

요로감염의 총론

Introduction to Urinary Tract Infections

Yong-Hyun Cho

From the Department of Urology, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Urinary tract infections (UTIs) are common infectious diseases, which can be associated with substantial morbidity and significant expenditures. This review highlights the current concepts and recent advances in our understanding and management of these conditions, specifically the pathogenesis, host factors, antimicrobial resistance, diagnosis and clinical approach to treatment. UTIs can be viewed as an interaction between specific bacterial virulence factors and the susceptibility of the host. For effective patient management, the critical step in the clinical management is to define the complicating urological factors. Current treatment trends for the reduction of UTI include empirical antimicrobial and short-course therapies. The management of complicated urinary tract infections is determined by the treatment of anatomical and functional abnormalities and antimicrobial therapy, as well as supportive care when needed. For the further proper management of UTIs, a profound understanding of their pathogenesis and a strict rationale for antimicrobial therapy, under constant surveillance, are required. (Korean J Urol 2006;47:559-567)

대한비뇨기과학회지
제 47 권 제 6 호 2006

가톨릭대학교 의과대학
비뇨기과학교실

조용현

교신저자: 조용현
가톨릭대학교 의과대학
성모병원 비뇨기과
서울시 영등포구 여의도동 62
☎ 150-713
TEL: 02-3779-1024
FAX: 02-761-1626
E-mail: cyh0831@catholic.
ac.kr

서론

요로감염은 흔히 일어날 수 있고 단지 항생제 투여로 치유될 수 있는, 크게 해가 없는 질환으로 취급되는 것이 일반적인 생각이다. 여성의 요로감염을 한 예로 들어보면 가장 흔한 세균 감염질환 중 하나이며, 모든 여성의 40-50%는 일생에 최소한 한번은 요로감염을 경험하며, 그 중 상당수는 반복적으로 감염된다.¹ 대부분의 감염은 급성으로 진행되고 단기간 내에 치유되지만 경우에 따라서는 치료에 반응을 안 할 수도 있고 오히려 질병이 진행되어 신기능의 손실 및 심한 경우 생명의 위험을 초래하기도 한다. 이러한 경우 환자들에게는 많은 불편함을 주며 유병률과 이환율로 사회적 손실이 막대하다. 요로감염으로 인하여 소요되는 경제적, 사회적, 개인적 비용은 엄청나며, 재발될 경우 손실비용은 더 더욱 늘어나게 된다.

이러한 요로감염은 신장, 신우, 요관, 방광 및 요도로 이어지는 요로를 구성하는 모든 부위와 그 주변기관인 신주위근막, 전립선, 그리고 부고환 등에도 요로를 통한 균의 침범으로 발생할 수 있으므로 요로감염은 신우신염, 방광염, 전립선염, 부고환염, 요도염 등의 다양한 질환군을 이루고

있다. 요로감염은 일반적으로 외부의 세균이나 진균 등이 혈류나 림프액을 통한 감염경로도 가능하나 대부분이 요로를 따라 침입하여 발생하는 상행성 감염이다. 균이 지속적인 증식으로 감염에 의한 증상이 생기기 위해선 균이 숙주의 저항을 이길 수 있는 발병력을 가지고 있거나 숙주의 저항력의 감소 등이 필요한데 이러한 병원체와 숙주 간의 상호작용을 이해하는 것이 보다 적절한 치료를 위해서 필요할 것이다. 본 저자는 요로감염의 병원체 및 숙주와 관련된 병인론 및 병인론에 대한 이해를 바탕으로 임상적인 진단, 분류 및 분류에 따른 치료방법에 대해서 정리하고자 한다.

병인론

1. 병원체

요로감염과 관련된 병원체의 가장 중요한 관점으로는 균의 발병력과 항생제에 대한 내성이다. 미생물은 혈행성이나 림프선액을 따라서 요로로 침범할 수도 있겠지만 실제로 가장 흔한 침범경로는 요도로부터의 상행성 감염이다. 이는 특히 요로감염균의 가장 흔한 원인균인 장내 세균(*Escherichia coli*, *Enterobacteriaceae*)이며, 여자가 남자보다 더 높은 요로감염 빈도를 보이고 도관 유치나 요도에 대한

침습적 기구조작 (instrumentation) 이후 감염 등이 호발하는 것으로 미루어 요로감염의 주경로가 상행성 감염이라는 것을 설명할 수 있다. 요로감염이 되면 병균은 제일 먼저 숙주의 상피세포와 접촉을 하게 된다. 이때 상행성 감염을 유발하기 위해서는 요로에 부착 (adherence)하여 요로를 따라 이주 (migration)할 수 있어야 한다.^{2,3} 이러한 미생물과 요로와의 부착은 요로감염의 병리단계 중 가장 첫 번째 단계라 할 수 있고,⁴ 이 과정에 균은 다양한 상피부착도구인 부착소 (adhesin)를 이용 교두보를 마련하려고 하며, 일부 *Escherichia coli* (*E. coli*) 경우 세포벽에 특정섬모 (fimbriae, pili)를 갖고 있어서 요도와 방광의 상피세포에 부착할 수 있다.^{5,7} 이러한 특정섬모는 세균표면으로부터 뻗어 나온 섬모가 요로상피세포에 존재하는 mannose기에 부착하는 mannose-sensitive (MS) 섬모와 mannose 존재 시에도 섬모와의 결합이 억제되지 않는 mannose-resistant (MR) 섬모로 크게 구분 지을 수 있다. 유전학적으로 MS섬모를 합성할 수 있는 *E. coli* 균주가 요로감염에서 높은 빈도로 분리되고 있다. MR 섬모를 지닌 *E. coli* 중 P 혈액형을 나타내는 사람의 적혈구를 응집시킬 수 있는 표면 섬모구조를 가지고 있는 *E. coli*는 fibronectin과 결합하여 세포 외 기질과 부착함으로써 균의 서식에 기여, 요로감염을 일으킬 수 있다.⁸

