

요로감염의 원인균 및 항생제 내성의 분석

이화여자대학교 의과대학 비뇨기과학교실

김 재 식 · 심 봉 석

= Abstract =

A Investigation of Causative Organisms and Resistance to Antibiotics in Urinary Tract Infection

Jae Sik Kim · Bong Suk Shim

Department of Urology, Colleague of Medicine, Ewha Womans University

Objectives : Recently, antibiotic resistant organisms have increasing tendency. So, we studied causative organisms in urinary tract infection and investigated the resistance to each antibiotics.

Methods : From January 2004 to March 2004, uropathogens and antibiotic sensitivity tests in urine culture of patients with urinary tract infection were analyzed retrospectively. One hundred eleven women and 57 men in 168 adults were included.

Results : Incidence of positive urine culture was 66.1% in women, and 33.9% in men. Mean age was 62.6 years old in men, and 61.7 years old in women. The most common uropathogen was *E. coli*(50.4%), followed by *K. pneumoniae*(21.3%), *P. aeruginosa*(9.2%). In adult men, the most common uropathogen was *S. marcescens*(46.5%). *E. coli* has the resistance to almost all antibiotics. In *E. coli*, the resistant rates on each antibiotic were ampicillin(73.8%), piperacillin(66.7%), levofloxacin(37.2%), gentamicin(35.8%), TMP/SMX(31.7%), ciprofloxacin(30.3%) in order. Extended Spectrum β -lactamase(ESBL) producing organisms were found in *E. coli*(20 patients) and *K. pneumoniae*(3 patients).

Conclusions : *E. coli* was the most common uropathogen. Especially, ESBL producing organisms were increasing.

KEY WORDS : Uropathogen · Resistance · Antibiotic.

서 론

요로감염은 비뇨기과에서 가장 흔한 질환으로 모든 연령에서 발생할 수 있으며 특히 여성의 약 50% 정도에서 일생동안 한번은 요로감염을 경험한다고 한다¹⁾²⁾. 요로감염의 치료는 요배양검사의 결과가 보고되기 전까지는 경험적인 항생제 투여로 치료를 하며 배양검사의 결과가

보고 된 후에는 그에 따른 적절한 항생제를 사용하는 것이 일반적 치료법이다³⁾. 하지만 항생제의 부적절한 사용과 남용으로 인해 항생제에 저항하는 내성균이 증가되어 환자의 치료에 심각한 문제가 되고 있으며 추가적인 항생제의 선택을 어렵게 하고 있는 실정이다.

이에 저자들은 요로감염의 원인균과 항생제 내성을 관찰하여 앞으로 임상 치료시 적절한 항생제의 선택에 도움을 주고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

2005년 1월부터 3월까지 3개월간 요로감염증 진단을 받은 비뇨기과 외래 환자를 대상으로 시행한 요배양검사 상 1ml당 10^3 개 이상의 세균 집락이 배양된 168명(여성 111명, 남성 57명)을 대상으로 요로감염균을 분석하고 항생제 내성에 대해 조사하였다. 성인의 채뇨는 남자의 경우 표피를 위로 젖혀 올리고 요도구를 2% 보릭 스폰지(boric sponge)로 닦은 다음 뚜껑이 있는 멸균 플라스틱 컵에 중간뇨를 채취하였으며, 여자의 경우는 음부 및 요도구를 2% 보릭 스폰지(boric sponge)로 닦고 중간뇨를 채취하였다. 채취한 요는 혈액 한천배지와 MacConkey 한천배지에 0.001ml씩 접종하여 37°C에서 18~24시간 배양 후 1ml 중 세균수를 산출하였다. 세균동정은 자동화 기기인 Microsan사의 kit을 이용하여 분리하였고 항균제 감수성 검사는 nimum inhibitory concentration (MIC)을 측정하여 평가하였다. 임상증상이 있으면서 분리된 세균이 1ml당 10^3 개 이상의 집락이 배양된 경우를 요로감염의 원인균으로 추정하였다.

결 과

1. 요배양검사 양성에서 성별간 빈도

전체 대상 환자 168명 중 여성은 111명(66.1%), 남성은 57명(33.9%)으로 여성의 빈도가 높았고, 평균연령은 여성은 62.6세(34~87세), 남성은 61.7세(52~74세)였다.

2. 동정균주

동정된 균주 중 가장 흔한 감염균은 *Escherichia coli*로 50.4%에서 검출되었다. 다음으로 *Klebsiella pneumoniae*가 21.3%였고 *Pseudomonas aeruginosa*가 9.2%가 검출되었다.

