

클라미디아 항체 양성을 보인 만성 전립선염 환자에서 항생제의 항균효과

가톨릭대학교 의과대학 비뇨기과학교실

김성대 · 손동완 · 김세웅 · 조용현

[Abstract]

The Antimicrobial Effect of Antibiotics to Patients with Chronic Prostatitis of Positive Reaction on Chlamydial Antibody

Sung Dae Kim, Dong Wan Sohn, Sae Woong Kim, Yong-Hyun Cho

From the Department of Urology, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Purpose: Chronic bacterial prostatitis is the most common urological disease in adult males, with antibiotic therapy being the gold standard for its treatment. Recent studies suggest that Chlamydia may play a role in chronic prostatitis but was difficult to prove the pathogen to the prostate. We evaluated the effect of three antibiotics (azithromycin, doxycycline, levofloxacin) in patients with chronic prostatitis of positive reaction on Chlamydial antibody.

Material and Methods: The study included 54 patients who had symptoms of chronic prostatitis and proven presence of Chlamydia. The presence of Chlamydia was confirmed in expressed prostatic secretion (EPS) immediately after prostatic massage by multiplex polymerase chain reaction (PCR). The patients were randomized to receive azithromycin 1.0g (n=16) once, or doxycycline 100mg b.i.d. (n=19) for 21 days or levofloxacin 100mg t.i.d. (n=19) for 21 days. Patients' sexual partners were treated at the same time. Clinical and bacteriological efficacy (leukocyte count, pathogen eradication rate, NIH-CPSI) was evaluated after the end of therapy.

Results: After treatment of antibiotics, the leukocytes counts in the EPS was significantly decreased in all groups ($p<0.05$), but there was no significant difference in three groups. Also, all of groups was superior to control Chlamydia (azithromycin:doxycycline:levofloxacin=93.75%:78.94%:89.47%) and there was no significant difference of the pathogen eradication rates in three groups. The total NIH-CPSI score was significantly decreased, especially pain domain and quality of life domain ($p<0.05$), and there was no

교신저자: 조용현, 가톨릭대학교 의과대학 비뇨기과학교실

서울시 영등포구 여의도동 62번지

Tel: 02-3779-1024, Fax: 02-761-1626, E-mail: cyh0831@catholic.ac.kr

significant difference in three groups.

Conclusions: These data suggest that antibiotics of three groups was effective to the patient with chronic prostatitis of positive reaction on Chlamydia antibody. (**Korean J UTH 2008;3:81-88**)

Key Words: Chronic prostatitis, Chlamydia, Antibiotics

서 론

만성전립선염은 단순한 단일 질환이라기보다는 다양한 원인에 의해 다양한 병태를 나타내는 복합성 질환이다. 또한 생활 전반부에 걸쳐 불편을 초래하여 삶의 질에 심각한 영향을 미치고, 성인 남성의 50%가 평생에 한 번은 증상을 경험하게 되고, 50대 이하의 가장 흔한 비뇨기과질환으로 외래환자의 25%가 만성전립선염 환자군으로 추정될 정도로 흔한 질환이다.^{1,2} 그리고, 이 질환은 남성에서 재발성 요로감염의 가장 흔한 원인으로 반복적인 요로감염과 전립선염에 지속적인 병원성 세균을 특징으로 하는 질환이다.³ 하지만 원인과 병인이 다양하여 진단, 치료에 대하여 아직 확실히 알려진 것이 없어 많은 비뇨기과 의사들과 환자들에게 어려움을 주고 있다.⁴

만성전립선염의 진단은 임상 증상, Meares와 Stamey 방법을 이용한 요검사 표본이나 전립선마사지액 (expressed prostatic secretion; EPS)에서 세균이나 백혈구의 존재 유무와 같은 징후로 판단한다.^{5,6} 임상 증상은 최소 3개월 이상 지속적으로 나타날 때 만성으로 판정한다. 그런데 이러한 전립선염에 걸린 사람들 중 반 수 이상이 무증상의 상태로 있거나 증상이 아주 경미하여 원인균 중 하나인 클라미디아균이 언제 감염되었는지 아는 것은 어렵다.⁷ 그럼에도 클라미디아균은 전 세계에서 성전파성질환의 가장 흔한 원인균 중의 하나이면서, 이 미생물의 진단에 대한 연구 결과 만성전립선염의 원인균으로 추측하고 있다.⁸

