

메치실린 저항 포도알균에 감염된 창상 치료에 있어 음압요법의 의의

김주형 · 박명철 · 이일재 · 박동하

아주대학교 의과대학 성형외과학교실

The Use of Vacuum-Assisted-Closure Therapy for the Treatment of *Methicillin-Resistant-Staphylococcus aureus* Infected Wounds

Joo Hyoung Kim, M.D., Myoung Chul Park, M.D.,
Il Jae Lee, M.D., Dong Ha Park, M.D.

Departments of Plastic and Reconstructive Surgery, Ajou
University School of Medicine, Suwon, Korea

Purpose: *Methicillin-Resistant-Staphylococcus aureus* (MRSA) has been increasingly recognized as a cause of nosocomial infection. MRSA is hardly-controllable organism among the pathogen of nosocomial infection, because it is resistant to most antibiotics except vancomycin, and local treatment with most antiseptics are not effective to eradicate MRSA from the infection. The effectiveness of Vacuum-Assisted-Closure(VAC) was reported widely. we tried to modify original VAC. We tried VAC dressing on MRSA infected wound to evaluate whether or not the VAC is effective to eradicate MRSA which existed in the open wound.

Methods: From September 2003 to December 2003, 24 patients admitted to the plastic and reconstructive surgery and orthopedic surgery, were studied. All patients were found to be positive in previous wound. Using clinical randomized study, 24 patients were divided into two groups: VAC dressing group and the Betadine[®] dressing group(control). During treatment, wound culture was done twice a week for evaluation of MRSA infection elimination.

Results: The mean period that MRSA become not detected in all case was 17.1 days in VAC dressing group, and 25.8 days in control group, respectively. The p value was 0.013. The result reveals that the VAC dressing group is more effective to MRSA infection control. As a result, the VAC dressing was more effective in MRSA infected wound than conventional dressing.

Received April 19, 2006

Revised June 13, 2006

Address Correspondence: Myoung Chul Park, M.D., Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Ajou University School of Medicine, Ajou University Hospital, 50 Wonchun-dong, Yongsong-gu, Suwon 442-721, Korea. Tel: 031) 219-5614 / Fax: 031) 219-5610 / E-mail: mpark@ajou.ac.kr

Conclusion: Through this study, we found objective result of VAC dressing. We hope that VAC dressing is more widely applied to fresh and infected wound.

Key Words: *Methicillin-Resistant-Staphylococcus aureus*(MRSA), Vacuum-Assisted-Closure(VAC)

I. 서 론

메치실린 저항 포도알균(*Methicillin-Resistant-Staphylococcus aureus*, MRSA)은 1961년 영국에서 처음 보고된 이후 빈도가 급격하게 증가하여 오늘날 병원 내 감염(nosocomial infection)의 가장 흔한 원인균 일뿐 아니라,¹ 최근에는 일반 사회의 감염균으로도 보고되어 세계적으로 큰 문제가 되고 있다.

이러한 메치실린 저항 포도알균의 감염은 병원 내 감염으로 인한 난치성 폐렴(pneumonia), 심내막염(endocarditis)이나 균혈증(bacteremia)을 유발하여 치명적인 위협이 될 뿐 아니라,¹ 외과적 수술부위나 욕창, 화상으로 인한 피부의 결손 부위, 당뇨 발궤양이나 연부조직의 결손이 동반된 개방성 골절 등에 의한 연조직 결손부에서 감염을 일으킴으로서 국소적 치료나 전신적인 항생제 요법이 잘 듣지 않게 하여 창상의 치료에 상당한 노력이 소모되고 의료비나 인력면에서 의료현장의 큰 부담으로 작용하고 있다. 병원 내 메치실린 저항 포도알균에 쉽게 감염되고 치료되지 않는 위험균으로는 비강 내부의 메치실린 저항 포도알균 감염 환자, 고령의 환자, 중환자실 입원 경력, 당뇨, 정맥 주사제 사용 환자, 혈액투석이나 복막투석을 시행 받는 환자 그리고 면역결핍 환자들이다.

