

# 여성 단순 급성 신우신염 환자에서 당뇨 및 당화혈색소가 치료 경과에 미치는 영향

배민호, 박창후, 조영삼, 주관중, 권철훈, 박홍재

성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 비뇨기과학교실

## Effects of Diabetes Mellitus and HbA1c on Treatment Prognosis in Uncomplicated Acute Pyelonephritis

Min Ho Bae, Chang Hoo Park, Young Sam Cho, Kwan Joong Joo, Chil Hun Kwon, Heung Jae Park

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

**Purpose:** We investigated potential difference in the clinical features of hospitalized female acute pyelonephritis (APN) patients with and without diabetes mellitus (DM). The additional purpose of the study was to determine whether HbA1c has a role in predicting clinical outcome in terms of morbidity compared with those considered to have normal glycemic control in female APN patients with DM.

**Materials and Methods:** Among the female patients who received inpatient care due to APN from January 2011 to December 2013, 282 patients (86 with DM and 196 without DM) were selected and their medical records were analyzed. Laboratory results (white blood cell, blood urea nitrogen, serum creatinine, fasting plasma glucose, HbA1c) were dichotomized. Primary outcomes for comparison between the groups of patients with or without DM were early clinical response rate and length of in-hospital stay. Subgroup analysis was also performed in DM patients according to HbA1c status (<6.5%, ≥6.5%).

**Results:** In multivariate logistic regression analysis, DM was not found to show independent association with poor early clinical response or longer hospital stay. HbA1c was the common risk factor of poor early clinical response (odds ratio [OR] 4.88, 95% confidence interval [CI] 1.61-14.8) and longer hospital stay (OR 4.20 95% CI 1.52-11.60) in APN patients with DM.

**Conclusions:** Strict glucose control may be more important prognostic factor than presence or absence of DM in APN patients. As a marker of prolonged hospitalization and poor early clinical response, HbA1c can complement the present clinical and laboratory parameters used as guide in the proper treatment of DM patients with APN.


**Keywords:** Pyelonephritis; Diabetes mellitus; Hemoglobin A, glycosylated; Prognosis

**Received:** 18 April, 2015

**Revised:** 23 April, 2015

**Accepted:** 24 April, 2015

**Correspondence to:** Heung Jae Park

 <http://orcid.org/0000-0003-4000-2636>

Department of Urology, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, 29 Saemunan-ro, Jongno-gu, Seoul 110-746, Korea

Tel: +82-2-2001-2237, Fax: +82-2-2001-2247

E-mail: tigerhj@dreamwiz.com

Copyright © 2015, 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/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

## 서 론

급성 신우신염은 국내에서 1년에 인구 10,000명당 35.7명의 높은 발병률을 보이고 이 중 5.5명이 입원치료를 받는 흔한 질환으로서 비뇨기과 영역에서 빈번히 접하는 환자군이다.<sup>1</sup> 급성 신우신염은 전통적으로 입원치료 및 정맥 항생제 치료를 시행하였으나, 최근에 발간된 가이드라인에서는 치료 순응도가 높은 경한 급성 신우신염(오십이나 구토가 없으면서 정도의 발열이나 백혈구 수가 정상이거나 약간만 증가된 경우) 여성 환자에서는 외래 치료를 통한 경구항생제 복용으로도 치료할 수 있다고 권장하고 있다.<sup>2</sup> 비록 입원 여부를 결정할 때 동반질환의 상태를 고려해야 함은 명백하지만, 아직까지 고령 환자나 당뇨 환자에서 발생한 신우신염의 경우 입원 필요성 판단에 관한 명확한 진료지침은 없는 상태이다.

당뇨가 있는 사람일수록 일반적으로 감염이 일반인에 비해 더 쉽게 발생하고, 빈도도 더 빈번하며, 감염의 정도도 더 심각한 감염에 이환된다고 알려져 있다.<sup>3</sup> 비록 모든 연구들이 공통된 결론을 보여주지는 않지만, 당뇨가 있는 환자에서 요로 감염이 더 쉽게 발병한다는 것은 여러 연구들로 확인할 수 있다.<sup>3,5</sup>

일반적으로 당뇨는 급성 신우신염의 위험요인이며, 당뇨가 있는 환자의 경우 기종성 신우신염, 신유두 괴사, 신농양과 같은 신우신염의 합병증들이 더욱 빈번하게 발생한다.<sup>6</sup> 또한 요로감염에서 당뇨가 있는 사람들은 정상인과 비교해서 균혈증 이환율이 4배 더 높았고 급성 신기능 악화 위험도 2배 더 높았다.<sup>5</sup>

당뇨와 신우신염과의 관련성에 대한 연구들은 많이 있으나, 최근 1-3개월 동안의 혈당 조절 상태를 나타내는 지표인 당화혈색소와 신우신염의 관계를 살펴본 연구는 거의 없는 상태이다.

이에 저자들은 최근 3년간 급성 신우신염으로 비뇨기과에 입원한 여성 환자들을 대상으로 당뇨의 유무 및 혈당조절 정도가 여성 급성 신우신염 환자의 치료 경과에 미치는 영향과 함께 신우신염 치료 경과의 예측에 있어서 당화혈색소의 유용성을 평가하였다.

