

세균각막염 원인균주의 항생제 감수성과 초기 항생제 선택의 적절성

윤제환¹ · 정지웅² · 문현승³ · 문호석¹ · 신경환⁴ · 김균형¹

가천대학교 길병원 안과학교실¹, 오산 밝은안과의원², 서울 밝은세상안과의원³, 연수 김안과의원⁴

목적: 지난 12년간의 세균각막염의 주요 원인균과 항생제 감수성 변화에 대하여 알아 보고 초기 항생제 선택의 적절성을 고찰해 보고자 하였다.

대상과 방법: 2000년 1월부터 2011년 12월까지 본원에서 감염성 각막염으로 진단받고 세균이 검출된 161명 161안을 대상으로, 의무기록을 6년씩 전반기와 후반기로 나누어 후향적으로 조사하였다.

결과: 가장 흔한 원인균은 전후반기 모두 *Pseudomonas species*였고, 초기 치료에 사용된 항생제는 cefazolin과 tobramycin의 병합요법이 가장 많았다(77.6%). 그람음성균은 tobramycin, ciprofloxacin에 70% 이상의 감수성을 보였고 그람양성균은 cephalothin, vancomycin에 100%의 감수성을 보였으며 전후반기 사이의 의미 있는 차이는 없었다. 원인균주가 초기 치료 항생제에 내성을 가진 경우는 8예가 있었으나 이중 치료 실패는 1예에서 발생하였다.

결론: 현재 사용되는 초기 항생제들로 대부분의 세균각막염에 대해 적절한 치료 효과를 얻을 수 있으나 이들에 대한 내성 균주가 나타나고 있으므로 항생제 감수성 결과의 세심한 관찰이 필요하다.

〈대한안과학회지 2013;54(1):38-45〉

치료항생제의 발달로 세균으로 인한 감염성 각막염에 대한 다양한 치료가 이뤄지고 있음에도 불구하고 여전히 많은 수의 실명환자가 발생하고 있다.^{1,2} 세균각막염 치료의 가장 중요한 요소는 원인균을 규명한 후 감수성 있는 항생제를 선택하여 사용하는 것이지만, 세균배양검사 결과가 나오기 전에는 초기 치료로 경험적인 광범위 항생제를 사용하는 경우가 많다.^{3,4} 현재 세균각막염 치료의 일차약제로 fluoroquinolone계 점안 항생제나 aminoglycoside와 1세대 cephalosporin계 약제의 복합 요법이 주로 사용되고 있으나⁵ ciprofloxacin과 aminoglycoside에 대한 내성 증가가 보고되고 있다.^{6,7}

이에 저자들은 본원에 세균각막염으로 내원한 환자들에 대한 원인균을 규명하고 이에 대한 항생제 감수성 및 내성을 알아봄으로써, 현재 국내에서 일차치료 약제로 사용되고 있는 항생제의 적절성에 대해 확인하고자 하였다.

대상과 방법

2000년 1월부터 2011년 12월까지 가천대학교 길병원에서 세균각막염으로 진단받고 항생제 점안 치료를 받은 환자들 중 원인균의 동정과 동정된 세균에 대한 항생제 감수성 검사가 실시된 환자 161명 161안에 대하여 의무기록을 후향적으로 분석하였다.

세균각막염의 원인균, 항생제 감수성, 치료에 사용된 항생제, 치료 결과 등을 조사하였으며 원인균과 항생제 감수성 검사 결과의 시간대별 비교를 위하여 2000년부터 2005년까지를 전반기, 2006년부터 2011년까지를 후반기로 하여 두 그룹으로 나누어 분석하였다.

감염성 각막염으로 의심이 되는 모든 환자에서 각막찰과 혹은 각막생검에 의해 검체를 채취한 후 도말염색 및 배양검사를 실시하였다. 각막염의 원인균 검출은 먼저 환자의 각막을 2% proparacaine으로 점안마취 후 소독된 개검기를 침모가 닿지 않도록 삽입한 다음 소독면봉으로 검체를 얻어 이를 수송 배지(Amies transport media)를 이용하여 진단검사의학과 미생물학부로 수송 후 2장의 슬라이드 도말표본을 만들어 그람염색 및 KOH mount 도말검사를 실시하고 기본배지인 Blood agar, Chocolate agar, Thioglycollate broth, Sabouraud's media, Phenylethyl alcohol (PEA) agar에 접종하여 배양검사를 실시하였다. 세균의 동정은 미

■ 접수 일: 2011년 11월 8일 ■ 심사통과일: 2012년 5월 17일
■ 게재허가일: 2012년 12월 20일

■ 책임저자: 김 균 형

인천광역시 남동구 남동대로774번길 21
가천대학교 길병원 안과
Tel: 032-460-3364, Fax: 032-460-3358
E-mail: balance@gilhospital.com

* 이 논문의 요지는 2010년 대한안과학회 제104회 학술대회에서 구연으로 발표되었음.

생물 자동화 검사기기인 VITEK II system (BioMerieux-Co,France)을 이용하였다. 혐기성 세균이 의심되는 경우에는 추가로 Bacteriodes Bile Esculin 배지, Phenyethyl Alcohol blood 배지, Colistin Nalidixic Acid 배지 등에 검체를 접종 후 바로 혐기성 균배양 Jar에 배양하였다. 배양된 세균에 대한 항생제 감수성 검사는 디스크 확산법으로 시행하였다.

