

퇴행성 슬관절염에서 미세 천공술후 재생된 연골의 임상 및 병리조직학적 연구

배대경 · 윤경호 · 소재근*

경희대학교 의과대학 정형외과학교실, 한마음정형외과의원*

목적: 퇴행성 슬관절염 환자에서 관절경을 이용한 미세 천공술 후 재생된 연골의 임상적, 방사선학적 그리고 조직병리학적 결과를 분석하고자 한다.

대상 및 방법: 1997년 10월부터 1998년 12월까지 관절경을 이용한 미세 천공술로 치료한 퇴행성 슬관절염 환자 46명, 48례를 대상으로 하였으며, 평균 연령은 56세이었고 평균 추시기간은 1년이었다. 이차관절경술은 수술 후 6개월에 22명, 24례에서 시행하였다. 임상적 평가는 최종추시 시에 Baumgaertner의 슬관절 기능 평가 방법에 의해 시행하였다. 이차관절경술을 시행한 24례에서 일반 조직학적 검사를 시행하였고 제2형 교원질의 존재를 확인하기 위하여 18례에서는 면역 조직화학적 검사를 시행하였으며 12례에서는 Western blotting test를 시행하였다. 정량화된 제2형 교원질의 양에 따라 세군으로 나누고 임상적, 방사선학적, 이차관절경 소견, 환자의 나이 그리고 체중과의 상관관계를 분석하였다.

결과: 임상적 결과는 43례(90%)에서 우수, 5례(10%)에서 양호의 결과를 보였다. 이차관절경술을 시행한 24례중 21례에서 연골결손 부위의 80%이상이 재생된 연골로 덮혀 있는 것을 확인할 수 있었으며, 재생된 연골은 조직학적으로 초자연골과 섬유연골로 이루어진 혼합형 연골이었다. 면역 조직화학적 검사 및 Western blotting test결과상 정도의 차이는 있었지만 전례에서 제2형 교원질의 존재를 확인할 수 있었다. 정량화된 제2형 교원질의 양이 많을수록 수술 전 내반변형의 정도는 적었고 이차관절경소견상 재생된 연골의 범위가 넓었으며 이는 통계학적으로 유의한 차이를 보였다.

요약 및 결론: 퇴행성 슬관절염 환자에서 관절경을 이용한 미세 천공술은 연골 결손 치료에 있어 유용한 치료방법으로 사료되며 이러한 재생된 연골이 지속적인 체중 부하에 의해서 생역학적인 변화를 일으키지 않고 얼마나 유지할 수 있는지는 보다 장기적인 추시 관찰이 필요할 것으로 사료된다.

색인 단어: 슬관절, 퇴행성 관절염, 관절경수술, 미세 천공술, 제2형 교원질, 면역 조직화학적 염색, Western blotting test

서 론

퇴행성 관절염에 의한 관절 연골 결손의 치료 방법에 대하여는 지난 250여년에 걸쳐 장기간 많은 연구가 시행되어 왔다. 관절 연골의 결손은 급성, 만성 혹은 퇴행성 변화 여부에 관계없이 자연적으로 치료되는 경우는 거의 없다. 또한 수술적 치료를 시행하지 않고 그대로 두면 점차 병변이 진행하게 되어, 관절 변형이 나타나고 심한 경우에는 인공관절 전치환술을 시행하게 된다. 지금까지 시행되어온 연골 재생을 위한 방법으로는 마멸관절성형술(abrasion arthroplasty), 다발성 천공술, 연골 자가 혹은 동종 이식술(chondral autograft or allograft) 및 연골세포 이식술과 미세 천공술 등이 있다

^{2,8,11,13,25)} 미세 천공술은 다른 술식에 비하여 비교적 수술이 간단하고 안전하며 합병증이나 부작용이 거의 없으며 연골하판을 유지하면서 골수내 간엽세포(mesenchymal stem cell)의 분화를 유도하여 마모된 관절연골을 재생시키는 술식으로, 1997년 Steadman 및 Rodkey 등²³⁾은 미세 천공술의 수술 기법을 상세히 기술하였으며 수술 후 이차적 관절경술 및 생검을 실시하여 연골 조직의 재생을 병리조직학적으로 확인하였다.

정상 초자연골은 크게 교원질과 기질 그리고 연골세포로 구성되어 있으며 이중 관절연골의 교원질은 제 1형 교원질과는 다른 구조를 가진 제 2형 교원질로 특징 지워진다. 제 2형 교원질은 관절연골의 구성성분 중 가장 중요하며 수술 후 제 2형 교원질의 증명이 관절연골 재생의 중요한 증거가 되고 있다. Brittberg 등⁵⁾은 자가 연골세포 이식 후 2차 관절경술시 얻은 재생된 연골조직에서 제2형 교원질의 존재를 입증하였다. 이에 저자는 미세 천공술을 이용하여 중등도 이하 퇴행성 슬관절염 환자의 관절 연골 결손에 대한 치료 후 그 임상적, 방사선학적 결과와 이차 관절경술의 육안적 소견, 조직학적, 면역조직화학적 및 Western blotting test 결과를 보고하고, 연골

통신저자: 배 대 경
서울특별시 동대문구 회기동 1
경희대학교 의과대학 정형외과학교실
TEL: (02) 958-8366 · FAX: (02) 964-3865
E-mail: okej@chollian.net

의 재생에 영향을 미치는 인자를 분석하고자한다.

연구대상 및 방법

1. 연구 대상

1997년 10월부터 1998년 12월까지 본원에서 관절경을 이용한 미세 천공술로 치료한 퇴행성 슬관절염 환자 46명, 48례를 대상으로 하였으며, 연령은 평균 56세(33세~75세)이었고 추시 기간은 평균 1년(7개월~1년 8개월)이었다. 미세 천공술의 대상은 퇴행성 슬관절염 환자에서 일상 생활에 지장을 줄 정도로 동통이 심하고, 비수술적 치료 방법으로 증상의 호전이 없으며, 체중 부하 단순 전후방 방사선 소견에서 심한 각변형 없이 경도의 관절 간격의 협소와 중등도의 퇴행성 변화를 보이고, 관절경 검사상 Outerbridge grade IV¹⁶⁾의 연골 결손이 관찰된 환자를 대상으로 하였다. 슬관절의 불안정성, 내반변형이 5도 이상이거나 기계적이 축이 지나는 선이 75%이상 내반변형을 보인 심한 부정 정렬, 5도 이상의 굴곡 구축이 관찰된 환자나 골괴사증, 박리성 골관절염, 염증성 관절염으로 진단된 환자는 본 대상에서 제외하였다. 슬관절내 연골 결손으로 수술이 시행된 구획은 내측이 42례, 외측이 6례였다. 최초 수술시 부가적으로 시행한 술식은 내측 반월상 연골 제거술이 30례, 슬개상추벽 제거술이 7례, 외측 반월상 연골 제거술이 3례, 외측 반월상 연골 봉합술이 1례였다.

