

재조합 인체 혈소판 성장인자(rh PDGF)를 이용한 만성 창상의 치료

연세대학교 의과대학 성형외과학교실, 연세대학교 인체조직복원 연구소

정웅기 · 유대현 · 박병윤

— Abstract —

Chronic Wound Treatment Using rh PDGF

Wong Ki Jeong, M.D., Dae Hyun Lew, M.D., Beyoung Yun Park, M.D.

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

Wound healing is the result of interaction of normal cellular and biochemical responses that restore the interrupted anatomical structure in limited period. When any response of them is impaired, it results in chronic wound. The factors that influence the wound healing process is not only limited to the fundamental disease of the individual but also the local factors, especially various growth factors secreted from the various cells involved in tissue regeneration have important role. Recent reports that the chronic wounds are depleted of these growth factors have led active studies on the alteration of local wound environment with manipulation of the growth factors and the its application in management of chronic wounds. We investigated the effect on the chronic wounds in 10 patients with various pathologic conditions to suggest the appropriate application and guideline of the indication. The chronic wounds resulting from various causes in 10 patients were treated with rhPDGF gel and good wound care. All the chronic wounds were located on the lower extremity and the average diameter was 2.5 cm. 7 patients were completely cured within 8 weeks, however the patient who received previous radiation therapy the healing was delayed to 14 weeks. Two patients with vascular ulcer were not cured with rhPDGF alone. Local application of rhPDGF has yielded complete cure of the chronic wound in 70% of the patients within 2 months. The author suggests that it would be an effective alternative treatment modality of chronic wound when it is applied with good wound care and appropriate indication.

Key Words: Chronic wound, rhPDGF

I. 서 론

잘 낫지 않는 만성 창상과 그 치유는 치료과정이나 비용면에 있어 환자나 의사 모두에게 커다란 부담이 되어 왔다. 그간 만성 창상은 그 자체가 위급한 상황이 아니므로 등한시 취급되는 경향이 있었으나 실제로 삶의 질과 생산력 상실이란 면에 있어 개인이나 사회에 미치는 영향은 측정될 수 없이 지대하다 할 수 있다.

창상이란 정상조직의 붕괴로 정의될 수 있는데 생체 조직 내에서 창상이 발생할 경우 복잡한 생리, 화학적 과정을 거쳐 정상적으로 복원 되며 이러한 정상적인 치유과정에 장애가 발생하여 정해진 시간 내에 정해진 치유과정에 의하여 창상이 복원되지 못할 경우 만성창상이라 정의 할 수 있다. 만성 창상은 여러 가지 미세세포학적 특성을 나타내는데 특징적으로 성장인자 활성의 감소가 나타난다. 성장인자는 hormone과 유사한 기전으로 세포의 활동을 조절하는 단백질(Protein peptide)로 창상치유에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 이중 혈소판 성장인자(Platelet-derived growth factor)는 창상치유시 가장 먼저 나타나 섬유모세포 증식, 교원질 합성, 신생혈관 생성을 촉진하는 등 창상치유에 중추적인 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 따라서 본 저자들은 유전자조작에 의해 합성된 재조합 인체 혈소판 성장인자를 인위적으로 투여하여 잘 낫지 않는 만성창상을 정상적인 창상치유 과정으로 유도하고, 어떠한 경우 효과가 있는지 등 임상적인 효과에 대하여 고찰하여 보고자 한다.

II. 대상 및 방법

다양한 병인으로 의한 10명의 만성 창상을 가지고 있는 환자를 대상으로 하였다. 최소 8주이상의 유병기간을 가지며, 일반적인 치료에도 8주이상 반응하지 않는 경우만 대상으로 하였다. 활동적 창상 감염이 있거나 창상의 크기가 4 cm 이상인 경우는 제외하였다(Table 1).

