



# 일교차가 당뇨병성 창상의 치유에 미치는 영향: 동물 실험 연구

원성훈, 천동일, 조재호\*, 박인근<sup>†</sup>, 이 영<sup>†</sup>

순천향대학교 서울병원 정형외과, \*한림대학교 춘천성심병원 정형외과, <sup>†</sup>인제대학교 서울백병원 정형외과

## Relationship between the Diurnal Temperature Range and Wound Healing of Diabetic Foot: Animal Study

Sung Hun Won, Dong-Il Chun, Jaeho Cho\*, In Keun Park<sup>†</sup>, Young Yi<sup>†</sup>

Department of Orthopedic Surgery, Soon Chun Hyang University Seoul Hospital, Seoul,

\*Department of Orthopaedic Surgery, Hallym University Chuncheon Sacred Heart Hospital, Chuncheon,

<sup>†</sup>Department of Orthopedic Surgery, Inje University Seoul Paik Hospital, Seoul, Korea

**Purpose:** Diabetic foot ulcers are closely related to body surface heat, which can be affected easily by temperature differences. This study examined the correlation between the healing process of diabetic wounds and abnormal diurnal temperature through an animal study.

**Materials and Methods:** Rats in the abnormal diurnal temperature group and control group were given a 10 mm sized full-thickness skin ulcer. Wound size progression was observed in both groups. H&E and Masson's trichrome staining was performed at 14 days after wound formation, and the number of vessels per unit area and histology analysis were performed. The changes in the ulcer were measured through three dimensional cross-section area using INSIGHT<sup>®</sup> devices.

**Results:** The wound recovery period (granulation ingrowing) was 24 days in the abnormal diurnal temperature model and 20 days in the control group. The thickness of scar tissue was  $402 \pm 23.19 \mu\text{m}$  in the control group and  $424.5 \pm 36.94 \mu\text{m}$  in the diurnal temperature model. Neovascular formation was counted as  $5.1 \pm 0.97$  for the control group and  $4.16 \pm 0.94$  for the diurnal temperature model group.

**Conclusion:** Delayed and inferior diabetic wound healing was observed in the abnormal diurnal temperature group, which was characterized by greater diurnal variations than the typical growth environment.

**Key Words:** Diabetic foot, Amputation, Animal study, Temperature, Wound healing

## 서론

평균 수명이 연장됨에 따라 지난 수십 년간 만성질환에 대한 부담은 점차 증가하고 있는 추세이며 그중 당뇨병 환자의 수는 기하급수적으로 증가하고 있다. 당뇨병 환자의 대표적인 합병증은 족부 병변

인 당뇨병발이며 당뇨 환자의 15%~25% 정도가 평생 한 번 이상 경험하는 것으로 알려져 있어 이에 따른 사회 및 경제적 손실은 추산하기 힘들 정도로 커지고 있다. 당뇨병의 창상 치유 지연은 환자의 위생이나 치료의 방법 등과 같은 의료 환경적인 요소들뿐 만 아니라 계절에 따라 창상 치유 속도와 정도에 차이를 보인다는 보고들이 있다. 계절의 변화에 따라 여러 가지 환경적 요인들이 바뀌겠지만 가장 주된 요인 중 하나는 바로 일교차이다. 일교차는 Keatinge 등<sup>1)</sup>에 의해 심장 질환 및 혈관장애 등 여러 가지 만성질환의 급성 악화 요인으로 작용할 수 있는 것으로 보고되고 있으며 그에 대한 관심도 증가하고 있다.

정상적인 조직의 상처 치유는 손상의 급성기부터 세포의 이동과 증식, 세포 외 기질(extracellular matrix)의 침착 유도와 같이 순차적인 과정을 밟으며 염증단계, 증식단계 및 재형성단계를 거쳐 일어

Received October 29, 2020 Revised December 1, 2020

Accepted December 2, 2020

Corresponding Author: Young Yi

Department of Orthopedic Surgery, Seoul Foot and Ankle Center, Inje University

Seoul Paik Hospital, 9 Mareunnae-ro, Jung-gu, Seoul 04551, Korea

Tel: 82-2-2270-0028, Fax: 82-2-2270-0023, E-mail: 20vvin@naver.com

ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5022-4251

**Financial support:** This work was supported by the National Research Foundation of Korea (NRF) grant funded by the Korea government (MSIT) (No. 2018R1C15042849).

**Conflict of interest:** None.

Copyright © 2020 Korean Foot and Ankle Society. All rights reserved.

