

# 인공발목관절의 임상시험 가이드라인 개발을 위한 문헌적 고찰

박진오, 이모세, 이진우, 이수빈, 한승환

연세대학교 의과대학 정형외과학교실

## Review of Literatures for Development of Clinical Trial Guideline for Total Ankle Arthroplasty

Jin Oh Park, Moses Lee, Jin Woo Lee, Soo Bin Lee, Seung Hwan Han

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

**Purpose:** The purpose of this study is to develop guidelines for clinical trial of the total ankle replacement system for premarket approval.

**Materials and Methods:** We selected and analyzed nine peer-reviewed articles whose quality had been proven in a previous phase. Two investigators extracted parameters for guideline criteria, including number of cases, patient age, follow-up period, failure rate, radiographic osteolysis rate, residual pain rate, and percentage of satisfaction. In addition, the inclusion and exclusion criteria were analyzed and developed.

**Results:** Eight level IV studies and one level II study were included. The average number of cases was 159 cases and the mean patient age was 63.5 years. The mean follow-up period was 4.2 years, ranging from two to nine. The average failure rate of total ankle replacement in mid- to long-term follow-up was approximately 13% (2%~32.3%). The rate of osteolysis was approximately 18%. Residual pain was common (21.4%~46%), but overall patient satisfaction was approximately 85.6% (67.5%~97%).

**Conclusion:** The results could be used as criteria for designing the clinical studies, such as number of cases, patient age (over 60 years), and follow-up period (minimum two years). The clinical scoring system and 36-item short form health survey (SF-36) was the most commonly used method for clinical evaluation for total ankle arthroplasty. In addition, the overall results, including failure rate, osteolysis rate, and patient satisfaction, could be used as a parameter of guidelines for premarket approval.

**Key Words:** Ankle, Arthritis, Ankle replacement arthroplasty, Clinical trial, Guideline

### 서론

폴리에틸렌 경골 인공관절과 금속으로 만든 거골 인공관절을 이용한 발목관절 인공관절 치환술은 1973년에 Lord와 Marotte<sup>1)</sup>이 처음 시작하였으며, 말기 발목관절염 환자의 치료로 사용되었다. 이들을 1세대 발목 인공관절이라고 하며, 고식적 치료인 발목관절 유합술과 경쟁하였으나 기대 이하의 임상결과로 인하여 그 사용이 보편화되지는 못하였다.<sup>2)</sup> 그 이전에는 인공고관절을 발목에 적

용하여 인공관절술로 대체하려는 노력이 있었으나 모두 실패하였고, 1세대 인공관절 치환술의 경우도 27예 중 7예에서 만족할 만한 결과를 얻는 등 그 성적은 좋지 못하였으나 발목 인공관절의 시작이라는 점에서 의의가 있다고 할 수 있다.<sup>2)</sup> 이를 토대로 디자인과 생역학적 모델이 개선된 2세대 인공발목관절 치환물이 개발되었는데 이전의 인공관절에 비해 해부학적으로 주변 인대의 손상을 최소화하면서 최대한의 운동 범위를 구현하되 모든 운동 범위에서 안정성을 얻을 수 있도록 디자인되었다. 특히 시멘트 고정보

Received October 6, 2014 Revised October 29, 2014 Accepted October 29, 2014

Corresponding Author: Seung Hwan Han

Department of Orthopaedic Surgery, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, 211 Eonju-ro, Gangnam-gu, Seoul 135-720, Korea  
Tel: 82-2-2019-3410, Fax: 82-2-573-5393, E-mail: osmedic@yuhs.ac.

**Financial support:** This study was supported by the grant of the Korea Food and Drug Administration.

**Conflict of interest:** None.

Copyright ©2014 Korean Foot and Ankle Society. All rights reserved.

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

다는 임플란트의 직접 압박 고정법(press fitting)을 선택함으로써 고정력과 내구성이 획기적으로 개선되었고, 최근에는 가동형 삽입물 시스템인 삼중구조 인공발목관절(three component total ankle arthroplasty)이 개발되어 사용되고 있다.<sup>3)</sup> 그러나 개발자의 의도와 달리 인공관절물 주위의 해리 현상(osteolysis), 수술 후 잔여 통증 등 합병증 발생이 빈번하여 퇴출된 시스템도 적지 않다. 따라서 다양한 인공발목관절의 재료와 디자인의 개발에도 불구하고 임상적 결과에 대한 논란은 지속되고 있으며, 실제 환자에 임상적으로 인공발목관절을 적용하기에 앞서 새로이 개발된 인공발목관절의 임상효과를 증명할 수 있는 체계적인 임상시험 계획과 가이드라인이 요구되고 있다. 이에 본 연구에서는 새로이 개발된 인공발목관절의 안정성, 유효성 검증을 위한 체계적인 임상시험 가이드라인을 이전의 임상시험과 문헌 고찰을 통해 제시하고자 한다.

