

## 슬관절 연골 결손에 대한 fibrin matrix 자가 연골 세포 이식술 후 이차 관절경 소견 - 예비보고 -

인하대학교 의과대학 정형외과학교실, 방사선과학교실\*

최성욱 · 오인석 · 김려섭 · 박선원\* · 이종민 · 이 문 · 김명구

### Second Look Arthroscopic Finding after Fibrin Matrix Autologous Chondrocyte Implantation for the Treatment of Articular Cartilage Defect of the Knee - Preliminary Report -

Sung Wook Choi, M.D., In Suk Oh, M.D., Ryuh Sup Kim, M.D., Sun Won Park, M.D.\*,  
Jong Min Lee, M.D., Moon Lee, M.D., Myung Ku Kim, M.D.

Department of Orthopedic Surgery, \*Department of Radiology, College of Medicine, Inha University, Incheon, Korea

**Purpose:** The purpose of this preliminary report is to investigate the short term outcome of performing gel type fibrin matrix autologous chondrocyte implantation to patients who have damaged knee joint cartilage using secondary arthroscopy.

**Material and Methods:** Six patients who have damaged knee joint cartilage were involved. The average size of defect was 5.13 cm<sup>2</sup>.

While performing primary arthroscopy, whole layer of cartilage bone was obtained either from the margin of damaged cartilage or the bilateral margin of a trochlea. The cartilaginous cells were obtained for culture for four to six weeks. While performing secondary minimal invasive arthrotomy, gel type fibrin matrix autologous chondrocyte was implanted on the chondral defect site.

**Results:** 4 among 6 patients to be more than good in Modified Cincinnati Knee Scoring system. Lysholm function score was 59.5 preoperatively, and it improved to 76.25. ICRS grading by performing secondary arthroscopy revealed 4 out of 6 patients to be nearly normal.

**Conclusion:** Gel type fibrin matrix autologous chondrocyte implantation is a treatment for cartilage defect, which takes less time to operate than the conventional implantation. In addition, this method minimizes the size of incision and allows arthroscopic surgery. However, long term follow up and more case study is thought to be necessary.

**KEY WORDS:** Chondral defect, Autologous chondrocyte implantation

## 서 론

\* Address reprint request to  
**Myung Ku Kim, M.D.**  
Department of Orthopedic Surgery, Inha University Hospital  
7-206, 3-ga Shinheung-dong, Jung-gu, Incheon 400-103, Korea  
Tel: 82-32-890-3662, Fax: 82-32-890-3099  
E-mail: m9kim@inha.ac.kr

\* 본 논문의 요지는 2006년도 대한관절경학회 추계학술대회에서 발표되었음.

\* 본 논문은 인하대학교의 지원을 받아 이루어졌음.

슬관절에 흔히 발생하는 연골 결손의 유병율은 60~63%로 보고되고 있으며 슬관절의 대퇴골 내과에 주로 발생한다<sup>1,2)</sup>. 슬관절의 연골 손상시, 관절 연골의 생리학적 재생은 제한된 수준으로 일어나며<sup>3)</sup>, 손상을 방지하였을 경우 골연골 병변은 초기 골관절염을 일으킬 수 있다<sup>4)</sup>. 그러므로, 최근 수년간 슬관절의 연골 결손을 치료하거나 증상을 호전시키는 다양한 수술적 방법들이 소개되고 그 결과가 보고되고 있다<sup>5)</sup>. 이 중 자가 연골 세포 이식술은 이식된 세포로 연골 형성을 일으키

는 방법으로 알려져 있는데 골수 세포를 자극하는 방법과는 달리, 초자 연골을 재생시킬 수 있다고 알려져 있다.<sup>13)</sup> Brittberg 등<sup>5)</sup>에 의해 최초로 소개된 자가 연골 세포 이식술은 연골 결손부위를 채워진 골막으로 봉합한 후 배양된 연골 세포를 주입하여 채우는 방식이었다. 그러나, 연골 결손 부위로부터 이식된 연골 세포의 누출, 세포적 표현형의 탈분화, 이식된 연골 세포의 불균등 분포등의 부작용이 일어날 수 있으며<sup>17)</sup>, 골막을 사용함으로써 이식 조직의 비대와 석회화 등의 합병증이 일어날 수 있다는 보고가 있다<sup>15,16,20,22)</sup>. 또한 골막을 채취하고 봉합하기 위하여 수술시간이 길어지고 외과적 절개가 커짐에 따라 통증과 관절강직이 증가한다는 보고도 있다<sup>17)</sup>. 따라서 본 연구에서는 이런 문제점을 보완하기 위해서 슬관절의 연골 결손 환자의 치료로서 고식적 방법의 자가 연골 세포 이식술의 단점을 보완한 gel 형태의 fibrin matrix 자가 연골 세포 이식술을 시행한 후 그 단기 결과를 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

