제 1 장

손상 후 상처치유

Wound Healing Subsequent to Injury

F. Gottrup & J. O. Andreasen

정의 Definition

상처치유(wound healing)는 '조직이나 기관의 연속성과 기능을 회복하기 위한 다세포 유기체의 조직 손상에 대한 반응'으로 일반적으로 정의하고 있다. 이는 기능적 정의로 상처치유 과정 자체와 영향인자에 관해서는 거의 언급되지 않고 있다.

외상성 치아손상(traumatic dental injury)은 대개 치주, 치수, 그리고 때때로 관련 연조직에서의 상처치유 과정을 수반하고, 이러한 과정의 결과가 최종 치유 결과로 나타난다(그림 1-1). 수술 및 외상성 손상에 대한 연 · 경조직의 일반적 반응은 민감한 과정으로 치료과정에서의 사소한 변화조차 치유의 속도와 질에 영향을 줄 수 있다.

외상 받은 치열에 대한 적절한 치료계획을 세우기 위해서는 상처치유 과정의 세포 요소와 면역 요소를 고려할 필요가 있다. 이런 관점에서 상처치유에 관련된 여러 가지 세포들의 역할에 대해 많이 밝혀져 있다.

이 장에서는 외상에 대한 연조직의 일반적인 반응과 상처치유 과정에 영향을 미치는 다양한 인자들에 대해 설명하고 있다. 외상성 치아손상의 치료술식을 향상시키기 위해서는 일반적인 상처치유 원칙에서부터 시작해야 한다. 이 장에서는 최근 연구를 바탕으로 상처치유에 관한 전반적인 내용을 검토하는 것을 목적으로 하고 있다. 보다 상세한 내용에 대해서는 다음과 같은 상처치유에 관한 교과서와 논문을 참조하는 것을 추천한다(1-23,607-612,626,631,640-647).

외상성 손상의 본질 Nature of a traumatic injury

손상으로 인해 조직이 파괴되면 일련의 과정들이 시작되며, 이 과정들의 최종 목표는 손상된 조직을 치유하는 것이다. 손상 후 일련의 과정은 출혈의 조절; 감염에 대한 방어선 확립; 상처부위에서의 괴사조직, 세균, 이물질의 제거; 새로운 결합조직과 상피로 이루어지는 상처 간극의 폐쇄; 그리고 마지막으로 일차 상처조직을 보다 기능적으로 적합한 조직으로의 개선이다.

이러한 치유과정은 기본적으로 모든 조직에서 동일하나 연관된 조직에 따라 임상적으로 다양한 차이가 있을 수 있다. 따라서 치아외상 후 일어나는 상처치유는 관련 세포계의 다양성으로 인해 과정이 복잡해진다(그림 1-2).

지난 수십 년 동안 상처치유의 생물학적 이해에 대한 상당한 진전이 있었으며, 조절 기전에 대한 자세하고 새로운 내용들이 밝혀졌다.

피부 상처(cutaneous wound)의 치유에 관해서는 많은 내용이 알려져 있지만, 구강점막과 치성 조직의 치유에 관한 정보는 상대적으로 빈약하다. 이 장에서는 상처치유의 일반적 특징과 관련 세포계에 관해 기술하였으며, 치성 조직에 있어서의 상처치유는 제2장에서 기술될 것이다.

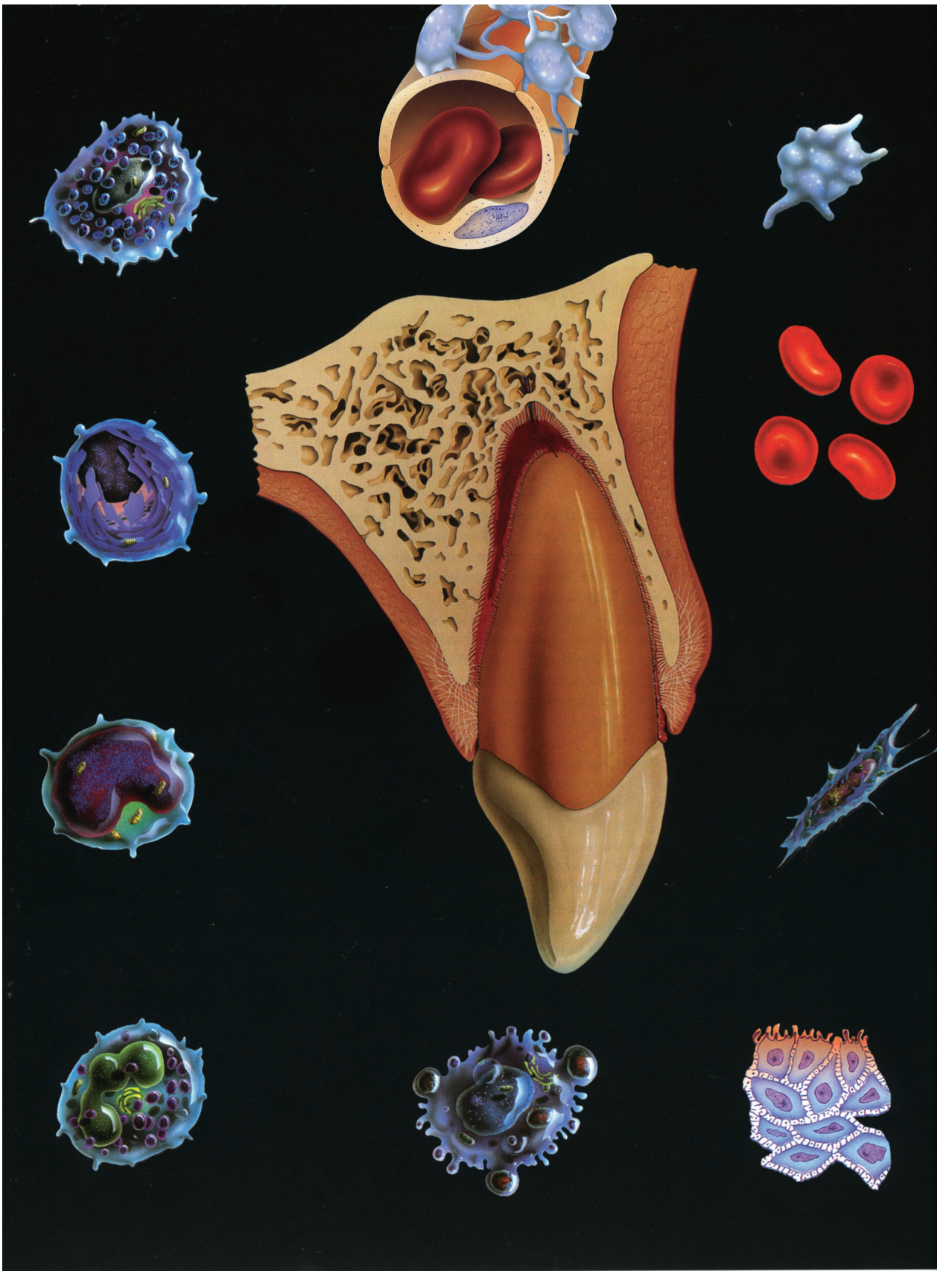

그림 1-1. 치아탈구 후 치유에 관여하는 세포. 위에서부터 시계 방향: 내세포 및 주세포, 혈소(혈소판), 적혈구, 섬유모세포, 상피세포, 대식세포, 호중구, 림프구, 비만세포.

