

## 메티실린 저항성에 따른 황색포도알균 각막염에 대한 임상분석

### Clinical Analysis of *Staphylococcus aureus* Keratitis according to Methicillin-resistance

안장환 · 이상범

Jang Hwan Ahn, MD, Sang-Bumm Lee, MD, PhD

영남대학교 의과대학 안과학교실

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

**Purpose:** This study analyzed clinical characteristics of *Staphylococcus aureus* keratitis according to methicillin-resistance.

**Methods:** The authors performed a retrospective chart review of 46 isolates in 46 eyes with *Staphylococcus aureus* keratitis that were followed up for more than 2 months between January 1998 and December 2014. Comparative analyses of the epidemiology, predisposing factors, initial clinical manifestations, antibiotics susceptibility and clinical outcome between methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) keratitis and methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) keratitis were performed. Risk factors of poor visual outcome were analyzed using logistic regression analysis.

**Results:** Among 46 eyes, MRSA was present in 15 eyes (33%) and MSSA in 31 eyes (67%). Male (61%) and older than 60 year-old group (48%) were common. Ocular surface disease/ocular surgery history and trauma were more common as a predisposing factor. Vancomycin was 100% sensitive to both the MRSA and MSSA groups. Antibiotics susceptibility to MRSA was significantly low in the oxacillin (0%), gentamicin (13.3%) and trimethoprim/sulfamethoxazole (53.3%) groups. Sensitivity to fluoroquinolone was 81.3% (MRSA 64.3% vs. MSSA 94.4%;  $p = 0.064$ ). There were no differences in early corneal findings between the groups. The ratio of BCVA 0.5 or more was 24.4% initially and increased to 44.4% after treatment among all eyes ( $p = 0.046$ ). Risk factors for poor visual outcomes included a BCVA less than 0.1 at initial evaluation ( $p = 0.033$ ).

**Conclusions:** Among eyes with *Staphylococcus aureus* keratitis, 33% were MRSA. The ratio of BCVA 0.5 or more increased after treatment among all eyes. There were no differences between MRSA and MSSA eyes in terms of epidemiology, predisposing factors, initial clinical manifestations or clinical outcome, except for antibiotic susceptibility. For positive patient outcomes, a treatment approach considering methicillin-resistance as well as various factors affecting clinical course is recommended.

J Korean Ophthalmol Soc 2017;58(8):885-895

**Keywords:** Antibiotics susceptibility, Clinical outcome, Methicillin-resistant, Methicillin-sensitive, *Staphylococcus aureus* keratitis

세균각막염은 세계적으로 지역에 따라 그 발생빈도가 다양하며, 그중 황색포도알균은 세균각막염의 주요 원인균주

로 적절한 항생제에 의해 치료되지 않을 경우 심각한 시력 저하를 초래할 수 있다.<sup>1</sup> 황색포도알균은 피부와 비강 등에 정상세균총으로 존재하며<sup>2</sup> 포도알균 중에서 가장 독성이 높다고 알려져 있다.<sup>3</sup> 여기에는 숙주에 대한 강력한 부착력, 선천 면역 체계의 회피, 세포융해 능력이 작용한다.<sup>3</sup> 황색포도알균은 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)와 methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA)로 분류할 수 있으며, 항생제내성 여부에 따라 임상양상과 치료, 예후가 달라질 수 있다.<sup>4,5</sup>

■ Received: 2017. 3. 16.      ■ Revised: 2017. 5. 2.

■ Accepted: 2017. 7. 18.

■ 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.

© 2017 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.

안과적 영역에서 MRSA는 주로 각결막염 및 안검염과 연관되어 있으며, 각막염은 전체 안감염의 36.1%로 보고된 바 있다.<sup>6</sup> 일반적으로 MRSA에 의한 감염은 경한 질환을 유발하는 것으로 알려져 있지만, 심각한 연조직염과 안내염을 일으키는 원인인 경우도 보고되었다.<sup>3</sup> 이러한 임상적 중요성에도 불구하고 MRSA를 포함하는 황색포도알균 각막염에 대한 국내 연구 보고는 드물며 MRSA와 MSSA 각막염 사이에 역학적, 임상적, 치료 결과의 차이가 있는지 알아 본 연구는 없었다.

이에 본 연구에서는 17년 동안의 황색포도알균 각막염을 대상으로 후향적 연구를 진행하였다. 영남지역의 주요 3차 의료기관인 영남대학교병원에서 황색포도알균 각막염으로 진단된 증례를 대상으로 MRSA와 MSSA 두 군으로 나누어 역학적 특성과 선행요인, 항생제감수성, 임상양상, 치료 성적, 위험인자에 대해 비교 분석하여 그 특징을 알아보고자 하였다.

## 대상과 방법

### 대상과 역학조사

1998년 1월부터 2014년 12월까지 17년간 영남대학교병원 안과에서 입원 및 외래 통원 치료를 시행한 감염각막염 환자 중 미생물배양검사에서 황색포도알균이 동정되고 2개월 이상 경과관찰 하였던 46안(MSSA 31안, 67.4%; MRSA 15안, 32.6%)을 대상으로 의무기록을 후향적으로 조사하였다. 환자의 성별과 연령, 증상이 나타난 후 본원에 올 때까지의 기간, 발생 계절, 입원기간, 안질환과 안수술의 과거력, 외상 여부, 콘택트렌즈 착용 유무, 동반된 전신질환 등을 조사하였다. 연령은 노년기(60세 이상), 중년기(40-59세), 청장년기(20-39세), 소아청소년기(19세 이하)로 구분하여 분석하였다. 본 연구는 헬싱키선언(Declaration of Helsinki)을 준수하였으며 영남대학교병원 임상연구윤리위원회(institutional review board, IRB)의 승인을 얻었다.

### 임상양상 조사

초진 시 각막병변의 위치와 크기 및 전방축농 유무 등을 조사하였다. 각막병변의 위치에 따라 중심에서 반경 1/2 이내를 중심부, 윤부에서 반경 1/2 이내를 주변부로 정의하였다. 각막병변의 크기는 각막상피결손의 크기를 기준으로 하였다. 각막상피결손의 크기는 Mukerji et al<sup>7</sup>이 보고한 세극등현미경의 ruler를 이용한 측정 방식에 따라 상피결손 부위의 가장 긴 직경과 그에 수직인 직경을 구하고 그 값을 곱한 직사각형의 면적으로 산출하였다.

