차 약제로 추천하지 않는다[2]. 그 결과, 1999년 IDSA에서 단순 하부 요로감염 치료의 일차 약제로 추천하였던 trimethoprim/sulfamethoxazole 3일 요법은 더 이상 추천하지 않고, 사용 가능한 일차 약제로 fluoroquinolone 3일 요법, nitrofurantoin 5일 요법, fosfomycin 1회 요법, pivmecillinam 3-7일 요법을 추천하고 있다[2].

국내 요로 감염 환자의 소변에서 검출되는 *E. coli*의 경우 trimethoprim/sulfamethoxazole에 대한 내성률이 19-23%로 그 비율이 미국에 비해 높기 때문에 과거에 단순 급성 방광염의 일차 치료약제로 제시되었던 trimethoprim/sulfamethoxazole 3일 요법은 추천되지 않는다[1, 3, 5, 7-9]. 현재 국내에서는 단순 급성 방광염의 경우 일차 경험적 약제로 경구용 fluoroquinolone 3일 요법을 권장하고 있는데 국내 요로감염 환자들에서 검출된 *E. coli*의 항균제 감수성을 후향적으로 조사한 연구에 따르면 fluoroquinolone에 대한 내성률 역시 과거에 비해 점차 증가 하고 있는 추세이다[3, 8, 10]. 또한 fluoroquinolone 내성 *E. coli*에서 다른 fluoroquinolone 계통 외의 항균제들에 대한 교차 내성 역시 중요한 문제점으로 대두되고 있으며 한 보고에 따르면 fluoroquinolone에만 내성을 보이는 균주는 fluoroquinolone 내성 *E. coli*의 10.8%에 불과할 정도이다[10].

이러한 현실을 고려하였을 때 국내에서도 단순 급성 방광염의 원인균과 항균제 감수성에 대해 광범위하게 조사하여 현재 추천되는 경험적 항생제에 대한 재평가가 필요하다. 하지만 앞서 밝혔다시피 현재 국

내 의료보험 현실로 인하여 국내 단순 급성 방광염의 원인균과 항균제 감수성에 대한 자료는 매우 제한적이다. 반면 단순 급성 신우신염의 경우에는 대부분 항균제 치료 전 균 배양 검사 및 항균제 감수성 검사를 실시하기 때문에 후향적 자료 수집이 상대적으로 용이하다. 따라서 국내에서도 이미 수 차례 단순 급성 신우신염의 원인균과 항균제 감수성에 대한 조사가 이루어졌고 최근에도 국내 요로 감염 진료지침 제작을 위해서 국내 14개의 병원에서 수집한 자료를 토대로 이에 대한 분석이 이루어졌다[11].

요로감염의 병인론에서 방광염의 원인균이 신우신염을 일으킨다고 잘 알려져 있으나 항생제 감수성 결과가 같은지에 관하여서는 확실히 밝혀진 바 없다. 이번 연구의 목적은 단순 방광염 환자의 치료 가이드라인에 급성 신우신염 원인균의 항균제 감수성 결과를 이용할 수 있는가를 알아보는 것이다. 이에 본 저자들은 같은 기간 내 위와 동일한 국내 14개의 병원에서 단순 급성 방광염의 원인균과 항균제 감수성 검사 자료를 후향적으로 조사 하였고 이를 단순 급성 신우신염 원인균의 항균제 감수성 결과와 비교하였다.

