

동종 배양표피를 이용한 부분층 2도 화상의 치료

최중호¹ · 고장휴¹ · 서동국¹ · 이종욱¹ · 전세화² · 오석준¹ · 장영철¹

한림대학교 의과대학 한강성심병원 성형외과학교실¹, 테고사이언스(주)²

Treatment of Partial Thickness Burn Wounds with Cultured Epidermal Homografts

Joong Ho Choi, M.D.¹, Jang Hyu Ko, M.D.¹,
Dong Kook Seo, M.D.¹, Jong Wook Lee, M.D.¹,
Saewha Jeon, Ph.D.², Suk Joon Oh, M.D.¹,
Young Chul Jang, M.D.¹

¹Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Hangang Sacred Heart Hospital, College of Medicine, Hallym University, Seoul, Korea,

²TEGO Science Incorporated, Seoul, Korea

Purpose: Since Rheinwald and Green laid the foundation of epidermal cell culture technology in 1975, many clinicians and scientists have attempted to prove the effectiveness of cultured epidermal autologous(CEA) or homogenetic(CEH) grafts in the wound healing process. In contrast to CEA which cultured from a patient's skin on demand, Cultured Epidermal Homograft (CEH) can be readily available to use on cleaned wounds. In this study, we conducted a controlled clinical trial in order to confirm the effectiveness of CEH in treating partial-thickness 2nd degree burn wounds.

Methods: From July 2003 to January 2004 at Hangang Sacred Heart Hospital, we performed a clinical trial in which 35 patients who suffered from 2nd degree burns were enrolled. Wounds were randomly divided into two parts, control and test sites. Test sites were treated with allogeneic keratinocyte sheets (Kaloderm[®], Tegoscience Inc.), a CEH commercialized in Korea.

Results: All wounds healed completely without any major complication. The complete healing took 8.3 ± 2.8 (mean \pm S.D.) days in the test sites as opposed to 11.7 ± 3.3 days in the control sites.

Conclusion: Based on these results, we concluded that CEH accelerates re-epithelialization of partial thickness burn wounds and CEH can be an safe alternative to skin grafts for 2nd degree burns.

Received April 24, 2006

Revised June 19, 2006

Address Correspondence: Young Chul Jang, M.D., Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Hangang Sacred Heart Hospital, 94-200 Youngdungpo-dong, Youngdungpo-gu, Seoul 150-037, Korea. Tel: (02) 2639-5701 / Fax: (02) 2634-6821 / E-mail: ycjang54@paran.com

Key Words: Cultured epidermal homografts(CEH), Partial-thickness 2nd degree burn wounds

I. 서 론

화상을 입으면 흉터가 남을 수 있을 뿐 아니라 화상 부위의 비후성 반흔, 과색소 침착 혹은 색소 결핍 등이 나타날 수 있다. 이런 문제점들을 최소화하기 위해 화상 환자의 치료는 선택이 중요하다. 깊은 2도 화상, 3도 화상의 경우에는 수술적인 치료가 필요할 수 있지만, 부분층 2도 화상의 경우에는 여러 가지 드레싱 제재를 이용한 보존적인 치료가 가능하다. 최근에는 부분층 2도 화상에서 동종유래 배양표피(Kaloderm[®], Tegoscience, Seoul, Korea)를 이용한 새로운 치료법이 개발되어 치료에 이용되고 있다.

1975년 Green 등¹에 의해 피부각질세포를 배양하는 기술이 개발된 이후 자가 및 동종 피부세포를 배양하여 제조된 배양표피가 임상에 적용되어 상처치료에 효과적으로 사용되어왔다. 최근 국내에서 이와 같은 제재가 제품화되어 환부의 빠른 치유를 위해 환자들에게 새로운 치료제로서 사용되고 있다. 이에 본원 성형외과에서는 국내에서 사용 중인 동종 배양표피세포를 이용한 드레싱 제재를 이용하여 부분층 2도의 화상 환부에서 그 유효성 및 안전성을 확인하고자 임상시험을 시행하였다.

