

Non-Operative Regenerative Therapy for Musculoskeletal Disorders

혈소판 풍부 혈장의 주사치료

윤정용 • 조현철[✉]

서울대학교 의과대학 서울대학교병원운영 서울특별시보라매병원 정형외과학교실

Platelet-Rich Plasma Injection

Jeong yong Yoon, M.D. and Chris Hyunchul Jo, M.D.[✉]

Department of Orthopedic Surgery, SMG-SNU Boramae Medical Center, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Platelet-rich plasma (PRP) supplies numerous growth factors from concentrated platelets required to promote the healing process of injured or degenerated tissue. PRP is already a popular option to treat a variety of musculoskeletal injuries and diseases, even though the precise mechanism of action is not completely understood. Varying outcomes, from favorable to poor, after PRP injection may arise from interstudy differences with respect to 4Ds (Drug [PRP], Delivery [application method], Donor [patients], and Disease [stage of rotator cuff disease]). In addition, there is no standard treatment regimen (injection location, number, interval, volume). Therefore, precise outcome measures as well as long-term follow-up are required to accurately evaluate the efficacy.

Key words: platelet-rich plasma, injection, osteoarthritis, tendinopathy, rotator cuff tear

서 론

혈소판 풍부 혈장(platelet-rich plasma)은 21세기에 줄기세포(stem cells)와 성장인자(growth factors), 그리고 지지체(scaffold)로 대표될 수 있는 ‘생물학적 치료’의 중심에 있는 생물학적 제제이다. 현재 근골격계를 다루는 정형외과뿐 아니라 치과, 성형외과, 피부과, 흉부외과 등 다양한 의학 분야에서 큰 관심을 받고 있다. 혈소판 풍부 혈장은 1970년대 이후 처음으로 연구되었고, 임상적으로는 1987년 개심 수술(open heart surgery) 후 동종 혈액 물질을 수혈하기 위한 성분으로 사용한 것이 처음이었다.¹⁾ 초기에는 구강 수술에서 보철물 수술과 임플란트 삽입 시에 사용되었으며,²⁾ 약안면 수술 등에서 골 재생을 위한 보조적인 수단으로 사용되었다.³⁾ 혈소판 풍부 혈장이 미국에서 대중에게 널리 알려진 것은, 2009년

2월 New York Times의 기사에서 미국 풋볼 스타인 Hines Ward와 Troy Polamalu 선수가 슈퍼볼 게임에서 우승 전 부상치료를 위해 혈소판 풍부 혈장 치료를 받은 사실이 기사화되고 나서부터였다. 최근에는 근골격계 분야 및 스포츠 의학에서 혈소판 풍부 혈장 치료가 부상 조직 회복, 광범위한 퇴행성 질환 치료, 스포츠 활동으로의 빠른 복귀와 인대(ligament), 건(tendon), 근육(muscle), 연골(cartilage)에서 치유를 증가하기 위한 생물학적 치료제로서의 역할을 할 것이라는 기대로 이용이 빠르게 증가했다.⁴⁾ 하지만 여타의 생물학적 제제와 마찬가지로 아직은 혈소판 풍부 혈장에 대한 기초 연구, 특히 임상적 기반 증거가 매우 부족한 상황이다.

1. Platelet-rich plasma

혈소판 풍부 혈장은 넓게는 혈소판의 농도가 정상 혈액보다 농축된 혈장을 말하지만 통상적으로 혈소판이 약 3-5배 이상으로, 농축되어 있는 혈장을 말한다.⁵⁾ 혈소판 풍부 혈장에는 근골격계 복원에 작용하는 혈소판 유래 성장인자(platelet-derived growth factor, PDGF), 전환 성장인자(transforming growth factor, TGF)- β , 인슐린 유사 성장인자(insulin-like growth factor, IGF), 상피세포 성장인자(epidermal growth factor, EGF), 혈관 내피 성장인자

Received September 30, 2017 Revised January 2, 2018 Accepted June 20, 2018

[✉]Correspondence to: Chris Hyunchul Jo, M.D.

Department of Orthopedic Surgery, SMG-SNU Boramae Medical Center, Seoul National University College of Medicine, 20 Boramae-ro 5-gil, Dongjak-gu, Seoul 07061, Korea

TEL: +82-2-870-2315 FAX: +82-2-870-3864 E-mail: chrisjo@snu.ac.kr

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6161-5442>

(vascular endothelial growth factor, VEGF), 섬유아세포 성장인자 (fibroblast growth factor, FGF)와 같은 자연적 치유 과정(natural healing process)에서 필요한 다양한 성장인자들이 정상적, 생리적 비율 및 발현 시기를 유지하면서 포함되어 있다.^{6,7)} 현재 세포 실험(*in vitro*)을 통한 연구에서는 동종(allogenic)⁸⁾과 자가(autogenic)의 혈소판 풍부 혈장이 용량에 비례하여 치유에 대한 촉진작용을 일으키는 것으로 알려져 있다. 현재까지의 연구를 보면, 생체 실험에서 보이는 효과를 가지고 생체 내 실험(*in vivo*)상에서 확인 하는 과정은 아직 진행 중에 있다. 약 20년간 혈소판 풍부 혈장에 대한 연구가 이루어졌으나 대상군의 수가 적거나, 연구 디자인에 있어 질적으로 높지 않은 연구가 대부분이었다. 또한 혈소판 풍부 혈장의 주요 성장 인자들의 농도는 혈소판 풍부 혈장의 제조 방법, 혈소판 개수, 측정 시간에 따라 차이가 있다. 조직 치유에 실제 작용 가능한 혈소판 풍부 혈장의 조건에 대해서는 정확히 알려진 바는 없으나 Marx⁹⁾는 정상혈액보다 3-5배 정도 농축되어 약 1,000,000/ μ l의 농도, 5 ml 부피의 혈소판 풍부 혈장을 실제 작용 가능한 혈소판 풍부 혈장으로 정의한 바 있다. 그는 μ 당 혈소판이 1,000,000개 이하의 농도에서는 치유를 촉진할 수 없고, 그 이상에서도 치유 과정이 더 이상 촉진되지는 않는다고 보고하였다. 하지만 이보다 낮은 농도에서 혈소판 풍부 혈장의 임상적 유용성을 보고하였으며,^{10,11)} 전혈 레벨의 2배에서 8.5배까지 다양한 농도에서 효과가 있다는 보고가 되었다.¹²⁻¹⁴⁾ Weibrich 등¹⁵⁾은 혈소판 풍부 혈장이 효과를 나타내는 혈소판 농도는 개개인이 다르다고 보고하는 등 최적의 효과를 위한 혈소판의 농도 및 개수에 대해서는 추가적인 연구가 필요하다.

2. Platelet-rich plasma preparation

혈소판 풍부 혈장을 사용함에 있어 가장 중요한 것 중 하나는 “모든 혈소판 풍부 혈장은 모두 다르다”는 것을 인식하는 것이다. 제조 시스템 및 환자 혈액의 상태에 따라 제조 시마다 다른 혈소판 풍부 혈장이 만들어지므로 ‘혈소판 풍부 혈장’이라는 말로 모든 혈소판 풍부 혈장을 함께 묶어서 동일한 것으로 말할 수 없다. 따라서 혈소판 풍부 혈장을 제조하여 사용할 때에는 혈소판 풍부 혈장을 제조하려는 시스템이 어떠한 혈소판 풍부 혈장을 만들어 내는지를 세밀하게 확인하여 제조된 혈소판 풍부 혈장이 실제 효과를 낼 수 있도록 하여야 한다.¹⁶⁾ 통상적으로 2회의 원심 분리를 이용하여 혈소판 풍부 혈장을 제조한다. 1차 원심 분리는 적혈구를 분리하기 위함이며, 2차 원심 분리는 혈소판을 분리시키고 혈장의 볼륨을 조절하여 원하는 농도의 혈소판 풍부 혈장을 만들기 위함이다. 1차 원심 분리를 하면 Stoke's law에 따라 대략적으로 맨 아래층이 적혈구, 가운데 층이 혈소판과 백혈구, 그리고 가장 위층이 혈장으로 분리된다. 맨 아래층의 적혈구를 제거한 다음 가운데 층과 가장 위층만 가지고 다시 2차 원심 분리하면 혈구 성분만이 아래로 가라앉게 되어 위층의 혈장 볼륨을 조절하여 원

하는 혈소판의 농도로 조절이 가능하다. 일반적으로는 전혈의 약 10% 정도의 볼륨으로 혈소판 풍부 혈장이 제조된다.