이차 및 삼차관절경수술 그리고 조직검사 등은 본 연구가 임상연구이므로 전례에서 모두 시행하지 못하고 제한적으로 시행하였으며, 이차관절경술(second-look arthroscopy)은 46명 48례 중 22명 24례에서 일차수술 6개월 후에 시행하였으며, 삼차관절경술(third-look arthroscopy)은 2례에서 술 후 1년에 시행하였다. 22명중 남자가 3명, 여자가 19명이었고, 평균 연령은 58세(40~75세)였다. 이중 18명 18례를 대상으로 재생된 연골부위에서 채취한 연골 조직으로 제 2형 교원질에 대한 면역조직화학적 염색을 시행하였으며 이 중 남자가 1명, 여자가 17명이었고, 평균 연령은 58세(40~74세)였다. 또한 이중 12명 12례를 대상으로 제 2형 교원질에 대한 Western blotting test를 시행하였다.

2. 수술 방법 및 재활 방법

환자를 앙와위로 눕히고 마취를 한 후에, 지혈대를 부착시키고 통상적인 방법으로 슬관절에 대한 탐색을 하면서 관절 연골뿐만 아니라 내측 반월상 연골, 전후방 십자 인대, 활액막 등을 검사하였다. 이때 필요시 동반 손상 부위에 대한 치료(반월상 연골 절제술, 추벽 제거술 등)를 시행하였다. 관절 연골이 전층에 걸쳐 결손되어 연골하골이 노출된 병변부의 주변을 변연절제술을 통하여 변성된 잔여 연골 조직을 제거한 후 30도 혹은 45도 구부러진 송곳(awl, Linvatec, Largo, FL,

USA)을 이용하여 4 mm 깊이의 구멍을 3~4 mm의 고른 간격을 유지하도록 천공하였다. 이때 연골하골 부위에 석회화된 연골 조직이 일부 남아 있는 경우에는 이를 제거하였다. 미세 천공술을 실시한 후 생리 식염수의 유입을 중단하고 압력을 줄인 후에 뚫은 구멍으로부터 지방 비말(fat droplet)과 혈액이 배출됨을 확인하였다. 수술 후 2일에 최초 소독을 시행하면서 지속성 수동적 운동(CPM)을 1cycle/min의 속도로 30분 동안 하루 세 차례 시행하였고 양쪽 목발을 사용하여 체중 부하를 금하는 보행 훈련을 시작하였다. 수술 후 6~8주간 수술을 시행한 하지의 체중 부하를 금하였고, 수술 후 8주 이후에는 부분 체중부하를 시행하였으며 점차 전 체중부하를 허용하였다.

3. 임상적 평가

Baumgaertner²⁾의 슬관절 기능 평가 방법에 의해 슬관절의 동통 및 기능의 변화와 환자의 만족도를 분석하였다. 동통, 기능, 환자의 만족도의 정도에 따라 각 항목별로 0점에서 3점까지 모두 9점 만점으로 하였으며 9점이 우수, 6~8점이 양호, 4~5점이 보통 그리고 3점 이하는 불량으로 평가하였다.

4. 방사선학적 평가

관절간격 변화의 측정은 미세 천공술 직전과 최종추시 시 촬영한 체중부하 전후방 및 측면 단순 방사선 사진을 이용하여 X-ray film과 촬영기의 거리를 40 cm로 일정하게 유지한 상태에서 양측 하지에 체중을 고르게 부하한 후 슬관절을 신전된 상태에서 전후방 촬영을, 슬관절을 30도 굴곡하고 환측에만 체중을 실은 상태에서 측면 방사선 촬영을 시행한 후 촬영한 X-ray film을 현상하여 실제계측을 하였다. 체중부하 단순 방사선 사진 상 관절간격은 전 후방 사진의 경우 내측 경골극과 경골 내과의 내측면 사이 중앙점에서 대퇴 내과의와 경골 조면 사이의 거리를, 측면 사진의 경우 대퇴 내과의와 내측 경골 조면 사이의 최단 거리를 0.01 mm 단위까지 측정하였고 술 전 및 최종추시 시 방사선 사진상 측정된 관절간격의 차이를 이용하여 관절간격의 증감량을 구하였다(Fig. 1). 술전 내반변형의 정도는 체중부하 전후방 직립 방사선(orthoroentgenogram)상 내측 경골극에서 경골 내과의 내측면 사이에 하지의 기계적인 축이 지나는 지점을 백분율로 표시하였다(Fig. 2). 즉 내측 경골극에서 내측 대퇴과의 내측면까지의 거리(b)와 내측 경골극에서 기계적인 축이 지나는 지점까지의 거리(a)를 백분율로 표시하였다.

5. 관절경 검사

최초 수술시 눈금이 있는 소식자를 이용하여 계속하였던 연골 결손 크기와 이차 관절경수술시 재생된 부위의 크기를 비교하

여 대퇴골측의 결손부위와 경골측의 결손부위 각각에 대해 재생된 정도를 최초 수술시 연골 결손부에 대한 백분율로 표시하였다. 최초 수술시 연골 결손부의 위치를 조사하였고 결손부에 따른 재생정도를 조사하였다. 이차 또는 삼차 관절경술시 조직학적 검사와 Western blotting test를 위하여 침 생검기구를

사용하여 수술부위의 중앙에서 직경 1.5 mm, 길이 5~7 mm의 재생된 연골, 골조직을 채취하였다.

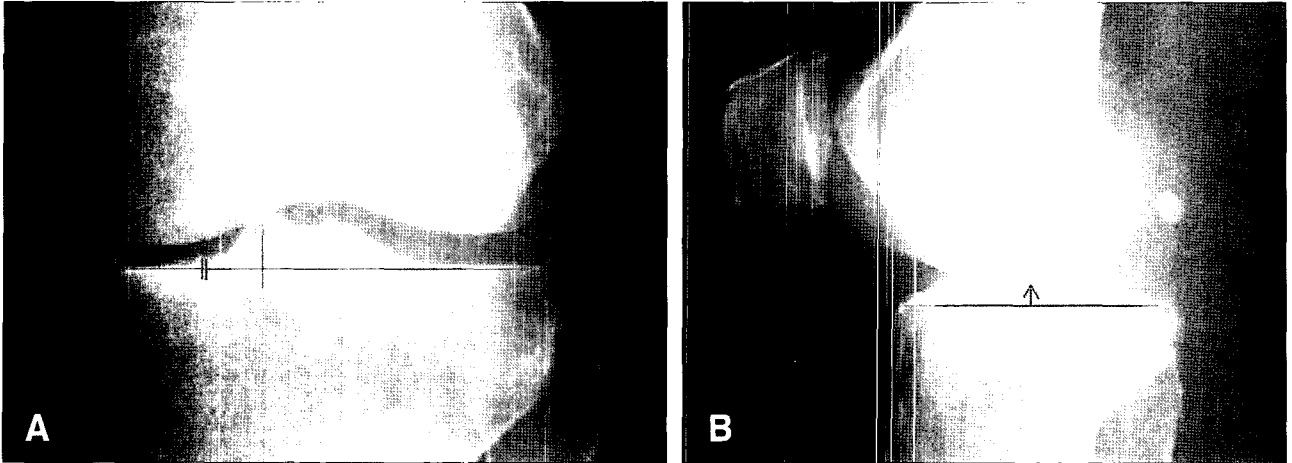
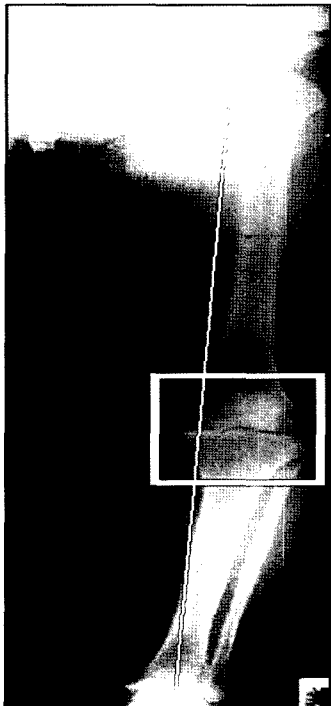


Fig. 1. The joint space change was evaluated on standing AP and lateral view. (A) On AP view, the joint space is the distance at mid-portion between medial side of medial tibial condyle and medial tibial spine. (B) On lateral view, at the nearest portion between and medial femoral condyle and tibia plateau.



