당뇨병발 궤양의 치료

안 지 용

가톨릭대학교 의과대학 정형외과학교실

Treatment of diabetic foot ulcers

Jiyong Ahn, MD

Department of Orthopaedic Surgery, The Catholic University of Korea College of Medicine, Seoul, Korea

Background: Diabetic foot ulcers (DFUs), a risk factor for infection, remain a difficult clinical complication. Infected DFUs may be associated with lower extremity amputation. To achieve wound healing and avoid amputation, an assortment of dressing materials and negative pressure wound therapy (NPWT) have been used on soft tissue injuries resulting from infected DFUs. A great deal of interest about the use of dressing materials and NPWT in the treatment of DFUs has arisen. However, there have only been a few high-quality studies regarding this topic.

Current Concepts: Ideal dressing materials should satisfy certain conditions to alleviate symptoms of DFU infection and enhance the wound healing process. A single dressing material cannot fulfill all of these requirements. Based on clinical trials, different dressing materials must be chosen according to the status of the individual wound environment, including the amount of exudate, degree of pain, severity of the infection, and cost-effectiveness. However, there has been no clear evidence that advanced wound dressing materials are superior to basic dressing materials in wound healing. Recently, NPWT has been used to cover the soft tissue defects of infected DFU with granulation tissue. NPWT may contribute to changing growth factor expression, micro- and macro-deformation, vascular flow, amount of exudate, and the bacterial environment in DFU, despite the unclear mechanism of its role in wound repair.

Discussion and Conclusion: Further research to obtain high-quality evidence regarding the benefits of using dressing materials and NPWT is needed. The optimal protocol for DFU and cost-effectiveness should be included in these future studies.

Key Words: Diabetes mellitus; Diabetic foot ulcer; Dressings; Negative-pressure wound therapy

서론

당뇨병발 궤양은 당뇨 유병률이 높아짐에 따라 발생률이 증가하고 있다[1]. 국민건강보험공단 표본 코호트 자료를

이용한 2018년 단면 연구에 따르면 우리나라 당뇨 유병률은 10.22%에 이른다[2]. 당뇨병발 궤양은 매년 2%에서 새롭게 발생하고 재발 가능성이 높아 치료가 어렵다[3]. 당뇨병발 궤양은 말초신경병증과 말초혈관의 기능장애 또는 폐색으로 인하여 감염으로 이어질 수 있어 이에 대한 드레싱과 관리가 중요하다. 이러한 노력에도 불구하고 당뇨병발 궤양이 감염으로 진행하고 실제 하지 절단으로 이어지는 경우는 14~24%에 해당한다[4]. 감염된 당뇨병발 궤양에서 절개 배농술 혹은 절단 수술 후 일차 봉합이 불가능한 경우가 있다. 이러한 경우, 당뇨병발 궤양의 크기를 줄이고 연부 조직 결손을 보충하고자 음압상처치료(negative pressure

Received: June 30, 2021 Accepted: July 22, 2021

Corresponding author: Jiyong Ahn

E-mail: ilmon@catholic.ac.kr

© Korean Medical Association

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.

Figure 1. Clinical photographs showing diabetic foot ulcer occurred in a variety of areas. (A) First toe diabetic foot ulcer showing digital gangrene with bony exposure. (B) Large ischemic diabetic foot ulcer under midfoot and surrounded by callus. (C) Multiple tiny diabetic foot ulcer on first and second toes. (D) Fourth toe diabetic foot ulcer showing isolated digital gangrene. Informed consent for publication of the clinical image was obtained from the patients.

wound therapy)가 사용되어 왔다[5]. 분자 생물학적 연구의 발전에 따라 음압상처치료의 기전이 밝혀지고 당뇨병발 궤양 치료에서 사용 범위가 넓어지고 있다[6]. 그러나 당뇨병발 궤양은 여러 가지 위험인자들이 복합적으로 작용하여 발생하므로 다양한 임상 양상이 있다[7]. 개별적 상황에 맞는 적절한 드레싱 제제의 선택과 음압상처치료의 적용은 당뇨병발 궤양 치료에 중요하다. 따라서 이 논문에서는 당뇨병발 궤양에서 적절한 드레싱 제제 선택과 음압상처치료의 과학적 근거와 임상적 연구를 살펴보고 분석하고자 한다.

