



족부족관절 질환에서 주사 치료는 얼마나 효과가 있는가?

송하헌

본병원 정형외과

How Effective Is the Injection Therapy in Foot and Ankle Disorder?

Ha Heon Song

Department of Orthopedic Surgery, Bone Hospital, Jeonju, Korea

Evidence-based papers on the treatment of some chronic tendinopathy or ligament lesions using an injection in foot and ankle disorders have been reported, but there are few reports on the treatment of acute ankle ligament injury. On the other hand, some papers have reported a faster return to play for injection therapy that combines RICE (Rest, Icing, Compression, and Elevation) treatment and rehabilitation. Injection therapy can be used as an additional treatment for ankle ligament injury. Rather than having narrow-minded thinking about these treatments, it is important to make efforts to verify the safety and precautions of treatment and recognize them as a category of normal treatment. Continuous analysis and monitoring of these treatments can satisfy patients whose needs are changing rapidly.

Key Words: Injection, Foot, Ankle, Ligament, Tendon

서 론

대부분의 급성 족관절 염좌에서는 보존적인 치료를 시행하며, 족관절 염좌의 적절한 초기 치료가 만성 족관절 불안정성을 예방할 수 있는 좋은 방법으로 알려져 있다. 최근에는 족관절염이나 만성 아킬레스건병증, 족저근막염, 족부 신경포착 등에 대한 주사 치료들이 활발하게 이루어지고 있으며, 인대 손상에 대해서도 인대의 상태에 따라 통증이 있거나 부종, 결손, 불안정증의 증상에 따라 주사 치료를 같이 시행하는 경우가 많이 있다. 이에 족관절 질환이나 염좌에서의 주사 치료에 대해 최근 문헌 고찰과 함께 분석해 보고자 한다.

족부족관절 질환에서 사용되는 주사 치료 방법들

현재 국내에서 발목 질환과 손상에 사용되고 있는 흔한 주사 치료 방법으로는 코르티코스테로이드(corticosteroid), 히알루론산(intra-articular hyaluronic acid injection), 바이오 콜라겐(bio-collagen), 폴리데옥시리보뉴클레오티드(polydeoxyribonucleotide, PDRN), 자가 혈소판 풍부 혈장(platelet-rich plasma, PRP), 프롤로치료(prolotherapy), 수력분리술(hydrodissection) 등이 있다. 이러한 치료법을 주제로 Pubmed에서 논문을 검색할 때, 족관절 염좌에 대한 치료 방법으로 등재된 논문들은 많지 않으며 만성적인 건병증이나 관절염의 치료에 대한 논문들이 주로 검색된다. 대체로 정형외과와 관련되지 않은 학회에서 등재된 논문들이 많고, 대부분은 재활이나 통증 관련 학회에서의 논문이나 주사 치료를 많이 경험한 개인적인 발표들이 주를 이루고 있다.

Received December 21, 2020 Revised February 14, 2021

Accepted February 15, 2021

Corresponding Author: Ha Heon Song

Department of Orthopedic Surgery, Bone Hospital, 276 Yuyeon-ro, Wansan-gu, Jeonju 54970, Korea

Tel: 82-63-220-0300, Fax: 82-63-223-0399, E-mail: htosong@hanmail.net

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4312-5335>

The point of this thesis was presented by 2018 Foot and Ankle Symposium of Korean Foot and Ankle Society.

Financial support: None.

Conflict of interest: None.

1. Corticosteroid

Corticosteroid 주사는 프로스포츠 종목에서 치료 목적으로 오랫동안 사용되었다. 그러나 어떤 이유에서 인지 이러한 치료의 효과를 근거 중심적인 논문으로 발표된 임상 연구는 부족한 상태이다. 전통적으로 다양한 연부조직 손상을 치료하기 위해 이러한 치료적 주사

를 사용하는 것이 일종의 금기로 여겨져 왔으나 실제 스포츠 임상에서는 연부조직의 손상을 치료하기 위해 도핑에 문제가 되지 않는 범위에서 국소적인 주사 치료 방법이 흔히 사용되고 있다. 또한 생각보다 운동선수들의 근육과 인대 염좌를 치료하기 위한 corticosteroid 주사 치료의 실제적 효과에 대한 논문이 많지 않아 치료지침을 수립하거나 치료의 효과와 예상되는 위험 및 이익에 대해 제대로 파악하기 어려운 실정이다.

Corticosteroid의 약리적 효과는 염증을 억제하는 효과와 함께 염증성 손상과 복원되는 주기를 차단하여 염증 반응의 수준을 낮추게 하거나 관절연골 계면활성제(surfactant)의 생성을 증진시켜 연골을 보호하는 효과가 있을 수 있다고 알려져 있다.¹⁾

Johnson 등²⁾이 미국 족부족관절학회 정회원 자격을 가진 969명의 미국 정형외과 전문의들에게 임상에서 corticosteroid 주사의 적응증과 합병증 등에 대해 질문한 결과, 의사당 한 달에 평균 20.6회의 주사 치료를 한다고 답변하였다. 대부분의 적응증은 족관절염, 족근골간 관절염, 무지 강직증, 족저근막염, 제 2중족족지관절 활액막염 등에서 80%~97% 주사 치료를 한다고 하였고, 부작부나 비부작부 아킬레스건염이나 건병변, 후경골 건염에서는 건파열 발생 가능성 때문에 74%~98% 주사 치료를 전혀 시행하지 않는다고 하였다. Grice 등³⁾은 다양한 족부족관절 질환 365예에 대해 1년간 초음파 또는 방사선 유도하에 corticosteroid 주사를 하여 2년간 추시관찰을 한 결과, 86%에서 의미 있게 증상이 개선되었고 66%에서 통증이 완전히 소실되었으며 29%에서 2년간 추시관찰상 무증상이었고, 주사 후 통증이 재발되는 시간은 평균 3개월이었다. 족저근막염과 무지강직증에서 통증을 3개월 이상의 의미 있는 개선을 시키는 효과는 없다고 하였다.

