

관절강 내 히알루론산 주사 후 발생한 무릎 관절의 가성통풍

전호승 • 우영균 • 황석하 • 서승표[✉] • 이준경

성애병원 정형외과

Pseudogout of the Knee after Intraarticular Injection of Hyaluronic Acid

Ho Seung Jeon, M.D., Young Kyun Woo, M.D., Seok Ha Hwang, M.D.,
Seung Pyo Suh, M.D.[✉], and Joon Kyung Lee, M.D.

Department of Orthopedic Surgery, Sung-Ae Hospital, Seoul, Korea

An 82-year-old woman underwent surgery for the left intertrochanteric fracture. However, during hospitalization, she complained of pain on the right knee. Radiographs showed moderately degenerative arthritis and intrameniscal calcification. Hyaluronic acid was administered by intraarticular injection. After injection, arthritic symptoms improved. Five days after injection, she complained of severe pain, swelling, and heating sensation in the right knee with chills and fever. Blood test showed elevated white blood cell (WBC) count and C-reactive protein. WBC in synovial fluid increased to 47,250/mm³. Antimicrobial therapy was administered under the impression of acute pyogenic arthritis by adverse reaction of hyaluronic acid injection. Polarization microscope showed calcium pyrophosphate dihydrate crystals. Synovial fluid culture was negative. Finally, she was diagnosed as pseudogout. The symptoms improved within one week. To our knowledge, there has been no report of pseudogout following intraarticular injection of hyaluronic acid in Korea. Therefore, we report this case with a review of the literature.

Key words: knee, intra-articular injections, hyaluronic acid, chondrocalcinosis

칼슘 피로인산염 이수화합물(calcium pyrophosphate dehydrate, CPPD) 결정 침착 질환은 관절연골에 CPPD 결정이 축적되는 염 증성 관절병증으로 병인론적으로 의인성, 유전성, 이차성으로 분류할 수 있고¹⁾ 그 중 의인성이 가장 흔하다.²⁾ 가성통풍 발작은 이러한 CPPD 결정 침착 환자에서 급성 활막염이 발생한 것을 말하며, 대부분의 경우 단기간 내에 호전이 되나 장기적인 치료를 필요로 하는 경우도 보고되어 있다.³⁾ 히알루론산 주사는 무릎 관절 퇴행성 관절염 환자에게 현재 널리 사용되고 있으며 이로 인한 부작용으로는 종창이나 통증 등 국소적 반응이 보고되어 있

며, 대개 일과성이며 흔하지 않다.⁴⁾ 히알루론산 주사 후 가성통풍 발생 가능성에 대해서는 Luzar와 Altawil⁵⁾에 의해 퇴행성 관절염 환자에게 히알루론산 주사 후 발생한 가성통풍의 급성 발작 사례가 보고된 바 있고, 국내에서는 아직까지 보고된 바 없다.

저자들은 무릎 관절강 내에 히알루론산 주사 후 급성 발작 증상을 보인 가성통풍 1예를 경험하였으며, 이에 문헌 고찰과 함께 보고하고자 한다.

증례보고

82세 여자 환자로 대동맥 협착증 및 뇌 경색의 과거력이 있었으며, 보행 중 넘어져 좌측 고관절 대퇴골 전자간 골절로 본원에서 관절적 정복술 및 금속 내고정술을 시행받은 뒤 침상 안정하였다. 수술 후 12일째 우측 무릎의 심한 통증을 호소하여 촬영한 단

Received January 24, 2014 Revised April 8, 2014 Accepted May 8, 2014

[✉]Correspondence to: Seung Pyo Suh, M.D.

Department of Orthopedic Surgery, Sung-Ae Hospital, 22 Yeouidaebang-ro 53-gil, Yeongdeungpo-gu, Seoul 150-960, Korea

TEL: +82-2-840-7235 FAX: +82-2-840-7755 E-mail: arcseo@hanmail.net

The Journal of the Korean Orthopaedic Association Volume 49 Number 6 2014 Copyright © 2014 by The Korean Orthopaedic Association

"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."

