복합 세균각막염과 단일 세균각막염의 임상 비교 분석

Comparative Clinical Analysis of Polymicrobial and Monomicrobial Bacterial Keratitis

백승철¹ · 조찬호² · 이상범¹

Seung Chul Baek, MD¹, Chan-Ho Cho, MD², Sang-Bumm Lee, MD, PhD¹

영남대학교 의과대학 안과학교실¹, 인제대학교 의과대학 해운대백병원 안과학교실²

Department of Ophthalmology, Yeungnam University College of Medicine¹, Daegu, Korea

Department of Ophthalmology, Haeundae Paik Hospital, Inje University College of Medicine², Busan, Korea

Purpose: We comparatively analyzed the microbiological profiles, predisposing factors, clinical aspects, and treatment outcomes of patients with polymicrobial and monomicrobial bacterial keratitis.

Methods: A total of 194 cases of culture-proven bacterial keratitis treated between January 2007 and December 2016 were reviewed. Microbiological profiles, the epidemiology, predisposing factors, clinical characteristics, and treatment outcomes were compared between the polymicrobial group (polymicrobial bacterial keratitis [PBK]; 29 eyes, 62 isolates) and monomicrobial (monomicrobial bacterial keratitis [MBK]; 165 eyes, 165 isolates) group.

Results: The most common isolates were *Enterobacter* (24%) in the PBK group and *Staphylococcus* (22%) in the MBK group. There were no significant differences between the two groups in previous ocular surface disease, previous ocular surgery, prior topical steroid use, epithelial defect size, and hypopyon. Age ≥ 60 years (PBK vs. MBK, 31% vs. 51%, $p = 0.048$), symptom duration (4.7 days vs. 8.0 days, $p = 0.009$), and contact lens use (34% vs. 18%, $p = 0.036$) were significantly different between the two groups. Regarding treatment outcomes, epithelial healing time ≥ 10 days, the final best-corrected visual acuity (BCVA), a need for surgical intervention, and the rate of poor clinical outcome were not significantly different between the two groups. Significant risk factors for a poor clinical outcome in all patients were an initial BCVA < 0.1 ($Z = 6.33$, two-proportion Z-test), an epithelial defect size ≥ 5 mm² ($Z = 4.56$), and previous ocular surface disease ($Z = 4.36$).

Conclusions: Polymicrobial bacterial keratitis, compared to monomicrobial bacterial keratitis, was more significantly associated with younger age, contact lens use, and shorter symptom duration.

J Korean Ophthalmol Soc 2021;62(11):1465-1477

Keywords: Bacterial keratitis, Corneal ulcer, Polymicrobial infection

세균각막염은 임상적으로 중요한 각막질환으로, 원인균

은 *Staphylococcus* spp., *Pseudomonas* spp. 등이 대표적이다.¹ 감염각막염에서는 균주 특성에 따라 특징적 임상양상을 보이거나 치료 방향 및 치료 결과에 차이를 보일 수 있으므로 배양검사를 통한 원인 균주의 확인이 중요하다. 복합감염은 일반적으로 둘 이상의 균주가 동시 감염을 유발하는 것을 의미하며, 넓게는 진균, 바이러스, 아칸트아메바와 같은 다른 종류의 미생물에 의한 동시 감염의 의미까지 포함된다. 임상적으로 각막염에서 여러 미생물이 관여하여 각 균주의 병독성을 동시에 보일 때 임상 결과에 나쁜 영향

■ Received: 2021. 5. 7. ■ Revised: 2021. 7. 8.

■ Accepted: 2021. 10. 26.

■ 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

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

© 2021 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.

을 미칠 수 있다.²

감염각막염에서 복합감염과 단일감염을 비교한 기존 연구들을 살펴보면, Lim et al²은 복합감염각막염에서 단일감염에 비해 기질침윤 크기가 유의하게 컸고 치료 기간이 유의하게 길었으며 항생제감수성이 낮았다고 보고하였다. 또한 여러 선행인자 및 전신질환이 있는 경우 복합감염을 의심해야 한다고 하였다.² 또한 Fernandes et al³은 복합감염각막염에서 미생물 사이의 상호작용으로 인해 단일감염보다 심각한 임상양상을 보이거나, 진단이 어렵고, 진행이 빠르고, 치료에 대한 반응이 느리다고 보고하였다. 이와 같이 기존 연구들에서는 복합감염각막염에서 비교적 나쁜 임상양상과 예후를 보고한 바 있다. 하지만 상기 언급된 연구들 및 기존의 국내외 복합감염각막염 관련 연구들은 복합감염의 범주에 세균, 진균, 그리고 아칸트아메바까지 포함하여 분석한 경우가 대부분으로 확인되었다.^{2,4}

한편 세균각막염의 범주에서 단일감염과 복합감염 사이에 임상양상과 치료 결과를 비교한 문헌은 없으며, 또한 복합 세균각막염에서 보이는 특징적인 임상양상이나 선행인자에 대해서는 저자들이 확인한 바로는 아직 알려진 바가 없다. 이에 본 연구에서는 복합 세균각막염과 단일 세균각막염 두 그룹 간의 군주 분포, 역학 및 선행인자, 임상양상, 치료 결과에 대해 비교 분석해보고자 하였다.

대상과 방법

대상 환자 분류, 세균 배양 및 동정

영남대학교병원에서 2007년부터 2016년까지 감염각막염으로 치료받고 배양검사에서 세균이 동정된 환자를 대상으로 의무기록을 통한 후향적 분석을 시행하였으며, 진균이 포함된 경우는 대상에서 제외하였다. 전체 군을 복합 세균감염(polymicrobial bacterial keratitis, PBK)과 단일 세균감염(monomicrobial bacterial keratitis, MBK)으로 나누어 군주 분포, 역학, 선행인자, 임상양상 및 치료 결과를 비교하였다. PBK는 각막찰과 배양검사 결과에서 두 가지 이상의 세균이 검출된 경우로 정의하였다. 본 연구는 헬싱키선언(Declaration of Helsinki)을 준수하였으며 영남대학교병원 임상연구윤리위원회(Institutional Review Board, IRB)의 승인을 얻었다(승인 번호: 2021-02-056).

초진 시 미생물검사를 위해 각막찰과를 통해 검체를 채취하고 도말검사 및 배양검사로 원인 세균을 동정하였다. 각막찰과 전 0.5% proparacaine hydrochloride (Alcaine®, Alcon, Fort worth, TX, USA)로 점안마취한 뒤, No.15 Bard-Parker knife (Bard-Parker Co., Danbury, CT, USA)로 병변의 가장자리와 기저 부위를 긁어서 유리 슬라이드에 도말 표본을

만들고 그람 염색을 시행하였다. 배양검사를 위하여 검체를 묻힌 면봉을 이송배지에 넣어 미생물 검사실로 보내고 도착 즉시 바로 blood agar와 MacConkey agar medium에 접종한 뒤 48시간 동안 배양을 시행하였다. 배양된 세균의 동정은 미생물자동분석기(VITEK system, BioMerieux-Co, Lyon, France)를 이용하여 이루어졌다.

역학, 선행인자 및 임상양상 조사

환자의 성별, 연령, 증상 내원 기간(증상이 나타난 후 병원 방문하기까지의 기간), 각막염 발생 계절, 안질환과 안수술의 과거력, 기존에 가지고 있었던 전신질환, 내원 전 점안 스테로이드의 사용 유무 등의 선행인자에 대해 조사하였다. 연령은 0-19세, 20-39세, 40-59세, 60-79세, 80세 이상의 다섯 군으로 구분하여 분석하였다.

임상적 특징으로 초진 시 각막병변의 위치와 크기 및 전방충동 유무, 초진 및 최종 최대교정시력에 대하여 조사하였다. 각막병변의 위치는 중심에서 반경 1/2 이내를 중심부, 윤부에서 반경 1/2 이내를 주변부로 정의하여 분류하였다. 각막병변의 크기는 각막상피결손의 크기로 나타냈으며, Mukerji et al⁵이 보고한 세극등현미경의 ruler를 이용하여 측정한 방법인 상피결손 부위의 가장 긴 직경과 그에 수직인 직경을 구하고 그 값을 곱한 직사각형의 면적으로 계산하였다. 초진 최대교정시력은 Snellen 시력을 기준으로 0.1 이상과 그 미만인 두 군으로 나누어 분류하였으며, 통계학적 분석을 위하여 logarithm of the minimum angle of resolution (logMAR)으로 변환하였다.

