

## 점안약제에 사용된 여과 장치의 세균여과 효과

고려대학교 의과대학 안과학교실

**목적 :** (ABAK system, Thea<sup>®</sup>, France)가

**대상과 방법:** (Staphylococcus epidermidis)  $10^7$ ,  $10^5$  CFU (Colony-Forming-Unit)/ml ( ) 0.5 ml ( ) 1 ml

**결과 :** 5

**결론 :**

< 48(10):1329-1334, 2007 >

안과영역에서 흔히 사용되는 점안약은 특성상 일정 기간을 두고 여러 회 사용하게 되며 이 과정에서 세균 감염 등으로 인한 약제의 오염이 자주 문제가 된다. 대부분 안약을 넣는 과정에서 약병이 눈에 닿아 눈에 있는 세균이 약과 함께 병 속으로 유입되어 안약 자체를 오염시킨다. Raynaud et al<sup>1</sup>은 환자들이 1주간 사용한 안약의 16.3%가 오염되어 있었으며 5.4%는 심한 오염상태를 보였다고 하였으며 Rahman et al<sup>2</sup>은 3~7일간 사용한 보존제가 함유되지 않은 안약의 8.4% (비항생제의 경우 19%)에서 심한 오염이 발견되었으며 7종에 이르는 다양한 세균이 원인균이었다고 보고한

바 있다. 이런 점안약의 오염 문제를 해소하기 위해 사용되는 가장 흔한 방법은 염화벤잘코늄 등의 보존제를 약제에 첨가하는 것으로 대부분의 점안약제에서 사용되고 있다. 그러나 보존제를 첨가한 점안액에서도 2.2~34.8%에서 오염이 보고된 바 있듯이 오염을 완전히 막지는 못하며 이의 장기간 투여로 오염 이외의 독성 및 알러지에 의한 합병증을 일으킬 수 있다.<sup>3,4</sup> 안검과 결막에 알러지를 일으키며, 눈물층 불안정으로 인한 건성안, 비특이적인 결막염과 각막의 표층점상각막미란, 결막 및 각막의 독성 등을 초래할 수 있다.<sup>5-7</sup> 또한 장기간 사용시 결막조직의 변화를 유발하여 결막조직을 사용하는 녹내장 수술의 성공률을 감소시키는 중요 요인이 되기도 하며 자극증세와 이물감, 건조감, 눈물흘림, 소양감, 결막충혈, 분비물 증가 등을 유발하여 환자의 치료 순응도를 감소시키는 요인이 될 수 있다.<sup>8,9</sup> 이와 같이 보존제가 점안액의 오염을 완전히 막을 수는 없으며 또한 다양한 형태의 합병증을 발생 시킬 수 있어 보존제 없이 안약을 무균상태로 보존하기 위한 방법이 강구되었다. 보존제를 첨가하지 않고 약제를 보관사용하기 위한 대표적인 방법은 멸균 포장된 일회용 용기에 약제를 나누어 담은 방법으로 최근까지 임상에서 몇몇 약제에

<접수일 : 2007년 4월 12일, 심사통과일 : 2007년 7월 4일>

통신저자 : 김 호 명  
서울시 성북구 안암동 5가 126-1  
고려대학교 안암병원 안과  
Tel: 02-920-5366, Fax: 02-924-6820  
E-mail: hyomkim@kumc.or.kr

\* 본 논문의 요지는 2006년 대한안과학회 제96회 추계학술대회에서 포스터로 발표되었음.

대하여 제한적으로 사용되고 있다. 그러나 일회용 용기 사용의 불편함으로 인해 보존제를 사용하지 않고 세균을 직접 여과하는 세균여과장치(ABAK system, Thea<sup>®</sup>, France)가 개발되어 임상에 사용하게 되었다.

