

## 소아 요로감염과 방광기능장애

울산대학교 의과대학 <sup>1</sup>울산대학교병원, 서울아산병원 비뇨기과학교실

박 성 찬<sup>1</sup> · 김 건 석

[Abstract]

### Urinary Tract Infection and Bladder Dysfunction in Children

Sungchan Park<sup>1</sup>, Kun Suk Kim

*From the Department of Urology, University of Ulsan College of Medicine*

*<sup>1</sup>Ulsan University Hospital, Ulsan and Asan Medical Center, Seoul, Korea*

Recognition that bacteriuria may cause renal parenchymal and functional loss has prompted recommendations for rapid diagnosis and evaluation of urinary tract infection (UTI). Rapid recognition of a UTI and rapid and appropriate treatment with antibiotics are important to prevent renal damage. The goal of UTIs management in children is based on identifying and modifying factors that may increase risk of renal parenchymal and functional loss. Various factors for UTI in children appear to be distinct for each individual and should be evaluated to find associated disease. Symptoms of nocturnal and diurnal incontinence are common in children with recurrent UTIs. Urodynamic study in neurologically normal children with recurrent UTI and incontinence has shown abnormal cystometry and voiding pattern. Bacteriuria or constipation may provoke abnormal detrusor-sphincter activity or vice versa. There is an important relationship between constipation, detrusor instability, reflux, UTI, and enuresis. Overall approach and management in children with UTI and bladder dysfunction should therefore be needed. (Korean J UTII 2008;3:148-159)

**Key Words:** Urinary tract infection, Voiding dysfunction, Children

## 서 론

소아에서 요로감염과 방광기능은 성인과 차이가 있다. 소아에서 요로감염을 조기에 진단하여 적절히 치료하지 않으면 성인과 달리 심각한 신 손상을 일으킬 수 있다. 또한 신반흔의 발생가능성도 높아서

급성기에 적절한 항생제 치료를 하지 않으면 신 손상을 악화시킨다.<sup>1</sup> 소아에서는 요로계의 각종 폐색성 질환과 방광요관역류 등의 선천적인 질환을 동반하는 경우가 많고, 신장 실질과 기능의 감소를 초래할 가능성이 많기 때문에 방사선학적 검사로 구조적 이상 등 재발 위험요인을 파악하여 필요하면 수술적 치료나 예방적 항생제를 사용한다. 또한 급성기 치료와 함께 재발성 요로감염으로 인한 추가적인 신 손상을 예방하는 것도 환자의 치료에서 매우 중요하다.

소아에서 배뇨증상은 기능적 요인으로 인한 것이

•교신저자 : 김건석, 울산의대 서울아산병원 비뇨기과학교실  
서울시 송파구 풍납동 388-1  
Tel: 02-3010-3736, Fax: 02-477-8928  
E-mail: kskim2@amc.seoul.kr

가장 많은 부분을 차지하나<sup>2</sup> 재발성 요로감염을 보이는 소아에서도 요실금의 증상은 보통 흔하게 관찰된다.<sup>1</sup> 7세 여아에서 첫 요로감염이 3세 이전보다 3세 이후에 발생하였을 때가 배뇨곤란 증상을 더 가지는 것으로 보아서 나이가 이들과 연관됨을 보인다. 요로감염의 시작과 함께 새로운 주간 야뇨증을 보이는 재발성 요로감염에서 20%가 요로감염이 소실되어도 12개월 정도 증상이 지속되는 것으로 나타났다.<sup>3</sup> 단일증상의 야간 야뇨증은 요로감염과 연관되어 있지 않으나 주간 야뇨증이나 주·야간 야뇨증은 일주일에 한번으로 빈번하지 않더라도 소아 요로감염과 연관되어 있을 수 있다.<sup>4</sup>

여기에서는 소아요로감염의 역학을 통한 위험요인과 진단 및 치료, 그리고 배뇨장애 중 요로감염과 연관 있는 방광기능장애에 대하여 정리하여 보았다.

## 소아요로감염의 역학

### 1. 빈 도

소아요로감염 (Urinary tract infection, UTI)은 일년에 일차 진료 방문이 0.7%에 이르고 응급실방문은 5~14%에 이른다.<sup>5</sup> 1세까지는 남자가 여자보다 하부요로감염의 빈도가 더 높고 포경수술을 받지 않은 남자아이가 포경수술을 한 것보다 10배 더 요로감염의 위험성이 있는 것으로 알려져 있다.<sup>6</sup> 그러나 최근에 소아비뇨기과에서 발간한 소아비뇨기과학 핸드북 (2008년)에서는 신생아에서 남자가 여자보다 요로감염의 위험이 1:0.4로 높으나 1~6개월에서는 오히려 여자아이가 남자아이보다 1.5:1, 6~12개월에서는 4:1로 더 높은 것으로 나타났다. 1996년에서 2005년까지의 논문을 대상으로 대단위 메타분석을 시행한 연구를 보면, 3개월 이전에는 포경수술을 받지 않은 남아가 여아보다 더 높은 요로감염을 보이고, 3개월 이상 12개월 이전에서는 여아가 더 높은 유병율을 보이는 것으로 나타났다.<sup>7</sup> 이 연구에서 고열을 주소로 내원한 신생아에서 하부요로감염의 빈도는 7%였고 여아에서 열성 하부요로감염의 빈도는 0~3개월, 3~6개월, 6~12개월, 12개월 이상에서 각각 7.5%, 5.7%, 8.3%, 2.1%였다. 3개월 미만의 남아에서

포경수술을 받은 경우와 그렇지 않은 경우 요로감염의 비율은 각각 2.4%와 20.1%였다. 백인의 신생아가 흑인보다 각각 8%와 4.7%의 비율로 요로감염의 빈도가 높았다. 요로증상을 가진 19세 미만의 아이들에서는 요로감염 (열성 및 비열성 포함)의 빈도는 7.8%였다.

### 2. 정 의

임상적으로 “의미 있는” 요로감염은 논쟁의 여지가 있다. 요로계는 정상적으로 균이 없다. 요로계의 군락 (“colonization”)이 있는지와 “colonization”이 진정한 감염인지는 논란이 있다. 검체하는 과정에서 오염이 있을 수 있고 또한 소변검사는 깨끗한데 요로감염이 있다든지 종종 해석하기 어려운 경우도 있다. 요로감염의 진단을 위한 요로검체의 방법에 대한 신뢰성을 표 1에 요약하였다.<sup>1</sup>

### 3. 분 류

요로감염은 복잡한지 아닌지, 상부요로인지 하부요로인지, 지속적이거나 재감염이거나, 증상이 있는지 없는지 등의 다양한 방식으로 분류되어 왔다. 실질적인 목적을 위해서는 소아요로감염은 초감염인지 아니면 재발하거나 다른 감염인지로 구별하는 것이 가장 간단한 방법이다. 재발성이면 임상적 기초를 토대로 치료해도 해결되지 않는 세균뇨와 해부학적 원인에 의한 세균의 지속, 재감염의 3가지로 나누어 볼 수 있다. 소아요로감염이 잘 치료되지 않는 이유는 처음부터 약물용량이나 치료기간을 불충분하게 치료했거나 세균이 항생제에 내성이 있을 때, 장에서 흡수가 낮거나 신장농축능이 적어서 소변의 항생제농도가 낮을 때, 다양한 균이 존재할 때 등을 들 수 있다. 무증상의 요로감염 (“covert” UTI)은 요로감염과 관계없는 다른 이유로 검사하였을 때, 검사에서 균이 발견되는 경우만을 칭한다. 진성 무증상성이란 하부요로증상이 없고 역류나 폐색 등 요로계 이상이 없으면서 신반흔도 없는 경우를 말한다. 선별 요배양 검사에서 무증상 요로감염이 나왔을 때도 자세히 문진하면 하부요로-증상을 가진 경

