



Microbiological Culture Sensitivity Profile of Chronic Otitis Media

Hyeon A Lee¹, Jae Yeong Jeong, Ha Na Lee, Hayoung Byun, Seung Hwan Lee, and Jae Ho Chung¹

Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, College of Medicine, Hanyang University, Seoul, Korea

만성 중이염의 원인균과 항생제 감수성 분석

이현아 · 정재영 · 이하나 · 변하영 · 이승환 · 정재호

한양대학교 의과대학 이비인후-두경부외과학교실

Background and Objectives Chronic suppurative otitis media (CSOM) is one of the common diseases in otolaryngology, and it is important to know the species of pathogens and antibiotic susceptibility for its appropriate treatment. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections have increased, and pathogenic bacteria and antibiotic resistance are changing along with the inappropriate use and overuse of antibiotics. The aim of this study is to investigate the current bacterial profile and antimicrobial susceptibility patterns of CSOM.

Subjects and Method We retrospectively investigated the bacteriological results of chronic otitis media with otorrhea in 272 outpatients who visited the department of otolaryngology from January 2017 to July 2022.

Results A total of 272 cases were included in the study, of which 245 (90.1%) were diagnosed with CSOM without cholesteatoma and 27 (9.9%) were diagnosed with CSOM with cholesteatoma. Out of the total, 131 (48.2%) were male patients and 141 (51.8%) were female patients with a mean age of 60.0 ± 14.93 years. Microbial growth was observed in 220 (80.9%) samples, but 17 (6.3%) samples showed no growth. Among the samples that showed growth, 184 (67.6%) were monomicrobial and 71 (26.1%) were polymicrobial. A total of 277 isolates were identified. The most common pathogenic organism was MRSA (23.1%), followed by *Pseudomonas aeruginosa* (19.5%), methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (19.1%), and coagulase-negative staphylococci (8.3%). MRSA was highly susceptible to vancomycin, linezolid, teicoplanin (100%), sulfamethoxazole/trimethoprim, rifampin (over 96%). *P. aeruginosa* showed highest susceptibility to ceftazidime (100%), then cefepime (96.3%) and imipenem & amikacin (92.6%), and was most resistant to ticarcillin/clavulanic acid (57.4%) and ciprofloxacin (64.8%).

Conclusion Considering the high prevalence of MRSA and Ciprofloxacin-resistant *P. aeruginosa*, primary empirical antibiotics should be used with caution. Furthermore, periodic surveillance on the etiological agents of CSOM and its antimicrobial susceptibility is needed.

Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg 2023;66(12):805-14

Keywords Bacteriology; Microbial sensitivity tests; Suppurative otitis media.

서 론

적 변화를 동반하는 염증성 질환으로 정의되며, 이를 주소로 이비인후과 외래에 내원하는 환자들의 대표적인 질환이다.

만성 중이염은 중이강 내(이관, 중이 및 유양돌기)에 비가역

2010년부터 2012년까지의 국민건강영양조사 결과에서 만

성 중이염의 유병률은 20세 이상에서 3.8%로 확인되었다.¹⁾ 근 5년간(2017~2021년)의 국민건강보험공단 자료를 살펴보면 '귀 및 유양돌기의 질환'으로 진료를 받은 인원 중에서 5명 중 1명이 중이염으로 진료를 받았다. 중이염의 진료인원은 2017년 244만 명에서 2021년 110만 명으로 줄었으나, 총 진료비는 2021년 1094억 원으로 중이염으로 인해 연간 유발되는 사회경제적 비용이 여전히 큰 것으로 확인된다.²⁾

만성 중이염의 원인은 세균 혹은 바이러스에 의한 감염, 이관의 해부학적 및 기능적 특성, 유전적 요인, 그리고 환경적 요인이 복합적으로 연관되어 있다고 알려져 있다. 이중 이관 기능장애와 미생물 감염이 가장 중요한 요소로, 세균은 비인두에서 이관을 통해 또는 천공이 있는 고막을 통해 외이도에서 중이로 도달할 수 있다.³⁾ 만성 중이염은 염증 제거, 재발 방지, 합병증의 예방을 위해 적극적인 치료가 필요하며, 외이도, 중이강의 청결과 점이액과 같은 국소치료를 시도해볼 수 있다. 국소치료가 효과적이지 않을 경우 항생제의 전신투여 요법이 필요하며, 효과적인 항생제 사용은 만성 중이염의 합병증과 재발을 줄이고 적절한 치료를 위해 필수적이다.⁴⁾

국내외 다수의 논문들에서 *Staphylococcus aureus*와 *Pseudomonas aeruginosa*가 주요 원인균으로 밝혀졌으나, 국가 및 지역에 따라 동정되는 균주 분포에는 차이가 있다.⁴⁻⁶⁾ 이는 지역별로 환경이나 인구 구성, 의료 제도, 항생제 사용 정책 등에 차이가 있기 때문으로 생각된다. 따라서 만성 중이염의 병원균주 구성과 항생제 감수성을 확인하는 것은 해당 지역에서 중이염 치료에 적절한 항생제 선택을 위해 중요한 정보가 된다. 특히 항생제 내성균은 높은 이환율 및 장기 치료로 인해 의료비 및 사회적 비용을 증가시켜 부담을 야기할 수 있어 만성 중이염의 균주에 대한 정기적인 업데이트는 꾸준히 진행되어야 할 필요가 있다.

이에 본 연구는 만성 화농성 중이염으로 진단된 환자의 이루에서 채취한 배양결과를 바탕으로 병원균주의 구성(다양성)을 확인하고 항생제 감수성을 확인하고자 하였다.

대상 및 방법

연구 대상

2017년 1월부터 2022년 7월까지 이를 주소로 3차 의료 기관의 이비인후과 외래를 방문하여 만성 중이염으로 진단 받은 환자 272명을 대상으로 후향적 의무기록 조사를 시행하였다. 이후에 대한 세균배양 검사 및 항생제 감수성 검사를 시행한 환자들의 연령, 성별, 기저질환, 진주종의 동반여부, 이환된 귀의 방향, 이과적 수술의 과거력, 이전 항생제 사용력, 고실 내시경 사진, 측두골 전산화단층촬영, 세균배양 검

사 결과, 항생제 감수성 결과, 검체 채취일을 조사하였다. 만성 화농성 중이염은 외래에서 최종 진단명을 기준으로 진주종이 동반된 경우와 진주종이 동반되지 않은 경우로 분류하였다. 진료의뢰서와 초진 기록상의 환자 병력에 근거하여 타원에서 경구 항생제 복용력이 있거나 항생제가 포함된 점이액 사용력이 있는 경우를 항생제 사용력이 있다고 정의하였다. 급성 중이염, 삼출성 중이염, 외이도염으로 최종 진단되었거나, 고실 내시경 사진이나 진단에 필요한 의무기록이 소실된 경우는 대상에서 제외하였다.