재료 및 방법

2008년 1월 1일부터 2008년 12월 31일까지 연구에 참가한 14개 병원(가천의대 길 병원, 1,552명상, 인천: 강동 성심 병원, 660명상, 서울: 강북 삼성 병원, 638명상, 서울: 계명대 병원, 915명상, 대구: 고려대 구로 병원, 1,050명상, 서울: 고려대 안산 병원, 580명상, 경기도: 대구 파티마 병원, 750명상, 대구: 대전대 혜화 병원, 32명상, 대전: 동아대 병원, 996명상, 부산: 성 빈센트 병원, 791명상, 경기도: 아주대 병원, 1,080명상, 경기도: 인하대 병원, 804명상, 인천: 제주대 병원, 426명상, 제주도: 한양대 병원, 837명상, 서울)들을 방문한 15세 이상의 환자들 중 성별에 관계없이 ICD 코드에서 최종 진단이 급성 방광염과 급성 신우신염인 환자를 대상으로 하였고 후향적으로 병원 기록을 조사하였다. 이들 중 입원 48시간 이후에 요로 감염의 증상이 발생한 환자, 기저 질환으로 뇌혈관 질환, 신 이식, 당뇨, 악성 종양, 임신, 면역 억제제 복용 중인 상태이거나 기저 요로 질환으로서 전립선 비대증, 신경인성 방광, 요로 결석, 수신증, 다낭성 신, 도뇨관 삽관 상태 및 빈번한 도뇨관 삽관을 하는 경우(intermittent catheterization)는 병원 감염 혹은 복잡 요로 감염으로 판단하여 최종 대상에서 제외시켰다. 나머지 환자들을 최종적으로 지역사회 단순 급성 방광염과 지역사회 단순 급성 신우신염으로 각각 진단하였다. 배양 양성은 청결 중간뇨 배양 검사에서 10^5 CFU/mL 이상 균이 자랐거나 도뇨관 요 배양 검사에서 10^3 CFU/mL 이상 균이 자랐을 때로 정의하였다. 단순 방광염에서 *E. coli*가 배양된 환자를 환자군으로, 단순 신우신염에서 *E. coli*가 배양된 환자를 대조군으로 설정하여 항균제 감수성 결과를 비교 분석하였다.

통계 분석을 위해 SPSS version 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하였다. 두 군 사이의 비연속 변수 비교 분석을 위해 Fisher's extraction test와 Chi-square test를 이용하였다. *P*값이 0.05 미만일 때 통계적으로 유의성이 있다고 판단하였다.

결과

지역사회 급성 방광염으로 진단된 환자는 총 678명이었고 이 중 50명의 복잡 급성 방광염과 자료가 불충분하였던 52명을 제외한 576명이 지역사회 단순 급성 방광염으로 진단되었다. 지역사회 급성 신우신염으로 진단된 환자는 총 2,502명이었고 이 중 1,237명의 복잡 급성 신우신염을 제외한 1,265명이 지역사회 단순 급성 신우신염으로 진단되었다. 이들 지역사회 단순 요로감염 환자들 중 배양 검사를 시행한 환자는 급성 방광염과 급성 신우신염에서 각각 469명(81.4%), 1,249명(98.7%) 이었고, 배양 검사에서 균이 동정된 경우는 각각 131명(27.9%), 719명(57.8%) 이었다. 급성 방광염의 경우 131명의 배양 양성 환자 중 83.2% (109명)에서 *E. coli*가 배양되었고(환자군) 그 외에 *Klebsiella species*, *Proteus species* 등 장내 세균이 관찰되었다.

Table 1. Identified Pathogens of CA-UAC and CA-UAPN

Organisms	CA-UAC No. (%)	CA-UAPN No. (%)
<i>Escherichia coli</i>	109 (83.2)	661 (91.9)
<i>Klebsiella species</i>	6 (4.6)	15 (2.1)
<i>Proteus species</i>	2 (1.5)	1 (0.1)
<i>Pseudomonas species</i>	3 (2.3)	3 (0.4)
<i>Enterobacter species</i>	2 (1.5)	2 (0.3)
<i>Enterococcus species</i>	1 (0.8)	11 (1.5)
Others	8 (6.1)	26 (3.6)
Total	131 (100.0)	719 (100.0)

CA-UAC, Community-acquired uncomplicated acute cystitis; CA-UAPN, Community-acquired uncomplicated acute pyelonephritis; No, Numbers.

Reproduced with permission from Shin J, Kim J, Wie SH, Cho YK, Lim SK, Shin SY, Yeom JS, Lee JS, Kweon KT, Lee H, Cheong HJ, Park SH, Park DW, Ryu SY, Chung MH, Yoo S, Pai H. Fluoroquinolone resistance in uncomplicated acute pyelonephritis: epidemiology and clinical impact. *Microb Drug Resist.* 2012 Apr;18(2):169-75.

