

초기 족관절 골관절염 환자에서의 히알루론산 관절강 내 주사 요법

아주대학교 의과대학 정형외과학교실

이두형 · 김태훈 · 한승환

Efficacy of Intra-articular Hyaluronic Acid Injection in Early Stage Ankle Osteoarthritis

Doo-Hyung Lee, M.D., Tae Hun Kim, M.D., Seung Hwan Han, M.D.

Department of Orthopedic Surgery, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

=Abstract=

Purpose: This study evaluated the efficacy of an intra-articular injection of sodium hyaluronate in the treatment of early stage osteoarthritis of the ankle.

Materials and Methods: Early stage ankle osteoarthritis (Takakura stage I and II) patients who received hyaluronic acid injection therapy were retrospectively reviewed. Patients underwent intra-articular injections of 2 mL of sodium hyaluronate for 3 consecutive weeks. Clinical evaluation and Visual Analogue Scale (VAS) scoring were performed at every three months after treatment.

Results: Total 27 patients were involved and mean age was 55 year old (range 33 to 77 years). There were 13 male and 14 female patients. Mean follow up duration was 13 month and. Pre-intra-articular VAS score was 8.9±0.7 and three month follow up score was 3.8±2.8. VAS score of last follow up was 3.2±3.4. The effect of hyaluronic acid continued about one year when analyzed the VAS score change of the patients followed for more than one year. Patients' satisfaction was "very satisfied" in nine, "satisfied" in 12, "fair" in one, and "not satisfied" in five patients. Overall satisfaction rate was 82%. There were no ankle osteoarthritis stage changes in serial follow up radiograph.

Conclusion: Symptomatic relief of signs and symptoms of osteoarthritis of the ankle was achieved by injection of an intra-articular hyaluronate injection. Efficacy of Hyaluronate acid injection persisted more than 1 year in our study. Intra-articular hyaluronate injection to ankle osteoarthritis is safe and effective as knee joint and should be considered as a valid conservative treatment for ankle osteoarthritis.

Key Words: Ankle, Hyarulonic acid, Ankle osteoarthritis, Intra-articular injection

Received : January 30, 2011 Revised : February 16, 2011

Accepted : February 22, 2011

• **Seung Hwan Han, M.D.**

Department of Orthopedic Surgery, Ajou University School of Medicine,
San 5 Woncheon-dong, Yeongtong-gu, Suwon 443-749 Korea

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

E-mail: osmedic@ajou.ac.kr

* 본 논문의 요지는 2010년도 대한족부족관절학회 추계학술대회에서 발표되었음.

서 론

관절염은 퇴행성 질환으로 명확한 병인론은 확증되지 않았지만 노화, 유전성, 골의 재형성 및 골의 과형성 등으로 관절의 파괴를 초래하여 환자들의 삶에 질에 크게 영향을 주는 질환이다.¹⁾ 그 치료로는 약물 투여에서 수술적 치료까지 다양한 방법이 사용되고 있다.¹⁾ 말기 관절염에서는 관절

유합술이나 인공관절 치환술이 주로 적용되고 있으나, 초기 및 중기 관절염에 대한 치료는 논란이 많다. 최근 슬관절 관절염에서 관절연골 및 관절액의 성분인 히알루론산 관절강내 주입법이 소개되어 양호한 임상 결과들이 보고되고 있다.^{2,6)}

히알루론산은 다당체로 이루어진 고분자 화합물로서 관절액을 이루는 주요 구성성분이다. 히알루론산의 관절강내 주입술은 관절염이 있는 관절에서의 감소한 관절액을 보충하는 효과뿐만 아니라 생화학적인 보조 작용으로 관절염에서 환자들의 증상 경감에 도움을 준다고 알려 있다.⁷⁾ 슬관절 골관절염에서의 히알루론산 사용은 1997년 미국 식약청에 의해 허가되어 관절염에서의 사용이 보편화 되어 있으며 그 효과 역시 여러 연구를 통하여 입증되어 있다.^{2,6)}