3. 동정균주에서 남성과 여성의 빈도 (Fig. 1)

여성에서는 *E. coli*가 68.2%로 가장 흔하게 검출되었으며, 다음으로 *Serratia marcescens* 9.3%, *K. pneumoniae* 5.8%가 검출되었다. 남성에서는 가장 흔한 원인균으로 *S. marcescens*가 45.7%로 검출되었고 *P. aeruginosa* 18.8%, *E. coli* 14.2%, *K. pneumoniae* 1.3%가 검출되었다.

4. 항생제 내성률 (Fig. 2)

가장 흔한 균인 *E. coli*에서 항생제 내성률을 살펴보면 ampicillin 73.8%, piperacillin 66.7%, levofloxacin 37.2%, ciprofloxacin 30.3%, gentamicin 35.8%, trimethoprim/sulfamethoxazole (TMP/SMX) 31.7%, cefotaxime 6.2%로 나타났다. *K. pneumoniae*에 대해서는 ampicillin 65.2%, piperacillin 3.7%, levofloxacin 1.1%,

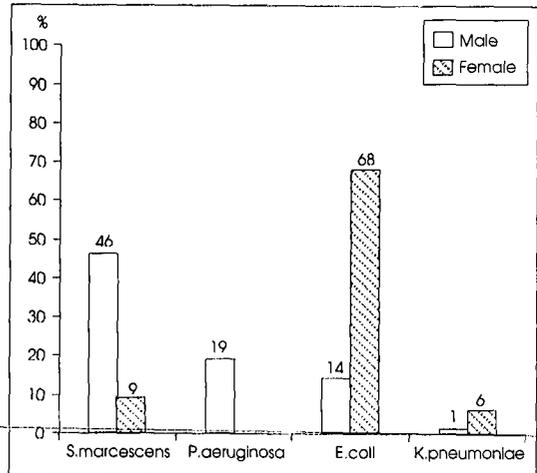


Fig. 1. Common pathogens of urinary tract infection according to sex. *Serratia marcescens* was the most common pathogen in male and *Escherichia coli* was the most common pathogen in female.

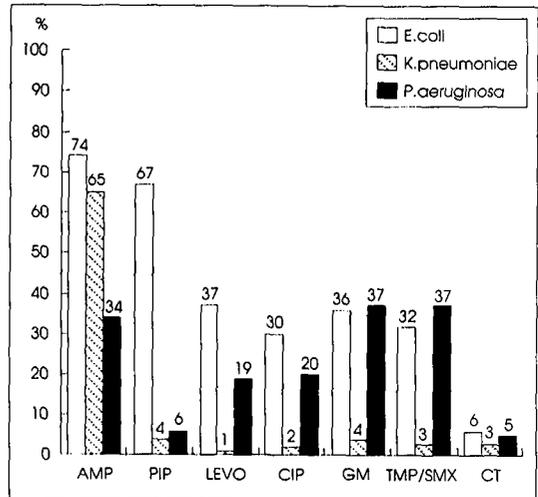


Fig. 2. Resistance rates according to antibiotics in common uropathogens : Ampicillin showed the most resistant rate in *E. coli* group. AMP : ampicillin, PIP : piperacillin, LEVO : levofloxacin, CIP : ciprofloxacin, GM : gentamicin, TMP/SMX : trimethoprim/sulfamethoxazole, CT : cefotaxime.

ciprofloxacin 2.3%, gentamicin 3.8%, TMP/SMX 2.7%, cefotaxime에 2.8%로 나타났고 *P. aeruginosa*에 서는 ampicillin 33.7%, piperacillin 5.8%, levofloxacin 18.7%, ciprofloxacin 20.1%, gentamicin 37.3%, TMP/SMX 37.1%, cefotaxime 4.7%로 나타났다.

5. 기 타

Extended Spectrum β -lactamase(ESBL) 생성균 주는 주로 *E. coli* 20명(12%)과 *K. pneumoniae* 3명(2%)에서 검출되었다. 치료를 하더라도 세균뇨가 지속 되어진 경우가 21명에서 관찰되었으며 이들은 전립선 비대증 4명, 당뇨병 14명 등의 기저질환을 동반하고 있었다. 또한 이들에서 관찰된 원인균으로는 *E. coli*가 13명, *S. marcescens*가 6명이 관찰되었다.

