DOI : 10.3947/ic.2008.40.3.162

원 저

급성 단순성 방광염의 경험적 치료로써 Cefcapene Pivoxil의 유효성

가톨릭대학교, 의과대학 비뇨기과학교실
이승주 · 하유신 · 김현우 · 조용현

Efficacy of Cefcapene Pivoxil for Empirical Therapy of Acute Uncomplicated Cystitis

Seung-Ju Lee, M.D., U-Syn Ha, M.D., Hyun Woo Kim, M.D. and Yong-Hyun Cho, M.D.
From the Department of Urology, College of Medicine, Catholic University, Seoul, Korea

Background : A high prevalence of fluoroquinolone resistance among uropathogens has been observed in Korea. Since empirical antimicrobial therapy should be guided by the proportion of pathogens resistant to the chosen antibiotic, the limitation of fluoroquinolones as the first empirical choice for acute cystitis is noticed in the clinical setting. The present study was undertaken to determine the susceptibility profiles of urinary isolates to cefcapene pivoxil and assess the clinical efficacy in patients with acute uncomplicated cystitis.
Materials and Methods : The study was a prospective, open label, non-comparative, non-blinded trial. Ninety-two patients with acute, uncomplicated symptomatic cystitis from two hospitals were treated with cefcapene pivoxil 100 mg tid for 5 days and followed up for 2 weeks.
Results : Seventy-seven of the 92 patients were evaluated. Bacteriological eradication of initial pathogens was achieved in 97.4% by 2 weeks after therapy termination. Seventy-four of 77 (96.1 %) patients were symptomatically cured or improved after completion of therapy. Drug related adverse experiences were seen in 8 patients. None necessitated cessation of therapy. No significant biochemical or hematological abnormalities occurred.
Conclusion : These results demonstrate the clinical efficacy and safety of empirical 5-day cefcapene pivoxil for acute uncomplicated cystitis.

Key Words : Cefcapene pivoxil, Acute uncomplicated cystitis

서 론

요로감염은 성인 여성에서 발생하는 가장 흔한 감염질환 중 하나로 약 1/3 정도의 성인 여성이 일생동안 한 번 이상의 요로감염을 경험한다(1). 젊고 건강한 여성에 있어서 급성 단순성 방광염의 원인균은 제한적이고 예측가능하며, 그 중 75-90% 정도를 *Escherichia coli*가 차지한다. 그 나머지는 *Staphylococcus saprophyticus, Klebsiella, Proteus mirabilis*와 그 밖의 Enterobacteriaceae가 원인이 된다(2). 따라서 대부분의 급성 단순성 방광염은 최종적인 원인균의 동정이 이루어지기 전에 경험적인 항생제 치료를 우선 시작하게 된다. 현재 미국에서는 trimethoprim/sulfamethoxazole (TMP/SMX)에 대한 감수성이 유지되는 대부분의 지역에서 건강한 성인 비임산부 여성의 급성 단순성 방광염에 대한 경험적 치료로 권장되는 항생제는 TMP/SMX이나(3), 우리나라의 경우 *E. coli*의 TMP/SMX에 대한 내성이 이미 30-40% 이상으로 보고되고 있어 quinolone 항생제가 1차 치료제로 많이 사용되고 있다(4, 5). 그러나 최근 저자들이 시행한 국내 단순성 요로감염에 있어서 항생제 감수성에 관한 다기관 임상조사 결과를 보면 fluoroquinolone계 항생제의 경우 *E. coli*에 대한 감수성이 감소하고 있는 것으로 보고되고 있다(5, 6). 이는 단순히 *E. coli*에 대한 fluoroquinolone계 항생제의 감수성이 감소하고, 내성이 증가했다는 것 이외에 항생제 감수성의 감소추세를 고려할 때 경험적 일차항생

Submitted 19 May 2008, Accepted 17 June 2008
Correspondence : Yong-Hyun Cho, M.D.
Department of Urology, College of Medicine, Catholic University, College of Medicine, The Catholic University of Korea, #62 Yoido-dong, Youngdungpo-gu, St. Mary's Hospital, Seoul, 150-713, Korea
Tel : +82-2-3779-1024, Fax : +82-2-761-1626
E-mail : cyh0831@catholic.ac.kr

제로서 fluoroquinolone과 fluoroquinolone을 대체할 수 있는 다른 항생제에 대한 감수성 및 정보가 지속적으로 필요한 시점이 되었다.

