중화상 환자에서 조기 가피제거술이 Adhesion Molecule들의 변화에 미치는 영향

한림대학교 의과대학 한강성심병원 마취통증의학과 및 *해부병리과

권정은 · 이수연 · 오권익* · 김태운* · 곽인숙 · 한태형 · 김광민

The Limited Immune Modulatory Effect of Early Escharectomy on Adhesion Molecules in Major Burn Patients

Jung-Eun Kwon, M.D., Soo-Yeon Lee, M.D., Kwon-Ik Oh, M.D.*, Tae-Woon Kim, M.S.*, In-Suk Kwak, M.D., Tae-Hyung Han, M.D., and Kwang-Min Kim, M.D.

Departments of Anesthesiology and Pain Medicine, *Pathology, Hangang Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, Seoul, Korea

Background: Early escharectomy has been shown to improve the survival rates and the treatment outcomes of major burn patients. However, its exact mechanism, especially in terms of the human immune system, has not been fully elucidated. This observational study, which placed a focus on adhesion molecules, was conducted to assess changes of soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1), soluble vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1), and E-selectin in major burn patients undergoing early eschar excision.

Methods: Seventeen ASA physical status II or III adult major burn patients, admitted for plastic and reconstructive surgery for burn wound care, were initially recruited. When early escharectomy was scheduled, a series of blood samples were obtained four times at 72 and 24 hours preop and 24 and 72 hours postop, respectively. Changing levels of sICAM-1, sVCAM-1, and E-selectin were measured using quantitative sandwich immunoassay techniques.

Results: All patients suffered from major burns. Early escharectomy does not appear to have any significant impact on the levels of sICAM-1 and sVCAM-1. On the other hand, E-selectin levels showed a significant decrease after escharectomy.

Conclusions: Major burn injury certainly induces a systemic inflammatory response. Adhesion molecules behave in such a way that escharectomy has a limited immunomodulatory effect in major burns. This is probably related to the timing and extent of surgery, and the complex nature of burn related inflammation. (Korean J Anesthesiol 2005; 48: 526~32)

Key Words: E-selectin, escharectomy, soluble intercellular adhesion molecule-1, soluble vascular cell adhesion molecule-1, thermal injury.

서론

중화상 환자에서 광범위한 조직손상 후에 병태 생리학적 현상은 표면조직의 열에 의한 직접적인 영향뿐만 아니라 전신적 급성병태로서 이해해야 할 것이다.^{1,2)} 이것은 염증 매개물질의 분비에 의한 국소적, 전신적 장애를 일으키며

화상의 종류와 범위, 화상 후 경과일수에 따라 달라질 수 있다.³⁾ 급성 염증반응은 화상수상 직후 유리되는 많은 매개물질들에 의해 조절된다. 염증물질, 백혈구, 내피세포, 흡착분자, nitric oxide synthase의 빠르고 많은 분비는 전신적 염증반응증후군(systemic inflammatory response syndrome: SIRS)과 다발성 장기부전 증후군(multiple organ dysfunction syndrome: MODS) 및 사망과 관계가 있음을 보인 바 있다.⁴⁻⁶⁾

중화상 후의 전신적 염증반응증후군은 내독소, cytokine, 흡착분자 등을 포함하는 면역계와 염증매개물질들간의 상호작용이 종합되어 나타나는 현상으로 볼 수 있다. 이는 화상쇼크와 소생술과 연관된 허혈-재관류 손상과 endotoxemia와 같은 여러 과정에 의해 시작된다. 내독소는 염증 반응의

논문접수일 : 2005년 1월 26일

책임저자 : 한태형, 서울시 영등포구 영등포동 94-200

한림대학교 의과대학 한강성심병원 마취통증의학과

우편번호: 150-719

Tel: 02-2639-5500, Fax: 02-2631-4387

E-mail: athan@unitel.co.kr

석사학위 논문임.

강력한 유도인자로서 cytokine과 보체(complement)의 생산, 중성구 활성화 등을 유발한다. 허혈 장벽을 통한 위치 변화와 더불어 내독소의 전신순환 존재는 젖산 혈증, 전신혈관저항 하강, 전신적 염증반응증후군과 관계가 있다. 내독소가 cytokine의 분비를 유도하는 기전은 lipopolysaccharide-binding protein (LBP)과 내독소의 lipid A 부위간의 복합체를 형성하는 것으로 설명된다. LBP-endotoxin 복합체는 대식세포가 분비하는 tumor necrosis factor alpha (TNF- α) 유도의 강력한 자극제이다. LBP-endotoxin 복합체가 대식세포의 CD14 receptor에 결합함으로써 protein kinase가 활성화되고 TNF- α 생산이 개시된다.⁷⁾

