

## Non-Operative Regenerative Therapy for Musculoskeletal Disorders

## 근골격계 질환의 비수술적 재생 치료

오주한 • 이성민<sup>✉</sup>

서울대학교 의과대학 분당서울대학교병원 정형외과학교실

## Non-Operative Management of Musculoskeletal Diseases and Regenerative Medicine

Joo Han Oh, M.D., Ph.D. and Sung-Min Rhee, M.D.<sup>✉</sup>Department of Orthopaedic Surgery, Seoul National University College of Medicine,  
Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam, Korea

Recently, due to the unsatisfactory outcomes of several orthopedic surgical procedures, non-operative management of musculoskeletal diseases, including regenerative medicine, is becoming more attractive to orthopedic surgeons. Regarding the healing of musculoskeletal tissues, such as bone, cartilage and tendons, regenerative medicine aims to replace or promote tissue regeneration. Among them, therapy using stem cells, prolotherapy, platelet-rich plasma, and extracorporeal shockwave therapy are taking center stage. Numerous animal and clinical studies have been published and the number has increased exponentially in recent years. On the other hand, because regenerative medicine in the orthopedic field is still in the early stages, no definite methods for the procedures have been made and there is some controversy regarding their application to musculoskeletal disease. Therefore, more high quality studies including randomized studies should be performed to establish standards and evaluate their value in the orthopedic field.

**Key words:** regenerative medicine, stem cell, prolotherapy, platelet-rich plasma, extracorporeal shockwave therapy

## 서 론

전 세계적으로 고령화가 빠르게 진행되고 있으며 퇴행성 질환의 진단도 이에 비례하여 급증하고 있다. 하지만 비약적인 의학 기술의 발전에도 불구하고 여전히 많은 근골격계 질환에서 만족스럽지 못한 보존적 치료의 경과 및 수술 결과를 보이고 있는 것 역시 사실이다.<sup>1)</sup> 따라서 최근 정형외과학 분야에서는 수술 술기 못지않게 손상된 조직의 재생에 점차 주목하고 있다.

재생 의료(regenerative medicine)란 인간의 세포와 조직, 장기를 대체하거나 재생시켜서 원래의 기능을 할 수 있도록 복원시키는

의학 분야를 의미하며 학문적으로는 보통 재생 의학이라는 용어로 사용되고 있다.<sup>2)</sup> 기존 재생 의학의 정의는 체세포나 줄기 세포를 이용하여 치료용 세포와 조직을 제작하는 기술에만 국한되었지만 최근의 확대된 정의는 다양한 약물, 재료 또는 의료 기기 등을 이용하여 인체 부위 중 손상된 조직의 재생을 촉진시키는 기술까지 포함하고 있다.<sup>2)</sup> 재생 의료의 시장 크기는 2015년도에 전 세계적으로 138억 달러 규모였으며, 이후 6년간(2015년-2021년) 연평균 23.7%의 빠른 성장률로 2021년도에는 3.6배 이상인 494억 달러의 규모로 확대될 전망이다.<sup>3)</sup> 이 중 재생 의료 기술이 활용되는 적용 질환 중 근골격계 질환 분야가 전체 시장의 33.5%를 차지하고 있으며,<sup>3)</sup> 연골 손상, 관절염, 골 결손 또는 근 위축된 건의 파열 및 그 재생에 관하여 활발한 연구가 진행되고 있다. 하지만 1999년에서 2015년까지의 재생 의학과 관련된 임상 연구 중 암 질환이 38.5%, 신경계 질환이 11.1%, 심혈관 질환이 10.1%, 면역 질환이 9.9%이었으며, 근골격계 질환에 대한 재생 의학의 연구는

Received November 24, 2017 Revised May 8, 2018 Accepted May 23, 2018

<sup>✉</sup>Correspondence to: Sung-Min Rhee, M.D.

