

혈장응고효소 양성 여부에 따른 포도알균 각막염의 임상 분석

Clinical Analysis of *Staphylococcus* Keratitis According to Coagulase Positivity

최남현 · 조찬호 · 이상범

Namhyeon Choi, MD, Chan Ho Cho, MD, Sang-Bumm Lee, MD, PhD

영남대학교 의과대학 안과학교실

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

Purpose: To analyze clinical aspects in a cohort of patients with *Staphylococcus* keratitis according to coagulase positivity (coagulase negative *Staphylococcus* [CNS], coagulase positive *Staphylococcus* [CPS]).

Methods: Epidemiology, predisposing factors, clinical characteristics, treatment outcomes, and antibiotic susceptibility were comparatively analyzed in 138 cases of culture-proven *Staphylococcus* keratitis (94 eyes with CNS and 44 eyes with CPS) over 20 years (1998-2017) at Yeungnam University Hospital. Poor clinical outcomes were defined as a final corrected visual acuity <0.1, a decreased visual acuity after treatment, complications, or surgical treatment. Risk factors for poor clinical outcomes were evaluated in the total cohort and analyzed using multivariate logistic regression.

Results: The most common predisposing factors were corneal trauma in the CNS group (47.9%) and previous ocular surface disease in the CPS group (31.8%). No significant differences were observed in mean age, sex, previous ocular surface disease, epithelial defect size, and hypopyon between the two groups. Methicillin susceptibility (39.4% vs. 72.7%, $p < 0.001$) was significantly lower in the CNS group, and poor clinical outcomes (28.0% vs. 43.9%, $p = 0.076$) were more common in the CPS group. The significant risk factors for poor clinical outcomes were initial best-corrected visual acuity <0.1, epithelial defect size $\geq 5 \text{ mm}^2$, symptom duration ≥ 10 days, and hypopyon.

Conclusions: No significant differences were observed in epidemiological factors and initial clinical characteristics between the two study groups, but predisposing factors and methicillin susceptibility differed between the two groups. Treatment outcomes were relatively worse in the CPS group than in the CNS group, but the difference was not statistically significant. Poor clinical outcomes were more associated with long symptom duration and poor initial clinical characteristics than with coagulase positivity.

J Korean Ophthalmol Soc 2019;60(10):935-945

Keywords: Antibiotic susceptibility, Coagulase, Keratitis, *Staphylococcus*

포도알균은 인체의 대표적인 피부 상재균으로 인체에 침입 시 병원체로 작용해 다양한 종류의 감염 질환을 일으킬

수 있으며, 안과적으로는 눈물관, 눈꺼풀, 전방, 유리체 뿐 아니라 결막, 각막 감염의 흔한 원인 균주이다.¹ 포도알균은 종에 따라 세부 균종으로 분류하기도 하지만, 혈장응고효소(coagulase) 양성 유무에 따라서도 분류할 수 있다. 혈장응고효소란 혈액에서 프로트롬빈(prothrombin)과 반응하여 staphylothrombin을 형성하고 이것이 간에서 만들어진 혈장 단백질 섬유소원을 섬유소로 변환하여 피브린 덩이(fibrin clot)를 형성하게 하는 단백질이다. 이 피브린 덩이는 세균 표면에 강하게 붙어있어 탐식 작용과 숙주의 방

■ Received: 2019. 3. 28. ■ Revised: 2019. 5. 2.

■ Accepted: 2019. 9. 24.

■ 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.

어기제로부터 보호하는 역할을 한다. 혈장응고효소 양성 포도알균(coagulase positive *Staphylococcus*, CPS)에는 황색포도알균(*S. aureus*)이 가장 흔하며, 그 이외 *S. delphini*, *S. intermedius*, *S. pseudintermedius*, *S. schleiferi* 등이 있다. 혈장응고효소 음성 포도알균(coagulase negative *Staphylococcus*, CNS)에는 표피포도알균(*S. epidermidis*)이 가장 흔하며, 이외 *S. haemolyticus*, *S. hominis*, *S. capitis*, *S. cohnii*, *S. saprophyticus*, *S. lugdunensis*, *S. warneri*, *S. caprae* 등이 있다.²

과거에는 혈장응고효소 음성 포도알균은 병원성이 없다고 간주되었고 검출될 시 인체 상재균에서 오염된 것으로 여겨졌으나, 현재는 기회 감염을 일으킬 수 있는 균주로 밝혀져 있다.³ 전신적으로 황색포도알균이 표피포도알균보다 병독성이 높고, 특히 메티실린 내성이 있는 황색포도알균이 더 불량한 임상결과를 나타낸다는 보고는 있으나,⁴ 안과적으로 혈장응고효소 양성 유무에 따른 임상적 차이에 대한 연구는 아직 보고된 바가 없다. 이에 본 연구에서는 20년 동안 입원 치료를 시행한 포도알균 각막염에 대해 혈장응고효소 양성 유무에 따라 두 군으로 나누어 역학적 특성, 선행 인자, 임상양상, 치료 결과, 항생제 감수성, 불량한 임상결과의 위험인자에 대해 비교 분석하여 그 특징을 알아보고자 하였다.

대상과 방법

대상과 역학조사

1998년 1월부터 2017년 12월까지 20년 동안 영남대학교 병원 안과에서 입원 치료한 감염각막염 환자 중 미생물배양검사서 포도알균이 동정된 138안에 대해 의무 기록을 후향적으로 분석하였다. 전체 균을 혈장응고효소 유무에 따라 CNS, CPS의 두 군으로 분류하였다. 전체 시기를 전반기(1998-2007년)와 후반기(2008-2017년)의 두 시기로 나누어 발생 빈도를 비교 분석하였다. 환자의 성별, 연령, 각막염 발생 계절, 안질환과 안수술의 과거력, 기존에 가지고 있었던 전신질환, 증상이 나타난 후 병원 방문하기까지의 기간, 선행인자에 대해 조사하였다. 연령은 0-19세, 20-39세, 40-59세, 60세 이상의 네 군으로 구분하여 분석하였다. 본 연구는 헬싱키선언(Declaration of Helsinki)을 준수하였으며 영남대학교병원 임상연구윤리위원회(institutional review board, IRB)의 승인을 얻었다(No. 2018-10-045).

초진 임상양상 조사

임상적 특징으로 초진 시 각막병변의 위치와 크기 및 전방축농 유무, 교정시력에 대해 조사하였다. 각막병변의 위

치는 중심에서 반경 1/2 이내를 중심부, 윤부에서 반경 1/2 이내를 주변부로 정의하여 분류하였다. 각막병변의 크기는 각막상피결손의 크기로 나타내었으며, 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 스넬렌시력을 기준으로 0.1 이상과 그 미만인 두 군으로 나누어 분류하였다.

세균의 배양과 동정

각막찰과를 통해 검체를 채취하고 도말검사 및 배양검사로 원인 세균을 동정하였다. 각막찰과를 하기 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 위해 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.

