



자가 연골세포 이식술 이후에 발생한 이식부의 골 형성 병변 - 증례 보고 -

충북대학교 의과대학 정형외과학교실, 병리학교실¹⁾

최의성 · 박경진 · 김용민 · 김동수 · 손현철 · 조병기 · 박지강 · 이형준 · 이옥준¹⁾

Heterotopic Ossification in Recipient Site of the Knee after Autologous Chondrocyte Implantation - A Case Report -

Eui-Sung Choi, M.D., Kyoung-Jin Park, M.D., Yong-Min Kim, M.D., Dong-Soo Kim, M.D.,
Hyun-Chul Shon, M.D., Byung-Ki Cho, M.D., Ji-Kang Park, M.D.,
Hyung-Joon Lee, M.D., Ok-Jun Lee, M.D.¹⁾

Department of Orthopaedic Surgery & Pathology¹⁾, College of Medicine, Chungbuk National University, Cheongju, Korea

Autologous chondrocyte implantation is a widely used technique for treating cartilage defect or osteochondral lesion, which is the method of transplantation of self chondrocytes after cultivation in the laboratory. We experienced the rare case of heterotopic ossification in the recipient site of the knee after autologous chondrocyte implantation. So we want to report this case with review of the relevant literatures.

KEY WORDS: Femoral condyle, Cartilage defect, Autologous chondrocyte implantation, Heterotopic ossification

자가 연골세포 이식술은 자신의 연골 세포를 실험실에서 배양하여 이것을 다시 관절 내의 연골 결손 부위에 이식하여 증상이 있는 전층의 연골 또는 골 연골 손상을 치료하는 술식이다. Brittberg 등에 의해 최초로 소개된 이 술식은 연골 결손 부위를 다듬고 채워진 골막으로 봉합한 후 배양된 연골 세포를 주입하여 채우는 방식이다¹⁾. 수술 후 발생가능한 부작용으로 연골 결손 부위로부터 이식된 연골 세포의 누출, 이식 조직의 비후, 재생 연골 주변 건강한 연골과의 융합장애 등이 제시되고 있다²⁻⁷⁾. 또한 골막을 사용함으로써 이식 조직의 비대와 석회화 등의 합병증이 일어날 수 있다는 보고가 있다⁸⁾. 저자들은 자가 연골 세포 이식술 후 무릎의 불편감을 호소하던 환자에게 이차 관절경 소견 상 발견한 골막에서 기인된 이소성 골형성에 대한 증례를 보고하고자 한다.

증례 보고

23세 남자 환자로 내원 10년 전 농구 하다가 좌측 무릎을 바닥에 부딪힌 후 좌측 슬관절에 동통이 발생하여, 종합 병원에서 좌측 슬관절 골연골 골절(Osteochondral fracture) 및 유리체(Loose body) 의증으로 진단적 관절경 검사를 시행 받은 과거력이 있으며 당시 좌측 슬관절 대퇴골 외과의 전방에 골연골 병변이 관찰되었으나 안정적인 치유기의 병변으로 판단되어 특별한 수술적 처치는 하지 않았다고 한다.

내원 11개월 전 직장에서 무거운 물건을 옮기다가 무릎에서 염발음이 느껴진 뒤 다시 좌측 슬관절에 동통이 발생하여, 본원 정형외과 내원하였다. 이학적 검사 상 관절 운동시 통증 및 운동 제한 소견을 보였고 압통이나 부종은 관찰되지 않았다. 좌측 슬관절 MRI 및 CT 검사 상 좌측 슬관절 대퇴골 외과부의 골 연골 결손(Osteochondral defect)과 관절강 내 유리체(Loose body) 소견이 관찰되었다(Fig. 1). 관절경상 1×2 cm 크기의 골연골 결손이 대퇴골 외과의 전방부에 존재하였고, 전방 십자인대 앞쪽으로 위치한 1×1.5×0.5 cm 크기의

* Address reprint request to
Kyoung-Jin Park, M.D.
Department of Orthopaedic Surgery, Chungbuk National University Hospital
62, Gaesin-dong, Cheongju, 360-711, Korea
Tel: 82-43-269-6077, Fax: 82-43-274-8719
E-mail: oslion@chungbuk.ac.kr

관절강내 유리체가 관찰되어 미세 골절술(Microfracture) 및 관절경적 유리체 제거술, 연골 채취술(Cartilage harvest)을 시행하였다(Fig. 2).