Department of Orthopaedic Surgery, Seoul National University Bundang Hospital, 82 Gumi-ro 173beon-gil, Bundang-gu, Seongnam 13620, Korea

TEL: +82-31-787-7197 FAX: +82-31-787-4056 E-mail: starsmstar@daum.net

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7087-4219>

9.6%로 가장 적게 시행되고 있는 현실이기 때문에 보다 활발한 연구가 필요하다.<sup>4)</sup>

최근 정형외과에서 대표적으로 주목 받고 있는 근골격계 질환의 비수술적 재생 치료로는 줄기 세포를 이용한 치료와 함께 증식 치료(prolotherapy), 혈소판 풍부 혈장(platelet-rich plasma), 그리고 체외 충격파 치료(extracorporeal shockwave therapy) 등이 있다. 이 치료 방법들은 여러 문헌에서 만성 통증뿐만 아니라 골관절염, 연골 손상 및 아킬레스건, 슬개건 및 회전근개 등 각종 건의 손상 질환에 효과가 입증된 바 있다.<sup>1)</sup> 본 종설에서는 각 질환의 전반적인 발생 기전, 각 치료법의 역사와 기본 개념 및 미래에 대한 극복해야 할 문제에 관하여 언급하고자 한다.

## 본 론

### 1. 건의 병리와 치유 기전

건의 주성분은 건세포(tenocyte)이며, 세포외 기질(extracellular matrix, ECM)로 콜라겐(collagen), 엘라스틴(elastin) 등이 있다.<sup>5)</sup> 건이 국소적으로 손상을 받은 경우 치유가 충분하게 일어나지 않으면 건증(tendinopathy)이 유발되며 점차 만성화로 진행이 된다. 반복적인 손상은 조직을 약화시키고 정상 조직의 장력(tensile strength)에 못 미치게 되는데,<sup>6)</sup> 이는 결과적으로 기계적 통증 수용체(mechano-receptor)를 자극하게 되며 통증을 유발하게 된다.<sup>7)</sup>

기존 학설에 의하면, 건은 기질 교체(matrix turnover)는 일어나지 않으며 따라서 건의 자연적 치유는 불가능함을 언급하였다.<sup>5)</sup> 하지만 최근 연구에 따르면 반복적인 기계적 자극은 건세포에서 사이토카인(cytokine)의 분비를 촉진시켜 matrix metalloproteinases (MMPs)를 분비하게 됨으로써 주변 기질(ECM)의 퇴행이 시작하여 만성적 건증이 유발되며,<sup>8)</sup> 조직 손상 이후에는 염증 세포(inflammatory cells), 혈소판(platelets), 섬유아세포(fibroblasts), 상피세포(epithelial cells), 그리고 혈관 내피 세포(vascular endothelial cells)에서 여러 성장 인자(growth factor)가 분비되어 이들이 치유 과정을 촉진하게 된다고 보고하였다.<sup>9)</sup> 체내에는 다양한 성장 인자가 있지만 그 중 insulin like growth factor (IGF), platelet derived growth factor (PDGF), vascular endothelial growth factor (VEGF), basic fibroblast growth factor (b-FGF), transforming growth factor beta (TGF- $\beta$ ) 등이 건의 재생에 직접적인 영향을 주는 것으로 알려져 있다.<sup>5)</sup> 모든 세포는 세포 증식을 위해서 이러한 성장 인자가 필요하며 조직 손상 후 며칠간만 성장 인자가 증가되기 때문에 그 시기의 분비된 성장 인자의 양은 조직의 치유에 절대적인 영향을 준다.<sup>10)</sup>

건은 대부분 1형 콜라겐(collagen type I)으로 구성되어 있으며 건의 기질은 콜라겐에 평행하게 위치한 섬유아세포와 건세포로 생성된다. 하지만 그 세포 수는 상대적으로 매우 적기 때문에 건 손상 시 치유가 어려울 수밖에 없다.<sup>11)</sup> 또한 건에도 줄기 세포가

있는데, 손상 이후에 건 주변의 미세 환경이 바뀌었을 경우 그 줄기 세포들은 결과적으로 병적인 건의 골화를 유발하여 오히려 건의 치유를 방해하게 된다. 게다가 건 주변에는 혈관의 분포가 상대적으로 적으며 혈류는 근육과 건의 이행 부위에 들어가서 건의 원위부로 주행을 하기 때문에, 특히 골건 접합부는 혈류가 적다. 따라서 손상의 치유에 매우 중요한 역할을 하는 혈류가 부족함으로써 치유가 더디게 일어날 수밖에 없다.<sup>11)</sup>

