

# 여성의 재발성 요로감염 예방

김백남

인제대학교 의과대학 내과학교실

## Prevention of Recurrent Urinary Tract Infections in Women

Urinary tract infection (UTI) is one of the most common bacterial infections affecting women. One in four of these women will develop a recurrence. Recurrent UTIs are common among otherwise healthy women with anatomically and physiologically normal urinary tracts. These conditions have a significant effect on their quality of life and have a considerable economic impact due to health care costs. This article will review risk factors predisposing pre- and postmenopausal women to recurrent UTIs, and discuss antimicrobial prophylaxis and other non-antimicrobial preventive measures, including modification of behavioral factors, estrogen, and cranberry products.

**Key Words:** Urinary tract infections, Cystitis, Pyelonephritis, Prevention and control, Anti-bacterial agents, Antibiotic prophylaxis, Recurrence

### 서론

요로감염은 여성에게 가장 흔한 세균감염 가운데 하나다. 여성의 40-50%는 평생 한번 이상 요로감염을 앓는다[1]. 해부학적으로 생리학적으로 요로계가 정상이더라도 젊은 여성에서 요로감염의 재발은 흔하다[2]. 여성에게 요로감염은 매년 12% 발생하며, 모든 여성의 절반은 32세까지 적어도 한번 요로감염을 앓는다[3]. 한번이라도 걸리면 요로감염 재발률이 증가한다[4]. 요로감염을 처음 앓은 미국 여자 대학생의 26.6%는 6개월 안에 재발하고 2.7%는 다시 감염된다[5]. 일차의료기관에서 보면, 55세 넘는 여성의 53%와 이보다 젊은 여성의 36%는 1년 안에 재발성 요로감염을 경험한다[4].

재발성 요로감염은 직전 요로감염이 해소된 후 연이어 발생하는, 증상이 있는 요로감염을 말한다[2]. 재발성 요로감염은 지난 12개월 동안 3회 이상 요로감염이 발생한 경우로 정의한다[6]. 일부 여성에게 재발성 요로감염은 심각한 고통일 뿐만 아니라 병원 방문과 입원, 진단, 치료에 비용이 든다. 그러므로 이들에게 적합한 예방대책이 필요하다. 이 고찰에서는 폐경 전 그리고 폐경 후 건강한 여성에서 단순 요로감염 재발에 대한 위험요인과 예방대책에 대하여 논하고자 한다.

Baek-Nam Kim

Department of Internal Medicine, Inje University  
College of Medicine, Busan, 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: October 3, 2012

Accepted: October 3, 2012

Correspondence to Baek-Nam Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, Inje University Sanggye-Paik Hospital, Nowon-gu, Seoul 139-707, Korea

Tel: +82-2-950-8863, Fax: +82-2-950-1955

E-mail: kimbn@paik.ac.kr

## 요로감염의 발병기전

여성에서 재발성 요로감염의 원인 병원체의 80%는 대장균이다. 건강한 사람에서 요로감염균은 대부분 대장의 정상군무리에서 기인한다. 요로감염균은 요도구 주위나 원위 요도에 정착하는 중간단계를 거쳐 요도를 통해 방광 안으로 들어간다[7]. 질에 있는 유산균은 요로감염균의 초기 정착 단계를 방해한다[8]. 이러한 모델은 여성에서 산발성 (sporadic) 요로감염이든 재발성 감염이든 똑같이 적용된다[2, 9].

요로감염의 시작은 요로감염균이 배뇨로 씻겨 내려가는 것을 극복하고 질이나 요로상피세포에 부착하는 것인데, 이에 가나털(fimbria)과 같은 독성인자가 관여한다. 그 가운데 1형 fimbriae는 거의 모든 요로감염 대장균에서 발견되며 신장에 대한 독성인자를 가지고 있지 않다. 끝부분에 있는 FimH adhesin를 매개로 방광의 요로상피세포와 결합한다[10]. P 혹은 Pap (pili associated with pyelonephritis) fimbriae는 신우신염을 일으킨 대장균에서 두드러지게 발견되는데, 적혈구의 P혈액형 항원이나 요로상피세포의 Gal-Gal수용체에 특이적으로 결합한다[11]. P fimbriae는 요로감염 대장균 중에서 신우신염균주의 91%, 방광염은 19%, 무증상 세균뇨 균주에서는 14% 발견되었으나 대장에 있는 대장균에는 7% 존재하였다[12].

동물실험에서 대장균은 숙주에게 있는 대규모 세균 병원소에 잠재할 수 있으며 나중에 재활성화되어 감염을 일으킬 수 있다. 급성 단순 방광염이 있는 여성의 중간뇨를 채취하여 연구한 결과 요로감염 대장균이 방광 상피에서 세포내에 집단(intracellular bacterial community)을 이루어 존재함을 확인하였다[13]. 이런 집단은 숙주의 면역반응기제나 항생제치료로부터 보호받았다가 나중에 재활성화되어 재발성 요로감염을 일으킬 수 있다[13]. 발병기전에 대해 더 자세한 것은 다른 문헌을 참고하기 바란다.

## 폐경 전 여성에서 재발성 요로감염의 위험요인

요로감염이 발생하는데 숙주의 유전적, 생물학적, 혹은 행동/습관 요소들이 작용한다(Table 1). 이 가운데 중요한 위험요인을 폐경 전후로 나누어 기술한다.

### 1. 성관계와 살정제

습관적 행동이 젊은 여성의 요로감염 발생과 강하게 연관 있다. 성관계와 살정제 사용(특히 막 사용과 함께)은 젊은 여성에서 산발성 요로감염의 발생 위험을 높이는, 가장 명확하게 연관 있는 위험요인이다[15]. 젊은 여성에서는 성관계나 살정제와 같은 산발성 요로감염의 위험요인이 재발성 요로감염의 위험요인이기도 하다[16]. 최근 시행된 대규모 사례대조군연구에서 다변량분석 결과 젊은 여성에게 생기는 재발성 요로감염의 행동 위험요인은 지난 1개월 동안 성관계 횟수(odds ratio [OR] 5.8; 95% confidence interval [CI] 3.1-10.6 for 4-8 episodes), 지난 1년 동안 살정제 사용(OR 1.8; 95% CI 1.1-2.9), 지난 1년 동안 새로운 사람과의 성관계(OR 1.9; 95% CI 1.2-3.2) 등이었다

[17].

성관계는 시간과 횟수 면에서 요로감염과 밀접하게 연관 있다[15, 17-20]. 성적으로 활발한 젊은 여성에서 방광염의 75-90%는 성관계에 기인하고, 감염 횟수는 성관계 횟수와 상관 있다[15, 17]. 성적으로 활발하지 않은 젊은 여성이 단순 요로감염에 걸리는 것은 드문 일이라고 한다[17, 21]. 성관계는 대장균의 요도주위 정착과 요도구에서 방광 안으로 재발성 요로감염균주의 이동을 촉진하는데 중요한 역할을 한다[18, 22, 23]. 젊은 여성에서 재발성 요로감염과 가장 강하게 연관된 위험요인은 성관계 횟수다. 성관계를 주3회 갖는 평균 24세 여자 대학생은 성관계를 갖지 않은 사람보다 요로감염의 위험이 2.6배 높았고 매일 갖는 사람은 9배 증가하였다[15]. 다른 역학연구에서 지난 1개월 동안 성관계 횟수가 4-8회인 경우 교차비는 5.8 (95% CI 3.1-10.6), 9회 이상은 10.3 (95% CI 5.8-18.3)으로 확인되었다[17]. 재발성 요로감염이 있는 폐경 전 여성에서 재발원인균주의 요도주위 정착, 세균뇨, 농뇨 등과 더불어 성관계 유병률은 재발 직전 몇 일 동안 급격히 증가함이 관찰되었다[24]. 이 연구에서 대장균에 의한 재발성 요로감염의 75%에서 성관계와 재발원인균주의 요도주위정착이 5일 안에 선행하였다.

살정제 사용도 요로감염의 주요한 행동 위험요인이다. 살정제는 질의 생태계를 바꾸어 재발 위험을 높인다[8]. 지난 1년 동안 살정제 사용은 젊은 여성에서 재발성 요로감염 발생과 의미 있게 연관 있었다[17]. 살정제 사용 횟수는 성관계 횟수와 무관하게 재발성 요로감염 횟수와 상관 있다[15, 17, 25]. 살정제로 표면처리된 콘돔을 사용하는 것만으로도 요로감염의 위험은 증가한다[26, 27]. Nonoxynol-9 살정제가 묻어있는 가로막도 요로감염을 유발하는 것으로 알려져 있으나[15], 가로막보다는 살정제가 더 요로감염과 연관 있다. 살정제 성분인

**Table 1.** Major Factors Predisposing Adult Women to Recurrent Urinary Tract Infections, As Related to Age [14]

Age group (years)	Factor
15-50	Sexual intercourse
	Diaphragm/spermicide
	Spermicide
	Antimicrobials
	Prior UTI
	Maternal history of UTI
	Childhood history of UTI
51-70	Nonsecretor status
	Lack of estrogen
	Incontinence
	Cystocele
	Postvoid residual urine
	Nonsecretor status
>70	Prior UTI
	Catheterization
	Incontinence
	Urogenital surgery
	Diminished mental status
Antimicrobials	

UTI, urinary tract infection

nonoxynol-9은 시험관내에서 유산균을 파괴하지만 대장균에는 별 다른 영향을 주지 않았다[28, 29]. 살정제는 그 자체로 또는 피임용 가로막과 같이 사용하는 경우 질의 유산균 수를 줄이고 대장균의 질 정착을 증가시킨다[15]. 살정제는 요도구 주위에 대장균의 집락화를 촉진하는데, 이런 집락화는 재발성 요로감염이 있는 여성에게 더 자주 생기고 더 오랜 기간 이루어지는 것으로 알려졌다[8, 30]. 하지만, 경구피임제 복용이나 콘돔 사용은 역학연구에서 요로감염의 위험요인으로 증명되지 않았다[19, 25].

## 2. 과거 항생제 사용

질의 정상 균무리에 영향을 미치는 항생제는 요로감염에 대한 감수성을 변화시킬 수 있다. 요로감염에 선행하는 결정적인 사건은 질 입구에 장내 균무리에서 기인한 요로감염균 특히 대장균의 정착이다[31]. 건강한 젊은 여성에서 질의 정상 균무리의 90%는 유산균으로 이루어졌는데, 이 세균은 과산화수소를 생산하여 요로감염균의 정착을 막는다[8, 31]. 한 사례대조군 연구를 보면, 재발성 요로감염 여성이 그렇지 않은 여성에 비해 질에서 대장균 정착이 흔하였으며(35% vs. 11%;  $P < 0.001$ ), 이런 위험은 과산화수소를 생산하는 유산균이 없는 재발성 요로감염 여성에서 훨씬 더 높았다(OR 4.0) [8].