검체 채취가 끝난 모든 환자에서 약물치료는 항생제 감수성 검사의 결과에 따라 감수성이 있는 점안약제를 매시간마다 투여하였고, 조절마비제를 점안하였다. 항생제 감수성검사가 나오기 이전에는 1차 치료로서 궤양의 크기가 작은 경우에는 광범위 항생제인 fluoroquinolone 계열 항생제 점안약을 단독으로 사용하였고 크기가 크고 중심부의 심부까지 침범한 경우에는 tobramycin, cefazolin을 복합으로 사용하게 하였으며 드물게 전방 축농양상이 동반되는 경우는 vancomycin, ceftazidime을 복합으로 사용하였다.

통계학적 분석은 SPSS 12.0에서 Pearson chi-square test와 Fisher's exact test를 사용하였고 p 값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

전체 각막염 742예 중 원인균이 배양된 경우는 161예 (21.7%)였으며, 각막궤양부위로부터 분리 배양된 세균은 모두 200균주였고 이들 모두에 대하여 항생제 감수성 검사가 시행되었다.

주요원인균

배양된 세균은 그람음성간균이 144균주(72.0%)로 가장 많았고 그람양성구균이 56균주(28.0%)였다. 세균각막염의 가장 흔한 원인균주는 *Pseudomonas species* (58예, 29.0%)였으며 다음으로는 Coagulase negative staphylococcus (CNS, 32예, 16.0%), *Stenotrophomonas maltophilia* (28예 14.0%), *Serratia marcescens* (15예, 7.5%)순으로 나타났고, *Pseudomonas species*는 전반기와 후반기 모두에서 각각 27.4%, 29.6%로 가장 빈도가 높았으나 그 외 균주들의 빈도는 전반기와 후반기에서 차이가 있었다(Table 1).

Table 1. Total number of bacteria isolates, and prevalence percentage of the different bacterial groups in bacterial keratitis cases

Organism	2000-2005 No. (%)	2006-2011 No. (%)	Total No. (%)
Gram(+)cocci			
CNS	6 (9.7)	26 (18.8)	32 (16.0)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	4 (6.5)	6 (4.3)	10 (5.0)
<i>Staphylococcus aureus</i>	5 (8.1)	4 (2.9)	9 (4.5)
<i>Streptococcus group G</i>	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.5)
<i>Streptococcus oralis</i>	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
<i>Viridans streptococcus</i>	0 (0.0)	3 (2.2)	3 (1.5)
Gram(-)rod			
<i>Pseudomonas species</i>			
<i>Pseudomonas putida</i>	0 (0.0)	22 (15.9)	22 (11.0)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	14 (22.6)	10 (7.2)	24 (12.0)
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	3 (4.8)	9 (6.5)	12 (6.0)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	7 (11.3)	21 (15.2)	28 (14.0)
<i>Serratia marcescens</i>	8 (12.9)	7 (5.1)	15 (7.5)
<i>Enterobacter species</i>			
<i>Enterobacter aerogenes</i>	0 (0.0)	3 (2.2)	3 (1.5)
<i>Enterobacter asburiae</i>	0 (0.0)	2 (1.4)	2 (1.0)
<i>Enterobacter cloacae</i>	1 (1.6)	9 (6.5)	10 (5.0)
<i>Alcaligenes xylosoxidans</i>	1 (1.6)	3 (2.2)	4 (2.0)
<i>Acinetobacter species</i>	3 (4.8)	2 (1.4)	5 (2.5)
<i>Achromobacter denitrificans</i>	0 (0.0)	3 (2.2)	3 (1.5)
<i>Comamonas acidovorans</i>	4 (6.5)	0 (0.0)	4 (2.0)
<i>Chryseobacterium meningosepticum</i>	4 (6.5)	0 (0.0)	4 (2.0)
Nonferment gram negative bacilli	0 (0.0)	3 (2.2)	3 (1.5)
Others	1 (1.6)	4 (2.9)	5 (2.5)
Total	62 (100.0)	138 (100.0)	200 (100.0)

No = number of patients; CNS = coagulase-negative staphylococcus.

주요 원인균의 항생제 감수성 검사

세균각막염의 주요 원인균에 대한 항생제 감수성 검사의 결과는 다음과 같다. 세균각막염의 가장 흔한 원인균인

Pseudomonas species는 aminoglycoside계열 약물인 tobramycin, amikacin 및 ciprofloxacin과 levofloxacin에 대하여 각각 5.5%, 3.4%, 1.7%, 2.4%의 내성을 보였으며 전반기와 후반기를 비교하여도 내성균의 비율에 통계학적인 차이가

Table 2. The susceptibility of *Pseudomonas* species to each antibiotic tested from bacterial keratitis cases

	2000 to 2005			2006 to 2011			2000 to 2011			p-value
	Total No.	Susceptible No. (%)	Resistant No. (%)	Total No.	Susceptible No. (%)	Resistant No. (%)	Total No.	Susceptible No. (%)	Resistant No. (%)	
Gentamicin	18	16 (88.9)	2 (11.1)	41	40 (97.6)	1 (2.4)	59	56 (94.9)	3 (5.1)	0.218
Tobramycin	18	16 (88.9)	2 (11.1)	37	36 (97.3)	1 (2.7)	55	52 (94.5)	3 (5.5)	0.247
Amikacin	18	16 (88.9)	2 (11.1)	41	41 (100.0)	0 (0.0)	59	57 (96.6)	2 (3.4)	0.089
Ciprofloxacin	18	17 (94.4)	1 (5.6)	40	40 (100.0)	0 (0.0)	58	57 (98.3)	1 (1.7)	0.310
Levofloxacin	18	17 (94.4)	1 (5.6)	24	24 (100.0)	0 (0.0)	42	41 (97.6)	1 (2.4)	0.429
Imipenem	18	18 (100.0)	0 (0.0)	40	39 (97.5)	1 (2.5)	58	57 (98.3)	1 (1.7)	0.499
Aztreonam	18	13 (72.2)	5 (27.8)	41	19 (46.3)	22 (53.7)	59	32 (54.2)	27 (45.8)	0.120
Ceftazidime	17	17 (100.0)	0 (0.0)	41	41 (100.0)	0 (0.0)	58	58 (100.0)	0 (0.0)	1.000
TMP / SMX	18	1 (5.5)	17 (94.5)	40	2 (5.0)	38 (95.0)	58	3 (5.2)	55 (94.8)	0.930

The p-value is the comparison between the years 2000 to 2005 and 2006 to 2011.

