

응급실을 방문한 급성 신우신염 환자의 경험적 항생제 치료; 시프로플록사신과 3세대 세팔로스포린의 효과 비교

서울대학교 의과대학 응급의학교실¹, 제주대학교 의학대학 응급의학교실²

정기영¹ · 박주옥² · 김도균¹ · 곽영호¹

Treatment of Acute Pyelonephritis in Emergency Department; Comparison of the Efficacy of Ciprofloxacin and 3rd Generation Cephalosporin

Ki Young Jeong, MD.¹, Ju Ok Park, MD.², Do Kyun Kim MD.¹ and Young Ho Kwak, MD.¹

Department of Emergency Medicine¹, Seoul National University College of Medicine, Seoul

Department of Emergency Medicine², Cheju National University College of Medicine, Cheju, Korea

Background : The resistance rate of *Escherichia coli* (*E.coli*) against ciprofloxacin is reported as high as 30% in Korea. The purpose of this study was to evaluate the clinical outcome of two empirical antibiotics, ciprofloxacin and cefotaxime, in patients with acute pyelonephritis (APN).

Material and Methods : We retrospectively reviewed medical records of APN patients who were prescribed with ciprofloxacin or cefotaxime as empirical antibiotics from November 2004 and June 2006. The Successful treatment (ST) was defined as the condition that a patient maintained body temperature below 37.7°C for more than 48 hours after treatment.

Results : A total of 64 patients were enrolled (31 in the ciprofloxacin and 33 in the cefotaxime group). Average age was 58.9 (±15.8) years and 58 (90.6%) patients were women. Comparing WBC count and CRP level before treatment with those after 48 hours of treatment, significant improvements were found only in the cefotaxime group. After 48 hours, the cefotaxime group had more patients with ST, but the difference was not significant [19 (58%) vs. 12 (39%), $P=0.131$]. After 72 and 120 hours, the cefotaxime group showed significantly higher ST rate than the ciprofloxacin group (72 hours; 30 (91%) vs. 19 (61%), $P=0.016$ and 120 hours; 32 (97%) vs. 23 (74%), $P=0.009$). Even after adjusting demographic factors, the cefotaxime group showed higher ST rate.

Conclusion : Cefotaxime can be considered as a better option for empirical treatment for APN in aspects of improvement of acute phase reactants and clinical cure, especially in endemic area of highly resistant *E. coli*.

Key Words : Pyelonephritis, Treatment Outcome, Ciprofloxacin, Cefotaxime

서 론

급성 요로감염은 해부학적 위치에 따라 요도염, 방광염 등의 하부요로감염과 급성 신우신염, 신농양 등을 포함하는 상부요로감염의 2가지로 구분된다. 급성 신우신염은 신 실질과 신우를 침범하는 염증성 질환으로 남성보다 여성에

흔하며, 간혹 항생제 정주 및 입원의 적응증이 되기도 하는, 응급실에서 흔한 질환이다. 급성 신우신염의 원인균은 주로 그람 음성균이며 그 중 대장균(*Escherichia coli*)이 가장 흔하여, 보고자 마다 차이는 있으나 급성 신우신염의 원인균으로 약 50%에서 90%까지 보고되고 있다(1, 2).

급성 신우신염의 초기 항생제로 흔히 사용되는 퀴놀론(quinolone) 제제는 구조적으로 nalidixic산과 연관되어 있으며, 그람 음성균에 대해 광범위한 항균작용을 가진 약제들로 급성 신우신염의 치료 항생제로써 널리 사용된다(3). 퀴놀론 제제가 널리 사용됨에 따라 퀴놀론 내성균의 빈도 또한 증가하고 있다. 1990년대 이전의 시기에는 퀴놀론 내

Submitted 4 September, 2007, accepted 31 October, 2007

Correspondence : Young Ho Kwak, M.D.

Department of Emergency Medicine, Seoul National University Hospital

28 Yeongeong-dong, Jongno-gu, Seoul 110-744, Korea

Tel : +82-2-2072-1629, Fax : +82-02-741-7855

E-mail : yjkwak@snuh.org

성을 가진 대장균의 보고가 매우 드물었으나 노르플록사신(norfloracin)과 시프로프록사신이 중성구 감소증을 지닌 환자들에게 사용되고, 간경화 환자 및 요로 감염을 가진 환자들에게 빈번하게 사용됨에 따라 내성을 보이는 균들의 비율이 증가하였다(4-6). 요로 감염에서의 퀴논론 내성률은 미국의 경우 1998년의 한 보고에서는 3-4%였으나 2000년의 보고에서는 15%로 점차 증가하는 양상을 보였다(7, 8).

우리나라는 요 배양 검사에서 시프로프록사신에 대해 내성을 가진 대장균의 비율이 특히 높아, 보고되는 병원 및 지역별로 차이가 있으나 요로감염 환자의 약 11.5- 37.5%로 보고되고 있다(9-11). 그러나 우리나라와 같이 대장균의 시프로프록사신에 대한 내성률이 높은 지역에서 급성 신우신염의 치료약제로써 시프로프록사신과 3세대 세팔로스포린의 효과에 대한 비교 연구는 국내?외를 막론하고 매우 드문 실정이다. 이에 저자들은 응급실을 방문한 급성 신우신염 환자를 대상으로 경험적 치료 항생제로써 사용된 시프로프록사신과 3세대 세팔로스포린의 치료 효과를 비교하고자 본 연구를 시행하였다.

