

## 당뇨족 궤양의 세균 역학과 항생제 감수성

최상록<sup>1</sup> · 이창규<sup>2</sup> · 김덕우<sup>1</sup> · 한승규<sup>1</sup> · 김우경<sup>1</sup>

고려대학교 의과대학 성형외과학교실<sup>1</sup>, 진단검사의학교실<sup>2</sup>

### Bacteriology and Antibiotic Sensitivity for Diabetic Foot Ulcer

Sang-Rok Choi, M.D.<sup>1</sup>, Chang-Kyu Lee, M.D.<sup>2</sup>,  
Deok-Woo Kim, M.D.<sup>1</sup>, Seung-Kyu Han, M.D.<sup>1</sup>,  
Woo-Kyung Kim, M.D.<sup>1</sup>

Department of <sup>1</sup>Plastic Surgery, <sup>2</sup>Laboratory Medicine, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

Polymicrobial nature of diabetic foot infection has been well documented in the literature. Initial antibiotic therapy of diabetic foot infection is usually empiric until reliable culture data is shown. This study was carried out to determine the common bacteriological flora of diabetic foot infection and antimicrobial sensitivity pattern in order to enhance possible empiric treatment. The specimens were obtained from wounds of 207 cases of diabetic foot ulcer, and the bacteriological isolation, and antimicrobial susceptibility tests of the isolates were carried out by standard microbiological methods. *Staphylococcus aureus* was the most common isolate, with 46.2% of recover rate among total bacterial isolated cases. Among gram-negative organisms, *Pseudomonas aeruginosa* was most common. Gram-positive organisms showed significant susceptibility to clindamycin, trimethoprim/sulfamethoxazole, and levofloxacin, besides vancomycin. Cefoperazone, piperacillin/tazobactam, and amikacin in addition to imipenem were most effective agents compared to gram-negative organisms. Diabetic foot infection requires use of combined antimicrobial therapy for initial management. Our results indicate that the most effective antibiotic combination for diabetic foot infection of Korean patients is clindamycin plus cefoperazone.

**Key Words:** Diabetic foot, Microbiology, Antibiotic therapy

Received March 8, 2006  
Revised April 3, 2006

**Address Correspondence:** Seung-Kyu Han, M.D., Department of Plastic Surgery, Korea University Guro Hospital, 97 Guro-dong, Guro-gu, Seoul 152-703, Korea. Tel: 02) 818-6698 / Fax: 02) 868-6698 / E-mail: pshan@kumc.or.kr

### I. 서론

세계적으로 1억 5천만 이상으로 여겨지는 당뇨 환자에 서 그 관리가 비교적 잘 되고 있다고 하는 선진국들조차도 약 15%에서 당뇨 진행 단계 동안 족부궤양이 발생하게 된다고 추정되고 있다.<sup>1</sup> 또한, Lavery 등<sup>2</sup>에 의하면 족부궤양에서 감염이 발생할 확률은 56%에 달하며, 이는 당뇨궤양 환자의 반 이상이 항생제 치료를 요하는 것으로 볼 수 있다. 족부감염은 당뇨의 가장 빈번하고 심각한 합병증의 하나로 하지 절단의 가장 주요한 원인 중의 하나이며, 장기적인 이환성과 많은 경제적 부담을 초래하게 된다.<sup>3</sup> 이러한 당뇨궤양 치료에 있어 환부의 조기 발견, 피사조직에 대한 적극적인 변연 절제술, 당 조절과 혈행장애와 같은 환자 요소의 개선 등과 함께 적절한 항생제를 이용한 즉각적인 치료가 중요하게 이루어져야 성공적인 결과를 얻을 수 있겠다.<sup>3,5</sup> 신뢰할 수 있는 균 감수성검사가 나오기 전까지의 초기 항생제 치료와 균 감수성검사 시설이 없는 의료기관에서의 항생제 치료는 경험적으로 선택하여 시작하게 되며, 경험적 항생제는 가장 빈번하고 중요한 원인균을 포함하여 광범위한 영역에 대해 감수성을 가져야 한다.<sup>3,4</sup> 또한 항생제를 사용할 때 따르는 재정적인 문제나 신장장애와 같은 환자의 동반이환 질병, 항생제 내성의 문제 등도 초기 항생제를 선택할 때 중요하게 고려해야 될 사항이다.<sup>3</sup> 현재 여러 문헌을 통해 당뇨궤양 감염의 다균적인 성상이 밝혀졌으나, 적절한 항생제 선택에 있어선 각 논문 기사마다 다소의 차이를 보이고 있으며 더욱이 우리나라의 관련 자료는 매우 부족한 실정이다. 이에 저자들은 우리나라 당뇨궤양 환자들의 감염 원인균을 파악하면서 가장 좋은 치료 효과를 거둘 수 있는 항생제의 선택을 위하여 항생제 감수성과 함께 항생제 부작용이나 재정적인 문제 등을 고려하여 어떤 항생제를 초기 항생제로 선택해야 할 지 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

