

세균성결막염에 대한 안과용 플루오로퀴놀론계 항균제의 효과: 체계적문헌고찰

손 현 순[#]

숙명여자대학교 약학대학

(Received October 9, 2010; Revised November 23, 2010; Accepted December 1, 2010)

Effect of Ophthalmic Fluoroquinolones on Bacterial Conjunctivitis: Systematic Review

Hyun Soon Sohn[#]

College of Pharmacy, Sookmyung Women's University, Seoul 140-742, Korea

Abstract — This systematic review was conducted to assess the clinical effect of ocular fluoroquinolones used for the treatment of bacterial conjunctivitis. A literature search for randomized controlled clinical trials registered up to January 2010 based on PubMed database, using the following search terms: conjunctivitis and fluoroquinolones (besifloxacin, moxifloxacin, gatifloxacin, levofloxacin, lomefloxacin, ciprofloxacin and ofloxacin) were performed. Pooled data on the clinical resolution and bacterial eradication rates derived from selected 16 studies were reported as the relative risk (RR) and 95% confidence interval (95% CI) compared with placebo. Early clinical resolution and microbiological eradication rates in placebo were 28% and 62% respectively. Fluoroquinolones were significantly effective comparing to placebo: early RR 1.94 (95% CI 1.60~2.34) and late RR 1.30 (1.19~1.43) in clinical resolution rates, and early RR 1.75 (1.58~1.94) and late RR 1.28 (1.18~1.39) in microbiological eradication rates. Besifloxacin, ciprofloxacin and moxifloxacin in clinical resolution, and besifloxacin and levofloxacin in microbiological eradication showed higher RRs than pooled overall fluoroquinolones' RRs. New quinolones had higher antibacterial potencies for all pathogens isolated from bacterial conjunctivitis and resistant isolates than old generation quinolones. In conclusion, ocular 7 fluoroquinolones were all effective than placebo for bacterial conjunctivitis and there were differences between quinolones in early and late clinical resolutions and microbiological eradication rates, and no differences in safety comparing to placebo.

Keywords □ conjunctivitis, fluoroquinolones, besifloxacin, moxifloxacin, gatifloxacin, levofloxacin, lomefloxacin, ciprofloxacin, ofloxacin, systematic review

세균성결막염은 모든 연령에서 가장 흔한 안과 감염증 중 하나로서¹⁾ 결막염에 감염되면 전염성이 강해 결석이나 결근을 하는 등 일상생활에 영향을 주어 사회적 및 경제적으로 영향을 미치게 된다.²⁾ 우리나라의 2008년 건강보험 진료비통계지표 자료에 근거하면, 결막염은 연간 실인원 4,045,513명이 의료이용을 하는 외래진료 다빈도 발생 12위의 질병으로서, 연간 요양급여 비용이 약 951억원에 달해 비용 규모상으로 23위를 차지한다.³⁾ 연령별 분포를 보면, 2006년 한 해 동안 결막염 진단 환자의 건강보험 청구명세서 총 540만 건 중 <10세 약 110만 건, 10대 약 87만 건, 20대 약 60만 건, 30대 약 73만 건, 40대 약 65만

건, 50대 약 54만 건, 60대 약 52만 건, 70대 약 32만건 및 ≥80세 약 8만건의 분포를 보여, 낮은 연령대의 환자가 더 많았다.⁴⁾

세균성결막염은 대개 7~14일간 지속되다가 자가조절되는(self-limiting) 것으로 알려져 있지만,⁵⁾ 특징적인 임상 증상과 징후가 나타나면 세균배양 결과없이 국소 광범위항균제로 경험적 치료를 시작하여⁶⁾ 질병이 확산되는 것을 최소화시키는 것이 중요하기 때문에²⁾ 감염초기 신속하게 광범위항균제를 투여하여 임상적 및 세균학적 치료를 통해 재발도 감소시키고 각막염 같은 합병증으로 발전하는 것도 예방하고 전염을 최소화하고 있다. 따라서, 안과용 국소 항균요법이 결막염의 표준치료법이 되었고 이는 항균요법의 비용-효과성 측면을 고려한 것이기도 하다.^{1,7,8)} 위약과 비교할 때 플루오로퀴놀론계 항균제의 임상증상소실률과 세균박멸률 측면에서 약 10~30%의 차이는 세균성결막염에서 위약효과와 정상면역과정으로 얻을 수 있는 수준을 능가하는 것

[#]본 논문에 관한 문의는 저자에게로
(전화) 02-717-4235 (팩스) 02-716-9404
(E-mail) hssohn@sdic.sookmyung.ac.kr, sohn64@hanmail.net

으로 평가되어⁹⁾ 약물치료의 필요성을 뒷받침하고 있다.

과거부터 현재까지 세균성결막염 치료제의 사용추이를 보면 aminoglycosides, macrolide, polymyxins 및 fluoroquinolones 계열로 변화되어 왔고, 국소용 플루오로퀴놀론계열 항균제로는 ciprofloxacin, ofloxacin, norfloxacin, lomefloxacin, levofloxacin, gatifloxacin 및 moxifloxacin 등이 임상에서 사용되고 있다. 그러나 항균제가 안고 있는 가장 큰 한계점인 내성문제를 해결하고 효과는 더욱 향상된 새로운 항균제에 대한 필요성은 여전히 존재하고 있다. 세균성결막염도 예외가 아니어서 내성문제가 중대한 제한점이 되고 있는 상황에서, 플루오로퀴놀론계 항균제가 그 치료효과의 우수성으로 임상적 사용량이 많아짐에 따라 내성 획득이 증가되면서 치료실패에 대한 보고가 잇따르고 있고 그만큼 약제 선택에 어려움이 있다고 하겠다.¹¹⁻¹³⁾ 바람직한 세균성결막염 치료용 항균제라면 효과가 좋고 안전하며 눈조직에의 투과성이 좋고, 비용-효과적이며, 균 내성이 없고, 사용방법이 편리해야 할 것이다.^{9,13)} 최근 안과용 제제로 개발된 새로운 4세대 플루오로퀴놀론계 항균제 besifloxacin이 등장하였고 국내에서 세균성결막염에 많이 사용되는 여러 가지 플루오로퀴놀론계 항균제들의 효과를 종합적으로 비교한 결과가 없는 상황에서 이들을 동시 비교 분석한 자료가 있다면, 임상에서 세균성결막염 환자에게 항균제를 선택할 때 참고할 수 있는 하나의 정보가 될 것이다. 이러한 배경에서, 본 연구는 무작위배정 비교임상문헌을 체계적으로 고찰하여 세균성결막염 치료에 사용되는 주요 7가지 플루오로퀴놀론계열 안과용 항균제들의 효과를 비교해 보고자 수행되었다.