전신염증반응에서 가장 강력하고 중요한 cytokine인 TNF- α 는 여러 생리기능 중에서도 chemotactic cytokine인 interleukin-8 (IL-8)의 분비와 활성화에 결정적인 역할을 한다. Chemokine으로도 알려진 IL-8은 neutrophil granulocyte (PMN)을 모아 내피세포에 부착한 후 조직 내로 이동하게 하여 PMN 매개 손상을 유발한다.⁸⁾ 백혈구가 내피세포에 부착되기 위해서는 초기에 여러 유착물질들에 의해 혈관내벽에 부착하여야 한다. 특히 흡착분자는 세포표면에 존재하는 당단백분자로서 세포와 세포간, 또는 세포와 기질간의 유착을 촉진시키고 세포를 활성화시키며 세포들의 이동이 일어나게 하는 것으로 알려져 있는데 최근 이들이 백혈구와 혈관 내피세포간의 유착을 일으킴으로서 여러 장기에서 허혈/재관류로 인하여 발생하는 손상기전에 중요한 역할을 하며⁹⁾ 여기에는 혈소판의 P-selectin, 내피 세포의 E-selectin, 백혈구의 L-selectin 등이 있다. 유착의 첫 번째 단계에서 관찰되는 전형적인 모습은 백혈구의 “rolling”으로 이는 백혈구가 혈관벽을 따라 매우 느린 속도로 구르는 것이다.¹⁰⁾ 두 번째 단계에서는 TNF- α 에 의해 유도된 IL-8이 백혈구 표면 위의 integrin을 활성화 시켜 “rolling”의 과정이 멈추고 CD11a/CD18이 soluble intracellular adhesion molecule-1 (sICAM-1)에, CD49가 soluble vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1)에 강하게 부착된다.¹¹⁾ 세 번째 단계 혹은 2차 adhesion에서 백혈구는 endothelial ligand에 결합하고 elastase나 myeloperoxidase와 같은 중성구의 세포내 효소들을 분비하여 내피장벽을 통과하는 방법으로, 모양이 변화하면서 내피를 통과하여 조직 내로 이동한다.¹²⁾ 따라서 전신적 염증반응증후군에는 많은 염증매개물질들이 관여하여 외상이나 중화상에 단계적으로 반응하게 되므로 이들의 변화는 염증반응의 정도나 예후를 가늠하는 지표로서 사용될 수 있는 것이다.

여러 경험적, 임상적 연구에서 중화상 손상 후 심한 면역억제 현상들이 보고된 바 있으며 가피제거술은 이러한 면역억제를 역전시키거나 완화시켜 전신적 염증반응을 줄이며 환자의 예후를 개선시킬 수 있다.¹³⁾ 화상 가피는 감염의 원인이 될 뿐만 아니라 환자에게 전신적으로 치명적인 역

할을 하는 변성단백질, 매개물질, 독소의 원인으로 작용한다고 추측되고 있으므로 면역억제물질의 흡수를 피하는 가장 효과적인 방법은 신속히 화상을 입은 상처부위의 조기 제거와 피부이식이다. 죽은 조직을 제거하고 이식을 하는 것은 감염원을 제거하는 것일 뿐만 아니라 염증매개물질의 분비를 감소시킴으로써 생존율을 높이고 화상 후 면역억제를 예방하고 피부의 장벽기능을 유지하는 것으로 생각된다. 현재 조기제거와 상처봉합을 통해 일부 면역지표들이 개선되는 것이 경험적으로 관찰되기는 하였으나 아직까지 정확한 병태생리학 및 면역학적 장점은 증명되지 못했다.

본 연구에서는 중화상 환자들에서 조기가피제거술 전후에 걸쳐서 내독소 및 cytokine들에 의해 분비되며 중요한 염증매개물질의 하나인 흡착분자들의 연속적인 변화를 관찰하여 면역학적으로 긍정적인 효과를 증명할 수 있는지에 대해 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

본 연구는 본원 임상연구관리 규정과 헬싱키 선언을 준수하였다. 동의서 양식은 본원 임상시험윤리 위원회의 심사를 통과하였으며 연구개시 전에 보호자에게 충분한 설명을 한 후 서면으로 동의를 구하였다.

