

표피포도알균 각막염의 임상양상과 예후

김부기 · 이동욱 · 조남천 · 유인천

전북대학교 의학전문대학원 안과학교실

목적: 표피포도알균 각막염의 원인인자와 임상양상, 치료결과에 대하여 알아보고, 치료실패의 위험인자에 대해 분석하였다.

대상과 방법: 표피포도알균 각막염으로 진단받은 환자 61명, 61안을 대상으로 과거력, 각막염의 위치 및 크기, 전방축농, 치료에 대한 반응, 항생제 감수성 등을 조사하였고, 치료실패와 관련된 위험인자를 로지스틱 회귀분석을 통해 분석하였다.

결과: 표피포도알균 각막염 환자 중 26안(42.6%)에서 각막의 외상력이 있었고, 31안(50.8%)에서 복합감염이었는데 그 중 푸사륨종이 11안(35.5%)에서 검출되어 가장 많았다. 25안(41.0%)에서 각막중심부에 발생하였고, 병변의 크기는 평균 $7.3 \pm 7.2 \text{ mm}^2$ 였다. 13안(21.3%)에서 병변이 진행하거나 각막천공이 발생하여 안구내용물적출술, 전층각막이식술 또는 공막이식술을 시행하였다. 치료실패의 위험인자는 각막염의 과거력을 가진 경우와($P=0.003$), 병변의 크기가 5.0 mm^2 이상인 경우였다($P=0.018$).

결론: 표피포도알균 각막염은 비교적 좋은 예후를 보이나, 각막염의 과거력이 있을 때, 각막궤양의 크기가 큰 경우에는 적절한 치료에도 불구하고 치료가 실패할 위험성이 높았다.

(대한안과학회지 2011;52(1):14-22)

표피포도알균(*Staphylococcus epidermidis*)은 미세구균과(*micrococcaceae*)에 속하는 그람양성 구균으로 피부의 정상세균총 중 하나이다.¹ 과거에는 표피포도알균이 비병원성이어서 배양되었을 경우 검체의 오염에 의한 것으로 생각했으나,² 현재는 중요한 병원체 중 하나로 생각되고 있으며 실제로 정형외과 장치, 정맥내 카테터, 인공심장판막, 복막투석 카테터 등의 감염에서 중요한 원인균으로 보고되고 있다.³⁻⁵

안과 영역에서는 표피포도알균이 눈꺼풀염, 결막염, 각막염, 안내염 등을 일으킬 수 있고,^{6,7} 특히 각막염의 중요한 원인균 중 하나라고 알려져 있으며, 해외 일부 지역에서는 감염각막염의 가장 흔한 원인균으로 보고되기도 한다.⁸⁻¹⁰

국내에서도 표피포도알균 각막염의 역학에 대한 보고가 일부 있었는데, 세균각막염 중 4.1%와 3.5%로 비교적 낮은 발병율과 양호한 예후를 보인다고 하였으며, 치료실패의 위험인자에 대한 언급은 없었다.^{11,12} 이에 저자들은 표피포도알균에 의한 세균각막염의 주요원인 및 임상양상, 치료결과 등과 더불어 치료실패의 위험인자 및 예후와 연관된 인자들을 문헌 고찰과 함께 알아보고자 하였다.

대상과 방법

1998년 1월부터 2007년 12월까지 10년간 본원 안과에서 각막찰과를 통한 도말검사 및 배양검사를 통해 표피포도알균 각막염으로 확진받은 환자 중 3개월 이상 추적관찰이 가능하였던 61명, 61안을 대상으로 의무기록을 후향적으로 조사하였다. 환자의 나이, 성별, 전신질환, 외상력 및 원인, 발병 계절, 안질환이나 안수술의 과거력, 각막염의 위치 및 크기, 전방축농의 유무, 치료방법, 치료결과, 항생제 감수성 검사 결과, 초진 시 시력, 최종 시력 등을 조사하였다. 각막병변은 위치에 따라 각막중심에서 3 mm 이내에 있는 경우를 중심부, 각막윤부에서 3 mm 이내에 있는 경우를 주변부, 그리고 그 사이에 있는 경우를 중심주위부로 나누었으며, 침윤깊이에 따라 각막의 앞쪽 2/3 이내까지 침범한 경우는 표층, 뒤쪽 1/3까지 침범한 경우는 심층으로 나누었다.¹³ 각막궤양의 크기는 궤양 부위의 가장 긴 직선 직경과 가장 긴 수직 직경을 측정한 후 두 수치들을 곱하여 동등한 직사각형의 면적을 구하였다.¹⁴

모든 환자에게 프로파라케인(Alcaine®, Alcon, USA)으로 점안 마취 후, 포비돈을 이용해 눈 주위를 소독한 뒤, 개검기를 속눈썹에 닿지 않게 삽입하였다. 소독된 면봉으로 분비물을 제거한 후 멸균된 수술도를 사용하여 궤양의 바닥이나 가장자리에서 검체를 채취하였다. 도말검사는 유리슬라이드에 검체를 도포한 후 그람염색, 수산화칼륨(KOH) 염색 등을 실시하였고, 배양검사로 혈액배지, 쇼코렛배지,

■ 접 수 일: 2010년 3월 4일 ■ 심사통과일: 2010년 6월 11일
■ 게재허가일: 2010년 11월 10일

■ 책임저자: 유 인 천

전북 전주시 덕진구 금암동 634-8
전북대학교병원 안과
Tel: 063-250-1965, Fax: 063-250-1960
E-mail: you2ic@paran.com

MacConkey배지에 접종하여 37℃ 온도 하에서 48시간 동안 배양을 하였다. 배양된 세균은 그람염색과 생화학적 분석에 의하여 균동정을 하였고 항생제의 감수성 검사는 디스크 확산법으로 시행하였다. 진균에 대하여 Sabouraud배지에 검체를 접종한 후 실온에서 혹은 30℃에서 3주간 배양하였으며 배양된 진균은 슬라이드 배양검사를 통해 동정하였다.