요로에 균이 침범하여 집락을 형성하면 요로를 구성하는 상피세포에서는 균 외막의 구성성분인 내독소 (lipopolysaccharide; LPS)를 인식해 염증반응으로 중성구들을 포함한 염증세포의 상피 내 유입이 발생하고 또한 상피세포의 고사 등이 발생하여 방광상피세포의 탈락이 이루어져 많은 균들을 소변으로 배출 (washout)할 수 있게 한다.^{9,10} 그러나 요로상피세포에 부착할 수 있는 섬모 등을 가진 균은 상피세포로의 부착 및 침입을 가능하게 하여 위에서 언급한 염증반응 및 상피세포탈락 등으로 인한 균 배출에 저항할 수 있게 되어 상피층에서 계속적으로 증식할 수 있게 된다.¹¹ 이와 같은 감염이 방광 내 만성적인 quiescent reservoir를 형성할 수 있고 수개월동안 소변으로 배출 없이 지내 감염이 발견되지 않은 채 지속될 수 있고 장기간의 항생제 치료에 저항할 수도 있게 된다.¹² 실제로 Mulvey 등¹¹과 Schilling 등¹²은 요로감염이 발병한 여성들에게서 기존의 장내세균 또는 질내세균에 의한 감염뿐만 아니라 위에서 언급한 방광 내의 만성적인 quiescent reservoir가 감염원으로 작용, 재발성 방광염과 무증상 세균뇨의 한 원인이 될 수 있다고 하였다. 최근에는 *E. coli*가 방광세포 내로 침입하여 세포 내에서 균막 (biofilm)을 형성하면서 서식하는 것을 발견, 외부 즉 숙주의 방어기전 및 항생제에 저항하여 치료를 어렵게 하고 빈번한 재발 유발의 이유를 설명할 수 있게 되었다.^{13,14}

2. 숙주인자 (Host Factor)

요로감염과 관련하여 임상적으로 중요한 측면 중 하나는 요로감염의 위험인자와 치료를 어렵게 만들 수 있는 인자를 확인하는 것이다. 이러한 인자들로는 유전학적, 해부학적, 기능적 그리고 행동인자 등이 있을 수 있다. 질내 집락의 형성은 대부분의 여성 요로감염의 초기 과정이다. 이러한 질내 집락 형성에서 필수적인 단계는 병원균과 질점막간의 부착인데 요로감염에 잘 걸리는 사람의 질이나 구강점막이 특별히 요로감염균주와 더 잘 부착한다.^{3,15} 개인별로 감염에 대한 감수성의 편차는 심하며, 모녀가 요로감염에 대한 비슷한 감수성을 보이는 것으로 나타났는데 이러한 요로감염균주에 대한 상피세포의 수용성과 관련된 유전학적 형질은 요로감염발병과 관련하여 중요한 인자이다.² 이런 유전학적 형질을 설명하는 근거로는 요로상피세포 표면에 특이 혈청항원의 존재 여부에 따라 요로감염의 감수성에 영향을 줄 수 있다고 하였다.¹⁶ 예로 루이스 혈액형 중 비분비자 (non secretor) 표현형 [LE (a+b-) and LE (a-b-)]인 경우 요로감염의 감수성이 매우 높는데 이는 *E. coli*의 부착소와 결합할 수 있는 질 점막표면의 수용체의 밀도가 루이스 혈액형 비분비자에서 높게 발현되기 때문이다.¹⁷ 결국 이러한 수용체를 지정하는 DNA 내에 유전자 발현과정을 통해 요로계의 구조적 결합을 특별히 나타내지 않고도 감염에 대한 감수성 차이를 일으킬 수 있는 염기 다형성이 이들 수용체의 양과 기능에 관련되어 있을 것으로 본다.

요도점막, 질, 회음부 등에서 기존의 정상세균총과 병원균이 상호 경쟁관계인 간섭 (interference)을 형성하고 있다. 즉 기존의 세균은 숙주의 수용체와 결합하여 새로운 세균의 부착을 방해하고, 환경에 의해 제공된 제한된 영양분을 얻기 위해 서로 생존을 위한 경쟁을 한다는 것으로, 예를 들면 여성생식기에 존재하는 젖산균 (lactobacilli)은 정상세균총으로 존재하고 있으며, 이러한 정상세균총에 의해 병원균 감염을 예방할 수가 있다. 또한 이러한 정상세균총의 감소는 *E. coli*에 의한 재발성방광염의 원인이 되기도 한다. 그러므로 폐경기 여성의 에스트로겐 투여는 요도나 질에 젖산균의 회복을 가져와 요로감염을 예방할 수 있다.¹⁸

요로감염과 관련된 숙주인자 중에는 해부학적 인자도 매우 중요하다. 해부학적 인자라 하면 방광요관역류, 신우요관 이행부협착, 이소성요관, 요관류 등의 요로계 폐색을 유발할 수 있는 선천적 요로계 기형과 종양이나 결석과 같은 후천적 인자 등은 이미 주지되어 있는 사실이다. 요로계 폐색을 유발시킬 수 있는 해부학적 이상이 없는 건강한 성인 여성을 대상으로 재발성 요로감염의 특성을 파악하기 위해 회음부의 해부학적 특성에 관한 연구가 있어 흥미를 끈다.

Hooton 등¹⁹은 98명의 재발성 요로감염을 보이는 여성 환자와 107명의 정상여성을 대상으로 시행한 연구를 살펴보면 요도의 길이는 두 군 간에 유의한 차이를 보이지 않으나 항문과 요도 간의 거리가 재발성 요로감염을 보이는 환자군에서 유의하게 짧은 것으로 보고하고 있다. 즉 항문과 요도와의 거리가 짧으면 장내세균과 요도와의 접촉의 기회가 더 높을 수 있기 때문에 재발성 요로감염의 위험인자가 될 수 있다는 것이다.