일차로 수술실에서 변연 출혈이 충분히 일어날 정도로 광범위하고 깨끗한 변연 절제술을 시행한 후 생리식염수 거즈와 압박붕대로 지혈하였고 다음날부터 하루 2번 환자 자신에 의한 창상 관리를 시행하게 하였다. 오전에는 rh-PDFG 겔 (100ug의 rhPDGF-BB함유, Regnanex) 을 1~2 mm 두께로 얇게 도포한 후 TegaDerm®을 이용하여 습한 창상 상태를 유지 하게 하였고 오후에는 생리식염수로 세척 후 TegaDerm® 만으로 도포하도록 하였다. 1 주 간격으로 외래로 추적하여 창상 크기의 변화를 측정하고 임상 사진을 촬영 하였으며, 필요 시 변연 절제술을 반복 시행하였다. 치료종결은 완전히 치유될 때와 치료 후 8주까지 시행하여도 창상 크기의 감소가 없는 경우로 하였다.

III. 결 과

병인은 당뇨병 6명, 울혈성 궤양 2 명, 외상성 및 방사선 궤양이 각각 1명씩 이었다. 유병기간은 2~36개월(평균 8.6 개월) 이었고, 창상크기는 1~4 cm²(평균 2.5 cm²)이었다.

총 10명의 환자 중 7명이 8주 이내 완전히 완치되었으며 방사선 치료를 받은 환자는 14주에 완치되었다. 울혈성 궤양을 가진 2명의 환자에서는

Table 1. Patients Analysis

	Range (n)	Mean
Sex (n) (M/F)	7/3	
Age (yr)	21 ~ 70	53
Time since ulcer onset (month)	2 ~ 36	8.6
Target ulcer area (cm ²)	1 ~ 4	2.5

Table 2. Effect of rhPDGF on the healing of target ulcers

Complete healing time (weeks)	
Mean	6.5
Range	2~16
Complete healing within 8 weeks (n)	7
Treatment failure (n)	3

rhPDGF 겔 투여만으로는 치료되지 않았다. (Table 2)(Fig. 1, 2)

증례 1

50세 남자 환자(Fig. 1)로서 약 15년 전에 당뇨병으로 진단 받았으며 본원 내원 8개월 전에 좌측 족 배부에 생긴 3.5×1.8 cm 궤양으로 내원하였다. 내원 당시 이학적 검사 상 전경골동맥과 후경골동맥