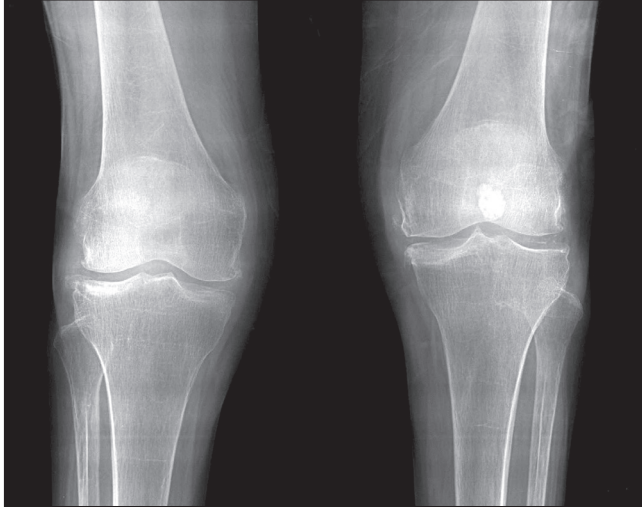


Figure 1. Radiographs of both knees show intrameniscal calcification, indicating chondrocalcinosis.



Figure 2. Aspirated synovial fluid from the knee shows thick, turbid fluid.

순 방사선 사진상 양측 무릎의 반월상연골 내에 석회 침착 소견과 함께 중증도의 퇴행성 관절염 소견이 보였다(Fig. 1). 히알루론산(sodium hyaluronate 20 mg, Hyruan Plus inj.; LG Life Sciences Ltd., Seoul, Korea)을 관절강 내 주사하였으며, 통증 등 관절 증상이 호전되었다. 그러나 5일 후 갑작스런 오한, 미열과 함께 우측 무릎의 심한 통증, 종창, 열감 및 운동제한을 호소하였다. 혈액 검사에서 백혈구 수는 $7,760/\text{mm}^3$ 로 정상이나 호중구가 81.9%로 증가되어 있었으며, 관절강 내 주사 전 0.231 mg/dl (정상범위 0.5 mg/dl 이하)로, 정상 범위 내의 C-반응성 단백 수치도 2.097 mg/dl 로 상승하였다. 천자를 시행하여 혼탁한 관절액(Fig. 2)을 천자하여 관절액 분석, 편광 현미경 검사 및 세균 배양 검사를 시행하였다.

관절 천자액 검사상 백혈구가 $47,250/\text{mm}^3$ 로 크게 증가하였으

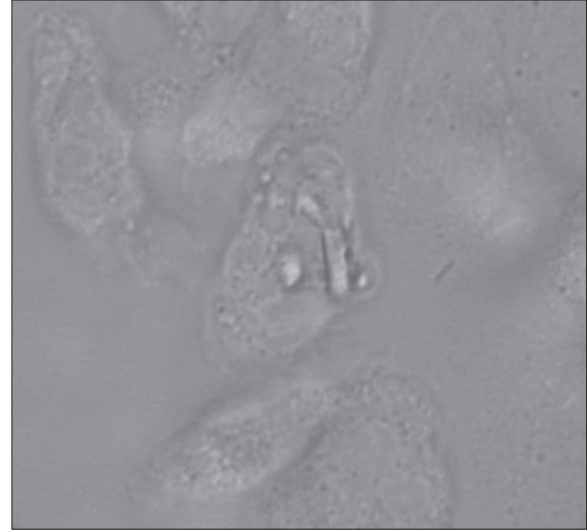


Figure 3. Polarization microscope shows rhomboid and rod shaped crystals with positive birefringence.

며, 이에 히알루론산 주사의 부작용으로 인한 급성 화농성 관절염을 의심하여 항생제를 투여하였다. 하지만 관절 천자액의 편광 현미경 검사에서 가성통풍을 시사하는 장사방형의 약한 양성의 복굴절성 결정이 확인되었다(Fig. 3). 관절 천자 3일 후 통증이 크게 감소하였으며 종창과 열감도 줄어드는 등 증상이 호전되는 소견을 보였다.

추적 관찰을 위해 4일 후 재시행한 관절 천자액 검사에서 백혈구가 $5,500/\text{mm}^3$ 로 감소하였고 천자액의 성상이 더 맑아진 소견을 확인하였다. 초기 발작 시 시행한 관절 천자액의 세균 배양 검사 결과는 음성이었다. 환자는 발병 1주일 만에 정상으로 회복되었으며, 혈액 검사에서 염증 수치도 정상으로 회복되었다. 저자들은 최종적으로 가성통풍의 급성발작으로 진단하였다.

