

# 단순방광염의 경험치료제의 선택: 더 이상 가능하지 않은 무임승차

김태형

순천향대학교 의과대학 내과학교실

## The Choice of Empirical Treatment of Uncomplicated Cystitis: No Longer Free Ride

Resistance of uropathogenic *E. coli* to trimethoprim/sulfamethoxazole in Korea has surpassed the threshold of 20% at which the drug is no longer recommended for empirical treatment and routine urine culture is recommended. Given the unavailability of alternative agents other than fluoroquinolones, increased use of this agent, which is known to cause collateral damage, appears inevitable. However, the majority of study data have been reported from studies of pyelonephritis, and seldom represent the level of resistance of community acquired uncomplicated cystitis. For selection of a rational empirical agent according to the guidelines, judicious interpretation of recent studies conducted in Korea with regard to quality of the evidence is required.

**Key Words:** Cystitis, Pyelonephritis, Drug resistance, Quinolone

요로감염은 지역사회에서 가장 자주 항균제를 쓰는 병의 하나이면서 그 오남용은 이상반응과 항균제 내성 감염병의 창궐을 초래하기 때문에 나라마다 고유한 치료 원칙을 적용해야 한다. 우리나라는 상대적으로 가벼운 감염병인 단순방광염에 대해서 fluoroquinolone (FQ) 외에는 별다른 대안이 없는 현실[1]이기 때문에 치료지침을 적용할 때 더욱 신중해야 한다.

## '지역사회 내성률 20%'라는 마지노선의 의미

전통적인 병태생리에 따르면 단순방광염은 치료하지 않을 경우上行감염으로 인한 중증감염 위험이 있기 때문에 효과적인 감수성 항균제가 반드시 필요하다는 것은 재고의 여지가 없다[2, 3]. 그러나 효과적인 치료가 가능한 병에 대한 위약대조연구가 금지[4]되기 이전의 자연경과 관찰 연구에 따르면 합병증이 없는 여성 단순방광염 환자의 24%는 증상과 세균뇨가 자연소실 된다[5]. 즉, 치료받는 환자의 1/4 정도는 결과적으로 과잉치료를 받게 되는 '불편한 진실'이 존재한다. 이 같은 단순방광염의 낮은 질병 중증도를 고려한다면, 2011년 미국과 유럽의 관련학회[6]가 "지역사회 내성 20% 이상(1999년[3]에는 10-20%였다)"일 때 해당 경험적 항균제를 권고하지 않는 것의 행간의 의미는 광범위 감수성 항균제로 엄격한 치료를 하라는 것 보다는 trimethoprim/sulfamethoxazole (TMP/SMX)과 같은 효과적이고 부수적 피해[7]

Tae Hyong Kim

Department of Internal Medicine, Soon Chun Hyang University Seoul Hospital, Seoul, 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: April 24, 2012

Accepted: April 24, 2012

Correspondence to Tae Hyong Kim, M.D., Ph.D.

Address: Soon Chun Hyang University Seoul Hospital, 59 Daesagwan-gil, Yongsan-Gu, Seoul 140-743, Korea

Tel: +82-2-709-9194, Fax: +82-2-792-5812

E-mail: [geuncom@schmc.ac.kr](mailto:geuncom@schmc.ac.kr)

[www.icjournal.org](http://www.icjournal.org)

가 적은 약을 내성 20% 시점이라는 ‘마지노선(Maginot Line)’까지 최대한 쓰라는 것이다(B-III). 따라서 우리나라의 정확한 항균제 내성의 정도를 파악하는 것은 더욱 중요한 과제가 아닐 수 없다.

