

골조직 병변이 있는 당뇨발 궤양에서 표재조직 및 골조직 세균배양 검사의 비교

이성미 · 한승규 · 김우경

고려대학교 의과대학 성형외과학교실

Difference of Microbiology according to Tissue Sampling in Bone Involved Diabetic Ulcers

Sung Mi Rhee, M.D., Seung-Kyu Han, M.D.,
Woo Kyung Kim, M.D.

Department of Plastic Surgery, Korea University College of
Medicine, Seoul, Korea

Purpose: Diabetic foot ulcer with osteomyelitis is notorious with its complexity and healing difficulties. Bone biopsy is considered to be the gold standard method of guidance for antibiotic therapy. However, it is often replaced by cultures of ulcer swabs or by superficial samples because of the technical difficulties and possible adverse events. In this study, we compared microbiologic results of bone biopsy with those of superficial tissue biopsy or swab culture to investigate concordance and diagnostic value in bone involved diabetic foot ulcers.

Methods: This study involved 106 patients with diabetic foot ulcers who showed positive results in bone probing test. Tissue samples for microbiologic tests were collected from all the patients by using superficial cotton swab, superficial tissue biopsy, and bone biopsy. The microbiologic results of bone biopsy were compared with swab culture and superficial tissue biopsy statistically.

Results: The positive predictive value of bone probing test for underlying osteomyelitis was 82.1%. Microbiology of the bone biopsy showed same results with those of the swab culture and superficial tissue in 64% and 63%, respectively. Statistical analysis demonstrated that the microbiology of the swab culture or superficial tissue did not coincide with that of the bone biopsy.

Conclusion: These results suggest that the microbiologic results of superficial tissue or swab culture do not coincide with those of bony tissue. To select appropriate antibiotic regimen for diabetic ulcer with bone involvement, the specimen for the microbiologic test should be obtained

from involved bone.

Key Words: Diabetic foot, Microbiology, Tissue sampling

I. 서 론

골조직 병변을 동반한 당뇨발 감염은 여러 가지 원인이 복합적으로 작용하여 창상치유가 제대로 이루어지지 않아 치료가 매우 어려운 만성 창상의 대표 질환이다.¹ 많은 당뇨발 환자들은 면역 저항성 감소 등 전신 상태가 양호하지 못하여 세균침입을 인지할 능력이 떨어지거나 세균침입에 대한 적절한 방어 기전을 작동하지 못하게 된다. 흔히 급성 창상감염에서 증가하는 백혈구 수치도 당뇨발 환자에서는 창상감염이 있음에도 불구하고 정상 범위를 보이는 경우가 흔하다. 심지어 골조직 감염이 동반될 정도로 심한 당뇨발 감염 환자라도 54%에서는 백혈구 수치 상승이 없는 것으로 보고되고 있다.² 그러므로 골조직 병변이 있는 당뇨발 환자에서 감염의 진단은 정확한 균배양 검사를 통해 이루어져야 하며 병원균의 항생제 감수성에 맞는 적절한 항생제를 6주 이상 사용하는 것이 변연 절제술과 더불어 골조직 병변이 있는 당뇨발 감염의 치료에 있어 필수적이다.³ 따라서 정확한 세균배양 검사방법으로 실제 병원균을 규명하는 것이 매우 중요하다고 할 수 있다.