당뇨병발 궤양

당뇨병발 궤양은 하지 기능 저하를 일으키는 심각한 합병증이다(Figure 1). 평균적으로 15%의 당뇨병 환자에서 당뇨병발 궤양이 발생하고 그 중 약 6%의 환자가 입원을 요하게 된다[8]. 당뇨병발 궤양은 비외상성 하지 절단의 가장 흔한 원인으로 만성 상처 관리면에서 비용이 많이 발생한다. 만성 당뇨병발 궤양은 그 기전이 밝혀지고 있음에도 여전히 치유되기 어렵다. 당뇨병발 궤양은 부족한 성장인자 생산, 저하된 혈관 형성 반응, 손상된 대식세포 기능, 아교질 축적 저하, 표피의 기능 상실로 특징될 수 있고 이것들은 치유 저하요인으로 작용한다[9]. 또한 내피성장인자 수용체의 감소와 섬유모세포의 이동 및 분화가 제한되는 환경은 각질형성세

포의 이동을 제한하여 상처 치유를 방해한다[10]. Lazarus 등[11]은 당뇨병발 궤양 상처 치유의 실패를 4주 이상 치료 후에도 상처 면적 50% 이상 호전되지 않은 경우로 정의하였다. 궤양의 원인으로 신경병성인 경우가 50%, 허혈성인 경우가 30%, 신경병성 및 말초혈관병을 동시에 가진 경우는 30%에 해당한다[12]. 당뇨병성 신경병증은 발의 변형을 야기하여 부분적으로 족부 압력을 높이고 감각 손실을 통하여 인지하지 못하는 외상을 유발한다. 이와 함께 땀없음

증(anhidrosis)으로 인한 피부 건조 상태는 상처 치유의 방해요소가 된다[12]. 상처 치유에 있어 적절한 조직으로 산소를 전달하는 것이 중요한데, 허혈성 혈관 질환을 동반한 당뇨병발 궤양 환자는 상처 치유 과정에서 일시적인 저산소 상태가 된다. 이는 재관류 손상을 유발하고 활성 산소의 형성을 통해 상처 치유 과정을 방해한다[12]. 또한 고혈당 자체가 저산소증 유도인자의 전이 활성을 방해하고 혈관내피성장인자를 감소시켜 상처 치유를 어렵게 한다[13].

당뇨병발 궤양의 드레싱 제제

당뇨병발 궤양 관리에서 상처 드레싱도 하나의 역할을 한다. 이상적인 드레싱의 역할은 증상을 경감시키고, 상처를 보호하고 치유를 도모하는 것이다[14]. 또한 사용성이 용이하고 가격이 저렴하며 특별한 이상 반응이 없어야 한다[15]. 그러나 한가지 드레싱 제제가 다양한 임상 양상의 당뇨병발 궤양의 치료에 적용되기에 어려운 점이 있다[16]. 또한 드레싱 연구에 대한 과학적 근거는 상당히 미약하고 경제성을 고려하였을 때 임상적 효과 대비 실효성을 평가하기 부족하다[17]. 이 점을 고려하여 드레싱 제제를 선택할 때 생각할 만한 몇 가지 특성이 있다.

첫 번째로 삼출물의 흡수 능력이다. 흡수성이 없는 필름 제제부터 흡수성이 높은 폼 제제가 있다. 수화젤 및 수성고

질 제재는 중등도 이하의 흡수 능력을 가진다[16].

두 번째로 습윤 상태 유지 능력이다. 수화젤 제재는 높은 습윤 상태 유지 성질을 가진다[16]. 상처나 궤양에 육아 조직의 증식을 촉진시키기 위하여 상처 주변을 습윤 상태로 유지하는 것이 필요하다[18]. 상처가 건조해지면 가피가 형성되어 상처 안의 세포 이동성이 적어져 상처 회복 지연이 될 수 있다[19]. 습윤 드레싱을 통해 단백분해효소를 제거하고 육아 조직 발달을 촉진하면서 새로운 혈관들이 발달하게 되어 상처 치유에 도움이 된다[20].

세 번째로 접착력과 적합성이다. 당뇨병발 궤양 주변 상처가 취약하고 해부학적으로 적용이 어려운 경우 수화젤 제재가 적은 접착력과 높은 적합성을 가져 적용하기 용이하다. 반대로 높은 접착력을 필요로 하는 경우 수성교질 제재가 적합할 수 있다[16].

네 번째로 항균 능력이다. 은 제재는 항균 작용이 있고, 육아 조직의 증식을 한다고 알려져 있다[21]. 다만 상대적으로 고가의 제재로 경제성을 고려한 더 많은 연구가 필요하다.

