

15년간 그람음성세균각막염의 임상적 고찰

Gram-Negative Bacterial Keratitis: A 15-Year Review of Clinical Aspects

조은영 · 이상범

Eun Young Cho, MD, Sang Bumm Lee, MD, PhD

영남대학교 의과대학 안과학교실

Department of Ophthalmology, Yeungnam University College of Medicine, Daegu, Korea

Purpose: In this study we investigated pathogenic organisms, antibiotic susceptibility, and clinical characteristics of patients with Gram-negative bacterial keratitis and elucidated risk factors for poor visual outcomes.

Methods: The authors performed a retrospective chart review of 161 eyes (169 isolates) with Gram-negative bacterial keratitis between January 1998 and December 2012 at Yeungnam University Hospital. The study was divided into 5 periods for analysis of the bacteriological profiles and *in vitro* antibiotic sensitivity. The epidemiological and clinical characteristics were compared according to 3 groups (*Pseudomonas species*, *Enterobacter species*, and *Serratia marcescens*). Additionally, logistic regression analysis was performed to determine the risk factors.

Results: The prevalence of Gram-negative organisms increased from 34.7 to 73.2% between the 1st and 5th periods ($p < 0.001$). *Pseudomonas spp.* was the most commonly isolated organism (55 eyes, 32.5%) over the total period, followed by *Enterobacter spp.* (41 eyes, 24.3%) and *Serratia marcescens* (33 eyes, 19.5%). The effective antibiotics against Gram-negative bacterial pathogens isolated from culture were cefepime (94.5%), levofloxacin (93.4%), ciprofloxacin (93.0%), and amikacin (92.3%). The incidence was higher in the elderly over 60 years of age and in early adulthood patients in their 20s and 30s. The frequent predisposing factors were contact lens wearing and corneal trauma. *S. marcescens* had the shortest corneal epithelium healing time ($p = 0.012$) and the most favorable visual outcome after treatment ($p = 0.004$) compared with the other species. Risk factors for poor visual outcomes included a best corrected visual acuity less than 0.1 at initial evaluation ($p < 0.001$) and central corneal lesion ($p = 0.027$).

Conclusions: Gram-negative bacterial keratitis tended to increase and *Pseudomonas spp.* was the most common isolate. The clinical prognosis was most favorable in *S. marcescens*. Early diagnosis of Gram-negative bacterial keratitis and appropriate antibiotic selection including cefepime, quinolone, or amikacin are recommended.

J Korean Ophthalmol Soc 2015;56(10):1479-1488

Key Words: *Enterobacter species*, Gram-negative bacterial keratitis, *Pseudomonas species*, *Serratia marcescens*

■ Received: 2015. 4. 24. ■ Revised: 2015. 7. 16.

■ Accepted: 2015. 9. 4.

■ Address reprint requests to Sang Bumm Lee, MD, PhD
Department of Ophthalmology, Yeungnam University Hospital,
#170 Hyeonchung-ro, Nam-gu, Daegu 42415, Korea
Tel: 82-53-620-3445, Fax: 82-53-626-5936
E-mail: sbummlee@ynu.ac.kr

* This study was presented as an e-poster at the 112th Annual Meeting of the Korean Ophthalmological Society 2014.

세균각막염은 전체 감염각막염의 54-94.2%¹⁻³를 차지하는 것으로 보고되고 있다. 세균각막염 중 그람음성균이 차지하는 비율은 국내의 경우에는 20.1-65.3%이고,^{4,7} 해외의 경우에는 영국 45.3%,⁸ 대만 61.0%,⁹ 일본 18.2%¹⁰로 조사되어 지역적 요소가 반영된 다양한 결과를 보이고 있다. 세균각막염은 임상적으로 주요한 안구감염질환의 하나로 실명과 같은 심각한 결과를 초래할 수 있다. 국내에서는 전체 감염각막염에 대한 원인균, 위험인자, 역학, 진단 및 치료

결과에 관한 보고가 지역별 거점 대학을 중심으로 이루어진 바 있으나,^{5,7,11-14} 그람음성균만을 대상으로 임상적 특징까지 포함하는 장기간의 연구는 없는 실정이다. 이에 저자들은 지난 15년간 영남지역의 대학병원에 의뢰된 세균각막염 중 그람음성균이 동정된 경우를 분류하여 시기 변화에 따른 그람음성균각막염 발생추이, 다빈도 동정균주와 항생제 감수성, 각 균주별 임상특징과 치료경과 등과 더불어 치료예후에 영향을 미치는 위험인자를 알아보고자 하였다.

대상과 방법

1998년 1월부터 2012년 12월까지 15년 동안 영남대학교 병원 안과에서 세균각막염으로 진단된 후 미생물배양검사에서 그람음성균이 동정되어 1개월 이상 추적관찰이 가능하였던 161인(2개의 세균이 동정된 8안을 포함) 169균주를 대상으로 의무기록을 후향적으로 조사하였다. 역학적으로 환자의 나이, 성별, 전신질환, 안질환이나 안수술의 과거력, 외상력과 원인 및 발병 계절 등을 조사하였다. 연령은 소아 청소년기(0-19세), 청장년기(20-39세), 중년기(40-59세), 노년기(60세 이상)로 구분하여 분석하였다.

세균각막염으로 의심이 되는 모든 환자에서 원인 세균을 동정하기 위해 병변 기저면이나 가장자리에서 조직을 긁어내어 검체를 채취하고 도말 검사와 배양검사를 시행하였다. 도말 검사를 위해 0.5% proparacaine hydrochloride (Alcaine®, Alcon, Fort Worth, TX, USA)로 각막을 점안마취한 뒤, 소독된 면봉으로 분비물을 제거한 후 No. 15 Bard-Parker knife (Bard-Parker Co., Danbury, CT, USA)로 2장의 슬라이드 도말표본을 만들어 그람염색 및 수산화칼륨(KOH) 염색 도말검사를 실시하였다. 배양검사를 위해 기본배지인 blood agar, chocolate agar, MacConkey agar medium에 접종하여 48시간 동안 배양검사를 시행하였다. 혐기성 세균이 의심되는 경우에는 추가로 phenylethyl alcohol blood 배지와 Brucellar agar 배지에 검체를 접종한 후 바로 혐기성 균배양 Jar에서 배양하였다. 배양된 세균의 동정은 그람염색과 미생물자동분석기(VITEK system, BioMerieux-Co., Lyon, France)를 이용하였다.¹⁵

임상경과에 대한 분석을 위해 초진 시 각막염의 위치와 크기, 전방축농의 유무, 각막 상피재생기간, 수술 여부, 초진 및 최종 교정시력 등을 조사하였다. 각막병변의 위치에 따라 중심에서 반경 1/2 이내에 있는 경우를 중심부, 각막 윤부에서 반경 1/2 이내에 있는 경우를 주변부로 나누었다. 각막병변의 크기는 상피결손의 가장 긴 직선 직경과 그에 수직인 직경을 측정 후 두 수치를 곱하여 도출된 직사각형의 면적으로 계산하였다.¹⁶

항생제감수성 검사는 Kirby-Bauer 디스크 확산법¹⁷과 미생물자동분석기를 통해 구해진 MICs를 이용하여 확인하였다. 시기별 비교를 위하여 전체 15년을 3년 간격으로 5개의 기간(1기: 1998-2000년, 2기: 2001-2003년, 3기: 2004-2006년, 4기: 2007-2009년, 5기: 2010-2012년)으로 나누어 분석하였다. 항생제감수성의 판정은 National Committee for Clinical Laboratory Standard (NCCLS) 기준에 따랐다.¹⁸ 검사에서 확인된 여러 항생제 중 임상적으로 안과에 이용되는 항생제를 중심으로 정리하였으며, 상용화된 항생제감수성 판독카드의 사용으로 4세대 fluoroquinolone은 검사에 포함되지 않았다.