재료 및 방법

본 연구는 의무기록을 검토하여 자료를 수집 분석한 후 향적 연구로 연간 약 45,000명의 환자가 방문하는 1,600병상의 3차 의료 기관의 응급의료센터에서 시행되었다. 2004년 11월부터 2006년 6월까지 응급의료센터를 방문한 성인 환자들 중 응급실에서 급성 신우신염을 진단 받고 원인균이 동정되기 전 경험적 항생제로 시프로프록사신 또는 세프트락심을 단독으로 투여 받은 환자들을 연구 대상으로 하였다. 급성 신우신염은 1) 중간뇨 배양 검사에서 적어도 10^5 CFU/mL 이상의 균이 관찰되면서, 2) 발열과 함께, 3) 적어도 한 가지 이상의 상부요로감염의 증상 또는 징후가 동반된 경우로 정의하였다. 상부요로감염의 증상은 배뇨통, 배뇨 곤란, 잔뇨감, 혼탁 소변, 소변량 감소를 의미하며, 이러한 증상이 있거나 혹은 없더라도 늑척추각 압통(costovertebral angle tenderness, CVAT)이나 옆구리 통증(flank pain)과 같은 징후가 있는 경우 급성 신우신염으로 정의하였다. 다음과 같은 환자는 본 연구에서 제외하였다. 1) 15세 미만의 소아, 2) 반복적인 요로 감염의 병력이 있는 환자, 3) 면역억제치료 환자(최근 6개월 이내 항암 치료를 시행 받은 환자, 면역억제 약물을 투여 중인 환자 혹은 2주 이상 겔질스테로이드를 투여 중인 환자), 4) 최근 6개월 이내 비뇨기계 수술 혹은 시술을 받은 환자, 5) 선천

적 비뇨기계 기형 환자, 6) 요도관을 지속적으로 거치하고 있는 환자, 7) 응급의료센터 방문 전에 이미 항생제를 투여 받은 환자, 8) 임신부 그리고 마지막으로 9) 급성 신우신염의 치료 약제로 두 가지 이상의 항생제를 병합 사용한 환자, 10) 동일 질환 및 다른 질환으로 타 병원 입원 후 방문한 병원 감염성 요소를 가진 환자들은 연구 대상에서 제외하였다.

연구에 포함된 환자들은 시프로프록사신군과 세프트락심군의 2군으로 나누었으며, 각각의 환자에게 투여된 항생제 종류와 용량은 진료 당시 각 임상사의들의 판단에 의해 결정되었다. 시프로프록사신(씨제이주식회사)의 용량은 200-400 mg 1일 2회 정주하였으며 세프트락심(영진약품)은 1-2 g의 용량으로 1일 3~4회 정주하였다. 저자들은 각 군에 속하는 환자들의 인구?통계학적인 자료(나이, 성별, 기저 질환 등)와 환자의 징후 및 증상을 수집하였으며, 요배양 및 혈액배양 검사 결과를 확인하고 동정된 세균의 종류와 함께 항생제 내성 양상을 분석하였다. 항생제의 감수성 여부는 미국의 국립임상검사표준위원회(National Committee for Clinical laboratory Standards, NCCLS)에서 권장하는 방법 중 하나인 디스크 확산법에 따라 판정하였다.

두 군간의 항생제 사용에 대한 치료 효과 비교를 위한 가장 중요한 지표인 임상적 치료 성공(successful treatment, ST)은 발열의 해소 여부로 판정하였다. 발열의 해소는 항생제 사용 후 환자의 체온이 37.7°C 이하로 감소된 후 해열 상태가 48시간 이상 지속되는 것으로 정의하였다. 이러한 치료 성공(ST)은 세 번의 시간 간격으로 관찰하였으며 치료 시작 후 48시간, 72시간에 발열이 해소된 경우를 각각 48시간, 72시간의 치료 성공으로 정의하였으며 72시간 경과 후에야 발열이 해소 되었다라도 퇴원 시까지 항생제 변경 없이 해열이 된 경우를 최종 치료 성공으로 정의하였다. 두 가지 항생제의 효과를 비교하는 또 다른 임상 지표로 두 군 사이에 항생제 사용 전과 항생제 사용 후 48시간째의 급성기 반응 물질(백혈구 수, CRP 수치, 혈청 칼슘 수치, 알부민 수치)의 변화를 분석하여 비교하였다.

통계학적 검증은 SAS software version 8.0 (SAS Institute Inc. Cary, NC, USA)을 이용하여 시행하였다. 연속형 변수들의 비교는 평균값과 표준 편차로 나타내었으며, 두 군간의 결과를 비교하기 위해서는 Student t-test 및 repeated measures analysis of variance를 사용하였다. 범주형 변수는 절대값과 백분율(%)로 표시하였으며, 카이제곱검정(Chi-square test) 혹은 피셔의 정확검정(Fisher's exact test)을 사용하였고, 통계적으로 유의한 수준은 $P < 0.05$ 인 경우로 정의하였다. 또한 각각의 항생제 사용이 독

립적인 요소로써 치료 성공에 미치는 효과를 판단하기 위하여 로지스틱 회귀분석(Logistic regression analysis)을 시행하였으며, 대응비(odds ratio)는 95% 신뢰구간(confidence interval, 95% CI)을 함께 표시하였다.