### 2. 연골 손상 및 골관절염의 병리와 치유 기전

정상 성인의 관절내 연골은 콜라겐, 프로테오글리칸(proteoglycan)과 물로 형성된 ECM과 연골 세포로 만들어진다. 골과 마찬가지로 연골 역시 지속적인 연골 교체(turnover)로 유지가 되는데, 연골 세포가 이에 주로 관여하고 있으며 이러한 연골 세포는 여러 성장 인자, 사이토카인, 신체적 자극이나 주변 ECM 자체의 영향을 받는다.<sup>12)</sup> 골관절염은 연골의 합성과 분해의 항상성에 문제가 생기는 경우 나타나며, 연골이 다쳤을 경우 손상 받은 연골이 염증을 일으키는 매개체로 작용을 하여 연골 세포로 하여금 분해 효소를 분비하도록 한다.<sup>12)</sup> 연골 손상은 연골 세포에서 분비되는 interleukin-1이나 종양괴사인자(tumor necrosis factor) 같은 사이토카인에 의해 MMPs의 분비와 2형 콜라겐의 분비 억제를 유발하여 ECM의 파괴 및 관절 연골의 손상이 발생하게 되며 연골 세포가 사멸함으로써 골관절염이 악화된다고 알려져 있다.<sup>13)</sup>

이렇게 조직 손상 후 치유가 힘든 건, 연골, 골관절염에서의 재생 의학을 이용한 치료의 목표는 염증을 조절하고 연골 세포의 사멸을 방해하며 세포 증식이 이루어지게 함으로써 손상된 부분의 자연 치유가 일어나게 해주는 데 있으며, 여러 사이토카인과 성장 인자의 분비를 촉진하도록 손상 부위에 이를 주입함으로써 그 효과를 보고자 하는 것이라 할 수 있다.

### 3. 근골격계 질환의 비수술적 재생 치료의 역사와 기본 개념

#### 1) 줄기 세포(stem cell)

줄기 세포를 이용한 세포 치료제는 재생 의학의 대표적 분야로 성장해왔다. 초반 재생 의학에서 줄기 세포에 관한 연구는 배아 줄기 세포(embryonic stem cell)로 접근했으나 주목 받음과 동시에 생명 윤리에 관한 심각한 갈등에 직면하게 되었다.<sup>14)</sup> 초기 배아를 파괴하면서 얻어지는 세포이기 때문에 이를 독립된 생명체로 봐야 할지 아니면 단순한 세포로 고려해야 할지에 관한 논제로 갈등이 있었고 각 나라마다 윤리적인 면에서 서로 다른 기준을 적용하고 있다. 또한 배아 줄기 세포의 발암 가능성(oncogenic potential) 및 면역 거부로 인한 세포의 파괴 가능성 역시 해결해야 할 큰 과제로 남겨져 있다.<sup>14)</sup>

이후 2006년, Takahashi와 Yamanaka<sup>15)</sup>에 의하여 줄기 세포를 이용한 재생 의학은 새로운 국면으로 전환한다. 그들은 이미 분화가 완료된 체세포의 역분화 유도에 성공하여 ‘유도 역분화’ 줄

기 세포를 만들었으며, 이는 배아 줄기 세포의 윤리적 문제와 면역 거부 문제를 동시에 해결함으로써 학계는 새로운 국면을 맞이하게 되었다. 하지만 여전히 발암 가능성이 남아 있어 안전성에 관하여 여러 논쟁이 있다.<sup>14)</sup>

최근 근골격계 질환의 비수술적 재생 치료에서는 성체 줄기 세포(adult stem cell)가 주목을 받고 있다. 이는 윤리적 문제도 적을 뿐만 아니라 기존의 줄기 세포에 비하여 안전성 역시 뛰어나기 때문이며 따라서 여러 임상 연구에 활발하게 적용하고 있다.<sup>14)</sup> 그 중 골수, 지방, 윤활막이나 골막으로부터 추출 가능한 중간엽 기질 세포(mesenchymal stem cell)는 쉽게 얻을 수가 있고 연골, 뼈 또는 건에 관련된 세포로 분화가 잘되기 때문에, 특히 정형외과와 근골격계 영역에서 많은 주목을 받고 있다.

