

자가연골세포 이식술

이 명 철*

관절연골 손상 및 퇴행성 관절염의 치료방법

관절연골 손상의 치료목적은 관절의 형태를 정상으로 복원하고 동통이 없는 관절운동 범위의 회복 및 퇴행성 변화의 진행을 막는 것이라고 할 수 있다. 퇴행성 변화의 정도에 따라서도 다양한 치료 방침이 가능하다. 보존적 치료에 반응이 없는 경우에 수술치료를 고려할 수 있는데, 이는 크게 대중적인 방법과 연골결손 재생술, 그리고 부정정렬이 있는 경우의 절골술이나, 관절 치환술로 구분할 수 있다.

대중적인 방법에는 관절경을 통한 관류(arthroscopic lavage) 및 변연절제술이 있다. 연골결손의 재생술은 연골하골 천공술, 미세 천공술 등의 골수 자극술과 자가 연골 이식술, 자가연골세포 이식술 등의 방법이 있다.

골수 자극술의 경우는 연골하골의 출혈을 통해서 혈종 형성을 유도하여 간세포의 이동 및 증식과 혈관구조의 형성이 이루어진다. 재생조직은 섬유연골의 주성분인 1형 교원질로 이루어져 있으며 점차 2형 교원질의 비율이 증가하게 된다. 하지만 이런 섬유연골은 시간이 지남에 따라 균열이 생기고 부서지는 등의 변화를 보일 가능성이 있

다. 따라서 섬유연골 대신에 초자 연골로 관절연골을 재생하는 것이 최근 대두되는 치료법의 핵심이다. 이 때문에 초자 연골 재생조직을 만드는 여러 방법들이 연구되었으며 그중 자가연골세포 이식술은 동물실험을 거쳐 1987년 스웨덴에서 Brittberg 등에 의해 최초로 임상적으로 시도되었고, 이후 정형외과학 분야에서 지대한 관심을 불러일으키고 있다.

자가연골세포 이식술

1. 수술전 임상적 및 방사선학적 평가

수술전에 퇴행성 변화의 정도를 확인하여야 하며, 체중부하 상태에서 방사선학적 평가가 선별검사로 유용하다. 방사선 사진상에서 50% 이상의 관절 간격의 감소, 골극 형성, 연골하 골경화 또는 연골하 낭포 등의 소견을 보일 경우 치료대상이 되지 않는다. 대퇴-경골간 관절과 슬개-대퇴골간 관절의 정렬상태를 평가하기 위한 방사선 검사도 필요하다. 특히 슬개-대퇴골간 정렬 이상이 있는 경우 관절 절개술 후 악화될 수 있으므로 주의가 필요하다. 이러한 단순 방사선학적 평가와 더불어 세심한 이학적인 평가 및 MRI, 관절경 검사를

* 서울대학교의과대학 정형외과

증상과 연관시켜 평가하는 것이 적절한 치료 선택에 필수적이다.

연골결손이나 퇴행성 변화에 대한 소인이 있는 경우에는 예후에 영향을 미칠 수 있다. 이러한 소인에는 인대 손상, 슬관절의 부정 정렬, 내반 또는 외반, 비만, 염증성 관절염 등이 있으며 이러한 소인들은 수술 전에 충분히 검토되고 교정 가능한 소인은 교정되어야 하며, 불가능할 경우에는 수술의 금기사항이 될 수 있으므로 주의하여야 한다.

2. 관절경 검사와 연골세포 배양을 위한 세포 채취

일단 관절경 검사를 시행하여 연골세포의 배양을 위한 세포 채취를 하기에 앞서 소식자를 이용하여 관절면을 전반적으로 주의깊게 검사하여야 한다. 이를 통해 병변이 연골 연화증의 3등급 또는 4등급의 단계에 있음을 확인하고 그 범위를 확인한다. 병변이 자가연골세포 이식술에 적당하다고 판단되면 대퇴골 내과중 부하를 덜 받는 부위에서 약 150~300mg의 관절연골(연골 표면적은 0.5cm(1cm)을 채취한다. 보통 이 정도의 연골 조직에는 20~30만개의 연골세포가 포함되어 있다. 채취된 연골을 효소로 처리한 후, 연골세포만 선별적으로 분리하고 3~6주간 배양한다. 적절한 세포수를 얻으면, 감염 여부를 검사하여 이식수술에 적합한지를 확인한다.