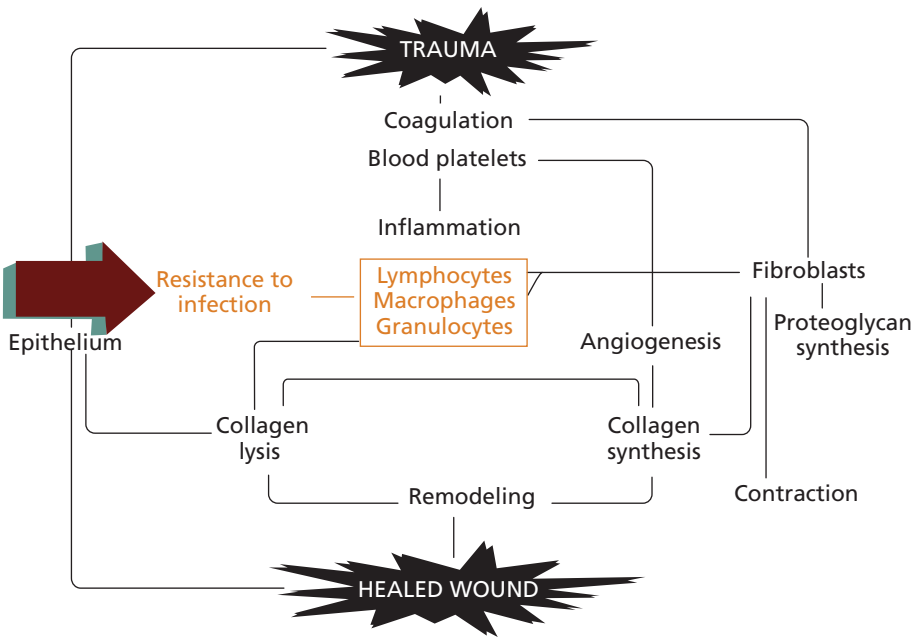

그림 1-2. 상처치유를 위한 수정된 Hunt 흐름도.

상처치유의 생물학Wound healing biology

상처치유는 세포와 세포외기질이 연관되어 서로 영향을 미치는 동적인 과정이며, 내부인자와 외부인자에 의해 결정된다. 상처치유 과정을 요약하는 데 여러 가지 방식이 사용되어 왔다. 관련된 과정, 세포의 종류 등에 대한 지식이 증가함에 따라 모든 면을 전체적으로 검토하여 개괄하는 것은 상당히 어려운 일이다. 저자들은 수년 동안 상처치유에 관한 Hunt 흐름도를 변형해서 사용해 왔다(19)(그림 1-2). 이 도표는 표층의 상피화와 육아조직 형성에 관련된 주요 사건들을 보여준다.

상처치유 과정은 다음 절에서 상세하게 설명될 것이다.

회복과 재생Repair versus regeneration

손상 후 상처치유 과정의 목표는 상처 가장자리 사이의 연속성을 재건하고 조직의 기능을 복원시키는 것이다. 상처치유에 관하여 **회복** 및 **재생**과 같은 용어를 정의하는 것이 필요하다. **재생**은 파괴되거나 상실된 조직이 구조와 기능을 완전히 회복하는 생물학적 과정을 의미하고, **회복** 또는 흉터 형성은 파괴되거나 상실된 조직이 구조와 기능을 재건하지 못하는 새로운 조직에 의해 연속성을 얻는 생물학적 과정을 뜻한다(14). 본 책에서는 이 용어들을 위의 정의에 따라 사용되며, 구강조직에서의 회복과 재생의 의미는 제2장에서 기술될 것이다.

세포분화Cell differentiation

세포분화란 기능이 갖추어지지 않은 배아세포가 성숙되어 그 세포 집단이 수행하는 하나 또는 그 이상의 특수한 기능을 수행하는 조직특이적인 세포로 변화하는 과정이다. 예를 들면, 치주인대와 치수에 존재하는 **중배엽성 혈관주위세포(mesenchymal paravascular cells)**와 상피에 존재하는 기저세포를 예로 들 수 있다. 이미 기능을 수행하고 있는 치성세포가 더 원시적인 세포로 되돌아갈 수 있는지는 논란의 대상이다. 피부 상처에서는 이런 일이 일어나는 것으로 알려져 있지만, 치아조직에서는 아직 불분명하다(제2장 참조). 세포분화에 있어서 프로테오글리칸(proteoglycan)과 같은 세포외기질(extracellular matrix; ECM)이 상처치유 과정에서의 세포분화에 상당한 영향을 끼치는 것으로 보인다(25).

기원세포(줄기세포)Progenitor cells (stem cells)

구강 및 다른 조직에 있는 다양한 세포 집단 중 **기원세포**는 적은 비율로 존재한다. 이 세포들은 스스로 증식하며 비분화된 세포로, 정상적인 조직 교체와 손상 후 치유과정에서 새롭게 분화하는 세포들의 공급원이 된다(17-19,24). 상처치유에서 이들의 역할은 제4장에서 더 논의될 것이다.

세포주기Cell cycle

유사분열에 앞서 DNA 복제와 RNA 합성이 필요하다. 세포분열에 필요한 물질이 세포의 반 이상을 차지하기 때문에 기능적인 합성을 수행하고 있는 세포(예: 콜라겐을 만드는 섬유모세포, 상아질을 만드는 상아질모세포, 케라틴을 만드는

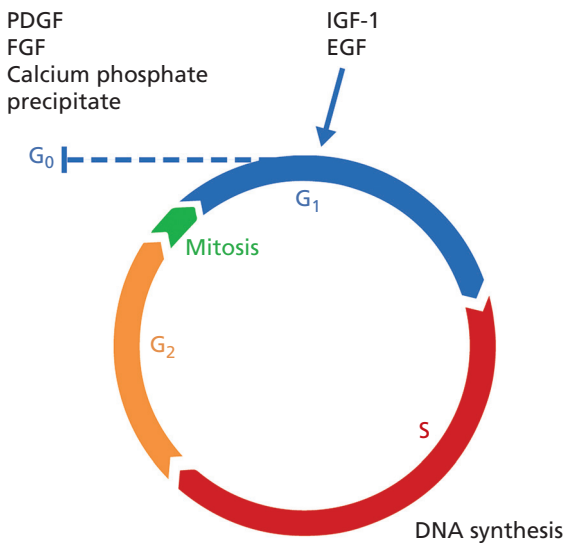

그림 1-3. 세포주기. G_0: 휴지기, G_1: DNA 합성시작 전 시간, S: DNA 복제, G_2: DNA 복제와 유사분열 사이의 시간.