수술 후 추시 6개월 째에 환자가 지속적인 슬관절 통증 및 불편감을 호소하여 대퇴골 외과의 골연골 절손부에 근위 경골 내측부에서 채취한 골막을 덮어준 뒤 배양시킨 자가 연골

세포(Fibrin matrix Gel type, Cellontech, Seoul)를 이식하였다(Fig. 3). 수술 후 환자는 통증 및 불편감이 호전되는 양상을 보이다가 이식 수술 후 7개월째에 다시 슬관절에 통증을 호소하였고, 단순 방사선 측면 사진 상 대퇴골 외과에 골 형성 소견(Fig. 4)이 보여 이차 관절경 검사를 시행하였다. 관절경상 자가 연골 세포 이식술을 시행한 부위에는 섬유 연골

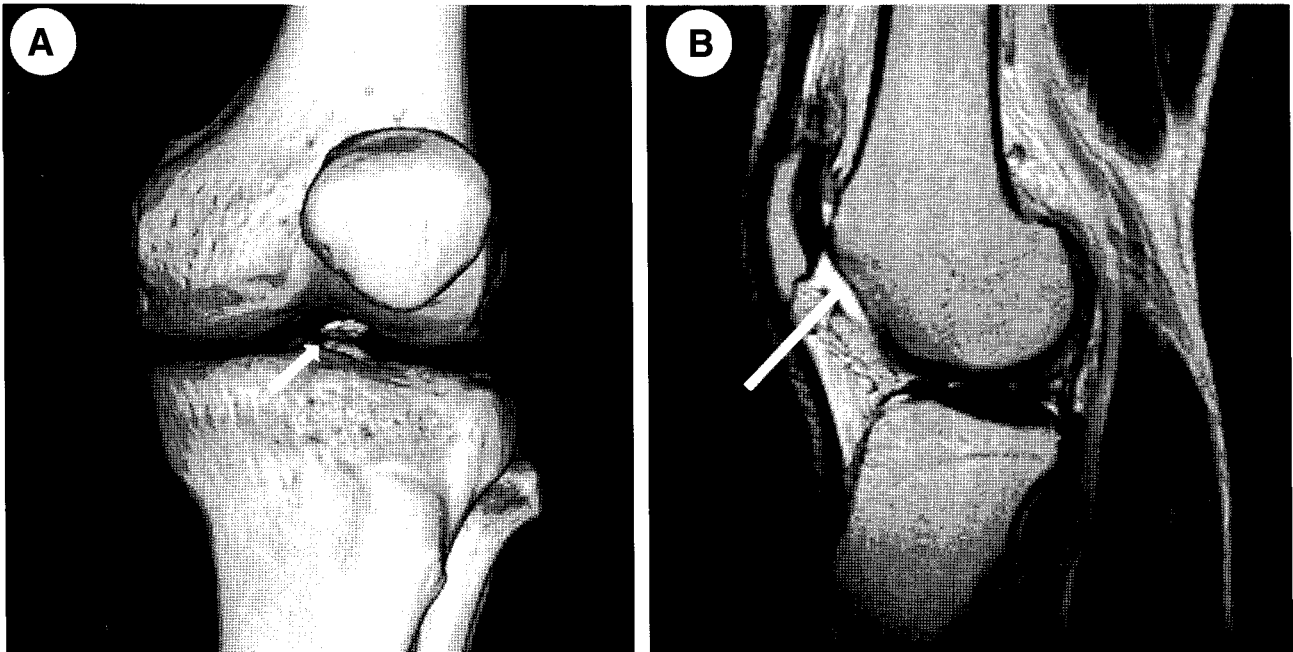


Fig. 1. (A) 3D-CT image shows a loose body in the joint space of the left knee (short arrow). (B) T2-weighted MR image shows an osteochondral defect on lateral femoral condyle (long arrow).