## 대상 및 방법

### 1. 연구 대상

2005년 6월부터 2006년 8월까지 본원에서 슬관절 연골 결손으로 진단되어 연골 세포 채취수행 4~6주후 연골 세포 이식술을 시행 받고 최소 6개월이 경과한 6예의 환자를 대상으로 하였다. 추시 기간은 최단 6개월에서 최장 14개월로 평균 10개월이었다. 환자 구성은 남자가 5예, 여자가 1예였고, 수술 당시의 환자 연령은 16세에서 60세로 평균 38.1세였다. 손상 원인으로는 스포츠 손상 1예, 낙상 1예, 실족 1예였으며 3예는 원인 미상이었다. 손상 부위로 우측이 4예, 좌측이 2예였으며 1차로 시행한 관절경술상 연골 결손 부위는 대퇴골 내과 4명, 대퇴골 외과 1명, 활차부위가 1명이었다. 결손 크기는 평균 5.13 cm<sup>2</sup>, 최소 4.00 cm<sup>2</sup>, 최대 9.00 cm<sup>2</sup>으로 비교적 크

기가 커서 타 수술방법으로는 수술 후 좋은 결과를 얻을 수 없는 경우를 대상으로 하였다. 동반 손상으로 반월상 연골 파열이 3예였으며 과거력상 1예에서 전방십자인대 재건술을 받은 경력이 있었다.

### 2. 연구 방법

슬관절의 기능적 평가를 위해 수술 전, 최종 추시에서 Modified Cincinnati Knee Score, Lysholm Function Score를 측정하였고 이차 관절경술식을 시행하여 ICRS grade를 측정하였다.

### 3. 수술 시기 및 재할

임상적, 방사선학적 평가를 마친 후, 관절경술식을 시행하여 연골 결손의 위치, 크기, 깊이를 측정하였고 주위나 반대편의 관절 연골에 이상 유무도 검사하였다. 또한 반월상 연골판의 이상 유무와 인대 안정성도 검사하였다. 비체중부하 부분인 대퇴과 절흔의 내, 외측 또는 연골 결손부위의 가장자리에서 200~300 mg의 연골 전층을 채취하여 약 4~6주간 계대배양을 실시하였다.

자가 연골 세포 이식술은 1차 수술 후 4~6주째에 12×10<sup>7</sup> 개 이상의 연골 세포가 배양되면 시행하였고, 연골 결손 부위에 따라 슬개골 내측 또는 외측에 최소 침습적 관절 절개술을 시행하였다(Fig. 1-A). 결손 부위가 노출되면, 이식된 연골 세포가 정상 연골조직과 잘 융합되게 하기 위해서 연골 결손 부위의 변연부에서 손상된 연골을 제거하였으며, 연골하 골층에 2.9 또는 3.2 mm 드릴을 이용하여 gel 형태의 이식물이 스며들어가 지지대 역할을 할 수 있도록 3개 내지 5개의 구멍을 뚫었다(Fig. 1-B). 노출된 연골하 골층의 경화된 부분은 burr 드릴을 이용하여 제거하였으며 이 때 골에서의 출혈을 막기 위해 조심하였으며 출혈시에는 에피네프린을 이용하여