지금까지 설명한 유전학적, 해부학적인 위험인자와는 다르게 행동인자는 별다른 처치나 큰 노력 없이 쉽게 변화시킬 수 있는 인자이며, 성생활, 배뇨습관, 개인위생, 수분섭취 등 요로감염과 관련한 행동인자 등에 관해서는 많은 부분이 알려져 있다. Scholes 등²⁰은 실제로 이러한 행동인자들과 재발성 요로감염 간의 관련성에 관한 환자대조군 연구를 진행하였다 (Table 1). 이 결과를 보면 성생활이 요로감염과 밀접한 관련이 있다고 나와 있으며 이는 성적접촉

과 피임에 따른 질내 정상세균총의 변화에 따른 병원균의 증식으로 이해할 수 있다.²¹ 그러나 기존의 요로감염의 예방법 등으로 알려져 있던 성관계 전후로의 배뇨, 배변 후 뒤처리의 방향, 질 세정 여부 등과 관련된 배뇨습관 및 개인위생과 관련해선 두 군 간에 유의한 차이를 보이지 않았다.²⁰ 즉 많은 행동인자들이 요로감염에 영향을 미칠 수 있는데, 살정제를 사용하는 피임방법은 제한할 필요가 있을 것이며, 반면에 배뇨습관 및 개인위생과 관련된 권장되어지던 행동요법에 대해선 향후 대규모 전향적인 무작위 연구를 통해 보다 과학적인 검증이 필요할 것으로 보인다.

3. 항생제 내성 (Antimicrobial Resistance)

건강한 외래환자의 단순요로감염의 경우 원인균의 범위가 대부분 *Enterobacteriaceae*로 매우 좁기 때문에 요배양 검사나 항생제 감수성 검사 결과를 확인하기 전 경험적 항생제 요법을 시행하는데, 오랫동안 가격이 저렴하고 정상세균총에 대한 적은 부작용 때문에 trimethoprim/sulfamethoxazole (TMP/SMX)가 1차 치료제로 선택되어 왔다.^{22,23} 하지만 최근 여러 보고들에서 TMP/SMX를 비롯한 단순성요로감염의 경험적 1차 치료를 위해 사용되어 오던 항생제들의 *E. coli*에 대한 내성증가가 나타나면서 TMP/SMX 요법의 유용성에 의문을 갖게 되었다. 미국에서 시행된 1995년에서 2001년까지의 연구결과를 보면 *E. coli*의 ampicillin, TMP/SMX에 대한 항생제 감수성은 각각 61.8-63.2%, 83.1-85.2%로 나타났다.²⁴ 우리나라의 경우 Kim 등²⁵은 1996년에서 1999년까지 서울의 한 대학병원 비뇨기과를 방문한 단순성 요로감염 환자를 대상으로 *E. coli*의 TMP/SMX에 대한 내성률을 49.4%로 보고하였다. 2003년 Lee 등²⁶의 보고에 의하면 TMP/SMX에 대한 *E. coli*의 내성균주의 비율은 38.7%로 미국의 그것에 비해 2배나 높게 나왔다.

이러한 단순성요로감염의 원인균에 대한 내성의 증가로 경험적 1차 치료에 대한 어려움이 대두되자 미국의 Infectious Disease Society of America (IDSA)에서는 이에 대한 가이드라인을 제시하였다.²² IDSA의 가이드라인에 따르면 그 지역의 TMP/SMX에 대한 *E. coli*의 내성 비율이 20%가 넘으면 단순성요로감염의 경험적 1차 치료제로 fluoroquinolone을 선택하도록 하였다. 이는 미국 내 TMP/SMX에 대한 내성균주의 비율이 이미 심각한 수준에 이르렀으며, 적어도 특정 지역에서는 대체 약물이 필수적이라는 것을 의미한다. 이러한 점으로 볼 때 우리나라도 전 지역에서 더 이상 TMP/SMX가 단순성요로감염의 1차 치료제로 쓰일 수 없음을 알 수 있다. 실제 TMP/SMX를 비롯한 요로감염에 쓰이는 대부분의 항생제는 소변으로 배설되어 높은 소변 내 농도를 나타낸다. 그럼에도 불구하고 만약 원인균이 TMP/

Table 1. Behavioral risk factors for recurrent UTIs

	% Cases	% Controls
Sexual activity		
Intercourse, ever	100	85*
Intercourse within last yr.	100	78*
Intercourse, >4 times/month	94	47*
New partner within last yr.	64	41*
Contraceptive practice		
Spermicide	59	36*
Spermicide coated condoms	56	34*
Oral contraceptives	70	55*
Diaphragm/cervical cap	14	7*
Voiding habits		
Infrequent/no pre-coital	62	53
Infrequent/no post-coital	33	33
Daytime frequency, <3 times	27	16
Delayed voiding	48	51
Difficulty postponing, ever	12	6
Personal hygiene		
Wiping back to front	16	17
Douching	4	2
Tampon use	82	81
Tampons >8 hrs. on day time	7	7
Daily beverage consumption		
Water, 5 glasses or less	89	81
Caffeinated beverage, 3 glasses or more	17	17
Cranberry juice, 1 glass or more	21	8*

*: significant difference between two groups, UTI: urinary tract infection

SMX에 내성을 나타낼 때는 단순성요로감염의 치료율이 급격히 떨어지는 것으로 보고되고 있다. Talan 등²⁷은 급성 단순성요로감염 여성 환자를 대상으로 시행한 임상시험에서 TMP/SMX 내성 균주를 가진 환자는 TMP/SMX로 치료할 경우 50% 이하의 임상적, 미생물학적 효과를 나타냈다고 하였다. 반면에 TMP/SMX에 감수성이 있는 경우에는 90% 이상의 임상적, 미생물학적 효과를 나타냈다.

