

자가연골 세포이식

성균관대학교 의과대학 정형외과학교실

정 화 재

Autologous Chondrocyte Implantation

Hwa Jae Jeong, M.D.

Department of Orthopedic Surgery, KangBuk Samsung Hospital,
Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Articular cartilage is a unique tissue with no vascular, nerve, or lymphatic supply. This uniqueness may be one of the reasons why chondral injuries will hardly heal and may progress to osteoarthritis over time. Currently, there are several surgical options for the treatment of articular cartilage lesions. Although there is some discrepancy as to which procedures work best in certain patients, the spectrum of treatment alternatives for articular cartilage defects can range from simple lavage and debridement, drilling, micro-fracturing, and abrasion to osteochondral grafting and autologous chondrocyte implantation. In 1984, for the first time, results of autologous chondrocyte implantation in a rabbit model were presented, showing hyaline cartilage repair. Clinical study using autologous cultured chondrocyte implantation in chondral defects of the human knee has been reported in 23 patients in 1994. In 14 out of 16 patients treated for chondral injuries on the femoral condyles, the results were good to excellent. It is important for the surgeon to understand the autologous chondrocyte implantation technique and to be aware on the postoperative management. Attention to surgical technique and selection of appropriate patient for the autologous chondrocyte implantation will provide with the best results.

KEY WORDS: Articular cartilage, Chondral defects, Autologous chondrocyte implantation

서 론

관절 표면의 손상은 연골 구조의 표재층(superficial zone)에 가해지는 급성 충격이나 반복되는 비틀림(torsion) 또는 전단력(shear)에 의해 일어나고 연골에는 혈관과 신경 및 림프관이 없는 해부학적 특성 때문에 연골하 골(sub-chondral bone)까지 침범되지 않은 연골 손상은 염증반응을 일으킬 수 없어 자가복구 능력은 매우 낮다. 이러한 연골 병변은 관절경 검사 시에 약 60%에서 발견되며 grade III, IV의 단독 국소적 관절 결손은 약 5%~20% 정도이며^(1,2) 체중 부하가 많은 무릎의 관절연골 손상은 치료되지 않고 효소

적 분해(enzymatic digestion)와 기계적 마모에 의해 퇴행성 관절염으로 진행된다⁽³⁾. 이러한 연골 결손의 치료는 병변의 크기나 진행 정도 또는 환자의 나이 등에 따라 보존적 치료에서부터 수술적 치료까지 다양한 방법이 있으며 현재 이용되는 수술적 치료 방법은 아래와 같은 방법들이 있다.

1. palliative approach: arthroscopic debridement, chondroplasty
2. enhancement of intrinsic repair: microfracture, drilling, abrasion arthroplasty
3. whole tissue transplantation: mosaicplasty (osteochondral autograft): fresh osteochondral allograft
4. cell based repair: autologous chondrocyte implantation (ACI)
5. cell based repair with matrix scaffolds: matrix-induced ACI (MACI)

* Address reprint request to

Hwa Jae Jeong, M.D.

Department of Orthopedic Surgery, KangBuk Samsung Hospital,

Sungkyunkwan University School of Medicine,

108 Pyung-dong, Jongro-gu, Seoul 110-746, Korea

Tel: 82-2-2001-2168, Fax: 82-2-2001-2176

E-mail: hwajae.jeong@samsung.com

6. scaffolds alone: synthetic resorbable biphasic implant (e.g. TruFit Plug)

위에 열거한 수술적 치료 방법들은 통증을 유발하는 기계적 요소(mechanical sources)의 제거로 증상을 일시적으로 가볍게 하는 대증적인 치료와 연골 결손부를 복구하는 재생술로 나뉠 수 있으며 대증적 치료에는 관절경적 변연 절제술 및 연골 연마술이 있고, 결손된 연골을 재생시켜주는 수술에는 내재된 복구 능력을 강화시켜 조직을 복구할 목적으로 관절 손상부위에 골수로부터 전능성 줄기세포(pluripotent stem cells)를 보충 시키는 골수 자극술(marrow stimulation technique)인 미세 골절술(microfracture) 및 자가 골 연골 이식술(Osteochondral autograft), 자가 연골 세포 이식술(autologous chondrocyte implantation) 등이 있다.

1990년까지는 주로 골수 자극술이 사용되었으나 골수 자극술에 의해 재생된 연골 조직은 섬유성 연골로 정상적인 초자 연골과는 다른 생역학적 특성을 가지기 때문에 시간이 지남에 따라 균열이 생기고 부수지는 등의 퇴행성 변화를 일으키게 되어 장기간의 추사에서 결과가 좋지 못하여 1994년 이후에는 연골 결손부위에 chondrogenic cells를 직접 이식시켜 초자양 연골을 형성하도록 하는 자가 연골 세포 이식 방법이 소개되었으며⁴⁾, 이 방법은 자신의 연골 세포를 실험실에서 배양하여 이것을 다시 관절 내의 연골 결손부위에 이식하여 증상이 있는 전층의 연골 또는 골 연골 손상(symptomatic full-thickness chondral or osteochondral lesion)을 치료하는 기술로서 1997년에 미국 FDA에서 연골 결손의 치료법으로 인정되었다. 정상 성인의 관절 연골 세포는 생체 내에서 세포 증식을 할 수 없으나 실험실에서 배양 조건을 적절히 맞추면 생체 외부에서 연골세포의 분화와 증식을 유도할 수 있다. 이렇게 배양된 연골 세포를 연골 결손부에 이식하면 숙주골과의 경계인 연골 하 골판(subchondral bone plate) 위에서 정상 관절의 연골과 비슷한 조직학적, 기계적 성질을 갖는 연골로 재생되어 손상된 관절면을 효과적으로 복구하므로 자가 연골 세포 이식술은 정상 연골에 가까운 조직을 재생시킬 수 있고 이종 간의 이식에서 볼 수 있는 거부반응이나 조직파괴가 발견되지 않고 장기적 예후에서 여러 가지 이점이 기대되는 연골 결손의 좋은 치료법이다.

