



대전충청 지역 세균각막염 환자의 연령에 따른 임상 분석: 다병원 연구

Age-related Clinical Analysis of Bacterial Keratitis in Daejeon and Chungcheong Provinces: a Multicenter Study

윤정석¹ · 이종욱² · 이정우³ · 김주은⁴ · 이환호⁵ · 김현태⁵ · 조경진⁶ · 정문선³ · 최시환² · 고병이¹

Jung Suk Yoon, MD¹, Jong-uk Lee, MD², Jungwoo Lee, MD³, Ju Eun Kim, MD⁴, Hwanho Lee, MD⁵,
 Hyun Tae Kim, MD⁵, Kyong Jin Cho, MD, PhD⁶, Moon Sun Jung, MD, PhD³, Si Hwan Choi, MD, PhD²,
 Byung Yi Ko, MD, PhD¹

건양대학교 의과대학 안과학교실¹, 충남대학교 의과대학 안과학교실², 순천향대학교 의과대학 천안병원 안과학교실³, 서산의료원⁴,
 충북대학교 의과대학 안과학교실⁵, 단국대학교 의과대학 안과학교실⁶

Department of Ophthalmology, Konyang University College of Medicine¹, Daejeon, Korea

Department of Ophthalmology, Chungnam National University College of Medicine², Daejeon, Korea

Department of Ophthalmology, Soonchunhyang University Cheonan Hospital, Soonchunhyang University College of Medicine³, Cheonan, Korea
Seosan Medical Center⁴, Seosan, Korea

Department of Ophthalmology, Chungbuk National University College of Medicine⁵, Cheongju, Korea

Department of Ophthalmology, Dankook University College of Medicine⁶, Cheonan, Korea

Purpose: The purpose of this study was to investigate the age-related clinical features, risk factors, and prognoses of bacterial keratitis in Daejeon and Chungcheong provinces and the patterns and trends of fluoroquinolone antibiotic susceptibility.

Methods: Medical records of 433 patients (433 eyes) who visited one of the five university hospitals in Daejeon and Chungcheong provinces and were diagnosed as culture-positive bacterial keratitis between January 2000 to December 2018 were reviewed retrospectively. The patients were divided into younger and older groups based on an age of 60 years. Predisposing factors, prognostic factors, treatment method, causative organisms, and susceptibility to fluoroquinolone were analyzed.

Results: Two hundred seventy three males (63.0%) and 160 females (37.0%) were included. The most common risk factors in the younger group were contact lens wear (27.5%) and trauma and foreign body (27.0%). The most common risk factors in the older group were trauma and foreign body (30.5%). *Staphylococcus* species was the most common causative Gram-positive bacteria, regardless of age, and *Pseudomonas* species was the most common among Gram-negative bacteria. The older group tended to have more severe keratitis required more surgical treatment and had a worse visual outcome than the younger group ($p < 0.05$). As of 2011, the resistance to fluoroquinolone did not differ significantly between the groups ($p > 0.05$).

Conclusions: Bacterial keratitis in Daejeon and Chungcheong provinces indicated more severe clinical aspects and worse prognoses in older patients showing similar results from previous studies. Caution regarding trauma and foreign bodies and managing previous ocular disease is necessary for all age groups. Education regarding adequate contact lens care and hygiene is required for younger (<60 years) patients.

J Korean Ophthalmol Soc 2020;61(12):1414-1423

Keywords: Age-related, Antibiotic susceptibility, Bacterial keratitis, Prognosis, Risk factors

■ Received: 2020. 8. 10. ■ Revised: 2020. 9. 30. ■ Accepted: 2020. 11. 30.

■ Address reprint requests to **Byung Yi Ko, MD, PhD**
 Department of Ophthalmology, Konyang University Hospital, #158 Gwanjeodong-ro, Seo-gu, Daejeon 35365, Korea
 Tel: 82-42-600-9258, Fax: 82-42-600-9251, E-mail: kopupil@hanmail.net

* This study was presented as an oral presentation at the 121th Annual Meeting of the Korean Ophthalmological Society 2019.

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

© 2020 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.

세균각막염은 시력저하를 일으킬 수 있는 주된 안구감염 질환의 하나로 알려져 있으며, 안과 입원 치료의 주요한 원인으로 보고되어 있다.¹ 적절한 치료가 시행되지 않을 경우 각막천공, 안내염 등의 심한 합병증을 유발할 수 있으며 치료 후에도 각막혼탁으로 인한 영구적인 시력저하를 일으킬 수 있고,^{2,6} 국가나 지역에 따라 다른 양상을 보인다.^{7,8} 그러므로 원인균의 동정과 적절한 항생제의 선택이 치료에 중요하며, 각 지역의 특성도 고려해야 한다. 전 세계적으로 세균각막염에 대하여 원인균, 위험인자, 역학, 진단 및 치료 결과에 관한 보고들이 있었다.^{9,11} 국내에서는 1995년부터 5년간 발생한 감염각막염 환자를 대상으로 전국적인 규모의 연구가 있었다.¹² 지역별로는 호남 지역,^{13,14} 경북 지역,¹⁵⁻¹⁷ 서부 경상남도,¹⁸ 충남 서해안 지역의 세균각막염 연구가 보고되어 있으나,¹⁹ 대전충청 지역의 세균각막염 양상에 대한 보고는 없었다.

세균각막염은 고연령층에서 더 시력예후가 좋지 않은 결과를 보인다고 알려져 있으므로,^{13,20-22} 환자를 고연령층과 저연령층으로 구분하여 세균각막염의 위험인자, 임상양상 및 예후를 알아보면 각 군에서 적절한 치료와 예방을 하는데 도움이 될 것으로 생각하며, 대전충청 지역의 연령군별 세균각막염의 database를 구축하는 의의도 있을 것이다. 이에 본 저자들은 19년간 대전충청 지역의 5개 병원에서 미생물학적 검사로 진단받은 세균각막염 환자를 대상으로 의무기록을 후향적으로 검토하고, 연령군에 따른 분석을 시행하였다.