결 과

1. 두 군의 인구학적 비교

총 64명의 환자가 연구에 포함되었으며 시프로프록사신군은 31명, 세프트락심군은 33명이었다. 환자들의 기본적인 인구·통계학적 자료는 Table 1에 정리하였다. 시프로프록사신군에 포함된 환자들의 평균 연령은 55.6 ± 16.1 세, 세프트락심군은 62.1 ± 15.1 세로 두 군간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다($P=0.10$). 두 군에 포함된 환자들의 성별 역시 유의한 차이가 없었으며, 두 군 모두 여성이 남성보다 많았다. 급성 신우신염의 증상과 징후(늑척추각 압통과 옆구리 통증)의 빈도 역시 두 군에서 통계학적으로 유의한 차이가 없었다. 시프로프록사신군의 경우 늑척추각 압통만 보인 환자는 19명, 옆구리 통증만 관찰된 환자는 3명이었으며, 두 가지 증상 모두 관찰된 환자는 7명이었다. 세프트락심군은 늑척추각 압통만 관찰된 환자는 18명, 옆구리 통증만 관찰된 환자는 5명이었으며 두 가지 증상 모두 관찰된 환자는 7명이었다(늑척추각 압통; $P=0.42$, 옆구리 통증; $P=0.73$). 대상 환자들의 기저 질환에서 고혈압이 세프트락심군에서 많았으나(32.0% vs. 68.0%, $P=0.04$), 다른 질환에서는

Table 1. Baseline Characteristics of the Enrolled Patients with Acute Pyelonephritis

Variables	Group		P-value
	Ciprofloxacin	Cefotaxime	
Demographic Finding			
Sex (N, %)			
Male	1 (16.7)	5 (83.3)	0.20
Female	30 (51.7)	28 (48.3)	0.10
Age (Mean \pm SD) (years old)	55.6 \pm 16.1	62.1 \pm 15.1	
Clinical characteristics			
Symptom (N, %)			
CVAT	26 (51.0)	25 (49.0)	0.42
Flank or back pain	10 (45.5)	12 (54.5)	0.73
Comorbidity (N, %)			
DM	13 (46.4)	15 (53.6)	0.78
HTN	8 (32.0)	17 (68.0)	0.04
Malignancy	5 (45.5)	6 (54.5)	0.83
Others*	12 (40.0)	18 (60.0)	0.21

CVAT: Costovertebral angle tenderness, DM: Diabetes mellitus, HTN: Hypertension, SD: Standard deviation

*Cerebral vascular disease, liver disease, indwelling catheter

두 군간에 차이가 없었다. 두 군 모두 당뇨병이 가장 많았으며 시프로프록사신군의 경우 13명, 세프트락심군의 경우 15명이 당뇨병을 앓고 있었다($P=0.78$).

2. 원인균과 항생제 내성률 비교

연구에 포함된 두 군의 급성 신우신염 환자들의 원인균은 대장균이 가장 흔하였다. 시프로프록사신군에서는 24명(77%), 세프트락심군에서는 30명(90%)의 환자에게서 대장균이 동정되었다. 그 외 다양한 종류의 원인균이 요배양 검사에서 동정되어 시프로프록사신군의 경우 폐렴막대균(*Klebsiella pneumoniae*), 엔테로박터균(*Enterobacter aerogenes*), 황색포도알균(*Staphylococcus aureus*), 장내구균(*Enterococcus hirae*, *Enterococcus faecalis*)이 요배양 검사에서 동정되었으며, 세프트락심군에서는 녹농균(*Pseudomonas aeruginosa*), 황색포도알균(*Staphylococcus aureus*), *Providencia rettgeri*이 요배양에서 분리되었다.

연구에 포함된 모든 환자들의 혈액배양 검사상 모두 23명의 환자에게서 대장균이 동정되었다(시프로프록사신군 10명, 세프트락심군 13명). 이 외에도 혈액배양 검사상 동정된 균으로는 시프로프록사신군의 경우 폐렴막대균(*Klebsiella pneumoniae*) (2명), 엔테로박터균(*Enterobacter aerogenes*) (2명), 장내구균(*Enterococcus hirae*) (1명)이 있었고, 세프트락심군의 경우 녹농균(*Pseudomonas aeruginosa*) (1명), 황색포도알균(*Staphylococcus aureus*) (1명)이었다. 시프로프록사신군의 환자 중 2명에게서는 요배양 검사상 대장균이 동정되었으나 혈액배양 검사에서 황색포도알균, Coagulase 음성 포도알균이 각각 동정되었으며, 세프트락심군의 환자 중 요배양 검사상 대장균이 동정된 3명의 환자에게서 2명은 혈액배양 검사상 황색포도알균, 1명은 표피포도알균(*Staphylococcus epidermidis*)이 각각 동정되었다. 이러한 균주들은 요배양 검사와 일치하지 않으며, 일반적인 요로감염의 원인균으로 보기 어려워 혈액배양 검사 시행 중의 오염(contaminants)으로 판단하고 통계 분석 시 제외하였다.

각 군에서 검출된 원인균들의 항생제 내성률은 Table 2에 요약하였다. 시프로프록사신군에서 시프로프록사신에 대한 항생제 내성률이 관찰된 환자는 9명(29%)이었으며,

Table 2. Antimicrobial Susceptibilities of the Isolated Bacteria from Patients with Acute Pyelonephritis

Group	Sensitivity test		P-value
	Susceptible	Resistant	
Ciprofloxacin (N, %)	22 (71.0)	9 (29.0)	0.012
Cefotaxime (N, %)	30 (96.8)	1 (3.2)	

세포타심균에서 세포타심에 대한 항생제 내성률이 관찰된 환자는 1명(3.2%)으로 시프로프록사신에 대한 항생제 내성률이 세포타심에 대한 항생제 내성률보다 유의하게 높았다($P=0.012$). 세포타심균의 경우 2명의 환자에게는 각각 녹농균(*Pseudomonas aeruginosa*)와 황색포도알균(*Staphylococcus aureus*)가 동정되어 세포타심에 대한 감수성 결과가 보고되지 않았다.

