

여성 급성단순성방광염의 원인균에 따른 항생제 감수성의 다기관 임상조사

A Multicenter Study of Antimicrobial Susceptibility of Uropathogens Causing Acute Uncomplicated Cystitis in Woman

Seung-Ju Lee, Yong-Hyun Cho, Bup Wan Kim¹, Jeong Gu Lee², Se Il Jung³, Sang Don Lee⁴, Sang Eun Lee⁵, Min Eui Kim⁶, Young Deuk Choi⁷, Joung Sik Rim⁸, Bong Suck Sim⁹, In Rae Cho¹⁰, Soo Bang Ryu¹¹, Chul Sung Kim¹², Wun-Jae Kim¹³, Tchon Yong Lee¹⁴

From the Department of Urology, College of Medicine, Catholic University, ¹Kyungpook National University, ²Korea University, ³Dong-A University, ⁴Pusan National University, ⁵Seoul National University, ⁶Soonchunhyang University, ⁷Yonsei University, ⁸Wonkwang University, ⁹Ewha Womans University, ¹⁰Inje University, ¹¹Chonnam National University, ¹²Chosun University, ¹³Chungbuk National University, ¹⁴Hanyang University, Korea

Purpose: Worldwide data shows that there is an increasing resistance among urinary tract pathogens to the first-line antimicrobial agents used in domestic areas. The objective of this study was to obtain data on the susceptibility patterns of the pathogens responsible for acute uncomplicated cystitis to currently used antimicrobial agents.

Materials and Methods: This study was carried out with the participation of fifteen hospitals in South Korea. A total of 239 isolates were obtained from female outpatients with acute uncomplicated cystitis. The antimicrobial susceptibilities to ampicillin, ampicillin/sulbactam, ciprofloxacin, gentamicin, trimethoprim/sulfamethoxazole (TMP/SMX) and tobramycin were determined by Vitek[®] antimicrobial susceptibility test systems.

Results: The most prevalent causative organism was *Escherichia coli* (79.9%), followed by coagulase negative *Staphylococcus* (4.2%), and a combination of other species of *Enterobacteriaceae* (8.2%). The mean rates of susceptibility were 35.5, 45.0, 85.7, 81.5, 62.1 and 85.3% to ampicillin, ampicillin/sulbactam, ciprofloxacin, gentamicin, TMP/SMX and tobramycin, respectively. No significant differences were detected in the resistance rates between the results from 4 regional groups.

Conclusions: The high prevalence of resistance to ampicillin, ampicillin/sulbactam, and TMP/SMX suggest these drugs would not provide adequate initial therapy, and therapies other than TMP/SMX may need to be considered. The relatively high prevalence of resistance to ciprofloxacin, compared with other countries, also requires on going surveillance to identify further changes among urinary tract isolates. (Korean J Urol 2003;44:697-701)

Key Words: Woman, Cystitis, Disease susceptibility

대한비뇨기과학회지
제 44 권 제 7 호 2003

가톨릭대학교, ¹경북대학교,
²고려대학교, ³동아대학교,
⁴부산대학교, ⁵서울대학교,
⁶순천향대학교, ⁷연세대학교,
⁸원광대학교, ⁹이화여자대학교,
¹⁰인제대학교, ¹¹전남대학교,
¹²조선대학교, ¹³충북대학교,
¹⁴함양대학교 의과대학
비뇨기과학교실

이승주 · 조용현 · 김법원¹ · 이정구²
정세일³ · 이상돈⁴ · 이상은⁵ · 김민익⁶
최영득⁷ · 임정식⁸ · 심봉석⁹ · 조인래¹⁰
류수병¹¹ · 김철성¹² · 김원재¹³ · 이춘용¹⁴

접수일자 : 2003년 3월 13일
채택일자 : 2003년 5월 9일

교신저자 : 조용현
가톨릭대학교 여의도성모병원
비뇨기과
서울시 영등포구 여의도동
62번지
☎ 150-713
Tel: 02-3779-1024
Fax: 02-761-1626
E-mail: cyh0831@catholic.ac.kr

본 연구는 대한비뇨기과학회와 바이엘코리아(주)의 지원을 받아 이루어졌음.