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

나게 된다.<sup>2)</sup> 염증매개인자나 성장인자, 사이토카인, 물리적 힘 등에 대한 세포의 반응이 상처 치유에 직접적인 영향을 미치는 인자로 알려져 있으나 자발적인 치유가 어려운 당뇨병의 경우는 이러한 진행 과정과 인자들에 문제가 생겨 그 상처의 악화가 가속화된다. 이와 함께 체표면의 열 또한 당뇨병 궤양과 밀접한 연관 관계가 있는 것으로 알려져 있으며, 이는 주변의 온도, 거시적으로는 기후에 의해 밀접하게 영향을 받을 수 있다.<sup>3)</sup> 국내의 한 연구에 따르면 계절별로 당뇨병 환자의 발바닥 온도의 차이가 발생하며 이는 계절별 당뇨병의 악화 정도의 차이를 야기해 나아가 계절별 온도 차이 자체가 당뇨병의 악화에 직접적으로 작용한다고 보고하고 있다.<sup>4)</sup> 하지만 계절별 온도의 변화와 당뇨병의 궤양 발생 및 절단의 연관관계를 간접적으로 증명하였을 뿐, 직접적인 실험적 연구를 통한 입증 및 후속 연구는 이루어지지 않은 상태이다. Kokate 등<sup>5)</sup> 또한 궤양의 조직재생은 온도와 상관성을 가진다고 보고하였으나 당뇨와 관련된 족부 궤양을 연구한 것이 아니라는 제한점이 있다.

지난 10년간 세계적으로 이상 고온 현상과 이상 한파가 지속적으로 보고되고 있으며 그 심각성에 대한 관심도 점차 커지고 있는 실정이다. 국내에서도 매년 이상 기후 보고서를 작성하며 지속적인 관심을 기울이고 있어 이상 기온 현상에 큰 영향을 받을 수 있는 당뇨병의 예후를 연구하는 것은 국민 보건적으로 중요한 문제라 볼 수 있다. 따라서 본 연구는 동물 연구를 통하여 일교차에 차이를 둔 당뇨 쥐 그룹 간의 창상 회복 차이를 분석하여 일교차가 당뇨병성 창상의 회복에 미치는 영향에 대해 알아보고자 한다.

## 대상 및 방법

### 1. 당뇨쥐의 생성, 분류 및 피부 조직 채취

본 연구는 인체대학교 Institutional Animal Care and Use Committee (IACUC) 승인 후 시행되었으며 동물 실험 윤리 규정에 따라 진행되었다. 실험쥐의 사육과 조직채취 과정은 순천향대학교 서울병원 동물실험실에서 진행되었다. 실험을 위해 체중이 18~23 g의 생후 6주된 암컷 쥐를 사육실 온도  $21^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ , 습도는 35%~65%, 명암은 12시간(day light, 6:00~18:00)을 주기로 하여 1주일간 환경적·심리적으로 적응시킨 후 실험을 시작하였다. 각 쥐의 크기, 모양, 형태를 동일하게 조정하고 영양 상태를 유사하게 조정하기 위해 일정한 식이량과 식이시간을 준수하였다. 준비된 쥐에 Streptozotocin (STZ, Sigma, St. Louis, MO, USA)을 0.4M citrate buffer 용액에 용해시켜 70 mg/kg body weight 용량으로 복강 내 주사하였고 당뇨 유발 확인은 STZ 주사 72시간 후 측미 정맥에서 채혈하여 혈당량이 300 mg/dL 이상이면 당뇨병이 유발된 것으로 간주하였다. 본 연구 전 파일럿 연구로 다섯 마리의 db/db 쥐를 이용하여 당뇨쥐를 만들었다. 당뇨쥐를 무작위로 동수로 구성된 정상군과 일교차군의 두 군으로 나누었으며 일교차군의 경우 정

상군보다 더 큰 폭의 일간 온도 변화를 구성하였다. 정상군에서는 사육실 온도  $21^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ , 습도는 35%~65%, 명암은 12시간(day light, 6:00~18:00)의 기본 환경을 유지시켰으며 일교차군에서는 사육실 온도를  $21^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 로 큰 폭의 온도 변화를 구성하였다.

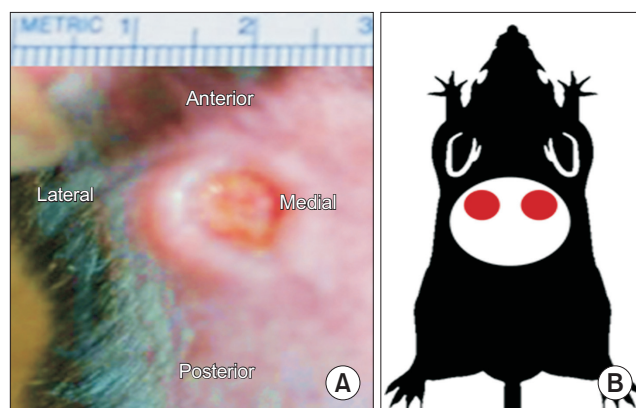
### 2. 당뇨쥐에서의 창상의 생성

사육된 당뇨쥐를 각 군마다 9마리씩 이용하여 실험하였다. Avertin 250 mg/kg을 이용하여 좌하복부에 피부를 관통한 후, 삽입 장소와 다른 위치에서 약  $45^{\circ}$  각도로 복벽을 찢어 복강마취 시행하였다. 털을 제거한 후 직경 10 mm의 피부조직검사용 펀치(Biopsy punch; Kai medical, Gifu, Japan)를 이용해 척추를 따라 양측 견갑 하부에 전층 피부 결손을 두 군데에 만들었다(Fig. 1). 생성된 피부 결손은 Tegaderm® (3M Health Care, St. Paul, MN, USA)을 이용하여 창상이 마르지 않고 조직액이 고이도록 24시간 이상 유지시켰다.