3. 두 군간의 치료 성공 비율과 급성기 반응물질의 변화 양상 비교

항생제 사용 후 48시간, 72시간 및 72시간 이후 퇴원시기(최종 시기)까지 3가지의 시점에서 발열의 해소 여부를 관찰하였다(Figure 1). 항생제는 모두 정맥주사로 투여하였고 해열된 이후 48시간까지 계속 사용하였으며 혈액배양 검사에서 균이 동정된 경우 최소 1주일간 정맥주사로 투여하였다. 항생제 사용 후 48시간 지난 시점에서 발열이 해소된 경우는 시프로프록사신군에서 12명(12/31, 39%), 세포타심균에서 19명(19/33, 57%)으로, 세포타심균에서 치료에 성공한 환자 수가 많았으나 통계학적으로 유의한 차이는 없었다($P=0.131$). 항생제 사용 후 72시간 지난 시점에서는 시프로프록사신군의 19명(19/31, 61%), 세포타심균의 30명(30/33, 91%)이 성공적인 치료 효과를 보였으며 통계학적으로 세포타심균이 시프로프록사신군보다 그 비율이 유의하게 높았다($P=0.016$). 치료 시작 72시간 이후에도 항생제 교체 없이 발열이 감소한 경우를 최종 시기 성공으로 정의하였을 때, 최종 시점에서 시프로프록사신군은 23명(23/31, 74%)의 환자에서 발열이 해소되었으며, 세포타심균은 32명(32/33, 97%)의 환자가 치료 성공의 결과를 보여

통계학적으로 유의한 차이가 있었다($P=0.009$).

항생제 감수성을 고려한 치료 성공률을 살펴 볼 경우에도 세포타심균의 치료 성공률이 시프로프록사신균의 치료 성공률보다 높았다. 이 경우 세포타심균의 2명의 환자에게는 세포타심에 대한 감수성 결과가 보고되지 않아 제외하고 모두 31명의 환자를 대상으로 조사하였다. 그 결과는 Table 3에 정리하였다. 세포타심균의 2명의 환자는 배양 검사상 녹농균(*Pseudomonas aeruginosa*), 황색포도알균(*Staphylococcus aureus*)이 각각 동정되어 세포타심에 대한 감수성 결과가 보고되지 않았다. 이 두 환자의 경우에는 세포타심 사용 48시간내 해열이 일어나 치료 성공한 것으로 나타났다.

치료 시작 48시간이 지난 시점에서 살펴보면 시프로프록사신에 내성균으로 보고된 9명의 환자 중 1명이 치료에 성공하였고(1/9, 11%), 감수성균으로 보고된 22명의 환자 중 11명이 치료에 성공하였다(11/22, 50%). 세포타심균의 경우 내성균은 1명의 환자에서 보고되었고 이 환자의 경우 항생제 사용 48시간 이내에 발열이 해소되어 치료 성공으로 판정 받았으며, 세포타심 감수성균으로 보고된 30명의 환자의 경우 16명이 48시간 이내에 치료에 성공하였다(16/30, 53%). 치료 시작 후 72시간이 지난 시점에서는 시프로프록사신 내성균이 보고된 9명의 환자 중 2명이 치료 성공률을 보였고(2/9, 22%), 반면 시프로프록사신에 감수성균으로 보고된 22명의 환자의 경우 17명이 치료에 성공하였다(17/22, 77%). 세포타심균의 경우 감수성균으로 보고된 30명의 환자의 경우 항생제 사용 72시간 이후 27명이 치료에 성공하였다(27/30, 90%). 최종 치료 성공률에서는 시프로프록사신군의 경우 치료 실패한 8명 중 2명은 시프로프록사신에 감수성균으로 보고되었고(치료성공률: 20/22, 91%) 6

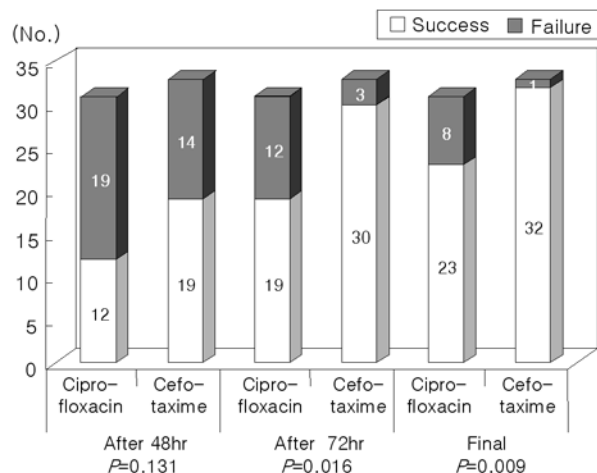


Figure 1. Successful treatment rate of APN after administration of antimicrobial agent.

Table 3. Outcome of Patients with Acute Pyelonephritis according to Antimicrobial Susceptibility

ST* point after start of antibiotics	Total (N)	Ciprofloxacin (N=31)			Total (N)	Cefotaxime (N=31) [†]		
		ST (N, %)				ST (N, %)		
		48hr	72hr	Final		48hr	72hr	Final
Resistant (N, %)	9	1 (11)	2 (22)	3 (33)	1	1 (100)	1 (100)	1 (100)
Sensitive (N, %)	22	11 (50)	17 (70)	20 (91)	30	16 (53)	27 (90)	29 (97)
Total (N, %)	31	12 (39)	19 (61)	23 (74)	31	17 (55)	28 (90)	30 (97)

*Successful treatment

[†]2 patients without culture report of cefotaxime sensitivity are excluded from data

명은 내성균으로 보고되었다(치료성공률: 3/9, 33 %). 시프로록사신 내성균 중에는 대장균이 가장 많았으며(7명), 그 외 장내구균들(*Enterococcus faecalis*, *Enterococcus hirae*)이 요배양 검사에서 동정되었다.

