

입원치료를 시행한 세균각막염에 대한 12년간의 분석: 원인균주와 항생제내성

임수호 · 이상범

영남대학교 의과대학 안과학교실

목적: 입원치료를 시행한 세균각막염의 원인균주와 항생제내성의 변화를 알아보고자 하였다.

대상과 방법: 1998년 1월부터 2009년 12월까지 영남대학교병원에서 세균각막염으로 입원치료를 한 988명 중 미생물검사상 세균이 동정된 366명 392균주를 대상으로 전·후반기 각 6년으로 나누어 원인균주와 항생제감수성을 분석하였다.

결과: 세균의 배양양성률은 37.0% (366/988)이고, 가장 흔한 그람양성균은 *S. epidermidis* (98예; 25.0%), 그람음성균은 *P. aeruginosa* (41예; 10.5%)였다. 그람양·음성균의 비(전체 1.24:1)는 전반기 66.1%:33.9%에서 후반기 45.3%:54.7%로 유의하게 그람양성균은 감소하였고 그람음성균은 증가하였다. 후반기에 유의하게 *S. epidermidis*와 *S. aureus*는 감소하였고, *E. cloacae*와 *S. marcescens*, *S. maltophilia*는 증가하였다. 전체 그람양성균에 대한 퀵놀론계 항생제 저항성은 전반기 21.5%에서 후반기 34.1%로 증가하였고($p=0.061$), MRSA의 비율은 전반기 30.0%에서 후반기 54.2%로 증가하였다($p=0.055$).

결론: *S. epidermidis*와 *P. aeruginosa*가 연구 기간 중 가장 흔한 그람양·음성균주였다. 후반기에 그람양성균은 감소하고 그람음성균은 증가하는 경향과 그에 따른 항생제내성의 변화를 고려한 항생제 선택이 필요하다.

〈대한안과학회지 2012;53(3):372-384〉

세균각막염의 배양양성률은 국내의 연구에서 38.8-44.6%로 보고되고 있으며,^{1,2} 외국의 경우에는 47.1-86.0%로 다소 높게 보고되고 있는 실정이다.^{3,4} 세균각막염은 적절한 치료를 받지 못할 때 화농성 각막염으로 진행하여 혼탁을 남기거나 각막의 천공을 유발할 수도 있다.^{5,6} 따라서 세균각막염에서 원인균의 배양과 항생제 감수성의 결과는 치료 결과에 중요한 영향을 미치는 요소이다.⁷ 임상적으로 광범위 항생제와 강화된 항생제 점안액을 사용하고 미생물 배양결과나 임상적인 경과에 따라 치료의 변화를 결정하지만,^{8,9} 간혹 원인균의 배양에 따른 항생제감수성의 결과를 알 수 없어 치료의 어려움을 겪다가 심각한 시력 장애나 실명 등의 치료 실패를 경험하기도 한다.⁷ 이런 경우 항생제내성 균주의 발현을 고려하게 되나,¹⁰⁻¹⁵ 참고할만한 국내의 기초 자료가 부족한 실정이다.

세균각막염의 원인균주와 그 항생제내성은 역학적으로

지역, 시기에 따라 다른 특성을 보이고 있어,^{4,6,16-20} 한 지역에서 세균각막염의 주기적인 원인균주의 분포와 내성 있는 항생제의 보고는 경험적 치료에 매우 중요한 부분이다. 그러나 국내에서는 90년대에 시행된 몇 연구^{1,21}와 전국 22개 병원에서 1995년부터 5년간 발생한 감염각막염 환자를 대상으로 실시한 대규모 역학조사 연구⁷가 보고된 이후로 이 분야와 관련된 연구는 부족한 실정이다. 그중 임상적으로 가장 많은 부분을 차지하고 있는 세균각막염의 원인균주에 대한 항생제내성에 관한 연구, 특히 지역사회를 기초로 한 단일 기관에서 시행한 연구는 더욱 부족한 실정으로 Kim et al²²이 8년 동안 128안에 대하여 호남 지역을 기초로 시행된 연구가 있는 정도이다. 이에 저자들은 최근 12년 동안, 국내 단일 병원에서 가장 많은 수인 392예를 포함하는 후향적 연구를 시행하여 세균각막염의 원인균주와 그에 따른 항생제내성을 살펴보고 경험적 항생제 치료에 도움이 되는 기초 자료를 제시해 보고자 하였다.

■ 접수 일: 2011년 10월 7일 ■ 심사통과일: 2011년 12월 1일
■ 게재허가일: 2012년 2월 17일

■ 책임저자: 이 상 범

대구시 남구 현충로 170
영남대학교병원 안과
Tel: 053-620-3445, Fax: 053-626-5936
E-mail: sbumlee@med.yu.ac.kr

* 본 논문의 요지는 2009년 대한안과학회 제102회 학술대회에서 포스터로 발표되었음.

대상과 방법

대상 환자와 분류

1998년 1월부터 2009년 12월까지 영남대학교병원 안과에서 세균각막염으로 입원치료와 미생물배양검사를 시행하

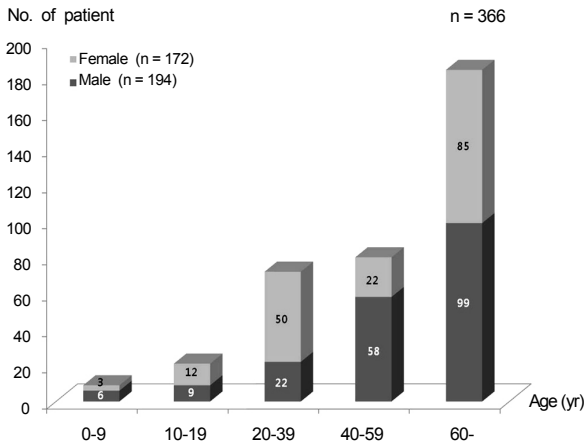


Figure 1. Sex and age distribution of patients with identified bacterial isolates. Between 1998 and 2009, the most prevalent age group for patients with identified bacterial isolates was the elderly group of over 60-year-old (184 eyes, 50.3%). The male-female ratio (the number of males with identified bacterial isolates divided by the number of females with identified bacterial isolates) was 1.13:1. In early adulthood (20-39 years), the male-female ratio was 0.44:1, which shows that more young women than young men are enrolled in this age-specific group.

였던 988안(남자 548안, 여자 440안) 중 세균이 배양된 366안(남자 194안, 여자 172안) 392균주(2개의 세균동정 26안 52균주)를 대상으로 후향적 조사를 시행하였다. 세균 배양 양성률은 37.0% (366/988)이었으며, 세균이 배양된 366안의 남녀성비는 1.13:1이었다. 평균연령은 53.9 ± 21.6 세(남자 55.4 ± 20.3 세, 여자 52.3 ± 23.0 세, $p=0.164$, Independent t -test)이었다.

연령대별 세균의 분포를 살펴 보기 위해 유년기(0-9세, childhood)와 청소년기(10-19세, adolescence), 청장년기(20-39세, early adulthood), 중년기(40-59세, middle adulthood), 노년기(60세 이상, elderly)로 구분하여 분석하였다.^{23,24} 노년기 환자가 184안(50.3%)으로 가장 많이 포함되었으며, 청장년기에서는 남녀성비가 0.44:1로 여자가 많이 포함되었다(Fig. 1).

세균의 배양과 동정

세균각막염에서 원인 세균을 동정하기 위해 모든 환자에서 각막찰과를 통해 검체를 채취하고 도말검사와 배양검사를 시행하였다. 도말 검사를 위해 0.5% proparacaine hydrochloride (Alcaine®, Alcon Laboratory, USA)로 각막을 점안 마취한 뒤, No. 15 Bard-Parker knife로 꺾양의 가장 자리와 기저부위를 긁어서 유리슬라이드에 도말 표본을 만

들었다. 검체의 도말 후 그람염색과 김자염색 혹은 아크리딘 오렌지염색을 실시하였다. 배양검사를 위해 검체를 묻힌 면봉을 이송배지에 넣어 미생물검사실로 보내고 도착 즉시 바로 이송배지에서 검체를 채취하여 blood agar와 MacConkey agar medium에 접종하고 배양을 시행하였다. 혐기성 세균이 의심되는 경우에는 추가로 phenylethyl alcohol (PEA) blood 배지와 Brucellar agar 배지에 검체를 접종한 후 바로 혐기성 균배양 Jar에서 배양하였다. 배지에 접종 후 18시간 경과 시 관찰하고 균이 자라지 않는 경우 하루 더 배양하였다.

배양된 세균의 동정은 미생물자동분석기(VITEK system, BioMerieux-Co, France)를 이용하여 이루어졌다. 유리슬라이드에 단일 집락을 도말하고, 코박스시약(Kovac's reagent)을 사용하여 시험관에 균 부유액을 만들고 비색계(colorimeter)를 이용하여 균 농도를 맞추었다. 농도를 맞춘 균액은 VITEK카드에 삽입시키고, 필터에 카드를 넣어 진공현상을 이용하여 검사할 카드(test card)에 균이 접종되도록 하였다. 접종된 카드는 판독기 및 배양기를 이용하여 배양하고 동정하였다.