### 대상 및 방법

임상시험 가이드라인 개발에 기초가 될 수 있는 이전 발표 논문 및 임상시험 관련 자료를 수집하여 다음 각 항목으로 분류하였고, 국내외 국외 가이드라인 및 기존 임상시험 자료 등을 참고하여 분석하였다. 최근 10년 안에 PubMed에 등재된 논문 중 개발자가 직접 저술한 논문은 제외하였으며, 단순 증례보고 형식의 논문이 아

닌 50명 이상의 대규모 임상연구 중 개별 인공관절 기기에 대한 추적관찰 결과가 보고된 논문을 위주로 문헌을 선택하였다(Table 1).<sup>4-12)</sup>

#### 1. 국내 인공관절 허가 현황 및 사용 현황

현 식품의약품안전처 의료기기 품목 분류상 인공발목관절 해당 품목 정의를 조사하고 이에 따른 국내 인공발목관절 허가 및 사용 현황, 임상시험 대상 의료기기 여부를 확인하였다.

#### 2. 국내외 임상시험 현황 분석

인공발목관절 관련 과거 10여 년간 발표되었던 인공발목관절과 관련된 대표적 임상 논문 자료를 분석하여 가이드라인 작성에 유용한 항목을 도출하였다(Table 2).<sup>4-12)</sup> 각 연구에 사용되었던 임상시험 항목을 다음 기준에 의하여 분석하고 임상시험 가이드라인에 포함시켰다.

##### 1) 임상시험 대상 및 제외 기준(inclusion criteria and exclusion criteria) 분석

인공발목관절 임상시험에 참여한 환자의 포함기준 및 제외기준을 분석함으로써 정확한 인공발목관절의 기능을 평가할 수 있는 환자군 선택에 대한 고찰을 시행하였다. 본 분석 항목에서는 인공

**Table 1.** Patient Number, Age, and Follow-up Period of Selected Articles

Study	First author	Level of study	Prosthesis	Cases (n)	Mean age (yr)	Mean follow-up (yr)
1	Hurowitz <sup>6)</sup>	IV	Agility	62	54.5	3.3
2	Knecht <sup>7)</sup>	IV	Agility	132	61	9
3	Anderson <sup>4)</sup>	IV	STAR	51	57	4.3
4	Valderrabano <sup>10)</sup>	IV	STAR	68	56	3.7
5	Wood <sup>12)</sup>	IV	STAR	200	59.6	7.3
6	Saltzman <sup>8)</sup>	II	STAR	593	63	2
7	Bonnin <sup>5)</sup>	IV	Salto	98	56	2.9
8	Schweitzer <sup>9)</sup>	IV	Salto	75	63	2.8
9	Valderrabano <sup>11)</sup>	IV	Hintegra	152	59.6	2.8
Mean				159.0	63.5	4.2

Refer to Table 4 for the company information of prosthesis except in the case of Agility (DePuy, USA).

**Table 2.** Survivorship and Clinical Results of Implants

Study	First author	Prosthesis	Failure (%)	Osteolysis (%)	Residual pain (%)	Satisfaction (%)
1	Hurowitz <sup>6)</sup>	Agility	23.5	46	33	85
2	Knecht <sup>7)</sup>	Agility	2	1	21.4	92
3	Anderson <sup>4)</sup>	STAR	32.3	20	-	-
4	Valderrabano <sup>10)</sup>	STAR	10.6	14	27	90
5	Wood <sup>12)</sup>	STAR	13.2	15	46	97
6	Saltzman <sup>8)</sup>	STAR	8.6	2	31	83
7	Bonnin <sup>5)</sup>	Salto	12	12.5	33	67.5
8	Schweitzer <sup>9)</sup>	Salto	4	39	-	-
9	Valderrabano <sup>11)</sup>	Hintegra	10.6	15.2	34	85
Mean			13.0	18.3	32.2	85.6

Values are presented as mean.

Refer to Table 4 for the company information of prosthesis except in the case of Agility (DePuy, USA).

발목관절의 임상결과에 영향을 줄 수 있는 환자군들의 특징과 개체들을 분석하였다.