발목인대 손상에 대한 논문은 많지 않으며 많이 인용되는 논문으로는 미국 프로미식축구협회의 내셔널 풋볼리그의 연구가 있다. 이 논문에서는 원위 경비인대 손상을 받은 지 72시간 이내에 원위 경비인대에 corticosteroid 주사를 하고 비수술적 재활치료를 하면 corticosteroid 주사를 맞지 않고 재활을 시행한 경우보다 평균 40%에서 10일 정도 운동으로 복귀(return to play)가 빨랐다고 하였다.⁴⁾

흔히 사용되는 corticosteroid 주사제는 triamcinolone acetate가 있으며 비수용성이고 알코올 안에서는 잘 용해되며 지속시간이 1~3주 정도로 길다. 60~100 mg을 단일로 근주했을 때 24시간에서 48시간 안에 부신피질 억제 효과가 발생하여 30일에서 40일 사이에 점차적으로 정상으로 돌아올 수 있으므로 주의하여야 한다. 작은 관절이나 인대에는 소량의 주사를 넣어야 팽창에 의한 통증을 방지할 수 있으며, Depomedrol보다는 연부조직 내에서 주사 후 통증(post-injection flare)이 적게 발생한다. Methylprednisolone acetate (Depomedrol)는 비수용성이며 triamcinolone보다는 주사 후 통증이 자주 발생한다. Dexamethasone disodium phosphate는 짧은 지속시간을 가지는데 통상적으로 주사 후 1시간 내로 작동

을 시작하고 1시간째에 최고로 작용하며 6일 정도의 작동 기간을 가진다.¹⁾ 따라서 치료의 목적에 따라 적절한 스테로이드의 선택이 필요하다.

2. 히알루론산

히알루론산은 *N*-acetylglucosamine과 glucuronic acid로 구성된 고분자 다당류(high molecular weight polysaccharide)로서 활액막의 B형 활막세포에서 합성되어 활액과 세포 외 기질을 구성한다. 정상 슬관절 내 약 2 mL의 활액에는 1 mL당 약 2.5~4.0 mg의 고분자(5×10^6 cells/cm²) 히알루론산을 함유하고 슬관절 관절염에서는 히알루론산이 정상 관절의 절반 이하로 감소하여 점성 및 탄성의 기능이 감소하게 된다.

Forrester와 Balazs⁵⁾는 히알루론산의 관절 내 주사 효과는 감소한 활액을 보충해주고 항염증(anti-inflammatory) 효과로 히알루론산이 포식 작용과 유착 작용을 방해하며, 활액 내 염증 매개체 수준을 낮추고, 동화작용(anabolic) 효과, 진통(analgesic) 효과와 활액막을 자극하여 히알루론산 생산을 촉진한다고 하였으며, 히알루론산의 분자량이 5×10^5 cells/cm² 이상일 때 가장 효과가 있다고 하였다. Cohen 등⁶⁾은 관절액의 점성도의 증가와 기계적 증체에 의한 통증의 개선, 외부 히알루론산 주입의 증체에 의한 항염증 작용, 관절 연골의 합성 증가와 손상 감소, 통증 수용기에 대한 직접적인 진정 효과가 있다고 하였다. Lee 등⁷⁾은 족관절 관절염 환자 27명 대상으로 족관절 방사선 사진상 Takakura 1기(골극 관찰)와 2기(내측 관절간격 협소)에서 비스테로이드성 항염증제(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)를 3개월 이상 복용 후에도 증상의 호전이 없는 경우, 히알루론산 관절강내 주사를 1주 간격으로 3회 주사하였을 때 통증 시각적 아날로그 척도(visual analog scale, VAS) 점수가 의미 있게 감소하였다고 하였다. Cohen 등⁶⁾은 족관절 관절염 환자에서 다른 치료의 반응에 실패한 환자, NSAIDs 복용이 어려운 환자, 관절내 스테로이드 주사를 할 수 없는 환자 등에서 대체적인 치료의 적응증이 될 수 있다고 하였다. 히알루론산 주사 후 특징은 Lee 등⁷⁾은 만족 이상의 결과를 보이는 환자의 대부분은 첫 번째 또는 두 번째 주입부터 약 50% 이상의 통증 경감을 보였으나 불만족스러운 결과를 보인 환자는 첫 번째 주입 시부터 치료의 효과가 크게 없었고, 세 번째 주입부터 최종 추시까지 통증의 경감이 없었다. 따라서 히알루론산 주입 시 초기에 치료에 효과가 없는 경우는 다른 골관절염 치료법으로 변경할 것을 권유하였다.

