

關節內 注入한 少量 하이드로코티손이 損傷 軟骨再生에 미치는 影響

高麗大學校 醫科大學 整形外科學教室

<指導 李 弘 鍵 教授>

金 昌 洙

—Abstract—

The Effect of the Small Amount of Intra-articular Hydrocortisone on the Repair of Injured Articular Cartilage

Chang Soo Kim, M.D.

Department of Orthopaedic Surgery, College of Medicine, Korea University, Seoul, Korea

(Director: Prof. Hong Kun Lee, M.D.)

The regeneration of the injured articular cartilage has been controversial subject among many authors.

However, there is not detailed report pertaining to the effect of hydrocortisone on the repair of injured articular cartilage.

The author, therefore, has undertaken an experimental study in order to observe effect of hydrocortisone on the repair of intra-articular cartilage in young growing rabbits. Forty rabbits weighing 1000 to 1500 gm were selected and the articular cartilage including at the distal end of femur in the knee was osteotomised about 1.5×1.5 cm extending 5.0mm depth through the subchondral bone layer and replaced immediately into the original site, then each rabbit of experimental group was injected 1 mg hydrocortisone into the knee joint.

After entire procedure, 5 animals from each group were sacrificed at 1st, 2nd, 4th and 8th week and the gross and microscopic examination of the specimen of transplanted articular cartilage was done through the longitudinal section.

The result are obtained as following:

1. Articular surface revealed fragile fibrous tissue appearing later than control group.
2. Degenerative change was noted on the articular cartilage.
3. Necrosis and regeneration were delayed on both articular cartilage.
4. Bone regeneration in subchondral bone layer was inhibited.
5. Decreased fibroblastic proliferation was noted in subchondral bone layer.
6. Complete regeneration was noted at the postoperative 8th week.

I. 緒 論

損傷關節軟骨再生에서는 여러說이 있다. Mankin¹⁾ (1966)은關節軟骨損傷으로 인한軟骨再生은健全한隣接軟骨로부터軟骨細胞의增殖으로治癒되지 않는다고 하으며 또 Bennet²⁾ (1932), DePalma³⁾ (1966) 및 Shands⁴⁾ (1931) 등은損傷軟骨再生에 있어서軟骨下骨層으로부터纖維組織이形成되어 이것이化生(metaplasia)된後纖維性軟骨 또는骨로形成된다고 말하고 있다.

最近 S. Sengupta⁵⁾ (1974)는自家軟骨移植 및同種軟骨移植을施行하여 얇은軟骨層을關節腔內에移植한境遇에서는滑膜液으로써營養을 받아自家 및同種移植에서軟骨 모두가生存하였고軟骨下骨層을包含한軟骨移植에 있어서는關節腔內에 있더라도軟骨層은一部軟骨細胞가壞死 또는退行性變化를惹起시켰으며軟骨下骨層도壞死를 나타내었고纖維組織의侵入으로써軟骨表面을 완전히 덮고 있음을觀察하였다. 그러나移植한軟骨下骨層이滑膜과連結되었을 때는軟骨의壞死는 거의 없고骨의壞死는纖維組織의代置으로써漸次的으로骨의吸收와新生骨形成을 보았다.

盧와李⁶⁾ (1974)는實驗家兎의膝蓋骨에各各表面軟骨帶 및石灰化帶까지包含한 얇은軟骨層缺損 또는軟骨下骨層까지包含하는軟骨의缺損을惹起시킨後그軟骨再生을觀察한結果第一 얇은軟骨缺損에 있어서는未熟硝子軟骨이主로形成되어 있음을 보았고 때로는纖維性軟骨 또는纖維組織으로代置되어 있음을 볼 수 있었다. 다음石灰化帶가包含한軟骨缺損에 있어서는再生過程의進行이遲延되고纖維性組織으로서主로 덮혀 있었고 드물게纖維性軟骨,硝子性軟骨의形成을 볼 수 있었다.金 및李⁷⁾ (1973)는 이를追試하여 같은結果를 보았다.最近金과李⁸⁾ (1974)는幼若家兎大腿骨遠位端에서軟骨下骨層까지包含한軟骨을自家移植하고하이드로코티손 및카이모르립신을주입한後그組織學的變化를觀察한結果重量 900~1200 gm의家兎에對하여大量인 5mg의하이드로코티손을주입한結果自家移植한軟骨의軟骨表面에는코티손을주입하지 않았던對照群에 비해軟骨의退行性變化 및軟骨表面에纖維素形成의顯著한量的減少를 보이고形成의遲延도 보았고軟骨下骨層에 있어서纖維組織形成이顯著히低下되어 있음을 알 수 있었다.