이 연구는 본원의 기관윤리심의위원회의 승인을 받았다 (IRB No: 2023-04-014).

세균배양 검사

이루의 채취는 외이도를 깨끗이 청소한 후 멸균된 면봉으로 외이도와 접촉을 피하면서 분비물을 채취하였고, Amies 이동용 배지에 담아 미생물 검사실로 이동하였다. 검사실에서 혈액 한천 배지, MacConkey agar 배지, Sabouraud 배지에 접종하여, 섭씨 35도에서 24시간 배양하였고, 그람 염색과 생화학 검사로 균을 동정하였다. 균락의 형태와 용혈현상, 성질 등을 관찰하여 포도상구균을 분류하고, coagulase test를 시행해 동정된 포도상구균 중 응집반응에 양성을 보인 것을 황색 포도상구균으로 정의하였다. 이후 Kirby-Bauer 디스크 확산법을 이용한 항생제감수성검사를 통하여 oxacillin disc (1.0 µg) 주위에 균락이 10.0 mm 이하로 생겼을 경우 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)로 판정하였다.

항생제 감수성 검사

항생제 감수성 검사는 Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)의 표준지침에 기초한 디스크 확산법으로 시행하여 CLSI의 기준에 따라 감수성(sensitive), 중간내성(intermediate), 내성(resistant)의 세 가지로 보고하였다. 감수성 검사에 사용한 항생제는 최초의 그람 염색의 결과와 동정결과에 따라서 주로 사용되는 항생제군을 이용하여 검사를 시행하였다. 그람 양성균에 대해서는 penicillin (PC), oxacillin (OX), clindamycin (CL), gentamicin (GM), ciprofloxacin (CIP), erythromycin (EM), tigecycline (TG), linezolid (LN), vancomycin (VAN), teicoplanin (TCP), sulfamethoxazole/trimethoprim (SPT; co-trimoxazole), rifampin (RF)을 사용하였고, 그람 음성균에 대해서는 ampicillin-sulbactam, amoxicillin-clavulanic acid (AMC), piperacillin/tazobactam (PITA), cefazolin (CZ), cefoxitin (CX), cefotaxime (CTX), ceftazidime (CAZ), cefepime (CFT), aztreonam (AZM), imipenem (IMP), amikacin (AK), GM, CIP, SPT,

TG를 사용하였다. 또한, *Pseudomonas* spp.에 대해서는 piperacillin, PITA, ticarcillin/clavulanic acid (TICA), CAZ, CFT, AZM, IMP, AK, GM, CIP, colistin (COL)을 사용하였다.

통계 분석

통계 분석은 SPSS version 25.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA)을 이용하였으며, 범주형 변수의 두 그룹을 비교하는 경우 Pearson의 카이 제곱 검정(Pearson's chi-square

test)을 이용하였다. 모든 통계 검정은 $p < 0.05$ 인 경우 통계적으로 유의미한 차이가 있다고 판정하였다.

결 과

해당 기간동안 대상 환자들의 연령 분포는 14-88세로 평균 60.0 ± 14.93 세였으며 남자 131명, 여자 141명이었다. 이환된 귀는 우측 137예, 좌측 135예로 양측이 비슷한 양상으로 보였으며, 진주종이 동반된 만성중이염이 27예, 이전 항생제 사용력이 있는 경우가 154예였다(Table 1).

배양된 세균의 종류 및 빈도

균 검출률을 살펴보면 272명의 이루를 대상으로 한 결과, 220명(80.9%)에서 세균이 검출되었고, 43명(15.8%)에서 진균이 검출되었으며, 17명(6.3%)에서는 균이 검출되지 않았다. 단일감염이 184예였으며, 2종 이상의 균종이 함께 배양되는 혼합감염은 71예였다(Table 2).

단일감염은 비진주종성 중이염이 169예로, 이 중 단일 진균 감염이 28예였으며, 진주종성 중이염에서는 진균에 의한 단일감염 없이 세균에 의한 단일감염이 15예 확인되었다.

혼합감염은 비진주종성 중이염이 61예, 진주종성 중이염이 10예로, 2종 이상의 세균이 함께 배양되는 경우가 56예, 2종 이상의 진균이 함께 배양되는 경우가 7예, 세균과 진균이 함께 배양되는 경우가 8예였다.

272명의 환자에서 277주의 세균이 검출되었으며, 비진주종성 중이염의 경우 248주, 진주종성 중이염의 경우 29주의 세균이 배양되었다.

배양된 세균의 17.3%는 혈액 한천 배지에서 확인된 gram positive bacilli로 *Corynebacterium* spp., *Microbacterium*

Table 1. Sociodemographic profiles of the study participants (n=272)

Characteristics	Value
Sex	
Male	131 (48.2)
Female	141 (51.8)
Age distribution, years	60.0 \pm 14.93 (14-88)
Previous OP hx. (affected side)	34
Affected side	
Right	137 (50.4)
Left	135 (49.6)
Diagnosis	
Non-cholesteatoma	245 (90.1)
Cholesteatoma	27 (9.9)
Previous antibiotic hx.	154 (56.6)
Otorrhea control rate	
Success (no active otorrhea on otoscope or surgical intervention performed)	236 (86.8)
Failure	10 (3.7)
Follow up loss	26 (9.5)

Data are presented as n (%) or mean \pm standard deviation (range)

Table 2. Cultured organisms in 272 patients with otorrhea

Isolated organisms	Non-cholesteatoma	Cholesteatoma	Total
Bacterial growth	196 (78.1)	24 (82.8)	220 (78.6)
Fungal growth	40 (15.9)	3 (10.3)	43 (15.3)
No growth	15 (6.0)	2 (6.9)	17 (6.1)
Total	251	29	280*
Monomicrobial	169 (69.0)	15 (55.6)	184 (67.6)
Bacteria only	141 (57.6)	15 (55.6)	156 (57.3)
Fungi only	28 (11.4)	0 (0)	28 (10.3)
Polymicrobial	61 (24.9)	10 (37.0)	71 (26.1)
Bacteriae	49 (20.0)	7 (25.9)	56 (20.6)
Fungus	6 (2.4)	1 (3.7)	7 (2.6)
Bacteria+fungi	6 (2.4)	2 (7.4)	8 (2.9)
No growth	15 (6.1)	2 (7.4)	17 (6.3)
Total	245	27	272

Data are presented as n (%). *cases involved the co-growth of both bacteria and fungi, resulting in 8 cases of duplication

spp., *Bacillus* spp., 등의 감염균으로서 의의가 없는 균주로 간주하였다.