항생제 사용 전과 항생제 사용 48시간 후의 급성기 반응물질(백혈구 수, CRP 수치, 칼슘 수치, 알부민 수치)의 변화를 분석하였으며, 그 결과를 Table 4에 정리하였다. 백혈구 수와 CRP 수치를 분석하였을 때 세포타심균에서 항생제 사용 후 48시간에 급성기 반응물질의 수치가 호전되는 양상이 관찰되었다. 세포타심 정맥주사 48시간 후 백혈구 수는 $13,309.1 \pm 7,604.4/\mu\text{L}$ 에서 $8,514.5 \pm 3,296.2/\mu\text{L}$ 로 감소하였으며($P=0.004$), 혈청 CRP 수치도 세포타심균에서 사용 전 $15.2 \pm 9.38 \text{ mg/dL}$ 에서 사용 후 48시간에 $10.7 \pm 7.75 \text{ mg/dL}$ 로 유의하게 감소하였다($P=0.008$). 이에 비하여 시프로록사신균에서는 48시간 후 백혈구 수는 $11,229.0 \pm 3278.23/\mu\text{L}$ 에서 $8,600.0 \pm 8,330.95/\mu\text{L}$ 로, 혈청 CRP 수치는 $10.8 \pm 7.76 \text{ mg/dL}$ 에서 $8.3 \pm 4.95 \text{ mg/dL}$ 로 각각 감소하였으나 통계학적 유의성은 없었다(백혈구 수; $P=0.090$, 혈청 CRP 수치; $P=0.061$). 칼슘과 알부민의 경우는 두 군간에서 모두 통계적으로 유의한 감소를 보이지 않았다.

4. 임상적 치료 성공에 영향을 미치는 인자 분석

급성 신우신염 환자의 치료 성공, 즉 발열의 해소에 대한 항생제의 독립적인 효과를 알아보기 위한 로지스틱 회귀분석(logistic regression analysis)을 시행하였으며 그 결과를 Table 5에 정리하였다. 환자의 연령, 성별의 인구·통계학적 자료를 보정한 경우 항생제의 종류보다는 원인균의 항생제 감수성이 치료 성공률에 더 큰 영향을 작용하는 것으로 나타났다(Adjusted for age and gender: OR=10.85, 95% CI=1.57-74.99, adjusted for age, gender and other patient characteristics such as DM, HTN and Malignancy: OR=12.57, 95% CI=1.33-118.8).

고 찰

대부분의 급성 신우신염은 경험적 항생제 치료로 호전되며(12) 우리나라에서는 초기 항생제로 시프로록사신이 널리 사용되고 있으나 시프로록사신의 높은 사용 빈도와 더불어 내성균 발생 빈도 또한 증가하고 있는 추세이다. Pena 등 (13)은 병원 내 혹은 지역 사회 내에서의 시프로

Table 4. Changes of Laboratory Test Results after Antibiotics Initiation after Administration of Antimicrobial Agent Intravenously

Variables	Group	N	Admission	After 48 hours	P-value
			Mean \pm SD	Mean \pm SD	
WBC ($10^3/\mu\text{L}$)	Ciprofloxacin	31	11,229.0 \pm 3278.23	8,600.0 \pm 8,330.95	0.090
	Cefotaxime	33	13,309.1 \pm 7604.36	8,514.5 \pm 3,296.15	0.004*
CRP (mg/dL)	Ciprofloxacin	21	10.8 \pm 7.76	8.3 \pm 4.95	0.061
	Cefotaxime	27	15.2 \pm 9.38	10.7 \pm 7.75	0.008*
Calcium (mg/dL)	Ciprofloxacin	23	8.7 \pm 0.79	8.4 \pm 0.80	0.040*
	Cefotaxime	27	8.4 \pm 0.78	8.2 \pm 0.51	0.010*
Albumin (g/dL)	Ciprofloxacin	19	3.5 \pm 0.62	3.1 \pm 0.59	0.001*
	Cefotaxime	27	3.6 \pm 0.56	3.1 \pm 0.43	0.000*

WBC; White blood cell, CRP; C reactive protein, SD; Standard deviation

* $P<0.05$

Table 5. Logistic Regression Analysis with Adjusting Demographic Findings

Variables	Model 1*		Model 2†	
	OR	95% CI	OR	95% CI
Antibiotics				
Ciprofloxacin	1		1	
Cefotaxime	6.95	(0.60, 80.67)	12.38	(0.69, 221.89)
Sensitivity for used antibiotics				
Not susceptible	1		1	
Susceptible	10.85	(1.57, 74.99)	12.57	(1.33, 118.8)

*Adjusted for age and gender

†Adjusted for age, gender and other patient characteristics such as DM, HTN, Malignancy

록사신 내성 대장균의 발생 증가는 항생제의 사용 증가와 관련이 있음을 보고하였으며, 또 다른 연구에서는 지역 사회에서 시프로프록사신 내성을 가지는 대장균에 의한 요로 감염의 발생에 관여하는 요소로 성별, 동반 질환, 요로기계 기형, 반복적인 요로 감염의 병력, 이전의 퀴놀론의 사용 등을 지적하였다(14, 15). 우리나라에서는 요로감염의 가장 흔한 원인균인 대장균의 시프로프록사신에 대한 내성률이 높게는 37.5%까지 보고되고 있다(9-11). 그러나 이러한 시프로프록사신에 대한 대장균의 높은 내성률은 대부분 실험 관내에서의 결과이며 임상적으로 이러한 내성균에 대해 시프로프록사신을 사용하였을 경우의 치료 효과에 대해서는 잘 알려진 바가 없었다.