TMP/SMX = trimethoprim/ sulfamethoxazole.

Table 3. The susceptibility of *Stenotrophomonas maltophilia* to each antibiotic tested from bacterial keratitis cases

	2000 to 2005			2006 to 2011			2000 to 2011			p-value
	Total No.	Susceptible No. (%)	Resistant No. (%)	Total No.	Susceptible No. (%)	Resistant No. (%)	Total No.	Susceptible No. (%)	Resistant No. (%)	
Gentamicin	7	1 (14.3)	6 (85.7)	21	13 (61.9)	8 (38.1)	28	14 (53.6)	14 (50.0)	0.079
Tobramycin	7	1 (14.3)	6 (85.7)	21	13 (61.9)	8 (38.1)	28	14 (50.0)	14 (50.0)	0.079
Amikacin	7	2 (28.6)	5 (71.4)	20	8 (40.0)	12 (60.0)	27	10 (37.0)	17 (73.0)	0.678
Ciprofloxacin	7	4 (57.1)	3 (42.9)	20	18 (90.0)	2 (10.0)	27	22 (81.5)	5 (18.5)	0.091
Levofloxacin	7	7 (100.0)	0 (0.0)	20	20 (100.0)	0 (0.0)	27	27 (100.0)	0 (0.0)	1.000
Cefotaxime	7	2 (28.6)	5 (71.4)	21	1 (4.8)	20 (95.2)	28	3 (10.7)	25 (89.3)	0.145
Ceftazidime	7	5 (71.4)	2 (28.6)	21	16 (76.2)	5 (23.8)	28	21 (75.0)	7 (25.0)	0.801
Cefepime	7	1 (14.3)	6 (85.7)	21	2 (9.5)	19 (90.5)	28	3 (10.7)	25 (89.3)	0.724
Imipenem	7	1 (14.3)	6 (85.7)	21	2 (9.5)	19 (90.5)	28	3 (10.7)	25 (89.3)	0.724
Aztreonam	7	1 (14.3)	6 (85.7)	21	2 (9.5)	19 (90.5)	28	3 (10.7)	25 (89.3)	0.724
TMP / SMX	7	7 (100.0)	0 (0.0)	21	21 (100.0)	0 (0.0)	28	28 (100.0)	0 (0.0)	1.000

The p-value is the comparison between the years 2000 to 2005 and 2006 to 2011.

TMP/SMX = trimethoprim/sulfamethoxazole.

Table 4. The susceptibility of *Serratia marcescens* to each antibiotic tested from bacterial keratitis cases

	2000 to 2005			2006 to 2011			2000 to 2011			p-value
	Total No.	Susceptible No. (%)	Resistant No. (%)	Total No.	Susceptible No. (%)	Resistant No. (%)	Total No.	Susceptible No. (%)	Resistant No. (%)	
Gentamicin	8	8 (100.0)	0 (0.0)	7	7 (100.0)	0 (0.0)	15	15 (100.0)	0 (0.0)	1.000
Tobramycin	6	5 (83.3)	1 (16.7)	7	7 (100.0)	0 (0.0)	13	12 (92.3)	1 (7.7)	0.462
Amikacin	8	8 (100.0)	0 (0.0)	7	7 (100.0)	0 (0.0)	15	15 (100.0)	0 (0.0)	1.000
Ciprofloxacin	8	8 (100.0)	0 (0.0)	7	6 (85.7)	1 (14.3)	15	14 (93.3)	1 (6.7)	0.467
Levofloxacin	8	8 (100.0)	0 (0.0)	2	2 (100.0)	0 (0.0)	10	10 (100.0)	0 (0.0)	1.000
Cefotaxime	8	8 (100.0)	0 (0.0)	7	7 (100.0)	0 (0.0)	15	15 (100.0)	0 (0.0)	1.000
Ceftazidime	8	8 (100.0)	0 (0.0)	7	7 (100.0)	0 (0.0)	15	15 (100.0)	0 (0.0)	1.000
Cefepime	8	8 (100.0)	0 (0.0)	7	7 (100.0)	0 (0.0)	15	15 (100.0)	0 (0.0)	1.000
Imipenem	8	8 (100.0)	0 (0.0)	7	7 (100.0)	0 (0.0)	15	15 (100.0)	0 (0.0)	1.000
TMP/SMX	8	8 (100.0)	0 (0.0)	7	7 (100.0)	0 (0.0)	15	15 (100.0)	0 (0.0)	1.000

The p-value is the comparison between the years 2000 to 2005 and 2006 to 2011.

TMP/SMX = trimethoprim/ sulfamethoxazole.

