

난치성 당뇨 족부 궤양에 대한 임상적 고찰: 치료에 영향을 미치는 인자 분석

성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 정형외과

박세진 · 이승희 · 박헌용 · 김장환 · 신현규 · 김유진 · 최재열

Clinical Analysis of Intractable Diabetic Foot Ulcers: Accessing Risk Factors

Se-Jin Park, M.D., Seung-Hee Lee, M.D., Hun-Yong Park, P.A., Jang-Hwan Kim, M.D., Hun-Kyu Shin, M.D., Eugene Kim, M.D., Jae-Yeol Choi, M.D.

Department of Orthopedic Surgery, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

=Abstract=

Purpose: Diabetic foot ulcer is one of the most important diabetic complications because it increases the risk of amputations. Moreover, it lowers the quality of patients' life and increases the social medical expenses. Authors analyzed risk factors of intractable diabetic foot ulcer using retrospective study.

Materials and Methods: From January 2007 to December 2010, 40 patients who could not achieve complete healing despite more than 12 weeks of proper management among who had been diagnosed and treated as diabetic foot ulcer at our hospital were included and evaluated retrospectively. We compared the risk factors between two groups who were finally treated by amputation and non-amputation.

Results: The sample was composed of 31 male patients (77.5%) and 9 female patients (22.5%). Comorbidity including hypertension and hyperlipidemia were 77.5% and 80% each. By Wagner classification, 30 patients (80%) had ulcerative lesion over the grade 3. From bacteriology results, 29 patients (72.5%) had polybacteria infection. 35 patients (87.5%) had neuropathy and 26 patients (65%) had vascular stenosis at least one level. The mean initial ankle-brachial index and toe-brachial index were 0.982 and 0.439. In comparison between amputation group and non-amputation group, ulcer severity, number of stenotic vessel and initial ankle-brachial index/toe-brachial index had statistical significance.

Conclusion: The most commonly risk factor of intractable diabetic foot ulcer was peripheral neuropathy reaching 87.5% of cases. In comparison with non-amputation group, ulcer severity according to Wagner classification, number of stenotic vessel and initial ankle-brachial index/toe-brachial index were demonstrated as a risk factor of amputation in intractable diabetic foot ulcer.

Key Words: Intractable diabetic foot ulcer, Risk factor

Received: October 18, 2011 Revised: November 7, 2011
Accepted: November 15, 2011

• **Jae-Yeol Choi, M.D.**
Department of Orthopedic Surgery, Kangbuk Samsung Hospital,
78 Saemunan-gil, Jongno-gu, Seoul 110-746, Korea
Tel: +82-2-2001-2168 Fax: +82-2-2001-2176
E-mail: morrice.park@samsung.com

* 본 논문의 요지는 2011년도 대한정형외과학회 추계학술대회에서 발표되었음.

서 론

당뇨병은 대표적인 만성 대사성 질환으로 전 세계적으로 이의 발생은 꾸준히 증가하고 있다. Danaei 등¹⁾에 의하면 당뇨병 환자수가 전 세계적으로 2008년에 약 3억 5천만 명으로 기하급수적으로 늘어나고 있는 추세이며 유병률도 10%에 근접하고 있는 것으로 나타났다. 2010년 국민건강

보험공단의 발표에 따르면 우리나라 당뇨병 유병률은 약 10%로 나타났고 당뇨병 환자는 202만 명으로 집계되었으며 5년 전에 비해 24%나 증가하였다. 일부에서는 치료받지 않고 있는 당뇨병 환자를 포함한다면 국내의 당뇨병 환자는 500만 명을 이미 넘어섰을 것으로 추정하고 있다. 최근 인슐린의 적극적인 사용과 다양한 당뇨병 치료 약제의 개발로 당뇨병 환자의 생존 기간이 길어지면서 당뇨병의 급성 대사성 합병증보다는 만성 합병증의 예방과 치료에 대한 관심이 더욱 높아지고 있다. 당뇨병의 대표적인 만성 합병증으로는 신병증, 망막병증 및 족부병변 등이 있으며, 그 중 족부병변의 발생은 신병증, 망막병증에 비해 오히려 증가된 것으로 보고되고 있다.²⁾

Boulton³⁾에 의하면 당뇨병성 족부 병변은 당뇨병 환자의 약 5~10%가 평생 동안 한 번 이상 경험하며, 3%는 하지 절단을 경험한다고 한다. Ramsey 등⁴⁾은 매년 당뇨병 환자의 2%에서 족부 궤양이 발생한다고 보고하였고 이러한 족부 궤양은 일단 발생하면 치료가 어려워 장기간의 입원 치료가 필요하며 치료되지 않는 난치성 당뇨 족부 궤양을 가지는 경우가 많고, 이로 인한 경제적, 사회적 문제가 중요한 문제로 대두되고 있을 뿐만 아니라 당뇨병 환자의 사망과 밀접한 연관을 가지고 있다. Most와 Sinock⁵⁾ 그리고 Waugh⁶⁾에 의하면 당뇨병성 족부 궤양은 비당뇨병성 족부 궤양의 발생보다 17배 높고, 하지절단의 위험은 15~70배 높아서, 비외상성 하지절단의 50% 이상을 차지한다고 알려져 있으며, 당뇨병 환자에서 당뇨병성 족부궤양이 한번 발생하면 발생하지 않은 환자보다 치명률이 2배 정도 높은 것으로 보고되고 있다.^{3,7,8)} 또한, 국내 현황에 대한 발표에 따르면 당뇨병 관련 의료비용의 약 20%가 족부질환의 치료에 사용되는 것으로 알려져 있으며 당뇨병을 동반하지 않는 궤양보다 2배 이상의 의료 비용과 1.7배의 입원 기간을 필요로 하는 것으로 확인되었다.⁹⁾ 이러한 결과는 난치성 당뇨병성 족부 궤양이 상당한 입원 기간과 이로 인한 치료 비용을 증가시킴으로써 발생된 결과로 최근 난치성 당뇨병성 족부 궤양에 대한 다양한 치료 방법이 개발되고 적극적인 치료 시도를 하고 있으나 여전히 치료가 어려운 상태이