항생제 감수성검사

항생제 감수성검사는 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.⁶ 디스크 확산법은 Muller-Hinton agar 배지를 사용하였으며 NCCLS의 권장안에 따라 균주의 접종량을 맞추었다. 미생물 자동분석기를 이용한 항생제 내성의 검사는 Korean Clinical Practice와 The Clinical & Laboratory Standards Institute (CLSI) guideline을 결합하여 만들어진 그람양성균 항생제 감수성 판독카드(GP P601, P600, P503)를 이용하여 이루어졌다. 임상적으로 주요한 항생제를 중심으로 결과를 정리하였다.

약물 요법

초진 시 각막찰과에 의한 미생물검사를 실시한 후 결과가 나오기 전 경험적 치료로써 전신적 항생제(2세대 cephalosporin, aminoglycoside)를 투여하고 강화된 점안 항생제 2% tobramycin과 cephalosprin계 항생제(5% cefamandole, 1998-2010; 5% ceftazidime, 2011-2017)를 사용하였으며, 상용화된 fluoroquinolone (FQ) 항생제 안약(0.5% levo-

floxacin, Cravit®, Santen, Osaka, Japan, 1998-2005; 0.5% moxifloxacin, Vigamox®, Alcon, Fort worth, TX, USA, 2006-2017)을 병합하여 30분에서 1시간 간격으로 점안하였다. 임상 소견이 호전되면 미생물의 감수성 결과와 관계없이 항생제를 계속 사용하면서 용량을 줄여 나갔고, 악화되는 양상을 보이면 항생제 감수성 결과를 반영하여 점안 항생제를 바꾸어 사용하였다.

치료 결과

상피재생 완료일, 최종교정시력, 치료 후 시력 감소 여부, 합병증 유무, 수술적 치료 시행 유무를 조사하였다. 상피재생 완료일은 초진 이후 상피가 완전히 회복되었을 때까지의 기간으로 정의하였다. 합병증은 치료 중 각막전공 또는 지속각막상피결손이 발생한 경우로 정의하였고, 지속각막상피결손은 30일 이상 상피결손이 지속될 때로 정의하였다. 최종교정시력은 2개월 이상 경과 관찰 후 각막염의 기질 침윤이 소실되고 상피재생이 완료된 증례에서 스넬렌시력으로 측정한 것을 기준으로 하였으며, 통계분석을 위해 0.1 미만, 0.1 이상으로 분류하였다. 임상결과(clinical outcome)는 Green et al⁷에 의해 제시된 기준을 준용하여, 두 군(양호, 불량)으로 구분하여 평가하였다. 양호한 임상결과(good clinical outcome)는 치료 후 시력저하나 합병증이 없으면서 수술적 치료를 받지 않은 경우로 정의하였고, 불량한 임상결과(poor clinical outcome)는 최종교정시력 0.1 미만이거나 치료 후 시력저하가 있는 경우, 합병증이 발생하였거나 수술적 치료를 시행받은 경우로 정의하였다.

통계학적 분석

자료의 분석은 SPSS 20.0 for Windows (IBM Corp., Armonk, NY, USA)를 사용하였으며, CNS와 CPS군으로 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.

불량한 임상결과에 대한 위험인자의 분석은 전체 군을 기준으로 시행하였으며 로지스틱 회귀분석을 이용하였다. 단변량 분석에서 *p*값이 0.1 미만이었던 독립변수를 다변량 분석에 포함하였으며, 다변량 분석에서 *p*값이 0.05 미만인 변수를 유의한 위험인자로 간주하였다.

결 과

원인 균주의 변화 추이

20년 동안 세균각막염으로 입원 치료한 환자는 932안이

었으며, 이 중 배양 양성군은 394안(394/932, 42.3%)이었다. 배양 양성 394안 중 포도알균은 138안에서 검출되었으며, CNS 94안(68.1%), CPS 44안(31.9%)이었다. CNS에 포함된 균주는 *S. epidermidis* 90안, *S. capitis* 2안, *S. haemolyticus* 1안, *S. warneri* 1안이었고, CPS에 포함된 균주는 모두 *S. aureus*이었다. 전체 138안 중 복합감염은 9안(6.5%)이었다(CNS 5안, CPS 4안).

포도알균 각막염의 발생 빈도를 시기별로 분석해 보았을 때 두 군 모두 전반기에 비해 후반기에서 감소하였다. CNS/CPS 비율은 전반기(1.86)에 비해 후반기(2.67)에서 증가하였으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다(*p*=0.359) (Fig. 1).

역학적 특성

평균 나이는 전체 군에서 53.7세였고, 두 군 간에 유의한 차이는 없었다(CNS 53.3세, CPS 54.3세, *p*=0.766). 연령 분포는 두 군 모두 60세 이상의 노년층이 가장 많았다(CNS 40.4%, CPS 52.3%, *p*=0.204). 성비는 77:61 (1.26:1)로 남자가 더 많았으며, 두 군 간에 유의한 차이는 없었다(CNS 1.35:1, CPS 1.10:1, *p*=0.568). 증상 발생 시부터 내원 시까지 10일 이상 걸린 경우는 CNS 19.1%, CPS 29.5%로 두 군 간에 유의한 차이는 없었다(*p*=0.173) (Table 1).

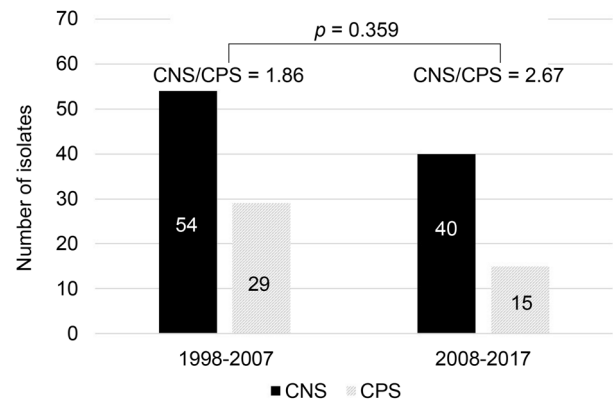


Figure 1. Frequency of *Staphylococcus keratitis** according to coagulase positivity during 1998-2017. CNS = coagulase negative *Staphylococcus*; CPS = coagulase positive *Staphylococcus*; S = *Staphylococcus*; K = *Klebsiella*; P = *Pseudomonas*; E = *Enterobacter*; A = *Acinetobacter*; spp. = species. *Total (n = 138); 9 cases had mixed infection (CNS 5 cases, CPS 4 cases): *S. epidermidis*, *K. oxytoca*, *P. aeruginosa*; *S. epidermidis*, *Enterococcus faecalis*; *S. epidermidis*, *E. aerogenes*; *S. epidermidis*, *P. aeruginosa*; *S. epidermidis*, *A. baumannii*; *S. aureus*, *E. cloacae*, *Candida spp.*; *S. aureus*, *P. aeruginosa*; *S. aureus*, *Enterococcus faecalis*; *S. aureus*, *E. cloacae*.

선행요인

선행요인으로 CNS군에서는 각막외상(47.9%)이 가장 많았고, 그 다음으로 안구표면질환(23.4%), 안수술력(14.9%) 순이었다. CPS군에서는 안구표면질환(31.8%)이 가장 많았으며, 다음으로 각막외상(18.2%), 안수술력(18.2%)이었다.