일반적으로 창상에서 배양조직을 획득하는 검사방법은 도말균 검사, 표재조직 세균배양 검사, 침천자 세균배양 검사, 골조직 세균배양 검사가 있다. 골조직 병변이 동반된 만성 창상에서는 대부분 당뇨발에 존재하는 정상집락균에 의해 정확한 병원균 규명이 어렵고^{4,5} 표재조직과 골조직에 형성된 세균의 집락균이 동일하지 않은 경우가 많아 변연 절제술이나 국소 소독제에 의해 비교적 쉽게 살균이 가능한 표재조직 세균배양 검사보다는 침습적인 골조직 세균배양 검사가 가장 적절하다고 보고되고 있다.⁵ 그러나 골조직 세균배양 검사의 침습성, 불편함, 각종 합병증 발생 가능성 등 여러 가지 이유로 간단한 도말균 검사나 창상의 표재부에서 채취한 조직으로 시행한 세균배양 검사 결과를 토대로 항생제를 선택하여 치료하는 경우가 적지 않다. 실제 골조직 병변이 있는 만성 당뇨발 궤양에서 표재조직과 골조직의 세균배양

Received March 8, 2010

Revised April 8, 2010

Accepted May 11, 2010

Address Correspondence: Seung-Kyu Han, M.D., Department of
Plastic Surgery, Korea University Guro Hospital, 97 Guro-
dong, Guro-gu, Seoul 152-703, Korea. Tel: (02) 2626-3333/ Fax:
(02) 868-6698/ E-mail: pshan@kumc.or.kr

검사 결과가 어느 정도 일치하는지에 대한 국내 연구는 발표된 바 없다. 따라서 본 교실에서는 우리나라 골조직 병변이 있는 만성 당뇨발 궤양에서 도말균 검사나 표재조직의 세균 배양 검사와 골조직 세균배양 검사의 연관성을 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

II. 재료 및 방법

당뇨발을 주소로 내원한 환자들을 대상으로 2007년 4월부터 2008년 6월까지 전향적인 연구를 실시하였다. 4주 이상 치유되지 않는 개방성 병변을 주소로 내원한 환자 중 bone probing test를 실시하여 양성인 환자 106명을 본 연구에 포함시켰는데 남자 81명, 여자 25명이었고 평균 나이는 63.8 ± 10.1세, 평균 유병기간은 6.6 ± 13.1개월이었다 (Table I).

Table I. General Clinical Features of Patients Involved in This Study(n=106)

Gender	
Male	81 (76.4%)
Female	25 (23.6%)
Age (years)	63.8 ± 10.1 (range 38~84)
Disease duration (months)	6.6 ± 13.1 (range 0.12~84)

검사방법을 살펴보면, 먼저 수압을 이용하여 창상표면을 식염수로 세척하였다. 도말균 검사는 창상 부위 중 분비물이 많고 노란 피사 조직이 있는 곳에서 Levine technique과 Z-technique을 혼합하여 시행하였다.⁶ 그 후 Scalpel로 도말균 검사 부위의 표재조직을 채취하여 표재조직 세균배양 검사를 시행하였다. 또한 창상을 scalpel, tissue nipper, rongeur, curette를 사용하여 변연 절제술을 시행한 후 표재조직 세균배양 검사 부위의 깊은 곳에 있는 골조직을 채취하여 골조직 세균배양 검사를 실시하였다.

Table II. Correlation between Swab, Superficial and Bone Tissue Cultures

	No. of wounds (%)
Bone and swab identical	68 (64.2)
Bone and superficial tissue identical	67 (63.2%)
Swabs lacked organism(s) found in bone tissue	3 (25.0%)
Superficial tissue lacked organism(s) found in bone tissue	8 (61.5%)
Bone tissue lacked organism(s) found in swabs	2 (4.9%)
Bone tissue lacked organism(s) found in superficial tissue	13 (17.7%)

도말균 검사 검체는 modified Stuart's medium 멸균튜브, 표재조직과 골조직 검체는 빈 멸균 튜브에 담겨 즉시 미생물 배양실로 보내졌다. 검체는 호기성 균의 배양을 위한 Sheep blood agar plate, MacConkey II agar plate 및 혐기성균배양을 위한 Chocolate agar plate에 접종하여 35℃에서 24~48시간 배양하였으며, 분리된 균의 동정은 수기 검사 및 Vitek II (BioMerieux, Durham, NC, USA) 시스템을 이용하였다. 감수성 검사는 CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) 가이드라인에 따른 디스크 확산법을 사용하여 균종에 따라 선별된 항생제에 대해 감수성, 중간 감수성, 비감수성 (내성)으로 평가하였다.