급성 족관절 염좌에서 관절 주변에 히알루론산 주사에 대한 장기 효과 및 안정성에 대한 연구에 의하면 제 1기 또는 제 2기 급성 족관절 염좌가 있는 158명의 선수에서 부상 후 48시간 내에 관절 주변에 히알루론산 주사를 투여하고 RICE (Rest, Icing, Compression, and Elevation) 치료를 시행한 그룹과 플라시보 주사를 투여하고 RICE 치료를 한 그룹을 비교하였을 때 히알루론산 주사 그룹에서

단기와 24개월까지의 장기 추시관찰 시 높은 만족도를 보였고, 통증 감소 및 운동으로의 좀 더 빠른 복귀를 하며, 재발성 염좌와 운동에 참여하지 못하는 기간과 부작용이 보다 적었다고 하였다.⁸⁾

3. 바이오 콜라겐

바이오 콜라겐은 돼지(porcine)에서 추출한 제 1형 콜라겐에서 텔로펩타이드(telopeptide)를 제거한 아텔로콜라겐(atelocollagen)으로 면역 반응을 줄인 주사 제제이다. 인대의 구성 성분인 콜라겐을 직접 주입하여 재생 촉진 물질이 분비되도록 유도하는 치료이며, 인장비급여 형태로 힘줄 및 인대의 재생 목적으로 국내 허가를 받은 물질이다. 생체 적합성 아텔로콜라겐으로 직접 조직을 치유하고 생체 물리적 보강, 이상적인 콜라겐-중간엽 줄기세포 상호작용, 세포 증식 및 활성화를 위한 비계(scaffolding) 작용, 콜라겐 프레임 내에 조직 분자 보유 등의 작용을 통하여 손상이나 퇴행된 연부조직의 치료와 보강 목적으로 사용되고 있다.

발목인대 염좌 후 물리치료나 기능적 치료를 하는 도중에 잘 낫지 않거나 빠른 치료를 원하는 환자들에게서 수술적 치료를 하기 전이나 수술 시 바이오 콜라겐을 인대 주변이나 결손에 주사를 하는 방법이 많이 이용되고 있으나 아직 충분한 근거 문헌이 더 필요한 상태이다. 건강보험심사평가원 치료재료(연조직 재건용) 관련 안내를 보면, “연조직 재건용 치료재료는 합성 또는 콜라겐 재질로 복벽 재건이나 건파열 등에 사용하며 비용 효과성 등을 고려하여 현재 비급여로 등재된 제품이며, 동 품목군은 연부조직의 결손, 손상 등이 있어 처치 및 수술 시 결손 또는 손상된 인대, 건, 근육, 막을 보충하여 연조직의 회복과 재건을 목적으로 하는 치료 재료”라고 명시되어 있다. 연조직에는 인대, 건, 근육, 막이 포함되지만 관절과 신경은 포함되지 않으므로 관절강내 주사, 신경강내 주사 시 연조직 재건용 치료재료를 사용해서는 안 되는 것으로 고시가 되어있다.

Suh 등⁹⁾은 46마리의 토끼(rabbit)에서 극상근건 손상을 만들고 봉합하는 과정에서 골과 인대 사이에 아텔로콜라겐 패치를 넣은 군과 넣지 않은 대조군을 만들어 4, 8, 12주에 아텔로콜라겐 패치를 넣은 군에서 조직학적 및 생체역학으로 더 나은 연구 결과를 보여주었다고 하였다. Seong 등¹⁰⁾은 아텔로콜라겐의 적용은 잘 낫지 않는 만성 근골격계 통증에 대한 치료의 한 옵션으로서 생각할 수 있으며 이 주사 치료는 인대의 복원을 위한 비계를 설치하거나 염증을 직접 감소시키는 작용으로 조직의 회복을 촉진한다고 하였다. Kim 등¹¹⁾은 관절경적 회전근개 봉합술에서 젤 타입의 아텔로콜라겐 주사를 맞으면 수술 2주 후 환자의 통증이 줄어들지만 비주사군에 비해 아텔로콜라겐을 사용한 관절경적 회전근개 봉합술이 우수한지는 임상적 및 구조적 결과로 증명할 수 없었다고 하였다. Jin 등¹²⁾은 만성 전거비인대 파열 환자에서 PDRN로 프롤로치료를 2개월 동안 4번 반복 주사했을 때 지속적인 불편함을 호소하였으나 아텔로콜라겐을 1차 주사를 맞은 뒤 4주가 지나자 통증이 절반으로 줄었다고 하였고, 환자는 수

자 등급 척도(numeral rating scale)상 7에서 2로 통증이 감소했다고 보고하였다.

논문으로 발표할 예정인 저자의 경험상 첫 주사는 연부조직 부종이 감소하고 피부 주름(wrinkle sign)이 보이는 부상 후 4~5일 경에 하는 것이 주사 후 통증이나 부종의 발생이 적었으며 증상이 많이 좋아지는 시기는 주사 후 7~9일 사이였다. 첫 주사로 증상이 좋아지면 두 번째 주사는 필요가 없는 경우가 많고, 첫 주사로 호전이 없으면 두 번째 주사는 효과가 없는 경우가 많았다. 주사로 호전이 없는 경우가 약 14.7% 정도였다.

4. 폴리데옥시리보뉴클레오티드

아데노신(adenosine)은 여러 종류의 스트레스에 반응하여 다양한 세포들로부터 방출되는 퓨린 뉴클레오사이드이다. PDRN은 세포막에서 아데노신 A1, A2A, A2B, A3 수용체와 상호작용하는 염증을 조절하는 것으로 보고되었다.¹³⁾ 또한 PDRN은 A2A 아데노신 수용체를 자극하여 섬유아세포(fibroblast), 상피세포, 지방선구세포(preadipocyte)의 마이토젠(mitogen) 역할을 한다.¹⁴⁾ 시중에 판매되는 PDRN 화합물에는 연어나 송어 정자의 디옥시리보뉴클레오티드 폴리머가 혼합되어 있다.¹⁵⁾ 시험관 내 연구는 PDRN이 피부 섬유질에서 세포 생존성을 증가시키고 연골세포에서 아그레칸(aggrecan)과 제 2형 콜라겐 같은 세포의 기질의 생산을 상향 조절한다고 하였다.¹⁶⁾

PDRN 치료는 상처 크기를 줄이고 피부 궤양에서 상처 치유를 용이하게 하는 것으로 밝혀져 있다.¹⁷⁾ 이와 관련하여 Bitto 등¹⁸⁾은 피부와 인접한 건염증이나 골수성 병변에 PDRN을 적용하면 항염증 시토카인과 성장인자를 조절하여 치유 잠재력이 있을 것으로 예상한다고 하였다.