다.¹⁰⁾ 이에 저자들은 12주 이상의 내과적 치료(항생제 및 혈관 확장제) 및 외과적 치료(변연절제술, 항생제 함유 구슬 삽입술 등)에도 완치되지 않는 즉, 지속적으로 궤양성 병변을 가지는 난치성 당뇨 족부 궤양을 가진 환자에 대한 임상적 고찰을 통해, 이러한 난치성 당뇨 족부 궤양을 유발하는 위험 인자에 대한 분석을 하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2007년 01월부터 2010년 12월까지 본원 정형외과에서 당뇨병성 족부 궤양으로 진단받고 치료받은 환자 중 12주 이상의 내, 외과적 적절한 치료에도 불구하고 완치되지 않는 당뇨 족부 궤양 환자 40명을 대상으로 병력 및 임상 자료, 치료의 경과를 의무 기록에 근거하여 후향적으로 분석

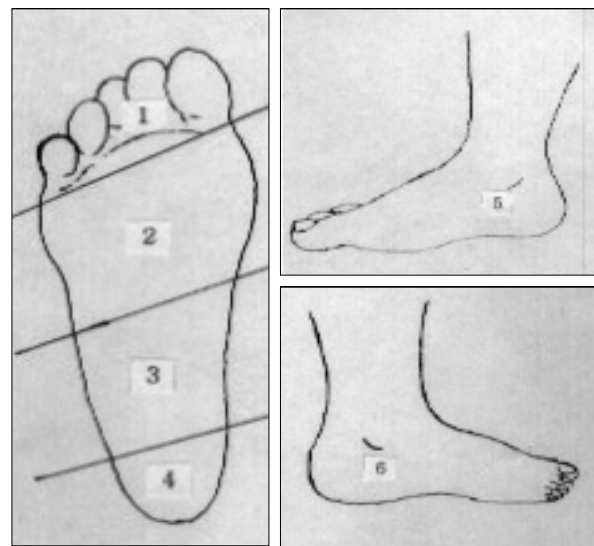


Figure 1. Location of wound; The location of diabetic foot wound is divided into 7 zone. Zone 1, the toe area; zone 2, the metatarsal area; zone 3, the mid-tarsal area; zone 4, the heel; zone 5, the medial malleolar area; zone 6, the lateral malleolar area; zone 7, others.

Table 1. Diabetic Foot Classification According to Wagner

Grade	Denomination	Description
0	Foot at risk	Thick calluses, bone deformities, clawed toes, and prominent metatarsian heads
1	Superficial ulcers	Total destruction of the thickness of the skin
2	Deep ulcers	Penetrates through skin, fat and ligaments, but not affect bone. Infected
3	Abscessed deep ulcers	Limited necrosis in toes or the foot
4	Limited gangrene	Limited necrosis in toes or the foot
5	Extensive gangrene	Necrosis of the complete foot, with systemic effects

하였다. 당뇨병은 미국 당뇨병학회 기준에 의해 진단하였으며, 검사에 협조가 되지 않거나 심각한 전신질환(폐혈증, 악성종양, 간부전, 부정맥, 신부전, 심부전, 갑상선질환 등)이 있는 환자는 제외하였다. 각 환자의 나이, 성별, 당뇨 유병기간 및 내과적 동반 질환(고혈압, 고지혈증), 흡연 유무 등을 조사하였으며, 초기 내원 시 시행한 혈액학적 검사 결과를 확인하였다. 족부 궤양에 대한 평가로 궤양의 크기는 초기 내원 시 크기에 따라 1×1/2×2/3×3/4×4 cm 이상의 4군으로 나누었고, 궤양의 위치는 Kim과 Kang¹¹⁾이 정한 구역에 따라 7개의 구역으로 나누어 조사를 시행하였으며(Fig. 1), 궤양의 정도는 Wagner Classification (Table 1)¹²⁾에 의거하여 분류하였다.

궤양의 감염은 궤양 부위에 화농성 삼출물이 있거나, 국소 부위의 발열, 발적, 부종, 동통 중에 세 가지 이상을 가지는 경우로 하였다. 감염이 있을 때에는 즉시 균 동정을 실시하고 경험적으로 항생제를 투여하였으며 균이 동정되면 감수성 결과에 따라 항생제를 변경하였다. 골수염의 병발 유무를 평가하기 위해 MRI 및 삼상성 골주사 검사, 골생검을 이용하였다. 말초신경병증 동반유무에 대한 평가로 전류인 지역치 검사(neurometer) 및 5.07 gauge Semmes-Weinstein Nylon monofilament로 검사하였으며 10 gram의 압력을 족저부 9부위와 족배부 1부위에 가하여 4개 이상에서 인지하지 못하였을 때 감각의 소실이 있다고 판단하였으며 이러한 결과와 전류역치검사 결과 모두에서 비정상적으로 확인되면 이를 말초신경병증이라고 정의하였다. 또한 말초혈관병증 동반유무에 대한 평가로 족배 동맥과 후경골 동맥의 축저와 하지 동맥 컴퓨터 단층 촬영, 상완-발목 지수(ankle-brachial index, ABI), 족지-상완 지수(toe-brachial index, TBI)로 40명의 환자를 분석하였으며, 하지 동맥 컴퓨터 단층 촬영상 1개 이상의 동맥에서 협착 소견을 보이면서 ABI나 TBI에서 비정상일 경우 말초 혈관병증으로 정의하였다. 하지 절단에 미치는 영향을 알아보기 위하여 절단군과 비절단군(non-amputation)으로 나누어 양 군을 비교하였다.

