

당뇨병성 발궤양 위험분류체계의 타당도 검증

이은주 · 김묘성

동의대학교 의료보건생활대학 간호학과 조교수

Validation of Risk Classification Systems for Diabetic Foot Ulcer Occurrence

Lee, Eun Joo · Kim, Myo Sung

Assistant Professor, Department of Nursing, College of Nursing and Healthcare Sciences, Dong-eui University, Busan, Korea

Purpose: The aim of this study was to validate the predictive accuracy of three international risk classification systems for diabetic foot ulcer occurrence. **Methods:** A secondary data analysis was conducted. The data were collected from a case-control study that recruited 367 patients with Type 2 diabetes (118 with existing foot ulcers and 261 without foot ulcers). The risk of foot ulcer occurrence was classified in accordance with the American Diabetes Association (ADA), the International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF), and the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) risk classification systems. The predictive validity of the classification systems was calculated to evaluate the systems' performance. **Results:** The ADA, IWGDF, and SIGN systems had area under the receiver operating curve (AUC) with values of .91, .90, and .80, respectively, and the predictive accuracy of each classification system was 73.4~84.7% for ADA, 74.4~85.5% for IWGDF, and 49.6~73.9% for SIGN, depending on the cut-off points. **Conclusion:** All of the three classification systems showed good predictive accuracy. Further studies are needed to select one that is most accurate and cost-effective

Key Words: Diabetic foot; Foot ulcer; Risk factors; Classification; Validation studies

서 론

1. 연구의 필요성

당뇨병성 발궤양은 당뇨병 환자의 발에서 하지 신경병증이나 말초동맥질환과 연관되어 발생하는 피부 전층의 병변[1]으로 당뇨병의 주요 합병증이다. 전 세계적으로 당뇨병성 발궤양의 유병률은 6.3%로 보고되었는데[2], 그 중 58.0%에서 감염이 동반되며[3], 매년 약 15.0%가 발 또는 하지 절단을 경험하게 되는 것으로 알려져 있다[4]. 또한 당뇨병성 발궤양이 치유되는 데에는 평균 11~14주가 소요되며[4], 치유되더라도 5년 내

재발률이 65.0%에 이르는 것으로 나타났다[5]. 당뇨병 인구의 지속적인 증가가 예측됨에 따라[6] 당뇨병성 발궤양이 초래하는 장애와 그로 인한 부담을 최소화하기 위해서는 발궤양을 예방하는 것이 매우 중요하다.

당뇨병성 발궤양의 예방을 위한 국제 지침들은 모든 당뇨병 환자를 대상으로 매년 정기적 선별검사를 통해 발궤양 위험수준을 평가하고 그 위험수준에 따라 적합한 중재를 실시할 것을 권고한다[1,7,8]. 이들 지침은 발궤양 위험수준을 평가할 수 있도록 말초신경병증, 말초혈관질환, 발궤양이나 하지 절단 과거력과 같은 위험요인 유무를 기준으로 하는 위험분류체계를 제시하고 있다[1,7,8]. 현재 이용 가능한 당뇨병성 발궤양 위험분

주요어: 당뇨병성 발궤양, 위험요인, 분류, 검증

Corresponding author: Kim, Myo Sung

Department of Nursing, Dong-Eui University, 176 Eomgwang-ro, Busanjin-gu, Busan 47340, Korea.
Tel: +82-51-890-2862, Fax: +82-505-182-6876, E-mail: myosg@deu.ac.kr

- 이 논문은 2019학년도 동의대학교 교내연구비에 의해 연구되었음(No. 201902040001).
- This work was supported by Dong-eui University Grant (No. 201902040001).

Received: Nov 17, 2019 | Revised: Jan 2, 2020 | Accepted: Jan 10, 2020

류체계에는 American Diabetes Association (ADA)[7], International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF)[1], Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)[8] 등이 제시하는 분류체계뿐 아니라 University of Texas Foot Risk Stratification (UTFRS) [9], Boyko 등[10]의 모형 등이 있다[11].

위의 위험분류체계들은 모두 타당한 변수들로 구성되어 있고 적용하기 쉬우며 높은 정확도를 나타내지만, 위험수준 분류 기준이 서로 다르고[1,7,8], 임상환경에 따라 예측 타당도 지표에서 상당한 차이가 나타나는 문제점이 있다[12]. Crawford 등[13]의 체계적 문헌고찰 연구에 따르면 동일한 위험분류체계를 적용하더라도 각 연구들 간 ‘고위험’ 집단 비율이 SIGN 분류체계의 경우 13.6~56.9%, IWGDF 분류체계의 경우 5.4~76.9%로 큰 차이를 보였다. Monteiro-Soares 등[14]의 연구에서는 1차 의료기관과 3차 의료기관에 방문하는 당뇨병 환자들에게 7가지 위험분류체계를 적용하여 비교한 결과 3차 의료기관에서의 타당도 지표가 전반적으로 높은 것으로 나타났다. 따라서 다양한 임상환경에서 어떠한 분류체계가 당뇨병성 발궤양 발생을 가장 정확하게 예측하는지 확인하기 위한 검증 연구가 수행되어야 한다[12].

국내 당뇨병 진료지침은 발궤양과 하지절단의 위험요인을 확인하기 위해 적어도 매년 발 평가와 발관리 교육을 시행하도록 권고하고 있으나[15], 발 평가 시 필수적인 발궤양 위험분류 체계에 대해서는 제시하지 않고 있다. 실제로 국내 당뇨병 환자 가운데 발 검진 등을 받은 경험이 있는 경우가 6.1%에 불과함[16]을 미루어 볼 때 발궤양 발생 위험에 대한 평가가 거의 이루어지지 않고 있는 것으로 판단된다. 또한 현재 이용 가능한 당뇨병성 발궤양 위험분류체계 중 국내 당뇨병 환자들을 대상으로 한 검증 연구가 수행되었는지 여부에 대해서도 알려진 바가 없다. 따라서 본 연구는 국제 지침들이 제시하는 당뇨병성 발궤양 위험분류체계들을 국내 당뇨병 환자들에게 적용함으로써 발궤양 발생 예측 타당도를 비교 검증하고, 발궤양 발생을 예측하기 위한 최적의 위험분류체계를 제안하고자 수행되었다.