클라미디아균 배양에 의한 전립선염의 진단이 어려운 이유는 이전에 경험적 항생제 치료를 시행한 경우가 많고, 관습적인 배지에 의해서 균이 배양될 확률이 매우 낮기 때문이다. 최근 들어 다중 중합효소 연쇄반응 (polymerase chain reaction; PCR)에 의해 클

라미디아균의 검출이 가능해져 진단하기가 수월해졌다. 그럼에도 불구하고, 클라미디아균에 의한 전립선염의 치료에 있어서 현재 여러 항생제가 사용되고 있으나 국내에서 이러한 항생제의 항균효과에 대한 연구 결과는 아직까지 보고된 바 없는 실정이다. 따라서 본 연구는 클라미디아균 양성을 보인 만성전립선염에서 국내에서 대표적으로 사용되고 있는 세 가지 항생제인 azithromycin, doxycycline, levofloxacin을 사용한 후, 각각의 치료 효과를 전향적으로 분석하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2006년 1월부터 2007년 12월까지 전립선 증상을 주소로 본원 비뇨기과를 방문한 환자 중 소변검사, 소변배양검사, 전립선 분비액 검사 등을 시행하여 만성전립선염으로 진단된 209명을 대상으로 하였다. 환자 중 이전에 성병이나 전립선염의 치료력이 있거나 최근 3개월 내 항생제 투여한 경우 등을 제외하였다. PCR을 위한 검체는 내원 당일 전립선 마사지 후 EPS를 사용하였으며, 209명 중 155명의 환자에서 EPS의 채취가 가능하였다.

2. DNA추출

DNA는 EPS에 proteinase K (Boehringer Mannheim, Mannheim, Germany)를 포함한 완충액 (10mM Tris HCl, pH8.3, 50mM KCl, 0.1mg/ml gelatin, 0.45% NP40, 0.45% Tween 20)을 넣어 56°C에서 3시간 이상 반응시킨 후 phenol-chloroform으로 처리하고, sodium acetate와 ethanol을 첨가하여 -20°C에 밤동안 방치하면서 DNA를 침전시켜 추출하였다. 침전된 DNA는 14,000rpm에서 5

분간 원심분리하여 DNA pellet을 얻은 후 70% ethanol로 세척하고 멸균증류수에 DNA를 녹여 다중 PCR을 위한 주형으로 사용하였다.

3. 다중 PCR을 통한 클라미디아균 확인

다중 PCR은 한 염기의 차이까지 구별함으로 매우 특이하게 주형 DNA에 결합할 수 있는 Dual Specificity Oligo [DSOTM, (주)씨젠, 서울, 대한민국]⁹ 시발체로 고안된 Seeplex TM STD Detectionkit [(주)씨젠]를 사용하여 검출하였다. PCR 반응액은 각각의 시발체 5 pmole과 DNA 3 μ l를 첨가하여 총 20 μ l로 하였으며, PCR반응은 자동온도조절기 (96 well GeneAmp[®] PCR system 9700, Applied Biosystems, Fostercity, USA)를 이용하여 94 $^{\circ}$ C에서 15분 간 전 변성시킨 후, 94 $^{\circ}$ C에서 30초, 63 $^{\circ}$ C에서 1분 30초 및 72 $^{\circ}$ C에서 1분 30초씩 40회 증폭하고 마지막으로 72 $^{\circ}$ C에서 10분 동안 연장 반응시켰다. 양성대조는 이전에 양성인 나왔던 검체의 DNA를 3균종씩 혼합하여 만든 자체양성 대조물질을 매 PCR마다 동시에 검사하여 확인하였다. 각각의 증폭산물은 2% 아가로오스겔에서 100V로 40분간 전기영동한 후 브롬화에티듐 (ethidiumbromide; EtBr)으로 염색하여 Image system (ChemiDoc XRS system, Bio-Rad Laboratories, Hercules, USA)으로 분절의 유무와 크기를 확인하였다.