대상과 방법

2000년 1월부터 2018년 12월까지 대전충청 지역 5개 대학병원에 내원한 감염각막염 환자 중 배양검사서 원인균으로 세균이 동정된 환자들 중 2개월 이상 추적 관찰이 가능했던 433명(건양대학교병원 106명, 단국대학교병원 125명, 순천향대학교 천안병원 139명, 충남대학교병원 32명, 충북대학교병원 31명)의 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 본 연구는 헬싱키선언(Declaration of Helsinki)을 준수하였으며, 임상시험위원회(Institute review board, IRB)의 승인을 얻어 진행되었다(승인 번호: KYUH 2019-06-002-001).

인구학적 특성으로는 환자의 성별, 연령을 조사하였고, 위험인자로 외상력, 기존 안질환 여부, 전신질환 여부, 콘택트렌즈 사용력, 최근 안과적 수술력 등의 과거력을 조사하였다. 예후인자로 병변의 위치, 병변의 크기, 전방축농 유무, 염증세포 침윤 깊이를 조사하였고, 세균각막염의 치료 방법 및 동정된 균주, 최종 교정시력 등을 조사하였다.

모든 환자는 세극등현미경검사를 시행하였으며, 각막병

변의 위치는 각막 중심에서 반경 3 mm 이내를 중심부(central), 각막윤부에서 3 mm 이내를 주변부(peripheral), 그 사이에 있는 경우를 중심주변부(paracentral)로 나누었다. 각막병변의 크기는 세극등현미경의 측정자를 이용하여 병변의 가장 긴 직선 직경과 그에 수직인 직선 직경을 곱한 직사각형의 면적으로 계산하였다. 병변의 침윤 깊이는 각막 앞 2/3 이내까지 침범한 경우는 표층(superficial), 뒤쪽 1/3까지 침범한 경우는 심부(deep)로 정의하였다.²³

세균각막염의 원인균 동정을 위해 각막병변의 찰과를 통해 검체 채취를 하고 도말검사 및 배양검사를 시행하였다. 도말검사를 위해 0.5% Proparacaine (Alcaine[®]; Alcon laboratory, Fort Worth, TX, USA)로 각막 점안마취를 시행한 뒤 개검기를 속눈썹이 닿지 않게 삽입한 후 No. 15 Bard-Parker blade (Bard-Parker Co., Danbury, CT, USA)를 이용하여 병변의 가장자리 및 기저부를 긁어 검체를 채취하였다. 검체는 유리 슬라이드에 도말 표본을 만들어 그람염색(Gram stain)을 시행하여 그람양성 및 음성을 판정하였고, 배양검사는 혈액한천배지(blood agar), 초콜릿한천배지(chocolate agar)에 검체를 접종하여 시행하였다. 배양된 세균은 미생물자동분석기인 Microscan Walkaway 96 Plus system (Siemens Healthcare diagnostics, West Sacramento, CA, USA)을 통해 동정되었고, 모든 환자에서 배양검사를 시행 후 즉시 적절한 점안 항생제 치료를 시행하였다.

항생제감수성검사는 Kirby-Bauer 디스크 확산법²⁴과 미생물자동분석기를 통해 구해진 최소억제농도(minimum inhibitory concentrations, MIC)를 이용하여 시행되었다. 항생제 내성의 판정은 Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) guideline을 이용하여 이루어졌다.²⁵ 디스크 확산법은 Muller-Hinton agar 배지를 사용하였으며 CLSI guideline에 따라 균주의 접종량을 맞추었다. 미생물자동분석기를 이용한 항생제내성의 검사는 Korean Clinical Practice와 CLSI guideline을 결합하여 만들어진 그람양성 항생제감수성 판독패널(Pos MIC Panel type28)과 그람음성 항생제감수성 판독패널(Neg MIC Panel type44)을 이용하여 이루어졌다.

시기별 귀놀론계 항생제의 감수성을 비교하기 위해 2000년부터 2011년까지를 전반기, 2011년부터 2018년까지를 후반기로 두 군으로 나누어 각각 ciprofloxacin, ofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin에 대한 각막염 원인균의 내성률 변화를 분석하였고, 모든 환자를 60세 미만의 저연령군과 60세 이상의 고연령군으로 나누어 위험인자와 예후인자를 분석하였다. 통계기법은 범주형 자료로 Chi-square test와 Fisher's exact test를 이용하여 분석하였다. 각막병변의 면적은 receiver operating characteristic (ROC) curve를 이용하여 계산된 cut-off value인 4.75 mm²를 기준으로 5 mm²보다

큰 경우와 아닌 경우로 나누었고, p -value<0.05를 통계적 의의가 있다고 정의하였다. 통계분석 프로그램은 SPSS® 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 사용하였다.

결 과

19년의 기간 동안 대전충청 지역 5개 대학병원에서 감염

각막염으로 진단 후 각막찰과 배양검사서 세균이 원인으로 진단된 환자는 433명(433안)이었으며, 남자가 273명(63%), 여자가 160명(37%)이었고, 연령은 4세부터 100세까지로 평균연령 57.0 ± 21.9세였다. 전체 환자 중 저연령군은 200명(46.1%), 평균연령 37.0 ± 15.6세였으며, 저연령군 중 남자는 121명(60.5%), 여자는 79명(39.5%)이었고, 고연령군은 233명(53.9%), 평균연령 73.0 ± 8.6세로 여자는 152명(65.2%),

Table 1. Demographic features of patients

Variable	Younger patients (<60 years)	Older patients (≥60 years)	p -value*	Total patients
Number of visited patients	200 (46.1)	233 (53.9)		433 (100)
Age (years)	37.0 ± 15.6 (4-59)	73.0 ± 8.6 (60-100)		57.0 ± 21.9 (4-100)
Sex			0.309	
Male	121 (60.5)	152 (65.2)		273 (63)
Female	79 (39.5)	81 (34.8)		160 (37)
Season			0.482	
Spring	42 (21.0)	61 (26.2)		103 (23.8)
Summer	45 (22.5)	54 (23.3)		99 (22.9)
Autumn	60 (30.0)	57 (24.5)		117 (27.0)
Winter	53 (26.5)	61 (26.2)		114 (26.3)
Systemic disease	51 (25.5)	126 (54.0)	<0.001	177 (40.9)
Diabetes mellitus	24 (12.0)	52 (22.3)	0.005	76 (17.6)
Hypertension	27 (13.5)	74 (31.8)	<0.001	101 (23.3)

Values are presented as mean ± standard deviation or number (%).

