

미세골절술 후 생체막 덮개가 연골 재생에 미치는 영향 : 고식적인 미세골절술과의 전향적 비교 연구

아주대학교 의과대학 정형외과학교실¹, 아주대학교 의과대학 영상의학교실²,
경희대학교 의과대학 정형외과학교실³, 아주대학교 공과대학 분자과학기술학과⁴

손광현¹ · 김진호¹ · 객규성² · 박장원¹ · 윤경호³ · 민병현^{1,4}

The Effect of Placing Biomembrane cover following Microfracture on Cartilage Repair: Comparison with Conventional Microfracture Technique in a Prospective Randomized Trial

Kwang-Hyun Son, M.D.¹, Jin-Ho Kim, M.D.¹, Kyu-Sung Kwak, M.D.²,
Jang-Won Park, M.D.¹, Kyoung Ho Yoon, M.D.³, Byoung-Hyun Min, M.D.^{1,4}

Department of Orthopedic Surgery, Ajou University School of Medicine¹, Department of Radiology,
Ajou University Hospital², Department of Orthopedic Surgery, Kyung Hee University School of Medicine³
Department of Molecular Science and Technology, Ajou University⁴

Purpose: Microfracture has been used as a first-line treatment to repair articular cartilage defects. In this study, a new technique using an extracellular matrix biomembrane to cover the cartilage lesions after microfracture was evaluated in terms of cartilage reparability and clinical outcome compared with conventional microfracture technique in a prospective randomized trial.

Materials and Methods: A total of 53 patients (59 cases) without osteoarthritis who had focal full thickness articular cartilage lesions were randomly assigned in two group. Seventeen patients (17 cases) underwent conventional microfracture procedure (control group) and thirty-six patients (42 cases) received microfracture and placing biomembrane cover (Artifilm™) concomitantly (experimental group). Clinical assessment was done through 6 months postoperatively using the subjective International Knee Documentation Committee IKDC questionnaire, and visual analog scale (VAS) for pain and satisfaction. Magnetic resonance imaging (MRI) was performed at 6 months after the operation in all patients.

Results: In clinical outcomes, the significant difference was observed between both groups in IKDC, but not in VAS for pain and for satisfaction (final outcomes of IKDC, $p=0.001$; VAS for pain, $p=0.074$; VAS for satisfaction, $p=0.194$). The MRI showed good to complete defect fill (67 to 100%) in 33 patients (78.6%) of experimental group and 4 patients (23.5%) of control group, respectively. In control group, 9 of 17 patients (52.9%) showed poor defect fill (less than 33%), whereas 5 (11.9%) in experimental group ($p=0.001$). Assessment of peripheral integration revealed no gap formation in 35 patients (83.3%) in experimental group and 6 patients (35.3%) in control group ($p=0.001$). No serious complications or adverse effects related to the biomembrane were found.

Conclusion: Good short-term follow-up clinical results were obtained in the group whose cartilage defects in the knee joint were covered with biomembrane after the microfracture, with the MRI findings confirming the excellent regeneration of the defective cartilage area. This suggests that the surgery to cover the defective area with biomembrane (ArtiFilm™) after the microfracture procedure is a safe, more effective treatment to induce cartilage regeneration.

KEY WORDS: Knee, Cartilage defect, Microfracture, Biomembrane

* Address reprint request to

Byoung-Hyun Min, M.D.

Department of Orthopedic Surgery, Ajou University School
of Medicine,

San 5 Wonchun-dong, Youngtong-gu, Suwon, Korea

Tel: 82-31-219-5220, Fax: 82-31-219-5229

E-mail: bone@ajou.ac.kr

접수일: 2011년 8월 8일 게재심사일: 2011년 8월 8일

게재승인일: 2011년 8월 10일

서 론

관절 연골에는 혈관이 없고 연골 세포의 재생 능력이 부족하여 손상된 연골조직은 다른 조직들과는 달리 자가 치유되는 능력이 불량하다.¹⁾ 연골 결손 병변에 대해 연골재생을 위하여 골수자극술(마모성형술, 미세골절술), 골연골이식술, 및 자가연골세포이식술 등을 사용하고 있으며, 그 중 골수자극

술(특히 미세골절술)은 시술이 간단하고 침습이 최소한이고, 효과가 다른 방법에 비해 나쁘지 않아 관절연골 결손에 대해 가장 우선적으로 시술되도록 권장되는 술식이다. 연골하골에 구멍을 내어 골수로부터 출혈을 유도하여, 연골결손 부위에 혈괴가 형성되게 하는데, 이 혈괴에는 골수내의 줄기세포를 함유하여 이 줄기세포가 연골세포로 분화되어 연골로 재생된다.²⁻⁵⁾ 하지만 형성된 혈괴는 활액에 의해 혹은 관절경 시술 중의 세척액에 의해 쉽게 세척(wash-out)되어 불완전한 연골재생을 유도할 수 있으며, 시술 후 재활 과정 중 체중부하, 관절운동으로 혈괴는 쉽게 박탈 혹은 마모될 수 있다.^{2,6)} 그리고 혈괴는 연골이 아니라 활액에 노출되어 있기 때문에 혈괴 내에 있는 줄기세포가 연골세포로 분화되는데 적절한 환경을 제공받지 못하여 결과적으로 미세골절 후 재생된 연골이 초자연골이 아닌 역학적으로 약한 섬유연골로 치유되고, 원래의 주변 연골보다 두께가 얇다는 단점이 있다.^{2,6,7)} 또한 주변의 남아있는 관절연골과 완전히 통합되지 못하여, 전단력에 약하고 시간이 지날수록 쉽게 깨어지는 경향이 있다.

따라서 골수로부터 유출된 혈괴를 결손부위에 유지하고 줄기세포의 분화에 적절한 환경을 제공하기 위해 미세골절 후 생체막으로 결손부위를 덮는 방법을 시도하여 좋은 결과가 보고된 바 있다.⁸⁻¹¹⁾ 하지만 골수로부터의 혈괴 보존이 연골재생에 우수한 결과를 이끄는 것은 동물 실험으로만 보고되었고, 인체에서 연구된 바가 없다.