정상적으로 유산균이 우세한 질 균무리가 과거 항생제 사용으로 변화가 생기면 요로감염균의 질내 정착이 촉진된다[32, 33]. 동물실험에서  $\beta$ -lactam계 항생제는 질의 균무리를 현저히 억제하고 대장균의 질내 정착 가능성을 높이는 반면, 질의 정상 균무리를 구성하는 미생물에 대한 항균력이 별로 없는 trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX)은 요도구 주위 혐기균 균무리에 대한 영향이 적었다[33]. 실제 요로감염 환자를 TMP-SMX이나 fluoroquinolone계 항생제(ofloxacin)로 치료하였을 때  $\beta$ -lactam계 항생제(amoxicillin, bacampicillin, cefadroxil)보다 치료 이후 요로감염균의 질내 정착이 적었다[34-36].

항생제 사용으로 모든 연령대 여성에서 요로감염 위험이 증가한다[34, 37, 38]. 젊은 여성 751명을 6개월 동안 추적한 결과 요로감염이 발생하기 이전 15-28일 사이 항생제를 사용한 경우 이전 3, 7 혹은 14일 동안 항생제를 사용한 군보다 요로감염 발생 위험이 2.57-5.83배 높았다[39]. 요로감염으로 과거 항생제치료를 받은 여성이나 다른 질환으로 항생제치료를 받은 여성도 요로감염 발생 위험이 증가한다[39].

## 3. 가족력

젊은 여성에서 습관과 상관 없는, 재발성 요로감염의 위험요인에는 첫 번째 요로감염 때 나이가 15세 미만인 경우(OR 3.9; 95% CI 1.9-8.0)와 어머니에게 요로감염 병력이 있는 경우(OR 2.3; 95% CI 1.5-3.7) 등이 있다[17]. 어린 나이에 첫 요로감염을 앓은 것과 어머니에게 요로감염 병력이 있다는 점은 상관관계 다음으로 재발성 요로감염과 강한 연관성을 나타낸 변수들이다[17]. 이런 소견은 유전적 요소가 재발성 요로감염이 있는 일부 젊은 여성에게 중요함을 시사한다.

오래 전부터 재발성 요로감염 발생에 유전적인 경향이 있다고 알려져 왔다. 재발성 방광염이 있는 여성에서 그러지 않은 여성에 비해 여

자 직계가족(어머니, 형제)이 요로감염을 경험할 가능성이 높았다[17, 40]. 18-49세 사이 폐경 전 여성 1,261명을 대상으로 요로감염의 가족력을 조사한 인구집단 기반 사례대조군연구에서 어머니에게 요로감염의 병력이 있는 경우 재발성 방광염(OR 2.5; 95% CI 1.9-3.4)과 재발성 신우신염(OR 3.3; 95% CI 2.4-4.5)의 발생 위험이 높았다[41]. 여자형제나 딸에게 요로감염이 있었을 때도 재발성 방광염(OR 각각 4.1, 2.6)과 재발성 신우신염(OR 각각 3.5, 2.9)의 위험이 증가하였다. 이 연구에서 친척 1명 혹은 2명 이상에게 요로감염 병력이 있는 경우 재발성 방광염의 교차비는 각각 3.1 (95% CI 2.1-4.7)과 5.0 (95% CI 3.1-8.1)이었고 재발성 신우신염의 교차비는 각각 3.3 (95% CI 2.2-5.0), 5.5 (95% CI 3.4-9.0)이었다.

## 4. 유전

### 1) 비분비자(nonsecretor)

비분비자는 ABH혈액형과 상관 없이 ABH혈액형 항원을 체액으로 분비하지 않는 것을 의미한다. 재발성 요로감염이 있는 여성은 ABH혈액형 항원을 분비하지 않는 사람일 가능성이 3-4배 높다[42-44]. 요로감염 원인 대장균은 이런 항원을 분비하지 않는 여성의 요로상피세포에 더 잘 부착한다[45]. 이는 비분비자의 질과 요로 상피세포는 분비자와 다르게 요로감염 원인 대장균에 더 잘 결합하는 당지질 수용체를 갖고 있기 때문이다[42]. 이러한 관점에서 비분비자의 표현형은 재발성 요로감염이 있는 여성에게 과하게 나타난다[42].

그러나 대규모 사례대조군연구에서 혈액형이나 비분비 여부는 젊은 여성에서 재발성 요로감염 발생과 아무 상관 없었다[17]. 상관관계와 살정제 노출이 더 중요한 젊은 여성에서 비분비 상태는 재발성 요로감염의 주요한 위험요인이 아님은 주목할 만하다[16]. 사실 비분비자는 폐경 전 여성보다 폐경 후 여성에게 더 중요한 재발성 요로감염 위험요인이다[46]. 다른 연구에서 비분비자 여부와 재발성 요로감염이 연관 있는 여성의 평균 연령은 학생층보다 높은 35세 이상이었다[43, 44].

### 2) Interleukin-8 수용체 결합

Interleukin-8 (IL-8)는 감염된 요로상피세포로 중성구 이동을 촉진하는 염증성 시토카인이다. 동물실험에서 IL-8의 수용체인 CXCR1이 없는 쥐는 신장에서 세균을 제거하지 못해 균혈증을 일으킨다[47]. 재발성 신우신염이 있는 소아의 중성구에서 CXCR1의 결합이 발견되었다[48].

## 5. 골반 구조

골반의 생김새도 일부 젊은 여성에서 재발성 요로감염 발생에 역할을 한다. 재발성 요로감염이 있는 여성 100명과 대조군 113명 사이 요도구에서 항문까지 거리, 배뇨 후 잔뇨량, 배뇨 특성 등에 차이가 있는지를 비교하였을 때[49], 요도구에서 항문까지 거리는 대조군에 비해 사례군이 현저히 짧았다(각각 4.8, 5.0 cm,  $P=0.03$ ). 살정제를 사용하지 않는 사람에서는 사례군의 요도구에서 항문까지 거리가 4.5 cm 미만일 가능성이 높았다(교차비 5.7, 95% CI 2.0-16.6,  $P=0.0013$ ). 살정

제 사용자에서는 그런 차이가 없었다. 사례군과 대조군 사이 요도의 길이, 배뇨 후 잔뇨량, 배뇨 특성(peak flow rate, time to peak flow) 등에는 차이가 없었다. 이런 연구결과는 골반의 해부학적인 차이가 일부 여성에게, 특히 요로감염의 외적인 위험요인이 없는 사람에게, 재발성 요로감염을 일으키는데 기여함을 시사한다.

## 6. 습관

최근 시행된 대규모 사례대조군연구에서 다변량분석 결과 그전 연구와 동일하게 젊은 여성에서 재발성 요로감염은 성관계 전후 배뇨 양상, 배뇨횟수, 소변 참기(delayed voiding), 배변 후 닦는 방향, 질세정, 탐폰 사용, 샤워나 욕조목욕, 속옷의 종류, 수분 섭취량, 카페인 등 음료 섭취, 체질량지수 등과 상관이 없었다[17]. 이 연구에서 피임 방법도 재발성 요로감염과 무관하였다. 자전거 타기와도 상관 없다[50].

요약하면, 폐경 전 여성에서 교정가능한 행동 위험요인은 가로막, 콘돔, 살정제 등의 사용과 성관계 횟수 등이다[17, 21, 25, 26, 50].

## 폐경 후 여성에서 재발성 요로감염의 위험요인

### 1. 에스트로겐 결핍

폐경 후 여성에서 발생하는 재발성 요로감염의 위험요인은 많이 연구되지 않았다. 폐경 후 여성은 여성호르몬 감소로 질의 정상 균무리에 변화가 생겨 요로감염의 위험이 증가한다. 폐경으로 에스트로겐이 줄면서 질 표피가 얇아지고 포도당 양이 감소한다. 이런 환경은 유산균의 생존에 적합하지 않아 결과적으로 유산균 수가 감소하고 질의 산도는 증가하게 된다[31]. 이에 따라 대장균과 같은 장내세균의 정착이 증가한다[46, 51]. 이런 여성이 재발성 요로감염을 많이 경험하게 된다[31]. 1999년 고찰에 의하면 폐경 후 여성에서 에스트로겐 결핍-비분비자, 폐경 전 요로감염 병력, 요실금, 방광탈출증, 배뇨 후 잔뇨 등과 마찬가지로-재발성 요로감염을 일으키는 중요한 요인이었다[14]. 그러나 사례대조군연구 결과 경구 에스트로겐 보충으로 요로감염 위험이 줄지는 않았다[52]. 코호트연구에서도 에스트로겐 경구와 질내 투여 모두 폐경 후 여성에게 요로감염 예방효과가 없었다[53].

### 2. 비뇨기과적 위험요인

폐경 후 여성에서 재발성 요로감염의 위험요인은 폐경 전 여성과 다르다. 폐경 전 여성에게 재발성 요로감염의 발생은 습관적 위험요인이 두드러진 반면, 폐경 후 여성은 방광 비우기에 영향을 미치는 기계적 혹은 생리적 위험요인이 더 중요하다[2]. 재발성 요로감염의 병력이 있는 건강한 폐경 후 여성 149명과 그렇지 않은 53명을 비교한 최근 사례대조군연구에서 요실금(41% vs. 9%;  $P<0.001$ ), 방광탈출증(19% vs. 0%;  $P<0.001$ ), 배뇨 후 잔뇨(28% vs. 2%  $P=0.00008$ ) 등 세 가지 비뇨기과적 요인들이 폐경 후 여성의 재발성 요로감염과 연관 있었다[46]. 이 연구에서 다변량분석 결과 폐경 후 재발성 요로감염과 강하게 연관 있는 위험요인은 요실금(OR 5.79; 95% CI 2.05-16.42), 폐경 전 요로감염 병력(OR 4.85; 95% CI 1.7-13.84), 비분비 상태(OR 2.9; 95% CI 1.28-

6.25) 등이었다[46].

폐경 후 여성에서 요실금은 요로감염 발생에 기여한다. 사례대조군 연구에서 만성 요실금은 일관성 있게 폐경 후 여성에서 요로감염과 연관이 있었다[46, 52, 54]. 요실금이 있거나 상당한 골반바닥탈출이 있거나 배뇨 후 잔뇨가 많은 폐경 후 여성은 재발성 요로감염의 발생위험이 높다[31]. 배뇨 후 잔뇨량을 측정하여 비교한 결과 폐경 후 여성에서 배뇨 후 잔뇨량이 50 mL가 넘는 경우는 독립적으로 재발성 요로감염의 위험요인이었다[55].

### 3. 요로감염 병력

전술한 바와 같이 폐경 전 요로감염 병력은 폐경 후 여성에게 재발성 요로감염의 위험요인인데[46], 다른 연구에서는 과거 요로감염 병력이 있거나[54] 과거 6회 이상 요로감염을 앓은[53] 경우도 폐경 후 여성에서 요로감염의 위험이 증가하였다.