족관절 관절염 치료에서의 히알루론산 관절강내 주입술은 슬관절 치료 효과가 증명된 후 최근 여러 연구들에서 그 효과를 입증받고 있다.⁸⁻¹⁰⁾ 그러나, 그동안의 여러 연구들은 관절염의 정도를 고려하지 않고 모든 단계의 족관절염 환자를 대상으로 시행되어 정확한 적응증에 대하여 설명하기에는 다소 무리가 있었다.^{9,10)} 그리고, 기존의 연구들은 주입 후 6개월 정도의 단기 임상 효과에 대하여 연구를 진행하였고, 지속 기간이나 주입 후 임상 양상 변화 등에 대한 기술은 하지 않았다.⁸⁻¹⁰⁾

초기 슬관절 골관절염에서 히알루론산의 효과가 입증되어 있음을 고려하여, 이번 연구는 기존의 연구들과 다르게 초기 족관절 골관절염 환자를 선별하여 히알루론산 관절강내 주사 요법을 적용하여 선택적인 치료 결과를 확인하고자 하였다. 그리고, 단기간의 효과뿐만 아니라 1년 이상의 지속 효과를 확인하고, 효과가 없는 환자와 비교하여 가능한 원인을 분석하고자 하였다.

대상 및 방법

족관절 골관절염으로 증상을 호소하는 환자를 대상으로 후향적으로 연구를 시행하였다. 연구 기간은 2008년 3월부터 2010년 3월까지 정형외과 외래에 내원한 족관절 골관절염 환자를 대상으로 시행하였으며, 치료받은 모든 환자들에게 동일한 치료과정을 시행하였다. 3개월 이상의 비스테로이드성 소염제 치료를 하였음에도 불구하고 그 증상의 호전이 없었던 환자를 대상으로 하였으며, 치료 시점 이전에 족관절 내의 스테로이드 주입술을 시행 받은 환자는 제외하였다. 또한, 족관절염과 관련하여 관절경적 변연절제술 등과 같은 수술적 치료를 이전 시행 받았던 환자들도 이번 연구에서는 제외하였다. 치료 시작 시점에서 시행한 족관절

단순 방사선 촬영상 Takakura¹¹⁾ 병기 제 1, 2기 환자들만을 포함시켰다. 환자들은 3주간에 걸쳐 매주 일회의 히알루론산(2 mL) 관절강내 주입술을 시행 받았다. 주입 방법은 족관절 관절경 시 사용하는 전 내측 삽입구와 동일한 부위에 주사를 시행하였다. 임상 평가는 시술 전, 시술 시마다 그리고 매 3개월 방문마다 시행한 통증 점수(Visual Analog Scale Score)를 비교 평가하였고, 최종 연구 시점에서 전화 및 직접 내원한 환자로부터 시술에 대한 만족도를 측정하였다. 약물 투입 후 효과가 지속되는 기간을 분석하기 위하여 연구시점에서 추적 기간이 1년 및 이년이 되는 환자를 나누어 임상 결과를 분석하였다. 또한, 시술 전 및 시술 후 최종 내원 시 시행한 족관절 기립 전후면 사진에서 Takakura 병기를 비교하여 족관절의 변형 유무를 평가하였다. 모든 통계 자료는 SPSS 8.0 for Windows system (Chicago, IL, USA) 통하여 Paired student T-test 사용하였으며, p 값이 0.05 이하인 경우를 의미 있는 것으로 해석하였다.

결 과

총 27명의 환자가 최종적으로 연구에 포함되었다. 환자군의 평균 연령은 55.3세(33~77세)이었으며 남성이 13명 여성이 14명이었다. 환자들의 평균 관찰 기간은 평균 13개월(6개월~2년 6개월)이었다. 환자들의 치료 전 방사선 사진상에서의 Takakura 병기는 제 1기가 11명 제 2기가 16명이었다. 족관절 골절 후 이차적 원인으로 골관절염 발생한 환자는 5명이었으며, 나머지 22명의 환자는 관절염의 발생 원인을 정확히 알 수 없는 일차성 골관절염 환자였다.

