

수술적 치료가 불가능한 환자의 전층 피부결손에 대한 표피성장인자의 유용성

이종훈 · 이영종 · 홍성희 · 김준표

을지대학교 의과대학 성형외과학교실

Effect of Epidermal Growth Factor on Full Thickness Skin Defects of the Inoperable Patients

Jong Hoon Lee, M.D., Young Jong Lee, M.D.,
Sung Hee Hong, M.D., Jun Pyo Kim, M.D.

Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Eulji
University College of Medicine, Seoul, Korea

For treatment of full thickness skin defects caused by trauma or infections, skin grafts or flaps have been the treatment of choice to date. However, in patients who are not candidates for surgery, either due to his general conditions or refusal to receive treatment, supportive methods have been the only means of care, which inherently caused psychological trauma to the patient due to uncertainties of ultimate outcome and the length of treatment. This study aimed to heal full thickness skin defects through application of topical epidermal growth factor in patients who have received 2 to 3 weeks of conservative management using medifoam B[®] without improvement. Six patients from March 2002 to July 2004 were enrolled. The mean size of defects was 5.4 × 4.6 cm in 4 patients with carcinoma and 6.4 × 4.1 cm in 2 patients with osmidrosis. Commercially available 0.005% EGFR solution was used, and dressing was performed once daily. All patients benefitted from the use of EGF, with closure of skin defects taking an average of 28 days in cancer patients and 22.5 days in osmidrosis cases. EGF can be used as a supportive mean of treatment in the inoperable patients with skin defects, with resultant hastening of healing shortening duration of treatment.

Key Words: EGF, Full thickness skin defects

I. 서 론

외상이나 염증 후 발생하는 피부의 전층 결손에는 일반

Received December 23, 2004

Revised March 10, 2005

Address Correspondence: Jong Hoon Lee, M.D., Plastic Surgery, Eulji General Hospital, 280-1 Hagey 1-dong Nowon-gu, Seoul 139-711, Korea. Tel: 02) 970-8255 / Fax: 02) 978-4772 / E-mail: joalj@naver.com

적으로 식피술이나 피판술과 같은 수술적 치료가 시행되고 있다. 그러나 수술적 치료가 필요하지만 전신적 상태가 수술을 시행할 수 없는 환자이거나, 수술을 거부한 환자나 같은 경우 일반적 드레싱 방법을 이용한 보존적 치료 방법만으로는 치유 가능성 및 치유 기간의 불확실성 때문에 환자의 고통이 커질 수 있는 단점이 있다.

액취증 수술은 일반적으로 진피층 하부 및 피하지방층에 주로 분포하는 땀샘을 제거하는 수술로 교정하는데 수술 후 간혹 혈종이나 감염에 의해 피판이 넓게 괴사된 경우는 간단하고 손쉬운 치유방법이 없고 장기간 고식적인 방법으로 창상치유를 유도하거나 피부이식이나 겨드랑이 주위의 피판을 이용하여 피부결손을 교정하는 방법이 있다. 그러나 이런 방법은 치료 기간이 길거나 수술에 의한 과도한 흉터를 유발할 수 있으므로 치유된 후에도 환자의 불만이 클 수 있다.

창상치유는 수축, 육아조직 형성 및 교원질 합성, 재생 피화 등을 포함한 복잡한 과정을 통해 이루어진다.¹ 현재 알려진 여러 가지 성장인자 중의 하나인 표피성장인자(Epidermal Growth Factor, EGF)는 여러 가지 형태의 창상에서 창상치유에 도움을 주는 것으로 알려져 있다. 표피성장인자는 마우스의 악하선으로부터 신경성장인자를 분리하던 중 추출되었고 human EGF유전자 재조합 기법을 통해 미생물에서 발현시킨 recombinant human EGF(rhEGF)의 대량생산이 시도되고 있다.² 표피성장인자는 피부창상치유 초기과정에서 상피세포, 내피세포 및 섬유아세포 등에 작용하여 유사 분열을 촉진하고 신생조직의 이동 및 혈관 신생을 자극하여 창상치유를 촉진시키며 다른 성장인자들의 생성과 작용에 길항작용을 나타내는 것으로 알려져 있으며 기니픽의 화학적 박피창, 백서의 전층 결손 창상, 자외선 조사된 백서의 피부절개창 및 토끼귀의 허혈성 창상 등의 다양한 동물모델을 이용한 연구에서도 창상치유에 대한 효과가 보고되고 있다.³ 저자들은 전층 피부결손이 발생하고 2, 3주 간의 medifoam B[®](Bipol, Hwasung, Korea)를 이용한 보존적 치료로 창상치유가 개선이 되지 않은 환자들 중에서 전신적인 상태로 인해 수술이 불가능하여 보존적인 치료만을 원하는 말기암 환자

