

## 회전근 개의 생물학적 특성

경상대학교 의학전문대학원 정형외과학교실

박형빈 · 성창민

### Biological Characteristics of Rotator Cuff Tendon

Hyung Bin Park, MD, PhD., Chang-Meen Sung, MD.

*Department of Orthopaedic Surgery, School of Medicine, Gyeongsang National University, Jinju, Gyeongnam, Korea*

**Purpose:** Rotator cuff disease is the most common shoulder disease. Rotator cuff tear, which is related to cuff tendon degeneration, is commonly encountered in clinical practice.

**Materials and Methods:** Knowledge about the biology of the normal rotator cuff is fundamental to understanding the pathophysiology of and degenerative processes in rotator cuff tendon tears. Furthermore, such basic knowledge provides a rationale for and facilitates the development of treatment modalities.

**Results and Conclusion:** Therefore, we reviewed the biology of the normal rotator cuff tendon, theories to explain the pathophysiology of rotator cuff tendon tear, and current research on apoptosis of rotator cuff tenofibroblasts.

**Key Words:** Biologic characteristics, Rotator cuff

## 서 론

회전근 개의 퇴행성 변화는 중국에는 회전근 개 파열 및 퇴행성 관절염으로 진행하게 되며, 회전근 개의 부분 파열 혹은 완전 파열의 빈도는 30~50대의 경우 9~11%, 60~70대의 경우 50%, 80세 이상의 경우는 80%에 이른다고 하여 발생 빈도가 높은 질환이다<sup>10)</sup>. 회전근 개 파열의 원인에 대하여는 건 내부의 일차적인 변성에 의하여 발생한다는 내인설 (intrinsic causes) 과 주위의 다른 구조물의 압박 의하여 발생한다는 외인

설 (extrinsic causes)이 주장되어 왔으나 이들 요소들이 공히 기여하는 다인성 원인들에 의한 만성 과사용에 의하여 발생하는 퇴행성 변화로 이해하는 것이 보편적이다<sup>22)</sup>. 회전근 개 파열의 원인을 설명하기 위한 연구들은 생체역학적 연구가 대부분을 차지하고 있으며, 생물학적 관점에서의 연구는 비교적 흔치 않으나 회전근 개의 생물학적 특성들 즉, 콜라겐 조성, 단백다당 (proteoglycan) 및 glycosaminoglycan 함유량, 세포활성 등을 이해하는 것은 회전근 개의 역학적 기능을 이해하기 위한 필수적인 지식일 뿐 아니라 회전근 개의 퇴행

※통신저자: 박 형 빈

경상남도 진주시 칠암동 90

경상대학교 의학전문대학원 정형외과학교실

Tel: 055) 750-8688, Fax: 055) 761-9477, E-mail: hbinpark@gnu.ac.kr

접수일: 2010년 5월 14일, 게재 확정일: 2010년 6월 16일

성 변화 및 파열의 과정을 이해하는 중요한 수단이다.

## 본 론

### 1. 회전근 개의 생물학적 구성

#### 가. 회전근 개의 층별구조

회전근 개는 다섯 층으로 구성된 층별구조를 하고 있으며, 점액낭에 가까운 층부터 제 1층으로 명명하고 있고 관절면에 가까운 층을 심부층으로 제 5층이라 명명한다. 제 1층은 오구견봉인대 (coracoacromial ligament)의 천부층 (superficial layer)으로 이루어져 있다. 제 2층은 회전근 개의 가장 주된 층으로 건섬유들이 밀집해서 배열된 형태를 띄며 그 구조가 일정하다. 제 3층은 제 2층과 유사하나 제 2층에 비하여 건섬유들의 배열이 덜 밀집한 형태를 보이며 건섬유들의 방향도 일정하지 않다. 제 4층의 경우는 오구견봉인대의 심부층으로 회전근 개의 주된층을 이루는 제 2층의 건섬유의 방향에 대하여 직각으로 건섬유가 분포하는 양상을 나타내는 것이 특징적이다. 제 5층은 관절낭으로 구성되어 있다<sup>6)</sup>.

