The Korean Journal of Nephrology 2008;27:688~695

Original Article

지역사회 획득 급성 신우신염의 원인균 및 ciprofloxacin 저항성에 대한 연구

서울대학교 보라매병원 내과[1], 서울대학교 의과대학 내과학교실[2]

이하정[2] · 박혜인조[2] · 윤현배[2] · 한승석[2] · 차란희[2]
오국환[2] · 주권욱[2] · 박상원[1] · 임춘수[1] · 오윤규[1]

Causative Organisms and Antibiotics Sensitivity in Community Acquired Acute Pyelonephritis

Hajeong Lee, M.D.[2], Hayne Cho Park, M.D.[2], Hyun-Bae Yoon, M.D.[2]
Seung Seok Han, M.D.[2], Cha Ran-hui, M.D.[2], Kook-Hwan Oh, M.D.[2]
Kwon Wook Joo, M.D.[2], Sang Won Park, M.D.[1], Chun Soo, Lim, M.D.[1], Yun Kyu Oh, M.D.[1]

Department of Internal Medicine[1], Seoul National University Boramae Hospital
Department of Internal Medicine[2], Seoul National University college of Medicine, Seoul, Korea

Purpose : Ciprofloxacin has been used as one of choice antibiotics for the empirical treatment of community-acquired acute pyelonephritis (APN), of which *E-coli* is the main causative bacterium. Recently, however, some studies show that ciprofloxacin-resistant *E.coli* is increasing in APN. In this study, authors aimed to re-evaluate ciprofloxacin as one of initial antibiotics for APN according to the survey of the patients' clinical and microbiologic characteristics.

Method : In this single center, the records of patients diagnosed as APN were reviewed retrospectively who visited emergency room or out-patient clinic from Aug. 01, 2005 to Jul. 31, 2007.

Result : A total of 303 patients were enrolled. The proportion of males to females was 1:9.4, the average age was 49.3±19 years old. Complicated APNs were 121 out of 303 patients, diabetes ranked highest, 52.5% (64/121). According to the urine culture analysis, the patients with isolated microorganism reached up to 45.2% (137/303) and *E.coli* occupied 94.2% out of total. As the initial antibiotics, ciprofloxacin was most commonly used (64.4%, 195/303), next was the 3rd generation cephalosporin (23.8%, 72/303). The analysis of antibiotics sensitivity demonstrated ciprofloxacin susceptibility was 81.4%, whereas high over 90% in the 3rd generation cephalosporin. When the ciprofloxacin-resistant *E.coli* was isolated, the patients tended to have prolonged duration of antibiotics treatment, a higher proportion of complicated APNs and of treatment non-responders.

Conclusion : For the APNs, ciprofloxacin is clinically effective initial antibiotics; however, it should be carefully used especially in case of the patients having combined underlying disease or the aged.

Key Words : Pyelonephritis, *E.coli*, Ciprofloxacin resistance

서 론

지역사회 획득 요로 감염은 미국에서 매년 800만 명 이상의 환자들이 병원을 찾는 원인이 되며, 매년 100만 명 이상의 환자들이 이로 인해 입원하는 질환이다[1)]. 일생 동안 절반 이

본 연구는 2007년도 FMC 위탁연구비 (06-2007-11)의 지원으로 이루어 졌음.
책임저자 : 오윤규 서울시 동작구 신대방2동 425
서울대학교 보라매병원 내과
Tel : 02)840-2821, Fax : 02)831-2826
E-mail: yoonkyu@snu.ac.kr

상의 여성들이 요로 감염을 경험할 만큼 여성에게 흔히 발생하는 질환이기도 하다[2]. 요로 감염은 무증상 세균뇨에서부터 급성 방광염, 합병증을 동반하지 않은 급성 신우신염, 합병증을 동반한 급성 신우신염까지 다양한 양상으로 나타나게 되는데[3], 원인균의 80% 정도가 *E.coli* 이고, 나머지는 Staphylococcus *saprophyticus*, Proteus *mirabilis*, Klebsiella *pneumoniae* 등으로 대부분 예측 가능한 경우가 많다[4]. 따라서 환자가 요로 감염이 의심되는 증상으로 내원하였을 때, 요 배양검사를 시행한 후 결과를 확인하기 전에 경험적 항생제 치료를 시작하는 것이 더 효과적이며, 경제적이라는 사실은 이미 잘 알려져 있다.

