

## Colistin 점안액을 사용하여 성공적으로 치료한 다약제내성 녹농균에 의한 각막궤양 1예

### A Case of Successful Treatment Using Topical Colistin in Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* Bacterial Ulcer

서민환 · 나윤협 · 이도형 · 김진형

Min Hwan Seo, MD, Yun Hyup Na, MD, Do Hyung Lee, MD, PhD, Jin Hyoung Kim, MD, PhD

인제대학교 의과대학 일산백병원 안과학교실

Department of Ophthalmology, Ilsan Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Goyang, Korea

**Purpose:** To report a successful case of corneal ulcer caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* using topical colistin in an immobilized patient who was hospitalized for a long period.

**Case summary:** An immobilized 58-year-old female who was admitted for a long stay due to cerebral aneurysm hemorrhage presented with left ocular discharge and hyperemia, and was referred to our clinic. The patient was treated at a local clinic with topical antibiotics, but showed no improvement. At initial visit, she had difficulty communicating with the medical team and taking ophthalmic examination, and she had severe chemosis and corneal infiltration, corneal opacity, and hypopyon on her left eye with a portable slit lamp. Gram staining, bacterial and fungal cultures, and an antibiotic sensitivity test were performed from a corneal scrape. The cultures revealed growth of *Pseudomonas aeruginosa*, which is resistant to all antibiotics except colistin. As soon as we were aware of the results of the antibiotic sensitivity test, she was treated with topical colistin 0.19% every 1 hour on her left eye, starting immediately. After 28 days of treatment, the infection was resolved except for the remaining corneal opacity. She had a persisted stable corneal lesion at 1-year-follow up after colistin treatment, which indicated no recurrence.

**Conclusions:** Due to gait disturbance, the patient almost missed appropriate ophthalmic examination or treatment. However, as we started immediate topical colistin treatment, we report a successful therapy of corneal ulcer induced by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* without severe complications, such as perforation.

J Korean Ophthalmol Soc 2016;57(8):1307-1311

**Keywords:** Colistin, Corneal ulcer, Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*

감염성 각막궤양은 영구적인 시력저하의 주요 원인으로 그 감염 원인에 따라 약물에 반응하지 않고 각막 용해가 진행하게 되면 실명뿐 아니라 각막 천공까지 발생할 수 있다.<sup>1</sup>

국내에서 세균각막염의 흔한 원인균은 녹농균(*Pseudomonas aeruginosa*)으로 임상경과의 진행이 매우 빠르고 세균이 분비하는 단백분해효소와 독소에 의한 각막조직의 파괴로 인해 심하면 24시간 이내에 각막천공을 일으킬 수 있다.<sup>2-4</sup> 이런 면에서 국외에서 증가하는 추세로 보고되는 다약제 내성 녹농균에 의한 각막궤양에 대하여 인지하고 치료약제를 선별하여 조기에 대응하는 것은 매우 중요하다. 본 증례의 환자는 뇌동맥류 출혈로 인해 외병상태로 의사소통도 되지 않아 초기에 증상이나 징후의 발견이 어려웠다. 안과적 검사나 경과관찰에도 어려움이 있었으나, 장기간의 입원치료

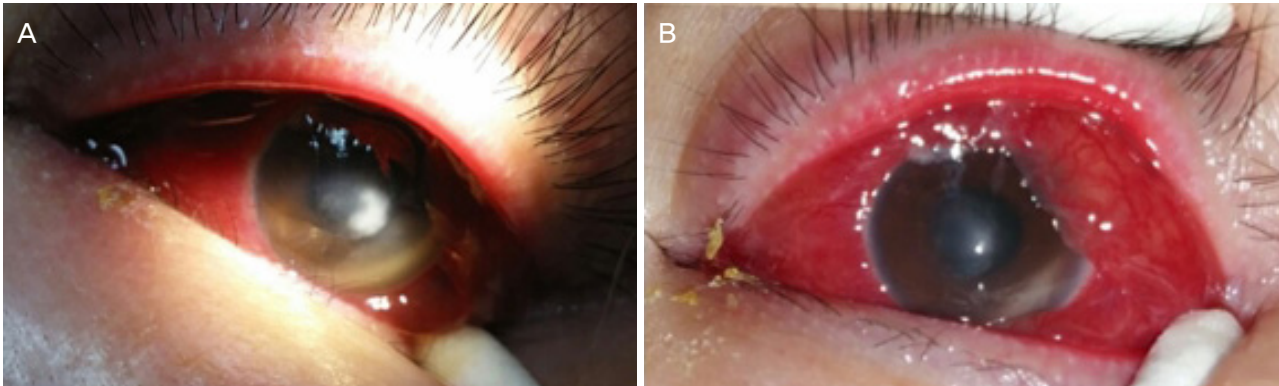
■ Received: 2016. 4. 28.      ■ Revised: 2016. 5. 18.

