

녹농균, 아시네토박토 바우마니, 오크로박트럼 안트로피 복합감염에 의한 각막염

Polymicrobial Keratitis of *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, and *Ochrobactrum anthropi*

강정엽¹ · 송주환² · 남기엽³ · 이승욱⁴ · 이상준^{4,5}

Jung Youb Kang, MD¹, Ju Hwan Song, MD², Ki Yup Nam, MD, PhD³, Seung Uk Lee, MD, PhD⁴, Sang Joon Lee, MD, PhD^{4,5}

BGN 밝은눈안과¹, 명지더봄안과², 창원경상대학교병원 안과³, 고신대학교 의과대학 안과학교실⁴, 고신대학교 의과대학연구소⁵

BGN Eye Clinic¹, Busan, Korea

The Bom Eye Clinic², Busan, Korea

Department of Ophthalmology, Gyeongsang National University Changwon Hospital³, Changwon, Korea

Department of Ophthalmology, Kosin University College of Medicine⁴, Busan, Korea

Institute for Medicine, Kosin University College of Medicine⁵, Busan, Korea

Purpose: To report polymicrobial keratitis involving *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, and *Ochrobactrum anthropi*.

Case summary: A 53-year-old female complained of pain and secretion in her right eye, which started 6 weeks before her visit. She applied steroid ointment, which was received from the dermatologist, to her eyelid 7 days prior to her visit but this treatment worsened her symptoms. At the initial visit, the visual acuity of the right eye was light perception, and purulent secretions were observed. Using a slit lamp, severe conjunctival hyperemia, hypopyon, and a ring-shaped central corneal ulcer were observed. The anterior chamber and fundus were not observed due to corneal lesions but ultrasonography showed no intraocular inflammation. Infectious keratitis was suspected and cultured by corneal scraping. During the incubation period, 0.5% moxifloxacin, 2% voriconazole, and 1% cyclopentolate were administered. A total of 400 mg of moxifloxacin and 100 mg of doxycycline were given orally. In the primary culture, *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* were identified so 5% ceftazidime, which was sensitive for the antibiotic susceptibility results was further instilled. Thereafter, the keratitis improved but the keratitis again worsened while maintaining the topical treatment. A secondary culture was positive for *Ochrobactrum anthropi*. Treatment with 1.4% gentamicin, which was sensitive for the antibiotic susceptibility test was added and the keratitis improved. A conjunctival flap was performed because of the increased risk of perforation.

Conclusions: We report polymicrobial keratitis involving *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, and *Ochrobactrum anthropi* for the first time in the Republic of Korea.

J Korean Ophthalmol Soc 2019;60(5):474-479

Keywords: *Acinetobacter baumannii*, Keratitis, *Ochrobactrum anthropi*, *Pseudomonas aeruginosa*

■ Received: 2018. 7. 12.

■ Revised: 2018. 8. 27.

■ Accepted: 2019. 4. 23.

■ Address reprint requests to Sang Joon Lee, MD, PhD
Department of Ophthalmology, Kosin University Gospel
Hospital, Kosin University College of Medicine, #262
Gamcheon-ro, Seo-gu, Busan 49267, Korea
Tel: 82-51-990-6140, Fax: 82-51-990-3026
E-mail: hhiatus@gmail.com

* This study was presented as a poster at the 115th Annual Meeting of the Korean Ophthalmological Society 2015.

* Conflicts of Interest: The authors have no conflicts to disclose.

한 균주 이상의 균주에 의한 복합 각막염은 상대적으로 흔하지 않다. 여러 균주가 동시에 감염될 수도 있지만 이미 한 균주에 의해 감염된 이후 추가로 다른 균주가 감염되어 나타날 수도 있다. 복합감염은 경과가 전형적이지 않을 수 있어 치료에 혼돈을 줄 수 있고 이로 인해 나쁜 결과를 초래할 수 있기 때문에 임상적으로 중요하다.

*Pseudomonas aeruginosa*는 국내외 아주 흔하게 동정되

© 2019 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.