급성 신우신염의 경우에도 91.9% (661명)에서 *E. coli*가 검출되었고 (대조군) 급성 방광염과 마찬가지로 대부분 장내 세균이 배양되었다 (Table 1). 남성의 비율은 환자군에서 1.8% (2명/109명), 대조군에서 1.5% (10명/651명)로 유의한 차이가 없었으며($P=1.000$), 평균 연령은 환자군에서 50.68 ± 18.94 , 대조군에서 52.95 ± 18.19 로 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다($P=0.244$).

급성 방광염에서 검출된 *E. coli* (환자군)의 항균제 감수성은 ciprofloxacin (CIP) 79.6% (86/108), trimethoprim/sulfamethoxazole (SXT) 67% (73/109), 그리고 amikacin (AMK) 99.1% (108/109)였다. ESBL 음성은 93.7% (74/79)였으며 ceftriaxone (CRO)과 ceftazidime (CAZ) 감수성은 각각 95.3% (102/107), 95.1% (77/81)였다. 급성 신우신염에서 검출된 *E. coli* (대조군)의 항균제 감수성은 CIP 84.1% (555/660), SXT 67.2% (436/649), AMK 99.4% (657/660)였다. ESBL 음성은 92.4% (367/397)였고 CRO 및 CAZ에 각각 95.4% (562/589), 와 94.2% (499/530)가 감수성이었다. 전반적으로 환자군과 대조군에서의 항균제 감수성은 큰 차이가 없었고 대부분의 항균제 감수성에 있어서 두 군간 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 그러나 ampicillin/sulbactam (SAM)은 환자군에서 항균제 감수성이 83.5% (91/109)인 반면 대조군에서는 57.1% (303/531)로서 환자군에서의 항균제 감수성이 의미 있게 높았다($P<0.001$). 국내에서 단순 급성 방광염이 의심될 경우 일차 약제로 권고하는 CIP의 경우 환자군이 대조군에 비해 항균제 감수성이 낮았으나(79.6% VS 84.1%) 통계적 유의성은 없었다 ($P=0.264$) (Table 2).

검출된 *E. coli*에 대해서 항균제 동시 내성 여부를 관찰하기 위해 SXT, CIP, extended-spectrum cephalosporin [ESC, extended-spectrum β -lactamase (ESBL) test]에 대하여 동시 내성을 비교 분석하였다(Fig. 1). 세가지 항균제에 대한 감수성 검사를 모두 시행한

Table 2. Antibiotic Susceptibility of *E. coli* from CA-UAC and CA-UAPN

Antibiotics	CA-UAC (n=115)			CA-UAPN (n=661)			P-value
	S	R	susceptibility (%)	S	R	susceptibility (%)	
AMK	108	1	99.1	657	3	99.4	0.458
GEN	87	22	79.8	491	169	74.3	0.235
TZP	82	1	98.8	585	17	97.2	0.712
ESBL	74 ^a	5 ^b	93.7	367 ^a	30 ^b	92.4	0.817
FEP	101	5	95.3	618	36	94.5	0.823
CEF	87	20	81.3	518	98	84.1	0.479
CIP	86	22	79.6	555	105	84.1	0.264
CRO	102	5	95.3	562	27	95.4	1.000
CAZ	77	4	95.1	499	31	94.2	1.000
ATM	100	3	97.1	551	34	94.2	0.253
TOB	87	18	82.9	484	149	76.5	0.167
AMP	50	57	46.7	244	416	37	0.068
SAM	91	18	83.5	303	228	57.1	<0.001
SXT	73	36	67	436	213	67.2	1.000

CA-UAC, Community-acquired uncomplicated acute cystitis; CA-UAPN, Community-acquired uncomplicated acute pyelonephritis; AMK, Amikacin; GEN, Gentamicin; TZP, Piperacillin/tazobactam; ESBL, Extended-spectrum beta lactamase; FEP, Cepefime; CEF, Cephalothin; CIP, Ciprofloxacin; CRO, Ceftriaxone; CAZ, Ceftazidime; ATM, Aztreonam; TOB, Tobramycin; AMP, Ampicillin, SAM, Ampicillin/sulbactam; SXT, Trimethoprim/sulfamethoxazole.

^a, ESBL negative, ^b, ESBL positive

Reproduced with permission from Shin J, Kim J, Wie SH, Cho YK, Lim SK, Shin SY, Yeom JS, Lee JS, Kweon KT, Lee H, Cheong HJ, Park SH, Park DW, Ryu SY, Chung MH, Yoo S, Pai H. Fluoroquinolone resistance in uncomplicated acute pyelonephritis: epidemiology and clinical impact. *Microb Drug Resist.* 2012 Apr;18(2):169-75.