항생제 감수성 검사

항생제 감수성 검사는 Kirby-Bauer 디스크 확산법²⁵과 미생물자동분석기를 통해 구해진 MICs (minimal inhibitory concentrations)를 이용하여 시행되었다. 항생제 내성의 판정은 NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards) 기준을 이용하여 이루어졌다.²⁶

디스크 확산법은 Muller-Hinton agar 배지를 사용하였으며 NCCLS의 권장안²⁶에 따라 균주의 접종량을 맞추었다. 균액을 고르게 접종한 한천 위에 항균제 디스크를 놓고 억제대의 지름을 측정하여 균주의 시험항균제에 대한 내성 양상을 결정하였다.

미생물자동분석기를 이용한 항생제내성의 검사는 Korean Clinical practice와 CLSI guideline을 결합하여 만들어진 항생제 감수성 판독카드(그람양성균 GP P601, P600, P503 card, 그람음성균 GN AST N131, N132 card)를 이용하여 이루어졌다.²⁷

통계학적 분석

항생제내성 검사의 시기적 비교를 위하여 1998년부터 2003년까지를 전반기, 2004년부터 2009년까지를 후반기로 나누어 비교분석을 시행하였다. 통계적인 분석은 SPSS 16.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA)을 사용하였으며, 두 군 사이에서의 비교는 Chi-square test와 Fisher's exact

test를 사용하였으며, 통계학적 유의성의 기준은 p -value가 0.05 이하인 경우로 하였다.

결 과

미생물 검사 결과

동정된 392균주를 살펴보았을 때, 그람양·음성균의 비는 215:177 (1.24:1)로 그람양성균이 더 많은 분포를 보였다. 그람양성균 중 흔한 균주는 *Staphylococcus epidermidis* 98예(25.0%), *Staphylococcus aureus* 64예(16.3%), *Streptococcus pneumoniae* 15예(3.8%)였다. 그람음성균 중 흔한 균주는 *Pseudomonas aeruginosa* 41예(10.5%), *Enterobacter cloacae* 32예(8.2%), *Serratia marcescens* 30예(7.7%)였다.

전·후반기를 비교하였을 때, 전반기의 그람양·음성균의 비 66.1:33.9에 비해, 후반기의 비는 45.3:54.7로 통계적으로 유의하게 그람양성균은 감소하였고 그람음성균은 증가하였다($p=0.004$). 개별 균주를 살펴보면, 그람양성균에서 *S. epidermidis*가 30.0%에서 20.8%로($p=0.016$), *S. aureus*는 22.2%에서 11.3%로($p=0.004$) 감소하였다. 그람음

성균에서는 *E. cloacae*가 4.4%에서 11.3%로($p=0.013$), *Sternotrophomonas maltophilia*는 1.7%에서 5.7%로($p=0.040$), *S. marcescens*는 5.0%에서 9.9%로($p=0.049$) 증가하였다(Table 1).

동정된 세균의 성별 특성

그람양성균은 215예 중 남자가 127예, 여자가 88예로 남자에서 보다 많이 동정되었고, 그람음성균은 177예 중 남자가 85예, 여자가 92예로 여자에서 보다 많이 동정되었다($p=0.029$). 전·후반기를 비교하였을 때, 전체 감염에서 남녀성비는 전반기 106:74에서 후반기 106:106으로 여성의 감염비가 다소 증가하였으나 통계적 유의성은 없었으며($p=0.078$), 그람음성균만 보았을 때 남녀성비는 전반기 34:27에서 후반기 51:65로 여성의 감염비가 증가하는 경향을 보였으나 통계적 유의성까지는 나타내지 않았다($p=0.136$). 각 세균별로도 전·후반기 남녀성비의 유의한 차이는 없었다.

통계적으로 유의한 남녀성비의 특성을 보인 세균을 살펴본 결과, *S. aureus*는 odds ratio가 1.811 (95% 신뢰구간, 1.037-3.165)로 남성에서 보다 많이 동정되었으며, *S.*

Table 1. Organisms in bacterial isolates during 1998-2009

Organisms	1998 to 2003 n (%)	2004 to 2009 n (%)	Total n (%)	p -value (χ^2 -test)
Gram-positive isolates				
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	54 (30.0)	44 (20.8)	98 (25.0)	0.016
<i>Staphylococcus aureus</i>	40 (22.2)	24 (11.3)	64 (16.3)	0.004
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	5 (2.8)	10 (4.7)	15 (3.8)	0.319
<i>Streptococcus mitis</i>	3 (1.7)	7 (3.3)	10 (2.6)	0.306*
<i>Streptococcus spp.</i>	5 (2.8)	4 (1.9)	9 (2.3)	0.738*
<i>Enterococcus faecalis</i>	7 (3.9)	3 (1.4)	10 (2.6)	0.197*
<i>Enterococcus faecium</i>	4 (2.2)	4 (1.9)	8 (2.0)	1.000*
Others	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0.459*
Subtotal	119 (66.1)	96 (45.3)	215 (54.8)	0.004
Gram-negative isolates				
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	19 (10.6)	22 (10.4)	41 (10.5)	0.954
<i>Pseudomonas spp.</i>	6 (3.3)	16 (7.5)	22 (5.6)	0.071
<i>Sternotrophomonas maltophilia</i>	3 (1.7)	12 (5.7)	15 (3.8)	0.040*
<i>Serratia marcescens</i>	9 (5.0)	21 (9.9)	30 (7.7)	0.049
<i>Enterobacter cloacae</i>	8 (4.4)	24 (11.3)	32 (8.2)	0.013
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1 (0.6)	7 (3.3)	8 (2.0)	0.055*
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4 (2.2)	3 (1.4)	7 (1.8)	0.708*
<i>Acinetobacter baumannii</i>	4 (2.2)	3 (1.4)	7 (1.8)	0.708*
<i>Escherichia coli</i>	3 (1.7)	2 (0.9)	5 (1.3)	0.665*
Others	4 (2.2)	6 (2.8)	10 (2.6)	0.759*
Subtotal	61 (33.9)	116 (54.7)	177 (45.2)	0.004
Total	180 (100)	212 (100)	392 (100)	

*The p -value was calculated using Fisher's exact test to compare the distribution of the bacterial isolates between the first six-year period (1998-2003) and the last six-year period (2004-2009).

Table 2. Sex characteristics of patients with identified bacterial isolates

Organisms	1998 to 2003 M:F (n)	2004 to 2009 M:F (n)	p-value* (χ^2 -test)	Odds ratio† (95% Confidence interval)
Gram-positive isolates				
<i>S. epidermidis</i>	32:22	24:20	0.639	1.179 (0.755-1.843)
<i>S. aureus</i>	29:11	14:10	0.243	1.811 (1.037-3.165)
<i>S. pneumoniae</i>	1:4	6:4	0.282‡	0.774 (0.275-2.176)
<i>S. mitis</i>	1:2	6:1	0.183‡	2.064 (0.526-8.098)
<i>E. faecalis</i>	4:3	1:2	1.000‡	0.885 (0.252-3.104)
<i>E. faecium</i>	2:2	2:2	1.000‡	0.885 (0.218-3.587)
Subtotal	72:47	55:41	0.634	1.277 (0.912-1.787)
Gram-negative isolates				
<i>P. aeruginosa</i>	9:10	12:10	0.647	0.929 (0.488-1.768)
<i>S. maltophilia</i>	3:0	8:4	0.516‡	2.433 (0.762-7.771)
<i>S. marcescens</i>	3:6	4:17	0.640‡	0.269 (0.113-0.642)
<i>E. cloacae</i>	5:3	12:12	0.691‡	1.003 (0.487-2.064)
<i>E. aerogenes</i>	0:1	3:4	1.000‡	0.708 (0.187-2.675)
<i>K. pneumoniae</i>	2:2	1:2	1.000‡	0.663 (0.147-3.003)
<i>A. baumannii</i>	4:0	1:2	0.143‡	2.221 (0.424-11.536)
Subtotal	34:27	51:65	0.136	0.817 (0.573-1.166)
Total	106:74	106:106	0.078	

S. epidermidis = *Staphylococcus epidermidis*; *S. aureus* = *Staphylococcus aureus*; *S. pneumoniae* = *Streptococcus pneumoniae*; *S. mitis* = *Streptococcus mitis*; *E. faecalis* = *Enterococcus faecalis*; *E. faecium* = *Enterococcus faecium*; *P. aeruginosa* = *Pseudomonas aeruginosa*; *S. maltophilia* = *Sternotrophomonas maltophilia*; *S. marcescens* = *Serratia marcescens*; *E. cloacae* = *Enterobacter cloacae*; *E. aerogenes* = *Enterobacter aerogenes*; *K. pneumoniae* = *Klebsiella pneumoniae*; *A. baumannii* = *Acinetobacter baumannii*.

*The p-value was calculated using the chi-square test to compare the distribution of bacterial isolates between the first six-year period (1998-2003) and the last six-year period (2004-2009); †The odds ratio for comparison of the bacterial isolates between the male and female groups was calculated using the two-by-two cross-table in 1998-2009; ‡The p-value was calculated using Fisher's exact test.

*marcescens*는 odds ratio가 0.269 (95% 신뢰구간, 0.113-0.642)로 여성에서 보다 많이 동정되는 특징을 보였다 (Table 2).