### 3. 창상 변화의 측정

각 당뇨쥐의 궤양 크기와 정도를 3일 단위로 측정하였으며 당뇨병 궤양의 호전 양상을 확인하고 창상 회복에 소요되는 시간을 측정하였다. 나아가 정상군과 일교차군 간의 창상 회복에 소요되는 시간 및 창상 변화의 호전 양상을 비교 분석하였다.

결론적으로 모든 창상이 회복된 후 얻어진 반흔조직을 채취하였다. 조직검사는 Masson's trichrome staining for collagen fibers와 H&E 염색을 시행하였고 반흔조직의 두께와 신생혈관 수를 측정하여 질적인 창상의 회복을 평가하였다. 각 검체의 sample에서 염색을 시행한 후 3D HISTECH의 slide case viewer (3D HISTECH Ltd., Budapest, Hungary)를 이용하여 측정을 시행하였다. 하나의 검체에서 5부분을 임의로 선정하여 반흔조직의 두께를 측정하였다. 한편 신생혈관 수의 분석은 하나의 검체에서 두 개의 동일면적(500



**Figure 1.** Schematic diagram describing wound formation in diabetic rat. Two full thickness skin ulcers with same size (A) were made on the bilateral infrascapular regions (B).

$\mu\text{m} \times 300 \mu\text{m}$ )을 선정하여 신생혈관 수의 평균값을 측정하였다.

창상이 발생된 후 9일째와 18일째 H&E 염색을 통한 단위 면적당 혈관의 수와 조직학적 분석을 시행하였다. 각 군에서 최대값과 최소값을 보이는 당뇨쥐들 각 1마리씩을 제외하고 각 군마다 7마리의 쥐에서 조직을 채취하였다. 각각 두 부위의 창상 중 한 곳의 창상에서 9일째에 조직을 채취한 후 나머지 창상을 18일째까지 관찰한 후 이곳에서 조직을 채취하였다. 궤양의 변화 정도는 INSIGHT® (3D HISTECH Ltd.) 디바이스를 이용한 3차원적인 단면적 분석을 통하여 이루어졌다.

#### 4. 통계 결과 분석

모든 실험 결과는 평균±표준 편차로 표기하였으며 두 군의 창상 크기에 대한 비교는 Mann-Whitney U test를 이용하여 분석하였다. 기간별 창상 크기의 변화는 모형 효과 검정 및 모수 추정값 분석 후 GEE model을 통해서 분석했다.

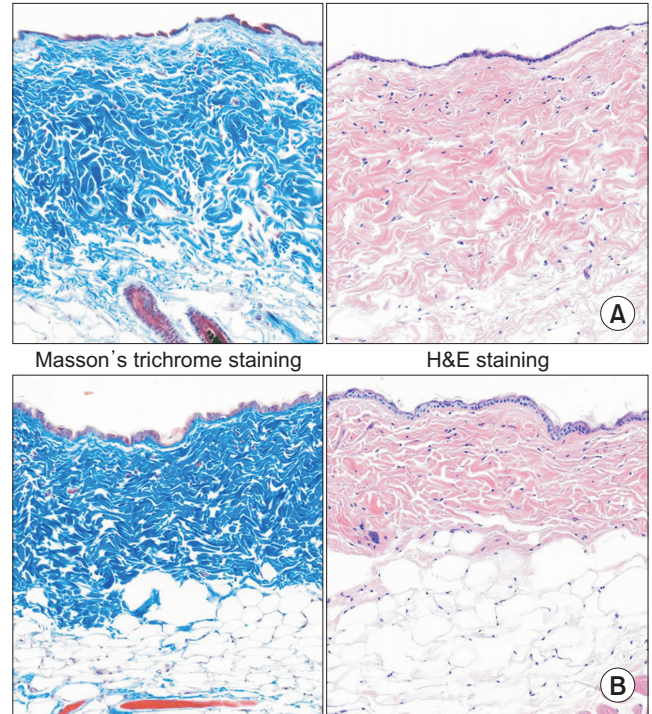
신생혈관의 개수와 반흔의 두께의 측정은 각 개체에서 각각 2부분, 5부분에서 측정을 시행하였으며 각 개체의 평균값을 이용하여 Mann-Whitney U test를 이용하여 두 군을 분석했다.

p값이 0.05미만인 경우를 통계적으로 유의 수준으로 정의하였다. 모든 측정 수치의 통계학적 분석은 IBM SPSS ver. 21.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA)을 통하여 시행되었다.

