

## Hyaluronic Acid의 임상적 의미와 적용

부산대학교 의과대학 정형외과학교실

서 정 탁

### 요 약

골관절염은 흔한 질환이며 종종 일차적인 치료가 어려운 경우가 많다. 전통적인 비수술적 치료로는 생활양식의 변화, 물리치료, 약물요법 등이 있지만 효과가 없는 경우나 잔여 증상을 남기는 경우도 있다.

최근 무릎 골관절염의 치료로 관절 내에 히알루론산(hyaluronic acid)을 주입하는 치료법이 사용되고 있으며 그 정확한 작용기전은 불분명하지만 활액막의 점탄성(viscoelasticity)을 증가시켜서 치료 효과를 나타내는 것으로 알려지고 있다.

히알루론산(hyaluronic acid)은 골관절염 환자에서 전통적인 비약물적인 요법 혹은 약물적 요법의 치료에도 불구하고 현저한 잔여 증상이 남아 있는 경우 사용이 고려된다. 또한 위장관 장애 등으로 인하여 소염 진통제의 사용이 제한되는 환자나 슬관절 치환술 등의 수술적 치료가 불가능한 환자, 관절경 세척술 등의 치료가 실패한 경우에 있어서도 사용이 고려될 수 있다. (가정의학회지 2002; 23:1071-1079)

중심단어: 골관절염, 치료, 히알루론산

### 서 론

골관절염은 아직까지 발병기전이 불분명하지만 여러 가지 원인들에 의해 관절 연골 조직의 퇴행성 변화와 골, 연골 증식에 뒤따르는 만성 질환으로 주된 병변부위는 관절연골, 연골하골, 활액막 등이다.<sup>1-3)</sup> 슬관절, 고관절, 척추관절과 같은 체중부하 관절에 주로 발생하며 수지관절에서도 생길 수가 있다.

골관절염의 치료로는 체중을 줄이는 방법 등과 같은 생활양식의 변화, 물리치료, 운동요법과 같은 비약물치료가 먼저 시도되며 반응이 없는 경우 아세트아미노펜과 같은 단순 진통제나 비스테로이드성 소염진통제(NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory

drug) 등의 약물치료가 사용되기도 한다. 그러나 소염 진통제의 장기간 사용은 프로스타글란딘의 합성 억제로 위궤양의 발생을 증가시키고 신기능을 저하시키는 문제점을 가지고 있으며 소염진통제는 그 자체가 증상만 완화시켜줄 뿐이지 질병의 진행을 막지는 못하는 것으로 알려져 있다.<sup>4)</sup> 관절 내 스테로이드 주입도 일시적인 증상완화에 도움이 줄 수 있으나 효과가 일시적이고 반복적으로 사용하였을 때 관절 손상을 초래할 수도 있으므로 적극적으로 권장되지는 않는다.<sup>5)</sup> 이런 치료방법으로도 증상 완화에 효과가 없거나 악화되어 활동성이 저하된 심한 통증이 있는 환자에서는 관절경세척술, 절골술, 관절 치환술 등의 수술적 치료를 하기도 한다.

1995년 ACR (American College of Rheumatology)의 골관절염의 치료지침(guideline)이 발표된 이후 골관절염의 치료에 있어 많은 변화가 있어 왔다.<sup>6)</sup> 그 중에서 대표적인 것이 Cox-2 (cyclooxygenase-2)억제제의 사용과 관절강 내에 히알루론산(hyaluronic acid,

교신저자: 서정탁

Tel: 051-240-7248, Fax: 051-247-8395

E-mail: jtsuh@pusan.ac.kr

hyaluronan)을 주사하는 치료이다. Cox-2억제제는 비스테로이드성 소염진통제(NSAID)가 가지고 있는 위장관 장애 등의 합병증을 현저히 감소시켰으며<sup>7)</sup> 히알루론산은 골관절염 환자의 관절활액에서 감소된 히알루론산을 보충해줌으로써 관절의 윤활작용을 돕는 치료법으로 사용되고 있다. 저자는 히알루론산에 대한 문헌 고찰을 통하여 그 임상적인 의미를 살펴보고자 한다.

