

발열성 소아 요로감염에서 Extended-Spectrum β -Lactamase 생성 *Escherichia coli*의 임상적 의의

고려대학교 의과대학 소아과학교실

박 철 · 김민상 · 김미경 · 임형은 · 유기환 · 홍영숙 · 이주원

Cheol Park, M.D.,
Min Sang Kim, M.D.,
Mi Kyung Kim, M.D.,
Hyung Eun Yim, M.D., Ph.D.,
Kee Hwan Yoo, M.D., Ph.D.,
Young Sook Hong, M.D., Ph.D.,
and Joo Won Lee, M.D., Ph.D.

Department of Pediatrics, Korea University,
Seoul, Korea

Corresponding Author: Hyung Eun Yim
Department of Pediatrics, Korea University,
Seoul, Korea
Tel: 031-412-5096, Fax: 031-405-8591
E-mail: he-yim@hanmail.net

Received: 8 March 2012
Revised: 27 March 2012
Accepted: 5 April 2012

This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Clinical Significance of Extended-Spectrum β -Lactamase Producing *Escherichia coli* in Pediatric Patients with Febrile Urinary Tract Infection

Purpose: The incidence of community-acquired urinary tract infection (UTI) due to extended-spectrum β -lactamase producing *Escherichia coli* (ESBL(+)*E. coli*) has increased worldwide. ESBL causes resistance to various types of the newer β -lactam antibiotics, including the expanded spectrum cephalosporins and monobactams. We aimed to investigate the severity of UTI and associated genitourinary malformations in children with febrile UTI caused by ESBL(+)*E. coli*.

Methods: We retrospectively reviewed the medical records of 290 patients diagnosed as febrile UTI caused by *E. coli* between January 2008 and October 2010 at Korea University Medical center. We classified the patients into two groups with ESBL(+) and ESBL(-)*E. coli* group according to the sensitivity of urine culture. Fever duration, admission period, white blood cell (WBC) counts and C-reactive protein (CRP) in peripheral blood, the presence of hydronephrosis, cortical defects, vesicoureteral reflux (VUR) and renal scar were compared between the two groups.

Results: Patients with ESBL(+)*E. coli* were 32, and those with ESBL(-)*E. coli* were 258. If we excluded those tested with a sterile urine bag, patients with ESBL(+)*E. coli* were 22, and those with ESBL(-)*E. coli* were 212. Whether the results of sterile urine bag tests were included or not, there was no significant difference in all parameters between the two groups statistically.

Conclusion: Our data shows that ESBL(+)*E. coli* may not be related to the severity of UTI and associated genitourinary malformations.

Key Words: Extended-spectrum β -lactamase, *Escherichia coli*, Urinary tract infection

서론

소아에서의 요로감염은 흔한 세균성 감염질환 중 하나로 생후 8세 이전에 각각 여아에서는 7-8%, 남아에서는 약 2% 정도의 발병률을 보인다[1, 2]. 적절히 치료되지 않으면 단기적으로는 패혈증으로 진행되거나 신반흔이 생길 수 있고, 장기적으로는 고혈압이나 말기 신부전 등으로 이환될 수 있어 요로감염의 조기 진단과 영상의학적 검사를 통한 요로계 동반 기형의 발견 및 반복적인 요로감염의 예방이 매우 중요하다[3-5]. 치료는 광범위 항생제의 정맥 내 투여나 경구 복용으로 7-14일 동안 진행하는데, 새로운 항생제의 개발과 항생제의 광범위한 사용에 따라 원인균의 변화와 균주의 항생제 감수성의 변화를 가져왔고[6, 7], 특히 광범위 베타락탐 분해 효소(extended-spectrum β -lactamase, ESBL)를 생성하는 균주의 증가가 관찰되고 있어 그에 따른 초기 항생제 선택의 어려움과 함께 치료 실패, 합병증 증가, 치료 기간의 증가 등의 문제점이 생기고 있다[8].

이에 저자들은 발열성 요로감염으로 진단된 소아 환자들에서, 요로감염의 가장 흔한 원인균인 *Escherichia coli* 중 ESBL을 생성하는 *E. coli*의 감염 여부와 요로감염의 중증도 및 비뇨기 계통의 동반 기형과의 연관성을 알아보고자 하였다.

대상과 방법

1. 대상

2008년 1월부터 2010년 10월까지 고려대학교 구로병원과 안산병원의 응급실과 외래를 통해 입원한 소아 요로감염 환자 1,210명 중에서 특별히 요로감염 외에는 다른 발열의 원인을 찾기 힘든 발열성 요로감염 환자를 대상으로 하였다. 정확한 발열 기간과 항생제 사용 기간을 알 수 없는 소아, 이전 요로감염 과거력이 있는 소아, 원내 감염 소아, 입원 후 시행한 영상 검사에서 수신증과 방광 요관 역류 외의 다른 신장 기형이 있는 소아는 제외하였다. 요 배양검사서 *E. coli*가 각각 무균 채뇨백뇨의 경우 10^5 CFU/mL 이상, 도뇨관 채뇨의 경우 10^4 CFU/mL 이상, 치골 상부 천자에 의해 채취한 소변의 경우 10^3 CFU/mL 이상 배양되었고, 입원 기간 중에 혈액 검사, 요 검사, 복부 초음파, 신 스캔, 배뇨 중 방광 요도 조영술을 모두 시행한 소아를 대

상으로 한 결과 총 290명의 소아가 1차 연구 대상에 포함되었으며, 이 대상군에서 위양성 가능성을 줄이기 위해 무균 채뇨백으로 검사를 진행한 소아 56명을 제외한 234명을 2차 연구 대상으로 하여, 이들의 의무기록을 후향적으로 조사하였다.

