

Korean Society of Stem Cell and Regenerative Medicine for Locomotor System

초기 골관절염에서의 연골 재생 치료

변준우*,† • 김성환*,‡ • 정 민*,†,✉

연세대학교 의과대학 *관절경 · 관절연구소, †세브란스병원 정형외과, ‡강남세브란스병원 정형외과

Regenerative Treatment of Cartilage in Early Osteoarthritis

Junwoo Byun, M.D.*†, Sung-Hwan Kim, M.D., Ph.D.*‡, and Min Jung, M.D., Ph.D.*†✉

*Arthroscopy and Joint Research Institute, †Department of Orthopedic Surgery, Severance Hospital, ‡Department of Orthopaedic Surgery, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Osteoarthritis is a disease that causes pain and decreased function due to the destruction of normal tissues of the joint with various causes. The knee is the most common joint affected by osteoarthritis, and numerous attempts have been made to treat early osteoarthritis. As treatments, various surgical techniques have been used to restore damaged cartilage. Each surgical procedure currently performed has its strengths and weaknesses. The criteria for selecting the surgical procedures have not been determined. This review article organizes the information and clinical results of cartilage restoration procedures, including marrow stimulation techniques and cell-based therapy.

Key words: osteoarthritis, cartilage defect, marrow stimulation, autologous chondrocyte implantation, stem cell therapy

서론

골관절염은 관절의 정상적인 조직이 손상되면서 관절의 통증과 기능 저하를 나타내는 질환이다. 골관절염의 흔한 원인 중 하나인 골관절염의 경우, 슬관절은 가장 호발하는 부위 중 하나이다.¹⁾ 골관절염 환자는 일반적으로 연골 손상을 동반할 수 있으며, 연골은 표면의 연화와 종창, 수포나 균열 등의 초기 변화와, 더 진행이 되는 경우 소섬유 형성 및 연골 하골의 침범 등의 소견을 보일 수 있다. 이렇게 손상된 연골에 있어 재생 능력은 제한적이며, 자연적으로 재생되는 것은 어렵다고 할 수 있다.

초기 골관절염은 진행된 골관절염과 다르게 증상 및 이학적 소견이 제한적으로 나타나는 경우가 많으며, 단순 방사선 촬영 검사에서 정확한 진단이 어렵다는 점에서 진단이 상대적으로 어려울 수 있다. 일부 연구에서는 보다 정확한 초기 골관절염의 정의

를 위하여 증상, 일반 방사선 검사 소견, 관절경 또는 자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI) 검사 결과를 종합하여 기준을 제시한 바 있다.²⁾ 통증이 1년간 2회 이상의 10일 이상 지속되는 통증이 있는 경우, 일반 방사선 검사상 Kellgren-Lawrence grade (K-L grade) 0-II의 골관절염 및 관절경 또는 MRI 검사 소견 상 진행된 연골 병변이 있는 경우 초기 골관절염으로 정의하였다. 임상적으로 방사선학적 골관절염이 관찰되기 전에 2-3년 선행되어 간헐적인 통증이 나타날 수 있다는 점을 고려하였을 때,³⁾ 골관절염에서의 통증 양상에 합당한 증상을 보이는 경우 MRI 검사의 시행을 통한 구조적인 이상을 확인하고 초기 골관절염의 진단을 고려해볼 수 있을 것이다.

골관절염이 진행되는 경우에는 관절 간격의 소실과 함께 무릎의 종창, 통증, 관절 가동 범위 제한 등을 동반한 심각한 기능의 저하를 초래할 수 있다. 고령에서의 진행된 골관절염의 경우 반월연골판 파열이나 연골 결손 등 손상된 조직에 대해 재생을 위한 치료는 어려우며, 보존적 치료를 통해 증상을 조절하고, 증상에 따라서는 인공관절 전치환술 등을 통한 수술적 치료를 통해 통증 및 기능의 개선을 도모할 수 있다. 그러나 아직 골관절염의 변화가 진행되지 않은 초기 골관절염의 경우에는 연골 결손 등

Received February 24, 2024 Revised August 8, 2024 Accepted September 24, 2024

✉Correspondence to: Min Jung, M.D., Ph.D.

Department of Orthopedic Surgery, Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, 50-1 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03722, Korea

TEL: +82-2-2228-2181 FAX: +82-2-363-1139 E-mail: jmin1103@yuhs.ac

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7527-4802>

의 구조적 이상에 대해 회복을 위한 연골 재생 치료를 시행할 수 있으며, 실제로 초기 골관절염에서 연골 재생술에 대한 다양한 술식들이 사용되고 있다. 현재 관절 연골 재생을 위해 시행되는 술식은 크게 골수 자극 치료(marrow stimulation technique), 세포 기반 치료(cell-based therapy) 및 골연골 이식술(whole-tissue transplantation)로 구분할 수 있다. 본 종설에서는 초기 골관절염에서의 연골 결손에 대해 시행되고 있는 다양한 연골 재생 술식 중 골수 자극 술식 및 세포기반 치료에 대해 알아보고 각 분류에 속하는 세부적인 수술적 치료 방법 및 각각에 대한 기본적인 정보, 임상적인 결과 등에 대해서 살펴보고자 한다. 관절강내 주사의 경우 아직 확립된 치료 결과를 제시하기에 근거가 부족한 것으로 생각되어, 본 종설에서는 병변 부위에 직접 도포를 시행하는 수술적 치료에 대해서만 언급하고자 한다.

본 론

위에 언급한 바와 같이, 초기 골관절염의 연골 병변에 대한 다양한 치료법들이 시행되고 있다. 연골 병변에 대한 치료는 크게 골수 자극 치료, 세포 기반 치료, 골연골 이식술로 나눌 수 있다. 골수 자극 치료는 미세골절술, 미세천공술, 개량형 미세골절술로 구분할 수 있으며, 세포기반 치료는 크게 줄기세포 치료와 자가 연골세포 이식 치료로 구분할 수 있다. 골연골 이식술은 자가 골연골 이식술 또는 동종 골연골 이식술로 구분할 수 있다. Dekker 등⁴⁾이 보고한 체계적 문헌고찰은 이러한 다양한 치료 방법에 대해 살펴보았으며, 여러 연구들을 바탕으로 연골 병변의 위치와 크기에 따른 술식을 정리하면 다음과 같다(Fig. 1). 본 종설에서는 이중 골수 자극 술식과 세포 기반 치료에 속하는 여러 가지 수술적 치료법에 대해서 알아보하고자 한다.

1. 골수 자극 술식(marrow stimulation technique)

골수 자극 술식은 연골하골의 천공을 통해 골수로부터 cytokine 및 자가 다분화성 중간엽 줄기세포의 이동과 증식을 도모하고, 이를 통해 형성된 “super clot”의 연골조직으로의 분화를 유도하여 연골의 재생을 도모하는 술식이다. 현재 시행되고 있는 술식은 연골하골의 구멍을 뚫는 방법으로 송곳(awl)을 이용한 미세골절술(microfracture)과 드릴을 이용한 미세천공술(microdrilling), 미세골절술 또는 미세천공술을 시행한 뒤 외인성 지지체를 추가적으로 도포하는 개량형 미세골절술로 구분할 수 있다.