## 본 론

### 1. 히알루론산(HA, hyaluronic acid)

히알루론산은 활액(synovial fluid)과 연골표면을 구성하는 주요한 성분으로 glucuronic acid와 N-acetyl glucosamine이 번갈아 결합되어 있는 당과립(glycosaminoglycan)이다. 관절 내에서 히알루론산은 비틀린 힘(shearing force)이 적고 천천히 발생될 때는 점성이 증가하여 윤활 작용을 하고 비틀린 힘이 크고 빠를 때에는 탄성이 증가하여 충격을 흡수한다. 그런데 관절염이 생기게 되면 히알루론산의 생성이 감소되고 단백질농도가 감소하게 된다. 관절 내 히알루론산의 첨가에 의한 치료의 이론적인 배경은 골관절염에서 히알루론산이 감소하게 되면 외부 충격을 흡수하거나 분산시키지 못해 관절 연골의 손상이 심해지므로 히알루론산을 관절 내로 외부에서 넣어주면 점성과 탄성이 회복되어 더 이상의 관절 손상을 막아준다는 것이다.<sup>8)</sup> 히알루론산은 이러한 물리적인 효과 외에도 단백다당(proteoglycan)의 응집과 활성을 유도하고<sup>9)</sup> 활막세포의 히알루론산 합성을 촉진하며<sup>10)</sup> 관절 내 세포유리기를 제거하고<sup>11,12)</sup> 백혈구의 화학 주성과 이동을 억제하여 항염증 작용을 나타낸다는 실험결과들도 있다.<sup>13)</sup> 또한 히알루론산은 연골 세포 또는 연골 matrix에도 이로운 영향을 미칠 수 있다.<sup>14)</sup> 그리고 in vitro에서 단백다당(proteoglycan)의 합성을 자극할 뿐 아니라 matrix component의 degradation을 감소시키는 역할이 밝혀졌다.<sup>15)</sup>

### 2. Viscosupplementation

1934년 Meyer와 Palmer<sup>16)</sup>가 소의 초차체액에서 분리해낸 다당류를 히알루론산이라고 명명한 이래

지금까지 다양한 방법에 의해 여러 가지 히알루론산이 개발되어 안과 수술 및 관절염의 치료에 사용되고 있다. 60년대 후반, 히알루론산의 비염증성 부분을 분리해내기 시작하면서부터 본격적으로 히알루론산이 임상에 이용되기 시작하였고 골관절염 환자를 대상으로 임상실험이 시작되었다. 골관절염 환자에서 관절 활액의 히알루론산의 분자량 감소와 농도의 감소가 생긴다는 병리학적인 변화를 발견함으로써 인하여 viscosupplementation의 치료개념이 생기게 되었다. 이 치료는 일본과 이태리에서는 1987년, 캐나다에서는 1992년, 유럽에서는 1995년부터 사용되었고 미국에서는 비약물 요법으로 적절한 치료효과가 나타나지 않는 슬관절의 골관절염 환자에 대하여 FDA (Food and Drug Administration)의 사용허가 후 1997년부터 사용되기 시작하였다. 초기에는 사람의 체대와 닭벼슬로부터 추출한 히알루론산이 사용되었지만 최근에는 인공적으로 합성하거나 미생물(*Streptococcus zooepidemicus*)을 발효시켜 만든 것이 주로 임상에서 사용되고 있다. Hyruan은 국내에서 처음으로 개발된 히알루론산 제제로 미생물을 발효시켜 만든 것이다. 미국에서는 두 가지 상품이 사용되고 있는데 천연상태에서 추출한 hyaluronan (Hyalgan)과 합성에 의한 hylan G-F 20 (Synvisc)이 있다.

