

1세 이하의 발열성 소아 요로감염에서 Gram-Positive Uropathogens의 발생 빈도 및 임상적 의의

고려대학교 의과대학 소아과학교실
양태환 · 임형은 · 유기환

Tae Hwan Yang, M.D.,
Hyung Eun Yim, M.D., Ph.D.,
and Kee Hwan Yoo, M.D., Ph.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine,
Korea University

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

Received: 8 August 2013
Revised: 27 August 2013
Accepted: 27 August 2013

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

Clinical Significance and Incidence of Gram-positive Uropathogens in Pediatric Patients Younger than 1 Year of Age with Febrile Urinary Tract Infection

Purpose: Urinary tract infection (UTI) caused by gram-positive uropathogens is usually hospital-acquired and associated with predisposing conditions. However, the incidence of gram-positive bacteria in community-acquired UTIs has recently increased worldwide. We aimed to investigate the clinical significance of UTI and associated genitourinary malformations in young children with febrile UTIs caused by gram-positive bacteria.

Methods: We retrospectively reviewed the medical records of 566 patients (age, <1 year) who visited the Korea University Medical Center for febrile UTIs between January 2008 and May 2013. We classified the patients into the following two groups: gram-positive (P group) and gram-negative (N group), according to the results of urine culture. The fever duration; white blood cell (WBC) counts and C-reactive protein (CRP) levels in peripheral blood; and the presence of hydronephrosis, cortical defects, vesicoureteral reflux (VUR), and renal scarring were compared between the two groups.

Results: The number of patients with gram-positive bacteria was 23 (4.1%) and with gram-negative bacteria was 543 (95.9%). The most common pathogen was *Escherichia coli*, and *Enterococcus faecalis* showed the highest incidence among gram-positive uropathogens. Patients with gram-positive bacteria showed longer fever duration compared to that in patients with gram-negative bacteria (P vs. N, 3.4 ± 1.2 vs. 2.9 ± 1.6 days, $P < 0.05$). The incidence of VUR was increased in the gram-positive group compared to that in the gram-negative group (P vs. N, 55.6 vs. 17.8%, $P < 0.05$). However, there were no significant differences in other laboratory and radiologic findings.

Conclusion: The findings of our study show that community-acquired UTIs in patients younger than 1 year of age, caused by gram-positive uropathogens, can be associated with prolonged fever duration and the presence of VUR.

Key words: Fever duration, Gram-positive uropathogens, Urinary tract infection, Vesicoureteral reflux

서론

요로감염은 소아의 감염 질환 중 두 번째로 흔한 질환으로 재발율이 약 10-30%에 이른다[1, 2]. 소아 요로감염의 발생 빈도는 연령과 성별에 따라 다양하여 첫 요로 감염은 남아의 경우 12개월 미만의 포경수술을 받지 않은 영아에서 가장 많이 발생하며[3, 4], 생후 1년 내의 남녀 성비는 2.8-5.4:1, 1-2세 이후에는 1:10으로 여아에서 더 호발한다[5]. 증상은 없거나 비특이적 발열, 식욕부진 및 보챔 등으로 나타나기 때문에 조기 진단이 쉽지 않아[6] 적절한 치료가 이루어지지 않을 경우 신반흔, 사구체 기능저하 및 성장 부진을 초래 할 수 있고 장기적으로 고혈압이나 말기 신부전으로 이환될 수 있다[7, 8]. 특히, 1세 이전에는 수신증, 신우요관협착, 방광요관역류와 같은 요로계 해부학적 기형이 동반되는 경우가 많아 초음파를 비롯한 여러 가지 영상의학적 검사를 통해 정확한 조기 진단이 필요하며 적절한 예방요법으로 신반흔 및 장기적인 신장 합병증을 줄이는 것이 중요하다[9]. 일반적으로 요로감염의 가장 흔한 원인균은 그람 음성 *Escherichia coli* (*E. coli*)로 알려져 있으나 그람 양성균은 그에 비해 비중이 높지 않은 것으로 알려져 있다[10]. 하지만, 최근의 연구에서 그람 양성균에 의한 요로감염이 과거에 비해 많이 증가하였으며, 그 중 특히 *Enterococcus*의 비중이 많이 증가하였고[11] 복잡성 요로감염, 선천성 요로계 해부학적 기형, 장기간의 도뇨관 사용과 연관되어 있다고 알려져 있다[10, 12]. 그러나, 이러한 결과들은 연구 대상에 성인이 포함 되어 있거나 소아의 경우 병원내 요로감염에 제한된 연구였기에 어린 소아에서 그람 양성균에 의한 지역사회 획득 발열성 요로감염에서 임상적 의미를 알기에는 한계가 있었다.

이에 저자들은 지역사회 획득 발열성 소아 요로감염에서 그람 양성균의 존재가 요로감염의 중증도 및 동반 요로계 기형과 연관이 있는지 알아보하고자 하였다.