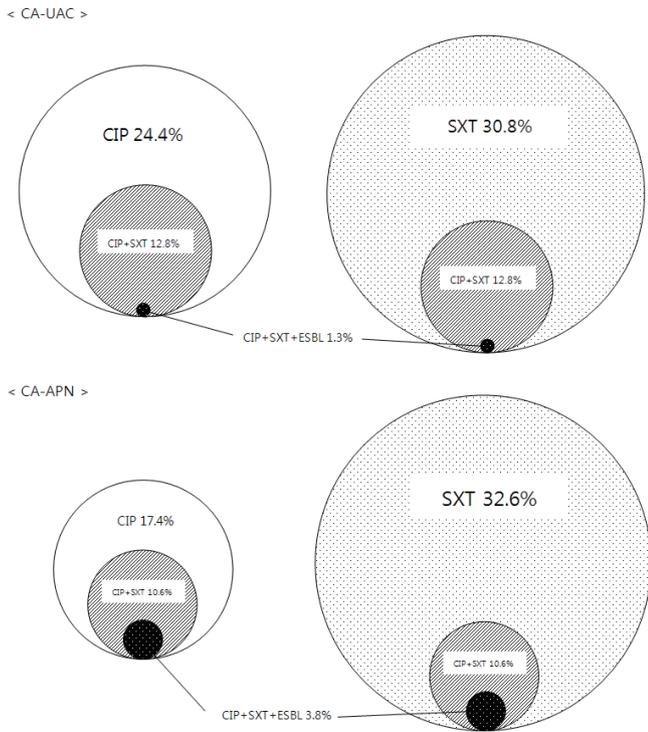


Figure 1. Co-resistance of *E. coli* from CA-UAC and CA-APN to several antibiotics (The size of the circle reflects the rate of resistance). CA-UAC, Community-acquired uncomplicated acute cystitis; CA-UAPN, Community-acquired uncomplicated acute pyelonephritis SXT, Trimethoprim/sulfamethoxazole; CIP, Ciprofloxacin; ESBL, Extended-spectrum beta-lactamase; R, Resistance

환자는 환자군에서 총 78명(71.6%, 78/109), 대조군에서 총 396명(59.9%, 396/661)이었다. 이들 양 군의 환자들 중 SXT, CIP, ESC에 내성을 보인 환자의 비율은 각각 30.8% (24/78) vs. 32.6% (129/396) ($P=0.793$), 24.4% (19/78) vs. 17.4% (69/396) ($P=0.154$), 6.4% (5/78) vs. 7.6% (30/396) ($P=0.818$)이었다. 양 군의 환자들 중 SXT과 CIP에 동시에 내성을 보인 환자의 비율은 12.8% (10/78) vs. 10.6% (42/396) ($P=0.692$), SXT 내성이면서 ESBL 양성인 환자의 비율은 5.1% (4/78) vs. 5.8% (23/396) ($P=1.000$), 그리고 CIP 내성과 ESBL 양성인 환자의 비율은 2.6% (2/78) vs. 4.3% (17/396) ($P=0.752$) 였다. 세가지 항균제 모두에 내성을 나타낸 환자의 비율은 1.3% (1/78) vs. 3.8% (15/396) ($P=0.490$)이었다.

한편 환자군에서 SXT, CIP, 및 ESC에 내성이 있는 군과 없는 군 사이의 타약제 내성률을 비교하였다. SXT에 대한 내성률은 CIP에 내성이 없는 경우 25.6% (22/86)인 반면 내성이 있는 경우에는 59.1% (13/22)로 나타났으며($P=0.005$), ESBL 음성일 경우 28.4% (21/74)였고 양성일 경우는 80% (4/5)로 나타났다($P=0.033$). 또한 CIP에 대한 내성률은 SXT에 내성이 없는 경우 12.3% (9/73)인 반면 내성이 있는 경우 37.1% (13/35)으로 나타났으며($P=0.005$), ESBL 음성일 경우 23.3% (17/73)였고 양성일 경우는 40% (2/5)로 나타났다($P=0.590$). 한편 ESBL 양성은 SXT에 내성이 없는 경우 1.9% (1/54)인 반면 내성이 있는 경우에는 16% (4/25)로 나타났으며($P=0.033$), CIP에 내성이 없는

경우 5.1% (3/59)였고 내성이 있는 경우는 10.5% (2/19)로 나타났다($P=0.590$).