연구대상이 될 만한 중화상 환자가 응급실에 도착할 경우 마취과에 보고하여 연구 대상자를 선별케 하였다. 환자의 가피제거술의 수술 일정이 결정되면 적어도 3일전에 연구자에게 통보되었다. 이 연구에서 환자들은 흡입손상, SIRS, 패혈증, 패혈성 쇼크, 성인 호흡부전증후군, MODS 등을 포함하는 진단에 따른 임상적 status에 따라 선별되었다. 진단은 The Criteria of the College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine (ACCP/ SCCM)에 기초하였다.^{14,15)}

미국마취과학회 신체등급분류 상 2, 3군에 속하며 체표면적대비 25% 이상의 중화상 환자 중 5일에서 7일 이내에 조기가피제거술을 받는 환자들 25명을 대상으로 혈액을 채취하였고 이중 생존하였던 17명 환자들(남 12명, 여 5명)의 혈액표본으로 최종분석을 시행하였다.

중화상 환자들 중에서 면역결핍증 등 어떤 형태의 면역기능장애 및 면역요법, 스테로이드나 항암치료를 받고 있거나 기타 호르몬제를 복용하거나, 면역불균형을 유발할 질환을 갖고 있는 환자들은 연구에서 제외되었다. 연구기간 중에 사망한 환자들은 염증매개물질이 기하급수적으로 증가하는 것으로 알려져 있어 연구결과의 오류를 줄이기 위해 그들의 자료는 마지막 분석단계에서 제외되었다.

마취의 유도 및 수술의 시작은 일간리듬과 기타 신체상태의 변화를 가능하면 일정하게 유지하기 위해서 상오 8시에 시작되는 수술예를 대상으로 하였으며 그 외 다른 혈액

의 채취도 오전 8시에서 9시 사이에 시행하였다.

마취유도는 전투약 없이 propofol 1.5 mg/kg과 근육이완제로서 vecuronium 1.2 mg/kg을 정맥 투여하였으며 의식소실 및 완전한 근육의 이완이 이루어진 것을 확인한 후 기관내 삽관을 시행하였다. 마취의 유지는 산소 및 이산화질소 각각 50%, 흡입마취제 sevoflurane를 혼합 투여하여 진행하였으며 수술종료 후 근이완을 역전시키고 자발호흡과 의식을 회복한 후 발판하였다. 적절한 산소포화도를 유지하지 못하거나 자발호흡이 불가능한 경우에는 기관내 삽관과 인공환기를 유지한채로 산소를 공급하면서 중환자실로 이송하였다.

대상 환자들은 여러 번의 혈액채취에 사용할 목적으로 상지의 말초동맥 혹은 정맥에 도관을 거치, 헤파린으로 충전하고 필요에 따라 혈액채취에 사용하였다. 채혈량 3 cc를 수술 전 72, 24시간, 수술 후 24, 72시간으로 4회 오전 8시에서 9시 사이에 시행하였으며 채혈된 모든 혈액표본은 항응고제(EDTA: ethylene diamine tetracetic acid, USA)가 함유된 혈액 채집병(BD Vacutainer™, BD Vascular system, Becton Dickinson Industrial Estate, Plymouth, UK)에 수집하였다. 채취 후 30분 이내에 4°C에서 원심 분리하여 즉시 섭씨 영하 70°C에서 3개월 동안 냉동 보관하였고 연구 종료 시 한꺼번에 분석하였다.

혈장 흡착분자의 분석은 quantitative sandwich enzyme immunoassay test kit (Quantikine®, R&D systems, Inc., McKinley, USA)를 이용하였다. 분석은 본원 해부 병리과에 의뢰하였으며 제품공여자의 지시 사항을 따라서 optical densitometry로 표준 측정값과 그래프를 구한 후 여기서 농도를 산출하는 방법을 사용하였다. 즉 흡착분자에 특이적인 monoclonal antibody가 microplate 위에 코팅되어 있으므로 표준용액과 샘플을 well에 넣으면 흡착분자가 있을 경우 고정되어 있는 항체와 결합하게 된다. 결합하지 않은 물질을 씻어낸 후 이에 특이적인 효소가 결합되어 있는 polyclonal 항체를 well에 첨가한다. 결합하지 않은 항체-효소 reagent를 씻어내고 substrate solution을 well에 첨가하면 초기 단계에 결합된 양과 비례해서 발색된다. 발색이 멈추면 optical densitometry로 색의 강도를 측정한다. 이는 생물학적 활성도를 측정하는 것이 아니라 면역 활성도의 정량적 측정이다. 측정 가능한 sICAM-1, sVCAM-1, E-selectin의 최소량은 각각 0.35, 0.6, 0.5 pg/ml이었다.

측정되는 변수들로는 인구통계학적인 자료로서 연령, 성별, 신장 및 체중, 그리고 화상에 대한 자료로서 화상의 정도 및 손상 후 경과기간, 미국마취과학회 환자 신체등급분류 등이었다.