와 액취증 수술 후 혈종과 염증에 의해서 피관이 넓게 피사된 환자에서 표피성장인자를 국소도포하였고 그 치유효과를 보고하고자 한다.

II. 재료 및 방법

2002년 1월부터 2004년 7월까지 화상 및 외상에 의해 피부 전층에 결손이 발생한 원격전이가 동반된 말기암 환자 4명과 액취증 수술 후 액와부 전층 피부결손이 발생한 환자 2명을 대상으로 하였다. 환자들 모두 저자들이 치료를 시작한 시점부터 2, 3주 동안 피사조직 제거 및 변연절제를 시행하면서 medifoam B[®]를 이용한 드레싱 방법을 이용하여 치료하였고 이러한 보존적 치료로 창상이 개선되지 않은 환자들에게 rhEGF(대웅제약, Seoul, Korea)를 이용한 보존적 치료를 시행하였다.

환자들은 전신적 상태가 불량하여 수술을 할 수 없거나 수술을 거부한 경우에 해당되었다.

병변의 크기는 말기 암 환자에서 평균 5.7×4.6 cm, 액취증 환자에서 평균 6.3×4.1 cm였다. 0.005%의 표피성장인자를 이용하였으며, 초기 2, 3주간의 치료 때 시행하였던 피사 조직 제거 및 변연절제를 추가로 시행하지 않고 매일 창상 주위에 베타딘만을 바르고 창상 전체에 뿌려지도록 창상에 직접 표피성장인자를 국소도포한 후 바세린 거즈를 창상에 대고 그 위를 거즈만으로 덮는 방법으로 시행하였다. 입원하고 있는 환자에게는 하루에 2번 표피성장인자를 도포하여 드레싱을 시행하였고 통원치료 중이거나 비협조적인 환자의 경우 하루에 1회만 사용하여 치료하였다.

재상피화가 완전히 이루어질 때까지를 창상치유기간으로 설정하였고 창상치유 후 약 6개월을 추적관찰하였으나 말기암 환자의 경우 2명이 6개월 이전에 사망하였다.

III. 결 과

표피성장인자를 적용한 환자 6명 모두에서 피부결손창이 치유되었으며 피부결손창이 치유되기까지 말기암 환자

군에서 평균 28일, 액취증 환자군에서 평균 22.5일이 소요되었다(Table I).

Medifoam B[®]를 이용하여 치료할 때 시행하였던 피사 조직제거와 변연절제를 추가로 시행하지 않고 도포하였으므로 처치가 간편하였고 통증도 줄일 수 있었다. 표피성장인자를 도포한 후 1-3주까지 창상치유를 육안적으로 가장 뚜렷하게 관찰할 수 있었고 그 이후로는 변화가 적었으며 모발 형성 또한 발생하지 않았다. 창상이 치유된 후 비후성 반흔 형성이나 심한 반흔 수축 등은 보이지 않았다. 하루에 1회만 사용한 환자의 경우도 2회 사용한 환자보다 비교하였을 때 창상치유된 기간에는 큰 차이를 보이지 않았다.

