



족관절 골관절염에서의 관절 내 Hyaluronic Acid 주사의 유용성

박철현, 박정진*, 석현규*, 우인하*

영남대학교 의과대학 정형외과학교실, *영남대학교의료원 정형외과

The Efficacy of Intra-Articular Hyaluronic Acid Injections in Ankle Osteoarthritis

Chul Hyun Park, Jeong Jin Park*, Hyun Gyu Seok*, In Ha Woo*

Department of Orthopaedic Surgery, College of Medicine, Yeungnam University,

*Department of Orthopaedic Surgery, Yeungnam University Medical Center, Daegu, Korea

Purpose: This study sought to investigate the appropriate indications for intra-articular injection of hyaluronic acid in ankle osteoarthritis, its efficacy at each stage of osteoarthritis and to compare the efficacy related differences at each stage.

Materials and Methods: A retrospective study was conducted from January 2016 to September 2019 on 43 patients (50 cases) diagnosed with ankle arthritis and given intra-articular injection of hyaluronic acid. Patients were classified according to the modified Takakura ankle osteoarthritis stages. Stage 2 comprised 24 cases; stage 3A, 15 cases; stage 3B, 8 cases; and stage 4, 3 cases. The clinical evaluation was carried out using the visual analogue scale (VAS), American Orthopaedic Foot and Ankle Society (AOFAS) score, and the Foot and Ankle Outcome Score (FAOS). The patients' satisfaction with the injection was evaluated at 1 year after injection. A radiographic evaluation was performed to gauge the progression of osteoarthritis before and after the injection.

Results: The VAS, AOFAS score, and FAOS at 3 months and 1 year after injection showed statistically significant improvements compared to those before the injection. There was a significant difference in the VAS for each stage over time; however, this was not the case with the AOFAS score and the FAOS. A significant improvement of the VAS after injection was seen only in stage 3A when compared with the other stages. The overall satisfaction rate with the injection was 90%. There were no ankle osteoarthritic stage changes in the serial follow-up radiograph.

Conclusion: Intra-articular injection of hyaluronic acid resulted in a significant clinical improvement up to 1 year after the injection. Therefore, the intra-articular injection of hyaluronic acid could be a treatment option for ankle osteoarthritis.

Key Words: Ankle, Osteoarthritis, Hyaluronic acid, Injections

서론

히알루론산은 관절액을 이루는 주요 구성 성분으로 N-아세틸글루코사민(N-acetylglucosamine)과 글루쿠론산(glucuronic acid)

으로 이루어진 고분자 다당체이다. 골관절염에서 히알루론산의 관절 내 주사는 감소한 관절액을 보충하고 손상된 관절 연골을 보호할 뿐만 아니라 염증 반응을 줄여 통증을 줄여주고 관절 기능에 도움을 준다고 알려져 있다.¹⁾ 히알루론산의 관절 내 주사의 효과는 여러 연구를 통해 슬관절 골관절염에서 먼저 입증되었고 현재 슬관절 골관절염에서 히알루론산의 관절 내 주사는 이미 보편화되어 있다.²⁻⁴⁾

족관절 골관절염에서 히알루론산의 관절 내 주사는 최근 여러 연구들을 통해 그 효과가 입증되고 있다.⁵⁻⁹⁾ 하지만 대부분의 연구들이 골관절염의 병기를 구분하지 않고 진행되었기 때문에 족관절 골관절염에서 히알루론산의 관절 내 주사에 대한 정확한 적응증을 제시

Received February 14, 2022 Revised April 1, 2022 Accepted April 1, 2022

Corresponding Author: Chul Hyun Park

Department of Orthopaedic Surgery, College of Medicine, Yeungnam University,
170 Hyeonchung-ro, Nam-gu, Daegu 42415, Korea

Tel: 82-53-620-3640, Fax: 82-53-628-4020, E-mail: chpark77@naver.com

ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3101-8655

Financial support: None.

Conflict of interest: None.

Copyright © 2022 Korean Foot and Ankle Society.

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

하기 어려웠다. 또한 지금까지 보고된 많은 연구들이 외반 및 외상성 관절염이 흔한 서양인을 대상으로 이루어졌으므로 그 임상적 결과를 내반 및 퇴행성 관절염이 흔한 동양인에게 그대로 적용하기에는 무리가 있다. 국내에서의 연구가 필요하나 보험의 문제로 인해 족관절 골관절염에 대해 히알루론산의 관절 내 주사를 시행하기 어려워 동양인 환자에서 히알루론산 관절 내 주사의 효능에 대한 충분한 연구가 시행되지 못한 실정이다.

