

**당뇨병성 족부병변 예방과 관리를 위한
지침서 및 권고사항**

당뇨병성 족부병변 예방과 관리를 위한 지침서 및 권고사항

2p - 6p

당뇨병성 족부병증의 예방 및 관리에 관한 2015년 국제당뇨병발학회(International Working Group on the Diabetic Foot, IWGDF) 지침서: 근거 중심의 세계적 합의(global consensus)의 개발 (국제당뇨병발학회 편집위원회)

요약, 개요, 국제당뇨병발학회 (International Working Group on the Diabetic Foot, IWGDF), 실무지침서에서 지침서로의 개정, 2015년 개정판, 지침 설계에 사용한 방법, 합의, 향후 방향. 참고문헌

7p - 17p

당뇨병성 족부병증의 예방 및 관리: 국제당뇨병발학회 지침서를 기반으로 한 일상 실천사항에 대한 2015년 요약 지침

개요, 당뇨병성 족부병증, 병태생리학, 예방의 기초, 족부궤양, 궤양 치료, 궤양 치료의 원칙, 조직, 참고문헌, 부록

18p - 30p

족부궤양 위험이 있는 당뇨병 환자의 족부궤양 예방에 관한 국제당뇨병발학회 지침 (국제당뇨병발학회 족부궤양 예방 분과위원회)

권고사항, 개요, 권고사항에 관한 근거, 주요쟁점, 참고문헌

31p - 44p

당뇨병 환자의 족부궤양 예방 및 치료를 위한 신발 및 오프로딩 중재에 대한 국제당뇨병발학회 지침 (국제당뇨병발학회 신발 및 오프로딩 분과위원회)

권고사항, 개요, 깁스 및 사전제작형 의료기, 치료용 신발, 외과적 오프로딩 중재, 기타 오프로딩 중재, 주요쟁점, 용어집

45p - 56p

족부궤양이 있는 당뇨병 환자의 말초동맥질환 진단, 예후, 관리에 관한 국제당뇨병발학회 지침 (국제당뇨병발학회 말초동맥질환 분과위원회)

권고사항, 개요, 진단, 예후, 치료, 참고문헌

57p - 99p

당뇨병 환자의 족부감염 진단 및 관리에 관한 국제당뇨병발학회 지침 (국제당뇨병발학회 족부감염 분과위원회)

권고사항, 개요, 병태생리학, 진단 및 분류, 연조직 감염, 골수염, 중증도 평가, 미생물학적 고려사항, 치료, 주요쟁점, 참고문헌

100p - 108p

당뇨병 환자의 만성 족부궤양의 치료를 향상하기 위한 중재에 관한 국제당뇨병발학회 지침

권고사항, 개요, 권고사항 및 근거, 고려사항, 주요 쟁점

109p - 112p

정의 및 기준

당뇨병성 족부병변의 예방 및 관리에 관한 2015년 국제당뇨병발학회(International Working Group on the Diabetic Foot, IWGDF) 지침서: 근거 중심의 세계적 합의(global consensus)의 개발 (국제당뇨병발학회 편집위원회)

요약

당뇨병을 악화시키는 발 문제는 환자의 고통과 사회적 비용을 발생시키는 주요 원인이다. 국제적으로 적합한 근거 중심의 당뇨병 환자 족부 관리 지침에 투자하는 것은 목표에 초점을 맞추어 적절히 실행될 경우 비용 측면에서 가장 효과적인 건강 관리 비용 지출이 될 수 있다.

국제당뇨병발학회는 1999년부터 국제 실무 지침서를 발간 및 업데이트해왔다. 2015년에 개정된 내용은 문헌에 대한 체계적인 고찰(systemic review)을 바탕으로 하고 있으며, 권고사항은 GRADE체계(Recommendations Assessment Development and Evaluation)를 활용하여 만들어졌다. 따라서 명칭을 '실무 지침서(Practical Guideline)'에서 '지침서(Guidance)'로 변경하였다.

본 문건에서는 당뇨병성 족부병변의 예방 및 관리에 관한 2015년 국제당뇨병발학회 지침서 개발에 대해 설명한다. 이 지침서는 5개의 문서로 구성되어 있으며, 5개의 국제 전문가 그룹이 작성하였다. 이 문서는 당뇨병 환자의 족부합병증과 관련한 다음의 사항에 대한 지침을 제공한다: 예방, 신발 및 오프로딩(offloading), 말초동맥질환(peripheral artery disease), 감염, 상처 치료 중재. 국제당뇨병발학회 편집위원회는 이러한 5가지 문서를 토대로 일상 실천사항에 대한 요약 지침을 작성하였다.

편집위원회와 국제당뇨병발학회 회원들이 모든 문서를 검토한 결과, 당뇨병성 족부병변의 예방 및 관리에 관한 근거 중심의 세계적 합의가 이루어졌다. 또한 이 지침의 이행을 위한 계획이 이미 진행 중이다. 2015년 국제당뇨병발학회 지침서의 권고사항을 따르면 당뇨병 환자의 족부병변이 개선될 뿐만 아니라 이러한 발 문제로 인한 비극적인 일들이 전세계적으로 감소될 것이라 확신한다.

키워드: 당뇨병성 족부병변, 족부궤양, 지침서, 지침, 국제당뇨병발학회, 이행

개요

2035년까지 당뇨병 환자는 전 세계적으로 약 6억명에 이를 것으로 예상되며, 그 중 80%의 환자가 개발도상국의 환자에 해당할 것으로 추산된다(1). 당뇨병의 합병증인 족부병변은 환자의 고통과 사회적 비용을 발생시키는 주요 원인이다(2). 족부병변이 발생하는 빈도와 심각성은 지역에 따라 다르게 나타나는데, 이는 주로 사회경제적 환경, 신발의 유형, 발관리 수준의 차이에 기인한다. 가장 일반적으로 나타나는 족부궤양은 선진국에서 약 2~4%의 연간 발생률을 보이며(2), 개발도상국에서는 더 높은 발생률을 보인다.

족부궤양 발병을 일으키는 가장 핵심적인 요인은 말초감각신경병증, 운동신경병증과 관련된 족부 변형, 경미한 족부 외상, 말초동맥질환이다. 일단 피부에 궤양이 생기면 감염될 위험이 커지는데 이는 긴급한 의학적 문제라고 할 수 있다. 족부궤양의 2/3만 치료되며(3,4), 약 28%가 하지절단을 초래한다(5). 매년 백만 명 이상의 당뇨병 환자가 당뇨병 합병증으로 인해 다리의 일부를 잃게 되는데, 이는 전 세계에서 20

초마다 당뇨병으로 인해 하지를 잃는 환자가 발생하는 것과 동일한 수치이다(2).

당뇨병 환자의 족부병변은 심각한 개인적 비극을 초래할 뿐만 아니라, 환자의 가족에게도 영향을 미치며 의료 시스템 및 사회 전반에 상당한 재정적 부담을 준다. 저소득 국가에서 당뇨병 합병증으로 인한 족부 궤양을 치료하는 데 드는 비용은 5.7년 치의 개인의 연간 소득에 맞먹을 수 있으므로, 이는 환자와 환자의 가족에게 재정적 파탄을 초래할 수 있다(6). 국제적으로 적합한 근거 중심의 당뇨병 환자 족부 관리 지침에 투자하는 것은 목표에 초점을 맞추어 적절히 실행될 경우 비용 측면에서 가장 효과적인 건강 관리 비용 지출이 될 수 있다(7,8).

국제당뇨병발학회 (International Working Group on the Diabetic Foot, IWGDF)

국제당뇨병발학회는 1996년에 설립되었으며, 당뇨병 환자 및 당뇨병성 족부병변 관리와 관련된 거의 모든 분야의 전문가로 구성되어 있다. 국제당뇨병발학회는 당뇨병성 족부병변이 가져오는 부정적인 영향을 예방하거나 적어도 감소시키는 것을 목표로 하며, 이러한 노력의 일환으로 당뇨병성 족부병변과 관련한 분야에 종사하는 모든 의료인이 사용할 수 있는 국제적 지침을 개발하고 지속적으로 개정하고 있다. 1999년, 국제당뇨병발학회는 '당뇨병성 족부병변에 관한 국제적 합의'와 '당뇨병성 족부병변의 관리 및 예방에 관한 실무 지침서'의 첫 번째 버전을 발표하였다.

이 간행물은 지금까지 26개 언어로 번역되었으며, 전 세계적으로 10만 권 이상이 배포되었다. 이들 간행물은 본 증보판으로 발표된 버전을 포함하여 지금까지 4번 개정되었다(9-12).

실무지침서에서 지침서로의 개정

초기의 '실무 지침서' 및 각 후속 개정판은 합의 과정을 통해 개발되었다. 모든 내용은 해당 분야의 전문가 패널이 작성하였으며, (2007년 이후로는) 문헌에 대한 체계적인 검토를 바탕으로 하고 있다. 이러한 내용은 국제당뇨병발학회 편집위원회가 검토 및 개정한 후, 전 세계의 국제당뇨병발학회 대표에게 발송하여 비판적인 평가를 통해 합의된 내용이 완성되었다. 마지막으로, 국제당뇨병발학회는 전 세계 100개국 이상을 대표하는 지역 전문가를 모집하여, 권고된 실천사항을 이행하도록 하였다.

그러나, 이러한 실무 지침서가 바탕으로 하는 증거가 전부 높은 수준의 증거를 기반으로 한 것은 아니다. 전 세계적으로 적용 가능하고 관련된 모든 분야에서 유의미하게 사용할 수 있는 당뇨병성 족부병변에 대한 지침서를 개발하는 것은 여전히 지난한 작업이다. 많은 분야에서 확실한 증거가 부족하고, 관련 자원과 전문성이 세계 여러 곳에서 크게 다르며, 지침서의 비용 효율성이 여러 의료 시스템 사이에서 다르게 나타날 수 있으며, 한 분야의 전문가에게 자명한 사실이 다른 분야의 전문가에게는 논쟁의 여지가 있을 수 있다.

2015년 개정판을 위해 저자들은 방법론적 절차를 한 단계 발전시켰다. 각 주제를 체계적으로 검토했을 뿐만 아니라, 현존하는 증거와 전문가 의견을 토대로 GRADE 시스템(아래 참조)을 사용하여 일상 실천사항의 요점에 대한 권고사항을 작성하였다. 이러한 권고사항은 각국의 현지 상황에 맞게 조정하는 것이 바람직하다. 이러한 이유로 저자들은 '실무 지침서(Practical Guideline)'에서 '지침(Guidance)'으로 이름을 변경하였다. 이 지침은 각국의 현지 상황에 맞는 지침서를 개발하기 위한 기초로 사용하는 것이 바람직하다

2015년 개정판

2015년 국제당뇨병발학회 지침서를 작성하기 위해, 국제당뇨병발학회는 5개의 국제 전문가 그룹을 초청하여 다음 주제에 관한 지침을 작성하도록 요청하였다.

- 족부궤양이 발생할 위험이 있는 당뇨병 환자의 족부궤양 예방 (13)
- 당뇨병 환자의 족부궤양 예방 및 치료를 위한 신발 및 오프로딩 (14)
- 족부궤양이 발생한 당뇨병 환자의 말초동맥질환 진단, 예후, 관리 (15)
- 당뇨병 환자의 족부감염 진단 및 관리(16)
- 당뇨병 환자의 만성 족부궤양의 치료를 향상하기 위한 치료 중재 (17)

국제당뇨병발학회 편집위원회는 당뇨병성 족부병변을 예방하고 관리하는 데 필수적인 부분에 대한 간략한 개요를 제공하기 위해, 위의 5가지 문서를 토대로 '일상 실천사항에 대한 요약 지침'을 작성하였다(18). 저자들은 관심이 있는 임상의로에게 보다 상세한 권고사항을 위해 전체 지침을 읽어보고, 권고사항을 뒷받침하는 증거에 대한 상세한 논의를 위해 체계적인 고찰을 읽어볼 것을 권장한다. 이는 '요약 지침'(summary guidance)과 함께 학술지(Diabetes / Metabolism Research and Reviews) (13-17,19-25)에 출간되었으며, 자유롭게 이용 가능하다.

지침 설계에 사용한 방법

5개 전문가 그룹 각각은 지침서를 설계하는 데 있어 동일한 방법을 따랐다. 첫째, 주제에 관한 현존 문헌을 선택하는 데 있어 체계적인 고찰을 수행하였다. 검토자들은 당뇨병 환자의 표적집단에서 추출한 통제된 연구만을 검토 작업에 포함시켰다. 예상할 수 있듯이, 위원회의 위원들이 발표한 일부 논문이 검토에 포함되었지만 이해 상충을 막기 위해 엄격한 규칙을 적용하였다. 체계적인 검토에 포함된 모든 중재연구의 설계와 편향성 위험은 스코틀랜드 대학 집단화 네트워크(SIGN, Scottish Intercollegiate Grouping Network) 알고리즘(<http://www.sign.ac.uk/pdf/studydesign.pdf>)과 네덜란드 코크란 센터(Dutch Cochrane Center, www.cochrane.nl)의 점수 기입표를 사용하여 평가하였다. 말초동맥질환의 진단에 관한 지침서의 방법론적 질 (quality)은 진단 정확도 연구를 위한 질적 평가(QUADAS, quality assessment for diagnostic accuracy studies) 도구(26)를 사용하여 평가하였고, 말초동맥질환의 예후에 관한 지침서의 방법론적 질은 예후 연구의 질(QUIPS, Quality in Prognostic Studies) 도구(27)를 사용하여 평가하였다. 검토에 포함된 연구를 뒷받침하는 증거는 증거표에 요약되어 있다.

체계적인 검토를 수행한 이후, 전문가 그룹의 전문가들은 임상 지침서를 작성하는 과정에서 증거를 채점하기 위한 GRADE 시스템을 기반으로 권고사항을 작성하였다(28). 전문가들은 GRADE 시스템을 통해, 권고사항을 권고하는 정도와 이를 뒷받침하는 증거의 질을 토대로 각 권고사항에 대한 등급을 매길 수 있었다. 이러한 방식으로 일일 임상 실무에 대한 권고사항과 과학적 증거가 연결된다. 저자들은 증거의 질, 유익과 유해 사이의 균형, 환자 가치와 선호도, 비용(자원 사용)을 바탕으로 권고사항의 권고 정도를 '강' 또는 '약'으로 평가했다. 또한 검토에 포함된 연구의 편향위험, 효과 크기, 전문가 의견을 토대로 증거의 질을 '높음', '보통', '낮음'으로 등급을 매겼다. 체계적인 검토 과정 중에 확인된 오래된 논문 중 다수는 검토자가 비일관성(inconsistency), 간접성(indirectness), 부정확성(imprecision)을 계산하거나 평가할 수 있는 데이터가 부족했다. 이상적으로, 이러한 논문은 증거의 질을 철저히 평가하는 데 도움이 되지만, 안타깝게도 대부분 평가에서 제외하였다. 각 권고사항의 근거는 지침서에서 설명하였다.

합의

국제당뇨병발학회 편집위원회 위원은 체계적인 검토 작업을 수행하고 지침서를 철저히 검토하기 위해 여러 차례 대면회의를 가졌다. 이후, 전문가 그룹은 이러한 편집상의 검토를 토대로 지침서를 개정하였다. 개정이 충분히 만족스러워졌을 때, 편집위원회는 지침서를 국제당뇨병발학회 대표들에게 발송하여 지침서에 대한 의견을 요청하였다. 편집위원회는 접수된 의견을 모두 처리하고, 전문가 그룹의 의장과 협력하여 필요한 경우 관련 내용을 변경하였다. 마지막으로, 5 가지 지침서는 국제당뇨병발학회 편집위원회 위원들이 작성한 '일상 실천사항에 대한 요약 지침'의 기초가 되었다. 이러한 과정을 통해, 전 세계적으로 합의된 일련의 증거 중심 문서가 탄생하였다.

2015 년 5 월 19 일 헤이그에서 개최된 제 7 차 당뇨병발 국제 심포지엄이 개최되기 이전에 사전 계획된 '합의-이행의 날'에 모든 국제 대리인단은 국제당뇨병발학회 지침서의 이행을 논의하도록 초청 받았다. 이들 지침서가 전 세계에 걸쳐 매일 임상적으로 사용될 경우에만 당뇨병성 족부병변 개선에 기여할 것이므로, 이들 지침서를 이행하는 것은 매우 중요한 단계라고 할 수 있다.

향후 방향

향후 당뇨병 환자의 족부병변 예방 및 관리에 관한 국제당뇨병발학회 지침의 지속적인 이행 및 평가를 보장하기 위한 계획이 이미 진행 중이다. 전 세계적으로 당뇨병이 유행함에 따라 연령, 지리적 위치, 경제적 또는 사회적 지위에 관계 없이 당뇨병 환자의 양질의 진료 접근성을 보장하기 위해 적절한 조치를 취해야만 할 때가 되었다. 당뇨병 족부병변의 예방 및 관리에 대한 근거 자료는 점차 늘어나고 있지만, 이러한 데이터를 이용하여 다양한 자원과 서로 다른 문화를 가지고 있는 국가의 다양한 의료 시스템의 결과를 최적화하는 방법은 여전히 해결해야 할 문제로 남아 있다. 국제당뇨병발학회는 당뇨병 환자의 족부병변에 대한 세계적 인식을 높이고자 노력하고 있으며, 국제 지침을 현지의 상황에 맞는 현지 지침서로 전환하는 과정을 촉진하여 전 세계에 걸쳐 발관리를 개선하는 것을 목표로 하고 있다. 본 지침서를 사용함으로써 얻을 수 있는 개선된 결과를 뒷받침하는 출판된 형태의 증거가 제한되었음에도 불구하고, 저자들은 2015 년 국제당뇨병발학회의 권고사항을 따르면 분명 당뇨병성 족부병변의 관리를 개선할 수 있을 것이며, 이에 따라 족부병변으로 인한 전 세계적인 비극이 감소할 것이라고 믿는다.

참고문헌

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. Sixth edition ed.; 2013.
2. Boulton AJ, Vileikyte L, Ragnarson-Tennvall G, Apelqvist J. The global burden of diabetic foot disease. *Lancet* 2005 Nov 12;366(9498):1719-1724.
3. Jeffcoate WJ, Chipchase SY, Ince P, Game FL. Assessing the outcome of the management of diabetic foot ulcers using ulcer-related and person-related measures. *Diabetes Care* 2006 Aug;29(8):1784-1787.
4. Prompers L, Schaper N, Apelqvist J, Edmonds M, Jude E, Mauricio D, et al. Prediction of outcome in individuals with diabetic foot ulcers: focus on the differences between individuals with and without peripheral arterial disease. The EURODIABE Study. *Diabetologia* 2008 May;51(5):747-755.
5. Armstrong DG, Lavery LA, Harkless LB. Validation of a diabetic wound classification system. The contribution of depth, infection, and ischemia to risk of amputation. *Diabetes Care* 1998 May;21(5):855-859.
6. Cavanagh P, Attinger C, Abbas Z, Bal A, Rojas N, Xu ZR. Cost of treating diabetic foot ulcers in five different countries. *Diabetes Metab Res Rev* 2012 Feb;28 Suppl 1:107-111.
7. Clinical Guidelines Task Force. Guide for Guidelines; A guide for clinical guideline development. Brussels: International Diabetes Federation; 2003.
8. van Houtum WH. Barriers to the delivery of diabetic foot care. *Lancet* 2005 Nov 12;366(9498):1678-1679.
9. Apelqvist J, Bakker K, van Houtum WH, Schaper NC, International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF) Editorial Board.

The development of global consensus guidelines on the management of the diabetic foot. *Diabetes Metab Res Rev* 2008 May-Jun; 24 Suppl 1:S116-8.

10. Apelqvist J, Bakker K, van Houtum WH, Schaper NC, International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF) Editorial Board. Practical guidelines on the management and prevention of the diabetic foot: based upon the International Consensus on the Diabetic Foot (2007) Prepared by the International Working Group on the Diabetic Foot. *Diabetes Metab Res Rev* 2008 May-Jun;24 Suppl 1:S181-7.
11. Bakker K, Schaper NC, International Working Group on Diabetic Foot Editorial Board. The development of global consensus guidelines on the management and prevention of the diabetic foot 2011. *Diabetes Metab Res Rev* 2012 Feb;28 Suppl 1:116-118.
12. Bakker K, Apelqvist J, Schaper NC, International Working Group on Diabetic Foot Editorial Board. Practical guidelines on the management and prevention of the diabetic foot 2011. *Diabetes Metab Res Rev* 2012 Feb;28 Suppl 1:225-231.
13. Bus SA, Van Netten JJ, Lavery LA, Monteiro-Soares M, Rasmussen A, Jubiz Y, et al. IWGDF Guidance on the prevention of foot ulcers in at-risk patients with diabetes. *Diabetes Metab Res.Rev.* 2015;in press.
14. Bus SA, Armstrong DG, Van Deursen RW, Lewis J, Caravaggi CF, Cavanagh PR. IWGDF Guidance on footwear and offloading interventions to prevent and heal foot ulcers in patients with diabetes. *Diabetes Metab.Res.Rev.* 2015;in press.
15. Hinchliffe RJ, Brownrigg JR, Apelqvist J, Boyko EJ, Fitridge R, Mills JL, et al. IWGDF Guidance on the Diagnosis, Prognosis and Management of Peripheral Artery Disease in Patients with Foot Ulcers in Diabetes . *Diabetes Metab Res Rev* 2015;in press.
16. Lipsky BA, Aragon-Sanchez J, Diggle M, Embil J, Kono S, Lavery LA, et al. IWGDF Guidance on the Diagnosis and Management of Foot Infections in Persons with Diabetes. *Diabetes Metab.Res.Rev.* 2015;in press.
17. Game FL, Apelqvist J, A,C., Hartemann A, Hinchliffe RJ, Londahl M, et al. IWGDF guidance on use of interventions to enhance the healing of chronic ulcers of the foot in diabetes. *Diabetes Metab.Res.Rev.* 2015;in press.
18. Schaper NC, Van Netten JJ, Apelqvist J, Lipsky BA, Bakker K. Prevention and Management of Foot Problems in Diabetes: A Summary Guidance for Daily Practice Based on the 2015 IWGDF Guidance Documents. *Diabetes Metab.Res.Rev.* 2015;in press.
19. Van Netten JJ, Price PE, Lavery LA, Monteiro-Soares M, Rasmussen A, Jubiz Y, et al. Prevention of foot ulcers in the at-risk patient with diabetes: a systematic review. *Diabetes Metab.Res.Rev.* 2015;in press.
20. Brownrigg JR, Hinchliffe RJ, Apelqvist J, Boyko EJ, Fitridge R, Mills JL, et al. Effectiveness of bedside investigations to diagnose peripheral arterial disease among people with diabetes mellitus: a systematic review. *Diabetes Metab.Res.Rev.* 2015;in press.
21. Brownrigg JR, Hinchliffe RJ, Apelqvist J, Boyko EJ, Fitridge R, Mills JL, et al. Performance of prognostic markers in the prediction of wound healing and/or amputation among patients with foot ulcers in diabetes: a systematic review. *Diabetes Metab.Res.Rev.* 2015;in press.
22. Hinchliffe RJ, Brownrigg JR, Andros G, Apelqvist J, Boyko EJ, Fitridge R, et al. Effectiveness of Revascularisation of the Ulcerated Foot in Patients with Diabetes and Peripheral Artery Disease: A Systematic Review. *Diabetes Metab.Res.Rev.* 2015;in press.
23. Bus SA, Van Deursen RW, Armstrong DG, Lewis J, Caravaggi C, Cavanagh PR, et al. Footwear and offloading interventions to prevent and heal foot ulcers and reduce plantar pressure in patients with diabetes: a systematic review. *Diabetes Metab Res.Rev.* 2015; in press.
24. Peters EJ, Lipsky BA, Aragon-Sanchez J, Bakker K, Boyko EJ, Diggle M, et al. Interventions in the management of infection in the foot in diabetes - a systematic review. *Diabetes Metab.Res.Rev.* 2015;in press.
25. Game F, Apelqvist J, Attinger C, Hartemann A, Hinchliffe RJ, Londahl M, et al. Effectiveness of interventions to enhance healing of chronic ulcers of the foot in diabetes: a systematic review. *Diabetes Metab.Res.Rev.* 2015;in press.
26. Whiting P, Rutjes AW, Reitsma JB, Bossuyt PM, Kleijnen J. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2003 Nov 10;3:25.
27. Hayden JA, van der Windt DA, Cartwright JL, Cote P, Bombardier C. Assessing bias in studies of prognostic factors. *Ann Intern Med* 2013 Feb 19;158(4):280-286.
28. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008 Apr 26;336(7650):924-926.

당뇨병성 족부병변의 예방 및 관리: 국제당뇨병발학회 지침서를 기반으로 한 일상 실천사항에 대한 2015년 요약 지침

개요

일상 실천사항에 대한 요약 지침'에서는 당뇨병 환자의 당뇨병성 족부병변 예방 및 관리에 대한 기본 원칙을 설명한다. 본 요약 지침은 2015년 국제당뇨병발학회 지침을 바탕으로 작성하였으며, 다음의 사항에 대한 지침서로 구성된다.

- 족부궤양이 발생할 위험이 있는 당뇨병 환자의 족부궤양 예방 (1)
- 당뇨병 환자의 족부궤양 예방 및 치료를 위한 신발 및 오프로딩 (2)
- 족부궤양이 발생한 당뇨병 환자의 말초동맥질환 진단, 예후, 관리 (3)
- 당뇨병 환자의 족부감염 진단 및 관리 (4)
- 당뇨병 환자의 만성 족부궤양의 치료를 향상하기 위한 치료 중재 (5)

또한 저자들은 국제당뇨병발학회 편집위원회 위원으로서, 지침서에서 증거에 기반한 권고사항을 제시할 수 없는 분야에 대해, 전문가 의견을 토대로 한 조언을 본 요약 지침을 통해 제공한다.

본 요약 지침에서 정리한 원칙은 지역 상황에 따라 사회경제적 환경, 의료 접근성 및 의료 수준, 다양한 문화적 요소를 고려하여 조정하거나 수정해야 한다. 이 요약 지침은 당뇨병 환자의 관리에 종사하는 전 세계의 의료인을 대상으로 한다. 족부 관리 전문가의 치료에 대한 자세한 내용과 정보에 대해서는, 근거 중심의 세계적 합의가 이루어진 5가지 지침서(1-5)를 참조하도록 한다.

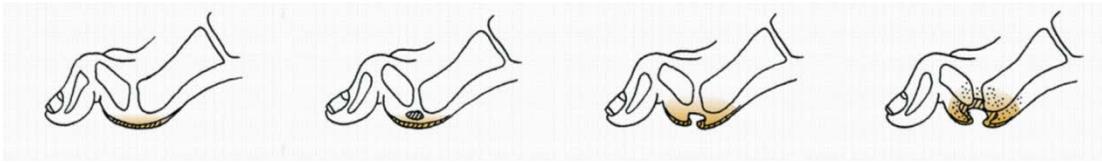
당뇨병성 족부병변

당뇨병성 족부병변은 당뇨병의 가장 심각한 합병증 중 하나이다. 족부병변은 환자에게 심각한 고통과 비용을 초래하며, 의료 분야 및 사회 전반에 상당한 재정적 부담을 준다. 본 문서에서 설명한, 족부궤양에 대한 예방, 환자 및 직원 교육, 종합적 치료 전략 및 발을 면밀히 모니터링하는 전략은 족부병변과 그 후유증을 줄일 수 있다.

병태생리학

족부병변의 유병률과 스펙트럼은 세계의 여러 지역마다 다르게 나타나지만, 궤양이 발생하는 과정은 대부분의 환자에서 아마도 매우 유사할 것이다. 당뇨병성 족부병변은 2 가지 이상의 위험요인을 동시에 가지고 있는 환자에서 빈번하게 발생하는데, 그 중 말초신경병증이 주된 원인이다. 말초신경병증은 발의 감각을 무디게 하고, 때로는 발을 변형시켜 비정상적인 보행 패턴을 유발하는 경우가 많다. 말초신경병증과 (잘 맞지 않는 신발, 맨발로 걷기, 급성 손상으로 인한) 경미한 외상이 있는 환자의 발에는 궤양이 발생할 가능성이 크다. 감각 상실, 족부 변형, 제한된 관절 운동성은 발에 비정상적인 생체역학적 하중을 유발할 수 있다. 이는 신체에 두꺼운 피부(굳은 살, callus)가 생기는 일부 영역에서 높은 압력을 생성한다. 이로 인해 비정상적인 하중이 더욱 커지게 되어 종종 피하 출혈이 발생하며, 결과적으로 궤양이 생긴다. 1 차적인 원인이 무엇이든 환자가 둔감해진 발로 걷기를 계속할 경우, 상처 치유가 방해된다(그림 1 번 참조).

그림 1: 반복적인 압력으로 인한 궤양 발생의 예



일반적으로 족상경화증으로 인해 발병하는 말초동맥질환은 약 50%의 당뇨병성 족부궤양 환자에게서 나타난다. 말초동맥질환은 상처 치유 악화 및 하지절단에 관한 주요 위험요인이다. 순전히 허혈로 인해 발생하는 족부궤양은 많지 않은데, 보통 통증이 있으며 경미한 외상으로 인한 것이다. 대부분의 족부궤양은 신경허혈성(neuroischemic)을 띠는데, 즉 신경병증과 허혈의 복합적인 작용으로 인해 발생한다. 이러한 환자의 경우, 심각한 족부 허혈에도 불구하고, 신경병증 때문에 증상이 나타나지 않을 수 있다. 당뇨병성 미세혈관병증(microangiopathy)은 궤양이나 상처 치유 악화의 주요 원인이 될 가능성이 거의 없다.

예방의 기초

당뇨병성 족부병변 예방의 기초가 되는 5가지 주요사항이 있다.

- 족부병변 위험이 있는 환자를 식별한다.
- 족부병변 위험이 있는 환자의 발에 대한 정기검진을 실시한다.
- 환자, 환자의 가족, 의료인에 대한 교육을 실시한다.
- 적합한 신발을 착용한다.
- 족부궤양 이전의 단계에서 치료한다.

1. 족부병변 위험이 있는 환자의 식별

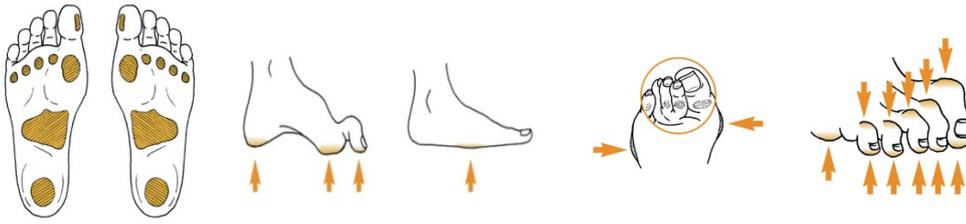
족부궤양의 위험이 있는 당뇨병 환자를 식별하기 위해서는, 매년 발을 정기적으로 검진하여 말초신경병증 또는 말초동맥질환의 징후 또는 증상을 확인한다. 당뇨병 환자가 말초신경병증이 있는 경우, 족부궤양 및 하지절단 병력, 족부 변형, 족부궤양 징후, 열악한 발 위생, 발에 맞지 않거나 부적합한 신발을 확인한다.

발을 검진한 후, 각 환자를 후속 예방 관리를 안내하는 위험범주에 지정한다. 2015년 국제당뇨병발학회 위험 분류 범주는 표 1에 나와 있다. 위험도가 가장 높은 발 부위는 그림 2에 나와 있다.

표 1: 2015년 IWGDF 위험 분류 시스템 및 예방 목적의 검진 주기

범주	특징	주기
0	말초신경병증이 없음	1년에 한 번
1	말초신경병증이 있음	6개월에 한 번
2	말초신경병증 및 말초동맥질환 또는 족부 변형이 있음	3~6개월에 한 번
3	말초신경병증 및 족부궤양 또는 하지절단 병력이 있음	1~3개월에 한 번

그림 2: 족부궤양의 위험도가 가장 높은 발 부위



2. 정기검진

족부궤양 위험을 확인하기 위해 모든 당뇨병 환자는 적어도 1년에 한 번 발 검진을 받는 것이 바람직하다. 위험요인이 있는 것으로 확인된 환자는 국제당뇨병발학회 위험 범주(표 1)에 따라 더욱 자주 검진을 받는 것이 좋다.

당뇨병 환자에게서 증상이 나타나지 않는다고 해서 족부병변 가능성이 배제되지 않는다. 이러한 당뇨병 환자는 증상이 없는 신경병증, 말초동맥질환, 궤양 징후 또는 궤양이 있을 수 있다. 임상 의사는 환자가 누워 있는 상태와 서 있는 상태에서 발을 검사하고, 신발과 양말을 검사해야 한다. 정기검진은 최소한 다음의 사항을 포함해야 한다.

발 검진 이력

- 이력: 궤양/절단 이력, 말기 신장질환, 발 관련 교육 이력, 사회적 고립, 열악한 의료 접근성, 맨발 걷기
- 혈관 상태: 파행(claudication) 이력, 휴식통, 족부맥박 촉지(palpation)
- 피부: 굳은 살, 색깔, 온도, 부종
- 뼈/관절: 족부 변형(예: 갈퀴 족지, 망치 족지), 뼈돌출, 제한된 관절 운동성
- (실내와 바깥에서 착용하는) 신발/양말: 신발 및 양말의 안팎을 모두 검사

다음의 기법을 이용한 신경병증 평가

- 증상: 특히 밤에 느껴지는 하지의 저림 또는 통증과 같은 증상
- 압력감각: 나일론 모노필라멘트(Semmes-Weinstein monofilaments, 부록 참조)
- 진동감각: 128 Hz의 소리굽쇠(부록 참조)
- 구별: 피부를 뚫지 않고 발등을 침으로 찌르기
- 촉각: 손으로 환자의 발등을 건드리거나, 검지의 끝으로 발끝을 1~2초간 가볍게 건드리기
- 반사: 아킬레스건 반사

3. 환자, 환자의 가족, 의료인에 대한 발 관리 교육

구조화되고 체계적이며 반복적인 방식으로 제공되는 교육은 족부병변을 예방하는 데 중요한 역할을 한다. 교육의 목표는 환자의 발 관리 지식, 인식, 자기보호 행동을 개선하고, 이러한 행동을 준수하는 데 필요한 동기와 기술을 향상하는 것이다. 당뇨병 환자는 잠재적인 족부병변을 인식하고, 족부병변이 발생할 경우 취해야 할 조치를 아는 것이 바람직하다. 교육자는 발톱을 올바르게 자르는 방법과 같은 기술을 보여줘야 한다. 의료진 구성원은 일정 시간에 걸쳐 여러 세션을 통해 교육을 제공하고(아래의 지침 예시 참조), 조합된 방법을 사용하는 것이 바람직하다. 당뇨병 환자(및 가까운 가족 구성원 또는 간병인)가 교육 내용을

이해했는지, 조언을 따를 정도의 동기부여가 되었는지, 자기관리 기술을 충분히 가지고 있는지를 평가하는 것이 중요하다. 또한, 이러한 지침을 제공하는 전문의는 적부궤양 위험이 높은 환자를 관리하는 기술을 향상시키기 위해 정기적으로 교육을 받는 것이 바람직하다.

족부궤양 위험이 있는 환자에게 지침을 제시할 경우 언급해야 할 사항

- 당뇨병 환자 본인이 자신의 발을 매일 검사할 수 있는지 확인한다. 그렇지 않은 경우, 발 검사를 도울 수 있는 사람이 있는지 당뇨병 환자와 의논한다. 시각장애가 있는 사람은 제대로 검사할 수 없다.
- 발가락 사이를 포함하여 발을 매일 검사한다.
- 발 온도가 현저하게 올라가거나, 물집, 베인 상처, 긁힌 상처, 궤양이 생기면 관련 의료인에게 즉시 통보한다.
- 실내 외에서 맨발로 걷거나, 신발을 신지 않고 양말만 신은 채 걷거나, 바닥이 얇은 일반 슬리퍼를 신은 채 걷지 않는다.
- 너무 꽉 끼거나 가장자리가 거칠거나 솔기가 고르지 않은 신발은 신지 않는다.
- 신발을 신기 전에 신발 안쪽을 검사하고 만져 본다.
- 솔기가 없거나 솔기가 뒤집어져 있는 양말/스타킹을 신고, 꽉 조이거나 무릎까지 오는 양말을 신지 않고, 매일 양말을 같이 신는다.
- (수온이 37°C 이하인 물로) 매일 발을 씻고, 특히 발가락 사이를 신경 써서 말린다.
- 발을 따뜻하게 하기 위해 가열기나 온수병을 사용하지 않는다.
- 화학물질이나 석고를 사용하여 티눈과 굳은 살을 제거하지 않는다. 이 문제와 관련해선 적절한 의료인을 찾아가 진단을 받는다.
- 건조한 피부를 부드럽게 하기 위해 피부 완화제를 사용한다. 단 발가락 사이에는 바르지 않는다.
- 발톱을 일자로 자른다(그림 3번 참조).
- 의료인에게 발 정기검진을 받는다.

그림 3: 발톱 자르는 방법



4. 적절한 신발의 일상적 착용

둔감해진 발로 부적절한 신발을 신거나 맨발로 걷는 것은 발궤양의 주요 원인이다. 보호감각을 상실한 환자는 재정적인 제약 없이 적절한 신발을 착용할 수 있어야 하며, 환자가 적절한 신발을 실내외에서 항상 착용하도록 권장하는 것이 바람직하다. 모든 신발은 환자의 발에 영향을 미치는 생체역학적 변화 및 발 변형에 맞게 조정하는 것이 바람직하다. 말초신경병증이 없는 환자(국제당뇨병발학회 위험 분류 0번)는 기성품을 선택할 수 있지만, 신발이 발에 잘 맞는지 확인하는 것이 좋다. 말초신경병증이 있는 환자(국제당뇨병발학회 위험 분류 1번)는 신발을 고르고 착용할 때 많은 주의를 기울여야 한다. 신발 선택 및 착용에 관한 주의를 환자의 발이 변형되었거나(국제당뇨병발학회 위험 분류 2번), 궤양/절단 병력이 있는 경우(국제당뇨병발학회 위험 분류 3번) 가장 중요하다.

신발은 너무 꽉 끼거나 너무 느슨하지 않는 것이 좋다(그림 4번 참조). 신발 내부는 발보다 1~2cm 긴 것

이 좋다. 내부 폭은 중족골 지관절(또는 발의 가장 넓은 부분)의 넓이와 같은 것이 바람직하며, 내부 높이는 모든 발가락에 충분한 공간이 있는 정도인 것이 좋다. 서 있는 자세에서 환자의 신발 착용감을 평가한다(자기 전에 평가하는 것이 좋음). 발 변형으로 인해 착용감이 좋지 않거나, 발에 비정상적인 부하(예: 충혈, 굳은 살, 궤양)의 징후가 있는 경우, 깔창 및 보조기를 포함한 특수 신발을 환자에게 권장한다. 가능한 경우, 특수 신발을 착용하면 족저압이 감소하여 족저궤양이 재발하는 것이 방지된다는 사실을 환자에게 입증한다.

그림 4: 신발의 내부 폭



5. 궤양 징후의 치료

족부궤양 징후가 있는 당뇨병 환자를 치료한다. 이러한 치료에는 두꺼운 굳은 살 제거, 물집 보호(또는 필요한 경우 물집의 배액), 내성 발톱 또는 두꺼운 발톱 치료, 진균 감염에 대한 항진균성 치료 처방이 포함된다. 치료는 궤양 징후가 없어지고 시간이 지나도 징후가 다시 나타나지 않을 때까지 반복하는 것이 좋으며, 숙련된 발 관리 전문가가 수행하는 것이 바람직하다. 가능한 경우, 비 외과적인 방법으로 발 변형을 치료한다(예: 보조기 사용).

족부궤양

의료인은 발의 상처를 평가하기 위한 표준화되고 일관된 전략을 따르는 것이 바람직하다. 이러한 전략을 통해 추가적인 평가와 치료를 진행할 수 있을 것이다. 다음의 사항을 반드시 다뤄야 한다.

유형

병력 및 임상 검사를 통해 궤양을 신경병증성 궤양, 신경허혈성 궤양, '완전' 허혈성 궤양으로 분류한다. 증상 관련 기록을 검토하고 발맥박을 촉지함으로써 모든 환자에 대해 말초동맥질환 여부를 평가한다. 가능한 경우, 도플러 의료기기를 사용하여 족부 동맥의 맥박을 검사하고, 발목위팔지수(Ankle-brachial index, ABI)를 측정한다. 발목위팔지수가 0.9에서 1.3 사이이고, 족부맥박이 3상파 형태를 띠는 경우, 말초동맥질환이 있을 가능성은 매우 낮다. 이는 발가락위팔지수(Toe-brachial index, TBI)가 0.75 이상인 경우에도 마찬가지이다. 그러나 발목압력과 발목위팔지수는 동맥 석회화로 인해 잘못 상승할 수 있다. 특정한 경우, 발가락압력 측정 또는 경피산소분압(TcpO₂) 측정과 같은 다른 검사가 유용하다. 궤양의 치유 가능성을 예측하는 데 있어 말초동맥질환의 특정 증상이나 징후는 신뢰성 있는 근거로 사용할 수 없다.

원인

둔감해진 발로 부적절한 신발을 신거나 맨발로 걷는 것은 발궤양의 가장 주된 원인이며, 이는 완전 허혈성 궤양이 있는 환자의 경우에도 마찬가지이다. 따라서 모든 환자의 신발과 신발 관련 행동을 면밀히 검사한다.

위치 및 깊이

신경병증성 궤양은 발바닥 표면이나 뼈 변형이 있는 부위에서 자주 발생한다. 허혈성 및 신경허혈성 궤양은 발가락 끝이나 발의 측면 끝 부분에서 보다 일반적으로 나타난다.

궤양의 깊이는, 특히 굳은 살이나 괴사조직이 있는 경우, 측정하기 어려울 수 있다. 궤양을 적절하게 평가하기 위해서는, 가능한 빨리 굳은 살과 괴사조직이 있는 신경병증성 궤양을 제거한다. 심각한 허혈 징후가 있는 감염되지 않은 궤양은 제거하지 않는 것이 바람직하다. 신경병증성 궤양은 일반적으로 국소 마취 없이 제거할 수 있다.

감염 징후

족부감염은 당뇨병 환자의 하지에 심각한 위협이 되므로 신속하게 검진하고 치료해야 한다. 밖으로 노출된 모든 상처에는 잠재적인 병원체가 서식하기 때문에, 염증(적열, 열감, 경결, 통증/압통) 및 고름 분비 중 적어도 두 가지 징후 또는 증상의 존재 여부로 감염을 진단한다. 불행하게도, 이러한 징후는 신경병증 또는 허혈로 인해 뚜렷하지 않을 수 있고, 전신 소견(예: 발열, 백혈구 증가 수)이 부재하는 경우가 많다. 감염은 경증(피부 표면의 최소한의 붓기와적열), 중등증(보다 깊거나 보다 넓은 범위의 감염), 중증(패혈증의 전신 징후가 함께 나타남)으로 분류하는 것이 바람직하다.

적절히 치료하지 않을 경우, 감염은 기저 조직에 연속적으로 전파되어 뼈(골수염)까지 이를 수 있다. 당뇨병 발 환자에 대해, 특히 환자에게 오래된 상처 또는 심부 상처, 뼈 위의 상처가 있거나 소독된 금속 프로브가 뼈에 닿을 수 있는 경우에, 대부분의 환자의 경우, 골수염 검사는 임상 평가와 일반 방사선 사진으로 충분하다. 보다 상세한 사진이 필요한 경우, 자기공명영상을 고려한다.

임상적으로 감염된 상처의 경우, 배양(가능한 경우, 그람 염색)을 위해 조직 검체를 채취한다. 즉, 상처의 표면에서 채취한 면봉 검체를 배양하지 않는다. 경미한(표면적·제한적) 감염은 보통 호기성 그람 양성 구균, 특히 황색포도상구균(*Staphylococcus aureus*)에 의해 발생한다. 만성 감염 또는 중증 감염은 그람 양성 구균을 동반하는 호기성 그람 음성 막대균과 혐기성 세균으로 인한 다균성 감염인 경우가 많다.

궤양 치료

임상의가 아래에 설명된 원칙에 따라 치료를 진행하는 경우, 대부분 환자의 족부궤양을 치료할 수 있다. 그러나, 최적의 상처 치료조차도, 상처 부위에 대한 지속적인 외상 또는 부적절하게 치료된 허혈이나 감염으로 인한 피해를 보상할 수 없다. 피하 조직보다 깊은 부분에 궤양이 있는 환자는 집중 치료가 필요한 경우가 많으며, 사회적 상황과 현지 의료자원 및 인프라에 따라 입원해야 할 수도 있다.

궤양 치료의 원칙

압력 완화 및 궤양 보호

다음은 생체역학적 압력 증가와 관련된 궤양 치료의 기초이다:

- 신경병증성 발바닥궤양에 대해 선호되는 치료법은 전접촉깁스(total contact cast, TCC) 또는 임시적으로 벗을 수 없게 만든 워커와 같이 탈착이 불가능한 무릎 높이의 오프로딩 장치를 사용하는 것이다.
- 전접촉깁스 또는 탈착이 불가능한 워커를 치료 과정상 사용할 수 없는 경우, 탈착식 장치를 사용한다.

- 이러한 장치를 치료 과정상 사용할 수 없는 경우, 궤양에 가해지는 압력을 가장 덜어 주는 신발을 착용한다.
- 발바닥이 아닌 다른 부위에 생긴 궤양의 경우, 신발을 변형하거나 임시 신발을 신거나, 발가락 사이 간격유지장치(toe-spacer) 또는 보조기와 같은 오프로딩 수단을 고려한다.
- 다른 생체역학적 완화 수단이 없는 경우, 적절한 신발과 병행하여 사용할 수 있는 펠티드 폼을 고려한다.
- 환자에게 서 있거나 걷는 것을 자제하게 하고, 어쩔 수 없는 경우 목발을 사용하도록 지도한다.

피부 관류 회복

- 환자의 발목압력이 50 mmHg 미만이거나 발목위팔지수가 0.5 미만인 경우, 즉시 혈관조영촬영을 실시하거나, 적절한 경우, 혈관재생술을 고려한다. 발가락압력이 30 mmHG 미만이거나 경피산소분압이 25 mmHg 미만인 경우에도 혈관재생술을 고려하는 것이 바람직하다.
- 최적의 관리에도 불구하고 궤양이 6주 이내 치유될 조짐을 보이지 않으면, 상기의 검사 결과에 관계 없이 혈관재생술을 고려한다.
- 주요 절단(즉, 발목 위 절단)을 심사 숙고하는 경우, 먼저 혈관재생술을 통한 치료법을 고려한다.
- 혈관재생술의 목표는 적어도 하나의 족부 동맥, 바람직하게는 상처의 해부학적 영역에 피를 공급하는 동맥의 직접 혈류를 회복시키는 것이다.
- 개별 요인(말초동맥질환의 형태학적 분포, 자가정맥 사용 가능성, 환자의 중복이환)과 현지 전문 기술을 토대로, 혈관재생 기법을 선택한다.
- 약물치료는 관류를 개선하는 데 도움이 되는 것으로 입증되지 않았다.
- 심혈관 위험을 줄이기 위한 노력을 강조한다(금연, 고혈압 및 이상지질혈증 조절, 아스피린 또는 클로피도그렐 사용).

감염 치료

피부 감염(경미한 감염)이 있는 표면 궤양:

- 모든 괴사조직과 그 주위를 세척하고 제거한다.
- (다른 병원체를 고려해야 할 이유가 없는 한) 황색포도상구균과 연쇄상구균(Streptococci)을 대상으로 경험적인 경구 항생제 치료를 시작한다.

(하지를 위협하는) 심부 감염(중등증 또는 중증 감염):

- 감염된 뼈를 포함한 괴사조직을 제거하고 농양을 배농하기 위한 외과적 수술의 필요성을 신속하게 평가한다.
- 말초동맥질환을 검사한다. 말초혈관질환이 있는 경우, 혈관재생술을 포함한 긴급 치료를 고려한다.
- 혐기성 세균을 포함하여 그람 양성 및 그람 음성 세균을 대상으로 경험적이고 광범위한 비경구 항생제 치료를 시작한다.
- 임상 반응, 배양, 민감도 결과에 따라 항생제 처방을 조정한다(가능할 경우 중지한다).

대사조절 및 중복이환 치료

- 필요한 경우 인슐린과 함께 혈당 조절을 최적화한다.
- 부종이나 영양실조가 있으면 치료한다.

국소 상처 치료

- 궤양이 있는지 자주 검사한다.
- (메스를 사용하여) 궤양을 제거하고, 필요한 만큼 반복한다.
- 과도한 삼출을 조절하고 수분이 충분한 환경을 유지할 수 있는 드레싱을 선택한다.
- 수술 후 상처를 치유하는 데 도움이 되는 음압상처치료(negative pressure therapy) 사용 여부를 고려한다.
- 치유가 잘 되지 않는 상처에 전신 고압산소치료(systemic hyperbaric oxygen treatment)를 실시할지 고려한다. 이 치료는 상처 치유를 촉진한다.

다음의 치료법은 일상적인 상처 관리를 위해 잘 권장되지 않는다.

- 신경병증성 궤양에 사용하는 생리활성 제품(콜라겐, 성장인자, 생체공학을 이용한 인공 조직)
- 은, 드레싱과 함께 사용하는 기타 항균제

주의: 발을 담그는 발 욕조는 피부 연화를 유도하므로 사용하지 않는다.

환자 및 환자의 가족에 대한 교육

- 환자(및 가족 또는 보호자)에게 적절한 자가 관리 방법 및 새로운 감염 또는 감염 악화 징후 및 증상(예: 발열, 국소 상처 상태의 변화, 고혈당증의 악화)을 인지하고 보고하는 방법을 지도한다.
- 침대 휴식 처방 기간 동안, 반대쪽 발에 발생할 수 있는 궤양을 예방하는 방법을 지도한다.

재발 방지

- 궤양이 치유되고 나면, 환자가 평생 동안의 관찰, 전문 발 치료, 적절한 신발, 교육을 갖춘 통합 족부 관리 프로그램을 받도록 한다.
- 궤양을 일으킨 신발을 절대로 다시 신어선 안 된다.

조직

발 합병증을 예방하고 치료하기 위한 노력의 성공은 잘 조직된 팀에 달려 있으며, 이러한 팀은 궤양을 다발성장기(multi-organ) 질환의 징후로 간주하는 전체론적 접근법을 사용하여 다양한 관련 분야를 통합한다. 효과적인 조직은 교육, 검진, 위험 개선, 치료, 감사를 위한 시스템과 지침을 필요로 한다.

의료자원 및 직원현황의 지역적 차이에 따라 치료가 제공되는 방식이 달라지지만, 이상적인 관점에서 볼 때, 족부 관리 프로그램은 다음을 제공하는 것이 바람직하다:

- 당뇨병 환자와 간병인에 대한 교육, 병원의 의료진 및 1차 의료 제공자(주치의)를 위한 교육
- 당뇨병 환자의 연간 발 정기검진을 통해 질병 위험이 있는 환자를 탐지하는 시스템
- 족부의학적 유지 관리 및 적절한 신발과 같은, 족부궤양 위험을 줄이기 위한 조치
- 발합병증에 대한 신속하고 효과적인 치료
- 문제를 파악하고 현지 관행이 널리 인정되는 치료 기준을 충족하는지 확인할 수 있는, 의료서비스의 모든 측면에 대한 감사.
- 급성 질환이 발생할 경우, 단순히 대응하는 것뿐만 아니라, 만성 질환 치료를 필요로 하는 환자의 필요를 충족하도록 설계된 전반적인 구조.

모든 국가에서 최소한 3가지의 족부 치료 관리 수준이 갖춰져 있는 것이 바람직하다.

1단계: 일반의, 족부전문의, 당뇨전문 간호사

2단계: 당뇨병 학자, 외과 의사(일반외과의, 정형외과의, 족부외과의), 혈관외과의, 혈관 내 치료사, 족부전문의, 당뇨전문 간호사, 신발제조업체 및 의지장구사와의 협력

3단계: 당뇨병발 치료를 전문으로 하는 2단계 수준의 족부 치료 센터. 이 센터에는 당뇨병발 분야와 관련한 전문화된 여러 분야의 많은 전문의가 있으며, 3차 표준 센터 역할을 한다.

전 세계적으로 많은 연구 결과에 따르면 종합적인 발관리 팀을 구성하는 것이 당뇨병으로 인한 하지절단율의 감소와 관련이 있다는 사실이 밝혀졌다. 처음부터 완전한 팀을 구성할 수 없는 경우, 가능한 한 다양한 분야를 도입함으로써 점진적으로 팀을 구성하는 것을 목표로하도록 한다. 이러한 팀은 무엇보다 먼저 상호존중과 상호이해를 바탕으로 해야 하며, 1차 의료 및 2차 의료 환경에서 일하고, 상담이나 환자 검진을 위해 항상 대기하고 있는 구성원이 적어도 한 명 있어야 한다.

참고문헌

1. Bus SA, Van Netten JJ, Lavery LA, Monteiro-Soares M, Rasmussen A, Jubiz Y, et al. IWGDF Guidance on the prevention of foot ulcers in at-risk patients with diabetes. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2015;in press.
2. Bus SA, Armstrong DG, Van Deursen RW, Lewis J, Caravaggi CF, Cavanagh PR. IWGDF Guidance on footwear and offloading interventions to prevent and heal foot ulcers in patients with diabetes. *Diabetes Metab.Res.Rev.* 2015;in press.
3. Hinchliffe RJ, Brownrigg JR, Apelqvist J, Boyko EJ, Fitridge R, Mills JL, et al. IWGDF Guidance on the diagnosis, prognosis and management of peripheral artery disease in patients with foot ulcers in diabetes . *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2015;in press.
4. Lipsky BA, Aragon-Sanchez J, Diggle M, Embil J, Kono S, Lavery LA, et al. IWGDF Guidance on the diagnosis and management of foot infections in persons with diabetes. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2015;in press.
5. Game FL, Apelqvist J, Attinger C, Hartemann A, Hinchliffe RJ, Londahl M, et al. IWGDF guidance on use of interventions to enhance the healing of chronic ulcers of the foot in diabetes. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2015;in press.

부록

발 감각 검사

신경병증은 10 g 압력의 나일론 모노필라멘트(5.07 Semmes-Weinstein), 소리굽쇠(128 Hz) 및/또는 솜을 사용하여 검사할 수 있다.

