

가토의 슬관절부 인대 손상이 관절연골에 미치는 영향

경북대학교 의과대학 정형외과학교실

김익동 · 이수영 · 인주철 · 박병철 · 안면환

= Abstract =

An Experimental Study of Articular Cartilage after Excision of Ligaments and Meniscus of the Knee Joint in the Rabbits

Ik Dong Kim, M.D., Soo Young Lee, M.D., Joo Chul Ihn, M.D., Byung Chul Park, M.D.
and Myun Whan Ahn, M.D.

Department of the Orthopedic Surgery, College of Medicine, Kyungpook National University, Taegu, Korea

Experimental osteoarthritis has been studied by various methods such as local compression of the joint, immobilization of the joint, relief of the contact and incision of the meniscus. The instability caused by the ligament injuries of the knee joints of the rabbits induced degenerative changes of the articular cartilages. After excision of the medial collateral ligament, medial meniscus and both cruciate ligament, the articular cartilages were observed serially after 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10 and 12 weeks, grossly and microscopically.

The results obtained are as follows;

1. Loss of translucency and luster was observed even in the early group of the first week, and was followed by erosion and fissure on the articular cartilage in the groups of the third and later weeks grossly.
2. Microscopically, cluster formation of the chondrocytes on the articular cartilage was observed in the group of the first week and there was tendency of increase in its numbers and extents in the subsequent groups. Fibrillation and cleft formation was also observed in these groups.
3. Loss of metachromasia was observed in the groups of the second and subsequent weeks, but it was most prominent in the groups of the sixth and eighth weeks.
4. The tendency of cluster formation was more prominent, compared with those of fibrillation or erosion.

Key Words : Osteoarthritis, Knee joint, Rabbit, Experimentally.

서 론

슬관절의 인대손상이 있으면 슬관절의 동요가 생기게 되고 이로 인한 불안정성 슬관절(unstable knee joint)은 시간이 경과함에 따라 관절연골의 점진적인 국소적 퇴행성 변화와 더불어 골성관절염을 일으키게 된다고 한다.

많은 학자들에 의하여 실험적 방법으로서 관절압박^{2,7, 11,20,21)}, 관절고정^{2,8,10,14)}, 관절면 접촉회피(relief of contact)^{9,15,21)} 및 연골절제(chondral defect)^{6,17,18)} 등으로 골성관절염을 유도 관찰하였다.

또한 1970년 Hulth 및 1976년 Bohr^{1,5,16)} 등에 의하면

불안정성 슬관절에 의한 관절의 퇴행성 변화는 점진적인 것이며 급격한 손상으로 초래된 변화는 아니라고 하였다. 이에 저자들도 성숙가토의 슬관절에 내측측부인대, 십자인대 및 반월상연골에 인위적으로 손상을 주고 시일의 경과에 따라서 관절내 연골의 변화상태를 육안적 및 조직학적으로 관찰하여 의의있다고 사료되는 변화과정을 얻었기에 이를 보고하는 바이다.

실험재료 및 방법

실험재료

실험동물로서는 체중 2kg 전후의 동일한 조건하에서

사육한 잠종성숙가토 16마리를 자웅 구별없이 임의로 선택하여 실험에 제공하였다.

실험방법

잠종성숙가토를 nembutal 및 ether를 이용한 전신마

취하에서 우측 슬관절 내측에 종결개를 넣고 내측측부 인대를 절단한 후 반월상연골을 제거하고 십자인대를 절단하는 순서로 시행했다. 수술후 즉시 체중부하를 시키면서 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10 및 12주 간격으로 각각 2마리씩 도살하여 경골 및 대퇴골의 내측과부, 외측과부와 슬개골의 관절연골과 활액막의 상태를 육안적으로 관찰

Fig. 1. Gross appearance of the rabbit's knee joint, 1 weeks after excision of the medial collateral ligament, medial meniscus and both cruciate ligament. Yellowish discoloration and loss of translucency and luster to a lesser extent were present over the articular cartilage of the knee joint.