### 세균의 배양과 동정

원인 세균을 동정하기 위해 각막찰과를 통해 검체를 채취하고 도말검사와 배양검사를 시행하였다. 도말검사를 위해 0.5% proparacaine hydrochloride (Alcaine<sup>®</sup>, Alcon, Fort Worth, TX, USA)로 각막을 점안마취한 뒤, No. 15 Bard-Parker knife (Bard-Parker Co., Danbury, CT, USA)로 병변의 가장자리와 기저 부위를 긁어서 유리슬라이드에 도말표본을 만들고 그람염색을 시행하였다. 배양검사를 위해 검체를 묻힌 면봉을 이송배지에 넣어 미생물 검사실로 보내고 도착 즉시 바로 blood agar와 MacConkey agar medium에 접종한 뒤 배양을 시행하였다. 배양된 세균의 동정은 미생물자동분석기(VITEK system, BioMerieux-Co, Lyon, France)를 이용하여 이루어졌다.<sup>8</sup>

### 항생제감수성 검사

항생제감수성 검사는 Kirby-Bauer 디스크 확산법과 미생물 자동분석기를 통해 구해진 minimum inhibitory concentrations (MICs)를 이용하였다. 항생제 내성의 판정은 National Committee for Clinical Laboratory Standard (NCCLS) 기준이 이용되었다.<sup>9</sup> 디스크 확산법은 Muller-Hinton agar 배지를 사용하였으며 NCCLS의 권장안에 따라 균주의 접종량을 맞추었다.<sup>9</sup> 미생물 자동분석기를 이용한 항생제 내성의 검사는 Korean Clinical Practice와 The Clinical & Laboratory Standards Institute (CLSI) guideline을 결합하여 만들어진 그람양성균 항생제감수성 판독카드(GP P601, P600, P503 card)를 이용하여 이루어졌다. 임상적으로 주요한 항생제를 중심으로 결과를 정리하였다.<sup>10</sup>

### 약물 요법

초진 시 각막 찰과에 의한 미생물 검사를 실시한 후 결과가 나오기 전 전신적 항생제(2세대 cephalosporin)를 투여하고 강화된 점안 항생제(2% tobramycin, 5% cefamandole)를 사용하였으며, 상용화된 fluoroquinolone (FQ) 항생제 안약(0.5% levofloxacin, Cravit<sup>®</sup>, Santen, Osaka, Japan, 1998-2005; 0.5% moxifloxacin, Vigamox<sup>®</sup>, Alcon, Fort Worth, TX, USA, 2005-2014)을 병합하여 30분-1시간 간격으로 점안하였다. 임상조건이 호전되면 미생물의 감수성 결과와 관계없이 항생제를 계속 사용하면서 용량을 줄여 나갔고, 악화되는 양상을 보이면 항생제감수성 결과를 반영하여 48-72시간 뒤에 점안 항생제를 바꾸어 사용하였다.

### 치료성적

입원한 환자의 비율, 치료 중 항생제를 바꾸어 사용한 환자의 비율, 상피재생 완료일, 수술 여부, 초진 및 최종 교정

시력, 합병증 등을 조사하여 MRSA와 MSSA군 간에 비교 분석하였다. 최종 교정시력은 2개월 이상 경과 관찰 후 각막염의 기질 침윤이 소실되고 상피재생이 완료된 증례에서 스벨렌 시력으로 측정한 것을 기준으로 하였으며 통계분석을 위해 0.1 미만, 0.1 이상-0.5 미만, 0.5 이상으로 분류하였다. 치료성적(clinical outcome)은 Green et al<sup>11</sup>에 의해 제시된 기준에 따라 최종 방문 시 교정시력뿐만 아니라 초진 때에 비해 시력이 감소되었는지 여부, 합병증 또는 수술적 치료 시행 여부 등을 포함하여 세 가지(good, moderate, and poor outcome)로 구분하여 평가하였다.

### 통계학적 분석

자료의 분석은 SPSS 20.0 for Windows (IBM Corp., Armonk, NY, USA)를 사용하였으며, 전체 안에서 MRSA와 MSSA군으로 나누어 비교 분석하였다. 통계 기법은 범주형 자료는 Chi-square test와 Fisher's exact test를 사용하였으며, 연속형 자료는 평균값 비교를 위해 independent *t*-test를 이용하였다. 통계학적 유의수준은 *p*값이 0.05 미만인 경우로 하였다.

치료 후 최종 교정시력이 0.1 이하인 경우를 시력호전 불량으로 정의하였고, 시력호전 불량에 대하여 로지스틱 회귀분석을 이용하여 위험인자를 분석하였다. 단변량 분석에서 *p*값이 0.1 이하였던 독립변수로 다변량 분석을 시행하여 최종 *p*값이 0.05 미만인 변수를 유의한 위험인자로 간주하였다.

## 결 과

### 역학적 특성

전체 46안 중 MRSA는 15안(33%), MSSA는 31안(67%)이었다(1998-2003년 10:18안, 2004-2009년 3:8안, 2010-2014년 2:5안). 성별 비교에서는 전체적으로 1.56:1로 남자가 더 많았으며, MRSA (1.50:1)와 MSSA (1.58:1) 두 군에서 비슷하게 나타났다. 연령별로는 MRSA (46.7%)와 MSSA (48.4%) 모두 60대 이상 노년층이 가장 많았으며 두 군 간에 유의한 차이는 보이지 않았다. 증상 발생 후 내원까지의 기간과 재원일수의 분포, 계절 분포는 두 군 간에 유의한 차이가 없었다(Table 1).

### 선행요인

선행요인으로 안구표면질환/안수술력(39.1%)의 경우가 가장 많았고, 그 다음으로 외상(37.0%), 전신질환의 동반(30.4%), 항생제 점안액에 노출(26.1%) 순이었으며 각 선행요인의 비율은 MRSA, MSSA 두 군 간에 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 2).

### 임상양상

MRSA와 MSSA 두 군 모두에서 초진 시 각막병변의 발생부위는 중심부(53.3%, 74.2%)가 주변부보다 많았고, 침윤크기는 5 mm<sup>2</sup> 미만인 경우(86.7%, 64.5%)가 5 mm<sup>2</sup> 이상인 경우보다 많았으며, 전방축농은 각 20%와 32.3%에서

**Table 1.** Comparison of demographics and clinical course of keratitis caused by MRSA and MSSA

Characteristics	No. of cases (%)			<i>p</i> -value
	All cases (n = 46)	MRSA (n = 15)	MSSA (n = 31)	
Gender (M/F)	28/18	9/6	19/12	0.933*
Age (year)				0.855†
≥60	22 (47.8)	7 (46.7)	15 (48.4)	
40-59	15 (32.6)	5 (33.3)	10 (32.2)	
20-39	5 (10.9)	1 (6.7)	4 (12.9)	
<20	4 (8.7)	2 (13.3)	2 (6.5)	
Symptom to treatment interval (days)	7.7 ± 7.7	6.5 ± 7.5	8.4 ± 7.9	0.444‡
Duration of hospitalization (days) (n = 37) <sup>§</sup>				0.061†
<7	4 (10.8)	2 (20.0)	2 (7.4)	
7-14	28 (75.7)	5 (50.0)	23 (85.2)	
>14	5 (13.5)	3 (30.0)	2 (7.4)	
Seasonal distribution				0.802†
Spring (March-May)	12 (26.1)	5 (33.3)	7 (22.6)	
Summer (June-August)	13 (28.3)	3 (20.0)	10 (32.2)	
Autumn (September-November)	10 (21.7)	3 (20.0)	7 (22.6)	
Winter (December-February)	11 (23.9)	4 (26.7)	7 (22.6)	
Average follow up period (months)	13.3 ± 21.5	16.7 ± 21.5	11.7 ± 21.7	0.464‡

Values are presented as mean ± SD unless otherwise indicated.

MRSA = methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MSSA = methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*; M = male; F = female.

\*Chi-square test; †Fisher's exact test; ‡Independent *t*-test; §Patients were excluded who were not admitted (MRSA 5, MSSA 4).

