

화상치료에 있어서 동종유래표피세포의 유용성

윤신혁¹ · 심정수¹ · 정재민¹ · 박대환¹ · 송철홍²

대구가톨릭대학교 의과대학 성형외과학교실¹, 아이비 성형외과²

The Usefulness of Cultured Allogenic Keratinocyte for Burn Treatment

Sean Hyuck Yoon, M.D.¹, Jeong Su Shim, M.D.¹,
Jae Min Jung, M.D.¹, Dae Hwan Park, M.D.¹,
Chul Hong Song, M.D.²

¹Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Collage of Medicine, Daegu Catholic University, Daegu;

²Ivy Plastic Surgery Clinic, Gyeongbuk, Korea

Purpose: When choosing dressing method to treat skin defect by second degree or higher burn, we have to consider method of rapid epithelization and minimization of pain during the treatment. In this study, we used biologic dressing with cultured allogenic keratinocytes for skin defect due to burn. We followed up the degree of epithelization, the degree of pain, and patient satisfaction.

Methods: From June 2003 to June 2006, among the patients with skin defect due to burn, 31 cases with second degree burn(moderate to severe) were selected and biological dressing with cultured allogenic keratinocytes were done. 21 cases did not use cultured allogenic keratinocytes. Most of the patients had second degree burn. We applied cultured allogenic keratinocyte by Kaloderm. For wounds that were not deep enough to effect the dermis, escharectomy was done before applying Kaloderm. After the operation, moist wound site was maintained by dressing with saline gauze for 5-7 days. We compared the condition of the wound site before and after applying Keloderm by grading epithelization by standardized percentage scoring scale(1-5), and degree of pain and patient satisfaction by visual analogue scale(0-10).

Results: When cultured allogenic keratinocytes were applied for the same period of time, the mean score of

epithelization were 3.29 ± 0.529 (mean \pm S.D.). Without the application, the mean score of epithelization were 2.86 ± 0.655 (mean \pm S.D.). The degree of pain was 7.71 ± 1.419 (mean \pm S.D.) and 2.35 ± 0.950 (mean \pm S.D.) before and after the application, respectively. The patients' satisfaction score was 6.45 ± 0.850 (mean \pm S.D.) and 8.45 ± 0.961 (mean \pm S.D.) before and after the application, respectively.

Conclusion: Applying biological dressing with cultured allogenic keratinocyte to skin defect due to second degree burn showed satisfactory results in the degree of the epithelization, degree of pain and patients' satisfaction.

Key Words: Burn wound, Cultured allogenic keratinocyte

I. 서 론

화상으로 인한 상처를 치료할 때 초기 치료의 선택이 매우 중요하다. 3도 화상은 수술적 치료가 꼭 필요하겠지만 2도 화상은 적절한 드레싱의 선택에 의해 결과가 상당부분 달라질 수 있기 때문이다. 2도 얇은 화상은 부위가 넓더라도 적절한 드레싱을 시행할 경우 보존적 치료만으로 만족할 만한 결과를 얻을 수 있고 2도 깊은 화상도 적절한 드레싱을 시행했을 경우 피부이식 범위를 줄일 수 있어 반흔이나 공여부의 크기를 줄일 수 있는 이점이 있다. 또한 드레싱의 선택 시 중요한 것이 환자가 느끼는 통증 정도와 만족도이다. 드레싱을 할 때 통증의 정도와 환자가 느끼는 만족도는 치료에 대한 자세를 결정하게 되고 심리적 안정에도 영향을 미쳐 화상 치료 후 결과에 대해서도 큰 영향을 미친다.

1975년 Rheinwald와 Green¹이 소량의 크기의 피부조직에서 다량의 배양세포를 획득하는 방법을 개발한 이후 자가배양이나 동종배양조직을 통한 드레싱 방법들이 개발되고 있으며 현재 제품화되어 임상에 사용되고 있다.

