

연부조직 감염 진료지침 권고안

대한감염학회 · 대한화학요법학회 · 대한정형외과학회 · 대한임상미생물학회 · 대한피부과학회

Clinical Practice Guidelines for Soft Tissue Infections

The Korean Society of Infectious Diseases, The Korean Society for Chemotherapy, The Korean Orthopaedic Association, The Korean Society of Clinical Microbiology, Korean Dermatological Association

These guidelines are intended to provide practical information regarding diagnosis and management of common skin and soft tissue infections. The recommendations were developed using the best available evidence and information on antimicrobial susceptibility of major pathogens causing skin and soft tissue infections in Korea. These guidelines cover impetigo/ecthyma, furuncles/carbuncles, erysipelas, cellulitis, necrotizing fasciitis, animal bite, human bite, diabetic foot infection, and soft tissue infections in the immunocompromised host.

Key Words: Erysipelas, Cellulitis, Necrotizing fasciitis, Bite

머리말

1. 배경 및 목적

연부조직 감염은 임상 의사가 흔히 접하는 감염질환이다. 따라서 연부조직 감염의 치료제 선택에 도움을 줄 수 있는 진료지침 제정은 임상 진료에 도움이 될 것으로 생각한다. 연부조직 감염의 원인균은 지역에 따라 다를 수가 있고, 같은 균이라도 항생제 내성양상에 차이가 있을 수 있으므로 국내의 자료들을 근거로 한 진료지침이 필요하다. 연부조직 감염을 치료하려면 원인 미생물을 알아야 하는데, 연부조직 감염의 경우 배양검사를 시행하더라도 원인균을 밝히지 못하는 경우가 흔하다. 원인균을 모를 때에는 우리나라에서 흔한 원인균의 분포에 근거해서 치료제를 선정하는 것이 적절한데 아직까지 국내 연부조직 감염 진

료지침이 발간된 적은 없었다. 본 진료지침 제정의 목적은 우리나라 자료에 근거한 진료지침을 제시하여 연부조직 감염환자에 대한 진단과 치료가 효과적으로 이루어지도록 하는 것이다.

2. 범위

넓은 의미의 연부조직 감염에는 피부 및 피하조직, 근육, 골 및 관절 감염이 포함된다. 하지만 골 및 관절 감염은 별도의 지침에서 다루게 될 것이므로 본 진료지침에서는 피부, 피하조직 및 근육의 감염을 다루고자 하며 수술창상 감염 역시 연부조직 감염에 속하지만 본 지침에서는 다루지 않고자 한다.

* 연부조직 감염 진료지침 개발위원회

위원장: 김남중(대한화학요법학회, 서울의대)

간사: 최상호(대한감염학회, 울산의대)

위원: 궤이경(대한화학요법학회, 인제의대), 김한성(대한임상미생물학회, 한림의대), 이상훈(대한정형외과학회, 경희의대), 최성호(대한감염학회, 중앙의대), 최용범(대한피부과학회, 건국의대)

Correspondence to the Committee of the Korean Society for Chemotherapy for Development of Clinical Practice Guidelines of Soft Tissue Infections
The Korean Society for AIDS, Asterium #1203, Maezllan 21, Samseong-dong 158-10, Kangnam-gu, Seoul 135-880, Korea
Tel: +82-2-557-1755, Fax: +82-2-6499-1755, E-mail: kosa@kosaid.or.kr

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

www.icjournal.org

3. 진료지침 제정위원회 구성

2010년 5월 대한감염학회 및 대한화학요법학회의 공동 주관으로 대한임상미생물학회, 대한정형외과학회, 대한피부과학회에서 전문가를 추천 받아 연부조직 감염 진료지침위원회를 구성하였다. 위원회는 감염내과 전문의 4인, 피부과 전문의 1인, 정형외과 전문의 1인, 진단검사 의학과 전문의 1인, 총 7명으로 구성되었다.

4. 문헌검색방법

연부조직감염에 관한 문헌검색을 위해 최근 20년 이내에 출판된 지침과 관련된 문헌을 검색하였다. 외국 문헌의 경우 PubMed (www.pubmed.gov) 를 이용해 검색하였으며, 국내 문헌의 경우 KoreaMed (http://www.koreamed.org)와 한국학술정보(http://kiss.kstudy.com)를 검색엔진으로 이용하였다.

5. 권고의 강도 및 근거수준

권고의 강도와 근거 수준은 Infectious Diseases Society of America (IDSA) 지침의 권고안을 토대로 대한화학요법학회에서 제시한 권고안을 일부 수정하여 사용하였다(Table 1) [1]. 권고의 강도를 다음과 같이 기술하였다. A: 권장한다 혹은 권장하지 않는다. B: 고려한다 혹은 고려하지 않는다. C: 권장할 수 있으나 근거가 부족하다.

6. 외부 전문가평가

연부조직 감염 진료지침 권고안의 초안을 2011년 대한화학요법학회/대한감염학회 춘계학술대회 심포지움(2011년 5월 20일)에서 발표하였고 주요 연관학회 전문가 패널토의 의견을 수렴하여 수정, 보완하였다.

질환별 임상진료지침

1. 농가진(impetigo) 및 대농포진(ecthyma)

1) 서론

(1) 문헌검색

외국 문헌의 경우 PubMed (www.Pubmed.gov)를 이용해 검색

하였으며, 최근 10년 이내의 문헌을 주로 검색하였다. 필요에 따라 그 이전의 논문도 포함시켰다. 검색어로는 ‘impetigo’, ‘soft tissue infection’ 등을 사용하였다. 국내 문헌의 경우 KoreaMed (http://www.Koreamed.org)와 한국학술정보(http://kiss.kstudy.com)를 검색엔진으로 이용하였고 동일한 검색어를 사용하였다.

(2) 핵심질문 요약

- ① 우리나라에서 발생하는 농가진의 흔한 원인균은 무엇인가?
- ② 농가진에 필요한 검사는 무엇인가?
- ③ 농가진의 치료에 권장하는 화학요법은 무엇인가?

2) 본론

농가진(impetigo)은 베타용혈 연쇄구균(β -hemolytic streptococci)과 황색포도구균(*Staphylococcus aureus*)을 주 원인으로 하는 화농성 병변이다. 농가진은 열대나 아열대 지역의 경제적으로 열악한 환경의 아이들에게 호발한다[2]. 호발연령은 2-5세이지만, 아동기 후기나 성인에서도 발생한다[3, 4]. 성별, 민족 간 발생빈도의 차이는 없다.

연쇄구균 농가진(streptococcal impetigo)에 대한 전향적 연구에서 원인균이 초기에 손상이 없는 피부에서 집락화하는 것을 볼 수 있었고, 이는 개인의 위생과 연관성이 깊을 것으로 생각된다[2]. 연쇄구균이 피부에 집락화한 후 농가진 병변으로 진행되는 데에는 평균 10일이 걸리는데, 찰과상, 피부 외상, 곤충 교상 등으로 표재 미생물이 피부 내 접종(inoculation)되는 것이 주된 원인이다. 2-3주 감염 기간 동안 연쇄구균은 피부의 농가진 병변에서 상기도로 이행할 수 있다. 대조적으로 포도구균 농가진(staphylococcal impetigo)에서는 병원체가 주로 콧구멍에서 발견된다.

농가진은 대개 신체의 노출부에 발생하기 때문에, 얼굴과 사지에 가장 흔하다. 병변은 국소적으로 발생하고 흔히 다발성이며, 수포가 동반될 수 있다. 수포병변은 초기에 표재성 소수포였다가 이후 급속히 커져 투명하고 노란 액체로 찬 탄력있는 대수포(flaccid bullae)를 형성하는데, 점점 색이 진해지고, 흔탁해지며, 때로 농(pus)이 되기도 한다. 대수포가 터지면 얇은 갈색 가피를 형성한다[5]. 수포를 형성하지 않는 농가진 병변은 구진으로 시작하여 홍반으로 둘러싸인 수포, 농포로 변하면서 점점 커지고 농포가 터지면서 4-6일 후에는 두꺼운 가피를 형성한다. 병변은 천천히 치유되고 저색소 반을 남긴다. 깊게 생긴 궤양성

Table 1. Strength of Recommendations and Quality of Evidence

Category, grade	Definition
Strength of recommendation	
A	Good evidence to support a recommendation for or against use
B	Moderate evidence to support a recommendation for or against use
C	Poor evidence to support a recommendation
Quality of evidence	
I	Evidence from ≥ 1 properly randomized, controlled trial
II	Evidence from ≥ 1 well-designed clinical trial, without randomization: from cohort or case-controlled analytic studies (preferably from >1 center); from multiple time-series; or from dramatic results from uncontrolled experiments.
III	Evidence from opinions of respected authorities, based on clinical experience, descriptive studies, or reports of expert committees.

농가진을 대농포진(심농가진, ecthyma)이라고 부른다. 국소 림프절염이 동반될 수 있으나 전신 증상은 대개 없다.

(1) 우리나라에서 발생한 농가진의 흔한 원인균은 무엇인가?

수포성 농가진의 원인균은 피부층의 균열을 일으키는 독소를 만드는 황색포도구균이다. 과거에는 연쇄구균이 비수포성 병변을 유발한다고 여겨졌으나, 지금은 황색포도구균 단독 또는 연쇄구균과 함께 병변을 일으키는 경우가 대부분이다[6, 7]. 병변에서 분리되는 연쇄구균은 대개 A 군에 속하지만 가끔 다른 혈청형(C 또는 G)이 발견되기도 한다. 국내 보고에서도 황색포도구균의 단독감염이 거의 대부분을 차지하고 있었다[8]. 5년을 주기로 추적한 국내 자료에서도 가장 흔한 원인균을 황색포도구균으로 보고하고 있으며, 2000년대 들어 methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) 감염도 늘고 있는 것으로 보인다[9].

(2) 농가진에 필요한 검사는 무엇인가?

연쇄구균 항체(anti-streptococcal antibody) 검사는 농가진의 진단과 치료에는 도움이 안되지만 연쇄구균감염후사구체신염(post-streptococcal glomerulonephritis, PSGN)이 의심되는 환자가 최근에 연쇄구균에 감염되었음을 뒷받침하는 유용한 증거로서 가치가 있다. 연쇄구균 농가진(streptococcal impetigo) 환자에서 anti-streptolysin O (ASO) 반응은 피부 지질이 ASO 반응을 억제할 가능성이 있기 때문에 약한 반면[10], anti-DNAse B 수치는 지속적으로 상승되어 있어 진단에 도움이 된다[11, 12].

(3) 농가진의 치료에 권장하는 경험적 항생제는 무엇인가?

과거에는 group A 연쇄구균에 대한 항생제(e.g., penicillin)가 비수포성 농가진을 치료하고 재발을 감소시키는데 효과적이었다[13, 14]. 하지만 최근에는 황색포도구균이 수포성 농가진의 대부분과 비수포성 농가진의 상당수에서 원인균이기 때문에[7, 11-13, 15, 16], penicillinase 내성 penicillin이나 1세대 세팔로스포린이 적합한 치료제이다(AI)[7]. Erythromycin은 내성균주의 출현으로 인해 유용성이 떨어진다. Mupirocin 외용 연고 치료는 전신적 항생제 투여와 효과가 거의 유사한 것으로 알려져 있다[17, 18]. 하지만 병변의 수가 많거나 삼출물이 있는 경우 도포에 어려움이 있으므로 병변 수가 적은 경우에만 제한적으로 사용하는 것이 좋다[19]. 구체적인 치료 항생제를 Table 2에 정리하였다. 항생제 사용 기간은 임상양상에 따라 다르지만 1주 이내로 충분하다. 폐렴구균 농가진으로 인한 화농성 후유증은 흔하지 않다. 또한, 이유는 불분명하지만 폐렴구균 농가진 후에는

류마티스 열(rheumatic fever)이 발생하지 않는 데 반해, group A 연쇄구균은 피부 감염을 통해 PSGN을 일으킬 수 있다. 연쇄구균 농피증(Streptococcal pyoderma)의 치료가 신염을 방지한다는 근거 자료는 없지만, 지역사회 내에서 신염을 일으키는 균주를 근절시킨다는 예방학적 가치가 있다[20].

2. 종기(furuncles) 및 큰 종기(carbuncles)

1) 서론

(1) 문헌검색

외국 문헌의 경우 PubMed (www.pubmed.gov)를 이용해 검색하였으며, 최근 10년 이내의 문헌을 주로 검색하였으나 필요에 따라 그 이전의 논문도 포함시켰다. 검색어로는 'furuncle', 'carbuncle', 'soft tissue infection' 등을 사용하였다. 국내 문헌의 경우 KoreaMed (http://www.koreamed.org)와 한국학술정보(http://kiss.kstudy.com)를 검색엔진으로 이용하였고 동일한 검색어를 사용하였다.

(2) 핵심질문 요약

- ① 종기 및 큰 종기의 원인균은 무엇인가?
- ② 종기 및 큰 종기의 치료법은 무엇인가?

2) 본론

종기(furuncles 또는 boil)는 모낭의 감염으로, 황색포도구균이 원인균이다. 종기는 진피, 피하조직에 농양이 발생한다는 점에서 표피에 농양이 발생하는 모낭염(folliculitis)과는 구별된다. 종기는 털이 있는 피부 어느 곳이나 발생할 수 있다. 각 병변은 털이 자라 나오는 부위에 생긴 염증성 결절과 그 위를 덮는 농포로 구성된다. 감염이 인접한 여러 모낭까지 퍼지게 되면, 다수의 모낭 개구부로부터 농이 배출되는 염증성 종괴가 생기며, 이 병변을 큰 종기(carbuncle)라고 부른다. 큰 종기(carbuncle)는 목뒤에 잘 생기는 경향이 있으며, 특히 당뇨병 환자에서 호발한다. 종기증(furunculosis)의 집단발생은 가족내부 및 스포츠 팀, 야외활동 그룹과 같은 개인간 접촉이 많은 집단에서 특히 피부 손상이 흔할 때 발생할 수 있다[21-23]. 이런 경우에는 부적절한 개인위생과 종기 환자에 노출된 기왕력이 중요한 선행요인이다. 종기 발생을 줄이기 위해서는 클로르헥시딘이 포함된 항균비누를 이용한 목욕, 의류, 수건, 잠옷 등의 철저한 세탁 및 개인 타월과 수건의 사용, 황색포도구균 보균자에 대한 치료가 필요할 수 있다[23].

Table 2. Antimicrobial Therapy for Impetigo

Antimicrobial agent	Route of administration, dosage	Comment
Cephalexin	Oral, 250 mg 4 times per day	
Erythromycin	Oral, 250 mg 4 times per day	Some strains of <i>Staphylococcus aureus</i> and <i>Streptococcus pyogenes</i> may be resistant
Clindamycin	Oral, 300-400 mg 3 times per day	
Amoxicillin/clavulanate	Oral, 875/125 mg twice per day	
Mupirocin ointment	Apply to lesions 3 times per day	For patients with a limited number of lesions

(1) 종기 및 큰 종기의 흔한 원인균은 무엇인가?

대부분 황색포도구균이 원인이다. 재발하는 종기증(furunculosis)의 선행요인으로는 앞콧구멍 또는 회음부 부위의 황색포도구균 집락이 알려져 있다[24]. 황색포도구균이 코에서 발견되는 빈도는 전체 인구의 20-40%인데 일부 보건자에서만 재발성 피부 감염이 나타나는 이유는 아직 밝혀지지 않았다.

(2) 종기 및 큰 종기의 치료는 무엇인가?

작은 종기의 치료에는 배농을 촉진하는 온찜질이 효과적이다. 큰 종기의 치료에는 절개와 배농이 필요하다. 광범위한 연조직염이나 열이 동반되지 않았으면 항생제 투여는 추천하지 않는다(AIII). 재발성 종기증이 발생한 경우에는 황색포도구균을 제거하기 위한 항생제 투여가 필요하다. 코에 황색포도구균 집락이 형성된 환자에게는 매달 첫 5일 동안 하루 2회 콧구멍에 mupirocin 연고를 도포하는 것이 도움이 된다[25]. 이 방법으로 재발률을 50%정도 줄일 수 있다. 대부분의 경우 용 항생제는 비점막 분비액에서 황색포도구균의 살균농도에 도달할 수 없기 때문에 권장되지 않는다[26]. 하지만 clindamycin은 예외로, 감수성이 있는 황색포도구균에 의해 유발된 재발성 종기증에 하루 한번 3달 동안 150 mg을 경구 투여하면, 재감염률을 80%까지 줄일 수 있다[27](AI).