Fig. 2. Gross appearance of the rabbit's knee joint, 2 weeks after excision of ligaments and meniscus. Marked yellowish discoloration and loss of translucency and luster of the articular cartilage were present.

Fig. 3. Gross appearance of the rabbit's knee joint, 3 weeks after excision of ligaments and meniscus. Yellowish discoloration and superficial erosion of the articular cartilage are present over the medial femoral condyle.

Fig. 4. Gross appearance of the rabbit's knee joint, 4 weeks after excision of ligaments and meniscus. Superficial erosion of the articular cartilage is marked on the medial femoral condyle.

Fig. 5. Cartilage from the medial femoral condyle, 1 week after excision of the medial collateral ligament, medial meniscus, and both cruciate ligament. H & E stain, 100X. The chondrocytes in the mid-zone show tendency to form cluser formation and are irregularly arranged.

Fig. 6. Cartilage from the medial femoral condyle, 1 week after excision of ligaments, and meniscus. H & E stain, 100X. The surface of the cartilage shows slight fibrillation.

한 후, 조직학적 검사를 위해 넓이 5mm², 깊이 10mm 정도 크기로 관절연골을 채취하였다.

조직학적 검사방법으로는 10% nitric acid에 탈회를 한 후 hematoxyline-eosin 염색 및 toluidine-blue로 각각 염색하여 관찰하였다. 염색하에서 집단형성(cluster formation), 섬유화현상(fibrillation), 혈관침투(vascular perforation) 및 균열현상(cleft formation)등을 관찰하였고 표기방법으로는 변화가 없는 경우를 (-)로, 변화가 있는 경우 그 심한 정도에 따라서 경도(+), 중등도(++), 고도(+++)로 표시하였다. Toluidine-blue 염색하에서도 (+), (++) , (+++) 로 이염색성(metachromasia) 소실의 심한 정도를 표시하였다.

실험 성적

가토의 슬관절 인대손상에 의한 불안정성을 인위적으로 유도시키고 조직학적으로 관절연골의 퇴행성 변화를 유발하였다. 이 때 나타나는 관절연골의 변화를 육안적 및 조직학적으로 관찰하였으며 정상적인 좌측 슬관절을 대조군으로 삼았다.

초기 1~4주의 변화로서 육안적으로는 ①관절주위의 종창 ②관절액의 증가와 혼탁 ③관절연골의 황색변화 ④활액낭의 비후 등이 나타났는데 ①, ②, ③은 약 2주후에는 감소하는 경향을 나타내었다. 3주경에는 경골상단에서 제거한 내측반월상연골의 관절강내로의 증식과 연골의 정도의 미란 및 균열이 대퇴골 내측과부에서 관찰되었다(Table 1).

조직학적으로는 이염색성의 소실이 2주경에는 경골 외측과부에, 4주에는 대퇴골 내측과부의 관절연골 천부에

Table 1. Gross findings of the early

	1 week	2 week	3 week	4 week
Effusion and swelling	++	+++	++	++
Synovial hyperplasia	+	++	+++	+++
Hyperplasia of the meniscus			+	
Yellowish discoloration	++	++	+	-
Erosion and fissure formation of the articular cartilage	-	-	+	+
Cloudiness of the joint fluid	++	++	+	-

Fig. 7. Cartilage from the medial femoral condyle, 2 weeks after excision of ligaments and meniscus. H & E stain, 200X. The surface of the cartilage shows marked fibrillation. The chondrocytes in the superficial layer form cell cluster.

Table 2. Histologic findings of the early period.

Duration Site	1					2					3					4				
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Finding																				
Metachromasia	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-
Cluster formation	++	++	+++	++	++	-	++	+++	++	+	+	++	+++	++	++	+	++	++	+++	++
Fibrillation	+	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	+	+	-
Erosion	-	+	+	+	++	-	-	++	-	-	-	++	+	++	+	-	-	+++	-	-
Vascular perforation	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-	-	-	+	-	-
Cleft formation	-	++	-	+	++	-	-	+	-	+	-	+	+	+	+	-	+	-	+++	+

Site; 1: patella 2: lateral femoral condyle 3: medial femoral condyle 4: lateral tibial condyle 5: medial tibial condyle.