저자들은 슬관절 국소적 전층 연골결손을 보이는 환자에서 골수자극술 후 덮개를 사용하여 생성된 혈괴를 덮어 병변을 보호하면 연골재생이 촉진될 것이라는 가정 하에, 돼지의 연골세포를 배양하여 세포가 분비한 세포외기질을 회수하여 만든 생체막을 개발해 미세골절술에 적용하였다.

본 연구는 미세골절술 후 생체막 사용군과 미세골절술 단독 시행군의 임상적 평가, MRI 검사를 이용한 영상학적 결과를 비교함으로써 생체막의 연골 재생에 대한 유효성을 분석하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구대상

2008년 1월에서 2009년 12월까지 두 개의 병원(아주대학교병원, 경희대병원)에서 슬관절의 국소적 전층 연골 결손 병변에 대해 미세골절술을 시행받은 18세 이상, 60세 미만 환자들을 연구 대상으로 하였다. 대상 환자들은 수술 전에 단순 방사선 사진과 자기공명영상을 시행하였으며, 연골 결손 병변을 확인하였다.

본 임상시험은 대조군 비교, 단일맹검, 무작위배정 임상시험으로 설계되었다. 무릎관절의 국소적 전층 연골결손 환자를 대상으로 본 임상시험 참여에 동의한 피험자들을 실험군 미세골절술+생체막 시행군(실험군)과 미세골절술 단독 시행

군(대조군)으로 무작위 배정하여 두 군의 유효성을 평가지표(연골조직 생성 정도 및 IKDC score, VAS)를 통해 비교 검토하였고, 일차 유효성 평가 변수는 생체막 시술 전후의 연골 조직 생성 정도(volume filling of the defect로 측정)가 자기공명영상에서 유의하게 개선되는지를 확인하여 유효성을 평가하고자 하였다. 유효성(시술 전 대비 시술 6개월 후의 연골 조직 생성 정도)은 대조군인 미세골절술만을 시행한 군과 비교하였다. 즉, 주입상평가기간인 6개월의 관찰을 통해 안전성을 입증하고, IKDC score, VAS(통증 정도, 만족도), 연골 조직 생성 정도(MRI 측정) 등을 통해 두 군간의 차이를 비교 검토하였다.

연골하골의 결손으로 인해 골이식이 필요하거나, 하지의 정렬에 이상이 있거나, 연골손상이 마주하는 대퇴골과 경골에 위치하거나(bipolar lesion), 돼지 및 우(牛) 단백질, 겐타마이신, 가나마이신 등에 과민성 기왕력이 있거나, 자가면역 질환, 류마티스성 관절염, 통풍성 관절염 등 염증성 관절염, 전신성 감염증이 있는 경우는 연구에서 제외되었다.

본 연구는 모든 환자들에게 임상연구 심의위원회 규정에 의거하여 사전 동의를 받았다.

2. 생체막

생체막(ArtiFilm™, Regenprime, 수원, 한국)은 돼지의 무릎 연골조직에서 분리된 연골세포를 GMP 무균시설에서 고밀도로 배양하여 이 세포로부터 분비된 세포외기질을 집적한 생체재료로 제작된다. 생체막은 반투명한 얇은 막 형태로 미세골절술 후 결손 부위에 도포하기 적합한 두께이며 이식 후 약 1개월 후에 분해되는 생체흡수성이다. ArtiFilm의 무게는 3 ~ 30μg이며, 크기는 5cm이고, 두께는 50~100μm, 인장강도가 30 ~100N이다. 아티필름(ArtiFilm™)은 약 55%의 콜라겐(collagen)과 20%의 단백질(proteoglycan) 및 수분으로 구성되어 인간 연골과 매우 유사한 화학적 조합을 갖고 있으며 최종적으로 방사선 조사로 멸균된다.

3. 수술 방법 및 재활 치료

전신마취, 혹은 척수마취 하에 관절경으로 연골의 손상 부위를 확인한 후 결손부의 위치와 크기를 측정한다. 손상된 무릎관절연골의 경계부위를 건강한 연골조직까지 변연절제(debridement)하고 병변의 바닥에 연골하골이 노출되도록 큐렛으로 정리한 후 미세골절술을 시행한다. 미세골절술을 시행하고 지혈대를 제거한 후 활액과 줄기세포를 담고 있는 골수가 수술 부위에 스며드는 것을 확인한다.¹²⁾

생체막(ArtiFilm™)을 사용하는 실험군에서는 관절경으로 상기와 같은 방법으로 미세골절술을 시행한 후, 확인한 위치와 크기에 따라 적절한 위치에서 피부, 피하조직 및 관절낭을 절개하여 최소 침습적으로 연골 결손 부위를 노출한다.

생체막(ArtiFilm™) 사용이 확정되면 제품을 포장지에서 꺼내 생체막을 결손부위 크기와 모양으로 자른 후 생리식염수에 담근다. 연골결손 부위와 정확히 같은 크기의 생체막을 덮고 손상주위의 정상연골에 접착제로 부착한다. 생체막 고정 후 관절낭, 피하조직 및 피부 순으로 봉합하고 수술을 종료한다.

수술 후 완전 신전 상태에서 석고 고정을 시행하고, 1주일 간 유지하였다. 대퇴 내과, 외과의 경우 6주 간의 비체중 부하 상태(Non-Weight Bearing)에서 무릎관절에 CPM(Continuous Passive Motion)을 적용하여 30 ~ 60도로 운동을 진행하고 1주일 후 10 ~ 20도씩 증가하면서 full ROM(Range of Motion)될 때까지 환자 스스로 관절 각도 운동을 진행한다. 슬개-활차부의 경우 수술 후 4주 간 40도 이상의 굴곡을 제한하였으며 체중 부하는 1주 후부터 허용하였다. 술 후 3개월부터 완전체중 부하 상태로 일상생활을, 6개월부터 스포츠운동을 허용하였다.