最近整形外科領域에 있어서外傷으로 인한軟骨損傷, 루마치스性關節炎, 退行性關節炎 및 非特異性滑液膜炎等으로서軟骨에損傷을 볼 수 있으며 이들患者

에게治療目的으로全身的 또는直接關節腔內스테로이드의投與를 하고 있다. 특히스테로이드의關節腔內注入은軟骨의退行性變化 또는壞死를惹起시키는 이미周知의事實이며 Ciociola⁹⁾ (1954), Chandler¹⁰⁾ (1958) Silberberg¹¹⁾ (1968), Whitehouse¹²⁾ (1961), Mankin¹³⁾ (1966) 및 Berntsen¹⁴⁾ (1968) 등도報告한바 있다. 이들報告를要約하면 이와같은스테로이드注入은損傷關節再生의抑制 또는細胞의壞死를惹起시키는을알았다. 그러나極히少量의코티손을關節內注入하였을 때는損傷關節軟骨再生에 어떤影響을미친다는데對하여는 아직稀有하다.著者는少量의하이드로코티손을注入時損傷軟骨再生의樣像을究明하기爲하여重量 1000—1500 gm의實驗家兎를使用하여 1 gm의하이드로코티손을局所注入한後損傷軟骨再生의影響을組織學的으로觀察한바興味있는所見을 얻었기에茲에報告하는바이다.

II. 實驗材料 및 方法

A. 實驗材料

實驗動物로써重量이 1000—1500 gm의健康한白色家兎 40마리를雌雄에關係없이同一한條件과飼料로家兎飼育場에서飼育하고그들의大腿骨遠位端部の關節軟骨을實驗材料로하였다.

B. 實驗方法

實驗家兎總 40마리를 20마리씩二群으로나누어各各對照群과하이드로코티손注入群으로區分하여實驗하였다.手術方法으로써는實驗家兎를仰臥位로四肢를手術臺에 잘固定시킨後Neubital을量當 kg을 30 mg을外耳靜脈內에注射하고膝關節을削毛한後merthiolate로써處置를하여膝關節前內側에皮膚縱切開로써大腿骨遠位端部를露出示켰다.露出된遠位端이關節軟骨面에서損傷關節軟骨의크기는大略 1.5×1.5 cm의直四角形의모양과 5.0 mm의두께를超過하지 않도록關節軟骨과軟骨下骨層을包含하여切除하고對照群에서는切除한軟骨片을아무런처치없이元位置에놓아自家移植하였고注射群은自家移植된部位에 1mg의하이드로코티손(Upjohn裂劑)을투벤크릴用注射器로注入한後注入藥物の流出을防止하기爲해 3-0 plain cat gut으로筋肉層을縫合하고 따로 3-0 silk(絹糸)로縫合한後膝關節 및足關節을 90°位置에서石膏固定을施行하였다.

手術後各群은 1週, 2週, 4週 및 8週의間隔으로每

週 各各 5마리씩 屠殺하여 大腿骨 遠位端을 採取하여 10%의 포르마린액에 固定시켜 脫灰시키고 파라핀에 埋沒固着시켜 縱으로 3-6 μ 의 두께로 薄切한 다음 슬라이드에 固定시켜 Hematoxylin-eosin 染色下에 組織學的 變化를 鏡檢하였다.