동정된 세균의 연령 특성

전체적으로 노년기(50.8%)와 중년기(21.4%)가 많은 분포를 차지하였다. 그람양성균은 전체와 동일하게 노년기(57.7%)와 중년기(24.7%)가 많이 차지하였으나, 그람음성균은 전체와 달리 노년기(42.4%)와 청장년기(31.6%)가 많이 차지하였다.

그람양·음성균 모두에서 각 동정된 세균별로 연령에 따른 분포 특성을 살펴 보았을 때, *S. marcescens*를 제외한 대부분의 균주는 전체 그람양·음성균의 연령 분포 특성과 상이한 것은 없었다. *S. marcescens*는 청장년기의 감염 비율이 70.0%로 높아 그람음성균 전체의 연령 분포 특성과 통계적으로 유의한 차이를 보였다($p<0.001$). 또 *P. aeruginosa*도 청장년기의 감염 비율이 26.8%로 높았지만 그람음성균 전체의 연령 분포 특성과는 통계적으로 유의한 차이가 없었다($p=0.192$).

청장년기 감염자 중 콘택트렌즈 사용자는 *S. marcescens* 동정 환자의 90.5% (19안/21안), *P. aeruginosa* 동정 환자

의 81.8% (9안/11안), *other Pseudomonas spp.* 동정 환자의 27.3% (6안/22안)를 차지하였다. 그리고, *S. pneumoniae* (73.3%)와 *Streptococcus mitis* (80.0%), *Enterococcus faecium* (87.5%), *S. maltophilia* (73.3%) 등은 노년기에서 많이 동정되었다(Table 3).

항생제 감수성

그람양성균에 대하여 linezolid (0.0%)와 cefotaxime (0.0%), vancomycin (0.5%), teicoplanin (2.9%), moxifloxacin (8.2%)은 낮은 항생제 내성을 보였으며, penicillin (79.8%)과 gentamicin (58.4%), oxacillin (53.2%), cefazolin (45.7%), erythromycin (42.3%)은 높은 항생제 내성을 보였다. 퀴놀론계 항생제는 전체적으로 30.6%의 항생제 내성을 보였으며, 세대별로 나누어 분석하였을 때 2세대 ciprofloxacin와 norfloxacin는 평균 40.0%, 3세대 levofloxacin은 30.6%, 4세대 moxifloxacin은 8.2%의 내성을 보여 통계적으로 유의한 차이가 확인되었다(Chi-square test, $p<0.001$). 그람양성균에서 검사된 항생제에 대하여 전·후반기를 비교하였을 때 통계적으로 유의한 항생제 감수성의 차이는 관찰되지 않았다. 퀴놀론계 항생제 전체에 대한 내성은 전반기 21.5%에서 후반기 34.1%로 증가하는

Table 3. Distribution of the bacterial keratitis isolates in different age groups

Organisms	Age (n1:n2*, %†)					p-value (Fisher's exact test)
	0-9	10-19	20-39	40-59	60-	
Gram-positive isolates						
<i>S. epidermidis</i>	1:3 (4.1)	2:0 (2.0)	5:5 (10.2)	12:17 (29.6)	34:19 (54.1)	0.685‡
<i>S. aureus</i>	1:0 (1.6)	4:1 (7.8)	2:5 (10.9)	11:7 (28.1)	22:11 (51.6)	0.732‡
<i>S. pneumoniae</i>	-	1:0 (6.7)	0:2 (13.3)	0:1 (6.7)	4:7 (73.3)	0.510‡
<i>S. mitis</i>	-	1:0 (10.0)	0:1 (10.0)	-	2:6 (80.0)	0.348‡
<i>E. faecalis</i>	1:0 (10.0)	-	0:1 (10.0)	2:1 (30.0)	4:1 (50.0)	0.676‡
<i>E. faecium</i>	-	-	1:0 (12.5)	-	3:4 (87.5)	0.447‡
Subtotal	3:3 (2.8)	8:2 (4.7)	8:14 (10.2)	27:26 (24.7)	73:51 (57.7)	
Gram-negative isolates						
<i>P. aeruginosa</i>	-	-	6:5 (26.8)	3:2 (12.2)	10:15 (61.0)	0.192§
<i>S. maltophilia</i>	-	-	0:1 (6.7)	1:2 (20.0)	2:9 (73.3)	0.136§
<i>S. marcescens</i>	-	0:5 (16.7)	7:14 (70.0)	-	2:2 (13.3)	<0.001§
<i>E. cloacae</i>	0:2 (6.2)	2:1 (9.4)	3:4 (21.9)	2:6 (25.0)	1:11 (37.5)	0.341§
<i>E. aerogenes</i>	-	-	1:0 (12.5)	0:2 (25.0)	0:5 (67.5)	0.691§
<i>K. pneumoniae</i>	-	-	2:1 (42.8)	1:1 (28.6)	1:1 (28.6)	0.825§
<i>A. baumannii</i>	0:1 (14.3)	-	0:1 (14.3)	2:1 (42.8)	2:0 (28.6)	0.124§
Subtotal	0:4 (2.3)	3:8 (6.2)	24:32 (31.6)	11:20 (17.5)	23:52 (42.4)	
Total	3:7 (2.6)	11:10 (5.3)	32:46 (19.9)	38:46 (21.4)	96:103 (50.8)	

*n1:n2, n1 = number of patients with identified bacterial isolates in the first six-year period (1998-2003); n2 = number of patients with identified bacterial isolates in the last six-year period (2004-2009); [†]The percentage was calculated for each bacterial isolate throughout the entire study period (1998-2009). The sum of the percentage with each age-specific subgroup for each bacterial isolate is 100.0%; [‡]The p-value was calculated using Fisher's exact test to compare the distribution of each Gram-positive isolates with the distribution of total Gram-positive isolates; [§]The p-value was calculated using Fisher's exact test to compare the distribution of each Gram-negative isolates with the distribution of total Gram-negative isolates.

Table 4. Antimicrobial resistance of overall Gram-positive bacterial keratitis isolates (1998-2009)

Gram-positive isolates	1998 to 2003		2004 to 2009		1998 to 2009		<i>p</i> -value (χ^2 -test)
	Tested isolates (n)	Resistance (%)	Tested isolates (n)	Resistance (%)	Tested isolates (n)	Resistance (%)	
Beta-lactams							
Penicillin	118	79.7	95	80.0	213	79.8	0.951
Oxacillin	100	51.0	73	56.2	173	53.2	0.501
Cefazolin	79	46.8	2	0.0	81	45.7	0.189*
Cefotaxime	7	0.0	17	0.0	24	0.0	1.000*
Cefepime	26	19.2	34	14.7	60	16.7	0.733
Aminoglycosides							
Gentamicin	94	64.9	72	50.0	166	58.4	0.054
Habekacin	11	0.0	25	0.0	36	0.0	1.000*
Quinolones							
Ciprofloxacin	18	33.3	70	44.1	88	42.0	0.464
Norfloxacin	15	33.3	32	37.5	47	36.2	0.782*
Levofloxacin	15	20.0	34	35.4	49	30.6	0.378
Moxifloxacin	15	0.0	34	11.8	49	8.2	0.298*
Subtotal	65	21.5	170	34.1	235	30.6	0.061
Glycopeptides							
Teicoplanin	118	4.2	92	1.1	210	2.9	0.174*
Vancomycin	116	0.9	94	0.0	210	0.5	0.367*
Others							
Erythromycin	29	41.4	94	42.6	123	42.3	0.157
Tetracycline	15	26.7	29	27.6	44	27.3	0.948*
Linezolid	18	0.0	76	0.0	94	0.0	1.000*
Synercid	10	0.0	34	5.9	44	4.5	0.432*

*The p-value was calculated using Fisher's exact test.

Table 5. Antimicrobial resistance of overall Gram-negative bacterial keratitis isolates (1998-2009)

Gram-negative isolates	1998 to 2003		2004 to 2009		1998 to 2009		<i>p</i> -value (χ^2 -test)
	Tested isolates (n)	Resistance (%)	Tested isolates (n)	Resistance (%)	Tested isolates (n)	Resistance (%)	
Beta-lactams							
Ampicillin	13	38.5	33	30.3	46	32.6	0.730
Ticarcillin	38	34.2	72	36.1	110	35.5	0.843
Cefazolin	3	100.0	35	97.1	38	97.4	0.921*
Cefoxitin	9	77.8	57	57.9	66	60.6	0.257*
Ceftazidime	60	20.0	108	13.9	168	16.1	0.381
Cefotaxime	25	48.0	103	38.8	128	40.6	0.403
Cefepime	40	15.0	108	7.4	148	9.5	0.615
Imipenem	61	6.6	107	7.5	168	7.1	0.824
Meropenem	23	8.7	105	6.7	128	7.0	0.164
Aztreonam	55	40.0	80	32.5	135	35.6	0.461
Aminoglycosides							
Amikacin	61	19.7	108	12.0	169	14.8	0.185
Gentamicin	39	25.6	103	13.6	142	16.9	0.130
Tobramycin	41	19.5	101	13.9	142	15.5	0.399
Netilmicin	6	16.7	25	28.0	31	25.8	0.569*
Isepamicin	5	20.0	22	31.8	27	29.6	0.601*
Quinolones							
Ciprofloxacin	40	15.0	108	9.3	148	10.8	0.318
Levofloxacin	5	20.0	28	7.0	33	9.1	0.400*
Subtotal	45	15.6	136	8.8	181	10.5	0.184
Others							
TMP/SMX	21	33.3	112	33.0	133	33.1	0.979
Colistin	5	0.0	25	8.0	30	6.7	0.690*

TMP/SMX = trimethoprim/sulfamethoxazole.