4. 임상적 평가(증상 정도)

1) VAS

해당 검사일에 피험자가 통증 정도를 0(통증없음)과 10(극심한 통증)으로 기준하여, 만족도는 0(매우 만족스럽다)과 10(매우 불만이다)으로 기준하여 직접 기록하도록 하고, 평가 결과를 증례기록서에 기록한다.

2) IKDC

2000 IKDC 주관적 무릎 평가서는 피험자가 직접 기록해야 하며, 증상, 스포츠 활동, 기능의 세가지 측면에서 답하도록 구성되어 있다. IKDC 주관적 무릎 평가서는 각 문항 별 점수를 모두 더한 후 이를 0에서 100점 사이의 점수로 환산하여 계산한다. 각 문항 당 점수를 모두 합산하고(각 답안 옆 점수 참고) 이를 가능한 최대 점수인 87로 나눈다. 환산된 점수는 기능에 대한 척도로 간주되며, 높은 점수는 기능이 양호하고 증상이 적음을 나타낸다.

5. 영상학적 평가 및 연골 재생 평가

모든 대상군의 환자에서 수술 후 6개월 째 3.0T 자기공명영상 검사(Intera Achieva; Philips Medical Systems, Best, The Netherlands)를 시행하였다. 평가자의 주관적 견해가 개입될 소지가 있으므로 이를 막기 위해 두 명의 서로 다른 정형외과 전문의와 한 명의 영상의학과 전문의가 각각 2회씩 자기공명영상 결과를 연골의 재생 상태를 평가하였다. T2 시상면, 관상면 영상에서 재생 연골의 생성 정도, 재생 연골의 표면 형태, 재생 연골의 신호 증감, 변연부 연골과의 간격 정도, 연골하 골의 부종, 골 과증식, 골 내 낭종 형성, 연골하 골의 불규칙성 등 8개의 항목을 평가하였다.¹³⁻¹⁶⁾

1) 재생 연골의 생성 정도

수술 6개월 후의 Knee MRI를 사용하여 관상면과 시상면에서 재생된 연골의 두께를 측정하여 Good(67~100%), Moderate(34~66%), Poor(0~33%) 3단계로 분류하였다. 미세골절술과 생체막(ArtiFilm™)을 시술한 실험군의 연골 조직 생성 정도에 대한 상대적 평가를 위해 미세골절술만을 시행한 대조군과의 연골조직 생성 정도에 대한 결과에 대해 빈도 및 비율을 비교하였다.

2) 재생 연골의 표면 형태

정상 연골의 표면과 비교하여 재생 연골의 표면 형태, 편평도, 볼록함의 정도를 고려하여 proud, flush, depressed로 분류하였다.

3) 재생 연골의 신호 증감

재생된 연골의 신호 정도를 인접한 정상 연골과 비교하여 상대적으로 분류하였다. T2 image 상에서 정상 연골보다 신호가 증가된 경우 hyperintense로, 정상 연골과 유사한 경우를 isointense로, 정상 연골보다 신호가 감소된 경우 hypointense로 분류하였다.

4) 변연부 연골과의 간격 정도

재생 연골부와 인접 건강 연골부 사이의 간격 여부를 확인하고, 간격이 있을 경우 2 mm 기준으로 작은 간격과 큰 간격으로 구분하였다.

5) 연골하 골의 부종

자기공명영상의 T2 영상에서 연골하 골의 부종 여부를 확인하고, 부종이 있을 경우 가장 큰 면적이 1 cm²보다 작을 경우 mild로, 1 cm²와 3 cm² 사이일 경우 moderate로, 3 cm² 이상일 경우 severe로 분류하였다.

6) 골 과증식

미세골절술 부위의 연골하골의 과증식 여부를 확인하였다.

7) 골 내 낭종 형성

미세골절술 부위의 연골하골 내에 낭종이 형성되었는지 여부에 따라 낭종 유, 무로 분류하였다.

8) 연골하 골의 불규칙성

미세골절술 부위의 연골하 골의 표면이 연골의 방향으로 울퉁불퉁한 정도에 따라 불규칙성 유, 무로 분류하였다.

6. 통계학적 분석

통계 프로그램은 SPSS 13.0 한국어판을 이용하였다. 실험군과 대조군 두 군 간의 차이는 Student t test, Fisher's

exact test, 상관관계는 Pearson의 상관관계 분석을 이용하여 비교하였다. 모든 통계검정은 유의수준 5% 하에서 실시되며 양측 검정을 실시하였다.

결 과

1. 환자군 분석(Table 1)

총 53명 환자의 슬관절 연골 결손 59례가 분석되었다. 36명(42례)이 실험군으로 무작위 배정되어 미세골절술 후 생체막(ArtiFilm™) 기술을 받았으며 17명(17례)이 대조군으로 미세골절술만을 시행받았다. 남자 28명, 여자 25명이었으며 치료군간 성별분포에는 유의한 차이가 나타나지 않았다(Fisher's exact test, p-value=0.139).

평균 연령은 42.9±12.4세(18~60)였다. 치료군 간에는 유의한 차이가 나타나지 않았으며 (two sample t-test, p-value=0.981), 30세 미만, 30~<40세, 40~<50세, 50~60세의 범례로 분류하였을 때 두 치료군간 연령분포에는 유의한 차이가 나타나지 않았다(Pearson Chi-Square, p-value=0.77). 병변 부위는 대퇴골이 36례(61.0%), 활차부 및 슬개골부가 22례(37.3%), 기타가 1명(1.7%) 이었으며, 연골

결손 부위 병변수는 병변이 1개인 피험자가 47명, 2개인 피험자는 6명이었다. 치료군 간에는 연골 결손부 위치에 유의한 차이가 나타나지 않았다(Pearson Chi-Square, p-value=0.086).