■ Accepted: 2016. 6. 20.

■ Address reprint requests to **Jin Hyoung Kim, MD, PhD**  
Department of Ophthalmology, Inje University Ilsan Paik Hospital,  
#170 Juhwa-ro, Ilsanseo-gu, Goyang 10380, Korea  
Tel: 82-31-910-7240, Fax: 82-31-911-7241  
E-mail: jhk0924@hanmail.net

© 2016 The Korean Ophthalmological Society

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.



**Figure 1.** Anterior segment photography of cornea and conjunctiva of the left eye at the initial visit. (A) Three mm height of anterior chamber hypopyon, dense stromal infiltration and diffuse haze with a ground-glass appearance were observed in her cornea. (B) Severe chemosis with hyperemia and marked suppuration were shown in her conjunctiva.

및 항생제 사용으로 다약제내성균이 발생할 위험성이 높았던 환자라는 점에 착안하여 적극적으로 세균배양 및 항생제 감수성 검사를 실시하였다.<sup>5</sup> 그 결과, 다약제내성 녹농균(Multidrug Resistant *Pseudomonas aeruginosa*, MRD-PA)에 의한 각막궤양으로 진단하여 Colistin 점안액을 추가 사용해 성공적으로 치료하였기에 국내에서 처음으로 보고하고자 한다.

## 증례보고

뇌동맥류 출혈로 인해 타 병원에 장기입원 중이던 외병 상태의 58세 여자 환자가 좌안 충혈 및 분비물로 2일 전부터 각막궤양으로 치료를 시작하였으나 급속히 악화되는 소견을 보여 상급병원치료를 권유 받아 본원에 의뢰되었다. 2년 전부터 양안 실모양각막염으로 무방부제의 눈물연고를 수시로 점안하며 좌안에는 치료용렌즈를 수시로 착용하였다고 한다. 타 병원에서 처방 받은 moxifloxacin 0.5% (Vigamox®, Alcon, Fort Worth, TX, USA)와 fortified tobramycin (50 mg/mL)을 한 시간마다 좌안에 점안하고 있었다.

내원 당시 각종 안과적 검사가 협조되지 않았으나 휴대용세극등검사로 관찰한 결과 우안은 전안부에 이상소견이 없었으며 좌안의 각막부종, 각막침윤, 3 × 2.5 mm 크기의 상피 결손 및 각막혼탁, 결막충혈, 결막부종 및 3.0 mm 높이의 앞방출농이 보였으며, 스마트폰으로 근접 촬영한 사진을 전안부 사진으로 대체하였다(Fig. 1A, B). 지남력이 없고 말을 하지 못하는 상태로 시력은 측정하지 못하였고 리바운드 안압계로 측정한 안압은 우안 18 mmHg, 좌안 17 mmHg로 정상소견이었다. 즉시 좌안의 각막찰과를 시행하여 그람 염색, potassium hydroxide solution (KOH) 염색, 세균배양 및 항생제 감수성 검사를 시행하였으며 배양 결과가 나오기 전까지는 경험적 항생제로 환자가 쓰고 있던 moxi-