통계분석은 SPSS version 10.1 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)로 하였다. 인구통계학적 분석은 descriptive data anal-

Table 1. Demographic Data and ASA Classification

Age (yrs)	44.1 ± 12.2
Sex (M/F)	12/5
Weight (kg)	63.5 ± 12.6
Height (cm)	168.4 ± 5.6
ASA Class (II/III)	3/14
TBSA (%)	51.9 ± 17.0
Elapsed dates since initial injury for early escharectomy (days)	5.3 ± 1.7

Values are expressed as mean ± SD. ASA: American society of anesthesiologists physical status classification.

ysis로 하였다. 흡착분자들의 시간경과에 따른 변화의 비교는 repeated measures of analysis of variances with Bonferroni's correction을 시행하였으며 통계적 유의성은 P값이 0.05 미만인 경우로 하였다. P value가 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다. 각각 흡착분자들 간의 상관관계를 조사하기 위해 Pearson's correlation을 사용하였다.

결 과

총 25명의 환자를 대상으로 하였는데 이중 3명은 가피제거술 후 1주 내에 사망하였고, 5명은 가피제거술 전후로 감염 등 심각한 합병증이 있어 최종 분석에서 제외되었다. 나머지 17명의 환자들은 체표면적 대비 25% 이상 화상 손상이 있는 중화상 환자로 혈액샘플 채취 후 적어도 3개월 이상 생존하였다. 인구 통계학적 분석은 Table 1에 정리하였다. 대부분의 환자들은 남자이었으며 평균 40세 전후의 연령군으로서 50% 이상의 중화상을 입은 경우였다. 초기 가피제거술은 화상 후 약 5일 경에 시행하였다.

Fig. 1은 흡착분자들의 변화를 정리하였다. sICAM-1은 1군(수술 전 72시간대)의 측정치를 각각 2군(수술 전 24시간) 및 3군(수술 후 24시간대), 4군(수술 후 48시간대)의 측정치들과 비교하였을 때 모두 유의한 차이가 있었으며 화상 후 초기 가피제거술의 시행여부와 관계없이 계속적으로 증가하는 양상을 보여주었다.

sVCAM-1은 화상후 초기가피제거술의 시행여부와 관계없이 각 군에서 유의하게 계속적으로 감소하는 양상을 보여주었으며 수술 후에 경미한 상승조차도 있었다.

E-selectin은 1군과 비교 시 2군에서는 차이가 없었으나 초기 가피제거술을 전후한 3군에서 통계적으로 유의하게 감소하였으며 3군과 4군을 다시 비교하였을 때에는 유의한 차이가 없었다.

Pearson's correlation 분석에 의한 상관관계는 모든 조합에서 통계적으로 유의한 연관성이 없었다(Fig. 1).

Fig. 1. Bar graphs illustrating the changes of sICAM-1 (soluble intracellular adhesion molecule-1), sVCAM-1 (soluble vascular cell adhesion molecule-1) and E-selectin before and after the extensive escharectomy in major burns (repeated measures of ANOVA with Bonferroni's correction, * $P < 0.05$ when 3 day was compared to 1, + 1 and + 3 day, † $P < 0.05$ when + 1 day was compared to 1 and + 3 day).

고 찰

중화상환자를 대상으로 한 본 연구에서 조기 가피제거술 전후의 흡착분자인 sICAM-1, sVCAM-1, E-selectin들의 변화를 알아 본 결과 sICAM-1은 증가하는 경향을, sVCAM-1은 감

소하는 경향을 보였으며 E-selectin만이 조기가피제거술 전후로 유의하게 감소하여 술 전 기준치보다 낮게 나타났으며 이는 수술 후에도 계속 유지되었으며 이들 간의 상관관계는 없는 것으로 판단되었다. 따라서 흡착분자에 대한 가피제거술의 면역조정 효과는 제한적인 것으로 판단되었다.

조기 가피제거술의 면역학적 효과에 대한 관찰적 연구들은 많이 있으나 긍정적인 효과에도 불구하고 아직까지 조기 가피제거술이 중화상 환자들의 면역기능 특히 내독소, cytokine, 흡착분자 등의 변화에 과연 어떠한 영향을 미치는가에 대해서는 잘 알려진 바가 없다. 이제까지 알려진 것들을 보면 Schinkel 등은¹⁶⁾ 화상과 광범위 외상환자를 대상으로 흡착분자의 혈청농도를 측정하였을 때 모든 환자에서 높게 나타났고 특히 화상의 정도와 외상의 범위가 클수록 높은 수치를 나타냄을 보인 바 있다. 또한 He 등도¹⁷⁾ 체표면적 대비 30% 화상의 실험쥐를 대상으로 sICAM-1과 TNF- α 를 측정하여 가능한 조기에 가피제거술을 시행하였을 때 흡착분자들이 감소하며 결국 전신적 염증반응증후군의 진행을 막을 수 있다고 보고하였다.