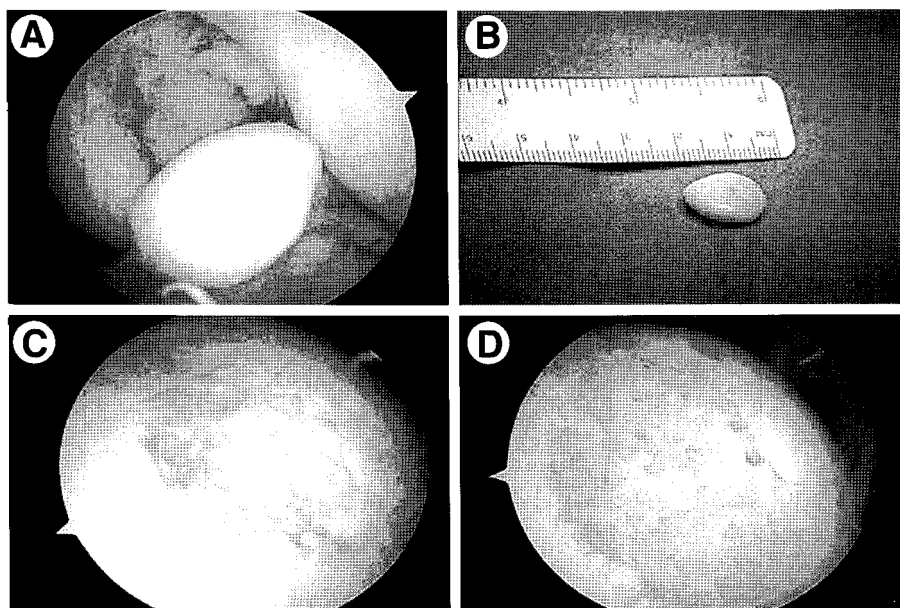


Fig. 2. (A) Arthroscopic finding that shows a loose body in the joint space of the left knee. (B) Photograph showing 1 × 1.5 × 0.5 cm sized loose body. (C) Arthroscopic finding that shows an osteochondral defect on lateral femoral condyle (D) Microfracture technique on osteochondral defect was done.

이 관절면보다 5 mm 정도 두껍게 비후되어 있었고 섬유연골을 박리하자 내부에 작은 신생 골이 자라나온 골 형성 병변이 관찰 되었으며, 섬유연골과 골 병변을 모두 제거한 후엔 이식한 자가 연골 세포가 재생되어 예전의 골연골 결손 부위를 완전히 덮어 치유된 양상을 관찰할 수 있었다(Fig. 5, 6). 외래 추시 중 환자의 슬관절 동통과 불편감 호소는 없었으며, 단순 방사선 측면 사진 상 골형성의 재발 소견은 보이지 않았다(Fig. 7).

고 찰

관절 연골은 외상과 질병 또는 퇴행성 변화에 의해 끊임없는 손상을 받는다. 슬관절에서는 이러한 연골 조직의 손상 후 체중 부하가 지속됨에 따라 점차적으로 골관절염이 유발되고, 이로 인한 연골 결손의 유병율은 약 60~63%로 보고되고 있으며 슬관절의 대퇴골 내과에 주로 발생한다²⁹⁾. 최근들어 손상 받은 관절면의 재생 및 치유를 위해 여러가지 방법들이