## 대상 및 방법

본 연구는 의무기록을 검토하여 자료를 수집 분석한 후향적 연구로 2011년 1월부터 2013년 12월까지 강북삼성병원에서 급성 신우신염으로 진단되어 입원한 18세 이상의 여성을 대상으로 하였다. 급성 신우신염은 1) 중간노 배양 검사에서 적어도 요로감염균이  $10^5$  CFU/ml 이상의 집락을 형성하고, 2) 38°C 이상의 발열과 함께, 3) 옆구리통증, 배뇨통, 배뇨곤란, 잔뇨감, 그리고 혼탁 소변과 같은 상부 요로감염을 시사하는 증상들 중 한 가지 이상의 증상이 있거나 또는 능척추각압통과 같은

징후가 동반된 경우로 정의하였다.

또한 요배양 검사에서 균이 배양되지 않거나 균이  $10^5$  CFU/ml 미만이라도, 고열의 다른 원인이 없고, 임상적으로 급성 신우신염이 강하게 의심되는 증상이나 적어도 농뇨와 신장 초음파검사상에서 급성 신우신염이 의심되는 소견(신실질에 혈류가 감소하거나 소실된 삼각형 구역의 존재, 정상 피질수질 접합경계부위 소실 유무와 상관없이 신실질의 저반향 영역 또는 고반향 영역의 존재, 신비대)<sup>7</sup> 중 한 가지만 있다면 본 연구에 포함시켰다.

그리고 1) 남성, 2) 18세 미만의 여성 또는 임신부, 3) 신장결석 동반된 경우, 4) 방광요관역류, 5) 수신증을 포함한 요로계 해부학적 이상이 있는 경우, 6) 최근 6개월 이내 비뇨기계 수술 혹은 시술을 받은 환자, 7) 요도 내 도관 또는 신우내 도관을 지속적으로 거치하고 있는 환자, 8) 추가적으로 다른 감염성 요소를 가지고 있는 환자, 9) 의무기록이 불완전한 환자들은 연구대상에서 제외하였다.

총 282명의 전자의무기록에서 역학적 및 임상적 자료를 표준화된 방법으로 추출하였으며, 임상정보에는 과거 급성 신우신염의 과거력, 당뇨 유무, 동반 기저 질환, 연관된 증상 및 신체검사 소견, 혈액검사 결과, 감염균 관련 자료, 항생제 치료의 기간 및 종류, 영상의학적 소견, 임상결과를 나타내는 지표들이 포함되었다. 재발된 급성 신우신염은 최근 1년 이내에 3회 이상 급성 신우신염을 진단받은 경우로 정의하였다. 혈액검사 결과들(백혈구, 혈중요소질소, 혈청 크레아티닌, 공복혈당, 당화혈색소)은 당뇨 유무 및 당화혈색소 정상 여부에 따라 이분화하여 서로 비교, 분석하였다.

당뇨 유무에 따른 두 군 간의 치료 효과를 비교하기 위해서 '조기치료 반응률(early clinical response rate)' 및 '입원치료 기간(length of in-hospital stay)'을 서로 비교하였다. 대상 환자에서 항생제 치료 시작 3일 이내에 1) 임상적 증상이 호전되고, 2) 발열이 해소되는 경우 '조기치료 반응'으로 정의하였고, 입원기간이 7일을 초과하는 경우 '장기입원치료(longer hospital stay)'로 정의하였다. 발열의 해소는 항생제 사용 후 환자의 체온이 37.7°C 이하로 감소된 후 해열 상태가 48시간 이상 지속되는 것으로 정의하였다. 당뇨 환자군은 당화혈색소 수치 기준(6.5% 이상, 6.5% 미만)에 따라 정상과 비정상군으로 분류하여 분석하였다.

통계 분석은 PASW Statistics version 18.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)을 이용하여 시행하였다. 연속형 자료는 평균값 및 표준편차로 나타냈고, 두 군 간의 비교를 위하여 Mann-Whitney U-test를 이용하였으며 범주형 변수는 Fisher's exact test를 이용하여 비교하였다. 또한 단변량 분석에서 의미 있는 변수들은 다중 로지스틱 회귀분석을 통해서 급성 신우신염의 치료 경과와 관계된 독립적인 인자들에 대해서 그 연관성 분석을 실시하였다. 모든 통계는 양측검정을 하였으며, p값이

**Table 1.** Demographic and clinical characteristics in all APN patients

Characteristic	Without DM (n=196)	With DM (n=86)	p-value
Age (y)	39.5±13.5	56.6±14.2	<0.01
Older age (≥ 65 y)	11 (5.6)	34 (39.5)	<0.01
Recurrent APN	23 (11.7)	24 (27.9)	<0.01
WBC (/mm <sup>3</sup> )	9,678.2±4,075.4	11,560.8±3,257.4	<0.01
BUN (mg/dl)	11.4±4.0	18.6±8.0	<0.01
Serum creatinine (mg/dl)	0.9±0.2	1.1±0.2	<0.01
FPG (mg/dl)	104.2±17.4	161.0±68.6	<0.01
WBC >12,000/mm <sup>3</sup>	56 (28.6)	35 (40.7)	>0.05
BUN >20.0 mg/dl	8 (4.1)	24 (27.9)	<0.01
Creatinine >1.2 mg/dl	7 (3.6)	37 (43.0)	<0.01
FPG >125 mg/dl	7 (3.6)	43 (50.0)	<0.01
Bacteremia(+)	19 (9.7)	28 (32.6)	<0.01
Urine culture(+)	119 (60.7)	63 (73.3)	0.04
Abnormal findings on kidney US	97 (49.5)	47 (54.7)	0.44
Fever duration (d)	2.0±1.6	2.7±1.4	<0.01
In-hospital duration (d)	6.3±1.7	7.4±2.3	<0.01
Early clinical response	137 (69.9)	49 (57.0)	0.04
Longer hospital stay	66 (33.7)	40 (46.5)	<0.01

Values are presented as mean±standard deviation or number (%).

