

재발성 요로감염에 대한 예방적 항생제 요법

박민구, 조대연

인제대학교 의과대학 서울백병원 비뇨기과학교실

Antimicrobial Prophylaxis for Recurrent Urinary Tract Infection

Min Gu Park, Dae Yeon Cho

Department of Urology, Inje University Seoul Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Seoul, Korea

Recurrent uncomplicated urinary tract infection (UTI) is a common problem in women, causing considerable morbidity and expense, and is a management burden for clinicians. In management of recurrent UTI, non-antimicrobial approaches to prevention of UTI, such as behavioral modifications should first be tried as a way of minimizing antimicrobial exposure, however, antimicrobial treatment of prophylaxis may be necessary in those who continue to have recurrences. Continuous antimicrobial prophylaxis, post-coital prophylaxis with low dose antimicrobials, and intermittent self-treatment with antimicrobials have all been shown to be effective in prevention of recurrent uncomplicated UTIs. The decision regarding which approach to use for prophylaxis depends on the frequency and pattern of recurrence and the patient's preference to commit to a specific method. The risk of adverse events and the plan for pregnancy should be considered before starting any regimen of antimicrobial prophylaxis. The susceptibility of the organisms causing the previous UTIs and history of the patient's drug allergies should be considered before selection of antimicrobials. Before initiation of any prophylaxis regimen, eradication of a previous UTI should be confirmed by a negative urine culture. Continuous antimicrobial prophylaxis is usually used for long periods, thus likely contributing to the widespread problem of antimicrobial resistance. Post-coital prophylaxis and self-treatment approach result in less antimicrobial use, but should be used in the appropriate settings.

Received: 28 February, 2014

Revised: 20 March, 2014

Accepted: 21 March, 2014

Keywords: Recurrence; Urinary tract infections; Antibiotics; Antibiotic prophylaxis

Correspondence to: Dae Yeon Cho

Department of Urology, Inje University Seoul Paik Hospital, 9, Mareunnae-ro, Jung-gu, Seoul 100-032, Korea

Tel: +82-2-2270-0078, Fax: +82-2-2270-0226

E-mail: waytogo@naver.com

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.

서론

재발성 요로감염은 증상으로 인한 육체적, 정신적 불편감과 함께 장기간 치료를 요함에 따라 의료 비용을 증가시키게 되며, 적절히 대처하지 않고 방치할 경우 신 손상이나 패혈증과

같은 합병증을 야기할 수도 있다. 여성에서 재발성 요로감염의 유병률은 젊은 여성에서 처음 요로감염에 이환된 경우 보통 6개월 내에 27%에서 재발하고 또 같은 기간 내에 2.7%에서 2차 재발을 한다고 알려져 있으며,¹ 첫 요로감염이 대장균에 의해 발생한 경우 다른 균에 의한 감염에 비해 6개월 이내에

두 번째 요로감염이 발생할 확률이 더 높은 것으로 나타났다.² 핀란드의 연구 결과를 보면 17세에서 82세까지 *Escherichia coli*에 의한 방광염에 걸린 환자의 경우, 1년 내에 44%가 재발하였으며 젊은 여성의 경우는 36%, 55세 이상인 경우에는 53%가 재발하였다고 보고된 바 있다.³

재발성 방광염과 지속성 세균뇨의 구분은 정확한 치료를 위해 임상적으로 필요한 과정이지만 실제 그 구별이 힘든 경우가 많다. 따라서, 첫 번째 감염에 대한 치료 후, 2주 내에 재발한 요로감염은 지속성 세균뇨의 가능성을 높게 보고, 치료 2주 이후 발생한 요로감염의 경우에는 재감염으로 간주하게 되며, 재감염의 경우는 대개 첫 번째 감염 후, 첫 3개월 내에 발생하는 것으로 알려져 있다.⁴ 젊고 건강한 여성에서 나타나는 재발성 요로감염은 주로 수개월의 간격을 두고 발생한 재감염에 의해 나타나는 것으로 알려져 있다.⁵

1. 재발성 요로감염의 위험인자

재발성 요로감염의 과거력이 있는 여성과 없는 여성에 대해 시행한 대규모 환자-대조군 연구에서 다인자 분석 결과, 성교의 횟수가 가장 강력한 재발성 요로감염의 위험 인자로 밝혀졌다.⁶ 다른 위험 인자들로는 최근 수년간 살정제를 사용한 경우 및 새로운 성 상대자를 만난 경우, 15세 이전에 첫 요로감염이 발생한 과거력이나 요로감염 과거력이 있는 어머니를 둔 경우로 나타났다.⁶ 일반 여성에서 유전적 요인이 감염에 대한 취약성을 증가시킨다는 연구 결과들도 있었는데, 18-49세 사이의 1,278명 여성을 대상으로 한 대규모의 환자-대조군 연구결과를 보면, 앞서 언급된 위험요인들과 거의 대등한 정도로 여자 친척 중 요로감염의 과거력이 있는 경우가 재발성 요로감염의 위험도를 증가시키는 요인으로 나타났다.⁷ 폐경기 여성도 자주 요로감염이 재발될 수 있다. 폐경기 여성에서 요로감염의 위험인자는 젊은 여성에서와 유사하지만 일부 다른 요소들도 발견된다. 149명의 재발성 요로감염 과거력이 있는 건강한 폐경기 여성을 대상으로 한 환자-대조군 연구결과를 보면, 방광을 비우는 데 영향을 줄 수 있는 기계적 혹은 생리적 요인들이 재발성 요로감염과 깊은 연관성이 있는 것으로 나타났다.⁸ 다인자 분석 결과를 살펴보면, 요실금(odds ratio [OR], 5.79; 95% confidence interval [CI], 2.05-16.42; $p < 0.001$), 폐경 전의 요로감염의 과거력(OR, 4.85; 95% CI, 1.7-13.84; $p = 0.003$), 비분비형(OR, 2.9; 95% CI, 1.28-6.25; $p = 0.005$) 등의 요인이 재발성 요로감염과 관련 깊은 인자로 밝혀졌다.⁹ 더군다나, 에스트로겐의 부족은 *Lactobacilli*의 손실과 같은 질 내 세균총의 변화를 야기함으로써 *E. coli*의 집락화를 증가시키게 되어 요로감염의 위험도를 증가시킬 수 있다.⁹ 국소적으로 질 내에 에스트로겐 크림을 도포하는 것은 이러한 폐경 여성에서 요로감염을 방지할 수 있는 방법이기도 하다.¹⁰

