

만성 세균성 전립선염

박홍재

성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 비뇨기과학교실

Chronic Bacterial Prostatitis

Heung Jae Park

Department of Urology, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Men with prostatitis-like symptoms who had uropathogenic bacteria localized to the prostate gland by elaborate collection and culturing techniques were diagnosed with chronic bacterial prostatitis. Chronic bacterial prostatitis is characterized by prolonged or recurrent symptoms and relapsing bacteriuria. Chronic bacterial prostatitis is caused mainly by Gram-negative uropathogens. For treatment, fluoroquinolones are considered the drug of choice because of their favorable pharmacokinetic properties and antimicrobial spectrum, with the best evidence supporting ciprofloxacin and levofloxacin. Despite conduct of intensive investigations, our knowledge regarding the diagnostic ability to differentiate bacterial from nonbacterial prostatitis, the relevance of nontraditional uropathogens, and the relationship between uropathogens localized to the prostate and recurrent urinary tract infection is still limited. In this paper, we reviewed the new concepts associated with chronic bacterial prostatitis and explored the evolution of our understanding of the etiology, diagnosis, and treatment of this significant urologic disease.

Keywords: Prostatitis; Etiology; Therapeutics

Received: 16 February, 2014

Revised: 7 March, 2014

Accepted: 10 March, 2014

Copyright © 2014, 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.

Correspondence to: Heung Jae Park
Department of Urology, Kangbuk Samsung Hospital,
Sungkyunkwan University School of Medicine, 29,
Saemunan-ro, Jongno-gu, Seoul 110-746, Korea
Tel: +82-2-2001-2237, Fax: +82-2-2001-2247
E-mail: tigerhj@dreamwiz.com

서 론

전립선염 증상은 약 10%의 남성이 호소하며, 약 50%의 남성이 평생 한번은 이 증상을 경험한다. 전립선염은 북미에서 50세 이하의 남성에서 가장 흔한 비뇨기과적 질환이며, 전립선염의 유병률은 일반 남성에서 5-9%로 한국인을 대상으로 한 연구에서도 비뇨기과 병원을 방문한 환자의 15-25%가 전립선염 환자였다.^{1,2} 이런 전립선염은 미국 National Institutes of Health (NIH)의 분류에 따라 보통 4가지 범주로 나누는데,

이 중 Category I에 해당되는 급성 세균성전립선염은 전립선염 분류에서 5% 미만으로 상대적으로 만성 전립선염(chronic prostatitis)에 비해 발병률이 낮고 만성 전립선염 환자들이 대부분을 차지한다.³ 이런 만성 전립선염의 여러 범주에서도 만성 세균성전립선염(Category II)은 매우 드물어서 5%만이 해당된다.⁴ 결국 급성 및 만성 세균성전립선염의 경우 원인균이 밝혀진 경우이지만, 이러한 경우는 전립선염 환자 전체에서 10% 미만으로 원인균을 밝히지 못하는 경우가 대부분이다. 또한 요도에 정상적으로 존재하는 균에 대한 이견도 많기

때문에 만성 세균성전립선염의 병인에 중요한 역할을 하는 원인균이나 발병기전에 대해서는 아직도 정립되지 않은 부분이 많고 이에 대한 연구들도 적은 것이 사실이다. 이에 NIH Category II로 분류되는 만성 세균성전립선염의 원인균 및 발생 요인들에 대해서 정리해 보고자 한다.