중화상에 있어서 사망률과 유병율을 감소시킬 수 있는 가장 효과적인 치료법은 화상을 입은 상처부위의 조기제거와 피부이식이다. 조기 가피제거술의 긍정적인 결과에 대한 역학적 연구결과들은 많이 있는데 Burke 등은¹⁸⁾ 전신에 80% 이상의 화상을 입은 소아환자들을 대상으로 조기 가피제거술을 시행하여 유병율을 감소시켰으며 중화상 환자들의 재원일수와 생존율을 개선시킨다고 보고하였다. Engrav 등은¹⁹⁾ 화상의 깊이에 관계없이 조기가피제거술을 시행한 군과 보존적 요법으로 치료한 군을 비교하여 20% 미만의 2도 화상일 때 조기에 피부이식을 시행하는 경우 회복기간이 빠르고 재원일수가 줄었다고 하였으며 직장에 복귀할 때까지 걸리는 시간도 짧아지고 과도한 상흔조직의 생성도 감소하였다고 하였다. Herndon 등도²⁰⁾ 중증의 3도 화상 환자들을 조기 가피제거술을 시행한 경우를 보전적 치료법을 받는 환자와 비교하여 사망률의 감소를 보였으며 특히 95% 이상 중증 소아 화상환자들의 경우 생존율을 50%까지 높일 수 있다고 하였다.

본 연구에서 조기 가피제거술이 다른 연구들에 비해 제한적인 반응을 보인 이유로는 여러 가지를 생각해 볼 수 있다. 첫째로는 환자선택의 문제를 들 수 있는데 생존자로부터 채취한 샘플들만을 최종분석에 포함시켰으며 술 후 1주일까지 생존하지 않았거나 감염의 합병증이 있었던 환자들은 자료분석에서 의도적으로 제외하였다. 본 연구의 목적은 염증매개물질들이 환자의 예후를 평가하는데 있는 것이 아니고 가피제거술의 면역학적 효과를 보고자 한 것이었다. 따라서 사망할 가능성이 있거나 혹은 감염이 있는 경우 면역반응은 대단히 극적으로 나타난다는 것이 잘 알려져 있

으므로 최종결과를 부정확하게 증가시킬 수 있으며 이는 조기 가피제거술의 진정한 효과를 가릴 수 있다고 판단되었다.²¹⁾

두 번째로는 가피제거술의 시기와 범위가 또 다른 요인이 될 수 있다. 본 의료원 화상센터에서는 화상손상을 입고 쇼크에 빠진지 48시간이 지난 대략 5일(3-7일) 이후 가피제거술을 시행하며 사조직의 제거범위는 종종 제한적이고 여러 단계에 나누어 수술을 진행한다. 화상쇼크 단계에 광범위한 조기 가피제거술을 한 번에 시행하면 대식세포의 염증매개물질들의 분비를 유도하는 혈장의 능력을 약화시킬 수 있어 전신적 염증반응증후군의 발생을 예방하는 효과가 있다. 다시 말하면 화상쇼크 이후로 수술이 연기되면 가피로부터 염증매개물질이 분비되어 혈장 내에 순환하게 되므로 수상 5일 후 가피제거술은 혈장 염증매개물질의 농도에 큰 영향을 미치지 못할 수도 있었을 것이다.²²⁾

셋째로는 가피제거술 외에 여러 요소들이 화상 환자의 임상적, 면역학적 개선에 영향을 줄 수 있을 것이다. 즉 항생제의 사용, 매일 상처 세척, 즉각적 수액소생, 적절한 영양공급, 폐합병증 등의 관리는 가피제거술과 함께 화상 환자의 면역학적 회복에 기여할 수 있을 것이다.