Fluoroquinolone은 단순성요로감염의 경험적 1차 치료의 대안으로 제시되었으며,²⁸ 실제 임상에서도 단순성 요로감염에 대해 흔히 처방되고 있는 실정이다. 미국의 경우 급성 단순성 요로감염에서 2001년 ciprofloxacin에 대한 *E. coli*의 내성률은 2.5% 정도로 보고되고 있다.²⁴ 그러나 우리나라의 경우 급성단순성방광염에서 *E. coli*의 ciprofloxacin에 대한 감수성 조사에 따르면 2003년 Lee 등²⁶은 85%로 보고하였으며, 2004년 Song과 Kim²⁹은 81%로 보고하고 있다. 이는 ampicilin 계열이나 TMP/SMX에 비해서는 현저하게 낮은 내성률을 나타내므로 우리나라에서도 IDSA 및 기타문헌에 따라 단순성요로감염의 경험적 1차 치료제로 fluoroquinolone계 약물을 권장하는 것이 합리적인 것이다. 하지만 미국을 비롯한 다른 여러 나라들에 비해 상대적으로 fluoroquinolone계 약물에 대한 내성이 높고, 대부분의 국가에서 최근 fluoroquinolone계 약물의 내성 증가 추세를 보이고 있는 것을 감안할 때, 항생제 선택에 대한 가이드라인을 제시하고 내성균 발생을 억제하기 위해 요로감염균주에 대한 항생제

감수성 분석 및 지속적인 감시가 이루어져야 한다.

진 단

요로감염은 임상양상, 이학적 검사, 검사실 검사, 방사선학적 검사 등을 종합하여 진단이 이루어지지만, 그 중 가장 중요한 것은 요검사와 요배양검사를 통해 의의 있는 농도와 세균수가 검출되었을 때 진단을 내릴 수 있다. 이러한 요검사와 요배양검사의 방법 및 결과해석에는 요검체의 채취방법을 반드시 고려하여야 하는데 채취과정상 세균으로부터의 오염 (contamination)을 최대한 줄이는 것이 중요하겠다. 이러한 채취방법으로는 치골상흡인 (suprapubic aspiration), 도뇨관을 통한 채취, 중간뇨 검사 등이 있다.

전통적인 세균뇨의 기준은 요배양상 배양균이 10^5 colony-forming units/milliliter (cfu/ml) 이상이였다.³⁰ 그러나 이러한 기준은 무증상의 환자에게도 특이도는 매우 높지만 반면에 현재 증상을 동반하고 있는 급성방광염 환자의 1/3 내지 절반 이상이 배양검사상 검출세균이 10^5 (cfu/ml) 이하라는 조사보고를 적용시키면 민감도는 상대적으로 떨어져 임상적 적용과는 좀 거리가 있다는 것이 지배적이었다.³¹ 최근에는 실제 임상에서 급성방광염의 기준으로 10^3 (cfu/ml)을 사용하는 것이 타당할 것이라고 제시하고 있다.³²

요검사의 검사방법상 크게 두 가지 방법으로 나눌 수 있는데 하나는 현미경하에 요검체를 직접 확인하는 검사법이

Table 2. Criteria for the diagnosis of a UTI

Description	Clinical features	Laboratory investigations
Acute uncomplicated UTI (cystitis) in women	Dysuria, urgency, frequency, suprapubic pain, no urinary symptoms in 4 weeks before this episode	≥ 10 WBC/mm ³ $\geq 10^3$ cfu/ml*
Acute uncomplicated pyelonephritis	Fever, chills, flank pain; other diagnoses excluded; no history or clinical evidence of urological abnormalities	$\geq 10^4$ cfu/ml* ≥ 10 WBC/mm ³
Complicated UTI	Any combination of symptoms from categories 1 and 2 above; one or more factors associated with a complicated UTI	≥ 10 WBC/mm ³ $\geq 10^5$ cfu/ml* in women $\geq 10^4$ cfu/ml* in men, or in catheterized urine in women
Asymptomatic bacteriuria	No urinary symptoms	≥ 10 WBC/mm ³ $\geq 10^5$ cfu/ml* in 2 consecutive MSU cultures ≥ 24 hours apart
Recurrent UTI	At least 3 episodes of uncomplicated infection documented by culture in last 12 months: women only	$< 10^3$ cfu/ml*

UTI: urinary tract infection, WBC: white blood cells, MSU: mid-stream sample of urine. All pyuria counts refer to unspun urine. *uro-pathogen in MSU culture

고 또 다른 하나는 dipstick을 이용한 간접법으로 세균에 감염 시 요중 질산염(nitrate)이 감소하면서 생성되는 아질산염(nitrite)과 백혈구에스테라제(leukocyte esterase)의 활성도를 측정하여 감염 여부를 판정하는 방법이다. 아질산염의 양성반응은 세균뇨를, 백혈구에스테라제 양성반응은 농뇨의 존재 여부를 판정하는 데 사용하나 현미경적 방법에 비해선 민감도가 떨어진다. 보고에 따르면 백혈구에스테라제 검사의 민감도는 75-90% 정도라고 하였으며,³³ 요중 아질산염검사에 반응하지 않는 요로감염 균주도 있어 모든 요로감염 균주가 다 아질산염검사에 양성반응을 보이지는 않는다. 이러한 간접법은 무증상의 선별검사에 유용할 것으로 생각한다.

요로감염의 분류에 따라 임상양상 및 요검사와 배양결과와 진단 기준이 다르다. 저자는 최근 IDSA와 ESCMID(European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases)에서 제시하는 요로감염의 진단기준을 토대로 각각의 분류에 따른 진단기준을 정리하였다(Table 2).³⁴

