

= 증례보고 =

항생제 다제내성 아시네토박터 바우마니와 칸디다 파라프실로시스가 복합감염된 각막염 1예

최재광 · 김인혁 · 서정원

삼육서울병원 안과

목적: 장기간 0.5% Levofloxacin과 0.1% Fluorometholone을 점안한 환자에서 다제내성 *Acinetobacter baumannii*와 *Candida parapsilosis*에 복합감염된 각막염 1예를 경험하여 이를 보고하고자 한다.

증례요약: 무동성 무어증(akinetic mutism) 상태로 본원 신경외과에 입원 중인 55세 남자 환자가 좌안 결막 충혈과 눈곱을 주소로 안과로 의뢰되었다. 환자는 2년 전부터 0.5% Levofloxacin과 0.1% Fluorometholone을 점안하고 있었다. 좌안에서 불규칙한 모양(3.5×4.5 mm)의 각막궤양이 관찰되었다. 각막에서 시행한 배양검사서 다제내성 *A. baumannii*와 *C. parapsilosis*이 동정되었으며, 항생제 감수성 검사를 토대로 10% Piperacillin/Tazobactam과 0.125% Amphotericin B 점안액을 초기에는 1시간 간격으로 시작하여 감량하였다. 점안 8주째 각막궤양은 각막 혼탁을 남긴 후 치료되었다.

결론: 다제내성 *A. baumannii*와 *C. parapsilosis*에 의한 각막염 1예를 국내 최초로 경험하여 보고하는 바이다.

〈대한안과학회지 2012;53(8):1167-1171〉

*Acinetobacter baumannii*는 다형성의 그람음성 호기성 구균군으로 많은 병원에서 병원 내 감염(nosocomial infection)의 중요한 원인이 되고 있는데 특히 최근에는 aminoglycosides, cephalosporins, fluoroquinolones, beta-lactamase inhibitors, 그리고 carbapenem에 대해서 내성을 보이는 다제내성 *Acinetobacter baumannii*에 의한 감염이 증가되고 있다.^{1,2} *Candida parapsilosis* 또한 최근 병원 내 감염의 한 원인으로 여겨지고 있으며, 면역 저하 상태에서 발생하는 기회감염의 일종이다.

*Acinetobacter baumannii*는 비교적 흔하게 임상에서 검출되는 균종이지만 이 균에 의한 각막염은 국내에서는 Kim et al³이 건강한 사람에서 콘택트 렌즈 착용 후 발생한 *Acinetobacter baumannii* 각막염 1예를 보고하였고, *Candida parapsilosis*에 의한 각막 감염도 Kim et al⁴이 장기간 치료용 콘택트렌즈와 국소적 스테로이드를 사용한 Steven-Johnson syndrome 환자에서 발생한 1예의 보고만 있었다.

그러나 이전에 보고된 *Acinetobacter baumannii*에 의한 각막염은 병원 내 감염이 아니었으며 Ciprofloxacin, Gentamicin,

Tobramycin 등 일반적인 항생제에 감수성이 있는 *Acinetobacter baumannii*가 검출되어 0.5% Moxifloxacin 점안액으로 치료하여 좋은 치료 결과를 보인 경우이었으나, 본 증례는 점안용 항생제와 스테로이드 점안제를 장기간 사용한 입원 환자에서 다제내성을 보이는 *Acinetobacter baumannii*에 의한 각막 감염으로 이전의 증례와는 차이가 있고 나아가서 *Candida parapsilosis*와 동반 감염된 경우로 국내는 물론 외국에서도 이와 같은 증례를 찾기가 어렵다. 이에 저자들은 장기간 점안용 항생제와 스테로이드 점안제를 사용한 환자에서 다제내성 *Acinetobacter baumannii*와 *Candida parapsilosis*의 복합감염으로 발생한 각막염 환자를 경험하였기에 이를 보고하고자 한다.