그러나 최근 항생제의 사용이 증가하면서 다른 지역사회 감염에서와 마찬가지로 요로 감염에서도 항생제 내성이 증가하고 있다. 이러한 항생제 감수성의 변화는 지역과 시간에 따라 각각 다르게 나타나므로, 경험적 초기 항생제의 선택은 그 지역사회의 항생제 감수성을 고려하여 결정해야 할 것이다. 실제 요로 감염을 유발하는 가장 흔한 원인균인 *E.coli*에 의한 요로 감염인 경우 1990년대 초반까지는 TMP-SMX (Trimethoprime-sulfamethoxazole)이 초기 항생제로 사용되어 왔으나, 1990년대 중반 이후 TMP-SMX에 저항성을 갖는 균주가 급격히 증가하면서 상대적으로 항생제 저항성이 적은 fluoroquinolone계 또는 3세대 세팔로스포린계 항생제가 초기 경험적 일차 약제로 추천되어 왔다[5]. 그러나 fluoroquinolone계 항생제, 특히 ciprofloxacin의 사용이 점차 증가하면서 지역사회 내 저항성을 갖는 균주가 늘어나는 양상이었고, 이러한 경향은 요로 감염에서도 나타나 왔다. 이 때문에 미국 감염학회에서는 각 지역사회에서 항생제 감수성이 어떻게 변화하고 있는지에 대한 의료인의 지속적인 감시가 필요하다고 주장하였다.

국내의 여러 연구에서도 ciprofloxacin에 저항성을 갖는 *E.coli*가 1990년대 15% 전후에서 2000년대 초반 20% 전후로 증가하고 있음[6-12]이 보고되었다. 이에 본 연구에서는 2년 동안 서울대학교 보라매병원에서 급성 신우신염을 진단받은 지역사회 획득 급성 신우신염 (이하 급성 신우신염) 환자들을 대상으로 임상 양상과 원인균 및 항생제 감수성에 대하여 조사하고, 이를 통해 급성 신우신염의 초기 경험적 항생제 선택에 재고가 필요함에 대하여 말하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

환자는 2005년 8월부터 2007년 7월까지 서울대학교 보라매병원 외래나 응급실을 방문한 만 16세 이상의 성인 환자를 대상으로 하였다. 입원 치료와 외래 치료를 모두 포함하였으며, 병원 감염의 경우는 대상에서 제외하였다. 급성 신우신염의 진단은 1998년 Safrin 등의 보고[13]에서와 같이 1) 발열, 오한, 구역 및 구토, 측부 통증 등의 전신 증상, 2) 늑척추각 압통, 3) 백혈구 증다증, 4) 38도 이상의 고열, 5) 요 배양 검사에서 1 mL당 10^5군락 이상의 균이 동정된 경우의 다섯 가지 중에서 세 가지 이상을 만족하는 경우로 정의하였다.

2. 방 법

연구는 의무기록 열람을 통해 후향적으로 이루어졌다. 문진과 신체 검사 소견 및 혈액, 요 검사 결과를 통해 급성 신우신염의 진단에 합당한 것으로 판단된 경우 요 배양검사와 혈액배양 검사를 검토하여 원인균과 항생제 감수성에 대하여 조사하였다. 항생제 감수성은 G (-) organism인 경우, cefalothin, cefuroxime, cefotaxime, cefotetan, ceftazidime, imipenem, azithromycin, gentamycin, amikacin, tobramycin, ciprofloxacin, TMP-SMX에 대하여 각각 감수성을 조사하였다.

당뇨, 임신 및 해부학적 요로계 이상, 요결석, 요실금, 면역억제 상태 등 기저 질환을 동반한 경우를 복합성 급성 신우신염으로 정의하였고, 그렇지 않은 경우는 비복합성 급성 신우신염으로 정의하였다. 초기 항생제 사용 후 72시간 이내에 발열의 소실, 하부 요로계 증상의 소실 및 백혈구 증다증의 호전 등 임상 양상의 호전이 없거나 요 배양 검사에서 지속적으로 양성 소견을 보여 항생제를 바꾼 경우를 치료 무반응군으로 정의하였다.

3. 통계적 분석

연구에 포함된 환자들의 평균 연령 분포와 성비를 비롯한 기본적인 인구학적 자료를 수집하였고, 각 경우의 원인균과 균에 따른 항생제 감수성을 조사하였다. 원인균 중에서도 특히 가장 많은 분포를 차지하였던 *E.coli*가 자란 경우, 항생제

감수성에 따른 기저 질환의 동반 여부, 초기 치료에 대한 반응 여부에 대하여 단변량 분석으로 Chi-square test 를 시행하여 비교 분석하였다. 또한 항생제 감수성에 따른 연령 및 백혈구 증다증의 정도, c-reactive protein 값의 차이에 대하여는 unipaired t-test 를 통하여 분석하였다. 통계 처리는 SPSS ver. 12를 이용하였으며, 유의성 판정기준은 p 값이 0.05 미만인 경우로 하였다.