* χ^2 test.

Table 2. Predisposing factors of bacterial keratitis

Predisposing factor	Younger patients (<60 years)	Older patients (≥60 years)	p -value*
Trauma & foreign body	54 (27.0)	71 (30.5)	0.426
Preexisting ocular disease	19 (9.5)	41 (17.6)	0.015
Contact lens wear	55 (27.5)	12 (5.1)	<0.001
Prior ocular surgery	9 (4.5)	7 (3.0)	0.410
None or unknown	63 (31.5)	102 (43.8)	0.008
Total	200 (100)	233 (100)	-

Values are presented as number (%).

* χ^2 test.

Table 3. Preexisting ocular diseases in patients with bacterial keratitis

Pre-existing ocular diseases	Younger patients (<60 years)	Older patients (≥60 years)	p -value
Exposure keratopathy	6 (3.0)	7 (3.0)	0.998*
Bullous keratopathy	6 (3.0)	12 (5.2)	0.264*
Herpetic keratitis	3 (1.5)	9 (3.9)	0.135*
Conjunctivitis	5 (2.5)	1 (0.4)	0.990†
Trichiasis	2 (1.0)	6 (2.6)	0.198†
Others	10 (5.0)	17 (7.3)	0.325*
Total of patients with ocular disease	32 (16.0)	52 (22.0)	0.097*
Total	200 (100)	233 (100)	-

Values are presented as number (%). Others include glaucoma, canaliculitis, uveitis, diabetic retinopathy, macular degeneration, band keratopathy.

* χ^2 test; †Fisher's exact test.

남자는 81명(34.8%)이었다. 전신질환은 당뇨병 및 고혈압 모두 고연령군에서 각각 52명(22.3%), 74명(31.8%)으로 24명(12%), 27명(13.5%)인 저연령군보다 더 유의하게 높은 것으로 나타났다(Table 1).

위험인자

대전충청 지역 세균각막염의 위험인자로는 저연령군에서는 콘택트렌즈 착용 55안(27.5%), 외상 및 이물 54안(27%), 기존 안질환 19안(9.5%), 안과적 수술 9안(4.5%) 순이었다. 고연령군에서는 외상 및 이물이 71안(30.5%), 기존 안질환 41안(17.6%), 콘택트렌즈 착용 12안(5.1%), 안과적 수술 7안(3%) 순이었으며, 기존 안질환이 원인이 된 경우가 고연령군에서 유의하게 높았으며, 고연령군에 비해 저연령군에서 콘택트렌즈 착용 원인이 유의하게 높았다($p<0.001$) (Table 2). 기존 안질환의 종류로는 저연령군과 고연령군에

서 수포각막병증이 각각 6안(3%), 12안(5.2%)으로 가장 많았으며, 저연령군에서는 노출각막병증 6안(3%), 결막염 5안(2.5%), 헤르페스각막염 3안(1.5%), 첩모난생증 2안(1%) 순이었고, 고연령군에서는 헤르페스각막염 9안(3.9%), 노출각막병증 7안(3%), 첩모난생증 6안(2.6%), 결막염 1안(0.4%) 순이었다(Table 3).

계절별로 본 발생 시기는 저연령군에서 가을(30%), 겨울(26.5%), 여름(22.5%), 봄(21%) 순이었고, 고연령군에서 겨울 및 봄(각각 26.2%), 가을(24.5%), 여름(23.3%) 순이었으며, 전체적으로는 가을(27%), 겨울(26.3%), 봄(23.8%), 여름(22.9%) 순으로 나타났다(Table 1).

예후인자

예후인자 중 병변의 위치는 저연령군에서 각막의 중심부에 100안(50.8%), 중심주변부에 58안(29.4%), 주변부에 39안

Table 4. Prevalence of prognostic factors for bacterial keratitis

Prognostic factor	Younger patients (<60 years)	Older patients (≥60 years)	p-value*
Location of ulcer			0.080
Central	100 (50.8)	106 (45.7)	
Paracentral	58 (29.4)	91 (39.2)	
Peripheral	39 (19.8)	35 (15.1)	
Size of ulcer (mm ²)			0.025
≤5.0	114 (59.4)	109 (48.4)	
>5.0	78 (40.6)	116 (51.6)	
Hypopyon			<0.001
Present	32 (16.0)	71 (30.6)	
Absent	168 (84.0)	161 (69.4)	
Infiltration			<0.001
Superficial	134 (68.7)	117 (51.8)	
Deep	61 (31.3)	109 (48.2)	

Values are presented as number (%).

* χ^2 test.

Table 5. Surgical interventions on patients with bacterial keratitis

Surgical interventions	Younger patients (<60 years)	Older patients (≥60 years)	p-value	Total patients
Amniotic membrane transplantation	7 (3.5)	27 (11.6)	0.002*	34 (7.8)
Evisceration	3 (1.5)	13 (5.6)	0.025*	16 (3.7)
Penetrating keratoplasty	5 (2.5)	16 (6.9)	0.035*	21 (4.8)
Conjunctival flap	0	5 (2.1)	0.044 [†]	5 (1.6)
Scleral graft	0	1 (0.4)	0.538 [†]	1 (0.2)
Application of cyanoacrylate glue	3 (1.5)	5 (2.1)	0.449 [†]	8 (1.8)
Tarsorrhaphy	1 (0.5)	2 (0.9)	0.557 [†]	3 (0.7)
Lamellar keratoplasty	0	1 (0.4)	0.538 [†]	1 (0.2)
Anterior chamber irrigation	4 (2.0)	9 (3.9)	0.257*	13 (3.0)
Subtotal of surgical intervention	23 (11.5)	79 (33.9)	<0.001*	102 (23.6)
Total	200 (100)	233 (100)		433 (100)

Values are presented as number (%).

