

# Ciprofloxacin 내성 *E.coli* 요로감염 발생률의 연도별 추이 및 기저 질환과의 상관관계

## Trends in the Emergence of Ciprofloxacin-resistant *Escherichia coli* and the Relationship with Underlying Diseases in Patients with Urinary Tract Infection

In Ho Chang, Soeng Hak Bang, Nak Young Choi, Sang Yuk Park, Jun Hyun Han, Seung Hyun Ahn

From the Department of Urology, Hanil General Hospital, Seoul, Korea

**Purpose:** The increased use of antibiotics may be the main factor responsible for the development and spread of bacterial resistance. This study demonstrated the relation between quinolone use and the rate of isolating ciprofloxacin-resistant (CIPRO-R) *Escherichia coli* (*E.coli*) in patients with urinary tract infection (UTI).

**Materials and Methods:** From 2001 to 2006, we determined antimicrobial use for 2,803 in terms of the defined daily dose (DDD) and the antimicrobial use density (AUD), and we surveyed the isolation rates of CIPRO-R *E.coli* in UTIs in both inpatients and outpatients. We also analyzed the correlation between the number of prescriptions and the resistance rates.

**Results:** Of the 637 (22.7%) CIPRO-R *E.coli* isolates, 297 (46.6%) were from inpatients and 340 (53.4%) were from outpatients. There was a statistically significant correlation between the rate of isolating CIPRO-R *E.coli* and the amount of quinolone use for the inpatients ( $r=0.815$ ,  $p<0.05$ ) as well as the outpatients ( $r=0.804$ ,  $p<0.05$ ). A logistic regression analysis identified previous quinolone use as the independent risk factor (odd ratio: 2.604 [95% confidence interval (CI): 1.639-4.137]) for CIPRO-R *E.coli* in inpatients. Also, these CIPRO-R *E.coli* showed low sensitivity to ampicillin and trimethoprim/sulfamethoxazole (TMP/SMX) in the inpatients (10.4%, 27.3%) and outpatients (5.1%, 27.1%), respectively.

**Conclusions:** Our study shows a significant correlation between ciprofloxacin resistance and quinolone use, and previous quinolone use seems to be the risk factor for CIPRO-R *E.coli* bacteriuria. It is necessary to keep antimicrobial therapy under constant surveillance for the prevention of CIPRO-R *E.coli*. (Korean J Urol 2008;49:66-71)

**Key Words:** Antimicrobial resistance, Quinolones, *Escherichia coli*

대한비뇨기과학회지  
제 49 권 제 1 호 2008

한전의료재단 한일병원 비뇨기과

장인호 · 방성학 · 최낙영  
박상욱 · 한준현 · 안승현

접수일자 : 2007년 8월 29일  
채택일자 : 2007년 11월 27일

교신저자: 안승현  
한전의료재단 한일병원  
비뇨기과  
서울시 도봉구 쌍문3동 388-1  
☎ 132-703  
TEL: 02-901-3159  
FAX: 02-901-3464  
E-mail: uroahn@dreamwiz.com

### 서론

1940년대 이후 항생제가 전 세계적으로 사용되면서, 항생제의 개발 및 사용은 기하급수적으로 증가되어 왔다. 이러한 항생제 사용의 증가는 항생제 내성균주의 증가를 가져왔으며, 내성균주의 증가는 항생제의 사용, 입원 및 치료기간의 증가, 환자 사망률의 증가를 가져와 심각한 의료문제로

대두되었다.<sup>1</sup> 특히 요로감염의 주요 원인균인 *Escherichia coli* (*E.coli*)의 경우 이제까지의 1차적인 치료제인 ampicillin과 trimethoprim/sulfamethoxazole (TMP/SMX)의 내성균의 증가에 따라 미국의 Infectious Disease Society of America (IDSA)에서는 quinolone을 요로감염의 경험적 1차 치료제로 선택하도록 하였다.<sup>2</sup> 최근에 국내에서도 quinolone 사용이 증가함에 따라 quinolone에 대한 내성균의 출현은 증가추세에 있으며, 항생제에 대한 내성균주의 관리가 필요한 실정

이다.<sup>3,4</sup> 외국에서는 여러 가지 객관적인 항생제 사용관리에 관한 많은 연구가 있었으나 아직까지 국내에서의 연구는 많지 않은 실정이다. 이에 저자는 항생제 사용농도 (anti-microbial use density; AUD)를 이용하여 2차 병원에서 6년간 사용된 외래 및 입원환자에서 정주 및 경구 quinolone 항생제 사용양상을 분석하고 항생제 사용량과 ciprofloxacin 내성 (CIPRO-R) *E.coli*의 발생률과의 관련성을 비교하였으며, 차후 이를 토대로 항생제 사용관리의 기본적인 자료로 이용하고자 본 연구를 시작하였다.