혈소판 풍부 혈장에서 적혈구는 가능한 완전히 분리되어야 한다. 시스템의 매뉴얼과 달리 실제 분리 시에 적혈구가 완전히 분리되지 않고 제조된 혈소판 풍부 혈장이 붉은 색을 띠는 경우도 종종 있으므로, 제조회사의 매뉴얼만 믿고 혈소판 풍부 혈장을 환자의 치료에 사용하여서는 안되며, 반드시 실제 분리 여부를 꼼꼼히 살펴보아야 한다.

CLINICAL APPLICATION OF PLATELET-RICH PLASMA INJECTION

1. Platelet-rich plasma injection in osteoarthritis

1) Knee osteoarthritis

관절 연골 손상과 퇴행성 관절염은 정형외과 및 스포츠 의학 분야에서 가장 많은 시도가 있고 활발하게 연구되고 있는 부분이며, 통증과 장애의 주요 원인이나 삶의 질을 떨어뜨리는 요인이다.¹⁷⁾ 일반적으로 비스테로이드성 항염제(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)를 이용한 치료로 시작을 하는 것이 보통이다. 하지만 NSAIDs가 가지고 있는 잠재적인 부작용과 구조적인 도움을 주지 못한다는 한계가 있다.^{18,19)} 글루코사민(glucosamine)과 콘드로이틴황산(chondroitin sulfate)은 골 관절염 치료 효과에 대한 명백한 근거가 없으며 경구 보충제로서 이상적인 치료라고 볼 수는 없다.¹⁸⁾ 히알루론산(hyaluronic acid)의 관절 내 주사는 많은 연구가 이루어졌으며 임상시험에 널리 사용되어 왔다. 히알루론산은 연골세포와 활막세포에서 분비되어 정상 관절의 점탄성을 유지시켜 관절연골과 세포외기질의 형태를 유지하는데 필수적인 프로테오 글리칸 응집체의 중심축이 되는 물질로서 다양한 종류의 기질 분해효소 단백질(MMP와 ADAMTS)의 발현을 억제해서 퇴행성 관절염에 좋은 효과를 보인다고 보고되었다.^{20,21)} 퇴행성 관절염의 치료 방법은 이외에도 다양한 치료 방법이 존재하지만 이상적인 치료는 현재까지 없는 것이 현실이며 위에 언급한 치료방법 중 병의 자연적인 경과를 변화시킬 수 있는 치료는 없다.²²⁾ 혈소판 풍부 혈장의 골 관절염 환자에서의 적용은 조직을 재생시키는 혈소판 내에서 발현되는 성장인자와 생체 활성 단백질의 생리학적 역할 때문에 발달해왔다. 기술과 배합의 차이에도 불구하고 관절 내 혈소판 풍부 혈장의 주사치료는 퇴행성 슬관절염에서 효과적이라고 보고되었다. 인공관절을 시행한 환자에서 얻은 활액막과 연골에서 혈소판 풍부 혈장의 기전을 연구한 결과, 혈소판 풍부 혈장은 히알루론산의 생성을 자극하고 연골의 이화작용(catabolism)을 줄이면서 연골 합성 활동을 증가시키는 것을 확인할 수 있었다. Dai 등²³⁾은 무작위 대조군 연구를 통해 생리식염수(saline)와 히알루론산을 비교한 보고에서 생리식염수를 사용하였을 때는 주사 후 6, 12개월에서, 히알루론산

의 경우 12개월에서 통증과 기능이 더 좋은 결과를 얻었다. 그 외에도 여러 질 높은 연구(Level I evidence)에서 혈소판 풍부 혈장 주사치료를 통해 좋은 결과를 보고하였으며, 관절염 치료에서 히알루론산을 포함한 다른 관절 내 주사와 비교하였을 때 더 효과적이고 안전한 치료 방법이라고 보고하였다.²⁴⁻²⁹ 하지만 이 연구의 대부분이 1년 추시 기간을 분석하였으며 혈소판 풍부 혈장이 다른 비교군보다 효과가 좋다는 근거와 다르게 Filardo 등³⁰은 유의한 차이가 없다고 보고하였다. Woodell-May 등³¹은 혈소판 풍부 혈장에서 추출한 자가단백용액(autologous protein solution)의 사이토카인을 분석하였으며, 동화 사이토카인(TGF- β 1, TGF- β 2, EGF, IGF-1, PDGFAB, PDGF-BB, and VEGF)과 항염증 사이토카인(interleukin [IL]-1ra, sTNF-R1, sTNF-R2, IL-4, IL-10, IL-13, and interferon gamma)들이 포함되어 있으며, 이러한 사이토카인의 작용을 통해서 혈소판 풍부 혈장이 골관절염 치료제로서의 가능하다고 보고하였다. 또한 혈소판 풍부 혈장이 염증 사이토카인인 IL-1 β 와 nuclear factor kappa B의 작용을 억제시켜 골관절염 연골세포에 영향을 준다고 보고하였다.³² 혈소판 풍부 혈장의 임상 연구를 통해 좋은 결과를 보였으며, 나이가 젊고 연골 손상이 적으면서 활동이 많은 환자에서는 히알루론산보다 더 좋다고 보고되었다.

현재까지 연구를 요약해보면, 혈소판 풍부 혈장 의 관절 내 주사치료는 초기에서 중기의 관절염에서 3, 6, 12개월에 임상적인 측면에서 다른 주사치료제(히알루론산, 스테로이드, 생리식염수, placebo와 ozone)에 비하여 더 효과적으로 나타났다.²⁶ 하지만 장기간의 경과 관찰은 보고되어 있지 않으며 더 많은 연구결과와 질이 좋은 연구가 계획되어야 하는 것을 대부분의 저자들이 제시하고 있듯이 아직은 혈소판 풍부 혈장 주사가 다른 주사치료나 약물치료에 비해 골관절염에 효과가 있다고 지지해 주는 근거가 부족하고 혈소판 풍부 혈장 주사치료를 강하게 추천할 근거도 부족한 상황이다.

2) Ankle osteoarthritis

발목 골 관절염은 상대적으로 흔하지 않지만 약 1%-4%에서 보이며 체중 부하 및 일과 운동에 있어서 영향을 줄 수 있다.³³ 최근에 혈소판 풍부 혈장 주사치료가 새롭게 통증을 완화하고 기능을 높여주는 측면에서 사용이 시작되었으며, 그 효과에 대한 연구도 아직은 시작단계에 있다.³⁴ 발목에서 골관절염을 일으킬 수 있는 요인으로는 70%의 경우 외상에 의한 퇴행성 변화 및 연골 손상으로 인한 원인이 가장 많다.³⁵ 수술적 치료로는 미세 천공술(microfracture), 골 천공술(drilling), 인공관절술(arthroplasty), 유합술(arthrodesis) 등이 있으며 발목에서는 수술적 치료의 효과 및 결과가 다른 관절에 비해 좋지 않기 때문에 혈소판 풍부 혈장 주사치료를 통한 수술적 치료를 연기할 수 있는지에 대한 관심이 많다.³⁴ Görmeli 등³⁶은 무작위 대조군 연구를 통해 골 천공술을 시행하면

서 혈소판 풍부 혈장을 추가적으로 사용하였을 때 1년 후 히알루론산과 혈소판 풍부 혈장 모두 임상적으로 좋은 결과를 보였으나 히알루론산과 비교하였을 때 혈소판 풍부 혈장이 통계적으로 유의하게 더 좋은 결과를 보고하였다. 그 외에도 발목의 골관절염에서 거골의 골연골 병변(osteochondral lesion)에 대해 히알루론산과 혈소판 농도 2-3배의 혈소판 풍부 혈장 주사치료를 비교하였고, 두 방법 모두 6개월 동안 통증과 기능의 효과가 있으며 혈소판 풍부 혈장은 히알루론산보다 더 좋은 결과를 보였다고 보고하였다.³⁷ 또한 혈소판 풍부 혈장의 주사치료를 외상 후 관절염 외에 내반 변형이 있는 관절염에 사용하였을 때에도 통증에 있어 좋은 결과를 보였으며 부작용 역시 없다고 보고하였다.³⁸ 최근에는 Kellgren-Lawrence grade 3 이상의 발목 골관절염에서 혈소판 풍부 혈장의 주사치료를 1주일에 1번씩 4주간 사용한 결과 부작용도 없고 수술적 치료를 연기할 수 있었으며 환자의 약 80%에서 만족도를 보였다고 보고하였다.³⁴ 발목 골관절염에서 혈소판 풍부 혈장이 좋은 효과를 보여준다는 보고가 되고 있지만 근거 높은 연구는 찾아 보기 힘들며 질 높은 연구 및 장기적인 연구가 필요하다.