연구 방법

1. 연구설계

본 연구는 ADA [7], IWGDF [1], SIGN [8]이 제시한 당뇨병성 발궤양 위험분류체계의 예측 타당도를 검증하기 위해 Lee [17]의 사례대조군 연구를 통해 수집된 자료를 사용한 이차분석 연구이다.

2. 연구대상

본 연구의 원자료는 제2형 당뇨병을 진단받은 만 20세 이상의 성인 환자로서 조사시점에 당뇨병성 발궤양이 발생한 환자(사례군) 118명과 당뇨병성 발궤양이 없는 환자(대조군)로부터 수집되었다. 사례군은 Y시 P대학교병원 외과 또는 정형외과 외래, B광역시 G병원 및 S특별시 S병원 정형외과 외래에 방문하여 당뇨병성 발궤양 진료를 받는 자, 대조군은 B광역시 P대학교병원 내분비내과와 가정의학과 외래 및 Y시 P대학교병원 가정의학과 외래에 방문한 제2형 당뇨병 환자 중 당뇨병성 발궤양이 없는 것으로 확인된 자로서 연구의 목적을 이해하고 자발적으로 참여에 동의한 자였다.

Lee [17]의 연구에서는 Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health [18]를 이용하여 사례대조군 연구설계에 적합한 대상자 수를 산정하였다. 당뇨병성 발궤양의 주요 위험요인인 말초신경병증의 유병률 약 30.0%와 위험비 2.24 [19], 유의수준(α)=.05, 검정력($1-\beta$)=.80, 사례군과 대조군의 비 1:2[20]로 하였을 때 모형 개발을 위해 필요한 최소 대상자 수는 사례군 76명, 대조군 152명으로 총 228명이었다. 모형 개발과 검증을 위한 표본 분할 비율을 2:1[21]로 할 경우 모형 검증을 위해 사례군 38명, 대조군 76명이 추가로 필요하였으며, 최종 사례군 118명과 대조군 261명의 자료가 수집되었다.

3. 연구도구

1) 연구대상자의 임상적 특성 조사도구

Lee의 연구[17]에서 사용된 임상적 특성 조사도구는 구조화된 조사지로서 대상자의 일반적 특성, 당뇨병 관련 특성 및 발 관련 특성으로 구성되었다. 원 도구에서 일반적 특성은 연령, 성별, 체질량지수, 흡연 및 음주를, 당뇨병 관련 특성은 당뇨병 유병기간, 치료형태, 당화혈색소 값, 당뇨병성 발궤양 예방 관련 정보를 접한 경험과 그 경로, 그리고 시력장애, 망막증, 만성 신질환, 뇌혈관질환, 허혈성 심질환, 고혈압 및 이상지질혈증의 7가지 동반질환을 포함하였는데, 시력장애는 그 빈도가 낮았고 망막증과 상관성도 높으므로 본 연구에서는 제외하였다. 체질량지수는 대한비만학회의 비만 진료지침 2018을 기준으로 분류하였다[22]. 흡연은 흡연 양과 상관없이 조사 당시 또는 발궤양 발생 당시 흡연을 한 경우에만, 음주는 음주량이 현재 1주일에 소주 7잔(맥주의 경우 5캔)을 초과하는 경우에 각각 ‘예’로 정의하였다[23,24]. 당화혈색소 값은 당뇨병성 발궤양 병력이 없는 환자의 경우 가능한 한 최근 6개월 이내에 측정한

결과로 하고[25], 당뇨병성 발궤양이 있는 환자의 경우 발궤양이 발생한 시점과 가장 근접한 시기에 측정한 결과로 하였다. 동반질환은 대상자가 상기 질환을 진단받고 약물 복용 중이거나 시술을 받았다고 진술한 경우 또는 의무기록 상 진단명을 확인할 수 있는 경우에 질환이 있는 것으로 정의하였다.

Lee의 연구[17]에서 발 관련 특성은 Sibbald 등[26]의 60초 당뇨병성 발궤양 위험사정 도구를 사용하여 조사하였는데, 이 도구는 과거력 2개 항목(궤양 과거력과 절단 과거력), 발 변형 1개 항목, 발 맥박 1개 항목, 현재 궤양 1개 항목, 궤양 전 병변 4개 항목(안으로 파고드는 발가락, 굳은 살, 물집, 균열) 및 말초신경병증 1개 항목(모노필라멘트 검사) 등 10문항에 대해 ‘예’, ‘아니오’로 응답하도록 구성되어 있다. 발 변형은 망치 발가락 또는 갈퀴 발가락, 무지외반증, 편평족, 요족, 샤르코 관절병변 등을 포함하였고[27], 궤양 전 병변으로는 위의 4개 항목에 더하여 발 진균 감염이 있는 경우도 포함하였다[28]. 말초 신경병증과 말초혈관질환은 각각 원 도구에서 정의한 바에 따라 10g 모노필라멘트 검사 결과 음성(10군데 중 4군데 이상 느끼지 못함)인 경우, 그리고 발등과 후경골 맥박을 모두 촉진할 수 없는 경우로 하였고[26], 추가로 의무기록 상 상기 진단명을 확인할 수 있는 경우에도 “예”로 정의하였다.

2) 당뇨병성 발궤양 위험분류체계

연구대상자의 발궤양 위험수준은 ADA [7], IWGDF [1], SIGN [8]이 제시하는 위험분류체계를 사용하여 분류하였다. ADA와 SIGN의 분류체계는 문헌고찰, IWGDF의 분류체계는 23개국의 전문가와 연구자들 간 합의를 통해 각각 개발된 것으로 이들의 분류 정확도는 receiver operating characteristic (ROC) curve의 곡선하면적을 통해 평가되었는데, ADA 분류체계는 .83 (95% CI .79~.88), IWGDF 분류체계는 .86 (95% CI .81~.91), SIGN 분류체계는 .75 (95% CI .68~.82)이었다[12]. Monteiro-Soares 등[11]의 체계적 문헌고찰 연구에 따르면 현재 이용 가능한 당뇨병성 발궤양 위험분류체계에는 위의 3가지 분류체계 이외에도 UFRS [9], Boyko 등[10]의 모형 등이 있으나, UFRS 분류체계는 미국에서 수행된 단일 연구를 통해 개발되었고, Boyko 등[10]의 모형은 주로 백인 또는 흑인을 대상으로 개발되어 본 연구대상자에게 적용하기에는 위의 3가지 분류체계가 더 적합할 것으로 판단하였다.