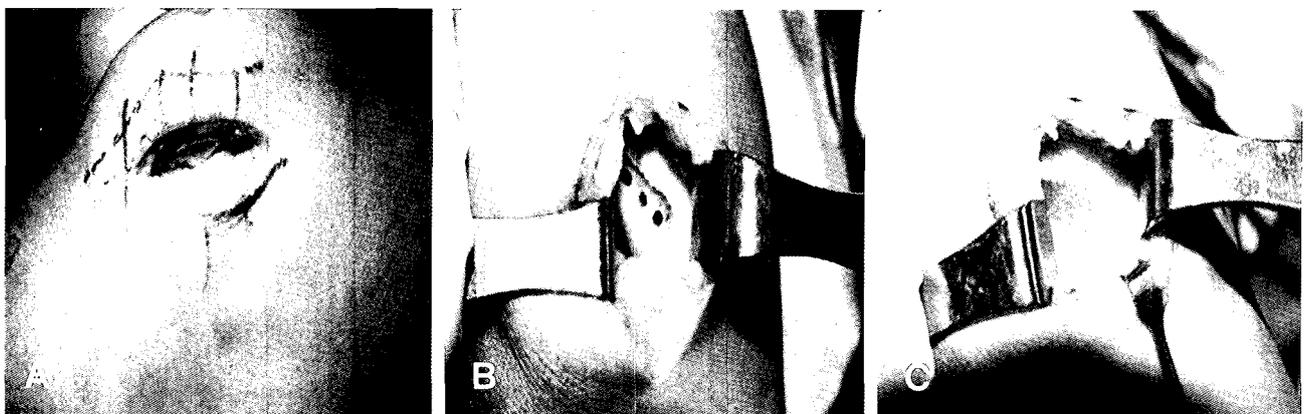


Fig. 1. (A) Photograph of minimal incision arthrotomy (B) Photograph of post drilling of cartilage defect site. (C) Photograph of injection of autologous chondrocyte implantation

지혈을 시도하였고 구멍에서의 출혈은 bone wax를 이용하여 지혈을 시도하였다. 연골 결손부위가 바닥과 수평이 되도록 고관절과 슬관절의 자세를 취한 후 자가 연골 세포와 fibrin gel을 혼합하여 주사기로 연골 결손 부위에 정상 연골 모양으로 채워지도록 주입하였고(Fig. 1-C), gel이 굳도록 3~5분간 주입시의 자세를 유지하였다. 소식자(probe)를 이용하여 이식물의 경도를 확인하였고, 슬관절의 굴곡 신전 운동을 통하여 이식물의 안정성을 확인한 후 창상을 봉합하였다.

재활 프로그램은 수술 후 2주까지 체중부하를 금하였고 2~4주동안 체중의 1/4~1/3 정도로 부분 체중부하를 허용하였으며, 수술 후 4~6주간 체중의 1/2 정도, 6~10주간 완전체중부하를 허용하였다. 또한 수술 후 2~3일부터 0도에서 40도의 운동범위로 수동적 연속 운동 기구(continuous passive

motion exercise)를 이용하여 4주째 운동각도가 90도, 5주째 110도, 6주째 130도가 되도록 하루에 5~10도씩 증가하였다. 수술 후 10주후부터는 통증이 없는 한 가벼운 실내, 실외 운동을 허용하여 일상생활을 가능하게 하였으며, 9개월부터 가볍게 달리기, 쪼그려 뛰기등으로 운동능력을 완전히 회복할 수 있게 하였다.

결 과

수술 후 추적 관찰은 평균 10개월(6~14개월)이었으며, 수술 후 최소 6개월에 이차 관절경을 시행하였다. 수술 전 임상적, 기능적 평가에서 Modified Cincinnati Knee Score는 6명의 환자 중 5예 (83.3%)에서 fair였으며 1예(16.7%)에서