대상 및 방법

2008년 1월부터 2013년 5월까지 5년 5개월간 37.5°C 이상의 발열 및 비뇨기적 증상을 주소로 고려대학교 의료원 소아 청소년과 외래와 응급실을 통해 입원한 1세 이하의 소아 요로 감염 환자 중 소변 침사 현미경 검사에서 농뇨가 확인되고 소변 배양 검사에서 10^5 CFU/mL 이상의 균주가 배양되어 요로감염으로 치료 받았던 566명의 의무기록을 후향적으로 조사하였다. 과거력 상 신반흔이 이미 형성되

었을 가능성이 있는 요로감염의 기왕력이 있는 경우와, 원내감염 환자, 정확한 발열 기간과 항생제 사용 기간을 알 수 없는 경우, 신우요관이행부폐색 및 신저형성 등의 요로계 기형이 있는 소아는 연구 대상에서 제외하였다. 대상 환자 566명을 소변 내 세균의 그람 염색 결과에 따라 그람 양성균 군과 그람 음성균 군으로 분류하였으며 후향적 환자-대조군 연구방식에 따라서 의무기록을 바탕으로 환자의 성별과 연령, 개인력과 과거 병력, 가족력, 입원 당시 임상증상과 입원 전후 발열 기간, 말초 혈액 내 백혈구 수, 혈청 C-반응성 단백, 수신증의 유무, 신스캔에서 초기 신결손과 신반흔의 유무, 방광요관역류의 유무 등의 항목들에 대하여 두 군간에 비교분석을 시행하였다.

발열은 액와 체온계로 37.5°C 이상인 경우로 정의하였고 대상 환자의 소변 및 혈액 검체는 내원 후 즉시 채취되었으며 항생제 투여는 소변 검체 채취 이후에 시작되었다. 모든 대상 환자의 소변은 치골 상부 방광 천자 및 도뇨관 채뇨에 의해 채취 되었으며 배양에 앞서 원심 침전시킨 후 도말하여 그람 염색으로 소변 내 세균 및 백혈구를 보았다. 이후에 5% 면양 혈액한천배지와 MacConkey 한천배지에 채취한 요를 0.001 mL씩 접종하여 36°C, 5% CO₂의 배양기에서 48시간 배양한 후 형성된 균락을 생화학적 분석법으로 동정하여 소변 1 mL당 세균 수를 산출하였다. 농뇨는 소변 침사 현미경검사서 백혈구 수가 고배율 시야당 5개 이상인 경우로 정의하였으며 소변 배양 검사 양성은 소변에서 10^5 CFU/mL 이상의 균주 집락이 배양될 때 양성으로 판단하였다.

복부 초음파 검사는 입원 2-3일 이내에 시행되었으며, Society for fetal Urology grade (SFU) 지수를 참조하여 SFU 지수가 1 이상 시에 수신증으로 진단하였다[13]. 99m Technetium-dimercaptosuccinic acid (DMSA) 신스캔 검사는 입원 후 첫 주에 시행하였고, 초기 신결손은 신스캔에서 피질 음영의 감소가 있거나 미만성으로 신장 섭취가 감소한 경우로 정의하였다[14]. 신반흔은 초기 신결손을 보였던 소아에서 3-6개월 후 DMSA 신스캔을 재시행하여 결손이 보이는 경우로 정의하였으며[15] 추적 DMSA 신스캔을 시행하기까지의 기간 동안에 요로감염이 재발된 소아는 제외되었다. 배뇨 중 방광요도조영술(voiding cystourethrography, 이하 VCUG)은 요로감염 후 1-2주 사이에 시행하였다. 각 검사의 수신증, 방광요관 역류 여부는 한 명의 소아 신장 전문의와 영상 의학 전문의에 의해 판독되었으며, 신스캔 역시 한 명의 소아 신장 전문의와 핵 의학 전문의에 의해 확인되었다.

1. 통계분석 방법

통계분석은 통계 프로그램인 SPSS for Windows (version 18, SPSS, Chicago, IL, USA)을 사용하여 통계 처리 및 자료 분석을 하였다. 연속형 변수들(발열 기간, 말초 혈액 백혈구 수치와 C-반응 단백)의 분석에서는 각 표본이 정규성을 만족하지 않아 비모수 검정법인 Mann-Whitney 검정을 이용해 분석 하였으며 결과 값은 평균±표준 편차로 기술되었다. 수신증, 방광요관역류, 신반흔 발생 등의 명목형 변수는 Fisher의 정확도 검정을 이용한 카이 제곱 검정으로 분석하였다. P-value가 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의한 것으로 판정하였다.

결과

1. 성별 및 연령별 발생 빈도

2008년 1월부터 2013년 5월까지 고려대학교 안산병원과 구로병원 소아 청소년과에 입원하여 발열성 요로감염으로 치료 받은 1세 이하의 소아 중 연구 기준을 만족하는 소아는 566명으로 남아는 425명(75.1%), 여아는 141명(24.9%)로 남녀 성비는 3.01:1이었고, 평균 연령은 3.9±2.3개월이었다. 소변 배양 검사 상 그람 양성균 군은 23명으로 남아가 20명(87.0%), 평균 연령은 3.9±2.8개월이었고, 그람 음성균 군은 543명으로 남아가 405명(74.6%), 평균 연령은 3.9±2.2개월로 두 군간에 성별과 연령은 유의한 차이가 보이지 않았다(Table 1).

