

퇴행성 슬관절염 환자에서 관절 내 Hyaluronic Acid 주입 후 발생한 비감염성 급성 염증반응 2예

서울대학교병원 마취통증의학과, *분당서울대학교병원 마취통증의학과

이준용 · 남상건 · 박수영 · 임경훈* · 박찬도* · 이승준 · 김용철 · 이상철

Acute Pseudoseptic Inflammatory Local Reactions after Intra-articular Hyaluronic Acid Injections in Patients with Knee Osteoarthritis

Jun Yong Lee, M.D., Francis Sahngun Nahm, M.D., Soo Young Park, M.D., Kyoung Hoon Lim, M.D.*, Chan Do Park, M.D.*, Seung Jun Lee, M.D., Yong Chul Kim, M.D., and Sang Chul Lee, M.D.

Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Seoul National University Hospital, Seoul, *Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam, Korea

Knee osteoarthritis is a common, but difficult problem to manage in primary care. Intra-articular hyaluronic acid injection has recently been frequently used for treating knee osteoarthritis. The adverse local reactions, except septic arthritis, following intra-articular hyaluronic acid injections are generally transient and not severe. Pseudoseptic arthritis is an extreme form of inflammatory arthritis that is not due to bacterial infection and it is important to distinguish this from true septic arthritis. In this article, we report 2 cases of acute pseudoseptic local reactions after intra-articular hyaluronic acid injections in patients with knee osteoarthritis. (Korean J Pain 2009; 22: 191-194)

Key Words: adverse effects, hyaluronic acid, injections, osteoarthritis.

퇴행성 골관절염은 관절 연골이 마모되어 관절 내에 퇴행성 변화가 나타나는 질환으로, 그 원인은 불확실하나 노쇠 현상이나 과도한 체중과 관계가 깊다고 알려져 있다.¹⁾ 골관절염의 치료로는 체중 감량, 운동 요법 등의 비약물적 치료법, 비스테로이드성 소염진통제 등의 약물 치료와 더불어 최근 관절 내에서 윤활작용을 하는 hyaluronic acid 주사가 많이 이용되고 있고 그 결과 증상 완화와 기능 향상을 기대할 수 있게 되었다.²⁾ Hyaluronic acid 관절 내 주사의 부작용은 국소 압통, 부종 등 일과성으로 나타나는 것이 대부분이지만,³⁾ 관절 내 감염 등 심각한 부작용이 나타날 수 있어 이를 감별하는 것이 중요하다.

저자들은 hyaluronic acid 슬관절 내 주사 후 발생한 감

염성 관절염으로 오인할 수 있는 급성 비감염성 염증 반응 2예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

증례 1

46세 여자 환자가 퇴행성 슬관절염으로 hyaluronic acid 25 mg을 슬관절 내 주사를 받고 약 4시간 후 왼쪽 슬관절의 통증성 팽대, 운동 범위 제한, 국소적 열감 소견을 보여 본원 응급실 내원하였다. 과거력에서 악성 종양, 당뇨는 없었고 스테로이드 및 면역억제제를 복용하고 있지 않았으며 슬관절 내 주사 이전에 시행하였던 혈액 검사에서 백혈구 수, 적혈구 침강속도(erythrocyte se-