#### 나. 회전근 개 구성 세포

섬유모세포 (fibroblast)는 회전근 개의 건에서 발견되는 가장 주된 세포로 건의 기질의 생성 및 유지하는 역할을 담당하고 있다. 섬유모세포는 콜라겐 섬유 사이에 위치하면서 서로서로 gap junction을 통하여 교통하고 있으며<sup>9)</sup>, 건 주위 환경의 역학적 변화에 따라 콜라겐과 단백다당의 양을 조절한다<sup>2)</sup>. 최근의 연구에 의하면 건 조직내에도 줄기세포가 존재함이 밝혀졌으며, 전체 건세포의 3%에서 4%정도를 차지하고 있다고 하며 biglycan 과 fibromodulin 이 줄기세포의 분화에 관여한다고 한다<sup>1)</sup>.

#### 다. 기질 (Matrix)

##### A. 콜라겐 (Collagen)

정상 회전근 개의 콜라겐은 대부분 제 1형이며, 제 3형 및 제 12형이 소량 존재한다. 제 3형은 주로 endotendon에 분포하는 것으로 알려져 있다. 제 12형 콜라겐은 cell-matrix coupling에 관여하는 것으로 알려져 있고, 제 3형 콜라겐은 회전근 개의 퇴행성 변화 및 노화과정에서 증가하는 것으로 알려져 있다<sup>8,20)</sup>. 파열된 회전근 개의 가장자리에서 제 3형 콜라겐의 양이 증가하는 것으로 알려져 있고, 회전근 개의 봉합 없이는 자발적으로 제 1형으로 전환되지 않는 것으로 알려져 있어 회전근 개의 자발적 치료가 이루어 지지 않음을 조직학적으로 설명하고 있다<sup>20,25)</sup>.

##### B. 단백다당 및 글리코사미노글리칸 (Proteoglycan and glycosaminoglycan)

단백다당과 그 하부구조 (subunit) 인 글리코사미노글리칸 (GAG)들은 이온 이동, 영양분의 확산 및 수분보유 등의 생리적으로 중요한 역할을 담당한다. 일반적으로 건 (tendon)에 존재하는 단백다당으로는 decorin, biglycan, fibromodulin과 lumican 등이 보고되었고, 이들 중 회전근 개에는 aggrecan, biglycan 그리고 decorin이 존재하는 것으로 알려져 있다. GAG는 core protein인 단백다당에 공유결합된 polysaccharide chain이다. 정상 회전근 개의 총 GAG 함유량은 상완이두박 건 원위부에 비하여 2.5 배 높은 것으로 알려져 있으며, 50% 정도가 hyalunonic acid로 구성되어 있다고 알려져 있다<sup>19)</sup>.

##### 라. 섬유연골 및 섬유연골 유사특성 (Fibrocartilage and fibrocartilagenous properties)

건골 부착부는 정상적으로 섬유연골이 존재하며, 건, 섬유연골, 샤피섬유 (Sharpey's fibers) 그리고 콜로 변화하는 조직학적 특성을 가지고 있고 섬유연골은 이행성 조직 (transition tissue)이다. 섬유연골은 관절 운동에 의한 역학적 힘을 분산 시키는 역할을 담당한다. 회전근 개의 독특한 성질은 섬유연골이 건과 골의 경계부위에 국한되어 있는 것이 아니라 건 부착부로부터 2 cm 근위부까지 존재한다는 것이며, 이러한 특성은 연령 증가나 역학적 환경에 적응하기 위한 고유한 특성으로 간주되기도 하며 섬유연골로의 전환은 퇴행성 변화로 인식되기도 한다<sup>5)</sup>. 회전근 개의 근위부 (tendon proper)는 제 1형 콜라겐, decorin 과 섬유모세포로 구성되어 있고 GAG의 양도 높은 수준으로 존재한다. 높은 함양의 GAG는 콜라겐 섬유속들이 관절의 각도의 변화에 따라 독립적으로 움직일 수 있도록 하여 회전근 개에 가해지는 전단력을 감소시켜주는 역할을 한다고 알려져 있다<sup>7)</sup>.

