

골관절염 무릎 관절의 활액막 비후에 관한 자기공명영상과 활액막 생검 소견의 상관성

김철민¹, 허방

구포성심병원 방사선과¹
고신대학교 의과대학 병리학교실

Correlation Between Synovial Biopsy and MRI of Synovial Hypertrophy in Knee Osteoarthritis

Chul-Min Kim¹, Bang Hur

¹Department of Radiology, Kupo Sungsim Hospital
Department of Pathology, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

Abstract

Background : Synovium is a main target of rheumatoid arthritis. Synovial changes, however, have been overlooked in degenerative osteoarthritis (OA). In intraarticular tissues, especially cartilage, pain conducting fibers or vasculatures are normally absent, therefore, periarticular soft tissue changes, such as synovial pathology may be an important clue to understand the progression of OA. In addition, MRI was established as an excellent modality to characterize the articular changes of OA. However, synovial changes detected by MRI have not been evaluated based on histopathologic features of synovium.

Methods and Materials : Total twenty six patients (male 11, female 15) of OA involving knee joint were collected in Kupo Sungsim Hospital. MRI features of 24 cases were reviewed and its severity including synovial thickening and joint effusion were graded as 3 groups. Through arthroscopic examination, synovial biopsy was performed. Histologic features of the synovium, emphasizing on the synovial cell hyperplasia, inflammatory cell infiltration, fibrosis and vascularity were evaluated in accordance with MRI severity.

Results : 1) Considerable MRI changes, joint effusion, and synovial hypertrophy ($\geq 2\text{mm}$) were noted in 12 cases (50.0%), 16 cases (66.7%), and 20 cases (83.3%) respectively. In 12 of 13 Gd-DTPA contrast studies, T1 enhanced image was achieved, and irregular or villous pattern was noted in 8 cases (40.0%) of 20 hypertrophied synovium. 2) Synovial cell hyperplasia (>2 cells in layer) was noted in 9 cases (34.6%) and lymphocytic infiltration (with minimal or mild degree) was noted in 11 cases (42.3%). Microvessel density was variable from case to case ($\text{MVD}=12.4 \pm 2.7$, Nikon Labophot, area= 0.73 mm^2 , x200) and pattern of collagen deposition (loose or dense) was in equal proportion. 3) Although MRI changes and synovial hypertrophy were not correlated with various histopathologic changes, such as synovial cell hyperplasia, lymphocytic infiltration, collagen deposition and vascular proliferation, joint effusion was significantly correlated with TGF- α expression of synovial cells, collagen deposition and microvessel density. 4) Degree of MRI was more severe in female than male, in old than young age group, and in long duration (>1 year).

Conclusion : Synovial hypertrophy detected by MRI is not correlated with histopathologic changes of synovium in knee OA. Both synovial effusion and hypertrophy, however, are correlated with vascular proliferation in some degree, which is remained to be clarified in more accumulated cases.

Key words : Osteoarthritis (OA), Synovial hypertrophy, MRI, MVD, TGF- α

서론

퇴행성 골 관절염의 진단 등에 대한 임상적 접근은 컴

퓨터단층촬영(CT)이나 자기공명영상 (MRI)으로 많은 발전을 보게 되었는데, MRI는 뼈나 연골의 구조적 이상을 발견하는 좋은 방법이나 관절 주변의 활액막과 같은 연부조직의 변화에 대해서는 강조되지 않았다. 더구나 활액막 보다 관절면의 연골 변성을 주로 하는 골 관절염에서 관절 및 활액막을 포함한 관절 주변 조직의 병리는 이차적인 변화로 고려되어 논의의 초점에서 벗어나 있었

교신저자 : 허 방

주소 : 602-702, 부산광역시 서구 압남동 34번지
고신대학교 의과대학 병리학교실
TEL : 051-990-6321
E-mail : hurbang@kosinmed.co.kr

다. 따라서 실제적으로 골 관절염 환자의 외과적 치료 후에 제거되는 술 후 조직의 병리학적 변화와 그 의미 등은 간과되어 왔고, 이와 관련하여 침범 관절의 영상 소견, 특히 MRI와의 비교 평가가 이루어진 예가 많지 않다.

활액막은 류마티드 관절염의 일차적인 병소로서 활액막염은 관절 삼출과 더불어 질환의 활동도나 중증도의 지표의 하나로서 이용되고 있으며, 골 관절염에서도 관절 삼출이나 활액막의 유두상 증식과 같은 활액막 비후가 관찰될 수 있다. 그러나 이에 대한 연구는 대부분 임상적 소견 또는 영상 소견을 바탕으로 한 것이 대부분이다.¹⁻⁵⁾ Soifer 등⁶⁾에 의하면 골관절염의 임상적 증상은 관절의 주변 조직의 염증 또는 삼출에 의한 관절낭의 확장 등에 의하며, 여기에는 활액막의 반응성 변화 또는 만성 활액막염 등이 관계하는 것으로 제시하였고, Leone 등⁷⁾은 퇴행성 관절 병변의 조직학적 검색을 통해 CT보다 MRI가 관절 병변의 손상, 특히 중등도 이상의 연골 손상, 관절낭의 변화 및 활액막의 이상을 보다 분명하게 나타내는데 장점이 있는 것으로 비교 평가한 바 있다. Fernandez-Madrid 등³⁾은 MRI로서 활액막의 염증 정도를 평가할 수 있다고 하였으나 구체적으로 병리조직학적 제 소견과의 연관성이 검증된 바는 거의 없는 실정이다.