## 편견없이 조사된 우리나라 일차약제의 내성률은 어디에?

우리나라 요로감염의 원인균에 대한 연구는 시기에 따른 특징이 있다. 새로운 항균제가 앞다투어 소개되던 1990년대까지는 주로 새로운 항균제의 3상연구에 해당하는 무작위 대조연구를 통해 요배양의 양성률이나 가장 흔하게 분리되는 원인균의 빈도를 간접적으로 알 수 있었다[8]. 2000년대 이후에는 전산을 통해 자료의 선택적인 접근이 쉬

워지면서 많은 수의 입원 급성신우신염(급성갈대기콩팥염) 환자의 요배양 양성결과를 후향적으로 수집하여 원인균의 역학과 항균제 감수성이 알려지게 되었다[9-11]. 이는 1999년 미국 감염학회(IDSA) 치료 지침이 각 지역의 고유한 항균제 내성 현황을 알도록 촉구하였던 것과 시기적으로 관련이 있다고 생각한다. 일부 학회를 중심으로는 다기관 전향적 연구를 통해 대상자의 수를 높이려는 노력도 했다[11-14]. 그러나 지침에 충실하게 요배양 없이 단순방광염을 경험 치료하는 임상의사에게 가장 궁금한 질문은 “우리나라 혹은 우리지방의 요로감염원 대장균의 TMP/SMX과 FQ 내성은 몇 퍼센트인가?”인데 이를 답해줄 수 있는 근거의 질을 갖춘 연구는 아직 부족하다(Table 1). 바람직한 연구는 “여성의 합병증이 없는 지역사회 획득 단순방광염”에 집중되어야 하고 다음과 같은 조건을 갖춰야 한다.

첫째, 복잡 요로감염, 병원감염, 무증상세균뇨, 남성 요로감염 등을

**Table 1.** Characteristics of Recent Studies on Predominant Uropathogens and the Antimicrobial Resistance Performed in Korea (presented in chronological order)

Authors	Lee KS et al. [8]	Hwang BY et al. [25]	Wie SH et al. [9]	Ryu KH et al. [11]		Sohn DW et al. [14]
Study period	1997-1999	1999-2001	2001-2002	2000	2005	2004-2005
Study design	RCT	CS	CS	CS (2 cohorts)		CS
Study location (province)	Seoul	Seoul	Gyeonggi-do	Jeonbuk-do, Jeonnam-do		Seoul, Gyeonggi-do
Population at risk	Hospitalized	Hospitalized	Hospitalized	Community & Hospitalized		Community, Non-Hospitalized
Representativeness	2 University Hospitals	1 University Hospital	1 University Hospital	2 University Hospitals		3 University Hospitals (OPD)
Total UTI population	128	118	111			
U/C performed		113	111			
U/C (+) (cases)	63	61	69	130		118
Age mean (range or SD)	(18-76)		47.5 (SD 19.3)	adults & children		
Sex	F (95.2%)	F (86.5%)	F (100%)	F (57.1%)		F (100%)
U/C policy	All enrolled patients	Individual decision (NS)	Individual decision (NS)	Individual decision (NS, U/C (+) rate unknown)		Individual decision (NS, U/C (+) rate unknown)
Enrollment criteria	Prospective, Sx for PN + pyuria	Retrospective, Sx for PN + pyuria	Retrospective, Sx for PN + pyuria	Retrospective, U/C (+)		Retrospective, U/C (+) + Dx of CYS
Acquisition of UTI	(NS)	CA	CA	Both CA & HA		(NS)
Complicated UTI	(NS)	UC	CO	Both UC & CO		UC
Symptomatic	Symptomatic	Symptomatic	Symptomatic	Both symptomatic & asymptomatic		Symptomatic
Infected site	CYS or PN	PN	PN	CYS or PN		CYS
Microbiology data		UC data only;				
Predominant organisms	<i>E. coli</i> (85.7%) <i>K. pneumoniae</i> (3.2%) <i>S. marcescens</i> (2.4%)	<i>E. coli</i> (96.7%) <i>E. hirae</i> (1.6%) <i>S. saprophyticus</i> (1.6%)	<i>E. coli</i> (92.3%) <i>K. pneumoniae</i> (4.6%) <i>P. mirabilis</i> (1.5%)	<i>E. coli</i> (34.4%) <i>Enterococcus</i> spp. (19.0%) <i>Staphylococcus</i> spp. (10.2%)		<i>E. coli</i> (76.1%) <i>P. aeruginosa</i> (6.7%) <i>S. agalactiae</i> (5.2%)
<i>E. coli</i> -Resistances;						
TMP/SMZ-R (%)		57.4	36.7	IP: 56.4 OPD: 50.0	IP: 48.6 OPD: 41.6	60.8
Nitrofurantoin-R (%)					IP: 10.9 OPD: 6.7	
Fosfomycin-R (%)						
Ciprofloxacin-R (%)		11.5	7.5	IP: 42.8 OPD: 26.2	IP: 52.5 OPD: 34.9	30.4
Co-R to TMP/SMZ & ciprofloxacin (%)						
Cefotaxime (or other 3th generation)-R (%)		0.0	0.8	IP: 12.1 OPD: 4.9	IP: 15.6 OPD: 7.5	6.8
ESBL (%)						
Imipenem-R (%)			0.0	0.0	0.0	
Study Limitations	Potential inclusion of complicated UTI.			Higher R biased by inclusion of HA cases. Asymptomatic UTI not excluded.		Higher R biased by inclusion of potential HA cases.