### II. 재료 및 방법

2003년 12월 1일부터 2005년 7월 31일까지의 기간동안

당뇨족 궤양을 주소로 저자들이 소속된 의료기관의 성형외과에서 치료받은 환자에 대하여 환자 기록과 초기 미생물검사 결과를 통해 후향적인 조사를 실시하였다. 조사기간 중 총 환자 수는 207명으로 평균 나이는 62세였고, 6주 이상 치유되지 않는 개방성 병변을 주소로 내원하였다(Table I). 검체채취는 내원한 모든 환자에서 실시하였고, 환자의 창상을 생리식염수로 세척한 뒤 창상 바닥을 긁어내거나 절제하여 대부분 조직으로 얻었으며, 화농성의 배출액이 있을 경우 미세침 흡인법을 이용하여 채취하였다. 채취한 검체는 혈액한천배지 및 MacConkey 한천배지에 접종하여 35℃에서 24-48시간 배양하였으며, 분리된 균의 동정은 수기검사 및 ATB ID(BioMerieux, Marcy l'Etoile, France) 시스템을 이용하였다. 감수성검사는 NCCLS(The National Committee for Clinical Laboratory Standards) 가이드 라인에 따른 디스크 확산법을 사용하여 균종에 따라 선별된 항생제에 대해 감수성, 중간 감수성, 비감수성(내성)으로 평가하였다. 가이드 라인에 따른 균 별 항생제는 그람 양성균과 그람 음성균의 균주 별로 별도의 공통성을 보였기에 각각 따로 분류하여 감수성조사를 하였으며, TMP/SMX(trimethoprim/sulfamethoxazole)만이 양 균주에 모두 포함되었다(Table II). 항생제에 따른 감수성 평가는 검사 결과상 감수성과 중간 감수성으로 나온 예를 각각 1점, 비감수성을 0점으로 책정하여 각 항생제를 검사한 모든 예 중 감수성과 중간 감수성으로 나온 레의 비율을 백분률로 계산하였고, 그람 양성균과 그람 음성균의 균주 별로 80-90% 이상의 감수성을 보이는 항생제를 따로 나열하였다.

**Table I.** General Clinical Features of 207 Consecutive Diabetic Foot Patients

Feature	Number of patients (%)
Age (years)	62 (range 28-86)
Sex	
Male	138 (66.6)
Female	69 (33.3)
History of preceding treatment	
Present	188 (90.8)
Absent	19 (9.1)
Wound exposure	
Open	187 (90.3)
Closed	20 (9.6)

**Table II.** Antimicrobial Agents Tested for Gram-positive and Gram-negative Organisms(TMP/SMX: trimethoprim/sulfamethoxazole)

Gram-positive	Gram-negative
Penicillin	Ampicillin
Oxacillin	Pipieracillin
Erythromycin	Piperacillin/tazobactam
Clindamycin	Cephalothin
Teicoplanin	Cefotaxime
Vancomycin	Cefoxitin
Levofloxacin	Ceftazidime
TMP/SMX	Cefoperazone
	Cefepime
	Aztreonam
	Imipenem
	Gentamycin
	Tobramycin
	Amikacin
	Ciprofloxacin
	TMP/SMX