2. 원인균의 발생 빈도

소변 배양 검사 상 전체 대상 환자 중 564명은 한 가지 중

류의 균종만 배양되었고 2명은 두 종의 원인균에 의한 혼합 감염(*Enterococcus faecalis*와 *Streptococcus agalactiae*, *Enterococcus faecalis*와 *Streptococcus agalactiae*)이었다 (Table 2). 혼합감염을 포함하여 배양된 568주의 균종 중 그람 음성 균이 543주(95.6%)로 대부분이었고, 그람 양성 균주는 총 25주(4.4%)가 배양 되었다. 그람 음성 균주 중 *Escherichia coli*가 493주(86.8%)로 가장 많았으며, 그람 양성 균주는 *Enterococcus faecalis*가 20주(3.5%)로 가장 많았다 (Table 2).

3. 임상 결과

1) 그람 양성 세균과 발열 기간, 말초 혈액의 백혈구 수, C-반응성 단백질의 관계

총 대상 환자 566명의 평균 발열 일수는 2.9±1.6일 이었고 말초 혈액 내 평균 백혈구 수는 16,110±9,686/mm³, 평균 혈청 C-반응성 단백질의 평균값은 5.2±5.0 mg/dL 이었다(정상 범위; 0.3 mg/dL 미만). 그람 양성균 군의 평균 발열 일수는 3.4±1.2일 이었으며, 그람 음성균 군은 2.9±1.6일로 그람 양성균 군에서 더 길었으며 유의한 차이를 보였다(P<0.05) (Table 1). 하지만, 두 군간의 말초 혈액 내 평균 백혈구 수와 혈청 C-반응성 단백질의 평균값은 그람 음성균 군에서 높은 수치를 보였지만 양군간에 유의한 차이를 보이지 않았다 (Table 1).

2) 그람 양성 세균과 수신증, 신결손, 신반흔, 방광요관역류의 관계

복부 초음파를 시행받은 22명의 그람 양성균 군에서 수신증을 동반한 경우는 13명(59.1%)이었으며, 540명의 그람 음성균 군에서는 수신증을 동반한 경우가 247명(45.7%)으로 두 군 사이에 유의한 차이는 없었다(Table 1). 두 군간

Table 1. Clinical Characteristics of Community-Acquired Urinary Tract infection Patients Due to Either Gram-negative bacteria or Gram-positive bacteria

Variables	Gram-negative bacteria	Gram-positive bacteria	P value
Subjects (n)	543	23	-
Age, (months)	3.9±2.2	3.9±2.8	0.590
Gender; male, n (%)	405 (74.6%)	20 (87.0%)	0.224
Fever duration, (days)	2.9 ±1.6	3.4±1.2	0.036
Serum WBCs (/mm ³)	16,123±9,782	15,789±7202	0.758
Serum CRP (mg/dL)	5.3±5.0	3.3±2.8	0.071
Hydronephrosis, n (%)	247/540 (45.7%)	13/22 (59.1%)	0.245
Cortical defect, n (%)	213/540 (39.4%)	7/22 (31.8%)	0.563
Renal scar, n (%)	27/104 (26.0%)	2/7 (28.6%)	0.954
Vesicoureteral reflux, n (%)	89/500 (17.8%)	10/18 (55.6%)	<0.001

Abbreviations: WBC, white blood cell; CRP, C-reactive protein; Defects, cortical defects on initial DMSA scan; Scar, cortical defects on follow up DMSA scan after 3-6 months; VUR, vesicoureteral reflux

의 DMSA 신스캔 결과를 비교 하였을 때 그람 양성균 군에서 초기 신결손을 동반한 경우가 7명(31.8%), 그람 음성균 군에서 초기 신결손이 동반된 경우가 213명(39.4%)으로 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 1). 초기 신결손을 보였던 220명 중 3-6개월 후 시행한 추적 DMSA 신스캔 결과 추적 소실된 109명의 환자를 제외한 111명 중에서 29명(26.1%)에서 신반흔이 확인되었다. 이들을 두 군으로 나누어 살펴보면 각각 그람 양성균 군이 2명(28.6%), 그람 음성균 군이 27명(26.0%)으로 두 군간에 의미 있는 차이는 보이지 않았다(Table 1). 그러나, 배뇨 중 방광요도조영술 상 그람 양성균 군에서 방광요관역류가 확인된 환아가 10명(55.6%), 그람 음성균 군에서는 89명(17.8%)으로 그람 양성균 군에서 방광요관역류의 빈도가 유의하게 높았다 ($P<0.05$) (Table 1).

고찰

본 연구는 일반적으로 요로계의 기형과 그람 양성균에 의한 요로감염이 흔하게 나타날 수 있는 신생아를 포함한 1세 이하의 어린 영아를 대상으로 첫 발열성 요로감염에서 그람 양성균의 존재가 요로감염의 중증도 및 동반 요로계 기형과 연관이 있는지 알고자 하였으며, 결과적으로 지역 사회 획득 요로감염에서 그람 양성균의 존재는 발열 기간의 연장 및 방광요관역류의 존재와 연관이 있었다. 영아기 요로 감염은 비특이적인 증상으로 인해 진단이 늦어지거나 초기 항생제 치료가 지연 되는 경우 그리고 방광요관역

류와 같은 요로계 기형이 동반된 경우에는 반복적인 요로 감염과 신손상으로 인해 고혈압, 만성 신부전과 같은 합병증이 병발하게 되므로 정확한 조기 진단과 적절한 치료가 중요하다[6-8].