서 나타났다. 섬유화현상, 미란 및 균열현상은 초기 1주부터 유발되었으며 1, 2, 3, 4주동안 별 차이가 없었다. 혈관침투는 3주에 대퇴골 외측과부 및 경골 외측과부에서 관찰되었다(Table 2).

중반기 6, 8주에는 ①관절주위 종창 ②관절액의 증가 및 혼탁 ③관절연골의 황색변화 등은 초기에 비해 감소하였고, ④관절주위 연부조직 및 활액낭의 증식과 ⑤반월상연골의 증식이 뚜렷하였다. ⑥관절연골의 광택 및 투명성의 소실과 ⑦관절연골의 미란 및 균열은 초기에 비해 뚜렷한 변화는 없었다. ⑧관절연골의 소실 및 골극형성(osteophyte formation)은 보이지 않았다(Table 3).

조직학적으로 이염색성의 소실이 중간층까지 현저하게 소실되었고, 특히 대퇴골 내측과부에서 뚜렷하였다.

Table 3. Gross findings of the middle

	6 week	8 week
Effusion and swelling	++	+
Synovial hyperplasia	+++	+++
Hyperplasia of the meniscus	+	+
Yellowish discoloration	+	-
Erosion and fissure formation of the articular cartilage	+	+
Cloudiness of the joint fluid	+	-

또한 집단형성은 관절연골 여러 곳에서 많이 증가하였으나, 섬유화현상 및 미란은 초기와 큰 차이가 없었다. 곳

Fig. 8. Cartilage from the medial femoral condyle, 2 weeks after excision of ligaments and meniscus. H & E stain 200X. Marked clustering of the chondrocytes in the superficial layer is noted. Erosion and cleft formation occur in the surface.

Fig. 9. Cartilage from the medial femoral condyle, 3 weeks after excision of ligaments and meniscus. H & E stain, 100X. Marked fibrillation and destruction of the surface cartilage are present.

Table 4. Histologic findings of the middle period

Duration Site Finding	6					8				
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Metachromasia	-	-	+	-	+	-	++	++	++	+
Cluster formation	+	+++	-	+	+++	-	+++	+++	+++	++
Fibrillation	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
Erosion	-	-	-	-	+	-	+	+	+	+
Vascular perforation	+	-	-	+	+	-	-	-	-	-
Cleft formation	-	+	-	-	+	-	+	-	-	+

Site; 1: patella 2: lateral femoral condyle 3: medial femoral condyle 4: lateral tibial condyle 5: medial tibial condyle.

에 따라 혈관 침투의 현상이 있었다(Table 4).

후반기 10주, 12주에서는 육안적으로는 ①오히려 관절

Table 5. Gross findings of the late

	10 week	12 week
Effusion and swelling	±	±
Synovial hyperplasia	+++	+++
Hyperplasia of the meniscus	+	+
Yellowish discoloration	±	±
Erosion and fissure formation of the articular cartilage	+	++
Cloudiness of the joint fluid	+	+

Fig. 10. Cartilage from the medial femoral condyle, 3 weeks after excision of ligaments and meniscus. H & E stain, 100X. Cluster formation of the chondrocytes is pronounced in the superficial and middle layer.

Fig. 11. Cartilage from the medial femoral condyle, 4 weeks after excision of ligaments and meniscus. H & E stain, 100X. The cartilage shows chondrophytes, fibrillation and erosion of the surface. Cluster formation of the chondrocytes is prominent even in the deep layer.

종창이 감소하였으며 ②경도의 황색변화는 있었으나 ③관절연골의 미란과 균열은 뚜렷하였다. ④10주부터 골극형성(spur formation)이 대퇴골 내측과부변연부에서 발생하였다(Table 5).

