

Easyef[®] (EGF)를 이용한 면역력 결핍 환자의 넓은 개방창상치료연세대학교 의과대학 성형외과학교실 및 인체조직복원연구소, ¹외과학교실조재현 · 유대현 · 김유선¹ · 탁관철Treatment of Acute and Chronic Wound in Immunodeficiency Patients Using Easyef[®] (EGF)Jae Hyun Cho, M.D., Dae Hyun Lew, M.D., Yu Seun Kim, M.D.¹, and Kwan Chul Tark, M.D.Department of Plastic & Reconstructive Surgery and Institute for Human Tissue Restoration, ¹Department of Surgery, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: The mechanism of wound healing is a complex process which includes coagulation, inflammation, fibroplasia and scar remodeling phase. Various factors, such as immune status of host, growth factors and many enzymes play significant roles in wound healing process. Especially those who are immunosuppressed have reduced humoral immunity leading to blockade in inflammatory phase and decreased secretion of various growth factors, resulting in delayed wound healing. We tried to accelerate the wound healing process in the immunosuppressed patients by introducing the exogenous growth factors. **Methods and Results:** From March 2004 to February 2005, ten patients who were administered with immunosuppressant medications or had undergone long-term immuno-deficit state were treated with EGF. Patients had an average of 9×6 cm skin defect due to either trauma or infection, and with good wound care and twice-a-day application of Easyef[®] (human recombinant epidermal growth factor, Dae-Woong), complete healing was achieved in all wounds in an average of 3 months. **Conclusion:** The treatment of wound with application of epidermal growth factor can be a method of choice in treating wounds in the immunosuppressed patients. (J Korean Soc Transplant 2006;20:99-103)

Key Words: Growth factor, Wound healing, Immunodeficiency patient**중심 단어:** 성장인자, 창상치유, 면역억제

서 론

창상치유 과정은 세포학적 및 분자생물학적인 상호작용에 의해 일어나며 그 치유과정은 상피화와 수축 및 교원질의 합성, 그리고 육아조직의 생성에 의해 이루어진다. 피부 전층 결손창에서는 주로 수축이 중요한 역할을 하며, 피부 부속기관이 남아있는 부분층 결손창에서는 수축보다는 표피화가 중요한 역할을 하게 된다. 인체의 면역력은 이러한 창상치유에 직간접적으로 많은 영향을 미친다. 만성신부전이나 장기이식 후 면역억제제를 투여 받는 면역력이 저하된 환자들은 창상치유가 지연되어 잘 낫지 않으며 장기적인 스테로이드 투여로 피부가 얇고 약하여 작은 충격에도 쉽게 결찰 손상을 입게 된다. 그러나 이러한 환자는 전신 상태나 피부의 여건상 마취나 피부 채취에 문제가 발생할 수 있어 단순한 피부이식이라는 수술적 치료에도 어려움을 겪어 왔다. 이러한 환자들의 개방창 치료를 위하여 이들 면역억제제 투여 환자에게 발생한 급만성창상에 창상치유촉진인자인 Easyef[®] (EGF)를 투여 보존적 치료를 시행하고 결과를 장기 추적 관찰하여 그 효과에 대하여 분석해 보았다.

방 법

5년 이상 만성신부전의 과거력이 있거나 신부전으로 신장이식술 시행 후 면역억제제를 2년 이상 투여 받고 있던 중 개방창을 주소로 2004년 3월부터 2005년 2월까지 본원 성형외과에 의뢰된 환자 중 피부이식술 등 수술적 치료의 적응증이 되었던 10명을 대상으로 하였다. 우선 몇 차례의 변연절제술을 통하여 궤사된 조직을 제거하고 육아조직이 지방조직 사이에 보이기 시작할 무렵부터 성장인자를 투여 하였다. 상품화 되어 있는 recombinant human EGF (Easyef[®], 대웅제약, 50 mg/100 mL)를 환자교육을 통하여 자가로 하루 2회씩 창상부위에 성장인자액이 모든 상처부위에 얇게 도포될 정도로 분무하고 hydrocollid 성분인 Comfeel[®]을 이용하여 습윤환경(wet moist condition)이 유지되도록 드레싱 하였다. 일주일에 1회씩 병원을 방문하여 상처 치유의 과정을 관찰하고 같은 거리와 각도에서 사진촬영을 하였으며 필요에 따라 변연절제술 혹은 과도하게 자란 육아조직 제거

거를 시행하였다.

