

정형외과 영역에서의 증식치료

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 정형외과

손민수 · 유재철

Prolotherapy in Orthopedic Field

Min Soo Shon, M.D., Jae Chul Yoo, M.D.

From the Department of Orthopaedic Surgery, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

To describe the background, mechanism, clinical results and complications of prolotherapy based on the literature review. Prolotherapy is a minimally invasive injection-based treatment of chronic musculoskeletal pain, including ligament and joint laxity. The mechanism of this injection-based technique is to initiate a local inflammatory response with resultant tissue healing. The used proliferants are classified by bio-mechanism to act in three different ways as osmotic, irritants, and chemotatics. The most commonly used proliferant is hyperosmolar (10~25%) dextrose to act by osmotic rupture of cells. High resolution ultrasound imaging of musculoskeletal structure provide a more accurate diagnosis. Also ultrasound-guided intervention provides a more high efficacy and low rate of complications. The most common complication is local pain at the injected site, that is self-limited and good responsive to anti-inflammatory agents. Other complications are rare. It is reported that prolotherapy appears safe when performed by an experienced clinician. Prolotherapy has grown in popularity and has received significant recent attention. However there are limited evidence-based data supporting the indication and efficacy of prolotherapy in the treatment of chronic musculoskeletal pain or soft tissue injuries. Future studies are necessary to determine whether prolotherapy can play an independent and definitive role in a treatment for chronic musculoskeletal pain

Key Words: Musculoskeletal, Prolotherapy, Ultrasound imaging

서 론

최근 정형외과 영역에서 관심을 받고 있는 증식치료(prolotherapy)는 전통적으로 건 혹은 인대 이완으로 인한 통증의 치료법 중 하나로써 만성적으로 손상된 건 혹은 인대를 강화하기 위해 인체의 정상적인 치유 기전(natural healing mechanism)을 자

극하는 최소 침습적 주사요법(minimally invasive injection procedure)이다. 1937년 Gedney¹⁾가 과도하게 움직이는 천장관절의 인대에 주사요법을 실시하고 경화요법(sclerotherapy)라 명명하면서 유사한 치료법이 시도되었으며 1953년 Hackett 등¹⁹⁾이 처음으로 증식치료(prolotherapy)라 명명하였다. 이 연구에서는 30년 이상의 임상경험을 바탕으로 근-골격 계에 증식치료를 적용하였고 증식(prolo-)을 새로운 세포의 증식을 의미한다고 하였다. 이후 증식치료는 근-골격계 질환의 치료에 새로운 방법으로 자리잡게 되었다. 최근에는 증식치료의 작용기전에서 성장인자 조절을 강조하는 의미로

통신저자: 유 재 철

서울특별시 강남구 일원동 50
성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 정형외과
Tel: 02-3410-3501, Fax: 02-3410-0061
E-mail: shoulderyoo@gmail.com

“Regenerative Injection Therapy (RIT)”로서 표현하기도 하였다.^{3,4)} 하지만 아직까지 증식치료에 대한 근거-중심의 연구(Evidence based study)의 부족(Fig. 1), 인대의 이완 혹은 불안정에 대한 진단 기준의 부족 및 건증(tendinosis)와 건염(tendinitis)의 정확한 구분이 안되어 있어 지금까지 널리 보급되지 않고 그 성과 역시 엇갈리는 보고들을 하고 있다. 이에 근거-중심의 문헌 고찰을 통하여 증식치료의 이론적 배경과 기전, 시술방법, 결과 및 합병증 등에 대하여 논의하고자 한다.

1. 증식치료의 이론적 배경과 기전

증식치료는 증식치료제(proliferants)를 주사하여 부분적으로 조직에 상처를 입혀 염증을 일으키는 중간물질(inflammatory mediators)을 방출하게 함으로써 상처 치유(wound healing)를 유도하는 치료방법이다. Reeves 등⁵⁾은 “성장인자 또는 성장인자 자극제의 주사요법(injection of growth factors or growth factor stimulants)” 혹은 “정상적인 세포 혹은 조직의 성장을 유도하는 주사요법(injection that causes growth of normal cells or tissues).”라고 표현하여 증식치료에 대하여 보다 구체적인 정의를 내리기도 하였으며, 사용되는 증식치료제와 여러 성장인자들과 연관성은 여러 연구들에 의해 보고된 바 있다.⁶⁻⁹⁾ 주입된 증식치료제에 의해 조직이 손상을 받게 되면 세포가 손상되고 개방되어 세포내의 내용물들이 삼출된다. 이 결과 과립구(granulocyte)와 대식세포(macrophage)가

나타나게 하여 염증반응을 일으키게 되며 이러한 염증성 삼출은 증식치료제의 주사 이후 24시간 후에 두드러지게 되고 48시간 정도 지난 뒤 진정되게 된다. 결과적으로 섬유아세포(fibroblast)가 활성화되어 콜라겐(collagen)을 침착시키고, 콜라겐은 인대를 강화시키고 수축시키게 되는 것이다. 증식치료제의 주사 이후 3일째 섬유아세포의 증식이 두드러지고 7일째에는 새로운 콜라겐이 시작되며 치밀한 섬유조직은 8주가 지나야 그 증거를 볼 수 있다. 이후 기질(matrix) 형성과 재형성(remodeling) 과정을 통해 손상된 인대 혹은 건을 치유하게 된다. 이러한 일련의 과정은 인체의 정상적인 치유 기전(natural healing mechanism)과 유사하다(Fig. 2).