증례 1

45세 말기 간암 환자로 본원 내과에 입원하여 항암 치료하던 환자로 입원 전에 입은 화상으로 우측 무릎 부위의 피부 및 연조직결손으로 2주간 보존적 치료받은 후 성형외과로 전원되었다. 의뢰 받은 직후 피사조직제거를 시행하고 medifoam B[®]를 이용한 치료를 3주간 시행하였으나 창상치유가 이루어지지 않았다. 피부이식을 권유하였으나 전신적 상태가 불량하여 수술하기가 부적절하였고 환자 또한 수술을 거부하여 창상 주위에 베타딘만을 바르고 창상에 직접 표피성장인자를 매일 2회 국소도포하고 바세린거즈와 거즈를 덮는 방법으로 치료하였고 표피성장인자를 도포한 후 23일에 완전히 치유되었다(Fig. 1). 6개월간 추적관찰하였으나 비후성 반흔 형성이나 심한 반흔 수축 등은 보이지 않았다.

증례 2

29세 남자 환자로 타병원에서 액취증 수술 후 피부 및 연조직결손이 발생한 환자로 내원직후에 피사조직제거 및 변연절제를 시행한 후 medifoam B[®]로 3주간 치료를 시행하였으나 창상치유가 이루어지지 않았다. 국소피판수술을 권유하였으나 거부하여 창상 주위에 베타딘만을 바르고 창상에 직접 표피성장인자를 매일 1회 국소도포하고 바세린거즈와 거즈를 덮는 방법으로 치료를 시행하였고 표피성장인자를 도포한 후 27일에 치유되었다(Fig. 2). 6개월간 추적관찰하였는데 약간의 반흔 수축은 있었으나 비후성 반흔 형성이나 심한 반흔 수축 등은 보이지 않았다.

Table I. Summary of Patients

Age/Sex	Defect size(cm)	Cause	Location	Diagnosis	Time to heal (day)
M/45	6.3×5.1	Burn	Knee joint area	Colon cancer	23
M/65	4.8×3.7	Burn	Anterior tibial area	Hepatocellular cancer	29
F/67	4.1×4.3	Trauma	Elbow joint	Renal cancer	23
M/71	6.6×5.3	Burn	Back	Lung cancer	37
M/29	7.2×5.2	Hematoma	Axilla	Osmidrosis	27
F/33	5.4×3.0	Infection	Axilla	Osmidrosis	18

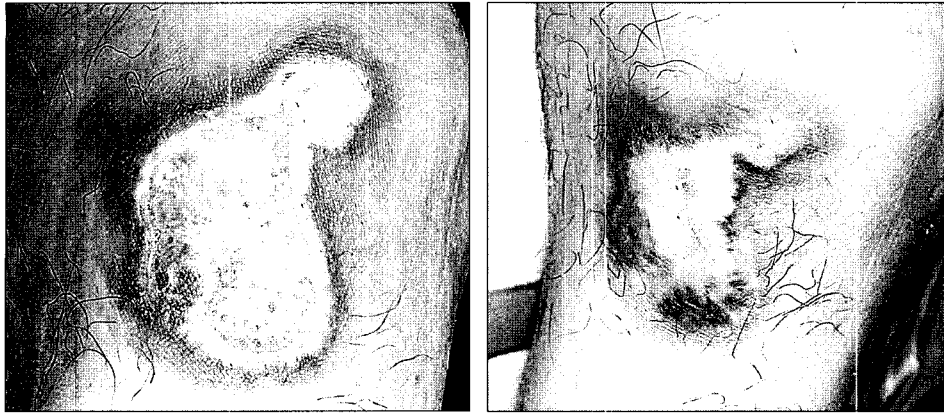


Fig. 1. (Left) Full thickness skin defects on the right knee area in a patient with colon cancer. (Right) Significantly epithelialization observed with minimal wound contracture at 23 days after rhEGF application.