히알루론산은 인공적으로 cross-link시켜서 만든 것들이 더 큰 분자량을 가질 수 있게 되며 분자량이 높을수록 점탄성을 증가시켜 관절 내에서 흡수를 느리게 하여 오래 머무를 수 있는 것으로 알려져 있다.<sup>1,17)</sup>

Viscosupplementation의 정확한 작용기전은 불분명하다. 비록 활액막의 점탄성회복이 이 치료의 가장 합당한 설명이 될 수 있지만 다른 기전도 존재하는 것으로 보인다.

실제 주사된 히알루론산의 관절 내 지속기간은 수 시간에서 수일(17시간에서 1.5일)에 불과하다.<sup>18)</sup> 그러나 임상적인 효과는 종종 수개월에 걸쳐 나타나고 있다.<sup>19)</sup> 장기적인 작용에 대한 다른 가설은 항염증(anti-inflammatory)작용과 진통(antinociceptive)작용이 있을 것이라는 것과 외부에서 주사된 히알루론산이 생체 내에서 히알루론산의 합성을 촉진하는 작용을 할 것이라는 것이다(표 1).<sup>8)</sup>

**Table 1.** Effects of hyaluronate on articular tissues.

Restoration of joint fluid viscoelasticity	Improved load transmission Improved cartilage nutrition Improved lubrication Decreased subchondral bone formation
Stimulation of chondrocytes	Binding to CD44 hyaluronan receptors Stimulation of proteoglycan synthesis Stimulation of TIMP and suppression of MMP expression Decreased matrix catabolism Decreased TNF and TNF receptor expression Trophic effects through binding, delivery of growth factors Coats cartilage matrix surface, preventing fibronectin penetration Binding of trypsin inhibitors, decreasing matrix degradation
Anti-inflammatory effects	Decreased leucocyte chemotaxis Possible "scavenger" molecule which binds inflammatory factors such as PGE <sub>2</sub> Down regulation of TNF and TNF receptors May decrease other inflammatory cytokines through CD44 interactions
Antinociceptive effects	Diminished pain fiber activation Possible binding of inflammatory mediators Putative regulation of substance P
Effects on synovium	Autocrine stimulation of HA synthesis in positive feedback mechanism Decreased expression of inflammatory cytokines and MMPs

TIMP: tissue inhibitors of metalloproteinases, MMP: matrix proteinases, TNF: tumor necrosis factor, HA: hyaluronic acid.

### 3. 임상 연구

사람을 대상으로 한 임상 연구에서 히알루론산은 생리식염수와 같은 위약을 투여한 대조군에 비해 골관절염 증상을 유의하게 호전시킨다는 보고가 대부분이지만<sup>20-27</sup> 최근의 몇몇 연구에서는<sup>28,29</sup> 위약효과 (placebo effect)를 증가하는 효과가 없다고 보고하고 있다. Lohmander 등<sup>30</sup>도 위약과 비교했을 때 차이가 없었다고 하였지만 60세 이상의 심한 증상을 가진 경우에는 히알루론산의 투여가 의미 있는 효과를 나타낸다고 보고하였다.

스테로이드를 관절 내로 투여한 경우와 비교해 보면 서로 비슷한 정도의 효과가 있다는 보고<sup>31</sup>가 있고 오히려 스테로이드보다 더 효과적이라는 보고도 있다.<sup>32</sup>

Namiki 등<sup>20</sup>은 임상증상이 심하거나 관절 내 삼출액이 많은 경우 히알루론산의 효과가 떨어진다고 하였다. 반면 Leardini 등<sup>32</sup>은 Kellgren stage가 III인 경우에도 stage I, II처럼 효과가 있다고 하였고 Lohmander 등<sup>30</sup>은 골관절염이 진행되고 심한 경우에서 오히려 더 효과적이라고 보고하였다(표 2).

### 4. 적응증

관절 내 히알루론산의 주사의 이상적인 적응증은 아직까지 잘 확립되어 있지는 않다. 가장 잘 반응하는 나이, 방사선학적인 골관절염의 정도, 활동의 정도, 증상의 정도 등에 대한 연구가 진행되고 있는 상태이다.

