

무릎 골관절염에 대한 체외충격파 치료의 효과

연세대학교 의과대학 재활의학교실 및 재활의학연구소

이 상 철

The Efficacy of Extracorporeal Shock Wave Therapy for Knee Osteoarthritis

Sang Chul Lee, M.D., Ph.D.

Department of Rehabilitation Medicine and Research Institute, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Knee osteoarthritis (OA) is a common disease, particularly among the elderly, that can cause functional disability due to impaired joint function and pain. Recent studies have shown that extracorporeal shockwave therapy (ESWT) can accelerate the healing of meniscal degeneration and plays a chondroprotective role in OA. However, there can be doubts as to whether ESWT's effect on knee osteoarthritis is strong enough to offset disease progression, given the difficulty of ESWT in penetrating deep tissues in the human body, the impossibility of exposing the entire knee cartilage and subchondral bone to ESWT, and the nature of the progressive knee OA. In this paper, the author will review the literature published so far to introduce the effectiveness of ESWT in the treatment of knee OA and help readers gain an objective perspective. (Clinical Pain 2024;23:73-78)

Key Words: Extracorporeal shockwave therapy, Knee osteoarthritis, Cartilage, Mechanotransduction, Pain

서 론

무릎 골관절염(knee osteoarthritis)은 매우 흔한 퇴행성 관절 질환이며 장애의 주요 원인이다. 무릎 골관절염은 관절 연골과 연골하골(subchondral bone)에 퇴행성 변화가 나타나는 것이 특징이며, 증상으로 영향을 받는 무릎 관절에서 통증과 운동 기능 장애가 나타난다.¹ 무릎 골관절염은 노인 인구에서 흔하여 보고에 따르면 60세 이상의 개인에서 무릎 골관절염 발생률은 약 50%, 75세 이상에서 약 80%에 이른다.² 무릎 골관절염의 가장 흔한 증상에는 무릎 관절 통증과 뻣뻣함(stiffness)이 있다.³ 이러한 증상은 환자의 이동성을 제한하여 계단 오르기, 걷기 또는 서기와 같은 일상 활동에 영향을 미칠 수 있다. 환자는 부기와 관절 기형을 경험할 수 있으며, 관절을 둘러싼 근육이 위축되고 약해질 수 있다.

지난 20여년 동안 체외충격파 치료(extracorporeal shock wave therapy, ESWT)는 힘줄 병변, 외측 상과염, 족저근막

염, 어깨 석회성 힘줄염과 같은 근골격계 질환에 대한 효율적인 치료로 부상하였다. 최근에는 체외충격파가 무릎 골관절염에서 가장 특징적인 병리학적 변화 부위인 연골과 연골하골의 변형에 항염증, 혈관 생성, 부종 방지 및 영양 효과가 있을 수 있다는 보고들이 있다.⁴ 연구에 따르면 체외충격파 치료는半月판(meniscus) 변성의 치유를 가속화하고 무릎 골관절염에서 연골 보호 효과를 보였다.⁵⁻⁷ 체외충격파 치료는 연골세포의 활동을 증가시키고 연골 균열과 연골세포 사멸을 감소시킬 수 있으며, 또한 연골 보호 효과가 무릎 골관절염의 초기 또는 후기 단계 모두에서 있었다 보고된다.⁸⁻¹⁰ 더욱이 체외충격파 치료는 동물 실험과 임상 시험 모두에서 무릎 골관절염의 통증을 완화하고 운동 기능을 개선할 수 있음이 증명되었다.¹¹⁻¹³ 이러한 보고는 체외충격파 치료가 무릎 골관절염에 대한 새로운 치료법으로 임상에서 적용될 가능성이 있음을 시사한다. 실제 무릎 골관절염 환자에서 체외충격파 치료가 얼마나 흔하게 사용되는지는 알 수 없으나 문헌 분석에 따르면 무릎 골관절염에 대한 체외충격파 치료가 점점 늘고 있고 이에 대한 연구도 활발해지고 있다.¹⁴⁻¹⁶ 무릎 골관절염 치료로 체외충격파에 대한 관심이 커지고 있음에도 불구하고, 체외충격파 치료의 효과와 안전성에 대한 포괄적인 평가는 연구 간 상당한 차이를 보인다. 무릎 골관절염에 대한 체외충격파 치료의 효능을 평가한 메타 분석도 여럿 수행되었지만, 그 결과에는 일관성이 없다.