3. 단독 (erysipelas)

1) 서론

(1) 문헌검색

외국 문헌의 경우 PubMed (www.pubmed.gov)를 이용해 검색하였으며, 최근 10년 이내의 문헌을 주로 검색하였으나 필요에 따라 그 이전의 논문도 포함시켰다. 검색어로는 ‘erysipelas’, ‘soft tissue infection’ 등을 사용하였다. 국내 문헌의 경우 KoreaMed (http://www.koreamed.org)와 한국학술정보(http://kiss.kstudy.com)를 검색엔진으로 이용하였고 동일한 검색어를 사용하였다.

(2) 핵심질문 요약

- ① 우리나라에서 발생한 단독의 흔한 원인균은 무엇인가?
- ② 단독의 진단에 필요한 검사는 무엇인가?
- ③ 단독의 치료에 권장하는 경험적 항생제는 무엇인가?
- ④ 베타락탐 아나필락시스 병력이 있을 때 권장하는 항생제는 무엇인가?

2) 본론

단독은 진피층의 상층부를 침범하는 연부조직 감염이다. 병변의 경계가 명확하다는 점과 병변이 솟았다는 점에서 연조직염(cellulitis)과 구분된다[28]. 단독은 영아나 소아, 고령층에서 흔하게 발생한다. 과거에는 얼굴을 침범하는 경우가 가장 흔하였으나 최근에는 하지를 침범한 경우가 더 흔하다고 알려져 있다[29, 30].

(1) 우리나라에서 발생한 단독의 흔한 원인균은 무엇인가?

외국의 보고에 의하면 단독은 대부분 A군 베타용혈 연쇄구균에 의해 발생하며, C군이나 G군 베타용혈 연쇄구균에 의해 발생하기도 한다. 드물게 B군 연쇄구균이나 황색포도구균에 의해 발생하기도 한다[29]. 우리나라에서 발생한 단독의 흔한 원인균에 대해서는 거의 발표된 자료가 없는 상태이다. 광 등은 전국 10개의 2차 및 3차 병원을 방문한 144명의 단독환자를 대상으로 후향적으로 원인균을 조사하였다[31]. 이 연구에서 원인균이 밝혀진 경우는 대상환자의 2.1%인 3명에 불과하였으며 이 중 2명은 A군 베타용혈 연쇄구균에 의해서, 1명은 B군 베타용혈 연쇄구균에 의해서 단독이 발생하였다. 외국의 자료와 우리나라 자료에서 모두 단독의 흔한 원인균은 베타용혈 연쇄구균이라고 할 수 있다.

(2) 단독의 진단에 필요한 검사는 무엇인가?

열감을 동반한 피부의 발적 소견이 있으면 단독 혹은 연조직염을 의심한다. 병변이 주변 조직에 비해 약간 솟아있고 정상조직과 경계가 명확하면 단독으로 진단한다. 임상소견이 진단에 가장 중요하다. 원인 미생물을 알기 위해 혈액배양 검사를 하거나 병변을 흡입하여 배양검사를 하는 것은 양성률이 낮기 때문에 권장하지 않는다[32].

(3) 단독의 치료에 권장하는 경험적 항생제는 무엇인가?

단독의 치료에 권장하는 으뜸 항생제는 penicillin이다 (AIII)[33]. 정맥주사로 투여할 때에는 penicillin G를 200만 단위씩 하루 4회 투여하는 것을 권장한다[33]. 경구 투여할 때에는 penicillin V를 투여하는데, 우리나라에서 투여할 수 있는 경구용 penicillin은 amoxicillin이다. 만약 황색포도구균이 원인일 가능성을 배제할 수 없다면 penillinase 내성 penicillin인 nafcillin 혹은 1세대 세팔로스포린을 투여한다(AIII)[33]. Nafcillin을 투여할 때에는 1-2 g씩 하루 4회 혹은 6회 투여하는 용법을 권장하며, cefazolin을 투여할 때에는 1-2 g씩 하루 3회 투여하는 용법을 권장한다. Ampicillin/sulbactam 역시 단독의 치료에 사용할 수 있으며, ampicillin/sulbactam을 투여할 때에는 1.5-3 g씩 하루 4회 투여하는 것을 권장한다.

(4) 베타락탐 아나필락시스 병력이 있을 때 권장하는 항생제는 무엇인가?

베타락탐 아나필락시스 병력이 있는 환자에게는 베타락탐 항생제 투여를 권장하지 않는다. 베타락탐 이외의 항생제 중 단독의 치료에 사용할 수 있는 약제는 마크로라이드 계열 항생제, clindamycin, vancomycin이다. 단독환자를 대상으로 penicillin과 roxithromycin의 효과를 비교한 무작위 전향연구에서 마크로라이드와 베타락탐의 효과는 차이가 없었다[34]. 하지만 외국과 우리나라에서 베타용혈 연쇄구균의 마크로라이드 내성률이 높아졌기 때문에 현재는 마크로라이드를 penicillin 대신 투여하는 것을 권장하기는 어렵다[35-39]. 우리나라에서 분리된 A군 베타용혈 연쇄구균의 마크로라이드 내성률은 조사 연도에 따라 차이가 있어 2000-2002년 사이에는 20-50% 정도, 2003년 이후로는 10% 미만의 분포를 보이고 있다. B군 베타용혈 연쇄

구균의 마크로라이드 내성률은 2001년부터 2007년 사이에 큰 변화 없이 30~40% 정도를 보이고 있다. A군과 B군을 제외한 베타용혈 연쇄구균의 마크로라이드 내성률에 대한 자료는 아직까지 잘 정리되지 않았다. 우리나라에서 분리된 A 군 베타용혈 연쇄구균의 clindamycin 내성률 역시 조사 연도에 따라 차이가 있지만 10% 미만에서 35% 정도의 분포를 보이고 있다. 하지만 위에 열거한 연구결과들은 연부조직 감염환자에서 얻어진 미생물을 대상으로 한 연구결과가 아니고 대부분 호흡기 검체에서 얻어진 미생물을 대상으로 한 연구결과이다. 우리나라에서 연부조직 감염환자의 원인 미생물에 대한 항생제 감수성 검사결과는 거의 발표된 적이 없다. 한 연구에서 연부조직 감염환자로부터 분리된 15균주의 연쇄구균을 대상으로 항생제 감수성검사가 발표되었으며, erythromycin 내성률과 clindamycin 내성률은(중간내성 이상)은 각각 21.4%였고, ciprofloxacin 내성률과 levofloxacin 내성률은 각각 0%와 9.1%였다. Vancomycin에는 15 균주 모두 감수성을 보였다[31]. 동일한 연구에서 연부조직 감염환자로부터 분리된 26 균주의 포도구균을 대상으로 항생제 감수성검사가 발표되었으며 erythromycin, clindamycin, ciprofloxacin, levofloxacin, vancomycin 내성률은 각각 30.8%, 19.2%, 7.7%, 14.2%, 0%였다.

만약 베타락탐 아나필락시스 병력이 있는 환자에서 단독이 발생하여 밝혀진 원인균이 마크로라이드에 감수성을 보인다면 권장하는 으뜸 치료제는 마크로라이드이다(AI). 이 경우 추천하는 약제는 erythromycin이며, 0.5-1 g씩 하루 4회 투여하는 것을 추천한다. 단독의 원인균이 밝혀졌으며 clindamycin에 감수성을 보인다면 clindamycin 역시 치료에 사용할 수 있다. 하지만 베타락탐 아나필락시스 병력이 있는 환자에서 단독이 생겼고 원인균을 모른다면 마크로라이드나 clindamycin을 치료제로 권장하기 어렵다. 이 경우에 권장하는 정주 항균제는 vancomycin이고 1 g씩 하루 2회 투여하는 것을 권장하며, 경구 항균제로는 ciprofloxacin 500 mg씩 하루 2회, 혹은 levofloxacin 500 mg씩 하루 1회 투여를 추천한다(AIII).

4. 연조직염(cellulitis)

1) 서론

(1) 문헌검색

외국 문헌의 경우 PubMed (www.pubmed.gov)를 이용해 검색하였으며, 최근 10년 이내의 문헌을 주로 검색하였으나 필요에 따라 그 이전의 논문도 포함시켰다. 검색어로는 'cellulitis', 'soft tissue infection' 등을 사용하였다. 국내 문헌의 경우 KoreaMed (http://www.koreamed.org)와 한국학술정보(http://kiss.kstudy.com)를 검색엔진으로 이용하였고 동일한 검색어를 사용하였다.

(2) 핵심질문 요약

- ① 우리나라에서 발생한 연조직염의 흔한 원인균은 무엇인가?
- ② 연조직염의 진단에 필요한 검사는 무엇인가?
- ③ 연조직염의 치료에 권장하는 경험적 항생제는 무엇인가?

④ 베타락탐 아나필락시스 병력이 있을 때 권장하는 항생제는 무엇인가?

2) 본론

연조직염은 단독에 비해 더 깊은 연조직을 침범하는 감염병이다. 연조직은 진피의 하층부와 피하지방층을 침범한다. 연조직염은 빠르게 퍼져나가는 부종, 발적, 국소 열감으로 발현하며 때로는 림프관염, 국소 림프절 종대를 동반한다. 전신 증상은 심하지 않지만 발열, 빈맥, 의식혼탁 등이 동반할 수도 있고 백혈구 증가가 동반할 수 있다. 연조직염이 생긴 부위의 피부는 피부 표층부의 부종으로 마치 오렌지 껍질처럼 보인다. 연조직염에는 때로는 소수포, 수포, 출혈반 등이 동반되기도 한다. 만약 연조직염으로 판단하였는데, 출혈반이 넓어지면서 전신 증상이 동반되면 연조직염이 아니라 더 깊은 조직을 침범한 괴사 근막염 등의 가능성을 고려해야 한다.

연조직염은 피부의 손상된 부분을 통해 미생물이 침투하여 발생한다. 따라서 연조직염은 피부가 손상되기 쉬운 상황, 즉 비만이나 이미 피부결손이 있는 경우, 정맥이나 림프관 폐색으로 인해 부종이 있는 경우 잘 발생한다[40]. 이전에 정맥이나 림프관의 손상을 줄 수 있는 수술을 받은 경우, 즉 복재정맥 절제술(saphenous venectomy), 림프절 절제를 포함한 유방암에 대한 수술, 림프절 절제를 포함한 부인과 암 수술 등을 받은 경우 연조직염 발생의 위험이 커진다[41-43]. 피부의 손상은 외상 때문일 수 있고, 농가진(impetigo), 대농포진(ecthyma)과 같은 다른 피부질환 때문일 수 있으며, 발가락 사이 갈라진 곳, 백선증 때문일 수 있다. 때로는 뚜렷한 피부 손상 없이 연조직염이 발생하기도 한다. 연조직염은 주로 하지에 발생한다.

(1) 우리나라에서 발생한 연조직염의 흔한 원인균은 무엇인가?

외국자료에 따르면 단독과 마찬가지로 연조직염의 가장 흔한 원인균은 연쇄구균과 황색포도구균이다[44]. 우리나라에서 발생한 연조직염의 흔한 원인균에 대해서는 발표된 자료가 적다. 광 등은 전국 10개의 2차 및 3차 병원을 방문한 735명의 연조직염환자를 대상으로 후향적으로 원인균을 조사하였다[31]. 이 연구에서 대상환자의 7.8%인 57명에서 원인균이 밝혀졌다. 가장 흔한 원인균은 황색포도구균(44%; 26/59)이었고, 다음으로 흔한 원인균은 베타용혈 연쇄구균(27%; 16/59)이었다.

(2) 연조직염의 진단에 필요한 검사는 무엇인가?

국소열감을 동반한 피부의 발적 소견이 있고 주위와 경계가 모호하면서 병변이 솟아 있지 않으면 연조직염으로 진단한다. 단독과 마찬가지로 거의 대부분의 환자에서 임상소견으로 진단한다. 혈액배양 양성률은 5% 미만이기 때문에 연조직염 환자에서 혈액배양 검사는 일반적으로 권장되지 않는다[45]. 병변부위를 바늘로 찌러 흡인한 후 배양검사를 시행한 경우 양성률은 보고자마다 달라 5% 미만에서 40%까지 다양하였다[46-48]. 병변부위의 생검조직을 배양한 경우 배양 양성률은 20-30% 정도이다[47, 49].

전형적인 연조직염 환자에서 혈액배양은 양성률이 낮기 때문에 권

장되지 않지만 림프부종 부위에 연조직염이 생긴 경우에는 양성률이 높기 때문에 혈액배양 시행을 고려한다[50]. 전형적인 연조직염 환자에서는 원인 미생물을 알기 위한 목적의 대한 흡인검사나 생검이 권장되지 않는다[50]. 하지만 당뇨병 환자, 호중구감소 환자, 면역기능저하 환자 등에서 연조직염이 발생한 경우나 동물에 물린 후 연조직염이 발생한 경우는 원인균이 베타용혈 연쇄구균이나 황색포도구균이 아닌 경우가 상대적으로 흔하기 때문에 흡인검사나 생검이 도움이 될 수 있다[46].

연조직염의 진단에 영상검사는 대부분 필요하지 않는다. 하지만 골수염에 동반한 연조직염을 의심하는 경우, 피사근막염과 구분하기 어려운 경우에는 영상검사가 필요할 수 있다.

(3) 연조직염의 치료에 권장하는 경험적 항생제는 무엇인가?

연조직염의 원인균은 대부분 베타용혈 연쇄구균과 황색포도구균이므로 연조직염의 치료에 권장하는 으뜸 항생제는 cefazolin 혹은 nafcillin과 같은 penicillinase 내성 penicillin이다(AI)[33]. 병변이 빠르게 진행되는 경우, 37.8°C를 초과하는 열이 있거나 전신 증상이 심한 경우, 호중구감소, 림프부종, 간기능부전, 심기능부전 등을 동반한 경우라면 치료초기에 정맥주사 요법을 권장한다(BIII)[33]. Cefazolin의 경우 1 g씩 하루 3회 혹은 4회 투여하는 것을 권장하며, nafcillin의 경우 1-2 g씩 하루 4회 혹은 6회 투여하는 것을 권장한다. 경미한 연조직염이나 정맥주사 투여 후 호전중인 연조직염에 대해서는 경구 항생제를 투여할 수 있으며 경구 1세대 세팔로스포린, 경구 페니실린(amoxicillin, amoxicillin-clavulanic acid) 투여를 권장한다. 경구 1세대 세팔로스포린으로는 cephadrine, cephalexin, cefadroxil 등의 투여를 권장한다. Cephadrine의 경우 500 mg씩 하루 4회 투여를, cephalexin의 경우 500 mg씩 하루 4회 투여를, cefadroxil의 경우 500 mg-1 g씩 하루 1회 혹은 2회 투여를 추천한다.

연조직염의 치료에 가장 효과적인 항생제는 밝혀지지 않았다. 연조직염 환자들을 대상으로 항생제들의 효과를 비교한 무작위 전향 연구에서 정주 cefazolin의 효과와 정주 ceftriaxone의 효과는 동일하였으며, 정주 cefazolin의 효과와 정주 ampicillin/sulbactam의 효과도 동일하였다[51, 52]. 경구 cephalexin과 경구 moxifloxacin의 효과가 동일하다는 전향 연구결과가 있으나 퀴놀론의 사용은 퀴놀론 내성률을 증가시키므로 일반적으로 연조직염의 치료에는 퀴놀론의 사용을 권장하지 않는다[53].

대부분의 연조직염 환자들은 항생제에 잘 반응한다. 하지만 침범 부위가 깊거나 당뇨병, 림프부종 등을 동반한 경우는 치료반응이 더디다. 연조직염 환자를 대상으로 한 무작위 연구에서 5일 치료군의 성적과 10일 치료군의 성적은 동일하였다[54]. 연조직염의 치료기간을 일률적으로 권장하기는 어려우나 5일 요법을 권장하며, 필요한 경우에만 10일 이상 항생제를 투여를 고려한다. 병변부위를 높게 올리는 것은 질병 경과를 단축시키는데 도움이 된다.