초진 시 각막찰과에 의한 미생물검사를 실시한 후 결과가 나오기 전에 전신적 항생제(2세대 cephalosporin) 투여와 점안 항생제로 2% tobramycin (Tobra®, Daewoong, Sungnam, Korea), 5% cefamandole (cefamandole nafate®, Dongkwang, Pyeongtaek, Korea) 및 fluoroquinolone (0.5% levofloxacin, Cravit®, Santen, Osaka, Japan, 1998-2005; 0.5% moxifloxacin, Vigamox®, Alcon, Fort Worth, TX, USA, 2005-2012)을 병합하여 30분에서 1시간 간격으로 점안하였다. 임상조건 호전 시 균의 감수성 결과에 관계없이 계속 사용하면서 용량을 줄여 나갔으며, 악화되는 양상을 보이면 항생제감수성 결과를 반영하여 48-72시간 뒤에 항생제를 바꾸어 사용하였다.

자료의 분석은 PASW 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 사용하였다. 시기별로 원인균주와 항생제감수성의 변화추이를 파악하기 위하여 Spearman rank correlation coefficient를 사용하여 전체 15년을 3년 간격, 5개의 기간으로 나누어 분석하였다. 임상양상과 치료경과를 *Pseudomonas species*, *Enterobacter species*, *Serratia marcescens*와 같은 대표적인 균주를 대상으로 각 균주와 다른 균주들로 구분하여 두 그룹 간의 비교 분석을 시행하였다. 통계 기법은 범주형 자료의 경우 Chi-square test와 Fisher's exact test를 사용하였으며, 평균값 특성을 비교할 때는 independent *t*-test를 이용하였다. 통계학적 유의 수준은 *p*값이 0.05 미만인 경우로 하였다.

치료 후 최종 교정시력이 0.1 미만인 경우를 시력호전불량으로 정의하였으며,¹⁹ 시력호전불량에 대하여 로지스틱 회귀분석을 이용하여 위험인자를 분석하였다. 단변량 분석에서 *p*값이 0.1 이하였던 독립변수를 다변량 분석에 포함시켜 최종 *p*값이 0.05 미만인 변수를 유의한 위험인자로 간주하였다.

Table 1. Organisms and shifting trend in Gram-negative bacterial isolates during 1998-2012

Organisms	No. of isolates (%)					Total*	p-value [†]
	1998-2000 (n = 17)	2001-2003 (n = 18)	2004-2006 (n = 18)	2007-2009 (n = 64)	2010-2012 (n = 52)		
Nonenteric species							
<i>Pseudomonas species</i>	8 (47.1)	6 (33.3)	10 (55.6)	14 (21.9)	17 (32.7)	55 (32.5)	0.285
<i>P. aeruginosa</i>	6 (35.3)	5 (27.8)	9 (50.0)	5 (7.8)	9 (17.3)	34 (20.1)	0.285
<i>P. putida</i>	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (6.3)	4 (7.7)	8 (4.7)	0.041
Other <i>pseudomonas spp.</i>	2 (11.8)	1 (5.6)	1 (5.6)	5 (7.8)	4 (7.7)	13 (2.4)	0.805
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (5.6)	7 (10.9)	8 (15.4)	17 (10.1)	0.005
<i>Acinetobacter species</i>	0 (0.0)	2 (11.1)	0 (0.0)	2 (3.2)	1 (1.9)	5 (3.0)	0.741
Other nonenteric species [‡]	1 (5.9)	1 (5.6)	0 (0.0)	2 (3.2)	4 (7.7)	8 (4.7)	0.873
Enteric species							
<i>Enterobacter species</i>	1 (5.9)	2 (11.1)	0 (0.0)	24 (37.5)	14 (26.9)	41 (24.3)	0.285
<i>E. cloacae</i>	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	20 (31.3)	10 (19.2)	31 (18.3)	0.322
<i>E. aerogenes</i>	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	4 (6.3)	4 (7.7)	9 (5.3)	0.089
<i>E. agglomerans</i>	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0.559
<i>Serratia marcescens</i>	4 (23.5)	4 (22.2)	6 (33.3)	13 (20.3)	6 (11.5)	33 (19.5)	0.188
<i>Klebsiella species</i>	0 (0.0)	2 (11.1)	1 (5.6)	1 (1.6)	1 (1.9)	5 (3.0)	0.873
Other enteric species [§]	3 (17.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.9)	5 (3.0)	0.935

*Eight eyes had mixed infection of 2 Gram-negative bacterial species (*P. aeruginosa* & *E. aerogenes*, Other *pseudomonas spp.* & *S. marcescens* [2 eyes], *E. cloacae* & *S. maltophilia* [2 eyes], *S. marcescens* & *S. maltophilia*, *S. marcescens* & *K. pneumonia*, *S. marcescens* & *A. xylosoxidans*); †The p-value was calculated for using Spearman rank correlation coefficient to compare the distribution of the bacterial isolates for 15 years; ‡Other nonenteric species included *Achromobacter species* (4 eyes), *Delftia acidovorans* (2 eyes), *Moraxella species* (1 eye), and *Ochrobactrum anthropi* (1 eye); §Other enteric species included *Escherichia coli* (2 eyes), *Citrobacter diversus* (1 eye), *Pantoea species* (1 eye), and *Proteus mirabilis* (1 eye).

결 과

그람음성원인균주와 시기별 변화추이

15년의 연구기간 동안 그람음성균은 161안(복합감염 8안)에서 169균주가 동정되었다. 동일 연구기간 동안 동정된 전체 세균²⁰ 중 그람음성균이 차지하는 비율은 1기 34.7%에서 5기 73.2%로 유의하게 증가하였다(Fig. 1, $p < 0.001$). 특히 3기에서 4기 사이에 37.5%에서 68.1%로 그람음성균의 높은 증가를 보였다(Fig. 1, $p < 0.001$).

그람음성균각막염에서 가장 많이 검출된 균종은 *Pseudomonas spp.* (55예, 32.5%)였으며, 그 다음으로 *Enterobacter spp.* (41예, 24.3%), *Serratia spp.* (33예, 19.5%), *Stenotrophomonas spp.* (17예, 10.1%)의 순이었다. 개별 균주로는 *P. aeruginosa* (34예, 20.1%)와 *S. marcescens* (33예, 19.5%) 및 *E. cloacae* (31예, 18.3%)가 다빈도로 동정되었다. 대표적인 균주인 *Pseudomonas spp.*와 *Enterobacter spp.*, *S. marcescens*에서 시기에 따른 각 균주 분포의 통계적 유의한 변화 추이는 관찰되지 않았다. *S. maltophilia*의 경우 전체 17안 중 4, 5기에 각 7, 8안이 동정되어 최근 증가 추이가 확인되었다($p = 0.005$) (Table 1). 복합 감염은 모두 이중감염으로 8안이었으며, 균주의 종류는 Table 1의 하단에 기술하였다.

