

서부 경남 지역의 감염각막염환자의 임상양상 변화

Clinical Aspects of Infectious Keratitis in Western Gyeongsangnamdo, Republic of Korea

박미화^{1,2} · 유웅선^{1,2,3} · 김규남^{1,2,3} · 조용운^{1,2} · 서성욱^{1,2,3} · 김성재^{1,2,3}

Mi-Hwa Park, MD^{1,2}, Woong-Sun Yoo, MD^{1,2,3}, Gyu-Nam Kim, MD^{1,2,3}, Yong-Wun Cho, MD^{1,2},
Seong-Wook Seo, MD, PhD^{1,2,3}, Seong-Jae Kim, MD, PhD^{1,2,3}

경상대학교 의과대학 안과학교실¹, 경상대학교병원 안과², 경상대학교 건강과학연구원³
Department of Ophthalmology, College of Medicine, Gyeongsang National University¹, Jinju, Korea
Department of Ophthalmology, Gyeongsang National University Hospital², Jinju, Korea
Institute of Health Sciences, Gyeongsang National University³, Jinju, Korea

Purpose: We investigated the regional characteristics and trends in causative agents, clinical features, and antibiotic susceptibility in infectious keratitis in western Gyeongnam province.

Methods: This retrospective chart review included 551 eyes of 551 patients with infectious keratitis, who were referred to our center from January 2004 to December 2017. The period of this study was divided into two terms of 7 years before and after 2011 to analyze the changes in causative organisms and antibiotic susceptibilities and to investigate the clinical features and regional characteristics in western Gyeongnam province.

Results: The most common occupation among patients was farming; the mean time taken for initial treatment was 8.6 days. The culture positivity rate was 35.8%, the most commonly isolated microorganisms were *Staphylococcus epidermidis* (14.5%) for Gram-positive bacteria and *Pseudomonas aeruginosa* (13.5%) for Gram-negative bacteria. The distribution of culture-positive organisms before and after 2011 did not show any significant difference, but the increase in resistance to second and third generation quinolones was significantly greater in Gram-positive bacteria after 2011. There was no significant difference in clinical characteristics before and after 2011, but the hospital stay duration and treatment needs were significantly reduced.

Conclusions: This was a large-scale study analyzing the clinical features of infectious keratitis in western Gyeongnam province over a 14-year period. The results will help us understand the characteristics, microbiology, and community in infectious keratitis by analyzing patients referred to tertiary centers.

J Korean Ophthalmol Soc 2019;60(8):731-739

Keywords: Antibiotic, Keratitis, Western Gyeongnam

■ Received: 2019. 1. 10. ■ Revised: 2019. 4. 1.
■ Accepted: 2019. 7. 18.

■ Address reprint requests to **Seong-Jae Kim, MD, PhD**
Department of Ophthalmology, Gyeongsang National University Hospital, #79 Gangnam-ro, Jinju 52727, Korea
Tel: 82-55-750-8171, Fax: 82-55-758-4158
E-mail: maya12kim@naver.com

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

감염각막염은 전 세계적으로 실명과 시력 저하의 주요한 원인이며, 안과 입원 치료의 주요한 원인으로 보고되어 있다. 감염각막염의 경우 적절한 치료가 시행되지 않을 경우 각막 천공, 안내염 등의 심한 합병증을 유발할 수 있으며 치료 후에도 각막혼탁으로 인한 영구적인 시력 저하를 일으킬 수 있다.¹⁻⁵ 감염각막염의 원인은 세균과 진균, 바이러스, 가시아메바 등이 있으며 이 중 세균각막염이 대부분을 차지하고,⁶ 역학적으로 국가나 지역에 따라 다른 양상을 보

© 2019 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.

이다.⁷⁻¹³ 따라서 원인균의 동정과 적절한 항생제의 선택은 성공적인 치료를 위해 중요한 요소이며, 각 지역의 역학적 특성을 확인해 보아야 한다. 외국의 경우 미국, 호주, 일본, 인도 등에서 감염각막염의 원인균과 유발 인자, 임상양상, 진단 및 치료 결과 등을 보고한 연구가 있다.^{7,14-16} 국내에서는 전국 22개 병원에서 1995년부터 5년간 발생한 감염각막염환자를 대상으로 실시한 대규모 역학조사 연구 등 감염각막염에 대한 연구가 있었다.¹⁷ 지역적으로는 호남 지역에서 세균성 각막염의 예후 인자 및 항생제 감수성 변화에 대한 8년간의 연구 및 나이에 따른 감염각막염의 임상 분석을 한 연구가 있으며,^{18,19} 경북 지역에서는 세균성 각막염의 원인 균주와 항생제내성에 대한 12년간의 연구 및 그람양성균 및 그람음성균 각막염에 대한 15년간의 임상적, 미생물학적 분석이 보고되어 있다.²⁰⁻²² 하지만 현재까지 서부 경남 지역에서는 감염각막염에 대한 연구가 보고된 바가 없었다. 이에 서부 경남이 치료 중심 지역인 본원에서 최근 14년간 감염각막염으로 치료한 환자들을 대상으로 서부 경남 지역의 감염각막염의 특징 및 원인균의 미생물학적 특징, 치료 결과, 항생제 내성 등에 대하여 보고하고자 한다.

