

## 그람양성세균각막염에 대한 임상적, 미생물학적 분석: 15년 연구

### Clinical and Microbiological Analysis of Gram-Positive Bacterial Keratitis, a 15-Year Review

김미래 · 이상범

Mi Rae Kim, MD, Sang Bumm Lee, MD, PhD

영남대학교 의과대학 안과학교실

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

**Purpose:** To investigate the shifting trends of pathogenic organisms, antibiotic resistance, and clinical characteristics of patients with Gram-positive bacterial keratitis and to elucidate the prognostic factors.

**Methods:** We performed a retrospective chart review of 152 isolates in 146 eyes with Gram-positive bacterial keratitis between January 1998 and December 2012. The study was divided into 5 periods for analysis of the bacteriological profiles and *in vitro* antibiotic resistance. The epidemiological and clinical characteristics were compared according to bacterial isolates. Logistic regression analysis was performed to determine the risk factors.

**Results:** Gram-positive bacterial keratitis tended to decrease and significant change in the distribution of isolates was not observed. Commonly isolated organisms were *S. epidermidis* (48.7%), *S. aureus* (25.0%), and *S. pneumoniae* (7.2%) in order of frequency. The resistance to fluoroquinolone tended to increase ( $p = 0.104$ ) and resistance to gentamicin was significantly decreased ( $p = 0.01$ ). *S. epidermidis* had the shortest corneal epithelium healing time ( $p = 0.035$ ) and the most favorable visual outcome after treatment ( $p = 0.035$ ) compared with the other species. Risk factors for poor visual outcomes included a best corrected visual acuity less than 0.1 at initial evaluation and an epithelial healing time greater than 10 days.

**Conclusions:** Gram-positive bacterial keratitis tended to decrease and *S. epidermidis* was the most common isolate. The clinical prognosis was most favorable in *S. epidermidis*. The BCVA less than 0.1 at initial evaluation was an important risk factor for poor visual outcome and surgical treatment in Gram-positive bacterial keratitis.

J Korean Ophthalmol Soc 2014;55(10):1432-1444

**Key Words:** *Enterococcus species*, Gram-positive bacterial keratitis, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus species*

세균각막염은 감염각막염의 대부분을 차지하며<sup>1</sup> 적절히

치료되지 않을 경우 각막혼탁과 천공 등을 유발하여 심각한 시력저하를 일으킬 수 있다.<sup>2</sup> 세균각막염에서 원인균의 동정과 적절한 항생제의 선택은 성공적인 치료를 위해 중요한 요소이며 지역과 시기적 특성이 반영된 다양한 연구가 보고되고 있다.<sup>3,4</sup>

세균각막염에서 그람양성균이 차지하는 비율은 국내 연구에서 35.7-79.9%로,<sup>5-8</sup> 해외 연구에서는 32.4-81.0%(대만<sup>9</sup> 32.4%, 영국<sup>10</sup> 38.9%, 캐나다<sup>1</sup> 76.2%, 일본<sup>11</sup> 81.0%)로 보고되어 지역적 요소가 반영된 다양한 결과를 보이고 있으며 최근 들어 전체 세균에서 그람양성균의 동정이 감소하는 추세

■ Received: 2014. 5. 16.      ■ Revised: 2014. 7. 2.

■ Accepted: 2014. 10. 3.

■ Address reprint requests to Sang Bumm Lee, MD, PhD  
Department of Ophthalmology, Yeungnam University Medical Center, #170 Hyeonchung-ro, Nam-gu, Daegu 705-802, Korea  
Tel: 82-53-620-3445, Fax: 82-53-626-5936  
E-mail: sbumlee@ynu.ac.kr

\* This study was presented as an e-poster at the 108th Annual Meeting of the Korean Ophthalmological Society 2012.

© 2014 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.

가 보고되고 있는 실정이다.<sup>12,13</sup> 대표적인 그람양성 동정균은 *Staphylococcus species*, *Streptococcus species*, *Enterococcus species* 등이며<sup>14</sup> 각 균주별로 임상경과와 치료예후에서 다양한 차이를 보일 수 있으며<sup>15</sup> 실제 임상에서도 증례를 통해 이러한 경향을 경험하게 된다.<sup>12,13</sup>

국내의 감염각막염에 대한 연구는 영남지역<sup>6,16,17</sup>을 포함하여 지역별로 거점 대학병원을 중심으로 이루어지고 있으나,<sup>5,18,19</sup> 그람양성균만을 대상으로 미생물학적, 역학적, 임상적인 특성을 종합적이며 구체적으로 분석한 연구는 현재까지 국내에서 보고된 바가 없다. 이에 저자들은 영남지역을 거점으로 한 대학병원에서 지난 15년간 발생한 세균각막염 중 그람양성균이 동정된 경우를 분류하여 시기변화에 따른 그람양성균의 동정양상과 항생제 내성의 변화 추이를 파악하고 대표적 그람양성균주별로 임상양상을 비교하며 치료예후에 영향을 미치는 위험인자를 알아보고자 하였다.

## 대상과 방법

### 대상과 역학조사

1998년 1월부터 2012년 12월까지 15년 동안 영남대학교 의료원 안과에서 치료한 감염각막염 환자 중 미생물배양검사에서 그람양성균이 동정되어 한 달 이상 경과관찰하였던 146인(2개의 세균이 동정된 6인) 152균주를 대상으로 후향적으로 조사하였다. 역학적으로 환자의 성별과 연령, 세균각막염의 발생 계절, 안질환과 안수술의 과거력, 동반된 전신 질환, 외상의 종류, 콘택트렌즈 착용유무 등을 조사하였다. 연령은 소아청소년기(0-19세), 청장년기(20-39세), 중년기(40-59세), 노년기(60세 이상)로 구분하여 분석하였다.

### 임상양상 조사

임상적 경과에 대한 분석을 위해 증상이 나타난 후 본원에 올 때까지의 기간, 초진 시 각막병변의 크기와 위치 및 전방축농 유무, 상피재생의 완성기간, 수술여부, 초진 및 최종 교정시력 등을 조사하였다.

각막병변의 위치에 따른 분류는 중심에서 반경 1/2 이내를 중심부, 윤부에서 반경 1/2 이내를 주변부로 정의하였다. 각막병변의 크기는 각막상피결손의 크기를 기준으로 하였으며, 병변의 가장 긴 직경과 그에 수직인 직경을 곱한 직사각형의 면적으로 계산하였다.<sup>20</sup>

### 세균의 배양과 동정

세균각막염에서 원인 세균을 동정하기 위해 모든 환자에서 각막찰과를 통해 검체를 채취하고 도말검사와 배양검사를 시행하였다. 도말 검사를 위해 0.5% proparacaine hydro-

chloride (Alcaïne<sup>®</sup>, Alcon, USA)로 각막을 점안마취한 뒤, No. 15 Bard-Parker knife (Bard-Parker Co., USA)로 궤양의 가장자리와 기저부위를 긁어서 유리슬라이드에 도말표본을 만들고 그람염색을 실시하였다. 배양검사를 위해 검체를 묻힌 면봉을 이송배지에 넣어 미생물검사실로 보내고 도착 즉시 바로 blood agar와 MacConkey agar medium에 접종하고 배양을 시행하였다. 배양된 세균의 동정은 미생물자동분석기(VITEK system, BioMerieux-Co, France)를 이용하여 이루어졌다.<sup>6</sup>

### 항생제 감수성 검사

항생제 감수성 검사는 Kirby-Bauer 디스크 확산법과<sup>21</sup> 미생물자동분석기를 통해 구해진 MICs를 이용하여 시행되었다. 항생제내성의 판정은 National Committee for Clinical Laboratory Standard (NCCLS) 기준을 이용하여 이루어졌다.<sup>22</sup> 디스크확산법은 Muller-Hinton agar 배지를 사용하였으며 NCCLS의 권장인<sup>22</sup>에 따라 균주의 접종량을 맞추었다. 미생물자동분석기를 이용한 항생제내성의 검사는 Korean Clinical Practice와 CLSI guideline을 결합하여 만들어진 그람양성균 항생제감수성 판독카드(GP P601, P600, P503 card)를 이용하여 이루어졌다.<sup>23</sup>

### 약물요법

초진 시 각막찰과에 의한 미생물검사를 실시한 후 결과가 나오기 전에 전신적 항생제 투여(2세대 cephalosporin)와 점안 항생제(2% tobramycin, 5% cefamandole 및 fluoroquinolone) 치료를 시행하였다. 임상소견상 호전 양상을 보이면 항생제감수성 결과에 관계없이 기존 항생제를 계속 사용하면서 용량을 줄여 나갔으며, 악화 양상을 보이면 항생제감수성 결과를 반영하여 48-72시간 뒤에 항생제를 바꾸어 사용하였다.

### 통계학적 분석

자료의 분석은 PASW 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 사용하였다. 연도별 원인균주와 항생제내성의 변화추이를 파악하기 위하여 전체 15년을 3년 간격으로 5개의 기간(1기: 1998-2000년, 2기: 2001-2003년, 3기: 2004-2006년, 4기: 2007-2009년, 5기: 2010-2012년)으로 나누어 분석하였으며, 통계분석은 Spearman rank correlation coefficient를 사용하였다.