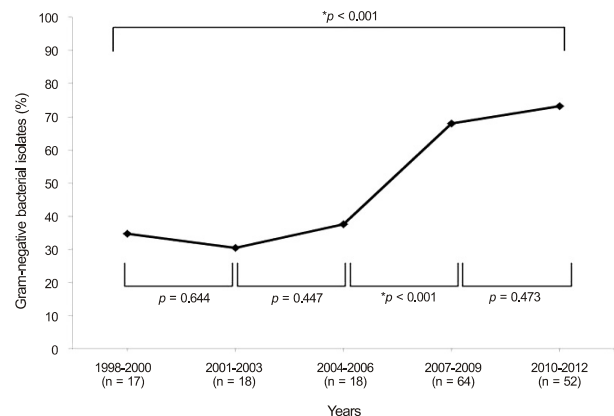


Figure 1. Prevalence of Gram-negative bacterial isolates (n = 169) in total bacterial keratitis at Yeungnam University Hospital during a 15-year period between 1998 and 2012. Number of Gram-positive bacterial isolates (n = 152, published data) during same study period was included for the counting of total number of isolates.²⁰ The p-value was calculated using Chi-square test to compare the distribution of the Gram-negative bacterial isolates between 2 periods. *Gram-negative bacterial isolates significantly increased between 2 periods.

항생제감수성

항생제감수성을 살펴보면, 그람음성균에 대하여 4세대 세팔로스포린인 cefepime이 94.5%로 가장 높았으며 그 외 levofloxacin (93.4%)과 ciprofloxacin (93.0%), amikacin (92.3%),

Table 2. Trends in antimicrobial susceptibility of Gram-negative bacterial isolates during 1998-2012

Antibiotics	Sensitivity (% , n1/n2 [*])					Total	p-value [†]
	1998-2000	2001-2003	2004-2006	2007-2009	2010-2012		
Beta-lactams							
Ampicillin	0.0 (0/9)	0.0 (0/8)	0.0 (0/7)	0.0 (0/37)	9.5 (2/21)	2.4 (2/82)	0.182
Ticarcillin	62.5 (5/8)	63.6 (7/11)	77.8 (14/18)	60.0 (18/30)	70.0 (14/20)	66.7 (58/87)	0.747
Cefoxitin	0.0 (0/2)	25.0 (1/4)	100.0 (7/7)	36.1 (13/36)	14.3 (3/21)	34.3 (24/70)	0.624
Cefotaxime	100.0 (2/2)	41.7 (5/12)	38.9 (7/18)	76.8 (43/56)	66.7 (32/48)	65.4 (89/136)	0.873
Ceftazidime	70.6 (12/17)	83.3 (15/18)	94.4 (17/18)	89.7 (52/58)	100.0 (38/38)	89.9 (134/149)	0.037
Cefepime	90.0 (9/10)	87.5 (14/16)	94.1 (16/17)	94.8 (55/58)	97.8 (44/45)	94.5 (138/146)	0.037
Aminoglycosides							
Amikacin	82.4 (14/17)	94.1 (16/17)	88.9 (16/18)	93.1 (54/58)	95.6 (43/45)	92.3 (143/155)	0.188
Gentamicin	70.0 (7/10)	90.9 (10/11)	88.9 (16/18)	89.1 (49/55)	95.3 (41/43)	89.8 (123/137)	0.188
Tobramycin	60.0 (6/10)	92.9 (13/14)	88.9 (16/18)	89.7 (52/58)	92.1 (35/38)	88.4 (122/138)	0.624
Quinolones							
Ciprofloxacin	88.9 (8/9)	93.8 (15/16)	100.0 (18/18)	91.2 (52/57)	92.9 (26/28)	93.0 (119/128)	0.747
Levofloxacin	-	-	-	88.9 (16/18)	95.3 (41/43)	93.4 (57/61)	-
TMP/SMX	100.0 (3/3)	75.0 (6/8)	35.3 (6/17)	77.8 (49/63)	72.0 (36/50)	70.9 (100/141)	0.391

TMP/SMX = trimethoprim/sulfamethoxazole.

^{*}'n1' means number of isolates with susceptibility and 'n2' means number of tested isolates; [†]The p-value was calculated using Spearman rank correlation coefficient to compare the distribution of the antimicrobial susceptibility for 15 years.

Table 3. Demographic characteristics of study subjects with Gram-negative bacterial keratitis during 1998-2012 (n = 161)

Characteristics	No. of cases (%)					Total [*]
	1998-2000	2001-2003	2004-2006	2007-2009	2010-2012	
Gender (male:female)	5:10	13:5	7:11	28:33	31:18	84:77
Age (years)						
60≤	4 (26.7)	4 (22.2)	6 (33.3)	24 (39.3)	25 (51.0)	63 (39.1)
40-59	1 (6.7)	2 (11.1)	2 (11.1)	12 (19.7)	11 (22.4)	28 (17.4)
20-39	9 (60.0)	10 (55.6)	9 (50.0)	16 (26.2)	11 (22.4)	55 (34.2)
<20	1 (6.7)	2 (11.1)	1 (5.6)	9 (14.8)	2 (4.1)	15 (9.3)
Length of admission (days)						
<7	12 (80.0)	7 (38.9)	2 (11.1)	25 (41.0)	18 (36.7)	64 (39.8)
7-14	2 (13.3)	6 (33.3)	13 (72.2)	23 (37.7)	19 (38.8)	63 (39.1)
>14	1 (6.7)	5 (27.8)	3 (16.7)	13 (21.3)	12 (24.5)	34 (21.1)
Seasonal distribution						
Spring (Mar-May)	5 (33.3)	3 (16.7)	2 (11.1)	19 (31.1)	14 (28.6)	43 (26.7)
Summer (Jun-Aug)	2 (13.3)	5 (27.8)	4 (22.2)	20 (32.8)	12 (24.5)	43 (26.7)
Autumn (Sep-Nov)	3 (20.0)	6 (33.3)	8 (44.4)	16 (26.2)	13 (26.5)	46 (28.6)
Winter (Dec-Feb)	5 (33.3)	4 (22.2)	4 (22.2)	6 (9.8)	10 (20.4)	29 (18.0)

^{*}Patients with culture-positive bacterial corneal ulcers who were treated with at least 1 month from January 1998 through December 2012.

ceftazidime (89.9%), gentamicin (89.8%), tobramycin (88.4%) 등이 우수한 항생제감수성을 나타내었다. 그러나 ampicillin (2.4%)과 cefoxitin (34.3%), cefotaxime (65.4%), ticarcillin (66.7%) 등은 그람음성균에 대하여 항생제감수성이 낮게 나타났다. 퀴놀론계 중 2세대 ciprofloxacin (93.0%)과 3세대 levofloxacin (93.4%)은 그람음성균에 대하여 4세대 세팔로스 포린만큼 높은 항생제감수성을 보였다. 시기별로 나누어 변화추이를 볼 때 세팔로스포린계열 중 3세대 ceftazidime (89.9%, $p=0.037$)과 4세대 cefepime (94.5%, $p=0.037$)은 다소 경미한 항생제감수성의 증가가 관찰되었으며, 그람음성균에 대하여 우수한 항생제감수성이 전 연구기간 동안 유지되는

것으로 확인되었다(Table 2).

