

무증상 세균뇨의 최신지견

서울특별시보라매병원 비뇨의학과

유상준

서론

정상적으로 소변배양검사서 세균은 검출되지 않으며, 이러한 결과를 근거로 소변은 무균적이라고 여겨져 왔다. 이러한 개념 하에 무증상 세균뇨는 소변에서 세균이 검출되지만 특별한 증상을 유발하지 않는 상태로 정의되고 있다 [1, 2]. 하지만 최근 기존의 세균배양검사와는 다른 최신 검사들에서 정상적인 소변에도 세균이 존재한다는 증거들이 제시되고 있으며, 이러한 검사 결과를 바탕으로 소변이 무균적이라는 개념에 변화가 생기고 있다. 즉, 정상적으로 소변에 세균공동체로 생각되는 마이크로비오타 (microbiota)가 존재하며, 이러한 세균들이 요로의 건강과 질환에 영향을 주는 것으로 보고되고 있다 [3]. 따라서 향후 무증상 세균뇨를 진단하고 치료하기 위해서는 이러한 개념들에 대한 충분한 이해가 필요할 것으로 생각되며, 본 논문에서는 최근 제시되고 있는 마이크로비오타와 마이크로바이옴 (microbiome)의 개념을 알아보고, 이러한 개념을 바탕으로 무증상 세균뇨에 대한 진단 및 치료의 최신 지견에 대해 알아보려고 한다.

본론

마이크로비오타와 마이크로바이옴

위에 언급하였듯이 전통적으로 소변은 무균적인 것으

로 여겨져 왔으며, 소변에서 세균이 검출되지만 증상이 없는 경우를 무증상 세균뇨라고 정의해왔다. 이러한 정의는 소변이 무균적이라는 개념에서 시작한다. 하지만 중합효소 연쇄반응 (Polymerase Chain reaction, PCR)과 16s rRNA sequencing 등의 최신 검사를 통해 기존 검사에서 발견되지 않던 정상 소변 내의 세균을 발견하는 것이 가능해졌다. 이러한 검사 결과를 바탕으로 소변이 무균적이지 않을 수 있다는 주장이 제기되었고, 세균공동체 (bacterial community)라는 개념이 방광에서 제시되었다 [3]. 이러한 변화를 이해하기 위해서는 마이크로비오타와 마이크로바이옴이라는 개념에 대한 이해가 필요한데, 마이트로비오타는 특정 환경에 존재하는 미생물로 정의되며, 소변의 마이크로비오타는 방광에 존재하는 미생물로 정의된다 [4]. 마이크로바이옴은 일반적으로 미생물의 유전자와 계보를 의미하며, 미생물 및 숙주 환경의 산물까지를 포함하기도 한다.

소변에 존재하는 마이크로비오타 중 대부분은 현재 임상에서 시행되는 소변배양검사서 배양이 불가능하며, 따라서, 배양검사의 관점에서 볼 경우에는 여전히 소변이 무균적이라는 개념이 성립되지만 이는 기본적으로 소변 배양검사가 가지고 있는 한계에서 기인한다. 전통적인 배양검사는 호기성의 빠르게 자라는 미생물인 *Escherichia Coli* 혹은 *Enterococcus faecalis* 등을 빠르게 찾아내는 것을 목적으로 한다. 달리 말하면 전통적인 소변배양검사는 혐기성이거나 특수 배지를 이용해야 하는 미생물을 배양하기에는 적합하지 않은 검사라는 한계점을 갖는다. 최

근 high-throughput DNA sequence-based analysis가 도입되면서 소변에서 직접적으로 세균을 확인할 수 있게 되었으며, 전통적인 배양검사를 보완하고자 새로운 소변 배양검사에 대한 기법에 대한 연구 역시 진행되고 있는 상황이다.