이에 본 연구에서는 병력, 이학적 소견, 단순 방사선학적 소견을 종합하여 골 관절염으로 진단된 26명의 무릎 병변을 가진 환자를 대상으로 자기공명영상 소견을 재검색하고, 이를 활액막 비후를 중심으로 한 무릎 관절 활액막의 병리조직학적 소견과 비교 평가하여, 이들의 상호 관련성 및 임상적인 제 요인들과의 연관성을 구명하여 골관절염의 진행과 병리 현상에 대한 임상적 접근을 모색하는 데 있다.

재료 및 방법

1. 환자의 선정

26명의 환자는 구포 성심병원 정형외과 외래 및 입원 환자 중에서 골 관절염으로 American College of Rheumatology에서 제시하는 골 관절염의 기준⁸⁾에 해당하는 환자를 선정하였으며, 환자 선정 시에 한쪽 또는 양쪽 무릎의 통증을 호소한 예 중에서, 다발성 관절통이나 외상의 병력 또는 감염성 병력이 있는 관절염 환자는 제외하였다. 임상적으로 골관절염의 구체적인 판단 요건으로 무릎 관절통, 30분 이내의 조조 경직(morning stiffness), 염발음(crepitus), 무릎 뼈 압통(bony

tenderness), 무릎 뼈 돌출(bony enlargement), 무 촉지성 온감(no palpable warmth), 40 min/hour 이내의 적혈구 침강속도, 1:40 이하의 류마티드 인자, 2,000/mm² 이하의 활액 내 백혈구 등을 포함시켰다.

2. MRI 검사

MRI 검사는 26명 중 24명에서 시행되었으며, Fernandez-Madrid 등³⁾의 골 관절염 환자의 MRI 촬영에 관한 술식을 변형하여 시행하였다. 간단히 기술하면 1.5T MRI (Sigma, GE, Milwaukee, USA)에서 knee coil을 이용하여 5 mm 절편두께와 2 mm 간격을 두고 영상을 얻었으며, MR 영상 기법으로는 SE T_1 (517/10 msec, TR/TE), FSE T_2 (4000/86 msec, TR/TE), PDW (3000/12 msec, TR/TE), FSE T_2 (4000/80 msec, TR/TE) fat suppression 시상, 관상, 및 축상으로 스캔하였다. FOV (field of view)는 14x14 cm으로 하고 Gd-DTPA (Magnevist, Schering, Germany, 0.1 mmol/kg) 정맥 주사 후 SE T_1 영상을 얻었다. 골 관절염의 MRI에 대한 관찰은 Kellgren과 Lawrence 등⁹⁾의 기준을 준용하고 단순 촬영 소견 및 관절 내시경등을 종합하여 3 등급으로 구분하였다. 또한 관절강 삼출의 정도는 관절내강의 확장 정도를 함께 고려하여 3 등급으로 구분하였다.

3. 관절내시경 검사 및 활액막의 채취

무릎 관절내시경 검사 및 활액막 채취는 전신 마취 하에 시행되었으며, 관절면을 면밀히 조사하고, 활액막의 비후 유무 및 정도를 관찰하였다. 채취 부위는 MRI 소견상 활액막의 비후가 있는 곳을 택하였다. 관절면의 소견은 연골의 손상 정도는 Rosenberg 등¹⁰⁾의 기술을 준용하였고, 여기에는 연골의 연화(softening), 부종(edema), 미란(erosion), 분절(fragmentation) 및 세열(fibrillation) 등과 연골 하 뼈 조직의 미란 등을 조사하였다.

4. 광학현미경적 및 면역조직화학적 검사

생검된 활액막은 10% 중성 포르말린 용액에 고정하고 일상의 탈수과정을 거쳐 파라핀에 포매하여 4-5 μ m의 두께로 박절, 건조, 탈 파라핀 과정을 거치고, 헤마톡실린-에 오진 염색을 시행하여 광학현미경으로 관찰 검토하였다.

활액막의 병리 소견은 활액막 피복 상피세포의 층수, 림프구의 침윤과 교원질의 침착을 중점적으로 관찰하였으며, 상피세포의 층수는 활액막의 선상의 일정한 모양을 취하는 부위를 먼저 선정하고 그 중 가장 현저히 증가

된 곳에서 구하였으며, 림프구의 침윤 정도는 드물게 산재하고 있거나 또는 밀집한 정도에 따라 3등급으로 나누었으며, 교원질의 침착은 느슨한 경우와 치밀한 2 종류로 분류하였다(Fig 1). 활액막 세포의 증식 판정은 활액막의 피복 상피세포의 실제 층수 외에 증식세포핵항원(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)의 발현 지수를 이용하였고, 활액막 하 혈관의 증식정도는 CD 34의 발현을 통한 미세혈관 밀도(microvessel density, MVD)를 이용하였으며, 섬유화의 과정에 기여하는 사이토카인의 하나인 transforming growth factor- α (TGF- α)의 발현을 아울러 검색하였다(Fig 2).