고 안

요로감염은 모든 연령층에서 발생하는 가장 흔한 비뇨기과 질환으로 특히 성인 여성의 50%는 일생동안 한번은 요로감염에 이환되며 이중 27%에서 6개월 내에 재발한다³⁾. 발생빈도는 성별에 따라 차이를 보이는데 일반적으로 단순 요로감염의 경우 비뇨생식기의 해부학적 차이로 인해 여성이 남성에 비해 4~10배 정도 많이 발생한다²⁾. Kunn 등²⁾과 Bahna 등⁴⁾은 남성은 신생아기와 50세 이상에서 요로감염이 잘 발생하는 반면 여자의 경우 연령의 증가에 따라 요로감염의 발생률이 증가한다고 보고하였고 송 등⁵⁾은 요로감염이 여성에서 많으며 연령별 분포에서는 남자 및 여자 모두 60대에서 가장 높은 빈도를 보였다고 보고하였다. 고 등⁶⁾도 여성은 연령의 증가와 함께 발생률이 증가하여 50대 이후가 전체의 62.8%를 차지하였다고 하였다.

요로감염의 원인균으로 Schaeffer 등⁷⁾은 대부분 그람 음성균에 의해 발생하며 특히 *E. coli*에 의한 감염이 가장 많아 전체 병원성 요로감염의 50%, 비병원성 요로감염의 85%를 차지한다고 하였고, Hooton 등⁸⁾도 *E. coli*가 전체의 75~90%, *Staphylococcus*가 5~15%, *Enterococcus*와 기타 그람 음성균이 5~10%정도 차지한다고 보고하였다. 원인균의 시대별 변화에 대한 국내 보고에서 이 등⁹⁾은 *E. coli*에 의한 감염이 1971년에 45.9%, 1976년에 44.5%로 보고하였다. 김 등¹⁰⁾은 1984년에서 1988년까지 5년간 4,514례의 요로감염에 관한 고찰에서 그람

음성균에 의한 감염은 62~72%로 이중 *E. coli*에 의한 감염은 1984년 48.2%에서 1988년 36.9%로 감소하였다고 보고 하였으며, 고 등¹¹⁾은 그람 음성균은 1994년 75.5%에서 1998년 83.8%로 증가하였으나 이 중 *E. coli*에 의한 감염은 감소한 반면, *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Acinetobacter* 등 다른 그람 음성균의 감염이 24.8%에서 42.6%로 증가하였다고 보고 하였다. 최근 연구에도 *E. coli*에 의한 감염빈도는 점차 감소하는 반면 *Pseudomonas*, *Proteus*, *Klebsiella* 등의 다른 음성균과 양성균의 빈도가 증가하고 있다고 한다¹⁴⁻¹⁶⁾. 저자들의 경우 가장 흔한 원인균으로 *E. coli*가 50.4%에서 검출되었고 다음으로 *K. pneumoniae*가 21.3%로 검출되었다. 남성과 여성으로 나누어 살펴보면 여성에서의 흔한 원인균은 *E. coli*가 68.2%에서 검출되었지만 남성에서는 14.2%에서만 *E. coli*가 검출되었다. 또한 남성에서는 가장 흔한 원인균으로 *S. marcescens*가 45.7%로 높게 검출되었다. 이러한 이유는 여성에서는 단순방광염 등으로 인해 *E. coli*가 가장 흔한 원인균으로 검출되었지만 남성에서는 전립선비대증 등 기저질환을 가진 복잡성 감염으로 인해 다른 감염균의 발현이 높게 나왔기 때문으로 생각된다.

요로감염에서 세균에 대한 항생제 감수성 검사의 목적은 동정된 균주에 가장 적절한 항생제를 선택하여 효율적인 치료를 하고자 함이다. 하지만 요로의 기능적, 해부학적 이상을 동반하지 않는 단순 방광염의 경우에는 이미 알려진 경험적 항생제를 적절한 용량으로 투여한다면 대부분의 경우 효과적인 치료가 가능하다고 한다³⁾. 세균의 항생제 감수성 검사는 생체 내에서 일어나는 감수성과 반드시 일치하지는 않으나 만성이나 속발성이 아닌 경우에 감수성 검사에 따른 항생제의 사용은 90% 이상에서 효과를 볼 수 있다¹⁷⁾. 그러나 최근 내성균이 증가하고 있는데 항생제에 대한 저항력은 지역에 따라 큰 차이를 보이고 있어 북미 등에서는 TMP/SMX의 저항성은 15% 미만이지만 동남아에서는 30%를 상회한다¹⁸⁾. 국내에서도 항생제에 대한 내성균 출현이 점차 증가하고 있는데 이 등⁹⁾은 1971년에 그람 음성균에 대한 감수성은 neomycin, kanamycin, TMP/SMX의 순이었으나, 1976년에는 gentamicin, kanamycin의 순으로 나타났으며 특히 ampicillin에 대한 감수성은 1971년에 30%에서 1976년에 17.5%로 감소하였다고 보고하였다. 고 등¹¹⁾은 ciprofloxacin의 경우 1994년과 1998년 각각 87.8%와