2) 임상시험 기간 및 대조군 선정

인공발목관절의 임상시험 평가 기간은 최소 성능 평가를 위한 평가 기간과 장기간의 기능평가, 인공발목관절 수명과 연관되는 내용으로 각각의 기간에 대한 평가 의미와 분석 항목 등을 도출해 내었다. 또한 시험 대상 인공발목관절의 적절한 대조군은 어떻게 설정되었는지를 비교검증 문헌 고찰을 통해 살펴보았다.

3) 임상시험 평가 항목 분석

인공발목관절 기능을 임상적으로 평가할 수 있는 다양한 평가 방법 중 주로 사용되는 항목들을 기존의 문헌을 분석하여 도출하였고, 향후 임상시험에서 인공발목관절의 안정성 및 효용성 평가를 위해 반드시 포함시켜야 할 일차평가지수와 이차평가지수 항목을 도출하였다.

4) 방사선학적 평가 항목 분석

인공발목관절 수술 이후 치환물의 위치 및 골용해 정도를 평가하는 방법에 대하여 사용되는 기준을 분석하여 제시하였다.

Table 3. Classification of Total Ankle Replacement Implant in Korean Food and Drug Admisitration

Item category code	Class	Item name
B03010.01	3	Prosthesis, ankle, internal total
B03010.02	4	Prosthesis, ankle, internal total biodegradable

Table 4. List of Available Total Ankle Replacement System in Current Market

Market	Name	Company	Nation	Component	Class
Domestic	Hintegra	Newdeal	France	3	3
	Salto	Tornier	USA	3	3
	Mobility	DePuy	EU	3	3
	Zenith	Corin	England	3	3
	INBONE	Wright Medical	USA	2	3
International	Buechel-Pappas	Endotec	USA	3	3
	Eclipse	Integra Life Science	USA	3	3
	TARIC	Implantcast GmbH	Germany	3	3
	German Ankle system	Arge Medizintechnik	Germany	3	3
	ESKA	ESKA Implant	Germany	2	3
	BOX	Finsbury Orthopaedics	England	3	3
	Albatros	Groupe Lepine	France	3	3
	Ramses	Maitrise Orthopatique	France	3	3
	Ankle Evolution	Biomet	Netherlands	3	3
	CCI Evolution	Van Straten Medical	Netherlands	3	3
	Alphamed Orthner	Alphamed	Austria	3	3
	TNK	Kyocera	Japan	2	4
	Trabecular Metal	Zimmer	USA	3	4
	STAR	Small Bone Innovation	USA	3	4

5) 선정된 임상시험 평가 항목 분석에 대한 통계 분석 방법

선정된 논문에서 주로 사용되는 평가 방법에 대하여, 사용 가능한 통계 기법과 이에 대한 활용법에 대하여 예를 들어 제시하였다.

결 과

1. 국내 인공발목관절 허가 현황 및 사용 현황

의료기기 품목 및 품목별 등급에 관한 규정(2014년 10월 31일 개정)에 의하면 인공발목 관절은 두 가지 품목 분류로 허가되어 현재 시판되고 있다(Table 3). 발목관절부의 관절성형술에 사용하는 임플란트로서 인공 경골부, 인공 거골부 등이 개별 또는 한 벌로 구성될 수 있다. 안정성이 확인된 재료로 구성되어 있으며 표면처리(porous coating, 산화막 등)된 경우는 3등급으로 분류되며, 안전성이 확인되지 않은 재료(생체 재료, 흡수성 재료 등) 및 특수표면 처리한 경우는 4등급으로 분류된다. 인공관절과 관련된 디자인, 즉 이중구성 인공관절(two component system), 삼중구성 인공관절(three component system) 등 일반적으로 임상에서 많이 통용되는 분류보다는 인공관절에 사용된 금속의 재료에 따라 분류가 되고 있다. 특히 안정성이 확인되지 않은 재료(생체재료, 흡수성 재료 등)가 사용된 인공관절은 특수재질 인공발목관절로 분류하여 임상시험을 의무화하고 있다. 현재 국내에서 제조되고 있는 인공발목관절은 없으며, 모두 수입하여 사용되고 있다. 초기 Agility 시스템은 현재 수입이 되지 않고 있으며, 현재 Hintegra (Newdeal, Lyon, France), Salto (Tornier, Edina, MN, USA), Mobility (DePuy, Warsaw, IN, USA), Zenith (Corin, Cirencester, England) 등 4개의 회사 제품이 사용되고 있다(Table 4).