* χ^2 test; [†]Fisher's exact test.

(19.8%)이었고, 고연령군에서 중심부 106안(45.7%), 중심 주변부 91안(39.2%), 주변부 35안(15.1%)이었으나 두 군 간의 유의한 차이는 없었다($p=0.08$). 각막병변의 크기는 평균 $11.0 \pm 18.9 \text{ mm}^2$ 였으며, 저연령군과 고연령군에서 5 mm^2

이하가 각각 114안(59.4%), 109안(48.4%), 5 mm^2 보다 큰 병변이 78안(40.6%), 116안(51.6%)이었다. 전방축농이 관찰되는 경우가 저연령군과 고연령군에서 각각 32안(16%), 71안(30.6%)이었다. 각막실질 침윤은 저연령군에서 표층이

Table 6. Best corrected visual acuity after treatment

BCVA (V)	Younger patients (<60 years)	Older patients (≥ 60 years)	p-value*
V \leq LP	19 (9.9)	54 (24.1)	<0.001
LP < V \leq HM	16 (8.3)	38 (17.0)	0.009
HM < V < 0.1	15 (7.8)	16 (7.1)	0.795
0.1 \leq V < 0.5	44 (22.9)	48 (21.4)	0.715
V \geq 0.5	98 (51.1)	68 (30.4)	<0.001
Total	192 (100)	224 (100)	

BCVA = best corrected visual acuity; LP = light perception; HM = hand motion.

* χ^2 test.

Table 7. Identified causative microorganisms of bacterial keratitis

Organisms	Younger patients (<60 years)	Older patients (≥ 60 years)	p-value
Gram (+) bacteria			
Gram (+) cocci			
<i>Staphylococcus aureus</i>	22 (10.2)	22 (8.8)	0.600*
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	30 (13.9)	21 (8.4)	0.056*
Other coagulase negative staphylococci	15 (6.9)	19 (7.6)	0.795*
<i>Streptococcus</i> species	12 (5.6)	37 (14.7)	0.001*
<i>Viridans streptococcus</i>	2 (0.9)	8 (3.2)	0.084†
<i>Enterococcus faecalis</i>	1 (0.5)	3 (1.2)	0.370†
Others	1 (0.5)	1 (0.4)	0.787†
Gram (+) bacilli			
<i>Corynebacterium</i> species	8 (3.7)	21 (8.4)	0.037*
<i>Bacillus</i> species	2 (0.9)	4 (1.6)	0.416†
<i>Propionibacterium acnes</i>	2 (0.9)	3 (1.2)	0.570†
Others	2 (0.9)	3 (1.2)	0.570†
Gram (-) bacteria			
Gram (-) rod			
<i>Pseudomonas</i> species	45 (20.8)	40 (15.9)	0.171*
<i>Acinetobacter baumannii</i>	17 (7.9)	12 (4.8)	0.167*
<i>Serratia marcescens</i>	18 (8.3)	10 (4.0)	0.048*
<i>Moraxella</i> species	2 (0.9)	9 (3.6)	0.058*
<i>Enterobacter</i> species	5 (2.3)	5 (2.0)	0.710†
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	5 (2.3)	4 (1.6)	0.816†
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	5 (2.3)	1 (0.4)	0.991†
<i>Klebsiella</i> species	0	4 (1.6)	0.083†
<i>Achromobacter denitrificans</i>	3 (1.4)	1 (0.4)	0.955†
<i>Aeromonas hydrophila/caviae</i>	2 (0.9)	2 (0.8)	0.742†
<i>Delftia acidovorans</i>	4 (1.9)	0	1.000†
<i>Burkholderia</i> species	3 (1.4)	0	1.000†
<i>Cronobacter sakazakii</i>	1 (0.5)	2 (0.8)	0.556†
<i>Morganella morganii</i>	0	3 (1.2)	0.154†
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	2 (0.9)	1 (0.4)	0.902†
Others	7 (3.2)	15 (6.0)	0.164*
Total	216 (100)	251 (100)	

Values are presented as number (%).

* χ^2 test; †Fisher's exact test.

134안(68.7%), 심층이 61안(31.3%)이었고, 고연령군에서 표층이 117안(51.8%), 심층이 109안(48.2%)이었다. 고연령군에서 저연령군에 비해 각막병변의 크기가 큰 경우가 많았으며($p=0.025$), 전방축농이 발생하는 경우가 더 많았고($p<0.001$), 각막기질에 깊이 침범하는 경우가 더 많았다($p<0.001$) (Table 4).

수술적 치료

세균각막염이 약물치료를 반응하지 않거나 각막이 얇아져 천공에 임박하였을 경우 수술적 치료를 시행하였다. 저연령군과 고연령군에서 각각 양막이식술을 시행한 경우가 7안(3.5%), 27안(11.6%), 안구내용물제거술은 3안(1.5%), 13안(5.6%), 전체층 각막이식술이 5안(2.5%), 16안(6.9%) 이었고, 결막피판술과 공막이식술, 부분층 각막이식술은 고연령군에서만 각각 5안(2.1%), 1안(0.4%), 1안(0.4%) 시행하였다. 조직접착제는 저연령군과 고연령군에서 각각 3안(1.5%), 5안(2.1%)에 사용하였으며, 안검봉합술은 1안(0.5%), 2안(0.9), 전방세척술은 4안(2%), 9안(3.9%)에 시행하였다. 수술적 치료는 고연령군에서 양막이식술($p=0.002$), 안구내용물제거술($p=0.025$), 전체층 각막이식술($p=0.035$), 결막피판술($p=0.044$)을 더 유의하게 많이 시행하였고, 전체적으로도 수술적 치료는 고연령군에서 더 많이 시행하는 양상을 보였다($p<0.001$) (Table 5).