우가 종종 있다. 주간 및 야간 야뇨증, 쏘그리고 앉기, 절박뇨 등을 가지고 있으면 최소한 20%에서 요로감염의 과거력이 있다

### 세균뇨와 신 손상의 위험인자

다소 개인차가 있으나 세균뇨와 신반흔을 일으키는 원인으로 다양한 인자가 관여한다는 것은 명백하다. 현재 이러한 세균의 병인성을 바꿀 수는 없으나 세균뇨의 위험성을 바꿀 수 있는 숙주의 구체적인 특징과 세균뇨가 발생할 때 신 손상의 위험성을 줄일 수 있는 것들을 한 번 짚어 보는 것은 의미가 있다. 세균뇨에 관계된 숙주인자에 대하여는 표 2에 요약하였다. 숙주의 면역상태, 포경유무, 성적활동 등 여러 가지가 있지만 여기서는 그 중 연령과 유전, 성별과 인종, 신반흔에 대하여만 언급하고자 한다.

#### 1. 연 령

세균뇨와 요로감염의 빈도는 연령에 따라 달라서 신생아시기와 노년기에 가장 빈번히 발생한다.<sup>8</sup> 이렇게 연령에 의존적인 원인을 야기하는 것은 다양한 인자가 있을 수 있고 예를 들어, 요도를 통해서 검체를 얻는다는 점, 모유 수유, 불완전한 면역 상태 등의 다른 숙주 인자와도 관계있다. 특히 여자에게서는 성행위, 피임기구의 사용, 항생제의 남용, 이전 요로감염력, 여성호르몬 상태, 배뇨 후 잔뇨 등이 연관이 있을 수 있다.

#### 2. 유 전

세균뇨 및 그에 따른 병적인 상태에 영향을 미칠 수 있는 유전적 인자는 다양한 인자가 같이 작용하기 때문에 불완전하게 연구되었다.<sup>1</sup> 그러나 방광요관역류의 유무에 관계없이 소아의 요로감염이 성인의 요로감염의 위험인자로 연결된다는 추적검사는 발표된 바 있다.<sup>9</sup> 젊은 여성에서 재발성 요로감염의 특징적 위험성은 첫 요로감염시의 나이 (15세 이전의 요로감염, 상대위험도: 3.9)와 어머니의 요로감염 (상대위험도: 2.3)이었다.

숙주의 요로병인에 대한 수용체도 확인되었다. 세균의 *P fimbriae*가 발병인자로 확인되었을 때, P 혈액 그룹 체계를 특징짓는 당지질이 숙주의 요로상피세포에서 발견되었고 이는 세균의 수용체로 작용하는 것으로 나타났다. 역류가 없거나 일단계의 역류를 가진 재발성 신우신염의 여자환자에서 P1 혈액 그룹 표현형은 97%가 발견되었고 요로감염이 없는 대조군에서는 75%에서만 나타났다. 이뿐 아니라 요로계 표면에 나타나는 다른 혈액 그룹의 항체들도 또한 요로감염의 감수성에 영향을 미친다.

#### 3. 성별과 인종

신생아를 제외하고는 여성에서 요로감염의 비율이 더 높고 흑인이 히스패닉과 백인보다는 요로감염이 낮은 것으로 보고 된다.<sup>1</sup>

#### 4. 신반흔

기존의 신반흔이 새로운 신반흔을 만들거나 악화시킨다는 것은 재발성 요로감염과 연관성을 조사한 여러 가지 연구에 의해서 설득력을 얻고 있다. 장기 추적결과에 따르면 정상 신장을 가진 환자에서 요로감염은 그대로 남아 있지만 신반흔을 가진 환자에서 요로감염이 있을 때는 추가적인 신 손상을 가지는 경향이 있다.<sup>10</sup>

### 소아요로감염의 진단

요로감염을 일찍 진단하여 신 손상을 막기 위해 일찍 항생제 치료를 하는 것이 필수적이다. 어린 아이들은 증상을 잘 표현하지 못해 주로 열이나 보채기, 식사량 감소, 구토, 설사 등의 일반화된 신호를 보인다. 8주 미만의 열 있는 소아의 13.6%가 요로감염을 가지는 것으로 나타났다.<sup>11</sup> 12개월 미만의 열성 소아와 1세 미만의 38.5도 이상의 고열을 가진 여자아이의 3.3%가 다른 이유 없는 요로감염이 원인이었다.

## 1. 증 상

신생아에서 열이 있을 때 13.6%가 원인이므로 요로감염의 가능성이 떨어지더라도 요로감염을 원인으로 재고해 보아야 한다. 2세 미만에서도 신생아처럼 하부요로 증상은 모호해서 주로 전신증상을 보인다. 소아 여아가 열이 났을 때 균 동정검사를 시행하기 모호하다면, 다음 다섯 가지, 즉, (1) 나이가 12개월 이전, (2) 인종이 백인, (3) 다른 발열의 원인이 없는 경우, (4) 섭씨 39도 이상의 고열, (5) 발열이 2일 이상 지속될 때, 중 두 가지 이상을 가지고 있다면 요로감염을 위한 균동정을 시행하여야 한다. 민감도 95%, 특이도 31%로서 불필요한 소변 균검사를 30% 없앨 수 있다.<sup>12</sup> 배뇨훈련이 된 조금 큰 소아에서는 배뇨통이나 배뇨곤란, 요실금, 옆구리 및 하복부통증 등과 같은 요로계를 시사하는 신호를 보일지도 모른다. 그러나 이러한 증상들이 없어도 소아에서는 언제나 요로감염이 발열의 원인이 될지도 모른다는 의심을 가져야 한다. 미국의 National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)에서는 최근 소아의 요로감염의 진단과 치료 및 추후 관리에 대하여 지침을 내놓았다. 여기서 (1) 최근 24시간 이상 지속되는 38도 이상의 원인미상의 발열을 가지는 소아나, (2) 신생아에서 열이 있으면서 탈진 및 보챔, 구토, 복통, 황달, 식사량 감소와 같은 비특이적인 증상이 있을 때, (3) 열과 함께 빈뇨나 배뇨통, 배뇨이상, 혈뇨, 탁뇨와 같은 특이적인 증상을 가진 모든 신생아나 소아에서는 요로감염의 진단을 고려하라고 되어있다.<sup>13</sup>

청년기에서는 성행위를 시작하는 나이이므로 클라미디아균이나 임균이 원인으로 발생한다. 그래서 침대에서 요로감염은 성행위를 시사하는 가능한 표지라는 설도 있다. 침대 여자에서 성전파성 질환을 치료하지 않으면, 골반염으로 10~40%까지 진행할 수 있고 12%에서 불임을 동반하며 만성 골반통증의 발생가능성도 크다.