관절 내 히알루론산의 주사는 일반적인 비약물 치료나 약물적인 치료에 잘 반응하지 않는 환자나 이런

**Table 2.** Clinical trials of hyaluronic acid in osteoarthritis.

Authors, referenece	No. of pts	HA type	Design	Measure	Outcome
Gresomoro et al <sup>21)</sup>	34	Hyalgan	DB, PC	Pain score	HA better from 3 weeks
Dixon et al <sup>22)</sup>	63	Hyalgan	DB, PC	Pain score	+HA > placebo at 5 and 23 weeks
Dougados et al <sup>23)</sup>	110	Hyalectin	DB, PC	VAS	+HA > placebo
Listrat et al <sup>25)</sup>	36	Hyalgan	Randomized	VAS, Arthroscopy	+HA
Altman et al <sup>26)</sup>	332	Hyalgan	DB, PC	VAS	HA better at 5 weeks
Leardini et al <sup>32)</sup>	40	Hyalgan	vs 6-MPA	Pain score, ROM	+HA > 6-MPA at 5 and 12 weeks
Lohmander et al <sup>30)</sup>	240	Aztal	DB, PC	Pain score	HA in pts > 60 yr with knee severity > 10
Adams et al <sup>27)</sup>	390	Synvisc	4 trials: DB, PC	VAS	+HA > placebo
Henderson et al <sup>28)</sup>	91	Hyalgan	DB, PC	VAS, ROM	No benefit of HA over placebo
Puhl et al <sup>24)</sup>	209	Hyalgan	DB	Change in pain	No benefit
Jones et al <sup>31)</sup>	64	Hyalgan	vs triamcinolone	Activity pain	No difference
Dahberg et al <sup>29)</sup>	52	Hyalgan	DB, PC	Arthroscopy	No difference

HA: hyaluronate, DB: double blind, PC: placebo controlled, VAS: visual analog pain scale, ROM: range of motion, MPA: mucopolysaccharide polysulfuric acid ester.

약들을 쓸 수 없는 환자들(예: 소염진통제 치료와 연 관된 위장관 문제를 가진 환자)에서 다른 치료법의 하나로 고려될 수 있다.<sup>25,26)</sup> 또한 슬관절 치환술을 할 수 없는 환자나 이전에 관절경 세척술 같은 수술에서 실패한 경우 고려될 수 있다.

### 5. 주사방법

상품화된 히알루론산은 2 ml 또는 2.5 ml 한 병(한 번 주사에 한 병)으로 또는 미리 주사기에 채워진 형태로 제공된다. 국내에 있는 Hyruan은 일주일에 한 번씩 주사하여 5주 동안 주사를 하게 되어 있다. 미국의 Hyalgan도 역시 5주 동안 1주일에 한 번씩 맞게 되어 있으나 Synvisc는 3주 동안 1주일에 한 번씩 맞게 되어 있다.

무릎관절은 몇 가지 방향에서 주사가 가능하다. 무릎을 신전한 상태에서 슬개골의 네 군데 끝 부분이 모두 이용될 수 있으나 슬개골의 상외측 끝 부분이 가장 많이 이용된다. 굴곡한 상태에서도 가능한데 환자의 다리를 90도 굴곡한 상태에서 슬개골의 하측 끝 부분의 양쪽으로 움푹 들어간 부분이 내, 외측의 관

절면이며 내측 관절면이 더 쉽게 만질 수 있으므로 주사 부위로 선택할 수 있다. 어떤 접근 방법이든 바늘의 끝 방향은 슬개골의 아래로 가도록 해야 한다.

주사할 부위는 손톱자국이나 펜으로 미리 표시를 한 후 베타딘(Betadine)과 알코올로 소독을 한다. 국소 마취를 하여도 되나 적은 바늘을 사용할 경우에는 대개 필요없다. 피부를 뚫고 관절 내로 바늘을 진입 시키며 저항이 느껴지면 바늘의 방향을 바꿔야 한다.