2. 통계적 방법

각 변수의 분포는 평균±표준편차 및 도수(n, %)로 표시하였고 각각의 인자들은 Shapiro-Wilk test로 정규성 여부를 모수 검정하였다. 모수 검정 결과 상 정규 분포를 보이는 변수인 나이, 당화혈색소(HbA1c), 고혈압의 이환기간, initial ABI/TBI 분석에는 Independent T-test를 사용하였으며, 비정규 분포를 보이는 당뇨병의 이환기간에는 Mann-Whitney U test를 사용하였다. 성별, 고지혈증 유무,

흡연 유무, 인슐린 사용여부, 이학적 검사상 족부 동맥의 축저 여부, 말초신경병증 유무, 경피적 혈관 성형술(percutaneous transluminal angioplasty) 시행여부, 족부병변 발생 후 내원하기까지 소요 기간, 항혈소판제 복용 여부, 궤양의 크기 및 Wagner 분류에 따른 정도, 하지 동맥 컴퓨터 단층 촬영(lower-extremity angiographic computed tomography)상 혈관의 협착 개수 및 골수염의 병발 유무의 분석에는 Chi-square (χ^2) test 및 Fisher's exact test를 사용하여 비교하였다.

통계적 분석은 IBM SPSS Statistics 19.0 (IBM, Armonk, NY, USA)을 이용하였으며 p 값이 0.05 미만인 경우를 유의수준으로 정하였다.

결 과

전체 환자의 평균 연령은 62.05±8.21세, 남자는 31명(77.5%), 여자는 9명(22.5%)였다. 평균 당뇨병 유병기간은 16.35±5.60년이었으며, 인슐린 사용군은 25명(62.5%)이었으며 관찰기간 동안 평균 당화혈색소(HbA1c)는 8.90±2.12%였다. 31명(77.5%)에서 고혈압이 있었으며, 32명(80%)에

Table 2. Baseline Characteristics of Study Subjects

Variables	Total (%)
Age (yr)	62.05±8.21
Sex (M/F)	31/9 (77.5/22.5)
HbA1c (%)	8.90±2.12
Diabetic duration (yr)	16.35±5.60
Insulin (n, %)	25 (62.5)
Hyperlipidemia (n, %)	32 (80)
Hypertension (n, %)	31 (77.5)
Smoking (n, %)	10 (25)
Hospital visit (n, %)	16/6/6/12
<1 wk/1-2 wks/2-4 wks/>4 wks	(40.0/15.0/15.0/30.0)
Usage of antiplatelet agent (n, %)	12/26/2
single/multi/none	(30.0/65.0/5.0)
Neuropathy (n, %)	5/35
normal/abnormal	(12.5/87.5)
DPA (n, %)	12/28
Palpable/weakly or unpalpable	(30.0/70.0)
PTA (n, %)	10/30
Palpable/weakly or unpalpable	(25.0/75.0)
Initial ABI/TBI	0.982/0.439
Vasculopathy (n, %)	14/6/7/13
Angio CT - 0/1/2/3	(35.0/15.0/17.5/32.5)
Osteomyelitis (n, %)	17/23
Yes/no	(42.5/57.5)

DPA, dorsalis pedis artery; PTA, posterior tibial artery; ABI, ankle-brachial index; TBI, toe-brachial index.

서는 고지혈증이 있었고, 10명(25%)이 흡연을 하였다. 족부 병변 발생 후 병원에 내원하기까지 걸린 시간은 1주 미만인 16명(40.0%), 1~2주가 6명(15.0%), 2~4주가 6명(15.0%), 4주 이상이 12명(30.0%)이었다. 항혈소판제 복용군은 단일제제가 12명(30.0%), 복합제제가 26명(65.0%), 비복용은 2명(5%)이었다. 35명(87.5%)이 말초신경병증을 동반하고 있었고 최초 측정된 ABI/TBI는 0.982/0.439로 측정되었으며, 26명(65.0%)이 하지 동맥 컴퓨터 단층 촬영상 1개 이상의 동맥에서 협착 소견을 보이는 말초혈관병증을 동반하고 있었다. 또한, 총 40명의 환자 중 17명(42.5%)에서 골수염 소견이 관찰되었다(Table 2).

족부 병변의 가장 흔한 발생 부위는 발가락으로 27명(67.5%)이었고, 병변의 크기는 2×2 cm 군이 16명(40.0%)로 가장 많았다. 궤양에 대한 Wagner의 분류에 의하면, grade 3가 22명(55.0%)로 가장 많았고 grade 0과 5군은 없었으며, 대다수(30명, 75.0%)에서 3등급 이상의 병변이 관찰되었다. 내원 시 균 동정률은 100%이었고 복합 균주 감염이 29명(72.5%)으로 확인되었으며, 그람양성균에서는 메티실린 저항성 포도상구균(*Methicillin-resistant Staphylococcus aureus*, MRSA)이 16명(40.0%)로 가장 많이 동정되었으며, 그람음성균에서는 녹농균(*Pseudomonas aeruginosa*)이 4명(10.0%)로 가장 많이 동정되었다(Table 3).