## 2. 신체검사

신생아에서는 특별한 신호가 없다. 요로계의 크기형이 동반되었다면 신장의 혹이 만져질 지도 모른다. 측복부나 통증을 호소하는 하복부의 압통은 좀 큰 소아에서 나타나고 회음부 검진에서는 이소성 요관의 입구나 요관류, 요도 분비물 등을 살펴보아야 한다. 척수수막류, 지방척수수막류, 마미의 지방종, 척수이분증 등을 의심할 때는 등 쪽에 있는 창상이나 천골에서 오목한 보조개 같은 것을 관찰하여 신경인성 방광을 염두에 두어야 한다. 남아는 고환에서 고환, 부고환염을 살펴보아야 하고 포경상태와 함께 귀두피부의 협착을 관찰한다. 여아는 외요도구의 질내 배뇨를 관찰한다.<sup>2</sup>

## 3. 진단검사

소변검사에서 진단의 신뢰성은 검체를 어떻게 수집했는지의 여부에 달려 있다. 소변 검체를 얻기 위해서는 주로 4가지 방법이 있는데, (1) 회음부 소독을 한 다음 회음부에 부착된 플라스틱 백으로 모으는 방법에서, (2) 자연배뇨 중 중간뇨를 채취하는 방법, (3) 요도카테터를 통해서 얻는 방법, (4) 상처골 천자로 얻는 방법이 있고, 각각 후자로 갈수록 검체의 신뢰성이 높다. 아직 배뇨훈련이 되어 있지 않다면 오직 요도카테터나 상처골 천자로 얻은 소변만이 진단적 가치가 있다. 보통 2세 미만에서는 회음부 부착 플라스틱 백은 요로감염의 진단으로 신뢰성이 떨어져 받아들여지지 않는다. 상처골 천자에서 어떤 균이 나왔다면, 양이 적더라도 진단적 가치가 높다.<sup>1</sup> NICE에서는 소변을 모을 때 깨끗하게 모으고 이것이 안되면 소변을 모으는 패드를 사용하기를 권장한다. 그러나 울볼 (wool ball), 거즈, 타월은 권장하지 않는다. 비침습적인 방법이 가능하지 않으면 초음파유도 하에 상처골천자를 통하거나 요도카테터를 통하여 소변을 채취한다. 3개월 미만의 신생아에서는 바로 소아전문가와 검사결과를 상의하고 3개월 이상 3세 미만의 소아에서는 하부요로의 특이적 증상과 비특이적 증상에 따라 즉

각적인 검사결과를 상의하도록 되어 있다.<sup>13</sup>

피검사로써는 C-reactive protein (CRP), complete blood count (CBC), erythrocyte sedimentation rates (ESRs), IL-6 등이 손쉽게 신장의 감염을 알아볼 수 있는 방법이나 어떤 것도 확진을 위해서는 입증되지 않았다. 3세 이전의 열이 있는 소아에서 7mg/dl 이상의 CRP를 보인다면, 심한 세균성 감염과 연관이 있다. 급성 신우신염에서는 국소적이거나 전반적인 신장의 종창을 영상검사에서 볼 수 있다. 요로감염의 진단으로 최고 좋은 방법은 정량적인 소변 균동정검사이다. 일반적으로  $10^5$  CFU/ml 이상이 임상적으로 의미가 있는 요로감염의 정의이나  $10^4$ 이나 더 적은 균도 의미 있다고 보는 주장이 있다. 대장균 (*E. coli*) 이 전체 감염의 75%를 차지하고 *Klebsiella*와 *Proteus* 순으로 소아감염에서 흔하게 관찰된다. 신농양에서는 Gram-negative 균 (*E. Coli*)들이 가장 흔한 원인이나 3세 이전에는 *S. aureus*가 가장 흔한 원인이다.

#### 4. 방사선학적 검사

소아 요로감염환아에서 방사선학적 검사의 의미는 (1) 급성 요로감염 국소확인, (2) 급성감염으로 인한 신 손상 정도 파악, (3) 요로감염 재발로 추가적인 신 손상을 초래할 수 있는 해부학적 이상의 확인, (4) 요로계의 변화를 평가하고자 하는 것이다.<sup>1,14</sup>

급성 감염기에 병소부위가 불확실한 경우, 예를 들면 심한 병적인 상태로 항생제를 투여하였으나 요배양검사도 불명확하여 병소부위가 요로계인지 아닌지 모호할 경우 DMSA 신주사검사를 시행해보면 도움이 된다. 요로감염이 확실하다면 급성기 신주사 검사는 의미가 없다.<sup>15</sup> 흔하지 않은 상황 즉, 새로운 요독증이 발생한 경우, 2~3일간 항생제를 투여해도 반응이 없는 경우, 결핵균 등 흔하지 않은 원인균이 있을 때, 폐색성 요로질환이 동반된 경우와 그밖에 당뇨병, 유두괴사, 신경인성 방광에서는 급성기 치료 중에도 초음파 검사 등 상부, 하부 요로계 영상검사를 시행한다.

급성기 이후에 요로계 이상 유무를 확인하기 위하여는 신장, 방광 초음파검사와 배뇨중 방광요도조영술 (voiding cystourethrogram, VCUG)을 시행한다.

검사시기로는 요로감염 후 바로 할 것인가 아니면 감염 이후에 할 것인가에 이견이 있다. 방사선학적 검사결과 폐색성 질환이 5~10%, 방광요관역류가 21~57%로 요로계 이상의 발견가능성이 높은 편이기 때문에 특히, 유아나 어린 연령에서는 첫 번째 요로감염 이후에 바로 검사하는 것이 바람직할 것으로 본다.

(1) 배뇨중 방광요도조영술: 기술적인 측면에서 요오드표식 대조물질을 사용하는 전통적 투시 VCUG (fluroroscopic VCUG)와 <sup>99m</sup>Tc-pertechnetate와 같은 핵영상 매개체를 이용하는 방사선헌종 VCUG (radionuclide VCUG) 두 가지 검사방법이 있다. 흔히 하는 전통적인 투시 VCUG는 요도와 방광의 이상, 역류의 해부학적 형태를 가장 잘 보여준다. 방사선헌종 VCUG는 역류 발견에 더 예민하다는 장점이 있으나 요도병변이나 역류의 단계, 집요계의 세부모양을 자세히 보여주지는 못한다는 단점이 있다. 방사선헌종 VCUG의 가장 큰 장점은 방사선 조사량이 난소에 대한 노출량으로 계산하였을 때 1~5mrad로서 투시 VCUG의 27~1,000mrad에 비하여 현저히 낮다. 그러나 투시 검사법도 노출부위를 최소화하는 방법으로 촬영한다면 1.7~5.2mrad로 낮출 수 있다고 한다.<sup>16</sup> 그러므로 방사선헌종 VCUG는 역류의 선별검사법, 역류의 가능성이 낮은 나이드 요로감염 환아, 주기적인 재검사, 술 후 검사 등에 이용할 수 있다. 그러나 요로계 이상의 발생빈도가 높은 유아나 요도 이상이 의심되는 어린 남아에서는 투시 VCUG를 시행하여야 한다. 또 다른 검사법으로 간접적인 방사선헌종 VCUG (indirect radionuclide VCUG)이 있다. 방사선헌종 신영에서 검사의 일부로 시행되는데 정맥 주사된 방사선헌종이 신장에서 거의 배설되어 방광에 가득 찼을 때 배뇨를 시켜 영상을 얻는다. 도뇨를 피할 수 있다는 큰 장점을 가지고 있지만 방사선 노출이 많고 해상도가 떨어지며 직접적인 방사선헌종 검사에 비해서 역류의 진단율이 60% 밖에 미치지 못하므로 유용한 검사로 인정받지 못하고 있다.<sup>17</sup> 일반적으로 VCUG의 시행시기는 치료 후 3~6주 지나야만 염증으로 인한 영향이 없어지고 방광용적이 정상으로 회복되어 검사하기에 적절하다고 알려져 있다. 그러나 최근의 연구