APN: acute pyelonephritis, DM: diabetes mellitus, WBC: white blood cell, BUN: blood urea nitrogen, FPG: fasting plasma glucose, US: ultrasonography.

0.05 미만인 경우를 통계적으로 의미가 있는 것으로 판정하였다.

## 결 과

### 1. 전체 대상 환자의 임상적 특성

본 연구의 대상자는 총 282명으로 당뇨가 없는 군은 196명 (69.5%), 당뇨병이 있는 군이 86명(30.5%)이었다. 비당뇨군과 당뇨군의 평균연령은 각각 39.5±13.5 및 56.6±14.2세로 당뇨군의 평균연령이 높았다(p<0.01). 전체 대상자의 임상적 특성은 Table 1과 같다. 당뇨군에서 65세 이상 고령인 경우, 재발성 신우신염의 빈도, 그리고 초기 혈액검사 결과에서 백혈구, 혈중요소질소, 혈청 크레아티닌이 비정상인 경우가 모두 통계적으로 높은 비율을 나타냈다(p<0.01). 하지만 초음파 검사상 정상소견의 비율은 두 군 간에 차이가 없었다.

### 2. 요배양검사 및 혈액배양검사 그리고 항생제 사용에 대한 비교

비당뇨군 196명 중 119명(60.7%)은 요배양 검사에서 양성 이었고, 당뇨군에서는 86명 중 63명(73.3%)이 양성이었다. 비당뇨군에서는 108명(90.8%), 당뇨군에서는 58명(92.1%)의 환자에게서 대장균이 동정되어 두 군에서 모두 대장균이 가장 흔한 원인균이었고, 그 외 다양한 종류의 균들이 동정되었다 (Table 2).

혈액배양 검사에서 균이 동정된 경우는 당뇨군과 비당뇨군 에서 각각 9.7% (19/196), 32.6% (28/86)로 당뇨군에서 유의하게 높았으며(p<0.01) 모두 대장균이 동정되었다.

**Table 2.** Microorganisms from urine cultures of APN patients

Microorganism	Urine culture(+) in non-DM (119/196)	Urine culture(+) in DM (63/86)
<i>Escherichia coli</i>	108 (90.8)	58 (92.1)
<i>Enterococcus faecium</i>	2 (1.7)	1 (1.6)
<i>Enterococcus faecalis</i>	1 (0.8)	2 (3.2)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 (0.8)	-
<i>Streptococcus agalactiae</i>	3 (2.5)	-
<i>Streptococcus salivarius</i>	1 (0.8)	-
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	3 (2.5)	-
<i>Proteus mirabilis</i>	-	2 (3.2)

Values are presented as number (%).

APN: acute pyelonephritis, DM: diabetes mellitus.

초기 경험적 항생제 치료로 비당뇨군에서는 149명(76.0%) 이 시프로플록사신으로 치료 받았고 나머지 대상자들은 세프 트리악손이나 세포타심으로 치료 받았으며, 당뇨군에서는 36 명(41.9%)이 시프로플록사신으로 치료 받았다.

### 3. 당뇨 유무에 따른 치료 경과의 차이와 관련 인자들

발열기간은 비당뇨군(2.0±1.6일)이 당뇨군(2.7±1.4일) 보다 짧았고, 입원치료기간도 비당뇨군(6.3±1.7일)이 당뇨군 (7.4±2.3일)보다 유의하게 짧았다(p<0.01).

급성 신우신염 환자의 치료 반응 예측에서 조기치료 반응을 보이지 않을 위험인자에 대한 단변량 분석에서 당뇨, 비정상 공복혈당, 비정상 혈액요소질소, 비정상 혈청 크레아티닌, 균혈증, 요배양 양성이 영향을 주는 인자들이었지만, 65세 이상 고령과 재발성 신우신염의 과거력은 관련성이 없었다.

이들 인자들을 대상으로 한 다변량 분석에서는 비정상 혈청 크레아티닌만이 유일한 독립적인 위험인자로 위험도는 2.5배로 나타났다(odds ratio [OR] 2.57, 95% confidence interval [CI] 1.04-6.34; Table 3). 장기입원치료에 대해서도 같은 방법으로 분석하였고 고령 및 요배양검사상에서 양성인 경우의 장기입원치료 위험도는 각각 2.8배, 2.5배 높은 것으로 나타났다(Table 4).

**4. 당뇨병에서 당화혈색소에 따른 임상적 특성의 차이**

당뇨 환자군 총 86명 중에서 당화혈색소가 6.5% 미만으로 정상인 군은 49명(57.0%), 비정상인 군은 37명(43.0%)이었다. 당화혈색소 정상군과 비정상군의 평균연령은 서로 차이가 없었지만, 비정상군에서 백혈구, 혈청 크레아티닌, 공복혈당이 비정상인 경우와 균혈증이 동반된 빈도가 모두 높았다( $p < 0.01$ ). 하지만 재발성 신우신염의 빈도, 요배양 양성, 초음파

**Table 3.** Risk factors for poor early clinical response in APN

Variable	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	OR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value
Age ( $\geq 65$ y)	1.89 (0.99-3.60)	$> 0.05$	-	-
Recurrent APN	0.61 (0.30-1.25)	0.18	-	-
DM	1.75 (1.03-2.96)	0.03	0.69 (0.33-1.46)	0.34
FPG $> 125$ mg/dl	3.07 (1.64-5.74)	$< 0.01$	2.01 (0.85-4.73)	0.11
BUN $> 20.0$ mg/dl	2.45 (1.16-5.16)	$< 0.05$	1.02 (0.37-2.78)	0.96
Creatinine $> 1.2$ mg/dl	3.46 (1.78-6.72)	$< 0.01$	2.57 (1.04-6.34)	0.03
Bacteremia(+)	2.91 (1.54-5.53)	$< 0.01$	1.89 (0.92-3.88)	0.08
Urine culture(+)	1.91 (1.11-3.29)	$< 0.05$	1.51 (0.84-2.69)	0.16

APN: acute pyelonephritis, OR: odds ratio, CI: confidence interval, DM: diabetes mellitus, FPG: fasting plasma glucose, BUN: blood urea nitrogen.