약물치료로는 항생제감수성검사 결과가 나오기 이전에는 1차 치료로서 궤양의 크기가 작은 경우에는 광범위 항생제인 퀴놀론 항생제 점안약으로 레보플록사신(Cravit®, Santen, Japan) 또는 목시플록사신(Vigamox®, Alcon, USA)을 단독으로 매시간마다 1회씩 투여하였고, 크기가 크거나 중심부에 위치한 경우는 복합요법으로 목시플록사신 또는 레보플록사신과 강화된 토브라마이신, 강화된 세파졸린 점안액을 1시간에 한 번씩 점안하였으며 조절마비제를 투여하였다. 항생제감수성검사 결과가 나온 후에는 결과에 따라 감수성이 있는 점안약제를 투여하였고, 진균이 함께 동정된 경우 나타마이신(Natacin®, Alcon, USA) 점안액 또는 플루코나졸(Oneflu®, Choongwae Pharma Corp., Korea) 점안액과 0.15% 암포테리신 B (Fungizone®, Bristol-Mayers Squibb, France) 점안액을 추가하였다. 약물치료에 반응이 없는 경우에는 수술적 처치를 시행하였다.

치료의 성공은 각막침윤이 없어지고 혼탁이 남는 경우, 각막내피반(endothelial plaque)과 전방축농이 소실된 경우, 각막상피결손이 회복된 경우로 하였고, 치료의 실패는 각막침윤이나 각막내피반이 점점 더 증가하거나 각막궤양이 천공되어 안구내용물적출술, 전층각막이식술, 또는 공막이식술을 받은 경우로 하였다.

통계 분석은 SPSS® (version 15.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 사용하였다. 치료성공군과 치료실패군과의 비교는 independent *t*-test를 사용하였고, 독립변수에 대해서는 로지스틱 회귀분석(logistic regression analysis)을 실시하였다. 치료실패의 위험인자 분석시에는 용이한 분석을 위해 시력을 LogMAR (logarithm of the minimum angle of resolution)로 환산하였고, 초진 시의 시력과 궤양의 면적은 ROC curve를 이용하여 계산된 cut off value인 1.0 (LogMAR), 5.0 mm²를 기준으로 하였다. 통계학적 유의성의 기준은 *P*-value가 0.05 이하인 것으로 정의하였다.

결 과

조사 기간 중 각막찰과도말 및 배양검사에서 양성으로 나온 세균각막염은 총 170안이었고, 이 중 표피포도알균 각막염이 61안(35.9%)을 차지하였다. 표피포도알균 각막

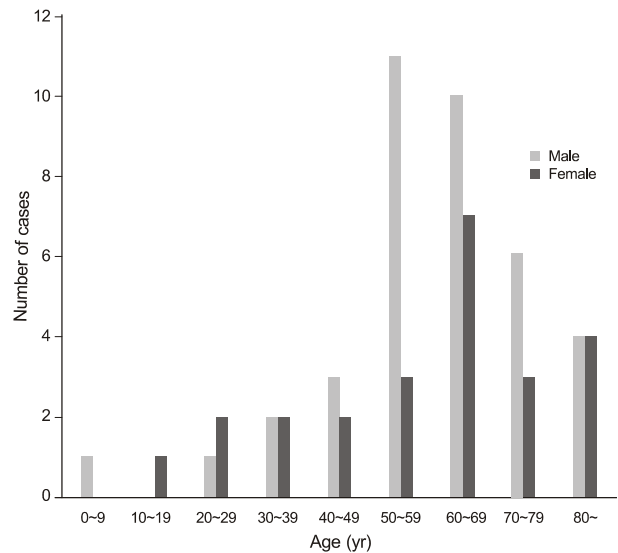


Figure 1. Age distribution of *Staphylococcus epidermidis* keratitis.

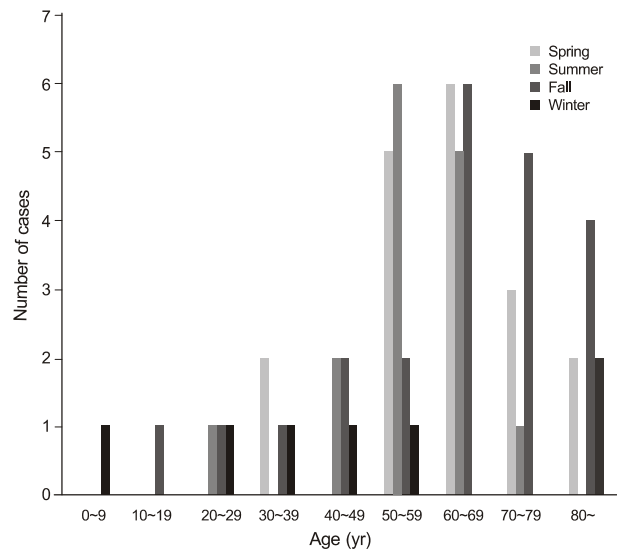


Figure 2. Seasonal variation of patients with *Staphylococcus epidermidis* keratitis.

염 환자 61명, 61안 중 남자가 37안(60.7%), 여자가 24안(39.3%)이었고, 연령은 7세에서 89세까지로 평균 57.46 ± 18.25세였다. 연령대별로는 60대가 17명(27.9%)으로 가장 많았고, 50대가 13명(21.3%), 70대가 9명(14.8%) 순으로 많았다(Fig. 1). 추적관찰 기간은 3개월에서 38개월로 평균 6.13 ± 6.38개월이었다.