II. 재료 및 방법

2003년 7월부터 2004년 1월까지 7개월간 본원 성형외과에 입원 치료한 부분층 2도의 화상 환자 35명을 대상으로 환자 또는 보호자의 동의 하에 동종유래 배양표피를 적용하는 임상시험을 시행하였다. 피험자 35명 모두는 임상시험 전 일반적인 화상 연고나 드레싱제재를 이용하여 치료하였고 제재의 적용이 필요하다고 판단된 시점에서부터 제재의 적용을 시작하였다. 총 35명의 환자 중 33명이 임상시험을 완료하였고 2명은 중도에 탈락되었다. 탈락된 두건은 임상시험 프로토콜을 준수하지 않은 제재의 안면부위 적용이 한 건, 치료 중 제재와 무관한 이상반응 발생으

로 인한 탈락이 한 건이었다. 나머지 시험을 완료한 33명의 환자 중에서 3명은 프로토콜 미준수로 결과분석에서 제외하였다.

대상은 수상 후 14일 이내이거나 가피를 변연절제한 후 3일 이내의 환자로 정했다. 환부에 세균학적 감염을 보이거나 회음부나 관절부위, 안면부, 나중에 기능 부전을 초래할 수 있는 부위의 상처는 시험에서 제외하였고, 흡입화상이나 소 단백질에 과민성 가진 환자, 임신부, 수유부, 중증의 질병 환자, 출혈성 질환, 혈액응고성 질환이 있는 환자 등은 임상시험에서 제외하였다. 시험에 참여할 환자를 선정한 후 화상 부위를 대조부위와 시험부위로 나누었다. 대조부위는 바세린 거즈만을 적용하였고, 시험부위는 바세린 거즈에 부착된 동종유래 배양피부(Kaloderm®)를 적용하였다. 시험 진행 중 환부에서 삼출물이 나오는 동안에는 생리식염수를 적신 습윤 드레싱을, 이후 삼출물의 분비가 멈춘 후에는 건조 드레싱을 시행하였다. 제재를 적용하기 전과 후에 환부의 크기, 위치, 상태 등을 전향적으로 기록하며 관찰하였다. 환부의 크기는 눈금자를 기준으로 하여 계산하였다.

치유기간은 제재 적용시점에서 100% 재상피화된 시점까지의 일수로 나타내었고 95% 신뢰 구간을 적용하였다. 안전성에 대한 평가는 혈액검사(CBC, AST/ALT, HIV, HCV, HBV)를 3회 실시하여 그 변화 유무에 의한 전신적 이상반응을 평가했고 국소적 이상반응은 환부 치료 시 환부의 이상 피부반응 발현의 유무로 확인하였다.

시험제재인 동종 배양피부(Kaloderm®)는 한국 신생아의 포피조직으로부터 분리한 피부각질세포를 시트(sheet) 형태로 배양하여 제조된다. 피부각질세포는 Rheinwald와 Green배양법을 근간으로 하여 배양되며, 동종유래 피부세포시트 한 장(7.5 × 7.5 cm, 56 cm²)은 10억개 정도의 피부각질세포로만 구성되며 바세린 거즈가 부착되어 있다. 시험제재는 -70도에서 냉동보관 후 5분간의 해동시간을 거친

후 사용하였다.

III. 결 과

임상시험에 참가하였던 환자의 성비는 남자 23명(65.7%), 여자 12명(34.3%)이었다. 연령 분포는 1-80세 사이로 평균 26.3세였고 이중 1-9세가 11명(31.4%)으로 가장 많았다. 화상 원인은 열탕화상이 17명(48.6%), 화염화상 13명(37.1%), 화학화상 4명(11.4%), 접촉열화상이 1명(2.9%)이었다. 화상의 범위는 평균 TBSA 5.9±3.7%(608.1 ± 541.3 cm²)이었다. 시험 부위는 팔이 13명(32.5%), 손 7명(17.5%), 흉부 5명(12.5%), 하지 3명(7.5%), 엉덩이 2명이었다. 시험부위의 평균면적은 시험군이 58.9 ± 57.3 cm², 대조군은 25.5 ± 22.5 cm²이었다. 제재의 적용 후 평균 치유기간을 보면 시험군에서는 평균 8.3 ± 2.8(mean ± S.D.)일이었고, 대조군에서는 평균 11.7 ± 3.3일로 시험군이 대조군보다 평균 3.4일 정도의 빠른 재상피화를 보였다(Table I, II).