통계학적 분석은 SPSS version 12.0 (Statistical Package for the Social Science)을 이용하여 평균과 표준편차로 나타내었다. 검사방법에 따른 일치율은 One sample test를 사용하여 통계학적 유의성을 확인하고 통계학적 유의성은 5%유의 수준으로 검정하였다. 또한 도말 및 표재조직 세균배양 검사 결과에서 음성으로 나왔으나 골조직 세균배양 검사에서 양성으로 나온 경우와 그 반대의 경우에 대한 비율도 조사하였다.

III. 결 과

총 106명 중 세 개 검사방법 중 하나 이상에서 균이 동정된 경우는 100명으로 94.3%에 해당하였다. 각 검체별로 균 동정률은 도말균 검사 77.8%, 표재조직 세균배양 검사 83.1%, 골조직 세균배양 검사 82.1%였다.

골조직 세균배양 검사 결과가 도말균 검사 및 표재조직 세균배양 검사 결과와 일치하는 경우는 각각 64% 및 63%였다. 이 일치율은 One sample test에 의한 통계 분석 결과 양쪽의 세균배양 검사 결과가 모두 일치하지 않는 것으로 평가되었다 (Table II).

도말균 검사 및 표재조직 세균배양 검사에서 음성으로 나왔으나 골조직 세균배양 검사 결과가 양성으로 나온 경우

는 각각 25.0%, 61.5%였고, 도말균 검사 및 표재조직 세균배양 검사 결과가 양성으로 나왔으나 골조직 세균배양 검사 결과 음성으로 나온 경우는 각각 4.9%, 17.7%였다 (Table II).

도말균 검사 결과 총 82개 검체에서 92개의 균이 검출되었고 (검체 당 평균 1.12개), 표재조직 세균배양 검사 결과 총 91개 검체에서 107개 (검체 당 평균 1.18개), 골조직 세균

배양 검사 결과 총 87개 검체에서 100개 (검체 당 평균 1.15개) 균이 검출되었다.

동정된 균 중에서 그람 양성균이 가장 큰 비율을 차지하였고 (도말균 검사 73.9%, 표재조직 세균배양 검사 73.8%, 골조직 세균배양 검사 69.0%) 검사방법별로 그람 양성균과 음성균의 비율은 세 개 방법에서 모두 유사하였다 (Table III). 혐기성균은 상대적으로 흔하지 않았으며 도말균 검사

Table III. Bacteriology According to Culture Technique

	Number of positive cultures(%)		
	Swab	Superficial	Bone
Gram-positive	68(73.9)	79(73.8)	69(69.0)
Aerobes	68	78	67
<i>Staphylococcus aureus</i>	46	46	39
Methicillin-resistant	26	30	27
Methicillin-susceptible	20	16	12
CNS*	6	10	8
Enterococcus spp.†	7	13	10
Streptococcus spp.†	7	7	8
<i>Corynebacterium</i> spp.†	2	1	1
<i>Gemella morbilorum</i>	0	1	0
<i>Micrococcus luteus</i>	0	0	1
Anaerobe+	0	1	2
Gram-negative	24(26.1)	28(26.2)	30(30.0)
Aerobes	24	24	28
<i>Pseudomonas</i> spp.†	2	6	5
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	2	0	0
<i>Citrobacter</i> spp.†	0	2	1
<i>Morganella morganii</i>	2	4	3
<i>Serratia marcescens</i>	8	5	10
<i>Proteus</i> spp.†	2	2	3
<i>Burkholderia cepacia</i>	0	1	1
<i>Acinetobacter baumannii</i>	4	2	2
<i>Arcanobacterium haemolyticum</i>	2	0	0
<i>Escherichia coli</i>	2	2	3
Anaerobes‡	0	4	2
Fungus**	0(0)	0(0)	1(1.0)
Total	92(100.0)	107(100.0)	100(100.0)
Aerobe	92(100.0)	102(95.3)	95(95.0)
Anaerobe	0	5(4.7)	4(4.0)
Fungus	0	0	1(1.0)

*: Coagulase negative staphylococcus, †: species, +: *Peptostreptococcus* spp.†, ‡: *Bacteroides* spp.†, *Prevotella bivia*, **: *Paecilomyces*.