연구방법

대상약제 선정

현재 국내에서 세균성결막염에 대한 허가된 적응증을 갖고 시판되고 있는 다음 7가지 플루오로퀴놀론계열의 안과용 항균제를 대상으로 하였다(성분명: 제품명, 시판회사, 국내허가년도): 1) Besifloxacin: 베시반스 0.6% 점안현탁액, 바슈콤싸우스아시아인크, 2010년; 2) Gatifloxacin: 가티플로점안액, (주)한독약품, 2005년; 3) Moxifloxacin: 비가목스점안액 0.5%, 한국알콘(주) 외, 2003년; 4) Levofloxacin: 크라비트점안액, 한국산텐제약(주), 2001년; 5) Lomefloxacin: 로메프론안과이과용액, (주)중외제약, 1998년; 6) Ciprofloxacin: 씨프프레스점안액, (주)대웅제약, 1994년; 7) Ofloxacin: 타리비드점안액, 제일약품(주), 1992년.¹⁴⁾

문헌 검색 및 선정

플루오로퀴놀론계열 안과용 항균제의 임상적 효과의 평가지표는 약물투여 후 결막염의 주요 임상증상의 소실과 세균박멸로 정하였다. 임상적 효과 비교를 위한 체계적문헌고찰연구를 수행하

기 위하여 미국립의학도서관 의학정보 검색엔진 PubMed를 활용하였다. 해당 질환명(conjunctivitis)과 7가지 약제명(성분명 기준)을 검색어로 사용하고 검색어간에 "AND" "OR" 등을 조합하고 제한어(시험디자인, 언어)를 사용하여 플루오로퀴놀론계열 항균제를 결막염환자에게 사용한 비교임상시험문헌을 검색하였다(검색일: 2010.1.14). 검색과정은 2명의 연구자가 이중 확인하였다. 총 28편의 문헌이 검색되었고, 개개 문헌의 제목과 초록을 1차 검토하여 다음과 같은 주요 문헌선정기준에 적합하지 않은 문헌은 배제하였다: 플루오로퀴놀론 안약의 임상적 효과 및 안전성을 평가하고자 세균성 결막염환자를 대상으로 하여 시험군과 대조군의 임상효과를 직접 비교한 연구로서, 항균제 단독요법을 허가된 통상 1일 허용량 범위로 3일 이상 투여하고, 약물요법 후의 임상증상소실률 또는 세균박멸률을 결과값으로 제시한 연구 문헌. 선정기준에 부합하는 문헌은 그 원문을 상세히 검토하여 선정기준을 모두 만족하는 문헌만을 최종 선정하였다. 세균성결막염을 대상질환으로 정하였기 때문에 궤양성각막염, 안검염, 안검결막염, 각막염과 같은 다른 외안감염증이나 바이러스성 결막염에 대한 연구는 배제하였으나, 세균성결막염환자를 포함한 외안감염증 환자가 광범위하게 모집된 연구문헌은 배제하지 않았다. 대조군에서 투여된 약물의 종류는 특별히 제한하지 않았다. 검색된 28편의 문헌 중 선정기준에 부적합한 12편이 배제되었고 최종 16편이 본 연구에 포함되었다(Fig. 1). 성분별 문헌수는 besifloxacin 3편, moxifloxacin 2편, levofloxacin 3편, lomefloxacin 1편, ofloxacin 5편, ciprofloxacin 4편 및 gatifloxacin 1편이었다.

효과 지표

플루오로퀴놀론계열 항균제의 결막염 치료제의 효과를 비교하기 위하여, 임상문헌에서 공통적으로 제시하고 있는 임상증상소실률(clinical resolution rate)과 세균박멸률(microbial eradication rate)을 평가지표로 선택하였다. 임상증상소실률은 항균제 투여 후 일정 시점에서 평가된 전체 환자 중 임상증상이 소실된 환자수로, 세균박멸률은 일정 시점에서 평가된 전체 환자 중 세균이 박멸된 환자수로 하였다. 여기에서 "임상증상소실(clinical resolution)"은 치료 전 나타난 임상증상이 치료 후에 소실된 것(grade 0)을 말하고, "세균박멸(microbial eradication)"은 치료 전에 확인되었거나 기준치 이상으로 검출되었던 모든 감염균주가 치료 후 평가시점에서는 확인되지 않는 것(grade 0)을 말한다.

자료 분석

개별 문헌으로부터 추출한 임상증상소실률 및 세균박멸률 자료를 개개 성분별로 통합하여 위약 대비 각 성분별 효과로서 Relative Risk(RR)와 이의 95% 신뢰구간(95% confidence interval, CI)을 산출하였다. 이 때 성분별로 전체 평가환자수와

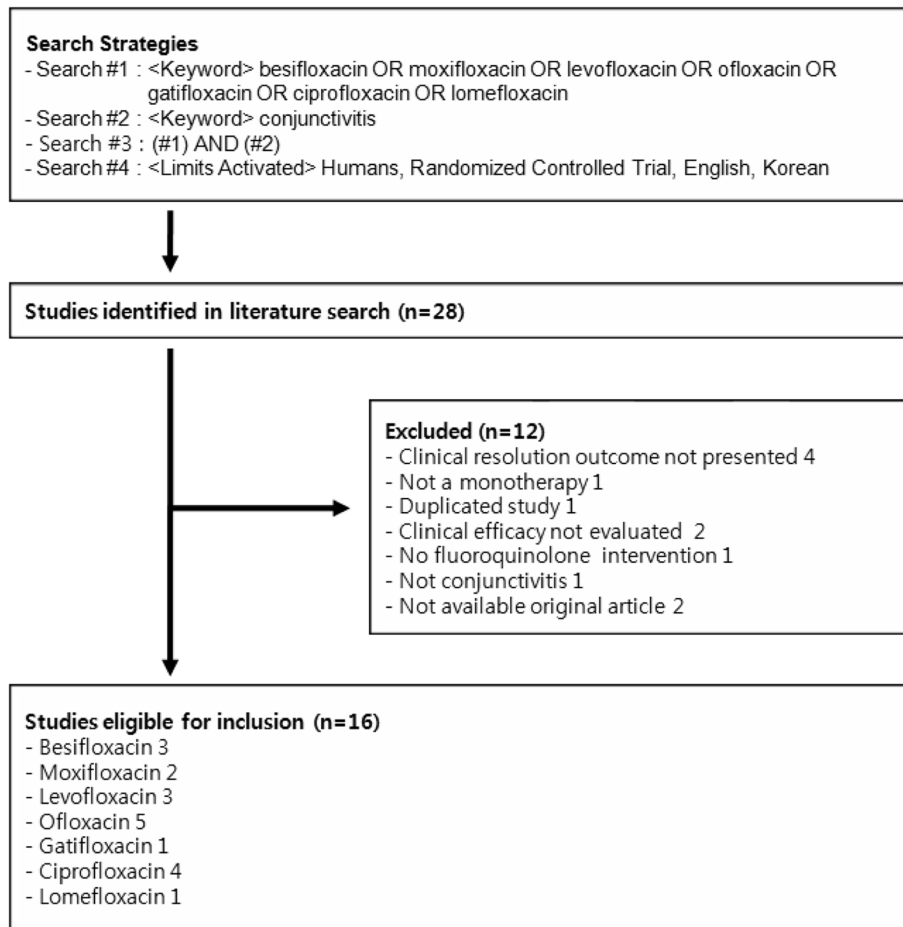


Fig. 1 – Clinical literature search process.