상피세포)는 유사분열을 하기 위한 자원이 없다. 반대로 유사분열 준비 중이거나 분열 중인 세포는 기능을 수행하기 위한 자원이 부족하다. 이러한 사실은 손상된 조직에서 일반적으로 분열을 하는 세포가 가장 분화가 덜 된 세포이며, 분화된 세포는 거의 분열하지 않는 이유일 수도 있다(15).

연속되는 유사분열 사이의 기간을 **세포주기**라고 하는데, 다음 분열이 일어나기 전에 필수적인 일련의 과정들을 이른다(그림 1-3). 세포주기는 DNA 합성 개시 전인 G_1기, DNA가 복제되는 S기, S기와 유사분열 사이의 시기인 G_2기, 유사분열을 하는 M기와 같은 여러 시기(phase)로 세분된다(그림 1-3). S, G_2, M기를 합한 총 주기는 10~12시간으로 상대적으로 일정한 반면, G_1기는 세포 종류에 따라 차이가 있다(26).

성장이 정지된 세포는 휴지기인 G_0기로 들어가는데, 이 시기는 세포주기 밖에 있다. G_0 상태는 가역적이며, 세포는 오랜 기간 G_0에서 생존상태로 존재할 수 있다.

생체 내에서 세포는 계속 분열하는 세포(예: 상피세포, 섬유모세포 등), 분열하지 않는 분열 후 세포(예: 법랑질모세포) 및 가역적으로 성장이 정지된 G_0기에 있으며, 분열주기로 재진입할 수 있는 세포로 분류될 수 있다.

섬유모세포계에서 섬유모세포의 증식을 유도하는 인자에 대한 연구가 이루어져 왔다. 휴지기 세포는 **적격인자**[competence factor; 예: 혈소판유래성장인자(PDGF), 섬유모세포성장인자(FGF), 인산칼슘 침전물]에 의해 분열을 수행(즉, G_0 세포가 초기 G_1기로 진입)할 수 있게 된다. 그러나 인슐린유사성장인자-1(IGF-I), 표피성장인자(EGF) 및 다른 혈장인자(plasma factor) 등과 같은 진행인자(progression factor)가 출현할 때까지는 G_1기 이후로 진행되지 않는다(26)(그림 1-3).

세포이주 Cell migration

최적의 상처 회복은 상처부위로 세포들이 정해진 순서대로 유입하는 것에 달려 있다. 방향성있게 세포가 움직이기 위해서는 세포의 극성화, 그리고 기질에 결합하는 선도연(leading edge)과 더불어 따라오는 추적연(trailing edge)의 형성이 요구된다. 방향성 있는 세포이주를 위해 필요한 자극은 용해성 유인물(**화학주성, chemotaxis**), 특정 기질 구성요소의 기저-결합경사(**접촉주성, haptotaxis**) 또는 조직 내에서 세포외기질의 3차원적인 배열(**접촉유도, contact guidance**)일 수 있다. 최종적으로 상피 상처치유에서 일어나는 **자유변연부 효과**(free edge effect)가 있다(27,28).

화학주성에 반응하는 세포의 전형적인 예로는 순환하는 중성구, 단핵구 및 대식세포를 들 수 있다. 화학주성 유인인자의 조절은 유인인자가 기원으로부터 퍼져나가 유인인자 농도가 적은 매개물에 확산됨으로써 조절된다.

접촉주성에 의해 이주하는 세포는 임의로 다소간의 라멜리포디아(lamellipodia)를 뻗으며, 뻗어 나온 각각의 라멜리포디아는 기질 성분에 붙는 능력을 발휘한다. 이로써 세포의 한쪽에 선도연이 생기고 새로운 막이 선도연에 삽입된다. 이런 맥락에서 fibronectin과 laminin이 부착에 중요한 것으로 보인다(27).

접촉유도는 세포가 세포외기질에서 저항이 최소인 경로를 따르도록 함으로써 일어난다. 즉, 이주하는 세포는 기질 배열에 따라 나열하게 되는데, 이는 수축하는 혈병(blood clot)에서 신장된 피브린 가닥들, 그리고 육아조직에서 섬유모세포의 배열에서 볼 수 있는 현상이다(29). 이런 맥락에서 세포가 이주할 때 세포외 지역에 공간이 생기는 메커니즘이 존재한다는 것 또한 언급되어야 할듯하다. 즉, 섬유모세포와 대식세포 모두 이런 목적을 위해 plasmin, plasminogen, collagenase 같은 효소를 사용한다(30).

상처가 치유되는 동안 주어진 실질세포(parenchymal cell)는 동시 또는 순서적으로 일어나는 여러 메커니즘에 의해 상처부위로 이동할 수 있다. 상처치유에서 각 세포 종류에 따른 세포이주와 관련된 인자들에 대해서는 추후에 기술될 것이다.

상처치유의 역학 Dynamics of wound repair

전통적으로 상처를 입은 후 상처치유 과정은 세 시기로 구분될 수 있다: **염증기**(inflammation phase), **증식기**(proliferation phase) 및 **재형성기**(remodeling phases)(5,13,20-23,31). 염증기는 **지혈기**(hemostasis phase)와 **염증기**(inflammatory phase)로 다시 나누어질 수 있다. 그러나 상처치유는 연

속적인 과정으로, 각 시기의 시작과 끝이 명확히 구분될 수 없으며, 각 시기가 겹친다는 것을 기억해야 한다.

조직손상으로 인해 혈관이 파열되고 혈액 구성성분이 혈관 밖으로 유출된다. 빠르게 혈관수축이 생기면서 일시적인 출혈의 감소가 일어난다. 또한 내인성, 외인성 응고경로가 즉시 활성화된다. 혈병과 더불어 혈관수축은 지혈을 재확립하고 세포이주를 위한 임시 세포외기질을 제공한다. 부착한 혈소판은 형태 변화를 겪어 지혈전(hemostatic plug)의 형성을 원활하게 하며, 대식세포와 섬유모세포를 유인하고 활성화시키는 혈소판유래성장인자(PDGF)와 같은 상처치유의 매개체들을 분비한다. 다른 성장인자 및 화학유인물질(chemoattractants)과 혈관활성물질(vasoactive substance) 같은 많은 다른 매개체들도 방출된다. 방출된 물질들은 곧 염증반응을 시작한다.

염증기 Inflammation phase

상처부위에서 초기 혈관수축 후 혈관확장이 일어난다. 이것은 상처부위로의 염증세포 이주를 도와준다(그림 1-4).