현재 국내에서 사용되고 있는 모든 인공발목관절은 품목 분류상

일반 인공발목관절에 해당되고, 특수 재질 인공발목관절 항목으로 허가되어 사용되는 인공관절은 없다. 국내에 수입되지 않고 외국에서 사용되고 있는 인공발목관절 제품을 분석한 결과, 일본에서 사용중인 TNK 시스템(Kyocera Medical Corp., Kyoto, Japan)이 titanium 및 cobalt-chrome 등을 사용하는 일반적인 인공관절과는 달리 ceramic을 사용하는 제품으로 특수 재질 인공발목관절로 분류할 수 있으며, hydroxyapatite가 표면 처리된 STAR 시스템(Small Bone Innovation, Morrisville, PA, USA)의 경우도 특수 표면처리로 인하여 4등급 제품으로 분류될 수 있다. 그 외 제품들은 3등급인 일반 인공발목관절에 해당된다(Table 4).

## 2. 국내외 임상시험 현황 분석

### 1) 임상시험 대상 및 제외 기준

문헌 고찰 결과 대상자의 평균 연령은 약 63.5세였으며(22~89세), 원발성 또는 외상 후 발목 관절염 환자 중 말기 발목관절염 환자가 인공발목관절의 주 적용 대상 환자군이었다. 자가면역성 발목관절염 및 대사성 발목관절염은 임상연구 대상에서 포함되는 경우가 적었다.

임상시험 대상자 선정 기준에서 통증에 대한 선정 기준은 모든 문헌에서 관찰되었으며, 3~6개월 이상의 일반적인 보존적 치료에도 통증이 조절되지 않는 경우 임상시험 대상자로 선정되었다.

방사선학적 선정 기준으로는 말기 관절염이 주 대상질환으로 선정되었으며, 이는 Takakura 발목관절염 분류상 IIIb, IV 또는 Kellgren & Lawrence grade III, IV 이상의 방사선학적 관절염 소견에 해당된다.<sup>13,14)</sup> 통증이 심하나 방사선학적 분류가 경미한 경우 임상시험 대상에서 제외되었다. 수술 전 골성숙도가 낮은 경우나 골다공증이 있는 환자는 인공관절의 생존에 영향을 줄 수 있으므로 제외하는 경향이 많았다. 또한 정면 측정 사진에서 발목관절의 관상면 변형이 20°~35° 이상 내반 또는 외반되어 있는 경우 임상시험 대상에서 제외되었다. 주된 제외 기준으로는 발목관절 주위 활동성 감염 또는 심부 감염이 있는 경우, 발목뼈의 무혈성 괴사 등으로 뼈의 실체가 남아 있지 않는 경우 등이 있었다(Table 5).

### 2) 임상시험 기간 및 대조군 선정

임상시험 기간은 인체에 삽입된 인공발목관절의 안정성과 유효성을 평가하는 최소 기간으로 인공관절의 초기 생존율 평가, 장기 생존율 평가에 중요한 지표가 된다. 임상사용 허가를 위한 평가 기간은 초기 생존율을 반영할 수 있는 단기 추적관찰을 요하며, 문헌 조사 결과 최소 단기 추적관찰은 2~2.5년, 중기 추적관찰 기간은 4~6년, 장기 추적관찰 기간은 10년 이상으로 나타났다. 본 연구에 인용된 문헌의 경우 평균 추적관찰 기간은 약 4.2년(2~9년)으로 나타났다, 최소 2년 이상의 추적관찰을 시행한 것으로 나타났다.

대조군의 경우 대부분의 논문에서 단일 추적관찰 결과를 보고하여 자료가 많지 않았으나, Saltzman 등<sup>8)</sup>은 전향적 대조군 연구에서는 발목관절염에 대한 발목관절 유합술을 대조군으로 설정하여 두 군 간의 비교를 통해 인공발목관절의 우수성을 검증하였다. 특정 두 제품 간의 전향적 비교 연구는 현재까지 진행되지 않은 것으로 조사되었다.