효과를 나타낸 환자수는 임상문헌별 환자수를 합한 값이다. 한편, 위약과 퀴놀론계열 약제를 직접 비교한 연구문헌에서 제시한 임상증상소실과 세균박멸 효과값은 메타분석을 통해 비교하였다. 메타분석은 RevMan(Review Manager) Version 5.0. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2008 프로그램을 활용하고 고정효과모형(fixed effect model)을 적용하여 risk ratio를 제시하였다. 아울러, 자료 통합에 사용된 문헌들의 이질성 또한 평가하였다.

연구결과

선정된 문헌의 특징

비교약제 – 본 연구에 포함된 임상연구문헌에서 시험된 플루오로퀴놀론계열 항균제는 besifloxacin 0.6%, moxifloxacin 0.5%, gatifloxacin 0.3%, levofloxacin 0.5%, lomefloxacin 0.3%, ciprofloxacin 0.3%, ofloxacin 0.3% 함량제제로서 모두 국소점안제인 안약 제형(ophthalmic solution 또는 eye drop)으로 투여되었다. 선정된 비교임상문헌 16편 중에서 서로 다른 플루오로퀴

놀론계열 항균제 성분간의 비교연구가 4편[9,19,20,22]이었고, 플루오로퀴놀론계열 항균제를 위약과 비교한 연구가 4편[6,15,18,27], 동일한 플루오로퀴놀론계열 항균제의 1일 사용횟수를 다르게 한 사용법간의 비교연구가 2편[16,17]이었으며, 나머지 6편은 플루오로퀴놀론계열 항균제를 polymyxin/trimethoprim, tobramycin 0.3%, fusidic acid 1%, rifamycin 1%, gentamicin 0.3% 또는 chloramphenicol 0.5% 등 비플루오로퀴놀론계열 항균제들과 비교한 연구문헌이었다(Table I).

연구디자인 및 연구수행국가 – 거의 대부분 다기관, 무작위배정, 이중맹검, 평행군, 전향적 임상시험으로 디자인되었고, 연구자 단일맹검 연구도 2편[16,17]이었으나 이들 연구에서도 약물의 효과는 임상증상소실이나 세균박멸과 같은 객관적인 평가지표를 사용하였기 때문에 연구결과의 신뢰성에는 큰 문제가 없다고 판단하였다. 가장 최근에 발표된 문헌 1편[9]은 플루오로퀴놀론계열 항균제간에 비열등성시험으로 디자인되었다. 한편, 임상시험이 수행된 국가를 보면, 3편[16,22,26]은 유럽국가, 1편[20]은 사우디아라비아, 그리고 아시아국가가 공동 참여한 연구도 1편[9] 있었다. 그 나머지는 모두 미국에서 수행된 연구였다(Table I).

Table I – Literatures summaries: comparators, countries, patients and treatments

Study	Comparator	Countries (No. of institutions)	Asian (%)	Mean age (range) (years old)	Treatment (days)	Frequency	Reference
McDonald MB 2009	B vs. M	US(73)+Asia(11)	15	35.0(1M-100)	5	3 times/day	[9]
Karpecki P 2009	B vs. P	US(35)	-	34.2(1-92)	5	3 times/day	[15]
Tepedino ME 2009	B vs. P	US(58)	2	27.3(10M-97)	5	3 times/day	[6]
Szafflik J 2009	Le TID vs. QID	Poland(2)	-	43(18-70)	5	3 times/day or 8 times/day on D1-2 and 4 times/day on D3-5	[16]
Granet DB 2008	M vs. polymyxin/trimethoprim	US(3)	11	4.5(2M-16.2)	7	3 times/day	[2]
Yee RW 2005	G BID vs. QID	US(8)	-	42.4(NA)	5	twice/day or 4 times/day	[17]
Hwang DG 2003	Le vs. P	US(14)	0.8	31.5(2-91)	5	2 hour interval on D1-2, 4 hour interval on D3-5	[18]
Schwab IR 2003	Le vs. O	US(24)	-	28.8(1-80)	5	2 hour interval on D1-2, 4 hour interval on D3-5	[19]
Tabbara KF 1999	Lo vs. O	Saudi Arabia(1)	-	30.5(1-78)	7	2 hour interval on D1, twice/day on D2-7 or 4 times for all period	[20]
Gross RD 1997	C vs. tobramycin	US(5)	-	4.0(NA)	7	2 hour interval on D1-2, 4 hour interval on D2-7	[21]
Adenis JP 1996 ^a	C vs. N	France(5)	-	61(18-80)	7	2 hour interval on D1-2, 4 hour interval on D3-7	[22]
Adenis JP 1995 ^a	C vs. rifamycin	US(NA)	-	51(7-92)	7	2 hour interval on D1-2, 4 hour interval on D3-7	[23]
Gwon A 1992-Dec ^a	O vs. gentamicin	US(18)	-	57.1(19-88)	10	6 times/day on D1-2, 4 times/day on D3-10	[24]
Gwon A 1992-Sep ^a	O vs. tobramycin	US(20)	-	NA(NA)	10	6 times/day on D1-2, 4 times/day on D3-10	[25]
Bron AJ 1991 ^a	O vs. chloramphenicol	UK(5)	-	NA(19-81)	7	2-4 hour interval on D1-2, 4 times/day on D3-7	[26]
Leibowitz HM 1991	C vs. tobramycin vs. P	US(2)	-	NA(NA)	3 ^b or 7 ^c	2 hour interval on D1-2, 4 hour interval on D3-7	[27]

B=besifloxacin; M=moxifloxacin; P=placebo; G=gatifloxacin; Le=levofloxacin; Lo=lomefloxacin; O=ofloxacin; C=ciprofloxacin; N=norfloxacin; D=day; M=month; NA=not available.

^aBlepharitis, blepharoconjunctivitis and keratoconjunctivitis were included.

^bC vs. P.

^cC vs. tobramycin.

대상환자군 – 대부분은 급성 세균성결막염환자만을 대상으로 수행되었으나 1990년대에 수행된 5편[22,23,24,25,26]의 연구는 안과감염증을 세분하지 않고 포괄적인 세균성 외안감염증 환자를 모집하여 결막염 이외에 안검염, 안검결막염, 각막결막염 등의 환자들이 혼재되어 있었다. 세균성결막염의 특징적인 임상 증상 및 징후인 화농성 결막누액(purulent conjunctival discharge), 안구충혈(bulbar conjunctival injection), 눈꺼풀결막충혈(palpebral conjunctival injection)을 나타낸 환자들이었고, 모집 후 균 배양을 통해 균이 확인된 환자를 분석평가 대상으로 하였으나 처음부터 균 배양 결과로부터 확인된 세균성결막염 환자를 모집한 문헌[20]도 있었다. 모든 연구가 무작위배정 비교임상시험으로 디

자인되었기 때문에 환자의 성별, 연령 및 기타 특성에서 군간에 통계학적으로 유의한 차이가 없었다. 남녀 모두 치우치지 않게 포함되었고, 인종은 연구가 수행된 국가의 민족 구성에 따랐다. 단, 아시아 국가에서 공동 수행된 연구[9] 이외에도, 비록 미국에서 수행되었지만 아시아인이 소수 포함된 연구 또한 3편[2,6,18] 있었지만(Table I), 아시아인의 비율이 낮을 뿐 아니라 인종간 차이를 평가하지는 않았다. 많은 수의 연구가 전 연령층을 포함하고 있었으나, 소아환자를 대상으로 수행된 연구가 2편[2,21], 성인만을 대상으로 한 연구가 4편[16,22,24,26]이었다(Table I).