고찰

이번 연구 결과 국내 지역사회 단순 급성 방광염의 원인 균은 *E. coli*가 가장 흔하였고 항균제 감수성 또한 2006년에 Kim 등이 국내 22개 기관을 방문한 외래 환자에서 검출된 균주($n=301$)를 대상으로 후향적으로 조사한 자료와 비교했을 때 큰 차이가 없었다[12]. 지역사회 단순 급성 신우신염에서 검출된 *E. coli*의 항균제 감수성과 비교하였을 때에는 급성 방광염 균이 ampicillin과 aminoglycoside에 감수성이 상대적으로 높고 ciprofloxacin에 대해서는 감수성이 낮았지만 전반적으로 비슷한 양상으로 관찰되었으며 대부분 통계학적으로 유의한 차이가 없었다. 급성 방광염 *E. coli*의 ampicillin/sulbactam (SAM)에 대한 항균제 감수성은 83.5%로 관찰되어 단순 급성 신우신염에서 관찰된 57.1%에 비해 높았는데($P<0.001$) 이는 2006년에 Kim 등이 국내에서 조사한 52.4%보다도 높은 수치이다[12]. 이는 그동안 방광염에서 아미노페니실린계 약제 사용이 줄었기 때문으로 생각되지만 이를 증명하기 위해서는 장기간의 관찰이 필요하다.

급성 방광염에서 검출되는 *E. coli*에서 SXT, CIP 및 ESC의 내성으로서 밀접한 관계를 보였다. 앞서 2006년 Karlowsky 등이 시행한 연구에서도 급성 방광염의 *E. coli*에서 ciprofloxacin 내성을 보일 때 trimethoprim/sulfamethoxazole에 동시에 내성을 나타내는 경우가 65.4%라고 밝힌 바가 있다[10]. ESBL과 ciprofloxacin사이에는 통계적 유의성이 없었는데($P=0.590$) 이에 대해서도 앞으로 더 많은 수를 대상으로 한 분석이 필요할 것이다.

국내 지역사회 단순 급성 신우신염과 단순 급성 방광염에서 검출되는 *E. coli*의 항균제 감수성은 요로감염 주요 약제인 CIP, SXT 및 ESC에 대해서는 비슷한 내성률을 보였다. 그러나 ampicillin과 ampicillin/sulbactam에서 통계적으로 유의한 차이를 보였기 때문에 항균제 동시 내성률 역시 완벽하게 일치한다고 볼 수는 없었다. 급성 신우신염을 일으키는 *E. coli*는 급성 방광염의 *E. coli*보다 phylogenetic group B2, O 항원 및 독성 인자들(*papA/C/EF/G*, *iha*, *fyuA*, *iutA* 등)의 높은 발현률을 보이는 반면 방광내 균 집락이 상대적으로 적다는 차이점은 이미 밝혀진 바 있다[13-15]. 이론적으로 대부분의 신우신염은 방광에서 시작되므로 급성 방광염과 신우신염 원인균의 항균제 감수성이 같을 것으로 예상되지만 실제로 두 질환의 원인균 사이에 이러한 세균학적 차이를 보이기 때문에 항균제 감수성 결과도 일치하지 않을 가능성을 배제할 수 없다. 이번 연구에서 두 질환의 원인균에 대한 항균제 감수성 결과는 주요 항균제에서는 거의 비슷하였으나 SAM에서는 차이를 보였다. 따라서 본 저자들은 신우신염 항균제 감수성 결과에 근거하여 방광염의 항균제를 선택할 수 있다고 판단하나 상대적으로 단순 급성 방광염 균의 환자수가 적었기 때문에 향후 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

