

당뇨병성 족부 감염의 약물치료

고려대학교 의과대학 내과학교실 감염내과
송준영

Antimicrobial Therapy in Diabetic Foot Infections

Joon Young Song

Division of Infectious Disease, Department of Internal Medicine, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

Abstract

Treatment of diabetic foot infection remains a challenging issue to be solved. Bacterial species complicating diabetic foot ulcer differ from those of non-diabetic patients. Empirical antibiotic regimens are selected based on the severity and type of infection (acute infection versus chronic infection), which should always include coverage for aerobic Gram-positive cocci, especially *Staphylococcus aureus*. Narrow-spectrum antibiotic agents are considered for mild-to-moderate, recent infections, while broad-spectrum agents are usually required for severe, chronic infections, targeting both Gram-positive cocci and Gram-negative bacilli. (J Korean Diabetes 2011;12:83-87)

Keywords: Diabetes, Foot infection, Antimicrobial agent, Empirical therapy

서론

당뇨병환자의 15%가 당뇨병성 족부 궤양을 경험하게 되며 그 중에 반수 이상은 감염이 진행되어 항생제 치료를 필요로 한다[1,2]. 더욱이, 당뇨병성 족부 감염의 대략 20%는 골수염이 동반되고, 그 중의 일부는 종국에 하지 절단에 이르게 된다[3]. 당뇨병성 족부 궤양 발생의 주 위험인자는 신경병증으로 인한 족부의 구조적 변형과 외상이다. 혈관병증과 국소감염이 이차적인 요인으로 작용하는데, 하지 절단에 이른 환자의 50%가 세균감염의 조절 실패와 연관이 있다는 보고가 있다[4]. 따라서, 적절한 항생제 사용은 당뇨병성 족부 감염에 대한 다각적 협력치료(multidisciplinary therapy)의 매우 중요한 부분을 차지한다. 이 글에서는 지금까지 보고된 자료를 근거로 당뇨병성 족부 감염의 원인균 분포와 약물치료 원칙에 대해서 다루고자 한다.

원인균 분포

호기성 그람양성알균(gram-positive cocci)은

당뇨병성 족부 감염의 주된 원인균으로 *Staphylococcus aureus*가 가장 흔하며, coagulase 음성 *Staphylococci*와 β -hemolytic streptococci 또한 자주 분리가 된다[5,6]. 특히, 항생제 치료력이 없는 급성 당뇨병성 족부 감염은 그람양성알균에 의한 단독감염인 경우가 많다. 국내 연구에서도 호기성 그람양성균이 큰 비중을 차지했으며(서 등 76.4%; 박 등 63.7%; 최 등 74.4%), *Staphylococcus aureus* (서 등 45%; 박 등 39.8%; 최 등 46.3%)가 가장 많이 분리되었다(Table 1)[7-9]. 그람음성막대균으로는 장내세균이 가장 흔했고(13.7-38.8%), *Pseudomonas aeruginosa*는 7.8-14.9%를 차지했다. 연구자들이 보고한 균 분포에 조금씩 차이가 나는 이유는 연구 기관별로 검체 채취방법과 환자군(만성 환자 비율, 중증도 등)의 구성이 다르기 때문으로 생각된다.

과거 항생제 치료 경험이 있는 만성 당뇨병성 족부 감염은 여러균감염(polymicrobial infection)이 흔한데, 그람양성알균과 호기성 그람음성막대균이 동시에 분리되는 경우가 많으며, 하지의 허혈, 괴사 또는 괴저성 병변이 있는 경우는 혐기균 감염의 가능성이 높다[5,

10]. 만성 당뇨병성 족부 감염에서는 3-5개의 균주가 동시에 분리되기도 하는데, 각각의 균주가 감염의 진행에 어느 정도 기여하는지 여부가 불분명한 경우가 많다.