중간엽 기질 세포는 손상된 부위로 이동하여 분화될 뿐만 아니라 여러 사이토카인을 분비함으로써 손상된 조직의 치유에 중요한 역할을 하게 된다. 이들은 다양한 방법으로 손상된 조직을 치유하는데, 첫째, 손상된 조직의 세포로 분화하여 그 부분을 대체하기도 하고, 둘째, 여러 인자를 분비하도록 하여 혈관 및 세포의 증식, 분화 및 염증 과정을 조절하게 된다.<sup>14)</sup> 특히 IGF-1, IGF-2, b-FGF, VEGF 등 다양한 성장 인자를 분비함으로써 세포와 혈관의 증식을 촉진하여 손상된 조직을 치유하게 된다.<sup>14)</sup> 그 외 중간엽 기질 세포는 상대적으로 면역 반응을 적게 일으키고 이식 후에는 면역을 억제하는 기능이 있어 면역 거부 작용이 적기 때문에 타인에게도 이식이 가능하며 강력한 항염 작용도 있다고 보고되었다.<sup>16)</sup>

## 2) 증식 치료

임상적으로는 BC 400년경 히포크라테스가 병사의 탈구된 견관절에 뜨거운 막대기를 이용하여 치료한 것이 효시로, 현대 임상 의학에서는 1957년 Hackett에 의해 처음 알려지게 되었으며, 당시 포도당과 소듐 모루에이트(sodium morrhuate)를 이용해서 만성 요통 치료에 사용하였다.<sup>17)</sup> 1987년에 Ongley 등<sup>18)</sup>에 의하여 발전이 되었으며, 최근 20년간 증식 치료에 대한 관심의 급증으로 골관절염, 근골격계 통증, 관절통과 불안정성, 만성 요통, 주관절 외상과염, 건증 등 다양한 근골격계 질환에서 적용되고 있으며 많은 문헌에서 증식 치료의 효능과 적은 부작용에 관하여 보고되고 있다.<sup>19)</sup>

증식치료는 10% 이상의 고장성(hypertonic) 포도당, sodium morrhuate 및 phenol을 포함한 다양한 형태의 경화 혹은 증식 용액을 주사하여 성장 인자 분비와 관련된 DNA를 자극하며 성장 인자를 분비시키게 된다.<sup>19)</sup> 또한 TGF- $\beta$ , bone morphogenetic protein-2, 그리고 b-FGF 등으로 proteoglycan 생성과 연골 세포의 성장에 작용하여 결과적으로 관절 연골의 재생 효과도 기대해볼 수 있다.<sup>19)</sup> 고농도의 포도당은 삼투압에 의해 조직의 국소적 손상을 유발하거나 조직을 당화시켜 면역 체계에 이물질로 인식

됨으로써 염증 반응을 유발시키는 역할을 한다.<sup>20)</sup> 유발된 염증 반응은 상처 치료의 회복 단계에서 인대, 힘줄, 연골 등의 증식과 강화로 손상된 부분을 치유하고 관절의 안정성을 회복하여 결과적으로 통증을 줄이게 된다.

증식 치료의 방법은 통일된 기준 없이 다양하게 사용되며, 크게 2가지로 나눌 수 있는데, 첫 번째 방법은 Hackett method로, 증식제로서 고장성 포도당 용액을 주로 사용하면서 매 6-12주에 한 번씩, 비교적 광범위한 부위에 주입하여 치료한다.<sup>17)</sup> 반면 Ongley 등<sup>18)</sup>에 의하여 발전되어 온 West Coast method는 phenol, dextrose, glycerine과 sodium morrhuate 등을 사용하며 매주 간격으로 치료하면서 도수 치료와 조기 운동을 병행한다.