**Table 1.** Characteristics of Recent Studies on Predominant Uropathogens and the Antimicrobial Resistance Performed in Korea (presented in chronological order) (Continued)

Authors	Wie SH et al. [10]	Kim ME et al. [13]	Kim KY et al. [24]	Jeon JH et al. [18]	Lim SK et al. [19]		Pai HJ et al. [15]	
Study period	2001-2006	2006	2006-2007	2005-2008	2001-2002	2008-2009	2008	
Study design	CS	CS	CS	CS	CS (2 cohorts)		CS	
Study location (province)	Gyeonggi-do	Multiple provinces	Jeonnam-do	Gyeonggi-do	Gyeonggi-do		Multiple provinces	
Population at risk	Hospitalized	Community	Community (OPD & ED)	Community (ED)	Community & Hospitalized		Community & Hospitalized	
Representativeness	1 University Hospital	22 Hospitals	1 University Hospital	1 University Hospital	1 University Hospital		14 Hospitals (32-1050 beds)	
Total UTI population				337 ( <i>E. coli</i> only)			538 (CYS)	1265 (PN)
U/C performed			1298				469 (87.2%)	1249 (98.7%)
U/C (+) (cases)	577	301	910 (70.1%)	255 ( <i>E. coli</i> only)	302	349	131 (27.9%)	719 (57.6%)
Age mean (range or SD)	50.7 (SD 18.7)		55 (SD 22.1)	median 54 (15-88)			50.7 (SD 19.0)	53.0 (SD 18.2)
Sex	F (100%)	F (100%)	F (100%)	F (100%)	F (100%)	F (100%)	F (98.2%)	F (98.5%)
U/C policy	Individual decision (NS, U/C (+) rate unknown)	All enrolled patients	Symptomatic UTI or asymptomatic pyuria	All enrolled patients	Individual decision (NS)		Individual decision (NS)	
Enrollment criteria	Retrospective, U/C (+) + Dx of PN	Prospective, Sx for CYS + U/C (+)	Retrospective, U/C (+)	Prospective, Sx for PN + pyuria, U/C = <i>E. coli</i>	Retrospective, U/C = <i>E. coli</i> Dx of PN		Retrospective, ICD code CYS + Sx (+) + U/C (+)	Retrospective ICD code PN + Sx (+) + U/C (+)
Acquisition of UTI	CA	(NS)	CA	CA	CA		CA	
Complicated UTI	Both UC & CO	(NS)	UC	UC	Both UC & CO		UC	
Symptomatic	Symptomatic	Symptomatic	Both symptomatic & asymptomatic	Symptomatic	Symptomatic		Symptomatic	
Infected site	PN (+/- bacteremia), Renal abscess	CYS	CYS or PN	PN	PN		CYS	PN
Microbiology data								
Predominant organisms	<i>E. coli</i> (96.0%) <i>K. pneumoniae</i> (1.7%) <i>P. mirabilis</i> (0.5%)	<i>E. coli</i> (71.1%) <i>Enterococcus spp.</i> (13.0%) <i>CoNS</i> (5.3%)	<i>E. coli</i> (42.5%)				<i>E. coli</i> (83.2%) <i>Klebsiella spp.</i> (4.6%) <i>Pseudomonas spp.</i> (2.3%)	<i>E. coli</i> (91.9%) <i>Klebsiella spp.</i> (2.1%) <i>Enterococcus spp.</i> (1.5%)
<i>E. coli</i> -Resistances;								
TMP/SMZ-R (%)	37.9	29.4 (38.7 in 2002)	31.8		34.7	23.7	33.0	32.8
Nitrofurantoin-R (%)			5.7					
Fosfomycin-R (%)			28.2					
Ciprofloxacin-R (%)	13.7	23.4 (15.2 in 2002)	30.2	15.3	12.7	8.8	20.4	15.9
Co-R to TMP/SMZ & ciprofloxacin (%)							12.8	10.6
Cefotaxime (or other 3th generation)-R (%)	0.5		5.7		0.0	1.8	4.7	4.6
ESBL (%)							6.3	7.6
Imipenem-R (%)	0.0				0.0	0.0		
Study Limitations	Focused to more severe group of patients. (HA case only, inclusion of renal abscess)	Higher R biased by inclusion of potential HA cases.	Higher R biased by inclusion of potential HA cases.		Fluoroquinolone R increased only among CO UTI		Dx criteria limited to ICD code	

