

Korean Society of Stem Cell and Regenerative Medicine for Locomotor System

슬관절 골관절염 환자에서 근위 경골 절골술 및 줄기세포
치료의 최신지견박용범^㉔ • 전진웅*

중앙대학교 의과대학 중앙대학교광명병원 정형외과, *중앙대학교 의과대학 중앙대학교병원 정형외과

Current Update of Stem Cell Therapy Combined High Tibial
Osteotomy in Patients with Knee OsteoarthritisYong-Beom Park, M.D., Ph.D.^㉔ and Jin-Woong Jeon, M.D.*

Department of Orthopedic Surgery, Chung-Ang University Gwangmyeong Hospital, Chung-Ang University College of Medicine, Gwangmyeong,

*Department of Orthopedic Surgery, Chung-Ang University Hospital, Chung-Ang University College of Medicine, Seoul, Korea

High tibial osteotomy (HTO) is the established surgical treatment option for advanced knee osteoarthritis (OA) of the medial compartment, and various treatment options are being investigated continuously to improve the long-term follow-up clinical outcomes after HTO. Stem cell therapy for the regeneration of osteoarthritic cartilage defects has recently been investigated. Nevertheless, little is known about the concomitant use of stem cell therapy in HTO to treat medial compartmental OA of the knee. Representative comparative studies on stem cell therapy combined with HTO were examined in this review. The clinical outcomes improved after stem cell therapy combined with HTO, but there was limited evidence of better clinical outcomes compared to HTO without stem cell therapy. In cartilage regeneration, regardless of the cell type used, cell concentrates or culture-expanded mesenchymal stem cells allow significant cartilage regeneration. On the other hand, there is a report about the difference in cartilage repair based on cell type. Therefore, medium- and long-term follow-up evidence would be required for continued concomitant use of stem cell therapy in HTO to treat knee OA.

Key words: knee, osteoarthritis, osteotomy, tibia, stem cells

서론

근위 경골 절골술(high tibial osteotomy)은 슬관절 골관절염(osteoarthritis)의 치료로 정립된 수술적 치료법 중 하나이다.¹⁻³⁾ 내측 구획에 진행된 골관절염 환자에서 역학적 축을 외측 구획으로 이동시킴으로써 통증 완화 및 기능 개선이 가능하며, 내측 구

획의 추가적인 퇴행성 변화를 방지하는 생물학적인 환경을 제공할 수도 있다.^{4,5)} 여러 연구들에서 근위 경골 절골술 이후에 만족할 만한 단기 및 중기 추시의 임상적 결과를 보고하였지만, 장기 추시 결과에 있어서는 연골의 재생이 영향을 미칠 가능성이 있다. 최근 연구들에 따르면 골관절염 환자에서 근위 경골 절골술과 연골재생술을 동반 시행하였을 때, 만족할 만한 장기 추시 결과를 보여주었다는 보고가 있다.^{6,7)}

슬관절 연골 손상의 치료를 위한 연골 재생을 위하여 다양한 연골 재생술이 개발되어 사용되어 오고 있지만, 현재 널리 사용되고 있는 연골 재생술은 골관절염이 동반된 연골 손상의 연골 재생에는 적합하지 않다.^{8,9)} 몇 개의 연구에서 미세천공술을 사용하여 만족할 만한 임상적 결과를 보고하였지만,^{10,11)} 미세천공술

Received November 9, 2023 Revised March 10, 2024 Accepted March 11, 2024

^㉔Correspondence to: Yong-Beom Park, M.D., Ph.D.

Department of Orthopedic Surgery, Chung-Ang University Gwangmyeong Hospital, Chung-Ang University College of Medicine, 110 Deokan-ro, Gwangmyeong 14353, Korea

TEL: +82-2-2610-6651 FAX: +82-2-2610-6630 E-mail: whybe78@cau.ac.kr

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3741-2311>

은 나이가 많거나 병변의 크기가 큰 경우에 만족할 만한 연골 재생이 어려우며, 2년이 지나면서 임상적 결과도 악화되는 것으로 알려져 있다.¹²⁾ 중등도 범위의 퇴행성 변화에 의한 연골손상 환자들의 경우 세포와 지지체(scaffold)를 이용한 조직공학적 접근이 연골 재생에 있어서 효과적인 방안으로 떠오르고 있다.