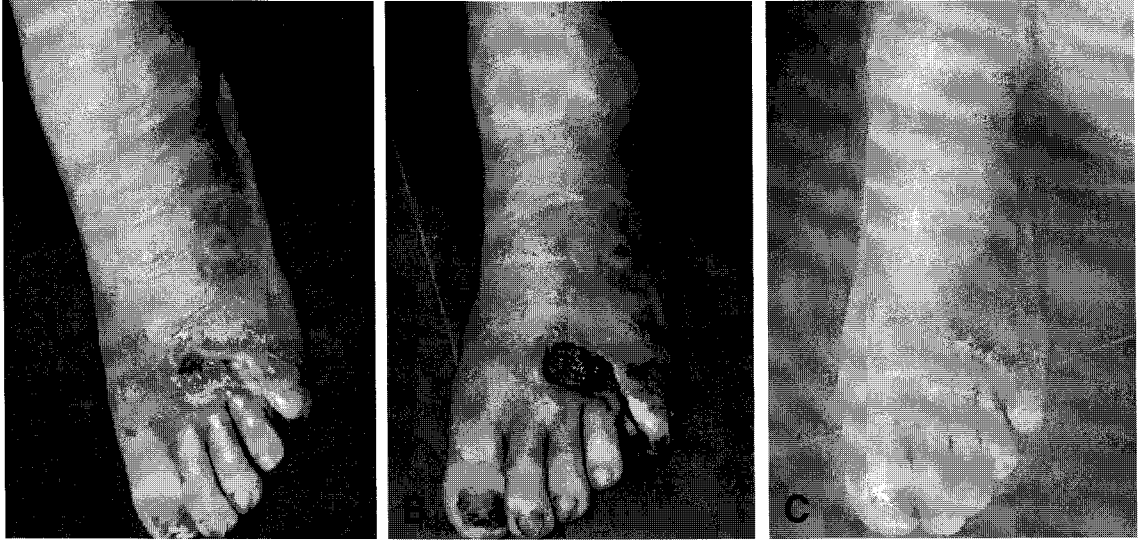


Fig. 1. A 50-years-old male with 3.5×1.8 cm sized neurogenic diabetic foot ulcer on dorsum of foot(duration of ulcer: 8 month)

A. Pre-debridement, B. Post-debridement, C. 4 weeks result after rhPDGF gel was applied

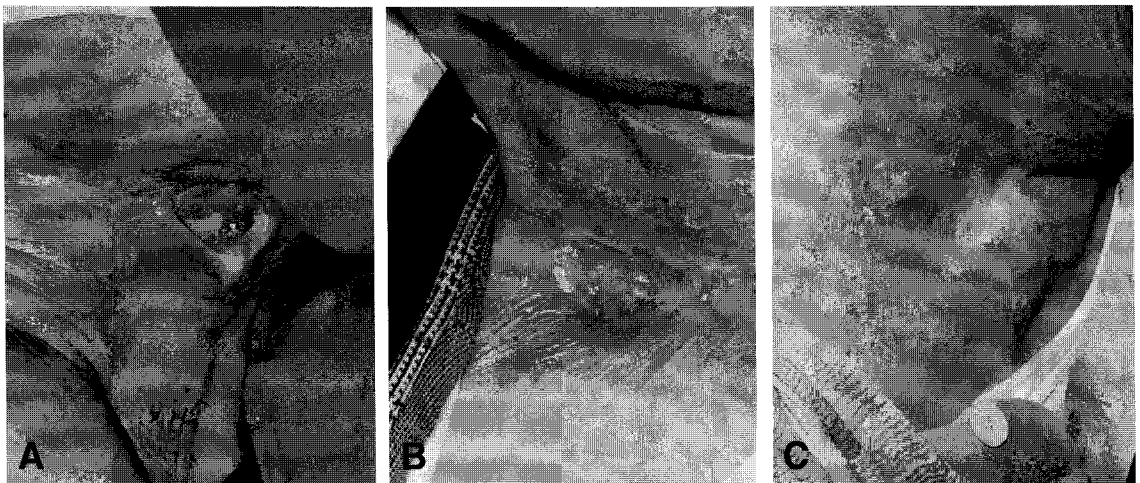


Fig. 2. A 70-years-old male with 4 X 3.5 cm sized radiation ulcer (duration of ulcer: 36 month)

A. Pre-debridement, B. Post-debridement, C. 16 weeks result after rhPDGF gel was applied

은 촉진 되었으며, 족지의 산소포화도는 98%이었다. 좌측 족부의 궤양부위는 감염의 증후는 뚜렷하지 않았으나 족부 전체적으로 위생상태가 좋지 않았으며, 건강하지 않은 육아조직과 제 4족지의 신근이 노출되어 있었다. 환자 9개월 동안 지방 병원에서 치료를 해왔으나, 오히려 점점 궤양이 악화되는 상황이었다. 환자는 오랜 병원생활로 수술을 원치 않아 rhPDGF 겔 투여를 결정하였다. 일차로 수술실에서 변연 출혈이 충분히 일어날 정도로 광범위하고 깨끗한 변연 절제술을 시행한 후 생리식염수 거즈와 압박붕대로 지혈하였고 다음날부터 하루 2번 환자 자신에 의한 창상 관리를 시행하게 하였다. 오전에는 rhPDGF 겔을 1~2 mm 두께로 얇게 도포한 후 TegaDerm[®]을 이용하여 습한 창상 상태를 유지하게 하였고 오후에는 생리식염수로 세척 후 TegaDerm[®] 만으로 도포하도록 하였다. 1주 간격으로 외래로 추적하여 자가 치료가 잘 이루어지고 있는지 평가하고, 창상 크기의 변화를 측정하고 임상 사진을 촬영 하였으며, 필요 시 변연 절제술을 반복 시행하였다. 처치 후 4주에 완전히 치유되었으며 재발이나 부작용은 없었다.

