

당뇨병성 족부 감염 환자의 초기 선택 항생제 효율성

아주대학교 의과대학 정형외과학교실

이두형 · 한승환 · 박민정

Analysis of Initial Choice Antibiotics Efficacy in Diabetic Foot Infection

Doo-Hyung Lee, M.D., Seung Hwan Han, M.D., Min-Jung Park, M.D.

Department of Orthopaedic Surgery, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

=Abstract=

Purpose: Foot infections are common complications in patients with diabetes. The patients are usually immune-compromised; therefore the pathogens could be resistant to narrow spectrum antibiotics. Those drugs, however, are categorized as specially managed antibiotics, and access are difficult without confirming of the pathogens. Our aim was to analyze the common pathogens in diabetic foot infection and figure out the proper antibiotics.

Materials and Methods: We studied 68 patients treated with diabetic foot infection. The pathogens which caused the infection and their sensitivity to initial antibiotics were analyzed. We also investigated the change of the antibiotics after the confirming of the culture result and average time to get the result.

Results: Among the 68 patients, 56 (82%) received cephalosporin and beta-lactam antibiotics. Only 12 (18%) who were confirmed the drug resistant pathogens from previous culture, were treated with broad spectrum antibiotics such as vancomycin and tazoperan. Average culture study time was 6 days. Methicillin-resistant *staphylococcus aureus* (MRSA) was cultured in 19 patients (28%), Methicillin-resistant coagulase negative *staphylococcus* (MRCNS) in 11 patients (17%), *pseudomonas* in 11 patients (17%). Total 44 (65%) including 3 of other antibiotics resistant pathogen needed broad spectrum antibiotics. Thirty two patients (47%) were resistant to initial antibiotics. In follow up culture, 2 MRSA and 2 MRCNS were found. The antibiotics resistant pathogens were confirmed in 48 (71%) patients at last.

Conclusion: Diabetic patients with foot infection need proper antibiotics from initial treatment. The proper broad spectrum antibiotics should assigned to the patients from the first time without the confirming of the culture results.

Key Words: Diabetic foot infection, Antibiotics, Resistant bacteria, Sensitivity

서 론

당뇨병성 족부 감염은 당뇨의 가장 흔한 합병증 중 하나

로 치료가 어려우며, 당뇨와 관련한 합병증 중 가장 많은 입원 치료를 요하는 것으로 알려져 있다¹⁰⁾. 당뇨병 환자들은 일반적으로 당뇨와 관련하여 면역 능력이 저하되어 있어, 적절한 항생제가 투여되지 못할 경우 피부병변에서 시작한 감염이 연부 조직 감염으로 악화될 수 있으며 심한 경우 골수염과 전신적 감염으로 진행되어 이환된 하지를 절단하는 경우가 빈번히 발생한다^{2,3,11,15)}.

특히, 최근 연구에 의하면, 단순한 지역사회 균주에 의한 감염보다는 항생제 내성을 갖는 균주에 의한 감염의 빈도가

• Address for correspondence

Seung Hwan Han, M.D.

Department of Orthopaedic Surgery, Ajou University School of Medicine, Wonchun-dong, Suwon-si Gyeonggi-do, 443-749, Korea

Tel: +82-31-219-5220 Fax: +82-31-219-5229

E-mail: osmedic@ajou.ac.kr

높아지고 있으며, 이러한 병변은 치료가 어려울 뿐 아니라 병변의 진행도 빠르고 전신적인 균 감염으로 진행할 가능성이 높기 때문에 신속한 변연 절제술과 더불어 균주에 맞는 적정 항생제를 감염 초기에 투여하도록 권장되고 있다^{6,7,10,12)}. 또한, 균 동정 검사가 없는 내원 초기에는 당뇨 족부 감염의 특성에 맞게 경험적으로 광범위 항생제의 사용을 권고하고 있으나^{7,11)}, 우리나라 실정 상 내성균까지 치료할 수 있는 대부분의 항생제들이 관리 항생제 및 의료 보험 규정으로 사용이 제한되어 있어 감염이 처음 발생할 당시 균 동정 검사 결과가 없는 상태에서는 이러한 항생제를 사용하는 것이 매우 어려운 실정이다(Table 1). 항생제 남용을 예방하고자 항생제의 선택을 특별한 규정이나 특정 의사에게 일임하여 내성균주 출현을 최소화시키는 노력도 중요하나, 감염에 민감한 당뇨병 환자와 같은 면역 저하 환자들에게 일반 환자에게 해당되는 원칙을 똑 같이 적용시키는 것은 적절한 항생제 치료의 시기와 기간을 놓쳐 감염을 악화시킬 가능성이 높일 것으로 판단된다.