**Table 2.** Predisposing factors for MRSA and MSSA keratitis

Predisposing factors	No. of cases (%) <sup>‡</sup>			p-value
	All cases (n = 46)	MRSA (n = 15)	MSSA (n = 31)	
Ocular surface disease & ocular surgery history	18 (39.1)	7 (46.7)	11 (35.5)	0.530*
Trauma	17 (37.0)	5 (33.3)	12 (38.7)	0.575*
Systemic comorbidities <sup>§</sup>	14 (30.4)	7 (46.7)	7 (22.6)	0.170 <sup>†</sup>
Previous use of topical antibiotics	12 (26.1)	3 (20.0)	9 (29.3)	0.723 <sup>†</sup>
Previous use of topical steroid	7 (15.2)	4 (26.7)	3 (9.7)	0.193 <sup>†</sup>
Contact lens wear	3 (6.5)	1 (6.7)	2 (6.5)	0.978 <sup>†</sup>
Non-identifiable	3 (6.5)	1 (6.7)	2 (6.5)	1.000 <sup>†</sup>

Values are presented as n (%) unless otherwise indicated.

MRSA = methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MSSA = methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*.

\*Chi-square test; <sup>†</sup>Fisher's exact test; <sup>‡</sup>Total can be greater than 100% because of some patients with multiple predisposing factors; <sup>§</sup>Systemic comorbidities include diabetes (MRSA 4, MSSA 2), hypertension (MRSA 5, MSSA 5), thyroid disease (MRSA 1), and hepatitis (MRSA 1).

**Table 3.** Initial clinical findings of MRSA and MSSA keratitis

Clinical findings	No. of cases (%)			p-value*
	All cases (n = 46)	MRSA (n = 15)	MSSA (n = 31)	
Location				0.191
Central <sup>†</sup>	31 (67.4)	8 (53.3)	23 (74.2)	
Peripheral <sup>‡</sup>	15 (32.6)	7 (46.7)	8 (25.8)	
Infiltration size (mm <sup>2</sup> )				0.169
Small (<5)	33 (71.7)	13 (86.7)	20 (64.5)	
Large (≥5)	13 (28.3)	2 (13.3)	11 (35.5)	
Hypopyon				0.497
Yes	13 (28.3)	3 (20.0)	10 (32.3)	
No	33 (71.7)	12 (80.0)	21 (67.7)	

Values are presented as n (%) unless otherwise indicated.

MRSA = methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MSSA = methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*.

\*Fisher's exact test; <sup>†</sup>Corneal lesion is located within 1/2 radius from the center of the cornea; <sup>‡</sup>Corneal lesion is located within 1/2 radius from the limbus.

**Table 4.** Antibiotics susceptibility of MRSA and MSSA isolates for keratitis

Antibiotics	Susceptibility (%; n1/n2 <sup>*</sup> )			p-value <sup>†</sup>
	All cases (n = 46)	MRSA (n = 15)	MSSA (n = 31)	
Oxacillin	67.4 (31/46)	0.0 (0/15)	100.0 (31/31)	0.000
Penicillin	13.3 (6/45)	0.0 (0/14)	19.4 (6/31)	0.077
Cephalosporin	69.4 (25/36)	8.3 (1/12)	100.0 (24/24)	0.000
Ciprofloxacin	76.9 (20/26)	50.0 (5/10)	93.8 (15/16)	0.018
FQ (3rd & 4th generation)	100.0 (6/6)	100.0 (4/4)	100.0 (2/2)	1.000
Gentamicin	54.3 (25/46)	13.3 (2/15)	74.2 (23/31)	0.000
Erythromycin	68.2 (15/22)	28.6 (2/7)	86.7 (13/15)	0.006
Clindamycin	80.0 (8/10)	50.0 (2/4)	100.0 (6/6)	0.053
Tetracycline	77.8 (7/9)	50.0 (2/4)	100.0 (5/5)	0.073
TMP/SMX	75.6 (34/45)	53.3 (8/15)	86.7 (26/30)	0.026
Teicoplanin	95.6 (43/45)	86.7 (13/15)	100.0 (30/30)	0.755
Linezolid	100.0 (22/22)	100.0 (7/7)	100.0 (15/15)	1.000
Vancomycin	100.0 (46/46)	100.0 (15/15)	100.0 (31/31)	1.000

Values are presented as n (%) unless otherwise indicated.

MRSA = methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MSSA = methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*; FQ = fluoroquinolone; TMP/SMX = trimethoprim/sulfamethoxazole.

\*'n1' means number of isolates with susceptibility and 'n2' means number of tested isolates; <sup>†</sup>Fisher's exact test.

관찰되었다. MRSA에 비해 MSSA에서 중심부발생, 침윤크기 5 mm<sup>2</sup> 이상, 전방축농이 동반된 경우의 비율이 다소 높았으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Table 3).

#### 항생제감수성

MRSA에 대하여 높은 항생제감수성을 보인 약제는 vancomycin (46안, MRSA 100% vs. MSSA 100%)과 teicoplanin (45안, 86.7% vs. 100%)이었으며, linezolid (22안, 100% vs. 100%)는 검사 수가 적어 의미가 제한적이었다. MRSA에 대하여 감수성이 낮은 것으로 oxacillin (46안, 0% vs. 100%)과 gentamicin (46안, 13.3% vs. 74.2%), trimethoprim/sulfamethoxazole (TMP/SMX) (45안, 53.3% vs. 86.7%) 등이 확인되었으며, 그 외 erythromycin (22안, 28.6% vs. 86.7%)과 cephalosporin (36안, 8.3% vs. 100%)은 검사 수가 적어 그 의미가 제한적이었다. 퀴놀론계 항생제에 대해서는 전체 81.3% (MRSA 14안 64.3% vs. MSSA 18안

94.4%;  $p=0.064$ )의 감수성을 보였으며, 그중 ciprofloxacin에 대해 76.9% (MRSA 10안 50% vs. MSSA 16안 93.8%;  $p=0.018$ )의 감수성을 나타내었다(Table 4).

#### 치료성적

전체 안에서 최대교정시력 0.5 이상의 비율은 초진 24.4%에서 최종 내원 시 44.4%로 유의하게 증가하였다( $p=0.046$ , Chi-square test). 초진 최대교정시력 0.5 이상인 경우는 MSSA군(25.8%)이 MRSA군(21.4%)보다 많았으며, 치료 후 최대교정시력 0.5 이상인 경우도 MSSA군(45.2%)이 MRSA군(42.9%)보다 많았으나 모두 통계적 유의성은 없었다.