저자는 체외충격파 치료가 근골격계 조직의 손상 복구에

<https://doi.org/10.35827/cp.2024.23.2.73>

접수일: 2024년 10월 24일, 수정일: 2024년 11월 12일,

게재승인일: 2024년 11월 18일

책임저자: 이상철, 서울시 서대문구 연세로 50-1

☎ 03722, 연세대학교 의과대학 재활의학교실 및 재활의학연구소

Tel: 02-2228-3711, Fax: 02-2227-8341

E-mail: bettertomo@yuhs.ac

기여하므로 무릎 골관절염의 진행을 늦추거나 증상을 완화시킬 이론적 근거는 있다고 생각한다. 그러나 체외충격파가 인체에 깊게 위치한 조직에는 침투가 어려운 점, 무릎 연골 및 연골하골 전체가 체외충격파에 노출되기 불가능한 점, 그리고 진행하는 무릎 골관절염의 특성 상 체외충격파의 손상 복구 효과가 이를 거스를 정도의 강력한 효과가 있는 지에 대해서는 의문을 가지고 있다. 본고에서는 지금까지 발표된 문헌고찰을 통해 무릎 골관절염에 대한 체외충격파의 치료 효과에 대해 소개하고 독자가 이에 대해 객관적인 시각을 가지는 데 도움을 주고자 한다.

본 론

1. 체외충격파의 일반적 기전

체외충격파 치료가 힘줄, 인대와 같은 결합조직의 치유 및 재생 효과가 있는 것처럼 무릎 골관절염에 대한 연골하골과 연골 재생 촉진에 대한 효과도 점점 주목받고 있다. 하지만 성공적인 근골격조직 손상에 대한 긍정적인 치료 결과 보고에도 불구하고 체외충격파의 기전은 여전히 불분명하다. 빠르고 급격하게 오르는 양압과 그에 따른 음압은 체외충격파의 전형적인 특징 중 하나로, 인체 중 표면에 가까이 위치한 조직에 다양한 효과를 일으킨다. 체외충격파의 최대 압력은 초음파 압력의 약 1,000배에 이른다.¹⁷ 체외충격파는 먼저 양압 단계에서 압축을 유발하고, 그 다음 음압 단계에서 인장력과 전단 응력을 유발한다.¹⁸ 인장력은 미세기포를 발생시키고 체외충격파 기기의 프로브(probe) 초점 영역에서 공동 현상(cavitation)을 유발한다. 체외충격파에 의해 발생하는 이러한 기계적 자극은 타겟 조직에 생리학적 효과를 일으키는 데 이를 mechanotransduction이라 하며 이는 체외충격파 기전 중 가장 중요한 것으로 여겨진다. Mechanotransduction에 대한 공식 한국어 의학용어가 없을 뿐 아니라 언론이나 인터넷에서 번역된 한글로는 mechanotransduction의 뜻을 잘 전달하기 어려워 본고에서는 mechanotransduction을 원어대로 사용하고자 한다. 인테그린(integrin), 이온 채널, 다양한 센서 및 성장인자 수용체와 같은 세포막의 구성 요소는 기계적 자극에 의해 활성화되어 세포 골격 조직 재배열에서 핵 발현 조절에 이르기까지 일련의 생물학적 반응을 유발한다. 이 과정에는 기계적 신호를 전달하고 유전자 및 단백질 발현을 조절하고 세포 증식, 분화 및 세포 사멸과 같은 세포 대사 변화를 미세 수준에서 조절하는 다양한 분자 신호 경로가 포함되며, 이는 결국 조직 치유 및 재생에 영향을 미친다고 여겨진다.¹⁸ Mechanotransduction 이론에 근거하여, 힘줄세포(tenocytes)는 체외충격파 치료 후 강력한 proliferating cell nuclear antigen (PCNA)과 콜라겐 합성을 일으킨다.¹⁹ 잘 알려

진 대로 체외충격파는 뼈-힘줄 접합부에서 endothelial nitric oxide synthase (eNOS)와 vascular endothelial growth factor (VEGF)의 방출을 증가시켜 신생혈관 형성과 조직 치유 효과를 가져온다.²⁰ Transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1)는 골신생성과 골모세포 분화에 중요한 역할을 하는 데 체외충격파는 골모세포 성장 및 분화와 TGF- β 1 발현에 용량 의존적 효과를 보인다.²¹ 연골세포에 관해서는 tumor necrosis factor-alpha (TNF- α)의 농도가 체외충격파 적용에 의해 억제된다. 이러한 TNF- α 의 감소는 연골 보호 및 복구 효과를 가져온다.