이번 연구에서 치료 성공은 환자의 임상적 호전은 감염 환자에게 가장 의미 있는 발열의 해소로 판정하였으며, 이에 따라 연구 대상 환자는 응급실 방문 당시 발열 있는 경우만을 대상으로 하였다. 항생제 사용은 임상적 경험에 의해 사용되었으며, 시프로프록사신과 세프트락심에 효과 비교를 위하여 각 약제가 단독으로 정맥 투여된 환자만을 대상으로 연구가 수행되었다. 일반적으로 신 유두부 괴사(papillary necrosis), 신농양(renal abscess) 혹은 요로 폐쇄(urinary obstruction)가 동반되지 않는 단순 급성 신우신염의 경우 항생제 치료 후 약 48시간에서 72시간 후 치료에 대한 반응이 관찰된다고 알려져 있으며(16), 48-72시간이 지난 후에도 임상적 반응이 없을 경우 항생제 교체가 권장된다(17). 이에 저자들은 각각의 항생제 사용 후 48시간과 72시간에 해열 여부를 확인하여 치료 성공 여부를 판단하였으며, 일부 환자에서 72시간이 지난 후에도 항생제를 교체하지 않고 계속 사용한 예도 있어 이를 최종 시기로 정의하여 분석하였으며 이는 임상적으로 환자의 상태가 나쁘지 않아 그 항생제를 유지하였던 것으로 추정되며, 결국 발열이 해소된 경우는 아마도 미세농양(microabscess) 등의 합병증이 동반되었다가 지속적인 항생제 사용에 의하여 성공적으로 치료가 되었던 것으로 추정된다. 여러 연구에 따르면 당뇨가 있는 여성 환자에서 요로 감염의 빈도가 높은 것으로 보고되었고(15, 18) 이번 연구에서도 두 군에서 동반 질환으로 당뇨가 가장 많았다. 대상 환자들의 기저 질환 중 고혈압이 세프트락심군에서 많았으나 급성 신우신염의 발병에 기여하는 인자는 아닌 것으로 사료되었다.

본 연구의 결과에 의하면 응급의료센터를 방문하여 경험적 항생제를 사용한 후 48시간 이내에 발열이 해소된 환자의 비율은 세프트락심군과 시프로프록사신군 사이에 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 그러나 내원 72시간을 기준으로 관찰하였을 경우에는 세프트락심군의 치료 성공률이

90.9% (30/33)로 시프로프록사신군(19/31, 61.3%)보다 유의하게 높았으며, 항생제 교체 없이 72시간 이후 발열 감소한 최종 성공률도 시프로프록사신군의 74%에 비하여 세프트락심군이 97%로 유의하게 높았다. 이를 자세히 알아보면, 시프로프록사신군에서 치료 시작 72시간 시점에서 해열이 되지 않은 환자는 모두 12명이었으며, 이중 8명은 항생제를 교체하여 치료하였고(치료 실패), 4명은 항생제를 교체하지 않고 경과 관찰 후 72시간 이후에 해열이 되어 퇴원하였다(최종 시기 치료성공). 항생제 교체한 8명중 4명은 세프트락심으로 항생제 교체하였고 3명은 세프트락심과 아미노글라이코사이드(aminoglycoside)로 교체하였으며 1명은 암피실린(Ampicillin)으로 교체하였다. 세프트락심군의 경우 항생제 사용 후 72시간 평가에서 3명의 환자가 해열이 되지 않아 치료 실패로 판정이 되었으며, 이중 1명은 급성 신우신염에 의한 패혈증 속(shock)의 초기 진단으로 세프트락심에 감수성균으로 보고되었으며, 항생제 사용, 수액 요법 및 승압제(vasopressor)를 사용하던 중 호전 소견 보였으나 치료 시작 48시간째 다시 발열 발생하면서 아미노글라이코사이드계 항생제를 추가한 후에야 해열이 되어 치료 성공에 속하지 못하였다. 이 환자는 다시 발열이 발생하였을 때 발열의 다른 원인은 관찰되지 않았으며, 재차 시행한 혈액배양 검사 결과에서도 처음과 마찬가지로 대장균의 다른 균은 동정되지 않았고 시행한 모든 배양 검사상 세프트락심과 아미노글라이코사이드에 감수성이 있는 균으로 보고되었다. 나머지 2명의 환자는 항생제 추가 혹은 교체 없이 계속 치료하여 치료 시작 후 72시간이 지난 시점에 발열이 해소되었다(최종 치료 성공). 항생제 사용에 따른 치료 효과를 알아보기 위한 또 다른 변수로 분석된 일부의 혈액학적 검사 지표(백혈구 수, CRP 수치)에서도 세프트락심군이 시프로프록사신군보다 지표의 개선에 현저한 효과를 보임을 알 수 있었다.

