전층각막이식술 후 발생한 진균각막염의 임상양상

Clinical Manifestations of Fungal Keratitis Following Penetrating Keratoplasty

박도희 · 남정우 · 윤현정 · 윤경철

Do Hee Park, MD, Jeoung Woo Nam, MD, Hyeon Jeong Yoon, MD, Kyung-Chul Yoon, MD, PhD

전남대학교 의과대학 안과학교실

Department of Ophthalmology, Chonnam National University Medical School, Gwangju, Korea

Purpose: We evaluated the clinical manifestations and risk factors of fungal keratitis after penetrating keratoplasty (PKP).

Methods: Eighteen patients who experienced fungal keratitis after PKP between January 2005 and January 2020 were included in this retrospective study. Clinical characteristics including sex, age, underlying disease, indication for PKP, symptom duration, visual acuity, graft state before infection, suture-related problems, size of epithelial defect, depth of infiltration, presence of hypopyon, use of eyedrops before infection, and the results of microbiological tests were analyzed. Patients were classified into the treatment success or failure group, and the risk factors were evaluated accordingly.

Results: The mean age at diagnosis was 63.94 ± 15.53 years. Fungal infection occurred a mean of 55.31 ± 44.72 months after PKP. The mean symptom duration was 10.33 ± 7.36 days. Of the 18 patients, 5 (27.8%) and 13 (72.2%) were in the treatment success and failure groups, respectively. Of the treatment failure group, seven patients (38.9%) underwent surgical management. The graft state before infection, symptom duration, and size of epithelial defects had significant correlations with treatment failure (all $p < 0.05$). Multivariate analysis identified graft state ($p = 0.046$) as a significant risk factor for treatment failure.

Conclusions: Graft state before infection, symptom duration, and size of epithelial defects were associated with the prognosis of fungal keratitis after PKP. Graft state before infection was a significant risk factor for treatment failure.

J Korean Ophthalmol Soc 2021;62(4):472-478

Keywords: Fungal infection, Fungal keratitis, Graft state, Penetrating keratoplasty

전층각막이식술 후 발생하는 각막염은 안내염과 같은 더 심각한 합병증으로 이행하거나 이식실패의 원인이 되고, 치료 후에도 각막의 흉터, 혼탁을 남겨 시력예후가 불량한 심각한 합병증이다.¹⁻³ 국외의 보고에 따르면 전층각막이식

술 후 각막염 유병률은 1.76%부터 25%까지 다양하며,^{4,5} 우리나라에서는 전층각막이식술을 시행 후 10년 내 3.1-23.3%의 환자에서 각막염 재발로 인하여 이식이 실패하였다고 보고된 바 있다.^{6,7} 특히, 진균에 의한 감염은 상대적으로 증상이 심하지 않고, 통증이 적으면서도 염증이 안구 내로 광범위하게 확산되고 원인균의 검출과 배양이 어려워 그 예후가 매우 불량한 것으로 알려져 있다.⁸⁻¹⁰

Eye Bank Association of America에서 발표한 바에 의하면 10년 동안의 환자군을 분석하였을 때 전층각막이식술 후 발생한 진균 안내염의 76%에서 공여 각막과 보존액으로부터 동일한 균이 분리되었고, 매년 평균 2-3예의 *Candida* 안내염이 발생한다고 발표하였다.^{8,11} 공여 각막 보존에

■ Received: 2020. 6. 25. ■ Revised: 2020. 9. 25.

■ Accepted: 2021. 3. 30.

■ Address reprint requests to **Kyung-Chul Yoon, MD, PhD**
Department of Ophthalmology, Chonnam National University
Medical School, #42 Jebong-ro, Dong-gu, Gwangju 61469,
Korea
Tel: 82-62-220-6753, Fax: 82-62-227-1642
E-mail: kcyoon@jnu.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.

Optisol GS 보존액을 사용한 뒤 각막이식 후 진균각막염의 발생 빈도가 점차 높아짐에 대한 연구도 발표된 바 있다.¹²⁾

이러한 진균각막염의 불량한 예후와 각막이식 후 높아지는 유병률을 고려하였을 때, 각막이식술 후 발생한 진균각막염의 임상양상, 위험요인, 치료 및 예후 등에 대한 연구가 필요하며, 이러한 연구가 국외에 비해 국내에서는 자세히 보고된 바가 없다. 따라서 본 연구에서는 한국인에서 전층각막이식술 후 발생한 진균각막염의 임상양상, 위험인자, 치료 경과 및 예후 등에 대해 본원에서 15년간 전층각막이식술을 시행 받은 환자의 의무기록 연구를 통해 조사하고자 하였다.