이 중 장기간 병원 입원 치료를 요하는 개방성 골절 등에 의한 연조직 결손 환자, 욕창 환자, 당뇨 발궤양 환자는 창상의 치유에 위험인자를 가지고 있을 뿐 아니라 오랜 기간 병원 입원으로 인해 반복적인 메치실린 저항 포도알균의 감염에 노출되어 치유에 많은 어려움을 가지고 있다. 이번 연구에서는 이들 환자를 대상으로 이미 여러 차례 문헌을 통해 창상의 감염률을 줄이고 창상치유에 큰 효과가 있음이 보고된 음압요법(Vacuum-Assisted-Closure, VAC)을 경제적인 면을 고려하여 병원 실정에 맞게 고안하여 적

용하여 치료하였다.

이번 연구는 개방성 골절에 의한 연조직 결손부나 욕창 그리고 당뇨 발궤양 등에 발생한 메치실린 저항 포도알균 감염 창상에 대한 국소적 치료로 경제적인 면을 고려하여 현재 병원 실정에 맞게 고안된 음압요법을 이용한 치료군과 Betadine® 소독을 이용한 대조군에서 일정기간 치료 후 메치실린 저항 포도알균이 동정되는 않는 기간을 비교하였다. 이는 현재 널리 사용되고 있는 음압요법의 효과를 객관적으로 증명할 수 있을 뿐 아니라, 병원 내 창상 감염의 가장 흔한 원인균이지만 치료가 힘들고 비용적인 면에 있어서도 큰 부담이 되는 메치실린 저항 포도알균 감염창의 국소치료에 많은 도움을 줄 수 있으리라 생각된다.

II. 재료 및 방법

아주대학교병원 성형외과와 정형외과에 2003년 9월부터 2003년 12월까지 개방성 골절에 동반된 연조직 결손 부위나 창상의 치료가 잘 되지 않는 환자, 욕창 그리고 당뇨 발궤양으로 입원 치료받고 있는 환자 중 메치실린 저항 포도알균의 감염이 확인된 환자 24명을 대상으로 선정하고 이들을 다시 무작위배정 임상시험(randomized controlled clinical trial) 방법에 의해 음압요법 치료군과 대조군 각각 12명으로 구분하였다.

환자의 정기적으로 시행한 균동정 배양검사서 메치실린 저항 포도알균이 동정된 시점부터 치료군에 대해 음압요법을 시행하였고, 대조군에 대해서는 Betadine®을 이용한 창상 소독을 시행하였다.

모든 환자는 입원 당시 창상에 대한 균동정 배양검사를 시행하였고 메치실린 저항 포도알균이 동정된 이후에는 주기적으로 1주일에 2번씩 정기적인 균동정 배양검사를 시행하였다. 또한 임상적으로 감염이 심해지는 양상을 보이거나 감염이 감소하는 양상을 보이는 경우에도 균동정 배양검사를 실시하였다.

균동정 배양검사는 아주대학교 의과대학 미생물학교실의 도움을 받아 시행하였다. 먼저 환자의 창상에서 소독된 면봉을 이용해 가검물을 채취한 다음 그램염색과 coagulase 검사를 실시하여 균의 종류를 광학현미경하에서 관찰하였다. 이때 실험의 정확성을 높이기 위해 서로 다른 두부 위에서 가검물을 채취하였다. 두부 위의 다른 가검물 중 한부위에서 동정되거나 배양된 경우 메치실린 저항 포도알균 감염으로 진단하였다. 또한 채취한 가검물의 배양검사를 위해 한천배지에 접종하여 35°C에서 24시간 동안 배양하였다. 24시간 배양검사서 균이 동정되지 않은 경우 추가적으로 24시간 동안 총 48시간 동안 배양을 시행하였다. 이는

이질 내성 메치실린 저항 포도알균을 발현시키는데 더욱 적절한 방법으로 알려져 있다. 배양된 균주는 집락의 형태나 모양, 빛깔 및 용혈성 여부 등의 육안적 검사를 먼저 시행하고, coagulase 검사와 그램염색을 통해 황색 포도알균 여부를 확인하였다. 동정된 균은 다시 Mueller-Hinton배지(BBL, USA)에서 35°C에서 24시간 동안 배양하고, NCCLS(National Committee for Clinical Laboratory Standards)에서 정한 기준을 따라 디스크 한천 확산법을 이용하여 억제대의 크기가 10 mm 이하인 경우 항생제 내성이라고 기준하여 항생제 감수성 결과를 판독하였다. 이때 메치실린 대신 옥사실린(oxacillin)을 이용해 검사를 시행하였는데 이는 메치실린의 약효가 보관 중에 변질되기 쉽기 때문이다. 메치실린 저항성 포도알균이 없어진 시기는 서로 다른 두부 위에서 채취한 가검물에서 실시한 균동정 배양검사 결과에서 두 군데 모두 균이 동정되지 않고 배양되지 않았을 때를 기준으로 하였다. 메치실린 감수성 포도알균이 한 부위에서만 동정된 경우는 이질 감염을 의심하여 아직 메치실린 저항 포도알균이 완전히 없어지지 않은 경우로 간주하였다.