본 론

1. 만성 세균성전립선염의 진단

만성 세균성전립선염은 대개 동일균에 의한 재발성 요로감염의 과거력이 있으면서 다른 원인, 특히 영상의학적으로 해부학적 이상이 없는 만성전립선염증후군을 보이는 경우 진단한다. 만성골반통증증후군과 구별하기 위해서 4배분뇨법 또는 2배분뇨법을 시행할 수 있는데, 전립선마사지를 통한 전립선 분비액 또는 전립선 마사지 후 소변에서 중간뇨보다 10배 이상의 세균이 검출될 때 진단할 수 있다.⁵

2. 세균성전립선염의 병인 및 위험요소들

세균성전립선염의 병인과 관련하여 다양한 발병기전들이 제시되었지만, 현재까지 명확하게 검증된 발병기전은 없다.⁶ 일반적으로 원인균에 의한 요도로부터의 상행성 감염이 가장 많을 것으로 추정되나, 직장 내의 균들이 직장으로부터 직접 전파하거나 림프관을 통한 감염 혹은 요도 카테타와 연관된 혈행성 감염으로 발생할 수도 있다.⁷ 또한 일부의 환자들에서는 균이 전립선관 내로 역류가 용이한 해부학적 이상을 가지고 있다는 연구도 있고, 아직까지 임상적 혹은 역학적 연구에서 증명된 것은 아니지만 대부분의 임상 의사들은 포경수술을 하지 않은 경우, 성적 활동성, 요도협착이나 전립선비대증과 같은 배뇨이상, 이전의 기구사용 또는 도뇨관 삽입 등을 만성 세균성전립선염의 위험요소들로 간주하고 있다.^{8,9}

Guo 등¹⁰은 만성 전립선염의 범주에 따른 환자들 정액의 염증성 사이토카인들(inflammatory cytokines) tumor necrosis factor- α , interleukin- 1β 그리고 heat-shock protein (HSP) 70의 발현 정도를 비교한 연구에서, HSP70의 경우 Category II인 만성 세균성전립선염 환자들에서만 미국국립보건원 만성전립선염 증상 점수표(NIH-Chronic Prostatitis Symptom Index) 정도와 역의 상관관계를 보였다고 하였다. 이런 결과는 스트레스 단백질로도 불리는 HSP70이 세균성 감염에 의한 염증성 손상에서 세포를 보호하는 역할을 하기 때문에, 만성 세균성전립선염에서 HSP70과 관련된 염증반응이 병인에 있어 중요한 역할을 하고 있고, HSP70의 발현을 증가시킬 수 있는 방법은 만성 세균성전립선염의 치료에 도움을 줄 수 있다고 하였다.¹⁰

또한 만성 세균성전립선염 흰쥐 모델을 이용한 여러 연구들에서 셀레늄 함유 온천수 음용, 마늘 추출물, nanocatechin,

그리고 전립선내 아연 주입 등이 전립선 염증 예방 및 항균, 항염 효과가 있다고 하였다.¹¹⁻¹³ 또한, 리코펜(lycopene)을 만성 전립선염 동물 모델에서 ciprofloxacin과 같이 투여한 경우 그 치료 효과가 더 우수하였다는 보고도 있다.¹⁴ 이런 여러 물질의 전립선 염증 완화 효과와 병인과의 관련들에 대해서는 추가적인 연구가 필요할 것이다.

3. 세균성 전립선염의 원인균들

세균성 전립선염의 원인균으로 호기성 그람 음성균인 *Escherichia coli*가 가장 큰 비중을 차지하고 있다. 이 외에도 장내세균(Enterobacteriaceae)에 속하는 *Klebsiella pneumonia*, *Proteus mirabilis*, *Proteus aeruginosa* 등도 중요한 원인균이다.¹⁵ 급성 세균성전립선염의 경우 도뇨관 삽입, 전립선조직 검사, 요역동학검사와 같은 하부요로에 대한 처치를 받은 이후에 발생하는 전립선염은 자연적으로 발생한 전립선염과 비교해서 원인균의 차이가 있다. 이런 하부요로에 대한 처치 후 발생한 전립선염에서 *Pseudomonas*와 복합성 균 감염은 각각 20배, 9.5배 더 많은 것으로 조사되었다.³ 한국에서 진행된 다기관 연구에서도 하부요로 시술 후 발병한 전립선염에서 상대적으로 *E. coli*의 비중이 낮은 대신 *Pseudomonas*, *Klebsiella*가 높은 비중을 차지하는 것으로 조사되었다.¹⁶