2. 방법

대상 환자 290명을 요 배양검사서 항생제 감수성 검사와 ESBL 생성 여부에 따라서 ESBL 생성 *E. coli* (ESBL+) *E. coli*군과 대조(ESBL(-) *E. coli*)군으로 분류하였다. 입원 전후 발열 기간, 입원 기간, 말초 혈액 내 백혈구 수, 혈청 C-반응성 단백, 농뇨의 동반 여부, 수신증의 유무, 신 스캔에서 초기 신 결손의 유무, 신 반흔의 유무, 방광 요관 역류의 유무 등의 항목들에 대하여 두 군간에 후향적 비교분석을 시행하였다. 혈액 채취는 입원 직후 수액 치료 전에 이루어졌고, 요 검체는 입원 당일에 채취되었으며, 항생제 투여는 요 검체 채취 후에 시작되었다. 발열은 액와 체온계로 37.5°C 이상인 경우로 정의하였고, 농뇨는 요 분석검사서 백혈구 수가 5/high power field (HPF) 이상인 경우로 정의하였다. 복부 초음파 검사는 입원 2-3일 이내에 시행되었으며, Society for fetal Urology grade (SFU) 지수를 참조하여 SFU 지수가 1 이상 시에 수신증으로 진단하였다[9]. ^{99m}Tc-Technetium-dimercaptosuccinic acid (DMSA) 신 스캔을 입원 일주일 이내에 시행하였으며 그 중 결손이 있는 소아는 3-6개월 이후에 재 시행하였다. 초기 신 결손은 요로감염 진단 시에 처음 시행한 신 스캔에서 피질 음영의 감소가 있거나 미만성으로 신장 섭취가 감소한 경우로 정의하였고[10], 신 반흔은 초기 신 결손을 보이는 소아에서 3-6개월 후 DMSA 신 스캔을 시행하여 결손이 보이는 경우로 정의하였으며[11, 12], 후기 DMSA 신 스캔을 시행하기까지의 기간 동안에 요로 감염이 재발된 소아는 제외하였다. 배뇨 중 방광 요도 조영술은 요로 감염 후 1-2주 사이에 시행하였다. 수신증과 방광 요관 역류는 한 명 이상의 소아 신장 전문의와 영상의학 전문의의 판독을 따랐으며, 신 스캔 역시 한 명 이상의 소아 신장 전문의와 핵 의학 전문의의 판독을 따랐다.

3. ESBL 검사 방법

입원 당시 시행한 소변 배양검사서 자란 *E. coli*에서 ESBL 생산 여부의 선별은 미국 National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS)의 2002년도 기

준에 따라 Kirby-Bauer 디스크를 이용한 디스크 확산검사에서 cefotaxime 억제대 지름 27 mm 이하, ceftazidime 억제대 지름 22 mm 이하 또는 aztreonam 억제대 지름 27 mm 이하로 하였다[13]. ESBL 생산의 확인은 Mueller-Hinton 한천에 균액을 바른 후 ceftazidime 30 µg과 ceftazidime/clavulanate 30/10 µg, cefotaxime 30 µg과 cefotaxime/clavulanate 30/10 µg의 disc 억제대를 비교하여 억제대가 5 mm 이상 차이가 나거나, ceftazidime, cefotaxime, aztreonam 디스크와 amoxicillin/clavulanic acid 디스크를 이용한 double disk synergy test를 시행하여 amoxicillin/clavulanic acid 디스크와 접한 영역에 억제대가 증가하는 경우로 하였다[13].

4. 통계분석

통계적 분석은 SPSS (Window version 15.0) 통계 프로그램을 사용하여 통계 처리와 자료 분석하였고 중앙값(분포 범위)으로 표시하였다. 독립 양표본 t검정, Mann-Whitney test, Pearson's chi-square test 를 이용하였으며, P value가 0.05 미만인 경우에 통계적으로 유의한 것으로 판단하였다.