치료 결과 분석

상피재생 완료일, 최종 최대교정시력, 치료 후 시력 감소 여부, 수술적 치료 시행 유무를 조사하였다. 상피재생 완료일은 초진 이후 상피가 완전히 회복되었을 때까지의 기간으로 정의하였다. 최종 최대교정시력은 경과 관찰 후 각막염의 기질 침윤이 소실되고 상피재생이 완료되었을 때 최종 방문 시 Snellen 시력으로 측정된 것을 기준으로 0.1 이상 및 그 미만인 두 군으로 나누어 분류하였으며, 통계학적 분석을 위하여 logMAR로 변환하였다.

임상결과(clinical outcome)는 Green et al⁶에 의해 제시된 기준을 준용하여, 두 군(양호, 불량)으로 구분하여 평가하였다. 양호한 임상결과(good clinical outcome)는 치료 후 시력저하나 합병증(각막천공, 안내염)이 없으면서 수술적 치료를 받지 않은 경우로 정의하였고, 불량한 임상결과(poor clinical outcome)는 최종 최대교정시력 0.1 미만이거나 치료 후 시력저하가 있는 경우, 합병증이 발생하였거나 수술적 치료를 시행 받은 경우로 정의하였다.

약물 요법 및 수술적 치료

초진 시 각막찰과에 의한 미생물검사를 실시한 후 결과가 나오기 전 경험적 치료를 다음과 같이 시행하였다. 전신적 항생제(2세대 cephalosporin, aminoglycoside)를 투여하고 강화된 점안 항생제 2% tobramycin과 cephalosporin계 항생제(5% cefamandole, 2007-2010; 5% ceftazidime, 2011-2016)를 사용하였으며, 상용화된 fluoroquinolone 항생제 안약(0.5% moxifloxacin, Vigamox[®], Alcon, Fort Worth, TX, USA)을 병합하여 30분-1시간 간격으로 점안하였다. 임상 소견이 호전되면 미생물의 감수성 결과와 관계없이 항생제를 계속 사용하면서 용량을 줄여 나갔고, 악화되는 양상을 보이면 항생제감수성 결과를 반영하여 점안 항생제를 바꾸어 사용하였다. 치료 중 병변이 악화되는 경우에는 각막 전공 전문의의 의학적 판단에 따라 수술적 치료가 시행되었다. 사용한 점안 항생제의 종류 및 시행된 수술적 치료에 대해 정리하였다.

항생제 감수성 검사

항생제 감수성 검사는 Kirby-Bauer 디스크 확산법⁷과 미생물 자동분석기를 통해 구해진 minimum inhibitory concentrations (MICs)를 이용하였다. 항생제 내성의 판정은 National Committee for Clinical Laboratory Standard (NCCLS) 기준이 이용되었다.⁸ 디스크 확산법은 Muller-Hinton agar 배지를 사용하였으며 NCCLS의 권장안에 따라 균주의 접

종량을 맞추었다. 미생물 자동분석기를 이용한 항생제 내성의 검사는 Korean Clinical Practice와 The Clinical & Laboratory Standards Institute (CLSI) guideline을 결합하여 만들어진 항생제 감수성 판독카드(그람양성균 GP P601, P600, P503 card, 그람음성균 GN AST N131, N132 card)를 이용하여 이루어졌다. 임상적으로 주요한 항생제를 중심으로 결과를 정리하였다. 각 균주별로 PBK에 포함된 경우와 MBK에 포함된 경우를 구분하여 감수성을 비교하였다.

통계학적 분석

자료의 분석은 SPSS 20.0 for Windows (IBM Corp., Armonk, NY, USA)를 사용하였다. 통계 기법은 범주형 자료는 chi-square test와 Fisher's exact test를 사용하였으며, 연속형 자료는 평균값 비교를 위하여 independent t-test를 이용하였다. 통계학적 유의수준은 p 값이 0.05 미만인 경우로 하였다.

불량한 임상결과에 대한 위험인자의 분석은 전체군을 기준으로 시행하였으며, two-proportion Z-test를 통해 각 독립변수의 유무가 불량한 임상결과를 일으키는 비율의 차이를 Z-점수로 평가하였다. Z-점수는 각 독립변수에 대한 정규모집단의 평균값에서 얼마나 멀리 떨어져 있는가를 표준편차의 배수로 나타낸 것으로, 각 지정된 독립변수의 조건을 만족할 때를 Z-점수의 양의 방향으로 설정하였다.⁹ Z-점수

Table 1. Isolated microbiological profile (total 227 bacterial isolates) of culture positive 194 eyes

PBK* (n = 29)		MBK (n = 165)	
Organism	Value	Organism	Value
Gram-positive	14 (22.6)	Gram-positive	51 (30.9)
<i>Staphylococcus</i> spp.	10 (16.1)	<i>Staphylococcus</i> spp.	37 (22.4)
<i>Enterococcus</i> spp.	4 (6.5)	<i>Streptococcus</i> spp.	8 (4.8)
		<i>Enterococcus</i> spp.	6 (3.6)
Gram-negative	48 (77.4)	Gram-negative	114 (69.1)
<i>Enterobacter</i> spp.	15 (24.2)	<i>Pseudomonas</i> spp.	36 (21.8)
<i>Pseudomonas</i> spp.	11 (17.7)	<i>Enterobacter</i> spp.	27 (16.4)
<i>Serratia</i> spp.	7 (11.3)	<i>Stenotrophomonas</i> spp.	21 (12.7)
<i>Stenotrophomonas</i> spp.	6 (9.7)	<i>Serratia</i> spp.	12 (7.3)
<i>Acinetobacter</i> spp.	4 (6.5)	<i>Acinetobacter</i> spp.	7 (4.2)
<i>Achromobacter</i> spp.	3 (4.8)	<i>Achromobacter</i> spp.	2 (1.2)
<i>Klebsiella</i> spp.	1 (1.6)	<i>Delftia</i> spp.	2 (1.2)
<i>Moraxella</i> spp.	1 (1.6)	<i>Klebsiella</i> spp.	1 (0.6)
		<i>Leclercia</i> spp.	1 (0.6)
		<i>Morganella</i> spp.	1 (0.6)
		<i>Ochrobactrum</i> spp.	1 (0.6)
		<i>Pantoea</i> spp.	1 (0.6)
		<i>Citrobacter</i> spp.	1 (0.6)
Total	62 (100.0)	Total	165 (100.0)

PBK = polymicrobial bacterial keratitis; MBK = monomicrobial bacterial keratitis.

*Two isolates were observed in 26 eyes and three or more isolates were observed in 3 eyes (*E. cloacae*, *A. baumannii*, *E. aerogenes*; *E. cloacae*, *E. aerogenes*, *S. epidermidis*; *S. marcescens*, *A. xylosoxidans*, *S. epidermidis*, *E. cloacae*).

의 95%, 99%, 그리고 99.9%의 신뢰구간에 해당하는 값은 각각 ± 1.96 , ± 2.58 , 그리고 ± 3.29 로 정의되었다.

결 과

미생물학적 특성

전체 194안 227균주가 동정되었으며, 이 중 PBK가 29안 62균주(14.9%), MBK가 165안 165균주(85.1%)를 차지하였다. 흔히 동정된 균주는 PBK에서 *Enterobacter* spp.가 15/62안(24.2%)으로 가장 많았으며, 그 다음 *Pseudomonas* spp. (11/62안, 17.7%) 및 *Staphylococcus* spp. (10/62안, 16.1%) 순이었다(Table 1). PBK 29안 전체에서 그람음성균끼리의 조합은 17안(58.6%), 그람양성균과 그람음성균의 조합은 12안(41.4%)이었으며 그람양성균끼리의 조합은 없었다(Fig. 1). PBK에서 2균주의 복합감염은 26안으로, 가장 많은 균주의 조합은 *Enterobacter* spp.와 *Serratia* spp. 조합 4안, *Enterobacter* spp.와 *Staphylococcus* spp. 조합 4안이었으며, 그 다음 *Pseudomonas* spp.와 *Stenotrophomonas* spp. 조합 2안 순이었다. PBK 중 3균주 이상인 경우는 3안에서 확인되었다. MBK에서는 *Staphylococcus* spp.가 37/165안(22.4%)으로 가장 많았으며, 다음 *Pseudomonas* spp. (36/165안, 21.8%), *Enterobacter* spp. (27/165안, 16.4%) 순이었다. 그

람음성균의 비율은 PBK에서 48/62안(77.4%), MBK에서 114/165안(69.1%)이었으며 두 군 간 유의한 차이를 보이지 않았다($p=0.216$) (Table 1).