연조직염의 재발을 막기 위해서는 연조직염을 일으킨 유발요인이 있는지 조사하고 교정 가능한 유발요인을 교정하는 것을 권장한다. 림프부종이 있는 환자에서 연조직염이 재발한 경우, 부종이 있는 부위를 올

리고 있을 것, 피부건조를 피할 것을 교육하고 필요하면 압박 스타킹 착용을 권장한다. 이러한 노력에도 불구하고 재발이 일어난 경우는 예방 목적의 항생제를 투여해 볼 수 있으나 아직까지 효과가 입증되지 않았다[55, 56].

(4) 베타락탐 아나필락시스 병력이 있을 때 권장하는 항생제는 무엇인가?

단독 환자의 경우와 동일하다. 베타락탐 아나필락시스 병력이 있는 환자에서 연조직염이 생겼고, 원인균이 밝혀졌으며 마크로라이드에 감수성을 보인다면 권장하는 으뜸 치료제는 마크로라이드이다(AI). 하지만 베타락탐 아나필락시스 병력이 있는 환자에서 연조직염이 생겼고 원인균을 모른다면 마크로라이드나 clindamycin을 치료제로 권장하기 어렵다. 이 경우에 권장하는 정주항균제는 vancomycin이고 경구항균제는 ciprofloxacin 혹은 levofloxacin이다(AIII)

5. 괴사근막염 (necrotizing fasciitis)

1) 서론

(1) 문헌검색

외국 문헌의 경우 PubMed (www.pubmed.gov)를 이용해 검색하였으며, 최근 10년 이내의 문헌을 주로 검색하였으나 필요에 따라 그 이전의 논문도 포함시켰다. 검색어로는 ‘necrotizing fasciitis’, ‘necrotizing soft tissue infection’ 등을 사용하였다. 국내 문헌의 경우 KoreaMed (http://www.koreamed.org)와 한국학술정보(http://kiss.kstudy.com)를 검색엔진으로 이용하였고 동일한 검색어를 사용하였다.

(2) 핵심질문 요약

- ① 괴사근막염의 주요 원인균은 무엇인가? (국내와 외국과의 차이가 있는가?)
- ② 괴사근막염의 위험요인에는 어떤 것이 있는가?
- ③ 조기에 괴사근막염을 진단하는데 도움이 되는 검사법은 무엇인가?
- ④ 괴사근막염의 외과적 치료는 언제 시행해야 하는가?
- ⑤ 괴사근막염의 치료에 권장하는 경험적 항생제는 무엇인가?
- ⑥ Intravenous immunoglobulin (IVIG)이 괴사근막염의 치료에 도움이 되는가?
- ⑦ Hyperbaric oxygen (HBO) 치료가 괴사근막염의 치료에 도움이 되는가?

2) 본론

괴사근막염은 근막 및 연조직의 감염으로, 연조직의 광범위한 괴사, 쇼크나 다발성 장기 부전 후중군(multiorgan dysfunction syndrome)과 같은 전신 독성(systemic toxicity)을 동반하는 치명적인 질환이다. 병원 감염 괴저(hospital gangrene), 괴사성 단독(necro-

tizing erysipelas), 연쇄구균 괴저(streptococcal gangrene), 화농 근막염(suppurative fasciitis), 회음(perineum)에 발생한 Fournier's gangrene, *Clostridium perfringens*와 연관된 가스 괴저(gas gangrene) 등의 다양한 이름과 형태로 기술되고 있으나 감염에 따른 근막과 연조직의 괴사가 발생한다는 공통점 때문에 괴사근막염으로 불리고 있으며, 최근에는 침범 부위의 위치나 깊이에 관계 없이 괴사 연조직 감염(necrotizing soft tissue infection)으로 불리기도 한다[57]. 미국의 경우 한 해 약 500-1,500 건의 괴사 연조직 감염이 발생하며 [58], 의학 기술이 발달함에도 불구하고 8-65% (평균 21.9%)의 높은 사망률을 보여, 적절한 진단과 치료가 요구되는 중증 감염이다[59].

(1) 괴사근막염의 주요 원인균은 무엇인가? (국내와 외국과의 차이가 있는가?)

외국의 보고들은 괴사근막염을 원인 미생물에 따라 흔히 1형(type 1)과 2형(type 2)의 두 가지로 분류하거나[33, 57, 60, 61], 3형 (type 3)을 추가하여 세 가지로 분류하기도 한다[57, 60, 62]. 1형은 복합균 감염(polymicrobial infection)으로, 전체 괴사근막염의 55-80%를 차지하며, 배양 검사에서 그람 양성균, 그람 음성균, 혐기균 등 평균 4-5개의 미생물이 분리되는 경우이다. 1형 감염의 원인균은 대개 장의 균무리(bowel flora)에서 기인하며, 임상적으로는 장관이나 복부 관통상 수술, 욕창궤양(decubitus ulcer)이나 항문주위 농양, 바르톨린샘 농양이나 외음질 감염(vulvovaginal infection) 등과 관련된 것으로 알려져 있다[33]. 또 당뇨병이나 말초 혈관 질환, 비만, 만성 신부전, HIV 감염 등의 다양한 면역기능 이상을 가진 환자에서도 발생한다 [57]. 2형은 단일균 감염으로 A군 베타-용혈 연쇄구균, 황색포도구균 등에 의해 지역사회 건강인에 발생하며, 주로 하지에 발생하고, 1형에 비해 발생 빈도는 낮은 것으로 알려져 있다[33, 60]. 3형은 동아시아 지역에서 해산물 섭취와 관련하여 중증의 간질환 환자, 특히 만성 B형 간염 환자에서 발생하여 사망률이 30-40%에 달하는 치명적인 *Vibrio vulnificus* 감염 혹은 *Aeromonas hydrophila* 감염을 의미하고[57, 62] 학자에 따라서는 *Clostridium* 감염을 의미하기도 한다[63].

국내 자료는 대부분 10-40건의 증례를 포함하는 소규모 연구였으나 최근 국내 서해안 지역에서 Park 등은 217건의 괴사근막염을, Choi 등은 103건의 지역사회 획득 괴사근막염 증례를 보고하였다[64-77]. 이들 자료를 종합해 보면 총 502 균주가 원인균으로 보고되었고, 그람 양성균이 230균주(45.8%), 그람 음성균이 305균주(60.7%), 혐기균이 27 균주(5.4%), *Candida albicans*가 2균주가 보고되었으며, 그람 양성균 중에서는 streptococci가 가장 많고(98/230, 42.6%), *Staphylococcus aureus* (61/230, 26.5%), enterococci (28/230, 12.2%), 그람 음성균은 *Escherichia coli* (74/305, 24.3%), *Pseudomonas* spp. (30/305, 9.8%), *Klebsiella pneumoniae* (23/305, 7.5%), *Enterobacter* spp. (15/305, 4.9%), *Proteus mirabilis* (12/305, 3.9%), *Acinetobacter* spp. (14/305, 4.6%), *V. vulnificus* (110/305, 36.1%), *A. hydrophila* (17/305, 5.6%) 등이, 혐기균은 *Bacteriodes fragilis* (18/27, 66.7%), *Peptostreptococcus* (4), *Prevotella bivia* (2), *Clostridium perfringens* (4) 등이 보고되었다.

확인 가능한 338건 중 단독균 감염은 268건(81.2%), 복합균 감염은 70건이었다. 그람음성균 감염 및 단독균 감염이 전반적으로 흔한 것은 가장 많은 증례를 포함하고 있는 박 등의 국내 자료[77]가 국내 서해안 지역의 *V. vulnificus* 감염을 102건이나 포함하고 있기 때문으로 보인다. 국내 전역에서 시행된 103건의 괴사근막염 연구에서는[76] 원인균이 확인된 66건 중 83.3%가 단독균 감염이었고, 그람 양성균 42건, 그람 음성균 28건, 혐기균 3건이었다. 그람 양성균은 streptococci (26/42, 61.9%), staphylococci (14/42, 33.3%), enterococci (2/42, 4.8%), 그람 음성균은 *E. coli*를 포함한 *Enterobacteriaceae* (13/28, 46.4%), *P. aeruginosa*를 포함한 비발효성 그람음성균 (8/28, 28.6%), *A. hydrophila* (5/28, 17.9%), *V. vulnificus* (4/28, 14.3%)의 순이었다. 기저질환이 없는 경우는 streptococci가 흔한 원인균 이었으나, 기저질환이 있는 경우는 streptococci를 포함한 staphylococci, *Enterobacteriaceae*, 비발효성 그람 음성균 등 원인균이 다양하였다.

이들 국내 자료를 보면 그람 양성균은 연쇄구균과 황색포도구균, 그람 음성균은 *Enterobacteriaceae*, 비발효성 그람음성균 등이 흔하여 원인균 분포는 외국의 경우와 크게 다르지 않는 것으로 생각되나, 몇 가지 두드러진 특징이 관찰된다. 첫째, 복합균 감염의 비율이 외국과 비교하여 상대적으로 낮다. 이는 괴사근막염의 원인을 밝히기 위해 필요한 적절한 배양 검체의 획득, 혐기균 배양을 위한 적절한 검체의 처리 등 미생물 검사의 중요성에 대한 인식이 보편화되지 못한 국내 현실을 반영하는 것으로 생각된다. 둘째, 지역사회에서 발생하는 괴사근막염의 경우 연쇄구균과 포도구균의 단독균 감염 비율이 높고, 기저질환이 있는 경우는 그람 양성균 외에도 *Enterobacteriaceae*, 비발효성 그람 음성균 등 원인균이 다양하였는데, 고통 환자와 각종 기저질환을 가진 환자가 증가하면서 지역사회 괴사근막염의 원인균도 다양화되는 것을 알 수 있다. 셋째, 서해안 지역은 *V. vulnificus* 괴사근막염이 매우 흔히 발생하는 특성이 있다. 그러나 국토가 넓지 않아 지역 간 왕래가 쉽고, 만성 B형 간염에 의한 간경변증이 흔하고, 해산물 혹은 민물고기의 날 것 섭취가 흔한 국내 현실을 감안할 때, 전국 어디에서나 특정 병력이 있는 환자에서는 *V. vulnificus*와 *A. hydrophila* 감염을 반드시 고려해야 한다.

Community-associated methicillin-resistant *S. aureus* (CA-MRSA)가 북미와 유럽에서 지역사회 괴사근막염의 중요한 원인균으로 등장하였으나, 최근 국내 괴사근막염 연구에서는 CA-MRSA 감염이 보고되지 않았다[76]. 최근 국내 다기관 CA-MRSA 연구에서 CA-MRSA가 9건의 피부 연조직 감염을 일으킨 것으로 보고하였으나, 괴사근막염 여부에 대해서는 분명한 언급이 없었고, 분리된 균주는 모두 Pantone-Valentine Leukocidin (PVL) toxin 유전자가 없고, *SCCmec* type IVa, multilocus sequence type (MLST) sequence type 72의 유전형이 대부분으로, PVL toxin을 가진 외국의 USA 300 균주와는 다른 양상을 보였다[78]. 따라서 향후 CA-MRSA의 국내 역학 변화를 주의 깊게 관찰할 필요가 있으나[79], 현 상황에서는 국내에서 발생한 괴사근막염의 원인균으로 CA-MRSA를 우선적으로 고려할 필요는 없을 것으로 사료된다.

(2) 피사근막염의 위험요인에는 어떤 것이 있는가?

고령, 외상, 당뇨병, 말초 혈관 질환, 정맥 주사용 마약류의 사용, 찰과상, 열상, 곤충 교상, 만성 궤양, 화상, 수술 창상 감염 등이 잘 알려진 위험 요인이며, 그 외에도 각종 면역 저하 상태 및 만성 질환이 피사근막염 발생의 위험요인으로 알려져 있다[62, 80]. 비만, 만성 신부전, HIV 감염, 알코올 중독, 수두 등도 위험 요인이 될 수 있다[62]. 앞서 언급한 것처럼 만성 B형 간염, 알코올 중독 등으로 간기능의 저하가 있는 환자가 해산물을 날 것으로 섭취하는 경우 *V. vulnificus*에 감염될 위험이 있고, 담수에 노출될 경우에는 *A. hydrophila* 감염의 위험이 있다[62, 81]. 일반적으로 피사근막염 환자의 20-50%에서는 특정 위험 요인이 발견되지 않는다고 알려져 있다[57].

(3) 초기에 피사근막염을 진단하는데 도움이 되는 검사법은 무엇인가?

피사근막염의 진단에 도움이 되는 임상 소견들로는 육안 소견보다 심각한 통증, 긴장성 부종, 반상출혈, 물집, 마찰음, 국소 무감각, 전신 독성 등이 있으나 [57, 60, 63, 80, 81], 이러한 소견들이 모두 초기에 나타나는 것은 아니다. Wang 등은 96시간 이상 수술을 받지 않은 피사근막염 환자 22명의 피부 소견을 시간적으로 기술하였는데, 발적, 부종, 발적 부위보다 더 넓은 부위의 통증과 압통이 초기에 나타나고 (stage 1), 이후 피부에 물집이 생기고(stage 2), 더 진행하면 마찰음, 피부 감각 저하 혹은 무감각, 피부 괴사로 진행(stage 3)한다고 하여서, 뚜렷한 초기 징후 없이 발현하였다가 이후 급속히 진행되는 피사근막염의 임상적 특성을 보여주었다[82]. 따라서 초기에 피사근막염을 진단하기 위해서는 육안 소견의 면밀한 관찰과 함께 피사근막염은 아닌지 항상 의심해 볼 필요가 있다[57].

진단을 위한 영상 검사로는 단순 방사선 사진, CT, MRI, 초음파 검사가 있다. 단순 방사선 사진에서 보이는 피하 조직의 가스는 피사근막염의 주요 소견이지만 약 13%에서만 관찰되며[59], 초기에 발견되기 보다는 환자 상태가 나빠진 다음에야 발견되는 경우가 많아서[80], 진단의 민감도가 낮다[57]. CT는 근막 부종, 근막 비후, 근막 조영 증강, 농양, 가스 형성 등의 소견을 보여 준다[57, 59]. 20명 환자를 대상으로 한 연구에서는 근막 비후의 소견이 80%의 민감도를 보였으며, 조영제의 사용은 그 이상의 도움을 주지 못했다[83]. 다른 연구에서는 근막 비후와 근막 조영 증강은 흔히 관찰되나 비특이적 인데 반해, 가스나 농은 흔히 관찰되진 않으나 특이적인 소견이라고 하였다[84]. CT는 두 개안면부의 수술을 계획할 때 필요한 경우가 있으나, 사지의 피사근막염 진단을 위해 꼭 시행할 필요는 없는 것으로 알려져 있다[85]. MRI는 피사성 연조직 감염의 진단에 90-100%의 민감도, 50-85%의 특이도를 보여[86, 87], 가장 추천할 만한 검사이다[80]. 피사근막염의 경우 T1 강조 영상에서 연조직의 저신호 강도 소견과 T2 강조 영상에서 연조직과 근막의 고신호 강도 소견을 보이며 조영 증강 소견이 동반된다[57, 80]. 그러나 이런 소견은 외상, 비감염성 염증이 있을 때도 나타날 수 있다[88]. T2 강조 영상에서 심부 근막과 근육 내에 고신호 강도 소견이 있고, 주변의 조영 증강 소견이 T1 강조 영상에서 동반되면 더 특이적이라는 보고도 있다[89]. 7명의 피사근막염 환자와 23명의

비피사근막염 환자의 MRI 소견을 비교한 연구에서는 지방 억제(fat-suppressed) T2 강조 영상에서 3 mm 이상의 이상 신호 강도, 심부 근막의 저 신호 강도, 심부 근막의 비정상 신호 강도 부위 내에 국소 혹은 미만성의 비 조영 증강 부위, 심부 근막의 광범위한 변화, 3개 이상 구획의 변화 등이 피사근막염 환자에서 비피사근막염 환자보다 더 자주 관찰된다고 하였다[90]. 그러나 MRI는 감염의 범위를 과대 평가할 수 있으며[86], 검사를 기다리는 시간이나 검사에 소요되는 시간 때문에 응급 수술을 지연시키는 경우가 있을 수 있다[57, 80]. 이는 CT나 다른 영상 검사의 경우도 마찬가지일 수 있는데, 육안적으로도 수술이 필요한 경우라면 검사 없이도 지체 없이 수술을 진행하여야 한다. 초음파는 얇은 부위의 농양을 발견하는데 도움이 될 수 있으나 민감도와 특이도가 낮아 흔히 시행되지는 않는다[57]. 62명의 환자를 대상으로 한 연구에서 초음파는 민감도 88.2%, 특이도 93.3%, 진단 정확도 91.9%를 보인다고 하였는데, 피하 조직의 미만성 비후와 심부 근막의 층을 따라 깊은 곳에 4 mm를 넘는 액체가 고인 경우 피사근막염을 진단할 수 있다고 하였다[91]. 최근 응급실에서 초음파를 사용하는 경우가 늘면서 피사근막염의 진단에 도움이 될 것으로 기대하나 아직은 추가적인 연구가 필요한 부분이다.