중간엽 줄기세포(mesenchymal stem cells)는 사람의 인체에서 쉽게 얻을 수 있으며, 자가 증폭(self-renewal) 및 중간엽 계열의 다양한 결합 조직으로 분화(multi-lineage differentiation)가 가능하며, 면역 조절 능력(immunomodulatory property)이 있어 재생 치료의 좋은 세포군으로 여겨지고 있으며, 여러 연구들에 의하면 중간엽 줄기세포에 의한 측분비효과(paracrine effect)를 통하여 인체 내의 손상된 장기나 조직이 스스로 치유가 이루어지는 과정을 돕는 것으로 알려졌다. 이러한 특성으로 인하여 재생 치료 영역에서 많은 연구들이 시행되고 있으며, 특히 근 골격계 질환의 재생 치료에서 많이 연구되고 있다. 골관절염이 있는 관절의 연골 재생은 기존의 연골 재생술이 제한적인 효과를 보여, 줄기세포를 이용한 연구가 많이 시행되고 있다.^{8,9,13-16)}

이에 본 종설에서는 슬관절 내측 구획 병변에 시행하는 내측 개방형 절골술에 동반 시행된 줄기세포 치료의 임상 점수 및 연골 재생에 대하여 현재까지 보고된 연구들을 바탕으로 최신 지견에 대하여 정리하여 기술하고자 한다.

본 론

줄기세포 치료는 사용하는 세포의 종류에 따라서 분류가 되어야 한다. 최소한의 조작 또는 원심분리를 통하여 줄기세포를 포함한 다양한 세포들의 농축액을 사용한 방법과 중간엽 줄기세포를 분리하여 외부에서 계대 배양을 통하여 증식을 시행하여 중간엽 줄기세포를 사용한 방법은 임상적 접근성이 전혀 다른 방법이다. 따라서 사용된 줄기세포 치료 방법에 따라 분류하여 기술하고자 한다.

1. 근위 경골 절골술

근위 경골 절골술에는 내측 개방형 절골술(medial opening osteotomy)과 외측 폐쇄형 절골술(lateral closing osteotomy)의 두 가지 수술 기법이 사용되어 왔다. 내측 개방형 절골술은 외측 폐쇄형 절골술에 비하여 비골 절골술이 필요치 않으며, 비골 신경의 박리가 필요치 않아 비골 신경 손상 위험이 적고, 교정각의 정확도가 높으며, 술기가 비교적 쉽고 수술 시간이 비교적 짧은 장점이 있다.¹⁷⁾ 이러한 이유로 줄기세포 치료를 같이 시행하는 경우에는 내측 개방형 절골술이 많이 시행되고 있다.

내측 개방형 절골술의 15년 장기 추시 연구에서 Koshino 등¹⁸⁾은 86.9%의 생존율을 보고하였고, Akizuki 등¹⁹⁾은 90.4%의 높은 생존율을 보고하였다. 하지만 많은 연구들에서 10년 추시상

생존율은 80% 정도로 보고하였으며, 이후에 생존율이 지속적으로 악화됨을 보고하였다.²⁰⁻²³⁾ 따라서 장기 추시의 임상적 결과를 향상 시키고자 하는 노력으로 다양한 orthobiologics들의 사용에 대하여 연구가 되고 있으며,²⁴⁾ 그중 재생치료영역에서 가장 많은 연구가 시행되고 있는 줄기세포 치료의 동반 사용에 대하여 더 알아보려 한다.

2. 줄기세포 치료의 종류

줄기세포 치료에는 사용되는 세포의 형태 및 종류에 따라 크게 두 가지 방법으로 구분을 해야 한다. 배양하지 않은 형태의 세포 농축액(cell concentrate)과 배양된 줄기세포를 사용하는 세포 치료제의 방법이 있다.^{9,25,26)} 세포 농축액은 환자의 조직을 채취한 후 원심분리(centrifugation)의 최소한의 조작(minimal manipulation)을 시행한 후 밀도에 따라 층별로 분리된 부분 중 줄기세포를 포함한 다양한 세포들이 모인 부분을 따로 추출하여 사용하는 방법이다. 줄기세포 치료제를 이용하는 것은 다양한 세포들 중에 줄기세포만을 따로 분리하여 외부에서 계대 배양을 통하여 줄기세포를 증식하여 이용하는 방법이다. 이는 최소한의 조작(생물학적 특성이 유지되는 범위 내에서의 단순분리, 세척, 냉동, 해동 등)의 범위를 벗어나는 조작을 통한 제조가 이루어 지기 때문에 의약품으로 간주되어 전임상시험 및 임상 시험을 통하여 안전성 및 유효성이 입증된 경우, 정부의 허가 이후에 임상에서 환자들에게 사용될 수 있다. 허가 전에는 환자에게 동의를 얻고 시행하는 임상 시험으로 환자에게 사용이 가능하다. 미국 식품의약품안전처와 유럽연합(European Union)에서도 규제 없이 의사의 판단하에 시행할 수 있는 세포 농축액을 이용한 세포치료(cell therapy)의 기준이 제시 되었으며(Table 1), 이러한 기준을 충족되지 못하는 경우에는 의약품으로 간주되어 허가 및 관리 대상이 된다.²⁷⁾ 본 종설에서는 허가 후 임상에서 사용되고 있는 세포치료제만 아니라 임상 시험으로 진행된 연구들까지 포함하여 임상적 결과를 기술하고자 한다.