자가 연골 세포 이식술

1. 역사적 배경

자가 연골 세포 이식술은 Lars Peterson에 의해 Sweden의 Gothenbug 대학에서 1984~1987 사이에 개발된 기술로, 정형외과 수술에서 처음으로 적용된 'tissue engineering' 기술이다. 이 새로운 기술은 1965년 Chesterman과 Smith²⁾가 처음으로 연골 세포의 간질(matrix)로부터 세포를 분리

해서 배양하는 기술을 개발하여 비로소 가능 하게 되었고 Peterson^{2b)}이 1984년에 처음으로 토끼에서 초자양 연골(hyaline like cartilage)로 복구된 자가 연골 세포 이식술 결과를 발표 하였고 이후 부터 Sweden Gothenburg 대학에서 동물 실험 연구가 확대되고, Brittberg 등⁶⁾이 자가 연골 세포 이식술의 좋은 결과를 확인 하면서 발전 되어 왔다.

2. 적응증

자가 연골 세포 이식술의 대상이 되는 이상적(理想的)인 환자는 재활 과정에 잘 순응할 수 있고, 젊고 활동적이며, 대퇴골 관절면에 IRCS grade III, IV의 병변을 가진 환자^{15,17)}에게 일차적 치료로써 또는 타 치료 방법으로 실패한 경우에 이차적으로 시행할 수 있다.

병변의 크기가 2 cm² 이하 이면 microfracture나 mosaicoplasty를 시도 할 수 있으나^{12,30)} 2 cm² ~12 cm²의 비교적 큰 병변에는 자가 연골 세포 이식술이 적당 하다.

병변의 깊이는 뼈를 침범하지 않는 것이 좋지만 뼈까지 침범하였다 해도 금기증이 되지는 않는다. 즉 연골 하 골 손상(subchondral bone loss)이 3 mm 이하 인 것이 좋으나, 뼈의 침범이 6~8 mm 까지 가능하며 6~8 mm 이상인 경우에도 자가 해면골이식(autologous bone grafting)을 하면서 동시에 자가 연골 세포 이식술을 할 수 있다²⁵⁾.

슬개골이나 경골 관절면의 병변에는 임상적 결과가 대퇴관절면의 경우에 비해 결과가 좋지 못하다. 하지만 최근에는 슬개골 관절면의 손상인 경우에도 경골 결절(tibial tubercle)을 전내측으로 옮기는 절골술을 동시에 시행함으로써 그 결과 향상시키고 있고^{4,26)}, 경골 고평부(tibial plateau) 병변의 치료에도 자가 연골 세포 이식술이 고려되고 있다. 병소가 서로 마주보는 소위 'kissing lesions'의 경우는 자가 연골 세포 이식술의 금기이지만^{18,19)}, 젊은 환자에게는 구제술(salvage procedure)으로써 시행할 수도 있다.

좋은 수술 결과를 얻기 위해서는 결손 부위의 상태뿐만 아니라 환자 가진 여러 가지 다른 문제에 대한 평가도 매우 중요하다. 즉 환자의 나이, 체중 등을 고려 해야 하는데, 15세에서 55세 사이 이며, 체질량 지수(body mass index, BMI)가 30 kg/m² 이하 이고, 의사의 지시를 잘 따르고, 관절 불안정성 또는 부정 정렬이 없어야 한다.

3. 수술 전 계획

자가 연골 세포 이식술을 하기 전에 먼저, 수술 후 재생된 조직이 생존 하기에 적합한 환경이 조성되도록 해야 한다. 그러기 위해서는 우선 세심하게 병력을 살펴 연골 병변이 발생한 원인을 찾아야 하고, 관절의 병리를 파악하기 위한 임상 증상과 징후의 평가(clinical assessment), X-ray, MRI 검사, 관절경 검사를 기본적으로 해야 한다.

1) 신체 검사 및 평가

신체 검사는 관절의 내반 혹은 외반 변형 상태, 관절 운동시 나는 소리, 십자 인대 손상 등의 인대 불안정, 슬개골의 부정 정렬, 부정 궤도 등을 살펴야 하고 외상 혹은 반복적인 작업, 과거의 수술기록, 비만, 염증성 관절염 등에 대한 철저한 병력 정취와 아울러 관절 운동 범위 등을 검사 한다. 이러한 검사에서 이상이 없을 때 자가 연골 세포 이식술의 성공 가능성이 더 확실하다. 따라서 인대 불안정이나 부정 정렬 등 자가 연골 세포 이식술의 성공적인 치료를 저해하는 모든 요소를 찾아서 단계적 또는 동시에 교정해야 하며, 연골의 상태, 골 관절염이 있는지를 알아봐야 한다. 또한 환자의 생리적 나이, 원인, 수술 후 희망하는 활동 정도, 수술 후 재촬영 치료기간 동안의 순응 가능성이나 사회적 여건 등도 환자를 평가할 때 고려 되어야 할 중요한 요소들이다.

2) 방사선 검사 및 MRI 검사

방사선 검사는 관절의 퇴행성 변화의 유무를 판별하는데 유용하다. 체중 부하 45도 굴곡 상태의 후전면상(Rosenberg view)²⁰⁾은 관절 간격의 협소를 평가하는데 유용하다.