난치성 당뇨병성 족부 궤양에 대한 치료로 절단술을 시행한 군과 시행하지 않은 군 사이의 비교 검정에 의하면, 절단군은 평균 63.50세, 비절단군은 평균 59.3세로 통계학적인 의미는 없으나($p=0.130$) 절단군에서 나이가 더 많은 경향을 보였고, 비절단군에서는 남자는 9명(29.0%), 여자는 5명(55.6%), 절단군에서는 남자는 22명(71.0%), 여자는 4명(44.4%)으로 통계적으로 유의한 차이는 없으나($p=0.234$) 절단군에서 남자가 많았다.

당뇨병의 이환 기간은 절단군은 중위수 20.00년, 비절단군은 15.00년으로 두 군 사이의 통계학적인 의미는 없었으

나($p=0.403$) 절단군에서 이환 기간이 긴 경향을 보였고, HbA1c는 절단군은 9.01%, 비절단군은 8.69%로 절단군에서 최근 3개월간 당 조절이 비절단군보다 불량함을 보였으나 통계학적인 의미는 없었다($p=0.661$). 당뇨 조절에서 인슐린 사용군은 절단군에서 16명(64.0%), 비절단군이 9명(36.0%)으로 통계학적인 의미는 없었다($p=0.864$).

고혈압의 이환 기간은 절단군이 14.53년, 비절단군이 15.25년($p=0.746$)으로 통계학적으로 유의한 차이가 없었으며, 고지혈증도 절단군이 21명(65.6%), 비절단군이 11명(34.4%)으로($p=1.000$) 통계학적인 의미는 없었다. 흡연의 유무는 절단군에서 흡연 환자가 6명(60.0%), 비흡연 환자가 20명(66.7%)이었고, 비절단군에서는 흡연 환자가 4명(40.0%), 비흡연 환자가 10명(33.3%)이었으며 통계학적 의미는 없었다($p=0.718$).

Semmes-Weinstein monofilament 및 neurometer를 이용하여 검사한 결과에서 말초신경 손상을 보인 환자는 비절단군에서 12명(34.3%), 절단군에서는 23명(65.7%)으로 절단군에서 신경병증이 있는 환자가 많았으나 통계학적으로 유의한 차이는 없었다($p=1.000$).

족부 병변의 크기는 비절단군에 비해 절단군에서 더 큰 경향을 보였으나 통계적으로 유의한 차이는 없었으며($p=0.848$), 족부 병변의 Wagner 분류에 따른 severity는 Wagner 1등급은 비절단군에서 0명(0%), 절단군에서 5명(100%)이었고, Wagner 2등급은 비절단군에서 3명(60.0%), 절단군에서 2명(40.0%)이었으며, Wagner 3등급은 비절단군에서 16명(72.7%), 절단군에서 6명(27.3%)이었고, Wagner 4등급은 비절단군에서 7명(87.5%), 절단군에서 1명(12.5%)로 비절단군보다 절단군에서 더 높게 나타났으며, 이는 통계적으로 유의한 차이를 보였다($p=0.007$, Table 4).

처음으로 동정된 균 중 가장 많이 동정된 균인 MRSA와 그 외의 균과의 비교에서 절단군에서 MRSA가 12명(75.0%), 기타균이 14명(58.3%)이었고, 비절단군에서는

Table 3. Clinical Characteristics of Study Subjects

Variables	Total (%) n=40
Ulcer size (n, %)	11/16/7/6
1×1/2×2/3×3/4×4 and more	(27.5/40.0/17.5/15.0)
Wagner classification (n, %)	5/5/22/8
1/2/3/4	(12.5/12.5/55.0/20.0)
Wound location (n, %)	27/5/3/3/0/1/1
1/2/3/4/5/6/7	(67.5/12.5/7.5/7.5/0/2.5/2.5)
Cultured organism (n, %)	16/2/1/4/1/3/2/2/9
MRSA/MRSE/VRE/P.aeruginosa/S.agalctiae/M.morganii/E.feacalis/E.cloacae/others	(40.0/5.0/2.5/10.0/2.5/7.5/5.0/5.0/22.5)

MRSA, *Methicillin-resistant staphylococcus aureus*; MRSE, *Methicillin-resistant streptococcus epidermidis*; VRE, *Vancomycin-resistant enterococcus*.