Table 1. Lysholm function score and modified cincinnati knee score

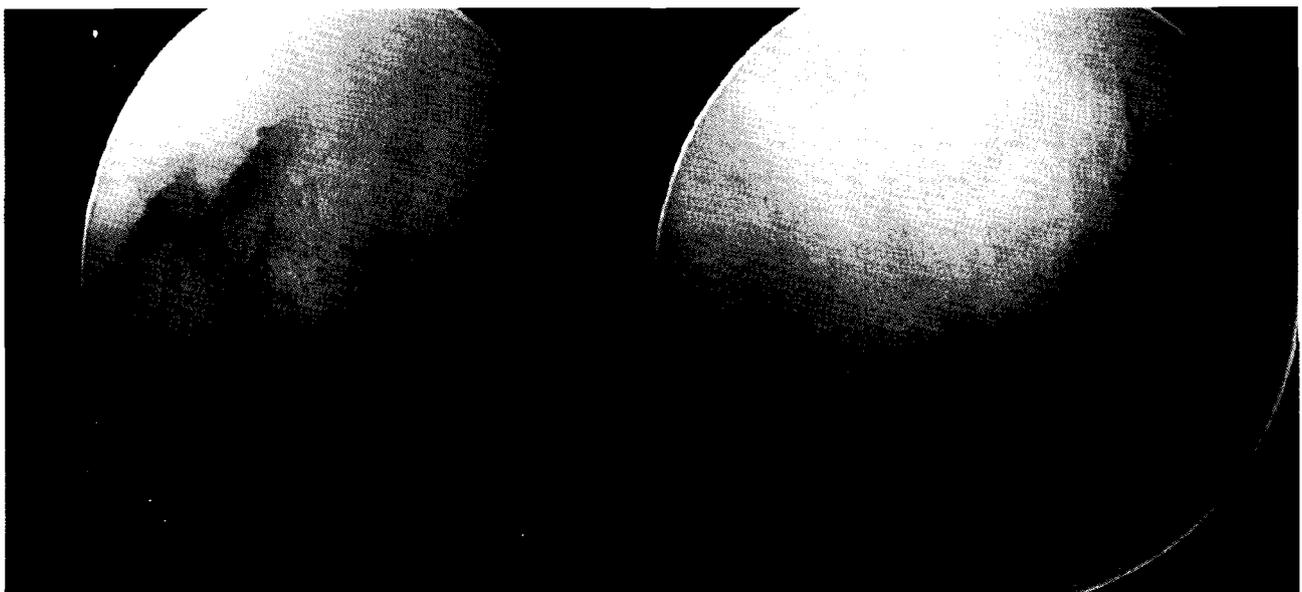
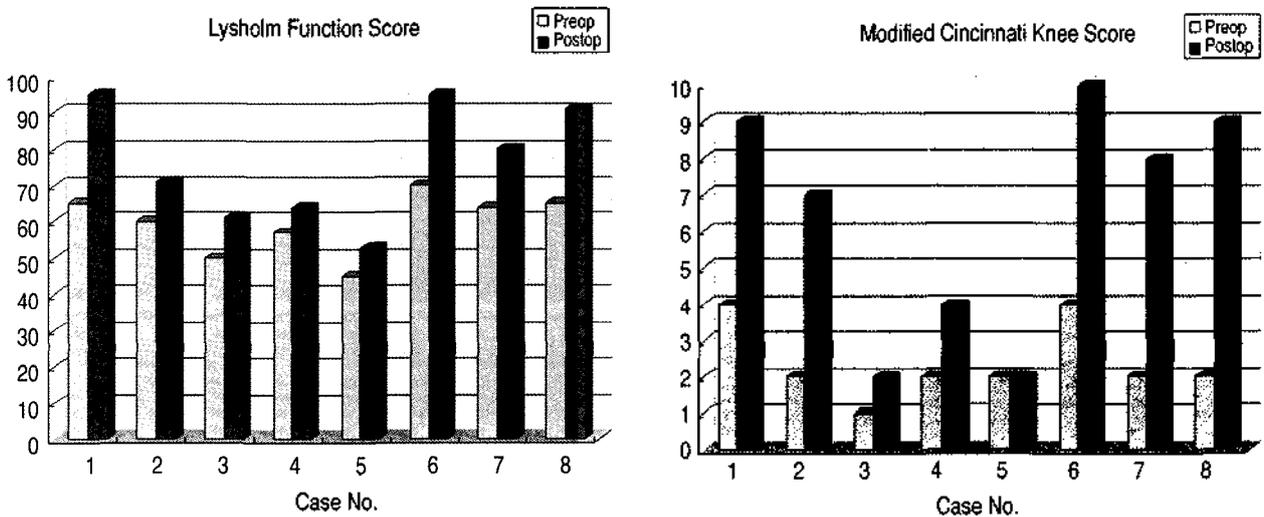