대상과 방법

2005년 1월부터 2020년 1월까지 전남대학교병원에서 전층각막이식술을 시행 받은 후 1년 이상 경과 관찰한 총 421명의 의무기록을 후향적으로 조사하였다. 전층각막이식술을 받은 환자군 중 배양검사에서 원인균이 진균으로 동정되었거나, 도말검사상에서 KOH 양성인 환자, 임상양상이 불규칙한 깃털 모양의 경계, 위성병변, 각막내피반, 면역고리, 가지 모양으로 뻗어나가는 경계 등의 복합적인 특징으로 진균 감염에 합당하여 이에 상응하는 치료를 시행 받은 자를 대상으로 하였다. 경과 관찰 기간이 짧거나 추적 관찰이 안되어 치료 결과를 알 수 없거나, 각막이식 후 재발한 감염각막염으로 재각막이식술을 받은 경우는 제외하였다. 모든 연구 과정은 헬싱키선언을 준수하였으며 전남대학교병원 생명의학연구윤리심의위원회의 승인에 따라 진행되었다(승인 번호: CNUH-2020-184).

수술 후 관리

전층각막이식술은 한 술자(K.C.Y)에 의해 진행되었으며 전신마취 혹은 구후마취 하에 진행되었다. 모든 공여자 각막은 Optisol GS (Bausch & Lomb Inc., Rochester, NY, USA)에 보관되었다. 모든 환자는 이식 후 1% 프레드니솔론 점안액 및 1% 사이클로스포린 점안액으로 치료하였다. 수술 후 초기 스테로이드 안약은 술 후 1주간 2시간 간격으로 점안하였고, 1년 이상의 기간 동안 모든 봉합사가 제거될 때까지 점진적으로 줄였다. 1% 사이클로스포린 안약 점안은 술 후 1주간 2시간 간격으로 점안하였고, 수개월에 걸쳐 점진적으로 간격을 줄여나갔다. 전신적인 금기가 없는 경우 oral prednisolone 1 mg/kg과 cyclosporine A 5 mg/kg를 복용을 시작하여 술 후 1개월 동안 용량을 줄이면서 복용하였다. 고위험군의 경우 술자의 재량에 따라 복용하였다. 부분적 혹은 전신적인 부작용이 있을 경우 복용약은 중

지하였다. 봉합사 제거는 수술 1년 이내로 2-3회에 걸쳐 단계적으로 진행하였다.

미생물학적 평가

감염각막염이 의심되는 모든 환자들에게 도말검사 및 배양검사를 실시하였으며, 도말검사에는 그람 염색 및 KOH 염색이 시행되었다. 배양검사 배지로는 blood agar, chocolate agar, sabouraud agar, MacConkey agar를 사용하였고, 모든 동정균에 대해 항생제 감수성검사도 시행하였다.

치료 방법

배양 검사 후 광범위한 강화 항생제 치료를 시작하였고 배양검사 및 항생제 감수성 검사 결과, 치료에 대한 반응 정도를 평가하여 항생제의 종류 및 용법을 변경하였다. 치료 초기에는 1주일 이내의 간격으로 경과 관찰하거나 입원하여 치료를 시행하였다. 진균 감염이 의심되더라도 초기에는 광범위항생제로 50 mg/mL Fortified cefazolin (Cefazoline sodium; Chong Kun Dang Holdings Corp., Seoul, Korea)과 14 mg/mL Tobramycin (Tobramycin sulfate; Huons, Seongnam, Korea)과 함께 1% Voriconazole (Vfend[®]; Pfizer, Sandwich, UK)로 치료를 시작하였고, 미생물 동정 결과에 따라 효모균의 경우 0.15% Amphotericin (Fungizone[®]; BMS, East Syracuse, NY, USA), 푸사리움이나 아스페르길루스인 경우 5% Natamycin (Natacyn[®]; Alcon, Fort Worth, TX, USA)으로 치료하였다. 도말 및 배양검사상에서 음성이 나온 경우에도 강하게 진균 감염이 의심되는 경우 1% Voriconazole (Vfend[®]; Pfizer)로 치료를 지속하였다. 감염 첫 발생시, 스테로이드 안약 점안은 중단하였다. 치료 성공은 각막상피의 완전한 회복 및 각막침윤의 관해로 정의하였고, 각막침윤의 크기가 더 커지거나 궤양의 진행으로 수술적 처치(각막 글루잉, 이식편 재봉합술, 전층각막이식술, 안구내용물 제거술)를 필요로 하는 경우는 치료 실패로 정의하였다.