혈액 검사 소견을 근거로 점수 체계를 만들어 피사근막염의 진단에 도움을 주고자 시도한 경우로 Wong 등의 연구가 가장 널리 알려져 있다. Wong 등이 제안한 Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis (LRINEC) score는 C-반응성 단백, 백혈구, 혈색소, Sodium, creatinine, 혈당의 기본적인 혈액 검사 수치를 바탕으로 점수를 합산하여 6점 이상인 경우 피사근막염의 양성 예측률이 92%, 음성 예측률이 96%라고 하였다[92]. 그러나 LRINEC score의 유용성에 대해서는 이견이 있다[93, 94].

근막 생검을 통해 동결 절편(frozen section)을 관찰하는 방법도 신속한 진단을 위한 방법으로 알려져 있다. 병실에서 발적, 경결, 괴사가 있는 병변의 가장자리를 선택하여 국소 마취로 피부, 연조직, 근막의 전층을 2×1 cm 타원형으로 생검하여 동결 절편을 얻어 관찰하는 방법으로 신속한 진단을 통해 조기 수술을 가능케 한다고 하였다[95, 96].

(4) 피사근막염의 외과적 치료는 언제 시행해야 하는가?

피사근막염 치료의 핵심은 외과적 치료이며, 외과적 치료가 늦어지면 사망률이 증가한다[57, 60, 80]. Wong 등은 입원 후 24시간 내에 외과적 치료가 이루어지지 못하면 사망률이 9배 증가한다고 보고하였고[97], Bilton 등은 외과적 치료가 지연되고 절제가 불충분한 경우는 초기에 충분히 절제한 경우에 비해 사망률이 4%에서 38%로 증가한다고 하였다[98]. 이외에도 외과적 치료 지연으로 사망률이 증가하는 것을 보여주는 예는 많다[99, 100]. 따라서 피사근막염을 진단함과 동시에 최대한 빨리 적절한 외과적 치료가 고려되어야 한다(AIII). 수술 후에도 감염이 진행하는지 확인하기 위해 24-36시간 내에 수술 부위를 재확인해야 하며, 절제할 감염 조직이 없을 때까지 수 차례 수술이 필요한 것으로 알려져 있다[57, 60, 80]. Angoules 등은 피사근막염 환자는 평균 3회의 수술을 받았다고 하였다[59]. 감염이 관절까지 파급된 경우나 체간으로 급격히 진행되는 경우는 사지의 절단 수술이 필요할

수 있고, 회음부의 광범위한 감염이 있는 경우는 술 후 상처 회복을 위해 일시적으로 장루를 시행해야 할 수 있다[60].

(5) 괴사근막염의 치료에 권장하는 경험적 항생제는 무엇인가?

국내 지역사회 획득 괴사근막염에 대해서는 ampicillin/sulbactam 과 clindamycin의 병합 요법을 추천한다(AIII). Ampicillin-sulbactam은 A군 베타용혈 연쇄구균과 *Enterobacteriaceae*, 혐기균에 효과가 있고, clindamycin은 A군 베타용혈 연쇄구균 감염과 연관된 독성쇼크증후군에 대해 부가적인 효과가 있다[33, 101, 102]. 최근 국내 지역사회 획득 괴사근막염 보고에서도 기저 질환이 없는 경우 A군 베타용혈 연쇄구균을 포함한 연쇄구균 감염이 가장 흔하였다[76]. Penicillin계 항생제에 대한 과민반응으로 인해 ampicillin/sulbactam을 사용할 수 없는 경우에는 clindamycin과 ciprofloxacin의 병합 요법을 고려할 수 있다. 당뇨, 간경변, 암, 알코올 중독, 신경계 질환, 이식 등 각종 기저질환이 있는 경우에는 지역사회 획득 감염인 경우에도 비발효성 그람 음성균 감염을 고려하여 piperacillin/tazobactam, clindamycin, ciprofloxacin의 병합 요법 혹은 imipenem/cilastatin, meropenem과 같은 carbapenem의 단독 요법을 추천한다(AIII). 연쇄구균 감염이 증명된 경우에는 penicillin과 clindamycin의 병합 요법을 추천한다(AII). 간경변증 혹은 알코올 중독으로 간 기능의 저하가 있으면서 최근 해산물 섭취 등의 병력이 있는 경우에는 *V. vulnificus* 감염을 고려하여 cefotaxime 또는 ceftazidime과 같은 3세대 cephalosporin과 doxycycline 또는 tetracycline의 병합 요법이 추천된다(AIII). Cephalosporin을 사용할 수 없는 경우 fluoroquinolone의 사용을 고려할 수 있다. Methicillin-susceptible *S. aureus* 감염이 증명된 경우 nafcillin 또는 cefazolin 사용을 추천한다(AIII). 국내 지역사회 획득 괴사근막염의 경우 MRSA를 고려한 경험적 vancomycin의 사용은 MRSA 균집락이나 이전 감염의 병력이 있는 경우를 제외하고는 일반적으로 권장되지 않는다.

(6) Intravenous immunoglobulin (IVIG)이 괴사근막염의 치료에 도움이 되는가?

IVIG는 여러 공여자로부터 얻은 IgG 아형의 면역글로불린으로 연쇄구균 혹은 포도구균 감염에 대한 방어에 필요한 세균의 옵소닌화(opsonization)를 촉진하고, 독성인자나 독소를 중화시키고, 초항원 유발 T 세포 활성화(superantigen-elicited T-cell activation)를 억제한다[103]. IVIG 치료의 효과는 주로 소규모 증례 혹은 후향적 연구를 통해 사망률의 감소가 언급되었다[104-106]. 그러나 무작위 위약대조군 연구는 1건 밖에 없었고, 위약을 사용한 경우 IVIG를 투여한 군보다 3.6배의 사망 위험 증가 조건을 보였으나, 낮은 질병 발생률로 연구 대상자의 모집이 충분히 이루어지지 못해 결론을 내리기에 한계가 있다[105]. IVIG의 효과가 아직은 증명되지 않았으나, 연쇄구균 혹은 포도구균에 의한 괴사근막염으로 위중한 환자에서 보조 치료로 고려해 볼 수는 있겠다.

(7) HBO (hyperbaric oxygen) 치료가 괴사근막염의 치료에 도움이 되는가?

고압산소 치료의 효과로 clostridial alpha-toxin과 균 성장의 억제, 백혈구 살균 능력과 항생제 효과의 촉진, 조직 회복과 상처 봉합의 촉진 등이 제시되고 있으며[107], 동물 실험에서는 수술과 항생제 치료와 같이 시행하였을 때 사망률의 감소를 보였다[108]. 임상 연구는 소규모 증례 및 후향적 연구들이 있었는데[109-113], 표준적인 치료에 고압산소 치료를 추가한 경우 사망률이 66%에서 23%까지 감소하였다는 보고가 있는 반면[114], 사망률의 차이가 없었다는 보고도 있었다[112]. 결론적으로 이전 연구 결과들이 일률적이지 않고, 무작위 대조군 연구가 없고, 시설과 장비 문제를 고려해야 하기 때문에 고압 산소 치료를 널리 추천하기는 어렵다.

6. 동물교상(animal bite)

1) 서론

미국의 통계에 따르면 전체 인구의 절반이 일생 동안 한 번은 동물 교상을 경험한다고 하며, 이 중 80%는 경미한 상처로 그치지만 20%는 적극적인 의학적 치료를 요한다. 대부분은 개나 고양이에 의한 교상이지만 희귀 애완 동물이나 야생 동물에 의해서도 발생한다[33]. 호주의 통계도 비슷한데 인구의 절반 정도가 일생 동안 한 번 이상의 동물 교상을 당하게 되며 매년 전체 인구의 2%가 교상을 경험하는 것으로 보고된 바 있다[115]. 개에 의한 경우가 85-90%를 차지하며 고양이에 의한 경우가 5-10%, 사람에게 의한 경우가 2-3%, 설치류에 의한 경우가 2-3%를 차지하고 나머지는 기타 동물에 의한 교상이다[116]. 5세 이하의 어린이가 교상을 당하는 빈도가 가장 높으며 주로 얼굴 부위에 상처가 발생하게 되고, 어른의 경우는 상지에 주로 상처를 입는 것으로 보고된다. 교상 부위 상처에서 발견되는 주된 병원균은 동물의 구강 상재균이나 사람의 피부 상재균이며 드물게 포도구균이나 연쇄구균과 같은 2차 감염에 의한 균이 검출되기도 한다[117, 118].

2) 본론

(1) 원인균의 특성

교상 후 8시간 이내의 환자들은 상처에 대한 치료 및 파상풍 치료가 필요하며 광견병에 대한 치료를 함께 요하는 경우도 있다. 교상 후 8-12시간이 경과하게 되면 대부분의 상처에 감염이 발생하게 되며, 비화농성(개에 의한 교상 중 30%, 고양이에 의한 교상 중 42%), 화농성(개에 의한 교상 중 58%, 고양이에 의한 교상 중 39%), 농양 형성(개에 의한 교상 중 12%, 고양이에 의한 교상 중 19%) 등의 양상을 나타낸다. 상처에서는 평균 5가지의 병원체가 검출되며(범위, 0-16가지), 60% 이하에서는 혐기균과 비혐기균이 혼재되어 있다. *Pasteurella*는 개에 의한 교상의 50% 및 고양이에 의한 교상의 75%에서 검출된다. 황색포도구균이나 연쇄구균은 개나 고양이에 의한 교상 중에서 40% 이하로 검출된다. 그람 음성 간균인 *Capnocytophaga canimorsus*는 균혈증 및 치명적인 패혈증을 일으키기도 하며 특히 비장 절제 환자나 간 질

환이 동반된 환자들에서는 그 위험도가 매우 높다. *Bacteroides* spp., fusobacteria, *Porphyromonas* spp., *Prevotella heparinolytica*, proprionibacteria, peptostreptococci 등도 개나 고양이에 의한 교상 후 상처에서 흔히 발견되는 세균들이다[118]. 다양한 동물 교상에서 주로 검출되는 균주들을 Table 3에 정리하였다.

(2) 상처 치료의 원칙

① 세척 : 최소 150 mL 이상의 무균 생리 식염수나 링거 용액으로 19-게이지 주사 바늘을 이용하여 상처를 세척한다.

② 변연절제술 : 활력이 소실되거나 오염된 조직은 일반적인 변연절제술 원칙에 따라 제거한다.

③ 임상의는 반드시 상처 주변의 건, 혈관, 신경, 관절 및 뼈 손상을 면밀하게 관찰하여야 한다. 또한 단순 방사선 검사를 시행해서 골절 유무를 검사해야 하며 이물질 존재 여부 또한 주의 깊게 살펴보아야 한다.

④ 배액 : 적응증이 되는 경우 상처에 19 게이지 바늘 튜브를 음압 장치에 연결해서 완만하게 배액시킨다.

(3) 항생제 치료

개나 고양이에 의한 교상인 경우 경험적 항생제 치료는 거의 비슷하다(Table 4). 고양이에 의한 교상의 경우 개에 의한 것 보다 상처는 경미할지라도 골수염이나 화농성 관절염과 같은 합병증의 빈도는 더 높은 것으로 보고 되고 있다[33]. 고양이에 의한 교상은 비혐기 균(65% vs.

50%) 및 *P. multocida* (75% vs. 50%)의 비율이 개에 의한 교상 보다 더 높게 나타난다. 외래 환자의 경우 경구로 amoxicillin-clavulanate를 투여하는 것이 적합하다[119] (BII). 또한 fluoroquinolones (ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, gatifloxacin)이나 trimethoprim-sulfamethoxazole, cefuroxime을 사용할 수 있으며 이 경우에는 혐기균에 감수성을 가지는 metronidazole, clindamycin을 병합투여해야 한다. Cephalexin과 같은 1세대 세과 계열 항생제, penicillinase 내성 penicillin (예, dicloxacillin), 마크로라이드(예, erythromycin) 그리고 clindamycin은 체외 실험에서는 *P. multocida*에 효과가 없으므로 단독으로 처방해서는 안 된다(BIII).

정맥 주사용 항생제로는 ampicillin/sulbactam, piperacillin/tazobactam과 같은 β -lactam/ β -lactamase 억제제 복합체나 ceftiofloxacin과 같은 2세대 세팔로스포린 항생제 및 ertapenem, imipenem, meropenem과 같은 carbapenem 약들을 사용할 수 있다(BII). Cefuroxime, ceftriaxone, cefotaxime과 같은 2세대, 3세대 세팔로스포린 항생제도 사용될 수 있으며 이러한 경우에도 혐기균에 듣는 약제를 혼용해야 한다.

페니실린 과민성이 있는 입산부의 경우는 tetracycline과 metronidazole의 사용은 금기이며 임신 말기의 경우 설파계 항생제 또한 처방해서는 안 된다. 마찬가지로 페니실린 과민성이 있는 소아의 경우에도 tetracycline과 fluoroquinolones의 처방도 금기이다. 이러한 경우에는 마크로라이드(azithromycin 250-500 mg을 매일 혹은 telithromycin 400 mg을 2정씩 매일 경구 투여)를 처방할 수 있다. 하지만 이러한 경우에는 처방 후 주의 깊은 관찰을 해야 하며 치료 실패 위험율도 높은 것으로 보고되고 있다.

치료 기간은 상처와 감염의 심각 정도에 따라 다르다. 연조직염이나 농양의 경우 대부분 5-10일 정도의 치료 기간을 요한다. 비감염성 상처에 대한 치료는 논란의 여지가 있는데 중등도에서 중증 정도로 찢겨진 상처이거나 부종이 동반된 경우 혹은 상처가 손에 있거나 뼈나 관절에 근접해 있을 경우 및 면역 저하 환자에서는 3-5일 간의 예방적 항생제를 사용해야 한다. 이러한 상처들 중 약 85%에서 잠재적 병원균이 서식하게 되는데 상처가 감염으로 진행될 것인지는 예측하기 어렵다.

(4) 합병증 발생

교상에 의한 감염 합병증으로는 화농성 관절염, 골수염, 피하 농양, 건염 그리고 드물게 균혈증이 있다. 상처의 심각 정도와 통증은 완전히 일치하지는 않지만 주변이나 관절 주변에 통증이 있을 경우 골막 관통을 시사한다. 손에 있는 상처는 몸의 다른 부분의 상처 보다 훨씬 더 심각하다. 이러한 상처 합병증은 장기간의 치료가 필요한데 골수염의 경우 4-6주 그리고 활막염의 경우에는 통상 3-4주간의 치료가 필요하다. 비감염 합병증으로는 신경이나 건의 손상 혹은 단절, 구획 증후군, 감염 후 및 외상성 관절염, 골절 그리고 출혈 등이 있다.