만약 관절 내 삼출액(effusion)이 많을 경우 관절 흡입(aspiration)을 통하여 삼출액을 제거하여 히알루론산의 희석을 막는 것이 좋다. 관절 흡입은 주입 부위와 같은 부위에서 시행하며 이 경우에는 18 또는 20 gauge의 큰바늘 사용이 필요하다. 흡입이 끝난 후에는 hemostat clamp 등과 같은 것을 사용하여 바늘을 고정하고 주사기만 바늘에서 분리한다. 히알루론산이 들어있는 주사기를 바늘에 부착시켜서 관절 내로 주입한다. 관절액 흡입과 히알루론산의 주사를 다른 바늘로 사용할 수도 있다.

주사의 빈도는 확립되어 있지 않지만 6개월 이내에 6회 이상 투약하지 않도록 하고 첫 주기 최소 4주

이상 경과 후 다음 주기를 시작하는 것이 일반적이며 대개 주기가 끝난 후 6개월 뒤에 다시 시행할 수 있다.<sup>33)</sup>

주사 후에 특별히 주의할 사항은 없지만 1~2일간은 심한 운동과 체중부하는 삼가도록 해야 한다.

### 6. 부작용 및 금기증

관절내 히알우론산의 주입의 가장 흔한 부작용은 일시적인 주사부위의 통증과 종창(effusion)이다. 대부분의 연구에서 부작용의 비율은 매우 낮고 (0~3%) 전신적인 부작용은 없다고 보고하고 있다.<sup>23,25,26,29,30)</sup> 정확한 발병기전은 알려져 있지 않지만 히알우론산의 주사 후 가성통풍(pseudogout)의 합병증이 보고되고 있다.<sup>34-36)</sup> 또 최근에는 급성 관절염과<sup>37)</sup> 육아종 염증(granulomatous inflammation)이<sup>38)</sup> 보고되고 있으나 장기적인 부작용은 없는 것으로 알려져 있다.<sup>39)</sup>

관절 내 히알우론산 주사의 금기증은 히알우론산에 대한 과민증(hypersensitivity)의 기왕력을 가지고 있는 경우나 주사부위의 어떠한 염증이나 피부 질환이 있는 경우 등이다.

### 결 론

히알우론산은 골관절염의 새로운 치료법의 하나로 쓰여지고 있으며 모든 환자에서 효과가 있는 것은 아니지만 비약물적인 혹은 약물적 요법의 치료에 반응하지 않거나 진통 소염제의 사용이 제한된 환자, 수술적 치료가 어려운 골관절염 환자들에게서 치료로 사용될 수 있다. 그러나 히알우론산의 효과는 일시적인 경우가 많고 위약효과와 큰 차이가 없다는 보고도 있으므로 장기적이고 지속적인 연구가 이루어져야 할 것이며 비록 빈도는 적지만 국소 반응이나 염증 등의 합병증을 줄이기 위해서 주사를 시행할 때에는 철저한 소독과 무균 조작을 해야 할 것이다.

### 참 고 문 헌

1. Buckwalter JA, Mankin HJ. Articular cartilage: degeneration and osteoarthritis, repair, regenera-

tion, and transplantation. Instr Course Lect 1998; 47:487-504.

2. Cooper C. Osteoarthritis and related disorders: Epidemiology. In: Klippel JH, Dieppe PA. et al. Rheumatology. 2nd ed. London: Mosby; 1998. 8.2.1-8

3. Koopman WJ. Arthritis and allied conditions. 14th ed. Lippincott Williams and Wilkins 2001;2167-46.

4. Hochberg MC, Altman RD, Brandt KD, Clark BM, Dieppe PA, Griffin MR, et al. Guidelines for the medical management of osteoarthritis. Part I. Osteoarthritis of the hip. Arthritis Rheum 1995;38: 1535-40.