4. 항생제 투여

PCR을 통하여 클라미디아균 검출이 확인된 54명을 대상으로 각각 항생제의 권장 복용방식에 따라 16명에게 azithromycin 1g을 1회 경구 투여하였고, 19명에게 doxycycline 100mg을 매일 2회씩, 19명에게는 levofloxacin 100mg을 매일 3회씩 모두 3주간 투여하였다. 투약 종료 후 EPS, 클라미디아 PCR 반응, 만성 전립선염 증상점수 (National Institute of Health-Chronic Prostatitis Symptom Index; NIH-CPSI)를 측정하여 투약 전과 비교하였다. 치료 후 임상 호전은 만성 전립선염 증상점수에서 30% 이상의 의미 있는 감소와 유의한 주관적 임상호전을 보인 경우로 정의하였다.

5. 통계 분석

통계는 SPSS[®] for Microsoft Window[®] 프로그램 (ver. 12.0)을 이용하였다. 통계학적 검증은 Student's t-test, Wilcoxon ranks sum test, Fisher's exact test 등을 사용하였으며, 각각의 p값이 0.05 미만일 경우 통계학적으로 유의하다고 인정하였다.

결 과

만성전립선염으로 진단되고 EPS 채취가 가능하였던 환자 155명 중에서 원인균으로 클라미디아균이 검출되어 확진된 환자는 54명 (34.8%)이었다. EPS 결과는 grade 0-4 단계로 나누어 고배율 시야 당 백혈구가 5개 미만이면 grade 0, 5~9개 관찰되는 경우 grade 1, 10-29개 관찰되는 경우 grade 2, 30개 이상의 백혈구가 시야 1/2 이하로 관찰되는 경우 grade 3, 시야 1/2 이상 관찰되는 경우를 grade 4로 정의하였다.

Azithromycin 투여군은 치료 전 평균 grade가 3.02 \pm 1.23에서 치료 후 1.88 \pm 0.94 (p=0.005)으로, doxycycline 투여군과 levofloxacin 투여군은 치료 전 각각 grade가 3.12 \pm 0.88 (p=0.011), 3.45 \pm 1.64에서 치료 후 2.04 \pm 1.48, 2.27 \pm 1.02 (p=0.005)으로 감소하여 치료를 받은 후 통계학적으로 유의하게 호전을 보였다. 그러나 세 군 사이의 호전 정도의 차이는 통계학적으로 유의하지 않았다 (p=0.405) (Table 1).

또한 클라미디아 PCR 반응을 통해 각 항생제의 항균력을 평가한 결과 azithromycin 투여군은 16명 중 15명, doxycycline 투여군은 19명 중 15명, levofloxacin 투여군은 19명 중 17명이 완치를 보여 클라미디아 제거율이 각각 93.75%, 78.94%, 89.47%로 모두 우수한 성적을 보였으며, 세 군 간의 통계학적 유의한 차이는 없었다 (p=0.413) (Fig. 1).

그리고 만성전립선염 증상점수에 대한 것을 보면, azithromycin 투여군은 치료 전 총 28.3점에서 14.9점, doxycycline 투여군은 29.4점에서 16.3점으로, levofloxacin 투여군은 27.5에서 15.8점으로 감소하여 모든 군에서 통계학적으로 유의하게 증상의 호전을 보였다. 특히 영역별 점수를 보면, 배뇨증상은 통계학적으로

Table 1. The expressed prostatic secretion (EPS) results according to the treatment

Groups	EPS grade*		P-value
	Pre-treatment	Post-treatment	
Azithromycin (n=16)	3.02±1.23	1.88±0.94	0.005 [†]
Doxycycline (n=19)	3.12±0.88	2.04±1.48	0.011 [†]
Levofloxacin (n=19)	3.45±1.64	2.27±1.02	0.005 [†]

*: 0= 1-4 white blood cells/high-power field (WBC/HPF)