표피포도알균 각막염 발생의 계절에 따른 분포는 가을철이 22안(36.1%)으로 가장 많았다(Fig. 2). 표피포도알균 각막염 발생의 위험인자로 직접적인 외상에 의한 경우 26안(42.6%) 외에도 눈꺼풀염이 있는 경우가 10안(16.4%), 기존에 각막염을 앓았던 경우가 7안(11.5%), 전층각막이식술을 시행받았던 경우가 5안(8.2%), 콘택트렌즈 착용에

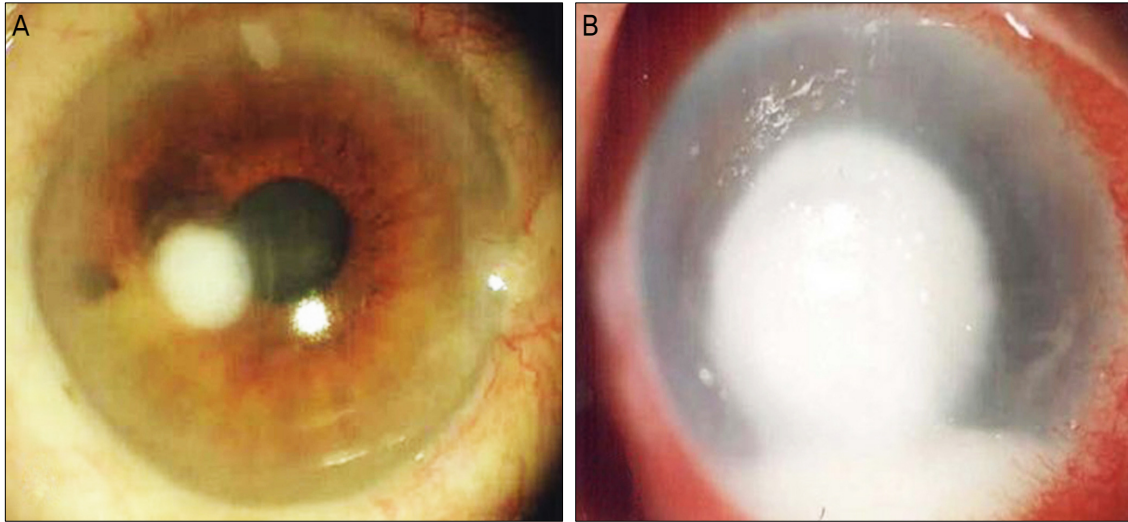


Figure 3. (A) Anterior segment photograph of a 46-year-old woman, who had a history of corneal trauma at the first visit. Mild conjunctival injection and corneal infiltration were observed. The lesion was completely healed in 2 weeks with antimicrobial therapy. (B) Anterior segment photograph of an 89-year-old woman, who had a history of keratitis at a first visit. Slit-lamp examination revealed severe conjunctival injection, corneal lysis with a size of approximately 4 mm, hypopyon, corneal edema, folding of the Descemet's membrane. *Staphylococcus epidermidis* and *Fusarium* were isolated by corneal scraping. Despite of antimicrobial and antifungal therapy, patient's ocular condition deteriorated and evisceration was ultimately performed.

Table 1. Predisposing risk factors for *Staphylococcus epidermidis* keratitis

	Cases	Percentage (%)
Traumatism	26	42.6
Blepharitis	10	16.4
Previous keratitis	7	11.5
Previous PKP	5	8.2
Contact lens wear	3	4.9
Scleritis	2	3.3
Trichiasis	2	3.3
Dry eye syndrome	1	1.6
Unknown	5	8.2

의한 경우가 3안(4.9%), 속눈썹증, 공막염과 동반된 경우가 각각 2안(3.3%) 등이었다(Table 1). 전신질환으로는 당뇨병이 12명(19.7%), 고혈압이 7명(11.5%)에서 존재하였다.

병변의 위치는 25안(41.0%)에서 각막의 중심부에 위치하였고, 21안(34.4%)에서 중심주변부에, 15안(24.6%)에서 주변부에 위치하였다. 각막침윤의 깊이는 18안(29.5%)에서 각막의 표층에 위치하였고, 43안(70.5%)에서는 심층까지 침범하였다. 병변의 크기는 1.0 mm²에서 36.0 mm²로 평균 7.3 ± 7.2 mm²였으며, 5 mm² 이하가 33안(54.1%)으로 가장 많았고, 5~10 mm²가 12안(19.7%), 10~20 mm²가 10안(16.4%), 20~30 mm²가 4안(6.5%), 30 mm² 이상인 경우가 2안(3.3%)이었다. 26안(42.6%)에서 전방축농(0.3~2.0 mm)이 관찰되었다(Fig. 3).

균 배양검사상 표피포도알균이 단독으로 검출된 경우가 30안(49.2%)이었고, 나머지 31안(50.8%)은 복합감염의 형태였는데 이 중 표피포도알균과 1개의 균이 함께 검출된 경우가 25안(80.6%), 2개의 균이 검출된 경우가 6안(19.4%)이었다. 표피포도알균과 함께 검출된 균의 종류는 푸사륨종이 11안(35.5%)으로 가장 많았고, 포도알균종(황색포도알균, 기타 혈장응고효소음성 포도알균)이 7안(22.6%), 사슬알균종(스트렙토코쿠스 비리단스, 폐렴사슬알균 등)이 6안(19.4%), 기타 사상진균이 3안(9.7%), 페니실륨종과 엔테로박터 클로아카가 각각 2안(6.5%)이었고, 그 외에 바실루스종, 알칼리제네스 폐칼리스, 녹농균, 폐렴막대균(*Klebsiella pneumonia*), 아시네토박테르 바우마니 등이 각각 1예씩 검출되었다.