4. 자료수집

본 이차분석 연구는 D대학교 생명윤리위원회의 승인(DIRB-

201908-HR-W-03)을 받은 후 수행되었다. 원 자료는 구조화된 조사지를 이용한 대상자 면담 및 발 검진, 전자의무기록 조회를 통하여 수집되었으며, 조사지는 연구자가 작성하였다. 자료수집에 앞서 대상자에게 연구자가 직접 연구의 목적과 자료수집 방법 등이 구체적으로 기술된 설명문을 제공하고 구두로 요점을 설명한 다음, 서면 동의서를 취득하였다. 대상자와 면담 시 임상적 특성과 과거력을 확인한 후 대상자의 발 변형 및 병변 관찰과 발 맥박 촉진을 실시하였고, 발 변형 또는 병변의 정확한 감별을 위하여 양쪽 발 사진을 촬영한 후 상처전문가에게 의뢰하였다. 모노필라멘트 검사 시 양쪽 발을 10군데씩(발바닥 9군데, 발등 1군데) 검사하고, 한 번 만에 감지하지 못한 부분은 재검사하여 말초신경병증 여부를 판정하였다. 대상자 면담 및 발 검진이 종료된 후 전자의무기록을 통해 대상자의 당화혈색소 검사결과와 동반질환 유무 등을 확인하였다[17].

5. 자료분석

수집된 자료는 SPSS/WIN 25.0 프로그램을 사용하여 분석하였으며, 통계적 검정은 유의수준 .05에서 양측 검정하였다. 연구대상자의 일반적 특성, 당뇨병 관련 특성 및 발 관련 특성은 빈도와 백분율 또는 평균과 표준편차로 산출하였다. 사례군과 대조군의 일반적 특성, 당뇨병 관련 특성 및 발 관련 특성은 범주형 변수의 경우 χ^2 test, 연속형 변수의 경우 독립표본 t-test 또는 Mann Whitney U test를 실시하여 비교하였다. ADA, IWGDF, SIGN의 당뇨병성 발궤양 위험분류체계에 의한 연구대상자의 위험수준 분류 결과는 빈도와 백분율로 산출하였고, ADA, IWGDF, SIGN의 위험분류체계를 통한 위험수준 분류 결과와 실제 관측된 당뇨병성 발궤양 발생 자료를 이용하여 ROC 곡선의 곡선하면적(Area Under the Curve, AUC)을 구하였다. 마지막으로 위험분류체계별 각 위험단계를 발궤양 발생 예측을 위한 절단점으로 설정하였을 때 실제 관측된 발궤양 발생과 위험분류체계에 의한 발궤양 발생 예측 결과를 이용한 2×2 교차표를 구성하여 민감도, 특이도, 양성예측도, 음성예측도 및 예측정확도를 구하였다.

연구 결과

1. 사례군과 대조군의 임상적 특성 비교

Table 1은 사례군과 대조군의 일반적 특성, 당뇨병 관련 특성, 및 발 관련 특성을 비교한 결과이다. 일반적 특성과 관련하

Table 1. Characteristics of Study Participants by Foot Ulcer Status

(N=379)

Characteristics	Categories	Case (n=118) n (%) or M±SD	Control (n=261) n (%) or M±SD	χ^2 or t	p
General characteristics	Gender (male)	86 (72.9)	106 (40.6)	33.85	<.001
	Age (year)	64.07±10.94	64.75±9.08	0.60	.552
	< 50	11 (9.3)	14 (5.4)	3.02	.389
	50~59	29 (24.6)	55 (21.1)		
	60~69	43 (46.4)	106 (40.6)		
	≥ 70	35 (29.7)	86 (32.9)		
	BMI* (kg/m ²)	23.98±3.54	24.51±3.44	1.37	.171
	Underweight (< 18.50)	6 (5.1)	11 (4.2)	3.33	.505
	Normal (18.50~22.99)	43 (36.4)	78 (29.9)		
	Overweight (23.00~24.99)	29 (24.6)	60 (23.0)		
	Obesity ClassI (25.00~29.99)	33 (28.0)	97 (37.2)		
	Obesity ClassII-III (≥ 30.00)	7 (5.9)	15 (5.7)		
Diabetes-related characteristics	Current smoking	33 (28.0)	30 (11.5)	15.91	<.001
	Current drinking (> 7 units/week=1)	18 (15.3)	21 (8.0)	4.57	.032
	Duration after DM diagnosis (year)	19.97±10.64	13.68±9.48	22.93	<.001
	< 10	22 (18.6)	96 (36.8)		
	10~19	31 (26.3)	86 (32.9)		
	≥ 20	65 (55.1)	79 (30.3)	-5.46	<.001
	Type of treatment				
	Oral hypoglycemic agents	59 (50.0)	176 (67.4)	23.69	<.001
	Insulin	21 (17.8)	10 (3.9)		
	Both	38 (32.2)	75 (28.7)		
	HbA1c (n=242)	8.00±1.67	7.48±1.37	-2.93	.003
	< 6.5	20 (17.7)	47 (19.0)	14.26	.001
	6.5~7.9	41 (36.3)	135 (54.4)		
	≥ 8.0	52 (46.0)	66 (26.6)		
	Exposure to foot care education by a healthcare provider (yes)	46 (39.0)	47 (18.0)	19.31	<.001
	Co-morbidity				
	Retinopathy	74 (62.7)	55 (21.1)	62.75	<.001
	Chronic kidney disease	69 (58.5)	26 (10.0)	101.82	<.001
	End-stage renal disease	34 (28.8)	3 (1.1)	70.59	<.001
	Cerebrovascular disease	26 (22.0)	31 (11.9)	6.56	.010
	Ischemic heart disease	40 (33.9)	45 (17.2)	12.96	<.001
	Hypertension	101 (85.6)	158 (60.5)	23.58	<.001
	Dyslipidemia	70 (59.3)	185 (70.9)	4.93	.026
Foot-related characteristics	Previous ulcer	74 (62.7)	21 (8.0)	129.29	<.001
	Previous amputation	43 (36.4)	2 (0.8)	98.84	<.001
	Deformity	63 (53.4)	98 (37.5)	8.35	.004
	Pre-ulcerative lesions [†]	103 (87.3)	205 (78.5)	4.08	.043
	Ingrown toenail	10 (8.5)	18 (6.9)	0.30	.587
	Calluses	60 (50.8)	90 (34.5)	9.10	.003
	Fungal infection	51 (43.2)	136 (52.1)	2.57	.109
	Others	27 (22.9)	45 (17.2)	1.68	.195
	Peripheral vascular disease [†]	86 (72.9)	29 (11.1)	146.70	<.001
	Peripheral neuropathy [§]	106 (89.8)	78 (29.9)	116.90	<.001