전체적으로 MRSA (23.1%)가 가장 많았으며, *Pseudomonas aeruginosa* (19.5%), methicillin sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) (19.1%), coagulase-negative staphylococci (CNS) (8.3%)의 순으로 배양되었다. 비진주종성 중이염의 경우 MRSA (23.0%), MSSA (19.8%), *P. aeruginosa* (19.4%), CNS (8.5%)의 빈도로 배양되었고, 진주종성 중이염의 경우 MRSA (24.1%), *P. aeruginosa* (20.7%), MSSA (13.8%), CNS (6.9%)의 빈도로 배양되어 최다 검출 균주에 차이는 없었으며, 통계적 검정 시 비진주종성 중이염과 진주종성 중이염 두 군에서 MRSA와 *P. aeruginosa*의 검출률의 차이는 보이지 않았다(MRSA; $p=0.757$, *P. aeruginosa*; $p=0.745$) (Table 3).

항생제 감수성 검사

*Staphylococcus*의 항생제 감수성

MRSA는 비진주종성 중이염과 진주종성 중이염 모두에서 LN, VAN, TCP에는 100%의 감수성을 보였으며, TG, SPT 와 RF에 대해서 전체적으로 98.4%, 96.9%, 98.4%의 높은

감수성을 보였다. 그러나 OX, PC 등에는 100%의 저항성을 보였으며, CL, EM, GM, CIP에 대하여 낮은 감수성을 보였다.

MSSA는 OX와 LN, TG, TCP, SPT, VAN, RF에 대해서 100%의 감수성을 보였고 PC를 제외한 다른 항생제들에도 84%에서 92%로 높은 감수성을 보였다.

CNS로 확인된 세균 중 6주의 세균에서 항생제 감수성 결과를 확인할 수 있었으며, CNS는 MSSA에 비해 비교적 낮은 항생제 감수성을 보였으나 LN, TG, TCP, VAN, RF에는 100% 감수성을 보였다(Table 4).

*Pseudomonas*의 항생제 감수성

TICA를 제외한 감수성 검사에 사용된 모든 항생제에 대해 60% 이상의 감수성을 보였다. 비진주종성 중이염과 진주종성 중이염에서 모두 CAZ에 100% 감수성을 보였으며, 같은 cephalosporin 제제인 CFT와 carbapenem 계열인 IMP에 높은 감수성을 보였다. Aminoglycoside인 AK, GM에 대해 감수성을 가지는 균주는 92.6% (50예), 68.5% (37예)였으며, monobactam인 AZM에 77.8% (42예)의 감수성을 보였다. Quinolone 계열 항생제인 CIP에 대해 감수성을 가지는 균주는 64.8% (35예)로 감수성이 가장 낮았으며, 비진주종성 중

Table 3. Bacteriologic result of discovered organisms

Type of Isolated organisms	Non-cholesteatoma	Cholesteatoma	Total
Gram-positive bacteria			
MRSA	57 (23.0)	7 (24.14)	64 (23.1)
MSSA	49 (19.8)	4 (13.79)	53 (19.1)
CNS	21 (8.5)	2 (6.89)	23 (8.3)
<i>Enterococcus</i> spp.	1 (0.4)	0	1 (0.4)
<i>Streptococcus</i> spp.	0	0	0
Gram (+) rods	44 (17.7)	4 (13.79)	48 (17.3)
Gram-negative bacteria			
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	48 (19.4)	6 (20.69)	54 (19.5)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5 (2.0)	1 (3.45)	6 (2.2)
<i>Enterobacter</i> spp.	5 (2.0)	0	5 (1.8)
<i>Acinetobacter</i> spp.	2 (0.8)	1 (3.45)	3 (1.1)
<i>Achromobacter</i> spp.	2 (0.8)	0	2 (0.7)
<i>Alcaligenes</i> spp.	3 (1.2)	0	3 (1.1)
<i>Burkholderia</i> spp.	1 (0.4)	0	1 (0.4)
<i>Escherichia coli</i>	0	1 (3.45)	1 (0.4)
<i>Haemophilus influenzae</i>	1 (0.4)	0	1 (0.4)
<i>Proteus</i> spp.	3 (1.2)	1 (3.45)	4 (1.4)
<i>Pseudomonas putida</i>	1 (0.4)	0	1 (0.4)
<i>Serratia</i> spp.	4 (1.6)	1 (3.45)	5 (1.8)
<i>Stenotrophomonas (xanthomonas) maltophilia</i>	1 (0.4)	1 (3.45)	2 (0.7)
Total	248 (100)	29 (100)	277 (100)

Data are presented as n (%). MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MSSA, methicillin sensitive *Staphylococcus aureus*; CNS, coagulase-negative staphylococci

이염에서 진주종성 중이염보다 상대적으로 낮은 감수성을 나타냈다. 다제내성 그람음성균 감염에 사용하는 COL에는 모두 100% 감수성을 보였다(Table 5).

그람 음성균의 항생제 감수성

*Klebsiella pneumoniae*는 AMC, PITA, CX, IMP, AK, GM, SPT, TG에 대해서 100%의 감수성을 보였고, CZ, CTX, CAZ, CFT, AZM에 대해 높은 감수성(83.3%), CIP에 다소 낮은 감수성을 보였다(66.7%).

Enterobacter spp.의 경우 PITA, CTX, CAZ, CFT, AZM, AK에 대해서 100%의 감수성을 보였고 IMP, GM, CIP, SPT, TG에 높은 감수성을 보였다(80%).

Proteus spp.의 경우 AMC, PITA, CX, CFT, AK 및 SPT 등에 대해 100%의 감수성을 보였고, CTX, CAZ, AZM, GM, CIP에 대해 높은 감수성(75%)을 보였다.

Serratia spp.의 경우에는 PITA, AK, IMP 및 SPT 등에 대해 100%의 감수성을 보였고 CIP에 대해서는 80%의 감수성을 보였다(Table 6).

MRSA와 *Pseudomonas aeruginosa*의 검출률의 변화

전체 검출 균주 중 MRSA는 총 64예, 전체 균주의 23.1%

로 가장 많은 검출률을 보였다. 전체 *Staphylococcus* spp. 중에서 MRSA가 차지하는 비율은 연도별로 2017년 68.6% (24예), 2018년 52.9% (9예), 2019년 55.6% (10예), 2020년 41.7% (10예), 2021년 64.3% (9예)로 비슷한 추이를 보이며, 전체 균주에서 MRSA가 차지하는 비율은 2017년 35.8%, 2018년 23.1%, 2019년 22.2%, 2020년 16.4%, 2021년 20.5%로 *Staphylococcus* spp. 중에서 MRSA의 비율과 비슷한 추세를 보였다(Fig. 1).

