

당뇨발 환자의 창상치유예측을 위한 혈중 교원질 농도

구자혜 · 한승규 · 김우경

고려대학교 의과대학 성형외과학교실

Serum Collagen Level as a Predictor of Healing Wounds in Diabetic Foot Patients

Ja-Hea Gu, M.D., Seung-Kyu Han, M.D.,
Woo Kyung Kim, M.D.

Department of Plastic Surgery, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: When deciding a treatment plan in diabetic foot ulcer patients, predicting a possibility of healing wounds is important since not a few patients have poor general condition to get successful wound healing. This study was planned to find out if a serum collagen level can be used as a predictor for healing wounds in diabetic foot patients.

Methods: Fifty-seven patients, who visited our clinic from January to June, 2007 for treatment of diabetic foot ulcers, were included in this study. Serum levels of type I collagen were checked using carboxy terminal type I propeptide kits. Simultaneously serum levels of vitamin C and iron, cofactors of collagen synthesis, were checked. The patients were divided into two groups; a group of successfully healed wounds and the other of unhealed wounds. Serum levels of the parameters were compared between the 2 groups.

Results: The serum level of collagen was 197.65 ± 86.26 ng/ml in a healed group and 87.91 ± 28.76 ng/ml in the unhealed group ($p < 0.05$). The serum iron and vitamin C levels were did not show significant differences.

Conclusion: The serum collagen level may predict healing or nonhealing wounds in diabetic foot ulcers.

Key Words: Diabetic foot, Wound healing, Serum collagen level

I. 서 론

당뇨발 환자에서 창상치유의 가능성이나 기간의 예측은 환자의 치료 방침을 결정하는데 중요하다. 당뇨발 환자들이 창상치유가 늦거나 잘 되지 않는 원인으로 혈액순환(vascularity)부진, 감염(infection), 그리고 궤양 부위의 과도한 압력(pressure)증가 등이 알려져 있으며 이들의 머리글자를 따서 VIP라고 한다.¹ VIP의 상태가 만족스럽지 않을 경우 성공적인 창상치유는 기대하기 어렵게 된다. 혈액순환부진의 정도는 혈관조영술이나 경피산소분압(transcutaneous partial oxygen pressure; T_{cp}O₂) 등으로 측정이 가능하며 감염의 정도는 미생물 배양검사나 MRI 등으로 알아볼 수 있고 궤양 부위에 가해지는 압력도 신경부전이 원인이므로 신경 검사를 통해 그 정도를 측정하고 적당한 신발이나 보조구 혹은 석고붕대(cast) 등을 사용하여 해결할 수 있다. VIP 중 문제가 되는 부분을 찾아내서 혈액순환개선, 감염치료, 궤양부의 압력 방지 등 환자의 상태에 따라 치료 계획을 수립하게 된다. 그러나 VIP가 창상치유를 기대할 수 있는 상태라도 창상치유에 관여하는 세포들의 기능이 떨어져 있다면 성공적인 창상치유를 기대하기 어렵다. 당뇨발 환자들의 경우 여러 세포들의 기능이 저하되어 있다는 것을 이미 널리 알려진 사실이다. 그러나 VIP와는 달리 세포의 기능을 임상적으로 쉽게 측정할 수 있는 방법은 아직 개발되어 있지 않은 상태이다. 창상이 발생할 경우 우리 몸의 여러 세포들은 창상치유를 위해 교원질을 비롯한 세포외기질을 합성하게 된다.

본 교실에서는 당뇨 환자 중 세포의 기능이 심각하게 저하되어 교원질 합성이 제대로 이루어지지 않는 경우 성공적인 창상치유가 되지 못한다는 점에 착안하여 당뇨발 환자에서 혈중 교원질 농도가 창상치유 예측 인자로서 사용가능한지를 알아보려고 본 연구를 시행하였다.