BMI=body mass index; DM=diabetes mellitus; HbA1c=glycated hemoglobin; *by the Korean Society for the Study of Obesity (2018); [†] Multiple responses;

[†] Based on absent pedal pulses or clinical diagnosis; [§]Based on monofilament exam (negative ≥ 4) or clinical diagnosis; ^{||} Mann Whitney U test.

여 사례군은 대조군에 비해 남성(72.9% vs 40.6%), 현재 흡연자(28.0% vs 11.5%), 현재 음주량이 1주일에 소주 7잔(맥주의 경우 5캔)을 초과하는 자(15.3% vs 8.0%)의 비율이 유의하게 높았다. 당뇨병 관련 특성 중 평균 당뇨병 유병기간은 사례군 19.97±10.64년, 대조군 13.68±9.48로 사례군이 유의하게 길었고, 평균 당화혈색소 값 또한 사례군 8.00±1.67, 대조군 7.48±1.37로 사례군에서 유의하게 높았다. 당뇨병 치료형태의 경우 인슐린 단독 또는 병용요법 중인 자의 비율(50.0% vs 32.6%)과 동반질환 중 망막증(62.7% vs 21.1%), 만성신질환(58.5% vs 10.0%), 뇌혈관질환(22.0% vs 11.9%), 허혈성심질환(33.9% vs 17.2%), 고혈압(85.6% vs 60.5%)이 있는 경우의 비율이 사례군에서 유의하게 높았으나, 이상지질혈증(59.3% vs 70.9%)은 대조군에서 유의하게 많았다. 의료인으로부터 발관리 교육을 받은 경험에 있는 자의 비율은 사례군에서 유의하게 높았다(39.0% vs 18.0%). 사례군과 대조군 간 발 관련 특성을 비교한 결과 발궤양 과거력(62.7% vs 8.0%), 하지 절단 과거력(36.4% vs 0.8%), 발변형(53.4% vs 37.5%), 궤양 전 병변(87.3% vs 78.5%), 말초혈관질환(72.9% vs 11.1%), 말초신경병증(89.8% vs 29.9%) 모두 사례군에서 유의하게 많았다. 궤양 전 병변 중에는 특히 굳은살이 사례군에서 유의하게 많은 것으로 나타났다(50.8% vs 34.5%).

2. ADA IWGDF, SIGN의 위험분류체계에 따른 연구 대상자의 당뇨병성 발궤양 위험수준

ADA [7], IWGDF [1], SIGN [8]의 위험분류체계를 이용하여 연구대상자의 당뇨병성 발궤양 위험수준을 분류한 결과와 각 위험단계별 실제 발궤양 발생자의 분포는 Table 2에 제시하였다. ADA 분류체계에 따르면 위험수준이 가장 높은 3단계와 2단계에 연구대상자의 25.1%와 15.0%가 각각 분류되었고, 실제 관측된 당뇨병성 발궤양 발생자는 3단계에 62.7%, 2단계에 27.1%가 포함되었다. IWGDF 분류체계의 경우 연구대상자의 25.1%와 12.4%가 각각 위험수준이 가장 높은 3단계와 2단계로 분류되었고, 실제 관측된 발궤양 발생자 중 66.9%가 3단계에, 23.7%가 2단계에 포함되었다. SIGN 분류체계에 의하면 당뇨병성 발궤양 위험수준 'high'로 분류된 연구대상자의 비율은 53.6%였고, 실제 발궤양 발생자 중 94.1%가 'high' 단계에 포함되었다.

3. ADA, IWGDF, SIGN 위험분류체계의 타당도 비교

Figure 1은 ADA, IWGDF, SIGN의 위험분류체계를 이용하여

Table 2. Risk Classification and Actual Diabetic Foot Ulcers Occurrence by ADA, IWGDF, and SIGN Classification Systems (N=379)

Systems	Categories	Definition	Risk classification	Present diabetic foot ulcers (n=118)
			n (%)	n (%)
ADA	0	No LOPS, no PAD, and no deformity	162 (42.7)	1 (0.8)
	1	LOPS±deformity	65 (17.2)	11 (9.3)
	2	PAD±LOPS	57 (15.0)	32 (27.1)
	3	History of ulcer or amputation	95 (25.1)	74 (62.7)
IWGDF	0	No LOPS and No PAD	172 (45.4)	4 (3.4)
	1	LOPS or PAD	65 (17.2)	7 (5.9)
	2	LOPS + PAD, or LOPS + foot deformity or PAD + foot deformity	47 (12.4)	28 (23.7)
	3	LOPS or PAD, and one or more of the following: - history of a foot ulcer - LEA (minor or major) - end-stage renal disease	95 (25.1)	79 (66.9)
SIGN	Low	No risk factor (PAD, PN, deformity, calluses)	72 (19.2)	1 (0.8)
	Medium	1 risk factor	104 (27.4)	6 (5.1)
	High	Previous ulceration or amputation or > 1 risk factor	203 (53.6)	111 (94.1)

ADA=American Diabetes Association; LOPS=loss of protective sensation; PAD=peripheral arterial disease; IWGDF=International Working Group on the Diabetic Foot; LEA=lower extremity amputation; SIGN=Scottish Intercollegiate Guidelines Network; PN=peripheral neuropathy.