연골 결손 부위의 크기는 평균 1.52±1.01 cm² 이었다. 치료군 간에는 유의한 차이가 나타나지 않았으며(two sample t-test, p-value=0.213), 1 cm² 이하, 1~2 cm², 2~3 cm², 3 cm² 이상의 범례로 분류하였을 때 두 치료군간 연령분포에는 유의한 차이가 나타나지 않았다(Pearson Chi-Square, p-value=0.890).

총 45명의 피험자 중 연골 재생술 외 기타 수술을 병행한 피험자는 30례(56.6%)로 나타났으며 치료군간 유의한 차이는 나타나지 않았다(Fisher's exact test, p-value=0.310).

2. 두 군 간의 임상적 결과 평가(증상 정도)

1) 통증 VAS

통증의 정도(VAS)에서 미세골절술 단독시행군이 술 전 6.30에서 6개월 추시 시 3.20으로, 생체막 실험군이 술 전 5.91에서 6개월 추시 시 3.27로 통증의 정도가 완화되었으며, 두 군 모두 통증 완화에서 좋은 결과를 보여주었으나 통계학

Table 1. Baseline Characteristics of the patients

General Demographics	MF+BM * (36 patients, 42 lesions)	MF† (17 patients, 17 lesions)
Gender, n (%)		
Male	22 (61.1)	6 (35.3)
Female	14 (38.9)	11 (64.7)
Age, y (mean ± SD)	42.97 ± 13.07	42.88 ± 11.25
<30	9 (25.0)	4 (23.5)
30~40	6 (16.7)	1 (5.9)
40~50	9 (25.0)	5 (29.4)
50~60	12 (33.3)	7 (41.2)
Side, n (%)		
Rt.	19 (45.2)	7 (41.2)
Lt.	23 (54.8)	10 (58.8)
Location of lesion, n (%)		
MFC‡	19 (45.2)	6 (35.3)
LFC§	8 (19.0)	3 (17.6)
Trochlea	14 (33.3)	5 (29.4)
patella	0 (0)	3 (17.6)
LTC	1 (2.4)	0 (0)
Size of lesion n (%)		
<1 cm ²	17 (40.5)	6 (35.3)
1~2 cm ²	18 (42.9)	8 (47.1)
2~3 cm ²	4 (9.5)	1 (5.9)
>3 cm ²	3 (7.1)	2 (11.8)

* Microfracture+Biomembrane; † Microfracture only; ‡ Medial femoral condyle; § Lateral femoral condyle; || Lateral tibial condyle

적인 차이는 없었다.

2) 만족 VAS

만족의 정도(VAS)에서 미세골절술 단독시행군이 술 전 7.10에서 6개월 추시 시 3.70으로, 생체막 실험군이 술 전 6.45에서 6개월 추시 시 3.67로 통증의 정도가 완화되었으며, 두 군 모두 통증 완화에서 좋은 결과를 보여주었으나 통계학적인 차이는 없었다.

3) IKDC

IKDC score의 수술 전과 수술 후의 변화는 생체막 실험군에서 평균 9.95±13.09가 증가하여 피험자의 주관적 시점에서 기능이 향상된 것을 알 수 있었다. 시술 후의 IKDC score의 변화는 통계적으로 유의하였다(paired t-test, p-value=0.001). 미세골절술 단독 시행군에서도 기능 점수의

향상이 평균 16.72±13.76으로 통계적으로 유의한 증가를 보였다(paired t-test, p-value=0.001). 최종 IKDC score는 생체막 실험군에서 56.3±14.7, 미세골절술 단독시행군에서 47.7±14.8로 생체막 실험군에서 IKDC score가 통계적으로 유의하게 높았다(p=0.047).

3. 두 군 간의 MRI 상 재생 연골 상태 평가(Table 2)

1) 재생 연골의 생성 정도 평가

생체막 실험군은 총 42례 중 Good 33례(78.6%), Moderate 4례(9.5%), Poor 5례(11.9%)으로 Good의 비율이 가장 높게 나타났으며, 이는 70% 이상의 피험자에서 수술 후 6개월 후 치료 전 대비 연골조직의 생성이 2/3이상 회복되었음을 의미한다. 대조군의 경우 총 17례명 중 Good 4례(23.5%), Moderate 4례(23.5%), Poor 9명(52.9%)으로 실

Table 2. Comparison of MRI findings between 2 groups

Variables	MF+BM * (n=42)	MF† (n=17)	p
1. Degree of defect repair			0.001*
good	33 (78.6)	4 (23.5)	
moderate	4 (9.5)	4 (23.5)	
poor	5 (11.9)	9 (52.9)	
2. morphology of surface			0.047*
proud	17 (40.5)	3 (17.6)	
flush	15 (35.7)	6 (35.3)	
depressed	10 (23.8)	8 (47.1)	
3. Signal intensity			0.262
hyper-intense	16 (38.1)	5 (29.4)	
isointense	12 (28.6)	3 (17.6)	
hypo-intense	14 (33.3)	9 (52.9)	
4. Peripheral gap			0.001*
no gap	35 (83.3)	6 (35.3)	
gap<2 mm	5 (11.9)	6 (35.3)	
gap>2 mm	2 (4.8)	5 (29.4)	
5. Subchondral edema			0.562
no	24 (57.1)	9 (52.9)	
mild	10 (23.8)	5 (29.4)	
moderate	8 (19.0)	1 (5.9)	
severe	0 (0)	2 (11.8)	
6. Subchondral overgrowth			0.567
no	37 (88.1)	14 (82.4)	
Yes	5 (11.9)	3 (17.6)	
7. Subchondral cyst			0.572
no	39 (92.9)	15 (88.2)	
yes	3 (7.1)	2 (11.8)	
8. Irregularity			0.005*
no	31 (73.8)	6 (35.3)	
yes	11 (26.2)	11 (64.7)	

* Microfracture+Biomembrane; † Microfracture only

험군에 비해 연골조직 생성에 대한 Good의 비율이 낮았으며 많은 수가 Moderate와 Poor로 분류되었다. 생체막 실험군(SD=0.687)에서 대조군(SD=0.849)보다 표준 편차가 작았다. Good, Moderate 또는 Poor로 분류된 피험자에 대하여 검정한 결과, 치료군 분포의 차이가 통계적으로 유의한 것으로 나타났다(p-value=0.001).