1= 5-9 WBC/HPF, grade 2= 10-29 WBC/HPF,

3= 30 more than 1/2 visual field ↓ WBC/HPF,

4= 30 more than 1/2 visual field ↑ WBC/HPF

[†]: there are significant differences statistically compared to pre-treatment, but, there are not significant difference among each antibiotics group

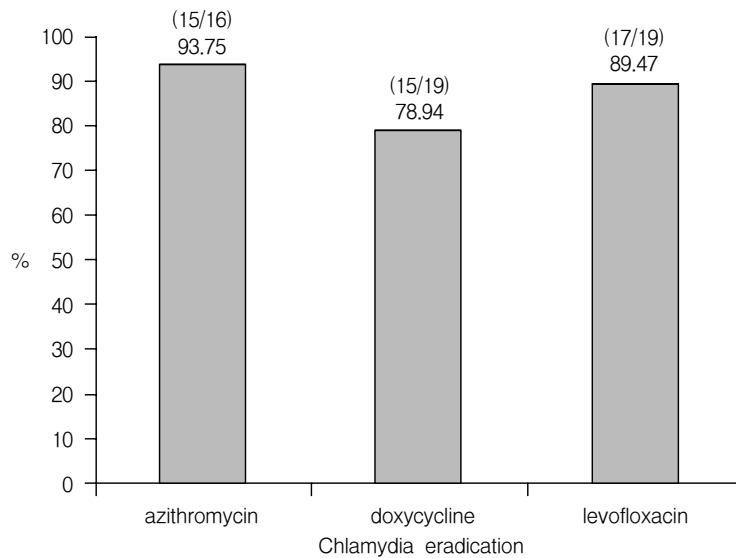


Fig. 1. The bacterial evaluation of efficacy among three antibiotics in the treatment of chronic chlamydial prostatitis. The bacteriological efficacy of all groups are effective to chlamydia, but there are not significant difference statistically among three groups.

로 유의한 차이를 보이지 않으나 통증과 삶의 질 영역에서 상당한 호전을 보이는 것으로 나타났다. 그리고 항생제 세 군 간의 통계학적 차이는 없었다 (p=0.514) (Table 2).

고찰

만성세균성전립선염은 임상에서 흔히 접하는 질환으로서 지속적으로 연구되고 있는 질환 중 하나이다.

임상 양상이 비특이적이며 병인에 대해서도 아직까지 뚜렷이 밝혀진 바는 없어 이에 대한 여러 가지 병인론이 제기되고 있다. 만성세균성전립선염은 확진이 어렵고 치료 후에도 재발하는 경우가 흔하다. 그래서 Stamey는 전립선염을 “임상적인 무지의 쓰레기통 (a wastebasket of clinical ignorance)”이라 표현하여, 전립선염의 정확한 원인과 치료를 알지 못한다는 것을 강조하였다. 또한 Nickel은 “전립선에 발생하는 질환 중에서 검은 양 (black sheep of the prostate family of

Table 2. The changes of National Institute of Health-Chronic Prostatitis Symptom Index (NIH-CPSI) in pre-treatment and post-treatment

Groups	Domain	Pre-treatment score	Post-treatment score	p-value
Azithromycin (n=16)	pain (0-21)	15.3	6.6	0.008*
	urination (0-10)	5.6	4.8	0.120
	quality of life (0-12)	7.4	3.5	0.022*
	total	28.3	14.9	0.007*
Doxycycline (n=19)	pain (0-21)	17.4	6.8	0.011*
	urination (0-10)	6.4	5.5	0.092
	quality of life (0-12)	6.6	4.0	0.003*
Levofloxacin (n=19)	total	29.4	16.3	0.015*
	pain (0-21)	14.5	5.9	0.012*
	urination (0-10)	7.1	6.1	0.232
	quality of life (0-12)	5.9	3.8	0.026*
	total	27.5	15.8	0.014*

*: There are significant difference statically compared to pre-treatment but, there are not significant difference among each antibiotics group.