O r t h o r e o n t g e n o g r a m

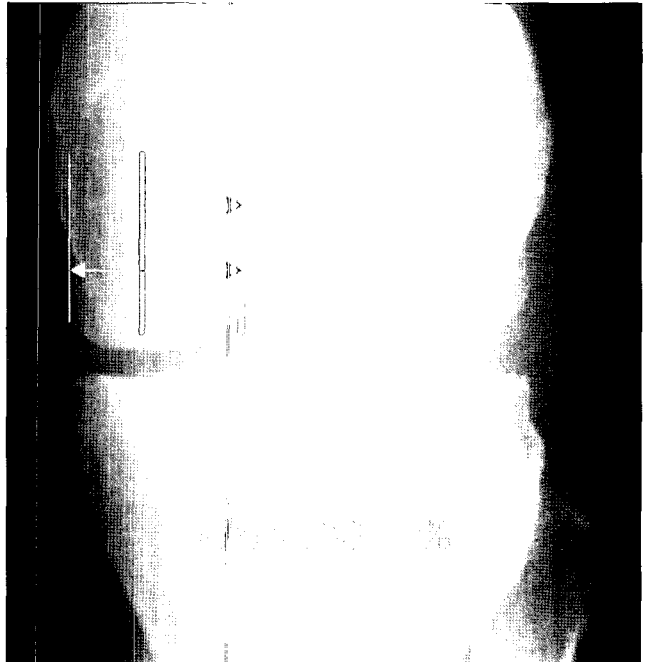


Fig. 2. The varus change was evaluated on orthoroentgenogram. The mechanical axis of lower extremity pass between medial tibia spine and medial side of medial femoral condyle(yellow line). (a) is the distance from medial tibia spine to line of mechanical axis. (b) is the distance from medial tibia spine to medial side of medial femoral condyle. The varus degree(percent) was calculated the distance (a) to (b).

6. 일반 조직학적 검사

조직편은 Hematoxylin-Eosin, Safranin-O, Masson's trichrome으로 염색하여 관찰하였다. Hematoxylin-Eosin 염색은 기본이 되는 염색법으로 연골세포의 변화를 관찰할 수 있으며, Safranin-O염색은 교원질 기질인 글리코사미노글리칸(glycosaminoglycan, GAG)의 분포를 볼 수 있고, Masson's trichrome염색으로는 콜라겐의 분포 및 섬유조직과 연골조직을 관찰하였다.

7. 면역 조직화학적 검사

또한 제 2형 교원질의 생성유무 및 그 정도를 알아보기 위하여 이차 관절경술시 재생된 연골부위에서 채취한 연골조직으로 18례에서 면역조직화학적 염색을 시행하였다. 염색방법으로는 streptavidin-biotin 염색법을 채택하였고 일차 항체는 anti-human rabbit collagen type II (Biodesign, Kennebunk, ME, USA)를 사용하였다. 염색방법을 기술하면 절편을 5 μ m 두께로 파라핀 포매조직을 박절하고 자일렌(xylene)으로 탈파라핀 과정을 거친 후(5분간 3회) 포화 알코올을 거쳐(2분간 2회) 내인성 과산화효소의 활성을 억제하기 위해 0.3% hydrogen peroxide-methanol에 10분간 처리 후 증류수로 세척하였다. 그 후 각 슬라이드는 0.15% 소(bovine) 혈청 알부민을 함유하고 있는 phosphate 완충액(PBS)에 30분간 처리 후, 비특이적 염색(background staining)을 감소시키기 위해 30분간 정상 말의 혈청으로 처리하였다. 이 혈청을 제거한 후 4 $^{\circ}$ C에서 1차 항체와 24시간 동안 반응시켰다. 그 후에 biotin이 부착된 이차 항체에 10분 동안 부착시키고 수세한 후 avidin-alkaline peroxidase에 10분 동안 부착시킨 후 10분간 수세하였다. DAB(3,3'-diaminobenzidine tetrachloride)를 5~10분간 도포하여 발색하고 10% Meyer's hematoxylin으로 대조염색 후 봉입하였다. 음성대조군은 일차 항체 대신 saline을 이용하여 관찰하였으며, 양성 대조군은 대퇴골 경부 골절환자의 고관절 치환술시 얻은 정상적인 대퇴 골두의 관절 연골을 이용하였다. 재생된 연골의 면역조직화학적 염색에서 제 2형 교원질은 갈색으로 염색되어 보이는데 양성 대조군과 비교하여 연골 조직의 간질 조직이 갈색으로 염색된 정도에 따라 +1 부터 +3까지 등급을 나누어, 25% 미만을 trace, 25% 정도를 +1, 50% 정도를 +2, 75% 정도를 +3으로 각각 분류하였다.

8. Western blotting test

제 2형 교원질에 대한 보다 정밀한 정량검사로 Western blotting test를 시행하였다. 채취한 재생된 연골조직을 액체 질소에 얼린 후 분쇄기로 부수고, 단백질 분해효소 억제제(Phenylmethylsulfonyl fluoride 1mM, Aprotinin 0.23

unit/ml, Leupetin 10M, Benzamidine 1mM)를 포함한 단백질 추출 완충액(NaCl 0.15M, Tris 10 mM(pH 7.4), EDTA 5 mM, 1% NP-40)에 넣은 후 10분간 얼음위에 보관하였다. 12,000 rpm, 4 $^{\circ}$ C에서 10분간 원심분리한 후 상층액을 취하여 Lowry method로 단백질 양을 정량하고 이것에 동량의 sodium dodecylsulfate(SDS)을 첨가한 뒤 5분간 끓여 단백질을 변성시키고 12% acrylamide gel상에서 전기영동하여 단백질을 크기에 따라 분리하여 나열시켰다. 이 acrylamide gel에 nitrocellulose 또는 nylon 흡착지를 겹쳐 놓고 전기를 걸어 겔 속에 있던 단백질을 흡착지로 이동시켰다. 흡착지를 PBS로 1회 세척한 후 blocking buffer(2% Bovine serum albumin in PBS)에 넣어 4 $^{\circ}$ C에서 24시간 보관하였다. 일차 항체(anti-collagen type II, Santa Cruz, dilution 1:400)에 1시간 반응 시킨 후 PBS로 5분씩 3회 세척하였다. 이차 항체(anti-goat IgG conjugated with peroxidase, Vector, dilution 1:1500)와 상온에서 45분간 반응시킨 후 PBS로 5분씩 3회 세척하였다. 흡착지를 ECL(Amersham Pharmacia, Uppsala, Sweden)로 방사선 필름에 감광한 후 비중계를 이용하여 정량화하고 정상 대조군을 기준으로 상대값을 산출하였다.