이에 본 교실에서는 그 효과를 알아보기 위해서 화상으로 인한 피부 결손에 제품화된 동종유래표피세포를 단독 또는 수술과 병용하여 적용해 환부의 상피화 정도와 통증의 감소 정도, 환자의 만족도를 비교 관찰하였다.

Received March 31, 2008

Revised April 23, 2008

Accepted May 22, 2008

Address Correspondence: Jeong Su Shim, M.D., Department of Plastic and Reconstructive Surgery, College of Medicine, Catholic University of Daegu, 3056-6 Daemyung 4-dong Nam-gu, Daegu 705-718, Korea. Tel: 053) 650-4578 / Fax: 053) 650-4584 / E-mail: 21csue@hanmail.net

II. 재료 및 방법

2003년 6월부터 2006년 6월까지 본원 성형외과에 내원한 2도 심재성 화상 환자 총 52명(남자 33명, 여자 19명)을 대상으로 총 31명에게서 환자 및 보호자 동의를 얻어 동종유래표피세포를 이용한 생물학적 드레싱을 시행하였다. 나머지 21명은 경제적인 문제 등으로 거부하여 고식적인 드레싱을 시행하였다. 동종유래표피세포를 적용한 군의 평균나이는 13.3세였으며 10세 이하의 소아가 23명으로 적용군의 74%를 차지하였고 적용군의 화상 종류는 열탕화상이 18례, 화염화상이 9례, 접촉화상이 4례였으며 환부의 평균 크기는 195.2 cm²였다. 적용하지 않은 군의 평균나이는 31.6세였으며 열탕화상이 11례, 화염화상이 7례, 접촉화상이 3례였으며 환부의 평균 크기는 218.1 cm²였다(Table I).

동종유래표피세포의 적용은 제품화된 Kaloderm[®]

(Tegoscience, Korea)을 이용하였으며 화상의 정도가 깊지 않아 진피가 상당부분 생존해 있는 경우 수상 후 1-2일 이내에 적용하였고 얇은 가피가 존재할 경우 가피제거술 후 적용하였다. 술후 Bactigras[®](smith & nephew, UK)와 식염수 거즈를 이용하여 드레싱하였으며 매일 식염수 거즈를 교환하여 습윤한 환경을 유지시켜 주고 삼출물을 제거하여 주었다(Fig. 1). 동종유래표피세포 드레싱은 5-7일간 유지시켜 주었으며 드레싱 제거 후 상피화가 거의 다되었을 경우는 연고 등을 이용하여 치료하였고 상피화 정도가 더딜 경우에는 피부이식을 시행하였다.

동종유래표피세포의 효과를 평가하기 위하여 상피화 정도, 통증의 감소 정도, 환자의 만족도를 관찰하였으며 상피화 정도의 대조군은 동종유래표피세포를 적용하지 않은 21례로 정하였다. 통증의 감소 정도와 환자의 만족도는 적용 전후를 비교하여 측정하였다.