증례보고

55세 남자 환자가 장기간 지속된 좌안 결막 충혈과 눈곱을 주소로 안과로 의뢰되었다. 환자 과거력상 당뇨, 고혈압, 특별한 외상은 없었으나 15년 전에 발생한 뇌출혈로 인해 무동성 무어증(akinetic mutism)인 상태로 침대에 누워서 생활하고 있었으며, 좌측 얼굴 마비를 동반하고 있어 좌측 눈은 감기지 않는 상태로 지내고 있었다. 2년 전부터는 신경외과에서 처방 받은 0.5% Levofloxacin 점안액(Cravit®, Santen Pharm Co., Japan)과 0.1% Fluorometholone 점안액(Flumetholon®, Santen Pharm Co., Japan)을 하루 4차

■ 접수 일: 2012년 1월 7일 ■ 심사통과일: 2012년 2월 27일
■ 게재허가일: 2012년 6월 2일

■ 책임저자: 서 정 원

서울특별시 동대문구 망우로 82
삼육서울병원 안과
Tel: 02-2210-3375, Fax: 02-2246-8085
E-mail: virgo901@hanmail.net

레 사용하고 있었다. 안과 진료 2일 전 시행한 흉부방사선 사진, 혈액검사, 소변검사는 정상이었으며 발열 등의 전신 감염 소견도 보이지 않았다.

시력은 환자가 무동성 무어증 상태로 측정할 수 없었으며 이동식 세극등 현미경 검사상 좌안의 결막 충혈과 다량의 분비물, 각막 3시에서 6시 방향으로 약 3.5×4.5 mm 크

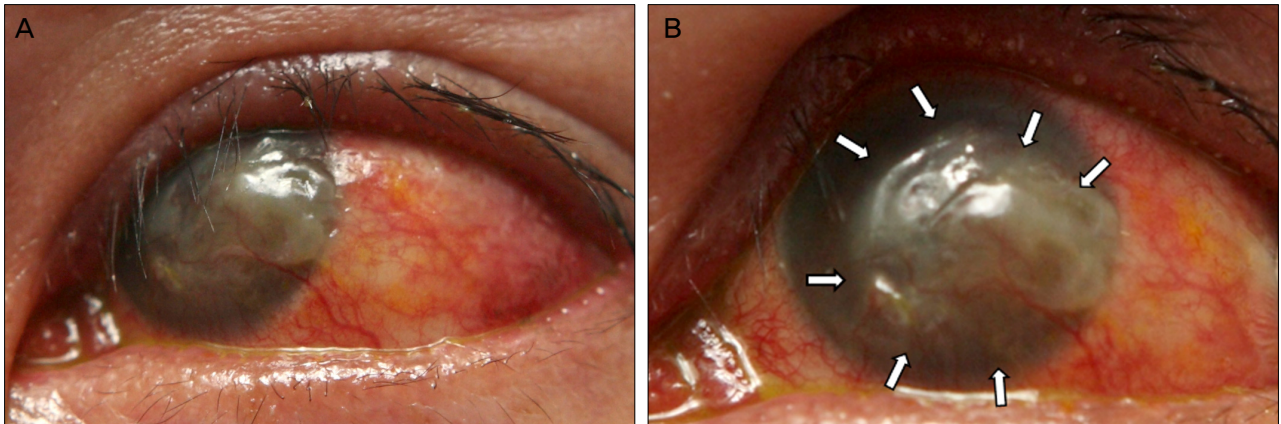


Figure 1. Anterior segment photographs on the first ophthalmic examination showing severe conjunctival injection, corneal stromal infiltration, corneal scar and neovascularization (arrows).