족저근막염과 회전근개 질환의 치료를 위한 최근 임상 실험에서 PDRN 주사 치료가 통증 및 기능 활동에서 효과적이고 안전한 옵션이 될 것으로 제안되었는데, Do 등¹⁹⁾은 초음파상 극상근건의 파열 부위에 PDRN 주사를 통한 최소 침습적 시술은 회전근개 파열 환자의 어깨통증과 제한된 범위의 움직임에 대하여 안전하고 효과적인 치료 방법이 될 수 있다고 하였다. Ryu 등²⁰⁾은 만성 회전근개 건병증에서 디옥시리보뉴클레오티드 폴리머로 구성된 PDRN을 이용한 프롤로 요법은 치료 종료 후 1주일, 1개월, 3개월 후에 통증과 장애지수, VAS 점수에서 현저한 개선이 입증되었다고 하였다. Kim과 Chung²¹⁾은 만성 족저근막염에서 PDRN의 효과에 대해 1주 간격으로 총 3번 주사 후 4주, 12주 치료 효과 분석 시 통증 개선율은 40%, 통증 및 기능 개선율은 23%라고 하였고, 주사 부위에서 가려움, 담마진이나 감염 같은 합병증은 없었다고 하며 족저근막염의 치료로 PDRN을 효과적이고 안전한 치료의 한 방법으로 고려하였다.

5. 자가 혈소판 풍부 혈장

지난 수년간 PRP는 정형외과에서 널리 사용되고 있으며 운동선수나 인대 수술 시 연부조직 병변에 초점을 맞춘 문헌들이 많이 보고되고 있다.²²⁻²⁵⁾ PRP 치료는 병변 부위에 고농도 혈소판을 자가 침투시키는 것인데, 혈소판은 상처의 치유 과정의 일부로 성장인자와 다른 단백질들을 전달하는 것으로 알려져 있으며²⁶⁾ 혈소판에 저장되어 있고 인대 병변의 재생에도 관여하는 성장인자 중에는 혈소판 유도 성장인자(platelet-derived growth factor), 혈관 내피 성장인자(vascular endothelial growth factor), 변환 성장인자-β (transforming growth factor-β), 기초 섬유아세포 성장인자(basic fibroblast growth factor)가 있다. 이러한 인자들은 PRP에서 더 많은 양이 발견되었고 세포 증식을 유도한다고 하였다.^{27,28)}

PRP의 시험관 내에서 적용은 배양된 건세포(tenocyte)에 긍정적인 효과를 촉진하고 전방 십자인대에서의 증식과 세포이동을 증가시키며 십자인대의 혈관 재형성과 신경재분포를 촉진한다고 보고되었다.²⁹⁾ 쥐(rat)에서 슬관절 내측인대 손상에 PRP 효과에 대한 연구에서는 연구군과 대조군 사이에 생역학적 검사나 조직학적 검사에 유의미한 차이가 나타나지 않았다고 하였다.²⁹⁾

Blanco-Rivera 등³⁰⁾은 발목 외측인대 염좌 치료의 보조제로서 PRP 치료법을 사용하여 단순히 고정만 할 때보다 회복 시간 동안의 통증이 덜하며 더 나은 기능성 결과를 보고하였다. Rowden 등³¹⁾은 발목 염좌를 가진 환자들을 무작위로 PRP 주사와 기본적인 치료를 받는 환자군과 생리 식염수 주사와 기본적인 치료를 받은 대조군으로 비교하였을 때 두 군 간에 VAS 점수와 하지 기능 척도(lower extremity functional scale)의 차이는 없었다고 하였다. Laver 등³²⁾은 발목 원위 경비인대 염좌가 있는 운동선수들은 초음파 유도하 PRP 주사가 빠른 운동으로 복귀, 결합인대 관절의 안정화, 장기성 잔류 통증의 감소 등에 도움이 된다고 하였다.

Le 등³³⁾은 최근까지의 PRP 사용에 대한 임상 문헌을 검토한 결과, PRP는 급성 손상에 효과적이지 않은 것으로 보이며 엘리트 선수의 원위 경비인대 염좌에 제한적으로 도움이 될 수는 있지만 근거 문헌의 부족으로 원위 경비인대 염좌에 대해 PRP 주사를 일상적으로 권장할 수는 없다는 결론을 내렸으며 결론적으로 다음과 같은 권장사항을 요약하였다.

먼저, 주관절 외상과염에 leukocyte rich-PRP 주사, 슬관절염에 leukocyte poor-PRP 주사를 사용할 경우에는 이를 뒷받침하는 높은 수준의 근거 문헌이 다수 보고되어 있었으며, 중등도 수준의 근거에 기반한 권고사항으로는 슬개관 병증에 대한 leukocyte rich-PRP 주사와 족저근막염에 대한 PRP 주사, bone-patellar-bone을 이용한 전방 십자인대 재건술의 슬개관 공여부의 통증에 대한 PRP 주사의 사용을 폄하였으나 회전근개 건병증, 고관절염, 발목 염좌에 대한 PRP 사용은 일상적으로 권고하기에는 증거가 불충분하다고 하였다. 따라서 현재의 근거 문헌들로는 아킬레스건병증, 근육 손상, 급

성 골절 또는 불유합, 회전근 봉합에서 수술적 보강, 아킬레스건 봉합, 전방 십자인대 재건술에 대한 PRP의 효용성이 부족하다고 하였다.