1) Urovirulence factors

Urovirulence factors는 세균성 전립선염에서 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 특히 bacterial P-fimbria (or pili)는 요로상피세포의 수용체에 결합을 하고, 이런 결합은 요로계에서 상행성 감염을 일으키는 작용을 하며 또한 균이 전립선에 깊숙하게 침투하게 하거나 요로감염 발생을 촉진시키는 기능을 한다. 특히 *E. coli*에 의한 하부 요로의 군체형성(colonization)은 mannose-sensitive fimbria로도 불리는 type 1 fimbria에 의해 촉진된다.^{17,18} 이런 요소들 외에도 전립선염을 발생시키기 위해서는 다양한 virulence factors가 필요하다. 전립선관에 깊숙하게 자리잡은 균은 숙주 방어기전이나 항생제 등에 의해서 공격을 받는 경우 응집되어 biofilms을 형성하게 되는데 이러한 방어 기전을 통해서 항생제 치료에도 불구하고 전립선 내에서 균이 생존하게 하는 역할을 하는 것으로 알려져 있다.^{19,20} Hemolysin도 *E. coli*가 전립선 내에서 biofilm으로 생존할 수 있도록 도움을 준다.²¹

Mazzoli²²는 만성 세균성전립선염 환자에서 동정된 150종 균주들의 biofilm 생성(in vitro) 능력을 비교한 연구에서, *E. coli*, 그람 음성균, Staphylococci, Enterococci에서 strong 또는 medium의 biofilm 생성이 각각 63-30%, 75-15%, 46-36%, 58-14%였고, 전체 균주에서 85%가 strong 또는 medium의 biofilm 생성을 보였다. 이런 균들 중에서 가장 높은 biofilm 생성을 보인 균은 *Staphylococcus haemolyticus*였다. 결론적

으로 만성 세균성전립선염을 일으키는 균 대부분이 biofilms을 생성할 수 있다는 것을 보여주는 연구결과일 것이다.²² 또한 대상 환자들에서 경요도전립선절제술을 통해 얻은 전립선석회화(prostatic calcifications)를 전자현미경과 균배양검사를 통해서 분석한 결과 전립선 석회화가 biofilm 생성균들과 관련이 있을 가능성을 제시하였다.²²

2) Gram-Positive Bacteria

그람 양성균에 해당되는 *Streptococcus faecalis* (*Enterococcus* 계통), *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*들도 세균성 전립선염에서 중요한 원인균으로 생각해야 하는가에 대해서는 아직 이론의 여지가 있다.⁹ 신우신염이나 골반내염증과 같은 다른 비요생식기계 염증 질환들에서 보고되는 것과 같이 원인균들의 종류에 있어서 과거의 보고들과 일부 다른 결과들이 보고되는데, 이런 결과들은 항생제 내성균의 빈도 증가, 항생제 감수성이 있는 균이 제거되면서 발생하는 비감수성 균의 과증식(overgrowth), 진단적 방법의 발전 등이 영향을 준 것으로 볼 수 있다.⁶ 이런 영향들은 만성 세균성전립선염에서도 비슷한 영향을 줄 것으로 추론할 수 있다. 만성 세균성전립선염 환자들을 대상으로 levofloxacin과 ciprofloxacin의 치료 효과를 비교한 2003년 연구를 보면, *Staphylococcus epidermidis*와 같은 그람 양성균들이 전립선염 환자의 전립선 관련 검체들에서 많이 확인되고 있고, 실제로 그람 양성균이 발견된 환자의 수가 그람 음성균이 발견된 환자보다 훨씬 많았다. 또한 가장 흔한 그람 음성균은 *E. coli*로 전체 대상 환자의 10%였지만, 가장 흔한 그람 양성균은 *Enterococcus faecalis*로 전체 대상의 38%를 차지하는 것으로 조사되기도 하였다.²³ 이와 유사하게 만성 전립선염/만성 골반통증증후군(chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome) 환자들을 대상으로 한 연구에서도 그람 양성균의 발견율이 높은 것으로 확인이 되었다.²⁴

