대 한 골 관 절 종 양 학 회 지
J. of Korean Bone & Joint Tumor Soc.
Volume 10, Number 1, June, 2004

자가 골수 기질 세포 이식을 이용한 장관골 양성 골 병변의 치료

가톨릭대학교 의과대학 정형외과학교실

이승구 · 강용구 · 김용식 · 박원종 · 정양국 · 김형준 · 옥지훈

목적: 골수에서 분리한 기질 세포를 단독으로 또는 동종 망상골과 함께 이식하여 치료했던 양성 골 병변 소파 후 발생한 골 결손에 대한 치료 결과를 보고 하고자 한다.

대상 및 방법: 1996년 7월 이래 장관골 양성 골 병변에 대해 병변이 작거나 소아여서 소파술과 함께 자가 골수 기질 세포를 단독으로 이식하였던 2명 3례와, 자가 골수 기질 세포와 동종 망상골 이식을 병행하여 치료하였던 6명 6례 등 총 8명 9례를 대상으로 수술 후 임상증상의 해소, 신생 골 형성 및 주변 정상골과의 유합 과정을 추시하였다. 남자가 6례, 여자가 2례였으며 평균 연령은 24세(8세 47세)였다. 조직학적 진단은 섬유성 골 이형성증이 5례로 많았고, 단순 골 낭종 2례, 연골모세포종과 섬유성 피질 결손이 각각 1례씩 이었다. 수술 후 평균 추시기간은 16.3개월(3개월 84개월) 이었다.

결과: 수술 전 병소 부위에 통증을 호소했던 4례 모두에서 술 후 2주 이내에 증상이 소실되었으며, 수술 후 촬영한 단순 방사선 사진 상 약 4주경부터 병변 부위에 신생 골 형성이 관찰되고 약 8주경에는 골 결손 부위가 신생 골로 충전되고 주변 정상골과 유합된 소견을 보였다. 합병증으로는 1례에서 술 후 3주에 병소 부위를 통과하는 골절이 발생했으며, 단순 골 낭종 1례에서 술 후 5개월에 병소가 재발하였다.

결론: 장관골 양성 골 병변에 대해 소파 후 골수에서 분리한 골수 기질 세포를 단독으로 또는 동종 망상골과 함께 이식할 때 빠른 치유과정을 보여, 비록 단 기간의 추시 결과이기는 하나 골수 기질 세포 이식술이 향후 골 낭종이나 양성 골 병변의 치료에 크게 이용될 수 있을 것으로 보인다. 골 낭종 수술 후 재발 원인은 낭종내벽 섬유조직의 불완전 소파의 결과로 보이며, 골절 발생 가능성이 높은 대퇴골 전자간 골 낭종 등에 대하여는 금속판 등을 이용한 예방적인 고정이 필요할 것으로 판단되었다.

색인 단어: 양성 골 종양, 골 낭종, 골 결손, 골수 기질 세포 이식술

※통신저자: 정 양 국
서울시 서초구 반포동 505
가톨릭대학교 의과대학 정형외과학교실
Tel: 02) 590-1464, Fax: 02) 535-9834, E-mail: ygchung@catholic.ac.kr

서 론

1960년 Friedenstein 등이 골수 세포 이식 후 골형성을 보고하고 골수 기질 세포가 생체 내에서 주변 미세 환경에 따라 골모세포, 연골세포, 지방세포로 분화 할 수 있음을 보고[11]한 이래 골수 기질 세포를 이용한 골 낭종이나 장관골 골 결손, 대퇴골두 무혈성 괴사 등의 치료에 대한 다양한 보고들이 있었다[4,9,13,22]. Docquier과 Delloye는 활성의 단순 골 낭종 병소를 흡입한 후 자가 골수를 주입하여 76% (17예 중 13예)에서 점진적인 치유를 얻었으며[9], Quarto 등은 수산화 인회석 골격에서 배양한 골수 유래 골원 세포를 이용하여 장관골 골 결손을 치료한 사례들을 보고하였다[22]. 최근에는 세포치료 및 유전자 치료의 한 수단으로서의 골수 기질 세포의 이용이 다양하게 연구되고 그 임상적 적용이 시도되고 있다[2,5,15,19]. 이에 저자들은 1996년 7월 이래 본 교실에서 골수 또는 골수에서 분리한 기질 세포를 단독으로 또는 동종 망상골과 함께 이식하여 치료한 양성 골 병변에 대한 치료 결과를 문헌고찰과 함께 보고 하고자 한다.