2. 재발성 요로감염의 병태생리

최근 쥐를 이용한 동물 실험에서는 *E. coli*가 방광 내피 세포 안에 침투하여 복제를 하다가 추후에 재 출현하여 감염을 야기한다는 결과가 발표되었다.¹¹ 이러한 방식의 병태생리는 소변에서 검출되는 탈락상피 세포 내에서 세균 집락이 발견됨으로써 여성의 방광염에도 적용됨이 알려진 바 있다.¹² 물론 이러한 경로를 보다 확실하게 설명할 수 있는 추가적인 연구 결과가 필요하겠지만 만일 이러한 병태 생리가 같은 군에 의한 요로감염 재발의 중요한 기전 중 하나라면 재발성 요로감염의 예방적 전략을 마련하는 데 있어서도 이에 대한 충분한 고려가 필요할 것이다. 재발성 요로감염은 숙주와 요로감염 유발 균주 사이의 여러 관련 위험 인자들로 이루어진 복합적인 관계에 의해 발생되게 되고, 환자들의 삶의 질과 건강에 큰 영향을 주기 때문에 명확한 진단과 치료도 중요하겠지만, 무엇보다도 최선의 예방책을 마련하여 제공할 필요가 있다.

3. 재발성 요로감염의 예방

요로감염 예방을 위해서는 여러 가지 전략이 있겠지만, 우선 비항생제적 접근 방법을 먼저 고려해야 할 것이다. 예를 들어 재발성 요로감염이 있는 여성이 활발한 성생활을 하고 있고 성생활 가운데 살정제를 사용하고 있다면 성생활과 요로감염의 연관성에 대한 설명과 함께 살정제의 사용을 중단하도록 권장하는 것이 바람직할 것이다.⁹ 두 개의 비교적 작은 규모의 무작위 대조 연구결과에 따르면, 재발성 요로감염을 나타내는 폐경기 여성에서 질내 에스트로겐 도포가 요로감염의 빈도를 줄이는 것으로 나타났다.^{13,14} 크랜베리 주스의 사용이라든지 프로바이오틱스, 백신 등의 방법은 명확하게 그 효과가 입증되지는 않아 앞으로 많은 연구가 필요한 분야이지만, 항생제적 예방책 이외에 조심스럽게 접근해볼 수 있는 방법들이다.⁹

여기에서는 비항생제적 예방책이 실패했거나 사용하기 어려운 경우, 사용되는 항생제를 이용한 요로감염의 예방요법에 대해 살펴보기로 한다.

본 론

1. 예방적 항생제 요법

항생제를 이용한 예방법에는 장기간 저용량의 항생제를 복용하는 방법, 요로감염의 증상이 있을 때 스스로 복용하는 방법 그리고 성교 후 항생제를 복용하는 방법 등이 있으며, 이들 모두 재발성 단순 요로감염을 예방하는 데 효과적인 것으로 나타났다.⁹ 예방적 항생제 투여 여부를 결정하는 데에는 감염으로 인한 환자 고통의 정도가 가장 중요하며 재발의 빈도와 형태 또, 환자가 원하는 방법에 따라 선택할 수 있다.⁹ 항생제 선택 시에는 환자의 요로감염을 야기한 균종의 항생제

감수성 패턴과 환자의 항생제 알레르기 등을 고려하여 선택해야 한다.⁹ 또한 예방적 항생제요법을 시행하기 전, 이전의 요로감염이 1-2주간의 치료 후, 균 배양 검사에서 모두 제거되었음을 확인해야 한다.⁹

1) 지속적 항생제 복용법(Continuous Antibiotic Prophylaxis)

예방적 항생제 치료는 보통 치료 용량보다 적은 용량을 투여하며 주로 취침 전에 투여하고 6-12개월간 투여한다. 예방 치료 중에 감염이 재발하면 예방치료로 투여하고 있는 항생제를 치료 용량으로 증량하여 투여하거나 다른 종류의 항생제로 전환하며, 감염이 소실되면 다시 예방치료를 재개한다.