시력 결과

치료 후 최대교정시력은 저연령군에서 광각 이하가 19안(9.9%), 안전수지 이하가 16안(8.3%), 0.1 미만이 15안(7.8%), 0.1 이상이 44안(22.9%), 0.5 이상이 98안(51.1%)이었고,

고연령군에서는 광각 이하가 54안(24.1%), 안전수지 이하가 38안(17%), 0.1 미만이 16안(7.1%), 0.1 이상이 48안(21.4%), 0.5 이상이 68안(30.4%)이었다. 치료 후 광각 이하 및 안전수지 이하의 시력이 고연령군에서 더 많았으며($p<0.001$, $p=0.009$), 0.5 이상의 시력은 저연령군에서 더 유의하게 많았다($p<0.001$) (Table 6).

원인균과 항생제 감수성

전체 433안에서 총 467예의 원인균이 배양 및 동정되었으며, *Staphylococcus* species가 119예(25.5%)로 가장 흔한 원인균이었으며, 그중에서 *Staphylococcus epidermidis*가 51례(10.9%)로 가장 큰 비율을 차지했고, *Staphylococcus aureus*가 44례(9.4%), Coagulase negative staphylococci (CNS)가 34례(7.3%) 순서로 나타났다. *Staphylococci* species 다음으로는 *Pseudomonas* species가 85례(18.2%), *Streptococcus* species가 49례(10.5%), *Acinetobacter baumannii* 및 *Corynebacterium* species가 각각 29례(6.2%), *Serratia marcescens* 28례(6%) 순서였다. 고연령군에서 *Streptococcus* species와 *Corynebacterium* species가 더 많이 검출되었으며($p=0.001$, $p=0.037$), 저연령군에서 *Serratia marcescens*가 유의하게 더 많이 검출되었다($p=0.048$) (Table 7).

퀴놀론계 항생제 내성 및 감수성을 보면 2011년 전후로 ciprofloxacin에 대한 내성과 ofloxacin 내성은 두 군 간 유사하였고, levofloxacin 내성은 3.6%에서 10.6%로 증가, moxifloxacin 내성은 0%에서 31.0%로 증가하는 경향을 보이나 통계적으로 유의하지는 않았다($p>0.05$) (Table 8). 연령별 퀴놀론계 항생제 내성 및 감수성을 분석해보면 두 군 간 유의한 차이를 보이지 않았다($p>0.05$) (Table 9).

Table 8. Antimicrobial resistance of cultured isolates before and after 2011

	2000 - 2010		2011 - 2018		p-value
	Tested isolates (n)	Resistance (%)	Tested isolates (n)	Resistance (%)	
Ciprofloxacin	44	15.9	91	14.3	0.803*
Ofloxacin	38	15.8	75	20.0	0.586*
Levofloxacin	28	3.6	132	10.6	0.219†
Moxifloxacin	5	0	29	31.0	0.191†

* χ^2 test; †Fisher's exact test.

Table 9. Antimicrobial resistance of cultured isolates in younger and older patients

	Younger patients (<60 years)		Older patients (≥60 years)		p-value
	Tested isolates (n)	Resistance (%)	Tested isolates (n)	Resistance (%)	
Ciprofloxacin	66	12.1	69	17.4	0.411*
Ofloxacin	51	19.6	62	17.7	0.800*
Levofloxacin	60	8.3	100	10.0	0.726*
Moxifloxacin	13	23.1	21	28.6	0.525†

* χ^2 test; †Fisher's exact test.

고찰

고령인구가 점차 증가하는 추세로, 이와 동반하여 고령 인구에서의 세균각막염의 유병률도 증가할 것으로 생각된다.²⁰ 연령에 따른 세균각막염의 임상양상에 대한 국내외의 보고가 있으며,^{13,20-22} 저자들의 연구와 같이 고령의 환자에서 더 심한 양상을 보이고 있다. 국내외 연구에서 감염각막염 환자 중 60세 이상 고연령군이 차지하는 비율이 Hahn et al¹²은 33.8%, Kim et al¹³은 58.7%, Van Der Meulen et al²⁶은 49.4%, Butler et al²⁰은 45%로 보고하였다. 본 연구에서는 53.9%로 호남 지역과 유사하게 높은 비율을 보였다. 이는 한국의 고령화 추세와 더불어 대전충청 지역의 특성상 고령의 인구가 살고 있는 농촌을 많이 포함하고 있기 때문으로 생각된다.

본 연구에서는 세균각막염의 원인으로 외상 및 이물이 전연령(28.9%)에서 가장 흔한 원인으로, 이전의 연구들¹²⁻¹⁹과 같은 결과를 보였으며, 고연령군에서는 외상 및 이물이 30.5%로 가장 흔한 원이었으며, 기존 안질환이 17.6%로 두 번째로 흔한 원인이었다. 저연령군에서는 고연령군과는 다르게 콘택트렌즈 착용이 27.5%로 가장 흔한 원인이고, 다음으로 외상 및 이물(27.0%)이었다.

고연령군의 경우 동반 안질환이 저연령군에 비해 더 자주 동반하는 경향을 보였으며, 이는 동반된 안질환이 눈물막 장애 및 방어기전에 영향을 주어 증상을 악화시키고, 치료 효과를 감소시킨다고 알려져 있다.²⁷ 따라서, 고연령군에서는 안질환에 대해 정기 검진하며, 주기적인 관리를 통해 세균각막염을 예방하는 것이 중요하겠다. 저연령군에서는 최근 콘택트렌즈 사용이 증가함에 따라 세균각막염이 호발한 것으로 보이며,^{13,28,29} 이와 관련하여 저연령군에서는 감염각막염의 예방을 위해 렌즈 착용과 관련된 주의사항 및 위생에 대한 정보 제공이 필요할 것으로 보인다.⁷

계절별 감염각막염의 발생률은 계절별로 고르게 나타났지만, 본 연구에서는 전체적으로 가을에 호발하는 양상으로 여름에 호발하는 Sun et al¹⁹의 보고와는 차이가 있었다. 이는 Sun et al¹⁹의 연구에서는 대상자들이 해안 지역 주민이므로 바다 환경에 노출이 많은 여름에 각막염의 원인인 외상이 호발한 것으로 생각되고, 본 연구는 내륙 지역에서 주거하는 대상자를 포함하므로 추수하면서 외상이 발생하는 가을에 더 많았던 것으로 사료된다.