## 3) 혈소판 풍부 혈장

혈소판 풍부 혈장은 환자의 혈액을 채취하여 원심 분리로 층별로 분리한 이후에 혈장과 혈구 사이에 혈소판이 풍부한 혈장을 추출하여 손상 부위에 주입하는 치료 방법으로, 1970년도에 처음 시도되어 1987년 이탈리아에서 개심술(open heart surgery)에 처음으로 사용되었다.<sup>21)</sup> 그 이후 지속적인 관심 하에 혈소판 풍부 혈장에 관한 연구는 기하급수적으로 증가하였다.

혈소판 풍부 혈장은 생체 내에서 여러 성장 인자를 분비하거나 항염 작용을 하는 사이토카인을 분비한다. 응고가 시작되면서 10분 이내에 PDGF, TGF- $\beta$ , IGF-1, VEGF, epidermal growth factor 등 성장 인자 및 사이토카인들이 분비되며 한 시간 이내에 95%의 성장 인자들이 분비가 되기 때문에 그 시기가 매우 중요하다.<sup>22)</sup> 또한 혈소판 풍부 혈장은 fibrin, fibronectin, vitronectin, thrombospondin 등 여러 단백질을 함유하고 있고 화학 주성 반응을 유발하여 중간엽 기질 세포, 골아세포(osteoblast), 섬유아세포(fibroblast) 등의 이동을 촉진하며 손상 부위의 치유 과정이 일어나도록 한다.<sup>22)</sup>

혈소판 풍부 혈장의 손상된 조직의 치유에 대한 효과는 혈소판의 농도, 혈소판 풍부 혈장의 양, 조직의 손상 정도와 환자의 동반된 질환 등에 따라 다르게 나타날 수 있다. 혈소판의 농도에 관해서 Anitua 등<sup>23)</sup>은 혈소판 풍부 혈장의 혈소판 함유가 300,000  $\mu$ l를 약간 넘는 정도가 이상적으로 언급하였고, Choi 등<sup>24)</sup>은 10%보다 높은 농도는 세포 증식을 억제시키며 낮은 농도(1%-5%)는 세포 증식을 자극한다고 언급하였듯이 기준이 되는 농도는 아직 정해지지 않았으며 여전히 논쟁이 있는 분야이다. 농도뿐만 아니라 혈소판 풍부 혈장을 이용한 최적의 치료를 위해서 제조 방법과 활성화 방법도 중요하다. 현재 여러 제조사들마다 각각 제조 공정이 다르며,<sup>25)</sup> 혈소판 풍부 혈장은 1회 원심 분리나 2회 원심 분리 등의 제조 방법이나 칼슘( $Ca^{2+}$ )과 트롬빈(thrombin) 등을 이용한 활성화 방법에 따라 여러 성장 인자와 사이토카인의 분비 속도와 양은 다르게 분비된다.<sup>24,26)</sup> 앞서 언급하였듯이 주입 후 한 시간 이내에 혈소판에서 대부분이 분비되기 때문에 제조 방법과 활

성화 방법의 표준화가 최근 가장 중요한 이슈 중 하나이다.

#### 4) 체외 충격파 치료

체외 충격파 치료는 1976년 신장과 담관의 결석을 분쇄하고자 처음 사용되었다. 그 이후 우연히 1980년대 중반에 동물 실험을 통하여 골아세포의 반응을 관찰하게 되면서 근골격계 질환에 사용되기 시작되었고 현재 근골격계의 다양한 질환에 비수술적 치료법으로 유용하게 사용되어 오고 있다.<sup>27)</sup> 크게 에너지 밀도(energy flux density)에 따라 0.12 mJ/mm<sup>2</sup>를 기준으로 저 에너지와 고 에너지 충격파로 구분을 하며 방법에 따라 집중형(focus type)과 방사형(radial type)으로 나뉘어진다. 집중형은 다시 전기 수압식(electrohydraulic), 압전기식(piezoelectric), 전자기식(electromagnetic)으로 세분화할 수 있다.