### 4. 성생활

성생활은 폐경 후 여성[53] 혹은 40-65세 사이 여성[54]에서 요로감염 발생과 연관이 없었다. 대조적으로 다른 역학연구에서는 최근 성관계는 젊은 여성과 마찬가지로 폐경 후 여성에서도 요로감염 발생과 연관 있다고 한다[52, 56].

## 재발성 요로감염의 예방

### 1. 항생제 예방요법

요로감염이 반복적으로 생기는 여성에게 삶의 질 향상을 위하여 항생제 예방요법을 고려할 수 있다. 항생제 예방요법은 12개월 동안 3회 이상 혹은 6개월 동안 2회 이상 요로감염이 생긴 여성 가운데 다른 예방대책이 효과가 없을 때로 제한해야 한다[57]. 유럽비뇨기과 학회는 2011년 지침에서 다른 예방책이 실패한 경우 항생제 예방요법을 권하고 있다[58]. 항생제 예방요법은 지속항생제예방(continuous antimicrobial prophylaxis), 성관계 후 예방(post-coital prophylaxis), 자가치료(patient-administered self-treatment) 등 세 가지 전략이 있다[59]. 연2회 이하 발생하는 경우 자가치료가 유용하고, 연3회 이상 재발하는 사람에게는 지속항생제예방 혹은 성관계 후 예방이 좋다[60]. 항생제는 지역사회 내성 현황, 부작용, 가격 등을 고려하여 선택한다(Table 2).

#### 1) 지속항생제예방

자주 앓는 경우, 성관계가 잦은 경우, 혹은 재발이 시간적으로 성관계와 무관한 경우 지속적인 예방요법(매일, 주3회, 매주가)이 낫다[63]. 요로감염을 예방한다는 목적을 달성하면서 항생제 노출을 최소화할 수 있다면 투여횟수는 환자의 반응에 따라 조정할 수 있다. 그러나 감염률은 예방요법이 시행되는 기간 동안만 감소하며 항생제를 끊으면 기저수준으로 되돌아간다. 항생제 예방을 시작하기 전에 이전 요로감염의 치료 1-2주 후 요배양검사로 박멸을 확인해야 한다[63].

재발성 요로감염이 있는 여성에게 매일 저용량 항생제로 예방요법

**Table 2.** Antimicrobial Prophylaxis for Recurrent Urinary Tract Infections [2, 62]

Antimicrobial agent	Continuous prophylaxis (daily dosage) <sup>a</sup>	Postcoital prophylaxis (one-time dose) <sup>b</sup>	Acute self treatment
Cephalexin	125 to 250 mg	250 mg	-
Ciprofloxacin	125 mg	125 mg	250 mg bid for 3 days
Nitrofurantoin	50 to 100 mg	50 to 100 mg	-
Norfloxacin	200 mg	200 mg	200 mg bid for 3 days
Trimethoprim	100 mg	100 mg	-
Trimethoprim/sulfamethoxazole	40/200 mg	40/200 to 80/400 mg	160/800 mg bid for 3 days

<sup>a</sup>Typically taken at night [2].<sup>b</sup>Taken within 2 hours of intercourse [2, 61].

을 시행하는 경우 95% 재발을 막을 수 있다[64]. 430명 여성 10개 임상시험을 분석한 최근 Cochrane 체계고찰에서는 재발성 요로감염이 있는 폐경 전후 여성에서 지속항생제예방은 임상적 그리고 미생물학적 재발을 줄이는 데 효과적이었다[63]. 이 체계분석에는 성관계 후 예방에 대한 임상시험이 1개[65] 포함되었다. 고찰 결과에 따르면 지속항생제예방군에서 임상적 재발은 0-0.27회/환자-년인 반면 대조군은 1.12-3.6회/환자-년이었다. 지속항생제예방군에서 임상적 재발의 비교위험도는 0.15 (95% CI 0.08-0.28)로 증상이 있는 재발성 요로감염 1건을 예방하는데 필요한 숫자는 2.2 (95% CI 1.80-2.80)이었다. 미생물학적 재발은 각각 0-0.9회/환자-년, 0.8-3.6회/환자-년으로 지속항생제예방군에서 훨씬 낮았다. 미생물학적 재발의 비교위험도는 0.21 (95% CI 0.13-0.34)로 미생물학적 재발 1건을 예방하는데 필요한 숫자는 1.85 (95% CI 1.60-2.20)이었다. 임상시험에 fluoroquinolones (norfloxacin, ciprofloxacin, pefloxacin), cephalosporins (cephalexin, cefaclor), TMP, SMX, nitrofurantoin 등의 항생제가 사용되었으나 특정 약제가 더 우수하지는 않았다[63]. 저용량 TMP-SMX (40/200 mg) 매주 3회 복용의 경우 요로감염 발생률은 0.2회/환자-년 미만이었다[9, 16].

지속항생제예방군에서 치료를 중단할 정도의 중증 부작용에 대한 비교위험도는 1.58 (95% CI 0.47-5.28)이었고 피부발진과 심한 구역이 가장 흔하였다. 그 외 덜 심한 부작용 발생의 비교위험도는 1.78 (95% CI 1.06-3.00)이었고 질/구강 칸디다증, 소화장애 등이 발생하였다[63]. 항생제예방요법에 가장 적합한 약제가 무엇인지는 알려지지 않았으므로 알레르기, 과거 항생제 감수성, 지역사회 내성양상, 가격, 부작용 등을 고려하여 항생제를 선택한다[63]. 환자는 예방요법을 시작하기 전에 흔한 부작용에 대하여 이해해야 하고 모든 항생제에 드물지만 중증 부작용이 있음을 알아야 한다[66].

6-12개월 지속예방요법으로 요로감염 발생률을 예방기간 동안 줄일 수 있으나[63], 이 기간보다 더 오래 투여해야 할지 말지에 대해 분명한 증거는 아직 없다. 중단 후 요로감염 발생률은 6개월과 12개월 예방요법 사이에 차이가 없었다[63]. 일부 전문가는 재발성 증상성 감염이 있는 환자에게 더 오래(2-5년) 예방요법을 권하기도 한다. 저용량 TMP-SMX을 5년까지 시도한 바는 있다[67]. 예방요법 기간은 증상의 중증도와 환자의 선호에 따라 결정한다. 6개월 예방요법 후에는 항생제 중지 후 생기는 재감염에 대한 관찰기간을 갖도록 권한다[2]. 환자가 오래 항생제 예방요법을 받기를 원하면 장기투여에 따른 안전성 자료가 없음을 충고해야 하고 중증 부작용 발생의 위험과 내성균에 의한 돌발

(breakthrough)감염이 적게나마 있음을 알려야 한다[66].

이런 항생제 예방요법으로 재발성 요로감염의 자연경과가 수정되는 것은 아니므로 예방요법을 종료하면 요로감염 발생률이 이전 상태로 되돌아간다. 항생제 예방요법을 중단한 지 3-4개월 안에 약 60% 여성에서 재발감염을 예상할 수 있다[68]. 예방요법 중지 후 재발성 감염의 양상과 횟수가 예방요법 이전상태로 돌아온다면 예방요법을 6-12개월 다시 시도할 수 있다[31].

## 2) 성관계 후 항생제예방

성관계 후 항생제 예방요법은 시간적으로 요로감염 발생이 성관계와 연관 있는 여성에게 사용한다[31]. 1년에 3-4회 요로감염을 앓는 여성에게 효율적이다. 이중맹검 위약대조군 무작위시험에서 지난 1년 동안 배양으로 증명된 요로감염이 2회 이상 있는 여성이 TMP-SMX 40/200 mg을 성관계 후 복용하여 감염률은 환자-년 당 0.3회이었으나 대조군은 3.6회로 92% 요로감염이 감소하였다[65]. 이 연구에서 미생물학적 재발의 비교위험도는 0.15 (95% CI 0.04-0.58)이었다. 부작용은 드물고 사소한 것이었다. 나중에 ciprofloxacin을 이용하여 시행된 무작위 대조시험에서 성관계 후 복용한 것이나 매일 복용하는 것이나 예방효과에 차이는 없었다[69]. 추가적인 비대조시험에서도 다른 전략의 항생제 예방요법과 비교하여 효과에 차이가 없었다[2].

TMP-SMX을 견디지 못하거나 내성이면 nitrofurantoin이나 fluoroquinolone계 항생제 등을 TMP-SMX만큼 효과적으로 사용할 수 있다. 그러나 아직 성관계 후 예방요법과 관련된 임상 증거는 충분하지 않다[65]. 특히 fluoroquinolone계 항생제는 매우 효과적이거나 일반적으로는 권장되지 않으므로, 임신 가능성을 고려하고 태아에 대한 위험과 이득을 따져 결정한다. 이는 다른 전략의 항생제 예방요법에서도 고려해야 할 요소다. 성관계 후 항생제 예방요법을 시작하기 전에 요배양 검사로 세균뇨가 없음을 확인해야 한다[57]. 성관계 후 예방요법은 성관계 2시간 안에 복용해야 비용과 부작용을 줄일 수 있다[70]. 12개월 이상 임상시험이 시행되지 않았으며, 현재 복용기간이나 복용횟수에 관한 권고안은 아직 없다[63]. 성관계 횟수에 달렸지만, 성관계 후 예방요법은 항생제 사용량이 다른 예방법보다 적다.

## 3) 자가치료

엄밀하게 예방책은 아니나 일부 여성에게 도움이 된다. 성관계와 무관하게 단순 요로감염이 재발하는 여성에게 환자시작(주도)치료가 적합하다. 이 방법은 1년에 두세 번 재발하는 경우 유용하다[31]. 장점은

예방 항생제 장기 복용을 피한다는 점이다. 이 예방법은 확실하게 증명된 재발성 요로감염의 병력이 있고 동기가 있으며 의사의 지시를 잘 따르고 의료진과 협조적인 여성에 국한해야 한다[2]. 증상으로 요로감염 시작을 인지할 수 있는 여성에게 적용한다[71-73]. 자가진단과 요배양 사이 86-91% 일치율을 보이므로 요로감염을 자가로 진단하고 치료하는 경우 요배양은 불필요하다[74]. 해당 여성에게는 3일분의 치료 항생제를 제공한다[70]. 증상이 시작되면 환자 주도로 항생제 복용을 시작한다. 48시간 안에 증상이 호전되지 않으면 병원에 오도록 한다[74]. 주기적인 요배양으로 요로감염 존재와 항생제감수성을 확인해야 한다[57]. 한편, 항생제 1회 복용은 지속항생제예방보다 재발 예방에 덜 효과적이다[73]. 이 임상시험에서 TMP-SMX 1회 복용으로 방광염 발생 횟수는 2.2환자-년이었으나 지속항생제예방은 0.2환자-년이었다 ( $P < 0.001$ ).