2) 재생 연골의 표면 형태

생체막 실험군은 총 42례 중 Proud 17례(40.5%), Flush 15례(35.7%), Depressed 10례(23.8%)이었으며, 대조군의 경우 총 17례 중 Proud 3례(17.6%), Flush 6례(35.3%), Depressed 8례(47.1%)였다. 생체막 실험군에서 proud와 flush의 비율이 높았으나, 대조군에서는 depressed의 비율이 가장 높았다. 피험자에 대하여 검정한 결과, 치료군 분포의 차이가 통계적으로 유의한 것으로 나타났다(Fisher's exact test, p-value=0.048).

3) 재생 연골의 신호 증감

생체막 실험군은 총 42례 중 hyperintense 16례(38.1%), isointense 12례(28.6%), hypointense 14례(33.3%)이었으며, 대조군은 총 17례 중 hyperintense 5례(29.4%), isointense 3례(17.6%), hypointense 9례(52.9%)이었다. 생체막 실험군에서 인접 정상 연골과 신호 정도가 비슷한 isointen의 비율이 대조군보다 조금 높았으며, 미세골절술 단독치료군에서는 hypointense의 비율이 높았다. 그러나 두 치료군 사이의 재생 연골 신호 정도 분포에는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(p-value=0.262).

4) 변연부 연골과의 간격 정도

생체막 실험군은 총 42례 중 35례(83.3%)에서 인접 정상 연골과 간격이 없었으며, 5례(11.9%)에서 2 mm 이하의 작은 간격이 관찰되었고, 2례(4.8%)에서 2 mm 이상의 간격이 관찰되었다. 대조군에선 총 17례 중 6례(35.3%)에서 간격이 관찰되지 않았으며, 6례(35.3%)에서 2 mm 이하의 간격이 관찰되었고, 5례(29.4%)에서 2 mm 이상의 간격이 관찰되었다. 대조군에서 17례 중 11례(64.7%)에서 간격이 관찰되었으며 생체막 실험군(16.7%)에 비해 간격 형성 비율이 높았다. 생체막 실험군(SD=0.520)에서 대조군(SD=0.827)보다 표준 편차가 작았다. 피험자에 대하여 검정한 결과, 두 치료군 사이에 간격 형성 분포의 차이가 통계적으로 유의한 것으로 나타났다(p-value=0.001).

5) 연골하골의 부종

생체막 실험군은 총 42례 중 10례(23.8%)에서 경도의 연골하골 부종이 관찰되었으며, 중등도, 중도의 연골하골 부종은 각각 10례(23.8%), 8례(19.0%)였고, 24례(57.1%)에서 연골하골의 부종이 관찰되지 않았다. 대조군은 경도, 중등도,

중도의 연골하골 부종은 총 17례 중 각각 5례(29.4%), 1례(5.9%), 2례(11.8%)로 관찰되었으며, 9례(52.9%)에서 부종이 관찰되지 않았다. 두 군 간의 재생 연골 신호 분포 정도에 통계적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다(p-value=0.562).

6) 골 과증식

생체막 실험군에서는 총 42례 중 5례(11.9%)에서 연골하골의 과증식 양상이 관찰되었으며, 대조군에서는 총 17례 중 3례(17.6%)에서 관찰되었다. 통계적으로 유의성은 보이지 않았다(p-value=0.567).

7) 골 내 낭종 형성

생체막 실험군에서는 총 42례 중 3례(7.1%)에서 연골하골 내 낭종이 형성되었으며, 대조군에서 연골하골 내 낭종이 형성된 사례는 총 17례 중 2례(11.8)로 생체막 실험군보다는 다소 높았으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다(p-value=0.572).

8) 연골하 골의 불규칙성

생체막 실험군에서는 연골하 골의 불규칙한 표면이 총 42례 중 11례(26.2%)에서 관찰되었으나, 대조군에서는 17례 중 11례(64.7%)에서 연골하골 표면의 불규칙성이 관찰되어 두 군 간의 차이가 확연하였고, 통계적으로도 유의하였다(p-value=0.005).

4. 자기공명영상에서 재생 연골 평가와 증상 점수와의 상관관계

생체막 실험군과 대조군의 자기공명영상 상 재생 연골의 차이가 임상적 결과와 상관 관계가 있는지를 확인하였다. 자기공명영상의 8가지 재생 연골 평가 항목 중에서 앞서 두 군 간의 임상적 결과 차이가 확인된 IKDC와 상관관계를 분석하였다. 8가지 항목 중 재생 연골의 생성 정도와 변연부와의 간격 존재 여부, 2가지 항목이 IKDC점수와 통계적으로 유의한 상관관계가 관찰되었다(p=0.032, p=0.025).

5. 기타 요소 상관관계 검사

본 연구에서 병변의 크기와 증상 점수를 이용한 임상적 결과는 통계적 유의한 상관관계가 관찰되었으나(p=0.039), 재생 연골의 생성 정도와는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(p=0.750). 대퇴골 부위의 병변(36례)과 활차부-슬개골부 병변(22례) 사이에서 임상적 결과, 자기공명영상 상 재생 연골 생성 정도와는 각각 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(p=0.537, p=0.217). 연령군과 임상적 결과, 자기공명영상과의 결과는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았

다($p=0.204$, $p=0.530$).

6. 합병증

본 연구에 참여한 환자에서 수술과 관련된 심각한 부작용 사례는 보고되지 않았으며, 재수술이 시행된 예는 없었다. 이외의 안전성 면에서 특이 사항은 발견되지 않았다.