2. 연골 및 반월판에 미치는 체외충격파 치료 효과: 동물실험 결과

관절 연골의 퇴행성 변화는 무릎 골관절염 환자에서 관찰되는 주요 특징 중 하나이다. 무릎에 가해지는 비정상적 부하 분포는 연골 파열을 점진적으로 가속화하여 환자에게 점점 더 많은 임상적 징후를 유발한다.²² 따라서 증상을 개선하기 위한 연골의 회복은 무릎 골관절염 관리에 포함되어야 한다. 동물실험에서 체외충격파는 손상된 연골에 일관된 연골 보호 효과를 보였다. 체외충격파를 무릎 골관절염의 초기나 후기 단계에 적용했을 때 모두 의미 있는 치료 효과를 보였다.¹⁸ 다른 동물실험에서는 체외충격파 치료 횟수에 따른 무릎 골관절염 치료효과를 비교하고자 주 1회 치료, 주 2회 치료, 주 3회 치료를 각각 시행하였다. 주 1회 및 2회 치료군은 사프라닌-O 매트릭스 염색 및 맨킨 점수 결과에서 치료하지 않은 그룹 및 주 3회 치료군 보다 유의하게 좋은 과도한 체외충격파 치료는 오히려 연골 손상을 더 일으킬 수 있음을 보여주었다.²³ 이 실험 결과를 통해 저자는 과도한 양의 체외충격파 치료를 적용할 때는 더욱 주의 요한다고 하였다. 다만 인체에 적용되는 체외충격파 치료 기기의 경우 최대 강도 자체가 안전마진 용량보다 매우 낮게 세팅 되어 있어 '과도한 용량'에 대한 정의를 내릴 때 충분하고 신중한 검증이 필요하다고 생각한다. 자칫하면 충분하지 않은 체외충격파 용량을 무릎 골관절염에 적용 후 효과 없다 판정하는 우를 범할 수 있기 때문이다. 또한, Hashimoto 등²⁴은 체외충격파 치료가 쥐 실험 모델에서 무릎 골관절염 진행에 기여할 수 있는 무혈관 영역에서 반월판 파열의 치유를 촉진할 수 있다고 제안하였다. 구체적으로, 체외충격파는 반월판 세포의 증식과 연골 복구 인자의 상향 조절을 자극하여 무혈관 파열의 치유를 촉진하고 연골 특이적 세포외기질의 생성을 증가시켰다.

3. 연골하골에 미치는 체외충격파 치료 효과: 동물실험 결과

무릎 골관절염이 진행되면 연골은 점진적으로 마모된다.

연골하골의 손상 및 불충분한 재생은 무릎 내 기계적 힘과 압력 분포의 불균형에 중요한 요인으로 작용하여 또 다시 연골하골 표면의 연골을 손상시키는 악순환을 일으킨다.^{4,25} 여러 보고서들은 초기 단계의 무릎 골관절염에서 연골하골의 중요성을 설명했으며 연골하골 변형이 무릎 골관절염 치료 표적이 됨을 제안하였다.²⁶ Chou 등⁷은 초기 무릎 골관절염 쥐 모델에서 연골하골과 연골에 대한 체외충격파 치료 효과를 비교하였다. 주목할 점은 체외충격파 치료의 표적으로 연골보다 연골하골이 더 선호된다는 것을 보여주었다는 것이다. Chen 등²⁷은 체외충격파가 골수에서 중간엽 줄기세포를 모집하여 골 재생을 향상시킬 수 있음을 보였다. 체외충격파는 처음에는 연골하골 밀도를 높이는 데 도움이 될 수 있지만, 그 다음에는 활성적인 골교체를 지연시킬 수 있다. 지금까지 체외 및 체내에서 무릎 골관절염의 연골하골에 대한 체외충격파의 장기적 효과는 아직 밝혀지지 않았다. 무릎 골관절염 동물모델에서 체외충격파가 연골하골 리모델링 과정에 대한 잠재적 치료법이라고 제안한 연구가 있다. 이러한 조직학적 결과를 종합해 보면 체외충격파 치료가 연골하골 동화작용을 강화하고 해면상 미세구조를 개선하는 데 큰 도움이 될 수 있음을 보여준다.¹⁰ 다만 무릎 골관절염에서 골 회전율이 증가하여 첫 번째 단계에서는 연골하골 손실이 발생하지만 다음 단계에서는 경화증과 골극 형성이 발생한다는 점에 유의해야 한다.²² 체외충격파는 과도한 골 형성을 촉진하여 골극 형성과 경직으로 이어질 가능성도 있다.