disease)”이라고 표현하여, 만성전립선염 환자의 특성과 비뇨기과 의사의 정신적인 고통을 강조하였다.¹⁰⁻¹²

만성전립선염은 만성세균성전립선염과 비세균성전립선염 또는 만성골반통증후군을 포함하는 것으로 미국에서만 매년 약 200만명이 새로이 진단되는 매우 흔한 남성 질환이다.¹³ 세계적으로도 만성전립선염증후군은 남성에서 흔한 질환이라고 알려져 있는데 남성의 50%는 적어도 한번은 전립선염 증상을 경험한다고 보고하고 있다. 그럼에도 불구하고 전립선염의 유병률은 아직 정확히 알려져 있지 않다.¹⁴ 또한 전립선염은 재발이 빈번하며 일부에서는 발병 시 수개월간 지속된다. 이러한 만성 증상은 환자의 삶의 질을 낮추게 된다.

만성전립선염의 특징적인 증상은 만성적으로 회음부, 치골상부, 성기의 통증과 불편감, 혹은 성관계 시 사정 전, 후의 통증 등이 있으나 대부분 증상이 모호하거나 유동적이다.¹⁵

만성전립선염의 원인으로는 미생물의 감염, 자가면역, 전립선내로의 요역류, 호르몬, 신경정신학적 장애 및 요역동학 이상 등 여러 원인이 거론되고 있지만 현재까지도 이의 원인에 대해서는 아직까지도 명확히 밝혀지지 않고 있다. 상기 원인 중 가장 흔하고 중

요한 원인의 하나로 여겨지고 있는 미생물학 관점에서 볼 때, 발병 가능한 원인균으로는 일반 세균 검사에서 배양되지 않는 *Haemophilus* 종, *Treponema* 종, *Brucella* 종 등의 혐기성 세균과 *Chlamydia*, *U. urealyticum* 등의 세균 및 *Fungus*, *Virus*, *Trichomatis* 등이 있다.¹⁶ 이들 중 특히 클라미디아균은 성전파성 질환의 중요한 원인균으로 남성에게 있어서는 요도, 부고환, 전립선 질환을, 여성에게 있어서는 질, 요도 및 상부요로 질환과 더불어 자궁경부염, 요도염, 난관염, 자궁내막염 등을 일으키는 중요한 원인균이다. 여성의 경우 대부분 증상은 없으나 나팔관 폐쇄를 초래하여 자궁의 임신 및 불임 등의 심각한 합병증¹⁷을 유발할 수도 있기 때문에 이들 세균에 의한 감염 여부를 확인하는 것이 중요하다.

이들 세균 감염에 의한 만성전립선염의 진단은 임상 검체의 직접 검경, 혈청학적 방법, 배양에 의한 원인균의 분리 및 분자생물학적 방법 등이 있지만 현재 까지 가장 효과적인 검사는 균배양검사이다. 하지만 전립선염 환자의 피검물에서 세균을 증명하기 위한 방법에는 여러 가지 문제점이 있는 것으로 알려져 있다. 즉, 전립선 분비액 및 전립선 마사지 후 소변을 이용한 일반적인 배양검사는 전립선염 환자의 대부

분이 전에 항생제를 장기간 복용한 경우가 많고, 전립선 및 정낭액의 세균 억제성 물질들이 존재하여 균주가 잘 자라지 않을 수 있으며, 동시에 대부분의 병원에서는 전립선염 환자의 피검물을 사용하여 호기성 및 혐기성 구분 없이 일반배양검사만을 시행하여 세균성인지 비세균성인지 감별하고 있는 실정이다. 또한 원인균으로 가장 중요시되고 있는 클라미디아균 등은 일반배양검사에서는 자라지 않고 특수배양검사를 해야 하기 때문이다.¹⁸ 또한 이러한 배양검사도 넓은 장소와 많은 시설 및 장비를 필요로 하기 때문에 일반검사실에서는 시행하기 어려운 실정이며, 검체를 보관하고 운반하는 상태에 따라 이 배양검사의 결과에 큰 차이를 보인다. 더욱이 균수가 적거나, 불완전한 균주이거나 균주가 배지로 옮기는 도중에 생존하지 못하는 경우에는 위음성이 나올 수 있다. 이러한 이유로 클라미디아균 등의 세균검출에 있어서 빠르고 신뢰성 있고 민감하며 비용이 적게 드는 방법이 절실히 요구되고 있다. 이에 맞추어 최근 분자생물학의 발전으로 PCR로 균을 검출할 수 있다. 이 방법을 사용하면 쉽게 클라미디아균을 비롯한 비세균성 전립선염의 원인균을 검출할 수 있고, 2~4시간이면 균검출이 가능하여 빠르고 신뢰성이 있으며, 배양검사에 비해 민감도와 특이도가 높다는 장점이 있다.^{18,19}