### 3) 임상결과 평가 항목

선정된 문헌을 분석한 결과 인공발목관절 치환술 이후 사용되는 공통된 임상평가 시스템은 없는 것으로 나타났다. 그러나 유효성에 대한 주된 평가 항목으로 통증 및 기능을 반영하는 객관적 평가 지표와 환자의 정신적 만족, 삶의 질 향상 등을 반영하는 주관적 평가 지표가 대부분의 임상연구에서 공통적으로 사용되었다. 또한 visual analogue scale과 같은 단순한 항목을 측정하여 수술 전후 임상결과를 비교하기보다는 다양한 지표를 종합하여 평가하는 scoring system을 이용하였으며, Kofoed ankle score system,<sup>15)</sup> American Orthopaedic Foot and Ankle Society (AOFAS) ankle-hindfoot scale,<sup>16)</sup> Buechel-Pappas score,<sup>17)</sup> ankle osteoarthritis scale,<sup>18)</sup> foot and ankle disability index<sup>19)</sup> 등 다양한 종합 임상평가 방법들이 사용되었다.

환자 만족도 및 환자 삶의 질 평가 항목 또한 대부분의 연구에서 같이 시행되었으며, 종합 임상평가 항목들과는 달리 36-item short form health survey (SF-36)<sup>20)</sup>와 같이 널리 입증된 삶의 질 평가 도구가 공통적으로 대다수 논문에서 사용되었다.

**Table 5.** Inclusion and Exclusion Criteria of Clinical Trial Protol in Total Ankle Replacement System

Inclusion criteria	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Severe pain, loss of function related with ankle joint</li> <li>- End stage primary osteoarthritis, post-traumatic arthritis (Takakura stage IIIb, IV, Kellgren &amp; Lawrence grade III, IV)</li> <li>- At least 6 months of conservative care with confirmation of medical record, X-ray, medication record</li> </ul>
Exclusion criteria	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Low bone maturity</li> <li>- Active or deep infection of ankle joint</li> <li>- Lower extremity peripheral arterial occlusive disease</li> <li>- Uncontrolled diabetes mellitus</li> <li>- History of ankle arthrodesis</li> <li>- Hindfoot angulation more than 35°/forefoot malalignment inhibiting plantigrade foot</li> <li>- Obesity (&gt;115 kg)</li> <li>- Avascular necrosis of distal tibia</li> </ul>

안정성 평가 항목으로는 인공발목관절 수술 이후 발생하는 감염률, 초기 생존율, 재수술률 등의 항목이 사용되었으며, 현재 사용되고 있는 인공발목관절의 실패율은 평균 13% (2%~32.3%)로 나타났다. 인공발목관절의 생존율의 경우 기관 및 인공발목관절 종류에 따라 차이가 있으나 대략적으로 단기 추시 결과 평균 85% 이상이었다.

#### 4) 방사선학적 평가 항목 분석

방사선학적 지표는 Hintermann 등<sup>21)</sup>이 제시한 지표들을 주로 사용하였다. 경골 치환물의 위치 평가로 경골 삽입물에 대하여 전후면 사진상 경골의 측과 경골 삽입물이 이루는  $\alpha$  각, 측면 사진상 경골의 측과 경골 삽입물이 이루는  $\beta$  각이 사용되었으며, 측면 사진상 거골의 위치 평가를 위한  $\gamma$  각을 정의하였다. 이들 지표와 함께 삽입물 주변의 골용융 변화를 측정하여 골용해(osteolysis) 여부도 측정하였는데, 조사된 문헌상 약 18% (1%~46%)에서 골용해가 관찰되는 것으로 나타났으며, 골용해가 반드시 수술 실패와 연관되지는 않았다.

#### 5) 선정된 임상시험 평가 항목에 대한 통계 분석 방법 예시 제안

주된 일차 유효성 평가 항목은 종합 임상평가 항목이 주로 사용되었으므로, 연속 변량으로 선정된 점수 비교의 경우 독립된 평가자에 의해 시험군과 대조군 피험자들이 기록한 점수의 평균을 비교하고, 독립 이표본 t-검정(two sample t-test) 또는 Wilcoxon 순위합검정(Wilcoxon rank sum test)을 이용하여 분석하는 것이 권고된다. 추가적인 유효성 평가기준으로 SF-36, 설문 점수 등은 기저값(baseline) 대비 일정 시점에서의 변화율이 시험군과 대조군 간 유의한 차이가 있는지에 대해 공변량 분석(analysis of covariance, ANCOVA)을 이용하여 검정하는 것이 권고된다. 이때 기저값은 공변량으로 한다. 정규성을 만족하지 못하는 경우에는 반응변수에 적절한 변환을 수행한 후에 공변량 분석을 실행하는 것이 권고된다.