이런 과정들은 상처강 안에 응고된 혈병에서 일어난다. 프로트롬빈이 트롬빈으로 바뀌어 피브리노겐 분자가 피브린으로 분할되면 혈병은 피브린 응괴로 전환되는데, 나중에 이것이 개방된 상처에서 상처 가피(crust)가 된다. 피브린 용해활동도 이 초기 치유단계에서 나타난다. 플라스미노겐으로부터 만들어지는 플라스민은 피브린을 분해시켜 혈전이 제거된다. 피브린은 혈관생성이 개시되고 혈관구조의 수복이 시작될 때 주 효과를 발휘한다.

중성구, 림프구 및 대식세포는 손상부위에 제일 먼저 도착하는 세포이다. 그들의 주 역할은 감염의 위협으로부터 방어하고 상처부위에서 세포기질 잔사와 이물질을 제거하는 것이다. 대식세포가 상처세포 집단의 협동활동을 지시하는 것으로 보인다(그림 1-4).

증식기(섬유증식) Proliferation phase (fibroplasia)

섬유증식기(fibroplasia phase) 또는 **재생기(regeneration phase)**라고 불리는 이 시기는 염증기에서 이어지는 것으로, 섬유모세포의 증식과 이주, 결합조직의 생성이 특징이다. 일단 섬유모세포가 육아조직(granulation tissue)로 이동하게 되면, 빠르게 새로운 세포외기질을 형성하여 조직의 강도와 기능을 회복하게 한다. 상처부위의 임시 조직으로 이동하는 섬유모세포는 계속해서 증가하나, EGF, TGF(transforming growth factor), PDGF와 같은 화학유인물질의 농도는 상대적으로 낮아지게 된다. 섬유증식기는 조직 외상 약 2일 후에 시작되며, 폐쇄성 상처의 경우 외상 후 2~3주 동안 계속된다. 조직 손상이 심한 개방성 상처의 경우 이 시기가 상당히 연장될 수 있으며, 완전히 상처가 폐쇄되려면 많은 양의 결합조직 생성이 필요하다.

염증기에 형성된 화학유인물에 반응하여 섬유모세포가 상처부위로 침투하면, 증식기가 시작된다. 섬유모세포는 손상 2일 후에 침투하기 시작하며, 손상 4일째가 되면 정상적인 치유과정의 주된 세포가 된다. 섬유모세포는 피브린 기질(혈병)을 **육아조직**이라고도 불리는 콜라겐이 풍부한 새 기질로 바꾸는 역할을 한다. 또한 섬유모세포는 육아조직의 세포외기질(ECM)의 중요한 구성성분인 proteoglycan과 glycosaminoglycan(GAG)을 생산하고 분비한다. 혈관수복 시 새 기질(stroma)은 골격(scaffold)으로 사용되며, 수많은 새로운 모세혈관들이 입자 형태의 새 기질을 공급한다(angiogenesis: 혈관형성). 대식세포는 지속적으로 섬유증식과 혈관형성을 자극하기 위해 필요한 성장인자들을 제공해준다. **임시기질(provisional matrix)**로 불리는 새로이 형성된 세포외기질의 구조적 분자들은 세포이주를 위한 골격 또는 통로(conduit)가 된다. 이런 분자들로는 fibrin, fibronectin 및 히알루론산 등이 있다. Fibronectin과 적절한 integrin 수용기는 fibronectin, fibrin 또는 둘 다를 섬유모세포에 결합시키며, 이로써 육아조직의 형성 속도를 조절하는 것으로 보인다.

성장인자와 다른 신호에 의해 자극을 받으면 섬유모세포와 내피세포는 분열하여 허혈손상조직이나 응고가 특징인 상처부위로 모세혈관망의 이동이 일어나게 된다.

상처부위에서 세포 수의 증가는 저산소증(hypoxia), 과탄산증(hypercapnia), 젖산산증(lactacidosis)을 초래하는데, 이는 조직손상에 의해 산소 전달이 감소된 부위에 산소 요구도가 증가하기 때문이다(32,33).

세포 수준에서 산소는 세포대사, 특히 에너지 생산에 필수적인 영양소이다. 이 에너지는 조효소인 아데노신삼인산(ATP)에 의해 공급되는데, ATP는 분자/효소 수준에서 화학에너지의 가장 중요한 저장 형태이며, 산화적 인산화에 의해 미토콘드리아에서 합성된다. 이 반응은 산소 의존적이다.

NADPH-linked oxygenase는 백혈구에서 일어나는 respiratory burst를 일으키는 효소이다. 치유과정에서 염증기 동안 NADPH-linked oxygenase는 많은 양의 산소를 소비함으로써 다량의 산화물을 생산한다(34). 상처치유단계에서 나타나는 첫 번째 과정은 NADPH-linked oxydase의 활성화이다(630). 상처감염을 방지하는 데 산화물이 필요하기 때문에 이 효소가 존재해야만 성공적인 상처치유가 일어날 수 있다.

포식세포뿐만 아니라 상처 환경의 거의 모든 세포들은 O_2를 자유이온기(free radicals)와 과산화수소와 같은 **활성산소(reactive oxygen species; ROS)**로 전환시키는 특수한 효소를 가지고 있다(35,36). 이런 ROS는 세포 간 전달자