이 연구에서 주목할만한 점은 ciprofloxacin (CIP)에 대한 항균제

감수성이다. Ciprofloxacin은 fluoroquinolone계통의 대표적 항균제로 현재 단순 급성 방광염이 의심될 경우 국내 요로감염 임상진료지침 권고안에서 제안하고 있는 일차 약제이다[3]. 본 연구에서 단순 급성 방광염에서 검출된 *E. coli*의 CIP에 대한 항균제 감수성은 79.6%로 관찰되었으며 이는 2002년 조사된 84.8%에 비해 낮아졌다[12]. 이는 요로감염 환자의 소변에서 검출된 *E. coli*에서 fluoroquinolone에 대한 내성율이 점차 증가하고 있다는 다른 여러 연구자들의 결과와도 일치한다[8, 10]. Fluoroquinolone 등 경험적 항균제의 사용은 원인균의 지역사회 내성률이 20% 이내일 때 권고한다는 점을 고려할 때 본 연구에서 조사한 *E. coli*의 fluoroquinolone에 대한 내성률은 이의 경계에 근접하고 있다. 때문에 현재의 보험급여 규정과 달리 방광염의 치료에서도 선택적인 요배양 검사가 더 권장되어야 한다. 또한 fluoroquinolone 내성 *E. coli* 균주의 90% 이상에서 ampicillin이나 SXT 등 다른 항균제에도 내성이기 때문에 균 배양검사가 미리 이루어지지 않는다면 2차 항균제 선택에 있어서도 큰 어려움을 겪을 것이다[10]. 이러한 이유로 현재 국내 일차 진료 현장에서는 내성율이 비교적 낮은 3세대 세팔로스포린 계통의 약제를 경험적 치료로 사용하기도 하지만 다음과 같은 제한점이 있다. 첫째, 3세대 세팔로스포린은 2010년 IDSA 가이드라인에서 단순 급성 방광염의 1차 약제로 제시하고 있는 fluoroquinolone, nitrofurantoin, fosfomycin, pivmecillinam에 비해 그 효과가 떨어진다[2]. 둘째, 3세대 세팔로스포린 항균제를 단순 급성 방광염 치료에 광범위하게 사용하였을 경우 추후 지역사회 ESBL 양성 균주와 현재 전 세계적인 이슈가 되고 있는 NDM-1 균주를 비롯한 카바페넴 내성 균주가 늘어날 위험이 있다는 것이다[16, 17]. 따라서 경증 단순 급성 요로 감염에서 3세대 세팔로스포린 계통의 약제를 무분별하게 사용하는 것을 줄여야 하며 이를 위한 대안으로서 현재 IDSA 가이드라인에서 fluoroquinolone 이외에 일차 약제로 권고하고 북미에서 사용되고 있는 약제들인 fosfomycin, nitrofurantoin, pivmecillinam의 사용을 고려해야 한다. 하지만 이 약제들은 국내 경험이 매우 부족 하며 이제까지 충분한 수의 잘 고안된 무작위 대조연구가 없는 실정이다. Fosfomycin은 과거 신독성 및 간독성이 거의 없으면서 활성형인 상태로 신장으로 배설되어 요 중에서 고농도를 유지할 수 있고, 그람 양성균 및 음성균에 광범위한 항균 작용이 있어 요로 감염에 대한 이상적인 항생제로 여겨진 약제이다. 이에 대해서 Lee 등은 1983년에 국내 하부 단순 요로감염에서 fosfomycin의 임상적 유효성은 88.9%로 보고하였으나 Kim 등의 2008년 보고에 따르면 지역사회 단순 요로감염에서 검출된 *E. coli*의 fosfomycin에 대한 내성율이 28.2%로 비교적 높게 나타났다[16, 18] 또 다른 추천 약제인 nitrofurantoin은 현재 국내에서 생산 및 유통되지 않는 약제이지만 2005년 Ryu 등은 외래 단순 요로 감염 환자에서 검출된 *E. coli*에서 감수성이 93.3%로 높은 것으로 보고했다[19]. Pivmecillinam은 경구용 amidinopenicillin 제제로 흡수가 빠르며 그람 음성균에 특히 항균력이 높은 약제로 국내에서는 1982년 Lee 등이 보고한 것이 유일한데 당시 방광염 20례 중 19례인 95%에서 치료 효과가 있었다[20].