대상과 방법

2004년 1월부터 2017년 12월까지 경상대학교병원 안과에서 치료한 감염각막염환자 551명의 551안을 대상으로 의무기록을 후향적으로 조사하였다. 한 달 미만 경과 관찰된 환자와 과거력상 각막 혼탁을 일으킬 수 있는 안질환 및 전신질환을 가진 환자는 연구에서 제외하였으며, 감염각막염 의심환자 중 각막찰과를 통한 도말검사 및 배양검사를 하지 않은 환자도 연구에서 제외되었다. 본 연구는 헬싱키선언(Declaration of Helsinki)을 준수하였으며 경상대학교병원 임상연구윤리위원회(institute review board, IRB)의 승인을 얻었다(승인 번호: GNUH 2012-09-003). 역학적으로 환자의 성별과 연령, 직업, 외상을 유발한 물질 등을 조사하였고, 0.5% moxifloxacin 점안항생제가 본 연구 지역에 상용화된 2011년을 기준으로 2004년 1월부터 2010년 12월까지 전반기로 분류하였고, 2011년 1월부터 2017년 12월까지 후반기로 나누어 두 그룹을 비교 분석하였다. 임상적 경과에 대한 분석을 위해 증상이 나타난 후 본원에 올 때까지의 기간, 초진 시 각막병변의 크기와 위치, 전방축농의 유무, 입원 치료 시 입원기간, 수술적 치료 여부 및 종류, 치료 결과(초진 시 및 최종 진료 시 최대교정시력) 등을 조사하였다. 각막병변의 크기는 각막상피결손의 크기를 기준으로 하였으며, Mukerji et al²³이 보고한 세극등현미경의 측정자를 이용한 측정 방식에 따라 병변의 가장 긴 직경과 그에

수직인 직경을 곱한 직사각형의 면적으로 계산하였고, 각막병변의 위치에 따른 분류는 중심에서 반경 2 mm 이내를 중심부, 2 mm 이상을 벗어난 경우 주변부로 정의하였다.

감염각막염에서 원인 세균의 동정을 위해 각막찰과를 통해 검체 채취를 하고 도말검사 및 배양검사를 시행하였다. 도말검사를 위해 0.5% proparacaine hydrochloride (Alcaine[®], Alcon laboratory, Fort Worth, TX, USA)로 각막을 점안마취한 뒤 No. 15 Bard-Parker knife (Bard-Parker Co., Danbury, CT, USA)를 이용하여 궤양 병변의 가장자리와 기저 부위를 긁어서 유리 슬라이드에 도말 표본을 만들었다. 검체의 도말 후 그람염색과 Giemsa 염색을 실시하였다. 배양검사를 위해 Blood agar 배지와 MacConkey agar 배지, Phenylethyl alcohol blood 배지와 Brucellar agar 배지에 검체를 접종한 후 균 배양을 시행하였다. 배양된 세균의 동정은 미생물자동분석기(VITEK system, BioMerieux-Co, Marcy-l'Étoile, France)를 이용하여 이루어졌다. 진균에 대해서는 Sabouraud 한천배지에 검체를 접종한 후 실온에서 혹은 30°C에서 3주간 배양하였으며, 배양된 진균은 슬라이드 배양검사를 통해 동정하였다. 배양검사서 음성인 경우에도 수산화칼륨 염색에서 양성이거나 군사가 검출되었다면 진균각막염으로 진단하고 치료하였다.

항생제감수성검사는 Kirby-Bauer 디스크 확산법²⁴과 미생물자동분석기를 통해 구해진 최소억제농도(minimum inhibitory concentrations)를 이용하여 시행되었다. 항생제 내성의 판정은 National Committee for Clinical Laboratory Standard (NCCLS) 기준을 이용하여 이루어졌다.²⁵ 디스크 확산법은 Muller-Hinton agar 배지를 사용하였으며 NCCLS의 권장안에 따라 균주의 접종량을 맞추었다. 미생물자동분석기를 이용한 항생제내성의 검사는 Korean Clinical Practice와 CLSI guideline을 결합하여 만들어진 그람양성균 항생제감수성 판독카드(GP P601, P600, P503 card)를 이용하여 이루어졌다.²⁶

초진 시 도말검사와 배양검사를 실시한 후 결과가 나오기 전에 예상되는 원인 균에 맞춰 전신적인 항생제 치료 및 점안 항생제와 조절 마비제 점안을 시작하였다. 임상 소견상 호전 양상이면 항생제 감수성 결과에 관계없이 기존 항생제 사용을 유지하며 용량을 줄여 나갔고, 악화 양상이면 항생제 감수성 결과를 반영하여 항생제를 변경하였다. 도말검사서 KOH 양성이거나 임상적으로 진균 감염이 의심되는 경우 전신적으로 fluconazole (Diflucan[®], Pfizer inc., New York, NY, USA)을 투여하고 0.2% amphotericin B (Fungizone[®], Bristol-Myers-Squibb, New York, NY, USA) 안약을 매시간 점안하였으며 경과에 따라 5% natamycin (Natacyn[®], Alcon Laboratory) 점안제를 추가하여 사용하였다.