2. Platelet-rich plasma injection in tendinopathy

건병증(tendinopathy)은 모든 근골격계의 문제를 일으키는 원인 중 30%에 해당하는 가장 흔하게 볼 수 있는 질환이며,³⁹ 스포츠 인구의 증가와 고령화로 인해 수가 점차 늘어나고 있다. 현재 이루어지고 있는 건 손상에 대한 치료 방법으로는 손상 이전과 비교하여 기계적, 생화학적, 기능적인 면 모두에서 건의 완전한 재생을 가져오지 못하고 있다. 현재 가장 많이 사용되는 건병증 치료 주사치료는 스테로이드 주사이며, 이는 3개월 내의 좋은 결과를 보여주지만 길게 보았을 때는 이점이 없는 것으로 알려져 있다.⁴⁰ 혈소판 풍부 혈장은 최근 몇 년간 잠재적으로 안전하고 효과적인 건병증 치료로서 소개되며, 이에 대한 연구가 진행되고 있다.⁴¹⁻⁴⁴ 건병증에서 혈소판 풍부 혈장 사용에 대한 연구는 상완골 외상과염, 슬개건 및 아킬레스건, 회전근개 등 다양한 부위에서 이루어져왔다. 여기서는 각 부위별 건병증에서 혈소판 풍부 혈장의 효과 및 한계에 대해 살펴보도록 한다.

1) Lateral epicondylitis

‘Tennis elbow’라고도 명명되는 외측 상완골 외상과염은 반복되는 사용에 의해 단요수근 신전근(extensor carpi radialis brevis)에 국소적인 퇴행성 변화가 생기면서 발생하는 통증으로 알려져 있다.⁴⁵ 고강도 레이저, 체외 충격파, 주사치료(스테로이드, 히알루론산, botulinum toxin) 같은 보존적 치료가 있고, 최근에는 혈소판 풍부 혈장과 자가 혈액(autologous blood)을 이용한 주사치료가 소개되었다.⁴⁶ 그외 관절경 또는 절개 후 수술적 유리술(lateral release)은 보존적 치료에서 실패했을 때 사용되는 치료 방법이다.

상완골 외상과염에서 혈소판 풍부 혈장 주사치료와 관절경적 유리술은 두 치료 모두 통증과 기능에서 좋은 결과를 보였으며, 특히 8-52주 사이에서는 무작위 대조군 연구에서 수술적 치료보다 더 좋은 결과를 보였다.⁴⁷⁾ 다른 무작위 대조군 연구를 보면, 수술 치료 외에 다른 주사치료와 비교 연구에서 Peerbooms 등⁴⁸⁾은 처음으로 혈소판 풍부 혈장 주사치료가 1년 추시 후 스테로이드보다 더 좋은 결과를 보여줬다고 보고하였으며, Gosens 등⁴⁹⁾이 2년 추시를 통해 혈소판 풍부 혈장 주사치료가 스테로이드에 비해 더 길게 영향을 줄 수 있다고 보고하였다. 스테로이드 주사치료 외에도 다른 보존적 치료와 비교하였을 때 통증의 완화 및 기능에 있어 더 길게 효과가 있다고 보고되고 있다.^{50,51)} 하지만 혈소판 풍부 혈장 주사가 3개월째 스테로이드 주사보다 더 좋은 효과를 나타내지 않았다는 보고도 있다.⁵²⁾ 보존적 치료에 실패하였을 때 혈소판 풍부 혈장 주사에 대한 230명에 대한 무작위 대조군 연구에서 혈소판 풍부 혈장을 처치하지 않았을 때보다 12주째에는 큰 차이를 보이지 않았지만 24주째, 임상적으로 의미있는 향상을 보였다는 보고도 있다.⁵³⁾ 추가적으로 스테로이드 치료를 포함한 다른 보존적 치료와 비교하였을 때 대체로 보존적 치료에 실패 후 혈소판 풍부 혈장 주사치료를 수술 전에 시행하여 좋은 결과를 보였다.^{54,55)} 이러한 연구 결과를 보면, 혈소판 풍부 혈장 주사치료는 대부분의 연구에서 상완골 외상과염의 치료에 효과가 있음을 보여주었으며, 특히 다른 보존적 치료에도 호전이 없을 때 혈소판 풍부 혈장 주사치료의 효과가 있다고 볼 수 있다.⁵⁶⁾ 다른 부위에 비해서는 질 높은 연구도 보고가 되었고 2년 추시의 연구 결과도 발표되어 있지만 장기 추시 결과에 대해서는 아직 불충분한 근거로 남아있고 상완골 외상과염의 최대 효과를 낼 수 있는 시간과 양(volume)을 포함한 연구는 여전히 필요할 것이다.

2) Patellar tendinopathy

슬개 건병증(patellar tendinopathy)은 ‘jumper’s knee’라고도 불리며, 운동선수와 위험이 높은 스포츠를 즐기는 그룹에서 많이 생긴다.⁵⁷⁾ 심한 통증을 유발하지는 않지만 오랜 기간 지속되는 경우가 많고 일상생활뿐만 아니라 운동선수에서도 많은 영향을 미치는 경우가 있다고 보고되고 있다. 하지만 슬개 건병증 환자의 적절하고 효과적인 치료방법에 대해서는 논란이 많은 상태이다. 슬개 건병증의 보존적 치료로는 휴식, 원심성 운동을 포함하여 스테로이드 주사와 수술적 변연 절제술 등이 보고되고 있다. 최근에는 초음파, 체외 충격파, 혈소판 풍부 혈장 주사치료가 소개되었고 널리 사용되고 있다. 다양한 치료들이 사용되고 있지만 이러한 치료들은 근거 중심의 치료라고 보기에는 제한이 있으며 최근에는 오직 원심성 운동만이 입증된 치료라고 보고되었다.⁵⁸⁾ 혈소판 풍부 혈장 주사치료와 체외 충격파의 비교,⁵⁹⁾ 통증유발점 주사에 대한 비교⁶⁰⁾에서는 혈소판 풍부 혈장 주사치료가 통증 감소 및 기능의 회복에 있어서 더 좋은 결과를 무작위 대조군 연구를

통해 보여주었다.⁶¹⁾ Dragoo 등⁶⁰⁾은 통증유발점 주사와 비교하였을 때, 12주까지는 효과가 좋았으나 26주가 지나고 나서는 유사한 결과를 보였다고 보고하였다. 그 외에도 통증과 무릎의 기능에서 짧은 시간 효과를 보이거나 다른 치료들과 비교하였을 때 우월하게 좋다고 할 수 없다고 하였다. 또한 혈소판 풍부 혈장 주사치료를 여러 차례 하는 것과 한 번 하는 것에 대한 보고에서 여러 차례 주사치료가 더 효과가 있다는 연구 결과가 있는 반면,^{62,63)} 효과가 큰 차이가 없다는 보고도 있었다.⁶⁴⁾ 현재까지 연구를 토대로 보면, 혈소판 풍부 혈장 주사치료는 슬개 건병증에서 짧은 기간 이점이 있을 수 있지만 장기적이고 질적으로 높은 연구를 통해 효과가 보이는 기간, 주사 횟수, 다른 치료와 비교했을 때의 이점에 대한 연구가 더 필요하다.

