

콜라겐 이중막으로 치료한 당뇨병 족부 궤양

연세대학교 의과대학 피부과학교실¹, 의학공학교실², 연세대학교 BK 21 세포기반나노이식재연구팀³

신정우¹ · 최윤진¹ · 노미령¹ · 정기양^{1,3} · 서 활^{2,3}

Diabetic Ulcers Treated with Bi-layered Collagen Membrane

Jung U Shin¹, Yoon Jin Choi¹, Mi Ryung Roh¹, Kee Yang Chung^{1,3}, Hwal Suh^{2,3}

Departments of Dermatology¹, Medical Engineering², Yonsei University College of Medicine, Yonsei University BK 21 Research Team of Nanobiomaterials for the Cell-based Implants³, Seoul, Korea

Diabetic foot ulcer is a serious clinical problem with significant medical and economic effects on health systems worldwide. Some patients undergo amputation and others experience disability for an extended period of time. Treatment of diabetic foot ulcer is complex and difficult. Even with proper management, the wounds may not heal as well as expected. To promote wound healing, many advanced topical dressing materials have been developed. Among them, bi-layered collagen membrane, which is composed of collagen and hyaluronic acid, is believed to enhance wound healing. Herein we report two cases of diabetic foot ulcer which were successfully treated using bi-layered collagen membranes. (*Korean J Dermatol* 2009;47(7):831~834)

Key Words: Collagen dressing, Diabetic foot ulcer

서론

당뇨병성 족부 궤양은 장기간의 입원치료 및 하지 절단 등의 심각한 후유증을 초래할 수 있으며 이로 인해 사회적, 경제적 손실을 야기하게 된다. 건강보험자료 분석을 통한 국내 보고에 의하면 당뇨병 환자에서 비당뇨병 환자에 비해 족부절단이 11.7배, 족부 궤양이 9.7배, 족부손상이 1.1배 높게 발생하였으며 의료 비용에 있어서도 족부절단의 경우 2.0배, 족부궤양의 경우 1.7배로 높았다¹. 이는 당뇨병환자에서 족부궤양의 발생률이 높으며 이로 인한 족부 절단으로 이르는 경우가 많고 높은 의료비를 초래하는 것으로서 초기에 효과적인 치료가 필요함을 의미한다. 족부 궤양의 근본원인은 크게 당뇨병성 혈관병증, 당뇨병성 신경병증, 족부 변형에 따른 과도한 압력 및 면역기능억제를 들 수 있으며 그 중 말초감각 신경병증으로 인한 작은 외상이 주 원인으로 알려져 있다². 한번 발생한 족부 궤양은 잘 치료되지 않고 평균적으로 3개월 이상의 치료기간

을 필요로 한다³. 이러한 족부 궤양의 효율적인 치료를 위해 최근 들어 다양한 드레싱 재료를 사용한 치료방법이 제시되어 왔다. 콜라겐은 결합조직을 구성하는 주요 단백질로서 드레싱에 사용되었을 때 상처 치유를 촉진시킨다는 보고가 있으며⁴ 이를 이용한 당뇨병성 족부 궤양 치료는 아직 국내에 보고된 바 없다.

증례

증례 1

증례: 문○○, 56세, 남자

주소: 왼쪽 첫 번째 발가락의 궤양

현병력: 환자는 내원 1년 전 급한 상처에서 시작되어 점차 커진 왼쪽 첫 번째 발가락의 궤양으로 정형외과에서 6개월간 치료받던 중 호전 없어 피부과에 내원하였다.

과거력: 30년 전 당뇨를 진단받았으며 현재 인슐린으로 조절 중으로 4년 전 당뇨병성 신장병증으로 신장 이식을 받았다.

가족력: 특이사항 없음.

피부 소견: 1.2×0.6 cm 크기의 피부 전층에 걸친 궤양이 첫 번째 발가락 바닥에 관찰되었다(Fig. 1A).

검사실 소견: HbA1C 10.0 %, Glucose, AC 89 mg/dl

방사선 소견: 일반 방사선검사상 첫 번째 발가락의 osteolytic lesion 외에는 특이소견 없었다.

<접수: 2009년 3월 2일, 게재허가: 2009년 6월 28일>

교신저자: 서 활

주소: 120-752 서울시 서대문구 신촌동 134번지 연세대학교 의과대학 의학공학교실

전화: 02)2228-1911, Fax: 02)363-9923

E-mail: hwal@yuhs.ac



Fig. 1. (A) A 1.2×0.6 cm sized full thickness skin defect on lateral side of the left great toe. (B) After 1 month of treatment with collagen bi-layered dressing, the ulcer is completely healed leaving only slight depression. (C) After 1 year of treatment, the lesion is well maintained.