Figure 1. Combination of gram results of strains in polymicrobial bacterial keratitis (n = 29). A combination of gram-negative bacteria alone was found in 17 eyes (58.6%), a combination of gram-positive and gram-negative bacteria was found in 12 eyes (41.4%), and there was no combination of gram-positive bacteria alone.

Table 2. Epidemiologic characteristics of PBK and MBK

Characteristic	PBK (n = 29)	MBK (n = 165)	p-value (χ^2 -test)
Sex (male)	14 (48.3)	84 (50.9)	0.794
Age (years)	48.0 $\pm$ 22.4	54.3 $\pm$ 21.9	0.157*
≥ 60	9 (31.0)	84 (50.9)	0.048
Age subgroup (years)			
0-19	2 (6.9)	18 (10.9)	0.744 [‡]
20-39	10 (34.5)	23 (13.9)	0.013 [‡]
40-59	8 (27.6)	40 (24.2)	0.700
60-79	5 (17.2)	74 (44.8)	0.007 [‡]
≥ 80	4 (13.8)	10 (6.1)	0.233 [‡]
Right eye	15 (51.7)	100 (60.6)	0.369
Urban residency	20 (69.0)	86 (52.1)	0.093
Symptom duration (days)*	4.7 $\pm$ 5.4	8.0 $\pm$ 8.5	0.009*
> 7 days	8 (27.6)	69 (41.8)	0.149
Duration of hospitalization (days)	9.6 $\pm$ 4.9	10.0 $\pm$ 5.1	0.710*
Seasonal distribution			
Spring (Mar-May)	10 (34.5)	50 (30.3)	0.653
Summer (Jun-Aug)	12 (41.4)	35 (21.2)	0.019
Autumn (Sep-Nov)	5 (17.2)	46 (27.9)	0.263 [‡]
Winter (Dec-Feb)	2 (6.9)	34 (20.6)	0.118 [‡]

Values are presented as number (%) or mean $\pm$ standard deviation.

PBK = polymicrobial bacterial keratitis; MBK = monomicrobial bacterial keratitis.

*The p-value was calculated using independent t-test; [‡]the p-value was calculated using Fisher's exact test; [‡]interval from the onset of symptoms to the time of initial presentation.

역학적 특성 50.9%로 두 군 간 유의한 차이가 없었다. 평균 나이는 PBK
성별 분포는 남성 비율이 PBK에서 48.3%, MBK에서 48.0 ± 22.4세, MBK에서 54.3 ± 21.9세로 MBK에서

Table 3. Predisposing factors of PBK and MBK

Characteristic	PBK (n = 29)	MBK (n = 165)	p-value (χ^2 -test)
Predisposing factor*			
Corneal trauma	15 (51.7)	98 (59.4)	0.440
Contact-lens wear	10 (34.5)	29 (17.6)	0.036
Previous OSD	7 (24.1)	45 (27.3)	0.725
Previous ocular surgery	3 (10.3)	33 (20.0)	0.302 [†]
Prior topical steroid use	5 (17.2)	29 (17.6)	1.000 [†]
Use of glaucoma eye drops	2 (6.9)	5 (3.0)	0.281 [†]
Systemic disease	4 (13.8)	51 (30.9)	0.074 [†]
Diabetes mellitus	0 (0)	20 (12.1)	0.048 [†]
Hypertension	4 (13.8)	36 (21.8)	0.456 [†]
No apparent cause	2 (6.9)	25 (15.2)	0.382 [†]

Values are presented as number (%).

PBK = polymicrobial bacterial keratitis; MBK = monomicrobial bacterial keratitis; OSD = ocular surface disease.

*Total numbers can be greater than 100% because of some patients with multiple predisposing factors; [†]the p-value was calculated using Fisher's exact test.

Table 4. Clinical characteristics and treatment outcomes of PBK and MBK

	PBK (n = 29)	MBK (n = 165)	p-value (χ^2 -test)
Clinical characteristic			
Central lesion*	17 (58.6)	93 (56.4)	0.821
Stromal infiltrate			
Round	22 (75.9)	114 (69.1)	0.463
Others [†]	7 (24.1)	54 (30.9)	0.417 [‡]
Deep infiltration	2 (6.9)	20 (12.1)	0.539 [‡]
Epithelial defect size (≥ 5 mm ²)	10 (34.5)	78 (47.3)	0.202
Endothelial plaque	2 (6.9)	13 (7.9)	1.000 [‡]
Hypopyon	7 (24.1)	41 (24.8)	0.935
Presenting BCVA (logMAR) [§]	1.27 ± 1.01	1.42 ± 1.05	0.460 [#]
<0.1 (Snellen)	16 (55.2)	86 (52.8)	0.810
Treatment outcome			
Epithelial healing time (≥ 10 days) [†]	16 (57.1)	98 (62.8)	0.569
Final BCVA (logMAR) ^{**}	0.58 ± 0.96	0.87 ± 1.07	0.209 [#]
<0.1 (Snellen)	4 (15.4)	44 (28.9)	0.231 [‡]
Decreased BCVA ^{**}	1 (3.8)	14 (9.2)	0.701 [‡]
Clinical outcome ^{***†}			
Good	20 (76.9)	98 (64.5)	0.215
Poor	6 (23.1)	54 (35.5)	

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

PBK = polymicrobial bacterial keratitis; MBK = monomicrobial bacterial keratitis; BCVA = best-corrected visual acuity; logMAR = logarithm of the minimum angle of resolution.

*Central lesion is located within 1/3 radius from the center of the cornea; [†]include linear or irregular margin of stromal infiltrate; [‡]the p-value was calculated using Fisher's exact test; [§]one case of children and one case of elderly patient with dementia (both were MBK) were excluded; ^{||}hand motions, light perception (LP), and no LP were assigned values of 2.3, 2.6, and 2.9, respectively (Botelho et al.⁵¹); [#]the p-value was calculated using independent t-test; [†]ten cases were excluded due to follow-up loss (PBK 1 case, MBK 9 cases); ^{**}sixteen cases were excluded due to follow-up loss (PBK 3 cases, MBK 13 cases); ^{††}clinical outcomes were assessed at final visit or at the completion of treatment and classified by modifying the criteria defined by Green et al.⁶, poor clinical outcome was defined as final BCVA worse than 6/60, decreased VA during treatment, complications, or requiring surgical intervention.

조금 더 높았지만 통계적으로 유의한 차이는 없었다($p=0.157$). 연령대별로 살펴보면 20-39세의 젊은 연령의 비율은 PBK에서 34.5%로 MBK에서의 13.9%에 비해 높았으며($p=0.013$, Fisher's exact test), 60세 이상의 비율은 PBK에서 31.0%로 MBK에서의 50.9%에 비해 낮았다($p=0.048$) (Table 2).

계절 분포를 살펴보면 여름철 발생은 PBK에서 41.4%로 MBK의 21.1%에 비해 유의하게 높았으며($p=0.019$), 이외의 계절에서는 두 군 간 차이가 없었다. 증상 발생 후 본원 내원까지의 기간은 PBK에서 평균 4.7 ± 5.4 일로 MBK의 평균 8.0 ± 8.5 일에 비해 유의하게 짧았다($p=0.009$) (Table 2).

선행 요인

선행 요인으로 두 군 모두에서 각막외상(51.7%, 59.4%)이 가장 많았으며, 그 다음으로 PBK에서는 콘택트렌즈 착용(34.5%), MBK에서는 이전 안구표면질환(27.3%)이 흔하였다. 콘택트렌즈 착용의 비율은 PBK에서 MBK에 비해 유의하게 높았다(34.5% vs. 17.6%, $p=0.036$). 내원 전 스테로이드 안약 사용은 PBK에서 17.2%, MBK에서 17.6%로 두 군 간 유의한 차이가 없었다. 전신질환(13.8% vs. 30.9%, $p=0.074$, Fisher's exact test) 및 당뇨(0% vs. 12.1%, $p=0.048$, Fisher's exact test)의 비율은 PBK보다 MBK에서 높았다 (Table 3).