RCT, randomized control study; CS, cohort study; OPD, outpatients department; ED, emergency department; IP, inpatients; UTI, urinary tract infection; U/C, urine culture; SD, standard deviation; F, female sex; NS, not specified; PN, pyelonephritis; CYS, cystitis; Sx, symptom(s); CA, community acquired; HA, hospital acquired; UC, uncomplicated; CO, complicated; R, resistance; TMP/SMX, trimethoprim/sulfamethoxazole; ESBL, extend spectrum betalactamase.

배제시킨 코호트여야 한다. 이들이 배제되지 않은 코호트의 항균제 내성 결과는 다기관 연구라 할지라도 필연적으로 실제 목표하는 집단의 성적보다 과장될 수밖에 없다. 둘째, 증례의 수집과정에서 진단기준을 마련하고 누락 없이 순차적(consecutive)으로 증례를 수집한 전향적 연구가 그렇지 못한 경우보다 이상적인 지역사회 모집단 환자의 대표성

(representativeness)을 갖게 된다. 셋째, 후향적인 연구는 대부분 배양 검사를 하는 기준이 통제되지 않았기 때문에 이미 여러 가지 다양한 이유로 시행된 요배양 양성명단을 얻어서 진단기준이 맞는 환자의 코호트를 추리는 경우가 많은데, 그 보다는 임상적인 진단기준이 미리 정의된 코호트를 선택하고 그 대상자의 배양결과를 확인하는 것이 선택오류를

최소화할 수 있다. 넷째, 현재까지 우리나라에서 시행된 연구의 특성을 고려할 때 메타분석을 하거나 시기적으로 내성률의 증감을 단순 비교하는 것은 연구대상군의 heterogeneity가 높아서 제한점이 있다. FQ의 내성률의 시기에 따른 변화를 분석하는 것도 같은 제한점이 있다.

## 우리나라 요로병원성 *E. coli*의 fluoroquinolone 내성: '이미 그러나 아직은'

Pai 등의 연구[15]는 후향적 연구이지만 다기관에서 증례를 순차적으로 수집하였고 배제되어야 할 병원감염, 복잡요로감염, 무증상세균뇨를 배제하여 이상적인 코호트에 접근하였다. 요배양 양성결과로부터 시작한 것이 아니라 의무기록의 ICD 진단기준으로 시작하였다는 것도 주목할만하다. 예를 들면, 요배양을 하는 경우 그것이 항상 요로감염의 진단을 목적으로 시행되는 것이 아니기 때문에 의무기록을 통해서 감염진단을 확인했다고 하더라도 요로감염이 아닌 다른 전신적인 질병의 요배양결과가 요로감염 증례로 포함될 위험성이 있다. 반면에 진단기준으로 선정된 환자들 가운데 배양결과를 확인하는 것은 그러한 오류를 줄일 수 있다. ICD 진단기준으로 증례를 검색한다는 것은 비록 전형적인 진단기준에 의해서 수집하는 것 보다는 정확하지 못하며 발생한 모든 요로감염 사례를 포함시키지 못할 위험성이 있지만 비교적 많은 증례를 다루는 요로감염 연구에서 사용하는 차선의 증례수집 방법이다[16, 17]. 또한 입원환자에게만 국한하지 않고 같은 시기의 외래환자를 포함하여 좀더 지역사회 요로감염 환자의 모집단에 접근하였다고도 판단한다.