접수일 : 2009년 7월 10일, 1차 수정일 : 2009년 7월 17일

승인일 : 2009년 7월 30일

책임저자 : 남상건, (110-744) 서울시 중로구 연건동 28

서울대학교병원 마취통증의학과

Tel: 02-2072-2467, Fax: 02-747-5639

E-mail: hiitsme@hanmail.net

Received July 10, 2009, Revised July 17, 2009

Accepted July 30, 2009

Correspondence to: Francis Sahngun Nahm

Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Seoul National

University Hospital, 28, Yongon-dong, Jongno-gu, Seoul 110-744,

Korea

Tel: +82-2-2072-2467, Fax: +82-2-747-5639

E-mail: hiitsme@hanmail.net

dimentation rate, ESR), C-반응성 단백질(C-reactive protein, CRP) 모두 정상 범위였다. 이전에 시행한 첫 번째와 두 번째 Hyaluronic acid 슬관절 내 주사 당시 이상 반응의 발생은 없었다. 응급실 내원 당시 시행한 혈액 검사에서 백혈구 수 $10,180/\text{mm}^3$, ESR 6 mm/h, CRP 4.69 mg/dl로 상승되어 있었고 흡인한 슬관절액은 17 ml로 탁한 노란색을 보였으며 관절액 내의 백혈구 수는 $14,400/\text{mm}^3$ 였고 그 중 다핵구가 98%였다. 관절액의 그람 염색과 광학 및 편광 현미경 검사 소견에서는 세균이나 결정은 발견되지 않았으나 환자의 증상이 심하고 관절액이 탁한 노란색을 보인 점 등 감염성 관절염 의심 하에 입원 하여 경험적 항생제(Cefazolin)를 사용하였다. 입원 다음 날부터 환자의 통증이 감소하고 임상 증상이 호전되며 슬관절의 팽대가 감소하는 소견을 보였다. 입원 3일째 실시한 혈액 검사에서 백혈구 수 $7,600/\text{mm}^3$, ESR 7 mm/h, CRP 0.18 mg/dl로 호전되는 양상을 보였고, 슬관절액 세포검사서 백혈구 수 $30/\text{mm}^3$ 로 감소되었다. 슬관절 자기공명영상에서 비특이적 활액막염 외 특이 소견 보이지 않았고, 일주일 동안의 미생물 배양 검사에서 검출되는 균주도 없었다. 입원 7일째 시행한 혈액학적 검사에서 백혈구 수 $5,990/\text{mm}^3$, ESR 2 mm/h, CRP 0.10 mg/dl로 정상 소견 보여 퇴원하였고 퇴원 후 1달까지 추적관찰 하였으나 특별한 증상 없이 잘 지내고 있다.

증례 2

64세 여자 환자가 퇴행성 슬관절염으로 외래에서 hyaluronic acid 25 mg을 슬관절 내 주사 받고 약 4시간 후 왼쪽 슬관절의 통증성 팽대, 운동 범위 제한, 국소적 열감 소견을 보여 다음날 다시 본원 외래를 방문하였다. 과거력에서 이전의 두 차례 hyaluronic acid 슬관절 내 주사 시 별다른 이상 반응이 나타나지 않았고 악성 종양, 당뇨는 없었고 스테로이드 및 면역 억제제를 복용하고 있지 않았다. 슬관절 내 주사 이전에 시행한 혈액학적 검사에서 백혈구수, ESR, CRP 모두 정상 범위였다. 외래 재방문 시 슬관절 흡인을 시행하였으며, 흡인한 관절액의 양은 30 ml로 탁한 노란색을 보였고 관절액 검사 결과 관절액의 백혈구 수는 $36,000/\text{mm}^3$ 였고 그 중 다핵구가 98%였다. 그람 염색과 광학 및 편광 현미경 검사에서 흡인된 관절액에서 세균이나 결정은 발견되지 않았으며 혈액 검사에서 백혈구 수 $7,900/\text{mm}^3$, CRP 5.33 mg/dl였다. 감염성 관절염 의심 하에 입원하여 경험적 항생제(cefazolin)를 사용하였다. 입원 이틀째 다시 실시한 관절액의 세포수 검사에서 백혈구수 $7,000/\text{mm}^3$ 로 감소되었

고 입원 5일째 환자의 주관적 증상이 많이 호전되고 혈액 검사에서도 백혈구 수 $5,730/\text{mm}^3$, ESR 27 mm/h, CRP 0.13 mg/dl로 측정되어 입원 6일째 퇴원하였다. 일주일 동안의 관절액 배양 검사에서 균이 검출되지 않았다.

고 찰

Hyaluronic acid는 관절 연골의 기질을 구성하는 성분으로서 proteoglycan을 만드는데 관여하는 점액성다당류의 일종으로 β 1-4 glycosidic 결합에 의해 연결된 N-acetyl-D-glucosamine과 D-glucuronic acid의 당단백 복합체이다.²⁾ 관절 내 hyaluronic acid의 치료 기전으로는 ① proteoglycan의 응집과 합성을 유도하고,⁴⁾ ② 활막세포의 hyaluronic acid 합성을 촉진하며,⁵⁾ ③ 연골 손상에 중요한 역할을 하는 일산화질소(nitric oxide)의 생성을 감소시키고,⁶⁾ ④ 관절 내 superoxide dismutase의 활성도를 높인다고 알려져 있다.⁷⁾

Hyaluronic acid 관절강 내 주입의 국소적인 부작용의 빈도는 연구자 마다 차이가 있어 2.5-47%까지 다양하게 보고되고 있다.^{8,9)} 336명의 환자들을 대상으로 시행한 연구에서¹⁰⁾ 일부 경우에는 4시간 안에 증상이 발생되었지만 환자의 대부분이 hyaluronic acid 주입 후 하루에서 3일 사이에 나타났고, 그 증상은 통증과 일시적인 관절의 팽대였다.

국소 반응이 나타나는 시기는 첫 번째 주사보다는 두 번째와 세 번째 주사 후에 많이 발생한다고^{11,12)} 보고되고 있어 국소적인 감각과 과민 반응의 가능성이 제기되고 있다.¹²⁾ 다만 양쪽 무릎에 주입 시에도 한쪽 무릎에만 국소 반응을 보이는 경우도 있어 전신적인 면역 반응은 아닐 것으로 생각되고 있다.¹⁰⁾ 본 증례의 두 예 모두 양측 슬관절에 주사하였으나 한 측에서만 증상이 발생되었다.