**Table 4.** Risk factors for longer hospital stay in APN

Variable	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	OR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value
Age ( $\geq 65$ y)	3.76 (1.93-7.34)	$< 0.01$	2.80 (1.26-6.24)	$< 0.05$
Recurrent APN	0.93 (0.48-1.78)	0.82	-	-
DM	1.71 (1.02-2.87)	$< 0.05$	0.77 (0.37-1.59)	0.48
FPG $> 125$ mg/dl	3.07 (1.64-5.77)	$< 0.01$	2.11 (0.91-4.89)	0.08
BUN $> 20.0$ mg/dl	2.05 (0.97-4.30)	$> 0.05$	-	-
Creatinine $> 1.2$ mg/dl	2.04 (1.06-3.91)	0.03	0.84 (0.38-2.17)	0.84
Bacteremia(+)	2.16 (1.14-4.06)	0.01	1.26 (0.61-2.60)	0.53
Urine culture(+)	2.40 (1.40-4.12)	$< 0.01$	2.02 (1.14-3.57)	$< 0.05$

APN: acute pyelonephritis, OR: odds ratio, CI: confidence interval, DM: diabetes mellitus, FPG: fasting plasma glucose, BUN: blood urea nitrogen.

**Table 5.** Clinical characteristics in APN patients with DM

Characteristic	Normal HbA1c (n=49)	Abnormal HbA1c (n=37)	p-value
Age (y)	55.6 $\pm$ 14.6	57.9 $\pm$ 13.7	0.31
Recurrent APN	13 (26.5)	11 (29.7)	0.81
HbA1c (%)	5.7 $\pm$ 0.3	7.8 $\pm$ 1.3	$< 0.01$
WBC $> 12,000/mm^3$	15 (30.6)	20 (54.1)	$< 0.05$
Creatinine $> 1.2$ mg/dl	16 (32.7)	21 (56.8)	$< 0.05$
FPG $> 125$ mg/dl	19 (38.8)	24 (64.9)	$< 0.05$
Bacteremia(+)	9 (18.4)	19 (51.4)	$< 0.01$
Urine culture(+)	32 (65.3)	31 (83.8)	0.08
Abnormal findings on kidney US	25 (51.0)	22 (59.5)	0.51
Fever duration (d)	2.2 $\pm$ 0.9	3.3 $\pm$ 1.8	$< 0.01$
In-hospital duration (d)	6.6 $\pm$ 1.5	8.4 $\pm$ 2.7	$< 0.01$
Early clinical response	38 (77.6)	11 (29.7)	$< 0.01$
Longer hospital stay	14 (28.6)	26 (70.3)	$< 0.01$

Values are presented as mean $\pm$ standard deviation or number (%).

APN: acute pyelonephritis, DM: diabetes mellitus, WBC: white blood cell, FPG: fasting plasma glucose, US: ultrasonography.

**Table 6.** Risk factors for poor early clinical response in APN patients with DM

Variable	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	OR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value
HbA1c ≥6.5%	8.16 (3.08-21.60)	< 0.01	4.88 (1.61-14.80)	< 0.01
FPG > 125 mg/dl	5.56 (2.17-14.20)	< 0.01	2.69 (0.87-8.24)	0.08
WBC > 12,000/mm <sup>3</sup>	2.66 (1.09-6.47)	< 0.05	1.93 (0.61-6.11)	0.25
Creatinine > 1.2 mg/dl	4.10 (1.65-10.10)	< 0.01	2.19 (0.71-6.71)	0.16
Bacteremia (+)	7.87 (2.80-22.00)	< 0.01	4.39 (1.25-15.40)	< 0.05

APN: acute pyelonephritis, DM: diabetes mellitus, OR: odds ratio, CI: confidence interval, FPG: fasting plasma glucose, WBC: white blood cells.

**Table 7.** Risk factors for longer hospital stay in APN patients with DM

Variable	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	OR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value
HbA1c ≥6.5%	5.90 (2.31-15.10)	< 0.01	4.20 (1.52-11.60)	< 0.01
FPG > 125 mg/dl	4.82 (1.93-12.00)	< 0.01	3.13 (1.12-8.71)	< 0.05
WBC > 12,000/mm <sup>3</sup>	1.39 (0.58-3.31)	0.44	-	-
Creatinine > 1.2 mg/dl	1.40 (0.59-3.31)	0.43	-	-
Bacteremia (+)	4.75 (1.77-12.68)	< 0.01	2.23 (0.70-7.03)	0.17

APN: acute pyelonephritis, DM: diabetes mellitus, OR: odds ratio, CI: confidence interval, FPG: fasting plasma glucose, WBC: white blood cells.

검사상 비정상소견은 차이가 없었다(Table 5).