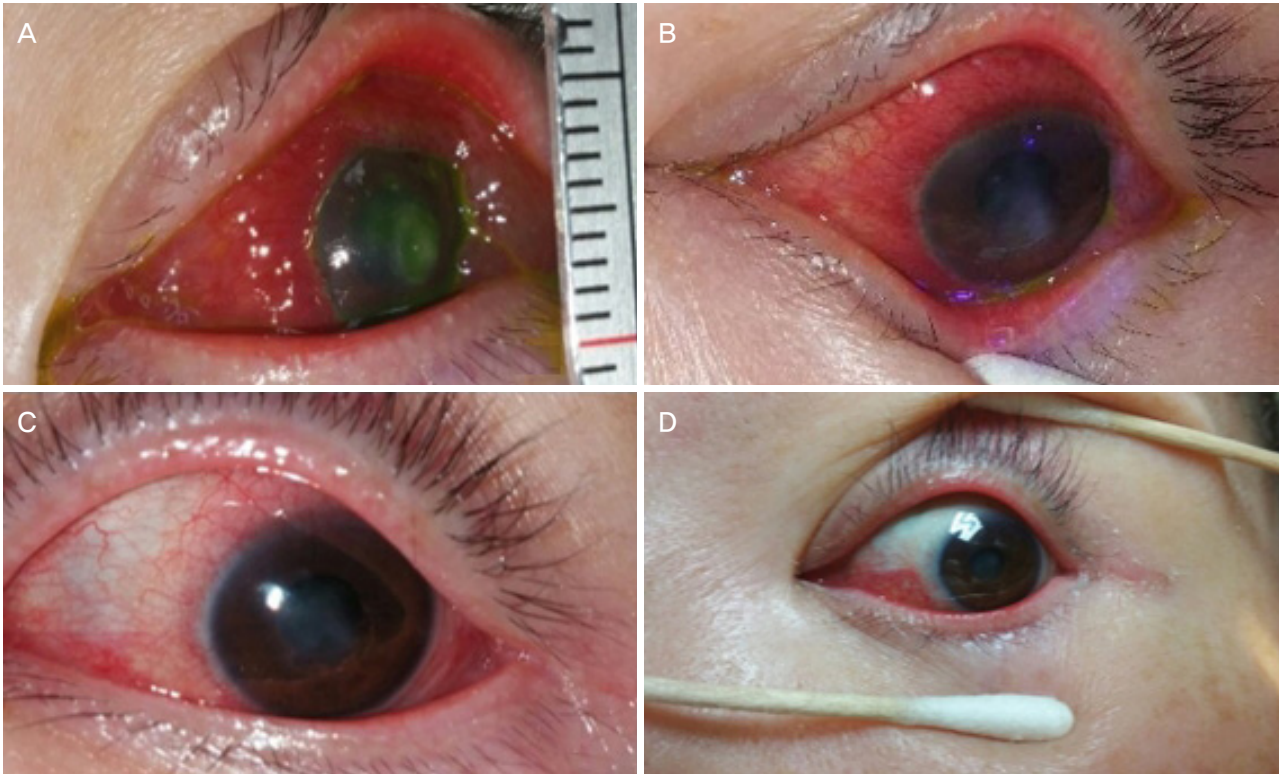
**Table 1.** Antibiotics susceptibility test results of this case

Antibiotics	MIC	Results
Amikacin	>64	R
Aztreonam	>64	R
Cefepime	16	I
Cefotaxime	>64	R
Ceftazidime	16	R
Ciprofloxacin	>4	R
Colistin	<0.5	S
Gentamicin	>16	R
Imipenem	8	R
Levofloxacin	>8	R
Meropenem	>16	R
Pipracillin	>128	R
Piperacillin/Tazobactam	>128	R
Tramethoprim/Sulfamethoxazole	>320	R

MIC = minimal inhibitory concentration; R = resistant; I = intermediate; S = susceptible.

floxacin 0.5% (Vigamox®, Alcon, Fort Worth, TX, USA)과 fortified tobramycin (50 mg/mL)을 매 시간마다 유지시키고, ofloxacin (Tarivid®, Cheil pharmaceutical, Seoul, Korea) 연고를 자기 전 1회 점안하였다.

다음 날 외래 방문 시, 전안부 소견의 호전은 없었고 그람염색소견은 음성이었으며 내원 5일째, 배양검사 결과에서 녹농균(*Pseudomonas aeruginosa*)이 검출되었고, 항생제 감수성 검사에서 colistin 외에 모든 항생제에 대해 저항성을 보이는 다약제내성 녹농균으로 확인되었다(Table 1). 내원 8일 후, 전방출농 2.0 mm로 호전되는 양상을 보였으나 결막충혈과 부종, 각막상피결손은 호전이 없었고, Colistimethate sodium 분말약(1 million IU/75 mg, Xylistin; Cipla limited, Mumbai, India)에 10 mL의 증류수에 섞어 Colistin 7.5 mg/mL로 희석한 후, 그 용액 1 mL에 3 mL의 증류수를 추가하여 0.19%의 colistin 안약을 조제하여 한 시간마다 점안을 시작하게 하였다.<sup>6</sup> 기존에 점안하던 moxifloxacin 0.5%와