Rayman 등[22]은 2019년 당뇨병발 궤양 치료에 대한 가이드를 제시하였는데, 그 중에서 드레싱 제재 선택기준과 이유에 대하여 기술하였다. 기본적으로 드레싱 제재의 선택은 삼출물 조절, 편의성, 가격을 고려하여 정하도록 권고했다. 상처 치유의 속도를 높이기 위하여 드레싱 제재 표면에 항균 성분이 있는 제재의 사용 및 적용은 추천하지 않았다. 수크로스-옥타설페이트(sucrose-octalsulfate)를 함유한 드레싱 제재는 기본 치료에 보조적으로 비감염성, 신경병성 그리고 허혈성 당뇨병발 궤양에서 사용을 고려할 수 있다고 하였다. 기본적인 당뇨병발 궤양의 드레싱 제재로 상처와 부착성이 낮은 거즈나 단순 흡수성 드레싱 제재가 선택되었고, 진보된(advanced) 드레싱 등은 근거가 되는 연구에서 짧은 추시 기간과 적은 증례 수를 보이고, 치우침 우려가 높아 추천되지 않았다. Saap와 Falanga [23]는 은, 요오드 같은 항균 물질을 포함한 드레싱 제재를 이용한 당뇨병발 궤양 치료에 대한 단일 연구에서 드레싱 제재가 상처 치유에 영향을 주지 못했음을 보고하였다.

Edmonds 등[24]은 다국적, 다기관, 이중 맹검, 무작위 배정 임상시험을 통하여 감염되지 않은 당뇨병발 궤양 치료

에서 수크로스-옥타설페이트를 함유한 드레싱 제재와 포함하지 않은 드레싱 제재의 비교연구를 시행하였다. 20주째 평가한 상처 치유 정도의 보정된 승산비는 수크로스-옥타설페이트를 함유한 드레싱 제재군에서 비교군에 비하여 2.60 (95% 신뢰구간, 1.43-4.73)으로 임상적으로 유의하게 좋았으며, 상처 치유 시간도 짧았다. 그러나 치료 시작의 시점과 비용-효과에 대한 연구가 과제로 남아 있으며, 상대적으로 고가의 드레싱 제재로써 선택하는 데 제한이 있다.

당뇨병발 궤양 상처 치료에서 각각의 드레싱 제재에 대한 단일 연구 결과는 일부 새로운 제재가 전도유망함을 보여주고는 하지만 대부분 연구의 질이 떨어지고 치우침이 있어 각각의 제재 간 비교 시 우위에 있는 제재는 없다[17]. 따라서 임상 적용 시 드레싱 제재의 비용과 상처의 상태, 환자의 선호도 및 사용 편의성을 고려하여 선택하여야 한다.

당뇨병발 궤양의 음압상처치료

음압상처치료는 성장 호르몬 발현, 조직의 미세적 및 거시적 변형(micro- and macro-deformation), 혈류량 증가, 삼출물 제거, 세균 농도의 변화를 통하여 상처 치유를 촉진하는 것으로 알려진 상처 관리방법이다[25-27]. 정형외과 영역에서 광범위하게 사용되고 있지만 당뇨병발 궤양 치료에서 적응증 및 사용방법 등이 확실하게 정의되지 않았다.

1. 이론적 근거

일차 상처 치유는 대개 봉합사 혹은 접착성 물질에 의해 봉합되고, 흉터 생성과 조직의 성숙을 통해서 이뤄진다. 그러나 비대칭, 비선상, 혹은 오염된 상처는 일차 봉합의 안정성과 효용성을 얻기 어려운 경우가 많다. 또한 상처 결손은 상처 치유를 지연시키고 조직의 오염도를 증가시켜 부득이 이차 치유 과정을 거쳐야 하는 경우가 있다. 이러한 이차 치유 과정은 연부조직 층(soft tissue bed)에 혈관이 생성되고, 그 위에 육아 조직의 형성을 통해서 시작된다[28]. 이 과정에서 일차 봉합을 통해서 생길 수 있는 상처 벌어진점과 감염을 피할 수 있는 장점이 생긴다. 음압상처치료는 상처의 삼