자료의 분석은 PASW 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) 을 사용하였다. 연도별 원인 균주와 항생제 내성의 변화 추이를 파악하기 위하여 전체 14년을 7년 간격으로 전반기, 후반기로 나누어 분석하였으며, 통계분석은 Spearman rank correlation coefficient를 사용하였다. 통계 기법은 범주형 자료의 경우 chi-square test와 Fisher's exact test를 사용하였으며, 평균값 특성을 비교할 때는 Mann-Whitney U test를

이용하였다. 통계학적 유의 수준은 p 값이 0.05 미만인 경우로 하였다.

결 과

2004년 1월부터 2017년 12월까지 14년간 경상대학교병원 안과에서 치료를 시행한 총 551명 551안이었으며 남자 340안(61.7%), 여자 211안(38.3%)으로 평균 나이는 60.3세였다. 첫 증상 발생일부터 치료받기 전까지의 기간은 평균 8.6일이었으며 평균 경과 관찰기간은 4.2개월이었다. 직업적 특성으로는 농부가 190명(34.5%)으로 가장 많았으며 그 뒤로 건설 노동자(14.3%) 등의 순으로 많았으며, 세균 배양

Table 1. Baseline characteristics and clinical aspects

	Value
Number of patients	551 (100.0)
Age (years)	60.3 ± 17.9 (3-92)
Gender	
Male	340 (61.7)
Female	211 (38.3)
Occupation	
Farmer	190 (34.5)
Construction worker	79 (14.3)
Office worker	45 (8.2)
Student	37 (6.7)
Unemployed	135 (24.5)
Unknown	65 (11.8)
Positive culture result	197 (35.8)
Symptom to treatment interval (days)	8.6 ± 4.3 (1-26)
Follow up period (months)	4.2 ± 5.3 (1.8-38)

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

Table 2. Cause of infectious keratitis

	Value
Trauma	277 (50.3)
Vegetable matter	90 (32.5)*
Contact lens	51 (18.4)*
Water	32 (11.6)*
Soil or Stone	28 (10.1)*
Metal	17 (6.1)*
Others	59 (21.3)*
No trauma	274 (49.7)

Values are presented as number (%).

*Percentage in trauma group.

Table 3. Demographics and clinical results before and after 2011

	2004-2010 (n = 304)	2011-2017 (n = 247)	p-value
Average number of patient per year	43.4	35.3	0.047*
Age (years)	60.3 ± 16.8	60.4 ± 19.2	0.451*
Gender			0.040†
Male	204 (67.1)	136 (55.1)	
Female	100 (32.9)	111 (44.9)	
Symptom to treatment interval (D)	6.1 ± 3.9	5.4 ± 3.7	0.485*
Duration of admission (D)	6.5 ± 3.1	4.8 ± 3.4	0.004*
Number of positive culture result	97 (31.9)	100 (40.5)	0.089†
Location			0.386†
Central	181 (59.5)	138 (55.9)	
Peripheral	123 (40.5)	109 (44.1)	
Size			0.261†
< 5 mm ²	225 (74.0)	193 (78.1)	
≥ 5 mm ²	79 (26.0)	54 (21.9)	
Hypopyon			0.053†
Yes	58 (19.1)	32 (13.0)	
No	246 (80.9)	215 (87.0)	
Initial BCVA (LogMAR)	0.78 ± 0.75	0.74 ± 0.73	0.795*
Final BCVA (LogMAR)	0.31 ± 0.26	0.27 ± 0.31	0.034*

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

D = diopter; BCVA = best corrected visual acuity; LogMAR = logarithm of minimal angle of resolution.

*Mann-Whitney U test; †Fisher's exact test.

검사에서 양성은 193안으로 35.0%의 배양 양성률이 나타났다(Table 1). 감염각막염의 원인으로 외상이 277안(50.3%)이었으며 외상인 경우 원인 물질 중에서는 식물성 이물이 90안으로 외상환자의 32.5%로 가장 많았다. 또한 특별한 외상 및 원인 물질이 없는 경우도 274명(49.7%)으로 나타났다(Table 2). 2011년 이전 연도별 환자 수가 평균 43.4명/년이었으며 2011년 이후 35명/년으로 의미 있게 감소하였으며($p=0.047$), 입원 치료를 받은 환자의 입원 기간 역시 2011년 이전 평균 6.5일에서 2011년 이후 평균 4.8일로 유의한 감