대상 및 방법

1996년 7월 이래 장관골 양성 골 병변에 대해 자가 골수 또는 골수 기질 세포를 단독으로 이식(2명 3례)하거나, 자가 골수 기질 세포와 함께 동종 망상골 이식을 병행(6명 6례)하여 치료하였던 8명 9례를 대상으로 하였다(Table 1). 4례에서는 병소부위의 통증을 호소하였으나 나머지 4례에서는 특별한 증상은 없었고 다른 검사 중 우연히 병소가 발견된 경우였다. 1례를 제외하고 전 예에서 골수 이식 전에 병소에 대한 소파술을 시행했으며, 대퇴골 전자하부의 섬유성 골 이형성증으로 반대 측 고관절 유합 상태로 인하여 하중 집중에 따른 골절의 위험이 컸던 1례에서는 압박 고 나사 고정술을 병행하였다. 남자가 6례, 여자가 2례였으며 평균 연령은 24세(8세 47세)였다. 조직학적 진단은 섬유성 골 이형성증이 5례로 많았고, 단순 골 낭종 2례, 연골모세포종과 섬유성 피질 결손이 각각 1례씩 이었다. 병소부위는 근위 대퇴골이 5례였고 상완골 근위 골단부와 비골 원위 골간단부가 각각 1례, 나머지 1례는 상완골 간부와 요골 근위 간부를 동시에 침범하고 있었다. 수술 후 평균 추시기간은 16.3개월(3개월 84개월) 이

Table 1. Patients treated with bone marrow stromal cell transplantation

No	Sex	Age	Diagnosis	Location	Treatment	Follow up (Mos)	Result
1	M	18	FD	Humerus & radius	BMT only	84	Partial healing
2	M	26	FCD	Fibula	Curettage & BMT	10	Complete healing
3	M	31	FD	Proximal femur	Curettage, allograft & BMT	6	Pathologic fracture & complete healing
4	M	32	Chondroblastoma	Proximal humerus	Curettage, allograft & BMT	7	Partial healing
5	F	8	SBC	Proximal femur	Curettage, allograft & BMT	9	Recur after healing
6	M	11	SBC	Proximal femur	Curettage, allograft & BMT	7	Complete healng
7	F	47	FD	Proximal femur	Curettage, allograft & BMT	4	Complete healing
8	M	19	FD	Proximal femur	Curettage, allograft & BMT	3	Progressive healing

FD : Fibrous dysplasia, FCD: Fibrous cortical defect, SBC : Simple bone cyst, BMT: Bone marrow stromal cell transplantation

었으나 7년 추시된 1례를 제외하고는 모두 추시기간이 비교적 짧았다.

골수의 채취는 골수 천자 침(bone marrow aspiration needle)을 이용하여 후방 장골능의 3부위에서 한 부위에서 약 150 200 cc 씩 총 500 cc 가량의 골수를 흡입하였고, 이 골수를 percoll gradient를 이용한 원심분리기(Sheba 1.200)를 이용하여 400 g (g=gradient)의 중력 하에서 약 5분간 분리하여 단핵세포(mononuclear cell)인 골수 기질 세포들만을 얻어 이식에 이용하였다. 예비 실험으로 이들 분리된 세포들을 4주간 DMEM과 10% FBS 배지에서 배양 증식시킨 후 현저히 증가된 alkaline phosphatase 활성도와 mineralization 활성도(Alizarin red-S stain)를 관찰하여 골모세포성 표현형으로 분화될 수 있음을 확인하였다. 이러한 예비 실험 결과는 본 연구에서 임상적으로 자가 골수 기질 세포 이식의 학문적 근거가 되었으며, 본 연구에서는 병소의 크기가 작거나 체중 부하가 없는 상지의 병소와 개수 능력이 뛰어난 소아의 병소에 대하여는 골수 기질 세포만을 이식하였고 하지의 큰 병소에 대하여는 소파 후 발생한 골 결손부위를 동종 망상골로 충전한 후 골수 기질 세포 이식을 병행하였다.