는 각막염의 원인 균주로 임상적으로 빠른 진행을 보이며 주로 콘택트렌즈 착용과 연관성이 많다.¹ *Acinetobacter baumannii*는 비교적 천천히 자라는 그람음성균으로 국내에서도 여러 증례들을 통해 연구된 바 있으며^{2,4} *Ochrobactrum anthropi*의 경우 증가하고 있는 기회감염균이나 각막염의 원인균으로는 매우 드물어 국외에서 보고된 1예⁵ 외에 국내에서는 연구된 바가 없다. 저자들은 *Pseudomonas aeruginosa*와 비교적 드문 두 균주인 *Acinetobacter baumannii*, *Ochrobactrum anthropi*가 복합감염된 각막염을 경험하였기에 이를 보고하고자 한다.

증례보고

53세 여자 환자가 내원 6주 전 우안에 발생한 시력저하 및 통증으로 개인 안과에 방문하였다. 감염성 각막염 의심하에 상급 병원 진료를 권유받았으나 개인 사정으로 상급 병원을 방문하지 않았고, 약국에서 처방전 없이 구입한 안약을 사용하였다. 우안의 증상이 지속되었고 내원 7일 전부터 안검의 부종과 소양감도 발생하여 개인 피부과를 방문하였다. 경구 항히스타민 및 스테로이드, 스테로이드 피부연고(더모타손크림, mometasone furoate 1 mg, DongKoo Bio & Pharma., Co., Ltd., Seoul, Korea)를 처방받아 사용하였고 이후 증상이 악화되어 본원 외래로 내원하였다. 우안에는 특이 과거력 없었고 내원 7년 전 반대안에 단순포진 및 칸디다 각막염으로 치료를 받은 과거력이 있었다. 외상이나 콘택트렌즈 착용력, 전신 질환 및 다른 약물 복용력은 없었다. 초진 시 우안 시력 광각인지, 안압 26 mmHg로 안검 부종 및 발적이 관찰되었고 화농성 분비물로 인해 자발적으로 눈을 뜨기 힘든 상태였다. 세극등검사에서 심한 결막충혈, 전방축농, 각막 중심부에 고리모양의 궤양이 관찰되었다(Fig. 1A, B). 각막병변으로 인해 전방과 안저는 관찰할 수 없었으나 초음파검사상 안내염을 시사하는 소견은 보이지 않았다. 감염성 각막염으로 판단하고 각막찰과를 시행하였고 혈액한천배지(blood agar), 맥콘키 배지(MacConkey agar), 초콜릿 배지(Chocolate agar), 사부로 배지(Sabouraud agar)에 접종하여 배양검사 및 항생제 감수성 검사를 시행하였다. 환자의 증상 발생 기간이 길고 스테로이드 사용 후 증상이 악화된 점, 고리 모양의 침윤 등을 통해 진균 감염을 배제할 수 없어 배양검사 기간 동안 0.5% moxifloxacin (VIGAMOX®, Alcon, Fort Worth, TX, USA)과 함께 2% voriconazole (VFEND®, Pfizer, Tadworth, UK)을 먼저 10분 간격으로 1시간 동안 점안하게 한 후 1시간 간격으로 점안하도록 하였다. 1% cyclopentolate (OCUCYCLO®, Samil Co., Ltd., Seoul, Korea)를 하루 3회 점안하도록 하

