

제목	국문	제 2 상, 이중맹검, 무작위배정, 다기관 공동임상시험의 결과 : 당뇨병성 족부궤양에 대한 표피 성장인자(Epidermal Growth Factor,EGF)의 치료 효과를 평가			
	영문	A Phase II, double-blinded, randomized, multicenter clinical trial for evaluation of efficacy and safety of rhEGF in patients with diabetic foot ulcer.			
저자 및 소속	국문	최지현 <sup>1</sup> , 정귀옥 <sup>1</sup> , 손호영 <sup>2</sup> , 김영설 <sup>3</sup> , 이홍규 <sup>4</sup> , 이기업 <sup>5</sup> , 이현철 <sup>6</sup> ,이병두 <sup>7</sup> , 박병주 <sup>1,8</sup> 서울대학교병원 임상의학연구소 임상시험센터 <sup>1</sup> ,가톨릭 의과대학 강남성모병원 <sup>2</sup> , 경희대학교병원 <sup>3</sup> , 서울대학교병원 <sup>4</sup> , 연세대학교병원 <sup>5</sup> , 울산대학교 의과대학 서울중앙병원 <sup>6</sup> , 인제대학교 의과대학 <sup>7</sup> ,서울대학교 의과대학 예방의학교실 <sup>8</sup>			
	영문	Ji Hyeon Choi <sup>1</sup> , Kui Oak Jung <sup>1</sup> , Ho Young Sohn <sup>2</sup> , Young Sul Kim <sup>3</sup> , Hong Gyu Lee <sup>4</sup> , Kui Up Lee <sup>5</sup> , Hyun Chul Lee <sup>6</sup> ,Byung Doo Lee <sup>7</sup> , Byung Joo Park <sup>1,8</sup> <i>Clinical trial center, Clinical Research institute, Seoul national university hospital<sup>1</sup>, St. Mary's hospital, Catholic university<sup>2</sup>, Kyunghee university<sup>3</sup>, Seoul national university<sup>4</sup>, Yonsei university<sup>5</sup>, Asan medical center<sup>6</sup>, Inje university<sup>7</sup>, Dept. of preventive medicine, Seoul national university<sup>1,8</sup></i>			
분야	역학 [연구방법론]	발표자	최지현 [일반회원]	발표형식	구연
진행상황	연구완료				
<p>1. 목적</p> <p>당뇨병성 족부궤양은 당뇨병의 심각한 합병증 중의 하나로 당뇨병 환자의 5-10%에서 한 번은 족부궤양을 경험하게 되고, 1%에서는 이로 인해 하지 절단을 하게된다. 또한 외상을 제외하면 하지절단을 하게되는 가장 많은 원인이 당뇨병성 족부병변이라고 알려져 있다. 그러나, 지금까지 당뇨병성 족부궤양의 치료는 드레싱, 변연절제술, 항생제 외에 별다른 치료법이 없고 궤양을 조기에 치료하지 못한 경우에는 궤양이 진행되어 골수염이나 중증 전신 감염을 유발하기도 한다. 미국의 통계에 의하면 한 해 동안 당뇨병성 족부궤양을 치료하는데 드는 경비가 약 1억 5천만불에 이를 정도로 엄청나다. 이처럼 당뇨병성 족부궤양의 임상적, 사회경제적 영향이 큼에도 불구하고 그 치료는 이미 언급한 고식적 방법 이외의 발전이 없어 당뇨병성 족부궤양을 보다 짧은 시간 내에 치유할 수 있는 새로운 치료법의 개발이 절실히 요구되고 있다.</p> <p>최근 궤양에 국소 도포하여 상처의 치유를 촉진 시킬 수 있는 약제들이 개발되고 있는데 이 중 EGF는 표피 재생을 촉진하여 창상 치유를 향상시킴이 동물 실험에서 증명되었으며 만성 궤양을 가진 환자에게 EGF를 국소 도포하여 효과가 있음이 보고되었다. 따라서 이 임상시험에서는 당뇨병성 족부 궤양의 치료에 있어서 새로이 개발된 EGF 외용액의 유효성, 유효한 적정 용량 및 안전성을 평가하고자 하였다.</p> <p>2. 방법</p> <p>이 임상시험은 KGCP와 임상시험 연구계획서에 따라 수행되었다. 임상시험 연구 계획서는 임상시험 실시기관의 IRB 심의를 거쳐 승인을 받았고, 승인 받은 피험자 동의 양식으로 서면 동의를 받았으며, 임상시험에 참가한 피험자의 권리 및 복지의 보호 규정과 헬싱키 선언의 근본 정신을 준수하였다.</p> <p>1) 연구대상 : Wagner 분류법에 의한 grade 2,3의 하지 궤양을 가진 18세 이상의 당뇨병</p>					

환자로, 궤양의 면적은 0.5-30cm<sup>2</sup> 이며 전신적, 국소적 감염이 없거나 감염이 있더라도 적절한 항생제 치료 후 호전된 환자로 임상시험에 참가할 것을 서면으로 동의한 124 명의 피험자를 대상으로 하였다.