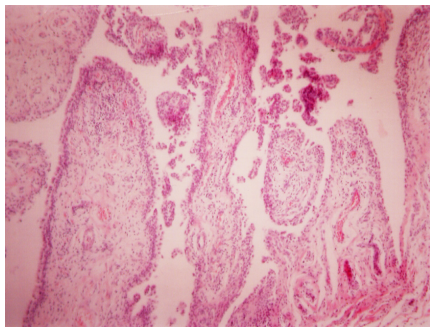


Fig. 1 Villous proliferation of synovial lining cells with patchy, mild infiltration of lymphocytes in loose fibrous stroma (upper) and non-proliferating, flat synovial surface with dense collagen deposition (lower) (x200, H-E)

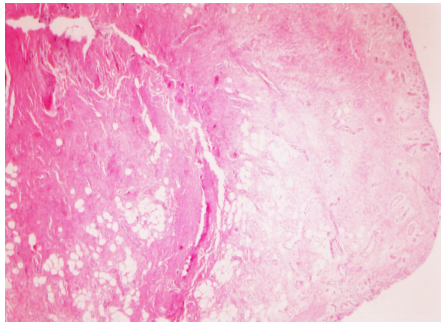


Fig. 2 Expression of PCNA (upper), and CD 34 (lower) in synovial cells and subsynovial capillaries & stromal cells (x200, ABC method)

면역조직화학적 통상적인 Avidin-biotin complex (ABC) 법에 따라 다음과 같이 처리하였다. 파라핀에 포매된 조직의 절편을 4 μ m로 박절하여 탈 파라핀과 함수 과정을 거친 후에 3% 과산화수소 용액으로 5분간 조직의 내인성 과산화효소의 활동을 저지시키고 증류수로 수세하였다. 인산완충용액(phosphate-buffered saline; PBS)에 담근 후 단백질과의 비 특이적인 결합을 억제하기 위하여 normal

goat serum과 5분간 반응시킨 후 PBS로 수세하였다. 일차 항체 CD 34(희석 배율 1:50, DAKO, USA), proliferating cell nuclear antigen (PCNA, 희석 배율 1:50, DAKO, USA), 및 TGF- α (희석 배율 1:70, Oncogene, USA)를 약 30분-45분간 반응시키고 PBS로 수세하였다. 이차 항체를 가하고 10분간 PBS로 행군 후에 streptavidin과 10 분간 반응시키고 PBS로 수세하였다. 발색제인 3-amino-9-ethylcarbazole (AEC)을 이용하여 현미경 검색 하에 발색시켰다. 헤마톡실린으로 대조 염색하고 crystal mount로 봉입하여 관찰하였다. CD 34의 발현으로 활액막을 따라 증식하고 있는 혈관의 증식 정도를 중배율(200배, Nikon Labophot, area=0.73 mm²) 시야 4 곳을 조사하여 평균 미세혈관의 수를 microvessel density(MVD) 평균치를 구하고 각각을 3등급으로 구분하였다. 활액막 세포의 증식지수는 고배율 시야 네 곳에서 관찰되는 전체 활액막 세포 중에서 핵에 분명한 과립상 양성 반응을 보이는 활액막 세포를 백분율로 환산하였다. TGF- α 의 발현은 주로 활액막 세포와 활액막 하 간질 세포의 세포 질에서 발현되는 것을 관찰하였다.

5. 통계처리

통계 분석을 위해 SPSS 10.1 for Window (SPSS Inc., Chicago, USA)를 사용하였으며, 방사선학적 소견과 병리학 소견 사이의 관련성은 standard χ^2 test로 검정하였으며, $p < 0.05$ 를 유의수준으로 하였다.

결 과

1. 임상 소견

조사 대상에 포함된 26명 전 예에서 병력상 퇴행성 관절염의 임상 소견을 보였으며, ESR, CRP, 류마티드 인자 및 일반 혈액검사 등의 검사실 소견으로 전신성 질환이나 대사성 질환과 급성 염증이나 감염성 증거는 없었다. 2예에서 1:40 이상의 류마티드 인자 양성 반응을 보였으나 임상적으로 류마티스열의 임상적 정확이 불충분하였다. 남자 11명, 여자 15명으로 다소 여자가 많았으며, 연령 분포는 36세부터 73세까지 다양하였으나 40대 중반에서 50대 중반의 연령층이 가장 많았고 평균 연령은 48.8세였다. 병력 기간은 수일부터 수년(5년 이상 3예 포함)까지 다양하였다 (Table 1).

Table 1. Clinical Data in 24 Patients with Osteoarthritis

Clinical Factor		Case (%)
Sex	male	11 (45.8)
	female	13 (54.2)
Knee	right	15 (62.5)
	left	9 (37.5)
Age	- 44	4 (16.7)
	45 - 54	10 (41.7)
	55 - 64	7 (29.2)
	65 -	3 (12.5)
Duration	≤1 Mn	5 (20.8)
	1Mn-1Yr	9 (37.5)
	≥1 Yr	10 (41.7)