입원한 환자의 비율과 항생제 변경의 비율 및 심각한 합병증이 발생한 경우는 MSSA군에서 다소 높았으나 두 군간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 약물치료를 했던 환자들의 상피재생완료일 분포는 MRSA에서 7일 미만이 5안(35.7%), 7일 이상이 9안(64.3%)이었으며 MSSA에서 7

**Table 5.** Treatment and clinical outcome of MRSA and MSSA keratitis

	No. of cases (%)			<i>p</i> -value
	All cases (n = 46)	MRSA (n = 15)	MSSA (n = 31)	
Number of hospitalized patient	37 (80.4)	10 (66.7)	27 (87.1)	0.127 <sup>††</sup>
Modification of antibiotics	11 (23.9)	2 (13.3)	9 (29.0)	0.296 <sup>#</sup>
Surgical intervention <sup>*</sup>	10 (21.7)	1 (6.7)	9 (29.0)	0.132 <sup>#</sup>
Severe complications <sup>†</sup>	6 (13.0)	1 (6.7)	5 (16.1)	1.000 <sup>#</sup>
Epithelial healing time (days) (n = 40) <sup>‡</sup>				0.481 <sup>#</sup>
<7	10 (25.0)	5 (35.7)	5 (19.2)	
8-14	15 (37.5)	5 (35.7)	10 (38.5)	
>15	15 (37.5)	4 (28.6)	11 (42.3)	
Initial BCVA (Snellen acuity) (n = 45) <sup>§</sup>				
≥0.5	11 (24.4)	3 (21.4)	8 (25.8)	
0.1-0.4	13 (28.9)	5 (35.7)	8 (25.8)	
<0.1	21 (46.7)	6 (42.9)	15 (48.4)	0.841 <sup>#</sup>
Final BCVA (Snellen acuity) (n = 45) <sup>§</sup>				
≥0.5	20 (44.4)	6 (42.9)	14 (45.2)	
0.1-0.4	9 (20.0)	2 (14.2)	7 (22.6)	
<0.1	16 (35.6)	6 (42.9)	10 (32.2)	0.771 <sup>#</sup>
Clinical outcome <sup>**</sup> (n = 45) <sup>§</sup>				
Good	20 (44.4)	6 (42.9)	14 (45.2)	
Moderate	7 (15.6)	2 (14.2)	5 (16.1)	
Poor	18 (40.0)	6 (42.9)	12 (38.7)	1.000 <sup>#</sup>

Values are presented as n (%) unless otherwise indicated.

MRSA = methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MSSA = methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*; BCVA = best corrected visual acuity.

<sup>\*</sup>Surgical interventions include amniotic membrane transplantation (AMT) (AMT only 3 eyes, AMT with excimer laser phototherapeutic keratectomy 1 eye, AMT and evisceration 1 eye), conjunctival flap (conjunctival flap only 1 eye, conjunctival flap and evisceration 1 eye), and evisceration only 3 eyes; <sup>†</sup>Severe complications include corneal perforation and/or endophthalmitis with surgical interventions of evisceration (MRSA 1, MSSA 4) and conjunctival flap (MSSA 1); <sup>‡</sup>Six eyes were excluded if severe complications occurred (1 case for MRSA and 5 cases for MSSA); <sup>§</sup>One eye was excluded if the record for final BCVA was missed; <sup>††</sup>Chi square test; <sup>#</sup>Fisher's exact test; <sup>\*\*</sup>Good: final BCVA ≥ 0.5, and no complications or surgical intervention, and no decrease in visual acuity (VA); Moderate: final BCVA 0.1-0.4, and no complications or surgical intervention, and no decrease in VA; Poor: final BCVA < 0.1, or decrease in VA, or complication of infection, or requiring surgical intervention.<sup>11</sup>

일 미만인 5안(19.2%), 7일 이상이 21안(80.8%)으로 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다( $p=0.278$ ). 수술적 치료를 시행한 경우는 전체적으로 10안이었으며, MSSA군에서 많았으나 유의성은 없었다. 10안 중 양막이식술은 5안에서 시행되었으며(1안은 치료적 엑시머레이저각막절제술과 동시 시행) 이 중 1안은 양막이식술 2개월 후 감염이 진행되어 안구내용제거술을 시행하였다. 결막판피복술은 2안에서 시행되었으며 이 중 1안은 결막판피복술 2개월 후 감염이 진행되어 안구내용제거술을 추가로 시행하였다. 안구내용제거술을 바로 시행한 경우는 3안이었다.

최종시력과 시력저하 여부, 합병증 및 수술 여부를 포함한 종합적인 치료성적은 MRSA와 MSSA별로 Good outcome이 6안(42.9%)과 14안(45.2%)이었으며, Moderate outcome이 2안(14.2%)과 5안(16.1%)이었고 Poor outcome은 6안(42.9%)과 12안(38.7%)으로 나타나 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다(Table 5).

#### 시력호전불량에 이르는 위험인자 분석

최종교정시력이 0.1 이하로 불량하였던 경우는 시력측정이 가능한 45안 중 18안(40.0%)이었다. 시력호전불량의 위험인자로 남성, 60세 이상의 고령, 증상 발생 1주일 이후 내원한 경우, 과거 안수술력, 안구표면질환, 안외상, 전신질환의 동반, 중심부 병변, 각막병변의 크기가 5 mm<sup>2</sup> 이상, 전방축농, 초진 시 교정시력 0.1 미만, 각막상피재생완료일 10일 이상, 메티실린 저항성 등을 포함시켜 분석하였다. 단변량 로지스틱 회귀분석에서 60세 이상의 고령, 전신질환의 동반, 중심부 병변, 각막병변의 크기가 5 mm<sup>2</sup> 이상, 전방축농, 초진 시 교정시력 0.1 미만, 각막상피재생완료일 10일 이상의 항목 등에서  $p$ -value<0.1로 확인되었다. 이들을 다변량 로지스틱 회귀분석으로 분석한 결과, 초진 시 교정시력 0.1 미만이 통계적으로 유의하게 시력호전불량 위험인자로 확인되었다( $p=0.033$ ) (Table 6).

## 고찰

황색포도알균은 인체에 흔하게 감염증을 일으키는 병원균 중 하나로,<sup>12</sup> 항생제 사용의 증가로 인해 MRSA와 같은 항생제 내성균의 출현이 문제가 되고 있다.<sup>13</sup> MRSA에 의한 의료시설 관련 감염(health care associated infection)은 의료비용 상승, 이환율 및 사망률 증가 등을 초래하여 임상적으로 중요한 의미를 지니게 된다.<sup>14</sup> 전신적으로, Cosgrove et al<sup>15</sup>과 Melzer et al<sup>16</sup>의 균혈증과 감염 심내막염 환자에 대한 연구에서 MRSA가 동정된 경우가 MSSA보다 더 높은 사망률을 보였다고 보고하였다. 또한 Blot et al<sup>17</sup>의 연구에서는 중증 균혈증 환자를 대상으로 한 사망률 조사에서 MRSA의 경우가 MSSA보다 사망률이 더 높게 나타났다고 보고하였다. 최근에는 지역사회 획득 MRSA가 알려졌고<sup>18</sup> Beta-lactam에 내성을 보이지만 다른 계열의 항생제에는 감수성이 좋은 SCCmec 유전자 등도 보고되었다.<sup>19</sup> 이와 같이 전신적인 MRSA 감염 질환과 관련된 연구들<sup>12-19</sup>이 많이 보고된 반면에, MRSA 각막염에 대한 임상 경과와 치료 성적을 알아보는 연구<sup>20</sup>는 부족한 실정이라서 본 연구에서는 황색포도알균 각막염을 대상으로 MRSA와 MSSA로 나누어 그 임상 경과와 치료 성적의 차이를 살펴보고자 하였다.

