

## Articular Cartilage Injury and Treatment Options

한림대학교 의과대학 정형외과학교실

### 이 기 병

관절 연골은 매우 특별히 분화된 구조를 가지고 있어 골과 골사이를 부드럽게 감싸 마찰없이 움직일 수 있게 하고, 고유의 높은 탄력성으로 가해진 부하에 대한 완충능력과 에너지 흡수 능력이 크다. 그러나 골단에 위치해 외상으로 손상될 가능성이 높고 제한된 재생 능력으로 그 치료가 매우 어렵다. 특히 스포츠 손상이 증가함에 따라 젊고 활동적인 환자들의 연골 또는 골연골 결손은 정형외과 영역에서 매우 흔한 문제가 되고 있다. 이에 연골의 기본 구조와 현재까지 소개된 치료 방법들을 살펴보고자 한다.

#### 1. 생물학적 형태와 기능 (biologic form & function)

관절 연골은 상대적으로 세포 밀도 조적이며, 1~4%의 연골세포(chondrocyte)와 90%이상의 세포외 기질로 구성된다. 연골세포는 활발한 대사능력을 가지고 있으며 풍부한 기질에 둘러싸여 소강내에 존재하고 기질 단백질의 생성과 흡수를 조절하여 세포외 기질을 유지하는 기능을 담당한다. 연골세포는 일단 성숙되면 거의 분화하지 않으며 사람의 나이가 증가함에 따라 그 밀도가 감소하는 것으로 알려져 있다. 세포외 기질에는 20여가지의 단백질이 존재하지만 주로 섬유성 교원질(collagen)과 단백질 다당(proteoglycan)으로 구성된다. 교원질에는 다량의 type II(hyaline cartilage)와 소량의 type I(fibrocartilage), XI, IX 등이 있으며 이 교원질 섬유들이 복잡한 망상 구조를 형성하여 연골에 탄력성을 부여하고 특히 장력에 잘 견딜수 있게 한다. 단백질 다당은 한개의 핵심 단백질(core protein)에 chondroitin sulfate와 keratan sulfate로 구성된 여러 개의 glycosaminoglycan(GAG)이 붙어 있는 구조이며, 이들은 다시 hyaluronic acid에 결합하여 거대 분자인 proteoglycan aggregate를 형성한다(Fig. 1). GAG은 용전하를 띠며 물을 다량 함유하게 되고 이는 연골에 압박력에 저항하는 힘을 부여한다.

관절 연골은 형태학적으로 표재층(superficial zone), 중간층(transitional zone), 심층(deep zone), 석회층(calcified zone) 등의 네층으로 구분되며 각층에 따라 특징적인 세포형태, 생화학적 구성 및 구조를 가지고 있다. 표

재층에 존재하는 연골 세포는 방추형을 띠며 기질은 교원질의 비가 상대적으로 높고 수분의 함유량이 높다. 교원질 섬유들(collagen fibrils)은 관절의 표면에 평행하게 배열되어 장력에 대하여 높은 저항력을 갖는다. 중간층은 심층으로 전환되는 전단계에 해당되며 표재층에 비해 단백질 다당의 비율이 높아지고 교원질 섬유는 낮아진다. 심층은 radial zone 이라고도 하며 관절연골의 90%를 차지한다. 단백질 다당의 비율이 가장 높고 교원질 섬유의 방향은 연골하골단(subchondral bone plate)의 직각으로 주행하여 압박력에 대한 저항력을 갖는다. 관절 연골은 석회화된 얇은 층으로 연골하골에 결합하게 되는데 이를 석회층이라 한다. 이와 같이 관절 연골은 그 특징적인 세포, 생화학적 구성 및 구조를 통하여 관절 인접면에 마찰을 없애고 충격을 흡수하며 연골하골에 미치는 부하를 줄이는 기능을 수행하게 된다.

#### 2. Articular Cartilage Injury

관절 연골 손상은 외상의 경력이 있거나 종창, 연골부에 압통이 있는 경우 의심할 수 있다. 이의 진단을 위해 MRI나 관절내시경을 시행한다. 연골 손상은 깊이, 위치, 크기에 따라 나누어 생각할 수 있는데 깊이에 따라 부분층 손상(partial thickness injury)과 전층 손상(full thickness injury)으로 분류된다. 부분층 손상의 경우 연골하골과 골수강의 노출이 없기 때문에 원칙적으로 inflammatory reaction이 없어 자연 치유가 불가능하다. 그러나 손상 부위가 활액막까지 확장된 경우, 섬유모세포가 손상부위로 이주하여 부분적인 치유가 발생할 수 있으며 transforming growth factor나 chondroitinase도 이러한 과정을 촉진하는 것으로 알려져 있다. 이와 달리 전층 손상의 경우는 blood, bone marrow, endothelium에서 기인한 mesenchymal stem cells이 연골 세포로 분화하며 활발한 치유 반응이 일어난다. 그러나 이에서 생성된 기질은 대개 제1형 교원질(fibrocartilage) 기계적 성질이 연약하여 시간이 지남에 따라 퇴화하는 것으로 알려져 있다. 연골 손상은 크기가 클수록 치유력이 떨어지는데 대개 3 mm 이상의 연골 손상의 경우는 그 이하의 경우보다 치유력이 빈약하다. 연골 세포는 체중 부하가 있는 곳에