3) Achilles tendinopathy

아킬레스 건병증은 부위에 따라 non-insertional tendinopathy (NAT)와 insertional tendinopathy (IAT)로 크게 나눌 수 있다. 일반적으로 IAT는 활동적이고 젊은 사람에게서 나타나며, NAT는 나이가 많고, 활동적이지 않으며 비만인 경우에 호발한다고 보고되었다.⁶⁵⁻⁶⁷⁾ IST와 NAT는 병리학적으로 콜라겐의 감소와 함께 건의 퇴행성 변화로 이루어져 치유 반응에 실패하였을 때 나타나는 것으로 알려져 있다.^{68,69)} 아킬레스 건병증 역시 처음 치료는 보존적 치료이며, 그 중 체외 충격파와 혈소판 풍부 혈장은 재생을 위한 치료로 사용되나 아직 그 기전은 명확하지는 않다.^{70,71)} 하지만 Taylor 등⁷²⁾은 체외 충격파 치료를 시행하였을 때 부착 부의 골조직의 비정상화의 가능성이 있다고 보고하였다. Krogh 등⁵²⁾은 혈소판 풍부 혈장 주사치료와 생리식염수 주사에서 유의한 차이를 보지 못하였다고 했으며, 그외의 무작위 대조군 연구에서도 유의한 차이가 없다고 보고하였다.⁷³⁾ 아킬레스 건병증 외에도 아킬레스의 파열 이후에 혈소판 풍부 혈장을 추가적으로 사용하는 것에 대해서도 여러 연구에서 생체 공학적인 측면을 포함하여 이점은 없다고 보고되었다.^{74,75)} 최근 연구를 종합해보면, 슬개 건병증과 달리 아킬레스 건병증에서는 혈소판 풍부 혈장 주사치료가 아직은 다른 주사치료에 비하여 더 큰 이점을 준다고 볼 수 없으며 수술 시에도 같은 결과를 보인다는 것이 최근 연구의 결과이다.^{44,76)}

4) Rotator cuff tendinopathy

회전근개 건병증(rotator cuff tendinopathy)은 빈번하게 견관절 동통 및 기능 상실을 일으키는 원인이 된다.⁵⁾ 보통 물리치료, 스테로이드 주사치료를 포함한 보존적 치료를 통해 회복되나 이러한 치료가 실패로 돌아간 경우, 관절경하 견봉 성형술을 통해 치료할 수 있다. 비록 대부분 환자들이 견봉 성형술을 시행하면 증상이 호전되나 일부에서는 수술 후에도 회복되지 않는 경우가 있다. 이렇게 비수술적 치료 및 수술적 치료 모두 실패로 돌아간 경우 임상에서 혈소판 풍부 혈장 치료를 시행하는 경우가 증가하고 있

지만 회전근개 건병증에서 혈소판 풍부 혈장 치료에 대한 연구들은 엇갈리는 결과들을 보여주고 있다. Everts 등⁷⁷⁾은 40명의 회전근개 건병증이 있는 환자를 대상으로 20명에게는 관혈적 건봉성형술을 시행한 후 관절낭 내에 혈소판 풍부 혈장 겔(platelet-rich plasma gel)을 주입하였으며 나머지 20명은 관혈적 건봉성형술만을 시행하였다. 그 결과 혈소판 풍부 혈장 겔을 주입한 환자들은 유의하게 더 빨리 회복이 되었고 일상생활로 복귀할 수 있었으며 통증 조절을 위한 약 복용량도 줄었다는 연구 결과를 발표하였다. Rha 등⁷⁸⁾은 혈소판 풍부 혈장과 통증 유발점 주사를 시행한 후 결과를 비교한 연구를 진행하였는데, 혈소판 풍부 혈장군에서 통증 유발점 주사를 시행한 군에 비해 통증 호전 및 재활에 있어 유의하게 더 좋은 결과를 보였다. 좋은 결과를 보고한 연구가 있는데 반해 Kesikburun 등⁷⁹⁾은 40명의 만성 회전근개 건병증의 환자 중 실험군 20명은 혈소판 풍부 혈장을 주입하고, 대조군 20명은 생리식염수를 주입하여 임상결과를 비교한 결과 유의한 차이가 없었다고 보고하였다. Carr 등⁸⁰⁾은 회전근개 건병증 환자들에게 관절경하 건봉 성형술과 함께 혈소판 풍부 혈장을 주입한 환자군과 건봉 성형술만 시행한 환자군의 임상적 결과를 비교하였을 때 유의한 차이가 없었으며 혈소판 풍부 혈장을 주입한 환자의 건에서 혈관의 수와 건의 세포질이 유의하게 감소하였고 P53 세포사멸 세포의 수가 증가는 모습을 보인다고 보고하였다. 이는 좀 더 연구가 필요하지만 오히려 혈소판 풍부 혈장이 건 치유를 방해할 수도 있다는 점을 시사한다.

회전근개 건병증에서 가장 많이 사용되는 스테로이드 제제는 소염 및 진통 작용이 뛰어나다는 장점을 가지나 스테로이드 주입 시 콜라겐 괴사로 인한 정상 건의 약화에 따른 파열을 초래할 수 있다는 연구들이 있고 건 조직을 위축시키며 치유 능력을 저하시켜 수술적 봉합 시 실패율을 높일 가능성이 있다. 혈소판 풍부 혈장 주사치료는 이러한 부작용에 대한 우려를 줄일 수 있을 뿐 아니라 스테로이드 주사와 함께 사용 시에 스테로이드의 항염증 효과를 방해하지 않으면서 스테로이드의 부작용을 줄일 수 있다는 보고도 되고 있다.⁸¹⁾

3. Platelet-rich plasma injection in rotator cuff tear

최근 수년간 다양한 형태의 혈소판 풍부 혈장의 생물학적 증식을 이용하여 회전근개 파열에서 회복을 촉진시키는 방법에 대한 임상적 연구들이 많이 발표되었다. 회전근개 파열에서 혈소판 풍부 혈장의 사용은 platelet-rich plasma fibrin matrix, platelet-rich plasma fibrin membrane과 혈소판 풍부 혈장 주사치료를 이용하여 관절경적 봉합술과 함께 사용되는 연구 및 수술 없이 주사치료의 효과를 보는 연구가 진행되어 왔다. 하지만 현재까지의 동물실험 및 임상 연구 결과 혈소판 풍부 혈장 주사치료가 회전근개 봉합술 시에 갖는 이점은 제한적이다.^{78,82-88)} 또한 혈소판 풍부 혈장 주사치료를 수술적 치료 없이 사용 시에 다양한 결과들이

보고되고 있다.^{79,89)} 하지만 회전근개 파열에서 사용한 혈소판 풍부 혈장의 혈소판 농도를 언급한 것은 Kesikburun 등⁷⁹⁾뿐이었고, 그 외에는 어떠한 혈소판 풍부 혈장에 대한 정보를 찾을 수 없었다. 추가적으로 총 8예의 연구 중에서 7예에서는 백혈구 풍부 혈소판 풍부 혈장(leukocyte-rich platelet-rich plasma)을 사용하였으며, 1예에서는 순수한 혈소판 풍부 혈장을 사용하였다.⁸⁷⁾ 주사를 주입하는 부위에 따른 차이도 다양한 결과를 보일 수 있으며 회전근개 질환에서 같은 상태에서 연구가 진행된 것이 아니라 건병증, 부분 또는 전층 파열까지 다양하였다.

회전근개 부분 파열에서 혈소판 풍부 혈장 주사치료를 건봉하 공간(subacromal space)에 시행하였을 때, 시각 통증 점수(visual analogue scale) 및 기능성 점수(American Shoulder and Elbow Surgeons score, Simple Shoulder Test score, Constant-Murley score [CMS])에서 12주에 스테로이드 주사치료보다 더 좋은 결과를 보였지만 6개월 이후에는 기능과 자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI)상 의미 있는 차이를 얻지 못하였다.⁸⁷⁾ 수술과 함께 사용되는 혈소판 풍부 혈장 주사치료는, Randelli 등⁹⁰⁾이 53명의 회전근개 파열 환자를 대상으로 혈소판 풍부 혈장 주사치료를 한 환자와 비교하였을 때 일열 봉합술 수술 후 1개월간의 통증과 24개월째 측정된 통증이 혈소판 풍부 혈장 주사치료를 시행한 환자에서 통계적으로 유의하게 호전되었으며, 기능성 점수(CMS, strength in external rotation, University of California at Los Angeles score, Simple Shoulder Test score)에서도 혈소판 풍부 혈장 주사치료를 시행한 환자군이 유의하게 향상되었다고 보고하였다. 또한 수술 후 12개월 이후 촬영한 MRI에서 통계적으로 유의하지는 않았으나 Grade I (minimally retracted tendon), Grade II (retract되었으나 glenoid까지는 진행되지 않은 파열)에서 재파열 비율은 혈소판 풍부 혈장 주사치료를 시행한 군에서 낮아 혈소판 풍부 혈장이 퇴축이 적은 회전근개 파열에 효과적이라는 의견을 제시했다.⁹⁰⁾ 또한 대파열을 봉합 시에도 혈소판 풍부 혈장 주사치료는 임상적으로나 구조적으로 좋은 결과를 보였다.⁹¹⁾ 회전근개 복원술에서 혈소판 풍부 혈장을 적용한 임상적, 방사선적 연구들에서는 혈소판 풍부 혈장의 준비와 적용방법이 각기 다를 뿐만 아니라 결과도 각기 다르다. 혈소판 풍부 혈장에서는 재파열률에 대해서도 일치하는 결과를 나타내지 않으며 그 증거들 또한 확실하지 않다.⁵⁹²⁻⁹⁶⁾ 이러한 상반된 결과들에 대해서 혈소판 풍부 혈장의 이상적인 용량을 넘어서면 정반대의 효과가 나타난다는 설명이 가능할 수 있다.⁹⁷⁾ 게다가 기술적으로 성장인자들의 용량을 최적화하거나 효과적으로 혈소판 풍부 혈장제제를 만들기 어렵음이 있기 때문이기도 하다.⁹⁸⁾ 또한 모든 혈소판 풍부 혈장 제제가 다 그런 것은 아니지만 너무 높은 농도의 백혈구를 함유하고 있는 상태는 건 치유를 저해하거나 부정적인 결과를 초래할 수 있다고 최근에 보고되고 있으며,⁹⁹⁾ 백혈구 풍부 혈소판 풍부 혈장이 순수 혈소판 풍부 혈장보다 급성기 염증반응을 더 잘 유발하