### III. 결 과

총 207례의 검체 중 하나 이상의 균이 동정된 경우는 121례로 총 검체의 58.4%에 해당하였다. 2가지 이상의 균이 발견된 혼합 감염 검체는 40례로 전체의 19.3%였고, 그 중 9례에서는 3가지의 균이 검출되었다. 균주 별로는 그람 양성균이 90례, 그람 음성균이 77례 검체에서 동정되었으며, 진균이 동정된 경우도 3례에서 있었다. 균 별로는 *Staphylococcus aureus*가 56례의 검체에서 발견되어 가장 많은 균으로 총 검체의 27.0%(균이 동정된 검체의 46.2%)를 차지하였으며, 이 중 MRSA(methicillin-resistant *S. aureus*)는 26례로 총 검체의 12.5%(균이 동정된 검체의 21.4%)에 달하였다. 그람 음성균 중에서는 *Pseudomonas aeruginosa*가 총 검체의 7.7%(균이 동정된 검체의 13.2%)로 가장 많았다(Fig. 1).

항생제 감수성 검사에 대해선 그람 양성균에서 vancomycin과 teicoplanin이 100%로 가장 높은 감수성을 보였으며, 그 다음으로 TMP/SMX(69.7%), clindamycin(69.6%), levofloxacin(65.1%)순이었다. MRSA가 vancomycin과 teicoplanin 외에는 감수성 있는 항생제가 없으면서 그람 양성균 중 차지하는 비율이 28.8%에 달해 다른 항생제의 감

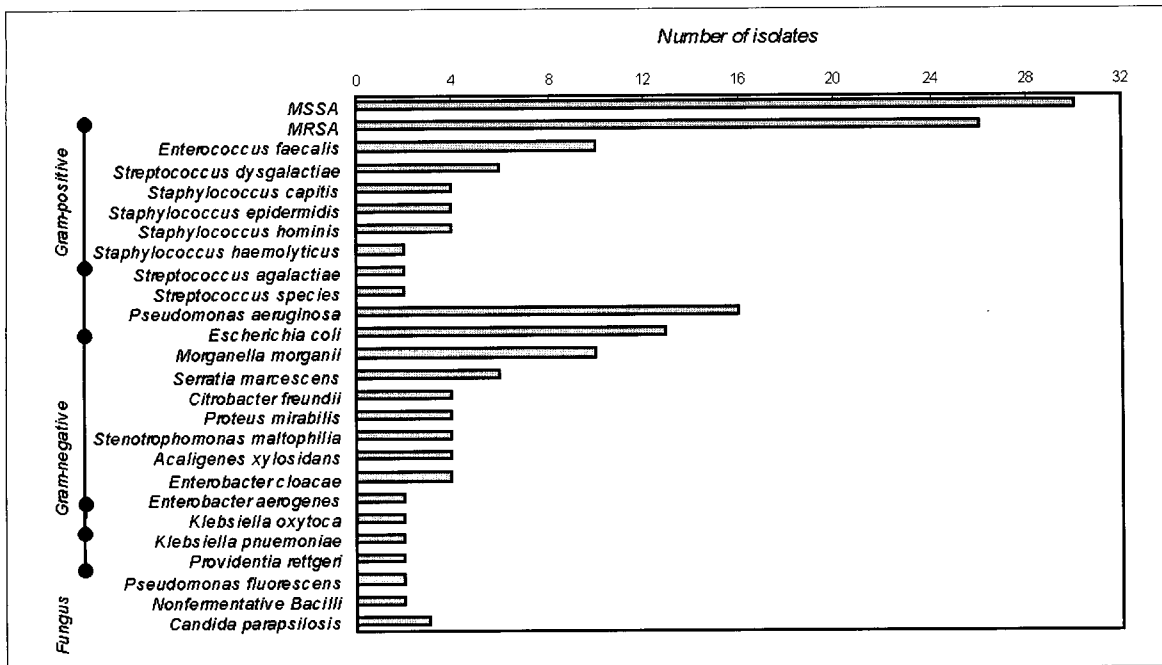


Fig. 1. Isolated organisms. MSSA(methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*) and MRSA(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) are shown separately.

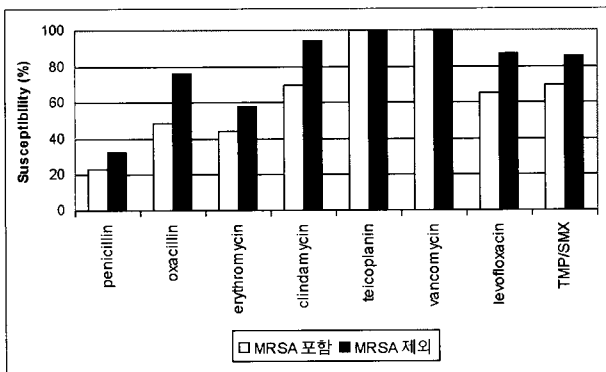


Fig. 2. *In vitro* antimicrobial susceptibility against isolated gram-positive organisms with and without MRSA(TMP/SMX: trimethoprim/sulfamethoxazole).