수술 후 임상증상의 해소에 대하여 관찰하고 정기적으로 병소 부위의 단순 방사선 촬영을 시행하여 신생 골 형성 및 주변 정상골과의 유합 과정을 추시하였다.

결 과

수술 전 병소 부위에 통증을 호소했던 4례 모두에서 술 후 2주 이내에 증상이 소실되었으며, 수술 후 촬영한 단순 방사선 사진 상 약 4주 경부터 병변 부위에 신생 골 형성이 관찰 되었다. 약 8주 경에는 장관골의 골 결손 부위가 신생 골로 충전되고 주변 정상골과 유합된 소견을 보여 통상의 자가골 이식이나 동종골 이식보다 빠른 치유과정을 나타냈다. 이러한 빠른 신생 골 형성은 소아, 작은 병소, 동종골 이식과 자가 골수 이식을 병행한 증례들에서 큰 병소, 골수이식만을 시행한 경우에서보다 빠르게 진행되는 경향을 보였다. 상완골 간부와 근위 요골 간부의 다발성 섬유성 골 이형성증에 대하여 자가 골수 주입만을 시행했던 1례에서는 빠른 병변의 소실 또는 정상골로의 치유는 보이지 않았으나 병변의 진행은 없었고 술 후 증상의 개선과 함께 점차 안정화 되어가는 양상을 보였다. 합병증으로는 근위 대퇴골 전자하부의 섬유성 골 이형성증에 대하여 소파술 및 동종골 이식술을 병행하였던 1례에서 술 후 3주에 병소 부위를 통과하는 골절이 발생하였으며, 근위 대퇴골의 단순 골 낭종에 대하여 소파술 후 동종골 이식과 자가 골수 이식을 병행한 후 빠른 치유를 보였던 1례에서 술 후 5개월에 병소가 재발하였다(Fig. 2).

증례 1 (Case No 7)

47세 여자 환자로 좌측 고관절부 동통을 주소로 내원하였으며, 단순 방사선 사진 상 좌측 대퇴골 전자부에 6.6×4.0×3.5 cm 크기의 변연부 경화를 동반한 골용해성 병소를 보였다(Fig. 1A). MRI의 T1 조영증강 상 저 신호강도, T2 조영증강 상 고신호강도를 보였고 조영제 주입 후에는 부분적인 조영증강을 보였다(Fig 1B). 수술 소견 상 병소는 다소의 탄력성이 있는 섬유성 조직으로 채워져 있었다. 병소 소파 후 동종골 이식과 함께 자가 골수 기질 세포 이식술을 병행하였고(Fig. 1C) 조직학적 검사 상 섬유성 골 이형성증으로 확진되었다. 술 후 2 주에 동통은 소실되었으며, 술 후 4개월 추시 사진 상 병소가 치유되어 신생 골로 대치된 소견을 보였다(Fig. 1D).