이처럼 PRP 치료의 결과에 대해 여러 논문에서 아직 상이한 경과를 보이는 상태이다. 현재까지 국내에서 PRP 치료는 연구 근거가 충분하지 않다는 이유로 신의료기술로서 인정 받지 못하고 있으며, 질병 치료의 목적으로 환자에게 비용 청구를 하지 못하는 실정이다. 다만 미용 성형의 경우는 예외적으로 비급여로 사용이 가능하다. 2007년 신의료기술 평가 제도가 도입된 이후 현재까지 수 차례의 신의료기술 평가 신청이 이루어졌으나 아직 통과하지 못한 상태이고, PRP 사용으로 “조직의 치유나 재생 정도의 입증 근거가 부족했으며, 동일한 적응증에 대해서도 시술방법과 주입 용량이 달라 표준화가 이루어지지 않았다”는 이유로 인정받지 못하고 있어, 국내에서는 현재 사용이 불가능하다. 향후 일부 질환에 대한 사용에 있어 신의료기술 평가로 긍정적인 인정이 필요하다.

6. 프롤로치료

프롤로치료란 인대나 건과 같은 조직이 약해졌을 때 새로운 세포를 유도 증식하여 재활시키는 치료이다. 인대나 건과 같은 골의 부착부(enthesis)에 자극제를 주사하여 세포를 증식시키는 치료이며, 최근에는 수력분리술 치료까지 확산되면서 현재 점점 더 인기를 얻고 있는 재생 주사 기술이다.

Moon 등³⁴⁾은 현실적인 접근을 위해 협의로 프롤로치료를 정의하자면, 흔히 발생하는 인대의 부분 손상이 불완전하게 치유되는 경우 그 인대가 담당하는 관절의 이완, 불안정성이 이차적으로 발생하게 되어 결국 만성 통증이 발생하는데, 이를 치료하는 방법으로 소량의 자극성 물질을 인대 혹은 건의 골 부착부에 주사하여 염증반응을 통한 새로운 세포의 재생을 유도하는 치료를 말한다고 하였다.

한국에서는 높은 삼투압으로 자극을 주는 물질인 자극제로 dextrose를 많이 사용하고 있으며, 세포 내 삼투압의 차이로 세포 내 수분이 이동하게 되고 세포의 손상 및 급성 염증을 유도하는 여러 매개체들을 집합시켜서 섬유아세포의 증식 및 콜라겐을 생성하여 인대, 건 부착부의 치유를 유도하게 된다. 주사 시 통증과 불편감이 유발되어 국소마취제 또는 bion을 혼합하여 사용하기도 한다. 주로 20% 또는 50% dextrose를 1% 또는 2% lidocaine과 혼합하여 12.5% dextrose를 만들거나 0.5%~0.75% lidocaine을 만들어 사용하는 방법이 흔하게 이용된다. 통상적으로 10% 이상의 dextrose를 사용해야 자극제로 작용한다고 한다.³⁵⁾

프롤로치료의 프로토콜은 현재까지 보고된 문헌에 따르면 저자들에 따라 다양하며, 시술자에 따라 총 주사의 양이 1~30 mL까지, 치료의 회수도 1회에서 10회까지, 치료의 간격도 주 1회에서 월 1회까지 다양하다. 한 지점당 0.5 mL 이상 주사하는 것은 통증 및 주변 정상조직의 손상을 발생시킬 수 있으므로 금지하고, 통상적으로 0.2 mL

이하로 주입한다고 한다.³⁴⁾

상지의 건병증들에 대해서는 프롤로치료의 우수한 결과를 보고하는 비교적 근거 수준이 높은 논문들이 많다.³⁶⁾ 발목과 발에서도 프롤로치료가 건병증에서는 비교적 긍정적인 효과를 보였다는 문헌들이 있으며 Maxwell 등³⁷⁾은 만성 아킬레스건병증이 3개월 이상 지속된 36명의 환자에서 증상이 해소되거나 호전되지 않을 때까지 6주마다 초음파 유도하에 아킬레스건 내 주사를 하여 휴식과 건부하 활동 중 통증이 현저하게 감소하는 좋은 결과를 보고하였다. Yelland 등³⁸⁾은 통증성 아킬레스건병증에서 12주간 편심성 부하 운동과 20% glucose와 0.1% lidocaine 및 0.1% ropivacaine을 혼합하여 매주 1회씩 4~12번의 프롤로치료를 병행하여, 프롤로치료와 편심성 부하 운동의 병행 치료가 단순 프롤로치료나 단순 편심성 부하 운동만 한 치료보다 Victorian Institute of Sport Assessment-Achilles (VISA-A) 점수에서 더 빠른 개선을 보였다고 하였다. Ryan 등³⁹⁾은 만성 족저근막염 환자들에게 2% lidocaine 1 mL와 50% dextrose 1 mL를 혼합한 25% dextrose로 6주 간격으로 평균 3회의 초음파 유도하 건내 프롤로치료를 시행하였고 평균 11.8개월 추시관찰하여 휴식과 활동 중에 통증이 유의하게 감소된 좋은 임상 반응을 보였다고 하였다. Morath 등⁴⁰⁾은 만성 통증성 아킬레스건병증에 대한 경화요법과 프롤로치료의 효과에 대한 메타분석을 포함한 체계적 검토에서 경화요법과 프롤로치료는 아킬레스건병증에 효과적인 치료 옵션일 수 있으며 안전한 치료로 간주될 수 있다고 하였다.