전체 환자들의 시술 전 통증 점수는 평균 8.9 ± 0.7 점이었으며 3주간의 히알루론산 족관절 주입술 이후 3개월 추시 관찰에서는 통증 점수가 3.8 ± 2.8 점으로 감소하였다($p < 0.05$). 최종 내원 시 시행한 통증 점수도 3.2 ± 3.4 점으로 통계적으로 유의하게 감소된 것을 확인할 수 있었다($p < 0.05$)

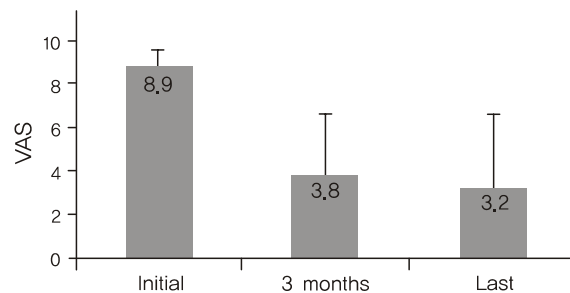


Figure 1. Average visual analogue scale (VAS) score changes in all patient.

(Fig. 1). 일년 이상 추시 관찰이 가능하였던 17명에서도 시술 전 통증 점수가 평균 8.8±0.7점에서 시술 3개월 후 3.6±1.9점으로 감소한 것을 확인하였고, 마지막 추시관찰 시기에 3.2±2.5점이었따($p=0.874$) (Fig. 2). 2년 이상 추시 관찰된 4명의 환자군에서는 평균 통증 점수가 9.5±3.4점에서 일년 추시 관찰 시 평균 3.7±2.1이 이었으며, 최종 추시 관찰시점에서 5.3±2.7점으로 나타나, 일 년째 통증 점수에 비해 다소 통증 점수가 증가되는 양상을 나타내었다($p<0.05$) (Fig. 3). 환자들의 최종 만족도는 매우 만족 9명, 만족 12명, 보통 1명 불만족이 5명이었으며 보통 이상의 만족을 나타내는 환자는 전체 환자의 81.5% 를 나타내었다.

불만족이었던 5명의 환자와 만족 이상의 결과를 보인 21명의 환자에 대한 시술 전, 시술 후의 통증 점수를 비교한 결과, 치료에 불만족 결과를 나타난 군에서는 만족한 결과를 나타내었던 군과는 달리, 1차 투여 시부터 치료에 대한 반응이 나타나지 않았으며, 최종 3차 투여 시까지 통증 점수는 지속적으로 높게 나타나 만족군과 대조적인 양상을 나타내었다($p<0.0001$) (Fig. 4).

환자들의 시술 전과 시술 후 최종 관찰 시점에서의 족관절 기립 전후면 방사선 사진의 비교하여 Takakura 병기 변화를 측정하였으나 모든 환자에서 관절염의 병기 진행은

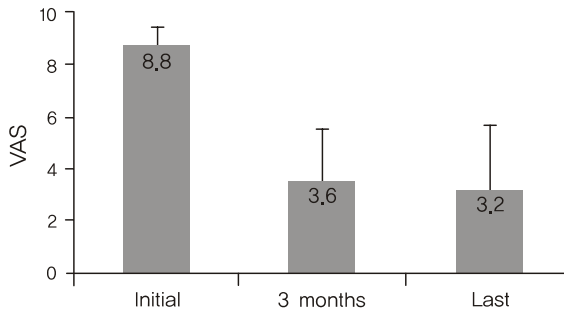


Figure 2. Visual analogue scale (VAS) score changes of patients who followed up more than 1 year. The VAS score between 3 months and last follow up showed no significant difference ($p=0.874$).