증식치료 이후 인대 혹은 건의 생역학(biomechanical)과 형태학적(morphologic) 특성의 변화는 여러 동물실험¹⁰⁻¹³⁾ 및 사체실험¹⁴⁾에서 보고된 바 있고, Fullerton¹⁵⁾은 증식치료 이후 고해상도 초음파와 자기공명 영상장치를 이용하여 조직회복의 정도를 확인하기도 하였다.

2. 증식치료제의 종류

증식치료에 사용되고 있는 증식치료제는 작용기전에 따라 크게 3가지 종류가 혼하게 사용되고 있다.^{16,17)}

- 1) 세포의 삼투성 파괴(Osmotic rupture of local cells)
Hyperosmolar dextrose, Glycerin 등이 이에

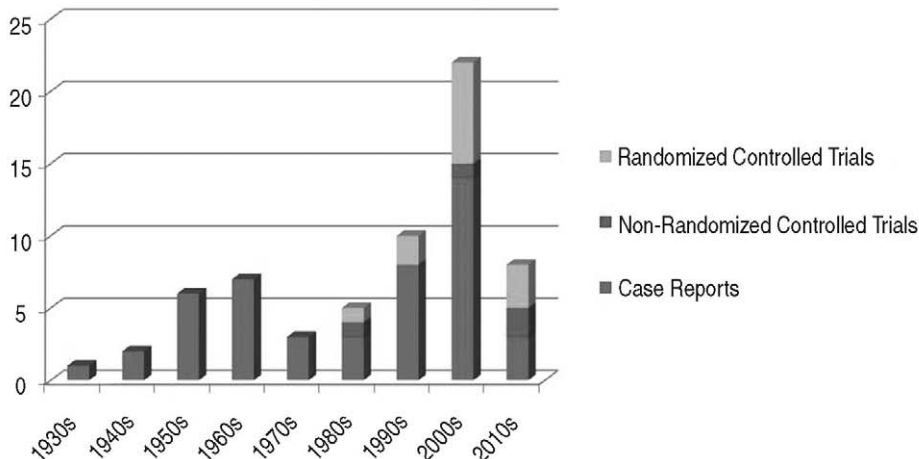


Fig. 1. Number of published clinical studies on prolotherapy since 1937.

속하는 증식치료제이다. 이러한 증식치료제는 주입된 주위 조직의 세포에 대하여 탈수화 반응을 일으켜 세포파괴를 유도하게 된다.

2) 세포 자극(Local cellular irritation)

Phenolglycerine-glucose (P2G), Guaiacol, tannic acid가 포함된다. 이러한 증식액은 phenol hydroxyl group을 포함하고 있으며, 이들은 쉽게 reactive quinine compounds로 산화되고 이러한 quinine derivatives는 direct oxidation으로 세포 손상을 초래하여 염증반응을 일으키게 되는 것으로 알려져 있다.

3) 염증 매개체에 대한 화학주성 유도 (Chemotactic attraction of inflammatory mediators)

Sodium morrhuate (sodium salt of a fatty acid derived from cod liver oil)가 포함되며 prostaglandin, thromboxane과 leukotrienes 등과 같은 염증성 매개체들에 대한 전구체로서 작용하게 된다.

4) 기타(Others)

건증 (tendinopathy)과 관련된 것으로 알려진 병적인 신생혈관에 대한 경화요법¹⁸⁻²⁰에 사용되는 경화액(sclerosing agents)이 있으며, Polidocanol

이 이에 속한다. 그 외 여러 성장인자들을 직접 주사하거나 성장인자를 포함한 혈액체제를 사용하는 치료가 증식치료의 일환으로 시도되고 있으나, 아직까지 임상적 결과는 거의 없는 실정이다.^{21,22)}

3. 증식치료의 기법

확실히 정립되어 있는 지침은 없지만, 일반적으로 주사치료제를 기능 부전이 발생한 연부조직 내 혹은 근처에 주사하게 되며, 주로 섬유-골 접합부에 바늘을 삽입하지만 근-건이나 인대, 근육과 건의 접합부 등에 주사할 수도 있다.^{16,17)} 피부 천자 횡수는 가능한 적게 하고 바늘을 피부 밖으로 빠지지 않도록 주의하며 방향을 바꾸어 가능한 넓은 부위에 주사한다. 증식치료제는 한 번에 많은 양을 주사하지 말고 0.5~1 ml씩 나누어 여러 부위에 주사한다. 증식치료제는 주로 바늘의 끝이 뼈와 접촉할 때 주사한다. 이렇게 함으로써 위험한 조직의 손상을 피할 수 있고 피하나 근육 내로 주사되는 것을 방지할 수 있다. 인대가 두꺼운 경우는 바늘을 빼면서 증식치료제 일부를 주사한다. 근-건이나 인대가 깊지 않은 건갑 주위 근의 경우 바늘을 제거한 후 압박하며 마사지를 하여 증식제가 잘 퍼지도록 한다. 부위가 넓은 때는 1~3일에 나누어 하거나 며칠 간격을 두고 나머지 부위를 한다. 주사 간격은 매주, 격주, 매