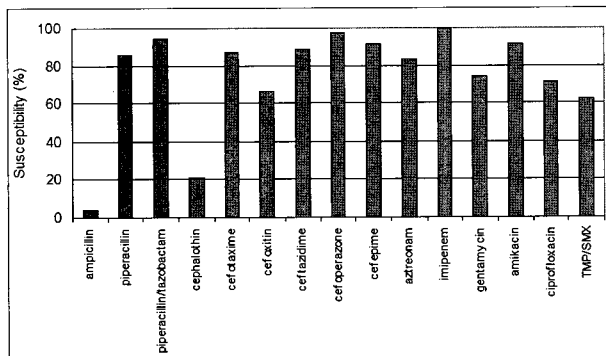


Fig. 3. *In vitro* antimicrobial susceptibility against isolated gram-negative organisms.

수성이 감쇄되는 바 MRSA를 제외한 그람 양성균에서의 항생제 감수성을 산출해보니 clindamycin 94.1%, levofloxacin 87.1%, TMP/SMX 85.7%로 높은 감수성을 보였다 (Fig. 2). 그람 음성균에서는 imipenem(100%)이 가장 감수성이 높게 나타났으며, 그 외에 cefoperazone(97.1%), piperacillin/tazobactam(94.1%), amikacin(91.4%), cefepime (91.4%) 순이었다(Fig. 3).

#### IV. 고찰

당뇨족 궤양은 다른 궤양성질환보다 감염률이 높으며, 이의 치료를 위해서는 가능한 빨리 항생제 치료가 시작되어야 한다.<sup>6</sup> 초기 항생제 선택에 있어서 가장 먼저 고려해야 할 사항은 주요 원인균과 감수성 있는 항생제의 파악이다. 균 배양검사가 나오기 전까지 항생제 치료는 경험적으로 선택되는데, 현재까지 우리나라에서 절대적인 감수성 우위를 지닌 항생제가 보고되지 않기 때문에 이러한 세균 역학과 항생제 감수성에 대한 자료는 초기 항생제 선택에 있어 중요한 의의를 가진다.<sup>3,5</sup> 또한 균 배양검사나 항생제 감수성검사 시설이 없는 의료기관에서 일정기간 환자의 치료를 담당해야 할 상황에서 본 연구결과는 중요한 정보를 제공해 줄 수 있다고 사료된다. 외국에서 최근 발표된 연구에 의하면 대체적으로 가장 많이 동정되는 균은 *S. aureus*이며, 그람 음성균 중에서는 *P. aeruginosa*가 가장 많은 것으로 보고되고 있다.<sup>5,7,8</sup> 또한 *S. aureus* 중에서도

MRSA의 비율이 계속 증가하고 있어 문제가 되는데, Dang 등<sup>7</sup>은 당뇨병 환자에서 MRSA의 검출률이 30%로 이는 3년 동안 2배 가까이 증가한 것이라 보고하였고, Valencia 등<sup>8</sup>은 여러 족부궤양에서 MRSA가 균이 동정된 검체의 50%에서 나타났다고 보고하였다. 균 동정 결과상 본 연구에서도 가장 흔한 균은 동일하게 나타났으나, MRSA의 비율은 균이 동정된 검체의 21.4%로 나와 오히려 흔히 알려진 것보다 외국의 연구의 비례 낮은 검출율을 보였다. 혼합 감염된 병변에서는 절대 무산소성 균도 종종 보고되며 그 중에서는 *Bacteroides*균이 주를 이룬다.<sup>5,9</sup> 본 연구에서 절대 무산소성 균은 검출되지 않았는데, 이는 검체채취 방법과 검사상의 문제 외에 주로 본 병원에 내원하는 환자 대부분이 타 기관에서 치료를 받다가 개방성 병변으로 오기 때문일 것으로 추정된다.