임상양상을 *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus spp.*, *Enterococcus spp.*로 구분하여 비교 분석하였으며, *S. epidermidis*와 *S. aureus*는 methicillin의 감수성에 따라 methicillin-sensitive *Staphylococcus* (MSS)와

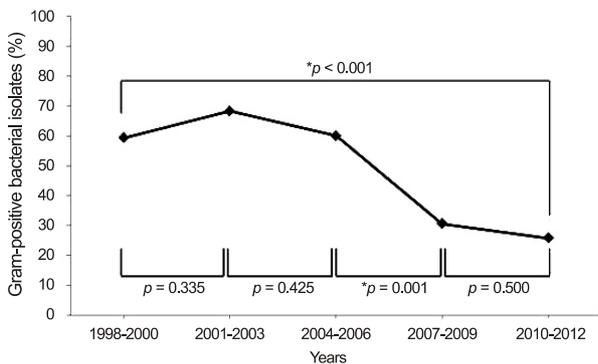
methicillin-resistant *Staphylococcus* (MRS)로 나누어 비교 분석하였다. 임상양상과 치료 경과의 통계분석은 각 균주와 다른 균주들로 구분하여 두 그룹 간에 비교하였다. 통계 기법은 범주형 자료의 경우 chi-square test와 Fisher's exact test를 사용하였으며, 평균값 특성을 비교할 때는 independent *t*-test를 이용하였다. 통계학적 유의 수준은 *p* 값이 0.05 미만인 경우로 하였다.

치료 후 최종 교정시력이 0.1 미만인 경우를 시력호전불량으로 정의하였으며,<sup>15</sup> 시력호전불량과 수술적 치료에 대하여 로지스틱 회귀분석을 이용하여 위험인자를 분석하였다. 수술적 치료의 위험인자 분석에서 상피재생이 이루어지지 않은 경우에 수술에 이르게 되었으므로 상피재생완료일은 변수에서 제외하였다. 단변량 분석에서 *p* 값이 0.1 이하였던 독립변수를 다변량 분석에 포함시켜 최종 *p* 값이 0.05 미만인 변수를 유의한 위험인자로 간주하였다.

## 결 과

### 미생물검사 결과와 원인균주의 변화 추이

15년 동안 균이 동정된 전체 세균각막염은 311안, 336균주였으며, 그중 그람양성균 동정은 146안, 152균주에서 확인되었으며 복합감염이 6안이었다. 시기에 따른 비율은 1기 59.3%에서 5기 25.6%로 유의하게 감소하였다(Fig. 1, *p*<0.001). 그람양성세균각막염에서 가장 흔한 균주는 *S. epidermidis* (74예, 48.7%)이었으며, 그 다음으로 *S. aureus* (38예, 25.0%), *S. pneumoniae* (11예, 7.2%), *E. faecalis* (9예, 5.9%)의 순이었다. 그람양성세균각막염 내 각 균주별 분포에서 유의한 변화 추이는 관찰되지 않았다(Fig. 2).



**Figure 1.** Prevalence of Gram-positive bacterial isolates in total bacterial keratitis during 1998-2012. The *p*-value was calculated using chi-square test to compare the distribution of the Gram-positive bacterial isolates between 2 periods. \*Gram-positive bacterial isolates significantly decreased between 2 periods.

### 항생제 내성의 변화 추이

Penicillin 내성은 평균 78.3%로 전 연구기간 동안 가장 높은 내성을 나타냈으며, oxacillin 내성은 평균 50.0%로 지속되었다. Gentamicin 내성은 1기 71.4%에서 5기 29.4%로 전 연구기간 동안 지속적으로 감소하였다(*p*=0.01). Fluoroquinolone 내성은 1기 33.3%에서 5기 43.5%로 증가하는 경향을 보였으나 통계적 유의성은 없었다. 그중 ciprofloxacin 내성은 평균 40.0% (28/70)를 보였으며, levofloxacin과 moxifloxacin의 경우 4기에 각 38.9% (7/18), 11.8% (2/17)의 내성이 나타났다. Vancomycin 내성은 평균 1.3%로 전 연구기간 동안 가장 낮았다(Fig. 3).

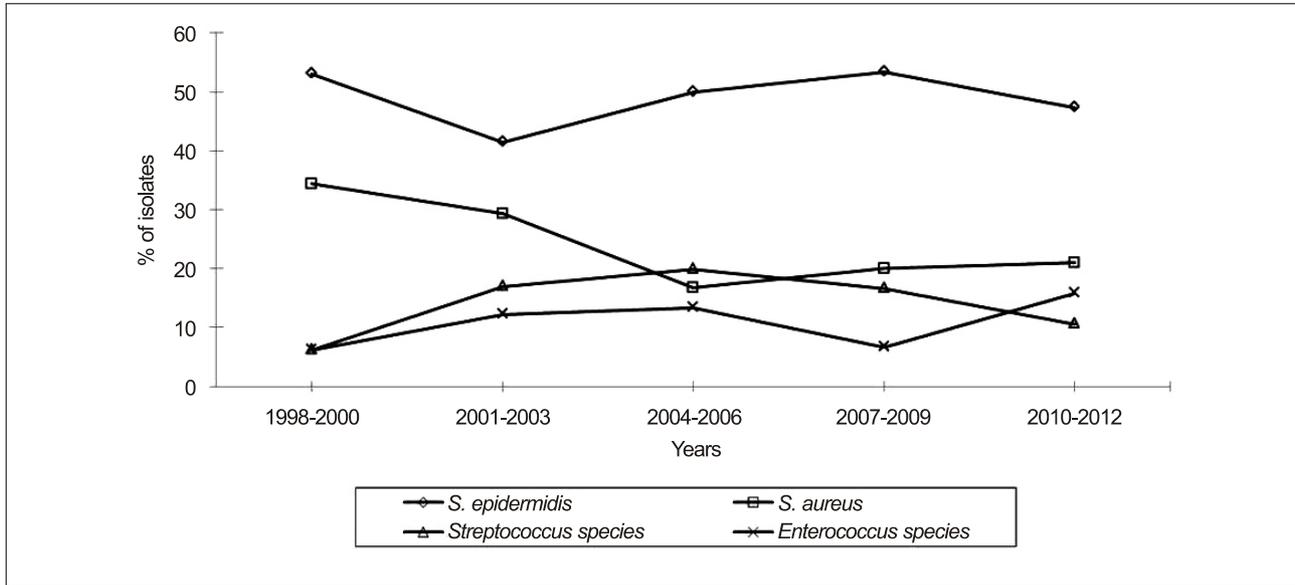
*S. epidermidis*와 *S. aureus*의 oxacillin 내성을 비교해 보면 *S. epidermidis*가 평균 62.2%로 *S. aureus*의 평균 26.3%보다 유의하게 높았으며(*p*=0.001), 두 균주 모두 전체 연구기간 동안 유의한 변화추이는 관찰되지 않았다(Fig. 4).

### 동정된 균주에 따른 역학적 특성

전체 그람양성세균각막염의 성비는 1.11:1로 남자가 더 많았으며, *Staphylococcus spp.*가 *Streptococcus spp.*와 *Enterococcus spp.*에 비해 다소 남자 발생이 많았으나 통계적으로 유의하지는 않았다. 전체 그람양성세균각막염의 연령분포는 60대 이상의 노년층(46.6%)이 가장 많았으며 그 다음으로 중년층(30.1%), 청장년층(15.2%), 소아청소년층(8.2%)의 순이었다. 각 균주별로 보면 *S. aureus*, *Streptococcus spp.* 및 *Enterococcus spp.*는 노년층 발생이 두드러졌으며 *S. epidermidis*는 다른 균주들과 비교하여 중년층에서 다소 더 높은 발생을 보였다(*p*=0.034). 전체에서 봄철 발생이 55안(37.7%)으로 가장 많았으며, 각 균주별로도 동일한 경향이 있었다. 선행요인은 전체적으로 외상(36.3%)과 안표면질환(30.8%)이 많았다. *S. epidermidis*와 *Streptococcus spp.*는 외상이 다소 더 많았고, *S. aureus*와 *Enterococcus spp.*는 안표면질환의 과거력이 다소 더 높은 빈도를 보였으나 통계적 유의성은 없었다(Table 1).