임상양상과 치료 성적

두 군 모두에서 초진 시 각막병변의 발생 부위는 중심부(58.6%, 56.4%)가 주변부보다 많았다. 기질침윤의 형태는

두 군 모두에서 원형의 각막침윤이 가장 많았으며(75.9%, 69.1%), 심부 기질침윤은 PBK에서 6.9%, MBK에서 12.1%로 두 군 간에 유의한 차이가 없었다($p=0.539$). 상피결손크기가 5 mm^2 이상인 경우는 PBK의 34.5%에 비해 MBK에서 47.3%로 조금 더 많았지만 유의한 차이는 없었다($p=0.202$). 전방축농은 PBK에서 24.1%, MBK에서 24.8%로 두 군 간 유의한 차이를 보이지 않았다($p=0.935$). 상피재생기간이 10일 이상인 경우는 PBK의 57.1%에 비해 MBK에서 62.8%로 약간 높았으나 통계적 유의성은 없었다($p=0.569$) (Table 4).

초진 및 최종 시력의 비교에서 두 군 모두 최종 평균 최대교정시력이 초진 평균 최대교정시력에 비해 유의한 개선을 보였다(PBK, $1.27 \rightarrow 0.58 \text{ logMAR}$, $p<0.001$; MBK, $1.42 \rightarrow 0.87 \text{ logMAR}$, $p<0.001$). 초진 및 최종 평균 최대교정시력은 PBK에 비해 MBK에서 비교적 나쁘게 나타났지만 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않았다(1.27 vs. 1.42 logMAR, $p=0.460$; 0.58 vs. 0.87 logMAR, $p=0.209$). 치료 후 교정시력이 감소한 경우는 PBK의 3.8%에 비해 MBK에서 9.2%로 높았으나 통계적 유의성은 없었다($p=0.701$, Fisher's exact test). 불량한 임상결과는 PBK에서 23.1%로 MBK의 35.5%에 비해 낮았으며 두 군 간 유의한 차이는 없었다($p=0.215$) (Table 4).

약물 치료 및 수술적 치료

점안 항생제 치료의 분석 결과, 두 군 모두에서 fortified tobramycin (PBK 89.7%, MBK 83.6%)이 가장 높은 빈도로 사용되었으며 그 다음으로 두 군 모두에서 moxifloxacin (PBK 69.0%, MBK 61.2%)이었다. 세 번째로 많이 사용된

Table 5. Management procedures of patients with PBK and MBK

Characteristic	PBK (n = 29)	MBK (n = 165)	p-value (χ^2 -test)
Medical topical treatment			
Levofloxacin	0 (0)	11 (6.7)	0.375*
Gatifloxacin	3 (10.3)	20 (12.1)	1.000*
Moxifloxacin	20 (69.0)	101 (61.2)	0.427
Fortified tobramycin	26 (89.7)	138 (83.6)	0.580*
Fortified ceftazidime	16 (55.2)	71 (43.0)	0.225
Fortified cefamandole	12 (41.4)	73 (44.2)	0.774
Fortified vancomycin	1 (3.4)	3 (1.8)	0.480*
Surgical treatment	1 (3.4)	21 (12.7)	0.209*
AMT	1 (3.4)	16 (9.7)	0.477*
Tarsorrhaphy	0 (0)	3 (1.8)	1.000*
Penetrating keratoplasty	0 (0)	1 (0.6)	1.000*
Evisceration	0 (0)	1 (0.6)	1.000*

Values are presented as number (%).

PBK = polymicrobial bacterial keratitis; MBK = monomicrobial bacterial keratitis; AMT = amniotic membrane transplantation.

*The p-value was calculated using Fisher's exact test.

항생제는 PBK에서 fortified ceftazidime (55.2%), MBK에서 fortified cefamandole (44.2%)이었다. 두 군 사이에 항생제 사용 비율의 유의한 차이를 보이는 약제는 없었다(Table 5).

수술적 치료는 PBK에서 1안(3.4%), MBK에서 21안(12.7%)이 시행되어 MBK에서 다소 높은 비율을 보였지만 통계적 차이는 보이지 않았다($p=0.209$, Fisher's exact test). PBK에서는 양막이식술이 1안에서 시행되었으며, MBK에서는 양막이식술 16안, 안구적출술 3안, 각막이식술 1안, 그리고 눈꺼풀봉합술이 1안에서 시행되었다(Table 5).

항생제 감수성

가장 많은 빈도로 검출된 세 균주(*Staphylococcus* spp., *Pseudomonas* spp., *Enterobacter* spp.)에 대하여 항생제 감

수성 결과를 분석하였다. 그람양성균인 *Staphylococcus* spp.의 경우 oxacillin 저항성을 가지는 methicillin-resistance *Staphylococcus*가 PBK에서 33.3%로 MBK의 52.6%에 비해 낮았으나 통계적 유의성은 없었다($p=0.461$). PBK, MBK 두 군 모두에서 *Staphylococcus*의 linezolid와 moxifloxacin에 대한 감수성은 100%로 우수하였으며, vancomycin에 대한 감수성 또한 각각 100%, 97.4%로 높았다(Fig. 2).

그람음성균인 *Pseudomonas* spp.의 경우, tobramycin에 대해서는 PBK 100%, MBK 86.4%의 감수성을 보였고 amikacin에 대해서는 PBK 100%, MBK 97.2%로 비교적 우수한 감수성을 나타냈다. 또한 ciprofloxacin에 대해서는 PBK 100%, MBK 91.7%의 감수성을 보였으며, ceftazidime에는 PBK 100%, MBK 88.9%의 감수성을 보였고, 특히

Figure 2. Antibiotic susceptibility profile of *Staphylococcus* species between polymicrobial bacterial keratitis (PBK) and monomicrobial bacterial keratitis (MBK). Individual tested cases number of antibiotics was shown (number of tested cases in PBK/number of tested cases in MBK). TMP/SMX = trimethoprim/sulfamethoxazole.

Figure 3. Antibiotic susceptibility profile of *Pseudomonas* species between polymicrobial bacterial keratitis (PBK) and monomicrobial bacterial keratitis (MBK). Individual tested cases number of antibiotics was shown (number of tested cases in PBK/number of tested cases in MBK). PIP/TAZ = piperacillin/tazobactam.

colistin에 대해서는 PBK와 MBK 모두 100%의 우수한 감수성을 나타냈다(Fig. 3). *Enterobacter* spp.의 경우 amikacin, ceftazidime, ciprofloxacin, tobramycin, cefazolin 등의 항생제에 100%의 감수성을 보였으며, imipenem에 대해서도 PBK의 93.3%, MBK의 96.2%에서 우수한 감수성을 보였다(Fig. 4). *Staphylococcus* spp., *Pseudomonas* spp. 및 *Enterobacter* spp. 각각의 균주에서 PBK와 MBK 사이에 감수성의 유의한 차이를 보인 항생제는 없었다.

불량한 임상결과의 위험인자

전체군에서 two-proportion Z-test를 시행한 결과 초진 최대교정시력 0.1 미만($Z=6.332$), 상피결손크기 5 mm^2 이상($Z=4.555$), 이전 안구표면질환($Z=4.361$), 전방축농($Z=4.250$), 60세 이상 나이($Z=4.218$), 중심부 각막병변($Z=3.511$), 이전 안수술력($Z=3.490$), 심부기질침윤($Z=2.633$), 그리고 증상 내원 기간 3일 이상($Z=2.515$)이 불량한 임상결과의 유의한 위험인자로 나타났다. 복합 세균각막염($Z=-1.237$) 및 내원 전 스테로이드 안약 사용($Z=1.735$)은 유의한 결과를 보이지 않았다(Table 6).

Figure 4. Antibiotic susceptibility profile of *Enterobacter* species between polymicrobial bacterial keratitis (PBK) and monomicrobial bacterial keratitis (MBK). Individual tested cases number of antibiotics was shown (number of tested cases in PBK/number of tested cases in MBK). TMP/SMX = trimethoprim/sulfamethoxazole.