이에 저자들은 연구 시행 전 건강보험 심사평가원에 족관절 골관절염에서의 히알루론산의 관절 내 주사에 대한 허가 초과 사용약제 비급여 사용에 대한 승인을 먼저 받았다. 저자들은 족관절 골관절염에서 히알루론산의 관절 내 주사는 효과가 있으며, 초기 관절염에서의 효과가 진행된 관절염에서의 효과보다 더 클 것으로 가설을 세웠다. 본 연구는 족관절 골관절염에서 히알루론산의 관절 내 주사의 효용성 및 적절한 적응증에 대해 알아보고 각 관절염 병기별 효과의 차이를 비교해 보고자 한다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

본 연구는 본원의 Institutional Review Board의 승인을 받았으며 후향적 연구이기 때문에 사전 동의는 면제되었다. 2016년 1월부터 2019년 9월까지 본원에서 족관절 골관절염을 진단받고 히알루론산의 관절 내 주사를 시행하였던 환자를 대상으로 후향적 연구를 진행하였다. 본 연구의 선정 및 제외 기준은 Table 1에 기술하였다. 최종적으로 43명(50예)의 족관절 골관절염 환자가 본 연구에 포함되었다. 남자가 17예, 여자가 33예였고, 이환 부위는 우측이 24예, 좌측이 26예였다. 평균 나이는 60세(29~76세)였고, 평균 체질량지수는 24.9 kg/m^2 ($19.4 \sim 31.6 \text{ kg/m}^2$)이었다. Modified Takakura 병기¹⁰⁾는 2기가 24예, 3A기가 15예, 3B기가 8예, 그리고 4기가 3예였다.

Table 1. Inclusion and Exclusion Criteria

Inclusion criteria
Adult patients (≥ 18 years)
Degenerative osteoarthritis
Varus osteoarthritis
Patients who failed conservative treatments for more than 3 months
Exclusion criteria
Traumatic arthritis
Valgus osteoarthritis
Rheumatoid arthritis
Patients who previously received surgical treatments for ankle osteoarthritis
Patients who previously received injection therapy for ankle osteoarthritis

2. 치료방법

관절 내 주사는 1주 간격으로 3차례 시행을 하였다. 첫 주사는 triamcinolone 1 mL와 히알루론산(sodium hyaluronate, molecular weight 3,000 kDa, 2 mL Hyruan Plus[®]; LG Life Sciences, Iksan, Korea) 2 mL를 관절 내 주사를 하였고, 이후 두 차례의 주사는 히알루론산 2 mL만 주사하였다. 관절 내 주사는 족관절 관절경의 전내측 삽입구와 동일한 전경골절의 내측 부위를 이용하여 시행하였다(Fig. 1).

3. 평가

임상적 평가는 visual analogue scale (VAS), American Orthopaedic Foot and Ankle Society (AOFAS) 점수¹¹⁾와 Foot and Ankle Outcome Score (FAOS)¹²⁾를 이용하여 평가하였다. 전제 환자에서 주사 전, 주사 후 3개월, 주사 후 1년의 임상적 결과의 변화를 평가하였다. 그리고 각 병기별로 주사 전과 주사 후 3개월 그리고 1년에 임상적 결과의 변화를 비교하였고, 시간에 따른 각 병기별 임상적 결과의 호전 정도의 차이 여부를 평가하였다. 각 병기 간에 주사 전, 주사 후 3개월, 주사 후 1년의 임상적 결과를 각각 비교하였으며 주사 후 1년에 모든 환자들에게 시술에 대한 만족도를 평가하였고, 만족도는 매우 만족, 만족, 보통, 불만족, 매우 불만족으로 나누어 평가하였다. 그리고 주사 후 합병증의 발생과 최종 추시에서 추가적인 수술 시행 여부를 평가하였다.

방사선 평가는 주사 전과 주사 후 3개월과 1년에 체중 부하 족관절 전후방 사진을 촬영하여 시행하였다. 방사선 사진에서 modified Takakura 병기를 평가하여 관절 내 주사 시행 후 족관절 골관절염의 진행 여부를 평가하였다.



Figure 1. Intra-articular injection was performed using the medial site of the tibialis tendon as the anterior medial portal of the ankle arthroscopy.