Fig. 2. Preoperative and postoperative arthroscopic finding

poor였다. 수술 전 Lysholm function score는 평균 59.5점 (45~70점)이었다. 수술 후 Modified Cincinnati Knee Score는 6명중 3예(50%)에서 우수, 1예(16.7%)에서 양호, 1예(16.7%)에서 fair, 1예(16.7%)에서 poor의 결과를 보였다. Lysholm function score는 수술 후 평균 76.25점 (53~95점)으로 전체적으로 향상되었다(Table 1). 이차 관절 경술식을 통한 ICRS grade 측정에서 6명중 4예(67.7%)에서 거의 정상의 결과를 보였으며 2예(33.3%)에서 비정상의 소견을 보였다(Fig. 2). 수술 후 감염, 관절내 유착등의 합병 증은 발생하지 않았다.

## 고 찰

슬관절에 발생한 연골 결손에 대한 관절 연골 치료 원칙은 증상을 완화하고 슬관절의 기능을 향상시키는 것이다. 슬관절 연골 결손에 다양한 수술 기법들이 병변의 확장을 방지하고 연골을 재생시켜서 골관절염으로의 진행을 막기 위해 시도되어왔다. 과거부터 관절경하 대증적 치료술, 연골하 천공술, 미세 골절술, 자가 또는 동종 골 연골 이식술등의 여러 방법이 시행되어 왔으며 최근에는 자가 연골 세포 이식술이 많이 시도되고 있다.

연골하 천공술과 미세 골절술은 관절 연골이 결손되어 노출된 골에 출혈을 일으켜 골수 세포를 자극하는 방법으로 섬유연골 반흔 조직으로 덮히게 하는 원리이다. 이 방법들은 관절경으로 시행할 수 있다는 장점을 가지고 있지만 환자의 나이와 활성도에 따라 치유 정도 및 임상 결과가 다양하여 예측이 어려우며 복원되는 조직이 섬유연골이라는 단점을 지니고 있다<sup>2,21</sup>.

골 연골 이식술은 관절 연골의 체중 부하를 받지 않는 곳에서 골 연골 조각을 채취하여 연골 결손 부위에 이식하는 방법으로 관절경으로 가능하며, 동종 골 연골 이식술로 광범위한 연골 결손을 치유할 수 있다는 이점이 있다. 또한 자가 연골 세포 이식술과는 달리 연골 세포 배양 및 기질 이식등의 절차가 필요하지 않으며 한번의 수술로 치유할 수 있다는 것이 골 연골 이식술의 장점이다. 하지만 골 연골 이식술은 이식된 연골의 일부가 변연 세포 괴사를 통해 줄어들며, 이식된 골 연골 조각 사이에 틈이 잔존하여 결론적으로 3분의 1정도가 결손으로 남게 되는 단점이 있으며 결손 부위가 큰 경우에는 골 연골 제공부위의 이환율이 증가하기 때문에 이러한 시술을 할 수 없다는 단점이 있다.

자가 연골 세포 이식술은 Peterson 과 Grande 등<sup>19</sup>이 동물 실험을 통해 연골 결손을 인위적으로 만든 다음, 골막과 연골 세포를 같이 이식하여 좋은 결과를 발표한 후 임상 소개되었다. Brittberg 등<sup>7</sup>에 의해 고안된 고식적 방법의 자가 연골 세포 이식술은 일차로 관절경을 통하여 연골 세포를 채취하여 배양하고, 이차로 관절 절개술을 통하여 연골 결손 부위를 정리하고 경골의 골막을 채취해 연골 결손 부위에 단단히

봉합한 뒤 fibrin glue로 밀봉한 후 배양된 자가 연골 세포를 주입하는 방법이다. 많은 논문에서 고식적 방법의 자가 연골 세포 이식술이 통증을 감소시키고 기능을 향상시킨다고 보고 되었지만<sup>5,6,19</sup>. 이런 임상 결과에도 불구하고 고식적 방법의 자가 연골 세포 이식술은 수술 방법의 복잡성, 골막의 생물학적 반응에 따른 부작용에 의해 사용이 제한되어왔다. 또한 골막을 채취하기 위하여 경골에 추가적인 절개가 필요하며 그에 따른 수술적 위험성과 부작용이 존재한다.