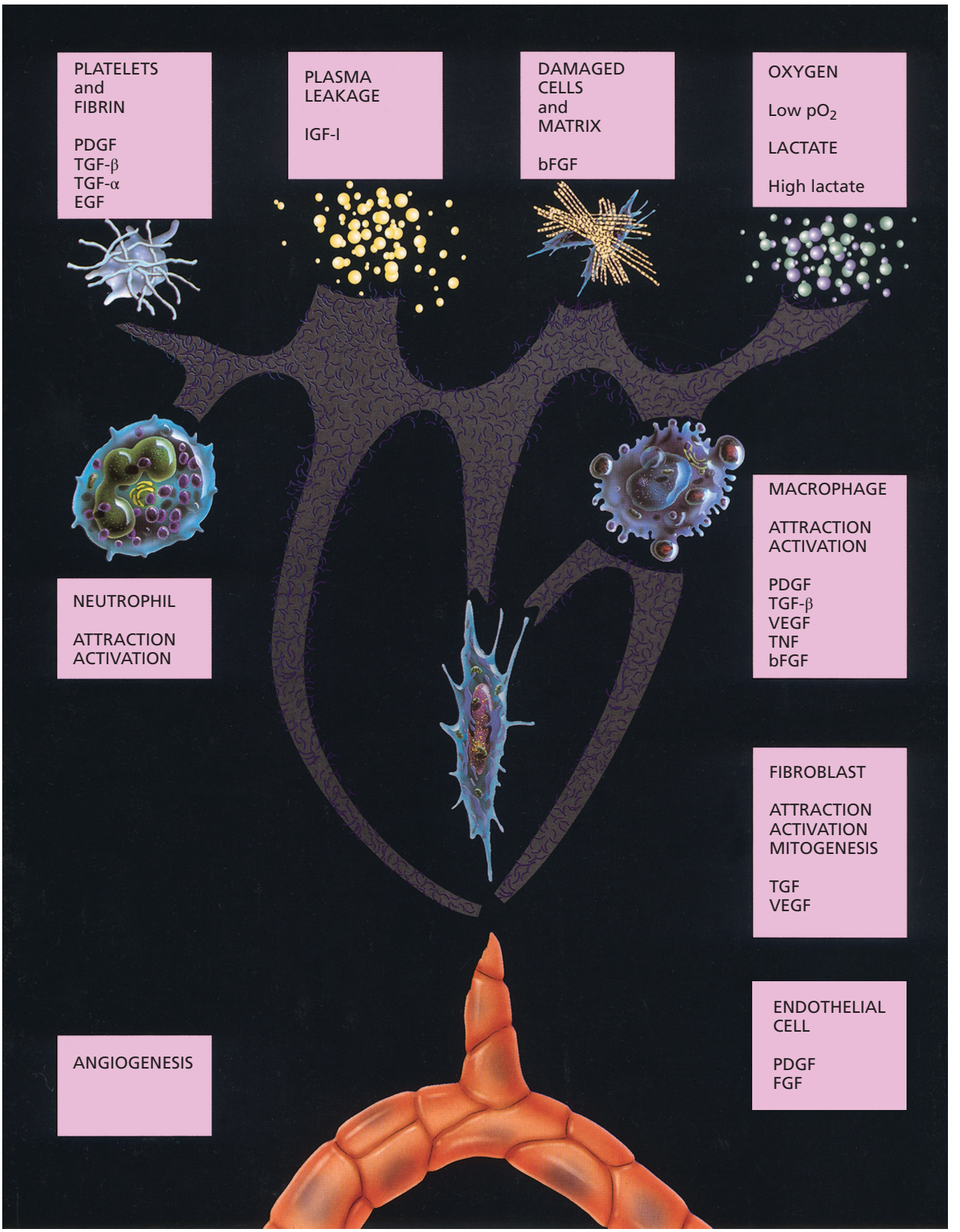

그림 1-4. 상처치유 모듈의 세포 구성 요소 및 매개체. 상처치유 신호는 혈소판, 섬유소, 혈장누출, 손상된 세포 및 기질에 의해 방출된다. 또한 손상부위의 낮은 산소분압(low oxygen tension)과 높은 젖산농도는 치유를 위한 중요한 자극에 기여한다.

로 작용하여 상처치유를 뒷받침하는 주요 과정을 촉진시킨다. 이렇게 산소는 치유에서 영양소와 항생제의 기능을 넘어선 역할을 한다. 혈소판유래성장인자(PDGF)와 같은 성장인자는 세포에 작용을 하기 위해 ROS가 필요한 것으로 보아(35,37) 산소치료가 효과적인 보조수단일 수 있다. 임상적으로, NADPH oxydase를 생성하는 유전자에 결함이 있는 만성 육아종성 질환(CGD)에서 이를 발견할 수 있다. 이런 결함으로 인해 감염에 대한 감수성이 증가하고 상처치유 부전이 나타난다(625).

동시에 상피층의 기저세포는 분열하고 손상부위로 이동하여 결손을 폐쇄한다. 재혈관화와 함께 새 콜라겐이 형성되어 3~5일 후에 상처에 강도를 더해준다. 빠른 속도의 콜라겐 생성은 10~12일간 계속되어 상처를 강화시킨다. 이 시기에 치유조직은 주로 모세혈관과 미성숙 콜라겐으로 점유되어 있다.

섬유모세포는 세포외기질의 합성, 침착 및 재형성을 담당하는데, 역으로 섬유모세포 활성에 영향을 끼칠 수 있다. 이 단계에서 피브린 혈병이나 촘촘히 짜인 세포외기질로의 세포 이동은 세포이주를 위한 경로를 만들어낼 수 있는 활성 단백질분해 시스템(active proteolytic system)을 필요로 하는 것으로 보인다. 섬유모세포에서 유래된 효소(collagenase, gelatinase A 등)와 혈장 플라스민이 이러한 역할을 한다(23).

섬유모세포가 상처 공간으로 이주하고서 임시 세포외기질은 점차 콜라겐 기질로 대체된다. 임시 세포외기질로의 섬유모세포 이주는 계속해서 증가하나, EGF, TGF-band PDGF와 같은 화학유인물질에 비해 상대적으로 낮은 농도를 보인다. 새로운 결합조직은 상처 발생 후 약 2~4일부터 형성되기 시작한다. 이는 시각적으로 과립모양(granular appearance)을 보이기 때문에 육아조직으로 불린다. 풍부한 콜라겐 기질이 상처에 침착되면, 섬유모세포는 콜라겐 생산을 멈춘다. 그리고 섬유모세포가 많았던 육아조직은 상대적으로 세포가 적은 반흔으로 대체된다. 상처부위의 세포는 미지의 신호에 의해 세포자멸사(apoptosis)를 겪지만 이로써 염증반응을 유발하지 않으면서 섬유모세포가 죽게 된다. 이 과정들의 조절 실패는 켈로이드(keloid) 형성, 국소피부경화증(morphea), 피부경화증(scleroderma) 같은 섬유성 장애를 일어킨다. 콜라겐 합성과 분비는 프롤린(proline)과 라이신(lysine) 잔기의 수산화를 필요로 한다. 이 과정에서 알맞은 분자 산소를 운반하는 충분한 혈액 공급이 매우 중요하다.

콜라겐의 생성/침착과 상처 강도의 증가는 조직의 산소분압과 직접적인 관련이 있다(38-40). 콜라겐의 합성, 가교, 그리고 이에 따른 상처의 강도는 특정 효소의 정상적인 기능에 달려 있다(41,42). 수산화효소에 의한 프롤린과 라이신의 수산화와 같은 이런 효소들의 기능은 현존 산소량과 직접적으로 관계가 있다(43).

최근 산소는 또한 섬유모세포의 상처 수축을 일으키는 근섬유모세포(myofibroblasts)로의 분화를 유발시킬 수 있다고 보고되었다(44).

신생혈관화/혈관형성 Neovascularization/angiogenesis

치유과정의 초기에는 손상부위로의 혈액 공급은 없지만 혈관형성(angiogenesis)을 위한 자극은 존재한다: 특히 대식세포가 분비하는 성장인자, 낮은 산소 및 증가된 젖산 등. 혈관형성은 병소 생성 다음날 시작된다. 혈관형성은 내피세포와 활성화된 표피세포가 관련되어 복잡하다. 단백질 분해효소가 내피세포의 기저막을 분해시켜 상처부위 주변의 내피세포가 분열, 이주하고 신생혈관이 생성될 수 있도록 해준다. 신생혈관은 손상되지 않은 세정맥이 싹을 내어 생기며, 싹들은 서로 고리를 형성한다(34쪽 참조)(259,377). 임시 기질 내 모세혈관 고리가 생기면 조직에 적색 과립모양이 나타난다. 상처가 새로운 육아조직으로 채워지면 혈관형성은 중단되며, 세포자멸사의 결과로 많은 혈관들이 붕괴된다. 혈관형성은 세포외기질에 의해 결정된다(623,624).