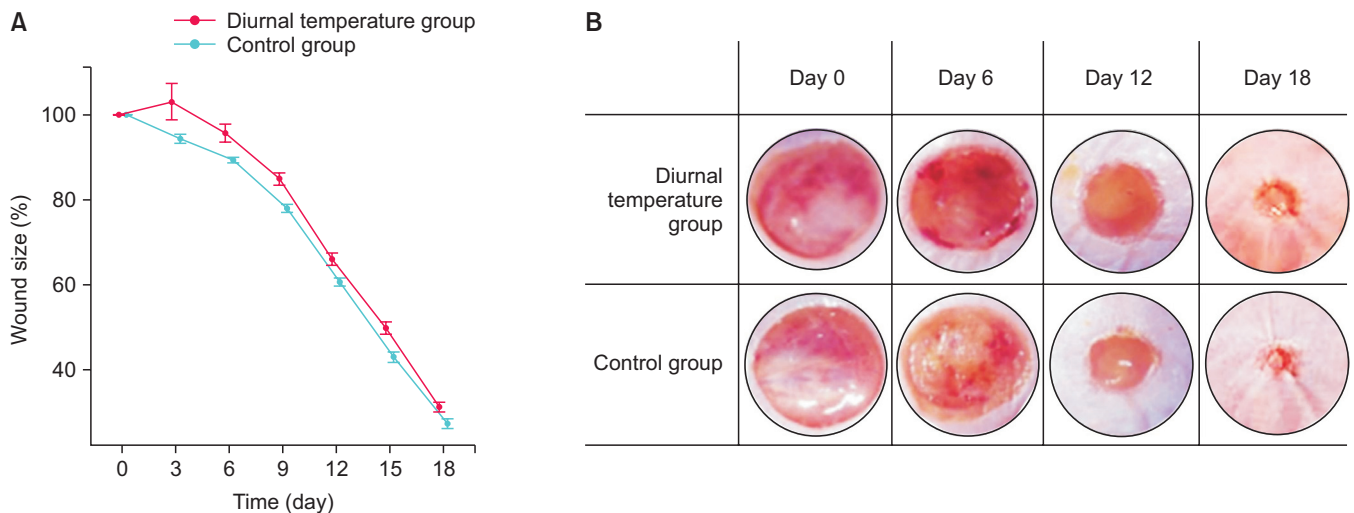
## 결 과

창상의 크기는 궤양 생성 후 3일 차 정상군과 일교차군에서 각각 기저값에서  $94.22\% \pm 3.23\%$ 와  $103\% \pm 12.84\%$  ( $p=0.0331$ )로 측정되었으며 6일 차 정상군과 일교차군에서 각각  $89.22\% \pm 2.05\%$

와  $95.56\% \pm 6.5\%$  ( $p=0.0037$ )로 측정되어 일교차군에서 정상군에 비해 통계적으로 유의한 창상 회복 속도의 지연을 보였다. 하지만 이후 9일 차 측정값에서는 각각  $77.89\% \pm 2.62\%$ 와  $84.89\% \pm$



**Figure 3.** Histologic analysis of the scar tissue for control group (A) and diurnal temperature group (B). Collagen fibers were stained with Masson's trichrome staining (left; magnification,  $\times 100$ ) and wound cross section was stained with hematoxylin and eosin (H&E) staining (right; magnification,  $\times 100$ ). The control group showed higher degree of fibrosis and collagen fiber formation compared with the diurnal temperature group.



**Figure 2.** Comparison of wound recovery in diurnal temperature group and control group. (A) Significantly delayed wound recovery was detected in the diurnal temperature group since three days after the wound formation. (B) Extent of wound recovery was evaluated by estimating the circumferential area of the wound.

4.17% ( $p < 0.001$ ), 12일 차에서는  $60.56\% \pm 2.65\%$ 와  $66\% \pm 4.39\%$  ( $p = 0.0044$ ), 15일 차에서는  $43\% \pm 3.97\%$ 와  $49.78\% \pm 4.68\%$  ( $p = 0.0053$ ), 18일 차에서는  $27.22\% \pm 3.31\%$ 와  $31.11\% \pm 3.37\%$  ( $p = 0.0262$ )로 측정되어 창상의 회복 속도에 있어서 통계적으로 유의하게 평행을 이루는 경향을 보였다(Fig. 2).

반흔조직의 두께는 9일 차에 채취한 조직에서 정상군에서  $353.5 \pm 15.62 \mu\text{m}$ , 일교차군에서  $368.2 \pm 26.64 \mu\text{m}$ 로 측정되었으며 18일 차에 채취한 조직에서 정상군에서  $402 \pm 23.19 \mu\text{m}$ 와 일교차군에서  $424.5 \pm 36.94 \mu\text{m}$ 으로 측정되어 차이를 보였지만 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다( $p = 0.1457$ ; Fig. 3, Table 1).