따라서 본 연구는 단일 기관에서 당뇨병성 족부 감염 환자로부터 동정된 균주의 종류와 빈도를 조사하고, 내원 초기 일차 진료의사가 사용 가능한 범위 내에서 선택한 경험적 항생제의 감수성을 분석하여 초기 항생제 선택의 효율 및 당뇨병성 족부 감염 환자의 적절한 항생제 선택에 대하여 고찰하고자 한다.

대상 및 방법

1. 대상 환자 군

2007년 3월부터 2009년 8월까지 본원에서 입원치료를 시행 받은 당뇨병성 족부 감염 환자 68명을 대상으로 하였

다. 환자의 평균 나이는 68세(범위, 17~82세)였으며, 남자 42명이 여자 26명으로 남자가 많았다. 모든 환자에서 당뇨병성 신경병증이 동반되어 있었다. 동일 부위 반복 감염 즉 감염의 재발인 경우 분석에 포함시키지 않았다.

2. 균 동정 검사 및 항생제 투여

환자의 초기 내원 시 병변에서 균 동정 검사를 시행하여 감염을 유발하는 원인 균주의 종류를 분석하였다. 균 동정 검사는 가능한 전신 항생제 투여 전에 시행하는 것을 원칙으로 하였다. 궤양성 병변만 있는 환자는 제외 하였으며, 심부 농양이 형성되어 있는 경우 내원 시 또는 수술 전 균 동정 검사를 시행하였다. 균 동정 검사 시 감염 부위 주변을 알코올과 베타딘 등으로 깨끗이 소독하였으며, 병변의 중심 및 변연부 두 곳에서 균 동정 검사를 시행하였다. 모든 환자에서 균 동정 검사와 검사결과 보고까지의 기간을 조사하였다. 이후 감염의 양상 및 그람 염색의 결과 등을 참고하여 경험적 항생제 투여를 시작하였으며, 수술 및 변연절제술 등의 적절한 처치를 시행하였고 환자의 상태에 따라 상처 관리를 시행하였다. 균 동정 결과가 확인되기 이전 투여한 항생제의 종류를 조사하였고 균 동정 결과가 나온 후 초기 항생제의 감수성을 분석하여 초기 항생제 선택의 유용성을 분석하였다.

균 동정 결과가 확인된 이후 항생제 감수성 결과에 따라 적정 항생제를 투여하였으며, 투여 후 약 7일되는 시점에서 2차 균 동정 검사를 시행하여 추가 동정된 균의 종류와 선택 항생제의 적정성 여부를 조사하였다. 이후 최종적으로 선택한 항생제의 종류를 조사하였다. 항생제는 전신 상태 호전 및 혈액 검사 상 백혈구 수치와 염증 수치(ESR, CRP)가 정상이 되는 시점까지 투여하였다.

Table 1. List of Antibiotics Restricted to Use

Arbekacin
Caspofungin
Cefepime
Ertapenem
Imipenem+Cilastatin
Linezolid
Meropenem
Micafungin
Panipenem+Betamipron
Piperacillin+Tazobactam
Quinupristin+Dalfopristin
Teicoplanin
Tigecycline
Vancomycin
Voriconazole

결 과

총 68명의 당뇨병성 족부 감염 환자들을 조사한 결과 초기 균 동정 결과 확인 전, 56명(82%)에 대하여 cephalosporin 계 및 beta Lactam계 항생제가 투여되었으며 당뇨병성 신증을 고려하여 aminoglycoside계열 항생제는 사용하지 않았다. 이전의 균검사 동정에 근거하여 12명(18%)의 환자에서 Vancomycin과 같은 관리 항생제가 사용되었다. 이는 타 의료 기관에서 균 동정 결과를 확인 가능한 경우에 한하여 사용하였다.