4. 무릎 통증에 미치는 체외충격파 치료 효과: 동물실험 결과

무릎 골관절염의 주증상은 통증과 운동기능장애이다.²⁸ 심한 무릎 통증을 겪는 환자는 무의식적으로 또는 의도적으로 신체 운동을 피할 수 있어 점차적으로 발생하는 관절 부기, 경직 및 기능적 제한이 보호적 부동화로 인해 가속화된다. 골관절염 진행 중에 증가된 수준의 사이토카인, 케모카인, 염증 인자, 기계적 자극 및 신경 지배가 통증을 증가시키는 역할을 한다.²⁹ 통증을 느끼는 방식이 달라짐에 따라 비교적 약한 해로운 자극뿐 아니라 심지어 무해한 자극을 고통스럽게 느끼는 통각 과민증으로 이어질 수 있다.³⁰ 여러 치료에도 불구하고 무릎 골관절염을 앓고 있는 대부분의 환자는 통증을 계속 경험한다. 따라서 통증 증상의 완화는 무릎 골관절염 관리의 주요 목표가 된다. 동물실험에서 주파수 4 Hz, 에너지 플럭스 밀도 0.08 mJ/mm², 1,000 펄스 체외충격파를 쥐의 무릎 왼쪽 내측에 적용한 후, 무릎 골관절염 모델 쥐는 치료하지 않은 그룹과 비교했을 때 무릎 관절을 지배하는 신경 세포에서 calcitonin gene-related peptide (CGRP) 발현 비율이 유의하게 낮았다.¹⁵ CGRP는

dorsal root ganglia (DRG) 신경 세포의 통증 수용체에 의해 발현되며 관절 통증 감각에 관여한다.³¹ DRG에서 CGRP 생성이 증가하면 만성 염증성 무릎 관절에서 병리학적 반응이 증가한다.³² 저자들은 체외충격파가 신경 섬유가 퇴화하는 신경 말단에 작용하여 통증 전달을 억제하고 CGRP 반응성 DRG 신경 세포 수를 줄여 통증을 완화시킨다고 추정하였다. 이 외에도 체외충격파의 진통효과를 뒷받침하는 동물연구들은 더 있다.^{14,33}

5. 무릎관절염에 대한 체외충격파의 임상적 효과: 메타분석 결과

무릎 골관절염의 가장 흔한 증상은 무릎 통증과 뻣뻣함이다.³⁴ 이러한 증상은 환자의 이동성을 제한하여 계단 오르기, 걷기 또는 서기와 같은 일상 활동에 영향을 미치고 이와 함께 관절 변형과 근육 위축을 일으킨다. 우리나라의 경우 정확한 통계는 알 수 없으나 이들 증상에 대한 체외충격파 치료 사용빈도는 점점 늘어난다 보고되고 있다.¹⁴⁻¹⁶ 무릎 골관절염에 대한 체외충격파 치료에 대한 임상연구뿐 아니라 여러 메타분석도 수행되었지만 그 결과에는 일관성이 없었다. 이러한 문제를 해결하기 위해 기존 메타분석에 대한 포괄적인 검토를 제공을 목표로 umbrella review가 시행되었다.³⁵ 이 umbrella review에는 총 8개의 메타 분석이 포함되었다. 모든 메타분석은 Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2 (AMSTAR 2)를 기준으로 평가되었으며 Sham 그룹과 비교하여 체외충격파 치료군은 Western Ontario and Mac- Master Universities (WOMAC) 점수 2.94 (95% CI: -5.52, -0.37, $p=0.03$), 시각 통증 점수 (visual analog scale, VAS) 2.0 (95% CI: -2.5, -1.5, $p<0.01$), 관절가동범위 17.55 (95% CI: 13.49, 21.61, $p<0.00001$), Lequesne 지수 2.85 (95% CI: -3.64, -2.07, $p<0.00001$) 차이를 보였다. 즉, 연구결과에 따르면 체외충격파 치료는 무릎 골관절염 환자의 시각 통증 점수, WOMAC 점수, Lequesne 지수 및 관절가동범위를 효과적으로 개선함을 보였다. 다만, 포함된 연구 수의 제한으로 인해 체외충격파 치료의 다양한 에너지 레벨에 대한 치료 효과를 별도로 분석할 수 없었고 연구에 포함된 환자들의 무릎 골관절염 정도가 이질적인 문제가 있다.