증례 2 (Case No 5)

8세 여아가 약 1개월 전부터 발생한 우측 고관절부의 간헐적인 동통과 파행 및 외전 제한을 주소로 내원하였으며, 단순 방사선 사진 상 우측 대퇴골 전자부에 비교적 경계가 뚜렷한 골용해성 병소를 보였다(Fig. 2A). MRI 상 단순 골 낭종에 합당한 소견을 보였고, 병소 소파 후 동종골과 자가 골수 기질 세포 이식을 병행 실시하였으며(Fig. 2B), 조직학적 검사 상 단순 골 낭종으로 확진되었다. 수술 후 임상 증상은 빠르게 해소되었으며 술 후 2개월 경과 후 골 결손 부위가 신생 골로 충전된 소견을 보였으나(Fig. 2C), 술 후 5개월 및 8개월 추시 사진 상

Fig. 1. Fibrous dysplasia of the proximal femur in a 47-year-old woman. (**A**) Radiograph shows a large radiolucent area with marginal sclerosis on left proximal femur. (**B**) The coronal section of T1-weighted MR scan shows mixed low-to-intermediate signal lesion with marginal sclerosis on subtrochanteric area of left femur. (**C**) She underwent curettage, defect filling with cancellous chip bone allograft and 24 cc of autologous bone marrow stromal cell transplantation. (**D**) Radiograph made 4 months after surgery shows healing with radiodense new bone formation.

골용해성 병소가 재발되어 커가는 소견을 보였다 (Fig. 2D). 재발의 원인은 단백 분해 효소, prostaglindins 및 oxygen radicals 등을 생성하여 골기질의 분해를 일으키는 낭종내벽 섬유조직의 불완전 소파의 결과로 판단되었다.

고 찰

골수 기질 세포(marrow stromal cells, MSCs) 또는 간엽 줄기 세포 (mesenchymal stem cells, MSCs)로 불리는 골수에서 유래되는 줄기 세포는 주위 조건에 따라 여러 세포들로 분화될 수 있어 (pleuripotent[2]), 혈우병과 같은 순환단백 결핍을 보이는 유전질환의 치료, 심장 판막 장해시의 판막 재생, 신경 기능 장해시 뇌 또는 말초 신경의 재생, 당뇨병성 말초 순환 장해시의 신생 혈관 형성을 통한 순환 개선 등 다양한 분야에서 세포 치료(cell therapy) 또는 유전자 치료(gene therapy)의 일환으로 임상적 적용 가능성이 모색되고 있으며 장차 그 유용성이 클 것으로 기대되고 있다[2,11]. 정형외과 영역에서는 장관골 결손이나 불 유합[22], 대퇴골두 무

Fig. 2. Simple bone cyst of the right proximal femur in a eight-year-old girl. (**A**) Initial radiograph shows a large multiloculated radiolucent area with cortical thinning on right proximal femur. (**B**) She underwent curettage, defect filling with cancellous chip bone allograft and 30 cc of autologous bone marrow stromal cell transplantation. (**C**) Two months later, the cyst was disappeared with new bone consolidation. (**D**) Radiograph made 5 months after surgery shows newly developed radiolucent lesion on previously healed area.

혈성 괴사[3] 등의 치료에 골수 기질 세포 이식이 이용되었고, 낭종성 골 병변의 치유를 촉진하는 방법으로 골수 단독으로 또는 탈무기질화한 골 기질과의 병합 주입이 시도되어 좋은 결과들이 보고 되었다[9,23]. 대퇴골두 무혈성 괴사증에서 괴사된 대퇴골두의 골 조직이 흡수되고 신생 골로 대치되는 과정(creeping substitution) 중 주변 골두내에서 동원 가능한 전구세포(progenitor cells)들이 불충분한데, 골수 기질 세포를 이식하거나 이들 세포의 분화와 증식을 촉진하는 성장 인자를 투여함으로써 이를 보완할 수 있다[13,14]. 이때에 골수내의 기질 세포들이 조골 전구 세포로 분화되어 대퇴골두의 괴사된 골 조직을 대체시킬 새로운 골 조직을 형성하게 된다. 또한 Caplan 등은 퇴행성 관절염 환자의 자가 골수 세포를 관절내에 주입하여 골수 세포가 관절 연골세포로 분화함을 보고하였고[5], 심한 골 형성 부전증이나 골 다공증의 치료에 이용한 보고들이 있다[15,18].