에서 혐기성균의 비율은 0%로 이는 표재조직 세균배양 검사 4.7%, 골조직 세균배양 검사 4.0%와 차이를 보였다.

그람 양성균 중에서도 *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*)가 가장 흔한 동정균이었고 특히 Methicillin resistant *S. aureus* (MRSA)의 비율은 도말균 검사 28.3%, 표재조직 세균배양 검사 28.0%, 골조직 세균배양 검사 27.0%로 나타났다. 그 외에 *Enterococcus species*, *Streptococcus species*가 많이 검출되었고 그람 음성균 중에서는 *Pseudomonas species*, *Serratia marcescens*가 많이 검출되었다.

IV. 고 찰

골조직 병변이 있는 당뇨병 궤양은 골조직 주변에 형성되는 비투과성 당질 균막으로 인한 병원균의 대사 저하, 골조직의 특이 pH, 낮은 산소 분압 및 단백질 농도 등 특수 환경으로 인해⁷ 대부분의 항생제의 효과가 감소하여⁸ 그 치료가 어려운 것으로 알려져 있다. 또한 정확한 병원균을 동정하지 않고 적당히 아무 항생제나 사용할 경우 세균의 내성만 키워 치료가 더 어렵게 될 수 있어 병원균의 종류가 특이하고 다양한 당뇨병 궤양에서는 정확한 병원균 규명이 중요하다.

일반적으로 선진국에서는 골조직 병변이 있는 당뇨병 감염에서 골조직 세균배양 검사가 병원균 규명을 위한 최적의 방법이라는 데는 이견이 없으나⁵ 실제적으로 창상을 치료하는 의료진들이 침습적인 수술방법으로 인한 당뇨병 말초 혈관 질환 또는 신경병증을 악화시킬 가능성, 검사를 시행하는데 드는 노력 및 비용, 시술 중 주변 조직으로의 감염 전파 가능성, 검사 시행 중 골절 가능성 등을 이유로⁸ 골조직 세균배양 검사보다 도말균 검사 및 표재조직 세균배양 검사를 더 선호하는 것이 현실이다.⁹ 그러나 다수 논문에서 골조직 세균배양 검사가 적은 양의 마취제 투여로 시행할 수 있으며 당뇨병 신경병증이 있는 환자에서는 마취 없이도 시행할 수 있어 시술 방법이 일반적으로 안전하다고 보고되고 있다.¹⁰

이번 연구에서 저자들은 흔히 시행되는 도말균 검사 및 표재성 세균배양 검사의 결과를 골조직 세균배양 검사와 비교해보고 골조직 병변이 있는 우리나라 당뇨병 궤양에서 위 두 검사가 골조직 세균배양 검사를 대체할 수 있는 지 알아보려고 했다.

본 연구에서는 bone probing test를 실시하여 골조직 병변이 동반된 당뇨병 환자를 선별하였다. Bone probing test는 Grayson 등¹¹의 논문에 따르면 85%의 민감도를 보여 골수염 여부를 진단하는 데 있어 X-rays나 Bone scan보다 우수한 것으로 보고되는 검사로, 본 연구에서도 bone probing test를 시행하여 양성으로 나온 106명 중 87명 (82.1%)에서 균감염이 있는 것으로 나타났다.