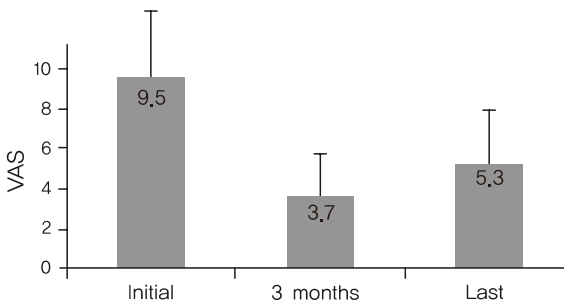


Figure 3. Visual analogue scale (VAS) score changes of patients who followed up more than 2 year. Last follow-up VAS score was increased comparing to 3 months VAS score ($p<0.05$).

나타나지 않았다(Fig. 5).

고 찰

최근 노령 인구의 증가로 골관절염 환자가 증가되고 있는 추세이다. 말기 골관절염 환자의 치료로 수술적인 방법이 주로 사용되고 있으나, 초기 골관절염 환자에 대하여는 치료에 대한 논란이 많다. 골관절염의 경우 지속적인 통증

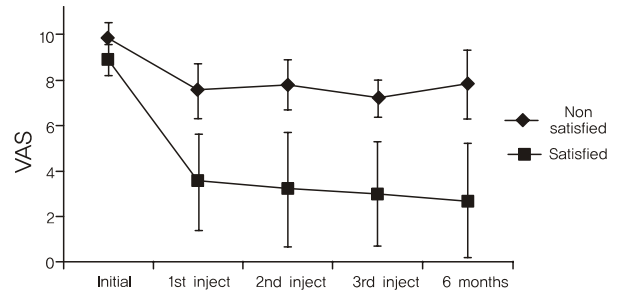


Figure 4. Comparison of periodic visual analogue scale (VAS) score changes between satisfied and non-satisfied group.

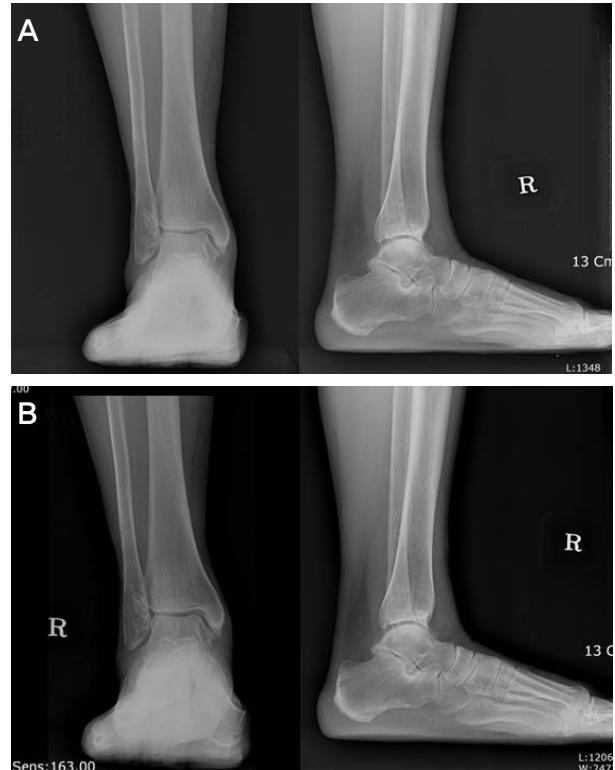


Figure 5. Radiographs show 57 year old female ankle. Initial radiograph shows Takakura stage I ankle osteoarthritis on right ankle (A). After injection of hyarulonic acid, ankle pain was improved and no radiographic stage change was found on two year follow-up radiograph (B).