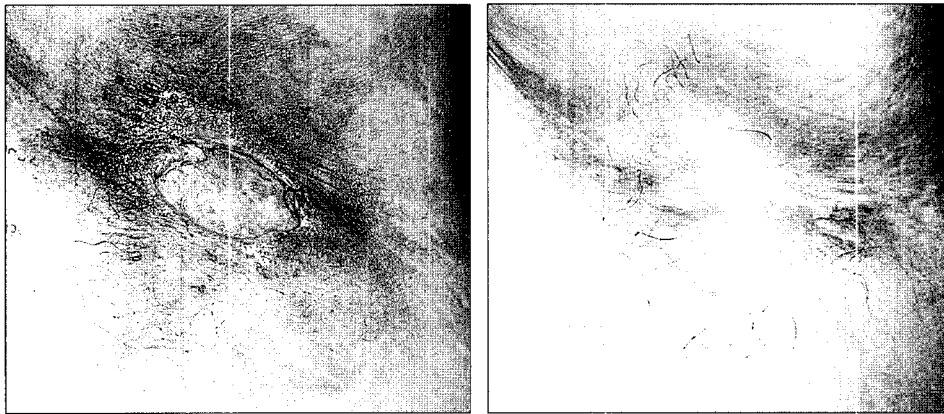


Fig. 2. (Left) Postoperative full thickness skin defects on the left axilla in a patient subjected to surgery for osmidrosis. (Right) Complete epithelialization with minimal wound contracture at 27 days after rhEGF application.

IV. 고 찰

외상이나 염증 후 발생하는 피부의 전층 결손에는 일반적으로 2, 3주간의 자연적인 창상치유를 유도한 후 창상치유가 되지 않는 경우 식피술이나 피판술과 같은 수술적 치료를 고려할 수 있으나 전신적 상태가 수술을 시행할 수 없는 환자이거나, 수술을 거부한 환자와 같은 경우 부득이하게 보존적 요법만을 시행하게 된다. 그러나 일반적 드레싱 방법을 이용한 보존적 치료 방법만으로 치유 가능성이 불확실할 때 환자의 고통은 커질 뿐만 아니라 경제적 문제 등으로 환자와 보호자의 치유 의지를 약화시켜 치료를 중단하게 되어 창상이 더 심하게 되는 경우도 있다. 특히, 말기암 환자의 경우 외상에 의한 창상이 발생하였을 때 치유를 포기하여 삶의 질을 떨어뜨리는 경우가 있다.

액취증 수술 후 간혹 혈종이나 감염에 의해 피판에 피사가 발생한 경우 고식적인 드레싱을 이용한 방법으로 창상치유가 되지 않으면 피부이식이나 거드랑이 주위의 피판을 이용하여 피부 결손을 교정하게 된다. 하지만 이런 경우 치료 기간이 길어지거나 이차적 수술에 의한 과도한 흉터와 거드랑이보다 더 넓은 범위에 수술이 시행되므로 환자의 불편이 커지고 환자와 의사간의 관계가 나빠질 수 있다. 이러한 창상에 안전하고 간편하며 빠른 창상치유를 유도할 수 있는 방법이 있다면 효과적일 것이다.

창상치유는 수축, 육아조직 형성 및 교원질 합성, 재생 피화 등을 포함한 복잡한 과정을 통해 이루어지고 피부 전층 결손창에서는 주로 수축이 중요한 역할을 하며 피부부속기관이 남아있는 부분층 결손창에서는 수축보다는 재생 피화가 중요한 역할을 하게 된다고 알려져 있다.^{4,5}

창상치유를 위해 여러 종류의 드레싱 제제가 개발되어

소개되고 있는데 1962년 습윤창상치유(wet environment wound healing)의 개념이 발표된 이래 창상을 습윤한 환경으로 만들어 주려는 연구가 이루어지고 있으며, 최근에는 밀폐 드레싱 및 습윤 환경 드레싱으로 다양한 드레싱 재료들이 개발되어 사용되고 있다.⁶ Medifoam B[®]는 외부에서의 세균 침입과 외부로의 삼출액 누출을 막는 효과를 갖는 반투과성의 폴리우레탄 필름 외층과 흡수성을 갖는 친수성 폴리우레탄 폼 중간층과 창상 접촉층의 세층으로 이루어져 창상을 습윤환경으로 유지하여 창상치유효과를 기대하며 개발한 hydrocellular 드레싱 제재로 피부 전층 및 부분층 창상치유에 효과가 있다는 보고가 있다.^{6,8}