5. Kirwan JR, Rankin E. Intra-articular therapy in osteoarthritis. Baillieres Clin Rheumatol 1997 Nov; 11(4):769-94.

6. Altman RD, Hochberg MC, Moskowitz RW, Schnitzer TJ. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hips and knee: 2000 update. Arthritis Rheum 2000;43:1905-15.

7. Crofford LJ, Lipsky PE, Brooks P, Abramson SB, Simon LS, van de Putte LB. Basic biology and clinical application of specific cyclooxygenase-2 inhibitors. Arthritis Rheum 2000 Jan;43(1):4-13.

8. Balazs EA, Denlinger JL. Viscosupplementation: a new concept in the treatment of osteoarthritis. Rheumatol Suppl 1993 Aug;39:3-9.

9. Hardingham TE, Muir H. The specific interaction of hyaluronic acid with cartilage proteoglycans. Biochim Biophys Acta 1972 Sep 15;279(2):401-5.

10. Smith MM, Ghosh P. The synthesis of hyaluronic acid by human synovial fibroblasts is influenced by the nature of the hyaluronate in the extracellular environment. Rheumatol Int 1987;7(3):113-22.

11. Sato H, Takahashi T, Ide H, Fukushima T, Tabata M, Sekine F, et al. Antioxidant activity of synovial fluid, hyaluronic acid, and two subcomponents of hyaluronic acid. Synovial fluid scavenging effect is enhanced in rheumatoid arthritis patients. Arthritis Rheum 1988 Jan;31(1):63-71.

12. Presti D, Scott JE. Hyaluronan-mediated protective effect against cell damage caused by enzymatically produced hydroxyl (OH.) radicals is dependent on hyaluronan molecular mass. Cell Biochem Funct 1994 Dec;12(4):281-8.

13. Ghosh P. The role of hyaluronic acid (hyaluronan) in health and disease: interactions with cells, cartilage and components of synovial fluid. Clin Exp