본 연구에서 확인된 역학적 특성을 살펴보면, 황색포도알균 각막염은 남자와 60대 이상의 고령에서 많이 발생하였고 MRSA와 MSSA 간에 유의한 차이는 없었다. 이는 각막염의 일반적인 특성상 야외활동이 많거나 면역력이 취약한 경우에 발생하기 쉽다는 점이 반영된 것으로 생각된다. 또한 대만 지역의 MRSA와 MSSA 각막염에 대한 Ong et al<sup>20</sup>의 연구에서도 남자와 고령인구가 많았고, 성별과 평균 연령에서 두 군 간에 차이가 없었다는 결과와 일치하였다. 포도알균 균종 전체를 대상으로 메티실린 내성 여부로 나누어 비교한 Kim and Lee<sup>21</sup>의 국내 연구에서도 두 군 간에 성비, 연령, 계절적 분포에 유의한 차이가 없음을 알 수 있

**Table 6.** Multivariate logistic regression analysis for risk factors of poor visual outcome in *Staphylococcus aureus* keratitis

Factor	Poor visual outcome*		
	Odds ratio	95% CI	p-value†
Age ≥ 60 years	0.82	0.11-6.27	0.846
Systemic disease (+)	1.58	0.17-15.20	0.691
Central corneal lesion	0.37	0.03-4.71	0.443
Size of epithelial defect ≥5 mm <sup>2</sup>	3.01	0.17-52.91	0.452
Hypopyon (+)	8.82	0.62-124.73	0.107
Initial BCVA less than 0.1	16.82	1.26-224.03	0.033
Epithelial healing time ≥10 days	3.55	0.46-27.49	0.226

CI = Confidence interval; BCVA = best corrected visual acuity.

\*Poor visual outcome (n = 18) means the eyes which had poor visual outcome of the final best corrected visual acuity of 0.1 or less;

†Multivariate logistic regression analysis was performed for the factors which had p-value less than 0.1 in univariate logistic regression analysis.

었다.

Kim and Lee<sup>21</sup>의 연구에서 15년 동안 전체 세균각막염의 원인으로 황색포도알균은 12.2%로 보고되었고, 황색포도알균 중 MRSA의 비율은 본 연구에서는 32.6%, 대만 지역의 연구<sup>20</sup>에서는 44%로 보고되었다. 황색포도알균 안감염 전체를 대상으로 한 연구<sup>22</sup>에서는 MRSA의 비율이 52.8%까지 분포한다고 보고된 바 있다. 본 연구에서는 MRSA 중 60세 이상이 46.7%를 차지하고 있었으며, 특히 고령 각막염에서 황색포도알균은 흔한 원인 균주이므로 각막염 치료에 있어 연령은 중요하게 고려해야 할 요소로 생각된다. 한편, 전체 각막염 동정균에 대한 황색포도알균의 백분율을 기존에 보고된 본원 자료<sup>21,23</sup>로 산출해 보면, 1998-2003년 25.9% (28/108안), 2004-2009년 7.7% (11/142안), 2010-2014년 7.0% (7/100안)로 확인되어 동정되는 빈도 수는 다소 감소하나 백분율이 유의하게 감소한다고 해석할 수는 없었다. 특정 균주의 증감을 나타내는 역학적 특징은 일반적으로 연구되는 기관의 지역적 특성과 의료전달체계 특성이 반영되어 나타나는 결과이므로 단일 의료기관의 연구 자료로 일반화하여 추론하기에는 다소 무리가 있다. 따라서 이런 부분에 대한 역학적 특징을 전체적으로 보기 위한 다기관 연구의 필요성이 있을 것으로 생각된다.

황색포도알균은 지역사회 감염 또는 병원 감염을 일으킬 수 있는 것으로 보고되고 있다.<sup>18</sup> 각막염의 경우에는 병원 감염의 빈도가 많지 않은 것으로 보고되고 있으며<sup>18</sup> 본 연구에서도 해당 증례가 없었고 모두 지역사회 감염의 경우에 해당되었다. Hsiao et al<sup>5</sup>의 연구에 따르면, MRSA 안감염에서 지역사회 획득 감염균은 젊은 나이에서 흔하였고 병원 감염균은 동반 질환과 면역억제치료 중인 환자에서 많았다고 하였다. 그리고 병원 감염균에서 각막염, 연조직염, 안내염 등 시력 예후가 좋지 않은 질환의 비율이 더 높다고 보고한 바 있다.<sup>5</sup> 향후 더 많은 증례를 대상으로 이 부분에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

황색포도알균은 결막낭에 존재하는 정상세균총 중의 하나이다. MRSA도 정상세균총으로 존재할 수 있는데 수술 전 환자의 1%에서 결막에 존재하며,<sup>24</sup> 노인에서 10.3%까지 나타날 수 있다.<sup>25</sup> MRSA가 나타날 수 있는 위험인자로 80세 이상의 고령, 비강 내 또는 인후에서 동일 균주의 존재, 누비관 폐쇄, 안구건조증, 최근 입원력 및 국소적으로 면역이 억제된 경우 등이 있었다.<sup>26</sup> 본 연구에서 밝혀진 선행요인으로는 안구표면질환/안수술력이 가장 많았으며, 그 다음으로 외상, 전신질환 동반 순이었으며, MRSA와 MSSA 두 군 사이에 유의한 차이는 없었다. 황색포도알균 각막염에서의 선행요인을 연구한 여러 논문<sup>20,27</sup>에 따르면 안구표면질환은 가장 많은 선행요인으로 밝혀진 바 있으며, 안구표

면질환이 MRSA군에서 MSSA군에 비해 통계적으로 유의하게 많았다는 보고도 있다.<sup>20</sup> 특히 Otri et al<sup>27</sup>의 연구에서는 감염 각막염 전체를 대상으로 한 연구에서 안구표면질환이 32.8%로 가장 많았다고 보고하였다. 본 연구에 포함된 안구표면질환으로는 안구건조증과 노출각막염, 헤르페스각막염 등이 있었으며, Ong et al<sup>20</sup>의 연구에서는 속눈썹증과 스티븐스존슨증후군, 안성유천포창 등이 포함되어 보고된 바 있다. 안구표면질환이 있는 경우 눈물층이나 각막상피의 안정성이 떨어져 각막표면이 감염에 쉽게 취약해지므로, 각막염 발생에 안구표면질환이 주요한 선행요인으로 작용함을 알 수 있다.

외상은 전체의 37%로 두 번째로 많은 선행요인이었으며 외상으로 인한 각막상피결손, 이물에 붙어 있는 세균 등으로 인해 감염에 취약해지기 때문으로 생각된다. 다른 선행요인으로, 전신질환이 하나라도 있었던 경우와 치료 전 점안 스테로이드에 노출된 비율은 통계적 유의성은 없었지만 MRSA에서 그 비율이 다소 높았다. 이와 비슷하게 Ong et al<sup>20</sup>의 연구에서는 치료 전 점안 항생제 및 스테로이드의 노출이 MRSA 군에서 다소 높은 비율을 보인다고 하였다. 하지만 본 연구에서는 치료 전 항생제 점안 노출 여부와 MRSA와 MSSA의 분포와는 유의한 관계가 없는 것으로 나타났다.