방사선 사진에서 50% 이상의 관절 간격의 감소, 골극 형성, 연골하 골경화 또는 연골하 낭종등의 소견등이 있으면 자가 연골 세포 이식술의 대상이 되지 않는다. 고관절-슬관절-족관절 기립 전후면 상은 관절 간격과 정렬 상태를 알아보는데 유용하다. Merchant view는 슬개-대퇴골간 관절의 정렬 상태를 평가하는데 필요하고 슬개-대퇴골간 정렬 이상이 있는 경우 관절 절개술 후 악화될 수 있다. 또한 자기 공명 영상 검사(MRI)는 관절 연골과 연골 아래의 골조직의 병리를 평가하는데 유용하다²¹⁾.

3) 관절경적 검사

자가 연골 세포 이식술이 적절한 치료로 선택되었으면, 최종적으로 관절경 검사를 해서 병변의 위치 및 크기, 병변이 둘러싸인 상태(containment), 병변을 둘러싼 경계 연골의 질과 두께를 확인 한다. 또한 인접한 슬개골이나 경골의 관절면의 상태도 관찰하고, 반월상 연골에 손상이 없고 관절면에 2등급 이상의 연골 연화증이 없음을 확인하고 연골을 채취 한다.

4. 자가 연골 세포 이식술의 과정

채취, 배양, 이식의 3 단계의 과정이 있다(Fig. 1).

1) 생검(연골 채취)

골의 채취는 건강한 연골 조직을 연골 하골(subchondral bone)을 일부 포함 하여 전 층으로 채취하며 200,000~300,000개의 연골 세포가 포함되도록 최소 200~300 mg(연골 표면적은 5×10 mm)을 취하고, 채취 부위는 흔히 체중 부하가 없는 활차의 내측 상부 변연(superomedial trochlear ridge)부, 활차의 외측 상부 변연(superolateral trochlear ridge) 및 과간 절골의 외측부위(lateral aspect of intercondylar notch)에서 채취 한다. 채취한 연골 조직은 4℃에 보관한다(Fig. 2).

2) 배양

채취된 연골 조직은 효소처리를 하여 연골 세포를 분리하여 2주간 배양하여 세포수를 20~50배 증폭시켜 30×10⁶ cells/ml으로 만든다.

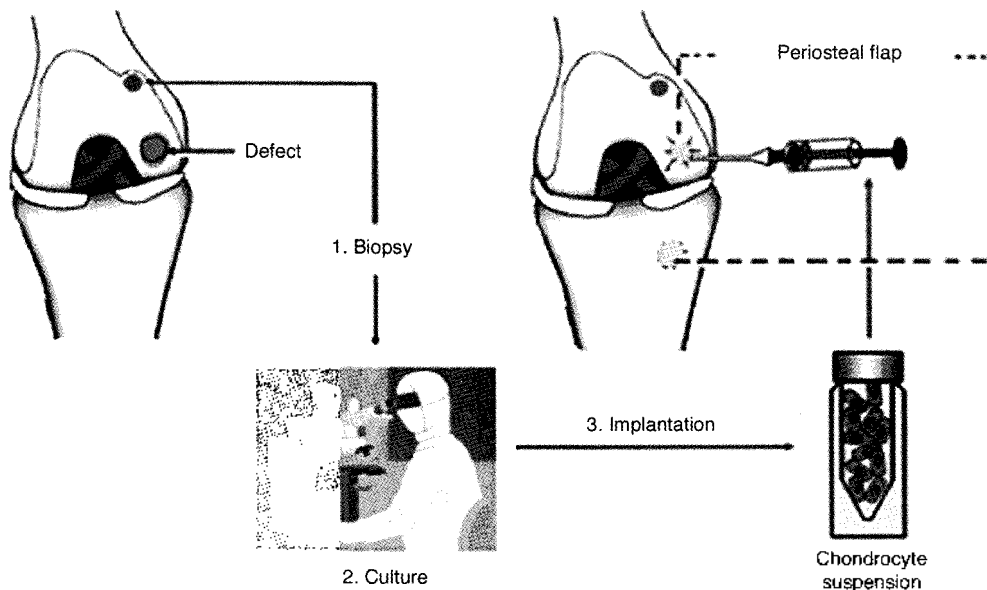


Fig. 1. Diagram of Autologous Chondrocyte Implantation.

3) 이식

연골 결손 부위에 이식되는 배양 세포 1병(vial)은 0.4 ml의 배양액에 약 12,000,000 개의 세포가 포함되어 있고, 배양 세포 1병은 6 cm²의 결손부위를 채울 수 있다

5. 수술 술기⁴¹⁹⁾

1) 준비 (Preparation and approach)

지혈대를 사용하여 출혈이 없는 수술 시야 확보가 필요하다. 수술 절개는 보통 parapatellar miniarthrotomy를 이용하여 사두고근의 약화나 관절내 유착이 일어나지 않게 한다. 수술 절개는 병변의 위치에 따라 달라 질 수 있고, 동반수술(concomitant procedures)이 필요한 경우 등에도 적절히 대응할 수 있어야 한다.

2) 연골 병소의 정리(Debridement of Defect)

손상된 연골 부위를 변연 절제(debride)할 때는 전층에 걸쳐 건강한 연골 경계까지 수직으로(vertical articular cartilage margins) 깨끗이 정리한다. 이전에 미세 절골술(microfracture) 등의 연골 하골(subchondral bone)을 통

과하는 치료법의 결과로 fibrous plugs 결손부 내부 골극(internal osteophytes)이 생길 수 있는데 이것도 주변의 연골하골 아래 까지 제거 해야한다. 이 때 출혈 없이 모든 병적 연골을 제거 하도록 조심해야 하는데 특히 연골하 골판(subchondral bone plate)의 손상을 피하여야 출혈이 되지 않는다. 만일 출혈이 되면 epinephrine 스폰지를 잠시 없어 둔다. 이렇게 해도 출혈이 계속되면, fibrin glue를 한 방울 떨어 뜨려 손가락으로 30 초 이상 눌러 준다(Fig. 3).