부가적인 치료 역시 항생제 치료만큼 중요하다. 무균 생리 식염수로 상처를 세척하고 표피상의 잔해는 제거해야 하며 이 때 요오드나 항생제를 첨가한 용액을 사용할 필요는 없다. 심층 부위 조직 제거술은 대부분의 경우 필요하지 않으나 꼭 필요한 경우에는 상처를 크게 만들지

Table 3. Causative Organisms of Soft Tissue Infection caused by Animal Bites

Animal	Organism
Dogs	<i>Pasteurella dagmatis</i> , <i>Pasteurella canis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus intermedius</i> Streptococci <i>Moraxella</i> spp. <i>Neisseria</i> spp. <i>Capnocytophaga canimorsus</i> Anaerobes
Cats	<i>Pasteurella multocida</i> Mixed aerobes and anaerobes
Rodents	<i>Streptobacillus moniliformis</i> <i>Sprillum minus</i> <i>Salmonella</i> spp.
Snakes (venomous)	Venom is sterile
Lizards	<i>Salmonella</i> spp.
Human	Viridans streptococci Group A streptococci Anaerobes <i>Eikenella</i> Hepatitis B, Hepatitis C, HIV
Fish	<i>Vibrio</i> spp. <i>Aeromonas hydrophila</i> <i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i> <i>Mycobacterium marinum</i>

Table 4. Recommended Antimicrobial Therapy for Infections Caused by Animal or Human Bites

Antimicrobial agent	Animal bite	Human bite
Amoxicillin/clavulanate	Oral, 500/875 mg twice per day	Oral, 500 mg every 8 h
Ampicillin/sulbactam	Intravenous, 1.5-3.0 g every 6-8 h	Intravenous, 1.5-3.0 g every 6-8 h
Piperacillin/tazobactam	Intravenous, 4.25 g every 8 h	
Carbapenem		
Ertapenem	Intravenous, 1 g every day	Intravenous, 1 g every day
Imipenem	Intravenous, 1 g every 6-8 h	Intravenous, 1 g every day
Meropenem	Intravenous, 1 g every 8 h	Intravenous, 1 g every day
Doxycycline	Oral, 100 mg twice per day	Oral, 100 mg twice per day
Clindamycin	Oral, 300 mg 3 times per day	Oral, 300 mg 3 times per day
TMP-SMZ	Oral, 160-800 mg twice per day	Oral, 160-800 mg twice per day
Metronidazole	Oral, 250-500 mg 4 times per day	Oral, 250-500 mg 4 times per day
Fluoroquinolones		
Ciprofloxacin	Oral, 500-750 mg twice per day; Intravenous, 400 mg every 12 h	Oral, 500-750 mg twice per day; Intravenous, 400 mg every 12 h
Gatifloxacin	Oral, 400 mg every day	Oral/intravenous, 400 mg every day
Moxifloxacin	Oral/intravenous, 400 mg every day	Oral/intravenous, 400 mg every day
1 st generation cephalosporin		
Cephalexin	Oral, 500 mg 3 times per day	Oral, 500 mg 4 times per day
Cefazolin	Intravenous, 1g every 8 h	Intravenous, 1 g every 8 h
2 nd generation cephalosporins		
Cefuroxime	Oral, 500 mg twice per day; intravenous, 1 g every day	
Cefoxitin	Intravenous, 1 g every day	
3 rd generation cephalosporins		
Ceftriaxone	Intravenous, 1 g every 12 h	
Cefotaxime	Intravenous, 2 g every 6 h	

않고 피부 봉합을 할 수 있을 정도로 주의 깊게 시행되어야 한다. 감염된 상처는 폐쇄 봉합 대신 개방해 놓아야 한다. 수상 후 8시간 내에 조기 봉합을 하는 것에 대해서는 논란이 있으며 현재까지 이에 대한 명확한 지침을 제시하는 보고는 없다. 하지만 보통 Steri-Strips (3M Health Care)를 이용해 상처 부위 변연부를 근접 시킨 후 지연 일차 봉합 혹은 이차 봉합을 하는 것은 권고된다. 얼굴의 상처는 예외적으로 성형외과 의사에 의한 일차 봉합을 시도하나 이때에는 세심한 상처 관리, 많은 양의 세척, 예방적 항생제 복용이 필요하다. 수상 후 몇 일 이내에는 상처 부위를 울리고 있는 것이 치유에 도움이 되며 부종이 있을 경우 더욱 더 필요하다. 이러한 경우 거치대나 팔걸이를 이용하여 수동적으로 거상을 하여야 한다.

외래에서 치료하는 경우에는 24시간 내에 전화 혹은 직접 방문으로 경과를 관찰하여야 한다. 항생제와 여러 종류의 부가적인 치료에도 불구하고 감염이 진행되는 경우에는 입원 치료를 고려해야 한다.

파상풍 예방을 확실하게 해야 하는데 과거 파상풍 예방 기록이 없거나 확실치 않은 경우 파상풍 독소이드 0.5 mL를 근주한다. 야생 동물에 의한 교상이거나 광견병 유행 지역에서는 광견병 예방을 고려한다. 광견병 예방은 교상 당일 면역 글로불린을 접종 해야 하고 이 후 정해진 시간 간격으로 접종 해야 한다. 회귀 동물이나 야생 동물에 의한 교상 치료에 대해서는 일반적으로는 동일한 원칙을 적용하면 된다.

7. 인간교상(human bite)

1) 서론

인간 교상은 대부분 공격적인 행동에 의한 것으로 동물 교상 보다 더 심각한 문제를 야기한다. 상처는 신체 일부가 물려서 생길 수도 있고 주먹으로 다른 사람의 치아를 가격해서 생길 수도 있다. 폐쇄성 상처 중 10-20%는 성관계 중 발생하는 것으로 보고 되고 있으며 유방이나 생식기에 주로 발생한다[120]. 소아에서 발생하는 인간 교상은 스포츠 활동과 관련되어 있는 경우가 있으나 소아 학대 가능성에 대해서도 반드시 생각해야 한다.

2) 본론

(1) 원인균의 특성

상처에서 대부분 구강 상재균이 검출되며 80%에서는 연쇄구균이 검출되며 이외에도 포도구균, *Haemophilus* spp., *Eikenella corrodens* 등이 발견되며 혐기균이 다수를 차지한다[121]. *Fusobacterium nucleatum*을 비롯한 *Fusobacterium* spp., peptostreptococci, *Prevotella* spp., *Porphyromonas* spp.는 60% 이상에서 검출되지만 대부분은 혼합 배양되며 *Bacteroides fragilis*는 매우 드물게 검출된다. 혐기균의 대다수는 β -lactamase를 생산하여 페니실린과 1세대 세팔로스포린에 저항성을 가진다. 인간 교상은 헤르페스 바이러스, B형 혹은 C형 간염 바이러스, 사람면역결핍바이러스(HIV) 등 다양한 바이러스를 전파 시킬 수 있다[122-125].

(2) 치료

인간 교상의 치료원칙은 동물 교상의 치료 원칙과 동일하지만, 상처 양상에 관계없이 모든 인간 교상을 입은 환자에게 예방적 항생제를 투여하는 점에서 차이가 있다. 주먹 구타 상처에 대해서는 반드시 수부 전문의에게 활막 손상, 관절낭, 뼈 손상 여부에 대해 진찰을 의뢰한다(BIII). 주먹 구타 상처의 경우 크기가 매우 작더라도 수부 조직 깊이 확산될 수 있어 압박대를 착용한 후 세심하게 검사할 필요가 있다. 주먹 상처의 경우 때때로 입원 치료 및 정주용 항생제 치료가 필요하며 황색포도구균, *Haemophilus spp.*, *E. corrodens*, β -lactamase-producing anaerobes에 효과 있는 cefoxitin (매 6-8시간 마다 1 g 정주), ampicillin-sulbactam (매 6시간 마다 1.5-3 g 정주), ertapenem (24시간 마다 1g 정주)를 사용하거나 혹은 병용한다(B-III). *E. corrodens*는 1세대 세팔로스포린, 마크로라이드, clindamycin, aminoglycoside에 저항성을 가지므로 이러한 약제들을 단독으로 사용해선 안되며, 1형 β -lactam 과민 환자에게는 fluoroquinolones과 clindamycin 병용 혹은 trimethoprim-sulfamethoxazole과 metronidazole 병용을 고려할 수 있다. 부가적으로 파상풍 독소이드를 처방한다. 치료 기간은 화농성 관절염의 경우 4주, 골수염의 경우는 6주 정도이다.

(3) 합병증의 발생

합병증으로 신경이나 건 손상, 골절, 화농성 관절염, 골수염 등이 발생할 수 있다. 기능적 수부 위치에서의 부목 고정이 필요하며 이후 물리 치료가 필요하다. 주먹 구타 손상 이후에는 잔여 관절 강직이 흔히 발생하며 장기적으로 수부의 기능적 문제를 야기할 수 있다.

8. 당뇨발 감염

1) 서론

(1) 문헌검색

외국 문헌의 경우 PubMed (www.pubmed.gov)를 이용해 검색하였으며, 최근 10년 이내의 문헌을 주로 검색하였으나 필요에 따라 그 이전의 논문도 포함시켰다. 검색어로는 ‘DM foot’, ‘diabetic foot infection’ 등을 사용하였다. 국내 문헌의 경우 KoreaMed (http://www.koreamed.org), 한국의학논문 데이터베이스(http://kmbase.medric.or.kr)와 한국학술정보(http://kiss.kstudy.com)를 검색엔진으로 이용하였고 동일한 검색어를 사용하였다.

(2) 핵심질문 요약

- ① 당뇨발 감염은 어떻게 진단하는가?
- ② 배양검사는 어떻게 하는가?
- ③ 당뇨발 감염의 흔한 원인균은 무엇인가?
- ④ 당뇨발 감염의 치료에 권장하는 경험적 항생제는 무엇인가?
- ⑤ 당뇨발 감염의 항생제 치료기간은 얼마인가?
- ⑥ 언제 수술적 치료가 필요한가?

2) 본론

당뇨 환자에서 발 감염은 흔하고 복잡한 문제이다. 당뇨와 관련하여 입원하게 되는 경우의 가장 많은 부분을 차지하고 외상 이외에 절단을 시행하게 되는 가장 흔한 원인이다[126, 127]. 당뇨발 감염은 일반적으로 당뇨가 있는 환자에서 복사뼈 아래 부위에 발생하는 감염으로 정의한다[127]. 여기에는 손발톱주위염, 연조직염, 근염, 농양, 피사근막염, 세균성 관절염, 힘줄염, 골수염이 포함되지만, 가장 흔하고 고전적인 병변은 당뇨발 궤양의 감염이다.

(1) 당뇨발 감염은 어떻게 진단하는가?

모든 당뇨발 궤양이 감염된 것은 아니다. 당뇨발 궤양의 감염 여부를 진단하는 데에는 임상적 판단이 중요하고 미생물 배양검사 결과를 참고한다. 당뇨발 감염은 화농성 분비물이 있거나 염증반응의 주요 증상인 홍반, 발열, 부기나 경화, 통증이나 압통 중에 2가지 이상이 동반되는 경우에 근거하여 임상적으로 진단한다[127]. 당뇨발 감염을 관리하고 적절한 항생제를 선택하기 위해서는 감염의 중증도를 평가해야 하며 여러 가지 분류가 이용되고 있으나 미국 감염학회에서 제시된 바에 따르면 당뇨발 감염은 감염의 증상에 따라 경증, 중등도, 중증의 3단계로 구분할 수 있다(BII)[127]. 경증의 감염은 염종의 증상(화농, 홍반, 통증, 발열, 경화, 압통) 중 2가지 이상이 동반되어 있으나 궤양 주변의 홍반이나 연조직염의 범위가 2 cm 이내이고 피부와 피하조직만 침범한 경우이다. 중등도 감염은 전신 증상은 심하지 않으나 연조직염 범위가 2 cm 이상이고, 림프관염이 동반되거나 얇은 근막을 침범한 경우, 심부조직 농양이나 괴저, 근육, 힘줄, 관절이나 뼈를 침범한 경우이며, 중증 감염은 발열, 오한, 빈맥, 저혈압, 혼돈, 구토, 백혈구증가, 산증, 중증 고혈당, 질소혈증 등과 같이 전신독성이 동반된 경우이다[127]. 경증 감염에서 중증감염으로 갈수록 입원율과 절단의 위험이 증가한다[128]. 깊고 넓은 부위의 궤양, 특히 만성 궤양이나 돌출된 뼈 부위에 발생한 궤양의 경우에는 골수염의 가능성을 고려한다. 궤양이 6주 이상 적절한 관리를 했음에도 호전되지 않거나 뼈가 노출된 경우에도 골수염 가능성을 의심해 볼 수 있다[127].

(2) 배양검사는 어떻게 하는가?

배양검사는 임상적으로 감염이 의심될 때에만 시행한다(C-III). 검체를 얻는 방법에는 상처 면봉채취법, 긁어냄술(curettage), 조직생검, 세침흡인 등이 있다[129]. 이전에 항생제 사용력이 없는 환자이고, 급성 경증 감염의 경우에는 배양검사가 반드시 필요하지는 않다(BIII)[127]. 중증 감염, 특히 전신증상이 동반된 경우에는 혈액배양검사를 시행해야 한다(CIII). 배양검사를 시행하기 전에 상처부위를 세척하고 죽은 조직을 제거해야 하며, 열린 상처인 경우에는 가능하면 긁어냄술(멸균된 피부curette이나 작은 칼로 긁음)이나 생검의 방법으로 죽은 조직이 제거된 궤양 기저부에서 검체를 얻도록 한다(AI)[130, 131]. 죽은 조직 제거를 하지 않은 궤양이나 상처 백액에서 면봉채취법으로 배양검사를 하는 것은 피한다. 죽은 조직을 제거한 궤양 기저부에서 면봉채취법으로 하는 것 외에 다른 가능한 방법이 없을 때에는 호기성, 혐기성 세균 배양을 위해 제작된 면봉을 이용하고 검체 채취 후 바로 검

사실로 수송하도록 한다(BI). 고름을 채취하거나 연조직염에서 검체를 채취할 때에는 세침흡인이 유용하다[127].

(3) 당뇨병 감염의 흔한 원인균은 무엇인가?

호기성 그람양성 구균이 급성 감염의 경우에 가장 흔하다[132, 133]. 황색포도구균과 A군, B군, C군, G군 베타용혈 연쇄구균이 흔하게 분리된다. 만성 상처에서는 enterococci, *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, 혐기균 등 보다 다양한 균주가 집락화된다[130, 131]. 입원, 수술, 특히 장기간 광범위 항생제 치료를 받은 경우에는 MRSA나 반코마이신 내성 장구균(vancomycin-resistant enterococci, VRE)과 같은 항생제 내성균이 집락화되는 경우가 많다[134]. 국내 연구에서 서 등은 중증의 감염성 당뇨병 환자 74명을 대상으로 심부 조직배양검사를 실시하였는데 호기성 그람양성 세균이 76.4%, 그람음성세균이 33.3%에서 분리되었다[133]. 그람양성 세균 중에서는 포도구균이 45.0%, 연쇄구균이 23.5%, 장구균이 5.9% 이었고, 메티실린 감수성 포도구균이 15.6%, 메티실린 내성 포도구균이 29.4% 분리되었다. 김 등은 34명의 환자를 대상으로 당뇨병 감염의 원인균을 분석하였는데 호기성 세균이 76.6%, 혐기성세균이 21.3%에서 분리되었고, 호기성 세균 중에서는 그람양성구균이 50.0%로 포도구균(17.0%), 장구균(18.1%), A군 연쇄구균(7.8%), B군 연쇄구균(4.3%)의 순이었다[135]. 혐기균은 심부 병변에서 호기균과 함께 분리되었고, 혐기균만 단독으로 분리된 경우는 없었다. 항생제를 사용한 적이 없는 급성 감염에서는 호기성 그람양성 세균에 의한 단일 균주 감염이 흔한 데 비해 만성 감염에서는 호기성 그람양성, 그람음성 세균, 혐기균까지 관여하는 복합 균주 감염이 흔하다[130, 136, 137]. 복합균주 감염에서 각 세균이 병원성에 기여하는 정도는 명확하지 않은 경우가 많다[127].

(4) 당뇨병 감염의 치료에 권장하는 경험적 항생제는 무엇인가?