고 찰

미세골절술은 골수 내에 있는 줄기세포를 연골 결손 부위로 유출되도록 하는 수술법으로, 중간엽 줄기세포가 병변으로 유도되어 부착 및 유지되고 증식되면서 연골세포로 분화되고 결과적으로 연골조직을 생성하는 단계를 거치게 된다. 그러나 미세골절술로 인하여 유도되는 중간엽줄기세포의 양에 대해 보고된 바는 없으며, 얼마나 많은 중간엽줄기세포가 연골세포로 분화되어 연골 재생에 관여하는 지 알려진 바가 없다. 저자들은 미세골절술시 hole의 수와 크기에 따라 결손 부위로 유출되는 줄기세포의 수가 달라지지만, 19.6 mm³의 연골결손 부위에서 146~173개의 중간엽 줄기세포가 유출되는 것을 확인하였다.¹⁷⁾ Shapiro 등은 방사선동위원소를 이용한 방사선사진촬영에서 연골결손 병변부의 인접 연골의 연골세포들은 결손부위 재생에 관여하지 않으며, 골수로부터 유도된 줄기세포의 증식과 분화가 전적으로 연골 재생을 주도한다고 보고하였다.⁶⁾ 따라서 연골의 재생을 위해서는 골수로부터 유출되는 중간엽 줄기세포의 수가 중요하고, 중간엽 줄기세포를 병변 안에 잘 보존하는 것이 골수자극술의 결과에 영향을 미칠 것이다.

연골의 재생을 평가하기 위해 여러 가지 방법이 보고되고 있지만, 현재 임상적으로 가장 손쉽고, 정확하게 관찰하는 방법은 MRI이다.^{14,15)} 저자들은 연골의 영상을 보다 정확하게 구현하기 위하여 3.0T MRI를 사용하여 T2 영상과 지방 소거(fat suppression) 영상을 이용하여 연골을 평가 하였으며, T2 이완기 영상화(T2 relaxation mapping)을 하여 연골의 생화학적 초기 변화를 평가하였다.^{13,14,18)}

Brown 등¹⁵⁾ 은 86례의 미세골절술 후 자기공명영상에서 재생 연골의 생성 정도는 47.3%에서 good, 26.8%에서 moderate, 25.9%에서 poor로 보고하였다. 재생 연골의 형태학적 분류에서는 미세골절술 후 58.9%에서 depressed, 24.1%에서 flush, 20.0%에서 proud로 평가하였다. Bony overgrowth는 49%에서 관찰된다고 보고하였고, 인접 연골과의 간격은 95.5%에서 관찰된다고 보고하였다. 그러나 이 논문에서는 수술 후 6개월에서 18개월째의 각기 다른 수술 후 기간에 촬영된 자기공명영상을 대상으로 하였다. Kai Mithoefer 등¹⁹⁾ 은 24명의 미세골절술 시행 환자에서 Good 54%, Moderate 29%, Poor 17%로 보고하였으며, 인접 연골과의 간격이 92~96%에서, 연골하골의 과증식이 25~49%

에서, 연골하골의 낭종이 33%에서 관찰된다고 보고하였다. Gudas 등⁷⁾ 은 이차적 관절경술을 통해 excellent or good repair를 57%로 보고하였고, 자기공명영상을 이용하여 good repair를 49%로 확인하였다.

본 연구에서는 수술 6개월 후 자기공명영상에서 연골조직 생성 정도에 대한 분석 결과, 실험군인 미세골절술 후 생체막(ArtiFilm™) 시술을 받은 피험자에서는 Good의 비율이 78.6%, 대조군에서는 23.5%를 나타내고 통계적으로 유의하게 차이가 관찰되었고, 생체막 실험군에서 연골의 생성 정도의 표준 편차가 작았다. 생체막 실험군의 Good에 해당하는 비율이 70% 이상으로, 이는 본 임상상의 대조군 뿐만 아니라 기존의 미세골절술 임상결과와 비교해 볼 때 상대적으로 더 높은 연골 재생율을 보였는데, 이는 과거 논문들의 결과가 최소 12개월에서 60개월의 추시 관찰 결과이기 때문에 미세골절술 후 시간에 따른 재생 연골 악화 효과가 영향을 미쳤을 것으로 추측된다.

인접 정상 연골과의 간격 발생도 미세골절술 단독시행군보다 생체막 실험군에서 통계적으로 유의하게 적게 나타났다. 정상 연골과의 간격의 장기 예후는 정확히 알려져 있지 않지만, 이식 연골에 대한 주변 연골의 결합(integration)의 부재로 인한 결손부에는 부하가 집중되어 결과적으로 이식연골과 주변 연골의 퇴행성 변화가 촉진된다는 보고가 있어 재생 연골의 장기 생존률에 영향을 미칠 것으로 예상된다.¹⁵⁾

자기공명영상에서 재생 연골의 신호는 정상적인 연골의 신호와 상이한 양상으로 25% 만이 iso-intense하였다. 자기공명영상에서 연골의 신호 변화가 어떤 의미를 가지는 지 명확히 알려져 있지 않지만 미세골절술 후 초자연골이 아닌 섬유연골로 재생되는 경향을 생각할 때 정상 연골과 신호가 같지 않을 것으로 예측된다.^{6,20,21)} 통계적으로 유의하진 않았지만 미세골절술 단독시행군(17.6%)에서보다 생체막 실험군(28.6%)에서 iso-intense한 사례가 많았다.

통계적으로 유의하진 않았지만 연골하골의 과성장이 생체막 실험군(11.9%)에서보다 미세골절술 단독시행군(17.6%)에서 더 높게 나타났다. 연골하골의 과성장은 줄기세포를 이식한 연골재생에서 흔히 볼 수 있는 현상으로, 미세골절술 후에도 특징적으로 나타나는 것으로 알려져 있으며, Brown 등¹⁵⁾ 은 미세골절술 환자의 약 50%에서 발견된다고 보고한 적이 있다. 골의 과성장은 연골의 두께를 얇게 하므로 물리적 강도를 떨어뜨릴 뿐만 아니라, 연골의 혈관생성을 자극하여 골화 현상을 부추기게 되므로 장기적으로 임상적 결과에 영향을 미칠 것으로 예상된다.