4. 통계 분석

모든 종속변수에 대해 정규성 분포 여부와 분산의 동등성을 검정하였으며 변수가 비정규 분포를 나타내어 비모수 검정을 이용하여 분석하였다. 전체 환자에서의 주사 전후의 임상적 결과 변화와 각 병기별 주사 전후의 임상적 결과의 변화는 Wilcoxon signed-rank test를 이용하여 시행하였다. 각 병기 간에 주사 전, 주사 후 3개월, 주사 후 1년의 임상적 결과는 ANOVA를 이용하여 평가하였고, 사후 검정은 Tukey 방법을 이용하여 시행하였다. p-value가 0.05 이하인 경우 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다. 통계 분석은 SPSS 소프트웨어 버전 12.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하여

시행하였다.

결 과

전체 환자에서 주사 전, 주사 후 3개월과 1년의 임상적 결과는 Table 2와 같다. 주사 전과 비교하였을 때 주사 후 3개월과 1년에서의 VAS, AOFAS 점수 및 FAOS는 모두 통계적으로 유의한 호전을 보였다.

각 병기별 시간에 따른 VAS, AOFAS 점수 및 FAOS의 변화는 각각 Fig. 2~4와 같다. 주사 전과 비교하였을 때 주사 후 3개월에는 2기(VAS, AOFAS 점수, FAOS; $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$), 3A기($p=0.001$, $p=0.003$, $p=0.001$), 3B기($p=0.011$, $p=0.012$, $p=0.012$)에서 VAS, AOFAS 점수, FAOS가 통계적으로 유의한 호전을 보였다. 주사 후 1년에는 2기(VAS, FAOS; $p=0.011$, $p=0.004$)와 3A기($p=0.001$, $p=0.02$)에서 VAS와 FAOS가 주사 전에 비해 유의한 호전이 있었으나 AOFAS 점수는 3A기($p=0.008$)에서만 주사 전에 비해 유의한 호전을 보였다.

각 병기별 주사 전, 주사 후 3개월과 1년의 VAS, AOFAS 점수 및 FAOS는 Table 3에 기술하였다. AOFAS 점수와 FAOS는 주사 전, 주

Table 2. Clinical Results over Time after Injection in All Patients

Scale	Before injection	3 months after injection	1 year after injection
VAS	5.3	2.8*	3.6 [†]
AOFAS score	69.3	79.3*	74.1 [†]
FAOS	62.1	71.4*	68.8 [†]

VAS: visual analogue scale, AOFAS: American Orthopaedic Foot and Ankle Society, FAOS: Foot and Ankle Outcome Score.

* $p<0.05$ between before and 3 months after injection; [†] $p<0.05$ between before and 1 year after injection.

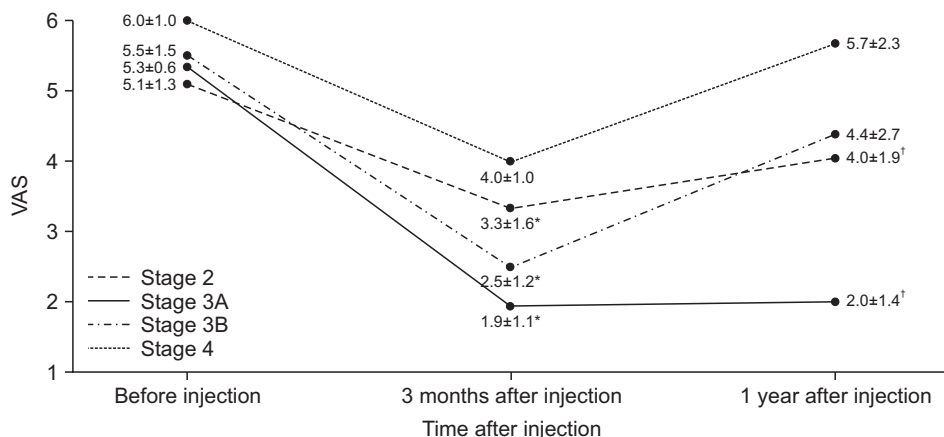


Figure 2. Graph showing the sequential change of the visual analogue scale (VAS) after injection over time in each stage of ankle osteoarthritis (mean value and standard deviation at each time point shown; * $p<0.05$ in VAS between before injection and 3 months after injection, and [†] $p<0.05$ in VAS between before injection and 1 year after injection).