서 활발한 대사력을 가져 손상 위치에 따라 연골 치유 반응이 다를 것으로 여겨진다. 다소 controversy가 있긴 하지만 사람의 슬관절의 경우도 슬개골보다 대퇴골에서 연골 치유 반응이 더욱 활발한 것으로 알려져 있다. 연골 손상의 증상은 병변이 크고 채중 부하부에 위치하며 poorly shouldered lesion일 수록 심해지며 이를 방치하면 관절 연골의 성상이 변화하여 이차적 퇴행성 병변이 발생 할 수 있다.

3. Classification

연골 손상은 관절내시경과 MRI 소견에 따라 다음과 같이 분류된다.

1) Outerbridge classification by arthroscopic findings(Fig. 2)

Grade I	softening, swelling
II	fissuring, partial thickness (< 0.5 inch)
III	fissuring to subchondral bone, bone not exposed (> 0.5 inch)
IV	exposed subchondral bone

2) by MRI findings

Grade I	signal heterogeneity
II	Fissuring
III	Partial thickness loss
IV	Complete loss of cartilage

5. Historical Treatment Options

1) Debridement & lavage

2) Resurfacing technique

- i. Abrasion & spongialization
- ii. Multiple drilling
- iii. Multiple microfracturing

3) Replacement technique

- i. Periosteal transplantation
- ii. Osteochonral allograft/autograft
- iii. Autologous chonrocyte transplantation

1) Debridement & lavage

관절 내시경을 이용하여 유리체를 함유한 관절액을 배액하고 유리된 효소와 염증 반응의 매개체들을 세척한다. 또한 debridement으로 활액막염 뿐아니라 catching, locking 등의 기계적 증상을 일으키는 골극, multiple debris를 제거 하면 증상 완화에 도움이 된다. 그러나 이는 병변의 기저 원인을 교정하는 것이 아니기 때문에 효과가 일시적이며 시간이 지남에 따라 재발이 예상된다. 직경 1 cm 이하의 병변에 유용하다.

2) Resurfacing technique

연골하골단을 개방 시켜 골수강으로부터 mesenchymal stem cells과 fibroblasts 들이 손상된 부분으로 흘러들어 가 재생 조직을 유도케하는 방법이다. 수기가 쉽고 관절 내시경으로 할 수 있는 장점이 있으나, 생성된 조직이 섬유성 연골로 조직이 치밀치 못해 장력과 압력에 약해 시간에 따라 퇴화하며, 연골하골의 변성으로 퇴행성 변화가 진행될 수 있는 단점이 있다. Abrasion arthroplasty는 1986년 Johnson에 의해 소개되었으며 motorized burr를 이용하여 연골하골의 표층 1~2 mm만큼 제거 하여 bleeding을 유도 하는 방법이다. spongialization은 연골하골단을 전층 제거하여 소주골(trabecular bone)을 노출시키는 방법이다. multiple drilling은 연골하골에 drilling을 가하는 방법으로 1974년 insal은 6년 추시상 40%의 성공률을 보고 하였다. drilling시 발생하는 열에 의한 손상이 크고 연골하골과 소주골의 강직이 발생하여 조직의 퇴행성 변화가 잦은 단점이 있다.

Multiple microfracturing은 수기가 쉬우며 열피사가 없고 연골하골단의 손상이 적어 가장 흔히 사용되는 방법이다. Outerbridge 분류 grade IV의 전층 연골 결손, 불안정한 연골편, 정상적인 하지 장축을 갖는 퇴행성 관절염에 적용되며, 환자의 나이가 65세 이상이거나 5도 이상의 변형된 하지장축, 부분층 연골 손상 그리고 반대측 하지가 재활에 적절치 못할때는 제한된다. 수술수기는 먼저 남아있는 연골을 rough하게 shaving하고 연골의 calcified layer를 curett을 이용하여 완전히 제거 하는것이 결과에 중요하다. Awls을 이용하여 연골하골단의 직각으로 3~4 mm 간격을 두어 1 cm<sup>2</sup>당 3~4개의 구멍을 내는 것이 적당하다. 재활은 수술후 즉시 하루 8시간씩 continuous passive motion을 8주간 시행하고 이후 6~8주간 30%정도로 partial weight bearing을 시행한다. 이후 full weight bearing을 시행한다. Jumping, turning등의 high impact 운동은 최소 4개월간 제한 하는 것이 좋다.