표피성장인자는 53개의 아미노산으로 구성되어 있으며 6045 dalton 정도의 분자량을 가지는데 열과 산에 안전성이 있고 lysine, alanine, phenylalanine 등 잔유 아미노산이 없으며 단백질 분자구조 내에 생물학적 활성도에 필요한 세계의 이황화결합을 가지는 삼중 고리의 형태이다. 또한 표피성장인자는 혈소판에 상당히 많은 양이 함유되어 있어 혈액응고가 일어날 때 혈청 내 표피성장인자 농도가 급격히 상승하므로 창상치유의 초기과정에 혈소판에서 유리되는 표피성장인자가 국소적으로 작용하여 표피조직의 성장을 촉진시킨다고 보고되고 있다.⁹

기니피크의 화학적 박피창,¹⁰ 백서의 전층 결손 창상,¹¹ 자외선 조사된 백서의 피부 절개창,¹² 및 토끼귀의 허혈성 창상 등¹³의 다양한 동물모델을 이용한 연구에서도 창상치유에 대한 효과가 알려져 있으며 임상적으로도 만성궤양 창상과 부분층 식피공여부에 창상치유속도를 촉진시킨다고 보고되고 있다. 이러한 치유효과는 표피성장인자가 각질세포나 섬유아세포의 분열을 촉진시키는 작용에 의하여 특히 부분층 창상의 치유는 주로 표피화에 의해 이루어지므로 표피성장인자의 창상치유 효과는 크게 작용한다고 볼 수 있다.

표피성장인자는 마우스의 악하선으로부터 신경성장인자를 분리하던 중 추출하였고 human EGF유전자 재조합 기법을 통해 미생물에서 발현시킨 recombinant human EGF(rhEGF)의 대량생산이 시도되고 있다. rhEGF는 분자량 170,000인 표피성장인자에 대한 수용체에 결합하여 세포막에 존재하는 tyrosine kinase를 활성화시킴으로써 세포의 증식과 분화를 촉진시키고 피부창상치유 초기과정에서 상피세포, 내피세포 및 섬유아세포들에 대해 작용하여 유사 분열을 촉진하고 신생조직의 이동 및 혈관 신생을 자극하여 창상치유를 촉진시키고 다른 성장인자들의 생성과 작용에 길항작용을 나타내는 것으로 알려져 있다.¹⁴ rhEGF의 반감기는 약 1시간 정도로 매우 짧으며 상처부위에 존재하는 내재성 단백효소들에 의해 쉽게 분해된다. 실제 상처부위에 처치하였을 때 창상치유효능을 나타내기 위해서

는 8-10시간 이상의 지연시간(lag time)이 필요할 것으로 보고되고 있다.³

저자들도 표피성장인자의 창상치유 효능을 유지하기 위한 지연시간을 맞추기 위해 입원하고 있는 환자에게는 하루에 2번 표피성장인자를 국소도포하여 드레싱을 시행하였고 통원치료중이거나 비협조적인 환자의 경우 하루에 1회만 국소도포하여 치료하였다. 보고되고 있는 지연시간에 대한 창상치유효능에 따르면 1회 사용한 환자와 2회 사용한 환자의 경우 창상치유된 기간에 차이가 있어야 되지만 저자들의 경우는 1회만 사용한 환자의 경우도 2회 사용한 환자와 비교하였을 때 창상치유된 기간에는 큰 차이를 보이지 않았는데 시행한 환자 수가 적었고 같은 환자에서 직접 비교를 할 수 없으므로 지연시간에 따른 창상치유 효능 및 시행하는 횟수에 대해서는 향후 지속적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

백룡민 등²은 백서의 등에 피부 전층 결손창을 만든 후 여러 농도의 표피성장인자를 도포하여 창상치유 효과를 비교하였는데 10 $\mu\text{g/g}$ 이상에서는 농도 의존적인 차이를 발견하지 못하였고 10 $\mu\text{g/g}$ 이하에서는 농도 의존적인 차이를 볼 수 있을 것이라고 보고하였고, 저자들이 사용한 표피성장인자의 농도도 0.005%로 창상치유에 효과적으로 나타났지만 외용으로 인체에 사용 시 어느 정도의 농도에서 가장 큰 효과를 나타내는지에 대해서는 연구가 더 필요할 것으로 사료된다.