*The p-value was calculated using Fisher's exact test.

경향이 관찰되었지만 통계적 유의성은 나타나지 않았으며 ($p=0.061$, Chi-square test), 각 퀴놀론계 항생제 별로도 다소 내성이 증가하는 경향을 보였지만 통계적으로 유의한 경우는 없었다($p>0.05$) (Table 4).

그람음성균에 대하여 meropenem (7.0%)과 imipenem (7.1%), cefepime (9.5%), levofloxacin (9.1%), ciprofloxacin (10.8%)은 낮은 항생제 내성을 보였고, cefazolin (97.4%)과 cefoxitin (60.6%), cefotaxime (40.6%), carbenicillin (36.7%), ticarcillin (35.5%)은 비교적 높은 항생제 내성을 보였다. 퀴놀론계 항생제는 전·후반기를 통틀어 10.5%의 항생제 내성을 보였으며, 세대별로 나누어 분석하였을 때 2세대 ciprofloxacin은 10.8%, 3세대 levofloxacin은 9.1%의 내성을 보였으며 통계적으로 유의한 차이는 없었다($p=1.000$, Fisher's exact test) (Table 5).

그람양성 각 균주별로 전·후반기를 비교하였을 때 통계적으로 유의한 항생제 감수성의 변화는 관찰되지 않았다. *S. epidermidis*는 penicillin 내성균 및 MRSE의 비율이 각 92.7%와 61.4%로 높았으며, vancomycin과 moxifloxacin의 내성은 각 1.1%와 0.0%로 낮았다. *S. aureus*는 MRSA의 비율이 전반기 30.0%에서 후반기 54.2%로 증가하였으

나 통계적 유의성은 없었으며($p=0.055$), VRSA는 동정되지 않았다. *S. pneumoniae*는 cefotaxime과 cefepime, moxifloxacin에 내성이 0.0%였으나, erythromycin에 대한 내성은 40.0%였다(Table 6). *S. mitis*는 cefotaxime과 cefepime에 내성이 관찰되지 않았다. *E. faecalis*는 penicillin과 ampicillin에 29.3%와 18.1%의 내성을 보였고, tetracycline에는 88.9%의 높은 내성을 보였다. *E. faecium*은 penicillin과 ampicillin, erythromycin 및 퀴놀론계 항생제에 대하여 100.0% 내성을 보였으며, 연구기간 동안 VRE는 동정되지 않았다.

그람음성 각 균주별로 전·후반기를 비교하였을 때 통계적으로 유의한 항생제 감수성의 변화는 관찰되지 않았다. *P. aeruginosa*는 퀴놀론계 항생제인 levofloxacin (0.0%), ciprofloxacin (6.1%) 및 imipenem (2.4%)과 ceftazidime (10.0%), cefepime (5.7%) 등에도 내성이 낮았으며, 특히 colistin 내성균주는 동정되지 않았다. *S. marcescens*는 대부분의 항생제에 대하여 내성이 관찰되지 않았으나, carbenicillin에 대해서는 내성이 후반기에 14.4%가 관찰되었다. *E. cloacae*도 대부분의 항생제에 대하여 내성이 관찰되지 않았으나, aztreonam과 cefotaxime에 대하여 각 7.4%

Table 6. Antimicrobial resistance of Gram-positive bacterial keratitis isolates (1998-2009)

	<i>S. epidermidis</i> (n = 98) (%) [*]				<i>S. aureus</i> (n = 64) (%)				<i>S. pneumoniae</i> (n = 15) (%)			
	1998-2003	2004-2009	1998-2009	p-value [†]	1998-2003	2004-2009	1998-2009	p-value	1998-2003	2004-2009	1998-2009	p-value
Beta-lactams												
Penicillin	96.3	88.1	92.7	0.125	87.5	91.7	89.1	0.605	20.0	80.0	60.0	0.089 [‡]
Oxacillin	64.8	57.1	61.4	0.444	30.0	54.2	39.1	0.055	- [§]	-	-	-
Cefazolin	62.2	-	62.2	-	26.5	0.0	25.7	0.551 [‡]	-	-	-	-
Cefotaxime	-	-	-	-	-	-	-	-	0.0	0.0	0.0	1.000 [‡]
Cefepime	-	-	-	-	23.8	23.8	23.8	1.000	0.0	0.0	0.0	1.000 [‡]
Aminoglycoside												
Gentamicin	66.7	47.6	58.3	0.094	62.5	50.0	57.8	0.327	-	-	-	-
Habekacin	0.0	0.0	0.0	1.000	-	-	-	-	-	-	-	-
Quinolones												
Ciprofloxacin	30.0	43.9	41.2	0.423	37.5	34.8	35.5	0.171	-	-	-	-
Norfloxacin	40.0	37.5	38.1	0.237 [‡]	30.0	30.0	30.0	1.000 [‡]	-	0.0	0.0	-
Levofloxacin	20.0	50.0	42.9	0.375 [‡]	10.0	10.0	10.0	1.000 [‡]	-	-	-	-
Moxifloxacin	0.0	0.0	0.0	1.000 [‡]	0.0	18.2	9.1	1.000 [‡]	-	0.0	0.0	-
Subtotal	24.0	35.9	33.3	0.161	17.9	25.9	22.6	0.364	-	0.0	0.0	-
Glycopeptides												
Teicoplanin	3.7	0.0	2.1	0.213 [‡]	7.5	0.0	4.7	0.169	0.0	0.0	0.0	1.000 [‡]
Vancomycin	1.9	0.0	1.1	0.372 [‡]	0.0	0.0	0.0	1.000 [‡]	0.0	0.0	0.0	1.000 [‡]
Others												
Erythromycin	33.3	34.1	34.0	0.130	66.7	45.8	50.0	0.361	40.0	40.0	40.0	1.000 [‡]
Linezolid	0.0	0.0	0.0	1.000 [‡]	0.0	0.0	0.0	1.000 [‡]	-	0.0	0.0	-
Synercid	0.0	0.0	0.0	1.000 [‡]	0.0	0.0	0.0	1.000 [‡]	-	0.0	0.0	-
Tetracycline	25.0	25.0	25.0	1.000 [‡]	27.3	27.3	27.3	1.000 [‡]	-	50.0	50.0	-

^{*}Percentage of antibiotic resistance; [†]p-value was calculated using chi-square test; [‡]p-value was calculated using Fisher's exact test; [§]None-tested.

와 3.7%의 내성이 관찰되었다. *S. maltophilia*는 다약제 내성을 보였으나, trimethoprim-sulfamethoxazole에 대하여는 내성이 관찰되지 않았다(Table 7). *A. baumannii*에서 imipenem 내성균주는 발견되지 않았다. *K. pneumoniae*에서 ceftazidime의 항생제 내성은 전반기 25.0%에서 후반기 33.3%로 증가하였으나 통계적으로 유의하지는 않았다.

고 찰

본 연구의 세균 배양양성률은 37.0%였는데, 국내 Kim et al¹의 38.8%와 비슷하였으며, 중국의 14.1%¹⁸와 22.1%²⁸보다는 높았고, 남부플로리다의 50.0%¹³와 프랑스의 68.2%²⁹에 비해서 낮은 배양양성률을 보였다. 선진국의 연구에 비해 다소 낮은 세균 배양양성률을 보였는데, 이는 3차 기관인 본원으로 의뢰되기 전 항생제 사용에 상당 기간 노출되었기 때문인 것으로 생각된다. Park and Lee²의 연구에 따르면 미생물검사 시행 전 항생 점안제가 사용된 채로 내원하는 경우가 86.0%에 이르렀으며 그중 퀴놀론계 항생제가 56%를 차지한다고 하여, 낮은 세균 배양양성률은 광범위 항생 점안제가 많이 사용되고 있는 우리나라 일차 진료의

특성을 반영하는 것으로 생각된다.

전체 동정된 균 중 그람양성균의 비율은 Table 8에서 보는 바와 같이 본 연구에서는 54.8%로 나타났으며, 충남지역 연구³⁰의 58.5%와 런던 연구³¹의 54.7%와 비슷한 결과를 보였고, 대만 연구³²의 34.7%와 국내 다기관 연구⁷의 35.6%에 비해 높은 소견을 보였으며 전북지역 연구²²의 79.9%와 일본 연구¹⁹의 81.0%에 비해서 낮은 소견을 보였다. 이는 본 연구에서 청장년기에 그람음성균이 많이 포함된 분포 특성이 반영된 결과로 여겨진다.

본 연구에서 가장 흔히 동정된 그람양·음성균은 *S. epidermidis* (98예, 25.0%)와 *P. aeruginosa* (41예, 10.5%)로 나타나 *S. epidermidis* (8.8-39.0%),^{4,7,17,19,29} *P. aeruginosa* (5.3-25.7%)^{2,13,22,29}가 가장 흔한 그람 양·음성균이라는 다른 연구들의 결과와 일치하였다. 한편, 일부 연구에서는 본 연구와 달리 *S. epidermidis* 양성률이 2.9%로 낮게 보고된 경우도 있었으며,³² *P. aeruginosa* 양성률이 38.5-46.7%로 높게 보고된 경우도 있었다.^{7,32} 이와 같은 세균학적 차이는 지역과 기후의 차이가 반영되어 나타난 결과로 생각된다.