먼저 상피화 정도를 비교하기 위하여 동종유래표피세

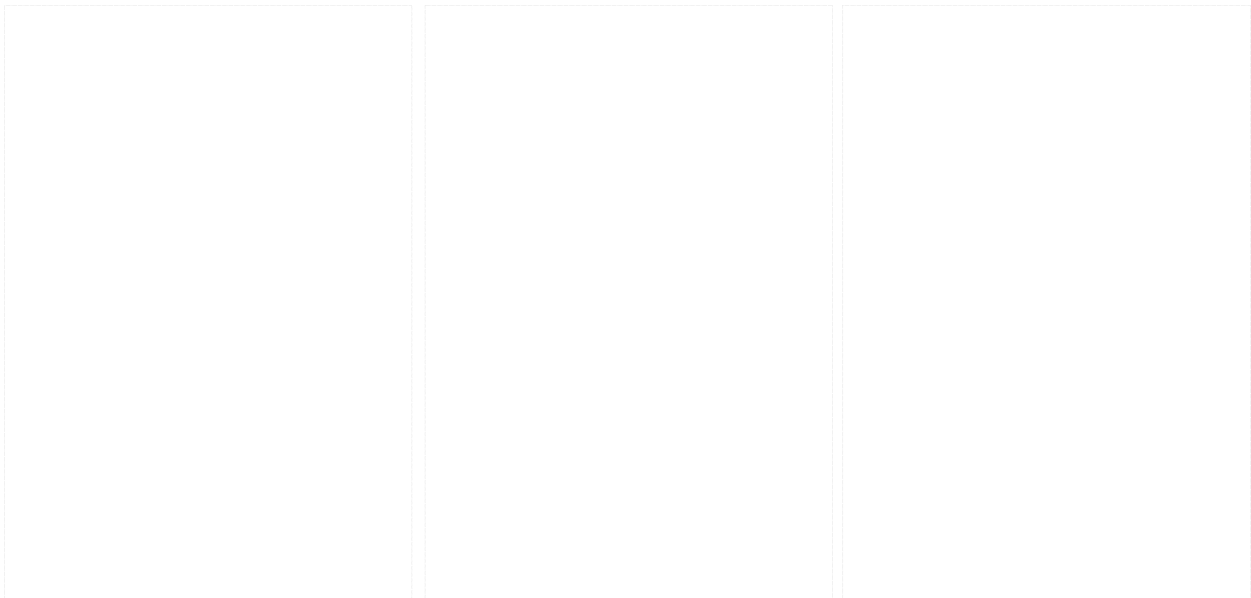


Fig. 1. A 2-year-old child with secondary deep degree scalding burn wound on the right leg. (Left) View of the injury 2 days after the burn, before application of cultured allogenic keratinocyte. (Center) View of 6 days after application of cultured allogenic keratinocyte. (Right) View of 7 days after application of cultured allogenic keratinocyte.

Table I. Summary of Burn Patients According to Apply Cultured Allogenic Keratinocyte

Cultured allogenic keratinocyte		Apply	Non-apply
Classification by burn type	Scalding	18	11
	Flame	9	7
	Contact	4	3
Mean age(years)		13.3	31.6
Mean wound size(cm ²)		195.2	218.1