동종 배양표피세포 제재 적용 후 나타난 이상반응을 보면, 한 환자에서 AST/ALT 수치가 약간 상승하였고 두 환자에서 가려움증이 나타났으나 모든 경우에서 수일 내에 정상화되었고 혈액, 혈청학적 검사에 있어서도 제재의 적용 전과 후에 통계학적으로 유의한 차이가 나타나지 않았다. 결국 동종 배양표피세포를 적용했던 모든 환자에 있어서 시험기간 동안 특이할만한 이상반응의 발생은 없었다.

IV. 고 찰

동종 피부세포가 상처치유를 촉진시키는 작용기전은 정확하게 밝혀지지 않았으나 피부 각질세포에서 분리된 여러 가지 단백질인자, 세포외 기질의 작용 때문으로 여겨진다. 동종 배양피부에서 발현, 분비되는 성장인자, cytokine에 의해 세포증식, 이동 등이 촉진되고 표피생착에 영향을 주는

Table I. Time to Heal of Partial Thickness Burn Wounds

		No. of patients	Test sites		Control sites	
			Median	Mean ± SD(days)	Median	Mean ± SD(days)
Sex	Male	21	7	7.9 ± 2.8	11	11.6 ± 3.4
	Female	9	10	9.1 ± 2.6	13	12 ± 3.4
Age	1 - 9	8	7	7.4 ± 2.7	11	10.3 ± 2.5
	10 - 19	2	10	10	15.5	15.5 ± 2.1
	20 - 29	3	12	11 ± 5.6	12	14.3 ± 4.9
	30 - 39	6	7.5	7.5 ± 2.0	11.5	11.3 ± 2.0
	40 - 49	8	9	8.4 ± 1.8	10.5	12 ± 4.2
	50 -	3	7	7.7 ± 3.1	9	10.3 ± 2.3

Table II. Time to Heal of Partial Thickness Burn Wounds

		No. of patients	Test sites		Control sites	
			Median	Mean ± SD(days)	Median	Mean ± SD(days)
TBSA(%)	0 - 10	25	7	8.1 ± 2.8	11	11.8 ± 3.6
	10 -	5	9	9.0 ± 2.8	12	11.4 ± 1.5
Area of wounds (cm ²)	0 - 50		7	7.4 ± 2.4	11	11.7 ± 3.6
	50 - 100		9	9.3 ± 2.9	11.5	11.5 ± 0.7
	100 -		9	9.0 ± 4.0	13	13.0

*TBSA; Total Body Surface Area(%)