결 과

1. 임상적 결과

최종추시 시 Baumgaertner의 슬관절 기능 점수는 평균 8.78이었고, 48례중 우수가 43례(90%), 양호가 5례(10%)로 대부분 의미있는 호전을 보였다. 전례에서 최초 수술 및 이차 관절경술로 인한 특이한 합병증은 없었으며 수술 후 증상의 악화나 변형으로 인한 다른 수술적 치료를 시행한례도 없었다.

2. 방사선학적 결과

최종추시 시 전후면상 평균 1.1 mm의 관절간격이 증가되었고 측면상 평균 0.8 mm의 관절간격이 증가되었다(Fig. 3). 전후방 직립 방사선 소견 상 기계적 축의 내측 전위는 슬전 평균 56%에서 최종추시 시 평균 38%로 호전되었다.

3. 관절경 검사상 결과

이차 및 삼차 관절경술은 미세 천공술을 시행한 전례에서 시행하지 못하였으며 이는 임상적인 연구인 관계로 환자의 동의를 받을 수 있는 환자에서만 시행하였다. 이차 관절경술을 시행한 22명 24례와 삼차 관절경술을 시행한 2례 모두에서 연골 결손 부위에서 회백색의 재생된 연골 조직을 관찰할 수 있었다(Fig. 4). 일차 수술시 발견되었던 연골 결손과 비교한 연골의 재생 정도는 90% 이상이 17례(71%), 80~89%가 4

예(17%), 50~79%가 2예(8%), 50% 미만인 1예(4%)였고 (Table 1), 결손 부위에 따른 재생 정도는 경골에서 100% 재생된 레가 22례(92%)였고, 대퇴골은 12례(50%)로 경골이 대퇴골보다 재생이 잘됨을 알 수 있었다. 결손 부위의 크기는 연골하골이 노출되어 있으면서 지름이 2 cm 이상(결손 면적 약 3.0 cm^2)의 관절연골의 결손(Bentley Type IV)³⁾을 기준으로 하였으며 결손 부위의 면적에 따라 3.0 cm^2 이하에서는 경골에서 99%, 대퇴골에서 91%가 재생되었으며, 3.0 cm^2 이상은 경골과 대퇴골에서 각각 86%, 82%가 재생되어 결손 부위가 작을수록 좋은 결과를 보였다. 반월상 연골의 파열 정도는 관절경 소견상 파열이 변연부까지 연결이 안 되어 있고 부분적

제술만 요하는 경우를 파열이 심하지 않은 경우로 분류하였고, 파열이 변연부까지 연결이 되어 있으면서 아전절제술 및 전절제술을 요하는 경우를 파열이 심한 환자로 분류하였다. 반월상 연골 파열 정도에 따른 분석에서는 파열이 심한 환자(13례)는 경골이 88%, 대퇴골이 73%가 각각 재생되었고, 파열이 심하지 않은 환자(17례)는 경골과 대퇴골이 각각 100%, 95% 재생되어 반월상 연골의 파열이 심한 환자에서 현저하게 낮은 재생률을 보였다.

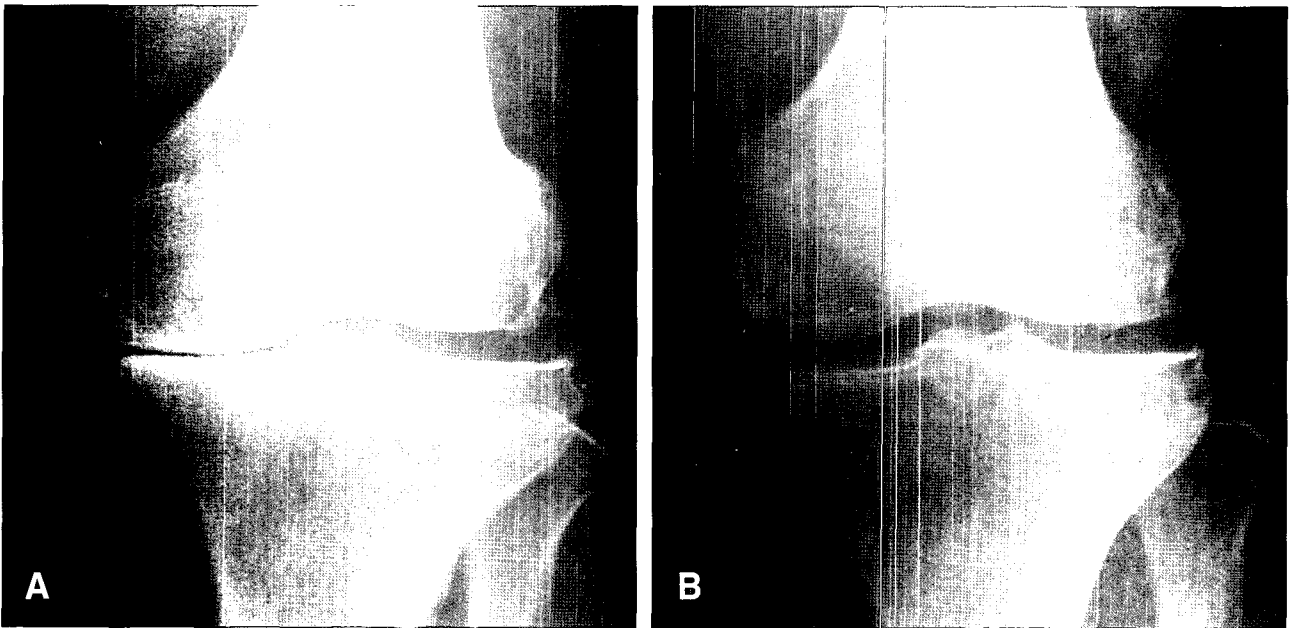


Fig. 3. (A) Preoperatively, the medial joint space on weight bearing AP view was 1.2 mm. (B) At last follow-up study, the joint space increased to 4.4 mm.