였고 경구약으로는 moxifloxacin 400 mg (AVELOX®, Chongkundang Pharm., Seoul, Korea) 하루 1회, doxycycline 100 mg (Youngpoong DOXYCYCLINE®, Young Poong Pharmaceutical, Incheon, Korea)을 하루 2회 투여하였다. 혈액한천배지, 맥콘키 배지, 초콜릿 배지에서 균의 집락(colony)들이 관찰되기 시작하였고 치료 48시간 후 미생물 질량분석기(Microflex™, Bruker Daltonics Inc., Billerica, MA, USA) 분석을 통해 *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*가 동정되었다(Fig. 1C-F). 기존 4세대 퀵놀론 점안 치료에 뚜렷한 호전이 없다고 판단되었고 항생제 감수성검사(BD Phoenix™ 100, Becton Dickinson and Company, Franklin Lakes, NJ, USA)에서 gentamicin이 acinetobacter에는 감수성이 있었으나 *Pseudomonas*에는 저항성을 보여 두 균주 모두에 감수성을 보인 5% ceftazidime (Tazime®, Hanmi Pharm., Seoul, Korea)을 1시간 간격으로 점안하도록 하였다. 5% ceftazidime 점안 이후 각막염의 호전 소견 보여 점안제를 유지하였다(Fig. 1G, H). 하지만 치료 13일째부터 각막 침윤이 증가하고 전방축농이 다시 발생되어(Fig. 2A, B) 새로운 균주의 추가 감염 가능성을 생각하고 2차 배양검사를 실시하였다. 2차 배양검사에서도 1차 배양검사와 동일하게 혈액한천배지, 맥콘키 배지, 초콜릿 배지에서 균의 집락들이 관찰되었다. 미생물 질량 분석기 분석을 통해 *Ochrobactrum anthropi*가 새롭게 동정되었고(Fig. 2C, D), 기존에 점안하던 ceftazidime에는 저항성을 보이는 것으로 나와 감수성을 나타낸 gentamicin을 1시간 간격으로 추가 점안하도록 하였다. 1, 2차 배양검사서 진균은 자라지 않았기에 점안하던 2% voriconazole은 점진적으로 중단하였다. 이후 각막염이 호전되는 경과를 보였으며 치료 20일째 촬영한 전안부 빛간섭단층촬영에서 국소적인 데스메막의 박리가 관찰되었다(Fig. 2E). 각막염은 안정화되었으나 각막 천공의 위험성이 높다고 판단하여 결막피판술을 시행하였고 수술 후 결막피판이 잘 유지되고 각막 혼탁 및 신생혈관을 남기고 안정화되었다(Fig. 2F).

고 찰

*Ochrobactrum anthropi*에 의한 안내염은 국내외 여러 보고들이 있으나⁶⁻⁸ *Ochrobactrum anthropi*가 각막염을 일으킨 사례는 Venkateswaran et al⁵의 보고 외에 알려진 바가 없다. 더욱이 본 증례와 같이 *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Ochrobactrum anthropi* 3가지 균주가 복합감염된 사례는 국내외 모두 보고된 바가 없다. *Ochrobactrum anthropi*는 독성이 낮은 그람음성 간균으로 면역결핍환자나 중심정맥도관 삽입환자에서 기회 감염을