Cochrane 메타 분석에서 12개월 동안 두 번 이상의 요로감염을 경험한 1,120명의 건강한 비 임신 여성을 대상으로 한 19개의 연구들을 분석한 결과, 이 중 10개의 연구들은 항생제 간 비교 연구이거나 위약군과 항생제군과의 비교 연구로 진행되었으며, 이들 연구에서 사용된 항생제의 종류는 norfloxacin, ciprofloxacin, nitrofurantoin, trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX), cephalexin, cefaclor, 그리고 perfloroxacin 등이었다.¹⁵ 예방적 항생제를 지속적으로 사용한 경우에 미생물학적 재발률은 인년 당 0-0.9인 반면, 위약 대조군에서는 인년 당 0.8-3.6으로 나타났다. 상대적 위험도(relative risk)를 계산해보면 지속적 항생제를 사용하는 경우 미생물학적 재발의 위험도가 0.21 (95% CI, 0.13-0.34; $p < 0.001$), 임상적 재발의 경우는 0.15 (95% CI, 0.08-0.28; $p < 0.001$)로 나타났다. 부작용으로는 질 혹은 구강 내 칸디다증 그리고, 위장관계 증상들이 있었다. 하지만 어떠한 항생제가 가장 효과적이고 얼마 동안 지속적 예방적 항생제를 복용해야 하는지에 대해서는 결론을 내릴 수 없었다고 밝혔다.¹⁵

Fosfomycin의 예방적 항생제로서의 효과를 평가한 연구 데이터는 많지 않은데, 12개월간 재발성 요로감염을 경험한 317명의 비임신 여성을 대상으로 한 fosfomycin의 예방효과 및 안정성에 대한 이중맹검 무작위 위약 대조군 연구를 살펴보면, 6개월간 10일마다 fosfomycin 3 g을 투여하였을 때 fosfomycin 투여군의 요로감염 발생은 인년 당 0.14회로 위약군의 2.97회보다 유의하게 적었다. 또한, 첫 번째 재발까지의 시간도 fosfomycin 투여군이 38일로 6일이었던 대조군에 비해 유의하게 긴 것으로 나타났으며, 특별한 부작용도 나타나지 않았다고 보고하였다.¹⁶

TMP-SMX를 5년간 예방적 항생제로 이용하였을 때 효과적이고 부작용이 없었다는 연구 결과가 발표된 바 있으며,¹⁷ nitrofurantoin의 경우 연구 대상자의 16%에 해당하는 여성이 실제로 큰 효과를 보지 못했으나, 1년 정도의 비교적 긴 기간 동안 예방적 항생제로 사용되면서 부작용 없이 안전하게 사용되었다고 보고하였다.¹⁸ 또 임신부에서 재발성 요로감염에 대한 항생제 요법을 시행해야 하는 경우에는 1세대 cephalos-

porin의 경구 복용이 추천된다.¹⁹

어떤 연구자들은 요로감염이 몇몇 여성들에 집중되어 나타나는 경우가 있기 때문에 예방적 항생제를 6개월간만 써보고 관찰기간을 갖는 것이 좋다고 주장하기도 한다.^{20,21} 하지만 다른 연구들에서는 예방적 항생제 사용이 재발성 요로감염의 자연사를 변화시키지 않는 것으로 보고 예방적 항생제 사용을 중단하는 경우 대부분의 여성에서 예전 패턴의 요로감염으로 회귀한다고 주장하였다.¹⁵ 예방적 항생제 치료를 중단한 뒤 다시 증상을 동반한 감염이 나타나는 환자들에서는 예방적 항생제 사용을 다시 시작해야 하며, 최소 2년 이상의 기간 동안 유지해야 한다는 보고도 있다.^{17,22,23}

많은 연구결과들을 종합해 볼 때에, 일반적으로 미생물학적으로 요로감염이 재발되는 환자의 숫자는 항생제적 예방요법을 시행하게 되면 시행하기 전에 비해 8배 정도 감소하는 것으로 나타났고, 위약군의 경우에는 5배 감소하는 것으로 나타났다. 환자 당 연간 요로감염 횟수는 예방요법을 하지 않는 것에 비해 항생제 예방 요법을 시행하는 동안 95% 감소하는 것으로 알려져 있다.^{15,19,22,24} 지속적인 항생제를 이용한 재발성 요로감염 예방에서 사용 가능한 항생제는 Table 1과 같다.²⁵

2) 성교 후 항생제 복용법(Post-coital Prophylaxis)

성관계 이후에 주로 방광염이 재발하는 여성에서는 지속적 인 예방적 항생제의 복용보다는 성관계 직후 한번 항생제를 복용하도록 하는 것이 더 권장된다.⁹ 일반적으로 지속적 예방

Table 1. Antibiotics for women with recurrent urinary tract infections

| Continuous prophylaxis | |
|---------------------------------------|--------------------------------|
| TMP-SMX | 40/200 mg, daily |
| TMP-SMX | 40/200 mg, 3/week |
| TMP | 100 mg, daily |
| Nitrofurantoin | 50-100 mg, daily |
| Cephalexin | 125-250 mg, daily |
| Cefaclor | 250 mg, daily |
| Norfloxacin | 200 mg, daily |
| Ciprofloxacin | 125 mg, daily |
| Post-coital prophylaxis (single dose) | |
| TMP-SMX | 40/200 mg |
| TMP-SMX | 80/400 mg |
| Nitrofurantoin | 50-100 mg |
| Cephalexin | 125-250 mg |
| Ciprofloxacin | 125 mg |
| Norfloxacin | 200 mg |
| Ofloxacin | 100 mg |
| Self-treatment prophylaxis | |
| TMP-SMX | 160/800 mg, twice daily×3 days |
| Ciprofloxacin | 250 mg, twice daily×3 days |
| Norfloxacin | 200 mg, twice daily×3 days |

Modified from the article of Epp et al. J Obstet Gynaecol Can 2010;32:1082-101.²⁵

TMP-SMX: trimethoprim-sulfamethoxazol.