메티실린 내성 황색포도알균(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA) 감염의 증가가 우려되고 있는데, 최근 외국의 보고에 따르면 *Staphylococcus aureus*의 30-50%가 메티실린 내성이었으며[11-13], 국내 발표 자료에서는 MRSA가 8.8-29.4%로 연구 기관별로 큰 차이를 보였다[7-9]. MRSA는 과거에 원내감염으로 국한되었지만 최근에는 지역사회획득 감염 빈도가 증가하고 있다. 지역사회획득 MRSA는 glycopeptide계열 항생제에만 감수성을 보이는 원내감염 균주와 달리 fluoroquinolone, trimethoprim-sulfamethoxazole, clindamycin, rifampin 등의 항생제에도 감수성을 보이는 경우가 많다.

중증도 평가와 경험적 항생제 선택

1. 중증도 평가

당뇨병성 족부 감염의 중증도 평가는 입원, 항생제 선택(주사용 광범위 항생제, 경구 항생제 등), 적극적인

수술적 처치 등을 결정하는데 있어 매우 중요하다. 2000년대 초반까지 25년 동안 궤양과 허혈의 정도에 따라서 분류한 Wagner의 기준이 사용되었으나 감염의 심한 정도에(범위, 깊이 등) 대한 구분이 없는 한계가 있다. 미국감염학회(Infectious Diseases Society of America, IDSA)와 당뇨병성 족부 국제 연구그룹(International Working Group on the Diabetic Foot)은 감염의 중증도를 평가하는 새로운 기준을 확립하였다(Table 2)[5,14].

2. 경험적 항생제 선택의 원칙

당뇨병성 족부 감염에 대한 항생제 치료를 시행할 때 다음의 몇 가지 원칙을 고려해야 한다. 첫째, 비감염성 족부 궤양은 비록 많은 수의 균이 집락화 되어 있다고 하더라도 항생제 치료의 대상이 아니다. 지금까지 발표된 대부분의 연구 결과가 임상적으로 감염 소견이 없는 당뇨병성 족부궤양에 대한 항생제 치료가 상처 치유 또는 감염 예방에 도움이 된다는 결과를 보여주지 못했다[15,16]. 오히려, 약제내성, 약제 부작용 등의 문제를 야기할 수 있고, 치료비 부담 증가의 원인이 된다. 그러나, 실제 임상에서 악취가 나고 흐물흐물한 육아조직이 관찰되는 경우 감염과 허혈성 손상을 감별하기 어려울 수 있다. 적절한 궤양 치료에도 호전이

Table 1. Distribution of causative micro-organisms of culture-positive diabetic foot infections

Micro-organisms, n (%) ^a	Seo et al. [9] (n = 51)	Park et al. [8] (n = 113)	Choi et al. [7] (n = 121)
Gram-positive bacteria	39 (76.4)	72 (63.7)	90 (74.4)
MSSA	8 (15.6)	35 (31.0)	30 (24.8)
MRSA	15 (29.4)	10 (8.8)	26 (21.5)
Other <i>Staphylococcus</i> spp.	-	11 (9.7)	14 (11.6)
<i>Streptococcus</i> spp.	12 (23.5)	-	10 (8.3)
<i>Enterococcus</i> spp.	3 (5.9)	6 (5.3)	10 (8.3)
Other Gram-positive bacteria	1 (2.0)	10 (8.8)	-
Gram-negative bacteria	17 (33.3)	41 (36.3)	77 (63.6)
Enterobacteriaceae	7 (13.7)	20 (17.6)	47 (38.8)
<i>Pseudomonas</i> spp.	4 (7.8)	10 (8.8)	18 (14.9)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2 (3.9)	-	-
Other Gram-negative bacteria	3 (5.9)	11 (9.7)	12 (9.9)

MSSA, methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

^a Summation is over 100% because of polymicrobial infections.