초진 시 시력은 광각없음이 4안(6.6%), 광각이 2안(3.3%), 안전수동이 10안(16.4%), 안전수지가 7안(11.5%), 0.1 미만이 17안(27.8%), 0.1~0.5가 11안(18.0%), 0.6 이상이 10안(16.4%)이었다(Fig. 4).

항생제감수성검사상 목시플록사신, 타이코플라닌, 반코마이신은 각각 100%의 감수성을 보였고, 레보플록사신은 78.8%, 토브라마이신은 73.1%의 비교적 높은 감수성을 보였다. 그러나 옥사실린은 41.0%, 젠타마이신은 40.4%로 비교적 낮은 감수성을 보였으며, 암피실린과 페니실린-G는 각각 23.1%와 2.1%로 매우 낮은 감수성을 보였다(Table 2). 감수성이 있는 항생제를 사용 후 44안(72.1%)

에서 임상적으로 호전되는 반응을 보였으며, 17안(27.9%)에서는 병변이 진행되는 양상을 보였다. 치료 후 39안(63.9%)에서는 시력의 호전을 보였으며, 22안(36.1%)에

서는 시력의 호전이 없거나 저하되었다. 마지막 내원 시 시력은 광각없음이 10안(16.4%), 광각이 2안(3.3%), 안전수동이 4안(6.6%), 안전수지가 1안(1.6%), 0.1미만이 4안(6.6%), 0.1~0.5가 17안(27.8%), 0.6 이상이 23안(37.7%)이었다(Fig. 3).

항생제 치료에 반응하지 않아 병변이 진행하거나 각막천공이 발생한 경우가 13안(21.3%)이 있었는데, 이 중 9안(69.2%)에서 안구내용물적출술을, 2안(15.4%)에서 전층각막이식술을, 2안(15.4%)에서 공막이식술을 시행하였다.

Table 2. Antibiotic susceptibility pattern of *Staphylococcus epidermidis*

	Antibiotic susceptibility test (sensitive cases/tested cases)	% (sensitive)
Penicillin-G	1/48	2.1
Ampicillin	3/13	23.1
Gentamicin	19/47	40.4
Oxacillin	25/61	41.0
Cefazolin	10/13	76.9
Clindamycin	46/61	75.4
Cephalothin	4/12	33.3
Erythromycin	36/61	59.0
Tetracycline	41/61	67.2
Tobramycin	19/26	73.1
Fosfomycin	21/26	80.8
Ciprofloxacin	46/61	75.4
Levofloxacin	26/33	78.8
Norfloxacin	21/33	63.6
Moxifloxacin	33/33	100.0
Teicoplanin	61/61	100.0
Vancomycin	61/61	100.0
Trimethoprim/ Sulfamethoxazole	41/48	85.4
Rifampin	44/48	91.7

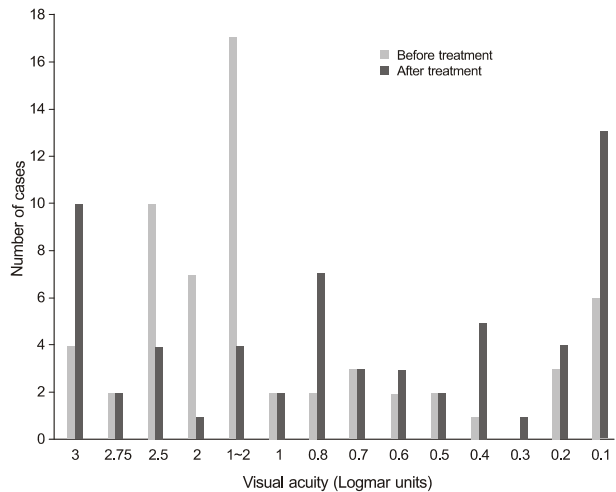


Figure 4. Visual acuities of the eyes with *Staphylococcus epidermidis* keratitis in the first and last medical examinations.

Table 3. Clinical characteristics of 13 cases of *Staphylococcus epidermidis* keratitis with treatment failure

No	Age	Sex	Predisposing factor & Systemic disease	Coinfection	Initial V/A (LogMAR)	Location	Depth	Size (mm ²)	Hypopyon height (mm)	Surgical Treatment
1	64	M	Necrotizing scleritis	Fusarium species	1.0	Peripheral	Deep	4.4	None	Evisceration
2	71	F	Trauma (stone)	Fusarium species	1.7	Central	Deep	20.0	None	Evisceration
3	49	M	None	Other coagulase-negative staphylococcus	2.5	Central	Deep	16.8	1.5	Evisceration
4	54	M	Trauma (plant)	Streptococcus species, Other coagulase-negative staphylococcus	3.0	Central	Deep	6.6	None	Evisceration
5	82	F	Corneal opacity due to herpetic keratitis	None	2.75	Central	Deep	16.0	None	Scleral graft
6	63	M	PKP after corneal laceration	Enterobacter cloacae	3.0	Paracentral	Deep	24.0	1.0	Evisceration
7	68	M	Trauma (plant)	Fusarium species	0.7	Paracentral	Deep	4.0	1.0	Evisceration
8	68	M	Diabetes	Fusarium species	1.7	Central	Deep	4.0	None	PKP, Evisceration
9	88	F	Hypertension	None	2.75	Central	Deep	10.2	1.3	Evisceration
10	54	M	Previous keratitis	None	2.0	Central	Deep	12.0	None	Scleral graft
11	70	M	PKP due to previous keratitis	Enterobacter cloacae	1.7	Paracentral	Deep	9.0	1.0	PKP, Evisceration
12	52	F	Herpetic keratitis	None	3.0	Central	Deep	23.0	1.5	PKP
13	72	M	PKP due to corneal opacity	None	2.5	Central	Deep	9.0	None	PKP