요법에 사용되었던 것과 같은 항생제를 같은 용량으로 사용한다.¹⁹ 그러나 이는 엄밀히 말하면 예방이 아니라 조기치료에 해당된다 할 수 있다.¹⁹ 몇몇 연구결과에서는 성교 후 TMP-SMX, nitrofurantoin, cephalexin, fluoroquinolone 등의 항생제 복용이 요로감염 예방 효과가 있음을 나타내었다.^{24,26-29} 유일한 위약 대조군 연구에서는 성교 후 TMP-SMX (40/200 mg) 복용을 한 군이 위약 대조군과 비교했을 때 방광염의 재발률이 유의하게 낮은 것으로 보고하였으며, 성생활의 횟수가 많은 경우나 적은 경우 모두 효과가 있는 것으로 나타났다.³⁰ 다른 무작위 연구에서는 성생활을 활발하게 하는 젊은 여성에서 ciprofloxacin의 성교 후 복용이 daily ciprofloxacin 복용만큼 효과적인 것으로 나타났다.³¹ 성교 후 복용 가능한 항생제는 Table 1과 같다.²⁵

3) 자가 진단 및 자가치료법(Self-Diagnosis and Self-Treatment)

많은 경우에서 환자들은 장기간의 항생제 복용에 대해 거부감을 갖고, 가급적 항생제 복용 기간을 줄이고 싶어한다. 이러한 경우, TMP-SMX 혹은 fluoroquinolone을 단기간 이용하는 자가 진단 및 간헐적인 자가 치료 예방법을 고려해 볼 수 있다.⁹ 여성이 방광염 증상을 느끼면 dipstick 검사로 감염 유무를 우선 확인하고 항생제를 자가 투여하며, 대개 1-3일 정도 항생제를 투여한다.

38명의 재발성 방광염 여성을 TMP-SMX 지속 복용군과 자가 진단 후 1회 복용군으로 나누어 무작위 교차연구를 시행한 결과, 지속적 항생제 복용군은 요로감염의 발생이 인년 당 0.2회였고, 간헐적 자가진단 항생제 복용 군은 2.2회로 유의한 차이를 보였지만,³² 자가 진단 후 항생제 복용군의 경우 38번의 증상을 동반한 에피소드 가운데 35회(92%)에서 환자에 의해 정확히 자가진단되었고, 그 중 30번(86%)은 자가 치료에 의해 효과적으로 치료되었다.³² 또, 34명의 재발성 방광염 환자를 norfloxacin을 이용하여 자가진단 후 자가 치료하도록 한 다른 연구에서는 인년 당 2.3회의 미생물학적으로 진단된 요로감염이 발생하였고, 총 84회의 증상을 동반한 감염 가운데 78회(92%)가 자가 치료에 효과적으로 반응을 하였다고 보고하였다.³³

지속적인 항생제 예방요법의 부작용을 경험한 환자나 비용적 측면을 고려했을 때, 자가 진단 및 자가치료법은 하나의 예방책으로 선택될 수 있지만, 이러한 전략을 시도하기 위해서는 환자의 의지가 뚜렷하고 의료진과 좋은 관계를 유지할 수 있어야 한다. 그리고 무엇보다도 항생제를 명확히 재발성 감염으로 증명된 여성에게만 제한적으로 사용해야 한다. 항생제는 TMP-SMX, fluoroquinolone, cephalosporins, fosfomycin tromethamine 등을 사용해 볼 수 있으며, 신우신염이 의심되는 경우나 48시간 이내에 증상이 회복되지 않을 경우에

는 반드시 병원에 내원하여 의료진과 상의해야 함을 명심해야 한다.⁹ 자가 진단 자가 치료 예방요법 시 사용 가능한 항생제는 Table 1과 같다.²⁵

2. 재발성 요로감염 예방에 쓰이는 항생제

1) Trimethoprim-Sulfamethoxazole

TMP-SMX는 요로감염의 1차 치료제로서 30년 이상 세계적으로 사용되어 왔으며,³⁴ 재발성 방광염의 예방적 항생제로서도 사용 가능한 항생제이다. 그러나 TMP-SMX에 대한 내성이 급속도로 증가되고 있어 미국과 유럽의 일부 지역에서는 내성률이 18-22%에 달하며, 국내에서의 내성률도 높아 TMP-SMX가 저렴하고 부작용이 적긴 하지만, 방광염 1차 치료제 혹은 재발성 방광염에 대한 예방적 항생제로의 역할을 기대하기에는 부족해 보인다.^{35,36}

2) Nitrofurantoin

50년 이상 세계적으로 사용되고 있는 약제이지만, *E. coli*와 *Enterococcus faecalis*에 대한 in vitro에서의 우수한 효과는 아직도 유지되고 있다. 예방적 항생제를 통한 재발성 요로감염의 치료 연구에서 가장 많이 사용되고 연구된 약제이나 현재 국내에서는 사용되고 있지 않다. Nitrofurantoin은 TMP-SMX나 fluoroquinolone 계열 약물과 달리 항생제 저항성 장내 세균에 의해 선택되거나 정상 장내 세균을 파괴하지 않는 것으로 알려져 있다.¹⁸ 92명의 환자에 대해서 장기간 nitrofurantoin을 예방적 항생제로 사용한 연구에서도 nitrofurantoin에 감수성이 있는 장내 세균이 예방적 항생제 사용기간에도 거의 모든 환자에서 분변에서 관찰되었고, 80명의 환자에서는 어떠한 내성균도 발견되지 않았다.¹⁸ 또한, 나머지 12명의 nitrofurantoin 내성 균이 분변에서 발견된 환자에서도 이 내성균주에 의한 돌발 감염은 관찰되지 않았다.¹⁸ 2003년에서 2004년까지 1,142개의 요로감염을 일으킨 *E. coli* 균주에 대한 미국과 캐나다의 환자 대상 연구에서도 nitrofurantoin은 fosfomycin 다음으로 내성 발현율이 낮은 것으로 조사되었다.³⁷ 그렇지만 nitrofurantoin은 장기간 복용 시 급/만성 폐반응, 만성 간염, 신경병증 등을 일으킬 수 있는 것으로 보고되고 있기 때문에 그 확률이 크지 않더라도 예방적 항생제로 장기간 사용 시 이에 대하여 환자와 충분한 상담을 하는 것이 중요하다.⁹