혈액세포를 생성하는 적수(red marrow)는 신생아의 족근골에 처음 나타나고 건강한 소아의 전 장관골 골수강과 골단의 해면골 공간에 존재하나 성인에서는 대부분 황수(yellow marrow)로 바뀌고 골반과 척추체 등에만 적수로 남게 되며 이들 적수에 조혈성 줄기세포뿐만 아니라 조골 전구세포 등으로 분화할 수 있는 골 기질 세포들이 있으므로 골수 채취 부위로는 골반골이 적당하며 비교적 접근이 용이한 장골능이 주 채취 부위가 된다. 이때에 한 곳에서 다량의 골수를 흡입하게 되면 흡입된 말초혈액에 의한 희석으로 기질 세포의 농도가 감소하게 되므로 가능하면 여러 곳에서 소량씩 흡입해야 한다. Hernigou와 Beaujean은 116명 186례의 대퇴골두

무혈성괴사증에 대하여 중심 감압술 후 자가 골수 이식술을 시행하여 골두 붕괴 전 치료 시 93.8%에서 골두를 보존할 수 있었는데 장골능의 여러 부위에서 골수를 흡입한 후 150 cc의 골수를 세포분리기에서 원심분리하여 약 30 cc의 단핵세포 농축액을 얻어 주입하였다[13]. Connolly 등도 토끼의 지연 유합 모델을 이용한 실험에서 골수를 원심분리하여 농축시켜 주입함으로써 더 많은 양의 기질 세포를 주입하여 골형성이 촉진됨을 보고하였다[7]. 골수 이식 시 국소에 이식된 골수 기질 세포의 양이 많을수록 골형성이 빠르게 일어나는데, 임상적으로 제한된 병소 공간에 골수를 주입하므로 기질 세포만을 분리하여 주입하는 것이 필요하며 비용상의 문제가 있지만 골수 기질 세포을 분리한 후 배양 증식시켜 주입하는 것이 효과적일 것으로 생각된다. 다만 세포 배양에서 지나치게 세포농도가 높을 경우 증식속도가 떨어지고 표현형이 다른 세포로 분화가 진행되는 점을 고려할 때 골형성에 최적인 기질세포의 농도에 대하여는 추가적인 연구가 요망된다.

양성 골종양이나 낭종성 병소에 골수 기질 세포를 이식할 때 이식된 기질 세포가 병소에서 진행되고 있는 병적과정에 어떤 영향을 미치는지에 대하여는 아직 명확하게 알려진 바 없다. Pereira 등은 생쥐를 이용한 실험에서 콜라겐 유전자의 변이를 갖는 생쥐에 정상 생쥐의 골수 기질 세포를 주사했을 때 이식받은 생쥐의 골, 연골 및 뇌 조직에서 약 30% 까지 정상세포가 병적세포를 대체함을 보고하였다[19]. 또한 고농도로, 또는 일정한 간격으로 반복해서 골수 기질 세포를 주사할 때, 이식을 받는 기존 골수를 제거하지 않아도 골수나 골수 기질 세포의 착상을 얻었다는 보고들[2,18]이 있어 이식된 골수가 기존세포의 병적과정에 어떤 영향을 미치거나 적어도 기존의 병적세포를 일부분 대체할 수 있을 것으로 보인다. 저자들의 증례에서도 섬유성 골 이형성증 병소에 대한 소파술 없이 자가 골수만을 주입했던 1례에서 비록 정상골로의 빠른 치유는 보이지 않았으나 시술 후 더 이상의 진행이 없었고 증세의 소실과 함께 서서히 안정화 되어가는 과정을 관찰할 수 있었다.