## 재료 및 방법

2001년 1월부터 2006년 12월까지 본원을 방문하여 시행한 요배양검사에서 *E.coli*가 동정된 2,803명의 환자를 대상으로 환자의 성별 및 연령, *E.coli*에 대한 항생제 감수성 결과에 대하여 입원 및 외래환자를 구분하여 의무기록의 후향적 분석을 통해 조사하였다.

성인에서 소변의 채취는 남자의 경우 포피를 위로 젖혀 올리고 요도구를 2% boric sponge로 닦은 다음 뚜껑이 있는 멸균컵에 중간소변을 채취하였으며, 여자의 경우는 음부 및 요도구를 남자와 동일한 방법으로 닦고 도뇨하였다. 소아의 경우는 배뇨조절이 가능한 남아의 경우에는 중간소변을, 그리고 배뇨조절이 불가능한 경우에는 치골상부천자를 통해 채취하였으며 여아의 경우는 성인과 같은 방법으로 도뇨하였다.

채취한 소변은 도말하여 그람염색을 시행한 후 현미경으로 관찰하였고, 혈액한천배지와 MacConkey 한천배지에 각각 0.001ml씩 접종하여 37°C에서 18-24시간 동안 배양하여 소변 1ml당 세균수를 산출하였다. 세균동정은 bioMerieux사의 ATB kit를 사용하여 검사하였고, 항생제 감수성 검사는 Kirby-Baure법으로 검사하였다. 분리 동정된 세균이 소변 1ml당  $10^5$ 개 이상의 집락이 형성된 경우 유의한 원인균주로 간주하였고, 도뇨나 치골상부천자를 통해 채취된 경우에는 소변 1ml당  $10^3$ 개 이상의 집락이 형성된 경우 유의한 원인균주로 간주하였다.

Quinolone의 사용량의 조사는 같은 연도에 본원에서 사용된 외래 환자의 경우 5종의 경구용항생제를 입원 환자의 경우 3종의 정주용 항생제의 사용량을 약제과의 약제 사용량 통계자료를 근거로 조사하였다. 각 약제의 일일사용권장량 (defined daily dose; DDD)은 세계보건기구 (WHO)의 기준에 따라 정하였다.<sup>5</sup> 항생제 사용 환자수의 차이에 따른 사용량의 변화를 보장하기 위하여 연간 입원 및 외래 환자수와 입원기간 및 외래의 경우 처방기간을 병원 원무과의 전산 통계 자료를 근거로 조사하여 연간 환자 입원 및 외래

일수 (patient days)를 계산하여 항생제 사용농도 (AUD)를 DDD/1,000 patient days로 정의하여 입원 및 외래 환자에서 6년간의 항생제 사용량의 변화를 분석하였다.

외래 및 입원 환자에서 성별 및 나이에 따른 *E.coli*에 의한 요로감염의 빈도를 알아보았다. 외래 및 입원 환자에서 CIPRO-R *E.coli*의 빈도를 비교하였으며, 각각의 환자군에서 성별 및 나이에 따른 CIPRO-R *E.coli*의 빈도 및 CIPRO-R *E.coli*에 의한 요로감염을 유발한 질환의 빈도를 조사하였다. 외래 및 입원 환자에서 quinolone 항생제의 사용과 CIPRO-R *E.coli*의 발생률과의 관련성을 알아보았으며, CIPRO-R *E.coli*에서 다른 항생제에 대한 감수성을 조사하여 이를 보완할 수 있는 항생제의 종류를 확인하였다.

비교적 기록이 정확한 입원 환자에서 quinolone을 사용한 과거력을 조사하였는데 이는 지난 6개월간 48시간 이상 quinolone을 사용한 과거력이 있는 경우로 정의하였다.

CIPRO-R *E.coli*의 빈도를 chi square를 이용하여 입원과 외래, 남성과 여성에서 각각 비교하였으며, quinolone 항생제의 사용과 CIPRO-R *E.coli*의 발생률과의 관련성을 Pearson 상관분석을 이용하여 분석하였고, 입원 환자에서 이분형 로지스틱 회귀분석을 이용한 다변량분석을 통하여 CIPRO-R *E.coli*의 발생에 영향을 미치는 독립적인 인자가 무엇인지를 분석하였다. 자료정리는 Excel 2001을, 통계분석은 SPSS version 12.0을 이용하였으며, p값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 의미가 있는 것으로 판정하였다.