Table 6. Risk factors for poor clinical outcome* in patients with bacterial keratitis analyzed using two-proportion Z-test

Variable	Total group (n = 178) [†]		
	Incidence of poor clinical outcome (%)	Z-score [‡]	p-value
Age (≥60 years: <60 years)	48.9:18.9	4.218	<0.001
Previous OSD (+):(-)	59.6:24.4	4.361	<0.001
Previous ocular surgery (+):(-)	58.3:27.5	3.490	<0.001
Prior steroid use (+):(-)	46.9:30.8	1.735	0.083
Symptom duration (≥3 days: <3 days)	39.4:19.6	2.515	0.011
Presenting BCVA (<0.1:≥0.1, Snellen)	54.7:9.6	6.332	<0.001
Corneal lesion (central:peripheral)	44.2:18.9	3.511	<0.001
ED size (≥5 mm ² : <5 mm ²)	51.2:18.8	4.555	<0.001
Stromal infiltration (deep:superficial)	60.0:30.4	2.633	0.008
Hypopyon (+):(-)	60.5:25.2	4.250	<0.001
PBK:MBK	23.1:35.5	-1.237	0.215

OSD = ocular surface disease; BCVA = best-corrected visual acuity; ED = epithelial defect; PBK = polymicrobial bacterial keratitis; MBK = monomicrobial bacterial keratitis.

*Clinical outcomes were assessed at final visit or at the completion of treatment and classified by modifying the criteria defined by Green et al.⁶, poor clinical outcome was defined as final BCVA worse than 6/60, decreased VA during treatment, complications, or requiring surgical intervention; [†]sixteen cases were excluded due to follow-up loss (PBK 3 cases, MBK 13 cases); [‡]a two-proportion Z-test was used to test for a difference between two population proportions. The value of the Z-score for a factor indicates how far away from the mean value of the normal population, as a multiple of the standard deviation. For each variable, the positive direction of the Z-score was defined based on the first of the two independent variable conditions. The Z-scores for each confidence levels of 95%, 99% and 99.9% are ± 1.96 , ± 2.58 and ± 3.29 , respectively (Hazra³²).

고찰

각막염에서 복합감염을 일으킬 수 있는 기전에 대해서 Tuft¹⁰가 보고한 바에 따르면, 복합감염은 동시 감염(simultaneous infection), 순차적 감염(sequential infection), 상호 감염(synergistic infection), 연관 감염(associated infection), 그리고 미생물 간섭(microbial interference)에 의하여 일어난다고 하였다. 미생물의 복합감염은 미생물 특성, 상호작용, 숙주의 면역 상태 등에 따라 각막염에서 임상양상과 예후, 치료 기간, 합병증 등이 다르게 나타날 수 있다. 어떠한 미생물의 감염은 다른 균주의 침투를 용이하게 하거나, 균주의 집락 형성(colonization)을 촉진하거나, 특정 미생물의 성장을 촉진하는 인자를 분비하거나, 균주의 독성이 증가되는 결과를 초래하여 상승작용을 일으킬 수 있다. 반대로, 복합감염에서 미생물 간에 서로 좋은 환경을 차지하기 위하여 발생하는 길항작용 또한 발생할 수 있다.¹¹ 하지만 본 연구는 후향적 연구 및 임상 연구로, 각각의 증례에서 어떤 기전에 의하여 복합감염이 발생한 것인지는 임상 소견만으로는 알 수 없다. 각각의 각막염 증례에서 선행인자 및 균주 자체의 특성에 따라 다양한 기전으로 나타날 수 있을 것으로 생각된다.

PBK의 비율은 본 연구에서는 전체의 15%였으며, 복합감염의 비율에 대해서는 진균을 포함한 복합감염 연구들까지 포함하면 0.9-32%로 다양하게 보고하고 있다.¹²⁻¹⁷ 그중 Ng et al¹⁶은 홍콩 지역의 진균을 포함한 감염각막염 연구에서 10년 동안의 복합각막염의 비율을 14.3%로 보고하여 본 연구와 비슷한 결과를 보였다. 복합감염 비율의 차이는 지역적 및 계절적 차이가 영향을 미칠 수 있을 것으로 생각된다.

전체군에서 그람음성균의 비율은 본 연구에서는 70%가량으로 나타났으며 PBK/MBK균 사이에 유의한 차이를 보이지 않았다. 이는 본원의 앞선 연구에서 그람음성균의 비율이 증가하는 경향을 보임을 확인한 바 있으며(1998-2000년 34.7% → 2010-2012년 73.2%), 본 연구를 통해 본원에서의 그람음성균 우세 경향이 지속됨을 확인할 수 있었다.¹⁸ 한편, 홍콩, 토론토, 맨체스터, 샌프란시스코에서 시행된 연구들에서는 그람양성균 비율이 57-75% 정도로 높다고 보고하여 본 연구와 다른 결과를 보였다.^{16,19-21} 또한 대만, 남부 플로리다에서 시행된 연구들에서는 그람음성균과 양성균의 비율이 비교적 비슷하게 나타났으며,^{22,23} 영국 켄트주의 연구에서는 그람음성균이 61.1%를 차지한다고 보고하여 본 연구와 유사하였다.²⁴ 이러한 연구 결과의 차이는 각 연구가 시행된 지역의 기후적 특성과 사회경제학적 특성에 영향을 받는 것으로 생각된다.

두 군 모두에서 흔하게 검출된 상위 세 가지 균주는

Staphylococcus spp., *Enterobacter* spp., *Pseudomonas* spp.로 두 군 사이에 유사한 경향을 보였다. 연구자들은 두 군 간 균주 분포에 차이를 보일 것으로 예상하였으나 본 연구의 결과에서는 균주 분포의 유의한 차이가 없었다. PBK에서 균주 구성을 살펴보면 17안(58.6%)에서 그람음성균끼리만 구성되어 가장 높은 비율을 보였는데, 진균을 포함하여 분석한 Lim et al²의 연구에서는 2개의 그람음성균이 복합된 형태가 가장 많았다고 보고하여(57.1%) 본 연구와 유사한 결과를 보였다. 한편, 진균을 포함한 다른 연구들에서 Kumar et al²⁵은 *S. aureus* (43.3%), Ahn et al¹은 *S. epidermidis* (45%), 그리고 Fernandes et al³은 Coagulase-negative *Staphylococcus* (17%)가 복합감염에서 가장 흔한 세균이라고 보고하였으며, Ray et al²⁶과 Lim et al²은 *P. aeruginosa*가 복합감염에서 가장 흔한 세균이라고 하였다. 본 연구 결과와 기존 연구의 결과들로 미루어 볼 때 단일감염보다 복합감염에 특별히 더 연관되는 균주는 확인되지 않았으며, 일반적으로 단일 세균각막염을 흔히 일으키는 균주들이 복합감염에도 흔히 연관되었다고 유추할 수 있다. 또한 앞서 언급한 미생물의 상승작용과 길항작용 측면에서 생각해 보면, 두 군 간 균주 분포가 비슷하였다는 결과로써 일반적으로 세균각막염을 흔히 일으키는 균주들 사이에는 길항작용보다 상승작용이 연관되었을 가능성을 이론적으로 추측해볼 수 있다. 향후 이를 증명할 수 있는 실험적 연구들이 추가적으로 밝혀진다면 복합감염 발생 기전의 이해에 도움이 될 것으로 생각된다.

역학적 측면에서 살펴보면, PBK는 MBK에 비해 60세 이하의 젊은 연령대의 비율이 유의하게 많았다. 콘택트렌즈 착용이 젊은 연령에서 더 많다는 것을 감안하면 PBK에서 콘택트렌즈 착용 비율이 유의하게 높은 것이 연령대 비율 차이와 연관되는 것으로 생각된다. 계절적 측면에서는 전체적으로는 두 군이 비슷하였으나, 여름의 경우에는 PBK에서 41.4%로 가장 많이 발생하였고 MBK와 유의한 차이를 보였다. 각막염에서 계절적 측면에 대해 Gorski et al²⁷은 감염각막염의 44.5%가 여름에 발병하였으며, 가장 흔한 균주는 *P. aeruginosa*라고 보고한 바 있으며 Kumar et al²⁵은 6-9월 사이에 감염각막염 전체의 53.3%가 발병했다고 보고하였다. 이러한 결과들은 여름철의 높은 기온과 습도가 감염각막염 발병 및 복합 세균각막염 발병에도 좀더 기여할 가능성을 시사한다.