의 조절을 위해 운동요법에서부터 보존적 수술치료법까지 다양한 치료적 접근이 시도되고 있으며, 히알루론산 관절강내 주입법은 약 10여 년 전부터 슬관절 골관절염 환자를 대상으로 시행되어 왔다.^{2,12)} 관절강내 주사 요법으로 이전에는 스테로이드를 관절강에 주입하는 기술이 주로 사용되어 왔으나, 합병증 및 효과의 지속성 제한으로 현재는 그 사용이 많이 제한되고 있으며, 통증 경감에 의한 과도한 사용으로 스테로이드 주입술은 관절 자체의 파괴 및 주변구조의 파괴에도 영향을 미쳐 관절염의 치료에 역효과를 미치는 것으로 알려져 있다.¹³⁻¹⁵⁾

그러나 히알루론산 관절강내 주입법은 슬관절 골관절염 환자에서 비교적 안전하게 사용되고 있으며, 현재 스테로이드 주입법과 같은 부작용은 보고되고 있지 않다. 이번 연구를 통해서도 히알루론산의 족관절 관절염 환자에서 부작용 없이 통증 경감의 효과가 있음을 확인할 수 있었다. 이 치료법은 현재 슬관절 외에도, 견관절, 고관절 등 기타 관절염에서 그 효과가 있음을 발표되어 다양한 관절에서의 치료적 접근법이 소개되고 있다.^{16,17)} 족관절 관절염에서는 효과는 비교적 최근에 여러 연구에 의해 그 효과를 입증되었으며⁸⁻¹⁰⁾ 대부분의 연구들이 족관절 관절염 환자에서 무작위의 통제된 실험을 바탕으로 제한된 환자군에서 시행되었다. 그러나 각 연구들은 주로 히알루론산의 시술 용량과 그 안정성에 중점을 둔 초기효과에 집중한 연구이어서, 본 저자들의 연구와 같이 임상 양상의 기술이나, 적응증에 대한 고찰은 다소 부족하였다. 이번 연구는 초기 족관절염 환자들만을 대상으로 선택적인 환자군에서의 히알루론산의 효과를 알아보고자 차별점을 두었다. 이는 현재 슬관절 골관절염에서 히알루론산 이 초기 관절염에 적응증을 가지는 것을 근거로 설정한 가설이었으며, 단순히 효과뿐만이 아니라 치료의 특성상 다빈도로 주입을 해야 되는 치료 형태를 고려할 때 초기 주입부터 효과가 없었던 환자들에서 그 치료의 유지가 유용한 것인지도 알아보고자 하였다. 연구 결과에서 본 시술에 불만족을 나타내었던 5명의 환자의 경우 모든 환자에서 일 회 주입 시부터 치료의 효과가 크게 없었으며, 이는 3차 주입부터 최종 추시까지 통증의 경감이 나타나지 않는 특성을 나타내었다. 만족 이상의 결과를 보이는 환자에서는 대부분의 환자에서 일 회 또는 이 회 주입부터 약 50% 이상의 통증 경감이 나타나는 것을 확인할 수 있어 대조적인 임상 양상을 나타내었다. 따라서, 히알루론산 관절강내 주입 시 초기에 치료에 효과가 없는 경우 치료에 실패할 가능성이 높으므로, 히알루론산 치료를 지속하기보다는 다른 골관절염 치료법으로 변경해야 될 것으로 사료된다. 불만족 군 환자 수가 비교적 적어 정확한 영향 인자를

분석할 수는 없었으나, 5명 중 2명의 환자가 족관절 골절 이후에 발생한 외상 후 관절염 환자였으며, 2명의 환자는 낭종성 병변이 동반되어 있는 골관절염 환자였다.