7. 수력분리술

수력분리술은 말초신경의 포착을 치료할 때 사용하는 기술이다. 마취제나 식염수와 같은 용액을 사용하여 주변 조직, 근막 또는 인접 구조로부터 신경을 분리하는 방법이다. 수력 분리술의 필요성이나 효과를 판단하거나 그 안전성을 확립하기 위한 높은 수준의 연구는 아직 부족하다. 근거가 낮은 수준의 연구에서는 이 기술에 대해 어느 정도 효과와 안전성을 입증하지만 더 많은 연구가 필요한 상태이다.

이 치료는 신경 주변 심부 주사(perineural deep injection)로도 알려져 있으며, 주입하는 주사액의 용적(volume)과 압력을 이용하여 반흔 조직이나 근막에 포착되어 있는 신경을 분리해내는 방법이다. 신경은 근막 위로 부드럽게 움직여야 하는데, 신경들의 포착은 경막 외 공간의 유착과 비슷하게 피부와 심부 신경을 묶어서 통증과 자율 기능 장애를 일으킨다. 수력분리술은 초음파하에 신경을 식별하는 기술과 초음파 유도 바늘의 끝부분을 신경 주변에 삽입하지만 신경 내막에 넣지 않는 안전하고 정확한 조작 기술이 필요하다.⁴¹⁾

Lyftogt⁴²⁾는 다양한 신경 주변에 5% dextrose를 주사하였는데, dextrose가 시냅스 전의 칼슘 통로(presynaptic calcium channels)에 결합하여 substance P와 칼시토닌 유전자 관련 펩타이드(calcitonin gene-related peptide)의 방출을 억제하여 신경성(neurogenic) 염증을 감소시키는 유익한 효과를 준다고 하였다. 이

런 현상은 궁극적으로 신경 회복과 통증 감소를 위한 기전을 제공할 수 있는 성장인자에 대한 신경 영양(neurotrophic) 효과를 갖는 것으로 생각된다고 하였고 그러므로 저농도의 5% dextrose 주사는 신경성 염증을 감소시킨다고 하였다. 현재 정중신경, 척골신경, 표재성 비골신경, 후경골 신경 등 신경 포착이나 외상, 수술 후 신경 유착 등에 점진적으로 사용이 늘어가는 중에 있다.

결 론

Corticosteroid는 족관절염, 족근골간 관절염, 무지 강직증, 족저근막염, 제 2중족족지 관절 활액막염 등에서 통증 감소의 효과는 있으나 3개월 이상의 개선 효과는 기대하기 어렵다. 원위 경비인대 염좌에서 corticosteroid 주사와 적절한 재활치료는 10일 정도 운동로의 복귀를 빠르게 한다고 보고되었다.

히알루론산은 족관절 방사선 사진상 Takakura 1기 또는 2기, NSAIDs를 3개월 이상 복용 후에도 증상의 호전이 없는 경우에 적용이 되며, 3개월 이내로 통증과 기능이 의미 있게 개선이 되나 이 방법이 초기 치료에 효과가 없으면 다른 치료로 전환을 하는 것이 바람직하다. 급성 발목인대 염좌에서 관절 주변에 RICE 치료를 같이할 경우 손상 24시간 이내에 시행하면 통증 개선과 운동으로 복귀가 더 빠르다고 한다.

바이오 콜라겐은 임상적으로 발목인대 손상이나 수술 시 인대 봉합 후 사용할 경우 어느 정도 효과가 있는지는 근거 문헌들이 필요한 상태이나 현실적으로는 많이 사용하고 있으며, 경험적으로 손상 직후 주사하는 것보다는 손상 4~5일 이후 부종이 감소된 후에 주사하는 것이 주사 후 통증이나 발적을 줄이는 데 도움이 되며, 주사 후 1주일 이후에 증상의 개선이 보인다.

PDRN은 현재 피부이식으로 인한 상처의 치료 및 조직 회복에 허가를 받아서 그 이외에 근골격계 손상의 사용에는 신중하게 고려해야 한다. 만성 족저근막염에서는 주사 후 통증 및 기능의 개선을 보고하였으나 많은 근거 문헌들이 필요한 상태이다.

PRP는 족저근막염에 대한 중등도 수준의 근거 문헌이 있으며 급성 발목인대 염좌에 대해 최근까지도 임상 문헌들에서 효과에 대해 의견이 다양하다. 다만 PRP 주사는 엘리트 운동선수의 원위 경비인대 염좌에 도움이 되었다는 제한적 수준의 근거 문헌들이 보고되어 있다.

프롤로치료는 상지, 경추부, 요추부의 만성적인 건병변과 아킬레스건병변, 족저근막염에서 임상적으로 좋은 결과가 있다고 보고하고 있으나 급성 발목인대 염좌에 대한 치료에 대해서는 아직 근거 문헌들이 더 필요한 상태이다. 수력분리술 치료가 신경 포착이나 박리를 위해 이용 중이다.

족부족관절 영역에서 주사 치료는 몇몇 만성 건병변이나 인대 손상에 대해서는 근거 중심적인 논문이 보고되고 있으나 급성 발목인

대 염좌의 치료에 대해서는 문헌보고가 부족한 편이다. 다만 RICE 치료와 재활치료를 병행한 주사 치료는 빠른 운동으로의 복귀가 가능하다는 논문들이 발표되고 있어 향후 주사 치료가 발목인대 염좌에 보조적인 치료로서 인정될 수 있음을 시사하는 바이다.

실제로 국제적으로 많은 의사들이 만성 및 급성 근골격계 손상과 질환에 대해 다양한 주사 치료를 시도하고 문헌을 발표하고 있다. 따라서 이런 치료들에 대한 편협한 시각을 갖는 것보다는 치료의 안정성과 주의 사항들을 검증하고, 정상적 치료의 범주로 인정하는 노력이 필요하다. 이런 치료들을 계속 분석하고 감시하는 것이 현실적으로 빠르게 바뀌고 있는 환자들의 요구를 만족시키는 행동이라 생각된다.