출물을 제거하고 혈행을 개선하여 상처 경계를 좁히는 효과를 기대한다. 또한 세균의 농도를 줄이고 육아 조직의 형성을 촉진하는 효과를 보인다. 그러나 음압을 유지하기 위해 사용되는 폼 제재가 분절되거나 부적절하게 일부에만 적용되는 경우 통증을 유발하거나 상처가 세균에 노출되게 할 수 있어 주의가 필요하다[29]. 음압상처치료는 1997년에 전통적인 상처 치료에 반응하지 않는 급성, 아급성 및 만성 궤양의 상처 300예를 대상으로 상처의 호전된 결과를 보인 이후 다양한 당뇨병발 상처 치료에 적용되었다[30]. Clare 등[31]은 당뇨병발 궤양 18예를 대상으로 음압 상처 치료를 시행하고, 약 8.2주에 걸쳐서 82%의 상처 치유 성공률을 보이며, 선택적인 경우에 음압 상처 치료가 대안이 될 수 있음을 보고하였다. Akbari 등[32]은 당뇨병발 궤양 환자에서 변연 절제술, 적절한 항생제, 혈당 조절, 매일 소독을 시행하고 음압상처치료를 시행한 군과 그렇지 않은 군을 비교하여 궤양 크기의 유의미한 호전을 보고하였다. Blume 등[5]은 342예의 당뇨병발 궤양에 대하여 대규모 다기관 무작위 배정 임상시험을 시행하였다. 이를 통하여 습윤상처 치료군보다 음압상처 치료군에서 더 높은 상처 치유율을 보이고 더 적은 절단율(4.1%)을 보인다고 기술하였다. 이후 음압상처치료는 널리 사용되고 후속 연구가 다양하게 이어졌다[33,34].

2. 작용 기전

광범위하게 음압상처치료가 사용됨에도 불구하고 작용 기전은 명확하지 않다. 상처 치료 과정은 국소 조직 환경에 영향을 주는 생물학적 및 구조적 여러 인자에 의한 것으로 생각된다.

첫 번째, 음압상처치료는 상처 내 혈행을 개선한다. 여러 연구에서 음압상처치료 이후 혈관 신생 관련 성장 호르몬이 국소적으로 조직 내에서 발현되는 변화를 보였다[35]. Xia 등[36]은 음압상처치료 이후 혈관내피성장인자 등의 조직 내 국소 농축을 확인하였고, 이것은 저산소 상처 환경에 의한 이차적 변화 가능성을 제기하였다. Li 등[37]은 당뇨 쥐 실험 연구를 통하여 음압상처치료가 혈관 신생 관련 성장 호르몬을 발현시키고, 혈관 성장과 밀도에 관여하여 상처 치유를 증가시킨다고 보고하였다.

두 번째, 음압상처치료는 성장인자 발현을 통해서 조직 형성을 촉진시킨다. Yang 등[38]은 40예의 당뇨병발 상처를 대상으로 음압 상처 치료 후 1주간의 변화를 면역조직화학 분석법을 통하여 분석하였다. 음압상처치료 후 조직 내 증가된 섬유결합소와 전환성장인자 베타를 관찰하여 이러한 성장인자가 육아 조직의 형성을 증가시키는 데 기여한다고 보고하였다.

세 번째, 음압상처치료는 상처 가장 자리에서 전단력을 발생시켜 부종을 감소시키고 거시적 변형을 주어 상처 치유에 기여한다[39]. Borgquist 등[40]은 음압상처치료에 의한 압박력 (compressive forces)과 거시적 변형에 의한 상처 가장 자리의 수축력(contractile forces)이 상처의 접근을 유발하여 상처 치유를 촉진시킨다고 보고하였다.

네 번째, 음압상처치료는 조직과 폼 제재 사이에서 다양한 세포 반응을 일으키고 육아 조직 형성을 증가시키는 미시적 변형을 만든다. Scherer 등[41]은 폼 제재에 기반한 음압상처치료가 폼 제재 자체의 압박만 가한 경우에 비하여 상처 표면이 43% 길어지는 것을 보고하였고, 이것은 조직과 폼 제재 사이에서 미시적 변형에 의한 상호 작용을 시사한다고 하였다.

다섯 번째, 음압상처치료는 부종과 삼출액을 줄여 상처 치유를 향상시킨다. 과도한 삼출액을 제거함으로써 조직 내 압력을 줄이고 관류(perfusion)를 증가시킨다[42].

여섯 번째, 음압상처치료는 조직 내 세균 농축을 줄여 상처의 부담을 줄인다[43].

다만 몇몇 보고에서는 음압상처치료 이후 조직 내 세균 농축의 변화를 보이지 않은 연구도 있어 논란이 있다[44,45]. 원칙적으로 감염균이 제거된 상태에서 시행하는 것이 효과적이다[46].