조직학적으로 이염색성의 소실은 관절 연골의 천부에만 국한되었으며 대퇴골 내측과부외에도 슬개골, 외측대퇴골 및 경골과부에서 현저하게 나타났다. 섬유화현상,

Fig. 12. Cartilage from the medial femoral condyle, 4 weeks after excision of ligaments and meniscus. H & E stain, 200X. The blood vessels perforate the cartilage.

Fig. 13. Gross appearance of the rabbit's knee joint, 6 weeks after excision of ligaments and meniscus. Proliferation of soft tissues and medial meniscus over the medial tibial condyle are pronounced. Erosion of the articular cartilage is prominent on the medial femoral condyle.

Fig. 14. Gross appearance of the rabbit's knee joint, 8 weeks after excision of ligaments and meniscus. Erosions of the articular cartilages on the medial femoral and tibial condyle are present.

Table 6. Histologic findings of the late period

Duration Site Finding	10					12				
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Metachromasia	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+
Cluster formation	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Fibrillation	-	-	+	+	+	-	±	++	+	+
Erosion	-	+	+	+	-	-	+	+	-	+
Vascular perforation	-	+	+	-	-	-	+	+	-	+
Cleft formation	-	+	+	-	+++	-	+	+	+	+

Site; 1: patella 2: lateral femoral condyle 3: medial femoral condyle 4: lateral tibial condyle 5: medial tibial condyle.

Fig. 15. Cartilage from the medial femoral condyle, 6 weeks after excision of ligaments and meniscus. Chondrocyte and cleft formation are well demonstrated. Clustering of chondrocytes is prominent. H & E stain, 200X.

미란, 균열이 관절의 여러 곳에서 나타났으며, 초기에 비해 진행되지는 않았다(Table 6).

고 찰

슬관절의 인대손상으로 인한 슬관절의 불안정성은 시간의 경과에 따라 골성관절염을 유발한다는 것이 여러

Fig. 16. Clustering of the chondrocytes is seen in the middle layer. H & E stain, 100X.

Fig. 17. The blood vessel perforates cartilage.

Fig. 16, 17. Cartilage from the medial femoral condyle, 8 weeks after excision of ligaments and meniscus.

Fig. 18. Superficial cartilage is splitted transversely. The cartilage is thin in thickness. H & E stain, 100X.

Fig. 18, 19. Cartilage from the medial femoral condyle, 10 weeks after excision of ligaments and meniscus.

Fig. 19. Clustering of the chondrocytes is prominent throughout entire thickness. H & E stain, 50X.

Fig. 20. Cartilage from the medial femoral condyle, 12 weeks after excision of ligaments and meniscus. Chondrocytes in the superficial layer form cell clusters. Cell columns are markedly disturbed.

학자들에 의해 보고된 바가 있다. 이미 Hulth¹⁶⁾ 및 Bohr⁵⁾ 등에 의해 실험적으로 가토의 슬관절의 내측인대에 손상을 주어 불안정성을 유발하여 골성관절염을 관찰한 바가 있으며, 또한 이러한 골성관절염은 사람에서와 유사한 이염색성(metachromasia)의 소실, 집단형성(cluster formation), 섬유화현상(fibrillation) 및 미란(erosion), 혈관침투(vascular perforation), 균열현상(cleft formation)과 골극형성(osteophyte)이 관찰되었다. 연골 세포의 회복과정(reparative process)을 의미하는 집단형성은 1주부터 관절의 슬개골을 제외한 여러 부위에서 관찰되었으며, 시간의 경과에 따라 그 정도가 심하여졌다. 특히 대퇴골 내측과부에서 현저하였다. 연골 기질의 proteoglycan 특히 chondroitin sulfate의 소실을 의미하는 이염색성의 소실은 초기에서는 2주에 경골 외측과부, 4주에 대퇴골 내측과부에서 관절연골 천부에 각각 나타난 뒤, 6내지 8주에 관절연골 중간부까지 이염색성의 소실이 있었고, 10주에는 오히려 천부에만 소실된 것은 Bohr⁵⁾ 및 Ogata¹⁹⁾의 결과와 유사하였다. 노화현상이며 골성관절염의 기시점인 섬유화현상^{4,12)}은 초기 1주에 대퇴골 내측

과부에서 유발되었으며, 그 뒤 중반기 8주경부터 슬개골 외에 여러 곳에서 관찰되었다. 또한, 미란 및 균열이 초기 1주부터 관찰되었고 12주간 계속 관찰되었다. 혈관 침투는 초기 3주에 대퇴골 내측과부에서 나타났으며 그 뒤에 곳에 따라 나타났다.