결과

1. 대상 소아의 특성

2008년 1월부터 2010년 10월까지 고려대학교 구로병원과 안산병원 소아청소년과를 내원하여 요로감염으로 진단된 소아는 모두 1,210명이었으며 그 중 연구 기준을 만족하는 소아는 290명으로 남자는 176명(60.68%)이었고, 연령의 중앙값은 5개월(1개월-12세 7개월)이었다. 이 중에서 ESBL(+) *E.coli* 군은 32명으로 남아가 20명(62.5%), 연령의 중앙값은 6개월(1개월-8세 3개월)이었고, ESBL(-) *E.coli* 군은 258명으로 남아가 156명(60.47%), 연령의 중앙값은 5개월(1개월-12세 7개월)로 두 군간의 성별과 연령에 따른 유의한 차이를 보이지 않았다($P>0.05$) (Table 1). 무균 채뇨백으로 검사를 진

Table 1. Clinical Characteristics of 290 Febrile Urinary Tract Infection Due to Either ESBL producing or ESBL non producing *E.coli*

	ESBL(+) <i>E.coli</i>	ESBL(-) <i>E.coli</i>	P value
Number	32	258	
Age, month (median)	6	5	0.296
Sex (M:F)	20:12	156:102	0.824

Abbreviation: ESBL, extended-spectrum β-lactamase

행한 56명의 소아를 제외하면, 각각 ESBL(+) *E.coli* 군은 22명, ESBL(-) *E.coli* 군은 212명으로 이 경우에서도 두 군간의 성별과 연령에 따른 유의한 차이는 보이지 않았다($P>0.05$).

2. 임상 결과

1) ESBL의 생성여부와 발열 기간, 입원 기간, 말초 혈액의 백혈구 수, C-반응성 단백, 농뇨의 동반 여부의 관계

총 환자 290명의 발열 기간의 중앙값은 3일(1-18일)이었고, 입원 기간의 중앙값은 8일(3-21일), 말초 혈액 내 평균 백혈구 수의 중앙값은 14,150/mm³ (1,900-40,280/mm³), 혈청 C-반응성 단백질의 중앙값은 42.54 mg/L (0.11-482.56 mg/L)이었다. 농뇨가 확인된 소아는 235명(81.03%)이었다. 32명의 ESBL(+) *E.coli* 군과 258명의 ESBL(-) *E.coli* 군의 발열 기간의 중앙값은 4일(1-18일) vs 3일(1-15일), 입원 기간의 중앙값은 8일(6-18일) vs 8일(3-21일), 말초 혈액 내 평균 백혈구 수의 중앙값은 12,810/mm³ (4,700-39,200/mm³) vs 14,215/mm³ (1,900-40,280/mm³), 혈청 C-반응성 단백질의 중앙값은 17.1 mg/L (0.11-285.38 mg/L) vs 44.43 mg/L (0.2-482.56 mg/L)으로 모두 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다($P>0.05$) (Table 2). 두 군에서 농뇨가 확인된 소아는 각각 22명(68.75%) vs 213명(82.56%)으로 농뇨의 동반 여부에서도 두 군간에 통계학적으로 유의한 차이는 보이지 않았다($P>0.05$). 무균 채뇨백으로 검사를 진행한 소아를 제외한 경우에도 두 군간에 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다($P>0.05$).

2) ESBL의 생성여부와 수신증, 신 결손, 신 반흔, 방광 요관 역류의 관계

32 명의 ESBL(+) *E.coli* 군에서 초음파 에서 수신증을 동반한 경우는 9명(28.1%)이었다. 258 명의 ESBL(-) *E.coli* 군에서는 수신증을 동반한 경우가 106명(41.0%)으로 두 군 사이에 통계학적으로 유의한 차이는 없었다($P>0.05$). 두 군간의 DMSA 신 스캔 결과를 비교해 보면 ESBL(+) *E.coli* 군에서

Table 2. Comparison of Fever Duration, Duration of Admission, WBC Counts and CRP in Peripheral Blood, Severity of Pyuria between Two Study Groups

	ESBL(+) <i>E.coli</i>	ESBL(-) <i>E.coli</i>	P value
Fever duration, day (median)	4	3	0.108
Admission duration, day (median)	8	8	0.296
WBC counts, /mm ³ (median)	12,810	14,215	0.572
CRP, mg/L (median)	17.1	44.43	0.355

Abbreviations: ESBL, extended-spectrum β-lactamase; WBC, white blood cell; CRP, C-reactive protein

Table 3. Comparison of the Results of Ultrasonogram, Initial DMSA Scan, Follow up DMSA Scan, VUCG between Two Groups

	ESBL (+) <i>E.coli</i> No of patients (%)	ESBL (-) <i>E.coli</i> No of patients (%)	P value
Hydronephrosis	9 (28.1)	106 (41.0)	0.157
Defects	6 (18.7)	73 (28.2)	0.253
Scar	3 (60.0)	30 (51.7)	0.722
VUR	4 (12.5)	44 (17.0)	0.513

Abbreviations: ESBL, extended-spectrum β -lactamase; Defects, cortical defects on initial DMSA scan; Scar, cortical defects on follow up DMSA scan after 3-6 months; VUR, vesicoureteral reflux