REFERENCES

- Saunders S, Longworth S, Maddison P. *Injection techniques in orthopaedics and sports medicine: a practical manual for doctors and physiotherapists*. 3rd ed. Edinburgh: Elsevier/Churchill Livingstone; 2006.
- Johnson JE, Klein SE, Putnam RM. Corticosteroid injections in the treatment of foot & ankle disorders: an AOFAS survey. *Foot Ankle Int*. 2011;32:394-9. doi: 10.3113/FAI.2011.0394.
- Grice J, Marsland D, Smith G, Calder J. Efficacy of foot and ankle corticosteroid injections. *Foot Ankle Int*. 2017;38:8-13. doi: 10.1177/1071100716670160.
- Mansour AA, Porter DA, Young JP, Hammer D, Boublik M, Schlegel TF. Corticosteroid injections hasten return to play of National Football League players following stable ankle syndesmosis sprains. *Orthop J Sports Med*. 2013;1(4 Suppl):2325967113S00023. doi: 10.1177/2325967113S00023.
- Forrester JV, Balazs EA. Inhibition of phagocytosis by high molecular weight hyaluronate. *Immunology*. 1980;40:435-46.
- 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.
- 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.
- Petrella MJ, Cogliano A, Petrella RJ. Original research: long-term efficacy and safety of periarticular hyaluronic acid in acute ankle sprain. *Phys Sportsmed*. 2009;37:64-70. doi: 10.3810/psm.2009.04.1684.
- Suh DS, Lee JK, Yoo JC, Woo SH, Kim GR, Kim JW, et al. Atelocollagen enhances the healing of rotator cuff tendon in rabbit model. *Am J Sports Med*. 2017;45:2019-27. doi: 10.1177/0363546517703336.
- Seong H, Kim RK, Shin Y, Lee HW, Koh JC. Application of purified porcine collagen in patients with chronic refractory musculoskeletal pain. *Korean J Pain*. 2020;33:395-9. doi: 10.3344/kjp.2020.33.4.395.
- Kim IB, Kim EY, Lim KP, Heo KS. Does the use of injectable atelocollagen during arthroscopic rotator cuff repair improve clinical and structural outcomes? *Clin Shoulder Elb*. 2019;22:183-9. doi: 10.5397/cise.2019.22.4.183.
- Jin SH, Kim WJ, Park HS, Kim CH, Chung RK, Baik HJ, et al. The effect of atelocollagen on the treatment of chronic anterior talofibular ligament tear: a case report. *Int J Pain*. 2019;10:10-6.
- Cronstein BN. Adenosine, an endogenous anti-inflammatory agent. *J Appl Physiol* (1985). 1994;76:5-13. doi: 10.1152/jappl.1994.76.1.5.
- Polito F, Bitto A, Galeano M, Irrera N, Marini H, Calò M, et al. Polydeoxyribonucleotide restores blood flow in an experimental model of ischemic skin flaps. *J Vasc Surg*. 2012;55:479-88. doi: 10.1016/j.jvs.2011.07.083.
- Altavilla D, Bitto A, Polito F, Marini H, Minutoli L, Di Stefano V, et al. Polydeoxyribonucleotide (PDRN): a safe approach to induce therapeutic angiogenesis in peripheral artery occlusive disease and in diabetic foot ulcers. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*. 2009;7:313-21. doi: 10.2174/187152509789541909.
- Hirose K, Kondo S, Choi HR, Mishima S, Iwata H, Ishiguro N. Spontaneous healing process of a supraspinatus tendon tear in rabbits. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2004;124:374-7. doi: 10.1007/s00402-004-0663-8.
- Kim JY, Pak CS, Park JH, Jeong JH, Heo CY. Effects of polydeoxyribonucleotide in the treatment of pressure ulcers. *J Korean Med Sci*. 2014;29(Suppl 3):S222-7. doi: 10.3346/jkms.2014.29.S3.S222.
- Bitto A, Polito F, Irrera N, D'Ascola A, Avenoso A, Nastasi G, et al. Polydeoxyribonucleotide reduces cytokine production and the severity of collagen-induced arthritis by stimulation of adenosine A_{2A} receptor. *Arthritis Rheum*. 2011;63:3364-71. doi: 10.1002/art.30538.
- Do HK, Lee JH, Lim JY. Polydeoxyribonucleotide injection in the patients with partial-thickness tear of supraspinatus tendon: a prospective and pilot study using ultrasound. *Phys Sportsmed*. 2018;46:213-20. doi: 10.1080/00913847.2018.1450059.
- Ryu K, Ko D, Lim G, Kim E, Lee SH. Ultrasound-guided prolotherapy with polydeoxyribonucleotide for painful rotator cuff tendinopathy. *Pain Res Manag*. 2018;2018:8286190. doi: 10.1155/2018/8286190.
- Kim JK, Chung JY. Effectiveness of polydeoxyribonucleotide injection versus normal saline injection for treatment of chronic plantar fasciitis: a prospective randomised clinical trial. *Int Orthop*. 2015;39:1329-34. doi: 10.1007/s00264-015-2772-0.
- Jo CH, Shin JS, Lee YG, Shin WH, Kim H, Lee SY, et al. Platelet-rich plasma for arthroscopic repair of large to massive rotator cuff tears: a randomized, single-blind, parallel-group trial. *Am J Sports Med*. 2013;41:2240-8. doi: 10.1177/0363546513497925.
- Lebiedziński R, Synder M, Buchcic P, Polguj M, Grzegorzewski A, Sibiński M. A randomized study of autologous conditioned plasma and steroid injections in the treatment of lateral epicondylitis. *Int Orthop*. 2015;39:2199-203. doi: 10.1007/s00264-015-2861-0.
- Bubnov R, Yevseenko V, Semeniv I. Ultrasound guided injections of platelets rich plasma for muscle injury in professional athletes. Comparative study. *Med Ultrason*. 2013;15:101-5. doi: 10.11152/mu.2013.2066.152.r1vy2.
- Podesta L, Crow SA, Volkmer D, Bert T, Yocum LA. Treatment of partial ulnar collateral ligament tears in the elbow with platelet-rich plasma. *Am J Sports Med*. 2013;41:1689-94. doi: 10.1177/0363546513487979.
- Creaney L, Hamilton B. Growth factor delivery methods in the management of sports injuries: the state of play. *Br J Sports Med*. 2008;42:314-20. doi: 10.1136/bjism.2007.040071.