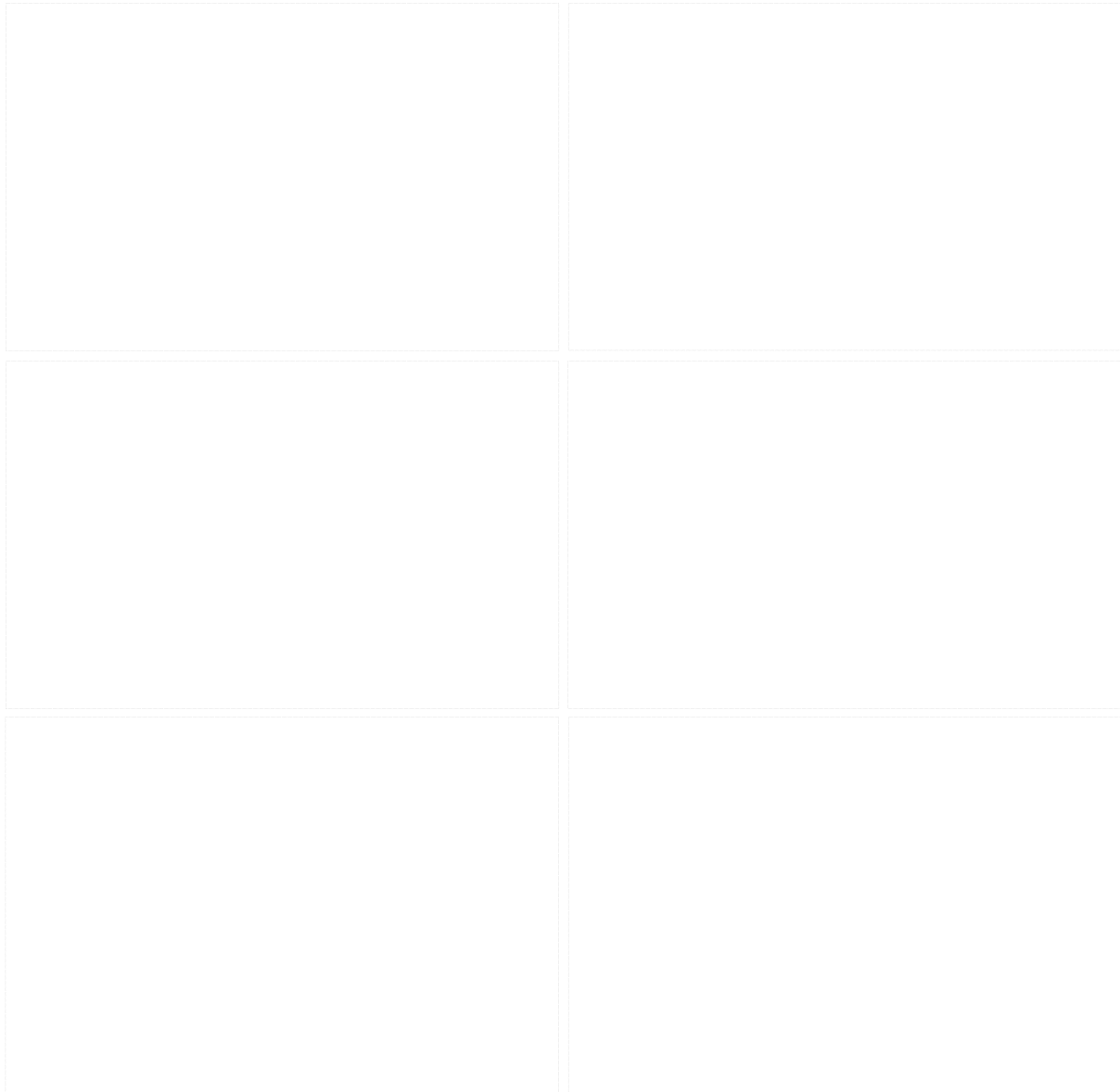


Fig. 2. Photography of patients by epithelization score. (Above) A 37-year-old male with flame burn wound on the right upper extremity. Epithelization score was 2 points. (Above, left) View of the injury 1 day after the burn, before application of cultured allogenic keratinocyte. (Above, right) View of the injury 7 days later. (Center) A 2-year-old child with scalding burn wound on the right forearm. Epithelization score was 3 points. (Center, left) View of the injury 2 days after the burn, before application of cultured allogenic keratinocyte. (Center, right) View of 7 days later. (Below) A 36-year-old male with flame burn wound on the right upper extremity. Epithelization score was 4 points. (Below, left) View of the injury 2 days after the burn, before application of cultured allogenic keratinocyte. (Below, right) View of the injury 7 days later.

포 적용 전후 7일 동안의 환부 크기 변화를 측정하였다. 객관적인 면적변화를 측정하기 위해 VISITRACK* GRID[®](smith & nephew, UK)를 이용하여 적용 전에 면적(cm^2)을 측정, 기록하고 7일 후 드레싱제거 시에 면적을 측정함으로써 환부의 감소 정도(%)를 구하였다. 대조군은 첫 7일 동안의 환부변화를 같은 방법으로 측정하였다. 상피화 점수는 환부의 크기가 0-20% 감소한 경우를 1

점, 20-40% 감소한 경우를 2점, 40-60% 감소한 경우를 3점, 60-80% 감소한 경우를 4점, 80-100% 감소한 경우를 5점으로 정하여 측정하였다(Fig. 2). 그리고 동종유래 표피세포를 적용한 환자의 통증의 감소와 환자의 만족도는 환자 또는 보호자에게 설문하여 조사하였다. 통증의 감소 정도는 적용 전과 적용 후 제 2일째에 통증에 대해 각각 통증이 없을 경우를 0점, 최고로 심할 경우를 10점



Fig. 3. Kaloderm sheets for usefulness of cultured allogenic keratinocyte.