Table 5. The susceptibility of Coagulase-negative staphylococcus to each antibiotic tested from bacterial keratitis cases

	2000 to 2005			2006 to 2011			2000 to 2011			p-value
	Total No.	Susceptible No. (%)	Resistant No. (%)	Total No.	Susceptible No. (%)	Resistant No. (%)	Total No.	Susceptible No. (%)	Resistant No. (%)	
Oxacillin	5	5 (100.0)	0 (0.0)	26	18 (69.2)	8 (30.8)	31	23 (74.2)	8 (25.8)	0.291
Penicillin	5	1 (20.0)	4 (80.0)	7	0 (0.0)	7 (100.0)	12	1 (8.3)	11 (91.7)	0.417
Penicillin	5	5 (100.0)	0 (0.0)	10	10 (100.0)	0 (0.0)	15	15 (100.0)	0 (0.0)	1.000
Cephalothin	5	5 (100.0)	0 (0.0)	10	10 (100.0)	0 (0.0)	15	15 (100.0)	0 (0.0)	1.000
Erythromycin	5	5 (100.0)	0 (0.0)	26	21 (80.8)	5 (19.2)	31	26 (83.9)	5 (16.1)	0.560
Ciprofloxacin	5	5 (100.0)	0 (0.0)	26	22 (84.6)	4 (15.4)	31	27 (87.1)	4 (12.9)	0.832
Clindamycin	5	5 (100.0)	0 (0.0)	26	20 (76.9)	6 (23.1)	31	25 (80.6)	6 (19.4)	0.563
Teicoplanin	5	5 (100.0)	0 (0.0)	25	25 (100.0)	0 (0.0)	30	30 (100.0)	0 (0.0)	1.000
Vancomycin	5	5 (100.0)	0 (0.0)	26	26 (100.0)	0 (0.0)	31	31 (100.0)	0 (0.0)	1.000
Tetracyclin	5	4 (80.0)	1 (20.0)	26	20 (92.3)	6 (7.7)	31	24 (77.4)	7 (22.6)	0.880
TMP/SMX	5	5 (100.0)	0 (0.0)	26	24 (92.3)	2 (7.7)	31	29 (93.5)	2 (6.5)	0.521

The p-value is the comparison between the years 2000 to 2005 and 2006 to 2011.

TMP/SMX = trimethoprim/ sulfamethoxazole.

Table 6. The susceptibility of gram-negative bacteria to each antibiotic tested from bacterial keratitis cases

	2000 to 2005			2006 to 2011			2000 to 2011			p-value
	Total No.	Susceptible No. (%)	Resistant No. (%)	Total No.	Susceptible No. (%)	Resistant No. (%)	Total No.	Susceptible No. (%)	Resistant No. (%)	
Gentamicin	41	30 (73.2)	11 (26.8)	96	78 (81.3)	18 (18.7)	137	108 (78.8)	29 (21.2)	0.238
Tobramycin	41	30 (73.2)	11 (26.8)	90	73 (81.1)	17 (18.9)	131	103 (78.6)	28 (21.4)	0.304
Amikacin	41	30 (73.2)	11 (26.8)	97	80 (82.5)	17 (17.5)	138	110 (79.7)	28 (20.3)	0.214
Ciprofloxacin	41	35 (85.3)	6 (14.7)	93	86 (92.5)	7 (7.5)	134	121 (90.3)	13 (9.7)	0.335
Levofloxacin	41	40 (97.6)	1 (0.4)	61	61 (100.0)	0 (0.0)	102	101 (99.0)	1 (1.0)	0.402
Piperacillin	41	33 (80.5)	8 (19.5)	95	58 (61.1)	37 (38.9)	136	91 (66.9)	45 (33.1)	0.972
Cefotaxime	41	14 (34.1)	27 (65.9)	80	29 (36.3)	51 (63.7)	121	43 (35.5)	78 (64.5)	0.904
Ceftazidime	40	33 (82.5)	7 (17.5)	96	85 (88.5)	11 (11.5)	136	118 (86.8)	18 (13.2)	0.503
Cefepime	41	32 (78.0)	9 (22.0)	99	74 (74.7)	25 (25.3)	140	106 (75.7)	34 (24.3)	0.843
Imipenem	41	30 (73.2)	11 (26.8)	97	59 (60.8)	38 (39.2)	138	89 (64.5)	49 (35.5)	0.234
Aztreonam	41	22 (53.7)	19 (46.3)	95	41 (43.2)	54 (56.8)	136	63 (49.3)	73 (50.7)	0.154
TMP / SMX	41	30 (73.2)	11 (26.8)	27	22 (81.5)	5 (18.5)	68	52 (76.4)	16 (23.6)	0.429

Only selected isolates and antibiotics were tested; The p-value is the comparison between the years 2000 to 2005 and 2006 to 2011.

TMP/SMX = trimethoprim/sulfamethoxazole.

없는 것으로 나타났다(Table 2). 이에 반해서 *Stenotrophomonas maltophilia*는 levofloxacin에는 100%의 감수성을 보였으나 gentamicin, tobramycin, amikacin에는 각각 50.0%, 50.0%, 73.0%의 높은 내성을 보였고 *Serratia marcescens*는 gentamicin, tobramycin, amikacin, ciprofloxacin, levofloxacin에 대하여 90% 이상의 높은 감수성을 전후반기 모두에서 보였다(Table 3, 4). 그람양성균중 가장 흔한 CNS는 cephalothin, vancomycin에 대하여 100%의 높은 감수성을 보였다(Table 5).

그람 양성/음성균에 대한 항생제 감수성

세균각막염의 치료 시 흔히 사용되는 항생제의 감수성 정도를 그람양성균과 음성균으로 나누어 분석해 보면 우선 그람음성균의 경우 병합요법에서 흔히 사용되는 amino-

glycoside계 약물인 gentamicin, tobramycin, amikacin에 대한 감수성이 각각 78.8%, 78.6%, 79.7%이며 단일약제로 사용되는 fluoroquinolon에 대한 감수성이 ciprofloxacin, levofloxacin에 대하여 90.3%, 99.0%였다(Table 6). 그람양성균의 경우 병합요법에서 흔히 사용되는 1세대 cephalosporin인 cephalothin에 대한 감수성이 100%였으며 단일약제로 사용되는 fluoroquinolon인 ciprofloxacin에 대한 감수성은 87.5%였다(Table 7).