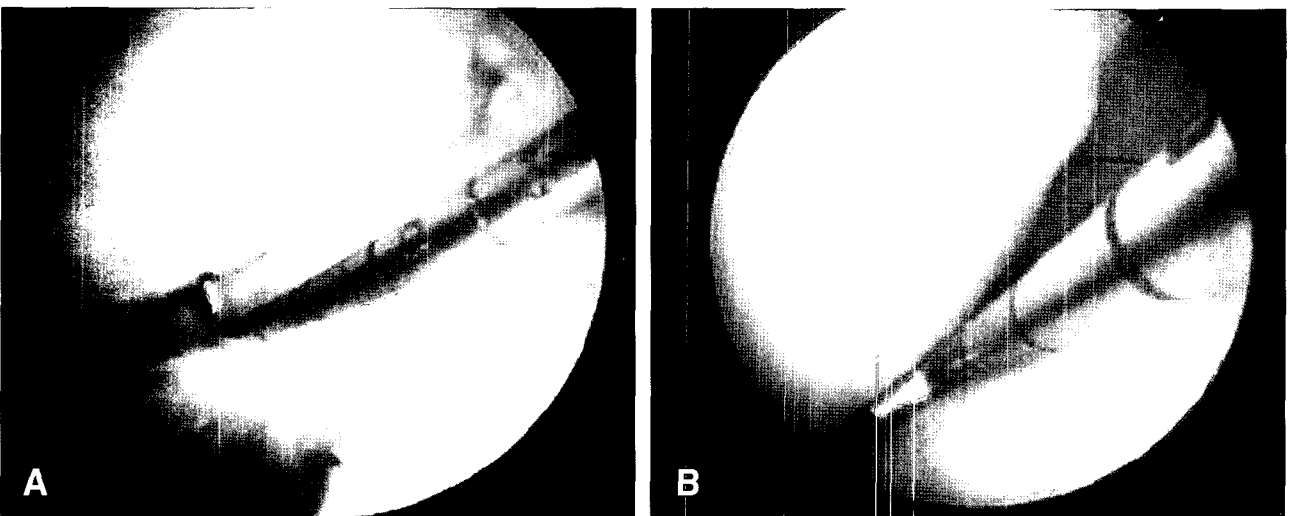


Fig. 4. (A) Initially, the full-thickness articular cartilage defect on the medial femoral condyle was shown. (B) Six months later, fully mature-looking cartilagenous tissue has replaced the tissue seen at A in the same patient.

4. 조직학적 결과

이차 관절경시 채취한 재생된 연골조직은 조직학적으로 초자연골과 섬유연골로 이루어진 혼합성 연골이었으며 이들 연골 조직의 기질에 있는 소강 내에서는 살아 있는 연골세포를 발견할 수 있었다(Fig. 5). 제 2형 교원질에 대한 면역조직화학적 염색을 시행한 18예에서 +3등급이 4예(22%), +2등급이 2예(11%), +1등급이 7예(39%)였으며 약하게 염색된 경우가 5예(28%)로 전례에서 정도의 차이는 있었지만 초자연골의 구성 성분인 제 2형 교원질이 염색되어 나타났으며 염색이 되지 않는 경우는 없었다(Table 2, Fig. 6).

5. Western blotting test 결과

12례 전례에서 정도의 차이는 있었지만 제 2형 교원질의 존재가 입증되었다(Fig. 7). 정량화된 제 2교원질의 평균은 정상대조군의 44%였으며 정량화된 양에 따라 분류하면 정상대조군의 70% 이상 정량화된 1군이 5례, 20% 이상 70% 미만으로 정량화된 2군이 4례, 20% 미만으로 정량화된 3군이 3례였다.

고 찰

초기 퇴행성 슬관절염에 대한 수술적 처치는 관절경의 눈부신 발전에 힘입은 바 크다. 1934년 Burman 등⁶⁾이 관절경 수

술 후 관절염의 현저한 호전이 있다고 보고한 이래, 여러 저자들에 의해 이러한 결과가 뒷받침되었다.

관혈적 변연절제술에 대하여 1959년 Pridie¹⁸⁾는 골극 제거, 노출된 연골하골에 대한 다발성천공술을 통한 퇴행성 슬관절염의 슬관절 표면 재생술을 기술하고 좋은 결과를 발표하였으나, 이러한 관혈적 방법들은 창상 치유와 회복 기간이 길며 수술 후 관절운동 범위의 제한으로 최근에는 거의 시행되지 않고 있다.

관절경술의 발전에 따라 관절경을 이용한 방법이 관혈적인 방법을 대체하게 되었고, 결손된 연골의 재생 방법의 하나인 관절경을 이용한 마멸관절성형술에 대한 결과는 1984년 Friedman 등¹⁰⁾이 1년 동안 추시하여 60%의 만족스러운 결과를 보고한 이래, 1986년에 Johnson¹³⁾이 2년 이상의 추시에서 75%, Bert와 Maschka⁴⁾가 5년의 추시에서 51%의 호전

Table 1. Area covered with Regenerated Cartilage after Microfracture

Regenerated area (%)	No. of knees (%)
>90	17 (71)
80-90	4 (17)
50-79	2 (8)
<50	1 (4)
Total	24 (100)

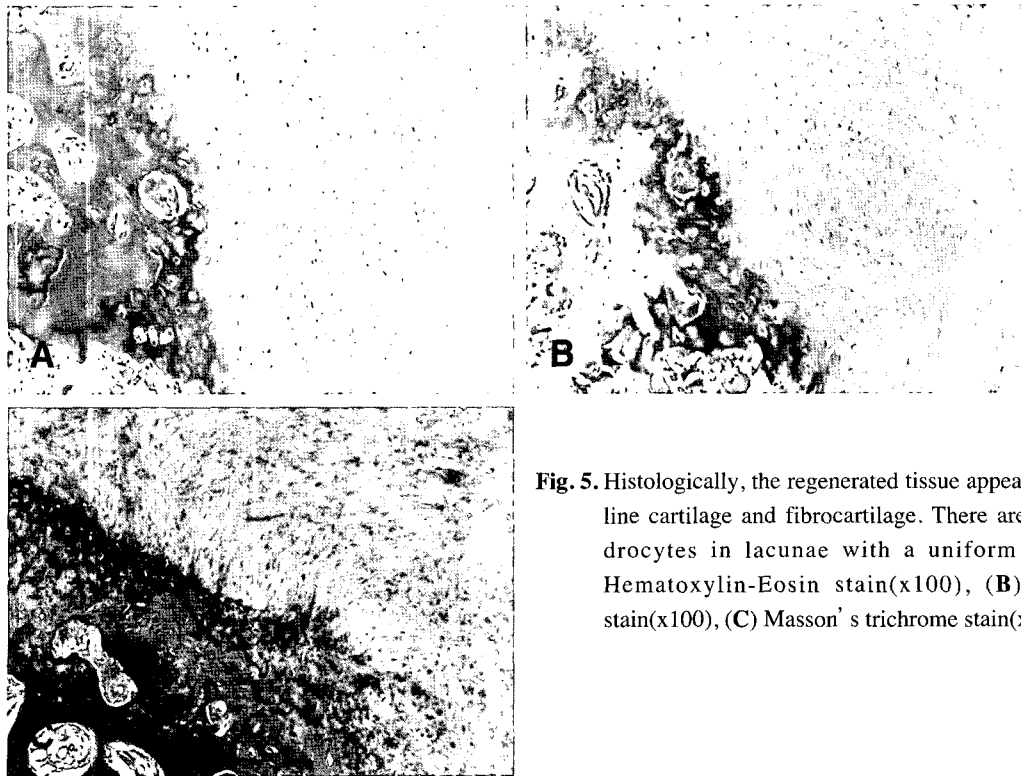


Fig. 5. Histologically, the regenerated tissue appears to be a hyaline cartilage and fibrocartilage. There are viable chondrocytes in lacunae with a uniform matrix. (A) Hematoxylin-Eosin stain(x100), (B) Safranin-O stain(x100), (C) Masson's trichrome stain(x100).