환자정보 수집

성별, 나이, 전신 기저질환, 안질환의 병력 및 각막이식술의 적응증, 공여자 정보(나이, 공여자 사망부터 각막이식술까지의 소요 시간), 수술 후 각막염 이환까지의 기간, 증상 발생 후 내원까지의 기간, 감염 발생 전과 치료 후의 시력, 감염 발생 전 이식 각막의 상태 및 상피결손의 존재, 봉합사 연관성에 대해서 조사하였다. 또한 세극등현미경검사에서 각막상피결손의 크기 및 깊이, 전방축농의 유무, 그리고 이환 전 스테로이드 및 사이클로스포린 점안제, 녹내장 안약 점안의 사용을 조사하였다. 이에 따라 치료 성공 및 실패군에 따른 치료 실패의 위험인자를 분석하였다. 이식

거부는 회복되지 않는 중심각막투명도의 상실로 정의하였으며 각막염 이환 전의 시력은 각막염 이환 전 가장 최근의 최대교정시력으로 하였고, 각막염 관해 후의 시력은 각막염이 관해되고 나서 1개월 후의 최대교정시력을 기준으로 하였다.

통계학적 분석

통계학적 분석은 SPSS software (IBM Corp., Armonk, NY, USA)를 이용하여 시행되었다. 치료 성공군과 치료 실패군으로 나누어 각 군 간의 비교를 위해 치료 결과의 예후 인자로 추정되는 연속변수에 관하여 Mann-Whitney *U*-test, 비연속변수에 관하여 chi-square test 및 Fisher's exact test를 시행하였고, *p*값이 0.05 미만인 경우를 유의한 것으로 정의하였다. 또한 단변량 로지스틱 회귀분석에서 *p*값이 0.05 미만인 이하인 변수를 이용하여 다변량 로지스틱 회귀분석을 실시하였고 *p*값이 0.05 미만인 경우를 의의가 있는 결과로 하였다.

결 과

전층각막이식술 후 각막염이 발생한 환자들의 역학적 정보와 각막이식의 적응증 및 공여 각막의 특성, 각막이식 후 각막염 이환까지의 기간에 대해 Table 1에 요약하였다. 2005년 1월부터 2020년 1월까지 본원에서 전층각막이식술 후 진균각막염을 진단받은 환자는 총 18명(4.3%)이었다.

이 중 전체 18명의 환자 중 치료 성공군이 5명(27.8%), 치료 실패군(72.2%)이 13명이었다. 치료 실패군 중 7안에서 재각막이식, 안구내용물제거 등 수술적 처치를 시행하였다. 전체 환자군의 평균 나이는 63.94 ± 15.53 세였으며, 남성이 11명(61.1%)을 차지하였다. 각막이식술 시행의 주요 적응증은 감염각막염(9명, 50.0%), 수포각막병증(3명, 16.7%), 이식 거부(2명, 11.1%), 원추각막(2명, 11.1%), 각막혼탁(1명, 5.6%), 기질각막변성(1명, 5.6%)이었으며, 이와 관련한 치료 성공 및 실패군 사이의 유의한 차이는 보이지 않았다. 전층각막이식술 시행 후 각막염 발생까지의 기간은 평균 55.31 ± 44.72 개월(2-185)이었다. 전층각막이식 후 12개

Figure 1. Distribution of graft infection. Distribution of graft infection after penetrating keratoplasty (PKP) according to transplant indication.

Table 1. Characteristics of 18 patients with fungal keratitis after penetrating keratoplasty

Variable	Total (n = 18)	Treatment success group (n = 5)	Treatment failure group (n = 13)	<i>p</i> -value
Age (years)	63.94 ± 15.53	68.20 ± 17.46	62.31 ± 15.53	0.443*
Sex (male/female)	11/7	4/1	7/6	0.308†
Underlying disease				
Diabetes	3 (16.67)	1	2	0.814†
Hypertension	6 (33.33)	1	5	0.457†
Primary diagnosis				0.858†
Infectious corneal ulcer	9 (50.0)	2	7	
Pseudophakic bullous keratopathy	3 (16.67)	1	2	
Graft rejection	2 (11.11)	1	1	
Keratoconus	2 (11.11)	1	1	
Corneal opacity after trauma	1 (5.56)	0	1	
Stromal corneal dystrophy	1 (5.56)	0	1	
Characteristics of donor cornea				
Age (years)	52.56 ± 20.44	43.67 ± 13.87	54.62 ± 21.58	0.296*
Time from donor's death to PKP (hours)	78.82 ± 103.86	147.00 ± 206.92	57.85 ± 40.65	0.785*
Interval between PKP and graft infection (months)	55.31 ± 44.72	57.4 ± 80.51	39.84 ± 45.62	0.999*

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

PKP = penetrating keratoplasty.