##### 마. 혈액공급

회전근 개의 혈액공급은 회전근 개에는 synovial sheath나 진성 부건 (paratenon) 이 존재하지 않으므로 골막, 근-건 유합부 및 점액낭으로부터 혈류공급을 받는 것으로 알려져 있다<sup>2)</sup>. 전상방 회전근 개의 혈류공급은 anterior humeral circumflex a.와 suprahumeral a.가 담당하며, 후하방 회전근 개의 혈류공급은 posterior humeral circumflex a.와 suprascapular a. 가 담당한다고 알려져 있다<sup>2,21)</sup>.

##### 바. 손상에 따른 반응

손상된 회전근 개를 면역화학분석을 시행하면 contractile actin isoform인 alpha smooth muscle actin (SMA)이 존재하는 것으로 알려져 있고, 회전근 개 파열의 가장자리에서 발견되는 섬유모세포의 95%에서 SMA를 함유한 콜라겐과 연관이 있는 것으로 알려져 있다. 이러한 회전근 개 섬유모세포의 수축경향은 회전근 개 파열 가장자리를 내측으로 전위시키는 역할을 해 건의 자연 치유를 방해하는 것으로 보고되고 있다<sup>17)</sup>.

## 2. 회전근 개의 퇴화 (Degeneration of rotator cuff)

회전근 개 파열의 병인을 설명하는 가설로는 외인설과 내인설이 대표적이다. 외인설은 회전근 개 외부의 외력 특히, 압박력에 의하여 파열이 발생한다는 가설로 견봉하 충돌이나 내적 충돌 등이 회전근 개 퇴행성 변화의 원인이라고 주장한다. 반면, 내인설의 경우는 회전근 개의 허혈 (hypovascularity) 및 노화와 관련된 건의 퇴화가 원인이라는 학설이지만, 두 이론 중 절대적인 학설은 아직 없으며, 현재 양측 원인이 모두 기여한다는 다인성 학설로 회전근 개의 퇴행성 변화를 설명하는 것이 대세이다<sup>22)</sup>.

### 가. 외부압박

회전근 개가 압박력을 받으면 단백다당의 조성에 변화가 발생하는 것으로 알려져 있으나 이것이 압박력에 대한 생리적 변화인지 아니면 병적 과정을 반영하는 것인지에 대한 결론은 아직 내리지 못한 상태이며 정상적 회전근 개의 경우도 점액낭층의 aggrecan, biglycan, mRNA 의 발현의 정도가 관절낭층에 비하여 높으나, decorin의 발현은 양측이 동일한 것으로 보고되고 있고 극상근 건, 극하근 건의 경우 견갑하근 건에 비하여 aggrecan의 발현의 정도가 높아 단백다당의 조성의 변화는 압박력에 의한 병적 과정이라기보다는 역학적 환경에 의한 생물학적 반응이라고 판단한다<sup>2)</sup>.

### 나. 허혈

회전근 개의 부착부인 대조면으로부터 1 cm에 critical zone이라는 watershed area가 존재하며, 이 부위의 국소적 허혈 (hypovascularity)이 회전근 개 파열의 원인이라고 주장되기도 하였으나<sup>14,18,21)</sup>, 팔의 위치의 변화 등이 회전근 개의 혈액공급에 영향을 미치며, 조직학적으로 이 부위에 저관류 상태 (hypoperfusion)의 증거가 없어, hypovascularity에 의한 회전근 개 파열 이론은 아직 조직학적으로 명확한 증거가 없다<sup>3)</sup>.

### 다. 과사용

회전근 개 퇴행성변화에 과사용이 주요 원인일 것이

라는 가설이 여러 동물실험에 기초하여 대두되었다. 동물의 과사용 모델을 이용한 실험에서 과사용에 노출된 회전근 개는 콜라겐 구조의 비조직화 (disorganization)가 조기에 발생하며, 세포외 기질 (extracellular matrix)의 생성 또한 증가한다고 한다<sup>23)</sup>. 과사용과 염증 및 혈관형성 인자와의 관련성에 관한 연구에서 혈관형성 인자로 알려진 vascular endothelial growth factor (VEGF)와 von Willebrand factor (VWF)는 과사용의 초기에 증가하였다가 약간 감소한 후 지속적으로 유지되는 반면 염증성 인자로 알려진 five-lipoxygenase activating protein (FLAP)과 cyclooxygenase-2 (COX-2)는 과사용 후 8주째 상승한 후 감소하였다고 하며, COX-2의 경우는 과사용 중 대부분 그 발현이 낮은 상태였다고 보고하고 있다<sup>16)</sup>. 과사용 동물모델을 이용한 실험에서 과사용 단독 인자에 비하여 극상근 건의 내적 손상이나 외적 손상에 과사용이 복합된 경우가 회전근 개의 조직학적 퇴행<sup>4)</sup> 소견의 정도가 심하였으며, 범위도 넓었고 조직의 탄성개수도 낮았다고 하여 과사용과 더불어 내적 혹은 외인적 회전근 개 손상이 동반된 경우 회전근 개의 퇴행성변화가 가속화됨을 보고하였다<sup>4)</sup>.