Table 1. Overview of the Regulatory Frameworks in the USA and the EU

Descriptions	
USA	1. Minimally manipulated 2. Homologous use 3. Not combined with a device or drug 4. No systemic effect or do not rely on the metabolic activity of living cells for primary function
EU	1. Minimally manipulated 2. Homologous use 3. Not combined with a medical device or implantable medical device

USA, United States of America; EU, European Union.

3. 임상적 결과

골관절염 환자에서 임상적 결과는 통증 및 기능 개선과 연관된 임상 점수를 주 평가 변수로 분석한다. 근위 경골 절골술 후 치료 효과의 평가에서도 대부분의 연구들에서 임상 점수를 주 평가변수로 분석을 시행하였으며, 연골 재생에 대한 평가를 추가적으로 시행한 연구들도 있다. 따라서 본 종설에서는 임상 점수와 연골 재생에 대하여 나누어서 기술하고자 한다.

1) 임상 점수

골관절염의 치료에서 근위 경골 절골술은 정립된 치료법으로 통증 완화 및 기능 개선 효과를 보여주는 것으로 알려져 있다. 따라서 임상 점수의 평가는 대조군이 있는 비교 연구들을 대상으로 기술하고자 한다(Table 2).²⁸⁻³²⁾

4개의 연구를 포함한 최근의 메타 분석 연구에서는 근위 경골 절골술과 줄기세포 치료를 동시 시행한 경우에 근위 경골 절골술 단독 시행에 비하여 Lysholm 점수와 IKDC 점수가 유의미하게 더 호전되었다고 보고하였다.³³⁾ 하지만 가장 최근의 무작위 배정 연구에서는 근위 경골 절골술 후 지방유래 계대 배양 줄기세포를 주사하였을 때, 단기 추시 관찰에서 근위 경골 절골술만 시행한 군에 비하여 통계적으로 유의미한 임상 점수의 차이는 관찰되지 않았다고 보고하였다.³²⁾

한편, 근위 경골 절골술과 세포농축액을 이용한 연골 재생술 및 근위 경골 절골술과 줄기세포 치료제를 이용한 연골 재생술을 시행하고 비교한 연구는 1개가 있다.³⁴⁾ 자가 골수 유래 세포농축액을 사용한 42명의 환자와 동종 제대혈 유래 줄기세포 및 히알루론산 복합체의 세포치료제(카티스템®)를 사용한 32명의 환자가 최종적으로 평가에 포함되었다. 평균 18개월의 단기 추시상 모든 임상 점수는 수술 전에 비하여 양군에서 유의하게 호전되었

으며, 양군 간에 유의한 차이는 관찰되지 않았다.

위의 연구 결과들을 종합해 볼 때 근위 경골 절골술을 시행 받은 환자에서 줄기세포 치료의 동반 사용은 임상 점수의 호전을 기대해 볼 수는 있겠으나, 줄기세포 치료의 지속적인 사용을 위하여서는 중기 및 장기 추시 관찰의 더 많은 연구들이 추가적으로 필요할 것으로 생각된다.

2) 연골 재생

앞서 기술한 바와 같이 줄기세포 치료에는 줄기세포를 포함한 다양한 세포들과 인자들의 농축인 세포 농축액을 사용하는 방법과 중간엽 줄기세포만을 분리하여 감염의 가능성이 없는 안전한 장소에서 계대 배양을 통하여 중간엽 줄기세포를 증식하여 사용하는 방법이다. 사용하는 세포의 종류에 따라서 연골 재생의 정도는 다를 수 있어 분류하여 기술하고자 한다.