된 결과를 보고하고 있다. 그러나 이러한 증상의 호전이 변연절제술에 의한 것인지, 마멸관절성형술 자체에 의한 것인지에 대하여 Friedman 등¹⁰과 Bert와 Maschka⁴는 서로 상이한 결과를 보고하고 있어 이에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다. 즉, Friedman 등¹⁰은 변연절제술만 시행한 37례와 변연절제술과 마멸관절성형술을 동시에 시행한 41례를 1년간 추시 후 비교한 결과, 변연절제술만 시행한 경우 32%에서 증상 호전을 보였으나 마멸관절성형술을 동반한 경우 53%에서 증상 호전을 보여 마멸관절성형술의 효과가 있음을 주장하였으나 Bert와 Maschka⁴는 변연절제술만 시행한 67례와 마멸관절성형술을 동반한 59례를 5년간 추시한 결과 변연절제술만 시행한 경우 66%에서 증상 호전을 보였으나 마멸관절성형술을 동반한 경우 51%의 증상의 호전을 보여 마멸관절성형술의 효과에 대하여 회의적인 시각을 보였다. 관절경을 이용한 재생술의 구체적인 적응증을 정하기가 어려우며, 수술 후 증상 호전이 지속되는 이유와 기간에 대해서는 저자에 따라 의견을 달리하고 있다. 본 저자들의 경우 보존적 치료에도 호전되지 않고, 체중 부하 단순 전후방 방사선 소견상 심한 각변형 없이 중등도의 퇴행성 변화를 보인 환자를 대상으로, 전층의 연골결손(Outerbridge grade IV)이 발견될 때 미세 천공술을 시행한 결과, 최종 추시 시 임상적 결과는 우수가 43례(90%) 양호가 5례(10%)로 대부분 의미있는 호전을 보였다. 따라서 비록 평

균 1년의 짧은 추시 기간이지만 적절한 환자의 선택과 술 후 처치만 뒤따르면 좋은 결과를 얻을 수 있을 것이라고 사료된다. 마멸관절성형술이나 다발성 천공술 및 미세 천공술 후, 결손된 연골의 재생에 대한 연구 결과도 다양하다. Mitchell 등¹⁵은 가토에서 연골하 조직에 천공을 시행한 후 자유로운 운동을 허락한 경우에, 초자연골이 천공 내부에 생성되며 8개월 후에는 초자연골이 사라지면서 섬유연골로 대체된다고 발표하였고, Mankin 등¹⁶은 그 범위가 적은 경우는 초자연골 및 섬유연골이 증식된다고 발표하였다. 관절연골은 무혈성의 독특한 특성을 가져 이의 치유과정은 일반 조직의 치유과정과 달라 많은 연구와 논란의 대상이 되어 왔다. 1958년 Urist²⁴에 의해 관절내의 손상이 초자연골(hyaline-like cartilage)에 의해 치유될 수 있다고 알려진 후, Bassett¹¹는 간엽세포(pleuripotential mesenchymal cell)가 주위 환경의 변화에 따라 다르게 분화될 수 있다고 발표하였으며 산소분압 및 물리적 압력이 인자가 될 수 있다고 주장하였다. 대부분의 연구 결과 관절연골의 부분층의 손상은 일반적으로 활발한 대사활동은 있으나 치유가 되지 않으며, 전층손상은 치유는 되나 치유된 조직의 종류에 대하여는 육아조직, 섬유조직, 섬유연골조직 또는 초자연골과 유사한 조직 등으로 구성되어 있다고 알려져 왔다^{1,24}. 기존에 사용되었던 마멸관절성형술과 다발성천공술에 대한 미세 천공술의 차이는 연골하판(subchondral plate)이

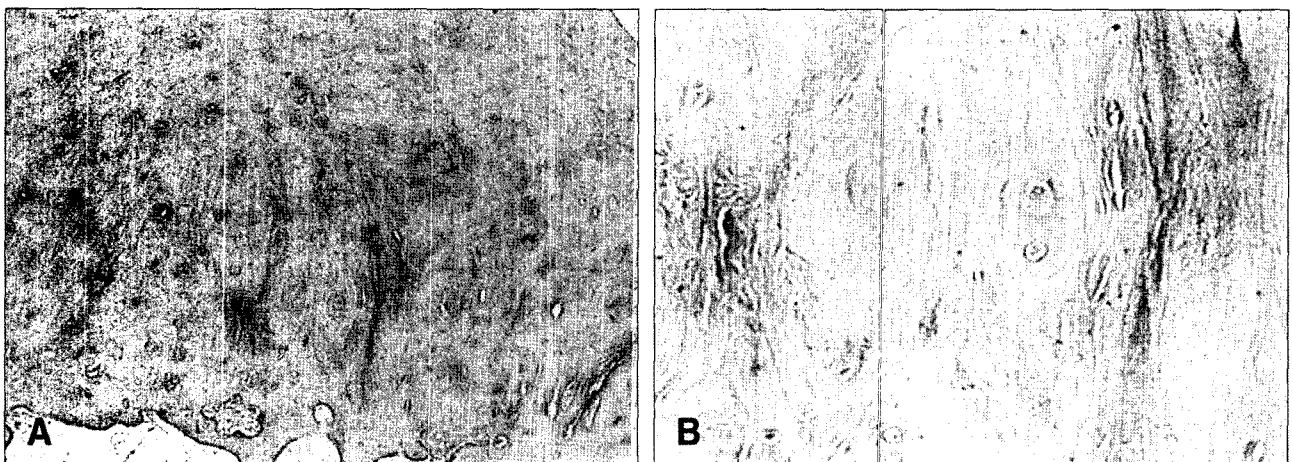


Fig. 6. On immunohistochemical staining, Type II collagen was shown brownish color. Fig. 6A: x40, Fig. 6B: x100.

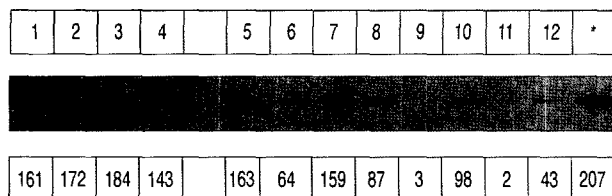


Fig. 7. Western blotting test was performed in 12 knees. Each specimens were analyzed Type II collagen quantitatively compare with control(*)

Table 2. Immunohistochemical Staining for Type II collagen

Degree of staining compare with positive control	No. of knees (%)
+3(76-100%)	4 (22)
+2(51-75%)	2 (11)
+1(26-50%)	7 (39)
Trace(0-25%)	5 (28)
Total	18 (100)

관절 표면의 형상을 유지하면서 연골하골 골수로 배출된 혈액이 혈액 덩어리를 형성할 수 있는 조면을 병변 부위에 만든다는 점이다. 이 술식의 장점은 끝이 구부러진 각도가 다른 송곳 (awl)을 사용하여 병변이 발생한 슬관절내 어떠한 부위에도 편리하게 이 술식을 시행할 수 있으며, 수동 혹은 자동 천공기를 사용할 때 발생하는 열에 의한 조직의 손상을 예방할 수 있다. 또한 혈액 덩어리의 부착을 위한 관절 표면의 환경 조성이 더욱 용이하며, 천공기에 비하여 구멍 깊이의 조절이 용이하다. 이러한 일련의 과정을 통하여 생성된 혈액 덩어리가 연골하골에 부착되어 살아 있는 골수내 간엽세포가 병변내에서 안정된 연골조직으로 분화할 수 있다. 1997년 Steadman 및 Rodkey 등²³⁾은 미세 천공술을 시행하고 6개월이 경과한 후에 시행한 이차 관절경술에서 관절연골의 결손부위에 연골의 재생을 관찰할 수 있었으나 그 두께는 본래 관절의 연골 전층에 미치지 못하는 못하였고, 이차 수술시 얻은 연골 생검에 대한 조직학적 검사에서 재생된 연골이 초자연골과 섬유연골의 혼합물로 구성되어 있다고 보고하였다. 본 저자들의 경우 이차 관절경술시 1례를 제외한 23례에서 연골 결손 부위에서 회백색의 재생된 연골조직을 관찰할 수 있었으며, 함께 시행한 조직학적 검사에서는 초자연골과 섬유연골로 이루어진 혼합성 연골임을 알 수 있었다. 또한 이들 연골조직의 기질 내에 있는 소강 내에는 살아 있는 연골세포를 발견할 수 있었다. 그러나 재생된 연골조직이 지속적인 체중 부하에 생역학적인 변화를 일으키지 않고 얼마나 유지할 수 있는지는 보다 장기간의 추시 관찰이 필요할 것으로 사료된다.