전·후반기를 비교하였을 때, 그람음성균의 비율이

Table 7. Antimicrobial resistance of Gram-negative bacterial keratitis isolates (1998-2009)

	<i>P. aeruginosa</i> (n = 41) (%) [*]				<i>S. marcescens</i> (n = 30) (%)				<i>E. cloacae</i> (n = 32) (%)				<i>S. maltophilia</i> (n = 15) (%)			
	1998-2003	2004-2009	1998-2009	p-value [†]	1998-2003	2004-2009	1998-2009	p-value	1998-2003	2004-2009	1998-2009	p-value	1998-2003	2004-2009	1998-2009	p-value
Beta-lactams																
Ampicillin	- [§]	-	-	-	-	-	-	-	0.0	0.0	0.0	1.000 [‡]	-	-	-	-
Ticarcillin	10.5	18.2	14.6	0.489	-	0.0	0.0	-	0.0	0.0	0.0	1.000 [‡]	100.0	100.0	100.0	1.000 [‡]
Ceftazidime	5.3	14.3	10.0	0.342	22.2	0.0	6.7	0.083 [‡]	0.0	0.0	0.0	1.000 [‡]	100.0	100.0	100.0	1.000 [‡]
Cefotaxime	-	-	-	-	0.0	4.5	4.1	0.752	25.0	0.0	3.7	0.148 [‡]	100.0	100.0	100.0	1.000 [‡]
Cefepime	7.7	4.5	5.7	0.698	0.0	0.0	0.0	1.000 [‡]	0.0	0.0	0.0	1.000 [‡]	100.0	100.0	100.0	1.000 [‡]
Imipenem	0.0	4.5	2.4	0.347	11.1	0.0	3.3	0.300 [‡]	0.0	0.0	0.0	1.000 [‡]	100.0	100.0	100.0	1.000 [‡]
Meropenem	0.0	4.5	3.7	0.627 [‡]	0.0	0.0	0.0	1.000 [‡]	0.0	0.0	0.0	1.000 [‡]	100.0	100.0	100.0	1.000 [‡]
Aztreonam	21.1	33.3	26.5	0.420	0.0	0.0	0.0	1.000 [‡]	20.0	4.5	7.4	0.342 [‡]	100.0	100.0	100.0	1.000 [‡]
Aminoglycosides																
Amikacin	10.5	13.6	12.2	0.762	0.0	0.0	0.0	1.000 [‡]	0.0	0.0	0.0	1.000 [‡]	66.6	100	85.7	0.248 [‡]
Gentamicin	16.7	13.6	15.0	0.789	0.0	0.0	0.0	1.000 [‡]	0.0	0.0	0.0	1.000 [‡]	66.6	100	83.3	0.317 [‡]
Tobramycin	20.0	13.6	14.8	0.718 [‡]	22.2	5.0	10.3	0.159 [‡]	0.0	0.0	0.0	1.000 [‡]	50.0	75.0	66.7	1.000 [‡]
Netilmicin	33.3	12.5	18.2	0.425 [‡]	-	0.0	0.0	-	-	-	-	-	100.0	100.0	100.0	1.000 [‡]
Isepamicin	33.3	16.7	22.2	0.571 [‡]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100.0	100.0	-
Quinolones																
Ciprofloxacin	0.0	9.1	6.1	0.302 [‡]	0.0	0.0	0.0	1.000 [‡]	0.0	0.0	0.0	1.000 [‡]	66.6	50	57.1	0.683
Levofloxacin	0.0	0.0	0.0	1.000 [‡]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.0	0.0	-
Subtotal	0.0	6.9	4.7	1.000 [‡]	0.0	0.0	0.0	1.000 [‡]	0.0	0.0	0.0	1.000 [‡]	66.6	33.3	44.4	1.000 [‡]
Others																
TMP/SMX	100.0	100.0	100.0	1.000 [‡]	0.0	4.8	4.4	0.913 [‡]	0.0	0.0	0.0	1.000 [‡]	0.0	0.0	0.0	1.000 [‡]
Colistin	0.0	0.0	0.0	1.000 [‡]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

TMP/SMX = trimethoprim/sulfamethoxazole.

^{*}Percentage of antibiotic resistance; [†]p-value was calculated using chi-square test; [‡]p-value was calculated using Fisher's exact test;[§]None-tested.**Table 8.** Comparison of bacterial isolates with the results of other studies

	Tuft et al. ³¹	Toshida et al. ¹⁹	Fong et al. ³²	Hahn et al. ⁷	Kim et al. ²²	Sun et al. ³⁰	This study
Nation	England	Japan	Taiwan	Korea	Korea	Korea	Korea
Date	1984-1999	1999-2003	1994-2005	1995-1998	2000-2007	2006-2008	1998-2009
No of bacterial isolates	1312	95	272	314	126	41	392
Gram-positive (%)	54.7	81.0	34.7	35.6	79.9	58.5	54.8
Gram-negative (%)	45.3	19.0	65.3	64.4	20.1	41.5	45.2

33.9%에서 54.7%로 통계적으로 유의한 증가를 보였는데, 이는 중국에서 4년간 1985안을 대상으로 한 Zhang et al¹⁸의 연구에서 그람음성균의 비율이 32.38% (2001-2002년)에서 40.72% (2003-2004년)로 증가하였다고 보고한 결과와 같은 경향을 보인 것으로 판단되었다. 그러나 미국 남부플로리다에서 1990년부터 1998년까지 2920안을 대상으로 시행한 Alexandrakis et al¹³의 연구에서는 그람양성균과 음성균의 비율에는 큰 변화가 없었다고 보고하였다. 본 연구에서 전·후반기의 그람양성균과 음성균 비율의 차이가 발생한 이유는 *Staphylococcus spp.*의 감소와 *Enterobacter spp.*와 *S. marcescens*의 증가에 기인하는 것으로 생각된다.

본 연구에서 밝혀진 그람양성균 *Staphylococcus spp.*의 감소에 대하여 다른 연구들과 비교하여 살펴보았다. 우선

본 연구에서 그람양성균에서 가장 많은 비율을 차지했던 *S. epidermidis*는 전반기 30.0%에서 후반기 20.8%로 많은 감소를 보였는데($p=0.016$), 이와 같은 경향은 중국의 Zhang et al¹⁸의 연구(2001-2002년 15.83%에서 2003-2004년 12.14%로 감소)와 미국의 Yeh et al¹⁷의 연구(1997-1998년 41%에서 2003-2004년 35%로 감소)에서도 확인되었다. 그리고 *S. aureus*도 본 연구에서 전반기 22.2%에서 후반기 11.3%로 감소하였는데($p=0.004$), 이와 같은 경향은 Kim et al²²의 호남지역 연구(2000-2003년 9.8%에서 2004-2007년 4%로 감소)와 미국의 Yeh et al¹⁷의 연구(1997-1998년 15%에서 2003-2004년 12%로 감소)에서도 확인되었다. 반면, 남부플로리다의 Alexandrakis et al¹³의 연구에서는 *S. aureus*의 비율이 1990년 29%에서 1998년 41%로 증가하였다고 보고한 바도 있다. 이와 같은

차이는 역학적으로 국가나 지역에 따른 사회경제적 차이와 기후적 차이가 반영된 결과로 생각된다.^{4,16,19,31}

본 연구에서 밝혀진 그람음성균 *Enterobacter spp.*와 *S. marcescens*의 증가에 대하여 다른 연구들과 비교하여 살펴보았다. 본 연구에서 *E. cloacae*는 전반기 4.4%에서 후반기 11.3%로 많은 증가를 보였는데($p=0.013$), 이는 이전의 국내 연구에서 보고된 1.8-3.3%에 비해 다소 높은 경향을 보였다.^{2,22} 최근 *Enterobacter spp.*의 감염 빈도가 증가하는 것은 농촌인구의 고령화에 따른 면역력 저하와 전신 질환의 유병률 증가와 관련이 있을 것으로 생각된다. 또한 *Enterobacter spp.*의 Extended spectrum beta-lactamase (ESBL) 획득 균주의 증가에 따른 항생제내성의 증가도 고려되어야 할 것으로 생각된다.³³ 그리고 *S. marcescens*의 경우에는 본 연구에서 전반기 5.0%에서 후반기 9.9%로 증가하였는데($p=0.049$), 이와 같은 경향은 남부 플로리다의 Alexandrakis et al¹³의 연구(1990년 3.6%에서 1998년 10.2%로 증가)와 국내의 Kim et al²²의 호남지역 연구(2000-2003년 2.2%에서 2004-2008년 4%로 증가)에서도 확인되었다. *S. marcescens*의 유병률이 증가한 것은 근시의 유병률 증가에 기인한 콘택트렌즈 사용자의 증가와 관련이 있는 것으로 생각된다.