사람에서 퇴행성 관절염은 관절연골의 퇴화로써 먼저 연골기질의 섬유화현상이 관절염에서 시작한다고 하며⁴⁾, 또한 골성 관절염의 초기에는 관절연골 천층 superficial layer의 표면의 불규칙성, 섬유화현상 및 작은 균열을 형성하고 경도의 세포 증가 및 mucopolysaccharide의 중간층까지 소량의 소실이 있는 뒤에, 중등도에서는 연골 두께의 감소, 균열이 중간층 및 심층까지 미치고 mucopolysaccharide의 소실이 중간층에 미치며 집단형성 및 연골세포의 군(clone)을 형성한다고 하였다. 또한 이러한 섬유화현상은 노화현상(age dependant process)으로 보며 저부퇴화(basal degeneration)인 섬유속(fasciculation) 발포현상(blister formation) 등의 소견이 중요하다고 하였다^{4,12)}.

그러나 본 실험에서 섬유화현상 및 집단형성이 초기에 관찰되었으나, 12주간의 시간이 경과함에 따라 연골세포의 회복과정인 집단형성은 현저하였으나 섬유화현상, 미란, 균열은 큰 차이가 없었고 저부퇴화는 보이지 않았다. 연골의 조직학적 활성도(histochemical activity)를 간접적으로 toluidine blue 염색하에 관찰한 결과 이염색성의 소실은 12주간의 관찰에서 초기, 중반기, 후반기 중 중반기 6~8주에 현저하였다. 육안적으로 반월상연골을 제거한 경골 내측과부에 반월형의 재생된 조직을 관찰할 수 있었으나, 십자인대의 재생은 없었던 것도 Bohr⁵⁾ 및 Goodfellow¹²⁾와 동일한 소견이었다.

또한 가토에서 이러한 내측인대 손상에 의한 퇴행성 변화는 대퇴골 내측과부에서 현저하였으며, 다른 부분에서도 시간의 경과에 따라 나타났으며 이러한 실험적 결

성관절염은 unicompartmental osteoarthritis가 아닌 여러 부분에 퇴행성 변화를 관찰할 수가 있었다.

요 약

가토의 슬관절 불안정성은 시간의 경과에 따라 골성관절염을 유발하는데 이러한 실험적 골성관절염의 진행과정을 육안적 및 조직학적으로 관찰한 결과를 다음과 같이 요약할 수 있다.

1. 육안적 검사로서는 광택 및 투명성의 소실이 3주부터 뚜렷하였으며, 경도의 관절연골, 미란 및 균열이 관찰되었다.

2. 조직학적 검사로서 1주부터 집단형성(cluster formation)을 관찰할 수가 있었고, 시간의 경과에 따라 그 범위 및 수가 증가하였다. 섬유화현상(fibrillation) 및 미란(erosion)은 국한된 부분에서만 관찰이 가능하였으며 12주간의 변화는 심하지 않았다. 이 염색성(metachromasia)의 소실은 2주부터 관찰 가능하였고 6내지 8주의 중반기에 제일 심하였다.

3. 특히 대퇴골 내측과부에서 심한변화를 관찰하였다.

4. 섬유화현상(fibrillation) 및 미란(erosion)보다 연골세포의 분할에 의한 집단형성(cluster formation)등이 더욱 현저하였다.