### 동정된 균주에 따른 임상양상

전체에서 초진 시 각막병변의 발생부위는 중심부(91안, 62.3%)가 주변부보다 많았고 상피결손의 크기는 5 mm<sup>2</sup> 미만인 경우(89안, 61.0%)가 5 mm<sup>2</sup> 이상인 경우보다 많았으며, 전방축농은 41안(28.1%)에서 관찰되었다. *Streptococcus spp.*는 다른 균주들에 비해 중심부 발생(77.3%), 상피결손 크기가 5 mm<sup>2</sup> 이상인 경우(54.5%) 및 전방축농이 동반된 경우(36.4%)가 모두 많았으나 통계적 유의성은 없었다. *S. epidermidis*는 다른 균주들에 비해 중심부 발생(56.8%), 상피결손 크기가 5 mm<sup>2</sup> 이상인 경우(31.6%) 및 전방축농이



Organisms	No. of isolates (%)					Total*	p-value†
	1998-2000 (n = 32)	2001-2003 (n = 41)	2004-2006 (n = 30)	2007-2009 (n = 30)	2010-2012 (n = 19)		
<i>Staphylococcus species</i>							
<i>S. epidermidis</i>	17 (53.1)	17 (41.5)	15 (50.0)	16 (53.3)	9 (47.4)	74 (48.7)	1.000
<i>S. aureus</i>	11 (34.4)	12 (29.3)	5 (16.7)	6 (20.0)	4 (21.1)	38 (25.0)	0.285
Other CNS	0	0	0	1 (3.3)	1 (5.3)	2 (1.3)	-
Subtotal	28 (87.5)	29 (70.8)	20 (66.7)	23 (76.6)	14 (73.8)	114 (75.0)	0.747
<i>Streptococcus species</i>							
<i>S. pneumoniae</i>	1 (3.1)	3 (7.3)	4 (13.3)	3 (10.0)	0	11 (7.2)	0.873
<i>S. mitis</i>	0	1 (2.4)	1 (3.3)	1 (3.3)	1 (5.3)	4 (2.6)	-
Other Streptococcus	1 (3.1)	3 (7.3)	1 (3.3)	1 (3.3)	1 (5.3)	7 (4.6)	0.553
Subtotal	2 (6.2)	7 (17.0)	6 (19.9)	5 (16.6)	2 (10.5)	22 (14.4)	0.873
<i>Enterococcus species</i>							
<i>E. faecalis</i>	1 (3.1)	4 (9.8)	1 (3.3)	1 (3.3)	2 (10.5)	9 (5.9)	0.219
<i>E. faecium</i>	1 (3.1)	1 (2.4)	3 (10.0)	1 (3.3)	1 (5.3)	7 (4.6)	0.285
Subtotal	2 (6.2)	5 (12.2)	4 (13.3)	2 (6.6)	3 (15.8)	16 (10.5)	0.188

**Figure 2.** Organisms and shifting trend in Gram-positive bacterial isolates during 1998-2012. \*Six eyes had mixed infection of 2 Gram-positive bacterial species (*S. epidermidis* & *S. aureus* (2 eyes), *S. epidermidis* & *E. faecalis*, *S. epidermidis* & *S. sanguis*, *S. aureus* & *E. faecalis*, *S. dysgalactiae* & *S. pyogenes*); †The p-value was calculated using Spearman rank correlation coefficient to compare the distribution of the bacterial isolates for 15 years. CNS = coagulase-negative *Staphylococcus*.

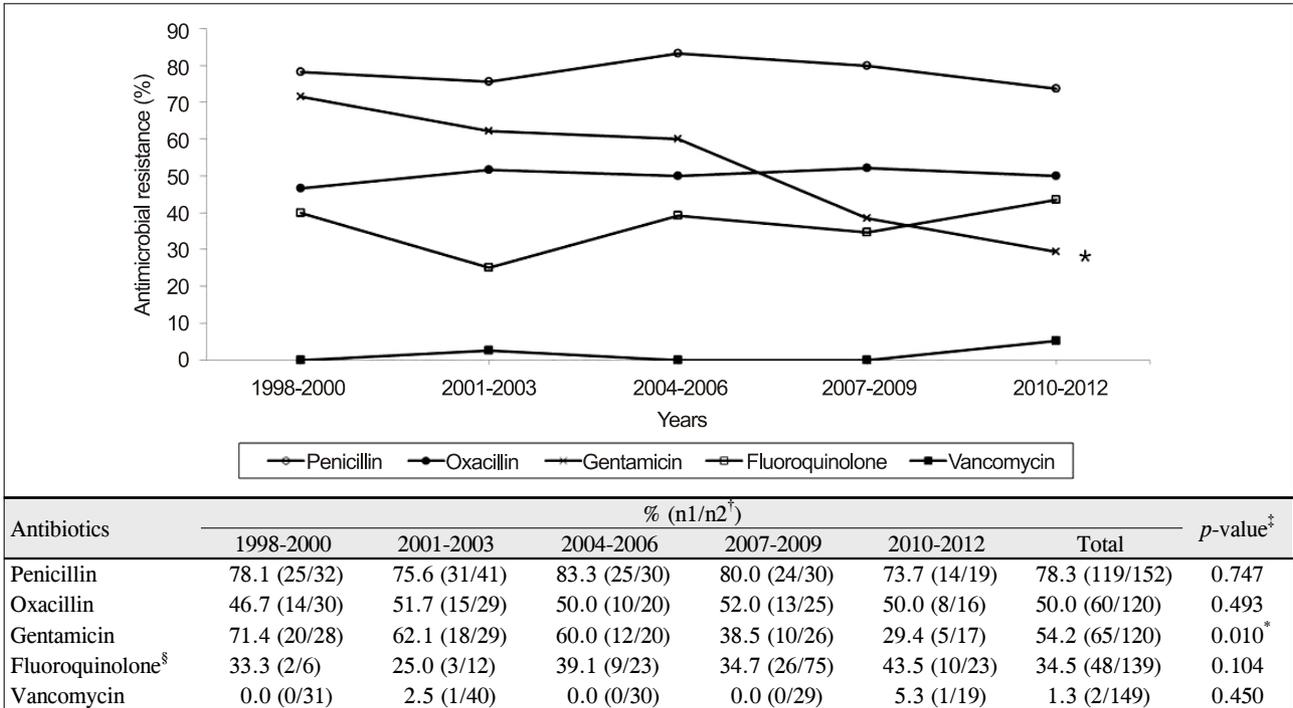
동반된 경우(24.3%)가 모두 적었으나 통계적 유의성은 없었다(Table 2).

약물치료를 했던 환자들의 상피재생완료일은 평균 10.8일이었다. 상피재생완료일은 *S. epidermidis*가 8.8일로 다른 균주들에 비해 유의하게 짧았으며( $p=0.035$ ), *Enterococcus spp.*는 15.9일로 다른 균주들에 비해 길었으나 통계적 유의성은 없었다. 수술적 치료는 22안(15.1%)에서 시행하였으며, 양막 이식술 7안, 결막관피복술 8안 및 안구내용제거술 12안이었으며 안구내용제거술을 시행한 5안은 재수술이었다. 수술적 치료는 다른 균주들에 비해 *Enterococcus spp.* (25.0%)가 많았고 *S. epidermidis* (14.9%)가 적었으나 모두 통계적 유의성은 없었다(Table 2).

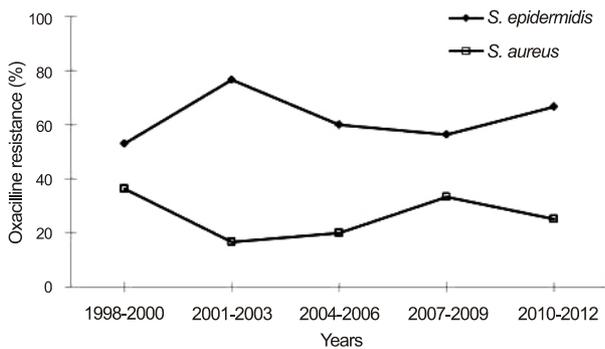
최대교정시력이 0.1 미만인 경우가 초진 시 46.6%에서 최종 30.1%로 감소하였다( $p=0.004$ , chi-square test). 초진 최대교정시력 0.1 미만인 경우가 다른 균주들에 비해 *Streptococcus spp.* (63.6%)에서 많았고 *S. epidermidis* (39.2%)에서 적었으나 모두 통계적 유의성은 없었다. 치료 후 최대교정시력 0.1 미만인 경우는 *S. epidermidis* (21.7%)가 다른 균주들에 비하여 통계적으로 유의하게 적었으며( $p=0.035$ ), *Enterococcus spp.*는 50.0%로 가장 많았으나 통계적 유의성은 없었다(Table 2).

#### MSS와 MRS의 역학요소와 임상양상 비교

MSS와 MRS에 의한 세균각막염에서 남녀성비, 연령분포,



**Figure 3.** Trends in antimicrobial resistance of Gram-positive bacterial isolates. \*The resistance of gentamicin decreased significantly ( $p = 0.01$ , Spearman rank correlation coefficient); <sup>†</sup>N1 = number of isolates with resistance; N2 = number of tested isolates; <sup>‡</sup>The p-value was calculated using Spearman rank correlation coefficient to compare the distribution of the antimicrobial resistance for 15 years; <sup>§</sup>Total value of fluoroquinolone: ciprofloxacin (n = 70), norfloxacin (n = 21), levofloxacin (n = 25), and moxifloxacin (n = 21).



**Figure 4.** Trends in antimicrobial resistance to oxacillin in *S. epidermidis* and *S. aureus*. Oxacillin resistance of *S. epidermidis* was significantly higher than that of *S. aureus* ( $p = 0.001$ , Chi-square test).

계절적 분포에 통계적으로 유의한 차이는 없었다. MRS는 선형요인 중 외상이 있었던 경우(44.6%)가 MSS(26.8%)에 비해 통계적으로 유의하게 높았다( $p=0.049$ ). 각막병변의 특징, 상피재생일, 수술적 치료, 치료 전후 최종교정시력에 있어 MSS와 MRS의 유의한 차이는 없었다(Table 3).