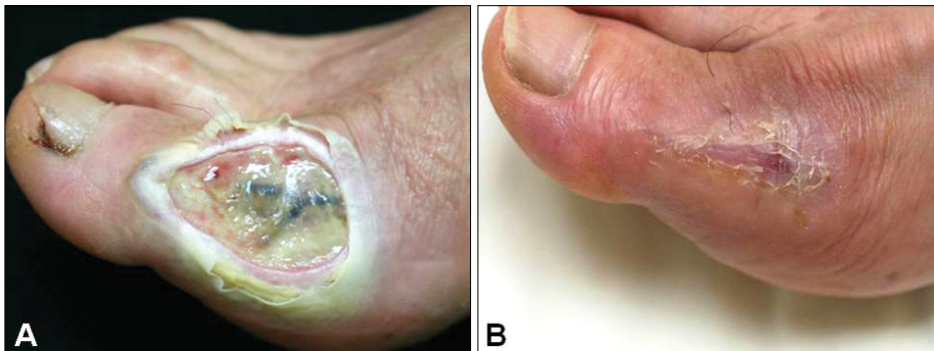


Fig. 2. (A) A 2.0×3.0 cm sized full thickness skin defect on lateral side of the left great toe. (B) After 3 month of treatment with collagen bi-layered and conventional dressing, the ulcer is completely healed.

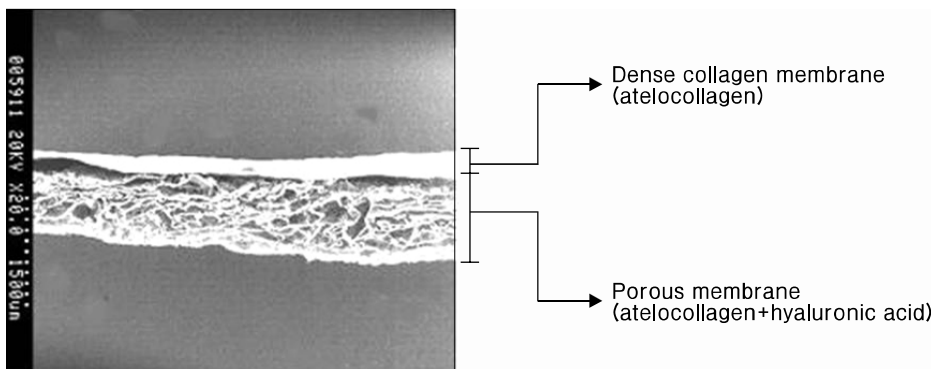


Fig. 3. Scanning electron microscopy of cross-section of bi-layered collagen-HA membrane (magnification ×20)

치료 및 경과: 환자는 1개월간 콜라겐 이중막 드레싱을 1주일에 한번씩 시행 후 호전되었다(Fig. 1B). 이후 환자는 드레싱을 연주하는 등 발가락의 사용에 있어 아무런 불편감 없이 생활하였으며 1년 뒤 경과관찰 한 결과 잘 유지되고 있음을 확인하였다(Fig. 1C).

증 례 2

증 례: 한○○, 69세, 여자

주 소: 오른쪽 첫 번째 발가락의 궤양

현병력: 환자는 내원 3주 전 경미한 화상을 입은 후 점차 악화된 오른쪽 첫 번째 발가락의 궤양으로 내원하였다.

과거력: 20년 전 당뇨로 진단받았으며 인슐린으로 조절 중이며 30년 전부터 류마티스 관절염으로 증상 조절 중에 있다.

가족력: 특이사항 없음.

피부 소견: 2.0×3.0 cm 크기의 피부 전층에 걸친 궤양

이 오른쪽 첫 번째 발가락 바깥쪽에 관찰되었다(Fig. 2A).

검사실 소견: HbA1C 8.4%, Glucose, AC 135 mg/dl

치료 및 경과: 환자는 3개월간 본원 외래에서 기존의 드레싱 방법과 함께 콜라겐 이중막 드레싱을 1주일에 2회씩 시행 후 호전되었다(Fig. 2B).

고 찰

인구의 노령화, 식생활의 개선 및 서구화로 당뇨병의 유병률이 증가하고 있으며 이에 따라 합병증도 증가하고 있다. 그 중 당뇨병성 족부 궤양은 모든 당뇨 환자의 2/3에서 일생 동안 한 번 이상 발생하며 약 10~15% 환자에서 발생한다. 당뇨병성 족부 궤양의 근본적인 원인으로는 당뇨병에 의한 혈관병증, 신경병증, 족부 변형 및 면역기능 억제 등이 있으며 이에 동반한 반복적인 압력이나 외상, 감염 등으로 인해 발생, 악화된다¹. 이들 중 상당수에서 병변이 진행하여 장기간의 입원치료를 필요로 하거나 족지 또는 하지 절단술을 시행 받게 되어 사회적, 경제적 손실이 뒤따르게 된다⁵. 적절한 치료와 환자 교육이 있었다면 하지 절단술을 받은 환자 중 80%는 예방할 수 있었다는 보고가 있어⁶ 당뇨병성 족부 궤양을 적절히 치료하는 것이 환자에게 매우 중요할 것으로 생각된다.