서 론

요로감염은 인간에게 가장 흔한 세균감염 중 하나이며, 전 세계적으로 매년 약 1억 5천만 명의 환자가 병원을 방문한다.¹ 요로감염은 특히 여성에 있어서 가장 흔한 세균감염의 원인이며, 대부분은 급성단순성방광염이지만 잦은 재발과 급성신우신염과 같이 입원이 필요한 경우가 발생하기도 하여 그에 따른 경제적 문제를 야기한다.² 젊고 건강한 여성

에 있어서 급성단순성방광염의 원인균은 제한적이고 예측 가능하며, 그중 75-90% 정도를 *Escherichia coli*가 차지한다. 그 나머지는 *Staphylococcus saprophyticus*, *Klebsiella*, *Proteus mirabilis*와 그 밖의 *Enterobacteriaceae*가 원인이 된다.² 따라서 대부분의 급성단순성방광염은 최종적인 원인균의 동정이 이루어지기 전에 경험적인 항생제 치료를 우선 시작하게 된다. 현재 미국에서 건강한 성인 비임신부 여성에서 급성단순성방광염의 경험적 치료에 권장되는 요법은 trimethoprim/sulfamethoxazole (TMP/SMX)의 3일 요법이다.³ 하지만 최근

TMP/SMX에 저항하는 *E. coli*의 빈도가 점점 증가하면서 TMP/SMX가 더이상 일차치료제로서 역할을 할 수 없는 지역이 늘어나고 있는 실정이다.⁴ 따라서 일차치료를 담당하는 의사들이 올바른 경험적 치료를 하는 데 도움을 주기 위해서는 항생제 감수성을 감시하는 것이 필수적이며, 이는 범국가적이어야 할 뿐 아니라 지역에 따른 특이성을 잘 반영해야 한다.

과거 국내에서 보고된 요로감염에 대한 항생제 감수성 연구조사를 보면 대부분 병원단위의 조사에 불과하고 서울에 집중되어 있으며,⁵⁻¹⁰ 질환이 세분화되지 않고 병원감염까지를 모두 포함하고 있어 항생제 감수성에 대한 평가에 한계가 있다. 본 연구는 여성급성단순성방광염의 항생제 감수성에 대한 국내 최초의 다기관 임상조사로서, 원인균의 분석과 국내에서 흔히 경험적 일차 치료제로 사용되고 있는 항생제들에 대한 감수성 검사를 목적으로 하였다.

대상 및 방법

1. 대상 및 원인균 동정

본 연구에는 강원과 제주 지역을 제외한 전국의 총 15개 대학병원 비뇨기과가 참여하였다. 각 지역별 참여병원 수는 인구비례에 의해 배분하였으며, 전국을 서울, 경기, 충청·전라, 경상외의 4개의 권역으로 나누어 지역별 분석을 시행하였다. 2002년 5월부터 10월까지 급성단순성방광염 증상으로 비뇨기과 외래를 방문한 18세 이상 65세 이하의 여성을 대상으로 하였다. 요로카테터 삽입, 신경인성 방광, 요로결석 환자, 그리고 요로협착 등과 같은 해부학적 이상이 동반된 환자는 복잡성요로감염 환자로 정의하여 대상에 포함시키지 않았다. 이미 항생제를 투여받았거나 입원이 필요한 환자도 대상에서 제외하였다. 오염 없이 채취한 중간 소변의 고배율 현미경 시야에서 5개 이상의 백혈구가 관찰되는 농뇨는 모두 배양검사를 위해 삼광의료재단의 각 지역 분점으로 보내져 미생물학적 검사를 시행하였다. 환자당 1개의 검체만이 검사에 이용되었고, 혼합감염인 경우 결과분석에서 제외하였다.