시기와 군주에 따른 역학적 특성

전체 연령분포는 노년기(39.1%) 발생이 가장 많았으며, 그 다음으로 청장년기(34.2%), 중년기(17.4%), 소아청소년기 (9.3%)의 순이었고, 시기별로는 5기에서 노년기 51.0%로 유의한 연령 분포의 차이를 보였다($p=0.003$). 계절별 발생빈도와 시기에 따른 변화추이에서 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았으며, 전체적으로 겨울철에 다른 계절에 비해 다소 낮은 발생(18.0%)을 보였으나 유의성은 없었다(Table 3).

동정군주에 따른 성비 특징을 살펴보면, *Enterobacter*

Table 4. Predisposing factors and demographic characteristics of Gram-negative bacterial keratitis according to the isolated microorganisms

Characteristics	No. of cases (%)			
	All cases (n = 161)	<i>Pseudomonas spp.</i> (n = 55)	<i>Enterobacter spp.</i> (n = 41)	<i>S. marcescens</i> (n = 33)
Gender (male:female)	84:77	25:30	25:16*	12:21
Age (years)				
60≤	63 (39.1)	20 (36.4)	21 (51.2)*	4 (12.1)
40-59	28 (17.4)	12 (21.8)	8 (19.5)	1 (3.0)
20-39	55 (34.2)	18 (32.7)	8 (19.5)	23 (69.7)*
<20	15 (9.3)	5 (9.1)	4 (9.8)	5 (15.2)
Predisposing factors†				
Contact lens wear	59 (36.7)	18 (32.7)	9 (22.0)	27 (81.8)*
Corneal trauma	56 (34.8)	18 (32.7)	20 (48.8)*	2 (6.0)*
Soil/dust	19 (11.8)	6 (10.9)	9 (22.0)*	1 (3.0)
Vegetable	15 (9.3)	5 (9.1)	5 (12.2)	0 (0.0)
Blunt trauma	14 (8.7)	3 (5.5)	4 (9.8)	1 (3.0)
Metal	8 (5.0)	4 (7.3)	2 (4.9)	0 (0.0)
Ocular surface disease	19 (11.8)	9 (16.4)	5 (12.2)	1 (3.0)
Ocular surgery history	19 (11.8)	5 (9.1)	6 (14.6)	1 (3.0)
Systemic disease	35 (21.7)	12 (21.8)	14 (34.1)*	2 (6.1)*
Non-identifiable	46 (28.6)	19 (34.5)	12 (29.3)	4 (12.1)

Pseudomonas spp. = *Pseudomonas species*; *Enterobacter spp.* = *Enterobacter species*; *S. marcescens* = *Serratia marcescens*.

*The *p*-value was < 0.05, which was calculated for comparison of proportions with all other groups by Chi-square test and Fisher's exact test;

†Sum of the number of eyes with each subgroup does not add up to 100% because of overlap of subgroups and no history of identified predisposing factors.

spp. (25:16, $p=0.045$)는 다른 균주들에 비해 남자에서 다소 유의하게 많았고, *Pseudomonas spp.* (25:30)와 *S. marcescens* (12:21)는 여자에서 다소 많았으나 통계적 유의성은 없었다. 연령 특징에서 *Pseudomonas spp.*는 노년기(36.4%)와 청장년기(32.7%)의 발생이 많았으나 유의성은 없었고, *Enterobacter spp.*는 노년기(51.2%, $p=0.015$)에서, *S. marcescens*는 청장년기(69.7%, $p<0.001$)에서 다른 균주들에 비해 유의하게 발생이 많았다.

선행요인은 전체적으로 콘택트렌즈 착용(36.7%)과 외상(34.8%)이 많았다. 각 균주별로 *Enterobacter spp.*는 흡(22.0%, $p=0.025$)으로 인한 외상이 많았고, *S. marcescens*는 콘택트렌즈 착용(81.8%, $p<0.001$)이 높게 나타났다. 그리고 안표면질환과 수술 기왕력이 각 19안(11.8%)에서 확인되었으며, 당뇨나 고혈압 등의 전신질환이 동반된 경우는 35안(21.7%)이었다. 특히 *Enterobacter spp.*는 전신질환 동반(34.1%, $p=0.019$)이 많았고, *S. marcescens* (6.1%, $p=0.011$)는 적었다(Table 4).

그람음성균주에 따른 임상양상

전체 안에서 각막병변의 발생부위는 중심부(82안, 50.9%)와 주변부(79안, 49.1%)가 비슷한 분포를 보였고, 상피결손의 크기는 5 mm² 미만인 경우(100안, 62.1%)가 그 이상인 경우보다 많았으며, 전방축농은 29안(18.0%)에서 관찰되었

다. 각 균주별로 *Pseudomonas spp.*는 다른 균주들에 비해 중심부 발생(61.8%, $p=0.053$)과 전방축농(23.6%, $p=0.087$)이 다소 많았으나 통계적 유의성은 없었고, 상피결손 크기 5 mm² 이상인 경우(45.5%, $p=0.045$)는 유의하게 많았다. 반대로 *S. marcescens*는 다른 균주들에 비해 주변부 발생(63.6%, $p=0.038$)과 상피결손 크기 5 mm² 미만인 경우(81.8%, $p=0.015$)가 유의하게 많았고, 전방축농(6.1%, $p=0.052$)은 적었으나 유의성은 없었다. 약물치료를 했던 150안의 상피재생 완료일은 평균 15.0일이었다. 다른 균주들에 비해 *S. marcescens*에서 10일 미만인 경우(81.8%, $p=0.012$)가 유의하게 많았으며, *Pseudomonas spp.*에서 10일 이상인 경우(47.1%, $p=0.032$)가 유의하게 많았다.

최대교정시력이 0.1 미만인 경우가 초진 시 53.4%에서 최종 31.7%로 통계적으로 유의하게 감소하였다($p<0.001$, Chi-square test). 초진 시 최대교정시력 0.1 미만인 경우가 다른 균주들에 비해 *Pseudomonas spp.* (61.8%, $p=0.188$)에서 다소 많았고, *S. marcescens* (39.4%, $p=0.164$)에서 적은 경향을 보였으나 모두 통계적 유의성은 없었다. 치료 후 최대교정시력 0.1 미만인 경우는 다른 균주들에 비하여 *S. marcescens* (9.1%, $p=0.004$)가 유의하게 적었으며, *Pseudomonas spp.* (41.8%, $p=0.045$)는 유의하게 많았다. 수술적 치료는 11안(6.8%)에서 시행되었으며, 양막이식술 4안과 결막판피복술 2안, 안구내용제거술 5안 등이었다(Table 5).