초기 각막병변의 특징은 대체로 중심부 발생, 5 mm<sup>2</sup> 미만의 작은 침윤크기를 보였다. Ong et al<sup>20</sup>의 연구에서도 중심부와 아중심부의 위치를 합칠 경우 72.3%로 본 연구의 67.4%와 유사하게 나타나 중심부 발생이 많음을 보여주었고 침윤의 크기와 전방축농의 동반정도도 본 연구와 유사하였다. 그리고 포도알균 전체를 대상으로 한 연구<sup>21</sup>에서도 중심부 분포(58.0%)와 침윤의 크기 5 mm<sup>2</sup> 미만(65.2%)이 많았으며 전방축농은 26.8%에서 동반되었다. 본 연구에서는 MRSA와 MSSA 두 군 간의 임상소견 비교에서 유의한 차이가 없었으며, Shanmuganathan et al<sup>28</sup>과 Freidlin et al<sup>6</sup>의 연구에서도 MRSA와 MSSA 두 군 사이에 차이가 없다고 보고하면서 MRSA 각막염이 반드시 MSSA에 비해 조직 손상이 크게 나타나지는 않는 것 같다고 보고하였다. 또한 Sotozono et al<sup>4</sup>의 연구에서도 대부분의 MRSA와 MRSE 각막염이 상피내 침윤과 표재성 각막침윤을 보였다고 보고된 바 있다. 본 연구에서는 MSSA군에서 MRSA군에 비해 초기 임상양상이 더 심하게 나타났으나 통계적 유의성은 없어 그 의미가 제한적이었다. 전신적으로는 MRSA 감염 때 초래되는 심각성이 부각되어 온 면이 있지만, 임상적 상황에서 MRSA의 독성이 실제보다 부풀려 해석되고 있다는 의견도 제시된 바 있다.<sup>29</sup>

본 연구에서 MRSA에 대하여 감수성이 낮은 것으로 ox-

acillin (46안, 0%)과 gentamicin (46안, 13.3%), trimethoprim/sulfamethoxazole (45안, 53.3%) 등이 확인되었으며, 그 외 erythromycin (22안, 28.6%)과 cephalosporin (36안, 8.3%)은 검사 수가 적어 그 의미 해석이 제한적이라고 생각된다. Trimethoprim/sulfamethoxazole의 경우에는 그 감수성이 MRSA군에서 53.3%로 나타나 MSSA군의 86.7%에 비해 유의하게 낮았다. 이는 Ong et al<sup>20</sup>의 대만 연구에서도 MRSA에 대해 61.5%, MSSA에 대해 100%의 감수성으로 유의한 차이를 보였다는 결과가 보고되어 본 연구와 비슷한 경향을 보임을 알 수 있었다.

항생제감수성의 비교에서 ciprofloxacin에 대해 MRSA는 50%의 저항성을 나타냈으며, 다른 연구들에서 38.0%<sup>3</sup>-73.8%<sup>30</sup>의 저항성을 보인 것과 유사하였다. 4세대 퀴놀론에 대해, Chang et al<sup>3</sup>의 연구에서 MRSA와 MSSA별로 moxifloxacin은 각 35.2%와 5.8%의 저항성을 보고하였고, Vola et al<sup>30</sup>의 연구에서는 MRSA에 대해 moxifloxacin 15%의 저항성을 보고한 바 있다. 본 연구에서는 levofloxacin과 moxifloxacin에 대해 저항성을 나타낸 경우는 확인되지 않았는데 향후 보완된 항생제감수성 검사 키트와 많은 수의 동정균을 대상으로 장기간의 추가 연구가 필요할 것으로 생각한다. 미국 피츠버그 지역의 Chang et al<sup>3</sup>의 연구에 따르면, MRSA 저항성이 ciprofloxacin은 73.8%로 높게 나타났으나 moxifloxacin은 35.2%를 보여 2세대 퀴놀론보다 4세대 퀴놀론에서 감수성이 높은 것을 확인할 수 있었다. 그러나 20년 연구기간 동안 4세대 퀴놀론에도 내성을 가지는 MRSA의 빈도가 높아지고 있음을 강조하였으며, 다른 연구들<sup>31-34</sup>에서도 MRSA에 대해 퀴놀론의 *in vitro* 저항성이 증가한다고 보고되고 있는 실정을 감안한다면 퀴놀론 내성의 증가는 세균각막염의 치료에 임상적으로 주목할 만한 의미를 지닌다고 생각된다.

본 연구에서 MRSA 동정균에 대해 vancomycin은 100%의 감수성을 보여 가장 효과적인 항생제로 확인되었고, 이러한 결과는 MRSA 각막염에 대한 다른 보고들<sup>20,30</sup>과 일치하는 경향이였다. 임상적으로 vancomycin 항생제는 감수성이 높은 장점을 보이지만, 비용과 독성, 짧은 반감기, 냉장 보관 등의 단점을 지니고 있어 임상적으로 사용하는데 이상적이지는 않다.<sup>3,29</sup> 특히 vancomycin은 beta-lactam 항생제에 비해 bactericidal effect가 약하다는 단점 또한 지니고 있다.<sup>3,29</sup> Linezolid는 vancomycin-resistant species에 쓰이는 약제로, 본 연구에서는 2000년대 중반부터 항생제감수성 검사에 포함되기 시작한 이유로 검사 수가 비교적 적어 해석에 제한적인 부분이 있지만 MRSA에 100% 감수성을 보여 향후 MRSA 각막염 치료에 도움이 될 수 있을 것으로 생각된다.<sup>35</sup>

본 연구에서 항생제별로 검사 수가 달랐던 것은 장기간의 연구 특성과 더불어 본원 진단검사의학과에서 시행하는 CLSI guideline update 적용에 따른 항생제의 변경에 의한 것이라 불가피한 측면이 있다. CLSI guideline에 의하여 특정균에 대한 검사가 이루어지는 항생제가 정해지며, 대개 1년-수년마다 특정 항생제의 감수성에 대한 새로운 판독 기준(breakpoint, MIC 등)이 제시되어 그 값이 변경되기도 하고, 기존 항생제가 삭제되기도 하며 새로운 항생제가 추가되기도 한다. 본 연구에서 대표적으로 linezolid와 같은 약제들은 중간에 새롭게 추가되었고, cephalosporin 계열은 1998-2002년까지만 사용하였고 최근 황색포도알균 항생제 감수성 검사에는 거의 포함되지 않고 있으며, 퀴놀론의 경우에는 1998년 한 검체 외에는 모두 2003년 이후 후반기에만 포함되었기 때문에, 항생제에 따라 그 수가 부족하거나 검사 수가 다르게 나타나는 한계점을 지니게 된다. 그리고 특정 균주에 대한 항생제의 감수성 변화는 임상적으로 중요한 의미를 지니는 것은 분명하지만, 그 해석에 있어서 단일기관의 연구가 그 지역과 시대의 일반성을 대표할 수 없는 근본적인 한계점이 있다는 점을 주지하여야 할 것으로 보인다. 또한 본 연구에서는 황색포도알균에서 대표성이 떨어지거나 검사 수가 적어 완성도 높은 해석에 제한이 따르는 항생제인 cephalosporin과 erythromycin, clindamycin, tetracycline 등에 대하여는 그 결과 고찰을 제한하였으며, 향후 다기관 연구 등이 필요할 것으로 생각한다.

수술적 치료를 시행한 비율(MRSA 6.7% vs. MSSA 29.0%,  $p=0.132$ )과 심각한 합병증이 동반된 비율(6.7% vs. 16.1%,  $p=1.000$ )은 MRSA보다 MSSA에서 다소 높은 비율을 보였지만 유의한 차이는 아니었으며, Ong et al<sup>20</sup>의 황색포도알균 연구와 Kim and Lee<sup>21</sup>의 포도알균 전체를 대상으로 한 연구에서도 두 군 간에 차이가 없는 것으로 보고되었다. 또한 상피재생완료일의 분포에서 두 군 간에 유의한 차이는 없었으며, Ong et al<sup>20</sup>의 연구에서도 MRSA 평균 1.2개월, MSSA 평균 0.83개월로 유사한 결과를 보였다.