초기 균 동정 검사에서 결과까지는 검사 후 평균 6일(범위, 3~11일)에 보고되었으며, methicillin resistant *Staphylococcus*

aureus (MRSA)가 동정된 환자가 19명(28%), methicillin resistant coagulase negative *Staphylococcus* (MRCNS)가 동정된 환자가 11명(17%), beta-lactam resistant *Pseudomonas*가 동정된 환자가 11명(17%), 기타 항생제 내성균이 동정된 환자가 3명(4%), 총 44명(65%)의 환자에서 항생제 내성균이 동정되었으며, 초기 관리 항생제를 투여 받은 12명을 제외한 경험적 일차 항생제를 투여 받은 환자 중 항생제 내성을 나타낸 경우가 32명(47%)에서 관찰되었다. 특히, 68명의 환자 중 31명(46%)의 환자에서 2가지 이상의 균이 동정되는 중복 감염이 관찰되었다. 또한, 당뇨족부 감염에서 흔한 장내세균인 *Enterococcus*는 10명(15%)의 환자에서 동정되었으며, 그중 vancomycin resistant *Enterococcus* (VRE)는 1명의 환자에서 동정되었다(Table 2).

초기 항생제에 내성을 나타낸 32명의 환자에 대하여 초기 치료에 의해 감염 증세가 호전 되었거나 절단술 등을 시행 받은 환자 13명(19%)에 대하여는 초기 항생제를 유지하였으며, 그 외 19명의 환자에 대하여는 항생제 감수성 결과에 따라 관리 항생제로 변경 하였다. 이후 추가 동정검사에서는 MRSA 및 MRCNS가 각각 2명 동정되어 최종적으로 48명(71%)에서 항생제 내성균이 동정되었으며, 역시 감수성이 있는 관리 항생제를 투여 받았다. 균이 동정되지 않았던 환자 1명을 포함하여 초기 항생제에 감수성을 보인 24명(35%)은 초기 항생제를 유지하였으며, 항생제 내성에도 불구하고 치료효과가 있었던 19명을 포함하여 모두 37명(53%)에서 초기 선택 항생제에 치료효과가 있는 것으로 분석되었다.

Table 2. Results of Primary Culture

Bacterial species	Cases (%)
MRSA*	19 (28%)
MSSA†	5 (8%)
MRCNS‡	11 (17%)
β-hemolytic Streptococcus	8 (12%)
Pseudomonas	11 (17%)
Enterococcus	10 (15%)
Enterobacter	3 (5%)
Klebsiella	2 (3%)
etc.§	7 (11%)
No growth	1 (2%)

*MRSA, Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; †MSSA, Methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*; ‡MRCNS, Methicillin-resistant coagulase negative staphylococcus; § etc., *Proteus mirabilis*, *Corynebacterium amycolatum*, *Serratia marcescens*, *Citrobacter braakii*, *Morganella morganii*, yeast.