1) 미세골절술(microfracture)

미세골절술은 1980년대부터 시행되어 온 술식으로써, 30°, 45°, 90° 등 다양한 각도로 꺾인 송곳을 이용하여 연골하골에 미세한 골절을 만드는 술식이다.⁵⁾ 술식은 결손 부위에 남아 있는 잔여 연골을 큐렛이나 소파기 등을 이용해 제거하고 연골하골을 노출시킨다. 연골 결손이 있는 병변 부위를 둘러싸고 있는 손상되지 않은 안정적인 연골이 연골 결손 부위와의 경계선에서 수직으로 형성되도록 한다. 석회화 연골을 제거하지 않고 시행하는 경우 재생된 조직의 질이 떨어지는 것으로 보고되어 기저부에 있는 석회화 연골을 제거하여야 한다.⁶⁾ 이후 미세골절술용 송곳으로 약 3-4 mm의 구멍 간 거리를 두고 약 2-4 mm 가량의 적절한 깊이로 구멍을 내게 되어, 골수 내 지방방울 또는 피와 같은 액체가 나오는 것을 확인할 수도 있다.

미세골절술의 임상적 결과에 대해서는 다양한 연구들이 보고되어 왔다. 미세골절술의 임상적 결과에 대해 총 1,830례의 연골 결손 환자들을 포함하는 18개의 연구 결과를 종합한 체계적 문헌 고찰에 따르면 대부분의 연구들이 양호한 임상 결과를 갖는 것으로 보고한 바 있다.⁷⁾ 실패율은 수술 후 5년째 11%-27% 및 수술 후 10년째 6%-32%였으며, 기능적 회복 및 통증 경감 측

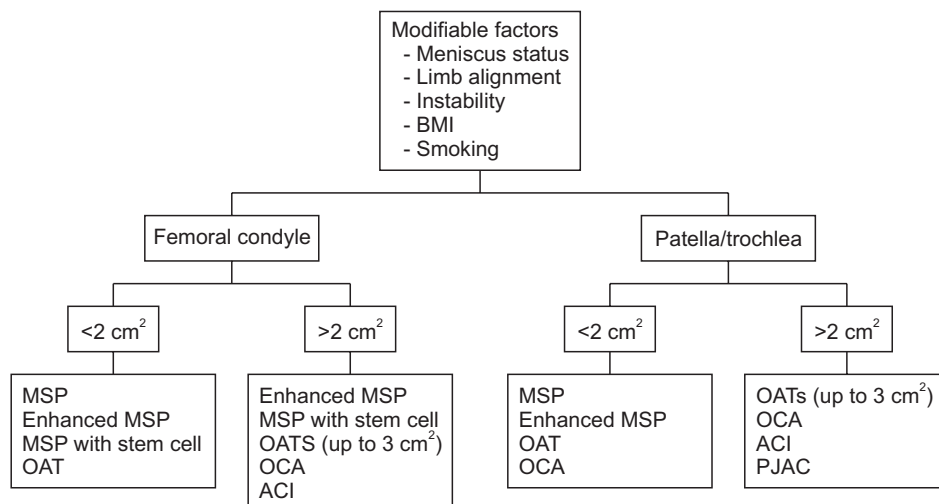


Figure 1. Surgical techniques depending on the size and location of the cartilage lesion. BMI, body mass index; MSP, marrow stimulation procedure; OAT, osteochondral autograft transfer; OCA, osteochondral allograft transfer; ACI, autologous chondrocyte implantation; PJAC, particulated juvenile allograft cartilage. Cited from the article of Dekker et al. (J Bone Joint Surg Am. 2021;103:629-45).⁴⁾

면에서 장기간 추시에도 좋은 결과를 보이는 것으로 보고되었다. 반면에 재생된 연골이 초자연골이 아닌 섬유연골로 이루어져 있어 내구성이 떨어진다는 단점이 있으며, 고령의 경우 열등한 결과가 나타나고, 연결하골의 구조를 비해부학적으로 만드는 술식이라는 점이 단점으로 꼽힌다.^{8,9)} 일부 연구에서는 초기의 기능 회복이 18-36개월 이후 점차 악화된다고 보고하였다.^{10,11)} 또한 미세골절술 실패 이후 시행하는 자가 연골세포 이식술의 경우 자가 연골세포 이식술의 결과가 떨어진다는 점에서 미세골절술의 “bridge-burning” 효과에 대해 보고한 연구도 있었다.^{12,13)} 이외에도 다른 연골 재생 술식과 비교한 연구들을 살펴보면, 결손 크기가 평균 3.5 cm^2 보다 큰 여러 연구에서 자가 연골세포 이식술이나 골연골 이식술에 비해 기능적인 회복이 열등하다는 연구들도 보고되었다.¹⁴⁻¹⁸⁾ 또한 젊고 높은 수준의 신체활동에 참여하는 환자에 있어 2 cm^2 이상의 병변에서 미세골절술이 열등한 결과를 보인다고 보고하기도 하였다.¹⁰⁾ 위와 같은 점을 고려하였을 때 현재 양호한 결과를 가져올 수 있는 미세골절술의 적응증은 크기가 2 cm^2 미만인 작은 결손 부위이며, 연골하골의 병변이 없는 경우에 고려할 수 있으며, 이에 반하여 수술 후 체중 부하 제한이 어려운 경우, 안정한 경계를 얻을 수 없는 경우, 체질량지수가 35 kg/m^2 를 초과하는 비만 환자에서 상대적 금기증으로 제시하였다.⁴⁾

종합해보면, 미세골절술의 경우 1번의 수술로 시행할 수 있는 비교적 간단하며, 경제적인 술식이라는 장점이 있지만, 초자연골이 아닌 섬유연골을 형성하여 비교적 내구성이 약하여 시간이 지남에 따라 기능의 저하가 있고, 다른 연골 재생 술식과 비교하였을 때 효과가 떨어질 수 있다는 보고들이 있어 미세골절술에 대한 효용성에는 논란이 이어지는 상태이다.

2) 미세천공술(microdrilling)

미세천공술은 1 mm 내외의 K-강선 등을 이용하여 연골하골의 구멍을 뚫는 술식이다. 골수 자극 술식이 처음 시행되었을 때 드릴로 인한 연골하골의 열 손상을 우려하여 송곳을 이용한 미세골절술이 주로 이용되었으나 미세골절술로 인한 연골하골의 손상과 낭종 형성 등의 합병증을 감안하여 연골하골의 손상이 상대적으로 덜한 미세천공술의 시행도 고려되고 있다.¹⁹⁾ 미세골절술과 비교한 미세천공술에 대한 체계적 문헌 고찰에 따르면, 6 mm 깊이로 시행한 미세천공술의 경우 미세골절술보다 연골의 재생범위, 재생된 연골의 collagen type II 비율이 더 높은 것으로 보고하였다. 다만 2 mm 깊이의 얇은 미세천공술의 경우 미세골절술과 유의미한 차이가 없다고 보고하였다.¹⁹⁾ 이는 미세천공술이 연골하골의 손상은 덜 주면서 해면골과의 구멍이 미세골절술보다 더 잘 유지되는 것에서 기인할 수 있을 것이다. 여러 연구에서 미세골절술과 비교하였을 때 미세천공술의 우월한 결과들을 보고하였지만, 미세골절술과 마찬가지로 초자연골이 아닌 섬유연골

로 재생이 된다고 밝혔다.^{20,21)} 섬유연골로 재생된다는 점에서 장기간 추시 결과를 장담할 수 없다는 단점은 여전히 존재하는 상태이다.