Table 4. Comparison between Amputation and Non-Amputation Group

Variables	Amputation (%) n=26	Non-amputation (%) n=14	p-value
Age (yr)	63.50±8.74	59.36±6.57	0.130
Sex (n, %) (M/F)	22/4 (71.0/44.4)	9/5 (29.0/55.6)	0.234
HbA1c (%)	9.01±2.23	8.69±1.98	0.661
Diabetic duration (yr)	20.00 (11.50~20.00)	15.00 (10.75~20.00)	0.403
Hypertension duration (yr)	14.53±6.81	15.25±4.35	0.746
Insulin (n, %) Yes/no	16/10 (64.0/66.7)	9/5 (36.0/33.3)	0.864
Hyperlipidemia (n, %) Yes/no	21/5 (65.6/62.5)	11/3 (34.4/37.5)	1.000
Smoking (n, %) Yes/no	6/20 (60.0/66.7)	4/10 (40.0/33.3)	0.718
Hospital visit (n, %) <1 wk/1-2 wks/2-4 wks/>4 wks	9/4/5/8 (56.3/66.7/83.3/66.7)	7/2/1/4 (43.8/33.3/16.7/33.3)	0.753
Antiplatelet (n, %) single/multi/none	8/18/0 (66.7/69.2/0.0)	4/8/2 (33.3/30.8/100.0)	0.208
Neuropathy (n, %) Normal/abnormal	3/23 (60.0/65.7)	2/12 (40.0/34.3)	1.000
Ulcer size (n, %) 1×1/2×2/3×3/4×4 and more	8/9/5/4 (72.7/56.3/71.4/66.7)	3/7/2/2 (27.3/43.8/28.6/33.3)	0.848
Wagner classification (n, %) 1/2/3/4	0/3/16/7 (0/60.0/72.7/87.5)	5/2/6/1 (100.0/40.0/27.3/12.5)	0.007
Multiorganism infection	2.76±1.53	3.14±1.83	0.490
Initial cultured organism MRSA/others	12/14 (75.0/58.3)	4/10 (25.0/41.7)	0.329
DPA (n, %) Palpable/weakly or unpalpable	7/19 (58.3/67.9)	5/9 (41.7/32.1)	0.278
PTA (n, %) Palpable/weakly or unpalpable	6/20 (60.0/66.7)	4/10 (40.0/33.3)	0.848
Initial ABI	0.92±0.29	1.10±0.13	0.008
Initial TBI	0.34±0.30	0.62±0.26	0.005
Vasculopathy (n, %) angio CT - 0/1/2/3	6/1/7/12 (42.9/16.7/100.0/92.3)	8/5/0/1 (57.1/83.3/0.0/7.7)	<0.001
Osteomyelitis (n, %)	9 (52.9)	8 (47.1)	0.169

DPA, dorsalis pedis artery; PTA, posterior tibial artery; ABI, ankle-brachial index; TBI, toe-brachial index.

MRSA가 4명(25.0%), 기타균이 10명(41.7%)으로 절단군에서 MRSA 동정 비율이 더 높게 나타났으나 통계학적인 의미는 없었다($p=0.329$). 복합균주의 유무에 대한 분석에서도 두 군 사이에 유의한 차이는 보이지 않았다($p=0.490$). 신체 검사상 족배 동맥의 촉지 유무는 절단군에서 정상적으로 촉지된 환자가 7명(58.3%), 비정상 환자가 19명(67.9%)이었으며, 비절단군에서는 정상적으로 촉지된 환자가 5명(41.7%), 비정상 환자가 9명(32.1%)으로 통계학적인 의미는 없었다($p=0.720$). 후경골동맥의 촉지유무는 절단군에서 정상적으로 촉지된 환자가 6명(60.0%), 비정상 환자가 20명(66.7%)이었으며, 비절단군에서는 정상적으로 촉지된 환자가 4명(40.0%), 비정상 환자가 10명(33.3%)으로 통계학적인 의미는 없었다($p=0.278$). 최초 측정된 ABI/TBI의

평균값은 절단군에서 0.92/0.34, 비절단군에서 1.10/0.62로 절단군에서 그 평균값이 더 낮게 나타났으며, 이는 통계학적으로 유의한 차이를 보였다($p=0.008/0.005$).

하지 동맥 전산화 단층 촬영상 족관절 근위부에서 협착을 보인 혈관의 개수는 절단군에서 0개가 6명(42.9%), 1개가 1명(16.7%), 2개가 7명(100.0%), 3개가 12명(92.3%)이었으며, 비절단군에서 0개가 8명(57.1%), 1개가 5명(83.3%), 2개가 0명(0.0%), 3개가 1명(7.7%)로 절단군에서 더 심한 혈관의 협착을 보였으며 이는 통계학적으로 유의한 차이를 보였다($p<0.001$).

골수염에 대한 확인상 양성 소견을 보인 환자는 절단군에서 9명(34.6%), 비절단군에서 8명(57.1%)으로 통계학적인 의미는 없었다($p=0.169$).

고 찰

국내 당뇨병 환자수가 기하급수적으로 증가함에 따라 어떤 형태로든 당뇨병성 족부 병변을 가지고 있는 환자가 수십만 명에 이르렀을 것으로 추정된다. 이러한 당뇨병성 족부 병변 중 가장 흔히 접하는 당뇨병성 족부 궤양은 흔히 난치성 궤양으로 진행되며 장기간의 치료 기간과 높은 치료비용을 필요로 하여 사회적으로 문제가 되고 있다. 하지만 아직 난치성 족부 궤양에 대한 명확한 정의조차 없는 실정이다. Yamaguchi 등¹⁰⁾은 8주 이상 치료되지 않는 당뇨병성 족부 궤양을 난치성으로 간주하고 치료하였으나 진공흡입 치료 등의 다양한 치료 방법이 개발되면서 8주라는 진단 기준은 부적절한 것으로 판단되며 본 연구에서는 12주를 난치성 당뇨병성 족부 궤양의 기준으로 정하였다. 일반적으로 당뇨병성 족부 궤양에 대한 원인 인자 및 위험 인자에 대한 연구는 많이 시행되었으나 난치성 당뇨병성 족부 궤양에 대한 연구는 아직 부족한 상태이며 난치성 족부 궤양은 비외상성 절단술의 가장 흔한 원인으로 국내에서도 매년 약 2000명 이상의 환자가 당뇨병성 족부 궤양으로 하지 절단술을 받고 있다. 따라서 이에 대한 연구는 환자의 치료적인 측면뿐만 아니라 예방적인 측면에서도 꼭 필요한 연구라 할 수 있다.