**Figure 2.** Anterior segment photographs of the affected eye by lapse of time. (A) Disappeared hypopyon but still remained corneal epithelial defect about 3 mm in size on the 5th day of topical colistin treatment. (B) Regressed cornea epithelial defect on the 15th day of topical colistin treatment. (C) Anterior segment photograph of cornea & conjunctiva of the left eye 28th day after the treatment representing reduced conjunctival inflammation but still remained corneal opacity. (D) Old corneal opacity without inflammation at the 1-year-follow up after topical colistin treatment representing no recurrence of corneal ulcer but remained slight conjunctival hyperemia due to therapeutic contact lens.

fortified tobramycin은 두 시간 간격으로 횡수를 줄이고 함께 유지하게 하였다. Colistin 점안시작 5일 후, 전방축농은 사라졌으나 각막상피결손은 여전히 같은 크기로 남아있어서 각막상피치유를 위해 colistin과 fortified tobramycin 모두 하루 네 번으로 감량하고 moxifloxacin 대신 gatifloxacin 0.3% 점안액(Gatiflo<sup>®</sup>, Kyorin Pharm Co., Tokyo, Japan)을 하루 네 번 점안하게 하였다(Fig. 2A). Colistin 점안시작 15일 후, 각막상피결손이 치유되어 fortified tobramycin은 중단하고, gatifloxacin과 colistin 0.19%만 하루 네 번으로 유지하였다(Fig. 2B). Colistin 점안시작 28일 후, 결막충혈이 호전되고 각막혼탁만 남아 있는 상태로 항균치료를 종결하였다(Fig. 2C). 2달 후 내원 시 각막혼탁이 열어져 있었으며 초진으로부터 1년 후까지 경과관찰까지 재발 소견은 보이지 않고 있다(Fig. 2D).

## 고 찰

감염성 각막염은 초기에 균주를 동정하고 적합한 국소 항생제 치료를 시작하는 것이 치료성공에 있어 매우 중요

하다.<sup>5,7</sup> 특히 녹농균은 다른 감염 균주에 의한 궤양보다 더 심각한 임상증상을 보이는 경향이 있는데다, 최근 다약제내성 녹농균의 출현이 보고되고 있어 더욱 주의를 요한다.<sup>8</sup> 본 증례는 국내에서 최초로 다약제내성 녹농균에 의한 각막염을 균배양검사 및 항생제감수성 검사로 진단하였음을 보고하는 동시에, colistin 점안액을 추가로 사용해 성공적으로 치료했음에 의의가 있다. 또한 인지기능이 저하되고 거동이 되지 않는 환자에 있어 일반적인 세극등검사에 대한 협조가 불가능하고 전안부 사진 촬영이 용이하지 않더라도 가능한 방법을 동원하여 진단과 치료를 위한 적극적인 처치를 한다면, 각막천공과 같은 위험한 합병증에 더 취약한 다약제내성 녹농균에 의한 각막궤양 또한 극복할 수 있음을 보여 준다.

다약제내성 녹농균은 보통 3가지 이상의 다른 균 항생제에 저항성을 나타내는 균으로 최근 한 보고에 의하면 일정 기간에 발생한 녹농균 감염 각막염 중 다약제성 녹농균이 검출된 증례가 30%에 이르러, 아직 우리나라에서 흔하게 보고되지는 않고 있지만 항상 가능성을 염두에 두어야 하겠다.<sup>5</sup> 주로 병원성 감염을 일으키는 균주로 중환자실에 입

원해있거나 오래 침대에 누워있었던 환자, 침습적인 시술을 받은 경우, cephalosporin이나 aminoglycoside 계열과 같은 광범위 항생제를 사용한 병력이 위험인자로 밝혀져 있고, 안과적 위험인자로서는 안구표면이 정상적이지 않은 경우, 무보존제 안연고의 장기 사용, 치료용 콘택트렌즈 사용이 알려져 있다.<sup>5,9</sup> 본 증례의 환자는 실모양각막염으로 타 병원에서 장기간 치료용 콘택트렌즈 착용한 환자로, 위에 언급된 모든 위험인자를 갖고 있었다. 이러한 환자가 광범위 항생제 치료에도 호전을 보이지 않는다면 다약제내성 녹농균의 가능성을 먼저 고려해 보아야 하겠다.