선행인자 분석에서 PBK의 콘택트렌즈 착용 비율이 MBK에 비해 유의하게 높은 것으로 확인되었으며, 다른 선행인자들은 두 군 간 유의한 차이를 보이지 않았다. 기존의 많은 연구들에서 콘택트렌즈 착용 후 발생한 복합감염각막염 증례들이 보고된 바 있다.^{28,29} 콘택트렌즈 착용으로 인한

세균각막염이 다른 원인으로 인한 발병과 차이나는 특징으로는, 각막과 콘택트렌즈 사이의 밀폐된 공간에서 균의 증식 기회가 높다는 점이며, 눈물의 세척 작용의 영향을 적게 받고, 생물막(biofilm)을 형성하여 항균제로부터의 균주의 노출이 적어져 균주의 생존에 유리하다는 점이다.³⁰⁻³³ 생물막은 가혹한 환경 조건에서 세균이 생존하기 위한 전략으로 생물막으로 인해 고농도의 항생제를 견딜 수 있는 능력을 가지게 되며,^{34,35} 그람양성균과 그람음성균 둘 다 생물막을 형성하는 능력을 가지고 있는 것으로 알려져 있다.³⁶ 안과 영역에서는 콘택트렌즈, 인공수정체, 봉합사, 공막압편(scleral buckle) 등의 안구 보철물에서 생물막이 관찰된다고 보고되었다.^{37,38} 특히 Elder et al³⁹은 생물막과 관련된 안과 감염은 만성 감염, 항생제감수성 저하, 그리고 복합감염으로 이어질 수 있다고 하였다. 따라서 콘택트렌즈와 각막 사이의 공간처럼 생물막을 잘 형성할 수 있는 환경에서 여러 균주의 복합감염 기회가 더 높을 것으로 생각된다.³²

복합감염 각막염의 선행 인자는 다양하게 보고되고 있다. 진균을 포함한 연구들까지 살펴본다면, 각막이식술, 레이저각막상피절삭성형술, 각막 아교질교차결합술 등의 수술적 치료 후 복합감염이 발생한 증례들이 보고되어 있다.⁴⁰⁻⁴² 한편 Kumar et al²⁵ 및 Fernandes et al³은 본 연구와 동일하게 복합감염에서 각막외상 과거력이 가장 많았다고 보고하였으며, Ahn et al¹은 복합감염에서 각막외상(46%) 다음으로 안구표면질환(27%)이 두 번째로 많았다고 보고하였다. Lim et al²은 복합감염 및 단일감염 모두에서 콘택트렌즈 착용이 가장 흔하였다고 하였으며, Ray et al²⁶은 복합감염의 80%에서 이전 점안 스테로이드 사용이 발견되었다고 하였다. 점안 스테로이드에 관해서는 실험적으로 세균각막염을 유도한 동물실험 모델 연구에서 점안 스테로이드 사용 후 미생물의 증식이 더 활발하였다고 보고한 바 있다.⁴³⁻⁴⁵ 본 연구에서는 내원 전 점안 스테로이드의 사용 비율은 두 군 간 차이를 보이지 않아 점안 스테로이드 사용과 복합감염 여부 사이에는 명확한 연관성을 확인할 수는 없었다.

임상양상 분석에서 PBK/MBK 사이에 초진 시 각막병변 위치, 상피결손크기, 심부기질침윤, 전방축농 비율의 유의한 차이는 보이지 않았다. 상피결손크기가 5 mm² 이상으로 큰 경우는 PBK에서 34.5%로 MBK의 47.3%보다 조금 낮았는데($p=0.202$), PBK에서 평균 증상 내원 기간이 유의하게 짧았다는 것을 감안하면 PBK에서 평균적으로 발병 초기에 병원에 내원하였으며 병변이 더 진행하기 전에 치료를 시작한 것으로 유추할 수 있다. 한편 본 연구에서 콘택트렌즈 착용군의 평균 나이가 착용하지 않은 군에 비해 젊었으며(평균 28.2 ± 13.9세 vs. 59.7 ± 19.0세, $p<0.001$), 콘

택트렌즈 착용군에서 착용하지 않은 군보다 증상 내원 기간(5.2 ± 6.2일 vs. 8.0 ± 8.5일, $p=0.051$)이 짧았다는 것을 확인할 수 있었다. 따라서 PBK군에서 조금 더 많은 콘택트렌즈 착용 및 젊은 연령과 관계되어 평균적으로 작은 상피결손크기 및 빠른 내원과 치료가 이루어진 것으로 생각된다.

PBK에서 MBK보다 젊은 연령의 비율이 더 많았기 때문에, 두 군 간 연령의 영향을 배제하기 위해 50세 이상인 경우에 한정하여 추가 분석을 시행해 보았다. 그 결과 증상 내원 기간, 콘택트렌즈 착용, 스테로이드 안약 사용은 PBK/MBK군 간 차이가 없었으며 이전 안구표면질환 비율은 PBK에서 43.8%로 MBK의 31.5%에 비해 다소 높았다($p=0.331$). 상피결손크기, 심부기질침윤, 전방축농, 수술적 치료 비율은 두 군 간 차이를 보이지 않았으며, 상피재생기간은 PBK에서 8.4 ± 3.7일로 MBK의 11.3 ± 7.5일에 비해 다소 짧았다($p=0.128$). 불량한 임상결과는 PBK에서 40.0%로 MBK의 45.7%에 비해 유의한 차이를 보이지 않았다($p=0.677$). 따라서 50세 이상의 고연령에 한정했을 때에도 두 군 간에 임상양상 또는 치료 결과의 유의한 차이가 없음을 확인하였다.

저자들은 복합 세균각막염에서 더 심한 임상양상과 더 나쁜 치료 결과를 보였을 것이라고 예상하였으나, 불량한 임상결과 비율, 수술적 치료 비율, 상피재생기간 등의 치료 결과에서 두 군 간 차이를 보이지 않았다. 한편 진균을 포함한 기존의 연구들에서는 복합감염각막염에서 비교적 더 나쁜 임상양상과 치료 결과를 보고하였는데, Ray et al²⁶은 삼중 복합각막염 5안을 대상으로 한 연구에서 5안 모두 전방축농이 관찰되었고, 그 중 1안은 안구적출술을 시행하였다고 보고하였으며, Lim et al²은 복합감염군에서 기질침윤 크기가 더 크고 치료 기간이 더 길었으며 수술적 치료 비율이 더 많았다고 하여 본 연구와 차이를 보였다. 이러한 차이에 대한 이유로는 연구의 지역적, 기후적 차이 이외에도 세균각막염에 국한한 본 연구의 특성으로 기존 진균 등을 포함한 연구 결과들과 직접 비교하는 것에 대한 제한점이 있기 때문으로 생각된다. 본 연구 결과를 토대로 하면 세균각막염에 국한하였을 때 복합감염이라 하여 반드시 단일감염보다 임상양상과 치료 결과가 더 나쁘다고 할 수는 없었으며, 또한 복합 세균각막염을 단일 세균각막염으로부터 구별할 수 있는 어떠한 특징적 임상양상은 관찰되지 않았다.

시행된 항생제 치료는 PBK, MBK 두 군 사이에 유의한 차이를 보이지 않아 두 군의 약물치료가 비교적 유사하게 이루어진 것으로 생각된다. 항생제감수성 결과에서 본 연구의 *Pseudomonas* spp.는 ciprofloxacin, gentamicin, ceftazidime에 각각 6.3%, 4.3%, 2.1%의 저항성을 보였는데,

Willcox⁴⁶는 북미 및 유럽의 *P. aeruginosa*는 ciprofloxacin, gentamicin, ceftazidime에 대한 저항성을 각각 0-11%, 0-11%, 0-14%로 보고하여 본 연구와 비슷하였으며, 인도 지역에서의 *Pseudomonas spp.*는 ciprofloxacin, gentamicin에 대한 저항성을 각각 0-25%, 8-46%로 다소 높게 보고하였다.⁴⁶ 또한 본 연구의 *Staphylococcus spp.*는 ciprofloxacin, gentamicin에 각각 27.7%, 23.4%로 다소 높은 저항성을 보였는데, 북미 및 인도의 *S. aureus*는 ciprofloxacin, gentamicin, 1세대 cephalosporin에 각각 3-40%, 6-21%, 10-40%의 저항성을 보고하여 본 연구 결과와 유사한 경향을 보였다.⁴⁶ 한편 You et al⁴⁷은 최근 10년간의 국내 감염각막염의 분석에서 배양된 세균들은 3-4세대 fluoroquinolone 항생제와 vancomycin, ceftazidime에 여전히 높은 감수성을 보였다고 하였으며 본 연구 결과들에서도 상기 항생제들에 비교적 높은 감수성을 보이는 것을 확인하였다. 한 지역에서 세균각막염의 원인 균주 및 항생제감수성의 변화 양상을 장기적으로 추적하는 것은 적절한 항생제 치료 전략에 중요한 부분으로 생각된다.