저자들의 연구결과 골조직 세균배양 검사 결과와 도말균

검사 및 표재조직 세균배양 검사 결과는 일치하지 않는 것으로 나타났으며 이는 최근 발표된 Kessler 등¹², Slater 등¹³, Senneville 등¹⁴의 결과에서도 확인할 수 있었다. 따라서 본 논문의 결과를 토대로 우리나라 당뇨병 감염 환자의 치료를 할 때 도말균 검사 및 표재조직 세균배양 검사가 골조직 세균배양 검사의 결과를 대체할 수 있지 않다고 할 수 있고 다른 유수의 논문¹⁵에서 발표한 바와 같이 골조직 병변이 있는 당뇨병 궤양에서 골조직 세균배양 검사를 시행하여 병원균을 규명해야 한다고 판단된다.

골조직 병변이 있는 당뇨병 궤양에서 골조직 세균배양 검사와 도말균 검사의 일치율은 Kessler 등¹², Slater 등¹³, Senneville 등¹⁴의 결과에서 각각 35%, 22.5%, 41.7%에 불과하였으며 이는 본 연구결과 (64%)보다 현저히 낮은 수치였다. 본 연구에서 일치율의 수치가 다른 논문보다 높게 나타난 것은 Senneville 등의 결과에서 혐기성균의 비율이 10%로¹⁴ 혐기성균을 비롯한 다양한 세균이 동정된 반면 본 연구의 혐기성균 비율은 3%로 당뇨병 감염의 다수균 감염 특성이 덜 반영되었으며 또한 세균배양 검사 시 2개 이상의 균이 검출되더라도 1개균의 동정 비용만을 지급하는 우리나라 의료 보험제도의 문제점 등으로 여러 종류의 세균배양을 병원에서 적극적으로 하지 않기 때문인 것으로 추측된다.

본 연구의 결과에서 도말균 검사 및 표재조직 세균배양 검사에서 음성으로 나왔으나 골조직 세균배양 검사 결과가 양성으로 나온 경우는 각각 25.0%, 61.5%다 (Table II). 즉 도말균 검사 또는 표재조직 세균배양 검사 결과를 토대로 검출된 균이 없어 적절한 항생제 치료를 받지 않은 환자가 각각 25.0%, 61.5%에 이를 수 있다는 것을 의미한다. 이는 저자들이 발표한 골조직 병변이 없는 우리나라 당뇨병 궤양에서의 결과(도말균 검사 및 표재조직 세균배양 검사에서 균이 나오지 않았을 때 심부조직 세균배양 검사의 양성율) 9.0%, 7.7%보다 (대한성형외과학회 제 66차 춘계학술대회 발표) 현저히 높은 수치로 이는 일반적으로 전신상태가 좋지 않은 만성 당뇨병 궤양 환자에게 절단을 해야 하거나 원인균으로 인한 패혈증 등 치명적인 합병증이 생길 수 있어 골조직 병변이 있을 때에는 반드시 골조직 세균배양 검사를 시행해야만 한다. 또한 반대로 표재조직 세균배양 검사 결과가 양성으로 나왔으나 골조직 세균배양 검사에서 균이 나오지 않은 경우는 17.7%로 나왔는데 이는 표재조직 세균배양 검사 결과를 토대로 환자를 치료했을 때 불필요한 항생제 치료를 받을 확률을 의미한다. 이런 경우 위막성 대장염을 비롯한 항생제 관련된 부작용 및 항생제 내성균의 출현 등의 문제를 야기할 수 있으므로 골조직 세균배양 검사를 통해 정확한 병원균을 동정한 후 적절한 항생제를 투여해야 한다.