고, 순수 혈소판 풍부 혈장이 보다 유리한 측면(콜라겐 합성을 촉진하고 퇴행과 연관된 사이토카인을 감소시킴)에 대해 보고되고 있다. 회전근개에서는 순수 혈소판 풍부 혈장을 이용하여 주사치료만으로 본 연구는 단지 1건에 불과하다.⁸⁷⁾ 이처럼 현재 임상적인 자료와 결과는 혈소판 풍부 혈장의 효과를 확실하게 입증하지 못한 상태이다. 다만 건-골 접합부 사이에 혈소판 풍부 혈장의 적용, 이열 봉합술, 소파열에서 중파열 크기의 회전근개 파열이 있을 경우에 임상적으로, 구조적으로 좋은 결과를 향상시킬 것이라는 기대가 크지만 아직은 더 많은 조건에 따른 연구와 장기적이고 질 높은 연구가 필요하다.

4. Platelet-rich plasma injection in acute muscle injury

스포츠 손상 중에서 가장 많은 부분을 차지하는 것은 급성 근육 손상이다.¹⁰⁰⁾ 스포츠 활동을 하면서 발생한 급성 근육 손상을 빠르게 치유하여 다시 복귀하는 것(return to play)이 중요하기 때문에 혈소판 풍부 혈장에 의한 근육의 치유를 높이려는 노력이 현재 이루어지고 있다. 급성 근육 손상은 뒤넙다리근(hamstring muscle), 내전근(adductor muscle), 넙다리네갈래근(quadriceps muscle)과 종아리 근육(calf muscle)이 대부분을 차지하고, 거의 대부분은 타박상(contusion) 또는 좌상(strain)이며 근육 파열이 되는 경우는 드물다.¹⁰¹⁾ 건, 연골, 인대와 마찬가지로 근육에서도 혈소판 풍부 혈장 사용에 대한 효과가 보고되고 있지만 아직은 그 효과를 뒷받침할 연구 결과는 부족하다.⁸³⁾

동물실험에서는 혈소판 풍부 혈장이 손상된 근육의 치유를 돕고 재생을 촉진하는 것으로 보고되었다.¹⁰²⁾ 특히 혈소판 풍부 혈장에 의해 F-actin의 형성이 촉진되고 단백질(paxillin과 focal adhesion kinase)의 발현이 증가하면서 근육세포의 치유를 증가하는 기전으로 최근 발표되었으며,¹⁰³⁾ 혈소판 풍부 혈장은 시험관 연구에서 TGF- β 1의 농도가 높기 때문에 이로 인한 결합 세포 증식(connective cell proliferation)을 증가시켜서 섬유화 조직(fibrotic tissue)을 만들 수 있는 부작용이 있다고 하였으나,¹⁰⁴⁾ Cianforlini 등¹⁰⁵⁾은 동물실험상에서 TGF- β 1의 양이 섬유화 조직을 생성할 만큼의 충분한 양은 아니라고 보고하였다. Sheth 등¹⁰⁶⁾이 시행한 메타 분석(meta analysis)에서 grade I 또는 II의 근육 좌상에서는 6개월간 추시 결과 재손상 없이 스포츠로의 복귀 시간이 줄어들었다. 또한 grade II 좌상에서 혈소판 풍부 혈장 주사치료, 운동치료를 같이 한 경우와 운동치료만 하였을 때 스포츠로의 복귀 시간이 명백하게 줄어들었다.¹⁰⁷⁾ 뒤넙다리근의 경우 A Hamid 등¹⁰⁸⁾은 혈소판 풍부 혈장 주사치료를 한 경우 2주 정도의 유의한 차이가 있었으며 Reurink 등¹⁰⁹⁾은 placebo와 비교하였을 때 유의한 차이가 없었다고 보고하였다. 현재까지 연구 결과를 보았을 때 뒤넙다리근 손상은 혈소판 풍부 혈장 주사치료는 운동치료만 했을 때와 큰 이점을 보이지 않는다고 할 수 있다.^{110,111)} 근육 손상에서 혈소판 풍부 혈장의 사용은 최근 기전부터 밝혀지고 있는 것이 현

실이며 발표되는 연구에서도 결과에 대한 논란이 있고 아직은 기초 연구부터 임상적, 구조적인 결과에 있어서 더 많은 연구가 필요한 것이 현실이다.

결론

혈소판 풍부 혈장이 개발되어 사용된 지 이제 10년이 지났다. 비교적 짧은 기간 동안이지만 여러 분야에 걸쳐 혈소판 풍부 혈장의 작용 기전과 가능성에 대해 많은 연구자들이 흥미로운 연구 결과들을 보고하였으나 아직 모든 답을 구하고 있는 것은 아니다. 또한 대부분의 연구가 과학적인 근거가 아직은 부족하며 잘 디자인된 전향적 무작위 연구를 바탕으로 한 장기 추시 결과는 거의 없는 상황으로서 혈소판 풍부 혈장의 주사치료에 대한 효용성에 성급한 결론을 내리는 것은 아직 이르다. 질환의 부위, 종류, 급성 또는 만성 질환 정도에 따라 최적의 적용 시기나 적용 방법이 달라야 하며, 이에 대한 혈소판 풍부 혈장의 제조상 표준화를 이루어 각각의 분석 역시 필요하다. 혈소판 풍부 혈장 주사치료로 근골격계 질환을 치료할 때에는 더 신중한 접근이 필요하며 향후 추가적인 연구를 통해 혈소판 풍부 혈장 치료의 적응증, 효과 및 안정성 등의 평가가 잘 이루어진다면 재생과 치유에 있어 큰 길을 열어 줄 것으로 기대할 수 있다.

CONFLICTS OF INTEREST

The authors have nothing to disclose.

REFERENCES

1. Ferrari M, Zia S, Valbonesi M, et al. A new technique for hemodilution, preparation of autologous platelet-rich plasma and intraoperative blood salvage in cardiac surgery. *Int J Artif Organs*. 1987;10:47-50.
2. Anitua E. Plasma rich in growth factors: preliminary results of use in the preparation of future sites for implants. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1999;14:529-35.
3. Kawasumi M, Kitoh H, Siwicki KA, Ishiguro N. The effect of the platelet concentration in platelet-rich plasma gel on the regeneration of bone. *J Bone Joint Surg Br*. 2008;90:966-72.
4. Nguyen RT, Borg-Stein J, McInnis K. Applications of platelet-rich plasma in musculoskeletal and sports medicine: an evidence-based approach. *PM R*. 2011;3:226-50.
5. Jo CH, Kim JE, Yoon KS, et al. Does platelet-rich plasma accelerate recovery after rotator cuff repair? A prospective cohort study. *Am J Sports Med*. 2011;39:2082-90.