음압요법 치료군과 대조군에 대한 비교는 SPSS(VER. 10.0, window version, SPSS inc., Chicago, Illinois)를 이용하였다. t-검정을 이용해서 두 군에서 균동정 검사서 음성인 나오는데까지 걸리는 평균기간을 비교하였다.

음압요법 치료는 박명철 등²⁾의 방법을 이용하여 시행하였다. 이는 상품화되어 사용되고 있는 음압요법 치료기가 너무 고가여서 경제적으로 병원의 현실에 맞게 고안된 방법으로서 현재 병원에서 창상의 국소치료로 사용되고 있는 방법이다. 먼저 음압요법을 시행하기 전에 창상의 상태를 조심스럽게 파악하여 국소마취 하에 피사조직을 제거하였다. 피사조직이 제거된 창상 위에 폴리비닐 제제의 소독된 스펀지를 창상 크기에 맞게 무균적으로 재단하여 올려놓은 뒤 Barovac® 연결관을 삽입하고 접착성 투명 비닐로 스펀지가 완전히 밀봉되게 하였다. 삽입된 연결관을 벽 흡입기와 연결시켜 125 mmHg의 음압을 24시간 동안 지속적으로 가하였다. 소독한 스펀지는 마취없이 병실에서 48시간마다 한번씩 교환하여 주었다(Fig. 1).

모든 환자들은 균동정 배양검사 결과가 나오기 전까지 광범위 항생제를 정맥 투여하였고 균동정 배양검사 결과 메치실린 저항 포도알균에 대하여는 항생제 민감성 검사를 같이 시행하여 민감성을 보이는 항생제를 선택하여 치료하였다.

그밖에 환자들이 당뇨나 고혈압 등의 질환을 가지고 있는 경우 각 질환에 대한 전문의에게 의뢰해서 병에 대한 치료를 병행하였다.

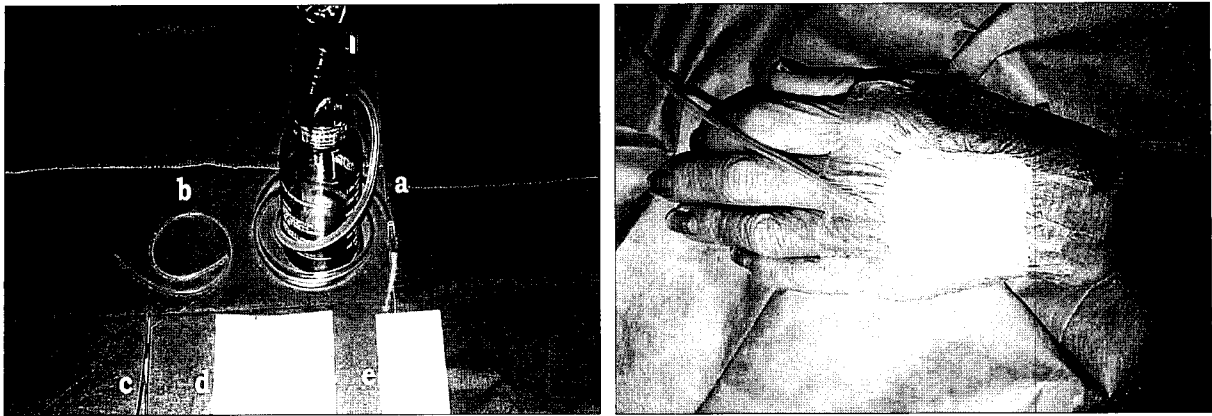


Fig. 1. (Left) Equipment: wall suction bottle(a), Barovac tube(b), Kelly clamp(c), adhesive sheet(d), polyvinyl foam(e). (Right) View after vacuum assisted closure apply.