그림 5: 모노필라멘트로 검사하는 지점

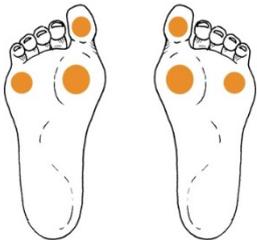


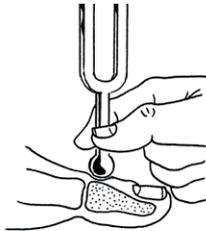
그림 6: 모노필라멘트 사용법



Semmes-Weinstein 모노필라멘트(그림 5 번 및 6 번)

- 감각검사는 조용하고 편안한 환경에서 실시해야 한다. 먼저 환자의 손(또는 팔꿈치 또는 이마)에 모노필라멘트로 압력을 가해, 환자가 모노필라멘트가 닿는 느낌을 알게 한다.
- 환자는 검사자가 모노필라멘트로 압력을 가하는지, 어디에 압력을 가하는지 볼 수 없어야 한다. 압력을 가할 두 족저 위의 세 지점은 그림 5번에 표시되어 있다.
- 피부 표면에 모노필라멘트를 수직으로 댄다(그림 6a).
- 모노필라멘트가 구부러지거나 휘어지도록 충분한 압력을 가한다(그림 6b).
- 모노필라멘트를 피부에 대었다가 떼는데 걸리는 시간은 약 2초가 바람직하다.
- 궤양 부위, 굳은 살, 흉터 또는 괴사조직 주변을 따라 모노필라멘트로 압력을 가한다(해당 부위에 직접 압력을 가하지 않는다).
- 모노필라멘트가 피부에서 미끄러지거나 검사 지점에 반복적으로 접촉하지 않도록 한다.
- 모노필라멘트로 피부에 압력을 가한 뒤, 환자에게 압력을 느끼는지 묻고 나서(예/아니오), 어느 발에 압력을 느끼는지 묻는다(왼발/오른발).
- 이러한 절차를 동일한 지점에 대해 2번 더 반복하되, 그 중 적어도 한 번은 모노필라멘트를 실제로는 대지 않은 채 환자에게 동일하게 질문한다(검사 지점 당 총 3번의 질문).
- 환자가 3번의 질문 중 2개의 질문에 올바르게 대답할 경우, 각 검사 지점에는 보호감각이 남아 있음을 알 수 있다. 3번의 질문 중 2개의 질문에 올바르게 대답하지 못할 경우, 각 검사 지점에는 보호감각이 상실되었음을 알 수 있으며, 이러한 환자는 궤양 위험이 있는 것으로 간주된다.
- 검사 중에 긍정적인 피드백을 주어 환자를 격려한다.
- 너무 오랜기간 동안 사용한 모노필라멘트는 좌굴력이 손실되었을 가능성이 있음을 숙지한다.

그림 7: 소리굽쇠 사용법



소리굽쇠(그림 7번)

- 감각검사는 조용하고 편안한 환경에서 실시한다. 먼저 소리굽쇠를 진동시켜 환자의 손목(또는 팔꿈치 또는 쇄골)에 대어 환자가 소리굽쇠가 울리는 느낌을 알게 한다.
- 환자는 검사자가 소리굽쇠를 진동시켰는지, 어디에 소리굽쇠를 대는지 볼 수 없어야 한다. 소리굽쇠는 첫번째 발가락 끝마디뼈 배면의 뼈 부분에 댄다.
- 소리굽쇠는 일정한 압력을 유지한 채 수직으로 댄다(그림 7번).
- 이러한 절차를 2번 더 반복하되, 그 중 적어도 한 번은 소리굽쇠를 진동시키지 않는다.
- 환자가 3번의 시도 중 적어도 2번의 시도에 올바르게 답변할 경우 검사 결과는 양성이며, 3번의 시도 중 2번의 시도에 올바르게 답변하지 못할 경우 검사 결과는 음성이다(궤양 위험).
- 환자가 엄지발가락의 진동을 감지할 수 없는 경우, 근위부(복사뼈, 정강뼈조면)로 지점을 바꿔 검사를 반복한다.

- 검사 중에 긍정적인 피드백을 주어 환자를 격려한다.

임상 검사를 위한 간편 발검진 평가 시트

족부궤양	
전층을 침범하는 궤양의 존재 여부	예/아니오
족부궤양 위험요인	
신경병증	
- 모노필라멘트를 느끼지 못함	예/아니오
- 소리굽쇠를 느끼지 못함	예/아니오
- 숨을 느끼지 못함	예/아니오
발맥박	
- 뒤정강동맥에 맥박이 없음	예/아니오
- 족배동맥에 맥박이 없음	예/아니오
기타	
족부 변형 또는 뼈 돌출	예/아니오
관절 운동성 상실	예/아니오
굳은 살과 같은 비정상적인 압력의 징후	예/아니오
닿는 부위 변색	예/아니오
열악한 발 위생	예/아니오
부적절한 신발	예/아니오
궤양 병력	예/아니오
절단	예/아니오

상기의 항목 중 하나라도 해당하는 경우, 족부궤양 위험이 있다.

족부궤양 위험이 있는 당뇨병 환자의 족부궤양 예방에 관한 국제당뇨병발학회 지침 (국제당뇨병발학회 족부궤양 예방 분과위원회)

권고사항

1. 족부궤양 위험이 있는 당뇨병 환자를 식별하기 위해서는, 매년 발을 정기적으로 검진하여 말초신경병증 또는 말초동맥질환의 징후 또는 증상을 확인한다(GRADE 권고 정도: 강, 증거의 질: 낮음).
2. 당뇨병 환자가 말초신경병증이 있는 경우, 족부궤양 및 하지절단 병력, 말초동맥질환, 족부 변형, 족부궤양 징후, 열악한 발 위생, 발에 맞지 않거나 부적합한 신발을 확인한다(강, 낮음).
3. 족부궤양 징후가 있는 당뇨병 환자를 치료한다. 이러한 치료에는 굳은 살 제거, 물집 보호(또는 필요한 경우 물집의 배액), 내향성 발톱 또는 두꺼운 발톱 치료, (필요한 경우) 출혈 치료, 진균감염에 대한 항진균성 치료 처방이 포함된다(강, 낮음).
4. 족부궤양 위험이 있는 당뇨병 환자의 발을 보호하기 위해, 환자가 실내외에서 맨발로 걷거나, 신발을 신지 않고 양말만 신은 채 걷거나, 바닥이 얇은 일반 슬리퍼를 신은 채 걷지 않도록 지도한다(강, 낮음).
5. 족부궤양 위험이 있는 당뇨병 환자가 (1) 매일 발과 신발 안을 검사하고, (2) 매일 발을 씻고(특히 발가락 사이를 신경 써서 말린다), (3) 화학물질이나 석고를 사용하여 굳은 살과 티눈을 제거하지 않고, (4) 피부 완화제를 사용하여 건조한 피부를 부드럽게 하고, (5) 발톱을 일자로 자르도록 지도한다(약, 낮음).
6. 족부궤양 위험이 있는 당뇨병 환자가 처음으로 족부궤양(족저 또는 족저가 아닌 부위)에 걸리거나, 병력이 있는 경우 족부궤양(족저가 아닌 부위)이 재발하는 것을 예방하기 위해, 발에 적절하게 맞는 신발을 착용하도록 지도한다. 발이 변형되었거나 궤양 징후가 나타날 경우, 치료용 신발, 맞춤형 깔창, 발가락 보조기 처방을 고려한다(강, 낮음).
7. 족부궤양 위험이 있는 당뇨병 환자의 족부궤양 재발을 예방하기 위해, 보행 중 족저압 완화 효과가 입증된 치료용 신발(예: 일반적인 치료용 신발을 신었을 때의 족저압에 비해 30% 압력 완화)을 처방하고, 환자가 치료용 신발을 신도록 장려한다(강, 보통).
8. 족부궤양 위험이 있는 당뇨병 환자의 족부궤양 최초 발생을 예방하기 위해, 발관리 지식 및 행동 개선을 목표로 하는 교육을 제공하고, 환자가 이러한 발관리 조언을 따르도록 장려한다(약, 낮음).
9. 족부궤양 위험이 있는 당뇨병 환자의 족부궤양 재발을 예방하기 위해, 전문적인 발 치료, 적절한 신발 및 교육을 포함하는 포괄적인 발관리를 제공한다. 이는 필요에 따라 1~3개월에 한 번 반복하거나 재평가하는 것이 바람직하다(강, 낮음).
10. 족부궤양 위험이 큰 당뇨병 환자가 가정에서 발 온도를 측정하도록 지도하여 족부궤양의 최초 발생

이나 재발을 예방한다. 이러한 온도 측정은 염증의 초기 징후를 파악하는 것을 목표로 하며, 이러한 파악을 통해 환자와 의료인이 염증의 원인을 해결하기 위한 조치를 취할 수 있다(약, 보통).

11. 망치 발가락, 발 징후 또는 족저궤양이 있는 고위험 당뇨병 환자에 대한 보존적인 치료가 실패할 경우, 족저궤양을 예방하기 위한 방안으로 족지 굴근 건절술(digital flexor tenotomy)을 고려한다(약, 낮음).

12. 족저궤양이 있는 고위험 당뇨병 환자에 대한 보존치료가 실패할 경우, 발궤양이 재발하는 것을 예방하기 위한 방안으로 아킬레스건 연장술(Achilles tendon lengthening), 관절 성형술(joint arthroplasty), 단일 또는 전체 중족골 두 절제술(metatarsal head resection) 또는 골절술(osteotomy)을 고려한다(약, 낮음).

13. 족부궤양 위험이 있는 당뇨병 환자의 족부궤양을 예방하기 위해 신경감압술을 사용하지 말고, 일반적으로 인정된 양질의 치료 기준을 우선으로 한다(약, 낮음).

개요

족부궤양은 당뇨병의 주요 합병증으로 질병률, 사망률, 비용이 높다(1-3). 연간 발생률은 약 2%인 것으로 추정되나, 환자가 족부궤양을 성공적으로 치료할 때 상당히 증가하게 된다. 즉, 치료 후 1년 이내 재발률이 30%에서 40% 사이에 이른다(4,5). 이러한 궤양을 예방하는 것은 환자 및 경제적 부담을 줄이는 데 있어 가장 중요한 일이다.

위험인자 및 국제당뇨병발학회 정의

모든 당뇨병 환자에게 궤양 위험이 있는 것은 아니다. 주요 위험요인으로는 말초신경병증, 족부 변형, 말초혈관질환, 족부궤양 병력, 발 또는 다리 (일부분의) 절단 이력이 있다(1,6,7). 일반적으로, 이러한 위험요인이 없는 환자는 궤양 위험이 없는 것으로 보인다. 본 지침에서 저자들은 '족부궤양 위험이 있는 환자'를 국제당뇨병발학회의 정의에 따라 '현 상태에서는 족부궤양이 없지만, 말초신경병증이 있고, 족부 변형 또는 말초동맥질환, 족부궤양 병력, 발 또는 다리 (일부분의) 절단 이력 중 하나를 가지고 있는 당뇨병 환자'로 정의한다(상자 1번).

상자 1: 국제당뇨병발학회 정의

말초신경병증	당뇨병 환자의 말초신경장애 증상이나 징후가 있는 경우(다른 원인을 먼저 배제한다).
보호감각 상실	10 g 압력의 Semmes-Weinstein 모노필라멘트로 누르는 정도의 가벼운 압력을 느끼지 못하는 상태.
족부 변형	망치 족지, 추 족지, 갈퀴 족지, 무지외반증, 돌출된 중족골 두, 신경-골관절증 유산, 절단, 기타 발 수술과 같은 발의 구조적 이상.
말초동맥질환	하나 이상의 다리에서 혈액순환을 방해하거나 저해하는 임상 증상, 징후, 또는 비침습성 혈관검사 이상 등의 폐쇄성 죽상경화증.
치료용 신발	환자의 발에 맞춘 깔창, 신발 및/또는 보조기.

치료 중재

의료시스템이 발전되어 있는 대부분의 국가에서는, 궤양위험이 있는 환자만 예방적 발관리 비용을 상환 받을 수 있다. 따라서, 이 지침은 궤양위험이 있는 환자의 궤양예방에 중점을 둔 치료 중재만을 다룬다. 궤양위험이 있는 환자 집단 내에서, 족부궤양 및/또는 절단 병력을 가진 환자는 그러한 병력이 없는 환자에 비해 궤양위험이 더 높은 것으로 간주된다(1,6). 따라서 족부궤양의 최초 발생과 재발은 별개의 결과로 간주된다.

족부궤양 예방을 위한 다양한 중재가 임상 실무에서 사용되거나 과학적 연구를 통해 연구되었다. 이러한 중재로는 자가관리, 환자교육, 치료용 신발, 족부수술과 같은 중재 또는 2가지 이상의 중재를 통합한 포괄적인 발관리를 포함한다.

본 지침서에서는 각 중재에 대해 개별적인 권고사항을 제시하였으며, 각 권고사항을 뒷받침하는 이론적 근거를 포함하였다.¹ 이러한 이론적 근거는 본 지침의 기초가 되는 문헌에 대한 체계적인 검토와(8), 유익과 유해, 환자 가치와 선호도, 각 중재와 관련된 비용에 대한 고려사항을 바탕으로 하였다.

1본 지침의 권고사항은 임상지침서를 작성하는 과정에서 증거를 채점하기 위한 GRADE 시스템에 기초하여 작성하였다(68). 체계적인 검토과정 중에 확인된 오래된 논문 중 다수는 검토자가 증거의 질을 측정하는데 필요한 비일관성, 간접성, 부정확성을 계산하거나 평가할 수 있는 데이터가 부족했다. 따라서 저자들은 근거의 질을 평가하기로 결정하였다: 검토에 포함된 연구의 편향위험, 효과크기, 전문가의견을 토대로 증거의 질을 '높음', '보통', '낮음'으로 등급을 매겼다. 또한 증거의 질, 유익과 유해 사이의 균형, 환자 가치와 선호도, 비용(자원 사용)을 바탕으로 권고사항의 권고정도를 '강' 또는 '약'으로 평가했다. 각 권고사항의 근거는 지침서에서 설명하였다.

권고사항에 관한 근거

당뇨병 환자의 족부궤양 위험을 스크리닝 해야하는가?

권고사항 1:

족부궤양 위험이 있는 당뇨병 환자를 식별하기 위해서는, 매년 족부를 정기적으로 검진하여 말초신경병증 또는 말초동맥질환의 징후 또는 증상을 확인한다(GRADE 권고 정도: 강, 증거의 질: 낮음).

근거 1:

당뇨병 환자들의 족부궤양을 예방하기 위해서는 족부궤양 위험이 있는 환자를 식별하는 것이 필수적이다. 족부검사를 통해 이러한 목표를 쉽게 달성할 수 있으며, 특히 말초신경병증으로 인한 보호감각의 상실을 검진하고, 말초동맥질환에 관한 국제당뇨병발학회 지침(9)에서 논의한 바와 같이 말초동맥질환의 징후 또는 증상을 검진해야 한다. 검진 주기에 대한 증거가 부족하지만 궤양위험이 없는 환자도 매년 검진을 받을 것을 권장한다.

족부궤양 위험이 있는 당뇨병 환자의 무엇을 검진해야 하는가?

권고사항 2:

당뇨병 환자가 말초신경병증이 있는 경우, 족부궤양 및 하지절단 병력, 말초동맥질환, 족부변형, 족부궤양

징후, 열악한 발 위생, 발에 맞지 않거나 부적합한 신발을 확인한다(강, 낮음).

근거 2:

족부궤양 위험이 있는 환자를 식별하기 위해서는 검진이 필수적이다. 말초신경병증 징후나 증상이 있는 환자의 경우, 족부검사는 족부궤양 또는 하지절단 병력에 대한 자세한 검토, 말초동맥질환 및 족부변형 여부에 대한 검토를 포함해야한다(1,7). 검진해야 할 족부궤양과 관련된 다른 인자들로는 다음을 들 수 있다. 굳은 살, 물집, 출혈과 같은 족부궤양 징후, 발에 잘 맞지 않거나 부적절한 신발, 잘못된 깎은 발톱, 씻지 않은 발, 진균감염, 더러운 양말과 같은 열악한 발 위생 (10-12). 이에 관한 근거는 없으나 이들 요인을 검진할 것을 권장한다.

족부궤양 위험이 있는 환자는 위험이 없는 환자보다 자주 검진을 받아야 한다. 보다 빈번한 검진의 목적은 족부궤양 발생 가능성을 높이는 요인을 조기에 식별한 후 적절한 예방적 족부관리를 하는 것이다. 예를 들어, 족부궤양 징후에 대한 조기 진단 및 치료는 감염과 입원과 같은 더 심각한 합병증뿐 아니라 족부궤양을 예방할 수 있다. 족부궤양 위험이 있는 환자에 대한 검진 주기를 뒷받침하는 근거는 없으나, 다음의 검진주기를 권장한다.

표 1: 2015년 국제당뇨병발학회 위험 분류 시스템 및 예방 목적의 검진 주기

범주	특징	주기
0	말초신경병증이 없음	1년에 한 번
1	말초신경병증이 있음	6개월에 한 번
2	말초신경병증 및 말초동맥질환 또는 족부변형이 있음	3~6개월에 한 번
3	말초신경병증 및 족부궤양 또는 하지절단 병력이 있음	1~3개월에 한 번

족부궤양 위험이 있는 당뇨병 환자의 족부궤양을 예방하는 데 있어 족부궤양 징후를 치료하는 것이 효과적인가?

권고사항 3:

족부궤양 징후가 있는 당뇨병 환자의 발은 치료한다. 이러한 치료에는 굳은살 제거, 물집 보호(또는 필요한 경우 배액), 내향성 발톱 또는 두꺼운 발톱 치료, (필요한 경우) 출혈 치료, 진균 감염에 대한 항진균제 처방이 포함된다(강, 낮음).

근거 3:

굳은살, 물집, 출혈과 같은 족부궤양 징후는 향후 궤양발생에 대한 강한 예측변수인 것으로 판단된다 (10,12). 이러한 징후는 족부관리 전문의의 즉각적인 치료를 필요로 한다.

족부궤양을 예방하는 데 있어 이러한 징후를 치료하는 것의 효과는 직접적으로 조사된 적이 없다. 효과에 대한 간접적인 증거는 굳은살을 제거하는 것이, 궤양의 중요한 위험요인인 족저압을 감소시킨다는 것이다 (13,14). 숙련된 족부관리 전문가가 족부궤양 징후를 치료함으로써 얻을 수 있는 이점은 이러한 치료의 잠재적 단점을 능가하며 상대적으로 비용이 적게 든다.

족부궤양 위험이 있는 당뇨병 환자는 실내외에서 보행할 때 무엇을 피해야 하는가?

권고사항 4:

족부궤양 위험이 있는 당뇨병 환자의 발을 보호하기 위해, 환자가 실내외에서 맨발로 걷거나, 신발을 신지 않고 양말만 신은 채 걷거나, 바닥이 얇은 일반 슬리퍼를 신은 채 걷지 않도록 지도한다(강, 낮음).

근거 4:

맨발로 걷거나, 신발을 신지 않고 양말만 신은 채 걷거나, 바닥이 얇은 일반 슬리퍼를 신은 채 걷는 것이 족부궤양 위험에 미치는 영향에 대해 수행된 연구는 없다. 그러나 족부궤양 위험이 있는 당뇨병 환자가 맨발로 걸을 경우, 역학적으로 족저압이 높아진다는 대규모의 전향적 연구가 많다. 족저압은 족부궤양의 심각한 독립 위험인자이므로 족저압을 낮추는 것이 바람직하다(15). 또한 맨발로 걷거나, 신발을 신지 않고 양말만 신은 채 걷거나, 바닥이 얇은 일반 슬리퍼를 신은 채 걷는 것은, 열이나 외상에 대한 보호가 부족한 족부궤양 고위험 당뇨병 환자에게 다른 해로운 영향을 미친다.

환자가 정기적으로 수행해야 하는 자가관리 증재는 무엇인가?

권고사항 5:

족부궤양 위험이 있는 당뇨병 환자에게, 매일 발과 신발 안을 검사하고, 매일 발을 씻고(특히 발가락 사이를 신경써서 말린다), 화학물질이나 석고를 사용하여 굳은살과 티눈을 제거하지 않고, 피부완화제를 사용하여 건조한 피부를 부드럽게 하고, 발톱을 일자로 자르도록 지도한다(약, 낮음).

근거 5:

자가관리 증재와 족부궤양 예방 사이의 관계에 대한 증거는 없지만, 이러한 증재를 통해 족부궤양 징후를 조기에 발견하고 기본적인 발위생을 개선할 수 있다. 이는 족부궤양을 예방하는 데 도움이 된다.

신발이 족부궤양 위험이 있는 당뇨병 환자의 족저가 아닌 다른 부위의 족부궤양의 최초 발생 또는 재발을 예방하는 데 효과적인가?

권고사항 6:

족부궤양 위험이 있는 당뇨병 환자가 첫 족부궤양(족저 또는 족저가 아닌 부위)이 생기거나 족저가 아닌 부위의 족부궤양이 재발하는 것을 예방하기 위해, 발에 적절하게 맞는 신발을 착용하도록 지도한다. 발 변형 또는 궤양 징후가 있을 경우, 치료용 신발, 맞춤형 깔창, 발가락 보조기 처방을 고려한다(강, 낮음).

근거 6:

편향위험이 높은 한 무작위 조정임상연구(randomized controlled trial, RCT)에서는 치료용 신발이 족부궤양 위험이 있는 환자들(대부분의 환자는 족부궤양 병력이 없었음)의 족부궤양 예방에 긍정적인 효과를 보였다(16). 편향위험이 높은 또 다른 무작위 조정임상연구는 감압 깔창은 확실한 경향을 보였으나 유의한 효과는 없었다(17). 편향위험이 낮은 세번째 무작위 조정임상연구는 실리콘 소재의 발가락 보조기가 궤양 전 병변이 있는 환자의 족지궤양 최초 발병률을 크게 줄일 수 있음을 보여 주었다(18). 족저 이외 부위의 족부궤양을 예방하는 데 있어 신발이 특별히 미치는 영향에 대한 통제된 연구는 없다. 그러나, 발에 잘

맞지 않는 신발은 족저 이외 부위 족부궤양의 중요한 원인으로 확인되어(11), 발에 잘 맞는 신발이 궤양 발병률을 감소시킬 수 있음을 시사한다. 발에 잘 맞는 신발이란 너무 꽉 끼거나 너무 느슨하지 않은 신발이다. 신발 내부는 발보다 1~2 cm 길어야 한다. 내부 폭은 중족골 지관절(또는 발의 가장 넓은 부분)의 넓이와 같아야 하며, 내부 높이는 모든 발가락에 충분한 공간이 있어야 한다. 서 있는 자세에서 환자의 신발 착용감을 평가한다(자기 전에 평가하는 것이 좋음). 족부변형 또는 궤양 징후가 있는 환자는 치료용 신발, 맞춤 제작한 깔창, 발가락 보조기 등에 더 적응이 필요할 수 있다.

궤양이 발생하기 전에 환자가 얼마나 잘 발에 잘 맞는 신발을 착용하였는지에 대해 알 수는 없다. 환자들은 궤양을 예방하는 데 있어 발에 잘 맞는 신발의 역할을 중요시 할 수 있지만, 여전히 신발이 궤양의 원인이라고 생각하는 환자들이 있다. 또한 일화에 따르면, 많은 환자들은 족부궤양을 실제로 경험하기 전에는 커다란 맞춤형 신발을 신지 않으려 한다

족부궤양 위험이 있는 당뇨병 환자의 족저궤양 재발을 예방하는 데 치료용 신발이 효과적인가?

권고사항 7:

족부궤양 위험이 있는 당뇨병 환자의 족부궤양 재발을 예방하기 위해, 보행 중 족저압 완화 효과가 입증된 치료용 신발(예: 일반적인 치료용 신발을 신었을 때의 족저압에 비해 30% 압력 완화)을 처방하고, 환자에게 치료용 신발을 신도록 권장한다(강, 보통).

근거 7:

편향위험이 매우 낮은 두 무작위 조정임상연구는 환자가 치료용 신발을 착용할 경우, 치료용 신발이 족저압을 효과적으로 낮추어 족저궤양 재발 위험을 크게 감소시킬 수 있음을 입증하였다(5,19). 효과크기는 컷지만(치료용 신발을 착용할 경우 일반적인 신발에 비해 46.1~63.6% 위험 개선), 효과는 환자마다 다르게 나타났다. 이들 데이터는 치료용 신발의 효능에 대한 (방법론적 질이 서로 다른) 이전의 세 가지 무작위 조정임상연구의 발견사항을 분명히 해 주었다. 즉, 통제 조건과 비교하여 위험이 52.5~70.2% 개선되었다(16-18). 편향위험이 낮은 또 다른 무작위 조정임상연구는 치료용 깔창의 효과를 평가하였지만, 궤양 재발과 관련하여 일반적인 신발과 비교할 때 큰 효과를 보이지 않았으며, 상대위험도는 겨우 12% 개선되었다(20). 단, 이 연구에서는 족저압을 낮추는 효능이 입증된 깔창을 사용하지 않았다.

오프로딩 효과가 입증된 신발을 지속적으로 착용함으로써 얻을 수 있는 유익은 잠재적인 유해를 능가하였고, 이러한 신발 사용과 관련한 피해는 드물게 보고되었다. 임상자들은 환자가 처방된 신발을 신도록 가능하면 항상 권장하는 것이 바람직하다. 오프로딩 효과가 입증된 치료용 신발을 처방하려면, 맨발 상태 또는 신발을 신은 상태에서 족저압을 측정해야 하고, 이를 측정하는 장비가 상대적으로 고가이므로 그 비용이 상당히 높을 수 있다. 그러나, 이러한 비용은 항상 궤양 예방의 이점과 함께 고려하는 것이 바람직하다. 비용 효율성은 현재까지 연구된 바는 없지만, 족저압을 측정하여 설계하거나 평가한 신발은 궤양 위험을 50%(이 주제에 대해 상기에 언급된 실험 중 대부분이 보여준 위험 개선 정도)까지 개선할 수 있을 때 비용 효과적이라는 것이 저자의 의견이다

이 권고사항은 치료용 신발과 압력 측정 기술의 가용성을 전제로 한다. 그러나, 모든 지역과 임상 환경에서 족저압을 측정할 수 있는 것은 아니다. 이러한 경우, 족부에 가해지는 압력을 효과적으로 낮춰 주는

신발 디자인에 대한 가장 최신의 과학 지식을 사용하여 치료용 신발을 처방할 것을 권장한다.

족부궤양 위험이 있는 당뇨병 환자에 대한 교육은 족부궤양의 최초 발생을 예방하는 데 효과적인가?

권고사항 8:

족부궤양 위험이 있는 당뇨병 환자의 족부궤양 최초 발생을 예방하기 위해, 족부 관리 지식 및 행동 개선을 목표로 하는 교육을 제공하고, 환자가 이러한 족부 관리 조언을 따르도록 장려한다(약, 낮음).

근거 8:

족부궤양의 최초 발생을 예방하기 위한 환자 교육의 효과는 무작위 조정임상연구에서 연구된 적이 없지만, 두 개의 대규모 비조정임상연구는 교육 프로그램에서 제시한 충고를 따른 환자는 충고를 따르지 않은 환자보다 족부궤양 최초 발병 위험이 훨씬 낮음을 설득력 있게 보여 주었다(21,22). 지금까지 족부궤양 최초 발병을 예방하는 효능에 대한 무작위 조정임상연구가 수행되지 않았지만, 저자는 궤양 위험이 있는 환자는 어떠한 형태로든지 교육을 받는 것이 바람직하다고 믿는다. 이러한 교육은 족부 합병증 및 그 결과에 대한 정보, 적절한 신발 착용 및 족부 건강 자가 관리와 같은 예방 행동, 환자가 족부병변을 발견하였을 시 적시에 전문적인 도움을 구하는 방법과 같은 내용으로 구성하는 것이 바람직하다.

족부궤양 위험이 있는 당뇨병 환자의 족부궤양 재발을 예방하는 데 있어 통합적 족부 관리가 효과적인가?

권고사항 9:

족부궤양 위험이 있는 당뇨병 환자의 족부궤양 재발을 예방하기 위해, 전문 발 치료, 적절한 신발 및 교육을 포함하는 통합 족부 관리를 제공한다. 이는 필요에 따라 1~3개월에 한 번 반복하거나 재평가하는 것이 바람직하다(강, 낮음).

근거 9:

저자는 통합 족부 관리 프로그램을 최소한, 전문적인 족부 관리, 환자 교육, 적절한 신발, 정기검진을 포함하는 치료 중재로 정의한다. 한 건의 무작위 조정임상연구와 한 건의 비무작위 조정임상연구, 그리고 세 건의 비조정임상연구는 모두 통합 족부 관리를 받은 환자가 그렇지 않은 환자보다 궤양 재발률이 현저히 낮았다고 보고하였으며(23,24), 마찬가지로, 통합 족부 관리 프로그램을 실천한 환자가 그렇지 않은 환자보다 궤양 재발률이 현저히 낮았다고 보고하였다(25-27). 이들 연구 중 어느 연구에서도 프로그램과 관련된 합병증이나 기타 위험에 관한 보고는 없었다.

당뇨병성 족부병변과 관련하여 숙련된 전문가가 수행하는 전문적인 족부 관리에는 굳은 살 제거, 큰 물집의 배액, 작은 물집 보호, 내성 발톱 또는 두꺼운 발톱 치료, 출혈 치료, 진균 감염에 대한 항진균성 치료가 포함된다. 두 건의 무작위 조정임상연구(28,29)에서 단 한 번의 환자 교육은 궤양 예방에 아무런 효과가 없다는 것이 입증된 바와 같이, 환자 교육은 정기적으로 반복하는 것이 바람직하다. 환자 교육은 족부 관리 지식 및 행동을 개선하고, 환자가 이러한 충고를 따르도록 장려하는 것이 목적이다. 적절한 신발에 대한 조언은 권고사항 6번과 7번을 참조하도록 한다. 통합 족부 관리의 비용과 비용 효율성에 대한 정보는 없다. 최근 미국에서 발행된 한 간행물에 따르면, 메디케어(Medicare)가 미국의 한 주(州)에서 족부전문가가 처방하는 예방 치료에 대한 치료비 보상을 취소한 후, 당뇨병성 족부궤양으로 인한 입원이 증가했

다고 한다(30).

족부궤양 위험이 있는 당뇨병 환자의 족부궤양 최초 발생을 예방하는 데 있어 자가 족부 건강 관리가 효과적인가?

권고사항 10:

족부궤양 위험이 큰 당뇨병 환자가 가정에서 발 온도를 측정하도록 지도하여 족저궤양의 최초 발생이나 재발을 예방한다. 이러한 온도 측정은 염증의 초기 징후를 파악하는 것을 목표로 하며, 이러한 파악을 통해 환자와 의료인이 염증의 원인을 해결하기 위한 조치를 취할 수 있다(약, 보통).

근거 10:

많은 사람들이 자가 족부 건강 관리를 족부궤양 위험이 있는 당뇨병 환자의 족부 관리에 있어 중요한 부분으로 간주한다. 자가 관리는 여러 치료 중재를 포함할 수 있지만, 가정에서의 발 피부 온도 모니터링을 제외하고는 특정 중재를 뒷받침하는 증거는 없다. 편향위험이 낮거나 매우 낮은 세 건의 무작위 조정임상 연구는 손쉽게 사용할 수 있는 적외선 온도계를 사용하여 족저 피부 온도를 모니터링하고, 온도가 상승한 것이 발견되었을 때 그에 따른 예방 조치를 취했을 경우, 고위험 환자(국제당뇨병발학회 위험 분류 2번 또는 3번)의 족부궤양을 예방하기 위한 일반적인 치료보다 효과적이라는 것을 보여 주었다(31-33). 세 건의 무작위 조정임상연구는 모두 동일한 연구진이 수행한 연구이기 때문에, 이들 결과에 대한 일반화 가능성은 확실하지 않다.

전문가들은 가정에서의 모니터링을, 손쉽게 사용할 수 있고 상대적으로 저렴하며, 잠재적으로 높은 임상적 가치를 지니므로써 환자의 자율적인 족부 관리에 힘을 실어 주는 방법으로 평가할 것이다. 그러나 이러한 방법의 실천 여부는 수행된 여러 무작위 조정임상연구에서 중요한 요소였고, 환자, 특히 족부궤양 병력이 없는 환자는 이러한 일일 평가에 부담을 느낄 수 있다. 온도 측정의 긍정 오류 및 부정 오류 결과는 환자에게 불필요한 우려와 스트레스를 줄 수 있으며, 이러한 방법에 대한 환자의 믿음에 영향을 줄 수 있다(34). 지금까지 알려진 바에 의하면, 가정에서의 족부 온도 모니터링은 고위험성 당뇨병 환자의 족부 관리에 도입되지 않고 있다. 이는 환자의 평가 또는 선호도, 조정된 온도계에 대한 접근성 부족, 비용 효율성에 대한 정보 부족, 이행 가능성과 관련이 있을 것이다.

외과적 중재는 족부궤양 위험이 있는 환자의 족부궤양 예방에 효과적인가?

권고사항 11:

망치 족지, 궤양 징후 또는 족지궤양 있는 고위험 당뇨병 환자에 대한 보존치료가 실패할 경우, 족지궤양을 예방하기 위한 방안으로 족지 굴근 건절술을 고려한다(약, 낮음).

근거 11:

발가락 끝의 궤양을 치료하기 위해 수행된 족지 경피 굴근 건절술(percutaneous digital flexor tendon tenotomy)에 대한 7건의 후향적 연구는 평균 11개월에서 36개월 사이의 추적 관찰 기간 동안 총 231명의 치료 환자에서 0~20%의 재발률이 나타났음을 보고하였다(35-41). 이 중 4건의 연구는 수술 당시 궤양이 없는 발가락에 대한 굴근 건절술의 효과에 대해서도 보고하였다. 궤양이 거의 생겨나기 직전(예: 발가

락 끝에 굳은 살이 많거나 발톱이 두꺼운 경우)이었던 총 58명의 환자는 평균 11개월에서 31개월 사이의 추적 관찰 기간 동안 궤양이 발생하지 않았다(37,38,40,41). 이 주제에 대한 무작위 조정임상연구는 없지만, 저자들은 이러한 수술이 족저궤양이나 족저궤양 징후가 있는 환자에서, 보존치료에 반응하지 않고 궤양을 예방하기 위해 족부 구조를 정상화할 필요가 있는 경우에 유망한 수술이라고 판단한다.

족저 굴근 건절술은 합병증이 거의 보고되지 않았기 때문에, 그 잠재적 이점이 위험보다 클 가능성이 높다. 궤양 전 병변이 있어 보존치료를 자주 받았지만 병변이 개선되지 않은 환자는 굴근 건절술을 선호할 수 있다. 수술 절차는 외래치료 환경에서 쉽게 수행할 수 있으며, 수술 이후 고정시킬 필요가 없으며 족부 기능에 부정적인 영향을 미칠 가능성이 거의 없다. 이 수술의 비용 및 비용 효율성은 평가되지 않았으므로 수술의 부작용 가능성은 매우 낮지만, 이 점에 관해 환자와 논의하는 것이 바람직하다.

권고사항 12:

족저궤양이 있는 고위험 당뇨병 환자에 대한 보존치료가 실패할 경우, 족부궤양이 재발하는 것을 예방하기 위한 방안으로 아킬레스건 연장술, 관절 성형술, 단일 또는 전체 중족골 두 절제술 또는 골절술을 고려한다(약, 낮음).

근거 12:

한 건의 낮은 편향위험의 무작위 조정임상연구와 여러 비조정임상연구는 치료하기 어려운 족저 앞부분의 궤양을 치료하는 것을 주요 목표로 하는 아킬레스건 연장술이 일반적으로 큰 효과크기와 함께, 단기적·장기적으로 궤양 재발을 예방하는 데도 긍정적인 효과가 있음을 보여 주었다(42-48). 한 소규모 무작위 조정임상연구(편향위험 낮음)(49), 두 건의 후향적 코호트 연구(편향위험 다양)(50,51), 여러 비조정임상연구(52-56)는 궤양 재발을 예방하는 데 있어 단일 또는 전체 중족골 두 절제술의 효과와, 일반적으로 큰 효과크기를 입증하였다. 편향성 위험이 높은 한 후향적 코호트 연구와 두 건의 소규모 비조정임상연구는 중족골-지골 간 관절 성형술 또는 지골 간 관절 성형술 이후 궤양 재발률이 낮아짐을 보였다(57-59). 골절술에 대한 한 후향적 코호트 연구는 보존치료와 비교하여 60%의 유의미하지 않은 궤양 재발률 감소를 보여 준 반면, 한 비조정임상연구는 골절술 이후에 궤양이 전혀 재발하지 않았음을 보여 주었다(60,61). 효과크기가 큰 경우가 많지만, 잘 설계된 조정임상연구에서 이러한 치료 중재의 효과를 입증하는 연구는 매우 적다.

이러한 외과적 오프로딩 기법으로 인해 발생할 수 있는 합병증 및 부작용으로는 수술 후 감염, 새로운 족부 변형, 보행 문제, 궤양 전이가 있다(42,62). 따라서, 외과적 오프로딩 기법을 통해 얻는 이점이 그 위험을 능가하는지는 분명하지 않다. 어떠한 경우에서든, 이 기법은 보존치료가 실패하고, 발 구조를 변경하지 않으면 재발 위험이 높을 것으로 예상되는 족부궤양이 있는 환자에게 주로 사용하는 것이 바람직하다. 이 접근법에 대한 환자의 평가와 선호도는 알려져 있지 않지만, 저자들은 환자가 이 중재를 통해 궤양을 예방할 수 있으면 높은 가치를 부여하고, 상당한 보행 문제나 균형 문제와 같은 합병증을 유발할 경우에는 낮은 가치를 부여할 것으로 예상된다. 외과적 중재의 비용은 보존치료보다 훨씬 높을 수 있지만 비용 효율성은 알려지지 않은 상태이다. 임상적으 수술로 인해 발생할 수 있는 부작용에 대해 환자와 신중하게 논의하는 것이 바람직하다.

권고사항 13:

족부궤양 위험이 있는 당뇨병 환자의 족부궤양을 예방하기 위해 신경감압술을 사용하지 않고, 일반적으로

인정된 양질의 치료 기준을 우선으로 한다(약, 낮음).

근거 13:

족부궤양 위험이 있는 당뇨병 환자의 족부궤양 예방에 대한 신경감압술의 효과를 조사한 두 건의 후향적 코호트 연구(편향성 위험 높음)와 세 건의 비조정임상연구가 있다(63-67). 긍정적인 결과(한 후향적 코호트 연구는 수술을 실시한 다리를 동일한 환자의 수술을 실시하지 않은 반대쪽 다리와 비교하였을 때, 궤양 발생률이 현저히 낮았다고 보고하였다)에도 불구하고, 이들 연구의 편향성 위험은 높았고, 수술 후 합병증에 대한 정보는 거의 없었으며, (무엇보다도) 신경감압술과 일반적으로 인정된 양질의 치료 기준과의 비교 작업이 없었다. 또한 대부분의 연구는 동일한 연구진에 의해 수행되었으므로, 이들 결과의 일반화 가능성이 더욱 제한된다. 족부궤양 위험이 있는 환자의 족부궤양을 예방할 수 있는 양질의 치료 기준이라고 볼 수 있는 다양한 비수술적 중재가 있는 상황에서, 신경감압술은 적절하게 설계된 조정임상연구를 통해 보존치료와의 효과 비교에 대해 보다 많은 증거가 수집될 때까지 사용하지 않는 것이 바람직하다.

주요 쟁점

1. 말초신경병증은 당뇨병 환자의 족부궤양 발병에 있어 가장 중요한 위험요인이지만, 신경병증의 예방이나 치료에 관한 연구는 상대적으로 부족하다. 이 분야에 대한 연구에 보다 초점을 맞출 필요가 있다.
2. 족부궤양의 위험성을 스크리닝하는데, 누구를, 어떻게, 언제해야 하는지에 대한 확실한 데이터가 부족하다. 족부궤양의 최초 발생을 예방하기 위한 치료 중재의 이점에 관한 높은 수준의 데이터가 거의 없다. 궤양 병력이 없는 모집단에서는 족부궤양 발병률이 상대적으로 낮기 때문에 대규모의 환자 집단을 대상으로 해야 하며, 이러한 치료 중재의 이점이 그 단점과 비용을 능가할 지는 분명하지 않다. 예방적 중재가 도움이 될 수 있는 환자의 범주를 보다 잘 정의하고, 이 범주에 포함시킬 특정 유형의 중재를 결정하는 연구가 시급하다.
3. 본 지침서에서 설명한 치료 중재에 대한 비용 및 비용 효율성은 조사된 바가 없으므로, 비용 측면에 보다 많은 관심을 기울일 필요가 있다.
4. 본 지침을 뒷받침하는 대부분의 연구는 개별적인 중재에 관한 연구이지만, 족부궤양 위험이 있는 당뇨병 환자를 위한 예방적 족부 관리는 거의 항상 통합적인 관리 방법으로 이루어진다. 통합 족부 관리에 대한 연구들은 궤양 재발을 예방하는 데 있어 효과가 있다는 몇몇 증거를 보여주지만, 안타깝게도 이러한 통합적 전략의 정확한 내용은 빈약하게 설명되어, 다른 상황에 대한 일반화 가능성을 저해한다.
5. 치료 중재를 잘 따르는 것은 족부궤양을 예방하는 데 있어 결정적으로 중요한 것으로 나타났다(5,22,25,26,33). 치료 중재를 따르지 않는 환자는 궤양 발병률이 상대적으로 높다는 것이 지속적으로 보고되고 있다. 예방적 당뇨병성 족부병변 치료에 대한 순응도를 향상하는 방법의 개발, 평가, 시행에 보다 강력한 중점을 두는 것이 시급하다.

6. 일부 선택 환자의 궤양 재발을 예방하기 위한 외과적 중재를 지지하는 몇몇 증거가 있지만, 이러한 외과적 중재가 위험하지 않은 것은 아니다. 궤양 예방에 있어서 보존치료와 비교할 때 이러한 수술 절차의 정확한 역할은 아직 명확하지 않으며, 적절하게 설계된 조정임상연구가 필요하다.

이해 상충

LL: Osiris, Integra, PamLabs, Smit&Nephew 의 연사국 소속, KCI, PamLabs, Innovacyn 의 컨설턴트, Prizm Medical 의 주식 소유권, Osiris, MacroCure, ThermoTrek, Integra, GlaxoSmithKline, KCI, Cardinal, Dipexium 으로부터 연구 보조금을 받음. SB, JvN, AR, MMS, YJ, PP: 상충되는 바 없음.

참고문헌

1. International Working Group on the Diabetic foot. International consensus on the diabetic foot and practical guidelines on the management and the prevention of the diabetic foot. 2011.
2. Kerr M, Rayman G, Jeffcoate WJ. Cost of diabetic foot disease to the National Health Service in England. *Diabet Med* 2014 Jul 1.
3. Prompers L, Huijberts M, Apelqvist J, Jude E, Piaggese A, Bakker K, et al. High prevalence of ischaemia, infection and serious comorbidity in patients with diabetic foot disease in Europe. Baseline results from the Eurodiale study. *Diabetologia* 2007 Jan;50(1):18-25.
4. Pound N, Chipchase S, Treece K, Game F, Jeffcoate W. Ulcer-free survival following management of foot ulcers in diabetes. *Diabet Med* 2005 Oct;22(10):1306-1309.
5. Bus SA, Waaijman R, Arts M, de Haart M, Busch-Westbroek T, van Baal J, et al. Effect of custom-made footwear on foot ulcer recurrence in diabetes: a multicenter randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2013 Dec;36:4109-4116.
6. Lavery LA, Armstrong DG, Vela SA, Quebedeaux TL, Fleischli JG. Practical criteria for screening patients at high risk for diabetic foot ulceration. *Arch Intern Med* 1998 Jan 26;158(2):157-162.
7. Monteiro-Soares M, Boyko EJ, Ribeiro J, Ribeiro I, Dinis-Ribeiro M. Risk stratification systems for diabetic foot ulcers: a systematic review. *Diabetologia* 2011 May;54(5):1190-1199.
8. Van Netten JJ, Price PE, Lavery LA, Monteiro-Soares M, Rasmussen A, Jubiz Y, et al. Prevention of foot ulcers in the at-risk patient with diabetes: a systematic review. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2015;in press.
9. Hinchliffe RJ, Brownrigg JR, Apelqvist J, Boyko EJ, FitrIDGE R, Mills JL, et al. IWGDF Guidance on the Diagnosis, Prognosis and Management of Peripheral Artery Disease in Patients with Foot Ulcers in Diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2015;in press.
10. Waaijman R, de Haart M, Arts ML, Wever D, Verlouw AJ, Nollet F, et al. Risk factors for plantar foot ulcer recurrence in neuropathic diabetic patients. *Diabetes Care* 2014 Jun;37:1697-1705.
11. Apelqvist J, Larsson J, Agardh CD. The influence of external precipitating factors and peripheral neuropathy on the development and outcome of diabetic foot ulcers. *J Diabet Complications* 1990 Jan-Mar;4(1):21-25.
12. Reiber GE, Vileikyte L, Boyko EJ, del Aguila M, Smith DG, Lavery LA, et al. Causal pathways for incident lower-extremity ulcers in patients with diabetes from two settings. *Diabetes Care* 1999 Jan;22(1):157-162.
13. Young MJ, Cavanagh PR, Thomas G, Johnson MM, Murray H, Boulton AJ. The effect of callus removal on dynamic plantar foot pressures in diabetic patients. *Diabet Med* 1992 Jan-Feb;9(1):55-57.
14. Pitei DL, Foster A, Edmonds M. The effect of regular callus removal on foot pressures. *J Foot Ankle Surg* 1999 Jul-Aug;38:251-5; discussion 306.
15. Pham H, Armstrong DG, Harvey C, Harkless LB, Giurini JM, Veves A. Screening techniques to identify people at high risk for diabetic foot ulceration: a prospective multicenter trial. *Diabetes Care* 2000 May;23(5):606-611.
16. Rizzo L, Tedeschi A, Fallani E, Coppelli A, Vallini V, Iacopi E, et al. Custom-made orthosis and shoes in a structured follow-up program reduces the incidence of neuropathic ulcers in high-risk diabetic foot patients. *Int J Low Extrem Wounds* 2012 Mar;11:59-64.
17. Lavery LA, LaFontaine J, Higgins KR, Lanctot DR, Constantinides G. Shear-reducing insoles to prevent foot ulceration in high-risk diabetic patients. *Adv Skin Wound Care* 2012 Nov;25:519-24; quiz 525-6.
18. Scire V, Leporati E, Teobaldi I, Nobili LA, Rizzo L, Piaggese A. Effectiveness and safety of using Podikon digital silicone padding in the primary prevention of neuropathic lesions in the forefoot of diabetic patients. *J Am Podiatr Med Assoc* 2009 Jan-Feb;99:28-34.
19. Ulbrecht JS, Hurley T, Mauger DT, Cavanagh PR. Prevention of Recurrent Foot Ulcers With Plantar Pressure-Based In-Shoe Orthoses: The CareFUL Prevention Multicenter Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care* 2014 Jul;37:1982-1989.
20. Reiber GE, Smith DG, Wallace C, Sullivan K, Hayes S, Vath C, et al. Effect of therapeutic footwear on foot reulceration in patients with diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002 May 15;287:2552-2558.
21. Viswanathan V, Madhavan S, Rajasekar S, Chamukuttan S, Ambady R. Amputation prevention initiative in South India: positive impact of foot care education. *Diabetes Care* 2005 May;28:1019-1021.
22. Calle-Pascual A, Duran A, Benedi A, Calvo MI, Charro A, Diaz JA, et al. Reduction in foot ulcer incidence: relation to compliance with a

prophylactic foot care program. *Diabetes Care* 2001 Feb;24:405-407.

23. Dargis V, Pantelejeva O, Jonushaite A, Vileikyte L, Boulton AJ. Benefits of a multidisciplinary approach in the management of recurrent diabetic foot ulceration in Lithuania: a prospective study. *Diabetes Care* 1999 Sep;22:1428-1431.
24. Plank J, Haas W, Rakovac I, Gorzer E, Sommer R, Siebenhofer A, et al. Evaluation of the impact of chiropodist care in the secondary prevention of foot ulcerations in diabetic subjects. *Diabetes Care* 2003;26:1691-1695.
25. Hamonet J, Verdier-Kessler C, Daviet JC, Denes E, C.-L NG, Salle JY, et al. Evaluation of a multidisciplinary consultation of diabetic foot. [French]. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine* 2010 June;53:306-318.
26. Armstrong DG, Harkless LB. Outcomes of preventative care in a diabetic foot specialty clinic. *J Foot Ankle Surg* 1998 Nov-Dec;37:460-466.
27. Marciniak M, Chantelau E. Qualified podiatry for rehabilitation of patients with diabetic foot syndrome. A cohort study. *Diabetes und Stoffwechsel* 1998 20 May;7:81-85.
28. Lincoln NB, Radford KA, Game FL, Jeffcoate WJ. Education for secondary prevention of foot ulcers in people with diabetes: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2008 Nov;51:1954-1961.
29. Gershater MA, Pilhammar E, Apelqvist J, Alm-Rojer C. Patient education for the prevention of diabetic foot ulcers. Interim analysis of a randomised controlled trial due to morbidity and mortality of participants. *European Diabetes Nursing* 2011;8:102-107b.
30. Skrepnek GH, Mills JL, Armstrong DG. Foot-in-wallet disease: tripped up by "cost-saving" reductions? *Diabetes Care* 2014 Sep;37(9):e196-7.
31. Lavery LA, Higgins KR, Lanctot DR, Constantinides GP, Zamorano RG, Armstrong DG, et al. Home monitoring of foot skin temperatures to prevent ulceration. *Diabetes Care* 2004 Nov;27(11):2642-2647.
32. Armstrong DG, Holtz-Neiderer K, Wendel C, Mohler MJ, Kimbriel HR, Lavery LA. Skin temperature monitoring reduces the risk for diabetic foot ulceration in high-risk patients. *Am J Med* 2007 Dec;120:1042-1046.
33. Lavery LA, Higgins KR, Lanctot DR, Constantinides GP, Zamorano RG, Athanasiou KA, et al. Preventing diabetic foot ulcer recurrence in high-risk patients: use of temperature monitoring as a self-assessment tool. *Diabetes Care* 2007 Jan;30(1):14-20.
34. van Netten JJ, Puijs M, van Baal JG, Liu C, van der Heijden F, Bus SA. Diagnostic Values for Skin Temperature Assessment to Detect Diabetes-Related Foot Complications. *Diabetes Technol Ther* 2014 Aug 6.
35. Kearney TP, Hunt NA, Lavery LA. Safety and effectiveness of flexor tenotomies to heal toe ulcers in persons with diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2010 Sep;89(3):224-226.
36. Laborde JM. Neuropathic toe ulcers treated with toe flexor tenotomies. *Foot Ankle Int* 2007 Nov;28(11):1160-1164.
37. Rasmussen A, Bjerre-Christensen U, Almdal TP, Holstein P. Percutaneous flexor tenotomy for preventing and treating toe ulcers in people with diabetes mellitus. *J Tissue Viability* 2013 Aug;22:68-73.
38. Schepers T, Berendsen HA, Oei IH, Koning J. Functional outcome and patient satisfaction after flexor tenotomy for plantar ulcers of the toes. *J Foot Ankle Surg* 2010 Mar-Apr;49(2):119-122.
39. Tamir E, Vigler M, Avisar E, Finestone AS. Percutaneous tenotomy for the treatment of diabetic toe ulcers. *Foot Ankle Int* 2014 Jan;35(1):38-43.
40. Tamir E, McLaren AM, Gadgil A, Daniels TR. Outpatient percutaneous flexor tenotomies for management of diabetic claw toe deformities with ulcers: a preliminary report. *Can J Surg* 2008 Feb;51(1):41-44.
41. van Netten JJ, Bril A, van Baal JG. The effect of flexor tenotomy on healing and prevention of neuropathic diabetic foot ulcers on the distal end of the toe. *J Foot Ankle Res* 2013;6:3.
42. Mueller MJ, Sinacore DR, Hastings MK, Strube MJ, Johnson JE. Effect of Achilles tendon lengthening on neuropathic plantar ulcers. A randomized clinical trial. *J Bone Joint Surg Am* 2003 Aug;85-a:1436-1445.
43. Colen LB, Kim CJ, Grant WP, Yeh JT, Hind B. Achilles tendon lengthening: friend or foe in the diabetic foot? *Plast Reconstr Surg* 2012 Jan;131:37e-43e.
44. Cunha M, Faul J, Steinberg J, Attinger C. Forefoot ulcer recurrence following partial first ray amputation: the role of tendo-achilles lengthening. *J Am Podiatr Med Assoc* 2010 Jan-Feb;100:80-82.
45. Holstein P, Lohmann M, Bitsch M, Jorgensen B. Achilles tendon lengthening, the panacea for plantar forefoot ulceration? *Diabetes Metab Res* 2004 May-Jun;20 Suppl 1:S37-40.
46. Lee TH, Lin SS, Wapner KL. Tendo-Achilles lengthening and total contact casting for plantar forefoot ulceration in diabetic patients with equinus deformity of the ankle. *Operative Techniques in Orthopaedics* 1996;6:222-225.
47. Laborde JM. Neuropathic plantar forefoot ulcers treated with tendon lengthenings. *Foot Ankle Int* 2008 Apr;29:378-384.
48. Laborde JM. Midfoot ulcers treated with gastrocnemius-soleus recession. *Foot Ankle Int* 2009 Sep;30:842-846.
49. Piaggese A, Schipani E, Campi F, Romanelli M, Baccetti F, Arvia C, et al. Conservative surgical approach versus non-surgical management for diabetic neuropathic foot ulcers: a randomized trial. *Diabet Med* 1998 May;15(5):412-417.
50. Armstrong DG, Rosales MA, Gashi A. Efficacy of fifth metatarsal head resection for treatment of chronic diabetic foot ulceration. *J Am Podiatr Med Assoc* 2005 Jul-Aug;95:353-356.
51. Faglia E, Clerici G, Caminiti M, Curci V, Somalvico F. Feasibility and effectiveness of internal pedal amputation of phalanx or metatarsal head in diabetic patients with forefoot osteomyelitis. *J Foot Ankle Surg* 2012 Sep-Oct;51:593-598.
52. Giurini JM, Basile P, Chrzan JS, Habershaw GM, Rosenblum BI. Panmetatarsal head resection. A viable alternative to the transmetatarsal amputation. *J Am Podiatr Med Assoc* 1993 Feb;83:101-107.