## 결 과

총 2,803명의 환자 중 남자가 837명 (29.9%), 여자가 1,966명 (70.1%)으로 여자 환자가 많았다. 입원환자는 1,236명 (44.1%)으로 그 중 남자가 537명 (43.3%), 여자는 1,236명 (56.6%)이었으며, 외래환자는 1,567명 (55.9%)으로 그 중 남자는 300명 (19.1%), 여자는 1,267명 (80.9%)이었다. 환자의 나이는 입원환자가  $34.1 \pm 33$ 세, 외래환자가  $49.7 \pm 23.8$ 세였으며, 연령별로는 입원환자에서는 10세 이전이 46.2%로 가장 많았고, 70대 13.3%, 80대 이상 10.8% 순이었다. 외래환자에서는 70대 15.8%, 60대 15.6%, 50대 13.0% 순으로 입원은 10세 이전의 소아에서 가장 많이 발생하고, 외래는 50대 이상의 고령의 환자에서 다른 연령대에 비해 *E.coli*에 의한 요로감염이 많이 발생하였다 (Fig. 1).

전체 대상 환자 중 637명 (22.7%)의 환자에서 CIPRO-R *E.coli*가 동정되었으며, 이 중 남자는 231명 (27.6%), 여자는 406명 (20.7%)으로 남성에서 빈도가 통계적으로 유의한 증가 ( $p < 0.001$ )를 보였으며, 입원환자는 297명 (46.6%), 외래환자는 340명 (53.4%)이었다. 입원환자와 외래환자 간의 빈

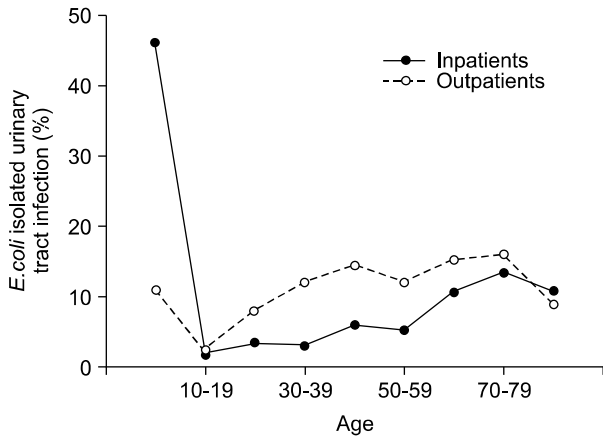


Fig. 1. Age distribution according to the inpatients and outpatients with *E. coli* isolated urinary tract infection.

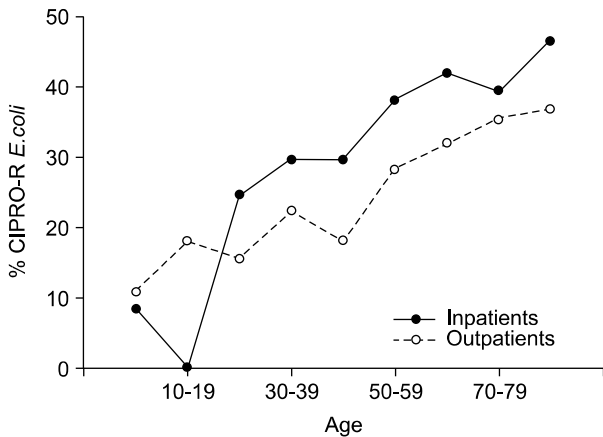


Fig. 2. Age distribution according to the inpatients and outpatients and the rates of isolating ciprofloxacin-resistant (CIPRO-R) *E. coli* in urinary tract infection.

도는 차이를 보이지 않았으나 (24.0% vs 21.7%,  $p=0.286$ ), 입원 ( $p<0.001$ ) 및 외래환자 ( $p<0.001$ )에서 모두 CIPRO-R *E. coli*의 빈도는 나이의 증가에 따라 증가하는 양상을 보였다(Fig. 2).