본 연구에서 대표적인 세 균주에 대한 항생제감수성 결과는 PBK, MBK균 사이에 유의한 차이를 보이지 않았다. 복합감염과 항생제 저항 균주와의 관계에 대한 보고들을 살펴보면, Bottery et al⁴⁸은 항생제에 대한 균주의 반응은 상호작용하는 미생물에 의해 영향을 받는다고 보고하였다. 그 기전으로는 특정 항생제에 감수성인 균주와 저항성인 균주가 상호작용하는 경우에 내성 균주가 국소 항생제 농도를 감소시켜 감수성 균주에 대한 노출 보호를 제공하거나, 생물막을 형성하지 못하는 감수성 균주가 다른 저항성 균주의 생물막 형성에 참여함으로써 항생제 내성이 강화되는 것, 그리고 인접한 내성 균주로부터 저항성 유전자를 합성하는 신호전달물질을 받아 항생제 내성을 가지는 것 등으로 보고하였다. 또한 Nabb et al⁴⁹은 실험적 미생물 연구에서 *S. aureus*와 *Candida spp.*의 복합 미생물 생물막 형성 시 단일 균주 배양에 비해 *S. aureus*의 막 전위가 낮고 균주 세포 내 adenosine triphosphate 농도 감소가 더 많이 관찰되었다고 보고하였으며, 이는 세균의 영양소 부족과 대사 활동 감소로 이어지며 항생제 내성을 증가시키는 메커니즘이 될 수 있다고 하였다. 이런 여러 이론적 근거들은 내성 균주의 존재와 복합감염 사이의 연관성을 시사하지만, 실제 임상에서는 상호작용하는 균주의 종류에 따라 내성 발현 정도가 다양하게 나타날 것으로 생각되며, 각막 영역에서의 복합감염과 항생제 내성 균주 사이의 관계에 대해서는 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

불량한 임상결과의 위험인자 분석에서 초진 최대교정시력 0.1 미만, 상피결손크기 5 mm² 이상 및 이전 안구표면

질환 등이 유의한 위험인자로 확인되었다. 세균각막염의 치료 실패 예후인자로 Kim et al⁵⁰은 각막궤양의 면적과 이전의 안질환 유무가 중요하다고 하였고, Green et al⁶은 초진 시 심한 각막염, 이전 안구표면질환, 고령의 나이가 불량한 치료 결과와 연관된다고 하였다. 이전 안구표면질환이 있는 경우 기존의 각막병변으로 인하여 기대되는 최종 최대교정시력이 비교적 낮을 것으로 생각되며, 치료에 대한 반응이나 상처 치유 과정도 상대적으로 느리거나 어려운 과정을 거칠 수 있다. 본 연구 및 기존의 연구 결과들로부터어 볼 때 세균각막염에서는 복합감염 그 자체보다 초기 임상양상 및 기저 안구표면질환 등이 예후에 더 중요한 것으로 생각된다.

본 연구의 한계점으로는, 먼저 후향적인 의무기록 분석과 단일 기관 연구라는 점을 들 수 있다. 둘째로 각막찰과 배양검사에서 실제 각막염을 일으킨 병원균 이외에 눈물층에 상존하는 미생물들 또는 검체 채취 시 오염으로 인한 균주의 검출 가능성도 고려하여야 한다는 점이다.¹¹ 따라서 배양검사에서 임상 소견과 부합하지 않는 다수의 원인균이 검출되는 경우 이의 임상적 해석이 중요할 것으로 생각되며 이에 대해서는 향후 추가적인 검토가 필요할 것으로 생각된다. 셋째로 복합감염 균주 종류는 시행되는 연구의 지역, 기후 및 산업구조의 특성에 따라 달라질 수 있어 본 연구 결과를 일반화하기 어렵다는 점이다. 하지만 본 연구는 비교적 많은 수의 환자를 대상으로 하여 세균각막염에서 복합감염의 임상적 특징과 치료 결과에 대해 새롭게 접근하고 분석하였다는 점에서 임상적 가치가 있을 것으로 생각된다. 이 연구가 향후 복합 세균각막염의 특징에 대해 참고할 수 있는 기초 자료가 될 수 있을 것으로 생각되며, 타 국가 또는 타 지역의 결과가 포함된 다기관연구가 추가로 시행된다면 복합 세균각막염의 임상적 이해에 많은 도움이 될 것으로 생각된다.

결론적으로 본 연구에서 복합 세균각막염은 단일 세균각막염에 비해 젊은 나이, 콘택트렌즈 착용, 짧은 증상 내원 기간과 연관되었으며, 두 군 간 균주 분포는 대체로 유사하였다. 임상양상, 수술적 치료 비율 및 불량한 임상결과의 비율은 복합 세균각막염이 단일 세균각막염보다 더 나쁘지 않았다. 실제 임상에서 각막염 치료 시 배양된 균주 이외에도 임상 경과에 따라 배양되지 않은 균주의 존재 가능성을 고려해야 하는 경우가 많으며, 특히 충분한 치료에도 경과의 악화를 보일 때는 복합감염의 가능성을 항상 염두에 두는 것이 감염각막염의 치료 성공을 위한 중요한 부분이라 생각된다.