여 연구대상자의 당뇨병성 발궤양 위험수준을 분류한 결과와 실제 관측된 발궤양 발생 여부로써 ROC 곡선을 그린 것이다. ROC 곡선의 AUC 값은 ADA의 위험분류체계 .91 (95% CI: .88~.94, $p < .001$), IWGDF의 위험분류체계 .90 (95% CI: .86~.93, $p < .001$), SIGN의 위험분류체계 .80 (95% CI: .76~.84, $p < .001$)이었다.

ADA, IWGDF, SIGN의 당뇨병성 발궤양 위험분류체계의 각 위험단계를 당뇨병성 발궤양 발생 예측을 위한 절단점으로 설정하였을 때 각각의 민감도, 특이도, 양성예측도, 음성예측도, 및 예측정확도는 Table 3에 제시하였다. ADA 위험분류체

계의 경우 위험단계 2를 절단점으로 하였을 때 예측정확도가 84.7%로 가장 높았고, 이때의 민감도, 특이도, 양성예측도, 음성예측도는 각각 89.8%, 82.4%, 69.7%, 94.7%였다. IWGDF 위험분류체계의 예측정확도는 절단점을 위험단계 3과 위험단계 2로 하였을 때 각각 85.5%와 83.1%였고, 민감도, 특이도, 양성예측도, 음성예측도는 절단점이 위험단계 3일 때 각각 66.9%, 93.9%, 83.2%, 86.3%, 위험단계 2일 때 각각 90.7%, 79.7%, 66.9%, 95.0%였다. SIGN 위험분류체계의 절단점을 'high'로 하였을 때의 예측정확도는 73.9%, 민감도, 특이도, 양성예측도, 음성예측도는 각각 94.1%, 64.8%, 54.7%, 96.0%였다.

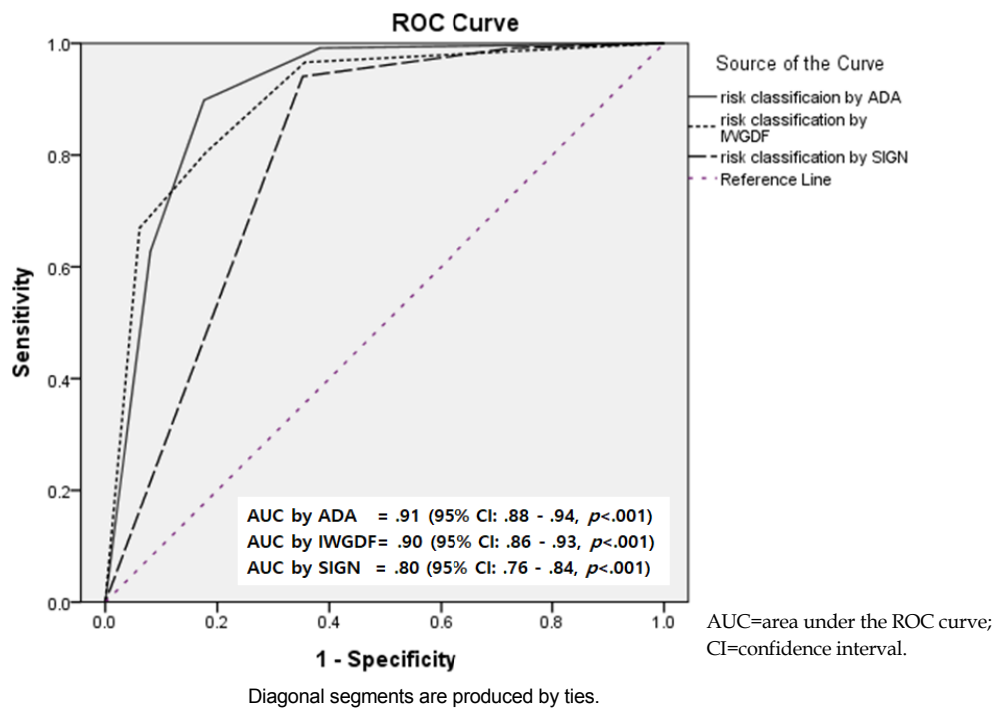


Figure 1. Receiver operating characteristics (ROC) curves of the ADA, IWGDF, and SIGN risk classification systems for predicting the occurrence of diabetic foot ulcers.

Table 3. Classification Accuracy Measures for Cut-off Points of the ADA, IWGDF, and SIGN Risk Classification Systems for Predicting Diabetic Foot Ulcer Occurrence (N=379)

Systems	Cut-off categories	Cumulative n (%)	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	Correct classification
ADA	3	95 (25.1)	62.7	92.0	77.9	84.5	82.8
	2	152 (40.1)	89.8	82.4	69.7	94.7	84.7
	1	217 (57.3)	99.2	61.7	53.9	99.4	73.4
IWGDF	3	95 (25.1)	66.9	93.9	83.2	86.3	85.5
	2	160 (42.2)	90.7	79.7	66.9	95.0	83.1
	1	207 (54.6)	96.6	64.4	55.1	97.7	74.4
SIGN	High	203 (53.6)	94.1	64.8	54.7	96.0	73.9
	Medium	307 (81.0)	99.2	27.2	38.1	98.6	49.6

PPV=positive predictive value; NPV=negative predictive value.

논 의

본 연구는 ADA [7], IWGDF [1], SIGN [8]이 제시한 당뇨병성 발괴양 위험분류체계를 Lee [15]의 사례대조군 연구를 통해 수집된 제2형 당뇨병 환자들의 자료에 적용하여 타당도를 검증한 이차분석 연구이다. 연구결과 세 가지 위험분류체계의 AUC 값은 ADA .91, IWGDF .90, SIGN .80으로 양호하였고, 각 분류체계의 예측정확도는 절단점에 따라 ADA 73.4~84.7%, IWGDF 74.4~85.5%, SIGN 49.6~73.9%였다. 또한 각 분류체계의 위험단계별 실제 발괴양 발생자의 분포는 세 가지 모두 위험단계가 높을수록 급격히 증가되는 타당한 양상을 보였다.