*E. coli*에 의한 요로감염과 관련된 기저 질환별로 분석하였을 때, 입원환자에서는 당뇨, 폐렴, 장염이 각각 10.5%, 6.9%, 5.7%를, 외래환자에서는 신경인성방광 및 당뇨가 각각 6.9%, 4.2%를 차지하고 있었으며, 기저질환별로 CIPRO-R *E. coli*의 빈도를 분석하였을 때, 입원환자에서는 당뇨, 신경인성 방광, 악성종양, 뇌혈관질환이, 외래환자에서는 신경인성 방광, 전립선비대증, 신결석이 평균 이상의 CIPRO-R *E. coli* 빈도를 보였다 (Table 1).

입원환자 중 94명 (7.6%)의 환자는 적어도 6개월 전에 quinolone 계열의 항생제를 사용한 과거력이 있는 환자였으

Table 1. Common diseases of *E. coli* induced urinary tract infection in inpatients and outpatients and the rates of isolating CIPRO-R *E. coli*

Diseases	No. of patients (%)	CIPRO-R <i>E. coli</i> (%)
<b>Inpatients</b>		
Diabetes mellitus	130 (10.5)	47 (36.2)
Pneumonia	85 (6.9)	11 (12.9)
Gastroenteritis	70 (5.7)	11 (15.7)
Neurogenic bladder	60 (4.9)	31 (51.7)
Malignant disease	52 (4.2)	25 (48.1)
Acute bronchiolitis	50 (4.0)	5 (10.0)
Cerebrovascular disease	50 (4.0)	25 (50.0)
<b>Outpatients</b>		
Neurogenic bladder	88 (6.9)	39 (44.3)
Diabetes mellitus	53 (4.2)	13 (24.5)
Calculus of ureter	45 (3.6)	6 (13.3)
Benign prostatic hyperplasia	44 (3.5)	18 (40.9)
Gastroenteritis	18 (1.4)	4 (22.2)
Calculus of kidney	15 (1.2)	6 (40.0)

CIPRO-R *E. coli*: ciprofloxacin-resistant *Escherichia coli*

며, CIPRO-R *E. coli*의 빈도는 55.3%로 평균 이상의 빈도를 보였다.

입원 및 외래 환자에서 연도별 CIPRO-R *E. coli*의 빈도를 분석하였을 때, 입원환자에서는 2001년 17.5%에서 2006년 31.5%까지 증가추세를 보였으나 통계적으로 유의하지는 않았다 ( $r=0.789$ ,  $p=0.057$ ). 외래환자에서는 2001년 19.7%에서 2004년 26.0%까지 증가를 보이나 2005년, 2006년 각각 23.2%, 19.4%로 감소추세를 보였다 (Table 2). 항생제 사용량을 계산하여 보았을 때, quinolone의 AUD는 입원환자에서 2001년 32.3 DDD/1,000 patient days에서 2006년 88.6 DDD/1,000 patient days로 연도에 따라 통계적으로 유의한 증가추세를 보였으나 ( $r=0.915$ ,  $p<0.001$ ), 외래 환자에서는 연도에 따른 증가를 보이지 않았다 (Table 2). 그러나, CIPRO-R *E. coli*의 빈도와 AUD에 의한 quinolone 항생제의 사용량은 입원 ( $r=0.815$ ,  $p<0.05$ ) 및 외래 환자 ( $r=0.804$ ,  $p<0.05$ )에서 각각 통계적으로 유의한 상관관계를 보였다.

입원 환자에서 CIPRO-R *E. coli*의 빈도의 증가에 영향을 줄 수 있는 위험인자는 다변량 분석에서 환자의 나이가 65세 이상, 남성, 이전에 quinolone 항생제 사용의 과거력이 있는 경우, 신경인성 방광, 악성 종양, 뇌혈관계 질환을 가지고 있는 경우였다 (Table 3).

CIPRO-R *E. coli* 균주에서 다른 항생제에 대한 감수성 검사를 시행 시에 입원환자에서는 teicoplanin, vancomycin, 3세대 cephalosporin인 ceftizoxime이 각각 97.2%, 95.3%, 80.4%로 80% 이상의 감수성을 보였으나, 외래환자의 경우 teicopla-

**Table 2.** The rates of isolating CIPRO-R *E.coli* and the AUD of quinolone according to the year

Years	Inpatients			Outpatients		
	No. of patients (%)	CIPRO-R <i>E.coli</i> (%)	AUD	No. of patients (%)	CIPRO-R <i>E.coli</i> (%)	AUD
2001	103 (8.3)	18 (17.5)	32.3	122 (7.8)	24 (19.7)	18.0
2002	117 (9.5)	29 (24.8)	32.0	219 (14.0)	49 (22.4)	18.7
2003	241 (19.5)	46 (19.1)	42.0	302 (19.3)	60 (19.9)	21.2
2004	230 (18.6)	54 (23.5)	47.8	262 (16.7)	68 (26.0)	27.8
2005	313 (25.3)	77 (24.6)	65.7	280 (17.9)	65 (23.2)	21.4
2006	232 (18.8)	73 (31.5)	88.6	382 (24.4)	74 (19.4)	19.3