3) 개량형 미세골절술(enhanced microfracture)

개량형 미세골절술은 골수 자극 술식의 시행 부위로 콜라겐 또는 하이알루론산 등으로 구성된 지지체의 도포를 통하여 “super clot”의 초자연골에 보다 가까운 연골로의 재생을 도모하는 술식이다. 지지체를 도포하게 되면 미세골절술 단독으로 시행할 때보다 중간엽 줄기 세포의 작용 기간을 늘려주고, 연골 분화를 촉진하기에 보다 적합한 환경으로 만들어 줄 수 있다.²²⁾

현재 개량형 미세골절술에 있어 다양한 성분으로 구성된 지지체들이 사용되고 있다. Kim 등²³⁾, Kim 등²⁴⁾, Sofu 등²⁵⁾이 보고한 연구에 따르면 각 연구에서 사용된 다양한 지지체들의 도포가 골수 자극 술식 단독으로 시행하였을 때보다 연골 재생 측면 및 증상의 호전에서 우월한 효과를 보인다고 보고하였다. Volz 등²⁶⁾은 콜라겐막을 이용한 개량형 미세골절술과 단독 미세골절술을 비교한 전향적 무작위배정 대조군 임상 시험을 진행하였다. 13명의 단독 미세골절술 및 17명의 콜라겐막을 접착제로 붙인 개량형 미세골절술, 17명의 콜라겐막을 봉합한 개량형 미세골절술 환자를 비교하였다. 평균 3.6 cm^2 크기의 연골 결손에 대해 수술 1, 2, 5년째 시행한 MRI 결과에서 개량형 미세골절술이 보다 나은 연골 재생 정도를 보였으며, 기능도 미세골절술 단독으로 시행한 경우와 다르게 5년째까지 회복된 기능이 유지된다고 보고하였다. Migliorini 등²⁷⁾이 보고한 미세골절술, 자가 골연골 이식술, 개량형 미세골절술, 1-3세대 자가 연골세포 이식술을 비교한 체계적 문헌 고찰에 따르면, 평균 36개월 추시한 결과 개량형 미세골절술이 다른 술식에 비해 실패율이 가장 떨어지며, Lysholm 점수, Tegner activity scale에서 우월한 결과를 보인다고 보고하였다. 다만 da Cunha 등²⁸⁾이 보고한 체계적 문헌고찰에 따르면, 개량형 미세골절술을 시행한 331명의 평균 크기 $3.2 \pm 0.6 \text{ cm}^2$ 의 연골 결손에 대해서 평균 약 2년의 추시 관찰 기간 동안 International Knee Documentation Committee (IKDC) 점수 및 visual analogue scale (VAS) 통증 점수의 경우 minimal clinically important differences 이상의 유의미한 호전을 보였으나, MRI 검사상 수복된 결손 부위의 넓이 및 재생된 연골의 두께에 대해서는 연구별로 일관되지 않은 결과를 보인다고 보고하였다.

종합해보면, 개량형 미세골절술의 경우 기능적인 측면에서 미세골절술 단독으로 시행하는 경우보다 우월한 효과를 보이나, 연구에 따라 영상학적 결과에 대해서는 이견이 있는 상태로 이에 대해서는 추가적인 높은 수준의 연구가 필요할 것으로 보인다.

2. 세포 기반 치료(cell-based therapy)

세포 기반 치료의 경우 크게 줄기세포 치료와 자가 연골세포 이식술로 구분할 수 있다. 줄기세포 치료의 경우 줄기세포의 공급원(골수 줄기세포, 지방 줄기세포, 활막 줄기세포, 말초 혈액, 제대혈 등), 줄기세포의 처리 방법(농축액 또는 배양 확장 형태), 사용 방법(관절강내 주사 또는 수술적 도포)에 따라 구분될 수 있다.

1) 골수 흡인 농축물(bone marrow aspirate concentrate, BMAC)

BMAC은 골수 흡인액을 원심분리를 통하여 농축액 형태로 이용하게 된다. 골수 유래 줄기세포는 연골 재생 수술에서 가장 먼저 사용된 줄기세포이다.²⁹⁾ 골수 세포의 경우 중간엽 줄기세포 외에도 platelet-derived growth factor (PDGF), transforming growth factor (TGF)- β , vascular endothelial growth factor (VEGF), bone morphogenetic protein (BMP) 등의 다양한 성장인자와 cytokine을 포함하고 있으며, 이는 연골형성능에 긍정적인 영향을 준다.³⁰⁾ 하지만 농축되지 않은 골수 내의 단핵 세포 중 중간엽 줄기세포는 0.001%~0.01% 정도만을 차지한다.^{31,32)} 하지만 원심분리를 통한 골수 농축액에는 연골 형성에 도움을 주는 다양한 성장인자들이 4.4~41.2배 증가되었으며,³³⁾ 혈소판의 단위부피당 개수도 8.7배 증가하였다고 보고하였다.³⁴⁾ 이러한 골수 흡인 농축액을 사용하게 되면 항염증 작용 및 동화 작용에 적합한 환경을 만들어주게 된다. 비교적 높은 농도의 성장인자를 얻을 수 있으며, 1번의 수술만으로 가능하다는 점이 장점이지만 적은 비율의 줄기세포와 비균질한 세포형태를 보인다는 점이 단점으로 지적된다. 골수 흡인액의 경우 채취 부위가 정해져 있는 것은 아니지만, 대부분 장골능에서 채취하게 된다. 골수 흡인 이전에 주사기에 해파린을 준비한 뒤, 채취 부위로 주사기를 삽입하게 된다. 약 60 ml의 골수 흡인액을 채취하게 되며, 주사기를 90° 돌려가며 채취하면 용이하게 채취할 수 있다. 이후 골수 흡인액을 필터를 통해 여과한 뒤 원심 분리를 시행하고, 이러한 과정을 통해 얻어진 농축액은 지지체에 포매된(embedded) 형태로 정리하여 연골하골이 노출된 연골 결손 부위에 덮어주는 방식으로 사용되며, 최근에는 관절강내 주사를 통하여 주입하는 방법 또한 관심을 끌고 있다.