Ⅲ. 實驗 成績

A. 肉眼的 所見

自家移植을 施行하기前 모든 膝關節은 全히 異常이 없었다. 移植後 膝關節部位는 1~2日後에 顯著한 腫脹이 있었으나 점차로 消失하였고 約 7~10日後에는 正常으로 나타났다. 大腿骨遠位端의 關節面은 第1週에서는 自家移植 軟骨과 隣接 軟骨의 境界는 分明히 볼 수 있었고 靑白色 半透明의 平滑한 關節面을 보이고 있었으며 4~8週에 關節面은 靑白色이고 潤澤하였으며 自家移植과 隣接 軟骨間의 缺損은 거의 볼 수 없었다. 코티손 注入群에서는 對照群과 비슷하였으나 第8週에는 약간의 缺損의 缺如를 나타내고 있었으나 거의 癒合이 되고 있었다.

B. 組織學的 所見

1) 對照群(하이드로코티손 非注入群)

第1週에는 纖維組織이 移植 表面을 덮기 시작하였고 隣接 軟骨 邊緣 및 自家移植 邊緣에 軟骨細胞의 壞死를 볼 수 있었으며 核이 濃染되거나 또는 濃縮(pyknotic)된 變化를 볼 수 있었다. 2週에서는 軟骨下骨層에 血腫 肉芽組織 및 纖維組織의 增殖을 볼 수 있었고 骨細胞의 壞死를 間或 볼 수 있었다. 自家移植部位와 健全한 隣接 軟骨 사이에서 纖維組織이 肥厚하여지고 健全한 隣接 軟骨의 表面과 癒合되고 軟骨間의 缺損은 纖維組織으로 代置되는데 이는 軟骨下骨層에서 增殖된 纖維組織과 極少部分에서 連結癒合되어 있었다. 第四週에서는 軟骨帶와 軟骨下層의 境界가 石灰化帶의 石灰線으로써 分明히 나타나고 있었으며 移植部位의 軟骨表面에서는 表面層(gliding zone), 中間層(transitional zone)에서 적고 圓型의 濃染된 軟骨細胞의 增殖을 볼 수 있고, 表面을 덮고 있는 纖維組織은 隣接하고 있는 健全한 軟骨表面과 完全히 連結하고 있었다. 軟骨下骨層에 있어서는 移植部와 健全한 軟骨사이 兩側으로부터 骨의 形成, 血管의 增殖 및 纖維性骨髓化의 變化를 볼 수 있었으며 아직 헤모시데린(hemosiderin) 및 脂肪帶를 많이 볼 수 있었고 未成熟骨 周圍에는 骨芽細胞의 增殖이 顯著하였다. 第8週에는 軟骨層 및 軟骨下骨層의 區分이 明確하

였으며 兩側 軟骨層 및 骨層은 完全 融合해서 正常과 恰似하였다. 軟骨層細胞의 形狀, 크기, 染色度는 모두 正常化되어 있었다. 骨層에서는 新生骨形成과 血管增殖 및 많은 骨芽細胞를 볼 수 있으며 骨髓도 正常을 나타내었다.

2) 實驗群(少量 하이드로코티손 注入群)

第1週 및 2週 所見은 虛弱(fragile)한 纖維組織이 缺損을 메우기 始作하였으나 對照群의 1週보다 훨씬 量이 적었으며 軟骨表面은 아직 纖維組織으로 덮혀 있지 않았다. 自家移植 및 周圍 隣接 軟骨에 있어서는 그 邊緣에 顯著한 軟骨 壞死를 볼 수 있었다. 第4週에는 아직 빈 小腔을 볼 수 있으며 처음으로 纖維組織이 軟骨 表面을 덮기 始作하였으며 그 兩側 軟骨들의 邊緣에서 軟骨細胞의 再生을 드문드문 볼 수 있었다. 그러나 缺損은 적은 纖維組織으로써 形成되어 있었고 缺損의 1/3정도 밖에 메우지 못했다. 이 纖維組織은 軟骨下骨層으로부터 發生한 纖維組織과 連結되어 있었으며 軟骨下骨層의 新生骨 形成은 對照群보다 活潑하지 않으며 骨芽細胞도 적게 볼 수 있었고, 肉芽組織으로부터 發生한 纖維組織은 아주 얇았으며 많은 脂肪組織, hemosiderin 및 血管의 두께의 增加를 볼 수 있었다. 第8週에 있어서는 移植軟骨層은 隣接軟骨과 서로 連結되어 있으나 아직 缺損을 形成하고 있는 것을 많이 볼 수 있었다. 移植部位의 軟骨 表面의 纖維組織은 얇게 있었으며 軟骨細胞는 正常 크기와 染色度を 나타내고 周圍 軟骨과 相當히 비슷하였다. 石灰化帶는 兩側 軟骨側이 모두 癒合되어 있었고 軟骨下骨層의 海綿層과 境界가 分明하였다. 海綿層에서는 繼續 骨芽細胞의 增殖이 對照群보다 遲延되고 있었고 血管의 肥大, 脂肪組織의 增加 및 hemosiderin을 많이 볼 수 있었다.