각막외상 비율은 CNS와 CPS 두 군 간에 유의한 차이를 보였다(47.9% vs. 18.2%, $p=0.001$). 안구표면질환의 분포는 CNS군에서 헤르페스 각막염이 8안(8.5%)으로 가장 많았고, CPS 군에서는 각막궤양의 과거력이 5안(11.4%)으로 가장 많았다(Table 2).

임상양상과 치료 성적

두 군 모두 초진 시 각막병변의 위치는 중심부가 주변부보다 더 많았고, 각막상피결손의 크기는 5 mm^2 미만인 경우가 더 많았다. 두 군 간의 병변 위치($p=0.975$), 각막상피결손 크기 5 mm^2 이상($p=0.679$), 그리고 전방축농 유무($p=0.440$)의 유의한 차이는 보이지 않았다. 초진시력이 0.1 미만인 경우는 CNS 40.9%, CPS 51.2%로 CPS군에서 더 많았지만 유의한 차이는 보이지 않았다($p=0.345$) (Table 3).

상피재생일 10일 이상의 비율은 CNS 41안(43.6%), CPS 27안(61.4%)으로 두 군 간에 유의한 차이는 없었다($p=0.092$). 합병증으로 지속각막상피결손이 CNS 11안(11.7%), CPS

Table 1. Baseline demographics of *Staphylococcus* keratitis according to coagulase positivity

Characteristic	CNS (n = 94)	CPS (n = 44)	Total (n = 138)	p-value
Sex (M:F)	54:40	23:21	77:61	0.568*
Age (years)	53.3 ± 18.9	54.4 ± 22.5	53.7 ± 20.1	0.776†
Age subgroup				0.211*
<20	5 (5.3)	5 (11.4)	10 (7.2)	
20-39	14 (14.9)	5 (11.4)	19 (13.8)	
40-59	37 (39.4)	11 (25.0)	48 (34.8)	
≥60	38 (40.4)	23 (52.3)	61 (44.2)	
Seasonal distribution				0.989*
Spring (Mar-May)	25 (26.6)	11 (25.0)	36 (26.1)	
Summer (Jun-Aug)	24 (25.5)	12 (27.3)	36 (26.1)	
Autumn (Sep-Nov)	25 (26.6)	11 (25.0)	36 (26.1)	
Winter (Dec-Feb)	20 (21.3)	10 (22.7)	30 (21.7)	
Symptom duration [‡] ≥10 days	18 (19.1)	13 (29.5)	31 (22.5)	0.173*

Values indicate mean ± standard deviation or number (%).

CNS = coagulase negative *Staphylococcus*; CPS = coagulase positive *Staphylococcus*; M = male; F = female.

*chi-square test; †independent t-test; ‡interval from the onset of symptoms to the time of initial presentation.

Table 2. Predisposing factors of *Staphylococcus* keratitis according to coagulase positivity

Predisposing factor*	CNS (n = 94)	CPS (n = 44)	Total (n = 138)	p-value
Corneal trauma	45 (47.9)	8 (18.2)	53 (38.4)	0.001†
Previous ocular surface disease	22 (23.4)	14 (31.8)	36 (26.1)	0.294†
Herpes keratitis	8 (8.5)	2 (4.5)	10 (7.2)	0.502‡
Old corneal ulcer	5 (5.3)	5 (11.4)	10 (7.2)	0.289‡
Others§	9 (9.5)	7 (15.8)	16 (11.6)	0.279†
Previous ocular surgery	14 (14.9)	8 (18.2)	22 (15.9)	0.623†
Contact lens wear	6 (6.4)	3 (6.8)	9 (6.5)	0.592‡
Systemic disease	28 (29.8)	16 (36.4)	44 (31.9)	0.440†
DM	10 (10.6)	7 (15.9)	17 (12.3)	0.380†
No apparent cause	15 (16.0)	10 (22.7)	25 (18.1)	0.336†

Values indicate numbers (proportion).

CNS = coagulase negative *Staphylococcus*; CPS = coagulase positive *Staphylococcus*; DM = diabetes mellitus.

*Total numbers can be greater than 100% because of some patients with multiple predisposing factors; †chi-square test; ‡Fisher's exact test;

§Recurrent corneal erosion (CNS 2 cases and CPS 2 cases), bullous keratopathy (CNS 2 cases and CPS 2 cases), exposure keratitis (CNS 3 cases and CPS 2 cases), pterygium (CPS 1 case), atopic keratoconjunctivitis (CNS 1 case), and Mooren ulcer (CNS 1 case).

6안(13.6%)에서 관찰되었으며($p=0.784$), 각막천공은 CNS 5안(5.3%), CPS 2안(4.5%)에서 관찰되었다($p=1.000$). 수술적 치료는 CNS 14안(14.9%), CPS 9안(20.5%)에서 시행되었다($p=0.465$). 합병증과 수술적 치료 비율은 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Table 3).

최종 최대교정시력 0.1 미만인 경우는 CNS 11안, CPS 10안으로 두 군 모두 초진 시에 비해 그 비율이 감소하였다(CNS 40.9% \rightarrow 13.9%, $p<0.001$; CPS 51.2% \rightarrow 31.3%, $p=0.101$). 최종 최대교정시력 0.1 미만인 경우는 CNS 13.9%, CPS 31.3%로 CPS에서 다소 많았으나 통계적 유의성을 나타내지는 않았다($p=0.058$). 불량한 임상결과는 CNS 28.0%, CPS 43.9%로 CPS에서 다소 높은 비율을 보였으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다($p=0.076$) (Table 3).

항생제 감수성

Penicillin은 CNS와 CPS 두 군 모두에서 가장 높은 내성률을 보였다(CNS 93.6%, CPS 90.9%). Oxacillin 감수성은 전체 기간 동안 CNS가 CPS보다 통계학적으로 유의하게 낮았다(39.4% vs. 72.7%, $p<0.001$). Oxacillin 감수성을 전후반기 10년씩 나누어 비교해 보았을 때, 두 군 모두 시기별 유의한 변화는 없었다(CNS 38.9% \rightarrow 40.0%, $p=0.913$; CPS 75.9% \rightarrow 66.7%, $p=0.722$). Ciprofloxacin 감수성은

CNS에서 후반기에서 약간 감소하는 경향을 보였고(74.1% \rightarrow 62.5%, $p=0.322$), CPS에서는 감소를 보이지 않았다(77.8% \rightarrow 86.7%, $p=0.615$). Moxifloxacin, linezolid, synergicid는 두 군 모두에서 100%의 감수성을 나타내었다. Vancomycin은 CNS의 경우 전반기 100%와 후반기 94.7%, CPS의 경우 전후반기 모두 100%로 우수한 감수성을 보였다(Table 4).

불량한 임상결과에 이르는 위험인자 분석

단변량 로지스틱 회귀분석 결과 초진시력이 0.1 미만, 상피결손 크기가 5 mm² 이상, 전방축농, 65세 이상의 나이, 10일 이상의 증상지속기간, 안구표면질환, 중심부 상피결손, CPS가 통계적으로 유의하였다. 단변량 회귀분석에서 유의하였던 인자들을 포함하여 다변량 로지스틱 회귀분석을 시행한 결과 초진시력이 0.1 미만인 경우(odds ratio [OR], 16.28; 95% confidence interval [CI], 4.44-59.66; $p<0.001$), 상피결손 크기가 5 mm² 이상이었던 경우(OR, 7.09; 95% CI, 2.24-22.48; $p=0.001$), 10일 이상의 증상지속기간(OR, 4.51; 95% CI, 1.35-15.07; $p=0.014$), 그리고 전방축농(OR, 4.37; 95% CI, 1.29-14.77; $p=0.018$)이 불량한 임상결과의 유의한 위험인자로 나타났다(Table 5).