제 2형 교원질은 정상적인 초자연골에서 독특한 생체역학적인 특성을 제공하는 세포외 거대세포 기질의 틀을 이루는 중요한 교원질로 알려져 있다. 관절연골의 재생을 위한 여러 가지 수술을 시행 후 재생된 연골조직으로부터 얻은 생검조직에서 이러한 제 2형 교원질에 대한 면역반응성을 찾는 것은 중요한 의미를 갖는다고 볼 수 있으며 제 2형 교원질의 존재는 재생된 조직이 초자연골로 증식되는 것과 연관이 있는 것으로 알려져 있다^{4,5)}. Johnson⁶⁾은 마멸관절성형술 후 제 2형 교원질이 거의 존재하지 않는 섬유성 조직에서부터 제 2형 교원질이 풍부한 초자연골과 유사한 조직에 이르기까지 다양한 형태로 재생되어 재생된 연골이 제 2형 교원질을 나타낼 수 있는 가능성이 있다고 보고하였다.

Brittberg 등⁵⁾은 연골의 전층 결손이 있는 슬관절에서 자가

연골세포 이식으로 치료한 23명의 환자 중 이차관절경술에서 얻은 재생된 연골 조직의 제 2형 교원질에 대한 면역조직화학적 염색을 시행한 5명에서 결과는 양성이었으며 대조군에서는 음성이었음을 보고하고 있으나 본 저자들의 경우 면역조직화학적 염색을 시행한 18례 전 레에서 정도의 차이는 있었지만 제 2형 교원질이 염색되어 나타나 미세 천공술 후 제 2형 교원질을 형성하는 정상 초자연골과 유사한 연골조직으로 재생된다는 사실을 입증하였으며, Western blotting test로 정상 관절의 초자연골에 존재하는 제 2형 교원질의 양을 분석함으로써 재생된 연골의 예후를 추정할 수 있을 것으로 생각된다.

연골의 재생에 영향을 미치는 인자로는 환자의 연령, 연골 결손의 크기 및 위치, 활액막의 상태, 반월상 연골과 같은 연부조직 병변의 동반 여부, 슬관절의 안정성 여부, 술 후 지속성 수동적 운동 시간, 술전 관절간격 등이 관여한다고 한다^{19,20,21,22)}. 본 연구에서는 연골 재생의 차이에 따른 환자의 연령, 체중의 차이는 없었고 임상점수, 술 후 관절간격 증가의 차이도 통계적으로 유의하지 않았다. 그러나 술전 내반 변형 정도와 이차관절경술상 재생된 연골의 범위는 Western blotting test상 제 2형 교원질에 대한 정량화 결과와 통계학적인 상관관계가 있음을 알 수 있었다. 따라서 본 연구는 술 전 변형 정도가 제 2형 교원질의 생성에 영향을 미칠 수 있음을 규명함으로써 향후 미세 천공술 시행 시 적응 대상을 선정하는 근거를 제시하는 데에 그 의의가 있다고 사료된다. Rodrigo 등¹⁹⁾에 의하면 환자의 나이가 젊고, 병변의 크기가 적으며 슬관절의 동반 손상이 적을수록 관절연골 결손부위의 재생이 좋았다고 보고하였다. Salter 등^{20,21)}은 초자연골의 생성은 관절의 지속성 수동적 운동과 깊은 관계가 있음을 발표하였고, Rodrigo 등¹⁹⁾은 술 후 CPM을 시행하여 재활 치료를 한 환자군과 시행하지 않은 환자군에 대한 비교 연구에서, CPM 시행군의 결과가 좋았음을 보고하면서 CPM을 이용한 재활치료의 필요성을 강조하였다. 본 저자들의 경우 최초 수술시 계획하였던 연골 결손의 크기와 이차 관절경술시 재생된 부위의 크기를 비교한 결과, 연골 재생에 영향을 미치는 여러 가지 인자 중에서 연골 결손의 위치 및 크기, 반월상 연골의 파열 유무는 연골 재생에 지대한 영향을 미침을 알 수 있었다. 술 전 및 최종추시시 직립 전후방 방사선소견 상 평균 차이는 18%의 외측 이동으로 나타났는데 이것은 조직학적으로 입증된 재생 연골이 방사선학적으로도 외반화에 영향을 주어 기계적 축을 변화시킨다는

Table 3. Results according to the Amount of Type II collagen in Western blotting test

	Baumgaertner scale [†]	Varus deformity [†]	Joint space widening [†]	2nd look finding [†]	Age (yr) [†]	Weight (kg) [†]
Group I (5)*	9	50%	1.6 mm	91.5%	63.7	61.6
Group II (4)*	8.1	44%	0.8 mm	93.5%	63	61
Group III (3)*	7.9	71%	0.6 mm	84.5%	61	63

*:Number of case, †:p>0.05, ‡:p<0.05

중요한 점을 시사한다.

결 론

슬관절 퇴행성 관절염 환자의 전측 연골 결손 치료로 관절경을 이용한 미세 천공술은 임상적 및 방사선학적으로 대부분 의미있는 호전을 보였으며, 또한 이차 관절경술을 통하여 연골의 재생을 육안 및 면역조직화학적으로 확인할 수 있었다.

Western blotting test를 시행하여 제 2형 교원질을 정량화한 12례를 정량화된 양에 따라 각군별로 슬관절 기능 점수, 수술전 내반변형의 정도, 최종추시 시와 수술 전 관절간격의 증가소견, 이차관절경상 재생된 연골의 범위와 환자의 '연령, 체중의 상관관계를 분석한 결과 정량화가 많이 될수록 슬관절 기능 점수가 높았고 관절간격의 증가소견은 컸으나 통계학적으로 유의한 차이는 없었다($p>0.05$). 또한 연령 및 체중과의 상관관계는 없었다($p>0.05$). 그러나 정량화된 양이 많을수록 수술전 내반변형의 정도는 적었고 이차 관절경소견상 재생된 연골의 범위가 넓었으며 이는 통계학적으로 유의한 차이를 보였다($p<0.05$)(Table 3).

그러나 이들 초자연골과 섬유연골의 혼합형 연골로 이루어진 재생조직이 지속적인 체중 부하에 의해서 생역학적인 변화를 일으키지 않고 얼마나 유지할 수 있는지는 보다 장기간의 추시 관찰이 필요할 것으로 사료된다.