53. Hamilton GA, Ford LA, Perez H, Rush SM. Salvage of the neuropathic foot by using bone resection and tendon balancing: a retrospective review of 10 patients. *J Foot Ankle Surg* 2005 Jan-Feb;44:37-43.
54. Petrov O, Pfeifer M, Flood M, Chagares W, Daniele C. Recurrent plantar ulceration following pan metatarsal head resection. *J Foot Ankle Surg* 1996 Nov-Dec;35:573-7; discussion 602.
55. Molines-Barroso R, Lazaro-Martinez J, Aragon-Sanchez J, Garcia-Morales E, Beneit-Montesinos J, Alvaro-Afonso F. Analysis of transfer lesions in patients who underwent surgery for diabetic foot ulcers located on the plantar aspect of the metatarsal heads. *Diabet Med* 2013 Aug;30:973-976.
56. Griffiths GD, Wieman TJ. Metatarsal head resection for diabetic foot ulcers. *Arch Surg* 1990 Jul;125:832-835.
57. Armstrong DG, Lavery LA, Vazquez JR, Short B, Kimbriel HR, Nixon BP, et al. Clinical efficacy of the first metatarsophalangeal joint arthroplasty as a curative procedure for hallux interphalangeal joint wounds in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:3284-3287.
58. Lin SS, Bono CM, Lee TH. Total contact casting and Keller arthroplasty for diabetic great toe ulceration under the interphalangeal joint. *Foot Ankle Int* 2000 Jul;21:588-593.
59. Downs DM, Jacobs RL. Treatment of resistant ulcers on the plantar surface of the great toe in diabetics. *J Bone Joint Surg Am* 1982 Jul;64:930-933.
60. Vanlerberghe B, Deveny F, Duhamel A, Guerreschi P, Torabi D. Conservative surgical treatment for diabetic foot ulcers under the metatarsal heads. A retrospective case-control study. *Ann Chir Plast Esthet* 2013 Aug 22.
61. Fleischli JE, Anderson RB, Davis WH. Dorsiflexion metatarsal osteotomy for treatment of recalcitrant diabetic neuropathic ulcers. *Foot Ankle Int* 1999 Feb;20:80-85.
62. Salsich GB, Mueller MJ, Hastings MK, Sinacore DR, Strube MJ, Johnson JE. Effect of Achilles tendon lengthening on ankle muscle performance in people with diabetes mellitus and a neuropathic plantar ulcer. *Phys Ther* 2005 Jan;85(1):34-43.
63. Nickerson DS, Rader AJ. Nerve decompression after diabetic foot ulceration may protect against recurrence: a 3-year controlled, prospective analysis. *J Am Podiatr Med Assoc* 2014 Jan-Feb;104:66-70.
64. Nickerson DS. Low recurrence rate of diabetic foot ulcer after nerve decompression. *J Am Podiatr Med Assoc* 2010 Mar-Apr;100:111-115.
65. Dellon AL, Muse VL, Nickerson DS, Akre T, Anderson SR, Barrett SL, et al. Prevention of ulceration, amputation, and reduction of hospitalization: outcomes of a prospective multicenter trial of tibial neurolysis in patients with diabetic neuropathy. *J Reconstr Microsurg* 2012 May;28:241-246.
66. Nickerson DS, Rader AJ. Low long-term risk of foot ulcer recurrence after nerve decompression in a diabetes neuropathy cohort. *J Am Podiatr Med Assoc* 2013 Sep-Oct;103:380-386.
67. Aszmann O, Tassler PL, Dellon AL. Changing the natural history of diabetic neuropathy: incidence of ulcer/amputation in the contralateral limb of patients with a unilateral nerve decompression procedure. *Ann Plast Surg* 2004 Dec;53:517-522.
68. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008 Apr 26;336(7650):924-926.

당뇨병 환자의 족부궤양 예방 및 치료를 위한 신발 및 오프로딩 중재에 대한 국제당뇨병발학회 지침 (국제당뇨병발학회 신발 및 오프로딩 분과위원회)

권고사항

깁스 및 사전제작형 의료기기

1. 당뇨병 환자의 족저 앞부분에 있는 신경병증성 궤양을 허혈이나 감염 없이 치료하려면 족부와 기기 사이에 적절한 접촉면이 있는 탈착이 불가능한 무릎 높이의 기기를 사용하여 압력을 완화한다(GRADE 권고 정도: 강, 증거의 질: 높음).
2. 탈착이 불가능한 무릎 높이의 기기를 치료 과정상 사용할 수 없거나 환자가 원하지 않을 경우, 족부와 기기 사이에 적절한 접촉면이 있는 무릎 높이의 탈착식 워커를 사용해 압력을 완화하도록 한다. 단, 환자가 워커 착용을 실천할 것으로 기대되는 경우에 한한다(약, 보통).
3. 무릎 높이의 기기를 치료 과정상 사용할 수 없거나 환자가 원하지 않을 경우, 전족부 감압 신발, 깁스 신발, 맞춤형 임시 신발을 사용하여 압력을 완화하도록 한다. 단, 환자가 이러한 신발 착용을 실천할 것으로 기대되는 경우에 한한다(약, 낮음).

치료용 신발

4. 발을 보호하기 위해, 당뇨병 위험 환자가 실내외에서 맨발로 걷거나, 신발을 신지 않고 양말만 신은 채 걷거나, 바닥이 얇은 일반 슬리퍼를 신은 채 걷지 않도록 지도한다(강, 낮음).
5. 족부궤양의 최초 발생(족저 또는 족저가 아닌 부위) 또는 재발을 예방하기 위해 당뇨병 환자가 발에 잘 맞는 신발을 신도록 지도한다. 족부 변형이나 궤양 징후가 있는 경우, 치료용 신발, 맞춤형 깔창, 발목 보조기 처방을 고려한다(강, 낮음).
6. 족부궤양 위험이 있는 당뇨병 환자의 족부궤양 재발을 예방하기 위해, 보행 중 족저압 완화 효과가 입증된 치료용 신발(예: 일반적인 치료용 신발을 신었을 때의 족저압에 비해 30% 압력 완화)을 처방하고, 환자가 치료용 신발을 신도록 장려한다(강, 보통).
7. 족저궤양 치료를 위한 목적으로 당뇨병 환자가 보급형 신발(conventional shoe)이나 치료용 표준 신발(therapeutic standard shoe)을 신도록 처방하거나 지도하지 않는다(강, 낮음).
8. 당뇨병 환자의 족저가 아닌 다른 부위에 생긴 궤양을 허혈이나 감염 없이 치료하려면, 신발을 변형하거나 임시 신발을 신거나, 족지간 간격유지장치(toe-spacer) 또는 보조기를 사용하여 압력을 완화하거나 당뇨병 환자의 족저 앞부분에 있는 신경병증성 궤양을 허혈이나 감염 없이 치료하도록 한다. 특정 완화 방식은 족부궤양의 유형과 위치에 따라 다르다(약, 낮음).

외과적 오프로딩 중재

9. 족저궤양이 있는 고위험 당뇨병 환자에 대한 보존치료가 실패할 경우, 족부궤양이 재발하는 것을 예방하기 위한 방안으로 아킬레스건 연장술, 관절 성형술, 단일 또는 전체 중족골 두 절제술 또는 골절술을 고려한다(약, 낮음).

10. 망치 족지, 궤양 징후 또는 족지궤양이 있는 고위험 당뇨병 환자에 대한 보존치료가 실패할 경우, 족지궤양을 예방하기 위한 방안으로 족지 굴근 건절술을 고려한다(약, 낮음).

11. 보존치료가 실패할 경우, 신경병증성 족저궤양을 허혈이나 감염 없이 치료하기 위한 방안으로 아킬레스건 연장술, 단일 또는 전체 중족골 두 절제술, 관절 성형술을 고려한다(약, 낮음).

12. 보존치료가 실패할 경우, 망치 족지가 있는 당뇨병 환자의 족지궤양을 허혈이나 감염 없이 치료하기 위한 방안으로 족지 굴근 건절술을 고려한다(약, 낮음).

기타 오프로딩 중재

13. 당뇨병 환자의 신경병증성 족부궤양을 허혈이나 감염 없이 치료하고 압력을 완화하기 위한 다른 생체역학적 완화 수단이 없는 경우, 적절한 신발과 병행하여 사용할 수 있는 펠티드 폼을 고려한다(약, 낮음).

부작용 및 합병증에 대한 고려사항

지금까지 언급한 중재-탈착이 불가능하거나 가능한 무릎 높이의 압력완화 장치, 모든 외과적 오프로딩 절차의 일부 부작용을 고려하는 것이 중요하다. 아래에 설명한 이들 부작용에 관련한 사항을 공동 의사 결정을 위해 환자와 논의하는 것이 바람직하다.

개요

족부궤양은 당뇨병의 주요 합병증으로 이환율과 사망률, 비용이 높다(1-3). 연간 발생률은 약 2%인 것으로 추정되나(4), 환자가 족부궤양을 성공적으로 치료할 때 상당히 증가하게 된다. 즉, 치료 후 1년 이내 재발률이 30%에서 40% 사이에 이른다(5,6). 따라서 이러한 궤양을 예방하고 적절히 치료하는 것은 가장 중요한 사안이다.

위험요인

당뇨병 환자의 약 절반에 영향을 미치는 말초신경병증은 족부의 보호감각 상실을 일으키는데, 이는 궤양의 가장 중요한 위험요인 중 하나이다(3,7). 보호감각이 상실된 상태에서 역학적 압력이 상승할 경우, 이는 당뇨병 환자의 족부궤양 발병에 영향을 미친다(7-9). 높은 족부압은 족부 변형과 연조직의 구조적 변화와 상당한 관련이 있다(10). 이러한 사실을 통해, 족부 변형, 보호감각 상실, 부적절한 오프로딩, 경미한 상처는 조직 손상 및 궤양을 유발한다는 것을 알 수 있다. 일단 궤양이 형성되고 난 뒤 해당 부위의 압력이 효과적으로 완화되지 않을 경우, 치료가 만성적으로 지연될 수 있다.

치료 중재

당뇨병 환자의 족부궤양을 예방하고 치료하는 데 있어 깁스, 신발, 수술 및 기타 오프로딩 기술을 사용하는, 임상 분야의 오랜 전통이 있다. 이전의 검토에 따르면 족저 앞부분의 궤양을 치료하기 위한 탈착 불가능한 오프로딩 기술의 사용을 뒷받침하는 충분한 증거가 있지만(11-13), 임상 의들과 의사들에게 효과적인 치료를 알리기 위한 목적으로, 족부궤양을 예방하고 치료할 수 있는 다른 유망한 오프로딩 중재의 효과를 검증하기 위해서는 보다 높은 수준의 연구가 필요하다(11). 지난 몇 년 동안, 이러한 목표를 달성하기 위해 잘 설계된 여러 통제 연구가 수행되었다.

본 지침서에서는 상기에 열거한 각 중재에 대해 개별적인 권고사항을 제시하였으며, 각 권고사항을 뒷받침하는 이론적 근거를 포함하였다.¹ 이러한 이론적 근거는 본 지침의 기초가 되는 문헌에 대한 체계적인 검토와, 유익 및 유해, 환자 가치와 선호도, 각 중재와 관련된 비용에 대한 고려사항을 바탕으로 하였다.

¹본 지침의 권고사항은 임상 지침서를 작성하는 과정에서 증거를 채점하기 위한 GRADE 시스템에 기초하여 작성하였다(65). 체계적인 검토 과정 중에 확인된 오래된 논문 중 다수는 검토자가 비일관성, 간접성, 부정확성을 계산하거나 평가할 수 있는 데이터가 부족했다. 따라서 저자들은 검토에 포함된 연구의 편향 위험, 효과크기, 전문가 의견을 토대로 증거의 질을 '높음', '보통', '낮음'으로 등급을 매겼다. 또한 증거의 질, 유익과 유해 사이의 균형, 환자 가치와 선호도, 비용(자원 사용)을 바탕으로 권고사항의 권고 정도를 '강' 또는 '약'으로 평가했다. 각 권고사항의 근거는 지침서에서 설명하였다.

깁스 및 사전제작형 의료기

당뇨병 환자의 족저궤양 (heel plantar foot ulcer)을 치료하는 데 있어 깁스 및 사전제작형 오프로딩이 효과적인 기법인가?

권고사항 1:

당뇨병 환자의 족저 앞부분에 있는 신경병증성 궤양을 허혈이나 감염 없이 치료하려면 족부와 기기 사이에 적절한 접촉면이 있는 탈착이 불가능한 무릎 높이의 기기를 사용하여 압력을 완화한다(GRADE 권고 정도: 강, 증거의 질: 높음).

근거 1:

무작위 조정이상연구 및 비무작위 조정임상시험에 대한 두 건의 높은 수준의 체계적인 검토와 메타분석은, 탈착이 불가능한 오프로딩 기기(전접촉깁스 및 탈착이 불가능하게 만든 워커)를 사용할 경우, 당뇨병으로 인한 신경병증성 족저궤양 치료 비율이 탈착식 오프로딩 장치(워커 및 신발 포함)와 비교하여 상당히 높게 나타남을 보여 주었다(12,13). 체계적인 코크란(Cochrane) 검토와 메타분석은 총 230명의 환자와 함께 5건의 무작위 조정임상연구(14-18)를 포함하였고, 궤양을 치료하는 데 있어 탈착식 오프로딩에 대한 탈착이 불가능한 오프로딩의 상대위험도가 1.17(95%CI 1.01-1.36, p=0.04)임을 밝혀내었다(12.) 또 다른 체계적인 검토와 메타분석은 총 524명의 환자와 함께 10건의 무작위 및 비무작위 임상연구를 포함하였으며(14-16,18-24), 궤양을 치료하는 데 있어 탈착식 오프로딩에 대한 탈착이 불가능한 압력완화의 상대위험도 1.43(95%CI 1.11-1.84, p=0.001)으로 상당히 높게 나타남을 보였다¹³. 상대적으로 소규모인 두 건의 무작위 조정임상연구(17,25)에 따르면, 탈착이 불가능하게 만든 워커는 족저 앞부분의 신경병증성 궤양을 치

료하는 데 있어 전접촉집스만큼 효과적이라는 증거가 있다(RR=1.06, 95%CI 0.88-1.27, p=0.31)(13). 따라서, 족저궤양을 치료하는 데 있어 적절한 족부-기기 접촉면이 유지되는 한, 전접촉집스 또는 탈착 불가능한 무릎 높이의 사전제작형 장치는 특별히 선호되지 않는다. 마지막으로, 저자들은 증거의 질이 높다고 판단한다.

탈착이 불가능한 무릎 높이의 장치의 잠재적인 부작용으로는 발목 관절의 부동화, 활동 수준의 감소, 잠재적인 낙상 위험, 한 쪽만 증가한 밑창 높이로 인한 비대칭적인 보행으로 인한 무릎 또는 둔부 통증, 집스 불량 또는 잘 맞지 않는 장치로 인해 궤양 부위에 가해지는 압력이 있다(15,26,27). 그럼에도 불구하고, 저자들은 이러한 장치의 효과적인 치료를 통해 얻는 이점이 잠재적인 위험을 능가한다고 판단한다. 많은 환자들은 탈착이 불가능한 무릎 높이의 장치를 사용하는 것을 선호하지 않는데, 이러한 장치가 수면, 목욕, 운전과 같이 환자의 일상생활에 제약을 주기 때문이다. 의사들은 탈착 불가능한 오프로딩을 사용하는 데 있어 몇 가지 장벽을 느낄 수도 있는데, 여러 연구와 역학조사에 따르면 전접촉집스가 임상 실무에서 제한된 수준으로 사용되었기 때문이다(28,29). 비용 효율성은 현재까지 평가되지 않았다. 그러나 한 건의 연구에서는 족부궤양이 있는 환자의 6%만이 전접촉집스를 통해 치료 받았지만, 이들 환자의 평균 치료 비용은 전접촉집스로 치료 받지 않은 환자의 치료 비용의 절반 정도였다(30).

경미하게 감염된 궤양(즉, 항생제 치료 중에 있으며, 삼출액이 나오지 않거나 소량만 나오는 궤양)을 치료하는 데 있어 탈착이 불가능한 무릎 높이의 장치를 고려해 볼 수 있다(31). 탈착이 불가능한 오프로딩은 아직 통제되지 않은 채 빈번한 국부 치료 또는 검사를 필요로 하는 과도한 삼출성 궤양이나 진행 중인 감염에는 덜 적합하다. 또한 치유 가능성이 있는 경미한 혈관동맥질환이 있는 환자에 대해서도 탈착이 불가능한 무릎 높이의 장치를 고려해 볼 수 있다(31). 상처 치유 가능성이 의심되는 경우, 탈착 불가능한 오프로딩을 사용하지 않는다. 경미한 감염과 경미한 말초동맥질환이 동시에 나타나는 경우에는 탈착 불가능한 오프로딩을 사용하지 않는다(31). 중증 감염성 및/또는 중증 허혈성 족부궤양이 있는 경우, 오프로딩을 사용하기 전에 감염과 허혈을 먼저 해결하는 것이 바람직하다.

권고사항 2:

탈착이 불가능한 무릎 높이의 기기를 치료 과정상 사용할 수 없거나 환자가 원하지 않을 경우, 족부와 기기 사이에 적절한 접촉면이 있는 무릎 높이의 탈착식 워커를 사용하여 오프로딩을 하도록 한다. 단, 환자가 워커 착용을 실천할 것으로 기대되는 경우에 한한다(약, 보통).

근거 2:

총 524명의 환자를 포함한 10건의 무작위 및 비무작위 임상 연구에 대한 체계적인 검토와 메타분석(14-16,18-24)은 궤양을 치료하는 데 있어 탈착식 오프로딩에 비해 탈착이 불가능한 오프로딩이 훨씬 효과적임을 보였다(RR 1.43 (95%CI 1.11-1.84, p=0.001))(13). 그러나 탈착식 장치의 유형에 따라 계층화한 다섯 건의 무작위 조정임상연구(14-16,18,22) 탈착이 불가능한 무릎 높이의 오프로딩 장치와 무릎 높이의 탈착식 워커 사이에 통계적으로 유의미한 차이가 없음을 보여 주었다(RR=1.23, 95%CI 0.96-1.58, p=0.085)13. 무작위 조정임상연구 다섯 건이라는 점과, 상대위험도의 점 추정량에 대한 넓은 신뢰구간(비일관성을 암시함)을 고려할 때, 저자들은 증거의 질이 보통 수준이라고 판단한다.

탈착이 불가능한 무릎 높이의 장치의 잠재적인 부작용으로는 발목 관절의 부동화, 활동 수준의 감소, 잠

재적인 낙상 위험, 한 쪽만 증가한 밑창 높이로 인한 비대칭적인 보행으로 인한 무릎 또는 둔부 통증이 있다. 그럼에도 불구하고, 저자들은 이러한 장치의 효과적인 치료를 통해 얻는 이점이 잠재적인 위험을 능가한다고 판단한다. 환자들은 무릎 높이의 탈착식 오프로딩 장치를 사용하는 것을 선호할 가능성이 큰데, 이러한 장치가 목욕, 수면, 운전과 같은 활동에 있어 탈착 불가능한 압력완화 보다 실용적이기 때문이다. 그러나 한 연구에서 탈착식 워커를 처방 받은 환자는 자신이 취한 총 발걸음의 28%만 워커를 착용하여 걸었다는 것을 보여준 바와 같이, 환자가 장치를 사용하지 않을 가능성을 항상 고려하는 것이 바람직하다(32). 의사들은 전접촉굽스에 비해 탈착식 워커를 더 선호할 가능성이 큰데, 왜냐하면 후자는 장치를 적용하기 위해 숙련된 기술자를 필요로 하지 않기 때문이다. 또한, 탈착 가능한 장치를 사용할 경우, 상처 치유와 검사를 (이러한 장치를 탈착 불가능한 장치로 교체할 때뿐만 아니라) 언제든지 수행할 수 있다. 여러 무릎 높이의 탈착식 워커의 비용은 상대적으로 높은 것으로 간주되지만, 이러한 비용은 항상 치유 효과와 관련하여 고려하는 것이 바람직하다. 비용 효율성은 현재까지 보고된 바가 없다.

또한, 다음과 같은 궤양 치료에 있어 탈착식 워커를 고려할 수 있다.

- 아직 통제되지 않은 채 빈번한 국부 치료 또는 검사를 필요로 하는 과도한 삼출성 궤양이나 진행 중인 경미한 감염.
- 경미한 말초동맥질환이 있고 상처 치유 가능성이 약간 의심되는 족저궤양.
- 통제 하에 있는 경미한 감염과 치유 가능성이 있는 경미한 말초동맥질환이 있는 족저궤양.

중증 감염성 또는 중증 허혈성 족부궤양이 있는 경우, 오프로딩을 사용하기 전에 감염과 허혈을 먼저 해결하는 것이 바람직하다.

권고사항 3:

무릎 높이의 기기를 치료 과정상 사용할 수 없거나 환자가 원하지 않을 경우, 전족부 감압 신발, 깁스 신발, 맞춤형 임시 신발을 사용하여 압력을 완화하도록 한다. 단, 환자가 이러한 신발 착용을 실천할 것으로 기대되는 경우에 한한다(약, 낮음).

근거 3:

몇몇 비조정임상연구는 깁스 신발, 하프 슈즈, 전족부 감압 신발과 같은 탈착식 발목 높이의 오프로딩 신발을 사용한 환자의 족저궤양의 70~96%가 합리적인 기간(평균 34~79일) 내에 치료될 수 있음을 보였다(33-37). 이러한 결과는 전접촉굽스를 사용하여 얻은 결과와 비슷하다. 그러나, 이 주제에 관한 유일한 통제 연구에서 하프 슈즈는 전접촉굽스에 비해 효과가 떨어지는 것으로 나타났다¹⁵. 편향위험이 낮은 한 무작위 조정임상연구에서는 신경병증이 있는 환자(그 중 다수가 보통 수준의 말초혈관질환이 있었음)의 상대적으로 크고 심부 궤양(그 중 일부가 경미한 감염이 있었음)을 치료하는 데 있어 맞춤형 임시 신발의 효과를 측정하였다. 그 결과, 치유 비율이 상대적으로 낮았고, 궤양 부위의 치유 비율과 감소량이 임시 신발과 전접촉굽스에 대해 동일한 것으로 나타났다(20). 통제 연구의 수가 제한되었음을 고려할 때, 증거의 질은 낮다.

보급형 신발과 같은 다른 발목 높이의 신발에 비해, 발목 높이의 압력완화 신발을 이용한 치료의 이점은 잠재적인 위험을 능가할 가능성이 크다. 그러나 무릎 높이의 장치와 비교할 경우, 낮은 효과 및/또는 긴 치유 시간은 더 큰 감염 위험 및 입원을 초래할 수 있다. 중족부(midfoot)와 발뒤꿈치만 떠받치는 기존 형태의 하프 슈즈(36)는 중족부 골절 위험 때문에 사용이 금지된다. 환자는 보행의 편의 때문에 무릎 높

이의 장치보다 발목 높이의 장치를 사용하는 것을 선호할 것이며, 발목 높이의 장치 중에서는 하프 슈즈나 전족부 감압 신발보다 편안한 깁스 신발이나 맞춤형 임시 신발을 선호할 것이다(후자는 보행 중에 균형 문제를 유발하는 상당히 부정적인 영향을 가진 로커아웃솔(rocker outsole)이 있기 때문이다). 전족부 감압 신발과 깁스 신발의 경우, 치료 중에 교체할 필요가 없기 때문에 치료 비용이 상대적으로 낮다. 맞춤형 임시 신발의 비용은 상대적으로 높다. 비용 효율성은 보고된 바가 없다.

치료용 신발

당뇨병 환자의 족부궤양 최초 발생 및 재발을 예방하는 데 있어 치료용 신발이 효과적인가?

권고사항 4:

발을 보호하기 위해, 환자가 실내외에서 맨발로 걷거나, 신발을 신지 않고 양말만 신은 채 걷거나, 바닥이 얇은 일반 슬리퍼를 신은 채 걷지 않도록 지도한다(강, 낮음).

근거 4:

맨발로 걷거나, 신발을 신지 않고 양말만 신은 채 걷거나, 바닥이 얇은 일반 슬리퍼를 신은 채 걷는 것이 족부궤양 위험에 미치는 영향에 대해 수행된 연구는 없다. 그러나 족부궤양 위험이 있는 당뇨병 환자가 맨발로 걸을 경우, 역학적으로 족저압이 높아진다는 대규모의 전향적 연구가 많다. 족저압은 족부궤양의 심각한 독립 위험요인이므로 족저압을 낮추는 것이 바람직하다(7,9). 또한 맨발로 걷거나, 신발을 신지 않고 양말만 신은 채 걷거나, 바닥이 얇은 일반 슬리퍼를 신은 채 보행할 경우, 열이나 외부와의 접촉으로 인한 외상에 대해 제한된 수준의 보호만이 가능하다.

권고사항 5:

최초의 족부궤양(족저 또는 족저가 아닌 부위) 또는 족부궤양 재발을 예방하기 위해 당뇨병 환자가 발에 잘 맞는 신발을 신도록 지도한다. 족부 변형이나 궤양 징후가 있는 경우, 치료용 신발, 맞춤형 깔창, 발목 보조기 처방을 고려한다(강, 낮음).

근거 5:

편향위험이 높은 한 무작위 조정임상연구는 치료용 신발이, 아무런 신발을 처방하지 않는 것에 비해, 족부궤양 위험이 있는 환자들(대부분의 환자는 족부궤양 병력이 없었음)의 족부궤양 예방에 긍정적인 효과를 준다는 것을 보였다(38). 편향위험이 높은 또 다른 무작위 조정임상연구에서는 확실한 경향을 보였으나, 감압 깔창은 유의미한 효과가 나타나지 않았다(39). 편향위험이 낮은 세 번째 무작위 조정임상연구에서는 실리콘 소재의 발가락 보조기가 궤양 전 병변이 있는 환자의 족부궤양 최초 발병률을 크게 줄일 수 있음을 보여 주었다(40). 이들 연구에서 사용한 중재로 인한 상대위험도 개선은 69.8%에서 92.9%로 다르다. 단, 95%의 신뢰구간은 효과가 환자마다 다르게 나타날 수 있음을 의미한다. 족저 이외 부위의 족부궤양을 예방하는 데 있어 신발이 특별히 미치는 영향에 대한 연구는 없다. 그러나, 발에 잘 맞지 않는 신발은 족저 이외 부위의 족부궤양을 일으키는 중요한 원인으로 확인되어(41), 발에 잘 맞는 신발이 궤양으로부터 발을 보호할 수 있음을 시사한다. 발에 잘 맞는 신발이란 너무 꽉 끼거나 너무 느슨하지 않은 신발이다. 신발 내부는 발보다 1~2cm 긴 것이 좋다. 내부 폭은 중족골 지관절(또는 발의 가장 넓은 부분)의 넓이와 같은 것이 바람직하며, 내부 높이는 모든 발가락에 충분한 공간이 있는 정도인 것이 좋다. 서 있는 자세

에서 환자의 신발 착용감을 평가한다(자기 전에 평가하는 것이 좋음). 족부 변형 또는 궤양 징후가 있는 환자는 치료용 신발, 맞춤 제작한 깔창, 발가락 보조기와 같은 추가 조정이 필요할 수 있다. 무작위 조정 임상연구의 개수가 적고, 다양한 종류의 중재를 고려할 때, 증거의 질은 낮다.

(발에 잘 맞는) 치료용 신발로 인한 부작용은 거의 알려진 바가 없다. 따라서 그 유익이 잠재적인 유해를 능가한다. 궤양이 발생하기 전에 얼마나 많은 환자가 발에 잘 맞는 신발을 의사의 충고에 따라 착용하는 지에 대해 알려진 바는 거의 없다. 환자들은 궤양을 예방하는 데 있어 발에 잘 맞는 신발의 역할을 중요시 할 수 있지만, 여전히 신발이 궤양의 원인이라고 생각하는 환자들이 있다. 또한 일화에 따르면, 많은 환자들은 족부궤양을 실제로 경험하기 전에는 커다란 맞춤형 신발을 신지 않으려 한다. 비용 효율성은 알려진 바가 없다.

권고사항 6:

족부궤양 위험이 있는 당뇨병 환자의 족부궤양 재발을 예방하기 위해, 보행 중 족저압 완화 효과가 입증된 치료용 신발(예: 일반적인 치료용 신발을 신었을 때의 족저압에 비해 30% 압력 완화)을 처방하고, 환자가 치료용 신발을 신도록 장려한다(강, 보통).

근거 6:

편향위험이 매우 낮은 두 무작위 조정임상연구에서는 치료용 신발이 족저압을 효과적으로 낮추어 족저궤양 재발 위험을 크게 감소시킬 수 있음을 입증하였다. 한 무작위 조정임상연구는 중족골 두 궤양(metatarsal head ulcer)에 특화된 것이었고, 다른 무작위 조정임상연구는 환자가 치료용 신발 착용을 실천했을 경우에만 효과가 있었다(6,42). 효과크기는 컸지만(치료용 신발을 착용할 경우 일반적인 신발에 비해 46.1~63.6% 위험 개선), 95%의 신뢰구간은 그 효과가 환자에 따라 다르게 나타남을 의미한다. 이들 데이터는 치료용 신발의 효능에 대한 (방법론적 질이 서로 다른) 세 가지 무작위 조정임상연구의 초기 발견사항을 분명히 해 준다(통제 조건과 비교하여 위험이 52.5~70.2% 개선됨)(38,39,43). 편향위험이 낮은 또 다른 무작위 조정임상연구에서는 치료용 깔창의 효과를 평가하였지만, 궤양 재발과 관련하여 일반적인 신발과 비교할 때 큰 효과를 보이지 않았다(상대위험도가 12% 개선됨)(44). 단, 후자 연구에서는 족저압을 낮추는 효능이 입증된 깔창을 사용하지 않았다. 편향위험이 낮거나 매우 낮은 몇몇 무작위 조정임상연구결과 간의 일부 불일치, 효과크기에 관한 큰 신뢰구간을 고려할 때, 저자는 증거의 질이 보통 수준이라고 판단한다.

오프로딩 효과가 입증된 신발을 지속적으로 착용함으로써 얻게 되는 유익은, 상기의 무작위 조정임상연구에서 신발 관련 합병증이 거의 보고되지 않았기 때문에, 잠재적인 유해를 능가한다. 환자들은 궤양 재발을 예방하기 위해 치료용 신발을 착용하는 것을 중요하게 생각할 수 있지만, 특히 환자가 집에 있을 때 신발을 착용하지 않는 경우가 종종 있다(45). 일부 환자는 처방된 신발을 집 안에서도 착용해야 한다는 것을 모를 수도 있다. 이러한 환자에게는 처방된 치료용 신발의 목적과 가치를 올바르게 알리고, 해당 신발을 지속적으로 착용하도록 장려하는 것이 바람직하다(46). 다른 환자는 신발이 무겁고, 커다랗고, 더럽고, 신고 벗기가 어렵다는 이유 또는 종교적인 이유로 집에서 치료용 신발을 착용하지 않으려 할 수 있다. 이러한 경우, 관련된 증거가 현재 부족하지만, 실내에서만 착용하는 치료용 신발을 한 켤레 더 처방하는 것이 유용한 해결책이 될 수 있다(45). 압력완화 효과가 입증된 치료용 신발을 처방하려면, 맨발 상태 또는 신발을 신은 상태에서 족저압을 측정해야 하고, 이를 측정하는 장비가 상대적으로 고가이므로 그 비용이 상당히 높을 수 있다. 그러나, 이러한 비용은 항상 궤양 예방의 이점과 함께 고려하는 것이 바람직하

다. 비용 효율성은 현재까지 연구된 바는 없지만, 족저압을 측정하여 설계하거나 평가한 신발은 궤양 위험을 50%까지 개선할 수 있을 때 비용 효과적이라는 것이 저자의 의견이다.

이 권고사항은 치료용 신발과 압력 측정 기술의 가용성을 전제로 한다. 그러나, 모든 지역과 임상 환경에서 족저압을 측정할 수 있는 것은 아니다. 이러한 경우, 족부에 가해지는 압력을 효과적으로 낮춰 주는 신발 디자인에 대한 가장 최신의 과학 지식을 사용하여 치료용 신발을 처방할 것을 권장한다.

당뇨병 환자의 족부궤양 최초 발생 및 재발을 예방하는 데 있어 치료용 신발이 효과적인가?

권고사항 7:

족저궤양 치료를 위해 당뇨병 환자가 일반적인 보급형 치료용 신발을 신도록 처방하거나 지도하지 않는다. (강; 낮음)

근거 7:

신경병증성 족부궤양 치료에 있어 보급형 신발이나 치료용 표준 신발의 효능을 조사한 연구는 없다. 이러한 신발이 비교 조건으로 시험된 몇 안 되는 연구에서는 이들 보급형 치료용 신발이 다른 오프로딩 장치보다 효과가 덜 한 것으로 입증되었다.

족부궤양 치료를 위해 보급형 신발이나 치료용 표준 신발을 사용하는 것으로 인한 유해가 유익을 능가할 것이다. 환자는 이러한 신발이 걷기 편하기 때문에 무릎 높이의 압력완화 장치보다 더 선호할 수 있다. 보급형 신발이나 치료용 표준 신발의 비용은 상대적으로 낮지만, 일반적으로 사용되는 다른 오프로딩 장치와 비교하여 비용 효과적일 것으로 예상되지 않는다.

권고사항 8:

당뇨병 환자의 족저가 아닌 다른 부위에 생긴 궤양을 허혈이나 감염 없이 치료하려면, 신발을 변형하거나 임시 신발을 신거나, 족지간 간격유지장치(toe-spacer) 또는 보조기를 사용하여 압력을 완화하도록 한다. 특정 완화 방식은 족부궤양의 유형과 위치에 따라 다르다(약, 낮음).

근거 8:

족저가 아닌 부위의 족부궤양은 해당 부위에 가해지는 역학적인 압력을 줄여야 할 필요가 종종 있지만, 이를 치료하는 방법에 대한 증거는 없다. 궤양의 위치에 따라, 신발을 변형하거나 임시 신발을 신거나, 족지간 간격유지장치 또는 보조기와 같은 압력완화 수단을 고려한다. 임시 신발은 맞춤형으로 제작할 필요는 없지만, 궤양과의 직접적인 접촉을 방지하는, 발에 잘 맞는 치료용 표준 신발을 사용하는 것이 좋다.

전문가의 의견을 바탕으로 할 때, 저자들은 이러한 압력완화 수단의 유익이 신발이나 보조기로 인한 병변과 같은 잠재적 유해를 능가할 것으로 예상한다. 환자들은 족저 외 부위의 족부궤양 치료에 있어 이러한 오프로딩 수단을 중요하게 생각하고 선호할 가능성이 크다. 이러한 오프로딩 수단을 사용하는 데 드는 비용은 상대적으로 낮다.

외과적 오프로딩 중재

당뇨병 환자의 족부궤양 최초 발생 및 재발을 예방하는 데 있어 외과적 오프로딩이 효과적인가?

권고사항 9:

족저궤양이 있는 고위험 당뇨병 환자에 대한 보존 치료가 실패할 경우, 족부궤양이 재발하는 것을 예방하기 위한 방안으로 아킬레스건 연장술, 관절 성형술, 단일 또는 전체 중족골 두(口) 절제술 또는 절골술을 고려한다(약, 낮음).

근거 9:

편향위험이 낮은 한 건의 무작위 조정임상연구와 몇몇 비조정임상연구는 치료하기 어려운 족저 앞부분 궤양을 치료하는 것을 주요 목표로 하는 아킬레스건 연장술이 궤양 재발을 예방하는 데 긍정적인 효과가 있음을 보였다(47-53). 보존 치료에 대한 상대위험도는 7개월에 75%, 2년에 52%로 감소하였다(47). 편향위험이 낮은 한 소규모 무작위 조정임상연구(54), 편향위험이 서로 다른 두 건의 후향적 코호트 연구(55,56), 여러 비조정임상연구(57-60)는 궤양 재발을 예방하는 데 있어 단일 또는 전체 중족골 두 절제술의 효과를 입증하였다. 이 중 조정임상연구들은 보존 치료에 대한 상대위험도를 61.1~83.8%까지 낮췄다. 편향위험이 높은 두 건의 후향적 코호트 연구와 세 건의 비조정임상연구는 중족골-지골 간 관절 성형술 또는 지골 간 관절 성형술 후 궤양 재발률이 낮아짐을 보였다(61-65). 이들 코호트 연구 중 한 연구에서 보존 치료에 대한 상대위험도가 83.6%로 개선된다. 골절술에 대한 한 후향적 코호트 연구는 보존 치료와 비교하여 60%의 유의미하지 않은 궤양 재발률 감소를 보인 반면, 한 비통제 연구에서는 골절술 후 궤양이 전혀 재발하지 않았다(66,67).

외과 중재의 영향력이 높긴 하지만, 각 외과적 중재에 대한 효과를 입증한 조정임상연구는 거의 없다. 또한, 이러한 외과적 수술은 특정한 환자에게만 적용 가능하다. 즉, 위에 언급한 모든 외과 중재는 활성 족부궤양에 대한 보존치료가 실패하거나, 발 구조를 영구적으로 변경하지 않으면 임상 경과가 매우 위험할 것으로 판단되는 환자에게 적용 가능하다. 또한 아킬레스건 연장술은 발목의 족배굴곡(ankle dorsiflexion)이 부족한 환자에게만 적용 가능하다. 통제 연구가 많지 않고, 외과적 오프로딩에 대한 연구 중 편향위험이 높은 연구가 많음을 고려할 때, 저자는 증거 수준이 높지 않다고 판단한다.

이러한 외과적 오프로딩 기법으로 인해 발생할 수 있는 합병증이나 부작용으로 감염, 보행장애, 샤르코 신경병성 관절병증(Charcot neuro-osteoarthropathy), 궤양 전이가 있다(50,59,68). 한 연구에 따르면 아킬레스건 연장술 실시 후 발뒤꿈치 궤양 위험은 2년 간 13%였으나, 발뒤꿈치 최대 압력 역시 34%까지 증가하였다(47). 다른 연구에서 중앙값 12개월의 추적 관찰 기간 동안 발뒤꿈치 궤양 위험이 15%였지만, 발뒤꿈치 감각상실이 있거나, (아킬레스건 연장술 후 발생 가능한) 비정상 족배굴곡을 보이는 환자에서 발뒤꿈치 궤양 위험(47%)이 가장 높았다. 따라서 이러한 조건은 아킬레스건 연장술의 금기가 될 수 있음을 암시한다(50). 다른 연구는 아킬레스건 연장술로 인한 발뒤꿈치 궤양 위험이 없거나 작다고 보고하였다(51-53). 한 연구에서 단일 중족골 두 절제술을 실시한 이후의 궤양 전이 위험도는 평균 13.1개월 동안 41%였고(59), 다른 두 연구에서는 6개월 및 12개월의 추적 관찰 기간 동안 어떠한 궤양 전이도 발견되지 않았다(55,56). 발 및 발목 수술을 받은 당뇨병성 신경병증 환자의 9.5%에서 수술부위 감염이 발생했다(69). 이러한 결과들을 바탕으로 할 때, 외과적 압력완화 기법의 유익이 잠재적 유해를 능가하는지는 분명

하지 않다. 이러한 중재 방법에 대한 환자 가치와 선호도는 알려진 바가 없지만, 환자들은 이들 중재가 궤양을 예방할 수 있는 경우 높은 가치를 둘 것이며, 합병증을 일으킬 경우 낮은 가치를 둘 것이다. 외과 중재의 비용은 일반적으로 보존치료보다 높지만, 한 연구에 따르면 중족골 두 절제술과 보존치료 간 유의한 비용 차이가 없었다(68). 비용 효과는 아직 잘 알려져 있지 않다.

권고사항 10:

망치 족지, 궤양 징후 또는 족지궤양이 있는 고위험 당뇨병 환자에 대한 보존치료가 실패할 경우, 족지궤양을 예방하기 위해 족지 굴근 건절술을 고려한다(약, 낮음).

근거 10

발가락 끝 궤양을 치료하기 위해 수행된 족지 경피 굴근 건절술(percutaneous digital flexor tendon tenotomy)에 대한 7건의 후향적 연구에서 평균 11개월에서 36개월 사이의 추적 관찰 기간 동안 총 231명의 치료 환자에서 0~20%의 재발률을 보고했다(70-76). 이 중 4건의 연구는 수술 당시 궤양이 없는 발가락에 대한 굴근 건절술의 효과에 대해서도 보고했다. 궤양이 거의 생겨나기 직전(예: 발가락 끝의 굳은 살)이었던 총 58명의 환자는 평균 11개월에서 31개월 사이의 추적 관찰 기간 동안 궤양이 발생하지 않았다(72-74,76). 이 주제에 대한 조정임상연구는 없지만, 저자들은 이러한 수술이 궤양 전 징후가 있고, 보존치료가 성공하지 못한 환자들의 궤양 최초 발생과 재발을 예방할 수 있는 유망한 수술이라고 판단한다. 이러한 근거는 낮은 발병률, 저자의 전문가 의견, 치료 연구의 결과를 기반으로 하였지만, 그럼에도 근거 수준이 낮다.

족지 굴근 건절술은 합병증이 거의 보고되지 않았기 때문에, 그 잠재적 유익이 유해보다 클 가능성이 높다. 궤양 전 병변이 있어 보존치료를 자주 받았지만 병변이 개선되지 않은 환자는 굴근 건절술을 선호할 것이다. 수술은 외래에서 쉽게 수행할 수 있고, 수술 후 고정시킬 필요가 없으며 족부 기능에 부정적인 영향을 미칠 가능성이 거의 없다. 이 수술의 비용 및 비용 효과는 평가되지 않았다.

기타 오프로딩 중재

당뇨병 환자의 족부궤양을 예방하는 데 효과적인 다른 오프로딩 기법이 있는가?

권고사항 11

당뇨병 환자의 신경병증성 족부궤양을 허혈이나 감염 없이 치료하고 압력을 완화하기 위한 다른 생체역학적 완화 수단이 없는 경우, 적절한 신발과 병행하여 사용할 수 있는 펠티드 폼을 고려한다(약, 낮음).

근거 11

편향위험이 높은 두 건의 무작위 조정임상연구와 한 건의 후향적 코호트 연구에서 궤양 치료에 대한 펠티드 폼의 효과를 조사하였다. 한 무작위 조정임상연구에 따르면 안에 펠티드 폼이 적용된 수술 후 신발을 착용했을 때, 펠티드 폼이 없는 감압 하프 슈즈와 비교하여 치유 시간이 현저히 짧았다(78). 다른 무작위 조정임상연구 결과 발에 맞춘 펠트와 치료용 임시 신발에 맞춘 펠트 사이에 치유 비율이나 치유 시간에 차이가 없었다(79). 펠티드 폼이 들어간 외과용 신발, 힐링 슈즈, 보행용 부목(splint)을 착용할 경우, 치유 비율이나 치유 시간에 있어 전접촉굽스만큼 효과가 있는 것으로 보고되었다(35). 잘 설계된 조정임상

연구가 부족하고, 수행된 연구에서 펠티드 폼의 추가 효과를 입증하는 것이 어렵다는 점을 고려할 때, 근거 수준은 낮다.

펠티드 폼에 대한 연구에서 어떠한 합병증도 보고되지 않았기 때문에, 펠티드 폼의 사용을 통한 유익은 잠재적 유해를 능가할 가능성이 크다. 환자들은 펠티드 폼이 사용하기 편하고 움직임을 제한하지 않기 때문에 펠티드 폼을 가치 있게 생각하고 선호할 것이다. 펠티드 폼의 비용은 상대적으로 낮지만, 환자 및 환자의 가족, 가정간호사가 자주 교체해야 한다. 수행된 연구의 증거를 바탕으로 할 때, 펠티드 폼은 적절한 신발, 워커, 캐스트와 함께 사용하고, 단일 치료 수단으로는 사용하지 않아야 한다..

주요 쟁점

1. 압력완화에 관한 많은 임상 연구는 치료 중재를 통해 이루어진 압력 완화 정도를 직접 측정하지 않았다. 이러한 직접 측정은 궤양의 치료와 예방에 있어 오프로딩의 역할에 대한 이해를 증진할 뿐 아니라, 예후도 개선시킨다.
2. 전접촉굽스는 더 이상 족저 앞부분의 궤양을 효과적으로 치료하기 위한 표준 치료가 아니다(12,13). 탈착이 불가능하게 만든 사전제작형 워커는 전접촉굽스만큼 효과적이며(13), 이로 인해 오프로딩에 대한 전통적 견해가 변경되었다. 즉, 이전에는 주로 전접촉굽스와 다른 장치를 비교하였지만, 이제는 탈착 불가능한 오프로딩 장치와 탈착식 오프로딩 장치를 비교하게 되었다. 이러한 변화는 캐스트 기술자가 없거나 특별히 숙련되지 않은 의료진이 없는 환경에 긍정적 영향을 준다. 이러한 환경에서 사전제작형 압력완화 수단을 올바르게 사용하는 것이 적절하다.
3. 오프로딩에 관한 연구 대부분은 합병증이 없는 신경병증성 족저궤양의 치료에 집중되어 있다. 합병증이 있는 족저궤양, 종족부 및 발뒤꿈치 궤양, 족저가 아닌 다른 부위의 궤양은 특정한 환경에서 보다 일반적임에도(1,31), 이들 궤양의 치료에 미치는 오프로딩의 효과에 대한 데이터는 거의 없다. 합병증이 있는 궤양은 오프로딩 수단을 적용하기 전이나 적용하는 중(합병증이 경미한 경우)에 감염과 허혈을 완화할 수 있는 추가 치료가 필요하다. 합병증이 없는 신경병증성 족저궤양 외 족부궤양을 치료하기 위한 오프로딩 수단에 대한 높은 수준의 연구가 시급하다.
4. 치료 중재의 준수는 족부궤양의 예방과 치료에 매우 중요하다. 치료 중재를 잘 따르지 않는 환자는 나쁜 임상 결과를 보인다는 연구 결과가 계속 보고되었다. 연구 및 임상 실무 모두에서, 치료 순응도 측정과 향상에 더욱 중점을 두어야 한다.
5. 외과적 오프로딩은 주로 선택된 환자의 족부궤양을 치료하기 위해 사용되었고, 궤양 재발을 예방하기 위해서는 2 차적으로 사용되었다. 따라서 외과적 오프로딩을 보존치료와 비교할 때, 족부궤양 치료보다 재발 예방에 더욱 효과를 보였다는 결과는 흥미로운 것이다. 이러한 사용과 효과 사이의 논쟁에 보다 많은 관심을 가질 필요가 있으며, 외과적 중재의 초점을 치료보다는 예방에 맞출 수 있다.
6. 족부궤양이 아직 발병하지 않은 고위험 환자는 신발 및 오프로딩에 관한 연구에서 거의 주목 받지 못했다. 몇몇 중재에 대해서만 적절하게 연구되었거나, 임상 실무에서 널리 받아들여질 뿐이다. 여러 경우에, 궤양의 최초 발병 예방을 통한 유익은 잠재적 유해나 비용을 능가하지 않을 수 있다. 대규모 집단의 환자가 대상이 되고 발병률은 상대적으로 낮을 것이기 때문이다. 그러나 이러한 환자 범주는 결정적 결론을 도출하기 전 신중하게 평가해야 한다.

7. 피보험자 치료에 대한 보상이 비용 효과성 입증 연구에 더욱 의존적임에도 불구하고, 비용 및 비용 효율성은 신발 및 오프로딩 관련 연구에서 거의 주목을 받지 못했다. 의료 비용 제약을 위한 지속적인 부담에 대해 보다 많은 관심을 가져야 한다.

8. 지금까지 논의한 대다수의 중재는 상대적으로 온화한 기후를 가진 선진국의 연구에서 나온 것이다. 이들 중재의 일부는 광범위하게 적용 가능하지만, 기후 및/또는 자원이 치료의 순응성 및 효율에 대한 변수가 될 수 있는 저소득 지역의 궤양 예방 및 치료에 대한 보다 구체적인 지침이 필요하다.

용어집

B

Bespoke shoe(비스포크 신발): 맞춤형 신발(아래 참조)과 동일한 의미를 갖는 영국식 표현.

C

Cast shoe(캐스트 신발): 발목 관절이나 그 바로 아래까지 닿는 탈착식 석고 또는 유리섬유 캐스트. 발바닥 표면 전체에 접촉하여 발 모양을 따라 성형된다. 예를 들면 마발 캐스트 신발, 랜서트 부츠, 스코치-캐스트 부츠가 있다.

Conventional shoe(보급형 신발): 치료 효과를 의도하지 않은 대량 생산된 기성품.

Custom-made insoles(맞춤형 깔창): 환자의 왼발 및 오른발 윤곽에 맞춰 제작된 깔창. 다층 구조로 제작되는 경우가 많다. 중족골 패드나 중족골 바와 같은 다른 도구와 함께 사용할 수 있다.

Custom-made shoe(맞춤형 신발): 족부의 발바닥과 발등 표면의 위험 부위에 가해지는 압력을 완화하고 족부 변형을 수용하기 위해 환자의 발의 긍정적 모델을 기반으로, 일반적으로 수작업으로 제작된 신발. 비스포크 신발 및 정형외과용 신발 참조.

Custom-made temporary shoe(맞춤형 임시 신발): 일반적으로 수작업으로 제작되고, 짧은 시간에 제조되며, 족부궤양을 치료하기 위해 일시적으로 사용되는 신발. 이 신발은 족부 변형을 수용하고, 족저 표면의 궤양 부위에 가해지는 압력을 완화하기 위해 환자의 발의 긍정적 모델을 토대로 제작된다.

Customized insole(주문제작형 깔창): 환자의 발에 맞게 몇 가지 사소한 수정을 가한 사전제작형 깔창을 가리키기 위해 미국 영어에서 느슨하게 사용되는 용어. 이 용어는 맞춤형 깔창과 동의어가 아니다.

D

Depth inlay shoe(딥스 인레이 슈즈): 깊이 추가 신발과 동일한 의미를 갖는 미국식 표현.

Depth shoe(딥스 슈즈): 깊이 추가 신발과 동일한 의미를 갖는 미국식 표현.

E

Extra-depth shoe(깊이 추가 신발): 갈퀴/망치 족지와 같은 족부 변형을 수용하고, 두꺼운 깔창이 들어갈 수 있는 충분한 공간을 제공할 수 있도록 추가적으로 깊이와 부피를 늘려 제작한 신발. 일반적으로, 보급형 신발과 비교하여 최소 5mm(약 3/16 인치)의 추가 깊이가 있다. 더블 딥스 또는 슈퍼 엑스트라 딥스라고 불리는 신발의 경우, 추가 깊이가 더욱 깊다. 딥스 인레이 슈즈 및 딥스 슈즈 참조.

F

Felted foam(펠티드 폼): 흡수성 및 완충성이 있는 폼으로 덧댄 섬유질의 부직포.

Forefoot offloading shoe(전족부 감압 신발): 전족부에 가해지는 압력을 완화하기 위해 특수 설계된 사전제작형 신발. 신발은 특정한 썸기 모양을 띠고 있으며, 전족부에는 밑창이 없다. 이 신발은 일반적으로 한 쪽만 착용한다.

H

Half shoe(하프 슈즈): 전족부에 가해지는 압력을 완화하기 위해 설계된 사전제작형 신발. 신발의 앞쪽 부분을 잘라냈기 때문에, 발뒤꿈치와 중족부만 체중을 지탱할 수 있다.

Healing shoe/sandal(힐링 슈즈/샌들): 압력을 완화하는 깔창이 있는 특수 설계된 샌들.

Heel-relief shoe(뒤꿈치 완화 신발): 발뒤꿈치의 압력을 완화하기 위해 설계된 신발. 신발의 뒤꿈치 부분이 없으며, 보행 시에 뒤꿈치에 압력이 가해지지 않도록 깔창이 배열되었다.

I

In-shoe orthosis(신발 보조기): 발의 기능에 약간의 변화를 주기 위해 신발 안쪽에 넣는 장치를 가리키는 용어.

In-shoe orthotics(신발 보장기): 발의 기능에 약간의 변화를 주기 위해 신발 안쪽에 넣는 장치를 느슨하게 가리키는 용어. 'orthosis(보조기)'의 올바른 복수형은 'orthoses'이다.

L

Liner(라이너): 깔창을 의미하는 미국식 표현.

M

Mabal cast shoe(마발 캐스트 신발): 발바닥 표면 전체에 접촉하는 단단한 밑창이 있고, 캐스트의 부드러운 상부가 발목 바로 아래까지 닿아 발목을 움직일 수 있게 하고, 최소한의 패딩이 있는 탈착식 유리섬유 혼합 캐스트 신발. 보행을 용이하게 하기 위해 석고 신발 밑에 플라스틱 롤러 샌들을 착용한다.

Metatarsal pad(중족골 패드): 중족골 두에 집중되는 압력을 완화하고 하중이 근위부로 이동하도록 중족골 두 뒤쪽에 위치시킨 작은 패드.

Metatarsal bar(중족골 바): 중족골 두에 집중되는 압력을 완화하고 하중이 근위부로 이동하도록 중족골 두 뒤쪽에 위치시킨, 전족부의 일부 또는 전체를 가로지르는 바.

N

Non-removable (cast) walker(탈착 불가능 (캐스트) 워커): 탈착식 (캐스트) 부츠/워커와 동일하지만, 유리섬유 캐스트 재료 층이 주변을 둘러 싸고 있어 탈착이 불가능함('인스턴트 전접촉캐스트'라고도 함).

O

Orthopaedic shoe(정형외과용 신발): 맞춤형 신발과 동의어(위 참조).

P

Post-operative shoe(수술 후 신발): 족부 수술 후에 착용하는, 널찍하고 상부가 부드러운 사전제작형 신발.

Pre-fabricated insole(사전제작형 깔창): 환자의 발 모양을 고려하지 않고 제작된, 평면 또는 윤곽이 형성된 '기성품' 깔창.

R

Ransart boot(랜서트 부츠): 발목 바로 아래까지 닿는 탈착식 유리섬유 혼합 캐스트. 최소한의 패딩이 있고, 발바닥 표면 전체에 접촉하여 발 모양을 따라 성형된다. 궤양 부위 위쪽에 윈도가 있다.

Removable (cast) boot/walker(탈착식 (캐스트) 부츠/워커): 로커 밀창 또는 롤러 밀창이 있고, 내부에 패딩이 있으며, 발바닥 표면 전체에 접촉하도록 삽입하거나 조정 가능한 깔창이 있는 무릎 높이의 탈착식 사전제작형 부츠.

Rocker shoe(로커 슈즈): 보행 중에 날카롭게 전환되는 단단한 밀창이 있는 신발. 신발은 보행의 후반 지지 단계에서 중족골-지골 간 관절이 확장되지 않도록 앞으로 흔들린다.

Roller shoe(롤러 슈즈): 로커 슈즈와 비슷한 단단한 밀창이 있는 신발. 단, 밀창은 보행 중에 보다 부드러운 전환이 가능하도록 윤곽이 있다.

S

Scotch-cast boot(스코치 캐스트 부츠): 발목 부분이 잘려지고, 패딩이 많이 들어간 탈착식 캐스트. 필요한 경우, 궤양 부위 위쪽에 윈도가 있다. 크기가 큰 발뒤꿈치의 궤양의 경우, 유리섬유로 된 탈착식 뒤꿈치 캡이 추가된다. 스코치 캐스트 부츠는 캐스트 샌들과 함께 착용하여 환자의 이동성을 높인다.

Shoe insert(신발 삽입물): 깔창 또는 신발 보조기를 가리키기 위해 느슨하게 사용되는 미국식 표현.

Shoe modification(신발 변형): 목표로 하는 치료 효과(예: 압력 완화)를 갖도록 기존 신발을 변형하는 일.

Standard therapeutic shoe(치료용 표준 신발): 환자의 발에 맞춰 본 적이 없는 사전제작된 형태의 치료용 신발.

T

Temporary shoe(임시 신발): 족부궤양을 치료하기 위해 일시적으로 착용하는 사전제작형 신발.

Therapeutic shoe(치료용 신발): 보급형 신발로는 적용할 수 없는, 발에 대한 특정한 형태의 치료를 적용할 수 있도록 고안된 신발에 대한 일반적인 용어. 추가 깊이 신발, 맞춤형 신발 등은 모두 치료용 신발의 예다(그리스어의 '주의를 기울이다, 치료하다'를 의미하는 'therapeuein'에서 파생된 'therapeutikos'를 어원으로 함).

Toe orthosis(발가락 보조기): 발가락 기능에 약간의 변화를 주기 위해 신발 속에 삽입하는 보조기.

Total contact cast(전 접촉 캐스트): 발바닥 표면 전체와 다리 아래쪽에 완전한 접촉을 유지하는, 잘 성형되고 패딩이 최소한으로 되어 있는 무릎 높이의 탈착 불가능한 유리섬유 또는 석고 캐스트. 전 접촉 캐스트는 보행을 용이하게 하기 위해 탈착식 밀창과 함께 착용하는 경우가 많다.