Table 3. Clinical characteristics and treatment outcomes of *staphylococcal* keratitis according to coagulase positivity

Characteristic	CNS (n = 94)	CPS (n = 44)	Total (n = 138)	p-value
Central lesion*	51 (54.3)	24 (54.5)	75 (54.3)	0.975 [†]
Epithelial defect size ≥ 5 mm ²	35 (37.2)	18 (40.9)	53 (38.4)	0.679 [†]
Hypopyon	22 (23.4)	13 (29.5)	35 (25.4)	0.440 [†]
Epithelial healing time ≥ 10 days	41 (43.6)	27 (61.4)	68 (49.3)	0.092 [†]
Complications	16 (17.0)	8 (18.1)	24 (17.4)	0.867 [†]
PED	11 (11.7)	6 (13.6)	17 (12.3)	
Corneal perforation	5 (5.3)	2 (4.5)	7 (5.1)	
Initial BCVA [‡] < 0.1 (Snellen)	38 (40.9)	21 (51.2)	59 (44.0)	0.345 [†]
Final BCVA [§] < 0.1 (Snellen)	11 (13.9)	10 (31.3)	21 (18.9)	0.058 [¶]
Surgical treatment	14 (14.9)	9 (20.5)	23 (16.7)	0.465 [†]
AMT	5 (5.3)	5 (11.4)	10 (7.2)	
Conjunctival flap	6 (6.4)	1 (2.3)	7 (5.1)	
Evisceration	2 (2.1)	3 (6.8)	5 (3.6)	
PKP	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.7)	
Clinical outcome ^{‡#}				0.076 [†]
Good	67 (72.0)	23 (56.1)	90 (67.2)	
Poor	26 (28.0)	18 (43.9)	44 (32.8)	

Values indicate numbers (proportion) unless otherwise noted.

CNS = coagulase negative *staphylococcus*; CPS = coagulase positive *staphylococcus*; PED = persistent epithelial defect; BCVA = best corrected visual acuity; AMT = amniotic membrane transplantation; PKP = penetrating keratoplasty.

*Central lesion is located within 1/2 radius from the center of the cornea; [†]chi-square test; [‡]total (n = 134); 3 cases of children (CNS 1 case and CPS 2 cases) who could not read letters and 1 case of missing record in the CPS were excluded; [§]total (n = 111); 23 cases who were surgically treated, 3 cases of children (CNS 1 case and CPS 2 cases) who could not read letters, and 1 case of missing record in the CPS group were excluded; [¶]Fisher's exact test; [#]the clinical outcomes were assessed at the final visit or at completion of treatment and classified into two groups by modifying the criteria defined by Green et al.⁷

Table 4. Antibiotic susceptibility of *Staphylococcus keratitis* according to coagulase positivity

Antibiotic	CNS (n = 94)			CPS (n = 44)		
	1998-2007 (n = 54)	2008-2017 (n = 40)	p-value	1998-2007 (n = 29)	2008-2017 (n = 15)	p-value
Beta-lactams						
Penicillin	4/54 (7.4)	2/40 (5.0)	1.000*	4/29 (13.8)	0/15 (0.0)	0.282*
Oxacillin	21/54 (38.9)	16/40 (40.0)	0.913†	22/29 (75.9)	10/15 (66.7)	0.722*
Cephalothin	9/28 (32.1)	-	-	15/20 (75.0)	-	-
Cefepime	4/18 (22.2)	-	-	11/14 (78.6)	-	-
Aminoglycosides						
Gentamicin	19/54 (35.2)	26/40 (65.0)	0.004†	16/29 (55.2)	11/15 (73.3)	0.241†
Habekacin	28/28 (100.0)	-	-	11/11 (100.0)	-	-
Quinolones						
Ciprofloxacin	20/27 (74.1)	25/40 (62.5)	0.322*	7/9 (77.8)	13/15 (86.7)	0.615*
Norfloxacin	1/2 (50.0)	5/14 (35.7)	1.000*	-	3/3 (100.0)	-
Levofloxacin	1/2 (50.0)	7/14 (50.0)	1.000*	-	3/3 (100.0)	-
Moxifloxacin	2/2 (100.0)	14/14 (100.0)	-	-	3/3 (100.0)	-
Glycopeptides						
Teicoplanin	52/54 (96.3)	34/38 (89.5)	0.226*	27/29 (93.1)	15/15 (100.0)	0.540*
Vancomycin	53/53 (100.0)	36/38 (94.7)	0.172*	29/29 (100.0)	15/15 (100.0)	-
Others						
Erythromycin	10/26 (38.5)	22/40 (55.0)	0.189†	6/9 (66.7)	12/15 (80.0)	0.635*
Linezolid	27/27 (100.0)	40/40 (100.0)	-	9/9 (100.0)	15/15 (100.0)	-
Synercid	3/3 (100.0)	40/40 (100.0)	-	1/1 (100.0)	15/15 (100.0)	-
Tetracycline	1/2 (50.0)	33/40 (82.5)	0.348*	-	13/15 (86.7)	-
Rifampin	2/2 (100.0)	38/40 (95.0)	1.000*	-	15/15 (100.0)	-
Nitrofurantoin	2/2 (100.0)	39/40 (97.5)	1.000*	-	15/15 (100.0)	-
Fusidic acid	2/2 (100.0)	9/40 (22.5)	0.064*	-	7/15 (46.7)	-
Clindamycin	2/2 (100.0)	27/40 (67.5)	1.000*	-	12/15 (80.0)	-
TMP/SMX	28/54 (51.9)	34/40 (85.0)	0.001†	19/29 (65.5)	15/15 (100.0)	0.009*
Tigecycline	-	16/16 (100.0)	-	-	9/9 (100.0)	-

Values are presented as n1/n2 (%), which n1 is the number of isolates with susceptibility and n2 is the number of tested isolates.

CNS = coagulase negative *Staphylococcus*; CPS = coagulase positive *Staphylococcus*; TMP/SMX = trimethoprim/sulfamethoxazole.

*Fisher-exact test; †chi-square test.

Table 5. Risk factors for poor clinical outcomes* in the total cohort of patients with *Staphylococcus keratitis*† (univariate and multivariate logistic regression analysis‡)

Variable	OR (95% CI)	p-value§
Univariate		
CPS	2.23 (1.04-4.77)	0.040
Central lesion	2.27 (1.06-4.82)	0.034
Previous OSD	2.40 (1.08-5.30)	0.031
Age ≥60 years	3.74 (1.75-7.98)	0.001
Symptom duration ≥10 days	4.28 (1.83-10.03)	0.001
Epithelial defect size ≥5 mm²	9.49 (4.15-21.70)	<0.001
Hypopyon	12.16 (4.91-30.16)	<0.001
Initial BCVA <0.1	17.58 (6.85-45.14)	<0.001
Multivariate		
Hypopyon	4.37 (1.29-14.77)	0.018
Symptom duration ≥10 days	4.51 (1.35-15.07)	0.014
Epithelial defect size ≥5 mm²	7.09 (2.24-22.48)	0.001
Initial BCVA <0.1	16.28 (4.44-59.66)	<0.001

OR = odds ratio; CI = confidence interval; CNS = coagulase negative *Staphylococcus*; CPS = coagulase positive *Staphylococcus*; OSD = ocular surface disease; BCVA = best corrected visual acuity.