결 과

1. Clinical characteristics

총 303명의 환자가 진단 기준을 만족시켜 연구 대상에 포함되었다. 이 중 남자가 29명, 여자가 274명으로 남녀 비율은 1:9.4였다. 평균 연령은 49.3±19세 (평균±표준편차)였다. 이중 65세 이상의 고령자가 81명으로 약 26%를 차지하였다. 남자의 평균 나이는 57.1±16.9세 였고, 여자의 경우 48.5±19.6세로 남자의 평균 나이가 통계적으로 유의하게 더 많았다. 복합성 급성 신우신염은 121명으로 전체 환자의 39.9%였으며, 기저 질환의 종류로는 당뇨가 64명, 52.5%로 가장 많았다. 그 외에도 요 결석이 20명 (16.5%), 항암 치료 등 면역억제 상태에 있는 경우가 17명 (14.4%), 임신이 10명 (8.3%), 요실금이 7명 (5.8%)의 순으로 나타났다 (Table 1). 내원 당시 호소하는 증상으로는 발열과 오한이 87.5%로 가장 많았고, 다음으로는 구역 및 구토가 69%로 많았다. 빈뇨, 배뇨통, 잔뇨감 등의 하부 요로계 증상이 49.2%, 복통 15.8%로 나타났으며 기타 두통, 전신 위약감 등의 증상은 11.2%에서 있었다. 내원 당시 혈압 및 의식의 저하는 약 7.3%에서 나타났다 (Table 2).

2. 요 배양검사 및 항생제 감수성

요 배양 검사에서 양성 소견을 보이는 경우는 137명으로 전체의 45.2%였고, 이 가운데 *E.coli*가 129명에서 동정되어 94.2%로 가장 많았다. 그 외에 *K.pneumoniae*가 6명 (4.3%)에서 동정되었고, *P.mirabilis*는 2명 (1.5%)에서 동정되었다. 배양검사에서는 동정되지 않았으나 도말 검사에서 G (-) rod로 결과 보고가 된 경우 33명 (16.9%), G (+) cocci로 결과 보고된 경우가 25명 (12.8%)으로 조사되었다. 요 배양검사를 실시하였으나 균이 자라지 않은 경우는 98명 (32.3%), 요 배양검사를 실시하지 않은 경우는 10명 (3.3%) 이었다 (Table 3).

혈액배양 검사에서 양성을 보인 경우는 63명으로 전체의 20.8%였다. 초기 항생제의 사용은 혈액 및 요 배양검사를 시행한 후 경험적으로 이루어졌는데, 47.9% (145/303)가 경정맥 ciprofloxacin을, 16.5% (50/303)가 경구 ciprofloxacin을 초기 항생제로 선택하여, 전체의 64.4% (195/303)에서 ciprofloxacin을 초기 항생제로 사용하고 있었다. 경정맥 3세대 cephalosporin을 초기 항생제로 사용하는 경우는 23.8% (72/303) 였고, 경구 3세대 cephalosporin을 사용하는 경우는 1명이었다.

항생제는 평균 13.6±6.8일 간 사용하였으며, 이 중 경정맥 항생제는 총 6.5±5.4일 간 사용하였다. *E.coli*가 동정된 경우로 한정하여 조사하였을 때, 각 항생제의 감수성은 am-

Table 1. General Characterics of Patients and Underlying Diseases of Complicated Acute Pyelonephritis (N=303)

Age (years)	49.3±19
Sex (M:F)	29:274 (1:9.4)
Complicated APN	121/303 (39.9%)
Diabetes mellitus	64/121 (52.5%)
Urinary stones	20/121 (16.5%)
Immunosuppressants	17/121 (14.4%)
Pregancy	10/121 (8.3%)
Urinary incontinence	7/121 (5.8%)

Table 2. Incidence of Initial Clinical Symptoms and Signs (N=303)

Clinical symptoms and signs	Incidence
Fever, chill	265/303 (87.5%)
Nausea, Vomiting	94/303 (69%)
Flank pain	150/303 (49.5%)
Lower urinary tract symptoms	149/303 (49.2%)
Abdominal pain	48/303 (15.8%)
Shock	22/303 (7.3%)
Other systemic symptoms	34/303 (11.2%)

Table 3. Microorganisms Isolated from Urine Culture (N=303)

Causative microorganism	Isolation rate
E.coli	129/303 (42.6%)
K.pneumoniae	6/303 (2.0%)
P.mirabilis	2/303 (0.7%)
G (-) rod	33/303 (10.9%)
G (+) cocci	25/303 (3.3%)
Not isolated	98/303 (32.3%)
Not done	10/303 (3.3%)

picilline의 경우 41.7% (25/60), TMP/SMX은 69% (89/129), cephalotin 61.2% (79/129)로 비교적 낮게 나타났다. 반면, cefuroxime은 94.6% (122/129), cefotaxime 96.9% (125/129), cefotetan 100% (69/69), ceftazidime 99.2% (128/129) 으로 2세대, 3세대 cephalosporin의 경우 높은 항생제 감수성을 나타냈다. 이에 반해 gentamycin 80.6% (104/109), tobramycin 83.7% (108/129)로 낮았고, ciprofloxacin의 항생제 감수성은 81.4% (104/129)로 조사되었다. ciprofloxacin에 중등도의 감수성 혹은 저항성을 갖는 *E.coli*는 18.6% 였고, 상대적으로 3세대 cephalosporin의 경우 단지 5% 미만에서만 저항성을 갖는 *E.coli*가 발견됨을 확인할 수 있었다 (p=0.019). 그 외에도 imipenem의 항생제 감수성은 100% (129/129), azithromycin 95.3% (123/129), amikacin 100% (129/129)으로 높았다 (Table 4).