국소 반응은 대부분 일시적이며 특별한 치료 없이 자발적으로 호전된다고 보고되었지만,³⁾ 일부 환자에서는 4주 이상 지속되고 관절천자와 관절강 내에 corticosteroid의 투여를 필요로 하는 등의 심각한 국소반응도 보고된 바 있다.¹³⁾

국소 반응을 유발하는 인자로는 주입 방법의 차이, 격렬한 운동, calcium pyrophosphate dehydrate (CPPD) 결정 등이 보고되고 있으며 무릎을 굴곡 상태에서 내측으로 주입 시 5.2%, 신전 상태에서 내측 주입 시 2.4%, 외측 주입 시 1.5%로 외측 주입 시 빈도가 낮다고 알려져 있으며¹⁰⁾ hyaluronic acid가 관절강 밖에 주입되거나 관

관절 내 활액을 적절히 제거하지 않았을 경우 부작용의 빈도가 높아질 수 있다고 알려져 있다.^{14,15)} 본 저자들은 모든 환자들에게 신전 상태에서 외측 주입 방법을 사용하였고 주입 전 활액의 흡인으로 바늘이 관절강 내에 위치하는 것을 확인하였다. 주입 방법의 차이 외에도 격렬한 운동 후에 국소 부작용이 나타났다는 보고가 있어 주입 후 스테로이드 주입과 같이 24시간 휴식이 국소 부작용을 줄이는데 도움이 된다.¹⁵⁾ 또한 hyaluronic acid의 관절강 내 주입 후 CPPD 결정에 의한 가성 통풍의 발생이 국소 반응을 일으킨다는 보고가 있는데 반복적인 관절 천자로 인한 손상이 작용했을 가능성과, hyaluronic acid의 주입이 근원적인 염증 과정을 촉진시킬 수 있다고 추측되고 있으며¹⁵⁾ 또한, hyaluronic acid 주입이 칼슘, 마그네슘, 인의 이온 농도에 영향을 주어 CPPD 입자를 관절강 내로 이동 시켜 급성 발작을 유발 할 가능성도 제시되었다.¹⁶⁾ 저자들은 국소 반응을 보인 2명의 환자 모두에서 관절액에 대한 광학현미경 및 편광현미경 검사에서 crystal이 검출되지 않아서 CPPD crystal에 의한 원인은 배제할 수 있었다.

흥미로운 가설로는 hyaluronic acid가 CD44 receptor의 ligand로 작용하여 염증성세포의 이동과 집합을 유발하고,¹⁷⁾ hyaluronic acid의 분해물이 proinflammatory agent로 작용한다는 보고도 있다.¹⁸⁾

임상적으로 관절 내 주사 후 감염성 관절염과 비 감염성 관절염을 구분하는 것이 어려운데, 관절액 내의 백혈구 수가 많을수록 감염의 가능성이 높은 것은 것으로 알려져 있으나 아직 명확한 구분 기준은 없는 실정으로 혈액 검사와 임상 양상, 관절액의 검사 소견 및 배양 결과 등을 종합적으로 판단할 수밖에 없는 실정이다. 이 중 관절액의 배양 검사와 관절액의 백혈구 수가 가장 진단 능력이 높으며, 관절액 내의 백혈구의 수가 높을수록 감염의 가능성이 높다고 알려져 있고, 관절액 내의 백혈구 수가 25,000/mm³와 50,000/mm³ 이상인 경우 관절 내 감염의 우도비가 각각 2.9와 7.7로 증가하는 반면 25,000/mm³ 이하인 경우 우도비가 0.32에 불과한 것으로 알려져 있다.¹⁹⁾ 다른 연구에서는 관절액 내의 백혈구 수가 17,500/mm³ 이상일 경우 관절 내 감염의 민감도가 83%, 특이도 67%라고 보고되기도 하였다.²⁰⁾

본 증례에서는 hyaluronic acid 관절강 내 주사 후 급성의 관절 부종, 열감, 운동 제한 및 탁한 관절액 소견, 혈액 검사의 이상 소견 및 관절액 내의 백혈구 수가 각각 14,400/mm³과 36,000/mm³의 이상 소견 등으로 관절 내 감염이 의심되었으나 일주일간의 배양 검사에서 세균이

발견되지 않아 최종적으로 관절 내 감염이 아닌 것으로 판명되었다. 저자들이 소속된 병원에서는 매일 약 10여 정도의 hyaluronic acid 관절강 내 주사를 실시하였음에도 수 년 동안 이번 증례와 같이 심한 증상을 나타낸 증례는 일찍이 찾아보기 힘들었다.