## 2. 에스트로겐 크림

에스트로겐 결핍은 요로감염 위험 증가와 연관 있는바 에스트로겐 투여로 폐경 후 여성에서 재발성 요로감염의 위험을 줄일 수 있다[75]. 에스트로겐 치료는 질 상피에서 유산균의 증식을 촉진하여 폐경 전처럼 산도를 낮추고 장내세균의 질 정착을 억제한다.

폐경 후 여성 93명을 대상으로 한 이중맹검무작위대조시험에서 질내 에스트로겐 투여군은 요로감염 발생률이 0.5회/환자-년로 위약의 5.9회/환자-년( $P=0.001$ )에 비해 요로감염 발생이 현저히 줄었다[75]. Cochrane 체계고찰에 사용된 2개 무작위시험 결과 에스트로겐 치료군에서 증상성 요로감염의 비교위험도는 각각 0.25 (95% CI 0.13-0.50) [75], 0.64 (95% CI 0.47-0.86) [51]로 요로감염 발생이 줄었다[76]. 두 군 모두 치료 전 질 배양에서 유산균은 배양되지 않았으나 1개월 후 에스트로겐 치료군에서는 61% 다시 나타났으나 위약군은 아무도 배양되지 않았다( $P=0.001$ ). 마찬가지로 질의 산도는 평균 5.5에서 3.6으로 낮아졌으나 위약군은 변화가 없었다. 질내 에스트로겐과 항생제예방요법의 효과를 비교한 시험은 연구 이질성 때문에 분석에 사용할 수 없었다[76].

에스트로겐 치료 반응은 에스트로겐 종류와 치료기간에 따라 다양하였다. 에스트로겐은 화합물 자체보다는 투여경로가 더 중요하다[77]. 에스트로겐 경구 투여는 위약과 비교하여 요로감염을 줄이지 못하였다[76]. 마찬가지로 호르몬대체요법은 요로감염 발생에 영향을 미치지 않았다[78]. 국소 크림과 달리, 페서리 형태는 저용량 항생제 예방만큼 효과적이지는 않았다[76].

질내 에스트로겐 투여로 생기는 부작용에는 유방 압통, 질 출혈, 비생리적인 분비물, 질의 화끈거림과 가려움증 등이 있다[70]. 에스트로겐 질내 투여는 에스트로겐과 연관된 자궁내막암 발생을 염려할 필요가 없다[79]. 임상시험에 사용된 에스트로겐 투여방법은 2주 동안 크림 0.5 mg을 질내에 매일 바른 후 8개월 동안 매주 2회 바르는 것이었다[75]. 에스트로겐 치료는 폐경 후 여성에게 특히 다제내성균 감염으로 항생제 선택과 효과에 제한이 있거나 증상이 위축성 질염과 연관된 경우 적응증이 된다[46]. 그러나 신체활동에 제약이 있는 여성(치매나 중풍 등)은 스스로 바르기 어렵겠고 일부 여성은 질내 적용에 거부감

이 있을 것 같다. 요약하면, 질내 국소 에스트로겐은 폐경 후 여성에게 요로감염 재발을 줄이나 일부 여성에만 효과가 있는 것 같고 지속항생제예방만큼 효과적이지는 않다.

## 3. 크랜베리

요로상피에 부착하지 않고는 세균이 요로계 점막 표면을 감염시킬 수 없다. 크랜베리는 세균 특히 대장균이 요로상피세포에 부착되는 과정을 막는다[80, 81]. 크랜베리의 proanthocyanidin이라는 탄닌 성분이 요로감염을 일으키는 P fimbriated 대장균이 요로상피세포에 부착하는 것을 억제한다[82]. 크랜베리 생산품은 이러한 기전으로 증상성 방광염의 재발을 줄이는 것으로 알려졌다. Proanthocyanidin은 크랜베리, 블루베리, 링곤베리 주스에서 발견되나 자몽, 오렌지, 구아바, 망고, 파인애플 주스에서는 발견되지 않았다[83]. 많은 주스가 type 1 fimbriated *E. coli*의 부착을 억제하는 것으로 알려졌으나 P fimbriated 대장균에 대한 효과는 블루베리와 크랜베리 주스가 유일하다[81, 83]. 과거 생각했던 것과 달리, 크랜베리 주스는 소변의 산도를 변경시키지는 않는다[84]. 크랜베리 주스의 항부착(antiadherent) 효과는 섭취 2시간 후부터 시작되어 10시간까지 지속된다고 한다[85].

2008년 Cochrane 체계고찰에 따르면 크랜베리는 12개월 치료기간 동안 유의하게 요로감염 발생을 줄였다[86]. 4개 무작위대조시험의 메타분석 결과 크랜베리 생산품은 위약에 비해 요로감염 발생률을 낮추었다(RR 0.66; 95% CI 0.47-0.92). 크랜베리 생산품(주스, 알약) 혹은 링곤베리 주스를 매일 섭취하면 재발성 요로감염-항생제 사용은 90-95% 줄이는데-약 30% 줄인다[87, 88]. 그러나 2011년 발표된 다른 무작위대조시험(n=319)에서는 여자 대학생에서 크랜베리 주스 4테일 240 mL 하루 2회 섭취가 위약에 비해 요로감염 재발률이 오히려 약간 높았다(20.0% vs. 14.0%) [89].

2012년 새로운 체계고찰과 메타분석에 따르면 크랜베리 추출물 복용자에서 재발성 요로감염의 비교위험도는-분석된 연구 사이 중등도의 통계적 이질성을 감안하고-위약군과 비교하면 0.62 (95% CI 0.49-0.80)로 2008년 Cochrane 체계고찰 결과와 비슷하였다[90]. 하위 그룹분석 결과 크랜베리 추출물은 다른 인구집단보다는 재발성 요로감염 있는 여성(RR 0.53; 95% CI 0.33-0.83), 여성 인구집단(RR 0.49; 95% CI 0.34-0.73), 18세 이상보다는 18세 미만 소아(RR 0.33; 95% CI 0.16-0.69), 크랜베리 알약이나 캡슐약보다는 주스를 복용한 경우(RR 0.47; 95% CI 0.30-0.72), 하루 1회 복용한 것보다는 2회 이상 복용한 경우(RR 0.58; 95% CI 0.40-0.84) 등에 효과적이었다. 한편, 최근 무작위시험에서도 크랜베리 주스가 위약에 비해 폐경 전 여성 176명에서 재발성 요로감염 발생을 줄이고(adjusted hazard ratio 0.68; 95% CI 0.33-1.39;  $P=0.29$ ) 소변에서 P형 fimbria가 있는 대장균을 감소시키는(43.5% vs. 80.0%;  $P=0.07$ ) 것으로 밝혀졌다[91]. 그러나 연구자들은 표본수가 충분하지 않아 통계적 검정력은 떨어진다고 지적하였다.

크랜베리 생산품은 항생제요법보다는 요로감염 예방 효과가 떨어진다고 한다. 45세 이상 여성 137명을 대상으로 크랜베리 추출물(하루 500 mg)과 trimethoprim (하루 100 mg)의 예방효과를 비교한 무작위

대조시험에서 크랜베리균의 비교위험도는 1.616 (95% CI 0.93-2.79;  $p=0.084$ )로 항생제균은 크랜베리균에 비해 제한적인 이득이 있었으나 부작용이 더 많았다[92]. 크랜베리 캡슐(500 mg 하루 2회)과 TMP-SMX (480 mg 매일 1회)를 비교한 다른 무작위 시험에서 연구기간 중 한 번이라도 증상성 요로감염이 생긴 사람의 비율이 각각 78.2%, 71.1%로 폐경 전 여성에서 재발성 요로감염을 예방하는데 크랜베리보다 항생제가 더 효과적이었다[93]. 치료 1개월 후 무증상 세균뇨의 대장균 균주가 크랜베리균은 28.1% 항생제균은 90.5%가 TMP-SMX에 내성이었다.

크랜베리는 노인(남녀 모두)보다는 특히 성적으로 활발한 여성에서 재발성 요로감염을 예방하는 데 도움이 된다[86]. 크랜베리 섭취는 노인에서 세균뇨를 예방하기는 한다[94]. 그러나 신경인성 방광이 있는 사람에게는 도움이 되는 것 같지 않았다[86]. 무작위 대조시험에서 16 주 이상 임신여성에서 매일 크랜베리 주스 섭취는 크랜베리는 증상성 요로감염과 무증상세균뇨를 줄이는데 효과적이었다. 임신부에서 순응도가 떨어져 이러한 효과는 감소하는 것으로 추정되었다[95].

크랜베리 주스 자체는 산도가 너무 낮아 그대로 마실 수 없어서 감미료와 물, 비타민C와 혼합하여 크랜베리 주스 카테일 형태로 판매되고 있다[94]. 알약과 캡슐약 형태도 있다. 그러나 요로감염 예방에 효과적인 섭취 용량이나 농도, 기간에 대한 분명한 증거가 없다[96]. 가장 많이 연구된 형태는 크랜베리 주스 카테일로 여기엔 순수 크랜베리 주스가 25% 들어 있다. 주스는 하루 4-32 oz (약 120-950 mL)를 3회로 나누어 식사와 함께 섭취하고 알약은 하루 600 mg에서 1200 mg 이상을 2회 혹은 3회로 나누어 복용한다[97]. 소규모 연구에 의하면 크랜베리 주스 하루 150-750 mL (혹은 이와 동등한 농도) 복용이 재발성 요로감염 예방에 효과적이었다[87, 98]. Proanthocyanidin이 36 mg 들어 있는 크랜베리 주스 카테일 300 mL을 매일 마시면 임상적으로 세균뇨와 농도를 줄일 수 있는데[84], 최근 시험관내 연구에서는 proanthocyanidin이 72 mg 들어있는 정도를 매일 섭취해야 요로에서 세균의 부착과 병독성을 억제할 수 있다고 한다[99]. 2012년 메타분석에 포함된 2개 임상시험에서는 proanthocyanidin을 하루 72 mg 이상 복용한다고 하여 예방효과가 나타나는 것은 아니었다[89, 95]. 부작용에는 소화장애, 체중증가(과도한 칼로리 섭취), 잠재적인 약물 상호작용(flavonoid가 cytochrome P450 효소를 억제) 등이 있다[97]. 앞의 부작용과 더불어 다른 여러 이유로 임상시험에서 중도탈락률이 최대 55%에 달하였다. 비용도 꽤 든다는 점을 고려하면 크랜베리는 장기간 복용에 적합한 예방대책은 아니다[100].

2008년 Cochrane 체계고찰에 포함된 임상연구 디자인에 이질성이 있고 적합한 용량과 제형에 대한 합의가 없다는 점 때문에 미국에서는 요로감염 예방에 크랜베리를 권하지 않는 것 같다[97]. 2012년 미국의 사협회가 권하는 요로감염 예방수칙에도 크랜베리는 빠져 있다[101]. 한편, 유럽비뇨기과학회는 2011년 지침에서 크랜베리를 시도하는 경우 하루 proanthocyanidin 36 mg 이상 복용을 권하고 있다[58].