본 연구에서 치료 후 시력은 전체 안에 대하여 유의하게 개선되었으며, 두 군 간에 치료 전이나 후에 시력 분포의 유의한 차이는 없었다. 마찬가지로 대만 지역의 연구<sup>20</sup>에서도 MRSA와 MSSA 두 군 간에 최종 시력의 차이를 보이지 않았다고 보고되었다. 종합적인 치료 성적을 알아 보기 위해 최종 방문 시점에서의 교정시력 이외에 추가로 초진 때에 비해 시력이 감소되었는지 여부를 확인하고, 합병증 또는 수술적 치료 시행 여부 등을 포함하여 분석하고자 Green et al<sup>11</sup>이 제시한 방법을 적용하였다. 그에 따라 MRSA와 MSSA 두 군 간에 전체적으로 치료 성적에 유의한 차이가 없음을 확인할 수 있었다. 이를 통해 메티실린 저항성으로



만 전체적인 치료 성적 예후를 가늠할 것이 아니라, 실제 감염에서 일어나는 환자의 제반적인 상태와 안구표면의 초기 손상 정도를 종합적으로 고려하여 임상 경과를 예측하고 그에 합당한 치료를 염두에 두어야 할 것으로 생각된다.

세균각막염에 대한 여러 연구에서 초진 시 교정시력 0.1 미만이 주요한 시력예후인자로 보고된 바 있다.<sup>20,21,27,36</sup> 그리고 다른 위험인자로 고령<sup>20,27,36</sup>, 각막상피재생완료일 10일 이상<sup>21</sup>, 스테로이드 안약의 사용<sup>27,36</sup> 등이 제시된 바 있다. 많은 연구에서 초진 시 저시력이 주요한 위험인자로 확인되었는데, 이것은 각막염의 치료 결과에 군주의 내성과 아울러 초기 조직 손상에 따른 시력소실의 정도와 병변의 위치 등이 작용하여 종합적으로 나타난 결과로 해석된다. 기본적으로 세균각막염에서는 군주에 따라 임상양상이 차이가 있고, 꾸준히 항생제 내성 군주가 보고되고 있기 때문에 군주의 확인과 항생제감수성을 알아보는 것은 여전히 세균각막염의 치료에 있어 중요하다.

본 연구의 결과와 MRSA의 다른 연구들<sup>20,21,37</sup>의 결과를 토대로 할 때, 메티실린 저항성 감염이 반드시 나쁜 임상경과와 예후를 보이지는 않았음을 알 수 있었다. 그 이유로 실제 감염이 일어난 임상 상황에서는 환자 연령과 면역상태, 안구표면의 방어기전 및 그로 인한 초기 손상 정도가 모두 반영되기 때문인 것<sup>20</sup>과 MRSA라 하더라도 유전학적인 차이에 따라 독성의 차이, 그에 따른 임상적 차이가 나타날 수 있기 때문으로 생각된다. 이와 관련된 유전자에는 USA300, USA400이 있으며 Arginine deaminase와 같은 인자들이 독성과 관련되어 있다는 보고도 있다.<sup>38</sup> 그리고 Rozgonyi et al<sup>39</sup>의 연구에서는 전신적으로 동정된 군주에서 MRSA가 MSSA에 비해 항상 더 파괴적이지는 않다고 보고한 바도 있다. 앞으로 증례 수를 더 늘리고 지역 사회 감염뿐만 아니라 병원 감염으로 인한 증례까지 포함한 각막염에 대한 연구가 진행된다면 좀 더 의미 있는 연구가 될 것으로 생각된다.

본 연구는 병원 감염 증례가 포함되지 못했고 증례 수의 부족과 함께 일부 항생제의 검사 수가 적어 항생제감수성 해석에 제한점이 있다고 생각된다. Cephalosporin의 경우 1998-2002년까지만 사용하였고, 3세대 이상의 퀴놀론 약제에 대해서는 상용화된 검사 카드의 한계로 인해 조사가 충분히 이루어지지 못하였다. 그리고 후향적 연구의 특성상 각막병변 크기 측정에 있어 당시 의무기록에 의존하는 한계가 있었으며, 최근에는 소프트웨어를 이용하여 image의 면적을 구하는 방법이 소개되고 있어 향후 연구에서는 이러한 방법으로 보다 정확한 면적 측정이 이루어져야 할 것으로 생각된다.

결론적으로, 본원을 내원한 황색포도알균 각막염 환자 중

MRSA 각막염이 32.6%를 차지하였다. 역학적으로 남자, 60대 이상의 노년층에서 많았으며 선행요인으로는 안구표면질환이나 기존의 안수술력이 있는 경우가 가장 많았다. MRSA와 MSSA 두 군 간에 초기 임상양상의 차이는 보이지 않았으며, vancomycin은 MRSA, MSSA 모두에 100%의 감수성을 보였다. 하지만 퀴놀론계 항생제에 대하여 MRSA에서 64.3%의 감수성을 보여 MSSA 94.4%에 비해 낮은 결과를 보였다. 전체안에서 치료 전후 최종교정시력 0.5 이상의 비율이 유의하게 증가되었고, 치료 후 치료성적은 두 군 간에 유의한 차이를 보이지 않았다. 통계적으로 유의한 시력호전 불량 위험인자로 초진 시 교정시력 0.1 미만이 확인되었다.

본 연구의 결과는 본원으로 의뢰되는 영남지역의 황색포도알균 각막염에 대한 미생물학적, 임상적 특징 및 위험인자를 이해하는 데 기초 자료를 제시하며 향후 이러한 질환의 치료에 있어 적절한 약제의 선택 및 예후 예측에 도움을 줄 수 있을 것으로 기대된다.

## REFERENCES

- 1) Hawser SP, Bouchillon SK, Hoban DJ, et al. Rising incidence of *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin and susceptibility to antibiotics: a global analysis 2004-2009. *Int J Antimicrob Agents* 2011;37:219-24.
- 2) DeLeo FR, Otto M, Kreiswirth BN, Chambers HF. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet* 2010; 375:1557-68.
- 3) Chang VS, Dhaliwal DK, Raju L, Kowalski RP. Antibiotic resistance in the treatment of *Staphylococcus aureus* keratitis: a 20-Year Review. *Cornea* 2015;34:698-703.
- 4) Sotozono C, Inagaki K, Fujita A, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* infections in the cornea. *Cornea* 2002;21(7 Suppl): S94-101.
- 5) Hsiao CH, Chuang CC, Tan HY, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ocular infection: a 10-year hospital-based study. *Ophthalmology* 2012;119:522-7.
- 6) Freidlin J, Acharya N, Lietman TM, et al. Spectrum of eye disease caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Am J Ophthalmol* 2007;144:313-5.
- 7) Mukerji N, Vajpayee RB, Sharma N. Technique of area measurement of epithelial defects. *Cornea* 2003;22:549-51.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) Green MD, Apel AJ, Naduvilath T, Stapleton FJ. Clinical out-