다약제내성 녹농균 각막염은 양눈에 동시에 감염을 일으키거나 같은 눈에 재발하는 양상을 보였다고 하며, Jain et al<sup>10</sup>이 보고한 증례들의 경우, 심한 눈곱과 광범위한 항생제 치료에도 불구하고 급격한 초기 감염양상진행이 가장 특징적이었는데, 본 증례의 각막궤양 역시 같은 양상을 보였다. 현재까지 문헌에 보고된 다약제성 녹농균의 치료에 사용된 약제들은 주로 colistin과 imipenem이었다. Vazirani et al<sup>5</sup>의 MDR-PA에 의한 각막염 23예의 항생제감수성검사서에서 두 가지 항생제 모두 56.52%의 내성률을 보여, 95.65%, 82.60%, 86.95%의 내성률을 보인 다른 항생제 Amikacin이나 Azithromycin, Cefazidime보다 월등한 감수성을 보인다 하였다. Jain et al<sup>6</sup>은 MRD-PA에 의한 각막이식 후 감염 38증례 중 colistin에 저항성을 보인 증례는 없었으며, 44.7%의 저항성을 보인 imipenem보다 colistin이 월등히 좋은 치료결과를 보인다 하였다. 기존의 연구 결과에 따르면 Jain et al<sup>10</sup>은 MRD-PA로 진단된 여덟 증례를 0.19% colistin 단일제제 점안치료로 모두 잘 치료되었으며, Tajima et al<sup>11</sup>의 연구에서는 MRD-PA 치료제로 levofloxacin, colistin methanesulfate, colistin sulfate, polymyxin B를 비교분석한 결과, colistin sulfate, polymyxin B가 치료효용성이 있다고 발표하였다. 따라서 중증 전신질환 및 장기 입원치료 병력이 있는 환자에서 감염성각막염이 발생 시 빠른 배양검사 후 빨리 colistin을 사용하는 것이 MRD-PA 감염의 경우 예후가 좋을 것이다. 하지만 colistin의 부작용으로 톡 쏘는 안구불편감, 알레르기 반응뿐 아니라 혈액요소질소(blood urea nitrogen, BUN) 상승, 알부민뇨증이 보고된 바 있는데, 이 중 colistin의 신독성으로 인한 합병증을 고려하여 신장기능에 대한 검사가 선행되어야 하며, 부득이한 경우 점안 후 눈물점 압박을 통해 colistin 국소 점안액이 전신에 흡수되는 되는 것을 최소화 하는 것이 안전할 것이다.<sup>12</sup>

Colistin은 polymyxin 계열의 항생제로 그람음성막대균에 우수한 효능을 보여 지난 수 년 동안 전신감염에 많이 이용되었다.<sup>13-17</sup> 하지만 안구표면질환에 관한 colistin 대규모 연구는 진행되지 않은 상태이다.<sup>10</sup> 아직 표준화된 국소 colistin

점안 가이드라인이 없는 상태이나, 늘어나고 있는 다약제내성 녹농균 각막염의 유병률을 고려할 때, 앞으로 다약제내성 녹농균에 대한 최소억제농도(minimal Inhibitory concentration, MIC)를 유지하기 위한 colistin의 점안 횟수, 농도에 대한 연구 및 단일제제 치료와 다른 항생제 점안과의 복합 치료에 대한 치료 효능 비교 등 대규모 연구가 필요할 것으로 생각된다.<sup>5</sup>