V. 總括 및 考察

損傷된 軟骨의 再生은 實驗動物의 未成熟 또는 成熟의 年齡에 따라 다르고 그 缺損의 크기와 깊이에 따라 서로 다르다.

最近 Campbell¹⁴⁾은 生後 3週의 홀스타인 송곳아지 9마리를 軟骨下層까지 包含하여 自家軟骨移植을 한 結果 첫째로 軟骨再生은 軟骨下骨層으로부터 發生하는 纖維組織의 化生으로 再生되거나 둘째로는 損傷된 軟骨로부터 혹은 軟骨下骨層으로부터 血管이 侵入되어 비로소 軟骨이 形成된다고 하였다.

Calandruccio¹⁵⁾ 및 Raffern¹⁶⁾ 등은 軟骨虛質의 流出과 滑膜液으로부터 殘留 軟骨이 營養을 받아 이곳에 纖維

組織의 增殖으로 軟骨을 形成할 수 있다고 하였다. Fisher¹⁷⁾는 epichondrium이 軟骨의 表面을 덮어 이곳으로부터 軟骨表面의 纖維組織을 形成한다고 말하였다.

Weichselbaum¹⁸⁾은 巨大軟骨細胞核(giant chondro-ne)이 殘留 軟骨로부터 發生한다고 하였다, Shands⁴⁾ 및 Bennet²⁾ 등은 骨髓로부터 形成하는 未成熟間質細胞가 硝子性軟骨細胞와 纖維性軟骨細胞로 化生된다고 말하였다. Bennet²⁾와 Calson¹⁹⁾은 表面層과 中間層에 있어서 軟骨細胞增殖이 活潑하였다고 하였다.

本實驗에서는 移植軟骨層 表面에 纖維組織層의 形成은 epichondrium과 連結하고 있으며 이는 Fisher¹⁷⁾와 一致하는것 같다. 對照群및 注入群의 兩群 모두가 表面層이나 中間層에 顯著한 軟骨細胞의 增殖을 볼 수 있었던 것은 Bennet²⁾와 Carlson¹⁹⁾과 같이 軟骨層부터 細胞增殖을 한다는 意見이다. 또 軟骨下骨層으로부터 發生하는 纖維組織은 Shands⁴⁾가 말하는 未成熟間質細胞에서 發生하는 結締組織이라고 볼 수 있으며 이는 表面層까지 侵犯할 수 있음을 볼 수 있었다. 對照群 4週 및 實驗群 8週에 있어서 軟骨層과 軟骨下骨層에 境界가 明確한 것은 移植軟骨과 隣接軟骨 사이의 缺損이 좁아서 그 사이를 軟骨이 軟骨下骨層으로부터 發生되는 纖維組織의 侵入以前에 形成됨을 나타내고 있다. Silberberg¹¹⁾은 코티손이 軟骨細胞에 變化를 일으키는 作用機轉은 分明치 않으나 生物學的 效果는 生存 軟骨細胞에 新與代謝 異常을 招來하게 하여 細胞의 同化作用을 抑制하여 蛋白質 同化作用의 障礙와 細胞 間質 構成에 支障을 주어 退行性 變化를 일으킨다고 하며 細胞膜은 滲透性이 增加되며 細胞의 死滅과 細胞間質構成에 異常을 招來한다고 하였다. Mankin¹⁾과 Shands⁴⁾ 등은 같은 證明을 하였고 Mankin¹⁾은 纖維組織에 있어서 蛋白質合成을 防止하여 軟骨細胞의 增殖이 抑制됨을 報告하였다.