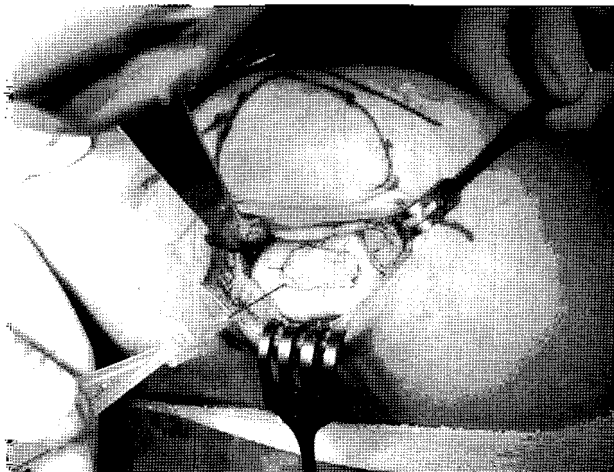


Fig. 3. We covered an osteochondral lesion with periosteum and injected autologous chondrocytes within the osteochondral defect.



Fig. 4. X-ray shows a heterotopic ossification on lateral femoral condyle (arrow).

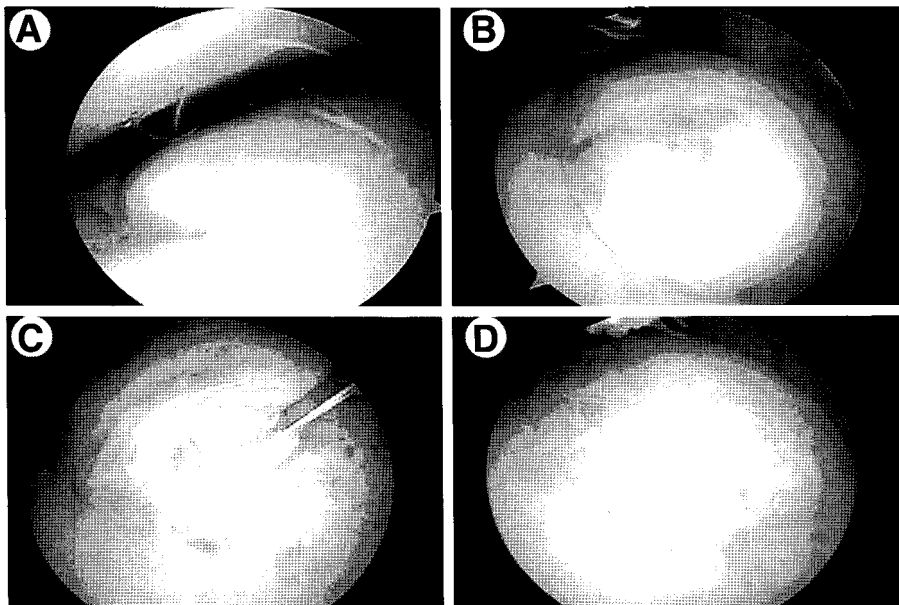


Fig. 5. (A), (B) Second look arthroscopy shows hypertrophied fibrous cartilage. (C) Arthroscopic finding that shows a heterotopic ossification after dissection of hypertrophied fibrous cartilage. (D) Arthroscopic finding that shows almost normal cartilage with complete integration with surround tissue after removal of heterotopic ossification.