신 결손을 동반한 경우가 6명(18.7%), ESBL(-) *E.coli* 군에서 신 결손이 동반된 경우가 73명(28.2%)으로 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았고($P>0.05$), 초기 신 결손을 보였던 79명 중 3-6개월 후 추적 DMSA 신 스캔을 시행한 결과 추적 소실된 16명의 환자를 제외한 63명 중에서 33명(52.3%)이 신 결손이 확인되어 신 반흔을 확인할 수 있었다. 이들을 두 군으로 나누어 살펴보면 각각 ESBL(+) *E.coli* 군이 3명(60%), ESBL(-) *E.coli* 군이 30명(51.7%)으로 신 반흔 역시 두 군간에 통계학적으로 의미 있는 차이를 관찰할 수 없었다($P>0.05$). 배뇨 중 방광 요도 조영술 결과에서도 ESBL(+) *E.coli* 군은 방광 요관 역류가 있는 환자가 4명(12.5%), ESBL(-) *E.coli* 군에서는 방광 요관 역류가 있는 환자가 44명(17.0%)으로 통계학적으로 유의한 차이가 없었다($P>0.05$) (Table 3). 무균 채뇨백으로 검사를 진행한 소아를 제외한 경우에도 두 군간에 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다($P>0.05$).

고찰

요로감염은 소아에서 매우 흔한 감염성 질환으로 재발율이 약 10-30%에 이른다[14]. 이 중 발열성 요로감염은 남녀 소아 모두 3개월 이하에서 유병율이 가장 높고, 남아의 경우 특히 포경수술을 받지 않은 소아들에서 유병율이 높으며, 여아의 경우에는 상대적으로 1세 이하까지 유병율이 높다가 2세까지는 낮아지는 양상을 보인다[15]. 2세 미만의 영유아에서는 발열 이외에는 특이적인 증상을 보이지 않는 경우가 흔하며 이런 경우에 신 손상의 잠재성이 더욱 높기 때문에, 원인 불명의 발열을 보이는 영유아에서는 항상 요로 감염의 가능성을 생각해야 한다[4, 33].

요로감염을 일으키는 원인 균주는 지역과 시대에 따라 다르며, 그와 함께 항생제에 대한 감수성도 변화한다[16]. 따라서 지역 사회의 균주 분포나 항생제의 감수성에 대한 다각적인 연구가 필요하며, 이는 곧 치료 효과, 항생제 내성과 과남용 등의 문제와 직결된다고 하겠다. 그 동안 요로감

염의 원인균에 대해 많은 연구 보고가 있었으며, 일반적으로 요로감염의 가장 흔한 균주는 *E. coli* 이다. 이 중에서 ESBL을 생성하는 *E.coli*의 증가가 전세계적으로 큰 문제가 되고 있으며, 아시아-태평양 지역의 여러 나라에서도 이 균주에 의한 유병율의 증가를 보이고 있다[17].

ESBL은 플라스미드 매개성 기전에 의해 oxyimino기를 가진 β -lactam 항생제를 가수분해하여 oxyiminocephalosporins (e.g. cefotaxime, ceftriaxone, ceftazidime)과 monobactams (aztreonam) 등에 대한 광범위 항생제 내성을 일으키며 β -lactamase 억제제인 clavulanic acid에 의해서 억제되는 효소이다[18]. 광범위 oxyimino β -lactams 항생제에 내성을 가진 장내 세균 속은 1980년대 초에 독일에서 가장 먼저 발견되었으며[19], 이런 유형의 내성은 주로 *E.coli*와 *Klebsiella*에서 관찰되나 다른 장내세균 속에서도 관찰된다[20]. 현재 알려진 β -lactamase는 적어도 400가지가 넘게 보고되고 있으며 모체가 되는 TEM-1, TEM-2, SHV-1, 혹은 CTX-M, PER 효소 등에서 1개 이상의 염기서열의 변화로 ESBL이 발현하게 된다[21]. 플라스미드에 의해 쉽게 전파될 수 있기 때문에 다른 계열의 항생제에도 내성을 일으킬 수 있으며, ESBL 대부분이 TEM형과 SHV형 효소로 cephamycin과 imipenem은 분해하지 못하지만[22] 최근에는 cephamycin과 β -lactamase 억제제도 분해할 수 있는 AmpC 형이 출현함으로써 ESBL의 검출과 항균제의 선택에서 더욱 더 어려움을 겪고 있다[23].

그 동안 ESBL 중 TEM형과 SHV형 ESBL이 병원 내 감염의 주요 원인이었으나, 지난 10여 년 사이에 지역 사회 획득 요로감염의 원인 균주로서 특히 CTX-M형 ESBL(+) *E. coli* 발생의 증가가 국가별, 지역별로 다양하게 보고되고 있으며[24], 이는 ceftriaxone 뿐 아니라 요로감염에 흔히 1차 약제로 사용되는 trimethoprim-sulfamethoxazole, ciprofloxacin, gentamicin, nitrofurantoin 등에도 내성을 보인다[25]. 우리나라의 ESBL 발생은 *E.coli*의 경우 1998년 Pai 등[26]의 연구에서 4.8-7.5%로 보고된 이후, 2004년에 Lee 등[27]의 연구에서는 지역사회 획득 소아요로감염 소아 중 ESBL(+) *E.coli*가 10.8%까지 보고되었다. 본 연구에서는 무균 채뇨

백 환자를 포함한 경우 290명 중 32명, 무균 채뇨백 환자군을 제외한 경우에는 234명 중 22명으로 각각 11.03%와 9.4%로 타 연구와 비교하여 비슷한 유병율을 보였다.