Cefcapene pivoxil은 비교적 최근 일본에서 개발되어 넓은 항균 스펙트럼을 가지고 있어 *Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus* 등을 포함하는 그람양성균 및 *Pseudomonas aeruginosa*을 포함하는 그람 음성균, 그리고 혐기성 세균 및 Mycoplasma spp., Chlamydia spp.에 좋은 항균력을 가지고 있어 호흡기 감염에서 높은 임상적 유효성을 보이고 있다(7).

이에 저자들은 여성 급성 단순성 방광염을 대상으로 원인균의 분포 및 감수성 조사를 바탕으로 cefcapene pivoxil의 유효성을 알아보고자 한다.

재료 및 방법

1. 대 상

본 연구가 시작되기 전 해당병원의 임상시험위원회(Institutional Review Board)로부터 연구 시작 승인을 받은 후, 2007년 10월 1일부터 2008년 1월 31일까지 서울의 2개 종합병원에서 연구를 시행하였다. 대상환자 선정기준은 나이 18세 이상 65세 이하, 배뇨곤란, 빈뇨, 급박뇨, 치골상부통 등 감염증의 임상증상 및 징후가 한가지 이상 발생한 환자, 원인균주가 확인된 환자였으며, 제외기준은 시험약에 대한 과민성이 의심되는 환자, 본 연구에 참여하기 전 1주일 이내에 타 항생제를 투여받은 환자, 지난 12개월 이내에 급성 단순성 요로감염증이 3회 이상 발병한 환자, 요로결석, 요로협착, 신질환, 신경인성 방광 등 복잡성 요로감염증이 의심되는 환자, 임신부, 수유부 및 임신 가능성이 있는 환자로 하였다. 또한 투약 전 실시한 혈장 크레아티닌치와 간 효소수치가 정상인 환자만을 대상으로 하였다.

2. 연구 진행 방법

비뇨기과 외래에 방문한 여성 환자에서 임상적으로 급성 단순성 방광염으로 진단된 여성 환자 들을 대상으로 하였다. 오염 없이 채취한 중간소변의 고배율 현미경 시야에서 5개 이상의 백혈구가 관찰되는 농뇨를 배양검사하여 분리동정된 균주를 Tryptic-Soy broth영양배지에 -70℃에서 보관하였다. 요 배양을 위한 뇨채취 시에는 요도 외부 표면으로부터 오염을 최소화하기 위해 외음부를 깨끗이 소독 후 중간뇨를 검체로 채취하였다. 원인균주의 인정기준은 10^3 CFU/mL 이상의 세균이 동정된 경우로 하였다. 이 후 Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) 가이드라인에 따라 그람 음성균에 대한 감수성유무를 평가하였다(8).

Cefcapene pivoxil은 100 mg을 1일 3회 총 5일간 경구투여하였으며, 투약 종료 후 1-3일과 2주째에 활력징후 및 신체검사, 실험실검사가 실시 되었고 미생물학적 평가와 임상적 평가, 안전성 평가가 이루어 졌다.

치료효과의 판정은 미생물학적 소견 및 임상소견을 약물투여전과 후에 비교하여 판정하였다. 미생물학적 평가의 기준은 치료후 요배양검사를 시행하여 치료전 요배양검사에서 검출되었던 원인균이 소실된 경우를 제거(eradication)로, 원인균이 소실되지 않은 경우를 실패(persistence)로, 새로운 원인균이 검출되는 경우를 재감염(reinfection)으로 구분하여 제거를 미생물학적으로 유효한 것으로 간주하였다. 임상적 평가의 기준은 감염증상 및 징후의 소실을 치유(cure)로, 감염증상 및 징후가 임상적으로 유의하게 감소되었으나 감염전 상태로 회복되지는 않음을 개선(improvement)으로, 감염증상 및 징후의 지속 또는 악화를 실패(failure)로 구분하여 치유와 개선을 임상적으로 유효한 것으로 간주하였다.