당뇨병성 족부 궤양의 위험 인자나 하지 절단의 위험 인자를 확인하여 이를 예방하고 치료하려는 많은 연구가 시행되었다. Most와 Sinock⁵⁾ 그리고 Waugh⁶⁾에 의하면 족부 궤양의 발생 기전으로는 혈관의 변화에 따른 혈류의 장애, 말초 신경병증에 의한 감각의 이상 그리고 감염에 대한 저항력의 저하 등이 복합적으로 작용하는 것으로 보고되고 있으며, Boyko 등¹³⁾은 족부 궤양 발생의 위험인자로 신경병증, 뼈의 변형, 궤양이나 절단의 과거력, 시력 저하 및 말초 혈류장애 등을 보고하였고, Adler 등¹⁴⁾은 하지 절단의 위험으로 말초혈류 장애, 신경병증, 궤양이나 절단의 과거력 및 인슐린 치료 유무 등을 보고하였다.

본 연구의 결과상 12주 이상 적절한 내과적 및 외과적인 치료에도 불구하고 완치되지 않는 난치성 족부 궤양 환자에 있어서 하지의 말초신경손상이 전체 환자의 87.5%에서 확인되어 가장 흔히 동반되는 위험인자로 확인되었다. 말초신경 손상은 당뇨병성 족부 궤양의 위험 인자로 이미 많이 발표되었는데 당뇨병에서 말초신경 손상이 발생하는 원인으로서는 혈당의 비정상적인 대사 과정에 의해 말초 신경의 손상이 발생된다는 소비톨 이론(Sorbitol theory)^{15,16)}이나 비효소화 당화(nonenzymatic glycosylation),^{17,18)} 자가 면역 이론^{19,20)} 등이 주장되고 있다. 이러한 당뇨병성 말초신

경병증은 인지 기능 및 운동 기능의 장애로 인해 궤양을 발생시킬 뿐만 아니라 신경병성 관절병증을 유발하여 변형을 일으키고 동통을 유발하며 혈관에 대한 자율신경기능(autonomic nerve function)에 문제를 야기하여 궤양의 치료에도 악영향을 주는 것으로 알려져 있다. 따라서 난치성 궤양의 발생을 막기 위해 당뇨병성 말초신경병증을 적극적으로 치료해야 하나 한번 발생된 당뇨병성 말초신경병증은 치료되지 않는 것으로 알려져 있으므로 건조하거나 비위생적 환경에 지속적으로 노출되는 등의 비정상적인 외부 환경을 조절하여 난치성 궤양으로의 진행을 막을 수 있도록 적극적인 관리가 필요할 것으로 판단된다. 말초신경병증 이외에도 본 연구에서 난치성 당뇨병성 족부 궤양은 고지혈증, 남성, 고혈압, Wagner 족부궤양 분류 3등급 이상의 족부 궤양 및 다재 균주에 의한 감염 등을 흔히 동반하는 것으로 나타났으며, 60세 이상의 고령, 16년 이상의 오랜 기간 동안의 당뇨병 이환 기간, 그리고 비정상적인 당화 혈색소 수치, 현저히 낮은 TBI 수치를 가진 환자에서 많은 것으로 확인되었다. 당뇨병 환자의 남녀 비율은 거의 차이가 없으나 남자 환자에서 이러한 난치성 당뇨병성 족부 궤양이 많이 발생하는 것은 남자가 더 활동량이 높고 이로 인해 발에 가해지는 외부 자극이 높으므로 궤양의 발생에 쉽게 노출되기 때문이라고 생각되며 Benotmane 등²¹⁾은 남성에서 이러한 궤양이 많이 발생하는 것을 생활 습관이나 흡연과 관련이 높음을 제시한 바 있다. 또한, 고지혈증이나 고혈압 환자에서 난치성 당뇨병성 족부 궤양이 많이 발생하는 것은 고지혈증이나 고혈압이 당뇨병과 함께 만성 대사성 질환으로 전반적인 신체의 상태를 악화시키고 혈관의 병변을 야기시키기 때문이라고 판단된다.²²⁾ 그 외에도 난치성 당뇨병성 족부 궤양은 감염이나 괴사가 동반된 당뇨병성 족부 궤양이나 다재균에 의한 족부 궤양에서 흔하고 고령과 오랜 기간 동안의 당뇨 이환 기간, 높은 당화 혈색소 수치 등에서 많이 보였으므로 궤양의 초기에 적극적인 치료를 시도하여 난치성으로 진행되는 것을 막고 철저한 혈당 관리가 무엇보다도 선행되어야 함을 보여 준다고 하겠다.

이상의 결과를 종합해보면, 난치성 당뇨병성 족부 궤양은 어느 하나의 원인 인자에 의해 발생하는 것이 아니라 다양한 원인이 복합적으로 궤양의 발생과 치료에 영향을 끼치는 것임을 알 수 있다. 이러한 위험 인자가 많을수록 궤양의 치료가 힘든 것은 명백하므로 교정할 수 있는 위험 인자를 최대한 교정하는 것이 궤양의 치료에 도움이 된다고 할 수 있으며, 교정될 수 없는 위험 인자를 많이 가진 경우에는 초기에 내, 외과적인 치료와 함께 적극적인 재활 치료가 선택되어야 할 것으로 판단된다. 즉, 고령의 환자에게

서 오랫동안의 당뇨병 이환 기간을 가지고 있으며 고혈압이나 고지혈증을 동반하고 궤양의 감염과 함께 괴사가 동반되었으며 말초신경병증과 말초혈관 질환을 가지고 있는 경우에는 난치성 궤양으로 이행되는 것을 사전에 방지하고 적극적인 수술적 치료가 필요하다고 할 수 있다.