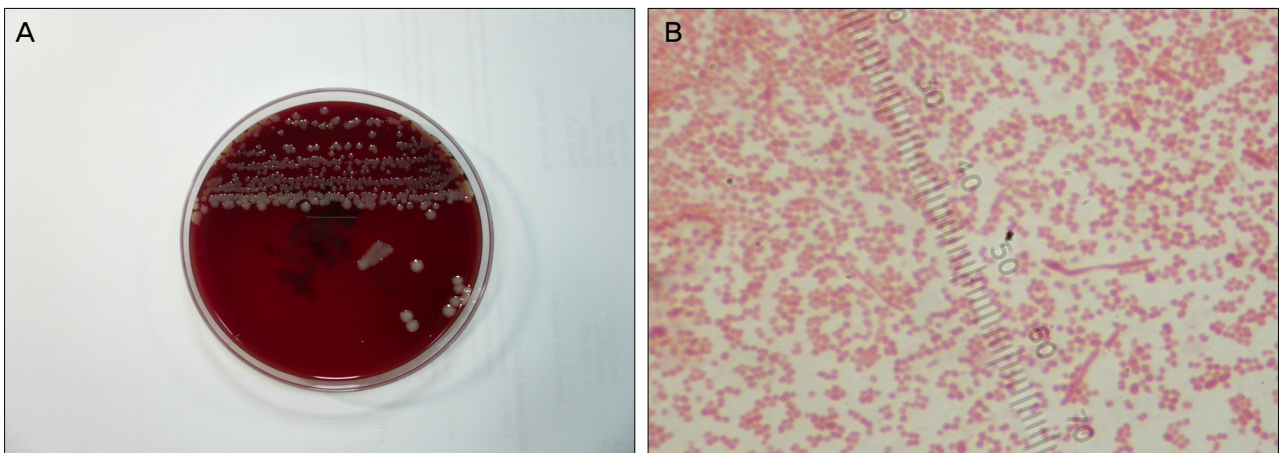


Figure 2. Characteristics of *A. baumannii*. Initial photograph shows multiple colonies on MacConkey agar, each colony shows non-pigmented, dome-shaped cluster (A), Gram-stain showed gram-negative coccobacilli (B).

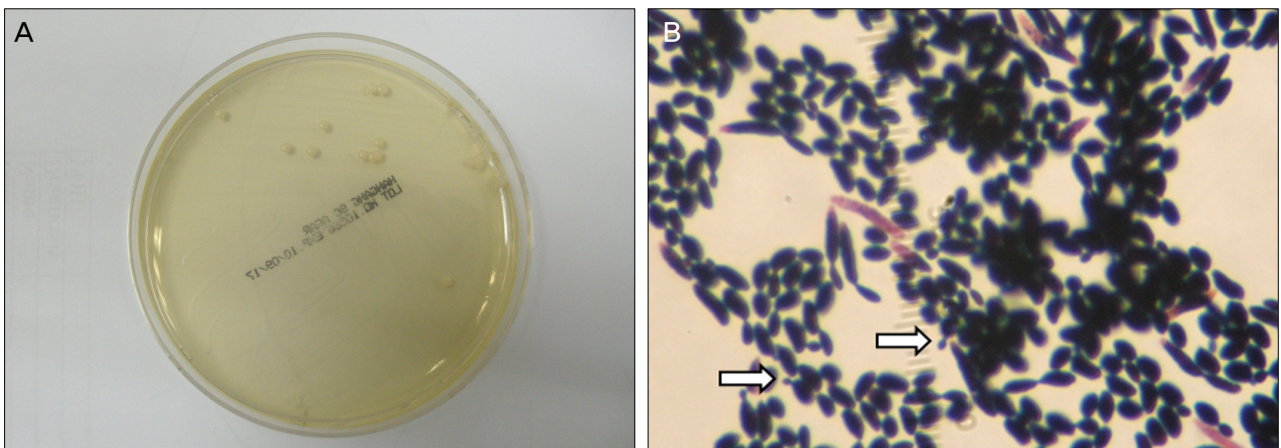


Figure 3. Characteristics of *C. parapsilosis*. Photograph shows small white colonies on Sabouraud dextrose agar (A), microscopic findings of colonies show budding forms (arrows) (B).

Table 1. Results of antimicrobial sensitivity test

Antibiotic		MIC	Antibiotic		MIC
Amikacin	R*	> 64	Aztreonam	R	8
Gentamicin	R	> 8	Ampicillin	R	> 16
Tobramycin	R	> 8	Piperacillin	R	64
Imipenem	R	> 8	Piperacillin/Tazobactam	S†	≤ 4/4
Meropenem	R	> 8	Trimethoprim/Sulfamethoxazole	R	> 2/38
Cefazolin	R	> 16	Ciprofloxacin	R	> 2
Cefuroxime sodium	R	> 16	Levofloxacin	R	> 4
Cetazidime	R	> 16	Moxifloxacin	R	> 4
Cefotaxime	R	> 32	Tetracycline	R	> 8
Cefepime	R	> 16			

MIC = minimal inhibitory concentration.

*Resistant to antibiotics; †Sensitive to antibiotics.