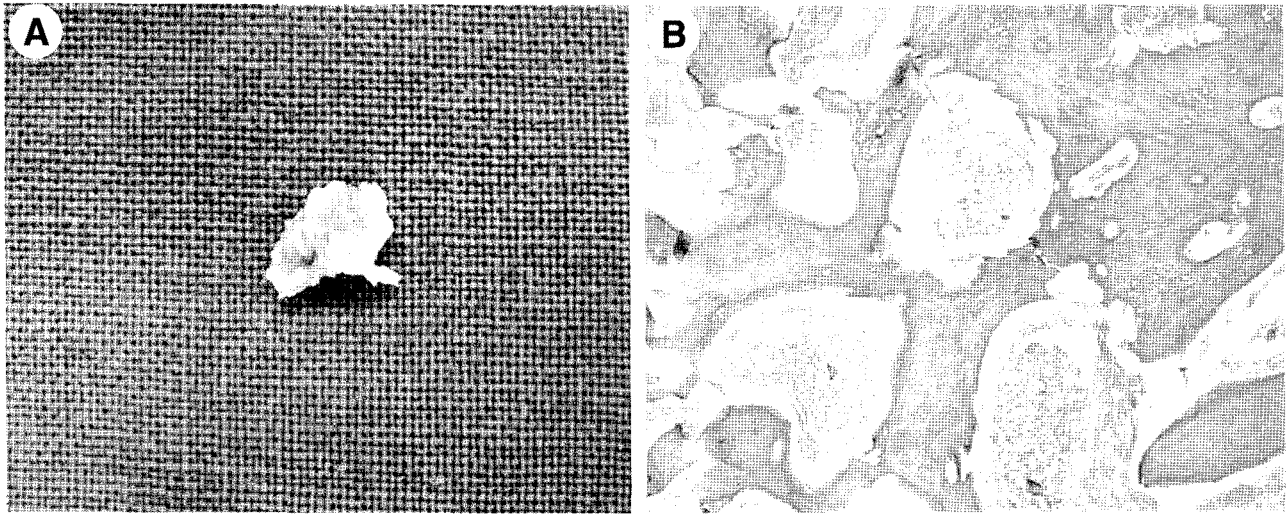


Fig. 6. (A) Photograph shows the bone fragment which was removed from heterotopic ossification site. (B) Microscopic photograph shows mature bony tissue (HE, X400)



Fig. 7. Post-operative x-ray after 6 months, there is no evidence of recurrence of heterotopic ossification (arrow).

시도되고 있으며 손상받은 관절면이 재생 기전에 들어갈 수 있도록 자극을 시도하는 소파관절 성형술(abrasion arthroplasty), 다발성 천공술(multiple drilling), 미세 골 절술(microfracture)과 자가 혹은 동종 골연골 이식술(osteocondral auto- or allo-graft transplantation), 자가 연골 세포 이식술(autologous chondrocyte implantation) 등이 사용되고 있다^{4,20}.

Brittberg 등에 의해 최초로 소개된 자가 연골 세포 이식술은 자신의 연골 세포를 실험실에서 배양하여 이것을 다시 관절 내의 연골 결손 부위에 이식하여 증상이 있는 전층의 연골 또는 골 연골 손상을 치료하는 술식이다²¹. 연골 결손부위를 채워진 골막으로 봉합한 후 배양된 연골 세포를 주입하여

채우는 방법으로 골수 세포를 자극하는 방법과는 달리 정상 관절의 연골과 비슷한 조직학적, 기계적 성질을 갖는 연골로 재생되어 손상된 관절면을 효과적으로 복구하므로 정상연골에 가까운 조직을 재생시킬 수 있고, 이종 간의 이식에서 볼 수 있는 거부반응이나 조직의 파괴가 없다는 이론적 배경을 가지고 널리 이용되고 있다²⁰.

자가 연골 세포 이식술 후 발생할 수 있는 합병증에는 여러 가지가 있는데 Niemeyer 등은 전형적인 주된 합병증으로 이식 조직의 비후(symptomatic hypertrophy), 재생 연골의 주변 건강한 연골과의 융합 장애(disturbed fusion), 재생 연골이 부실한(insufficient regenerative cartilage) 이식 실패 및 박층 분리(delamination) 4가지라고 진단하였고 이외에도 석회화, 감염, 관절 강직 등이 보고되고 있다^{5,6,7,10}.

저자들은 Gel type의 fibrin matrix 자가 연골 세포 이식술 시 골막을 덮어주는 방법을 이용하여 이식술을 시행하였으며, 이후 무릎의 불편감을 호소하여 시행한 이차 관절경 소견 상 골막에서 기인된 이소성 골형성 병변을 발견 하였다. 이러한 골형성 병변이 생기는 이유는 골막에 존재하는 골 형성층(osteogenic layer)에서의 골형성(osteogenesis) 때문으로, 이는 골막을 이용한 자가 연골 세포 이식술을 시행한 후 골막 반응으로 나타날 수 있는 매우 드문 합병증이며 국내에서는 이차 관절경 소견으로는 확인 후 처음 보고되는 바이다¹⁰.