3. 이식수술의 과정

관절절개를 통한 관혈적인 수술로 연골세포를 이식한다. 수술 시에는 대퇴과나 활차구의 연골결손 부위를 변연절제하여 연골하골을 노출시키고, 주변이 균열이 없는 정상연골 조직으로 둘러싸일 수 있도록 한다. 결손부위 크기만큼의 골막을 근위 경골부위에서 채취하여, 이를 결손 부위에 캠비움층이 연골하골을 향하게 이식부위에 놓고 주

위의 정상연골과 흡수성 봉합사를 이용하여 봉합한 후 생리 식염수 흘려 넣어서 물이 새지 않는지 확인한다. 이때 봉합사는 관절면에 위치하지 않도록 주의하여야 한다. 봉합 부위에는 상피화된 섬유소 아교를 이용하여 골막과 연골 사이의 미세한 틈을 없앤 후 배양된 연골 세포를 골막 밑으로 주입하여, 연골세포를 이식하였을 때 주위로 새지 않도록 한다. 마지막으로 배양된 자가연골세포를 넣는 방식으로 수술을 진행한다.

4. 술후 재활

술후 48시간이 지난 후 지속성 수동적 운동(continuous passive motion)을 시행하며 술후 8주 때부터 목발을 이용하여 점차적인 체중부하를 가하고 12주까지는 완전히 체중부하를 할 수 있게 진행시킨다. 재활기간 동안 관절운동 범위의 감소나 근력약화가 일어나지 않게 주의하여야 한다. 대개 1년 후에 완전한 활동을 기대할 수 있다.

토끼를 이용한 실험에서 자가연골세포에 타이미딘(tritiated thymidine)으로 표지한 후 배양하여 자가연골세포 이식술을 시행하였을 때, 재생된 연골의 대부분이 이식된 세포로 구성되어 있음이 밝혀졌다. 이때 재생된 조직은 골막보다도 질적으로나 양적으로 우수하였다.

개를 이용한 다른 실험에서 재생과정은 여러 단계를 거치게 된다. 이는 증식기(0~6주), 이행기(7주~6개월), 재형성 또는 성숙기(6개월~3년)로 구분된다. 증식기에는 전구세포가 결손부위를 메우면서 동시에 인접한 골조직 또는 연골조직과 느슨하게 결합한다. 주로 제1형 교원질이 형성되고 일부 제2형 교원질이 형성되며, 이때의 조직은 결합력이 약하여 젤리와 비슷한 양상을 보이고 충격에 약하다.

이행기에는 주로 2형 교원질과 프로테오글라이칸(proteoglycan)이 형성되고, 연골은 점탄성을 지닌다. 구성이 아직 치밀하지 않지만 점점 단단

해져서 젤라틴(firm gelatin)과 같은 성질을 갖는다. 보통 이식술 후 4~6개월이면 환자는 증상 완화를 경험하며 목발을 더이상 사용하지 않아도 된다. 그러나 재생조직의 물리적인 특성이 아직 충분하지 않으므로 과도한 활동은 재생된 조직의 손상을 가져올 수 있다.

재형성 또는 성숙기에 접어들면 기질 단백질에 교차 결합이 일어나 안정화되고 교원질 구조도 재편되어 연골하골과 결합한다. 이식 후 1~3년까지는 성숙기에 해당한다.

5. 결과

1) 초기 보고

1994년 Brittberg는 23명의 환자에서 자가 연골 세포 이식술을 시행한 후 평균 39개월 추시한 결과를 보고하였다. 이에 따르면 술후 12개월째 재생된 연골은 단단해졌으며, 주위의 정상 관절연골과 유사한 모습이었다. 조직학적으로 평가를 시행한 15례의 대퇴골 부위의 이식에 중 11례에서 초자 연골양을 보였으며, 2형 콜라겐 면역염색에 양성을 나타내었다. 하지만 슬개골 부위의 이식은 7예 중 1예에서만 초자 연골양(hyaline-like appearance)을 보였다. 한편 추시 임상 결과에서 대퇴 결손이 있는 16예 중 14예에서 우수한 결과를 보인 반면, 슬개골 결손이 있었던 7예 중 2례에서만 우수한 결과를 보였다.

Richardson 등은 자가연골세포 이식술(ACT)을 시행받은 후 12개월째 되는 환자 2명의 조직으로 면밀한 면역조직 화학검사를 시행하였다. 연골하골에 가까운 부위에서는 현미경적으로는 정상 관절연골과 구분이 힘들었으며, 면역검사에서는 제2형 교원질이 기질내에 고루 분포했으나 관절 부위에 가까운 위쪽에서는 섬유연골과 비슷한 구조를 가지고 있었으며 제1형 교원질이 많았고 계속적인 재형성이 진행되는 것으로 나타났다.