결과에 의하면 세균뇨가 없어진 이후, 즉 요로감염이 진단된 이후 1주일 이내에 VCUG를 시행하면 환자의 순응도가 가장 높으면서도 그 시기의 요로감염 자체가 존재하지도 않는 역류를 유발하지는 않는다(위양성)고 알려져 있다.<sup>18</sup> 그러므로 임상 편의에 따라 항생제 치료가 끝날 무렵 초기에 검사를 시행하여도 되는 것으로 결론지었다.

(2) 신장 및 방광 초음파검사: 급성 염증기에 크고 부은 신장, 부종과 염증으로 인한 국소 증대를 보이는 국소성 신우신염, 요관 확장, 신주위 용액고임 등을 관찰할 수 있다. 일반적으로 급성 요로감염과 관련된 미세한 변화를 DMSA 신주사 만큼 민감하게 보여주지 못하지만 고해상도 색도플러 초음파를 이용하면 DMSA 신주사 처럼 작은 염증성 병변, 저관류도 관찰할 수 있다고 한다.<sup>19</sup> 초음파검사는 급성기 신장의 염증 소견을 보는 것보다 전체적인 요로계의 해부학적 이상을 관찰하는데 더 큰 유용성이 있으며 요로감염의 선별검사로써 가장 중요한 위치를 차지한다. 소아에서 초음파검사는 DMSA 신주사 등 다른 검사와 달리 시술자의 기술과 경험에 많이 좌우된다.

(3) 방사성동위원소 신주사: DMSA 신주사는 소아요로감염에서 급성 신염증성 부위와 만성 반흔을 정확하게 발견해 낸다.<sup>20</sup> 주사한 <sup>99m</sup>Tc-DMSA의 60%가 근위부 세뇨관에 결합하여 훌륭한 신피질 영상을 보여준다. 바늘구멍 (pinhole) 영상과 고해상 CT를 이용한 방사핵 기술, 즉 단일광자방출 전산화단층촬영 (single-photon emission computed tomography, SPECT)은 더욱 상세한 신장의 해부학적 영상을 제공하여 신반흔의 발견률을 높인다.<sup>17</sup> 급성 신우신염 시기에 검사를 시행하면 동위원소 섭취결손이나 신부종을 보인다. 썩기 형태의 신극 또는 측면신 결손이나 산발적인 결손을 보이는데 이러한 소견이 급성기 이후에는 정상으로 회복되거나 전체적인 섭취감소 또는 부분적 섭취감소 및 신극 결손의 형태로 남게 된다. 신반흔이 있는 환자에서는 반복적인 신우신염으로 기존의 신반흔이 진행되거나 새로운 신반흔이 추가로 발생할 수 있는데 정확한 진행정도는

연속적인 추적검사를 비교함으로써 알 수 있다. DMSA 신주사는 신장 초음파나 배설성 요로조영술보다 신반흔 발견에 더 민감하다.<sup>19</sup> 최근의 고해상도 초음파는 신장 병변의 진단에 DMSA 신주사만큼 예민하다고 한다. DMSA 신주사는 요로감염에서 가장 흔히 사용되는 검사로서 대부분 신세뇨관에 결합하는 물질을 이용한 것이다. 이에 비해 <sup>99m</sup>Tc-glucuheptonate 신주사는 일부 배설되고 일부 신세뇨관에 결합되는 물질을 이용하여 신피질과 집뇨계의 영상을 동시에 관찰할 수 있고, <sup>99m</sup>Tc-MAG3 신주사는 대부분 배설되는 성질을 가지고 있어 신기능과 배설능을 동시에 평가할 수도 있다.

(4) 배설성 요로조영술: 과거에는 요로계 이상과 신반흔 평가에 배설성 요로조영술이 이용되었지만 근래에는 요로감염의 선별검사로 초음파 검사가 이용되고 신반흔의 평가에는 DMSA 신주사가 더 예민하기 때문에 요로감염의 검사로서의 역할이 줄어들었다. 그러나 섬세한 집뇨계의 해부학적 이상을 관찰하는 데는 더 유용한 측면도 있다.<sup>1</sup>

(5) 전산화단층 촬영술 및 자기공명영상: 통상적인 검사법으로는 이용되지 않지만 복잡한 요로감염이나 다른 검사에서 질환의 정도나 신장이상이 불명확할 때 이용될 수 있다. 신반흔의 발견에서 DMSA 신주사보다 더 예민하다는 보고도 있으나 임상적 유용성 측면에서는 큰 의미가 없다.

## 소아요로감염의 치료

소아요로감염을 치료하는 전략은 신 손상을 최소화하는 것이 첫째이고 둘째는 연달아 발생한 감염으로부터 추 후 발생할 신 손상의 위험을 최소화하는 것이다. 빨리 요로감염을 인식하고 신 손상을 막기 위해 적절한 항생제를 사용하는 것이 관건이다.

### 1. 소아 요로감염의 항생제 치료

항생제 투여경로 및 치료기간, 입원 치료여부는 환자의 나이와 증상 정도에 따라 달라진다.<sup>1</sup> 3개월

이하 환자 (특히, 1개월 이하)로서 전신적으로 심한 증상을 보이고 수분섭취가 힘들 때는 입원하여 주사용 광범위 항생제를 투여하는 것이 원칙이다. 수분섭취가 가능하고 환자상태가 양호하면 매일 외래를 방문하여 cefotriaxone과 같은 3세대 세팔로스포린 항생제 주사를 1일 1회 투여할 수도 있으나 어린 연령의 환자에서는 입원치료가 바람직하다. 이러한 3세대 세팔로스포린은 광범위한 균역제를 가지고 있어 *Enterobacter* 종류의 균과 *Pseudomonas aeruginosa*를 치료하지만 여전히 *Enterococcus*는 내성이 있음을 알아야 한다. 아미노글라이코사이드(aminoglycoside)의 교차연구 분석을 보면, 하루에 한번 사용하는 것이 소아에서 비용을 줄이고 효과와 안전성을 향상시켜 외래 방문하여 치료하는 것을 가능하게 한다.<sup>21</sup> 주사용 항생제를 시작하면 일반적으로 최소한 2~4일간은 지속하여야 한다. 세균혈증 또는 유의한 요로계 이상이 발견된 경우를 포함한 288명의 어린이들 중 89%가 주사용 항생제를 맞고 48시간까지 열이 내렸다.<sup>22</sup> 정상체온을 얻을 때까지의 중앙값은 13~16시간이었다.