무증상 세균뇨에 대한 이해

위에서 언급하였듯이 마이크로비오타의 확인으로 최근 소변이 무균적이라는 개념이 바뀌고 있다. 이러한 마이크로비오타는 방광에 정상적으로 존재하는 세균이며, 공생집락과 관련이 있는 것으로 생각되고 있다. 달리 말하면, 무증상 세균뇨 중 상당 수는 공생집락을 형성하는 세균이 세균배양검사서 확인되는 것으로 여겨진다. 결국 무증상 세균뇨가 교대균증(superinfection)에 의한 증상이 동반된 방광염 발생을 예방하는데 도움을 준다고 여겨지는 것이다. 이러한 근거하에 최신 임상진료지침에서 무증상방광염에 대한 항생제치료는 항생제 저항성과 공생집락균 근절의 위험을 피하면서 동시에 환자에게 이득이 예상되는 경우에만 권유되고 있다 [1, 2]. 달리 말하면 무증상 세균뇨에 대한 근거 없는 항생제 치료는 과치료에 대한 우려와 항생제 부작용 등에 더하여 정상적인 요로계 공생집락을 파괴함으로써 항 후 교대균증의 위험도를 높일 수 있는 것으로 여겨진다. 최근 연구에 따르면 무증상의 방광 내 세균 집락 형성, 즉 무증상 세균뇨가 요로병원균 (uropathogen)의 방광 내 집락을 방지하는데 도움을 주고, 이를 통하여 증상이 동반된 요로감염의 발생을 예방한다고 보고된다 [5]. 이에 더하여 인위적으로 무증상 세균뇨를 유발하는 *Escherichia coli* 83972를 방광 내에 주입하여 방광 내 집락을 형성하는 것이 세균간섭을 통하여 증상이 동반된 요로감염을 방지할 가능성을 보이는 것으로 보고되고 있다. 또 다른 연구에 따르면 아직까지 정확한 기전은 알 수 없지만 만성적인 무증상 세균뇨는 국소 면역기전을 통하여 방광암의 재발을 감소시키는 데에 도움을

준다는 보고도 있는 상황으로 무증상 세균뇨에 대한 항생제 치료는 앞으로 보다 신중히 시행되어야 할 것으로 보인다 [6].

무증상 세균뇨의 정의와 유병율

위에서 언급한 무증상 세균뇨의 개념적인 변화에도 불구하고 아직까지 실제 임상에서 세균뇨 존재 여부를 확인할 수 있는 방법은 소변세균배양 검사가 거의 유일한 상황이다. 따라서 실제 임상에서 무증상 세균뇨는 증상 여부와 소변세균배양 검사 결과로서 정의하게 된다. 요로감염에 의한 증상이 없어야 한다는 것은 유럽비뇨의학회와 미국비뇨의학회 진료지침 모두에서 동일하지만 세균배양검사의 정도에 대해서는 두 진료지침에서 다른 정의를 제시하고 있다. 유럽비뇨의학회 (European Association of Urology, EAU) 임상진료지침에 따르면 무증상 세균뇨는 중간뇨를 채집한 세균 검사에서 ≥ 105 cfu/mL 이 확인된 경우에 진단할 수 있다. 단, 남성에서는 1회 검사로 진단이 가능하지만 여성에서는 두 차례의 검사에서 확인된 경우에 진단할 수 있다. 또한 남녀 모두에서 도뇨를 통한 1회 검사에서 ≥ 102 cfu/mL 가 확인된 경우에도 세균뇨를 진단할 수 있다. 반면 미국비뇨의학회 (American Urological Association, AUA) 임상진료지침에 따르면 배양검사의 정도에 관계 없이 무증상 세균뇨를 진단할 수 있는 것으로 제시하고 있다.

무증상 세균뇨의 유병율은 성별과 나이 및 과거력에 따라 다양하게 보고된다. 건강한 가임기 성인여성의 경우 약 1-5%에서 무증상 세균뇨가 보고되며, 노년 여성과 남성에서는 무증상 세균뇨가 약 4-19%에서 보고된다. 당뇨가 있는 경우 0.7-27%에서 무증상 세균뇨가 발생하는 것으로 보고되고 있으며, 임신여성에서는 약 2-10%, 입원한 노인환자에서는 약 15-50%에서 무증상 세균뇨가 발생하는 것으로 알려져 있다 [7]. 척수손상 환자에서는 무증상 세균뇨가 약 23-89%에서 발생하는 것으로 알려져 있다.

젊은 남성에서의 무증상 세균뇨는 흔하지 않으나 발견되는 경우 만성 세균성 전립선염을 의심하여야 한다.

무증상 세균뇨의 검사와 항생제 치료

무증상 세균뇨가 진단되는 경우, 남성에서는 직장수지검사를 시행하여야 하며, 환자의 과거력에 특이사항이 없는 경우에는 내시경 검사 또는 상부요로에 대한 영상의학 검사가 권유되지 않는다. 단, 우레아제 (urease)를 생성하는 *Proteus mirabilis*와 같은 균이 지속적으로 관찰된다면 녹각석 (struvite stone)의 발생 위험이 증가할 수 있으므로 요로결석에 대한 검사를 시행하여야 한다 [2].