요로감염의 원인균은 지역과 시대, 연령, 채뇨 방법에 따라 편차가 있지만[16] 그람 음성 *E. coli*가 82.1-86%로 대부분을 차지하며[1], 그 외 *Klebsiella*, *Enterobacter* 등이 10-15%의 빈도를 차지한다고 알려져 있다[17]. 신생아기에는 *E. coli* 다음으로 *Klebsiella*에 의한 감염이 많으며, 사춘기 여아에서는 *E. coli*에 의한 빈도가 60%로 감소하면서 *Staphylococcus*에 의한 감염이 증가한다[18]. 또한, 요로계 기형이나 기능 장애가 있는 경우에는 *Enterococci*, *Pseudomonas*, *Group B streptococci* 등에 의해 호발하며[19], 병원내 요로감염에서는 *E. coli* (19%), *Candida albicans* (14.3%) 등이 주요 원인균으로 알려져 있다[20]. 하지만, 최근 *E. coli*의 감염 빈도는 감소하는 대신에 그람 양성균에 의한 빈도가 증가하고 있으며[20], Ko 등[11]의 연구에 의하면 그람 음성균에 의한 요로감염이 74.6%, *E. coli*에 의한 감염이 37.8%로 이전에 비해 감소하였다. 반면에 그람 양성균은 요로감염의 원인균주로서 Cho 등[21]에 따르면 1994년부터 1998년까지 추적 연구 결과 19.1%의 빈도를 보였으나, 이후 점차 증가하여 2005년에 24% [22], 그리고 최근 Oh 등[23]에 연구에 의하면 그람 양성균은 25%, *Enterococcus*는 5.4%의 빈도를 보였다. 본 연구에서 그람 양성균은 566명의 대상 환자 중 23명(4.06%)로 이전에 연구된 결과에 비해 낮은 감염 빈도를 보였는데, 이는 이전의 연구들과는 달리 연구 대상을 1세 이하의 일반병동으로 입원한 지역사회 환자들로 제한해 조사하였기 때문이라 고려되며 이 결과는 지역사회 획득 요로감염 소아에서 5.1%의 *Enterococcus* 빈도를 보였던 국외의 연구 결과와 유사하였다 [10]. 또한, 본 연구에서는 대상 환자 모두 도뇨관 및 치골상부 방광 천자에 의해 소변이 채취 되었으며 소변 배양 양성 기준도 10^5 CFU/mL 이상의 균주 집락이 배양될 때 만을 포함시켜 진단 기준을 보다 엄격히 하였기 때문이라 생각된다.

요로감염에서 그람 양성균은 일반적으로 심각한 기저 질환을 갖는 환자나 병원 및 만성 보호 시설의 요로감염에서 주요 원인균으로 알려져 있다[12]. 그 중 *Coagulase-negative staphylococci*는 생후 2개월 에서 2세에 이르는 건강한 소아에서는 거의 발견 되지 않으나 장기간의 도뇨관 유치가 있는 경우에 호발하며, *Group B streptococci*는 신생아에서 흔하게 발견된다[20, 24, 25]. 또한, *Enterococcus*는 소아 요로감염에서 발견되는 그람 양성 세균들 중 가장

Table 2. Causative Organisms Isolated from 566 Patients with Community-acquired Urinary Tract Infections

Pathogen	No. of isolated (%)
Gram-negative organisms	543 (95.6%)
<i>Escherichia coli</i>	493 (86.8%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	19 (3.3%)
<i>Enterobacter aerogenes</i>	15 (2.6%)
<i>klebsiella oxytoca</i>	6 (1.1%)
<i>Enterobacter cloacae</i>	5 (0.9%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2 (0.4%)
<i>Citrobacter koseri</i>	1 (0.2%)
<i>Proteus mirabilis</i>	1 (0.2%)
<i>Morganella morganii</i>	1 (0.2%)
Gram-positive organisms	25 (4.4%)
<i>Enterococcus faecalis</i>	20 (3.5%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	2 (0.4%)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	2 (0.4%)
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1 (0.2%)
Total	568 (100%)