*Compared using Mann Whitney *U*-test; † compared using Pearson's Chi-square test.

월 이내의 초기 감염이 발생한 환자는 총 8명이었고, 그 중 이식적응증이 감염각막염이었던 환자 7명(87.5%)이 포함되어 후기 감염 10명 중 이식적응증이 감염각막염 환자가 2명(20.0%)이 포함된 것에 비해 유의하게 높은 빈도임을 확인하였다($p=0.015$, Fig. 1).

증상 발생 후 내원까지의 평균 기간은 10.33 ± 7.36 일이었었다. 감염 발생 전과 치료 후의 시력은 각각 1.45 ± 0.14 , 1.68 ± 0.15 logMAR이었고 전후 시력에 유의한 차이는 보이지 않았으며($p=0.091$), 치료 성공 및 실패군 사이에서도 감염 발생 전과 치료 후의 시력에 유의한 차이는 보이지 않았다(각각 $p=0.117$, $p=0.117$). 전체 환자 중 7명의 환자에서 감염 전 각막이식거부 소견을 보이고 있었으며, 감염 전부터 상피결손이 존재하였던 환자가 7명, 봉합사 관련 감염이 의심되는 환자는 4명으로 나타났다. 각막 침윤의 평균 크기는 14.28 ± 12.23 mm²였으며, 깊은 각막침윤을 보이는 환자가 14명, 전방축농 소견을 보인 환자가 9명이었었다. 봉합사 관련 유무, 각막침윤의 깊이, 전방축농의 유무, 이환 전 스테로이드 및 사이클로스포린 안약 점안의 유무, 녹내장 사용 유무, 도말검사 및 배양검사 결과에 따른 유의한 차이는 없었다. 증상 발생 후 내원까지의 기간($p=0.004$), 감염 발생 전 각막 상태(Graft state) ($p=0.026$), 각막상피결손의 크기($p=0.046$)에서 치료 예후와 관련하여 유의한 차이를 보였다(Table 2).

총 9명(50%)의 환자에서 도말검사상 KOH 양성 소견을 보였으며, 배양검사에서는 7안(38.9%)에서 진균이 동정되었다. 칸디다, 푸사륨, 패실로마이세스균 종이 각각 2안, 아스페르길루스가 1안에서 발견되었다. KOH 도말검사상 양성이었으나 균이 배양되지 않은 경우는 2안, KOH 도말검사 및 배양검사상 음성이었으나 임상양상으로 진균각막염을 진단한 경우는 9안이었다. 동정된 미생물의 종류 및 도말검사 결과를 Table 3에 요약하였다. 각각의 변수에 대해 단변량 분석을 시행한 결과, 불량한 치료예후와 관련된 인자로 증상 발생 후 내원까지의 기간, 감염 발생 전 각막 상태(graft state), 각막상피결손의 크기가 통계적으로 유의하

Table 3. Results of staining and culture in 19 patients with fungal infection after penetrating keratoplasty

Pathogen	Number of cases (%)
Culture result	
Candida parapsilosis	2 (11.1)
Fusarium species	2 (11.1)
Paecilomyces species	2 (11.1)
Aspergillus species	1 (5.6)
No growth	11 (61.1)
Stain results*	
Positive	9 (50.0)
Negative	9 (50.0)

*KOH staining.

Table 2. Clinical manifestations of 18 patients with fungal keratitis after penetrating keratoplasty