김성우 등¹⁵은 표피성장인자가 전층피부결손창의 수축을 증가시켜 창상치유에 효과가 있으며 이것은 Kallikrein 활성도가 증가되어 근섬유아세포의 수축이 왕성하게 일어나게 되고 근섬유아세포의 기원으로 추측되는 섬유아세포의 수가 증가되어 창상의 수축을 촉진시킨다고 보고하였다. 그러나 강윤제¹⁰는 기니피크의 등에 화학적 박피술을 시행하고 표피성장인자를 도포하여 창상치유를 한 실험에서 2주까지는 표피성장인자를 도포한 실험군에서 대조군보다 진피표층에 신생된 교원섬유가 풍부하고 고른 배열을 보였으나 3주 이후부터는 오히려 대조군보다 신생 교원섬유층이 얇다고 하며 이는 실험군의 표피재생에 의한 창상치유가 빠르기 때문에 창상내 교원섬유의 신생에 대한 자극이 일찍 감소되고 표피재생이 이루어진 후에는 국소도포에 의한 표피성장인자의 효과가 없었기 때문으로 추측하였다.

또한 표피재생이 완료된 이후에도 장기간 표피성장인자를 도포한 실험군과 표피재생 때까지만 도포한 실험군에서 조직학적인 변화가 없는 것도 표피화된 이후에는 표피성장인자의 도포가 진피교원섬유의 신생에는 효과를 나타내지 못하기 때문이라고 하였다.

저자들의 경우도 강윤제의 보고와 유사하게 표피성장인

자를 도포한 후 1-3주까지 창상치유의 육안적 변화가 가장 뚜렷하게 나타났고 그 이후로는 변화가 적은 것으로 나타났다. 또한 모발 형성 또한 발생하지 않았다. 이러한 이유로 표피성장인자를 표피재생 후의 국소도포시에도 진피층까지 도달할 수 있도록 하는 방법의 개발이나 다른 성장인자와의 병용 등에 대한 연구가 필요할 것으로 사료되며 임상적으로 안전한 사용을 위해서는 장기간 사용시 발암성과 같은 인체에 대한 위해성에 대한 연구 또한 필요할 것으로 사료된다.

저자들은 표피성장인자를 이용한 치료를 시행하기 전 medifoam B[®]를 이용하여 창상치유를 시행하였고 창상치유에 개선이 없는 환자들에게만 표피성장인자를 국소도포하여 창상치유가 되었으므로 medifoam B[®]보다 창상치유 개선에 효과가 있다고 볼 수 있겠으나 시행한 환자 수가 적었고 같은 환자에서 직접 비교를 할 수 없으므로 표피성장인자가 다른 습윤드레싱보다 더 효과가 있는지는 향후 계속적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

또한 표피성장인자를 창상에 국소도포할 때 환자의 통증과 불편함을 줄이기 위해 별도의 피사조직제거 및 변연절제를 시행하지 않았지만 표피성장인자는 세포막의 수용체에 작용하여 정상 세포를 자극하여 효과를 나타내는 것이므로 medifoam B[®]를 이용하여 치료할 때 초기에 이미 피사조직제거 및 변연절제가 이루어진 상태였기에 창상치유에 효과를 보인 것으로 유추하였다.