요로감염의 치료

1. 치료적 관점에서의 분류

요로감염의 치료를 위해서는 정확한 진단뿐만 아니라 적절한 분류는 반드시 선행되어야 할 필수불가결한 단계이다. 요로감염에 대한 몇 가지 분류법이 있는데 요로감염의 발생 및 재발 시기에 따른 분류로 단독감염(isolated infections), 미해결감염(unresolved infections), 재발성 요로감염(recurrent UTI) 그리고 재발성 요로감염을 다시 재감염(reinfections)에 의한 재발성 요로감염과 지속성 세균감염(bacterial persistence)에 의한 재발성 요로감염 등으로 세부 분류할 수 있으나, 실제 요로감염의 분류는 치료에 영향을 줄 수 있는 임상적 인자에 따라 분류하는 것이 초기 치료방침 결정에 더 임상적 효용가치가 있을 것이다. 이에 저자는 단순성요로감염(uncomplicated UTI)과 복잡성요로감염(complicated UTI)으로 분류하여 각각의 분류에 따른 특성과 평가 및 치료에 대해서 언급하고자 한다. 단순성요로감염은 요로계에 구조적으로나 기능적으로 이상이 없는 건강한 사람에게서 발병한 요로감염으로 일반적으로 건강한 성인여성에게 발병하는 단독 또는 재발성요로감염으로 단기간의 경험적 항생제요법에 반응을 잘한다. 반면 복잡성요로감염은 항생제 치료에 저항하여 치료를 어렵게 만들고 합병증의 빈도를 높일 수 있는 요로계의 구조적 또는 기능적 이상이 있거나 면역력에 저하를 가져올 수 있는 당뇨나 신부전과 같은 질환을 가진 사람에게서 발병한 요로감염이다. 이와 같은 분류의 핵심은 결국 단순성요로감염이라면 대부분

이 항생제치료를 근간으로 하는 내과적 치료만으로도 가능하지만 복잡성요로감염의 경우 요로계에 해부학적인 장애 및 중재적 또는 수술적 치료 여부가 필요한지를 평가하기 위한 방사선학적 검사가 추가로 필요하거나 선행질환에 따른 집중적이고 보다 전문적인 내과적 치료가 필요하기 때문이다.

2. 단순성요로감염의 평가 및 치료

여성에서 발병한 단순성방광염의 경우 측복통이나 혈뇨 등의 증상이 없다면 방사선학적 검사는 필요하지 않으며, 단순성신우신염의 경우에도 거의 필요하지는 않는 것으로 되어있으나, 복잡성요로감염을 단순성요로감염으로 오진하였을 경우 치명적인 임상경과로 진행할 수도 있기 때문에 상부요로계를 검사하기 위해 복부초음파 같은 방사선학적 검사를 권장하기도 한다.³⁰ 이후 적절한 항생제 치료를 시작한지 72시간 이후에도 계속적으로 발열이 된다면 전산화단층촬영(computed tomography), 배설성요로조영술(intravenous pyelography) 같은 추가적인 방사선학적 검사를 해야 한다.³⁵

단순성방광염의 경우 경험적, 단기간 치료(3일 요법)를 권장하고 있다.³⁵ 경험적 치료의 배경은 대부분의 단순성방광염 환자의 경우 동정될 균종이나 항생제에 대한 감수성이 예측가능하기 때문에 요배양 및 항생제 감수성 검사 없이 때로는 요검사조차도 시행하지 않고 항생제 치료를 시작하는 것을 권장한다.³⁶⁻³⁸ 더구나 임상적으로 많이 사용되어지는 균배양 판정기준(10^4 또는 10^5 cfu/ml 이상)이 적용된다면 실제로 배양의 의의가 매우 떨어지게 되고 비용적 측면도 고려한다면 경험적 치료는 안정적이고 경제적이라고 할 수 있을 것이다. 반면 빈번한 재발성 요로감염을 호소하는 경우 질염, 간질성방광염, 요로계의 해부학적 이상, 방광암 등의 다른 선행질환을 동반한다면 검사 및 치료의 방향이 완전히 달라질 수 있으므로 요배양검사를 시행해야 한다.³⁶⁻³⁸

순응도를 높이고, 부작용과 비용을 줄이기 위해서는 적절한 기간 동안만 항생제를 사용하여야 하는데 기존의 단순성방광염의 치료기간으로 받아들여졌던 7일 또는 10일 간의 항생제 치료와 비교하여, 단기간 치료를 비교하였을 때 Norrby³⁹는 TMP/SMX 3일 요법과 7일 요법 간에 유의한 차이가 없었다고 하며, Iravani 등⁴⁰은 ciprofloxacin 3일 요법과 TMP/SMX와 nitrofurantoin 7일 요법을 비교 시 3군 간에 결과에 차이가 없었다고 하였으며, McCarty 등⁴¹은 급성 단순성요로감염을 가진 866명의 여성환자에서 ofloxacin, ciprofloxacin, 그리고 TMP/SMX 3일 요법을 무작위 이중맹검법으로 시행 후 3종류의 항생제 모두 동일한 결과를 보였다

고 한다. 이 연구에 의하면 치료 전 병원균으로 *E. coli*가 81%가 검출되었고, 치료 후 4-6주경에는 ofloxacin군에서는 96%, ciprofloxacin에서는 93%, TMP/SMX군에서는 95%가 음성을 보였다고 한다.

젊고 건강한 성인여성에서 재발성 요로감염은 흔한 편이어서 적절한 치료 후 예방요법이 고려되어야 하며, 다음의 방법들을 권장하고 있다.³⁵

첫째, 장기간 저용량 항생제 투여법; 항생제를 이용한 예방요법은 매일 혹은 이틀에 한번, 취침 전에 투여된다. 보통은 6개월에서 1년 정도 투여하는데, 계속 요로감염이 재발된다면 기간을 더 늘릴 수도 있다. 예방적 항생제 투여치료를 받은 환자에 대한 연구에서, 예방치료를 하는 동안 50.3%에서는 요로감염의 재발이 없었고, 환자 당 연간 평균 요로감염 발생횟수도 1.28회로 예방치료 전 6.9회에 비해 현저하게 감소하였다.⁴²

둘째, 항생제 자가치료시작법; 자가치료시작법은 재발성 요로감염의 병력을 가진 여성환자들에게 요배양도구와 항생제를 미리 배포한 후 요로감염의 증상이 있을 경우 스스로 요배양검사를 의뢰하고 항생제를 복용하는 방법으로, Schaeffer와 Stuppy⁴³는 자가치료시작법에 관한 임상연구에서 증상이 발현한 총 84회의 경우 중 78회 (92%)에서 치료에 임상적 반응을 보여 예방요법의 효과나 비용적인 측면을 고려한다면 자가치료법이 선택될 수 있다고 하였다.