ESBL(+) *E.coli*에 의한 소아 요로감염의 위험인자에 대한 여러 연구들이 진행되어 왔으며, Topaloglu 등[28]은 ESBL(+) *E. coli* 혹은 *Klebsiella*에 의한 요로감염 소아 155명과 동수의 ESBL(-) 균주에 의한 요로감염 소아들을 비교 분석한 결과, 남아에서는 1세 이하, 여아에서는 1세 이상에서 ESBL(+) 균주에 의한 감염이 두드러졌으며, 기저 질환(해부학적/기능적 요로 기형, 재발성 요로감염, 패혈증 등의 전신질환)과 최근 3개월 내의 입원력이 ESBL(+) 균주에 의한 요로감염의 위험인자라고 하였다. 국내 연구를 살펴보면 2004년 Kim 등[29]은 ESBL(+) 균주 요로감염에 대한 위험인자로서 이전 6개월 이내의 입원력, 이전 1개월 이내 3세대 cephalosporin 복용력을 꼽았으며, Lee 등[26]은 6개월 이내의 영아의 경우만 위험인자로 꼽았다. 또한 위에서 제시한 명백한 위험인자 없이도 지역사회에서 많은 수의 ESBL(+) *E.coli* 감염이 일어난다. 이는 건강한 보균자의 꾸준한 증가에 의한 것으로 생각되며, ESBL(+) *E.coli*를 음식 혹은 대변 내 보균자에 의한 사람-사람 간의 전파 등에 의해 얻게 되어 이것이 환경에 퍼지게 되고 애완동물이나 야생동물들까지 보균하게 됨으로써 지역사회 전체적으로 빠르게 퍼지게 되는 것으로 생각된다[8]. 후향적 연구로 인해 정확한 입원력이나 항생제 사용력을 파악하는 데에 한계가 있었으며, 대상 소아 모두 기저 질환은 없었다. 연령별 분포상 6개월 이내의 영아의 비율은 무균 채뇨백 환자군을 포함했을 경우 ESBL(+) *E.coli* 균은 32명 중 18명, ESBL(-) *E.coli* 균은 258명 중 165명으로 각각 56.25%, 63.95%였고, 무균 채뇨백 환자군을 제외했을 경우에는 ESBL(+) *E.coli* 균은 22명 중 14명, ESBL(-) *E.coli* 균은 212명 중 147명으로 각각 63.64%, 69.33%의 비율을 보였으며, 두 군간에 통계학적인 차이를 보이지 않았다($P>0.05$).

요 채취 방법에 있어 무균 채뇨백뇨는 요 가리기가 불가능한 영유아에서 가장 손쉽게 시행할 수 있고 음성배양의 경우 의미가 있지만, 오염의 가능성 즉 높은 위양성율(50-57%) 때문에 분석 결과에 영향을 미칠 수 있어서 무균 채뇨백으로 검사를 시행한 환자들을 포함했을 때와 제외했을 때로 나누어 분석하였다. 두 경우에서 모두 성별과 연령에 있어서 두 군간에 차이가 없었으며 발열 기간과 입원 기간 역시 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았는데, 경험적 항생제인 cefotaxime (150 mg/kg/day)으로 치료를 시작하였다가 투여 48시간 이후에도 발열이 지속되거나 요 배양 검사상 항생제 감수성 결과에서 cefota-

xime에 내성을 보일 경우 amikacin 이나 gentamicin 등의 aminoglycoside 계열의 항생제를 추가하였기 때문에 발열 기간과 입원 기간에서 두 군간에 유의한 차이가 있을 것으로 생각되었으나 결과는 그렇지 않았다.

말초 혈액 내 백혈구 수는 일반적으로 세균성 감염과 연관이 많다고 알려져 있고, 혈청 C-반응성 단백질은 신 질환에는 직접적인 관계는 없으나 세균 감염 시 매우 예민한 염증 지표이며 중증 감염을 예측하는데 사용할 수 있는 인자로 알려져 있다[30]. 또한 발열성 소아 요로감염에 대한 Jung 등[31]의 연구에 따르면 말초 혈액 내 백혈구 수와 혈청 C-반응성 단백질 수치가 높은 군에서 신 결손과 신 반흔이 모두 증가하였기 때문에, 두 항목을 요로감염의 중증도와 연관성을 알아보기 위한 항목으로 사용하였으나 여기에서도 무균 채뇨백으로 검사를 시행한 소아들의 포함 여부와 상관없이 두 군간에 유의한 차이는 보이지 않았다.