본 연구에서는 임상에서 일부 사용되고 있는 여과기가 실제 안약사용과정에서 발생하는 세균에 의한 오염을 줄일 수 있는지 평가하고자 하였다. 임상에서 문제가 되는 주요 병원균의 하나인 표피포도상구균을 대상으로 여과장치가 외부세균에 대한 약제의 오염을 줄여 줄 수 있는지 그리고 이미 오염된 약제의 점안 시 세균의 배출을 줄일 수 있는지 알아보았다.

점안액은 세균여과장치인 ABAK<sup>®</sup>system이 적용된 점안제인 NAABAK (Thea<sup>®</sup>, France)을 이용하였다. NAABAK은 N-아세틸 아스파릴 글루탐산 490 mg/ml, 수산화 나트륨과 물로 구성되어 있으며 보존제를 포함하지 않는 항알러지 약제로 주로 알러지성 결막염 치료에 쓰이는 약이다. 본 실험에 사용된 ABAK<sup>®</sup>system은 세균 여과효과를 위한 0.2  $\mu$ m의 세공을 지닌 여과막과, 보존제등을 흡수하기 위한 나일론 섬유 카트리지가 함께 장착된 구조로 되어있다(Fig. 1).

실험대상으로 사용된 세균은 결막에 가장 많은 정상 세균총으로 결막염, 안내염 등의 가장 흔한 원인균인 표피포도상구균이었다.<sup>10,11</sup> 안구 감염에 관한 기존 연구에서 검출된 균농도가  $10^5 \sim 10^8$  이었던 것을 참고하여, 본 실험에서는 맥팔랜드 표준으로 조정된 균액을 생리식염수를 이용한 단계희석법으로 희석하여  $6 \times 10^7$ ,  $6 \times 10^5$  CFU (Colony-Forming-Unit)/ml의 균액을 만들어 사용하였다.<sup>12-14</sup>

여과장치의 세균여과효과를 알아보기 위하여 여과기를 통하여 얻은 용액을 실험군으로 여과기를 통하지 않고 주사기로 직접 뽑은 용액을 대조군으로 분류하였다. 외부세균에 대한 약제의 오염을 줄여줄 수 있는지 알아보기 위하여 외부에서 약병내부로의 여과효과(역방향)를 알아보았고 이미 오염된 약제의 점안 시 세균의 배출을 줄일 수 있는지 알아보기 위하여 약병 내부에서 외부로의 여과효과(정방향)를 알아보았다.

### 1) 실험 1 (역방향)

$10^7$  또는  $10^5$  CFU/ml로 희석된 균액을 멸균접시에 떨어뜨리고 NAABAK 점안제 용기를 짜서 NAABAK 점안액 500  $\mu$ l를 버린 후 발생된 용기의 음압을 이용하여 준비된 균액 500  $\mu$ l를 점안제 용기의 점적기 끝을 통