항생제 감수성에 있어선 외국의 거의 모든 연구에서 그람 양성균과 그람 음성균을 상대로 각각 vancomycin과 imipenem이 가장 높은 감수성을 보이는 것으로 보고되긴 하나, 초기 항생제 선택에 있어서는 감수성 외에 내성균이나 항생제 부작용, 경제성의 문제도 같이 고려해야 한다. 외국의 최근 논문에서 종종 당뇨병 치료에 권장하는 경험적 항생제는 ampicillin/sulbactam, ticarcillin/clavulanate, piperacillin/tazobactam, clindamycin과 ciprofloxacin 조합, metronidazole과 cefepime 조합, ertapenem 등이 있다.<sup>3,5</sup>

Fluoroquinolones 제제의 경우 생체 이용률이 높아 다른 약제와 달리 당뇨병 조직에서 치료 용량 수준까지 충분히 도달할 수 있고, 높은 뼈 투과성으로 골수염에 효과적인 것으로 각광을 받았으나, 그람 양성균에서 내성이 증가하고 있어 최근에는 rifampicin과 같은 약제와 조합해서 효과를 높인 연구가 보고되고 있는 실정이다.<sup>10</sup> Piperacillin/tazobactam의 경우 항균 영역이 넓어서 당뇨병 족부 감염에서 단일 제제로도 좋은 효과가 보고되고 있지만, 가격이 비싼 단점이 있고, 종종 감염이나 내성균에 의한 혼합 감염 등에 이용할 수 있도록 초기 사용에는 제한을 두어야 한다는 주장이 있다.<sup>5</sup>

Vancomycin이나 imipenem, teicoplanin, cefepime의 경우는 내성균의 발생을 최소화하기 위해 균 동정 결과에 따라 제한적으로 사용해야 하므로 초기 항생제로 선택하기에는 부적절하다.<sup>3</sup> 이러한 제한 항생제를 제외하고 높은 감수성을 나타내는 항생제를 초기 항생제로 선택할 수 있겠는데, 본 연구에서는 그람 양성균에 대해 clindamycin, levofloxacin, TMP/SMX, 그람 음성균에 대해선 cefoperazone, piperacillin/tazobactam, amikacin이 감수성 있는 항생제로 나타났다. 경증의 감염에선 *Staphylococcus*와 *Streptococcus*와 같은 그람 양성균에 감수성을 지닌 단일 항

생제로도 충분한 효과를 예상할 수 있다고 하나, 중등도 이상의 당뇨병 감염은 주로 혼합 감염의 양상을 보이기 때문에 항생제의 선택도 그람 음성균이나 절대 무산소성 균까지 포함할 수 있는 조합형으로 이루어져야 한다.<sup>5</sup>

감수성 면에서 본다면 본 연구의 결과상 제한 항생제를 제외하곤 clindamycin과 cefoperazone 조합이 가장 이상적이라고 할 수 있겠다. 이 조합으로 그람 양성균의 94.1%, 그람 음성균의 97.1%의 범위에서 감수성을 가질 수 있었다. Clindamycin은 그람 양성균 외에 절대 무산소성 균에도 감수성이 높은 것으로 알려져 위의 조합으로 광범위한 영역을 포함할 수 있는 장점이 있다. 그러나 clindamycin이 일부에서 항생제 관련 결장염과 상관 관계가 높다는 단점은 항생제 선택 시 염두해야 할 사항이다.<sup>3</sup> 경제적인 관점에서 볼 때 Ramsey 등<sup>11</sup>에 따르면 당뇨병 궤양 발생시 궤양당 진단 후 2년간 소요되는 비용이 27,987달러라고 하며, 이렇듯 족부 병변의 치료는 환자뿐만 아니라 국가적으로도 엄청난 재정적 부담을 갖게 하므로 초기 항생제 선택에 있어 경제성 문제는 반드시 고려해야 할 사항이다.<sup>3,12</sup> 현재 국내에서 시판되는 항생제약품들의 평균적인 가격을 비교해 본 결과 상기된 항생제 중 가장 경제적인 조합은 clindamycin과 amikacin이었다. 하지만 amikacin의 경우 *in vitro*상으로 그람 양성균에 대해 높은 감수성을 나타내긴 했으나, 이 같은 aminoglycoside 제제는 신장에 대한 부작용이 있으므로 실제 임상적으로 당뇨 환자에게 사용하기에는 무리가 있겠다. 따라서 여러가지 요소를 감안했을 때 본 연구에서는 clindamycin과 cefoperazone 조합이 가장 적절한 초기 항생제로 판단된다. 그러나, 문헌고찰 상 cefoperazone에 대한 연구는 아직 부족한 바가 있어 그 효용성에 대해 보다 많은 연구와 검증이 필요할 것으로 사료된다.