2. 항생제 감수성 검사

요배양검사서 동정된 원인균은 각 검사소에서 자동화된 Vitek[®] system (bioMérieux, inc. Hazelwood, Mo, USA)을 이용하여 제조사의 지침에 따라 항생제 감수성 검사를 시행하였다. 동정이 완료된 첫 번째 plate로부터 동정균을 직접 접종하여 준비된 항생제에 대하여 감수성 검사를 시행하였다. 감수성 검사를 위한 항생제로는 현재 국내에서 요로감염의 일차치료제로 흔히 선택되는 ampicillin, ampicillin/

sulbactam, ciprofloxacin, gentamicin, TMP/SMX, tobramycin의 6가지를 검사하였다. 검사결과는 각 항생제의 MIC를 측정하였고, National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS)의 가이드라인에 따라 susceptible, intermediate, resistant의 3가지 카테고리로 보고하였다.¹¹

결 과

총 239주의 원인균이 동정되었으며, 동정균의 88.3%는 장내세균과인 *Enterobacteriaceae*였고, *E. coli*가 79.9%로 가장 흔한 원인균이었다. 다음으로는 *Proteus*, *Klebsiella*, 그리고 *Enterobacter* 순이었다. 비장내세균과는 전체 원인균의 11.7%를 차지하였으며, coagulase negative *Staphylococcus* (CNS)와 *Enterococci*, *Pseudomonas* 등이 동정되었다 (Table 1).

주 원인균인 *E. coli*의 항생제 감수성 검사결과 Penicillin 계열인 ampicillin과 ampicillin/sulbactam에 50% 이하의 낮은 감수성을 보였으며, TMP/SMX에 대해서도 61.3%의 낮은 감수성을 나타냈다. Fluoroquinolone계 항생제인 ciprofloxacin과 aminoglycoside계 항생제인 gentamicin, tobramycin에 대해서는 각각 84.8%, 81.7%, 85.9%를 보여 시험대상 항생제 중에서는 상대적으로 높은 감수성을 나타냈다 (Table 2). 전체 장내세균과의 항생제 감수성 결과에서도 *E. coli*와 마찬가지로 ampicillin, ampicillin/sulbactam, TMP/SMX에 대해서는 35.5%, 45%, 62.1%의 매우 낮은 감수성을 보였지만, ciprofloxacin, gentamicin, tobramycin에 대해서는 85.7%, 81.5%, 85.3%의 감수성을 나타냈다 (Table 3).

지역에 따른 *E. coli*의 항생제 감수성 결과 우리나라를 인구비례에 따라 크게 4개 지역으로 나누어 보았을 때, 전체적으로 비슷한 분포를 나타냈다 (Fig. 1). 모든 지역에서 동

Table 1. Species distribution of isolates from women with acute uncomplicated cystitis

	Organism	No. of isolates	% of total
<i>Enterobacteriaceae</i> (88.3%)	<i>E. coli</i>	191	79.9
	<i>Proteus spp.</i>	7	2.8
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6	2.5
	<i>Enterobacter spp.</i>	6	2.5
	<i>Serratia marcescens</i>	1	0.4
Non- <i>Enterobacteriaceae</i> (11.7%)	CNS*	10	4.2
	<i>Enterococci</i>	9	3.8
	<i>Pseudomonas spp.</i>	5	2.1
	<i>Acinetobacter spp.</i>	3	1.3
	<i>Streptococcus agalactiae</i>	1	0.4