참고문헌

1. Bassett CA: Current concepts of bone formation. *J Bone Joint Surg*, 44-A:1545-1563, 1962.
2. Baumgaertner MR, Cannon WD Jr., Vittori JM, Schimit MS and Maurer RC: Arthroscopic debridement of the arthritic knee. *Clin Orthop*, 253:197-202, 1990.
3. Bentley G and Dowd G: Current concepts of etiology and treatment of chondromalacia patella. *Clin Orthop*, 189:209-228, 1984.
4. Bert JM and Maschka K: The arthroscopic treatment of gonarthrosis: A five-year follow-up study of abrasion arthroplasty plus arthroscopic debridement and arthroscopic debridement alone. *Arthroscopy*, 5:25-32, 1989.
5. Brittberg M, Lindahl A, Nilsson A, Ohlsson C, Isaksson O Peterson L: Treatment of deep cartilage defect in the knee autologous chondrocyte transplantation. *N Engl J Med*, 331:889-895, 1994.
6. Burman MS, Finkelstein H and Mayer L: Arthroscopy of the joint. *J Bone Joint Surg*, 16:255-268, 1934.
7. Convery FR, Akesson WH and Keown GH: The repair of osteochondral defects. An experimental study in horses. *Clin Orthop*, 82:253-262, 1972.
8. Dandy DJ: Arthroscopic debridement of the knee for J Bone Joint Surg, 73-B:877-878, 1991.
9. Ewing JW: Arthroscopic treatment of degenerative meniscal and early degenerative arthritis of the knee. *Articular and knee joint function: Basic science and arthroscopy*. 137-145, 1990.
10. Friedman MJ, Berasi CC, Fox JM, Del Pizzo W, Snyder SJ and Ferkel RD: Preliminary results with abrasion arthroplasty in the osteoarthritic knee. *Clin Orthop*, 182:200-205, 1984.
11. Haggart GE: Surgical treatment of degenerative arthritis of the joint. *N Engl J Med*, 236:971-973, 1947.
12. Homminga GN, Bulstra SK, Bouwmeester PS, van der Linden AJ: Perichondral grafting for cartilage lesions of the knee. *J Bone Surg*, 72-B:1003-1007, 1990.
13. Johnson LL: Arthroscopic surgery, principles and practice. St. C.V. Mosby Co., 516-519, 1986.
14. Mankin HJ: The response of articular cartilage to mechanical J Bone Joint Surg, 64-A:460-466, 1982.
15. Mitchell N and Shepard N: The resurfacing of adult rabbit articular cartilage by multiple perforations through the bone. *J Bone Joint Surg*, 58-A:230-233, 1966.
16. Oglivie-Harris DJ and Fitsialos DP: Arthroscopic management of the degenerative knee. *Arthroscopy*, 7:151-157, 1991.
17. Outerbridge RE: The etiology of chondromalacia patellae. *J Joint Surg*, 43-B:752-757, 1961.
18. Pridie KH: A method of resurfacing osteoarthritic knee joints. *J Joint Surg*, 41-B:618-619, 1959.
19. Rodrigo JJ, Steadman JR and Silliman JF: Improvement of chondral defect healing in the human knee after ebridement and microfracture using continuous passive motion. *Am J Knee Surg*, 7:109-116, 1994.
20. Salter RB: The biologic concept of continuous passive motion synovial joints. The first 18 years of basic research and its application. *Clin Orthop*, 242:12-25, 1989.
21. Salter RB, Simmonds DF, Malcolm BW, Rumble EJ, MacMichael D and Clement MD: The biological effect of continuous passive motion on the healing of full-thickness defects in articular cartilage. An experimental investigation in the rabbit. *J Bone Joint Surg*, 62-A:1232-1251, 1980.
22. Shimizu T, Videman T, Simazaki K and Mooney V: Experimental study on the repair of full thickness articular cartilage defects: effects varying periods of continuous passive motion. age, activity immobilization. *J Orthop Res*, 5:187-197, 1987.

23. **Steadman JR, Rodkey WG and Singleton SB:** *Microfracture for full thickness chondral defects: Technique and results. Operative Techniques in Orthopaedics, 7:300-304, 1997.*
24. **Urist MR:** *The repair of articular surfaces following arthroplasty the hip. Clin Orthop, 12:209-229, 1958.*
25. **Woo SL, Kwan MK, Lee TQ, Field FP, Kleiner JB and Coutts RD:** *Perichondral autograft for articular cartilage. Shear modulus of neocartilage studied in rabbits. Acta Orthop Scand, 58:510-515, 1987.*

= ABSTRACT =

Clinical and Histopathological Study in Repaired Cartilage after Microfracture Surgery in Degenerative Arthritis of the Knee

Dae Kyung Bae, M.D., Kyoung Ho Yoon, M.D., and Jae Keun So, M.D.*

Department of Orthopaedic Surgery, School of Medicine, Kyung Hee University, Seoul; Hanmaeum Orthopaedic Clinic, Donghae, Korea*

Purpose: The purpose of this study is to evaluate the clinical, radiological and histopathological results after microfracture surgery for degenerative arthritis of the knee.

Materials and Methods: From Oct. 1997 to Dec. 1998, 48 knees in 46 patients were treated by microfracture technique. Their mean age at the time of operation was 56 years(range, 40-75 years) and mean period of follow-up study was one year(range, 7-20 months). For 24 knees in 22 patients, 'second-look' arthroscopies and biopsies were performed at 6 months following microfracture. At the last follow up clinical results were evaluated with Baumgaertner's scale. The specimens of 24 cases were stained with H-E, Safranin-O, and Masson's trichrome. Eighteen of 24 cases were stained immunohistochemically and the Western blotting test was performed on 12 cases for type II collagen. We analyzed the relationship of the Western blotting for type II collagen with clinical score, preoperative varus deformity, joint space widening in radiological result, extent of repaired articular cartilage in '2nd-look' arthroscopic findings, patient's age and weight

Results: Clinical results were excellent in 90% and good in 10%. Among the 24 knees, more than 80% of areas of chondral defect were covered with regenerated cartilage in 21 knees. Histologically, the repaired tissue appears to be a hybrid of hyaline cartilage and fibrocartilage. Repaired cartilage contains variable amounts of type II collagen with immunohistochemical staining. The results of the Western blotting test were similar. The amounts of type II collagen formation had positive correlation with the extent of repaired cartilage and preoperative varus deformity.

Conclusion: 'Second-look' showed that the chondral defect areas were covered with newly grown grayish white tissue. Articular cartilage repair was confirmed with histological and immunohistochemical study qualitatively, and the amount of type II collagen was calculated with the Western blotting test quantitatively. The exact nature and fate of repaired cartilagenous tissues need further long term follow-up study. The results of this study provide the rationale to select osteoarthritic patients indicated for microfracture surgery.

Key Words: Knee, Osteoarthritis, Arthroscopy, Microfracture, Type II collagen, Immunohistochemical staining, Western blotting test

Address reprint requests to **Dae Kyung Bae, M.D.**

Department of Orthopaedic Surgery, School of Medicine, Kyung Hee University, Seoul, Korea

#1 Hoeki-dong, Dong Dae Mun-Ku, Seoul 130-702, Korea

TEL: 82-2-958-8366, FAX: 82-2-964-3865, E-mail: okej@chollian.net