전체 검출 균주 중 *P. aeruginosa*는 총 55예, 전체 균주의 19.9%로 검출되었다. 전체 균주에서 *P. aeruginosa*가 차지하는 비율은 연도별로 2017년 9.0% (6예), 2018년 28.2% (11예), 2019년 35.6% (16예), 2020년 14.8% (9예), 2021년 18.2% (9예)였다(Fig. 2). 이 중 전체 검출 균주에서 ciprofloxacin-resistant *Pseudomonas aeruginosa* (CRPA)가 차지하는 비율은 2017년 1.49%에서 2021년 6.82%로 증가하는 경향을 보였다.

진균 동시감염

본 연구에서는 *Candida* spp. 28예, *Aspergillus* spp. 20예, 그리고 기타 진균 2예가 동정되었다. 이 중 세균과 함께 동정된 경우는 *Candida* spp.에서 6건, *Aspergillus* spp.에서 1건이 확인되었다. *Candida* spp.와 *Aspergillus* spp.가 동정된 48예

Table 4. Antibiotics susceptibility patterns of *Staphylococcus* spp. isolates

	PC	OX	GM	CIP	EM	CL	TG	LN	TCP	VAN	SPT	RF
Non-cholesteatoma												
MRSA (n=57)	0	0	24 (42.1)	7 (12.3)	9 (15.8)	22 (38.6)	57 (100)	57 (100)	57 (100)	55 (96.5)	56 (98.2)	
MSSA (n=49)	11 (22.4)	49 (100)	41 (83.7)	42 (85.7)	43 (87.8)	45 (91.8)	49 (100)	49 (100)	49 (100)	49 (100)	49 (100)	
CNS (n=6)	0	1 (16.7)	3 (50.0)	1 (16.7)	3 (50.0)	4 (66.7)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	4 (66.7)	6 (100)
Cholesteatoma												
MRSA (n=7)	0	0	4 (57.1)	0	2 (28.6)	4 (57.1)	6 (85.7)	7 (100)	7 (100)	7 (100)	7 (100)	7 (100)
MSSA (n=4)	0	4 (100)	4 (100)	3 (75.0)	4 (100)	4 (100)	4 (100)	4 (100)	4 (100)	4 (100)	4 (100)	4 (100)
CNS (n=1)	0	1 (100)	1 (100)	1 (100)	0	0	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)
Total												
MRSA (n=64)	0	0	28 (43.8)	7 (10.9)	11 (17.2)	26 (40.6)	63 (98.4)	64 (100)	64 (100)	64 (100)	62 (96.9)	63 (98.4)
MSSA (n=53)	11 (20.8)	53 (100)	45 (84.9)	45 (84.9)	47 (88.7)	49 (92.5)	53 (100)	53 (100)	53 (100)	53 (100)	53 (100)	53 (100)
CNS (n=7)	0	2 (28.6)	4 (57.1)	2 (28.6)	3 (42.9)	4 (57.1)	7 (100)	7 (100)	7 (100)	7 (100)	5 (71.4)	7 (100)

Data are presented as n (%). PC, penicillin; OX, oxacillin; GM, gentamicin; CIP, ciprofloxacin; EM, erythromycin; CL, clindamycin; TG, tigecycline; LN, linezolid; TCP, teicoplanin; VAN, vancomycin; SPT, sulfamethoxazole/trimethoprim; RF, rifampin; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MSSA, methicillin sensitive *Staphylococcus aureus*; CNS, coagulase-negative staphylococci

Table 5. Antibiotic susceptibility patterns of *Pseudomonas aeruginosa*

	PIP	PITA	TICA	CAZ	CFT	AZM	IMP	AK	GM	CIP	COL
Non-cholesteatoma (n=48)	36 (75.0)	36 (75.0)	27 (56.3)	48 (100)	46 (95.8)	36 (75.0)	47 (98.0)	45 (93.8)	32 (66.7)	30 (63.0)	48 (100)
Cholesteatoma (n=6)	4 (66.7)	6 (100)	4 (66.7)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	3 (50.0)	5 (83.3)	5 (83.3)	5 (83.3)	6 (100)
Total (n=54)	40 (74.1)	42 (77.8)	31 (57.4)	54 (100)	52 (96.3)	42 (77.8)	50 (92.6)	50 (92.6)	37 (68.5)	35 (64.8)	54 (100)

Data are presented as n (%). PIP, piperacillin; PITA, piperacillin/tazobactam; TICA, ticarcillin/clavulanic acid; CAZ, ceftazidime; CFT, cefepime; AZM, aztreonam; IMP, imipenem; AK, amikacin; GM, gentamicin; CIP, ciprofloxacin; COL, colistin

에서 배양된 진균에 따라 두 군간의 박테리아-진균 동시감염의 연관성 여부를 확인하기 위해 교차분석을 시행하였으며 유의미한 연관성을 확인하지 못했다($p=0.214$).

항생제 사용력에 따른 비교

항생제 사용력이 있는 군 154명(56%)과 항생제 사용력이 없는 118명(44%)에서 검출되는 균주의 미생물학적 특징에 차이가 있는지 추가로 확인하였다. 두 군간 교차분석을 하였을 때, 항생제를 처방 받은 군에서 MRSA나 CRPA의 빈도가 유의하게 더 높았다(MRSA, $p=0.005$; CRPA, $p=0.008$). 진균의 경우 이전 항생제 사용력이 있는 군에서 진균이 검출된 경우가 38예였으며, 항생제 사용력이 없는 군에서 10예가 검출되었고, 진균검출빈도는 항생제 사용력이 있는 군이 항생제 사용력이 없는 군에 비해 유의하게 높았다($p=0.001$).

치료반응 및 이루 조절결과

전체 272명의 환자 중 236명(86.8%)이 치료 후 이루가 조절된 것으로 확인되었다. 26명(9.5%)은 세균 배양 결과 및 항생제 감수성 결과를 확인한 후 적절한 경구 항생제 복용을 시작하였으나 치료 시작 후 추적이 불가능하여 조절 여부를 확인하지 못하였다. 또한, 지속적인 항생제 치료에도 불구하고 10명(3.7%)의 환자에서는 이루가 지속되었다(Table 7). 치료에 실패한 10명의 환자 중 7명에서 항생제 내성균이 확인되었으며 이루가 조절된 환자들에 비해 항생제 내성균 검출률이 유의하게 높았다($p=0.015$). 또한, 이루가 조절되지 않은 환자의 평균연령은 73.2 ± 9.83 으로 치료가 성공한 환자들의 평균연령인 58.89 ± 14.44 에 비해 유의하게 높았다($p=0.002$).