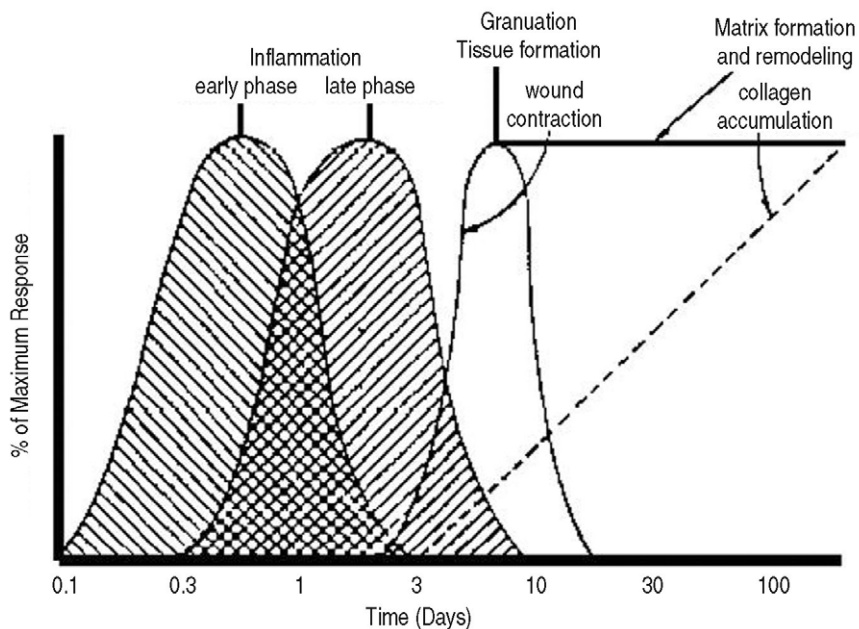


Fig. 2. Healing response cascade.

월, 6~8주 등 다양한 주장이 있으나 새로운 조직의 증식작용이 4~8주에 있음을 고려해야 할 것이며 주사 빈도는 대개 총 3~6회를 시행한다. 주사를 할 때 방사선 투시를 사용하여 확인해 보면 의외로 의도하지 않은 곳에 주사하는 경우가 많아 정확한 부위의 주사를 위해서는 방사선 투시의 사용이 권장된다.

최근 초음파 기술의 발달로 인하여 많은 분야에서 초음파의 이용이 증가하고 있으며, 증식치료에 있어서도 유용하게 이용되고 있다. 외래에서 간단히 시행할 수 있으며, 진단 뿐 아니라 초음파 중재 하 증식치료(Ultrasound-guided intervention)를 가능하게 해 준다. 따라서 시술 전 정확한 주사부위를 설정하고 주사 시 바늘의 경로를 실시간으로 확인하면서 시행할 수 있어 증식치료의 효율을 높이고 합병증을 줄일 수 있어 증식치료에 큰 진전을 이루게 되었다. 또한 시술 후 추적 조사를 통하여 시술 전 상태와 비교함으로써 조직의 회복 및 형태 변화 여부를 직접 관찰하면서 객관화시킬 수 있게 되었다.^{19,20,23-26)}

4. 증식치료의 합병증

현재까지 보고되고 있는 증식치료의 합병증은 드물다.^{16,17,27,28)} 가장 흔한 합병증은 증식치료제 주사 이후 2~7일간 지속될 수 있는 주사부위의 통증이며 이러한 통증은 대개 자기한정적(self-limited)이고 acetaminophen과 같은 진통제에 잘 반응한다. 하지만 이러한 시기를 지나서도 통증이 지속되면서 압통점이 존재한다면 증식치료제의 과도한 용량 혹은 부작용을 고려해야 할 것이다. 또한 시술 과정에서 발생 가능한 통증에 대하여 사전에 충분히 설명하여 환자를 이완시키고 시행하게 된다. 출혈 및 치료기전을 생각하여 치료 전 2일 및 치료 후 2~3주 정도 비스테로이드성 소염제(NSAIDs)를 사용하지 않는 것이 좋을 수 있으며, 주사부위는 충분한 압박을 하여 붓거나 출혈이 되지 않도록 한다. 통증을 다시 유발할 수 있는 동작은 하지 않는 것이 좋으며 주사 후 2~3개월 동안은 심한 운동이나 도수치료는 피하는 것이 좋고 가벼운 운동으로 유지하다가 서서히 운동의 강도를 올려야 한다. 척추부위에 시술하는 경우 드물지만 척수성 두통이 발생할 수 있다고 보고되고 있다. 해부학적으로 중요한 구조물을 손상시킬 수 있는 부위에 대하여 증식치료를 시행할 때는 방사선

투시(fluoroscopy)나 초음파의 사용이 권장된다. 포도당을 사용하는 경우 특히 감염을 주의해야 하고 약제에 대한 과민 반응과 여러 부위에 주사하므로 예상하지 못한 신경 및 혈관 손상도 발생할 수 있다. 또한 피하지방층 혹은 근육 내 주입되는 경우 위축(atrophy)를 야기시켜 기능상과 미용상의 문제를 일으킬 수 있으므로 주의하도록 한다.