*The clinical outcomes were assessed at the final visit or at completion of treatment and classified into two groups by modifying the criteria defined by Green et al.⁷; †total (n = 134), 3 cases of children (CNS 1 case and CPS 2 cases) who could not read letters and 1 case of missing record in the CPS were excluded; ‡multivariate logistic regression analysis was performed using the backward-conditional method for the factors with a p-value < 0.1 in univariate logistic regression analysis; §logistic regression analysis.

고 찰

포도알균 각막염은 세계 여러 연구들에서 그람양성균 각막염 중 가장 많은 빈도를 차지하는 것으로 보고되었고, 그 중에서도 CNS 각막염이 CPS보다 더 많은 빈도로 보고되고 있다(CNS 26.15-50%, CPS 5.2-25%).⁸⁻¹⁴ 국내의 다기관 감염 각막염 연구에서도 전체 401안 중 CNS가 65안(16.2%)으로 *S. aureus* 29안(7.2%)에 비해 많았다고 보고된 바 있다.¹⁵ 본 연구에서 지난 20년 동안 포도알균 각막염은 세균 각막염 중 35%를 차지했으며 그 중 CNS는 24%, CPS는 11%로 확인되어 다른 국내외 연구들과 유사한 경향을 보였다. 이러한 결과는 피부 상재균으로 *S. epidermidis*가 *S. aureus*보다 더 많이 차지하는 것과 연관이 있는 것으로 생각된다.¹⁶

본 연구에서 포도알균 각막염의 빈도는 전반기에 비해 후반기에서 감소했으며, CNS/CPS 비율은 전후반기에 따라 유의한 증감을 보이지 않았다. 한편, 캐나다 연구에서 CPS의 경우에는 26안(1999-2004년)에서 12안(2005-2009년)으로 감소하여 본 연구와 동일한 경향을 보였으나, CNS는 동일 기간 동안 28안에서 41안으로 증가하여 본 연구와 다른 경향을 보고하였다.⁸ 이러한 차이는 지역적, 기후적, 사회경제적 요인에 따라 다양한 원인 균주 분포를 보이는 세균각막염의 특성과 관련 있는 것으로 생각된다.

역학적으로 본 연구는 두 군 모두 60세 이상의 고령 환자가 많았으며, 성별로는 남성의 비율이 높았다. 이와 같은 본 연구의 결과는 국내의 전북지역,¹⁷ 인도,¹⁸ 중국¹⁹ 등의 연구에서도 동일하게 보고된 바 있다. 포도알균 각막염이 60세 이상의 고령 환자와 남성에서 더 많았던 것은 비교적 젊은 연령층과 여성들이 주로 착용하는 콘택트렌즈를 선행인자로 가지는 환자의 비율이 낮았고, 고령으로 인해 방어인자가 약해 감염에 취약할 수 있으며, 남성들이 비교적 많은 외부활동을 함으로써 각막외상의 기회가 비교적 많은 것과 연관된 것으로 생각된다.

본 연구에서 전체 선행인자 중 각막외상의 비율은 CNS군에서 유의하게 높았고, 안구표면질환의 비율은 CPS군에서 조금 더 높았으나 유의한 차이는 보이지 않았다. 포도알균 각막염의 선행인자로 전북지역 보고에서 *S. epidermidis* 각막염의 경우 각막외상이 42.6%로 가장 많았고,²⁰ 이는 본 연구의 CNS군에서 각막외상이 47.9%로 가장 흔한 원인을 보인 결과와 일치하였다. 또한 본 연구에서 각막외상의 62.9%는 나무, 풀, 흙 등에 의해 발생하였는데, 이것은 고령화된 농촌 지역이 많은 지역적 특성이 반영된 것으로 생각된다. *S. aureus* 각막염의 선행인자로는 Ong et al¹⁹의 연구에 따르면 안구표면질환이 가장 흔한 것으로 보고되었으

며, 본 연구에서도 CPS군에서 안구표면질환이 31.8%로 가장 많았음을 확인할 수 있었다. 이와 관련한 설명으로 각막은 항상 눈물층에 의해 덮여 있으며, 눈물에는 리소자임, 면역글로불린 등이 포함되어 있어 항균 작용을 나타내는데,²¹ 각막상피가 파괴되고 기질이 노출되면 *S. aureus* 세균이 더 잘 증식한다는 O'Callaghan²²의 보고를 근거로 제시할 수 있다.

본 연구에서 초진 시 각막병변의 위치와 상피결손의 크기, 전방충농 유무, 평균 초진시력은 두 군 간에 유의한 차이가 없었다. 본 연구에서 중심부 병변이 54.3%, 각막상피결손 5 mm² 미만인 경우가 61.6%를 보였으며, 이는 Ong et al¹⁹과 Kim et al²⁰의 연구들에서 중심부 각막병변이 절반이었고 5 mm² 미만인 각막상피결손이 절반을 차지하였다는 결과와 유사하였다. 전방충농은 본 연구에서 CNS군 23.4%, CPS군 29.5%를 나타내어, 전북지역 Jeong et al¹⁷의 연구에서 CNS군 27.9%, 대만의 Ong et al¹⁹의 연구에서 CPS군 22.0%였다는 보고와 유사한 비율을 보였다. 초진시력 0.1 미만인 비율이 본 연구에서 CNS군 40.9%, CPS군 50.0%를 보였으며, 이는 Kim et al²⁰ 연구에서 65.6%의 *S. epidermidis*가 초진시력 0.1 미만이었다는 결과보다는 다소 낮은 비율을 보였다. 본 연구에서 CNS, CPS 두 군 간 초기 임상양상의 유의한 차이를 보이지 않았다는 결과는 CPS뿐만 아니라 CNS도 심각한 각막염의 원인 균주로서의 임상적 의미가 있음을 시사한다고 생각된다.