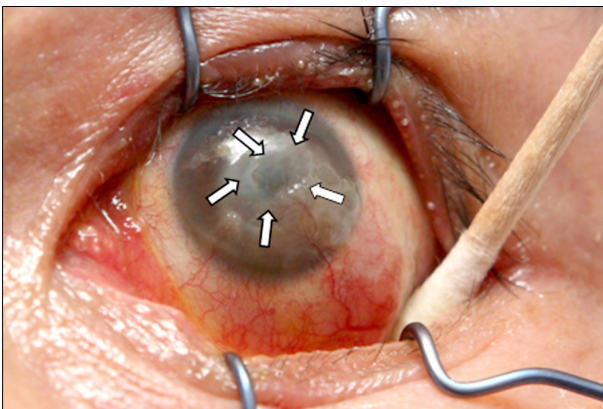


Figure 4. After treatment for 8 weeks, quiet corneal scarring was evident (arrows).

기의 상피 결손과 함께 불규칙한 모양의 각막기질 침윤, 신생혈관과 혼탁(Fig. 1), 경도의 전방염증(1+)이 관찰되었다. 즉시 병변 부위에서 도말검사와 배양검사, 항생제 감수성 검사를 시행하였고 경험적 치료로서 0.5% Moxifloxacin 점안액(Vigamox®, Alcon, USA)과 0.3% Tobramycin 안연고(Toravin®, Taejoon Pharm Co., Korea)를 2시간에 한 번씩 점안하였다. 배양검사 결과 MacConkey배지와 Sabouraud dextrose 한천배지에서 각각 *Acinetobacter baumannii*와 *Candida parapsilosis*가 검출되었다(Fig. 2, 3). *Acinetobacter baumannii*는 Piperacillin/Tazobactam를 제외한 모든 항생제에 저항성을 보인 다제내성균이었고 *Candida parapsilosis*는 Amphotericin B와 fluconazole 등에 감수성을 보였다(Table 1). 항생제 감수성 결과에 따라 10% Piperacillin/Tazobactam (Tazoperan®, Chong Kun Dang Pharm Co., Korea) 및 0.125% Amphotericin B (Fungizone®, Bristol-Myers Squibb Co., USA) 점안액을 매시간마다 1회씩 투여하였다. 점안 5일째 각막노출과 토안으로부터 안구를 보호하기 위해 봉합사를 이용한 일시적 눈꺼풀 봉합술을 부분적으로 시행하고 10일간 유지하였다. 2주일째부터 각막 상피 결손과 각막기

질 침윤이 호전되는 양상을 보였으며, 3주일째부터는 전방염증이 서서히 감소하는 소견을 보였으며 8주일째 각막 혼탁을 남기며 치료되었다(Fig. 4).

고 찰

*Acinetobacter*종은 비발효성의 그람음성 호기성 구간균으로 생화학적으로 oxidase 음성, catalase 양성, indole 음성과 nitrate 음성 소견을 보인다. 또한 이 종은 토양이나 흙 등의 자연계에 널리 퍼져있으며 1986년 *Acinetobacter* 속(genus)이 밝혀졌고, 이 중에서 *Acinetobacter baumannii*가 임상에서 가장 흔히 검출되는 균종이다.⁵ *Acinetobacter baumannii*는 다른 병원균에 비해 비교적 독성이 낮아 널리 분포되어 있으며, 인간에서는 피부, 소화기, 호흡기, 생식기 등에 정상적으로 존재하며 숙주의 면역능력이 저하된 경우나 베타락탐계 항생제를 비롯한 광범위한 항생제를 투여한 경우에 기회 감염을 일으킨다.^{3,6} 이 균주에 의한 각막염은 발생빈도가 드물지만 주로 콘택트렌즈를 사용하는 경우에 발생 빈도가 높은 것으로 알려졌고 국내에서도 1예가 보고되었다. 또한 노출 각막염, 백내장 수술, 전층각막이식, 만성 림프구성백혈병과 관련된 *Acinetobacter baumannii* 각막염이 외국에서 보고되었다.⁷⁻¹¹ 현재 *Acinetobacter baumannii*의 치료에 있어서 가장 어려운 문제점은 *Acinetobacter baumannii*가 거의 모든 항생제에 내성을 가지고 있다는 것이다. 이에 대한 국내 연구도 내과와 진단검사의학과를 중심으로 많이 이루어져 국내에서 처음 분리된 imipenem 분해효소인 서울 imipenemase (SIM-1)가 보고되기도 하였다.¹²