Table 5. Clinical characteristics at initial presentation, epithelial healing time, and visual outcome of Gram-negative bacterial keratitis according to the isolated microorganisms

Characteristics	No. of cases (%)			
	All cases (n = 161)	<i>Pseudomonas spp.</i> (n = 55)	<i>Enterobacter spp.</i> (n = 41)	<i>S. marcescens</i> (n = 33)
Corneal lesion				
Location [†]				
Central	82 (50.9)	34 (61.8)	21 (51.2)	12 (36.4)
Peripheral	79 (49.1)	21 (38.2)	20 (48.8)	21 (63.6)*
Size (mm ²)				
< 5	100 (62.1)	30 (54.5)	26 (63.4)	27 (81.8)*
≥ 5	61 (37.9)	25 (45.5)*	15 (36.6)	6 (18.2)
Hypopyon				
Yes	29 (18.0)	13 (23.6)	7 (17.1)	2 (6.1)
No	132 (82.0)	42 (76.4)	34 (82.9)	31 (93.9)
Initial BCVA (SA)				
< 0.1	86 (53.4)	34 (61.8)	21 (51.2)	13 (39.4)
0.1-0.5	44 (27.3)	12 (21.8)	14 (34.1)	11 (33.3)
0.6-1.0	31 (19.3)	9 (16.4)	6 (14.6)	9 (27.3)
Final BCVA (SA)				
< 0.1	51 (31.7)	23 (41.8)*	13 (31.7)	3 (9.1)*
0.1-0.5	39 (24.2)	11 (20.0)	11 (26.8)	7 (21.2)
0.6-1.0	71 (44.1)	21 (38.2)	17 (41.5)	23 (69.7)
Epithelial healing time (days) [‡] (n = 150)				
< 10	93 (62.0)	27 (52.9)	24 (63.2)	27 (81.8)*
≥ 10	57 (38.0)	24 (47.1)*	14 (36.8)	6 (18.2)
Surgical treatment	11 (6.8)	4 (7.3)	3 (7.3)	0 (0.0)

Pseudomonas spp. = *Pseudomonas species*; *Enterobacter spp.* = *Enterobacter species*; *S. marcescens* = *Serratia marcescens*; BCVA = best corrected visual acuity; SA = Snellen acuity.

*The *p*-value was < 0.05, which was calculated for comparison of proportions with all other groups by Chi-square test and Fisher's exact test;

[†]'Central' is located within 1/2 radius from the center of the cornea and 'Peripheral' is located within 1/2 radius from the limbus; [‡]The eyes were excluded if surgical treatment was done (11 eyes).

시력호전불량에 이르는 위험인자 분석

전체 161안 중 최종 교정시력이 0.1 미만으로 시력호전이 불량하였던 경우는 51안(31.7%)이었다. 시력호전불량의 위험인자는 단변량 로지스틱회귀분석에서 남자, 60세 이상, 안과수술력, 전신질환, 중심부 각막병변, 5 mm² 이상의 병변크기, 전방축농, 초진 시 교정시력 0.1 미만, 10일 이상의 상피재생일, *Enterobacter spp.* 및 *Pseudomonas spp.* 등의 변수가 확인되었다. 이를 다변량 로지스틱회귀분석으로 검정한 결과 중심부 각막병변(*p*=0.027)과 초진 시 교정시력 0.1 미만(*p*<0.001)이 도출되었다(Table 6).

고 찰

본 연구에서 그람음성균은 15년의 연구기간 동안 동정된 전체 세균각막염 중에서 평균 44.8%를 차지하였다. 그람음성균의 비율이 1기 34.7%에서 5기 73.2%로 통계적으로 유의한 증가를 나타내었으며, 특히 3기 37.5%에서 4기 68.1%로 큰 증가 양상을 보였다. 본 연구에서 나타난 그람음성균

비율의 증가 현상은 중국에서 4년간 1,985안을 대상으로 한 Zhang et al²¹의 연구와 Lim and Lee⁵의 국내 연구에서도 동일한 경향을 보임을 확인할 수 있었다. 본 연구에서 그 원인을 살펴보면, 동일 기간 동안 대표적인 그람양성균인 *Staphylococcus spp.*의 절대 동정 수 감소²⁰와 3기와 4기 사이의 그람음성균의 통계적 유의한 증가 등이 그람음성균 동정 비율증가에 영향을 준 것으로 해석된다. 그람양성균 동정이 감소한 원인을 살펴보면, 1차 의료기관에서부터 4세대 퀴놀론계 점안항생제가 광범위하게 사용되면서 그람양성균각막염의 치료효과가 높아졌고, 이로 인해 3차 의료기관인 본원으로 의뢰되는 그람양성균각막염 환자의 수가 감소하여 그람양성균의 동정 비율이 낮아졌을 것으로 생각된다. 그리고 그람음성균의 절대 동정 수의 증가에는 *Enterobacter spp.*와 *S. marcescens*, *S. maltophilia* 등이 기여한 것으로 본 연구에서 확인되었다. *E. cloacae*는 1기 5.9%에서 5기 19.2%로 많은 증가를 보였는데(*p*=0.322), 이는 이전의 국내 연구에서 보고된 1.8-2.1%^{6,11}에 비해 높은 경향을 보였다. *S. marcescens*는 2기 22.2%에서 3기 33.3%로 증가를

Table 6. Multivariate logistic regression analysis for risk factors of poor visual outcome in Gram-negative bacterial keratitis

Factor	Poor visual outcome*		
	OR	95% CI	p-value†
Male	0.83	0.23-2.99	0.775
Age ≥ 60 (years)	2.32	0.60-8.99	0.224
Previous ocular surgery (+)	4.10	0.78-21.57	0.096
Ocular surface disease (+)	0.66	1.15-2.87	0.578
Systemic disease (+)	1.10	0.29-4.18	0.890
Contact lens wear (+)	0.56	0.09-3.39	0.528
Central corneal lesion	3.69	1.16-11.74	0.027
Epithelial defect size ≥ 5 (mm ²)	2.21	0.64-7.61	0.211
Hypopyon (+)	1.16	0.35-3.79	0.812
Initial BCVA less than 0.1	54.73	6.33-473.06	<0.001
Epithelial healing time ≥ 10 (days)	0.89	0.28-2.86	0.841
Cultured organism			0.413
<i>Enterobacter species</i>	3.22	0.42-24.81	0.263
<i>Pseudomonas species</i>	4.77	0.76-29.78	0.094
Others	2.90	0.39-21.70	0.299

OR = odds ratio; CI = confidence interval; BCVA = best corrected visual acuity.

*The visual outcome was classified as poor if they had final BCVA of 0.1 or less; †Multivariate logistic regression analysis was performed for the factors which had p-value less than 0.1 in univariate logistic regression analysis.

보였으며, 이는 콘택트렌즈 착용과 직접적인 관련이 있는 것으로 보고되었고^{22,23} 국내의 Lim and Lee⁵의 대구 경북 지역 연구에서도 확인되었다.