골조직 병변이 있는 당뇨병 궤양에서 골조직 세균배양 검사 이외에 자주 사용되는 방법에는 침천자 세균배양 검사

가 있다. 침천자 세균배양 검사는 골조직 세균배양 검사보다 덜 침습적이고 수술적 기술이 필요하지 않아 일반 의료진들이 쉽게 시행할 수 있으며 균도말 검사나 표재조직 세균검사보다 정상세균총의 동정이 적어¹² 병원균 규명에 유용하다고 소개되는 검사방법이다. 그러나 최근 발표된 Senneville 등¹⁴의 결과를 보면 골조직 병변이 있는 당뇨발 궤양에서 침천자 세균배양 검사가 정확한 병원균을 규명하지 못 한다고 나왔으며 골조직 세균배양 검사가 더 정확하다고 발표한 바 있다.

V. 결 론

골조직 병변이 동반된 만성 당뇨발 감염에서 도말균 검사나 표재조직의 세균배양 검사 결과는 골조직의 세균배양 검사 결과와 일치하지 않으므로 도말균 검사나 창상의 표재조직부에서 채취한 조직으로 시행한 세균배양 검사 결과를 토대로 항생제를 선택하여 치료하는 것은 적절하지 않으며 골조직 세균배양 검사 결과에 기초하여 감염치료에 임해야 한다.

REFERENCES

- Lavery LA, Armstrong DG, Wunderlich RP, Tredwell J, Boulton AJ: Diabetic foot syndrome: evaluating the prevalence and incidence of foot pathology in Mexican Americans and non-Hispanic whites from a diabetes disease management cohort. *Diabetes Care* 26: 1435, 2003
- Armstrong DG, Lavery LA, Sariaya M, Ashry H: Leukocytosis is a poor indicator of acute osteomyelitis of the foot in diabetes mellitus. *J Foot Ankle Surg* 35: 280, 1996
- Lipsky BA: A report from the international consensus on diagnosing and treating the infected diabetic foot. *Diabetes Metab Res Rev* 1: S68, 2004
- Armstrong DG, Liswood PJ, Todd WF: 1995 William J. stickel bronze award. prevalence of mixed infections in the diabetic pedal wound. *J Am Podiatr Med Assoc* 85: 533, 1995
- Lipsky BA, Pecoraro RE, Wheat LJ: The diabetic foot. soft tissue and bone infection. *Infect Dis Clin North Am* 4: 409, 1990
- Gardner SE, Frantz RA, Saltzman CL, Hillis SL, Park H, Scherubel M: Diagnostic validity of three swab techniques for identifying chronic wound infection. *Wound Repair Regen* 14: 548, 2006
- Lew DP, Waldvogel FA: Osteomyelitis. *N Engl J Med* 336: 999, 1997
- 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, 2006
- Jeffcoate W, Lipsky B: Controversies in diagnosing and managing osteomyelitis of the foot in diabetes. *Clin Infect Dis* 2: S115, 2004
- Lipsky BA: A current approach to diabetic foot infections. *Curr Infect Dis Rep* 1: 253, 1999
- 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, 1995
- Kessler L, Piemont Y, Ortega F, Lesens O, Boeri C, Averous C, Meyer R, Hansmann Y, Christmann D, Gaudias J, Pinget M: Comparison of microbiological results of needle puncture vs. superficial swab in infected diabetic foot ulcer with osteomyelitis. *Diabet Med* 23: 99, 2006
- Slater RA, Lazarovitch T, Boldur I, Ramot Y, Buchs A, Weiss M, Hindi A, Rapoport MJ: Swab cultures accurately identify bacterial pathogens in diabetic foot wounds not involving bone. *Diabet Med* 21: 705, 2004
- Senneville E, Morant H, Descamps D, Dekeyser S, Beltrand E, Singer B, Caillaux M, Boulogne A, Legout L, Lemaire X, Lemaire C, Yazdanpanah Y: Needle puncture and transcutaneous bone biopsy cultures are inconsistent in patients with diabetes and suspected osteomyelitis of the foot. *Clin Infect Dis* 48: 888, 2009
- Lipsky B: Medical treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis* 2: S104, 2004