진균각막염을 일으키는 균주는 지역에 따라 발생빈도에 차이가 나지만 한국인의 진균각막염 중 가장 흔한 원인균주는 *Fusarium* species이고 *Aspergillus* species, *Candida* species가 그 뒤를 이었다.^{13,14} 그중에서 *Candida*에 의한 각막염은 70%가 *Candida albicans*에 의하여 *C. tropicalis*, *C.*

guilliermondii, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*가 눈 감염증을 유발할 수 있다.^{15,16} *Candida parapsilosis* 각막염의 위험인자로는 각막 이식술과 스테로이드 점안액 사용으로 인한 면역억제 상태가 크게 작용하며, 장기간의 항생제 사용, 콘택트렌즈 사용 등이 포함된다.¹⁵

본 증례의 경우 안면신경마비로 인해 발생한 토안으로 노출성 각막염이 발생했고 이를 치료하기 위해 장기간 사용한 점안용 항생제와 스테로이드 점안제가 다제내성 *Acinetobacter baumannii*와 *Candida parapsilosis*의 병원 내 복합감염의 위험인자로 작용하였을 것으로 생각한다.

Candida parapsilosis 치료를 위해 Amphotericin B 점안액 사용은 널리 알려졌으나 *Acinetobacter baumannii* 각막염의 치료로서 Piperacillin/Tazobactam 점안액 사용은 널리 알려지지 않았다. 따라서 본 증례에서 유일하게 항생제 감수성 검사에서 민감도를 보인 Piperacillin/Tazobactam 점안액 제조를 위해 난치성 *Pseudomonas aeruginosa* 각막염 치료를 위해 이미 10% Piperacillin/Tazobactam 점안액을 사용하여 좋은 효과를 경험한 외국의 예를 참고하여 점안액을 제조하였고 첫 1주일 1시간마다 점안하였고 경과 관찰하면서 1주일 간격으로 2시간마다 점안, 4시간마다 점안, 6시간마다 점안으로 점안 횟수를 감량하였다.¹⁷

다제내성 *Acinetobacter baumannii*와 *Candida parapsilosis*의 병원 내 감염은 최근 광범위 항생제와 스테로이드 제제의 사용에 따라 점차 그 빈도 및 중요성이 증가하고 있어 이로 인한 각막 감염도 증가할 것으로 생각한다. 따라서 장기간 항생제와 스테로이드 점안액을 사용하는 환자 및 노출성 각막염 등으로 안구표면의 방어기능 저하가 의심되는 환자에서 각막궤양이 발생할 경우 각막염의 원인균으로 *Acinetobacter baumannii*, *Candida parapsilosis*를 염두에 두어야 하며, 신속한 각막도말 및 균배양 검사를 통한 정확한 균주의 동정과 항생제 감수성 검사를 통한 적절한 약제의 사용이 필요할 것으로 생각한다. 최근에는 중합효소연쇄반응과 콘포칼현미경검사를 신속한 진단적 도구로 사용할 수 있다.¹⁸ 이상에서 저자들은 장기간 점안용 항생제와 스테로이드 점안제를 사용한 입원 환자에서 최근 증가 추세에 있는 다제내성 *Acinetobacter baumannii*와 *Candida parapsilosis*가 복합감염된 각막궤양을 10% Piperacillin/Tazobactam와 0.125% Amphotericin B 점안액을 사용하여 치료한 증례를 최초로 보고하는 바이다.