세균각막염을 일으키는 주된 원인균으로는 *Staphylococcus species*, *Streptococcus species*, *Pseudomonas species*, *Enterobacteriaceae* (*Citrobacter*, *Klebsiella*, *Serratia*) 등이 있다.³⁰ *Staphylococcus species*는 수포각막병증, 만성 헤르페스각막염, 안과적 수술의 기왕력, 안구건조증 등의 면역

저하된 상태에서 각막염을 일으키고,³¹⁻³³ *Pseudomonas*는 콘택트렌즈와 연관된 각막염의 가장 흔한 원인균으로 알려져 있다.^{31,32} 또한 *Serratia marcescens* 역시 콘택트렌즈와 연관된 각막염의 흔한 원인균으로 알려져 있으며,^{34,35} 저연령군에서 많이 검출된 것으로 보아 콘택트렌즈 사용력이 선행인자로 작용하였을 가능성이 높다. 국내에서는 세균각막염의 가장 흔한 원인균은 *Pseudomonas species* (40.9%)로, 이 중 *Pseudomonas aeruginosa*가 33.4%를 차지하였다. *Staphylococcus species*는 21.7%, CNS 10.6%, *Staphylococcus aureus* 6.4%, *Staphylococcus epidermidis* 3.8%였다. *Streptococcus species*는 10.6%에서 검출되었으며, *Streptococcus pneumoniae* 6.0%, *Streptococcus viridans* 2.2%였다. *Serratia marcescens*는 4.4%로 보고하였다.¹²

대전충청 지역의 세균각막염에 대한 기존 국내의 연구는 Sun et al¹⁹의 충남 서해안 지역의 연구가 유일하다. 가장 많은 감염각막염의 원인균을 CNS로 보고하였으나, 본 연구에서는 *Staphylococcus epidermidis*와 Other CNS를 합한 전체 CNS의 발생 빈도와 *Pseudomonas species*의 빈도가 같아서 *Pseudomonas species*를 가장 많은 원인균으로 보고한 Hahn et al¹²의 연구와 Sun et al¹⁹의 연구 결과가 혼재된 양상을 보였으며, CNS와 *Staphylococcus aureus*까지 포함한다면 전체적으로는 *Staphylococcus species*가 가장 많았다(25.5%). *Pseudomonas species*, *Streptococcus species*, *Acinetobacter baumannii*, *Corynebacterium species*, *Serratia marcescens* 등 다른 균종들의 순서는 지역적 차이에 의한 결과일 것으로 생각된다. 또한 고연령군에서 *Streptococcus species*와 *Corynebacterium species*가 더 많이 검출되며, 저연령군에서 *Serratia marcescens*가 더 많이 검출되는 것을 감안하여 초기 치료 시 그람양성구균과 더불어 이들 균종의 치료를 포함하는 약제를 선택해야 하겠다.

감염각막염의 예후인자에 대한 보고로 궤양의 크기가 큰 경우(>10 mm²)와 이전의 안질환이 있는 경우,³⁶ 고령, 병변의 크기가 큰 경우(>16 mm²), 각막 중심부에 위치한 경우, 전방축농이 존재하는 경우를 치료 실패의 위험인자로 보고하였다.^{13,37} 본 연구에서도 세균각막염 치료 시 고연령군에서는 저연령군에 비해 수술적 치료를 시행하는 비율이 더 높았으며, 치료 후 최대교정시력 또한 광각 이하를 보이는 환자가 더 많았다. 즉, 고연령군의 세균각막염 환자들은 질병의 중증도가 심하며, 예후도 좋지 않았고, 이 결과는 기존 보고들과 일치한다. 이렇게 고연령군에서 임상양상이 더 심한 경향은 고연령군이 저연령군에 비해 면역력이 저하된 결과로 볼 수 있으며,²¹ 또한 감각이 상대적으로 덜 예민하여 첫 증상부터 병원 내원 시까지의 기간이 길었을 가능성이 있으리라 생각된다. 따라서, 고령층에서는 세균각막

염이 발생하였을 때 조기에 적극적인 약물 치료가 필요할 것으로 생각한다.

접안용 퀴놀론계 항생제는 감염성 질환의 치료에 흔히 사용되고 있으나, 여러 연구에서 이에 대한 내성균이 증가하는 경향으로 보고되었다.³⁸⁻⁴¹ 본 연구에서는 2000-2010, 2011-2018로 나누어 결과를 비교해보았는데, 퀴놀론계 항생제에 대한 내성이 증가하는 경향을 보였고, 특히 근래 들어 세균각막염 환자에게 초기 치료제로 널리 사용되고 있는 3세대와 4세대 퀴놀론에 대한 내성이 증가하고 있는 점에 주의하여야 하겠다.

Sun et al¹⁹의 연구에서 전체 퀴놀론계 항생제에 대한 내성률이 16.7%로 보고하였는데, 본 연구의 전체 퀴놀론계 항생제 내성률은 2011년 이전이 12.2%, 2011년 이후가 15.6%로 상대적으로 낮은 내성률을 보였다. 이는 본 연구에서의 감수성 검사가 4세대 퀴놀론계 항생제를 포함하고 있기 때문에 내성률이 더 낮게 나온 것으로 보인다. 퀴놀론계 항생제에 대한 내성률을 저연령군과 고연령군을 비교했을 때, 의미있는 차이를 보이지 않았다.