위험인자가 없는 환자의 무증상 세균뇨는 신장기능에 영향을 주지 않으며, 다른 위험인자가 없는 경우, 무증상 세균뇨에 대한 치료가 요로감염의 발생률을 감소시키지 않는 것으로 알려져 있다 [2]. 또한 고령, 면역저하, 신이식, 당뇨 등 고위험군 환자에서의 무증상 세균뇨에 대한 검사와 치료가 요로감염의 발생, 및 사망률 등에 영향을 주지 않는다고 보고되는 점을 감안하면, 위험인자가 없는 환자에서의 무증상 세균뇨에 대한 검사와 치료는 권유되지 않는다. 오히려 무증상 세균뇨에 대한 항생제 치료는 위에서 언급했듯이 항생제로 인한 부작용, 기회 감염의 증가, 항생제 내성 등의 문제를 발생시키는 것으로 생각된다. 재발성 방광염이 있는 건강한 환자에서 무증상 세균뇨에 대한 치료가 항 후 증상이 동반된 요로감염의 위험도와 항생제 내성균의 발생을 증가시킨다는 무작위배정 연구 결과 역시 이러한 결론을 뒷받침한다. 무증상 세균뇨의 치료가 권장되는 경우는 다음과 같다. (Table 1)

Table 1. 무증상 세균뇨의 항생제 치료가 권장되는 환자

임신한 여성환자

요로에 진입하고 점막 손상이 예상되는 요로계 시술 및 수술 시행예정 환자

폐경, 당뇨, 고령의 입원환자 및 하부요로계 이상 등은 실제로 무증상 세균뇨의 발생빈도 증가와 관련된 것으로 보고되나 이러한 환자에서 무증상 세균뇨를 치료하더라도 치료 후 증상이 동반된 요로감염 발생을 포함하여 임상적인 이득이 없는 것으로 보고되기 때문에 무증상 세균뇨에 대한 치료가 권장되지 않는다. 또한 신이식을 받거나 관절 수술 시행 전 무증상 세균뇨가 발견된 경우에도 무증상 세균뇨의 치료가 임상적으로 도움이 되지 않는 것으로 보고된다. 면역억제환자나 중증질환이 동반된 환자 칸디다뇨 (Candiduria)가 동반된 환자에서의 무증상 세균뇨에 대한 검사와 치료는 개별적인 위험도에 초점을 맞추어야 하지만 무증상 칸디다뇨에 대한 치료는 일반적으로 권유되지 않는다. 또한 유치도뇨관, 치골상방광광루, 요관부목, 및 신루가 있는 환자에서 발생한 무증상 세균뇨에 대한 치료 역시 권유되지 않는다.

반면 임신한 여성에서는 무증상 세균뇨에 대한 검사가 시행되어야 하며 발견되는 경우에는 무증상 세균뇨에 대한 치료를 시행하여야 한다 [2]. 무증상 세균뇨가 동반된 임신한 여성에서의 항생제 치료가 세균뇨 뿐만이 아니라 증상이 동반된 요로감염의 횡수를 감소시키는 것으로 보고된다. 또한 항생제 치료를 하는 경우 저체중 태아의 확률과 조산의 위험을 낮추는 것으로 보고되지만 연구 방법 및 시점 등을 고려하면 근거수준이 높다고는 할 수 없다. 무증상 세균뇨가 동반된 임신부에서 항생제 사용기간에 대해서는 아직 논란이 있지만 1회 치료보다는 일주일 이하의 짧은 치료가 권유된다.

요로에 진입하고 점막 손상이 예상되는 방광경 수술의 경우에는 세균뇨는 위험인자로 여겨진다. 내시경 전립선 혹은 방광 종양 절제술 시행 전의 항생제 치료는 수술 후 증상이 동반된 요로감염을 감소시키며, 발열과 패혈증의 발생을 감소시키는 것으로 보고된다. 또한, 신루 혹은 요관부목의 삽입 또는 교체가 예정된 경우 무증상 세균뇨는 감염증의 위험인자이며, 이런 환자에서는 무증상 세균뇨

의 검사 및 치료가 권유된다. 따라서 요로계 시술 전후에는 반드시 소변 배양 검사를 시행하여야 하며, 무증상 세균뇨가 확인되는 경우 수술 전 치료를 시행하여야 한다. 항생제 단일치료와 3-5일 사용 간에 차이는 없는 것으로 보고된다. 만약 무증상 세균뇨에 대한 치료가 결정되었다면 항생제의 종류와 기간에 대한 결정은 성별, 과거력, 위험인자를 고려하여 증상이 동반된 요로감염과 같이 시행하는 것이 권장된다.