### 라. 세포자멸 및 산화스트레스

최근 연구에 의하면 회전근 개의 퇴행성 변화 및 파열에 세포자멸 및 산화스트레스가 관여하는 것으로 알려져 있으며, 세포자멸의 과정에서 cytochrome c 와 caspase-3가 관여하는 것으로 알려져 있다<sup>24,27,28)</sup>. 이러한 연구를 바탕으로 Yuan 등<sup>29)</sup>은 과사용에 의한 stress는 caspase-3 나 stress-activated protein kinase (JNK) 등의 Protein kinase들을 활성화하여 회전근 개 건모세포의 세포자멸을 유도하고, 이로 인한 회전근 개의 퇴행성 변화로 궁극적으로 회전근 개 파열이 발생한다고 주장하였다. 견봉하 충돌증후군을 대상으로 시행한 연구에서도 건세포의 세포자멸의 빈도가 대조군에 비하여 증가된 것으로 보아 건의 퇴행성 변화 및 세포자멸과는 높은 연관이 있는 것을 알 수 있으나, 세포자멸이 건의 퇴행성변화의 결과인지 아니면 원인인지에 대하여는 명확한 결론이 없다<sup>26)</sup>. 백서 과사용 동물 모델 실험에서 세포자멸에 길항하는 물질로 알려진 Heat shock protein인 HSP27과 HSP 70이 발현되어 세포자멸의 세포신호체계에 Heat shock protein이 관여할 것으로 추정 보고하고 있다<sup>12)</sup>. 또한 단백면역화학기법 및 micro-array 분석법으로 과사용 백서 동물 모델 및 파열된 인체의 극상근 건에서 pro-inflammatory cytokine들인 macrophage inhibitory factor (MIF), tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ), Interleukin (IL) 즉 IL-18, IL-15, IL-6, caspase-

3 와 caspase-8이 upregulation 됨을 보고하면서 이들 물질이 회전근 개의 퇴행성변화와 관련이 있으며 이들 물질을 조절함으로써 건증을 예방할 수 있을 것이라고 주장하였다<sup>11)</sup>. 백서 과사용 동물모델을 이용한 극상근 건의 Microarray analysis에서 과사용 후 신경전달물질로 알려진 glutamate-signaling protein의 발현이 증가됨이 확인되었고, 이물질을 건세포 배양액에 넣었을 경우 건세포의 세포자멸의 빈도가 증가하는 것으로 보고되어 과사용에 의한 신경물질 유도가 회전근개 건세포의 세포자멸을 유발하여 회전근 개의 퇴행성 변화에 영향을 미친다고 한다<sup>13)</sup>. Oxidative radical과 관련한 연구로 nitric oxide는 nitric oxide synthases (NOS)에 의해 생성되는 free radical로서 건의 퇴행성 변화와 치유에 중요한 조절인자로 알려져 있고, 과사용 동물모델을 이용한 동물실험에서 inducible NOS, endothelial-NOS 와 neuronal-NOS 세 종류 모두 증가된 발현양상을 보여 회전근개 과사용에 의해 이들 NOS가 upregulation 되며, 건에 대한 증가된 기계적 자극에 nitric oxide가 관여할 것이라고 보고하고 있다<sup>24)</sup>. 최근에 회전근 개의 퇴행성 변화가 세포자멸과 유관함에 기초하여 항산화물질인 안토시아닌 (anthocyanins)이 회전근 개의 세포자멸에 대한 억제 능력이 있음을 입증하였고 안토시아닌은 mitogen activated protein kinase 중 ERK1/2 및 JNK를 억제제를 통한 세포내 활성산소의 생성을 억제함으로써 세포자멸 억제효과를 나타낸다고 하여 회전근개 퇴행성 변화에 대한 새로운 접근 가능성을 시사하였다<sup>15)</sup>.