신생혈관 수 분석의 결과 9일 차 채취한 조직에서 동일면적( $500 \mu\text{m} \times 300 \mu\text{m}$ )당 정상군에서는  $4.08 \pm 1.02$ 개의 신생혈관이 관찰되었으며, 일교차군에서는  $3.48 \pm 0.95$ 개의 신생혈관이 관찰되었으며 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다( $p = 0.2876$ ). 하지만 창상의 회복이 진행된 후 18일 차에 채취한 조직에서는 동일면적당 정상군에서는  $5.1 \pm 0.97$ 개의 신생혈관이 관찰되었으며 일교차군에서 평균  $4.16 \pm 0.94$ 의 신생혈관이 관찰되어 통계적으로 유의한 차이를 보였다( $p = 0.0566$ ; Fig. 4, Table 1).

## 고 찰

본 연구의 결과 당뇨쥐의 정상군과 일교차군의 창상의 회복 속도를 살펴보면, 회복 초기 염증단계에 해당하는 기간 동안 정상군에 비해 일교차군에서 창상의 회복 능력이 더 떨어지는 것으로 나타나며 이후에는 회복 속도 그래프의 평행을 이루면서 진행되는 것을 확인할 수 있다.

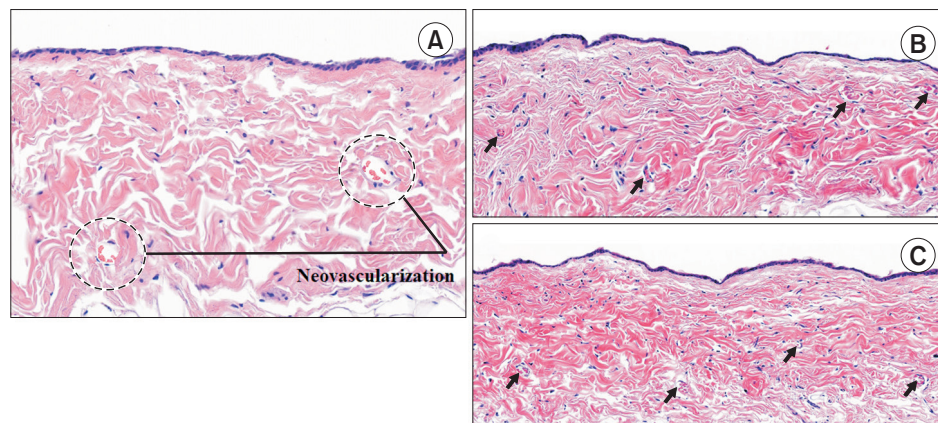
당뇨발의 상처 치유 과정에 영향을 주는 요인에 관해서는 많은 연구들이 있다. 일반적으로 발생하는 급성 상처의 경우에는 염증단계, 증식단계, 재형성단계를 거치는 일련의 과정들이 순차적으로 진행되지만 당뇨발의 경우에는 이러한 진행 과정 자체에 문제가 발생하게 된다. 그중 가장 중요한 부분을 담당하는 단계는 염증단계로 알려져 있으며 다음 단계인 증식단계로의 이행이 원활하지 못하게 되는 만성 상처의 경우 상처 회복에 심각한 장애가 발생하게 된다.<sup>6)</sup> 이 과정에서 과량의 활성화된 증성구가 MMP-8과 증성구 유래 elastase 등을 과발현시키게 되고 불균형이 초래한 비특이적 단백분해 억제자  $\alpha 2$  고분자글로불린의 부족으로 MMP의 억제가 이루어지지 않아 상처 손상이 지속되게 된다.<sup>7)</sup> 이어서 증식 단계로의 진행이 염증세포로 인해 증가한 종양괴사인자 알파(tumor necrosis factor- $\alpha$ )와 같은 염증 사이토카인의 증가 효과와 증식 촉진 인자인 혈관유래성장인자(platelet-derived growth factor, PDGF), 기질침착에 관여하

**Table 1.** Changes in Neovascular Formation and Scar Tissue Thickness in Diurnal Temperature Group and Control Group

Variable	Diurnal temperature group (n=9)			Control group (n=9)			p-value*
	Mean $\pm$ SD	Median (IQR)	Range	Mean $\pm$ SD	Median (IQR)	Range	
Neovascular count							
9 days	3.48 $\pm$ 0.95	3.5 (2.6, 4.1)	2.3~5.1	4.08 $\pm$ 1.02	4.1 (3.4, 4.2)	2.8~6	0.2876
18 days	4.16 $\pm$ 0.94	3.9 (3.6, 4.3)	3.2~6.1	5.1 $\pm$ 0.97	5.1 (4.8, 6)	3.2~6.2	0.0566
Depth ( $\mu\text{m}$ )							
9 days	368.2 $\pm$ 26.64	368 (351.25, 387.75)	324~411	353.5 $\pm$ 15.62	357 (341, 362.75)	330~377	0.2478
18 days	424.5 $\pm$ 36.94	430.5 (394.25, 447)	367~480	402 $\pm$ 23.19	411.5 (383.25, 417)	366~430	0.1457

SD: standard deviation, IQR: Interquartile range.

\*p-value by Mann-Whitney U test.



**Figure 4.** (A) Neovascular formation of the wound tissue. Greater amount of neovascular formation (arrow) was found in control group (C) compared with diurnal temperature group (B) with statistically significance (H&E stain,  $\times 100$ ).