약물요법 – 항균제 투여기간은 대부분 5-7일이었고, 3일 투여가 1편[27], 10일 투여가 2편[24,25]이었다(Table I). 항균제를

Table II – Clinical effects: Crude data from literatures

Quinolone	Study	Clinical resolution				Bacterial eradication			
		1st evaluation (Day 2~6)		2nd evaluation (Day 6~11)		1st evaluation (Day 2~6)		2nd evaluation (Day 6~11)	
		Day	Rate	Day	Rate	Day	Rate	Day	Rate
Besifloxacin	McDonald MB 2009	D4-6	58.3%	D8-9	84.5%	D4-6	93.3%	D8-9	87.3%
	Karpecki P 2009	D3-5	33.3%	D8-9	73.3%	D3-5	90.0%	D8-9	88.3%
	Tepedino ME 2009	D4-6	45.2%	D8-9	84.4%	D4-6	91.5%	D8-9	88.4%
Moxifloxacin	McDonald MB 2009	D4-6	59.4%	D8-9	84.0%	D4-6	91.1%	D8-9	84.7%
Gatifloxacin	Granet DB 2008	D2	81%	-	-	-	-	-	-
	Yee RW 2005	D5	90.7% ^a	-	-	-	-	-	-
Levofloxacin	Szaflik J 2009	-	-	D6-8	85.0% ^b	-	-	D6-8	92.7%
	Hwang DG 2003	D3-5	27%	D6-10	78%	D3-5	95%	D6-10	92%
	Schwab IR 2003	-	-	D6-10	76%	-	-	D6-10	89%
Ofloxacin	Schwab IR 2003	-	-	D6-10	76%	-	-	D6-10	80%
	Tabbara KF 1999	-	-	D7	75%	-	-	-	-
	Gwon A 1992-Dec	-	-	D11	52%	-	-	D11	67%
	Gwon A 1992-Sep	-	-	D11	98.9%	-	-	D11	85.2%
	Bron AJ 1991	-	-	-	-	-	-	D8	79%
Lomefloxacin	Tabbara KF 1999	-	-	D7	88%	-	-	-	-
Ciprofloxacin	Gross RD 1997	D3	56.5%	D7	87.0%	-	-	D7	90.1%
	Adenis JP 1996	-	-	-	-	-	-	D8	80%
	Adenis JP 1995	-	-	D8	53%	-	-	D8	68%
	Leibowitz HM 1991	-	-	-	-	-	-	D7	76.4%
Placebo	Karpecki P 2009	D3-5	17.2%	D8-9	43.1%	D3-5	46.6%	D8-9	60.3%
	Tepedino ME 2009	D4-6	33.0%	D8-9	69.1%	D4-6	59.7%	D8-9	71.7%
	Hwang DG 2003	D3-5	24%	D6-10	61%	D3-5	49%	D6-10	55%
	Leibowitz HM 1991	-	-	-	-	D3	29.7%	-	-

D=day.

^aAverage of result from twice/day and 4 times/day usages.^bResult from 3 times/day usage.

사용하는 시간 간격이나 투여 횟수는 약간씩 달랐는데, 과거보다 최근에 수행된 연구에서 사용빈도가 상대적으로 감소하여 1일 3회 용법이 많았고, 이는 새로운 플루오로퀴놀론계열 항균제 안약 개발시 환자의 사용상의 편리성과 투약순응도 측면을 고려하여 제제가 개발되고 있음을 보여주었다. 약물순응도의 경우, 투여한 용량을 기재한 환자일지(diary)를 근거로 하여 순응도를 평가한 문헌이 1편[16] 있기는 하였으나 대부분의 문헌에서는 약물사용 순응도를 평가하지 않고 있어서 본 문헌고찰연구에서는 순응도를 고려하지 않았다.

주요 병원균 – 세균성결막염 환자에서 공통적으로 가장 흔하게 확인된 균주는 *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *S. aureus* 및 *S. epidermidis* 등이었다[2,6,9,15,16,19,21,23,27].

효과자료 추출값

치료효과에 대한 평가는 대부분 치료개시 이전과 항균제 투약 기간 중인 3~6일 시점(1차 평가), 그리고 투약 후인 6~10일 시점(2차 평가)에서 실시한 경우가 많았고, 1차 평가를 2일에 실시하거나[2], 2차 평가를 11일에 실시한 연구도[24,25] 있었다. 문헌으로부터 추출된 세균성결막염에 대한 각 성분별 치료효과를 보면, 위약의 임상증상소실률은 17.2~69.1%, 세균박멸률은

29.7~71.7% 범위였고, 플루오로퀴놀론계열 항균제들의 임상증상소실률은 27~98.9%, 세균박멸률은 67~95% 범위였으며 투약 기간이나 평가시점 등에 따라 다소 차이가 있었다(Table II).

자료 통합 분석

기본분석 – 위약 대비 각 퀴놀론계열 성분별 효과의 Relative Risk(RR)와 이의 95% 신뢰구간을 산출한 결과(Table III), 임상증상소실효과의 경우 투약초기(1차 평가; 투약 2~6일)에는 gatifloxacin, moxifloxacin 및 ciprofloxacin이 위약 대비 2배 이상 효과가 좋았고, 투약후기(2차 평가; 투약 6~11일)에는 lomefloxacin, moxifloxacin 및 besifloxacin이 위약 대비 30% 이상 효과가 좋았다. 한편, 세균박멸효과의 경우 투약초기에는 levofloxacin 및 besifloxacin이 위약 대비 75% 이상 효과가 좋았고, 투약후기에는 levofloxacin 및 besifloxacin이 위약 대비 28% 이상 효과가 좋았다. 위약군의 임상증상소실률은 1차 및 2차 평가시점에서 각각 28%와 63%였고, 세균박멸률은 각각 52%와 66%를 나타내었다. 평가시점별로 비교하면, 임상증상소실효과는 moxifloxacin이, 세균박멸효과는 besifloxacin과 levofloxacin이 다 빈도로 순위에 올랐으나 통계적으로 유의한 효과적 차이를 의미하지는 않았다. 투약후기의 임상증상소실효과나 투약초기 및 투