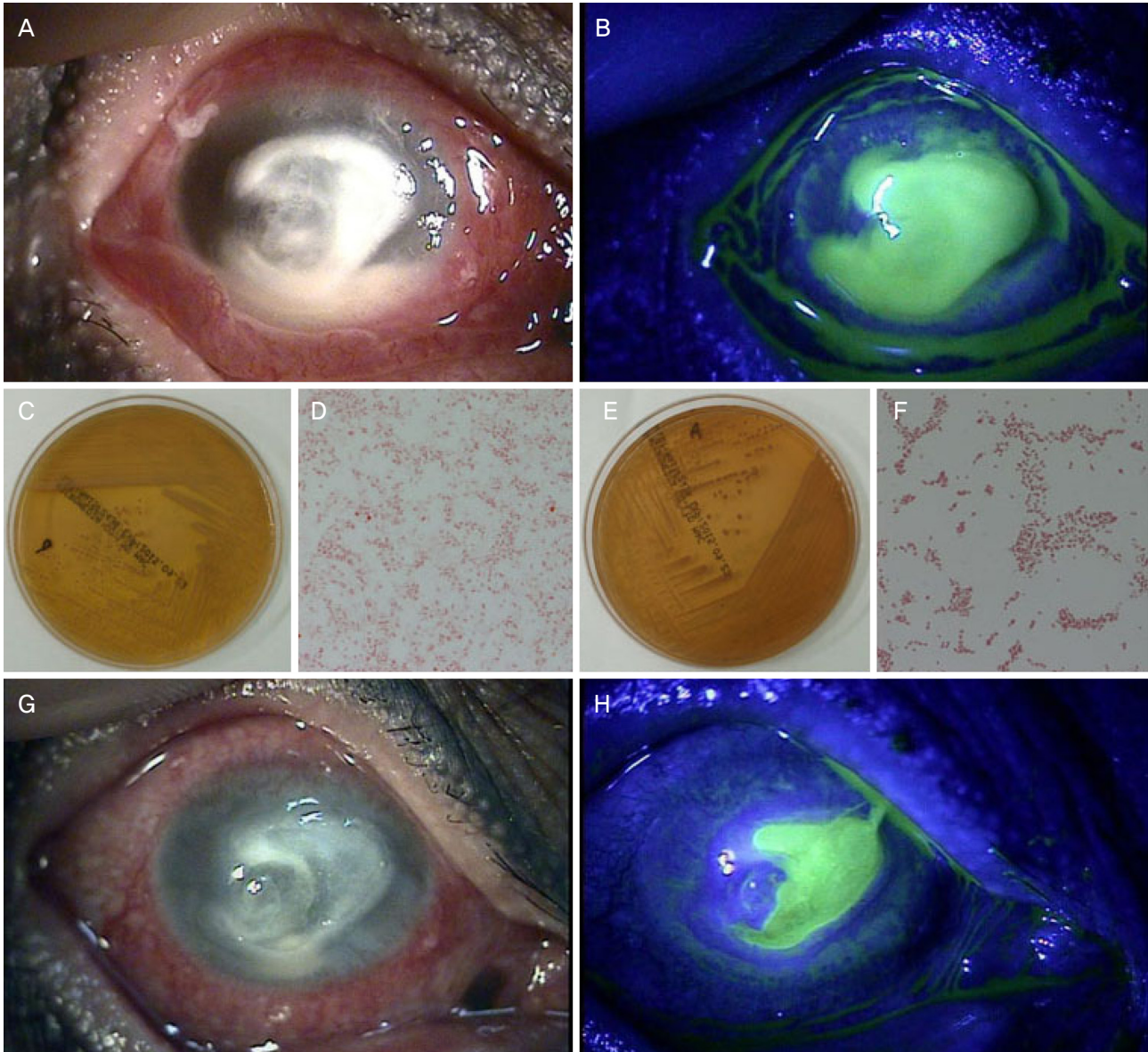


Figure 1. Anterior segment photographs on the first ophthalmic examination showed severe conjunctival injection, hypopyon and corneal stromal ring infiltration (A, B), Photograph showed multiple colonies of *Pseudomonas aeruginosa* on MacConkey agar, gram-stain showed gram-negative bacilli (C, D), Photograph showed multiple colonies of *Acinetobacter baumannii* on MacConkey agar, gram-stain showed gram-negative coccobacilli (E, F). Eight days after treatment, decreased corneal infiltration and hypopyon are observed (G, H).

일으키는 균주로 보고되었으며 비교적 드문 균주로 알려졌으나, 최근에는 균동정 기술의 발달로 검출 빈도가 증가하고 있다.^{5,9,10} Venkateswaran et al⁵의 증례보고에서 환자는 수십 년간 헤르페스 각막염 및 신경영양성 각막염으로 치료를 받던 중 *Ochrobactrum anthropi* 각막염이 발생하였고 특징적으로 국소적인 데스메막의 박리 및 각막내 전방축농(intracorneal hypopyon)이 관찰되었다고 보고하였다. 본 증례에서 발생한 *Ochrobactrum anthropi* 각막염 역시 *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*에 의한 각막염 치료

중 발생하였기 때문에 선행 각막염으로 각막의 국소 방어 기전이 손상된 상태에서 기회감염으로 발생하였을 것으로 추측된다. 각막염이 어느 정도 호전되고 전안부 빛간섭단층촬영을 시행했기 때문일 수도 있지만 Venkateswaran et al⁵의 증례처럼 특징적인 데스메막 박리 및 각막내 전방축농은 관찰되지 않았다(Fig. 2E).