IV. 고 찰

성장인자는 체내에서 호르몬과 같은 방법으로 세포의 활동성을 조절하는 역할을 하는 단백질의 일종으로 여러 종류의 세포나 조직에서 분비되어 창상치유에 매우 중요한 역할을 한다. 이들은 주로 대식세포, 호중구, 림프구, 혈소판, 섬유아세포 등에서 분비되어 세포의 이동, 분화에 관여하거나 창상 치유에 필요한 다른 인자들을 생산하는 역할을 한다. 이와 같은 인자들은 specific cell-surface receptors를 통하여 표적세포에 작용하며 세포와 세포사이에 억제 혹은 다극반응과정을 주도하게 된다. 이 중 PDGF는 창상치유시 가장 먼저 나타나는 혈소판과 대식세포등에서 분비되어 섬유모세포 증식, 교원질 합성, 신생혈관 생성을 촉진하여, 창상치유에 중요한 역할을 하여 다른 세포의 이동과 증식 그리고 다른 성장호르몬의 분비를 촉진하는 등 창상치유의 과정 중 가장 핵심적인 역할을 담당하는 것으로 알려져 있다. PDGF는 A 및 B의 두개의 chain으로 구성되어 있으며 이들이 3개의 dimeric form (AA,

AB, BB)으로 결합하여 존재하게 되는데 인간의 혈소판에 존재하는 PDGF의 경우 각각 AA 12%, AB 65%, BB 23%의 비율로 존재한다.¹ PDGF는 창상치유의 과정 중에서 매우 핵심적인 역할을 담당하는데 호중구, 대식세포, 섬유아세포, 평활근 세포 등과 같은 염증세포들의 창상 내 이동 및 증식을 촉진시키고, 섬유모세포로부터 교원질 및 세포의 간질(extracellular matrix) 그리고 단백질의 합성을 증가시키며 혈관의 생성을 촉진시킴으로 창상치유 과정을 촉진시킨다.

창상치유는 정확한 세포학적, 생화학적 작용의 상호협조 결과로 이루어지게 되는데 이러한 치유 과정에 장애가 발생할 경우 정해진 과정과 기간내에 창상의 치유가 이루어지지 못하고 만성창상으로 진행하게 된다. 창상치유에 영향을 주는 인자는 전신적인 질병, 여러 대사장애, 면역질환등 이외에도 여러 내, 외부인자들이 있으며 이들에 의하여 급성창상과 만성창상의 차이를 보이게 된다. 급성창상과 만성창상의 차이에 대한 연구는 많은 연구가 있었으며^{2,3,4,5} 특히 Cooper 등⁵은 만성창상의 경우 창상치유를 촉진시키는 인자 즉 PDGF, β FGF, EGF, TGF- β 등의 성장인자가 감소되어 있다고 하였다. 따라서 저하되어 있는 창상 치유인자를 보충함으로써 정상적인 창상 치유를 유도하고자 하는 연구들이 꾸준히 이루어져 왔다. 그러나 이러한 성장인자의 대량 생산이 어렵고 작용기간이 매우 짧다는 것이 성장인자의 임상적용에 제한점으로 되어 왔다. 실제적으로 혈소판에서 생산된 PDGF는 혈중으로 유입될 경우 약 3분 이내로 사라지게 된다. 이와 같은 점을 고려하여 최근 유전자 기법을 이용 PDGF를 합성한 후 gel을 vehicle로 사용하여 국소도포가 가능하도록 하는 방법이 개발이 되었다(rhPDGF-BB, Becaplermin, Regnanex[®]). 많은 연구자들이 이와 같이 합성된 rhPDGF가 급성 전층 창상의 창상치유 기간을 현저히 축소시킴을 보고한바 있다. Steed 등⁶은 당뇨병성 만성 족부 궤양환자를 대상으로 rhPDGF-BB를 하루 1회 국소 도포하여 효과적인 창상치유를 보고 하였고, Ree 등⁷은 124명의 환자를 대상으로 압박궤양 부위에 rhPDGF를 투여는 Phase II randomized double blind study를 통하여 하루 100 ug/g의 bacaplermin gel의 투여가 창상 치유에 가장 적절한 양임을 보고하였다.