3. 치료 결과

초기 항생제 치료에 반응을 보이지 않은 경우는 전체 환자 가운데 13.2% (40/303) 였고, 이 중 약 70% (28/40)는 초기 항생제로 ciprofloxacin을 사용하고 있었는데, 초기 치료 실패 이후 항생제를 3세대 cephalosporin으로 바꾸어 치료에 성공한 경우가 26명, 그리고 imipenem, cefepime 등 더 넓은 범위의 항생제 사용이 요구된 경우는 2명이었다. 3세대 cephalosporin인 cefotaxime을 초기에 사용하였다가 호전이 없어 다른 항생제로 바꾼 경우는 7명으로, 치료 무반응군의 17.5%였다. 이들 가운데 5명은 경정맥 ciprofloxacin으로 치료가 되었으나, 나머지 2명은 균이 동정되지 않은 상태에서 ciprofloxacin 정주에 임상적인 호전을 보이지 않아 aminoglycoside를 추가하거나 imipenem과 같은 광범위 항생제로 바꾸었다.

Table 4. Antimicrobial Sensitivity Rate for *E.coli*

Antibiotics	Sensitivity
Ampicilline	41.70%
cephalotin	61.20%
Cefuroxime	94.60%
Cefotaxime	96.90%
Cefotetan	100%
Ceftazidime	99.20%
Imipenem	100%
Azithromycin	95.30%
Gentamycin	80.60%
Amikacin	100%
Tobramycin	83.70%
Ciprofloxacin	80.60%
Trimethoprime-sulfomethoxazole	69.00%

4. *E.coli*의 항생제 감수성

*E.coli*의 ciprofloxacin에 대한 감수성의 차이에 따라 임상 양상의 차이가 있는지 확인하기 위해 비교 분석을 하였다. 먼저 ciprofloxacin 감수성 군과 ciprofloxacin 저항성 군 각각의 평균 연령 및 백혈구 증다증, 초기 c-reactive protein 값과 총 항생제 사용 기간, 초기 혈압 및 의식 저하 여부를 비교한 결과, 총 항생제 사용 기간은 통계적으로 유의하게 ciprofloxacin 저항성 군에서 연장되어 있었으나, 그 외에 나이, 백혈구 증다증 및 c-reactive protein 값의 경우 두 집단 간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

복합성 신우신염의 경우 ciprofloxacin 저항성 군이 유의하게 증가되어 있는 소견을 보였다. 그러나 당뇨병 환자만 따로 분석했을 때 당뇨병 환자에서 ciprofloxacin 저항성 군이 높은 경향을 보였으나 통계적으로 유의하지는 않았다. 초기 치료에 반응을 보이지 않은 경우는 통계적으로 유의하게 ciprofloxacin 저항성 군이 더 많았다. 그 외에 성별, 혈압 및 의식의 저하 역시 두 집단 간에 통계적인 차이는 없었다 (Table 5). 요 배양검사에서 *E.coli*가 배양된 경우 혈액배양 검사에서 균이 자란 경우는 총 61명이었는데, ciprofloxacin에 대한 감수성과는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

ciprofloxacin에 저항성을 갖는 *E.coli*가 자란 경우 중에서 초기 항생제로 경정맥 혹은 경구 ciprofloxacin을 사용한 경우는 총 15명이었으나, 이 가운데 초기 치료에 반응이 없었던 경우는 8명이었고, 나머지 7명은 요 배양 검사에서 ciprofloxacin에 저항성을 갖는 균이 동정되었음에도 불구하고 ciprofloxacin 치료에 임상적인 호전을 보였다.

고 찰

요로 감염은 지역사회에서 가장 흔한 감염의 하나로, 원인균은 큰 차이가 없으나 지역 사회에 따라 유병율의 차이 및 원인균에 대한 항생제 감수성의 차이가 있음이 잘 알려져 있다. 예를 들어, 미국 시애틀 집단보건의료조합 (Group Health Cooperative)에서 시행한 역학 연구에 의하면 1997년부터 2001년까지 매년 급성 신우신염으로 진단받는 여성은 외래 환자의 경우 인구 10,000명 당 12-13명, 입원 환자의 경우

Table 5. Comparison between Ciprofloxacin Sensitive *E.coli* and Ciprofloxacin Resistant *E.coli*

	CSEC (N=104)	CREC (N=25)	p-value
Age (years)	53.1±19.6	61.6±18.9	0.053
Leukocytosis (/mm^3)	11,587±4,574	12,974±3,853	0.164
c-reactive protein (mg/L)	12.8±10.6	15.5±9.9	0.266
Total antibiotics duration (days)	13.5±5.3	18.4±11.4	0.002
Complicated APN	39 (37.5%)	18 (72.0%)	0.002
Diabetes mellitus	27 (26.0%)	11 (44.0%)	0.065
Non responder	14 (13.4%)	8 (32.0%)	0.028

Abbreviations : CSEC, ciprofloxacin sensitive *E.coli*; CREC, ciprofloxacin resistant *E.coli*

인구 10,000명 당 3-4명 정도로 조사되었다[14]. 그러나 비슷한 시기에 한국의 국민의료보험의 자료를 통해 조사한 바에 의하면 급성 신우신염의 경우 1997년부터 1999년까지 인구 10,000명 당 35.7명으로 한국에서 상대적으로 높은 유병율을 보이고 있음을 알 수 있다[15].