전체 동정된 392 균주 중 남자가 212예(54.1%)로 여자의 180예(45.9%)보다 많았다. 남녀성비와 관련하여 남자의 비율이 국내의 Kim et al²²의 호남지역 연구 52.3%와 프랑스의 연구²⁹ 52.2%, 스위스의 연구⁴ 50.6%와 비슷한 결과를 보였다. 원인 세균이 동정된 환자의 평균 연령은 53.9 ± 21.6 세로 고령이었으며, 스위스 연구⁴의 44.3 ± 20.7 세, 프랑스 연구²⁹의 39세에 비해 다소 높았지만, 국내 Kim et al²²의 연구 59.0 ± 18.2 세와 비슷한 결과를 보였다.

세균별로 성별분포를 살펴보았을 때, *S. marcescens*는 남자보다 여자에서 높은 빈도의 발생률이 관찰되었는데(odds ratio=0.269), 이는 *S. marcescens* 각막염이 여자에서 호발한다는 국내의 연구^{7,34}와 네덜란드의 연구³⁵와 일치하였다. 본 연구에서 *S. marcescens*가 동정된 환자의 90.0%에서 콘택트렌즈를 사용하였으며, 이는 *S. marcescens* 감염자의 90%가 콘택트렌즈 사용자였다고 보고한 Ahn et al³⁴의 보고와 일치하였다. 콘택트렌즈로 인한 흔한 감염균이 *S. marcescens*와 *P. aeruginosa*라는 보고³⁵를 감안하여 살펴보았을 때, 본 연구에서는 청장년기에서 *S. marcescens*가 동정된 21명 중 19명(90.5%)에서, *P. aeruginosa*가 동정된 11명 중 9명(81.8%)에서 콘택트렌즈 사용이 관찰되어 콘택트렌즈는 청장년기 세균각막염의 주요한 병인으로 확인되었다. 따라서 임상적으론 젊은 여성 각막염에서 콘택트렌즈 사용의 병력이 있는 경우 *S. marcescens* 감염

의 가능성을 우선적으로 고려하여 치료 방침을 정하여야 할 것으로 생각된다.

연령에 따른 동정된 세균의 분포를 살펴보았을 때, 노년기가 199예(50.8%)로 가장 많은 분포를 보였다. 그람양성균은 노년기와 중년기에 가장 많이 동정되어 고령 인구에서 동반된 전신 질환과 면역력 저하를 반영한다고 생각되었으며, 그람음성균은 노년기와 청장년기에 많이 동정되어 청장년기 여성의 콘택트렌즈 사용 빈도 증가를 반영한다고 생각되었다. 유년기(0-9세)에 *S. epidermidis*와 *S. aureus*와 같은 피부상재균 및 *E. cloacae*와 같은 정상장내세균이 많이 관찰되었는데, 이는 정상 각막의 보호장벽이 파괴되거나 항문-구강 감염과 유사하게 위생상 문제와 관련 있는 것으로 생각된다. 청장년기(20-39세)에는 *S. marcescens*와 *P. aeruginosa*가 많이 동정되었으며, 특히 *S. marcescens*는 전체 연령 *S. marcescens* 감염의 70.0%를 차지하였다. 국내의 다기관 연구³⁴에서 *Serratia spp.*의 감염은 20대가 45%를 차지한다고 하였으며, 본 연구에서도 20대가 40.0%를 차지하여 비슷한 결과를 보였다. 중년기(40-59세)와 노년기(60세 이상)에는 대부분의 원인균이 다른 연령대에 비해서 상대적으로 많이 동정되었다. 특히 *S. maltophilia*의 노년기 감염 비율은 73.3%로 높았는데, 이는 *S. maltophilia*와 관련한 연구에서 60세 이상의 감염 비율이 80%였다는 국내의 You et al³⁶의 보고와 일치하였다.

각막염을 일으키는 균주와 항생제내성은 시기와 지역에 따라 다양한 차이가 있다.⁴ 따라서 각막염을 치료할 때 좋은 항생제를 선택하기 위해서는 주기적인 항생제내성에 대한 정보가 필요하다.³² Jensen and Felix³⁷는 항생제내성 검사를 매 2-3년마다 주기적으로 시행해야 한다고 하였으며, 미생물 배양검사가 없는 상태에서는 주기적 항생제 내성결과를 기초로 일차적 항생제 선택이 이루어져야 한다고 하였다.

점안용 퀴놀론계 항생제는 1990년대에 도입된 이후 안과의 감염성 질환 치료 및 수술 전 예방적 처치를 위해 널리 사용되고 있으나, 최근 퀴놀론계 항생제내성 균주가 증가하고 있는 것은 주목할 점이다.¹³ 본 연구에서 퀴놀론계 항생제의 내성은 전체 균주에서 21.9%, 그람양성균에서 30.6%, 그람음성균에서 10.5%로 나타났다. Ciprofloxacin에 대한 전체 균주의 항생제내성을 살펴본 Bower et al³⁸의 보고 17.7%에 비해서 다소 높았지만, 그람 양·음성으로 구분하여 살펴보았을 때에는 Kunimoto et al¹⁴이 보고한 ciprofloxacin에 대한 내성(그람양성균에서 32.5%, 그람음성균에서 13.3%)과 유사한 결과를 보였다. 퀴놀론계 항생제의 내성을 전·후반기로 나누어 비교하여 보았을 때, 그람양성균에 대하여 21.5%에서 34.1%로 증가하였고 그람음성

균에 대하여 15.6%에서 8.8%로 감소하였으며 통계적 유의성은 보이지 않았다. 그람음성균에 대한 본 연구의 결과는 대만의 Fong et al³²의 보고와 국내 Kim et al²²의 보고에서 그람음성균에 대한 ciprofloxacin의 항생제내성은 통계적으로 유의한 변화가 없었다는 결과와 일치하였다. 비록 통계적 유의성은 관찰되지 않았지만, 본 연구에서 그람양성균에 대한 퀴놀론계 항생제의 내성이 증가하는 경향을 보였는데, ciprofloxacin은 전반기 33.3%에서 후반기 44.1%로, norfloxacin은 33.3%에서 37.5%, levofloxacin은 20.0%에서 35.4%로 내성이 증가하였다. 특히 moxifloxacin은 전반기에 내성균이 관찰되지 않았지만, 후반기 11.8%에서 내성균이 관찰되어 주의가 필요할 것으로 생각되었다. 그럼에도 불구하고, 전·후반기 전체적으로 4세대인 moxifloxacin (8.2%)은 그람양성균에서 2·3세대인 ciprofloxacin (42.0%), norfloxacin (36.2%), levofloxacin (30.6%)보다 낮은 내성의 발현과 효과적인 항균력을 보였다. 이는 moxifloxacin의 경우 전방 및 유리체내에 높은 농도로 침투를 하는 뛰어난 조직 투과력과, topoisomerase IV의 변이까지 포함하는 내성 획득의 가능성이 낮다는 점 등으로 설명된다.³⁹⁻⁴¹ 이러한 맥락에서 4세대 퀴놀론계 항생제의 선택은 세균각막염의 치료에서 효과적으로 생각되지만, 내성균주의 발현을 줄이기 위해서는 임상적으로 적절한 적응증에서의 사용과 충분한 약제 농도의 유지에 대해 유념하여야 할 것으로 생각된다.

각 균주별로 보았을 때, Alexandrakis et al¹³은 퀴놀론계 항생제에 대한 *S. aureus*의 항생제내성이 1990년 11%에서 1998년 28%로 증가하였다고 보고하였는데, 본 연구에서도 이와 유사하게 *S. epidermidis*의 퀴놀론계 항생제내성은 전반기 24.0%에서 후반기 35.9%로 증가하였고($p=0.161$), *S. aureus*의 내성도 전반기 17.9%에서 후반기 25.9%로 증가하였다($p=0.364$). 또 Garg et al¹⁵은 *P. aeruginosa*의 ciprofloxacin에 대한 항생제내성이 그 이전에 비해 1998년에 20% 이상 증가하였다고 하였고, Smitha et al⁴²은 *Pseudomonas spp.*의 항생제내성이 1995년 10%에서 2003년 17%로 증가하였다고 하였다. 본 연구에서도 *P. aeruginosa*에 대한 ciprofloxacin의 항생제내성은 전반기 0.0%에서 후반기 9.1%로 증가하였다($p=0.301$). 이에 대한 설명으로 최근 세균에서 세포 단백질의 소실로 인한 세포 투과성의 변화, DNA gyrase의 변형 등에 의한 퀴놀론계 항생제에 대한 내성 획득이 보고되어 있으므로,^{10,12,13,15,39} 임상에서는 세균각막염에서 항생제의 선택 시 퀴놀론계 항생제의 내성 증가에 주의를 기울여야 할 것으로 생각된다.