3. 적용 방법

기본적으로 개방성 당뇨병발 궤양에 적용된다. 폼 제재를 상처 모양에 맞게 잘라 상처에 적용한다. 진공상태의 밀폐된 효과를 얻기 위해 비투과성의 집착성 드레싱 제재를 위에 적용하고, 흡입기를 연결하여 작동한다. 드레싱의 교체는 수일마다 시행한다. Liu 등[47]은 메타분석을 통하여 당뇨병발

Figure 2. Stepwise wound healing process after negative pressure wound therapy (NPWT) after incision and drainage in a 62-year-old male with infected diabetic foot ulcer. (A) Immediate postoperative photograph after incision and drainage showing large soft tissue defect. (B) Postoperative 1-week photograph showing granulation tissue on cavity after NPWT. (C) Postoperative 3-week photograph showing granulation tissue in progress after NPWT with additional second toe amputation. (D) Postoperative 8-week photograph showing complete filling of the wound with granulation tissue. (E) Postoperative 12-week photograph showing size-decreased and dried-up wound. (F) Postoperative 15-week photograph showing near completely healed wound which was washable. Informed consent for publication of the clinical image was obtained from the patient.

궤양 치료에서 음압상처치에 적용하는 흡인기의 압력의 높낮이에 따른 상처 치유, 추가 수술 여부, 이상 반응을 분석하였다. 저압력(75 mmHg) 적용군과 고압력(125 mmHg) 적용군과에서 결과 차이에 대한 증거는 매우 약하고 일차 결과를 분석할 데이터가 부족하였다.

4. 효과 및 근거

당뇨병발 궤양에서 음압상처치로는 상처의 크기를 줄이고 차후의 연부조직 수술을 가능하게 하여 하지를 보존하는 역할을 할 수 있다(Figure 2). Zhang 등[48]은 메타분석을 통하여 음압상처치로 당뇨병발 궤양에 효과적이고 안전함을 확인하였다. 상처가 치유될 상대 위험도는 1.52로 높았

으며, 상처 회복기간과 주요 절단 가능성은 음압상처치로 환자군에서 낮았다. Goudie 등[49]은 4 cm 이상의 당뇨병발 궤양을 가진 환자에서 부분 종골 절제술 후 발생한 상처에 음압상처치료를 시행하였다. 6개월 내 21명 중 20명이 완전한 상처 치유를 얻었으며, 2년 내 하지 구제율은 76%였다. 다만 하지 혈류 상태가 좋지 않은 경우, 음압상처치로 성공이 어려울 수 있다. Clare 등[50]은 음압상처치로 당뇨병발 궤양 치료에 선택지가 될 수 있지만, 중등도의 말초혈관병을 동반한 경우 임상적 성적이 좋지 않을 수 있어 다른 치료 방법을 선택하는 것을 제안하였다.

음압상처치로 사용은 당뇨병발 궤양에 효과적일 수 있지만 사용 전에 하지 혈류 상태 등을 평가하여 조직 내 관류의 적정성을 확보한 후 시작하는 것이 권고되고 있다[50].

5. 제한점

당뇨병발 궤양에서 음압상처치로는 비교적 입증된 근거를 바탕으로 임상에 적용되고 있다. 그러나 몇 가지 제한점이 있다. 첫째로, 음압상처치로 역할과 효과를 정의할 양질의 근거가 부족하다. 두 번째로, 음압상처치로 시 사용되는 재료 요소, 구조, 흡인기 압력값, 사용기간에 대해서는 정해진 바 없이 다양하게 사용되고 있어 이에 대한 향후 연구가 필요하다. 세 번째로, 비용 대비 효과에 대한 연구가 부족하다.

결론

당뇨병발 궤양 치료에서 적절한 드레싱 제재의 선택과 음압상처치로 적용은 치료 경과에 도움을 줄 수 있다. 그러

나 당뇨병발 궤양의 원인은 여러 가지 요소가 복합적으로 작용하여 발생하므로 적절한 드레싱 제재나 음압상처치료는 전제 치료 선택 방법 중 하나로 접근하여야 한다. 당뇨병발 궤양에서 증상을 경감시키고, 상처를 보호하고 치유를 도모하는 데 있어 적절한 드레싱 제재를 선택하는 것은 중요하다. 그러나 사용성과 비용 대비 효과를 판단하여 임상에서 실제 사용해야 하며 드레싱 제재 사용에 관한 연구의 과학적 근거는 상당히 미약하고 실효적인 효과를 평가하기에 부족함을 이해해야 한다. 각각의 드레싱 제재가 가지는 특성을 이해하고 적절한 드레싱 제재를 다양한 당뇨병발 궤양 상처 치료 환경에 사용한다면 환자의 만족도가 올라가고 임상가의 편의성 또한 좋아질 것이다.