상부요로감염에서 항생제 투여기간은 7~10일간이며 초기에는 정맥으로 투여하다가 열이 내리고 수분섭취가 가능하며 배양검사가 음성으로 전환되면 경구복용으로 바꾼다. 학령기 환자의 전신증상 없는 방광 감염에서는 3~5일간의 단기간 치료를 권장한다. 일회 요법을 주장하는 사람도 있으나 3~5일 요법만큼 효과적이지 못하다. Trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX)과 ampicillin을 일차적으로 많이 사용하나 갈수록 내성이 늘고 있어 염두에 두어야 한다. 소아에서 주로 사용하는 항생제를 표 3에 요약하였다. 새로운 경구용 세팔로스포린은 그람 양성 및 음성균에 모두 효과적이지만 *Enterococcus*, *Pseudomonas*, *Enterobacter* 균주에는 저항을 보일 수 있다. 열성 요로감염을 보이는 생후 1~24개월 환자에서 경구용 cefixime을 투여하여도 주사용 cefotaxime에 비교할 만큼 효과적이라는 보고가 있다.<sup>23</sup> 성인에서 많이 사용되는 quinolone계통의 항생제는 광범위한 항균력을 가지고 있을 뿐만 아니라 *Pseudomonas*에도 효과적이어서 소아에서도 임상연구가 진행되고 있다. 그러나 어린나이의 실험동물에서 quinolone 유발성

연골 독성작용이 알려져 있어 현재까지는 안정성 문제로 사용이 금지되어 있다.

## 2. 예방적 항생제 투여

소아에서 급성 요로감염에 대한 치료 후 요로계 이상에 대한 충분한 검사가 끝날 때까지 예방적 항생제를 투여하여야 하며 검사결과 구조적인 위험요인이 발견될 때에는 예방적 항생제를 사용하여야 한다. 재발되는 요로감염을 막기 위해 날마다 장기적으로 항생제를 복용한다는 것이 자칫 내성을 초래할 수 있어 당황스럽지만 일 년 안에 30~40%가 재발될지도 모르고 이것이 심한 병적 상태와 신 손상을 야기한다고 보면 설득력이 있다. 소아에서 요로감염을 막기 위해 가장 흔하게 예방적 항생제를 사용하는 상황은 표 4와 같다. 그럼에도 아직까지 명확하게 방광요관역류와 수신증의 가장 흔한 상황에서도 예방적 항생제의 효과를 보는 무작위 연구가 없다. 또한 표 4에는 예시되어 있으나 상부요로 폐색성 질환의 경우 사용여부에 대하여 정립되어 있지 않다. 간헐적 도뇨환아에서의 사용에 대해서도 논란의 여지가 있다.

예방적 항생제를 한번 사용하고 나서 언제까지 사용할지도 모호하다. 정상 요로계에서 빈번한 요로감염이라 함은 1년에 3회 이상 또는 6개월 이내에 2회 이상을 의미하며 한번 예방적 항생제 투여를 시작하면 대개 6개월간 투여한다. 예방적 항생제 투여가 시작된 후 역류나 요로폐색 등 원인질환이 수술이나 자연 소실에 의하여 없어지면 중단하는 것은 당연하나 원인 질환이 계속 남아있을 경우 어느 연령까지 지속할 것인가? 신기능 보존이라는 측면에서 생각할 때 요로감염으로 신반흔이 15~16세까지 드물게 생기는 경우도 있지만 일반적으로 5~6세 이후에는 잘 발생하지 않으므로 요로감염력이 없고 신반흔이 없으면 5~6세 또는 8세경에 항생제 사용을 중단함이 합리적이다. 약물을 중단한 후에도 수년간 외래추적 관찰은 지속되어야 한다.

## 3. 이상적 예방적 항생제

이상적 예방적 항생제는 낮은 혈청 수치, 높은

소변 내 농도를 유지하여야 하며 정상 대장 균락에 영향이 없고 장기복용해도 부작용이 없으며 값이 저렴하여야 한다.<sup>1</sup>

약물의 종류와 용량을 결정하는데 중요한 점은 소변에 적절한 농도로 유지되어 예방적 효과를 가지면서도 혈청이나 다른 조직, 특히 장내에는 내성균이 생기지 않을 정도의 낮은 농도 상태를 유지할 수 있는 최소 용량이어야 한다. 부모들이 가끔 가벼운 증상에도 불안하여 예방용량의 2~3배를 복용시키는 경우가 있는데 이러한 경우 장내에서 내성균이 발생하여 요로계로 들어오면 예방 항생제에 듣지 않으므로 요로감염 예방 측면에서 역효과를 초래한다. 마찬가지로 논리도 급성기 치료 후 고용량의 치료 항생제를 줄여 예방적 항생제로 연이어 사용할 경우 곧 재감염이 발생하는 것을 볼 수 있는데 이는 이미 치료 항생제에 대한 장내 내성균 때문에 예방적 항생제로서의 역할을 하지 못하기 때문이다. 중이염과 같은 급성 감염치료 후 몇 주내 돌파성 요로감염 (breakthrough infection)이 생기는 것도 같은 맥락이라고 볼 수 있다. 그러므로 장내 정상 세균총이 자리를 잡을 때까지 당분간은 이미 사용한 치료항생제와는 다른 종류의 약제를 예방적 항생제로 사용해 주어야 한다.<sup>1</sup> 예방적 항생제는 소변이 방광 내에 오랫동안 저류되는 야간에 효과를 보기 위하여 취침 전에 투여한다.

TMP-SMX은 가장 흔히 사용되는 예방적 항생제이다. 일반적으로 생후 3~4개월 이전에는 사용하지 않는다. Sulfonamide가 빌리루빈의 알부민 결합을 방해하여 신생아 황달이나 핵 황달을 유발시키기 때문이다. 생후 3~4개월 이전부터 항생제를 투여하여야 할 경우는 ampicillin 등 penicillin계통이나 cephalosporin을 사용한다. 투여 용량은 1/2~1/4 또는 1/4~1/8로 알려져 있으며 일반적으로 하루 용량의 1/4을 1회 투여하면 된다.