감염되지 않은 당뇨병 궤양에 항생제를 투여하는 것은 권장하지 않는다[127, 138, 139]. 당뇨병 감염 초기에는 주로 경험적으로 치료하게 되므로 치료 항생제를 선정할 때에 감염의 중증도와 최근에 시행한 배양검사나 그람염색 결과를 참고한다. 중증 감염이나 광범위한 만성 중등도 감염의 경우에는 광범위 항생제로 시작하는 것이 안전하다(BIII)[127]. 그람 양성세균에 대한 항균력이 있는 항생제여야 하고 그람음성, 혐기균에 대한 항균력도 필요하다(BIII). 적절한 조직 내 농도를 유지하기 위해 적어도 초기에는 주사치료를 시행한다(CIII). 경증이나 중등도 감염의 경우에는 주요 원인균인 호기성 그람양성 세균에 대한 항균력이 있는 상대적으로 좁은 항균범위의 항생제로 치료할 수 있다(AII)[140]. 혐기균은 중증 감염에서는 흔하게 분리되지만, 경증이나 중등도 감염에서는 드물고, 대부분의 당뇨병 감염에서 혐기균에 대한 치료가 필요한가에 대해서는 연구가 거의 없다(BIII)[131, 140, 141]. 위장관 흡수에 문제가 없고, 적절한 항균력을 나타내는 경구 약제가 있는 경증이나 중등도 감염에서는 경구 항생제로 치료할 수 있다(AII). 감염된 당뇨병 상처에 항생제가 도달하는 정도는 다양하며, 항생제가 얼마나 잘 도달하는가는 당뇨병 자체보다는 항생제의 약력학적 특

징, 특히 발의 혈액순환에 따라 차이가 있다[142-146]. 당뇨병 감염 치료에 대한 임상 연구에서 아직까지 특정 항생제나 조합이 다른 항생제에 비해 우월하다는 보고는 없다[141, 147]. 현재까지 연구 결과들을 고려할 때 특정 항생제 한두 가지를 추천하기는 어려우나 경증의 감염에서는 cephalexin, cefadroxil, cefdinir, amoxicillin/clavulanate, levofloxacin이나 moxifloxacin을 경구 혹은 주사로 사용해 볼 수 있다. 중등도 감염에서는 ampicillin/sulbactam, amoxicillin/clavulanate, cefoxitin, cefuroxime±metronidazole, ceftriaxone, levofloxacin 혹은 ciprofloxacin+clindamycin, moxifloxacin, piperacillin/tazobactam, ertapenem, tigecycline을 경구 혹은 주사로 투여하는 것을 추천하며, 중증 감염에서는 piperacillin/tazobactam, levofloxacin 혹은 ciprofloxacin+clindamycin, moxifloxacin, imipenem/cilastatin, vancomycin (MRSA 감염이 증명되었거나 의심되는 경우)+cefazidime±metronidazole, tigecycline 주사 치료를 고려해 볼 수 있다(BII)[127, 148]. 치료를 시작한 후에는 배양검사 결과와 초기 항생제에 대한 반응을 고려하여 항생제를 조정한다(CIII).

(5) 당뇨병 감염의 항생제 치료기간은 얼마인가?

당뇨병 감염의 항생제 치료기간은 명확하게 정해져 있지 않다. 궤양이 치유될 때까지 항생제를 유지할 근거가 없으며, 감염의 증상과 징후가 소실되면 항생제 치료를 중단할 수 있다(BII)[127]. 경증 감염에서는 1-2주 동안 항생제를 투여하는 것을 권장하며 반응이 느린 경우에는 4주까지 연장할 수 있다(AII)[140, 149]. 중등도, 중증 감염에서는 2-4주간 사용하는 것을 권장한다(AII)[149, 150]. 적절한 기간 동안 항생제를 유지하였음에도 감염이 지속되는 경우에는 항생제 내성 발생, 균교대감염(superinfection), 심부조직 농양, 골수염, 심각한 허혈 등의 가능성을 고려해야 한다.

(6) 언제 수술적 치료가 필요한가?

많은 경우에 배농이나 감염된 조직과 피사 조직을 제거하는 수술에서부터 하지의 혈관재개통(revascularization)이나 연조직 재건술 등의 수술적 치료가 필요하다[127]. 피사근막염, 가스 괴저, 광범위한 연조직 소실, 구획증후군(compartment syndrome)이나 심각한 허혈이 동반된 경우와 같이 생명을 위협하는 감염에서는 신속하게 수술적 치료를 고려해야 한다(AII)[151]. 죽은 조직 제거술이나 제한적인 절단술을 적극적으로 적시에 시행할 경우에 더 광범위하게 절단하는 것을 감소시킬 수 있다(BII)[152]. 중증 감염이 아닌 경우에는 내과적 치료의 효과를 주의 깊게 관찰하고 피사조직과 생존 가능한 조직의 경계가 명확해 질 때까지 수술을 미룰 수 있다[153]. 일부 경우에는 절단이 유일한 치료이며, 긴급하게 절단을 시행해야 하는 경우는 광범위한 피사나 생명을 위협하는 감염의 경우이다[151, 154]. 최대한의 예방 노력에도 불구하고 궤양이 재발하거나 비가역적인 발 기능의 소실이 동반된 경우, 장기간 혹은 집중적인 입원 치료가 필요한 경우에는 선택적으로 수술을 고려할 수 있다[155].

9. 면역저하자의 연부조직 감염(soft tissue infections in the immunocompromised host)

1) 서론

(1) 문헌검색

외국 문헌의 경우 PubMed (www.pubmed.gov)를 이용해 검색하였으며, 최근 10년 이내의 문헌을 주로 검색하였으나 필요에 따라 그 이전의 논문도 포함시켰다. 검색어로는 ‘soft tissue infection’, ‘immunocompromised’, ‘neutropenia’, ‘cellular immune deficiency’, ‘transplantation’ 등을 사용하였다. 국내 문헌의 경우 KoreaMed (http://www.koreamed.org)와 한국학술정보(http://kiss.kstudy.com)를 검색엔진으로 이용하였고 동일한 검색어를 사용하였다.

(2) 핵심질문 요약

- ① 면역저하 환자의 연부 조직 감염의 원인 미생물을 어떻게 진단할 것인가?
- ② 호중구 감소 환자의 연부조직 감염의 원인 미생물과 치료는 무엇인가?
- ③ 세포매개 면역저하 환자의 연부조직 감염의 원인 미생물과 치료는 무엇인가?

2) 본론

면역저하 환자에서는 국소 감염을 조절하는 능력 또한 저하되어 있어 연부조직 감염에도 취약하다[156-158]. 면역저하 환자의 피부 연조직 감염은 다양한 미생물에 의해 발생하며, 전신 감염증의 일부로 나타나는 경우도 있어 임상적으로 진단과 치료가 어려운 경우가 많다[159, 160]. 면역저하 환자의 피부 연조직 감염을 치료하기 위해서는 원인 미생물을 밝혀내는 것이 가장 중요하다는 점을 명심해야 한다. 이는 원인 미생물이 매우 다양하고, 대부분 병원 획득 감염이어서 항생제 내성이 흔하기 때문이다. 또 피부 병변이 발생하였을 때 육안 소견으로 적절한 진단이 어렵다는 점을 명심해야 하는데, 이는 환자의 염증 반응이 감소되어 있어 피부 병변의 육안적 모양이 전형적인 양상을 띄지 않는 경우가 많기 때문이다[141, 161].

(1) 면역저하 환자의 연부 조직 감염의 원인 미생물을 어떻게 진단할 것인가?

면역저하 환자의 피부 연조직 감염에 대한 진단과 치료의 절차는 1) 환자의 면역저하와 관련된 요인(예를 들어 호중구 감소, 면역 억제제 사용 등)을 파악하고, 2) 병변의 육안적 소견의 특성을 파악하고, 3) 감염의 범위를 파악하고(전신 감염인지 혹은 국소 감염인지), 4) 원인 미생물의 진단을 위한 적절한 검사를 시행하고, 5) 앞서 파악한 요인들을 종합하여 가장 가능한 원인 미생물을 추정하여 이에 대한 항생제 치료를 시작한다[33]. 원인 미생물의 진단을 위한 가장 중요한 검사는 조직학적 혹은 미생물학적 검사를 위해 병변의 흡인 혹은 생검을 시행하는 것

이다[33]. 그러나 이 외에도 혈액 배양, 각종 항원 검사, 영상 검사 등의 여러 검사 결과를 종합하여 판단해야 한다.

(2) 호중구 감소 환자의 피부 연조직 감염의 원인 미생물과 치료는 무엇인가?

호중구 감소 발생 7일 이내에 발열이 생긴 경우에는 세균이 흔한 원인 미생물이고, 호중구 감소가 7일 이상 지속된 후 열이 발생하는 경우에는 원인 미생물로 항생제 내성 세균 혹은 진균을 고려해 볼 수 있다(BIII)[33, 156, 162].

그람 음성 세균의 경우 *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*가 흔하다고 알려져 있으나 지역마다 병원마다 차이가 있을 수 있다. 그람 음성 세균 감염의 피부 소견으로는 홍반성 반구진상 병변, 연조직염, 피부 결절, 괴저성 농창(ecthyma gangrenosum) 등이 있다. 특히 괴저성 농창은 *P. aeruginosa* 감염에서 잘 동반된다고 알려져 있는데, 통증이 없는 홍반으로 시작하나 12-24시간 내에 통증이 동반되며 괴사가 일어나는 피부 병변이다. 한 개 혹은 여러 개가 생길 수 있고, 서혜부, 액와부, 체간 등에 잘 생긴다. 24시간 내에 1 cm 크기에서 10 cm를 넘는 크기로 커질 수도 있다. 괴저성 농창은 세균이 혈관벽의 중막과 외막을 침범하여 발생하는 피부 혈관염으로 진행하면 진피의 괴사가 일어나게 된다. 전통적으로 괴저성 농창은 *P. aeruginosa* 감염으로 인해 발생한다고 알려져 왔으나, 다른 *Pseudomonas* 종, *Aeromonas*, *Serratia*, *S. aureus*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Candida*, *Aspergillus*, *Mucor*, *Fusarium* 감염에서도 나타날 수 있다[163].

Fluoroquinolone이나 trimethoprim/sulfamethoxazole과 같은 항생제의 예방적 사용, 혈관 내 유치 카테터 사용 등이 증가하면서 그람 양성 세균이 원인미생물 중 차지하는 비율이 증가하고 있다[164]. Coagulase-negative staphylococci, Viridians streptococci, enterococci, *S. aureus*, *Corynebacterium*, *Clostridium*, *Bacillus* 등이 환자 피부의 정상 세균총으로 있으면서 감염을 일으키며, 발적과 압통이 동반되는 반상 혹은 반점구진상 발진이나 연조직염 양상으로 발현한다. 서혜부, 액와부, 혈관 카테터를 넣거나 골수 검사를 시행한 부위, 습하고 벗겨진 부위 등에 주로 발생한다.

호중구 감소가 7일 이상 지속된 경우에 발생하는 감염의 원인 미생물로는 항생제 내성 그람 음성 세균 혹은 항생제 내성 그람 양성 세균, 진균 등을 고려해야 한다[162]. 침습성 칸디다 감염증의 6-13%에서 피부 병변이 동반될 수 있다[163, 165]. 피부 병변은 분홍색 내지는 붉은 색을 띤 피하의 구진 혹은 결절로 체간과 사지에 주로 발견되며, 괴저성 농창에 비해 크기가 작고(지름이 0.5-0.8 cm), 압통이 없으며, 진행하면 중심부위가 창백해지거나 (central pallor), 혈소판 감소증이 있는 환자에선 출혈성으로 바뀌기도 한다[157, 163]. 그 외 *Trichosporon*, *Aspergillus*, *Rhizopus*, *Mucor*, *Fusarium* 등도 호중구 감소가 오래 지속되는 환자에서 피부 연조직 감염의 원인이 될 수 있다[33].

호중구 감소 환자에서 발생한 피부 연조직 감염의 경험적 항생제 사용은 최근까지도 연구된 자료가 거의 없어 미국의 피부 연조직 감염

진료 지침[33]과 국내의 호중구 감소성 발열 환자의 진료 지침[166, 167]의 주요 내용을 따르는 것이 타당할 것으로 사료된다. 초기 경험적 항생제로는 *P. aeruginosa*에 대한 효과를 가진 베타락탐계 항생제인 cefepime, piperacillin-tazobactam, 혹은 meropenem이나 imipenem-cilastatin과 같은 carbapenem계 항생제의 단독 사용을 권고한다(BIII). 혈압 저하, 폐렴과 같은 타 장기 감염이 같이 동반된 중증 감염인 경우나 항생제 내성 세균에 의한 감염의 가능성이 높은 경우는 aminoglycoside계 항생제 혹은 fluoroquinolone계 항생제의 병합 사용을 고려할 수 있다(BIII). Glycopeptide계 항생제 (vancomycin과 teicoplanin)를 초기 경험적 항진균제에 포함할 것인지에 대해서는 연구자료가 부족하나, 호중구 감소가 있고 발열이 있는 환자에서 피부 또는 연조직 감염이 발생한 경우에는 glycopeptide를 사용할 것을 국내의 진료 지침에서 권고하고 있다(B III)[166, 167]. 그러나 내성균 출현과 신독성 발생 등이 문제가 될 우려가 높아 적절한 배양 검사에서 glycopeptide 투여가 필요한 세균이 확인되지 않는다면 초기에 중단하여야 한다[33]. 초기 경험적 항진균제의 사용은 권장하지 않으며, 장기간 호중구 감소가 지속될 것으로 예상되는 환자에서 초기 경험적 항생제 투여 3-5일 후에도 반응이 없을 때 항진균제의 경험적 사용을 고려할 수 있다(BIII). 호중구 감소 환자에서 피부 및 연조직 감염의 초기 수술적 치료는 적절하지 않으나, 호중구 감소에서 회복된 후 농양의 배농을 위한 수술이나 계속 진행되는 괴사근막염에 대해서는 수술이 필요할 수 있다[33].

(3) 세포매개 면역저하 환자의 연부조직 감염의 원인과 치료는 무엇인가?

세포매개 면역저하 환자에는 림프종 환자, 골수이식 환자, 장기이식 환자, 스테로이드 혹은 다른 면역억제제 복용환자가 포함된다. 세포매개 면역저하 환자에서 발생 가능한 피부 연조직 감염의 원인 미생물은 세균으로는 비결핵 항산균(nontuberculous mycobacteria, NTM), *Nocardia*, 진균으로는 *Cryptococcus*, 바이러스로는 varicella zoster virus (VZV), herpes simplex virus (HSV), cytomegalovirus (CMV) 등으로 매우 다양하여 육안 소견이나 임상 양상으로는 감별하기 어렵기 때문에, 적절한 검체를 얻어 조직학적, 미생물학적 검사를 시행하는 것이 중요하다[33]. 상대적으로 초기 경험적 항생제 치료의 선택은 부정확할 가능성이 높아 일반적인 연부조직 감염에 대한 치료를 시작하면서, 면역저하 감염 전문가 및 피부과 전문의의 의견을 구하는 것이 좋겠다.