CIPRO-R *E.coli*: ciprofloxacin-resistant *Escherichia coli*, AUD: antimicrobial use density (defined daily dose: DDD/1,000 patient days)

**Table 3.** Multivariate analysis of the association of the risk factors with CIPRO-R *E.coli* urinary tract infection in the inpatients

Variables	Odds ratio (95% CI)	p-value
Age ≥ 65 years	2.693 (1.943-3.733)	<0.001
Male	1.560 (1.159-2.100)	0.003
Previous quinolone use	2.604 (1.639-4.137)	<0.001
Acute pyelonephritis	1.326 (0.843-2.085)	0.222
Diabetes mellitus	1.244 (0.811-1.908)	0.317
Pneumonia	0.688 (0.350-1.352)	0.277
Gastroenteritis	0.918 (0.463-1.819)	0.805
Neurogenic bladder	2.035 (1.147-3.610)	0.015
Malignant disease	1.986 (1.077-3.664)	0.028
Acute bronchiolitis	0.575 (0.221-1.496)	0.257
Cerebrovascular disease	2.633 (1.411-4.912)	0.002

CIPRO-R *E.coli*: ciprofloxacin-resistant *Escherichia coli*, CI: confidence interval

nin, vancomycin, imipenem, piperacillin/tazobactam, amikacin, ceftriaxone, ceftizoxime 순으로 80% 이상의 감수성을 보여 입원환자에서 다른 항생제에 대하여서 감수성이 낮음을 알 수 있었으며, 요로감염에서 1차 약제인 ampicillin과 TMP/SMX에 대하여서는 입원 (10.4%, 27.3%) 및 외래환자 (5.1%, 27.1%) 모두에서 낮은 감수성을 보였다 (Table 4).

## 고 찰

요로감염에서 일반적으로 사용되어 왔던 TMP/SMX를 포함한 항생제들은 그 사용이 증가함에 따라 내성률의 증가가 이미 여러 나라에서 보고되어 있으며, quinolone계 항생제도 예외는 아니다.<sup>6</sup> 일반적으로 1차 치료제로 사용되어 왔던 TMP/SMX를 비롯한 여러 항생제들의 *E.coli*에 대한 내성의 증가가 나타나면서 TMP/SMX 요법에 대한 의문을 갖게 되었다. 미국에서 시행된 1995년에서 2001년까지의 연구결과를 보면 *E.coli*의 ampicillin, TMP/SMX에 대한 항생제

**Table 4.** Sensitivity to other antibiotics by CIPRO-R *E.coli* in the inpatients and outpatients

Antibiotics	Inpatients sensitivity (%)	Outpatients sensitivity (%)
Amikacin	235/355 (66.2)	365/404 (90.3)
Ampicillin	22/433 (5.1)	44/425 (10.4)
Ampicillin/sulbactam	132/355 (37.2)	229/405 (56.5)
Cefazoline	150/260 (57.7)	246/369 (66.7)
Cefoperazone	70/102 (68.6)	110/146 (75.3)
Ceftazidime	39/105 (37.1)	26/44 (59.1)
Ceftizoxime	82/102 (80.4)	119/146 (81.5)
Ceftriaxone	136/251 (54.2)	209/256 (81.6)
Imipenem	259/384 (67.4)	404/420 (96.2)
Piperacillin/tazobactam	265/352 (75.3)	358/396 (90.4)
Pipercillin	21/100 (21)	12/39 (30.8)
Teicoplanin	103/106 (97.2)	32/32 (100)
Ticarcillin/clavulanic acid	96/205 (46.8)	131/186 (70.4)
Tobramycin	166/355 (46.8)	250/405 (61.7)
Trimethoprim/sulfamethoxazole	101/373 (27.1)	113/414 (27.3)
Vancomycin	101/106 (95.3)	32/32 (100)

CIPRO-R *E.coli*: ciprofloxacin-resistant *Escherichia coli*

감수성은 각각 61.8-63.2%, 83.1-85.2%로 나타났다.<sup>7</sup> 우리나라의 경우 Kim 등<sup>8</sup>은 1996년부터 1999년까지 서울의 한 대학병원 비뇨기과를 방문한 단순성 요로감염 환자를 대상으로 *E.coli*의 TMP/SMX에 대한 내성률을 49.4%로 보고하였으며, 2003년 Lee 등<sup>3</sup>의 보고에 따르면 *E.coli*의 내성균주의 비율은 38.7%로 미국보다 2배나 높게 나왔다. 따라서 현재 국내에서는 단순성 요로감염의 경우에 일차적인 약제로 quinolone이 임상에서 흔히 처방되고 있다.