당뇨병발 궤양 치료에서 음압상처치료는 높은 수준의 증거를 동반한 연구의 수는 부족하지만 임상적으로 긍정적인 근거를 가진 족부 족관절 상처에서 사용되는 치료법 중 하나이다. 당뇨병발 궤양 치료에 음압상처치료를 적용할 때 먼저 감염균을 제거하고 하지 혈행 상태를 평가하여 적용하는 것이 중요하다. 또한 당뇨병발 궤양 치료에서 음압상처치료의 적용 시 이상적인 프로토콜에 대한 후속 연구가 필수적이며 임상적 이득과 비용 간의 정량적 연구가 반드시 필요하다.

찾아보기말: 당뇨병; 당뇨병발 궤양; 드레싱; 음압상처치료

ORCID

Jiyong Ahn, <https://orcid.org/0000-0003-0309-2193>

Conflict of Interest

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

References

1. Suh HS, Hong JP. Diabetic foot ulcer. *J Korean Med Assoc* 2015;58:795-800.
2. Boo S, Yoon YJ, Oh H. Evaluating the prevalence, awareness, and control of hypertension, diabetes, and dyslipidemia in Korea using the NHIS-NSC database: a cross-sectional analysis. *Medicine (Baltimore)* 2018;97:e13713.
3. Abbott CA, Carrington AL, Ashe H, Bath S, Every LC, Griffiths J, Hann AW, Hussein A, Jackson N, Johnson KE, Ryder CH, Torkington R, Van Ross ER, Whalley AM, Widdows P, Williamson S, Boulton AJ; North-West Diabetes Foot Care Study. The North-West Diabetes Foot Care Study: incidence of, and risk factors for, new diabetic foot ulceration in a community-based patient cohort. *Diabet Med* 2002;19:377-384.
4. Kim JM, Kim DY, Woo JT, Kim SW, Yang IM, Kim JW, Kim YS, Kim KW, Coi YK. A clinical study on the diabetic foot lesions. *J Korean Diabetes Assoc* 1993;17:387-394.
5. Blume PA, Walters J, Payne W, Ayala J, Lantis J. Comparison of negative pressure wound therapy using vacuum-assisted closure with advanced moist wound therapy in the treatment of diabetic foot ulcers: a multicenter randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2008;31:631-636.
6. Kapusta P, Konieczny PS, Hohendorff J, Borys S, Toton-Zuranska J, Kiec-Wilk BM, Wolkow PP, Malecki MT. Negative pressure wound therapy affects circulating plasma microRNAs in patients with diabetic foot ulceration. *Diabetes Res Clin Pract* 2020;165:108251.
7. Strauss MB, Moon H, La S, Craig A, Ponce J, Miller S. The incidence of confounding factors in patients with diabetes mellitus hospitalized for diabetic foot ulcers. *Wounds* 2016;28:287-294.
8. Reiber GE, Lipsky BA, Gibbons GW. The burden of diabetic foot ulcers. *Am J Surg* 1998;176(2A Suppl):5S-10S.
9. Falanga V. Wound healing and its impairment in the diabetic foot. *Lancet* 2005;366:1736-1743.
10. Gibran NS, Jang YC, Isik FF, Greenhalgh DG, Muffley LA, Underwood RA, Usui ML, Larsen J, Smith DG, Bunnett N, Ansel JC, Olerud JE. Diminished neuropeptide levels contribute to the impaired cutaneous healing response associated with diabetes mellitus. *J Surg Res* 2002;108:122-128.
11. Lazarus GS, Cooper DM, Knighton DR, Percoraro RE, Rodeheaver G, Robson MC. Definitions and guidelines for assessment of wounds and evaluation of healing. *Wound Repair Regen* 1994;2:165-170.
12. Uccioli L, Izzo V, Meloni M, Vainieri E, Ruotolo V, Giurato L. Non-healing foot ulcers in diabetic patients: general and local interfering conditions and management options with advanced wound dressings. *J Wound Care* 2015;24(4 Suppl):35-42.
13. Patel V, Chivukula IV, Roy S, Khanna S, He G, Ojha N, Mehrotra A, Dias LM, Hunt TK, Sen CK. Oxygen: from the benefits of inducing VEGF expression to managing the risk of hyperbaric stress. *Antioxid Redox Signal* 2005;7:1377-1387.
14. Hilton JR, Williams DT, Beuker B, Miller DR, Harding KG. Wound dressings in diabetic foot disease. *Clin Infect Dis* 2004;39 Suppl 2:S100-S103.
15. Zhang X, Sun D, Jiang GC. Comparative efficacy of nine different dressings in healing diabetic foot ulcer: a Bayesian