많은 비중을 차지 하며 감염의 빈도가 증가하고 있다[10]. 비교적 독성이 약하여 건강한 개인에서는 문제를 일으키지 않으나 면역 저하 환자, 중환자실 입원 환자에서 창상감염 및 균혈증 등을 유발하는 것으로 알려져 있고 이로 인한 요로감염은 병원내 감염의 약 30-40%, 병원내 균혈증의 9%를 차지한다[26, 27]. 임상적으로 Muratani 등[28]에 의하면 그람 양성균은 치료에 반응을 잘 하지 않는 복잡성 요로감염과 관련되어 있고 그 중 *Enterococcus*가 가장 많았으며, Bitsori 등[10]은 *Enterococcus*에 의한 소아 지역사회 획득 요로감염에서 요로계의 기형과 신반흔이 흔하다고 하였다. 항생제 치료에 있어서도 *Enterococcus*는 소아의 요로감염에 흔히 사용되는 aminoglycosides, cephalosporin 등에 대해 내성을 갖고 있어 일반적인 초기 경험적 항생제를 사용하였을 경우 치료에 실패 할 수 있으므로 요 배양 검사에 따른 적절한 항생제의 사용이 중요하다[10]. 따라서, 발열을 비롯한 임상 증상의 호전이 지연 될 경우 발병 초기에 채취한 소변의 gram stain 검사로 그람 양성균을 조기에 확인하고 그에 따른 항생제의 변경 여부도 신중히 생각해 보아야 할 것이다. 또한, vancomycin에 내성을 보이는 장구균 (*vancomycin-resistant enterococci*, VRE)은 vancomycin 내성 유전자를 *Staphylococcus aureus*에 전달하여 vancomycin 내성 *S. aureus* (*vancomycin-resistant S. aureus*, VRSA)를 유발 할 수 있다고 알려져 있으며[29], 1986년 유럽에서 처음 보고된 이후 발생 빈도가 급속히 증가하였고 [26], 성인에서는 VRE에 의한 지역사회 획득 요로감염도 보고가 되고 있다[30]. 향후 소아에서도 VRE 및 VRSA에 의한 지역사회 획득 요로감염이 발생할 가능성이 있으며, 소변에서 VRE가 배양된 경우 항생제 치료의 유무에 대해서 아직 이견이 엇갈리고 있고 이와 관련된 국내외의 연구가 많지 않은 점을 고려해 볼 때 *Enterococcus*를 비롯한 그람 양성균에 의한 요로감염에서 유발 인자 및 임상 양상과 예후를 명확하게 하는 것이 중요하다 하겠다.

본 연구에서는 그람 양성균과 그람 음성균에 의해 발생한 요로감염의 증정도 및 예후를 비교하기 위해 말초 백혈구 수, 혈청 C-반응단백, 발열 기간, 수신증의 존재, 신결손 및 신반흔의 형성, 방광요관역류의 빈도를 두 군간에 비교 하였다. 일반적으로 말초 백혈구 수는 세균 감염과 관련이 있다고 알려져 있으며[31, 32], Jung 등[33]은 발열성 소아 요로감염에서 입원시 C-반응단백 수치와 백혈구 수가 항생제 치료 후 발열일의 증가 및 신결손 및 신반흔 등을 예측할 수 있다고 하였다. 본 연구에서 말초 백혈구 수, 혈청 C-반응단백 두 항목은 두 군간에 유의한 차이를 보이지 않았으나 그람 양성균 군에서 발열 기간은 통계적

로 유의하게 길었다. 이는 대상 환아들은 경험적 항생제인 cefotaxime (150 mg/kg/day)으로 치료 시작 후 48-72 시간 후에 발열 및 농뇨가 지속될 경우 gentamicin 등의 aminoglycoside 계열의 항생제를 추가 받았으며 이 후 요배양 검사상 그람 양성균이 확인 된 경우 항생제 감수성 결과에 따라 적합한 항생제가 투여 되었기에 3세대 cephalosporin 및 gentamicin 같은 경험적 항생제에 적합하지 않은 그람 양성균 군에서 발열 기간이 길었을 가능성이 있어 보인다. 또한 혈액내 백혈구 수와 혈청 C-반응단백에서 차이가 보이지 않았더라도 그람 양성균에 의한 요로감염이 더 높은 중증도를 보일 잠재적 가능성도 고려해 볼 수 있을 것이다.

소아의 발열성 요로 감염은 요로계 기형을 동반하는 경우가 많으며 Michael 등[34]의 연구에 의하면 첫 발열성 요로감염 환자 중 81.6%에서 비뇨기계 기형이 발견되었다. 따라서 요로감염이 자주 재발하거나, 소변 배양 검사 상 원인균이 비전형적이며 치료에 잘 반응하지 않을 때는 영상의학적 검사를 시행하여 수신증과 방광요관역류와 같은 요로 기형을 확인 하는 것이 신손상을 예방하는데 중요한 것이다. 첫 발열성 요로 감염 환자 에서 시행하는 영상 의학적 검사 방법에 대해 아직 공통된 protocol은 확립되어 있지 않지만 1999년 미국 소아과학회(American Academy of Pediatrics) [35]의 첫 발열성 요로감염에 대한 진단, 치료 그리고 추적 검사에 대한 11개의 권고 사항에서 복부 초음파와, 방광요관역류검사 등의 복합 검사를 권고 하였으며 2011년 새로운 AAP의 권고 지침[36]에도 아직까지 임상에서 이 진료 지침이 널리 이용되고 있다.