- Rheumatol 1994 Jan-Feb;12(1):75-82.
14. Larsen NE, Lombard KM, Parent EG, Balazs EA. Effect of hylan on cartilage and chondrocyte cultures. *J Orthop Res* 1992 Jan;10(1):23-32.
  15. Fukuda K, Dan H, Takayama M, Kumano F, Saitoh M, Tanaka S. Hyaluronic acid increases proteoglycan synthesis in bovine articular cartilage in the presence of interleukin-1. *J Pharmacol Exp Ther* 1996 Jun;277(3):1672-5.
  16. Meyer K, Palmer JW. The polysaccharide of the vitreous humor. *J Biol Chem* 1934;107:629-34.
  17. Wobig M, Bach G, Beks P, Dickhut A, Runzheimer J, Schwieger G, et al. The role of elastoviscosity in the efficacy of viscosupplementation for osteoarthritis of the knee: a comparison of hylan G-F 20 and a lower-molecular-weight hyaluronan. *Clin Ther* 1999 Sep;21(9):1549-62.
  18. Brandt KD, Smith GN Jr, Simon LS. Intraarticular injection of hyaluronan as treatment for knee osteoarthritis: what is the evidence? *Arthritis Rheum* 2000 Jun;43(6):1192-203.
  19. Cohen MD. Hyaluronic acid treatment (viscosupplementation) for OA of the knee. *Bull Rheum Dis* 1998 Nov;47(7):4-7.
  20. Namiki O, Toyoshima H, Morisaki N. Therapeutic effect of intra-articular injection of high molecular weight hyaluronic acid on osteoarthritis of the knee. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1982 Nov;20(11):501-7.
  21. Grecomoro G, Martorana U, Di Marco C. Intra-articular treatment with sodium hyaluronate in gonarthrosis: a controlled clinical trial versus placebo. *Pharmatherapeutica* 1987;5(2):137-41.
  22. Dixon AS, Jacoby RK, Berry H, Hamilton EB. Clinical trial of intra-articular injection of sodium hyaluronate in patients with osteoarthritis of the knee. *Curr Med Res Opin* 1988;11(4):205-13.
  23. Dougados M, Nguyen M, Listrat V, Amor B. High molecular weight sodium hyaluronate (hyalectin) in osteoarthritis of the knee: a 1 year placebo-controlled trial. *Osteoarthritis Cartilage* 1993 Apr;1(2):97-103.
  24. Puhl W, Bernau A, Greiling H. Intra-articular sodium hyaluronate in osteoarthritis of the knee: a multicenter, double-blind study. *Osteoarthritis Cartilage* 1993;1:233-41.
  25. Listrat V, Ayral X, Patarnello F, Bonvarlet JP, Simonnet J, Amor B, et al. Arthroscopic evaluation of potential structure modifying activity of hyaluronan (Hyalgan) in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage* 1997 May;5(3):153-60.
  26. Altman RD, Moskowitz R. Intraarticular sodium hyaluronate (Hyalgan) in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee: a randomized clinical trial. Hyalgan Study Group. *J Rheumatol* 1998 Nov;25(11):2203-12.
  27. Adams ME. An analysis of clinical studies of the use of crosslinked hyaluronan, hylan, in the treatment of osteoarthritis. *J Rheumatol Suppl* 1993 Aug;39:16-8.
  28. Henderson EB, Smith EC, Pegley F, Blake DR. Intra-articular injections of 750 kD hyaluronan in the treatment of osteoarthritis: a randomised single centre double-blind placebo-controlled trial of 91 patients demonstrating lack of efficacy. *Ann Rheum Dis* 1994 Aug;53(8):529-34.
  29. Dahlberg L, Lohmander LS, Ryd L. Intraarticular injections of hyaluronan in patients with cartilage abnormalities and knee pain. A one-year, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 1994;37:521-8.
  30. Lohmander LS, Dalen N, Englund G, Hamalainen M, Jensen EM, Karlsson K, et al. Intra-articular hyaluronan injections in the treatment of osteoarthritis of the knee: a randomised, double blind, placebo controlled multicentre trial. Hyaluronan Multicentre Trial Group. *Ann Rheum Dis* 1996 Jul;55(7):424-31.
  31. Jones AC, Patrick M, Doherty S, Doherty M. Intra-articular hyaluronic acid compared to intra-articular triamcinolone hexacetonide in inflammatory knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 1995 Dec;3(4):269-73.
  32. Leardini G, Mattara L, Franceschini M, Perbellini A. Intra-articular treatment of knee osteoarthritis. A comparative study between hyaluronic acid and 6-methyl prednisolone acetate. *Clin Exp Rheumatol* 1991 Jul-Aug;9(4):375-81.
  33. Wen DY. Intra-articular hyaluronic acid injections for knee osteoarthritis. *Am Fam Physician* 2000 Aug 1;62(3):565-70.
  34. Disla E, Infante R, Fahmy A, Karten I, Cuppari GG. Recurrent acute calcium pyrophosphate dihydrate arthritis following intraarticular hyaluronate injection.

- tion. *Arthritis Rheum* 1999 Jun;42(6):1302-3.
35. Luzar MJ, Altawil B. Pseudogout following intra-articular injection of sodium hyaluronate. *Arthritis Rheum* 1998 May;41(5):939-40.
36. Kroesen S, Schmid W, Theiler R. Induction of an acute attack of calcium pyrophosphate dihydrate arthritis by intra-articular injection of hylan G-F 20 (Synvisc). *Clin Rheumatol* 2000;19(2):147-9.
37. Bernardeau C, Bucki B, Liote F. Acute arthritis after intra-articular hyaluronate injection: onset of effusions without crystal. *Ann Rheum Dis* 2001 May; 60(5):518-20.
38. Chen AL, Desai P, Adler EM, Di Cesare PE. Granulomatous inflammation after hylan g-f 20 viscosupplementation of the knee: a report of six cases. *J Bone Joint Surg Am* 2002 Jul;84-A(7):1142-7.
39. Maheu E. Hyaluronan in knee osteoarthritis: a review of the clinical trials with hyalgan. *Eur J Rheumatol Inflamm* 1995;15:17-24.