급성 골절이 동반되어 있는 경우, 치료부위의 국소적인 혹은 관절 내 감염이나 혈관염이 동반되어 있는 경우, 알레르기 반응이 있을 시, 심한 신장병이나 간 기능에 이상이 있는 경우 증식치료의 금기증에 해당된다. 또한 임신부, 자가면역 질환을 가지고 있거나 면역능력이 떨어져 있는 경우, 조절이 되지 않는 제 1형 당뇨, 인공관절을 넣은 경우, 출혈경향이 있는 경우에서 증식치료를 시행할 경우에는 주의 를 요한다.

5. 증식치료의 실제와 근거 중심의 연구들(Evidence-based studies)

1) 관절에서의 손상 및 관절염(Injuries and Osteoarthritis in the joint) (Table 1)

인대 혹은 건의 손상에 의한 관절 불안정증에서의 증식치료는 통증 완화와 관절운동 범위를 포함한 관절의 기능 회복을 위하여 시행되며 퇴행성 변화로의 악화를 방지하고 하기 위해 사용되고 있다.^{1,29-31)} Reeves와 Hassanein^{32,33)}은 수지관절과 슬관절의 퇴행성 관절염 환자에 대하여 증식치료(10% dextrose/lidocaine)를 시행하여 퇴행성 변화가 이미 존재함에도 불구하고 증식치료로 인해 통증 완화와 기능 개선의 효과를 확인할 수 있었고, 12개월 이후 시행한 단순방사선촬영 상 퇴행성 변화의 정도가 개선되었다고 보고하였다.

2) 주관절의 외측 상과염(Lateral epicondylitis) (Table 2)

Lyftogt 등³⁴⁾은 다른 보존적 치료에 반응하지 않는 20명의 외측 상과염을 대상으로 증식치료(20% glucose/0.1% lidocaine)를 시행하였으며 평균 19개월을 추적 관찰하였을 때 통증이 유의하게 감소되었고 90%이상에서 만족하였다고 보고하면서 증식치료의 간편함, 비용절감 및 효과의 지속성 등에 대하여 강조하였다. Scarpone 등³⁵⁾은 24명의 휴식,

비스테로이드성 소염진통제 및 스테로이드 주사에도 효과가 없는 만성 외측 상과염 환자에 대한 증식치료의 결과를 보고하였다. 이 연구에서는 Saline을 사용한 control 군에 비하여 증식치료를 시행한 군에서 유의하게 통증 완화와 근력 개선의 효과가 있었으며 이러한 효과는 52주 정도 유지되었다고 보고하였다. 2009년 Rabago 등³⁶⁾은 비수술적 치료에 실패한 외측 상과염에 대한 4가지 치료법 (prolotherapy, polidocanol, whole blood 와 platelet-rich plasma)에 대하여 문헌 고찰을 통한

비교에 관한 보고를 하였다. 이 연구에서 4가지치료법 모두 통증 감소 및 기능 개선에 효과적으로 보고한 바 있다.

3) 족저 근막염(Plantar fasciitis)

Ryan 등³⁷⁾은 보존적 치료에 반응이 없는 20명의 만성 족저근염 환자에 대하여 초음파 유도 하 증식치료 (25% dextrose/lidocaine)을 6주 간격으로 평균 3회 시술하였을 때 80%에서 치료에 만족을 보였으며 휴식 시 통증과 운동시 통증이 모두 개선

Table 1. Randomized controlled trial data of prolotherapy for Osteoarthritis

	Subjects	Methods	F/U	Outcomes
Reeves ³²⁾ 2000	68 (M39/F29) Mean age:63y Knee OA pain	Proliferants 10% Dextrose and 0.075% Lidocaine in bacteriostatic H ₂ O Placebo H ₂ O/lidocaine	12 mo	Reported improved pain, swelling, buckling, and knee flexion compared to control (p=.015) Decreased laxity (p=.025), increased flexion (p=.005) in uncontrolled follow-up compared to baseline.
Reeves ³³⁾ 2000	27 (M11/F16) Mean age:64y Finger OA pain	Proliferants 10% Dextrose and 0.075% Lidocaine in bacteriostatic H ₂ O Placebo H ₂ O/lidocaine	12 mo	Improvement in pain with finger movement compared to controls (p=.027) Improved flexion range compared to controls (p=.003) Non-significant (p=.096) improvement in multiple pain scores compared to controls. Improved joint space narrowing compared to controls at 1 yr (p=.006)