27. Geaney LE, Arciero RA, DeBerardino TM, Mazzocca AD. *The effects of platelet-rich plasma on tendon and ligament: basic science and clinical application. Oper Tech Sports Med.* 2011;19:160-4. doi: 10.1053/j.otsm.2011.04.001.
28. Salamanna F, Veronesi F, Maglio M, Della Bella E, Sartori M, Fini M. *New and emerging strategies in platelet-rich plasma application in musculoskeletal regenerative procedures: general overview on still open questions and outlook. Biomed Res Int.* 2015;2015:846045. doi: 10.1155/2015/846045.
29. Amar E, Snir N, Sher O, Brosh T, Khashan M, Salai M, et al. *Platelet-rich plasma did not improve early healing of medial collateral ligament in rats. Arch Orthop Trauma Surg.* 2015;135:1571-7. doi: 10.1007/s00402-015-2306-7.
30. Blanco-Rivera J, Elizondo-Rodríguez J, Simental-Mendía M, Vilchez-Cavazos F, Peña-Martínez VM, Acosta-Olivo C. *Treatment of lateral ankle sprain with platelet-rich plasma: a randomized clinical study. Foot Ankle Surg.* 2020;26:750-4. doi: 10.1016/j.fas.2019.09.004.
31. Rowden A, Dominici P, D'Orazio J, Manur R, Deitch K, Simpson S, et al. *Double-blind, randomized, placebo-controlled study evaluating the use of platelet-rich plasma therapy (PRP) for acute ankle sprains in the emergency department. J Emerg Med.* 2015;49:546-51. doi: 10.1016/j.jemermed.2015.03.021.
32. Laver L, Carmont MR, McConkey MO, Palmanovich E, Yaacobi E, Mann G, et al. *Plasma rich in growth factors (PRGF) as a treatment for high ankle sprain in elite athletes: a randomized control trial. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2015;23:3383-92. doi: 10.1007/s00167-014-3119-x.
33. Le ADK, Enweze L, DeBaun MR, Dragoo JL. *Current clinical recommendations for use of platelet-rich plasma. Curr Rev Musculoskelet Med.* 2018;11:624-34. doi: 10.1007/s12178-018-9527-7.
34. Moon SH, Lee S, Bae DK. *Prolotherapy. J Korean Orthop Assoc.* 2018;53:393-9. doi: 10.4055/jkoa.2018.53.5.393.
35. Scarpone M, Rabago DP, Zgierska A, Arbogast G, Snell E. *The efficacy of prolotherapy for lateral epicondylitis: a pilot study. Clin J Sport Med.* 2008;18:248-54. doi: 10.1097/JSM.0b013e318170fc87.
36. Rabago D, Lee KS, Ryan M, Chourasia AO, Sesto ME, Zgierska A, et al. *Hypertonic dextrose and morrhuate sodium injections (prolotherapy) for lateral epicondylitis (tennis elbow): results of a single-blind, pilot-level, randomized controlled trial. Am J Phys Med Rehabil.* 2013;92:587-96. doi: 10.1097/PHM.0b013e31827d695f.
37. Maxwell NJ, Ryan MB, Taunton JE, Gillies JH, Wong AD. *Sonographically guided intratendinous injection of hyperosmolar dextrose to treat chronic tendinosis of the Achilles tendon: a pilot study. AJR Am J Roentgenol.* 2007;189:W215-20. doi: 10.2214/AJR.06.1158.
38. Yelland MJ, Sweeting KR, Lyftogt JA, Ng SK, Scuffham PA, Evans KA. *Prolotherapy injections and eccentric loading exercises for painful Achilles tendinosis: a randomised trial. Br J Sports Med.* 2011;45:421-8. doi: 10.1136/bjism.2009.057968.
39. Ryan MB, Wong AD, Gillies JH, Wong J, Taunton JE. *Sonographically guided intratendinous injections of hyperosmolar dextrose/lidocaine: a pilot study for the treatment of chronic plantar fasciitis. Br J Sports Med.* 2009;43:303-6. doi: 10.1136/bjism.2008.050021.
40. Morath O, Kubosch EJ, Taeymans J, Zwingmann J, Konstantinidis L, Südkamp NP, et al. *The effect of sclerotherapy and prolotherapy on chronic painful Achilles tendinopathy-a systematic review including meta-analysis. Scand J Med Sci Sports.* 2018;28:4-15. doi: 10.1111/sms.12898.
41. Trescot A, Brown M. *Peripheral nerve entrapment, hydrodissection, and neural regenerative strategies. Tech Reg Anesth Pain Manag.* 2015;19:85-93. doi: 10.1053/j.trap.2016.09.015.
42. Lyftogt J. *Subcutaneous prolotherapy treatment of refractory knee, shoulder, and lateral elbow pain. Australas Musculoskelet Med.* 2007;12:110-2.