가임기 여성에서 요로감염 예방에 기여하는 식이를 분석한 역학연구 결과 베리 주스 같은 신선한 주스 혹은 정장세균을 함유한 발효된 유제품 섭취로 요로감염을 예방할 수 있다고 한다[102]. 이에 반해, 커

피, 차, 청량음료 섭취뿐만 아니라 비타민 복용 혹은 하루 수분 섭취량 등은 요로감염 예방과 상관이 없었다. 이외에도 요로감염 치료와 예방에 사용되는 천연물의 종류는 많지만 아직 과학적 연구는 부족하다[103].

#### 4. 성생활과 피임

젊은 여성에서 성생활이나 살정제 사용 등을 포함한, 수정 가능한 요로감염 위험인자에 대해 상담이 필요하겠다[15, 17, 27, 104]. 젊은 여성에서 재발성 요로감염과 가장 강하게 연관된 위험요인이 성관계이고 기본적으로 성적으로 활발한 인구집단일지라도 대장균에 의한 재발성 요로감염 이전에 성관계가 늘 선행하는 것도 아니고 성관계가 항상 재발성 요로감염을 초래하지도 않는다[24]. 그러므로 성적으로 활발한 여성에서 요로감염의 재발을 예방하기 위해 막연하게 금욕을 권하는 것은 합리적이지 않아 보인다. 살정제가 포함된 피임법을 사용하는 여성에게는 가로막과 살정제 대신 다른 피임법을 권한다[60, 105-106].

#### 5. 행동 수정

마시는 물의 양을 늘리면 방광에서 세균을 씻어 낼 수 있다고 믿어왔다. 병원균이 방광 벽에 붙어야 한다는 사실을 모르던 시절인 1965년 수학적 모델시험으로는 잔뇨량이 조금 있는 경우 빠른 증식 때문에 자주 소변을 보는 것으로는 세균들을 씻어 내기에 충분하지 않았다. 그보다는 이러한 치료로 소변에서 Tamm-Horsfall glycoprotein과 같은 항세균 물질들이 희석되어 감염 위험이 증가될지 모른다[50]. 수분 섭취량을 늘려 세균을 씻어 내리려는 노력은 대규모 전향연구에서 효과가 증명되지 않았다[15]. 대규모 연구에 따르면, 요로감염 병력이 있는 여성과 대조군을 비교하였을 때 하루 소변 보는 횟수, 수분 섭취량, 성관계와 배뇨 사이 시간간격 등에 차이가 없었다[19].

성관계 전후 요배양검사를 시행한 연구 결과 성관계 직후 일시적인 세균뇨가 종종 생기는 것이 확인되었다[23]. 후향적 사례대조군연구 결과 성관계 후 즉시 배뇨가 요로감염 예방에 도움이 되었으나[107] 나중에 시행된 대규모 전향연구에서는 그 효과가 확인되지 않았다[15]. 최근 체계고찰에서도 성관계 후 배뇨가 요로감염 예방에 도움이 된다고 증명한 대조시험 결과는 없었다[61]. 달리 해롭지도 않고 다른 예방책도 없어 재발성 요로감염을 예방에 도움이 될지 모른다는 기대 때문에 성관계 후 배뇨는 성관계와 요로감염 사이 연관 관계가 있는 여성에게 권고사항으로 남아 있다.

#### 6. 프로바이오틱스(probiotics)

프로바이오틱스는 질과 방광에 병원성 세균이 정착하는 것을 막을 수 있다. 유산균이 폐경 전 건강한 여성의 비뇨생식기 균무리에 우세하기 때문에 요로감염균이 우세한 비뇨생식기 균무리를 유산균으로 되돌리면 요로감염을 예방할 수 있을 것으로 보고 있다. 유산균은 질에 있는 농도에서 많은 미생물에 독성을 나타내는 젖산, bacteriocin, 과산화수소 등의 항균물질을 생산한다[108]. 게다가 유산균은 세포 표면에 요로감염균의 부착을 막는 biosurfactant를 생산하여 선천면역

반응을 비특이적으로 증강시키는데 기여한다[108, 109]. 요로감염 예방 연구에 사용된 유산균 중에서 *Lactobacillus rhamnosus* GR-1과 *L. reuteri* RC-14 (과거에 *L. fermentum* RC-14)이 가장 효과적인 균주다[110]. *L. caseishirota*와 *L. crispatus* CTV-05도 일부 연구에서 효과가 있었다. *L. rhamnosus* GG는 요로감염 예방에 효과가 없다. 지금까지 연구 결과로는 프로바이오틱스는 여성에게 재발성 요로감염 예방에 이득이 있을 것으로 보인다[110]. 프로바이오틱스는 안전성 면에서도 문제 없다. 그러나 프로바이오틱스가 이 적응증으로 널리 사용되려면 효과가 확실하게 증명되는 무작위대조시험이 필요하다[110].

질좌약으로 유산균이 재발성 요로감염 예방에 시험되었다. 오래 전 무작위 위약대조군시험에 의하면 폐경 전 여성에게 *L. rhamnosus* 질좌약을 26주 동안 주2회 적용한 결과 6개월 동안 증상성 요로감염 발생률(0.21/월)이 대조군(0.15/월)과 차이가 나지 않았다[111]. 게다가 치료군은 요도구 주위에서 유산균이 더 잘 발견되지도 않았다. 하지만, *L. crispatus* GAI 98332가 들어 있는 질좌약을 재발성 요로감염 있는 여성 9명에게 12개월 적용한 예비연구에서 요로감염 재발이  $5.0 \pm 1.6$  회/년에서  $1.3 \pm 1.2$  회/년으로( $P=0.0007$ )로 줄었다[112]. 폐경 전 여성에게 10주 동안 매주 1회 *L. crispatus* 질좌약을 적용한 제2상 임상시험( $n=100$ ) 결과 요로감염 재발은 15% 위약 대조군은 27%로 비교위험도는 0.5 (95% CI 0.2-1.2)이었다[113]. 치료군에서는 질내 *L. crispatus*의 정착이 많은 경우 요로감염 재발이 의미 있게 감소하였다. 폐경 전 여성에게 5일 동안 매일 *L. crispatus* 질좌약을 사용한 제1상 임상시험( $n=30$ ) 결과 심한 부작용은 없었으나 질 분비물이나 가려움증을 호소하였다[114]. 다른 임상시험에서도 유산균 질내 투여의 가장 흔한 부작용은 질 분비물이나 가려움증, 중등도 보통 등이었다[113].

경구 프로바이오틱스로 요로감염 위험을 줄이려면 유산균이 위장관과 비효생식기에 정착해야 한다. 실제로 사람에서 유산균을 경구로 투여하여 질로 전달됨이 확인되었다[115]. 재발성 진균질염, 세균질염, 요로감염 병력 있는 여성 10명에게 *L. rhamnosus* GR-1와 *L. reuteri* RC-14를 하루 2회 14일 동안 복용하였는데 치료 1주 안에 그들의 질에서 발견되었다. 그러나 149명 여성에서 *L. rhamnosus* GG 요거트 100 mL 1년 동안 주5일 복용을 크랜베리-링곤베리 주스 100 mL 6개월 매일 복용과 비교하였을 때 유산균군은 6개월 후 증상성 요로감염의 재발률이 39%로 예방효과가 전혀 없었으나 크랜베리-링곤베리 주스군은 대조군과 재발(각각 8%, 36%;  $P=0.023$ )에 차이가 났다[87]. 다른 무작위연구에서 재발성 요로감염이 있는 폐경 후 여성 252명에게 *L. rhamnosus* GR-1과 *L. reuteri* RC-14 하루 2회 12개월 경구 투여와 TMP-SMX 예방요법을 비교하였을 때 치료의향분석(intention-to-treat analysis) 결과 12개월 예방요법 후 증상성 요로감염은 각각 3.3, 2.9건 발생하였고 치료법 사이 차이는 연 0.4건(95% CI -0.4 to 1.5)으로 비열등성 기준에 충족되지 않았다[116]. 각각 79.1%, 69.3% 환자에게서 증상성 요로감염이 적어도 한번 발생하였다.

아직까지는 재발성 요로감염 예방에 프로바이오틱스를 이용한 임상시험의 표본수도 적고 투여법이 확립되지 않았으며 결과도 상충되고 결정적이지 않아 대규모 임상시험이 더 시행되어야 한다고 한다[117, 118]. 유럽비뇨기과학회는 2011년 지침에서 프로바이오틱스도 사용

가능하나 예방효과가 있는 유산균 균주가 유럽에서 상용화되지 않았다고 한다[58]. 그러나 맨 나중에 시행된 임상시험 결과를 고려하면 요로감염 예방에 프로바이오틱스 사용은 권할만하지 않다.

## 7. 면역강화 예방(immunoactive prophylaxis)

요로감염 세균을 죽여 만든 용해물(lysate)을 투여하면 재발성 요로감염에 대한 감수성을 줄이고 숙주의 방어능력을 증강시킬 수 있다[119]. 열로 죽인 요로감염균 균주를 혼합하여 만든, 주사나 질좌약으로 투여하는 전세포백신은 방어효과가 몇 주에 걸쳐 감소하기 때문에 자주 투여해야 한다는 점에서 백신이라기 보다는 면역자극(immuno-stimulation)의 범주에 든다. OM-89은 그런 여러 면역자극제(immunostimulant) 중 하나다. 면역강화 예방요법의 가장 큰 장점은 항생제 사용을 피한다는 점이다.

Uro-Vaxom은 OM-89 경구 캡슐로서 18개 혈청형의 요로감염 대장균 균주를 가열처리하고 동결건조시켜 만든 균체 용해물로 미국 식품의약품국의 승인을 받지 않았지만 유럽의 일부 국가에서 재발성 요로감염의 예방에 이차적으로 사용하고 있다[119]. StroVac와 SolcoUrovac은 서로 다른 혈청형 6종의 대장균, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii*, *Enterococcus faecalis* 등 10가지 세균으로 만든 것으로 각각 근육주사하거나 질좌약으로 투여한다. 그외에 Urostim (1형 pili를 나타내는 요로감염 대장균, 대장균의 Rc돌연변이주, *K. pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *E. faecalis* 등)과 Urvakol (요로감염 대장균, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa*, *E. faecalis* 등)가 있다.