넷째로는 흡착분자를 비롯한 염증매개물질들의 일반적인 특성이 매우 민감하고 상대적으로 비특이적이며 음성 되먹이기 기전이 없기 때문에 특별한 추가적 자극 없이 계속 혈장 내에 존재할 수 있는데, 이 때문에 지속적인 상처나 감염이 없어도 염증, 패혈증, 장기 기능부전으로 진행할 수 있다. 순환하는 염증매개물질들의 양과 임상적 질환의 정도가 반드시 비례하지는 않는데 이는 cytokine이 2차 매개물질들의 분비를 위한 신호를 개시하는데, 분비를 계속 유지하기 위해서 반드시 필요하지는 않다. 또, 염증매개물질들은 세포 표면과 세포 내에 있는 수용체에 각각 작용하므로 혈장내 농도는 세포내 농도를 반영하지 못한다. 따라서 여러 흡착분자의 혈장내 농도가 패혈증이나 화상 같은 중환자의 임상적 상태를 반드시 반영하지 못한다는 것은 놀랄만한 일은 아니다.²³⁾

다섯째로는 화상을 비롯한 외상, 패혈증 등에서는 다른 여러 염증매개물질들이 복합적으로 상호 영향을 미치어 질환상태를 만든다. 외상과 출혈 후 염증과 면역기능에 많은 변화가 임상적 상황에서 관찰되는데 특히 체액성(보체, coagulation)와 세포성(중성구, 내피세포, 대식세포) 체계에서 그러하다. 이 활성화 과정의 결과는 전신염증과 조직손상을 유발하는 수많은 매개물질(toxic oxygen species, proteolytic enzyme, 흡착분자, cytokine)의 합성, 발현, 분비이다. 염증매개물질들에 의해서, 서로 다른 종류의 세포들 간의 지속적인 상호작용과 연결고리 및 되먹이기를 이용한 증폭효과가 일어나며, 결국에는 일련의 염증과 여러 장기손상으로 진행

하게 된다.²⁴⁾ 외상이나 화상의 경우 세균 또는 미세균성 요인을 포함하는 많은 활성화자들이 존재하며, 이들이 부분 또는 전신적 염증반응을 유도한다. 따라서 흡착분자들의 비특이적 반응기전과 화상이라는 손상과 연관될 때는 병리생태적 기전이 다양하고 여러 복잡한 상호작용으로 수반될 수 있으므로 가피제거술로 인한 흡착분자의 각각 반응이 다르게 측정될 수 있는 가능성을 배제할 수 없을 것이다.

화상환자들은 흡입손상의 여부에 관계없이 전신적 염증반응증후군을 일으켜 여러 형태의 임상적 증상과 징후를 나타내게 된다. 이에 대한 가장 흔한 원인은 화상 그 자체이며 이는 과도하게 활성화된 면역체계에 의한 것으로 대사계, 심혈관계, 위장관계, 혈액응고체계 등에 병리학적 변화를 유발한다. 또한 반대로 면역기능의 억제도 동시에 진행되는 데 이러한 친염증성 반응증후군은 전신적 염증반응을 제한하는 인체의 대응기전으로서 생각되나 동시에 숙주를 감염에 더 잘 노출시킬 수 있는 위험성이 있다. 따라서 전신 중화상환자에서 면역기능의 조화는 친염증성과 항염증성 반응의 항상성 및 균형에 대한 상호관계의 평형으로서 이해해야 한다.²⁵⁾ 외상이나 각종 스트레스로 인하여 이런 항상성이 깨어지면 내피세포들이 활성화되고 염증매개물질들은 혈관내피세포들에서 흡착분자들 즉 sICAM-1, sVCAM-1, E-selectin의 발현이 증강되는 것을 면역조직화학적으로 확인함으로써 증명할 수 있다. 따라서 백혈구 및 내피세포들에 대한 흡착분자들의 작용으로 인해 활성화된 백혈구가 혈관 외로 유출되면 전신적 염증반응증후군에서 보이는 국소적 조직손상과 전신적 반응을 나타내게 되는데 이는 다시 여러 장기의 기능부전을 초래한다.²⁶⁾

본 연구에서는 E-selectin만이 조기가피제거술에 의해 유의하게 감소되는 경향을 보였다. E-selectin의 발현은 내독소, TNF- α , Interleukin-1 등의 염증매개체들에 의해 자극되어 내피세포에만 국한된다. 이는 중성구 및 단핵구의 유착, T cell의 세포 수에 영향을 미치며 이는 내피세포에서 분비되어 혈 중에서 측정이 가능하다. 실험실에서는 cytokine과 내독소에 의해 자극된 내피세포에 영향을 미치며 cytokine에 노출되었을 때 최대농도는 4-6시간에 도달하고 12-24시간에 정상으로 복구되나 반면에 생체 내에서는 그 발현이 수일간 지속되는 차이가 있다. 외상이나 저혈류량을 제외한 패혈증으로 인한 쇼크의 경우 실험동물의 혈관에서 광범위하게 분포되어 있으며 폐, 심장, 뇌, 신장, 간, 내장 및 피부조직 등에서 측정이 가능하다.²⁷⁾ Cowley 등은²⁸⁾ 호흡기질환을 동반한 전신적 염증반응증후군환자에서 sICAM-1, sVCAM-1, E-selectin의 혈중농도증가를 보고하여 결국 인체에서 흡착분자인 E-selectin의 증가 혹은 감소가 패혈증의 발현 및 소실과 밀접하게 연관되어 있음을 보여 주었다. 또한 Nakae 등은²⁹⁾ 체표면적대비 20% 이상인 화상환자를 대상으로 내