Wieman 등⁶은 922명을 대상으로 하여 good wound care와 becaplermin gel의 병용이 만성당뇨병환자에서 완전치유의 incidence와 치료기간 단축효과가 있음을 보고하였고 또한 Phase III study에서 100 ug/g의 becaplermin gel로 치료한 환자군이 위약군에 비해 완치율이 유의하게 높음을 보고하였다.

성장인자의 암세포증식 능력에 관해서는 많은 연구가 있지만^{9,10} 외부에서 투여된 PDGF가 암세포에 관해 같은 작용을 할 수 있다는 증거는 아직 발견되지 않았고,¹⁰ 외용제로서 궤양면에 도포된 PDGF 경우에는 전신흡수가 거의 되지 않으므로 가능성은 드물다고 생각된다.

Andrew 등¹¹에 의하면 울혈성 궤양환자에게서 추출한 조직을 검사한 결과 창상조직의 섬유모세포 증식의 감소를 볼 수 있었고 조직 배지에 성장인자를 투여함으로써 감소된 증식을 자극할 수 있음을 보고하여 울혈성 궤양환자에서 성장인자의 외부 투여가능성을 제시하였으나, 본 연구결과에서는 울혈성 궤양이나 방사선 조사로 인하여 혈류공급이 원활치 않은 창상을 가진 2명의 환자에 있어 PDGF 단독 투여만으로는 충분한 치유를 유도할 수 없었던 반면 감염이 없고 적절한 혈류공급이 이루어진 7명의 환자에서는 모두 7주 이내 치유되었다. 따라서 창상치유의 가장 필수적인 조건은 충분한 혈류의 공급이며 당뇨병성 만성궤양의 경우 혈관성인 경우에는 성장인자를 투여한다 하더라도 적절한 창상 치유가 불가능하다고 사료된다.

본 저자들은 PDGF투여에 더하여 소위 “Good wound care”를 실시하였는데 당뇨병성 족부궤양에서 good wound care란 1) 철저한 변연절제 2) 감염조절 3) 압박경감 4) 창상내의 적절한 습도유지를 일컫는다. 초기 광범위하고 철저한 변연절제는 만성 창상을 급성창상으로 만들어 정상적인 치유과정으로 되돌리기 위하여 필수적인 술기로 Davids¹²는 변연절제 횡수와 치유단계는 그 횡수에 비례하는 상관관계가 있음을 보고한 바 있다. 창상 치유에서 중요한 요소중의 하나는 창상 내에 적절한 습도를 유지하는 일이다. 상처가 건조되어 마를 경우 일련의 창상 치유 과정이 진행되지 못하고 궤사 되므로 항상 창상을 습한 상태로 유지하는 것이 중요하다. 창상 치유는 성장 인자 외에도 많은 요인들이 세포와 세포간

에 복합적인 상호 작용에 의해 일어나므로 성장 인자 외에도 이러한 요인들 또한 만성 창상 치유에 매우 중요한 것으로 생각된다.