II. 재료 및 방법

2007년 1월부터 6월까지 6개월간 당뇨발 궤양을 주소

Received April 11, 2008

Revised June 9, 2008

Accepted June 23, 2008

Address Correspondence: Seung-Kyu Han, M.D., Department of Plastic Surgery, Korea University Guro Hospital, 97 Guro-dong, Guro-gu, Seoul 152-703, Korea. Tel: (02) 2626-3333 / Fax: (02) 868-6698 / E-mail: pshan@kumc.or.kr

* 본 논문은 2007년 제 63차 대한성형외과학회 학술대회에서 구연 발표되었음.

로 본원 성형외과로 내원한 환자들 중 경피산소분압 (Transcutaneous partial oxygen pressure; $TcpO_2$)가 40 mmHg 이상이면서 MRI 와 균배양 검사에서 감염이 진단되지 않은 환자 57명을 대상으로 하였다. 이들 중 혈중 칼슘 농도가 비정상이거나 갑상선 및 부갑상선 질환이 있는 환자는 없었다. MRI와 균배양검사 상에서 음성이 나온 직후에 혈액을 채취하여 Metra™ CICP (carboxy terminal type I collagen propeptide) EIA kit(Quidel Co. Sa, Diego, CA, USA)를 사용하여 제 1형 교원질을 정량 분석하였다. 먼저 환자의 혈청을 제공된 분석용 완충액(assay buffer)과 1:12로 섞어 희석하고 18-25℃에서 120±5분간 배양하고 1× wash buffer로 3회 세척하였다. 이어 제공된 rabbit anti-CICP 액을 100 uL 섞고 다시 18-25℃에서 45-50분간 배양하고 다시 3회 세척하였으며 100uL의 enzyme conjugate를 섞은 뒤 배양과 세척을 반복하였다. 마지막으로 100 uL의 substrate buffer를 섞어 18-25℃에서 30-35분간 배양하고 50 uL의 stop solution(0.5 N NaOH)을 넣고 405 nm에서 결과를 분석하였다.

교원질의 정량분석과 함께 교원질 합성의 보조인자이자 창상치유 인자로 알려져 있는 비타민 C와 철분의 혈중 농도도 측정하였다.

혈액 검사를 시행한 57명의 환자들은 모든 경우에 수술적 치료를 시행하지 않았으며 폴리우레탄 폼 드레싱 등을 사용하여 습윤환경 하에서 자연치유를 유도하였다. 12주간 추적하여 8주 이내에 완전 치유된 환자 20명과 12주 이후에도 치유가 되지 않은 환자 10명을 대상으로 그룹간에 교원질의 혈중 농도, 철분 및 비타민 C의 혈중 농도를 전향적 조사를 통해 비교하였다.

모든 통계자료는 SAS statistical software version 8.2(SAS Inc.)를 이용하여 평균과 표준편차로 나타내었으며 각 군의 비교는 student t-test 방법을 사용하였다. 모든 경우에서 $p < 0.05$ 일 때 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

III. 결 과

창상치유가 성공적인 군($n=20$)과 그렇지 않은 군($n=10$) 환자들은 연령, 창상 크기, 창상 깊이, $TcpO_2$ 등에 있어서 유의한 차이는 보이지 않았다(Table I).

교원질 농도는 창상치유가 잘된 군에서는 197.63 ± 34.59 ng/ml로 정상치(69 - 169 ng/mL)보다 높았으나 잘되지 않은 군에서는 87.91 ± 28.76 ng/ml로 정상범위거나 낮았다. 비타민 C는 각각 2.47 ± 2.03 ug/ml, 2.79 ± 2.02 ug/ml로 두 그룹 모두 정상치보다 낮았으며 철분도 52.7 ± 6.12 ug/dl, 64.86 ± 20.11 ug/dl로 두 그룹 모두 정상범위거나 낮았다. 교원질 농도는 두 그룹간에 통계적으로 유의한 차이가 있었으며($p < 0.05$), 비타민 C($p=0.68$)와 철분($p=0.09$)의 농도는 차이가 없었다(Table II).