Penicillin계 항생제의 내성을 살펴보면, 그람양성균에 대해서 penicillin의 내성이 79.8%, oxacillin의 내성이 53.2%

로 높아 일차 약제로 사용하기 어려운 것을 알 수 있다. 특히 oxacillin에 대한 *S. aureus*의 내성이 전반기 30.0%에서 후반기 54.2%로 증가하는 양상을 보였는데($p=0.055$), Fong et al³²도 Oxacillin-resistant *Staphylococcus spp.*의 비율이 1994-1998년 11.1%에서 2000-2005년 50.0%로 증가하였다고 보고하였다($p=0.085$). 이는 지역 사회 내 Methicillin-resistant *Staphylococci*의 유병률이 높아지는 것을 반영하고 있다고 생각되며, 이러한 내성의 발현은 Methicillin resistance determinant (Mec) gene, Plasmid-borne multidrug efflux gene (qacB), beta-lactamase 과생산 및 Fem A gene 등에 의해 설명되고 있다.⁴³ 또 *Enterococcus spp.*의 경우 *E. faecalis*와 *E. faecium*의 항생제내성이 다르게 나타났는데, 본 연구에서 *E. faecalis*는 penicillin에 29.3%, ampicillin에 18.1%의 내성을 보였지만, *E. faecium*은 각 100.0%, 100.0%의 내성을 실험실적으로 나타내었다. 이는 *E. faecium*에서 penicillin binding protein의 변형과 beta-lactamase의 생산이 많다는 연구 결과에서 그 설명을 찾을 수 있다.⁴⁴ 그람음성균에서도 penicillin계 약물에 대한 내성은 ampicillin 32.6%, ticarcillin 35.5%로 비교적 높아 미생물 동정결과 없이 일차 약제로 선택은 어려움이 있다고 생각된다. 그람음성균 각 균주별로 살펴 보면 *P. aeruginosa*의 경우 piperacillin, ticarcillin과 같은 antipseudomonal penicillin 항생제내성이 14.3%, 14.6%로 낮아 여전히 효과적인 항생제로 생각된다. Ampicillin (0.0%)과 carbenicillin (0.0%)은 *E. cloacae*에, piperacillin (0.0%), ticarcillin (0.0%), carbenicillin (13.3%)은 *S. marcescens*에 효과적인 항생제임을 확인할 수 있었다.

Aminoglycoside계 항생제는 그람음성균에 효과적인 항생제로 알려져 있다. 본 연구에서 그람양성균에 대한 gentamicin의 항생제내성은 58.4%로 높게 보고되었는데, 이는 tobramycin의 항생제내성이 *Staphylococcus spp.*에서 39.0%, *Streptococcus spp.*에서 74.1%에 달했다는 Zhang et al¹⁸의 보고와 일치한다. 본 연구에서 그람음성균에서 항생제내성은 amikacin 14.8%, tobramycin 15.5%, gentamicin 16.9%로 비교적 내성이 낮게 나타났으며, Fong et al³²의 gentamicin 18.6%, amikacin 12.3%와 유사한 결과를 보였다. 하지만 일부 보고에서는 그람음성균에 대한 tobramycin의 내성이 29.4%까지 높게 보고되고 있으며¹⁸ 각막에 대한 독성작용이 알려져 있어, 그람음성간균이 동정된 경우 제한적으로 사용하는 것이 좋을 것으로 생각된다.

Cephalosporin계 항생제 중 cefazolin은 그람양성균에서 45.7%의 내성을, cefoxitin은 그람음성균에서 60.6%의 높은 항생제내성을 보여, 낮은 세대의 cephalosporin은 일차

치료 약제로 바람직하지 않다고 생각된다. 그람음성균에서 3세대 cephalosporin인 ceftazidime (16.1%)과 4세대인 cefepime (9.5%)이 비교적 낮은 항생제내성을 보였지만, 약제사용에 따른 항생제내성의 발현을 고려하여 임상적으로 주의 깊은 사용이 필요할 것으로 생각된다.

Glycopeptide 계통 약물인 vancomycin과 teicoplanin은 그람양성균에 대한 항생제내성이 0.5%, 2.9%로 거의 나타나지 않았다. 연구기간 동안 vancomycin에 내성이 있는 *S. epidermidis*는 1예 발견되었고, 최근 대두되고 있는 Vancomycin-Resistant *Enterococcus* (VRE)는 발견되지 않았다. 그리고 VRE에 사용되는 oxazolidinone계통의 약물인 linezolid는 항생제내성이 0.0%를 보였고, MRSA에 사용되고 있는 habekacin도 항생제내성이 0.0%로 낮은 항생제내성을 보였다.

Monobactam 계통 약물인 imipenem, meropenem은 그람음성균에서 항생제내성이 7.1%, 7.0%로 낮은 항생제내성을 보였다. 하지만 이러한 약제는 고가의 약제비와 임상적 사용에서 감염내과 승인 과정이 필요한 이유로 일차약제로 사용하기에는 어려움이 있다.

본 연구가 임상적으로 유용한 의미를 제공하고 있음에도 불구하고 몇 가지 제한점을 가지고 있다고 생각한다. 첫째, NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards)²⁶에는 국소 점안 항균제에 대한 규정이 존재하지 않아 검사실에서는 혈청의 농도를 사용하게 되는데, 이는 점안액으로 사용하는 농도보다 매우 낮다는 점이다.³² 실제 임상에서는 항균제의 잦은 사용과 강화된 항생제점안액 (fortified antibiotics eyedrop)의 사용으로 전신적 항생제 사용보다 훨씬 높은 항균제 농도를 유지하게 되므로 검사실의 결과와 임상적 치료 측면에서는 일치하지 않을 수 있다는 점이다.⁴⁵ 둘째, 일반적으로 4세대 퀴놀론계 항생제가 더 높은 항균력을 가지고 있는 것으로 알려져 있으나, 본 연구에서는 상용화된 미생물자동분석기에서 사용되는 항생제 카드에 국한되어 연구가 진행되는 관계로 그람음성균에 대한 충분한 4세대 퀴놀론계 항생제 감수성 검사가 시행되지 않은 아쉬운 점을 지니고 있다. 셋째, 세균 배양양성률이 외국의 연구에 비해 다소 낮게 나타났는데, 배양양성률이 더 높았을 때의 항생제내성을 반영하지는 못하고 있다는 점을 들 수 있다. 넷째, 본 연구의 디자인 특성상 입원 환자를 대상으로 연구를 시행하였으므로, 외래 환자를 포함한 연구에 비해 보다 심한 감염에 국한되는 선택편견을 배제하기 어렵다는 점 등이다. 따라서 추후 외래 환자에서도 표준진료지침을 통한 충실한 자료를 확보하고, 보다 새로운 항균제에 대한 내성 검사를 시행하여야 할 것으로 생각된다.

결론적으로, 세균각막염은 지역적, 환경적 영향을 많이 받는 질병이므로 여러 지역에서의 다기관 연구가 필요할 것으로 생각된다. 본 연구에서는 *S. epidermidis*와 *P. aeruginosa*가 연구 기간 중 가장 흔한 그람양·음성균주로 확인되었으며, 후반기에 그람양성균은 감소하고 그람음성균은 증가하는 경향을 나타내었고 그에 따른 항생제내성의 변화를 관찰할 수 있었다. 본 연구의 결과는 대구 경북 지역의 세균각막염에 대한 미생물학적 특징과 항생제내성을 이해하는 데 중요한 기여를 할 것으로 생각된다. 특히 단일기관에서 시행된 국내의 세균각막염 연구 중 가장 많은 군주수와 항생제내성 결과를 포함하고 있어 이 질환의 치료에 있어서 점안 항생제의 선택에 도움을 줄 수 있을 것으로 기대되며, 향후 다른 연구들에서 비교할 수 있는 기초 자료를 제시하는 가치를 지닌다고 생각된다.

참고문헌

- 1) Kim YS, Chung WS, Lee SB. The causative organisms and therapy of corneal ulcers. J Korean Ophthalmol Soc 1994;35:1171-7.
- 2) Park JH, Lee SB. Analysis on inpatients with infectious keratitis: causative organisms, clinical aspects and risk factors. J Korean Ophthalmol Soc 2009;50:1152-66.
- 3) Levey SB, Katz HR, Abrams DA, et al. The role of cultures in the management of ulcerative keratitis. Cornea 1997;16:383-6.
- 4) Schaefer F, Bruttin O, Zografos L, Guex-Crosier Y. Bacterial keratitis: a prospective clinical and microbiological study. Br J Ophthalmol 2001;85:842-7.
- 5) Armstrong RA. The microbiology of the eye. Ophthalmic Physiol Opt 2000;20:429-41.
- 6) Leck AK, Thomas PA, Hagan M, et al. Aetiology of suppurative corneal ulcers in Ghana and south India, and epidemiology of fungal keratitis. Br J Ophthalmol 2002;86:1211-5.
- 7) Hahn YH, Lee SJ, Hahn TW, et al. Antibiotic susceptibilities of ocular isolates from patients with bacterial keratitis: a multi-center study. J Korean Ophthalmol Soc 1999;40:2401-10.
- 8) Jones DB. Decision-making in the management of microbial keratitis. Ophthalmology 1981;88:814-20.
- 9) Baum JL. Initial therapy of suspected microbial corneal ulcers. I. Broad antibiotic therapy based on prevalence of organisms. Surv Ophthalmol 1979;24:97-105.
- 10) Humphreys H, Mulvihill E. Ciprofloxacin-resistant *Staphylococcus aureus*. Lancet 1985;2:383.
- 11) George RC, Ball LC, Norbury PB. Susceptibility to ciprofloxacin of nosocomial gram-negative bacteria and staphylococci isolated in the UK. J Antimicrob Chemother 1990;26:145-56.
- 12) Raviglione MC, Boyle JF, Mariuz P, et al. Ciprofloxacin-resistant methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in an acute-care hospital. Antimicrob Agents Chemother 1990;34:2050-4.
- 13) Alexandrakis G, Alfonso EC, Miller D. Shifting trends in bacterial keratitis in south Florida and emerging resistance to fluoroquinolones. Ophthalmology 2000;107:1497-502.
- 14) Kunitomo DY, Sharma S, Garg P, Rao GN. In vitro susceptibility of bacterial keratitis pathogens to ciprofloxacin. Emerging resistance.