본 연구에서는 원인균으로 클라미디아균이 검출되어 확진된 환자는 54명 (34.8%)으로 이전에 Ha 등²⁰이 보고한 검출률보다 비교적 높은 검출률을 보였다. 이는 본 연구가 EPS를 표본으로 검사를 시행하였고 이전에 성병이나 전립선염의 치료력이 있거나 최근 항생제 투여를 한 경우를 제외한 점이 영향을 주었을 것으로 생각한다.

이러한 만성전립선염에 대한 가장 적절한 치료는 항생제 치료라고 알려져 있다. 그러나 만성전립선염에서 항상 항생제 치료가 가능하지는 않다. 이는 만성전립선염의 치료에 사용되는 약제는 분자 무게가 적고, 지용성으로 혈장 단백질에 결합이 용이하지 않아 전립선 상피막을 통과하기가 어렵기 때문이다. 이 때문에 만성세균성전립선염 치료가 대부분에서 어렵고^{21,22} 치료시 고용량 항생제의 장기간 투여가 필요하다.

클라미디아균에 의한 만성전립선염을 치료할 경우 항생제의 선택에 있어서 두가지 기준을 고려해야 한

다. 항생제가 클라미디아균에 대한 높은 감수성을 가져야하고 또한 만성염증에 대해서 전립선조직과 분비물에 고농도의 축적이 있어야 한다.²³ 클라미디아균은 생체 외 실험에서는 tetracycline, doxycycline, rifampicin, erythromycin, azithromycin, clarithromycin, rifampicin, ofloxacin, clindamycin에 효과가 있는 것으로 알려져 있으나 생체 내 임상시험에서는 특히, 전립선염에 있어서는 임상적으로 아직까지 그 효능이 확실하게 증명되지 않고 있다.²⁴ Azithromycin은 macrolide 계열의 항생제로 경구복용 후 흡수가 빠르고 인체조직 내로 흡수가 빠르고 늦게 배설되어 고농도로 유지되는 경향이 있으며, 클라미디아균에 대한 MIC90은 0.12~0.25 mg/dl이다.²⁵ Levofloxacin은 quinolone 계열의 항생제로 azithromycin과 마찬가지로 흡수가 빠르고, 혈청 내보다 전립선조직 내에서 2~3배 정도 높은 농도를 보이며, 클라미디아균에 대한 MIC90은 1~1.3mg/dl이다.²⁶ Doxycycline은 tetracycline 계열의 항생제로, 전통적으로 가장 널리 사용된 항생제로 그람양성균 외에도 그람음성균, 리케치아 등에도 효과가 있으며, 클라미디아균에 대한 MIC90은 0.5~0.75mg/dl이다. 외국의 문헌을 살펴보면 azithromycin, doxycycline, levofloxacin 3가지 항생제를 상호비교한 결과는 없으며, Skerk 등^{27,28}이 클라미디아균이 원인균으로 확인된 만성전립선염에서 azithromycin과 doxycycline간, azithromycin과 ciprofloxacin간의 두가지 항생제를 비교한 자료가 있다. 여기에서 그는 azithromycin과 doxycycline 비교에서 항생제 제균율과 실제 임상적 치료율에 있어서 두군간 유의한 차이는 없었으며, azithromycin과 ciprofloxacin 비교에 있어서는 azithromycin이 ciprofloxacin보다 항생제 제균율 및 임상적 치료율에 있어서 더 우수하다고 발표하였다.