본 연구에서 최근 15년간의 그람음성세균각막염에 대하여 안과에서 흔히 선택되는 항생제를 중심으로 항생제감수성을 분석한 결과, 퀴놀론계 항생제의 그람음성균에 대한 감수성은 전 연구기간 동안 평균 93.1%로 우수하였다. 2세대 ciprofloxacin의 경우 국내외 연구^{6,9}에서 82.4-95.8%의 그람음성균 감수성이 보고되었고 본 연구에서도 93.0%의 우수한 감수성이 확인됨을 볼 때 그람음성균에 효과적인 항생제임을 알 수 있었다. 또한 1기(88.9%)에서 5기(92.9%)까지 높은 감수성이 계속 유지되었으며 기간에 따른 통계적 유의한 변화를 보이지 않았다. 이는 대만의 Fong et al⁹과 국내의 Kim et al⁶의 연구에서 시간 경과에 따른 감수성의 유의한 변화가 없었다는 결과와 일치하였다. 본 연구에서 3세대 levofloxacin의 경우에는 항생제감수성이 평균 93.4%로, 그람음성균 항균력이 뛰어나 비교 표준으로 알려진 2세대 ciprofloxacin (93.0%)과 동일한 수준을 나타내었다. 그리고 인천 지역을 기반으로 한 Yoon et al¹⁴의 연구에서는 99.0%의 매우 우수한 그람음성균감수성이 보고된 것을 볼 때 levofloxacin의 경우 약제내성 그람양성균에 대한 효과뿐만 아니라 기본적으로 그람음성균에도 우수한 항균효과를 보이고 있음을 확인할 수 있었다. 본 연구에서 전 연구기간 동안 ciprofloxacin (93.0%)과 levofloxacin (93.4%)의 그람음성균 항균효과는 우수하였으며 큰 차이를 보이지 않았다. 일반적으로 퀴놀론계 항생제는 2세대에서 그람음성균에 대한 효과를 향상시켰으나 그람양성 *Staphylococcus aureus*에 대해서

는 35%의 높은 내성이 보고되고 있으며,²⁴ 이를 감안하여 3·4세대에서는 그람양성 내성균주에 대한 효과를 강화시키는 방향으로 약제개발이 이루어졌다. 이를 근거로 임상에서는 미생물 동정 이전에 약제를 선택하여야 하므로 그람음성균 이외에도 혐기균과 약제내성그람양성균 등에 항균력이 상대적으로 우수한 3·4세대 퀴놀론의 선택이 우선적으로 이루어지는 것으로 이해된다.

아미노글리코시드계 항생제는 그람음성균에 효과적인 약제로 알려져 있으며, 세팔로스포린과 함께 고농도 점안제로 병합 사용하여 그람양·음성균에 광범위한 항균효과를 나타낸다. 본 연구에서 그람음성균에 대한 평균 감수성이 amikacin 92.3%, gentamicin 89.8%, tobramycin 88.4%로 비교적 높게 나타났으며, 1기에 비해 5기에서 amikacin (82.4% → 95.6%)과 gentamicin (70% → 95.3%), tobramycin (60% → 92.1%)의 감수성이 통계적 유의성은 없었으나 다소 높게 나타나는 경향을 보였다. Afshari et al²⁵과 Yeh et al²⁶의 연구에서 gentamicin이 그람음성균에 대해 92-94%의 높은 감수성을 가진다고 하였고, Fong et al⁹은 그람음성균에 대해 gentamicin 81.4%, amikacin 87.7%의 감수성을 보인다고 하였다. 이는 Mantadakis et al²⁷이 분석하였듯이 최근 광범위 항생제인 퀴놀론계 점안제의 사용이 선호되면서 세균각막염에서 아미노글리코시드 점안제의 경험적 사용 빈도가 감소하고 그에 따른 균주들의 약제 노출 기회가 낮아진 결과로 해석할 수 있다. 하지만 tobramycin과 gentamicin에 대한 항생제감수성이 각 55.2%-78.8%와 67.6%-78.6%로 낮게 나타난 보고^{6,14}들도 있음을 감안하여, 일차약제로 사용 시 적절한 적응증에서의 선택적 사용이 필요하다.

세팔로스포린계 항생제 중 2세대인 cefoxitin은 34.3%의 낮은 감수성을 보여 낮은 세대의 세팔로스포린은 그람 음성균에 대한 일차 치료약제로 바람직하지 않은 것으로 확인되었다. 반면 3세대 중 ceftazidime (89.9%)과 4세대인 cefepime (94.5%)은 비교적 높은 감수성을 보였으며, 특히 5기에서 각 100%와 97.8%로 1기의 70.6%와 90%에 비해 유의한 감수성의 증가를 보였다. 이는 Kim et al⁶의 연구에서 밝혀진 것과 같이 ceftazidime의 경우 조사 후반기에 100%의 감수성을 보이며 유의한 증가를 보였다는 내용과 일치함을 알 수 있었다. 3세대 중 ceftazidime과 4세대인 cefepim은 모두 *Pseudomonas spp.*에 항균력이 좋은 약제로 알려져 있으며, 본 연구에서도 3·4세대 세팔로스포린계 항생제는 전 연구기간 동안 시기 변화에 관계없이 높은 감수성이 유지됨을 확인하였다. 또한 본 연구를 통해 확인된 콘택트렌즈 착용으로 인한 그람 음성균의 증가추이와 가장 많이 동정된 균주가 *Pseudomonas spp.*임을 고려해 볼 때 3·4세대 세팔로스포린계 항생제는 그람 음성균각막염에 대한 적절한 1차 치료제로 여겨진다.

본 연구에서 노년기(39.1%)와 청장년기(34.2%)의 발생이 많았으며, 고령인구의 전신질환과 면역력 저하 및 청장년기의 콘택트렌즈 사용이 반영된 결과로 해석되었다. *Pseudomonas spp.*는 노년기와 청장년기에서 발생이 많으며 전체 그람 음성균각막염의 연령분포 특성과 일치하였다. *S. marcescens*는 다른 균주들에 비해 청장년기에서 69.7%로 유의하게 많은 발생을 보였고, Ahn et al²⁸과 Hahn et al²²의 연구에서도 동일한 경향이 보고된 바 있다. 이는 근시유병률 증가에 따른 젊은 연령층에서의 콘택트렌즈 사용 증가가 반영된 결과로 여겨진다. *Enterobacter spp.*는 노년기에서 51.2%로 많은 발생을 보였는데, 이는 고령화사회로 진행하면서 전신질환의 유병률이 증가하고, 면역력 저하로 인한 정상각막의 보호장벽 파괴가 일어나며, 항문-구강감염과 같은 위생문제가 빈발하는 것 등과 연관이 있을 것으로 생각된다. 본 연구에서 *Enterobacter spp.*는 전신질환 이환율이 34.1%로 다른 균주들에 비해 높게 나타나 이를 뒷받침하고 있다.