초기 경험적 치료의 결과

본 연구에서 세균각막염의 초기치료에 사용된 항생제는 cefazolin과 tobramycin의 병합요법이 125예(77.6%)로 가장 많았고 Fluoroquinolon계 약이 25예(15.5%)였으며 vancomycin과 ceftazidime의 병합 요법이 11예(6.8%)였

Table 7. The susceptibility of gram-positive bacteria to each antibiotic tested from bacterial keratitis cases

	2000 to 2005			2006 to 2011			2000 to 2011			p-value
	Total No.	Susceptible No. (%)	Resistant No. (%)	Total No.	Susceptible No. (%)	Resistant No. (%)	Total No.	Susceptible No. (%)	Resistant No. (%)	
Oxacillin	11	10 (90.9)	1 (9.1)	29	21 (72.4)	8 (27.6)	40	31 (77.5)	9 (22.5)	0.399
Penicillin	16	4 (25.0)	12 (75.0)	19	7 (36.8)	12 (63.2)	35	11 (31.4)	24 (68.6)	0.493
Cefotaxime	11	11 (100.0)	0 (0.0)	15	15 (100.0)	0 (0.0)	26	26 (100.0)	0 (0.0)	1.000
Cephalothin	11	11 (100.0)	0 (0.0)	15	15 (100.0)	0 (0.0)	26	26 (100.0)	0 (0.0)	1.000
Ciprofloxacin	11	10 (90.9)	1 (9.1)	29	25 (86.2)	4 (13.8)	40	35 (87.5)	5 (12.5)	0.688
Erythromycin	16	12 (75.0)	4 (25.0)	39	31 (79.5)	8 (20.5)	55	43 (78.2)	12 (21.8)	0.995
Clindamycin	16	13 (81.3)	3 (18.7)	39	30 (76.9)	9 (23.1)	55	43 (78.2)	12 (21.8)	0.724
Tetracyclin	16	10 (62.5)	6 (37.5)	39	29 (62.5)	10 (74.4)	55	39 (70.9)	16 (29.1)	0.581
TMP/SMX*	15	12 (80.0)	3 (20.0)	35	29 (82.9)	6 (17.1)	50	41 (82.0)	9 (18.0)	0.810
Teicoplanin	11	11 (100.0)	0 (0.0)	28	28 (100.0)	0 (0.0)	39	39 (100.0)	0 (0.0)	1.000
Vancomycin	16	16 (100.0)	0 (0.0)	39	39 (100.0)	0 (0.0)	55	55 (100.0)	0 (0.0)	1.000

Only selected isolates and antibiotics were tested; The p-value is the comparison between the years 2000 to 2005 and 2006 to 2011.

TMP/SMX = trimethoprim/sulfamethoxazole.

Table 8. Total number of initial antibiotics in bacterial keratitis cases, Number of resistance strain and treatment failure

	Total No. (%)	Resistance case	
		Resistance strain	Treatment failure No.
Cefazolin/Tobramycin	125 (77.6)	S. maltophilia A. xylosoxidans P. aeruginosa	1 0 0
Levofloxacin	8 (5.0)		
Gatifloxacin	12 (7.5)		
Ofloxacin	5 (3.1)		
Vancomycin/Ceftazidime	11 (6.8)		
Total	161 (100.0)	8	1

S. maltophilia = *Stenotrophomonas maltophilia*; A. xylosoxidans = *Alcaligenes xylosoxidans*; P. aeruginosa = *Pseudomonas aeruginosa*.

다. 균주가 배양된 161예의 세균각막염중 153예에서 초기 치료 항생제가 원인균주에 감수성이 있었고 이들 모두 초기치료 항생제를 이용한 치료 후 증상이 호전되었다. 세균 각막염의 원인 균주가 초기 치료 항생제에 대하여 내성을 보인 경우는 8예(5.0%)였으며 모두 tobramycin에 내성을 가진 그람음성균주였고 총 8예 중 *Stenotrophomonas maltophilia* 5예, *Alcaligenes xylosoxidans* 2예, *Pseudomonas aeruginosa*가 1예였으며, 이중 *Pseudomonas aeruginosa*에 의한 1예만이 증상이 진행되어 배양검사 결과 확인 후 감수성이 있는 항생제로 변경하여 치료하였고 7예에서는 배양 검사 결과 이전 시행되었던 내성이 있는 경험적 항생제 치료에도 호전되었다(Table 8).

고 찰

세균각막염의 경우 검사실에서 원인균의 배양 및 항생제 감수성 검사의 결과가 나오기 전이라도 경험적으로 항생제를 사용하게 되는데 이는 항생제 투여가 지연되었을 때 각막염을 악화시킬 수 있기 때문이다.^{8,9} 따라서 예측되는 균

주에 대한 감수성이 있는 적절한 경험적 항생제의 투여가 각막염의 치료 경과에 있어서 가장 중요한 요소이다.^{10,11}

우선 균주의 예측에 중요한 지표가 되는 발생빈도를 살펴보면 본 연구에서 배양된 균주는 *Pseudomonas species* 및 *Stenotrophomonas maltophilia*를 포함한 그람음성균(72%)의 비율이 그람양성균(28%)에 비해 매우 높게 나타났다. 이로 보아 그람음성균주에 대한 항생제 내성이 세균 각막염의 치료에 더 큰 영향을 줄 수 있을 것으로 생각한다.