## 고 찰

인공발목관절 수술은 말기 발목관절 골관절염 또는 이와 비슷한 대사성 관절염, 자가면역 관절염 등 다양한 원인의 관절염에 의해 방사선학적으로 관절 파괴가 심하면서 통증이 심한 경우 시행되는 수술이다. 이전의 고식적 발목관절 유합술의 경우 운동 제한과 주변 관절의 관절염 파생 등의 합병증으로 인해 현재 점차 인공발목관절 수술로 그 추세가 바뀌고 있다. 임상시험에 있어 대상 질환의 선택은 해당 의료기기가 주로 적용될 대표 질환으로 선택되어야 하며, 일차성 또는 외상성 말기 발목관절염이 대부분의 문헌에서 인공발목관절의 대상질환으로 선정되어 있었다. 일부 문헌에서 대사성 또는 자가면역 발목관절염이 포함되어 있기는 하나, 관절염의 원인이나 진행 양상이 일차성 발목관절염과 달라 그 원인에 따

라 다양한 결과가 예상될 수 있다.<sup>6)</sup> 따라서 인공발목관절의 다기관 전향적 연구가 없는 상태에서 다양한 원인에 의한 관절염 환자를 대상 환자로 포함하는 것은 임상시험에 예기치 않은 결과를 초래할 수 있으므로 임상시험 대상자 선택에 있어 신중을 기해야 한다.

임상시험에 있어 임상시험 기간은 대상 환자 선정과 더불어 매우 중요한 부분이며, 적용된 의료기기가 충분히 그 성능을 발휘하고 합병증의 발생이 어느 정도 안정된 시기를 선택해야 된다. 인공관절의 내구성을 시험하는 것이 목적이라면 중장기적인 추적관찰이 필요할 수 있겠으나, 일반적으로 안전성 유효성의 검증이 필요한 단계에서는 단기 추적관찰 기간만으로 충분히 자료의 분석이 가능하다고 본다. 본 연구에 사용된 문헌의 경우에도 단기부터 중장기까지 다양한 기간을 가지고 인공발목관절을 분석하였으나 대략적인 인공발목관절의 성능과 합병증 빈도의 측정은 2년 정도의 단기 추적관찰 기간에서 시행되었으며, 이 기간 내에 삽입된 인공발목관절의 생존율, 재수술률, 감염률 등을 측정하여 안정성 및 유효성의 기초 자료로 적용한 것으로 나타났다. 임상 적용이 시작된 인공발목관절의 경우, 평균 8년 이상의 장기적인 추적관찰 결과가 보고되고 있으나 인허가를 위한 임상평가보다는 사후 관리 및 장기 생존율 평가 측면에서 지속적으로 성능 관리를 하는 데 의미가 있다고 하겠다.

이전 주요 논문의 수술 전후 임상결과 성적은 대조군 없이 특정 인공발목관절을 적용 후 특정 기간 이후의 절대 평가로 해당 의료기기의 유효성을 평가하였다. 생존율과 재수술률도 현재 시판되고 있는 제품의 최소한의 성적 이상이 도출될 수 있는 기준을 정하여 평가하는 방법을 사용할 수 있다. 대조군 임상연구를 계획하는 경우 현재 시판되고 있는 제품이나 특정 기준 치료 방법을 선정하여 동등성, 비열등성 또는 우월성 임상시험 기법으로 대상 인공발목관절의 임상 성적을 증명할 수 있다.

대조군의 설정에 있어 연구자의 의도에 따라 다양한 방법과 이에 따른 통계적 분석으로 결과가 도출된다. 수술 전후의 임상결과를 비교하는 경우 특정 향상치를 설정하여 임의로 설정된 통계 검증 범위에서 향상도를 측정할 수도 있다. 또한, 특정 수술법이나 시판 중인 인공발목관절을 대조군으로 설정하는 경우 비열등성, 우월성 및 동등성 임상시험으로 계획하여 일정 폭(margin) 이상의 임상결과 향상을 증명하는 방법도 현재 비교적 많이 사용되고 있는 임상시험 기법이라 할 수 있다. 특히, 임상결과 차이의 인정 폭은 많은 문헌고찰과 관련 전문가들의 의견 조율에 의해 결정되는 사항으로 임상시험 대상자 수와 통계 분석 기법을 결정하는 매우 중요한 지표이므로 임상시험 계획 시 연구자는 반드시 이에 대한 정의와 근거가 준비되어야 한다.