결 과

환자의 나이는 12세부터 68세로 평균 44.3세였으며 창상의 평균 크기는 9×6 cm였다(Table 1).

모든 환자에서 성공적인 창상치유가 가능하였고 치유기간은 평균 3개월이었다. 6개월 이상의 장기추적 결과 구축에 의한 창상이 치유된 경우라 할지라도 심한 비후성 반흔은 관찰되지 않았다.

1) 증례 1

35세 여자 환자로 renal allograft 시행 후 immunosuppressant 복용하고 있으며 계단에서 넘어지면서 좌측하지에 17×6 cm의 지방층의 일부를 포함하는 전층 피부결손이 발생하였다. 약 2주간의 반복적인 변연절제를 시행하였고 창상의

육아조직이 발생하는 시기부터 Easyef[®]를 자가로 하루 2회 투여한 결과 12주 후 개방창을 완전 완치하였다(Fig. 1).

2) 증례 2

68세 남자 환자로 renal allograft 후 immunosuppressant 복용 중, 선반 위에서 떨어지는 물건에 부딪친 후 생긴 우측 상완부에 약 6×11 cm의 진피층을 포함하는 피부결손이 발생하였다. 장기적인 스테로이드 복용으로 인하여 표피 및 진피층이 매우 얇아져 있었으며 피부 이식 시 피부 공여부의 창상치유가 문제가 될 것으로 사료되었다. Deep dermis가 부분적으로 남아 있는 상태로 Easyef[®]를 이용하여 3주에 걸쳐 완치되었다(Fig. 2).

3) 증례 3

32세 남자 환자로 renal allograft 후 immunosuppressant 복용 중이었으나 신이식술 후 4년째 발생한 거부 반응으로 좌측

Table 1. Patients summary

Age	Sex	Cause of immunocompromise	Cause of defect	Defect depth laye	Defect size (cm)	Healing time (weeks)	Initial WBC count (10 ³ /uL)
36	F	Chronic renal failure, DM, hypertension, hyperparathyroidism	Acute flame burn	Deep fat	15×4	13	8.20
68	M	Renal allograft, immunosuppressive medication	Acute mechanical trauma	Deep dermis	6×11	3	5.50
32	M	Renal allograft, immunosuppressive medication, hypertension	Acute necrosis of AV shunt wound	Deep fat & muscle	6×6	12	3.80
35	F	Renal allograft, immunosuppressive medication	Acute mechanical trauma	Deep fat	17×6	12	12.80
41	F	Renal allograft immunosuppressive medication	Acute mechanical trauma	Deep fat	5×3	4	5.21
45	F	Renal allograft, immunosuppressive medication	Acute mechanical trauma	Deep fat & muscle	6×3	8	8.50
55	M	Chronic renal failure, DM, liver cirrhosis	Acute defect due to infection	Deep fat	2×5	3	3.10
57	M	Chemotherapy, RT of esophageal ca.	Chronic RT wound	Deep dermis	1×2	2	7.35
61	M	Chemotherapy, RT of esophageal ca.	Chronic RT wound	Deep fat & muscle	3×4	8	5.61
42	M	Chemotherapy, RT of esophageal ca.	Acute radiation injury	Deep dermis	10×9	2	16.01



Fig. 1. Case 1. 35-year-old female patient using immunosuppressant developed degloving injury due to acute mechanical trauma. (A) Initial appearance of patient with 17 × 6 cm sized skin and soft tissue defect involving fat layer on the left lower leg. (B) Using Easyvef[®] treatment after 4 weeks, marginal epithelization was seen. (C) After 8 weeks, partial wound healing was seen. (D) After 12 weeks, wound was completely healed.



Fig. 2. Case 2. 68-year-old male patient using immunosuppressant developed avulsion skin flap injury defect due to acute mechanical trauma. (A) Skin defect was 6×11 cm sized on the right forearm. (B) Using Easyvef[®], wound was completely healed after 3 weeks.