6. Marx RE. Platelet-rich plasma: evidence to support its use. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004;62:489-96.
7. Molloy T, Wang Y, Murrell G. The roles of growth factors in tendon and ligament healing. *Sports Med.* 2003;33:381-94.
8. Saridakis P, Jones G. Outcomes of single-row and double-row arthroscopic rotator cuff repair: a systematic review. *J Bone Joint Surg Am.* 2010;92:732-42.
9. Marx RE. Platelet-rich plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP? *Implant Dent.* 2001;10:225-8.
10. Eppley BL, Woodell JE, Higgins J. Platelet quantification and growth factor analysis from platelet-rich plasma: implications for wound healing. *Plast Reconstr Surg.* 2004;114: 1502-8.
11. Sánchez M, Anitua E, Azofra J, Andía I, Padilla S, Mujika I. Comparison of surgically repaired achilles tendon tears using platelet-rich fibrin matrices. *Am J Sports Med.* 2007;35: 245-51.
12. Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM, Schimmele SR, Strauss JE, Georgeff KR. Platelet-rich plasma: growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1998;85:638-46.
13. Kevy SV, Jacobson MS. Comparison of methods for point of care preparation of autologous platelet gel. *J Extra Corpor Technol.* 2004;36:28-35.
14. Gonshor A. Technique for producing platelet-rich plasma and platelet concentrate: background and process. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2002;22:547-57.
15. Weibrich G, Kleis WK, Hafner G, Hitzler WE. Growth factor levels in platelet-rich plasma and correlations with donor age, sex, and platelet count. *J Craniomaxillofac Surg.* 2002;30:97-102.
16. Dohan Ehrenfest DM, Rasmusson L, Albrektsson T. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends Biotechnol.* 2009;27:158-67.
17. Kon E, Mandelbaum B, Buda R, et al. Platelet-rich plasma intra-articular injection versus hyaluronic acid viscosupplementation as treatments for cartilage pathology: from early degeneration to osteoarthritis. *Arthroscopy.* 2011;27:1490-501.
18. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage.* 2008;16:137-62.
19. Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med.* 2006;354:795-808.
20. Mladenovic Z, Saurel AS, Berenbaum F, Jacques C. Potential role of hyaluronic acid on bone in osteoarthritis: matrix metalloproteinases, aggrecanases, and RANKL expression are partially prevented by hyaluronic acid in interleukin 1-stimulated osteoblasts. *J Rheumatol.* 2014;41:945-54.
21. Mongkhon JM, Thach M, Shi Q, Fernandes JC, Fahmi H, Benderdour M. Sorbitol-modified hyaluronic acid reduces oxidative stress, apoptosis and mediators of inflammation and catabolism in human osteoarthritic chondrocytes. *Inflamm Res.* 2014;63:691-701.
22. Görmeli G, Görmeli CA, Ataoglu B, Çolak C, Aslantürk O, Ertem K. Multiple PRP injections are more effective than single injections and hyaluronic acid in knees with early osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2017;25: 958-65.
23. Dai WL, Zhou AG, Zhang H, Zhang J. Efficacy of Platelet-rich plasma in the treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthroscopy.* 2017;33:659-70.e1.
24. Cerza F, Carni S, Carcangiu A, et al. Comparison between hyaluronic acid and platelet-rich plasma, intra-articular infiltration in the treatment of gonarthrosis. *Am J Sports Med.* 2012;40:2822-7.
25. Kanchanatawan W, Arirachakaran A, Chaijenkij K, et al. Short-term outcomes of platelet-rich plasma injection for treatment of osteoarthritis of the knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2016;24:1665-77.
26. Shen L, Yuan T, Chen S, Xie X, Zhang C. The temporal effect of platelet-rich plasma on pain and physical function in the treatment of knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Orthop Surg Res.* 2017;12:16.
27. Cole BJ, Karas V, Hussey K, Pilz K, Fortier LA. Hyaluronic acid versus platelet-rich plasma: a prospective, double-blind randomized controlled trial comparing clinical outcomes and effects on intra-articular biology for the treatment of knee osteoarthritis. *Am J Sports Med.* 2017;45:339-46.
28. Raeissadat SA, Rayegani SM, Hassanabadi H, et al. Knee osteoarthritis injection choices: platelet-rich plasma (PRP) versus hyaluronic acid (a one-year randomized clinical trial). *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord.* 2015; 8:1-8.

29. Saltzman BM, Leroux T, Meyer MA, et al. The therapeutic effect of intra-articular normal saline injections for knee osteoarthritis: a meta-analysis of evidence level 1 studies. *Am J Sports Med.* 2017;45:2647-53.
30. Filardo G, Di Matteo B, Di Martino A, et al. Platelet-rich plasma intra-articular knee injections show no superiority versus viscosupplementation: a randomized controlled trial. *Am J Sports Med.* 2015;43:1575-82.
31. Woodell-May J, Matuska A, Oyster M, Welch Z, O'Shaughnessy K, Hoepfner J. Autologous protein solution inhibits MMP-13 production by IL-1 β and TNF α -stimulated human articular chondrocytes. *J Orthop Res.* 2011;29:1320-6.
32. van Buul GM, Koevoet WL, Kops N, et al. Platelet-rich plasma releasate inhibits inflammatory processes in osteoarthritic chondrocytes. *Am J Sports Med.* 2011;39:2362-70.
33. Muehleman C, Bareither D, Huch K, Cole AA, Kuettner KE. Prevalence of degenerative morphological changes in the joints of the lower extremity. *Osteoarthritis Cartilage.* 1997;5:23-37.
34. Repetto I, Biti B, Cerruti P, Trentini R, Felli L. Conservative treatment of ankle osteoarthritis: can platelet-rich plasma effectively postpone surgery? *J Foot Ankle Surg.* 2017;56: 362-5.
35. Zengerink M, Struijs PA, Tol JL, van Dijk CN. Treatment of osteochondral lesions of the talus: a systematic review. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2010;18:238-46.
36. Görmeli G, Karakaplan M, Görmeli CA, Sarıkaya B, Elmalı N, Ersoy Y. Clinical effects of platelet-rich plasma and hyaluronic acid as an additional therapy for talar osteochondral lesions treated with microfracture surgery: a prospective randomized clinical trial. *Foot Ankle Int.* 2015;36:891-900.
37. Mei-Dan O, Carmont MR, Laver L, Mann G, Maffulli N, Nyska M. Platelet-rich plasma or hyaluronate in the management of osteochondral lesions of the talus. *Am J Sports Med.* 2012;40:534-41.
38. Fukawa T, Yamaguchi S, Akatsu Y, Yamamoto Y, Akagi R, Sasho T. Safety and efficacy of intra-articular injection of platelet-rich plasma in patients with ankle osteoarthritis. *Foot Ankle Int.* 2017;38:596-604.
39. Kaux JF, Forthomme B, Goff CL, Crielaard JM, Croisier JL. Current opinions on tendinopathy. *J Sports Sci Med.* 2011; 10:238-53.
40. Coombes BK, Bisset L, Vicenzino B. Efficacy and safety of corticosteroid injections and other injections for management of tendinopathy: a systematic review of randomised controlled trials. *Lancet.* 2010;376:1751-67.
41. Engebretsen L, Steffen K, Alsousou J, et al. IOC consensus paper on the use of platelet-rich plasma in sports medicine. *Br J Sports Med.* 2010;44:1072-81.
42. Baksh N, Hannon CP, Murawski CD, Smyth NA, Kennedy JG. Platelet-rich plasma in tendon models: a systematic review of basic science literature. *Arthroscopy.* 2013;29:596-607.
43. Fitzpatrick J, Bulsara M, Zheng MH. The effectiveness of platelet-rich plasma in the treatment of tendinopathy: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Am J Sports Med.* 2017;45:226-33.
44. Filardo G, Di Matteo B, Kon E, Merli G, Marcacci M. Platelet-rich plasma in tendon-related disorders: results and indications. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2018;26: 1984-99.
45. Walker-Bone K, Palmer KT, Reading I, Coggon D, Cooper C. Occupation and epicondylitis: a population-based study. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51:305-10.
46. Edwards SG, Calandruccio JH. Autologous blood injections for refractory lateral epicondylitis. *J Hand Surg Am.* 2003; 28:272-8.
47. Merolla G, Dellabiancia F, Ricci A, et al. Arthroscopic debridement versus platelet-rich plasma injection: a prospective, randomized, comparative study of chronic lateral epicondylitis with a nearly 2-year follow-up. *Arthroscopy.* 2017;33:1320-9.
48. Peerbooms JC, Sluimer J, Bruijn DJ, Gosens T. Positive effect of an autologous platelet concentrate in lateral epicondylitis in a double-blind randomized controlled trial: platelet-rich plasma versus corticosteroid injection with a 1-year follow-up. *Am J Sports Med.* 2010;38:255-62.
49. Gosens T, Peerbooms JC, van Laar W, den Ouden BL. On-going positive effect of platelet-rich plasma versus corticosteroid injection in lateral epicondylitis: a double-blind randomized controlled trial with 2-year follow-up. *Am J Sports Med.* 2011;39:1200-8.
50. Seetharamaiah VB, Gantaguru A, Basavarajanna S. A comparative study to evaluate the efficacy of platelet-rich plasma and triamcinolone to treat tennis elbow. *Indian J Orthop.* 2017;51:304-11.
51. Mi B, Liu G, Zhou W, et al. Platelet rich plasma versus steroid on lateral epicondylitis: meta-analysis of randomized clinical