W

Windowed cast(윈도형 캐스트): 전 접촉 캐스트와 동일하지만, 상처 검진과 캐스트 교체 기간 사이의 치료를 용이하게 하기 위해 궤양 부위에 윈도를 만들어 놓은 캐스트.

족부궤양이 있는 당뇨병 환자의 말초동맥질환 진단, 예후, 관리에 관한 국제당뇨병발학회 지침 (국제당뇨병발학회 말초동맥질환 분과위원회)

권고사항

진단

1. 당뇨병 환자를 매년 검진하여 말초동맥질환의 여부를 확인한다. 이러한 검진에서는 적어도 환자의 병력을 확인하고 족부맥박을 촉진하는 것이 바람직하다(GRADE 권고 정도: 강, 증거의 질: 낮음).
2. 족부궤양이 있는 당뇨병 환자를 검진하여 말초동맥질환 여부를 확인한다. 이러한 검진의 일부로서, 발목 또는 족부의 도플러 동맥 파형을 측정하고, 발목의 수축기 혈압과 수축기 발목위팔지수를 측정한다(강, 낮음).
3. 말초동맥질환가능성을 배제하기 위한 검사로 비침습 임상 검사 수행을 권장한다. 최적의 결과가 입증된 단독 검사는 존재하지 않는다. 발목위팔지수 측정(0.9 미만일 경우 비정상적으로 간주됨)은 말초동맥질환 발견에 유용하다. 발목위팔지수가 0.9~1.3 인 경우, 발가락위팔지수가 0.75 이상인 경우, 족부의 도플러 동맥 파형이 3 상파 형태를 띠는 경우 말초동맥질환 가능성을 대부분 배제할 수 있다(강, 낮음).

예후

4. 당뇨병성 족부궤양과 말초동맥질환이 있는 환자에서, 말초동맥질환의 어떠한 특정 증상이나 징후도 궤양 치료 가능성을 신뢰할 수 있을 정도로 예측하는 데 참고할 수 없다. 그러나, 환자와 의료 전문가가 궤양의 치료 가능성을 파악할 수 있도록 다음의 간단한 임상 검사 중 한 가지 방법을 사용해야 한다. 다음 검사 결과는 치료의 사전 예측률을 25% 이상 증가시킨다. (1) 피부 관류압 ≥ 40 mmHg, (2) 족지압 ≥ 30 mmHg, (3) 경피산소압 ≥ 25 mmHg. (강, 보통)
5. 족지압 30 mmHg 미만이거나 경피산소압이 25 mmHg 미만인 당뇨병성 발궤양 환자에서 긴급 혈관조영촬영 및 혈관재생술을 고려한다(강, 낮음).
6. 당뇨병과 말초동맥질환이 동반된 환자에서 최적의 관리에도 불구하고 궤양이 6 주 내에 호전되지 않을 때, 임상 검사 결과에 관계없이 혈관 조영술 및 혈관재생술 실시를 고려한다 (강, 낮음).
7. 족부궤양이 있는 환자의 상처 치유가 잘 되지 않을 때, 당뇨병성 미세혈관병증만을 그 원인으로 간주해서는 안된다(강, 낮음).
8. 발목 압력 50 mmHg 미만이거나 발목위팔지수가 0.5 미만이며, 치유가 되지 않는 궤양 환자는, 긴급 혈관조영술과 혈관재생술을 고려한다(강, 보통).

치료

9. 혈관재개통술을 고려하는 경우, 해부학적 구조, 상태에 대한 정보를 얻기 위해 컬러 도플러 초음파(Color Doppler ultrasound) 검사, CT-혈관조영술, MR-혈관조영술, 동맥 내 디지털 감산 혈관조영술(intra-arterial digital subtraction angiography)을 사용할 수 있다. 무릎 아래 부분의 동맥과 족부 동맥(pedal artery)의 상세한 시각화를 통해 하지 전체의 동맥 혈행을 평가하는 것이 바람직하다(강, 낮음).

10. 혈관재개통술의 목표는 적어도 하나 이상의 족부 동맥, 바람직하게는 상처의 해부학적 영역에 피를 공급하는 동맥의 직접 혈류를 회복시킴으로써, 최소 40 mmHg 이상의 피부 관류압, 30 mmHg 이상의 발가락 압력(toe pressure) 또는 25 mmHg 이상의 경피 산소압을 달성할 수 있도록 피부관류압을 회복시키는 것이다(강, 낮음).

11. 당뇨병성 족부궤양 환자를 치료하는 센터는 말초동맥질환을 진단하고 치료할 수 있도록 전문가를 확보하고, 관련 장비를 신속하게 사용할 수 있어야 한다. 또한, 혈관내치료술과 혈관우회로술이 모두 가능해야 한다(강, 낮음).

12. 당뇨병성 족부궤양에 대한 혈관재개통술 이후에, 환자는 포괄적인 치료 계획의 일환으로 다방면의 의료인으로 구성된 의료진의 치료를 받아야 한다(강, 낮음).

13. 족부궤양 위험이 있는 당뇨병 환자에게 족부궤양을 예방하기 위한 목적의 신경감압술(nerve decompression procedure)은 시행하지 않는다(약, 낮음).

14. 말초동맥질환과 족부감염의 징후가 있는 환자는 하지절단을 시행해야 할 위험성이 특히 높으므로, 응급 처치가 필요하다(강, 보통).

15. 환자 관점에서 보았을 때, 성공 가능성에 대한 위험 대비 이득이 좋지 않은 경우에는 해당 환자에서의 혈관재개통술은 지양한다(강, 낮음).

16. 허혈성 족부궤양이 있는 당뇨병 환자에게는 금연, 고혈압 치료, 스타틴 및 저용량의 아스피린 또는 클로피도그렐 제재의 처방 등을 포함하는 적극적인 심혈관계 위험 관리를 실시해야 한다(강, 낮음).

개요

말초동맥질환

말초동맥질환은 당뇨병 환자에게서 흔하게 발생하며, 당뇨병성 족부궤양이 있는 환자의 약 절반은 말초동맥질환이 동반되어 있다(1-3). 말초동맥질환은 여러 관련 문헌에서 다양하게 정의되지만, 본 지침서의 목적상, 살고랑(서혜부)인대(inguinal ligament) 아래쪽 부분에 발생하여 하지의 혈류를 감소시키는 폐쇄성 죽상경화증으로 정의한다. 사타구니 상위에서 발생하는 질병에 대한 치료는 당뇨병 환자와 비당뇨병 환자 간에 크게 다르지 않기 때문에, 대동맥-장골동맥(aortoiliac) 관련 폐쇄성 질환의

경우 본 지침서에서는 기술하지 않았다. 당뇨병성 말초동맥질환은 주로 사타구니 아래의 혈관계에서 발생하는 질환이며, 당뇨병이 없는 사람에게서 발생하는 질환과 그 특성, 치료, 결과가 다르다. 족부궤양이 있는 환자의 말초동맥질환을 식별하는 것은 매우 중요한데, 말초동맥질환의 동반 여부는 족부궤양의 치료 지연(또는 실패), 하지절단, 심혈관 질환, 조기 사망과 같은 나쁜 예후와 연관되어 있기 때문이다(4,5). 당뇨병환자는 조직 손실이 심한 상태에서조차도 파행 및 휴식시에도 발생하는 통증(resting pain)과 같은 전형적인 증상이 나타나지 않는 경우가 빈번하기 때문에, 당뇨병환자에게서 말초동맥질환을 진단하기란 상당히 어려운 일이다(1,6,7). 동맥 석회화(8-10), 족부감염, 부종, 말초신경병증 등은 당뇨병성 족부감염과 함께 나타나는 경우가 많기 때문에 말초동맥질환 진단 검사의 정확도에 악영향을 미칠 수 있다.

위험요인 및 중재시술

말초동맥질환이 진단된 경우에는, 말초동맥질환이 궤양 치유에 미칠 수 있는 악영향과 하지절단의 위험을 고려해야 한다. 임상적은 각 환자에 대하여 현재 관류 결핍의 중증도와, 좋은 예후를 기대할 수 있는 필요 관류량을 고려하여 감염 치료, 상처 치유, 하지절단 방지 가능성을 평가해야 한다(11). 필요한 혈류량은 감염 여부, 조직 손실 정도, 보행 중 족부에 가해지는 비정상적인 부하와 같은 요인에 영향을 받는다. 혈관재개통술은 상처 치유 촉진, 감염에 대한 치료, 하지절단 방지 또는 그 절제 범위를 축소하는 것을 목적으로 고려할 수 있다. 그러나 말초동맥질환과 당뇨병성 족부궤양이 있는 환자들 중에서 어떠한 경우에 혈관재개통술의 좋은 효과를 기대할 수 있는지에 대해서는 현재 명확하게 밝혀지지 않았다. 또한 혈관내치료술과 혈관우회로술 중 어떠한 상황에서 어떠한 방법을 선택해서 진행해야 하는지에 대해서도 아직 논쟁이 있다.

권고사항 작성 과정

본 지침서는 국제당뇨병발학회의 전문가 그룹이 작성하였으며, 국제당뇨병발학회 편집위원회와 회원들이 검토, 개정, 승인하였다. 본 지침서는 다음 발표된 체계적 고찰연구 결과들을 바탕으로(12-14) 족부궤양이 있는 당뇨병 환자에 대한 말초동맥질환의 진단, 예후, 치료(혈관내 또는 우회로)에 대하여 기술되었다. 각 주제에 대한 권고사항과, 이를 뒷받침하는 이론적 근거를 제시하였으며, GRADE 시스템에 따라 해당 권고사항의 등급을 매겼다.¹ 체계적인 검토를 거치지 못한 몇 가지 주제와(예: 말초동맥질환 진단 시 병력청취의 필요성이나 약물요법 등), 이들 주제에 대한 권고사항은 기존 문헌에 기반한 전문가 견해를 바탕으로 작성하였다.

¹ 본 지침의 권고사항은, 임상 지침서 작성 시 관련 근거를 등급화하는 체계인 GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) 시스템에 기초하여 작성하였다(37). 본 지침서 작성을 위해 체계적인 검토 과정을 거치는 중에 확인된 오래된 논문 중 다수는 비일관성, 간접성, 부정확성등으로 인하여 증거의 질을 평가할 수 있는 자료가 부족했다. 따라서 저자들은 검토에 포함된 연구의 편향 위험, 효과크기, 전문가 의견을 토대로 증거의 질을 '높음', '보통', '낮음'으로 등급을 매겼다. 또한 근거의 질, 치료 유익과 유해 사이의 균형, 환자 가치와 선호도, 비용(자원 사용)을 바탕으로 권고사항의 권고 정도를 '강' 또는 '약'으로 평가했다. 각 권고사항의 근거는 지침서에서 설명하였다.

진단

당뇨병 환자에서 무증상 말초동맥질환을 진단하거나 배제할 때, 어떠한 방법(단독 혹은 여러 개 조합)을 사용하는 것이 가장 효과적인가?

권고사항 1:

당뇨병 환자를 매년 검진하여 말초동맥질환의 여부를 확인한다. 검진 시 기본적으로 환자의 병력을 확인하고 족부맥박을 측정해야 한다(GRADE 권고 정도: 강, 증거의 질: 낮음).

권고사항 2:

족부궤양이 있는 당뇨병 환자를 검진하여 말초동맥질환의 동반 여부를 확인한다. 이러한 검진의 일부로서, 발목 또는 족부의 도플러 동맥 파형을 측정하고, 양측 발목의 수축기 혈압과 수축기 발목위팔지수를 측정한다(강, 낮음).

근거 1, 2:

이 권고사항은 당뇨병 환자에게 매년 말초동맥질환 검사를 받을 것을 권장한다는 점에서 당뇨병 관리에 대한 다른 국제 및 국내 지침서와 맥락을 같이 한다(15). 족부 맥박 소실 외에도 하지냉증, 대퇴부 잡음(bruit), 정맥충만시간 지연의 소견이 있을 경우 말초동맥질환 여부를 주의깊게 살펴보아야 한다(16). 최근의 체계적 문헌 고찰에서는 파행, 맥박 소실, 낮은 발목위팔지수와 같은 말초동맥질환의 증상 및 징후가 향후 궤양 발생을 예측하는 인자로 확인되었다(17). 이러한 말초동맥질환 징후가 있는 당뇨병 환자는 족부의학 전문 의료진에게 정기검진을 받는 것이 바람직하다. 또한, 말초동맥질환이 있는 환자는 다른 심혈관 질환의 위험이 높기 때문에, 이러한 문제 또한 해결할 수 있는 전략이 필요하다(18).

앞에서 논의한 바와 같이, 족부궤양이 있는 당뇨병 환자의 최대 50%가 말초동맥질환을 가지고 있으며, 이러한 환자들은 궤양 치유가 잘 되지 않고 하지를 절단할 위험성이 높은 것으로 나타났다(4,19). 족부궤양이 있는 환자에서 말초동맥질환 진단을 위한 관련 증상이나 임상 검사의 정확성에 대한 자료는 거의 없으나, 초기에는 이들 환자들도 궤양이 없는 (온전한) 발을 가진 환자와 유사한 방식으로 검진하는 것이 적절할 것으로 보인다. 족부 궤양 관리를 최적화하고 심혈관 위험을 감소시키기 위해서는 말초동맥질환이 있는 환자를 식별하는 것이 필수적이다(20). 환자에게 말초동맥질환이 있을 경우, 이를 환자에게 알리고 말초동맥질환이 족부에 대한 위험을 증가시킨다는 사실을 교육시켜야 한다.

말초동맥질환을 진단하거나 배제하기 위해, 임상이가 당뇨병 환자에서 어떤 증상과 징후(임상검사)를 확인해야 하는가?

권고사항 3:

말초동맥질환 가능성을 배제하기 위하여 비침습 검사를 수행할 것을 권장한다. 가장 효과적인 것으로 입증된 특정 단일 검사방법은 없다. 발목위팔지수 측정(0.9 미만일 경우 비정상적으로 간주됨)은 말초동맥질환을 진단하는 데 유용하다. 발목위팔지수가 0.9-1.3 인 경우, 발가락위팔지수가 0.75 이상인 경우, 족부의 도플러 동맥 파형이 3 상파 형태를 띠는 경우에는 대개 말초동맥질환을 배제할 수 있다(강, 낮음).

근거 3:

족부 궤양이 있는 당뇨병 환자를 대상으로 병력 청취 및 임상검사를 적절히 시행하면 말초동맥질환의 여부를 추측할 수는 있지만, 검사의 민감도가 너무 낮기 때문에 말초동맥질환을 완전히 배제할 수 없다. 숙련된 검사자가 맥박을 촉지하더라도, 상당한 허혈이 있음에도 불구하고 맥박이 느껴질 수 있다(21). 따라서, 모든 환자에 대해 보다 객관적인 평가를 수행하는 것이 필요하다. 체계적 문헌 검토(12)에서 논의된 바와 같이, 발목위팔지수(<0.9)는 말초신경병증이 없는 무증상 당뇨 환자에서 말초동맥질환을 진단하는 데 유용한 검사이다. 말초신경병증은 하지동맥의 내벽 석회화(Monckeberg 경화증)와 관련이 있는데, 이는 동맥을 경직시켜 발목위팔지수 값이 오히려 높게 나오게 함으로써, 검사 결과에 영향을 줄 수 있다. 그러나 내벽 석회화가 반드시 동맥 협착증 및 혈류 감소를 일으키는 것은 아니다(8,9,18). 비압축성 동맥의 경우 (발목위팔지수 ≥ 1.3 으로 정의)는 사지 허혈이 있는 환자에서 불량한 예후 인자로 알려져 있는데, 기존의 여러 연구들은 비압축성 동맥을 가진 환자들을 연구 대상에서 제외하였다. 이러한 이유로 발목위팔지수가 과연 진단적 방법으로서 유용한 것인지 판단하기가 어렵다(12,22). 반대로, 휴대용 도플러 기기를 이용한 3 상파 형태의 족부 도플러 동맥 파형의 관찰은, 말초동맥질환이 없다는 것을 의미하는 더 강력한 증거가 된다. 이는 발가락위팔지수에 대해서도 마찬가지인데, 발가락위팔지수가 0.75 이상일 경우, 말초동맥질환이 존재할 가능성은 매우 낮다(12). 발가락압력은 발목위팔지수와 마찬가지로 말단석회화와 같은 요인에 의해 잘못 상승할 수 있다. 모든 임상 검사는 훈련된 의료 전문가가 표준화된 방식으로 수행해야 한다. 다양한 진행 정도의 당뇨병 환자를 대상으로 말초동맥질환을 진단할 때, 비침습적 방법 중 어떤 특정한 한 가지를 선택해야 하는가에 대해서는 관련된 증거가 불충분하다. 의료 전문가는 각 방법의 한계를 인지하고 각 지역의 전문 지식과 사용 가능한 검사 방법을 고려하여, 하나의 방법 또는 여러 방법을 조합하여 사용해야 한다.

예후

족부궤양이 있는 당뇨병 환자에서 어떠한 증상, 징후, 말초동맥질환 진단 검사, 관류 감소, 이상 소견이 궤양 치유를 예측할 수 있는가?

권고사항 4:

당뇨병성 족부궤양과 말초동맥질환이 있는 환자의 경우, 말초동맥질환의 어떠한 특정 증상이나 징후도 궤양 치유를 정확히 예측할 수는 없다. 그러나, 환자와 전문의가 궤양의 치료 가능성을 파악할 수 있도록 다음의 간단한 임상 시험 중 한 가지 방법을 사용해야 한다. 다음과 같은 결과는 궤양 호전 가능성에 대한 사전 예측 확률을 최소 25% 이상 증가시킨다. (1) 피부관류압 ≥ 40 mmHg, (2) 발가락압력 ≥ 30 mmHg, (3) 경피산소압 ≥ 25 mmHg. (강, 보통)

권고사항 5:

당뇨병성 족저궤양이 있는 환자의 발가락압력이 30 mmHg 미만이거나 경피산소압 25 mmHg 미만인 경우, 즉각적인 혈관조영술이나 혈관재개통술을 고려한다(강, 낮음).

권고사항 6:

당뇨병성 족부궤양과 말초동맥질환이 있는 환자가 적절한 관리에도 불구하고 궤양이 6 주 이내에 호전되지 않을 경우, 임상 검사 결과와 관계 없이 혈관조영촬영 및 혈관재개통술 실시를 고려한다(강, 낮음).

권고사항 7:

족부궤양이 있는 환자의 상처 치유가 잘 되지 않는 경우, 당뇨병성 세소혈관증(microangiopathy)을 그 원인으로 보기 어렵다(강, 낮음).

근거 4~7:

체계적 문헌 고찰에 따르면, 궤양 환자의 치유를 예측하는 가장 유용한 검사는 피부 관류압(≥ 40 mmHg), 발가락압력(≥ 30 mmHg), 경피산소압(≥ 25 mmHg)이다(13). 하나 이상의 연구에서 이 검사들은 모두 궤양 호전 가능성에 대한 사전 예측 확률을 25% 이상 증가시켰다. 말초동맥질환의 분포, 심각성, 증상 측면에서의 다양성 때문에, 치료를 예측하는데 있어 일관된 정확성을 보이는 단일 척도가 없다. 당뇨병성 족부병변의 치유 또는 치유 실패를 예측할 수 있는 말초동맥질환의 특정한 특성은 출판된 문헌의 질적 맥락에서 해석되어야 한다(다만, 질이 높은 문헌이 부족한 상황이다). 또한, 당뇨병성 족부궤양의 치유 가능성을 예측하는 것은 말초동맥질환 이외의 몇 가지 변수와 복잡하게 관련되어 있다. 이러한 변수로는 조직 손실량, 감염 여부, 궤양 부위에 대한 물리적 압력, 그리고 심부전 및 말기 신장질환과 같은 동반질환의 유무가 있다(23). 따라서 궤양 치유는 관류 부족의 정도 및 환자과 환자 발의 여러가지 다른 특징들과 상호 연관되어 있다. 결과적으로, 상기에 언급한 문제를 해결할 수 있는 양질의 치료에 따라 치료의 성공 여부가 달려있다.

기존 문헌의 자료들은 단일 변수 분석에 기초하고 있으나, 말초동맥질환 진단은 사전 예측 확률을 결정하는 여러 요인들을 함께 분석하는 것이 필요하다. 발가락압력이 30 mmHg 미만이거나 경피산소압이 25 mmHg 미만인 환자는 상대적으로 치유 가능성이 낮으므로, 혈관조영촬영과 혈관재개통술을 실시할 것을 권장한다. 감염 혹은 큰 궤양과 같은 나쁜 예후인자가 함께 있는 경우에는 압력이 더 높더라도, 신속하게 혈관조영촬영을 실시하고 혈관재개통술을 고려해야 한다(24). 결국, 진단과 예후 예측의 한계를 고려해 보면, 치료에 반응이 없는 족부궤양의 원인 중 말초동맥질환을 배제하는데 있어, 앞에서 설명한 검사 중 어느 것도 유용하지 않다. 따라서 이러한 환자에서 혈관재개통술의 효과 가능성을 확인하기 위해서는 혈관조영촬영을 실시해야 한다. 한 사후비교분석에서는 합병증이 없는 신경병증성 족부궤양 환자의 치유 가능성을 평가하는 데 4 주의 기간이면 충분하다고 하였다(25). 또 다른 관찰 연구에서는, 혈관재개통술을 빨리 받을 수록(8 주 이내) 허혈성 족부 궤양 치료 가능성이 더 높다고 하였다(26).

신경허혈성 궤양이 6 주 이내 호전되지 않고 상처 치료 지연의 다른 이유가 없는 경우, 혈관조영촬영을 실시하고 혈관재개통술을 고려할 수 있겠다. 과거에는 당뇨병성 세소혈관증이 당뇨병성 족부궤양의 치료를 방해하는 중요한 원인으로 여겨졌다. 그러나 현재 이를 뒷받침하는 증거는 없으며, 말초동맥질환이야말로 당뇨병 환자의 족부 관류 감소의 가장 중요한 원인이라고 생각된다(27). 단, 말초동맥질환이 하지의 관류 감소의 유일한 원인은 아니라는 점에 유의해야 한다. 부종과 감염 또한 조직의 산소 공급을 방해할 수 있으며, 이러한 원인들 역시 적절하게 치료되어야 한다(28,29).

말초동맥질환의 어떠한 증상, 징후, 임상 검사, 또는 이상상태의 정도가 족부궤양이 있는 당뇨병 환자의 향후 하지절단 위험을 예측하는 데 도움이 되는가?

권고사항 8:

궤양이 치유되지 않고 있고, 발목 압력이 50 mmHg 미만이거나 발목위팔지수가 0.5 미만인 환자의 경우, 즉각적인 혈관조영촬영과 혈관재개통술을 고려한다(강, 보통).

근거 8:

하지절단 위험성을 정확히 예측하면 어떤 환자들이 조기 혈관조영촬영과 혈관재개통술을 통해 하지를 보존할 수 있는가를 감별하는데 도움이 된다. 하지절단 위험을 예측하는 데 도움이 되는 검사로는 발목 압력검사(<50 mmHg), fluorescein toe slope(인도시아닌그린 형광 안저 혈관조영술)(30)이 있으며, 가장 유용한 것은 발목 압력(<50 mmHg)과 발목위팔지수(< 0.5)의 검사 결과를 조합한 것이다. 다시 말해, 이러한 각각의 검사는 사전 예측 확률을 25% 이상 증가시켰다. 각 검사 결과(발목 압력 및 발목위팔지수)를 순차적으로 해석한 경우, 이 값은 약 40% 증가하였다(13). 체계적인 문헌 고찰에서, 하지절단 예측인자로서의 경피산소압을 평가하는, 저자들의 선정 기준을 충족하는 연구를 발견할 수 없었다. 하지절단은 여러 요인에 의해 좌우되며 그 예측이 쉽지 않다. 좋은 예측도(양성 가능도비율(positive likelihood ratio) 10 이상)를 보이는 표지자는 없었으며(13), 관류 측정만을 바탕으로 혈관재개통술에 대한 시도 없이 바로 하지 절단을 해서는 안된다.

치료

혈관재개통술을 고려할 경우, 해부학적 정보를 얻기 위해 어떤 영상검사를 사용하는 것이 좋은가?

권고사항 9:

혈관재개통술을 고려하는 경우, 해부학적 구조, 상태에 대한 정보를 얻기 위해 컬러 도플러 초음파(Color Doppler ultrasound) 검사, CT-혈관조영술, MR-혈관조영술, 동맥 내 디지털 감산 혈관조영술(intra-arterial digital subtraction angiography)을 사용할 수 있다. 무릎 아래 부분의 동맥과 족부 동맥(pedal artery)의 상세한 시각화를 통해 하지 전체의 동맥 혈행을 평가하는 것이 바람직하다(강, 낮음).

근거 9:

어떤 환자에게 하지 동맥 혈관재개통술을 시행해야 하며, 이를 위해 어떠한 시술 방법을 택해야 할지에 대한 결정은 어려우며, 치료 시 참고하기 위한 적절한 영상검사가 필요하다. 임상 검사에만 의존해서는 안 되며, 혈관재개통술을 실시하기 이전에 하지 동맥에 대한 해부학적 정보를 얻음으로써, 동맥 협착 또는 폐색의 여부, 중증도, 분포를 평가해야 한다. 당뇨병 환자에서는 무릎 아래와 족부 동맥의 상세한 영상검사, 특히 족부 순환에 대한 정확한 평가가 중요하다. 당뇨병 환자의 하지 동맥 구조를 확인하는 방법으로는 이중 초음파, MR-혈관조영술, CT-혈관조영술, 동맥 내 디지털 감산 혈관조영술이 있다. 이 기술들은 전문가 그룹의 '진행 보고서'(27)에서 설명한 것처럼 각각의 장점, 단점, 금기 사항이 있다. 의료 전문가는 환자들에게 적용함에 있어서 각 방법들과 그 한계들을 인지하고 있어야 한다. 어떤 영상학적 방법을 사용할 지에 대한 결정을 할 때는 해당 지역의 이용 가능성 및 전문 지식뿐만 아니라 환자에 대한 금기사항을 고려하여 이루어져야 한다.

족부궤양과 말초동맥질환이 있는 당뇨병 환자에 대한 혈관 내 치료 및 개방형 혈관 수술의 목적, 효과, 합병증은 무엇인가?

권고사항 10:

혈관재개통술의 목표는 적어도 하나 이상의 족부 동맥, 바람직하게는 상처의 해부학적 영역에 피를 공급하는 동맥의 직접 혈류를 회복시킴으로써, 최소 40 mmHg 이상의 피부 관류압, 30 mmHg 이상의 발가락압력 또는 25 mmHg 이상의 경피산소압을 달성할 수 있도록 피부관류압을 회복시키는 것이다(강, 낮음).

근거 10:

전통적으로, 하지에 대한 혈관재개통술은 족부에 직접적으로 혈류를 공급할 수 있는 최적의 혈관을 대상으로 하는 것을 목표로 하였다(18). 최근 사례 연구들에서는 궤양 부위에 직접적으로 혈류를 공급하는 혈관분포영역(angiosome)에 대해 혈관재개통술을 실시하는 것이 경과를 개선시키는지, 즉 치유를 촉진하거나 하지절단을 예방하는지의 여부를 확인하고자 하였다. 이 이론에 따르면, 족부는 각각 혈류를 공급하는 동맥이 있는, 혈관분포영역이라고 불리는 3 차원 블록 형태의 조직으로 나눌 수 있다. 궤양이 있는 부위에 직접적으로 혈류를 공급하는 동맥을 통해 박동혈류(pulsatile blood flow)를 회복하는 것은, 인접한 혈관분포영역에서 나오는 측부혈관(collateral vessel)을 통해 혈류를 회복하는 것보다 나은 결과를 보이는 것으로 생각되어 왔다(31). 유감스럽게도, 이러한 결과를 언급한 많은 사례연구들은 적응증 선택으로 인해 편향될 위험이 높았으며, 궤양의 지속 기간이나 중증도를 적절히 보정하려는 시도는 이루어지지 않았다(14,32). 또한, 혈관분포영역에 대한 직접적인 혈관재개통술을 실제 임상에서 적용하는 것에 대한 가능성, 타당성 및 그 효과에 대한 의문이 남아 있다. 그러나 중재시술을 뒷받침하는 이론적 개념이 무엇이든 간에, 가능한 한 궤양이 있는 해부학적 영역의 혈류를 개선하는 것이 바람직한 것으로 보인다.

권고사항 11:

당뇨병성 족부궤양 환자를 치료하는 센터는 말초동맥질환을 진단하고 치료하는 데 필요한 전문적 설비를 갖추고, 이를 신속하게 이용할 수 있어야 한다. 혈관 내 치료술과 혈관우회로술이 모두 가능해야 한다(강, 낮음).

권고사항 12:

혈관재생술 방법간의 우위에 대한 근거가 불충분하므로, 수술방법은 다분야의 전문가로 구성된 팀에서 말초동맥질환의 형태학적 분포, 자가정맥 이식의 이용 가능성, 환자의 동반질환, 그리고 병원의 경험 등에 근거하여 결정되어야 한다(강, 낮음).

권고사항 13:

당뇨병 환자에서 족부궤양에 대한 혈관재생술 후에는, 다분야의 의료진으로 구성된 팀에 의하여 포괄적 치료가 이루어져야 한다(강, 낮음).

근거 11~13:

말초동맥질환과 족부궤양이 있는 환자의 자연경과는 명확하지 않으나, 2 개의 연구에서 혈관재생술을 받은 적이 없고 하지 허혈이 있는 당뇨병 환자의 하지 구제율(lower limb salvage rate)이 1 년에 약 50% 인 것으로 나타났다(5,33). 대부분의 연구들에서 혈관재생술을 시행하고 12 개월 후에 하지 구제율이 80~85%, 궤양 치료가 60% 이상이었다(14). 중증의 말초동맥질환 및 당뇨병성 족부궤양이 있는 환자에서 어떤 혈관재생술 (혈관성형술 또는 혈관우회술) 을 선택할 것인가에 대한 증거의 기반은 중재에 대한 다양한 적응증, 불충분한 범위의 코호트, 그리고 여러 잠재적 혼동요인으로 인하여 충분하지 않다. 체계적 문헌고찰 결과 치유, 절단, 그리고 합병증 등의 주요결과는 두 방법간에 유사하였다(14). 일부 전문가는 하지에 혈관재생술이 필요한 환자는 수술적인 혈관재생술을 고려하기 전에 항상 혈관성형술을 먼저 받는 것이 바람직하다고 권고하였다. 그러나 이러한 권고를 뒷받침하는 증거는 없으며, 개방형 수술과 혈관 내 수술의 결과는 말초동맥질환의 형태학적 분포뿐 아니라, 의료센터 내 이용 가능성 및 전문성에 크게 의존할 것이다(27). 또한, 개방형 혈관재생술 및 혈관 내 혈관재생술은 한 환자에서도 조합된 방식으로 사용되고 있는 추세이며, 환자의 특정 병증과 혈관 전문의의 전문성에 가장 잘 부합하는 방법을 선택하는 것이 바람직하다. 따라서 병변의 길이, 자가정맥 도관 삽입 가능 여부, 동반질환 등에 의해 그 방법이 선택되어야 하는 환자는 두 가지 방법을 모두 시행할 수 있는 의료센터에서 치료 받는 것이 바람직하다.

허혈성 족부궤양이 있는 당뇨병 환자에서 혈관재생술의 수술 사망률은 대부분의 연구에서 5% 미만이었지만, 주요 전신 합병증은 개방형 및 혈관 내 수술을 받은 환자 모두에서 약 10% 였다. 이는 아마도 전반적으로 좋지 않은 환자의 건강상태가 반영되었을 것이다(14). 말기 신장질환이 있는 당뇨병 환자의 경우, 수술사망률은 5%이며 1 년 후 사망률은 약 40%에 달하여 그 결과가 더욱 좋지 않았다(14). 대부분의 연구는 1 년 후 하지 구제율을 약 70%로 보고하였다(14). 모든 혈관재생술은 감염 치료, 괴사조직 제거, 생체역학적 압력 완화, 혈당 조절, 그리고 동반질환 치료를 포함하는 포괄적인 치료 계획의 일부여야 한다.

권고사항 14:

말초동맥질환과 족부감염의 징후가 있는 환자는 특히 하지절단의 고위험군으로 긴급한 치료가 요구된다(강, 보통).

근거 14:

감염된 허혈성 족부궤양이 있는 환자에게는 '시간(time)이 곧 조직(tissue)'이다(27). 말초동맥질환의 증상과 족부감염이 있는 환자는 광범위한 조직 손실과 하지절단 위험이 매우 크기 때문에, 이를 의료 긴급사항으로서 간주하고 즉시 치료하는 것이 바람직하다. 한 대규모 관찰 연구에서, 이러한 환자에 대한 1 년 후의 하지절단 및 국부절단 위험이 각각 10% 및 44%인 것으로 나타났다(4). 감염은 당뇨병 환자의 허혈성 족부궤양에 매우 빠르게 퍼질 수 있으며, 치료가 지연될 경우 목숨을 위협하는 패혈증을 초래할 수 있다(34). 감염이 깊은 모든 환자는 괴사조직 제거와 함께 감염 부위를 배액하고, 배액을 위해 조직을 채취한 이후, 항생제 치료를 실시하도록 한다. 그와 동시에 혈관 상태를 평가하고, 감염이 조절되고 환자가 안정화되면 혈관재생술 시행 여부를 고려한다. 족부로 흐르는 혈류가 개선되고 감염이 치료되면, 적용 범위를 늘리고 발의 기능을 회복시키기 위하여 연조직과 골격 재건을 포함한 족부 수술이 필요할 수 있다. 그러나, 허혈이 있는 심한 족부의 경우(특히, 전신에 패혈증 징후가 나타나는 환자의 경우),

즉각적인 하지절단만이 유일한 선택지가 될 수 있다(27). 하지절단 위험이 없는 감염과 말초동맥질환 징후가 있는 환자의 경우, 잠재적으로 살려낼 수 있는 조직이 불필요하게 제거되는 것을 막기 위해, 외과적 변연절제술(surgical debridement)을 실시하기 전에 족부로 흐르는 혈류를 최적화하는 것이 바람직하다(35,36).

당뇨병성 족부궤양과 말초동맥질환이 있는 환자 중에 혈관재생술을 통한 중재를 수행해선 안되는 환자가 있는가?

권고사항 15:

환자의 관점에서 볼 때, 성공 확률에 대한 위험 대비 이익 비율이 좋지 않은 경우, 해당 환자에 대한 혈관재생술은 지양한다(강, 낮음).

근거 15:

말초동맥질환이 있는 당뇨병 환자의 하지에 실시하는 혈관재생술은 위험이 상당히 높은 수술이다. 당뇨병성 족부궤양과 말초동맥질환이 있는 환자는 심혈관 질환이나 신장질환이 동반된 경우가 많다(1,23). 상처 치유 가능성이 없거나 하지절단을 피할 수 없는 경우, 혈관재생술을 고려하지 않는 것이 바람직하다. 단, 하퇴절단(transtibial amputation)을 고려하고, 슬와 맥박이나 대퇴부 맥박이 느껴지지 않는 경우에는 검사를 시행하고 혈관을 통한 중재를 고려하는 것이 바람직하다. 이러한 환자를 식별할 수 있는 신뢰할 수 있는 점수 체계가 없기 때문에, 환자 및 다양한 분야의 전문가가 함께하는 임상적 의사 결정이 필요할 것이다. 예를 들어, 매우 허약하고 기대 수명이 짧으며 족부의 기능 상태가 좋지 않거나 침대를 벗어날 수 없는 환자, 또는 조직 괴사량이 매우 커서 족부의 기능을 회복할 수 없는 환자의 경우, 혈관재생술은 적절하지 않을 것이다.

혈관재생술로 인한 위험이 높은 환자들 외에도, 혈관재생술의 위험 대비 이득 비율이 불분명한 환자들도 있다. 임상적 의사 결정을 내리는 데 있어서, 중증 허혈성 궤양조차도 혈관재생술을 실시하지 않고 치료될 수도 있다는 점을 고려하는 것이 바람직하다. 두 관찰 연구에서 중증 허혈성 궤양의 치료율이 약 50% 였다(국부절단을 실시하거나 실시하지 않았음)(5,37).

허혈성 족부궤양이 있는 당뇨병 환자의 향후 심혈관 질환에 대한 위험을 개선하는 것이 가능한가?

권고사항 16:

허혈성 족부궤양이 있는 당뇨병 환자는 금연, 고혈압 치료, 스타틴 및 소량의 아스피린 또는 클로피도그렐의 처방을 포함하는 적극적인 심혈관계 위험 관리를 실시하는 것이 바람직하다(강, 낮음).

근거 16:

이 질문은 저자들의 체계적 문헌고찰(14)에서 다루지 않았지만, 이 권고사항은 말초동맥질환에 관한 다른 지침서(17,36)의 내용과 일치한다. 심혈관계 이환율과 사망률은 족부궤양과 말초동맥질환이 있는 당뇨병 환자에서 현저하게 증가한다. 이러한 환자들은 5년 내에 약 50%의 사망률을 보인다(14). 한 추적 관찰 연구에서, 신경허혈성 족부궤양이 있는 환자에 대한 적극적인 심혈관계 위험 관리(예: 적응증이 될 때 투여된 항 혈소판제, 스타틴, 항 고혈압제)가 5년 내 사망률을 58%에서 36%로 감소시켰다(20).

참고문헌

1. Prompers L, Huijberts M, Apelqvist J, Jude E, Piaggese A, Bakker K, Edmonds M, Holstein P, Jirkovska A, Mauricio D, Ragnarson Tennvall G, Reike H, Spraul M, Uccioli L, Urbancic V, Van Acker K, van Baal J, van Merode F, Schaper N High prevalence of ischaemia, infection and serious comorbidity in patients with diabetic foot disease in Europe. Baseline results from the Eurodiale study. *Diabetologia* 2007;50:18-25.
2. Jeffcoate WJ, Chipchase SY, Ince P, Game FL. Assessing the outcome of the management of diabetic foot ulcers using ulcer-related and person-related measures. *Diabetes Care* 2006;29:1784-7.
3. Beckert S, Witte M, Wicke C, Konigsrainer A, Coerper S: A new wound-based severity score for diabetic foot ulcers. *Diabetes Care* 2006;29:988-992.
4. Prompers L, Schaper N, Apelqvist J, Edmonds M, Jude E, Mauricio D, Uccioli L, Urbancic V, Bakker K, Holstein P, Jirkovska A, Piaggese A, Ragnarson-Tennvall G, Reike H, Spraul M, Van Acker K, Van Baal J, Van Merode F, Ferreira I, Huijberts M. Prediction of outcome in individuals with diabetic foot ulcers: focus on the differences between individuals with and without peripheral arterial disease. The EURODIALE Study. *Diabetologia*. 2008;51:747-55.
5. Elgzyri T, Larsson J, Thorne J, Eriksson KF, Apelqvist J. Outcome of ischemic foot ulcer in diabetic patients who had no invasive vascular intervention. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2013;46:110-7.
6. Dolan NC, Liu K, Criqui MH, et al. Peripheral artery disease, diabetes, and reduced lower extremity functioning. *Diabetes Care* 2002;25:113-120.
7. Boyko EJ, Ahroni JH, Davignon D, Stensel V, Prigeon RL, Smith DG. Diagnostic utility of the history and physical examination for peripheral vascular disease among patients with diabetes mellitus. *Clin Epidemiol* 1997;50:659-68.
8. Edmonds ME, Morrison N, Laws JW, Watkins PJ. Medial arterial calcification and diabetic neuropathy. *Br Med J* 1982;284:928-30.
9. Chantelau E, Lee KM, Jungblut R. Association of below-knee atherosclerosis to medial arterial calcification in diabetes mellitus. *Diab Res Clin Pract* 1995;29:169-172.
10. Aboyans V, Ho E, Denenberg JO, Ho LA, Natarajan L, Criqui MH. The association between elevated ankle systolic pressures and peripheral occlusive arterial disease in diabetic and nondiabetic subjects. *J Vasc Surg* 2008;48:1197-1203.
11. Mills JL, Conte MS, Armstrong DG, Pomposelli F, Schanzer A, Sidawy AN, Andros G. The Society for Vascular Surgery Lower Extremity Threatened Limb Classification System: Risk stratification based on Wound, Ischemia and foot Infection (WIFI). *J Vasc Surg*. 2014;59:220-34
12. Effectiveness of bedside investigations to diagnose peripheral arterial disease among people with diabetes mellitus: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev*. 2015 in press
13. Performance of prognostic markers in the prediction of wound healing and/or amputation among patients with foot ulcers in diabetes: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev*. 2015 in press
14. Hinchliffe RJ, Andros G, Apelqvist J, Bakker K, Boyko E, Mills JL, Reekers J, Shearman CP, Zierler RE, Schaper NC. Effectiveness of Revascularisation of the Ulcerated Foot in Patients with Diabetes and Peripheral Arterial Disease: A Systematic Review. *Diabetes Metab Res Rev*. 2015 in press
15. International Diabetes Federation Guideline Development Group. Global guideline for type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;104:1-52
16. McGee SR, Boyko EJ. Physical examination and chronic lower-extremity ischemia: a critical review. *Arch Intern Med* 1998;158:1357-1364.
17. Monteiro-Soares M, Boyko EJ, Ribeiro J, Ribeiro I, Dinis-Ribeiro M. Predictive factors for diabetic foot ulceration: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012;28:574-600.
18. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG, on behalf of the TASC II Working Group. Intersociety consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *J Vasc Surg* 2007; 45(Suppl S): S5-S67.
19. Apelqvist J, Elgzyri T, Larsson J, Londahl M, Nyberg P, Thorne J. Factors related to outcome of neuroischemic/ischemic foot ulcer in diabetic patients. *J Vasc Surg*. 2011 Jun;53:1582-8.
20. Young MJ, McCordle JE, Randall LE, Barclay JI. Improved survival of diabetic foot ulcer patients 1995-2008: possible impact of aggressive cardiovascular risk management. *Diabetes Care*. 2008;31:2143-7.
21. Andros G, Harris RW, Dulawa LB, Oblath RW, Salles-Cunha SX. The need for arteriography in diabetic patients with gangrene and palpable foot pulses. *Arch Surg* 1984; 119: 1260-1263.
22. Silvestro A, Diehm N, Savolainen H, Do DD, Voglea J, Mahler F, Zwicky S, Baumgartner I. Falsely high ankle-brachial index predicts major amputation in critical limb ischemia. *Vasc Med*. 2006;11:69-74.
23. Gershater MA, Londahl M, Nyberg P, et al. Complexity of factors related to outcome of neuropathic and neuroischaemic/ischaemic diabetic foot ulcers: a cohort study. *Diabetologia* 2009; 52: 398-407
24. Ince P, Game FL, Jeffcoate WJ. Rate of healing of neuropathic ulcers of the foot in diabetes and its relationship to ulcer duration and surface area. *Diabetes Care* 2007;30:660-63.
25. Sheehan P1, Jones P, Caselli A, Giurini JM, Veves A. Percent change in wound area of diabetic foot ulcers over a 4-week period is a robust predictor of complete healing in a 12-week prospective trial. *Diabetes Care*. 2003;26:1879-82.
26. Elgzyri T, Larsson J, Nyberg P, Thorne J, Eriksson KF, Apelqvist J. Early revascularization after admittance to a diabetic foot center affects the healing probability of ischemic foot ulcer in patients with diabetes. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2014;48:440-6.
27. Schaper NC, Andros G, Apelqvist J, Bakker K, Lammer J, Lepantalo M, Mills JL, Reekers J, Shearman CP, Zierler RE, Hinchliffe RJ. Diagnosis and treatment of peripheral arterial disease in diabetic patients with a foot ulcer. A progress report of the International Working Group on the

Diabetic Foot. *Diabetes Metab Res Rev.* 2012;28 Suppl 1:218-24

- 28.** Boyko EJ, Ahroni JH, Stensel VL, Smith DG, Davignon DR, Pecoraro RE. Predictors of transcutaneous oxygen tension in the lower limbs of diabetic subjects. *Diabet Med* 1996; 13: 549–554.
- 29.** Pinzur MS, Stuck R, Sage R, Osterman H. Transcutaneous oxygen tension in the dysvascular foot with infection. *Foot Ankle* 1993; 14: 254–256.
- 30.** Wallin L, Bjornsson H, Stenstrom A. Fluroescien angiography for predicting healing of foot ulcers. *Acta orthop scand* 1989;60:40-44.
- 31.** Alexandrescu VA .Commentary: myths and proofs of angiosome applications in CLI: where do we stand? *J Endovasc Ther.* 2014;6:16-24
- 32.** Sumpio BE, Forsythe RO, Ziegler KR, van Baal JG, Lepantalo MJ, Hinchliffe RJ. Clinical implications of the angiosome model in peripheral vascular disease. *J Vasc Surg.* 2013;58:814-26.
- 33.** Lepantalo M, Matzke S. Outcome of unreconstructed chronic critical leg ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 1996;11:153-7
- 34.** Fisher TK, Scimeca CL, Bharara M, Mills JL Sr, Armstrong DG. A step-wise approach for surgical management of diabetic foot infections. *J Vasc Surg.* 2010;52(3 Suppl):72S-75S.
- 35.** Stone PA, Back MR, Armstrong PA, Flaherty SK, Keeling WB, Johnson BL, Shames ML, Bandyk DF. Midfoot amputations expand limb salvage rates for diabetic foot infections. *Ann. Vasc. Surg.* 2005; 19, 805–811
- 36.** Sheahan MG, Hamdan AD, Veraldi JR, McArthur CS, Skillman JJ, Campbell DR et al., Lower extremity minor amputations: the roles of diabetes mellitus and timing of revascularization. *J. Vasc. Surg.* 2005;42: 476–480
- 37.** National Institute for Health and Clinical Excellence (2011). Diabetic foot problems. Inpatient management of diabetic foot problems. Clinical Guideline 119. London: NICE.
- 38.** Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008 Apr 26;336(7650):924-926.

당뇨병 환자의 족부감염 진단 및 관리에 관한 국제당뇨병발학회 지침 (국제당뇨병발학회 족부감염 분과위원회)

권고사항

분류 및 진단

1. 당뇨병성 족부감염은 염증의 국소/전신 징후 또는 증상에 근거하여 임상적으로 진단해야 한다(강, 낮음).
2. 미국/국제 감염병학회 전문가 그룹이 마련한 당뇨병발 분류 체계를 사용하여 당뇨병성 족부감염의 중증도를 평가한다(강, 보통).

골수염

3. 감염된 개방창(open wound)에 대해 해당 부위의 뼈까지 이르는 검사(probe-to-bone test)를 수행한다. 골수염 위험이 낮은 환자의 경우, 음성 검사 결과는 골수염 진단을 배제하지만, 골수염 위험이 높은 환자의 경우 양성 검사 결과는 대부분 골수염 진단으로 이어진다(강, 높음).
4. 두드러지게 나타나는 혈청 염증 징후, 특히 적혈구 침강 속도는 의심되는 환자에게 골수염이 있음을 암시한다(약, 보통).
5. 골수염의 확실한 진단은 일반적으로 무균환경에서 채취한 뼈 검체의 미생물학적 검사(조직학적 검사까지 실시하면 최적)의 양성 결과를 필요로 하지만, 이는 진단이 의심스럽거나 원인 병원균의 항생제 감수성이 매우 중요하여 이를 파악하려는 경우에만 실시하는 것이 일반적이다(강, 보통).
6. 골수염에 대한 진단은 감염 부위의 뼈까지 이르는 검사, 혈청 염증 징후, 일반 방사선 촬영, MRI 또는 방사선 동위원소 스캔과 같은 다양한 진단 검사의 결과가 양성인 경우에만 타당성을 갖는다(강, 낮음).
7. 골수염에 대한 항생제 치료법을 선택하는 데 있어 연조직이나 sinus tract 에서 채취한 검체에 대한 결과를 사용하지 않는다. 연조직과 sinus tract 은 뼈 배양 결과를 정확하게 반영하지 않기 때문이다.(강, 보통)
8. 당뇨병 족부감염이 발 표면에 발생하지 않은 모든 경우에 발에 대한 일반 방사선 촬영을 실시한다(강, 낮음).
9. 당뇨병성 골수염 진단을 위해 첨단 촬영 검사가 필요한 경우, MRI 를 사용한다(강, 보통).
10. MRI 를 사용할 수 없거나 치료 과정상 사용해서는 안 되는 경우, 백혈구를 이용한 방사선 동위원소 스캔을 고려하거나, SPECT/CT 또는 18 F-FDG PET/CT 스캔을 고려한다(약, 보통)

11. 감염된 발의 최초 검진 시, 그 중증도를 결정하기 위해 활력 징후를 파악하고, 적절한 혈액 검사를 실시하고, 상처의 괴사조직을 제거하고, 감염의 깊이와 범위를 평가한다(강, 보통).
12. 최초의 검진에서 동맥 관류를 평가하고, 추가적인 혈관 평가 또는 혈관재생술이 필요한지 결정한다(강, 낮음).
13. 감염된 상처의 원인 미생물 및 해당 미생물의 항생제 감수성을 파악하기 위해, 면봉보다는 조직의 검체를 채취하여 배양한다(강, 높음).
14. 환자가 임상적으로 치료에 반응하지 않거나, 내성 병원균의 감염 통제 감시를 실시하는 경우를 제외하고는, 배양을 되풀이하지 않는다(강, 낮음).
15. 채취한 검체를 무균 운송 용기에 담아 검체의 유형과 상처의 위치에 대한 임상 정보를 표기하여, 즉시 미생물 실험실에 보낸다(강, 낮음).
16. 당뇨병성 족부감염이 중증인 모든 경우와 중등증인 일부 경우에 외과 전문의에게 문의한다(약, 낮음).
17. 심부 농양, 구획증후군, 괴사성 연조직 감염이 있는 경우, 즉시 외과적 중재를 실시한다(강, 낮음).
18. 당뇨병성 골수염에 다음과 같은 증상이 동반되는 경우, 외과적 중재를 고려한다: 연조직 감염의 전파, 연조직 막 파괴, 방사선 사진에서 나타나는 점진적 골 파괴, 궤양을 통해 튀어나온 뼈(강, 낮음).

항균 요법

19. 임상적으로 감염된 당뇨병성 족부감염의 상처 중 거의 전부가 항균 요법을 필요로 하지만, 임상적으로 감염되지 않은 상처는 항균 요법을 사용하여 치료하지 않는다(강, 낮음).
20. 감염 가능성이 있거나 입증된 원인 병원균, 해당 병원균의 항생제 감수성, 감염의 임상적 중증도, 당뇨병성 족부감염에 대한 항생제의 효과와 그 비용에 근거하여 치료를 위한 특정 항생제를 선택한다(강, 보통).
21. 대부분의 경증 및 중등증 감염에는 1~2 주 간의 항생제 치료가 적합하다(강, 높음).
22. 대부분의 중증 감염 및 일부 중등증 감염에 대해 처음에는 비경구적 요법을 사용하다가 감염이 반응할 경우 경구적 요법으로 전환한다(강, 낮음).
23. 당뇨병성 족부감염을 예방하거나 결과를 개선하기 위해 특정 드레싱 유형을 선택하지 않는다(강, 높음).
24. 당뇨병성 골수염의 경우, 감염된 뼈를 절제하지 않는 한 환자에게 6 주 간의 항생제 치료를 실시하고, 감염된 뼈를 전부 절제한 경우 1 주 이상 항생제 치료를 실시하지 않을 것을 권장한다(강, 보통).

25. 당뇨병성 골수염에 대한 어떠한 보조적인 치료법도 사용하지 않을 것을 권장한다(약, 낮음).

26. 당뇨병성 골수염을 치료할 시, 전통적인 치료법 및 항생제 사용 과거력을 평가하고, 해당병원내 박테리아성 병원균 및 감수성을 고려한다(강, 낮음).

개요

최근 당뇨병의 인구는 증가하고 있고 이에 따라 감염을 비롯한 발 합병증도 증가하고 있다. 족부감염은 불편함 및 신체적·정신적 삶의 질 감소를 포함한 심각한 병적 상태(2), 병원 방문의 필요성, 상처 치료, 항생제 치료, (때로는) 외과 수술과 연관된다. 또한, 발감염은 입원을 필요로 하는 당뇨병의 주요 합병증이며, 하지절단의 주요 원인이다(3-6). 감염 관리는 적절한 진단, 배양을 위한 적절한 검체 채취, 신중하고 정확한 경험적 항생제 요법, 외과적 중재에 대한 신속한 결정, 그리고 여러 형태의 상처 치료에 대한 신중한 주의가 요구된다. 따라서 감염내과 전문의나 임상미생물 전문가가 전문팀에 포함되는 것이 바람직하다(7). 당뇨병성 족부감염에 대한 체계적이고, 근거에 기반 한 접근은 보다 나은 결과를 초래할 것이다.

권고사항 작성 과정

국제당뇨병발학회 국제 전문가 그룹의, 감염증에 관한 전문가 패널이 작성한 본 보고서는 2012 년판(8)을 개정한 것이다. 여기에는 동시에 출판된 '당뇨병성 족부감염 관리를 위한 중재의 체계적 문헌고찰(9)'에 대한 정보뿐만 아니라, 본 지침의 각 절을 다루는 문헌에 대한 비체계적 문헌고찰에 대한 정보가 통합되어 있다. 본 보고서는 당뇨병 환자의 당뇨병성 족부감염을 진단하고 치료하는 데 있어 전 세계의 임상의를 돕기 위한 간략한 개요를 제시하는 것이다. 본 보고서는 새로이 채택되어 모든 국제당뇨병발학회 지침서에 적용되는 형식을 따르며, GRADE 시스템에 기초하여 점수를 매긴 권고사항을 제시한다¹

¹ 본 지침의 권고사항은 임상 지침서를 작성하는 과정에서 증거를 채점하기 위한 GRADE 시스템에 기초하여 작성하였다(1). 체계적 논문고찰 과정 중에 확인된 오래된 논문 중 다수는 검토자가 비일관성, 간접성, 부정확성 등 증거의 질을 계산하거나 평가할 수 있는 데이터가 부족했다. 따라서 저자들은 검토에 포함된 연구의 편향위험, 효과크기, 전문가 의견을 토대로 증거의 질을 '높음', '보통', '낮음'으로 등급을 매겼다. 또한 증거의 질, 유익과 유해 사이의 균형, 환자 가치와 선호도, 비용(자원 사용)을 바탕으로 권고사항의 권고 정도를 '강' 또는 '약'으로 평가했다. 각 권고사항의 근거는 지침서에서 설명하였다.