## 결 론

정상 회전근 개의 생물학적 특성 및 퇴행성변화를 생물학적 관점에서 이해하는 것은 생체역학적 접근법과 더불어 회전근개 질환은 이해하는 중요한 방편이며, 분자생물학적 관점에서 퇴행성 변화의 원인을 찾고, 예방 하고자 하는 것도 의미 있는 시도라고 생각한다.

## REFERENCE

- 1) **Bi Y, Ehriou D, Kilts TM, et al.:** Identification of tendon stem/progenitor cells and the role of the extracellular matrix in their niche. *Nat Med*, 13: 1219-1227, 2007.
- 2) **Blevins FT, Djurasovic M, Flatow EL, Vogel KG:** Biology of the rotator cuff tendon. *Orthop Clin North Am*, 28: 1-16, 1997.
- 3) **Brooks CH, Revell WJ, Heatley FW:** A quantitative histological study of the vascularity of the rotator cuff tendon. *J Bone Joint Surg Br*, 74: 151-153, 1992.
- 4) **Carpenter JE, Flanagan CL, Thomopoulos S, Yian EH, Soslowsky LJ:** The effects of overuse combined with intrinsic or extrinsic alterations in an animal model of rotator cuff tendinosis. *Am J Sports Med*, 26: 801-807, 1998.
- 5) **Chard MD, Cawston TE, Riley GP, Gresham GA, Hazleman BL:** Rotator cuff degeneration and lateral epicondylitis: a comparative histological study. *Ann Rheum Dis*, 53: 30-34, 1994.
- 6) **Clark JM, Harryman DT, 2nd:** Tendons, ligaments, and capsule of the rotator cuff. *Gross and microscopic anatomy. J Bone Joint Surg Am*, 74: 713-725, 1992.
- 7) **Fallon J, Blevins FT, Vogel K, Trotter J:** Functional morphology of the supraspinatus tendon. *J Orthop Res*, 20: 920-926, 2002.
- 8) **Kumagai J, Sarkar K, Uthoff HK:** The collagen types in the attachment zone of rotator cuff tendons in the elderly: an immunohistochemical study. *J Rheumatol*, 21: 2096-2100, 1994.
- 9) **McNeilly CM, Banes AJ, Benjamin M, Ralphs JR:** Tendon cells in vivo form a three dimensional network of cell processes linked by gap junctions. *J Anat*, 189 (Pt 3): 593-600, 1996.
- 10) **Milgrom C, Schaffler M, Gilbert S, van Holsbeeck M:** Rotator-cuff changes in asymptomatic adults. The effect of age, hand dominance and gender. *J Bone Joint Surg Br*, 77: 296-298, 1995.
- 11) **Millar NL, Wei AQ, Molloy TJ, Bonar F, Murrell GA:** Cytokines and apoptosis in supraspinatus tendinopathy. *J Bone Joint Surg Br*, 91: 417-424, 2009.
- 12) **Millar NL, Wei AQ, Molloy TJ, Bonar F, Murrell GA:** Heat shock protein and apoptosis in supraspinatus tendinopathy. *Clin Orthop Relat Res*, 466: 1569-1576, 2008.
- 13) **Molloy TJ, Kemp MW, Wang Y, Murrell GA:** Microarray analysis of the tendinopathic rat supraspinatus tendon: glutamate signaling and its potential role in tendon degeneration. *J Appl Physiol*, 101: 1702-1709, 2006.
- 14) **Moseley HF, Goldie I:** The Arterial Pattern of the Rotator Cuff of the Shoulder. *J Bone Joint Surg Br*, 45: 780-789, 1963.
- 15) **Park HB, Hah YS, Yang JW, Nam JB, Cho SH, Jeong ST:** Antiapoptotic effects of anthocyanins on rotator cuff tenofibroblasts. *J Orthop Res*, Epub ahead of print, 2010.
- 16) **Perry SM, McIlhenny SE, Hoffman MC, Soslowsky LJ:** Inflammatory and angiogenic mRNA levels are altered in a supraspinatus tendon overuse animal model. *J Shoulder Elbow Surg*, 14: 79S-83S, 2005.
- 17) **Premdas J, Tang JB, Warner JP, Murray MM, Spector M:** The presence of smooth muscle actin in fibroblasts in the torn human rotator cuff. *J Orthop Res*, 19: 221-228, 2001.
- 18) **Rathbun JB, Macnab I:** The microvascular pattern of