시력호전불량과 수술적 치료에 이르는 위험인자 분석  
전체 146안 중 45안(30.8%)이 최종 교정시력 0.1 미만으로

시력호전이 불량하였다. 시력호전불량의 위험인자는 단변량 로지스틱회귀분석에서 *Streptococcus spp.*와 *Enterococcus spp.*, 60세 이상의 연령, 안표면질환의 과거력, 전신질환의 동반, 증상발생에서 치료까지의 기간이 1주일 이상, 중심부 각막병변, 각막병변의 크기가 5 mm<sup>2</sup> 이상, 전방축농, 초진 시 교정시력 0.1 미만, 각막상피재생완료일 10일 이상으로 나타났다. 이를 다변량 로지스틱회귀분석으로 검정한 결과 각막상피재생완료일 10일 이상( $p=0.001$ )과 초진 시 교정시력 0.1 미만( $p<0.001$ )이 확인되었다.

전체 146안 중 수술적 치료를 시행한 경우는 22안(15.1%)이었다. 수술적 치료에 이르는 위험인자는 단변량 로지스틱 회귀분석에서 60세 이상의 연령, 안수술의 과거력, 각막병변의 크기가 5 mm<sup>2</sup> 이상, 전방축농, 초진 시 교정시력 0.1 미만으로 나타났다. 이를 다변량 로지스틱회귀분석으로 검정한 결과 초진 시 교정시력 0.1 미만( $p=0.027$ ), 전방축농( $p=0.001$ )이 확인되었다(Table 4, 5).

## 고 찰

그람양성균은 세균각막염의 원인 중 30-80%를<sup>1,6-11</sup> 차지하는 주요 원인이며, 적절히 치료되지 않을 경우 경과에 따

**Table 1.** Demographics of Gram-positive bacterial keratitis according to the isolated microorganisms

Characteristics	No. of cases (%)				
	All case (n = 146)	<i>S. epidermidis</i> (n = 74)	<i>S. aureus</i> (n = 38)	<i>Strepto. spp.</i> (n = 22)	<i>Entero. spp.</i> (n = 16)
Sex (M:F)	1.11:1	1.24:1	1.24:1	1:1	1:1
Age (years)					
60≤	68 (46.6)	28 (37.8)*	20 (52.6)	15 (68.2)	8 (50.0)
40-59	44 (30.1)	29 (39.2)*	10 (26.3)	2 (9.1)	4 (25.0)
20-39	22 (15.2)	13 (17.6)*	4 (10.5)	2 (9.1)	3 (18.8)
<20	12 (8.2)	4 (5.4)*	4 (10.5)	3 (13.6)	1 (6.3)
Seasonal distribution					
Spring (Mar-May)	55 (37.7)	28 (37.8)	12 (31.6)	9 (40.9)	7 (43.8)
Summer (Jun-Aug)	27 (18.5)	13 (17.6)	10 (26.3)	2 (9.1)	3 (18.8)
Autumn (Sep-Nov)	30 (20.5)	14 (18.9)	6 (15.8)	7 (31.8)	3 (18.8)
Winter (Dec-Feb)	34 (23.3)	19 (25.7)	10 (26.3)	4 (18.2)	3 (18.8)
Predisposing factors <sup>†</sup>					
Trauma	53 (36.3)	31 (41.9)	9 (23.7)	9 (40.9)	5 (31.3)
Previous ocular surface disease	45 (30.8)	21 (28.4)	14 (36.8)	7 (31.8)	6 (37.5)
Previous ocular surgery	27 (18.5)	12 (16.2)	8 (21.1)	4 (18.2)	3 (18.8)
Systemic disease	42 (28.8)	17 (23.0)	13 (34.2)	6 (27.3)	6 (37.5)
Contact lens wear	8 (5.5)	5 (6.8)	2 (5.3)	1 (4.5)	1 (6.3)

*Strepto. spp.* = *Streptococcus species*; *Entero. spp.* = *Enterococcus species*.

\*The *p*-value was < 0.05, which was calculated for comparison of proportions with all other groups by chi-square test; <sup>†</sup>Sum of the number of eyes with each subgroup does not add up to 100% because of overlap of subgroups and no history of identified predisposing factors.

**Table 2.** Clinical characteristics at initial presentation, epithelial healing time, surgical treatment, and visual outcome of Gram-positive bacterial keratitis according to the isolated microorganisms

Characteristics	No. of cases (%)				
	All cases (n = 146)	<i>S. epidermidis</i> (n = 74)	<i>S. aureus</i> (n = 38)	<i>Strepto. spp.</i> (n = 22)	<i>Entero. spp.</i> (n = 16)
Corneal lesion					
Location <sup>†</sup>					
Central	91 (62.3)	42 (56.8)	23 (60.5)	17 (77.3)	12 (75.0)
Marginal	55 (37.7)	32 (43.2)	15 (39.5)	5 (22.7)	4 (25.0)
Size					
<5 mm <sup>2</sup>	89 (61.0)	52 (68.4)	23 (60.5)	10 (45.5)	8 (50.0)
≥5 mm <sup>2</sup>	57 (39.0)	24 (31.6)	15 (39.5)	12 (54.5)	8 (50.0)
Hypopyon					
No	105 (71.9)	56 (76.7)	26 (68.4)	14 (63.6)	11 (68.8)
Yes	41 (28.1)	18 (24.3)	12 (31.6)	8 (36.4)	5 (31.3)
Epithelial healing time <sup>‡</sup> (n = 119)	10.8 ± 11.1	8.8 ± 11.1*	11.8 ± 8.6	13.6 ± 11.9	15.9 ± 14.4
Surgical treatment	22 (15.1)	11 (14.9)	7 (18.4)	4 (18.2)	4 (25.0)
Initial BCVA (Snellen acuity)					
<0.1	68 (46.6)	29 (39.2)	19 (50.0)	14 (63.6)	8 (50.0)
0.1-0.5	54 (37.0)	33 (44.6)	14 (36.8)	4 (18.2)	6 (37.5)
0.6-1.0	24 (16.4)	12 (16.2)	5 (13.2)	4 (18.2)	2 (12.5)
Final BCVA (Snellen acuity)					
<0.1	44 (30.1)	16 (21.7)*	14 (36.8)	10 (45.5)	8 (50.0)
0.1-0.5	39 (26.7)	23 (31.1)*	10 (26.3)	5 (22.7)	2 (12.5)
0.6-1.0	63 (43.2)	35 (47.3)*	14 (36.8)	7 (31.8)	6 (37.5)

Values are presented as mean ± SD unless otherwise indicated.

*Strepto. spp.* = *Streptococcus species*; *Entero. spp.* = *Enterococcus species*; BCVA = best corrected visual acuity.

\*The *p*-value was < 0.05, which was calculated for comparison of proportions with all other groups by independent *t*-test or chi-square test;

<sup>†</sup>'Central' is located within 1/2 radius from the center of the cornea, 'Marginal' is located within 1/2 radius from the limbus; <sup>‡</sup>The eyes were excluded if surgical treatment was done (22 eyes) or the record for epithelial healing time was missed (5 eyes).

**Table 3.** Comparisons of epidemiologic and clinical features and treatment outcome between MSS and MRS

Characteristics	No. of cases (%)		p-value <sup>‡</sup>
	MSS (n = 56)	MRS (n = 56)	
Sex (M:F)	1.24:1	1.24:1	1.000
Age (years)			0.399
60≤	21 (37.5)	27 (48.2)	
40-59	21 (37.5)	18 (32.1)	
20-39	11 (19.6)	6 (10.7)	
<20	3 (5.4)	5 (8.9)	
Seasonal distribution			0.377
Spring (Mar-May)	17 (30.4)	23 (41.1)	
Summer (Jun-Aug)	14 (25.0)	9 (16.1)	
Autumn (Sep-Nov)	12 (21.4)	8 (14.3)	
Winter (Dec-Feb)	13 (23.2)	16 (28.6)	
Predisposing factors			
Trauma	15 (26.8)	25 (44.6)	0.049
Previous ocular surface disease	18 (32.1)	17 (30.4)	0.838
Previous ocular surgery	9 (16.1)	11 (19.6)	0.622
Systemic disease	13 (23.2)	17 (30.4)	0.393
Contact lens wear	5 (8.9)	2 (1.8)	0.438 <sup>§</sup>
Corneal lesion			
Location <sup>*</sup>			0.566
Central	34 (60.7)	31 (55.4)	
Marginal	22 (39.3)	25 (44.6)	
Size (mm <sup>2</sup> )			0.321
<5	34 (60.7)	39 (69.6)	
≥5	22 (39.3)	17 (30.4)	
Hypopyon			0.670
No	40 (71.4)	42 (75.0)	
Yes	16 (28.6)	14 (25.0)	
Epithelial healing time (n = 90) <sup>†</sup>	11.1 ± 10.8	8.6 ± 9.9	0.259 <sup>  </sup>
Surgical treatment	12 (21.4)	6 (10.7)	0.123
Initial BCVA (Snellen acuity)			0.589
<0.1	25 (44.6)	23 (41.1)	
0.1-0.5	24 (42.9)	22 (39.3)	
0.6-1.0	7 (12.5)	11 (19.6)	
Final BCVA (Snellen acuity)			0.165
<0.1	19 (33.9)	12 (21.4)	
0.1-0.5	12 (21.4)	20 (35.7)	
0.6-1.0	25 (44.6)	24 (42.9)	

MSS = methicillin-sensitive *Staphylococcus*; MRS = methicillin-resistant *Staphylococcus*; BCVA = best corrected visual acuity.