저산소증이 신생혈관화(neovascularization)를 개시할 수 있지만 유지할 수는 없다. 산소가 보충적으로 투입되어야 혈관의 생성이 가속화된다(35,45). Vascular endothelial growth factor(VGEF)가 상처부위에서 중요한 혈관형성의 장기적인 자극으로 작용한다. 최근에 저산소증에 대한 세포의 반응이 보다 명료해졌다. Hypoxia inducible factor-1(HIF-1)이 저산소증에 의해 유도되는 전사인자로 확인되었다(46,48).

정상 산소 분압에서는 HIF-1의 전사활동(transcriptional activity)에 유비퀴논이 결합되고 분해된다(47). HIF-1은 저산소증 환경에서 포도당 대사와 혈관생성에 관련된 유전자를 상향조절하고, 심근허혈과 뇌허혈 모델에서 세포를 손상으로부터 보호하는 것으로 보인다. 세포가 저산소증을 감지하는 정확한 분자적 메커니즘은 아직 밝혀지지 않았다.

서로 근접해있고 광학적으로 투명한 막 사이에서 상처가 치유되는 토끼의 고실(ear chamber)에서 분열기 때 세포의 배열에 대한 고찰이 있었다(33,49). 이 실험에 의하면 대식세포가 조직의 죽은 공간으로 침투한 후 미성숙 섬유모세포가 뒤따르는 것으로 보인다. 신생혈관은 콜라겐을 합성하는 섬유모세포에 인접해서 형성된다. **상처치유 모듈(wound healing module)**로 불리는 이러한 세포의 배열은 조직 결손이 폐쇄될 때까지 계속해서 이주한다. 상처치유 모듈을 조절하는 인자들은 34쪽에서 설명된다.

상피화 Epithelialization

상처의 재상피화는 손상 후 수 시간 이내에 시작된다. 손상 후 24시간 이내에 상처의 경계부에 있는 상피세포의 반결합체 접착(hemidesmosomal adhesion)이 용해되며, 이주(migration)의 첫 번째 신호를 보낸다. 48시간 이내, 증식(proliferation)은 선도연(leading edge)에서 시작하여, 더 많은 세포를 상처부위로 보내게 된다. 상피세포는 상처의 반대편 부위로부터 오는 선도세포(leading cell)와 접촉할 때까지 fibrin-fibronectin 임시 기질을 통해 이주한다(626).

진피층의 일부가 건전할 경우 모낭과 같은 피부 부속기로부터 유래되는 표피세포가 응고된 혈액과 손상된 기질을 빠르게 제거하고 상처 공간을 덮는다. 결과적으로 빠른 상피화가 일어난다. 진피가 완전히 파괴된 경우에는 상피화가 상처 가장자리에서만 일어나며, 상처 크기에 따라 상당한 시간 동안 상피화가 계속될 수 있다.

상처를 입음으로써 생기는 외상은 분비되는 pro-migrator matrix molecule, 성장인자, cytokine, 상처에 의해 발생하는 전기장(electrical fields)에 노출됨으로써 상피각질형성세포(epithelial keratinocyte)의 활성화를 야기한다. 상피화가 일어나는 동안 세포는 세포내 tonofilaments의 수축, 대부분의 세포 간 desmosomes 용해, 세포질 주변부의 actin filaments 같은 상당한 표현형 변화(phenotypic alteration)를 겪어 이동할 수 있다. 세포는 더 이상 기저막이나 세포끼리 부착하지 않는다. 이로써 세포가 이주하면서 상처를 절개하고 반흔을 살아있는 조직으로부터 분리시킬 수 있다. 이주하는 표피세포의 인테그린 발현이 절개 경로를 결정하는 것으로 보인다(23). 콜라겐성 진피와 피브린 반흔 사이에 표피세포의 이주가 일어나기 위해서는 세포외기질의 분해가 필요하다. 이는 단백질 분해효소(collagenases, 예: MMP-1)의 생성과 표피세포가 생산하는 활성제에 의한 플라스민의 활성화에 의해 이루어진다. 잘 적합된 단순 외과적 절개 상처에서는 봉합 1~2일 후에 표피세포의 첫 층이 절개선 위로 이동한다. 동시에 개방성 상처 가장자리의 표피세포는 활발하게 이주하는 세포 뒤에서 증식하기 시작한다. 표피세포의 이주와 증식에 대한 자극은 알려져 있지 않지만, 이는 상처 가장자리의 이웃 세포 부재(free edge effect), 성장인자의 국소적인 방출, 그리고 성장인자 수용체의 증가된 발현에 의한 것으로 제안된다.

상처 가장자리로부터 진피이주(dermal migration)가 일어나는 동안 기저막은 지퍼모양으로 다시 나타나고 hemidesmosomes와 제7형 콜라겐고정원섬유(type VII collagen anchoring fibrils)가 형성된다. 기저막과 하부 진피에 단단히 부착되어 있는 표피세포는 정상적 표현형으로 복귀한다.

상피조직의 형성은 주로 수화와 산소 정도에 좌우된다. 습한 환경에서는 상피화 속도가 2~3배 증가하며(50,51), 산소 농도가 10~50%일 때 최적의 상피세포의 성장이 일어난다(52-54).

상처 수축 Wound contraction

상처 수축은 복잡한 과정으로 반흔조직임에도 불구하고 병소의 일부가 피부로 덮임으로써 개방된 피부 상처면적을 감소시켜 합병증을 감소시킨다. 인간의 피부에서 수축은 상처 봉합의 약 50%를 차지한다. 그러나 설치류에서는 보다 광범위하여, 상처 폐쇄의 약 90%를 차지한다(631). 치유과정의 둘째 주에 섬유모세포는 근섬유모세포의 표현형을 취하며 액틴-포함 미세섬유(actin containing microfilaments)의 커다란 다발이 특징이다(55). 상처 수축을 위한 자극은 성장인자, 근섬유모세포의 인테그린을 통한 콜라겐기질로의 부착 및 콜라겐다발 간의 가교(crosslink) 등 복합작용일 것으로 추측된다(23). 상처 수축은 상처치유의 초기 단계에 관련이 깊으며 시간이 지날수록 효과는 감소한다. 만성 개방성 상처에서는 상처 수축이 일어나지 않는다.

반흔 수축 Scar contracture

피부 가장자리의 상처 수축과정과 달리 반흔 수축은 상처치유 후반부의 병적 과정이다. 대량의 반흔조직 수축을 따르는 이환부위의 부동화(immobilization)로 이루어진다(예: 관절). 수축은 상처부위에서만 일어나는 반면, 반흔 수축은 상처부위뿐만 아니라 인접 조직에서도 일어난다. 심한 손상 환자에서 반흔 수축의 병적 상태는 재활에 큰 문제를 일으킨다.