향후 국내에서 fluoroquinolone 내성 *E. coli* 균주가 증가할 경우에는 증상이 심하지 않은 급성 방광염에서 3세대 세팔로스포린 사용은

자제되어야 하는 반면 nitrofurantoin 5일 요법, fosfomycin 1회 요법, pivmecillinam 3-7일 요법을 단순 급성 방광염의 일차 경험적 약제로 고려해 볼 수 있겠는데 이들 약제에 대해서는 향후 대규모의 전향적인 지역사회 요로감염 환자들의 요배양 결과를 통한 항균제 내성률 조사가 이루어져야 한다. 또한 단순 요로 감염 환자에서 검출된 *E. coli*에 비교적 항균제 감수성이 높은 것으로 나타났던 nitrofurantoin은 새로운 경험적 항생제에 대한 필요성이 점차 증가하고 있다는 국내 현실을 고려할 때 국내 도입을 고려해야 할 것이다[16].

본 연구에는 다음과 같은 제한점이 있다. 첫째, 급성 방광염과 급성 신우신염 환자를 진단하는 일률적인 기준이 없었다. 의무 기록 조사에 의존한 다기관 후향적 연구이기 때문에 진단에 각 병원 임상팀의 주관이 개입되었을 가능성이 높다. 둘째, 통일된 항균제 감수성 검사를 시행하지 못하였다. 때문에 일부 병원에서는 특정 항균제에 대한 감수성 검사를 시행하지 않아 데이터 소실이 발생하는 문제점이 있었다. 셋째, 참여 병원들이 대부분 대형 병원이었다는 점이다. 일반적으로 본 연구에 참여한 병원들에는 일차 병원들에 비해 기저 질환을 가진 중증의 환자가 내원하는 경우가 많다. 또한, 반복적인 감염이나 타 병원에서 이미 요로 감염을 진단받았던 재치료 환자 등이 포함되었을 가능성도 배제되지 않기 때문에 연구자의 제한기준에 따른 세심한 선별에도 불구하고 선택 편견 개입의 가능성이 있다. 넷째, 본 연구가 의무기록의 ICD 코드 진단명에 의존하여 환자를 모집한 후향적 연구라는 점이다. 일반적으로 배양 검사를 잘 시행하지 않고, 배양 검사를 시행할 시에 보험급여가 인정되지 않는 질환인 급성 방광염에서 80%가 넘는 배양 검사 시행률을 나타낸 것은 후향적 연구에서 어쩔 수 없이 발생하는 편견으로 생각된다.

결론적으로 국내의 요로 감염 원인균의 항균제 내성률은 북미나 유럽에 비해 상대적으로 높고 내성률이 증가하는 추세이기 때문에 현재 지역사회 단순 급성 방광염이 의심될 경우에 요 배양 검사를 시행해서 항균제 감수성 결과에 따라 항균제를 선택할 수 있어야 할 것이며 IDSA 가이드라인에서 권고하는 fosfomycin, nitrofurantoin, pivmecillinam에 대한 감수성 조사와 임상연구가 필요할 것으로 사료된다.

감사의 글

본 논문은 국내 요로감염 진료지침 개발 사업의 일부분으로 본 논문의 대상과 결과 및 결과 Table 1, 2는 Microbial Drug Resistance 2012년 Vol. 18, No. 2 Fluoroquinolone Resistance in Uncomplicated Acute Pyelonephritis: Epidemiology and Clinical Impact [11] 논문의 Table 1, 2를 인용하였음을 밝힙니다.