*Pseudomonas aeruginosa*는 세균 각막염의 중요한 원인 균주로 콘택트렌즈나 외상으로 인해 각막이 균에 노출될 때 대부분 발생한다. 급속히 각막 조직의 파괴를 일으킬 수

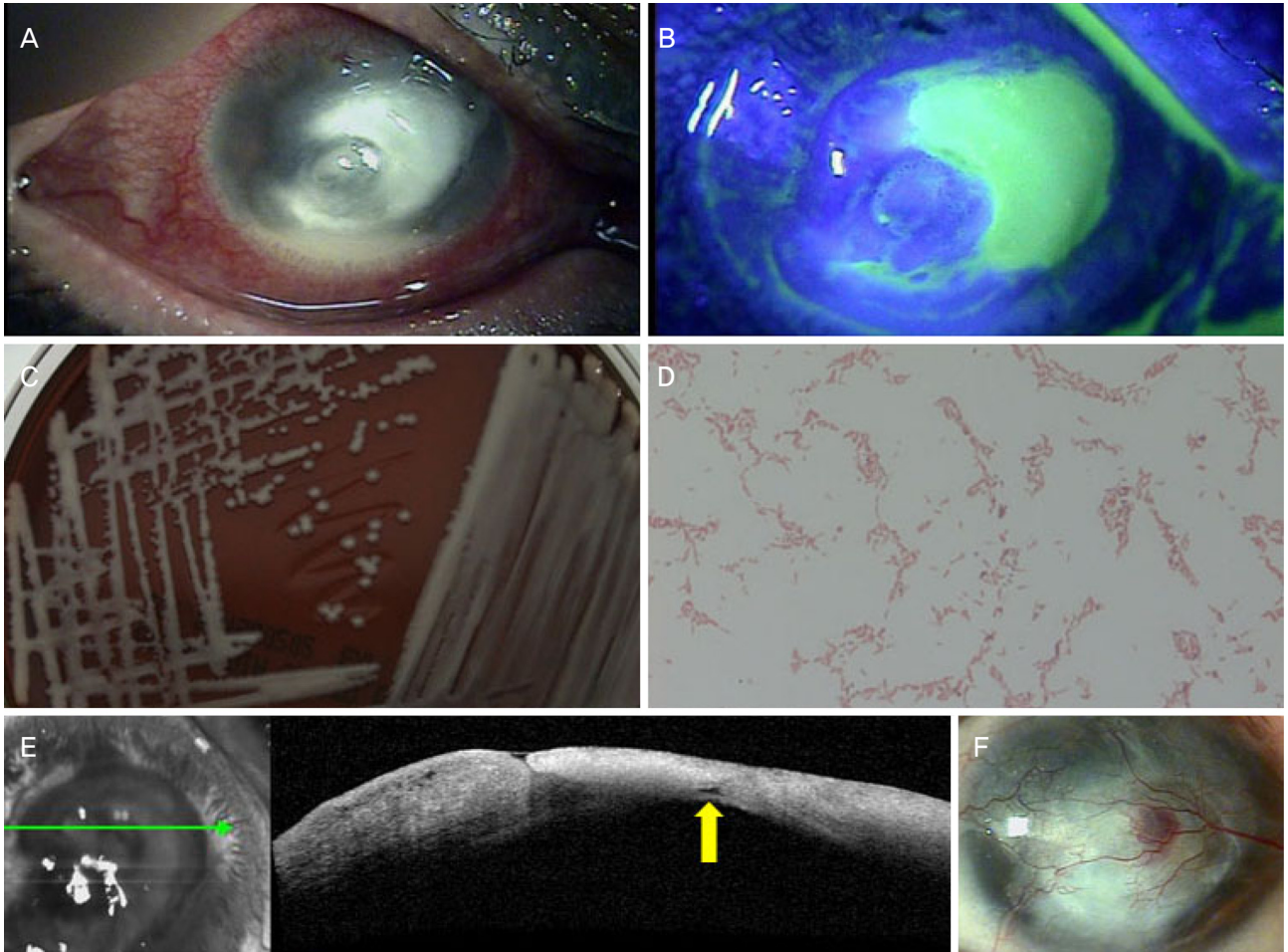


Figure 2. Thirteen days after treatment, corneal infiltration and hypopyon increased again (A, B). Photograph showed multiple colonies of *Ochrobactrum anthropi* on 5% blood agar, gram-stain showed gram-negative bacilli (C, D). Twenty days after treatment, anterior segment OCT showed subtle Descemet's membrane detachment (E, yellow arrow). Five months after conjunctival flap, neovascularization and quiet corneal scarring are observed (F).

있는데, 치료하지 않는 경우 고리모양 궤양이 나타날 수 있고 진행하는 궤양에 의해 각막융해, 각막천공이 발생할 수 있다.¹ 본 증례에서 초진 시 환자의 각막염 상태가 심했던 것은 *Pseudomonas aeruginosa*에 의한 것으로 생각된다. 일차 배양에서 *Pseudomonas aeruginosa*와 *Acinetobacter baumannii*가 동시에 동정이 되었지만 본 증례에서 환자가 6주 전 각막염이 증상이 발생했음에도 불구하고 별다른 치료 없이 지냈던 점으로 볼 때 병원성이 낮은 *Acinetobacter baumannii*에 먼저 감염이 되고, 후에 *Pseudomonas aeruginosa* 감염이 발생하면서 초진 시 보였던 급성 증상을 보였던 것으로 가정해 볼 수 있다. *Acinetobacter baumannii*는 그람음성균으로 주로 수생 환경에서 서식하고 보통 천천히 자라는 균주로 알려져 있다.