골막을 이용한 자가 연골 세포 이식술 시 발생한 이소성 골형성 병변은 환자에게 이물감, 통증 등의 증상을 유발하며, 일상으로의 조기 복귀를 늦추게 한다. 최근 시도 되고 있는 Gel 형태의 fibrin matrix 자가 연골 세포 이식술은 배양된 연골 세포가 포함된 fibrin을 위주로 하는 삼차원적 생체 적합성 골격구조로서, 이식물의 구조적 안정성을 증진시켜 이식된 연골 세포의 분화와 증식을 촉진하는 것으로 알려져 있다. Choi 등에 의하면 Gel 형태의 fibrin matrix 자가 연골 세포 이식술 시엔 고식적 방법에서의 골막 채취와 이식의 과정이

필요 없어 골막의 비대, 석회화 등 골막 사용에 의한 합병증이 발생하지 않는다는 장점이 있다고 했다⁹⁾. 그러므로 Gel 형태의 fibrin matrix 자가 연골 세포 이식술 시는 골막의 채취 및 이식과정이 없어도 이식된 연골 세포가 Gel형태로서 안정 적일 것으로 사료된다.

저자들은 자가 연골 세포 이식술 이후 발생할 수 있는 매우 드문 합병증으로, 이식부의 골 형성 병변이 있는 1례를 경험 하였기에 보고하는 바이다.

REFERENCES

- 1) **Brittberg M, Lindahl A, Nilsson A:** Treatment of deep cartilage defect in the knee with autologous chondrocyte implantation. *N Engl J Med*, 331: 889-895, 1994.
- 2) **Choi SW, Oh IS, Kim RS, et al:** Second Look Arthroscopic Finding after Fibrin Matrix Autologous Chondrocyte Implantation for the Treatment of Articular Cartilage Defect of the Knee - Preliminary Report -. *J of Korean Arthroscopy Society*, 11:1-6, 2007.
- 3) **Curl WW, Krome J, Gordon ES, Rushing J, Smith BP, Poehling GG:** Cartilage injuries: a review of 31,516 knee arthroscopies. *Arthroscopy*, 13(4):456-460, 1997.
- 4) **Hangody L, Fules P:** Autologous osteochondral mosaic-plasty for the treatment of full-thickness defects of weight-

- bearing joints : ten years of experimental and clinical experience. *J Bone Joint Surg Am*, 85(Suppl):S25-S32, 2003.
- 5) **Micheli LJ, Browne JE, Erggelet C:** Autologous chondrocyte implantation of the knee: multicentre experience and minimum 3-year follow-up. *Clin J Sport Med*. 11:223-228, 2001.
- 6) **Minas T, Peterson L:** Advanced techniques in autologous chondrocyte transplantation. *Clin Sports Med*. 18:13-44, 1999.
- 7) **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*, 36: 2091-2099, 2008.
- 8) **Peterson L, Minas T, Brittberg M:** Two- to 9-year outcome after autologous chondrocyte transplantation of the knee, *Clin Orthop*, 374:212-234, 2000.
- 9) **Sahlstrom A, Johnell O, Redlund-Johnell I:** The natural course of arthrosis of the knee, *Clin Orthop Relat Res*, 340:152-157, 1997.
- 10) **Ueno T, Kagawa T, Mizukawa N:** Cellular origin of endochondral ossification from periosteum. *Anat Rec*, 264:348-357, 2001.

초 록

연골 손상에 대한 수술적 치료 방법 중 자가 연골 세포 이식술은 자신의 연골 세포를 실험실에서 배양하여 이것을 다시 관절 내의 연골 결손 부위에 이식하여 증상이 있는 전층의 연골 또는 골 연골 손상을 치료하는 술식이다. 저자들은 자가 연골 세포 이식술 이후 발생할 수 있는 매우 드문 합병증으로, 이식부의 골 형성 병변이 있는 1례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

색인 단어: 대퇴골과, 연골 결손, 자가 연골 세포 이식술, 골 형성 병변