Variable	Total (n = 18)	Treatment success group (n = 5)	Treatment failure group (n = 13)	p-value
Duration between symptom onset and visitation (days)	10.33 ± 7.36	6.40 ± 6.19	12.92 ± 6.98	0.004*
Visual acuity				
Baseline (logMAR)	1.45 ± 0.14	1.02 ± 0.25	1.61 ± 0.16	0.117*
Final follow-up (logMAR)	1.68 ± 0.15	1.14 ± 0.35	1.88 ± 0.12	0.117*
Graft-related factors				
Graft state (failed/clear graft)	7/11	4/1	3/10	0.026†
Pre-existing ED * (yes/no)	7/11	2/3	5/8	0.952†
Suture-related problem (yes/no)	4/14	1/4	3/10	0.888†
Objective findings of keratitis				
Size of ED * (mm ²)	14.28 ± 12.23	6.40 ± 6.19	17.31 ± 12.78	0.046*
Depth (deep/superficial)	14/4	4/1	10/3	0.888†
Hypopyon (present/absent)	9/9	3/2	6/7	0.814†
Previous medication				
Topical steroids (yes/no)	14/4	3/2	11/2	0.261†
Topical cyclosporins (yes/no)	10/8	2/3	8/5	0.210†
Glaucoma eyedrops (yes/no)	3/15	1/4	2/11	0.814†
KOH stain result (positive/negative)	9/9	2/3	7/6	0.599†
Culture result (positive/negative)	7/11	2/3	5/8	0.952†

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

logMAR = logarithm of minimal angle of resolution; ED = epithelial defect.

*Compared using Mann Whitney U-test; † compared using Pearson's Chi-square test.

였고, 다변량 로지스틱 회귀분석을 시행한 결과 감염 발생 전 각막 상태($p=0.046$)만이 치료예후와 유의한 연관이 있었다(Table 4).

고 찰

본 연구에서는 전층각막이식술 후 발생한 진균감염의 치료와 관련한 다양한 인자를 조사하였다. 그 결과 감염 전 발생한 이식 실패 상태, 증상 발생 후 내원까지의 소요 시간, 각막상피결손의 크기 등이 치료 실패와 관련이 있음을 발견하였다.

감염각막염은 강력한 약물치료에도 불구하고 불량한 시력예후와 함께 안내염, 각막융해 및 얇아짐, 데스메막류 뿐만 아니라 수술적 처치를 필요로 하는 각막천공 등의 위험이 높다. 비록 다양한 치료 실패 비율이 보고되고 있지만, 전층각막이식을 시행 받은 환자에서 그 위험성이 더 높은 것으로 보고되고 있다.¹²⁻¹⁴ 또한 각막이식 후 감염각막염에 대한 연구에서 진균 감염이 세균 감염에 비해 각막천공이 발생하기 쉬우며, 기존 약물치료에 대한 반응이 떨어져 치료 예후가 불량한 것으로 보고되었다.^{15,16}

전층각막이식술 후 발생한 각막염은 봉합사 관련 합병증, 외상, 안구표면질환 등과 같은 여러 기여인자들과 관련이 있으며, 대부분의 감염이 각막이식 후 1년 이내에 발생하는 것으로 보고된 바 있다.^{12,17,18} 초기 수술 후 감염은 공여자 질환의 재발, 오염된 공여 각막, 수술 과정에서의 오염 등이 있을 수 있으며, 후기 감염은 주로 환경으로부터 얻은 균주에 의한 것으로 생각되고 있다.¹⁹ 본 연구에서는 수술 후 각막염 이환까지의 기간은 44.72 ± 55.31 개월로 나타났다, 각막이식 1년 이내에 감염이 발생한 환자가 8명(44.4%)으로 나타났다. 또한 1년 이내의 초기 감염 8명 중 이식적응증이 감염각막염이었던 환자들이 7명(87.5%)으로, 10명의 후기 감염 중 이식적응증이 감염각막염인 환자가 2명(20.0%)인 것에 비해 유의하게 높은 빈도로 나타남을

확인하였다($p=0.015$). 이는 각막이식의 원인질환이 감염각막염인 경우, 안구의 재감염 혹은 각막이식술을 시행 받은 수여자가 감염에 취약한 원인을 가지고 있기 때문일 것으로 생각된다.

기존 여러 연구에서 칸디다(특히, 칸디다 알비칸스)가 각막이식술 후 진균감염의 가장 흔한 원인균으로 알려져 있으며,²⁰⁻²³ Harris et al¹⁹은 각막이식술 후 발생한 108안의 안내염 중 25%에서 칸디다 알비칸스가 원인균이었음을 보고한 바 있다. 본 연구에서는 칸디다, 푸사륨, 패실로마이세스균이 각각 10.5%, 아스페르길루스가 5.3%로 검출되어 상대적으로 다양하게 나타났다. 한편 진균 배양검사의 양성률은 34.5-51.4% 정도로 세균의 배양검사 양성률보다 상대적으로 낮은 것으로 알려져 있으며,^{10,24-26} 본 연구에서 미생물 배양 양성률은 38.9%로 이전의 연구 결과들과 비교하여 큰 차이를 보이지 않았다.