2) 연구방법 : 6 개 연구기관에서 피험자를 모집하여 투여 전 전처치기 2 주 동안 창상에 대한 충분한 변연절제술을 시행하였고, 멸균 생리식염수로 1 일 2 회 드레싱을 하였다. 단, 변연절제술이 필요하지 않은 경우에는 기저 검사결과들을 확인한 후 치료기에 배정하였다. 치료기 배정 기준을 만족하는 환자에 대하여 세 치료군(EGF 10 µg/ml 군, EGF 50 µg/ml 군, 위약대조군)중 한 군에 무작위배정하여 이중맹검으로 각 연구약을 12 주간 도포하였다. 무작위배정표는 블록크기 4 와 6 을 이용하여, 연구기관과 ABPI 를 층화변수로 한 층화블록 무작위배정법에 따라 작성되었다. 치료기 동안 궤양이 완전히 치유된 환자는 그 시점에서 연구를 종료하였다. 치료기 동안에는 2 주 간격으로 궤양의 크기를 직접 측정하고 사진 촬영을 하여 그 유효성을 평가하였으며 자각 증상 및 타각 증상의 관찰, 활력징후 및 임상병리검사(혈당, 일반 혈액검사, 생화학 검사, 소변 검사)를 실시하여 이상반응 유무를 확인하였다.

3) 통계분석 방법 : 유효성은 선정 기준을 위반한 피험자를 제외한 120 명을 대상으로 '배정된대로(intention-to-treat)' 분석을 실시하였다. 주 결과변수인 '족부 궤양의 완전 회복율' 은 최종 방문시점에서의 족부궤양이 완전히 소실된 피험자의 비율로 평가하였으며  $\chi^2$ -test 를 이용하여 검정하였다. 보조 결과변수인 '족부궤양의 면적' 은 Repeated Measures ANOVA, Paired t-test, Multiple logistic regression 법 등을 이용하여 분석하였다.

안전성은 시험약물을 투여받은 모든 피험자를 대상으로 임상적 이상반응, 실험실적 검사결과 및 활력징후를 이용하여 평가하였다. 투여군간 임상적 이상반응 발생률 산출 및 신체계통 별 이상반응 발생률을 비교하였으며 각 투여군별 이상반응을 신체계통에 따라 분류하여  $\chi^2$ -test 또는 Fisher's exact test 를 이용하여 분석하였다. 실험실적 검사치의 변화는 각 기관별 정상범위를 이용하여 시험약물 투여 전후의 변화 정도를  $\chi^2$ -test 또는 Fisher's exact test 를 이용하여 평가하였다. 활력징후에 대해서는 최종 방문 시점에서의 평균치를 비교하였으며 매회 측정된 활력징후에 대해서는 변화 정도를 통계적으로 검정하였다.

### 3. 결과

1)유효성 : 당뇨병에 의한 족부궤양을 가진 피험자들을 대상으로 위약, EGF 10 µg/ml, EGF 50 µg/ml 를 무작위배정을 통하여 각 군에 배정한 후 12 주 동안 시험약물 투여 후 족부궤양 완치율을 평가하였을 때, 각 군당 완치율은 위약군 50%, EGF 10 µg/ml 투여군 55%, EGF 50 µg/ml 투여군 72.5%였고 이에 대한 통계적 검정결과는 위약군과 EGF 10 µg/ml 투여군간은 p=0.654 로 유의하지 않았고, 위약군과 EGF 50 µg/ml 투여군은 p=0.039 로 유의하였으며 EGF 10 µg/ml 투여군과 EGF 50 µg/ml 투여군은 p=0.104 로 경계치 영역의 통계적 차이를 보였다.

2)안전성 : 이 연구에서 임상시험 기간 동안 이상반응이 발생한 피험자는 위약군에서 10 명(24.4%), EGF 10 µg/ml 투여군에서 8 명(19.5%), EGF 50 µg/ml 투여군에서 11 명(26.2%)으로 투여군간 임상적 이상반응의 발생률에 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 이상반응 발생 건수는 위약군 12 건(0.29 건/명), EGF 10 µg/ml 투여군 11 건(0.27 건/명), EGF 50 µg/ml 투여군 14 건(0.33 건/명)이었으며 역시 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 실험실 검사항목에 대해서도 치료 시작 시점에서의 결과에 대하여 최종 방문 시점에서의 변화를 관찰하여 정상에서 비정상으로 변화된 비율을 평가하였을 때 투여군간 차이는 없었다.

### 4. 고찰

최근 궤양에 국소 도포하여 상처의 치유를 촉진할 수 있는 약제들이 개발되고 있는데

그 중 대표적인 것들이 여러 가지 성장인자들이다. 유전자 재조합 기법으로 합성된 펩타이드 성장인자가 창상의 치유에 이용되고 있고, PDGF-BB 는 이미 FDA 에서 승인되어 당뇨병성 궤양 환자들에게 판매되고 있으며 하지에 8 주 이상의 당뇨병성 궤양을 가진 환자를 대상으로 변연절제술을 시행한 후 PDGF 로 치료한 결과 대조군과 비교하여 창상치유가 우수하다는 사실이 보고된 바가 있다. 따라서 EGF 나 PDGF 와 같은 성장인자들이 기존의 궤양 치료법과 함께 당뇨병성 족부궤양의 치유를 촉진시킬 수 있는 효과적인 방법의 하나로 사용될 수 있으리라고 생각되며 당뇨병성 족부궤양으로 인한 의료비 지출의 절감과 하지 절단도 감소시킬 것으로 기대된다.

이 연구는 6 개 기관에서 이루어진 다기관 공동 임상시험으로서, 당뇨병성 족부궤양에 대해 EGF 외용액의 2 개 용량군과 유효 성분을 제외한 다른 모든 성분들을 동일하게 제조한 위약을 대조군으로 하여 수행되었으며 무작위배정은 임상시험 기관이나 의뢰자와 독립적으로 협연 센터에서 관리하였다. 각 연구기관별 피험자 등록은 최저 4 명에서 최고 34 명의 다양한 분포를 보였으나 각 기관별 임상시험 결과를 보면 위약군에 비해 EGF 군에서의 궤양부위 완전 회복율이 높아 연구기관의 차이에 따른 임상시험 결과의 차이는 없음을 확인할 수 있으나 표본수가 적어 유의하지는 않았다.