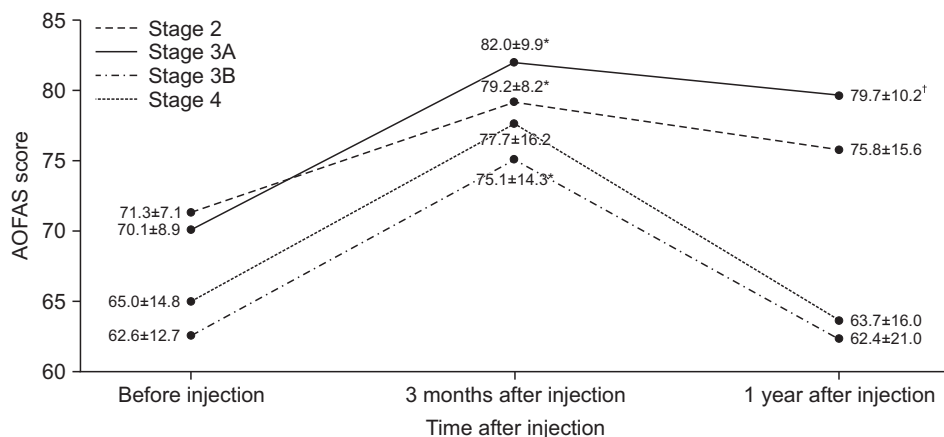


Figure 3. Graph showing the sequential change of the American Orthopaedic Foot and Ankle Society (AOFAS) score after injection over time in each stage of ankle osteoarthritis (mean value and standard deviation at each time point shown; * $p<0.05$ in AOFAS score between before injection and 3 months after injection, and [†] $p<0.05$ in AOFAS score between before injection and 1 year after injection).

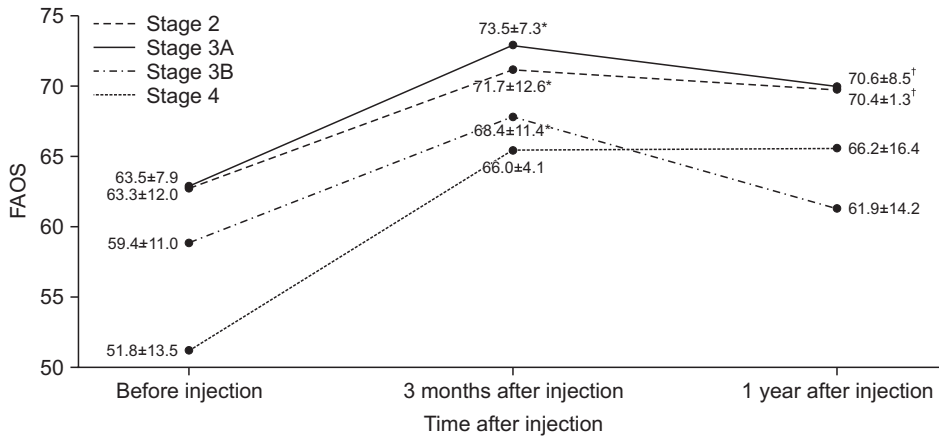


Figure 4. Graph showing the sequential change of the Foot and Ankle Outcome Score (FAOS) after injection over time in each stage of ankle osteoarthritis (mean value and standard deviation at each time point shown; * $p < 0.05$ in FAOS between before injection and 3 months after injection, and † $p < 0.05$ in FAOS between before injection and 1 year after injection).

Table 3. Changes in Clinical Outcome after Injection According to the Stage of Osteoarthritis

Scale	Stage	Before injection	3 months after injection	1 year after injection
VAS	Stage 2	5.1	3.3	4.0
	Stage 3A	5.3	1.9†	2.0†,‡§
	Stage 3B	5.5	2.5	4.4
	Stage 4	6.0	4.0	5.7
	p-value*	0.539	0.014	0.003
AOFAS	Stage 2	71.3	79.2	75.8
	Stage 3A	70.1	82.0	79.7
	Stage 3B	62.6	75.1	62.4
	Stage 4	65.0	77.7	63.7
	p-value*	0.117	0.496	0.05
FAOS	Stage 2	63.3	71.7	70.4
	Stage 3A	63.5	73.5	70.6
	Stage 3B	59.4	68.4	61.9
	Stage 4	51.8	66.0	66.2
	p-value*	0.303	0.583	0.391

VAS: visual analogue scale, AOFAS: American Orthopaedic Foot and Ankle Society, FAOS: Foot and Ankle Outcome Score.

*ANOVA was used for comparing clinical results for each stage. † $p < 0.05$ between stage 2 and 3A in post-hoc test; ‡ $p < 0.05$ between stage 3A and 3B in post-hoc test; § $p < 0.05$ between stage 3A and 4 in post-hoc test.