3) 골막 채취(Periosteal Flap Harvest)

결손부를 덮어주는 골막의 상태가 중요하다. 깨끗하고 얇은 골막은 cell expansion 과 matrix filling의 여유 공간이 많고 골막 합병증이 적지만 너무 얇아 찢어지기 쉬운 골막은 피해야 한다.

골막은 근위 경골 내측부, 거위발(pes anserinus)아래에서 채취한다. 경우에 따라서는 대퇴골 간단부(metaphyseal-diaphyseal region)에서 얻을 수 있지만 대퇴골 골막은 경골 골막에 비해 두껍고 신축성도 떨어져서 출혈이 많다. 채취할 적절한 골막의 크기를 얻기 위해서 연골 결손부에 종이나 봉합사를 포장하는 알루미늄을 뜯어서 연골 결손부에

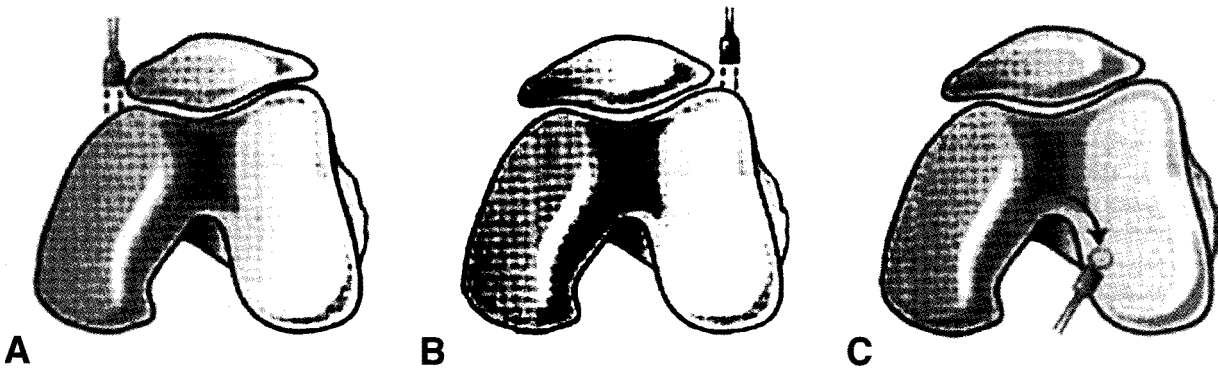


Fig. 2. Appropriate Cartilage Biopsy Sites. (A) Superomedial trochlear ridge (B) Superolateral trochlear ridge (C) Lateral aspect of intercondylar notch.

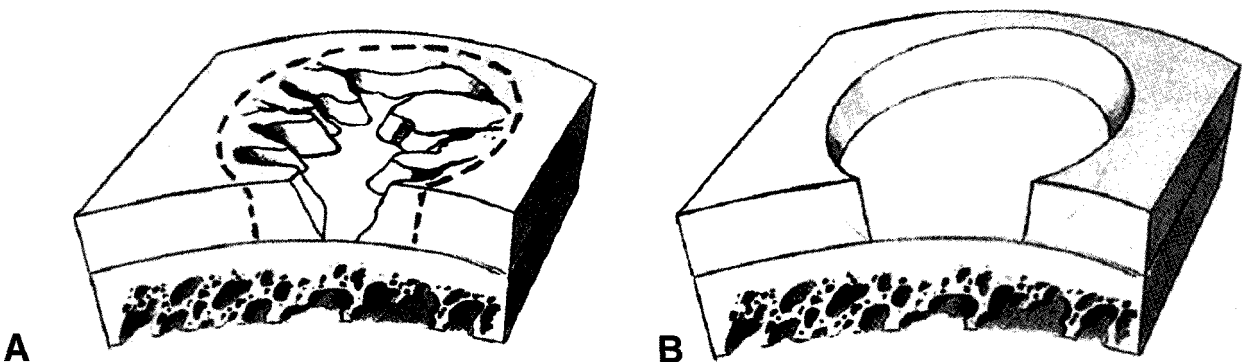


Fig. 3. Preparation of the defect. (A) A fibrillated cartilage lesion (B) Debridement to healthy cartilage margins.

대어 본을 뜨서 1~2 mm 크기의 골막을 채취한다.

골막에 붙은 지방조직은 조심스럽게 제거하고 전기소작(electrocoagulation)으로 채취부의 출혈을 차단한다. 골막에 갈라진 틈이나 혈관 통과 구멍이 있으면 먼저 연골 결손 부를 덮은 다음에 6.0 흡수성 봉합사로 꿰매거나 fibrin glue로 막고 결손부가 큰 경우에는 2개의 골막 flaps을 짜집기 해서 사용하기도한다.

골막 대신으로 사용할 수 있는 콜라겐 막 대체물인 ChondrogideTM, RestoreTM 등이 상품화되어 이것을 사용(collagen-associated autologous chondrocyte implantation)²⁴ 하는 경우도 있다.