6. 체외충격파 유형에 따른 치료 효과

저자가 아는 한 무릎 골관절염에 대한 집중형(focused) 체외충격파와 방사형(radial) 체외충격파 치료의 효과를 비교한 연구는 1개뿐이다.³⁶ 무릎 골관절염 환자 42명을 무작위로 배정하여 1주일 간격으로 집중형 체외충격파와 방사형 체외충격파 치료를 3회 실시하였다. 환자들은 기준 시점과 최종 치료 후 4주, 8주에 평가를 받았다. 치료 4주 뒤 두

그룹 모두 시각 통증 점수가 상당히 감소하였다(집중형, -4.5 ± 2.5 점; 방사형, -2.6 ± 2.0 점). 집중형 체외충격과 그룹에서 더 큰 감소가 있었다. 두 그룹 모두 통증 및 기능 평가에서 상당한 개선을 보여주었으나 집중형 체외충격과 그룹이 시각 통증 점수, WOMAC 점수 및 6분 보행 검사에서 더 큰 개선을 보였다. 이 연구는 집중형 체외충격과가 무릎 골관절염 환자의 통증과 신체 기능을 개선하는 데 방사형 체외충격과보다 더 효과적이라는 것을 보여준다. 파동 전파 패턴의 차이로 인해 집중형 체외충격과는 방사형 체외충격과보다 에너지를 목표 영역 깊숙이 집중시킬 수 있다.³⁷ 무릎 골관절염 치료의 표적이 되는 연골, 뼈 등은 기존 체외충격과 치료 적응증의 대상이 되는 여타 근골격계 질환에 비해 더 깊이 위치한 구조들이라 상대적으로 집중형 체외충격과 치료가 더 효과적일 수 있다 여겨진다.

7. 문제점 및 개선점

체외충격과 치료가 무릎 관절염 환자에 사용하기 위해서는 많은 개선을 필요로 한다. 우선 무릎 골관절염에 대한 체외충격과 치료 프로토콜이 확립되지 않았다. 적절한 에너지 강도, 기간, 치료 간격 및 횟수는 아직 정해지지 않은 상태이다. 체외충격과의 주파수, 에너지 플럭스 밀도 및 임펄스와 같은 매개변수는 종종 무작위로 결합되고 연구마다 다르기 때문에 연구 간의 결과를 분석하고 비교하기 어렵다. 게다가 체외충격과에 대한 반응은 다양한 체외충격과 기기, 치료 테크닉 및 개인 민감도에 따라 달라진다. 더 많은 연구가 필요한 사항이다.

그 외에도 체외충격과의 치료효과와 더불어 부정적인 효과와 안전성에 대한 검증도 필요하다. 동물실험에서는 연골세포의 경우 에너지 플럭스 밀도가 0.06 mJ/mm^2 이상인 체외충격과는 세포 독성과 세포 증식 억제 효과가 있었다.³⁸ 충격과의 임펄스가 4,000 이상 너무 많이 적용되었을 때 연골세포의 생존력이 감소하고 세포막 투과성이 증가하여 세포 사멸이 관찰되었다.³⁹ 하지만 인체에 적용시 에너지 플럭스 밀도 0.06 mJ/mm^2 , 4,000 펄스의 체외충격과가 동물에서처럼 해로운 거라 생각되지는 않는다. 인체 대상 실험의 경우 2,000 펄스, 에너지 플럭스 밀도 $0.03 \sim 0.4 \text{ mJ/mm}^2$ 를 받은 환자는 임상 시험에서 90% 이상의 높은 순응도를 보였다.¹² 그리고 견딜 수 없는 통증, 조직 침식 또는 국소 부기와 같은 특정 부작용은 보고되지 않았다. 또 다른 무작위 대조 시험에서 에너지 플럭스 밀도 0.25 mJ/mm^2 , 주파수 6 Hz, 4,000 펄스 체외충격과는 부작용 대신 통증 완화와 기능적 수행에 상당한 효과를 보였다.⁴⁰