(1) 세포 농축 농축액(cell concentrate)

임상에서 가장 흔하게 사용할 수 있는 줄기세포의 제공원은 골수와 지방 조직이다. 비교적 쉬운 채취 및 접근성으로 인하여 자가 골수 또는 지방 조직의 농축액이 연골 재생 분야에서 많이 연구되고 있다. 자가 골수 유래 세포 농축액(bone marrow aspirate concentrate)은 장골능(ilial crest)에서 골수액을 천자하여 획득한 골수흡인액(bone marrow aspirate)으로부터 밀도 차를 이용한 원심 분리의 방법을 이용하여 분리해 얻게 된다.³⁵⁾ 자가 지방 유래 기질 혈관 분획(adipose-derived stromal vascular fraction)은 지방흡인물을 효소로 처리하여 결체 조직을 분해한 후 원심분리하여 하부에 모인 조직을 분리하여 추출해 얻게 된다.³⁶⁾ 이러한 세포 농축액은 줄기세포의 함량이 상대적으로 적은 단점은 있지만 전구세포(progenitor cell), 혈소판(platelet), 과립구(granulocyte), 림프구(lymphocyte), 성장인자(growth factor)

Table 2. Clinical Outcomes of Stem Cell Therapy Combined with High Tibial Osteotomy

Study	Study design	Case group	Source	Intervention	Control	Clinical evaluation	Results	Follow-up (mo)
Wakitani et al. 2002 ³⁰⁾	RCT	12 study 12 control	Autologous	Culture expanded BM-MSCs	Placebo	Pain, function	No difference	16.0
Wong et al. 2013 ³¹⁾	RCT	28 study 28 control	Autologous	Culture expanded BM-MSCs	Placebo	Lysholm, IKDC, Tegner	Better in stem cell group	24.5
Koh et al. 2014 ²⁹⁾	Prospective comparative	21 study 23 control	Autologous	ADSVF and PRP	PRP	VAS, KOOS	Better KOOS pain and symptom in cell group	24.4
Kim and Koh 2018 ²⁸⁾	Prospective comparative	50 study 50 control	Autologous	ADSVF and PRP	PRP	Lysholm, IKDC	Better in cell group	38.0
Kim et al. 2022 ³²⁾	RCT	13 study 13 control	Autologous	Culture expanded ASCs	None	WOMAC, VAS	No difference	24.0

RCT, randomized controlled trial; BM, bone marrow; MSC, mesenchymal stem cell; ADSVF, adipose-derived stromal vascular fraction; PRP, platelet-rich plasma; ASCs, Adipose-derived mesenchymal stem cells; IKDC, International Knee Documentation Committee; VAS, visual analog scale; KOOS, Knee and Osteoarthritis Outcome Score; WOMAC, Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index.

등 재생에 효과적인 다양한 인자들이 포함되어 있는 장점이 있다.³⁷⁾

근위 경골 절골술과 세포농축액의 줄기세포 치료를 시행한 대표적인 연구는 다음과 같다(Table 3).^{28,29,34)} Koh 등²⁹⁾은 자가 지방 유래 기질 혈관분획을 관절경하에 관절내 주사를 시행하였고, 이차 관절경 검사(second-look arthroscopy)를 시행하여 재생된 연골 조직에 대한 평가를 Kanamiya 평가법에 따라 평가를 하여 자가 지방 유래 기질 혈관분획을 사용한 환자들에서 대조군의 환자들에 비하여 유의미하게 좋은 연골 재생 정도를 보고하였다. Kim과 Koh²⁸⁾는 자가 지방 유래 기질 혈관분획을 관절경하에 관절내 주사를 시행하였고, 이차 관절경 검사시 ICRS (international cartilage repair society) 평가법에 따라 재생된 연골을 평가하였고, 자가 지방 유래 기질 혈관분획을 사용한 환자들에서 대조군의 환자들에 비하여 유의미하게 좋은 연골 재생 정도를 보고하였다. Lee 등³⁴⁾은 자가 골수 유래 세포 농축액을 병변부위에 직접적으로 이식하는 방법을 사용하였고 ICRS평가법에 따라 연골재생의 정도를 평가하였으며, 74.6% 환자에서 수술 전에 비하여 ICRS 등급이 호전됨을 보고하였다.

(2) 계대 배양 중간엽 줄기세포(culture-expanded mesenchymal stem cells)

세포 농축액에는 인체 조직에 따라 차이는 있으나, 중간엽 줄기세포의 함유량이 많지 않아 계대 배양을 통해 줄기세포를 증식하여 개수를 높여서 사용하는 것이 재생에 도움이 될 것이라는 판단하에 사용되고 있다. 이러한 배양은 단순한 조작이 아니며, 안전성과 유효성이 세포의 품질면에서도 보증되어야 하므로 good manufacturing practice가 가능한 시설에서 시행이 되어야 한다. 배양 줄기세포의 추출원인 인체 조직도 세포 농축액과 비슷하게 접근성 및 채취가 용이한 골수 및 지방 조직이 많이 사용되고 있으며, 최근 계대혈 유래 중간엽 줄기세포 및 히알루론산 복합체를 이용한 세포치료는 전임상 시험 및 임상 1, 2, 3상 시험을 통하여 안전성과 유효성이 검증되어 환자에게 적용이 가능한 제품으로 세포치료제로 허가를 받아 실제 임상에서 사용되고 있다.^{13,38)}