으로 하여 조사하였으며 환자의 만족도는 적용 전과 적용 후, 제 2일째에 드레싱 시 불편함이나 평상시의 불편함 등에 대해 각각 최악의 경우 0점, 최고의 경우 10점으로 조사하였으며 본교실 Kaloderm[®] sheets에 기록하여 비교하였다(Fig. 3).

각각의 측정값은 SPSS for windows(Version 12.0) 프로그램을 이용하여 통계 처리하였으며 p 값이 0.05 이하인 경우 유의한 것으로 판정하였다.

본 시험제재인 동종유래표피세포(Kaloderm[®])는 신생아의 포피조직으로부터 채취한 피부각질세포를 배양하여 바세린 거즈 한 장(7.5×7.5 cm, 56 cm²)에 $1 - 2 \times 10^7$ 개의 피부각질세포가 부착되어 있는 제품으로 -60°C 이하로 약국 내에 냉동보관 후 수술 직전 냉동보관 용기에 담아 수술실로 옮겨져 약 3분에서 5분간 해동한 후 환부에 적용하였다.

III. 결 과

동종유래표피세포를 적용한 군의 상피화 점수는 2점 1례, 3점 20례, 4점 10례로 1점과 5점의 예는 없었으며 평균 $3.29 \pm 0.529(\text{mean} \pm \text{S.D.})$ 점이었고 적용하지 않은 군에서는 2점 6례, 3점 12례, 4점 3례로 평균 $2.86 \pm 0.655(\text{mean} \pm \text{S.D.})$ 점이었다. 적용군이 대조군에 비해 상피화 정도가 우수한 것으로 나타났으며 통계학적으로도 유의한 차이를 보였다(Table II). 동종배양세포를 적용한 31례를 대상으로 적용 전후의 통증의 감소 정도를 측정한 결과 적용 전 $7.71 \pm 1.419(\text{mean} \pm \text{S.D.})$ 점에서 적용 후 $2.35 \pm 0.950(\text{mean} \pm \text{S.D.})$ 점으로 동종유래표피세포 적용 후 통증이 감소된 것으로 나타났다(Table III). 그리고 적용 전 후의 환자 만족도는 각각 $6.45 \pm 0.850(\text{mean} \pm \text{S.D.})$, $8.45 \pm 0.961(\text{mean} \pm \text{S.D.})$ 으로 나타나 동종유래표피세포적용 후 환자만족도도 향상되는 것으로 조사되었다(Table IV).

Table II. Epithelization Score between Application and No Application Cases

	No. of cases	Mean	S.D.
Application cases	31	3.29	0.529
No application cases	21	2.86	0.655

$p=0.011$

Table III. Comparison of Pain Score between Before and After Application

	Mean	S.D.
Before application	7.71	1.419
After application	2.35	0.950

$p=0.000$

Table IV. Comparison of Satisfactory Score between Before and After Application

	Mean	S.D.
Before application	6.45	0.850
After application	8.45	0.961

$p=0.000$

IV. 고 찰

화상 치료에 있어서 치료 목적은 환부의 완전한 상피화를 이루고 환부의 반흔을 감소시키고 술후 반흔구축 등의 합병증을 줄이는 것이라고 할 수 있다. 2도 심재성