사 후 3개월과 1년에 각 병기별로 유의한 차이는 없었다. VAS는 주사 전에는 각 병기별로 유의한 차이가 없었으나 주사 후 3개월과 1년에는 3A기에서 다른 기에 비해 유의한 통증의 호전 정도를 보였다.

주사 후 1년에 평가한 시술에 대한 만족도는 매우 만족이 14예(28.0%), 만족이 22예(44.0%), 보통이 9예(18.0%), 불만족이 5예(10.0%)였으며 전체 환자 중 90%에서 보통 이상의 만족도를 보였다. 전체 환자 중 4예에서 관절염에 대한 수술적 치료를 시행하였다. 2기와 3A기 관절염 중 각각 1예에서 주사 후 3개월과 4개월에 과상부 절골술을 시행하였고, 3B기 환자 중 2예에서 주사 후 3개월과 11개월에 관절 유합술 및 인공 관절 치환술을 시행하였다. 주사 후 주사 부위 통증, 관절통 및 감염 등의 합병증은 발생하지 않았다.

주사 전과 주사 후 1년에 촬영한 체중부하 족관절 전후방 사진에

서 modified Takakura 병기를 비교하였을 때 관절염의 병기가 진행된 예는 없었다.

고 찰

본 연구에서는 족관절 골관절염에서 하알루론산의 관절 내 주사의 효과 및 각 병기에 따른 임상적 결과 변화의 차이를 평가하였다. 그 결과, 족관절 골관절염에서 하알루론산의 관절 내 주사는 임상적 호전을 보였다. 3A기 관절염에서는 주사 후 3개월과 1년에서 다른 병기에 비해 VAS의 유의한 호전을 보였다.

관절염에 대한 보존적 치료에는 다양한 치료 방법이 소개되어 있다. 그중 관절 내 주사는 약물 치료가 효과가 없는 환자에서 흔히 시행되는 방법 중 하나이다.⁷⁾ 관절 내 주사에는 스테로이드,¹³⁾ 히알루론산,^{3,8)} 혈소판 풍부 혈장¹⁴⁾ 등 다양한 약물이 사용되고 있다. 그중 스테로이드는 빠른 통증 경감 효과와 저렴한 비용 등으로 가장 흔히 사용되는 약물이다.¹⁵⁾ 하지만 관절 내 스테로이드 주사는 약물의 효과가 오래 지속되지 않으며, 최근 연구에 따르면 반복해서 사용할 경우 연골 세포에 세포 독성 영향(cytotoxic effect)을 유발하여 관절 연골을 파괴하거나 관절 주변 구조물에 악영향을 주는 합병증을 유발할 수 있어 사용이 줄어들고 있다.¹⁶⁻¹⁸⁾

히알루론산은 관절액을 구성하는 성분으로 관절액의 점액성과 용량을 증가시키며, 연골 자체의 생성을 증가시키고 파괴는 줄여주는 작용을 하여 효과를 나타내는 것으로 알려져 있다.¹⁹⁾ 히알루론산의 관절 내 주사는 슬관절 골관절염에서 흔히 사용되고 있으며 그 효과와 낮은 부작용 발생률에 대해 많은 연구가 이뤄져 있다.³⁾ 하지만 아직까지 족관절 골관절염에서 히알루론산의 관절 내 주사에 대한 연구는 많지 않으며 히알루론산의 시술 용량과 안정성에 초점을 둔 초기 연구가 대부분이다.^{8,9)} 또한 모든 병기의 족관절 관절염을 따로 구분하지 않고 연구를 진행한 경우가 대부분이기 때문에 각 병기에 따른 히알루론산의 관절 내 주사에 대한 효과에 대해서는 거의 알려진 바가 없다.

Table 4. Hyaluronic Acids for Intra-Articular Injection

Product	Extraction	Molecular weight (kDa)	Volume (mL)	Ingredient	Weekly frequency
Hyalgan [®]	Rooster Comb	500~730	2	20 mg sodium hyaluronate	3~5
Supartz [®]	Rooster Comb	620~1,170	2.5	25 mg sodium hyaluronate	5
Orthovisc [®]	Rooster Comb	1,000~2,900	2	30 mg sodium hyaluronate	3~4
Synvisc [®]	Rooster Comb	80%: 6,000 20%: >6,000	2	16 mg sodium hyaluronate	3
Euflexxa [®]	<i>Streptococcus zooepidemicus</i>	2,600~3,400	2	20 mg sodium hyaluronate	3
Hyruan Plus [®]	<i>Streptococcus zooepidemicus</i>	3,000	2	20 mg sodium hyaluronate	3