78.8%로 높은 감수성을 보고 하였다. 그러나 저자들의 경우에는 levofloxacin에서 37.2%, ciprofloxacin에서 30.3%의 내성률이 관찰되어, 이는 TMP/SMX에 대한 내성률인 31.7%와 크게 차이가 없었다. 최근 많이 사용되는 quinolone제제로서 fluoroquinolone들은 그람 음성균에는 잘 반응하나 그람 양성균에서는 제한적으로 사용될 수 있고, 특히 *Enterococcus*에 대한 효력이 약하다고 알려져 있다. 그래서 Palkin 등¹⁹⁾은 가격대비 효율과 내성균의 발생을 고려해서 fluoroquinolone의 적응증을 복합 요로감염, *Pseudomonas* 감염, 타 내성균의 출현 시로 제한해야 한다고 보고하였다. Warren 등²⁰⁾은 TMP/SMX에 대한 내성이 20%를 넘는 지역과 최근의 입원력, 반복되는 요로감염의 과거력, TMP/SMX이나 다른 항생제를 사용한 여성에서의 단순요로감염에 대한 일차적인 경험적 항생제로 TMP/SMX를 대신하여 fluoroquinolone이나 nitrofurantoin을 사용할 것을 주장하였다. 하지만 fluoroquinolone은 우리나라에서는 미국보다 내성균의 비율이 높고 고가의 약제비, 그람 양성균에 대한 제한적인 효과, 그리고 소아에서의 안전성 미확립 등의 단점으로 경험적 항생제로서의 그 역할은 제고를 해야 할 것으로 생각된다. 향후 많은 연구로 새로운 내성균의 출현에 따른 적절한 항생제의 제시가 필요할 것으로 생각되며 내성균의 증가 원인 등에 대한 많은 연구가 필요하리라고 생각된다.

본 연구에서 가장 흔한 요로감염균은 *E. coli*였으며 TMP/SMX와 ampicillin은 모두 높은 저항성을 나타내었다. 최근 요로감염 치료에 비교적 우수한 감수성을 보인다고 알려진 fluoroquinolone 계열의 항생제에서도 30% 정도의 높은 내성률을 보였다. 본 연구에서 높게 나온 fluoroquinolone의 내성률은 좀 더 많은 연구와 다기관 연구를 시행하여 저자들의 연구에서만 높은 내성률을 보인 검사지역의 지역적 차이인지 아니면 현재 우리나라의 대부분 지역에서 보이는 현상인지에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

목 적 :

저자들은 요로감염의 원인균과 항생제 저항성을 관찰하여 앞으로 임상 치료시 적절한 항생제의 선택에 도움을 주고자 본 연구를 시작하였다.

방 법 :

2004년 1월부터 3월까지 외래 환자를 대상으로 요배양검사상 원인균이 요 1ml당 10³개 이상의 집락이 배양된 168명(여성 111명, 남성 57명)을 대상으로 요로감염균과 항생제 내성에 대해 조사하였다.

결 과 :

요배양검사 양성에서 성별간 빈도는 전체 대상 환자 168명중 여성이 66%(평균연령 62.6세)이었으며 남성은 34%(평균연령 61.7세)였다. 본 연구에서 가장 흔한 원인균은 *E. coli*로 50.4%, *K. pneumoniae*가 21.3%, *P. aeruginosa*가 9.2%가 검출되었다. *E. coli*에서 항생제 내성률을 살펴보면 ampicillin에서 73.8%, piperacillin 66.7%, levofloxacin 37.2%, ciprofloxacin 30.3%, gentamicin 35.8%, TMP/SMX 31.7%, cefotaxime에 6.2%였다.