- the rotator cuff. J Bone Joint Surg Br, 52: 540-553, 1970.*
- 19) **Riley GP, Harrall RL, Constant CR, Chard MD, Cawston TE, Hazleman BL:** *Glycosaminoglycans of human rotator cuff tendons: changes with age and in chronic rotator cuff tendinitis. Ann Rheum Dis, 53: 367-376, 1994.*
- 20) **Riley GP, Harrall RL, Constant CR, Chard MD, Cawston TE, Hazleman BL:** *Tendon degeneration and chronic shoulder pain: changes in the collagen composition of the human rotator cuff tendons in rotator cuff tendinitis. Ann Rheum Dis, 53: 359-366, 1994.*
- 21) **Rothman RH, Parke WW:** *The vascular anatomy of the rotator cuff. Clin Orthop Relat Res, 41: 176-186, 1965.*
- 22) **Soslowky LJ, Thomopoulos S, Esmail A, et al.:** *Rotator cuff tendinosis in an animal model: role of extrinsic and overuse factors. Ann Biomed Eng, 30: 1057-1063, 2002.*
- 23) **Soslowky LJ, Thomopoulos S, Tun S, et al.:** *Neer Award 1999. Overuse activity injures the supraspinatus tendon in an animal model: a histologic and biomechanical study. J Shoulder Elbow Surg, 9: 79-84, 2000.*
- 24) **Szomor ZL, Appleyard RC, Murrell GA:** *Overexpression of nitric oxide synthases in tendon overuse. J Orthop Res, 24: 80-86, 2006.*
- 25) **Tomonaga A, Hamada K, Gotoh M, Yamakawa H, Kobayashi K, Fukuda H:** *Expression of procollagen alpha 1 type III mRNA in rotator cuff tears. Tokai J Exp Clin Med, 25: 125-134, 2000.*
- 26) **Tuoheti Y, Itoi E, Pradhan RL, et al.:** *Apoptosis in the supraspinatus tendon with stage II subacromial impingement. J Shoulder Elbow Surg, 14: 535-541, 2005.*
- 27) **Yuan J, Murrell GA, Trickett A, Wang MX:** *Involvement of cytochrome c release and caspase-3 activation in the oxidative stress-induced apoptosis in human tendon fibroblasts. Biochim Biophys Acta, 1641: 35-41, 2003.*
- 28) **Yuan J, Murrell GA, Wei AQ and Wang MX:** *Apoptosis in rotator cuff tendonopathy. J Orthop Res, 20: 1372-1379, 2002.*
- 29) **Yuan J, Wang MX and Murrell GA:** *Cell death and tendonopathy. Clin Sports Med, 22: 693-701, 2003.*

## 초 록

**목적:** 회전근 개의 질환은 건관절 질환 중 가장 흔하며, 퇴행성 변화와 관련한 회전근 개 파열은 임상에서 가장 흔히 경험하는 질환이다.

**대상 및 방법:** 회전근 개의 정상적인 생물학적 특성을 이해하는 것은 회전근 개의 퇴행성 변화를 이해하고, 병태생리를 이해하는 것에 도움이 되며 나아가서 새로운 치료방법이나 예방법을 발전시키는 기초 지식으로 중요하다 하겠다.

**결과 및 결론:** 이에 저자들은 회전근 개의 생물학적 정상소견과, 회전근 개 파열의 병리를 설명하는 이론에 대한 문헌 고찰과 최근 활발히 연구되고 있는 회전근 개 건섬유모세포의 세포자멸 기전 등에 관한 문헌고찰 내용을 보고하고자 한다.

**색인 단어:** 생물학적 특성, 회전근 개