근위 경골 절골술과 배양 줄기세포를 이용하여 줄기세포 치료를 시행한 대표적인 연구는 다음과 같다(Table 3).^{30-32,34)} Wakitani 등³⁰⁾은 20일 전에 자가 골수에서 골수 유래 줄기세포를 채

Table 3. Cartilage Repair of Stem Cell Therapy Combined with High Tibial Osteotomy

Study	No	Intervention	Delivery method	Clinical evaluation	Evaluation	Results
Cell concentrate						
Koh et al. 2014 ²⁹⁾	21	ADSVF and PRP	Injection under arthroscopy	Second look arthroscopy	Kanamiya grading system	Better in cell group
Kim and Koh 2018 ²⁸⁾	50	ADSVF	Injection under arthroscopy	Second look arthroscopy	ICRS macroscopic evaluation	Better in cell group
Lee et al. 2021 ³⁴⁾	43	BMAC	1-stage implantation	Second look arthroscopy	ICRS macroscopic evaluation	Better in UCB-MSCs-HA group
Culture-expanded mesenchymal stem cells						
Wakitani et al. 2002 ³⁰⁾	12	BM-MSCs	2-stage implantation	Second look arthroscopy	Arthroscopic and histological grading scale	Better arthroscopic and histologic scores in the stem cell group
Wong et al. 2013 ³¹⁾	28	BM-MSCs	Delayed injection	MRI	MOCART score	Better in stem cell group
Lee et al. 2021 ³⁴⁾	32	UCB-MSCs-HA composite	1-stage implantation	Second look arthroscopy	ICRS macroscopic evaluation	Better in UCB-MSCs-HA compared to BMAC
Kim et al. 2022 ³²⁾		ASCs	Delayed injection	MRI, second look arthroscopy	Change of defects MOCART score and MOAKS Koshino's grade	Better in stem cell group

ADSVF, adipose-derived stromal vascular fraction; PRP, platelet-rich plasma; BMAC, bone marrow aspirate concentrate; BM, bone marrow; MSC, mesenchymal stem cell; UCB-MSCs, umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells; HA, hyaluronic acid; ASCs, Adipose-derived mesenchymal stem cells; MRI, magnetic resonance imaging; ICRS, International Cartilage Repair Society; MOCART, Magnetic-Resonance-Observation of Cartilage-Repair Tissue; MOAKS, MRI-Osteoarthritis-Knee-Scores.

취하여 계대 배양을 시행한 후 절골술 시 병변 부위에 자가 골수 유래 배양 줄기세포를 직접 이식하고 골막을 이용하여 덮어 안정화를 시킨 다음, 이차 관절경 검사 시 Arthroscopic and histological grading 평가법에 따라 연골 재생 정도를 평가하였으며, 배양 줄기세포군에서 대조군에 비하여 유의하게 우수한 연골 재생 정도를 보고하였다. Wong 등³¹⁾은 수술 시 채취한 자가 골수 유래 줄기세포를 배양하여 배양 줄기세포를 수술 후 3주에 히알루론산과 같이 관절 내 주사를 시행하였으며, 수술 후 1년에 자기공명영상을 촬영하여 MOCART (Magnetic-Resonance-Observation of Cartilage-Repair Tissue) 점수로 평가하였으며, 배양 줄기세포 환자군에서 대조군에 비하여 유의하게 좋은 MOCART 점수를 보고하였다. Kim 등³²⁾은 수술 당일에 채취한 자가 지방에서 줄기세포를 분리 채취 후 1주일간의 계대 배양을 시행하여 절골술 후 1주일째 자가 지방 유래 배양 줄기세포를 관절 내 주사를 시행하였으며, 자기공명영상 검사에서 연골 결손의 크기 변화, MOCART 점수 및 MRI-Osteoarthritis-Knee-Scores를 평가하였으며, 이차 관절경 검사 시 연골 재생 정도를 Koshino 평가법을 이용하여 평가하였다. 자기공명영상과 연관된 평가 및 이차 관절경 검사 시 평가에서 배양 줄기세포군에서 대조군에 비하여 유의미하게 좋은 결과를 보고하였다.³²⁾ Lee 등³⁴⁾은 동종 제대혈 유래 배양 줄기세포 및 히알루론산 복합체의 세포치료제(카티스팀®)를 병변부위에 직접적으로 이식하는 방법을 사용하였고 이차 관절경 검사 시 ICRS평가법에 따라 연골재생의 정도를 평가하였으며, 100% 환자에서 수술 전에 비하여 ICRS 등급이 호전됨을 보고하였다.