Table 4. Comparison of patients characteristics between treatment success and treatment failure group

Characteristics	Treatment success group	Treatment failure group	P value
Age (yr)	56.39 ± 19.80	61.71 ± 9.84	0.179
Pretreatment symptoms duration (day)	3.30 ± 3.59	5.38 ± 4.93	0.001
Ulcer size (mm ²)	5.93 ± 7.50	12.23 ± 7.09	0.037
Hypopyon height (mm)	0.98 ± 0.77	1.14 ± 0.24	0.586
Initial visual acuity (LogMAR)	1.26 ± 0.90	2.18 ± 0.77	0.023

Table 5. Prognostic factors for treatment failure in *Staphylococcus epidermidis* keratitis

Variable	No. of cases (n = 61)	No. of treatment failure (n = 13) (%)	Odds Ratio	95% CI	P-value
Age (yr)					
> 50	47	12 (25.53)	4.457	0.526-37.770	0.17
≤ 50	14	1 (7.14)			
Gender					
Male	37	9 (24.32)	1.607	0.434-5.957	0.478
Female	24	4 (16.67)			
Visual acuity in the first exam (LogMAR)					
> 1.0	40	11 (27.5)	3.603	0.717-18.097	0.12
≤ 1.0	21	2 (9.52)			
Trauma					
Present	26	3 (11.54)	0.30	0.073-1.227	0.94
Absent	35	10 (28.57)			
Previous keratitis					
Present	13	6 (46.15)	8.167	2.042-32.654	0.003
Absent	48	7 (14.58)			
Systemic disease					
Present	14	4 (28.57)	2.708	0.715-10.259	0.143
Absent	47	9 (19.15)			
Location of ulcer					
Central or paracentral	46	12 (26.09)	4.941	0.586-41.697	0.142
Peripheral	15	1 (6.67)			
Size of ulcer (mm ²)					
> 5.0	28	10 (35.71)	5.556	1.348-22.901	0.018
≤ 5.0	33	3 (9.09)			
Hypopyon					
Present	26	6 (23.28)	1.429	0.415-4.922	0.572
Absent	35	7 (20.0)			
Infiltration					
Deep	43	13 (30.23)	3.07	0.73-12.99	0.676
Superficial	18	0 (0)			
Co-infection					
Present	31	8 (25.8)	1.891	0.54-6.622	0.319
Absent	30	5 (16.67)			
Fusarium co-infection					
Present	11	5 (45.45)	3.125	0.809-12.064	0.098
Absent	50	8 (16.0)			

치료가 실패한 13안 중 초진시 시력이 0.02 이하인 경우가 11안(84.6%)가 있었으며, 0.1과 0.2가 각각 1안(7.7%)씩 있었다. 균 배양검사서 표피포도알균이 단독으로 검출된 경우가 5안(38.5%)이었고, 8안(61.5%)에서는 복합감염으로 발생하였는데 이 중 푸사륨종이 5안(62.5%)으로 가장 많았다(Table 3).

치료실패군과 치료성공군을 비교하였을 때, 평균나이는

61.71 ± 9.84세와 56.39 ± 19.8세로 치료실패군에서 많았고, 전방축농의 높이는 1.14 ± 0.24 mm와 0.98 ± 0.77 mm로 치료실패군에서 높았으나 통계학적으로 유의한 차이는 보이지 않았다(각각 $P=0.179$, $P=0.586$). 치료 시작 전 증상이 있었던 기간이 치료실패군이 5.38 ± 4.93일, 치료성공군이 3.3 ± 3.59일로 통계적으로 유의하게 길었고($P=0.001$), 각막궤양의 크기는 치료실패군이 12.23 ± 7.09 mm²로 치

료성공군의 $5.93 \pm 7.5 \text{ mm}^2$ 에 비해 유의하게 컸으며 ($P=0.037$), 첫 내원 시의 LogMAR 시력은 치료실패군이 2.18 ± 0.77 로 치료성공군의 1.26 ± 0.9 에 비해 유의하게 낮았다($P=0.023$) (Table 4).

표피포도알균 각막염에서 치료실패의 위험인자에 대해 로지스틱 회귀분석을 실시하였는데 통계학적으로 의의가 있었던 인자들은 각막염의 과거력이 있었던 경우($P=0.003$)와, 각막궤양의 크기가 5.0 mm^2 이상인 경우($P=0.018$)로 나타났다(Table 5).

고 찰

포도알균은 미세구균과에 속하는 그람양성, 비운동성, 호기성, 통성혐기성의 구균으로 불규칙적인 송이 모양의 형태를 이룬다.¹ 과거에 포도알균은 병원성의 유무에 따라 병원성의 혈장응고효소 양성인 황색포도알균(*Staphylococcus aureus*)과 비병원성의 혈장응고효소음성 포도알균(coagulase-negative *staphylococci*)의 두 군으로 분류하여 혈장응고효소음성 포도알균이 병변에서 검출되어도 오염에 의한 것이라고 생각했으나, 현재는 혈장응고효소음성 포도알균의 한 종류인 표피포도알균(*Staphylococcus epidermidis*)이 정형외과 장치, 정맥내 카테터, 인공심장판막, 복막투석 카테터, 수술 후 창상감염 등의 감염에서 중요한 원인균으로 알려져 있다.³⁻⁵

표피포도알균은 사람 피부의 정상세균총 중 하나이며, 공기, 사람 및 다른 주위 환경에 쉽게 전염되고 오랫동안 생존할 수 있는데 이는 건조와 온도변화에 잘 견디기 때문이다.¹ 안과 영역에서는 눈꺼풀이나 결막에 정상적으로 존재할 수 있으며, 눈꺼풀염, 결막염, 각막염, 안내염 등을 일으킬 수 있다.^{6,7}