없는 경우는 배양결과에 따라서 단기간의 항생제 치료를 시도해 볼 수 있다[5]. 둘째, 항생제 선택 시 *Staphylococcus aureus*를 포함한 호기성 그람양성알균에 효과적인 약제를 반드시 포함해야 한다. MRSA에 대한 항균력이 있는 vancomycin 또는 teicoplanin 등을 사용할 지 여부는 지역사회 MRSA 유병률, 환자의 원내감염/의료관련감염에 대한 위험인자(과거 MRSA 감염력, 최근 입원력, 항생제 사용력, 혈액투석) 등을 고려해서 결정해야 한다(Table 3). 장알균(*enterococcus spp.*)이 동정되는 경우가 드물지 않게 있는데, 단순집락이 대부분으로 장알

균에 특이적인 항생제 치료가 대개 필요 없으나 cephalosporin에 치료반응이 없는 환자에서 장알균이 분리된 경우는 감수성 결과에 맞춰서 ampicillin 또는 glycopeptide 계열 항생제 투여를 고려해야 한다[10]. 셋째, 경증의 급성 감염인 경우는 그람양성알균에 효과적인, 좁은 항균범위의 1세대 cephalosporin 또는 nafcillin이 경험적 치료제로 적절하지만, 이전에 항생제 치료를 받은 적이 있는 만성 당뇨병성 족부 감염에서는 그람음성막대균을 포함한 여러균감염 가능성을 염두에 뒵야 한다(Table 3)[2,5]. 특히, 상처부위에 수액으로 세척을 반복한 환자에서 녹색의 분비물이 있으면

Table 2. Route and duration of antibiotic treatment based on the severity and bone/joint involvement of diabetic foot infections

Bone/Joint involvement	IDSA classification	PEDIS grade ^a	Clinical manifestations of infection	Antibiotic route	Duration of therapy
Non-involved cases	Uninfected	1	Wound lacking purulence or any manifestations of inflammation	-	-
	Mild	2	Presence of 2 manifestations of inflammation (purulence, or erythema, pain, tenderness, warmth, or induration) - cellulitis/erythema ≤ 2 cm around the ulcer - limited to the skin or superficial subcutaneous tissues - no other local complications or systemic illness.	Topical or oral	1-2 wk (up to 4 wk)
	Moderate	3	Cellulitis > 2 cm, lymphangitic streaking or spread beneath the superficial fascia (deep-tissue abscess, gangrene, involvement of muscle or tendon, etc)	Initial parenteral, switch to oral	2-4 wk
	Severe	4	Systemic toxicity or metabolic instability (fever, chills, tachycardia, hypotension, confusion, vomiting, leukocytosis, acidosis, severe hyperglycemia, or azotemia)	Initial parenteral, switch to oral	2-4 wk
Involved cases	Moderate/Severe	3/4	Post-amputation (no residual infected bone)	Parenteral or oral	2-5 day
			Residual infected soft tissue	Parenteral or oral	2-4 wk
			Residual infected viable bone	Initial parenteral, switch to oral	4-6 wk
			No surgery	Initial parenteral, switch to oral	> 3 mo

IDSA, Infectious Diseases Society of America.

^a PEDIS, perfusion, extent/size, depth/tissue loss, infection, and sensation (International Consensus on the Diabetic Foot).

*Pseudomonas aeruginosa*에 항균력이 있는 경험적 항생제를 선택해야 한다[17]. 넋째, 족부의 허혈로 인한 괴사 또는 괴저가 있고 악취가 나는 경우는 혐기균 감염 가능성을 고려해야 한다[18]. 그러나, 혐기균의 경우 괴사조직의 제거와 공기 노출만으로 충분한 경우가 많으며, 혐기균을 겨냥한 항생제 치료를 어느 정도 기간 동안 유지해야 하는지는 아직 불분명하다.

항생제 투여 경로 및 기간

경도의 당뇨병성 족부 감염에 대한 항생제 치료는 국소적 또는 경구 항생제로 가능하지만, 중등도/중증 감염과 골수염이 동반된 경우는 초기에 정맥 내 주사용 항생제 치료 후 경구전환을 고려해야 한다(Table 2). 초기에는 환자의 치료반응 평가가 매우 중요하다. 입원 환자의 경우는 매일 경과를 주의 깊게 관찰해야 하며, 경구 치료를 선택한 외래 환자의 경우는 2~5일 간격으로 추적 관찰해서 병변의 악화 시 입원 치료를 고려해야 한다[5].