Table 2. Randomized controlled trial data of prolotherapy for Lateral epicondylitis

	Subjects	Methods	F/U	Outcomes
Glick ⁴⁸⁾ 2006	8 (M6/F2) Mean age:50y > 3 mo of Lateral epicondylitis	Proliferants 15% Dextrose/1% lidocaine/ Placebo 0.9% Saline/1% dextrose	9 wks	McGill score improved (p=0.086) by 7.75 points compared with baseline and 7 points compared with control. Physical Composite score improved (p=0.05) by 8.4 points compared with baseline and control.
Scarpone ³⁵⁾ 2008	24 Lateral epicondylitis	Proliferants 5% sodium morrhuate/ 50%Dextrose/4% lidocaine/ 0.5% sensorcaine/ saline Placebo Saline	12 mo	Differences in pain scores were significant compared to baseline scores within and between groups (p<.001). Prolotherapy subjects also reported improvement extension strength compared to Controls (p<0.01) and grip strength compared to baseline (p<0.05).

되었음을 보고하였다.

4) 아킬레스 건증(Achilles tendinopathy) (Table 3)

만성 아킬레스 건증에 대한 증식치료는 좋은 효과를 보이는 것으로 알려져 있다. 2011년 Yelland 등³⁸⁾은 동통성 중심부 아킬레스 건증(painful mid-portion achilles tendinosis)을 가진 43명의 환자를 대상으로 한 연구의 결과를 보고하였다. 편심성 운동요법(Eccentric loading exercise)을 시행 받

은 15명의 환자군, 증식치료제(hypertonic glucose/lignocaine alongside)를 사용한 증식치료를 시행 받은 14명의 환자군 및 두 치료를 병합하여 시행 받은 14명의 환자군으로 나누어 12개월 후의 임상적 결과를 비교하였으며 증식치료를 시행 받은 환자군, 특히 증식치료와 함께 편심성 운동요법을 병합하여 치료받은 군에서 증식치료 없이 편심성 운동요법만 시행 받은 군보다 더 빠른 증상의 호전을 보였다고 보고하였다.

Table 3. Randomized controlled trial data of prolotherapy for Achilles tendinosis

	Subjects	Methods	F/U	Outcomes
Yelland ³⁸⁾ 2011	43 Achilles tendinosis	(n=15) 12 weeks program of eccentric loading exercise (n=14) prolotherapy with 20% hypertonic glucose/ 0.1% lidocaine/ 0.1% ropivacaine (n=14) combined treatment	12 mo	For Achilles tendinosis, prolotherapy and particularly ELE combined with prolotherapy give more rapid improvements in symptoms than ELE alone but long-term VISA-A scores are similar.

Table 4. Randomized controlled trial data of prolotherapy for Low Back Pain or Sacroiliac dysfunction

	Subjects	Methods	F/U	Outcomes
Ongley ³⁰⁾ 1987	81 (M38/F43) Mean age:44y Mean 10y of LBP	Proliferants P2G Placebo Saline/lidocaine	6 mo	88% of intervention subjects achieved >50% pain reduction vs. 39% in control group (p=.03)
Klein ³⁹⁾ 1993	79 (M47/F 32) Mean age:44y Mean 11y of LBP	Proliferants P2G Placebo Saline/lidocaine	6 mo	77% of intervention subjects achieved >50% pain reduction vs. 53% in control group (p, 0.05)
Dechow ⁴⁰⁾ 1999	74 (M36/F38) Mean age:46y >10y of LBP	Proliferants P2G Placebo Saline/lidocaine	6 mo	No significant improvement in primary or secondary outcome scores between groups 50% pain or disability reduction
Yelland ²⁸⁾ 2004	110 (M63/F 47) Mean age:50y Mean 14y of LBP	Proliferants 20% Dextrose/0.2% lidocaine Placebo Saline	24 mo	No significant improvement in primary or secondary outcome scores between groups 50% pain or disability reduction
Kim ⁴³⁾ 2010	48 > 3 mo of SI joint pain	(n=23) Intraarticular prolotherapy with 50% Dextrose/ 0.25 levobupivacain (n=25) Intraarticular Steroid injection with 40 mg Triamcinolone/ 0.125% levobupivacaine	15 mo	The cumulative incidence of >50% pain relief at 15 months was 58.7% (95% confidence interval [CI] 37.9%-79.5%) in the prolotherapy group and 10.2% (95% CI 6.7%-27.1%) in the steroid group, as determined by Kaplan-Meier analysis; there was a statistically significant difference between the groups (log-rank p<0.005).

5) 하부 요통 및 천장관절 부전(Low Back Pain or Sacroiliac dysfunction) (Table 4)

만성 비특이적 요통 혹은 천장관절 증후군에 대한 증식치료는 가장 오래 전부터 시행되어 왔으며 현재 까지 가장 많이 보고되고 있는 증식치료의 적응증 중 하나이다.^{28,30,39-43)} 많은 연구들에서는 이러한 증식치료가 효과적이라는 결과를 보여주었고 증식치료제를 천장관절 관절강내로 직접 주입하는 관절강내 증식치료가 효과적이었다고 보고하기도 하였다. 하지만 상반된 결과를 보고하는 연구도 있으며 2004년 Yelland 등²⁸⁾은 만성 비특이적 하부 요통에 대한 증식치료의 체계적 문헌 고찰 (systemic review)을 실시한 결과 증식치료 단독으로는 효과가 없다고 보고한 바 있다.