본 연구에서 그람 음성균 전체의 초진 시 각막병변의 특징은 중심부(50.9%)와 주변부(49.1%) 분포가 비슷하였고, 5 mm² 미만의 상피결손이 62.1%, 전방축농이 18.0%였다. 본 연구의 중심부 발생 정도는 콘택트렌즈 세균각막염 연구²³의 67.1%와 그람 양성균각막염 연구²⁰의 62.3%에 비해 다소 낮은 경향을 보였으며, 전방축농 발생은 그람 양성균의 28.1%²⁰보다 다소 낮게 나타났다. 초진 시 최대교정시력 0.1 미만인 경우는 53.4%로 그람 양성균의 46.6%²⁰보다 다소 높게 나타나서 그람 음성균에서 초기 시력이 조금 더 나쁜 경향을 보이는 것으로 해석되었고, 전체 감염각막염을

대상으로 한 Hahn et al²²의 연구에서 보고된 58.6%와는 비슷한 결과를 보였다. 치료 후 최대 교정시력이 0.1 미만인 경우는 31.7%로 그람 양성균의 30.1%²⁰와 비슷하였고, 전체 감염각막염을 대상으로 한 36.2%~41.3%의 국내 연구들^{13,22}보다 다소 양호한 시력예후를 보임을 알 수 있었다. 0.1 미만의 최대교정시력은 초진 시 53.4%에서 치료 후 31.7%로 유의한 분포의 감소를 보였으며, 이는 그람 양성균²⁰의 경우 46.6%에서 30.1%로 유의하게 감소한 결과와 비슷한 경향을 보였다.

*Pseudomonas spp.*는 본 연구에서 가장 많이 동정된 균주로 병독성이 높고 각막염을 일으킬 경우 급속히 진행하며 각막상피결손과 기질용해가 많이 일어나는 것으로 보고되고 있다.²⁹ 본 연구에서 중심부 발생(61.8%, $p=0.053$)과 전방축농(23.6%, $p=0.087$), 초진 교정시력 0.1 미만인 경우(61.8%, $p=0.188$) 등이 통계적 유의성은 없었으나 다른 균주들에 비해 다소 높게 나타나는 경향을 보여 임상적으로 초기 소견이 다소 중한 상태로 접할 수 있음을 시사하였다. 그리고 상피재생 완료일 10일 이상인 경우(47.1%, $p=0.032$)와 최종 교정시력이 0.1 미만인 경우(41.8%, $p=0.045$)도 다른 균주들에 비해 통계적으로 유의하게 많은 분포를 보여 임상적으로 치료예후가 불량할 수 있음을 시사하였다. 이러한 결과는 결손된 각막상피의 가장자리에 유착하는 능력이 탁월한 *P. aeruginosa*의 특성²⁹에 기인하는 것으로 설명된 바 있다.

*S. marcescens*는 세균각막염의 비교적 흔한 원인균으로서, 이로 인한 각막염은 콘택트렌즈 착용과 연관이 높으며 청장년기에서 두드러진 분포를 보이는 것으로 국내 연구를 통해 알려져 있다.^{23,28,30} 본 연구에서도 콘택트렌즈 착용이 81.8%를 차지하였으며, 청장년기가 69.7%로 두드러진 분포를 보였다. 본 연구에서 상피결손의 크기가 5 mm² 미만인 경우(81.8%, $p=0.015$)와 주변부 발생(63.6%, $p=0.038$)이 다른 균주들에 비해 유의하게 많았으며 전방축농이 동반된 경우(6.1%, $p=0.052$)가 다소 적게 나타나는 경향을 보여 임상적으로 초기 소견이 다소 경한 상태로 접할 수 있음을 시사하였다. 또한 10일 이하의 상피재생 완료일(81.8%, $p=0.012$)을 보인 경우가 많았고 수술을 시행한 경우는 한 증례도 없었으며 최종교정시력 0.1 미만인 경우(9.1%, $p=0.004$)가 통계적으로 유의하게 낮게 나타나는 점 등을 볼 때 임상적으로 치료예후가 양호함을 알 수 있었다. 이러한 본 연구의 결과는 국내 Ahn et al²⁸의 연구에서 크기가 10 mm² 이하인 경우가 76.5%였으며 전방축농은 한 예도 발견되지 않았고 치료경과가 양호하였다고 보고된 바와 일치하였다. 이와 같은 *S. marcescens* 각막염의 양호한 임상양상과 경과를 세균 자체의 낮은 병독성과 더불어 면역력이 상대적으로 우수한

청장년기에서의 발생이 많은 점 등으로 설명되기에 콘택트 렌즈의 올바른 세척과 관리, 위생 교육 등이 발생의 빈도를 줄일 것으로 생각된다.

*Enterobacter spp.*는 사람과 동물의 위장관 정상 상재균으로서, 눈물층과 각막상피층의 보호장벽이 파괴될 경우 쉽게 기질로 침투하여 각막염을 일으킨다.³¹ 최근 사회가 급격하게 고령화됨에 따라 면역력이 약한 노인층에서 두드러진 발생을 보이고 있으며 항생제내성의 증가로 치료가 어려울 수 있다는 연구가 보고되었다.³¹ 본 연구에서도 *Enterobacter spp.*는 다른 균주들에 비해 노년기(51.2%, $p=0.015$) 발생이 유의하게 많았다. 임상 특징은 본 연구의 전체 그람음성균 특징과 동일한 경향을 보임을 알 수 있었다.

그람음성균각막염을 대상으로 한 본 연구에서는 중심부 각막병변과 초진 시 교정시력 0.1 미만이 시력호전불량의 위험인자로 도출되었다. 전체 세균각막염을 대상으로 한 프랑스 연구에서는 시력호전불량의 위험인자로 각막중심부의 미만성 침윤과 심층 각막침윤이 제시되었고,³² 국내에서는 큰 각막병변(>7 mm²)과 안질환력이 보고된 바 있다.⁶ 그람음성균이 91.7%를 차지한 국내의 콘택트렌즈 세균각막염 연구에서 초진 시 교정시력 0.1 미만이 시력호전불량의 위험인자로 밝혀져²³ 본 연구와 일치하였다. 한편, 그람양성세균 각막염을 대상으로 한 연구에서는 10일 이상의 상피재생일과 초진 시 교정시력 0.1 미만이 유의한 위험인자로 보고되었다.²⁰ 따라서 초진 시 교정시력 0.1 미만인 경우는 그람양·음성균 모두에서 치료 후 시력예후를 가늠하는 중요한 예측인자로 확인되었으며, 이는 시력이라는 인자의 특성상 각막병변의 위치와 중증도를 포함하는 모든 요소가 복합적으로 반영된 결과에 따른 것으로 생각된다.

결론적으로 영남지역의 세균각막염 환자에서 그람음성균의 동정은 증가하는 경향이 있으며, *Pseudomonas spp.*가 가장 흔히 동정되는 균주였다. 농촌 특성이 지배적인 경북의 지역적 특성으로 인해 외상에 의한 고령 각막염 환자가 많았으며, 콘택트렌즈 사용 증가와 관련한 청장년 여성층의 *S. marcescens* 각막염 환자 또한 많았다. 동정된 균주에 따라 임상양상과 치료경과의 특징이 다르게 나타났는데 *Pseudomonas spp.*는 비교적 나쁜 예후를 보였고 *S. marcescens*는 상대적으로 좋은 경과를 보였다. 중심부에 위치한 각막병변과 초진 시 시력은 치료의 경과와 예후를 가늠하는 중요한 예측인자였다. 본 연구의 결과는 영남 지역의 그람음성균각막염에 대한 미생물학적, 임상적 특징 및 위험인자를 이해하는 데 유용한 자료를 제시하며 향후 본 질환의 치료에 있어서 적절한 약제의 선택과 예후 예측에 도움을 줄 수 있을 것으로 기대된다.