고찰

만성 중이염의 치료를 위해 적절한 항생제 선택이 필수적

Table 6. Antibiotic susceptibility patterns of Gram (-) bacteria isolates

	SAM	AMC	PITA	CZ	CX	CTX	CAZ	CFT	AZM	IMP	AK	GM	CIP	SPT	TG
Klebsiella pneumoniae (n=6)	0	6 (100)	6 (100)	5 (83.3)	6 (100)	5 (83.3)	5 (83.3)	5 (83.3)	5 (83.3)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	4 (66.7)	6 (100)	6 (100)
Enterobacter spp. (n=5)	0	2 (40)	5 (100)	2 (40)	3 (60)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	4 (80)	5 (100)	4 (80)	4 (80)	4 (80)	4 (80)
Proteus spp. (n=4)	1 (25)	4 (100)	4 (100)	2 (50)	4 (100)	3 (75)	3 (75)	4 (100)	3 (75)	3 (75)	4 (100)	3 (75)	3 (75)	4 (100)	0
Serratia spp. (n=5)	0	0	5 (100)	0	0	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	4 (80)	5 (100)	5 (100)

Data are presented as n (%). SAM, ampicillin-sulbactam; AMC, amoxicillin-clavulanic acid; PITA, piperacillin/tazobactam; CZ, ceftazolin; CX, cefoxitin; CTX, cefotaxime; CAZ, ceftazidime; CFT, cefepime; AZM, aztreonam; IMP, imipenem; AK, amikacin; GM, gentamicin; CIP, ciprofloxacin; SPT, sulfamethoxazole/trimethoprim; TG, tigecycline

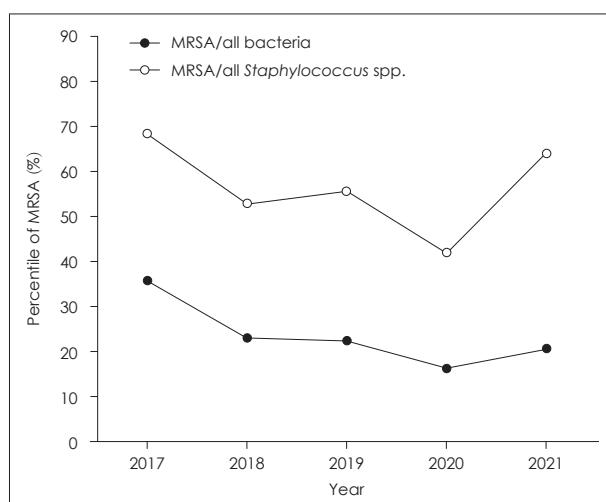


Fig. 1. The portion of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in all *Staphylococcus* species and in all bacteria detected from otorrhea of chronic suppurative otitis media and chronic cholesteatomatous otitis media from 2017 to 2021.

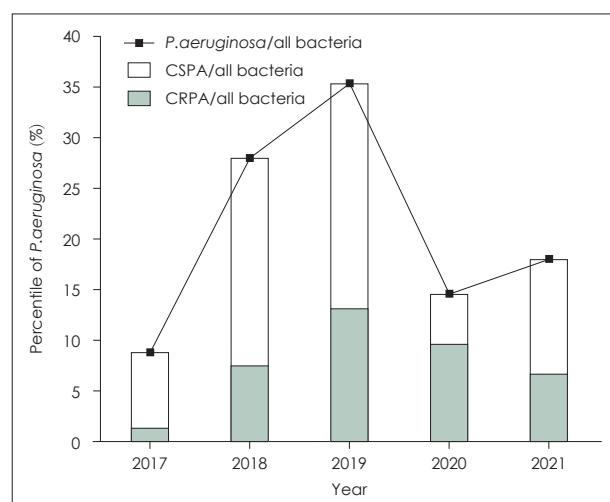


Fig. 2. The portion of *Pseudomonas aeruginosa* in all bacteria from otorrhea of chronic suppurative otitis media and chronic cholesteatomatous otitis media from 2017 to 2021. CSPA, ciprofloxacin-sensitive *Pseudomonas aeruginosa*; CRPA, ciprofloxacin-resistant *Pseudomonas aeruginosa*.

Table 7. Characteristics of patients with unsuccessful otorrhea control

Number	Sex	Age	Isolated organisms	Suspected failure factors
1	F	69	MRSA	Biopsy findings confirm the presence of cholesteatoma; patient declines surgical intervention
2	M	85	MRSA	Poor medication compliance, Hearing-aid use
3	F	82	MRSA	Poor medication compliance
4	F	77	MRCNS	Operation intolerable due to underlying condition
5	M	56	CRPA	Cavity problem
6	F	86	CRPA	Bedridden patients
7	F	70	CRPA	Bedridden patients
8	F	69	CSPA	Bedridden patients
9	F	76	CSPA, <i>Citrobacter</i> spp.	Operation intolerable due to underlying condition
10	F	62	<i>Candida</i> spp.	Cavity problem

MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MRCNS, methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci; CRPA, ciprofloxacin-resistant *Pseudomonas aeruginosa*; CSPA, ciprofloxacin-sensitive *Pseudomonas aeruginosa*

이지만 균 배양 및 항생제 감수성 검사는 결과를 확인하기까지 시간이 소요되며, 일차의료기관의 경우 이러한 검사를 시행하기 어렵다는 단점이 있다. 부적절한 항생제의 사용으로 MRSA와 같은 내성균이 지속적으로 출현하고 각 균주에서 항생제 감수성도 변화하기 때문에 지속적인 세균학적 고찰이 필요하다.