방광요관역류는 소아 요로감염에서 발견되는 가장 흔한 해부학적 기형이며 첫 발열성 요로감염 환자 중 1/3에서 VUR이 존재하며, grades 4-5의 VUR에서는 grades 1-3 VUR 또는 VUR이 없는 경우보다 신반흔의 빈도가 2배 정도 높은 것으로 알려져 왔다[37]. 특히, 원인균과 관련하여 Honkinen 등[38]은 소아에서 *E. coli*. 보다 *Enterococcus*에 의한 첫 요로 감염에서 VUR의 빈도가 높았다고 주장하였다. 본 연구 역시 그람 양성균 군에서 *E. faecalis*가 높은 빈도로 관찰 되었으며 VUR의 빈도가 55.6%로 그람 음성균 군보다 유의하게 높았다. 이는 Bitsori 등[10]이 지역사회 획득 요로감염에서 *Enterococcus*의 존재가 그람음성균에 비해 방광요관역류 및 요로계 기형의 좋은 예측 인자라고 보고한 연구 결과와 일치하였으며, 또한 최근 국내에서 Kim 등[30]은 18세 미만의 지역사회 획득 요로감염에서 11명의 *E. faecalis* 소아와 154명의 *E. coli* 소아를 비교하였을 때 *E. faecalis* 군에서 VUR의 빈도가 57%로 유의하

게 높았다고 보고하였다. 이처럼 방광요관역류가 존재할 때 요로감염의 원인 균주로서 그람 양성균의 빈도가 증가하는 이유는 요 정체 및 폐색과 관련된 요로계의 구조적 또는 기능적 이상이 immune-compromised host에 복잡성 요로감염을 일으키는 중요한 요소로 작용할 뿐만 아니라 원인 균주가 숙주의 방어 기전을 통과하는 것을 촉진시켜 [39] *Enterococci* 같이 평소에 낮은 병독성을 갖는 균주조차 비정상적인 요로계에 침범하는 것을 용이하게 하기 때문이라 생각된다. 또한, 복잡성 요로감염에서 *Staphylococci* 와 *Enterococci*는 주된 그람 양성 균주로 알려져 있으며 [12] 본 연구 및 이전에 보고된 결과들에서 VUR이 존재할 때 두 균주들의 빈도가 높았던 것과도 관련이 있을 것이다.

본 연구에서 그람 양성균의 존재는 수신증, 초기 신결손, 신반흔의 유무와 통계학적으로 의의를 보이지 않았다. 이는 그람 양성균의 존재 여부가 발열성 요로감염시 신손상 및 일부 비뇨기계 기형과 연관성이 없음을 나타내는 결과일 수 있으나 초기 신결손을 보였던 소아들 중 많은 수인 16명이 추적 소실되었기 때문에 분석자료가 미흡하며, Giovannii 등[40]에 따르면 신반흔을 명확히 알 수 있으면 요로감염 후 신스캔을 12개월 경에 다시 시행하고 반흔이 나타난 환아에게는 혈압, 단백뇨 유무 등 신기능 평가가 포함 되어야 한다고 하였다. 본 연구는 12개월 이후의 신스캔 및 혈압, 단백뇨 등 신기능 평가에 대한 분석이 없어 이에 대한 추가 연구가 필요할 것으로 사료 된다. 또한, 본 연구는 후향적으로 조사 되었기에 요로감염에서 임상 호전의 중요한 지표가 될 수 있는 농뇨의 소실 시기에 대한 그람 양성균과 음성균의 비교 연구는 진행되지 못하였다.

결론적으로 본 연구에서 저자들은 위양성의 빈도가 낮은 도뇨관 및 방광 천자법으로 배양된 그람 양성균에 의한 지역사회 획득 발열성 요로감염에서 감염의 중증도 및 동반 비뇨기계 기형들의 특징을 알고자 하였으며, 그람 양성균주의 존재는 발열 기간의 연장 및 방광요관역류의 존재와 연관이 있었다. 따라서, 지역사회 획득 요로감염에서 그람 양성균은 동반 요로계 기형을 예측하는 하나의 요소로 고려 될 수 있으며, 특히 1세 이하의 어린 영아들은 첫 발열성 요로감염시에 배뇨 중 방광요도조영술을 비롯한 다양한 영상 검사가 필요 할 것으로 사료된다. 향후 그람 양성균이 발열성 요로감염에 미치는 영향을 더 정확히 파악하기 위해서는 앞서 기술했던 미흡한 점들에 대한 추가적인 연구가 요구되며, 이를 바탕으로 소아 요로감염에서 다양한 영상 검사들의 시행과 함께 적절한 경험적 항생제의 선택이 이루어 진다면 어린 영아에서 요로감염으로 인한 신손상을 최소화 하는데 도움이 될 것이다.

요약

목적: 요로감염은 대부분 그람 음성 균에 의해 발생한다고 알려져 있으나 최근 연구들에 의하면 병원내 감염의 주요원인으로 알려졌던 그람 양성균에 의한 요로감염이 증가하고 있고 일반적인 경험적 항생제에 내성이 증가하고 있어 균혈증 등으로 진행이 가능하지만 지역사회 획득 소아 요로감염에 미치는 연구들은 아직 미흡한 실정이다. 본 연구에서는 1세 이하의 지역사회 획득 발열성 소아 요로감염에서 그람 양성균이 요로감염의 중증도 및 동반 비뇨기계 기형과 연관이 있는지 알아보고자 하였다.