원인균의 경우 전세계적으로 *E.coli*가 70-80% 정도로 가장 많은 비율을 차지하고 있으나 그 항생제 감수성이 시대와 지역에 따라 다르므로, 1999년 미국감염학회에서는 각 지역사회에서 항생제 감수성의 변화에 대한 지속적인 조사가 필요하다 주장하고 있다[1]. 1990년 대 요로계 감염증의 초기 항생제는 guideline에 의하면 TMP-SMX에 대한 내성균의 비율이 20% 이상인 경우에만 일차 항생제로 fluoroquinolone계 항생제를 사용하고, 그 외의 경우에는 TMP-SMX를 사용하는 것이 추천되었으나[1, 16, 17], 실제로는 fluoroquinolone계 항생제의 대부분이 요로 감염의 원인균에 대한 살균효과가 크고, 요중 농도가 높으며, 신 실질에 침투력이 높고, 경구 약의 생체이용률이 정맥 투약의 경우와 크게 다르지 않아[18] 사용이 더 빈번하게 이루어지고 있었다[19]. 또한, 요로계 감염 뿐만 아니라 범혈구 감소증 환자[20, 21] 및 간경변 환자[22]에서 norfloxacin 등 fluoroquinolone계 항생제의 예방적 사용이 늘어나면서 fluoroquinolone계 항생제의 사용이 최근 급격하게 증가되어 왔다. 이러한 fluoroquinolone계 항생제의 사용 증가는 지역 사회 내에 저항성을 증가시켰다[23]. 실제 지역별, 인종별 차이가 있기는 하지만 최근 전반적으로 fluoroquinolone계 항생제에 대한 저항성 균주가 증가하는 추세를 보이고 있음이 여러 연구를 통해 보고되고 있다[24].

국내에서도 요로 감염의 원인균 및 항생제 감수성에 대한 연구가 지속적으로 이루어져 왔다. fluoroquinolone계 항생제, 이 중 ciprofloxacin의 감수성에 대한 조사를 살펴보면, Kim[6], Min[7], Park[8], Choi[9] 등은 요 배양검사에서 동정된 *E.coli* 중 ciprofloxacin 감수성은 80-85% 정도로 보고하고 있다. 같은 지역사회 안에서 ciprofloxacin 저항성 E.coli가 증가하고 있는 경향에 대하여도 여러 연구가 시행되었는데, 고[10] 등은 ciprofloxacin 감수성 *E.coli*의 비율이 1994년 87.8%에서 1998년 78.8%로, Lee 등[11]은 2001년 90.1%에서 2006년 80.9%로 감소하였다고 보고하였다. 또한 Chang 등[12]은 ciprofloxacin 저항성 *E.coli*가 요 배양 검사에서 동정된 경우는 입원 환자에서 2001년에 17.5%, 2006년에 31.5%로 지속적으로 증가하는 양상을 보였으나, 외래 환자의 경우 2001년 19.7%, 2002년 18.7%, 2003년 21.2%, 2004년 27.8%, 2005년 21.4%, 2006년 19.3%로 변화하는 양상을 보였고, 이는 ciprofloxacin의 사용량과 관계가 있음을 보고한 바 있다.

본 연구에서 요 배양 검사 양성율은 45.2%로 비교적 낮게 보고되었는데, 이는 먼저 2차 병원의 특성 상 일차 의료 기관에서 항생제 치료를 받은 후 전원된 경우가 많기 때문일 것으로 생각된다. 또한 배양 검사에서 균은 자라지 않았으나 도말 검사에서 균이 검출된 경우, 오염 (contamination) 의 가능성도 고려할 수는 있으나, 집락이 10^5/mL 이하로 발견되어 요 배양 검사를 시행하지 않은 경우도 배양 검사 양성율이 낮은 원인으로 생각해 볼 수 있다. 원인균의 분포는 *E.coli* 가 94.2%로 가장 많은 비율을 나타내었으며 이는 기존의 국내 보고에서 60-85% 정도였던 것을 고려하면 높은 편이다[6-12].