섬유성 골 이형성증이나 골 낭종성 병변은 드물게 자연 소실되기도 하고[8,24] bisphosphonate계제 투여나 병소내 스테로이드 또는 Ethibloc 주입 등으로 치료하기도 하나 보고자에 따라 그 결과가 다양하고 때로 낮은 치유율과 높은 재발율을 보고하고 있다[1,3,10,12,16,20]. 한편 1996년 Lokiec 등이 10례의 단순 골 낭종에 대하여 병소에 대한 소파술 없이 경피적으로 자가 골수를 이식하여 양호한 결과를 보고[17]한 이후 자가 골수 이식을 통한 단순 골 낭종 치료의 여러 보고들이 있었다[6,9,25]. Yandow 등은 67%에서 치유를 얻었으나 17%에서는 반응을 보이지 않았고[25] Docpuier 와 Delloye는 17례 중 10례(59%)에서 완전 치유를 얻었다고 보고하였으나[9] Chang 등은 14례 중 57%에서 병소가 재발하여 자가 골수 이식술이 병소내 스테로이드 주입법에 비해 장점이 없다고 보고하였다[6]. 골수 이식 후의 치유 기전에 대하여는 확실하게 규명된 바 없으나, 골 낭종 병소의 천공 및 흡입에 따른 낭종내 감압과 주입된 골수 기질 세포(progenitor cells with pleuripotential activity)에 의한 골형성이 치유에 도움이 된 것으로 보인다[9].

아직도 증상이 있는 큰 섬유성 병소나 골 낭종의 경우 병소 소파 후 망상골 이식을 통한 병소 제거와 골 재생이 주된 치료 방법이다. 이때 소파 후 남게 되는 골 결손은 주로 자가골이나 동종골 이식으로 충전하고 주변 정상골과의 유합 과정을 거쳐 치유되나 병소가 크거나 많은 하중을 받는 하지 장관골의 경우에는 장기간의 보호와 활동 제한이 필요하다. 특히 동결 건조된 동종 망상골을 골전도 목적으로 사용 할 경우 병소 주변에서 동원 가능한 골원세포가 불충분하여 치유과정이 지연 될 수 있다. 골수에서 분리 농축된 골수 기질 세포를 같이 이식할 경우 빠른 신생 골 형성과 주변 정상골과의 유합을 가능하게 한다. 저자들의 증례에서도 골수이식 약 4주 후부터 신생 골 형성이 관찰되었고 약 8주 경에는 이식된 골편 사이사이와 정상골 사이에 골 유합이 진행되는 소견을 관찰할 수 있어 빠른 치유과정을 보였다. 이러한 결과는 비록 단기간의 추시 결과이며 증례수가 적기는 하나, 장관골의 양성 골 병변 소파 후 남게 되는 골 결손의 치료에 비교적 얻기 쉬운 동종골과 함께 자가 골수 기질 세포 이식을 병행함으로써, 자가골 채취에 따른 여러 합병증이나 치유지연으로 인한 불편을 피할 수 있고 치료기간을 획기적으로 단축시킬 수 있음을 보여주었다. 다만 수술 후 치유과정을 보이다가 다시 재발된 단순 골 낭종 증례가 말해주듯이 골수 기질 세포가 각각의 병

소에서 진행되고 있는 병적 과정 자체를 정지시키거나 정상으로 되돌린다는 증거는 아직 없으므로 철저한 소파술을 통해 병소 자체를 제거하는 과정이 선행되어야 할 것으로 보인다. 그 외 본 연구에서는 총 9례 중 1 례에서 술 후 골절이 발생하였으며, 대퇴골 전자간부나 체중부하 부위 등의 낭종 및 안정가료가 힘든 소아 등 선택적인 경우에는 금속판 등을 이용한 예방적 내고정이 필요할 것으로 판단된다.