결 론 :

본 연구에서 가장 흔한 요로감염균은 *E. coli*였으며 요로감염 치료에 비교적 우수한 감수성을 보인다고 알려진 fluoroquinolone 계열의 항생제에서도 30% 정도의 높은 내성률을 보였다. 본 연구에서 높게 나온 fluoroquinolone의 내성률은 좀 더 많은 연구와 다기관 연구를 시행하여 저자들의 연구에서만 높은 내성률을 보인 검사지역의 지역적 차이인지 아니면 현재 우리나라의 대부분 지역에서 보이는 현상인지에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

중심 단어 : 요로감염균 · 저항성 · 항생제.

References

- 1) Mulholland SG, Jacobs JA : *Management of urinary tract infections. AUA Updates Series 1982 ; 1 ; 1-8*
Scorer CG : *The natural history of testicular descent. Proc R Soc Med 1965 ; 58 : 933-934*
- 2) Kunin CM : *An overview of urinary tract infection. 5th ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1998 : 2-21*
- 3) Engel JD, Schaeffer AJ : *Evaluation of and antimicrobial therapy for recurrent urinary tract infections in women. Urol Clin North Am 1998 ; 25 : 685-701*
- 4) Bahna SL, Torp KH : *The sex variable in childhood urinary tract infection. Acta Paediatr Scand 1975 ; 64 : 581-586*
- 5) 송호준 · 김성진 : *요로감염의 원인균에 따른 항생*

- 제 감수성에 관한 고찰. 대한비뇨회지 2005 ; 46 : 68-73
- 6) 고영휘 · 오재상 · 조대언 · 배재현 · 고성건 : 1979년과 2001년 요로감염증의 주요 원인균과 감수성의 변화에 관한 고찰. 대한비뇨회지 2003 ; 44 : 342-350
- 7) Schaeffer AJ, Walsh PC, Retic AB, Vaughan ED, Wein AJ : *Infections of urinary tract. 7th ed. Philadelphia, Saunders, 1998 : 533-614*
- 8) Hooton TM, Stamm WE : *Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection. Infect Dis Clin North Am 1997 ; 11 : 551-581*
- 9) 이학영 · 왕성순 : 1971년과 1976년의 요로감염증의 주요 원인균과 감수성의 변화에 대한 고찰. 대한비뇨회지 1980 ; 21 : 122-129
- 10) 김재현 · 박해영 · 이춘용 · 우영남 · 김종한 · 최태일 : 최근 5년간 요에서 분리한 병원성 세균과 항생제 감수성 변화에 대한 연구. 대한비뇨회지 1991 ; 32 : 274-282
- 11) 고현승 · 최도연 · 한영택 : 최근 5년간 요로감염의 주요 원인균과 항생제 감수성 변화에 대한 고찰. 대한비뇨회지 1999 ; 40 : 809-816
- 12) 김세웅 · 이지열 · 박왕진 · 조용현 · 윤문수 : 최근 3년간 급성 단순 요로감염의 원인균에 따른 항생제 감수성. 감염 2000 ; 32 : 380-387
- 13) 백재승 · 김현희 · 김수웅 · 박원희 · 김청수 · 김정도 등 : 단순요로감염증 환자에서 발로플록사신과 오플록사신의 유효성과 안전성 비교를 위한 다기관 연구. 대한비뇨회지 2004 ; 45 : 56-63
- 14) Stamm WE, Norrby SR : *Urinary tract infection : disease panorama and challenges. J Infect Dis 2001 ; 183 (Suppl 1) : S1-4*
- 15) Nicolle LE : *Epidemiology of urinary infection. Infect Med 2001 ; 18 : 153-162*
- 16) Grunberg RN : *Changes in urinary pathogens and their antibiotic sensitivities. 1971-1992. J Antimicrob Chemother 1994 ; 33 (Suppl A) : 1-8*
- 17) Kass EH : *Chemotherapeutic drugs in management of infections of urinary tract. Am J Med 1955 ; 18 : 764-781*
- 18) Gupta K, Hooton TM, Stamm WE : *Increasing antimicrobial resistance and the management of uncomplicated urinary tract infection in adult. Ann Intern Med 2001 ; 135 : 41-50*
- 19) Palkin BL, Schaeffer AJ : *fluoroquinolone antimicrobial agents: use in the treatment of urinary tract infections in clinical urologic practice. Probl Urol 1988 ; 2 : 476-482*
- 20) 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. Clin Infect Dis 1999 ; 29 : 745-758*