IV. 고 찰

당뇨발 환자에서 창상치유를 지연시키는 가장 중요한 병인은 혈류장애로 인한 저산소화, 감염, 궤양부의 압력 증가, 그리고 고령 및 혈당 증가로 인한 세포의 변화를 들 수 있다.² 당뇨 환자의 경우 교원질의 생산과 침착이 모두 감소되어 상처의 당김힘을 감소시키고 치유의 지연으로 인해 만성 창상으로 이어지게 된다.³ 만성 창상 환자 특히 당뇨발 환자에서 치료 방침을 결정하는 데에는 감염, 창상 크기, 기간, 원인, 허혈 정도 등 창상의 근본적인 요소들뿐만 아니라 치료비용이나 기간, 환자의 활동 지수(performance activity) 등도 같이 고려를 해서 선택해야 한다. 따라서 환자의 창상이 현 상태에서 치유가 가능한지를 예측하는 것은 만성 창상 환자들의 치료에 있어 가장 중요한 요소 중의 하나라고 말할 수 있다.

창상치유 예측 인자들은 꾸준히 연구되어 왔는데 경피산소분압(Transcutaneous oxygen pressure, $TcpO_2$), 조직병리 검사를 통한 상처 파괴력이나 하이드록시프롤

Table I. Patient Groups were Divided According to Duration of Wound Healing

	Healed wound group (n=20)	Nonhealed wound group (n=10)
Age (yr)	64.65 ± 8.78	63.9 ± 9.15
Wound size (cm ²)	8.18 ± 3.07	7.03 ± 3.27
Wagner grade (number)	I (n=2) II (n=18)	I (n=2) II (n=8)
$TcpO_2$ (mmHg)	46.00 ± 5.14	48.10 ± 7.48

Table II. Levels of Collagen, Vitamin C and Fe

	Healed wound group	Nonhealed wound group	p-value
Collagen	197.63 ± 34.59	87.91 ± 28.76	< 0.05
Vit. C	2.47 ± 2.03	2.79 ± 2.02	0.68
Fe	52.7 ± 6.12	64.86 ± 20.11	0.09

린(hydroxyproline) 의 농도 검사, 삼출액에서의 하이드록시프롤린(hydroxyproline)의 농도 검사 등 국소적인 방법⁴부터 창상치유 인자들의 영향 정도를 수학적으로 계산하는 RRelief algorithm⁵이나 첫 4주 때의 창상 면적 감소도⁶를 보는 전체적인 방법들이 있다. 경피산소분압은 간단하고 쉬운 방법이지만 허혈여부만을 반영한다는 단점이 있어 경피산소 분압이 높지만 상처가 낫지 않는 군에 대해서 해석이 불가능해진다. 조직병리검사나 삼출액 검사는 상처에서 조직을 정확히 얻어서 해야 하므로 시간이 오래 걸리고 검사가 전문적이어서 임상적으로 사용되기에는 어렵다. RRelief algorithm은 면적, 연령, 위치, 정도 등 12가지 요소들이 포함되어 있으며 환자, 치료방법, 창상의 속성을 모두 포함되어 있으며 결과도 낫지 않는 상처부터 잘 낫는 상처까지 4단계로 나누었다는 점에서 정확하지만 수학적으로 복잡하고 TcpO₂나 감염과 같은 가장 중요하다고 알려진 요소들이 과소평가되어 있는 경향이 있어 임상적인 유용성은 떨어진다.⁵ 첫 4주 때의 창상 면적 감소도를 보는 방법은 첫 4주 때 창상 면적의 감소 정도가 12주째의 치유 여부를 결정하여 4주 때 결과를 보고 치료 방법의 지속이나 추가 여부를 결정하는 방법으로 간단하고 정확하지만 4주를 기다려야 한다는 문제점이 있고 단면적이어서 근원적인 치료 방법을 결정하기에는 어려움이 있다.

본 교실에서 사용한 혈중 교원질 농도의 측정은 혈액의 채취만 하면 되면서 kit를 사용하기 때문에 측정 방법이나 분석도 크게 어렵지 않으면서 경피산소분압과 병행해서 사용한다면 당뇨 환자의 창상치유 지연에 중요한 요소인 혈류 상태와 교원질의 농도를 파악할 수 있기 때문에 보다 정확하게 치유 정도를 예측할 수 있을 것으로 보인다.