고 찰

히알루론산 주사는 현재 국내외에서 퇴행성 관절염 환자에게 널리 쓰이고 있다. 히알루론산 성분 자체는 약리학적으로나 면역학적인 효과는 없으나, 퇴행성 관절염 환자의 무릎 관절에 주사 시 관절액의 유동학적 성상을 증진시켜⁵⁾ 관절액의 점성도를 증가시킴으로써 윤활 작용 증대를 통해 증상의 호전을 보인다고 알려져 있다.

Shemesh 등⁶⁾은 히알루론산의 관절강 내 주사 시 부작용의 발생률을 회당 1%~3% 정도로 보고하였으며 가장 흔한 증상은 주사부위의 염증반응(통증, 종창, 열감)이라고 하였다. Lussier 등⁷⁾이 336명의 환자에서 458개의 무릎 관절에 대해 한 관절당 최대 4회, 2년 6개월간 총 1,537회의 무릎 관절 히알루론산 주사 시행 후 발표한 연구 결과 42명의 환자에서 국소적 부작용이 일어났으며 종합적으로 관절강 주사당 2.7%, 환자당 8.3%의 발생률을 보

였다. 통증(83%)과 경한 종창(69%)이 주된 증상이었으며, 열감(29%), 발적(26%)은 낮은 보고율을 보였다.

히알루론산 주사의 다른 부작용으로 Roos 등³⁾은 히알루론산 주사 후 발생한 가화농성 관절염(pseudoseptic arthritis)에 대해 보고하였으며, 통상적으로 이는 관절강 내 히알루론산을 주사한 후 72시간 내 발병하였고 환자들에게서 시행한 관절 천자액의 성상은 대부분 염증성이었다고 하였다. 하지만 Shemesh 등⁶⁾에 의하여 보고된 환자들은 관절액의 성상과 상관 없이 비스테로이드성 소염제나 스테로이드 치료로 수일에서 3주 안에 회복되었다고 말하였다.

CPPD 결정 침착 질환은 관절 연골 기질에 CPPD 결정이 축적되어(연골 석회화증) 염증성, 파괴적 기전을 일으키는 흔하면서도 잠재적으로 심각한 증상을 일으킬 수 있는 대사성 질환들을 통칭하며⁸⁾ 아직까지 CPPD 결정이 관절 내에 침착되는 정확한 기전은 알려져 있지 않다. 유발 인자들로는 부갑상선 항진증, 혈색소 침착증, 갑상선 저하증, 저마그네슘 혈증, 저인산 혈증 같은 내분비 혹은 대사성 질환 등이 보고되어 있다.⁹⁾ CPPD 결정은 특히 고령자의 섬유연골에 잘 침착되는 경향이 있어 Announ과 Guerne⁸⁾는 65세에서 75세 사이 연령층에서는 10%~15%의 CPPD 결정 침착 질환 유병률을, 80세 이상에서는 40% 이상의 유병률을 보고하였다.

이러한 CPPD 침착 질환 유병자에서 발생하는 가성통풍 발작과 히알루론산 주사와의 직접적 연관성에 대해서는 인과 관계가 밝혀지지 않았으나 Shemesh 등⁶⁾은 임상 연구에서 다양한 관절강 내 시술이 활막과 연골에 침착되어 있던 CPPD 결정의 분산(shedding)을 일으켜 급성 증상을 촉발하는 것을 발견하였고 히알루론산 주사 시에도 같은 기전으로 가성통풍 발작이 발생한 것으로 생각하였다. Disla 등⁹⁾은 히알루론산에 함유된 인산으로 인해 관절강 내 히알루론산 주사 시 발생하는 국소적 칼슘 농도 저하가 연골 내 침착된 CPPD 결정의 발산을 촉진시킬 가능성이 있으며, 또한 히알루론산의 세포 수용체로서 염증 반응 시 백혈구의 집단 이동에 관여하는 CD44 세포 수용체와 히알루론산과의 상호작용에 의해서 급성 염증 반응이 촉발될 수도 있다고 보고하였다. Ali 등¹⁰⁾은 산성 환경에서 CPPD 결정 침착이 촉진됨을 관찰하고 히알루론산 주사가 관절강 내 산성도를 높여 CPPD 결정 침착을 증가시켜 급성 발작을 촉발시킬 가능성에 대해 보고하였다. 본 증례에서도 단순 방사선 검사상 무릎의 반월상연골 내에 CPPD 결정 침착이 있었고, 주사 후 발생한 임상증상 및 경과로 미루어 볼 때, 저자들은 전술한 기전에 의하여 급성 가성통풍 발작이 발생한 것으로 판단하였다. 따라서 무릎 관절염 환자에서 단순 방

사선 사진상 연골 석회화증 소견이 보인다면, 관절강 내로 히알루론산을 주사 시 가성통풍의 급성 발작 발병 위험성이 있으므로 매우 신중해야 할 것으로 생각된다.