¹¹ Shin and Cho³는 *Acinetobacter baumannii* 각막염의 임상적인 특징을 연구하였는데 소개된 환자들 중 5, 6개월간 증상을 지속되어 병원을 찾은 환자도

있었다. 이러한 기존 보고들을 토대로 저자들이 생각해 볼 수 있는 가설은 6주 전 병원성이 낮은 *Acinetobacter baumannii*가 감염되고 *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*에 의한 복합감염이 또 다른 감염에 취약한 환경을 만들어 결국 *Ochrobactrum anthropi*까지 추가적으로 감염되었다는 것이다.

Acinetobacter 균종은 대부분의 페니실린 계열의 항생제와 낮은 세대의 세팔로스포린 항생제, 플루오로퀴놀론 계열을 포함한 다른 항생제에도 저항성을 보일 수 있으며 약제 내성 *Acinetobacter*가 증가 추세에 있는 것으로 알려져 있다.^{12,13} 국내에서도 Choi et al⁴이 다제내성 *Acinetobacter Baumannii*와 *Candida Parapsilosis* 복합 각막염 증례를 보고한 바 있다. 하지만 본 증례의 *Acinetobacter baumannii* 경우 amikacin, ceftazidime, ciprofloxacin, ceftriaxone, gentamicin, imipenem, meropenem, tobramycin, trimethoprim-

sulfamethoxazole, tetracycline, ticarcillin, piperacillin, tazobactam에 모두 감수성을 보여 약제 내성을 가지는 *acinetobacter*는 아니었던 것으로 생각된다.