3) Fluoroquinolone

Ciprofloxacin과 levofloxacin이 요로감염 치료에 가장 흔하게 이용되는 fluoroquinolone 제제들이다. Fluoroquinolone 계열의 다른 약물도 있지만, 이 두 가지 약제에 비해 특별한 장점은 없는 것으로 알려져 있다. 대부분 fluoroquinolone계

약물은 복용하는 데 큰 무리가 없지만, 종종 소화기계, 신경계, QT 연장이나 torsades de pointe와 같은 심혈관계 부작용을 일으키기도 한다.³⁸ 따라서 fluoroquinolone계 약물은 QT 연장 과거력이 있거나 QT 연장을 일으킬 만한 다른 약을 복용하고 있는 경우, 또, 저칼륨이나 저마그네슘 혈증이 있는 환자에서는 사용하지 않는 것이 좋다.⁹ 또한, fluoroquinolone은 아킬레스건 파열과 관련이 있는 것으로 알려져 있다. 최근 덴마크의 연구 결과를 보면, 90일간 fluoroquinolone을 복용하는 가운데 아킬레스건 파열이 일어나는 위험도는 십만 인당 17.7로 일반인의 3배 이상 위험도가 높았다.³⁹ 또, 46,776명의 환자들을 fluoroquinolone으로 치료했을 때, 704예의 아킬레스건염과 38예의 아킬레스 건 파열을 보고하기도 하였다.⁴⁰ 아킬레스건 파열은 류마티스성 관절염, 코르티코이드 사용, 나이, 남성인 경우에서 위험도가 증가하는 것으로 알려져 있지만, 주로 육체적 활동과 관련이 깊다.^{38,40,41} Fluoroquinolone이 아킬레스건에 영향을 미치는 기전은 잘 모르지만, 아마도 아킬레스건에 대한 직접적인 독성과 콜라겐 섬유의 퇴행성 변성과 관련이 있을 것으로 추측된다.³⁹ 재발성 요로감염의 예방적 항생제로 fluoroquinolone을 사용할 환자들이 과격한 육체 활동이 필요하거나 만성적으로 스테로이드를 사용하고 있는 경우라면, 아킬레스건 파열에 대한 위험성에 대해 미리 상담을 받을 필요가 있다. 또 fluoroquinolone은 pregnancy category C 약물로 태반을 통과하여 양수와 태아의 혈액에서 검출이 가능한 것으로 알려져 있고,⁴² 임신 기간 동안에는 연골 손상 가능성 때문에 투여를 해서는 안 된다. 따라서, 피임과 임신 계획은 가임기 여성에 있어 fluoroquinolone을 사용하기 앞서 미리 상의를 해야 한다.

Fluoroquinolones은 TMP과 TMP-SMX보다 훨씬 비싸며, 최근 fluoroquinolone의 사용 분야가 많아지면서 요로감염 군주의 약제에 대한 저항성이 증가하고 있어 병원체의 TMP 내성 발현율이 10-20% 이상 되는 경우를 제외하고는 대개 첫 번째 선택 약으로 권장하지 않는다.¹⁹

4) Cephalosporins

일반적으로 1세대와 2세대 cephalosporins은 단순 요로감염에서 첫 번째 선택약으로 추천되지 않는다. 그러나 3세대 경구 cephalosporin 3일 요법은 TMP-SMX만큼 효과적인 것으로 알려져 있다.⁴³ 여성의 재발성 요로감염에서 감염의 예방을 위해 cephalosporin은 nitrofurantoin을 대체하기 위해 연구되어 왔고, 좋은 임상적, 미생물학적 결과를 나타냈다.^{44,45} 유럽과 캐나다 16개국에서 요로감염을 야기하는 균들의 항생제 감수성을 알아보기 위해 시행된 ECO.SENS 프로젝트에 따르면, cefadroxil에 대한 저항성은 53/2478 *E. coli* 균주에서만 보고되었다.⁴⁶ 또, 재발성 요로감염에 대한 예방책으로 오랜 기간 cephalosporin을 복용한 49명의 환자에 대한 연구에서

nitrofurantoin을 장기 복용한 군과 비슷한 결과를 나타냈는데, 1년간의 관찰기간 동안 13번의 세균뇨 에피소드만이 관찰되었으며, 이들의 반에서만 cephalosporin에 대한 저항성을 나타내었다.⁴⁴

5) Fosfomycin tromethamine

Fosfomycin tromethamine은 phosphonic 산 유도체로서 광범위 항생제 중 하나이다.⁴⁷ 이 항생제는 in vitro 실험에서 단순 방광염을 일으킬 수 있는 대부분의 세균 종에 대해 효과를 나타내며 *E. coli*와 *E. faecalis*로 인한 단순 방광염 치료제로 승인을 받았다.⁴⁸ Fosfomycin에 대한 내성률은 20년 이상 널리 사용되어 온 일본, 스페인, 독일, 프랑스, 브라질, 남아프리카 공화국 등지에서도 아직까지 매우 낮은 것으로 알려져 있다.^{49,50} 임상 연구에서도 수년간 fosfomycin이 사용되어 온 나라에서조차 fosfomycin에 대한 내성 균주 발현율이 3% 정도로 수년간 큰 변화가 없는 것으로 보고되고 있고,^{51,52} 교차 내성률도 거의 없는 것으로 알려져 있다.⁵³ 따라서, 항생제 내성이 문제되는 경우 사용해 볼 수 있는 항생제이다.