4) 골막 봉합(Periosteal Flap Suturing)

골막이 적당히 긴장되게 “Z” 모양으로 꿰매기 시작하여 3 mm 간격으로 꿰매고 맨 위 쪽에는 배양 세포를 주입 할만한 공간을 남겨 둔다. P-1 cutting needle 6-0 vicryl을 미세랄 오일에 적셔, 골막 끝 2 mm에서 연골 경계로 2 mm 깊이로 4 mm 떨어져서 꿰매고 매듭은 골 막 쪽에 둔다. 만일 결손부의 연골 경계가 건강하지 못해 골 막을 든든히 꿰매기가 어려울 때는 5 번 Keith needle로 뼈에 조그만 구멍(bone tunnel)을 만들어 꿰매거나 조그만 봉합사 고정기(suture anchors, Microfix)를 사용한다. 만일 이전에 미세 절골술(microfracture) 등의 수술로 연골화 골판 에 손상을 주었다면, 결손부 내부 골극(internal osteophytes)이 있을 수 있다. 이것 때문에 골막 anchoring이 방해될 수 있다. 이 골극을 가볍게 아래로 쳐서(gently tap down) 처리 해야만 한다. 이렇게 골 막을 견고히 잘 봉합해야 나중에 떨어지지 않고 조기 운동도 가능하게 된다.

5) 방수 확인(Testing Watertightness)

카테터를 통해 생리 식염수를 주입하여 물이 새지 않는지 확인하고, 새는 부위가 있으면 그곳을 한 바늘 더 보강하여 꿰매거나 피브린 글루(fibrin glue)로 밀폐한다.

6) 세포 이식(Implantation of Cells)

주사기에 흡입한 배양세포를 연골결손 부위에 주입할 때 균질하게 퍼지도록 골막 아래로부터 주입하고 마지막에 위쪽의 입구를 밀폐한다.

※ Sandwich technique

골 결손의 깊이가 6~8 mm 이상인 박리성 골연골염에 대하여 자가 연골 세포 이식술 치료를 할 때는 골결손부에 대한 골이식을 동시에 하여야한다. 먼저 경화된 골을 갈아내고 드릴로 2 mm 의 구멍을 몇 개 만든 후 해면골을 연골 하골 바로 아래 까지 채워 넣고 그 위에 골막을 형성층(cambium layer)이 위로 향하게 덮고 골막 아래로 피브린 글루(fibrin glue)를 주입해 이식골을 고정시키고, 다른 골막을 하나 더

연골 경계에 봉합하여 이 과정은 일반적인 자가 연골 세포 이식술의 과정과 같이한다.

6. 수술 후 연골 세포의 재생 과정

이식된 배양 세포의 재생 과정은 여러 단계를 거치게 된다 는 것이 알려졌는데, 이는 증식기(0~6주) , 이행기(7주~6개월), 재형성 또는 성숙기(6개월~18개월 또는 3년)로 구분된다²⁵.

첫 6주 까지의 증식기(proliferative phase)에는 초기 세포(primitive cell)가 결손 부를 메우는데 주로 1형 교원질(collagen)이 형성되고 일부는 2형 교원질이 형성되며, 이때의 조직은 젤리 양상으로 충격에 약하고 인접한 골 조직 또는 연골 조직과 느슨한 결합된다. 이행기(transition phase)에는 세포가 분비하는 기질이 증식(expansion)되고 퍼티 정도의 경도(putty-like consistency)를 갖게 된다. 마지막 단계인 재형성 또는 성숙기(remodeling or maturation phase)에는 교원질 구조가 재편되며 연골하 골과 결합하게 되고 기질 단백질에 교차 결합이 일어나 안정화 되면서 점차 원래 연골의 경도를 갖게 된다. 이 과정은 약 6개월부터 시작되어 3 년까지 지속된다. 이 과정 동안에는 병변의 크기나 위치 환자의 생리적 나이, 활동정도 등이 영향을 미친다. 활동이 많으면 이식한 부위를 따라 증상이 지속되기도 하지만 골막하 골을 더 보호해주면 이식된 세포가 성숙되어 감에 따라 서서히 증상이 없어진다.

7. 자가연골 세포 이식술 후의 관리 및 재활

수술 후 48시간 예방적 항생제를 투여하고 3일 이면 퇴원이 가능하며, 첫 12~18시간 동안은 안정을 취하여 배양세포가 연골하 골판(subchondral bone plate) 달라붙어 조기에 증식이 일어나게 해야 한다. 12~18 시간 이후부터는 연골화 자극(chondrogenic stimulus)을 제공하기 위하여 지속성 수동적 운동(continuous passive motion, CPM)을 시작한다²⁶. 술 후 CPM 운동을 어느 정도나 시행해야 하는가에 대해서는 이견이 있으나 4주 까지 매일 6~8시간 정도 시행한다. 이와 같은 적극적인 관절운동은 연골 세포의 재생과정을 촉진하고 관절 내유착을 방지한다^{16,19}. 술 후 적극적인 CPM운동은 재생된 조직의 질을 향상시키는 것으로 나타났다^{27,28}. 하지만 병변의 위치가 활차(trochlea)인 경우는 40도에서 70도 사이에서 슬개-대퇴골간 압력이 가장 증가하기 때문에 최대 40도 이내에서 제한적으로 CPM운동을 시행하여야 한다. 근위축과 근력약화를 방지하기 위한 대퇴 사두근 등척성 운동과 관절 범위(ROM) 운동은 수술 다음 날부터 시작하고 체중 부하는 4주~12주 사이에 시작하며, 3개월이 되면 심혈관 및 균형 훈련이 가능하여 강한 충격을 주지 않는 장거리 보행, 사이클링, 수영 등의 운동을 할 수 있다. 그러나 바블린 운

동과 뛰는 운동은 이식 조직의 강도가 충분해지는 9개월내지 12개월 이후에 가능하다. 병변의 크기가 큰 경우에는 18개월에서 2년까지 이 시기가 연장되기도 한다.