Table III – Clinical effects: Pooled result

Endpoint	Time point evaluated	Product	No. effective	No. evaluated	Relative Risk	
					RR ^a	(95% CI) ^b
Clinical resolution	1st evaluation (Day 2~6)	Placebo	86	304	1.00	
		Besifloxacin	257	511	1.78	(1.46, 2.17)
		Moxifloxacin	196	317	2.19	(1.79, 2.67)
		Gatifloxacin	39	43	3.21	(2.62, 3.93)
		Levofloxacin	16	59	0.96	(0.61, 1.51)
		Ciprofloxacin	39	69	2.00	(1.52, 2.63)
		Quinolones overall	547	999	1.94	(1.60, 2.34)
	2nd evaluation (Day 6~11)	Placebo	191	305	1.00	
		Besifloxacin	425	511	1.33	(1.21, 1.46)
		Moxifloxacin	236	281	1.34	(1.21, 1.48)
		Levofloxacin	163	208	1.25	(1.12, 1.40)
		Ofloxacin	205	260	1.26	(1.13, 1.40)
		Ciprofloxacin	70	88	1.27	(1.11, 1.46)
		Lomefloxacin	18	20	1.44	(1.21, 1.70)
Quinolones overall	1,117	1,368	1.30	(1.19, 1.43)		
Bacterial eradication	1st evaluation (Day 2~6)	Placebo	179	341	1.00	
		Besifloxacin	471	511	1.76	(1.58, 1.95)
		Moxifloxacin	256	281	1.74	(1.56, 1.93)
		Levofloxacin	56	59	1.81	(1.61, 2.03)
		Quinolones overall	783	851	1.75	(1.58, 1.94)
	2nd evaluation (Day 6~11)	Placebo	202	304	1.00	
		Besifloxacin	449	511	1.32	(1.21, 1.44)
		Moxifloxacin	238	281	1.27	(1.16, 1.40)
		Levofloxacin	183	202	1.36	(1.24, 1.49)
		Ofloxacin	208	263	1.19	(1.08, 1.32)
		Ciprofloxacin	204	255	1.20	(1.09, 1.33)
		Quinolones overall	1,282	1,512	1.28	(1.17, 1.39)

^aRR=(no. effective/no. evaluated) in quinolone group/(no. effective/no. evaluated) in placebo group.

^b95% CI=Exp(LnRR-SE of logRR), Exp(LnRR+SE of logRR).

약후기의 세균박멸효과에 있어서, 개개 플루오로퀴놀론계열 항균제들의 RR은 플루오로퀴놀론계열 항균제 전체의 평균치와 큰 차이가 없었으나, 투약초기의 임상증상소실효과는 gatifloxacin이 플루오로퀴놀론계열 항균제 전체의 평균값과의 차이가 가장 큰 RR 3.21(95% CI 2.62~3.93)이었고, levofloxacin은 가장 낮은 RR 0.96(0.61~1.51)을 나타내었다.

메타분석 – 퀴놀론계 항균제와 위약을 직접 비교한 3개의 문헌값들은 임상증상소실효과에 대하여 메타분석을 실시한 결과, 투약초기(투약 2~6일)에는 퀴놀론제제가 위약보다 40% 효과가 좋았으며(Risk Ratio 1.40, 95% CI 1.12~1.75), 특히 besifloxacin의 Risk Ratio는 1.37~1.93을 나타내었다. 투약후기(투약 6~11일)에는 위약 대비 퀴놀론제제가 30% 효과가 더 좋았다(Risk Ratio 1.30, 95% CI 1.17~1.43)(Fig. 2). 한편, 퀴놀론제제의 세균학적 박멸효과를 메타분석한 결과, 투약초기에는 위약 대비 66%(Risk Ratio 1.66, 95% CI 1.49~1.85), 투약후기에는 34%(Risk Ratio 1.34, 95% CI 1.23~1.46) 더 좋은 효과를 나타내었다(Fig. 3). 그러나 이들 메타분석에서 포함된 퀴놀론계 성분

은 besifloxacin과 levofloxacin에 국한되었다.

안전성 – 본 연구가 퀴놀론계 안약의 임상적 효과를 고찰하는 것이지만, 선정된 문헌에서 안전성 자료를 추가로 추출, 정리해 보았다. 약물과 관련성이 있는 이상반응으로서 가장 빈도높게 보고된 것은 눈자극감과 두통이었으며 모두 경중이었다. 보고된 이상반응은 전반적으로 약물과 관련성이 없고 중대하지 않고 중증이 아니었으며, 함께 평가된 활성약 대조군이나 위약 대조군과 의미있는 차이가 없었다. 따라서, 플루오로퀴놀론계열 항균제들은 위약과 유사한 안전성을 갖는다고 할 수 있었다.

항균력 – 항균력은 세균학적효과와 밀접한 관련이 있기 때문에, 플루오로퀴놀론계 항균제의 최소억제농도(Minimum Inhibitory Concentrations, MICs)를 비교해 봄으로써 항균제들의 효과나 내성출현을 예측해 볼 수 있으므로, 이들 자료를 추가로 제시해 보았다. 세균성결막염 진단환자들로부터 분리된 균주에 대한 MICs 자료를 제시한 문헌은 2편[15,17]에 불과하였다. 이 중 Yee RW 2005 연구¹⁷⁾는 gatifloxacin의 MIC 자료만 제시하고 있어서 항균제들간의 항균력의 차이를 직접 비교해 볼 수는 없었다. 그

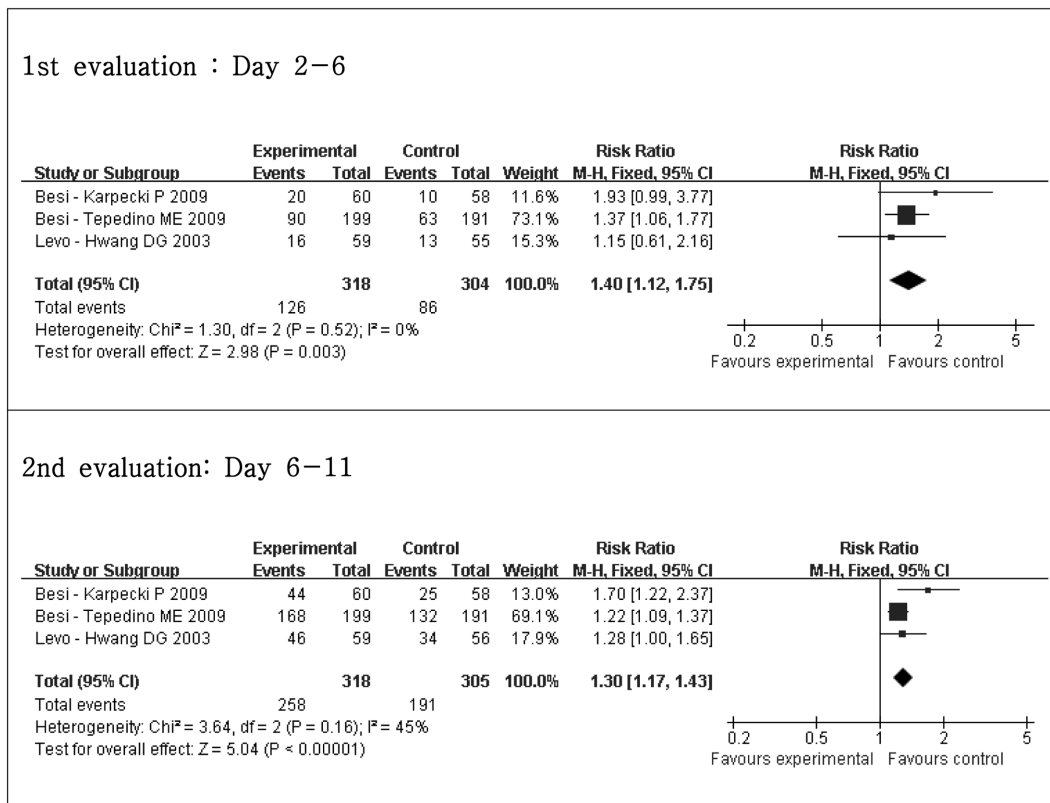


Fig. 2 – Clinical resolution: Pooled risk ratio of quinolones comparing to placebo.