본 연구에서는 총 272명의 환자 중 220명(80.9%)에서 세균이 검출되었고, 43명(15.8%)에서 진균이 검출되었으며, 17명(6.3%)에서는 균이 검출되지 않았다. 이후에서 세균이 검출되지 않은 경우는 저자들마다 4.3%에서 13.4%까지 다양하게 보고된다.^{7,8)} 이는 세균배양검사를 시행하기 전 항생제 사용으로 인해 병원균의 증식 및 성장이 느려지는 것에서 기인할 수 있으며, 비교적 천천히 증식하는 병원균이 원인인 경우 세균 배양검사에서 검출되지 않을 가능성이 있다. 혼합감염의 빈도는 저자들의 경우 26.1%로, 기존 연구들에서는 5.9%에서 29.9%까지 보고되었다.^{7,9,10)} 외이도 정상세균총에 관련한 연구에서 외이도의 정상 세균총은 대부분이 CNS였으며 그 외의 균종으로는 *Corynebacterium*이 가장 많이 동정되었다.¹¹⁾ 본 연구에서 혼합감염의 대부분은 세균 속(genus)이 특정되지 않는 그람 양성 간균과 동반되었는데, 외이도의 정상 상재균을 고려할 때 이는 검체 채취 시 오염된 균 또는 외이도의 정상 균주가 포함된 결과로 생각된다.

배양된 세균의 빈도는 비진주종성 중이염에서는 MRSA(23.0%), MSSA(19.8%), *P. aeruginosa*(19.4%), CNS(8.5%) 순으로 검출되었으며, 진주종성 중이염은 MRSA(24.1%), *P. aeruginosa*(20.7%), MSSA(13.8%), CNS(6.9%)의 빈도로 배양되어 최다 검출 균주에 차이가 없었다. 기존의 연구에서 비진주종성 중이염과 진주종성 중이염은 서로 다른 발병 기전에도 불구하고 균주 구성에서 비슷한 양상을 보이는 것으로 알려져 있으며,¹⁰⁾ 본 연구에서도 비슷한 결과를 보였다.

진주종성 중이염의 경우, 진주종 자체가 죽거나 손상된 조직으로서 박테리아의 저장소(bacterial reservoir) 역할을 하여 감염에 취약한 환경을 조성할 수 있다. 16S rRNA sequencing을 통한 연구에서 진주종을 동반한 중이염에서 세균 종의 풍부함과 다양성이 비진주종성 중이염에 비해 유의하게 높음이 확인되었다.¹²⁾ 본 연구에서는 진주종 유무에 따라 검출되는 세균 종류의 차이와 혼합감염 빈도를 비교하였으나 두 군간 통계적으로 유의한 차이는 없었다($p>0.05$).

Staphylococcus spp.는 비진주종성 중이염과 진주종성 중이염 모두에서 높은 배양률을 보였으며, 그중 MRSA가 가장 많은 빈도로 배양되었다. 만성 화농성 중이염의 이루배양검사에서 MRSA에 대한 국내 보고에서 1979년 Ryou 등¹³⁾은 0%의 배양률을 보고하였으나, 1979년 Park과 Noh¹⁴⁾은 7.7%, 1986년 Lee와 Cho¹⁵⁾은 2.7%, 1987년 Yang 등⁸⁾은 4.7%, 1995년 Ha 등¹⁶⁾은 17.9%, 1997년 Sim 등¹⁷⁾은 18.8%의 보고를 보였다. 2000년대에 이르러 2004년 Yu 등⁹⁾은 32.3%, 2006년 Myung 등¹⁸⁾은 23.7%, 2007년 Yeo 등⁶⁾은 24.2%, 2008년 Lee 등¹⁰⁾은 26.4%, 2009년 Jung 등¹⁹⁾은 15.6%를 보고하여 MRSA의 유병률이 최고점에 달하다 감소하는 추세를 보였다. 2017년부터 2022년까지의 시행한 본 연구에서는 23.1%로 과거와 비슷하거나 보다 높은 검출률을 보이고 있다. 하지만 2017년부터 2021년까지 연도별 MRSA의 검출률은 2017년 35.8%, 2021년 20.5%로 점차 감소하고 있는 경향을 보인다.

MRSA는 methicillin에 대해서만 저항성을 보이는 것이 아니라 다른 항생제에도 내성을 가지는 균으로 사용 가능한 항생제가 제한되어 있다. 본 연구에서는 LN, VAN, TCP에는 100%의 감수성을 보였으며, TG, SPT와 RF에 대해서 98.4%, 96.9%, 98.4%의 전체적으로 높은 감수성을 보였으나 그 외 다른 항생제에 대해서는 반응하지 않았다. 세포벽 형성을 저해하여 살균작용을 나타내는 glycopeptide계(VAN, TCP)는

MRSA의 일차 치료제로 높은 감수성이 있는 반면 분자량이 크기 때문에 정주 치료를 해야 한다는 단점이 있다. Oxazolidinone 계열 항생제인 LN은 50 s ribosome에 작용하여 단백질 합성을 저해하며, 대부분 VAN에 부작용이 있거나 치료에 반응이 없을 때 이차약으로 사용된다. TG는 새롭게 개발된 항균제로 그람양성, 그람음성의 호기성 세균 및 협기균에 대해 광범위한 항균력을 나타내지만, 국내에서는 복합성 중증 연조직 감염과 복합성 복강내 감염에서 제한적으로 급여를 인정하고 있어 중이염 치료에 사용하기 어렵다. SPT는 엽산의 형성 및 이용 억제를 통한 정균작용을 가지며, glycopeptides계와는 달리 경구용 제제가 존재하여 복약이 간편하다는 장점이 있다.

2002년 glycopeptide계 항생제에 대하여 내성을 가지는 vancomycin-resistance *Staphylococcus aureus* (VRSA)가 보고되었으며,²⁰⁾ 국내에 VRSA의 보고는 없으나 반코마이신 중등도내성 황색포도알균(vancomycin intermediate *Staphylococcus aureus*) 감염증 신고가 증가하고 있다. 이러한 항생제 내성균의 치료에는 새로운 항생제 개발뿐만 아니라 기존 항균제의 적절한 사용이 중요할 것이다. SPT의 경우 전체 *Staphylococcus* spp.에 대하여 1995년 Ha 등¹⁶⁾은 94.5%, 2009년 Jung 등¹⁹⁾은 91.7%의 감수성을 보고하였으며, MRSA에 대하여 2004년 Yu 등⁹⁾은 88.2%, 2008년 Lee 등¹⁰⁾은 87.7%를 보고한 바 있다. 본 연구에서는 MRSA에 대하여 96.9%의 감수성을 보여, 임상에서 흔하게 사용하는 약제 중 유일하게 MRSA에 감수성을 나타내었다.

*Pseudomonas*는 대부분 부적절한 항생제 치방으로 인해 발생하는 균주로 알려져 있으며, 동정률은 큰 변화없이 일정 수준으로 보고되고 있다. 1975년 Kang과 Noh²¹⁾에 의해 9.5% 검출률을 보인 이후 1979년부터 현재까지 10.4%~39.3%^[16,22]로 검출되며, 문헌에 따라 차이는 있으나 만성 화농성 중이염에서 가장 많이 배양되는 균주로 보고된 바 있다. 본 연구에서는 두 번째로 많은 균주로 확인되었으며, 2017년부터 2021년 까지 9.0%, 28.2%, 35.6%, 14.8%, 20.5%로 2017년 이후로 지속적으로 일정수준 이상의 검출률을 보였다.