방법: 2008년 1월부터 2013년 5월까지 고려대학교 의료원에 입원 치료한 1세 이하의 발열성 요로감염 소아 566명을 대상으로 하였다. 치골 상부 방광 천자 및 도뇨관 으로 채취한 요 배양 검사에 따라 그람 양성균 군과 그람 음성균 군으로 나누어 입원 전후 발열 기간, 말초 혈액 내 백혈구 수와 혈청 C-반응성 단백, 수신증의 유무, 초기 신결손 및 신반흔의 유무, 방광요관역류의 유무 등의 항목들을 후향적으로 비교분석 하였다.

결과: 대상 환자 566명 중 그람 양성균 군은 23명, 그람 음성균 군은 543명 이었으며 그람 양성균 중 *E. faecalis*가 20주(71.4%)로 가장 많았고, 그람 음성균에서는 *E. coli*가 493주(86.8%)로 가장 높은 빈도를 보였다. 그람 양성균 군의 평균 입원 전후 발열 기간은 3.4 ± 1.2 일 이었으며 그람 음성균 군은 2.9 ± 1.6 일로 그람 양성균 군에서 유의하게 길었다. 또한, 배뇨 중 방광요도조영술상 방광요관역류는 그람 양성균 군에서 55.6%, 그람 음성균 군에서 17.8%로 그람 양성균 군에서 유의하게 높은 빈도로 나타났다. 그러나, 그 외 혈액 및 영상 검사 소견에서는 유의한 차이를 보이지 않았다.

결론: 저자들은 그람 양성균에 의한 1세 이하의 발열성 소아 요로감염에서 발열 기간 및 방광요관역류가 증가 할 수 있으므로 요로감염의 치료에 있어 경험적 항생제 선택에 신중을 기해야 하며 동반 기형을 찾기 위한 요로계 영상 검사와 추적 관찰이 꼭 필요함을 제시하는 바이다.

References

- 1) Brohard B, Travis L. Infections of the urinary tract. Rudolph AM, Hoffman JIEPediatrics. 18th ed. East Normark, Appleton & Lange 1987:1197-202.
- 2) Williams G, Craig JC. Prevention of recurrent urinary tract infection in children. Current opinion in infectious diseases 2009;22:72-6.