임상 결과 평가 변수(IKDC score, VAS-통증 정도, VAS-만족도) 중 수술 후 최종 IKDC score가 생체막 실험군에서 미세골절술 단독시행군보다 통계적으로 유의하게 높았다. 그러나 수술 전후의 IKDC score 변화는 미세골절술 단독시행군에서 기능 점수 향상 폭이 더 컸다. 생체막 실험군은 최소절개술을 시행하므로 관절경으로 시행되는 대조군보

다 수술적 침습이 더 클 것이다. 따라서 수술 후 환자의 주관적 평가에 영향을 미칠 수 있었다고 예상된다.

본 연구는 몇 가지 제한점을 가지고 있다. 첫째, 본 연구는 두 개의 병원에서 진행된 다기관 연구로서 수술의 적응증, 자기공명영상 촬영 방법, 수술 술기, 재할 지침 등을 일원화하였지만, 모든 조건을 통제할 수 없었다. 시술 병변 위치, IKDC 측정 점수에서 두 병원 간의 차이가 있었다. 둘째, 본 연구는 18세에서 60세 사이의 환자를 대상으로 하였으나 총 53명 중 50세 이상이 23명으로, 40~50대까지를 적응증의 경계로 보는 몇 가지 연구를 고려하였을 때 미세골절술의 이상적인 적응 연령보다 대상 환자의 연령이 많았다는 점이다. 그러나 그럼에도 불구하고 기존의 다른 논문들보다 좋은 결과를 보고함으로써 생체막을 사용하여 미세골절술의 적응 연령의 확대를 기대해볼 수 있을 것이다. 셋째, 본 연구는 수술 후 6개월째의 자기공명영상 검사를 바탕으로 연골의 재생 상태를 평가한 것으로 단기 추시 결과만을 판단할 수 있어 수술 후 5년 이상 이후의 장기 추시 결과에 대한 추가 연구가 필요하겠다.

마지막으로 본 연구는 연골 결손 단독 환자뿐 아니라 십자인대 혹은 반월상 연골 등 동반 병변이 있는 환자도 다수 포함됨으로써 연골 재생 치료의 단독 효과를 판단하는 데에 일정 부분 한계점을 가지고 있겠다. 그러나 생체막 군에서 동반 병변 수술이 더 많았음에도 단독 병변 환자보다 재생 연골의 더 좋은 결과가 확인됨으로써 동반 병변이 있어도 생체막을 효과적으로 사용할 수 있음을 추론할 수 있었다.

자가연골세포이식술에서 골막을 이용한 봉합이 연골세포의 유출을 막고 보다 균질한 연골을 형성하게 하는데 도움을 주는 것과 유사한 원리로 생체막이 골수자극술 부위를 외막을 덮어주는 효과로 골수에서 유출된 줄기세포의 유출과 세척을 막고 관절액으로부터 차단함으로써 재생 생성율을 높일 수 있을 것으로 사료된다.

일반적으로 줄기세포의 분화는 주위 환경에 매우 큰 영향을 받게 되는 것을 감안하면, 미세골절술 후 줄기세포는 활액에 직접 노출되게 되어 연골세포로의 분화에 막대한 영향을 받을 것으로 짐작된다. 생체막으로 사용되는 아티필름은 생화학적 구성이 관절연골과 매우 유사하여 골수로부터 유출된 줄기세포는 적절한 연골 환경에 위치하게 되므로 연골세포로의 분화에 좋은 영향을 받을 것으로 사료된다. 또한 생체막은 활액과의 접촉을 차단하여 골수로부터의 혈병의 조기 섬유화를 유도할 수 있었다.¹⁰⁾ 이는 혈괴 내 줄기세포의 조기 정착 및 증식을 조기 유도하고 분화를 촉진할 것으로 짐작된다. 생체막은 골수 자극을 통한 중배엽 줄기 세포의 연골화 재생을 극대화시킬 수 있는 방법이 될 수 있을 것으로 예상되며, 장기적으로 관절 보존술의 장기생존율을 높이고 추후 관절염의 발생 빈도를 저하시킬 수 있을 것으로 기대된다.

결론

미세골절술에 생체막 덮개의 사용 후 단기 추시 결과에서 통증을 감소시킬 수 있었으며 연골의 재생이 뛰어나고 인접 연골과의 결합도 나아지는 등 우수한 결과를 보였다. 생체막 사용에 의한 부작용 없어, 아티필름(ArtiFilm™)은 국소적 전층 연골 결손 환자의 연골재생에 비교적 안전하고 유효한 의료재료로 판단되며 앞으로의 장기 추시 관찰을 통하여 지속적인 연골조직 생성 정도의 유지에 대한 확인이 필요할 것으로 사료된다.

감사의 글(Acknowledgments)

본 연구는 보건복지부의 연구비 수혜, 지원 하에 진행되었다.

REFERENCES

1. Mankin HJ. The response of articular cartilage to mechanical injury. *J Bone Joint Surg Am* 1982, 64:460-6.
2. Steadman JR, Briggs KK, Rodrigo JJ et al.. Outcomes of microfracture for traumatic chondral defects of the knee: average 11-year follow-up. *Arthroscopy* 2003, 19:477-84.
3. Kreuz PC, Steinwachs MR, Erggelet C et al.. Results after microfracture of full-thickness chondral defects in different compartments in the knee. *Osteoarthritis Cartilage* 2006, 14:1119-25.
4. Williams RJ, 3rd, Harnly HW. Microfracture: indications, technique, and results. *Instr Course Lect* 2007, 56:419-28.
5. Gill TJ, Asnis PD, Berkson EM. The treatment of articular cartilage defects using the microfracture technique. *J Orthop Sports Phys Ther* 2006, 36:728-38.
6. Shapiro F, Koide S, Glimcher MJ. Cell origin and differentiation in the repair of full-thickness defects of articular cartilage. *J Bone Joint Surg Am* 1993, 75:532-53.
7. Gudas R, Kalesinskas RJ, Kimtys V et al.. A prospective randomized clinical study of mosaic osteochondral autologous transplantation versus microfracture for the treatment of osteochondral defects in the knee joint in young athletes. *Arthroscopy* 2005, 21:1066-75.
8. Kramer J, Bohrsen F, Lindner U et al.. In vivo matrix-guided human mesenchymal stem cells. *Cell Mol Life Sci* 2006, 63:616-26.
9. Dorotka R, Bindreiter U, Macfelda K et al.. Marrow stimulation and chondrocyte transplantation using a collagen matrix for cartilage repair. *Osteoarthritis Cartilage* 2005, 13:655-64.
10. Dorotka R, Windberger U, Macfelda K et al.. Repair of articular cartilage defects treated by microfracture and a three-dimensional collagen matrix. *Biomaterials* 2005,