REFERENCES

1. Bencardino JT, Hassankhani A. Calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease. *Semin Musculoskelet Radiol.* 2003;7:175-85.
2. Hayashi M, Matsunaga T, Tanikawa H. Idiopathic widespread calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease in a young patient. *Skeletal Radiol.* 2002;31:246-50.
3. Mebarek S, Hamade E, Thouverey C, et al. Ankylosing spondylitis, late osteoarthritis, vascular calcification, chondrocalcinosis and pseudo gout: toward a possible drug therapy. *Curr Med Chem.* 2011;18:2196-203.
4. Luzar MJ, Altawil B. Pseudogout following intraarticular injection of sodium hyaluronate. *Arthritis Rheum.* 1998;41:939-40.
5. Roos J, Epaulard O, Juvin R, Chen C, Pavese P, Brion JP. Acute pseudoseptic arthritis after intraarticular sodium hyaluronan. *Joint Bone Spine.* 2004;71:352-4.
6. Shemesh S, Heller S, Salai M, Velkes S. Septic arthritis of the knee following intraarticular injections in elderly patients: report of six patients. *Isr Med Assoc J.* 2011;13:757-60.
7. Lussier A, Cividino AA, McFarlane CA, Olszynski WP, Potashner WJ, De Medicis R. Viscosupplementation with hylan for the treatment of osteoarthritis: findings from clinical practice in Canada. *J Rheumatol.* 1996;23:1579-85.
8. Announ N, Guerne PA. Diagnosis and treatment of calcium pyrophosphate crystal-induced arthropathy. *Z Rheumatol.* 2007;66:573-4, 576-8.
9. Disla E, Infante R, Fahmy A, Karten I, Cuppari GG. Recurrent acute calcium pyrophosphate dihydrate arthritis following intraarticular hyaluronate injection. *Arthritis Rheum.* 1999;42:1302-3.
10. Ali Y, Weinstein M, Jokl P. Acute pseudogout following intra-articular injection of high molecular weight hyaluronic acid. *Am J Med.* 1999;107:641-2.

관절강 내 히알루론산 주사 후 발생한 무릎 관절의 가성통풍

전호승 • 우영균 • 황석하 • 서승표[✉] • 이준경

성애병원 정형외과

82세 여자 환자가 좌측 전자간 골절로 수술 후 우측 무릎의 통증을 호소하였다. 방사선 사진상 양 무릎에 중등도 퇴행성 관절염과 반월상연골의 석회화가 있었다. 히알루론산(Hyruan Plus inj.; LG Life Sciences Ltd., Seoul, Korea)을 관절강 내 주사하였으며 주사 후 증상이 호전되었으나 5일 후 갑자기 오한, 미열과 함께 우측 무릎에 심한 통증과 종창, 열감을 호소하였고 혈액 검사상 백혈구 수 증가 및 C-반응성 단백 상승, 천자에서 백혈구 수가 47,250/mm³로 증가하였다. 히알루론산 주사의 부작용으로 인한 급성 화농성 관절염이 의심되어 항생제를 투여하였다. 편광현미경에서 칼슘 피로인산염 결정이 보였다. 관절액의 세균 배양 검사는 음성이었다. 가성통풍의 급성 발작으로 최종 진단하였고 증상은 1주일 만에 호전되었다. 국내에서는 아직까지 관절강 내 히알루론산의 주사 후 발생한 가성통풍의 급성 발작에 대한 보고가 없다. 이에 저자들은 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

색인단어: 무릎, 관절강 내 주사, 히알루론산, 관절석회화증

접수일 2014년 1월 24일 수정일 2014년 4월 8일 게재확정일 2014년 5월 8일

[✉]책임저자 서승표

서울시 영등포구 여의대방로 53-22, 성애병원 정형외과

TEL 02-840-7235, FAX 02-840-7755, E-mail arcseo@hanmail.net