### 소아의 배뇨장애

배뇨는 교감, 부교감, 체성 신경계의 복합적인 작용에 의해 이루어지며, 천수, 중뇌, 대뇌 피질에 배뇨 중추가 위치한다. 신생아기에는 반사 배뇨로 자

주 배뇨하고 생후 6개월까지 점차 방광용적이 커지면서 배뇨 횟수도 적어지며, 1~2세 사이에는 배뇨 감각이 생긴다. 2~3세에 대뇌피질이 발달하면서 배뇨의 시작과 억제를 조절할 수 있게 되어 정상 소아는 4세까지 낮 동안 소변을 가릴 수 있게 된다.<sup>24,25</sup> 배뇨장애는 넓은 의미에서 불안정 방광과 비정상적인 소변의 흐름을 포함한다. 소아 배뇨장애는 흔히 불안정 방광으로 대변되는 비신경인성 신경인성 방광과 주로 선천성 척수융합부전으로 인한 신경인성 방광으로 나눌 수 있다. 비신경인성 배뇨장애 환아에서는 5~6세부터 병원을 방문하기 시작하며 주관심사도 상부요로 보존보다는 요실금 등 하부요로증상의 해결이다. 물론 기능장애도 심하면 반복적 요로감염과 상부요로의 변화를 초래하는 경우도 있을 수 있지만 대부분은 요실금이 가장 큰 문제다. 요실금은 일차성 야뇨증을 포함하여 소아의 20~30%에서 관찰된다. 일차성 야뇨증을 제외하더라도 10~15%의 어린이가 요실금으로 고생한다. 요역동학 검사는 이런 배뇨장애에 대한 이해를 높이지만 병원이나 저자들마다 환자분류를 서로 다르게 나누는 등 완전한 합의는 없다. 하지만 큰 의미로 보면, 불안정 방광이 우세한지, 골반저기능이상 (pelvic floor dysfunction)이 우세한 지로 구분하는 것이 공통적인 생각이다.<sup>26</sup> 전통적으로 배뇨장애 환아의 치료는 거의 완전한 요역동학 검사에 기초를 두어왔다. 그러나 최근에는 이러한 생각을 바탕으로 정규 요역동학검사보다는 덜 침습적인 검사로 접근하고자 하는 경향이다. 그리고 다른 동반된 여러 가지 원인들, 즉 요로감염, 방광요관역류, 변비 등에 대한 연관성과 치료에 대한 관심이 높아지고 있다.

### 1. 방광기능장애와 요로감염

하부요로의 기능부전은 어떤 신경적인 원인이나 다른 원인이 될 만한 병인이 없어도 종종 재발성의 요로감염이나 방광요관역류와 같이 존재한다. 원인이나 기전은 확실하게 밝혀져 있지 않지만 세 가지 질환 중 어느 하나가 다른 것을 발병하거나 악화시키는 악순환을 초래할 수가 있다. 그 중 배뇨장애와 재발성의 요로감염에 대하여는 오랫동안 그 연

관성이 제기되어져 왔다.

배뇨장애 환자에서 요로감염이 발생하는 기전을 설명하는 것은 'milk back 현상'이 대표적이다. 그러나 최근에는 골반저기능이상(장관기능이상과 변비에 기인한 재발성 요로감염에 중요한 일차적인 역할을 한다고 언급되고 있다. 배뇨장애가 요로감염을 일으키는 원인과 기전을 살펴보면 첫째, 'milk back 현상'으로 방광의 비역제성 수축이 일어날 때 요누출을 막기 위해 골반근이 수축하게 되고 이로 인하여 요도까지 내려온 소변이 다시 방광으로 되돌려 올려지는 현상을 말한다. 이 때 여아의 경우 외요도구 주위에 서식하는 박테리아가 방광내로 주입됨으로서 요로감염을 일으킨다. 둘째, 반복적 배뇨근 수축으로 방광점막이 일시적 허혈상태가 되고 이것은 세균에 대한 저항력 약화로 이어져 요로감염이 발생한다는 가설도 있다. 셋째, 방광요관역류를 동반할 때이다. 일시적으로 방광내압이 충만기에 높으면 수신증이 발생하지만 배출기 배뇨근 괄약근협조장애가 있으면 역류가 잘 생긴다. 배출기의 골반저근육의 수축으로 방광내압이 일순간 급격히 상승하면 역류가 발생할 수 있고 이로 인하여 요로감염도 쉽게 발생한다. 넷째, 배출장애에 따른 잔뇨도 원인이 된다. 다섯째, 변비를 포함한 장관기능이상(장관기능이상)이 중요한자로 주장되고 있다. 1990년에 이미 Koff는 배뇨장애와 재발성의 요로감염, 역류와 변비의 강한 연관성을 강조하였다.<sup>27</sup>

야뇨증 및 요실금은 배뇨조절이 가능한 연령이 지난 소아에서 불수의적 요배출이 있는 경우를 말한다. 요실금의 원인으로는 후천적인 경우와 일차적인 경우가 있는데 요로감염이 후천적인 요실금을 유발한다. 재발성 요로감염을 보이는 소아에서 야간이나 주간 요실금의 증상은 정상 소아보다 흔하다. 단일증상의 야간 야뇨증은 요로감염과 연관되어 있지 않으나 주간 야뇨증이나 주·야간 야뇨증은 일주일에 한번으로 빈번하지 않더라도 소아 요로감염과 연관되어 있을 수 있다.<sup>4</sup> 같은 조사에서 첫 요로감염이 3세 이전보다 3세 이후에 발생하였을 때 배뇨곤란 증상을 더 가지는 것으로 나타났다. 요로감염의 시작과 함께 새로운 주간 야뇨증을 보이는 재발성 요로감염에서 20%가 요로감염이 소

실되어도 12개월 정도 증상이 지속되는 것으로 나타났다.<sup>3</sup> 재발성 요로감염과 요실금을 가진 아이들의 요역동학 검사에서 신경학적 검사가 정상이라도 비정상적인 방광기능검사 결과와 배뇨형태를 보인다. 이러한 35명의 환아를 대상으로 Bauer 등<sup>28</sup>이 요역동학 검사를 시행했을 때, 9명 (26%)이 큰 저긴장성 방광 (large hypotonic bladder), 9명 (26%)이 저용적-고긴장성 방광 (small capacity hypertonic bladder), 5명 (14%)이 고반사성 방광을 보였고 12명 (34%)만이 정상적인 충만검사 결과를 보였다. 재발성 요로감염을 가진 소아에서 배뇨곤란의 기전은 배뇨도중에 골반저 활동이 증가하게 되고 이는 스타카도식 요류패턴을 초래하여 결국에는 불완전하게 방광을 비우는 것으로 묘사되어져 왔다.<sup>1</sup>

## 2. 배뇨장애와 방광요관역류

배뇨장애가 방광요관역류환자에서 동반된다는 것은 이미 잘 알려진 사실이며 보고에 의하면 역류를 가진 환자의 15~50%에서 방광기능이상(기능이상)을 동반한다고 하지만 의외로 정확한 빈도를 제시한 논문은 많지 않다. 방광요관역류를 가진 하부요로기능이상(기능이상)은 배뇨근 과활동성 (detrusor overactivity)과 배뇨시 배뇨근-괄약근 부조화 (uncoordinated detrusor sphincter function)가 대부분이다. 이러한 이상들은 요로감염에 따른 이차적으로 발생할 수도 있지만 배뇨의 수의적 조절이 이루어지는 시기에 후천적으로 발생할 수도 있다. 그리고 요관방광 이행부의 불완전한 형태에 의한 역류는 불안정한 배뇨근에 의해 악화될지도 모른다.