표피포도알균은 1963년 Khosla et al¹⁵에 의해 각막염의 원인균으로 처음 보고된 이후로 Kunimoto et al⁹는 남인도 부근의 65세 이상 고령 각막염 102명의 연구에서 31.1%에서 표피포도알균이 배양되어 가장 흔한 원인 균주라고 하였으며 Ammous and Noor Sunba¹⁰는 66%에서 표피포도알균이 배양되었다고 보고하였다. 국내에서는 Hahn et al¹²이 세균각막염 중 표피포도알균은 3.5%로 낮은 빈도를 보였다고 하였으며 Jang and Hahn¹¹도 4.1%에서만 검출되었다고 하였다. 그러나 본 연구에서는 표피포도알균이 35.9%로 가장 흔한 균주였다. 이는 Thylefors et al¹⁶이 혈장응고효소음성 포도알균에 의한 감염이 많이 증가한 이유로 혈장응고효소음성 포도알균을 감염원으로 생각하는 임상 의사의 인식 변화, 배양 검사에서 양성의 정의 변화, 배양기술의 변화, 배양 횟수의 증가, 환자들의 노령화, 혈관 내 기기의

사용 증가 등이라고 하였는데 본 연구에서도 표피포도알균을 감염각막염의 중요한 감염원이라 생각하고, 각막궤양의 임상양상을 띠면서 배양검사에서 표피포도알균이 배양되면 표피포도알균 각막염이라고 정의하였기 때문에 높은 비율을 차지하였으리라 생각된다.

각막은 무혈관성 구조물로서 항상 눈물층에 의해 덮여 있는데, 이 눈물에는 정상적으로 미생물들이 포함되어 있다. 미생물이 각막을 침투하여 각막염을 일으키려면 안구표면의 정상적인 방어기전이 파괴되어야 하는데 외상이나 콘택트렌즈 착용, 건성안, 안구표면수술의 기왕력 등이 위험인자로 알려져 있다.¹⁷ 특히 표피포도알균은 다른 균주에 비해 병독성이 낮기 때문에 감염 전에 수술이나 외상 등의 선행인자가 보통 존재하며,¹ 실제로 Vallas et al¹⁸은 표피포도알균이 인간의 각막상피를 직접적으로 침투하지 못한다고 실험적으로 증명하였다. Jang and Hahn¹¹은 표피포도알균에 의한 각막염 발생의 위험인자로 외상이 64.7%를 차지한다고 하였고, 본 연구에서도 외상에 의한 경우가 42.6%로 가장 많았으며 기존의 각막염이나 안수술의 기왕력은 상대적으로 적었다. 한편, 콘택트렌즈는 각막의 저산소증, 각막 온도의 상승, 각막표면의 눈물 순환 장애, 각막상피의 미세손상을 일으켜 각막의 정상적인 방어기전을 약화시켜 각막염을 유발할 수 있다. 표피포도알균은 콘택트렌즈 착용과 관련된 각막염의 주요 원인균으로 알려져 있는데, 다당질 adhesin에 의해 균막(biofilm)을 형성함으로써 콘택트렌즈나 각막표면에 잘 부착될 수 있기 때문이다.¹⁹ 그러나 Jang and Hahn¹¹은 콘택트렌즈에 의한 경우가 1안(5.9%)에 불과하다고 하였는데 본 연구에서도 4.9%로 낮은 비율을 보였다. 이는 조사된 지역이 비교적 농촌이 많고 고령화되어 있기 때문에 콘택트렌즈의 착용이 적었을 것으로 생각되며 콘택트렌즈 합병증에 대한 홍보가 보편화되어 일차 의료기관에서의 빠른 치료로 3차 기관인 본 병원에 적게 내원했기 때문으로 생각된다.

표피포도알균 각막염의 연령에 따른 보고로 Jang and Hahn¹¹은 표피포도알균에 의한 각막염의 47.1%가 60대에서 발생하여 고령에서 흔하다고 하였고, 본 연구에서도 42.6%에서 60대 이상에서 발생하여 표피포도알균 각막염이 고령에서 호발하는 것을 확인할 수 있었는데 이는 고령층이 많은 농촌지역이 대부분인 지역적 특성상 작업 중 각막외상을 입을 가능성이 많았기 때문으로 생각된다.

포도알균에 의한 각막염의 발생부위로 Jang and Hahn¹¹은 94.1%, 본 연구에서는 75.4%에서 중심부와 중심주위에 각막궤양이 발생하였는데, 이는 외상 등에 의해 직접적으로 균이 침범하여 발생한 것이 대부분이었기 때문이라 생각된다. 각막염의 크기는 Jang and Hahn¹¹의 연구에서 10 mm^2

이하가 58.8%를 차지하였고, 본 연구에서도 5 mm² 이하가 54.1%로 가장 많았는데 이는 표피포도알균이 병독성이 낮기 때문으로 생각된다. 전방축농은 42.6%에서 존재하여 발생 비중이 높았다. Ormerod et al²⁰은 전방축농이 60세 이상일 때, 각막염의 원인이 외상일 때, 원인균이 폐렴사슬알균일 때 높은 비율로 존재한다고 하였는데, 본 연구에서 표피포도알균에 의한 각막염이 고령에서 흔했고, 원인은 외상이 가장 흔하였기 때문으로 생각된다.