인공관절 수술 이후 환자의 임상 향상 정도의 평가로 단일 항목 측정보다는 다양한 종합 임상평가 방법을 이용한 임상연구가 대부분 시행되었다. 약물치료 임상에서 특정 항목의 개선만을 일차 평가지수로 선택하는 것과는 달리 통증, 기능, 방사선 지표, 관절 운

동 범위 등의 항목을 측정하여 종합적으로 평가하는 방법을 선택 하였으며, 평가 분석법마다 조금씩 차이는 있으나 임상시험자가 관심을 가지는 항목의 비중에 따라 다양한 평가법이 선택되는 경향이 있는 것으로 나타났다. 인공무릎관절이나 인공엉덩이관절에서는 현재 대부분의 연구에서 학회에서 인정되는 하나의 평가법으로 연구가 진행되고 있으나, 인공발목관절 수술은 공통된 평가법이 없는 것이 문제로 나타나 향후 이와 관련된 연구가 진행되어야 할 것으로 판단된다.

이들 평가 항목은 반드시 이전의 통계 관련 분석에서 유용성 (validity)과 신뢰도(reliability)가 증명되어야 하며,<sup>19,22,23</sup> 가장 흔히 사용되는 AOFAS scale은 상기 유용성과 신뢰도가 증명되지 않은 임상 측정법으로 향후 사용에 주의가 필요하다고 알려져 있다. 또한 대부분이 외국어로 된 평가 방법이어서 환자의 설문조사를 위해 이를 한국어로 번역하는 경우 이에 대한 적절성 평가도 선행되어야 한다.<sup>23</sup> 현재 많은 유용성과 신뢰도가 증명된 평가 방법이 다양한 임상시험에서 삶의 질 평가 방법으로 사용되고 있으나, 유료 서비스가 많고 사용 전 개발자의 허락이 필요하며 임의 사용에 주의를 요한다.

투시 방사선 사진상 적절한 인공물 위치를 평가하기 위하여 Hintermann 등<sup>21</sup>은 다음의 기준을 제시하였다. 경골 치환물의 위치 평가로 경골 삽입물에 대하여 전후면 사진상 경골의 축과 경골 삽입물이 이루는  $\alpha$  각, 측면 사진상 경골의 축과 경골 삽입물이 이루는  $\beta$  각이 사용되며, 측면 사진상 거골의 위치 평가를 위한  $\gamma$  각을 정의하였다. 이 기준은 Hinteгра 인공발목관절에 주로 특화되어 사용되는 기준이나 이와 비슷한 STAR나 Salto 인공발목관절에도 적용이 어느 정도 가능하다. 그러나 인공발목관절의 디자인이 다른 경우 이에 대한 방사선학적 지표는 보정이 필요하다. 전반적인 문헌 고찰 결과 정상적인 경골 치환물의 위치는  $85^\circ < \alpha < 95^\circ$ ,  $80^\circ < \beta < 90^\circ$ 를 이뤄야 하며, 각의 변화가  $2^\circ$ 를 초과하거나 연속적인 방사선 투과성 선이 2 mm보다 긴 경우에는 경골 인공물의 해리를 의심해야 한다. 거골 인공물의 해리는  $\gamma$  각의 변화가  $5^\circ$ 를 초과하거나 길이의 변화가 5 mm를 초과한 경우로 정의한다. 또한 방사선학적 해리 구역도 인공발목관절마다 발생하는 위치가 상이하나 보편적으로 적용이 가능한 해리 구역에 대한 공통된 의견은 없으므로 조사되었으며, 이에 대하여 공통화된 방사선학적 측정지표가 제시되어야 할 것으로 판단된다.

## 결론

본 연구에 의해 분석된 이전의 인공발목관절술의 임상연구 결과 중 대상환자 수, 나이 및 추적관찰 기간 등은 안정성 유효성 검증을 위한 임상시험 가이드라인의 참고자료로 활용될 수 있다. 특히 인공발목관절 임상시험의 주된 임상시험 대상 환자군은 60세 이상의 일차 또는 외상성 말기 발목관절염 환자였으며, 최소 관찰 기간

으로는 2년 이상이 필요한 것으로 나타났다. 주된 임상평가 자료로는 다양한 종합 임상관찰 평가 항목이 사용되었으며, 그 외에 환자 만족도 평가인 SF-36 지표와 통증 점수 등도 추가적인 평가 항목으로 주로 사용되었다. 방사선학적 지표는 많은 논문에서 사용이 되었으나 아직 공통된 평가방법은 없는 것으로 나타났다. 인공관절 주위 골 해리 현상 등의 자료는 향후 새로운 인공발목관절 인허가 시 상대적인 비교 지표로 사용이 가능할 것으로 생각된다.