- comes of keratitis. *Clin Exp Ophthalmol* 2007;35:421-6.
- 12) Deurenberg RH, Stobberingh EE. The evolution of *Staphylococcus aureus*. *Infect Genet Evol* 2008;8:747-63.
- 13) Tacconelli E, De Angelis G, Cataldo MA, et al. Does antibiotic exposure increase the risk of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolation? A systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2008;61:26-38.
- 14) Bartoloni A, Riccobono E, Magnelli D, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in hospitalized patients from the Bolivian Chaco. *Int J Infect Dis* 2015;30:156-60.
- 15) Cosgrove SE, Sakoulas G, Perencevich EN, et al. Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2003;36:53-9.
- 16) Melzer M, Eykyn SJ, Gransden WR, Chinn S. Is methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* more virulent than methicillin-susceptible *S. aureus*? A comparative cohort study of British patients with nosocomial infection and bacteremia. *Clin Infect Dis* 2003;37:1453-60.
- 17) Blot SI, Vandewoude KH, Hoste EA, Colardyn FA. Outcome and attributable mortality in critically ill patients with bacteremia involving methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Arch Intern Med* 2002;162:2229-35.
- 18) Zetola N, Francis JS, Nuermberger EL, Bishai WR. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an emerging threat. *Lancet Infect Dis* 2005;5:275-86.
- 19) Mohammadi S, Sekawi Z, Monjezi A, et al. Emergence of SCCmec type III with variable antimicrobial resistance profiles and spa types among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from healthcare- and community-acquired infections in the west of Iran. *Int J Infect Dis* 2014;25:152-8.
- 20) Ong SJ, Huang YC, Tan HY, et al. *Staphylococcus aureus* keratitis: a review of hospital cases. *PLoS One* 2013;8:e80119.
- 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) Chuang CC, Hsiao CH, Tan HY, et al. *Staphylococcus aureus* ocular infection: methicillin-resistance, clinical features, and antibiotic susceptibilities. *PLoS One* 2012;8:e42437.
- 23) Cho EY, Lee SB. Gram-negative bacterial keratitis: a 15-year review of clinical aspects. *J Korean Ophthalmol Soc* 2015;56:1479-88.
- 24) Hori Y, Maeda N, Sakamoto M, et al. Fluoroquinolone-resistant bacteria and methicillin-resistant *Staphylococci* from normal pre-operative conjunctiva. *J Cataract Refract Surg* 2008;34:711-2.
- 25) Fukuda M, Ohashi H, Matsumoto C, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and methicillin-resistant coagulase-negative *Staphylococcus* ocular surface infection efficacy of chloramphenicol eye drops. *Cornea* 2002;21(7 Suppl):S86-9.
- 26) Kato T, Hayasaka S. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci from conjunctivas of preoperative patients. *Jpn J Ophthalmol* 1998;42:461-5.
- 27) Otri AM, Fares U, Al-Aqaba MA, et al. Profile of sight-threatening infectious keratitis: a prospective study. *Acta Ophthalmol* 2013;91:643-51.
- 28) Shanmuganathan VA, Armstrong M, Buller A, Tullo AB. External ocular infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Eye (Lond)* 2005;19:284-91.
- 29) Harbarth S, Rutschmann O, Sudre P, Pittet D. Impact of methicillin resistance on the outcome of patients with bacteremia caused by *Staphylococcus aureus*. *Arch Intern Med* 1998;158:182-9.
- 30) Vola ME, Moriyama AS, Lisboa R, et al. Prevalence and antibiotic susceptibility of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in ocular infections. *Arq Bras Oftalmol* 2013;76:350-3.
- 31) Marangon FB, Miller D, Muallem MS, et al. Ciprofloxacin and levofloxacin resistance among methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* isolates from keratitis and conjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 2004;137:453-8.
- 32) Huz JI, Mukkamala K, Pagan IR, et al. Clinical outcomes and antibiotic susceptibilities of *Staphylococcus aureus* endophthalmitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2017;255:651-6.
- 33) Asbell PA, Sahm DF, Shaw M, et al. Increasing prevalence of methicillin resistance in serious ocular infections caused by *Staphylococcus aureus* in the United States: 2000 to 2005. *J Cataract Refract Surg* 2008;34:814-8.
- 34) Alexandrakis G, Alfonso EC, Miller D. Shifting trends in bacterial keratitis in south Florida and emerging resistance to fluoroquinolones. *Ophthalmology* 2000;107:1497-502.
- 35) Saleh M, Jehl F, Dory A, et al. Ocular penetration of topically applied linezolid in a rabbit model. *J Cataract Refract Surg* 2010;36:488-92.
- 36) Miedziak AI, Miller MR, Rapuano CJ, et al. Risk factors in microbial keratitis leading to penetrating keratoplasty. *Ophthalmology* 1999;106:1166-70; discussion 1171.
- 37) Major JC Jr, Engelbert M, Flynn HW Jr, et al. *Staphylococcus aureus* endophthalmitis: antibiotic susceptibilities, methicillin resistance, and clinical outcomes. *Am J Ophthalmol* 2010;149:278-83. e1.
- 38) Gordon RJ, Lowy FD. Pathogenesis of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Clin Infect Dis* 2008;46 Suppl 5:S350-9.
- 39) Rozgonyi F, Kocsis E, Kristóf K, Nagy K. Is MRSA more virulent than MSSA? *Clin Microbiol Infect* 2007;13:843-5.

---

= 국문초록 =

## 메티실린 저항성에 따른 황색포도알균 각막염에 대한 임상분석

**목적:** 황색포도알균 각막염에서 메티실린 저항성과 감수성 군주 간의 임상양상과 항생제감수성, 치료성적을 비교해보고자 하였다. **대상과 방법:** 1998년부터 2014년까지 황색포도알균 각막염으로 진단받고 2개월 이상 추적 관찰했던 46명 환자의 의무기록을 후향적으로 분석하였다. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)와 methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) 두 군으로 나누어 역학적 특성과 선행요인, 초기 임상양상, 항생제감수성, 치료성적을 비교 분석하였고 로지스틱 회귀분석을 통해 시력호전불량 위험인자를 확인하였다.

**결과:** 전체 46안 중 MRSA는 15안(33%), MSSA는 31안(67%)이었다. 남자(61%)와 60세 이상(48%)에서 흔했고, 선행요인으로 안구표면 질환/안수술력과 외상이 많았다. MRSA 감수성은 vancomycin (100%)에서 높았고, oxacillin (0%)과 gentamicin (13.3%), trimethoprim/sulfamethoxazole (53.3%)에서 낮았다. Fluoroquinolone은 81.3% (MRSA 64.3%, MSSA 94.4%;  $p=0.064$ )의 감수성을 보였다. 초기 임상소견은 두 군 간에 유의한 차이가 없었다. 교정시력 0.5 이상의 비율은 초진 시 24.4%에서 치료 후 44.4%로 유의하게 증가하였다 ( $p=0.046$ ). 시력과 합병증, 수술 여부를 종합한 치료성적은 두 군 간에 유의한 차이가 없었다. 시력호전불량 위험인자는 전체 군에서 초진 교정시력 0.1 미만( $p=0.033$ )이 확인되었다.

**결론:** 황색포도알균 각막염 중 MRSA는 33%를 차지하였다. 치료 후 교정시력 0.5 이상의 비율은 전체 안에서 증가하였다. 두 군 간에 항생제감수성을 제외한 역학적 특성과 선행요인, 초기 임상양상, 치료성적 등은 유의한 차이가 없었다. 메티실린 저항성뿐만 아니라 임상 경과에 영향을 미치는 여러 요소를 종합적으로 고려한 치료 접근이 바람직할 것으로 생각된다.

〈대한안과학회지 2017;58(8):885-895〉

---