- Ophthalmology 1999;106:80-5.
- 15) Garg P, Sharma S, Rao GN. Ciprofloxacin-resistant *Pseudomonas* keratitis. *Ophthalmology* 1999;106:1319-23.
- 16) Srinivasan M, Gonzales CA, George C, et al. Epidemiology and aetiological diagnosis of corneal ulceration in Madurai, south India. *Br J Ophthalmol* 1997;81:965-71.
- 17) Yeh DL, Stinnett SS, Afshari NA. Analysis of bacterial cultures in infectious keratitis, 1997 to 2004. *Am J Ophthalmol* 2006;142:1066-8.
- 18) Zhang C, Liang Y, Deng S, et al. Distribution of bacterial keratitis and emerging resistance to antibiotics in China from 2001 to 2004. *Clin Ophthalmol* 2008;2:575-9.
- 19) Toshida H, Kogure N, Inoue N, Murakami A. Trends in microbial keratitis in Japan. *Eye Contact Lens* 2007;33:70-3.
- 20) Liesegang TJ, Forster RK. Spectrum of microbial keratitis in South Florida. *Am J Ophthalmol* 1980;90:38-47.
- 21) Ahn M, Jung YT, Han HJ. A clinical study on infectious corneal ulcer. *J Korean Ophthalmol Soc* 1996;37:1538-43.
- 22) Kim WJ, Kweon EY, Lee DW, et al. Prognostic factor and antibiotic susceptibility in bacterial keratitis: results of an eight-year period. *J Korean Ophthalmol Soc* 2009;50:1495-504.
- 23) Lee WC, Lee SY. National health screening program of Korea. *J Korean Med Assoc* 2010;53:363-70.
- 24) Kirkendall WM, Hammond JJ. Hypertension in the elderly. *Arch Intern Med* 1980;140:1155-61.
- 25) Biemer JJ. Antimicrobial susceptibility testing by the Kirby-Bauer disc diffusion method. *Ann Clin Lab Sci* 1973;3:135-40.
- 26) Jorgensen JH, Hindler JF. New consensus guidelines from the Clinical and Laboratory Standards Institute for antimicrobial susceptibility testing of infrequently isolated or fastidious bacteria. *Clin Infect Dis* 2007;44:280-6.
- 27) Shin SY, Koo SH, Kwon KC, et al. Evaluation of the Vitek 2 Korean antimicrobial susceptibility testing cards AST N056 and AST N055. *Korean J Clin Microbiol* 2008;11:23-8.
- 28) Sun X, Deng S, Li R, et al. Distribution and shifting trends of bacterial keratitis in north China (1989-98). *Br J Ophthalmol* 2004;88:165-6.
- 29) Bourcier T, Thomas F, Borderie V, et al. Bacterial keratitis: predisposing factors, clinical and microbiological review of 300 cases. *Br J Ophthalmol* 2003;87:834-8.
- 30) Sun HJ, Lee JY, Kim SY, Jung MS. Clinical features of infectious keratitis in west coast area of Chungcheongnam-do, Korea. *J Korean Ophthalmol Soc* 2010;51:658-63.
- 31) Tuft SJ, Matheson M. In vitro antibiotic resistance in bacterial keratitis in London. *Br J Ophthalmol* 2000;84:687-91.
- 32) Fong CF, Hu FR, Tseng CH, et al. Antibiotic susceptibility of bacterial isolates from bacterial keratitis cases in a university hospital in Taiwan. *Am J Ophthalmol* 2007;144:682-9.
- 33) Potron A, Poirel L, Bernabeu S, et al. Nosocomial spread of ESBL-positive *Enterobacter cloacae* co-expressing plasmid-mediated quinolone resistance Qnr determinants in one hospital in France. *J Antimicrob Chemother* 2009;64:653-4.
- 34) Ahn GS, Hahn YH, Lee HB. *Serratia marcescens* keratitis. *J Korean Ophthalmol Soc* 2002;43:638-46.
- 35) Cheng KH, Leung SL, Hoekman HW, et al. Incidence of contact-lens-associated microbial keratitis and its related morbidity. *Lancet* 1999;354:181-5.
- 36) You IC, Lee SH, Park YG, Yoon KC. Clinical aspect and prognosis of *Stenotrophomonas* (*Xanthomonas*) *Maltophilia* keratitis. *J Korean Ophthalmol Soc* 2007;48:889-97.
- 37) Jensen HG, Felix C. In vitro antibiotic susceptibilities of ocular isolates in North and South America. *In Vitro Antibiotic Testing Group. Cornea* 1998;17:79-87.
- 38) Bower KS, Kowalski RP, Gordon YJ. Fluoroquinolones in the treatment of bacterial keratitis. *Am J Ophthalmol* 1996;121:712-5.
- 39) Kim DH, Stark WJ, O'Brien TP, Dick JD. Aqueous penetration and biological activity of moxifloxacin 0.5% ophthalmic solution and gatifloxacin 0.3% solution in cataract surgery patients. *Ophthalmology* 2005;112:1992-6.
- 40) Lai WW, Chu KO, Chan KP, et al. Differential aqueous and vitreous concentrations of moxifloxacin and ofloxacin after topical administration one hour before vitrectomy. *Am J Ophthalmol* 2007;144:315-8.
- 41) Mather R, Karenchak LM, Romanowski EG, Kowalski RP. Fourth generation fluoroquinolones: new weapons in the arsenal of ophthalmic antibiotics. *Am J Ophthalmol* 2002;133:463-6.
- 42) Smitha S, Lalitha P, Prajna VN, Srinivasan M. Susceptibility trends of *pseudomonas* species from corneal ulcers. *Indian J Med Microbiol* 2005;23:168-71.
- 43) Keseru JS, Gál Z, Barabás G, et al. Investigation of beta-Lactamases in clinical isolates of *Staphylococcus aureus* for further explanation of borderline methicillin resistance. *Chemotherapy* 2005;51:300-4.
- 44) Fontana R, Aldegheri M, Ligozzi M, et al. Overproduction of a low-affinity penicillin-binding protein and high-level ampicillin resistance in *Enterococcus faecium*. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:1980-3.
- 45) Ly CN, Pham JN, Badenoch PR, et al. Bacteria commonly isolated from keratitis specimens retain antibiotic susceptibility to fluoroquinolones and gentamicin plus cephalothin. *Clin Experiment Ophthalmol* 2006;34:44-50.

=ABSTRACT=

Analysis of Inpatients with Bacterial Keratitis Over a 12-Year Period: Pathogenic Organisms and Antibiotic Resistance

Su-Ho Lim, MD, Sang-Bumm Lee, MD, PhD

Department of Ophthalmology, Yeungnam University College of Medicine, Daegu, Korea

Purpose: To investigate the distribution of bacterial keratitis isolates and the shifting trends of *in vitro* antibiotic susceptibility of the isolates for inpatients with bacterial keratitis.

Methods: Three hundred ninety-two bacterial isolates with 366 positive culture cases from consecutive corneal scrapes of 988 clinically diagnosed bacterial keratitis inpatients hospitalized at Yeungnam University Hospital between January 1998 and December 2009 were retrospectively reviewed. The bacteriological profiles and *in vitro* resistance were evaluated in the first and second six-year periods.

Results: The percentage of positive cultures was 37.0% (366/988). The commonly isolated Gram-positive and Gram-negative organisms were *S. epidermidis* (98; 25.0%) and *P. aeruginosa* (41; 10.5%), respectively. The ratio of Gram-positive to Gram-negative isolates was 1.24:1. The Gram-positive isolates significantly decreased compared to the Gram-negative isolates in the last six-year period (45.3% versus 54.7%, respectively) relative to those in the first six-year period (66.1% versus 33.9%, respectively). *S. epidermidis* and *S. aureus* decreased, and *E. cloacae*, *S. marcescens*, and *S. maltophilia* increased in the last six-year period. The resistance of fluoroquinolone to the Gram-positive isolates, though not statistically significant, tended to increase to 34.1% from 21.5% ($p=0.061$), and the methicillin-resistant *S. aureus* tended to increase to 54.2% from 30.0% ($p=0.055$).

Conclusions: *S. epidermidis* and *P. aeruginosa* were the most common bacterial keratitis isolates in Gram-positive and Gram-negative isolates. The Gram-positive isolates tended to decrease, though the Gram-negative organisms tended to increase in the last six-year period compared to the first six-year period. Empirical antibiotic selection should be based on local susceptibility patterns and distribution of bacterial isolates.

J Korean Ophthalmol Soc 2012;53(3):372-384

Key Words: Antibiotic resistance, Bacterial keratitis, Pathogenic organisms

Address reprint requests to **Sang-Bumm Lee, MD, PhD**
Department of Ophthalmology, Yeungnam University Medical Center
#170 Hyeonchung-ro, Nam-gu, Daegu 705-717, Korea
Tel: 82-53-620-3445, Fax: 82-53-626-5936, E-mail: sbummlee@med.yu.ac.kr