그간 병원감염이나 무증상세균뇨가 제외하지 않고 시행된 일부 연구들[11, 13]이 *E. coli*의 FQ의 내성률을 30%를 넘게 보고한 것과는 달리 이 연구에서는 단순방광염은 20.4%, 급성신우신염은 15.9%로 보고[15]하였고 이는 최근의 우리나라 지역사회 증상적 감염을 대상으로 한 연구[18, 19]의 성적(8.8-15.3%)과 비슷하다. 우리나라의 요로병원성 *E. coli*의 퀴놀론의 내성은 TMP/SMX에 비해 '아직은' 마지노선을 넘지 않았다고 추정하지만, 1차 세계대전 당시에도 연합국의 이념을 지키지 못하고 무너졌던 것이 마지노선이었듯 우리나라 퀴놀론의 내성의 상황도 이견의 여지가 없이 '이미' 외국에 비해서 심각하게 증가[1]하고 있다. 특히 FQ은 MRSA, *C. difficile*의 집락이나 감염과 같은 부수적피해(collateral damage)가 많이 알려졌다[7, 20]. 아직 우리나라는 북미 BI/NAP1 strain의 보고가 없고[21] 그 원인 또한 FQ 때문인지 감염관리의 부재인지는 논란이 있지만[22], 도래하는 내성의 위험을 고려할 때 FQ 외의 nitrofurantoin 등의 대체약제를 같이 도입해서 쓰는 등의 추가적인 조치가 절실하게 필요할 것이라고 생각한다.

## 단순방광염의 요배양의 이득 여부

저자들이 제기한 흥미로운 질문은 현행 건강보험 급여 기준 때문에 요로병원성 원인균에 대한 미생물 역학은 오직 요배양 검사를 추천하

는 급성신우신염에서만 얻어지게 되는데 “어떻게 급성신우신염의 항균제 내성의 결과의 수준으로 유추하여 단순방광염의 치료지침을 마련할 수 있겠는가?”이다[15]. 질병의 병태생리에 따르면 단순방광염이 상행감염을 일으켜 급성신우신염을 일으키는 것은 자명하지만, 실제로 Pai 등의 연구뿐 아니라 대부분의 연구자들은 단순방광염의 항균제 내성을 더 높게 보고한다[13, 14]. 항균제 내성은 병독성 인자의 상실과 연관이 있다는 한 결과[23]에 따르면, 상대적으로 병독성이 덜한 감염인 단순방광염을 일으키는 균의 항균제 내성이 더 클 것으로 추정할 수 있다. 그러나 과연 단순방광염의 항균제 내성이 의미 있게 높아서 경험적 항균제 선택 함에 있어서 급성신우신염과 다른 전략을 가져야 하는지는 밝혀지지 않았다. 이 부분에 대한 근거가 모호한 상태로 남아 있는 이유는 그만큼 대부분의 나라에서는 FQ 외에도 nitrofurantoin, fosfomycin 등의 다양한 치료적 대안이 있고 또한 단순방광염의 나쁘지 않은 예후[5] 때문에 그 치료의 시급성이 절박하지 않았기 때문이라고 생각한다. 그러나 단순방광염의 치료를 위해서 FQ의 경험적 사용이 불가피한 우리나라에서는 부수적인 피해를 줄이기 위해서라도 요배양이 꼭 필요(B-III)하다는 현행지침[1]과 저자들의 결론[15]을 지지한다.

최근 TMP/SMX의 내성은 오히려 30%에 가깝게 낮아지고 있는데 [9, 10, 13, 19, 24] 이는 알려진 내성 때문에 그 사용이 많이 감소한 것의 결과일 가능성이 높다. 따라서 만일 단순방광염의 치료에서 요배양을 한다면 또 하나의 이득은 TMP/SMX를 경험적으로 쓸 수 있는 지역과 시기를 알 수 있다는 것이고 개별 치료상황에서는 배양검사를 치료 전에 아는 경우나 자주 반복되는 감염에서, TMP/SMX 감수성 일 때 이를 쓸 수 있다는 것이다.