3. 재발성 요로감염에 대해 예방적 항생제를 사용할 때 주의할 사항

1) 항생제 내성

항생제 내성은 예방적 항생제를 사용하는 환자들에서 걱정거리 중 하나로, 특히 fluoroquinolone 계열 약과 같이 의학적으로 추후 다른 중요한 목적으로 사용되어야 할 약의 경우 항생제 내성 발생 가능성에 대한 우려가 높은 것이 사실이나, 재발성 요로감염 예방을 위해 사용되는 예방적 항생제가 이러한 내성 발생 전반에 어느 정도 기여하는지에 대해서는 아직 정확히 알려진 바가 없다.⁹

항생제의 예방적 효과는 환자의 회음부 균총에 집락 가능한 요로감염균에 대한 지속적인 감수성 유지와 약을 잘 챙겨먹는 환자의 순응도에 달려있다고 할 수 있다.^{21,54} Cefaclor 혹은 nitrofurantoin을 이용한 장기간의 예방적 항생제 요법과 관련된 연구에 따르면, 항생제에 감수성이 있는 균종이 균 배양검사에서 확인된 요로감염의 시작 바로 전, 대다수 환자들이 약을 복용하지 않았음이 보고되었다.⁴⁴ 따라서 환자에게 약물 복용에 대한 교육에도 관심을 두어야 한다. 질이나 직장 균을 수시로 확인하여 항생제에 저항성이 있는 균이 있는지를 확인하는 것은 예방적 항생제를 쓰는 동안 발생할 수 있는 돌발 감염을 예측하는 데 도움이 된다고 입증되지 않았다.⁵⁴ 요로감염 예방을 위해 사용되는 항생제에 저항성을 가진 요로 감염원의 등장이 흔한 일은 아니지만,^{18,21,54} 몇몇 연구들에서는 이러한 예들이 보고된 바 있다. 한 연구에서는 성교 후 복용 혹은 매일 요법으로 ciprofloxacin을 이용한 예방적 항생제 시험을

진행하였는데, 매일 요법을 3개월간 시행받았던 62명 중 5명에서 요로감염이 발생하였으며, 그 중 두 명에서는 ciprofloxacin에 저항성 있는 균이 동정되었다.³¹ 비슷한 예로, TMP-SMX를 장기간에 걸쳐 예방적 항생제로 사용한 연구에서도 TMP-SMX에 저항성 있는 요로감염이 나타났으며, 질과 직장 부근에 집락하고 있던 균들 역시 TMP-SMX에 저항성을 나타낸 것으로 보고된 바 있다.¹⁷

2) 피임제

어떤 항생제들은 경구용 피임제의 효과를 저하시키는 것으로 알려져 있는데, 이는 경구용 피임약이 주로 장간 에스트로겐 재활용(enterohepatic recycling of estrogen) 기전에 관여하는 장내 상재균에 변화를 준다는 것 간 내 에스트로겐 대사를 촉진하는 등의 방법을 통해 방해하기 때문이다.⁹ 결과적으로 경구용 피임약 복용 시 에스트로겐 농도가 감소될 수 있으며, 이러한 영향을 주는 다른 약제들로는 rifampin, 일부 macrolide 계열, tetracycline 계열, metronidazole, 그리고 penicillin 계열 약들이 있다.⁹ 따라서, 경구용 피임제를 사용하면서 예방적 항생제를 복용해야 할 여성의 경우에는 반드시 예방적 항생제를 복용하는 동안 콘돔과 같은 이차적 피임 방법을 같이 사용할 것을 권장해야 한다.⁹

3) 항생제 관련 설사

요로감염 치료에 사용되는 대부분의 항생제는 *Clostridium difficile*로 인한 설사의 위험도를 증가시킬 수 있다.⁹ *C. difficile*은 항생제와 관련된 설사의 20% 정도에서 그 원인으로 추산되고 있고, 점차 주요한 원내 감염균으로 인식되고 있다.⁵⁵ 실제로 지난 수십 년간 *C. difficile*로 인한 설사의 유병률과 심각성이 눈에 띄게 증가하고 있는 것으로 알려져 있다.⁵⁶ 따라서, 요로감염 예방을 위해 항생제를 사용할 때에는 *C. difficile*로 인한 설사의 위험도가 증가될 수 있음을 환자와 충분히 상의해야 하며, 이전에 이러한 항생제 관련 설사의 과거력이 있는 환자의 경우에는 비항생제적인 예방방책을 권유해야 한다.⁹

결 론

예방적 항생제 요법은 재발성 요로감염이 자주 발생하는 여성에서 항생제 이외의 다른 방법을 사용할 수 없거나 효과가 불충분할 때에 고려해볼 만하다. 현재까지의 연구 결과를 보면, 예방적 항생제는 재발성 요로감염을 예방하는 데 있어 그 효과가 좋은 편이지만, 대체로 오랜 기간 사용해야 하기 때문에 항생제 내성 발생 등의 문제를 야기할 수 있다. 성교 후 예방적 항생제 사용이나 자가 진단/자가 치료 방법은 항생제 사용량을 줄일 수 있다는 측면에서 장점이 있지만, 적절한

상황에서 시행되어야 하며, 의사와 환자 간의 긴밀한 협조가 요구된다. 예방적 항생제의 사용 기간을 어느 정도로 할 것인가에 대해서는 아직까지 더 많은 연구가 필요하며, 장기간의 예방적 항생제 사용이 장이나 질 세균 총 내 다약제 내성균의 출현을 야기할 가능성 등에 대해서도 추가적인 연구가 필요하다. 또, 장기적으로 저 용량 예방적 항생제를 지속적으로 사용했을 때 나타날 수 있는 부작용에 대해서도 좀 더 많은 연구 데이터가 축적되어야 할 것이다.