소를 보였다($p=0.004$). 감염각막염의 양상은 병변의 위치, 크기, 전방축농의 기간에 따른 차이를 보이지는 않았으며 초진 시 최대교정시력은 2011년 전후에 차이를 보이지 않았으나 최종교정시력(logarithm of minimal angle of resolution)의 경우 2011년 이전 평균 0.31에서 2011년 이후 평균 0.27로 의미 있게 증가하는 소견이 관찰되었다($p=0.034$). 배양 양성률은 2011년 이전 31.9%, 2011년 이후 40.5%로 증가된 양상은 관찰되었으나 통계적으로 유의하지는 않았다($p=0.089$) (Table 3). 총 배양된 그람양성균은 85건(44.0%)이었으며 그람음성균은 84건(43.6%)이었다. 진균은 23건으로 12%를 차지하였으며 가시아메바는 배양되어 확인된 경우는 5건(2.6%)이었다. 가장 흔한 원인균은 *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*)로 총 28건(14.5%)이 배양되었으며, 두 번째는 그람음성간균인 *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*)가 26건(13.5%)으로 나타났다(Table 4). 2011년을 기준으로 전, 후반기로 나누어 분석했을 때 전반기에 가장 흔한 균은 그람양성균으로 45.4%였으며 *S. epidermidis*가 19.6%로 가장 많았다. 하지만 후반기에 가장 흔한 균은 그람음성균으로 42.7%를 차지하였으며, 그중 *P. aeruginosa*가 12.5%로 가장 많았다(Table 5). 항생제 내성 및 감수성을 살펴보면, 그람양성균의 경우 penicillin 내성률이 가장 높았으며(66%), fluoroquinolone 내성은 ciprofloxacin의 내성을 가지는 경우가 41.7%, levofloxacin의 내성은 6.7%로 나타났다. 2011년 전후를 비교하였을 때, penicillin은

Table 4. Cultured isolates from corneal scrapes

	Value
Bacteria	
G(+) cocci	
<i>Staphylococcus</i> species	
<i>S. epidermidis</i>	28 (14.5)
<i>S. aureus</i>	13 (6.7)
<i>S. auricularis</i>	1 (0.5)
Other coagulase negative staphylococci	4 (2.1)
<i>Streptococcus</i> species	
<i>S. pneumonia</i>	25 (13.0)
<i>S. viridans</i>	3 (1.5)
Other streptococcus	5 (2.6)
<i>Enterococcus</i> species	4 (2.1)
Others	2 (1.0)
G(-) coccobacilli	
<i>Haemophilus influenza</i>	3 (1.5)
<i>Pasteurella multocida</i>	1 (0.5)
G(-) rod	
<i>Pseudomonas</i> species	
<i>P. aeruginosa</i>	26 (13.5)
Others	2 (1.0)
<i>Serratia marcescens</i>	15 (7.8)
<i>Klebsiella</i> species	
<i>K. pneumonia</i>	3 (1.6)
Others	3 (1.6)
<i>Enterobacter</i> species	4 (2.1)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2 (1.0)
<i>Moraxella spp.</i>	10 (5.2)
Others	15 (7.8)
Fungus	
Filamentous	
<i>Fusarium</i> species	6 (3.1)
<i>Aspergillus</i> species	1 (0.5)
<i>Acremonium</i> species	4 (2.1)
<i>Alternaria</i> species	2 (1.0)
Others	3 (1.6)
Yeast	
<i>Candida</i>	3 (1.6)
<i>Cryptococcus</i>	1 (0.5)
Other mold-like fungi	3 (1.6)
<i>Acanthamoeba</i>	5 (2.6)
Total	197 (100)

Values are presented as number (%).

Table 5. Comparisons of cultured isolates before and after 2011

	2004-2010	2011-2017
G(+)		
<i>S. epidermidis</i>	19 (19.6)	9 (9.4)
<i>S. aureus</i>	2 (2.1)	11 (11.5)
<i>S. pneumoniae</i>	13 (13.4)	12 (12.5)
<i>E. faecalis</i>	1 (1.0)	2 (2.1)
Others	9 (9.3)	7 (7.3)
G(-)		
<i>H. influenza</i>	2 (2.1)	1 (1.0)
<i>P. aeruginosa</i>	14 (14.4)	12 (12.5)
<i>S. marcescens</i>	7 (7.2)	8 (8.3)
<i>Enterobacter cloacae</i>	1 (1.0)	1 (1.0)
<i>K. pneumonia</i>	1 (1.0)	2 (2.1)
<i>Moraxella</i> species	1 (1.0)	9 (9.4)
Others	17 (17.5)	8 (8.3)
Fungus		
<i>Candida albicans</i>	2 (2.1)	1 (1.0)
<i>Fusarium</i> species	4 (4.1)	2 (2.1)
<i>Acremonium</i> species	0 (0.0)	4 (4.2)
Others	4 (4.1)	6 (6.3)
<i>Acanthamoeba</i>	0 (0.0)	5 (5.0)
Total	97 (100)	100 (100)

Values are presented as number (%).