**5. 당화혈색소에 따른 치료 경과와 관련 인자들**

당화혈색소가 비정상인 경우 발열기간 및 입원치료기간 모두 정상인 경우에 비해서 각각 3.3±1.8일(정상군 2.2±0.9 일), 8.4±2.7일(정상군 6.6±1.5일)로 유의하게 긴 것으로 나타났다(p < 0.01).

조기치료 반응에 대한 다변량 분석에서 당화혈색소가 비정상인 경우와 균혈증이 있는 경우의 위험도는 각각 4.8배(OR 4.88, 95% CI 1.61-14.80), 4.3배(OR 4.39, 95% CI 1.25-15.40)로 나타났고(Table 6), 장기입원치료에 대한 위험도에서는 당화혈색소 비정상과 비정상 공복혈당 두 가지가 위험요인으로 각각 4.2배(OR 4.20, 95% CI 1.52-11.60), 3.1배 (OR 3.13, 95% CI 1.12-8.71)로 조사되어 비정상 당화혈색소는 조기치료 반응 지연 및 입원기간이 길어질 것을 예측할 수 있는 공통된 위험인자로 분석되었다(Table 7).

**고 찰**

급성 신우신염은 요로의 해부학적 혹은 기능적 이상 및 기저질환 유무에 따라 단순과 복잡성 급성 신우신염으로 나누어진다.<sup>8</sup> 가장 흔한 원인균은 대장균(*Escherichia coli*)로, 국내에서 이루어진 급성 신우신염 환자의 원인균 및 항생제 감수성과 내성균에 대한 연구에서도 역시 가장 흔한 원인균은 대장균 이었고, 당뇨병 유무와는 관련이 없는 것으로 조사되었다. 그 외에 *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*,

*Enterococcus* 균주, *Staphylococcus saprophyticus* 등도 원인균으로 나타났다.<sup>29</sup> 국내 13개 기관에서 이루어진 급성 신우신염 환자들의 임상적 특성을 분석한 결과를 보면, 치료에 사용된 항생제는 퀴놀론제제 단독 처방이 가장 흔했으며(34.8%), 그 다음으로는 3세대 세팔로스포린과 아미노글라이코사이드 복합요법(21.2%), 3세대 세팔로스포린 단독요법(16.1%) 등의 빈도로 조사되었다.<sup>10</sup>

일반적으로 급성 신우신염에 사용되는 항생제는 여러 진료 지침들에서 차이를 가지고 있는데, 유럽비뇨기과학회의 단순 급성 신우신염의 치료지침에서는 대장균 내성도가 10% 미만인 경우 플루오로퀴놀론을 1차 약물로 권장하고 있고, 만약 내성도가 10%를 넘는 경우 대안으로 3세대 세팔로스포린을 권장하고 있으며, 경하거나 보통의 급성 신우신염의 경우 이들의 경구복용을, 심한 경우 정주 치료를 권장하고 있다. 또한 플루오로퀴놀론 내성도가 높고 extended-spectrum beta-lactamases 생성 대장균의 빈도가 10%를 넘을 경우 아미노글라이코사이드 또는 카바페넴 치료를 권장하고 있다.<sup>11</sup> 한국의 경우 대한요로생식기감염학회 외 3군데 학회에서 공동으로 발표한 요로감염 임상진료지침 권고안에서는 경미한 신우신염은 경구용 플루오로퀴놀론을 투여하고 배양결과가 감수성을 보이면 7-14일간 투여하도록 권하고 있고, 중증 신우신염 환자는 초기 정주용 항생제로 광범위 세팔로스포린, 아미노글라이코사이드(아미카신, 젠타마이신, 토브라마이신)±베타-락탐계 항생제, 플루오로퀴놀론 혹은 2세대 세팔로스포린을 투여하고, 해열이 된 후에는 분리된 원인균에 감수성이 있는 경구용 항생제나 지역 사회 내성률이 20% 이하인 경구용 항생제로

변경하여 투여하도록 권장하고 있다.<sup>2</sup> 본 연구에서도 가장 많이 사용한 항생제는 시프로플록사신이고, 나머지 환자들에게서도 1차 약제로 권고되는 3세대 세팔로스포린을 써서 대부분의 환자가 진료지침에 맞게 항생제 치료를 받았고, 항생제 종류에 따른 치료 결과의 차이는 없었을 것이다.

신우신염 환자들의 동반 질환에 대한 연구를 보면, 환자들은 당뇨, 신경인성 방광, 방광염, 전립선 비대증 등을 갖고 있었고, 이 중 가장 흔한 동반 질환은 당뇨였다.<sup>10</sup> 당뇨의 경우 무증상세균뇨, 요로감염, 특히 복잡성 요로감염의 유발률에 영향을 준다.<sup>12</sup> 당뇨는 급성 신우신염 및 하부 요로감염 발생의 위험요인이며 또한 신농양, 신주위농양, 유두 괴사, 기종성 방광염, 기종성 신우신염 등 급성 신우신염의 합병증도 당뇨 환자에서 더 빈번히 발생한다.<sup>36</sup> 당뇨 환자에서 재발성 방광염의 위험도 증가하는 것으로 보고되고 있는데,<sup>13</sup> 이처럼 당뇨 환자에서 요로감염은 치료를 더 어렵게 하고 재발도 더 빈번한 것으로 알려져 있다.<sup>12</sup> 당뇨 환자에서 요로감염의 발생 위험도가 높아지는 기전은 완전히 규명된 것은 아니나, 요 중 포도당이 세균 증식을 촉진시킬 수 있고 잠재적으로 대장균이 요로상피 세포에 더 잘 부착되도록 작용한다.<sup>14</sup> 또한, 요 중으로 배설되는 사이토카인은 요 중 백혈구 수 감소와 관련이 있는데, 당뇨가 있는 여성의 경우 이런 사이토카인의 요 중 농도가 더 낮은 것으로 보고되었다.<sup>14</sup> 위와 같이 여러 요로감염들과 당뇨가 밀접한 관련을 가지고 있는 것처럼, 신우신염의 경우도 당뇨가 치료 경과에 영향을 줄 가능성이 있다. 하지만 아직까지 신우신염에 대한 여러 치료 가이드라인들에서 당뇨 유무에 따라 1차 항생제 선택에 차이를 두지는 않으며, 치료 계획도 일반인과 다르지는 않다.<sup>2</sup>