스테로이드 관절강내 주사법의 경우 그 효과가 오래 가지 않으며, 관절 파괴 효과로 반복사용은 제한된다. 그러나, 히알루론산의 경우 이전 문헌 보고상 반복적인 사용으로도 환자의 연골의 손상에는 크게 작용하지 않는 것으로 알려져 있다.⁶⁾ 히알루론산 효과의 정확한 원리와 기전은 밝혀지지 않았지만 여러 연구들에서 그 임상적인 효과는 거론되고 있다. 그 기전은 크게 두 가지의 학설로 인정받고 있는데 “관절 액의 보충”과 “생화학적인 보충”으로 알려져 있다.¹⁸⁾ 이는 관절 액의 점액성과 용량을 증가시켜 통증을 경감시키는 것 이외에도 연골 자체의 생성을 증가시키고 파괴를 감소시키고 통증 수용체에 직접 적용하여 통증 경감 효과를 줄 수도 있다.^{7,18)} 이번 연구 결과에서도 히알루론산의 관절염내 주입술 시행 전, 후의 단순 족관절 방사선 사진을 비교한 결과 Takakura 병기의 차이가 없음을 알 수 있었으며, 비교적 단기 추적 관찰 결과이기는 하나 스테로이드 치료법과는 다르게 골관절염의 진행에는 크게 영향을 주지 않는 치료법인 것으로 판단된다.

히알루론산의 족관절 관절염에서의 작용시간은 정확히 알려진 바가 없다. 이전의 연구에서 Cohen 등⁹⁾은 최소 약 3개월까지 그 효과가 유지됨을 발표하였고 Salk 등¹⁰⁾은 6개월 이상 그 효과가 지속됨을 발표하였다. 단기간의 통증 경감효과는 히알루론산 주입술의 효용성을 입증하기 어렵기 때문에 이번 연구에서는 1년 이상의 그 효과를 관찰하고자 하였고, 1년 이상 추시경과 관찰이 가능한 환자에서 시술 전 통증 점수는 평균 8.8에서 시술 후 3개월에 평균 3.6점으로 감소하였고 1년 뒤에는 평균 3.2점으로 유지됨을 알 수 있었다. 이를 통하여 히알루론산의 효과가 단순히 단기간만 작용하는 것이 아니라 환자의 통증 경감에 1년 이상까지도 작용할 수 있음을 알 수 있었다. 이는 약효의 지속과 함께, 통증의 경감으로 족관절 운동량이 증가되어 관절 주변 근육의 강화로 관절에 무리가 가지 않는 이차적인 효과에 기인된 것으로 판단된다.

히알루론산의 관절강내 주입술은 안전하다고 알려져 있으나 기타 약제의 관절강내 주입술과 마찬가지로 염증 및 감염이 부작용으로 동반될 수 있다. 그러나 이번 연구에서는 단 한 예의 부작용 환자가 없었으며, 주사 후 이전의 통증 양상과 다른 이차 통증은 발견되지 않았으나, 효과가 없었던 환자들에서는 지속적인 같은 족관절 통증을 호소하였다. 이로써 이번 연구에서 히알루론산의 안전성을 확인할 수 있었다.

이번 연구의 제한점으로는 대조군이 없으며, 무작위적인 조절된 실험이 아니었으며 초기 족관절 관절염 환자만을 대상으로 하여 진행된 족관절염에서의 효과는 증명하지 못했다. 그 밖에도 환자군 들의 치료 효과를 통증 점수와 환자 만족도만을 확인하였고, 치료 결과에 영향을 주는 여러 가지 인자들의 영향은 분석하지 못한 한계점이 있다. 또한, 후향적으로 연구가 진행되어 기능적인 측면을 고려하지 못했다. 앞으로의 연구에서는 환자들의 기능적인 면의 결과도 측정하여 비교가 필요할 것으로 사료된다.

결 론

초기 족관절 골관절염에서 히알루론산 관절강내 주입술 후 최종 추시 관찰에서 대부분의 환자에서 임상 호전 결과를 얻을 수 있었으며, 그 효과는 약 1년 이상 지속됨을 관찰할 수 있었다. 결론적으로, 초기 족관절 골관절염 환자에서 히알루론산 관절강내 주입술은 안전하고 효과적인 치료법으로 사료된다.