Note; Mn=month, Yr=year

2. 방사선학적 소견

전 예에서 관절 내시경을 실시하였으며, 2예를 제외한 24예에서 무릎 관절(우측 15예, 좌측 9예)의 자기 공명영상을 시행하였다. 관절낭 내 삼출의 정도는 24예 중 11예(45.8%)가 중간 정도의 삼출을, 5예(20.8%)에서는 중증의 삼출을 보였다. 관절면의 손상 정도는 중증도 1예를 제외하고는 대부분 경도(12예; 50%) 또는 중간정도(11예; 45.8%)의 손상을 보였다. 활액막의 비후는 가장 두꺼운 부위를 선정하여 실측하였으며, 그 두께는 1-6 mm로 다양하였고, 1 mm 가 5예(20.8%), 2 - 3 mm 12예(50%), 3 mm 이상이 7예(29.2%)였다. 비후된 모양은 대부분(16예; 66.7%)이 균일한(even pattern) 양상을 보였고, 8예(33.3%)에서는 용모성 또는 불규칙한(villous or irregular) 양상을 보였으며, 이 중 6예가 3 mm 이상이었다. Gd-DTPA로 조영 증강을 조사한 13예 중 12예에서 조영 증강된 소견을 보였다 (Table 2).

Table 2. Radiologic Findings in 24 Patients with Osteoarthritis

Radiologic Findings		Case (%)
Effusion	mild	8 (33.3)
	moderate	11 (45.8)
	severe	5 (20.8)
MRI change	mild	12 (50.0)
	moderate	11 (45.8)
	severe	1 (4.2)
Synovial hypertrophy	≤1 mm	5 (20.8)
	1-3 mm	12 (50.0)
	≥3 mm	7 (29.2)
Hypertrophy pattern	even	16 (66.7)
	irregular or villous	8 (33.3)
*Gd-DTPA enhancement	positive	12 (92.3)
	negative	1 (7.7)

*Gadlinium study was performed in 13 of 24 patients.

3. 광학현미경적 및 면역조직화학적 소견

활액막을 피복하는 상피세포는 대부분이 1층으로 분명한 증식을 보이지 않았으나, 9예(34.6%)에서는 2층 이상의 증식을 보였다. 림프구 침윤은 15 예(57.7%)에서 거의 없거나 미약하였으며, 11예(42.3%)에서 부분적으로 경미한 침윤을 보였다. 활액막 상피 하 교원질의 2가지 침착 유형의 비율은 비슷하였다. 활액막의 미세혈관 증식 MVD는 평균 12.8 ± 3.3 이었으며, 9예(34.6%)에서 MVD 15 이상으로 혈관의 분명한 증식을 보였다. 활액막 상피세포 PCNA 발현 지수는 평균 44.5 ± 11.4 였으며, 5예(19.2%)에서 60 이상으로 높은 발현을 보였다. TGF- α 는 활액막 상피세포뿐만 아니라 활액막 하 간질세포 및 혈관 내피세포의 세포질에 미만성으로 발현하였으며, 활액막 상피세포에서는 15예(57.7%)에서, 간질세포에서는 17예(65.4%)에서 각각 양성 반응을 보였다 (Table 3).

Table 3. Pathologic Features in 26 Patients with Osteoarthritis

Pathologic Features		Case (%)
Synovial cell layer	≤1 cell	17 (65.4)
	2 cells	7 (26.9)
	≥3 cells	2 (7.7)
Lymphocytic infiltration	little or no	15 (57.7)
	minimal	2 (7.7)
	mild	9 (34.6)
Collagen deposition	loose	13 (50.0)
	dense	13 (50.0)
*Value of MVD	≤10	6 (23.1)
	10-15	11 (42.3)
	≥15	9 (34.6)
†Index of PCNA	<40	10 (38.5)
	40-49	8 (30.8)
	50-59	3 (11.5)
	60≤	5 (19.2)
‡TGF- α (Epi)I	negative	11 (42.3)
	suspicious	8 (30.8)
	definite	7 (26.9)
§TGF- α (Sto)	negative	9 (34.6)
	suspicious	14 (53.8)
	definite	3 (11.5)

*MVD; microvessel density counted CD 34 expression, $M \pm SD$; 12.8 ± 3.3 †PCNA; proliferating cell nuclear antigen, $M \pm SD$; 44.5 ± 11.4 ‡TGF- α (Epi); TGF- α expression in synovial epithelial cells§TGF- α (Sto); TGF- α expression in subsynovial stromal cells

4. 방사선학적 소견과 임상적 소견

관절의 MRI 변화 정도는 남자보다는 여자, 연령층이 높은 경우, 상병기간이 1년 이상으로 오래된 경우에 보다 심하였으며, ESR의 증가와 상응하게 현저하였다. 활액막의 비후와 관절강 삼출은 나이, 성별, 상병기간 등과 의미있는 관련성은 없었으나 남자보다 여자에서, 상병 기간이 보다 긴 경우, 그리고 ESR이 높은 경우에 상대적으로 심한 경향을 보였다(Table 4, 5).

5. 병리학적 소견과 방사선학적 소견

활액막이 2 mm 이상으로 비후된 경우, 특히 불규칙적인 양상을 보인 예에서 MVD가 다소 높은 경향을, 3 mm 이상으로 두꺼워진 경우에 경한 침윤을 보였으나, 활액막 두께는 림프구 침윤 정도와 혈관의 증식 정도와 의미있는 연관성은 없었다. 아울러 MVD가 높은 경

우 관절강 내 삼출의 정도가 다소 심하였으나 의미있는 상관성은 없었다. 또한 활액막의 피복 세포의 증식 정도나 활액막 상피세포의 PCNA 발현지수 및 교원질 침착 유형등은 관절강 삼출, 관절면의 MRI 변화 정도, 그리고 활액막의 비후 정도와 양상 등과는 연관성이 없었다. 활액막 상피세포 및 활액막 하 간질세포의 TGF- α 발현 역시 MRI 소견 및 활액막의 비후와는 연관성이 없었다(Table 6, 7).