는 전환성장인자 베타(transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ ) 등의 감소 효과로 인해 연쇄작용으로 이어지지 못하게 된다.<sup>8)</sup> 이와 같이 당뇨병성 피부궤양의 정확한 치료를 위해서는 혈액의 원활한 공급과 장애, 신경병증, 감염, 굳은살 생성 등의 거시적인 원인에 대한 접근도 필요하나 분자생물학적인 변화에 대한 이해 또한 필요하다.

본 연구에서 차이가 난 기간인 24시간에서 48시간 사이에 진행되는 과정은 창상의 치유 과정 중 초기 단계인 염증단계에 해당한다. 이 시기에는 조직의 손상으로 인해 출혈, 혈관의 파괴 등으로 화학 매개체에 의해 응집된 혈소판들이 지혈의 기능을 할 뿐만 아니라 여러 화학주성물질(chemotactic factor)과 PDGF, TGF와 같은 성장인자들을 분비하여 상처 치유 과정의 시작을 유도한다.<sup>9,10)</sup> 이렇게 분비된 물질들에 염증세포가 침윤하며 세포 반응을 일으킨다.<sup>11)</sup> 염증 반응의 초기에는 호중구와 단핵구의 비율이 더 높게 나타나지만 점차 호중구 수는 감소하고 단핵구에서 유래된 대식세포의 수가 증가한다. 호중구와 단핵구는 혈액응고 과정 동안에 분비된 화학주성 인자들에 의해 응집되며 호중구는 손상된 기질 세포들을 청소하는 역할을 담당한다.<sup>12)</sup> 염증단계에서 재생단계로 넘어가는 과정에서 가장 중요한 역할을 하는 것은 바로 단핵구로, 단핵구가 대식세포로 바뀌어 병원균과 죽은 조직 및 남은 호산구들을 청소하며 성장인자들을 분비하여 신생혈관 생성과 육아조직 생성을 촉진한다.<sup>13)</sup> 또한 상처 직후 혈관 손상에 따른 조직 허혈로 인한 산소 결핍 자체도 여러 성장인자들의 합성에 관여하여 각질세포(keratinocyte)의 이동, 혈관신생, 섬유모세포의 증식 등을 유도한다.<sup>14)</sup> 이러한 일련의 과정이 일어나는 염증반응의 지속 시간도 상처 회복의 결과에 영향을 주게 되는데 초기에 일어나는 염증반응의 정도가 흉터 조직 생성에 영향을 미친다는 주장은 동물 실험을 포함한 다양한 저자들에 연구에 의해 보고되었으며 본 연구의 정상군과 일교차군의 흉터 조직 두께 차이를 통해서도 확인할 수 있다.<sup>15,16)</sup>

이와 같이 염증단계의 반응은 차이가 있었지만 오히려 염증단계 이후에 두 군 간의 창상 회복 속도에서는 큰 차이가 없음을 발견할 수 있었다. 이는 일교차가 미치는 영향이 염증반응이 지난 후 증식단계나 재형성단계에서는 미미한 것을 간접적으로 시사함을 알 수 있다.

또한 신생혈관 수 분석 결과에서 9일 차 채취 조직에선 통계적 유의성은 떨어지지만 정상군에서 더 많은 수의 신생혈관이 관찰된 점과, 18일 차에 채취한 조직에서 통계적으로 유의하게 정상군에서 신생혈관 수가 많았다는 점으로 미루어 보아 일교차로 인한 염증 반응의 영향에서 흉터조직 생성에 관여하는 물질들의 작용에 간섭함과 동시에 신생혈관이 생성되는 과정에도 관여함을 증명한다.

온도와 창상 회복의 상관관계에 대해서 다양한 연구들이 시도되어왔다. Lee 등<sup>4)</sup>은 당뇨병 환자의 족부 궤양의 원인이 되는 피부 혈류량 감소를 분석하기 위해 컴퓨터 적외선 체열기로 계절에 따른 발바닥의 온도를 분석하였고 여름에는 족부 전체에서, 겨울에는 전족

부 및 중족부에서 당뇨병 환자의 발이 정상인의 발보다 체온이 낮게 측정됨을 확인하였다. 또한 이 온도 차이의 정도에 따라서 당뇨병성 창상의 악화 정도가 달라지는 것으로 보고하였다. 해당 연구는 피부 혈류량 감소를 체온을 통하여 간접 측정한 방법으로 당뇨병 환자의 창상 악화와 계절별 온도 변화와의 관계는 간접 증명하였지만 직접 증명을 위한 실험 설계가 후속적으로 발표되지 않았으며 회복 기전 중 어느 시기에 영향을 주는지도 밝혀내지 못한 한계점이 있다. Kokate 등<sup>5)</sup> 또한 돼지를 이용한 동물실험에서 동일한 압력을 가한 피부에 25°C부터 45°C까지 다른 온도의 환경으로 5시간 동안 창상을 관찰한 결과, 각각 심부 및 천부 조직의 궤양 발생 정도가 온도에 비례함을 증명하였다. 이는 본 연구에서 창상 회복 초기에 바로 회복이 일어나지 않음과 동시에 일부 검체에서 창상의 악화가 발생한 점을 온도 변화가 갖는 창상 회복의 초기 회복 단계에서의 효과를 설명할 수 있다. 궤양에서 창상의 회복과 악화가 동시에 일어난다는 점을 생각해 볼 때, 창상의 초기 회복기에 안정 범위를 벗어난 온도가 창상의 악화를 가중시키고 이것이 초기 회복의 저하로 이어질 수 있다고 볼 수 있다. 하지만 본 연구는 당뇨병이라는 특수한 질병군을 대상으로 시행한 연구가 아니며 창상 회복의 모든 과정을 아우를 수 있는 충분한 시간 동안 관찰하지 못한 점 등에서 본 연구에 비해 한계점을 지니고 있다.<sup>5)</sup>