본 연구에서 초기 항생제로 가장 많이 사용된 것은 ciprofloxacin으로 경정맥 투여와 경구 투여를 모두 합하면 약 64.4%에 해당하였다. 이 중 경정맥 투여가 47.9%로 경구 투여인 16.5%에 비해 약 3배 가량 많았는데, 이는 급성 신우신염이 의심되는 경우, 추가적인 검사 및 치료를 신속하게 시행하기 위해 응급실로 위탁되어 초기 투여를 경정맥으로 하게

되는 경우가 많았던 것과 관계가 있을 것으로 생각된다.

*E.coli*가 동정된 경우에 항생제 감수성을 각각 조사하였을 때, ampicilline 및 cephalotin, TMP-SMX 등은 각각 20.1%, 61.2%, 69%로 낮게 나타나 이미 이들 항생제에 대한 저항성이 증가하여 급성 신우신염의 초기 항생제로 사용하기에는 적절치 않을 것으로 생각된다. cefuroxime, cefotaxime, cefotetan, ceftazidime 등 2세대, 3세대 cephalosporin의 경우 90% 이상의 항생제 감수성을 보이고 있는 반면, ciprofloxacin의 경우 81.4% 에 해당하는 항생제 감수성을 보였고, 이러한 경향은 기존의 연구와 유사한 결과를 보였다.

이러한 결과를 볼 때 급성 신우신염 환자에서 초기 항생제로 ciprofloxacin을 사용하는 경향에 대하여 재고가 필요하다. 먼저, 앞서 언급했듯이 fluoroquinolone계 항생제 저항성은 사용량과 직접적인 연관관계가 있다. 이미 본 지역 사회의 ciprofloxacin 내성율이 20% 가까이 되고 있는데 ciprofloxacin을 초기 항생제로 사용하는 것은 내성균의 비율을 더욱 늘리는 결과를 가져오게 될 것이다. ciprofloxacin 저항성 *E.coli*가 동정된 경우는 ciprofloxacin 감수성 *E.coli*가 자란 경우에 비해 총 항생제 사용기간이 통계적으로 유의하게 길었고, 단순 급성 신우신염의 경우보다 복합성 급성 신우신염인 경우가 더 많았으며, 초기 치료에 실패하는 경우가 의미있게 많았다. 또한 통계적으로 의미 있는 결과는 아니었으나 고령에서 많았고, 기저 질환으로 당뇨를 앓고 있는 경우가 더 많은 경향을 보이고 있었다. 기존의 몇몇 연구 결과들에 의하면 고령, 남자, 이전에 fluoroquinolone계 항생제를 사용했던 병력, 복합성 급성 신우신염 등이 ciprofloxacin 저항성 *E.coli*에 의한 감염을 일으키는 주 원인이 되는 것으로 알려져 있다[25, 26]. 본 연구에서는 지역사회에서 발생한 경우만을 대상으로 하였기에 catheter를 가지고 있는 경우나, 기존에 fluoroquinolone계 항생제를 사용했던 경우에 대하여 충분히 조사하지는 못하였으나 고령의 경우, 그리고 복합성 급성 신우신염에서 ciprofloxacin 저항성 균이 더 많이 자란다는 점에서는 기존의 연구와 유사한 결론을 유출할 수 있었다. 따라서 고령의 환자나 당뇨, 해부학적 요로계 이상이나 결석, 요실금 등의 기저 질환이 있는 환자에서 급성 신우신염이 발생하였을 때는 초기 항생제로 ciprofloxacin 보다 3세대 cephalosporin의 사용을 먼저 고려해 볼 수 있겠다.

본 연구에서 ciprofloxacin 저항성 *E.coli*가 동정된 경우 중, ciprofloxacin을 초기 항생제로 사용하고도 약 50%에서 임상적인 호전을 보이는 것이 관찰되었다. 이는 배양 검사에서 확인된 항생제 감수성 결과가 생체 내에서 똑같이 적용되지는 않기 때문인 것으로[9, 27] 생각된다. 또한 기존의 여러 연구에서 밝혀진 대로[28-30], ciprofloxacin에 저항성을 갖는 경우 신 실질 내 침투력이 낮고 병독성이 적어 낮은 MIC에서도 반응을 보이기 때문인 것으로 추측해 볼 수 있다. ciprofloxacin은 생체 이용률이 높아 경구로 복용하는 경우와 정주하는 경우에 최고혈중농도에 도달하는 시간이 거의 비슷하기[31] 때문에 경구 복용이 가능하고, 65세 이하이며, 기저 질환이 없는 경우 경구 ciprofloxacin을 초기 항생제로 선택하는 것은 아직까지 큰 문제는 없을 것으로 생각된다.

이상의 결과를 종합하여 볼 때, 급성 신우신염 환자의 경우 초기 항생제로 ciprofloxacin을 사용하는 것은 내성의 증가를 고려할 때 신중하게 선택되어야 할 것이다. ciprofloxacin이 경구 흡수율이 좋고, 조직 침투율이 높다는 점에서 아직까지 임상적으로 초기 항생제로 사용할 수는 있을 것으로 생각된다. 그러나 복합성 신우신염의 경우나 이전에 fluoroquinolone계 항생제를 사용한 병력이 있는 경우, 고령인 경우 등은 ciprofloxacin 저항성이 높으므로 초기 항생제 사용 시 3세대 cephalosporin 등을 고려해 볼 수 있을 것이다. 또한 이러한 항생제 감수성의 변화에 대한 지속적인 연구를 통해 흔히 사용하고 있는 항생제 사용에 보다 신중을 기하여 내성균의 증가를 억제할 수 있을 것으로 생각된다.