BMAC의 연골 결손 부위의 도포를 이용한 연골 재생 수술은 비교적 양호한 결과가 보고되었다. BMAC에 대한 체계적 문헌고찰은 단기간 및 중기간 추시 결과 임상적으로 좋은 결과를 보인다고 보고하였다.^{35,36)} Gobbi 등³⁷⁾이 보고한 15명의 BMAC을 시행 받은 환자를 대상으로 한 전향적 연구에서는 비교적 큰 병변 넓이(평균 9.2 cm²)의 연골 결손 부위임에도 2년 추시 결과 상 유의미하게 통증과 기능의 호전을 보였다고 보고하였으며, MRI 검사 상 재생된 연골로 결손 부위가 덮여 있는 것이 확인되

었고, 조직 검사상 초자연골과 유사한 형태를 보인다고 보고하였다. 이외에도 여러 연구에서 BMAC 이후 향상된 기능을 보고하였다.^{18,37-41)} Enea 등³⁹⁾이 보고한 pilot study에 따르면 연골 결손 부위에 콜라겐 지지체를 이용하여 BMAC을 도포하였을 때 기능적으로 유의한 향상을 보였으며 일부 환자에서 조직학적으로 초자연골에 가깝게 재생이 되었다고 보고하였다. Gobbi 등⁴⁰⁾이 보고한 전향적 연구에서는 45세를 기준으로 구분한 두 집단에서 2년 추시결과 IKDC, Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS), Tegner activity scale이 호전되었으며, 호전 정도가 두 집단간 유의미한 차이를 보이지 않는다는 점에서 45세를 초과한 환자를 대상으로도 좋은 결과를 얻을 수 있다고 보고하였다. 또한 미세골절술과 비교한 연구에서는 BMAC을 시행한 집단에서 5년 추시 관찰한 결과 Lysholm, IKDC subjective 점수는 유의미한 차이는 없었으나, Tegner activity scale, IKDC objective, KOOS 점수에 있어 BMAC 집단에서 유의미하게 높다고 보고하였다.¹⁸⁾ 다만, 해당 연구는 BMAC이 가능한 보험을 가지고 있는 환자는 BMAC을 시행하고, 그렇지 않은 환자들은 미세골절술을 시행한 관계로 선택 편견(selection bias)에 대한 가능성을 배제할 수 없다는 제한점을 갖고 있다. 또한 현재 보고된 대부분의 비교 연구들이 Gobbi 등⁴⁰⁾이 보고한 동일한 기관에서의 연구들로 이로 인한 편향의 가능성이 있다.

BMAC의 관절강내 주사는 최근 관심이 커지고 있는 치료 방법 중 하나로, 높은 수준의 연구들에서 증상 완화에 비교적 양호한 결과가 보고되었다. BMAC 관절강내 주사에 대해 Keeling 등⁴²⁾이 보고한 체계적 문헌고찰에 따르면 K-L grade I 부터 IV까지의 환자를 포함하여 총 299명을 대상으로 한 8개의 연구들을 종합하였을 때, 통증 점수의 유의미한 호전이 보고되었다. Belk 등⁴³⁾이 보고한 체계적 문헌고찰에 따르면 하이알루론산 주사에 비해 Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index (WOMAC), VAS, IKDC subjective 점수가 유의미하게 호전되었다고 보고하였다. 또한 platelet-rich plasma 주사와 비교했을 때는 일부 연구에서 KOOS 점수가 BMAC에서 유의미하게 높다고 보고하였으나 체계적 문헌고찰 결과에서는 WOMAC, VAS, IKDC subjective 점수에서는 유의미한 차이는 보이지 않았다고 보고하였다.⁴⁴⁾ 이러한 증상 호전의 지속 기간에 대해서는 Pabinger 등⁴⁵⁾이 4년까지 효과가 유지된다고 보고하였으며, 이외 대부분의 연구들도 1년 이상의 추시관찰 결과를 토대로 보고가 되었다. 골관절염의 진행 정도에 따른 치료 결과의 차이가 있는지에 대해서는 연구들 간의 이견이 있는 상태이다. 한 연구에서는 K-L grade I이 K-L grade III-IV에 비해 증상 호전의 정도가 우수하다고 보고하였으나, Boffa 등⁴⁶⁾과 Goncars 등⁴⁷⁾이 보고한 연구에서는 K-L grade II와 grade III 사이에서 유의미한 차이가 없다고 하였다. 종합해보면 BMAC의 관절강내 주사를 통한 치료는 기능적인 측면에서 호전을 보일 수 있으며, 1년 이상

증상의 호전이 유지되기를 기대할 수 있을 것이다. 다만 관절강 내 주사 자체가 퇴행성 변화가 동반된 관절 내 조직을 재생시킨다는 근거는 없는 상태이다. 또한 K-L grade별로 구분하였을 때 대부분의 연구에서 주로 K-L grade II 이상의 환자가 대다수를 차지하고, K-L grade I 환자는 상대적으로 적은 비율로 포함되어 있어 초기 골관절염과 진행된 골관절염에서의 치료 결과의 차이는 추후 추가적인 연구가 필요할 것으로 보인다.

종합해보면, BMAC의 연골 결손 부위 도포를 통한 치료는 여러 임상 연구에 있어 양호한 결과를 보인다고 보고되어 왔으나, 아직까지 다른 연골 재생 술식과의 비교를 한 높은 수준의 연구가 적으며, 보고된 비교 연구들도 대부분 한 기관에서의 동일 저자가 보고한 것이다. 이 외에 보고된 연구들도 대부분 사례군 연구로 낮은 수준의 연구인 점을 고려하였을 때 치료의 효용성 및 결과에 대한 비뚤림을 줄이기 위해서 추가적인 연구가 필요하겠다. BMAC의 관절강내 주사를 통한 치료는 높은 수준의 연구가 보고되어 있는 상태이며, 증상 완화의 효과를 기대할 수 있다. 다만 이를 통한 조직의 재생이 된다는 근거는 없는 상태이며, 골관절염의 진행 정도에 따른 효과의 차이도 보고되어 있지 않은 상태로 추가적인 연구가 필요할 것으로 보인다.

2) 배양 줄기세포(cultured mesenchymal stem cell therapy)

배양 줄기세포 치료는 다양한 공급원으로부터의 줄기세포를 배양하여 연골 결손 부위에 적용하는 술식이다. 중간엽 줄기세포는 다분화능(multipotent) 줄기세포로 연골세포, 조골세포, 지방세포, 근육세포 등으로 분화할 수 있으며, 면역 억제 작용 및 자기 갱신(self-renewal) 능력도 가지고 있다.^{48,49)} 다만 일반적인 조직에서 중간엽 줄기세포의 비율은 낮으며, 이를 보완하고자 줄기세포의 배양을 통해 약 100배에서 많게는 10,000배까지 확장하여 치료에 이용하고 있다. 연골세포로의 분화가 가능하며, 분화와 함께 자가 증식을 할 수 있는 점 등 다양한 장점을 고려하여 연골 재생 치료에 대한 치료법으로 연구되어 왔다.