창상 치유는 복잡한 과정을 거치게 되며 적절한 성장인자의 유리, 결합조직의 생성 등이 필요하다. 특히 당뇨병성 족부 궤양은 염증 과정에 멈춰 있으며 표피 성장이 정지되어 있는 특징을 갖는 만성 궤양이다^{7,8}. 만성궤양은 공통적으로 MMP (matrix metalloproteinase)가 증가되어 있으며, 이로 인해 단백질 가수분해가 증가되고, 성장 인자가 불활성화 되어 있다^{9,10}.

당뇨병성 족부 궤양의 치료에는 거즈, 필름, 하이드로콜로이드, 하이드로겔, 알지네이트, 폼 등의 기존의 드레싱 방법 외에 최근에는 콜라겐, 성장인자 등을 사용한 드레싱 방법이 새롭게 대두되고 있다. 그 중 콜라겐은 염증을 덜 일으키고 세포독성이 없으며 세포 증식을 유도하여 많이 쓰이고 있다¹¹. 이러한 콜라겐을 이용한 재료들로는 콜라겐 필름, 콜라겐 겔, 콜라겐 스폰지 등이 있다. 하이알루론산은 세포 외 기질의 중요한 구성 성분이고 점성을 갖는 생체 재료로 물을 끌어들이는 성질을 갖고 있으며 생체 분해성 때문에 약물 운반용으로도 많이 쓰이고 있다. 이는 태아의 발생 과정 중 피부가 형성될 때 높은 농도를 보이고 상처 치유에 있어 제일 먼저 나타나는 거대분자이다^{12,13}. 또한 콜라겐과 하이알루론산을 함께 사용했을 때 섬유모세포의 분화를 촉진하고¹⁴ 세포의 이동과 증식을 증가시키는 것으로 보고되어¹⁵ 상처 치유에 있어 이 두가지를 함께 사용하는 것이 효과적일 것으로 생각된다. 콜라겐을 이용한 대표적인 드레싱 재료로는 Promogran (Johnson & Johnson, New Brunswick, NJ), Oasis Wound Matrix (Healthpoint Ltd), Cymetra (Lifecell; Branchburg, NJ) 등이 있다. Promogran은 type 1 bovine collagen과 oxidized regenerated cel-

lulose가 혼합된 것으로 육창이나 당뇨병성 족부궤양에 효과적인 것이 보고되었으며¹⁶ Oasis Wound Matrix는 porcine small intestinal submucosa에서 유래된 extracellular matrix sheet로서 venous ulcer의 치유를 촉진시키고 당뇨병성 족부궤양에도 좋은 효과를 보였다¹⁷. Cymetra는 micronized, decellularized cadaveric dermal matrix로 recalcitrant sinus tract의 치료에 좋은 결과를 보였다¹⁸. 본 연구에 사용된 Rapiderm (Fig. 3)(다림(주), porcine collagen, 하이알루론산)은 콜라겐 단일성분 이중막 구조를 이루는 telopeptide-free collagen으로서^{19,20} 다른 재료와 달리 콜라겐 99%로 이루어져 있으며 telopeptide를 제거함으로써 인체 내에서 면역반응을 유발시키지 않고 또한 경질 막과 다공성 막 두 층으로 이루어져 있어 다공성 막 내부로 새로운 조직의 성장 및 혈관의 생성이 보다 용이하게 일어나게¹⁹ 되기 때문에 다른 재료들보다 당뇨병성 족부궤양의 치료에 있어 더 효과적일 것으로 생각된다. 특히 다공성 막은 하이알루론산이 혼합되어 있어 세포 증식을 유도하고 상처치유를 촉진할 것으로 생각된다.

저자들은 당뇨병성 족부 궤양이 있는 두 환자에서 Rapiderm을 사용하여 주기적으로 치료하였으며 당뇨병성 족부 궤양의 평균적인 치료기간(14주)²보다 짧은 기간 내에 호전되었으며 이후 재발하지 않는 것을 확인하였다. 치료 기간 동안 특별한 부작용은 보이지 않았으며 두 환자 모두 만족하였다. 첫 번째 환자는 1달 만에 병변이 호전된 것에 비해 두 번째 환자는 3개월의 기간이 걸렸다. 이는 두 번째 환자에서 콜라겐 드레싱을 단기간 사용 후 기존의 드레싱 방법을 사용하였기 때문일 것으로 생각되며 콜라겐 드레싱의 효과를 객관적으로 알아보기 위해서는 무작위 이중 맹검 연구가 필요할 것으로 사료된다. 콜라겐을 이용한 드레싱 재료는 여러 가지가 있으나 아직 국내에서는 화상 환자에 콜라겐 스폰지를 제한적으로 사용하고 있으며 치료 사례가 보고된 바는 없다. 저자들은 콜라겐 드레싱 후 평균적인 치료기간보다 짧은 기간 내에 호전된 두 환자를 경험하고 당뇨병성 족부 궤양의 치료에 있어 콜라겐 드레싱의 사용이 효과적인 치료 방법으로 사용될 수 있다고 생각되어 문헌 고찰과 함께 보고한다.