Safirin 등<sup>15</sup>이 보고한 급성 신우신염 환자들의 입원과 연관된 인자들의 조사에 의하면, 입원하게 되는 환자일수록 당뇨 및 기저 동반 질환을 가지고 있는 경우가 더 많다고 하였다. 다른 연구에서도 신우신염 환자들 중 입원하는 환자들 입원하지 않는 환자들에 비하여 통계적으로 유의하게 더 고령이며, 체온이 더 높고, 당뇨를 더 많이 가지고 있다고 하였다.<sup>16</sup> Kofteridis 등<sup>17</sup>이 급성 신우신염으로 입원한 65세 이상의 환자들에서 당뇨 유무가 임상 및 미생물학적 특징에 미치는 영향을 조사한 보고에 의하면, 당뇨가 있는 고령의 급성 신우신염 환자들은 균혈증, 장기입원 및 사망의 위험성이 높다고 하였다. Efstathiou 등<sup>18</sup>이 단순 및 복잡성 급성 신우신염으로 입원한 환자에서 사망 및 입원기간 연장과 관련된 위험인자들을 조사하였는데, 사망에 대한 위험 요인은 65세 이상, 패혈성 쇼크, 거동불능 상태였으며, 입원기간 연장에 대한 위험 요인은 당뇨, 장기간의 도뇨관 유지, 항생제 변경이었다. Pertel과 Haverstock<sup>14</sup>이 단순 급성 신우신염 환자에서 치료 결과가 나쁜 4가지 위험요인을 보고하였는데, 진단 당시 입원의 필요성, 치료 항생제에 대한 내성균의 존재, 당뇨 그리고 신장결석

의 존재였다. 본 연구에서도 당뇨가 있는 경우 치료 경과에 있어 발열기간 및 입원치료기간이 당뇨가 없는 환자들에 비하여 유의하게 긴 것으로 조사되었다. 하지만 당뇨 유무는 조기 치료 반응에 대한 독립적인 위험인자는 아니었고 비정상 혈청 크레아티닌만이 관련성을 가지고 있었고, 장기입원치료 위험도에서도 당뇨보다는 고령의 나이와 요배양검사상에서 양성인 경우가 더 중요한 요인으로 분석되었다. 이전 연구들과 이러한 차이점을 보인 이유는 본 연구의 경우 남성이나 신장결석이나 요로계 기형과 같은 복잡성 신우신염 환자들을 제외한 단순 신우신염 환자들만을 대상으로 하였고, 당뇨 환자군의 평균 공복 혈당이  $161.0 \pm 68.6$  mg/dl 정도로 비교적 당뇨가 심하지 않은 상태의 환자들이 많이 포함된 점들이 영향을 주었을 가능성이 있다. 혈청 크레아티닌 수치 이상은 급성 신우신염 환자의 조기치료 반응과 관련이 있었는데, 신장 기능은 급성 염증에 반응하는 체내 면역 반응에서 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다.<sup>19</sup>

당뇨의 경우 혈당 조절 정도도 중요한데, 당화혈색소는 당뇨의 선별검사 및 진단 그리고 조절 정도를 평가하는 데 유용한 검사다.<sup>20,21</sup> 이 검사는 금식을 필요로 하지 않으며, 1-3개월 동안의 혈당 수준을 나타내주는 지표로서, 개인 내 변동성이 적으며 당뇨에 의한 합병증을 더 잘 예측할 수 있다고 알려져 있다.<sup>22,23</sup> 문헌에 따르면 진단 기준으로 6.5%를 절단치(cut off point)로 많이 사용하고 있다.<sup>20</sup> 본 연구에서는 이런 혈당 조절 정도를 반영하는 당화혈색소가 급성 신우신염의 치료 경과를 예측할 수 있는 인자로서 가능성이 있는지 살펴보았다.

당뇨 자체는 조기치료 반응 및 장기입원치료 같은 치료 경과에 있어 독립적인 위험인자는 아니었으나, 당화혈색소가 높은 경우 치료 반응 기간이 길고 입원기간이 길어질 위험도가 각각 4.8배, 4.2배 높게 나타났다. 따라서 당뇨 자체보다는 혈당 조절 상태, 특히 최근 1-3개월간의 의 혈당조절 상태가 급성 신우신염 환자의 치료 경과에 더 큰 영향을 준다고 할 수 있다. 당뇨가 있는 경우 여러 기관들의 기능적 능력이 감소되고 면역 시스템을 손상시켜서 패혈증의 예후에 나쁜 영향을 주는 것으로 알려져 있다. 중환자실 입원과 같은 중병 상태에서 엄격한 혈당 조절은 급성 포도당 독성을 줄여줌으로써 치료결과를 개선시킨다는 보고가 있다.<sup>24,25</sup> 또한 당화혈색소는 패혈증에 의한 입원치료기간에 있어서 독립적인 예후인자로 보고되었다.<sup>26</sup>