- 3) Winberg J, Andersen H, Bergström T, Jacobsson B, Larson H, Lincoln K. Epidemiology of symptomatic urinary tract infection in childhood. *Acta Paediatrica* 1974;63:1-20.
- 4) Shaikh N, Morone NE, Bost JE, Farrell MH. Prevalence of urinary tract infection in childhood: a meta-analysis. *The Pediatric infectious disease journal* 2008;27:302-8.
- 5) Kwon YD, Kim MJ, Kim HU, Oh SH, Song JY, Ko JT, et al. Antibiotic sensitivity pattern of pathogens from children with UTI. *Journal of the Korean Society of Pediatric Nephrology* 2006;10:182-91.
- 6) Jodal U. The natural history of bacteriuria in childhood. *Infectious disease clinics of North America* 1987;1:713-29.
- 7) Hoberman A, Charron M, Hickey RW, Baskin M, Kearney DH, Wald ER. Imaging studies after a first febrile urinary tract infection in young children. *New England Journal of Medicine* 2003;348:195-202.
- 8) Jacobson SH, Eklöf O, Eriksson CG, Lins L-E, Tidgren B, Winberg J. Development of hypertension and uraemia after pyelonephritis in childhood: 27 year follow up. *BMJ: British Medical Journal* 1989;299:703.
- 9) Merrick MV, Notghi A, Chalmers N, Wilkinson AG, Uttley WS. Long-term follow up to determine the prognostic value of imaging after urinary tract infections. Part 2: Scarring. *Archives of disease in childhood* 1995;72:393-6.
- 10) Bitsori M, Maraki S, Raissaki M, Bakantaki A, Galanakis E. Community-acquired enterococcal urinary tract infections. *Pediatric Nephrology* 2005;20:1583-6.
- 11) Ko YH, Oh JS, Cho DY, Bea JH, Koh SK. Changes of causative organisms and antimicrobial sensitivity of urinary tract infection between 1979 and 2001. *Korean Journal of Urology* 2003;44:342-50.
- 12) Wagenlehner F, Naber K. Emergence of antibiotic resistance and prudent use of antibiotic therapy in nosocomially acquired urinary tract infections. *International journal of antimicrobial agents* 2004;23:24-9.
- 13) Yiee J, Wilcox D. Management of fetal hydronephrosis. *Pediatric Nephrology* 2008;23:347-53.
- 14) 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. *Annals of nuclear medicine* 2011;25:37-43.
- 15) Jakobsson B, Svensson L. Transient pyelonephritic changes on 99mTechnetium-dimercaptosuccinic acid scan for at least five months after infection. *Acta Pædiatrica* 1997;86:803-7.
- 16) Goldraich NP, Manfroi A. Febrile urinary tract infection: *Escherichia coli* susceptibility to oral antimicrobials. *Pediatric Nephrology* 2002;17:173-6.
- 17) Lee S, Cho S, Kim S, Jeong D, Chung S, Lee K. Urinary tract infection in febrile infants with pyuria. *Korean J Pediatr Infect Dis* 2004;11:90-100.
- 18) Flegal KM, Carroll MD, Kuczmarski RJ, Johnson CL. Overweight and obesity in the United States: prevalence and trends, 1960-1994. *International journal of obesity and related metabolic disorders: journal of the International Association for the Study of Obesity* 1998;22:39-47.
- 19) Celebi S, Hacimustafaoglu M, Ozdemir O, Ozakin C. Nosocomial Gram-positive bacterial infections in children: Results of a 7 year study. *Pediatrics International* 2007;49:875-82.
- 20) Ma JF, Shortliffe LMD. Urinary tract infection in children: etiology and epidemiology. *Urologic Clinics of North America* 2004;31:517-26.
- 21) Cho TH, Kim BJ, Ma JS. Clinical and bacteriological studies of urinary tract infection in children. *Chonnam Medical Journal* 1999;35:69-78.
- 22) Ryu KH, Kim MK, Jeong YB. A recent study on the antimicrobial sensitivity of the organisms that cause urinary tract infection. *Korean Journal of Urology* 2007;48:638-45.
- 23) Oh E, Lee H, Lim HS, Park Y. Epidemiology and Resistance Patterns of Bacterial Pathogens in Urinary Tract Infections in the Northern Gyeonggi-do Area during 2007-2011. *Laboratory Medicine Online* 2013;3:34-9.
- 24) Schlager TA. Urinary tract infections in children younger than 5 years of age. *Paediatric drugs* 2001;3:219-27.
- 25) Wu C-S, Wang S-M, Ko W-C, Wu J-J, Yang Y-J, Liu C-C. Group B streptococcal infections in children in a tertiary care hospital in southern Taiwan. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection* 2004;37:169-75.
- 26) Choi WS, Seo YB, Jo YM, Kim JY, Kee SY, Jeong HW, et al. Epidemiology and clinical significance of bacteriuria caused by vancomycin-resistant enterococci. *Infection and Chemotherapy* 2006;38:242-9.
- 27) Schouten M, Voss A, Hoogkamp-Korstanje J. Antimicrobial susceptibility patterns of enterococci causing infections in Europe. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 1999;43:2542-6.
- 28) Muratani T, Matsumoto T. Bacterial resistance to antimicrobials in urinary isolates. *International journal of antimicrobial agents* 2004;24:28-31.
- 29) Noble W, Virani Z, Cree RG. Co-transfer of vancomycin and other resistance genes from *Enterococcus faecalis* NCTC 12201 to *Staphylococcus aureus*. *FEMS Microbiology Letters* 1992;93:195-8.
- 30) Kim SH, Lim TJ, Kim HY, Park SE, Kim SY. Clinical Characteristics of Community Acquired Enterococcal Urinary Tract Infections In Children. *Journal of the Korean Society of Pediatric Nephrology* 2013;17:19-24.
- 31) Berger C, Uehlinger J, Ghelfi D, Blau N, Fanconi S. Comparison of C-reactive protein and white blood cell count with differential in neonates at risk for septicaemia. *European journal of pediatrics* 1995;154:138-44.
- 32) Choi L, Cho SE, Yim HE, Yoo KH, Hong YS, Lee JW. Clinical Significance of Pyuria in Pediatric Patients with Febrile Urinary

- Tract Infection. Journal of the Korean Society of Pediatric Nephrology 2011;15:66-75.
- 33) Jung JI, Lim DH, Yim HE, Park MS, Yoo KH, Hong YS, et al. Fever duration and renal scar in pediatric urinary tract infection. Journal of the Korean Society of Pediatric Nephrology 2008; 12:70-7.
 - 34) Michael Zerlin J. Hydronephrosis in the neonate and young infant: current concepts. Seminars in Ultrasound, CT and MRI; 1994: Elsevier, 1994: 306-16.
 - 35) REPRESENTATIVES L. Practice Parameter: The Diagnosis, Treatment, and Evaluation of the Initial Urinary Tract Infection in Febrile Infants and Young Children. American Academy of Pediatrics. Committee on Quality Improvement. Subcommittee on Urinary Tract Infection. Pediatrics 1999;103.
 - 36) Newman TB. The new American Academy of Pediatrics urinary tract infection guideline. Pediatrics 2011;128:572-5.
 - 37) Peru H, Bakkaloglu SA, Soylemezoglu O, Buyan N, Hasanoglu E. The relationship between urinary tract infections and vesicoureteral reflux in Turkish children. International urology and nephrology 2009;41:947-51.
 - 38) Honkinen O, Lehtonen O-P, Ruuskanen O, Huovinen P, Mertsola J. Cohort study of bacterial species causing urinary tract infection and urinary tract abnormalities in children. BMJ: British Medical Journal 1999;318:770.
 - 39) Davis NF, Flood HD. The Pathogenesis of Urinary Tract Infections.
 - 40) Montini G, Zucchetto P, Tomasi L, Talenti E, Rigamonti W, Picco G, et al. Value of imaging studies after a first febrile urinary tract infection in young children: data from Italian renal infection study 1. Pediatrics 2009;123:e239-e46.