4. 향후 과제

현재까지 골관절염에서 줄기세포 치료의 효과는 임상 점수의 호전에 있어서 긍정적인 효과를 보이는 것으로 생각되나, 아직까지 객관적인 근거는 부족한 실정이다. 근위 경골 절골술이 슬관절 골관절염의 정립된 치료법으로 인정받아 널리 사용되고 있으나, 줄기세포 치료의 동반 시행은 다양한 종류의 세포 농축액 및 배양한 줄기세포 치료(세포 치료제)가 혼재되어 있는 상황으로 명확한 분류를 바탕으로 임상적인 효과에 대한 검증이 이루어져야 할 것으로 생각된다.^{8,9,39,40)}

결론

슬관절 골관절염 환자에서 근위 경골 절골술과 동반한 줄기세포 치료는 임상 점수의 호전을 기대해 볼 수는 있겠으나, 아직까지 근위 경골 절골술의 단독 시행과 비교해서 유의미한 임상 점수의 차이를 확인하기에는 임상적인 근거가 부족한 실정이다. 연골 재생에 있어서는 세포 농축액 또는 배양 줄기세포의 사용된 세포 종류에 관계없이 유의한 연골 재생의 가능성을 제시하고 있

나, 향후 슬관절 골관절염 환자에서 근위 경골 절골술 시 줄기세포 치료의 동반 사용을 위하여서는 중기 및 장기 추시 관찰의 근거가 필요할 것으로 생각된다.

CONFLICTS OF INTEREST

The authors have nothing to disclose.

ORCID

Yong-Beom Park, <https://orcid.org/0000-0002-3741-2311>
Jin-Woong Jeon, <https://orcid.org/0009-0001-8822-4329>

REFERENCES

1. Bode G, von Heyden J, Pestka J, et al. Prospective 5-year survival rate data following open-wedge valgus high tibial osteotomy. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2015;23:1949-55.
2. Rupp MC, Muench LN, Ehmann YJ, et al. Improved clinical outcome and high rate of return to low-impact sport and work after knee double level osteotomy for bifocal varus malalignment. *Arthroscopy.* 2022;38:1944-53.
3. Takahara Y, Nakashima H, Itani S, et al. Mid-term results of medial open-wedge high tibial osteotomy based on radiological grading of osteoarthritis. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2023;143:149-58. Erratum in: *Arch Orthop Trauma Surg.* 2023;143:159.
4. Jung WH, Takeuchi R, Chun CW, et al. Second-look arthroscopic assessment of cartilage regeneration after medial opening-wedge high tibial osteotomy. *Arthroscopy.* 2014;30:72-9.
5. Kim KI, Seo MC, Song SJ, Bae DK, Kim DH, Lee SH. Change of chondral lesions and predictive factors after medial open-wedge high tibial osteotomy with a locked plate system. *Am J Sports Med.* 2017;45:1615-21.
6. Bode L, Eberbach H, Brenner AS, et al. 10-Year survival rates after high tibial osteotomy using angular stable internal plate fixation: case series with subgroup analysis of outcomes after combined autologous chondrocyte implantation and high tibial osteotomy. *Orthop J Sports Med.* 2022;10:23259671221078003.
7. Schuster P, Geßlein M, Schlumberger M, et al. Ten-year results of medial open-wedge high tibial osteotomy and chon-