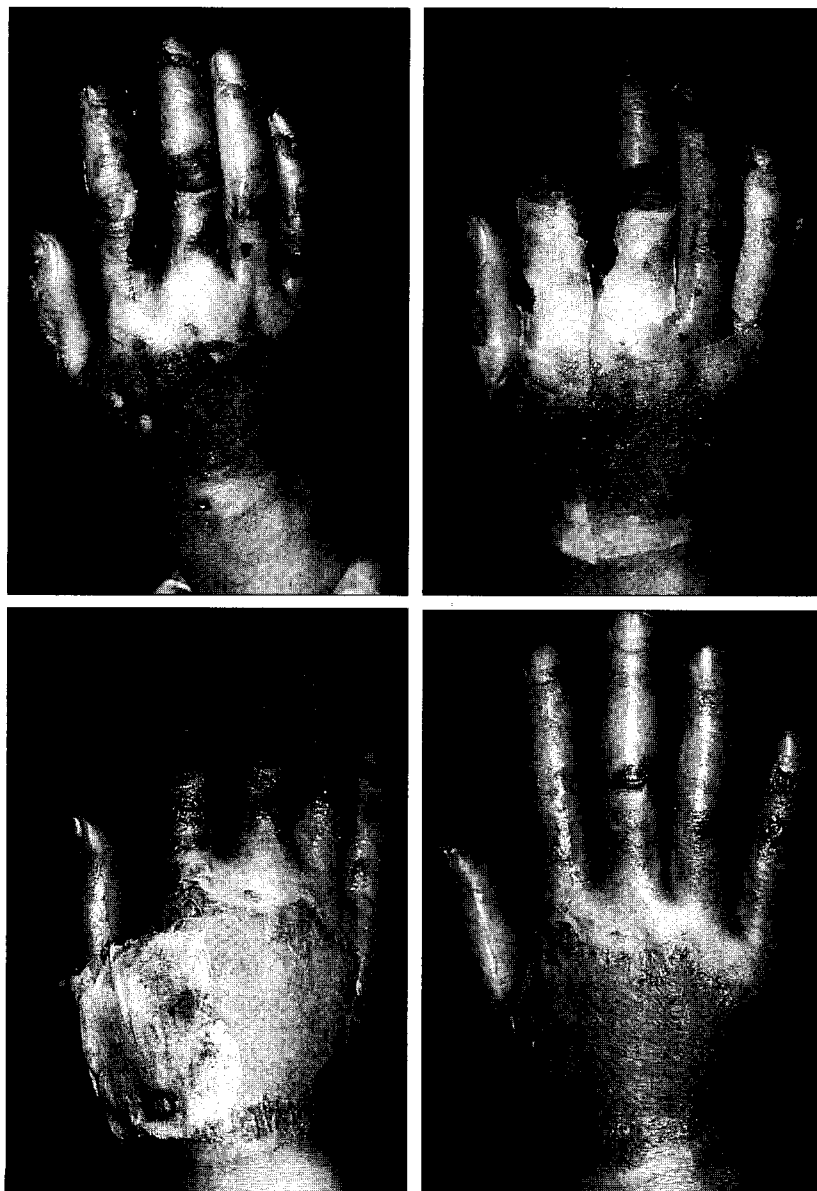


Fig. 1. A 45-year-old male patients with mid-2nd degree scalding burn on his right hand. (Above, left) 6 days after injury. (Above, right) Immediately after the application of CEH(the test area) and vaseline gauze(the control area), at the 6th day after injury. (Below, left) 8 days after application, the test area was healed. (Below, right) 13 days after application, the control area was healed.