Table I. Comparison of Patients on VAC Group and Control Group

Variable	VAC	Control
Total patients	12	12
Mean age, years*	53.5	53.7
Duration of (-) conversion of MRSA**, day	17.1	25.8
Underlying disease(%)		
Diabetes mellitus	7(58.3)	5(41.7)
Hypertension	2(16.7)	3(25.0)
Cause of MRSA infection wound(%)		
DM foot	6(50.0)	7(58.3)
Pressure sore	5(41.7)	3(25.0)
Open fracture wound site	1(8.3)	2(16.7)

MRSA: Methicillin-Resistant-*Staphylococcus aureus*, DM: diabetes mellitus

p* value=0.98, *p* value=0.013

III. 결 과

음압요법 치료군 12명의 평균 연령은 53.5세 이었으며, 이 중 10명이 남자였고 2명은 여자였다. 발생 원인별로 나누어 보면, 당뇨병의 합병증으로 발생한 당뇨 발괴양 환자가 6명이었고, 욕창 환자가 5명이었으며 개방성 골절에 의한 연조직 결손을 가진 환자가 1명이었다. 12명 환자 중에서 당뇨나 고혈압 등을 동반한 환자는 9명이었다. 대조군 12명의 평균 연령은 53.7세 이었으며, 이 중 8명이 남자였고 4명은 여자였다. 12명의 환자 중 당뇨병의 합병증으로 발생한 당뇨 발괴양 환자가 7명이었고 3명은 욕창, 2명은 개방성 골절에 의한 만성창상 환자였다. 당뇨병이나 고혈압 등의 동반한 환자는 12명 중 7명이었다. 치료군과 대조군 모두 장시간의 전신마취에 견디기 어려운 전신 상태를

가지고 있거나, 고혈압, 당뇨 등의 합병증이나 개방성 창상에 의한 혈관손상으로 인해 근피판술 등을 시행하는데 문제를 가지고 있는 환자들이었다.

환자들의 창상에서 시행한 균동정 배양검사에서 메치실린 저항 포도알균이 발견된 이후 사라지는데 까지 걸린 평균기간은 음압요법 치료군에 있어서는 평균 17.1일이었고, 대조군에 있어서는 25.8일이었다. 치료군과 대조군의 평균 치료기간의 비교는 SPSS(VER.10.0, window version, SPSS inc., Chicago, Illinois)를 이용하였다. t-검정을 통해 두 군의 평균을 분석한 결과 *p*값이 0.013으로 통계학적으로 유의한 결과를 보였다. 또한 치료군과 대조군의 나이를 비교한 결과 t-검정에서 *p*값이 0.98로 나와 두 군 간의 나이 차이가 없음을 알 수 있었다(Table I).

메치실린 저항 포도알균의 균동정 배양검사에서 모든

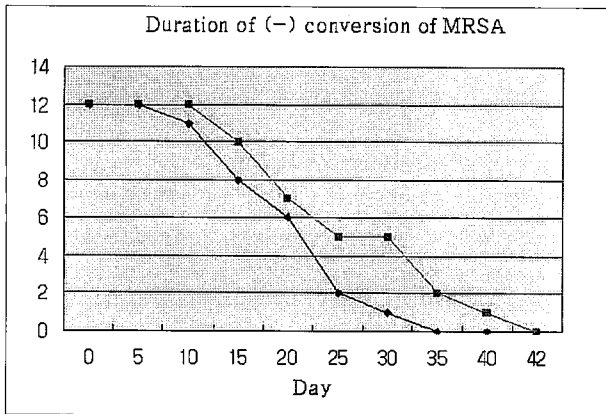


Fig. 2. Duration of (-) conversion of *Methicillin-Resistant-Staphylococcus aureus*(MRSA).

환자에게서 음성이 나올 때까지 걸린 시간을 비교해 보면 음압요법을 이용하여 치료한 군은 35일이고 대조군은 42일로 그래프에서 비교해 보면 음압요법을 이용해 치료한 군에서 더 기울기가 급한 것을 알 수 있었다(Fig. 2).

IV. 고 찰

메치실린에 대한 내성은 변성 penicillin-binding protein(PBP)인 PBP2a와 연관이 있다.^{3,4} 이 PBP2a는 PBP'라고도 불리는데 세균 세포벽 구조물인 peptidoglycan을 합성하는 마지막 단계에 작용하는 효소인 PBP의 변종이다.³ Peptidoglycan은 N-acetylglucosamine(NGA)와 N-acetylmuramic acid(NAM)가 연결되어서 당사슬을 형성하고, NAM에 붙은 pentapeptide를 pentaglycine이 서로 연결함으로써 만들어진다(Fig. 3).