본 연구결과 3가지 위험분류체계의 AUC 값 .91 (ADA), .90 (IWGDF), .80 (SIGN)은 선행연구결과 중 3차 의료기관에서의 AUC 값과 유사하였으며, SIGN보다 ADA와 IWGDF 분류체계의 AUC 값이 다소 높은 양상 또한 선행연구결과와 일관되었다. Monteiro-Soares 등[12,14]은 두 차례의 코호트 연구를 통해 위험분류체계들의 타당도를 검증하였는데, 1차 연구는 3차 의료기관에서 수행된 후향적 코호트 연구로 ADA, IWGDF, SIGN 위험분류체계의 AUC 값은 각각 .83, .86, .75였다[12]. 2차 연구는 인구 기반 연구로 3차 의료기관과 지역사회를 나누어 분석한 결과 3차 의료기관에서의 AUC 값이 각각 .84 (ADA), .86 (IWGDF), .74 (SIGN)로 지역사회에서의 .51 (ADA), .48 (IWGDF), .46 (SIGN)보다 월등히 높았다[14]. 전반적으로 3차 의료기관에서의 AUC 값이 지역사회에서의 값보다 더 높게 나타난 이유는 의료기관의 종류에 따른 특성과 대상자의 특성에 차이가 있기 때문으로 생각된다. 첫 번째 이유로 당뇨병이 진행되면서 합병증이 동반된 환자일수록 3차 의료기관에서 추적 진료를 받는 경우가 더 많은데[14], 이로 인해 3차 의료기관 대상자가 당뇨병성 발괴양 발생 위험요인을 더욱 명확하게 가지고 있을 가능성이 높다는 것이다. 두 번째 이유는 각 지역의 상황에 따라 다르지만, 1차 의료기관은 발괴양 위험요인에 대한 선별검사를 정기적으로 시행하지 않는 경우가 많아 실제 위험요인이 있음에도 불구하고 그것이 발견되지 못함으로써 일부 대상자의 당뇨병성 발괴양 위험수준이 실제보다 낮게 분류되었을 가능성이 있다는 것이다[14]. 그러므로 국내에서도 1·2·3차 의료기관을 모두 포함한 인구 기반 연구를 수행하여 당뇨병성 발괴양 위험분류체계의 타당도를 검증해야 할 것이다.

ADA, IWGDF, SIGN의 당뇨병성 발괴양 위험분류체계의 각 위험단계를 발괴양 발생 예측을 위한 절단점으로 설정하여 예측정확도를 비교한 결과 ADA와 IWGDF 분류체계의 경우 단계 2와 단계 3을 절단점으로 하였을 때 각각 84.7%와 82.8%

(ADA), 83.1%와 85.5%(IWGDF)로 양호하였다. 그러나 두 가지 분류체계 모두 단계 3을 절단점으로 할 경우 민감도가 62.7%(ADA)와 66.9%(IWGDF)에 불과하였고, 단계 2를 절단점으로 하였을 때 민감도, 특이도, 양성예측도, 음성예측도가 전반적으로 양호하였다. SIGN 위험분류체계는 절단점을 'high'로 하였을 때의 예측정확도가 73.9%로 가장 높았고, 4가지 타당도 지표도 가장 양호하였다. 이러한 본 연구결과는 Monteiro-Soares 등[14]의 2차 연구결과와 유사하였으나, Monteiro-Soares 등[12]의 1차 연구에서는 ADA와 IWGDF 분류체계의 절단점으로 단계 3이 가장 양호하게 나타났고, SIGN 분류체계는 모두 동일하였다. 이는 연구설계와 대상자의 특성 차이로 인해 나타난 결과로 생각되며, 국내에서도 다기관 또는 인구기반의 전향적 코호트 연구를 통해 타당도 검증을 실시한다면 보다 신뢰할 수 있는 절단점을 도출할 수 있을 것이다.

본 연구에서 각 분류체계별 타당도 지표를 비교해보면 ADA와 IWGDF 분류체계는 민감도, 특이도, 양성예측도, 음성예측도 값이 전반적으로 유사하였고, SIGN 분류체계에 비해 특이도와 양성예측도가 높은 반면 민감도와 음성예측도는 다소 낮은 경향을 보였는데, 이는 모두 선행연구결과와 일관되었다[12,14]. SIGN 분류체계는 'high' 단계의 기준에 당뇨병성 발괴양 또는 하지 절단 과거력뿐 아니라 위험요인이 2가지 이상인 경우도 포함됨[8]으로써 보다 많은 대상자가 고위험 단계로 분류될 수 있다. 이로 인해 미래의 발괴양 발생자를 충분히 탐지하여 더 많은 대상자에게 예방적 중재를 실시할 수 있는 장점이 있는 반면, 중재 비용 부담이 커지는 단점이 있다. 그러므로 각 분류체계를 국내 당뇨병 환자들에게 적용하였을 때 고위험 단계로 분류되는 대상자의 비율 대비 국내 의료체계 내에서 부담하게 되는 중재의 비용을 고려하여 가장 비용효율적인 분류체계를 선택해야 할 것이다.

마지막으로 본 연구에서 세 가지 위험분류체계의 각 단계별 실제 관측된 발괴양 발생자의 분포는 모두 위험단계가 높을수록 급격히 증가되는 타당한 양상을 보였다. ADA와 IWGDF 분류체계에 의하면 단계 2 이상에 각각 89.8%와 90.6%가, SIGN의 분류체계에 의하면 'high' 단계에 94.1%가 포함되었는데, 이러한 경향은 선행연구에서도 유사하게 나타났다. Monteiro-Soares 등[12]의 연구에서 총 당뇨병성 발괴양 발생 33건 중 ADA 분류체계의 경우 단계 3에서 30건, 단계 2에서 3건, IWGDF 분류체계의 경우 단계 3에서 29건, 단계 2에서 4건, SIGN 분류체계의 경우 'high' 단계에서 33건 모두 발생하였다. Hurley 등[23]이 지역사회에서 수행한 전향적 코호트 연구

에서는 SIGN의 분류체계를 이용하여 당뇨병성 발궤양 발생 위험을 분류하였는데, 전체 발궤양 발생자 중 81%가 'high' 단계에서, 나머지 19%가 'medium' 단계에서 발생하였다.