- dral resurfacing in severe medial osteoarthritis and varus malalignment. *Am J Sports Med.* 2018;46:1362-70.
8. Ha CW, Park YB, Kim SH, Lee HJ. Intra-articular mesenchymal stem cells in osteoarthritis of the knee: a systematic review of clinical outcomes and evidence of cartilage repair. *Arthroscopy.* 2019;35:277-88.e2.
 9. Park YB, Ha CW, Rhim JH, Lee HJ. Stem cell therapy for articular cartilage repair: review of the entity of cell populations used and the result of the clinical application of each entity. *Am J Sports Med.* 2018;46:2540-52.
 10. Bae DK, Yoon KH, Song SJ. Cartilage healing after microfracture in osteoarthritic knees. *Arthroscopy.* 2006;22:367-74.
 11. Yen YM, Cascio B, O'Brien L, Stalzer S, Millett PJ, Steadman JR. Treatment of osteoarthritis of the knee with microfracture and rehabilitation. *Med Sci Sports Exerc.* 2008;40:200-5.
 12. Mithoefer K, McAdams T, Williams RJ, Kreuz PC, Mandelbaum BR. Clinical efficacy of the microfracture technique for articular cartilage repair in the knee: an evidence-based systematic analysis. *Am J Sports Med.* 2009;37:2053-63.
 13. Park YB, Ha CW, Lee CH, Yoon YC, Park YG. Cartilage regeneration in osteoarthritic patients by a composite of allogeneic umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells and hyaluronate hydrogel: results from a clinical trial for safety and proof-of-concept with 7 years of extended follow-up. *Stem Cells Transl Med.* 2017;6:613-21.
 14. Song Y, Jorgensen C. Mesenchymal stromal cells in osteoarthritis: evidence for structural benefit and cartilage repair. *Biomedicines.* 2022;10:1278.
 15. Kim SH, Djaja YP, Park YB, Park JG, Ko YB, Ha CW. Intra-articular injection of culture-expanded mesenchymal stem cells without adjuvant surgery in knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Sports Med.* 2020;48:2839-49.
 16. Kim SH, Ha CW, Park YB, Nam E, Lee JE, Lee HJ. Intra-articular injection of mesenchymal stem cells for clinical outcomes and cartilage repair in osteoarthritis of the knee: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2019;139:971-80.
 17. Nha KW, Kim HJ, Ahn HS, Lee DH. Change in posterior tibial slope after open-wedge and closed-wedge high tibial osteotomy: a meta-analysis. *Am J Sports Med.* 2016;44:3006-13.
 18. Koshino T, Yoshida T, Ara Y, Saito I, Saito T. Fifteen to twenty-eight years' follow-up results of high tibial valgus osteotomy for osteoarthritic knee. *Knee.* 2004;11:439-44.
 19. Akizuki S, Shibakawa A, Takizawa T, Yamazaki I, Horiuchi H. The long-term outcome of high tibial osteotomy: a ten- to 20-year follow-up. *J Bone Joint Surg Br.* 2008;90:592-6.
 20. Amendola A, Bonasia DE. Results of high tibial osteotomy: review of the literature. *Int Orthop.* 2010;34:155-60.
 21. Gstöttner M, Pedross F, Liebensteiner M, Bach C. Long-term outcome after high tibial osteotomy. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2008;128:111-5. Erratum in: *Arch Orthop Trauma Surg.* 2008;128:345.
 22. Papachristou G, Plessas S, Sourlas J, Levidiotis C, Chronopoulos E, Papachristou C. Deterioration of long-term results following high tibial osteotomy in patients under 60 years of age. *Int Orthop.* 2006;30:403-8.
 23. Tang WC, Henderson IJ. High tibial osteotomy: long term survival analysis and patients' perspective. *Knee.* 2005;12:410-3.
 24. Betzler BK, Bin Muhammad Ridzwan Chew AH, Bin Abd Razak HR. Intra-articular injection of orthobiologics in patients undergoing high tibial osteotomy for knee osteoarthritis is safe and effective - a systematic review. *J Exp Orthop.* 2021;8:83.
 25. Kim KI, Kim MS, Kim JH. Intra-articular injection of autologous adipose-derived stem cells or stromal vascular fractions: are they effective for patients with knee osteoarthritis? A systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Sports Med.* 2023;51:837-48.
 26. Veronesi F, Giavaresi G, Tschon M, Borsari V, Nicoli Aldini N, Fini M. Clinical use of bone marrow, bone marrow concentrate, and expanded bone marrow mesenchymal stem cells in cartilage disease. *Stem Cells Dev.* 2013;22:181-92.
 27. Food and Drug Administration. Regulatory considerations for human cells, tissues, and cellular and tissue-based products: minimal manipulation and homologous use; guidance for industry and Food and Drug Administration staff; availability. *Fed Regist.* 2017;82:54290-2.
 28. Kim YS, Koh YG. Comparative matched-pair analysis of open-wedge high tibial osteotomy with versus without an injection of adipose-derived mesenchymal stem cells for varus knee osteoarthritis: clinical and second-look arthroscopic results. *Am J Sports Med.* 2018;46:2669-77.
 29. Koh YG, Kwon OR, Kim YS, Choi YJ. Comparative outcomes of open-wedge high tibial osteotomy with platelet-rich plasma alone or in combination with mesenchymal stem cell