최근의 관련논문들을 요약하면 역류를 가진 환자에서 배뇨기능장애가 있으면 역류의 소실율이 낮고 돌파성 요로감염의 발생률이 높다. 이러한 환자들에서 항역류 수술이 많이 시행되게 되기 때문에 항역류 수술의 실패는 종종 배뇨장애와 밀접한 관련이 있다. 1998년에 Snodgrass는 문헌에서 배뇨장애가 있는 환자들을 예방적 항생제와 항콜린성 약물로 치료하였을 때 43%에서 돌파성 요로감염이 발생하여 결국 항역류 수술을 시행하였다.<sup>29</sup> 그는 돌파성 요로감염으로 항역류 수술을 시행받은 환자의

78%가 배뇨장애 때문이라고 주장하였다. 항콜린성 약물로 배뇨장애를 치료하는 것은 역류소실에 큰 효과가 없어서 배뇨장애와 역류를 같이 동반한 환자들과 역류만 가지고 있는 환자들에서 45%와 61%에서 각각 역류의 소실을 보였다. Willemsen은 102명의 환자에서 요역동학 검사를 하였을 때 40%의 환자에서 불안정방광을 관찰하였다.<sup>30</sup> 이를 항콜린성 약물로 치료했을 때 역류의 소실율은 불안정방광이 있을 때와 없을 때가 각각 57%와 67%로 나타났다. 돌파성 감염의 발생은 불안정방광이 있을 때와 없을 때 각각 34%와 18%로 의미 있는 차이를 보였다. 수술 성공률이나 신반흔의 발생은 두 군에서 차이가 없었다. 이 연구에서 방광불안정이 있을 때 항콜린성 약물을 사용했음에도 불구하고 34%, 즉 1/3에서 돌파성 요로감염이 발생한 이유는 항콜린성 약물의 장기능 효과와 요로감염의 발생율과의 인과관계일 것으로 추정한다. 또한 항콜린성 약물로 인한 배뇨후 잔뇨의 증가도 요로감염의 발생에 영향을 줄 수 있다. 배뇨장애를 동반한 방광요관역류 환자에서 항콜린성 약물을 치료하면 70%에서 역류의 소실을 볼 수 있다고 알려져 있다. 그러나 항콜린성 약물이 역류의 소실율을 늘일 수 있으나 골반저와 변비를 치료하지 않으면 돌파성 요로감염 발생율은 오히려 증가시킬 수도 있다. 따라서 최근에는 골반저재활치료법 (pelvic floor rehabilitation)이 일차적인 치료방법으로 등장하기도 하였다. De Paepe는 배뇨장애를 동반한 역류환자 9명에서 재활치료만으로 7명에서 역류의 소실을 보았다.<sup>31</sup> Herndon과 McKenna는 51명의 동일한 환자에서 골반근육재활을 통해 역류가 있는 71단위에서 25개에서 역류의 소실을 보았다.<sup>32</sup>

### 3. 변비와의 연관성

소아의 배뇨장애와 연관성이 있는 질환은 요로감염, 배변장애 (변비, 변실금), 정신적 스트레스, 방광요관역류 등이 있으며 연관성은 모두 높지만 선후 관계는 불명확하다.<sup>24</sup> 재발성 요로감염을 가지는 아이는 빈번하게 변비를 보인다.<sup>33</sup> 변비는 배뇨장애를 유발하며 앞서 언급했듯이 재발성 요로감염, 방

광요관역류와도 큰 관련이 있다고 알려져 있다. 변비가 배뇨장애를 유발하는 기전은 첫째, 직장에 대변이 가득 차 확장되면 방광과 광광경부를 압박하게 되어 요로폐쇄를 유발할 수 있다. 둘째, 다량의 대변이 만성적으로 차 있으면 배뇨근 불안정과 다른 방광기능장애를 유발하여 종래에는 절박뇨 및 요로감염, 역류 등을 유발할 수 있다. 셋째, 변비로 대변이 장관을 막으면 세균 집락이 증가하므로 저항균이 발생할 가능성이 높아서 요로감염의 빈도 및 배뇨장애의 빈도가 높아지게 된다. 만성변비를 가진 5세 이상 어린이에서 각각 29%, 34%에서 주야간 요실금이나 야간요실금을 가진 것으로 나타났다.

이와 반대로 재발성 요로감염을 가진 여아에서도 요로감염의 가족력이나 빈뇨, 수분섭취 부족, 변비가 더 빈번한 것으로 나타났다. 배뇨장애환아에서 변비와 변실금을 흔히 볼 수 있는데, 기전은 배뇨근괄약근협조장애가 있으면 배변을 자꾸 연기함으로서 변비가 발생한다. 요로감염과 변비를 가진 소아에서는 야뇨증의 빈도도 높은 것으로 나타났다.<sup>34</sup>

따라서 재발성 요로감염을 가진 소아는 신체검사와 함께 방광과 장기능에 대한 문진을 처음부터 철저히 하여야 하고, 방광기능장애를 가진 소아에서 대장기능장애를 동반하였다면 전체적인 치료로서 수분섭취, 배뇨시간, 위생적인 문제, 변비에 대한 고려 등을 포함하여 모든 것을 같이 논의하여야 할 것이다.<sup>35</sup>

### 4. 정상요로계에서 발생한 요로감염과 관련된 요실금의 치료

요로감염이 빈번한 환아에서 요실금 등 배뇨장애 증상을 보일 때 감염으로 인한 것인지 아니면 방광기능이상으로 인한 것인지 구분하기가 어렵다. 이를 감별하기 위하여 먼저 예방적 항생제를 투여하여 무균상태를 만든 다음 일정기간 배뇨형태를 관찰한다. 요실금 증상이 지속된다면 방광기능에 이상이 있는 경우로서 oxybutynin과 같은 항콜린성 약물을 투여하거나 지정시간 배뇨, 바이오피드백 등 방광재활치료를 통하여 요실금 증상을 개선시킨다. 이러한 치료로 재발성 요로감염의 발생이 감

소됨을 볼 수 있는데, 배뇨근 불안정이나 배뇨장애가 있는 환자에서는 항생제 치료만으로는 요로감염의 재발을 막을 수 없고 근원적인 방광기능 이상을 치료하여야만 호전될 수 있다. 또한 변비를 치료함으로써 배뇨기능이 좋아지고 요로감염의 발생을 감소시킬 수도 있다.<sup>33</sup> 아무런 이상이 없이 요자제를 보이던 어린이가 갑자기 방광과 장기능 이상을 보이는 경우 계류척수 (tethered cord)나 신경학적 이상을 의심해 보아야 한다.

## 결론

소아에서 요로감염은 신실질 손상의 가장 흔한 원인질환 중 하나로서 조기에 진단하여 적절히 치료하지 않으면 성인과 달리 심각한 신 손상을 일으킬 수 있다. 그러므로 소아에서 요로감염의 빠른 진단과 치료가 필수적이며 신 손상을 막기 위해 적절한 항생제를 사용하는 것이 관건이다.

소아에서 요로감염과 배뇨장애 및 변비 등은 상호 관련성이 매우 높은 질환이므로 진단과정에서 서로를 잘 주지하여야 하고, 항생제 치료와 함께 방광기능이상 뿐만 아니라 동반된 질환을 치료하여야만 요로감염의 재발을 막을 수 있고 배뇨증상 개선효과를 볼 수 있을 것으로 본다.