치료기간은 골수염이 동반되지 않은 경우 대개 항생제를 2~4주간 투여하고 필요 시 배농술, 괴사조직제거술 등을 시행한다[3, 5]. 골수염이 동반된 경우의 치료기간은 수술방법(괴사조직제거술 또는 절단)과 감염성 잔여조직의 범위에 따라서 결정해야 한다(Table 2). 절단 후 잔여조직이 없는 경우는 2~5일간 단기간 항생제 투여로 충분하다. 괴사조직

제거술 후에는 잔여 골조직의 감염 없이 연부조직 감염만 남아 있다면 수술 후 2~4주간 항생제 치료를 유지하며, 잔여 골조직 감염이 있는 경우는 4~6주간 추가적으로 항생제를 투여해야 한다. 수술을 시행하지 못한 경우는 3개월 이상 장기간 항생제 투여를 필요로 한다.

결론

당뇨병성 족부 감염에 대한 경험적 항생제를 선택할 때에는 과거 균배양 결과, 최근의 항생제 사용력, 입원력, 감염의 중증도 등을 고려해서 결정해야 한다. 당뇨병성 족부 감염의 가장 흔한 원인균은 호기성 그람양성알균이며, 경도 또는 중등도 감염증은 그람양성알균에 의한 단독 감염인 경우가 많다. 그러므로, 과거 치료경험이 없는 경도 또는 중등도 급성 당뇨병성 족부 감염에 대해서는 비교적 좁은 항균범위의 1세대 cephalosporin 또는 nafcillin이 적절한 경험적 항생제라고 할 수 있다. 지역사회 MRSA 유병률이 높은 지역에서는 fluoroquinolone, trimethoprim-sulfamethoxazole, clindamycin 등의 항생제 사용을 고려해야 하며, 원내감염 또는 의료관련감염의 경우는 배양결과 확인 전까지 glycopeptide 계열의 항생제를 경험적으로 투여할 수 있다. 항생제 치료 경험이 있는 만성 당뇨병성 족부 감염인 경우는 그람음성막대균을 포함한 여러균감염 가능성을 염두에 두고 경험적 항생제를 선택해야 하고, 상처 부위의 괴사 또는 괴저가

Table 3. Empirical antibiotic regimens for diabetic foot infections

Type	Clinical setting	Probable pathogens	Antibiotic agents
Acute, mild to moderate infections	Antibiotic-naïve (low-risk MRSA)	MSSA, β -Haemolytic streptococci	Nafcillin, first-generation cephalosporins
	Healthcare-associated	MRSA	Glycopeptides (vancomycin, teicoplanin), linezolid
	High local community rates of MRSA	MRSA	Glycopeptides, linezolid, fluoroquinolone, trimethoprim-sulfamethoxazole, doxycycline, clindamycin
Chronic, severe infections	Chronic, previous antibiotic treatment	<i>S. aureus</i> , β -haemolytic streptococci and Enterobacteriaceae \pm anaerobes	β -Lactam + β -lactamase inhibitor, second- or third-generation cephalosporin, carbapenem, fluoroquinolone : add glycopeptides if MRSA infection is considered
	Necrotic, gangrenous ischaemic limb, foul odour	<i>S. aureus</i> , β -haemolytic streptococci and Enterobacteriaceae + obligate anaerobes	Clindamycin + fluoroquinolone, metronidazole + fluoroquinolone, β -lactam + β -lactamase inhibitor, carbapenem : add glycopeptides if MRSA infection is considered
	Hydrotherapy, green-blue-coloured drainage	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Anti-pseudomonal fluoroquinolone, penicillin or cephalosporin : add glycopeptides if MRSA infection is considered

MSSA, methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

있고 약취가 나는 경우는 혐기균 감염 가능성을 고려해야 한다. 균 동정 이후에는 감수성 결과에 따른 조절이 필요하며, 당뇨병성 족부 감염의 항생제 치료기간은 감염의 중증도, 골수염 동반 여부, 수술 후 잔여 감염조직의 범위에 따라서 결정해야 한다.