β -lactam 항균제는 PBP에 결합하여 그 작용을 억제함으로써 세포벽 형성을 막게 된다. 메치실린 저항성 포도상구균은 PBP2a(PBP2')라는 다른 PBP가 추가로 존재한다.³ 이런 PBP2a는 정상 PBP에 비해서 β -lactam 항균제에 대한 친화력이 좋지 않다. 이런 altered penicillin-binding-protein(PBP2a, PBP 2')으로 인하여 penicillin, cephalosporin, carbapenem 등 모든 β -lactam제에 내성을 일으키며, macrolide, clindamycin, tetracyclin, aminoglycoside 등 다른 계열의 항균제에서도 내성을 보이는 다약제 내성균을 보이게 된다.¹³ 따라서 메치실린 저항 포도알균에 감염된 경우 항생제 치료에 많은 어려움을 가지게 된다.

창상에 감염된 균을 치료하는데 있어 또 다른 문제점은 비록 전신적인 항생제를 투여한다고 하여도 만성 감염창에 발생한 만성 육아조직성 창상(chronic granulation wounds)으로 인해 약제의 충분한 침투가 이루어지지 않아 항생제

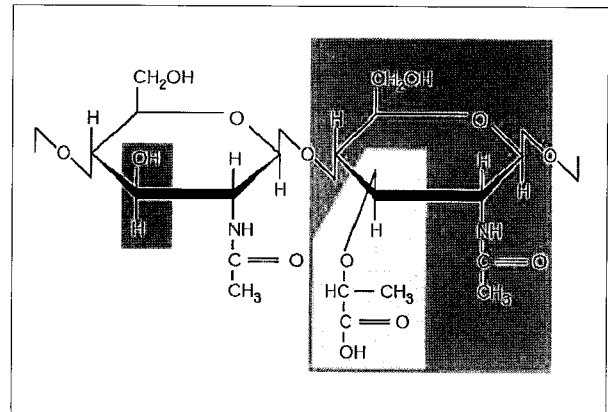


Fig. 3. Peptidoglycan is a complex network of polysaccharide chains. (repeating subunits of the disaccharide N-acetylglucosamine-N-acetylmuramic acid(NAG-NAM)) attached to short polypeptides side chains and cross bridge.

의 효과를 제대로 보기 어려울 뿐 아니라 당뇨병이나 고혈압 등의 합병증을 동반한 경우 합병증으로 흔히 발생하는 혈관장애를 가지게 되고 심한 개방성 골절 등에 의한 경우에도 혈관손상이 동반된 경우 충분한 항균제가 창상부위까지 도달하지 못해 전신적인 항생제 요법만으로는 감염에 대해 충분한 치료가 될 수 없다. 따라서 국소적인 창상 치료가 이런 치명적인 메치실린 저항 포도알균의 치료에 있어 더욱 중요하다.

현재 많은 문헌을 통해 보고되고 있는 음압요법(Vacuum-Assisted-Closure, VAC)이 창상 치유와 균을 제거하는데 있어서 좋은 효과를 보이고 있다는 것이 보고되어 왔다.^{5,7} Argenta 등⁶은 음압 요법이 창상치유를 증진시키는데 작용하는 기전에 대해 다음과 같이 정리하였다. 첫째, 음압요법은 세균의 증식을 억제시키고, 둘째, 세포간질의 부종을 감소시키며 미세혈류를 증가시킬 뿐 아니라 셋째, 이것은 음압의 기계적인 힘을 이용하여 창상 주위의 조직이 창상의 중심부로 이동하고 자라 들어오게 한다. 창상의 부종은 미세순환과 림프관의 순환을 억제시켜서 산소와 영양분의 정상적인 유입을 방해하고 독소와 치유 억제인자의 배출을 어렵게 만들며 창상에 고여 있는 분비물과 조직의 부스러기들은 세균 증식을 위한 배지로서 작용하여 창상의 치유를 지연시키게 하기도 한다. 음압요법은 지속적으로 음압을 가해 줌으로써 이러한 분비물과 조직 부스러기를 제거할 뿐 아니라 세포간질내의 부종을 감소시키고 미세순환을 도와 창상의 치유를 돕게 한다는 것이 그 이론적 배경이다. Morykwas 등⁷의 보고에 의하면 동물실험 결과 쥐의 창상에서 배양한 균이 음압요법 이후 감소하는 것을 보고하였다. 하지만 동물실험에 국한된 것이어서 그 한계를 가지고 있었다. 이런 음압요법을 이용한 치료는 비록 그