2010년 Cusi 등⁴¹⁾은 25명의 천장 관절의 통증 (SI joint pain, deficient stability of the SI joint) 를 가진 환자를 대상으로 한 증식치료(50% Dextrose/1% bupivacaine/Isovue (iopamidol)) 의 전향적 연구에서 모든 환자에서 좋은 임상적 결과를 보였다고 하였으며, 대상환자의 정확한 선택, 주입부위와 용량 등 정확한 시술방법을 강조하였다.

6) 그 외 건증 혹은 관절 불안정성(Other tendinopathies or joint instabilities)

견관절 주위의 건증(Rotator cuff tendinopathy), 견관절 및 견관절 주위 관절의 불안정증 등에 대하여 적응이 되어 왔고 임상적 결과가 보고되었다.^{5,34,44)} 2004년 Jo 등⁴⁵⁾은 견관절 주위 인대손상의 의심되면서 3개월 이상의 보존적 치료에도 반응이 없는 29명의 환자를 대상으로 시행한 증식치료(15% dextrose)를 시행하였으며 83%에서 만족스러운 결과를 보였다고 하였다. 또한 Topol 등^{46,47)}은 고관절 내전근(Hip adductor)의 건증에 의한 통증을 호소하는 운동 선수들을 대상으로 증식치료(12.5% dextrose)를 시행하여 통증 완화를 보였고 스포츠 경기로의 복귀가 가능하였다고 하였다.

결 론

증식치료(Prolotherapy)는 근-골격계 통증 및 관절 이완의 치료방법으로써 최근 재조명되고 있으나, 현재까지 보고된 결과들은 대조군(Control group)의 결여, 대상환자에 대한 진단의 혼란, 다양하게 주

입된 주사치료제, 적은 대상환자의 수 등으로 아직까지는 그 효과에 대한 확실한 자료가 부족한 실정이다. 또한 저자마다 다양한 임상적 결과를 보이면서 시술자의 경험과 숙련도에 따른 차이를 극복하지 못하고 있다. 이에 증식치료는 확실한 진단 기술 및 적응이 되는 환자의 적절한 선택이 필수적이며, 향후 적응이 되는 대상의 선택을 확실히 할 수 있는 신체 검진 혹은 진단 기술 등에 대한 연구 혹은 주사요법과 다른 보존적 치료와의 비교 연구 등을 통하여 증식치료에 대한 근-골격계에서의 독립적이면서 효과적인 역할에 대하여 명확히 해야 할 것이다.

참고문헌

1. **Gedney E.** *Special technic hypermobile joint: a preliminary report. Osteopath Prof.* 1937;4:30-1.
2. **Hackett GS.** *Joint stabilization through induced ligament sclerosis. Ohio Med.* 1953;49:877-84.
3. **Linetsky FS, Botwin K, Gorfman L, et al.** *Regeneration injection therapy (RIT): effectiveness and appropriate usage. Florida Academy of Pain Medicine [Internet]. 2001;1-12 Available at: http://www.gracermmedicalgroup.com/resources/articles/rf_file_0025.pdf*
4. **Linetsky FS, Frafael M, Saberski L.** *Pain management with regenerative injection therapy (RIT). In: Weiner RS, ed. Pain management. Boca Raton (FL): CRC Press;2002. 381-402.*
5. **Reeves KD.** *Basic Science, Clinical Studies, and Technique. In: Lennard TA, ed. Pain procedures in Clinical Practice 2nd Ed. Hanley and Belfus. Philadelphia; 2000. 172-90.*
6. **Di Paolo S, Gesualdo L, Ranieri E, Grandaliano G, Schena FP.** *High glucose concentration induces the overexpression of transforming growth factor-beta through the activation of a platelet-derived growth factor loop in human mesangial cells. Am J Pathol.* 1996;149:2095-106.
7. **Fukuda K, Kawata S, Inui Y, et al.** *High concentration of glucose increases mitogenic responsiveness to heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor in rat vascular smooth muscle cells. Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997;17:1962-8.
8. **Oh JH, Ha H, Yu MR, Lee HB.** *Sequential*