결론적으로 hyaluronic acid의 관절강 내 주입 후 감염성 관절염으로 오인할 수 있는 비감염성 염증 반응이 나타날 수 있으므로 hyaluronic acid의 관절강 내 주입 시 환자에게 국소 반응의 발생 가능성을 숙지시키고, 만약 이러한 국소반응이 발생 시 관절액의 배양검사를 포함한 세포 수 검사, 혈액 검사 등을 시행하여 감염성 관절염과의 구별이 필요할 생각한다.

참 고 문 헌

1. So KY, Lee HY: Septic arthritis after intra-articular hyaluronic acid injections in patients with knee osteoarthritis: A report of two cases. *Korean J Pain* 2002; 15: 80-3.
2. Noh SS, Lee JJ, Hwang SM, Lim SY, Chung IY, Choi YR: Efficacy of intra-articular sodium hyaluronate in patients with osteoarthritis of the knee. *Korean J Pain* 2004; 17: 170-4.
3. Brandt KD, Smith GN Jr, Simon LS: Intraarticular injection of hyaluronan as treatment for knee osteoarthritis: what is the evidence? *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1192-203.
4. Smith MM, Ghosh P: The synthesis of hyaluronic acid by human synovial fibroblasts is influenced by the nature of the hyaluronate in the extracellular environment. *Rheumatol Int* 1987; 7: 113-22.
5. Sato H, Takahashi T, Ide H, Fukushima T, Tabata M, Sekine F, et al: Antioxidant activity of synovial fluid, hyaluronic acid, and two subcomponents of hyaluronic acid. Synovial fluid scavenging effect is enhanced in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 63-71.
6. Takahashi K, Hashimoto S, Kubo T, Hirasawa Y, Lotz M, Amiel D: Hyaluronan suppressed nitric oxide production in the meniscus and synovium of rabbit osteoarthritis model. *J Orthop Res* 2001; 19: 500-3.
7. Kalaci A, Yilmaz HR, Aslan B, Söğüt S, Yanat AN, Uz E: Effects of hyaluronan on nitric oxide levels and superoxide dismutase activities in synovial fluid in knee osteoarthritis. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 1306-11.
8. Wobig M, Beks P, Dickhut A, Maier R, Vetter G: Open-label multicenter trial of the safety and efficacy of viscosupplementation with hylan G-F 20 (Synvisc) in primary osteoarthritis of the knee. *J Clin Rheumatol* 1999; 5: S24-31.
9. Henderson EB, Smith EC, Pegley F, Blake DR: Intra-articular injections of 750 kD hyaluronan in the treatment of osteoarthritis: a randomised single centre double-blind placebo-controlled trial of 91 patients demonstrating lack of efficacy. *Ann Rheum Dis* 1994; 53: 529-34.

10. Lussier A, Cividino AA, McFarlane CA, Olszynski WP, Potashner WJ, De Medicis R: Viscosupplementation with hylan for the treatment of osteoarthritis: findings from clinical practice in Canada. *J Rheumatol* 1996; 23: 1579-85.
 11. Puttick MP, Wade JP, Chalmers A, Connell DG, Rangno KK: Acute local reactions after intraarticular hylan for osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol* 1995; 22: 1311-4.
 12. Bernardeau C, Bucki B, Lioté F: Acute arthritis after intra-articular hyaluronate injection: onset of effusions without crystal. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 518-20.
 13. Chang JE, Cho YI, Lee J: Local reactions after intraarticular hyaluronic acid injection for osteoarthritis of the knee. *J Korean Rheum Assoc* 2003; 10: 278-82.
 14. Marshall KW: Intra-articular hyaluronan therapy. *Curr Opin Rheumatol* 2000; 12: 468-74.
 15. Disla E, Infante R, Fahmy A, Karten I, Cuppari GG: Recurrent acute calcium pyrophosphate dihydrate arthritis following intraarticular hyaluronate injection. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1302-3.
 16. Luzar MJ, Altawil B: Pseudogout following intraarticular injection of sodium hyaluronate. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 939-40.
 17. Kurosaka N, Takagi T, Koshino T: Effects of hyaluronate on CD44 expression of infiltrating cells in exudate of rat air pouch, induced by sensitization with lipopolysaccharide. *J Rheumatol* 1999; 26: 2186-90.
 18. Henderson EB, Grootveld M, Farrell A, Smith EC, Thompson PW, Blake DR: A pathological role for damaged hyaluronan in synovitis. *Ann Rheum Dis* 1991; 50: 196-200.
 19. Margaretten ME, Kohlwes J, Moore D, Bent S: Does this adult patient have septic arthritis? *JAMA* 2007; 297: 1478-88.
 20. Li SF, Cassidy C, Chang C, Gharib S, Torres J: Diagnostic utility of laboratory tests in septic arthritis. *Emerg Med J* 2007; 24: 75-7.
-