이런 결과는 전부 요도(anterior urethra)에 공생하는 정상균주가 전립선에 균체형성을 한 것인지, 아니면 정말 이런 균들이 병원균으로 작용을 한 것인지에 대한 의문을 가지게 한다. 더욱 혼란스러운 점은 이런 연구들에서 증상이 없는 일반 대조군에서도 비슷한 비율로 그람 음성균과 양성균이 동정되었다는 점일 것이다.^{23,24} 그람 음성균에 감염된 전립선염 환자들과 마찬가지로, 최근에 전립선염 증상이 발생된 환자들에서 이런 종류의 그람 양성균을 제거하였을 때 비슷한 치료효과를 보였다는 연구결과들도 있다.²⁵ 하지만 만성 세균성전립선염 환자에서 반복적으로 균배양을 한 결과에서 항상 일정하게 그람 양성균이 발견되지 않았다는 연구결과도 있기 때문에 Enterococci를 제외한 그람 양성균들의 만성 세균성전립선에서 병원균으로서의 중요성은 좀 더 연구가 필요할 것이다.²⁶

3) Chlamydial Infection and Others

전통적인 병원균 이외에도 다양한 논문들에서 Chlamydia 균종, Ureaplasma 균종과 같은 균들도 정상 대조군에 비해서 많이 발견되는 점을 근거로 만성 세균성전립선염의 병원균으로 제시되었다.^{27,28} 또한 최근에 *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma genitalium* 등도 만성 세균성전립선염의 병원균이지만 과소평가되고 있다고 주장하는 연구결과들도 있다.^{29,30} 하지만 이런 연구들은 근본적으로 요도를 지나서 채취하는 소변검체 결과 때문에 요도 오염(urethral contamination)의 가능성이 있고, 사정액이나 전립선 조직검사를 통해서 얻은 검체도 요도 물질(urethral material)을 포함하고 있을 가능성을 배제할 수 없다는 문제가 있다. 또한 아직까지 요도에 정상적으로 공생하고 있는 균을 확실하게 분류할 수 없기 때문에 이런 균들을 병원균으로 보아야 하는지는 그람 양성균들보다 더 논란의 여지가 크다.³¹

4. 만성 세균성전립선염의 치료 및 예방

만성 세균성전립선의 성공적인 치료를 위해서는 적절한 항생제가 필수적인 요소이다. 효과적인 항생제 치료를 위해서는 감염 부위의 병원균에 항생제가 적절하게 침투하는 것이 필요하다. 이전에 서술한 것처럼 biofilm을 형성한 경우 항생제의 치료효과가 떨어질 수 있는데, 일반적으로 beta-lactams이나 aminoglycosides에 비해서 fluoroquinolones이나 macrolides가 biofilm에 더 효과적인 것으로 알려져 있다.³² 과거에는 trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX)이 만성 세균성전립선염의 주요 항균제였지만, 현재는 fluoroquinolone 제제를 1차적인 치료약물로 사용한다.³³ Fluoroquinolone 항생제는 다른 항생제와 비교해서 전립선 내로 잘 침투하며, 넓은 항균범위를 가지고 있다. Fluoroquinolone의 치료효과는 일반적으로 4주간 사용시 70-90% 정도이나 6개월 이상 추적관찰 한 경우에는 60% 정도로 감소하는 것으로 알려져 있다.³⁴ 이런 이유로 TMP-SMX 등의 항생제를 저용량으로 장기간 사용해서 요도 내의 균을 억제하는 억제 요법이 증상의 재발을 막는 데 도움이 된다는 주장도 있지만 이론적 근거는 명확하지 않다.³⁵ 전향적 다기관 연구를 통해서 ciprofloxacin 500 mg 1일 2회 4주 요법은 만성 세균성전립선염의 표준요법으로 확립되었고, 이후 무작위 대조군 연구를 통해서 levofloxacin 500 mg 1일 1회 4주 요법도 ciprofloxacin 4주 요법과 동일한 효과를 보인다고 하였다.^{23,35} 만성 세균성전립선염에서 fluoroquinolone 제제는 경구로 투여하며, 4주간의 투여가 권장된다. 만약 병원균이 fluoroquinolone 제제에 내성이 있을 경우에는 TMP-SMX 3개월 요법을 고려할 수 있다.⁵ *Chlamydia trachomatis*에 의한 만성 세균성전립선염의 치료는 azithromycin 1 g 1주일마다 4주 요법, doxycycline 100 mg 1일 2회 4주 요법, 또는 clarithromycin 500 mg 1일 2회 2-4주