**Abstract**

## Clinical Importance and Application of Hyaluronic Acid

Jeung Tak Suh

Department of Orthopaedic Surgery, College of Medicine, Pusan National University, Busan, Korea

Osteoarthritis is a common but often difficult problem to manage. Nonsurgical management, consisting of lifestyle modification, physical therapy and pharmacologic therapy (e.g., analgesics, anti-inflammatory medications), is often ineffective or leaves residual symptoms. Viscosupplementation is a newly available option for patients with symptomatic knee osteoarthritis that involves a series of intra-articular injections of hyaluronic acid. The exact mechanism of action is unclear, although increasing the viscoelasticity of the synovial fluid appears to play a role. The exact indications for viscosupplementation are still evolving, but it currently can be considered for use in patients who have significant residual symptoms despite traditional nonpharmacologic and pharmacologic treatments. In addition, patients who are intolerant of traditional treatments (e.g., gastrointestinal problems related to anti-inflammatory medications) can be considered for these injections. (*J Korean Acad Fam Med* 2002;23:1071-1079)

**Key words:** osteoarthritis, treatment, hyaluronic acid

## 임 상 퀴 즈

### Hyaluronic Acid의 임상적 의미와 적용

다음 임상 퀴즈에 응대해서 **60%** 이상 득점하시는 회원에게는 대한가정의학회 학술회원 평점 4점을 드립니다. 임상 퀴즈에 답하셔서 응답지를 대한가정의학회 사무처로 보내주십시오. 정답은 다음 호에 게재됩니다(팩스: 365-0997, E-mail: kafm@hitel.net).

1. 다음에서 관절 내 히알루론산(hyaluronic acid)의 주사요법의 적응증으로 고려될 수 있는 것이 아닌 것은?
- 가) 골관절염 환자에서 전통적인 비약물적인 요법 혹은 약물적 요법의 치료에도 불구하고 현저한 잔여 증상이 남아 있는 경우
  - 나) 위장관 장애 등으로 인하여 소염 진통제의 사용이 제한되어 있는 골관절염 환자
  - 다) 슬관절 치환술 등의 수술적 치료가 불가능한 골관절염 환자
  - 라) 화농성 관절염
  - 마) 관절경 세척술 같은 수술을 실패한 골관절염 환자

**제23권 제8호 임상퀴즈의 정답은 1153쪽에 있습니다.**

..... 질 취 선 .....

#### 제23권 제9호 응답지 (Hyaluronic Acid의 임상적 의미와 적용)

의사면허번호		전문의 번호		소속 지회	
성 명		연락처(전화)		연락처(E-mail)	
퀴 즈 번 호	1.	가)	나)	다)	라) 마)
	2.	가)	나)	다)	라) 마)
	3.	가)	나)	다)	라) 마)
	4.				

- 서정탁: Hyaluronic Acid의 임상적 의미와 적용 -

2. 다음 중 관절 내 투여된 히알루론산의 효과로 여겨지는 것이 아닌 것은?
- 가) 관절 내 활액막의 점성과 탄성이 회복되어 더 이상의 관절 손상을 막아준다.
  - 나) 단백다당(proteoglycan)의 응집과 활성을 유도한다.
  - 다) 활막세포의 히알루론산 합성을 촉진한다.
  - 라) 항염증과 진통 작용을 나타낸다.
  - 마) 관절염 환자에서 위장관 부작용을 줄여준다.
3. 다음 중 보고된 히알루론산 주입의 부작용이 아닌 것은?
- 가) 주사부위의 통증과 종창(effusion)
  - 나) 가성통풍(pseudogout)
  - 다) 육아종 염증(granulomatous inflammation)
  - 라) 전신적인 부종
  - 마) 국소 반응(local reaction)
4. 국내에서 제조된 히루안(Hyruan)의 주사 주기와 한 주기의 주사횟수는?