또한 활액막 상피세포의 TGF-a의 발현은 림프구의 침윤이 없는 경우보다 경미하더라도 침윤이 있는 경우에 상대적으로 높은 발현을 보였으나, 활액막 피복세포의 증식과 PCNA 발현지수, 그리고 교원질의 침착 유형과 MVD 사이에는 분명한 관련성이 없었다(Table 8).

Table 4. Correlation between Clinical Data and Radiologic Findings.

		Numbers of distributed cases					
		MRI change		Effusion		Synovial hypertrophy	
		Mi	Mo-Se	Mi	Mo-Se	2mm<	≥3mm
Age	≤ 55	9	5	5	10	10	4
	> 55	3	7*	7	7	7	3
Sex	male	7	4	4	7	9	2
	female	5	8*	4	9	8	5
Duration	< 1Yr	10	4	6	9	12	2
	≥1Yr	2	8*	3	7	5	5

Note: Mi= mild, Mo-Se= moderate to severe, Yr=year

*;statistically not significant(p>0.05), but relatively increased numbers of patients

Table 5. Correlation between Radiologic Findings and Laboratory Data

		Numbers of distributed cases							
		MRI change			Effusion			Synovial hypertrophy	
		Mi	Mo	Se	Mi	Mo	Se	2mm<	≥3mm
ESR(mm/hour)		9.0	17.1	30.0*	16.5	13.9	12.6	11.6	19.9
CRP		0.2	0.17	0.09	0.15	0.2	0.13	0.19	0.13

Note: Mi= mild, Mo= moderate, Se= severe

*P<0.05

Table 6. Correlation between MRI Findings and Effusion and Histopathologic Features

		Numbers of distributed cases													
		Sy. layer*		Lymph†		Collagen‡		MVD§		PCNA		TGF- α (Ep)¶		TGF- α (St) #	
		1	>2	(-)	(+)	Lo	De	<AV	AV>	<AV	AV>	(-)	(+)	(-)	(+)
Effusion	mi	4	4	4	4	5	3	3	5	7	1	4	4	3	5
	mo-se	11	5	10	6	6	10*	2	14*	10	6	7	9	5	11▽
MRI	mi	7	5	7	5	5	7	2	10	8	4	4	8	3	9
	mo-se	8	4	7	5	8	4	3	9	9	3	7	5	5	7

*Synovial epithelial layering (1; one cell layer, >2; more than 2 cell layer)

†Lymphocytic infiltration in subepithelial stroma(-; little or no, +; minimal to mild)

‡Collagen deposition(Lo; loose, De; dense)

§MVD; microvessel density counted by CD 34 expression (<AV; less than average, >AV; mote than average. M±SD; 12.8±3.3)

||PCNA; proliferating cell nuclear antigen(<AV; less than average, >AV; mote than average. M±SD; 44.5±11.4)

¶TGF- α (Ep); TGF-a expression in synovia cells (-; negative to suspicious, +; definite)

#TGF- α (St); TGF-a expression in stromal cells (-; negative to suspicious, +; definite)

*, ☆, ▽; p>0.05(statistically not significant, but relatively increased numbers of patients)

note; mi; mild, mo-se; moderate to severe

Table 7. Correlation between Synovial Hypertrophy and Histopathologic Features

		Numbers of distributed cases													
		Sy. layer [*]		Lymph [†]		Collagen [‡]		MVD [§]		PCNA		TGF- α (Ep) [¶]		TGF- α (St) [#]	
Thickness															
1-2 mm	12	5*	11	6	8	9	4	13	12	5	7	10	4	13	
≥ 3 mm	3	4	3	4	4	3	1	6 [☆]	5	2	4	3	4	3	
Pattern															
even	10	6 [▽]	9	7	8	8	4	12	11	5	5	11	4	12	
irregular	5	3	5	3	4	4	1	7 [◎]	6	2	6	2	4	4	

*Synovial epithelial layering (1; one cell layer, >2; more than 2 cell layer)

[†]Lymphocytic infiltration in subepithelial stroma(-; little or no, +; minimal to mild)

[‡]Collagen deposition(Lo; loose, De; dense)

[§]MVD; microvessel density counted by CD 34 expression (<AV; less than average, >AV; mote than average. M $\pm$ SD; 12.8 $\pm$ 3.3)

^{||}PCNA; proliferating cell nuclear antigen(<AV; less than average, >AV; mote than average. M $\pm$ SD; 44.5 $\pm$ 11.4)

[¶]TGF- α (Ep); TGF- α expression in synovia cells (-; negative to suspicious, +; definite)

[#]TGF- α (St); TGF- α expression in stromal cells (-; negative to suspicious, +; definite)

^{☆, ☆, ◎}; p>0.05(statistically not significant, but relatively increased numbers of patients)