Thoma et al¹⁴은 인체의 분비물이나 조직과 토양, 물과 같은 여러 환경에서 획득한 *Ochrobactrum anthropi*균들을 이용해 항생제 감수성검사를 시행하였으며 연구한 모든 *Ochrobactrum anthropi*가 ciprofloxacin에 감수성이 있는 것으로 나타났고 trimethoprim-sulfamethoxazole에는 대부분의 경우 감수성을 보였다고 하였다. 하지만 gentamicin의 경우 중등도의 감수성(intermediate susceptibility)을 보였고 amoxicillin, ampicillin, benzylpenicillin, cefepime, ceftazidime, ceftriaxone, imipenem, piperacillin과 같은 β -lactam 계열의 항생제에 높은 저항성이 있는 것으로 나타났다. 본 증례의 *Ochrobactrum anthropi* 경우 ciprofloxacin, gentamicin, imipenem, levofloxacin, meropenem, trimethoprim-sulfamethoxazole, tetracycline에 감수성이 있었고 amoxicillin, ampicillin, ceftazidime, cefazolin, cefepime, piperacillin-tazobactam, ampicillin-sulbactam과 같은 β -lactam 계열의 항생제에 저항성을 나타내어 Thoma et al¹⁴의 보고와 유사한 항생제 감수성 결과를 보였다.

본 증례를 돌이켜 볼 때 환자가 초진 시 급성 증상과 화농성 분비물을 동반한 중증 각막염을 보였으나 증상이 오래 지속된 점, 고리모양의 침윤, 스테로이드 연고 사용 후 증상이 악화된 점으로 세균 감염보다 진균 감염에 비중을 두고 치료한 것이 아쉬운 부분이라 생각된다. 각막염 치료 방향을 결정할 때 자세한 병력 청취와 세균검사가 다시 한 번 중요하다고 생각되며 또한 본 증례를 감수성 결과로 되짚어 보았을 때에도 초진 시부터 *Pseudomonas*를 의심하고 경험적인 항생제로 흔히 사용하는 5% cetazidime을 사용하였더라면 환자에게 조금 더 도움이 되었으리라는 아쉬움이 있다. 즉 전반적인 치료 방향은 배양검사에 따라 결정될 수 있지만 초기 각막염 치료에는 경험적 치료가 매우 중요하다 생각된다. 그리고 본 증례에서는 감수성 결과에 따라 치료 방향을 결정하여 각막염이 안정화되었으나 감수성 결과가 임상적 치료와 맞지 않을 수 있다는 점도 항상 염두에 두어야 될 부분으로 생각된다.

결론적으로 본 증례는 *Ochrobactrum anthropi*에 의한 각막염의 국내 첫 보고이자 그람음성균인 *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Ochrobactrum anthropi* 3가지 균주가 복합감염된 첫 증례보고이다. 환자의 병력상 오랜 기간 각막염 증상이 있었을 경우 낮은 독성을 가지고 천천히 자라는 *Acinetobacter baumannii*를 각막염 원인균으로 염두에 두어야 하며 다양한 약제에 내성이 있는 균주가 증

가¹²하고 있어 이를 고려하여 치료해야 될 것이다. 또한 치료 경과 중 갑작스러운 변화가 있거나 전형적이지 않은 경우 항상 새로운 균주에 의한 추가 감염을 염두에 두어야 할 것이며, 본 증례에서는 저명하지 않았지만 특별히 데스메막의 국소적인 박리나 각막내 전방축농이 관찰된다면 드물지만 *Ochrobactrum anthropi*에 의한 각막염도 의심해야 할 것이다.