1980년대까지 *Pseudomonas*의 GM에 대한 감수성은 64.5%~76.5%^[7,8,15,23]로 보고되었으나, 1990년대부터 지속적으로 감수성이 낮아지고 있다. 같은 aminoglycoside 계열 중 AK의 경우 1980년대부터 현재까지 79.3%~100%^[9,15~18,23]로 비교적 높은 감수성을 보고하였다. CIP에 대해 1997년 감수성이 100%^[17]로 보고되었으나, 이후 점차적으로 낮아져 2004년 Yu 등⁹⁾은 75.9%, 2006년 Myung 등¹⁸⁾은 77.3%, 2007년 Yeo 등⁶⁾은 39.5%, 2008년 Lee 등¹⁰⁾은 62.3%, 2009년 Jung 등¹⁹⁾은 53.3%라고 보고하였다. 이에 비해 CAZ는 87.1%~98.5%^[6,9,10,18,19]

로 꾸준히 높은 감수성이 보고되고 있다. 본 연구에서도 과거 보고와 비교하여 quinolone에 대한 낮은 감수성(CIP 64.8%)을 보였으나 CAZ와 CFT에 대하여는 여전히 높은 감수성(100%, 96.3%)을 보였다. 이러한 *Pseudomonas*의 항생제 감수성의 변화는 1차 의료기관에서 쉽게 접할 수 있는 CIP의 경구용 항생제 및 점이액 등 주로 사용되는 항생제에 기인하는 것으로 생각된다.

진균이 동정된 경우 *Candida* spp.와 *Aspergillus* spp.의 검출 여부에 따라 세균-진균 동시감염에 유의한 차이가 있는지 확인하고자 하였으나 통계적으로 유의미한 결과를 확인하지 못했다. 추가로 항생제 사용력이 있는 군과 항생제 사용력이 없는 군을 비교하였고, 항생제 사용력이 있는 군에서 진균 검출 빈도가 유의하게 높았다. 이는 항생제 사용과 진균 검출 사이에 유의한 연관성이 있음을 시사한다. 그러나 진균이 실제 병원성이 있는지와 장기간의 항생제 사용이 진균감염의 위험을 증가시키는 요인으로 작용하는지는 추가적인 연구가 필요하다.

본 연구에서 진균감염과 동반된 중이염은 전체 대상자의 15%로 확인되었으며, 진균이 확인된 경우 경구 항생제 외에 이진균증에 대한 적절한 치료를 필요로 했다. 진균감염이 동반된 경우, 현미경을 이용한 철저한 세정과 국소 항진균제 치료가 기본이 된다. 현미경 상에서 확인되는 모든 fungal debris를 제거하는 것이 중요하며, 국소 항진균제와 함께 2% 아세트산을 함께 이용할 수 있다. 효과적인 항진균제에 대해 합의된 바는 없으나, 다양한 종류의 항진균제 중 clotrimazole, miconazole 등이 대표적으로 사용되며, 이러한 항진균제는 이진균증의 1차 제제로 사용되고 있다.^[24] 이 외 gentian violet와 같은 방부, 항염증, 항진균 활성이 있는 triphenylmethane dyes 같은 도료를 사용할 수 있으며, 국소 항진균제에 반응이 없는 경우 전신 항진균제로 경구 fluconazole 또는 voriconazole을 고려해 볼 수 있다.^[24] 또한, 면역기능저하, 당뇨병 등의 기저질환의 관리와 치료도 중요하며, 외이도를 건조시켜 습기를 방지하고 자주 청소하는 것이 도움이 될 수 있다.

만성 중이염에 대해 적절한 치료에도 불구하고, 10명(3.7%)의 환자에서는 이루어 지속되었다. 치료에 실패한 환자들은 이루어 조절된 환자들에 비해 항생제 내성균 검출률이 높았고 고령이었다. 또한, 이루어 조절되지 않은 환자의 일부는 정기적인 소독이 어려운 와상 환자, 기저질환 또는 환자 의사로 인해 수술적 치료가 불가능한 환자, 약물 순응도가 낮은 환자 이거나, 유양돌 절제술 후 공동문제(cavity problem)를 가지고 있었다. 이러한 상황들은 만성 중이염에서 이루어 지속되는 요인이 될 수 있으며, 이를 고려하여 만성 중이염 치료에 더 나은 관리 방안을 모색해야 할 필요가 있다.

본 연구는 단일기관에서 연속적으로 환자를 분석함에 따라 항생제 내성 균주의 변화추이를 일관성 있게 확인할 수 있었다. 그러나 연구에 참여한 환자 중 절반이상이 다른 의료 기관에서 항생제 처방을 받았기 때문에, 이전 항생제 종류와 사용량과 관련된 자세한 정보를 얻는 것에 한계가 있었다. 실제로 본 연구에 참여한 대상자들의 의무기록에 진료의뢰서나 소견서가 등록되어 있는 건이 98예였으며, 기록이 있는 대상자 중에서도 실제로 환자가 복용한 항생제 종류와 기간이 기술되어 있는 경우는 13예에 불과하였다. 세균배양 검사 전 사용한 항생제의 종류와 기간이 배양 결과의 정확성과 검출력에 영향을 미칠 수 있어 항생제 사용력에 대한 세부정보를 일괄적으로 수집하고 분석할 수 있는 추가적인 연구가 필요할 것이다. 또한, 연령별 유병률을 고려할 때 소아 환자에서 중이염 빈도가 낮기는 하나 본 연구에 참여한 소아 및 청소년 환자의 수가 적어 일반집단에 적용하기에는 한계가 있다.

항생제 내성발생의 가장 주요한 요인은 항생제의 과다 사용(양적 증가)과 부적절한 사용(광범위 항생제 과다사용)이다. 이러한 문제점을 해결하기 위해 항생제 적정 사용을 목표로 하는 항생제 스튜어드십 프로그램(antimicrobial stewardship program)이 제시되었다.²⁵⁾ 미국, 영국, 호주, 일본 등에서는 정부 주도하에 이러한 프로그램을 활발히 추진하고 있으나 국내에서는 국가적 관심 및 지원의 부족한 상황이다. 특히 만성 중이염의 약물치료 대부분이 외래에서 이루어지는 현 실태를 고려할 때, 향후 외래 진료에서도 항생제 스튜어드십 프로그램 적용을 위한 노력이 필요할 것이다.