*CNS: coagulase negative *Staphylococcus*

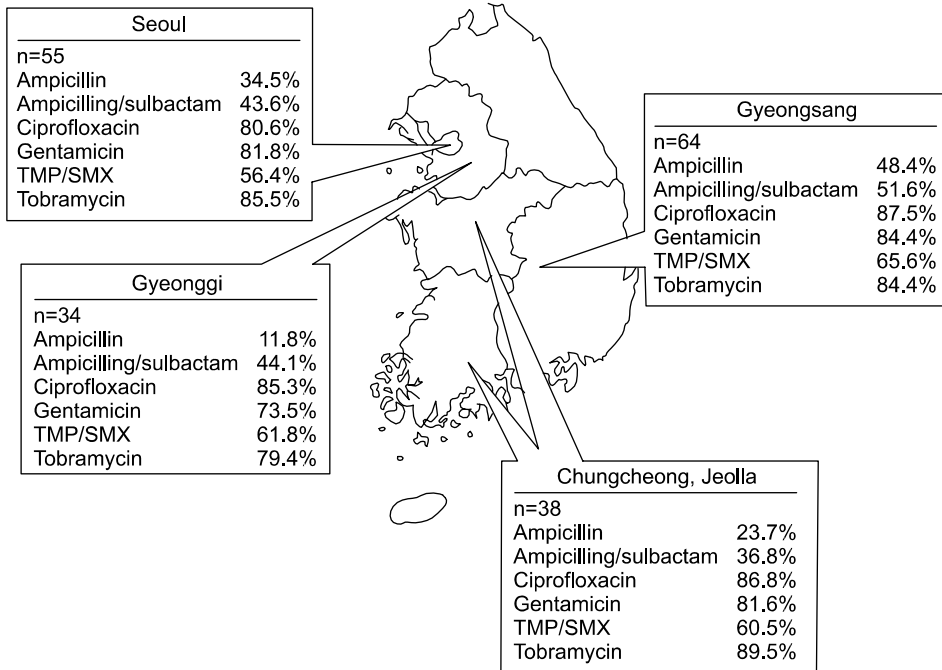


Fig. 1. Antimicrobial susceptibility among urinary *E. coli* isolates from female outpatients with acute uncomplicated cystitis in the five census regions of South Korea.

Table 2. Interpretative results of antimicrobial susceptibility testing of urinary *E. coli* isolates from female outpatients with acute uncomplicated cystitis

Antimicrobial agent	Isolates with indicated susceptibility, %		
	Susceptible	Intermediate	Resistant
Ampicillin	37.2	0.5	62.3
Ampicillin/sulbactam	44.5	4.2	51.3
Ciprofloxacin	84.8	<0.1	15.2
Gentamicin	81.7	2.1	16.2
TMP/SMX*	61.3	<0.1	38.7
Tobramycin	85.9	1.0	13.1

*TMP/SMX: trimethoprim/sulfamethoxazole

일하게 ampicillin, ampicillin/sulbactam, TMP/SMX에 대해서는 70% 이하의 낮은 감수성을 나타냈다. Ciprofloxacin과 TMP/SMX에 대한 *E. coli*의 항생제 감수성은 서울이 다른 지방에 비해 가장 낮은 감수성을 보였지만 통계적 의미는 관찰되지 않았다(chi-square test, >0.05).

고찰

단순성 요로감염의 주요 원인균에 관한 보고들을 보면 *E. coli*가 아직까지 가장 흔한 원인균으로 전체의 약 75-90%를 차지하고 있다.¹² 이러한 점 때문에 *E. coli*는 급성단순성 방광염에서 항생제 감수성 연구의 중요한 지표가 된다. 본

Table 3. Susceptibility of urinary *Enterobacteriaceae* isolates from female outpatients with acute uncomplicated cystitis to various antimicrobial agents

Antimicrobial agent	Susceptible strains (%)		Total susceptibility (%)
	<i>E. coli</i> (n=191)	Other <i>Enterobacteriaceae</i> (n=20)	
Ampicillin	72 (37.2)	3 (15)	35.5
Ampicillin/sulbactam	85 (44.5)	10 (50)	45.0
Ciprofloxacin	162 (84.8)	19 (95)	85.7
Gentamicin	156 (81.7)	16 (80)	81.5
TMP/SMX*	117 (61.3)	14 (70)	62.1
Tobramycin	164 (85.9)	16 (80)	85.3