결 론

장관골 양성 골 병변에 대해 소파 후 골수에서 분리한 골수 기질 세포를 단독으로, 또는 동종 망상골과 함께 이식할 때 빠른 증상의 개선과 함께 신생 골형성 및 주변 정상골과의 유합을 보였다. 이러한 결과는 비록 단 기간의 추시 결과이기는 하나 골수 기질 세포 이식술이 장관골의 결손이나 불유합 및 대퇴골두 무혈성 괴사증 등에 대한 치료는 물론이고 향후 골 낭종이나 양성 골 병변의 치료에 크게 이용될 수 있을 것으로 보인다. 빠른 치유를 얻고 재발을 방지하기 위하여 병소에 대한 철저한 소파술과 동종 망상골 등 골전도 물질 충전술을 병행하는 것이 바람직할 것으로 보이며, 이때 골수 기질 세포와 함께 골유도 작용이 있는 골형성 단백, 탈무기질화 골 기질 등을 함께 이식하면 골형성능을 배가 할 수 있을 것으로 보인다.

REFERENCES

1) **Adamsbaum C, Mascard E, Guinebretiere JM, Kalifa G, Dubousset J**: Intralesional Ethibloc injections in primary aneurysmal bone cysts: an efficient and safe treatment. *Skeletal Radiol*. 32:559-566, 2003.
2) **Bubnic SJ, Keating A**: Donor stem cell home to marrow efficiently and contribute to short- and long-term hematopoiesis after low-cell-dose unconditioned bone marrow transplantation. Exp. *Hematol*. 30:606-611, 2002.
3) **Campanacci M, Campana R, Picci P**: Unicameral and aneurysmal bone cyst. *Clin Orthop*. 204:125-141, 1986.
4) **Caplan AL**: Mesenchymal cell-based repair of large, full-thickness defects of articular cartilage. *J Bone Joint Surg*. 76A:579-592, 1994.
5) **Caplan AI**: Stem cell delivery vehicle. *Biomaterials* 4:44-46, 1990.
6) **Chang CH, Stanton RP, Glutting S et al.**: Unicameral bone cyst treated by injection of bone marrow or methylprednisolone. *J Bone Joint Surg*. 84B:407-412, 2002.
7) **Connolly J, Guse R, Lippiello L, Dehne R**: Development of an osteogenic bone-marrow preparation. J Bone Joint Surg. 71A:684-691, 1989.
8) **Damante JH, Da S Guerra EN, Ferira Jr O**: Spontaneous resolution of simple bone cysts. *Dentomaxillofac Radiol*. 31:182-186, 2002.
9) **Docquier P and Delloye C**: Treatment of simple bone cysts with aspiration and a single bone marrow injection. *J Pediatric Orthop*. 23:766-773, 2003.
10) **Falappa P, Fassari FM, Fanelli A et al.**: Aneurysmal bone cyst: treatment with direct percutaneous Ethibloc injection: long-term results. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 25:282-290, 2002.
11) **Friedenstein AJ, Piatetzky-Shapiro II, Petracova KV**: Osteogenesis in transplants of bone marrow cells. *J Embryol Exp Morphol*. 16:381-390, 1966.
12) **Hashemi-Nejad A and Cole WG**: Incomplete healing of simple bone cyst after steroid injections. *J Bone Joint Surg*. 79B:727-730, 1997.
13) **Hernigou P and Beaujean F**: Treatment of osteone-crosis with autologous bone marrow grafting. *Clin. Orthop*. 405:14-23, 2002.
14) **Hernigou P**: Growth factors released from bone marrow are promising tools in orthopedic surgery. *Rev Rhum (Engl Ed)* 65:79-84, 1998.
15) **Horwitz EM, Prockop DJ, Gordon PL**: Clinical response to bone marrow transplantation in children with severe osteogenesis imperfecta. *Blood* 97: 1227-1231, 2001.
16) **Kos M, Luczak K, Godzinski J, klempous J**: Treatment of monostotic fibrous dysplasia with pamidronate. *J Craniomaxillofac surg*. 32:10-15, 2004.
17) **Lokiec F, Ezra E, Khermosh O et al.**: Simple bone cysts treated by percutaneous autologous marrow grafting. *J Bone Joint Surg*. 78B:934-937, 1996.
18) **Lowry PA, Shultz LD, Greiner DL et al.**: Improved engraftment of human cord blood stem cells in NOD/LtSz-scid/scid mice after irradiation or multiple-day injection into unirradiated recipi-