V. 결 론

전층 창상에서 표피성장 인자의 도포는 말기암 환자와 같이 수술적 시행이 어려운 경우 보존적 치료방법으로 사용될 수 있으며 치유기간을 단축하여 환자의 고통을 줄일 수 있다. 또한 미용성형 수술 후 혈종이나 감염 등에 의해 발생한 전층 피부결손창에서도 표피성장인자를 이용할 경우 이차적 수술로 인해 발생하는 새로운 흉터 형성을 방지하고 의사와 환자간의 갈등을 줄일 수 있는 유용한 치료 방법의 하나로 선택되어질 수 있다.

저자들은 전층 피부결손이 발생하고 2, 3주간의 medifoam B[®]를 이용한 보존적 치료로 창상치유가 개선이 되지 않은 환자들 중에서 수술이 불가능한 말기암 환자와 액취증 수술 후 혈종과 염증에 의한 피부의 넓은 피사가 일어난 환자에게 표피성장인자를 국소도포하여 효과가 있었기에 보고하는 바이다.

REFERENCES

1. Buckley A, Davidson JM, Kamerath CD, Wolt TB, Woodward SC: Sustained release of epidermal growth factor accelerates wound repair. *Proc Natl Acad Sci* 82: 7340, 1985
2. Baek RM, Song YT, Baek SJ, Lee JH, Im TG, Yoon BH: Effects of Recombinant Human Epidermal Growth Factor on Full-thickness Wound of the Rat Skin. *J Korean Soc Plast Reconstr Surg* 30: 201, 2003
3. Baek RM, Chung WJ, Lee YJ, Lee JH, Im TG, Yoon BH: An Experimental Study on the Wound healing Effects of Recombinant Human Epidermal Growth Factors According to Poloxamer Concentrations in Full-thickness Excisional Wound Models of Rats. *J Korean Soc Plast Reconstr Surg* 30: 209, 2003
4. Bothwell MH, Wilson WH, Shooter EM: The relationship between glandular kallikrein and growth factor processing protease of mouse submaxillary gland. *J Biol Chem* 254: 7287, 1979
5. Krawczk WS: A pattern of epidermal cell migration during wound healing. *J Cell Biol* 49: 247, 1971
6. Park YO, Minn KW, Hur JP: The effect of medifoam (hydrophilic polyurethane foam) dressing in split thickness skin graft donor site. *J Korean Soc Plast Reconstr Surg* 29: 297, 2002
7. Kim SH, Lee JH, Lee DE: Dressing materials in the STSG donor site management: A comparative study. *J Korean Soc Plast Reconstr Surg* 31: 71, 2004
8. Yoo SC, Han SK, Shin YW, Ko HW, Choi YJ, Chung DS, Lee BI, Kim WK: Comparison of effect of polyurethane foam dressings on epithelialization of white rat. *J Korean Soc Plast Reconstr Surg* 30: 231, 2003
9. Pesonen K, Viinikka L, Myllyla G, Kiuru J, Perhentupa J: Characterization of material with epidermal growth factor immunoreactivity in human serum and platelets. *J Clin Endocrinol metab* 68: 486, 1989
10. Kang YJ: The Effect of topical application of epidermal growth factor on wound healing after chemical peeling. *J Korean Soc Plast Reconstr Surg* 23: 609, 1996
11. Park CJ, Kim DJ: Effect of EGF on wound healing. *J Korean Soc Dermatol* 33: 76, 1995
12. Woo JH, Lim P: Effects of topical applications of epidermal growth factor on wound healing of UVB irradiated rat. *J Korean Soc Plast Reconstr Surg* 25: 211, 1998
13. Ahn ST, Lim P: Effects of combined treatment of oxygen and epidermal growth factor on ischemic ulcer wound healing in the rabbit ear. *J Korean Soc Plast Reconstr Surg* 23: 876, 1996
14. Lloyd EK: What does epidermal growth factor do and how it do it? *J Invest Dermatol* 84: 165, 1985
15. Kim SW, Hong SP, Lee DY: The Effect of Epidermal Growth Factor in Wound Healing of Skin Defect. *J Korean Soc Plast Reconstr Surg* 18: 5, 1991