\*'Central' is located within 1/2 radius from the center of the cornea, 'Marginal' is located within 1/2 radius from the limbus; <sup>†</sup>The eyes were excluded if surgical treatment was done (18 eyes) or the record for epithelial healing time was missed (4 eyes); <sup>‡</sup>The p-value was calculated to compare the distribution between MSS and MRS by chi-square test; <sup>§</sup>Fisher's exact test; <sup>||</sup>independent t-test.

라 심한 화농성 각막염으로 진행하여<sup>1,5-10</sup> 각막천공을 일으킬 정도로<sup>23,24</sup> 주요한 감염질환이다. 본 연구에서 그람양성균은 15년의 동일 연구기간 동안 발생한 전체 세균각막염 중에서 평균 48.8%(25.6-68.3%)를 차지하였으며, 1기 59.3%에서 5기 25.6%로 통계적으로 유의한 감소를 나타내었다. Lichtinger et al<sup>1</sup>의 캐나다 연구(2000-2003년 81.0%, 2008-2010년 69.0%)와 Zhang et al<sup>12</sup>의 중국 연구(2001-2002년 67.6%, 2003-2004년 59.3%)에서도 그람양성균의 감소를 보고한 바 있다. 이와 같은 전체 세균 중 그람양성균이 차지하는 비율의 감소현상은 그람양성균의 대부분을 차지하던

*Staphylococcus spp.*의 절대 동정 수가 1기 28안에서 5기 14안으로 감소되었기 때문인 것으로 확인되었으며, Yeh et al<sup>13</sup>의 미국 연구에서도 이와 비슷하게 *Staphylococcus spp.*의 감소가 나타났다(1997-1998년 56.0%, 2003-2004년 47.0%). 또한 본 연구에서 그람양성균의 동정 감소는 2004년 이후부터 유의하게 나타나는데 이는 4세대 퀴놀론계 점안항생제가 1차 의료기관에서부터 널리 사용된 것과 무관하지 않을 것으로 생각되며, 이와 관련하여 여러 가지 사회환경적 역학적 요소를 반영한 좀 더 심층적인 분석이 있어야 할 것으로 여겨진다. 동정된 균주로는 *S. epidermidis* (48.7%)와 *S. aureus*

**Table 4.** Risk factors for poor visual outcome and surgical treatment in Gram-positive bacterial keratitis (univariate logistic regression analysis)

Factor	Poor visual outcome				Surgical treatment			
	No. of eyes (%) <sup>*</sup> (n = 45)	OR	95% CI	p-value	No. of eyes (%) <sup>†</sup> (n = 22)	OR	95% CI	p-value
Sex								
Female	19/69 (27.5)	1.00			10/69 (14.5)	1.00		
Male	26/77 (33.8)	1.34	0.66-2.72	0.416	12/77 (15.6)	1.09	0.43-2.70	0.854
Cultured organisms				0.061				0.802
<i>S. epidermidis</i>	16/74 (21.6)	1.00			11/74 (14.9)	1.00		
<i>S. aureus</i>	14/38 (36.8)	2.04	0.85-4.92	0.109	8/38 (21.1)	1.29	0.46-3.66	0.628
<i>Strepto. spp.</i>	11/22 (50.0)	2.96	1.05-8.39	0.041	4/22 (18.2)	1.27	0.36-4.48	0.707
<i>Entero. spp.</i>	7/16 (43.8)	3.62	1.11-11.86	0.033	3/16 (18.8)	1.91	0.52-7.01	0.330
Age (years)								
<60	13/78 (16.7)	1.00			8/78 (10.3)	1.00		
≥60	32/68 (47.1)	4.44	2.07-9.53	0.000	14/68 (20.6)	2.27	0.89-5.80	0.087
Previous ocular surface disease								
No or unknown	26/101 (25.7)	1.00			12/101 (11.9)	1.00		
Yes	19/45 (42.2)	2.10	1.01-4.42	0.049	10/45 (22.2)	2.12	0.84-5.35	0.112
Previous ocular surgery								
No or unknown	34/119 (28.6)	1.00			15/119 (12.6)	1.00		
Yes	11/27 (40.7)	1.71	0.72-4.08	0.220	7/27 (25.9)	2.43	0.88-6.71	0.087
Ocular trauma history								
No or unknown	31/93 (33.3)	1.00			15/93 (16.1)	1.00		
Yes	14/53 (26.4)	0.71	0.34-1.52	0.385	7/53 (13.2)	0.79	0.30-2.08	0.636
Systemic disease								
No or unknown	27/104 (26.0)	1.00			14/104 (13.5)	1.00		
Yes	18/42 (42.9)	2.13	1.01-4.54	0.048	8/42 (19.0)	1.51	0.59-3.93	0.395
Symptom to treatment interval								
≤1 (week)	29/111 (26.1)	1.00			15/111 (13.5)	1.00		
>1 (week)	16/35 (45.7)	2.38	1.08-5.24	0.031	7/35 (20.0)	1.60	0.59-4.31	0.353
Location of corneal lesion								
Marginal	9/56 (20.0)	1.00			6/56 (10.7)	1.00		
Central	36/90 (40.0)	3.48	1.52-7.97	0.003	16/90 (17.8)	1.80	0.66-4.92	0.251
Size of epithelial defect (mm <sup>2</sup> )								
<5	12/89 (13.5)	1.00			7/89 (7.8)	1.00		
≥5	33/57 (57.9)	8.82	3.95-19.72	<0.001	15/57 (26.8)	4.34	1.64-11.47	0.003
Hypopyon								
No	15/105 (14.3)	1.00			4/105 (3.8)	1.00		
Yes	30/41 (73.2)	16.36	6.78-39.49	<0.001	18/41 (43.9)	19.76	6.11-63.94	<0.001
Initial BCVA								
≥0.1	2/78 (2.6)	1.00			1/78 (1.3)	1.00		
<0.1	43/68 (63.2)	65.36	14.76-289.44	<0.001	21/68 (30.9)	34.40	4.48-264.23	0.001
Epithelial healing time (days)								
<10	3/73 (4.1)	1.00						
≥10	42/73 (57.5)	31.61	9.10-109.82	<0.001				

OR = odds ratio; CI = confidence interval; *Strepto. spp.* = *Streptococcus species*; *Entero. spp.* = *Enterococcus species*; BCVA = best corrected visual acuity.

\*Percentage of eyes which had poor visual outcome of final best corrected visual acuity of 0.1 or less; †Percentage of eyes which had surgical treatment.

(25.0%)가 대부분을 차지하였으며, 다른 여러 연구들에서 *S. epidermidis* (22.0-57.1%)가 가장 흔한 동정균주로 보고된 것과 본 연구의 결과가 일치함을 알 수 있었다.<sup>3,11,13,19,24,25</sup>

세균각막염의 치료에서 항생제내성은 시기와 지역에 따라 다양한 차이를 보이므로,<sup>3</sup> 주기적인 항생제내성에 대한 결과

는 약물치료에서 주요한 의의를 지닌다.<sup>9</sup> *Staphylococcus spp.*의 경우에는 항생제의 광범위한 사용에 따른 MRS<sup>26-29</sup>의 증가가 주목 받고 있으며 본 연구에서는 methicillin-resistant *S. epidermidis* (MRSE)의 비율이 62.2%로 methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA)의 26.3%보다 통계적으로 유의

**Table 5.** Risk factors for poor visual outcome and surgical treatment in Gram-positive bacterial keratitis (multivariate logistic regression analysis\*)

Factor	Poor visual outcome			Factor	Surgical treatment		
	OR	95% CI	p-value		OR	95% CI	p-value
Age ≥ 60 (years)	1.00	0.22-4.67	0.999	Age ≥ 60 (years)	0.51	0.14-1.88	0.311
Size of epithelial defect ≥ 5 (mm <sup>2</sup> )	3.31	0.69-15.85	0.134	Size of epithelial defect ≥ 5 (mm <sup>2</sup> )	1.35	0.41-4.43	0.617
Hypopyon (+)	4.42	0.98-19.98	0.053	Hypopyon (+)	10.96	2.66-45.18	0.001
Initial BCVA less than 0.1	36.52	6.18-215.81	<0.001	Initial BCVA less than 0.1	11.46	1.32-99.54	0.027
Cultured organism			0.528	Previous ocular surgery (+)	1.82	0.53-6.39	0.351
<i>Strepto. spp.</i>	2.72	0.39-18.77	0.310				
<i>Entero. spp.</i>	5.24	0.44-62.54	0.190				
Previous ocular surface disease (+)	0.82	0.21-3.21	0.785				
Systemic disease (+)	0.86	0.21-3.59	0.840				
Symptom to treatment interval > 1 week	1.04	0.21-5.15	0.955				
Central corneal lesion	0.21	0.32-1.44	0.113				
Epithelial healing time ≥ 10 (days)	19.17	3.43-107.22	0.001				

OR = odds ratio; CI = confidence interval; BCVA = best corrected visual acuity; *Strepto. spp.* = *Streptococcus species*; *Entero. spp.* = *Enterococcus species*.

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

하게 높은 빈도를 나타내었으며, 다른 국내외 연구들에서도 유사한 발생 빈도(일본<sup>27</sup> MRS 60%, 캐나다<sup>1</sup> methicillin-resistant coagulase-negative *Staphylococcus* 43.1%, 한국<sup>8,28</sup> MRSE 33.3-53.5%)를 보이고 있음을 알 수 있었다. 특히 본 연구에서 *S. epidermidis*는 oxacillin 내성균주가 통계적 유의성은 없었으나 1기 52.9%에서 5기 66.7%로 증가하는 경향을 보여 이러한 균주의 임상양상에 대한 이해가 중요할 것으로 여겨지며 다른 외국 연구인 Lichtinger et al<sup>1</sup>의 캐나다 연구와 Fong et al<sup>9</sup>의 대만 연구에서도 methicillin 내성균주의 증가가 확인된 바 있다.