Quinolone계 항생제는 DNA합성을 특이적으로 저해하여 항균력을 발휘하며, DNA합성에 관여하는 DNA gyrase와 topoisomerase IV를 억제하는 합성 항생제로 *P.aeruginosa*뿐만 아니라 *Enterobacteria* 등 대부분의 요로감염균에 항균력

을 가지고 있어 요로감염의 치료에 이상적인 항생제다.<sup>9</sup> 미국의 경우 급성 단순성 요로감염에서 2001년 ciprofloxacin에 대한 내성률은 2.5% 정도로 보고되었으나,<sup>7</sup> 국내의 경우 2003년 Lee 등<sup>3</sup>은 15%로 보고하였으며, 2005년 Sohn 등<sup>10</sup>은 ciprofloxacin의 경우 30.4%, levofloxacin의 경우 27.5%의 내성률을 보여 항생제의 내성률의 비교기준 20%를 고려한다면, 분명 현재 가장 흔하게 처방되고 있는 quinolone 제제의 경험적 항생제로서의 역할에 대해 다시 한 번 심사숙고 할 필요가 있음을 제시하였다. 이러한 결과는 단지 여성의 단순방광염에서의 결과이고 우리가 요로감염에서 항생제의 내성의 빈도는 논할 때는 이러한 단순감염만 가지고는 그 결과가 낮게 나오며 정확한 항생제 내성의 실태를 판단하는 데 장애가 있다. Song과 Kim<sup>4</sup>은 2003년 각각 584명 및 305명의 입원 및 외래 요로감염 환자 중 46.4%에서 *E.coli*가 동정되었고 ciprofloxacin에 대한 내성률은 각각 19.8%, 18.2%로 보고하였으며, Ryu 등<sup>11</sup>은 2000년과 2005년의 입원 및 외래 환자에서 *E.coli*의 ciprofloxacin에 대한 내성은 입원 환자 및 외래 환자에서 각각 46.8에서 52.5%로 27.2%에서 34.9%로 증가함을 보고하였다. 본 연구에서는 입원 환자에서는 24.0%, 외래 환자에서는 21.7%를 보여 입원 및 외래 환자 간의 차이를 보이지 않았다. 이는 아마도 입원 및 외래 환자군의 평균나이가 각각 33.5세, 49.7세로 입원 환자의 평균나이가 어리고, 그만큼 quinolone 항생제에 노출될 확률이 적어서일 것으로 생각되며, 실제로 20대 이상의 환자에서는 CIPRO-R *E.coli*의 빈도가 각각 37.4%, 23.2%로 입원 환자에서 통계적으로 유의한 상승을 보였다. 또한 *E.coli*에 의한 요로감염을 일으킨 질환의 빈도를 조사하였을 때, 당뇨병, 신경인성 방광, 뇌혈관 질환, 악성종양 등의 면역억제 질환을 가진 환자의 빈도수가 입원환자에서 높으므로 입원 환자에서의 CIPRO-R *E.coli*의 빈도는 더욱 높을 것으로 생각한다. 본 연구에서 입원환자를 대상으로 한 다변량 분석에서 신경인성 방광, 악성 종양, 뇌혈관계 질환을 가지고 있는 경우가 CIPRO-R *E.coli*의 위험인자임을 보여 이러한 가설을 뒷받침해 준다. 입원 환자에서는 2001년 17.5%에서 2006년 31.5%로 시간이 지남에 따라 점진적인 상승을 보였으며, 외래 환자에서는 2004년 27.8%를 기점으로 내성률이 감소함을 나타냈고, 이는 quinolone 항생제의 사용량과 유의한 상관관계를 보였다. Karaca 등<sup>12</sup>은 1994년부터 2003년까지 10년간 요로감염 환자에서 배양된 1,939례의 *E.coli*에 대한 TMP/SMX와 quinolone의 내성률 변화를 보고하였는데, TMP/SMX의 내성률은 69.8%에서 38.5%로 감소하였지만 quinolone의 내성률은 5.2%에서 27.6%로 급격히 증가하였고, 이는 경험적 항생제로 TMP/SMX의 사용이 감소되고, quinolone의 사용이 증가하였기 때문이라고 하였으며,