안정성 평가를 위한 이상반응의 정도는 3단계로 나누었고 처치가 필요치 않고 피험자의 정상생활을 크게 저해하지 않는 경우를 경증, 피험자의 정상생활을 유의하게 저해하며 처치가 필요할 수도 있고 처치 후 회복되는 경우를 중등도, 심한 부작용으로 고도의 처치가 필요하며 후유증이 남는 경우나 생명의 위협을 주는 이상반응의 경우를 중증으로 정의하였다.

결 과

1. 원인균의 분포

총 92명의 여자환자가 시험에 참여하였으며, 이중 총 77명의 급성 단순성 방광염 환자로부터 원인균주가 분리되었다. 이들 원인균주 중 *E. coli*가 70.1% (54주)으로 가장 흔한 원인균임이 확인되었고, 이외의 원인 균주로는 *Entero-*

Table 1. Distribution of Detected Baseline Pathogens for Each Group

	Organism	No. isolates	% of total
Gram (-) (81.8%)	*E. coli*	54	70.1%
	Klebsiella spp.	4	5.2%
	Enterobacter spp.	2	2.6%
	Citrobacter spp.	2	2.6%
	Proteus spp.	1	1.3%
Gram (+) (18.2%)	Enterococci	10	13.0%
	CNS	4	5.2%

CNS, coagulase-negative *Staphylococci*

coccus, Klebsiella spp. *Enterobacter* spp. *Citrobacter* spp. 순으로 분리되었다(Table 1)

2. 유효성 결과

급성 단순성 방광염증에 원인균주에 대한 항생제 감수성 분석은 *E. coli*와 그 외 Enterobacteriaceae로 구분하여 분석하였다(Table 2). 원인균주 중 가장 많은 비중을 차지하고 있는 *E. coli*에 대한 ciprofloxacin과 gatifoxacin과 같은 fluoroquinolone계 항생제의 감수성은 각각 72.2%와 74.1%였으며, cefcapene의 감수성은 88.9%였다. 반면 *E. coli*를 제외한 Enterobacteriaceae의 경우 ciprofloxacin, gatifoxacin 그리고 cefcapene의 감수성은 모두 88.9%를 나타내었다.

급성 단순성 방광염증에 대한 cefcapene pivoxil의 미생물학적 유효성을 평가하기 위한 요배양검사상 제거는 97.4% (75/77), 실패는 2.6% (2/77)였고 재감염은 없었다. 따라서 97.4% (75/77)의 환자에서 미생물학적으로 유효한 치료결과를 얻었다. 미생물학적 실패를 보인 2례는 모두 *E. coli*가 감염된 경우였고, 치료 전 감수성검사에서 모두 cefcapene에 대한 내성을 나타내었다.

임상적 평가결과 치유는 75.3% (58/77), 개선은 20.8% (16/77), 실패는 3.9% (3/77)로 97.1% (74/77)에서 임상적으로 유효한 치료결과를 얻었다. 임상적 실패를 보인 3례는 미생물학적 실패를 보인 2례와 *E. coli*가 미생물학적으로는 제거되었으나 빈뇨의 증상이 지속된 1례이었다.

3. 안전성 결과

임상시험에 참여 후 시험계획에 따라 끝까지 시험을 마친 환자의 비율은 85.9% (총 92명 참가 79명 종료) 였으며, 탈락자 13명 중 투약과 관련한 이상반응에 의한 탈락은 없었으며 모든 경우가 투약 후 재방문하지 않은 경우였다. 임상시험을 종료한 79명의 경우 '시험약물과 관련성이 있다'고 판단된 이상반응은 총8건 이었으며, 모두가 경증 및 중등도 이하의 이상반응(속 쓰림, 소화장애, 불편감 등의 소화기증상 7명, 가려움증 1명)을 호소하였으나 중증으로 분류된 건수는 발생하지 않았으며, 시험기간 중 투약을 중지할 정도의 사유는 발생하지 않았다.