세균각막염에서 일차 약제로 고농도의 cephalosporin계와 aminoglycoside계의 항생제를 병합하여 그람양성 및 음성균을 광범위하게 점안치료 하는 방법이 주로 사용되어 왔으며 fluoroquinolone계통의 점안제 또한 일차치료제로 사용되고 있다.^{9,10,12,13} 본 연구에서도 76.4%에서 cefazolin과 tobramycin의 병합요법을 사용하였으며 15.5%에서 fluoroquinolone계통의 점안제를 초기 치료로 사용하였다.

이들 일차약제 중 병합요법에 사용되는 aminoglycoside계의 항생제는 세균각막염의 원인중 가장 높은 비율을 차지하는 그람음성간균에 효과적인 것으로 알려졌는데 Afshari et al¹⁴과 Yeh et al¹⁵은 1990년대 후반에서 2000년 초반까

지의 세균각막염의 원인균주를 대상으로 한 연구에서 gentamicin이 그람음성균에 대해 8%이하의 낮은 내성을 가진다고 하였고, Fong et al¹⁶은 그람음성균에 대해 gentamicin 81.4% amikacin 87.7%의 감수성을 보인다고 하였으나 최근 연구에서 내성의 증가가 보고되고 있다. 국내보고에서 Hahn et al¹⁷은 1995년에서 1998년까지의 환자를 대상으로 실시한 항생제 감수성 검사상 *Pseudomonas aeruginosa*가 tobramycin과 gentamicin에 대해 5.48%와 6.38%의 내성을 보이고 *Serratia marcescens*는 tobramycin에 대해 모두 감수성을 보였고 그 이후 Kim et al¹⁸이 2000년에서 2007년까지의 환자를 대상으로 실시한 항생제 감수성 검사상에서 그람음성균에 대한 tobramycin과 gentamicin의 감수성이 각각 55.2%, 67.6%로 매우 낮게 측정되었으나 표본수가 작은 한계가 있으며 이에 반해 본 연구에서는 그람음성균에 대한 항생제 감수성이 amikacin, tobramycin, gentamicin이 각각 79.7%, 78.8%, 78.6%로 Kim et al¹⁸의 국내연구보다 높았으나 기타 연구들과 유사하였으며 5년 단위로 나누어 비교하였을 때 일관된 경향성을 보이지는 않았으나 Hahn et al¹⁷의 결과에 비해 낮은 감수성을 보였다. 이로 보아 국내에서도 세균각막염의 원인균주에 대한 aminoglycoside 약제의 내성이 급격하지는 않으나 증가하고 있는 것으로 판단된다.

일차약제 중 단독요법으로 사용되는 fluoroquinolone 계열 항생제의 경우 낮은 안구독성, 좋은 각막투과성, 상품화되어 만들지 않아도 되는 편의성, 실온에서의 안정성 등의 장점으로 많이 사용되고 있으나^{14,16} 최근 약제의 남용으로 내성증가가 문제시 되고 있다.¹⁹⁻²¹ Alexandrakis et al²²은 fluoroquinolone 계열 항생제에 대한 *S. aureus*의 내성이 증가한다고 하였고, Smitha et al²³은 *Pseudomonas*의 감수성 검사에서 ciprofloxacin에 대한 감수성이 감소하였다고 하였다. 본 연구에서는 2세대 fluoroquinolone 계열 항생제인 ciprofloxacin에 대한 감수성은 그람음성균, 그람양성균에서 각각 90.3%, 87.5%였지만 3세대 fluoroquinolone 계열 항생제인 levofloxacin에 대하여는 그람음성균에서 99.0%의 높은 감수성을 보였다. 이로 보아 높은 항생제 감수성을 가지고 있으나 Fluoroquinolone의 경우 단일 약제로 주로 사용되는 것을 고려할 때 ciprofloxacin 보다 3세대 이상의 fluoroquinolone 계열 항생제의 사용이 필요할 것이라고 생각한다.

약제에 대한 감수성은 같은 그람양성 혹은 음성균이라 해도 균주에 따라 큰 차이를 보이며 내성을 가진 균종의 발생 빈도가 증가하는 경우에도 전반적인 항생제 내성이 감소할 수 있다. 본 연구에서 그람음성균이 보이는 Aminoglycoside 항생제에 대한 내성은 *Stenotrophomonas maltophilia*의 빈

도가 중요한 역할을 하였으며 이 균은 비발효성 호기성의 운동성이 있는 그람음성간균으로 악성 종양 면역 결핍상태, 수술 후 장기간의 도관 삽입환자, 전신적으로 쇠약해진 환자 등에서 심한 감염을 유발할 수 있는 중요 병원 감염균으로 최근 그 빈도가 증가하고 있는데 광범위 항생제의 사용증가가 한 요인으로 생각하고 있다.²⁴ Penland and Wilhelmus²⁵는 대부분의 전신감염이 병원 내 감염인 것과 달리 안과 영역에서의 감염을 일으킨 15예의 대부분이 일반감염이었고 발병 유발 인자는 안구표면의 방어기전의 손상이라고 하였다. 또한 *Stenotrophomonas maltophilia*는 최근 문제가 되고 있는 아칸토아메바 각막염 환자의 콘택트렌즈와 렌즈 보관용기 또는 보관액등에서 검출되기도 한다.²⁶ 이균은 *Pseudomonas aeruginosa* 보다 훨씬 적게 검출되고 그 독력도 약하지만 기존의 항생제 뿐만 아니라 최근 개발된 fluoroquinolone 계열 항생제에 대해서도 점차 그 내성이 증가하여 문제가 되고 있다.^{27,28} 현재 ticarcillin-clavulanic acid가 가장 효과적인 치료라고 알려졌으며 fluoroquinolone 계열 약제들에 대해서는 다양한 감수성을 보였다.²⁹ 본 연구에서는 aminoglycoside 계열 약물에 대하여 매우 낮은 감수성을 보였으나 3세대 fluoroquinolone 계열 약제인 levofloxacin에 대하여 100%의 감수성을 보여 초기약제의 선택 시 고려할 점이 될 수 있다.