독소, cytokines과 흡착분자를 환자의 혈청에서 측정하여 분석한 결과 화상 정도와 범위가 클수록 수치가 높게 나타났다고 하였다. 본 결과에서는 수술 전후에 걸쳐 연구대상 흡착분자들 중 특히 E-selectin의 감소폭이 술 후 24시간 동안 유의하게 차이가 있는 것으로 나타나서 손상된 조직을 제거하여 적어도 부분적이나마 전신적 염증반응을 감소시키는 데 어느 정도 기여하는 것으로 추측되었다.

sVCAM-1은 활성화된 내피세포에 의해 줄기의 형태로 발현 분비된다. 실험실에서 cytokine에 의한 자극 시에는 12시간 정도에서 최대농도에 도달하고 이는 계속 유지되는 특성이 있다.²⁸⁾ 그러나 그 발현 및 소실의 속도는 E-selectin에 비해 서서히 이루어지므로 장기부전에 대한 예측지표로서는 한계가 있으나 최대농도는 의의 있는 상관관계를 보이는 것으로 알려져 있다. 본 연구에서도 sVCAM-1은 지속적으로 감소하는 추세를 보였으며 이는 아마도 sVCAM-1 자체의 특성에 의한 것으로 생각되며 조기 가피제거술이 특별한 영향을 미쳤으리라고는 생각되지 않았다.

sICAM-1은 가장 초기에 발견된 흡착분자로서 불과 몇 개의 세포에서만 발현되지만 일단 활성화가 되면 크게 증가하며 악성종양, 급성장기 거부반응, 류마티스성 관절염, 천식 등에서 나타나는 것으로 알려져 있다. 비교적 비특이적으로 반응하므로 염증반응의 지표로서는 부적절한 것으로 추측되고 있으며²⁷⁾ 본 연구에서도 sICAM-1은 계속 증가하는 추세를 보였다.

결론적으로 중화상환자에서 조기 가피제거술의 유병률 및 사망률 감소에 대한 역할과 그 장점은 더 이상 논란의 여지가 없다. 그러나 이런 점을 면역학적으로 생체 내에서 증명하려는 것은 아직 더 많은 연구가 필요한 것으로 생각된다. 본 연구에서는 중화상 환자들을 대상으로 조기 가피제거술 전후 흡착분자를 비교하여 그 변화를 관찰한 결과 E-selectin만이 유의한 변화를 보였다. 이러한 점은 다른 연구 결과들과 많은 차이가 있는데 이에 대한 이유로서는 환자의 선택, 수술시기 및 범위, 염증매개물질들의 비특이적 반응 및 복잡한 상호작용 등을 생각해 볼 수 있다. 보다 개선된 면역 조정 효과를 얻기 위해서는 화상 후 가장 초기에 광범위한 조기가피제거술을 시행하는 것이 효과적이라 하겠다.