- network analysis. *J Diabetes* 2019;11:418-426.
16. Fowler EM, Vesely N, Johnson V, Harwood J, Tran J, Amberry T. Wound care for persons with diabetes. *Home Healthc Nurse* 2003;21:531-540.
 17. Wu L, Norman G, Dumville JC, O'Meara S, Bell-Syer SE. Dressings for treating foot ulcers in people with diabetes: an overview of systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(7):CD010471.
 18. Milne SD, Seoudi I, Al Hamad H, Talal TK, Anoop AA, Allahverdi N, Zakaria Z, Menzies R, Connolly P. A wearable wound moisture sensor as an indicator for wound dressing change: an observational study of wound moisture and status. *Int Wound J* 2016;13:1309-1314.
 19. Hinman CD, Maibach H. Effect of air exposure and occlusion on experimental human skin wounds. *Nature* 1963;200:377-378.
 20. Seo DK, Lee HS. Management of diabetic foot ulcer. *J Korean Foot Ankle Soc* 2014;18:1-7.
 21. Bergin SM, Wraight P. Silver based wound dressings and topical agents for treating diabetic foot ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(1):CD005082.
 22. Rayman G, Vas P, Dhatariya K, Driver V, Hartemann A, Londahl M, Piaggese A, Apelqvist J, Attinger C, Game F; International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF). Guidelines on use of interventions to enhance healing of chronic foot ulcers in diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev* 2020;36 Suppl 1:e3283.
 23. Saap LJ, Falanga V. Debridement performance index and its correlation with complete closure of diabetic foot ulcers. *Wound Repair Regen* 2002;10:354-359.
 24. Edmonds M, Lazaro-Martinez JL, Alfayate-Garcia JM, Martini J, Petit JM, Rayman G, Lobmann R, Uccioli L, Sauvadet A, Bohbot S, Kerihuel JC, Piaggese A. Sucrose octasulfate dressing versus control dressing in patients with neuroischaemic diabetic foot ulcers (Explorer): an international, multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:186-196.
 25. Xia CY, Yu AX, Qi B, Zhou M, Li ZH, Wang WY. Analysis of blood flow and local expression of angiogenesis-associated growth factors in infected wounds treated with negative pressure wound therapy. *Mol Med Rep* 2014;9:1749-1754.
 26. Lee HJ, Kim JW, Oh CW, Min WK, Shon OJ, Oh JK, Park BC, Ihn JC. Negative pressure wound therapy for soft tissue injuries around the foot and ankle. *J Orthop Surg Res* 2009;4:14.
 27. Moues CM, van Toorenbergen AW, Heule F, Hop WC, Hovius SE. The role of topical negative pressure in wound repair: expression of biochemical markers in wound fluid during wound healing. *Wound Repair Regen* 2008;16:488-494.
 28. Healing by Intention. *Adv Skin Wound Care* 2017;30:246-247.
 29. Hermans MH, Cutting K. NPWT or HRT-dressing? Results of an expert panel and a Delphi panel analysis. *J Wound Care* 2013;22:573-574,576-581.
 30. Argenta LC, Morykwas MJ. Vacuum-assisted closure: a new method for wound control and treatment: clinical experience. *Ann Plast Surg* 1997;38:563-576.
 31. Clare MP, Fitzgibbons TC, McMullen ST, Stice RC, Hayes DF, Henkel L. Experience with the vacuum assisted closure negative pressure technique in the treatment of non-healing diabetic and dysvascular wounds. *Foot Ankle Int* 2002;23:896-901.
 32. Akbari A, Moodi H, Ghiasi F, Sagheb HM, Rashidi H. Effects of vacuum-compression therapy on healing of diabetic foot ulcers: randomized controlled trial. *J Rehabil Res Dev* 2007;44:631-636.
 33. Desai KK, Hahn E, Pulikkottil B, Lee E. Negative pressure wound therapy: an algorithm. *Clin Plast Surg* 2012;39:311-324.
 34. Mendonca DA, Papini R, Price PE. Negative-pressure wound therapy: a snapshot of the evidence. *Int Wound J* 2006;3:261-271.
 35. Karam RA, Rezk NA, Abdel Rahman TM, Al Saeed M. Effect of negative pressure wound therapy on molecular markers in diabetic foot ulcers. *Gene* 2018;667:56-61.
 36. Xia CY, Yu AX, Qi B, Zhou M, Li ZH, Wang WY. Analysis of blood flow and local expression of angiogenesis-associated growth factors in infected wounds treated with negative pressure wound therapy. *Mol Med Rep* 2014;9:1749-1754.
 37. Li X, Liu J, Liu Y, Hu X, Dong M, Wang H, Hu D. Negative pressure wound therapy accelerates rats diabetic wound by promoting angiogenesis. *Int J Clin Exp Med* 2015;8:3506-3513.
 38. Yang SL, Zhu LY, Han R, Sun LL, Dou JT. Effect of negative pressure wound therapy on cellular fibronectin and transforming growth factor- β 1 expression in diabetic foot wounds. *Foot Ankle Int* 2017;38:893-900.
 39. Saxena V, Hwang CW, Huang S, Eichbaum Q, Ingber D, Orgill DP. Vacuum-assisted closure: microdeformations of wounds and cell proliferation. *Plast Reconstr Surg* 2004;114:1086-1096.
 40. Borgquist O, Gustafsson L, Ingemansson R, Malmstro M. Micro- and macromechanical effects on the wound bed of negative pressure wound therapy using gauze and foam. *Ann Plast Surg* 2010;64:789-793.
 41. Scherer SS, Pietramaggiore G, Mathews JC, Prsa MJ, Huang S, Orgill DP. The mechanism of action of the vacuum-assisted closure device. *Plast Reconstr Surg* 2008;122:786-797.
 42. Morykwas MJ, Argenta LC, Shelton-Brown EI, McGuirt W. Vacuum-assisted closure: a new method for wound control and treatment: animal studies and basic foundation. *Ann Plast Surg* 1997;38:553-562.
 43. Ludolph I, Fried FW, Kneppel K, Arkudas A, Schmitz M, Horch RE. Negative pressure wound treatment with computer-controlled irrigation/instillation decreases bacterial