화상의 경우 드레싱을 통해 치료하는 경우가 많아 치료 목적에 부합하기 위해서는 드레싱 방법의 선택이 매우 중요하다. 이때 고려해야 하는 것이 상피화 촉진 정도와 치료 과정에서의 통증 정도, 환자의 만족도, 추후 발생 가능한 반흔이나 반흔의 구축 등이 있다. 이러한 이유 등으로 많은 드레싱 제제가 연구되어 왔으며 동종유래표피세포를 이용한 드레싱 제제 또한 이러한 과정 중 에서 개발되었다. 동종유래표피세포의 역할은 정확하게 밝혀지지는 않았지만 현재 많은 연구를 통해 동종유래표피세포에 생성되는 interleukin(IL)-1 α , IL- β , IL-3, IL-6,2,3과 transforming growth factor α (TGF- α)^{4,5} 그리고 세포외 기질요소(extracellular matrix components)가 피부세포의 증식과 이동을 증가시켜^{6,7} 환부의 상피화를 촉진시키는 것으로 알려져 있다. 또한 Eisinger 등⁸은 Epidermis cell-derived factor(EDF)가 섬유모세포(fibroblast)의 구축을 억제하고 반흔의 형성을 줄이며 반흔구축을 억제한다고 보고하였다.

1975년 Rheinwald와 Green¹이 소량의 크기의 피부조직에서 다량의 배양세포를 획득하는 방법을 개발한 이래 실제 임상에 적용하고자 하는 노력은 계속되어 O'Conner 등⁹이 인체이식에 성공하는 등의 성과를 보였으나 자가조직배양을 통한 이식으로 배양기간이 오래 걸려 술후 반흔이 심하게 생기는 등 예후가 만족스럽지 않아 1980년대 말부터 동종조직배양을 이용한 방법이 연구되어 동종유래표피세포제제가 개발되었다. 이러한 제제들이 개발되면서 그 효과에 대한 연구들로 병행되었는데 Fratianne 등¹⁰은 2도 심재성 화상과 부분층 피부이식 후 공여부에 동종배양피부를 적용하여 고식적인 드레싱과 비교했을 때 환부의 상피화 기간이 30-40% 감소하였다고 보고하였으며 최중호 등¹¹은 동종유래표피세포를 적용 후 평균 치유기간이 평균 3.4일 빨라지는 것으로 보고하였다. 그리고 Braye 등¹²은 2도 심재성 화상 환자에게 동종유래표피세포를 적용하여 빠른 치유효과와 안정성을 얻을 수 있다고 보고하였다. 본원에서의 결과 또한 대조군의 상피화 정도와 비교하였을 때 동종유래표피세포 적용 시 적용하지 않은 군에 비해 평균적인 상피화 정도가 우수하게 나타나 상피화 기간이 감소하였다고 사료된다. 동종유래표피세포 적용 전후의 결과를 비교했을 때 통증 평가에 대해서는 치료제를 적용 후 통증이 감소되는 양상을 보이고 있으나, 드레싱 재료 자체가 통증에 직접적인 영향을 얼마나 미치고 있는지에 대하여 환자의 주관성이 상당부분 개입되고 다른 드레싱 제제와 비교되지 않아 객관적인 지표로 삼기에는 부족한 면이 있었다. 그러나 드레싱 과정에 있어서 재료를 상처에서 직접 제거하기까지 5-7일

간의 시간이 있으므로, 젖은 거즈만 바꿔주는 기간 동안 상처에 직접적인 자극을 줄일 수 있고, 세포치료를 제거 할 시기에는 상피화가 이루어지고 있는 단계이므로, 제거 시 통증 역시 줄일 수 있는 데에 긍정적인 영향을 줄 수 있었을 것으로 생각된다. 그리고 이것이 치료 만족도 설문조사에서 만족도가 향상된 결과에 영향을 미쳤을 것으로 생각된다. 그리고 통증의 감소와 환자 만족도 향상과 같은 주관적 요소들 역시 환자의 치료 과정 선택 중 중요한 고려 사항이므로 화상 부위의 면적이 넓어 일차적으로 식피술이 어려운 경우 그리고 수술에 부담을 느끼거나 수술을 거부하는 환자의 경우에 수술을 대체하거나 수술 부위를 줄일 수 있는 방법으로 이용될 수 있을 것이다.