중간엽 줄기세포의 가능한 생체 내 공급원으로는 골수, 지방 조직, 활막, 말초 혈액 등이 있으며, 최근에는 제대혈 줄기세포의 낮은 면역원성(immunogenicity)을 이용하여 상품화된 인간 제대혈 유래 중간엽 줄기세포(human umbilical cord blood mesenchymal stem cell)를 이용한 수술도 시행되고 있다. 골수 줄기세포의 경우 강한 증식 능력, 높은 연골형성능이 보고된 바 있다.⁵⁰⁾ 지방유래 줄기세포의 경우 침습도가 낮은 방식으로, 반복적으로 조직을 채취할 수 있다는 장점이 있으며, 같은 양의 골수 흡인물과 비교하였을 때 약 500배 더 많은 줄기세포를 포함하고 있다.⁵¹⁾ 하지만 실험실에서 줄기세포로부터 생성된 연골 조직의 type II 콜라겐의 비율이 골수 유래 줄기세포와 비교하였을 때 지방유래 줄기세포에서 더 낮다는 점에서 더 열등한 연골형성 능력을 보이는 것이 단점으로 지적되었다.⁵²⁾ 활막 유래 중간엽 줄

기세포는 생체 외 연구에서 연골형성 능력에 있어 다른 조직들에 비해 우수한 결과를 보였다.⁵³⁾

중간엽 줄기세포의 배양을 이용한 치료의 임상적 결과에 대한 연구들을 살펴보면, Nejadnik 등⁵⁴⁾은 골수 유래 중간엽 줄기세포와 1세대 자가 연골세포 이식술의 2년 추시 관찰 결과 기능적인 측면에서 유의미한 차이가 없었으며, 45세 초과하는 경우 열등한 결과를 보인 autologous chondrocyte implantation (ACI)과 달리 45세 이상에서도 좋은 결과를 얻을 수 있다고 보고하였다. 지방 조직 유래 중간엽 줄기세포의 경우 초기 골관절염 환자를 대상으로 한 임상 연구는 없으나, K-L grade II 등급을 포함한 진행된 골관절염 환자에 있어 특별한 부작용 없이 환자의 통증 및 기능의 개선이 있다고 보고되었다.^{55,56)} 활막 유래 중간엽 줄기세포 치료의 경우 Shimomura 등⁵⁷⁾이 시행한 5명의 환자를 대상으로 한 사례군 연구에서 연골 결손 부위의 연골 수복과 함께 기능적, 조직학적, 영상학적으로 우수한 결과를 보고하였다. Akgun 등⁵⁸⁾이 3세대 ACI와의 결과를 비교한 전향적 연구에 따르면, 2년 추시 관찰한 결과 활막 유래 중간엽 줄기세포를 이용한 치료가 유의미하게 높은 KOOS 점수와 통증 호전을 보였다고 보고하였다. 현재 국내에서 사용되고 있는 인간 제대혈 유래 중간엽 줄기세포를 이용한 치료는 현재 3상 임상 시험에 대한 결과가 보고된 상태이다. 1/2상 임상 시험에서 7년 추시 관찰한 결과 통증 감소 및 기능의 호전이 유지되었으며 조직학적으로 초자연골과 유사한 형태로 재생이 된다고 보고하였다.⁵⁹⁾ 또한 미세골절술과의 결과를 비교한 무작위 배정 3상 임상 시험 결과, 수술 후 1년째 97.7%에서 International Cartilage Repair Society (ICRS) grade가 1단계 이상 호전되었으며, 50세를 초과한 집단에서도 95% 이상이 해당되어 미세골절술과의 유의미한 차이를 보고하였다. 또한 5년 추시 관찰한 결과 미세골절술에 비해 통증 및 기능적 측면에서 유의미하게 우월한 결과를 보였다.⁶⁰⁾

위의 연구들을 종합해보면, 중간엽 줄기세포의 수술적 도포에 있어 가장 활발하게 사용이 되고 있는 것은 제대혈 줄기세포이며 여러 비교연구들을 통해 임상적 효용에 대한 결과들이 제시되었다. 그 외에 골수 유래 줄기세포, 지방 조직 유래 줄기세포 및 활막 유래 줄기세포의 경우에는 실험실 연구 이외에 초기 골관절염에서의 추가적인 임상적 연구에 대한 필요한 상황이다.

3) 자가 연골세포 이식술(ACI)

자가 연골세포 이식술은 연골 조직을 채취하는 1차 수술과, 채취한 연골 조직의 배양으로 얻은 연골세포를 이식하는 2차 수술을 필요로 하는 술식이다. 1994년 소개된 1세대 ACI의 경우 관절 연골을 채취하였으며 2차 수술에서는 연골 결손 부위에 골막 피판(perioosteal flap)을 덮어 봉합해준 뒤, 그 안으로 연골세포를 이식하였다.³⁰⁾ 하지만 관절연골을 채취하는 술식으로 공여부의 연골 손상 가능성이 있고, 골막의 수축, 수술 중 찢김, 골막 공

여부 통증, 연골의 과생성 등의 제한점이 있었다.⁶¹⁾ 골막 피판에 대한 문제점을 보완하고자 돼지 유래 콜라겐 등의 생체재료로 구성된 막을 이용한 2세대 ACI가 소개되었다. 2세대 ACI는 골막 피판 대신 수개월에 걸쳐 체내에서 흡수되는 막을 병변부에 봉합 후 젤과 같은 형태로 연골 결손부에 주입한다는 점에서 1세대와 차이가 있다. 하지만 1세대 ACI와 마찬가지로 관절을 절개하여 시행해야 된다는 단점이 보완되지 못했다. 3세대 ACI의 경우 이러한 단점을 보완하고자 지지체에 배양한 연골세포를 seeding하여 병변 부위를 덮어주는 술식으로 시행되었다. 이를 통해 연골 세포가 비교적 균일하게 분포하고 관절경적 도포가 가능해졌다는 장점을 가지게 되었다.

ACI와 다른 연골 재생 술식에 대한 비교는 여러 연구들에 의해서 보고되었다. Knutsen 등⁶²⁾이 실시한 1세대 ACI와 미세골절술의 비교에서는 두 집단 모두 초기에는 기능의 호전을 보였으나 대부분의 지표에서 두 치료 방법 간의 유의미한 차이는 없었다. 또한 치료 실패율이 수술 후 2년째에는 1세대 ACI가 더 높았으나 5년 추시 관찰한 경우 미세골절술의 실패율이 점차 증가하여 중기 실패율은 유의미한 차이가 없다고 보고하였다. Kon 등⁶³⁾이 2세대 ACI와 미세골절술의 결과 비교를 위해 시행한 전향적 연구에서 5년 이상 추시 관찰한 80명의 환자에서 5년째 IKDC objective 및 IKDC subjective 점수가 ACI 집단에서 유의미하게 높았다고 보고하였다. 또한 return to sports 비율을 살펴보면 2년 추시 관찰하였을 때는 유의미한 차이가 없었으나 5년째에는 ACI에서 유의미하게 더 높았다. 3세대 ACI와 미세골절술의 결과에 대한 비교는 높은 수준의 여러 연구를 포함하여 많은 연구들이 진행되어 왔다. Dhillon 등⁶⁴⁾이 시행한 3세대 ACI와 미세골절술의 비교에 대한 체계적 문헌고찰에 따르면 초기 치료 실패율이 3세대 ACI의 경우 0%~1.8%로 2.5%~8.3%의 미세골절술보다 우월한 결과를 보이며, 통증과 기능에 관련된 환자자기평가 결과도 더 우월한 것으로 보고하였다. Ibarra 등⁶⁵⁾이 시행한 무작위 배정 전향적 연구에서 48명의 3세대 ACI와 미세골절술을 6년 추시 관찰한 결과 미세골절술에서는 8.3%의 실패율을 보였으나 3세대 ACI 환자의 경우 실패한 증례가 없었으며, MRI magnetic resonance observation of cartilage repair tissue (MOCART) 점수와 KOOS, Tegner activity scale이 모두 3세대 ACI 집단에서 우월하다고 보고하였다.