Goettsch 등<sup>13</sup>은 1989년에서 1998년까지 요로감염 환자에서 배양된 원인균 중 91,669개의 *E.coli* 군주에 대한 quinolone의 감수성을 조사하였는데, 내성률이 매년 증가하고 있으며 이는 quinolone 처방의 증가와 관련되어 있다고 보고하였다. 또한 기록이 비교적 정확한 입원 환자의 다변량 분석에서 이전에 quinolone의 사용이 CIPRO-R *E.coli*의 발생에 영향을 미치는 위험인자라는 결과가 위의 결과를 뒷받침한다. Alos 등<sup>14</sup>은 164명의 요로감염 환자를 대상으로 한 연구에서 연령, 남성, 이전의 항생제 사용 과거력에 따라 *E.coli*에 대한 quinolone의 내성률이 유의한 차이를 보였다고 보고하여 본 연구와 동일한 결과를 얻었다.

본 연구의 결과 중 특이점은 외래의 경우에 2004년을 기점으로 CIPRO-R *E.coli*의 빈도가 감소한다는 점인데, 이는 외래 환자의 대부분을 차지하는 급성 방광염에서 2차 항생제로 3세대 cephalosporin의 항생제 사용이 증가하고 quinolone의 사용이 감소하였으며, 이에 따라 CIPRO-R *E.coli*의 빈도가 감소하였을 것으로 생각한다. 실제로 CIPRO-R *E.coli* 군주에서 다른 항생제에 대한 감수성 검사를 시행 시에 입원 및 외래 환자에서 3세대 cephalosporin에 대한 감수성이 80% 이상이었으며, 광범위 항생제이므로 입원 및 외래 환자에서의 quinolone 사용은 향후 감소할 것으로 생각한다. 이에 대하여서는 이에 대한 지속적인 추적관찰이 필요할 것으로 생각한다.

본 연구에서는 몇 가지 제한점이 있다. 첫째, quinolone의 사용량의 분석에 따라 입원환자는 정주용만으로, 외래 환자는 경구용만으로 분석하였다는 점이다. 경구용 항생제의 경우 주로 외래 환자에서 사용되고, 정주용 항생제는 주로 입원 환자에서 사용되므로 큰 영향은 없을 것으로 생각되나, 앞으로의 추적 관찰에서는 이를 더욱 정확히 측정하여야 할 것으로 생각된다. 둘째, 내성균 발생 연구 대상의 범위가 너무 넓다. 특히 외래 환자의 경우 대상 환자가 전체 community를 대변한다고 볼 수 없고, 다른 여러 경로로 대상 항생제에 노출될 가능성이 있기 때문이다. 실제로 Monnet 등<sup>15</sup>은 6개월간 미국의 8개 병원에서 중환자실과 일반병실의 항생제 사용량과 내성세균 발생과의 관계를 알아보았는데, 중환자실에서 유의한 상관관계가 있음을 입증하였다. 하지만 현실적으로 병원 내 특정병동의 항생제의 사용량과 내성 세균의 발생률을 파악하는 데 어려움이 있으며, 본 연구는 향후의 내성발생의 추적관찰에 유용할 것으로 생각한다. 추후 세분화한 연구가 필요할 것으로 생각한다.

새로운 항생제의 도입은 필연적으로 새로운 항생제의 개발을 요구하게 되나, 내성균주의 빠른 확산에 비해 새로운 항생제의 개발은 현저히 둔화된 추세를 보여 현재로서는 조만간 새로운 항생제의 개발에 대한 기대를 하기 어려운

실정이다. 그러므로 현재로서 내성균 관리의 가장 중요한 요소는 내성균 발생 및 확산의 억제일 것이다. 항생제 사용과 병원 내 분리균의 항생제 내성 증가와의 관련성은 이미 잘 알려진 사실이다.<sup>16-18</sup> 비록 항생제 내성균의 출현이 불가피하다 하더라도 합리적인 항생제의 사용은 항생제 내성균의 발생률을 감소시킬 수 있을 것이다.