체외 충격파 쇄석술(extracorporeal shock wave lithotripsy)과 다르게 체외 충격파 치료의 치료 기전은 아직까지 확실히 밝혀지지 않았지만 병변 주위 화학적 환경을 변화시켜 치유 과정을 자극하거나 신생 혈관의 형성을 도와 손상 부위가 치유되는 데 도움을 주는 것으로 생각된다.<sup>28)</sup> 현재까지 최적의 방법은 정해지지 않았으나 일반적으로 1주 간격으로 3주간 시행하며 환자가 견딜 수 있는 최대 에너지 밀도에서 1회에 2,000번을 시행하는 것이 적절하다고 알려져 있다.<sup>29)</sup> 저자들은 에너지 밀도에 관하여 주관절의 외상과염이 있는 환자들을 대상으로 전향적 무작위적 이중 맹검 대조군 연구를 시행하여 0.12 mJ/mm<sup>2</sup>와 0.24 mJ/mm<sup>2</sup>의 에너지를 사용한 두 군의 치료 효과를 비교하였고 모두 효과가 있었으나 6개월 추사에서 두 군 중 고 에너지군이 저 에너지군에 비하여 통증의 호전이 유의하게 높았음을 발표하였다.<sup>30)</sup> 하지만 지나치게 높은 에너지 밀도를 사용하는 경우 힘줄 부종, 힘줄 주위 섬유화 등이 보고된 바 있기 때문에, Rompe 등<sup>31)</sup>은 0.28 mJ/mm<sup>2</sup>보다 낮은 에너지 밀도를 사용하는 것이 바람직하다고 언급하였다.

#### 4. 근골격계 질환의 비수술적 재생 치료에서 극복할 문제들

줄기 세포 치료의 경우 성체 줄기 세포를 이용하여 윤리적 문제와 면역 거부 문제에서 어느 정도 벗어났으나, 발암 가능성에 관한 것은 해결할 과제로 남겨져 있다.<sup>14)</sup> 증식 치료는 수많은 임상 연구가 진행되었으나 여러 주사 방법과 적응 대상 질환이 다양하기 때문에 명확한 결론을 도출하기에는 아직 무리가 있으며 한 질환에 대하여 보다 많은 환자들을 대상으로 한 연구가 필요하다.<sup>32)</sup> 혈소판 풍부 혈장은 제조 방법이 여러 가지가 있으며 현재까지 밝혀진 이상적인 제조 방법이나 농도는 없다. 따라서 여러 연구에서 서로 다른 방법으로 혈소판 풍부 혈장을 만들었기 때문에 그 효능에 관해서 명확한 결론을 도출하기는 어려우며 기준이 되는 이상적인 제조 방법이 만들어져야 할 필요성이 있다. 마지막으로 체외 충격파는 많은 수의 연구에서 효과가 있다고 보고된 만큼 근골격계 질환의 비수술적 재생 치료에서 큰 역할을 하고

있으나 다른 재생 치료와 마찬가지로 정해진 프로토콜이 없으므로 그 필요성이 대두되고 있다.

이처럼 최근 근골격계 질환의 비수술적 재생 치료에 관한 연구는 활발하게 진행되고 있으나 아직까지는 각 치료 방법에 정해진 프로토콜이 없다. 또한 그 안전성 또한 명백하지 않기 때문에 의학계에 첫걸음을 뗀 정도로 생각되며, 따라서 비수술적 재생 치료에 대한 보다 많은 양질의, 무작위 조절된 임상 연구가 필요하다.

## 결론

근골격계 질환에서 비수술적 재생 치료는 점차 주목 받고 있으며 줄기 세포 치료, 증식 치료, 혈소판 풍부 혈장, 체외 충격파 치료 등 다양한 분야에서 활발한 연구가 진행되고 있다. 많은 수의 연구에서 그 효능을 언급하여 적응증의 범위도 넓어져가고 있으나 각각의 치료 방법의 명확한 기준이 설립되어 있지 않기 때문에 연구의 결과들로 명백한 결론을 얻기는 어렵다. 따라서 추가적인 양질의 연구가 필요하며 이를 통하여 각 치료 방법의 기준을 만들고 효능과 안전성이 갖춰진다면 근골격계 질환에서 재생 치료 분야가 비수술적 치료의 방법 중의 하나로 큰 기여를 할 수 있게 될 것이다.