Chandler¹⁰⁾, Berntsen¹³⁾ 및 Hollander²⁰⁾ 등은 하이드로코르티손을 關節腔內에 局所的으로 注入하여 臨床的으로 매우 良好한 效果를 얻었으나 軟骨組織의 新陳代謝低下, 膠原纖維의 合成障礙, 細胞間質의 低下 및 水分缺乏 등이 생긴다고 말했다. 盧와 李⁶⁾ 및 金과 李⁸⁾는 家兎에 5 mg의 프레드니솔론을 關節內에 注入한 結果 損傷關節軟骨이 8~12週에도 完全再生이 안됨을 報告한 바 있다. 本實驗에서는 1~1.5 kg 當 1 mg의 少量 코티손을 注入한 結果 對照群에 比해서 그 再生이 遲延되었으나 8週에는 完全히 再成됨을 볼 수 있었다. 이는 多量으로 注入한 結果와는 달리 少量 注入時는 損傷軟骨再生에 있어서 큰 支障을 주지 않음을 알 수 있다.

따라서 整形外科 領域에 있어서 通常 50~60 kg의 體

重에 該當하는 人體의 關節에 25 mg의 코티손을 注入한 것은 kg 當 0.5 mg에 該當하며 1 kg의 家兎에 1 mg을 注入한 것 보다는 아주 적은 量이다. 따라서 少量의 하이드로코르티손을 注入하면 關節軟骨의 再生은 8週以上이 要함으로써 臨床的으로 繼續 反復 注入할 境遇 8週 以上の 間隔을 두어 注入함이 좋다. 그러나 8週以上の 間隔을 두어 注入함은 治療上 너무 길므로 期間을 短縮하여 注入하는데 對한 앞날의 研究가 期待된다.

V. 結 論

少量의 하이드로코르티손을 注入時 損傷軟骨再生의 樣像을 究明하기 爲하여 重量 1000~1,500 gm 實驗家兎 總 50마리를 25마리씩 2群으로 나누어 各各 對照群과 少量 하이드로코르티손 1 mg의 注入群으로 區分하여 大腿骨 遠位端의 關節軟骨에 外科的으로 自家移植을 施行한 後 注入한 少量의 하이드로코르티손이 損傷軟骨再生에 미치는 影響을 1週, 2週, 4週 및 8週 間隔을 두어 組織學的 變化를 觀察한 結果는 다음과 같다.

- 1) 그 變化에 있어서 軟骨表面層의 纖維組織이 虛弱(fragile)하였고 出現이 對照群보다 遲延되었다.
- 2) 軟骨表面層에는 退行性 變化를 볼 수 있었다.
- 3) 兩側軟骨의 邊緣에서 壞死와 再生이 遲延되었다.
- 4) 軟骨下骨層에서 發生하는 骨增殖이 抑制되어 있었다.
- 5) 軟骨下骨層의 造骨形成이 低下되었다.
- 6) 8週에는 自家移植面에 缺損이 完全 再生됨을 볼 수 있었다.

(本 研究을 始終指導하여 주신 李弘健, 邊永壽教授任게 深深한 謝意를 表하는 바입니다.)