요법이 권장된다.^{5,36-38} Kolumbić Lakos 등³⁹은 최근 1년간 2회 이상 재발한 만성 세균성전립선염 환자들을 대상으로 재발을 줄이기 위해서 기존의 치료법과 달리 azithromycin (500 mg/day)과 ciprofloxacin (800 mg/day)을 3일간 정맥주사 후 ciprofloxacin (1 g/day)을 25일간 경구 투여하는 'switch-therapy'를 시도해서, 90%의 균 제거 및 83% 치료 성공률을 보였다는 예비 연구결과를 보고하기도 하였다.

Fluoroquinolone을 이용한 항생제 치료에 있어서 내성균에 대한 관심도 필요할 것이다. 한국에서 급성 세균성전립선염 환자를 대상으로 한 다기관 연구에서도 ciprofloxacin의 감수성 결과 *E. coli*에 대한 감수성이 76.2%, *E. coli*를 제외한 원인 균주에 대해서는 68.4%로 조사되었는데, 이는 만성 세균성전립선염에서도 1차 치료약물로서 fluoroquinolone을 선택하는데 영향을 줄 가능성을 보여주는 연구결과일 것이다.¹⁶ 실제 한국에서 이루어진 내성균에 대한 연구에서, Lee⁴⁰는 81명의 남성 환자에서 분리한 81종의 *Enterococcus faecalis* 균주 중 levofloxacin, ciprofloxacin, norfloxacin에 내성을 가지고 있는 비율이 각각 46%, 47%, 58%라고 하였다. 이와 같이 fluoroquinolone에 대한 내성균 문제는 무시할 수 없고, 항생제 선택에 있어서 반드시 고려해야 할 점이다. 위에서 언급한 항생제들 외에도 tosufloxacin은 기존의 퀴놀론계 항생제보다 높은 항균력을 가진 항생제로 Lee 등⁴¹은 *E. coli* 및 그람 음성균 모두에서 levofloxacin이나 ofloxacin에 비해서 더 낮은 최소억제농도(minimum inhibitory concentrations)를 가지고 있고 기존의 항생제에 비해 상대적으로 더 우수한 항균력을 가지고 있다고 하였다.

Yoon 등⁴²은 급성 세균성 전립선염으로 치료받은 환자들에서 만성 세균성전립선염으로 진행되는 데 영향을 미친 위험요소들을 분석한 연구에서 480명의 급성 세균성전립선염 환자 중에서 10.2% (49/480)가 만성 세균성전립선염으로 진행되었다고 하였다. 또한 이런 경우 당뇨, 이전의 하부요로에 대한 처치, cystostomy를 하지 않은 경우, 도뇨관 삽입이 위험 요소들로 분석되었다.