5개 위약대조군 이중맹검대조시험을 메타분석한 결과 Uro-Vaxom 경구 복용으로 요로감염 발생률이 연 0.15-0.82건으로 요로감염 예방에 위약군보다 효과적이었다[120]. 이후 여성 453명이 1년 동안 Uro-Vaxom을 복용한 대규모 대조시험에서도 요로감염이 34% 감소하였다[121]. 이 임상시험에서 Uro-Vaxom은 3개월 동안 하루 1회 복용하고 다음 3개월 동안 중지한 후 그 다음 3개월 동안 매일 첫 10일만 하루 1회 복용하고 다음 3개월 다시 중지하였다[121]. OM-89 경구 면역자극제를 이용한 5개 임상시험(성인 1,000명)을 다시 메타분석한 결과-분석에 포함된 임상시험 사이에 유의한 이질성이 존재하므로 결과 해석에 주의가 필요하지만-요로감염 횟수가 평균 36% 줄었다[119]. 유일한 국내 연구에 따르면 재발성 방광염이 있는 폐경 전후 여성 42명이 Uro-Vaxom을 3개월 복용한 후 6개월 추적기간 동안 환자 당 요로감염 발생은 0.35건으로 치료 전 6개월 동안 4.26건보다 재발이 훨씬 줄었다( $P<0.001$ )[122]. 여러 임상시험에서 Uro-Vaxom은 치명적이거나 중요한 부작용은 없었고 두통이나 소화장애 등의 가벼운 부작용만 관찰되었다[123]. 과거 유럽비뇨기과학회는 1차전략으로 항생제예방을 권하고 불가능한 경우 면역강화예방을 대체요법으로 권하였다[124]. 그러나 2011년 지침에서는 면역강화예방요법을 항생제예방요법의 대체라고 기술하지는 않았으나 예방대책의 하나로 권하고 있다[58]. Uro-Vaxom과 항생제예방요법을 비교한 제3상 임상시험 결과가 앞으로 발표되면 면역강화예방요법의 적응증이 더 구체화될 것 같다.

SolcoUrovac으로 재발성 요로감염 여성 75명에게 160일 동안 진

행된 제2상 이중맹검 위약대조군시험에서 위약은 70% 재발하였으나 시험군은 27.5% 재발하였다[125]. SolcoUrovac 은 첫 3주 동안 매주 질좌약으로 넣고 그 다음 3개월 동안 매달 1회 넣는다. 최근의 메타 분석에 의하면 이런 질좌약은 추가로 정기적으로 투여하면(booster cycle) 위약의 14%에 비해 50%에서 요로감염 재발이 없었다[119]. 질좌약은 안전한 반면, 국소특이항체가 많이 증가하지도 않고 주기적으로 투여하지 않으면 방어면역이 감소한다[126]. 다른 제제에 대해서는 같은 적응증으로 맹검대조시험이 시행된 바가 없다[119]. 세균의 구성 성분이나 전세포를 이용한 다른 요로감염 백신은 개발이 진행되고 있으며 이에 대해서는 다른 문헌을 참고하기 바란다[126].

8. 기타

2개 소규모 무작위시험에서 sham acupuncture는 대조군에 비해 재발성 하부 요로감염을 줄이는 것으로 나타났다[127,128]. 화장실의 비데 설치가 재발성 요로감염 예방에 도움이 되는지는 알 수 없으나 소변에서 세균량이 줄었거나[129] 질의 유산균이 감소함으로써 균무리에 악영향을 미쳤다는[130] 보고가 있다.

결론

기술한 예방대책 가운데 가장 효과적인 것은 항생제예방요법이다 (Table 3). 2011년 미국감염학회와 유럽임상미생물감염학회가 발표한 요로감염 치료지침에는 재발성 요로감염의 예방에 대한 언급이 없다 [132]. 유럽비뇨기과학회는 2011년 지침에서 재발성 요로감염의 예방 대책으로 항생제예방, 면역강화예방, 크랜베리, 프로바이오틱스, 폐경

후 여성에게 에스트로겐 질내 투여 등을 제시하였다[58]. 이 유럽 지침에 항생제예방요법은 다른 예방책이 실패한 경우 사용하기를 권하고 있다. 프로바이오틱스는 예방효과가 있는 균주가 나중에 유럽에서 상용화되었을 때 질내 투여를 고려해 볼 수 있다고 한다. 그러나 다른 세 가지 예방법은 적응증이나 고려 순위를 언급하지 않았다.

요약하면, 재발성 요로감염 예방 목적으로 폐경 후 여성에게는 에스트로겐 질좌약을, 젊은 여성은 피임법의 대체를 우선 권할 수 있겠다. 그렇지만 우리나라는 살정제 사용이 보편화된 게 아니므로 피임법에 대한 권고는 사실 현실성이 떨어진다. 앞의 예방법이 실패한 경우 항생제예방요법을 폐경 전후 여성 모두에게 적용할 수 있겠으나 장기사용에 따른 항생제내성 유발과 약제 부작용이 부담스럽다. 크랜베리 추출물은 다른 예방법이 효과적이지 않다면 적어도 폐경 전 여성에게 시도해 볼 수 있겠다. 대장균 추출물을 이용한 면역강화예방요법은 항생제 예방요법과 비교한 3상 임상시험 결과에 따라 적응증이 결정될 것 같다. 물 많이 마시기, 성관계 후 배뇨, 배뇨 후 배변 후 앞쪽에서 뒤쪽으로 닦기, 소변 참지 않기, 면으로 만든 속옷과 헐렁한 옷 입기, 욕조에서 목욕하지 않기 등의 생활습관 교정이, 역학연구에서 예방효과가 증명되지 않았지만, 위생적인데다 비용이 들지 않고 우려할 만한 부작용이 없어 흔히 권장되고 있다[101, 133-135].

감사의 글

바쁘신데도 초고를 읽고 비평해주신 가톨릭대학교 의과대학 내과학교실 위성헌 교수님께 감사를 표합니다.

References

1. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Am J Med* 2002;113 Suppl 1A: 5S-13S.
2. Hooton TM. Recurrent urinary tract infection in women. *Int J Antimicrob Agents* 2001;17:259-68.
3. Foxman B, Brown P. Epidemiology of urinary tract infections: transmission and risk factors, incidence, and costs. *Infect Dis Clin North Am* 2003;17:227-41.
4. Ikaheimo R, Siitonen A, Heiskanen T, Karkkainen U, Kuosmanen P, Lipponen P, Makela PH. 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.
5. Foxman B. Recurring urinary tract infection: incidence and risk factors. *Am J Public Health* 1990;80:331-3.
6. O'Reilly M. Recurrent urinary tract infection. In: Stanton SL, Dwyer PL, eds. *Urinary tract infection in the female*. London: Martin Dunitz; 2000;227-40.

Table 3. Strategies for Prevention of Recurrent Acute Uncomplicated Urinary Tract Infection [116, 121, 131]

Strategy	Efficacy [131]
Long-term low dose antimicrobial prophylaxis	
TMP/SMX 40/200 daily or every other day	95%
TMP 100 mg daily	95%
Nitrofurantoin 50 mg or macrocrystals 100 mg daily	95%
Norflaxacin 200 mg daily or every other day	95-100%
Ciprofloxacin 125 mg daily	>95%
Cephalexin 250 mg-500 mg daily	95%
Postcoital antimicrobial prophylaxis	
Cephalexin 250 mg	>95%
TMP/SMX 40/200 mg or 80/400 mg	90-95%
Trimethoprim 100 mg	>95%
Nitrofurantoin 50 mg or 100 mg	>95%
Norflaxacin 200 mg	>95%
Ciprofloxacin 125 mg	>95%
Nonantimicrobial strategies	
Cranberry or lingonberry juice or other products	20-30%
Topical estrogen for postmenopausal infections	0-30%
Immunoactive prophylaxis (with Uro-Vaxom)	34% [121]
Probiotics	0% per oral [116]