본 연구의 치료 측면에서 CPS군에서 CNS군보다 다소 낮은 최종교정시력과 다소 높은 비율의 불량한 임상결과가 관찰되었다. Wallang et al²³의 연구에 따르면 CPS군의 대표 균주인 *S. aureus* 각막염이 다른 포도알균 각막염보다 비교적 진행이 빠르며 각막기질 침윤과 심한 전방 염증 반응, 전방충농 등의 더 나쁜 임상양상을 보인다고 보고하였다. 그에 비해 CNS군의 대표 균주인 *S. epidermidis*는 비교적 병독성이 낮은 것으로 알려져 있다.²⁴⁻²⁶ 국내 전북지역 연구들에서도 *S. epidermidis*로 인한 각막염은 예후가 양호하다고 보고하였으며,^{17,20} Green et al⁷의 연구에서도 CNS에 의한 경우 52.6%에서 최종시력 0.5 이상의 좋은 경과를 보인다고 보고하였다. 미생물학적으로 혈장응고효소 생성 여부가 균주 독력에 영향을 줄 수 있는 요인으로 밝혀졌으며, 관련된 하나의 기전으로 혈장응고효소가 피브린 덩이를 만들어 백혈구의 탐식 작용을 저해한다는 것이 제시되었다.²⁷ 혈장응고효소에 의한 차이 외에도, Wu et al²⁸과 Dajcs et al²⁹은 미생물학적으로 *S. aureus*가 조직을 파괴하는 효소들인 cytotoxin과 alpha-toxin을 더 많이 분비한다고 보고하였다. 또한 세포 내 성분인 protein A는 *S. aureus*가 갖는 특이 항원으로 면역글로불린에 결합하여 항체에 의한 면역

반응을 억제한다고 알려져 있으며,³⁰ 사람 각막 상피세포에서 염증 전 단계 시토카인(proinflammatory cytokine)인 TNF- α 와 IL-8을 유발한다고 보고되어 있다.³¹ 또 *S. aureus*는 표면에 collagen-binding adhesin을 가지는 군주가 많고, 붕괴된 각막상피에 이 adhesin들이 각막 결합조직의 구성 성분인 collagen, fibronectin, laminin, elastin 등의 세포바깥바탕질(extracellular matrix)에 잘 결합할 수 있게 한다.³² 이러한 여러 미생물학적 차이가 CNS, CPS 두 군 간 임상적 특성에 차이를 유발할 수 있는 인자로 추정된다. 하지만 감염각막염은 외상, 안구표면질환 등의 여러 다양한 선행요인과 역학적 요인이 복합적으로 작용하여 발생하는 질병으로, 본 연구에서 CNS, CPS 두 군 간의 임상양상과 치료 결과의 차이는 이러한 역학적인 측면을 고려하여 해석해야 할 것으로 생각된다.

세균각막염은 치료가 지체되었을 경우 각막천공, 안내염 등의 심각한 결과를 초래할 수 있으므로 배양검사 결과가 나오기 전 경험적 항생제에 의해 바로 치료를 시작하게 된다. 시기와 지역에 따라 항생제 감수성은 달라질 수 있으므로, 항생제 감수성 결과를 확인하고 변화 양상을 추적하는 것은 중요하다. 1999년 Pinna et al³³의 CNS 연구에서는 penicillin에 대한 내성률은 시기가 지날수록 67%에서 거의 100%에 달할 정도로 매우 높아지고 있다고 보고하였다. 최근 보고된 Ong et al¹⁹의 연구에서는 *S. aureus*는 93.2%, Yoon et al³⁴의 연구에서 CNS는 91.7%의 penicillin 내성률을 보인다고 하였고, 본 연구에서도 후반기에서 CNS 95%, CPS 100%의 penicillin에 대한 높은 내성률을 나타내어 다른 연구들과 유사한 경향을 보였다. Ong et al¹⁹과 Yoon et al³⁴의 연구에서 oxacillin 내성도 두 군 모두 증가하는 추세를 보이고 있으나, 본 연구에서는 CNS군에서 내성률은 거의 변동이 없었으며, CPS군은 약간 증가하였다.

현재 세균각막염에 대한 일차 점안치료제로 사용되고 있는 FQ 계열의 항생제 내성에 대하여, 미국 남부 지역에서는 *S. aureus*군에서 FQ 항생제의 내성이 증가하고 있다고 보고하였다.^{35,36} CNS군에 대해, ciprofloxacin 내성은 인도의 Manikandan et al¹⁸의 연구에서 증가했고, 국내의 Jang and Hahn¹⁵과 Kim et al²⁰의 보고에서는 2002년 22.2%에서 2011년 24.6%로 소폭 상승하였다. 본 연구에서는 FQ제제 중 ciprofloxacin은 CNS군에서 내성이 다소 증가하였지만, CPS군에서는 내성 비율이 높아지지 않았는데 검사 건수가 작아 해석에 어느 정도 제한이 있을 것으로 생각된다. 또한, gatifloxacin, moxifloxacin과 같은 4세대 FQ이 ciprofloxacin을 비롯한 2-3세대 FQ 등에 저항성이 있는 *S. aureus*군에 대해 아직 감수성이 높은 것으로 알려져 있다.³⁷ 이러한 보고로 미루어 볼 때 세균각막염에서 흔히 사용하는 3, 4세대

FQ계 항생제는 포도알균 각막염의 일차적인 치료약제로 유용하다고 판단되나 항생제 감수성의 변화 추이에 대해 주의를 기울여야 할 것이며, 향후 추가적인 연구가 계속되어야 하겠다.³⁸

Vancomycin과 linezolid는 치료에 불응하는 각막염이나 메티실린 내성 각막염 치료에 선택될 수 있으며, 특히 linezolid는 vancomycin 내성 각막염 치료에 효과적인 약제이다. 본 연구에서 vancomycin과 linezolid는 두 군 모두에서 우수한 감수성이 확인되었으며, 샌프란시스코의 연구에서도 vancomycin이 CPS군에서 100% 감수성을 보여 여전히 유용한 항생제로 생각되나 내성균의 발현 가능성에 대하여 주의하여야 할 것이다.³⁹

일반적으로 CNS는 *S. aureus*보다 항생제 내성률이 더 높은 것으로 알려져 있으며, 메티실린 내성 CNS의 경우 beta-lactam 항생제뿐만 아니라 quinolone, macrolide, lincosamide, aminoglycoside 계열의 항생제에도 다제내성을 보이는 것으로 알려져 있다.^{40,41} CNS에서 항생제 내성률이 높은 것과 관련하여 미국 South Carolina 연구에 따르면 CNS는 약화된 조직에 biofilm을 잘 형성하고 이것이 항생제 침투를 막기 때문이라고 설명하였다.⁴¹ 또한 Chavan et al⁴²의 연구에 따르면 CNS는 점액물질(slime)을 생산하여 숙주에서 집락을 형성하고 포식작용 및 항생제 작용으로부터 보호할 수 있게 한다고 하였다. 이러한 점과 관련하여 *S. epidermidis*에서 점액층 분비와 다약제 내성과의 관계를 보고한 인도 연구⁴³에 따르면 점액층을 분비하는 군 감염에서 다약제 내성을 갖고 있는 환자들이 79.8%로 많았고, 점액층을 분비하지 않는 군의 다약제 내성 비율은 28.6%로 차이를 보였다고 보고하였다. 본 연구에서도 CNS에서 CPS보다 전반적인 항생제 내성 비율이 높은 것이 확인되어 다른 연구들의 결과와 일치하는 경향을 보였으며, 포도알균 각막염 치료 시 이러한 항생제 내성의 차이를 고려하여 치료에 임하여야 할 것으로 생각된다.