표피포도알균은 항생제 감수성 검사상 페니실린분해효소 내성 페니실린(메티실린, 옥사실린, 나프실린), 세팔로스포린, 아미노글리코시드, 반코마이신, 리팜핀 등에 감수성이 있다고 알려져 있으나,¹ 최근 들어 항생제에 대한 내성이 증가하여 전신적인 병원감염의 경우 메티실린, 세팔로스포린, 아미노글리코시드, 에리트로마이신, 테트라사이클린, 클로람페니콜 등에 대한 내성이 30~50%에 달한다고 보고되었다.²¹ 안과 영역으로는 메티실린 내성 표피포도알균(MRSE)에 의한 눈꺼풀염, 안내염, 각막염 등이 보고되었고, 반코마이신에 대해서는 감수성을 보인다고 하였다.^{21,22} Sotozono et al²³는 장기간 항생제의 점안이나 스테로이드제의 점안, 입원치료, 스티븐스-존슨 증후군, 각막이식술 등이 메티실린 내성 포도알균에 의한 각막염 발생의 위험인자였고, 오픈록사신, 반코마이신 점안으로 성공적으로 치료되었다고 하였다. 본 연구에서는 목시플록사신, 타이코플라린, 반코마이신에 대해 100%의 감수성을 보였고, 토브라마이신 73.1%, 테트라사이클린 67.2%, 옥사실린 41.0%의 감수성을 보였다(Table 2). 이는 Jang and Hahn¹¹의 보고에서의 반코마이신 100%, 테트라사이클린 66.7%, 옥사실린 60% 결과와 비슷하였다. 그러므로 면역이 억제된 환자나 각막이식술을 시행한 환자에서 표피포도알균에 의한 각막염을 치료할 때 항상 메티실린 내성 표피포도알균을 염두에 두어야 할 것이다.

포도알균 각막염은 일반적으로 표층 간질의 침윤, 경한 용해(melting), 경한 흉터형성(scarring)을 보여 좋은 예후를 보이나 경우에 따라서는 각막기질의 심층까지 침범하여 각막천공을 일으킬 수 있다.²³ 본 연구에서는 72.1%가 임상적으로 호전되는 양상을 보였고 63.9%에서는 시력도 상승되어 좋은 예후를 보였으나, 21.3%에서 적절한 항생제 치료에도 불구하고 병변이 진행하거나, 각막천공이 발생하여 이 중 69.2%는 안구내용물적출술을, 15.4%는 전층각막이식술을, 15.4%는 공막이식술을 시행하였다. Jang and Hahn¹¹은 안구내용물적출술이나 안구적출술을 단 1예도 시행 받지 않았다고 하였는데, 본 연구와 차이가 나는 이유는 본 연구에서 치료실패의 위험인자였던 각막염의 과거력이 있었던 경우가 Jang and Hahn¹¹의 연구에서는 단 1예에서

도 없었고, 본 연구에서는 50.8%가 복합감염으로 동반 감염된 병원체의 영향이 있었을 것으로 생각된다.

Miedziak et al²⁴은 세균각막염 환자 중 치료 실패의 위험인자를 조사하였는데 환자의 나이가 많은 경우, 각막 전문 의에게 늦게 보내진 경우, 내원 시 스테로이드 점안액을 사용한 경우, 안수술의 과거력이 있는 경우, 내원 시 시력이 낮은 경우, 궤양의 크기가 큰 경우, 각막윤부가 침범된 경우, 전방축농이 존재하는 경우 등이 위험성이 높다고 하였다. 본 조사에서 표피포도알균 각막염의 치료실패에 대한 위험인자로 각막염의 과거력이 있었던 경우($P=0.003$)와 각막궤양의 크기가 5.0 mm² 이상인 경우($P=0.018$)가 통계학적으로 유의하게 나타났다(Table 5). 첫 내원 시의 낮은 시력($<2.5\text{LogMAR}$)은 로지스틱 회귀분석에서는 통계학적으로 유의성이 없어 치료실패의 위험인자는 되지 않았으나, 치료성공군과 치료실패군을 비교하였을 때는 치료실패군에서 내원 시 시력이 유의하게 낮음을 볼 수 있었다($P=0.023$). 또한 치료실패군에서 치료가 늦어져 치료 전 증상이 길었던 경우가 많았다($P=0.001$) (Table 4). 그 외에 나이, 각막염의 위치, 진균과의 복합감염, 각막 외상의 병력 등은 통계학적으로 유의성을 보이지 않았다.

본 연구의 한계점으로는 표피포도알균 각막염 중 31안(50.8%)에서 복합감염이었기 때문에 비록 배양 결과에 맞춰 광범위 항생제와 경우에 따라서 항진균제를 추가하여 치료하였다 하더라도 동반 감염된 세균 또는 진균의 영향이 있었을 것으로 생각된다. 또한 과거의 의무기록을 통해 후향적으로 조사를 시행하였기 때문에 과거력이나 병변 소견 등에 대한 정확한 기술이 부족했을 수 있다는 점을 생각해 볼 수 있다.

결론적으로, 표피포도알균 각막염은 병원성이 비교적 낮아서 각막외상과 같은 안구표면의 정상 방어기전이 파괴될 때 발생하고, 고령에서 호발하며, 치료 후에는 비교적 좋은 시력 예후를 보이나, 각막염의 과거력이 있었던 경우와 각막궤양의 크기가 큰 경우는 적절한 항생제 치료에도 불구하고 치료가 실패할 수 있는 위험성이 높았다.