- effects of high glucose on mesangial cell transforming growth factor-beta 1 and fibronectin synthesis. *Kidney Int.* 1998; 54: 1872-8.
9. **Murphy M, Godson C, Cannon S, et al.** Suppression subtractive hybridization identifies high glucose levels as a stimulus for expression of connective tissue growth factor and other genes in human mesangial cells. *J Biol Chem.* 1999;274: 5830-4.
 10. **Liu YK, Tipton CM, Matthes RD, Bedford TG, Maynard JA, Walmer HC.** An in situ study of the influence of a sclerosing solution in rabbit medial collateral ligaments and its junctional strength. *Connec Tissue Res.*1983;11:95-102.
 11. **Maynard JA, Pedrini VA, Pedrini-Mille A, Romanus B, Ohlerking F.** Morphologic and biochemical effects of sodium morrhuate on tendons. *J Orthop Res.*1985;3:236-48.
 12. **Forslund C, Aspenberg P.** Tendon healing stimulated by injected CDMP. *Med Sci Sports Exerc.* 2001;33:685-7.
 13. **Jensen KT, Rabago DP, Best TM, Patterson JJ, Vanderby R Jr.** Response of knee ligaments to prolotherapy in a rat injury model. *Am J Sports Med.* 2008; 36:1347-57.
 14. **Klein RG, Dorman TA, Johnson CE.** Proliferant injections for low back pain: Histologic changes of injected ligaments and objective measurements of lumbar spine mobility before and after treatment. *J Neurol Orthop Med Surg.*1989;10:141-4.
 15. **Fullerton BD.** High-resolution ultrasound and magnetic resonance imaging to document tissue repair after prolotherapy: a report of 3 cases. *Arch Phys Med Rehabil.*2008;89:377-85.
 16. **Banks AR.** A Rationale for Prolotherapy. *Journal of Orthopaedic Medicine.*1991;12(3):54-9.
 17. **Rabago D, Slattengren A, Zgierska A.** Prolotherapy in primary care practice. *Prim Care.* 2010;37:65-80.
 18. **Coombes BK, Bisset L, Vicenzino B.** Efficacy and safety of corticosteroid injections and other injections for management of tendinopathy: a systematic review of Randomised controlled trials. *Lancet.* 2010; Nov 203:76(9754):1751-67.
 19. **Hoksrud A, Ohberg L, Alfredson H, Bahr R.** *Ultrasound-guided sclerosis of neovessels in painful chronic patellar tendinopathy: a randomized controlled trial.* *Am J Sports Med.* 2006; 34:1738-46.
 20. **Zeisig E, Fahlström M, Ohberg L, Alfredson H.** A two-year sonographic follow-up after intra-tendinous injection therapy in patients with tennis elbow. *Br J Sports Med.* 2010;44:584-7.
 21. **Taylor MA, Norman TL, Clovis NB, Blaha JD.** The response of rabbit patellar tendons after autologous blood injection. *Med Sci Sports Exerc.* 2002;34:70-3.
 22. **Ravin T.** The use of Testosterone and Growth Hormone for Prolotherapy. *Journal of Prolotherapy.* 2010;2:495-503.
 23. **Fullerton BD, Reeves KD.** Ultrasonography in regenerative injection (prolotherapy) using dextrose, platelet-rich plasma, and other injectants. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2010;21:585-605.
 24. **Davidson J, Jayaraman S.** Guided interventions in musculoskeletal ultrasound: what's the evidence?. *Clin Radiol.* 2011;66:140-52.
 25. **Louis LJ.** Musculoskeletal ultrasound intervention: principles and advances. *Radiol Clin North Am.* 2008;46:515-33.
 26. **Ryan M, Wong A, Taunton J.** Favorable outcomes after sonographically guided intratendinous injection of hyperosmolar dextrose for chronic insertional and midportion achilles tendinosis. *Am J Roentgenol.* 2010;194:1047-53.
 27. **Kim SR, Stitik TP, Foye PM, Greenwald BD, Campagnolo DI.** Critical review of prolotherapy for osteoarthritis, low back pain, and other musculoskeletal conditions: A physiatric perspective. *Am J Phys Med Rehabil.* 2004;83:379-89.
 28. **Yelland MJ, Del Mar C, Pirozzo S, Schoene ML.** Prolotherapy injections for chronic low back pain: a systematic review. *Spine.* 2004;29:2126-33.
 29. **Kim YU.** Prolotherapy for the Lower Extremities. *J Korean Orthop US Soc.* 2009;1:37-44.
 30. **Ongley MJ, Dorman TA, Eek BC, Lundgren D, Klein RG.** *Ligament Instability of Knees: a New Approach to Treatment.* *Manual Med.* 1988;3:152-4.
 31. **Reeves KD, Hassanein K.** Long-term effects of dextrose prolotherapy for anterior cruciate liga-