## REFERENCES

1. Krieger JN, Nyberg Jr L, Nickel JC. NIH consensus definition and classification of prostatitis. JAMA 1999;282:236-7
2. Collins MM, Meigs JB, Barry MJ, Walker Corkery E, Giovannucci E, Kawachi I. Prevalence and correlates of prostatitis in the health professionals follow-up study cohort. J Urol 2002;167:1363-6
3. Dennis LK, Lynch CF, Torner JC. Epidemiologic association between prostatitis and prostate cancer. Urology 2002;60:78-83
4. Roberts RO, Lieber MM, Rhodes T, Girman CJ, Bostwick DG, Jacobsen SJ. Prevalence of a physician-assigned diagnosis of prostatitis: the Olmsted Country Study of Urinary Symptoms and Health Status Among Men. Urology 1998;51:578-84
5. Roberts RO, Jacobson DJ, Girman CJ, Rhodes T, Lieber MM, Jacobsen SJ. Prevalence of prostatitis-like symptoms in a community based cohort of older men. J Urol 2002;168:2467-71
6. Neal DE Jr. Host defense mechanisms in urinary tract infections. Urol Clin North Am 1999;26:677-86
7. Persson BE, Ronquist G. Evidence for a mechanistic association between nonbacterial prostatitis and levels of urate and creatinine in expressed prostatic secretion. J Urol 1996;155:958-60
8. Nickel JC, Costerton JW. Bacterial localization in antibiotic-refractory chronic bacterial prostatitis. Prostate 1993;23:107-14
9. Nickel JC. Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a decade of change. AUA Update Series 2006;25:310-5
10. Isaacs JT, Coffey DS. Etiology and disease process of benign prostatic hyperplasia. Prostate suppl 1989;2:33-50
11. Steiner G, Gessl A, Kramer G, Schollhammer A, Forster O, Marberger M. Phenotype and function of peripheral and prostatic lymphocytes in patients with benign prostatic hyperplasia. J Urol 1994;151:480-4
12. Kramer G, Steiner GE, Handisurya A, Stix U, Haitel A, Knerer B, et al. Increased expression of lymphocyte-derived cytokines in benign hyperplastic prostate tissue, identification of the producing cell types, and effect of differentially expressed cytokines on stromal cell proliferation. Prostate 2002;52:43-58
13. Lee KL, Peehl DM. Molecular and cellular pathogenesis of benign prostatic hyperplasia. J Urol 2004;172:1784-91
14. Steiner G, Stix U, Handisurya A, Willheim M, Haitel A, Reithmayr F, et al. Cytokine expression pattern in benign prostatic hyperplasia infiltrating T cells and impact of lymphocytic infiltration on cytokine mRNA profile in prostatic tissue. Lab Invest 2003;83:1131-46
15. Kramer G, Marberger M. Could inflammation be a key component in the progression of benign prostatic hyperplasia? Curr Opin Urol 2006;16:25-9
16. Castro P, Xia C, Gomez L, Lamb DJ, Ittmann M. Interleukin-8 expression is increased in senescent prostatic epithelial cells and promotes the development of

- benign prostatic hyperplasia. *Prostate* 2004;60:153-9
17. König JE, Senge T, Allhoff EP, König W. Analysis of the inflammatory network in benign prostate hyperplasia and prostate cancer. *Prostate* 2004;58:121-9
18. Wang W, Bergh A, Damber JE. Chronic inflammation in benign prostate hyperplasia is associated with focal upregulation of cyclooxygenase-2, Bcl-2, and cell proliferation in the glandular epithelium. *Prostate* 2004; 61:60-72
19. Taoka R, Tsukuda F, Ishikawa M, Haba R, Kakehi Y. Association of prostatic inflammation with down-regulation of macrophage inhibitory cytokine-1 gene in symptomatic benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2004;171:2330-5
20. Rosen R, Altwein J, Boyle P. Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the multinational survey of the aging male (MSAM-7). *Eur Urol* 2003;44:637-49
21. Vallancien G, Emberton M, Harving N, van Moorselaar RJ. Sexual dysfunction in 1,274 European men suffering from lower urinary tract symptoms. *J Urol* 2003;169:2257-61
22. Nickel JC, Elhilali M, Vallancien G. Benign prostatic hyperplasia (BPH) and prostatitis: prevalence of painful ejaculation in men with clinical BPH. *BJU Int* 2005;95:571-4
23. Litwin MS, McNaughton-collins M, Fowler FJ Jr, Nickel JC, Calhoun EA, Pontari MA, et al. The National Institutes of Health chronic prostatitis symptom index: development and validation of a new outcome measure. Chronic Prostatitis Collaborative Research Network. *J Urol* 1999;162:369-75
24. Nickel JC. The overlapping lower urinary tract symptoms of benign prostatic hyperplasia and prostatitis. *Curr Opin Urol* 2006;16:5-10
25. Cheah P, Liong ML, Yuen KH, Teh CL, Khor T, Yang JR, et al. Terazosin therapy for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a randomized, placebo controlled trial. *J Urol* 2003;169:592-6
26. Mehik A, Alas P, Nickel JC. Alfuzosin treatment for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a prospective, randomized double-blind placebo controlled pilot study. *J Urol* 2003;62:425-9
27. Nickel JC, Narayan P, MacKay J, Doyle C. Treatment of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome with tamsulosin: a randomized double blind trial. *J Urol* 2004;171:1594-7
28. Alexander RB, Probert KJ, Schaeffer AJ, Landis JR, Nickel JC, O'Leary MP, et al. Ciprofloxacin or tamsulosin in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a randomized, double-blind trial. *Ann Intern Med* 2004;141:581-9
29. Nickel JC. The 3 A's of chronic prostatitis therapy: antibiotics, alpha-blockers, and anti-inflammatories: what is the evidence? *BJU Int* 2004;94:1230-3
30. Nickel JC, Elhilali M, Vallancien G. Efficacy of alfuzosin 10mg OD in men with LUTS, BPH and prostatitis-like symptoms. *J Urol Suppl* 4 2005;173:446, abstract 1645
31. Nickel JC, Downey J, Pontari MA, Shoskes DA, Zeitlin SI. Randomized placebo-controlled, multi-center study to evaluate the safety and efficacy of finasteride in the treatment of male, chronic pelvic pain syndrome: category IIIA CPPS (chronic non-bacterial prostatitis). *BJU Int* 2004;93:991-5
32. Schaeffer AJ, Landis JR, Knauss JS, Probert KJ, Alexander RB, Litwin MS, et al. Demographic and clinical characteristics of men with chronic prostatitis: the National Institutes of Health Chronic Prostatitis Cohort Study. *J Urol* 2002;168:593-8
33. Ruggieri MR, Braverman AS, Pontari MA. Combined use of  $\alpha$ -adrenergic and muscarinic antagonists for the treatment of voiding dysfunction. *J Urol* 2005;174: 1743-8
34. Nickel JC, Downey J, Arden D, Clark J, Nickel K. Failure of a monotherapy strategy for difficult chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *J Urol* 2004; 172:551-4
35. Shoskes DA, Hakim L, Ghoniem G, Jackson CL. Long-term results of multimodal therapy for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *J Urol* 2003; 169:1406-10