요로 감염 의심 환자에서 시행하는 요 분석검사에서는 보이는 농뇨 소견은 요로감염의 큰 증거가 된다고 알려져 있으나 농뇨 단독으로는 신장의 염증을 시사하는 소견은 될 수 없으며, 요 배양검사 결과를 확인하기 전에 요로감염의 선별 검사나 배양검사의 신뢰도를 확인하는 방법으로 이용되고 있다[32]. 본 연구에서는 농뇨의 동반 여부에 대하여 두 군간에 비교하였는데 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

신 반흔이나 방광 요관 역류를 포함한 여러 이상 소견들이 신 손상에 선행하기 때문에 첫 발열성 영유아 요로감염에서는 신 초음파, 신 스캔, 배뇨 중 방광 요도 조영술 등의 영상검사가 권장된다[4, 33]. 신 초음파는 첫 발열성 영유아 요로감염에서 일반적으로 모든 환자에서 시행되는 것이 권장되며, 수신증, 원위 요관 확장, 방광벽의 비후, 요관 낭종의 유무 등의 비뇨기계 구조 이상 유무를 알아볼 수 있고, 신 실질과 신 크기를 평가할 수 있다[4, 33]. DMSA 신 스캔은 급성 신우신염과 신 반흔을 진단함에 있어 신 초음파나 배뇨 중 방광 요도 조영술에 비해 훨씬 높은 민감도를 가지지만[33] 첫 발열성 영유아 요로감염에서 통상적으로 시행되는 것은 권장되지 않고 있다[34]. 방광 요관 역류는 발생학적 기형으로써 방광 내 점막 하 요관의 길이가 짧아져 생긴 비정상적인 판막 기능으로 인해 발생한다[35]. 소아에서 약 1-2%의 유병율을 보이며 인종에 따른 차이를 보이는데, 흑인에서 더 낮은 유병율을 보인다[36]. 방광 요관 역류의 유무와 정도를 국제 소아 방광 요관 역류 연구회에서 1-5등급으로 분류하였으며 이 중 확장성 역류, 즉 3-5등급의 경우 역류성 신 질환과 의미 있는 연관성을 보인다[37]. 배뇨 중 방광 요도 조영술 역시 첫 발열성 영유

아 요로감염에서 통상적으로 시행되지는 않으며, 신 초음파나 신 스캔 결과들을 종합하여 폐쇄성 혹은 역류성 요로병증, 급성 신우신염 등이 의심되거나 비전형적이고 복잡한 임상 양상을 보일 때 시행된다. 본 연구에서는 영상검사상 수신증, 신 스캔상 초기 신 결손, 신 반흔, 방광 요관 역류의 유무에 있어서 무균 채뇨백으로 검사를 시행한 소아들의 포함 여부와 상관없이 두 군간에 통계학적으로 의미 있는 차이를 보이지 않았다. 이는 ESBL의 생성 여부가 동반 비뇨기계 기형과 연관성이 없음을 나타내는 결과이나, 신 초음파의 경우 수신증의 파악에 있어 정도의 단계(e.g. SFU 지수가 1)일 경우에는 검사자의 주관이 개입할 가능성이 있고, 급성 감염기에 너무 빨리 시행했을 경우 급성 감염에 따른 일시적 현상일 수 있으며[33], 본 연구의 디자인상 영상 검사를 모두 시행하지 않아 연구 대상에서 제외된 환자 중 신 초음파만 시행한 소아들을 포함하여 비교했다면 수신증의 유무에 대한 두 그룹간의 비교 결과가 달라질 수도 있을 것이다. 신 반흔에 있어서는 초기 신 결손을 보였던 소아들 중 16명이 추적 소실되었기 때문에 분석자료가 미흡한 면이 있다.

결론적으로 본 연구에서는 발열성 소아 요로감염의 가장 흔한 원인균인 *E. coli*의 ESBL 생성 여부와 요로감염의 중증도와 동반 비뇨기계 기형 사이에는 연관이 없는 것으로 나타났다. 특히 요로감염의 중증도와 연관성에 있어서 이러한 결과를 보인 것에 대해 생각해 보면, 항생제의 혈중 농도보다 요 중 항생제 농도가 고농도로 농축되어 유지되는 효과와 신 요로기관 내 국소적인 방어기전 때문에 내성을 갖는 항생제로도 치료 효과가 있기 때문인 것으로 생각되나[38], 본 연구에서는 ESBL(-) *E. coli* 군에 비해 ESBL(+) *E. coli* 군의 대상 소아 숫자가 훨씬 적었고 ESBL을 생성하는 *E. coli*에 대해서만 비교 분석하였기 때문에 ESBL을 생성하는 *Klebsiella* 같은 장내 세균 속을 모두 포함하는 ESBL 자체의 연관성과 발열성 소아 요로감염의 연관성은 본 연구로는 알 수 없으며 포함했을 경우 결과 또한 다를 수 있을 것이다. 향후 좀 더 장기간의 시간을 두고 이러한 한계점을 보완한 추가적인 연구들을 시행하여, 이를 토대로 한 ESBL 생성 균주들과 발열성 소아 요로감염 사이의 연관성 고찰과 그에 따른 적절한 항생제 선택이 이루어진다면 내성 균주의 발현율을 최소화하고 치료 효과를 더욱 높일 수 있을 것이다.