결론

재발성 요로감염의 과거력이 있으면서 전립선과 관련된 검체들에서 병원균이 확인된 경우 만성 세균성전립선염으로 진단하는데 큰 문제는 없다. 하지만 전립선염 증상이 있으면서 1) 전립선 검체에서 균이 확인은 되었지만 재발성 요로감염의 과거력이 없는 경우, 2) 재발성 요로감염의 과거력은 있으나 균이 확인되지 않는 경우, 3) Streptococci species나 Staphylococcus saprophyticus와 같이 전통적으로 비병원균으로 분류되던 균이 확인되는 경우들과 같은 환자들을 만성 세균성전립선염으로 진단 후 항생제 치료를 시작해야 하는가

에 대해서는 아직까지 명확하게 대답을 할 수 없는 것이 사실이다. 이런 문제를 해결하기 위해서는 전립선 내에 존재할 가능성이 있는 병원균을 명확하게 확인하는 진단 방법의 발전과 함께 요도에 정상적으로 존재하는 균이 무엇인지에 대해서도 추가적인 연구가 필요할 것이다. 아직까지 4배분뇨법 또는 2배분뇨법에 의한 균배양이 가장 좋은 진단 방법이라는 하지만 실제 임상에서 여러 이유로 사용하지 않고 경험적으로 항생제 치료를 시작하는 경우도 많기 때문에 적절한 진단방법에 대한 연구는 필수적이다. 미국에서 임질의 치료에 있어 내성 문제로 fluoroquinolone을 더는 일차 치료약물로 권장하지 않는 것처럼, 항생제에 대한 내성문제도 만성 세균성전립선염의 치료에 있어서 반드시 신경 써야 될 부분이다. 한국에서 TMP-SMX, fluoroquinolone에 대한 내성도 무시할 만한 수준은 아니기 때문에 이런 내성 문제도 지속적으로 관리해야 될 문제이다. 만약 당장 내성문제로 fluoroquinolone을 사용할 수 없다면 만성 세균성전립선염의 치료는 비뇨기과 의사에게 큰 고민거리가 될 것이다.

CONFLICT OF INTEREST

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

REFERENCES

1. Woo YN. Prostatitis. Korean J Urol 1994;35:575-85.
2. Krieger JN, Riley DE, Cheah PY, Liang ML, Yuen KH. Epidemiology of prostatitis: new evidence for a world-wide problem. World J Urol 2003;21:70-4.
3. Millán-Rodríguez F, Palou J, Bujons-Tur A, Musquera-Felip M, Sevilla-Cecilia C, Serrallach-Orejas M, et al. Acute bacterial prostatitis: two different sub-categories according to a previous manipulation of the lower urinary tract. World J Urol 2006;24:45-50.
4. Nickel JC, Downey J, Hunter D, Clark J. Prevalence of prostatitis-like symptoms in a population based study using the National Institutes of Health chronic prostatitis symptom index. J Urol 2001;165:842-5.
5. 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.
6. Nickel JC, Moon T. Chronic bacterial prostatitis: an evolving clinical enigma. Urology 2005;66:2-8.
7. Terai A, Ishitoya S, Mitsumori K, Ogawa O. Molecular epide-