요 약

목 적 : 급성 신우신염의 경험적 치료로 fluoroquinolone 제제를 사용하고 있으나 *E. coli*의 ciprofloxacin에 대한 내성균이 증가하고 있는 것으로 알려져 있다. 본 연구에서는 지역사회에서 발병한 급성 신우신염 환자의 임상적 특징 및 미생물학적 특성을 조사하여 초기 경험적 항생제의 선택에 대하여 재고하고자 한다.

방 법 : 2005년 8월 1일부터 2007년 7월 31일까지 서울대학교 보라매병원의 응급실 혹은 외래에서 급성 신우신염으로 진단받은 환자의 의무기록을 후향적으로 검토하였고, 병원 내에서 감염된 경우는 제외하였다.

결 과 : 총 303명이 연구 대상에 포함되었다. 남녀 비는 1:9.4였고, 평균 연령은 49.3±19세 (평균±표준편차)였다. 복합성 급성 신우신염은 39.9% (121/303)였다. 요 배양 검사 결과를 분석한 결과 균이 동정된 경우는 전체의 45.2% (137/303) 이었는데, 그 중 *E.coli*가 94.2%로 가장 많았다. *E.coli*의 항생제 감수성을 조사한 결과 ciprofloxacin의 감수성은 81.4%였으나 3세대 cephalosporin의 경우 거의 90

% 이상의 높은 감수성을 보였다. ciprofloxacin 저항성 *E.coli*가 동정된 경우는 ciprofloxacin 감수성 군에 비해 항생제 사용 기간이 길었으며 (p=0.002), 복합성 급성 신우신염인 경우가 많았고 (p=0.002), 초기 치료에 반응을 보이지 않는 경우 (p=0.028)가 통계적으로 유의하게 많았다. 초기 치료에 반응을 보이지 않은 약 13% (40/303) 가운데 28명이 초기 항생제로 ciprofloxacin을 사용하였다. 그러나 ciprofloxacin 저항성 *E.coli*가 자란 경우에도 ciprofloxacin을 초기 항생제로 사용한 경우 약 50% (7/15)에서 임상적인 호전을 보였다.

결 론 : 지역사회 획득 급성 신우신염에서 초기 항생제로 ciprofloxacin을 사용하는 것은 임상적인 효과는 아직까지 유효하나 기저 질환이 있는 경우나 고령의 환자인 경우, ciprofloxacin 저항균이 원인일 가능성이 높으므로 ciprofloxacin 사용에 신중을 기해야 할 것이다.

참 고 문 헌

1) Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, Johnson JR, Schaeffer AJ, Stamm WE: Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Clin Infect Dis* 29: 745-758, 1999
2) Foxman B, Barlow R, D'Arcy H, Gillespie B, Sobel JD: Urinary tract infection : self reported incidence and associated costs. *Ann Epidemiol* 10:509-515, 2000
3) Fihn SD: Clinical practice. Acute uncomplicated urinary tract infection in women. *N Engl J Med* 349: 259-266, 2003
4) Ronald A: The etiology of urinary tract infection : traditional and emerging pathogens. *Am J Med* 113 Suppl 1A:14S-19S, 2002
5) Talan DA, Stamm WE, Hooton TM, Moran GJ, Burke T, Iravani A, Reuning-Scherer J, Church DA: Comparison of ciprofloxacin (7 days) and trimethoprim-sulfamethoxazole (14 days) for acute uncomplicated pyelonephritis in women : a randomized trial. *JAMA* 283:1583-1590, 2000
6) Kim SW, Lee JY, Park WJ, Cho YH, Yoon MS: Antibiotics sensitivity to the causative organism of acute simple acute urinary tract infection for recent 3 years. *Korean J Infect Dis* 32:380-387, 2000
7) Min HJ: Acute pyelonephritis : clinical study and consideration about inpatient therapy. *Korean J Med* 55:232-244, 1998
8) 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* 35:277-282, 2003
9) Kim JH, Lee CS, Choi NW, Park SK, Lee CH, Kim G, Kang CM: Fluoroquinolon resistance in community acquired acute pyelonephritis. *Korean J Nephrol* 25: 571-578, 2006
10) Ko HS, Choi DY, Han YH: A study of the changes of antibiotic sensitivity to the causative organisms of urinary tract infection for recent 5 years. *Korean J Urol* 40:809-816, 1999
11) Lee JS, Rho SH, Kim SE, Nam TM, Kim JS, Kim SG, Lee YK, Noh JW, Chae DW, Oh KH: A study on the clinical and microbiologic features of community-acquired acute pyelonephritis for the recent 5years in a university hospital. *Korean J Nephrol* 21:905-913, 2002
12) Chang IH, Bang SH, Choi NY, Park SY, Han JH, Ahn SH: Trends in the emergence of ciprofloxacin-resistant Escherichia coli and the relationship with underlying diseases in patients with urinary tract infection, *Korean J Urol* 49:66-71, 2008
13) Safrin S, Siegel D, Black D: Pyelonephritis in adult women: inpatient versus outpatient therapy. *Am J Med* 85:793-798, 1988
14) Czaja CA, Scholes D, Hooton TM, Stamm WE: Population-based epidemiologic analysis of acute pyelonephritis. *Clin Infect Dis* 45:273-280, 2007
15) Ki M, Park T, Choi B, Foxman B: The epidemiology of acute pyelonephritis in South Korea, 1997-1999. *Am J Epidemiol* 160:985-993, 2004
16) Stamm WE, Hooton TM: Management of urinary tract infections in adults. *N Eng J Med* 329:1328-1334, 1993
17) Le TP, Miller LG: Empirical therapy for uncomplicated urinary tract infections in an era of increasing antimicrobial resistance : A decision and cost analysis. *Clin Infect Dis* 33:615-621, 2001
18) Eom JS, Hwang BY, Sohn JW, Kim WJ, Kim MJ, Park SC, Cheong HJ: Clinical and molecular epidemiology of fluoroquinolon-resistant Escherichia coli isolated from urinary tract infection. *Microb Drug Resist* 8:227-234, 2002
19) Huang ES, Stafford RS: National patterns in the treatment of urinary tract infections in women by ambulatory care physicians. *Arch Intern Med* 162:41-47, 2002
20) Carratalá J, Fernández-Sevilla A, Tubau F, Callis M, Gudiol F: Emergence of fluoroquinolon-resistant Escherichia coli bacteremia in neutropenic patients