재형성기 Remodeling phase

재형성기는 **완화기**(moderation phase) 또는 **반흔기**(scar phase)라고도 불린다.

상처 재형성기는 충분하거나 혹은 미흡하게 분화된 육아조직 세포외기질을 성숙한 결합조직으로 변화시킨다. 상처 수축이 콜라겐 원섬유(collagen fibril)를 두꺼운 번들로 조립하고, 그들을 상처 경계부에 수직하게 배열하면 재형성기가 시작된다. 재형성기 동안 콜라겐 crosslinking은 점차 증가하게 되고, 조직의 안정성이 증가되어, 그 결과 일반적인 결합조직에서 발견되는 전형적이고 더 탄력적인 basketweave 형태로 정렬된 콜라겐섬유다발이 재구성된다(628). 재형성기는 느리게 진행되며, 수개월, 특정 케이스의 경우 수년 동안 지속될 수 있다.

폐쇄성 상처에서는 재형성기가 폐쇄 2~3주 후에 시작되는 반면, 개방성 상처에서는 상처가 치유되기 전에는 시작되지 않는다. 표피에 덮인 육아조직은 덮이지 않은 경우보다 조기에 재형성기가 시작되는 것으로 알려져 있다. 재형성기의 기

간은 알려져 있지 않다. 어떤 이들은 일 년을 주장하지만 다른 이들은 환자의 남은 일생을 주장하기도 한다.

이 시기 동안에 육아조직은 재형성되고 성숙하여 반흔이 형성된다. 육아조직이 상피에 의해 덮이면 재형성이 일어난다. 유사하게 이식으로 덮인 상처도 재형성기를 계속하게 된다. 결과적으로 세포 밀도, 모세혈관의 수 및 대사 활동이 감소한다(55). 콜라겐 원섬유는 더 두꺼운 섬유다발로 합쳐지게 된다. 콜라겐섬유다발의 배열에서 진피와 반흔조직은 큰 차이가 있다. 반흔조직에서는 육아조직에서처럼 섬유다발이 표면에 평행하게 배열되는 반면, 진피에서는 보다 바구니의 짜임 형태로 배열된다(21). 이 차이로 반흔조직이 더욱 견고하게 된다. 육아조직에서 반흔조직으로 변화하면서 콜라겐 구성이 바뀌어 제3형 콜라겐이 30%에서 10%로 감소한다. 콜라겐이 더 이상 생성되지 않음에도 불구하고 재형성기에는 반흔의 생역학적 강도가 약간 증가한다. 이는 콜라겐섬유다발이 보다 구조적으로 조직화되는 것과 관련된다.

반흔의 표피는 하방의 결합조직기질에 고정되는 망상돌기(rete peg)가 없다는 점에서 정상 피부와 다르다(21). 뿐만 아니라 반흔에서는 모낭이나 땀샘과 같은 표피하 부속기관이 상실되어 재생되지 않는다.

손상 후 상처의 형태Types of wound after injury

상처는 치유 및 상처봉합 방법에 따라 여러 형태로 구분될 수 있다(56–58)(그림 1–5). 이 구분은 실제 치료방법에 기초한 반면, 기본적인 생물학적 상처치유 순서는 모든 상처 형태에서 유사하다.

일차치유(primary healing) 또는 **일차적 유합**(first intention)은 상처 가장자리가 해부학적으로 정확하게 마주치고 있어서 합병증 없이 치유가 진행될 때 생긴다. 치유 시 심미적 및 기능적으로 좋은 결과를 보이며, 최소의 반흔조직으로 치유된다. 그러나 이런 상처는 감염과 같은 합병증에 민감하다.

이차치유(secondary healing) 또는 **이차적 유합**(second intention)은 조직의 상실을 수반하는 상처나 상처 가장자리가 정확하게 맞물리지 않을 때 일어난다. 이는 보통 외과적 개입이 없을 때 일어나는 자연적인 생물학적 과정이다. 결손은 점차 육아조직으로 채워지며, 능동적인 수축과정이 일어나는데도 불구하고 상당한 양의 반흔조직이 형성된다. 이렇게 생긴 반흔은 덜 기능적이며 종종 열과 기계적 손상에 민감하다. 또한 손상은 상피로 덮이고 반흔이 생기는 데 상당한

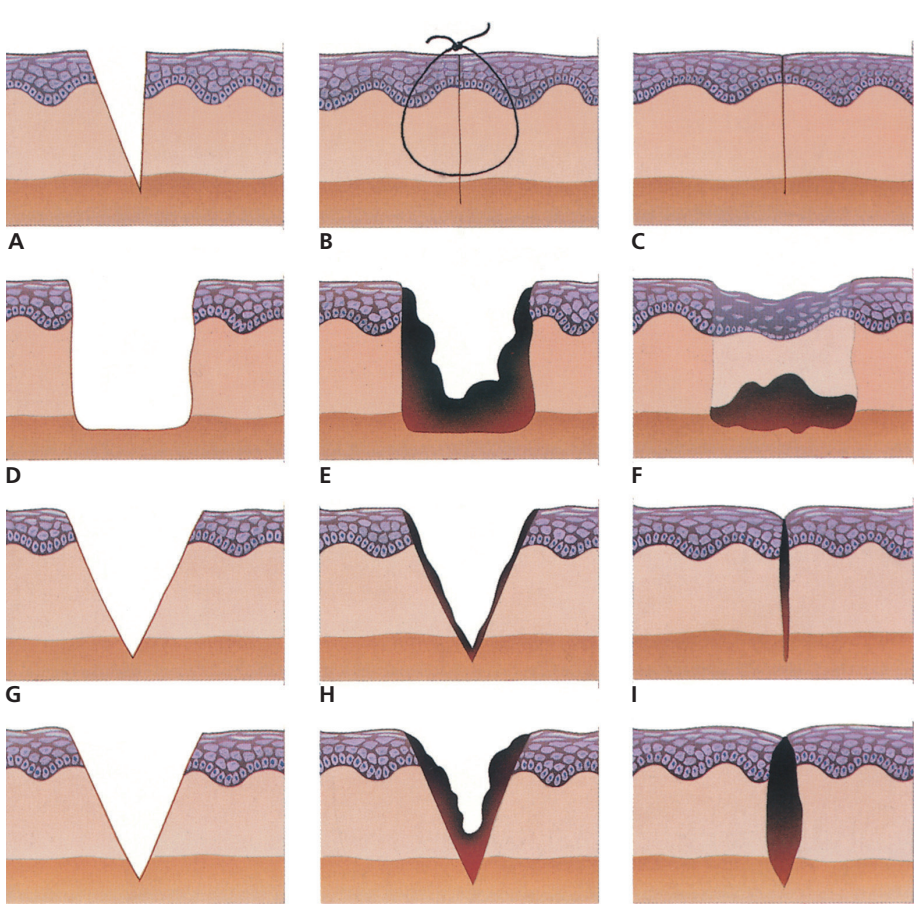

그림 1–5. 상처유형 및 후속 치료와 관련된 상처치유 사건. **A~C,** 일차봉합이 있는 절개상처. **D~F,** 개방 및 봉합되지 않은 상처. **G~I,** 지연된 일차봉합. **J~L,** 이차봉합. [From (56).]