- 26:3617-29.
11. Breinan HA, Martin SD, Hsu HP et al.. Healing of canine articular cartilage defects treated with microfracture, a type-II collagen matrix, or cultured autologous chondrocytes. *J Orthop Res* 2000, 18:781-9.
 12. Mithoefer K, Williams RJ, 3rd, Warren RF et al.. Chondral resurfacing of articular cartilage defects in the knee with the microfracture technique. *Surgical technique. J Bone Joint Surg Am* 2006, 88 Suppl 1 Pt 2:294-304.
 13. Marlovits S, Striessnig G, Resinger CT et al.. Definition of pertinent parameters for the evaluation of articular cartilage repair tissue with high-resolution magnetic resonance imaging. *Eur J Radiol* 2004, 52:310-9.
 14. Marlovits S, Singer P, Zeller P et al.. Magnetic resonance observation of cartilage repair tissue (MOCART) for the evaluation of autologous chondrocyte transplantation: determination of interobserver variability and correlation to clinical outcome after 2 years. *Eur J Radiol* 2006, 57:16-23.
 15. Brown WE, Potter HG, Marx RG et al.. Magnetic resonance imaging appearance of cartilage repair in the knee. *Clin Orthop Relat Res* 2004:214-23.
 16. Cole BJ, Farr J, Winalski CS et al.. Outcomes After a Single-Stage Procedure for Cell-Based Cartilage Repair: A Prospective Clinical Safety Trial With 2-year Follow-up. *Am J Sports Med* 2011,
 17. B.H. Min WHC, S.K. Kwon, Y.S. Lee, B.H. Choi, S.R. Park.. Mobilization of mesenchymal stem cells varies with bone marrow stimulation techniques and affects the repair of articular cartilage defect. Poster session presented at: Basic Science / Stem Cells. 7th World Congress of the International Cartilage Repair Society ICRS; 2007. In Edited by Sep 29-Oct 2; Warszawa, Poland:
 18. Kijowski R, Blankenbaker DG, Davis KW et al.. Comparison of 1.5- and 3.0-T MR imaging for evaluating the articular cartilage of the knee joint. *Radiology* 2009, 250:839-48.
 19. Mithoefer K, Williams RJ, 3rd, Warren RF et al.. The microfracture technique for the treatment of articular cartilage lesions in the knee. A prospective cohort study. *J Bone Joint Surg Am* 2005, 87:1911-20.
 20. Richardson JB, Catterson B, Evans EH et al.. Repair of human articular cartilage after implantation of autologous chondrocytes. *J Bone Joint Surg Br* 1999, 81:1064-8.
 21. Alparslan L, Winalski CS, Boutin RD et al.. Postoperative magnetic resonance imaging of articular cartilage repair. *Semin Musculoskelet Radiol* 2001, 5:345-63.

초 록

목적: 슬관절의 연골 결손에 대한 미세골절술 후 병변을 덮는 생체막을 이용한 환자들의 치료 결과를 비교, 분석하고자 한다.

대상 및 방법: 2008년 1월부터 2010년 1월까지 관절경 검사로 확인된 슬관절 연골의 국소적 전층 결손이 있으며, 골관절염을 보이지 않는 53명(총 59례)의 환자를 대상으로 하였다. 무작위로 선정된 36명(42례)은 미세골절술 후 생체막으로 병변을 덮어주었고(실험군), 나머지 17명(17례)은 고식적인 미세골절술만을 시행받았다(대조군). 모든 환자는 수술 후 6개월째에 임상적 결과를 IKDC 설문지와 통증, 만족도에 대한 VAS 점수를 이용하여 비교하였고, 자기공명영상 촬영을 통해 골연골 병변의 회복 상태를 비교하였다.

결과: 임상 결과(IKDC, 통증 VAS, 만족도 VAS)에서 실험군이 대체로 더 우수하였으며 IKDC에서는 두 군 간의 통계적으로 유의한 차이를 보였다. (IKDC, $p=0.047$, 통증 VAS, $p=0.074$; 만족도 VAS, $p=0.001$). MRI 추시결과에서 실험군의 33명(78.6%)에서 우수한 결손 치유(67~100%)를 보이고, 5명(11.9%)만이 불량한 치유 소견을 보인 반면, 대조군에서는 4명(23.5%)의 환자에서 양호한 결손 치유가 관찰되고 9명(52.9%)의 환자들에서 결손 치유가 불량하였다($p=0.001$). 실험군에서 35명(83.3%), 대조군 중 6명(35.3%)에서 변연부 결합부에서 간격이 관찰되지 않았다($p=0.001$). 생체막 사용과 관련하여 심각한 부작용은 발견되지 않았다.

결론: 슬관절의 연골 결손 병변에 대해 미세골절술 후 생체막으로 도포한 군에서 단기 추시 임상적 결과 및 MRI를 이용한 영상학적 결과에서 결손부의 연골재생이 잘 된 것을 확인하였고, 미세골절술 후 ArtiFilm™을 함께 사용했던 군에서 연골 치유가 더 잘되는 경향이 있음을 시사한다.

색인 단어: 슬관절, 연골 결손, 미세골절술, 생체막