Table 2. Susceptibility of Uropathogens Isolated from Female Outpatients with Acute Uncomplicated Cystitis to Various Antimicrobial Agents

Antimicrobial agent	% of susceptible strains		
	E. coli n=54	Other Enterobacteriaceae n=9	Total n=63
Ampicillin	37.0	22.2	34.9
Ampicillin/Sulbactam	53.7	44.4	52.4
Piperacillin/Tazobactam	94.4	88.9	93.7
Ciprofloxacin	72.2	88.9	74.6
Gatifloxacin	74.1	88.9	76.2
Cefcapene	88.9	88.9	88.9
Amikacin	92.6	100	93.7
Gentamicin	75.9	88.9	77.8
Tobramycin	74.1	100	77.8
TMP/SMX	61.1	77.8	63.5

TMP/SMX, trimethoprim/sulphamethoxazole

고 찰

급성 단순성 방광염은 특히 여성에서 매우 흔한 질환으로 원인균으로 *E. coli*가 가장 흔한 원인균으로 전체의 약 75-90%를 차지하고 있는 것으로 보고되고 있으며(8), 이외에도 대부분은 장내세균이 차지하고 있어 원인균의 스펙트럼이 좁기 때문에 요배양 검사나 항생제 감수성 검사 결과를 확인하기 전 경험적 항생제 요법을 시행한다. 따라서 그 나라 또는 그 지역에서 분리된 원인균주에 대한 항생제 감수성 분석은 치료방침을 결정하는데 필수적이며, 지속적인 감시가 이루어져야 한다. 특히 원인균주로서의 *E. coli*의 높은 비중 때문에 *E. coli*에 대한 감수성이 요로감염균주의 내성감시의 중요한 지표가 된다.

그 동안 가격이 저렴하고 정상 세균총에 대한 적은 부작용 때문에 TMP/SMX가 1차 치료제로 선택되어 왔다(10). 하지만 최근 여러 보고들에서 TMP/SMX를 비롯한 단순성 요로감염의 경험적 1차 치료를 위해 사용되어 오던 항생제들의 *E. coli*에 대한 내성증가가 나타나면서 TMP/SMX 요법의 유용성에 의문을 갖게 되었다. 미국에서 시행된 1995년에서 2001년까지의 연구결과를 보면 *E. coli*의 ampicillin, TMP/SMX에 대한 항생제 감수성은 각각 61.8-63.2%, 83.1-85.2%로 나타났다(11). 우리나라의 경우 Kim 등(4)은 1996년에서 1999년까지 서울의 한 대학병원 비뇨기과를 방문한 단순성 요로감염 환자를 대상으로 *E. coli*의 TMP/SMX에 대한 내성율을 49.4%로 보고하였다. 2003년 Lee 등(5)의 보고에 의하면 TMP/SMX에 대한 *E. coli*의 내성균주의 비율은 38.7%로 미국의 그것에 비해 2배나 높게 나왔다. Infectious Disease Society of America (IDSA)가 제시한 가이드 라인에 따르면 TMP/SMX에 대한 *E. coli*의 내성 비율이 20%가 넘으면 단순성 요로감염의 경험적 1차 치료제로 fluoroquinolone을 선택하도록 하였다(3). 우리나라에서도 최근 이러한 점을 고려하여 전 지역에서 급성 단순성 방광염의 경험적 1차 치료제로 fluoroquinolone이 TMP/

SMX를 대체하고 있는 실정이다.

미국의 경우 급성 단순성 요로감염에서 2001년 ciprofloxacin에 대한 *E. coli*의 내성율은 2.5% 정도로 보고되고 있다(11). 그러나 우리나라의 경우 2003년과 2006년 저자들이 연속적으로 시행한 급성 단순성 방광염에서 *E. coli*의 ciprofloxacin에 대한 감수성 조사(5, 6)와 2004년의 조사결과를 보면(12) 2003년 84.8%, 2004년 81%에서 2006년 76.6%로 감소하는 것을 확인할 수 있다. 또 저자들이 2007년 시행한 급성 전립선염환자를 대상으로 *E. coli*의 ciprofloxacin에 대한 감수성 조사결과 76.2%로 보고하였으며(12), 본 조사에서도 72.2%의 결과를 보이고 있다. 이는 실제 임상에서 최근 요로감염증에 급격한 fluoroquinolone계 항생제 사용빈도의 증가가 반영되었다고 할 수 있으며, TMP/SMX의 내성률 비교기준 20%를 fluoroquinolone에 적용한다면, 현재 경험적 1차 처방 항생제로서 fluoroquinolone을 선택함에 있어 이러한 내성문제를 고려해야 할 시점으로 사료된다. 또한 fluoroquinolone계 항생제의 경우 정상질내 세균과 장내세균에 영향을 미치지 않는 항생제로서 일반적으로 요로감염 원인균에 대해 효과적이나 그람 양성균과 enterococci에는 효과가 떨어지는 것으로 되어있다.