한편, Crawford 등[13]의 체계적 문헌고찰 및 메타분석 연구에서는 당뇨병성 발궤양 및 하지 절단 과거력이 있는 자를 포함한 전체 대상자와 이들을 제외한 대상자로 구분하여 분석을 실시하였다. 그 결과 각 분류체계의 위험단계가 높을수록 당뇨병성 발궤양 발생률이 증가하는 양상이 발궤양 및 하지 절단 과거력이 있는 대상자를 포함한 전체 대상자에서 더욱 두드러지게 나타났다. 발궤양 및 하지 절단 과거력은 3가지 위험분류체계 모두에서 가장 고위험 단계를 분류하는 기준이 되는 요인이며[1,7,8], 실제로 발궤양 및 하지 절단을 경험한 경우 완치되더라도 5년 내 재발률이 65.0%에 이른다[5]. 따라서 어떠한 위험분류체계를 사용하든 발궤양 및 하지 절단 과거력이 있는 대상자를 포함하였을 때 타당도 지표가 더 높게 나타날 수 있다. 발궤양 및 하지 절단 과거력이 있는 경우를 포함하였을 때와 제외하였을 때 어떠한 분류체계가 발궤양 발생을 더 정확하게 예측하는지 확인하기 위해서는 추후 연구에서 보다 많은 표본을 확보한 후 발궤양 및 하지 절단 과거력이 없는 대상자를 분리하여 비교 분석해보아야 할 것이다.

본 연구는 국내에서는 드물게 당뇨병성 발궤양 위험분류체계의 타당도를 검증한 연구로서 국내 제2형 당뇨병 환자들에게 적용하기에 적합한 분류체계를 선택하는 데 유용한 정보를 제공할 수 있다는 점에서 의의가 있다. 그러나 다음과 같은 제한점으로 인해 본 연구결과를 해석하는 데 주의가 필요하다. 첫째, 본 연구결과는 사례대조군 연구설계를 통해 수집된 자료를 이용하여 이차분석한 것으로서 대조군 대비 사례군의 비율이 실제 당뇨병성 발궤양 발생률과 다르므로 각 당뇨병성 발궤양 위험분류체계에 따른 위험수준별 대상자의 분포에서 고위험 대상의 비율이 상당히 높게 나타났다. 또한 사례군 가운데에는 발궤양이 재발한 환자들도 포함되어 있었는데 이들 중 상당수는 각 위험분류체계의 분류기준이 되는 위험요인들을 보다 뚜렷하게 가지고 있었으며, 이로 인해 타당도 지표가 선행연구에 비해 과장되어 나타났을 가능성이 있다. 따라서 연구결과상 각 위험단계별 대상자의 비율보다는 어떠한 위험분류체계가 실제 관측된 당뇨병성 발궤양 발생자를 더 정확하게 분류하는가에 초점을 두고 본 연구결과를 해석해야 할 것이다. 둘째, 연구자료가 대부분 대도시 소재 3차 의료기관에서 수집되었으므로 연구대상자의 특성이 다소 편향되었을 가능성이 있으며, 본 연구결과를 국내 제2형 당뇨병 환자 전체로 확대하기 위해서는 전국의 다양한 의료기관들을 포함한 반복연구가 필요하다.

결론 및 제언

본 연구결과 ADA, IWGDF, SIGN의 분류체계 모두 국내 제2형 당뇨병 환자들의 당뇨병성 발궤양 고위험 대상을 선별하는 데 타당한 것으로 나타났다. 예측정확도 측면에서는 ADA 또는 IWGDF의 위험분류체계가, 민감도 측면에서는 SIGN의 분류체계가 더 양호한 결과를 보였으므로 각 의료기관의 상황에 맞추어 보다 비용효율적인 분류체계를 선정해야 할 것이다. 본 연구결과에 따라 국내 3차 의료기관을 이용하는 제2형 당뇨병 환자 가운데 발궤양 고위험 대상을 선별하기 위한 절단점으로 ADA와 IWGDF 분류체계의 경우 단계 2를, SIGN 분류체계의 경우 'high' 단계를 설정할 것을 권고할 수 있다. 그러나 연구설계상의 제한점으로 인해 본 연구결과만으로는 실제 당뇨병성 발궤양 고위험 대상으로 분류되는 환자들의 비율이 어떠한지에 대하여 파악하기 어렵다. 그러므로 추후 1·2차 의료기관을 포함한 다기관 또는 인구기반의 전향적 코호트 연구를 통하여 당뇨병성 발궤양 고위험 대상의 규모를 파악하고 세 가지 위험분류체계의 타당도를 반복 검증함으로써 보다 비용효율적이고 정확한 분류체계 및 절단점을 선정할 것을 권고하며, 이를 통해 당뇨병성 발궤양 고위험 환자들을 대상으로 적극적인 예방적 중재를 실시하여야 할 것이다.

REFERENCES

1. van Netten JJ, Bus SA, Apelqvist J, Lipsky BA, Hinchliffe RJ, Game F, et al. IWGDF definitions and criteria for diabetic foot disease [Internet]. International Working Group on the Diabetic Foot; 2019 [cited 2019 November 01]. Available from: <https://iwgdfguidelines.org/wp-content/uploads/2019/05/definitions-and-criteria-final.pdf>
2. Zhang P, Lu J, Jing Y, Tang S, Zhu D, Bi Y. Global epidemiology of diabetic foot ulceration: a systematic review and meta-analysis (dagger). *Annals of Medicine*. 2017;49(2):106-16. <https://doi.org/10.1080/07853890.2016.1231932>
3. Prompers L, Huijberts M, Apelqvist J, Jude E, Piaggese A, Bakker K, et al. High prevalence of ischaemia, infection and serious comorbidity in patients with diabetic foot disease in Europe. Baseline results from the Eurodiale study. *Diabetologia*. 2007;50(1):18-25. <https://doi.org/10.1007/s00125-006-0491-1>
4. Boulton AJ, Vileikyte L, Ragnarson-Tennvall G, Apelqvist J. The global burden of diabetic foot disease. *The Lancet*. 2005; 366(9498):1719-24. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67698-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67698-2)
5. Armstrong DG, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic foot ulcers and their recurrence. *The New England Journal of Medicine*. 2017;