그러나 제 1형 교원질은 뼈의 생성이나 성장과 관여가 깊고 골회전율이나 에스트로겐 혈중 칼슘 농도에 영향을 받으며 갑상선 항진증이나 부갑상선 항진증, 신성 골위축증 등의 질병에 영향을 있기 때문에 해석에 주의해야 한다. 이번 연구 대상은 모두 성인이었으며 여성의 경우는 모두 폐경기 이후였고 칼슘 농도가 지나치게 낮거나 높은 경우, 갑상선이나 부갑상선 질환이 있는 경우

는 없었다. 또한 혈중 CICP 농도는 골수염에서 올라간다는 보고가 있어⁷ MRI나 골배양검사 상에서 음성이 나온 환자들만 대상으로 하였는데 한계가 있지만 골수염이 있는 경우 항생제 치료나 변연 절제술 등 감염 치료가 우선되어야 하기 때문에 4주 정도 충분히 치료한 뒤 판정할 수 있을 것으로 보인다.

비타민 C나 철분의 농도는 두 그룹간에 유의한 차이는 없었지만 우리나라 당뇨병 환자에서 결핍이 심한 창상치유인자이고⁸ 이번 결과에서도 낮은 환자들이 많아 두 그룹 모두에서 공급해주는 것이 도움을 줄 것으로 보인다.

이번 결과에서 혈중 교원질의 농도가 당뇨 환자의 창상치유에 영향을 주고 예측인자로서 활용될 수 있을 것으로 기대하며 더 나아가 당뇨 환자에서 감소되어 있는 교원질의 생산을 도울 수 있는 방법에 대한 연구가 필요할 것으로 보인다. 또한 현재 저하되어 있는 당뇨병 환자에서 세포의 기능향진을 위해 사용 중인 성장인자 제제나 세포이식제제의 적응증이나 효과를 높이기 위한 기초 자료로 활용 가능할 것으로 사료된다.

V. 결 론

당뇨발 환자의 혈중 교원질 농도는 창상치유가 잘된 군에서는 197.63 ± 34.59 ng/ml로 정상치(69 - 169 ng/mL)보다 높았으나 잘되지 않은 군에서는 87.91 ± 28.76 ng/ml로 정상범위거나 낮았으며 두 그룹간에 통계적으로 유의한 차이가 있어(p < 0.05) 창상치유 예측 인자로서 사용될 가능성이 있을 것으로 판단된다.

REFERENCES

- Schultz GS, Sibbald RG, Falanga V, Ayello EA, Harding K, Romanelli M, Stacey MC, Teot L, Vanscheidt W: Wound bed preparation: a systematic approach to wound management. *Wound Repair Regen* 11: S1, 2003
- Mustoe TA, O'Shaughnessy K, Kloeters O: Chronic wound pathogenesis and current treatment strategies: a unifying hypothesis. *Plast Reconstr Surg* 117: 35S, 2006

3. Hansen SL, Young DM, Boudreau NJ: HoxD3 expression and collagen synthesis in diabetic fibroblasts. *Wound Repair Regen* 11: 474, 2003
4. Arnold M, Barbul A: Nutrition and wound healing. *Plast Reconstr Surg* 117: 42S, 2006
5. Robnik-Sikonja M, Cukjati D, Kononenko I: Comprehensive evaluation of prognostic factors and prediction of wound healing. *Artif Intell Med* 29: 25, 2003
6. Sheehan P, Jones P, Giurini JM, Caselli A, Veves A: Percent change in wound area of diabetic foot ulcers over a 4-week period is a robust predictor of complete healing in a 12-week prospective trial. *Plast Reconstr Surg* 117: 239S, 2006
7. Gu JH, Han SK, Chang H, Lee BI, Kim WK: A study on wound healing factors in diabetic foot ulcer patients. *J Korean Soc Plast Reconstr Surg* 34: 543, 2007
8. Philipov JP, Pascalev MD, Aminkov BY, Grosev CD: Changes in serum carboxyterminal telopeptide of type I collagen in an experimental model of canine osteomyelitis. *Calcif Tissue Int* 57: 152, 1995