REFERENCES

1. **Howell DS.** Pathogenesis of osteoarthritis. *Am J Med.* 1986; 80:24-8.
2. **Altman RD, Moskowitz R.** Intra-articular sodium hyaluronate (Hyalgan) in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee: a randomized clinical trial. Hyalgan Study Group. *J Rheumatol.* 1998;25:2203-12.
3. **Evanich JD, Evanich CJ, Wright MB, Rydlewicz JA.** Efficacy of intraarticular hyaluronic acid injections in knee osteoarthritis. *Clin Orthop Relat Res.* 2001;390:173-81.
4. **Kelly MA, Kurzweil PR, Moskowitz RW.** Intra-articular hyaluronans in knee osteoarthritis: rationale and practical considerations. *Am J Orthop.* 2004;33:15-22.
5. **Neustadt DH.** Long-term efficacy and safety of intra-articular sodium hyaluronate (Hyalgan) in patients with osteoarthritis of the knee. *Clin Exp Rheumatol.* 2003;21:307-11.
6. **Wang CT, Lin J, Chang CJ, Lin YT, Hou SM.** Therapeutic effects of hyaluronic acid on osteoarthritis of the knee. *A meta-analysis of randomized controlled trials.* *J Bone Joint Surg Am.* 2004;86:538-45.
7. **Abatangelo G, O'Regan M.** Hyaluronan: biological role and function in articular joints. *Eur J Rheumatol Inflamm.* 1995; 15:9-16.
8. **Witteveen AG, Sierevelt IN, Blankevoort L, Kerckhoffs GM, van Dijk CN.** Intra-articular sodium hyaluronate injections in the osteoarthritic ankle joint: Effects, safety and dose dependency. *Foot Ankle Surg.* 2010;16:159-63.
9. **Cohen MM, Altman RD, Hollstrom R, Hollstrom C, Sun C, Gipson B.** Safety and efficacy of intra-articular sodium hyaluronate (Hyalgan) in a randomized, double-blind study for osteoarthritis of the ankle. *Foot Ankle Int.* 2008;29:657-63.
10. **Salk RS, Chang TJ, D'Costa WF, Soomekh DJ, Grogan KA.** Sodium hyaluronate in the treatment of osteoarthritis of the ankle: a controlled, randomized, double-blind pilot study. *J Bone Joint Surg Am.* 2006;88:295-302.
11. **Takakura Y, Tanaka Y, Kumai T, Tamai S.** Low tibial osteotomy for osteoarthritis of the ankle. Results of a new operation in 18 patients. *J Bone Joint Surg Br.* 1995;77:50-4.
12. **Lussier A, Cividino AA, McFarlane CA, Olszynski WP, Potashner WJ, De Medicis R.** Viscosupplementation with hyaluron for the treatment of osteoarthritis: findings from clinical practice in Canada. *J Rheumatol* 1996;23:1579-85.
13. **Mankin HJ, Conger KA.** The acute effects of intra-articular hydrocortisone on articular cartilage in rabbits. *J Bone Joint Surg Am.* 1966;48:1383-8.
14. **Sevastik J, Lemperg R.** Local bone destruction after intra-articular injection of corticosteroids. *Nord Med.* 1969;81: 949-51.
15. **Behrens F, Shepard N, Mitchell N.** Alterations of rabbit articular cartilage by intra-articular injections of glucocorticoids. *J Bone Joint Surg Am.* 1975;57:70-6.
16. **Leardini G, Perbellini A, Franceschini M, Mattara L.** Intra-articular injections of hyaluronic acid in the treatment of painful shoulder. *Clin Ther.* 1988;10:521-6.
17. **Bragantini A, Molinaroli F.** A pilot clinical evaluation of the treatment of hip osteoarthritis with hyaluronic acid. *Curr Ther Res.* 1994;55:319-30.
18. **Swann DA.** Macromolecules of synovial fluid. In: Sokoloff L, ed. *New York: Academic Press; 1978.* 407-35.