최근에는 자가 갈비 연골을 이용한 ACI (costal chondrocyte-derived pellet-type autologous chondrocyte implantation)가 개발되어 국내에서 시행되고 있다. 연골 결손 부위에 3차원의 pellet 형태로 배양된 연골세포를 위치시키며, pellet들끼리 서로 접촉하는 성질이 있어 특별한 지지체 없이 시행할 수 있으며, 관절경 술식으로도 시행할 수 있다는 장점이 있다. ICRS grade III, IV의 2~10 cm² 크기의 연골 결손 환자를 대상으로 한 1/2상 임상 연구에서 미세골절술과 비교하였을 때 수술 후 1년

추시 관찰 결과 상 더 우월한 MOCART 점수 및 미세골절술과 비슷한 환자평가 지표의 호전을 보였다.^{66,67)} 또한 5년 추시 관찰한 결과 1년 추시 결과에 비해 Lysholm, KOOS, MOCART 점수가 시간이 지남에 따라 더 향상되었다고 보고하였다.⁶⁶⁾ 현재 국내에서 임상적으로 환자에게 적용 가능하며, 3상 임상시험도 진행되고 있다.

결론

초기 골관절염에서의 연골 손상 부위에 대해 여러 가지 연골 재생 술식을 시행할 수 있다. 골수 자극 술식 중 하나인 미세골절술이나 미세천공술은 단기 결과가 양호하나 섬유연골로의 재생으로 인해 중기 및 장기 결과는 떨어지는 것으로 보고되고 있다. 이러한 단점을 보완하기 위해 개량형 미세골절술이 시행되고 있다. 세포 기반 치료는 줄기세포를 이용한 치료와 자가 연골세포의 배양 및 이식을 통한 치료가 시행되고 있다. 줄기세포의 배양 또는 자가 연골세포의 배양을 통한 수술적 치료는 초기뿐만 아니라 중기 추시 관찰 결과 임상적, 영상학적으로 양호한 결과를 보고하였으며, 이러한 점에서 미세골절술보다 나은 결과를 보였다. 최근에는 제대혈 유래 중간엽 줄기세포를 이용한 치료 및 자가 갈비 연골세포의 배양을 통한 ACI가 임상적으로 적용되고 있으며, 방사선학적, 임상적으로 좋은 결과를 보고하고 있다. 골수 농축액을 이용한 BMAC의 경우 중기 추시 결과상 좋은 결과를 보이나 다른 치료방법과 비교하는 높은 수준의 연구가 추가적으로 필요한 상태이다. 연골 결손에 대한 치료로 연골 재생 술식은 단기적인 결과뿐만 아니라 장기적으로 골관절염의 진행을 늦추고 기능적인 회복의 유지가 중요하다 할 수 있다. 이에 따라, 각 치료법에 대해 장기적인 결과 비교를 포함한 높은 수준의 추가적인 연구들이 필요할 것이다.

CONFLICTS OF INTEREST

The authors have nothing to disclose.

ORCID

Junwoo Byun, <https://orcid.org/0000-0002-8372-5247>
Sung-Hwan Kim, <https://orcid.org/0000-0001-5743-6241>
Min Jung, <https://orcid.org/0000-0002-7527-4802>

REFERENCES

1. Prieto-Alhambra D, Judge A, Javaid MK, Cooper C, Diez-Perez A, Arden NK. Incidence and risk factors for clinically di-

- agnosed knee, hip and hand osteoarthritis: influences of age, gender and osteoarthritis affecting other joints. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:1659-64.
2. Luyten FP, Denti M, Filardo G, Kon E, Engebretsen L. Definition and classification of early osteoarthritis of the knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2012;20:401-6.
3. Case R, Thomas E, Clarke E, Peat G. Prodromal symptoms in knee osteoarthritis: a nested case-control study using data from the Osteoarthritis Initiative. *Osteoarthritis Cartilage.* 2015;23:1083-9.
4. Dekker TJ, Aman ZS, DePhillipo NN, Dickens JF, Anz AW, LaPrade RF. Chondral lesions of the knee: an evidence-based approach. *J Bone Joint Surg Am.* 2021;103:629-45.
5. Steadman JR, Rodkey WG, Briggs KK. Microfracture: its history and experience of the developing surgeon. *Cartilage.* 2010;1:78-86.
6. Frisbie DD, Morisset S, Ho CP, Rodkey WG, Steadman JR, McIlwraith CW. Effects of calcified cartilage on healing of chondral defects treated with microfracture in horses. *Am J Sports Med.* 2006;34:1824-31.
7. Orth P, Gao L, Madry H. Microfracture for cartilage repair in the knee: a systematic review of the contemporary literature. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2020;28:670-706.
8. Johnson LL, Spector M. The new microfracture: all things considered. *Arthroscopy.* 2015;31:1028-31.
9. Minas T, Nehrer S. Current concepts in the treatment of articular cartilage defects. *Orthopedics.* 1997;20:525-38.
10. Mithoefer K, McAdams T, Williams RJ, Kreuz PC, Mandelbaum BR. Clinical efficacy of the microfracture technique for articular cartilage repair in the knee: an evidence-based systematic analysis. *Am J Sports Med.* 2009;37:2053-63.
11. Gille J, Behrens P, Volpi P, et al. Outcome of autologous matrix induced chondrogenesis (AMIC) in cartilage knee surgery: data of the AMIC Registry. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2013;133:87-93.
12. Minas T, Gomoll AH, Rosenberger R, Royce RO, Bryant T. Increased failure rate of autologous chondrocyte implantation after previous treatment with marrow stimulation techniques. *Am J Sports Med.* 2009;37:902-8.
13. Schuette HB, Kraeutler MJ, Schrock JB, McCarty EC. Primary autologous chondrocyte implantation of the knee versus autologous chondrocyte implantation after failed marrow stimulation: a systematic review. *Am J Sports Med.* 2021;49:2536-41.
14. Solheim E, Hegna J, Inderhaug E. Long-term clinical follow-up of microfracture versus mosaicplasty in articular cartilage defects of medial femoral condyle. *Knee.* 2017;24:1402-7.
15. Solheim E, Hegna J, Inderhaug E. Long-term survival after microfracture and mosaicplasty for knee articular cartilage repair: a comparative study between two treatments cohorts. *Cartilage.* 2020;11:71-6.
16. Solheim E, Hegna J, Strand T, Harlem T, Inderhaug E. Randomized study of long-term (15-17 years) outcome after microfracture versus mosaicplasty in knee articular cartilage defects. *Am J Sports Med.* 2018;46:826-31.
17. Brittberg M, Recker D, Ilgenfritz J, Saris DBF; SUMMIT Extension Study Group. Matrix-applied characterized autologous cultured chondrocytes versus microfracture: five-year follow-up of a prospective randomized trial. *Am J Sports Med.* 2018;46:1343-51.
18. Gobbi A, Whyte GP. One-stage cartilage repair using a hyaluronic acid-based scaffold with activated bone marrow-derived mesenchymal stem cells compared with microfracture: five-year follow-up. *Am J Sports Med.* 2016;44:2846-54.
19. Kraeutler MJ, Aliberti GM, Scillia AJ, McCarty EC, Mulcahey MK. Microfracture versus drilling of articular cartilage defects: a systematic review of the basic science evidence. *Orthop J Sports Med.* 2020;8:2325967120945313.
20. Sakata K, Furumatsu T, Abe N, Miyazawa S, Sakoma Y, Ozaki T. Histological analysis of failed cartilage repair after marrow stimulation for the treatment of large cartilage defect in medial compartmental osteoarthritis of the knee. *Acta Med Okayama.* 2013;67:65-74.
21. Kaul G, Cucchiari M, Remberger K, Kohn D, Madry H. Failed cartilage repair for early osteoarthritis defects: a biochemical, histological and immunohistochemical analysis of the repair tissue after treatment with marrow-stimulation techniques. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2012;20:2315-24.
22. Wen HJ, Yuan LB, Tan HB, Xu YQ. Microfracture versus enhanced microfracture techniques in knee cartilage restoration: a systematic review and meta-analysis. *J Knee Surg.* 2022;35:707-17.
23. Kim SJ, Shetty AA, Kurian NM, et al. Articular cartilage repair using autologous collagen-induced chondrogenesis (ACIC): a pragmatic and cost-effective enhancement of a traditional technique. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.*