요약

목적: 광범위 베타락탐 분해 효소(extended-spectrum β -lactamase, ESBL) 생성 *E. coli*에 의한 지역 사회 요로감염의 빈도가 전세계적으로 증가하고 있다. ESBL은 광범위 cephalosporin 계 항생제와 monobactam 계 항생제를 포함한 다양한 새로운 β -lactam 계 항생제에 대하여 내성을 일으킨다. 본 연구에서는 발열성 소아 요로감염에서 ESBL(+) *E. coli*의 감염 여부가 요로감염의 중증도, 동반 비뇨기계 기형과 연관이 있는지 알아보고자 하였다.

방법: 2008년 1월부터 2010년 10월까지 고려대학교 병원에서 입원 치료한 소아 중 *E. coli*에 의한 발열성 요로감염 소아 290명을 대상으로 하였다. 요 배양검사서 항생제 감수성 검사 및 ESBL 생성 여부에 따라서 ESBL(+) *E. coli* 군과 ESBL(-) *E. coli* 군으로 나누어 입원 전후 발열 기간, 입원 기간, 말초 혈액 내 백혈구 수와 혈청 C-반응성 단백, 농뇨의 동반 여부, 수신증의 유무, 신 스캔에서 초기 신 결손의 유무, 신 반흔의 유무, 방광 요관 역류의 유무 등의 항목들에 대하여 두 군간에 후향적 비교 분석을 시행하였다.

결과: 대상 소아 총 290명 중 ESBL(+) *E. coli* 군은 32명, ESBL(-) *E. coli* 군은 258명이었다. 무균 채뇨백으로 검사를 진행한 소아는 56명이었으며, 이를 제외한 소아는 총 234명으로 ESBL(+) *E. coli* 군은 22명, ESBL(-) *E. coli* 군은 212명이었다. 무균 채뇨백으로 검사를 진행한 소아를 포함했을 때와 제외했을 때 모두 두 군간에 통계학적으로 유의한 차이를 보이는 항목은 없었다.

결론: 저자들은 발열성 소아 요로감염에서 ESBL 생성 *E. coli*의 감염 여부가 요로감염의 중증도 및 동반 비뇨기계 기형과의 관련이 없음을 제시하는 바이다.

References

- 1) Hellström A, Hanson E, Hansson S, Hjälms K, Jodal U. Association between urinary symptoms at 7 years old and previous urinary tract infection. Arch Dis Child 1991;66: 232-4.
- 2) Mårild S, Jodal U. Incidence rate of first-time symptomatic urinary tract infection in children under 6 years of age. Acta Paediatr 1998;87:549-52.
- 3) Hoberman A, Charron M, Hickey RW, Baskin M, Kearney DH, Wald ER. Imaging studies after a first febrile urinary tract infection in young children. N Engl J Med 2003;348: 195-