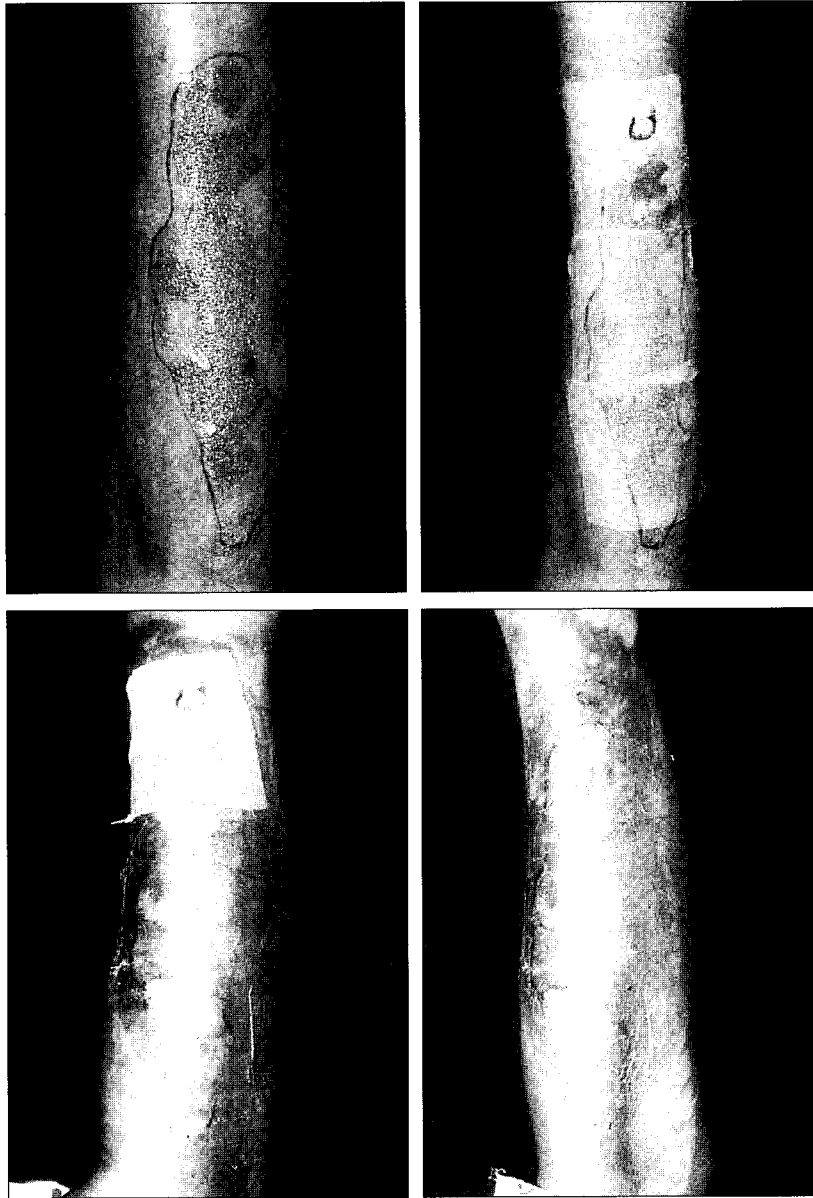


Fig. 2. A 53-year-old male patients with mid-2nd degree scalding burn on his right forearm. (Above, left) 7 days after injury. (Above, right) Immediately after the application of CEH(the test area) and vaseline gauze(the control area), at the 7th day after injury. (Below, left) 6 days after application, the test area was healed. (Below, right) 13 days after application, the control area was healed.

기저막 성분의 생성이 촉진되어 궁극적으로 재상피화가 촉진된다. 또한 드레싱제재의 한 형태로 환부에서 수분의 유출을 막는 막(membrane)의 역할을 하여 항상성을 유지하게 한다.

광범위 피부손실이 있는 경우 결손부의 피복을 위한 피부 대체품의 중요성 및 필요성은 계속 인지되어 오고 있다. 피부각질세포의 배양은 1975년 Green 등에 의해 배양 조건을 확립하면서 시작되어 1979년에 소량의 자가피부조직에서 피부각질세포를 분리, 배양하여 sheet를 만들어 환

부에 이식이 가능할 수 있게 되었다. 1980년 임상실험을 거쳐 1981년 O'Conner 등²은 인체에 이식을 시도하였고 1984년 체표면적 95%의 화상 환부에 이용하여 성공적인 임상 결과를 얻어내었다. 하지만 자가유래 배양피부는 2-3주의 배양시간을 필요로 하고 고령의 환자의 경우에는 세포의 증식 능력이 떨어지는 문제점이 나올 수 있다. 이러한 단점을 보완하고자 1980년대 후반부터 타인의 피부각질세포를 이용하여 만든 동종 유래 배양피부제재가 개발되었다. 자가 유래 배양피부세포는 이식된 피부각질세포

가 창상 바닥에 직접 생착되어 상피화되어 영구히 생착되는 반면, 동종 배양피부세포는 손상 부위에 일시적으로 생착하였다가 창상 바닥이나 변연부로부터 남아 있는 자가 상피세포가 이동하고 성장하여 대체된다.^{1,3}