- 2020;28:2598-603.
24. Kim MS, Chun CH, Wang JH, et al. Microfractures versus a porcine-derived collagen-augmented chondrogenesis technique for treating knee cartilage defects: a multicenter randomized controlled trial. *Arthroscopy*. 2020;36:1612-24.
25. Sofu H, Kockara N, Oner A, Camurcu Y, Issin A, Sahin V. Results of hyaluronic acid-based cell-free scaffold application in combination with microfracture for the treatment of osteochondral lesions of the knee: 2-year comparative study. *Arthroscopy*. 2017;33:209-16.
26. Volz M, Schaumburger J, Frick H, Grifka J, Anders S. A randomized controlled trial demonstrating sustained benefit of autologous matrix-induced chondrogenesis over microfracture at five years. *Int Orthop*. 2017;41:797-804.
27. Migliorini F, Eschweiler J, Schenker H, Baroncini A, Tingart M, Maffulli N. Surgical management of focal chondral defects of the knee: a Bayesian network meta-analysis. *J Orthop Surg Res*. 2021;16:543.
28. da Cunha CB, Andrade R, Veloso TR, Learmonth DA, Espregueira-Mendes J, Sousa RA. Enhanced microfracture using acellular scaffolds improves results after treatment of symptomatic focal grade III/IV knee cartilage lesions but current clinical evidence does not allow unequivocal recommendation. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2020;28:3245-57.
29. Wakitani S, Goto T, Pineda SJ, et al. Mesenchymal cell-based repair of large, full-thickness defects of articular cartilage. *J Bone Joint Surg Am*. 1994;76:579-92.
30. Indrawattana N, Chen G, Tadokoro M, et al. Growth factor combination for chondrogenic induction from human mesenchymal stem cell. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;320:914-9.
31. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science*. 1999;284:143-7.
32. Martin DR, Cox NR, Hathcock TL, Niemeyer GP, Baker HJ. Isolation and characterization of multipotential mesenchymal stem cells from feline bone marrow. *Exp Hematol*. 2002;30:879-86.
33. Schäfer R, DeBaun MR, Fleck E, et al. Quantitation of progenitor cell populations and growth factors after bone marrow aspirate concentration. *J Transl Med*. 2019;17:115.
34. Fortier LA, Potter HG, Rickey EJ, et al. Concentrated bone marrow aspirate improves full-thickness cartilage repair compared with microfracture in the equine model. *J Bone Joint Surg Am*. 2010;92:1927-37.
35. Cotter EJ, Wang KC, Yanke AB, Chubinskaya S. Bone marrow aspirate concentrate for cartilage defects of the knee: from bench to bedside evidence. *Cartilage*. 2018;9:161-70.
36. Brittberg M, Lindahl A, Nilsson A, Ohlsson C, Isaksson O, Peterson L. Treatment of deep cartilage defects in the knee with autologous chondrocyte transplantation. *N Engl J Med*. 1994;331:889-95.
37. Gobbi A, Karnatzikos G, Scotti C, Mahajan V, Mazzucco L, Grigolo B. One-step cartilage repair with bone marrow aspirate concentrated cells and collagen matrix in full-thickness knee cartilage lesions: results at 2-year follow-up. *Cartilage*. 2011;2:286-99.
38. Gobbi A, Karnatzikos G, Sankineani SR. One-step surgery with multipotent stem cells for the treatment of large full-thickness chondral defects of the knee. *Am J Sports Med*. 2014;42:648-57.
39. Enea D, Cecconi S, Calcagno S, Busilacchi A, Manzotti S, Gigante A. One-step cartilage repair in the knee: collagen-covered microfracture and autologous bone marrow concentrate. A pilot study. *Knee*. 2015;22:30-5.
40. Gobbi A, Scotti C, Karnatzikos G, Mudhigere A, Castro M, Peretti GM. One-step surgery with multipotent stem cells and hyaluronan-based scaffold for the treatment of full-thickness chondral defects of the knee in patients older than 45 years. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2017;25:2494-501.
41. Krych AJ, Nawabi DH, Farshad-Amacker NA, et al. Bone marrow concentrate improves early cartilage phase maturation of a scaffold plug in the knee: a comparative magnetic resonance imaging analysis to platelet-rich plasma and control. *Am J Sports Med*. 2016;44:91-8.
42. Keeling LE, Belk JW, Kraeutler MJ, et al. Bone marrow aspirate concentrate for the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review. *Am J Sports Med*. 2022;50:2315-23.
43. Belk JW, Lim JJ, Keeter C, et al. Patients with knee osteoarthritis who receive platelet-rich plasma or bone marrow aspirate concentrate injections have better outcomes than patients who receive hyaluronic acid: systematic review and meta-analysis. *Arthroscopy*. 2023;39:1714-34.
44. Dulic O, Rasovic P, Lalic I, et al. Bone marrow aspirate concentrate versus platelet rich plasma or hyaluronic acid for the treatment of knee osteoarthritis. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57:1193.
45. Pabinger C, Lothaller H, Kobinia GS. Intra-articular injection