참고문헌

1. Boulton AJ. The diabetic foot: a global view. *Diabetes Metab Res Rev* 2000;16 Suppl 1:S2-5.
2. Senneville E. Antimicrobial interventions for the management of diabetic foot infections. *Expert Opin Pharmacother* 2005;6:263-73.
3. Byren I, Peters EJ, Hoey C, Berendt A, Lipsky BA. Pharmacotherapy of diabetic foot osteomyelitis. *Expert Opin Pharmacother* 2009;10:3033-47.
4. Grayson ML. Diabetic foot infections. *Antimicrobial therapy. Infect Dis Clin North Am* 1995;9:143-61.
5. Lipsky BA, Berendt AR, Deery HG, Embil JM, Joseph WS, Karchmer AW, LeFrock JL, Lew DP, Mader JT, Norden C, Tan JS; Infectious Diseases Society of America. Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis* 2004;39:885-910.
6. Rao N, Lipsky BA. Optimising antimicrobial therapy in diabetic foot infections. *Drugs* 2007;67:195-214.
7. Choi SR, Lee CK, Kim DW, Han SK, Kim WK. Bacteriology and antibiotic sensitivity for diabetic foot ulcer. *J Korean Soc Plast Reconstr Surg* 2006;33:330-4.
8. Park SJ, Jung HJ, Shin HK, Kim E, Lim JJ, Yoon JW. Microbiology and antibiotic selection for diabetic foot infections. *J Korean Foot Ankle Soc* 2009;13:150-5.
9. Seo YB, Noh JY, Huh JY, Lee J, Song JY, Han SK, Kim WJ, Cheong HJ. Diabetic foot infection: microbiologic analysis based on deep tissue biopsy. *Infect Chemother* 2007;39:237-42.
10. Lipsky BA. Empirical therapy for diabetic foot infections: are there clinical clues to guide antibiotic selection? *Clin Microbiol Infect* 2007;13:351-3.
11. Dang CN, Prasad YD, Boulton AJ, Jude EB. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the diabetic foot clinic: a worsening problem. *Diabet Med* 2003;20:159-61.
12. Tentolouris N, Jude EB, Smirnof I, Knowles EA, Boulton AJ. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an increasing problem in a diabetic foot clinic. *Diabet Med* 1999;16:767-71.
13. Tentolouris N, Petrikos G, Vallianou N, Zachos C, Daikos GL, Tsapogas P, Markou G, Katsilambros N. Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in infected and uninfected diabetic foot ulcers. *Clin Microbiol Infect* 2006;12:186-9.
14. Lipsky BA; International consensus group on diagnosing and treating the infected diabetic foot. A report from the international consensus on diagnosing and treating the infected diabetic foot. *Diabetes Metab Res Rev* 2004;20 Suppl 1:S68-77.
15. Chantelau E, Tanudjaja T, Altenhöfer F, Ersanli Z, Lacigova S, Metzger C. Antibiotic treatment for uncomplicated neuropathic forefoot ulcers in diabetes: a controlled trial. *Diabet Med* 1996;13:156-9.
16. Hirschl M, Hirschl AM. Bacterial flora in mal perforant and antimicrobial treatment with ceftriaxone. *Chemotherapy* 1992;38:275-80.
17. Shankar EM, Mohan V, Premalatha G, Srinivasan RS, Usha AR. Bacterial etiology of diabetic foot infections in South India. *Eur J Intern Med* 2005;16:567-70.
18. Fierer J, Daniel D, Davis C. The fetid foot: lower-extremity infections in patients with diabetes mellitus. *Rev Infect Dis* 1979;1:210-7.