병리생리학

당뇨병성 족부감염

당뇨병 환자의 족부감염은 당뇨병의 유병 기간과 관련된, 즉 당뇨병 합병증의 가능성과 관련되어 점차 증가하고 있다. 감염은 숙주 조직에서 염증 반응을 일으킨 뒤 일반적으로 조직 파괴를 일으키는 미생물의 숙주 조직에 대한 침입과 증식으로 가장 잘 정의된다. 당뇨병성 족부감염은 당뇨병 환자의 복사뼈 아래 위치한 연조직이나 뼈에서 위의 과정이 발생하는 것으로 임상적으로 정의한다. 이러한 감염은 대개 외상이나 궤양의 있는 부위의 보호성 피부 외피가 찢어지면서 시작된다(10). 말초신경병증(주로

감각신경계에서 일어나지만, 운동 및 자율신경계에서도 발생)은 피부가 찢어지게 되는 주요 원인이다. 찢어진 개방창에는 세균(대개 피부 상재균)이 서식하게 되고, 많은 경우에 감염으로 이어진다. 말초동맥질환과 관련된 족부 허혈 또한 당뇨병성 족부궤양이 있는 환자에서 흔히 발생한다. 족부 상처의 주요 원인이 되는 경우는 드물지만, 하지 허혈은 상처의 감염 위험도를 증가시키고(11,12), 감염으로 인한 결과에 악영향을 미친다(6,13). 당뇨병 환자의 발 상처는 고혈당증으로 인한 당화반응의 최종산물, 지속적인 염증, 세포자멸과 같은 요인으로 인해 만성화되는 경우가 많다(14,15). 당뇨병발감염에 취약하게 만드는 요인으로는 심부상처, 오래된 상처, 재발한 상처, 외상으로 인한 상처, 호중구(neutrophil) 기능과 관련된 당뇨병성 면역저하, 만성 신부전이 있다(11,16-19).

감염의 확산

대부분의 당뇨병성 족부감염은 비교적 표면에 나타나지만, 미생물은 근막, 힘줄, 근육, 관절, 뼈 등의 피하 조직에 지속적으로 확산될 수 있다. 족부의 구조는 고정되었지만 상호 연결된 몇 개의 구획으로 나뉘어 있으며, 근위부로 감염을 촉진시킨다(20). 감염으로 인한 염증 반응은 구획 압력이 모세혈관 압력을 초과하게 하여 허혈성 조직괴사를 유발할 수 있다(21,22). 구획 내의 힘줄은, 일반적으로 압력이 높은 구역에서 낮은 구역으로 이동하는 감염이 근위부로 확산되는 것을 촉진한다. 박테리아 독성 인자 또한 이러한 복잡한 감염 과정에 영향을 줄 수 있다. 임상적으로 감염되지 않은 궤양에서 분리한 황색포도상구균 균주는 감염된 궤양에서 분리한 황색포도상구균 균주보다 잠재적인 독성이 더 낮은 것으로 나타났다(23). 이와 유사하게, 뼈에 대한 항성(tropism)이 있는 398 methicillin-susceptible *S.aureus* 군집균이 당뇨발성 골수염의 주요 포도상구균성 병원균인 것으로 나타났다(24).

전신 증상

당뇨병성 족부감염이 있는 환자에서 전신 증상(예: 발열, 오한), 현저한 백혈구 증가증, 주요 대사 장애가 흔하게 나타나지는 않지만, 이러한 증상이 존재하는 경우 감염이 보다 심각하고 하지(또는 생명)를 위협할 수 있다는 것을 의미한다(6). 진단 받지 못하고 적절히 치료 받지 못하면, 당뇨병성 족부감염은 천천히 진행되다가 때로는 급속히 확산되는 경향이 있다(25). 따라서, 의료진은 24 시간 이내에 당뇨병성 족부감염이 심한 환자를 파악하는 것이 바람직하다(26).

진단 및 분류

권고사항 1:

당뇨병성 족부감염은 염증의 국소 및 전신적 징후와 증상에 근거하여 임상적으로 진단해야 한다(강, 보통).

권고사항 2:

당뇨병성 족부감염의 중증도는 미국감염병학회(IDSA) 및 국제당뇨병발학회 분류체계를 이용해 평가한다. (강, 보통).

근거 1, 2:

당뇨병발 상처를 보는 임상 의사는 먼저 당뇨병성 족부감염 존재여부를 평가하고, 당뇨병성 족부감염이 있는 경우 감염의 중증도를 분류한다. 지난 30 년 동안 전문가들은 당뇨병발 상처에 대해 많은 분류

체계를 제안하였다. 이러한 제안의 대부분은 궤양의 크기 및 깊이 그리고 괴저, 신경병증, 혹은 동맥허혈의 유무를 고려한다. 몇 가지 당뇨병성 족부궤양 분류 체계는 '감염'의 유무만을 포함한다(여기서 '감염'은 정의되지 않음). 미국감염병학회와 국제당뇨병발학회 (PEDIS 분류의 '감염' 부분) 두 곳에서만 거의 동일하게 감염의 존재와 중증도를 정의하는 기술을 통해 분류체계를 설명한다(표 1 번 참조)(27-30). 스페인, 프랑스, 영국(NICE, 국립보건임상연구원)에서 제작한 몇 가지 다른 지침서에서 미국감염병학회/국제당뇨병발학회의 감염 분류를 채택하였다(26,31-33).

국제당뇨병발학회의 PEDIS 시스템(동맥질환, 신경병증, 상처 크기와 같은 상처 기술어에 대한 분류를 포함함)은 원래 연구 목적으로 개발되었지만, 임상 분류 목적으로도 사용할 수 있다(29,34). 입원 또는 하지절단의 필요성을 예측하기 위한 여러 전향적 연구에서는 전체 PEDIS 시스템(35,36)을 사용하거나 미국감염병학회/국제당뇨병발학회의 당뇨병성 족부감염 체계의 감염 부분(6)을 사용하여 당뇨병성 족부감염을 분류하였다. 최근 발표된 1 개 센터의 2 개의 후향적 코호트 연구는 중증 감염과 중등증 감염을 구분하는 전신성염증반응증후군(SIRS) 소견이 실제 예후를 예측하는지 보았다. 이들 연구에서는 당뇨병성 족부감염이 있되, 입원환자의 전신성염증반응증후군 유무 (즉, PEDIS 등급 3 대 등급 4) 간의 결과 차이를 평가하였다(37,38). 한 연구에서는 감염 등급이 4 인 환자는 감염 등급이 3 인 환자보다 하지절단 위험이 7.1 배 높았고, 평균 입원 기간이 4 일 더 길었다(37). 다른 연구에서는, 감염 등급이 4 인 환자는 감염 등급이 3 인 환자보다 입원 기간이 유의미하게 길었고(8 일 vs 5 일), 하지 구제율은 낮았지만 유의미하지 않았다(80% vs 94%)(38). 최근에 발표된 또 다른 후향적 코호트 연구는 57 명의 당뇨병성 족부감염 환자에 대한 결과를 각 환자의 임상이가 미국감염병학회 실무 지침서를 얼마나 잘 준수하였는지의 정도에 따라 검토하였다(39). 연구에 따르면 다양한 권고사항에 대한 순응도가 매우 높은 것에서 매우 낮은 것까지 다양했지만, 환자 치료 과정 중에 모든 권고사항을 준수한 임상 의사는 없었다. 이 최적화되지 않은 소규모 연구에서 권고사항에 대한 순응도는 임상 결과와 상관관계가 없었지만, 중증 감염이 있는 환자에게는 부정적 결과가 발생할 가능성이 좀 더 크다. 놀랍게도, 적절한 경험적, 선별적 항생제 치료는 치료 실패와 상관관계가 있었다.

표 1. 미국감염병학회와 국제당뇨병발학회 PEDIS 분류 체계의 감염 파트에서 개발한 당뇨병 환자의 족부 감염 여부와 중증도를 정의하는 분류 체계(29,30).

정의와 함께 설명한 감염의 임상적 분류	IWGDF/IDSA 분류 체계
감염되지 않음: 감염의 전신 혹은 국소적 증상 또는 징후가 없음	1 (감염되지 않음)
감염됨: <ul style="list-style-type: none"> ● 다음 항목들 중 적어도 2 가지 이상이 나타남. <ul style="list-style-type: none"> · 국소 부종 또는 경결 · 상처 주변 0.5 cm* 초과 홍반 · 국소 압통 또는 통증 · 국소 열감 · 화농 · 피부 염증 반응을 일으키는 다른 원인 (예: 외상, 통풍, 급성 사르코 신경병성-관절병증, 골절, 혈전증, 정맥울혈) 배제 ● 피부 또는 피하 조직만을 포함하는 감염(심부 조직 침범 없고, 아래 기술된 전신 증상 없음) <p>- 상처 주변 2 cm* 미만으로 확장된 홍반.</p>	2 (경증 감염)

- 감염의 전신 징후 또는 증상이 나타나지 않음 (아래 참조).	
- 피부 및 피하 조직보다 깊은 조직(예: 뼈, 관절, 힘줄, 근육)의 감염 또는 상처 경계로부터 2 cm* 초과 확장된 흉반. - 감염의 전신 징후 또는 증상이 나타나지 않음(아래 참조).	3 (중등증 감염)
- 전신성염증반응증후군을 보이는 발 감염, 다음 중 2 가지 이상의 증상을 보일때: <ul style="list-style-type: none"> · 체온 > 38°C 또는 < 36°C · 심박수 > 90 회/분 · 호흡수 > 20 회/분 또는 PaCO2 < 4.3 kPa (32 mmHg) · 백혈구 수 > 12,000 개 또는 < 4,000 개/mm³, 또는 미성숙 (밴드) 형태 > 10% 	4 (중증 감염)

비고: *상처의 가장자리로부터 뺀어나가는 모든 방향; 임상적으로 유의미한 족부 허혈은 감염의 진단과 치료를 상당히 어렵게 만든다.

연조직 감염

모든 피부 상처에는 미생물이 서식하기 때문에 단지 미생물이 존재하는 것만으로 (독성이 있는 종이라도), 이를 감염에 대한 증거로 간주할 수 없다. 일부에서 '많은 수의 박테리아(일반적으로 한 조직 1 g 당 집락형성단위 10⁵ 이상인 경우로 정의)'를 감염 진단의 근거가 되어야한다고 하지만 (40), 당뇨병발을 포함한 상처의 개념을 뒷받침하는 신뢰할만한 데이터는 없다(41). 또한, 연구실 밖에서도 사용 가능한 정량적 미생물 연구는 거의 없다. 따라서, 당뇨병성 족부감염은 원인균 동정 및 항생제 감수성을 판정하기 위한 상처 배양과 함께 임상적으로 진단해야 한다(표 1 번 참조).

임상의사는 당뇨병환자의 발 상처를 다음 세가지 수준으로 평가하는 것이 바람직하다. 첫째, 전반적 환자 상태 (예: 인지, 대사, 체액 상태) 둘째, 발병된 발 또는 하지 (예, 신경병증 유무, 허혈상태) 셋째, 감염된 상처이다(30). 염증에 대한 국소 증상들, 즉 발적(홍반, 조홍), 열감(열), 통증 혹은 압통(고통), 경결(부종 또는 종양), 혹은 화농성 분비물-중에서 적어도 두 가지 이상 소견으로 임상적 진단을 할 수 있다(29,42). 감염 여부를 시사하는 다른 (때론 2 차적) 소견들로 괴사의 발생 여부, 잘 부서지거나 변색된 육아조직, 비화농성 분비물, 악취, 적절한 치료를 실시한 상처의 치유 실패 등이 있다(43). 이러한 소견들은 말초신경병증이나 허혈로 인해 국소 혹은 전신 염증 징후들이 잘 나타나지 않는 경우에 도움이 될 수 있다(44-46). 감염이 급격하게 악화될 수 있기 때문에 임상적은 체계적으로(44), 또한 적극적으로 진단을 수행해야 한다(47). 모든 상처는 초기 상태와 후속 상태 모두 주의깊게 보고, 만져보고 조사해야 한다. 다양한 영상 및 진단검사들은 연조직 감염 범위와 골수 뼈 침범 정도를 정의하는 일부 경우에 유용하게 사용될 수 있다.

골수염

권고사항 3:

감염된 개방상처에 대해 뼈탐색자 검사를 수행한다. 골수염 위험이 낮은 환자의 음성 결과는 대개 골수염을 배제할 수 있지만, 골수염 위험이 높은 환자의 양성 결과는 대부분 골수염 진단으로 이어진다(강, 높음).

권고사항 4:

현저히 올라간 혈청 염증 소견들, 특히 적혈구침강속도는 의심되는 환자에게 골수염이 있음을 시사한다(약, 보통).

권고사항 5:

골수염의 확진은 보통 무균환경에서 채취한 뼈 검체의 조직 및 미생물 검사 모두의 양성 결과를 필요로 하지만, 이는 진단이 의심스럽거나 원인 병원체 항생제 감수성이 꼭 필요할때만 실시하는 것이 일반적이다(강, 보통).

권고사항 6:

골수염에 대한 추정진단은 감염 부위의 뼈탐색자 검사, 혈청 염증 소견, 일반방사선 촬영, MRI 또는 방사선동위원소 검사 같은 다양한 진단 결과를 종합하여 양성인 경우에만 타당성을 갖는다(강, 낮음).

권고사항 7:

연조직이나 sinus tract 에서 채취한 검체에 의한 결과는 뼈 배양 결과를 정확하게 반영하지 않기 때문에 항생제 선택에 사용하지 않는다(강, 보통).

권고사항 8:

비표재성 당뇨병성 족부감염의 모든 경우에 발에 대한 일반방사선 촬영을 실시한다(강, 낮음).

권고사항 9:

당뇨병발의 골수염 진단을 위해 진보된 영상검사가 필요한 경우, MRI 를 사용한다(강, 보통).

권고사항 10:

MRI 를 사용할 수 없거나 불가능한 경우, 백혈구부착-방사선동위원소 검사나 SPECT/CT 또는 18 F-FDG PET/CT 검사를 고려한다(약, 보통)

근거 3~10:

당뇨병성 골수염은 임상 의사의 진단 및 치료를 어렵게 하는 만만치 않은 문제이다(48). 이는 당뇨병성 골수염로 인해 입원한 환자의 약 50~60%와 감염이 덜 심각하여 외래치료를 받는 환자의 약 10~20%에서 발견된다. 뼈 감염은 전형적으로 발 앞부분에서 발생하며 (발 뒷부분은 상대적으로 적게 발생), 중첩된 연조직에서부터 연속적으로 확산된 감염이 골피질을 뚫고 골수강으로 침투한다. 샤르코신경병성관절병증(CN)으로 인한 골 파괴는 당뇨병성 골수염과 구별하기 어렵지만 흔하게 발생하지 않으며, 일반적으로 말초신경병증이 심한환자에서 (단, 동맥혈류는 정상적인) 발생하며, 일반적으로 발 중간부분에 발생하고, 피부 손상 없이 발생하는 경우가 대부분이다(49-51). 당뇨병성 골수염 많은 경우에 단일한 병원균에 의해 발생하지만 대부분 여러 병원균에 의해 발생한다. S.aureus 가 가장 흔한 병원균이며(전체 사례의 약 50%에서 발견), coagulase-negative staphylococci(~25%), aerobid streptococci(~30%), Enterobacteriaceae(~40%)이 빈번하게 분리되는 균주이다(49).

정확한 뼈 감염 진단이 어려울 수 있지만, 이는 치료를 적절하게 실시하는 데 필수적이다. 골수염의 확실한 진단은 뼈 감염과 일치하는 조직학적 소견 (급, 만성 염증세포들, 괴사)과 무균 채취 뼈 검체에서 세균 분리를 필요로 한다(52). 뼈 검체 채취와 처리를 일상적으로 실시할 수 있는 환경이 많지 않기 때문에, 임상외사는 임상적, 실험적, 영상적 소견을 포함하는 대리진단표식자를 사용해야 한다. 당뇨병 족부에서 골수염의 임상 양상은 침범 부위, 감염 정도와 골 파괴 범위, 관련 농양이나 연조직 침범 여부, 원인균, 그리고 하지 관류의 충분성에 따라 다양할 수 있다. 골수염 진단의 주된 문제점은 단순방사선 사진으로는 감염 초기 뼈의 변화를 감지하는데 시간이 지연된다는 점에 있다. 반면, 뼈에 변화가 진행된 후에는, 이러한 변화가 감염에 의한 것인지, 아니면 샤르코신경병성관절병증으로 인한 것인지 영상 판독으로는 구별하기 어려울 수 있다. 아래에 논의된 바와 같이, 최근의 전문가 간행물(52,53)과 체계적 검토(52,54-56)의 분석은 실제 가능한 최선의 당뇨병성 골수염 진단방법에 대한 지침을 제시한다.

임상 평가

임상외사는 궤양 부위에 뼈 돌출이 있을 경우, 특히 적절한 압력완화 조치에도 불구하고 궤양이 치료되지 않거나 치유에 실패하거나, 발가락에 발적과 경결이 있을 경우(소위 '소시지 발가락'이라 함), 골수염을 의심해 봐야한다. 임상외사가 골수염을 의심하는 가능도 비율은 양성 가능도비가 5.5, 음성 가능도비가 0.54 로 놀랄울 정도로 좋은 수치를 보인다(54,55). 한 연구에 따르면 노출된 뼈가 있을 경우, 골수염 양성 가능도비는 9.2 이며, 큰 궤양(면적이 2cm² 이상) 아래에 뼈 감염이 있을 가능성 (양성 가능도비: 7.2)은 그보다 작은 궤양 아래에 뼈 감염이 있을 가능성 (음성 가능도비: 0.70)보다 훨씬 크다(54,55,57,58). 그러나 골수염은 해당 부위에 국소 염증 징후가 없을 때에도 발생할 수 있다(57).

뼈탐색자(Probe-to-bone) 검사

지난 20 년 동안, 뼈탐색자 검사에 대한 연구가 적어도 7 건 발표되었다(51). 정확하게 실시되고 적절하게 해석될 경우, 이 검사는 당뇨병발골수염을 진단하기 위한 유용한 임상 진단 도구이다. 소독된 뚝뚝한 금속 탐색자가 상처를 통해 뼈에 부드럽게 삽입될 경우 (단단하고 거친 느낌으로 알 수 있음), 정밀조사 모집단의 골수염 유병률이 높을 경우(>~60%), 환자가 골수염을 앓고 있을 가능성이 크게 상승한다(양성 가능도비 7.2, 음성 가능도비 0.48)(59,60). 반대로, 유병률이 낮은 모집단(즉, 약 20% 이하)에 속한 환자에 대한 뼈탐색자 검사의 음성 결과는 골수염 여부를 배제할 수 있다(61-63). 검사의 관찰자 간 차이는 숙련된 임상외사와 비숙련 임상외사를 비교할 경우 높지만, 숙련된 임상외사 간에는 낮게 나타난다(64). 한 연구에서는 엄지발가락과 중족골 중앙부에 위치한 궤양에 대한 임상외사들 진단 결과 간의 상관관계가 작은 발가락들의 궤양에 비해 강한 것을 발견하였다(65). 뼈탐색자 검사와 일반 방사선 검사의 결과를 조합하면 골수염 진단 정확도를 향상할 수 있다(59,64).

혈액 검사

당뇨병성 골수염 진단에 적혈구침강속도(ESR, Erythrocyte Sedimentation Rate)의 유용함은 입증되었다. 적혈구침강속도가 상당히 높은 수준(보통 > 70 mm/h 로 정의)일 경우, 당뇨병발 상처 아래에 있는 뼈의 골수염 가능성이 커지며 (양성 가능도비 11), 낮은 수준일 경우 가능성은 낮아진다(음성 가능도비 0.34)(54,66-69). 몇 안 되는 데이터에 따르면, 높은 수치로 상승한 C-반응단백질, 프로칼시토닌, 백혈구 개수는 골수염 여부를 암시할 수 있다. 이와 같은 검사들은 치료 1 주일 이내에 다시 정상 수준으로 돌아가는 경향이 있다(70). 반면에, 적혈구침강속도는 보다 천천히 낮아지므로 치료에 대한 반응을 모니터링하는 데 유용하게 이용할 수 있다. 당뇨병성 족부의 뼈 감염을 증명하기 위해 다른 생체지표의

통상적 사용을 뒷받침하는 증거는 충분하지 않다. 한 예비 보고서에서는 인터루킨(IL)-8 이 아닌 IL-6 이 당뇨병발 감염의 진단 및 추적에 유용할 수 있다고 제안하였다(71-73). 실험실 검사와 임상 소견을 조합하면 골수염의 진단 정확도를 향상할 수 있을 것이다(74).

영상 검사

일반방사선

당뇨병성 골수염이 의심되는 환자의 발 영상은 종종 일반방사선 촬영만으로도 충분한 경우가 종종 있다. 발의 일반방사선 사진에 나타나는 골수염의 일반적인 특징은 표 2 에 요약되어 있다. 일반방사선 검사의 장점은 다음과 같다. 첫째, 널리 보급되어 있고(자원이 제한된 대부분의 센터에서도 이용 가능하다) 둘째, 상대적으로 비용이 낮다. 낮고 셋째, 숙련된 대부분의 임상외사가 적절하게 판독할 수 있으며 넷째, 시간 경과에 따른 순차적 영상 비교가 상대적으로 쉽다. 일반방사선 영상은 뼈의 변화 외에도 연조직에 차 있는 가스나 방사선 비투과성 이물질의 존재를 보여 준다. 두 건의 체계적인 검토의 결론은 방사선 검사는 골수염이 실제로 존재할 경우에 이를 미미하게만 예측할 수 있으며, 골수염이 존재하지 않을 경우에는 음성 예측성이 더욱 떨어진다는 것이다(54,55). 방사선 검사에 대해 보고된 민감도는 발표된 연구에 따라 상당히 다양하게 나타나지만(57,75-82), 추정된 양성 가능도비는 2.3 이고, 음성 가능도비는 0.63 이다(56). 장기간 지속되는 감염의 경우, 2~3 주 이내로 지속되는 감염보다 일반 방사선 검사 결과에서 뼈의 이상이 나타날 가능성이 훨씬 크므로, 촬영 시기를 어떻게 맞추느냐에 따라 검사의 유용성이 크게 달라질 수 있다. 저자들은 시간 경과에 따라 순차적으로 실시한 발의 일반방사선 검사를 평가한 연구가 없는 것으로 알고 있지만, 최소 2 주 간격으로 관찰된 변화는 단 한번의 영상 판독보다 골수염의 존재 여부를 예측할 가능성이 크다. 물론, 효과적인 항생제 치료는 이러한 뼈의 변화가 발생하는 것을 방지할 수 있다. 발전된 촬영 기술은 비용이 높고 이용할 수 없는 경우가 많으며, 비전문가가 판독하기 어렵다. 따라서, 이러한 기술은 당뇨병발골수염의 진단에 지속적 의심이 있는 경우나 수술적 중재를 준비하는 과정에서만 필요하다.

표 2: 일반방사선 영상에 나타나는 당뇨병성 골수염의 전형적인 소견들*(57,75,76, 103)

골막 반응 또는 용기
뼈 침식과 함께 일어나는 골피질의 손실
골피질의 섬유주 패턴이나 골수 방사선투과성에 대한 부분적 소실
뼈 침식이 동반되거나 동반되지 않은 골경화
부골편(정상 뼈와 분리되어 방사선밀도가 높게 나타나는 죽은 뼈)의 존재
부골구(기존에 뼈가 있었던 곳의 골막이 벗겨져 그 바깥의 골막으로부터 자라나는 새로운 골층)의 존재
배설강(부골편 또는 육아조직이 배출될 수 있는 부골구나 골피질의 구멍)의 존재
뼈에서 연조직으로 이어지는 sinus tract 의 증거 존재

비고: *일부 소견들(예: 부골편, 부골구, 배설강)은 큰 뼈의 골수염을 동반한 젊은 환자들에 비해 당뇨병성 골수염에서 빈도가 더 적게 나타난다.

자기공명영상

자기공명영상(MRI)은 심부 연조직의 감염 여부와 구조를 확인할 뿐만 아니라 골수염을 진단하는 데 유용한 도구이다(30,55,83). MRI 상의 골수염을 암시하는 주요 특징으로는 T1 강조 영상에서 나타나는 국소 저신호 강도, T2 강조 영상에서 나타나는 국소 고신호와 STIR(short tau inversion recovery) 시퀀스의

높은 골수 신호이다. 여러 메타분석에 따르면 당뇨병발골수염에 대한 MRI 의 민감도는 약 90%, 특이도는 약 85%이며, 진단 오즈비(odds ratio)는 24 이고(55,83), 양성 가능도비는 3.8, 음성 가능도비는 0.14 인 것으로 나타났다. 보다 최근에 수행된 연구는 오래된 연구에 비해 보다 낮은 진단 오즈비를 보고하였는데, 이는 아마도 최근에 수행된 연구가 보다 나은 실험 설계를 채택했기 때문일 것이다. 다른 진단(예: 샤르코신경병성관절병증)이 있는 환자의 하위집단은 너무 작아서 연구 간의 차이를 분석할 수 없었다. 최근의 연구에 따르면 MRI 는 신경병증성 궤양으로 인한 골수 부종과 당뇨병성 골수염을 구별하는 데 효과적이지만, 허혈성 궤양에서 당뇨병성 골수염을 진단하는 데는 덜 정확하였다. 이는 아마도 부족한 간질액 때문일 것이다(84).

핵의학 스캔

몇 가지 핵의학 검사 중에서, 일반적으로 99mTc-메틸렌디포스폰산을 사용하여 시간 순으로 실시하는 뼈 스캔이 가장 오랫동안 사용되어 왔으며, 혈액 저류 활성 및 방사성 핵종의 강도가 뼈에 국한되어 증가할 경우, 골수염 가능성을 암시하는 것으로 간주된다(55). 삼상골스캔은 민감도가 상당히 높지만(~80%-90%), 특이도는 낮다(~30-45%)(85). 삼상골스캔의 양성 예측치는 65%, 진단 오즈비는 2.1, 양성 가능도비는 1.4, 음성 가능도비는 0.40 에 불과하다(56). 한 메타분석에 따르면 삼상골스캔의 성능은 MRI 보다 현저히 낮았다(83). 따라서 골 스캔의 양성 결과는 특히 발 앞부분에서의 골수염(또는 샤르코신경병성관절병증) 진단에 특이하지 않지만, 음성 결과는 그 가능성을 확실히 배제한다(85).

방사성표지 백혈구(일반적으로 99m 테크네튬 또는 111 인디움 사용)는 일반적으로 건강한 뼈에 흡수되지 않으므로, 골수염 진단(그리고 샤르코신경병성관절병증 배제)에 있어서 골 스캔보다 백혈구 스캔의 양성 결과가 특이도가 높다(85). 골수염에 대한 백혈구 스캔의 양성 예측치는 70~90%이며, 음성 예측치는 약 80%이다(85). 민감도는 약 75~80%이고, 특이도는 약 70~85%, 양성 가능도비는 2.3, 음성 가능도비는 0.38 이다(56,86). 111In 으로 표지하는 것보다 99mTc 로 표지하는 것이 뛰어난 물리적 특성을 통해 보다 나은 공간 해상도를 제공한다(86). 대부분의 핵의학 당국은 종사자들은 표지된 백혈구 스캔이 당뇨병성 족부염을 평가할 때 가장 좋은 선택이라고 하지만(55,57), MRI 는 일반적으로 백혈구 스캔보다 좋은 성능을 낸다고 한다(81,83,87,88). 백혈구 스캔과 골 스캔을 결합하는 것(이중 추적 기술)에 대한 일부 지지자가 있지만, 진단 정확도를 크게 향상시키진 못한다(89).

최근 연구에 따르면, 99mTc WBC labelled-SPECT/CT 을 사용할 경우, 3 차원 CT 스캔 영상 덕분에 공간 해상도가 뛰어나며 백혈구흡수 강도를 통해 감염의 위치와 범위에 대한 보다 많은 정보가 제공된다. 이전의 연구에서 염증성 뼈의 병변 진단을 위한 SPECT/CT 의 가치를 입증하였지만, 대부분의 연구가 발보다는 큰 골조직에 초점을 맞추었다(86,90). 당뇨병발골수염이 의심되는 환자에 대한 일련의 99mTc WBC SPECT/CT 촬영은 87.5%의 민감도, 71.4%의 특이도, 83.3%의 양성 예측치, 77.8%의 음성 예측치를 보였다(91). SPECT/CT 의 잠재적인 장점은 WBC 흡수 강도를 등급화할 경우, 국소 조직의 생리적 반응을 파악할 수 있다는 것으로, 강도의 변화는 치료의 결과를 예측하는 예후 도구로 활용할 수 있다(92,93). 따라서 최근의 한 연구에서는 백혈구 SPECT/CT 의 음성 흡수 결과가 당뇨병발골수염의 완해에 대한 좋은 지표가 되었으며, 최적의 항생제 치료기간을 정하는데 유용했다는 것을 발견하였다(94).

당뇨병 환자에 관한 한 연구에서는 67Ga SPECT/CT 를 골천자(bone puncture)와 함께 사용하는 것은 족부 골수염을 진단하기 위한 간단하고 안전하며 효율적인 방법임을 발견하였다(94). 다른 장점들은 67Ga SPECT/CT 촬영 및 생검 모두 외래진료 환경에서 시행될 수 있다는 점이며, 이 연구의 결과가 당뇨병성

골수염이 의심되는 경우의 절반이 넘는 환자에서 불필요한 항생제 사용을 피하기 위해 사용되었다는 것이다(93).

기타 가능한 핵의학 기술로는 생체 내 백혈구 표지법, 방사성 표지 다클론 면역글로불린(Ig)G, 방사성 표지 항생제가 있다. 이들 기술을 사용한 연구 결과는 다양하며, 대부분의 기술은 많은 국가에서 이용 불가능하다. $^{99m}\text{Tc}/^{111}\text{In}$ 표지 IgG 의 흡수는 혈관 투과성과 관련이 있으며, 염증이 있는 조직과는 관련이 없기 때문에 방사선표지 백혈구만큼 특이도가 있지 않다(85,95,96). 유비쿼시딘 29-41(UBI 29-41)은 감염-특이도가 매우 높은 것으로 보고된 항균성 펩티드 조각으로서 55 명의 환자에 대한 당뇨병성 골수염을 진단하기 위해 방사성추적자(^{99m}Tc UBI 29-41)로 전향적으로 평가되었다(97). 당뇨병성 골수염이 있는 것으로 입증된 38 명의 환자와 뼈 감염이 없는 17 명의 환자 중에서 ^{99m}Tc UBI 29-41 스캔의 민감도, 특이도, 정확도는 삼상골스캔과 함께 사용하였을 경우 전부 100%였다(97). 이 기술은 추가적인 연구가 필요한 것으로 보인다.

기타 영상 기술

당뇨병성 골수염의 진단에 있어 CT 과 병용할 수 있는 ^{18}F -FDG PET/CT 가 골수염과 연조직 감염의 감별을 향상시킬 수 있는지 평가되었다 (98-100). 이 기술은 탁월한 공간 해상도를 가지며, 표지 백혈구 골 스캔과 비교할 때, 보다 빠르게 수행되며 혈액 처리가 필요하지 않다. 이 검사방법에 대한 메타분석에 따르면 민감도는 74%, 특이도는 91%, 양성 가능도비율은 5.6, 음성 가능도비율은 0.4, 진단 오즈비는 17 이었다(101). 이 새로운 기술에 대한 데이터는 제한적이지만, MRI 를 사용할 수 없거나 금지되는 경우(예: 금속 삽입물이나 밀실공포증이 있는 환자), SPECT 또는 PET 스캔과 결합한 CT 촬영을 사용할 수 있는 것으로 보인다. 최근에는 당뇨병성 족부감염 환자의 영상 검사를 위한 흐름도의 개발을 위해 다학제 간 협의 위원회가 구성되었다(102). 이 위원회는 일반방사선 검사로 평가를 시작해야 한다고 권고하였지만, 첨단 영상 기술이 필요한 경우에도 분자 하이브리드 영상, PET/CT, 다양한 방사성추적자를 사용한 SPECT/CT 와 같은 기술의 역할이 점점 늘어나고 있음에도 불구하고 여전히 MRI 를 선택하는 경우가 많다.

CT 와 결합한 PET 및 SPECT 은 기능적 정보와 해부학적 정보를 제공함으로써 당뇨병성 골수염 진단에 유용하다는 것이 입증되었지만, 이 검사들을 사용할 최적의 적응증 및 비용편익을 정하기 위해서는 추가 연구가 필요하다(표 3 번 참조). 당뇨병성 골수염 진단에 관한 최근의 종설 논문(56)에서는 2008 년 국제당뇨병발학회 제안 지침서(52)와 문헌 검토를 종합하여 2 단계 점수 기반 진단 경로를 제안하였다.

표 3: 당뇨병성 족부 골수염과 관련하여 현재 사용 가능한 일부 첨단 영상 기술의 상대적인 장점 및 근사 우도비 등이 임상가가 유용하게 사용할 수 있는 정도에 따라 내림차순으로 나열되었다. 제안된 접근법은 6 개 항목(신체검사, 적혈구 침강 속도, 일반 방사선 검사를 통해 얻은)의 임상적 평가로 시작된다(56). 결과에서 4 개 이상의 항목이 발견되면 당뇨병성 골수염 가능성이 높다는 것을 의미하고 4 개 미만의 항목이 발견되면 당뇨병발골수염이 있을 확률이 높은 환자와 확률이 낮은 환자를 구분하기 위해 첨단 영상 기술을 사용할 것을 권장한다. 그러나 논리적인 접근법임에도 불구하고, 이 점수 체계는 아직 검증되지 않았다.

표 3: 당뇨병성 골수염

영상 기술	양성 가능도 비율	음성 가능도 비율	장점	한계
MRI	3.8	0.14	뛰어난 공간 해상도, 높은 정확도, 연조직 및 뼈 평가 가능	중증 허혈이 있을 경우 성능이 감소됨
18F-FDG PET	5.6	0.4	뛰어난 공간 해상도	이용 가능성이 제한됨, 높은 비용
^{99m} Tc / ¹¹¹ In 표지 백혈구 스캔	4.73 /2.31	0.12 /0.38	높은 민감도, 보통 수준의 특이도	혈액 처리 필요, 오랜 시간이 소요됨
^{99m} Tc 또는 ^{67m} Ga SPECT/CT	3.0	0.18	뛰어난 공간 해상도	이용 가능성이 제한됨
^{99m} Tc-UBI 29-41 스캔	최대*	최소*	예측치가 매우 높음	제한된 임상 데이터
^{99m} T 골 스캔	1.11	0.71	널리 보급됨	특이도가 낮음

비고: 참고문헌(55,56,83,85,86,97)으로부터 발췌; *: 특이도 = 100%

뼈 생검

현재 나와 있는 증거는 뼈 검체에 대한 평가가 뼈 감염을 진단하고 원인균 및 그 항생제 감수성에 대한 신뢰할 수 있는 데이터를 제공할 수 있는 가장 유용한 진단 기술임을 뒷받침한다(9). 여러 연구에 따르면 연조직과 염증길에서 채취한 검체를 배양하는 것은 뼈감염의 병원균을 예측함에 있어 정확도가 충분하지는 않다(104-106). 한 후향적 연구에 따르면 상처에서 채취하여 배양한 면봉 시료 중 뼈 생검 배양 결과와 상관관계를 보이는 면봉 시료는 단 23%에 불과하였다(107). 다만, 최근의 한 연구에서는 심부 상처에서 채취하여 배양한 면봉 시료는 당뇨병발골수염이 의심되는 환자의 원인균을 평가하고 표적화하는 데 사용할 수 있을 정도로 뼈 검체 배양 결과와 충분한 상관관계를 보인다고 주장하였다(108). 그러나 이 연구에서 두 가지 유형의 배양을 모두 실시한 34 명의 환자 중 두 배양 결과가 완전히 같은 환자는 단 16 명(47%)에 그쳤다.

뼈 검체는 외과적 중재나 경피 생검을 통해 얻어낼 수 있다. 감염되지 않은 온전한 피부를 통과하여 검체를 얻어내야하고, 감염이 있는 상처를 통과하여 검체를 얻을시 연부조직의 균에 의해 오염될 수 있다. Jamshidi(Perfectum 사, Propper & Sons, CareFusion 에서 배포), Ostycut(Bard 사, Angiomed 배포), T-lok(Angiotech 사)와 같은 11 게이지(또는 지골용으로 사용하는 보다 낮은 게이지)의 뼈 절단 바늘을 사용하여 한 부분은 미생물 배양을 시키고, 다른 한 부분은 조직병리학적 검사를 실시할 정도로 충분히 큰 뼈 검체를 얻을 수 있다(그림 1). 뼈 검체의 조직학적 검사는 배양 결과가 음성이거나 피부 상재균(예, 코아귤라제 음성 포도구균, 프로피오니박테리아균, 코리네박테리아)만 자라는 경우 뼈 감염을 진단하는데 도움이 될 수 있다. 제대로 훈련된 의사라면 누구나 경피 뼈 생검을 실시할 수 있다. 생검은 침대 옆에서 실시하거나(뼈 감염 부위가 상대적으로 큰 단순한 경우), 방사선과 치료실(감염된 뼈의 위치를 알아내는 데 영상촬영이 필요한 경우)에서 실시하는 것이 일반적이다. 감염이 있는 환자의 대부분은 감각신경병증이 있기 때문에 마취는 종종 필요하지 않다. 경미한 출혈(3% 이하), 골 감염 발생, 골절 또는 급성 사르코 관절병증 등의 합병증의 발생은 매우 드물다(94,104,109-111).

그림 1: 경피 뼈 생검 기법



비고: 침대 옆, 방사선과 치료실, 수술실에서 실시할 수 있다. 필요한 경우, 형광투시촬영이나 컴퓨터 단층촬영을 사용할 수 있다. 골 조직을 확보하면 한 부분은 미생물학적 배양을 위해 무균실로 보내고, 다른 한 부분은 조직병리학적 검사를 실시한다(사진 제공: 프랑스 투르쿠앵, 드롱 병원, 정형외과 수술부서, E. Beltrand 박사)

이상적으로, 뼈 검체는 배양과 조직병리학적 검사를 위해 처리하는 것이 바람직하다. 감염된 뼈에는 일반적으로 염증 세포(초기에는 과립구, 나중에는 단핵 세포)가 있지만, 신경병증 또는 말초동맥질환이 있는 환자를 포함한 당뇨병 환자에서 감염되지 않은 뼈의 조직형태는 정상이다(112,113). 한 연구진의 연구에서는 조직병리학 검사가 3 가지 유형의 당뇨병성 골수염을 정의하는 데 도움이 될 수 있다는 것을 보여주었다. 첫번째 유형은 일반적으로 작은 혈관의 울혈이나 혈전증이 동반되는, 피질골 및 골수 부위 내 괴사 및 다핵과립구의 침윤으로 정의되는 급성 골수염이다. 두번째 유형은 림프구, 조직구, 형질세포의 침투 및 골 파괴로 특징지어지는 만성 골수염이다. 세번째 유형은 만성 골수염이 있는 상태에서 다핵과립구의 침윤과 함께 일어나는 만성 골수염의 급성 악화이다(114). 그러나 이러한 소견에 대하여 다른 연구진의 추가 평가가 필요하다. 한 연구에 따르면 뼈 검체에서 당뇨병성 골수염 진단하는 데 있어 여러 병리학자 간의 일치도가 낮았지만, 이는 조직병리학적 기준에 대한 합의된 정의가 없는 것과 관련이 있을 수 있다(115). 추가적인 조직병리학적 유형인 '섬유화(fibrosis)'를 포함한, 합의된 당뇨병성 골수염 분류 체계를 사용한 최근의 한 연구는 두 명의 독립적인 병리학자의 진단 사이의 높은 상관관계를 보고하였다(116). 당뇨병성 감염이 있는 환자들의 44 개의 뼈 검체의 미생물학적 측면 대 조직병리학적 측면을 비교한 한 연구에서는 두 가지 방법이 족부 골수염의 존재를 유사하게 식별하였다고 결론지었다(117).

유감스럽게도, 뼈 검체의 조직검사 및 배양 결과는 잘못 해석될 수 있다. 족저궤양의 경우, 생검 바늘을 삽입할 때 발등에서부터 삽입하고 궤양 주변으로부터 최소 20 mm 의 거리를 유지하면 피부 오염으로 인한 위양성(false positive) 결과를 줄일 수 있다. 뼈 검체의 배양은 채취 과정에서의 오류, 이전의 항생제 치료 또는 까다로운 생물체의 분리 실패 등으로 인해 위음성(false negative) 결과가 나올 수 있다. 이와 비슷하게, 뼈의 조직병리학적 검사는 채취 과정에서의 오류로 인해 위음성 결과가 나올 수 있고, 비감염성 염증 질환이 있는 환자에게는 위양성 결과가 나올 수 있다. 위음성 결과가 나올 가능성을 줄이기 위해서는, 형광투시촬영이나 CT 를 사용하여 뼈 생검을 실시하고, 임상적으로 안정적인 환자에게는 일정 기간(이상적으로 2 주, 그러나 며칠 정도도 도움이 될 수 있음) 동안 항생제를 투여하지 않는 것이 가장 좋다(118). 상당한 연조직 감염이 없는 당뇨병성 골수염은 일반적으로 천천히 진행되는 질환이기 때문에, 이와 같이 항생제를 투여하지 않는 기간은 일반적으로 안전한 편이다.

한 후향적 다기관 연구에 따르면, 뼈 배양 결과에 따른 항생제 치료가 연조직 배양 결과에 따른 항생제 치료보다 유의하게 나은 임상 결과를 보였다(119). 다만, 이 연구 결과는 전향적 연구를 통한 재확인이 필요하다. 당뇨병성 골수염이 의심되는 41 명의 환자에 대한 한 후향적 연구에 따르면, 추적 관찰 기간 2 년 동안 뼈 배양 결과가 음성인 환자 중 단지 25%에서 뼈 감염이 발생하였다(120). 당뇨병성 골수염의 경험적 치료가 75% 이상의 성공률을 보였다는 보고도 있었지만 이는 대상군의 차이, 감염의 진단 및 완화에 대한 기준의 차이, 추적 관찰 기간의 차이로 인해 현재까지 발표된 연구들의 결과를 비교하기 어렵다(48). 당뇨병성 골수염이 의심될 때마다 뼈 배양이 항상 필요한 것은 아니지만, 임상적은 임상 평가 및 영상 평가를 실시한 이후에도 골수염 진단이 불확실한 경우, 연조직 배양 결과가 충분한 정보를 제공하지 않는 경우, 초기의 경험적 항생제 요법에 감염이 반응하지 않는 경우, 내성이 있는 미생물을 선별할 가능성이 높은 항생제 요법(예, 리팜핀/리팜피신, 플루오로퀴놀론계 항균제, 푸시딘산, 클린다마이신)을 고려할 경우에는 뼈 배양을 고려해야 한다(52).

중증도 평가

권고사항 11:

감염된 족부의 최초 검진 시, 그 중증도를 결정하기 위해 활력 징후를 파악하고, 적절한 혈액 검사를 실시하고, 상처의 괴사조직을 제거하고, 감염의 깊이와 범위를 평가한다(강; 낮음).

권고사항 12:

최초의 검진에서 동맥 관류를 평가하고, 추가적인 혈관 평가 또는 혈관재생술이 필요한지, 언제 실시할지 결정한다(강; 낮음).

근거 11, 12:

당뇨병성 족부의 상처를 정확하게 평가하려면, 일반적으로 상처를 완전히 볼 수 있도록 모든 가골(callus)과 괴사조직을 먼저 제거해야 한다. 족부감염 분류의 핵심은 초기 검진에서 감염된 조직의 깊이와 정도를 파악하고, 동맥 관류의 적절성과 혈관재생술의 필요성을 결정하고, 전신 독성을 평가하는 것이다(6,30,121). 경증 감염은 비교적 쉽게 치료되지만 중등증 감염은 하지를 위협할 수 있으며 중증 감염은 생명을 위협할 수 있다(표 4A 참조). 감염의 중증도에 따라 경험적 항생제 요법과 투여 경로에 대한 선택, 입원의 필요성(표 4B 참조), 족부 수술의 잠재적 필요성 및 시기, 하지절단 가능성이 결정된다(6,121-123).

감염의 중증도는 먼저 상기에 설명한 임상 분류 체계에 따라 결정한다. 패혈증의 다른 임상적 특징으로는 급성 핏뇨(oliguria) 또는 장폐색증이 있다. 중증 감염을 시사하는 검사결과는 정상 수준의 2 표준편차를 넘어선 혈장 C-반응단백질 또는 프로칼시토닌 수치, 조절되지 않는 고혈당, 고젖산혈증(>1 mmol/L), 혈청크레아티닌 증가(>0.5 mg/dL (44 μmol/L)), 응고 이상, 동맥 저산소혈증 등이 있다(124).

표 4: 중증의 당뇨병성 족부감염 및 입원 필요성을 암시하는 특징

A - 중증의 당뇨병성 족부감염을 암시하는 소견

상처 특이 소견	
상처	피하 조직(예, 근막, 힘줄, 근육, 관절, 뼈)으로의 침투
봉와직염	광범위한 궤양 크기(2 cm 이상) 또는 급격한 진행 양상
국부적 징후	심한 염증 또는 경결, 염발음, 물집, 변색, 괴사, 괴저, 반상 출혈, 점상 출혈, 새로운 감각상실
일반적 소견	
양상	급성 발병/악화 또는 급격한 진행 양상
전신 징후	발열, 오한, 저혈압, 착란상태, 체액용적고갈
실험실 검사	백혈구증가증, 매우 높은 C-반응단백질 수치 또는 적혈구 침강 속도, 심한/악화된 고혈당증, 산성혈증, 새로운/악화된 질소혈증, 전해질 이상
합병증 소견	우발적또는 외과적으로 이식된 이물질, 찢린 상처, 심부 농양, 동맥 또는 정맥 부전, 림프부종, 면역억제성 질환 또는 치료
현재 치료	적절한 항생제 요법 및 지지 요법에도 불구하고 진행

B - 입원 필요성을 암시하는 요소

중증 감염 (표 4A 참조)
신진대사의 불안정성 또는 혈류역학적 불안정성
정맥 치료가 필요하고, 외래치료는 불가능하거나 적합하지 않은 경우
외래환자는 이용할 수 없는 진단 검사가 필요한 경우
심각한 족부 허혈증
가벼운 시술 이상의 외과적 수술이 필요한 경우
외래치료 실패
외래치료를 실시할 수 없거나 거부하는 환자
환자/간병인이 할 수 있는 것보다 복잡한 드레싱 변경이 필요한 경우
세심하고 지속적인 관찰이 필요한 경우

비고: 심부 감염은 속을 정도로 몇 안 되는 표면 징후만을 보이지만, 임상에는 전신 독성, 피부 상처에서 떨어진 곳에 생겨난 염증, 적절한 치료법에도 불구하고 지속적으로 발생하는 감염 또는 염증 마커의 상승, 이전에 통제되었던 혈당증의 악화, 이전에 감각이 느껴지지 않았던 족부의 통증이 있는 환자에 대해 심부 감염 가능성을 고려해야 한다(21,47,125). 족부 허혈은 임상 소견을 감소시키고 예후를 악화시킬 수 있기 때문에 특히 중요하다. 의심스러운 경우, 경험이 많은 외과의의 상담을 받고 초음파, MRI 또는 다른 영상 기술을 사용한 평가를 고려하도록 한다.

당뇨병성 족부감염으로 입원한 환자의 임상 양상 및 예후에 대한 '실제 임상(real-world)' 데이터가 프랑스의 다기관 관찰 연구에 의해 발표 되었다(126). 연구에 포함된 291 명의 환자에서 대부분의 감염이 중등증으로 등급이 매겨졌지만, 감염의 42%는 패혈증 기준에 부합했다. 연구자들이 발견한 한 가지 흥미로운 점은 치료 담당 임상가가 감염 등급을 매긴 것보다 확연히 중증도가 높은 환자가 8 명 있었다는 점이다. 환자의 절반이 골수염을 동반한 것으로 의심되었고, 환자의 절반 이상이 말초동맥질환을 가지고 있었다. 약 절반의 환자에서 족부맥박이 느껴지지 않았음에도 불구하고,

발목위팔지수는 전체 환자의 1/3 에서만 측정되었다. 연구에 포함된 센터가 당뇨병성 족부질환에 관해 특별한 관심과 전문성을 가지고 있었지만, 환자의 48%에서 결과는 바람직하지 않은 것으로 판단되었다. 구체적으로, 환자의 35%가 입원 중에 하지절단 수술을 받았고, 하지절단 수술을 받지 않은 환자 150 명 중 다른 19% 환자들은 퇴원 후 1 년 이내에 하지절단 수술을 받았다. 하지절단의 위험요소에는 감염의 중증도 및 골수염 동반 여부가 포함되었다. 다른 연구(127)에서는, 다중약물 내성 병원균(특히 methicillin-resistanat Staphylococcus aureus[MRSA])의 존재가 중증 감염 또는 나쁜 예후와 관련이 없었다. 이러한 연구 결과는 입원 환자에서 당뇨병성 족부감염의 심각성과 이것이 얼마나 자주 과소평가되고 부적절하게 평가되는지를 강조한다.

미생물학적 고려사항

권고사항 13:

감염된 상처의 원인 미생물 및 해당 미생물의 항생제 감수성을 파악하기 위해, 면봉을 이용하기 보다는 조직의 검체를 채취하여 배양하는 것을 선호한다(강; 높음).

권고사항 14:

환자가 임상적으로 치료에 반응하지 않거나, 내성 병원균의 감염 통제 감시를 실시하는 경우를 제외하고는, 배양을 되풀이하지 않는다(강; 낮음).

근거 13, 14 – 검사를 위한 검체 채취 시기

감염은 임상적으로 진단하기 때문에, 미생물학적 시료 채취의 목적은 임상이가 가장 적절한 항균 요법을 선택할 수 있도록 감염을 일으켰을 가능성이 큰 병원균과 해당 병원균의 항생제 감수성을 파악하는 것이다. 이전에 치료를 받지 않은 환자의 급성 감염은 보통 호기성 그람 양성 구균으로 인해 발생하지만(단일한 병원균에 의한 감염인 경우가 많음), 심부 감염 또는 만성 감염은 호기성 그람 음성균 및 편성혐기성세균을 포함하는 다양한 균종에 의해 발생하는 경우가 많다(128,129). 피부 질환, 환경에 대한 노출, 특히 최근의 항생제 치료는 일반적이지 않거나 항생제에 내성이 있는 병원균을 만들 있다. 상처 배양은 대부분의 당뇨병성 족부감염에 도움이 되지만, 궤양을 동반하지 않은 봉와직염(피부 흡인에 의해 균 발견 가능성이 제한적임)이 있는 경우에는 검체를 채취하기 어려우며, 임상적으로 감염되지 않은 상처의 경우 불필요하다. 감염되지 않은 상처를 배양하는 한 가지 예외적인 경우는 입원 환자의 격리가 필요한지를 결정하는 데 있어 저항성이 높은 세균의 균체 형성 증거를 찾을 때이다. 임상이는 자신이 담당한 실무 영역에서 일반적인 병원균의 항생제 내성 패턴에 대한 최신 정보를 유지하도록 노력해야 한다. 혈액 배양은 전신에 패혈증 증상이 나타나는 중증 감염이 있는 경우에만 실시하는 것이 적절하다(30). 골수염이 의심되는 경우, 핵심 고려사항(골수염 섹션에서 논의됨)은 배양 목적(및 조직병리학적 검사 목적)의 뼈 검체를 채취하는 시기를 결정하는 것이다.

일반적으로, 가능한 한 빨리 배양 목적의 검체를 채취하는 것이 가장 좋다. 그러나 기존에 항생제 치료를 받고 있는 환자의 경우, 위음성 배양 결과를 방지하기 위해 항생제 치료를 잠시 중단하고 (환자가 안정된 상태일 경우) 몇 일 후 검체를 채취하는 것이 종종 유용하다. 환자가 치료에 임상적으로 반응하지 않거나, 최초로 채취한 검체가 오염되었을 가능성이 큰 경우가 아닌 이상, 배양을 반복하는 것은 일반적으로 불필요하다.

권고사항 15:

채취한 검체를 무균 운송 용기에 담아 검체의 유형과 상처의 위치에 대한 임상 정보를 표기하여, 즉시 미생물 실험실에 보낸다(강, 낮음).

근거 15 – 상처에서의 검체 채취

검체를 적절하게 채취하여 처리하는 경우에만 상처 배양 결과가 유용하다. 개방창에서 면봉으로 시료를 채취하는 것은 쉬운 작업이지만, 여러연구에서 이러한 시료를 이용한 배양 결과는 조직 검체를 배양한 결과보다 민감도와 특이도가 떨어진다는 사실을 분명히 보여주었다. 무균 환경에서 채취한 심부 조직검체는 일반적으로 감염의 실제 원인균만 포함하지만, 피부 표면상의 병변에서 채취한 검체를 배양할 경우 병원균, 기생형 미생물, 오염물질이 혼합된 결과가 나오는 경우가 많고 조건성 세균 및 혐기성 세균은 놓치기 쉽다(128,130). 괴사조직을 제거한 궤양에서 피부 큐렛 또는 메스를 사용하여 조직을 긁어내는 소파술(curettage), 펀치생검, 화농성 분비물의 바늘 흡인은 일반적으로 상처 면봉검체보다 정확한 결과를 제공한다(128,131,132). 면봉을 이용한 채취만이 이용할 수 있는 유일한 방법인 경우, 상처의 괴사조직을 제거하고 세척한 이후에만 채취하는 것이 바람직하다. 연조직 검체 또는 뼈 검체는 적절한 무균 운송 용기에 담아 즉시 실험실로 보내 분리된 모든 미생물을 확인하는 것이 바람직하다.

상처 검체의 실험실 검사

임상의는 검체와 관련된 주요 임상 세부사항(예: 감염 부위 및 유형, 채취한 검체의 유형, 환자의 항생제 복용 여부)을 미생물학 연구소에 제공해야 하는데, 이러한 정보가 검체의 처리와 보고에 영향을 미치기 때문이다. 안타깝게도, 감염된 족부감염에서 채취한 조직 검체 또는 면봉검체를 실험실에서 처리하고 보고하는 것에 대해 국제적으로 합의된 지침은 없다. 이러한 조직 검체 또는 면봉검체는 일반적으로 표현형 검사 또는 유전형 검사 중 하나의 검사를 통해 평가된다.

표현형 분석

표현형 검사에서는 물리적·생화학적 특성을 관찰하여 미생물을 식별한다. 표준적·선택적 성장 배지를 사용하여 검체를 배양하고 지역·국가·국제 처방 정책을 참고한 항균 민감도 검사를 함께 시행한다. 전통적인 현미경 관찰 기술과 그람염색과 같은 염색 기술(133)을 통해 미생물의 추가적인 특징을 알 수 있다. 원칙적으로 이러한 절차는 상대적으로 비용 효율적이며 수행 및 해석이 복잡하지 않다. 감염을 유발하는 것으로 가장 많이 보고된 미생물로는 aerobid gram-positive cocci(예: staphylococci, streptococci), gram-negative rods(예: Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa), common obligate anaerobes(예: peptostreptococci, Bacteroides)가 있다. 이러한 기술의 단점으로는 처리하는 데 적어도 며칠이 소요되고, 일부 조건성세균을 포착하지 못하며, 항생제 치료를 받고 있는 환자에게는 덜 유용하다는 점이 있다.

유전형 분석

유전형 (분자) 분석은 병원균을 식별하는 보다 정교한 접근법으로서, 유전형 분석과 하나 또는 세트의 성향을 기준으로 하는 관련된 다양한 기술이 미생물 또는 미생물 집단의 유전자 구성을 정의하는 데 도움이 된다. 임상 실험실에서 가장 일반적으로 사용하는 방법으로는 중합효소 연쇄반응(Polymerase Chain Reaction, PCR)(134), 실시간(Real-time, RT) PCR, 시퀀싱 기술(Sanger 시퀀싱 또는 차세대 시퀀싱)(135)이 있다. 현재 이러한 기술들은 표현형 검사에 비해 상대적으로 복잡하지만, 그 민감도와

특이도가 상당히 높으며 몇 시간 내에 결과를 얻을 수 있다. 따라서 이들 기술은 병원체를 식별하고 특징을 확인하고 독성 및 잠재적인 항생제 내성을 파악하는 데 사용되는 다양한 요소의 유전 형질 정보를 빠르고 안정적으로 검출할 수 있는 기회를 제공한다(136). 이 방법은 표현형 검사보다 많은 미생물, 특히 절대무산소성균 및 까다로운 종을 검출하지만, 이와 같은 추가적인 균 분리의 임상적인 중요성은 아직 분명하지 않다(137).