REFERENCES

- 1) Ahn M, Yoon KC, Ryu SK, et al. Clinical aspects and prognosis of mixed microbial (bacterial and fungal) keratitis. *Cornea* 2011; 30:409-13.
- 2) Lim NC, Lim DK, Ray M. Polymicrobial versus monomicrobial keratitis: a retrospective comparative study. *Eye Contact Lens* 2013;39:348-54.
- 3) Fernandes M, Vira D, Dey M, et al. Comparison between polymicrobial and fungal keratitis: clinical features, risk factors, and outcome. *Am J Ophthalmol* 2015;160:873-81.e2.
- 4) Tu EY, Joslin CE, Nijm LM, et al. Polymicrobial keratitis: acanthamoeba and infectious crystalline keratopathy. *Am J Ophthalmol* 2009;148:13-9.e2.
- 5) Mukerji N, Vajpayee RB, Sharma N. Technique of area measurement of epithelial defects. *Cornea* 2003;22:549-51.
- 6) Green MD, Apel AJ, Naduvilath T, Stapleton FJ. Clinical outcomes of keratitis. *Clin Exp Ophthalmol* 2007;35:421-6.
- 7) Biemer JJ. Antimicrobial susceptibility testing by the Kirby-Bauer disc diffusion method. *Ann Clin Lab Sci* 1973;3:135-40.
- 8) 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.
- 9) den Dekker MH, Sliker MG, Blank AC, et al. Comparability of Z-score equations of cardiac structures in hypoplastic left heart complex. *J Am Soc Echocardiogr* 2013;26:1314-21.
- 10) Tuft S. Polymicrobial infection and the eye. *Br J Ophthalmol* 2006;90:257-8.
- 11) Jones DB. Polymicrobial keratitis. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1981;79:153-67.
- 12) 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.
- 13) Ni N, Nam EM, Hammersmith KM, et al. Seasonal, geographic, and antimicrobial resistance patterns in microbial keratitis: 4-year experience in eastern Pennsylvania. *Cornea* 2015;34:296-302.
- 14) Dickson RM. Traumatic ulcer of the cornea with special reference to coal miners. *Br J Ophthalmol* 1942;26:529-46.
- 15) Liesegang TJ, Forster RK. Spectrum of microbial keratitis in South Florida. *Am J Ophthalmol* 1980;90:38-47.
- 16) Ng AL, To KK, Choi CC, et al. Predisposing factors, microbial characteristics, and clinical outcome of microbial keratitis in a tertiary centre in Hong Kong: a 10-year experience. *J Ophthalmol* 2015;2015:769436.
- 17) Kaliyamurthy J, Kalavathy CM, Parmar P, et al. Spectrum of bacterial keratitis at a tertiary eye care centre in India. *Biomed Res Int* 2013;2013:181564.
- 18) Cho EY, Lee SB. Gram-negative bacterial keratitis: a 15-year review of clinical aspects. *J Korean Ophthalmol Soc* 2015;56:1479-88.
- 19) Tam ALC, Côté E, Saldanha M, et al. Bacterial keratitis in Toronto: a 16-year review of the microorganisms isolated and the resistance patterns observed. *Cornea* 2017;36:1528-34.
- 20) Tan SZ, Walkden A, Au L, et al. Twelve-year analysis of microbial keratitis trends at a UK tertiary hospital. *Eye (Lond)* 2017;31:1229-36.
- 21) Peng MY, Cevallos V, McLeod SD, et al. Bacterial keratitis: isolated organisms and antibiotic resistance patterns in San Francisco. *Cornea* 2018;37:84-7.
- 22) Hsiao CH, Sun CC, Yeh LK, et al. Shifting trends in bacterial keratitis in Taiwan: a 10-year review in a tertiary-care hospital. *Cornea* 2016;35:313-7.
- 23) Alexandrakis G, Alfonso EC, Miller D. Shifting trends in bacterial keratitis in South Florida and emerging resistance to fluoroquinolones. *Ophthalmology* 2000;107:1497-502.
- 24) Shalchi Z, Gurbaxani A, Baker M, Nash J. Antibiotic resistance in microbial keratitis: ten-year experience of corneal scrapes in the United Kingdom. *Ophthalmology* 2011;118:2161-5.
- 25) Kumar J, Sahay R, Sirohi N. Clinical aspects and etiology of mixed microbial (bacterial and fungal) keratitis. *IOSR-JDMS* 2016;15:5-10.
- 26) Ray M, Nigel LC, Tan AM. Triple infection keratitis. *Eye Contact Lens* 2014;40:123-6.
- 27) Gorski M, Genis A, Yushvayev S, et al. Seasonal variation in the presentation of infectious keratitis. *Eye Contact Lens* 2016;42:295-7.
- 28) Sızmaz S, Bingöllü S, Erdem E, et al. Polymicrobial infection of the cornea due to contact lens wear. *Turk J Ophthalmol* 2016;46:83-6.
- 29) Venincasa VD, Callegan M, Astley RA, Siatkowski RM. Contact lens-related polymicrobial keratitis from *Pantoea agglomerans* and *Escherichia vulneris*. *Am J Ophthalmol Case Rep* 2016;1:5-7.
- 30) McLaughlin-Borlace L, Stapleton F, Matheson M, Dart JK. Bacterial biofilm on contact lenses and lens storage cases in wearers with microbial keratitis. *J Appl Microbiol* 1998;84:827-38.
- 31) Zegans ME, Becker HI, Budzik J, O'Toole G. The role of bacterial biofilms in ocular infections. *DNA Cell Biol* 2002;21:415-20.
- 32) Behlau I, Gilmore MS. Microbial biofilms in ophthalmology and infectious disease. *Arch Ophthalmol* 2008;126:1572-81.
- 33) Dosler S, Hacıoglu M, Yılmaz FN, Oyardi O. Biofilm modelling on the contact lenses and comparison of the in vitro activities of multipurpose lens solutions and antibiotics. *PeerJ* 2020;8:e9419.
- 34) Wilson M. Bacterial biofilms and human disease. *Sci Prog* 2001; 84(Pt 3):235-54.
- 35) Arampatzi SI, Giannoglou G, Diza E. Biofilm formation: a complicated microbiological process. *AUMJ* 2011;38:21-9.
- 36) Chen M, Yu Q, Sun H. Novel strategies for the prevention and treatment of biofilm related infections. *Int J Mol Sci* 2013;14:18488-501.
- 37) Taban M, Behrens A, Newcomb RL, et al. Acute endophthalmitis following cataract surgery: a systematic review of the literature. *Arch Ophthalmol* 2005;123:613-20.
- 38) West ES, Behrens A, McDonnell PJ, et al. The incidence of endophthalmitis after cataract surgery among the U.S. Medicare population increased between 1994 and 2001. *Ophthalmology* 2005; 112:1388-94.
- 39) Elder MJ, Stapleton F, Evans E, Dart JK. Biofilm-related infections in ophthalmology. *Eye (Lond)* 1995;9(Pt 1):102-9.
- 40) Zamora KV, Males JJ. Polymicrobial keratitis after a collagen cross-linking procedure with postoperative use of a contact lens: a case report. *Cornea* 2009;28:474-6.
- 41) Sharma N, Singh S, Agarwal T, et al. Polymicrobial keratitis after laser subepithelial keratomileusis. *J Refract Surg* 2006;22:129-30.
- 42) Ting DSJ, Bignardi G, Koerner R, et al. Polymicrobial keratitis with *Cryptococcus curvatus*, *Candida parapsilosis*, and *Stenotrophomonas maltophilia* after penetrating keratoplasty: a rare case report with literature review. *Eye Contact Lens* 2019;45: e5-10.
- 43) Suie T, Taylor FW. The effect of cortisone on experimental

- Pseudomonas corneal ulcers. AMA Arch Ophthalmol 1956;56:53-6.
- 44) Gritz DC, Lee TY, Kwitko S, McDonnell PJ. Topical anti-inflammatory agents in an animal model of microbial keratitis. Arch Ophthalmol 1990;108:1001-5.
- 45) Leibowitz HM, Kupferman A. Topically administered corticosteroids: effect on antibiotic-treated bacterial keratitis. Arch Ophthalmol 1980;98:1287-90.
- 46) Willcox MD. Review of resistance of ocular isolates of Pseudomonas aeruginosa and staphylococci from keratitis to ciprofloxacin, gentamicin and cephalosporins. Clin Exp Optom 2011;94:161-8.
- 47) You IC, Lee SB, Seo KY, et al. Clinical features and antibiotic susceptibility of culture-proven infectious keratitis: a multicenter 10-year study. J Korean Ophthalmol Soc 2021;62:447-462.
- 48) Bottery MJ, Pitchford JW, Friman VP. Ecology and evolution of antimicrobial resistance in bacterial communities. ISME J 2021; 15:939-48.
- 49) Nabb DL, Song S, Kluthe KE, et al. Polymicrobial interactions induce multidrug tolerance in Staphylococcus aureus through energy depletion. Front Microbiol 2019;10:2803.
- 50) 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.
- 51) Botelho PJ, Johnson LN, Arnold AC. The effect of aspirin on the visual outcome of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. Am J Ophthalmol 1996;121:450-1.
- 52) Hazra A. Using the confidence interval confidently. J Thorac Dis 2017;9:4125-30.

= 국문초록 =

복합 세균각막염과 단일 세균각막염의 임상 비교 분석

목적: 복합 세균각막염의 균주분포, 선행인자, 임상양상 및 치료 결과를 단일 세균각막염과 비교해 보고자 하였다.

대상과 방법: 2007년부터 2016년까지 감염각막염으로 치료받고 배양검사서 세균이 동정된 194안을 대상으로 하여 후향적으로 분석하였다. 전체 군을 복합세균감염(polymicrobial bacterial keratitis [PBK], 29안 62균주)과 단일세균감염(monomicrobial bacterial keratitis [MBK], 165안 165균주)으로 나누어 균주분포, 역학, 선행인자, 임상양상 및 치료 결과를 비교하였다.

결과: PBK에서 *Enterobacter* spp. (24%), MBK에서 *Staphylococcus* spp. (22%)가 가장 흔했다. 두 군 사이에 안구표면질환, 안수술력, 이전 스테로이드 사용 비율, 상피결손크기 및 전방축농 비율은 차이가 없었다. 나이 ≥ 60 세(PBK vs. MBK, 31% vs. 51%, $p=0.048$), 증상 내원 기간(4.7일 vs. 8.0일, $p=0.009$) 및 콘택트렌즈 착용(34% vs. 18%, $p=0.036$)은 두 군 간에 차이를 보였다. 상피재생기간 ≥ 10 일, 최종 최대교정시력, 수술적 치료 및 불량한 임상결과는 두 군 간 차이가 없었다. 전체 군에서 불량한 임상결과의 위험인자로 초진최대교정시력 0.1 미만($Z=6.33$, two-proportion Z -test), 상피결손크기 5 mm² 이상($Z=4.56$) 및 이전 안구표면질환($Z=4.36$) 등이 나타났다.

결론: PBK에서 MBK에 비해 비교적 젊은 연령 분포, 콘택트렌즈 착용 및 빠른 내원과 연관된 경우가 많았다.
(대한안과학회지 2021;62(11):1465-1477)

백승철 / Seung Chul Baek

영남대학교 의과대학 안과학교실
Department of Ophthalmology,
Yeungnam University College of Medicine