CONFLICT OF INTEREST

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

REFERENCES

1. Foxman B. Recurring urinary tract infection: incidence and risk factors. Am J Public Health 1990;80:331-3.
2. Foxman B, Gillespie B, Koopman J, Zhang L, Palin K, Tallman P, et al. Risk factors for second urinary tract infection among college women. Am J Epidemiol 2000;151:1194-205.
3. Ikäheimo R, Siitonen A, Heiskanen T, Kärkkäinen U, Kuosmanen P, Lipponen P, et al. Recurrence of urinary tract infection in a primary care setting: analysis of a 1-year follow-up of 179 women. Clin Infect Dis 1996;22:91-9.
4. Kim ME. Recurrent cystitis. Korean J Urogenit Tract Infect Inflamm 2010;5:134-42.
5. Pfau A, Sacks T, Engelstein D. Recurrent urinary tract infections in premenopausal women: prophylaxis based on an understanding of the pathogenesis. J Urol 1983;129:1153-7.
6. Scholes D, Hooton TM, Roberts PL, Stapleton AE, Gupta K, Stamm WE. Risk factors for recurrent urinary tract infection in young women. J Infect Dis 2000;182:1177-82.
7. Scholes D, Hawn TR, Roberts PL, Li SS, Stapleton AE, Zhao LP, et al. Family history and risk of recurrent cystitis and pyelonephritis in women. J Urol 2010;184:564-9.
8. Raz R, Gennesin Y, Wasser J, Stoler Z, Rosenfeld S, Rottensterich E, et al. Recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. Clin Infect Dis 2000;30:152-6.
9. Lichtenberger P, Hooton TM. Antimicrobial prophylaxis in women with recurrent urinary tract infections. Int J Antimicrob Agents 2011;38(Suppl):36-41.
10. Stamm WE. Estrogens and urinary-tract infection. J Infect Dis 2007;195:623-4.
11. Mulvey MA, Schilling JD, Martinez JJ, Hultgren SJ. Bad bugs and beleaguered bladders: interplay between uropathogenic Escherichia coli and innate host defenses. Proc Natl Acad Sci U S A 2000;97:8829-35.
12. Rosen DA, Hooton TM, Stamm WE, Humphrey PA, Hultgren SJ.

- Detection of intracellular bacterial communities in human urinary tract infection. *PLoS Med* 2007;4:e329.
13. Cardozo L, Lose G, McClish D, Versi E, de Koning Gans H. A systematic review of estrogens for recurrent urinary tract infections: third report of the hormones and urogenital therapy (HUT) committee. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2001;12:15-20.
 14. Perrotta C, Aznar M, Mejia R, Albert X, Ng CW. Oestrogens for preventing recurrent urinary tract infection in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(2):CD005131.
 15. Albert X, Huertas I, Pereiró II, Sanfélix J, Gosálbes V, Perrotta C. Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(3):CD001209.
 16. Rudenko N, Dorofeyev A. Prevention of recurrent lower urinary tract infections by long-term administration of fosfomycin trometamol. Double blind, randomized, parallel group, placebo controlled study. *Arzneimittelforschung* 2005;55:420-7.
 17. Nicolle LE, Harding GK, Thomson M, Kennedy J, Urias B, Ronald AR. Efficacy of five years of continuous, low-dose trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis for urinary tract infection. *J Infect Dis* 1988;157:1239-42.
 18. Brumfitt W, Hamilton-Miller JM. Efficacy and safety profile of long-term nitrofurantoin in urinary infections: 18 years' experience. *J Antimicrob Chemother* 1998;42:363-71.
 19. Yoon H. Guidelines on the management of acute uncomplicated cystitis and recurrent urinary tract infections in women. *Korean J Urogenit Tract Infect Inflamm* 2008;3:264-75.
 20. Kraft JK, Stamey TA. The natural history of symptomatic recurrent bacteriuria in women. *Medicine (Baltimore)* 1977;56:55-60.
 21. Stamm WE, McKeivitt M, Roberts PL, White NJ. Natural history of recurrent urinary tract infections in women. *Rev Infect Dis* 1991;13:77-84.
 22. Nicolle LE, Ronald AR. Recurrent urinary tract infection in adult women: diagnosis and treatment. *Infect Dis Clin North Am* 1987;1:793-806.
 23. Harding GK, Ronald AR, Nicolle LE, Thomson MJ, Gray GJ. Long-term antimicrobial prophylaxis for recurrent urinary tract infection in women. *Rev Infect Dis* 1982;4:438-43.
 24. Chew LD, Fihn SD. Recurrent cystitis in nonpregnant women. *West J Med* 1999;170:274-7.
 25. Epp A, Laroche A, Lovatsis D, Walter JE, Easton W, Farrell SA, et al. Recurrent urinary tract infection. *J Obstet Gynaecol Can* 2010;32:1082-101.
 26. Pfau A, Sacks TG. Effective prophylaxis of recurrent urinary tract infections in premenopausal women by postcoital administration of cephalexin. *J Urol* 1989;142:1276-8.
 27. Pfau A, Sacks TG. Effective postcoital quinolone prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women. *J Urol* 1994;152:136-8.
 28. Pfau A, Sacks TG. Effective prophylaxis for recurrent urinary tract infections during pregnancy. *Clin Infect Dis* 1992;14:810-4.
 29. Nicolle LE, Harding GK, Thompson M, Kennedy J, Urias B, Ronald AR. Prospective, randomized, placebo-controlled trial of norfloxacin for the prophylaxis of recurrent urinary tract infection in women. *Antimicrob Agents Chemother* 1989;33:1032-5.
 30. Stapleton A, Latham RH, Johnson C, Stamm WE. Postcoital antimicrobial prophylaxis for recurrent urinary tract infection. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *JAMA* 1990;264:703-6.
 31. Melekos MD, Asbach HW, Gerharz E, Zarakovitis IE, Weingaertner K, Naber KG. Post-intercourse versus daily ciprofloxacin prophylaxis for recurrent urinary tract infections in premenopausal women. *J Urol* 1997;157:935-9.
 32. Wong ES, McKeivitt M, Running K, Counts GW, Turck M, Stamm WE. Management of recurrent urinary tract infections with patient-administered single-dose therapy. *Ann Intern Med* 1985;102:302-7.
 33. Schaeffer AJ, Stuppy BA. Efficacy and safety of self-start therapy in women with recurrent urinary tract infections. *J Urol* 1999;161:207-11.
 34. Mazzei T, Cassetta MI, Fallani S, Arrigucci S, Novelli A. Pharmacokinetic and pharmacodynamic aspects of antimicrobial agents for the treatment of uncomplicated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 2006;28(Suppl 1):S35-41.
 35. Gupta K, Sahm DF, Mayfield D, Stamm WE. Antimicrobial resistance among uropathogens that cause community-acquired urinary tract infections in women: a nationwide analysis. *Clin Infect Dis* 2001;33:89-94.
 36. Sahm DF, Thornsberry C, Mayfield DC, Jones ME, Karlowsky JA. Multidrug-resistant urinary tract isolates of *Escherichia coli*: prevalence and patient demographics in the United States in 2000. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:1402-6.
 37. Fadda G, Nicoletti G, Schito GC, Tempera G. Antimicrobial susceptibility patterns of contemporary pathogens from uncomplicated urinary tract infections isolated in a multicenter Italian survey: possible impact on guidelines. *J Chemother* 2005;17:251-7.
 38. Owens RC Jr, Ambrose PG. Torsades de pointes associated with fluoroquinolones. *Pharmacotherapy* 2002;22:663-8; discussion 668-72.
 39. Sode J, Obel N, Hallas J, Lassen A. Use of fluoroquinolone and risk of Achilles tendon rupture: a population-based cohort study. *Eur J Clin Pharmacol* 2007;63:499-503.
 40. van der Linden PD, Sturkenboom MC, Herings RM, Leufkens HG, Stricker BH. Fluoroquinolones and risk of Achilles tendon disorders: case-control study. *BMJ* 2002;324:1306-7.
 41. Corrao G, Zambon A, Bertù L, Mauri A, Paleari V, Rossi C, et al. Evidence of tendinitis provoked by fluoroquinolone treatment: a case-control study. *Drug Saf* 2006;29:889-96.
 42. Giamarellou H, Kolokythas E, Petrikos G, Gazis J, Aravantinos