본 연구에서는 azithromycin, doxycycline, levofloxacin 세 가지 항생제의 효능을 EPS에서 백혈구세포수, 클라미디아 제균률, 만성전립선염 증상점수를 기준으로 상호비교하였는데, 이는 객관적 효능을 살펴 보는데 적합한 기준이라고 생각한다. EPS에서 백혈구세포수와 클라미디아 제균률을 보면, 치료 후가 치료 전에 비해 통계적으로 유의한 감소를 보여 세 가지 모두가 우수한 항균 작용을 보였다. 그리고 세가지 약물간 차이를 보이지 않아 만성전립선염에서 첫 번째 치료약물로 어

떠한 약물을 선택해도 괜찮다고 생각한다. 또한 만성 전립선염 증상점수에서 증상의 호전이 통증 영역에서 가장 급격한 감소를 보이고, 이로 인해 삶의 질 또한 상당히 개선되는 반면에 배뇨 영역에서는 별다른 차이를 보이지 않아 만성전립선염이 단순히 미생물의 감염과 염증 때문이 아니라 요도역류, 요역동학적 배뇨장애 등 여러 가지 요인이 관여한다는 사실을 다시 한번 알 수 있었다.

결 론

만성전립선염의 원인 중 가장 많이 차지하는 것이 미생물 감염이나 전립선염 환자의 피검물에서 세균을 증명하기 위한 방법에는 여러 가지 문제점이 있는 것으로 알려져 있다. 그러나 최근 분자생물학의 발전으로 중합효소 연쇄반응으로 균을 검출할 수 있다. 이 방법을 사용하면 일반배양검사로 동정이 어려운 클라미디아균을 비롯한 비세균성전립선염의 원인균을 쉽게 검출할 수 있고, 2~4시간이면 균 검출이 가능하여 빠르고 신뢰성이 있으며, 배양검사에 비해 민감도와 특이도가 높다는 장점이 있다. 이를 통하여 클라미디아균의 검출율을 높일 수 있었고, 대표적으로 쓰이는 항생제 3가지 즉, azithromycin, doxycycline, levofloxacin의 효능을 상호비교하여 본 결과 모두 효능이 우수한 것으로 나타났으며, 특히 증상 개선에 있어서는 통증의 감소, 삶의 질 향상이 두드러졌다. 또한 추후 더 많은 환자를 대상으로 보다 정확하고 재현성 있는 방법을 통해 만성전립선염의 원인균과 더 다양한 항생제의 효능을 평가하여야 할 것으로 생각한다.

REFERENCES

1. Roberts RO, Lieber MM, Rhodes T, Girman CJ, Bostwick DG, Jacobsen SJ. Prevalence of a physician-assigned diagnosis of prostatitis: the olmsted county study of urinary symptoms and health status among men. *Urology* 1998;51:578-84
2. Collins MM, Stafford RS, O'Leary MP, Barry MJ. Distinguishing chronic prostatitis and benign prostatic hyperplasia symptoms: results of a national survey of physician visits. *Urology* 1999;53:921-5
3. Pfau A. Prostatitis: a continuing enigma. *Urol Clin North Am* 1986;13:695-715
4. Nickel JC, Olson ME, Costerton JW. Rat model of experimental bacterial prostatitis. *Infection* 1991;19 (Suppl 3):126-30
5. Meares EM, Stamey TA. Bacteriologic localization patterns in bacterial prostatitis and urethritis. *Invest Urol* 1968;5:492-518
6. Gelderl D, Arnhem V. Guidelines on urinary and male genital tract infections. *European Association of Urology*. 2002;49-56
7. Quinn TC, Gaydos C, Shepard M. Epidemiologic and microbiologic correlates of Chlamydia trachomatis infection in sexual partnerships. *JAMA* 1996;276:1737-42
8. Bjerklund JTE, Gruneberg RN, Guibert J, Hofstetter A, Lobel B, Naber KG, et al. The role of antibiotics in the treatment of chronic prostatitis: a consensus statement. *Eur Urol* 1998;34:457-66
9. PCT/KR2006/000746, Seegene Inc., 2006. Processes using Dual Specificity Oligonucleotide and Dual Specificity Oligonucleotide.
10. Moon TD. Questionnaire survey of urologist and primary care physicians' diagnostic and treatment practices for prostatitis. *Urology* 1997;50:543-7
11. Terai A, Yamamoto S, Mitsumori K, Okada Y, Kurazono H, Takeda Y, et al. Escherichia coli virulence factors and sero-types in acute bacterial prostatitis. *Int J Urol* 1997;4:289-94
12. Neal DE Jr, Moon TD. Use of terazosin in prostatodynia and validation of a symptom score questionnaire. *Urology* 1994;43:460-5
13. Schaeffer AJ, Landis JR, Knauss JS, Propert KJ, Alexander RB, Litwin MS. Demographic and clinical characteristics of men with chronic prostatitis: the national institutes of health chronic prostatitis cohort study. *J Urol* 2002;168:593-8
14. Winningham DG, Nemoy NJ, Stamey TA. Diffusion of antibiotics from plasma into prostatic fluid. *Nature* 1968;219:139-43
15. Roberts RO, Lieber MM, Bostwick DG, Jacobsen SJ. A review of clinical and pathological prostatitis syndromes. *Urology* 1997;49:809-21