난치성 당뇨병성 족부 궤양 환자를 하지 절단술을 시행 받은 환자 군과 받지 않은 환자군으로 나누어 대조한 분석에서는 Wagner 족부 궤양 등급 및 협착 혈관의 개수, 최초 측정된 발목-상완 및 족지-상완지수가 통계적 유의성을 보였다. 통계적 유의성을 보인 세 가지의 항목 중에서 Wagner의 족부 궤양 등급은 궤양의 정도가 나타내는 지표로서 감염을 동반하고 괴사가 확인될수록 하지 절단의 위험성이 증가하는 것을 보여주며, 나머지 2개의 항목은 말초혈액 순환의 상태가 하지 절단과 밀접한 관련을 가진다는 것을 보여준다. 즉, 본 연구에서는 하지 절단에 있어 말초혈관의 상태가 가장 중요한 위험 인자로 나타났다. Reiber와 Raugi²³⁾는 당뇨병 환자에 대한 환자-대조군 연구에서 하지 절단의 가장 중요 위험 인자로 말초혈관 질환을 보고한 바 있으며, Lipsky 등²⁴⁾도 최근 3000명 이상의 환자를 대상으로 시행한 연구에서 당뇨병성 족부 궤양의 절단 위험 인자로 말초혈관 질환을 확인하였다. 본 연구 결과 또한 말초혈관 질환이 하지의 절단과 밀접한 관련이 있는 것으로 나타났으며 이는 하지 절단을 막기 위해서는 적절한 말초혈관 병변에 대한 치료가 선행되어야 함을 알려준다고 하겠다. 당뇨병 환자에게서 말초혈관 질환은 당뇨병성 족부 궤양을 유발할 뿐만 아니라 궤양의 치유에 상당한 부정적 영향을 끼친다. 이러한 말초혈관병증은 크게 미세혈관병증(microangiopathy)와 대혈관병증(macroangiopathy)로 나뉘는데, 당뇨병의 전단계인 내당능 장애에서부터 이미 미세혈관병증이 발생하기 시작하고 특히 무릎 이하의 혈관을 흔히 침범하는 것으로 알려져 있으나 정확한 발생 기전에 대해서는 알려지지 않고 있다. 다만 이제까지의 연구 결과를 보면, 당뇨병성 말초혈관 질환은 물리적인 요인과 생물학적인 요인이 복합적으로 작용해서 발생된다고 알려져 있으며, 산화질소

(nitric oxide)가 중요한 원인 인자로 주장되고 있다.²⁵⁾ 최근 다양한 항혈소판제의 개발과 함께 혈관 성형술 등의 치료 방법 개발로 인해 말초혈관 병변에 대한 적극적인 치료가 시도되고 있으나 이에 대한 완전한 치료는 어려운 상태이며 2010년 발표된 국민건강보험공단의 자료에 따르면 당뇨병의 연평균 증가율은 5.5%인 데 반하여 당뇨병성 말초혈관장애는 12.5%로 2배 이상 급격히 증가되어 27만 명 이상의 환자에서 확인되었다.

본 연구의 결과에서 12주 이상 당뇨병성 족부 궤양을 치료하였으나 완치되지 않는 환자들 중에 Wagner 족부 궤양 등급이 높고 협착의 혈관 개수가 많고 최초 측정된 발목-상완 및 족지-상완지수가 낮을수록 궤양의 치료가 어려워져 절단술을 최종적으로 선택하였음을 알 수 있다. 따라서, Wagner 족부 궤양 등급, 협착의 혈관 개수 및 최초 측정된 발목-상완 및 족지-상완지수는 난치성 당뇨병성 족부 궤양 환자에게서 절단술을 시행해야 되는 기준으로 사용할 수 있을 것으로 판단된다.

본 연구의 단점으로는 제한된 환자군을 대상으로 후향적인 연구를 시행했다는 것에 있으며 이로 인해 다중 회귀 분석을 시행하지 못하였고, 의미가 있는 지표가 난치성 당뇨병성 족부 궤양에 어느 정도의 영향을 끼치는 지에 대해 정량적인 분석을 시행하지 못했으며, 난치성 당뇨 족부 궤양에서 중요한 인자 중 하나인 국소 부위의 과다압력(over pressure)에 대한 연구가 빠졌다는 것에 있다. 따라서, 추후 전향적인 연구 및 더 많은 환자를 대상으로 하는 다기관 연구가 필요할 것으로 판단된다. 하지만, 본 연구의 결과는 이러한 단점에도 불구하고 난치성 당뇨병성 족부 궤양을 치료하는데 있어 중요한 기초 자료 및 치료의 지침이 될 것으로 판단된다.

결론

난치성 당뇨병성 족부 궤양을 가진 환자에 대한 분석에서 말초신경 손상, 고지혈증, 남성, 고혈압, Wagner 족부궤

Table 5. Risk Factors of Intractable Diabetic Foot Ulcers

Variables	Amputation (%) n=26	Non-amputation (%) n=14	p-value
Wagner classification (n, %)	0/3/16/7	5/2/6/1	0.007
1/2/3/4	(0/60.0/72.7/87.5)	(100.0/40.0/27.3/12.5)	
Initial ABI	0.92±0.29	1.10±0.13	0.008
Initial TBI	0.34±0.30	0.62±0.26	0.005
Vasculopathy (n, %)	6/1/7/12	8/5/0/1	<0.001
angio CT - 0/1/2/3	(42.9/16.7/100.0/92.3)	(57.1/83.3/0.0/7.7)	

ABI, ankle-brachial index; TBI, toe-brachial index.