고 찰

당뇨병성 족부 감염은 당뇨병 합병증의 후기 합병증 형태로 나타나며, 하지 절단의 가장 큰 비율을 차지하며 적극적인 치료가 필요하다^{2,3,11,15}. 당뇨 족부 감염의 치료로 광범위 변연절제술과 더불어 수술로 제거하지 못하는 세균 감염을 치료하고 참상 부위의 감염 재발을 방지하기 위한 적절한 항생제의 선택은 치료의 근간을 이룬다^{5,10,14}. 대부분의 경우 균 동정 검사 및 항생제 감수성에 기초하여 적절한 항생제를 선택하는 것이 원칙이나, 초기 내원 시 이러한 정보를 얻을 수 없는 경우 임상 양상과 같은 치료자의 경험을 바탕으로 항생제를 선택하게 된다^{1,4,7,13}. 특히, 당뇨 환자의 경우 대부분의 환자에서 면역력이 감소되어 있어, 많은 경우 중복 감염 및 내성균 감염이 빈번하여 소위 일반 항생제가 비효과적인 경우가 있으며, 단일 균주를 목표하기 보다는 광범위 항생제를 선택하거나 복합 항생제 요법을 사용하여 균 동정 검사 결과가 나오기 전까지 항생제를 투여하는 것이 권장되고 있다^{5-7,10,14}. 그러나 우리나라 형편상 많은 광범위 항생제들이 오남용을 방지하고자 관리 항생제 또는 엄격한 보험기준에 적용을 받아 사용되고 있어 비록 당뇨환자와 같이 면역 저하자라고 할지라도 초기 투여에는 많은 제한을 받고 있는 실정이다. 따라서, 적정 항생제를 사용하지 못할 경우 족부 감염의 치료가 어려울 뿐 아니라 감염의 악화 및 전신 감염으로의 이행 가능성이 높기 때문에 이에 따른 추가 비용 발생 또한 높아져 결과적으로 비효율적인 당뇨병성 족부 병변 치료 결과를 유발하게 된다. International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF)에서는 이러한 이유로 초기 경험에 비추어 항생제 선택 가이드라인을 정하여 치료할 것을 권장하고 있는데, 심한 감염이 의심되는 경우 많은 경우에서 MRSA가 동정된다고 하여 내원 초기부터 Glycopeptide계 항생제인 vancomycin이나 teicoplanin 등의 사용을 권유하였으며, 복합 감염 또한 다른 그람 음성균을 치료할 수 있는 항생제를 추가하여 사용하라고 하였다⁷. 특히, 생명에 지장을 줄 정도의 심한 감염에 대하여는 최근 개발된 강력한 항생제로 알려진 linezolid나 4세대 cephalosporin 계열 항생제까지 초기에 투여할 것을 권유하였지만, 현 우리나라의 실정은 여러 제도에 묶여 이러한 항생제의 사용이 거의 불가능한 실정이다⁷.

본 연구 결과 당뇨병성 족부 감염 환자들의 65% 환자에서 항생제 내성균이 동정되었으며 내원 시부터 관리 항생제를 투여한 경우를 제외하고 초기 경험적 일차 항생제에 내성을 나타낸 경우가 47%로, 절반에 이르는 환자들에서 의료 보험 적용 기준 및 일차 진료의가 사용이 가능하도록 허

락된 초기 항생제에 효율적이지 못한 것으로 나타났다. 이는 이전의 연구들에서 나온 통계와 유사한 것으로 당뇨병성 족부 병변을 갖는 환자들에게 초기 내원 시 균 동정 검사 결과와 상관없이 광범위 항생제를 사용하는 것이 권장됨을 나타낸다^{9,13}. 특히, 균 동정 검사는 적절한 항생제를 선택할 수 있는 가장 확실한 근거이지만, 본 연구 결과 균 동정 검사에서 결과 보고까지 평균 6일 정도 걸리는 것으로 나타나, 이 기간 동안 비 감수성 항생제를 사용하게 되므로, 치료자는 적절한 항생제를 선택해야 할 뿐 아니라, 항생제 요법 이외에 적절한 창상관리 및 소파술 등 추가적인 감염관리 노력이 필요하다^{8,10,12}. 또한, 주로 동정되는 균주들이 대부분 급성으로 감염이 진행되거나 독성이 강한 *Staphylococcus*나 *Pseudomonas* 균 균주들로 항생제 감수성 결과 보고까지의 기간이, 효과가 미비한 항생제를 투여할 시 감염이 급속도로 파급되기에 충분한 시기로 판단되므로 적절한 광범위 항생제의 사용이 요구되는 바이다. 또한, 추가 동정에서 내성 균주가 동정된 경우를 더하면 최종적으로 70%에 이르는 환자들이 항생제 내성균, 즉 관리 항생제를 요하는 것으로 나타나고 있어 이러한 환자 군에서 초기부터 관리 항생제의 사용을 허용하는 제도적 장치가 필요할 것으로 판단된다. 경험적 관리 항생제 투여에 따른 항생제 오남용 우려와 사회적 비용 증가에 대해서는, 관리 항생제를 초기에 사용하지 못하는 경우 발생하는 치료기간의 장기화, 절단 수술 범위의 확대, 합병증 증가의 가능성, 이로 인한 사회 경제적 비용의 증가를 상대적으로 비교해야 할 것이다. 이러한 모든 점을 고려해볼 때 적절한 당뇨 족부 감염 환자의 항생제 치료 지침을 정립해야 할 것으로 판단된다.