결론

무릎 골관절염에 대한 체외충격과 기전은 기존 힘줄이나 기타 근골격계 질환에 대한 체외충격과 기전과 크게 다르지 않다. 즉, 체외충격과 치료의 주요 기전인 mechanotransduction이 무릎 골관절염에도 여전히 가장 중요한 기전으로 생각된다. 체외충격과는 기계적 자극을 통해 신체의 생물학적 효과를 활성화하여 조직 복구를 향상시킨다. 체외충격과는 혈액 순환을 개선하고 산소 공급을 증가시켜 국소 미세 순환을 개선하여 조직 영양과 신진 대사를 향상시키고 연골 및 뼈 조직 복구를 촉진할 수 있다. 체외충격과는 세포가 항염증성 사이토카인을 방출하도록 자극하고 염증 매개체의 균형을 조절하여 염증 과정을 완화할 수 있다. 이에 더해 체외충격과는 섬유화 조직을 파괴하고 석회화를 분해하여 연골세포의 대사와 기능을 개선할 가능성이 있다. 또 세포 활동을 자극하여 연골 및 활막 세포에서 활막액이 분비되도록 한다. 증가한 활막액은 뼈와 연골 사이의 마찰을 줄여 관절염으로 인한 통증과 염증을 완화시킬 수 있을 것이다. 마지막으로 체외충격과는 말초 신경을 자극하여 신경전달물질을 방출하고 신경 조절에 변화를 일으켜 통증 인지와 신경 기능을 조절해 무릎 골관절염의 통증을 완화시킬 수 있다.

동물실험과 임상시험 모두 무릎 골관절염에 대한 체외충격과 치료의 효능이 보고되었다. 체외충격과의 가장 큰 장점은 치료의 안정성이다. 지금까지 연구들에서 무릎 골관절염에 대한 긍정적인 효과가 많이 보고되었다. 구체적으로 체외충격과는 연골, 연골하골 및 주변 조직에 유익한 효과가 있으며 만성 무릎 관절염 통증을 완화할 수 있다. 그러나 다양한 체외충격과 치료방법을 적용되었고 기존 연구의 질도 제한되어 있다. 무엇보다 무릎 관절염 병변을 체외충격과에 직접적으로 모두 노출시킬 수 없다는 한계를 간과해서는 안된다. 향후에는 잘 표준화된 매개변수를 기반으로 한 고품질 연구가 필요하며, 특히 무릎 관절염 연골과 연골하골, 통증 증상 및 운동 기능에 대한 효과에 초점을 맞춘 보고가 더 필요하다.

REFERENCES

1. Zmerly H, Moscato M, Akkawi I, Galletti R, Di Gregori V. Treatment options for secondary osteonecrosis of the knee. *Orthop Rev (Pavia)* 2022;14:33639.
2. Kim JH, Kim JY, Choi CM, Lee JK, Kee HS, Jung KI, et al. The dose-related effects of extracorporeal shock wave therapy for knee osteoarthritis. *Ann Rehabil Med* 2015;39:616-23.
3. Neogi T. The epidemiology and impact of pain in

- osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2013;21:1145-53.
4. Zhen G, Wen C, Jia X, Li Y, Crane JL, Mears SC, et al. Inhibition of TGF-beta signaling in mesenchymal stem cells of subchondral bone attenuates osteoarthritis. *Nat Med* 2013;19:704-12.
 5. Cheng JH, Wang CJ, Chou WY, Hsu SL, Chen JH, Hsu TC. Comparison efficacy of ESWT and Wharton's jelly mesenchymal stem cell in early osteoarthritis of rat knee. *Am J Transl Res* 2019;11:586-98.
 6. Wang CJ, Cheng JH, Chou WY, Hsu SL, Chen JH, Huang CY. Changes of articular cartilage and subchondral bone after extracorporeal shockwave therapy in osteoarthritis of the knee. *Int J Med Sci* 2017;14:213-23.
 7. Chou WY, Cheng JH, Wang CJ, Hsu SL, Chen JH, Huang CY. Shockwave Targeting on Subchondral Bone Is More Suitable than Articular Cartilage for Knee Osteoarthritis. *Int J Med Sci* 2019;16:156-66.
 8. Wang CJ, Weng LH, Ko JY, Sun YC, Yang YJ, Wang FS. Extracorporeal shockwave therapy shows chondroprotective effects in osteoarthritic rat knee. *Arch Orthop Trauma Surg* 2011;131:1153-8.
 9. Wang CJ, Sun YC, Wong T, Hsu SL, Chou WY, Chang HW. Extracorporeal shockwave therapy shows time-dependent chondroprotective effects in osteoarthritis of the knee in rats. *J Surg Res* 2012;178:196-205.
 10. Wang CJ, Weng LH, Ko JY, Wang JW, Chen JM, Sun YC, et al. Extracorporeal shockwave shows regression of osteoarthritis of the knee in rats. *J Surg Res* 2011;171:601-8.
 11. Wang CJ. Extracorporeal shockwave therapy in musculoskeletal disorders. *J Orthop Surg Res* 2012;7:11.
 12. Chen TW, Lin CW, Lee CL, Chen CH, Chen YJ, Lin TY, et al. The efficacy of shock wave therapy in patients with knee osteoarthritis and popliteal cyamella. *Kaohsiung J Med Sci* 2014;30:362-70.
 13. Liao CD, Tsao JY, Liou TH, Chen HC, Huang SW. Clinical efficacy of extracorporeal shockwave therapy for knee osteoarthritis: a systematic review and meta-regression of randomized controlled trials. *Clin Rehabil* 2019;33:1419-30.
 14. Frisbie DD, Kawcak CE, McIlwraith CW. Evaluation of the effect of extracorporeal shock wave treatment on experimentally induced osteoarthritis in middle carpal joints of horses. *Am J Vet Res* 2009;70:449-54.
 15. Ochiai N, Ohtori S, Sasho T, Nakagawa K, Takahashi K, Takahashi N, et al. Extracorporeal shock wave therapy improves motor dysfunction and pain originating from knee osteoarthritis in rats. *Osteoarthritis Cartilage* 2007;15:1093-6.
 16. Mueller M, Bockstahler B, Skalicky M, Mlacnik E, Lorinson D. Effects of radial shockwave therapy on the limb function of dogs with hip osteoarthritis. *Veterin Record* 2007;160:762-5.
 17. Ogden JA, Toth-Kischkat A, Schultheiss R. Principles of shock wave therapy. *Clin Orthop Relat. Res* 2001;387:8-17.
 18. Ji Q, Wang P, He C. Extracorporeal shockwave therapy as a novel and potential treatment for degenerative cartilage and bone disease: Osteoarthritis. A qualitative analysis of the literature. *Prog Biophys Mol Biol* 2016;121:255-65.
 19. Chao YH, Tsuang YH, Sun JS, Chen LT, Chiang YF, Wang CC, et al. Effects of shock waves on tenocyte proliferation and extracellular matrix metabolism. *Ultrasound Med. Biol* 2008;34:841-52.
 20. Wang CJ. An overview of shock wave therapy in musculoskeletal disorders. *Chang Gung Med J* 2003;26:220-32.
 21. Hofmann A, Ritz U, Hessmann MH, Alini M, Rommens PM, Rompe JD. Extracorporeal shock wave-mediated changes in proliferation, differentiation, and gene expression of human osteoblasts. *J Trauma Acute Care Surg* 2008;65:1402-10.
 22. Dedrick D, Goulet R, Huston L, Goldstein S, Bole G. Early bone changes in experimental osteoarthritis using microscopic computed tomography. *J Rheumatology* 1991;27:44-5.
 23. Wang CJ, Hsu SL, Weng LH, Sun YC, Wang FS. Extracorporeal shockwave therapy shows a number of treatment related chondroprotective effect in osteoarthritis of the knee in rats. *BMC Musculoskelet Disord* 2013;14:44.
 24. Hashimoto S, Ichinose T, Ohsawa T, Koibuchi N, Chikuda H. Extracorporeal Shockwave Therapy Accelerates the Healing of a Meniscal Tear in the Avascular Region in a Rat Model. *Am J Sports Med* 2019;47:2937-44.
 25. Bian Q, Ma L, Jain A, Crane JL, Kebaish K, Wan M, et al. Mechanosignaling activation of TGFbeta maintains intervertebral disc homeostasis. *Bone Res* 2017;5:17008.
 26. Hayami T, Pickarski M, Wesolowski GA, McLane J, Bone A, Destefano J, et al. The role of subchondral bone remodeling in osteoarthritis: reduction of cartilage degeneration and prevention of osteophyte formation by alendronate in the rat anterior cruciate ligament transection model. *Arthritis Rheum* 2004;50:1193-206.
 27. Chen YJ, Wurtz T, Wang CJ, Kuo YR, Yang KD, Huang HC, et al. Recruitment of mesenchymal stem cells and expression of TGF-beta 1 and VEGF in the early stage of shock wave-promoted bone regeneration of segmental defect in rats. *J Orthop Res* 2004;22:526-34.
 28. Sofat N, Ejindu V, Kiely P. What makes osteoarthritis painful? the evidence for local and central pain processing. *Rheumatology* 2011;50:2157-65.
 29. Miller RJ, Jung H, Bhangoo SK, White FA. Cytokine and