본 연구에서는 13명이 치료 실패하였고, 그 중 7명의 환자에서 수술적 처치를 필요로 하였다. 치료 성공군 및 실패군으로 분류하여 비교 분석하였을 때, 기존의 각막이식 거부 반응의 존재, 증상 발생 후 내원까지의 소요 시간, 각막상피결손의 크기가 유의한 차이를 보이는 것으로 나타났다. 기존 연구들의 보고에 의하면, 각막이식 후 각막상피결손이 지속되는 경우 각막염 발생의 위험을 높인다고 알려져 있다.^{1,2,13,19,27} 즉, 각막상피 결손이 중요한 위험인자이고 이에 영향을 끼칠 수 있는 경우에는 보존제가 들어있는 지속적인 안약 점안이나, 봉합사 문제 등이 있을 수 있다. 또한 진균 감염은 상대적으로 증상 발현이 늦고 통증이 적으면서도 염증이 안구 내로 광범위하게 확산되기 때문에,^{8,9,23} 본 연구에서 증상 발현 후에 내원 시기가 늦으면서 각막염이 비교적 중증인 경우에 치료 실패하는 경우가 많았다.

특히 다변량 로지스틱 회귀분석에서는 기존의 각막이식 거부 반응의 존재가 치료의 결과와 유의한 상관관계를 보이는 것으로 나타났다($p=0.046$). 기존 연구에서도 각막이식 거부 반응이 치료 결과에 영향을 미치는 예후인자로 보고

Table 4. Risk factors for treatment failure of fungal infection after penetrating keratoplasty

Variable	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	OR (95% CI)	p-value*	OR (95% CI)	p-value*
Graft state (failed/clear graft)	13.33 (1.05-169.56)	0.046	13.33(1.05-169.56)	0.046
Topical steroid use (yes/no)	0.125 (0.01-1.89)	0.133	-	-
Symptom duration (> 7/≤7 days)	13.33 (1.05-169.56)	0.046	8.46(0.32-222.86)	0.201
Size of infiltration (> 9/≤9 mm ²)	13.33 (1.05-169.56)	0.046	2.08(0.07-65.34)	0.677
Infiltration depth (deep/superficial)	0.12 (0.01-1.26)	0.077	-	-
Hypopyon (present/absent)	0.20 (0.02-1.82)	0.153	-	-

OR = odds ratio; CI = confidence interval.

*Compared using Logistic regression analysis.

된 바 있다. 이는 각막이식거부 반응이 종양괴사인자, 인터루킨-1, 인터페론 등의 여러 염증인자를 통한 복합적인 염증 반응으로 각막세포 자체에 손상을 주거나, 이식거부로 인한 각막내피세포 손상 후 조직 리모델링이 일어나는 과정에서 혈류의 감소, 국소 허혈, 세포 사망 및 조직섬유화 등의 과정으로 각막 상처 회복을 더디게 하고 감염 위험을 높이는 것으로 생각되었다.^{16,28}

기존의 여러 연구에서 각막이식술 후 봉합사가 끊어지거나 느슨해지는 것과^{1,2,13,27} 녹내장 안약의 사용이 각막염 발생에 유의한 선행요인으로 보고된 바 있으나,²⁹ 본 연구에서는 봉합 관련 감염은 22.2%, 녹내장 안약의 사용은 16.7% 정도로 기존 연구와 비교하여 상대적으로 낮은 발생률을 보였으며, 치료 예후와도 유의한 차이를 보이지 않았다. 이는 각막이식술 후 1년 이내에 빈번한 경과 관찰과 단계적인 각막 봉합사의 제거를 포함한 엄격한 봉합사 관리에 의한 것으로 생각해볼 수 있다.

본 연구의 제한점으로는 첫 번째, 각막이식 후 감염에는 다른 여러 인자들이 영향을 미쳤을 것으로 생각되나 후향적인 연구의 특성상 치료와 관련한 모든 인자들을 결정하기 어려운 부분이 있었다. 두 번째로 전체 환자군의 표본수가 충분하지 않았다는 점이다. 각막이식술 후 진균각막염의 발생률이 낮아 지난 15년간의 본원 기록상 18명의 증례만 기록되었다. 따라서 바이어스의 영향이 있을 수 있으므로 다변량 분석의 해석에 주의를 요한다. 향후 연구에서 충분한 표본의 수를 대상으로 본 연구의 결과를 확인 및 비교하는 것이 필요하겠다.