참고문헌

- 1) Lichtinger A, Yeung SN, Kim P, et al. Shifting trends in bacterial keratitis in Toronto: an 11-year review. *Ophthalmology* 2012;119:1785-90.
- 2) Asbell P, Stenson S. Ulcerative keratitis. Survey of 30 years' laboratory experience. *Arch Ophthalmol* 1982;100:77-80.
- 3) Orlans HO, Hornby SJ, Bowler IC. In vitro antibiotic susceptibility patterns of bacterial keratitis isolates in Oxford, UK: a 10-year review. *Eye (Lond)* 2011;25:489-93.
- 4) Hahn YH, Lee SJ, Hahn TW, et al. Antibiotic susceptibilities of ocular isolates from patients with bacterial keratitis: a Multi-center Study. *J Korean Ophthalmol Soc* 1999;40:2401-10.
- 5) 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.
- 6) Kim WJ, Kweon EY, Lee DW, et al. Prognostic factor and antibiotic susceptibility in bacterial keratitis: results of an eight-year period. *J Korean Ophthalmol Soc* 2009;50:1495-504.
- 7) 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.
- 8) Tuft SJ, Matheson M. In vitro antibiotic resistance in bacterial keratitis in London. *Br J Ophthalmol* 2000;84:687-91.
- 9) Fong CF, Hu FR, Tseng CH, et al. Antibiotic susceptibility of bacterial isolates from bacterial keratitis cases in a university hospital in Taiwan. *Am J Ophthalmol* 2007;144:682-9.
- 10) Toshida H, Kogure N, Inoue N, Murakami A. Trends in microbial keratitis in Japan. *Eye Contact Lens* 2007;33:70-3.
- 11) Park JH, Lee SB. Analysis on inpatients with infectious keratitis: causative organisms, clinical aspects and risk factors. *J Korean Ophthalmol Soc* 2009;50:1152-66.
- 12) Kim SJ, Lee SB. Analysis on elderly inpatients with infectious keratitis: causative organisms, clinical aspects, and risk factors. *J Korean Ophthalmol Soc* 2010;51:1554-67.
- 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) Yoon JH, Jung JW, Moon HS, et al. Antibiotics susceptibility in bacterial keratitis and proper initial treatment. *J Korean Ophthalmol Soc* 2013;54:38-45.
- 15) Shin SY, Koo SH, Kwon KC, et al. Evaluation of the Vitek 2 Korean antimicrobial susceptibility testing cards AST N056 and AST N055. *Korean J Clin Microbiol* 2008;11:23-8.
- 16) Mukerji N, Vajpayee RB, Sharma N. Technique of area measurement of epithelial defects. *Cornea* 2003;22:549-51.
- 17) Biemer JJ. Antimicrobial susceptibility testing by the Kirby-Bauer disc diffusion method. *Ann Clin Lab Sci* 1973;3:135-40.
- 18) 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.
- 19) Green MD, Apel AJ, Naduvilath T, Stapleton FJ. Clinical outcomes of keratitis. *Clin Experiment Ophthalmol* 2007;35:421-6.
- 20) 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.
- 21) 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.
- 22) 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.
 - 23) 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.
 - 24) Green M, Apel A, Stapleton F. A longitudinal study of trends in keratitis in Australia. Cornea 2008;27:33-9.
 - 25) Afshari NA, Ma JJ, 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.
 - 26) Yeh DL, Stinnett SS, Afshari NA. Analysis of bacterial cultures in infectious keratitis, 1997 to 2004. Am J Ophthalmol 2006;142:1066-8.
 - 27) Mantadakis E, Maraki S, Michailidis L, et al. Antimicrobial susceptibility of Gram-positive cocci isolated from patients with conjunctivitis and keratitis in Crete, Greece. J Microbiol Immunol Infect 2013;46:41-7.
 - 28) Ahn G, Hahn YH, Lee HB. Serratia marcescens keratitis. J Korean Ophthalmol Soc 2002;43:658-64.
 - 29) Hahn YH, Lee SJ, Hahn YW, et al. Epidemiology of Pseudomonas keratitis: a multi center study. J Korean Ophthalmol Soc 1999;40:2411-22.
 - 30) Tchah H, Kim JC, Hahn TW, Hahn YH. Epidemiology of contact lens related infectious keratitis(1995.4~1997.9): Multi-center Study. J Korean Ophthalmol Soc 1998;39:1417-26.
 - 31) Potron A, Poirel L, Bernabeu S, et al. Nosocomial spread of ESBL-positive Enterobacter cloacae co-expressing plasmid-mediated quinolone resistance Qnr determinants in one hospital in France. J Antimicrob Chemother 2009;64:653-4.
 - 32) Bourcier T, Thomas F, Borderie V, et al. Bacterial keratitis: predisposing factors, clinical and microbiological review of 300 cases. Br J Ophthalmol 2003;87:834-8.

= 국문초록 =

15년간 그람음성세균각막염의 임상적 고찰

목적: 그람음성균각막염에서 원인균, 항생제감수성, 임상양상 및 시력호전불량의 위험인자를 알아보고자 하였다.

대상과 방법: 1998년부터 15년 동안 그람음성균이 동정된 감염각막염 161안 169균주를 대상으로 후향적으로 조사하였다. 3년 간격, 5개의 기간으로 나누어 원인균주와 항생제감수성의 변화추이를 분석하였으며, 환자 역학과 임상적 특성을 대표 균주별로 비교하고 위험인자를 확인하였다.

결과: 그람음성균의 동정 비율은 1기(34.7%)에 비해 5기(73.2%)에서 유의하게 증가하였으며($p < 0.001$), 흔한 균주는 *Pseudomonas spp.* (55예, 32.5%), *Enterobacter spp.* (41예, 24.3%), *S. marcescens* (33예, 19.5%) 순이었다. 항생제감수성은 cefepime (94.5%), levofloxacin (93.4%), ciprofloxacin (93.0%) 및 amikacin (92.3%) 등이 높았다. 노년기와 청장년기에서 발생이 많았으며, 선행요인으로 콘택트렌즈 착용과 외상이 많았다. 다른 균주들에 비해 *S. marcescens*는 상피재생이 짧았고($p = 0.012$) 치료 후 최대교정시력이 양호하였다($p = 0.004$). 시력호전불량의 위험인자는 초진 시 교정시력 0.1 미만($p < 0.001$)과 중심부 각막병변($p = 0.027$)이었다.

결론: 세균각막염에서 그람음성균 동정 비율은 최근 증가하는 추세이며, *Pseudomonas spp.*가 가장 흔한 동정균이었고 시력예후는 *S. marcescens*가 가장 양호하였다. 그람음성세균각막염의 조기진단과 cefepime, quinolone, amikacin의 적절한 항생제 선택이 필요하다. (대한안과학회지 2015;56(10):1479-1488)