62.5%에서 73.5%로 내성률은 증가하였으나 통계학적 의미를 보이지는 않았다. 하지만 ciprofloxacin은 27.3%에서 53.8% ($p=0.023$)로, levofloxacin은 5.3%에서 9.1%로 의미 있는 증가를 보였다($p=0.043$). Fluoroquinolone 내성을 합산하여 보면 전, 후반기를 비교하였을 때 14.5%에서 37.5%로 2.5배 이상 증가하는 소견을 보였으며, 이는 통계적으로 유의미하였다($p=0.006$) (Table 6). 그람음성균의 경우 4세대 세팔로스포린인 cefepime이 5.9%, 3세대 세팔로스포린인 ceftazidime이 7.8%, 아미노글리코시드인 amikacin, gentamicin이 각각 7.7%, 9.0%로 낮은 내성을 나타내었다. 그러나 ampicillin (80.6%), cefazolin (91.7%), cefoxitin (43.3%) 등은 그람음성균에 대하여 항생제 내성이 높게 나타났으며 2011년 전과 후를 비교하였을 때 cefepime은 3.2%에서 8.1% ($p=0.620$)로, ceftazidime은 2.6%에서 13.2% ($p=0.108$)로 내성 증가 소견이 관찰되었고, 또한 imipenem은 2.5%에서 8.1% ($p=0.346$)로, meropenem은 0.0%에서 8.0% ($p=0.512$)로, aztreonam은 9.7%에서 13.5% ($p=0.719$)로 빠른 증가 소견이 관찰되었으나 통계학적으로 의미를 나타내지는 않았다(Table 7). 약물 치료를 지속하여도 호전 소견이 보이지 않거나 각막이 얇아져 천공이 임박하였거나 천공된 경우는 수술적 치료를 시행하였으며, 양막이식술이 39안(7.1%), 전체충각막이식술이 1안(0.2%), 결막판피복술이 46안(8.3%), 공막이식술이 1안(0.2%)이었다. 전방세척술을 병행한 경우는 22안(4.0%)에 해당하였고 안내염이 동반되어 악화되는 경우 안

구적출술 또는 안구내용물적출술을 시행하였으며 16안(2.9%)에 해당하였다. 기간별로 비교하였을 때 양막 이식의 경우는 증가하였으며($p=0.001$) 안구적출술 및 안구내용물적출술과 결막판피복술은 의미 있게 감소하는 소견이 보였다($p=0.023$, $p=0.040$) (Table 8).

고 찰

감염각막염은 세균, 진균, 또는 바이러스 등에 의해 발생되며 적절한 치료가 이루어지지 않으면 영구적인 시력 장애를 발생시키는 질환으로¹⁻⁵ 그 지역의 환경 및 역학적 특성, 경제와 의학적 수준에 따라 발생 빈도의 차이를 보인다.⁷⁻¹³ 본 연구는 서부 경남 지역의 감염각막염환자들을 후향적으로 분석하여 서부 경남 지역 감염각막염의 특징 및 원인균의 미생물학적 특징, 항생제 감수성 결과와 치료 결과에 대하여 처음으로 보고하는 의미를 가진다. 본 연구의 배양양성률은 35.0%였는데, 기존의 국내 연구 Kim et al²⁷의 38.8%나 Lim and Lee²⁰의 37.0%보다 다소 낮았으나 2011년 이후는 약 40%로 기존 연구와 비슷한 수치를 보인다. 이는 미생물 배양의 정확도 증가 등에 기인하는 것으로 판단된다. 하지만 프랑스의 68.2%²⁸ 및 남부 플로리다의 50.0%²⁹보다 낮은 배양 양성률을 보이는데, 이는 우리나라의 일차 진료 특성상 3차 의료기관인 본원으로 의뢰되기 전에 항생제 사용에 노출되었기 때문으로 생각된다. Park

Table 6. Antimicrobial resistance of Gram-positive isolates

	2004-2010		2011-2017		p-value
	Tested isolates (n)	Resistance (%)	Tested isolates (n)	Resistance (%)	
Beta-lactams					
Penicillin	40	62.5	34	73.5	0.312*
Oxacillin	20	55.0	25	56.0	0.947*
Cefotaxime	19	0.0	12	8.3	0.387*
Aminoglycosides					
Gentamicin	20	35.0	26	34.6	0.978*
Habekacin	12	0.0	25	0.0	1.000 [†]
Quinolones					
Ciprofloxacin	22	27.3	26	53.8	0.023*
Norfloxacin	10	30.0	1	0.0	1.000 [†]
Levofloxacin	19	5.3	11	9.1	0.043*
Moxifloxacin	18	0.0	2	0.0	1.000 [†]
Glycopeptides					
Teicoplanin	22	0.0	27	0.0	1.000 [†]
Vancomycin	24	0.0	39	0.0	1.000 [†]
Others					
Erythromycin	41	51.2	38	42.1	0.417*
Tetacycline	21	33.3	36	30.6	0.828*
Linezolid	18	0.0	37	0.0	1.000 [†]

* χ^2 -test; [†] Fisher's exact test.