셋째, 성교 후 항생제 복용법; 성적으로 활발한 폐경 전 여성의 요로감염 재발을 방지하기 위한 방법 중 성교 후 항생제 복용이 효과적인 예방법이 될 수 있다. Melekos 등⁴⁴은 저용량 항생제 투여를 한 군과 성교 후 항생제를 투여한 2군 모두에서 요로감염의 재발이 의미 있게 감소하였고, 효과면에서는 차이가 없었다고 보고하였다.

3. 복잡성요로감염의 평가 및 치료

단순성요로감염과 복잡성요로감염을 구분하는 것은 감염에 대한 평가의 정도, 항생제의 선택 및 기간, 그밖의 치료의 필요 여부가 결정되기 때문에 요로감염의 관리에 있어서 매우 중요한 초기 평가단계이다. 그러나 초기 임상증상만으로 단순성인지 복잡성요로감염인지를 구분하기란 쉬운 일은 아니다. 이에 최근 발표된 EAU (European Urology Association)의 임상지침을 참고로 복잡성요로감염을 시사하는 인자들에 관하여 다음과 같이 정리하였다(Table 3).³⁵

이러한 복잡성요로감염의 임상양상은 경하게는 방광염에서부터 심하게는 쇼크를 동반한 패혈증까지 발생할 수 있으며 균주 또한 *E. coli* 등의 장내세균이 가장 흔하지만 단순성요로감염에 비해서 훨씬 다양하며 항생제 내성률도 높다.

복잡성 요로감염의 치료전략은 질병의 경과 및 정도에 따라 다를 수 있겠지만 기본적으로 3가지의 과정으로 분류할 수 있다. 첫째는 요로계의 해부학적, 기능적 이상에 대한 처치이다. 이는 원인을 불문하고 요로계에 폐색이 있는 경우 반드시 폐색을 해결하거나 경피적 신루 (percutaneous nephrostomy) 등을 설치하여 요가 적절히 배액될 수 있도록 하여야 하며, 결석이 동반되어 있는 환자의 경우 결석은 요로계의 폐색을 유발하고 동시에 감염원으로 작용할 수 있기 때문에 반드시 결석을 제거하여야 한다. 또한 도뇨관을 유지한 환자에서 열성요로감염이 발병 시 도뇨관 표면에서 세균의 집락을 형성하여 계속적 감염원으로 작용할 수 있기 때문에 반드시 도뇨관 제거를 고려하여야 한다.^{45,46} 둘째는 항생제 치료이다. 위에서도 언급하였지만 복잡성요로감염의 균주는 단순성요로감염균주에 비해서 훨씬 다양하고 내성률도 높다. 이는 결국 배양검사를 통한 정확한 균주 및 항생제 감수성의 확인이 치료과정에 있어서 반드시 필요하다는 것을 시사하나 치료 초기에는 배양검사의 확인을 통한 항생제 선택은 어려운 것이 사실이다. 즉 초기치료는 경험적 항생제 처방이 필요하다. 경험적 항생제 치료의 원칙은 광범위한 항균범위를 갖는 항생제를 처방하여야 하며, 그 지역사회에서 동정된 감염균주의 분포, 특성 및 감수성에 대한 자료를 바탕으로 항생제 처방을 하여야 한다. 그러나 국내에서 복잡성요로감염균주에 대한 조사결과는 매우 제한적이어서 실제 임상에서 항생제 선택에 도움을 주는 데에는 한계가 있다. 최근 발표된 EAU (European Urology Association)의 임상지침에는 fluorquinolone이 광범위

Table 3. Factors that suggest a potential complicated UTI

Male sex
Elderly
Hospital-acquired infection
Pregnancy
Indwelling urinary catheter
Recent urinary tract intervention
An obstructive uropathy of any etiology, e.g. bladder outlet obstruction (including neurogenic urinary bladder), stones and tumor
Recent antimicrobial use
Symptoms for >7 days at presentation
Vesicoureteric reflux or other functional abnormalities
Chemical or radiation injuries of the urothelium
Peri- and post-operative UTI
Diabetes mellitus
Immunosuppression

UTI: urinary tract infection

한 항균력을 가지고 있으며, 동시에 신배설이 되어서 요 및 요로주변 조직에서 높은 농도를 유지할 수 있어서 1차로 추천하고 있다. 그 외에도 2세대나 3세대 cephalosporin, aminoglycoside 또는 베타락탐 억제제와 aminopenicillin의 동시 투여 등을 초기치료로 추천하고 있다.³⁵ 그러나 경험적 항생제 치료 시 질환의 정도, 선행질환뿐만 아니라 지역적 특성도 반드시 고려하여 항생제 선택을 하여야 할 것이다.

셋째는 경우에 따라 필요한 것으로 당뇨병, 신부전, 신이식, 면역억제 등 전신적 질환을 가지고 있는 환자의 특수상황에 대한 고려이다.

당뇨환자의 경우 여성의 무증상세균뇨가 정상인에 비해 월등히 높으며 이를 치료하지 않고 방치할 경우 신기능손상을 유발할 수 있다.⁴⁷ 또한 요당은 요내 포식작용(phagocytosis)과 세포면역(cellular immunity)을 억제해 세균과 요로상피와의 부착을 용이하게 만든다. 또한 당뇨환자의 요로감염은 급속도로 빨리 진행할 수 있고 특별한 요폐색 등의 선행조건이 없이도 화농성감염을 유발하여 신농양이나 기종성 신우신염으로 진행할 수 있다. 특히 이러한 치명적 합병증이 알아챌 수 있을 만한 증상 없이 진행할 수 있어 증상의 정도와 병의 진행정도가 다를 수 있다.