체중 부하는 4주 이후부터 시작 할 수 있는데 병변의 크기나 위치에 따라 달라진다. 예를 들면 병변이 건강한 연골에 잘 둘러 싸여 있는 병변(well-contained lesion)은 4주부터 조기 체중 부하가 가능하지만 그렇지 못한 병변은 수술 후 8~12주까지 체중 부하를 제한해야 한다. 병변이 여러 군데 있는 경우는 더욱 천천히 체중 부하를 허용해야 한다. 반대측에 비해 내반 또는 외반이 있는 경우는 체중 부하를 시작할 때 비 부하 보조기(unloader brace)를 착용해야 한다. 그리고 만일 내반 또는 외반이 3도 이상인 동시에 혹은 단계적으로 절골술(concomitant or staged osteotomy)을 통한 교정을 고려해야한다⁹.

저자는의 경우는 수술 위치나 크기에 따라 각 환자의 상태에 맞추어 융통성 있게 체중 부하를 허용하고 있는데 수술 후 6주 내지 12주까지는 이식된 연골조직을 보호하기 위하여 목발을 사용하게 하며, 첫 6주까지는 20 Kg 정도 또는 통증을 느끼지 않는 한도까지 체중 부하를 하고, 다음 6주까지는 부분 체중 부하로부터 점진적으로 부하를 늘려 전 체중 부하를 허용한다. 일반적으로 환자들은 4주가되면 스스로 체중을 부하하였고 술 후 3개월이 되면 목발이 없이도 불편감을 느끼지 않고 일상적인 보행을 할 수 있었다.

8. 합병증

관절 내 감염 등의 전신적 합병증(general complication)은 거의 없지만, 드물게 삼출액이 많이 고이는 경우가 있는데 술 후 6개월까지 계속되기도 한다. 가장 흔한 문제는 골막이나 이식한 배양세포의 합병증으로 재수술을 하는 비율이 9~20% 정도 된다. 주로 이식한 골막이 인접 연골과 불충분하게 결합하여 delamination이 되거나 이식 주변부가 비후되는 것 또는 이식된 연골 조직의 fibrillation이 문제가 될 수 있는데 이로 인해 염발음, 동통, 부종 등의 증상이 있는 경우는 관절경으로 문제가 되는 부분을 정리해주면 된다.

증식성 비후 골막(proliferative hypertrophic periosteal healing)은 술 후 3개월에서 7개월 사이에 동통과 종창을 동반한 catching을 보이게 된다. 이 때는 운동을 제한하고 관절경 검사를 시행하여 증식성 비후 소견을 보이는 골막을 주변 연골과 같은 높이의 면이 되도록 평평하게 다듬는다. 만일 골막이 벗겨져 있는 경우에는 이식한 연골 부분을 살펴보고 이식 연골이 손상되지 않고 보존되어 있으면 이식된 연골 조직은 그대로 둔채 관절경을 통하여 느슨한 조각(loose flap)만 제거 한다. 이처럼 골막의 변연부가 잘 접촉되어 있지 않고 떨어진 조각(free flap)이 되어 기계적 증상을 일으키는 경우 관절경으로 변연부를 절제해주면 2주 내에 증상이 없어진다¹⁰.

최근에 Niemeyer²⁰⁾는 전형적인 주된 합병증을 이식조직의 비후(symptomatic hypertrophy), 재생 연골의 주변 강한 연골과의 융합 장애(disturbed fusion), 재생 연골이 부실(insufficient regenerative cartilage)한 이식 실패(graft failure) 및 박층 분리(delamination) 4 가지로 진단하였고 증상이 있는 비후는 주로 골막을 덮는(perioosteum-covered ACI) 방법에서 나타 났다고 했다. 따라서 향후 골막을 덮지 않는 차세대 자가연골 세포이식 기술의 역할이 기대된다.

결 과

Brittberg 등⁴⁾은 사람의 무릎에서 자가 연골 세포 이식술에 의한 연골손상 치료 결과를 1994년에 New England Journal of Medicine에 처음 발표하였는데, 23 명 환자를 39개월 추시하여, 전 려의 70%, 대퇴골 과의 병변에서는 16 명 중 14명, 즉 88% 정도가 우수(good) 또는 탁월(excellent)로 평가되는 만족스런 결과를 보였고, 2년 후의 Second-look biopsies에서 대퇴골의 경우 15명중 11명에서, 슬개골에서는 7명중 1명이 초자양 연골(hyaline-like cartilage)를 보여 생검 결과는 임상 성적(clinical outcomes)과 상관 관계가 있고 초자양 연골 조직과 우수 내지 탁월로 평가되는 기능이 직접 연관이 있음을 시사 했다. 또 이들은²¹⁾은 101명의 환자를 2~9년간 추시하였을 때 초기보다 좋은 결과를 보였다고 했고, 7명의 이식 실패가 있었는데 그 중 4명은 초기에 시술한 23례에 속했고 3명은 이 후에 수술한 78명에 속하여 자가 연골 세포 이식술에는 학습 곡선(learning curve)가 있음을 시사했다. 94명을 임상적, 관절경적 그리고 조직학적 관점에서 재평가 하였는데 대퇴골 과의 단독 병변 환자는 92%, 다발성 병소를 가진 환자는 67%, 슬개골 병변의 환자는 65%에서 우수 내지 탁월(excellent)의 임상 결과를 보였다. 조직학적 결과는 37명의 생검 표본에서 연골 기질의 2형 교원질(type-II collagen)을 분석 하여 초자양의 재생 조직(hyaline-like repair tissue)과 임상 결과는 상관 관계가 있음을 보여 주었고, 수술 후 평균 54.3 (33~86) 개월에 시행한 2차 관절경 검사 시에 electromechanical indentation probe을 이용한 이식 부위의 강도 측정(stiffness measurements)에서 11명중 8명이 정상 연골의 90% 수준(평균 3.0 ± 1.1 N) 이상으로 나타나 역시 초자양 연골 조직과 임상결과가 연관이 있음을 보여 주었다. 또 이들은 2003년에는 자가 연골 세포 이식술로 치료한 골연골 병소(osteo-chondral lesions)가 11년간 유지 되었다고 발표 하였다⁹. 한편 최근에 Saris 등²²⁾은 미세 골절술(microfracture)과의 비교 연구에서 자가 연골 세포 이식술이 조직형태학(histomorphometry) 및 전반적인 조직학적 평가에서 더 나은 결과를 보였고, 두 그룹에서 임상 성적은 비슷하지만, 조직 재생은 자가 연골 세포 이식술이 그룹이 더 우세 하다고 보고 하면서, 이식된 연골조직의 생존을 확인을 하는 데는 장기 추시가