감염증 치료를 위한 항생제 선택 시 일반적 고려사항은 원인균주 분포에 따른 항균범위일 것이며, 감염병소의 특징에 따른 개별적 고려사항이 요구되는데 요로감염의 경우 소변내 항생제 배설량일 것이다. 결국 요로감염증 치료를 위한 항생제선택에는 언급한 두 가지를 동시에 고려하여야 할 것이다. Fluoroquinolone 계 항생제가 요로감염증의 1차 처방 항생제로 선택되는 이유는 소변배설량이 높기 때문이며 실제 임상에서 가장 중요한 고려사항이다. 본 시험에 투여한 cefcapene은 3세대 cephalosporin계 항생제로 그람양성균에서부터 그람음성균을 치료할 수 있는 광범위 항생제이고, 비록 요도 및 점막 조직내 항생제 농도는 fluoroquinolone계 항생제에 비해 낮지만 경구 투약 후 24시간까지 소변배설량이 40% 정도로 유지된다. 실제 임상시험결과도 시험 전 연구자들의 예상에 상응하는 결과를 보여 *E. coli*에 대한 cefcapene의 감수성이 88.9%로 fluoroquinolone계 항생제보다 높게 조사되었으며, *E. coli*를 제외한 다른 Enterobacteriaceae에 대해서도 유사한 감수성을 나타내는 것을 확인할 수 있었다. 또한 미생물학적 결과와 임상적 결과에서도 만족할 만한 결과로 나타났다.

본 연구와 같은 경험적 항생제의 선택을 위한 감수성 조사에서는 연구대상을 지역사회 획득성 감염으로 국한시키는 것이 중요하다. 본 연구에서도 프로토콜 상의 환자 선정기준이 연구과정에서 정확하게 적용되지 않았을 경우를 예상할 수 있고, 그에 따라 병원감염 환자가 포함될 경우 여러 항생제에 대한 감수성이 낮게 나타났을 가능성이 있다. 또한 본 연구에서는 조사되지 않았지만 extended-spectrum β-lactamase 생성균처럼 다재내성 균이 포함되어 있을 때에도 감수성에 영향을 줄 수 있을 것이다. 향후 추가연구에서는 이러한 사항들을 고려해야 할 것이다.

저자들의 이전 보고(5. 6, 13) 및 다른 보고(12)를 종합하여 볼 때 현재 단순하부요로감염증의 치료에 있어 ampicillin, TMP/SMX 등은 *E. coli*에 대한 감수성이 매우 떨어져있고, 또한 현재 1차 경험적 항생제로 선택되는 fluoroquinolone계 ciprofloxacin도 내성이 급격히 증가하는 추세를 감안하면 치료실패의 경우 2차 선택약제에 대한 고려, 그리고 향후 fluoroquinolone을 대체할 수 있는 항생제에 대한 필요성이 부각될 것으로 사료된다. 이러한 시점에서 본 연구는 현재 요로감염에 대해 사용되는 항생제에 대한 미생물학적 정보를 제공하여 1차 경험적 항생제에 대한 내성균 감시의 기초 자료가 될 수 있을 것이다. 본 연구의 대상약물인 cefcapene의 약물학적 특성과 본 임상시험결과를 고려하였을 때 cefcapene은 실제 임상에서 2차 선택약제로 고려대상이 될 수 있을 것이며, 본 연구결과는 향후 우리나라에서 요로감염증의 경험적 항생제 선택을 위한 비교자료가 될 수 있을 것으로 사료된다. 하지만 광범위 항생제를 사용할 때 따르게 되는 균교대 감염 및 항생제 내성증가의 가능성은 항생제 사용 시 염두해 두어야 할 것이다.

본 연구결과를 뒷받침하기 위해서는 향후 요로감염균에 대한 보다 정확한 미생물학적 정보 및 항생제 사용의 가이드라인을 제공하기 위해 지역 및 인구분포를 고려하여 대규모 다기관 임상시험 및 내성균 출현에 대한 체계적인 연구와 감시가 필요할 것으로 사료된다.