동종유래표피세포의 제품이 저자들의 임상경험 상 타 드레싱 제재에 비해 상피화의 정도와 통증의 감소 정도가 우수하다고 생각되지만 그에 대한 비교연구가 시행되지 않았으므로 상피화와 통증에 대해 비용에 대한 효율 면에서 여러 다른 드레싱 제재와의 비교 분석이 필요할 것이라고 사료된다. 그리고 환부의 상피화가 진행됨에 따라 통증 또한 감소됨으로 동종유래표피세포를 이용한 드레싱이 통증 감소에 미친 객관적인 결과를 도출할 수는 없었으나 드레싱 제재로서의 통증 감소 효과는 어느 정도 있다고 할 수 있었고, 환자들이 고가의 재료임에도 불구하고 전반적으로 드레싱 과정과 방법 및 결과에 만족하는 결과를 얻어 비교적 유용한 드레싱 제재라고 생각된다.

V. 결 론

본 연구는 화상 치료에 있어서 동종유래표피세포가 환부의 상피화 정도, 환자의 만족도, 통증의 감소 정도에 어떠한 영향을 미치는지에 대한 참고자료를 마련하기 위해 시행되었다. 연구결과를 통해 2도 심재성 화상으로 인한 피부 결손에 있어서 동종유래표피세포를 이용한 생물학적인 드레싱은 환부의 상피화 정도에서 대조군과 비교하였을 때 비교적 만족할 만한 결과를 얻을 수 있었다. 그리고 동종유래표피세포를 적용한 경우에 환자의 통증을 줄이면서 환자에게 치료방법에 만족도가 비교적 좋은 드레싱 제재로 생각된다. 이러한 측면

은 화상 환자의 드레싱 선택에 있어서 보다 나은 치료 결과를 얻기 위해 참고할 자료가 될 것으로 사료된다.

REFERENCES

1. Rheinwald JG, Green H: Serial cultivation of stains of human epidermal keratinocytes: the formation of keratinizing colonies from single cells. *Cell* 6: 331, 1975
2. Hauser C, Saurat JH, Schmitt A, Jaunin F, Dayer JM: Interleukin 1 is present in normal human epidermis. *J Immunol* 136: 3317, 1986
3. Danna M, Luger TA: Human keratinocytes and epidermoid carcinoma cell lines produce a cytokine with interleukin 3-like activity. *J Invest Dermatol* 88: 353, 1987
4. Coffey RJ Jr, Derynck R, Wilcox JN, Bringman TS, Goustin AS, Moses HL, Pittelkow MR: Production and auto-induction of transforming growth factor- α in human keratinocyte. *Nature* 328: 817, 1987
5. Krueger JG, Krane JF, Carter DM, Gottlieb AB: Role of growth factors, cytokines and their receptors in the pathogenesis of psoriasis. *J Invest Dermatol* 94: 135, 1990
6. Lavker RM, Sun TT: Heterogeneity in epidermal basal keratinocytes: morphological and functional correlations. *Science* 215: 1239, 1982
7. Lavker RM, Sun TT: Epidermal stem cells. *J Invest Dermatol* 81: 121s, 1983
8. Eisinger M, Sadan S, Silver IA, Flick RB: Growth regulation of skin cells by epidermal cell derived factor: implications for wound healing. *Proc Natl Acad Sci USA* 85: 1937, 1988
9. 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
10. 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
11. Choi JH, Ko JH, Seo DK, Lee JW, Jeon SW, Oh SJ, Jang YC: Treatment of partial thickness burn wounds with cultured epidermal homografts. *J Korean Soc Plast Reconstr Surg* 33: 587, 2006
12. 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