각막염이 약물 치료로 호전이 없거나 지속각막상피결손, 각막천공, 안내염 등의 합병증 발생 시 수술적 치료를 필요로 하게 된다. 치료의 예후인자 또는 위험인자와 관련한 내용을 살펴보면, 전북 지역의 Kim et al²⁰의 연구에서는 *S. epidermidis* 각막염의 경우 고령, 불량한 초진시력, 궤양의 크기가 크고 중심부에 위치할 경우 예후가 나쁘다고 보고하였다. 또한 Ahn et al⁴⁴의 연구에서는 세균과 진균의 복합 감염이 예후가 좋지 않았으며, 치료 실패에 가장 유의했던 위험인자로 궤양 크기가 15 mm² 이상일 때로 보고하였다. Miedziak et al⁴⁵은 세균각막염 치료 중 전체 층 각막이식술이 필요했던 위험인자로 고령, 대학병원으로의 전원 지체, 스테로이드 점안약 사용, 이전의 안수술 과거력, 초진 시

시력이 나뉘는 경우, 병변 크기가 큰 경우, 중심부 궤양의 위치를 보고하였다. 본 연구에서는 초진시력이 나쁜 경우, 전방축농, 상피결손 크기가 클 때, 긴 증상지속기간 등이 불량한 임상결과의 유의한 위험인자였으며 혈장응고효소는 유의한 위험인자로 확인되지 않았다. 따라서 본 연구 결과로 혈장응고효소 양성 자체보다는 초기의 심각한 임상양상과 관련된 인자들이 불량한 치료 결과와 더욱 관계가 있었다고 해석할 수 있다. 많은 연구에서 불량한 초진시력이 주요한 위험인자로 확인되었는데 초진시력에는 병변의 중증도를 나타내는 여러 요소들이 종합적으로 반영되었기 때문인 것으로 생각된다.

본 연구는 포도알균 각막염에서 혈장응고효소 유무에 따른 분석이라는 점에서 새로운 접근이라고 생각되나 몇 가지 한계점이 있다고 생각된다. 첫째, 후향적인 의무기록 분석이라는 점과 단일 기관 연구로서 대표성이 부족하다는 점이다. 둘째, 입원 환자만을 대상으로 하였기 때문에 증상과 징후가 더 위중한 환자들이 주로 포함되었다는 점이다. 마지막으로, 본원에서 사용한 상용화된 항생제 감수성검사 카드의 특징으로 cephalosporin과 quinolone계 항생제에 대한 감수성검사 수가 충분하지 않았다는 점이다. 예를 들면 cephalosporin 중 cephalothin과 cefepime은 전반기에만 포함되었으며, 2-4세대 FQ 항생제에 대한 검사 카드는 2007년부터 2009년까지만 포함된 점 등이다. 이러한 한계점에도 불구하고 본 연구는 안과 영역에서 혈장응고효소 유무에 따라 포도알균 각막염을 비교 분석한 새로운 연구이며, 20년이라는 장기간 동안 많은 수의 환자들을 분석하였다는 점에서 임상적 의의가 있다고 생각한다. 그리고 향후 여러 지역을 포함한 다기관 연구를 통한 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

결론적으로 포도알균 각막염에서 CNS가 CPS보다 많았고, 두 군 간 역학, 초진 시 임상 양상의 유의한 차이는 없었다. 선행인자로는 CNS에서는 각막외상, CPS에서는 안구 표면질환이 가장 많아 두 군 간에 차이를 보였다. 메티실린 저항은 CNS에서 CPS에 비해 유의하게 높은 것으로 나타났으며, vancomycin은 두 군 모두 우수한 감수성을 보였다. 불량한 임상결과의 비율은 CPS에서 CNS보다 다소 높았지만 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않았다. 불량한 임상결과에 대한 위험 인자의 분석에서 혈장응고효소 양성은 다변량 분석에서 유의성까지는 확인되지 않았다. 초진시력과 상피결손 크기, 전방축농과 같은 초기의 심한 임상양상과 긴 증상지속기간이 불량한 임상결과의 유의한 위험인자로 확인되었다.

REFERENCES

- 1) Savini V. Coagulase-positive and coagulase-negative staphylococci in human disease. In: Fontana C, Favaro M, eds. Pet-to-man travelling staphylococci: a world in progress, 1st ed. Cambridge, Massachusetts: Academic press, 2018; chap. 3.
- 2) Needham CA, Stempsey W. Incidence, adherence, and antibiotic resistance of coagulase-negative Staphylococcus species causing human disease. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1984;2:293-9.
- 3) Huebner J, Goldmann DA. Coagulase-negative staphylococci: role as pathogens. *Annu Rev Med* 1999;50:223-36.
- 4) Teterycz D, Ferry T, Lew D, et al. Outcome of orthopedic implant infections due to different staphylococci. *Int J Infect Dis* 2010;14:e913-8.
- 5) Mukerji N, Vajpayee RB, Sharma N. Technique of area measurement of epithelial defects. *Cornea* 2003;22:549-51.
- 6) Thornsberry C. NCCLS standards for antimicrobial susceptibility tests. *Lab Med* 1983;14:549-53.
- 7) Green MD, Apel AJ, Naduvilath T, Stapleton FJ. Clinical outcomes of keratitis. *Clin Exp Ophthalmol* 2007;35:421-6.
- 8) Lichtinger A, Yeung SN, Kim P, et al. Shifting trends in bacterial keratitis in Toronto: an 11-year review. *Ophthalmology* 2012;119:1785-90.
- 9) Orlans HO, Hornby SJ, Bowler IC. In vitro antibiotic susceptibility patterns of bacterial keratitis isolates in Oxford, UK: a 10-year review. *Eye* 2011;25:489-93.
- 10) Politis M, Wajnsztajn D, Rosin B, et al. Trends of bacterial keratitis culture isolates in Jerusalem; a 13- years analysis. *PLoS One* 2016;11:e0165223.
- 11) Tewari A, Sood N, Vegad MM, Mehta DC. Epidemiological and microbiological profile of infective keratitis in Ahmedabad. *Indian J Ophthalmol* 2012;60:267-72.
- 12) 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.
- 13) 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.
- 14) Schaefer F, Bruttin O, Zografos L, Guex-Crosier Y. Bacterial keratitis: a prospective clinical and microbiological study. *Br J Ophthalmol* 2001;85:842-7.
- 15) Jang YS, Hahn YH. Epidemiology of Staphylococcus epidermidis keratitis. *J Korean Ophthalmol Soc* 2002;43:665-71.
- 16) Graham JE, Moore JE, Jiru X, et al. Ocular pathogen or commensal: a PCR-based study of surface bacterial flora in normal and dry eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:5616-23.
- 17) Jeong JG, Kweon EY, Cho NC, You IC. Comparison of methicillin-sensitive staphylococcus epidermidis (MSSE) keratitis and methicillin-resistant staphylococcus epidermidis (MRSE) keratitis. *J Korean Ophthalmol Soc* 2011;52:930-5.
- 18) Manikandan P, Bhaskar M, Revathy R, et al. Speciation of coagulase negative Staphylococcus causing bacterial keratitis. *Indian J Ophthalmol* 2005;53:59-60.
- 19) Ong SJ, Huang YC, Tan HY, et al. Staphylococcus aureus keratitis: a review of hospital cases. *PLoS One* 2013;8:e80119.
- 20) Kim BK, Lee DW, Cho NC, You IC. Clinical aspect and prognosis