- miological evidence for ascending urethral infection in acute bacterial prostatitis. *J Urol* 2000;164:1945-7.
8. Kirby RS, Lowe D, Bultitude MI, Shuttleworth KE. Intra-prostatic urinary reflux: an aetiological factor in abacterial prostatitis. *Br J Urol* 1982;54:729-31.
 9. Lobel B, Rodriguez A. Chronic prostatitis: what we know, what we do not know, and what we should do! *World J Urol* 2003;21: 57-63.
 10. Guo H, Xu YM, Ye ZQ, Yu JH, Fu Q, Sa YL, et al. Heat-shock protein 70 expression in the seminal plasma of patients with chronic bacterial prostatitis and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2010;13: 338-42.
 11. Cho YH, Lee SJ, Lee JY, Kim SW, Lee CB, Lee WY, et al. Antibacterial effect of intraprostatic zinc injection in a rat model of chronic bacterial prostatitis. *Int J Antimicrob Agents* 2002;19: 576-82.
 12. Kim SI, Yim SH, Sohn DW, Lee SJ, Ha US, Han CH, et al. Preventive effect on inflammation and anti-inflammatory and anti-microbial effects of garlic extract in a rat model of chronic bacterial prostatitis. *Korean J Urol* 2009;50:602-8.
 13. Yoon BI, Ha US, Sohn DW, Lee SJ, Kim HW, Han CH, et al. Anti-inflammatory and antimicrobial effects of nanocatechin in a chronic bacterial prostatitis rat model. *J Infect Chemother* 2011;17:189-94.
 14. Han CH, Yang CH, Sohn DW, Kim SW, Kang SH, Cho YH. Synergistic effect between lycopene and ciprofloxacin on a chronic bacterial prostatitis rat model. *Int J Antimicrob Agents* 2008;31(Suppl 1):S102-7.
 15. Nickel JC, Costerton JW. Coagulase-negative staphylococcus in chronic prostatitis. *J Urol* 1992;147:398-400; discussion 400-1.
 16. Ha US, Kim ME, Kim CS, Shim BS, Han CH, Lee SD, et al. Acute bacterial prostatitis in Korea: clinical outcome, including symptoms, management, microbiology and course of disease. *Int J Antimicrob Agents* 2008;31(Suppl 1):S96-101.
 17. Ruiz J, Simon K, Horcajada JP, Velasco M, Barranco M, Roig G, et al. Differences in virulence factors among clinical isolates of *Escherichia coli* causing cystitis and pyelonephritis in women and prostatitis in men. *J Clin Microbiol* 2002;40:4445-9.
 18. Johnson JR, Kuskowski MA, Gajewski A, Soto S, Horcajada JP, Jimenez de Anta MT, et al. Extended virulence genotypes and phylogenetic background of *Escherichia coli* isolates from patients with cystitis, pyelonephritis, or prostatitis. *J Infect Dis* 2005;191:46-50.
 19. Nickel JC, Costerton JW. Bacterial localization in antibiotic-refractory chronic bacterial prostatitis. *Prostate* 1993;23: 107-14.
 20. Nickel JC, Costerton JW, McLean RJ, Olson M. Bacterial biofilms: influence on the pathogenesis, diagnosis and treatment of urinary tract infections. *J Antimicrob Chemother* 1994;33(Suppl A):31-41.
 21. Soto SM, Smithson A, Martinez JA, Horcajada JP, Mensa J, Vila J. Biofilm formation in uropathogenic *Escherichia coli* strains: relationship with prostatitis, urovirulence factors and antimicrobial resistance. *J Urol* 2007;177:365-8.
 22. Mazzoli S. Biofilms in chronic bacterial prostatitis (NIH-II) and in prostatic calcifications. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2010;59:337-44.
 23. Bundrick W, Heron SP, Ray P, Schiff WM, Tennenberg AM, Wiesinger BA, et al. Levofloxacin versus ciprofloxacin in the treatment of chronic bacterial prostatitis: a randomized double-blind multicenter study. *Urology* 2003;62:537-41.
 24. Nickel JC, Alexander RB, Schaeffer AJ, Landis JR, Knauss JS, Probert KJ; Chronic Prostatitis Collaborative Research Network Study Group. Leukocytes and bacteria in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome compared to asymptomatic controls. *J Urol* 2003;170:818-22.
 25. Nickel JC, Xiang J. Clinical significance of nontraditional bacterial uropathogens in the management of chronic prostatitis. *J Urol* 2008;179:1391-5.
 26. Krieger JN, Ross SO, Limaye AP, Riley DE. Inconsistent localization of gram-positive bacteria to prostate-specific specimens from patients with chronic prostatitis. *Urology* 2005;66:721-5.
 27. Shurbaji MS, Gupta PK, Myers J. Immunohistochemical demonstration of Chlamydial antigens in association with prostatitis. *Mod Pathol* 1988;1:348-51.
 28. Ohkawa M, Yamaguchi K, Tokunaga S, Nakashima T, Fujita S. *Ureaplasma urealyticum* in the urogenital tract of patients with chronic prostatitis or related symptomatology. *Br J Urol* 1993;72:918-21.
 29. Potts JM, Sharma R, Pasqualotto F, Nelson D, Hall G, Agarwal A. Association of *ureaplasma urealyticum* with abnormal reactive oxygen species levels and absence of leukocytospermia. *J Urol* 2000;163:1775-8.
 30. Krieger JN, Riley DE. Prostatitis: what is the role of infection. *Int J Antimicrob Agents* 2002;19:475-9.
 31. Weidner W, Diemer T, Huwe P, Rainer H, Ludwig M. The role of *Chlamydia trachomatis* in prostatitis. *Int J Antimicrob Agents* 2002;19:466-70.
 32. Goto T, Nakame Y, Nishida M, Ohi Y. Bacterial biofilms and catheters in experimental urinary tract infection. *Int J Antimicrob Agents* 1999;11:227-31; discussion 237-9.
 33. Lipsky BA, Byren I, Hoey CT. Treatment of bacterial prostatitis. *Clin Infect Dis* 2010;50:1641-52.
 34. Naber KG, Roscher K, Botto H, Schaefer V. Oral levofloxacin 500 mg once daily in the treatment of chronic bacterial prostatitis. *Int J Antimicrob Agents* 2008;32:145-53.
 35. Naber KG; European Lomefloxacin Prostatitis Study Group. Lomefloxacin versus ciprofloxacin in the treatment of chronic bacterial prostatitis. *Int J Antimicrob Agents* 2002;20:18-27.
 36. Skerk V, Schönwald S, Krhen I, Markovinović L, Barsić B, Mareković I, et al. Comparative analysis of azithromycin and clarithromycin efficacy and tolerability in the treatment of