TMP, trimethoprim; TMP/SMX, trimethoprim-sulfamethoxazole

7. Brumfitt W, Gargan RA, Hamilton-Miller JM. Periurethral enterobacterial carriage preceding urinary infection. *Lancet* 1987;1:824-6.
8. Gupta K, Stapleton AE, Hooton TM, Roberts PL, Fennell CL, Stamm WE. Inverse association of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-producing lactobacilli and vaginal *Escherichia coli* colonization in women with recurrent urinary tract infections. *J Infect Dis* 1998;178:446-50.
9. Fihn SD. Clinical practice. Acute uncomplicated urinary tract infection in women. *N Engl J Med* 2003;349:259-66.
10. Schilling JD, Mulvey MA, Hultgren SJ. Structure and function of *Escherichia coli* type 1 pili: new insight into the pathogenesis of urinary tract infections. *J Infect Dis* 2001;183 Suppl 1:S36-40.
11. Lane MC, Mobley HL. Role of P-fimbrial-mediated adherence in pyelonephritis and persistence of uropathogenic *Escherichia coli* (UPEC) in the mammalian kidney. *Kidney international* 2007;72:19-25.
12. Kallenius G, Mollby R, Svenson SB, Helin I, Hultberg H, Cedergren B, Winberg J. Occurrence of P-fimbriated *Escherichia coli* in urinary tract infections. *Lancet* 1981;2:1369-72.
13. Rosen DA, Hooton TM, Stamm WE, Humphrey PA, Hultgren SJ. Detection of intracellular bacterial communities in human urinary tract infection. *PLoS medicine* 2007;4:e329.
14. Stamm WE, Raz R. Factors contributing to susceptibility of postmenopausal women to recurrent urinary tract infections. *Clin Infect Dis* 1999;28:723-5.
15. Hooton TM, Scholes D, Hughes JP, Winter C, Roberts PL, Stapleton AE, Stergachis A, Stamm WE. A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infection in young women. *N Engl J Med* 1996;335:468-74.
16. Hooton TM. Pathogenesis of urinary tract infections: an update. *J Antimicrob Chemother* 2000;46 Suppl 1:1-7; discussion 63-5.
17. 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.
18. Hooton TM, Hillier S, Johnson C, Roberts PL, Stamm WE. *Escherichia coli* bacteriuria and contraceptive method. *JAMA* 1991;265:64-9.
19. Remis RS, Gurwith MJ, Gurwith D, Hargrett-Bean NT, Layde PM. Risk factors for urinary tract infection. *Am J Epidemiol* 1987;126:685-94.
20. Nicolle LE, Harding GK, Preiksaitis J, Ronald AR. The association of urinary tract infection with sexual intercourse. *J Infect Dis* 1982;146:579-83.
21. Foxman B, Frerichs RR. Epidemiology of urinary tract infection: I. Diaphragm use and sexual intercourse. *Am J Public Health* 1985;75:1308-13.
22. Bran JL, Levison ME, Kaye D. Entrance of bacteria into the female urinary bladder. *N Engl J Med* 1972;286:626-9.
23. Buckley RM, Jr., McGuckin M, MacGregor RR. Urine bacterial counts after sexual intercourse. *N Engl J Med* 1978;298:321-4.
24. Czaja CA, Stamm WE, Stapleton AE, Roberts PL, Hawn TR, Scholes D, Samadpour M, Hultgren SJ, Hooton TM. Prospective cohort study of microbial and inflammatory events immediately preceding *Escherichia coli* recurrent urinary tract infection in women. *J Infect Dis* 2009;200:528-36.
25. Foxman B, Frerichs RR. Epidemiology of urinary tract infection: II. Diet, clothing, and urination habits. *Am J Public Health* 1985;75:1314-7.
26. Fihn SD, Boyko EJ, Normand EH, Chen CL, Grafton JR, Hunt M, Yarbro P, Scholes D, Stergachis A. Association between use of spermicide-coated condoms and *Escherichia coli* urinary tract infection in young women. *Am J Epidemiol* 1996;144:512-20.
27. Fihn SD, Boyko EJ, Chen CL, Normand EH, Yarbro P, Scholes D. Use of spermicide-coated condoms and other risk factors for urinary tract infection caused by *Staphylococcus saprophyticus*. *Arch Intern Med* 1998;158:281-7.
28. McGroarty JA, Tomczek L, Pond DG, Reid G, Bruce AW. Hydrogen peroxide production by *Lactobacillus* species: correlation with susceptibility to the spermicidal compound nonoxynol-9. *J Infect Dis* 1992;165:1142-4.
29. Klebanoff SJ. Effects of the spermicidal agent nonoxynol-9 on vaginal microbial flora. *J Infect Dis* 1992;165:19-25.
30. Stamey TA, Sexton CC. The role of vaginal colonization with enterobacteriaceae in recurrent urinary infections. *J Urol* 1975;113:214-7.
31. Gupta K, Stamm WE. Pathogenesis and management of recurrent urinary tract infections in women. *World J Urol* 1999;17:415-20.
32. Herthelius BM, Hedstrom KG, Mollby R, Nord CE, Pettersson L, Winberg J. Pathogenesis of urinary tract infections--amoxicillin induces genital *Escherichia coli* colonization. *Infection* 1988;16:263-6.
33. Winberg J, Herthelius-Elman M, Mollby R, Nord CE. Pathogenesis of urinary tract infection--experimental studies of vaginal resistance to colonization. *Pediatric nephrology* 1993;7:509-14.
34. Reid G, Bruce AW, Cook RL, Llano M. Effect on urogenital flora of antibiotic therapy for urinary tract infection. *Scand J Infect Dis* 1990;22:43-7.
35. 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.
36. Hooton TM, Johnson C, Winter C, Kuwamura L, Rogers ME, Roberts PL, Stamm WE. Single-dose and three-day regimens of ofloxacin versus trimethoprim-sulfamethoxazole for acute cystitis in women. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:1479-83.
  37. Engel JD, Schaeffer AJ. Evaluation of and antimicrobial therapy for recurrent urinary tract infections in women. *Urol Clin North Am* 1998;25:685-701, x.
  38. Foxman B, Barlow R, D'Arcy H, Gillespie B, Sobel JD. Urinary tract infection: self-reported incidence and associated costs. *Ann Epidemiol* 2000;10:509-15.
  39. Smith HS, Hughes JP, Hooton TM, Roberts P, Scholes D, Stergachis A, Stapleton A, Stamm WE. Antecedent antimicrobial use increases the risk of uncomplicated cystitis in young women. *Clin Infect Dis* 1997;25:63-8.
  40. Hopkins WJ, Uehling DT, Wargowski DS. Evaluation of a familial predisposition to recurrent urinary tract infections in women. *Am J Med Genet* 1999;83:422-4.
  41. Scholes D, Hawn TR, Roberts PL, Li SS, Stapleton AE, Zhao LP, Stamm WE, Hooton TM. Family history and risk of recurrent cystitis and pyelonephritis in women. *J Urol* 2010;184:564-9.
  42. Stapleton A, Hooton TM, Fennell C, Roberts PL, Stamm WE. Effect of secretor status on vaginal and rectal colonization with fimbriated *Escherichia coli* in women with and without recurrent urinary tract infection. *J Infect Dis* 1995;171:717-20.
  43. Sheinfeld J, Schaeffer AJ, Cordon-Cardo C, Rogatko A, Fair WR. Association of the Lewis blood-group phenotype with recurrent urinary tract infections in women. *N Engl J Med* 1989;320:773-7.
  44. Kinane DF, Blackwell CC, Brettle RP, Weir DM, Winstanley FP, Elton RA. ABO blood group, secretor state, and susceptibility to recurrent urinary tract infection in women. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982;285:7-9.
  45. Lomberg H, Cedergren B, Leffler H, Nilsson B, Carlstrom AS, Svanborg-Eden C. Influence of blood group on the availability of receptors for attachment of uropathogenic *Escherichia coli*. *Infect Immun* 1986;51:919-26.
  46. Raz R, Gennesin Y, Wasser J, Stoler Z, Rosenfeld S, Rottensterich E, Stamm WE. Recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Clin Infect Dis* 2000;30:152-6.
  47. Frendeus B, Godaly G, Hang L, Karpman D, Svanborg C. Interleukin-8 receptor deficiency confers susceptibility to acute pyelonephritis. *J Infect Dis* 2001;183 Suppl 1:S56-60.
  48. Frendeus B, Godaly G, Hang L, Karpman D, Lundstedt AC, Svanborg C. Interleukin 8 receptor deficiency confers susceptibility to acute experimental pyelonephritis and may have a human counterpart. *J Exp Med* 2000;192:881-90.
  49. Hooton TM, Stapleton AE, Roberts PL, Winter C, Scholes D, Bavendam T, Stamm WE. Perineal anatomy and urinet voiding characteristics of young women with and without recurrent urinary tract infections. *Clin Infect Dis* 1999;29:1600-1.
  50. Reid G. Potential preventive strategies and therapies in urinary tract infection. *World J Urol* 1999;17:359-63.
  51. Eriksen B. A randomized, open, parallel-group study on the preventive effect of an estradiol-releasing vaginal ring (Estring) on recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:1072-9.
  52. Hu KK, Boyko EJ, Scholes D, Normand E, Chen CL, Grafton J, Fihn SD. Risk factors for urinary tract infections in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 2004;164:989-93.
  53. Jackson SL, Boyko EJ, Scholes D, Abraham L, Gupta K, Fihn SD. Predictors of urinary tract infection after menopause: a prospective study. *Am J Med* 2004;117:903-11.
  54. Foxman B, Somsel P, Tallman P, Gillespie B, Raz R, Colodner R, Kandula D, Sobel JD. Urinary tract infection among women aged 40 to 65: behavioral and sexual risk factors. *J Clin Epidemiol* 2001;54:710-8.
  55. Stern JA, Hsieh YC, Schaeffer AJ. Residual urine in an elderly female population: novel implications for oral estrogen replacement and impact on recurrent urinary tract infection. *J Urol* 2004;171:768-70.
  56. Moore EE, Hawes SE, Scholes D, Boyko EJ, Hughes JP, Fihn SD. Sexual intercourse and risk of symptomatic urinary tract infection in post-menopausal women. *J Gen Intern Med* 2008;23:595-9.
  57. Hooton TM. Clinical practice. Uncomplicated urinary tract infection. *N Engl J Med* 2012;366:1028-37.
  58. Grabe M, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, Wullt B, Çek M, Naber KG, Pickard RS, Tenke P, Wagenlehner F. Guidelines on urological infections. Available at: [www.uroweb.org/gls/pdf/15\\_Urological\\_Infections.pdf](http://www.uroweb.org/gls/pdf/15_Urological_Infections.pdf). Accessed Date Oct 01 2012.
  59. Lichtenberger P, Hooton TM. Antimicrobial prophylaxis in women with recurrent urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 2011;38 (Suppl):36-41.
  60. Stapleton A, Stamm WE. Prevention of urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am* 1997;11:719-33.
  61. Sen A. Recurrent cystitis in non-pregnant women. *Clin Evid (Online)* 2008;2008. pii:0801.
  62. Epp A, Larochelle A, Lovatsis D, Walter JE, Easton W, Farrell SA, Girouard L, Gupta C, Harvey MA, Robert M, Ross S, Schachter J, Schulz JA, Wilkie D, Ehman W, Domb S, Gagnon A, Hughes O, Konkin J, Lynch J, Marshall C, Society of O, Gynaecologists of C. Recurrent urinary tract infection. *J Obstet Gynaecol Can* 2010;32:1082-101.

63. Albert X, Huertas I, Pereiro, II, Sanfelix J, Gosalbes V, Perrota C. Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD001209.
64. Salvatore S, Cattoni E, Siesto G, Serati M, Sorice P, Torella M. Urinary tract infections in women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011;156:131-6.
65. 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.
66. Cetti RJ, Venn S, Woodhouse CR. The risks of long-term nitrofurantoin prophylaxis in patients with recurrent urinary tract infection: a recent medico-legal case. *BJU Int* 2009;103: 567-9.
67. 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.
68. Nicolle LE. Prophylaxis: recurrent urinary tract infection in women. *Infection* 1992;20 (Suppl 3):S203-5; discussion S206-10.
69. 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.
70. Dason S, Dason JT, Kapoor A. Guidelines for the diagnosis and management of recurrent urinary tract infection in women. *Canadian Urological Association journal=Journal de l'Association des urologues du Canada* 2011;5:316-22.
71. Schaeffer AJ, Stuppy BA. Efficacy and safety of self-start therapy in women with recurrent urinary tract infections. *J Urol* 1999;161:207-11.
72. Gupta K, Hooton TM, Roberts PL, Stamm WE. Patient-initiated treatment of uncomplicated recurrent urinary tract infections in young women. *Ann Intern Med* 2001;135:9-16.
73. 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.
74. Anonymous. ACOG Practice Bulletin No. 91: Treatment of urinary tract infections in nonpregnant women. *Obstet Gynecol* 2008;111:785-94.
75. Raz R, Stamm WE. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *N Engl J Med* 1993;329:753-6.
76. 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;CD005131.
77. 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.
78. Brown JS, Vittinghoff E, Kanaya AM, Agarwal SK, Hulley S, Foxman B. Urinary tract infections in postmenopausal women: effect of hormone therapy and risk factors. *Obstet Gynecol* 2001;98:1045-52.
79. Anonymous. SOGC clinical practice guidelines. The detection and management of vaginal atrophy. Number 145, May 2004. *Int J Gynaecol Obstet* 2005;88:222-8.
80. Schmidt DR, Sobota AE. An examination of the anti-adherence activity of cranberry juice on urinary and nonurinary bacterial isolates. *Microbios* 1988;55:173-81.
81. Zafriri D, Ofek I, Adar R, Pocino M, Sharon N. Inhibitory activity of cranberry juice on adherence of type 1 and type P fimbriated *Escherichia coli* to eucaryotic cells. *Antimicrob Agents Chemother* 1989;33:92-8.
82. Howell AB, Vorsa N, Der Marderosian A, Foo LY. Inhibition of the adherence of P-fimbriated *Escherichia coli* to uroepithelial-cell surfaces by proanthocyanidin extracts from cranberries. *N Engl J Med* 1998;339:1085-6.
83. Ofek I, Goldhar J, Zafriri D, Lis H, Adar R, Sharon N. Anti-*Escherichia coli* adhesin activity of cranberry and blueberry juices. *N Engl J Med* 1991;324:1599.
84. Avorn J, Monane M, Gurwitz JH, Glynn RJ, Choodnovskiy I, Lipsitz LA. Reduction of bacteriuria and pyuria after ingestion of cranberry juice. *JAMA* 1994;271:751-4.
85. Howell AB, Foxman B. Cranberry juice and adhesion of antibiotic-resistant uropathogens. *JAMA* 2002;287:3082-3.
86. Jepson RG, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;CD001321.
87. Kontiokari T, Sundqvist K, Nuutinen M, Pokka T, Koskela M, Uhari M. Randomised trial of cranberry-lingonberry juice and *Lactobacillus GG* drink for the prevention of urinary tract infections in women. *BMJ* 2001;322:1571.
88. Stothers L. A randomized trial to evaluate effectiveness and cost effectiveness of naturopathic cranberry products as prophylaxis against urinary tract infection in women. *Can J Urol* 2002;9:1558-62.
89. Barbosa-Cesnik C, Brown MB, Buxton M, Zhang L, DeBusscher J, Foxman B. Cranberry juice fails to prevent recurrent urinary tract infection: results from a randomized placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* 2011;52:23-30.
90. Wang CH, Fang CC, Chen NC, Liu SS, Yu PH, Wu TY, Chen WT, Lee CC, Chen SC. Cranberry-containing products for