2) 중장기 보고

Peterson 등은 101명의 환자를 2~9년간 추시하여 대퇴골 과의 체중부하 부위에 단독 병변이 있는 환자중 92%, 박리성 골연골염 환자의 89%에서 임상적인 호전을 얻었다. 한편 슬개골에 병변이 있는 환자는 65%에서, 다발성 병변이 있는 환자에서는 67%에서 임상적 호전을 얻을 수 있었다. 53명을 관절경으로 관찰한 결과, 연골 손상 부위에 정상적인 연골조직으로 재생되었으며 주변의 정상조직과 잘 융합되어 있었다. 골막 또는 이식물의 비후는 26예에서 관찰되었으며 이식 실패는 7예가 있었다. 골막 또는 이식물의 비후가 있었던 경우는 변연절제술을 시행함으로써 임상증상이 해소되었다. 조직검사는 37예에서 시행되었는데, 초자 연골양 재생조직의 형성이 좋은 임상경과와 관계가 있는 것으로 분석되었다. 또한 1996년까지 수술을 시행받은 213명의 임상결과를 1998년에 재분석한 결과, 대퇴골 과의 체중부하 부위에 단독 병변이 있는 환자 중 90%, 박리성 골연골염 환자의 84%에서 임상적인 호전을 얻었다. 한편 슬개골에 병변이 있는 환자는 69%에서, 활차의 병변이 있던 환자의 58%에서, 다발성 병변이 있는 환자에서는 75%에서 임상적인 호전을 얻을 수 있었다.

Minas는 169명의 환자를 1) Simple Group: 체중부하 대퇴골과의 단독 병변(isolated unipolar lesion)으로 주위 관절 연골의 퇴행성 변화가 outerbridge I 등급이하인 경우, 2) Complex Group: 슬개골, 대퇴 활차, 또는 경골의 unipolar, single 또는 multifocal lesion, 그리고 대퇴-경골간이나 대퇴-슬개골간 재정렬 수술을 시행한 경우나 주변 인대 재건술을 시행한 경우, 연골하 골의 손실로 시술 전에 골이식이 시행된 경우, 3) Salvage Group: 초기 퇴행성 관절염의 소견이 있었던 경우로, 방사선 사진에서 골극이나 50% 미만의 관절간격 감소 소견, 관절경 검사상 bipolar(kissing) lesion이거나, unipolar lesion이라도 outerbridge II 등급 이

상이었던 경우의 3개의 군으로 나누어 결과분석을 한 결과, 모든 군에서 술전에 비해 술후 현저히 향상된 결과를 보였으나, Simple 및 Complex 군에서 술후 회복속도가 Salvage군보다 빨랐으며, 술후 결과도 우수하였다. 그러나 2년 이상의 추사에서 환자의 주관적인 만족도는 Salvage Group에서 가장 좋았다고 보고하였다.

Menche 등은 50세 이하의 환자에서 4등급 이상의 전층 연골 결손이 있는 대퇴골에서만 이 수술법을 사용할 것을 권장하였다. 이러한 우수한 결과에도 아직 여러 저자들은 이 수술법의 적응증을 제한하고 있다.

자가세포이식술의 적응증 및 퇴행성 관절염에서의 적용 가능성

FDA는 증상을 호소하며 대퇴골 관절면의 전층 연골손상이 있으면서 재활과정에 순응하는 젊은 환자를 적응증으로 하였다. 일부 저자들은 결손부의 단면적이 2cm^2 이상이며 증상이 있는 경우에 일차치료로 시행하고 있으며, 만성적인 증상이 있고 타 치료법이 실패한 경우에 적용하고 있다.

Mont와 Hungerford는 1999년에 보험회사로부터 지급을 거절당한 ACT 시행 환자 24례를 분석하여 보고한 바 있다. 가장 많은 경우가 너무 큰 면적($>10\text{cm}^2$)에 시술한 경우였고, 이외에 tricompartmental arthritis가 있었던 경우, 5도 이상의 내,외반 변형, 60세 이상의 환자, 다발성 병변, 슬개골 병변, 교감 신경 이영양증이 있었던 경우였다.

현재까지의 결과를 종합할 때 자가연골세포 이식술(ACT)은 대퇴골의 단독 또는 다발성의 $1\sim 10\text{cm}^2$ 정도의 관절면 한쪽에만 발생한 연골손상에서 가장 우수한 결과를 보이는 것을 알 수 있다. 슬개골이나 활차, 경골의 병변은 대퇴골과의 병변에 비해 결과가 좋지 않은 것으로 보고되고 있지만 적응은 가능할 것으로 사료된다. 주위 관절연골의 퇴행성 변화가 Outerbridge II등급

이상이거나, 단순 방사선 사진상 관절간격의 감소가 관찰되거나, 골극이 관찰되는 등 주위 연골의 미만성 퇴행성 변화가 관찰되는 경우, 또는 관절면 양쪽이 이환된 경우에는 술후의 회복속도 및 정도를 감안하여 신중히 시술되어야 할 것으로 사료된다. 류마티드 관절염, 체중부하 단순방사선 사진상 50% 이상의 관절간격 감소가 관찰되는 퇴행성 관절염, 그리고 적절히 치료되지 않은 관절 불안정성 또는 부정 정렬이 있는 경우는 현재 자가연골세포 이식술의 시술대상이 되지 못한다.