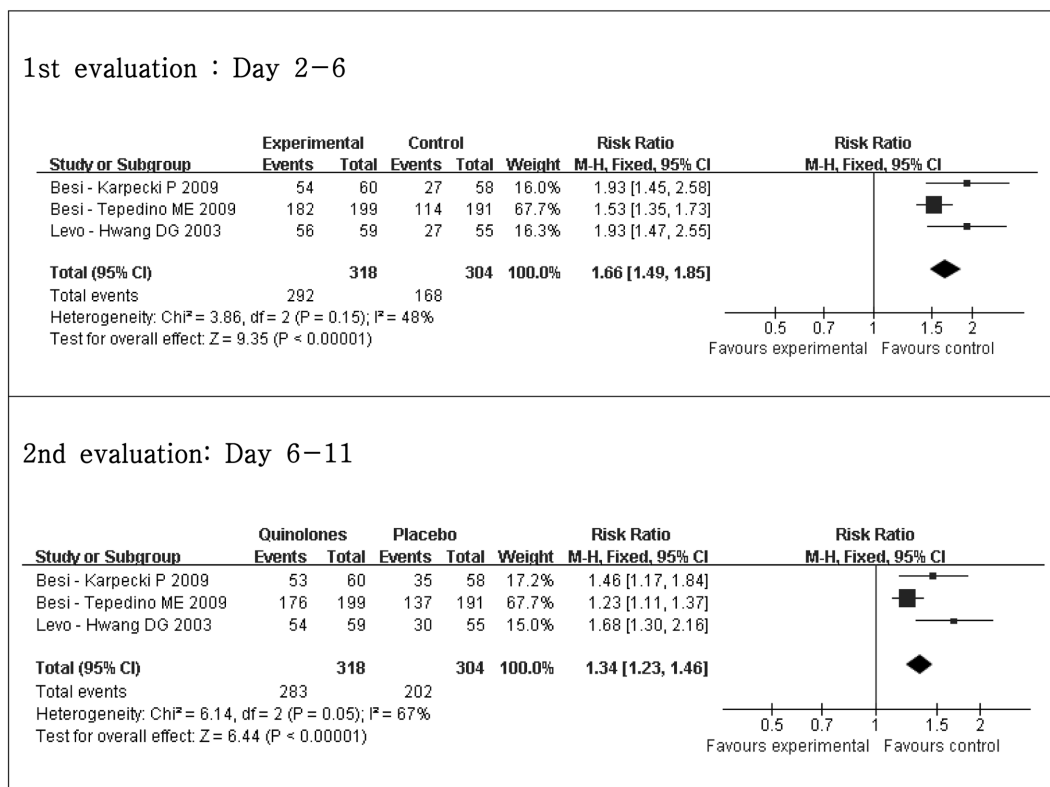


Fig. 3 – Bacterial eradication: Pooled risk ratio of quinolones comparing to placebo.

러나, Karpeck P 2009 연구¹⁵⁾는 세균성결막염 원인균에 대한 5 가지 안과용 항균제(besifloxacin, moxifloxacin, gatifloxacin, ciprofloxacin, azithromycin)의 MICs를 비교하였고, 최근 개발된 besifloxacin과 moxifloxacin의 MIC₉₀s가 가장 낮고 그 다음으로 gatifloxacin, ciprofloxacin 및 azithromycin 순이었다(0.25, 0.25, 0.5, 2, 및 >8 mcg/ml). 검출된 주요 병원균 4가지(*H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *S. epidermidis*)에 대한 MIC₉₀s는 besifloxacin에서 가장 낮았고, 그 다음이 moxifloxacin, gatifloxacin, ciprofloxacin 및 azithromycin 순이었다.¹⁵⁾ *H. influenzae*와 *S. pneumoniae*의 경우 항균제간 감수성에 차이가 없었다. 그러나, MRSA-CR(methicillin resistant *S. aureus* - ciprofloxacin resistant)에 대한 MICs는 ciprofloxacin 4~8 mcg/ml, moxifloxacin 0.5~8 mcg/ml, gatifloxacin 0.25~8 mcg/ml 및 besifloxacin 0.125~2 mcg/ml이었고, MSSA-CS(methicillin sensitive *S. aureus* - ciprofloxacin sensitive)에 대한 MICs는 ciprofloxacin 0.5 mcg/ml, moxifloxacin 0.125 mcg/ml, gatifloxacin 0.25 mcg/ml, 및 besifloxacin 0.06 mcg/ml이었다. MSSE-CR(methicillin sensitive *S. epidermidis* - ciprofloxacin sensitive)에 대한 ciprofloxacin, moxifloxacin, gatifloxacin 및 besifloxacin의 MICs는 각각 >8, 4, 4, 0.5 mcg/ml이었고, MRSE-CR(methicillin resistant *S. epidermidis* - ciprofloxacin resistant)에 대한 MICs는 >8, 2, 4, 및 0.5 mcg/ml이었으며, MSSE-CS(methicillin resistant *S. epidermidis* - ciprofloxacin sensitive)에 대한 MICs는 0.125~0.25, 0.06~0.125, 0.125~0.25, 및 0.03~0.06 mcg/ml로 확인되었다. MRSE-CR(methicillin resistant *S. epidermidis* - ciprofloxacin resistant)에 대한 MICs도 besifloxacin에서 훨씬 낮았다.¹⁵⁾ 이 연구에서는 가장 최근에 개발된 제제들이 모든 균주에 대한 항균력이 더 우수하고, 내성균에 대한 효과가 훨씬 더 좋다는 것을 보여주고는 있으나, 단 1편의 문헌에서 보고된 결과라는 제한점이 있다.