- trials. *Phys Sportsmed*. 2017;45:97-104.
52. Krogh TP, Fredberg U, Stengaard-Pedersen K, Christensen R, Jensen P, Ellingsen T. Treatment of lateral epicondylitis with platelet-rich plasma, glucocorticoid, or saline: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Sports Med*. 2013;41:625-35.
 53. Mishra AK, Skrepnik NV, Edwards SG, et al. Efficacy of platelet-rich plasma for chronic tennis elbow: a double-blind, prospective, multicenter, randomized controlled trial of 230 patients. *Am J Sports Med*. 2014;42:463-71.
 54. Brkljac M, Kumar S, Kalloo D, Hirehal K. The effect of platelet-rich plasma injection on lateral epicondylitis following failed conservative management. *J Orthop*. 2015; 12:S166-70.
 55. Rodik T, McDermott B. Platelet-rich plasma compared with other common injection therapies in the treatment of chronic lateral epicondylitis. *J Sport Rehabil*. 2016;25:77-82.
 56. Field LD. Editorial commentary: the needle or the knife? platelet-rich plasma versus surgery for lateral epicondylitis. *Arthroscopy*. 2017;33:1330-1.
 57. Warden SJ, Brukner P. Patellar tendinopathy. *Clin Sports Med*. 2003;22:743-59.
 58. Larsson ME, Käll I, Nilsson-Helander K. Treatment of patellar tendinopathy: a systematic review of randomized controlled trials. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2012;20:1632-46.
 59. Vetrano M, Castorina A, Vulpiani MC, Baldini R, Pavan A, Ferretti A. Platelet-rich plasma versus focused shock waves in the treatment of jumper's knee in athletes. *Am J Sports Med*. 2013;41:795-803.
 60. Dragoo JL, Wasterlain AS, Braun HJ, Nead KT. Platelet-rich plasma as a treatment for patellar tendinopathy: a double-blind, randomized controlled trial. *Am J Sports Med*. 2014;42:610-8.
 61. Dupley L, Charalambous CP. Platelet-rich plasma injections as a treatment for refractory patellar tendinosis: a meta-analysis of randomised trials. *Knee Surg Relat Res*. 2017; 29:165-71.
 62. Charousset C, Zaoui A, Bellaiche L, Bouyer B. Are multiple platelet-rich plasma injections useful for treatment of chronic patellar tendinopathy in athletes? A prospective study. *Am J Sports Med*. 2014;42:906-11.
 63. Zayni R, Thaunat M, Fayard JM, et al. Platelet-rich plasma as a treatment for chronic patellar tendinopathy: comparison of a single versus two consecutive injections. *Muscles Ligaments Tendons J*. 2015;5:92-8.
 64. Kaux JF, Croisier JL, Forthomme B, et al. Using platelet-rich plasma to treat jumper's knees: exploring the effect of a second closely-timed infiltration. *J Sci Med Sport*. 2016;19:200-4.
 65. Järvinen M. Lower leg overuse injuries in athletes. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 1993;1:126-30.
 66. Schepsis AA, Jones H, Haas AL. Achilles tendon disorders in athletes. *Am J Sports Med*. 2002;30:287-305.
 67. Erroi D, Sigona M, Suarez T, et al. Conservative treatment for insertional achilles tendinopathy: platelet-rich plasma and focused shock waves. A retrospective study. *Muscles Ligaments Tendons J*. 2017;7:98-106.
 68. Notarnicola A, Maccagnano G, Tafuri S, Forcignanò MI, Panella A, Moretti B. CHELT therapy in the treatment of chronic insertional achilles tendinopathy. *Lasers Med Sci*. 2014;29:1217-25.
 69. Sharma P, Maffulli N. Tendon injury and tendinopathy: healing and repair. *J Bone Joint Surg Am*. 2005;87:187-202.
 70. Visco V, Vulpiani MC, Torrisi MR, Ferretti A, Pavan A, Vetrano M. Experimental studies on the biological effects of extracorporeal shock wave therapy on tendon models. A review of the literature. *Muscles Ligaments Tendons J*. 2014;4: 357-61.
 71. Furia JP. High-energy extracorporeal shock wave therapy as a treatment for insertional achilles tendinopathy. *Am J Sports Med*. 2006;34:733-40.
 72. Taylor J, Dunkerley S, Silver D, et al. Extracorporeal shock-wave therapy (ESWT) for refractory achilles tendinopathy: a prospective audit with 2-year follow up. *Foot (Edinb)*. 2016;26:23-9.
 73. de Vos RJ, Weir A, van Schie HT, et al. Platelet-rich plasma injection for chronic achilles tendinopathy: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;303:144-9.
 74. Schepull T, Kvist J, Norrman H, Trinks M, Berlin G, Aspenberg P. Autologous platelets have no effect on the healing of human achilles tendon ruptures: a randomized single-blind study. *Am J Sports Med*. 2011;39:38-47.
 75. Kaniki N, Willits K, Mohtadi NG, Fung V, Bryant D. A retrospective comparative study with historical control to determine the effectiveness of platelet-rich plasma as part of nonoperative treatment of acute achilles tendon rupture. *Arthroscopy*. 2014;30:1139-45.
 76. Mlynarek RA, Kuhn AW, Bedi A. Platelet-rich plasma (PRP)