결 론

본 연구결과 당뇨병성 족부 감염의 환자들 약 50%에서 초기 균 동정 검사 결과 내성균이 동정 되어, 일차 진료의가 내원 시 경험적으로 선택하는 초기 항생제에 내성이 있는 것으로 나타났으며, 치료기간 동안 전체 환자의 70%에서 일반 항생제 내성균이 동정되어 관리 항생제가 필요하였다. 따라서, 당뇨병성 족부 감염 시 적절한 감염 관리를 위해 내원 초기부터 적극적인 경험적 관리 항생제를 사용하는 것이 감염의 확산 방지 및 치료기간 단축에 중요할 것으로 사료된다.

REFERENCES

1. Andersen CA and Roukis TS: *The diabetic foot. Surg Clin N Am*, 87: 1149-1177, 2007.
2. Apelquist J and Iarsson J: *What is the most effective way to reduce incidence of amputation in the diabetic foot? Diabetes Metab Res Rev*, 16 (Suppl 1): S75-83, 2000.
3. Armstrong DG, Lavery LA, van Houtum WH and Harkless LB: *Seasonal variations in lower extremity amputation. J Foot Ankle Surg*, 36: 146-150, 1997.
4. Brodsky JW: *The diabetic foot. In Coughlin MJ, Mann RA and Saltzman CL eds. Surgery of the foot and ankle. 8th ed. Philadelphia, Mosby: 1181-1368, 2007.*
5. Cunha BA: *Antibiotic selection for diabetic foot infections: a review. J Foot Ankle Surg*, 39: 253-257, 2000.
6. Frykberg RG, Zgonis T, Armstrong DG, et al: *Diabetic foot disorders. A clinical Practice Guideline (2006 revision). J Foot Ankle Surg*, 45(5 Suppl): S1-66, 2006.
7. International Working Group on the Diabetic Foot: *International consensus on the diabetic foot and practical guidelines on the management and prevention of the diabetic foot. 5th International Symposium on the Diabetic Foot. Noordwijkerhout, 2007.*
8. Leaper DJ: *Silver dressings: their role in wound management. Int Wound J*, 3: 282-294, 2006.
9. Lipsky BA, Armstrong DG, Citron DM, Tice AD, Morgenstern DE and Abramson MA: *Ertapenem versus piperacillin/tazobactam for diabetic foot infections (SIDESTEP): prospective, randomised, controlled, double-blinded, multi-centre trial. Lancet*, 366: 1695-1703, 2005.
10. Lipsky BA, Berendt AR, Deery HG, et al: *Diagnosis and treatment of diabetic foot infection. Clin Infect Dis*, 39: 885-910, 2004.
11. Most RS and Sinnock P: *The epidemiology of lower extremity amputations in diabetic individuals. Diabetes Care*, 6: 87-91, 1983.
12. Pinzur MS, Slovenkai MP, Trepman E and Shields NN: *Guidelines for diabetic foot care: recommendations endorsed by the Diabetes Committee of the American Orthopaedic Foot and Ankle Society. Foot Ankle Int*, 26: 113-119, 2005.
13. Schultz G, Sibbald RG, Falanga V, et al: *Wound bed preparation: a systemic approach to wound management. Wound Repair Regen*, 11Suppl 1: S1-28, 2003.
14. Senneville E: *Antimicrobial interventions for the management of diabetic foot infections. Expert Opin Pharmacother*, 6: 263-273, 2005.
15. Williams R and Airey M: *The size of the problem: epidemiological and economical aspects of foot problems in diabetes. In: Boulton AJM, Conner H, Cavanagh PR, eds. The foot in diabetes. 3rd ed. London, John Wiley & Sons: 3-17, 2000.*