Fratianne 등⁴은 망상 진피층 이상이 손상된 깊은 화상, 피부이식 수술한 후 피부이식 공여부에서 동종배양피부 (Cultured Epidermal Homograft, CEH)를 사용한 경우 고식적인 치료보다 상피화에 걸리는 시간이 약 30-40% 감소되었다고 보고하고 있다. Madden 등⁵은 부분층 피부이식술의 피부 공여부위와 화상 환자를 대상으로 적용해 본 결과 평균 치유기간이 시험군은 7일, 대조군은 14일이라 하였다. Yanaga 등⁶은 심부 2도 화상 환자에서 적용하여 시험군은 평균 7.9일, 대조군은 20.5일이 걸렸다고 했다. 부분층 2도 화상 환자에 적용하였던 저자들의 임상시험에서는 동종 배양표피를 적용 후 재상피화되기까지 시험군에서는 8.3일, 대조군에서는 11.7일이 걸렸다. Madden 등⁵은 대조군과 실험군의 차이가 7일, Yanaga 등⁶의 결과는 약 12일, 본원에서는 약 4일 정도 차이가 났다. 또한 Braye 등¹은 광범위, 심부 2도의 화상 환자에서 배양표피세포를 이용한 치료를 통해 빠른 치유효과, 안정성을 얻을 수 있어서 기능적이나 미용적으로 나은 결과를 가져올 수 있다고 하였다. 본원에서의 결과에서 평균 치유기간의 대조군 대비 실험군의 차이가 적은 이유로는, 다른 연구자들은 시험부위와 대조부위의 크기를 1대 1로 한 것에 반해 본원에서는 환자의 삶의 질을 고려하여 실험 부위(58.9 ± 57.3 cm²)의 크기를 대조 부위(25.5 ± 22.5 cm²)에 비하여 2배 이상 넓게 책정함에 있다고 사료된다.

V. 결 론

창상치치에 있어서 이상적 치료의 목표는 흉터를 적게 하고 기능적인 문제도 없게 하는데 있다. 화상, 당뇨병성 족부궤양, 욕창과 같은 급·만성 창상에 대한 치료는 성형외과 영역에서 해결해야 할 과제라고 할 수 있다. 동종배양피부를 부분층 2도 화상치치에 적용해 본 결과 확연한

상처 치유촉진 효과를 얻을 수 있었다. 창상치치에 있어서 동종유래 배양피부의 역할을 규명하는데는 더 많은 시험과 연구가 필요하지만 이러한 연구는 급, 만성 창상을 치료 뿐 아니라 화상 후 나타날 수 있는 비후성 반흔, 화상 부위의 색소침착 등의 문제를 해결할 수 있는 중요한 초석을 마련할 수 있을 것이다.

REFERENCES

1. Braye F, Pascal P, Bertin-Maghit M, Colpart JJ, Tissot E, Damour O: Advantages of using a bank of allogenic keratinocytes for the rapid coverage of extensive and deep second-degree burns. *Med Biol Eng Comput* 38: 248, 2000
2. O'Connor NE, Mulliken JB, Banks-Schlegel S, Kehinde O, Green H: Grafting of burns with cultured epithelium prepared from autologous epidermal cells. *Lancet* 1: 75, 1981
3. Compton CC, Hickerson W, Nadire K, Press W: Acceleration of skin regeneration from cultured epithelial autografts by transplantation to homograft dermis. *J Burn Care Rehabil* 14: 653, 1993
4. Fratianne R, Papay F, Housini I, Lang C, Schafer IA: Keratinocyte allografts accelerate healing of split-thickness donor sites: applications for improved treatment of burns. *J Burn Care Rehabil* 14: 148, 1993
5. Madden MR, Finkelstein JL, Staiano-Coico L, Goodwin CW, Shires GT, Nolan EE, Hefton JM: Grafting of cultured allogenic epidermis on second and third degree burn wounds on 26 patients. *J Trauma* 26: 955, 1986
6. Yanaga H, Udoh Y, Yamauchi T, Yamamoto M, Kiyokawa K, Inoue Y, Tai Y: Cryopreserved cultured epidermal allogenic allografts achieved early closure of wounds and reduced scar formation in deep partial-thickness burn wounds(DDB) and split-thickness skin donor sites of pediatric patients. *Burns* 27: 689, 2001
7. Rivas-Torres MT, Amato D, Arambula-Alvarez H, Kuri-Harcuch W: Controlled clinical study of skin donor sites and deep partial thickness burns treated with cultured epidermal allografts. *Plast Reconstr Surg* 98: 279, 1996
8. De Luca M, Albanese E, Cancedda R, Viacava A: Treatment of leg ulcers with cryopreserved allogenic cultured epithelium. *Arch Dermatol* 128: 633, 1992