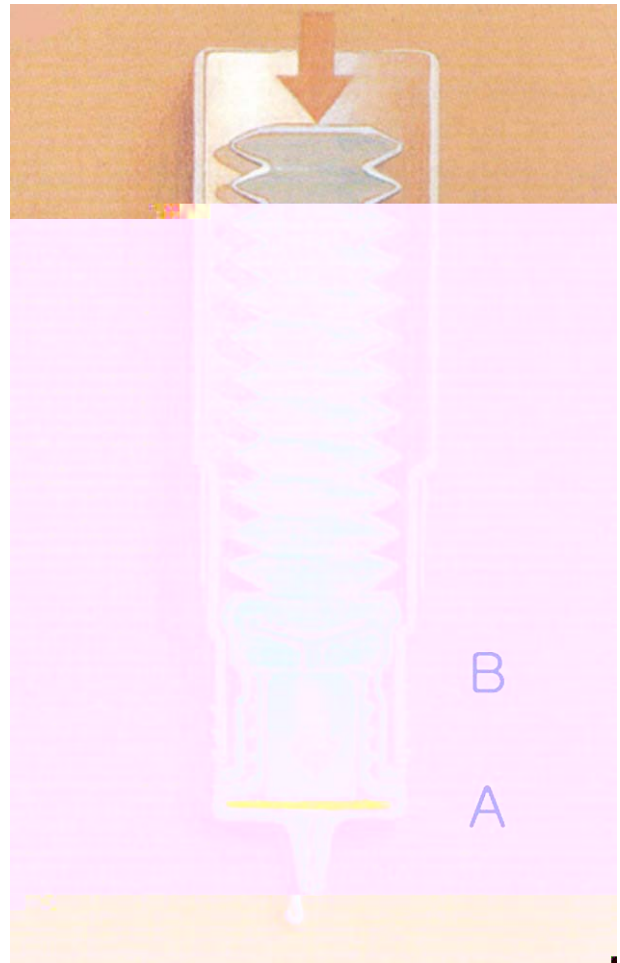


Figure 1. <sup>®</sup>

해 빨아들였다. 진탕교반(Vortex-genie 2, Scientific Industry, Inc)으로 충분히 섞었다.

용기를 짜서 첫 500  $\mu$ l를 버리고 이후의 500  $\mu$ l의 용액을 시험관에 받아 이중 20  $\mu$ l를 혈액한천배지에 배양하여 대조군으로 사용하였고 용기 표면을 10% 포비돈-아이오다인 용액으로 소독한 후 주사기로 약병 안의 용액을 뽑아내어 20  $\mu$ l를 혈액한천배지에 배양하여 실험군으로 사용하였다. 혈액한천배지를 37°C 세균배양기(CO<sub>2</sub> incubator, Heinicke Company)에서 24 시간 배양하였다. 실험은 5회 반복되었다.

### 2) 실험 2 (정방향)

먼저 점안제가 들어 있는 용기 표면을 10% 포비돈-아이오다인 용액으로 소독한 후  $6 \times 10^7$  또는  $6 \times 10^5$  CFU/ml 균액 1 ml를 주사기로 NAABAK 점안제 용기(5 ml)에 주입하여 진탕교반(Vortex-genie 2,

Scientific Industry, Inc)으로 충분히 섞어 용기 안의 점안제를  $10^7$  또는  $10^5$  CFU/ml 농도의 세균으로 오염시켰다. 실험군은 용기를 손으로 눌러 여과기와 점적기를 거쳐 나오는 용액 500  $\mu$ l를 시험관에 받아 이중 20  $\mu$ l를 혈액한천배지에 도말하여 배양하였으며 대조군은 용기 표면을 10% 포비돈-아이오다인 용액으로 소독한 후 여과기를 통하지 않도록 주사기로 직접 오염된 점안액을 뽑아 이중 20  $\mu$ l를 혈액한천배지에 도말하여 배양하였다. 실험은 5회 반복되었다.

1) 실험 1 (역방향)

점적기와 여과기를 통하여  $10^7$  CFU/ml 균액 500  $\mu$ l를 빨아들인 실험군의 용기 안의 용액에서 세균은 배

양되지 않았다. 점적기를 통해 짜낸 대조군 용액에서는  $540.8 \pm 225.6$ 개의 집락이 배양되었다.  $10^5$  CFU/ml 500  $\mu$ l를 빨아들인 실험군의 용기 안의 용액에서 세균은 배양되지 않았다. 점적기를 통해 짜낸 대조군 용액에서는  $6 \pm 2.2$ 개의 집락을 확인하였다(Table 1).

2) 실험 2 (정방향)

$10^7$  CFU/ml 농도의 세균으로 오염시킨 점안제의 용기 안에서 주사기로 직접 뽑은 대조군 용액에서는  $10^3$ 개 이상의 세균 집락이 배양되었으나 여과기와 점적기를 통해 얻은 실험군의 용액에서는 세균이 배양되지 않았다.

$10^5$  CFU/ml 농도의 세균으로 오염시킨 점안제의 대조군에서는  $223.6 \pm 38.2$ 개의 세균 집락이 관찰되었으나 실험군에서는 세균이 배양되지 않았다(Table 2).