## CONFLICTS OF INTEREST

The authors have nothing to disclose.

## REFERENCES

1. Corsi KA, Schwarz EM, Mooney DJ, Huard J. Regenerative medicine in orthopaedic surgery. *J Orthop Res*. 2007;25:1261-8.
2. Mason C, Dunnill P. A brief definition of regenerative medicine. *Regen Med*. 2008;3:1-5.
3. Markets and Markets. Global regenerative medicine market analysis & forecast to 2021. Pune (India): Markets and Markets; 2016.
4. Biotech Policy Research Center. BioINdustry No. 110. Regenerative medicines market-Global forecast to 2021 [Internet]. Daejeon: Biotech Policy Research Center; 2016 Nov 30 [cited 2017 Nov 23]. Available from: <http://www.bioin.or.kr/board.do?num=265610&cmd=view&bid=watch>.
5. Notarnicola A, Moretti B. The biological effects of extracorporeal shock wave therapy (eswt) on tendon tissue. *Muscles Ligaments Tendons J*. 2012;2:33-7.



6. Frank C, Amiel D, Woo SL, Akeson W. Normal ligament properties and ligament healing. *Clin Orthop Relat Res*. 1985;196:15-25.
7. Biedert RM, Stauffer E, Friederich NF. Occurrence of free nerve endings in the soft tissue of the knee joint. A histologic investigation. *Am J Sports Med*. 1992;20:430-3.
8. Müller SA, Todorov A, Heisterbach PE, Martin I, Majewski M. Tendon healing: an overview of physiology, biology, and pathology of tendon healing and systematic review of state of the art in tendon bioengineering. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2015;23:2097-105.
9. Oliva F, Via AG, Maffulli N. Role of growth factors in rotator cuff healing. *Sports Med Arthrosc Rev*. 2011;19:218-26.
10. Würigler-Hauri CC, Dourte LM, Baradet TC, Williams GR, Soslowky LJ. Temporal expression of 8 growth factors in tendon-to-bone healing in a rat supraspinatus model. *J Shoulder Elbow Surg*. 2007;16:S198-203.
11. Lui PP. Stem cell technology for tendon regeneration: current status, challenges, and future research directions. *Stem Cells Cloning*. 2015;8:163-74.
12. Man GS, Mologhianu G. Osteoarthritis pathogenesis - a complex process that involves the entire joint. *J Med Life*. 2014;7:37-41.
13. Hashimoto S, Ochs RL, Komiya S, Lotz M. Linkage of chondrocyte apoptosis and cartilage degradation in human osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 1998;41:1632-8.
14. Schmitt A, van Griensven M, Imhoff AB, Buchmann S. Application of stem cells in orthopedics. *Stem Cells Int*. 2012;2012:394962.
15. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*. 2006;126:663-76.
16. Porada CD, Almeida-Porada G. Mesenchymal stem cells as therapeutics and vehicles for gene and drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev*. 2010;62:1156-66.
17. Hackett GS. Prolotherapy in whiplash and low back pain. *Postgrad Med*. 1960;27:214-9.
18. Ongley MJ, Klein RG, Dorman TA, Eek BC, Hubert LJ. A new approach to the treatment of chronic low back pain. *Lancet*. 1987;2:143-6.
19. Hauser RA, Lackner JB, Steilen-Matias D, Harris DK. A systematic review of dextrose prolotherapy for chronic musculoskeletal pain. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskeletal Disord*. 2016;9:139-59.
20. Reeves KD, Hassanein KM. Long-term effects of dextrose prolotherapy for anterior cruciate ligament laxity. *Altern Ther Health Med*. 2003;9:58-62.
21. Zhou SF, Estrera AL, Miller CC 3rd, et al. Analysis of autologous platelet-rich plasma during ascending and transverse aortic arch surgery. *Ann Thorac Surg*. 2013;95:1525-30.
22. Marx RE. Platelet-rich plasma: evidence to support its use. *J Oral Maxillofac Surg*. 2004;62:489-96.
23. Anitua E, Andia I, Ardanza B, Nurden P, Nurden AT. Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration. *Thromb Haemost*. 2004;91:4-15.
24. Choi BH, Zhu SJ, Kim BY, Huh JY, Lee SH, Jung JH. Effect of platelet-rich plasma (PRP) concentration on the viability and proliferation of alveolar bone cells: an in vitro study. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2005;34:420-4.
25. Oh JH, Kim W, Park KU, Roh YH. Comparison of the cellular composition and cytokine-release kinetics of various platelet-rich plasma preparations. *Am J Sports Med*. 2015;43:3062-70.
26. Roh YH, Kim W, Park KU, Oh JH. Cytokine-release kinetics of platelet-rich plasma according to various activation protocols. *Bone Joint Res*. 2016;5:37-45.
27. Wang CJ. Extracorporeal shockwave therapy in musculoskeletal disorders. *J Orthop Surg Res*. 2012;7:11.
28. Pettrone FA, McCall BR. Extracorporeal shock wave therapy without local anesthesia for chronic lateral epicondylitis. *J Bone Joint Surg Am*. 2005;87:1297-304.
29. Schmitz C, Császár NB, Milz S, et al. Efficacy and safety of extracorporeal shock wave therapy for orthopedic conditions: a systematic review on studies listed in the PEDro database. *Br Med Bull*. 2015;116:115-38.
30. Oh JH, Yoon JP, Oh CH, Jo KH, Gong HS. Dose-related effect of extracorporeal shock wave therapy for lateral epicondylitis: prospective randomized double blind comparative study. *J Korean Shoulder Elbow Soc*. 2009;12:21-6.
31. Rompe JD, Kirkpatrick CJ, Küllmer K, Schwitalle M, Krtschek O. Dose-related effects of shock waves on rabbit tendo Achillis. A sonographic and histological study. *J Bone Joint Surg Br*. 1998;80:546-52.
32. Sanderson LM, Bryant A. Effectiveness and safety of prolotherapy injections for management of lower limb tendinopathy and fasciopathy: a systematic review. *J Foot Ankle Res*. 2015;8:57.