- of bone marrow aspirate concentrate (mesenchymal stem cells) in KL grade III and IV knee osteoarthritis: 4 year results of 37 knees. *Sci Rep*. 2024;14:2665.
46. Boffa A, Di Martino A, Andriolo L, et al. Bone marrow aspirate concentrate injections provide similar results versus viscosupplementation up to 24 months of follow-up in patients with symptomatic knee osteoarthritis. A randomized controlled trial. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2022;30:3958-67.
 47. Goncars V, Jakobsons E, Blums K, et al. The comparison of knee osteoarthritis treatment with single-dose bone marrow-derived mononuclear cells vs. hyaluronic acid injections. *Medicina (Kaunas)*. 2017;53:101-8.
 48. Brown C, McKee C, Bakshi S, et al. Mesenchymal stem cells: cell therapy and regeneration potential. *J Tissue Eng Regen Med*. 2019;13:1738-55.
 49. Zahari W, Hashim SN, Yusof MF, et al. Immunomodulatory effect of cytokines in the differentiation of mesenchymal stem cells: a review. *Curr Stem Cell Res Ther*. 2017;12:197-206.
 50. Barry F, Boynton RE, Liu B, Murphy JM. Chondrogenic differentiation of mesenchymal stem cells from bone marrow: differentiation-dependent gene expression of matrix components. *Exp Cell Res*. 2001;268:189-200.
 51. Parker AM, Katz AJ. Adipose-derived stem cells for the regeneration of damaged tissues. *Expert Opin Biol Ther*. 2006;6:567-78.
 52. Im GI, Shin YW, Lee KB. Do adipose tissue-derived mesenchymal stem cells have the same osteogenic and chondrogenic potential as bone marrow-derived cells? *Osteoarthritis Cartilage*. 2005;13:845-53.
 53. Yoshimura H, Muneta T, Nimura A, Yokoyama A, Koga H, Sekiya I. Comparison of rat mesenchymal stem cells derived from bone marrow, synovium, periosteum, adipose tissue, and muscle. *Cell Tissue Res*. 2007;327:449-62.
 54. Nejadnik H, Hui JH, Feng Choong EP, Tai BC, Lee EH. Autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells versus autologous chondrocyte implantation: an observational cohort study. *Am J Sports Med*. 2010;38:1110-6.
 55. Jo CH, Lee YG, Shin WH, et al. Intra-articular injection of mesenchymal stem cells for the treatment of osteoarthritis of the knee: a proof-of-concept clinical trial. *Stem Cells*. 2014;32:1254-66.
 56. Pers YM, Rackwitz L, Ferreira R, et al.; ADIPOA Consortium. Adipose mesenchymal stromal cell-based therapy for severe osteoarthritis of the knee: a phase I dose-escalation trial. *Stem Cells Transl Med*. 2016;5:847-56.
 57. Shimomura K, Yasui Y, Koizumi K, et al. First-in-human pilot study of implantation of a scaffold-free tissue-engineered construct generated from autologous synovial mesenchymal stem cells for repair of knee chondral lesions. *Am J Sports Med*. 2018;46:2384-93.
 58. Akgun I, Unlu MC, Erdal OA, et al. Matrix-induced autologous mesenchymal stem cell implantation versus matrix-induced autologous chondrocyte implantation in the treatment of chondral defects of the knee: a 2-year randomized study. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2015;135:251-63.
 59. Park YB, Ha CW, Lee CH, Yoon YC, Park YG. Cartilage regeneration in osteoarthritic patients by a composite of allogeneic umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells and hyaluronate hydrogel: results from a clinical trial for safety and proof-of-concept with 7 years of extended follow-up. *Stem Cells Transl Med*. 2017;6:613-21.
 60. Lim HC, Park YB, Ha CW, et al. Allogeneic umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cell implantation versus microfracture for large, full-thickness cartilage defects in older patients: a multicenter randomized clinical trial and extended 5-year clinical follow-up. *Orthop J Sports Med*. 2021;9:2325967120973052.
 61. Zhang W, Ouyang H, Dass CR, Xu J. Current research on pharmacologic and regenerative therapies for osteoarthritis. *Bone Res*. 2016;4:15040.
 62. Knutsen G, Engebretsen L, Ludvigsen TC, et al. Autologous chondrocyte implantation compared with microfracture in the knee. A randomized trial. *J Bone Joint Surg Am*. 2004;86:455-64.
 63. Kon E, Gobbi A, Filardo G, Delcogliano M, Zaffagnini S, Marcacci M. Arthroscopic second-generation autologous chondrocyte implantation compared with microfracture for chondral lesions of the knee: prospective nonrandomized study at 5 years. *Am J Sports Med*. 2009;37:33-41.
 64. Dhillon J, Decilveo AP, Kraeutler MJ, Belk JW, McCulloch PC, Scillia AJ. Third-generation autologous chondrocyte implantation (cells cultured within collagen membrane) is superior to microfracture for focal chondral defects of the knee joint: systematic review and meta-analysis. *Arthroscopy*. 2022;38:2579-86.
 65. Ibarra C, Villalobos E, Madrazo-Ibarra A, et al. Arthroscopic-

- ic matrix-assisted autologous chondrocyte transplantation versus microfracture: a 6-year follow-up of a prospective randomized trial. *Am J Sports Med.* 2021;49:2165-76.
66. Yoon KH, Park JY, Lee JY, Lee E, Lee J, Kim SG. Costal chondrocyte-derived pellet-type autologous chondrocyte implantation for treatment of articular cartilage defect. *Am J Sports Med.* 2020;48:1236-45.
67. Yoon KH, Yoo JD, Choi CH, et al. Costal chondrocyte-derived pellet-type autologous chondrocyte implantation versus microfracture for repair of articular cartilage defects: a prospective randomized trial. *Cartilage.* 2021;13(1 Suppl):1092S-104S.

대한운동계줄기세포재생의학회

초기 골관절염에서의 연골 재생 치료

변준우^{*,†} • 김성환^{*,‡} • 정 민^{*,†,✉}연세대학교 의과대학 *관절경 · 관절연구소, [†]세브란스병원 정형외과, [‡]강남세브란스병원 정형외과

골관절염은 다양한 원인에 의해 발생할 수 있으며, 관절의 정상적인 조직들이 손상되면서 관절의 통증과 기능의 저하를 일으키는 질환이다. 무릎은 골관절염이 가장 호발하는 부위 중의 하나이며, 골관절염이 발생한 경우, 진행을 늦추기 위한 여러 가지 노력들이 이뤄지고 있다. 골관절염이 발생한 무릎 관절에서 동반된 연골 손상의 회복 능력은 극히 제한적이다. 골관절염이 악화되어 있지 않은 경우, 연골 결손에 대한 재생을 위해 수술적 치료를 시행할 수 있으며, 임상적으로 다양한 술식들이 시행되고 있다. 현재 시행되고 있는 술식들은 각각의 장단점이 존재하며, 여러 술식 중에서 어떠한 치료 방법을 결정할지에 대해 확립된 기준은 없는 상태이다. 본 종설은 현재 시행되고 있는 초기 골관절염에서의 연골 병변에 대한 다양한 연골 재생 술식에 있어 골수 자극 술식과 세포 기반 치료에 대한 설명과 장단점, 치료 결과에 대해서 살펴보고자 한다.

색인단어: 골관절염, 연골 결손, 골수 자극 술식, 자가 연골세포 이식술, 줄기세포 치료

접수일 2024년 2월 24일 수정일 2024년 8월 8일 게재확정일 2024년 9월 24일

✉책임저자 정 민

03722, 서울시 서대문구 연세로 50-1, 연세대학교 의과대학 세브란스병원 정형외과학교실

TEL 02-2228-2181, FAX 02-363-1139, E-mail jmin1103@yuhs.ac, ORCID <https://orcid.org/0000-0002-7527-4802>