만성신부전과 같은 신기능의 저하는 정상뇨에서 요소, pH, 삼투압 등 감염에 대한 방어인자로 작용할 수 있는 인자들의 배설이 떨어지고, 요상피세포의 점액분비가 억제되기 때문에 면역력이 떨어진다.⁴⁸⁻⁵⁰ 이러한 신질환 중 다낭신질환, 요관역류, 만성적인 요폐색에 의한 신질환 등은 감염원으로 작용하거나 상행감염을 촉진할 수 있다.

신이식 후 요로감염은 매우 흔한 질환이다. 특히 이식 후 첫 3개월 동안에 발생하는 요로감염의 경우 유병률도 높으며, 상대적으로 신우신염 및 전신적 세균혈증 발생빈도가 올라가게 된다. 이러한 신이식 후 요로감염이 발생하면 감염에 의한 직접적인 영향뿐만 아니라 TNF 분비에 의한 거대세포바이러스(cytomegalovirus) 활성화를 일으켜 동종이식거부(allograft rejection)를 유발할 수도 있다.⁵¹ 즉 신이식 후 초기 요로감염 관리의 중요성을 강조할 수 있는 이유이다.

결론

요로감염의 주경로는 하부요로에 감염균주가 부착(adherence)하여 요로를 따라 이주(migration)하는 상행성 감염이다. 감염균주의 발병력은 같은 종 내에서도 균주별로 다르며. 숙주의 유전학적, 해부학적, 행동인자 등에 의해 감수성의 차이를 보일 수 있다. 결국 요로감염은 이러한 병원체의 공격과 숙주의 감수성에 의해 감염 여부 및 정도가 결정된다고 할 수 있다.

요로감염 진단을 위한 근간은 요검사와 요배양검사이다. 정확한 진단을 위해서는 요검사의 방법에 따른 결과의 이해 및 배양검사의 진단 기준을 파악하는 것이 필요하다. 요로감염의 초기 치료과정 중 단순성요로감염인지 복잡성요로감염인지를 구분하는 것이 치료방침 결정에 가장 중요한 영향을 미치게 된다.

요로감염의 치료의 중심은 항생제이다. 그러나 단순히 항생제 투여가 비뇨기과 의사의 역할의 전부라고 생각하기에는 부족함이 있다. 감염에 대한 이해 없는 계속적인 항생제의 사용은 효율적인 치료를 떨어뜨리고 내성균의 출현을 가속화시키게 될 것이기 때문이다. 향후 요로감염의 보다 적절한 치료를 위해서는 병원체와 숙주와의 관계를 중심으로 하는 병인론에 대한 보다 폭넓은 이해는 물론 내성균주의 증가 추세를 보이고 있는 심각한 현실을 감안, 이에 대한 지속적인 감시 및 연구가 이루어져야 한다.

REFERENCES

1. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. Am J Med 2002;113(Suppl 1A):S5-13
2. Yamamoto S, Tsukamoto T, Terai A, Kurazono H, Takeda Y, Yoshida O. Genetic evidence supporting the fecal-perineal-urethral hypothesis in cystitis caused by *Escherichia coli*. J Urol 1997;157:1127-9
3. Schaeffer AJ, Jones JM, Dunn JK. Association of vitro *Escherichia coli* adherence to vaginal and buccal epithelial cells with susceptibility of women to recurrent urinary-tract infections. N Engl J Med 1981;304:1062-6
4. Langermann S, Palaszynski S, Barnhart M, Auguste G, Pinkner JS, Burlein J, et al. Prevention of mucosal *Escherichia coli* infection by FimH-adhesin-based systemic vaccination. Science 1997;276:607-11
5. Guyer DM, Gunther NW 4th, Mobley HL. Secreted proteins and other features specific to uropathogenic *Escherichia coli*. J Infect Dis 2001;183(Suppl 1):S32-5
6. Johnson JR, Stell AL. Extended virulence genotypes of *Escherichia coli* strains from patients with urosepsis in relation to phylogeny and host compromise. J Infect Dis 2000;181:261-72
7. 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
8. Domingue GJ, Roberts JA, Laucirica R, Ratner MH, Bell DP, Suarez GM, et al. Pathogenic significance of P-fimbriated *Escherichia coli* in urinary tract infections. J Urol 1985;133: 983-9
9. Hicks RM. The mammalian urinary bladder: an accommodating organ. Biol Rev Camb Philos Soc 1975;50:215-46