Aminoglycoside계 항생제는 일반적으로 그람음성균에 효과적인 약제로 그람양성균에서는 높은 내성이 보고되었다.<sup>6,12</sup> 본 연구에서도 그람양성균 전체의 gentamicin 내성은 평균 54.2%로 다른 연구들<sup>6,12</sup>과 비슷하게 비교적 높은 내성을 나타내었다. 특이한 점은 1기 71.4%에서 5기 29.4%에 이르기까지 전 연구기간 동안 지속적으로 gentamicin 내성이 유의하게 감소하는 경향을 나타내었으며 이러한 점은 다른 국내외 연구들<sup>8,14</sup>에서도 확인되었다. 이는 Mantadakis et al<sup>14</sup>이 분석하였듯이 최근 그람양·음성균에 광범위하게 작용하는 fluoroquinolone계 점안제의 사용이 선호되면서 세균각막염에서 aminoglycoside 점안제의 경험적 사용의 빈도가 감소하였기 때문으로 여겨진다.

세균각막염에서 fluoroquinolone계 항생제는 1차 치료제로 널리 사용된다는 점에서 내성의 변화는 매우 중요하다.<sup>19</sup> 2세대 fluoroquinolone계 항생제인 ciprofloxacin에 대한 그람양성균의 내성은 국내외에서 28.4-43.4%까지 보고되고 있으며,<sup>8,12,30</sup> 본 연구에서도 ciprofloxacin의 내성은 40.0%로 다른 연구와 비슷하였다. 3세대 fluoroquinolone계 항생제인

levofloxacin의 경우 2007년부터 감수성검사에 포함되어 그 이전의 변화추이를 알 수는 없으나 4기에 38.9%의 내성이 나타났으며 Zhang et al<sup>12</sup>의 연구에서 *Staphylococcus spp.*의 levofloxacin 내성이 25.4%로 나타난 것보다 다소 높은 결과를 보였다. 4세대 fluoroquinolone계 항생제인 gatifloxacin과 moxifloxacin의 경우 조직투과력이 좋고<sup>31</sup> DNA gyrase와 topoisomerase IV의 변이에 대한 약제의 결합을 가능하게 함으로써<sup>32</sup> 이전 세대의 fluoroquinolone계 항생제에 비해 그람양성균에 대해 높은 약제감수성을 유지할 수 있다. 본 연구에서 moxifloxacin은 이전 시기에는 감수성검사를 시행하지 않아 변화추이를 알 수는 없으나 4기에 11.8%의 내성이 나타났으며, Adebayo et al<sup>29</sup>의 연구에서 2008년 gatifloxacin과 moxifloxacin의 내성이 15%로 나타난 결과와 유사하였다. 따라서 4세대 fluoroquinolone계 항생제는 비교적 높은 감수성을 가지고 있어 그람양성균 각막염의 1차 치료제로 유용하다고 판단되지만, 내성균주의 증가가 보고됨<sup>29</sup>에 따라 임상적으로 적절한 적응증에서의 사용과 충분한 약제 농도의 유지에 대해 유념하여야 할 것으로 생각한다.<sup>6</sup>

전체 그람양성세균각막염에서 연령분포는 60대 이상의 노년층이 46.6%로 가장 많았는데 호남지역 연구<sup>18</sup>(60세 이상 58.7%)에서와 동일한 경향이었다. 그람양성세균각막염이 고령에서 많이 발생한 것은 노년층의 면역력 저하와 전신질환 동반과 연관이 있는 것으로 생각한다.<sup>6</sup> 본 연구에서 *S. epidermidis*는 다른 균주들이나 다른 연구들<sup>33,34</sup>에 비해 중년층 발생이 높게 나타났는데 이는 본 연구의 *S. epidermidis*에서 외상의 빈도가 높았고 결국 생산활동 연령층이 더 높게 반영되었기 때문인 것으로 해석되었다. 계절별 발생빈도를 살펴본 결과 봄철 발생이 37.7%로 가장 많았으며 이는 본

연구에 많이 포함된 농촌 지역의 특성상 농번기 활동으로 인한 외상이 관여한 결과로 보여진다.<sup>16</sup>

선행요인으로는 외상이 36.6%로 가장 많았으며 국내 다른 감염각막염 연구(40.6-55.0%)<sup>8,16,18</sup>와 비슷한 결과를 보였고, 인도 연구<sup>35</sup>에서는 외상 원인이 77.5%까지 높게 보고된 바 있다. 이와 다르게 *S. epidermidis*가 가장 흔한 동정균이었던 프랑스<sup>24</sup>와 스위스<sup>3</sup> 연구들에서는 콘택트렌즈가 가장 많은 원인(50.3%, 36.0%)으로 보고된 바도 있으며 이는 그들 연구의 평균연령(39세, 44세)이 본 연구보다 더 젊은 층을 대상으로 진행되었기 때문인 것으로 생각한다.

그람양성균각막염 전체의 발생 부위는 중심부가 62.3%로 많았다. *S. aureus*<sup>36</sup>와 *S. epidermidis*<sup>33,34</sup>를 대상으로 한 연구에서도 중심부와 중심부변부까지의 발생이 71.2-94.1%로 높게 나타났다는 보고와 일치하였다. 상피재생완료일은 평균 10.8일로 호주의 세균각막염 연구<sup>37</sup> 9일보다 다소 길었으며, 이는 대상 환자의 전신상태, 위험인자의 동반 정도, 내원 시까지 걸린 시간 등 다양한 요인이 복합적으로 영향을 미치기 때문인 것으로 생각한다. 치료 후 최대 교정시력 0.1 미만인 경우는 30.1%로 전체 감염각막염을 대상으로 한 국내 연구들<sup>18,38</sup>의 36.2-41.3%보다 다소 양호하였다. 이는 그람양성균만을 대상으로 한 본 연구와는 달리 그들의 연구들에서는 그람양성균뿐만 아니라 그람음성균과 진균 등이 포함되어 더 나쁜 임상경과를 반영하였기 때문인 것으로 생각한다.

*S. epidermidis*는 정상 상재균으로 병독성이 낮은 것으로 알려졌으며<sup>39</sup> 각막염을 일으킬 경우 예후가 양호한 것으로 보고되었다.<sup>26,33</sup> 구체적으로 Green et al<sup>15</sup>은 coagulase-negative *Staphylococcus*에 의한 경우 52.6%에서 최종시력 0.5 이상의 좋은 경과를 보여 다른 균주들에 비해 예후가 좋다고 보고하였다. 본 연구에서도 *S. epidermidis*의 경우 통계적으로 유의하진 않았으나 다른 균주들에 비해 중심부 발생, 상피결손의 크기가 5 mm<sup>2</sup> 이상인 경우, 전방축농이 동반된 경우가 모두 적어 초진 시 임상양상이 가장 경하게 나타났다. 또한 상피재생완료일(8.8일)도 다른 균주들에 비해 유의하게 짧았으며 수술을 시행한 경우(14.9%)도 가장 적었다. 치료 결과 최종 교정시력 0.1 미만인 경우(21.7%)가 다른 균주들에 비해 유의하게 적어 치료예후도 가장 양호함을 확인할 수 있었다. 이와 같은 결과는 *S. epidermidis*의 병독성이 낮은 것과 더불어 본 연구에서 *S. epidermidis*의 경우 노년층보다 중년층이 많이 포함된 것도 함께 작용한 결과로 유추된다.

*Streptococcus spp.*에서 가장 많은 비율을 차지하는 *S. pneumoniae*는 pneumolysin이라는 용혈소를 분비하여 감염을 일으키며<sup>40</sup> 전방축농과 각막의 얇아짐을 동반하는 심부의 중심각막궤양을 잘 일으킨다.<sup>41</sup> 그리고 Ormerod et al<sup>42</sup>은 *S. pneumoniae*가 안구적출술과 각막천공, 전방축농과 연관된

다고 보고하였다. 본 연구에서도 *Streptococcus spp.*가 통계적으로 유의하진 않았으나 중심부 발생, 상피결손의 크기가 5 mm<sup>2</sup> 이상인 경우, 전방축농이 동반된 경우가 가장 높았으며 초진 시 최대교정시력 0.1 미만인 경우(63.6%)도 가장 많아 다른 균주들에 비해 더 심한 임상양상을 나타내었다. 본 연구와 유사하게 Green et al<sup>15</sup>의 연구에서도 *S. pneumoniae*에 의한 각막염이 다른 그람양성균에 비해 통계적으로 유의하게 더 심한 임상경과를 보이는 경우가 많았다. 따라서 세균각막염 환자에서 *Streptococcus spp.*가 동정되었을 경우 임상경과와 치료예후가 좋지 않을 가능성이 높다는 것을 알고 임상경과를 각별히 잘 지켜보아야 할 것으로 생각하며 이에 대한 향후 연구가 필요할 것으로 여겨진다.