또한, 당뇨병 궤양이 장기간의 항생제 치료를 요하면서 드레싱시 소독 약제에 의한 접촉피부염 등의 문제가 발생하기 때문에 국소적 항생제 치료의 필요성이 대두되는 바 국소적 치료를 위한 항생제 선택에 대해서도 좀 더 많은 연구가 이루어져야 하겠다.

## V. 결 론

당뇨병 궤양의 초기 항생제 선택을 위해선 족부감염을 일으키는 주요 원인균과 감수성있는 항생제의 파악이 선행되어야 한다. 본 연구의 결과 당뇨병 궤양의 58.4%에서 균이 검출되었고, 그 중 *Staphylococcus aureus*와 *Pseudomonas aeruginosa*가 가장 많은 균으로 나타났으며, 이는 세계적인 여러 연구 결과들과 일치하였다. 하지만 초기 항생제로 사용할 만한 항생제의 선별에 있어선 많은 연구결과

들이 다소 차이를 보이고 있는 실정이며, 본 연구에서는 외국의 경우와는 다르게 clindamycin과 cefoperazone이 가장 적절한 조합으로 나타났다. 초기 항생제는 주요 원인 균을 포함한 광범위한 영역에 항균력을 가져야 할 것이며, 이와 더불어 재정적인 문제나 약제의 부작용, 내성에 대한 문제까지도 같이 고려하여 선택해야 하겠다.

## REFERENCES

1. Boulton AJ: The diabetic foot: a global view. *Diabetes Metab Res Rev* 16: S2, 2000
2. Lavery LA, Armstrong DG, Wunderlich RP, Tredwell J, Boulton AJ: Diabetic foot syndrome: evaluating the prevalence and incidence of foot pathology in Mexican Americans and non-Hispanic whites from a diabetes disease management cohort. *Diabetes Care* 26: 1435, 2003
3. Lipsky BA: Evidence-based antibiotic therapy of diabetic foot infections. *FEMS Immunol Med Microbiol* 26: 267, 1999
4. Frykberg RG: Diabetic foot ulcer: pathogenesis and management. *Am Fam Physician* 66: 1655, 2002
5. Armstrong DG, Lipsky BA: Advances in the treatment of diabetic foot infections. *Diabetes Technol Ther* 6: 167, 2004
6. Edmonds M, Foster A: The use of antibiotics in the diabetic foot. *Am J Surg* 187: 255, 2004
7. Dang CN, Prasad YD, Boulton AJ, Jude EB: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the diabetic foot clinic: a worsening problem. *Diabet Med* 20: 159, 2002
8. Valencia IC, Kirsner RS, Kerdel FA: Microbiologic evaluation of skin wounds: alarming trend toward antibiotic resistance in an inpatient dermatology service during a 10-year period. *J Am Acad Dermatol* 50: 845, 2004
9. Abdulrazak A, Bitar ZI, Al-Shamali AA, Mobasher LA: Bacteriological study of diabetic foot infections. *J Diabetes Complications* 19: 138, 2005
10. Senneville E, Yazdanpanah Y, Cazaubiel M, Cordonnier M, Valette M, Beltrand E, Khazarjian A, Maulin L, Alfandari S, Caillaux M, Dubreuil L, Mouton Y: Rifampicin-ofloxacin oral regimen for the treatment of mild to moderate diabetic foot osteomyelitis. *J Antimicrob Chemother* 48: 927, 2001
11. Ramsey SD, Newton K, Blough D, McCulloch DK, Sandhu N, Reiber GE, Wagner EH: Incidence, outcomes, and cost of foot ulcers in patients with diabetes. *Diabetes Care* 22: 382, 1999
12. Wieman TJ: Principles of management: the diabetic foot. *Am J Surg* 190: 295, 2005