10. Schilling JD, Mulvey MA, Vincent CD, Lorenz RG, Hultgren SJ. Bacterial invasion augments epithelial cytokine responses to *Escherichia coli* through a lipopolysaccharide-dependent mechanism. *J Immunol* 2001;166:1148-55
11. Mulvey MA, Schilling JD, Hultgren SJ. Establishment of a persistent *Escherichia coli* reservoir during the acute phase of a bladder infection. *Infect Immun* 2001;69:4572-9
12. Schilling JD, Lorenz RG, Hultgren SJ. Effect of trimethoprim-sulfamethoxazole on recurrent bacteriuria and bacterial persistence in mice infected with uropathogenic *Escherichia coli*. *Infect Immun* 2002;70:7042-9
13. Anderson GG, Palermo JJ, Schilling JD, Roth R, Heuser J, Hultgren SJ. Intracellular bacterial biofilm-like pods in urinary tract infections. *Science* 2003;301:105-7
14. Donlan RM, Costerton JW. Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. *Clin Microbiol Rev* 2002;15:167-93
15. Fowler JE Jr, Latta R, Stamey TA. Studies of introital colonization in women with recurrent urinary infections. VIII. The role of bacterial interference. *J Urol* 1977;118:296-8
16. Stapleton A, Nudelman E, Clausen H, Hakomori S, Stamm WE. Binding of uropathogenic *Escherichia coli* R45 to glycolipids extracted from vaginal epithelial cells is dependent on histo-blood group secretor status. *J Clin Invest* 1992;90:965-72
17. 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
18. Raz R. Hormone replacement therapy or prophylaxis in postmenopausal women with recurrent urinary tract infection. *J Infect Dis* 2001;183(Suppl 1):S74-6
19. Hooton TM, Stapleton AE, Roberts PL, Winter C, Scholes D, Bavendam T, et al. Perineal anatomy and urine-voiding characteristics of young women with and without recurrent urinary tract infections. *Clin Infect Dis* 1999;29:1600-1
20. 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
21. Gupta K, Hillier SL, Hooton TM, Roberts PL, Stamm WE. Effects of contraceptive method on the vaginal microbial flora: a prospective evaluation. *J Infect Dis* 2000;181:595-601
22. Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, Johnson JR, Schaeffer AJ, Stamm WE. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Clin Infect Dis* 1999;29:745-58
23. Cockerill FR, Edson RS. Trimethoprim-sulfamethoxazole. *Mayo Clin Proc* 1991;66:1260-9
24. Karlowsky JA, Kelly LJ, Thornsberry C, Jones ME, Sahm DF. Trends in antimicrobial resistance among urinary tract infection isolates of *Escherichia coli* from female outpatients in the United States. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:2540-5
25. Kim SW, Lee JY, Park WJ, Cho YH, Yoon MS. Antibiotic sensitivity to the causative organism of acute simple urinary tract infection. *Korean J Urol* 2000;41:1117-24
26. Lee SJ, Cho YH, Kim BW, Lee JG, Jung SI, Lee SD, et al. A multicenter study of antimicrobial susceptibility of uropathogens causing acute uncomplicated cystitis in woman. *Korean J Urol* 2003;44:697-701
27. Talan DA, Stamm WE, Hooton TM, Moran GJ, Burke T, Irvani A, et al. Comparison of ciprofloxacin (7 days) and trimethoprim-sulfamethoxazole (14 days) for acute uncomplicated pyelonephritis in women: a randomized trial. *JAMA* 2000;283:1583-90
28. Tice AD. Short-course therapy of acute cystitis: a brief review of therapeutic strategies. *J Antimicrob Chemother* 1999;43(Suppl A):S85-93
29. Song HJ, KIM SJ. A study of antimicrobial sensitivity to the causative organism of urinary tract infection. *Korean J Urol* 2004;46:68-73
30. Kass EH. Asymptomatic infections of the urinary tract. *Trans Assoc Am Physicians* 1956;69:56-64
31. Stamm WE, Counts GW, Running KR, Fihn S, Turck M, Holmes KK. Diagnosis of coliform infection in acutely dysuric women. *N Engl J Med* 1982;307:463-8
32. Rubin RH, Shapiro ED, Andriole VT, Davis RJ, Stamm WE. Evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of urinary tract infection. Infectious Diseases Society of America and the Food and Drug Administration. *Clin Infect Dis* 1992;15(Suppl 1):S216-27
33. Kunin CM. Urinary tract infections in females. *Clin Infect Dis* 1994;18:1-10
34. Naber KG. Experience with the new guidelines on evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 1999;11:189-96
35. Naber KG, Bishop MC, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, Cek M, Grabe M, et al. The management of urinary and male genital tract infections. In: European Association of Urology. European Association of Urology Guidelines. Arnhem: Drukkerij Gelderland; 2006:1-126
36. Andriole VT. When to do culture in urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 1999;11:253-5
37. Fenwick EA, Briggs AH, Hawke CI. Management of urinary tract infection in general practice: a cost-effectiveness analysis. *Br J Gen Pract* 2000;50:635-9
38. Preston SL, Abdel-Rahman SM, Nahata MC. Empiric treatment of uncomplicated urinary tract infections. *Ann Pharmacother* 1998;32:1231-3
39. Norrby SR. Short-term treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in women. *Rev Infect Dis* 1990;12:458-67
40. Irvani A, Klimberg I, Briefer C, Munera C, Kowalsky SF, Echols RM. A trial comparing low-dose, short-course ciprofloxacin and standard 7 day therapy with co-trimoxazole or nitrofurantoin in the treatment of uncomplicated urinary tract

- infection. *J Antimicrob Chemother* 1999;43(Suppl A):S67-75
 41. McCarty JM, Richard G, Huck W, Tucker RM, Tosiello RL, Shan M, et al. A randomized trial of short-course ciprofloxacin, ofloxacin, or trimethoprim/sulfamethoxazole for the treatment of acute urinary tract infection in women. Ciprofloxacin Urinary Tract Infection Group. *Am J Med* 1999;106:292-9
 42. 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
 43. Schaeffer AJ, Stuppy BA. Efficacy and safety of self-start therapy in women with recurrent urinary tract infections. *J Urol* 1999;161:207-11
 44. 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
 45. Zimakoff JD, Pontoppidan B, Larsen SO, Poulsen KB, Stickler DJ. The management of urinary catheters: compliance of practice in Danish hospitals, nursing homes and home care to national guidelines. *Scand J Urol Nephrol* 1995;29:299-309
 46. Peloquin CA, Cumbo TJ, Schentag JJ. Kinetics and dynamics of tobramycin action in patients with bacteriuria given single doses. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:1191-5
 47. Ooi BS, Chen BT, Yu M. Prevalence and site of bacteriuria in diabetes mellitus. *Postgrad Med J* 1974;50:497-9
 48. Neal DE Jr. Host defense mechanisms in urinary tract infections. *Urol Clin North Am* 1999;26:677-86
 49. Kessler M, Hoen B, Mayeux D, Hestin D, Fontenaille C. Bacteremia in patients on chronic hemodialysis. A multicenter prospective survey. *Nephron* 1993;64:95-100
 50. Saitoh H, Nakamura K, Hida M, Satoh T. Urinary tract infection in oliguric patients with chronic renal failure. *J Urol* 1985;133:990-3
 51. Tolkoff-Rubin NE, Rubin RH. Urinary tract infection in the immunocompromised host. Lessons from kidney transplantation and the AIDS epidemic. *Infect Dis Clin North Am* 1997;11:707-17
-