본 연구의 한계점은 후향적 의무기록 분석으로 과거력과 병력에 대한 정확한 조사 및 분석이 어려웠으며, 원인균이 동정된 환자만을 대상으로 하여 원인균이 동정되지 않은 환자들은 포함되지 않아 selection bias의 가능성이 있다. 또한 대학병원에서 진단받은 환자만을 대상으로 하였기 때문에, 환자들이 내원 전 1차 의료기관에서 접안 항생제를 사용한 이후 내원하는 경우가 많아 배양검사에 영향을 미칠 수 가능성도 배제할 수 없다.

본 연구에서 알아본 대전충청 지역의 세균각막염의 주요 특징들을 요약하자면, 각막염의 원인은 고연령군에서는 외상 및 이물과 기존 안질환에 의한 것이 많았고, 저연령군은 콘택트렌즈와 외상 및 이물이 흔한 원인이었다. 저연령군에 비해 고연령군에서 병변 크기, 전방축농, 침윤 깊이의 중증도가 심했으며, 수술적 치료를 더 많이 시행해야 했으며, 치료 후 시력이 낮고 치료가 어려워 예후가 나빴다. 동정균은 *Staphylococcus* species와 *Pseudomonas* species가 가장 많이 검출되었으며, 고연령군에서는 *Streptococcus* species 및 *Corynebacterium* species가 저연령군보다 유의하게 많이 검출되었고, 저연령군에서는 *Serratia marcescens*가 고연령군에 비해 유의하게 많이 검출되었다. 본 연구는 대전충청 지역을 대상으로 세균각막염의 임상양상을 비교적 장기간 분석함으로써 지역사회에서 세균각막염 특성을 잘 반영하였기에 지역사회에서 발병한 세균각막염의 치료 및 예방에 기여할 수 있을 것으로 생각한다.

REFERENCES

- 1) Erie JC, Nevitt MP, Hodge DO, Ballard DJ. Incidence of ulcerative keratitis in a defined population from 1950 through 1988. Arch Ophthalmol 1993;111:1665-71.
- 2) Thylefors B, Négrel AD, Pararajasegaram R, Dadzie KY. Global data on blindness. Bull World Health Organ 1995;73:115-21.
- 3) Chirambo MC, Tielsch JM, West KP Jr, et al. Blindness and visual impairment in Southern Malawi. Bull World Health Organ 1986;64:567-72.
- 4) Chirambo MC, Benezra D. Causes of blindness among students in blind school institutions in a developing country. Br J Ophthalmol 1976;60:665-8.
- 5) Brilliant LB, Pokhrel RP, Grasset NC, et al. Epidemiology of blindness in Nepal. Bull World Health Organ 1985;63:375-86.
- 6) Gilbert CE, Wood M, Waddel K, Foster A. Cause of childhood blindness in East Africa: results in 491 pupils attending 17 schools for the blind in Malawi, Kenya and Uganda. Ophthalmic Epidemiol 1995;2:77-84.
- 7) Schaefer F, Bruttin O, Zografos L, Guex-Crosier Y. Bacterial keratitis: a prospective clinical and microbiological study. Br J Ophthalmol 2001;85:842-7.
- 8) Khanal B, Deb M, Panda A, Sethi HS. Laboratory diagnosis in ulcerative keratitis. Ophthalmic Res 2005;37:123-7.
- 9) Srinivasan M, Gonzales CA, George C, et al. Epidemiology and aetiological diagnosis of corneal ulceration in Madurai, South India. Br J Ophthalmol 1997;81:965-71.
- 10) Zhang C, Liang Y, Deng S, et al. Distribution of bacterial keratitis and emerging resistance to antibiotics in China from 2001 to 2004. Clin Ophthalmol 2008;2:575-9.
- 11) Green M, Apel A, Stapleton F. A longitudinal study of trends in keratitis in Australia. Cornea 2008;27:33-9.
- 12) Hahn YH, Hahn TW, Tchah H, et al. Epidemiology of infectious keratitis(II): a multi-center study. J Korean Ophthalmol Soc 2001;42:247-65.
- 13) Kim JY, Yoon KC, Park YG, et al. Age-related clinical analysis of infectious keratitis in two tertiary centers. J Korean Ophthalmol Soc 2010;51:927-34.
- 14) Kim WJ, Kweon EY, Lee DW, et al. Prognostic factors and antibiotics susceptibility in bacterial keratitis: results of an eight-year period. J Korean Ophthalmol Soc 2009;50:1495-504.
- 15) Lim SH, Lee SB. Analysis of inpatients with bacterial keratitis over a 12-year period: pathogenic organisms and antibiotic resistance. J Korean Ophthalmol Soc 2012;53:372-84.
- 16) Kim MR, Lee SB. Clinical and microbiological analysis of gram-positive bacterial keratitis, a 15-year review. J Korean Ophthalmol Soc 2014;55:1432-44.
- 17) Cho EY, Lee SB. Gram-negative bacterial keratitis: a 15-year review of clinical aspects. J Korean Ophthalmol Soc 2015;56:1479-88.
- 18) Park MH, Yoo WS, Kim GN, et al. Clinical aspects of infectious keratitis in Western Gyeongsangnamdo, Republic of Korea. J Korean Ophthalmol Soc 2019;60:731-9.
- 19) Sun HJ, Lee JY, Kim SY, Jung MS. Clinical features of infectious keratitis in west coast area of Chungcheongnam-do, Korea. J Korean Ophthalmol Soc 2010;51:658-63.
- 20) Butler T, Spencer N, Chan CC, et al. Infective keratitis in older patients: a 4 year review, 1998-2002. Br J Ophthalmol 2005;89:591-6.