- 376(24):2367-75. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1615439>
6. International Diabetes Federation (IDF). IDF Diabetes atlas (8th ed.) [Internet]. Brussels: Author; 2017 [cited 2019 November 01]. Available from: <https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas/134-idf-diabetes-atlas-8th-edition.html>
7. Boulton AJ, Armstrong DG, Albert SF, Frykberg RG, Hellman R, Kirkman MS, et al. Comprehensive foot examination and risk assessment: a report of the task force of the foot care interest group of the American Diabetes Association, with endorsement by the American Association of Clinical Endocrinologists. *Diabetes Care*. 2008;31(8):1679-85. <https://doi.org/10.2337/dc08-9021>
8. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of diabetes: a national clinical guideline [Internet]. Edinburgh: Author; 2010 [cited 2019 November 01]. Available from: <https://www.sign.ac.uk/assets/sign116.pdf>
9. Lavery LA, Armstrong DG, Vela SA, Quebedeaux TL, Fleischli JG. Practical criteria for screening patients at high risk for diabetic foot ulceration. *Archives of Internal Medicine*. 1998;158(2):157-62. <https://doi.org/10.1001/archinte.158.2.157>
10. Boyko EJ, Ahroni JH, Cohen V, Nelson KM, Heagerty PJ. Prediction of diabetic foot ulcer occurrence using commonly available clinical information: the Seattle Diabetic Foot Study. *Diabetes Care*. 2006;29(6):1202-7. <https://doi.org/10.2337/dc05-2031>
11. Monteiro-Soares M, Boyko EJ, Ribeiro J, Ribeiro I, Dinis-Ribeiro M. Risk stratification systems for diabetic foot ulcers: a systematic review. *Diabetologia*. 2011;54(5):1190-9. <https://doi.org/10.1007/s00125-010-2030-3>
12. Monteiro-Soares M, Vaz-Carneiro A, Sampaio S, Dinis-Ribeiro M. Validation and comparison of currently available stratification systems for patients with diabetes by risk of foot ulcer development. *European Journal of Endocrinology*. 2012;167(3):401-7. <https://doi.org/10.1530/eje-12-0279>
13. Crawford F, Cezard G, Chappell FM, Murray GD, Price JF, Sheikh A, et al. A systematic review and individual patient data meta analysis of prognostic factors for foot ulceration in people with diabetes: the international research collaboration for the prediction of diabetic foot ulcerations (PODUS). *Health Technology Assessment*. 2015;19(57):1-210. <https://doi.org/10.3310/hta19570>
14. Monteiro-Soares M, Ribas R, Pereira da Silva C, Bral T, Mota A, Pinheiro Torres S, et al. Diabetic foot ulcer development risk classifications' validation: A multicentre prospective cohort study. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2017;127:105-14. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.02.034>
15. Korean Diabetes Association (KDA). 2019 Treatment guideline for diabetes [Internet]. Seoul: Author; 2019 [cited 2019 November 01]. Available from: <http://www.diabetes.or.kr/pro/publish/guide.php?code=guide&number=638&mode=view>
16. Park IB, Kim J, Kim DJ, Chung CH, Oh J, Park S, et al. Diabetes epidemics in Korea: reappraise nationwide survey of diabetes "Diabetes in Korea 2007". *Diabetes and Metabolism Journal*. 2013;37(4):233-9.
17. Lee EJ. Development of predictive models for diabetic foot ulceration [dissertation]. Busan: Pusan National University; 2018. p. 1-93.
18. Dean AG, Sullivan KM, Soe MM. OpenEpi: Open source epidemiologic statistics for public health (Ver. 3.01) [Internet]. Atlanta: Author; 2013 [cited 2017 April 19]. Available from: <http://www.openepi.com>
19. Baba M, Davis WA, Davis TM. A longitudinal study of foot ulceration and its risk factors in community-based patients with type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2014;106(1):42-9.
20. Gordis L. *Epidemiology*. 4th ed. Philadelphia PA: Elsevier Saunders; 2013. p. 1-375.
21. Dobbin KK, Simon RM. Optimally splitting cases for training and testing high dimensional classifiers. *BMC Medical Genomics*. 2011;4(1):31-8. <https://doi.org/10.1186/1755-8794-4-31>
22. Korean Society for the Study of Obesity. 2018 Clinical guidelines of treatment of obesity in adults [Internet]. Seoul: Author; 2018 [cited 2019 November 01]. Available from: <http://general.kosso.or.kr/html/user/core/view/reaction/main/kosso/inc/data/type02.pdf>
23. Hurley L, Kelly L, Garrow AP, Glynn LG, McIntosh C, Alvarez-Iglesias A, et al. A prospective study of risk factors for foot ulceration: the West of Ireland Diabetes Foot Study. *QJM: An International Journal of Medicine*. 2013;106(12):1103-10. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hct182>
24. Korea Centers for Disease Control and Prevention (KCDC). Korea health statistics 2015: Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES VI-3) [Internet]. Seoul: Author; 2016 [cited 2017 April 19]. Available from: https://knhanes.cdc.go.kr/knhanes/sub04/sub04_03.do?classType=7
25. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Type 2 diabetes in adults: management [Internet]. London: Author; 2015 [cited 2016 August 01]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28/resources/type-2-diabetes-in-adults-2830067254213>
26. Sibbald RG, Ayello EA, Alavi A, Ostrow B, Lowe J, Botros M, et al. Screening for the high-risk diabetic foot: a 60-second tool (2012). *Advances in Skin & Wound Care*. 2012;25(10):465-76. <https://doi.org/10.1097/01.ASW.0000421460.21773.7b>
27. Registered Nurses' Association of Ontario (RNAO). Assessment and management of foot ulcers for people with diabetes (2nd

ed.) [Internet]. Toronto: Author; 2013 [cited 2017 October 14]. Available from:

<http://rnao.ca/bpg/guidelines/assessment?and?management-foot-ulcers-people-diabetes-second-edition>

28. Bus SA, van Netten JJ, Lavery LA, Monteiro-Soares M, Rasmus-

sen A, Jubiz Y, et al. IWGDF guidance on the prevention of foot ulcers in at-risk patients with diabetes. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2016;32(S1):16-24.

<https://doi.org/10.1002/dmrr.2696>