본 연구에서 세균각막염 진단하에 초기 치료한 환자들 중 초기치료로 사용된 약제에 대하여 원인균이 내성을 가진 경우는, cefazolin과 tobramycin의 병합요법을 사용한 환자에서 tobramycin에 대하여 내성을 가진 그람음성간균이 8예(5.0%)있었으며 이들 중 *Stenotrophomonas maltophilia*가 5균주로 가장 큰 비중을 차지하였다. Tobramycin은 aminoglycoside계 약물중 gentamicin과 함께 안과에서 주로 이용되는 약제로 그람음성간균 및 그람양성 포도상구균 등에 대하여 유효하다고 알려졌고 특히 *Pseudomonas species*에 대하여는 gentamicin 보다 더 유효하여 병합치료 시 일차 약제로 사용되고 있다.³⁰ 앞서 기술한 바와 같이 이러한 tobramycin으로 초기 치료를 시행한 환자들 중 원인균이 내성을 지닌 경우가 있었으나 이들 중 치료에도 증상이 진행한 환자는 1명에 불과 하였다. 이와 같은 결과는 세균각막염 환자의 항생제 감수성 결과의 해석에 대한 한계로 생각한다. 현재까지 실험실에서 시행되는 항생제 감수성 검사는 전신적 항생제 사용을 기준으로 정해 지기 때문에 실제 점안 항생제를 사용할 때 도달되는 각막의 항생제 농도는 적정 용량을 사용하여 도달되는 전신적 항생제 농도에 비해 훨씬 더 높다. 따라서 일반적으로 실험실에서 행해지는 항생제 감수성 결과는 점안약을 사용하는 실제 임상에서는 유의하지 못한 점이 있는데 이는 실험실적 항

생제 감수성 검사에서는 내성을 보이지만 점안시에는 효과적으로 항균작용을 보일 수도 있기 때문이다.^{16,31}

본 연구는 국내 최초로 최근 12년간 발생한 세균각막염 균주의 항생제 감수성과 현재 사용되고 있는 점안항생제의 유용성을 확인할 수 있었다는데 의의가 있으나 한 의료기관에 내원한 세균각막염 환자들을 대상으로 하여 질환이 지역적 특성을 가질 가능성이 있고 항생제 균주의 수가 매해 고르게 분포 되어있지 않아 감수성의 시간에 따른 변화를 객관적으로 살펴보기 어려웠다. 추후 보다 많은 지역의 의료기관에서 더 많은 수를 대상으로 한 연구가 진행된다면 좀더 일반적인 세균각막염 균주에 대한 항생제 감수성의 변화를 알아볼 수 있을 것으로 기대한다.

결론적으로, 현재 사용되고 있는 aminoglycoside 약제와 cephalosporin 약제의 병합요법과 fluoroquinolone 약제는 약제 감수성과 안과용제의 특이성으로 대부분의 세균각막염에서 효과적인 치료제가 되고 있으나 실제로 *Stenotrophomonas maltophilia* 등의 Aminoglycoside 약제에 대한 강한 내성 균주의 발생빈도가 높아지고 있으며 2세대 fluoroquinolone 약제의 감수성이 떨어지고 있어 이들 약제의 사용에는 항생제 감수성결과의 세심한 관찰이 필요할 것으로 생각한다.