Table 1.

	†	†

†

Table 2.

	†	†

†

안내염은 백내장 수술 후 발생할 수 있는 가장 심각한 합병증 중의 하나로 실명 및 안구적출까지 이어질 수 있으며 발생률은 약 0.08% 정도로 보고되고 있다.<sup>10</sup> 대부분의 경우 안내염을 일으킨 병원균은 환자의 안구표면 및 그 부속기에 존재하는 병원균과 유전적으로 동일한 것으로 알려져 있어 수술 후 감염 예방 및 청결한 관리가 매우 중요하다.<sup>11</sup> 여러 경로를 통해 감염될 수 있지만 수술 후 감염예방 및 항염증 작용을 위해 사용하는 여러 점안 약제는 상처 부위에 직접 주입되고 스며들어 효과를 나타내는 것이므로 점안약의 오염은 환자에게 치명적일 수 있다. 백내장 수술 외에도 여러 안과 분야의 수술 이후에 안내염이 발생할 수 있으며 안내염 외에도 각막염, 결막염, 누선염, 안검염 등을 예방, 치료하기 위해 점안약의 청결한 관리가 매우 중요하다.

점안약을 사용하는 순간까지 무균상태로 보존하기 위한 노력은 한 세기 전부터 이어져 왔다. 계면활성제인 염화벤잘코늄, 수은 유도물질인 페닐수은염, 클로로헥시딘 디글루코네이트와 같은 아미딘 제제, 클로로부타놀, 페닐에타놀과 같은 알코올제제, 파라벤, EDTA 등이 보존제로 사용되어 왔지만 제4암모늄 화합물인 염화벤잘코늄이 현재 가장 널리 쓰이고 있다.

하지만 염화벤잘코늄 등의 보존제에 의한 독성효과는 세포실험, 동물실험, 임상시험 등을 통해 널리 알려져 있다.<sup>15-17</sup> 안구표면의 변화를 초래하여 눈물막 불안정, 결막 술잔세포 소실, 결막 편평상피 화생, 아포토시스의 원인이 된다.<sup>18,19</sup> Guenoun et al<sup>20</sup>은 염화벤잘코늄이 각막, 결막의 세포막에 결합하여 세포방어 기전을 저해함을 보고하였고, Ichijima et al<sup>21</sup>은 세포-세포간의 결합을 느슨하게 하여 외부자극에 쉽게 손상됨을 보고하였다. Rucker et al<sup>22</sup>은 염화벤잘코늄이 토끼에서 손상된 상피의 치유를 지연시킨다고 보고하였으며, Cha et al<sup>23</sup>은 각막상피 기능부전으로 각막상피 장벽이 손상된다고 보고하였다.

보존제의 문제를 해결하기 위해 보존제를 흡수하는 여과장치가 고안되어 사용되었고, 이를 발전시켜 세균, 진균을 여과하는 장치가 장착되어 사용되게 되었다.<sup>24</sup> 본 실험에 사용된 ABAK<sup>®</sup> system은 세균여과효과를 위한 0.2  $\mu\text{m}$ 의 세공을 지닌 여과막과, 보존제 등을 흡수하기 위한 나일론 섬유 카트리지가 용기 입구부에 장착된 형태이다.

본 실험에서 세균여과장치의 기능이 효과적인 것으로 나타났으며 양방향에서 모두 유의한 것을 확인하였다. 이는 외부에서 표피포도상구균이 약병 안으로 유입되는 것을 억제하며 약병의 내용물이 표피포도상구균으

로 이미 오염된 경우에도 점안 시 여과기를 통해 완전히 여과할 수 있음을 의미한다. 이러한 여과효과는 고농도의 오염에도 유의하였다.