상처 배양 결과 해석

양질의 검체에서 식별된 (그리고 가능한 경우, 그람 염색 도말에서 나타나는) 단일한 세균종 또는 주된 세균종은 실제로 감염을 일으킨 병원균일 가능성이 높다. 다양한 미생물이 분리된 경우(특히 궤양의 표면에서 채취한 검체로부터 분리된 경우), 어느 것이 병원균인지 결정하기가 어려울 수 있다. 임상 미생물 서비스는 임상가와 긴밀하게 협력하여 수취인이 쉽게 이해할 수 있는 방식으로 결과를 보고해야 한다. 기생형 미생물(예: coagulase-negative staphylococci, corynebacteria)을 대상으로 항생제 치료를 실시하는 것은 불필요할 수 있다. 그러나 이들 종은 때때로 실제로 감염을 일으킨 병원균인 경우가 있으며, 특히 반복적으로 자라거나 신뢰할 수 있는 검체에서 자라나는 경우 더욱 그렇다. *S. aureus* 는 단독으로 분리되든 다른 미생물과 함께 분리되든 대부분의 센터에서 가장 자주 분리되는 가장 독성이 강한 병원균이다. Streptococci(베타 용혈성 및 다른 여러 종류) 또한 중요한 병원균이다. Enterococci 는 상대적으로 빈번하게 분리되는 균주지만, 임상적인 중요성은 부차적인 경우가 대부분이다.

입원이 필요한 감염은 다균성 감염인 경우가 많으며 다양한 유형의 호기균과 혐기균을 포함한다(30,138). 그람 음성 막대균(주로 장내세균이며, 때때로 녹농균이거나 다른 그람 음성 균종)은 일반적으로 만성 감염이 있는 환자 또는 이전에 감염 치료를 받은 환자로부터 그람 양성 구균과 함께 분리된다. 이들 그람 음성 막대균은 항상 그런 것은 아니지만 감염을 일으킨 원인균인 경우가 많다. 최근 여러 연구에 따르면 그람 음성균(특히 녹농균)은 기후가 온난한 지역, 특히 아시아와 아프리카의 환자에게서 발생하는 당뇨발감염에서 가장 빈번하게 분리되는 균주라고 한다(139-142). 이러한 사실이 환경 요인, 신발, 개인 위생, 항생제 사전 치료 또는 기타 요인과 관련이 있는지는 불분명하다. 절대무산소성균(obligate anaerobic species)은 허혈성 상처 및 괴사성 상처 또는 심부 조직을 포함한 감염으로부터 가장 빈번하게 분리된다. 절대무산소성균(obligate anaerobic species)이 상처 부위 내 존재하는 유일한 병원균인 경우는 드물며, 대부분 호기성 세균이 섞인 감염의 일부를 이룬다(143).

다중약물 내성 미생물, 특히 메티실린 내성 황색포도상구균은 최근에 항생제 치료를 받은 환자, 이전에 입원한 환자, 만성 질환 치료 시설에 거주하거나 하지절단을 했던 환자에게서 보다 빈번하게 분리된다(144,145). 메티실린 내성 황색포도상구균의 유병률은 1990년대 후반부터 많은 국가에서 급격히 증가한 이후, 개선된 병원 감염 관리 조치로 인해 최근 대부분의 국가에서 감소하기 시작하였다(146-148). MRSA 로 인한 당뇨발감염은 중증 감염과 연관이 있다고 알려져 왔지만, 최근의 검토에서는 다른 병원균과 유사한 임상 양상과 결과를 보이는 것으로 나타났다(127). 지역감염과(다른 항생제에 대한 내성이 약하고 독성이 강한 경우가 많음)과 병원감염에 대한 이전의 유용한 구분은 최근 몇 년 동안 신뢰성이 낮아졌다. 지난 10년 동안, 다른 다중약물 내성 미생물, 특히 기질 특이성이 넓은 베타-락타마아제(ESBL, Extended-Spectrum β -lactamase)(149,150), 심지어 카바페넴아제(151,152)가 있는 그람 음성균이 당뇨발감염을 일으키는 것으로 보고되었다. 반코마이신 내성 장내구균은 때때로 당뇨병 환자의 발감염에서 발견되지만, 임상적으로 의미있는 병원균인 경우는 드물다. 매우 드물지만 정말로 두려운

슈퍼버그인 반코마이신 내성 황색포도상구균으로 인한 대부분의 감염 사례는 당뇨병성 족부감염 환자에게서 일어난 것이다(153,154).

치료

외과적 치료

권고사항 16:

당뇨성 족부감염이 중증인 모든 경우와 중등증인 일부 경우에 외과 전문의에게 자문한다(약, 낮음).

권고사항 17:

심부 농양, 구획증후군, 괴사성 연조직 감염이 있는 경우, 즉시 외과적 중재를 실시한다(강, 낮음).

권고사항 18:

골수염에 다음과 같은 증상이 동반되는 경우, 외과적 중재를 고려한다. 연조직 감염의 전파, 연조직 막 파괴, 방사선 사진에서 나타나는 점진적 골 파괴, 궤양을 통해 튀어나온 뼈(강, 낮음).

근거 16~18:

수술은 수많은 심부 연조직 감염(125) 치료의 기초이며, 조기 중재는 보다 나은 결과와 관련이 있다(47,155-157). 그러나 응급 수술은 가스 괴저 또는 괴사성 근막염, 구획증후군 또는 전신성 패혈증과 같은 특정 상황에서만 필요하다. 치료 임상 의는 모든 감염에서 수술의 필요성을 고려하는 것이 바람직한데, 수술의 종류는 가벼운 괴사조직 제거 또는 배액에서부터 광범위한 절제술, 혈관재생술, 하지절단까지 다양하다. 상처, 특히 허혈성 족부의 상처에 건조가피(eschar)가 있는 경우, 괴사조직이 자가절단되는 경우가 많으므로 직접 제거하지 않는 것이 가장 좋다. 다리를 살릴 수 없거나, 잠재적으로 목숨을 위협하는 감염(예, 가스 괴저, 괴사성 근막염)이 있거나, 기능적으로 쓸모가 없는 경우를 제외하고는 하지절단은 피하는 것이 바람직하며, 실제로 피할 수 있는 경우가 일반적이다. 중증 허혈성 감염이 있는 하지는 혈관재생술(혈관 내 치료술 또는 혈관우회로술)이 필요할 수 있다. 많은 비응급 감염에서 초기 외과적 중재는 절개와 배액으로 제한되어야 하며, 환자가 이에 반응하지 않는 경우에만 추가 절제가 필요하다.

그림 2 의 족부감염이 있는 당뇨병 환자를 치료하기 위한 접근법의 알고리즘적 개요를 보여준다. 당뇨병성 족부감염의 수술적 치료는 발 해부학에 대한 철저한 지식과 감염이 족부의 근막면을 통해 확산되는 방식을 잘 알고 있는 외과 의가 수행하는 것이 바람직하다(그림 3 과 4 참조)(47,158). 외과적 치료의 목적은 발의 구획을 감압시키고 괴사했거나 감염된 조직을 제거함으로써 심부의 고름(pus)을 배액하고 조직괴사를 최소화하는 것이다. 감염의 진입점과 감염이 확산되는 구획 사이에는 상관관계가 있다. 엄지발가락과 첫번째 중족골 두에서 발생하는 감염은 일반적으로 내측 구획을 통해 전파된다. 둘째, 셋째, 넷째 발가락 및 중족골 두에서 발생하는 감염은 중앙 구획을 통해 전파된다. 새끼 발가락과 다섯 번째 중족골 두에서 발생하는 감염은 측면 구획을 통해 전파된다(47,159). 물갈퀴 공간(web space)에서 발생하는 감염이나 족저궤양에서 진행된 감염은 중족골 두 또는 골간 구획을 통해 족배 구획으로 전파될

수 있다. 급성 감염은 종종 힘줄을 따라 퍼지기도 하는데, 힘줄은 감염에 대한 저항력이 가장 적고 구획 전체에 퍼져 있기 때문에, 감염된 힘줄은 광범위하게 제거해야 한다.

광범위한 연조직 괴사가 있거나 발 기능을 좀 더 살리기 위해서는 뼈 절제술과 절단이 필요한 경우가 많다. 배양 및 조직병리학적 검사를 통한 분석을 위해 수술 시작시 뼈 검체를 채취하는 것이 바람직하다. 일부 데이터에 따르면 '분명한 마진', 즉 절제 부위의 배양 결과, 뼈가 감염되지 않은 경우 항생제 치료는 몇 주에서 단지 며칠로 안전하게 단축할 수 있으며, 임상 치료의 속도는 배양 결과가 긍정적인 경우에 상당히 높아지게 된다(160). 당뇨병성 족부감염의 수술 절차는 적절한 상처 치료, 중복이환의 치료, 적절한 혈관재생술(필요한 경우)을 동반해야 하므로 복합적인 접근법의 일부로서 수행하는 것이 바람직하다.

필요한 외과적 배액 및 변연절제술을 시행하여 감염이 통제되고 나면, 족부의 장기적인 기능이 중요한 사안이다. 수술이나 하지절단 기록이 있는 환자에게는 발을 불안정하게 하거나 궤양이 재발하기 쉽게 만드는 생체역학적 결과가 일어날 수 있다. 외과의는 전족부 절제술을 고려하는 경우 이러한 우려를 고려하고, 중족골 절단을 고려하는 경우 조직 보존에 관한 균형을 맞추는 것이 바람직하다(161).

그림 2: 족부감염이 있는 당뇨병 환자를 치료하기 위한 접근법의 알고리즘적 개요

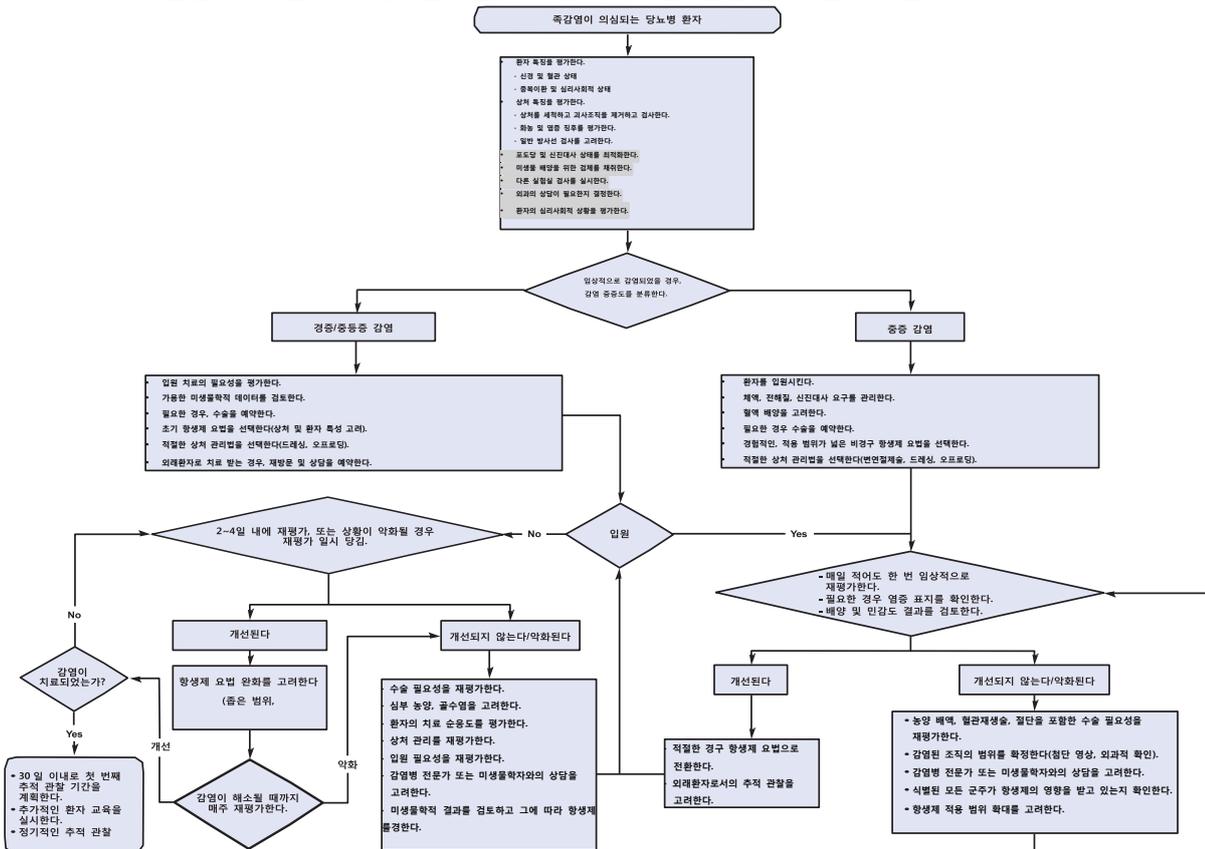


그림 3: 족부 구획의 종단면

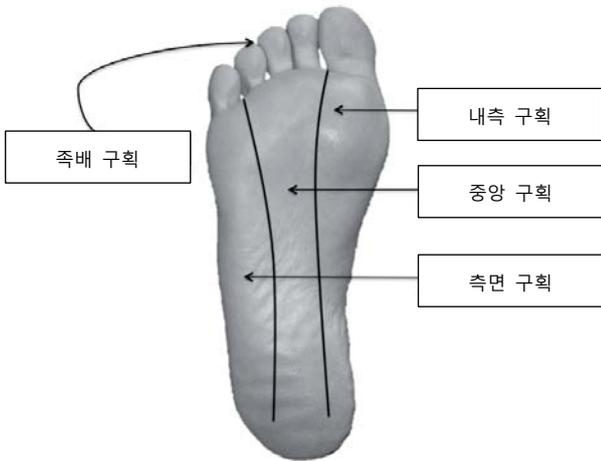
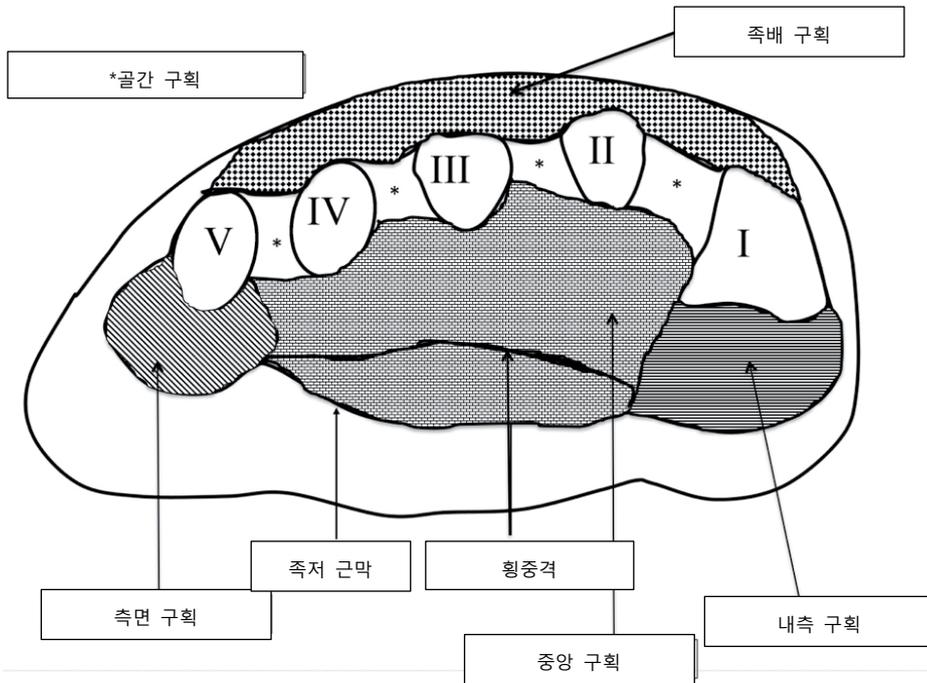


그림 4: 족부 구획의 횡단면



항균 요법

권고사항 19:

임상적으로 감염된 당뇨병성 족부의 상처 중 거의 전부가 항균 요법을 필요로 하지만, 임상적으로 감염되지 않은 상처는 항균 요법을 사용하여 치료하지 않는다(강, 낮음).

권고사항 20:

감염 가능성이 있거나 입증된 원인 병원균, 해당 병원균의 항생제 감수성, 감염의 임상적 중증도, 당뇨발감염에 대한 항생제의 효능과 그 비용에 근거하여 치료를 위한 특정 항생제를 선택한다(강, 보통).

권고사항 21:

대부분의 당뇨병 족부 연조직 감염에는 1~2 주 간의 항생제 치료가 적합하다(강, 높음).

근거 19~21 - 치료 대상

항균 요법을 사용하여 감염된 당뇨병 족부병변 상처를 치료하는 데 실패하는 경우는 일반적으로 점진적인 조직 파괴와 빈약한 상처치유와 관련이 있다. 그러나, 항균 요법은 또한 빈번하게 발생하는 부작용, 재정적 비용, 항생제 내성으로 인한 위험 증가와 관련이 있으므로(144), 감염된 상처를 치료하는 경우에만 적용하는 것이 바람직하다. 항균 요법은 만성 상처에 대한 세균의 '바이오버든(bioburden, 불충분하게 정의된 개념)'과 관련한 이론적 고려사항과는 관계 없이, 임상적으로 감염되지 않은 피부 상처를 관리하는 데 도움이 된다고 입증되지 않았다(162-166). 항균 요법이 상처 치유를 촉진하거나 임상적 감염 발생 가능성을 감소시킨다는 것에 대해 발표된 증거는 없다. 감염의 여부에 대한 임상적 평가가 애매한 경우, 임상의는 상처를 감염된 상처로서 치료할 것인지 감염되지 않은 상처로서 치료할 것인지 결정을 내리고(감염 등급 시스템 사용), 상처의 진행상황을 신중하게 모니터링해야 한다.

권고사항 22:

대부분의 중증 감염 및 일부 중등증 감염에 대해 처음에는 비경구적 요법을 사용하다가 감염이 반응할 경우 경구적 요법으로 전환한다(강, 낮음).

근거 22 - 치료 경로

항생제가 감염 부위에서 치료 농도에 도달하기 위해서는, 먼저 적절한 혈청 수치가 달성되어야 한다(167). 비경구 항생제는 치료 혈청 수치에 보다 빠르고 안정적으로 도달하기 때문에, 전신 질환 또는 중증 감염이 있는 환자에게 사용하는 것이 바람직하다. 또한 비경구 항생제는 알약을 삼키지 못하는 환자 또는 알약에 반응을 보이지 않는 병원균에 감염된 환자에게 필요하다. 환자의 임상 상태가 안정되고 감염이 항생제에 반응하는 경우, 대부분 경구 항생제로 전환할 수 있다. 가능한 경우, 장기적인 비경구 치료가 필요한 외래환자를 위한 정맥 내 항생제 치료를 고려하도록 한다. 이러한 환자의 예로는, 알약에 내성이 있는 미생물에 의한 감염 또는 골수염이 있는 환자를 들 수 있다.

비경구적 치료법에 비해 경구 항생제 치료는 보다 편리하며 약물 주입과 관련한 합병증이 없으며 일반적으로 저렴하다. 플루오로퀴놀론, 클리다마이신, 리팜핀/리팜피신, 트리메소프림/설파메톡사졸, 리네졸리드, 독시사이클린과 같은 여러 경구 항생제의 위장 흡수율(생체이용률)은 서로 다르긴 하지만, 모두 탁월하다(168). 특히 플루오로퀴놀론은 당뇨병성 족부감염이 있는 환자(167,169,170) 심지어 당뇨병성 위부전마비가 있는 환자(171)에서조차 높은 조직 농도를 달성하지만, 현재 사용되고 있는 대부분의 다른 항생제 또한 적절한 혈청 및 조직 수치를 달성한다(168). 유감스럽게도, 플루오로퀴놀론계 약물은 클로스트리듐 디피셀(*Clostridium difficile*) 질환을 포함한 부작용 위험증가와 관련이 있고, 이들 약물 중 하나가 실패하면 다른 플루오로퀴놀론계 약물에 대한 내성이 생길 수 있다(172). 현재로서는 적절한 조직 수치가 성공적인 임상 결과를 예측하는지를 판단할 수 있는 데이터는 없는 상태이다(173). 새롭게 시장에 출시되는 항생제는 일반적으로 반응 스펙트럼이 넓고, 항생제에 내성이 있는 그람 양성 구균에 대한 반응 정도가 강하고, 반감기가 길고(따라서 투여 빈도가 적음), 경구 생체이용률이 높다. 그러나 이들 항생제는 일반적으로 상당히 비싸며 안전 평가 기록이 짧다. 사실상, 당뇨병발감염을

치료하기 위한 다양한 항생제 요법을 비교한 결과, 임상적으로 유의미한 차이가 없었으며 특정 항생제가 선호되지 않는 것으로 나타났다. 최근의 한 대규모 다기관 무작위 대조 시험에 따르면, 새로운 항생제인 타이제사이클린(tigecycline, 메티실린 내성 황색포도상구균에 대한 반응을 포함하여 반응 스펙트럼이 광범위함)은 어타페넴(ertapenem)과 비교했을 때, 임상 결과가 유의미하게 낮았으며 부작용 위험이 유의미하게 높았다(174).

당뇨병 자체가 그런 것은 아니지만, 말초동맥질환은 감염된 발 조직으로의 항생제 전달과 투과를 제한할 수 있다(171,175). 동맥 부전이 심한 환자의 경우, 혈관재생술을 실시하는 것이 가장 최적의 방법이지만, 항생제는 허혈성 하지에 대해서도 감염을 치료하고 감염의 전파를 방지하는 데 중요한 역할을 한다. 하지 동맥 부전으로 인한 문제를 해결하기 위해, 일부 연구자는 하지에 항생제를 전달할 수 있는 새로운 방법을 실험하였다. 그 예시로 압력에 의한 역행 정맥 관류(176,177), 동맥(예: 대퇴부 동맥) 내 투여(178), 항생제가 주입되는 카테터를 삽입한 뒤 절개창을 일차 봉합하는 방법(179), 식염수, 방부제, 항생제 주입을 병행하는 음압상처치료(180-184)를 들 수 있다. 현재로서는 이러한 접근법 중 어느 것을 권고해야 하는지에 대한 충분한 증거가 없다.

발 상처에 국소적 항생제 치료를 실시하는 것은 잠재적으로 유독할 수 있는 전신 수치에 도달하는 일 없이 감염 부위에 높은 항생제 농도를 유지할 수 있기 때문에 매력적인 치료법이다(185,186). 전신 치료에 알맞지 않은 약물로도 치료가 가능하다. 그러나 주위의 손상되지 않은 조직이 일으킬 수 있는 과민반응에 대한 감수성이 높고 감염에 대한 효과가 제한적이며, 항생제 내성 발달의 임계치가 낮을 가능성이 있는 것과 같은 이론 및 실제적인 주의사항이 몇 가지 있다(186). 당뇨병성 족부궤양에서 감염에 대해 치료를 받은 835 명의 환자(대부분의 환자는 2 등급, 일부 환자는 3 등급의 현재 PEDIS 기준을 충족)를 대상으로한 대규모 무작위 조정임상연구에 따르면, 임상 시험용 국소 항균 펩타이드(펙시가난)의 임상 개선률은 85~90%로서 플루오로퀴놀론을 사용한 경구 치료법만큼 효과가 있었다(187). 또한, 국소 항균 요법은 전신 항생제 치료와 함께 사용할 수 있다. 한 임상 시험에서는 중등증 당뇨병발궤양이 있는 환자 중 표준 항생제 요법(레보플록사신 포함)을 통해 치료를 받되, 국소 겐타마이신-콜라겐 스폰지를 매일 사용하는 환자와 사용하지 않은 환자의 결과를 비교하였다(188). 무작위로 선택한 56 명의 환자 중 스폰지를 사용한 집단의 임상 치료율은 7 일차(1 차 결과)에는 유의하게 낮았지만, 치료 방문 검사(치료 중단 후 2 주, 최대 28 일)에서 유의하게 높았다.

시장에 판매되고 있는 제한된 수의 국소 항생제뿐만 아니라, 항균 침지형 상처 드레싱(예: 다양한 형태의 은과 요오드를 함유한 상처 드레싱)은 경증 감염을 예방하거나, 심지어 치료하는데도 사용할 수 있다(186). 현재 이를 뒷받침하는 데이터는 국소 항균 요법을 권장하기에는 너무 제한적이므로, 추가적인 연구가 필요하다(186,189-192). 심부 외과 상처의 경우, 항생제가 들어 있는 비즈, 시멘트, 생분해성 소콜라겐(bovine collagen) 스폰지는 국소 항생제 농도를 며칠 동안 높은 수준으로 유지할 수 있으며, 경우에 따라 사강(dead space)를 채울 수 있다(192,193). 체계적인 문헌 고찰 및 전문가 의견지는 겐타마이신이 들어 있는 비즈의 사용을 뒷받침하는 데이터가 너무 제한적이어서 어떠한 권고사항도 제시할 수 없다고 결론 지었다(186,194).

항생제 선택

최초로 항생제를 선택할 때에는 어떠한 항생제가 병원균에 가장 적합할지를 추측하여 경험적으로 선택하는 것이 일반적이다. 감염을 가장 흔히 일으키는 원인균에 효과적인 항생제를 선택해야 하지만,

감염의 중증도, 임상적 특성 및 원인균에 관한 정보 등을 고려하여 변경할 수 있다. 저자들은 경증 감염에 대해서는 비교적 스펙트럼이 좁은 항생제를 선택하고, 만약 임상적으로 반응이 충분하지 않거나 특히 배양검사 결과 선택된 항생제에 내성이 있는 병원균이 검출된 경우, 항생제를 변경하는 방식을 선호한다. 중증도 및 중증 감염에 대해서는 더 스펙트럼이 넓은 항생제를 초기에 선택해야 하며, 즉각적인 치료를 실시해야 한다. 경험적 항생제 선택은 또한 현재의 감염 상태, 가장 가능성이 높은 병원균, 환자의 동반 질환, 가능성 있는 약제 관련 문제 등을 고려해야 한다. (표 5 번 참조).

표 5: 당뇨병성 족부감염의 항생제 치료 선택에 영향을 미치는 인자(특정 항생제, 투여 경로, 치료 기간)

감염 관련

- 감염의 임상적 중증도(표 1 번 참조)
- 지난 3 개월 동안의 항생제 투여력(의심되거나 입증된) 뼈 감염 여부

병원체 관련

- 원인균이 그람양성구균이 아닐 가능성 (예: 그람음성구균, 혐기성 세균)
- 다중약물내성미생물에 의한 균집락화 또는 감염 병력
- 지역별 항생제 내성을

환자 관련

- 항생제 알레르기
- 손상된 면역학적 상태
- 환자의 치료 선호도
- 치료에 대한 환자의 순응도
- 신부전 또는 간부전
- 위장 흡수 장애
- 감염된 하지의 말초동맥질환 여부
- 다중약물내성미생물 또는 드문 원인균의 높은 위험 (입원 환자, 여행, 동물 노출로 인한)

약물 관련

- 안전성 (부작용의 빈도 및 심각성)
- 약물상호작용 가능성
- 복용 횟수
- 의약품 가용성/제한
- 비용 관련 사항(취득 및 관리)
- 적응증 관련 허가 사항
- 위막성 대장염이나 항생제 내성의 발생 가능성
- 입증된 효과

비고: GPC = 그람 양성 구균(호기성), GNR = 그람 음성 막대균(호기성), MDRO = 다중약물 내성 미생물

상처 검체의 그람 염색 도말을 통해 병원체의 수와 그람 유형을 알 수 있으므로 경험적 항생제 선택에 도움이 된다(195). 그람 염색 도말은 간단하고 경제적이며, 자원이 제한된 지역에서 특히 유용하다. 탄자니아에서 수행된 최근 연구에 따르면, 하지에 궤양이 있는 128 명의 당뇨병 환자 중 세균생장에 대한 그람 염색의 양성 예측치는 93%였으며, 그람 양성균에 대한 예측치는 75%(15/20), 그람 음성균에 대한 예측치는 82%(31/38)이었다(133).

경험적 처방은 포도상구균 및 연쇄구균의 표준 균주에 효과적인 항생제를 항상 포함하는 것이 바람직하다. 만약 메티실린 내성 황색포도상구균에 감염될 위험이 큰 경우에는 (예: 현지의 메티실린 내성 황색포도상구균 보유율이 높은 경우, 최근에 의료기관에 머물렀던 환자, 최근에 항생제 치료를 받은 환자, 메티실린 내성 황색포도상구균 집락형성이 입증된 환자), 메티실린 내성 황색포도상구균에 효과가 있는 항생제 추가를 고려한다. 이전에 (어떠한 이유로든) 항생제 치료를 받은 환자 또는 중증 감염이 있는 환자의 경우에는 일반적인 그람 음성 막대균과 드물게는 장내구균종까지 범위를 확장해야 할 수도 있다. 슈도모나스 감염에 대한 위험요인(예: 현지의 높은 슈도모나스 감염률, 온난한 기후, 발을 물에 자주 노출한 경우)이 없다면, 경험적인 항 슈도모나스 치료는 일반적으로 필요하지 않다. 괴사성, 괴저성, 악취가 나는 상처에 대해서는 경험적인 항 혐기성 세균 치료가 적절하며, 변연절제술 또한 필요하다. 항생제의 병용 요법은 병원균이 항생제에 내성을 가질 가능성이 크거나(예: 슈도모나스), 단독으로 사용할 시 내성이 빠르게 생길 가능성이 높은 항생제를 사용할 때 (예: 골수염 치료에 리팜핀/리팜피신을 사용하는 경우), 하나 이상의 병원균에 의해 생겨난 것으로 추정되는(또는 입증된) 감염을 치료하는 데 적절할 수 있다. 일부 당뇨병성 족부감염 병원균은 이탈리아에서 보고된 병원균과 같이 항생제에 대해 내성이 매우 큰데, 이 균은 광범위한 내성을 가진 녹농균으로, 리팜핀/리팜피신, 이미페넴, 콜리스틴을 사용하여 치료해야 했다(196).

배양 및 감수성 결과가 나오면, 확인된 병원균에만 효과적인 보다 특이적인 약제로 변경하는 것이 좋다. 항생제 내성가능성을 줄이기 위해서는, 스펙트럼이 좁은 항생제가 바람직하지만, 경험적 항생제 처방에 대한 임상적인 반응을 평가하는 것이 중요하다. 감염이 호전되고 환자가 치료를 견뎌내는 경우, 분리된 미생물의 일부 또는 전부가 처방된 항생제에 내성이 있더라도 항생제를 변경할 이유는 없다(197,198). 그러나, 항생제에 반응이 없으면 확인된 모든 병원균에 효과적일 수 있도록 항생제를 변경한다. 만약 확인된 병원균이 항생제에 대해 감수성을 가지고 있음에도 불구하고 감염이 악화될 경우에는 다음 사항을 고려한다. 첫째, 외과적 중재가 필요할지, 둘째, 배양에서 까다로운 병원균이 회복되지 않았는지, 셋째, 환자가 치료를 잘 따르지 않았는지, 넷째, 장에서의 흡수 감소 또는 약물상호작용으로 인해 항생제의 혈중 농도가 불충분했는지 고려한다.

전향적 비교 연구 결과가 없음에도 불구하고, 일부 항생제는 당뇨병성 족부감염을 치료하는 데 (수십 년 동안) 성공적으로 사용되어 왔다. 이러한 항생제로는 반합성 페니실린 분해효소 내성 페니실린(예: 디클록사실린, 나프실린, 플루클로사실린), 세팔로스포린(예: 세파출린, 세프트리악손, 세프트타지덤), 글리코펩티드계 항생제(테이코플라닌, 오리타반신, 텔라반신, 달바반신), 리팜핀/리팜피신, 푸시딘산, 트리메소프림/설파메톡사졸, 독시사이클린이 있다. 다음은 당뇨병성 족부감염 환자에 대한 전향적 연구에서 단독 또는 다른 항생제와 병합하여 사용했을 때 임상적인 효과가 입증된 항생제이다(표 6 참조)(8,9).

- 세팔로스포린(경구 세파렉신, 세폭시틴, 세프트리죽심, 세프트오비프롤, 비경구 세프트타로린(199))
- 페니실린/베타-락타마아제 억제제 조합(경구 아목시실린/클라불라네이트, 암피실린/설탁탐, 피페라실린/타조박탐, 비경구 치카르실린/클라불라네이트)
- 카바페넴(이미페넴/실라스타틴, 비경구 어타페넴)
- 플루오로퀴놀론계 항생제(시프로플록사신, 레보플록사신, 목시플록사신, 3가지 항생제 모두 경구 또는 비경구로 투여할 수 있음)
- 기타 항생제: 클린다마이신(경구 및 비경구), 리네졸리드(경구 및 비경구), 덤토마이신(비경구), 타이제사이클린(비경구), 반코마이신(비경구)

표 6 에 열거된 것과 동일한 항생제 계열에 속한 다른 항생제도 효과가 있을 가능성이 크다. 전반적으로, 임상적·미생물학적 반응률은 다양한 항생제에 관한 임상 시험 결과와 유사했으며, 특별히 선호되는 항생제나 조합은 없다(8,30,52,173,201-203). 항생제 치료의 원리를 이해하는 것은, 특히 새로운 항생제가 도입되고, 일부 항생제가 내성 또는 새롭게 알게 된 독성이나 유해한 약물상호작용으로 폐기될 수 있으므로, 항생제 치료의 원리를 이해하는 것은 현재 많이 사용하는 특정 항생제를 아는 것보다 중요하다(195,202,204,205). 항생제가 족부 감염과 관련된 의료비용에서 차지하는 부분이 크지는 않으나, 특정 항생제를 선택해야 하는 강력한 이유가 없으므로 여전히 비용이 낮은 항생제를 선호한다(206). DFI 를 치료하기 위한 다양한 항생제 요법에 대한 비교 임상시험 및 경제적 분석이 시급하다(8,30,207,208). 감염 유형별로 제안된 경험적 항생제 요법은 표 5 번에 나와 있다. 곰팡이는 가끔 DFI 의 병원균인 경우가 있는데, 이러한 경우 대부분 혼합된 감염의 일부로 나타난다(209).

표 6: 당뇨병성 족부감염에 대한 경험적 항생제 요법

감염 중증도	추가 요인	일반적인 병원균	가능한 경험적 항생제 요법 ^a
경증	복잡화 요소 없음	GPC	S-S pen, 1 세대 ceph
	베타-락탐 알레르기 또는 불내성	GPC	클린다마이신, FQ, T/S, 매크로라이드, doxy
	최근의 항생제 치료	GPC + GNR	β-L-ase-1, T/S, FQ
	MRSA 에 대한 고위험	MRSA	리네졸리드, T/S, doxy, 매크로라이드, FQ
중등증 및 중증 ^b	복잡화 요소 없음	GPC ± GNR	β-L-ase-1, 2 세대/3 세대 ceph
	최근의 항생제 치료	GPC ± GNR	β-L-ase-2, 3 세대 ceph, 1 군 카바페넴(이전 치료에 따라 달라지므로 조언 구할 필요 있음)
	짙무른 궤양, 온난한 기후	슈도모나스를 포함한 GNR	β-L-ase-2, S-S pen + 세프트지덤, S-S pen + cipro, 2 군 카바페넴
	허혈성 족부/괴사/가스 형성	GPC ± GNR ± 혐기성 세균	β-L-ase-1 또는 β-L-ase-2, 1 군 또는 2 군 카바페넴, 2 세대/3 세대 ceph + 클린다마이신 + 메트로니다졸
	MRSA 위험 요인	MRSA	글리코펩티드계 항생제,

			리네졸리드, 덤토마이신, 푸시딘산, T/S (±rif)*, 독시사이클린, FQ 로 대체하거나 추가할지를 고려한다.
	내성이 있는 GNR 위험 요인	ESBL	카바페넴, FQ, 아미노글리코사이드, 콜리스틴

비고: GPC = 그람 양성 구균(포도상구균 및 연쇄상구균); GNR = 그람 음성 막대균; MRSA = 메티실린 내성 황색포도상구균; ESBL = 기질 특이성이 넓은 베타-락타마아제 생성 미생물; S-S pen = 반합성 페니실린 분해효소 내성 페니실린; β-L-ase = 베타-락탐, 베타-락타마아제 억제제; β-L-ase-1 = 아목시실린/클라불라네이트, 암피실린/설파탐; β-L-ase-2 = 치카르실린/클라불라네이트, 피페라실린/타조박탐; doxy = 독시사이클린; 1 군 카바페넴 = 어타페넴; 2 군 카바페넴 = 이미페넴, 메로페넴, 도리페넴; Ceph = 세팔로스포린; gen = 생성; Pip/tazo = 피페라실린/타조박탐; FQ = 호기성 그람 양성 구균(예: 레보플록사신, 목시플록사신)에 대해 반응이 뛰어난 플루오로퀴놀론; Cipro = 항슈도모나스 플루오로퀴놀론(예: 시프로플록사신); T/S = 트리메소프림/설파메톡사졸; T/S (±rif) = *리팜핀/리팜피신을 포함하거나 포함하지 않은 트리메소프림/설파메톡사졸(200)(저자들은 리팜핀/리팜피신이 골수염에만 사용되어야 한다고 생각함)

- ª 중증 감염에 대해 권장되는 일반 복용량. 고질소혈증, 간기능 장애 등의 질환에 대해 선택된 용량 또는 항생제를 수정한다. 권고사항은 이론적 고려사항 및 이용 가능한 임상 시험에 근거하였다.
- ♣ 경구 항생제는 초기 비경구 치료 이후에 후속 치료로서 사용하는 것을 제외하고는, 일반적으로 중증 감염에 사용하지 않도록 한다.

당뇨병성 족부감염에 대한 항생제 치료를 저해하는 또 다른 요소는 생물막(biofilm)이다. 점액으로 둘러싸여 생물막 표면에 달라붙는 이 세균 응집체는 많은 만성 감염 및 대다수의 당뇨병성 족부감염에 존재하며, 대부분의 항생제뿐 아니라 숙주 방어에 상당한 내성을 보인다(210,211). 생물막에서 세균을 박멸하는 것은 대개 물리적 제거를 필요로 하며, 이러한 세균에 효과적인 항생제를 고용량으로 함께 투여하는 경우가 많다. 국소 항생제로는 차아염소산(212), 카덱소머 요오드(213), 전신 항생제로는 플루오로퀴놀론계 항생제, 리팜핀/리팜피신, 덤토마이신, 포스포마이신(214,215)이 있다.

치료 기간

피부, 연조직, 뼈로 확산된 당뇨병성 족부감염에 대한 항생제 치료의 최적의 치료 기간에 대해서는 알려진 바가 없다. 현재까지의 연구결과를 근거로 하면, 경증 내지 중등도의 피부 및 연조직 감염의 경우 1~2 주가 일반적으로 효과적이며(9,131,173), 보다 심한 피부 및 연조직 감염의 경우 3 주가 일반적으로 충분하다(9,173,197,198,216,217). 항생제 치료는 상처를 치유하기 위한 것이 아니며 감염을 치료하기 위한 것이기 때문에, 상처가 치유되지 않았더라도 감염의 징후나 증상이 해소되었을 때에는 항생제 치료를 중단할 수 있다. 면역저하자이거나, 상처 부위의 관류가 나쁘거나, 상처 부위가 크거나, 깊거나, 괴사가 진행되었거나, 골수염(아래 참조)이 있는 경우에는 치료를 좀 더 연장하는 것이 필요할 있지만, 이러한 결정은 치료 전략을 뒷받침할 수 있도록 임상적으로 재평가를 시행해야 한다. 때때로, 장기간의 비경구 치료가 필요한 경우에는 외래에서 치료하는 것을 고려한다(218). 적절히 괴사조직을 제거하거나 감염된 조직을 절제하거나 절단한 경우에는 치료 기간을 줄일 수 있다. 외과적 절제술을 실시할 수 없거나 수술을 거부하는 일부 환자, 감염 부위에 이식된 이물질이 있는 환자는 장기간 또는 간헐적인 억제적 항생제 치료가 필요할 수 있다.

상처 치료

권고사항 23:

당뇨병성 족부감염을 예방하거나 결과를 개선하는 목적으로 특정한 드레싱 방법을 선택하지 않도록 권고한다(강, 높음).

근거 23:

당뇨병성 족부감염을 치료하기 위해서는 항생제(종종 수술도)가 필요하지만, 불충분한 혈관 공급, 불량한 혈당 조절, 지속적인 상처 외상이나 부적절한 상처 치료를 극복할 수는 없다(219,220). 대부분의 당뇨병성 족부궤양은 상처 치유를 방해하고 감염을 키울 수 있는 괴사조직을 제거하기 위해 조심스럽게 세척하고 절제해야 한다. 당뇨병성 족부궤양에 대한 변연절제술의 최적의 빈도 또는 유형을 평가한 전향적 연구는 없지만, 감염되지 않은 당뇨병성 족부궤양에 대한 임상 연구의 사후 분석 결과에 따르면 빈번한 변연절제술이 높은 치유율과 관련있다(221,222). 다양한 상처 드레싱 및 국소 항생제에 대한 체계적 문헌고찰에 따르면, 특정 유형의 치료가 다른 치료보다 뛰어나다는 증거는 없다(223,224). 예를 들어, 단순한 거즈 드레싱은 당뇨병성 족부궤양을 치유하는 데 있어서 실버 드레싱, 하이드로 겔, 알지네이트 및 폼 드레싱과 동일한 효과를 보였다. 일반적으로 삼출액이 과다하게 나오는 당뇨병성 족부궤양은 수분을 흡수하는 드레싱이 필요하고, 건조한 상처는 수분을 더해주는 국소 치료를 필요로 한다. 드레싱은 상처를 청결하게 덮어주고 감염 여부에 대해 상처를 잘 검사할 수 있도록 적어도 하루에 한번은 교체하는 것이 가장 바람직하다. 전체 접촉 깁스를 사용하면 의사와 환자가 상처를 관찰하고 치료에 대한 반응을 평가하기 어렵기 때문에 일반적으로 감염된 상처에는 적합하지 않다. 상처 관리에 대한 추가적인 논의는 상처 관리에 관한 IWGDF 지침서를 참조하도록 한다.

골수염 치료

권고사항 24:

당뇨병성 골수염의 경우, 감염된 뼈를 절제하지 않으면 6 주간의 항생제 치료를 권고하고, 감염된 뼈를 전부 절제하면 항생제 치료를 1 주를 넘기지 않도록 권고한다(강, 보통).

근거 24 번

당뇨병성 골수염은 많은 경우 외과적 변연절제술 또는 뼈의 절제를 필요로 하거나 도움을 받지만, 일부는 내과적 치료만으로 성공적으로 치료할 수 있다. 일련의 후향적 연구에서는 약 2/3 의 사례에서 외과적 중재 없이 항생제 치료로 당뇨병성 골수염을 저지(또는 치료)할 수 있음을 보여 주었다(111,119,225-229). 위의 문헌에서는 대부분 적어도 2 개월 (보통 3~6 개월)동안 권장량보다 높은 용량의 항생제를 투여하였다. 유감스럽게도 현재까지의 연구는 어떤 유형의 당뇨병성 골수염 사례가 수술 없이 성공적으로 치료될 수 있는지에 관한 정보를 제공하지 못한다(111,119,225-229). 어떤 경우에는 항생제 치료와 제한된 수술적 치료 (감염된 뼈 및 괴사한 뼈를 하지절단 없이 절제)가 가장 적절할 수 있다(157,230-233). 프랑스와 스페인의 4 개 센터에서 실시한 후향적 연구에서는 배양을 통해 황색포도상구균으로 인한 당뇨병성 골수염 감염이 확인된 환자에 대해 각각 '내과적' 치료(침상에서 시행하는 연조직 변연절제술 이외의 항생제 치료)와 '외과적' 치료(장기간의 항생제 치료를 병행한 수술적 치료)를 실시한 결과를 비교하였다(234). 두 집단에 대한 결과는 비슷했지만(외과 집단의 80%, 내과 집단의 87%가 호전), 내과적

치료를 시행한 집단의 입원율이 낮았고 (49% 대 94%), 입원 기간이 짧았으나(12 일 대 17 일), 항생제 치료 기간이 약간 더 길었고(11 주 대 10 주), 치료 관련 부작용이 많았다(33% 대 9%).

최근에 발표된 최초의 전향적 무작위 조정임상연구에서는 당뇨병성 골수염에 대해 최대 90 일 동안 오직 항생제 치료만 시행한 환자와 골수염이 있는 뼈를 제한적으로 절제한 환자(약 10 일의 항생제 치료를 병행)에 대한 치료 결과를 비교하였다(235). 일차평가변수로는 항생제 치료를 받은 18 명의 환자와 외과적 치료를 우선적으로 받은 19 명의 환자에서 발생한 족부 상처의 치유 여부를 비교하다(치료를 75% 대 86.3%, $p=0.33$). 치유되기까지의 경과 시간(6~7 주), 수술적 치료의 필요성(국소 절단을 포함하는 최소 수술 또는 재수술), 궤양 재발(치유 후 12 주까지), 치료 관련 합병증에 대해서는 의미있는 차이가 없었다. 이 연구는 골수염이 동반된 신경병증성 족부궤양 환자 (단, 허혈 또는 괴사성 연조직 감염이 없는 경우)에게 항생제만을 사용한 치료와 수술적인 치료를 주로 사용한 경우 치료의 단기적 결과가 유사하다는 것을 시사한다. 이 연구에서 주의해야 할 점은 대상 환자의 수가 상대적으로 적었고, 그 중 약 1/3 만을 대상으로 분석했고, 추적 관찰 기간이 다소 짧았다는 것이다(236). 표 7 은 당뇨병발골수염에 대한 항생제 또는 외과적 치료를 선택하는 데 고려해야 하는 요인을 요약한 것이다.

IWGDF 는 2008 년 당뇨병성 골수염 치료에 대해 체계적 문헌고찰과 지침서를 발간하였으며(52), 2012 년과 2015 년에 모든 유형의 당뇨병성 족부감염에 대한 내용으로 갱신하였다(9,173). 최근의 비체계적 문헌고찰을 통해 만성 골수염에 대한 전신 항생제 요법에 대한 지침을 제시하였다(237). 골수염을 치료할 때 고려해야 할 중요한 요소로는 감염의 해부학적 부위, 국소 혈관 공급, 연부조직 및 골의 파괴 범위, 감염의 전신 징후 여부, 환자의 치료 선호도가 있다. 특히 골수염은 장기간의 치료를 필요로 하므로, 골수염 치료를 위한 항생제 선택은 뼈 배양 결과를 바탕으로 하는 것이 바람직하다(49,119). 경험적 치료가 필요하다면 가장 흔한 병원균인 황색포도상구균을 치료하는 것이 바람직하지만, 환자의 병력과 배양 결과에 따라 보다 광범위한 적용 범위를 가진 약제가 필요할 수 있다. 일부 항생제는 감염된 뼈에 잘 침투하지 못할 수 있지만, 뼈에서의 약제 농도를 측정하는 방법 자체의 신뢰도가 높지 않으므로

이 문제와 관련된 문헌의 가치는 제한적이다. 또한, 뼈에서의 항생제의 농도와 임상적 호전 사이의 상관관계는 아직 알려진 바가 없다. 골수염 치료는 전통적으로 비경구적으로(적어도 초기에는) 장기간(최소 4 주) 하도록 권고하고 있지만, 강력한 근거는 부족하다. 대다수의 환자들은 약 1 주 정도 비경구적 치료를 받은 후 경구 항생제로 변경하여 치료를 마친다. 선택된 모든 경구 항생제(예: 플루오로퀴놀론계 항생제, 리팜핀/리팜피신(항상 다른 항생제와 함께 사용), 클린다마이신, 리네졸리드, 푸시딘산, 트리메소프림/설파메톡사졸)는 생체이용률이 좋아야 한다. 감염된 뼈 전부를 외과적으로 제거한 경우에는 연조직의 상태에 따라 짧은 기간(2~14 일)의 항생제 치료만으로 충분할 수 있다(9). 변연절제술 이후 항생제 치료를 6 주가 넘게 유지하거나 1 주일 이상 정맥내치료를 실시하는 것은 치료 관해율을 증가시키지 않는 것으로 보인다. 당뇨병발골수염에 대해 외과적 방법을 사용하지 않은 40 명의 환자를 대상으로 6 주와 12 주의 항생제 치료를 비교한 최근의 무작위 조정임상연구에서는, 관해율(60% 대 70%)은 의미있는 차이가 없었으나, 6 주동안 항생제를 치료한 군에서 부작용이 적었다(238,239).

명백하게 완치가 불가능한 감염이 있는 환자의 경우, 장기간의 억제 요법 또는 재발하는 증상에 대한 간헐적인 단기 치료가 가장 적절할 수 있다. 지속적이거나 재발하는 감염에 대한 임상적 징후가 있는 경우, 배양을 위한 경피적 뼈 생검을 실시하여 지속적 감염이나 병원균 및 해당 병원균의 항생제

감수성에 변화가 있는지를 파악하는 것이 바람직하다. 항생제가 들어 있는 비즈(192), 스폰지(188), 시멘트 혹은 정형외과적 삽입물이 일부 소규모 연구에서 성공적으로 당뇨병성 골수염을 치료하는 데 사용되었다(193).

표 7: 당뇨병성 골수염에 대한 항생제 또는 외과적 절제술을 선택하는 데 도움이 되는 요인

내과적 치료

- 수술을 하기에는 환자가 의학적으로 너무 불안정하다
- 수술 이후 발의 기능이 저하될 가능성이 높다(중족부 감염 또는 후족부 감염)
- 발에 대한 외과적 수술이 필요하지 않다.
- 감염이 전족부의 작은 병변에 국한된다.
- 충분히 숙련된 외과 의사가 없다.
- 환자가 수술 비용을 감당할 수 없다.
- 환자가 최대한 수술을 피하려 한다.

외과적 치료

- 족부 감염이 상당한 골 괴사 또는 노출된 관절과 관련되어 있다.
- 발의 기능을 회복할 수 없는 것으로 보인다.
- 환자가 이미 보행할 수 없다.
- 환자가 항생제 관련 문제에 위험도가 높다.
- 병원균이 사용 가능한 항생제에 대해 내성이 있다.
- 하지에 치료할 수 없는 허혈(항생제가 전신에 전달되게 하는 것을 방해함)이 있다.
- 환자가 외과적 치료를 원한다.

비고: Lipsky, 2014, Diabetes Care(236)를 수정함.

보조 치료법

권고사항 25:

당뇨병성 족부 감염에 대한 어떠한 보조적인 치료법도 사용하지 않을 것을 권장한다(약, 낮음).

근거 25:

몇몇 연구에서 항생제 및 수술 이외의 추가적인 접근법들이 감염을 해결하고, 상처 치유를 촉진하며, 숙주 반응을 개선하는 (결과를 보고하였다. 이러한 접근법들로는 음압상처치료, 전신 고압산소치료, 과립구 촉진제(Granulocyte Colony Stimulating Factors, G-CSF), 유충(구더기) 치료가 있다(9,240). 음압상처치료는 종종 감염된 흉부의 상처, 외상, 정형외과적 상처에 사용되지만, 당뇨병성 족부 감염 상처 치료에 대한 음압상처치료의 역할을 구체적으로 조사한 연구는 없다. 부분 절단 이후 만성적인 당뇨병성 족부 감염 상처가 동반된 환자에 대한 하나의 무작위 조정임상연구에 따르면 음압상처치료를 사용하여

치료 받은 환자의 감염율이 대조군의 감염율보다 높았으나 통계적으로 유의하지 않았다(16.8% 대 9.4%)(241). 하나의 후향적 코호트 연구에 따르면 감염이 있는 당뇨병 환자를 대상으로 소독제 투여를 병행한 음압상처치료는 치유 및 외과적으로 폐쇄된 상처의 비율이 상대적으로 높게 나타났고, 입원 기간은 상대적으로 짧았다(182). 130 명의 당뇨병성 족부병변 환자들에게 감염된 개방 국부 절단 부위를 외과적으로 절제한 후 음압상처치료 혹은 반차단성 은(silver) 드레싱치료를 무작위 배정을 한 당뇨병성 족부 상처 치료에 대한 조정임상연구가 있다(242). 보고서에 따르면 음압상처치료군은 유의미한 수준으로 노출된 뼈를 덮는 육아조직이 빠르게 성장하였고, 감염 통제가 보다 뛰어나고 신속하였고, 상처를 치유하는 데 걸리는 시간이 단축되었다. 연구자들은 이 결과를 해석하는데 신중한 입장이고, 감염된 상처에 대한 음압상처치료의 추가적인 전향적 시험이 나오길 기다리고 있다.

몇몇 무작위 임상 시험들에서 당뇨병성 족부궤양 치료에 대한 고압산소치료를 평가하였고, 일부 임상 결과에서는 상처 치유 가능성이 높아지고, 치유 속도가 빨라졌으며, 하지절단율이 감소함을 관찰하였다(243-246). 이들 연구의 대부분은 골수염이 있는 환자가 속하는 바그너 3 등급 궤양을 포함하지만, 감염된 당뇨병성 족부궤양 환자의 하위분석을 제시하거나 감염과 관련한 결과 측정에 대해 구체적으로 보고한 보고는 없다. 현재까지 연조직 감염이나 골수염 치료를 위한 고압산소치료 사용을 뒷받침하는 자료는 없다.

당뇨병성 족부감염을 동반된 167 명의 환자가 포함 된 5 건의 연구를 분석한 메타분석에 따르면 다양한 종류의 연구용 G-CSF 치료법은 유의미하게 적은 수술 횟수 및 절단 횟수, 짧은 입원일과 관련이 있었지만, 감염 치료 및 상처 치유 가능성을 높이지 않았으며, 전신 항생제 치료 기간을 단축하지 않았다(9,247,248). 구더기를 사용한 괴사조직 제거 또는 유충 생물요법은 항균 효과가 있는 것으로 나타났다(249). 당뇨병발궤양을 포함한 만성 상처에 대한 이들 요법의 가치를 검토한 최근의 체계적 문헌고찰 연구에서 한 건의 연구에서는 구더기 치료를 받은 환자가 구더기 치료를 받지 않은 환자들에 비해 항생제를 투여받지 않는 기간이 유의미하게 길었지만, 두 건의 연구에서는 구더기 치료를 받은 환자와 받지 않은 환자 간의 항생제 사용량이 비슷하였다(250,251).