*TMP/SMX: trimethoprim/sulfamethoxazole

연구에서도 *E. coli*의 비율은 79.9%로 다른 보고들과 일치하는 결과를 보였다. 하지만 최근 일부 보고에 따르면 *E. coli*가 차지하는 원인균의 비율이 점차 줄어들고 다른 *Enterobacteriaceae*와 *Enterococci*가 늘어나고 있는 추세를 보이고 있다.¹³ 국내의 경우 대상 환자에 대한 일관성이 결여되어 시간에 따른 원인균의 변화를 정확하게 비교하기 어렵지만, 몇몇 5년간의 관찰을 통한 비교연구를 보면 전체 요로 감염에서 *E. coli*의 비중이 점점 줄어드는 반면에 다른 *Enterobacteriaceae* 및 그람양성균의 비중이 커지고 있음을 알 수 있다.^{6-8,10} 급성단순성방광염에서의 원인균의 변화는 향후

본 연구를 기반으로 지켜봐야 할 부분이다.

여성의 급성단순성방광염의 치료는 원인균의 범위가 대부분 *Enterobacteriaceae*로 매우 좁기 때문에 요배양 검사나 항생제 감수성 검사 결과를 확인하기 전 경험적 항생제 요법을 시행하는 것이 원칙이다. 따라서 그 나라 또는 그 지역에서 분리된 *Enterobacteriaceae*의 항생제 감수성 분석은 항생제 선택에 대한 가이드라인을 제시하는 데 있어서 필수적이며, 지속적인 감시가 이루어져야 한다. 우리나라의 경우 아직 이러한 감시체계가 미약하여 정확한 가이드라인 없이 경험적 항생제요법을 선택하고 있는 실정이다. 그동안 가격이 저렴하고 정상 세균총에 대한 적은 부작용 때문에 TMP/SMX가 1차 치료제로 선택되어 왔다.¹⁴ 하지만 최근 여러 보고들에서 TMP/SMX를 비롯한 단순성 요로감염의 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.¹⁵ 또한 전 지역에서 10% 이상의 TMP/SMX에 대한 항생제 내성을 나타냈고, 일부 지역에서는 20% 이상을 보이고 있다. 이는 1995년 이전의 10년에 비해 TMP/SMX에 대한 내성이 크게 증가한 것으로 10% 이하이던 것이 16-20% 정도까지 상승한 것이다. 우리나라의 경우 김 등⁹은 1996년에서 1999년까지 서울의 한 대학병원 비뇨기과를 방문한 단순성 요로감염 환자를 대상으로 *E. coli*의 TMP/SMX에 대한 내성률을 49.4%로 보고하였다. 이 결과는 본 연구가 시행된 2002년의 38.7%와 함께 비교 기준인 20%를 훨씬 넘는 내성률을 나타내는 것으로 미국에 비해 높은 내성률을 보이고 있다.

이러한 단순 요로감염의 원인균에 대한 내성의 증가로 경험적 1차 치료에 대한 어려움이 대두되자 최근 미국의 Infectious Disease Society of America (IDSA)에서는 이에 대한 가이드라인을 제시하였다.¹⁶ IDSA의 가이드라인에 따르면 그 지역의 TMP/SMX에 대한 *E. coli*의 내성 비율이 20%가 넘으면 단순성 요로감염의 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 급성단순성방광염의 1차 치료제로 쓰일 수 없음을 알 수 있다. 실제 TMP/SMX를 비롯한 요로감염에 쓰이는 대부분의 항생제는 소변 내에서 높은 농도를 나타낸다. 그럼에도 불구하고 만약 원인균이 TMP/SMX에 내성을 나타낼 때는 단순성 요로감염의 치료율이 급격히 떨어

어지는 것으로 보고되고 있다. Talan 등¹⁷은 급성 단순성 요로감염 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. 비슷한 임상시험으로 Raz 등¹⁸의 보고를 보면 TMP/SMX 내성 균주에 비해 TMP/SMX 감수성 균주가 TMP/SMX 치료에 대해 2배에 이르는 미생물학적(42% < 86%), 임상적(54% < 88%) 치료 효과를 보인 것을 알 수 있다.