References

1. The Korean Society of Infectious Diseases; Korean Society for Chemotherapy; The Korean Society of Clinical Microbiology; The Korean Society of Cardiology; The Korean Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. Clinical guideline for the diagnosis and treatment of cardiovascular infections. *Infect Chemother* 2011;43:129-77.
2. Ferrieri P, Dajani AS, Wannamaker LW, Chapman SS. Natural history of impetigo. I. Site sequence of acquisition and familial patterns of spread of cutaneous streptococci. *J Clin Invest* 1972;51:2851-62.
3. Adams BB. Dermatologic disorders of the athlete. *Sports Med* 2002;32:309-21.
4. Fehrs LJ, Flanagan K, Kline S, Facklam RR, Quackenbush K, Foster LR. Group A beta-hemolytic streptococcal skin infections in a US meat-packing plant. *JAMA* 1987;258:3131-4.
5. Hirschmann JV. Impetigo: etiology and therapy. *Curr Clin Top Infect Dis* 2002;22:42-51.
6. Darmstadt GL, Lane AT. Impetigo: an overview. *Pediatr Dermatol* 1994;11:293-303.
7. Demidovich CW, Wittler RR, Ruff ME, Bass JW, Browning WC. Impetigo. Current etiology and comparison of penicillin, erythromycin, and cephalixin therapies. *Am J Dis Child* 1990;144:1313-5.
8. Park JH, Byun JY, Lee DY, Lee JH, Yang JM, Lee ES. Trends of the bacterial skin infections of dermatology outpatients in 1996, 2001 and 2006. *Korean J Dermatol* 2009;47:690-5.
9. Park SW, Wang HY, Sung HS. A study for the isolation of the causative organism, antimicrobial susceptibility tests and therapeutic aspects in patients with impetigo. *Korean J Dermatol* 1993;31:312-9.
10. Kaplan EL, Wannamaker LW. Suppression of the anti-streptolysin O response by cholesterol and by lipid extracts of rabbit skin. *J Exp Med* 1976;144:754-67.
11. Bisno AL, Nelson KE, Waytz P, Brunt J. Factors influencing serum antibody responses in streptococcal pyoderma. *J Lab Clin Med* 1973;81:410-20.
12. Kaplan EL, Anthony BF, Chapman SS, Ayoub EM, Wannamaker LW. The influence of the site of infection on the immune response to group A streptococci. *J Clin Invest* 1970;49:1405-14.
13. Derrick CW Jr, Dillon HC Jr. Impetigo contagiosa. *Am Fam Physician* 1971;4:75-81.
14. Ferrieri P, Dajani AS, Wannamaker LW. A controlled study of penicillin prophylaxis against streptococcal impetigo. *J Infect Dis* 1974;129:429-38.
15. Barton LL, Friedman AD. Impetigo: a reassessment of etiology and therapy. *Pediatr Dermatol* 1987;4:185-8.
16. Dagan R, Bar-David Y. Comparison of amoxicillin and clavulanic acid (augmentin) for the treatment of nonbullous impetigo. *Am J Dis Child* 1989;143:916-8.
17. Barton LL, Friedman AD, Sharkey AM, Schneller DJ, Swierkosz EM. Impetigo contagiosa III. Comparative efficacy of oral erythromycin and topical mupirocin. *Pediatr Dermatol* 1989;6:134-8.
18. Britton JW, Fajardo JE, Krafte-Jacobs B. Comparison of mupirocin and erythromycin in the treatment of impetigo. *J*

- Pediatr 1990;117:827-9.
19. Yun HJ, Lee SW, Yoon GM, Kim SY, Choi S, Lee YS, Choi EC, Kim S. Prevalence and mechanisms of low-and high-level mupirocin resistance in staphylococci isolated from a Korean hospital. *J Antimicrob Chemother* 2003;51:619-23.
 20. Weinstein L, Le Frock J. Does antimicrobial therapy of streptococcal pharyngitis or pyoderma alter the risk of glomerulonephritis? *J Infect Dis* 1971;124:229-31.
 21. Decker MD, Lybarger JA, Vaughn WK, Hutcheson RH Jr, Schaffner W. An outbreak of staphylococcal skin infections among river rafting guides. *Am J Epidemiol* 1986;124:969-76.
 22. Sosin DM, Gunn RA, Ford WL, Skaggs JW. An outbreak of furunculosis among high school athletes. *Am J Sports Med* 1989;17:828-32.
 23. Zimakoff J, Rosdahl VT, Petersen W, Scheibel J. Recurrent staphylococcal furunculosis in families. *Scand J Infect Dis* 1988;20:403-5.
 24. Hedstrom SA. Recurrent staphylococcal furunculosis. Bacteriological findings and epidemiology in 100 cases. *Scand J Infect Dis* 1981;13:115-9.
 25. Raz R, Miron D, Colodner R, Staler Z, Samara Z, Keness Y. A 1-year trial of nasal mupirocin in the prevention of recurrent staphylococcal nasal colonization and skin infection. *Arch Intern Med* 1996;156:1109-12.
 26. Lipsky BA, Pecoraro RE, Ahroni JH, Peugeot RL. Immediate and long-term efficacy of systemic antibiotics for eradicating nasal colonization with *Staphylococcus aureus*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992;11:43-7.
 27. Klempner MS, Styrt B. Prevention of recurrent staphylococcal skin infections with low-dose oral clindamycin therapy. *JAMA* 1988;260:2682-5.
 28. Bisno AL, Stevens DL. Streptococcal infections of skin and soft tissues. *N Engl J Med* 1996;334:240-5.
 29. Chartier C, Grosshans E. Erysipelas. *Int J Dermatol* 1990;29:459-67.
 30. Chartier C, Grosshans E. Erysipelas: an update. *Int J Dermatol* 1996;35:779-81.
 31. Kwak YG, Kim NJ, Choi SH, Choi SH, Chung JW, Choo EJ, Kim KH, Yun NR, Lee S, Kwon KT, Cho JH. Clinical characteristics and organisms causing erysipelas and cellulitis. *Infect Chemother* 2012;44:45-50.
 32. Morris AD. Cellulitis and erysipelas. *Clin Evid (Online)* 2008;2008:pii 1708.
 33. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Everett ED, Dellinger P, Goldstein EJ, Gorbach SL, Hirschmann JV, Kaplan EL, Montoya JG, Wade JC; Infectious Diseases Society of America. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections. *Clin Infect Dis* 2005;41:1373-406.
 34. Bernard P, Plantin P, Roger H, Sassolas B, Villaret E, Legrain V, Roujeau JC, Rezvani Y, Scheimberg A. Roxithromycin versus penicillin in the treatment of erysipelas in adults: a comparative study. *Br J Dermatol* 1992;127:155-9.
 35. Martin JM, Green M, Barbadora KA, Wald ER. Erythromycin-resistant group A streptococci in schoolchildren in Pittsburgh. *N Engl J Med* 2002;346:1200-6.
 36. Seo YS, Srinivasan U, Oh KY, Shin JH, Chae JD, Kim MY, Yang JH, Yoon HR, Miller B, DeBusscher J, Foxman B, Ki M. Changing molecular epidemiology of group B streptococcus in Korea. *J Korean Med Sci* 2010;25:817-23.
 37. Koh EH, Kim S, Lee NY. Decrease of erythromycin resistance in group A streptococci by change of emm distribution. *Jpn J Infect Dis* 2008;61:261-3.
 38. Kim HY, Uh Y. Macrolide resistance in beta-hemolytic streptococci: changes after the implementation of the separation of prescribing and dispensing of medications policy in Korea. *Yonsei Med J* 2004;45:591-7.
 39. Uh Y, Hwang GY, Jang IH, Cho HM, Noh SM, Kim HY, Kwon O, Yoon KJ. Macrolide resistance trends in beta-hemolytic streptococci in a tertiary Korean hospital. *Yonsei Med J* 2007;48:773-8.
 40. Dupuy A, Benchikhi H, Roujeau JC, Bernard P, Vaillant L, Chosidow O, Sassolas B, Guillaume JC, Grob JJ, Bastuji-Garin S. Risk factors for erysipelas of the leg (cellulitis): case-control study. *BMJ* 1999;318:1591-4.
 41. Baddour LM, Bisno AL. Recurrent cellulitis after saphenous venectomy for coronary bypass surgery. *Ann Intern Med* 1982;97:493-6.
 42. Simon MS, Cody RL. Cellulitis after axillary lymph node dissection for carcinoma of the breast. *Am J Med* 1992;93:543-8.
 43. Dankert J, Bouma J. Recurrent acute leg cellulitis after hysterectomy with pelvic lymphadenectomy. *Br J Obstet Gynaecol* 1987;94:788-90.
 44. Bernard P, Bedane C, Mounier M, Denis F, Catanzano G, Bonnetblanc JM. Streptococcal cause of erysipelas and cellulitis in adults. A microbiologic study using a direct immunofluorescence technique. *Arch Dermatol* 1989;125:779-82.
 45. Perl B, Gottehrer NP, Raveh D, Schlesinger Y, Rudensky B, Yinnon AM. Cost-effectiveness of blood cultures for adult patients with cellulitis. *Clin Infect Dis* 1999;29:1483-8.
 46. Kielhofner MA, Brown B, Dall L. Influence of underlying disease process on the utility of cellulitis needle aspirates. *Arch Intern Med* 1988;148:2451-2.
 47. Hook EW 3rd, Hooton TM, Horton CA, Coyle MB, Ramsey PG, Turck M. Microbiologic evaluation of cutaneous cellulitis in adults. *Arch Intern Med* 1986;146:295-7.
 48. Sachs MK. The optimum use of needle aspiration in the bacteriologic diagnosis of cellulitis in adults. *Arch Intern Med* 1990;150:1907-12.
 49. Duvanel T, Auckenthaler R, Rohner P, Harms M, Saurat JH.

- Quantitative cultures of biopsy specimens from cutaneous cellulitis. *Arch Intern Med* 1989;149:293-6.
50. Woo PC, Lum PN, Wong SS, Cheng VC, Yuen KY. Cellulitis complicating lymphoedema. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000;19:294-7.
51. Grayson ML, McDonald M, Gibson K, Athan E, Munckhof WJ, Paull P, Chambers F. Once-daily intravenous cefazolin plus oral probenecid is equivalent to once-daily intravenous ceftriaxone plus oral placebo for the treatment of moderate-to-severe cellulitis in adults. *Clin Infect Dis* 2002;34:1440-8.
52. Chan JC. Ampicillin/sulbactam versus cefazolin or cefoxitin in the treatment of skin and skin-structure infections of bacterial etiology. *Adv Ther* 1995;12:139-46.
53. Muijsers RB, Jarvis B. Moxifloxacin in uncomplicated skin and skin structure infections. *Drugs* 2002;62:967-73; discussion 974-5.
54. Hepburn MJ, Dooley DP, Skidmore PJ, Ellis MW, Starnes WF, Hasewinkle WC. Comparison of short-course (5 days) and standard (10 days) treatment for uncomplicated cellulitis. *Arch Intern Med* 2004;164:1669-74.
55. Kremer M, Zuckerman R, Avraham Z, Raz R. Long-term antimicrobial therapy in the prevention of recurrent soft-tissue infections. *J Infect* 1991;22:37-40.
56. Wang JH, Liu YC, Cheng DL, Yen MY, Chen YS, Wang JH, Wann SR, Lin HH. Role of benzathine penicillin G in prophylaxis for recurrent streptococcal cellulitis of the lower legs. *Clin Infect Dis* 1997;25:685-9.
57. Sarani B, Strong M, Pascual J, Schwab CW. Necrotizing fasciitis: current concepts and review of the literature. *J Am Coll Surg* 2009;208:279-88.
58. Ellis Simonsen SM, van Orman ER, Hatch BE, Jones SS, Gren LH, Hegmann KT, Lyon JL. Cellulitis incidence in a defined population. *Epidemiol Infect* 2006;134:293-9.
59. Angoules AG, Kontakis G, Drakoulakis E, Vrentzos G, Granick MS, Giannoudis PV. Necrotising fasciitis of upper and lower limb: a systematic review. *Injury* 2007;38 (Suppl 5):S19-26.
60. Howell GM, Rosengart MR. Necrotizing soft tissue infections. *Surg Infect (Larchmt)* 2011;12:185-90.
61. Cainzos M, Gonzalez-Rodriguez FJ. Necrotizing soft tissue infections. *Curr Opin Crit Care* 2007;13:433-9.
62. Morgan MS. Diagnosis and management of necrotising fasciitis: a multiparametric approach. *J Hosp Infect* 2010;75: 249-57.
63. Ustin JS, Malangoni MA. Necrotizing soft-tissue infections. *Crit Care Med* 2011;39:2156-62.
64. Cho JP, Lee WH, Hong ES, Kim DI, Cho YU, Chi HS. Necrotizing fasciitis: a clinical review. *Korean J Trauma* 1993; 6:38-43.
65. Lee JH, Chi HS, Kim BR, Kim CK. Necrotizing fasciitis. *J Korean Surg Soc* 1984;27:261-9.
66. Lee ST, Lee SH, Kim KM, Lee SJ. Necrotizing fasciitis of the lower extremity. *J Korean Orthop Assoc* 2005;40:772-7.
67. Lee MW, Kim TH, Choo EJ, Kang JH, Kim DW, Kim DK, Park SW, An JH, Yoon HG, Eo SJ, Lee GW, Lee YH, Lee JY, Cheon KI. Characteristics of necrotizing fasciitis in three university hospitals in Korea. *Korean J Med* 2006;70:681-7.
68. Yang YS, Lee HU, Kim JS, Lee JK, Hong KH. A clinical study of the cervical necrotizing fasciitis. *Korean J Otolaryngol-Head Neck Surg* 2005;48:1020-6.
69. Park JH, Park SC, Jeon HM, Jung JH, Kim WW, Oh ST, Kim JS, Kim W, Kim EK, Jang SK. Clinical analysis of Fournier's gangrene. *J Korean Soc Coloproctol* 2000;16:309-15.
70. Park YB, Shim MC, Kwun KB. Necrotizing fasciitis. *J Korean Surg Soc* 1988;35:619-25.
71. Kim KM, Seong SH, Won DY, Ryu H, Kim IY. The prognostic factors and severity index in Fournier's gangrene. *J Korean Soc Coloproctol* 2010;26:29-33.
72. Song SJ, Lee IS, Chung JH. Type I, II acute necrotizing fasciitis of the low extremity. *J Korean Orthop Assoc* 2007;42:636-43.
73. Seok JH, Jee WH, Chun KA, Kim JY, Jung CK, Kim YR, Eo WK, Kim YS, Chung YG. Necrotizing fasciitis versus pyomyositis: discrimination with using MR imaging. *Korean J Radiol* 2009;10:121-8.
74. Kim DM, Lym Y, Jang SJ, Han H, Kim YG, Chung CH, Hong SP. In vitro efficacy of the combination of ciprofloxacin and cefotaxime against *Vibrio vulnificus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:3489-91.
75. Jeong HJ, Park SC, Seo IY, Rim JS. Prognostic factors in Fournier gangrene. *Int J Urol* 2005;12:1041-4.
76. Choi SH, Choi SH, Kwak YG, Kim NJ, Chung JW, Choo EJ, Kim KH, Yun NR, Lee S, Kwon KT, Cho JH. Clinical characteristics and causative organisms of community-acquired necrotizing fasciitis. *Infect Chemother* 2012;44:180-4.
77. Park KH, Jung SI, Jung YS, Shin JH, Hwang JH. Marine bacteria as a leading cause of necrotizing fasciitis in coastal areas of South Korea. *Am J Trop Med Hyg* 2009;80:646-50.
78. Kim ES, Song JS, Lee HJ, Choe PG, Park KH, Cho JH, Park WB, Kim SH, Bang JH, Kim DM, Park KU, Shin S, Lee MS, Choi HJ, Kim NJ, Kim EC, Oh MD, Kim HB, Choe KW. A survey of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Korea. *J Antimicrob Chemother* 2007;60:1108-14.
79. Kim M, Kim NJ. Antimicrobial resistance and treatment update of skin and soft tissue infections. *Korean J Med* 2011; 81:699-707.
80. Stoneback JW, Hak DJ. Diagnosis and management of necrotizing fasciitis. *Orthopedics* 2011;34:196.
81. Vinh DC, Embil JM. Rapidly progressive soft tissue infections. *Lancet Infect Dis* 2005;5:501-13.
82. Wang YS, Wong CH, Tay YK. Staging of necrotizing fasciitis based on the evolving cutaneous features. *Int J Dermatol* 2007;46:1036-41.