고 찰

본 체계적문헌고찰연구는 국내에서 세균성결막염 치료 목적으로 사용되고 있는 주요 7가지 플루오로퀴놀론계열 안과용 항균제들의 임상적 효과상의 차이가 있는지를 비교 평가해 봄으로써 임상에서 약물선택시 도움이 되는 근거를 마련해 보고자 수행되었다. 총 16편의 무작위배정 임상문헌으로부터 7가지 플루오로퀴놀론계열 항균제의 임상증상소실률과 세균박멸률을 추출하여 통합 분석한 결과, 퀴놀론계열 항균제의 치료초기 반응률이 위약대비 각각 94% 및 75% 높았고, 이는 치료후기보다 더 우수한 효과였다. 본 연구결과는 세균성결막염에 대한 항균제의 효과를 메타분석한 Sheikh A 2006 연구에서²⁸⁾ 치료초기(Day 2~5) 위약 대비 임상치료율의 RR이 1.24(95% CI 1.05~1.45), 세균학적

치료율의 RR이 1.77(95% CI 1.23~2.54)였던 결과와 크게 다르지 않고 치료초기 효과가 후기보다 더 우수했던 점도 유사하였다.

결과적으로 세균성결막염은 어느 정도 자가조절되는 질환이기는 하지만, 플루오로퀴놀론계열 안약을 사용함으로써 임상적 및 세균학적 치료율을 유의하게 개선시킬 수 있고 특히 초기 조절 효과가 우수하기 때문에 전염가능성을 조기에 줄여줄 수 있는 역할을 할 수 있다고 해석가능하다. 단, 서로 다른 플루오로퀴놀론계열 항균제들간의 효과는 치료초기와 치료후기에 다소 차이가 있고, 임상증상소실효과와 세균박멸효과 또한 다소 차이가 있는 것으로 분석되었지만, 이러한 정도의 차이가 실제 임상에서 약물선택시 얼마나 영향을 미칠 수 있을지는 결론내리기가 쉽지 않아 보인다. 그러나, 결막염환자에서 분리된 전체 균주에 대한 MICs에 근거한 항균활성이 besifloxacin, moxifloxacin, gatifloxacin 및 ciprofloxacin 등의 순서로, 내성균주에 대한 항균활성은 besifloxacin, gatifloxacin, moxifloxacin 및 ciprofloxacin 등의 순서로 나타난¹⁵⁾ 점을 볼 때, 균에 대한 노출기회가 상대적으로 적은 새로운 항균제가 전체 균주나 내성균주에 대한 항균활성이 더 우수함을 알 수 있었지만, 단 1편의 연구에서 얻어진 결과이기 때문에 추가적인 연구를 통한 확인과정이 필요하다 하겠다. 이외에 추가로 고려할 점은, 평가된 플루오로퀴놀론계열 항균제 대부분은 맨 처음 전신작용약물로 개발되어 전신제제로 사용되었고 동시에 안과용 국소제제로서 세균성결막염치료에 사용되는 반면, 최근 안과용으로만 개발된 besifloxacin은²⁹⁾ 전신제제로 사용됨으로써 감염균에 대한 노출기회가 훨씬 많은 타 항균제들과 비교시 그만큼 감염균에 대한 노출기회가 적기 때문에 균의 내성출현 위험도가 낮을 것이라고 이론적인 해석이 가능하다.

본 체계적문헌고찰 연구는 몇 가지 제한점을 가지고 수행되었다. 첫째, 세균성결막염 환자를 대상으로 한 무작위배정 임상시험문헌을 고찰 대상으로 하였지만, 결막염 이외의 외안감염증 환자가 함께 포함된 문헌에서는 전체 환자의 효과를 결막염환자에서의 효과와 동일한 것으로 간주하였다. 이는 외안감염증에 대한 항균효과가 세부 질환별로 아주 크게 다르지 않을 것이라고 판단했기 때문이다. 둘째, 비교임상시험에서 대조약으로 사용된 약제들이 위약, 비퀴놀론계 항균제, 퀴놀론계 항균제 등으로 다양했고, 투약기간이나 평가시점 또한 차이가 있었다. 검토된 대다수의 연구문헌은, 퀴놀론계열 항균제들간의 직접 비교연구가 아니었기 때문에 7가지 전체 성분을 통합한 메타분석을 수행하기 어려웠고, 따라서 비록 서로 다른 임상시험이라 하더라도 동일 성분군의 자료를 합하여 동일 연구에서 얻은 값과 같이 간주하였다. 또한 투약기간과 평가시점 등이 약간씩 다른 결과값들을 통합했기 때문에 이질성을 내포한 상태에서 비교가 이루어졌다. 그러나, 연구문헌수가 그리 많지 않았기 때문에 모든 조건을 동일하게 만족하는 문헌만을 선정할 수는 없었다. 셋째, 세균성결막염에 대한 국내 연구가 거의 전무한 상태에서 본 연구에서

고찰된 문헌들은 모두 외국에서 수행된 임상시험으로써, 국내에서의 발병원인과 균의 내성문제, 임상적 및 세균학적 효과측면에서 외국과의 차이가 고려되지 못하였다. 본 연구결과를 국내 상황에서 확인하기 위해서는, 세균성결막염에 대한 국내역학연구와 플루오로퀴놀론계열 항균제의 효과 및 안전성에 대한 임상연구가 수행되고 그 이후 국내 자료를 중심으로 이러한 문헌고찰연구가 이루어져야 할 것이다.

결 론

본 연구결과, 국내에서 사용되는 7가지 플루오로퀴놀론계열 안과용 항균제들은 세균성결막염에 대하여 위약보다 의미있게 우수한 임상적 효과를 갖고 있으며, 플루오로퀴놀론계열 항균제들마다 투약초기 및 투약후기에 임상증상소실효과와 세균박멸효과 측면에서 일부 차이가 있지만 그 유의성은 불명확하며, 안전성은 위약과 의미있는 차이가 없고, 발병균주나 내성균주에 대한 항균활성은 새로 개발된 항균제가 오래된 항균제보다 더 우수하였다. 이러한 연구결과는, 임상에서 세균성결막염환자의 치료약제를 선택할 때 고려해 볼 수 있는 하나의 정보로서 그 의미가 있다 하겠다.

감사의 말씀

본 연구는 바슈롭코리아(주)의 지원으로 수행되었으며, 이에 감사드립니다. 아울러, 문헌자료검색과 자료정리에 힘을 보태 준 대학원생 김남효 및 최윤영에게도 감사한다.