Table 8. Correlation between Histologic and Immuohistochemical Findings

		Numbers of distributed cases															
		MVD [*]				PCNA [†]				TGF- α (Ep) [‡]			TGF- α (St) [§]				
		I	II	III		I	II	III	IV	-	+	++	-	+	++		
Cell layer																	
1		4	8	5		7	6	2	2	9	5	3	5	10	2		
2		2	2	3		3	1	0	3	2	2	3	4	2	1		
3		0	2	0		0	1	1	0	0	1	1	0	2	0		
Lymphocyte [¶]																	
$\pm$		4	6	5		6	5	2	2	9	4	2	5	8	2		
+		2	4	3		4	3	1	1	2	2	5	2	6	1		
++		0	2	0		0	0	0	2	0	2	0	2	0	0		
Collagen																	
loose		4	5	4		7	3	0	3	5	6	2	4	8	1		
dense		2	7	4		3	5	3	2	5	6	2	4	8	1		

*MVD; microvessel density counted by CD 34 expression(I; $\leq$ 10, II;10-15, III; $\geq$ 15)

[†]PCNA; proliferating cell nuclear antigen(I; $\leq$ 40, II;40-50, III;50-60, IV; $\geq$ 60)

[‡]TGF- α (Ep); TGF- α expression in synovial cells(-;negative, +;suspicious, ++; definite)

[§]TGF- α (St); TGF- α expression in stromal cells(-;negative, +;suspicious, ++; definite)

^{||}Cell layering (1; one cell layer, 2; 2 cell layer, 3; more than 3 cell layer)

[¶]Lymphocytic infiltration($\pm$; little or no, +; minimal ++;mild)

고찰

염증의 일반적 증상은 통증을 동반하며, 이 통증은 염증 시 혈관의 투과성 증가에 따른 국소 부종, 충혈 또는 요인들에 의해 매개되는데, 골 관절염에서의 병변의 주된 자리가 되는 관절면의 연골은 혈관이 분포하지 않기 때문에 연골 자체의 손상은 직접적으로 통증과 같은 임상적인 증상을 초래하지는 않는다. 더구나 Dye 등¹¹⁾이 조사한 바로는 관절 내부를 구성하는

조직에는 신경감각 섬유가 없으며, 오히려 관절 주변의 연부 조직, 즉 관절낭, 골막, 근 및 건의 부착부에 분포하고 있다는 점을 확인한 바 있다. 따라서 골 관절염의 염증 반응의 본태 또는 염증 병소에 대한 논의가 골 관절염을 이해하는데 본질적인 사항이 될 수 있다.

일반적으로 골 관절염의 진행과 그 병인에 있어서 염증의 역할은 분명하지는 않으나, 대부분의 증상을 동반한 골 관절염 환자에서는 활액막의 염증이 흔하게 관찰되며, 이는 아마도 관절 면의 손상된 연골편의 유리나 흡수에 따른 이차적인 반응인 것으로 해석되고 있다.¹²⁻¹⁹⁾ 실제로 골관절염 환자의 임상적 증상은 무릎 관절의 주변 조직의 염증 또는 삼출에 의한 관절낭의 확장 등에 기인하는 것으로서, Soifer 등⁶⁾에 의하면, 활액막의 반응성 변화 또는 만성 활액막염 등이 관절통과 같은 임상적 소견과 관련이 있을 것이라고 주장하고는 있으나, 구체적인 정황에 대한 추가적인 연구는 없는 실정이다. 또한 Fernandez 등²⁰⁾은 활액막 생검을 통해 만성 활액막염은 자기 공명 영상에 나타난 활액막의 비후와 관련이 있을 것으로 주장하고 있다.

본 논문의 주 목적은 무릎 골 관절염 환자의 활액막 비후를 중심으로 한 무릎 관절의 MRI 소견과 활액막의 병리조직학적 소견을 조사하고, 이들의 상호 관련성 및 임상적인 제 요인들과의 연관성을 규명하여 골 관절염의 진행과 병리를 이해하는데 있다. 그 결과 방사선학적으로 50% 이상의 환자에서 중등도 이상의 관절 삼출과 MRI 변화가 있었으며, 약 80%에서 2 mm 이상의 활액막 비후를 보였으며, 대부분 조영 증강된 소견을 나타내었다. 또한 병리 조직학적으로는 다양한

정도의 활액막 세포와 모세 혈관의 증식과 교원질의 침착, 경미한 림프구 침윤 등이 확인되었다. 따라서 이러한 만성 염증 소견을 보이는 활액막 병변이 활액막의 비후에 기여할 것으로 추정되었으나 구체적인 상호 관련성은 없었다.