REFERENCES

- 1) 강재수, 박상원 : 가토의 슬관절부 인대 및 반월상 연골판 절제후 관절연골 변화에 대한 실험적 연구, 대한 정형외과 학회지 제17권 제4호 : 1982.
- 2) 윤승호, 이광진, 이준규, 안상호 : 가토 슬관절의 압박 고정 및 과부 절제로 인한 관절연골의 퇴행성 변화에 대한 연구, 대한 정형외과 학회지 제15권 제2호 : 337, 1980.
- 3) 장준섭 : 슬관절 고정후 관절연골 변화에 대한 실험적 연구, 대한 정형외과 학회지 제9권 제2호 : 1974.
- 4) Ackerman, L.V., Spjut, H.Z. and Abell, M.R. : *bones and Joints, 1st Edition. The williams and Wilkins co., Baltimore, 110-129, 1976,*
- 5) Bohr, H. : *Experimental Osteoarthritis in the Rabbit Knee Joint. Acta Orthop. Scand., 41:558-565, 1976.*
- 6) Carlson, H. : *Reaction of the rabbit Patellary Cartilage following Operative Defects, A Morphological and Autoradiographic Study. Acta Ortho. Scand., Suppl. 28, 1957.*
- 7) Crelin C.S. and Southwick, W.O. : *Changes Induced by Sustained Pressure in the Knee Joint Articular Car-*

- tilage of the Adult Rabbits. Anat. Rec., 149:113, 1964.*
- 8) Ely, L.W. and Mensor, M.C. : *Studies on Immobilization of the Normal Joints. Surg. Gyne. and Obst., 57:211-215, 1933.*
- 9) Engh, G.A. and Chrisman, O.D. : *Experimental Arthritis in the Rabbit Knee. A Study of Relief of Pressure on the Tibial Plateau in the Immature and Mature Rabbits. Clini. Orth., 129:221-226, 1977.*
- 10) Evans, E.B., Eggers, G.W.N., Buttler, J.K. and Blumel, J. : *Experimental Immobilization of the Rat Knee Joints. J. Bone and Joint Surg., 42-A:737-758, 1960.*
- 11) Ginsberg, J.M., Erying, E.J. and Curtiss, P.H. : *Continuous Compression of Rabbit Articular Cartilage Producing Loss of Hydroxyproline before Loss of Hexosamine. J. Bone and Joint Surg., 51-A:467, 1969.*
- 12) Goodfellow, J. and Woods, C. : *Patello-Femoral Joint Mechanics and Pathology. J. Bone and Joint Surg., 58-B:291-299, 1976.*
- 13) Finsterbush, A. and Friedman, B. : *Early Changes in Rabbits Knee Joints. A Light and Electron Microscopic Study. Clini. Orth., 92:305-319, 1973.*
- 14) Hall, M.C. : *Cartilage Changes after Experimental Immobilization of the Young Rat J. Bone and Joint Surg., 45-A:36, 1963.*
- 15) Hall, M.C. : *Cartilage Change after Experimental Relief of Contact in the Knee Joint of the Mature Rat. Clini. Orth., 64:64-76, 1969.*
- 16) Hulth, A., Lindberg, L. and Telhag, H. : *Experimental Osteoarthritis in Rabbits. Acta Orthop. Scand., 41:522-530, 1970.*
- 17) Lufti, A.M. : *Morphological Changes in the Articular Cartilage after Meniscectomy. J. Bone and Joint Surg., 57-B:525, 1975.*
- 18) Moscowwitz, R.W. et al. : *Experimentally Induced Degenerative Joint Lesions following Partial Meniscectomy in the Rabbit. Arthritis and Rheumatism 16:397-405, 1973.*
- 19) Ogata, K. et al : *The Effect of the Varus Stress on the Moving Rabbit. Clini. Orth., 129:313-318, 1977.*
- 20) Salter, R.B. and Field, P. : *The Effect of Continous Compression on the Living Articular Cartilage. J. Bone and Joint Surg., 42-A:31-49, 1960.*
- 21) Thompson, R.C. and Basset C.A.L. : *Histological Observation on Experimentally Induced Degeneration of Articular Cartilage. J. Bone and Joint Surg., 52-A:435-443, 1970.*