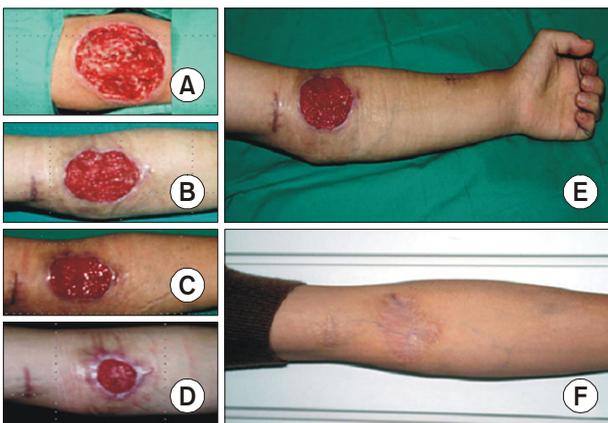


Fig. 3. Case 3. 32-year-old male patient using immunosuppressant developed skin necrosis after AV shunt operation. (A, E) Skin defect was 6×6 cm sized on the left forearm. (B) After 2 weeks and (C) 4 weeks marginal epithelization was noted. (D) After 6 weeks, marked epithelization and contracture was noted. (E) Pre treatment and (F) wound was completely healed after 12 weeks using Easyvef[®]. Note that there is no evidence of hypertropic scar.



Fig. 4. 41-year-old female patient using immunosuppressant developed degloving flap injury due to acute mechanical trauma. (A) Initial appearance of patient with 11×4 cm sized skin and soft tissue defect involving fat layer on the right lower leg. (B) Using Easyvef[®] treatment after 4 weeks, wound was completely healed. There is little hypertropic scar.

상완부에 AV shunt를 시행 받았다. 그러나 수술 부위의 감염으로 술 후 부종 및 압통이 발생하였으며 술 후 한 달 후 피부괴사로 진행되어 6×6 cm 크기의 연부조직결손이 발생하였다. 초기 2회의 변연절제술 후 건전한 육아조직이 발생한 상태에서 약 12주간 Easyef[®]를 이용하여 완치되었다(Fig. 3).

고 찰

창상치유 과정은 상피화, 수축, 교원질의 합성, 그리고 육아조직의 생성에 의해 이루어진다. 상피화는 외상을 받은 부위에 남아있는 상피세포의 분화, 분열 및 이동에 의하여 이루어지는데, 보통 외상을 받은 후 24~48시간이 지나면 상처 표면이 상피로 덮이기 시작하며 48~72시간에 세포분열이 최고에 달한다. 이러한 상피화 과정에 영향을 주는 대표적인 화학물질로는 상피세포에서 생성되는 칼론(chalone)과 콜라젠분해효소(collagenase)가 있다. 상피의 바깥층에서 생성되는 chalone은 평상시 기저층의 세포들이 분열하는 것을 억제하는 역할을 하고 있다가 외상으로 인하여 상피의 바깥층에 있는 세포를 잃게 되면 이 억제효소가 없어져서 세포분열이 증가하게 된다(loss of contact inhibition). 반면 상피에 있는 콜라젠분해효소는 평상시 새로 생긴 미숙한 콜라젠을 파괴하여 진피 내 콜라젠양을 조절하고 있다가 손상을 입게 되면 더 많은 콜라젠 분해 효소가 방출되어 창상에 달라붙은 피나 딱지를 용해시킨다.(1) 피부 전층 결손창에서는 주로 수축이 중요한 역할을 하며, 피부부속기관이 남아있는 부분층 결손창에서는 수축보다는 표피화가 중요한 역할을 하게 된다.

인체의 면역력은 창상치유에 직간접적으로 많은 영향을 미친다. 만성신부전이나 장기이식 후 면역억제제를 투여 받는 면역력이 저하된 환자들은 창상치유가 지연되어 잘 낫지 않으며 장기적인 스테로이드 투여로 피부가 얇고 약하여 작은 충격에도 쉽게 결출 손상을 입게 된다. 면역력저하의 원인으로는 당뇨, 종양, 노화 등과 같은 내적인 요인과 스테로이드, 화학요법, 방사선요법 및 영양부족 등과 같은 외부적인 요인들이 있다. 당뇨병의 경우 인슐린의 부족이 섬유모세포의 작용과 콜라겐 형성에 장애가 되며 종양세포의 성장에 의해 아미노산이나 비타민 등 대사물질의 과도한 소비로 콜라겐 합성, 혈관재형성 및 섬유모세포의 분화의 저해가 일어난다.(2,3) 또한 화학요법에 사용하는 약물의 독성에 의해 염증과정에 관여하는 세포의 정지, 단백질합성 저해 등이 나타난다.(4) 특히 장기 이식 환자에서 장기간 투여하게 되는 스테로이드는 생체 내 창상치료 과정에서 백혈구의 이동, 섬유모세포의 복제를 억제하며 interlunkin-1과 종양괴사인자- α (tumor necrosis factor- α)를 포함한 여러 매개 인자들의 기능 및 생성을 방해하는 기능을 한다. 또한 propyl hydroxylase, lysyl oxidase 및 collagenase 등과 같은 효