본 연구에서 시도한 gel 형태의 fibrin matrix 자가 연골 세포 이식술은 배양된 연골세포가 포함된 fibrin을 위주로 하는 삼차원적 생체 적합성 골격구조( Three-dimensional biocompatible scaffold )로서, 삼차원적인 조직을 형성하는데 유리하고, 이식물에 구조적인 안정성을 증진시켜 이식된 연골세포의 분화와 증식을 촉진하는 것으로 알려져 있으며<sup>11</sup>, 이는 연골세포로 분화된 표현형을 유지하고 제2형 콜라겐의 비율이 높은 유리질 연골을 생성시키는 것으로 보고된 바 있다<sup>9</sup>. 또한 고식적 방법의 자가 연골 세포 이식술에서 필수적이었던 골막 채취와 골막 봉합의 과정이 필요하지 않기 때문에 최소 관절 절개술을 통하여 수술이 가능하며 수술 시간 또한 기존 방법에 비해서 짧다. 그리고 골막의 비대 및 석회화등의 골막 사용에 따른 합병증이 발생하지 않는다는 장점이 있다. matrix를 이용한 자가 연골 세포 이식술은 5년간 추시 결과 최소 18개월에서 5년까지는 증상이 호전된다는 보고가 있다<sup>10</sup>. 본 연구에서 수술전에 비해 수술 후 임상적, 기능적 평가에서 향상된 결과를 보였으나 타 보고에서와 달리 낮은 기능적 평가를 받은 것은 짧은 추시 기간으로 인한 것으로 판단된다. 그러나 이차 관절경 소견상 이식된 자가 연골이 대부분 주변 연골과 잘 융합되어 있었고, 소식자로 촉진하였을 때 주변의 연골과 경도가 비슷하여 추후 우수한 결과를 보일 것으로 예상되며, 장기 추시를 필요로 한다.

## 결 론

Gel type의 fibrin matrix 자가 연골 세포 이식술은 연골 결손 치료의 한 방법으로, 기존의 고식적 방법의 자가 연골 세포 이식술에 비해 수술 방법이 간단하고, 수술시간이 짧으며, 최소 절개 또는 관절경적 시술이 가능한 유용한 방법으로 사료되며, 추후 지속적인 장기 추시가 필요할 것으로 생각된다.

## REFERENCES

- 1) Behrens P, Bitter T, Kurz B, Russlies M: Matrix-associated autologous chondrocyte transplantation/implantation (MACT/MACI)--5-year follow-up. *Knee*, 13:194-202, 2006.
- 2) Beiser IH, Kanat IO: Subchondral bone drilling: a treatment for cartilage defects. *J Foot Surg*, 29:595-601, 1990.