전체 대상으로 한 위험요인 분석에서는 혈청 크레아티닌으로 대변되는 신기능은 조기치료 반응과 관련이 있었다. 그러나 당뇨 환자만을 대상으로 한 단변량 분석에서는 관련이 있었지만, 다변량 분석에서 신기능은 조기치료 반응과 관련된 독립적인 위험요소는 아니었다. 이는 신기능의 경우 체내 염증 반응과 밀접한 관련이 있고, 상대적으로 적은 수인 86명의 당뇨 환자만을 대상으로 한 분석이라는 점, 그리고 좀 더 많은

수의 당뇨 환자나 신기능이 많이 저하된 당뇨 환자들이 포함되었다면 결과가 달라졌을 가능성도 배제할 수 없는 결과이기 때문에 해석에 주의를 요하며, 추가 연구가 필요한 부분으로 판단된다.

급성 신우신염 환자의 15-30%는 균혈증을 가지고 있으며, 급성 신우신염의 사망률은 대략 0.3%이지만 균혈증을 가진 환자의 경우는 7.5-30%에 달한다.<sup>27</sup> 따라서 균혈증의 진단을 위해서 혈액배양검사를 통해 감별을 하고 있으나 최근의 문헌에 의하면 기저질환이 동반되지 않는 급성 신우신염을 가진 여성의 경우에 균혈증이 치료에 미치는 영향이 제한적이라고 보고되고 있다.<sup>28</sup> 그러나 또 다른 문헌에서는 균혈증이 동반된 환자들이 더 심한 임상적 양상을 보이며 치료에 따른 반응 정도가 달라서 반드시 혈액 배양 검사를 시행하여 이를 감별해야 한다고 하여 서로 대조되는 견해를 보이고 있다.<sup>29</sup> 본 연구에서 전체 환자에서 균혈증은 치료 경과에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났지만, 당뇨가 있는 환자에서는 비정상 당화혈색소와 함께 균혈증도 조기치료 반응에 대한 위험인자로 나타났다. 따라서 최소한 당뇨가 있는 급성 신우신염 환자들에서는 혈액 배양 검사를 필수적으로 시행할 필요가 있고, 이는 환자의 치료 경과를 예측하는 데 도움을 줄 수 있다.

본 연구의 제한점으로는 1) 단일기관에서 후향적으로 시행한 연구이고, 2) 전체 대상자 수 및 당뇨 환자군이 정상군에 비해서 상대적으로 수가 적었고, 3) 당뇨 외의 다른 동반 질환이 질병에 미친 영향을 배제할 수 없는 점, 4) 내성균이 확인되어 초기 항생제를 다른 항생제로 변경한 경우는 결과 분석에 반영되지 않았다는 점이다.

최근 급성기 반응 단백질(acute phase reactive protein)의 농도의 측정에 대한 관심이 높아지고 있으며, 특히 그 중 혈중 C-reactive protein (CRP)은 급성 신우신염에서 증상의 중등도 및 임상경과의 판단에 간편하고 유용한 검사법으로 알려져 있다.<sup>30</sup> 이번 연구에서 모든 환자들이 CRP를 검사하지는 않았기 때문에 분석에는 포함시키지 못했지만, CRP처럼 당화혈색소도 당뇨가 있는 환자에서는 치료 경과를 예측할 수 있는 유용한 인자일 가능성을 가지고 있었고, 당뇨가 동반된 단순 신우신염 환자에서는 당뇨의 유무 자체보다는 최근 수개월간의 당뇨 조절상태가 환자의 치료에 미치는 영향이 더 크다는 것을 확인할 수 있었다.

## 결 론

여성 단순 급성 신우신염 환자에서 당뇨가 있는 경우 정상인에 비해 발열기간 및 입원치료가 시간이 모두 길었지만, 당뇨보다는 신장기능이 치료의 예후와 더 밀접한 관련을 가지고 있었다. 또한, 당뇨가 있는 환자들에서는 당화혈색소로 파악할 수 있는 최근 수개월간의 당뇨조절상태가 치료 예후와 더

밀접한 관련을 가지고 있었고, 균혈증도 조기치료 실패를 예측할 수 있는 위험인자였다. 그러므로 당뇨가 동반된 급성 신우신염 환자에서는 당화혈색소를 통해 최근의 당뇨 조절상태를 파악하고, 균혈증을 확인할 수 있는 혈액배양검사를 반드시 시행하여서 조기치료 반응에 대한 예후를 예측하고 환자의 치료 효과를 높이기 위한 노력이 필요할 것이다.