with cancer who have received prophylactic norfloxacin. *Clin Infect Dis* 20:557-560, 1995
21) Cometta A, Calandra T, Bille J, Glauser MP: Escherichia coli resistant to fluoroquinolons in patients with cancer and neutropenia. *N Engl J Med* 330:1240-1241, 1994
22) Campillo B, Dupeyron C, Richardet JP, Mangeney N, Leluan G: Epidemiology of severe hospital-acquired infections in patients with liver cirrhosis : effect of long term administration of norfloxacin. *Clin Infect Dis* 26:1066-1070, 1998
23) Garau J, Xercavins M, Rodríquez-Carballeira M, Gomez-Vera JR, Coll I, Vidal D, Llovet T, Ruíz-Bremón A: Emergence and dissemination of fluoroquinolon-resistant Escherichia coli in the community. *Antimicrob Agents Chemother* 43:2736-2741, 1999
24) Stelling JM, Travers K, Jones RN, Turner PJ, O'Brien TF, Levy SB: Integrating Escherichia coli antimicrobial susceptibility data from multiple surveillance programs. *Emerg Infect Dis* 11:873-882, 2005
25) Killgore KM, March KL, Guglielmo BJ: Risk factors for community-acquired ciprofloxacin-resistant Escherichia coli urinary tract infection. *Ann Pharmacother* 38:1148-1152, 2004
26) Alos JI, Serrano MG, Gomez-Graces JL, Perianes J: Antibiotic resistance of Escherichia coli from community acquired urinary tract infections in relation to demographic and clinical data. *Clin Microbiol Infect* 11:199-203, 2005
27) Gupta K, Hooton TM, Stamm WE: Increasing antimicrobial resistance and the management of uncomplicated community-acquired urinary tract infections. *Ann Intern Med* 135:41-50, 2001
28) Cheong HJ, Yoo CW, Sohn JW, Kim WJ, Kim MJ, Park SC: Bacteremia due to fluoroquinolon-resistant Escherichia coli in a teaching hospital in South Korea. *Clin Infect Dis* 33:48-53, 2001
29) Vila J, Simon K, Ruiz J, Horcajada JP, Velasco M, Barranco M, Moreno A, Mensa J: Are fluoroquinolon-resistant uropathogenic Escherichia coli less virulent? *J Infect Dis* 186:1039-1042, 2002
30) Velasco M, Horcajada JP, Mensa J, Moreno-Martinez A, Vila J, Martinez JA, Ruiz J, Barranco M, Roig G, Soriano E: Decreased invasive capacity of fluoroquinolon-resistant Escherichia coli in patients with urinary tract infections. *Clin Infect Dis* 33:1682-1686, 2001
31) Mombelli G, Pezzoli R, Pinoja-Lutz G, Monotti R, Marone C, Franciolli M: Oral vs intravenous ciprofloxacin in the initial empirical management of severe pyelonephritis or complicated urinary tract infections: a prospective randomized clinical trial. *Arch Intern Med* 159:53-58, 1999