*Enterococcus spp.*는 사람과 동물의 위장관 정상 상재균으로 안과에서는 안내염,<sup>43</sup> 여과포감염,<sup>44</sup> 각막염<sup>45,46</sup> 및 결막염<sup>47</sup> 등을 일으키는 원인균으로 보고 되었다. *Enterococcus spp.*는 cytolysin 독소와 elastase, collagenase-2 등을 분비하여 심한 염증반응과 빠른 괴사로 각막천공을 일으킬 수 있다.<sup>48-50</sup> 뿐만 아니라 내인성으로 여러 항생제에 대한 내성기전을 가지고 있으며, 후천적으로도 유전자 전달을 통한 약제 내성 증가로<sup>51</sup> 치료가 어려울 수 있다. 이런 특성을 반영하듯이 본 연구에서도 *Enterococcus spp.*의 치료가 가장 어려운 경향을 보였는데 비록 통계적 유의성은 없었으나, 상피재생완료일(15.9일)이 가장 길었고, 수술을 시행한 경우(25.0%)도 가장 많았다. 뿐만 아니라 치료 후 최대교정시력 0.1 미만인 경우(50.0%)도 다른 균주들에 비해 많았다. 모든 균주에 대해 충분한 항생제감수성검사가 이루어지지 않아 직접적인 비교는 어려우나, 본 연구에서 *Enterococcus spp.*에서는 임상적으로 사용되는 여러 약제에 대한 내성(cephalosporin계 66.7%, quinolone계 88.2%, gentamicin 60%, tetracycline 73.3%)도 상대적으로 높게 나타남이 확인되었다. 비록 대상이 적어 향후 좀 더 많은 환자를 대상으로 추가적 연구분석을 시행할 필요가 있으나, 이처럼 *Enterococcus spp.*에 의한 각막염이 흔하지는 않으나 항생제내성으로 인해 치료가 어려울 가능성을 고려해야 할 것으로 생각한다.

본 연구에서는 기존의 항생제에 잘 반응하지 않아 심한 감염증을 일으킬 수 있는<sup>52</sup> MRS를 역학 및 임상적으로 MSS와 비교해 보았다. MRS에 의한 감염은 대개 장기간의 항생제나 스테로이드의 사용, 입원치료 등과 관련하여 발생한다고 알려졌으나,<sup>27</sup> 본 연구에서는 MRS가 MSS에 비해 외상에 의한 경우가 더 높았으며 구체적으로 MRS에서 외상력이 있었던 25안 중 17안(68.0%)은 안과적 병력이나 전신질환과 거력이 전혀 없었던 경우이었다. 이러한 본 연구의 결과는 지역사회에서 MRS 균주의 증가를 시사하는 것으로 보여지며 실제 Hsiao et al<sup>53</sup>의 연구에서 community-associated

MRSA가 2002년 MRSA 안감염의 46.7%에서 2008년 88.5%로 증가하였다는 보고에서도 확인되었다. MRS와 MSS의 임상양상과 치료경과, 예후 등의 비교에서 본 연구에서는 유의한 차이가 나타나지 않았으며, Jeong et al<sup>26</sup>의 MRSE와 MSSE의 비교 연구에서도 동일한 결과를 보였다. 본 연구에서 MRS가 MSS에 비해 여러 항생제에 대한 내성균주가 많았으나, 현재 세균각막염에서 1차 치료제로 사용되는 4세대 fluoroquinolone계 항생제에는 내성균주가 발견되지 않아 효과적인 치료가 가능하였던 것으로 생각한다.

감염각막염에서 시력호전불량의 위험인자로 프랑스의 연구<sup>24</sup>에서는 각막중심부의 미만성 침윤과 심층 각막침윤이 제시되었고, 전북지역 연구<sup>8</sup>에서는 궤양의 크기와 이전의 안질환이 보고된 바 있다. 본 연구에서는 상피재생일 10일 이상과 초진 시 교정시력 0.1 미만이 시력호전불량의 위험인자로 도출되었다. 각막궤양에서 상피재생은 감염된 균의 박멸과 염증의 조절, 그리고 상처회복이 모두 이루어짐을 나타내는 것<sup>54</sup>으로 상피재생 기간이 길다는 것은 결국 치료의 어려움과 예후의 불량을 나타낸다고 보여진다. 수술적 치료와 관련하여 미국의 연구<sup>55</sup>에서는 고령과 병변의 크기가 큰 경우 (>16 mm<sup>2</sup>), 각막 중심부 위치, 전방축농 등을 각막이식에 이르는 위험인자로 보고하였으며, 국내 Kim et al<sup>33</sup>의 *S. epidermidis* 각막염 연구에서는 각막염의 과거력과 각막궤양의 크기 5 mm<sup>2</sup> 이상을 수술적 치료에 이르는 위험인자로 보고하였다. 본 연구에서는 전방축농과 초진 시 교정시력 0.1 미만이 수술적 치료에 이르는 위험인자로 도출되었다. 따라서 초진 시 시력은 치료 후 시력예후와 수술적 치료의 가능성을 모두 가늠하는 중요한 예측인자로 생각하며, 이는 시력이라는 요소가 각막병변의 중증도를 나타내는 여러 요소가 반영되었기 때문인 것으로 판단된다.<sup>56,57</sup>

본 연구가 기존의 연구에 비해 그람양성균각막염의 특징에 대하여 좀 더 구체적으로 제시하고 있으나 몇 가지 한계점을 지니고 있다고 생각한다. 미생물자동분석기에서 사용되는 상용화된 항생제카드에 국한되어 연구가 진행되는 관계로 cephalosporin계 내성을 조사하지 못하였으며 fluoroquinolone계 내성의 변화추이를 세대별로 파악하기에 부족함이 있었다. 의무기록을 통한 조사연구이었기 때문에 환자의 과거력이나 상피재생일 등에서 일부 결측값이 있었다. 대학병원을 방문한 환자를 대상으로 연구가 이루어졌기 때문에 다소 심한 염증의 환자가 많이 포함되는 선택편견을 배제하기 어렵다.

결론적으로 영남지역의 감염각막염 환자에서 그람양성균의 동정은 감소하는 경향이 있으며, *S. epidermidis*가 가장 흔한 동정균이었고 MRSE가 62.2%를 차지하였다. 지역특성으로 인해 외상에 의한 고령 각막염 환자가 많았으며, fluo-

roquinolone계 내성이 증가하는 경향을 보였다. 동정된 균주에 따라 임상양상과 치료경과 및 예후가 다를 수 있었으며 초진 시 시력은 치료의 경과와 예후를 가늠하는 중요한 예측인자이었다. 본 연구의 결과는 영남지역의 그람양성세균각막염에 대한 미생물학적, 임상적 특징 및 위험인자를 이해하는 데 기초자료를 제시하며 향후 본 질환의 치료에 있어서 적절한 약제의 선택과 예후 예측에 도움을 줄 수 있을 것으로 기대된다.

## REFERENCES

- 1) Lichtinger A, Yeung SN, Kim P, et al. Shifting trends in bacterial keratitis in Toronto: an 11-year review. *Ophthalmology* 2012; 19:1785-90.
- 2) Armstrong RA. The microbiology of the eye. *Ophthalmic Physiol Opt* 2000;20:429-41.
- 3) Schaefer F, Bruttin O, Zografos L, Guex-Crosier Y. Bacterial keratitis: a prospective clinical and microbiological study. *Br J Ophthalmol* 2001;85:842-7.
- 4) Liesegang TJ, Forster RK. Spectrum of microbial keratitis in South Florida. *Am J Ophthalmol* 1980;90:38-47.
- 5) Sun HJ, Lee JY, Kim SY, Jung MS. Clinical features of infectious keratitis in west coast area of Chungcheongnam-do, Korea. *J Korean Ophthalmol Soc* 2010;51:658-63.
- 6) 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.
- 7) Hahn YH, Lee SJ, Hahn TW, et al. Antibiotic susceptibilities of ocular isolates from patients with bacterial keratitis: a multi-center study. *J Korean Ophthalmol Soc* 1999;40:2401-10.
- 8) Kim WJ, Kweon EY, Lee DW, et al. Prognostic factor and antibiotic susceptibility in bacterial keratitis: results of an eight-year period. *J Korean Ophthalmol Soc* 2009;50:1495-504.
- 9) Fong CF, Hu FR, Tseng CH, et al. Antibiotic susceptibility of bacterial isolates from bacterial keratitis cases in a university hospital in Taiwan. *Am J Ophthalmol* 2007;144:682-9.
- 10) Shalchi Z, Gurbaxani A, Baker M, Nash J. Antibiotic resistance in microbial keratitis: ten-year experience of corneal scrapes in the United Kingdom. *Ophthalmology* 2011;118:2161-5.
- 11) Toshida H, Kogure N, Inoue N, Murakami A. Trends in microbial keratitis in Japan. *Eye Contact Lens* 2007;33:70-3.
- 12) Zhang C, Liang Y, Deng S, et al. Distribution of bacterial keratitis and emerging resistance to antibiotics in China from 2001 to 2004. *Clin Ophthalmol* 2008;2:575-9.
- 13) Yeh DL, Stinnett SS, Afshari NA. Analysis of bacterial cultures in infectious keratitis, 1997 to 2004. *Am J Ophthalmol* 2006;142:1066-8.
- 14) Mantadakis E, Maraki S, Michailidis L, et al. Antimicrobial susceptibility of Gram-positive cocci isolated from patients with conjunctivitis and keratitis in Crete, Greece. *J Microbiol Immunol Infect* 2013;46:41-7.
- 15) Green MD, Apel AJ, Naduvilath T, Stapleton FJ. Clinical outcomes of keratitis. *Clin Experiment Ophthalmol* 2007;35:421-6.