Table 7. Antimicrobial resistance of overall Gram-negative isolates

	2004-2010		2011-2017		p-value
	Tested isolates (n)	Resistance (%)	Tested isolates (n)	Resistance (%)	
Beta-lactams					
Ampicillin	21	81.0	15	80.0	1.000*
Ticarcillin	16	18.8	21	9.5	0.634*
Cefazolin	13	84.6	11	100.0	0.482*
Cefoxitin	15	40.0	15	46.7	0.713*
Ceftazidime	39	2.6	38	13.2	0.108*
Cefotaxime	21	28.6	20	10.0	0.238*
Cefepime	31	3.2	37	8.1	0.620*
Imipenem	40	2.5	37	8.1	0.346*
Meropenem	16	0.0	25	8.0	0.512*
Aztreonam	31	9.7	37	13.5	0.719*
Aminoglycosides					
Amikacin	40	10.0	38	5.3	0.676*
Gentamicin	40	10.0	38	7.9	1.000*
Tobramycin	30	10.0	9	11.1	1.000*
Quinolones					
Ciprofloxacin	38	5.3	34	5.9	1.000*
Levofloxacin	7	0.0	7	0.0	1.000†
Others					
TMP/SMX	37	37.8	30	10.0	0.092*
Colistin	13	7.7	21	9.5	1.000*

TMP/SMX = trimethoprim/sulfamethoxazole.

* χ^2 -test; † Fisher's exact test.

Table 8. Surgical interventions in patients with infectious keratitis

	2004-2010	2011-2017	p-value
Amniotic membrane transplantation	11 (3.6)	28 (11.3)	0.001*
Evisceration or enucleation	11 (3.6)	5 (2.0)	0.023*
Penetrating keratoplasty	0 (0.0)	1 (0.4)	1.000†
Conjunctival flap	32 (10.5)	14 (5.7)	0.040*
Scleral graft	0 (0.0)	1 (0.4)	1.000†
Anterior chamber irrigation	14 (4.6)	8 (3.2)	0.415*

Values are presented as number (%).

* χ^2 -test; † Fisher's exact test.

and Lee³⁰의 연구에 따르면 미생물검사 시행 전 항생 점안제가 사용된 채로 내원하는 경우가 86.0%에 이르렀으며, 그중 퀴놀론계 항생제가 56%를 차지하였다고 한다. 평균 연령의 경우 60.3세로 Kim et al¹⁹ 연구의 평균 연령인 58.2세에 비해 상대적으로 고령이며 첫 증상으로부터 진료까지의 시간은 8.6일로 Cho and Lee³¹ 연구의 4.4일보다 상대적으로 길다. 직업의 경우 지역 특성상 농부가 34.5%로 가장 많았고 노동자가 14.3%로 그 뒤를 이었으며 이는 경북 지역을 대상으로 연구한 Park and Lee³⁰의 연구에서 농부(40.1%),

학생(13.8%), 노동자(12.6%)의 순서와는 차이가 있어 도시에 비해 농촌 지역 분포가 많은 서부 경남 지역의 특성을 반영한 것으로 보인다. 전체 동정균 중 그람양성균의 비율은 44.0%로, 전북 지역에서 2000년에서 2007년까지 행해진 연구 결과인 79.9%¹⁸ 및 경북 지역에서 2005년에서 2007년까지 행해진 연구 결과인 54.5%에 비해서 낮았다.³⁰ 이러한 차이는 2010년 이후의 결과를 반영하는 본 연구의 시기에 따른 차이로 생각되며 이전 연구에서 그람양성균은 감소하는 추세라고 알려진 바와 일치한다.²¹ 본 연구에서 가장 흔하게 동정된 그람양성균인 *S. epidermidis*와 그람음성균인 *P. aeruginosa*는 다른 연구들에서도 가장 흔하게 동정된 그람양성균과 그람음성균으로 일치하였으며,^{17,18,20,27} 진균의 경우 본 연구에서는 Filamentous fungus가 Yeast에 비해 더 많은 양상을 보였으며 이는 Yeast가 좀 더 높은 비율을 보였던 국내의 다른 연구와는 차이를 보였다.²⁹ 하지만 진균의 경우 전체에서 차지하는 비율이 작아 차이의 원인을 알아보기 위한 추가적 연구가 필요할 것으로 보인다. 그람양성균에서 가장 많은 비율을 차지했던 *S. epidermidis*는 전반기 19건(19.6%)에서 후반기 9건(9.4%)으로 많은 감소를 보였는데 이와 같은 경향은 중국의 Zhang et al¹⁴의 연구와 미국의 Yeh et al⁹의 연구에서도 확인되었다. 국내에서도 Lim