## References

1. 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.
2. Raz R, Chazan B, Kennes Y, Colodner R, Rottensterich E, Dan M, Lavi I, Stamm W; Israeli Urinary Tract Infection Group. Empiric use of trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX) in the treatment of women with uncomplicated urinary tract infections, in a geographical area with a high prevalence of TMP-SMX-resistant uropathogens. Clin Infect Dis 2002;34: 1165-9.
3. 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 1999;29:745-58.
4. Tollman SM, Bastian H, Doll R, Hirsch LJ, Guess HA. What are the effects of the fifth revision of the Declaration of Helsinki? BMJ 2001;323:1417-23.
  5. Ferry SA, Holm SE, Stenlund H, Lundholm R, Monsen TJ. The natural course of uncomplicated lower urinary tract infection in women illustrated by a randomized placebo controlled study. Scand J Infect Dis 2004;36:296-301.
  6. 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.
  7. Paterson DL. "Collateral damage" from cephalosporin or quinolone antibiotic therapy. Clin Infect Dis 2004;38 (Suppl 4):S341-5.
  8. Lee KS, Chang KH, Kim YK, Kim MS, Choi JY, Kim CO, Huh AJ, Yeom JS, Chung DR, Chung JW, Woo JH, Kim JM. Clinical study for the efficacy and safety of piperacillin/sulbactam (Combicin®) in the treatment of urinary tract infection (Phase III). Korean J Infect Dis 2002;34:235-41.
  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. 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.
  11. 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.
  12. Lee SJ, Lee SD, Cho IR, Sim BS, Lee JG, Kim CS, Kim ME, Cho YH, Woo YN. Antimicrobial susceptibility of uropathogens causing acute uncomplicated cystitis in female outpatients in South Korea: a multicentre study in 2002. Int J Antimicrob Agents 2004;24 (Suppl 1):S61-4.
  13. 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.
  14. Sohn DW, Ha US, Seo HJ, Lee JY, Kim SW, Cho YH. *In vitro* susceptibility study of oral antibiotics to *Escherichia coli*, isolated from acute uncomplicated cystitis in female outpatients. Infect Chemother 2006;38:140-5.
  15. Pai H, J. 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? Infect Chemother 2012;44:269-74.
  16. Czaja CA, Scholes D, Hooton TM, Stamm WE. Population-based epidemiologic analysis of acute pyelonephritis. Clin Infect Dis 2007;45:273-80.
  17. Scholes D, Hooton TM, Roberts PL, Gupta K, Stapleton AE, Stamm WE. Risk factors associated with acute pyelonephritis in healthy women. Ann Intern Med 2005;142:20-7.
  18. Jeon JH, Kim K, Han WD, Song SH, Park KU, Rhee JE, Song KH, Park WB, Kim ES, Park SW, Kim NJ, Oh MD, Kim HB. Empirical use of ciprofloxacin for acute uncomplicated pyelonephritis caused by *Escherichia coli* in communities where the prevalence of fluoroquinolone resistance is high. Antimicrob Agents Chemother 2012;56:3043-6.
  19. Lim SK, Park IW, Lee WG, Kim HK, Choi YH. Change of antimicrobial susceptibility among *Escherichia coli* strains isolated from female patients with community-onset acute pyelonephritis. Yonsei Med J 2012;53:164-71.
  20. Pépin J, Saheb N, Coulombe MA, Alary ME, Corriveau MP, Authier S, Leblanc M, Rivard G, Bettez M, Primeau V, Nguyen M, Jacob CE, Lanthier L. Emergence of fluoroquinolones as the predominant risk factor for *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a cohort study during an epidemic in Quebec. Clin Infect Dis 2005;41:1254-60.
  21. Pai H. Current epidemiology and treatment of *Clostridium difficile* infection. Infect Chemother 2010;42:362-8.
  22. Weiss K. Poor infection control, not fluoroquinolones, likely to be primary cause of *Clostridium difficile*-associated diarrhea outbreaks in Quebec. Clin Infect Dis 2006;42:725-7; author reply 727-9.
  23. Vila J, Simon K, Ruiz J, Horcajada JP, Velasco M, Barranco M, Moreno A, Mensa J. Are quinolone-resistant uropathogenic *Escherichia coli* less virulent? J Infect Dis 2002;186:1039-42.
  24. 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.
  25. 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.