- 3) **Briggs TWR, Mahroof S, David LA**: Histological evaluation of chondral defects after autologous chondrocyte implantation of the knee. *J Bone Joint Surg [Br]*, 85-B:1077-1083, 2003.
- 4) **Brittberg M**: Autologous chondrocyte transplantation. *Clin Orthop*, 367:147-155, 1999.
- 5) **Brittberg M, Lindahl A, Nilsson A**: Treatment of deep cartilage defects in the knee with autologous chondrocyte implantation. *N Engl J Med*, 331:889-895, 1994.
- 6) **Carranza-Bencano A, Garcia-Paino L, Armas-Padron JR, Cayuela Dominguez A**: Neochondrogenesis in repair of fullthickness cartilage defects using free autogenous periosteal grafts in the rabbit. A follow-up in six months. *Osteoarthritis Cartilage*, 8:351-358, 2000.
- 7) **Curl WW, Krome J, Gordon ES, Rushing J, Smith BP, Poehling GG**: Cartilage injuries: a review of 31513 knee arthroscopies. *Arthroscopy*, 13(4):456-460, 1997.
- 8) **Gilbert JE**: Current treatment options for the restoration of articular cartilage. *Am J Knee Surg*, 11:42-46, 1998.
- 9) **Hendrickson DA, Nixon AJ, Grande DA, et al**: Chondrocyte-fibrin matrix transplants for resurfacing extensive articular cartilage defects. *J Orthop Res*, 12:485-497, 1994.
- 10) **Hjelle K, Solheim E, Strand T, Muri R, Brittberg M**: Articular cartilage defects in 1000 knee arthroscopies. *Arthroscopy*, 18(7):730-734, 2002.
- 11) **Homminga GN, Buma P, Koot HW, van der Kraan PM, van den Berg WB**: Chondrocyte behavior in fibrin glue in vitro. *Acta Orthop Scand*, 64(4):441-445, 1993.
- 12) **Marlovits S, Hombauer M, Truppe M, Vecsei V, Schlegel W**: Changes in the ratio of type-I and type-II collagen expression during monolayer culture of human chondrocytes. *J Bone Joint Surg Br*, 86(2):286-295, 2004.
- 13) **Messner K**: Reparacion de las lesiones del cartilago articular. In: *Insall, Scott, Eds. Rodilla. Madrid: Marban*, 327-340, 2004.
- 14) **Messner K, Maletius W**: The long-term prognosis for severe damage to weightbearing cartilage in the knee: a 14-year clinical and radiographic follow-up in 28 young athletes. *Acta Orthop Scand*, 67:165-168, 1996.
- 15) **Micheli LJ, Browne JE, Erggelet C**: Autologous chondrocyte implantation of the knee: multicentre experience and minimum 3-year follow-up. *Clin J Sport Med*, 11:223-228, 2001.
- 16) **Minas T, Peterson L**: Advanced techniques in autologous chondrocyte transplantation. *Clin Sports Med*, 18:13-44, 1999.
- 17) **Peterson L**: Chondrocyte transplantation. In: Jackson DW, ed. *Master techniques in orthopaedic surgery: reconstructive knee surgery. Second ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins*, 353-373, 2003.
- 18) **Peterson L, Brittberg M, Kiviranta I, Akerlund EL, Lindahl A**: Autologous chondrocyte implantation: biomechanics and long-term durability. *Am J Sports Med*, 30(1):2-12, 2002.
- 19) **Peterson L, Menche D, Grande D**: Chondrocyte transplantation-an experimental model in the rabbit. *Trans Orthop Res Soc*, 9:218, 1984.
- 20) **Peterson L, Minas T, Brittberg M**: Two- to 9-year outcome after autologous chondrocyte transplantation of the knee. *Clin Orthop*, 374:212-234, 2000.
- 21) **Steadman JR, Briggs KK, Rodrigo JJ**: Outcomes of microfracture for traumatic chondral defects of the knee: average 11-year follow-up. *Arthroscopy*, 19:477-484, 2003.
- 22) **Ueno T, Kagawa T, Mizukawa N**: Cellular origin of endochondral ossification from grafted periosteum. *Anat Rec*, 264:348-357, 2001.

**초 록**

**목적:** 슬관절 연골 결손 환자 치료로 진보적으로 변형된 gel 형태의 fibrin matrix 자가 연골 세포 이식술을 시행한 후 이차 관절경을 통하여 그 단기 결과를 알아보고자 하였다.

**대상 및 방법:** 슬관절 연골 결손 환자 6명을 대상으로 하였으며 결손 크기는 평균 5.13 cm<sup>2</sup>이었다. 1차 관절경 시술시 연골 전층을 채취하여 4~6주간 배양하여 연골 세포를 증식한 후, 2차로 fibrin을 matrix로 하는 gel 형태의 자가 연골 세포 이식술을 시행하였다.

**결과:** 수술 후 Modified Cincinnati Knee Score는 6명중 4예에서 양호 이상, Lysholm function score는 수술 전 평균 59.5점에서 수술 후 평균 76.25점으로 증상이 호전되었다. ICRS grade 측정에서 6명중 4예에서 거의 정상의 결과를 보였다.

**결론:** Gel 형태의 fibrin matrix 자가 연골 세포 이식술은 기존의 고식적인 방법에 비해 수술시간이 짧고, 최소 절개 또는 관절경적 시술이 가능한 유용한 방법으로 사료되나, 추후 더 많은 증례 및 지속적인 장기 추시가 필요할 것으로 생각된다.

**색인 단어:** 연골 결손, 자가 연골 세포 이식술