## REFERENCES

1. Lord G, Marotte JH. Total ankle prosthesis. *Technic and 1st results. Apropos of 12 cases. Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot.* 1973;59:139-51.
2. Gougoulias NE, Khanna A, Maffulli N. History and evolution in total ankle arthroplasty. *Br Med Bull.* 2009;89:111-51.
3. Cracchiolo A 3rd, Deorio JK. Design features of current total ankle replacements: implants and instrumentation. *J Am Acad Orthop Surg.* 2008;16:530-40.
4. Anderson T, Montgomery F, Carlsson A. Uncemented STAR total ankle prostheses. Three to eight-year follow-up of fifty-one consecutive ankles. *J Bone Joint Surg Am.* 2003;85:1321-9.
5. Bonnin M, Judet T, Colombier JA, Buscayret F, Graveleau N, Piriou P. Midterm results of the Salto Total Ankle Prosthesis. *Clin Orthop Relat Res.* 2004;(424):6-18.
6. Hurowitz EJ, Gould JS, Fleisig GS, Fowler R. Outcome analysis of agility total ankle replacement with prior adjunctive procedures: two to six year followup. *Foot Ankle Int.* 2007;28:308-12.
7. Knecht SI, Estin M, Callaghan JJ, Zimmerman MB, Alliman KJ, Alvine FG, et al. The Agility total ankle arthroplasty. Seven to sixteen-year follow-up. *J Bone Joint Surg Am.* 2004;86:1161-71.
8. Saltzman CL, Mann RA, Ahrens JE, Amendola A, Anderson RB, Berlet GC, et al. Prospective controlled trial of STAR total ankle replacement versus ankle fusion: initial results. *Foot Ankle Int.* 2009;30:579-96.
9. Schweitzer KM, Adams SB, Viens NA, Queen RM, Easley ME, Deorio JK, et al. Early prospective clinical results of a modern fixed-bearing total ankle arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2013;95:1002-11.
10. Valderrabano V, Hintermann B, Dick W. Scandinavian total ankle replacement: a 3.7-year average followup of 65 patients. *Clin Orthop Relat Res.* 2004;(424):47-56.
11. Valderrabano V, Pagenstert G, Horisberger M, Knupp M, Hintermann B. Sports and recreation activity of ankle arthritis patients before and after total ankle replacement. *Am J Sports Med.* 2006;34:993-9.
12. Wood PL, Prem H, Sutton C. Total ankle replacement: medium-term results in 200 Scandinavian total ankle replacements. *J Bone Joint Surg Br.* 2008;90:605-9.
13. 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.
14. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteo-

- arthrosis. *Ann Rheum Dis*. 1957;16:494-502.
15. **Kofoed H**. Cylindrical cemented ankle arthroplasty: a prospective series with long-term follow-up. *Foot Ankle Int*. 1995;16:474-9.
  16. **Kitaoka HB, Alexander LJ, Adelaar RS, Nunley JA, Myerson MS, Sanders M**. Clinical rating systems for the ankle-hindfoot, mid-foot, hallux, and lesser toes. *Foot Ankle Int*. 1994;15:349-53.
  17. **Buechel FF, Pappas MJ, Iorio LJ**. New Jersey low contact stress total ankle replacement: biomechanical rationale and review of 23 cementless cases. *Foot Ankle*. 1988;8:279-90.
  18. **Domsic RT, Saltzman CL**. Ankle osteoarthritis scale. *Foot Ankle Int*. 1998;19:466-71.
  19. **Martin RL, Irrgang JJ**. A survey of self-reported outcome instruments for the foot and ankle. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2007;37:72-84.
  20. **Ware JE Jr, Sherbourne CD**. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992;30:473-83.
  21. **Hintermann B, Valderrabano V, Dereymaeker G, Dick W**. The HINTEGRA ankle: rationale and short-term results of 122 consecutive ankles. *Clin Orthop Relat Res*. 2004;(424):57-68.
  22. **Roos EM, Brandsson S, Karlsson J**. Validation of the foot and ankle outcome score for ankle ligament reconstruction. *Foot Ankle Int*. 2001;22:788-94.
  23. **Lee KM, Chung CY, Kwon SS, Sung KH, Lee SY, Won SH, et al**. Transcultural adaptation and testing psychometric properties of the Korean version of the Foot and Ankle Outcome Score (FAOS). *Clin Rheumatol*. 2013;32:1443-50.