- treatment: a prospective study. *Arthroscopy*. 2014;30:1453-60.
30. Wakitani S, Imoto K, Yamamoto T, Saito M, Murata N, Yoneda M. Human autologous culture expanded bone marrow mesenchymal cell transplantation for repair of cartilage defects in osteoarthritic knees. *Osteoarthritis Cartilage*. 2002;10:199-206.
 31. Wong KL, Lee KB, Tai BC, Law P, Lee EH, Hui JH. Injectable cultured bone marrow-derived mesenchymal stem cells in varus knees with cartilage defects undergoing high tibial osteotomy: a prospective, randomized controlled clinical trial with 2 years' follow-up. *Arthroscopy*. 2013;29:2020-8.
 32. Kim JH, Kim KI, Yoon WK, Song SJ, Jin W. Intra-articular injection of mesenchymal stem cells after high tibial osteotomy in osteoarthritic knee: two-year follow-up of randomized control trial. *Stem Cells Transl Med*. 2022;11:572-85.
 33. Tan SHS, Kwan YT, Neo WJ, et al. Outcomes of high tibial osteotomy with versus without mesenchymal stem cell augmentation: a systematic review and meta-analysis. *Orthop J Sports Med*. 2021;9:23259671211014840.
 34. Lee NH, Na SM, Ahn HW, Kang JK, Seon JK, Song EK. Allogenic human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells are more effective than bone marrow aspiration concentrate for cartilage regeneration after high tibial osteotomy in medial unicompartmental osteoarthritis of knee. *Arthroscopy*. 2021;37:2521-30.
 35. Cavallo C, Boffa A, de Girolamo L, et al. Bone marrow aspirate concentrate quality is affected by age and harvest site. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2023;31:2140-51.
 36. Bora P, Majumdar AS. Adipose tissue-derived stromal vascular fraction in regenerative medicine: a brief review on biology and translation. *Stem Cell Res Ther*. 2017;8:145.
 37. Astori G, Vignati F, Bardelli S, et al. "In vitro" and multicolor phenotypic characterization of cell subpopulations identified in fresh human adipose tissue stromal vascular fraction and in the derived mesenchymal stem cells. *J Transl Med*. 2007;5:55.
 38. Lim HC, Park YB, Ha CW, et al. Allogeneic umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cell implantation versus microfracture for large, full-thickness cartilage defects in older patients: a multicenter randomized clinical trial and extended 5-year clinical follow-up. *Orthop J Sports Med*. 2021;9:2325967120973052.
 39. Ha CW, Park YB. Editorial commentary: considering clinical application of bone marrow aspirate concentrate for restoration of cartilage defects in the knee? Is it a kind of stem cell therapy? *Arthroscopy*. 2019;35:1878-9.
 40. Park YB. Editorial commentary: stem cell therapy for the knee: heterogeneity in cell sources, delivery methods, and concomitant surgery needs to be considered. *Arthroscopy*. 2021;37:379-80.

대한운동계줄기세포재생의학회

슬관절 골관절염 환자에서 근위 경골 절골술 및 줄기세포 치료의 최신지견

박용범[✉] • 전진웅*

중앙대학교 의과대학 중앙대학교광명병원 정형외과, *중앙대학교 의과대학 중앙대학교병원 정형외과

근위 경골 절골술은 내측 구획의 진행된 슬관절 골관절염(osteoarthritis)의 치료로 정립된 수술적 치료법이나, 장기 추시 결과를 향상시키기 위하여 다양한 동반 치료가 지속적으로 연구되고 있다. 이러한 치료 중 손상된 연골의 재생을 위한 줄기세포 치료가 최근 많은 관심을 받고 연구가 되고 있다. 하지만 아직까지 근위 경골 절골술 시 줄기세포 치료의 동반 사용에 대하여서는 잘 알려지지 않았다. 근위 경골 절골술 시 동반 시행한 줄기세포 치료의 연구들을 분석하여 볼 때, 슬관절 골관절염 환자에서 근위 경골 절골술과 동반한 줄기세포 치료는 임상 점수의 호전을 기대해 볼 수는 있겠으나, 아직까지 근위 경골 절골술의 단독 시행과 비교해서 유의미한 임상 점수의 차이를 확인하기에는 임상적인 근거가 부족한 실정이다. 연골 재생에 있어서는 세포 농축액 또는 배양 줄기세포의 사용된 세포 종류에 관계 없이 유의한 연골 재생 가능성을 제시하고 있다. 하지만 세포 종류에 따른 차이를 보일 수 있다. 이러한 점들을 고려하여, 향후 슬관절 골관절염 환자에서 근위 경골 절골술 시 줄기세포 치료의 지속적인 동반 사용을 위하여서는 중기 및 장기 추시 관찰의 근거가 필요할 것으로 생각된다.

색인단어: 슬관절, 골관절염, 절골술, 경골, 줄기세포

접수일 2023년 11월 9일 수정일 2024년 3월 10일 게재확정일 2024년 3월 11일

[✉]책임저자 박용범

14353, 광명시 덕안로 110, 중앙대학교 의과대학 중앙대학교광명병원 정형외과

TEL 02-2610-6651, FAX 02-2610-6630, E-mail whybe78@cau.ac.kr, ORCID <https://orcid.org/0000-0002-3741-2311>