- chronic prostatitis caused by *Chlamydia trachomatis*. *J Chemother* 2002;14:384-9.
37. Skerk V, Schönwald S, Krhen I, Banaszak A, Begovac J, Strugar J, et al. Comparative analysis of azithromycin and ciprofloxacin in the treatment of chronic prostatitis caused by *Chlamydia trachomatis*. *Int J Antimicrob Agents* 2003;21:457-62.
 38. Skerk V, Krhen I, Lisić M, Begovac J, Roglić S, Skerk V, et al. Comparative randomized pilot study of azithromycin and doxycycline efficacy in the treatment of prostate infection caused by *Chlamydia trachomatis*. *Int J Antimicrob Agents* 2004;24:188-91.
 39. Kolumbić Lakos A, Skerk V, Maleković G, Dujnić Spoljarević T, Kovacic D, Pasini M, et al. A switch therapy protocol with intravenous azithromycin and ciprofloxacin combination for severe, relapsing chronic bacterial prostatitis: a prospective non-comparative pilot study. *J Chemother* 2011;23:350-3.
 40. Lee G. Ciprofloxacin resistance in *Enterococcus faecalis* strains isolated from male patients with complicated urinary tract infection. *Korean J Urol* 2013;54:388-93.
 41. Lee SJ, Lee KS, Jeong SJ, Lee SE, Cho YH. In-vitro activity of tosufloxacin compared with levofloxacin and ofloxacin against uropathogens, isolated from acute uncomplicated cystitis in female outpatients. *Infect Chemother* 2007;39:202-7.
 42. Yoon BI, Kim S, Han DS, Ha US, Lee SJ, Kim HW, et al. Acute bacterial prostatitis: how to prevent and manage chronic infection? *J Infect Chemother* 2012;18:444-50.