필요하다고 했다.

합병증을 보면 감염된 예는 한 예도 없었으며 술 후에 혈종이 생긴 경우는 2례가 있었고 1례는 관절경적 흡입술을 필요로 했다. 관절경 검사에서 골막의 비후가 26명 관찰되었으나 그 중 7명만이 증상이 있었고 이들은 관절경으로 다듬어주어 증상이 해결되었다. 관절내 유착을 보인 경우는 모두 10례 있었으며 이 중 8례는 관절경 유착박리술 시행한 후 호전되었다.

결 론

Autologous Chondrocyte Implantation은 일상 활동이나 스포츠 활동 등에 적당한 정상 연골조직과 같은 기능을 제공하는 튼튼한 재생조직을 만들어주는 potential long-term benefits이 있으므로 compliance가 좋고 활동적인 15~55세 환자의 병변의 크기가 2 cm² 이상이거나 다발 병소인 경우 좋은 적응이 되며 성공적인 수술 결과를 얻기 위해서는 ACI의 대상이 되는 적절한 환자의 선택과 ACI 수술의 biologic process 특히 완전 회복시 까지 예상되는 시간에 대한 환자 교육이 매우 중요하다. 이렇게 정보를 제공받은 환자는 이식한 연골조직이 성숙되는 기간 동안 외상에 덜 노출되어 더 좋은 결과를 보인다.

향후 연골 결손에 대한 치료를 위한 조직공학(tissue engineering)의 전망이 기대되며 콜라겐 막에 배양세포를 심어 이식을 하는 Matrix-induced Autologous Chondrocyte Implantation (MACI⁴) 등, 소위 제 2세대 자가 연골 세포 이식술이라 불리는 자가 연골 세포 이식술의 기술변화와 관절경 또는 최소 침습 수술이 발전되어 더 간편한 수술방법으로 연골 손상을 치료 할 수 있고 환자는 조기에 정상적인 생활과 스포츠 활동으로 복귀 하게 될 것이다.

REFERENCES

- 1) Aroen LS, Heir S, Alvik E, Ekeland A, Granlund OG, Engebretsen L: Articular cartilage lesions in 993 consecutive knee arthroscopies. *Am J Sports Med*, 32, 211-215, 2004.
- 2) Bartlett W, Gooding CR, Carrington RW, Skinner JA, Briggs TW, Bentley G: Autologous chondrocyte implantation at the knee using a bilayer collagen membrane with bone graft. A preliminary report. *J Bone Joint Surg*, 87-B: 330-332, 2005.
- 3) Bartlett W, Skinner JA, Gooding CR et al.: Autologous chondrocyte implantation versus matrix-induced autologous chondrocyte implantation for osteochondral defects of the knee: a prospective, randomized study. *J Bone Joint Surg*, 87-B: 640-645, 2005.
- 4) Brittberg M, Lindahl A, Nilsson A, Ohlsson C, Isaksson O, Peterson L: Treatment of deep cartilage

- defects in the knee with autologous chondrocyte transplantation. *New Engl J Med*, 33, 889-895, 1994.
- 5) Brittberg M, Peterson L, Sjogren-Jansson E, Tallheden T, Lindahl A: Articular cartilage engineering with autologous chondrocytes transplantation. A review of recent developments. *J Bone Joint Surg*, 85-A(Suppl 3): 109-115, 2003.
- 6) Brittberg M, Nilsson A, Peterson L, Lindahl A, Isaksson O: Healing of injured rabbit articular cartilage after transplantation with autologously isolated and cultured chondrocytes. In: Abstracts of the Bat Sheva Seminars on Methods Used in Research on Cartilaginous Tissues, Tel Aviv, Israel, March 16-26, 1989. Vol. 1. Nof Ginossar, Israel: Bat Sheva. abstract, 28-29, 1989
- 7) Chesterman PJ, Smith AU: Homotransplantation of articular cartilage and isolated chondrocytes: An experimental study in rabbits. *J Bone Joint Surg*, 50-B: 184-197, 1968.
- 8) Curl KJ, Gordon ES, Rushing J, Smith BP, Pochling GG: Cartilage injuries: a review of 31,516 knee arthroscopies. *Arthroscopy*, 13, 456-460, 1997.
- 9) Deryk G, Jones and Lars Peterson: Autologous Chondrocyte Implantation. *J Bone Joint Surg*, 88-A: 2501-2520, 2006.
- 10) Gillogly SD, Voight M, Blackburn T: Treatment of articular cartilage defects of the knee with autologous chondrocyte implantation. *J Orthop Sports Phys Ther*, 28, 241-251, 1998.
- 11) Haddo O, Mahroof S, Higgs D, et al.: The use of chondroglide membrane in autologous chondrocyte implantation. *Knee*, 11, 51-52, 2004.
- 12) Hangody L, Fules P: Autologous osteochondral mosaicplasty for the treatment of full-thickness defects of weight bearing joints: Ten years of experimental and clinical experience. *J Bone Joint Surg*, 85A(Suppl2): 25-32, 2003.
- 13) Henderson I, Tuy B, Oakes B: Reoperation after autologous chondrocyte implantation. Indications and findings. *J Bone Joint Surg*, 86-B: 205-211, 2004.
- 14) Hjelle K, Solheim E, Strand T, Muri R, Brittberg M: Articular cartilage defects in 1000 knee arthroscopies. *Arthroscopy*, 18, 730-734, 2002.
- 15) King PJ, Bryant T, Minas T: Autologous chondrocyte implantation for chondral defects of the knee: Indications and technique. *J Knee Surg*, 15, 177-184, 2002.
- 16) Mankin HJ: The response of articular cartilage to mechanical injury. *J Bone Joint Surg*, 64A: 460-466, 1982.
- 17) Micheli LJ, Browne JE, Erggelet C, et al.: Autologous chondrocyte implantation of the knee: Multicenter experience and minimum 3-year follow-up. *Clin J Sport Med*, 11, 223-228, 2001.
- 18) Minas T: Autologous chondrocyte implantation in the