소에도 영향을 미쳐 콜라겐의 합성을 저해한다.(5,6) 즉 이러한 스테로이드는 섬유모세포의 성장을 억제하고 콜라겐 및 산성점액다당류의 합성을 저해함으로써 진피의 위축을 야기한다.(7) 이와 같이 장기간 면역억제제를 투여 받거나 면역력이 억제되어 있는 환자의 경우 창상치유력이 급감되어 잘 치유되지 않을뿐더러 이는 수술적인 처치 후에도 적용되어 수술적 치료에도 정상적으로 반응하지 못하고 종종 만성창상으로 흐르게 된다.

성장인자는 인체 내 세포의 분열과 증식을 촉진하고 조절하는 폴리펩티드로 이들 성장인자는 1958년 Levi-Montalicini와 Angeitti가 쥐의 악하선에서 신경 성장인자를 처음으로 발견한 후 수많은 종류의 성장인자가 발견되었다. 이 중 표피성장인자(epidermal growth factor, EGF)는 1962년 Cohen이 동물에 주사하였을 때 표피성장과 각화를 촉진한다고 처음으로 보고하였다.(8) 표피성장인자는 6,045 dalton 정도의 분자량을 가지는 53개의 아미노산으로 구성된 폴리펩티드로서 분자 내에 3개의 disulfide bond를 가지는 3중 고리의 형태로 되어 있다.(9) 표피성장인자는 창상치유 초기과정에서 각질형성세포 및 섬유모세포의 분화 혈관신생을 자극하고 다른 성장인자의 생성과 작용을 증가시킴으로써 창상 치유를 촉진시키는 것으로 알려져 있다.(8,10,11) 쥐의 피부 창상에 표피성장인자의 국소도포에 의해 치유가 빨라진다는 보고도 있으며,(12) 임상적으로 만성 궤양 창상과 부분층식피술의 공여부에 표피성장인자를 국소적으로 도포하여 창상 치유가 촉진됨이 관찰되었다.(13)

본 논문의 결과는 EGF를 투여하지 않은 대조군을 한 개체 내에서 동시에 측정된 결과가 아니며 또한 double blind study가 아니므로 이 효과가 정확히 EGF만에 의한 것인지 다른 처치에 의한 것인지 정확히 판별하기 어렵다는 한계점이 있다. 그러나 동물 실험이 아닌 실제적인 임상실험, 더구나 자칫 사소한 창상의 감염이 전신적인 패혈증 등으로 발전될 가능성을 지닌 이들 면역억제 환자를 대상으로 double blind study를 계획하거나 시행하기는 윤리적으로나 현실적으로 쉽지 않은 측면이 있다. 다만 과거 임상적으로 비슷한 상태의 환자들의 경우 6개월 이상 치유되지 않았던 치료자의 경험에 비추어 볼 때 이 치료는 매우 효과적이라 볼 수 있다. 그러나 보다 객관적인 판단을 위해서는 이들에 대한 후향적인 비교 연구가 필요할 것이라 생각한다.

치료 결과 모든 경우에서 수술이 필요했던 광범위한 창상이라도 비후성 반흔 등의 합병증 없이 완치가 됨을 알 수 있었다. 이는 면역력 저하 또는 스테로이드의 장기 투여에 의한 상처 치유 과정의 저하가 일어나더라도 외부에서 성장인자를 국소투여하면 창상치유를 촉진시킬 수 있다는 것을 보여주고 있다.

넓은 개방창이 수축에 의하여 치유될 경우 대부분 과생성된 콜라겐의 축적 및 새로운 미세혈관들의 생성에 의하여 비후성 반흔이 발생하게 된다.(14) 그러나 이들 환자의

경우 특이하게도 넓은 개방창을 자연적인 수축에 의하여 치유하였음에도 비후성 반흔이 발생하지 않고 미용적 결과가 피부식피술과 비슷하였다(Fig 3, 4). 이는 EGF가 반흔을 증가시키는 TGF-β의 분비를 감소시키거나 면역억제제가 섬유모세포의 과활동을 억제함으로써 발생하는 현상이라 추정해 볼 수 있다. 물론 이 견해는 단순히 외형적인 관찰만을 통한 것이므로 추후 조직학적 검사 및 DNA 정량분석 등을 통해 좀 더 정밀한 연구가 필요할 것이라 생각한다.