References

1. Nicolle LE. Urinary tract infection: traditional pharmacologic therapies. Am J Med 2002;113(Suppl 1A):35S-44S.

2. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, Moran GJ, Nicolle LE, Raz R, Schaeffer AJ, Soper DE; Infectious Diseases Society of America; European Society for Microbiology and Infectious Diseases. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis* 2011;52:e103-20.
3. The Korean Society of Infectious Diseases; The Korean Society for Chemotherapy; Korean Association of Urogenital Tract Infection and Inflammation; The Korean Society of Clinical Microbiology. Clinical guideline for the diagnosis and treatment of urinary tract infections: asymptomatic bacteriuria, uncomplicated & complicated urinary tract infections, bacterial prostatitis. *Infect Chemother* 2011;43:1-25.
4. Hooton TM, Stamm WE. Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am* 1997;11:551-81.
5. McNulty CA, Richards J, Livermore DM, Little P, Charlett A, Freeman E, Harvey I, Thomas M. Clinical relevance of laboratory-reported antibiotic resistance in acute uncomplicated urinary tract infection in primary care. *J Antimicrob Chemother* 2006;58:1000-8.
6. Lee SS, Kim Y, Chung DR. Impact of discordant empirical therapy on outcome of community-acquired bacteremic acute pyelonephritis. *J Infect* 2011;62:159-64.
7. Hwang BY, Lee JG, Park DW, Lee YJ, Kim SB, Eom JS, Sohn JW, Cheong HJ, Kim WJ, Kim MJ, Park SC. Antimicrobial susceptibility of causative microorganisms in adults with acute pyelonephritis at one university-affiliated hospital in southwestern Seoul. *Infect Chemother* 2003;35:277-82.
8. Wie SH, Chang UI, Kim HW, Kim YS, Kim SY, Hur J, Kim SI, Kim YR, Kang MW. Clinical features and antimicrobial resistance among clinical isolates of women with community-acquired acute pyelonephritis in 2001-2006. *Infect Chemother* 2007;39:9-16.
9. Wie SH, Choi SM, Lee DG, Kim SY, Kim SI, Yoo JH, Shin WS, Kang MW. Antibiotic sensitivity of the causative organisms and use of antibiotics in women with community-acquired acute pyelonephritis. *Korean J Infect Dis* 2002;34:353-9.
10. Karlowsky JA, Hoban DJ, Decorby MR, Laing NM, Zhanel GG. Fluoroquinolone-resistant urinary isolates of *Escherichia coli* from outpatients are frequently multidrug resistant: results from the North American Urinary Tract Infection Collaborative Alliance-Quinolone Resistance study. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:2251-4.
11. Shin J, Kim J, Wie SH, Cho YK, Lim SK, Shin SY, Yeom JS, Lee JS, Kweon KT, Lee H, Cheong HJ, Park SH, Park DW, Ryu SY, Chung MH, Yoo S, Pai H. Fluoroquinolone resistance in uncomplicated acute pyelonephritis: epidemiology and clinical impact. *Microbiol Drug Resist* 2012;18:169-75.
12. Kim ME, Ha US, Cho YH. Prevalence of antimicrobial resistance among uropathogens causing acute uncomplicated cystitis in female outpatients in South Korea: a multicentre study in 2006. *Int J Antimicrob Agents* 2008;31 (Suppl 1):S15-8.
13. Johnson DE, Lockett CV, Russell RG, Hebel JR, Island MD, Stapleton A, Stamm WE, Warren JW. Comparison of *Escherichia coli* strains recovered from human cystitis and pyelonephritis infections in transurethrally challenged mice. *Infect Immun* 1998;66:3059-65.
14. Johnson JR, Owens K, Gajewski A, Kuskowski MA. Bacterial characteristics in relation to clinical source of *Escherichia coli* isolates from women with acute cystitis or pyelonephritis and uninfected women. *J Clin Microbiol* 2005;43:6064-72.
15. Johnson JR, Kuskowski MA, Gajewski A, Soto S, Horcajada JP, Jimenez de Anta MT, Vila J. Extended virulence genotypes and phylogenetic background of *Escherichia coli* isolates from patients with cystitis, pyelonephritis, or prostatitis. *J Infect Dis* 2005;191:46-50.
16. Kim KY, Kim CS, Lim DH. The ciprofloxacin resistance pattern of *Escherichia coli* isolated from female patients with community-acquired urinary tract infection in the Jeonnam and Gwangju region for the recent 2-years. *Korean J Urol* 2008;49:540-8.
17. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev* 2005;18:657-86.
18. Lee SE, Choi H, Kim YK. A clinical study of oral fosfomicin (fosmycin) in the treatment of lower urinary tract infection. *Korean J Urol* 1984;25:167-72.
19. Ryu KH, Kim MK, Jeong YB. A recent study on the antimicrobial sensitivity of the organisms that cause urinary tract infection. *Korean J Urol* 2007;48:638-45.
20. Lee YW, Chang SK. Clinical efficacy of pivmecillinam (Selexid TM) in lower urinary tract infections. *Korean J Urol* 1983;24: 413-7.