치료 효과에서는 이미 많은 연구를 통해 보고되고 있으나, 아직 음압요법 기계가 고가이고, 의료보험의 적용을 받지 못해 치료에 많은 어려움이 있다. 따라서 경제적인 면을 고려하여 병원의 실정에 맞게 간단하게 고안한 방법으로 대한성형외과학회지에 2002년 보고된 이후 사용되어 오고 있는 박명철 등의 방법을 이용해 치료하였다.²

이번 연구를 통해 현재 널리 사용되고 있는 음압요법을 이용해 상처를 치료한 결과가 통상 Betadine[®]만을 이용해 창상을 소독한 경우보다 창상의 치료에 있어 메치실린 저항 포도알균의 제거율이 높다는 것을 객관적으로 증명하였다. 또한 이런 균 제거가 창상치료의 기간을 단축할 수 있기 때문에 음압요법의 창상치료 효과도 객관적으로 증명할 수 있다. 또한 고가의 장비를 이용하지 않고 간단한 방법을 이용한 음압요법 만으로도 창상의 감염 제거에 효과가 있음을 증명하였다.

하지만 연구를 진행하는 동안 몇 가지의 개선점이 있었다. 대상 환자의 수가 적어서 발생할 수 있는 오류를 해결하지 못한 점과 둘째로는 메치실린 저항 포도알균이 동정되기 전까지 환자들이 서로 다른 과에 입원하여 다른 방법으로 치료되어 왔다는 점도 연구의 문제라고 볼 수 있다. 그리고 셋째로는 같은 의사가 모든 환자를 치료하고 균동정 배양검사를 시행한 것이 아니어서 이로 인해 발생할 수 있는 오류 또한 개선할 부분이라고 생각된다. 마지막으로 치료군과 대조군 사이에 기저질환의 차이에 의한 오류를 제거하지 못한 점 또한 문제점으로 지적할 수 있다.

앞으로 음압요법의 인체에서 발생한 만성 감염성 창상에 대한 치료 효과에 대한 보다 객관적인 연구를 위해 더 많은 연구가 필요하리라고 생각된다.

V. 결 론

이 연구는 오랜 기간 병원에 입원치료를 받아야 하는 당뇨 발괴양 환자나 욕창환자 그리고 심한 개방성 골절 등으로 인한 연조직결손이나 개방창을 동반한 환자의 창상을 치료하는데 최근 널리 각광받고 있는 음압요법의 효과를 객관적으로 증명하는 자료이다. 또한 이런 음압요법이 병원 내 감염의 가장 흔한 원인균인 메치실린 내성 포도알균의 제거율도 높인다는 것을 증명하여 이런 감염환자에게 있어 적절한 국소치료로 적용될 수 있으리라 기대한다. 이런 치료로 인해 환자의 재원기간 단축뿐 아니라 의료비 절감에 있어서도 기여할 수 있으리라 생각한다.

REFERENCES

1. Lowy FD: *Staphylococcus aureus* infections. *N Engl J Med* 339: 520, 1998
2. Park MC, Lee IJ, Lee JH: Simple and effective negative pressure therapy in chronic wound. *J Korean Soc Plast Reconstr Surg* 29: 587, 2002
3. Hartman BJ, Tomasz A: Low-affinity penicillin-binding protein associated with β -lactam resistance in *Staphylococcus aureus*. *J Bacteriol* 158: 513, 1984
4. Chambers HF: Methicillin resistance in Staphylococci: molecular and biochemical basis and clinical implications. *Clin Microbiol Rev* 10: 781, 1997
5. Hong JK, Jang DM, Lee BK, Kim YJ: A new method for wound healing using V.A.C. *J Korean Soc Plast Reconstr Surg* 107: 1082, 1999
6. Argenta LC, Morykwas MJ: Vacuum-assisted closure: a new method for wound control and treatment: clinical experience. *Ann Plast Surg* 38: 563, 1997
7. Morykwas MJ, Argenta LC, Shelton-Brown EI, McGuirt W: Vacuum-assisted closure: a new method for wound control and treatment: animal studies and basic foundation. *Ann Plast Surg* 38: 553, 1997