- of *Staphylococcus epidermidis* keratitis. *J Korean Ophthalmol Soc* 2011;52:14-22.
- 21) Kim DN, Park EK. The antimicrobial activity of lysozyme against the microorganisms causing conjunctivitis and/or keratitis. *J Korean Ophthalmic Optics Soc* 1997;2:85-90.
- 22) O'Callaghan RJ. The pathogenesis of *Staphylococcus aureus* eye infections. *Pathogens* 2018;7:Pii:E9.
- 23) Wallang BS, Das S, Sharma S, et al. Ring infiltrate in staphylococcal keratitis. *J Clin Microbiol* 2013;51:354-5.
- 24) Saber H, Jasni AS, Jamaluddin TZMT, Ibrahim R. A review of *Staphylococcal* cassette chromosome mec (SCCmec) types in coagulase-negative staphylococci (CoNS) species. *Malays J Med Sci* 2017;24:7-18.
- 25) Vuong C, Otto M. *Staphylococcus epidermidis* infections. *Microbes infect* 2002;4:481-9.
- 26) Lowy FD, Hammer SM. *Staphylococcus epidermidis* infections. *Ann Intern Med* 1983;99:834-9.
- 27) Ekstedt RD, Yotis WW. Studies on staphylococci. II. Effect of coagulase on the virulence of coagulase negative strains. *J Bacteriol* 1960;80:496-500.
- 28) Wu PZ, Zhu H, Thakur A, Willcox MD. Comparison of potential pathogenic traits of staphylococci that may contribute to corneal ulceration and inflammation. *Aust N Z J Ophthalmol* 1999;27:234-6.
- 29) Dajcs JJ, Thibodeaux BA, Girgis DO, O'Callaghan RJ. Corneal virulence of *Staphylococcus aureus* in an experimental model of keratitis. *DNA Cell Biol* 2002;21:375-82.
- 30) Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. *Medical microbiology. Staphylococcus and related gram-positive cocci*, 8th ed. Philadelphia: Elsevier, 2015; chap. 18.
- 31) Kumar A, Tassopoulos AM, Li Q, Yu FS. *Staphylococcus aureus* protein A induced inflammatory response in human corneal epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2007;354:955-61.
- 32) Rhem MN, Lech EM, Patti JM, et al. The collagen-binding adhesin is a virulence factor in *Staphylococcus aureus* keratitis. *Infect Immun* 2000;68:3776-9.
- 33) Pinna A, Zanetti S, Sotgiu M, et al. Identification and antibiotic susceptibility of coagulase negative staphylococci isolated in corneal/external infections. *Br J Ophthalmol* 1999;83:771-3.
- 34) Yoon JH, Jung JW, Moon HS, et al. Antibiotics susceptibility in bacterial keratitis and proper initial treatment. *J Korean Ophthalmol Soc* 2013;54:38-45.
- 35) Goldstein MH, Kowalski RP, Gordon YJ. Emerging fluoroquinolone resistance in bacterial keratitis: a 5-year review. *Ophthalmology* 1999;106:1313-8.
- 36) Alexandrakis G, Alfonso EC, Miller D. Shifting trends in bacterial keratitis in South Florida and emerging resistance to fluoroquinolones. *Ophthalmology* 2000;107:1497-502.
- 37) Kowalski RP, Dhaliwal DK, Karenchak LM, et al. Gatifloxacin and moxifloxacin: an in vitro susceptibility comparison to levofloxacin, ciprofloxacin, and ofloxacin using bacterial keratitis isolates. *Am J Ophthalmol* 2003;136:500-5.
- 38) Afshari NA, Ma JJ, Duncan SM, et al. Trends in resistance to ciprofloxacin, cefazolin, and gentamicin in the treatment of bacterial keratitis. *J Ocul Pharmacol Ther* 2008;24:217-23.
- 39) Walvick MD, Amato M. Ophthalmic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: sensitivity and resistance profiles of 234 isolates. *J Community Health* 2011;36:1024-6.
- 40) Blanco AR, Sudano Rocco A, Spoto CG, Papa V. Susceptibility of methicillin-resistant staphylococci clinical isolates to netilmicin and other antibiotics commonly used in ophthalmic therapy. *Curr Eye Res* 2013;38:811-6.
- 41) John JF, Harvin AM. History and evolution of antibiotic resistance in coagulase-negative staphylococci: Susceptibility profiles of new anti-staphylococcal agents. *Ther Clin Risk Manag* 2007;3:1143-52.
- 42) Chavan SP, Jalgaonkar SV, Raut SS, Khadse RK. Clinical and antimicrobial profile of coagulase negative staphylococci in a tertiary care hospital. *Int J Res Med Sci* 2017;5:3420-5.
- 43) Nayak N, Satpathy G. Slime production as a virulence factor in *Staphylococcus epidermidis* isolated from bacterial keratitis. *Indian J Med Res* 2000;111:6-10.
- 44) Ahn M, Yoon KC, Ryu SK, et al. Clinical aspects and prognosis of mixed microbial (bacterial and fungal) keratitis. *Cornea* 2011;30:409-13.
- 45) Miedziak AI, Miller MR, Rapuano CJ, et al. Risk factors in microbial keratitis leading to penetrating keratoplasty. *Ophthalmology* 1999;106:1166-70.

= 국문초록 =

혈장응고효소 양성 여부에 따른 포도알균 각막염의 임상 분석

목적: 포도알균 각막염을 혈장응고효소 유무에 따라 두 군(coagulase negative *Staphylococcus* [CNS], coagulase positive *Staphylococcus* [CPS])으로 나누어 임상분석을 시행하였다.

대상과 방법: 영남대학교병원에서 20년간(1998-2017) 입원 치료한 감염각막염 환자 중 배양검사에서 포도알균이 동정된 138안(CNS 94안, CPS 44안)을 대상으로 두 군 간의 역학, 선행인자, 임상양상, 항생제 감수성 및 치료 결과를 비교 분석하였다. 불량한 임상결과는 최종교정시력 0.1 미만, 치료 후 시력저하, 합병증 발생, 수술 치료 중 하나 이상 해당되는 경우로 정의하였으며, 그 위험인자는 전체 군을 기준으로 다변량분석을 통해 분석하였다.

결과: 가장 흔한 선행인자로 CNS는 각막외상(47.9%), CPS는 안구표면질환(31.8%)이었다. 두 군 간의 평균 연령, 성별, 안구표면질환, 상피결손 크기 및 전방축농은 차이가 없었다. 메티실린 감수성은 CNS에서 유의하게 낮았으며(39.4%:72.7%, $p<0.001$), 불량한 임상결과는 CPS에서 다소 많았다(28.0%:43.9%, $p=0.076$). 불량한 임상결과의 유의한 위험인자는 초진시력 0.1 미만, 상피결손 5 mm² 이상, 10일 이상의 증상지속기간, 그리고 전방축농이었다.

결론: 두 군 간에 역학, 임상양상의 차이는 없었으며, 선행인자와 메티실린 감수성의 차이를 보였다. CNS보다 CPS에서 치료 결과가 다소 나빴지만 유의하지 않았다. 불량한 임상결과는 혈장응고효소 양성보다 긴 증상지속기간, 불량한 초진 임상양상과 더 관계 있었다.

〈대한안과학회지 2019;60(10):935-945〉

최남현 / Namhyeon Choi

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