- 21) Parmar P, Salman A, Kalavathy CM, et al. Microbial keratitis at extremes of age. *Cornea* 2006;25:153-8.
- 22) Kunimoto D, Sharma S, Garg P, et al. Corneal ulceration in the elderly in Hyderabad, South India. *Br J Ophthalmol* 2000;84:54-9.
- 23) Mukerji N, Vajpayee R, Sharma N. Technique of area measurement of epithelial defects. *Cornea* 2003;22:549-51.
- 24) Biemer JJ. Antimicrobial susceptibility testing by the Kirby-Bauer disc diffusion method. *Ann Clin Lab Sci* 1973;3:135-40.
- 25) Jorgensen JH, Hindler JF. New consensus guidelines from the Clinical and Laboratory Standards Institute for antimicrobial susceptibility testing of infrequently isolated or fastidious bacteria. *Clin Infect Dis* 2007;44:280-6.
- 26) Van Der Meulen I, Van Rooij J, Nieuwendaal CP, et al. Age-related risk factors, culture outcomes, and prognosis in patients admitted with infectious keratitis to two Dutch tertiary referral centers. *Cornea* 2008;27:539-44.
- 27) Wong TY, Ng TP, Fong KS, Tan DT. Risk factors and clinical outcomes between fungal and bacterial keratitis: a comparative study. *CLAO J* 1997;23:275-81.
- 28) Keay L, Edwards K, Naduvilath T, et al. Microbial keratitis: predisposing factors and morbidity. *Ophthalmology* 2006;113:109-16.
- 29) Morlet N, Minassian D, Butcher J. Risk factors for treatment outcome of suspected microbial keratitis. *Br J Ophthalmol* 1999;83:1027-31.
- 30) Jones DB. Initial therapy of suspected microbial corneal ulcers. II. Specific antibiotic therapy based on corneal smears. *Surv Ophthalmol* 1979;24:97, 105-16.
- 31) Huang AJ, Wichiansin P, Yang MC. Bacterial keratitis. In: Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ, eds. *Cornea*, 2nd ed. Philadelphia: Elsevier, 2005; v. 1. chap. 81.
- 32) Green M, Apel A, Stapleton F. Risk factors and causative organisms in microbial keratitis. *Cornea* 2008;27:22-7.
- 33) Wright TM, Afshari NA. Microbial keratitis following corneal transplantation. *Am J Ophthalmol* 2006;142:1061-2.
- 34) Cheng KH, Leung SL, Hoekman HW, et al. Incidence of contact-lens-associated microbial keratitis and its related morbidity. *Lancet* 1999;354:181-5.
- 35) Cho CH, Lee SB. Analysis of inpatients with contact lens related bacterial keratitis: causative microorganisms, clinical aspects, and prognostic factors. *J Korean Ophthalmol Soc* 2013;54:1327-38.
- 36) Lee KH, Chae HJ, Yoon KC. Analysis of risk factors for treatment failure in fungal keratitis. *J Korean Ophthalmol Soc* 2008;49:737-42.
- 37) Miedziak AI, Miller MR, Rapuano CJ, et al. Risk factors in microbial keratitis leading to penetrating keratoplasty. *Ophthalmology* 1999;106:1166-71.
- 38) Snyder M, Katz H. Ciprofloxacin-resistant bacterial keratitis. *Am J Ophthalmol* 1992;114:336-8.
- 39) Afshari N, Ma J, Duncan SM, et al. Trends in resistance to ciprofloxacin, cefazolin, and gentamicin in the treatment of bacterial keratitis. *J Ocul Pharmacol Ther* 2008;24:217-23.
- 40) Jhanji V, Sharma N, Satpathy G, Titiyal J. Fourth-generation fluoroquinolone-resistant bacterial keratitis. *J Cataract Refract Surg* 2007;33:1488-9.
- 41) Moshirfar M, Mirzaian G, Feiz V, Kang P. Fourth-generation fluoroquinolone-resistant bacterial keratitis after refractive surgery. *J Cataract Refract Surg* 2006;32:515-8.

= 국문초록 =

대전충청 지역 세균각막염 환자의 연령에 따른 임상 분석: 다병원 연구

목적: 대전충청 지역의 세균각막염의 연령에 따른 임상양상 및 위험인자, 예후에 대해 알아보고 퀴놀론계 항생제 내성균의 양상 및 변화에 대해 알아보하고자 하였다.

대상과 방법: 2000년 1월부터 2018년 12월까지 대전충청 지역 5개 대학병원 안과에서, 배양검사를 통해 세균각막염으로 진단된 환자 433명(433안)을 대상으로 60세 기준으로 고연령군과 저연령군으로 나누어 감염원인, 예후인자, 치료법, 원인균, 퀴놀론계 항생제 감수성 등을 후향적으로 연구하였다.

결과: 남자가 273명(63%), 여자가 160명(37%)이었다. 저연령군에서 가장 흔한 위험인자는 콘택트렌즈 착용(27.5%)과 외상 및 이물(27%)이었고, 고연령군에서 가장 흔한 위험인자는 외상 및 이물(30.5%)이었다. 원인균으로는 연령에 상관없이 그람양성균 중 포도알균종이 가장 많았고, 그람음성균 중에서는 녹농균이 가장 많았다. 고연령군에서는 저연령군보다 각막염의 정도가 심하고, 수술적 치료를 요하는 경우가 많았으며, 시력예후도 더 나쁜 결과를 보였다($p < 0.05$). 2011년을 기준으로 퀴놀론계 항생제에 대한 내성은 두 군간에 통계적으로 차이가 없었다($p > 0.05$).

결론: 대전충청 지역의 세균각막염은 고연령군에서 더 심하고, 예후도 나쁜 양상을 보이며, 이는 타 지역을 대상으로 한 연구와 비슷한 결과를 보인다. 모든 연령군에서 외상 및 이물에 대한 주의와 기존 안질환의 관리가 필요하고, 저연령군에서는 콘택트렌즈 착용에 대한 교육 및 위생관리가 필요할 것으로 사료된다.

〈대한안과학회지 2020;61(12):1414-1423〉

윤정석 / Jung Suk Yoon

건양대학교 의과대학 안과학교실
Department of Ophthalmology, Konyang
University College of Medicine