이러한 치료 효과의 차이를 유발한 요인의 분석에서는 항생제에 대한 내성률이 유의한 차이를 초래하였을 것으로 여겨진다. 즉, 전체 분리된 균주들 중에서 시프로프록사신 내성균은 29%로 높게 보고 된 반면 세프트락심 내성균은 3%에 불과하였다. 이에 비하여 다른 인구학적 소견이나 기저 질환은 두 군간에 차이가 없었다. 연구에 포함된 환자를 대상으로 시행한 로지스틱 회귀분석에서도 연령, 성별들의 요소를 보정한 경우 치료 성공률에 큰 영향을 주는 요소는 경험적으로 사용하는 항생제 종류보다는 원인균의 항생제 감수성 비율이었다. 즉 항생제 종류에 따른 OR(odds ratio)의 비교에서는 그 값이 1을 포함하여 통계적으로 유의함을 보이지 않음에 비하여 항생제에 대한 내성률은 유의한 차

이를 보였다. 따라서 이러한 내성률의 차이가 결과적으로 시프로프록사신의 급성 신우신염에 대한 낮은 치료 효과를 발생시킨 원인으로 생각할 수 있으며, 실제로 이번 연구에서 시프로프록사신군내의 시프로프록사신 내성균이 보고된 9명의 환자 중 3명은 최종 치료 성공하였으나 나머지 6명은 치료 실패의 결과를 보여 항생제 내성률이 항생제 선택에 큰 요소로 작용함을 알 수 있었다.

반면 항생제에 감수성 있는 경우지만 치료 실패한 경우가 시프로프록사신군에서 관찰되었다. 시프로프록사신군의 치료 성공률을 살펴보면 내성균(모두 9명)의 경우 11% (48시간), 22% (72시간), 33%(최종)로 보고되었으며 감수성균(모두 22명)의 경우 치료 성공률이 50% (48시간), 77% (72시간), 91% (최종)로 보고되었다. 내성균에 비해 감수성균의 경우 치료 성공률이 높으나 대상균이 작아 통계학적 검증은 시행하지 않았다. 최종적으로 시프로프록사신 감수성균의 경우 91%의 치료 성공률을 보였으며 치료에 실패한 이유는 미처 확인되지 않은 미세 농양 등의 가능성을 고려할 수 있다. 이에 비하여 내성균이 치료 성공한 경우는 in vitro로 행해지는 감수성 검사에 비하여 체내(iv vivo)에서의 다른 면역 작용과 함께 치료 항생제의 요농축에 의한 치료 성공의 가능성을 고려할 수 있다. 세포타심군의 경우(감수성 결과가 보고되지 않은 2명의 환자를 제외한 31명 대상)에서는 세포타심에 내성을 보인 1명의 환자는 치료에 성공하였으며, 감수성균의 경우 53% (48시간), 90% (72시간), 97% (최종)의 치료 성공률을 보였다. 감수성 균임에도 최종 치료 실패한 1명의 환자는 응급실 방문 당시 속상대(shock state)로 승압제 등을 사용한 병력을 보아 임상적 중증도가 심하고 농양 등의 합병증에 의하여 치료가 실패하였을 가능성이 있다.

본 연구에서는 급성 신우신염의 치료 성공 여부를 판정하는 기준으로 요배양 검사의 음전을 기준으로 하는 미생물학적 완치(microbiological cure)가 아닌 발열의 해소를 기준으로 한 임상적인 완치(clinical cure)를 이용하였다. 그러나 많은 감염 질환에서 미생물의 박멸보다는 해열과 환자 상태의 호전을 치료 성공의 근거로 삼는 것을 감안할 때 연구 방법으로 타당한 부분이 있다고 사료된다.

본 연구의 제한점으로는 1) 단일기관에서 후향적으로 시행된 연구로 대상 환자 수가 비교적 적으며, 2) 적은 수의 환자를 대상으로 로지스틱 회귀분석을 시행하여 신뢰구간이 넓고, 3) 고령이고 당뇨병을 가진 환자가 많아 급성 신우신염이 가장 흔하게 발생하는 젊은 여성군과 차이가 있으며 비교적 중증의 환자들이었다는 점과 4) 각각의 군에 포함된 환자의 중증도가 반영되지 않아 두 군간의 정확한

환자 상태 비교가 힘들었다는 점을 들 수 있다.

결론적으로 급성 신우신염의 경험적 항생제로 제3세대 세팔로스포린을 사용한 군이 시프로프록사신을 사용한 군보다 72시간 이후의 발열 해소의 비율이 높으며, 백혈구 수 및 혈청 CRP 수치가 유의하게 감소하는 양상을 보였다. 이러한 차이는 항생제에 대한 내성율에서 기인하는 것으로 분석되었으므로, 시프로프록사신에 대한 대장균의 내성률이 높은 우리 나라에서는 급성 신우신염의 경험적 항생제로서 제3세대 세팔로스포린을 고려하여야 하며, 향후 전향적 다기관 연구가 필요할 것으로 사료된다.

요 약

목 적 : 급성 신우신염의 가장 흔한 원인균인 대장균의 경우 시프로프록사신에 대한 내성률은 병원마다 차이가 있으나 우리나라의 경우 최고 30%까지 보고되고 있다. 이에 저자들은 응급실을 방문한 급성 신우신염 환자의 초기 경험적 항생제로 사용하는 시프로프록사신과 세포타심스의 치료 효과를 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

재료 및 방법 : 2004년 11월부터 2006년 6월까지 응급실에서 급성 신우신염 진단을 받은 64명의 환자를 대상으로 의무기록을 후향적으로 분석하여 치료 성공률을 비교하였고 치료 성공은 항생제 사용 후 48시간 이상 체온이 37.7°C 미만으로 유지되는 경우로 정의하였다. 또한 각각의 항생제 사용 전후의 혈액학적 급성기 반응물질(백혈구 수, CRP 수치, 칼슘 수치, 알부민 수치)의 변화를 분석하였다.