REFERENCES

1. Mankin, H. J.: *The acute effects of intra articular hydrocortisone on articular cartilage in rabbits.* J. B. J. S. 48-A, No. 7, 1383, 1966.
2. Bennet, G. A., Bauer, W., Maddock, S. J.: *A study in repair of articular cartilage,* AM. J. path, 8:499-523, 1932.
3. DePalma A. F.: *Process of repair of articular cartilage demonstrated by histological and audiography with tritiated thymidine,* Clin. Orthop. 48:229-242, 1966.
4. Shands A. R. Jr.: *The regeneration of hyaline cartilage in joints. An Experimental study.* Ar-

- ch. Surg., 22:137-178, 1931.
5. S. Sengupta: *The fate of transplants of articular cartilage in the rabbit.* J.B.J.S. 56-B, No. 1, 167-177, 1974.
 6. 盧永燮, 李弘鍵: 家兔의 膝蓋骨關節軟骨損傷時 prednisolone 注入이 軟骨再生에 미치는 影響에 關한 實驗的 研究. 高麗醫大雜誌, 11(2):909-924, 1974.
 7. 金亨哲, 李弘鍵: 家兔의 損傷軟骨部位에 X-線照射後 發生한 軟骨部の 組織學的 研究. 高麗醫大雜誌, 10(3):893-905, 1973.
 8. 金潤秀, 李弘鍵: 幼若家兔의 關節軟骨 自家移植後 Hydrocortisone 과 Chymotrypsin 注入이 軟骨板再生에 미치는 影響에 關한 實驗的 研究. 高麗醫大雜誌, 發刊中 1974.
 9. Cociola, G. F., cited from Carlson, H.: *Reactions of rabbit patellary cartilage following operative defects.* Acta Orthop. Scandinavica, Supplementum 28, 1957.
 10. Chandler, G. N. Wright, V.: *Deleterious effect of intraarticular hydrocortisone,* Lancet, 11:661, 1958.
 11. Silberberg, M.: *Effect of cattle anterior pituitary extract on bone and joint cartilage.* Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 8610 C. 333-334, 1959.
 12. Whitehouse, M. W. & J. W. Lash: *Effect of cortisone and related compounds on the biogenesis of cartilage in rabbits.* Nature, 187, 37-39, 1961.
 13. Berntsen, E.: *Epiphyseal growth zone in cortisone treated rabbits.* Acta Pharmacol. et toxicol. 26, 413-424, 1968.
 14. Campbell, C. J.: *The healing of cartilage defects* Clin. Orthop., 64:45-63, 1963.
 15. Calandruccio, R. A. and Gilmer, W. S.: *Proliferation, regeneration and repair of articular cartilage of immature animals.* J.B.J.S. 44-A: 431-455, 1962.
 16. Redfern, P.: *On the healing of wounds in the articular cartilage,* Clin. Orthop., 64:4-6, 1969.
 17. Fisher, A. G. T., cited from Carlson, H.: *Reactions of rabbit patellary cartilage following operative defects.* Acta Orthop, Scandinavica, Supplementum 28, 1957.
 18. Weichselbaum, A., cited from Carlson, H.: *Reactions of rabbit patellary cartilage following operative defects.* Acta Orthop, Scandinavica, Supplementum 28, 1957.
 19. Carlson, H.: *Reactions of rabbit patellary cartilage following operative defects.* Acta. Orthop. Scandinavica, Supplementum 28, 1957.
 20. Hollander, J. L., Jesser, R. A. and Brown, E. M.: *Intrasynovial corticosteroid therapy: A decade of use.* Bull. Rheum. Dis. 11:239, 1960.

Legends for Figure

Figure 1. Grafted site of articular cartilage in control group 1 week after surgical procedure showing fibrin mesh filling surgical defect and fibroblastic proliferation in subchondral marrow spaces. Lower part in host side and upper part is grafted piece. H. & E. stain, $\times 100$.

Figure 2. Grafted site of articular cartilage in control group 4 weeks after surgical procedure showing almost complete fusion of the surgical defect. H. & E. stain, $\times 100$.

Figure 3. Grafted site of articular cartilage in hydrocortisone treated group 2 weeks after surgical procedure showing rather wide surgical defect filled with fibrin mesh and degenerative change along subchondral bone layer. No evidence of fibroblastic proliferation is noticeable. H. & E. stain, $\times 100$.

Figure 4. Grafted site of articular cartilage in hydrocortisone treated group 8 weeks after surgical procedure showing almost complete fusion leaving only linear delicate line along chondral layer. H. & E. stain, $\times 100$.

➤ 金昌洙 論文 寫真 附圖 ‹