- chemokine regulation of sensory neuron function. *Handb Exp Pharmacol* 2009;194:417-49.
30. Zhu S, Zhu J, Zhen G, Hu Y, An S, Li Y, et al. Subchondral bone osteoclasts induce sensory innervation and osteoarthritis pain. *J Clin Invest* 2019;129:1076-93.
31. He X, Schepelmann K, Schaible HG, Schmidt R. Capsaicin inhibits responses of fine afferents from the knee joint of the cat to mechanical and chemical stimuli. *Brain Res* 1990;530:147-50.
32. Staton PC, Wilson AW, Bountra C, Chessell IP, Day NC. Changes in dorsal root ganglion CGRP expression in a chronic inflammatory model of the rat knee joint: differential modulation by rofecoxib and paracetamol. *Eur J Pain* 2007;11:283-9.
33. Revenaugh MS. Extracorporeal shock wave therapy for treatment of osteoarthritis in the horse: clinical applications. *Veterinary Clin N Am Equine Pract* 2005;21:609-25.
34. Hawker GA, Stewart L, French MR, Cibere J, Jordan JM, March L, et al. Understanding the pain experience in hip and knee osteoarthritis an OARSI/OMERACT initiative. *Osteoarthritis Cartilage* 2008;16:415-22.
35. Tang P, Wen T, Lu W, Jin H, Pan L, Li H, et al. The efficacy of extracorporeal shock wave therapy for knee osteoarthritis: an umbrella review. *Int J Surg* 2024;110:2389-95.
36. Ko NY, Chang CN, Cheng CH, Yu HK, Hu GC. Comparative effectiveness of focused extracorporeal versus radial extracorporeal shockwave therapy for knee osteoarthritis-randomized controlled study. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19:9001.
37. Cleveland RO, Chitnis PV, McClure SR. Acoustic field of a ballistic shock wave therapy device. *Ultrasound Med Biol* 2007;33:1327-35.
38. Dorotka R, Kubista B, Schatz KD, Trieb K. Effects of extracorporeal shock waves on human articular chondrocytes and ovine bone marrow stromal cells in vitro. *Archives Orthop Trauma Surg* 2003;123:345-8.
39. Byron CR, Benson BM, Stewart AA, Stewart MC. Effects of radial shock waves on membrane permeability and viability of chondrocytes and structure of articular cartilage in equine cartilage explants. *Am J veterinary Res* 2005;66:1757-63.
40. Zhao Z, Jing R, Shi Z, Zhao B, Ai Q, Xing G. Efficacy of extracorporeal shockwave therapy for knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *J Surg Res* 2013;185:661-6.