히알루론산의 효과에 대한 연구는 슬관절 골관절염에서 많이 시행되었다.³⁾ 슬관절 골관절염에서는 Kellgren-Lawrence 병기 2기와 3기의 초기 및 중기 관절염에서 말기 관절염보다 더 높은 임상적 결과의 호전을 보였다고 하였다.^{20,21)} 본 연구에서도 기존의 연구와 같이, 진행된 족관절 골관절염에서 상대적으로 더 낮은 임상적 결과의 호전을 보였다. 3B기와 4기의 진행된 관절염에서는 주사 전과 비교하여 주사 후 1년에 유의한 임상적 결과의 호전을 보이지 않았지만, 2기와 3A기에서는 유의한 임상적 결과의 호전을 보였다. 하지만 2기 관절염에 비해 3A기 관절염에서 더 높은 임상적 결과의 호전을 보였다. 최근 내반 관절염에서 관상면의 변형뿐만 아니라 비정상적 거골의 내회전이 동반된 경우가 많다고 보고하고 있다. 따라서 관상면의 변형만으로 관절염의 정도를 평가한 modified Takakura 병기를 이용하여 내반 관절염을 분류하는 것은 관절염의 진행 정도를 정확하게 평가하기에 무리가 있을 수 있다.^{22,23)} 특히 2기 관절염의 경우 modified Takakura 병기를 이용하여 관절염을 분류할 때 단순히 초기 관절염만 포함된 것이 아니라 관절 간격의 완전한 소실은 없지만 거골의 경사를 동반하여 3B기로 이환될 위험성이 큰 진행된 관절염이 포함되었을 가능성이 크다. 이러한 이유로 인해 2기 관절염에 비해 3A기 관절염에서 더 높은 임상적 결과의 호전을 보였을 것으로 추정할 수 있다.

히알루론산은 추출물의 종류, 분자량, 용량 등에 따라 여러 종류의 제품이 소개되어 있다(Table 4). 족관절 골관절염에서 히알루론산 주사 시행 시 최적의 용량, 횟수, 간격 등에 대해서는 연구된 바가 거의 없다. 국내에 시판 중인 히알루론산은 2 mL의 용량으로 1주 간격으로 3회 주사하는 것이 일반적이다. Petrella와 Petrella²⁴⁾는 슬관절 골관절염에서 2 mL의 히알루론산을 각각 3회와 6회 주사한 군을 비교한 연구에서 두 군 간의 차이가 없었다고 보고하였다. 하지만 Witteveen 등²⁵⁾은 족관절 관절염에 대해 1 mL, 2 mL, 3 mL의 히알루론산을 각각 1회 주사한 경우와 1 mL의 히알루론산을 1주 간격으로 3회 주사한 경우를 비교한 연구에서 매주 1 mL를 3회 주사한 경우가 더 좋은 통증 감소 효과를 보였다고 하였다. 본 연구에서는 일반적으로 가장 흔히 사용하는 2 mL의 히알루론산을 1주 간격으로 3회 주사하는 방법을 사용하였다.

초기 통증 경감 효과는 스테로이드 관절 내 주사가 우수하지만 장

기적인 효과는 히알루론산의 관절 내 주사가 더 우수한 것으로 알려져 있다.²⁶⁾ 족관절 골관절염에서 히알루론산의 관절 내 주사의 효과가 지속되는 기간에 대해서는 아직 알려진 바가 많지 않다. 기존의 연구에서는 족관절 골관절염에서 히알루론산의 관절 내 주사의 효과는 주사 후 3~6개월까지 지속된다고 하였고,^{8,27)} Lee 등²⁸⁾은 1년까지 통증의 경감 효과가 지속된다고 보고하였다. 최근 보고된 메타 분석에 따르면 슬관절 골관절염에서 히알루론산의 단독 사용보다 스테로이드와 히알루론산을 같이 사용하는 것이 단기 및 장기적인 효과가 더 우수하다고 하였다.²⁶⁾ 하지만 아직까지 족관절 관절염에서 스테로이드와 히알루론산을 같이 사용하는 것이 히알루론산 단독보다 우수하다는 근거는 거의 없다. 또한 슬관절 관절염에 비해 족관절 관절염에서 주사 치료에 대한 연구는 많이 부족하며 높은 정도의 객관성을 가지는 연구는 거의 없는 실정이다.²⁹⁾ 따라서 본 연구에서 히알루론산과 스테로이드를 첫 주사에서 같이 사용한 방법에 대한 근거는 없다. 하지만 저자는 기존에 보고된 슬관절 관절염에서 보고한 연구 결과를 토대로, 스테로이드 주사를 통해 단기적인 통증 경감 효과를 얻고 히알루론산 주사로 장기적인 효과를 얻을 수 있을 것이라고 생각하였다. 따라서 본 연구에서는 첫 번째 주사에서는 스테로이드와 히알루론산을 같이 사용하고 이후에는 히알루론산만 단독으로 사용하였다. 그 결과, 각 병기 통증 경감 효과의 지속 정도는 차이가 있었지만 전체 환자에서는 히알루론산의 관절 내 주사 후 1년까지 그 효과가 지속되는 것을 확인하였다.