참고문헌

- 1) Lowy FD, Hammer SM. Staphylococcus epidermidis infections. Ann Intern Med 1983;99:834-9.
- 2) Tierno PM Jr, Stotzky G. Serologic typing of Staphylococcus epidermidis biotype 4. J Infect Dis 1978;137:514-23.
- 3) Fitzgerald RH Jr, Nolan DR, Ilstrup DM, et al. Deep wound sepsis following total hip arthroplasty. J Bone Joint Surg Am 1977;59: 847-55.
- 4) Karchmer AW, Archer GL, Dismukes WE. Staphylococcus epidermidis causing prosthetic valve endocarditis: microbiologic and

- clinical observations as guides to therapy. *Ann Intern Med* 1983;98:447-55.
- 5) Rubin J, Rogers WA, Taylor HM, et al. Peritonitis during continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Ann Intern Med* 1980; 92:7-13.
- 6) Bannerman TL, Rhoden DL, Mcallister SK, et al. The source of coagulase-negative staphylococci in the Endophthalmitis Vitrectomy Study. A comparison of eyelid and intraocular isolates using pulsed-field gel electrophoresis. *Arch Ophthalmol* 1997;115:357-61.
- 7) Ormerod LD, Ho DD, Becker LE, et al. Endophthalmitis caused by the coagulase-negative staphylococci. *Ophthalmology* 1993;100: 715-23.
- 8) Maske R, Hill JC, Oliver SP. Management of bacterial corneal ulcers. *Br J Ophthalmol* 1986;70:199-201.
- 9) Kunitomo DY, Sharma S, Garg P, et al. Corneal ulceration in the elderly in Hyderabad, south India. *Br J Ophthalmol* 2000;84:54-9.
- 10) Ammous MW, Noor Sunba MS. The nature of ulcerative keratitis in Kuwait (clinical and microbiological study). *APMIS Suppl* 1988;3:104-6.
- 11) Jang YS, Hahn YH. Epidemiology of *Staphylococcus epidermidis* keratitis. *J Korean Ophthalmol Soc* 2002;43:665-71.
- 12) Hahn YH, Hahn TW, Tchah HW, et al. Epidemiology of infectious keratitis (2): a multi-center study. *J Korean Ophthalmol Soc* 2001; 42:247-65.
- 13) Lee KH, Chae HJ, Yoon KC. Analysis of risk factors for treatment failure in fungal keratitis. *J Korean Ophthalmol Soc* 2008;49: 737-42.
- 14) Mukerji N, Vajpayee RB, Sharma N. Technique of area measurement of epithelial defects. *Cornea* 2003;22:549-51.
- 15) Khosla PK, Prakash OM, Agarwal LP. Clinicopathological study of soframycin in conjunctival flora. *Orient Arch Ophthalmol* 1963;1:212-20.
- 16) Thylefors JD, Harbarth S, Pittet D. Increasing bacteremia due to coagulase-negative staphylococci: fiction or reality? *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998;19:581-9.
- 17) Tabbara KF, El-Sheikh HF, Aabed B. Extended wear contact lens related bacterial keratitis. *Br J Ophthalmol* 2000;84:327-8.
- 18) Vallas V, Stapleton F, Willcox MD. Bacterial invasion of corneal epithelial cells. *Aust N Z J Ophthalmol* 1999;27:228-30.
- 19) Rupp ME, Archer GL. Hemagglutination and adherence to plastic by *Staphylococcus epidermidis*. *Infect Immun* 1992;60:4322-7.
- 20) Ormerod LD, Hertzmark E, Gomez DS, et al. Epidemiology of microbial keratitis in southern California. A multivariate analysis. *Ophthalmology* 1987;94:1322-33.
- 21) Khan JA, Hoover D, Ide CH. Methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* blepharitis. *Am J Ophthalmol* 1984;98:562-5.
- 22) Fleischer AB, Hoover DL, Khan JA, et al. Topical vancomycin formulation for methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* blepharoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 1986;101:283-7.
- 23) Sotozono C, Inagaki K, Fujita A, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* infections in the cornea. *Cornea* 2002;21:S94-101.
- 24) Miedziak AI, Miller MR, Rapuano CJ, et al. Risk factors in microbial keratitis leading to penetrating keratoplasty. *Ophthalmology* 1999;106:1166-70.

=ABSTRACT=

Clinical Aspect and Prognosis of *Staphylococcus Epidermidis* Keratitis

Bu Ki Kim, MD, Dong Wook Lee, MD, Nam Chun Cho, MD, In Cheon You, MD

Department of Ophthalmology, Chonbuk National University School of Medicine, Jeonju, Korea

Purpose: To investigate the predisposing factors, clinical manifestations, treatment results and risk factors for treatment failure in *Staphylococcus epidermidis* keratitis.

Methods: Sixty-one eyes of 61 patients who were diagnosed with *Staphylococcus epidermidis* keratitis were included in the present study. The past history, location and size of ulceration, hypopyon, treatment results, and antibiotic susceptibility were reviewed retrospectively. A logistic regression analysis was performed to identify the main prognostic risk factors for treatment failure.

Results: Twenty-six eyes (42.6%) had previous histories of corneal traumas. Polymicrobial infections were observed in 31 cases (50.8%), including 11 cases (35.5%) combined with the *Fusarium* species. Twenty-five eyes (41.0%) had lesions located at the corneal center. The average size of ulceration was 7.3 ± 7.2 mm². Thirteen eyes (21.3%) with lesions that progressed or occurred in the corneal perforation underwent evisceration, penetrating keratoplasty or scleral graft. Risk factors for treatment failure were a history of previous keratitis ($P = 0.003$) and an ulcer exceeding 5.0 mm² in size ($P = 0.018$).

Conclusions: *Staphylococcus epidermidis* keratitis usually has a good prognosis, although a history of previous keratitis and a large ulcer size are risk factors for treatment failure.

J Korean Ophthalmol Soc 2011;52(1):14-22

Key Words: Prognosis, Risk factor, *Staphylococcus epidermidis* keratitis, Treatment failure

Address reprint requests to **In Cheon You, MD**

Department of Ophthalmology, Chonbuk National University Hospital

#634-18 Geumam-dong Deokjin-gu, Jeonju 561-712, Korea

Tel: 82-63-250-1965, Fax: 82-63-250-1960, E-mail: you2ic@paran.com