and Lee²⁰의 연구에서 이와 비슷한 양상을 보였다. 한편 다른 연구와는 달리 *S. pneumoniae*가 전반기 13건(13.4%), 후반기 12건(12.5%)으로 높은 비율을 차지하고 있는데, 이와 같은 세균학적 차이는 침습적 *S. pneumoniae* 감염이 쉽게 일어날 수 있는 65세 이상의 고령의 인구가 많은 농촌 지역에서 내원하는 환자가 본원의 접근성이 높아 지역적 차이가 반영된 것으로 생각된다. 점안용 fluoroquinolone 항생제는 1990년대에 도입되어 수술 전 예방적 처치 및 감염성 질환의 치료로 흔히 사용되고 있으나 여러 연구에서 항생제 내성 균주가 증가하는 추세로 보고되고 있다.²⁸ 본 연구에서는 2011년을 기준으로 2011년 전과 후로 나누어 결과를 비교해보았는데, 그람양성균의 경우 전반기 14.5%에서 후반기 37.5%로 증가하였고($p=0.006$), 그람음성균의 경우 전반기 4.4%에서 후반기 4.9%로 증가하였으나($p=1.000$) 통계적 유의성은 그람양성균에서만 관찰되었다. 그람양성균의 fluoroquinolone 항생제에 대한 저항성을 세대별로 나누어 보면 ciprofloxacin은 전반기 27.3%에서 후반기 53.8%로, levofloxacin은 전반기 5.3%에서 후반기 9.1%로 내성이 의미 있게 증가하였다. 이는 fluoroquinolone의 많은 사용으로 인한 항생제 저항성이 증가하였을 가능성을 생각해 볼 수 있으며, 0.5% moxifloxacin 점안제의 사용의 대중화 및 확대는 이러한 면에 있어서 세균성 각막염의 치료에 도움이 될 수 있을 것이라 생각된다. 한 연구에서는 전반기에 내성균이 관찰되지 않다가 후반기에 내성균이 관찰된 경우도 있으므로²⁰ 내성 균주의 발현을 줄이기 위해 적절한 적응증에서 사용 및 충분한 약제 농도 유지에 대해 항상 유념해야 한다. 그람음성균에서는 ampicillin 내성이 80.6%로 매우 높아 일차 약제로 사용하기에 어려움이 있을 것으로 보인다. Ceftazidime의 경우 흔히 *P. aeruginosa* 감염의 치료제로 사용되며 기간에 따른 의미 있는 내성률 증가는 보이지 않아 녹농균 치료에 효과적인 항생제로 생각할 수 있다. 아미노글리코사이드계 항생제는 그람음성균에 효과적인 항생제로 주로 사용되고 있으며 본 연구에서 amikacin 7.7%, gentamicin 9.0%, tobramycin 10.3%로 비교적 내성이 낮게 나타났다. 하지만 이것 역시 그람음성균에 대한 tobramycin의 내성이 29.4%로 측정된 연구도 있어¹⁴ 임상적으로 주의 깊은 사용이 필요하다고 생각된다.

본 연구에서는 2011년 전에 비해 2011년 후 입원 치료를 시행한 환자에서 입원 일수의 감소 및 최종 시력의 증가를 보였으며 심한 감염각막염의 합병증인 안구천공이나 안내염 등의 치료 방법으로 사용하는 결막판피복술이나 안구내용물 적출술 및 안구적출술이 2011년 이전에 감소한 것을 확인할 수 있는데, 이는 0.5% moxifloxacin 점안제의 도입 후 일차 진료 기관에서 사용함에 따라 조기 치료가 가능했

던 것과 전원된 경우에도 빠른 치료 효과로 인한 합병증의 중증도가 낮아짐에 따른 변화일 것으로 추측할 수 있으나, 본원으로 전원되기 전의 치료에 사용한 항생제의 종류와 치료 방법에 대한 정확한 정보가 부족하여 0.5% moxifloxacin에 대한 효과에 대한 분석과 수술적 처치에 관련된 위험인자 분석에 대한 추가적 연구가 필요할 것으로 생각된다.

본 연구의 제한점은 후향적 연구로 인해 전원되기 이전의 치료에 대한 정확한 정보가 적어 전원 후 치료에 영향을 주는 인자를 파악하기 어려운 면이 있으며, 개개인마다 치료의 세부적인 부분이 달라 정량화된 치료가 아닌 점이다. 또한 전원된 환자만을 대상으로 연구를 시행하였으므로, 일차기관에 비해 중증 감염에 국한되어 시행한 결과로 선택 편견을 완전히 배제하기 어렵다는 점에 있다. 결론적으로 본 연구는 서부 경남 지역의 감염각막염의 임상적 특징을 분석한 최초의 대단위 연구로서, 2004년부터 2017년까지 약 14년의 장기간 서부 경남 지역의 3차 의료기관에서 치료를 시행한 환자들을 분석하였기에 본 연구의 결과는 서부 경남 지역의 감염각막염에 대한 미생물학적 특징 및 지역 사회의 특징을 이해하는 데에 큰 기여를 할 것으로 생각된다.