결론적으로, 이루어 대한 세균배양 검사에서 *Staphylococcus* spp.가 가장 많이 검출되었으며, MRSA (23.1%), *P. aeruginosa* (19.5%), MSSA (19.1%), CNS (8.3%)가 검출되었다. 검출된 균주는 종전 연구와 비교할 때 뚜렷한 변화는 없었다. MRSA는 기존의 보고와 비슷한 수준의 검출률을 보였으며 5년간 감소하는 경향을 확인하였다. MRSA에 대한 감수성 결과에서 LN, VAN, TCP, TG, SPT, RF에 높은 감수성을 보였다. *P. aeruginosa*는 두 번째로 많이 검출되었으며, 이전 연구와 비교할 때 quinolone계에 여전히 낮은 감수성을 보였다.

주기적으로 만성 중이염 병원균의 종류와 빈도를 감시하고, 항생제 감수성 변화를 확인하는 것이 일차 진료에서 적절한 항생제를 선택하는 데에 도움이 될 것이다. 향후에는 항생제를 사용하기 전 환자들을 대상으로 만성 중이염의 세균학적 고찰을 필요로 할 것이며, 본 연구에서 검토되지 않은 다양한 항생제에 대해서도 광범위한 감수성 검사가 필요할 것으로 생각된다.

Acknowledgments

This research was supported by a grant of the Korea Health Technology R&D Project through the Korea Health Industry Development Institute (KHIDI), funded by the Ministry of Health & Welfare, Republic of Korea (grant number: HI21C1574).

Author Contribution

Conceptualization: Jae Ho Chung, Seung Hwan Lee. Data curation: Hyeon A Lee, Jae Young Jeong. Formal analysis: Hyeon A Lee, Ha Na Lee. Funding acquisition: Jae Ho Chung. Methodology: Hayoung Byun, Seung Hwan Lee. Project administration: Jae Ho Chung. Supervision: Seung Hwan Lee. Visualization: Hyeon A Lee. Writing—original draft: Hyeon A Lee. Writing—review & editing: Jae Ho Chung.

ORCIDs

Hyeon A Lee <https://orcid.org/0000-0003-4452-8053>
Jae Ho Chung <https://orcid.org/0000-0001-6884-7927>

REFERENCES

- 1) Park M, Lee JS, Lee JH, Oh SH, Park MK. Prevalence and risk factors of chronic otitis media: the Korean National Health and Nutrition Examination Survey 2010-2012. PLoS One 2015;10(5): e0125905.
- 2) Health Insurance Review & Assessment Service. Medical statistics information [online] [cited 2023 Mar 31]. Available from: <http://opendata.hira.or.kr/opc/olap3thDsInfo.do>.
- 3) Bluestone CD. Epidemiology and pathogenesis of chronic suppurative otitis media: Implications for prevention and treatment. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 1998;42(3):207-23.
- 4) World Health Organization. Chronic suppurative otitis media: Burden of illness and management options. Geneva: World Health Organization, 2004.
- 5) Verhoeff M, van der Veen EL, Rovers MM, Sanders EA, Schilder AG. Chronic suppurative otitis media: A review. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2006;70(1):1-12.
- 6) Yeo SG, Park DC, Hong SM, Cha CI, Kim MG. Bacteriology of chronic suppurative otitis media--a multicenter study. Acta Otolaryngol 2007;127(10):1062-7.
- 7) Kim YB, Lee KS. Bacteriological study of chronic suppurative otitis media. Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg 1982; 25(3):445-52.
- 8) Yang HS, Kim JR, Hyun KS, Yang HC, Kim H. Bacteriology of chronic suppurative otitis media. Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg 1987;30(3):422-8.
- 9) Yu YI, Cha CI, Lee IY, Byun JY, Cho JS. Current bacteriology of chronic suppurative otitis media. Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg 2004;47(7):607-11.
- 10) Lee SK, Yeo SG, Hong SM, Sim JS, Hong CK, Lee YC, et al. Bacteriology of chronic otitis media: Changing of detection rate of Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa*. Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg 2008; 51(1):9-15.
- 11) Chon KM, Yoon BN, Park SH, Lee IW, Goh EK, Wang SG, et al. Microbiologic study of the ear canal in Koreans. Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg 2005;48(1):8-12.
- 12) Neeff M, Biswas K, Hoggard M, Taylor MW, Douglas R. Molecular microbiological profile of chronic suppurative otitis media. J Clin Microbiol 2016;54(10):2538-46.
- 13) Ryou HH, Cha WB, Shim HS. Bacteriological study of chronic otitis media. Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg 1977; 20(3):1-7.
- 14) Park SK, Noh KT. Bacteriologic study of chronic suppurative otitis

- media. Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg 1979;22(1):1-9.
- 15) Lee SW, Cho CK. Bacteriology of chronic suppurative otitis media. Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg 1986;29(1):40-9.
 - 16) Ha JW, Kim YG, Kwoon SY, Choi KS, Kim CA. Bacteriological study of chronic suppurative otitis media. Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg 1995;38(10):1516-24.
 - 17) Sim JH, Kim KT, Lee SH, Yun SH. Bacteriologic study of chronic suppurative otitis media. Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg 1997;40(6):819-26.
 - 18) Myung NS, Choi CH, Kim TH, Kim HK, Koo SK. Bacteriology of otorrhea in chronic suppurative otitis media. J Clin Otolaryngol Head Neck Surg 2006;17(1):94-8.
 - 19) Jung DH, Chin HS, Han DY, Jang WI, Park DW, Lee BD. A bacteriologic study of chronic suppurative otitis media. Korean J Audiol 2009;13(3):216-21.
 - 20) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*--Pennsylvania, 2002. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2002;51(40):902.
 - 21) Kang JK, Noh KT. Bacteriological and histopathological studies in chronic suppurative otitis media. Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg 1975;18(2):17-27.
 - 22) Cho CK, Cha CI, Yoon CG. Bacteriological study on chronic suppurative otitis media. Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg 1979;22(2):27-34.
 - 23) Cho SB, Kim H, Jeong YC, Lee YK. Bacteriologic study on chronic suppurative otitis media. Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg 1984;27(6):533-8.
 - 24) Vennewald I, Klemm E. Otomycosis: Diagnosis and treatment. Clin Dermatol 2010;28(2):202-11.
 - 25) Yoon YK, Kwon KT, Jeong SJ, Moon C, Kim B, Kiem S, et al. Guidelines on implementing antimicrobial stewardship programs in Korea. Infect Chemother 2021;53(3):617-59.