## REFERENCES

- 1) Park JY, Suh ES. A case of tectonic lamellar corneal patch graft using acellular cornea in corneal ulcer perforation. J Korean Ophthalmol Soc 2015;56:1278-83.
- 2) Hahn YH, Hahn TW, Choi SH, et al. Epidemiology of infectious keratitis [I] a multi-center study. J Korean Ophthalmol Soc 1998; 39:1633-51.
- 3) Hyon JY, Sinha D, O'Brien TP, et al. Expression of IRFs and iNOS in the mouse cornea with *Pseudomonas aeruginosa* keratitis. J Korean Ophthalmol Soc 2006;47:1654-61.
- 4) Cho EY, Lee SB. Gram-negative bacterial keratitis: a 15-year review of clinical aspects. J Korean Ophthalmol Soc 2015;56:1479-88.
- 5) Vazirani J, Wurity S, Ali MH. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* keratitis: risk factors, clinical characteristics, and outcomes. Ophthalmology 2015;122:2110-4.
- 6) Jain R, Murthy SI, Motukupally SR. Clinical outcomes of corneal graft infections caused by multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa*. Cornea 2014;33:22-6.
- 7) Whitcher JP, Srinivasan M, Upadhyay MP. Corneal blindness: a global perspective. Bull World Health Organ 2001;79:214-21.
- 8) Sy A, Srinivasan M, Mascarenhas J, et al. *Pseudomonas aeruginosa* keratitis: outcomes and response to corticosteroid treatment. Invest Ophthalmol Vis Sci 2012;53:267-72.
- 9) Aloush V, Navon-Venezia S, Seigman-Igra Y, et al. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: risk factors and clinical impact. Antimicrob Agents Chemother 2006;50:43-8.
- 10) Jain R, Murthy SI, Motukupally SR, Jain M. Use of topical colistin in multiple drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* bacterial keratitis. Cornea 2014;33:923-7.
- 11) Tajima K, Miyake T, Koike N, et al. In vivo challenging of polymyxins and levofloxacin eye drop against multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* keratitis. J Infect Chemother 2014;20: 343-9.
- 12) Lund MH. Colistin sulfate ophthalmic in the treatment of ocular infections. Arch Ophthalmol 1969;81:4-10.
- 13) Reina R, Estenssoro E, Sáenz G, et al. Safety and efficacy of colistin in *Acinetobacter* and *Pseudomonas* infections: a prospective cohort study. Intensive Care Med 2005;31:1058-65.
- 14) Mubareka S, Rubinstein E. Aerosolized colistin for the treatment of nosocomial pneumonia due to multidrug-resistant Gram-negative bacteria in patients without cystic fibrosis. Crit Care 2005;9: 29-30.
- 15) Michalopoulos A, Kasiakou SK, Rosmarakis ES, Falagas ME. Cure of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteraemia with continuous intravenous infusion of colistin. Scand J Infect Dis

2005;37:142-5.

- 16) Michalopoulos AS, Tsiodras S, Rellos K, et al. Colistin treatment in patients with ICU-acquired infections caused by multiresistant Gram-negative bacteria: the renaissance of an old antibiotic. Clin

Microbiol Infect 2005;11:115-21.

- 17) Berlana D, Llop JM, Fort E, et al. Use of colistin in the treatment of multiple-drug-resistant gram-negative infections. Am J Health Syst Pharm 2005;62:39-47.

---

= 국문초록 =

## Colistin 점안액을 사용하여 성공적으로 치료한 다약제내성 녹농균에 의한 각막궤양 1예

**목적:** 장기입원하고 있던 환자에서 다약제내성 녹농균에 의한 각막궤양이 발생하여 Colistin 점안액을 이용해 성공적으로 치료한 1예를 보고하고자 한다.

**증례요약:** 타 병원에서 뇌동맥류출혈로 장기 입원 중이던 외병상태 58세 여자 환자가 좌안 총혈 및 분비물로 치료 중 증상이 호전되지 않아 본원으로 의뢰되었다. 내원 당시 의사소통이 되지 않고 안과적 검사에 협조가 되지 않았으나, 휴대용 세극등검사상 각막부종, 각막침윤, 각막혼탁, 결막충혈, 결막부종 및 앞방축농이 관찰되어, 각막 및 결막에서 배양검사를 시행하였고, 항생제 감수성 검사 결과 colistin을 제외한 모든 약제에서 내성을 보이는 다약제내성 녹농균으로 보고되었다. 즉시 한 시간마다 국소 colistin 0.19% 점안을 시작하였으며, colistin 치료 28일째, 각막혼탁만을 남긴 후 각막궤양은 관해되었고 일 년 후의 경과관찰에서도 재발소견은 나타나지 않았다.

**결론:** 외병상태로 자칫 적절한 검사 및 치료시기를 놓칠 뻔한 다약제내성 녹농균에 의한 각막궤양 환자를 colistin 점안액을 사용해 각막천공 등의 심각한 합병증 없이 성공적으로 치료하여 보고하는 바이다.

〈대한안과학회지 2016;57(8):1307-1311〉

---