이러한 성장인자의 단순 투여가 모든 창상을 낮게 할 수 있는 것은 아니며 무엇보다도 우선 변연절제를 통하여 죽은 조직을 제거하고 건강한 육아조직의 형성을 유도할 수 있는 상황을 만든 후 투여하는 것이 확실한 효과를 볼 수 있는 첩경이므로 치료자의 창상 치유에 대한 정확한 안목과 지속적인 관찰이 필수적이라 하겠다.

결 론

장기 이식이나 항암 요법으로 면역억제제를 투여하거나 만성 신부전이나 간부전증 등으로 면역력이 저하되어 있는 환자에서 Easvef® (EGF)를 이용한 커다란 개방창의 치료는 환자 교육을 통한 자가 치료로 통원치료가 가능하고 비록 개방창이 수축에 의하여 치유되더라도 일반 환자와 달리 심한 비후성 반흔이 발생하지 않고 미용적 관점에서 피부 이식과 별 차이가 없는 등 별다른 합병증이 없고 환자에게 부담이 적은 효과적인 방법이며 전신 상태상 수술적 치료가 어려운 경우 이를 대체하여 적용할 수 있는 유용한 치료법이라 생각한다.

REFERENCES

- 1) Goldman R. Growth factors and chronic wound healing: past, present, and future. *Adv Skin Wound Care* 2004;17:24-35.
- 2) Hotter AN. Physiologic aspects and clinical implications of wound healing. *Heart Lung* 1982;11:522-30.
- 3) Young ME. Malnutrition and wound healing. *Heart Lung* 1988; 17:60-7.
- 4) Bland KI, Palin WE, von Fraunhofer JA, Morris RR, Adcock RA, Tobin GR. Experimental and clinical observations of the effects of cytotoxic chemotherapeutic drugs on wound healing. *Ann Surg* 1984;199:782-90.
- 5) Sobol SE, Keswani S, Parvadia JK, Crombleholme T, Potsic WP. Effect of corticosteroid-antibiotics agents on granulation tissue in a murine model. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;131:330-5.
- 6) Lee B, Vouthounis C, Stojadinovic O, Brem H, Im M, Tomic-Canic M. From an enhanceosome to repressosome: molecular antagonism between glucocorticoids and EGF leads to inhibition of wound healing. *J Mol Biol* 2005;345:1083-97.
- 7) Hengge UR, Ruzicka T, Schwartz RA, Cork MJ. Adverse effects of topical glucocorticosteroids. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:1-15.
- 8) Rudkin GH, Miller T. Growth factors in surgery. *Plast Reconstr Surg* 1996;97:469-76.
- 9) Bell GI, Fong NM, Stemipen MM, Wormsted MA, Caput D, Ku LL, Urdea MS, Rall LB, Sanchez-Pescador R. Human epidermal growth factor precursor: cDNA sequence, expression in vitro and gene organization. *Nucleic Acid Res* 1986;14: 8427-46.
- 10) Repertinger SK, Campagnaro E, Fuhrman J, El-Abaseri T, Yuspa SH, Hansen LA. EGFR enhances early healing after cutaneous incisional wounding. *J Invest Dermatol* 2004;123:982-9.
- 11) Kurten RC, Chowdhury P, Sanders RC, Pittman LM, Sessions LW, Chambers TC, Lyle CS, Schnackenberg BJ, Jones SM. Coordinating epidermal growth factor-induced motility promotes efficient wound closure. *Am J Physiol Cell Physiol* 2005;288:109-21.
- 12) Brown GL, Nanny LB, Griffen J. Enhancement of wound healing by topical treatment with epidermal growth factor. *N Engl J Med* 1989;13:76-9.
- 13) Wenczak BA, Lynch JB, Nanney LB. Epidermal growth factor receptor distribution in burn wound. *J Clin Invest* 1992;90: 2392-401.
- 14) Peled ZM, Chin GS, Liu W, Galliano R, Longaker MT. Response to tissue injury. *Clin Plast Surg* 2000;27:489-500.