- D, Sfrikakis P. Pharmacokinetics of three newer quinolones in pregnant and lactating women. *Am J Med* 1989;87:49S-51S.
43. Hooton TM, Winter C, Tiu F, Stamm WE. Randomized comparative trial and cost analysis of 3-day antimicrobial regimens for treatment of acute cystitis in women. *JAMA* 1995;273:41-5.
44. Brumfitt W, Hamilton-Miller JM. A comparative trial of low dose cefaclor and macrocrystalline nitrofurantoin in the prevention of recurrent urinary tract infection. *Infection* 1995;23:98-102.
45. Gower PE. The use of small doses of cephalexin (125 mg) in the management of recurrent urinary tract infection in women. *J Antimicrob Chemother* 1975;1(3 Suppl):93-8.
46. Kahlmeter G. Prevalence and antimicrobial susceptibility of pathogens in uncomplicated cystitis in Europe. The ECO.SENS study. *Int J Antimicrob Agents* 2003;22(Suppl 2):49-52.
47. Falagas ME, Giannopoulou KP, Kokolakis GN, Rafailidis PI. Fosfomycin: use beyond urinary tract and gastrointestinal infections. *Clin Infect Dis* 2008;46:1069-77.
48. Patel SS, Balfour JA, Bryson HM. Fosfomycin tromethamine. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy as a single-dose oral treatment for acute uncomplicated lower urinary tract infections. *Drugs* 1997;53:637-56.
49. Schito GC, Naber KG, Botto H, Palou J, Mazzei T, Gualco L, et al. The ARESC study: an international survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 2009;34:407-13.
50. Hayashi K. Other antibiotics. *Clin Orthop Relat Res* 1984:109-13.
51. Arca P, Reguera G, Hardisson C. Plasmid-encoded fosfomycin resistance in bacteria isolated from the urinary tract in a multicentre survey. *J Antimicrob Chemother* 1997;40:393-9.
52. Alós JI, García-Peña P, Tamayo J. Biological cost associated with fosfomycin resistance in *Escherichia coli* isolates from urinary tract infections. *Rev Esp Quimioter* 2007;20:211-5.
53. Kahlmeter G, Menday P. Cross-resistance and associated resistance in 2478 *Escherichia coli* isolates from the Pan-European ECO.SENS Project surveying the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections. *J Antimicrob Chemother* 2003;52:128-31.
54. Nicolle LE. Prophylaxis: recurrent urinary tract infection in women. *Infection* 1992;20(Suppl 3):S203-5; discussion S206-10.
55. Barbut F, Richard A, Hamadi K, Chomette V, Burghoffer B, Petit JC. Epidemiology of recurrences or reinfections of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *J Clin Microbiol* 2000;38:2386-8.
56. Blossom DB, McDonald LC. The challenges posed by reemerging *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2007;45:222-7.