치료 결과

적절한 치료를 실시할 경우, 경증 당뇨병성 족부감염의 징후와 증상은 절단 수술 없이 거의 항상 해결된다. 감염이 심부 연조직 구조 또는 뼈로 전파될 경우는 많은 경우에서 결과가 좋지 않았다. 즉, 많은 경우에 외과적 괴사조직 제거, 뼈 절제, 부분 절단이 필요하다. 광범위한 감염이 있는 환자나 전문성이나 자원이 부족한 의료 센터에서의 하지절단율은 50~60%에 달한다(9,252). 입원 환자의 경우, 전문성이 있는 센터임에도 불구하고 약 절반의 환자에게 좋지 않은 결과(하지절단인 경우가 대부분)가 발생했다(126). 최근 미국의 한 연구에 따르면 외래환자 비경구 항생제 치료 프로그램을 받기 위해 퇴원한 당뇨병성 족부감염 입원 환자 57 명 중 93%가 퇴원시 치료가 성공한 것으로 간주되었지만, 6 개월 동안의 추적 관찰 기간 동안 당뇨병성 족부감염이 완전히 치료된 환자는 64%에 불과하였다(39). 당연한 결과지만, 치료 성공률은 중증도 감염 환자가 중증 감염 환자에 비해 유의미하게 높았다(79% 대 21%, $p=0.04$). 그러나 소규모의 후향적 연구에서 미국감염병학회 당뇨병성 족부감염 지침을 따르는 것은 차선책이었으며, 임상 결과와 상관관계가 없었다. 최근에 미국에서 실시된 연구에 따르면, 3 개대학 부속 병원에 입원한 234 명의 환자 중 상처 치료율은 17%에 불과했으며, 절단율은 42%였다(253). 절단에 대한 독립적인 위험요인들은 괴저 또는 골수염의 존재 그리고 5 cm²를 넘는 상처 부위였다.

숙련된 외과의의 덕분에 대부분의 절단 수술을 할지라도 족부 보전 수술(복사뼈 아래까지)이었고, 장기간의 감염 관리의 사례의 80% 이상에서 달성된다(114). 감염과 함께 하지 또는 족부 허혈의 존재는 환자 예후를 악화시키는 시너지효과를 일으켜 결과에 심각한 악영향을 미친다(254). 불행히도, 한쪽 발에 감염이 있으면 다른 발의 감염 발병률도 증가한다. 족부감염은 당뇨병 환자의 20~30%에서 재발하며, 특히 골수염이 있는 환자에게서 자주 재발한다(255).

골수염이 완치되는 시기를 알기는 어렵지만, 임상 경험에 따르면 증세 호전의 증거로는 적혈구 침강 속도의 저하(그리고 좀 더 작은 범위로, C-반응단백질 수치의 저하), 방사선 사진상에 나타나는 파괴된 뼈의 재구성, 뼈 위에 있는 연조직 상처의 치유가 있다. 이러한 목적으로 권장되지는 않지만, 핵의학 스캔의 음성 결과는 진행 중인 감염이 존재할 가능성이 희박함을 말해 준다. 감염된 뼈의 절제 수술 이후에 남은 뼈를 배양한 결과가 음성인 경우는 배양한 결과가 양성인 경우보다 감염의 재발률이 낮아진다(256). 당뇨병성 골수염 재발은 흔하게 발생하므로, 최소 1 년 동안은 분명한 치료 성공을 '치유'라고 부르기 전에 '증세 호전'이라고 부르는 것이 가장 적절하다. 치유를 예측하는 요인으로는 노출된 뼈가 없는 상태, 족지 가능한 족부맥박, 족지 혈압 >45 mmHg, 발목 혈압 >80 mmHg, 말초동맥의 백혈구 수 <12,000 개/mm³, 하지 경피산소압 >40 mmHg 이 있다(13,257). 뼈 감염을 포함한 임상 결과가 특정 감염 미생물, 심지어 다중약물 내성 균주(예: 메티실린 내성 황색포도상구균)(127)와 상관관계가 있음을 뒷받침하는 설득력 있는 증거는 없다(258). 재감염 위험이 있으므로, 당뇨병발감염이 있는 환자에게 재감염 예방법 및 향후 일어날 수 있는 모든 족부병변에 대한 즉각적인 상담의 필요성을 교육하는 것이 매우 중요하다.

개발도상국(저소득 국가)에서 특히 중요한 사안

권고사항 26:

당뇨병성 족부감염을 치료할 때 의료인은 전통적인 치료법 및 과거의 항생제 사용을 평가하고, 감염부위의 박테리아성 병원균 및 해당 병원균의 감수성을 고려한다(강, 낮음).

근거 26:

지침서에 따르면 의료인은 환자를 검진하는 현지 의료상황을 반영해야 한다. 당뇨병성 족부감염 관리의 여러 측면은 개발도상국(저소득 국가)과 선진국(고소득 국가) 사이에 다르게 나타날 수 있다. 자원이 한정된 지역의 감염 원인들로는 흔히 당뇨병 환자가 발을 충분히 보호하지 못하는 신발(예: 샌들) 또는 발에 잘 맞지 않는 신발을 신었거나, 아무 것도 신지 않은 경우 생겨나는 상처로 인해 발생한다. 빈약한 위생 상태는 쥐에게 물리는 위험(259)과 연관될 수 있으며, 궤양 감염의 위험을 증가시키고 유충에 의한 감염(구더기증)을 유발할 수 있다(260). 발에 상처가 있는 사람은 건강 관련 교육을 받지 못했거나, 인근의 의료 서비스 또는 재정이 부족하여 의료인에게 진찰 받는 것이 늦춰질 수 있다(261). 발에 상처가 있는 사람이 이러한 치료의 지연 원인들로서는 이 기간 동안 식물이나 다른 지역에서 사용되는 치료법을 포함한 다양한 전통적인 치료법으로 감염을 치료하려고 시도하거나(262-264), 신앙이나 약초 치료사로부터 치료를 받거나 혹은, 1 차 의료에서부터 지역 보건 센터로 전원의 지연 때문일 수 있다(265). 서인도 제도의 당뇨병발감염 환자에 대한 최근의 설문조사는 감염을 발견한 직후에 의학적 치료를 받고자 하는 382 명의 환자와 가정 내 치료를 선택하여 의학적 치료를 자발적으로 미룬 313 명의 환자를 비교하는 연구였다(266). 가정 내 치료 군은 입원 기간(16.3 일 대 8.5 일)과 괴사조직 제거(수술적 절제) 횟수에 대해 유의미하게 나쁜 결과를 보였다. 그러나 하지절단(9.3% 대 5.2%)에 대해서는 유의미하지

않은 경향을 보였고, 치료 비용이 10,821 미화 달러인 것으로 추산되었다. 또한 개발도상국에서는 사람들이 처방전 없이 항생제를 구입할 수 있는 경우가 많다. 이는 의사에게 진찰을 받기 전에 현지 약사 또는 다른면에서 신뢰할 수 있지만 허가 받지 않은 사람의 조언을 참고하여 자신이 직접 치료할 수 있기 때문이다. 때때로 상표가 붙지 않은 의심스러운 품질의 약품, 유통기한이 지난 약물 그리고 부적절한 복용량을 사용하는 등의감독되지 않은 치료들이 더 많은 항생제 내성 미생물에 의한 감염을 유발할 가능성이 크다(262,267).

개발도상국이나 저소득 국가의 의료인은 미생물학 실험실에 대한 접근성이 부족할 수 있기 때문에 의료인은 개별 환자의 감염 족부 병원균의 정체 및 항생제 감수성 뿐만아니라 현재 지역사회에 존재하는 균주 및 그 감수성을 파악할 수 없다. 최근의 연구들에의하면 세계 여러 지역에서 당뇨병성 족부감염의 원인균이 상당히 변화하였음을 보였다(268). 서양 국가와는 달리 아시아와 아프리카의 연구 결과에서는 호기성 그람 음성균(특히 녹농균)이 가장 흔한 것으로 밝혀졌다. 이와 유사하게 아시아와 아프리카의 많은 임상 의들은 정교한 영상 장비는 물론 기초적인 영상 장비조차도 사용할 수 없을 것이며, 발 구조에 대한 충분한 지식을 가진 전문가 및 당뇨병성 족부감염 치료에 관한 보존 관리 방법에 대한 자문을 받을 수 없을 것이다. 환자가 의사에게 진찰을 받고 항생제 처방을 받는 경우 일지라도 가난한 환자는 전체 치료 과정을 감당할 수 없거나, 값이 싸지만 잠재적으로 독성이 있거나 효과가 덜한 항생제를 처방 받을 수 있다.

이들 지역의 많은 환자들은 적절한 치료를 저해할 수 있는 불리한 사회적 상황에 놓이게 된다. 가정이나 직장 상황때문에 감염된 발을 쓰지 않게 할 수 없거나 경제적 여건 때문에 압력완화 장치를 구입하거나 사용하는 것이 어려울 수 있다. 또한 의사를 만나기 위해 먼 거리를 이동했을 수도 있고, 재방문을 위해 쉽게 집으로 돌아갈 수도 없다. 당연스럽게도 저소득 국가의 환자와 의료인은 '2 등급' 또는 '최상의' 의료 서비스를 원하지 않는다. 개발도상국에서의 당뇨병발감염 관리 개선은 환자, 약사, 의료인을 위한 교육, 진단, 치료, 예방 서비스를 위한 자금 지원의 결합을 필요로 한다(263,269,270).

주요 쟁점

1. 치료를 어떻게 모니터링하는 것과 감염 치료 시기를 어떻게 결정하는 것이 바람직한가?
이것은 불필요하게 연장된 항생제 치료를 제한하는 한 가지 수단으로 사용할 수 있기 때문에 중요하지만, 아직 해결이 필요한 사항이다.
2. 골수염에 대한 항생제 치료의 최적 기간은 얼마인가?
뼈 감염은 단순한 연조직 감염보다 치료하기 어렵고, 연조직 감염 치료를 위한 항생제 사용 기간보다는 골수염에 치료를 위한 항생제 사용 기간이 더 길기 때문에 이 질문은 중요한 사안이다.
3. 저소득 국가에서의 당뇨병성 족부감염 관리 접근법을 어떻게 조정하는 것이 바람직한가?
이들 국가 중 일부에서 당뇨병성 족부감염의 발병률이 가파르게 상승하고 있고, 자원이 제한된 현 상황에서는, '2 급' 치료를 권장하지 않고 최적의 접근법을 찾는 것이 결과를 개선하는 데 매우 중요하다.
4. 당뇨병성 족부감염 환자에 대해 어떤 유형의 영상 검사를 언제 실시하는 것이 바람직한가?

영상 판독은 시간과 비용이 많이 들고, 결과를 기다리느라 적절한 치료가 지연될 수 있다. 특히, 신기술이 나오게 되면 해당 기술을 최적화 하여 사용하기 위해 비용 효율성을 평가함으로써 치료 관리를 개선할 수 있다.

5. 골수염 치료를내과적 치료 혹은 외과적 치료로 언제 선택하는 것이 바람직한가?
이것은 논란의 여지가 있고 한동안 뜨거운 이슈가 되었던 질문으로서, 지금까지 여러 후향적 연구에 의해 다루어졌지만 전향적 연구는 단 하나만 있었다. 추가적인 대규모의 잘 설계된 전향적 연구가 이 질문에 대해 대부분 답할 수 있을 것이다.
6. '세균 바이오버튼'이라는 상처 개념에 대한 정의와 실무에서의 임상적 용례가 있는가?
이 용어는 상처 치유 공동체(및 산업체)에서 널리 사용되지만, 합의된 정의는 없다. 이 용어가 가치를 가지고 있고 정의를 표준화 하는 것이 업계에게는 제품을 개발하는데, 임상의에게는 어떤 제품을 사용할지 결정하는 데 유익하다고 하면 결정해야 한다.
7. 당뇨병성 족부감염에 대한 분자 (유전형) 미생물 검사의 가치와 적절한 해석은 무엇인가?
분자미생물학의 시대는 거침 없이 다가오고 있지만, 임상의들은 항생제 치료를 결정할 때 검사를 실시할 시기와 이러한 검사의 결과를 해석하는 방법을 이해해야 한다.

참고문헌

1. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schunemann HJ: GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 336:924-926, 2008
2. Raspovic KM, Wukich DK: Self-reported quality of life and diabetic foot infections. *J Foot Ankle Surg* 53:716-719, 2014
3. International Working Group on the Diabetic Foot. International Consensus on the Diabetic Foot and Supplements, DVD. Apelqvist, J., Bakker, K., Van Houtum, W. H., Nabuurs-Fransen, M. H., and Schaper, N. C. Complete IWGDF data DVD Guidelines 2011 at <http://shop.idf.org>. 2011.
4. Pecoraro RE: Chronology and determinants of Tissue Repair in Diabetic Lower Extremity Ulcers. *Diabetes* 40:1305-1313, 1991
5. Reiber GE, Pecoraro RE, Koepsell TD: Risk factors for amputation in patients with diabetes mellitus. A case-control study. *Ann Intern Med* 117:97-105, 1992
6. Lavery LA, Armstrong DG, Murdoch DP, Peters EJ, Lipsky BA: Validation of the Infectious Diseases Society of America's diabetic foot infection classification system. *Clin Infect Dis* 44:562-565, 2007
7. Paisley AN, Kalavalapalli S, Subudhi CP, Chadwick PR, Chadwick PJ, Young B: Real time presence of a microbiologist in a multidisciplinary diabetes foot clinic. *Diabetes Res Clin Prac* 96:e1-e3, 2012
8. Lipsky BA, Peters EJ, Senneville E, Berendt AR, Embil JM, Lavery LA, Urbancic-Rovan V, Jeffcoate WJ: Expert opinion on the management of infections in the diabetic foot. *Diabetes Metab Res Rev* 28 Suppl 1:163-178, 2012
9. Peters EJ, Lipsky BA, Aragon-Sanchez J, Bakker K, Boyko EJ, Diggle M, Embil JM, Kono S, Lavery LA, Senneville E, Urbancic-Rovan V, Van Asten SA, Jeffcoate WJ: A systematic review of interventions in the management of infection in the diabetic foot. *Diabetes Metab Res Rev* In Press: 2015
10. Peters EJ, Lipsky BA: Diagnosis and management of infection in the diabetic foot. *Med Clin North Am* 97:911-946, 2013
11. Lavery LA, Armstrong DG, Wunderlich RP, Mohler MJ, Wendel CS, Lipsky BA: Risk factors for foot infections in individuals with diabetes. *Diabetes Care* 29:1288-1293, 2006
12. Hao D, Hu C, Zhang T, Feng G, Chai J, Li T: Contribution of infection and peripheral artery disease to severity of diabetic foot ulcers in Chinese patients. *Int J Clin Pract* 68:1161-1164, 2014
13. Prompers L, Schaper N, Apelqvist J, Edmonds M, Jude E, Mauricio D, Uccioli L, Urbancic V, Bakker K, Holstein P, Jirkovska A, Piaggese A, Ragnarson-Tennvall G, Reike H, Spraul M, Van Acker K, Van Baal J, Van Merode F, Ferreira I, Huijberts M: Prediction of outcome in individuals with diabetic foot ulcers: focus on the differences between individuals with and without peripheral arterial disease. The EURODIALE Study. *Diabetologia* 51:747-755, 2008
14. Acosta JB, del Barco DG, Vera DC, Savigne W, Lopez-Saura P, Guillen NG, Schultz GS: The pro-inflammatory environment in recalcitrant diabetic foot wounds. *Int Wound J* 5:530-539, 2008
15. Berlanga-Acosta J: Diabetic lower extremity wounds: the rationale for growth factors-based infiltration treatment. *Int Wound J* 8:612-620, 2011
16. Lavery LA, Peters EJ, Armstrong DG, Wendel CS, Murdoch DP, Lipsky BA: Risk factors for developing osteomyelitis in patients with diabetic foot wounds. *Diabetes Res Clin Prac* 83:347-352, 2009
17. McMahon MM, Bistrian BR: Host defenses and susceptibility to infection in patients with diabetes mellitus. *Infect Dis Clin North Am* 9:1-9,

1995

18. Perner A, Nielsen SE, Rask-Madsen J: High glucose impairs superoxide production from isolated blood neutrophils. *Intensive Care Med* 29:642-645, 2003
19. Delamaire M, Maugendre D, Moreno M, Le Goff MC, Allanic H, Genetet B: Impaired leucocyte functions in diabetic patients. *Diabet Med* 14:29-34, 1997
20. Aragon-Sanchez FJ, Lazaro-Martinez JL, Pulido-Duque J, Maynar M: From the diabetic foot ulcer and beyond: how do foot infections spread in patients with diabetes? *Diabet Foot Ankle* 3: 2012
21. Bridges RM, Jr., Deitch EA: Diabetic foot infections. Pathophysiology and treatment. *Surg Clin North Am* 74:537-555, 1994
22. Maharaj D, Bahadursingh S, Shah D, Chang BB, Darling RC, III: Sepsis and the scalpel: anatomic compartments and the diabetic foot. *Vasc Endovascular Surg* 39:421-423, 2005
23. Sotto A, Lina G, Richard JL, Combescure C, Bourg G, Vidal L, Jourdan N, Etienne J, Lavigne JP: Virulence potential of *Staphylococcus aureus* strains isolated from diabetic foot ulcers: a new paradigm. *Diabetes Care* 31:2318-2324, 2008
24. Senneville E, Briere M, Neut C, Messad N, Lina G, Richard JL, Sotto A, Lavigne JP: First report of the predominance of clonal complex 398 *Staphylococcus aureus* strains in osteomyelitis complicating diabetic foot ulcers: a national French study. *Clin Microbiol Infect* 20:O274-O277, 2014
25. Tobalem M, Uckay I: Images in clinical medicine. Evolution of a diabetic foot infection. *N Engl J Med* 369:2252, 2013
26. National Institute for Health and Clinical Excellence. Diabetic foot - inpatient management of people with diabetic foot ulcers and infection. <http://guidance.nice.org.uk/CG119>. 2011.
27. Lipsky BA, Peters EJ, Berendt AR, Senneville E, Bakker K, Embil JM, Lavery LA, Urbancic-Rovan V, Jeffcoate WJ, International Working Group on Diabetic Foot: Specific guidelines for the treatment of diabetic foot infections 2011. *Diabetes Metab Res Rev* 28 Suppl 1:234-235, 2012
28. Lipsky BA, Berendt AR, Deery HG, Embil JM, Joseph WS, Karchmer AW, LeFrock JL, Lew DP, Mader JT, Norden C, Tan JS: Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis* 39:885-910, 2004
29. Schaper NC: Diabetic foot ulcer classification system for research purposes: a progress report on criteria for including patients in research studies. *Diabetes Metab Res Rev* 20 Suppl 1:90-95, 2004
30. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, Pile JC, Peters EJ, Armstrong DG, Deery HG, Embil JM, Joseph WS, Karchmer AW, Pinzur MS, Senneville E: 2012 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Diabetic Foot Infections. *Clin Infect Dis* 54:e132-e173, 2012
31. Blanes JI: Consensus document on treatment of infections in diabetic foot. *Rev Esp Quimioter* 24:233-262, 2011
32. Societe de Pathologie Infectieuse de Langue Francaise: [Management of diabetic foot infections. Long text. Societe de Pathologie Infectieuse de Langue Francaise]. *Med Mal Infect* 37:26-50, 2007
33. Tan T, Shaw EJ, Siddiqui F, Kandaswamy P, Barry PW, Baker M: Inpatient management of diabetic foot problems: summary of NICE guidance. *BMJ* 342:d1280, 2011
34. Widatalla AH, Mahadi SE, Shower MA, Elsayem HA, Ahmed ME: Implementation of diabetic foot ulcer classification system for research purposes to predict lower extremity amputation. *Int J Diabetes Dev Ctries* 29:1-5, 2009
35. Prompers L, Huijberts M, Apelqvist J, Jude E, Piaggese A, Bakker K, Edmonds M, Holstein P, Jirkovska A, Mauricio D, Ragnarson TG, Reike H, Spraul M, Uccioli L, Urbancic V, Van AK, Van BJ, Van MF, Schaper N: High prevalence of ischaemia, infection and serious comorbidity in patients with diabetic foot disease in Europe. Baseline results from the Eurodiale study. *Diabetologia* 50:18-25, 2007
36. Jeandrot A, Richard JL, Combescure C, Jourdan N, Finge S, Rodier M, Corbeau P, Sotto A, Lavigne JP: Serum procalcitonin and C-reactive protein concentrations to distinguish mildly infected from non-infected diabetic foot ulcers: a pilot study. *Diabetologia* 51:347-352, 2008
37. Wukich DK, Hobizal KB, Raspovic KM, Rosario BL: SIRS is valid in discriminating between severe and moderate diabetic foot infections. *Diabetes Care* 36:3706-3711, 2013
38. Wukich DK, Hobizal KB, Brooks MM: Severity of diabetic foot infection and rate of limb salvage. *Foot Ankle Int* 34:351-358, 2013
39. Pence LM, Mock CM, Kays MB, Damer KM, Muloma EW, Erdman SM: Correlation of adherence to the 2012 Infectious Diseases Society of America practice guidelines with patient outcomes in the treatment of diabetic foot infections in an outpatient parenteral antimicrobial programme. *Diabet Med* 31:1114-1120, 2014
40. Gardner SE, Hillis SL, Frantz RA: Clinical signs of infection in diabetic foot ulcers with high microbial load. *Biol Res Nurs* 11:119-128, 2009
41. Kallstrom G: Are quantitative bacterial wound cultures useful? *J Clin Microbiol* 52:2753-2756, 2014
42. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, Pile JC, Peters EJ, Armstrong DG, Deery HG, Embil JM, Joseph WS, Karchmer AW, Pinzur MS, Senneville E: 2012 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Diabetic Foot Infections. *J Am Podiatr Med Assoc* 103:2-7, 2013
43. Cutting KF, White R: Defined and refined: criteria for identifying wound infection revisited. *Br J Community Nurs* 9:S6-S15, 2004
44. Edelson GW, Armstrong DG, Lavery LA, Caicco G: The acutely infected diabetic foot is not adequately evaluated in an inpatient setting. *Arch Intern Med* 156:2373-2376, 1996
45. Eneroth M, Apelqvist J, Stenstrom A: Clinical characteristics and outcome in 223 diabetic patients with deep foot infections. *Foot Ankle Int* 18:716-722, 1997

46. Armstrong DG, Perales TA, Murff RT, Edelson GW, Welchon JG: Value of white blood cell count with differential in the acute diabetic foot infection. *J Am Podiatr Med Assoc* 86:224-227, 1996
47. Aragon-Sanchez J: Seminar review: a review of the basis of surgical treatment of diabetic foot infections. *Int J Low Extrem Wounds* 10:33-65, 2011
48. Lipsky BA: Bone of contention: diagnosing diabetic foot osteomyelitis. *Clin Infect Dis* 47:528-530, 2008
49. Lipsky BA: Osteomyelitis of the foot in diabetic patients. *Clin Infect Dis* 25:1318-1326, 1997
50. Berendt AR, Lipsky B: Is this bone infected or not? Differentiating neuro-osteoarthropathy from osteomyelitis in the diabetic foot. *Curr Diab Rep* 4:424-429, 2004
51. Ertugrul BM, Lipsky BA, Savk O: Osteomyelitis or Charcot neuro-osteoarthropathy? Differentiating these disorders in diabetic patients with a foot problem. *Diabet Foot Ankle* 4: 2013
52. Berendt AR, Peters EJ, Bakker K, Embil JM, Eneroth M, Hinchliffe RJ, Jeffcoate WJ, Lipsky BA, Senneville E, Teh J, Valk GD: Diabetic foot osteomyelitis: a progress report on diagnosis and a systematic review of treatment. *Diabetes Metab Res Rev* 24 Suppl 1:S145-S161, 2008
53. Teh J, Berendt T, Lipsky BA: Rational Imaging. Investigating suspected bone infection in the diabetic foot. *BMJ* 339:b4690, 2009
54. Butalia S, Palda VA, Sargeant RJ, Detsky AS, Mourad O: Does this patient with diabetes have osteomyelitis of the lower extremity? *JAMA* 299:806-813, 2008
55. Dinh MT, Abad CL, Safdar N: Diagnostic accuracy of the physical examination and imaging tests for osteomyelitis underlying diabetic foot ulcers: meta-analysis. *Clin Infect Dis* 47:519-527, 2008
56. Markanday A: Diagnosing Diabetic Foot Osteomyelitis: Narrative Review and a Suggested 2-Step Score-Based Diagnostic Pathway for Clinicians. *Open Forum Infect Dis* 1:1-6, 2014
57. Newman LG, Waller J, Palestro CJ, Schwartz M, Klein MJ, Hermann G, Harrington E, Harrington M, Roman SH, Stagnaro-Green A: Unsuspected osteomyelitis in diabetic foot ulcers. Diagnosis and monitoring by leukocyte scanning with indium in 111 oxyquinoline. *JAMA* 266:1246-1251, 1991
58. Ertugrul MB, Baktiroglu S, Salman S, Unal S, Aksoy M, Berberoglu K, Calangu S: The diagnosis of osteomyelitis of the foot in diabetes: microbiological examination vs. magnetic resonance imaging and labelled leucocyte scanning. *Diabet Med* 23:649-653, 2006
59. Aragon-Sanchez J, Lipsky BA, Lazaro-Martinez JL: Diagnosing diabetic foot osteomyelitis: is the combination of probe-to-bone test and plain radiography sufficient for high-risk inpatients? *Diabet Med* 28:191-194, 2011
60. Morales Lozano R, Gonzalez Fernandez ML, Martinez Hernandez D, Beneit Montesinos JV, Guisado Jimenez S, Gonzalez Jurado MA: Validating the probe-to-bone test and other tests for diagnosing chronic osteomyelitis in the diabetic foot. *Diabetes Care* 33:2140-2145, 2010
61. Grayson ML, Gibbons GW, Balogh K, Levin E, Karchmer AW: Probing to bone in infected pedal ulcers. A clinical sign of underlying osteomyelitis in diabetic patients. *JAMA* 273:721-723, 1995
62. Shone A, Burnside J, Chipchase S, Game F, Jeffcoate W: Probing the validity of the probe-to-bone test in the diagnosis of osteomyelitis of the foot in diabetes. *Diabetes Care* 29:945, 2006
63. Lavery LA, Armstrong DG, Peters EJ, Lipsky BA: Probe-to-bone test for diagnosing diabetic foot osteomyelitis: reliable or relic? *Diabetes Care* 30:270-274, 2007
64. Alvaro-Afonso FJ, Lazaro-Martinez JL, Aragon-Sanchez J, Garcia-Morales E, Garcia-Alvarez Y, Molines-Barroso RJ: Inter-observer reproducibility of diagnosis of diabetic foot osteomyelitis based on a combination of probe-to-bone test and simple radiography. *Diabetes Res Clin Prac* 105:e3-e5, 2014
65. Alvaro-Afonso FJ, Lazaro-Martinez JL, Aragon-Sanchez FJ, Garcia-Morales E, Carabantes-Alarcon D, Molines-Barroso RJ: Does the location of the ulcer affect the interpretation of the probe-to-bone test in the diagnosis of osteomyelitis in diabetic foot ulcers? *Diabet Med* 31: 112-113, 2014
66. Kaleta JL, Fleischli JW, Reilly CH: The diagnosis of osteomyelitis in diabetes using erythrocyte sedimentation rate: a pilot study. *J Am Podiatr Med Assoc* 91:445-450, 2001
67. Rabjohn L, Roberts K, Troiano M, Schoenhaus H: Diagnostic and prognostic value of erythrocyte sedimentation rate in contiguous osteomyelitis of the foot and ankle. *J Foot Ankle Surg* 46:230-237, 2007
68. Michail M, Jude E, Liaskos C, Karamagiolis S, Makrilakis K, Dimitroulis D, Michail O, Tentolouris N: The performance of serum inflammatory markers for the diagnosis and follow-up of patients with osteomyelitis. *Int J Low Extrem Wounds* 12:94-99, 2013
69. Ertugrul BM, Savk O, Ozturk B, Cobanoglu M, Oncu S, Sakarya S: The diagnosis of diabetic foot osteomyelitis: examination findings and laboratory values. *Med Sci Monit* 15:CR307-CR312, 2009
70. Fleischer AE, Wrobel JS, Leonards A, Berg S, Evans DP, Baron RL, Armstrong DG: Post-treatment leukocytosis predicts an unfavorable clinical response in patients with moderate to severe diabetic foot infections. *J Foot Ankle Surg* 50:541-546, 2011
71. Saeed K, Ahmad N, Dryden M: The value of procalcitonin measurement in localized skin and skin structure infection, diabetic foot infections, septic arthritis and osteomyelitis. *Expert Rev Mol Diagn* 14:47-54, 2014
72. Altay FA, Sencan I, Senturk GC, Altay M, Guvenman S, Unverdi S, Acikgoz ZC: Does treatment affect the levels of serum interleukin-6, interleukin-8 and procalcitonin in diabetic foot infection? A pilot study. *J Diabetes Complications* 26:214-218, 2012
73. Dinh T, Snyder G, Veves A: Current techniques to detect foot infection in the diabetic patient. *Int J Low Extrem Wounds* 9:24-30, 2010
74. Fleischer AE, Didyk AA, Woods JB, Burns SE, Wrobel JS, Armstrong DG: Combined clinical and laboratory testing improves diagnostic

accuracy for osteomyelitis in the diabetic foot. *J Foot Ankle Surg* 48:39-46, 2009

75. Yuh WT, Corson JD, Baraniewski HM, Rezai K, Shamma AR, Kathol MH, Sato Y, el-Khoury GY, Hawes DR, Platz CE: Osteomyelitis of the foot in diabetic patients: evaluation with plain film, 99mTc-MDP bone scintigraphy, and MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 152:795-800, 1989
76. Weinstein D, Wang A, Chambers R, Stewart CA, Motz HA: Evaluation of magnetic resonance imaging in the diagnosis of osteomyelitis in diabetic foot infections. *Foot Ankle* 14:18-22, 1993
77. Wang A, Weinstein D, Greenfield L, Chiu L, Chambers R, Stewart C, Hung G, Diaz F, Ellis T: MRI and diabetic foot infections. *Magn Reson Imaging* 8:805-809, 1990
78. Johnson JE, Kennedy EJ, Shereff MJ, Patel NC, Collier BD: Prospective study of bone, indium-111-labeled white blood cell, and gallium-67 scanning for the evaluation of osteomyelitis in the diabetic foot. *Foot Ankle Int* 17:10-16, 1996
79. Enderle MD, Coerper S, Schweizer HP, Kopp AE, Thelen MH, Meisner C, Pressler H, Becker HD, Claussen C, Haring HU, Luft D: Correlation of imaging techniques to histopathology in patients with diabetic foot syndrome and clinical suspicion of chronic osteomyelitis. The role of high-resolution ultrasound. *Diabetes Care* 22:294-299, 1999
80. Shults DW, Hunter GC, McIntyre KE, Parent FN, Piotrowski JJ, Bernhard VM: Value of radiographs and bone scans in determining the need for therapy in diabetic patients with foot ulcers. *Am J Surg* 158:525-529, 1989
81. Croll SD, Nicholas GG, Osborne MA, Wasser TE, Jones S: Role of magnetic resonance imaging in the diagnosis of osteomyelitis in diabetic foot infections. *J Vasc Surg* 24:266-270, 1996
82. Harwood SJ, Valdivia S, Hung GL, Quenzer RW: Use of Sulesomab, a radiolabeled antibody fragment, to detect osteomyelitis in diabetic patients with foot ulcers by leukoscintigraphy. *Clin Infect Dis* 28:1200-1205, 1999
83. Kapoor A, Page S, Lavalley M, Gale DR, Felson DT: Magnetic resonance imaging for diagnosing foot osteomyelitis: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 167:125-132, 2007
84. Fujii M, Armsrong DG, Terashi H: Efficacy of magnetic resonance imaging in diagnosing diabetic foot osteomyelitis in the presence of ischemia. *J Foot Ankle Surg* 52:717-723, 2013
85. Capriotti G, Chianelli M, Signore A: Nuclear medicine imaging of diabetic foot infection: results of meta-analysis. *Nucl Med Commun* 27:757-764, 2006
86. Palestro CJ, Love C: Nuclear medicine and diabetic foot infections. *Semin Nucl Med* 39:52-65, 2009
87. Remedios D, Valabhji J, Oelbaum R, Sharp P, Mitchell R: 99mTc-nanocolloid scintigraphy for assessing osteomyelitis in diabetic neuropathic feet. *Clin Radiol* 53:120-125, 1998
88. Levine SE, Neagle CE, Esterhai JL, Wright DG, Dalinka MK: Magnetic resonance imaging for the diagnosis of osteomyelitis in the diabetic patient with a foot ulcer. *Foot Ankle Int* 15:151-156, 1994
89. Keenan AM, Tindel NL, Alavi A: Diagnosis of pedal osteomyelitis in diabetic patients using current scintigraphic techniques. *Arch Intern Med* 149:2262-2266, 1989
90. Horger M, Eschmann SM, Pfannenbergr C, Storek D, Dammann F, Vonthein R, Claussen CD, Bares R: The value of SPET/CT in chronic osteomyelitis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 30:1665-1673, 2003
91. Przybylski MM, Holloway S, Vyce SD, Obando A: Diagnosing osteomyelitis in the diabetic foot: a pilot study to examine the sensitivity and specificity of Tc white blood cell-labelled single photon emission computed tomography/computed tomography. *Int Wound J* 2014
92. Erdman WA, Buethe J, Bhole R, Ghayee HK, Thompson C, Maewal P, Anderson J, Klemow S, Oz OK: Indexing severity of diabetic foot infection with 99mTc-WBC SPECT/CT hybrid imaging. *Diabetes Care* 35:1826-1831, 2012
93. Vouillarmet J, Morelec I, Thivolet C: Assessing diabetic foot osteomyelitis remission with white blood cell SPECT/CT imaging. *Diabet Med* 31:1093-1099, 2014
94. Aslangul E, M'bemba J, Caillat-Vigneron N, Coignard S, Larger E, Boitard C, Lipsky BA: Diagnosing diabetic foot osteomyelitis in patients without signs of soft tissue infection by coupling hybrid 67Ga SPECT/CT with bedside percutaneous bone puncture. *Diabetes Care* 36:2203-2210, 2013
95. Oyen WJ, Netten PM, Lemmens JA, Claessens RA, Lutterman JA, van der Vliet JA, Goris RJ, van der Meer JW, Corstens FH: Evaluation of infectious diabetic foot complications with indium-111-labeled human nonspecific immunoglobulin G. *J Nucl Med* 33:1330-1336, 1992
96. Unal SN, Birinci H, Baktiroglu S, Cantez S: Comparison of Tc-99m methylene diphosphonate, Tc-99m human immune globulin, and Tc-99m-labeled white blood cell scintigraphy in the diabetic foot. *Clin Nucl Med* 26:1016-1021, 2001
97. Saeed S, Zafar J, Khan B, Akhtar A, Qurieshi S, Fatima S, Ahmad N, Irfanullah J: Utility of 99mTc-labelled antimicrobial peptide ubiqaicidin (29-41) in the diagnosis of diabetic foot infection. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 40:737-743, 2013
98. Palestro CJ: 18F-FDG and diabetic foot infections: the verdict is.. *J Nucl Med* 52:1009-1011, 2011
99. Gnanasegaran G, Vijayanathan S, Fogelman I: Diagnosis of infection in the diabetic foot using (18)F-FDG PET/CT: a sweet alternative? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 39:1525-1527, 2012
100. Liodaki E, Liodakis E, Papadopoulos O, Machens HG, Papadopoulos NA: PET scanning in plastic and reconstructive surgery. *Ann Nucl Med* 26:115-122, 2012
101. Treglia G, Sadeghi R, Annunziata S, Zakavi SR, Caldarella C, Muoio B, Bertagna F, Ceriani L, Giovannella L: Diagnostic performance of Fluorine-18-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the diagnosis of osteomyelitis related to diabetic foot: a systematic review and a meta-analysis. *Foot (Edinb)* 23:140-148, 2013

102. Israel O, Sconfienza LM, Lipsky BA: Diagnosing diabetic foot infection: the role of imaging and a proposed flow chart for assessment. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 58:33-45, 2014
103. Mettler MA: *Essentials of Radiology*. Philadelphia, PA, Elsevier Saunders, 2005
104. Elamurugan TP, Jagdish S, Kate V, Chandra Parija S: Role of bone biopsy specimen culture in the management of diabetic foot osteomyelitis. *Int J Surg* 9:214-216, 2011
105. Ertugrul MB, Baktiroglu S, Salman S, Unal S, Aksoy M, Berberoglu K, Calangu S: Pathogens isolated from deep soft tissue and bone in patients with diabetic foot infections. *J Am Podiatr Med Assoc* 98:290-295, 2008
106. Mutluoglu M, Sivrioglu AK, Eroglu M, Uzun G, Turhan V, Ay H, Lipsky BA: The implications of the presence of osteomyelitis on outcomes of infected diabetic foot wounds. *Scand J Infect Dis* 45:497-503, 2013
107. Senneville E, Melliez H, Beltrand E, Legout L, Valette M, Cazaubiel M, Cordonnier M, Caillaux M, Yazdanpanah Y, Mouton Y: Culture of percutaneous bone biopsy specimens for diagnosis of diabetic foot osteomyelitis: concordance with ulcer swab cultures. *Clin Infect Dis* 42:57-62, 2006
108. Malone M, Bowling FL, Gannass A, Jude EB, Boulton AJ: Deep wound cultures correlate well with bone biopsy culture in diabetic foot osteomyelitis. *Diabetes Metab Res Rev* 29:546-550, 2013
109. Duda SH, Johst U, Krahmer K, Pereira P, Konig C, Schafer J, Huppert P, Schott U, Bohm P, Claussen CD: [Technique and results of CTguided percutaneous bone biopsy]. *Orthopade* 30:545-550, 2001
110. Pressney I, Saifuddin A: Percutaneous image-guided needle biopsy of clavicle lesions: a retrospective study of diagnostic yield with description of safe biopsy routes in 55 cases. *Skeletal Radiol* 44:497-503, 2015
111. 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* 48:927-930, 2001
112. Chantelau E, Wolf A, Ozdemir S, Hachmoller A, Ramp U: Bone histomorphology may be unremarkable in diabetes mellitus. *Med Klin (Munich)* 102:429-433, 2007
113. Aragon-Sanchez J, Lazaro-Martinez JL, Cabrera-Galvan JJ: Additional information on the role of histopathology in diagnosing diabetic foot osteomyelitis. *Diabet Med* 31:113-116, 2014
114. Aragon-Sanchez FJ, Cabrera-Galvan JJ, Quintana-Marrero Y, Hernandez-Herrero MJ, Lazaro-Martinez JL, Garcia-Morales E, Benoit-Montesinos JV, Armstrong DG: Outcomes of surgical treatment of diabetic foot osteomyelitis: a series of 185 patients with histopathological confirmation of bone involvement. *Diabetologia* 51:1962-1970, 2008
115. Meyr AJ, Singh S, Zhang X, Khilko N, Mukherjee A, Sheridan MJ, Khurana JS: Statistical reliability of bone biopsy for the diagnosis of diabetic foot osteomyelitis. *J Foot Ankle Surg* 50:663-667, 2011
116. Cecilia-Matilla A, Lazaro-Martinez JL, Aragon-Sanchez J: Statistical reliability of bone biopsy for the diagnosis of diabetic foot osteomyelitis. *J Foot Ankle Surg* 52:692, 2013
117. Weiner RD, Viselli SJ, Fulkert KA, Accetta P: Histology versus Microbiology for Accuracy in Identification of Osteomyelitis in the Diabetic Foot. *J Foot Ankle Surg* 50:197-200, 2011
118. Lesens O, Desbiez F, Vidal M, Robin F, Descamps S, Beytout J, Laurichesse H, Tauveron I: Culture of per-wound bone specimens: a simplified approach for the medical management of diabetic foot osteomyelitis. *Clin Microbiol Infect* 17:285-291, 2011
119. Senneville E, Lombart A, Beltrand E, Valette M, Legout L, Cazaubiel M, Yazdanpanah Y, Fontaine P: Outcome of diabetic foot osteomyelitis treated nonsurgically: a retrospective cohort study. *Diabetes Care* 31:637-642, 2008
120. Senneville E, Gaworowska D, Topolinski H, Devemy F, Nguyen S, Singer B, Beltrand E, Legout L, Caillaux M, Descamps D, Canonne JP, Yazdanpanah Y: Outcome of patients with diabetes with negative percutaneous bone biopsy performed for suspicion of osteomyelitis of the foot. *Diabet Med* 29:56-61, 2012
121. Armstrong DG, Lavery LA, Harkless LB: Validation of a diabetic wound classification system. The contribution of depth, infection, and ischemia to risk of amputation. *Diabetes Care* 21:855-859, 1998
122. Lipsky BA, Polis AB, Lantz KC, Norquist JM, Abramson MA: The value of a wound score for diabetic foot infections in predicting treatment outcome: a prospective analysis from the SIDESTEP trial. *Wound Repair Regen* 17:671-677, 2009
123. Lipsky BA, Tabak YP, Johannes RS, Vo L, Hyde L, Weigelt JA: Skin and soft tissue infections in hospitalised patients with diabetes: culture isolates and risk factors associated with mortality, length of stay and cost. *Diabetologia* 53:914-923, 2010
124. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Rubenfeld GD, Webb SA, Beale RJ, Vincent JL, Moreno R: Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 41:580-637, 2013
125. Ger R: Newer concepts in the surgical management of lesions of the foot in the patient with diabetes. *Surg Gynecol Obstet* 158:213-215, 1984
126. Richard JL, Lavigne JP, Got I, Hartemann A, Malgrange D, Tsirtsikolou D, Baleyrier A, Senneville E: Management of patients hospitalized for diabetic foot infection: results of the French OPIDIA study. *Diabetes Metab* 37:208-215, 2011
127. Zenelaj B, Bouvet C, Lipsky BA, Uckay I: Do diabetic foot infections with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* differ from those with

other pathogens? *Int J Low Extrem Wounds* 13:263-272, 2014

128. Wheat LJ, Allen SD, Henry M, Kernek CB, Siders JA, Kuebler T, Fineberg N, Norton J: Diabetic foot infections. Bacteriologic analysis. *Arch Intern Med* 146:1935-1940, 1986
129. Lipsky BA, Pecoraro RE, Wheat LJ: The diabetic foot. Soft tissue and bone infection. *Infect Dis Clin North Am* 4:409-432, 1990
130. Pellizzer G, Strazzabosco M, Presi S, Furlan F, Lora L, Benedetti P, Bonato M, Erle G, de Lalla F: Deep tissue biopsy vs. superficial swab culture monitoring in the microbiological assessment of limb-threatening diabetic foot infection. *Diabet Med* 18:822-827, 2001
131. Lipsky BA, Pecoraro RE, Larson SA, Hanley ME, Ahroni JH: Outpatient management of uncomplicated lower-extremity infections in diabetic patients. *Arch Intern Med* 150:790-797, 1990
132. Nelson EA, Backhouse MR, Bhogal MS, Wright-Hughes A, Lipsky BA, Nixon J, Brown S, Gray J: Concordance in diabetic foot ulcer infection. *BMJ Open* 3: 2013
133. Abbas ZG, Lutale JK, Ilondo MM, Archibald LK: The utility of Gram stains and culture in the management of limb ulcers in persons with diabetes. *Int Wound J* 9:677-682, 2012
134. Singh SK, Gupta K, Tiwari S, Shahi SK, Kumar S, Kumar A, Gupta SK: Detecting aerobic bacterial diversity in patients with diabetic foot wounds using ERIC-PCR: a preliminary communication. *Int J Low Extrem Wounds* 8:203-208, 2009
135. Dowd SE, Wolcott RD, Sun Y, McKeenan T, Smith E, Rhoads D: Polymicrobial nature of chronic diabetic foot ulcer biofilm infections determined using bacterial tag encoded FLX amplicon pyrosequencing (bTEFAP). *PLoS one* 3:e3326, 2008
136. Lavigne JP, Sotto A, Dunyach-Remy C, Lipsky BA: New molecular techniques to study the skin microbiota of diabetic foot ulcers. *Adv Wound Care (New Rochelle)* 4:38-49, 2015
137. Lipsky BA, Richard JL, Lavigne JP: Diabetic foot ulcer microbiome: one small step for molecular microbiology . . . One giant leap for understanding diabetic foot ulcers? *Diabetes* 62:679-681, 2013
138. Citron DM, Goldstein EJ, Merriam CV, Lipsky BA, Abramson MA: Bacteriology of moderate-to-severe diabetic foot infections and in vitro activity of antimicrobial agents. *J Clin Microbiol* 45:2819-2828, 2007
139. Martinez-Gomez DA, Ramirez-Almagro C, Campillo-Soto A, Morales-Cuenca G, Pagan-Ortiz J, Aguayo-Albasini JL: [Diabetic foot infections. Prevalence and antibiotic sensitivity of the causative microorganisms] (Abstract). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 27:317-321, 2009
140. Bansal E, Garg A, Bhatia S, Attri AK, Chander J: Spectrum of microbial flora in diabetic foot ulcers. *Indian J Pathol Microbiol* 51:204-208, 2008
141. Yoga R, Khairul A, Sunita K, Suresh C: Bacteriology of diabetic foot lesions. *Med J Malaysia* 61 Suppl A:14-16, 2006
142. Shakil S, Khan AU: Infected foot ulcers in male and female diabetic patients: a clinico-bioinformative study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 9:2, 2010
143. Gerding DN: Foot infections in diabetic patients: the role of anaerobes. *Clin Infect Dis* 20 Suppl 2:S283-S288, 1995
144. Tentolouris N, Jude EB, Smirnof I, Knowles EA, Boulton AJ: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an increasing problem in a diabetic foot clinic. *Diabet Med* 16:767-771, 1999
145. Ertugrul BM, Oncul O, Tulek N, Willike A, Sacar S, Tunccan OG, Yilmaz E, Kaya O, Ozturk B, Turhan O, Yapar N, Ture M, Akin F: A prospective, multi-center study: factors related to the management of diabetic foot infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 31: 2345-2352, 2012
146. Dang CN, Prasad YD, Boulton AJ, Jude EB: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the diabetic foot clinic: a worsening problem. *Diabet Med* 20:159-161, 2003
147. Eleftheriadou I, Tentolouris N, Argiana V, Jude E, Boulton AJ: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in diabetic foot infections. *Drugs* 70:1785-1797, 2010
148. Lagace-Wiens PR, Ormiston D, Nicolle LE, Hilderman T, Embil J: The diabetic foot clinic: not a significant source for acquisition of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Am J Infect Control* 37:587-589, 2009
149. Turhan V, Mutluoglu M, Acar A, Hatipoglu M, Onem Y, Uzun G, Ay H, Oncul O, Gorenek L: Increasing incidence of Gram-negative organisms in bacterial agents isolated from diabetic foot ulcers. *J Infect Dev Ctries* 7:707-712, 2013
150. Islam S, Cawich SO, Budhooram S, Harnarayan P, Mahabir V, Ramsewak S, Naraynsingh V: Microbial profile of diabetic foot infections in Trinidad and Tobago. *Prim Care Diabetes* 7:303-308, 2013
151. Boyanova L, Mitov I: Antibiotic resistance rates in causative agents of infections in diabetic patients: rising concerns. *Expert Rev Anti Infect Ther* 11:411-420, 2013
152. Tascini C, Lipsky B, Iacopi E, Ripoli A, Sbrana F, Coppelli A, Goretti C, Piaggese A, Menichetti F: KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* rectal colonization is a risk factor for mortality in patients with diabetic foot infections. *Clin Microbiol Inf* In press: 2015
153. Chang S, Sievert DM, Hageman JC, Boulton ML, Tenover FC, Downes FP, Shah S, Rudrik JT, Pupp GR, Brown WJ, Cardo D, Fridkin SK: Infection with vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* containing the *vanA* resistance gene. *N Engl J Med* 348:1342-1347, 2003
154. Dezfulian A, Aslani MM, Oskoui M, Farrokh P, Azimirad M, Dabiri H, Salehian MT, Zali MR: Identification and Characterization of a High Vancomycin-Resistant *Staphylococcus aureus* Harboring *VanA* Gene Cluster Isolated from Diabetic Foot Ulcer. *Iran J Basic Med Sci* 15:803-806, 2012
155. Tan JS, Friedman NM, Hazelton-Miller C, Flanagan JP, File TMJ: Can aggressive treatment of diabetic foot infections reduce the need for above-ankle amputation? *Clin Infect Dis* 23:286-291, 1996

156. Faglia E, Clerici G, Caminiti M, Quarantiello A, Gino M, Morabito A: The role of early surgical debridement and revascularization in patients with diabetes and deep foot space abscess: retrospective review of 106 patients with diabetes. *J Foot Ankle Surg* 45:220-226, 2006
157. Aragon-Sanchez J: Treatment of diabetic foot osteomyelitis: A surgical critique. *Int J Low Extrem Wounds* 9:37-59, 2010
158. Armstrong DG, Lipsky BA: Diabetic foot infections: stepwise medical and surgical management. *Int Wound J* 1:123-132, 2004
159. La Fontaine J, Bhavan K, Talal TK, Lavery LA: Current concepts in the surgical management of acute diabetic foot infections. *Foot (Edinb)* 24:123-127, 2014
180. Gabriel A, Shores J, Heinrich C, Baqai W, Kalina S, Sogioka N, Gupta S: Negative pressure wound therapy with instillation: a pilot study describing a new method for treating infected wounds. *Int Wound J* 5:399-413, 2008
181. Bernstein BH, Tam H: Combination of Subatmospheric Pressure Dressing and Gravity Feed Antibiotic Instillation in the Treatment of Post-Surgical Diabetic Foot Wounds: A Case Series. *Wounds* 17:37-48, 2005
182. Kim PJ, Attinger CE, Steinberg JS, Evans KK, Powers KA, Hung RW, Smith JR, Rocha ZM, Lavery L: The impact of negative-pressure wound therapy with instillation compared with standard negative-pressure wound therapy: a retrospective, historical, cohort, controlled study. *Plast Reconstr Surg* 133:709-716, 2014
183. Kim PJ, Attinger CE, Steinberg JS, Evans KK, Lehner B, Willy C, Lavery L, Wolvos T, Orgill D, Ennis W, Lantis J, Gabriel A, Schultz G: Negative-pressure wound therapy with instillation: international consensus guidelines. *Plast Reconstr Surg* 132:1569-1579, 2013
184. Brinkert D, Ali M, Naud M, Maire N, Trial C, Teot L: Negative pressure wound therapy with saline instillation: 131 patient case series. *Int Wound J* 10 Suppl 1:56-60, 2013
185. Lipsky BA, Hoey C: Topical antimicrobial therapy for treating chronic wounds. *Clin Infect Dis* 49:1541-1549, 2009
186. Gottrup F, Apelqvist J, Bjansholt T, Cooper R, Moore Z, Peters EJ, Probst S: EWMA document: Antimicrobials and non-healing wounds. Evidence, controversies and suggestions. *J Wound Care* 22:S1-89, 2013
187. Lipsky BA, Holroyd KJ, Zasloff M: Topical versus systemic antimicrobial therapy for treating mildly infected diabetic foot ulcers: a randomized, controlled, double-blinded, multicenter trial of pexiganan cream. *Clin Infect Dis* 47:1537-1545, 2008
188. Lipsky BA, Kuss M, Edmonds M, Reyzelman A, Sigal F: Topical application of a gentamicin-collagen sponge combined with systemic antibiotic therapy for the treatment of diabetic foot infections of moderate severity: a randomized, controlled, multicenter clinical trial. *J Am Podiatr Med Assoc* 102:223-232, 2012
189. Vermeulen H, van Hattem JM, Storm-Versloot MN, Ubbink DT: Topical silver for treating infected wounds. *Cochrane Database Syst Rev* Jan 24:CD005486, 2007
190. Storm-Versloot MN, Vos CG, Ubbink DT, Vermeulen H: Topical silver for preventing wound infection. *Cochrane Database Syst Rev* Mar 17:CD006478, 2010
191. Silver dressings--do they work? *Drug Ther Bull* 48:38-42, 2010
192. Roeder B, Van Gils CC, Maling S: Antibiotic beads in the treatment of diabetic pedal osteomyelitis. *J Foot Ankle Surg* 39:124-130, 2000
193. Yamashita Y, Uchida A, Yamakawa T, Shinto Y, Araki N, Kato K: Treatment of chronic osteomyelitis using calcium hydroxyapatite ceramic implants impregnated with antibiotic. *Int Orthop* 22:247-251, 1998
194. Barth RE, Vogely HC, Hoepelman AI, Peters EJ: To bead or not to bead? Treatment of osteomyelitis and prosthetic joint associated infections with gentamicin bead chains. *Int J Antimicrob Agents*, 2011
195. Lipsky BA: Evidence-based antibiotic therapy of diabetic foot infections. *FEMS Immunol Med Microbiol* 26:267-276, 1999
196. Tascini, C., Gemignani, G., Palumbo, F., Leonildi, A., Tedeschi, A., Lambelet, P., Lucarini, A., Piaggese, A., and Menichetti, F. Clinical and microbiological efficacy of colistin therapy alone or in combination as treatment for multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa* diabetic foot infections with or without osteomyelitis. *Journal of chemotherapy (Florence, Italy)* 18(1120-009; 6), 648-651. 2006.
197. Lipsky BA, Armstrong DG, Citron DM, Tice AD, Morgenstern DE, Abramson MA: Ertapenem versus piperacillin/tazobactam for diabetic foot infections (SIDESTEP): prospective, randomised, controlled, double-blinded, multicentre trial. *Lancet* 366:1695-1703, 2005
198. Lipsky BA, Itani K, Norden C: Treating foot infections in diabetic patients: a randomized, multicenter, open-label trial of linezolid versus ampicillin-sulbactam/amoxicillin-clavulanate. *Clin Infect Dis* 38:17-24, 2004
199. Lipsky BA, Cannon CM, Ramani A, Jandourek A, Calmaggi A, Friedland HD, Goldstein EJ: Ceftaroline fosamil for treatment of diabetic foot infections: the CAPTURE study experience. *Diabetes Metab Res Rev Epub ahead of print*: 2014
200. Harbarth S, von DE, Pagani L, Macedo-Vinas M, Huttner B, Olearo F, Emonet S, Uckay I: Randomized non-inferiority trial to compare trimethoprim/sulfamethoxazole plus rifampicin versus linezolid for the treatment of MRSA infection. *J Antimicrob Chemother* 70:264-272, 2015
201. Vardakas KZ, Horianopoulou M, Falagas ME: Factors associated with treatment failure in patients with diabetic foot infections: An analysis of data from randomized controlled trials. *Diab Res Clin Pract* 80:344-351, 2008
202. Cunha BA: Antibiotic selection for diabetic foot infections: a review. *J Foot Ankle Surg* 39:253-257, 2000
203. Byren I, Peters EJ, Hoey C, Berendt A, Lipsky BA: Pharmacotherapy of diabetic foot osteomyelitis. *Expert Opin Pharmacother* 10:3033-3047, 2009
204. Chou HW, Wang JL, Chang CH, Lee JJ, Shau WY, Lai MS: Risk of severe dysglycemia among diabetic patients receiving levofloxacin, ciprofloxacin, or moxifloxacin in Taiwan. *Clin Infect Dis* 57:971-980, 2013
205. Parekh TM, Raji M, Lin YL, Tan A, Kuo YF, Goodwin JS: Hypoglycemia after antimicrobial drug prescription for older patients using sulfonylureas.