참고문헌

- Verhelst D, Koppen C, Van Looveren J, et al. Clinical, epidemiological and cost aspects of contact lens related infectious keratitis in Belgium: results of a seven-year retrospective study. *Bull Soc Belge Ophthalmol* 2005;297:7-15.
- Ibrahim YW, Boase DL, Cree IA. Factors affecting the epidemiology of *Acanthamoeba* keratitis. *Ophthalmic Epidemiol* 2007;14:53-60.
- Forster RK. Conrad Berens Lecture. The management of infectious keratitis as we approach the 21st century. *CLAO J* 1998;24:175-80.
- Scott IU, Flynn HW Jr, Feuer W, et al. Endophthalmitis associated with microbial keratitis. *Ophthalmology* 1996;103:1864-70.
- Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ. *Cornea*, 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Mosby, v. 1. 2005;1021-3.
- Kunimoto DY, Sharma S, Garg P, Rao GN. In vitro susceptibility of bacterial keratitis pathogens to ciprofloxacin. *Ophthalmology* 1999;106:80-5.
- Schmitz FJ, Verhoef J, Fluit AC. Prevalence of aminoglycoside resistance in 20 European university hospitals participating in the European SENTRY Antimicrobial Surveillance Programme. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999;18:414-21.
- Baum JL. Initial therapy of suspected microbial corneal ulcers. I. Broad antibiotic therapy based on prevalence of organisms. *Surv Ophthalmol* 1979;24:97-105.
- Cokington CD, Hyndiuk RA. Insights from experimental data on ciprofloxacin in the treatment of bacterial keratitis and ocular infections. *Am J Ophthalmol* 1991;112:25S-8S.
- Jones DB. Initial therapy of suspected microbial corneal ulcers. II. Specific antibiotic therapy based on corneal smears. *Surv Ophthalmol* 1979;24:97, 105-16.
- Kowalski RP, Karenchak LM, Gordon YJ. Comparison of ciprofloxacin and ofloxacin using human corneal susceptibility levels. *Cornea* 1998;17:282-7.
- Leibowitz HM. *Corneal disorders : clinical diagnosis and management*, 1st ed. Philadelphia: Saunders, 1984;353-86.
- Leibowitz HM. Clinical evaluation of ciprofloxacin 0.3% ophthalmic solution for treatment of bacterial keratitis. *Am J Ophthalmol* 1991;112:34S-47S.
- Afshari NA, Ma JJ, Duncan SM, et al. Trends in resistance to ciprofloxacin, cefazolin, and gentamicin in the treatment of bacterial keratitis. *J Ocul Pharmacol Ther* 2008;24:217-23.
- Yeh DL, Stinnett SS, Afshari NA. Analysis of bacterial cultures in infectious keratitis, 1997 to 2004. *Am J Ophthalmol* 2006;142:1066-8.
- 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.
- 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.
- 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.
- Bower KS, Kowalski RP, Gordon YJ. Fluoroquinolones in the treatment of bacterial keratitis. *Am J Ophthalmol* 1996;121:712-5.
- Jhanji V, Sharma N, Satpathy G, Titiyal J. Fourth-generation fluoroquinolone-resistant bacterial keratitis. *J Cataract Refract Surg* 2007;33:1488-9.
- Moshirfar M, Mirzaian G, Feiz V, Kang PC. Fourth-generation fluoroquinolone-resistant bacterial keratitis after refractive surgery. *J Cataract Refract Surg* 2006;32:515-8.
- Alexandrakis G, Alfonso EC, Miller D. Shifting trends in bacterial keratitis in south Florida and emerging resistance to fluoroquinolones. *Ophthalmology* 2000;107:1497-502.
- Smitha S, Lalitha P, Prajna VN, Srinivasan M. Susceptibility trends of *Pseudomonas* species from corneal ulcers. *Indian J Med Microbiol* 2005;23:168-71.
- Denton M, Kerr KG. Microbiological and clinical aspects of infection associated with *Stenotrophomonas maltophilia*. *Clin Microbiol Rev* 1998;11:57-80.
- Penland RL, Wilhelmus KR. *Stenotrophomonas maltophilia* ocular infections. *Arch Ophthalmol* 1996;114:433-6.
- Bottone EJ, Madayag RM, Qureshi MN. *Acanthamoeba* keratitis: synergy between amebic and bacterial cocontaminants in contact lens care systems as a prelude to infection. *J Clin Microbiol* 1992;30:2447-50.
- Mett H, Rosta S, Schacher B, Frei R. Outer membrane permeability and beta-lactamase content in *Pseudomonas maltophilia* clinical isolates and laboratory mutants. *Rev Infect Dis* 1988;10:765-9.
- Vartivarian S, Anaissie E, Bodey G, et al. A changing pattern of susceptibility of *Xanthomonas maltophilia* to antimicrobial agents: implications for therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:624-7.
- Snyder ME, Katz HR. Ciprofloxacin-resistant bacterial keratitis. *Am J Ophthalmol* 1992;114:336-8.
- Kim EK, Kim HB, Kim SY. Comparative bioavailability and effi-

easy of tobra(R) or tobrex(R). J Korean Ophthalmol Soc 1989;30: 175-80.

sensitivity testing for the management of corneal ulcers. Arch Ophthalmol 1997;115:462-5.

31) Kowal VO, Levey SB, Laibson PR, et al. Use of routine antibiotic

=ABSTRACT=

Antibiotics Susceptibility in Bacterial Keratitis and Proper Initial Treatment

Je Hwan Yoon, MD¹, Jee Woong Jung, MD², Hyun Seung Moon, MD³, Ho Seok Moon, MD¹,
Kyung Hwan Shyn, MD, PhD⁴, Kyun Hyung Kim, MD¹

Department of Ophthalmology, Gachon University Gil Medical Center¹, Incheon, Korea

Bright Eye Clinic², Osan, Korea

Bright Eye World Clinic³, Seoul, Korea

Kim's Eye Clinic⁴, Incheon, Korea

Purpose: The present study aims to determine the common pathogens involved in the etiology of bacterial keratitis and to analyze not only the antibiotic susceptibility of bacterial isolates from patients with bacterial keratitis but also the propriety of initial treatment.

Methods: A retrospective study of 161 eyes in 161 patients with bacterial keratitis, who were diagnosed by cultures from 2000 to 2011, was performed. Causative bacteria and antibiotic susceptibility were evaluated in consecutive 6-year periods.

Results: The most common bacteria was the pseudomonas species in the 2 time periods tested and cefazolin with tobramycin was the most commonly used antibiotic (125 cases, 77.6%) for initial treatment of bacterial keratitis. In vitro testing showed gram-negative susceptibility to tobramycin and ciprofloxacin was over 70%, gram-positive susceptibility to cephalothin and vancomycin was 100% and there was no significant difference between the 2 time periods tested. Eight cases had resistance to the initial treatment, but only 1 case showed treatment failure.

Conclusions: Antibiotics used for initial treatment of bacterial keratitis were able to obtain a proper effect but several cases showed bacterial resistance to antibiotics. Thus, continued testing is essential to monitor for antibiotic resistance.

J Korean Ophthalmol Soc 2013;54(1):38-45

Key Words: Antibiotics, Antibiotic susceptibility, Bacterial keratitis, Resistance

Address reprint requests to **Kyun Hyung Kim, MD**

Department of Ophthalmology, Gachon University Gil Medical Center

#21 Namdong-daero774beon-gil, Namdong-gu, Incheon 405-760, Korea

Tel: 82-32-460-3364, Fax: 82-32-460-3358, E-mail: balance@gilhospital.com