무증상 세균뇨의 검사와 비항생제 치료

무증상 세균뇨에 대한 항생제 치료가 제한적으로만 권장되는 현재 임상상황을 고려한다면 비항생제 치료에 대한 관심은 점차 높아질 것으로 보인다. 하지만 현재까지 무증상 세균뇨 환자에서 효과적인 비항생제 치료에 대한 연구는 거의 없는 상황이며, 재발성 요로감염 방지에 효과적인 것으로 알려진 비항생제 치료 중 안전한 일부 치료가 실제 임상에서 고려될 수 있을 것으로 생각된다. 재발성 방광염에 대해 효과적인 것으로 알려진 보조치료로는 크랜베리, D-mannose, 메세나민 (Methenamine hippurate), 비타민 C, 에스토로겐질정, 락토바실러스질정 및 면역치료제 등이 있으며, 이 중 부작용이 없으면서 한국에서 사용 가능한 치료방법으로는 크랜베리, 비타민 C 등을 들 수 있다.

최근 연구에 따르면 크랜베리에 많이 함유된 프로안토시아닌 (proanthocyanidin) 이 *Escherichia Coli*와 요로상피세포와의 부착에 용량의존적으로 영향을 주어 요로감염 예방에 도움을 주는 것으로 보고된다 [8]. 하지만 아직 크랜베리의 적절한 섭취량에 대한 연구는 부족한 상황이며, 항 후 연구가 적절한 섭취량에 대한 근거를 제공할 수 있을 것으로 기대된다 [9]. 비타민 C의 경우 소변의 아질산염 (nitrite)을 반응성 산화질소 (reactive nitrogen oxide)로 환원시킴으로 정균효과 (bacteriostatic effect)를 발생시키는 것으로 알려져 있으며, 특히 건강한 젊은

여성과 임신한 여성에서 비타민 C 섭취가 요로감염을 감소시키는데 효과가 있는 것으로 보고된다. 그 외 다른 방법으로는 적절한 수분섭취가 있으며, 하루 1.5L 이상의 충분한 수분 섭취를 할 경우 요로 감염을 약 절반 정도 감소시킬 수 있는 것으로 보고된다 [10].

결론

마이크로비오타 혹은 마이크로바이옴의 개념이 도입됨에 따라 무증상 세균뇨의 개념 역시 증상이 없는 비정상소견에서 검사에서 발견된 세균의 공생 집락으로 변화하는 모습을 보이고 있다. 따라서 앞으로 무증상 세균뇨에 대한 치료는 환자의 득과 실에 대한 보다 신중한 고민 후 시행되어야 할 것으로 생각되며, 점차 비항생제 치료에 대한 관심이 높아질 것으로 예상된다. 무증상 세균뇨를 주로 진료하게 되는 비뇨의학과 의사로서 무증상 세균뇨에 대한 적절한 진료와 치료를 위해 무증상 세균뇨의 개념에 대한 보다 정확한 이해와 적절한 진단과 치료에 대한 지속적인 관심이 필요할 것으로 보인다.

REFERENCES

1. Anger, J., et al., Recurrent Uncomplicated Urinary Tract Infections In Women: Aua/Cua/Sufu Guideline. The Journal of urology, 2019: p. 10.1097/JU.000000000000296.
2. Bonkat, G., et al., EAU guidelines on urological infections. European Association of Urology, 2017: p. 22-26.

3. Wolfe, A.J. and L. Brubaker, "Sterile urine" and the presence of bacteria. *European urology*, 2015. 68(2): p. 173.
4. Hiteside, S.A., et al., The microbiome of the urinary tract—a role beyond infection. *Nature Reviews Urology*, 2015. 12(2): p. 81.
5. Roos, V., et al., The asymptomatic bacteriuria *Escherichia coli* strain 83972 outcompetes uropathogenic *E. coli* strains in human urine. *Infection and immunity*, 2006. 74(1): p. 615-624.
6. Herr, H. and S.M. Donat, Commentary: Does Asymptomatic Bacteriuria Reduce the Risk of Recurrence of Non-muscle-invasive Bladder Tumors? *Urology*, 2016. 98: p. 1-3.
7. Nicolle, L.E., et al., Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clinical infectious diseases*, 2005: p. 643-654.
8. Luís, Â., F. Domingues, and L. Pereira, Can cranberries contribute to reduce the incidence of urinary tract infections? A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of clinical trials. *The Journal of urology*, 2017. 198(3): p. 614-621.
9. Asma, B., et al., Standardised high dose versus low dose cranberry Proanthocyanidin extracts for the prevention of recurrent urinary tract infection in healthy women [PACCANN]: A double blind randomised controlled trial protocol. *BMC urology*, 2018. 18(1): p. 29.
10. Hooton, T.M., et al. Prevention of Recurrent Acute Uncomplicated Cystitis by Increasing Daily Water in Premenopausal Women: A Prospective, Randomized, Controlled Study. in *Open forum infectious diseases*. 2017. Oxford University Press US.