맺음말

현재 사용되고 있는 퇴행성 관절염의 여러 치료 방법들과 새로운 관절면의 형성을 촉진하려 시도되고 있는 실험적인 방법들의 희망적인 결과에도 불구하고 현재까지 관절연골이 가지고 있는 구조, 성분, 역학적 성질 또는 내구성을 그대로 닮은 조직을 원상 그대로 재생하는 방법은 없는 실정이다. 현재까지의 연구결과로 미루어보면 퇴행성 관절에 대한 최선의 치료는 먼저 환자 관절의 구조적 및 기능적인 이상과 환자의 기대에 대한 상세한 분석과 이러한 분석을 기반으로 부정 정렬과 불안정성을 포함하는 역학적인 이상에 대한 원인 교정이 선행되어야 할 것이다.

활동정도가 높은 젊은 환자에서 병변이 $1\sim 2\text{cm}^2$ 이상인 경우에 관절경을 통한 골수 자극술로, 증상의 호전을 얻지 못한 환자에게는 적극적으로 관절연골을 재생시켜 주는 것이 중요하다. 이 경우 섬유연골 대신에 초자 연골로 관절연골을 재생하는 것이 최근 대두되는 자가연골세포 이식술 치료법의 핵심이며, 이를 통해 크기가 $2\sim 10\text{cm}^2$ 인 큰 연골결손의 치료가 가능해졌다.

현재까지의 임상결과를 볼 때 자가연골세포 이식술은 연골손상을 치료하는 데 매우 효과적인 방법으로 사료되지만 병변의 위치, 크기, 관절의 정렬상태, 환자의 활동정도 등 다양한 요인 때문에

그 성공률이 다르게 나타날 것이다. 퇴행성 관절염의 경우에서도 제한된 경우에 시술시 환자의 만족도를 높이며 증상완화를 가져올 수 있을 것으로 사료된다. 그러나 두번의 시술을 하여야 하고, 특히 이식술을 시행할 때는 관절을 절개해야 한다는 부담이 있다. 앞으로 많은 연구를 통해 수술의 정확한 적응증을 정하는 것이 중요하고 그 적응증을 넓히기 위한 연구가 필요할 것이며 또한 더욱 간편한 수술방법을 발전시키는 것이 필요하리라 사료된다.

참 고 문 헌

1. Brittberg, M., Tallheden, T., Peterson, L. et al. (2001) Autologous chondrocytes used for articular cartilage repair. Clin Orthop, 391S, S337-348.
2. Brittberg, M., Lindahl, A. C., Nilsson, O. hlsson, C., Isaksson, O., and Peterson, L. (1994) Treatment of deep cartilage defects in the knee with autologous chondrocyte transplantation, N Engl J Med, 331, 889-95.
3. Buckwalter, J. A., Mankin, H. J. (1998) Articular cartilage. PartII: Degeneration and osteoarthritis, regeneration and transplantation. J Bone Joint Surg Am, 76(9), 612-632.
4. Linden, B. (1977) Osteochondritis dissecans of the femoral condyles: a long-term follow-up study. J Bone Joint Surg Am, 59(6), 769-76.
5. Lotz, M., Hashimoto, S., Kuhn, K. (1999) Mechanisms of chondrocyte apoptosis, Osteoarthritis Cartilage, 7(4), 389-91.
6. Menche, D. S., Vangsness, C. T., Jr, Pitman, M., Gross, A. E., and Peterson, L. (1998) The treatment of isolated articular cartilage lesions in the young individual. Instructional Course Lect, 47, 505-15.
7. Messner K, Maletius W: The long-term prognosis for severe damage to weight-bearing cartilage in the knee: a 14-year clinical and radiographic follow-up in 28 young athletes. Acta Orthop Scand, 67(2): 165-8, (1996)
8. Minas, T. (1999) The role of cartilage repair techniques, including chondrocyte transplatation, in focal chondral knee damage. Instructional Course Lectur, 48, 629-43.
9. Mont, M. A., Jones, L. C., Vogelstein, B. N., Hungerford, D. S. (1999) Evidence of inappropriate application of autologous cartilage transplantation therapy in an uncontrolled environment. Am J Sports Med, 27(5), 617-20.
10. Peterson, L., Minas, T., Brittberg, M. et al. (2000) Two-to nine-year outcome after autologous chondrocyte transplantation of the knee. Clin Orthop, 374, 212-234.