본 연구의 가장 큰 강점은 족관절 골관절염에서 히알루론산의 관절 내 주사의 효과를 관절염 병기별로 나누어 평가하였다는 점이다. 저자들이 아는 한 아직까지 족관절 골관절염을 병기별로 나누어 히알루론산의 효과를 평가한 연구는 진행된 적이 없다. 그러나 본 연구는 몇 가지 제한점을 가진다. 가장 큰 제한점은 후향적으로 이뤄진 연구라는 점이다. 이로 인해 결과에 영향을 줄 수 있는 변수들이 통제되지 못하였고, 특히 임상적 결과에 영향을 줄 수 있는 소염진통제의 사용이 제한되지 못하였다. 또한 무작위로 배정된 연구가 아니기 때문에 약물 치료로 통증이 조절되지 않은 심한 관절염 환자들의 경우 주사보다는 수술이 우선적으로 시행되었을 가능성을 배제할 수 없다. 마지막으로 시험 대상자의 수가 많지 않고, 특히 말기 관절염인 4기 환자의 숫자가 너무 적어서 그 효과를 명확하게 평가하기 어려웠다.

이러한 제한점을 극복하기 위해 앞으로 많은 수의 환자를 대상으로 한 무작위 이중 맹검 위약-대조군 연구(randomized double-blind placebo-controlled trials)이 필요할 것으로 생각된다.

결론

족관절 골관절염에서 히알루론산의 관절 내 주사는 주사 전에 비해 주사 후 1년까지 유의한 임상적 결과의 호전을 보였다. 특히 3A 기 관절염에서 가장 좋은 임상적 결과의 호전을 보였다. 이를 고려하였을 때 히알루론산의 관절 내 주사는 족관절 골관절염에서 시도할 만한 보존적 치료 방법이 될 수 있을 것으로 판단된다.