## CONFLICT OF INTEREST

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

## REFERENCES

1. Ki M, Park T, Choi B, Foxman B. The epidemiology of acute pyelonephritis in South Korea, 1997-1999. *Am J Epidemiol* 2004;160:985-93.
2. The Korean Society of Infectious Diseases, The Korean Society for Chemotherapy, Korean Association of Urogenital Tract Infection and Inflammation, The Korean Society of Clinical Microbiology. Clinical guideline for diagnosis and treatment of urinary tract infection: asymptomatic bacteriuria, uncomplicated & complicated urinary tract infections, bacterial prostatitis. *Infect Chemother* 2011;43:1-25.
3. Sobel JD, Kaye D. Urinary tract infections. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennet JE, eds. *Principles and practice of infectious diseases*. 5th ed. New York: Churchill Livingstone, 2005:875-905.
4. Nicolle LE. Urinary tract infection in diabetes. *Curr Opin Infect Dis* 2005;18:49-53.
5. Patterson JE, Andriole VT. Bacterial urinary tract infections in diabetes. *Infect Dis Clin North Am* 1997;11:735-50.
6. Moutzouris DA, Michalakis K, Manetas S. Severe emphysematous pyelonephritis in diabetic patient. *Lancet Infect Dis* 2006;6:614.
7. Yoo JM, Koh JS, Han CH, Lee SL, Ha US, Kang SH, et al. Diagnosing acute pyelonephritis with CT, Tc-DMSA SPECT, and doppler ultrasound: a comparative study. *Korean J Urol* 2010;51:260-5.
8. Brown P, Ki M, Foxman B. Acute pyelonephritis among adults: cost of illness and considerations for the economic evaluation of therapy. *Pharmacoeconomics* 2005;23:1123-42.
9. Wie SH, Chang UI, Kim HW, Kim YS, Kim SY, Hur J, et al. Clinical features and antimicrobial resistance among clinical isolates of women with community-acquired acute pyelonephritis in 2001-2006. *Infect Chemother* 2007;39:9-16.
10. Jung YH, Cho IR, Lee SE, Lee KC, Kim JG, Jeon JS, et al. Comparative analysis of clinical parameters in acute pyelonephritis. *Korean J Urol* 2007;48:29-34.
11. Grabe M, Bartoletti R, Bjerklund-Johansen TE, Cek HM, Pickard

- RS, Tenke P, et al. Guidelines on urological infections. *European Assoc Urol* 2014;17.
12. Hoepelman AI, Meiland R, Geerlings SE. Pathogenesis and management of bacterial urinary tract infections in adult patients with diabetes mellitus. *Int J Antimicrob Agents* 2003;22(Suppl 2):35-43.
  13. Muller LM, Gorter KJ, Hak E, Goudzwaard WL, Schellevis FG, Hoepelman AI, et al. Increased risk of common infections in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clin Infect Dis* 2005;41:281-8.
  14. Pertel PE, Haverstock D. Risk factors for a poor outcome after therapy for acute pyelonephritis. *BJU Int* 2006;98:141-7.
  15. Safrin S, Siegel D, Black D. Pyelonephritis in adult women: inpatient versus outpatient therapy. *Am J Med* 1988;85:793-8.
  16. Pinson AG, Philbrick JT, Lindbeck GH, Schorling JB. ED management of acute pyelonephritis in women: a cohort study. *Am J Emerg Med* 1994;12:271-8.
  17. Kofteridis DP, Papadimitraki E, Mantadakis E, Maraki S, Papadakis JA, Tzifa G, et al. Effect of diabetes mellitus on the clinical and microbiological features of hospitalized elderly patients with acute pyelonephritis. *J Am Geriatr Soc* 2009;57:2125-8.
  18. Efstathiou SP, Pefanis AV, Tsioulos DI, Zacharos ID, Tsiakou AG, Mitromaras AG, et al. Acute pyelonephritis in adults: prediction of mortality and failure of treatment. *Arch Intern Med* 2003;163:1206-12.
  19. Pankhurst T, Mani D, Ray D, Jham S, Borrowers R, Coleman JJ, et al. Acute kidney injury following unselected emergency admission: role of the inflammatory response, medication and co-morbidity. *Nephron Clin Pract* 2014;126:81-9.
  20. Bennett CM, Guo M, Dharmage SC. HbA(1c) as a screening tool for detection of Type 2 diabetes: a systematic review. *Diabet Med* 2007;24:333-43.
  21. International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1c assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1327-34.
  22. Selvin E, Crainiceanu CM, Brancati FL, Coresh J. Short-term variability in measures of glycemia and implications for the classification of diabetes. *Arch Intern Med* 2007;167:1545-51.
  23. Tapp RJ, Tikellis G, Wong TY, Harper CA, Zimmet PZ, Shaw JE; Australian Diabetes Obesity and Lifestyle Study Group. Longitudinal association of glucose metabolism with retinopathy: results from the Australian Diabetes Obesity and Lifestyle (AusDiab) study. *Diabetes Care* 2008;31:1349-54.
  24. Van den Berghe GH. Role of intravenous insulin therapy in critically ill patients. *Endocr Pract* 2004;10(Suppl 2):17-20.
  25. Van den Berghe G. How does blood glucose control with insulin save lives in intensive care? *J Clin Invest* 2004;114:1187-95.
  26. Gornik I, Gornik O, Gasparović V. HbA1c is outcome predictor in diabetic patients with sepsis. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;77:120-5.
  27. Jerkeman M, Braconier JH. Bacteremic and non-bacteremic febrile urinary tract infection--a review of 168 hospital-treated patients. *Infection* 1992;20:143-5.
  28. Velasco M, Martínez JA, Moreno-Martínez A, Horcajada JP, Ruiz J, Barranco M, et al. Blood cultures for women with uncomplicated acute pyelonephritis: are they necessary? *Clin Infect Dis* 2003;37:1127-30.
  29. Hsu CY, Fang HC, Chou KJ, Chen CL, Lee PT, Chung HM. The clinical impact of bacteremia in complicated acute pyelonephritis. *Am J Med Sci* 2006;332:175-80.
  30. Bang SH, Chang IH, Han JH, Ahn SH. C-reactive protein is a useful marker to predict the severity and early response of acute pyelonephritis in women. *Korean J Urol* 2007;48:1143-8.