- in orthopedic sports medicine. *Am J Orthop* (Belle Mead NJ). 2016;45:290-326.
77. Everts PA, Devilee RJ, Brown Mahoney C, et al. Exogenous application of platelet-leukocyte gel during open subacromial decompression contributes to improved patient outcome. A prospective randomized double-blind study. *Eur Surg Res*. 2008;40:203-10.
 78. Rha DW, Park GY, Kim YK, Kim MT, Lee SC. Comparison of the therapeutic effects of ultrasound-guided platelet-rich plasma injection and dry needling in rotator cuff disease: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil*. 2013;27:113-22.
 79. Kesikburun S, Tan AK, Yilmaz B, Yaşar E, Yazicioğlu K. Platelet-rich plasma injections in the treatment of chronic rotator cuff tendinopathy: a randomized controlled trial with 1-year follow-up. *Am J Sports Med*. 2013;41:2609-16.
 80. Carr AJ, Murphy R, Dakin SG, et al. Platelet-rich plasma injection with arthroscopic acromioplasty for chronic rotator cuff tendinopathy: a randomized controlled trial. *Am J Sports Med*. 2015;43:2891-7.
 81. Jo CH, Lee SY, Yoon KS, Shin S. Effects of platelet-rich plasma with concomitant use of a corticosteroid on tenocytes from degenerative rotator cuff tears in interleukin 1 β -induced tendinopathic conditions. *Am J Sports Med*. 2017;45:1141-50.
 82. Zhao JG, Zhao L, Jiang YX, Wang ZL, Wang J, Zhang P. Platelet-rich plasma in arthroscopic rotator cuff repair: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthroscopy*. 2015;31:125-35.
 83. Moraes VY, Lenza M, Tamaoki MJ, Faloppa F, Belloti JC. Platelet-rich therapies for musculoskeletal soft tissue injuries. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;4:CD010071.
 84. Say F, Gurler D, Bulbul M. Platelet-rich plasma versus steroid injection for subacromial impingement syndrome. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2016;24:62-6.
 85. Scarpone M, Rabago D, Snell E, et al. Effectiveness of platelet-rich plasma injection for rotator cuff tendinopathy: a prospective open-label study. *Glob Adv Health Med*. 2013;2: 26-31.
 86. Shams A, El-Sayed M, Gamal O, Ewes W. Subacromial injection of autologous platelet-rich plasma versus corticosteroid for the treatment of symptomatic partial rotator cuff tears. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2016;26:837-42.
 87. von Wehren L, Blanke F, Todorov A, Heisterbach P, Sailer J, Majewski M. The effect of subacromial injections of autologous conditioned plasma versus cortisone for the treatment of symptomatic partial rotator cuff tears. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2016;24:3787-92.
 88. Wesner M, Defreitas T, Bredy H, et al. A pilot study evaluating the effectiveness of platelet-rich plasma therapy for treating degenerative tendinopathies: a randomized control trial with synchronous observational cohort. *PLoS One*. 2016;11:e0147842.
 89. Ilhanli I, Guder N, Gul M. Platelet-rich plasma treatment with physical therapy in chronic partial supraspinatus tears. *Iran Red Crescent Med J*. 2015;17:e23732.
 90. Randelli P, Arrigoni P, Ragone V, Aliprandi A, Cabitza P. Platelet rich plasma in arthroscopic rotator cuff repair: a prospective RCT study, 2-year follow-up. *J Shoulder Elbow Surg*. 2011;20:518-28.
 91. Pandey V, Bandi A, Madi S, et al. Does application of moderately concentrated platelet-rich plasma improve clinical and structural outcome after arthroscopic repair of medium-sized to large rotator cuff tear? A randomized controlled trial. *J Shoulder Elbow Surg*. 2016;25:1312-22.
 92. Rodeo SA, Potter HG, Kawamura S, Turner AS, Kim HJ, Atkinson BL. Biologic augmentation of rotator cuff tendon-healing with use of a mixture of osteoinductive growth factors. *J Bone Joint Surg Am*. 2007;89:2485-97.
 93. Sadoghi P, Lohberger B, Aigner B, et al. Effect of platelet-rich plasma on the biologic activity of the human rotator-cuff fibroblasts: a controlled in vitro study. *J Orthop Res*. 2013;31:1249-53.
 94. Chahal J, Van Thiel GS, Mall N, et al. The role of platelet-rich plasma in arthroscopic rotator cuff repair: a systematic review with quantitative synthesis. *Arthroscopy*. 2012; 28:1718-27.
 95. Ebert JR, Wang A, Smith A, et al. A Midterm evaluation of postoperative platelet-rich plasma injections on arthroscopic supraspinatus repair: a randomized controlled trial. *Am J Sports Med*. 2017;45:2965-74.
 96. Fu CJ, Sun JB, Bi ZG, Wang XM, Yang CL. Evaluation of platelet-rich plasma and fibrin matrix to assist in healing and repair of rotator cuff injuries: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rehabil*. 2017;31:158-72.
 97. Boswell SG, Schnabel LV, Mohammed HO, Sundman EA, Minas T, Fortier LA. Increasing platelet concentrations in leukocyte-reduced platelet-rich plasma decrease collagen gene synthesis in tendons. *Am J Sports Med*. 2014;42:42-9.

98. Yokoya S, Mochizuki Y, Natsu K, Omae H, Nagata Y, Ochi M. Rotator cuff regeneration using a bioabsorbable material with bone marrow-derived mesenchymal stem cells in a rabbit model. *Am J Sports Med.* 2012;40:1259-68.
99. Barber FA. Platelet-rich plasma for rotator cuff repair. *Sports Med Arthrosc.* 2013;21:199-205.
100. Ekstrand J, Häggglund M, Waldén M. Epidemiology of muscle injuries in professional football (soccer). *Am J Sports Med.* 2011;39:1226-32.
101. Järvinen TA, Järvinen TL, Kääriäinen M, Kalimo H, Järvinen M. Muscle injuries: biology and treatment. *Am J Sports Med.* 2005;33:745-64.
102. Hamilton BH, Best TM. Platelet-enriched plasma and muscle strain injuries: challenges imposed by the burden of proof. *Clin J Sport Med.* 2011;21:31-6.
103. Tsai WC, Yu TY, Lin LP, Lin MS, Tsai TT, Pang JS. Platelet rich plasma promotes skeletal muscle cell migration in association with up-regulation of FAK, paxillin, and F-Actin formation. *J Orthop Res.* 2017;35:2506-12.
104. Visser LC, Arnoczky SP, Caballero O, Egerbacher M. Platelet-rich fibrin constructs elute higher concentrations of transforming growth factor- β 1 and increase tendon cell proliferation over time when compared to blood clots: a comparative in vitro analysis. *Vet Surg.* 2010;39:811-7.
105. Cianforlini M, Coppa V, Grassi M, Gigante A. New strategies for muscular repair and regeneration. In: Canata GL, d'Hooghe PPRN, Hunt KJ, International Society of Arthroscopy, Knee Surgery, and Orthopaedic Sports Medicine, ed. *Muscle and tendon injuries: evaluation and management.* Berlin: Springer; 2017. 145-56.
106. Sheth U, Dwyer T, Smith I, et al. Does platelet-rich plasma lead to earlier return to sport when compared with conservative treatment in acute muscle injuries? A systematic review and meta-analysis. *Arthroscopy.* 2018;34:281-8.e1.
107. Rossi LA, Molina Rómoli AR, Bertona Altieri BA, Burgos Flor JA, Scordo WE, Elizondo CM. Does platelet-rich plasma decrease time to return to sports in acute muscle tear? A randomized controlled trial. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2017;25:3319-25.
108. A Hamid MS, Mohamed Ali MR, Yusof A, George J, Lee LP. Platelet-rich plasma injections for the treatment of hamstring injuries: a randomized controlled trial. *Am J Sports Med.* 2014;42:2410-8.
109. Reurink G, Goudswaard GJ, Moen MH, et al. Platelet-rich plasma injections in acute muscle injury. *N Engl J Med.* 2014;370:2546-7.
110. Manduca ML, Straub SJ. Effectiveness of PRP injection in reducing recovery time of acute hamstring injury: a critically appraised topic. *J Sport Rehabil.* Published online July 17, 2017; doi: 10.1123/jsr.2016-0066.
111. Gaballah AM, Bressel E. Can PRP injection (platelet-rich plasma) effectively treat hamstring strain injuries? Paper presented at: srs Student Research Symposium; 2017 Apr 13; Logan, United States.

근골격계 질환의 비수술적 재생치료

혈소판 풍부 혈장의 주사치료

윤정용 • 조현철[✉]

서울대학교 의과대학 서울대학교병원운영 서울특별시보라매병원 정형외과학교실

혈소판 풍부 혈장(platelet-rich plasma)은 자가혈액에서 혈소판을 추출한 농축액이며, 정상 혈액보다 많은 성장인자를 포함하여 손상된 조직 치유에 도움이 된다. 이러한 근거를 바탕으로 혈소판 풍부 혈장은 다양한 근골격계 손상 및 질환에서 사용되는 치료 방법 중 하나이며 사용 시도가 증가하고 있지만 아직까지 과학적 근거제시가 부족한 상황이며 수준 높은 임상시험을 통한 결과보고가 적은 것이 현실이다. 또한 혈소판 풍부 혈장은 4Ds (Drug [platelet-rich plasma], Delivery [application method], Donor [patients], Disease [stage of disease])에 의한 연구 간 차이로 다양한 결과들이 나오게 되었으며, 혈소판 풍부 혈장의 주사치료에 대한 효용성에 성급한 결론을 내리는 것은 아직 이르다. 질환의 부위, 종류, 급성 또는 만성 질환 정도에 따라 최적의 적용 시기나 적용 방법이 달라야 하며, 이에 대한 혈소판 풍부 혈장의 제조상의 표준화를 이루고 각각의 분석 및 연구가 필요하다.

색인단어: 혈소판 풍부 혈장, 주사치료, 관절염, 건병증, 회전근개 파열

접수일 2017년 9월 30일 수정일 2018년 1월 2일 게재확정일 2018년 6월 20일

[✉]책임저자 조현철

07061, 서울시 동작구 보라매로 5길 20, 서울대학교 의과대학 서울대학교병원운영 서울특별시보라매병원 정형외과학교실

TEL 02-870-2315, FAX 02-870-3864, E-mail chrisjo@snu.ac.kr, ORCID <https://orcid.org/0000-0002-6161-5442>