REFERENCES

- 1) Thylefors B, Négrel AD, Pararajasegaram R, Dadzie KY. Global data on blindness. Bull World Health Organ 1995;73:115-21.
- 2) Chirambo MC, Tielsch JM, West KP Jr, et al. Blindness and visual impairment in Southern Malawi. Bull World Health Organ 1986; 64:567-72.
- 3) Chirambo MC, Benezra D. Causes of blindness among students in blind school institutions in a developing country. Br J Ophthalmol 1976;60:665-8.
- 4) Brilliant LB, Pokhrel RP, Grasset NC, et al. Epidemiology of blindness in Nepal. Bull World Health Organ 1985;63:375-86.
- 5) 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.
- 6) Lichtinger A, Yeung SN, Kim P, et al. Shifting trends in bacterial keratitis in Toronto: an 11-year review. Ophthalmology 2012;119: 1785-90.
- 7) 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.
- 8) Schaefer F, Bruttin O, Zografos L, Guex-Crosier Y. Bacterial keratitis: a prospective clinical and microbiological study. Br J Ophthalmol 2001;85:842-7.
- 9) Yeh DL, Stinnett SS, Afshari NA. Analysis of bacterial cultures in infectious keratitis, 1997 to 2004. Am J Ophthalmol 2006;142:1066-8.
- 10) Toshida H, Kogure N, Inoue N, Murakami A. Trends in microbial

- keratitis in Japan. *Eye Contact Lens* 2007;33:70-3.
- 11) Liesegang TJ, Forster RK. Spectrum of microbial keratitis in South Florida. *Am J Ophthalmol* 1980;90:38-47.
 - 12) Hagan M, Wright E, Newman M, et al. Cause of suppurative keratitis in Ghana. *Br J Ophthalmol* 1995;79:1024-8.
 - 13) Gonawardena SA, Ranasinghe KP, Arseculeratne SN, et al. Survey of mycotic and bacterial keratitis in Sri Lanka. *Mycopathologia* 1994;127:77-81.
 - 14) 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.
 - 15) Green M, Apel A, Stapleton F. A longitudinal study of trends in keratitis in Australia. *Cornea* 2008;27:33-9.
 - 16) 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.
 - 17) Hahn YH, Hahn TW, Tchah H, et al. Epidemiology of infectious keratitis (2): a multi center study. *J Korean Ophthalmol Soc* 2001;42:247-65.
 - 18) 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.
 - 19) 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.
 - 20) 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.
 - 21) 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.
 - 22) Cho EY, Lee SB. Gram-negative bacterial keratitis: a 15-year review of clinical aspects. *J Korean Ophthalmol Soc* 2015;56:1479-88.
 - 23) Mukerji N, Vajpayee RB, 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) 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.
 - 27) Kim YS, Lee SB, Chung WS. The causative organisms and therapy of corneal ulcers. *J Korean Ophthalmol Soc* 1994;35:1171-7.
 - 28) 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.
 - 29) Alexandrakis G, Alfonso EC, Miller D. Shifting trends in bacterial keratitis in South Florida and emerging resistance to fluoroquinolones. *Ophthalmology* 2000;107:1497-502.
 - 30) 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.
 - 31) 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.

= 국문초록 =

서부 경남 지역의 감염각막염환자의 임상양상 변화

목적: 서부 경남 지역 감염각막염환자의 원인 균, 임상양상 및 항생제 감수성에 대해 지역적 특징과 변화를 알아보고자 하였다.
대상과 방법: 2004년부터 2017년까지 감염각막염으로 치료를 시행한 551명 551안을 대상으로 후향적으로 조사하였다. 2011년 전후로 7년 간격으로 나누어 원인 균주와 항생제 감수성의 변화를 분석하였으며, 임상적 양상과 지역적 특성을 확인하였다.
결과: 직업 중 가장 흔한 직종은 농부였으며, 치료에 걸리는 시간은 평균 8.6일이었다. 균 동정 비율은 35.8%였으며, 가장 흔한 그람양성균은 *S. epidermidis* (14.5%), 그람음성균은 *P. aeruginosa* (13.5%)였다. 2011년 전후의 동정균 분포는 유의한 변화를 보이지 않았으나 항생제 감수성검사에서 2011년 이후 그람양성균에서 2, 3세대 fluoroquinolone에 대한 저항성의 증가가 유의하게 증가하였다. 임상적 양상은 전후의 큰 차이는 보이지 않았으나 입원 치료의 기간과 수술적 처치가 유의하게 감소하였다.
결론: 이 연구는 서부 경남 지역의 감염각막염의 임상적 특징을 분석한 대단위 연구로서, 약 14년의 장기간 서부 경남 지역의 3차 의료기관에서 치료를 시행한 환자들을 분석을 통해 서부 경남 지역의 감염각막염에 대한 미생물학적 특징 및 지역사회의 특징을 이해하는 데에 도움을 줄 것이다.
<대한안과학회지 2019;60(8):731-739>

박미화 / Mi-Hwa Park

경상대학교 의과대학 안과학교실
Department of Ophthalmology,
College of Medicine,
Gyeongsang National University