Sabiston 등²¹⁾은 골 관절염의 실험적 모델을 이용하여 MRI 및 통상적인 방사선 소견과 관절의 육안 변화를 비교하였던 바, 반월판(meniscus)의 변화, 뼈돌기(osteophyte)의 생성 및 피막 섬유화(capsular fibrosis) 등의 MRI 소견은 육안 병리와 잘 부합하였고, 이들 소견들이 발병 4주 이전의 초기 병변일 뿐만 아니라 통상적인 방사선 소견이 나타나기 8주 전의 소견이기 때문에 MRI가 골관절염의 초기 변화를 알 수 있는 수단 이 될 수 있다고 하였다. 또한 Fernandez-Madrid 등²⁰⁾도 비교적 짧은 상병기간(4년 이내)의 골관절염 환자를 대상으로 연구 한 결과 비후된 활액막은 비교적 경한 만성 염증 소견과 일치하고 있어 향후 MRI로써 활액막의 염증 정도를 평가할 수 있다고 제시하였다. 본 연구에서 경미하나마 만성 염증 반응을 보이는 점은 이전의 보고와 일치하였으나, MRI 소견과 병리조직학적 소견과의 연관성을 제시할 수 없었던 점의 하나로써 본 연구의 대상에 5년 이상된 예가 다수 포함 되어 있고, 이러한 사실은 Sabiston²¹⁾의 실험적 병변이나 Fernandez-Madrid 등²⁰⁾의 초기 병변과는 거리가 있는 것으로 볼 수 있다. 관절염 활동도의 하나로써 조직학적인 평가를 시도한 Ostergaard 등²²⁾은 17명의 류마토이드 관절염과 25명의 퇴행성 골 관절염 환자를 대상으로 MRI로써 활액막과 관절 삼출액의 부피를 조사한 바, 활액막의 부피는 섬유소의 침착, 단백구의 침윤 및 호중구의 침윤 정도와는 밀접히 연관되어 있었으나, 혈관의 증식, 육아 조직의 형성 정도와는 상관성이 덜 하였고, 활액막 세포의 증식, 부종 및 활액막 표면의 용모성 변화와는 관련성이 없다고 점을 지적하면서, MRI로 측정되는 활액막의 부피는 침윤세포와 증식 혈관의 총체를 반영한다고 하였다. 아울러 그들은 MRI의 동적(dynamic) 및 정적 증강(static enhancement) 소견이 관절염의 척도가 되는지를 조사한 연구에서 활액막 전제 표면의 초기 증강 비율(early enhancement rate)은 활동성 염증 반응의 현미경 소견, 특히 혈관의 증식과 림프구의 침윤 정도와 밀접하게 연관되어 있어 동적 자기공명영상으로 활액막 염증의 유무를 어느 정도 파악할 수 있다는 점을 제시하였으며, 제한된 활액

막 표면의 동적 또는 정적 자기공명영상은 염증과의 연관성을 규명할 수는 없다고 하였다.²²⁾ 그러나 이들의 연구 결과는 본 연구와는 달리 활액막의 병변이 추가 되는 류마토이드 관절염을 포함하고 있어 본 연구의 조직학적 변화에서 다소 상이한 결과를 보였고 따라서 방사선학적 결과의 상관성을 두고 고찰하기에는 다소 무리가 있다고 생각되었고 또한 본 연구에서는 조영 증강을 실시한 예의 대부분에서 증강 소견을 보였으나 활액막 전면을 조명하지는 않았다는 점을 아울러 주목해야 할 것 같다.

이와는 달리 Segami 등²³⁾은 측두 하악골 관절을 침범한 특발성 골 관절염 환자에서 T_2 MR 소견 상 중등도 이상의 삼출은 활액막염의 정도와 밀접하게 연관되어 있으나 관절 주변의 유착이나 변성과는 무관하다고 하였다. 본 연구에서 66.7%의 빈도로 중등도의 삼출은 관찰되었으나 활액막의 염증 반응과는 무관하였다. 또한 이들에 따르면 삼출의 유무와 정도는 염증성 사이토 카인 중 IL-6, IL-8과 관련하여 증가한다고 하였다.²⁴⁾ 본 연구에서 TGF- α 는 제한된 예에서 활액막 세포 또는 간질세포에서 발현되었을 뿐만 아니라, 관절 삼출이나 활액막 비후와의 관련성은 없었다.

결론

골관절염 환자의 임상적 진행의 한 지표가 되는 활액막 병변에 대한 평가 방법으로, 활액막 비후를 비롯한 MRI 소견과 활액막 생검 조직의 병리학적 소견과의 상관성을 조사한 바 다음과 같은 결론을 얻었다.

MRI에서 다양한 정도의 활액막 비후와 관절강 내 삼출이 확인되었으며, 빈번한 조영 증강을 보였다. 생검 조직 소견상 활액막 세포의 증식, 림프구 침윤, 미세혈관의 증식 및 교원질의 침착이 관찰되었으며, 활액막 세포 및 간질세포에서의 TGF- α 의 발현 등을 확인하였다. 활액막의 비후 및 양상은 활액막 세포의 증수나 미세혈관 밀도가 높은 경우에 다소 증가하는 경향을 보였으나 골관절염의 MRI 변화와 활액막의 병리학적 요소, 즉, 활액막 세포의 증식, 림프구의 침윤, 교원질의 침착, 혈관의 증식 등과는 의미 있는 연상성은 없었다. 그러나 관절강 내 삼출은 활액막 세포의 TGF- α 의 발현, 교원질의 침착과 미세혈관 밀도와 연관되어 증가하는 경향을 보여 추후 많은 증례의 축적과 이에 관한 심도 있는 연구가 필요할 것으로 사료된다.