Fluoroquinolone은 급성단순성방광염의 경험적 1차 치료의 대안으로 제시되고 있다.¹⁸ 미국의 경우 급성 단순성 요로감염에서 2001년 ciprofloxacin에 대한 *E. coli*의 내성률은 2.5% 정도로 보고되고 있다.¹⁵ 본 연구 결과 ciprofloxacin에 대한 감수성이 *E. coli*에서는 84.8%, *Enterobacteriaceae*에서는 85.7%로 나타났다. 이는 약 15%의 ciprofloxacin 내성을 보이는 것으로 ampicillin 계열이나 TMP/SMX에 비해서는 현저하게 낮은 내성률을 나타냈고, 주사제로 사용되고 있는 aminoglycoside 계열의 항생제인 gentamicin, tobramycin과는 유사한 감수성을 가지고 있었다. 따라서 우리나라에서도 IDSA 및 기타 문헌에 따라 권장되는 급성단순성방광염의 경험적 1차 치료제는 fluoroquinolone계 약물이 될 것으로 생각된다. 하지만 미국을 비롯한 다른 여러 나라들에 비해 상대적으로 ciprofloxacin에 대한 내성이 높고, 대부분의 국가에서 최근 fluoroquinolone의 내성 증가 추세를 보이고 있는 것을 감안할 때 내성균 발생을 억제하기 위한 적절한 항생제 사용도 반드시 병행되어야 할 것이다.

과거 요로감염의 원인균과 항생제 감수성에 대한 보고는 수차례 있었다.⁵⁻¹⁰ 하지만 대부분 병원단위의 보고로써 우리나라 전체의 경향을 대변할 수 없었고, 서울지역에 편중되어 지역별 차이를 알아보는 것도 불가능하였다. 본 다기관 임상연구는 병원감염이 아닌 일반 대중에서 분리된 요로감염 원인균에 대한 미생물학적 정보로써 그 결과를 국내 지역별 또는 다른 나라와 비교 분석할 수 있는 가치가 있는 정보라고 할 수 있다.

항생제 감수성의 분포는 지역에 따라 다를 수 있기 때문에 항생제 사용의 가이드라인은 반드시 지역적인 고려가 따라야 한다. 우리나라의 경우 지역적으로 넓은 나라가 아니며 또한 인구도 서울을 중심으로 편중되어 있기 때문에 지역적 감수성 차이를 알아보는데 어려움이 있다. 본 연구도 대상 환자의 수적 안배를 위해 지역적인 고려뿐만 아니라 인구수에 따른 분포를 고려하지 않을 수 없었다. 이 두 가지를 고려하여 우리나라를 4개의 권역으로 나누었고 그에 따른 항생제 감수성의 차이를 알아본 결과 4개 권역 모

두 유사한 분포를 나타냈다. Ciprofloxacin과 TMP/SMX의 경우 서울에서 다른 지방에 비해 높은 내성률을 나타냈지만 통계학적인 의의는 보이지 않았다. 향후 더 많은 환자를 대상으로 한다면 좀 더 세분화된 지역별 분포를 알 수 있을 것으로 생각된다.

본 연구는 대학병원만을 대상으로 하였고, 지역별 분포를 정확히 파악하기에는 대상 환자 수가 적다는 한계를 가지고 있지만 외래에서 가장 흔하게 보는 감염질환의 하나인 급성단순성방광염 여성 환자를 대상으로 한 국내 최초의 다기관 임상시험이란 점에서 의의가 있다. 본 연구를 바탕으로 향후 요로감염에 대한 항생제 감수성의 지속적인 감시체계의 시스템화된 표본 감시가 필요할 것으로 생각되며, 그에 따른 항생제 선택에 대한 가이드라인도 지속적으로 제시되어야 할 것으로 생각한다.