만성 창상 환자들은 피부이식술이 여러 번 실패하거나, 창상이 피부이식을 할 조건이 되지않을 때도 창상이 반흔조직으로 둘러싸여 피판술이 용이하지 않아 크기가 작은 창상에도 불구하고 유리피판술이 필요할 경우가 많다. 더욱이 대부분의 환자의 경우 만성 질환을 가지고 있으며, 혈관 상태가 좋지 않을 경우가 많아 유리 피판술도 용이하지 않을 때가 있다. 이러한 경우 본 저자들은 PDGF 사용의 적응증으로 삼았다.

본 논문에서 고찰하여 본 환자들의 경우 PDGF를 이용하지 않은 대조군이 존재하지 않으므로 본 자료만으로 창상의 완치가 단지 성장 인자에 의하여 이루어 졌다고 볼 수는 없다. 그러나 상기 환자들 모두 8주 이상 고식적인 치료에 반응하지 않았던 점을 감안 할 때 성장인자를 이용하는 본 치료법은 비록 그것이 성장인자 자체의 효과인지 아니면 변연절제나 good wound care로 인한 부수적 효과인지 정확히 감별 할 수는 없다 하더라도 만성창상에 있어 효과적인 것으로 사료된다.

V. 결 론

모든 만성 창상이 PDGF투여만으로 완치되는 것은 아니었으나 감염이 없고 적절한 혈류공급이 이루어지는 창상에 있어 “Good Wound Care”를 병행하였을 경우 8주 이내 효과적인 창상 치유를 유도할 수 있었다. 또한 환자 스스로 본인의 창상을 관리하게 함으로서 지속적인 관리가 필요한 만성 창상 환자에 있어 경제적 효율성 및 본인의 창상 관리에 대한 교육적 효과도 부수적으로 얻을 수 있었다. 이와 같이 성장인자를 병행하는 치료법은 적절한 적응증을 선택하고 Good Wound Care를 동반할 경우 만성 창상 치유의 효과적인 방법의 하나로 사료된다.

REFERENCE

- 1) Steed DL: *Modifying the wound healing response with exogenous growth factors. Clin Plast Surg* 25(3):397-405, 1998 Jul.

- 2) Wayne K: *Physiology and healing dynamics of chronic cutaneous wound. Am J Surg* 176:26s-38s, 1998.
- 3) Wieman: *Clinical efficacy of becaplermin gel. Am J Surg*, 176, 1998.
- 4) Robson MC: *The role of growth factors in the healing of chronic wound. Wound Repair Regen.* 5:12-17, 1997.
- 5) Cooper DM: *Determination of endogenous cytokines in chronic wounds. Ann Surg* 219:688-692, 1994.
- 6) Steed DL.: *Clinical evaluation of recombinant human platelet-derived growth factor for the treatment of lower extremity diabetic ulcers. Diabetic Ulcer Study Group. J Vasc Surg* 21(1):71-8, 1995 Jan.
- 7) Rees RS, Robson MC, Smiell JM, Perry BH.: *Becaplermin gel in the treatment of pressure ulcer: a phase II randomized, double-blind, placebo-controlled study. Wound Repair Regen*, 7(3):141-7, 1999 May-Jun.
- 8) Wieman: *Efficacy and safety of topical gel formulation of recombinant human platelet-derived growth factor-BB in patients with chronic neuropathic diabetic ulcers. Diabetes Care* 21:822-827, 1998.
- 9) Ross R: *Peptide regulatory factors: platelet derived growth factor. Lancet* I:1179-82, 1989.
- 10) Stiles CD: *the molecular biology of platelet-derived growth factor. Cell* 33:653-5, 1983.
- 11) Andrew C: *Reduced growth of dermal fibroblasts from chronic venous ulcers can be stimulated with growth factors. J Vasc Surg* 26:994-1001, 1997.
- 12) David L: *Effect of extensive debridement and treatment on healing of biabetic foot ulcer. J Am Coll Surg* 183:61, 1996.