한편 Stadelmann 등<sup>17)</sup>은 만성적인 상처의 회복을 방해하는 요소에 대해서, 30°C 이하의 온도는 혈관 수축과 응집에서 기인한 주변 조직의 인장 강도의 악화로 이어진다고 보고하였으며 이를 바탕으로 창상의 관리에 있어서 생리적 적정 기온을 유지하는 것이 회복에 도움이 된다고 제시하고 있다.

본 연구의 결과와 같이 일교차군이 정상군에 비해 초기 회복 속도에서 차이를 보인 점과 신생혈관 수의 차이가 나타난 이유로 온도 변화로 인한 혈관병증의 악화를 들 수 있다. Keatinge 등<sup>1)</sup>의 연구에 따르면 온도의 하강은 적혈구 수치, 혈소판 수치, 혈액 점도, 동맥압 등을 증가시켜 혈관병증을 악화시키는 것으로 나타났다. 이들의 연구에 따르면 0.4°C의 심부 체온의 하강만으로도 혈장 내 혈소판이 차지하는 부피의 15%가 증가되며 점도는 21%, 동맥혈압은 평균 126/69 mmHg에서 138/87 mmHg으로 상승된 것으로 나타났다. 이러한 혈액학적 변화는 콜레스테롤 수치의 상승과 함께 동반되어 나타나며 미세 혈관의 혈전 생성 및 혈관병증의 악화를 유발하여 창상의 회복에 필요한 앞서 언급한 물질들의 순환에 장애가 생길 수 있다. 이는 거시적으로 기후나 계절의 변화에 따라서 그 차이가 나타날 수 있지만 환절기와 같은 일중 온도 변화가 심한 계절의 경우 일교차 또한 창상 회복에 영향을 줄 수 있으며 이는 계절의 변화보다 더 짧은 시간에 급격하게 일어나 더욱 극적인 영향으로 관찰될 수 있다.

본 연구의 제한점은 크게 세 가지로 들 수 있다. 첫째, 온도의 하강에 관한 부분은 Keatinge 등<sup>1)</sup> 혹은 Lee 등<sup>4)</sup>의 연구 등과 같은 관점에서 창상의 회복에 미치는 영향을 설명할 수 있으나 온도의 상승이

가져오는 효과에 대해서는 Kokate 등<sup>5)</sup>의 연구에서 압박 궤양이 있을 경우 고온에서 창상의 악화가 더 뚜렷하다는 내용에서 더 발전된 결론을 도출하기 힘들다는 것이다. 둘째, 정상군과 일교차군 간의 신생혈관 생성 수가 유의한 차이를 보이지 않아 본 연구에서 온도에 의해 영향을 받았을 것으로 예상되는 초기 염증단계와 밀접한 관련이 있는 신생혈관 생성이 저해되었을 것이라는 예상에 반하는 결과가 나온 것이다. 마지막으로 창상의 회복 정도 평가를 위한 조직학적 방법에 있어서 앞서 언급한 매개인자들과 관련된 분자생물학적 설명 근거의 부족을 들 수 있다. 이에 대하여 신생혈관 생성과 창상의 관계를 포함한 염증 반응에서의 매개인자들의 활동에 대한 추가적인 분자생물학적 연구가 필요할 것으로 생각된다. 또한 선행된 연구들이 말초혈관보다는 대혈관 위주의 연구로 진행되어 말초혈관의 작용에 대한 개별적인 연구가 필요할 것으로 보인다.

이와 같이 당뇨발 창상의 치유와 기후의 관계를 연구하는 것은 기후의 변화가 환자들의 질환의 예후에 끼치는 영향을 파악하는 데 의미가 있다. 비록 본 연구에서 창상 치유에 미치는 여러 다양한 요소에 대한 통제가 제한적이어서 기후변화와 당뇨발의 예후 간의 직접적인 상관성을 도출하기는 어려웠으나 추후 빅데이터 분석 등의 후속연구를 통해 그 상관성을 견고하게 입증하고 이에 대해 인지하게 된다면 당뇨발의 만성치료 및 간호에 대한 체계적인 이해와 정확한 의료비용을 예측하는 데 도움이 될 수 있을 것이다.