양 분류 3등급 이상의 족부 궤양 및 다재 균주에 의한 감염, 고령 및 조절되지 않는 당뇨병 소견, 16년 정도의 오랜 당뇨이환 기간 및 현재저 낮은 TBI 수치가 난치성 당뇨병성 족부 궤양의 위험인자로 확인되었으며, 이러한 환자의 치료에 있어 Wagner 족부 궤양 등급이 높고 협착 혈관의 개수가 많으며 최초 측정된 발목-상완 및 족지-상완지수가 낮을 수록 절단술을 시행할 확률은 높아진다(Table 5).

REFERENCES

1. Danaei G, Finucane MM, Lu Y, et al. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *Lancet*. 2011;378:31-40.
2. Heo KB, Kim SM, Jang WI, et al. A clinical study in patients with diabetic gangrene. *J Kor Diabetes Assoc*. 1983;7:65-70.
3. Boulton AJ. Foot problems in patients with diabetes mellitus. In: Pickup JC, Williams G, ed. *Textbook of diabetes*. 2nd ed. Oxford, UK: Blackwell Science; 1997. 58:1-20.
4. Ramsey SD, Newton K, Blough D, et al. Incidence, outcomes and cost of foot ulcers in patients with diabetes. *Diabetes Care*. 1999;22:382-7.
5. Most RS, Sinock P. The epidemiology of lower extremity amputation in diabetic individuals. *Diabetes Care*. 1983;6:87-91.
6. Waugh NR. Amputation in diabetic patients--a review of rates, relative risks and resource use. *Community Med*. 1988;10:279-88.
7. Levin ME. Pathophysiology of diabetic foot lesions. In: Davidson JK, ed. *Clinical diabetes mellitus: a problem-oriented approach*. 3rd ed. Newyork, USA: Thieme; 1999. 581-98.
8. Siitonen OI, Niskanen LK, Laakso M, Siitonen JT, Pyörälä K. Lower-extremity amputations in diabetic and nondiabetic patients. A population-based study in eastern Finland. *Diabetes Care*. 1993;16:16-20.
9. Jung CH, Kim DJ, Kin JY, et al. Current status of diabetic foot in Korean patients using national health insurance database. *J Kor Diabetes Assoc*. 2006;30:372-6.
10. Yamaguchi Y, Yoshida S, Sumikawa Y, et al. Rapid healing of intractable diabetic foot ulcers with exposed bones following a novel therapy of exposing bone marrow cells and then grafting epidermal sheets. *B J Dermatol*. 2004;151:1019-28.
11. Kim YJ, Kang DW. Clinical analysis of diabetic gangrene. *J Korean Orthop Asso*. 1989;24:946-53.
12. Humphrey CC, Palumbo PJ, Butters MA, et al. The contribution of non-insulin-dependent diabetes to lower-extremity amputation in the community. *Arch Intern Med*. 1994;154:885-92.
13. Boyko EJ, Ahroni JH, Stensel V, Forsberg RC, Davignon DR, Smith DG. A prospective study of risk factors for diabetic foot ulcer. The Seattle Diabetic Foot Study. *Diabetes Care*. 1999;22:1036-42.
14. Adler AI, Boyko EJ, Ahroni JH, Smith DG. Lower-extremity amputation in diabetes. The independent effects of peripheral vascular disease, sensory neuropathy, and foot ulcers. *Diabetes Care*. 1999;22:1029-35.
15. Shimoshige Y, Ikuma K, Yamamoto T, et al. The effects of zenarestat, an aldose reductase inhibitor, on peripheral neuropathy in Zucker diabetic fatty rats. *Metabolism*. 2000;49:1395-9.
16. Sundkvist G, Dahlin LB, Nilsson H, et al. Sorbitol and myo-inositol levels and morphology of sural nerve in relation to peripheral nerve function and clinical neuropathy in men with diabetic, impaired, and normal glucose tolerance. *Diabet Med*. 2000;17:259-68.
17. Brownlee M, Vlassara H, Kooney A, Ulrich P, Cerami A. Aminoguanidine prevents diabetes-induced arterial wall protein cross-linking. *Science*. 1986;232:1629-32.
18. Kent MJ, Light ND, Bailey AJ. Evidence for glucose-mediated covalent cross-linking of collagen after glycosylation in vitro. *Biochem J*. 1985;225:745-52.
19. Vermino S, Low PA, Fealey RD, Stewart JD, Farugia G, Lennon VA. Autoantibodies to ganglionic acetylcholine receptors in autoimmune autonomic neuropathies. *N Engl J Med*. 2000;343:847-55.
20. Morano S, Tiberti C, Cristina G, et al. Autoimmune markers and neurological complications in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Hum Immunol*. 1999;60:848-54.
21. Benotmane A, Mohammedi F, Ayad F, Kadi K, Azzouz A. Diabetic foot lesions: etiologic and prognostic factors. *Diabetes Metab*. 2000;26:133-7.
22. Khdlar Y, Briançon S, Petermann R, et al. Shear stress abnormalities contribute to endothelial dysfunction in hypertension but not in type II diabetes. *J Hypertens*. 1998;16:1619-25.
23. Reiber GE, Raugi GJ. Preventing foot ulcers and amputations in diabetes. *Lancet*. 2005;366:1676-7.
24. Lipsky BA, Weigelt JA, Sun X, Johannes RS, Derby KG, Tabak YP. Developing and validating a risk score for lower-extremity amputation in patients hospitalized for a diabetic foot infection. *Diabetes Care*. 2011;34:1695-700.
25. Cosentino F, Luscher TF. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1998;32 Suppl 3:S54-61.