요 약

목 적 : 급성 단순성 방광염은 일반적으로 원인균에 대한 그 지역의 항생제 내성조사가 이루어지고 그 결과에 따라 항생제가 경험적으로 처방된다. 하지만 최근 우리나라에서 fluoroquinolone계 항생제에 대한 요로감염 원인균의 내성증가가 보고되고 있어 그 동안 경험적 1차치료제로 선택되었던 fluoroquinolone계 항생제의 역할에 한계가 보이고 있는 실정이다. 이에 저자들은 급성 단순성 방광염 환자에서 cefcapene pivoxil의 미생물학적, 임상적 유효성 및 안전성을 알아보고자 하였다.

재료 및 방법 : 시험은 전향적, 비맹검, 공개, 비비교 임상시험으로 시행되었고 서울지역 2개 종합병원을 방문한 92

명의 급성 단순성 방광염 환자에게 cefcapene pivoxil 100 mg을 1일 3회, 5일간 경구 투여하여 1-3일과 2주 후에 추적 관찰하였다.

결 과 : 평가가 가능하였던 77명의 환자 중 75명의 환자에서 치료완료 2주 후에 원인균이 제거되어 97.4%의 미생물학적 유효성을 보였으며, 74명의 환자에서 치료 후 증상이 소실되었거나 호전되어 96.1%의 임상적 유효성을 보였다. 약물 관련 이상반응은 8명의 환자에서 나타났으나 이로 인한 치료 중단 사례는 없었으며, 심각한 생화학적 또는 혈액학적 이상반응은 나타나지 않았다.

결 론 : Cefcapene 100 mg 1일 3회 5일요법은 미생물학적, 임상적 유효성이 뛰어나며 안전한 치료요법으로 급성 단순성 방광염의 경험적 항생제 치료에 적합할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1) Sobel JD : *Bacterial etiologic agents in the pathogenesis of urinary tract infection. Med Clin North Am 75:253-73, 1991*
2) 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*
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 29:745-58, 1999*
4) Kim SW, Lee JY, Park WJ, Cho YH, Yoon MS : *Antibiotic Sensitivity to the Causative Organism of Acute Simple Urinary Tract Infection. Korean J Urol 41:1117-24, 2000*
5) Lee SJ, Cho YH, Kim BW, Lee JG, Jung SI, Lee SD, Lee SE, Kim ME, Choi YD, Rim JS, Sim BS, Cho IR, Ryu SB, Kim CS, Kim WJ, Lee TY : *A Multicenter Study of Antimicrobial Susceptibility of Uropathogens Causing Acute Uncomplicated Cystitis in Woman. Korean J Urol 44:697-701, 2003*
6) 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 S1:15-8, 2008*
7) Saito A, Hiraga Y, Watanabe A, Saito A, Shimada K, Kobayashi H, Odagiri S, Miki F, Soejima R, Oizumi K, Hara K, Nakashima M : *The Japanese Cefcapene Study Group. Comparative clinical study of cefcapene pivoxil and cefteram pivoxil in chronic respiratory tract infections by a double-blind method. J Int Med Res 32:590-607, 2004*
8) National Committee for Clinical Laboratory Standards : *Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Wayne, PA: NCCLS document M100-S13, 2003*
9) Nicolle LE : *Epidemiology of urinary tract infection. Infect Med 18:153-62, 2001*
10) Cockerill FR, Edson RS : *Trimethoprim-sulfamethoxazole. Mayo Clin Proc 66:1260-9, 1991*
11) Karlowsky JA, Kelly LJ, Thornsberry C, Jones ME, Sahm DF : *Trends in antimicrobial resistance among urinary tract infection isolates of Escherichia coli from female outpatients in the United States. Antimicrob Agents Chemother 46:2540-5, 2002*
12) Song HJ, KIM SJ : *A Study of Antimicrobial Sensitivity to the Causative Organism of Urinary Tract Infection. Korean J Urol 46:68-73, 2005*
13) Ha US, Kim ME, Kim CS, Shim BS, Han CH, Lee SD, Cho YH : *Acute bacterial prostatitis in Korea: clinical outcome, including symptoms, management, microbiology and course of disease. Int J Antimicrob Agents 31:S96-101, 2008*