참고문헌

- Høvdig, G. : Acute bacterial conjunctivitis. *Acta Ophthalmol.* **86**, 5 (2008).
- Granet, D. B., Dorfman, M. and Stroman, D. : A multicenter comparison of polymyxin B sulfate/trimethoprim ophthalmic solution and moxifloxacin in the speed of clinical efficacy for the treatment of bacterial conjunctivitis. *J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus* **45**, 340 (2008).
- 건강보험심사평가원 : 2008년 진료비통계지표. Available at <http://www.hira.or.kr/common/dummy.jsp?pgmid=HIRAF010303000000> (Accessed Feb 11, 2010).
- 건강보험심사평가원 : 병원.질병정보. 다빈도질병. Available at http://www.hira.or.kr/rdd_disease.do?method=listHifreqdiseaseinfo&pgmid=HIRAA020200000000 (Accessed Feb 11, 2010).
- Weiss, A., Brinser, J. H. and Nazar-Stewart, V. : Acute conjunctivitis in children. *J. Pediatr.* **122**, 10 (1993).
- Tepedino, M. E., Heller, W. H., Usner, D. W., Brunner, L. S., Morris, T. W., Haas, W., Paterno, M. R. and Comstock, T. L. : Phase III efficacy and safety study of besifloxacin ophthalmic suspension 0.6% in the treatment of bacterial conjunctivitis. *Curr. Med. Res. Opin.* **25**, 1159 (2009).
- Lichtenstein, S. J., Wagner, R. S., Jamison, T., Bell, B. and Stroman, D. W. : Speed of bacterial kill with a fluoroquinolone compared with nonfluoroquinolones: clinical implications and a review of kinetics of kill studies. *Adv. Ther.* **24**, 1098 (2007).
- Sheikh, A. and Hurwitz, B. : Antibiotics versus placebo for acute bacterial conjunctivitis. *Cochrane Database Syst Rev.* **2**, CD001211 (2006).
- McDonald, M. B., Protzko, E. E., Brunner, L. S., Morris, T. W., Haas, W., Paterno, M. R., Comstock, T. L. and Usner, D. W. : Efficacy and safety of besifloxacin ophthalmic suspension 0.6% compared with moxifloxacin ophthalmic solution 0.5% for treating bacterial conjunctivitis. *Ophthalmology.* **116**, 1615 (2009).
- Egger, S. F., Ruckhofer, J. and Alzner, E. : *In vitro* susceptibilities to topical antibiotics of bacteria isolated from the surface of clinically symptomatic eyes. *Ophthalmic Res.* **33**, 117 (2001).
- Kaliyamurthy, J., Nelson Jesudasan, C. A. and Geraldine, P. : Comparison of *in vitro* susceptibilities of ocular bacterial isolates to gatifloxacin and other topical antibiotics. *Ophthalmic Res.* **37**, 117 (2005).
- Ward, K. W., Lepage, J. F. and Driot, J. Y. L. : Nonclinical pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety of BOL-303224-A, a novel fluoroquinolone antimicrobial agent for topical ophthalmic use. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* **23**, 243 (2007).
- Hwang, D. G. : Fluoroquinolone resistance in ophthalmology and the potential role for new ophthalmic fluoroquinolones. *Surv. Ophthalmol.* **49**, S79 (2004).
- 식품의약품안전청 : 의약품 등 정보. Available at <http://ezdrug.kfda.go.kr/kfda2> (Accessed October 23, 2009).
- Karpecki, P., Depaolis, M., Hunter, J. A., White, E. M., Rigel, L., Brunner, L. S., Usner, D. W., Paterno, M. R. and Comstock, T. L. : Besifloxacin ophthalmic suspension 0.6% in patients with bacterial conjunctivitis: A multicenter, prospective, randomized, double-masked, vehicle-controlled, 5-day efficacy and safety study. *Clin. Ther.* **31**, 514 (2009).
- Szaflik, J., Szaflik, J. P. and Kaminska, A. : Levofloxacin bacterial conjunctivitis dosage study group. Clinical and microbiological efficacy of levofloxacin administered three times a day for the treatment of bacterial conjunctivitis. *Eur. J. Ophthalmol.* **19**, 1 (2009).
- Yee, R. W., Tepedino, M., Bernstein, P., Jensen, H., Schiffman, R. and Whitcup, S. M. : Gatifloxacin BID/QID study group: A randomized, investigator- masked clinical trial comparing the

- efficacy and safety of gatifloxacin 0.3% administered BID versus QID for the treatment of acute bacterial conjunctivitis. *Curr. Med. Res. Opin.* **21**, 425 (2005).
- 18) Hwang, D. G., Schanzlin, D. J., Rotberg, M. H., Foulks, G. and Raizman, M. B. : Levofloxacin bacterial conjunctivitis placebo-controlled study group: A phase III, placebo controlled clinical trial of 0.5% levofloxacin ophthalmic solution for the treatment of bacterial conjunctivitis. *Br. J. Ophthalmol.* **87**, 1004 (2003).
- 19) Schwab, I. R., Friedlaender, M., McCulley, J., Lichtenstein, S. J. and Moran, C. T. : Levofloxacin bacterial conjunctivitis active control study group: A phase III clinical trial of 0.5% levofloxacin ophthalmic solution versus 0.3% ofloxacin ophthalmic solution for the treatment of bacterial conjunctivitis. *Ophthalmology* **110**, 457 (2003).
- 20) Tabbara, K. F., El-Sheikh, H. F., Islam, S. M. and Hammouda, E. : Treatment of acute bacterial conjunctivitis with topical lomefloxacin 0.3% compared to topical ofloxacin 0.3%. *Eur. J. Ophthalmol.* **9**, 269 (1999).
- 21) Gross, R. D., Hoffman, R. O. and Lindsay, R. N. : A comparison of ciprofloxacin and tobramycin in bacterial conjunctivitis in children. *Clin. Pediatr. (Phila)*. **36**, 435 (1997).
- 22) Adenis, J. P., Brasseur, G., Demailly, P., Malet, F., Verin, P., Saint-Blancat, P., Retout, A., Oll, P. and Colin, J. : Comparative evaluation of efficacy and safety of ciprofloxacin and norfloxacin ophthalmic solutions. *Eur. J. Ophthalmol.* **6**, 287 (1996).
- 23) Adenis, J. P., Colin, J., Verin, P., Saint-Blancat, P. and Malet, F. : Ciprofloxacin ophthalmic solution versus rifamycin ophthalmic solution for the treatment of conjunctivitis and blepharitis. *Eur. J. Ophthalmol.* **5**, 82 (1995).
- 24) Gwon, A. : Topical ofloxacin compared with gentamicin in the treatment of external ocular infection. Ofloxacin Study Group. *Br. J. Ophthalmol.* **76**, 714 (1992).
- 25) Gwon, A. : Ofloxacin vs tobramycin for the treatment of external ocular infection. Ofloxacin Study Group II. *Arch Ophthalmol.* **110**, 1234 (1992).
- 26) Bron, A. J., Leber, G., Rizk, S. N., Baig, H., Elkington, A. R., Kirkby, G. R., Neoh, C., Harden, A. and Leong, T. : Ofloxacin compared with chloramphenicol in the management of external ocular infection. *Br. J. Ophthalmol.* **75**, 675 (1991).
- 27) Leibowitz, H. M. : Antibacterial effectiveness of ciprofloxacin 0.3% ophthalmic solution in the treatment of bacterial conjunctivitis. *Am. J. Ophthalmol.* **112**, 29S (1991).
- 28) Schlech, B. A. and Blondeau, J. : Future of ophthalmic anti-infective therapy and the role of moxifloxacin ophthalmic solution 0.5% (VIGAMOX). *Surv. Ophthalmol.* **50**, S64 (2005).
- 29) Bertino, J. S. and Zhang, J. : Besifloxacin, a new ophthalmic fluoroquinolone for the treatment of bacterial conjunctivitis. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* **10**, 2545 (2009).