임상에서 안약의 주요 오염경로가 사용 중에 외부로부터 세균이 유입되는 것이라는 점에서 실험1을 디자인 하였다. 점적기를 통해 균액을 빨아들인 후 약병을 짜내어 점적기를 통해 다시 나온 용액은 1) 여과기를 두 번 통과하여 용기 내부까지 들어갔다 나온 용액, 2) 점적기에 묻어 있던 고농도의 세균 희석액, 3) 여과기 표면에 묻어 있다가 용액에 섞여 나온 세균의 혼합물로 생각된다. 필터의 여과효과를 보기위한 이 실험의 취지를 살리기 위해 2), 3) 예의한 영향 줄이고자 균액을 빨아들인 후 짜낸 컷 500  $\mu\text{l}$  버리고 배양하였다. 그럼에도 불구하고  $10^7$  CFU/ml을 흡입 후 점적기를 통해 나온 용액에서  $540.8 \pm 225.6$ 개의 집락이 자란 점으로 미루어 외부로부터 유입된 세균의 일부가 점적기를 통해 다시 나올 수 있다. 이는 임상에서 용기의 점적기가 중증 감염 환부에 접촉하였을 때 일부의 세균이 약을 통해 눈으로 전달될 수도 있음을 시사한다. 그러나 본 실험 전에 시행했던 예비실험에서 점적기와 여과기만을 감염시키고 48시간 상온에서 방치한 후에 용기를 짜서 나온 용액에서 세균이 전혀 자라지 않았고 아마도 방치하는 동안 균액이 말라 세균이 모두 죽었기 때문이라 생각하였다. 본 실험에서는 결과에 영향을 줄 수 있는 여러 요소들을 통제하고 여과기의 세균 여과성능에 초점을 맞추기 위해 실험 방법을 바꾸었다. 균액을 흡입하고 섞은 후에 곧바로 용기를 짜서 실험을 하였던 점이 예비 실험과 차이가 있었으며 실제 임상에서 안약을 사용하는 방법이 안약의 종류 및 환자의 상태에 따라 다르기 때문에 사용 방법과 시간에 따라 다양한 더 세분화 된 연구가 필요할 것으로 생각된다.

현재 일부 안약에서 여과기가 사용되고 있지만 대부분 보존제의 여과를 목적으로 한 것으로서 세균의 여과 기능에 대한 연구는 없었다. 여과장치의 세균 여과기능이 보존제의 항균기능과 비슷하거나 그 이상이면 향후 여과장치가 보존제의 기능을 대신할 수 있으며 이는 보존제 장기점안에 따른 부작용을 해결할 수 있을 것이다. 현재 거의 모든 약제에 보존제인 염화벤잘코늄등이 함유되어 사용되고 있다는 점에서 세균 여과 장치가 보존제를 대체 하여 사용되기 위해서는 그람 음성 세균, 진균 등 다양한 균주에 대한 여과효과를 확인하고 보존제의 항균효과와 비교하는 실험이 후속되어야 할 것으로 생각된다.

본 실험에 사용된 세균 여과 장치는 농도와 무관하게 좋은 여과 효과를 보였으며 양방향에서 모두 효과적이었다. 여과장치가 보존제를 대신하여 점안약의 멸균상태를 유지할 수 있는 좋은 대안이 될 수 있을 것이라고 생각된다.

β

**=ABSTRACT=**

## **Bacteria-Filtering Effect of a Filtering System Used in Eye Drops**

**Kyun Hyung Kim, M.D., Jaeryung Oh, M.D. Ph.D.,  
Joon-Heon Kim, M.D., Hyo-Myung Kim, M.D. Ph.D.**

*Department of Ophthalmology, Korea University College of Medicine, Anam Hospital, Seoul, Korea*

**Purpose:**

®

**Methods:**

**Results:**

**Conclusions:**

**Key Words:**

---

Address reprint requests to **Hyo Myung Kim, M.D. Ph.D.**  
Department of Ophthalmology, College of Medicine, Korea University  
#126-1 Anam-dong 5ga, Sungbuk-gu, Seoul 136-705, Korea  
Tel: 82-2-920-5366, Fax: 82-2-924-6820, E-mail: hyomkim@kumc.or.kr