- 206.** Ragnarson Tennvall G, Apelqvist J, Eneroth M: Costs of deep foot infections in patients with diabetes mellitus. *Pharmacoeconomics* 18:225-238, 2000
- 207.** McKinnon PS, Paladino JA, Grayson ML, Gibbons GW, Karchmer AW: Cost-effectiveness of ampicillin/sulbactam versus imipenem/cilastatin in the treatment of limb-threatening foot infections in diabetic patients. *Clin Infect Dis* 24:57-63, 1997
- 208.** Jeffcoate WJ, Lipsky BA, Berendt AR, Cavanagh PR, Bus SA, Peters EJ, Van Houtum WH, Valk GD, Bakker K, International Working Group on the Diabetic Foot: Unresolved issues in the management of ulcers of the foot in diabetes. *Diabet Med* 25:1380-1389, 2008
- 209.** Papini M, Cicoletti M, Fabrizi V, Landucci P: Skin and nail mycoses in patients with diabetic foot. *G Ital Dermatol Venereol* 148:603-608, 2013
- 210.** Malik A, Mohammad Z, Ahmad J: The diabetic foot infections: biofilms and antimicrobial resistance. *Diabetes Metab Syndr* 7:101-107, 2013
- 211.** Percival SL, McCarty SM, Lipsky BA: Biofilms and wounds: an overview of the evidence. *Adv Wound Care ePub*, Sept: 2014
- 212.** Sakarya S, Gunay N, Karakulak M, Ozturk B, Ertugrul B: Hypochlorous Acid: an ideal wound care agent with powerful microbicidal, antibiofilm, and wound healing potency. *Wounds* 26:342-350, 2014
- 213.** Percival SL, Finnegan S, Donelli G, Vuotto C, Rimmer S, Lipsky BA: Antiseptics for treating infected wounds: Efficacy on biofilms and effect of pH. *Crit Rev Microbiol* 1-17, 2014
- 214.** Luther MK, Arvanitis M, Mylonakis E, LaPlante KL: Activity of daptomycin or linezolid in combination with rifampin or gentamicin against biofilm-forming *Enterococcus faecalis* or *E. faecium* in an in vitro pharmacodynamic model using simulated endocardial vegetations and an in vivo survival assay using *Galleria mellonella* larvae. *Antimicrob Agents Chemother* 58:4612-4620, 2014
- 215.** Mihailescu R, Furustrand TU, Corvec S, Oliva A, Betrisey B, Borens O, Trampuz A: High activity of Fosfomycin and Rifampin against methicillin-resistant staphylococcus aureus biofilm in vitro and in an experimental foreign-body infection model. *Antimicrob Agents Chemother* 58:2547-2553, 2014
- 216.** Lipsky BA, Baker PD, Landon GC, Fernau R: Antibiotic therapy for diabetic foot infections: comparison of two parenteral-to-oral regimens. *Clin Infect Dis* 24:643-648, 1997
- 217.** Grayson ML, Gibbons GW, Habershaw GM, Freeman DV, Pomposelli FB, Rosenblum BI, Levin E, Karchmer AW: Use of ampicillin/sulbactam versus imipenem/cilastatin in the treatment of limb-threatening foot infections in diabetic patients. *Clin Infect Dis* 18:683-693, 1994
- 218.** Mackintosh CL, White HA, Seaton RA: Outpatient parenteral antibiotic therapy (OPAT) for bone and joint infections: experience from a UK teaching hospital-based service. *J Antimicrob Chemother* 66:408-415, 2011
- 219.** Jones V: Debridement of diabetic foot lesions (Abstract). *The Diabetic Foot* 1:88-94, 1998
- 220.** Gershater MA, Londahl M, Nyberg P, Larsson J, Thorne J, Eneroth M, Apelqvist J: Complexity of factors related to outcome of neuropathic and neuroischaemic/ischaemic diabetic foot ulcers: a cohort study. *Diabetologia* 52:398-407, 2009
- 221.** Saap LJ, Falanga V: Debridement performance index and its correlation with complete closure of diabetic foot ulcers. *Wound Repair Regen* 10:354-359, 2002
- 222.** Steed DL, Donohoe D, Webster MW, Lindsley L: Effect of extensive debridement and treatment on the healing of diabetic foot ulcers. *Diabetic Ulcer Study Group. J Am Coll Surg* 183:61-64, 1996
- 223.** Gottrup F, Apelqvist J: Present and new techniques and devices in the treatment of DFU: a critical review of evidence. *Diabetes Metab Res Rev* 28 Suppl 1:64-71, 2012
- 224.** Gottrup F, Apelqvist J, Bjarnsholt T, Cooper R, Moore Z, Peters EJ, Probst S: Antimicrobials and Non-Healing Wounds. Evidence, controversies and suggestions-key messages. *J Wound Care* 23:477-8, 480, 482, 2014
- 225.** Venkatesan P, Lawn S, Macfarlane RM, Fletcher EM, Finch RG, Jeffcoate WJ: Conservative management of osteomyelitis in the feet of diabetic patients. *Diabet Med* 14:487-490, 1997
- 226.** Pittet D, Wyssa B, Herter-Clavel C, Kursteiner K, Vaucher J, Lew PD: Outcome of diabetic foot infections treated conservatively: a retrospective cohort study with long-term follow-up. *Arch Intern Med* 159:851-856, 1999
- 227.** Ulcay A, Karakas A, Mutluoglu M, Uzun G, Turhan V, Ay H: Antibiotherapy with and without bone debridement in diabetic foot osteomyelitis: A retrospective cohort study. *Pak J Med Sci* 30:28-31, 2014
- 228.** Acharya S, Soliman M, Egun A, Rajbhandari SM: Conservative management of diabetic foot osteomyelitis. *Diabetes Res Clin Prac* 101:e18-e20, 2013
- 229.** Embil JM, Rose G, Trepman E, Math MC, Duerksen F, Simonsen JN, Nicolle LE: Oral antimicrobial therapy for diabetic foot osteomyelitis. *Foot Ankle Int* 27:771-779, 2006
- 230.** Shaikh N, Vaughan P, Varty K, Coll AP, Robinson AH: Outcome of limited forefoot amputation with primary closure in patients with diabetes. *Bone Joint J* 95-B:1083-1087, 2013
- 231.** Aragon-Sanchez J, Lazaro-Martinez JL, Hernandez-Herrero C, Campillo-Vilorio N, Quintana-Marrero Y, Garcia-Morales E, Hernandez-Herrero MJ: Does osteomyelitis in the feet of patients with diabetes really recur after surgical treatment? Natural history of a surgical series. *Diabet Med* 29:813-818, 2012
- 232.** Widatalla AH, Mahadi SE, Shower MA, Mahmoud SM, Abdelmageed AE, Ahmed ME: Diabetic foot infections with osteomyelitis: efficacy of combined surgical and medical treatment. *Diabet Foot Ankle* 3: 2012
- 233.** Beielier AM, Jenkins TC, Price CS, Savelli CC, Bruntz M, Belknap RW: Successful limb-sparing treatment strategy for diabetic foot osteomyelitis. *J Am Podiatr Med Assoc* 102:273-277, 2012

- 234.** Lesens O, Desbiez F, Theis C, Ferry T, Bensalem M, Laurichesse H, Tauveron I, Beytout J, Aragon SJ: Staphylococcus aureus-Related Diabetic Osteomyelitis: Medical or Surgical Management? A French and Spanish Retrospective Cohort. *Int J Low Extrem Wounds* 2014
- 235.** Lazaro-Martinez JL, Aragon-Sanchez J, Garcia-Morales E: Antibiotics versus conservative surgery for treating diabetic foot osteomyelitis: a randomized comparative trial. *Diabetes Care* 37:789-795, 2014
- 236.** Lipsky BA: Treating diabetic foot osteomyelitis primarily with surgery or antibiotics: have we answered the question? *Diabetes Care* 37:593-595, 2014
- 237.** Spellberg B, Lipsky BA: Systemic antibiotic therapy for chronic osteomyelitis in adults. *Clin Infect Dis* 54:393-407, 2012
- 238.** Rod-Fleury T, Dunkel N, Assal M, Rohner P, Tahintzi P, Bernard L, Hoffmeyer P, Lew D, Uckay I: Duration of post-surgical antibiotic therapy for adult chronic osteomyelitis: a single-centre experience. *Int Orthop* 35:1725-1731, 2011
- 239.** Tone A, Nguyen S, Devery F, Topolinski H, Valette M, Cazaubiel M, Fayard A, Beltrand E, Lemaire C, Senneville E: Six- Versus Twelve-Week Antibiotic Therapy for Nonsurgically Treated Diabetic Foot Osteomyelitis: A Multicenter Open-Label Controlled Randomized Study. *Diabetes Care* 2014
- 240.** Dumville JC, Hinchliffe RJ, Cullum N, Game F, Stubbs N, Sweeting M, Peinemann F: Negative pressure wound therapy for treating foot wounds in people with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 10:CD010318, 2013
- 241.** Armstrong DG, Lavery LA: Negative pressure wound therapy after partial diabetic foot amputation: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 366:1704-1710, 2005
- 242.** Dalla Paola L, Carone A, Ricci S, Russo A, Ceccacci T, Ninkovic S: Use of vacuum assisted closure therapy in the treatment of diabetic foot wounds. *J Diabetic Foot Complications* 2:33-44, 2010
- 243.** Londahl M, Katzman P, Nilsson A, Hammarlund C: Hyperbaric oxygen therapy facilitates healing of chronic foot ulcers in patients with diabetes. *Diabetes Care* 33:998-1003, 2010
- 244.** Kessler L, Bilbault P, Ortega F, Grasso C, Passemard R, Stephan D, Pinget M, Schneider F: Hyperbaric oxygenation accelerates the healing rate of nonischemic chronic diabetic foot ulcers: a prospective randomized study. *Diabetes Care* 26:2378-2382, 2003
- 245.** Faglia E, Favales F, Aldeghi A, Calia P, Quarantiello A, Oriani G, Michael M, Campagnoli P, Morabito A: Adjunctive systemic hyperbaric oxygen therapy in treatment of severe prevalently ischemic diabetic foot ulcer. A randomized study. *Diabetes Care* 19:1338-1343, 1996
- 246.** Abidia A, Laden G, Kuhan G, Johnson BF, Wilkinson AR, Renwick PM, Masson EA, McCollum PT: The role of hyperbaric oxygen therapy in ischaemic diabetic lower extremity ulcers: a double-blind randomised-controlled trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 25:513-518, 2003
- 247.** Cruciani M, Lipsky BA, Mengoli C, de LF: Granulocyte-colony stimulating factors as adjunctive therapy for diabetic foot infections. *Cochrane Database Syst Rev* 8:CD006810, 2013
- 248.** Cruciani M, Lipsky BA, Mengoli C, de Lalla F: Granulocyte-colony stimulating factors as adjunctive therapy for diabetic foot infections. *Cochrane Database Syst Rev* Jul 8:CD006810, 2009
- 249.** Margolin L, Gialanella P: Assessment of the antimicrobial properties of maggots. *Int Wound J* 7:202-204, 2010
- 250.** Sun X, Jiang K, Chen J, Wu L, Lu H, Wang A, Wang J: A systematic review of maggot debridement therapy for chronically infected wounds and ulcers. *Int J Infect Dis* 25:32-37, 2014
- 251.** Edwards J, Stapley S: Debridement of diabetic foot ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* Jan 20:CD003556, 2010
- 252.** Aragon-Sanchez J, Quintana-Marrero Y, Lazaro-Martinez JL, Hernandez-Herrero MJ, Garcia-Morales E, Beneit-Montesinos JV, Cabrera-Galvan JJ: Necrotizing soft-tissue infections in the feet of patients with diabetes: outcome of surgical treatment and factors associated with limb loss and mortality. *Int J Low Extrem Wounds* 8:141-146, 2009
- 253.** Blumberg SN, Warren SM: Disparities in initial presentation and treatment outcomes of diabetic foot ulcers in a public, private, and Veterans Administration hospital. *J Diabetes* 6:68-75, 2014
- 254.** Edmonds M: Double trouble: infection and ischemia in the diabetic foot. *Int J Low Extrem Wounds* 8:62-63, 2009
- 255.** Gottrup F: Management of the diabetic foot: surgical and organisational aspects. *Horm Metab Res* 37 Suppl 1:69-75, 2005
- 256.** Atway S, Nerone VS, Springer KD, Woodruff DM: Rate of residual osteomyelitis after partial foot amputation in diabetic patients: a standardized method for evaluating bone margins with intraoperative culture. *J Foot Ankle Surg* 51:749-752, 2012
- 257.** Hauser CJ: Tissue salvage by mapping of skin surface transcutaneous oxygen tension index. *Arch Surg* 122:1128-1130, 1987
- 258.** Aragon-Sanchez J, Lazaro-Martinez JL, Quintana-Marrero Y, Hernandez-Herrero MJ, Garcia-Morales E, Cabrera-Galvan JJ, Beneit-Montesinos JV: Are diabetic foot ulcers complicated by MRSA osteomyelitis associated with worse prognosis? Outcomes of a surgical series. *Diabet Med* 26:552-555, 2009
- 259.** Abbas ZG, Lutale J, Archibald LK: Rodent bites on the feet of diabetes patients in Tanzania. *Diabet Med* 22:631-633, 2005
- 260.** Olea MS, Centeno N, Aybar CA, Ortega ES, Galante GB, Olea L, Juri MJ: First report of myiasis caused by *Cochliomyia hominivorax* (Diptera: Calliphoridae) in a diabetic foot ulcer patient in Argentina. *Korean J Parasitol* 52:89-92, 2014
- 261.** Lamchahab FZ, El KN, Khoudri I, Chraibi A, Hassam B, Ait OM: Factors influencing the awareness of diabetic foot risks. *Ann Phys Rehabil Med* 54:359-365, 2011
- 262.** Biswas M, Roy MN, Manik MI, Hossain MS, Tapu SM, Moniruzzaman M, Sultana S: Self medicated antibiotics in Bangladesh: a cross-sectional health survey conducted in the Rajshahi City. *BMC Public Health* 14:847, 2014
- 263.** Shankhdhar K, Shankhdhar LK, Shankhdhar U, Shankhdhar S: Diabetic foot problems in India: an overview and potential simple approaches in a developing country. *Curr Diab Rep* 8:452-457, 2008

- 264.** Thng P, Lim RM, Low BY: Thermal burns in diabetic feet. *Singapore Med J* 40:362-364, 1999
- 265.** Abbas ZG, Lutale JK, Bakker K, Baker N, Archibald LK: The 'Step by Step' Diabetic Foot Project in Tanzania: a model for improving patient outcomes in less-developed countries. *Int Wound J* 8:169-175, 2011
- 266.** Cawich SO, Harnarayan P, Islam S, Budhooram S, Ramsewak S, Naraynsingh V: Adverse events in diabetic foot infections: a case control study comparing early versus delayed medical treatment after home remedies. *Risk Manag Healthc Policy* 7:239-243, 2014
- 267.** Reardon S: Antibiotic resistance sweeping developing world. *Nature* 509:141-142, 2014
- 268.** Hatipoglu M, Mutluoglu M, Uzun G, Karabacak E, Turhan V, Lipsky BA: The microbiologic profile of diabetic foot infections in Turkey: a 20-year systematic review: diabetic foot infections in Turkey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 33:871-878, 2014
- 269.** Abbas ZG, Archibald LK: Challenges for management of the diabetic foot in Africa: doing more with less. *Int Wound J* 4:305-313, 2007
- 270.** Schaper NC, Apelqvist J, Bakker K: Reducing lower leg amputations in diabetes: a challenge for patients, healthcare providers and the healthcare system. *Diabetologia* 55:1869-1872, 2012

당뇨병 환자의 만성 족부궤양의 치료를 향상하기 위한 중재에 관한 국제당뇨병발학회 지침

권고사항

1. 궤양을 깨끗한 물이나 식염수로 규칙적으로 세척하고, 가능할 때마다 상처 표면의 부스러기를 제거하고, 무균 드레싱으로 표면을 감싸서 과도한 삼출액을 조절하고 따뜻하고 수분이 있는 환경을 유지하여 치유를 촉진한다(GRADE 권고 정도: 강, 증거의 질: 낮음).
2. 일반적으로 가피, 괴사조직, 주변의 굳은 살에 대해 다른 방법보다 변연절제술을 선호할 경우, 중증 허혈과 같은 상대적인 사용 금지사유를 고려한다(강, 낮음).
3. 삼출액 관리, 편안함, 비용을 주요 기준으로 하여 드레싱을 선택한다(강, 낮음).
4. 상처 치유를 촉진하거나 2차 감염을 예방할 목적으로 항균 드레싱을 사용하지 않는다(강, 보통).
5. 비록 전신 고압산소치료에 대한 비용 효율성을 검증하고, 치료를 통해 가장 효과가 있는 군을 파악하기 위해 눈가림 실험 및 무작위 시험이 추가적으로 필요하기도 하지만 전신 고압산소치료를 고려한다(약, 보통).
6. 비록 국부 음압상처치료의 효과 및 비용 효율성이 여전히 검증될 필요가 있지만, 수술 후 상처에 대해 국부 음압상처치료를 고려해 볼 수 있다(약, 보통).
7. 상처의 생물학적 특성을 바꿈으로써 상처 치유를 개선하는 것으로 보고된 치료법(생장인자, 생체공학적 피부 관련 제품 및 가스등)을 양질의 표준화된 치료보다 우선하여 선택하지 않는다(강, 낮음).
8. 물리적 환경의 변경을 통해 상처 치유에 영향을 미치는 것으로 보고된 치료법(전기, 자기, 초음파, 충격파 사용)을 양질의 표준화된 치료보다 우선하여 선택하지 않는다(강, 낮음).
9. 치유를 개선하는 것으로 보고된, 약물 및 약초 요법을 포함한 전신 치료법을 양질의 표준화된 치료보다 우선하여 선택하지 않는다(강, 낮음).

개요

당뇨병 환자의 만성 족부궤양을 관리하는 데 있어 특별한 중재가 사용되는 것을 뒷받침 할 수 있는 근거는 분명히 필요하다. 국제당뇨병발학회가 주축이 되어 지난 10년 동안 수행된 3가지의 체계적 문헌검토(1-3)가 완료된 이후, 이들 검토에서 나타난 증거를 바탕으로 저자들은 당뇨병성 족부궤양의 치유를 촉진하기 위한 중재 사용에 관한 지침서를 작성하였다. 권고 정도와 증거의 질에 대한 등급을 매기는 GRADE 시스템을 바탕으로 본 지침은 권고사항이 완성되었다¹ 중재를 뒷받침하기 위한 권고사항을 작성할 수도 있지만, 특정 중재 사용을 뒷받침하는 강력한 증거가 없을 경우, 해당 중재의

사용을 반대하기 위해 권고사항을 작성할 수도 있다. 본 지침은 체계적 검토에서 여러 유형의 증거를 그룹화하는 데 사용한 것과 동일한 10 가지 범주로 나뉜다.

¹ 본 지침의 권고사항은 임상 지침서를 작성하는 과정에서 증거를 채점하기 위한 GRADE 시스템에 기초하여 작성하였다(4,5). 체계적 문헌검토 과정 중에 확인된 오래된 논문 중 다수는 연구 결과의 비일관성, 간접성, 부정확성을 계산하거나 평가할 수 있는 데이터가 부족했다. 따라서 저자들은 검토에 포함된 연구결과의 편향성 위험, 효과크기, 전문가 의견을 바탕으로 증거의 질이 '높음', '보통', '낮음'으로 등급을 매겼다. 또한 증거의 질, 유익과 유해 사이의 균형, 환자 가치와 선호도, 비용(자원 사용)을 바탕으로 권고사항의 권고 정도를 '강' 또는 '약'으로 평가했다. 각 권고사항의 근거는 지침서에서 설명하였다.

권고사항 및 근거

당뇨병성 족부궤양의 괴사조직을 제거하는 가장 좋은 방법은 무엇인가?

권고사항 1:

궤양을 깨끗한 물이나 식염수로 규칙적으로 세척하고, 가능할 때마다 상처 표면의 부스러기를 제거하고, 무균 드레싱으로 표면을 감싸서 과도한 삼출액을 조절하고, 따뜻하고 수분이 있는 환경을 유지하여 치유를 촉진한다(GRADE 권고 정도: 강, 증거의 질: 낮음).

권고사항 2:

일반적으로 가피, 괴사조직, 주변의 굳은 살 치료에 대해 다른 방법보다 변연절제술을 선호할 경우, 중증 허혈과 같은 상대적인 사용 금지사유를 고려한다(강, 낮음).

근거 1, 2:

여기서 '변연절제술'이라는 용어는 아직 깨끗하고 살릴 수 있는 조직을 남기려는 목적으로 표면의 부스러기, 가피, 괴사조직, 감염된 조직을 제거하는 것으로 정의한다. 가능할 때마다 상처 표면을 청결히 유지하기 위해 변연절제술의 사용을 선호하는 통합된 전문가 의견은 있지만, 일반적인 변연절제술 및 특정한 방법을 뒷받침하는 실험적 증거는 아직 강하지 않다. 변연절제술은 물리적 방법(예: 외과적 방법, 날카로운 도구를 이용한 방법, 물을 이용한 방법), 생물학적 방법(유충), 자가 분해(하이드로 겔), 생화학적 방법(효소)을 사용하여 실시할 수 있다. 그러나 날카로운 도구를 이용하거나 외과적 방법을 이용한 변연절제술을 뒷받침하는 증거는 단 하나의 논문밖에 없을 정도로 근거가 미미한데, 이 논문은 이전의 하나의 체계적 문헌검토에 포함된 것일 뿐만아니라 다른 연구의 하위집단 분석이었다(6). 그럼에도 불구하고 대부분의 국가 지침서에서는 날카로운 도구를 이용한 변연절제술(sharp debridement)이 중증 허혈과 같은 상대적인 사용 금지사유를 고려할 때, 효과적인 상처 치유의 필수적인 부분임을 강조한다(7,8,9).

본 논문에서 이전에 발표된 바와 유사하게 국제당뇨병발학회가 착수한 세 가지의 체계적인 검토에서 얻을 수 있는 증거는 변연절제술의 수단으로서 하이드로 겔(10,11,12)을 사용하는 것은 식염수에 적신 거즈와 비교할 때 상처 치유의 측면에서 보다 효과적이라는 점을 제안한다. 다만 발표된 이들 연구들은

편향성 위험이 높으며, 그 결론은 Cochrane 검토에 의해 뒷받침되었다(13). 비슷한 의미로 효소를 이용한 변연절제술 및 물을 이용한 변연절제술의 사용은 기존 증거에 의해 뒷받침될 수 없다. 왜냐하면 기존 연구 증거는 각 방법에 대한 한 건의 연구결과에 국한되었고 각 방법이 포함되도록 하는 선택기준의 의미를 부여했을 뿐이다(14,15). 유충 치료법의 사용은 세 가지 검토 모두에서 뒷받침되지 않았으며, 관련된 4 건의 소규모 연구만 확인되었는데, 이들 연구 모두 편향위험이 높았다(16-19). 흥미로운 점은 다리의 정맥 궤양을 치료하기 위한 유충 치료법에 대해 최근에 수행된 두 건의 대규모 무작위 조정임상연구에서는 치유와 관련한 효과를 설명하는 데 실패했다(20,21).

이러한 사실은 변연절제술이 효과적이지 않다는 것을 의미하는 것이 아니라, 강한 수준의 권고사항을 뒷받침할만한 강력한 증거를 제공하는 연구가 아직 수행되지 않았음을 의미한다. 그러므로 임상자들은 기존의 방법보다 상처 치유에 더 큰 영향을 미치는 것으로 입증되지 않은 한는 다면 보다 새롭고 비싼 중재를 채택하지 않는 것이 바람직하다.

가장 효과가 있는 드레싱은 무엇인가?

권고사항 3:

드레싱을 선택은 삼출액 관리, 편안함, 비용을 주요 기준으로 선택한다(강, 낮음).

권고사항 4:

상처 치유를 촉진하거나 2 차 감염을 예방할 목적으로 항균 드레싱을 사용하지 않는다(강, 보통).

근거 3, 4:

수행된 세 가지 체계적 문헌검토에서는 당뇨병 환자의 족부궤양 치료를 개선하기 위해 고안된 다양한 국소 제제들을 검토하였다. 일반적으로 특정 중재의 사용을 뒷받침하는 증거를 제시한 연구는 지금까지의 많지 않고 편향위험이 높기 때문에 근거가 빈약하다.

카르복시메칠셀룰로스 드레싱에 대한 이전의 긍정적인 연구 결과(22)는 최근 수행된, 편향위험이 낮은 대규모의 단일맹검 무작위 조정임상연구(23)와 동일한 결과로 이어지지 않았다. 상처 치유가 이러한 약제를 평가하는 데 있어 가장 분명한 결과 측정 방법이 아닐 수도 있지만, 표면 방부제나 항균제의 사용에 대한 관심이 증가하고 있기 때문에 이러한 약제가 치유 과정에 기여하는 정도를 평가한 것도 중요하다. 중족골 절단 이후의 항생제 비즈 사용을 보고한 한 연구에 따르면, 이 중재는 상처 치유에 아무런 영향을 미치지 않았다(24).

꿀은 수 세기 동안 항균제로 사용되어 왔으며, 만성 상처를 관리할 수 있는 잠재적 항균제인 것만은분명하다. 그러나 치유 촉진 또는 2 차 감염 예방에 관해 그 사용을 뒷받침하는 증거는 거의 없다. 세 가지 체계적 문헌검토 전체에서 꿀 사용에 관한 단 3 건의 소규모 통제 연구가 있었으며, 그 중 어느 연구도 요오드 함유 드레싱과 비교하였을 때 꿀의 장점을 뒷받침하는 설득력 있는 증거가 없었다(25-27). 모든 상처 유형에서의 꿀 기반 드레싱 사용에 관한 코크란 고찰(28)에서는 꿀 드레싱의 효과를 뒷받침하는 충분한 증거가 있을 때까지 의료 서비스 측에서는 꿀 드레싱의 일상적인 사용을 피하는 것을 고려하는 것이 좋다고 결론 지었다. 이 결론은 지금까지의 문헌검토 결과에 의해 뒷받침된다.

은 또는 요오드 기반 드레싱 및 응용 약품과 같은 다른 국소 항균제도 자주 사용된다. 세 가지 체계적 문헌검토를 통틀어서, 은 기반 드레싱에 관해서는 단 한 건의 통제 시험(29)이 확인되었다. 이 시험에서는 은 드레싱의 장점을 뒷받침하는 설득력 있는 증거가 없었다. 이와 유사하게 최근에 수행된 Cochrane 고찰에서는 감염되거나 오염된 상처에 대한 연구에서의 치유 또는 2 차 감염의 측면에서 방부제를 사용함으로써 얻는 이익을 뒷받침하는 증거를 발견하지 못했다(30). 같은 맥락으로 비 점착성 드레싱을 요오드 함유 드레싱 및 카르복시메틸셀룰로스 하이드로파이버 드레싱과 비교한 단 한 건의 대규모 다중심 연구는 2012 년 검토에 보고되었다. 이 연구에 따르면 상처 치유 및 새로운 감염 발생 측면에서 세 제품간에 차이가 나타나지 않았다(23).

다른 중재보다 선호되는 특정 중재의 사용을 정당화할 수 있는 증거가 충분하지 않거나 전혀 없다는 것이 모든 종류의 국소 중재 연구들에 대한 결론이다. 어떤 특별한 이유가 없는 경우 의사들은 삼출액 통제 및 수분 유지를 통해 상처 치유를 촉진 할 수 있는 가장 낮은 비용으로 드레싱 및 응용 약품을 사용하는 것이 바람직하다

고압산소치료가 당뇨병성 족부궤양의 상처 치유를 촉진하는가?

권고사항 5:

전신 고압산소치료에 대한 비용 효율성 및 치료를 통해 가장 효과가 있는 균을 파악을 목적으로하는 무작위 눈가림 실험연구가 추가적으로 필요하긴 하지만 전신 고압산소치료를 고려한다(약, 보통).

근거 5:

체계적 문헌검토에서 저자들은 전신 고압산소치료에 대한 방법론적 측면에서 양질인 2 건의 무작위 조정임상연구(31,32)를 보고하였다. 2 건의 연구 중 규모가 큰 연구에서는 (32) 말초동맥질환 유무를 등록 기준으로 하였고, 12 개월 이내에 치유될 가능성이 높았던 중재 군에서 유의하게 개선된 결과가 나타났다. 사후 분석 결과에서 고압산소치료로 치료 받은 환자의 궤양 치유는 기초적인 수준의 경피산소분압과는 관련이 있었지만 발목위팔지수 또는 발가락 혈압과는 관련이 없었다(33). 주목할만한 점은 개선된 상처 치유를 관찰한 두번째 무작위 조정임상연구(31)에서는 회복할 수 없는 치명적인 하지 허혈이 있는 환자만을 등록대상으로 했다는 것이다. 따라서 전신 고압산소치료가 어느 집단의 환자에게 가장 효과를 보이는지를 파악할 필요가 여전히 남아있다. 이러한 필요성은 미국 31 개 주에 위치한 83 개 센터에서 치료 받은 환자에 대한 대규모 후향적 코호트에서 강조되었다(34). 임상이에 판단된 '적절한 하지 동맥 흐름'을 보인 환자들을 대상으로 메디케어 및 메디케이드 서비스 센터의 보험급여 지침에 따라 치료 받은 환자자료를 수집하였다. 연구자들은 성향 점수 조정 모델(propensity score-adjusted model)을 사용하여 고압산소치료가 절단을 예방하는 데 유용하지 않았고, 또한 상처 치유 가능성을 높이지 않는 것으로 결론을 내렸다. 이 연구는 설계 및 등록 기준이 비판 받아 왔지만, 이 치료법이 가장 효과를 발휘하는 환자 집단을 파악하고 그 비용 효율성을 입증하기 위한 추가 연구의 필요성을 강조한다.

국부 음압상처치료가 당뇨병성 족부궤양의 상처 치유를 촉진하는가?

권고사항 6:

국부 음압상처치료의 효과 및 비용 효율성이 여전히 검증될 필요가 있지만, 수술 후 상처에 대해 국부 음압상처치료를 고려해 볼 수 있다(약, 보통).

근거 6:

국부 음압상처치료는 상처를 채우는 물질을 통해 상처에 지속적인거나 간헐적인 부압을 가하는 기술이다. 이 기술을 최적으로 사용하기 위해서는 다양한 압력 수준, 상처에 채울 수 있는 다양한 물질 및 경계면 물질(상처 표면과 직접 접촉하는 물질)이 미치는 영향에 대한 지식이 필요하다. 국부 음압상처치료의 사용에 관한 한 이론적 배경은, 상처 삼출액을 추출함으로써 드레싱 교체 빈도를 줄일 수 있고, 따라서 상처를 보다 청결하게 유지할 수 있으며, 악취를 줄일 수 있다는 것이다. 또한 국부 음압상처치료는 육아조직 형성과 상처의 수축을 자극하는 것으로 보인다(35,36). 또한 국부 음압상처치료가 기계적 수단을 통해 조직 관류를 증가시킬 수 있고, 보행을 어렵게 하여 압력완화를 촉진할 수 있다고 주장되기도 한다(35). 국부 음압상처치료는 일반적으로 치유 과정을 촉진하는 데 유용하지만, 완전한 상피화로 이어지진 않는다. 상처 짓물림, 드레싱 교체 중지, 상처 감염을 포함한 국부 음압상처치료의 잠재적 부작용이 알려져 왔다(36).

국부 음압상처치료 사용에 대한 다른 여러 잠재적 금지사항이 다른 문헌에 열거되어 있다(37). 국부 음압상처치료와 잠재적인 위험의 상대적 복잡성을 감안할 때, 국부 음압상처치료를 사용하기 위해서는 숙련도와 체계가 필요하다.

당뇨병 환자의 족부궤양을 관리하는 데 있어 국부 음압상처치료의 효과를 시험한 상처로는 두 가지 유형(수술 후 상처 및 만성 비수술 상처)이 있다.

수술 후 상처

이전의 체계적 고찰에서 수술 후 상처의 치유 시간과 치유된 상처의 비율과 관련하여 국부 음압상처치료가 보이는 유의미한 효과를 제안한 2 건의 대규모 무작위 조정임상연구와 한 건의 소규모 무작위 조정임상연구가 보고되었다(38,39,40). 그러나 방법론적 쟁점으로 인해 이들 연구는 편향성이 있는 것으로 평가 받게 되었다.

최근에 보고된 한 건의 소규모 연구에서는 부분층 피부이식(split skin graft)의 성공에 관한 국부 음압상처치료 사용 효과를 비교하였다(41). 일반적인 치료와 비교했을 때, 성공한 부분층 피부이식의 횟수는 분명히 증가하였지만, 연구의 방법론적 질이 매우 낮았다. 한 소규모의 무작위 단일맹검 연구에서는 국부 음압상처치료가 부분층피부이식에 추가적으로 사용되었을 경우, 이식의 양적 평가(질적 평가는 아님)가 향상되었음을 보여 주었지만, 이는 당뇨병성 족부궤양과 관련된 연구는 아니었다 (42).

비수술 궤양

세 가지 체계적 고찰을 통틀어서 만성 당뇨병성 족부궤양 치료를 위한 국부 음압상처치료의 사용에 대한 세 건의 소규모 무작위 조정임상연구와 한 건의 코호트 연구가 확인되었다(43-46). 이들 연구는 모두 방법론적 결함이 있었지만, 국부 음압상처치료가 상처 크기 및 깊이 감소와 연관이 있음을 보였고(43),

궤양 치유 시간 감소와 연관이 있음을 보였다(44). 그러나 이들 연구는 편향성이 있었으며, 이 분야에 대한 상당한 출판 편향이 있었다(35). 증거 부족으로 인해 비수술 상처 치료를 위한 국부 음압상처치료 사용에 대한 권장사항을 작성하기는 어렵겠다..

다른 국소 적용 치료법을 사용할만한 이유가 있는가?

권고사항 7:

상처의 생물학적 특성을 바꿈으로써 상처 치유를 개선하는 것으로 보고된, 성장인자, 생체공학적 피부 관련 제품 및 가스를 포함한 치료법을 양질의 치료 기준에 우선하여 선택하지 않는다(강, 낮음).

근거 7:

네 가지 체계적 고찰을 통틀어 콜라겐/산화 재생 셀룰로스 드레싱에 대한 4 건의 연구가 확인되었다(47-50). 이들 연구 중 가장 대규모의 연구는 치유 효과를 입증하지 못했다(49). 질이 떨어지는 나머지 소규모 연구에서는 돼지 내장에서 추출한 무세포 바이오제품과 무세포 진피 재생 매트릭스의 사용을 보고하였지만, 일상적인 치료에서의 이들 제품의 사용을 뒷받침하는 양질의 데이터는 제공되지 못했다(51-53).

또한 최근의 검색 결과, 폴리데옥시리보뉴클레오티드의 병변 주사에 대한 한 연구가 확인되었다(54). 무작위 조정임상연구의 점수가 높았음에도 불구하고, 대조군에서의 치료율 저하, 압력완화에 관한 세부사항 부족 및 건강 관련 경제적 데이터 부족에 대한 우려가 있다. 이전의 보고서에서는 상처의 생화학적 특성 및 세포 생물학적 특징을 변화시키는 다른 약제(돼지의 소장 점막하층에서 추출한 무세포 바이오제품, 무세포 진피 재생 조직 매트릭스, 탈락토펜, 크리살린)의 가능성을 제시하였다. 확인된 연구들은 나열된 중재의 사용을 정당화할 수 있는 확실한 증거를 제시하지 못했다.

수년 동안, 농축 혈소판 및 혈소판에서 추출한 성장인자는 표적치료로서 관심을 끌고 왔다. 확인된 가장 초기의 연구는 혈소판 인자에 관한 것이었지만(55), 다리와 발궤양에 대해서만 연구되었고 또한 모든 환자가 당뇨병을 가지고 있지는 않았다. 농축 혈소판에 관한 이후의 연구에서는 상처 치유의 뚜렷한 개선을 보고하였으나, 많은 수의 도중 탈락 환자가 있었고 프로토콜 분석을 사용함으로써 연구가 훼손되었다(56). 추후의 무작위 조정임상연구에서는 자가 혈소판 겔 또는 액체를 생성하는 데 필요한 혈액량에 관한 문제를 혈액 은행에서 가져온 혈소판을 사용하여 극복하였다(57). 이 연구에서는 긍정적인 결과를 보고하였지만, 연구 포함 기준에 관한 세부사항은 거의 제공되지 않았다. 이 제품은 감염되지 않은 비허혈성, 비과사성 상처에 사용되었기 때문에, 족부궤양이 있는 소수의 환자에 대한 결과만을 대표한다. 또한, 자가 혈소판이 아닌 혈소판의 사용은 잠재적으로 감염과 같은 부작용과 관련이 있다.

재조합 혈소판 유래 성장인자의 사용도 평가되어 왔다. 확인된 6 건의 무작위 조정임상연구는 치유 개선에 관하여 중재군과 대조군의 차이가 없었거나, 중대한 방법론적 문제로 인해 실패하였다(58-63). 제품의 비용을 감안할 때, 일상적인 치료에서의 사용을 고려하기 전에 제품의 효과 및 비용 효율성에 대한 확실한 데이터가 필요하다.

다른 재조합 성장인자 또한 연구 대상이며, 여기에는 기본섬유아세포성장인자(basic fibroblast growth factor, bFGF), 표피성장인자(epidermal growth factor, EGF), 혈관표피성장인자가 포함된다.

기본섬유아세포성장인자에 관한 두 건의 연구는 임상 실무에서의 기본섬유아세포성장인자의 사용을 지지하지 않는다(64,65). 일부 국가에서는 표피성장인자가 널리 보급되었지만, 중간 수준에서 상급 수준의 3 건의 무작위 조정임상연구에서만 확인되었으며 그 결과는 서로 상반된다(66-68). 따라서 치유 또는 상처 부위 감소에 관한 명확한 효과는 입증되지 않았다. 혈관표피성장인자에 대한 유전자를 함유한 플라스미드의 근육 내 주사에 관한 한 연구에서는, 상처 부위의 감소에 대한 유망한 결과를 보여 주었지만(69), 임상에서 이 치료법을 권장하기 전에 확실한 입증이 필요하다. 현재 표준적인 치료법으로 치료할 수 없는 발궤양의 관리에 단일 성장인자를 사용하는 것이 바람직하다는 의견을 뒷받침하는 증거는 거의 없다.

배양된 피부섬유아세포, 케라틴세포 또는 섬유아세포/케라틴세포 공동 배양에 대한 몇몇 초기 연구는 방법론적 문제 또는 대조군의 저조한 치료율 때문에 실패하였다(70-74). 그 이후, 정교하게 설계된 한 건의 무작위 조정임상연구만이 잘 관리된 환자 집단의 유의미한 치유 개선을 보고했으나(75), 시험이 조기에 중단되었으므로 이러한 유형의 치료법의 효과 및 그 비용 효율성에 대해서는 보다확인이 필요하다. 섬유아세포와 케라틴세포를 공동 배양한 뒤, 상피 조직을 이용하여 자가 이식을 실시한 한 유망한 연구는 검증이 필요하다(76). 이러한 제품에 대해, 복잡한 적용 과정, 비용, 치유 이후 최적화되지 못한 피부의 질, 지연성 바이러스 가능성과 같은 여러 가지 우려가 있다. 이러한 이유로, 이의 일상적인 사용을 정당화하기 위해서는 더 높은 수준의 증거가 필요하다고 보여진다. 부분층 피부이식은 당뇨병발궤양을 비롯하여 비감염성·비허혈성·비괴사성 상처와 같은 다양한 유형의 상처에 널리 사용된다. 놀랍게도, 당뇨병발궤양의 치유를 개선하기 위한 부분층피부이식의 사용을 뒷받침하는 연구는 단 한 건만 확인되었다(77).

이용 가능한 다양한 제품의 사용을 정당화하는 증거는 이전에 발표된 세 가지 IWGDF 검토에서 면밀히 검토되었으며, 각각의 제품의 사용에 대한 증거는 결정적이지 않다. 이러한 이유로, 현재로서는 이들 제품을 일상적으로 사용하는 것은 권장되지 않는다.

당뇨병성 족부병변의 상처 치유를 개선하기 위해 기타 현지 요법을 사용할만한 이유가 있는가?

권고사항 8:

전기, 자기, 초음파, 충격파 사용을 포함한 물리적 환경의 변경을 통해 상처 치유에 영향을 미치는 것으로 보고된 치료법을 양질의 치료 기준에 우선하여 선택하지 않는다(강, 낮음).

근거 8:

전기자극(78-80), 초음파(81), 정상온도 치료(82), 자기(83), 레이저 요법(84)의 사용에 관한 연구에서는 이들 요법의 장점을 뒷받침하는 설득력 있는 증거가 없다고 보고하였다. 고압산소치료치료법에 비해 충격파 치료가 명백하게 뛰어난 효과를 보인 보고는 프로토콜 분석 및 기타 방법론적 문제로 인해 훼손되었다(85,86). 이러한 치료법의 사용에 대한 권고사항을 정당화할 수 있는 증거는 없다.

당뇨병발의 상처 치유 개선을 위해 약물 및 약초 요법을 포함한 기타 전신 치료법을 사용할만한 이유가 있는가?

권고사항 9:

치유를 개선하는 것으로 보고된, 약물 및 약초 요법을 포함한 전신 치료법을 양질의 치료 기준에 우선하여 선택하지 않는다(강, 낮음).

근거 9:

저분자량 헤파린에 관한 시험(87), 일로프로스트 관류에 관한 시험(88), 초본 약제에 관한 시험(두 연구에서는 경구 투여하였고 한 연구에서는 정맥 내 투여함)(89-91)은 모두 연구의 질이 낮았으며 어느 연구도 결과에 큰 개선을 보이지 않았다. 경구 빌다글립틴의 사용에 관한 최근의 한 연구에 따르면 12 주차에 뚜렷한 치유 개선이 나타났으나, 대조군의 치료율이 매우 낮았기 때문에, 양질의 임상 치료와 함께 사용할 경우 이 제품에서 얻을 수 있는 임상적 효과에 대한 의문이 생긴다(92). 일상적인 임상에서 DFU 치유를 촉진하기 위해 기타 모든 전신 치료법을 사용하는 것에 대한 권고사항을 정당화할 수 있는 증거는 없다.

고려사항

저자들의 권고사항은 모든 관련 출판물에 대한 비판적이고 체계적 고찰을 통해 작성되었지만, 이 과정에는 한계가 있으며 이를 반드시 염두에 두어야 한다. 첫번째 한계는, 검토 과정 중에 특히 중재 치유를 개선하는 것을 뒷받침하는 증거를 찾았다는 점이다. 이는 당뇨병 합병증으로 인한 족부궤양의 치유만을 대상으로 하였으며, 다른 급성 상처 또는 만성 상처는 제외하였다. 그러나 치유 과정은 여러가지 다양한 세포 유형과 신호 전달 경로의 상호작용을 포함하는 매우 복잡한 과정이기 때문에 대다수의 중재가 보이는 효과는 특정한 유형의 상처와 상처 치유 과정의 특정 단계에 한정될 가능성이 크다. 치유 과정은 몇 주 또는 몇 달 동안 지속되는 경향이 있으므로, 치료법의 긍정적인 효과가 미치는 영향이 분명하지 않을 수 있다. 또한, 궤양이 있는 환자의 족부의 체중지지부위에 대한 적절한 오프로딩을 포함한 표준적인 최상의 치료를 받고 있는 환자들에게 이들 치료법의 장점이 입증되었는지의 여부를 고려하는 것도 중요하다.

그러나 결과를 측정하는 수단으로서의 완전한 궤양 치유를 평가할 수 있는 기간이 충분하지 않은 경우, 4 주 동안 상처 부위의 백분을 감소와 같은 대안 측정 방법을 사용할 수 있다. 이러한 대안 측정 방법은 최종 치유와 상관관계가 있으며, 최종 치유 가능성을 예측하는 것으로 나타났다(93). 이러한 대안 방법을 채택할 경우, 전반적인 치유 과정의 복잡성으로 인해 중재의 단기적인 반응 가능성이 낮아질 수 있다. 이러한 단기 연구에서 증명된 효과는 중재가 효과를 발휘할 것으로 예상되는 특정 모집단을 파악하기 위해 고안된 추가 연구의 기초로 이용할 수 있다.

그러나 궁극적으로 볼 때, 치료의 임상적 목표는 당뇨병성 만성 궤양의 치유를 가속화하는 것이며, 특정 치료법이 일반적으로 권장되려면 이러한 사항이 반드시 입증되어야 한다. 지금까지의 권장사항은 보고된 연구의 양적 한계(많은 경우) 및 질적 한계로 인해 이러한 사항을 입증하지 못하였다.

주요 쟁점

1. 중재 평가에 대한 전반적으로 설득력이 낮은 증거 자료

압력완화를 제외하고(이 검토에서 고려되지 않음), 이 분야는 궤양 관리를 위한 특정 치료법의 사용을 정당화하지 못하는 빈약한 수준의 증거로 인해 여전히 어려움을 겪고 있다. 높은 수준의 연구가 늘어나고 있다는 증거는 거의 없다.

2. 분야 내 높은 수준의 연구에서 저조한 결과가 계속되는 것과 관련하여 시험 설계의 난이도가 미치는 영향

시험 설계의 한 특정 측면은 특정 중재에 대한 빈약한 증거 기반에 중대한 영향을 미칠 수 있으며, 이는 중재 연구의 결과 측정 방식을 선택하는 것과 관련이 있다. 이 분야에서 중재의 효과에 대한 가장 좋은 척도가 궤양 치유에 대한 효과를 입증하는 것이라는 사실에서 어려움이 비롯되는데, 여전히 궤양 치유는 수 주일이 걸릴 수 있다. 그러나 중재가 상처 치유의 특정 단계 또는 특정한 임상 환경 하에서만 효과적일 경우, 통상적으로 고안된 임상 시험에서 그 효과를 입증하기는 어렵다.

3. 효과 및 비용 효율성에 대한 미미한 데이터

특정 중재의 효능을 제안하는 소수의 연구가 있지만, 일상적인 치료 환경에서의 특정 중재의 효과(그리고 그에 따른 비용 효율성)를 입증하는 연구는 거의 없다.

정의 및 기준

당뇨병성 족부관리에는 여러 분야가 관련되어 있으며, 명확한 의사소통을 위해서는 공통의 어휘를 사용하는 것이 필수적이다. 따라서 문헌에 대한 검토를 토대로, 국제당뇨병발학회는 본 지침서에서 사용하는 용어를 정의하였고, 저자들은 이들 용어를 일상 실무에서 사용할 수 있다고 제안한다.

일반

발(foot): 복사뼈 아래의 인체구조.

당뇨병발(diabetic foot): 당뇨병 환자의 하지의 말초신경병증 또는 말초동맥질환과 관련된 발의 감염, 궤양, 조직 파괴.

발병변(foot lesion): 발의 피부, 손톱, 심부 조직의 손상과 관련된 이상상태.

발궤양(foot ulcer): 발 피부의 궤양성 병변.

치유된 궤양(healed ulcer): 이전의 궤양 부위가 완전히 상피화되었음을 의미하는 온전한 피부.

당뇨병성 신경병증(diabetic neuropathy): 당뇨병 환자의 말초신경장애 증상이나 징후(다른 원인을 먼저 배제한다).

보호감각 상실(loss of protective sensation): 10 g 압력의 나일론 모노필라멘트로 누르는 정도의 가벼운 압력을 느끼지 못하는 상태.

신경허혈성(neuro-ischemic): 당뇨병성 신경병증과 말초동맥질환의 조합.

혈관

말초동맥질환(PAD, Peripheral Artery Disease): 하나 이상의 다리에서 혈액순환을 방해하거나 저해하는 임상 증상, 징후, 이상을 가진 폐색성 죽상경화증(비침습 혈관 검사를 통해 확인).

허혈(ischemia): 필요한 경우 혈관 검사와 함께 임상 검사를 통해 확인할 수 있는 동맥 혈류 공급의 감소 징후 또는 증상.

심각한 하지 허혈(critical limb ischemia): 2주 이상 규칙적인 진통이 계속되는 지속적인 휴식통, 객관적으로 입증된 말초동맥질환으로 인한 궤양 또는 괴저.

파행(claudication): 말초동맥질환으로 인해 보행 중에는 발, 허벅지, 종아리에 통증이 발생하지만, 휴식 중에는 통증이 사라지는 상태.

휴식통(rest pain): 말초동맥질환으로 인해 족부에 느껴지는 지속적인 심한 통증. 발을 의존적인 자세로 두면 적어도 부분적으로는 통증이 완화된다.

혈관성형술(angioplasty): 경피적 수술 또는 내막하 수술을 통해 동맥의 개방성을 재건하는 기술.

궤양

표면 궤양(superficial ulcer): 진피보다 깊은 조직을 뚫고 들어가지 않는 궤양성 피부 병변.

심부 궤양(deep ulcer): 진피 아래를 뚫고 들어가 근막, 근육, 힘줄, 뼈와 같은 피하 조직까지 이르는 궤양성 피부 병변.

감염

감염(infection): 조직 내 미생물의 침입 및 증식에 의해 발생하며, 조직 파괴 또는 숙주 염증 반응을 초래하는 병리학적 상태.

표면 감염(superficial infection): 진피 아래의 조직으로 확장되지 않는 피부 감염.

심부 감염(deep infection): 진피 아래로 확장된 감염으로서, 농양, 감염성 관절염, 골수염, 감염성 건막염, 괴사성 근막염의 원인이 될 수 있다.

봉와직염(cellulitis): 경결, 홍반, 열감, 통증, 압통 중 하나 이상의 증상이 나타나는 피부 감염.

골염(osteitis): 골수의 감염을 제외한 골피질의 감염.

골수염(osteomyelitis): 골수의 감염을 포함한 뼈의 감염.

절단

절단(amputation): 뼈를 통한 하지 절제술.

관절이단술(disarticulation): 관절면에서의 절제술.

하지절단/관절이단술(major amputation/disarticulation): 발목 이상 부위의 하지 절제술.

절단

하지절단 수준(major amputation levels): TF: 대퇴절단('무릎 위 절단'이라고 자주 언급됨), KD: 무릎 관절이단('무릎 절단'이라고 자주 언급됨), TT: 하퇴절단('무릎 아래 절단'이라고 자주 언급됨).

국소절단/관절이단술(minor amputation/disarticulation): 발목 관절을 통한 절제술 또는 원위 절제술.

국소절단 수준(minor amputation levels):

1. 족지 절단
2. 족지 관절이단
3. 원위 중족골 절단
4. 근위 중족골 절단
5. 족근중족골 관절이단
6. 중족근중족골 관절이단
7. 발목 관절이단

1차 절단/관절이단(primary amputation/disarticulation): 최종 결과(치유 또는 사망)까지의 순서상 첫 번째 절제.

첫번째 절단(first event amputation): 하지 절단 위치 및 수준에 관계 없이, 특정 기간 내의 1차 절제.

재절단/재관절이단(re-amputation/disarticulation): 치유되지 않은 이전의 절제를 교정하기 위해 동일한 부위에 대해 재실시하는 절제.

새로운 절단/관절이단(new amputation/disarticulation): 이전에 실시한 절제가 치유된 하지에 대한 절제.

양측절단/관절이단(bilateral amputation/disarticulation): 절제 수준에 관계 없는 양쪽 하지의 동시 절제.

두번째 다리 절단/관절이단(second leg amputation/disarticulation): 이전에 반대쪽 다리를 절제했던 환자의 절제하지 않은 다리에 대한 절제.

분류

국제당뇨병발학회 위험 분류:

- 0 - 말초신경병증이 없음
- 1 - 말초신경병증이 있음
- 2 - 말초신경병증 및 말초현관질환 또는 족부 변형이 있음
- 3 - 말초신경병증 및 족부궤양 또는 하지절단 이력이 있음

국제당뇨병발학회 감염 분류:

1 - 감염되지 않음

감염의 전신/국소 증상 또는 징후가 나타나지 않음.

2 - 경증 감염

다음 항목 중 적어도 2가지 항목이 나타남:

국부적인 부종 또는 경결, 상처 주변 0.5 cm 이상으로 확장된 홍반, 국부적인 압통 또는 통증, 국부적인 열감, 화농

피부의 염증 반응을 일으키는 다른 원인(예: 외상, 통풍, 급성 샤르코 신경병성 관절병증, 골절, 혈전증, 정맥울혈)은 배제하는 것이 바람직하다. 상처 둘레로부터 2cm 이하로 확장된 홍반.

감염의 전신 징후나 증상이 나타나지 않음(아래 참조).

3 - 중등증 감염

피부 및 피하 조직(예: 골, 관절, 건, 근육)보다 아래에 있는 조직에 대한 감염 또는 상처 둘레로부터 2 cm 이상 확장된 홍반

감염의 전신 징후 또는 증상이 나타나지 않음(아래 참조).

4 - 중증 감염

전신성 염증반응증후군을 보이는 족부감염은 다음 중 2가지 이상의 증상을 보인다.

체온 > 38° 또는 섭씨온도 < 36°

심박수 > 90 회/분

호흡수 > 20회/분 또는 PaCO₂ < 4.3 kPa (32 mmHg)

백혈구 수 > 12,000개 또는 < 4,000개/mm³, 또는 미성숙 (밴드) 형태 > 10%

PEDIS: 연구를 목적으로 한, 국제당뇨병발학회의 당뇨병성 족부궤양 분류 시스템으로서, 관류, 범위/크기, 깊이/조직 손실량, 감염, 감각과 같은 범주가 있다. 각 범주별로 등급 시스템이 제공된다.

기타

괴사(necrosis): 죽은 조직.

괴저(gangrene): 혈액 공급 부족으로 인한 모든 조직층(진피, 건, 근막, 근육)의 죽음. 감염이 없을 경우, 일반적으로 건성괴저(dry gangrene)라고 불리는 건조한 검은색의 조직이 생겨난다. 조직이 감염되었을 경우, 조직이 부패하고 주변에 붕화적염이 동반되면 이를 습성괴저(wet gangrene)라고 한다.

하지의 부종(edema of the lower extremity): 증가된 간질액으로 인한 다리 또는 발의 팽창.

홍반(erythema): 분홍색 또는 적색 변색.

굳은 살(callus): 과도한 하중으로 인한 과각화증.

변연절제술(debridement): 굳은 살 또는 죽은 조직의 제거.

족부 변형(foot deformity): 망치 족지, 추 족지, 갈퀴 족지, 무지외반증, 돌출된 중족골 두, 신경-골관절증 유산, 절단, 기타 족부 수술과 같은 족부의 구조적 이상.

신경-골관절증(neuro-osteoarthropathy, 샤르코 발): 염증의 징후와 연관된 급성 신경병증과 관련된 뼈와 관절의 비전염성 파괴.

전접촉깁스(total contact cast): 발바닥 표면 전체와 다리 아래쪽에 완전한 접촉을 유지하는, 잘 성형되고 패딩이 최소한으로 되어 있는 무릎 높이의 탈착 불가능한 유리섬유 또는 석고 깁스. 전접촉깁스는 보행을 용이하게 하기 위해 탈착식 밑창과 함께 착용하는 경우가 많다.

탈착 불가능 깁스 워커(non removable cast walker): 탈착식 깁스 부츠/워커와 동일하지만, 유리섬유 깁스 재료 층이 주변을 둘러 싸고 있어 탈착이 불가능함('인스턴트 전접촉깁스'라고도 함).

고위험(high risk): 특정 조건이나 사건이 발생할 확률이 크게 증가할 것을 나타내는 특성이 존재하는 경우.

저위험(low risk): 특정 조건이나 사건이 발생할 확률이 낮은 경우.