ORCID

Jeong Jin Park, <https://orcid.org/0000-0003-3421-339X>

Hyun Gyu Seok, <https://orcid.org/0000-0002-7244-2698>

In Ha Woo, <https://orcid.org/0000-0001-7510-1955>

REFERENCES

1. Creamer P, Hochberg MC. Osteoarthritis. *Lancet*. 1997;350:503-8. doi: 10.1016/S0140-6736(97)07226-7.
2. He WW, Kuang MJ, Zhao J, Sun L, Lu B, Wang Y, et al. Efficacy and safety of intraarticular hyaluronic acid and corticosteroid for knee osteoarthritis: a meta-analysis. *Int J Surg*. 2017;39:95-103. doi: 10.1016/j.ijssu.2017.01.087.
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. doi: 10.1097/00003086-200109000-00020.
4. Altman RD, Moskowitz R. Intraarticular 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. Erratum in: *J Rheumatol*. 1999;26:1216.
5. Sun SF, Hsu CW, Sun HP, Chou YJ, Li HJ, Wang JL. The effect of three weekly intra-articular injections of hyaluronate on pain, function, and balance in patients with unilateral ankle arthritis. *J Bone Joint Surg Am*. 2011;93:1720-6. doi: 10.2106/JBJS.J.00315.
6. Lee GW, Kwak WK, Lee KB. Effects and safety of intra-articular sodium hyaluronate injection for the treatment of ankle osteoarthritis: a prospective clinical trial. *J Foot Ankle Surg*. 2022;61:345-9. doi: 10.1053/j.fas.2021.09.012.
7. Witteveen AG, Hofstad CJ, Kerkhoffs GM. Hyaluronic acid and other conservative treatment options for osteoarthritis of the ankle. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(10):CD010643. doi: 10.1002/14651858.CD010643.pub2.
8. 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. doi: 10.2106/JBJS.E.00193.
9. Mei-Dan O, Kish B, Shabat S, Masarawa S, Shteren A, Mann G, et al. Treatment of osteoarthritis of the ankle by intra-articular injections of hyaluronic acid: a prospective study. *J Am Podiatr Med Assoc*. 2010;100:93-100. doi: 10.7547/1000093.
10. Tanaka Y, Takakura Y, Hayashi K, Taniguchi A, Kumai T, Sugimoto K. Low tibial osteotomy for varus-type osteoarthritis of the ankle. *J Bone Joint Surg Br*. 2006;88:909-13. doi: 10.1302/0301-620X.88B7.17325.
11. Kitaoka HB, Alexander IJ, Adelaar RS, Nunley JA, Myerson MS, Sanders M. Clinical rating systems for the ankle-hindfoot, midfoot, hallux, and lesser toes. *Foot Ankle Int*. 1994;15:349-53. doi: 10.1177/107110079401500701.
12. Hogan MV, Mani SB, Chan JY, Do H, Deland JT, Ellis SJ. Validation of the Foot and Ankle Outcome Score for hallux rigidus. *HSS J*. 2016;12:44-50. doi: 10.1007/s11420-015-9466-4.
13. Vannabouathong C, Del Fabbro G, Sales B, Smith C, Li CS, Yardley D, et al. Intra-articular injections in the treatment of symptoms from ankle arthritis: a systematic review. *Foot Ankle Int*. 2018;39:1141-50. doi: 10.1177/1071100718779375.
14. Meheux CJ, McCulloch PC, Lintner DM, Varner KE, Harris JD. Efficacy of intra-articular platelet-rich plasma injections in knee osteoarthritis: a systematic review. *Arthroscopy*. 2016;32:495-505. doi: 10.1016/j.arthro.2015.08.005.
15. Jüni P, Hari R, Rutjes AW, Fischer R, Sillella MG, Reichenbach S, et al. Intra-articular corticosteroid for knee osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015:CD005328. doi: 10.1002/14651858.CD005328.pub3.
16. 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.
17. 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.
18. Sevastik J, Lemperg R. [Local bone destruction after intra-articular injection of corticosteroids]. *Nord Med*. 1969;81:949-51. Swedish.
19. Gupta RC, Lall R, Srivastava A, Sinha A. Hyaluronic acid: molecular mechanisms and therapeutic trajectory. *Front Vet Sci*. 2019;6:192. doi: 10.3389/fvets.2019.00192.
20. Bowman EN, Hallock JD, Throckmorton TW, Azar FM. Hyaluronic acid injections for osteoarthritis of the knee: predictors of successful treatment. *Int Orthop*. 2018;42:733-40. doi: 10.1007/s00264-017-3731-8.
21. 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. doi: 10.2106/00004623-200403000-00012.
22. Kim JB, Yi Y, Kim JY, Cho JH, Kwon MS, Choi SH, et al. Weight-bearing computed tomography findings in varus ankle osteoarthritis: abnormal internal rotation of the talus in the axial plane. *Skeletal Radiol*. 2017;46:1071-80. doi: 10.1007/s00256-017-2655-0.
23. Song JH, Kang C, Kim TG, Lee GS, Lee JK, Ahn KJ, et al. Perioperative axial loading computed tomography findings in varus ankle osteoarthritis: effect of supramalleolar osteotomy on abnormal internal rotation of the talus. *Foot Ankle Surg*. 2021;27:217-23. doi: 10.1016/j.fas.2020.04.006.
24. Petrella RJ, Petrella M. A prospective, randomized, double-blind,

- placebo controlled study to evaluate the efficacy of intraarticular hyaluronic acid for osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol.* 2006;33:951-6.
25. Witteveen AG, Sierevelt IN, Blankevoort L, Kerkhoffs 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. doi: 10.1016/j.fas.2009.10.003.
26. Smith C, Patel R, Vannabouathong C, Sales B, Rabinovich A, McCormack R, et al. Combined intra-articular injection of corticosteroid and hyaluronic acid reduces pain compared to hyaluronic acid alone in the treatment of knee osteoarthritis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2019;27:1974-83. doi: 10.1007/s00167-018-5071-7.
27. 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. doi: 10.3113/FAI.2008.0657.
28. Lee DH, Kim TH, Han SH. Efficacy of intra-articular hyaluronic acid injection in early stage ankle osteoarthritis. *J Korean Foot Ankle Soc.* 2011;15:27-31.
29. Boffa A, Previtali D, Di Laura Frattura G, Vannini F, Candrian C, Filardo G. Evidence on ankle injections for osteochondral lesions and osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Int Orthop.* 2021;45:509-23. doi: 10.1007/s00264-020-04689-5.