참 고 문 헌

- Munster AM: The immunological response and strategies for intervention. *Total Burn Care*. 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders Co. 2002, pp 316-30.
- Sparkes BG: Immunological responses to thermal injury. *Burns* 1997; 23: 106-13.
- Yamada Y, Endo S, Inada K, Nakae H, Nasu W, Taniguchi S, et al: Tumor necrosis factor- α and tumor necrosis factor receptor I, II levels in patients with severe burns. *Burns* 2000; 26: 239-44.
- Cumming J, Purdue GF, Hunt JL, O'Keefe GE: Objective estimates of the incidence and consequences of multiple organ dysfunction and sepsis after burn trauma. *Trauma* 2001; 50: 510-15.
- Ravindranath T, Al-Ghoul W, Namak S, Fazal N, Durazo-Arvizu R, Choudhry M, et al: Effects of burn with and without *Escherichia coli* infection in rats on intestinal vs. splenic T-cell responses. *Crit Care Med* 2001; 29: 2245-50.
- Hall RI, Smith MS, Rocker G: The systemic inflammatory responses to cardiopulmonary bypass: pathophysiological, therapeutic and pharmacological considerations. *Anesth Analg* 1997; 85: 766-82.
- Fang CW, Yao YM, Shi ZG, Yu Y, Wu Y, Lu LR, et al: Lipopolysaccharide-binding protein and lipopolysaccharide receptor CD14 gene expression after thermal injury and its potential mechanism(s). *Trauma* 2002; 53: 957-67.
- Ono SJ, Nakamura T, Miyazaki D, Ohbayash IM, Dawson M, Toda M: Chemokines: roles in leukocyte development, trafficking, and effector function. *Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 1185-99.
- Tadros T, Traber DL, Heggors JP, Herndon DN: Effects of interleukin-1 α administration on intestinal ischemia and reperfusion injury, mucosal permeability, and bacterial translocation in burn and sepsis. *Ann Surg* 2003; 237: 101-9.
- Kadono T, Venturi GM, Steeber DA, Tedder TF: Leukocyte rolling velocities and migration are optimized by cooperative L-selectin and intercellular adhesion molecule-1 functions. *Immunol* 2002; 169: 4542-50.
- Alon R, Grabovsky V, Feigelson S: Chemokine induction of integrin adhesiveness on rolling and arrested leukocytes local signaling events or global stepwise activation? *Microcirculation* 2003; 10: 297-311.
- Cepinskas G, Noseworthy R, Kvietys PR: Transendothelial neutrophil migration. Role of neutrophil-derived proteases and relationship to transendothelial protein movement. *Circ Res* 1997; 81: 618-26.
- Weissman C: The metabolic response to stress: an overview and update. *Anesthesiology* 1990; 73: 308-27.
- Members of the American College of Chest Physicians: Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee. *Crit Care Med* 1992; 20: 867-74.
- Members of the American College of Chest Physicians: Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee. *Crit Care Med* 1992; 101: 1644-55.
- Schinkel C, Faist E, Zimmer S, Pittz S, Walz A, Rose R, et al: Kinetics of circulating adhesion molecules and chemokines after mechanical trauma and burns. *Eur J Surg* 1996; 162: 763-8.
- He L, Guo Z, Lu Y: The effect of escharectomy during burn shock stage on the expression of ICAM-1 and TNF- α mRNA

- of rat pulmonary tissue. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi* 2000; 6: 30-3.
 18. Burke JF, Bondoc C, Quinby WC: Primary burn excision and immediate grafting: a method of shortening illness. *Trauma* 1974; 14: 389-95.
 19. Engrav LH, Heimbach DM, Reus JL, Harnar TJ, Matin JA: Early excision and grafting versus nonoperative treatment of burns of indeterminate depth. A randomized prospective study. *Trauma* 1983; 23: 1001-4.
 20. Herndon DN, Gore D, Cole M, Desai MH, Linares H, Abston S, et al: Determinants of mortality on pediatric patients with greater than 70% full thickness total body surface area thermal injury treated by early total excision and grafting. *Trauma* 1987; 27: 208-12.
 21. Nakae H, Endo S, Yamada Y, Inada K: Bound and soluble adhesion molecule and cytokine levels in patients with severe burns. *Burns* 2000; 26: 139-44.
 22. Huang Y, Yang Z, Chen F, Crowther RS, Li A: Effects of early eschar excision en masse at one operation for prevention and treatment of organ dysfunction in severely burned patients. *World Surg* 1999; 23: 1272-8.
 23. Demling R, LaLonde C, Saldinger P, Knox J: Multiple organ dysfunction in the surgical patient: pathophysiology, prevention, and treatment. *Current Problems in Surgery* 1993; 4: 348-414.
 24. Yao YM, Redl H, Bahrami S, Schlag G: The inflammatory basis of trauma/shock-associated multiple organ failure. *Inflamm Res* 1998; 47: 201-21.
 25. Traber DL, Sherwood ER: The systemic inflammatory response syndrome. *Total Burn Care*. 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders Co. 2002, pp 257-70.
 26. Korthuis RJ, Anderdon DC, Granger DN: Role of neutrophil-endothelial cell adhesion in inflammatory disorders. *Crit Care* 1994; 9: 47-71.
 27. Stewart AO, Bhatia PA, McCarty CM, Patel MV, Staeger MA, Arendsen DL, et al: Discovery of inhibitors of cell adhesion molecule expression human endothelial cell: selective inhibition of ICAM-1 and E-selectin express. *Med Chem* 2001; 44: 988-1002.
 28. Cowley HC, Heney D, Gearing AJ, Hemingway I, Webster NR: Increased circulating adhesion molecule concentrations in patient with systemic inflammatory response syndrome: a prospective cohort study. *Crit Care Med* 1994; 22: 651-7.
 29. Nakae H, Endo S, Yamada Y, Inada K: Bound and soluble adhesion molecule and cytokine levels in patients with severe burns. *Burns* 2000; 26: 139-44.
-