시간이 걸린다. 그러나 육아조직이 형성되었다면 감염에 대한 저항성이 다소 강하다.

외과적 봉합술은 두 가지 치유 형태의 장점을 결합시켰다. 상처를 수일 동안 개방시킨 후 육아조직이 보이기 전(보통 상처 후 1주일)에 봉합을 완료하는 **지연 일차봉합**(delayed primary closure) 술식을 탄생시켰으며, 그 후 상처는 일차치유와 유사한 과정에 의해 치유된다(59,60,435,614). 결과적으로 상처는 치유합병증(주로 감염)에 보다 저항력이 생기며 기능적으로나 심미적으로도 개선된다. 상처봉합이나 상처 수축에 의해 결함이 자발적으로 근접되기 전에 눈에 보이는 육아조직이 생기면 **이차봉합**(secondary closure)이라 부른다. 상처는 이차치유와 유사한 과정에 의해 치유되며 지연 일차봉합 후에 비해 반흔 형성이 뚜렷하다. 그림 1-5에서 여러 봉합 술식을 볼 수 있다. 다음 섹션에서는 상처치유 과정에서 조직 구성성분의 순차적인 변화와 서로 간의 상호작용에 대해 설명할 것이다.

상처치유에서 조직과 화합물
Tissues and compounds in wound healing

지혈기와 응고 캐스케이드
Hemostasis phase and coagulation cascade

혈관계 손상은 혈장, 혈소판, 적혈구, 백혈구의 혈관 밖 유출을 초래한다. 이것은 응고 캐스케이드를 개시시켜 보통 수분 후에 혈병이 만들어지고, 이미 유도된 혈관수축과 함께 더 이상의 혈액 손실을 막는다(그림 1-6). 조직 손상은 혈관 내피세포의 완전성을 파괴하며 내피세포 하부구조 및 여러 결합조직의 구성 성분을 노출시킨다. 상피하조직에 있는 제4형과 제5형 콜라겐이 노출되면 혈소판과 구조 단백질의 응집과 결합이 촉진된다(61,62). 콜라겐과 그 밖의 활성제 노출은 내피세포와 혈소판으로 하여금 fibronectin, serotonin, platelet derived growth factor(PDGF), adenosine diphosphate(ADP), thromboxane A 등을 분비하도록 유도한다. 이 활성화 후에는 혈소판이 응집하며 수 분 내에 혈소판 응괴(platelets clot) 형성이 시작된다. 형성된 응괴는 혈장을 투과시키지 않으며 파괴된 혈관을 밀봉하는 역할을 할 뿐만 아니라 세균의 침입을 막는다(62). 혈소판 응집(platelets aggregate)과 활성화에 부가하여 응고 캐스케이드가 개시된다(그림 1-6).

응고과정에서 결정적 단계는 섬유소원(fibrinogen)이 섬유소(fibrin)로 전환되는 것으로, 이로써 혈장 일부분과 형태를 가진 요소들을 가두는 실 같은 그물망을 형성한다. 이런 피브린 혈병은 혈관 내·외에서 모두 형성되며 초기 혈소판 응괴를 지지한다(그림 1-6). 외인성 및 내인성 응고 메커니즘이 활성화되어 각 메커니즘은 프로트롬빈을 트롬빈으로 전환시키고 피브리노겐을 피브린으로 분해하는 캐스케이드를 시작한다. 피브린은 중합되어 혈병을 형성한다(63).

외인성 응고 경로는 조직 트롬보플라스틴과 응고인자 Ⅶ에 의해 개시되는 반면, **내인성** 응고 캐스케이드의 개시물질은 Hageman인자(인자 Ⅻ), prekallikrein 및 molecular weight kinogen으로 이루어진다. 외인성 응고 경로가 응고의 주된 근원인 반면, 내인성 응고 경로의 가장 중요한 역할은 혈관투과성을 증가시키는 혈관활성화 매개체인 bradykinin을 생산하는 것이다(64).

응고 캐스케이드의 생산물질은 상처부위의 세포를 조절한다. 즉, **손상되지 않은 트롬빈**은 섬유모세포와 내피세포의 강력한 성장자극물질로 작용하며(65,66), **분해된 트롬빈 조각**은 단핵구와 혈소판을 자극한다(67-69). 대식세포에 대한 화학주성 및 유사분열활성을 통해 섬유모세포와 내피세포트롬빈은 상처치유를 직접적으로 지지한다(632). 마찬가지로 **플라스민**은 실질세포(parenchymal cell)의 성장인자로 작용한다(69). **피브린**은 단핵구의 화학유인물로 작용하며(70) 혈관형성을 유도한다(64). 상처치유를 위해 혈액응고에서 형성되는 다른 매개체는 보체 캐스케이드의 과잉(spillover) 활성화를 통해, kallikrein, bradykinin 및 C3a와 C5a 등을 포함하고, 이런 인자의 대부분은 순환백혈구에 대한 화학유인물로 작용한다. 이렇게 혈병은 지혈을 확실하게 할 뿐만 아니라 치유를 시작한다(그림 1-4).

혈병이 공기에 노출되면 건조되어 일시적으로 상처를 보호하는 딱지를 형성한다. 피브린 가닥의 광대한 그물망은 혈병 내에서 모든 방향으로 뻗어나간다(그림 1-6). 이 가닥들은 곧이어 수축하고 상처 가장자리와 평행한 평면으로 방향을 잡는다(71,72). 피브린 가닥이 수축하면서 상처 가장자리에 장력을 가하고 이 때문에 혈청이 혈병으로부터 빠져나오며 상처 가장자리 간의 거리가 감소한다. 피브린 가닥의 수축과 재배열은 후에 이주하는 세포의 경로로 작용한다(26쪽 참조).

상처 가장자리가 적절하게 적합된다면 혈관 밖의 혈병이 상처 가장자리 사이의 좁은 공간을 채우고 피브린과 함께 상처 가장자리를 붙이는 얇은 젤을 형성한다.

지혈이 이루어지지 않을 경우 혈액이 계속 조직 안으로 누출되어 혈청 혈장의 일부분, 고형요소(formed element) 및 피브린 조각으로 구성된 응혈(coagulum)과 혈종(hematoma)이 발생된다. 이런 혈종은 상처치유를 지연시키고 감염의 위험성을 증가시킨다(77).