- arthritic Knee. *Orthopedics*, 26, 945-947, 2003.
- 19) **Minas T, Peterson L**: Advanced techniques in autologous chondrocyte transplantation. *Clin Sports Med*, 18, 13-44, 1999.
- 20) **Niemeyer P, Pestka JM, Kreuz PC, et al.**: Characteristic Complications After Autologous Chondrocyte Implantation for Cartilage Defects of the Knee Joint. *Am J Sports Med*. 2008 Sep 18. [Epub ahead of print]
- 21) **O'Driscoll SW, Salter RB**: The induction of neochondrogenesis in free intra-articular periosteal autografts under the influence of continuous passive motion. An experimental investigation in the rabbit. *J Bone Joint Surg*, 66-A: 1248-1257, 1984.
- 22) **O'Driscoll SW, Salter RB**: The repair of major osteochondral defects in joint surfaces by neochondrogenesis with autogenous osteoperiosteal grafts stimulated by continuous passive motion: An experimental investigation in the rabbit. *Clin Orthop Relat Res*, 208, 131-140, 1986.
- 23) **O'Driscoll SW, Keeley FW, Salter RB**: Durability of regenerated articular cartilage produced by free autogenous periosteal grafts in major full-thickness defects in joint surfaces under the influence of continuous passive motion. *J Bone Joint Surg*, 70-A: 595-606, 1988.
- 24) **Peterson L, Menche D, Grande D, Pitman M**: Chondrocyte transplantation - an experimental model in rabbits. *Trans Orthop Res Soc*, 9, 208-218, 1984.
- 25) **Peterson L, Minas T, Brittberg M, Lindahl A**: Treatment of osteochondritis dissecans of the knee with autologous chondrocyte transplantation: Results at two to ten years. *J Bone Joint Surg*, 85A(Suppl 2): 17-24, 2003.
- 26) **Peterson L, Minas T, Brittberg M, Nilsson A, Sjogren-Jansson E, Lindahl A**: Two- to 9-year outcome after autologous chondrocyte transplantation of the knee. *Clin Orthop Relat Res*, 374, 212-234, 2000.
- 27) **Rodrigo JJ, Steadman RJ, Fulstone HA**: Improvement of full-thickness chondral defect healing in the human knee after debridement and microfracture using continuous passive motion. *Am J Knee Surg*, 7, 109-116, 1994.
- 28) **Rosenberg TD, Paulos LE, Parker RD, Coward DB, Scott SM**: The forty-five-degree posterior anterior flexion weight bearing radiograph of the knee. *J Bone Joint Surg*, 70A: 1479-83, 1998.
- 29) **Saris DB, Vanlauwe J, Victor J, et al.**: Characterized chondrocyte implantation results in better structural repair when treating symptomatic cartilage defects of the knee in a randomized controlled trial versus microfracture. *Am J Sports Med*, 36, 235-246, 2008.
- 30) **Steadman JR, Rodkey WG, Briggs KK**: Microfracture to treat full-thickness chondral defects: Surgical technique, rehabilitation, and outcomes. *J Knee Surg*, 15, 170-176, 2002.
- 31) **Watrin-Pinzano A, Ruaud JP, Cheli Y, et al.**: T2 mapping: an efficient MR quantitative technique to evaluate spontaneous cartilage repair in rat patella. *Osteoarthritis Cartilage*, 12, 191-200, 2004.

초 록

연골 세포는 무혈관성, 신경과 림프계가 없는 해부학적 특성으로 인해 연골 손상에 대한 치료가 어렵다. 연골 손상에 대한 수술적 치료는 간단한 변연 절제술로부터 천공술, 미세 골절술, 연골 이식술, 자가 연골 이식술 등 다양한 방법이 있으며 이들 중 자가 연골 세포 이식술은 장기적 예후에서 여러 가지 이점이 기대되는 수술로 신체적 활동 요구도가 높은 15 ~ 55 세의 환자에게 좋은 적응이 된다. 자가 연골 세포 이식술은 1984년²⁴⁾ Peterson 등의 동물 실험 결과를 토대로 발전하여 1994년에 사람을 대상으로 한 임상 실험에서 좋은 결과를 보였다. 성공적인 수술 결과를 얻기 위해서는 시술자는 자가 연골 세포 이식술의 적응증, 수술 술기 등을 잘 숙지하여야 하며, 수술 후 연골 세포의 재생 과정에 따른 술 후의 관리 및 환자 교육이 필요하다

색인 단어: 연골 결손, 연골 손상 치료, 자가 연골 세포 이식술