## 근골격계 질환의 비수술적 재생치료

## 근골격계 질환의 비수술적 재생 치료

오주한 • 이성민<sup>✉</sup>

서울대학교 의과대학 분당서울대학교병원 정형외과학교실

빠른 술기의 발전에도 불구하고 일부 정형외과 영역에서는 여전히 불만족스러운 수술 후 결과를 보이고 있다. 따라서 최근 근골격계 질환에 대한 비수술적 치료 중에 특히 재생 의학이 많은 관심을 받고 있다. 재생 의학은 손상된 골, 연골, 그리고 힘줄을 건강한 조직으로 대체하거나 조직의 재생을 증진시키는 데 그 목적이 있으며 그 중에서도 줄기 세포, 증식 치료, 혈소판 풍부 혈장, 그리고 체외 충격파를 이용한 치료 방법이 주목을 받고 있다. 이에 관하여 수많은 동물 및 임상 연구가 진행되고 있으며 최근 수년간 기하급수적으로 연구 수가 늘어났지만 정형외과 영역에서는 여전히 초기 단계에 머물러 있다. 따라서 치료 방법이나 효과에 관하여 많은 논란이 남아있기 때문에 무작위 연구 등 보다 질이 높은 연구를 시행함으로써 치료 기준 및 방법의 확립이 필요하다.

**색인단어:** 재생 의학, 줄기 세포, 증식 치료, 혈소판 풍부 혈장, 체외 충격파

접수일 2017년 11월 24일 수정일 2018년 5월 8일 게재확정일 2018년 5월 23일

<sup>✉</sup>책임저자 이성민

13620, 성남시 분당구 구미로 173번길 82, 분당서울대학교병원 정형외과

TEL 031-787-7197, FAX 031-787-4056, E-mail starsmstar@daum.net, ORCID <https://orcid.org/0000-0002-7087-4219>