3) Replacement Technique

Periosteum의 cambium layer는 연골 형성 능력을

가지고 있는데 이를 이용하여 손상된 연골의 치유를 유도할 수 있다. 손상된 부위의 연골하골을 긁어내고 채취한 periosteum의 cambium layer가 골쪽으로 면하도록 치밀하게 봉합한후 fibrin glue로 마무리 한다. 공여부의 문제가 적고 면적이 큰 손상에도 쉽게 시행 할수 있는 장점이 있다. 초기에 좋은 결과를 보이는 것에 비해 시간에 따라 calcification이 생기고 퇴화되는 단점이 있다.

Osteochondral autograft는 1994년 Hangody에 의해 소개되었는데 비체중부하부의 골연골편을 채취하여 병변부에 이식하는 방법이다. 병변부를 hyaline cartilage로 덮을 수 있고 골연골결합의 연속성을 보존할 수 있는 장점이 있지만 공여부위가 제한되고 이환률이 높은편이다. 50세 이하의 환자, kissing lesion이 없는 국소 전층 연골 결손이 좋은 적응이 되고 보통 1~4 cm<sup>2</sup> 정도의 병변에서 좋은 결과를 보이지만 4~8 cm<sup>2</sup>의 병변에서도 salvage procedure로 시행할 수 있다. 관절면의 congruency를 고려하여 공여부를 선택하는 것이 중요하며 관절내 시경으로 수기시에는 관절 팽창시 슬개골이 외측으로 기울어져 내측 대퇴골의 내측연을 선택하는 것이 편하다. 술후 직후 continuous passive motion을 시행하고 술후 3주째부터 부분 체중부하를 하며 운동은 술후 6개월까지 제한한다.

Osteochondral allograft는 직경 3 cm, 길이 1 cm 이상의 큰 골연골 결손에 효과적으로 적용될 수 있다. 10년의 중기 추시상 80%의 양호한 결과를 보인다. 이식된 골은 host bone으로 흡수, 대체되지만 hyaline cartilage는 생존, 보존되며 공여부의 이환이 없는 것이 장점이다.

Autologous chondrocyte transplantation은 1987년 Sweder에서 처음으로 사람의 슬관절에 적용되었다. 이 수기는 환자 자신의 연골에서 연골세포를 추출하고 이를 실험실에서 6주간 배양한후 periosteal flap을 이용하여 병변 부위에 이식하는 방법이다. 15~55세 사이의 환자, Outerbridge 분류 grade III, IV이상의 전층 연골 결손, 직경 35 mm, 길이 10 mm 이하의 병변이 좋은 적응이 된다. 길이 10 mm이상의 병변은 골이식을 먼저 시행해야한다. 중기 추시상 좋은 임상결과를 보이고 조직 소견상 hyaline cartilage와 유사한 조직을 얻을 수 있다. 그러나 두단계의 수술이 필요하고 가격이 비싼 단점이 있다.

## 6. Future Directions - Gene Therapy in Cartilage Injury

관절 연골의 손상은 이제 정형외과 영역에서 매우 흔한 질환이며, 그 빈도도 점점 높아지고 있다. 다양한 방법들이 개발 되었고 몇몇 좋은 임상적 결과도 보고 되었지만 아직 까지 손상된 연골을 완전히 치유하는 방법은 없다고 해도 과언이 아니다. 최근 BMP-2, bFGF, TGF, EGF, IGF-1, CDMP등을 포함하는 Growth factor들이 연골 세포의 분화와 연골 생성을 촉진하는 것으로 밝혀졌다. 이러한 Growth factors를 code하는 gene을 병변 부위의 세포에 삽입하여 국소적으로 Growth factor의 농도를 높임으로써 연골 재생을 촉진하는 방법이 개발중이며 실제로 많은 진전이 있는 것으로 보고 되고있다. 저자는 이의 임상적 적용이 수년내에 가능하리라 기대해본다.

## REFERENCES

- 1) Bert J, Maschka K: The arthroscopic treatment of uni-compartmental gonarthrosis. *Arthroscopy*, 5(1): 25-32, 1989.
- 2) Bobic V: Arthroscopic osteochondral autograft transplantation in anterior cruciate ligament reconstruction: a preliminary clinical study. *knee surgery sports traumatology. Arthroscopy*, 3: 262-264, 1996.
- 3) Genzyme tissue repair. periodic report. cartilage repair registry. vol 3, 1997.
- 4) Insall J: Intra-articular surgery for degenerative arthritis of the knee. *J Bone Joint Surg. AM*, 49(2): 211-228, 1967.
- 5) Johnson L: Arthroscopic abrasion arthroplasty historical and pathologic perspective: present status. *Arthroscopy*, 2(1): 54-69, 1986.
- 6) Rodrigo J, Steadman J, Silliam J, Fulstone H: Improvement of full-thickness chondral defect healing in the human knee after debridement and microfracture using continuous passive motion. *Am J of Knee Surg*, 7(3): 109-116, 1994.