- ment laxity. *Altern Ther Health Med.* 2003;9:58-62.
32. **Reeves KD, Hassanein K.** *Randomized prospective double-blind placebo-controlled study of dextrose prolotherapy for knee osteoarthritis with or without ACL laxity.* *Altern Ther Health Med.* 2000;6:68-80.
 33. **Reeves KD, Hassanein K.** *Randomized, prospective, placebo-controlled double-blind study of dextrose prolotherapy for osteoarthritic thumb and finger (DIP, PIP, and trapeziometacarpal) joints: Evidence of clinical efficacy.* *J Altern Complement Med.* 2000;6:311-20.
 34. **Lyftogt J.** *Subcutaneous prolotherapy treatment of refractory knee, shoulder and lateral elbow pain.* *Australas Musculoskel Med.* 2007;12:110-2.
 35. **Scarpone M, Rabago DP, Zgierska A, Arbogast G, Snell E.** *The efficacy of prolotherapy for lateral epicondylitis: a pilot study.* *Clin J Sport Med.* 2008;18:248-54.
 36. **Rabago D, Best TM, Zgierska AE, Zeisig E, Ryan M, Crane D.** *A systematic review of four injection therapies for lateral epicondylitis: prolotherapy, polidocanol, whole blood and platelet-rich plasma.* *Br J Sports Med.* 2009;43:471-81.
 37. **Ryan MB, Wong AD, Gillies JH, Wong J, Taunton JE.** *Sonographically guided intra-tendinous injections of hyperosmolar dextrose/lidocaine: a pilot study for the treatment of chronic plantar fasciitis.* *Br J Sports Med.* 2009;43:303-6.
 38. **Yelland MJ, Sweeting KR, Lyftogt JA, Ng SK, Scuffham PA, Evans KA.** *Prolotherapy injections and eccentric loading exercises for painful Achilles tendinosis: a randomised trial.* *Br J Sports Med.* 2011;45:421-8.
 39. **Klein RG, Eek BC, DeLong WB, Mooney V.** *A randomized double-blind trial of Dextrose-glyc-erine-phenol injections for chronic, low back pain.* *J Spinal Disord.* 1993;6:23-33.
 40. **Dechow E, Davies RK, Carr AJ, Thompson PW.** *A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of sclerosing injections in patients with chronic low back pain.* *Rheumatology (Oxford).* 1999;38:1255-9.
 41. **Cusi M, Saunders J, Hungerford B, Wisbey-Roth T, Lucas P, Wilson S.** *The use of prolotherapy in the sacroiliac joint.* *Br J Sports Med.* 2010;44:100-4.
 42. **Dagenais S, Yelland MJ, Del Mar C, Schoene ML.** *Prolotherapy injections for chronic low-back pain.* *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;18:1-29.
 43. **Kim WM, Lee HG, Jeong CW, Kim CM, Yoon MH.** *A randomized controlled trial of intra-articular prolotherapy versus steroid injection for sacroiliac joint pain.* *J Altern Complement Med.* 2010;16:1285-90.
 44. **Shin KM.** *Prolotherapy for the Upper Extremity.* *Korean Orthop US Soc.* 2008;2:117-21.
 45. **Jo DH, Ryu KG, Yang SJ, Kim MH.** *The Effects of Prolotherapy on Shoulder.* *Pain Korean J Anesthesiol.* 2004;46:589-92.
 46. **Topol GA, Reeves KD.** *Regenerative injection of elite athletes with career-altering chronic groin pain who fail conservative treatment: a consecutive case series.* *Am J Phys Med Rehabil.* 2008;87:890-902.
 47. **Topol GA, Reeves KD, Hassanein KM.** *Efficacy of dextrose prolotherapy in elite male kicking-sport athletes with chronic groin pain.* *Arch Phys Med Rehabil.* 2005;86:697-702.
 48. **Glick RM.** *Prolotherapy for the treatment of lateral epicondylitis: A double-blind pilot study.* *North American Research Conference on Complementary and Integrative Medicine; Edmonton, Canada: 2006.24-7.*

국문초록

증식치료의 이론적 배경과 기전, 시술방법, 결과 및 합병증 등에 대하여 근거-중심의 문헌 고찰을 토대로 논의하고자 한다. 증식치료는 전통적으로 건 혹은 인대 이완으로 인한 통증을 포함한 만성적인 근-골격 계 통증의 치료법 중 하나로서 증식치료제를 주사하여 염증 반응을 유도하여 인체의 정상적인 치유 기전을 자극하는 최소 침습적 주사요법이다. 증식치료제는 크게 세가지 기전에 의하여 작용하며, 가장 흔히 사용되는 증식치료제는 10~25% 포도당이다. 최근 초음파 기기의 발달과 함께 증식치료에 있어서도 유용하게 이용되고 있어 진단 뿐 아니라 초음파 중재 하 시술을 통해 효율을 높이고 합병증을 줄일 수 있게 되었다. 가장 흔한 합병증은 주사 부위의 통증으로 대개 자기제한적이고 진통제에 잘 반응한다. 그 외 합병증은 드물며 경험이 많은 임상의로 인해 시행되었을 경우 비교적 안전한 것으로 보고되고 있다. 증식치료는 근-골격 계 통증 및 관절 이완의 치료방법으로써 최근 재조명되고 있으나, 현재까지 보고된 결과들은 아직까지는 그 적응과 효과에 대한 확실한 자료가 부족한 실정이다. 이에 향후 적응이 되는 대상의 선택을 확실히 할 수 있는 신체검진 혹은 진단 기술 등에 대한 연구 혹은 주사요법과 다른 보존적 치료와의 비교 연구 등을 통하여 증식치료에 대한 근-골격 계에 있어서의 독립적이면서 효과적인 역할에 대하여 명확히 해야 할 것이다.

색인단어: 근-골격 계, 증식치료, 초음파