## 결론

본 연구에서 AUD를 이용한 quinolone 항생제의 사용량과 입원 및 외래 환자에서 CIPRO-R *E.coli*에 의한 요로감염 발생 빈도 간에 양의 상관관계를 보였고, 입원 환자에서 이전의 quinolone 사용이 CIPRO-R *E.coli* 출현의 위험인자임을 보였다. 따라서 AUD를 사용한 항생제의 관리가 감염관리의 기본자료를 이용할 수 있는 유용한 방법임을 알 수 있었으며, 이러한 결과를 기초로 하여 AUD가 비교적 낮고 내성의 발생이 보고되지 않은 quinolone계 항생제 이외의 다른 항생제들의 사용을 권장하여 항생제의 사용을 다변화한다면 quinolone계 항생제에 대한 내성의 발생을 예방할 수 있을 것으로 생각한다. 향후 보다 다양한 임상상황에서 여러 항생제들에 대한 내성균 발생 위험 요소에 대한 전향적인 연구가 필요할 것으로 생각한다.

## REFERENCES

1. Cohen ML. Antimicrobial resistance: prognosis for public health. Trends Microbiol 1994;2:422-5
2. 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
3. Lee SJ, Cho YH, Kim BW, Lee JG, Jung SI, Lee SD, et al. A multicenter study of antimicrobial susceptibility of uropathogens causing acute uncomplicated cystitis in women. Korean J Urol 2003;44:697-701
4. Song HJ, Kim SJ. A study of antimicrobial sensitivity to the causative organism of urinary tract infection. Korean J Urol 2005;46:68-73
5. Guidelines for ATC classification and DDD assignment: WHO; 2005
6. Kahlmeter G. An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the ECO.SENS Project. J Antimicrob Chemother 2003;51:69-76
7. Karlowsky JA, Kelly LJ, Thomsberry C, Jones ME, Sahn DF. Trends in antimicrobial resistance among urinary tract infection isolates of *Escherichia coli* from female outpatients in the United States. Antimicrob Agents Chemother 2002;46:2540-5
8. Kim SW, Lee JY, Park WJ, Cho Y, Yoon MS. Antibiotic sensitivity to the causative organism of acute simple urinary tract infection. Korean J Urol 2000;41:1117-24
9. Naber KG. Use of quinolones in urinary tract infections and prostatitis. Rev Infect Dis 1989;11(Suppl 5):S1321-37
10. Sohn DW, Ha US, Seo HJ, Lee JY, Kim SW, Cho YH. In-vitro susceptibility study of oral antibiotics to *Escheria coli*, isolated from acute uncomplicated cystitis in female outpatients. Infect Chemother 2006;38:140-5
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. Karaca Y, Coplu N, Gozalan A, Oncul O, Citil BE, Esen B. Co-trimoxazole and quinolone resistance in *Escherichia coli* isolated from urinary tract infections over the last 10 years. Int J Antimicrob Agents 2005;26:75-7
13. Goettsch W, van Pelt W, Nagelkerke N, Hendrix MG, Buiting AG, Petit PL, et al. Increasing resistance to fluoroquinolones in *Escherichia coli* from urinary tract infections in the Netherlands. J Antimicrob Chemother 2000;46:223-8
14. Alos JI, Serrano MG, Gomez-Garcés JL, Perianes J. Antibiotic resistance of *Escherichia coli* from community-acquired urinary tract infections in relation to demographic and clinical data. Clin Microbiol Infect 2005;11:199-203
15. Monnet DL, Archibald LK, Phillips L, Tenover FC, McGowan JE Jr, Gaynes RP. Antimicrobial use and resistance in eight US hospitals: complexities of analysis and modeling. Intensive Care Antimicrobial Resistance Epidemiology Project and National Nosocomial Infections Surveillance System Hospitals. Infect Control Hosp Epidemiol 1998;19:388-94
16. Mouton RP, Hermans J, Simoons-Smit AM, Hoogkamp-Korstanje JA, Degener JE, van Klingeren B. Correlations between consumption of antibiotics and methicillin resistance in coagulase negative staphylococci. J Antimicrob Chemother 1990;26:573-83
17. Shlaes DM, Gerding DN, John JF Jr, Craig WA, Bornstein DL, Duncan RA, et al. Society for Healthcare Epidemiology of America and Infectious Diseases Society of America Joint Committee on the Prevention of Antimicrobial Resistance: guidelines for the prevention of antimicrobial resistance in hospitals. Infect Control Hosp Epidemiol 1997;18:275-91
18. McGowan JE Jr. Antimicrobial resistance in hospital organisms and its relation to antibiotic use. Rev Infect Dis 1983;5:1033-48