- load in contaminated wounds and facilitates wound closure. *Int Wound J* 2018;15:978-984.
44. Patmo AS, Krijnen P, Tuinebreijer WE, Breederveld RS. The effect of vacuum-assisted closure on the bacterial load and type of bacteria: a systematic review. *Adv Wound Care (New Rochelle)* 2014;3:383-389.
45. Moues CM, Vos MC, van den Bemd GJ, Stijnen T, Hovius SE. Bacterial load in relation to vacuum-assisted closure wound therapy: a prospective randomized trial. *Wound Repair Regen* 2004;12:11-17.
46. Lee HS. Prevention and management of the diabetic foot. *J Korean Med Assoc* 2013;56:220-228.
47. Liu Z, Dumville JC, Hinchliffe RJ, Cullum N, Game F, Stubbs N, Sweeting M, Peinemann F. Negative pressure wound therapy for treating foot wounds in people with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;10(10):CD010318.
48. Zhang J, Hu ZC, Chen D, Guo D, Zhu JY, Tang B. Effectiveness and safety of negative-pressure wound therapy for diabetic foot ulcers: a meta-analysis. *Plast Reconstr Surg* 2014;134:141-151.
49. Goudie EB, Gendics C, Lantis JC 2nd. Multimodal therapy as an algorithm to limb salvage in diabetic patients with large heel ulcers. *Int Wound J* 2012;9:132-138.
50. Clare MP, Fitzgibbons TC, McMullen ST, Stice RC, Hayes

DE, Henkel L. Experience with the vacuum assisted closure negative pressure technique in the treatment of non-healing diabetic and dysvascular wounds. *Foot Ankle Int* 2002;23:896-901.

Peer Reviewers' Commentary

이 논문은 치료가 어려운 당뇨병발 궤양 환자에서 상처 치료, 특히 음압상처치료의 이론적 근거와 작용 기전, 적용 방법 등에 대하여 최신 논문들을 정리하여 설명하고 있다. 당뇨병발 궤양이 생기는 기전을 쉽게 잘 설명해 주고 있으며, 드레싱 제재가 가져야 할 특성을 잘 정리하였다. 또한, 해외 연구 사례로 근거도 적절히 제시하고 있다. 또한 독자들이 당뇨병발 궤양의 상처 치료에 대한 이론적 배경 및 최신 경향을 쉽게 이해할 수 있도록 설명해 주고 있다. 이 논문은 당뇨병발 궤양의 음압상처치료의 적용 방법 및 그 제한점이 잘 기술되어 있어, 환자를 진료하는 임상현장에서 음압상처치료를 적용하는 데 많은 도움을 줄 것으로 판단된다.

[정리: 편집위원회]