- 202.
- 4) American academy of pediatrics, committee on quality improvement, subcommittee on urinary tract infection. Practice parameter: the diagnosis, treatment, and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children. *Pediatrics* 1999;103:843-51.
 - 5) Jacobson SH, Eklof O, Eriksson CG, Lins LE, Tidgren B, Winberg J. Development of hypertension and uraemia after pyelonephritis in childhood: 27 year follow up. *BMJ* 1989; 299:703-6.
 - 6) Prajapati BS, Prajapati RB, Patel PS. Advances in management of urinary tract infections. *Indian J Pediatr* 2008;75: 809-14.
 - 7) Lee SY, Lee JH, Kim JH, Hur JK, Kim SM, Ma SH, et al. Susceptibility tests of oral antibiotics including cefixime against *Escherichia coli*, isolated from pediatric patients with community acquired urinary tract infections. *Korean J Pediatr* 2006;49:777-83.
 - 8) Oteo J, Perez-Vazquez M, Campos J. Extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* : changing epidemiology and clinical impact. *Curr Opin Infect Dis* 2010;23: 320-6.
 - 9) Yiee J, Wilcox D. Management of fetal hydronephrosis. *Pediatr Nephrol* 2008;23:347-53.
 - 10) Jaksic E, Bogdanovic R, Artiko V, Saranovic DS, Petrasinovic Z, Petrovic M, et.al. Diagnostic role of initial renal cortical scintigraphy in children with the first episode of acute pyelonephritis. *Ann Nucl Med* 2011;25:37-43.
 - 11) Piepsz A, Gordon I, Hahn K. Paediatric nuclear medicine. *Eur J Nucl Med* 1991;18:41-66.
 - 12) Lavocat MP, Granjon D, Guimpied Y, Dutour N, Allard D, Prevot N, et al. The importance of ^{99m}Tc -DMSA renal scintigraphy in the follow-up of acute pyelonephritis in children: comparison with urographic data. *Nucl Med Commun* 1998;19:703-10.
 - 13) Ferraro MJ, Craig WA, Dudley MN. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. An NCCLS global informational supplement. 12th. 2002;22:37-46.
 - 14) Williams G, Craig JC. Prevention of recurrent urinary tract infection in children. *Curr Opin Infect Dis* 2009;22:72-6.
 - 15) Shaikh N, Morone NE, Bost JE, Farrell MH. Prevalence of urinary tract infection in childhood. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:302-8.
 - 16) Noemia PG, Angelica M. Febrile urinary tract infection: *Escherichia coli* susceptibility to oral antimicrobials. *Pediatr Nephrol* 2002;17:173-6.
 - 17) Hirakata Y, Matsuda J, Miyazaki Y, Kamihira S, Kawakami S, Miyazawa Y, et al. Regional variation in the prevalence of extended-spectrum β -lactamase producing clinical isolates in the Asia-Pacific region (SENTRY 1998-2002). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005;52:323-9.
 - 18) Du Bois SK, Marriot MS, Amyes S.G.B. TEM- and SHV-derived extended-spectrum α -lactamase: Relationship between selection, structure and function. *J Antimicrob Chemother* 1995;35:1697-704.
 - 19) Knothe H, Shah P, Kremery V, Antal M, Mitsuhashi S. Transferable resistance to cefotaxime, cefoxitin, cefamandole and cefuroxime in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Serratia marcescens*. *Infection* 1983;11:315-7.
 - 20) Jacoby GA. Extended-spectrum beta-lactamases and other enzymes providing resistance to oxymino-beta-lactams. *Infect Dis Clin North Am* 1997;11:875-87.
 - 21) Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum betalactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev* 2005;18: 657-86
 - 22) Jarlier N, Nicolas M-H, Fournier G, Philippon A. Extended broad-spectrum β -lactamase conferring transferable resistance to newer β -lactam agents in *Enterobacteriaceae*: hospital prevalence and susceptibility pattern. *Rev Infect Dis* 1988;10:867-78.
 - 23) Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for beta-lactamase and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:211-33.
 - 24) Cantón R, Novais A, Valverde A, Machado E, Peixe L, Baquero F, et al. Prevalence and spread of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2008;1:144-53.
 - 25) Brigante G, Luzzaro F, Perilli M, Lombardi G, Coli A, Rossolini GM, et al. Evolution of CTX-M-type beta-lactamases in isolates of *Escherichia coli* infecting hospital and community patients. *Int J Antimicrob Agents* 2005;25:157-62.
 - 26) Pai H. The characteristics of extended-spectrum beta-lactamases in Korean isolates of *Enterobacteriaceae*. *Yonsei Med J* 1998;39:514-9.
 - 27) Lee JW, Shin JS, Seo JW, Lee MA, Lee SJ. Incidence and risk factors for extended-spectrum betalactamase-producing *Escherichia coli* in community-acquired childhood urinary tract infection. *J Korean Soc Pediatr Nephrol* 2004;8:214-22.
 - 28) Topaloglu R, Er I, Dogan BG, Bilginer Y, Ozaltin F, Besbas N, et al. Risk factors in community-acquired urinary tract infections caused by ESBL-producing bacteria in children. *Pediatr Nephrol* 2010;25:919-25.
 - 29) Kim NH, Lee JA, Kim YK, Choi EH, Ha IS, Lee HJ, Choi Y. Risk factors of urinary tract infections due to extended-spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* in children. *Korean J Pediatr* 2004;47:164-9.
 - 30) Mo EH, Nam IH, Park KD. Protein C as a differential marker for bacterial infection among pediatric patients with fever. *Korean J Pediatr* 2004;47:839-43.
 - 31) Jung JI, Lim DH, Yim HE, Park MS, Yoo KH, Hong YS, et al. Fever duration and renal scar in pediatric urinary tract

- infection. *J Korean Soc Pediatr Nephrol* 2008;12:70-7.
- 32) Lohr JA, Portilla MG, Geuder TG, Dunn ML, Dudley SM. Making a presumptive diagnosis of urinary tract infection by using a urinalysis performed in an on-site. *Laboratory J Pediatr* 1993;122:22-5.
 - 33) American academy of pediatrics, steering committee on quality improvement and management, subcommittee on urinary tract infection. Urinary tract infection : Clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. *Pediatrics* 2011;128:595-610.
 - 34) Smith T, Evans K, Lythgoe MF, Anderson PJ, Gordon I . Radiation dosimetry of technetium-99m-DMSA in children. *J Nucl Med* 1996;37:1336-42.
 - 35) Paquin AJ. Ureterovesical anastomosis: the description and evaluation of a technique. *J Urol* 1959;82:573-83.
 - 36) Chand DH, Rhoades T, Poe SA, et al. Incidence and severity of vesicoureteral reflux in children related to age, gender, race and diagnosis. *J Urol* 2003;170:1548-50.
 - 37) Rushton HG. The evaluation of acute pyelonephritis and renal scarring with technetium 99m-dimercaptosuccinic acid renal scintigraphy: evolving concepts and future directions. *Pediatr Nephrol* 1997;11:108-20.
 - 38) Brun-Buisson C, Legrand P, Phillippon A, Montravers F, Ansquer M, Duval J. Transferable enzymatic resistance to third-generation cephalosporins during nosocomial outbreak of multiresistant *Klebsiella pneumoniae*. *Lancet* 1987;2:302-6.