- prevention of urinary tract infections in susceptible populations: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2012;172:988-96.
91. Stapleton AE, Dziura J, Hooton TM, Cox ME, Yarova-Yarovaya Y, Chen S, Gupta K. Recurrent urinary tract infection and urinary *Escherichia coli* in women ingesting cranberry juice daily: a randomized controlled trial. *Mayo Clin Proc* 2012;87:143-50.
  92. McMurdo ME, Argo I, Phillips G, Daly F, Davey P. Cranberry or trimethoprim for the prevention of recurrent urinary tract infections? A randomized controlled trial in older women. *J Antimicrob Chemother* 2009;63:389-95.
  93. Beerepoot MA, ter Riet G, Nys S, van der Wal WM, de Borgie CA, de Reijke TM, Prins JM, Koeijers J, Verbon A, Stobberingh E, Geerlings SE. Cranberries vs antibiotics to prevent urinary tract infections: a randomized double-blind noninferiority trial in premenopausal women. *Arch Intern Med* 2011;171:1270-8.
  94. Raz R, Chazan B, Dan M. Cranberry juice and urinary tract infection. *Clin Infect Dis* 2004;38:1413-9.
  95. Wing DA, Rumney PJ, Preslicka CW, Chung JH. Daily cranberry juice for the prevention of asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a randomized, controlled pilot study. *J Urol* 2008;180:1367-72.
  96. Sen A. Recurrent cystitis in non-pregnant women. *Clin Evid* 2006;2558-64.
  97. Guay DR. Cranberry and urinary tract infections. *Drugs* 2009;69:775-807.
  98. Sheffield JS, Cunningham FG. Urinary tract infection in women. *Obstet Gynecol* 2005;106:1085-92.
  99. Howell AB, Botto H, Combescure C, Blanc-Potard AB, Gausa L, Matsumoto T, Tenke P, Sotto A, Lavigne JP. Dosage effect on uropathogenic *Escherichia coli* anti-adhesion activity in urine following consumption of cranberry powder standardized for proanthocyanidin content: a multicentric randomized double blind study. *BMC Infect Dis* 2010;10:94.
  100. Hisano M, Bruschini H, Nicodemo AC, Srougi M. Cranberries and lower urinary tract infection prevention. *Clinics* 2012;67:661-8.
  101. Torpy JM, Schwartz LA, Golub RM. JAMA patient page. Urinary tract infection. *JAMA* 2012;307:1877.
  102. Kontiokari T, Laitinen J, Jarvi L, Pokka T, Sundqvist K, Uhari M. Dietary factors protecting women from urinary tract infection. *Am J Clin Nutr* 2003;77:600-4.
  103. Head KA. Natural approaches to prevention and treatment of infections of the lower urinary tract. *Altern Med Rev* 2008;13:227-44.
  104. Handley MA, Reingold AL, Shiboski S, Padian NS. Incidence of acute urinary tract infection in young women and use of male condoms with and without nonoxynol-9 spermicides. *Epidemiology* 2002;13:431-6.
  105. Franco AV. Recurrent urinary tract infections. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2005;19:861-73.
  106. Hooton TM, Stamm WE. Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am* 1997;11:551-81.
  107. Strom BL, Collins M, West SL, Kreisberg J, Weller S. Sexual activity, contraceptive use, and other risk factors for symptomatic and asymptomatic bacteriuria. A case-control study. *Ann Intern Med* 1987;107:816-23.
  108. Reid G. Probiotic agents to protect the urogenital tract against infection. *Am J Clin Nutr* 2001;73 (2 Suppl):437S-443S.
  109. Reid G. The scientific basis for probiotic strains of *Lactobacillus*. *Appl Environ Microbiol* 1999;65:3763-6.
  110. Falagas ME, Betsi GI, Tokas T, Athanasiou S. Probiotics for prevention of recurrent urinary tract infections in women: a review of the evidence from microbiological and clinical studies. *Drugs* 2006;66:1253-61.
  111. Baerheim A, Larsen E, Digranes A. Vaginal application of lactobacilli in the prophylaxis of recurrent lower urinary tract infection in women. *Scand J Prim Health Care* 1994;12:239-43.
  112. Uehara S, Monden K, Nomoto K, Seno Y, Kariyama R, Kumon H. A pilot study evaluating the safety and effectiveness of *Lactobacillus vaginal* suppositories in patients with recurrent urinary tract infection. *Int J Antimicrob Agents* 2006;28 Suppl 1:S30-4.
  113. Stapleton AE, Au-Yeung M, Hooton TM, Fredricks DN, Roberts PL, Czaja CA, Yarova-Yarovaya Y, Fiedler T, Cox M, Stamm WE. Randomized, placebo-controlled phase 2 trial of a *Lactobacillus crispatus* probiotic given intravaginally for prevention of recurrent urinary tract infection. *Clin Infect Dis* 2011;52:1212-7.
  114. Czaja CA, Stapleton AE, Yarova-Yarovaya Y, Stamm WE. Phase I trial of a *Lactobacillus crispatus* vaginal suppository for prevention of recurrent urinary tract infection in women. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2007;2007:35387.
  115. Reid G, Bruce AW, Fraser N, Heinemann C, Owen J, Henning B. Oral probiotics can resolve urogenital infections. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2001;30:49-52.
  116. Beerepoot MA, Ter Riet G, Nys S, van der Wal WM, de Borgie CA, de Reijke TM, Prins JM, Koeijers J, Verbon A, Stobberingh E, Geerlings SE. Lactobacilli vs antibiotics to prevent urinary tract infections: A randomized, double-blind, noninferiority trial in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 2012;172:704-12.

117. Barrons R, Tassone D. Use of Lactobacillus probiotics for bacterial genitourinary infections in women: a review. *Clin Ther* 2008;30:453-68.
118. Abad CL, Safdar N. The role of lactobacillus probiotics in the treatment or prevention of urogenital infections--a systematic review. *J Chemother* 2009;21:243-52.
119. Naber KG, Cho YH, Matsumoto T, Schaeffer AJ. Immunoactive prophylaxis of recurrent urinary tract infections: a meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2009;33:111-9.
120. Bauer HW, Rahlfs VW, Lauener PA, Blessmann GS. Prevention of recurrent urinary tract infections with immuno-active E. coli fractions: a meta-analysis of five placebo-controlled double-blind studies. *Int J Antimicrob Agents* 2002;19:451-6.
121. Bauer HW, Alloussi S, Egger G, Blumlein HM, Cozma G, Schulman CC. A long-term, multicenter, double-blind study of an Escherichia coli extract (OM-89) in female patients with recurrent urinary tract infections. *Eur Urol* 2005;47:542-8; discussion 8.
122. Kim KS, Kim JY, Jeong IG, Paick JS, Son H, Lim DJ, Shim HB, Park WH, Jung HC, Choo MS. A prospective multi-center trial of Escherichia coli extract for the prophylactic treatment of patients with chronically recurrent cystitis. *J Korean Med Sci* 2010;25:435-9.
123. Ha US, Cho YH. Immunostimulation with Escherichia coli extract: prevention of recurrent urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 2008;31 (Suppl 1):S63-7.
124. Grabe M, Bishop MC, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, Çek M, Lobel B, Naber KG, Palou J, Tenke P, Wagenlehner F. Guidelines on urological infections. Available at: <http://www.uroweb.org/professional-resources/guidelines/online/>. Accessed 1 October 2012.
125. Hopkins WJ, Elkahwaji J, Beierle LM, Levenson GE, Uehling DT. Vaginal mucosal vaccine for recurrent urinary tract infections in women: results of a phase 2 clinical trial. *J Urol* 2007;177:1349-53; quiz 591.
126. Sivick KE, Mobley HL. Waging war against uropathogenic Escherichia coli: winning back the urinary tract. *Infect Immun* 2010;78:568-85.
127. Aune A, Alraek T, LiHua H, Baerheim A. Acupuncture in the prophylaxis of recurrent lower urinary tract infection in adult women. *Scand J Prim Health Care* 1998;16:37-9.
128. Alraek T, Soedal LI, Fagerheim SU, Digranes A, Baerheim A. Acupuncture treatment in the prevention of uncomplicated recurrent lower urinary tract infections in adult women. *Am J Public Health* 2002;92:1609-11.
129. Cohen-Mansfield J, Biddison JR. The potential of wash-and-dry toilets to improve the toileting experience for nursing home residents. *The Gerontologist* 2005;45:694-9.
130. Ogino M, Iino K, Minoura S. Habitual use of warm-water cleaning toilets is related to the aggravation of vaginal microflora. *J Obstet Gynaecol Res* 2010;36:1071-4.
131. Nicolle LE. Uncomplicated urinary tract infection in adults including uncomplicated pyelonephritis. *Urol Clin North Am* 2008;35:1-12, v.
132. 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.
133. Mayo Clinic. Prevention of urinary tract infection. Available at: <http://www.mayoclinic.com/health/urinary-tract-infection/ds00286/dsection=prevention>. Accessed 1 October 2012.
134. National Kidney and Urologic Diseases Information Clearinghouse. What I need to know about urinary tract infections. Available at: [http://kidney.niddk.nih.gov/KUDiseases/pubs/uti\\_ez/index.aspx](http://kidney.niddk.nih.gov/KUDiseases/pubs/uti_ez/index.aspx). Accessed 1 October 2012.
135. American Academy of Family Physicians. Tips on preventing urinary tract infections. Available at: <http://familydoctor.org/familydoctor/en/diseases-conditions/urinary-tract-infections/prevention.html>. Accessed 1 October 2012.