결 과 : 시프로프록사신 사용군은 31명, 세포타심 사용군은 33명이었으며 두 군간의 인구학적 통계 차이는 없었다. 각각의 항생제 사용 전후의 급성기 반응 물질의 변화를 분석한 경우 백혈구 수와 CRP 수치가 세포타심군에서만 유의한 감소를 보였다. 체온을 비교함으로써 관찰한 임상적 치료 성공률을 살펴보았을 때 항생제 사용 48시간 이후에는 두 군간의 유의한 차이는 관찰되지 않았다. 그러나 항생제 사용 72시간 및 120시간 이후에는 세포타심군이 유의하게 높은 치료 성공률을 나타내었다[72 hours; 30 (91%) vs. 19 (61%), $P=0.016$ and 120 hours; 32 (97%) vs. 23 (74%), $P=0.009$]. 환자의 연령, 성별, 기저 질환 등의 자료를 보정하여 로지스틱 회귀분석을 시행한 경우 항생제의 종류보다는 원인균의 항생제 감수성이 치료 성공률에 더 큰 영향을 작용하는 것으로 나타났다(Adjusted for age and gender: OR=10.85, 95% CI=1.57-74.99, adjusted for age, gender and other patient characteristics: OR=12.57, 95% CI=1.33-118.8).

결론 : 시프로프록사신에 대한 내성률이 높은 우리나라의 경우 급성 신우신염의 초기 치료 항생제로 시프로프록사신보다 제3세대 세팔로스포린을 고려할 필요가 있을 것으로 여겨진다. 향후 전향적 다기관 연구를 통하여 두 종류의 항생제의 효과에 대한 보다 광범위한 연구가 필요할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

- Gorbach S, Bartlett J, Falagas M, Hamer D: *Infectious diseases in clinical practice*. p68-9, Philadelphia, In: 1999 Guidelines for Infectious Disease in Primary Care: Lippincott Williams & Wilkins, 1998
- Talan DA, Klimberg IW, Nicolle LE, Song J, Kowalsky SF, Church DA: *Once daily, extended release ciprofloxacin for complicated urinary tract infections and acute uncomplicated pyelonephritis*. *J Urol* 171:734-9, 2004
- Baum HV, Franz U, Geiss HK: *Prevalence of ciprofloxacin-resistant Escherichia coli in hematologic-oncologic patients*. *Infection* 28:278-81, 2000
- Aguiar JM, Chacon J, Canton R, Baquero F: *The emergence of highly fluoroquinolone resistant Escherichia coli in community acquired urinary tract infections*. *J Antimicrob Chemother* 29:349-50, 1992
- Kern WV, Andriof E, Oethinger M, Kern P, Hacker J, Marre R: *Emergence of fluoroquinolone resistant Escherichia coli at a cancer*. *Antimicrob Agents Chemother* 38:681-7, 1994
- Johnson JR, Stamm WE: *Diagnosis and treatment of acute urinary tract infections*. *Infect Dis Clin North Am* 1:773-91, 1987
- Gupta K: *Emerging antibiotic resistance in urinary tract pathogens*. *Infect Dis Clin North Am* 17:243-59, 2003
- Canawati HN, Dunn D: *An alarming increase of ciprofloxacin-resistant E-coli in USA*. 102nd Annual Conference of the American Society for Microbiology 33:19, 2002
- Kim JH, Lee CS, Choi NW, Park SK, Lee CH, Kim GH, Kang CM: *Quinolone Resistance in Community-Acquired Acute Pyelonephritis*. *Korean J Nephrol* 25:571-8, 2006
- Shin JH, Kim HR, Lee HR, Chung JI, Min K, Moon CS, Ryu SM, Min KS: *Etiology and antimicrobial susceptibility of bacterial pathogens causing community-acquired urinary tract infection at a tertiary-care Hospital*. *Korean J Clin Microbiol* 8:142-7, 2005
- Hwang BY, Lee JG, Park DW, Lee YJ, Kim SB, Eom JS, Sohn JW, Cheong HJ, Kim WJ, Kim MJ, Park SC: *Antimicrobial susceptibility of causative microorganisms in adults with acute pyelonephritis at one university-affiliated hospital in southwestern Seoul*. *Infect Chemother* 35:277-82, 2003
- Hooton TM: *Fluoroquinolones and resistance in the treatment of uncomplicated urinary tract infection*. *Int J Antimicrob Agents* 2:65-72, 2003
- Pena C, Albareda JM, Pallares R, Pujol M, Tubau F, Ariza J: *Relationship between quinolone use and emergence of ciprofloxacin-resistant Escherichia coli in bloodstream infections*. *Antimicrob Agents Chemother* 39:520-4, 1995
- Killgore KM, March KL, Guglielmo BJ: *Risk factors for community acquired ciprofloxacin resistant Escherichia coli urinary tract infection*. *Ann Pharmacother* 38:1148-52, 2004
- Scholes D, Hooton TM, Robert PL, Gupta K, Stapleton AE, Stamm WE: *Risk factors associated with acute pyelonephritis in healthy women*. *Ann Intern Med* 142:20-7, 2005
- Stamm WE, Hooton TM: *Management of urinary tract infections in adults*. *N Eng J Med* 329:1328-34, 1993
- Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL: *Harrisons principles of internal medicine 16th ed*. P1715-1721, New York, McGraw Hill, 2005
- Joshi N, Caputo GM, Weitekamp MR, Karchmer AW: *Infections in patients with diabetes mellitus*. *N Eng J Med* 341:1906-12, 1999