REFERENCES

- 1) Hahn YH, Lee SJ, Tchah HW, et al. Epidemiology of *Pseudomonas* keratitis : a multi-center study. J Korean Ophthalmol Soc 1999;40: 2411-22.
- 2) Kim ST, Lee YC, Heo J, Koh JW. A case of *acinetobacter baumannii* keratitis after contact lens wearing. J Korean Ophthalmol Soc 2008;49:1696-700.
- 3) Shin KY, Cho KJ. Clinical features of *acinetobacter baumannii* keratitis. J Korean Ophthalmol Soc 2015;56:607-13.
- 4) Choi JK, Kim IH, Seo JW. A case of keratitis caused by combined infection of multidrug-resistant *acinetobacter baumannii* and *candida parapsilosis*. J Korean Ophthalmol Soc 2012;53:1167-71.
- 5) Venkateswaran N, Wozniak RA, Hindman HB. *Ochrobactrum anthropi* keratitis with focal Descemet's membrane detachment and intracorneal hypopyon. Case Rep Ophthalmol Med 2016;2016: 4502105.
- 6) Braun M, Jonas JB, Schönherr U, Naumann GO. *Ochrobactrum anthropi* endophthalmitis after uncomplicated cataract surgery. Am J Ophthalmol 1996;122:272-3.
- 7) Chiang CC, Tsai YY, Lin JM, Chen WL. Chronic endophthalmitis after cataract surgery secondary to *Ochrobactrum anthropi*. Eye (Lond) 2009;23:1237-8.
- 8) Kim KS, Han JW, Lee WK. A case of *Ochrobactrum anthropi* endophthalmitis after cataract surgery. J Korean Ophthalmol Soc 2003;44:1943-7.
- 9) Romero Gómez MP, Peinado Esteban AM, Sobrino Daza JA, et al. Prosthetic mitral valve endocarditis due to *Ochrobactrum anthropi*: case report. J Clin Microbiol 2004;42:3371-3.
- 10) Chain PS, Lang DM, Comerci DJ, et al. Genome of *Ochrobactrum anthropi* ATCC 49188 T, a versatile opportunistic pathogen and symbiont of several eukaryotic hosts. J Bacteriol 2011;193:4274-5.
- 11) Eveillard M, Kempf M, Belmonte O, et al. Reservoirs of *Acinetobacter baumannii* outside the hospital and potential involvement in emerging human community-acquired infections. Int J Infect Dis 2013; 17:e802-5.
- 12) Ruiz J, Núñez ML, Pérez J, et al. Evolution of resistance among clinical isolates of *Acinetobacter* over a 6-year period. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1999;18:292-5.
- 13) Peleg AY, Paterson DL. Multidrug-resistant *Acinetobacter*: a threat to the antibiotic era. Intern Med J 2006;36:479-82.
- 14) Thoma B, Straube E, Scholz HC, et al. Identification and antimicrobial susceptibilities of *Ochrobactrum* spp. Int J Med Microbiol 2009;299:209-20.

= 국문초록 =

녹농균, 아시네토박토 바우마니, 오크로박트럼 안트로피 복합감염에 의한 각막염

목적: 녹농균, 아시네토박토 바우마니, 오크로박트럼 안트로피 복합감염 1예를 보고하고자 한다.

증례요약: 53세 여자가 내원 6주 전부터 우안에 통증, 불편감이 발생하였고 내원 7일 전 피부과 스테로이드 연고를 안검에 도포한 후 증상이 악화되어 내원하였다. 초진 시력은 광각 인자로 세극등에서 전방축농, 고리모양의 중심부 각막궤양이 관찰되었다. 배양검사를 시행 후 0.5% moxifloxacin, 2% voriconazole, 1% cyclopentolate를 점안하도록 하였다. 배양 결과 녹농균, 아시네토박토 바우마니가 동정되어 감수성 결과에 따라 5% ceftazidime을 추가하였다. 이후 각막염이 호전되어 점안 치료를 유지하였으나 다시 각막염이 악화되는 소견을 보여 2차 배양검사를 실시하였다. 배양검사에서 오크로박트럼 안트로피가 새롭게 동정되어 감수성을 보인 1.4% gentamicin을 추가 점안하도록 하였다. 이후 각막염은 호전되는 경과를 보였으나 천공의 위험이 높아 결막피판술을 시행하고 안정화되었다.

결론: 녹농균, 아시네토박토 바우마니, 오크로박트럼 안트로피 균주에 의한 복합감염을 국내에서 최초로 경험하였기에 이를 보고하는 바이다.

〈대한안과학회지 2019;60(5):474-479〉

강정엽 / Jung Youb Kang

BGN 밝은눈안과
BGN Eye Clinic