결 론

급성단순성방광염의 경험적 1차 치료제로 선택될 수 있는 여러 항생제들에 대한 감수성 검사 결과 ampicillin, ampicillin/sulbactam, TMP/SMX에 대해서는 높은 내성률을 나타내어 우리나라에서는 더이상 경험적 1차 치료제로 적합하지 않음을 알 수 있었다. Ciprofloxacin은 상대적으로 낮은 내성률을 보이고 있어 경험적 1차 치료제로 쓰일 수 있을 것으로 생각된다. 하지만 다른 나라에 비해 높은 내성률을 생각해 볼 때는 향후 항생제 감수성에 대한 지속적인 감시와 그를 위한 제도적 장치도 필요할 것으로 생각한다.

REFERENCES

1. Stamm WE, Norrby SR. Urinary tract infections: disease panorama and challenges. *J Infect Dis* 2001;183(Suppl. 1):S1-4
2. Gupta K, Hooton TM, Stamm WE. Increasing antimicrobial resistance and the management of uncomplicated community-acquired urinary tract infections. *Ann Intern Med* 2001;135:41-50
3. 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
4. Gupta K, Scholes D, Stamm WE. Increasing prevalence of antimicrobial resistance among uropathogens causing acute uncomplicated cystitis in women. *JAMA* 1999;281:736-8
5. 이학영, 왕중순. 1971년과 1976년의 요로감염증의 주요원인과 감수성의 변화에 관한 고찰. *대한비뇨회지* 1980;21:122-9
6. 이병수, 이진무. 최근 5년 주기로 관찰한 요로감염증의 주요 원인균과 항생제 감수성의 변화에 관한 연구. *대한비뇨회지* 1983;24:563-70
7. 김재현, 박해영, 이춘용, 우영남, 김동환, 최태열. 최근 5년간 요에서 분리한 병원성균과 항생제 감수성 변화에 대한 연구. *대한비뇨회지* 1991;32:274-82
8. 고현승, 최도연, 한영택. 최근 5년간 요로감염의 주요 원인균과 항생제 감수성 변화에 대한 고찰. *대한비뇨회지* 1999;40:809-16
9. 김세웅, 이지열, 박왕진, 조용현, 윤문수. 급성단순 요로감염의 원인균에 따른 항생제 감수성. *대한비뇨회지* 2000;41:1117-25
10. 김세웅, 임필빈, 정용교, 이승주, 이지열, 조용현 등. 최근 5년간 요로감염의 원인균 및 항생제 감수성. *대한화학요법학회지* 2002;20:213-24
11. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 11th informational supplement. Wayne, Pa: NCCLS; 2001;M100-S11
12. Nicolle LE. Epidemiology of urinary tract infection. *Infect Med* 2001;18:153-62
13. Gruneberg RN. Changes in urinary pathogens and their antibiotic sensitivities 1971-1992. *J Antimicrob Chemother* 1994; (33 Suppl A):1-8
14. Cockerill FR, Edson RS. Trimethoprim-sulfamethoxazole. *Mayo Clin Proc* 1991;66:1260-9
15. Karlowsky JA, Kelly LJ, Thornsberry C, Jones ME, Sahn DF. Trends in antimicrobial resistance among urinary tract infection isolates of Escherichia coli from femal outpatients in the United States. *Antimicrob Chemother* 2002;46:2540-5
16. 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;29:745-8
17. 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 pyelonephritis in women: a randomized trial. *JAMA* 2000;283:1583-90
18. Tice AD. Short-course therapy of acute cystitis: a brief review of therapeutic strategies. *J Antimicrob Chemother* 1999;43 Suppl A:85-93