16. Berger RE, Kriegger JN, Rothman I, Muller CH, Hiller SL. Bacteria in the prostate tissue of men with idiopathic prostatic inflammation. *J Urol* 1997;49: 809-21
17. Mouton JW, Verkooyen R, van der Meijden WI, van Rijsoort Vos TH, Goessens WH, Kluytmans JA, et al. Detection of *Chlamydia trachomatis* in male and female urine specimens by using the amplified *Chlamydia trachomatis* test. *J Clin Microbiol* 1997;35: 1369-72
18. Roberts RO, Lieber MM, Bostwick DG, Jacobsen SJ. A review of clinical and pathological prostatitis syndrome. *Urology* 1997;49:809-21
19. Class HC, Melchers WJ, de Bruijin IH, de Graaf M, van Dijk WC, Lindeman J, et al. Detection of *Chlamydia trachomatis* in clinical specimens by the polymerase chain reaction. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1990;9:864-8
20. Ha JS, Kim SW, Cho YH. Detection of cryptic microorganism by polymerase chain reaction assay in chronic pelvic pain syndrome. *Korean J Urol* 2002;43: 396-401
21. Winningham DG, Nemoy NJ, Stamey TA. Diffusion of antibiotics from plasma into prostatic fluid. *Nature* 1968;219:139-43
22. Stamey TA, Meares EM Jr, Winningham DG. Chronic bacterial prostatitis and diffusion of drugs into prostatic fluid. *J Urol* 1970;103:187-94
23. Naber KG, Weidner W. Prostatitis, epididymitis and orchitis. In: Armstrong D, Cohen J, editors. *Infectious diseases*. London: Mosby; 1999;2:581-6
24. Jones RB, Vander Pol B, Martin DH, Shepard MK. Partial characterization of *Chlamydia trachomatis* isolates resistant to multiple antibiotics. *J Infect Dis* 1990;162:1309-15
25. Steigbigel NH. Macrolides and clindamycin. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Principles and practice of infectious diseases*. Philadelphia PA: Churchill Livingstone; 2000;366-82
26. Hopper DC. Quinolones. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Principles and practice of infectious diseases*. Philadelphia PA: Churchill Livingstone; 2000: 404-23
27. Skerk V, Krhen I, Lisić M, Begovac J, Strugar-Suica J, Vuković J. et al. Comparative randomized pilot study of azithromycin and doxycycline efficacy in the treatment of prostate infection caused by *Chlamydia trachomatis*. *Int J Antimicrob Agents* 2004;24:188-91
28. Skerk V, Schönwald S, Krhen I, Banaszak A, Begovac J, Tomas M, et al. Comparative analysis of azithromycin and ciprofloxacin in the treatment of chronic prostatitis caused by *Chlamydia trachomatis*. *Int J Antimicrob Agents* 2003;21:457-62