본 연구를 통해 각막이식술 후 발생한 진균각막염 환자들 대상으로 임상적 요소 및 치료 결과를 비교 분석하였고, 치료 예후에 영향을 미칠 수 있는 인자를 찾아보고자 한 것에 의의가 있다고 할 수 있다. 치료 실패의 위험인자로 각막이식 전 이식거부 반응의 존재를 찾을 수 있었다. 그 외에도 환자의 각막 상태에 대한 면밀한 관찰이 필요하겠으며, 특히 감염각막염으로 인해 각막이식술을 받은 경우에는 진균각막염이 빠른 시일 내 발생할 수 있으므로 주의가 필요하다. 또한 각막이식을 시행 받은 환자군에서 심한 통증이 아니더라도 불편감 등의 문제가 있을 경우 가능한 빠르게 안과 진료를 볼 수 있도록 교육해야 할 필요가 있겠다.

REFERENCES

- 1) Vajpayee RB, Boral SK, Dada T, et al. Risk factors for graft infection in India: a case-controlled study. *Br J Ophthalmol* 2002;86: 261-5.
- 2) Al-Hazzaa SA, Tabbara KF. Bacterial keratitis after penetrating

- keratoplasty. *Ophthalmology* 1988;95:1504-8.
- 3) Bates AK, Kirkness CM, Ficker LA, et al. Microbial keratitis after penetrating keratoplasty. *Eye (Lond)* 1990;4(Pt 1):74-8.
- 4) Wagoner MD, Al-Swailem SA, Sutphin JE, Zimmerman MB. Bacterial keratitis after penetrating keratoplasty incidence, microbiological profile, graft survival, and visual outcome. *Ophthalmology* 2007;114:1073-9.
- 5) Tixier J, Bourcier T, Borderie V, Laroche L. Infectious keratitis after penetrating keratoplasty. *J Fr Ophtalmol* 2001;24:597-602.
- 6) Ha DW, Kim CK, Lee SE, et al. Penetrating keratoplasty results in 275 Cases. *J Korean Ophthalmol Soc* 2001;42:20-9.
- 7) Lee SJ, Cho EY, Kim MS. Clinical outcomes 10 years after penetrating keratoplasty. *J Korean Ophthalmol Soc* 2006;47:1043-8.
- 8) Merchant A, Zacks CM, Wilhelmus K, et al. Candidal endophthalmitis after keratoplasty. *Cornea* 2001;20:226-9.
- 9) García Serrano JL, Domínguez I, Serrano Laborda D. Recurrence of bacterial endophthalmitis after penetrating keratoplasty. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2004;79:89-92.
- 10) Ghosh AK, Gupta A, Rudramurthy SM, et al. Fungal keratitis in North India: spectrum of agents, risk factors and treatment. *Mycopathologia* 2016;181:843-50.
- 11) Keyhani K, Seedor JA, Shah MK, et al. The incidence of fungal keratitis and endophthalmitis following penetrating keratoplasty. *Cornea* 2005;24:288-91.
- 12) Hassan SS, Wilhelmus KR; Medical Review Subcommittee of the Eye Bank Association of America. Eye-banking risk factors for fungal endophthalmitis compared with bacterial endophthalmitis after corneal transplantation. *Am J Ophthalmol* 2005;139:685-90.
- 13) Vajpayee RB, Sharma N, Sinha R, et al. Infectious keratitis following keratoplasty. *Surv Ophthalmol* 2007;52:1-12.
- 14) Das S, Constantinou M, Ong T, Taylor HR. Microbial keratitis following corneal transplantation. *Clin Exp Ophthalmol* 2007;35: 427-31.
- 15) Sung MS, Won C, You IC, Yoon KC. Factors affecting treatment outcome of graft infection following penetrating keratoplasty. *Korean J Ophthalmol* 2015;29:301-8.
- 16) Lalitha P, Prajna NV, Kabra A, et al. Risk factors for treatment outcome in fungal keratitis. *Ophthalmology* 2006;113:526-30.
- 17) Akova YA, Onat M, Koc F, et al. Microbial keratitis following penetrating keratoplasty. *Ophthalmic Surg Lasers* 1999;30:449-55.
- 18) Tavakkoli H, Sugar J. Microbial keratitis following penetrating keratoplasty. *Ophthalmic Surg* 1994;25:356-60.
- 19) Harris DJ Jr, Stulting RD, Waring GO 3rd, Wilson LA. Late bacterial and fungal keratitis after corneal transplantation. Spectrum of pathogens, graft survival, and visual prognosis. *Ophthalmology* 1988;95:1450-7.
- 20) Seedor JA, Stulting RD, Epstein RJ, et al. Survival of corneal grafts from donors supported by mechanical ventilation. *Ophthalmology* 1987;94:101-8.
- 21) Gomes JA, Dana MR, Dua HS, et al. Positive donor rim culture in penetrating keratoplasty. *Cornea* 1995;14:457-62.
- 22) Antonios SR, Cameron JA, Badr IA, et al. Contamination of donor cornea: postpenetrating keratoplasty endophthalmitis. *Cornea* 1991;10:217-20.
- 23) Sutphin JE, Pfaller MA, Hollis RJ, Wagoner MD. Donor-to-host transmission of *Candida albicans* after corneal transplantation. *Am J Ophthalmol* 2002;134:120-1.
- 24) Kredics L, Narendran V, Shobana CS, et al. Filamentous fungal in-