## 결 론

당뇨주의 창상 회복과정에서 일중 온도의 빠른 변화는 초기 창상 회복을 지연시키는 경향을 보였으며 반흔조직의 두께가 상대적으로 두껍게 구성되게 작용하는 성향을 보였다. 이를 통하여 일교차가 큰 환경에서 당뇨병성 족부 궤양의 회복이 일교차가 적은 환경보다 지연될 것으로 예측된다.

## ORCID

Sung Hun Won, <https://orcid.org/0000-0002-5471-7432>

Dong-Il Chun, <https://orcid.org/0000-0001-7255-8984>

Jaeho Cho, <https://orcid.org/0000-0001-8680-4680>

In Keun Park, <https://orcid.org/0000-0001-7143-7961>

## REFERENCES

1. Keatinge WR, Coleshaw SR, Cotter F, Mattock M, Murphy M, Chelliah R. Increases in platelet and red cell counts, blood viscosity, and arte-

- rial pressure during mild surface cooling: factors in mortality from coronary and cerebral thrombosis in winter. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1984;289:1405-8. doi: 10.1136/bmj.289.6456.1405.
2. Li J, Chen J, Kirsner R. Pathophysiology of acute wound healing. *Clin Dermatol*. 2007;25:9-18. doi: 10.1016/j.clindermatol.2006.09.007.
3. Lavery LA, Higgins KR, Lancot DR, Constantinides GP, Zamorano RG, Athanasiou KA, et al. Preventing diabetic foot ulcer recurrence in high-risk patients: use of temperature monitoring as a self-assessment tool. *Diabetes Care*. 2007;30:14-20. doi: 10.2337/dc06-1600.
4. Lee SJ, Kim MJ, Jang SH, Lee KH, Han SH, Choi BY, et al. The difference of plantar temperature between non-DM and DM groups according to season. *Korean J Clin Geri*. 2007;8:412-8.
5. Kokate JY, Leland KJ, Held AM, Hansen GL, Kveen GL, Johnson BA, et al. Temperature-modulated pressure ulcers: a porcine model. *Arch Phys Med Rehabil*. 1995;76:666-73. doi: 10.1016/s0003-9993(95)80637-7.
6. Menke NB, Ward KR, Witten TM, Bonchev DG, Diegelmann RF. Impaired wound healing. *Clin Dermatol*. 2007;25:19-25. doi: 10.1016/j.clindermatol.2006.12.005.
7. Yager DR, Zhang LY, Liang HX, Diegelmann RF, Cohen IK. Wound fluids from human pressure ulcers contain elevated matrix metalloproteinase levels and activity compared to surgical wound fluids. *J Invest Dermatol*. 1996;107:743-8. doi: 10.1111/1523-1747.ep12365637.
8. Mast BA, Schultz GS. Interactions of cytokines, growth factors, and proteases in acute and chronic wounds. *Wound Repair Regen*. 1996;4:411-20. doi: 10.1046/j.1524-475X.1996.40404.x.
9. Kirsner RS, Eaglstein WH. The wound healing process. *Dermatol Clin*. 1993;11:629-40. doi: 10.1016/S0733-8635(18)30216-X.
10. Enoch S, Leaper DJ. Basic science of wound healing. *Surgery (Oxf)*. 2008;26:31-7. doi: 10.1016/j.mpsur.2007.11.005.
11. Singer AJ, Clark RA. Cutaneous wound healing. *N Engl J Med*. 1999;341:738-46. doi: 10.1056/NEJM199909023411006.
12. Postlethwaite AE, Kang AH. Collagen-and collagen peptide-induced chemotaxis of human blood monocytes. *J Exp Med*. 1976;143:1299-307. doi: 10.1084/jem.143.6.1299.
13. Lewis JS, Lee JA, Underwood JC, Harris AL, Lewis CE. Macrophage responses to hypoxia: relevance to disease mechanisms. *J Leukoc Biol*. 1999;66:889-900. doi: 10.1002/jlb.66.6.889.
14. Falanga V. The chronic wound: impaired healing and solutions in the context of wound bed preparation. *Blood Cells Mol Dis*. 2004;32:88-94. doi: 10.1016/j.bcmd.2003.09.020.
15. Eming SA, Krieg T, Davidson JM. Inflammation in wound repair: molecular and cellular mechanisms. *J Invest Dermatol*. 2007;127:514-25. doi: 10.1038/sj.jid.5700701.
16. Liechty KW, Kim HB, Adzick NS, Crombleholme TM. Fetal wound repair results in scar formation in interleukin-10-deficient mice in a syngeneic murine model of scarless fetal wound repair. *J Pediatr Surg*. 2000;35:866-72; discussion 872-3. doi: 10.1053/jpsu.2000.6868.
17. Stadelmann WK, Digenis AG, Tobin GR. Impediments to wound healing. *Am J Surg*. 1998;176(2A Suppl):39S-47S. doi: 10.1016/s0002-9610(98)00184-6.