- 16) Park JH, Lee SB. Analysis on inpatients with infectious keratitis: causative organisms, clinical aspects and risk factors. *J Korean Ophthalmol Soc* 2009;50:1152-66.
- 17) Kim SJ, Lee SB. Analysis on elderly inpatients with infectious keratitis: causative organisms, clinical aspects, and risk factors. *J Korean Ophthalmol Soc* 2010;51:1554-67.
- 18) Kim JY, Yoon KC, Park YG, et al. Age-related clinical analysis of infectious keratitis in two tertiary centers. *J Korean Ophthalmol Soc* 2010;51:927-34.
- 19) 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.
- 20) Mukerji N, Vajpayee RB, Sharma N. Technique of area measurement of epithelial defects. *Cornea* 2003;22:549-51.
- 21) Biemer JJ. Antimicrobial susceptibility testing by the Kirby-Bauer disc diffusion method. *Ann Clin Lab Sci* 1973;3:135-40.
- 22) 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.
- 23) 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.
- 24) 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.
- 25) Gopinathan U, Sharma S, Garg P, Rao GN. Review of epidemiological features, microbiological diagnosis and treatment outcome of microbial keratitis: experience of over a decade. *Indian J Ophthalmol* 2009;57:273-9.
- 26) 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.
- 27) 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.
- 28) Fridkin SK, Hageman JC, Morrison M, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease in three communities. *N Engl J Med* 2005;352:1436-44.
- 29) Adebayo A, Parikh JG, McCormick SA, et al. Shifting trends in in vitro antibiotic susceptibilities for common bacterial conjunctival isolates in the last decade at the New York Eye and Ear Infirmary. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011;249:111-9.
- 30) Chalita MR, Höfling-Lima AL, Paranhos A Jr, et al. Shifting trends in in vitro antibiotic susceptibilities for common ocular isolates during a period of 15 years. *Am J Ophthalmol* 2004;137:43-51.
- 31) Solomon R, Donnenfeld ED, Perry HD, et al. Penetration of topically applied gatifloxacin 0.3%, moxifloxacin 0.5%, and ciprofloxacin 0.3% into the aqueous humor. *Ophthalmology* 2005;112:466-9.
- 32) Mather R, Karenchak LM, Romanowski EG, Kowalski RP. Fourth generation fluoroquinolones: new weapons in the arsenal of ophthalmic antibiotics. *Am J Ophthalmol* 2002;133:463-6.
- 33) Kim BK, Lee DW, Cho NC, You IC. Clinical aspect and prognosis of *Staphylococcus epidermidis* keratitis. *J Korean Ophthalmol Soc* 2011;52:14-22.
- 34) Jang YS, Hahn YH. Epidemiology of *Staphylococcus epidermidis* keratitis. *J Korean Ophthalmol Soc* 2002;43:665-71.
- 35) Vajpayee RB, Dada T, Saxena R, et al. Study of the first contact management profile of cases of infectious keratitis: a hospital-based study. *Cornea* 2000;19:52-6.
- 36) Ong SJ, Huang YC, Tan HY, et al. *Staphylococcus aureus* keratitis: a review of hospital cases. *PLoS One* 2013;8:e80119.
- 37) Green M, Apel A, Stapleton F. Risk factors and causative organisms in microbial keratitis. *Cornea* 2008;27:22-7.
- 38) Hahn YH, Hahn TW, Tchah H, et al. Epidemiology of infectious keratitis (II): a multi-center study. *J Korean Ophthalmol Soc* 2001;42:247-65.
- 39) Lowy FD, Hammer SM. *Staphylococcus epidermidis* infections. *Ann Intern Med* 1983;99:834-9.
- 40) Parmar P, Salman A, Kalavathy CM, et al. Pneumococcal keratitis: a clinical profile. *Clin Experiment Ophthalmol* 2003;31:44-7.
- 41) Charteris DG, Batterbury M, Armstrong M, Tullo AB. Suppurative keratitis caused by *Streptococcus pneumoniae* after cataract surgery. *Br J Ophthalmol* 1994;78:847-9.
- 42) Ormerod LD, Hertzmark E, Gomez DS, et al. Epidemiology of microbial keratitis in southern California. A multivariate analysis. *Ophthalmology* 1987;94:1322-33.
- 43) Scott IU, Loo RH, Flynn HW Jr, Miller D. Endophthalmitis caused by *Enterococcus faecalis*: antibiotic selection and treatment outcomes. *Ophthalmology* 2003;110:1573-7.
- 44) Busbee BG, Recchia FM, Kaiser R, et al. Bleb-associated endophthalmitis: clinical characteristics and visual outcomes. *Ophthalmology* 2004;111:1495-503; discussion 1503.
- 45) Lee SM, Lee JH. A case of *Enterococcus faecalis* endophthalmitis with corneal ulcer. *Korean J Ophthalmol* 2004;18:175-9.
- 46) Rau G, Seedor JA, Shah MK, et al. Incidence and clinical characteristics of *Enterococcus* keratitis. *Cornea* 2008;27:895-9.
- 47) Elitsur Y, Biedner BZ, Bar-Ziv J. Ethmoiditis, conjunctivitis, and orbital cellulitis due to *Enterococcus* infection. *Clin Pediatr (Phila)* 1984;23:123.
- 48) Kim JT, Lee JK, Moon NJ, Cho HK. A case of *Enterococcus faecalis* endophthalmitis after phacoemulsification. *J Korean Ophthalmol Soc* 2006;47:1853-8.
- 49) Reynaud af Geijersstam A, Sorsa T, Stackelberg S, et al. Effect of *E. faecalis* on the release of serine proteases elastase and cathepsin G, and collagenase-2 (MMP-8) by human polymorphonuclear leukocytes (PMNs). *Int Endoc J* 2005;38:667-77.
- 50) Peng CH, Cheng CK, Chang CK, Chen YL. Multiresistant *Enterococci*: a rare cause of complicated corneal ulcer and review of the literature. *Can J Ophthalmol* 2009;44:214-5.
- 51) Zirakzadeh A, Patel R. Vancomycin-resistant *Enterococci*: colonization, infection, detection, and treatment. *Mayo Clin Proc* 2006;81:529-36.
- 52) Maple PA, Hamilton-Miller JM, Brumfitt W. World-wide antibiotic resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet* 1989;1:537-40.
- 53) 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.
- 54) Waring III GO, Bouchard CS. A matrix of pathologic responses in the cornea. In: Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ, eds. *Cornea*, 3rd ed. Philadelphia: Elsevier, 2011; v. 1. chap. 5.
- 55) Miedziak AI, Miller MR, Rapuano CJ, et al. Risk factors in micro-

bial keratitis leading to penetrating keratoplasty. Ophthalmology 1999;106:1166-70; discussion 1171.  
56) Cho CH, Lee SB. Analysis of inpatients with contact lens related bacterial keratitis: causative microorganisms, clinical aspects, and

prognostic factors. J Korean Ophthalmol Soc 2013;54:1327-38.  
57) Musch DC, Sugar A, Meyer RF. Demographic and predisposing factors in corneal ulceration. Arch Ophthalmol 1983;101:1545-8.

---

= 국문초록 =

## 그람양성세균각막염에 대한 임상적, 미생물학적 분석: 15년 연구

**목적:** 그람양성세균각막염에서 원인균과 항생제내성의 변화 추이, 균주별 임상양상 및 예후인자를 알아보고자 하였다.

**대상과 방법:** 1998년 1월부터 15년 동안 감염각막염 환자 중 그람양성균이 동정된 146안 152균주를 대상으로 후향적으로 조사하였다. 원인균주와 항생제내성의 변화추이를 3년 간격으로 나누어 분석하였으며, 환자 역학과 임상적 특성을 균주별로 비교하였다. 로지스틱 회귀분석을 통해 예후인자를 확인하였다.

**결과:** 세균각막염에서 그람양성균의 동정률은 최근 감소하였으며 균주별 분포는 변화가 없었다. 흔한 균주는 *S. epidermidis* (48.7%), *S. aureus* (25.0%), *S. pneumoniae* (7.2%) 순이었다. 전체 그람양성균에 대한 fluoroquinolone계 내성은 증가 경향을 보였으며 ( $p=0.104$ ), gentamicin 내성은 감소하였다( $p=0.010$ ). *S. epidermidis*가 다른 균주들에 비해 상피재생완료일이 짧았고( $p=0.035$ ), 치료 후 최대교정시력이 양호하였다( $p=0.035$ ). 시력호전불량의 위험인자는 초진 시 교정시력 0.1 미만( $p<0.001$ )과 상피재생완료일 10일 이상( $p=0.001$ )이 유의하였다.

**결론:** 세균각막염에서 그람양성균 동정은 최근 감소하는 추세이며 *S. epidermidis*가 가장 흔한 균이었다. 임상경과와 치료 후 시력에서 *S. epidermidis*가 양호하였다. 초진 시 교정시력 0.1 미만은 시력호전불량과 수술치료에 이르는 주요 위험인자이었다.

(대한안과학회지 2014;55(10):1432-1444)

---