- fections of the cornea: a global overview of epidemiology and drug sensitivity. *Mycoses* 2015;58:243-60.
- 25) Gopinathan U, Sharma S, Garg P, Rao GN. Review of epidemiological features, microbiological diagnosis and treatment outcome of microbial keratitis: experience of over a decade. *Indian J Ophthalmol* 2009;57:273-9.
- 26) Bharathi MJ, Ramakrishnan R, Meenakshi R, et al. Microbiological diagnosis of infective keratitis: comparative evaluation of direct microscopy and culture results. *Br J Ophthalmol* 2006;90:1271-6.
- 27) Rahman I, Carley F, Hillarby C, et al. Penetrating keratoplasty: indications, outcomes, and complications. *Eye (Lond)* 2009;23:1288-94.
- 28) Duran Ospina P. The complications after keratoplasty. In: Mosca L, ed. *Keratoplasties-surgical techniques and complications*. London: IntechOpen, 2012; chap. 8.
- 29) Kim MJ, Oh JY, Kim MK, et al. Clinical manifestation and predisposing factors of infectious keratitis following penetrating keratoplasty in Korean patients. *J Korean Ophthalmol Soc* 2010;51:504-9.

= 국문초록 =

전충각막이식술 후 발생한 진균각막염의 임상양상

목적: 전충각막이식술 후 발생한 진균각막염의 임상양상과 위험인자, 치료 경과 및 예후를 알아보고자 한다.

대상과 방법: 2005년 1월부터 2020년 1월까지 전충각막이식술 후 진균각막염이 발생한 환자 18명의 의무기록을 후향적으로 조사하였다. 성별, 연령, 기저질환, 각막이식의 적응증, 증상 발생으로부터 치료 시작까지의 기간, 감염시 및 치료 후 시력, 감염 전 이식 각막의 상태, 봉합사 관련 여부, 각막상피결손의 크기 및 각막침윤 깊이, 전방축농 여부, 감염 전 사용 안약, 미생물배양검사 결과 등의 임상 지표를 조사하였다. 또한 진균각막염 치료 결과에 따라 치료 성공군 및 실패군으로 나누어 이에 대한 위험인자를 비교 분석하였다.

결과: 전충각막이식술을 받은 후 평균 55.31 ± 44.72개월 후에 진균각막염이 발생하였다. 증상 발생으로부터 치료 시작까지의 기간은 평균 10.33 ± 7.36일이었다. 전체 18명의 환자 중 5명(27.8%)이 치료 성공군, 13명(72.2%)이 치료 실패군으로 분류되었으며, 치료 실패군 중 7명(38.9%)이 수술적 치료를 시행 받았다. 감염 전 발생한 이식 실패 상태, 증상 발생 후 내원까지의 소요 시간, 각막상피결손의 크기가 치료 실패와 유의한 상관관계가 있었다(모두 $p < 0.05$). 다변량 회귀분석에서 치료 실패의 위험인자는 이식 실패 상태 ($p = 0.046$)였다.

결론: 감염 발생 전 각막 상태, 증상 발생 후 내원까지의 기간, 각막상피결손의 크기가 전충각막이식 후 발생한 진균 감염의 예후와 관련이 있으며, 치료 실패와 연관된 위험인자는 감염 전 이식 실패 상태이다.

〈대한안과학회지 2021;62(4):472-478〉

박도희 / Do Hee Park

전남대학교 의과대학 안과학교실
Department of Ophthalmology, Chonnam
National University Medical School