참고문헌

- 1) Peleg AY, Seifert H, Paterson DL. *Acinetobacter baumannii*: emergence of a successful pathogen. Clin Microbiol Rev 2008;21: 538-82.
- 2) Peleg AY, Paterson DL. Multidrug-resistant *Acinetobacter*: a threat to the antibiotic era. Intern Med J 2006;36:479-82.
- 3) 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.
- 4) Kim HD, Kim SY, Jung MS. A case of *Candida parapsilosis* keratitis with atypical presentation. J Korean Ophthalmol Soc 2010;51: 136-40.
- 5) Bouvet PJM, Grimont PAD. Taxonomy of the genus *Acinetobacter* with the recognition of *Acinetobacter baumannii* sp. nov., *Acinetobacter haemolyticus* sp. nov., *Acinetobacter johnsonii* sp. nov., and *Acinetobacter junii* sp. nov., and emended descriptions of *Acinetobacter calcoaceticus* and *Acinetobacter lwoffii*. Int J Syst Bacteriol 1986;36:228-40.
- 6) Gómez J, Simarro E, Baños V, et al. Six-year prospective study of risk and prognostic factors in patients with nosocomial sepsis caused by *Acinetobacter baumannii*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1999;18:358-61.
- 7) Marcovich A, Levartovsky S. *Acinetobacter* exposure keratitis. Br J Ophthalmol 1994;78:489-90.
- 8) Herbst RW. Herellea corena ulcer associated with the use of soft contact lenses. Br J Ophthalmol 1972;56:848-50.
- 9) Kent HD, Cohen EJ, Laibson PR, Arentsen JJ. Microbial keratitis and corneal ulceration associated with therapeutic soft contact lenses. CLAO J 1990;16:49-52.
- 10) Zabel RW, Winegarden T, Holland EJ, Doughman DJ. *Acinetobacter* corneal ulcer after penetrating keratoplasty. Am J Ophthalmol 1989;107:677-8.
- 11) Presley GD, Hale LM. Corneal ulcer due to *Bacterium anitratum*. Am J Ophthalmol 1968;65:571-2.
- 12) Sung H, Choi SJ, Yoo S, Kim MN. [In vitro antimicrobial synergy against imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii*]. Korean J Lab Med 2007;27:111-7.
- 13) Kim JH, Kim HB, Kim JC, et al. Korea, 2nd ed. Seoul: Ilchokak, 1999;109-26.
- 14) Hahn YH, Lee DJ, Kim MS, et al. Epidemiology of fungal keratitis in Korea: a multi-center study. J Korean Ophthalmol Soc 2000; 41:1499-508.
- 15) Sun RL, Jones DB, Wilhelmus KR. Clinical characteristics and outcome of *Candida* keratitis. Am J Ophthalmol 2007;143:1043-5.
- 16) Bourcier T, Touzeau O, Thomas F, et al. *Candida parapsilosis* keratitis. Cornea 2003;22:51-5.
- 17) Chew FL, Soong TK, Shin HC, et al. Topical piperacillin/tazobactam for recalcitrant *pseudomonas aeruginosa* keratitis. J Ocul Pharmacol Ther 2010;26:219-22.
- 18) Srinivasan M. Fungal keratitis. Curr Opin Ophthalmol 2004; 15:321-7.

=ABSTRACT=

A Case of Keratitis Caused by Combined Infection of Multidrug-Resistant *Acinetobacter Baumannii* and *Candida Parapsilosis*

Jae Kwang Choi, MD, In Hyuk Kim, MD, Jeong Won Seo, MD

Department of Ophthalmology, Sahmyook Medical Center, Seoul, Korea

Purpose: To report a case of keratitis caused by *Acinetobacter baumannii* and *Candida parapsilosis* in a patient using 0.5% levofloxacin and 0.1% fluorometholone for an extended period of time.

Case summary: A 55-year-old male patient in the neurosurgery department with conjunctival injection and discharge in his left eye was consulted for ophthalmic evaluation and treatment. He was hospitalized in the state of akinetic mutism and given 0.5% levofloxacin and 0.1% fluorometholone for 2 years. On slit-lamp examination, a 3.5 × 4.5-mm dense stromal infiltrate with an overlying epithelial defect was observed. Corneal scraping culture revealed multidrug-resistant *A. baumannii* and *C. parapsilosis*. According to the susceptibility result, the patient was treated with topical 10% piperacillin/tazobactam and 0.125% amphotericin B hourly. The corneal ulcer healed gradually with corneal opacity remaining after 8 weeks of treatment.

Conclusions: The authors of the present study report a case of treated multidrug-resistant *A. baumannii* and *C. parapsilosis* keratitis in a patient using topical antibiotics and steroid for an extended period of time.

J Korean Ophthalmol Soc 2012;53(8):1167-1171

Key Words: *Acinetobacter baumannii*, *Candida parapsilosis*, Combined infection, Keratitis, Multidrug-resistant

Address reprint requests to **Jeong Won Seo, MD**

Department of Ophthalmology, Sahmyook Medical Center

#82 Mangu-ro, Dongdaemun-gu, Seoul 130-711, Korea

Tel: 82-2-2210-3375, Fax: 82-2-2246-8085, E-mail: virgo901@hanmail.net