83. Wysoki MG, Santora TA, Shah RM, Friedman AC. Necrotizing fasciitis: CT characteristics. *Radiology* 1997;203:859-63.
84. Becker M, Zbären P, Hermans R, Becker CD, Marchal F, Kurt AM, Marré S, Rüfenacht DA, Terrier F. Necrotizing fasciitis of the head and neck: role of CT in diagnosis and management. *Radiology* 1997;202:471-6.
85. Saldana M, Gupta D, Khandwala M, Weir R, Beigi B. Periorbital necrotizing fasciitis: outcomes using a CT-guided surgical debridement approach. *Eur J Ophthalmol* 2010;20:209-14.
86. Schmid MR, Kossmann T, Duewell S. Differentiation of necrotizing fasciitis and cellulitis using MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1998;170:615-20.
87. Hopkins KL, Li KC, Bergman G. Gadolinium-DTPA-enhanced magnetic resonance imaging of musculoskeletal infectious processes. *Skeletal Radiol* 1995;24:325-30.
88. Arslan A, Pierre-Jerome C, Borthne A. Necrotizing fasciitis: unreliable MRI findings in the preoperative diagnosis. *Eur J Radiol* 2000;36:139-43.
89. Rahmouni A, Chosidow O, Mathieu D, Gueorguieva E, Jazaerli N, Radier C, Faivre JM, Roujeau JC, Vasile N. MR imaging in acute infectious cellulitis. *Radiology* 1994;192:493-6.
90. Kim KT, Kim YJ, Won Lee J, Park SW, Lim MK, Suh CH. Can necrotizing infectious fasciitis be differentiated from non-necrotizing infectious fasciitis with MR imaging? *Radiology* 2011;259:816-24.
91. Yen ZS, Wang HP, Ma HM, Chen SC, Chen WJ. Ultrasonographic screening of clinically-suspected necrotizing fasciitis. *Acad Emerg Med* 2002;9:1448-51.
92. Wong CH, Khin LW, Heng KS, Tan KC, Low CO. The LRINEC (Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis) score: a tool for distinguishing necrotizing fasciitis from other soft tissue infections. *Crit Care Med* 2004;32:1535-41.
93. Tsai YH, Hsu RW, Huang KC, Huang TJ. Laboratory indicators for early detection and surgical treatment of vibrio necrotizing fasciitis. *Clin Orthop Relat Res* 2010;468:2230-7.
94. Holland MJ. Application of the Laboratory Risk Indicator in Necrotising Fasciitis (LRINEC) score to patients in a tropical tertiary referral centre. *Anaesth Intensive Care* 2009;37:588-92.
95. Stamenkovic I, Lew PD. Early recognition of potentially fatal necrotizing fasciitis. The use of frozen-section biopsy. *N Engl J Med* 1984;310:1689-93.
96. Majeski J, Majeski E. Necrotizing fasciitis: improved survival with early recognition by tissue biopsy and aggressive surgical treatment. *South Med J* 1997;90:1065-8.
97. Wong CH, Chang HC, Pasupathy S, Khin LW, Tan JL, Low CO. Necrotizing fasciitis: clinical presentation, microbiology, and determinants of mortality. *J Bone Joint Surg Am* 2003;85-A:1454-60.
98. Bilton BD, Zibari GB, McMillan RW, Aultman DF, Dunn G, McDonald JC. Aggressive surgical management of necrotizing fasciitis serves to decrease mortality: a retrospective study. *Am Surg* 1998;64:397-400; discussion 400-1.
99. Elliott DC, Kufera JA, Myers RA. Necrotizing soft tissue infections. Risk factors for mortality and strategies for management. *Ann Surg* 1996;224:672-83.
100. Voros D, Pissiotis C, Georgantas D, Katsaragakis S, Antoniou S, Papadimitriou J. Role of early and extensive surgery in the treatment of severe necrotizing soft tissue infection. *Br J Surg* 1993;80:1190-1.
101. Mulla ZD, Leaverton PE, Wiersma ST. Invasive group A streptococcal infections in Florida. *South Med J* 2003;96:968-73.
102. Zimbelman J, Palmer A, Todd J. Improved outcome of clindamycin compared with beta-lactam antibiotic treatment for invasive *Streptococcus pyogenes* infection. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:1096-100.
103. Darabi K, Abdel-Wahab O, Dzik WH. Current usage of intravenous immune globulin and the rationale behind it: the Massachusetts General Hospital data and a review of the literature. *Transfusion* 2006;46:741-53.
104. Kaul R, McGeer A, Norrby-Teglund A, Kotb M, Schwartz B, O'Rourke K, Talbot J, Low DE. Intravenous immunoglobulin therapy for streptococcal toxic shock syndrome--a comparative observational study. The Canadian Streptococcal Study Group. *Clin Infect Dis* 1999;28:800-7.
105. Norrby-Teglund A, Ihendyane N, Darenberg J. Intravenous immunoglobulin adjunctive therapy in sepsis, with special emphasis on severe invasive group A streptococcal infections. *Scand J Infect Dis* 2003;35:683-9.
106. Cawley MJ, Briggs M, Haith LR Jr, Reilly KJ, Guilday RE, Braxton GR, Patton ML. Intravenous immunoglobulin as adjunctive treatment for streptococcal toxic shock syndrome associated with necrotizing fasciitis: case report and review. *Pharmacotherapy* 1999;19:1094-8.
107. Kaide CG, Khandelwal S. Hyperbaric oxygen: applications in infectious disease. *Emerg Med Clin North Am* 2008;26:571-95, xi.
108. Demello FJ, Haglin JJ, Hitchcock CR. Comparative study of experimental *Clostridium perfringens* infection in dogs treated with antibiotics, surgery, and hyperbaric oxygen. *Surgery* 1973;73:936-41.
109. Jallali N, Withey S, Butler PE. Hyperbaric oxygen as adjuvant therapy in the management of necrotizing fasciitis. *Am J Surg* 2005;189:462-6.
110. Wilkinson D, Doolette D. Hyperbaric oxygen treatment and survival from necrotizing soft tissue infection. *Arch Surg* 2004;139:1339-45.
111. Escobar SJ, Slade JB Jr, Hunt TK, Cianci P. Adjuvant hyperbaric oxygen therapy (HBO2) for treatment of necrotizing

- fasciitis reduces mortality and amputation rate. *Undersea Hyperb Med* 2005;32:437-43.
112. George ME, Rueth NM, Skarda DE, Chipman JG, Quickel RR, Beilman GJ. Hyperbaric oxygen does not improve outcome in patients with necrotizing soft tissue infection. *Surg Infect (Larchmt)* 2009;10:21-8.
113. Shupak A, Shoshani O, Goldenberg I, Barzilai A, Moskuna R, Bursztein S. Necrotizing fasciitis: an indication for hyperbaric oxygenation therapy? *Surgery* 1995;118:873-8.
114. Riseman JA, Zamboni WA, Curtis A, Graham DR, Konrad HR, Ross DS. Hyperbaric oxygen therapy for necrotizing fasciitis reduces mortality and the need for debridements. *Surgery* 1990;108:847-50.
115. Sacks JJ, Kresnow M, Houston B. Dog bites: how big a problem? *Inj Prev* 1996;2:52-4.
116. MacBean CE, Taylor DM, Ashby K. Animal and human bite injuries in Victoria, 1998-2004. *Med J Aust* 2007;186:38-40.
117. Talan DA, Citron DM, Abrahamian FM, Moran GJ, Goldstein EJ. Bacteriologic analysis of infected dog and cat bites. Emergency Medicine Animal Bite Infection Study Group. *N Engl J Med* 1999;340:85-92.
118. Goldstein EJ. New horizons in the bacteriology, antimicrobial susceptibility and therapy of animal bite wounds. *J Med Microbiol* 1998;47:95-7.
119. Goldstein DJ, Losquadro W, Spotnitz HM. Outpatient pacemaker procedures in orally anticoagulated patients. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998;21:1730-4.
120. Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet* 2005;365:1333-46.
121. Talan DA, Abrahamian FM, Moran GJ, Citron DM, Tan JO, Goldstein EJ; Emergency Medicine Human Bite Infection Study Group. Clinical presentation and bacteriologic analysis of infected human bites in patients presenting to emergency departments. *Clin Infect Dis* 2003;37:1481-9.
122. Vidmar L, Poljak M, Tomazic J, Seme K, Klavs I. Transmission of HIV-1 by human bite. *Lancet* 1996;347:1762.
123. Dusheiko GM, Smith M, Scheuer PJ. Hepatitis C virus transmitted by human bite. *Lancet* 1990;336:503-4.
124. Davis LG, Weber DJ, Lemon SM. Horizontal transmission of hepatitis B virus. *Lancet* 1989;1:889-93.
125. Fiumara NJ, Exner JH. Primary syphilis following a human bite. *Sex Transm Dis* 1981;8:21-2.
126. Lipsky BA; International consensus group on diagnosing and treating the infected diabetic foot. A report from the international consensus on diagnosing and treating the infected diabetic foot. *Diabetes Metab Res Rev* 2004;20(Suppl 1):S68-77.
127. Lipsky BA, Berendt AR, Deery HG, Embil JM, Joseph WS, Karchmer AW, LeFrock JL, Lew DP, Mader JT, Norden C, Tan JS; Infectious Diseases Society of America. Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis* 2004;39:885-910.
128. 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* 2007;44:562-5.
129. 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* 2004;21:705-9.
130. Sapico FL, Witte JL, Canawati HN, Montgomerie JZ, Bessman AN. The infected foot of the diabetic patient: quantitative microbiology and analysis of clinical features. *Rev Infect Dis* 1984;6 (Suppl 1):S171-6.
131. Wheat LJ, Allen SD, Henry M, Kernek CB, Siders JA, Kuebler T, Fineberg N, Norton J. Diabetic foot infections. Bacteriologic analysis. *Arch Intern Med* 1986;146:1935-40.
132. Petersen PJ, Ruzin A, Tuckman M, Jones CH. In vitro activity of tigecycline against patient isolates collected during phase 3 clinical trials for diabetic foot infections. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2010;66:407-18.
133. Seo YB, Noh JY, Huh JY, Lee J, Song JY, Han SK, Kim WJ, Cheong HJ. Diabetic foot infection: microbiologic analysis based on deep tissue biopsy. *Infect Chemother* 2007;39:237-42.
134. Hartemann-Heurtier A, Robert J, Jacqueminet S, Ha Van G, Golmard JL, Jarlier V, Grimaldi A. Diabetic foot ulcer and multidrug-resistant organisms: risk factors and impact. *Diabet Med* 2004;21:710-5.
135. Kim H, Chung Y, Yoo BS, Kim SK, Lee KW. Anaerobic bacteria isolated from diabetic foot lesions. *J Korean Diabetes Assoc* 1995;19:305-12.
136. Ge Y, MacDonald D, Hait H, Lipsky B, Zasloff M, Holroyd K. Microbiological profile of infected diabetic foot ulcers. *Diabet Med* 2002;19:1032-4.
137. Hunt JA. Foot infections in diabetes are rarely due to a single microorganism. *Diabet Med* 1992;9:749-52.
138. Chantelau E, Tanudjaja T, Altenhofer F, Ersanli Z, Lacigova S, Metzger C. Antibiotic treatment for uncomplicated neuropathic forefoot ulcers in diabetes: a controlled trial. *Diabet Med* 1996;13:156-9.
139. Hirschl M, Hirschl AM. Bacterial flora in mal perforant and antimicrobial treatment with ceftriaxone. *Chemotherapy* 1992;38:275-80.
140. Lipsky BA, Pecoraro RE, Larson SA, Hanley ME, Ahroni JH. Outpatient management of uncomplicated lower-extremity infections in diabetic patients. *Arch Intern Med* 1990;150:790-7.
141. Lipsky BA. Evidence-based antibiotic therapy of diabetic foot infections. *FEMS Immunol Med Microbiol* 1999;26:267-76.

142. Raymakers JT, Houben AJ, van der Heyden JJ, Tordoir JH, Kitslaar PJ, Schaper NC. The effect of diabetes and severe ischaemia on the penetration of ceftazidime into tissues of the limb. *Diabet Med* 2001;18:229-34.
143. Duckworth C, Fisher JF, Carter SA, Newman CL, Cogburn C, Nesbit RR, Wray CH. Tissue penetration of clindamycin in diabetic foot infections. *J Antimicrob Chemother* 1993;31:581-4.
144. Kuck EM, Bouter KP, Hoekstra JB, Conemans JM, Diepersloot RJ. Tissue concentrations after a single-dose, orally administered ofloxacin in patients with diabetic foot infections. *Foot Ankle Int* 1998;19:38-40.
145. Müller M, Brunner M, Hollenstein U, Joukhadar C, Schmid R, Minar E, Ehringer H, Eichler HG. Penetration of ciprofloxacin into the interstitial space of inflamed foot lesions in non-insulin-dependent diabetes mellitus patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:2056-8.
146. Seabrook GR, Edmiston CE, Schmitt DD, Krepel C, Bandyk DF, Towne JB. Comparison of serum and tissue antibiotic levels in diabetes-related foot infections. *Surgery* 1991;110:671-6; discussion 676-7.
147. Nelson EA, O'Meara S, Golder S, Dalton J, Craig D, Iglesias C; DASIDU Steering Group. Systematic review of antimicrobial treatments for diabetic foot ulcers. *Diabet Med* 2006;23:348-59.
148. Frykberg RG, Zgonis T, Armstrong DG, Driver VR, Giurini JM, Kravitz SR, Landsman AS, Lavery LA, Moore JC, Schuberth JM, Wukich DK, Andersen C, Vanore JV; American College of Foot and Ankle Surgeons. Diabetic foot disorders. A clinical practice guideline (2006 revision). *J Foot Ankle Surg* 2006;45 (5 Suppl):S1-66.
149. Lipsky BA, Baker PD, Landon GC, Fernau R. Antibiotic therapy for diabetic foot infections: comparison of two parenteral-to-oral regimens. *Clin Infect Dis* 1997;24:643-8.
150. 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* 1994;18:683-93.
151. Scher KS, Steele FJ. The septic foot in patients with diabetes. *Surgery* 1988;104:661-6.
152. Tan JS, Friedman NM, Hazelton-Miller C, Flanagan JP, File TM Jr. Can aggressive treatment of diabetic foot infections reduce the need for above-ankle amputation? *Clin Infect Dis* 1996;23:286-91.
153. Piaggese A, Schipani E, Campi F, Romanelli M, Baccetti F, Arvia C, Navalesi R. Conservative surgical approach versus non-surgical management for diabetic neuropathic foot ulcers: a randomized trial. *Diabet Med* 1998;15:412-7.
154. Durham JR, McCoy DM, Sawchuk AP, Meyer JP, Schwarcz TH, Eldrup-Jorgensen J, Flanagan DP, Schuler JJ. Open transmetatarsal amputation in the treatment of severe foot infections. *Am J Surg* 1989;158:127-30.
155. Benton GS, Kerstein MD. Cost effectiveness of early digit amputation in the patient with diabetes. *Surg Gynecol Obstet* 1985;161:523-4.
156. Wade JC. Management of infection in patients with acute leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 1993;7:293-315.
157. Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. *N Engl J Med* 1993;328:1323-32.
158. Donowitz GR. Fever in the compromised host. *Infect Dis Clin North Am* 1996;10:129-48.
159. Wolfson JS, Sober AJ, Rubin RH. Dermatologic manifestations of infections in immunocompromised patients. *Medicine (Baltimore)* 1985;64:115-33.
160. Wolfson JS, Sober AJ, Rubin RH. Dermatologic manifestations of infection in the compromised host. *Annu Rev Med* 1983;34:205-17.
161. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, Feld R, Pizzo PA, Rolston KV, Shenep JL, Young LS. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002;34:730-51.
162. Wingard JR, Santos GW, Saral R. Differences between first and subsequent fevers during prolonged neutropenia. *Cancer* 1987;59:844-9.
163. Lopez FA, Sanders CV. Dermatologic infections in the immunocompromised (non-HIV) host. *Infect Dis Clin North Am* 2001;15:671-702, xi.
164. Glauser M. Empiric therapy of bacterial infections in patients with severe neutropenia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998;31:467-72.
165. Goodrich JM, Reed EC, Mori M, Fisher LD, Skerrett S, Dandliker PS, Klis B, Counts GW, Meyers JD. Clinical features and analysis of risk factors for invasive candidal infection after marrow transplantation. *J Infect Dis* 1991; 164:731-40.
166. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, Raad II, Rolston KV, Young JA, Wingard JR, Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis* 2011;52:e56-93.
167. Lee DG, Kim SH, Kim SY, Kim CJ, Park WB, Song YG, Choi JH. Evidence-based guidelines for empirical therapy of neutropenic fever in Korea. *Korean J Intern Med* 2011;26:220-52.