참 고 문 헌

1. Chung CH, Kim DJ, Kim J, Kim H, Kim H, Min KW, et al. Current status of diabetic foot in Korean patients using national health insurance database. *J Korean Diabetes Assoc* 2006;30:372-376
2. Chung CH. Evaluation and treatment of diabetic foot ulcer. *Clinical Diabetes* 2006;7:275-278
3. Lee SJ, Cha YC, Lee WC, Na GY, Kim DW, Ha SW, et al. The management of diabetic foot ulcer by corporation of dermatologists and internists: preliminary report. *Korean J Dermatol* 2002;40:1316-1324

4. Mian M, Beghe F, Mian E. Collagen as a pharmacological approach in wound healing. *Int J Tissue React* 1992;14 Suppl:1-9
5. Ramsey SD, Newton K, Blough D, McCulloch DK, Sandhu N, Reiber GE, et al. Incidence, outcomes, and cost of foot ulcers in patients with diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:382-387
6. Larsson J, Apelqvist J, Agardh CD, Stenstrom A. Decreasing incidence of major amputation in diabetic patients: a consequence of a multidisciplinary foot care team approach? *Diabet Med* 1995;12:770-776
7. Loots MA, Lamme EN, Zeegelaar J, Mekkes JR, Bos JD, Middelkoop E. Differences in cellular infiltrate and extracellular matrix of chronic diabetic and venous ulcers versus acute wounds. *J Invest Dermatol* 1998;111:850-857
8. Jude EB, Boulton AJ, Ferguson MW, Appleton I. The role of nitric oxide synthase isoforms and arginase in the pathogenesis of diabetic foot ulcers: possible modulatory effects by transforming growth factor beta 1. *Diabetologia* 1999;42:748-757
9. Lauer G, Sollberg S, Cole M, Flamme I, Sturzebecher J, Mann K, et al. Expression and proteolysis of vascular endothelial growth factor is increased in chronic wounds. *J Invest Dermatol* 2000;115:12-18
10. Mast BA, Schultz GS. Interactions of cytokines, growth factors, and proteases in acute and chronic wounds. *Wound Repair Regen* 1996;4:411-420
11. Yannas IV, Burke JF. Design of an artificial skin. I. Basic design principles. *J Biomed Mater Res* 1980;14:65-81
12. Alexander SA, Donoff RB. The glycosaminoglycans of open wounds. *J Surg Res* 1980;29:422-429
13. Ruiz-Cardona L, Sanzgiri YD, Benedetti LM, Stella VJ, Topp EM. Application of benzyl hyaluronate membranes as potential wound dressings: evaluation of water vapour and gas permeabilities. *Biomaterials* 1996;17:1639-1643
14. Greco RM, Iocono JA, Ehrlich HP. Hyaluronic acid stimulates human fibroblast proliferation within a collagen matrix. *J Cell Physiol* 1998;177:465-473
15. Nimni ME, Cheung D, Strates B, Kodama M, Sheikh K. Chemically modified collagen: a natural biomaterial for tissue replacement. *J Biomed Mater Res* 1987;21:741-771
16. Veves A, Sheehan P, Pham HT. A randomized, controlled trial of Promogran (a collagen/oxidized regenerated cellulose dressing) vs standard treatment in the management of diabetic foot ulcers. *Arch Surg* 2002;137:822-827
17. Niezgoda JA, Van Gils CC, Frykberg RG, Hodde JP. Randomized clinical trial comparing OASIS Wound Matrix to Regranex Gel for diabetic ulcers. *Adv Skin Wound Care* 2005;18:258-266
18. Banta MN, Eaglstein WH, Kirsner RS. Healing of refractory sinus tracts by dermal matrix injection with Cymetra. *Dermatol Surg* 2003;29:863-866
19. Park SN, Lee HJ, Lee KH, Suh H. Biological characterization of EDC-crosslinked collagen-hyaluronic acid matrix in dermal tissue restoration. *Biomaterials* 2003;24:1631-1641
20. Park SN, Park JC, Kim HO, Song MJ, Suh H. Characterization of porous collagen/hyaluronic acid scaffold modified by 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide cross-linking. *Biomaterials* 2002;23:1205-1212