ents. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2:15-23, 1996.
19) **Pereira RF, Halford kw, O 'Hara MD et al.**: Cultured adherent cells from marrow can serve as long-lasting precursor cells for bone, cartilage and lung in irradiated mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 92:4857-4861, 1995.
20) **Plotkin H, Rauch F, Zeitlin L, Munns C, Travers R, Glorieux FH**: Effect of pamidronate treatment in children with polyostotic fibrous dysplasia of bone. *J Clin Endocrinol Metab*. 88:4569-4575, 2003.
21) **Prockop DJ**: Marrow stromal cells as stem cells for nonhematopoietic tissues. *Science* 276:71-74, 1997.
22) **Quarto R, Mastrogiacomo M, Cancedda R et al.**: Repair of large bone defects with the use of autologous bone marrow stromal cells. *N Engl J Med*. 344:385-386, 2001.
23) **Rougraff BT and Kling TL**: Treatment of active unicameral bone cysts with percutaneous injection of demineralized bone matrix and autogenous bone marrow. *J Bone Joint Surg*. 84A:921-929, 2002.
24) **Yanagawa T, Watanabe H, Shinozaki T, Ahmed AR, Shirakura K, Takagishi K**: The natural history of disappearing bone tumors and tumour-like conditions. *Clin Radiol*. 56:877-886, 2001.
25) **Yandow SM, Lundeen GA, Scott SM et al.**: Autogenic bone marrow injections as a treatment for simple bone cyst. *J pediatr Orthop*. 18:616-620, 1998.

Abstract

Treatment of Benign Bone Lesions with Autologous Bone Marrow Stromal Cell Transplantation

Seung-Koo Rhee, M.D., Yong-Koo Kang, M.D., Yong-Sik Kim, M.D.Won-Jong Bahk, M.D., Yang-Guk Chung, M.D., Hyoung-Jun Kim, M.D., Ji-Hoon Ok, M.D.

Department of Orthopedic Surgery, College of Medicine, The Catholic University of Korea

Purpose: We analyzed the result of autologous bone marrow stromal cell transplantation with or without cancellous chip bone allograft for benign long bone lesions.

Materials and methods: Since July 1996, eight benign bone lesions treated by curettage, cancellous chip bone allograft and bone marrow or marrow stromal cell transplantation were observed for resolution of clinical symptoms, new bone formation and consolidation. There were 6 males and 2 females. Average age was 24 (range 8 to 47) years old. Histologic diagnoses were 5 fibrous dysplasia, 2 simple bone cysts and one chondroblastoma and fibrous cortical defect each. Mean follow-up period was 16.3 (range 3 to 84) months.

Results: In all four symptomatic patients, the pain was subsided in two weeks after surgery. New bone formation in the lesion was observed at 4 weeks, which incorporated into surrounding normal bone around 8 weeks. There were one pathologic fracture through the lesion at 3 weeks and one recurrence of simple bone cyst at 5 months postoperatively.

Conclusion: Bone marrow or marrow stromal cell transplantation for bone defects from curettage of benign bone lesions, with or without cancellous chip bone allograft revealed rapid healing. Though it was the result of short-term follow up, it supports that bone marrow stromal cell transplantation will be very useful for the treatment of benign long bone cysts or other lesions. The complete curettage of inner cystic wall is important to prevent later recurrence, and the rigid internal fixation is also needed in selected high risk lesions of fracture.

Key Words: Benign bone tumor, Bone cyst, Bone defect, Bone marrow stromal cell transplantation

Address reprint requests to
Yang-Guk Chung, M.D.
Department of Orthopedic Surgery, Kangnam St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea
#505, Banpo-dong, Seocho-gu, Seoul, 137-040, Korea
TEL: 82-2-590-1464, Fax: 82-2-535-9834, E-mail: ygchung@catholic.ac.kr