참고문헌

- 1) McAlindon TEM, McCrae F, Goddard P, Dieppe PA: Magnetic resonance images in osteoarthritis of the knee: Correlation with radiographic and scintigraphic findings. *Ann Rheum Dis* 50: 14-15, 1990
- 2) Chan WP, Lang P, Stevens MP, Sack K, Majumdar S, Stoller DW: Osteoarthritis of the knee: Comparison of radiography, CT, and MR images to assess extent and severity. *Am J Roentgenol* 157: 799-806, 1991
- 3) Fernandez-Madrid F, Karvonen RL, Teigte RA, Miller PR, Negendank WG: MR features of osteoarthritis of the knee. *Magn Reson Imaging* 12(5): 703-709, 1994
- 4) Karvonen RL, Negendank WG, Fraser SM, Mayes MD, An T, Fernandez-Madrid F: Articular cartilage defects of the knee: Correlation between magnetic resonance imaging and gross pathology. *Ann Rheum Dis* 49: 672-675, 1990
- 5) Negendank WG, Fernandez-Madrid FR, Heilbrun LK, Teigte RA: Magnetic resonance imaging of meniscal degeneration in asymptomatic knee. *J Orthop Res* 8: 311-320, 1989
- 6) Soifer TB, Levy HJ, Soifer FM, Kleinbart F, Vigorita V, Bryk E: Neurohistology of the subacromial space. *Arthroscopy* 12: 182-6, 1996
- 7) Leone A, Aulisa L, Tamburrelli F, Lupaurelli S, Tartaglione T: The role of computed tomography and magnetic resonance in assessing degenerative arthropathy of the lumbar articular facets. *Radiol Med (Toronto)* 88: 547-52, 1994
- 8) Altman R, Asch E, Bloch D, Bole G, Borenstein D, Bradt K: Development of criteria for the classification of osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheuma* 29: 1039-1049, 1986
- 9) Kellgren JH, Lawrence JS: Radiographic assessment of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 16: 494-502, 1957
- 10) Rosenberg TD, Paulos LE, Parker RD, Abbot PJ: Arthroscopic surgery of the knee. In GW Chapman; M Adison(Eds). *Operative Orthopedics*. Vol. 3, Philadelphia: JB Lippincott Co.; 1988: pp. 1585-1613
- 11) Dye SF, Vaupel GL, Dye CC: Conscious neurosensory mapping of the internal structures of the human knee without intraarticular anesthesia. *Am J Sports Med* 26: 1-5, 1998
- 12) Lindblom S, Hedfors E: Arthroscopic and immunohistologic characterization of knee joint synovitis in osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 30: 1081-8, 1987
- 13) Sokloff L: The pathogenesis of osteoarthritis and the role of ageing. In: G Nuki (Ed). *The Aetiopathogenesis of osteoarthritis*. Turnbridge Wells, UK: Pitman Medical Publishing Co.; 1980: pp. 1-15
- 14) Haraoui B, Pelletier JP, Cloutier JM, Faure MP, Martel-Pelletier J: Synovial membrane histology and immunopathology in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 34: 153-63, 1991
- 15) Moskowitz RW: Clinical and laboratory findings in osteoarthritis. In: DJ McCarty (Ed). *Arthritis and allied conditions*. 10th ed. Philadelphia: Lea and Febiger 1983: pp. 1408-1432
- 16) Ehrlich GE: Erosive and primary generalized osteoarthritis. In: RW Moskowitz, DS Howell, VM Goldberg, HJ Mankin (Eds). *Osteoarthritis: Diagnosis and management*. Philadelphia: WB Saunders, 1984: pp 199-211
- 17) Gordon GU, Villanueva T, Schumacher HR, Gohel V: Autopsy study correlating degree of osteoarthritis, synovitis and evidence of articular calcification. *J Rheumatol* 11: 681-6, 1984
- 18) Utsinger PD, Fite FL: Immunologic evidence for inflammation in osteoarthritis: High percentage of Ia+ T lymphocytes in synovial fluid and synovium of patients with erosive osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 25: S44, 1982
- 19) Hamerman D: The biology of osteoarthritis. *N Eng J Med* 320: 1322-30, 1989, Pelletier JP. Symposium on osteoarthritis- proteases: Their involvement in osteoarthritis. *J Rheumatol* 13(S): 1-333, 1987
- 20) Fernandez-Madrid F, Karvonen RI, Teigte RA, Miller PR, An T, Negendank WG: Synovial thickening detected by MRI imaging in osteoarthritis of the knee confirmed by biopsy as synovitis. *Magn Res Imaging* 13: 177-83, 1995
- 21) Sabiston CP, Adams ME, Li DKB: Magnetic resonance imaging of osteoarthritis: Correlation with gross pathology using an experimental model. *J Orthoped Res* 5: 164-72, 1987
- 22) Ostergaard M, Stoltenberg M, Lovgreen-Nielsen P, Volek B, Jensen CH, Lorenzen I: Magnetic resonance imaging-determined synovial membrane and joint effusion volumes in rheumatoid arthritis and osteoarthritis: comparison with the macroscopic and microscopic appearance of the synovium. *Arthritis Rheuma* 40: 1856-67, 1997
- 23) Segami N, Nishimura M, Kaneyama K, Sato J, Murakami KI: Does joint effusion on T2 magnetic resonance images reflect synovitis? Comparison of arthroscopic findings in internal derangement of the temporomandibular joint. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endol* 92: 341-5, 2001
- 24) Segami N, Miyamura M, Nishimura M, Suzuki T, Kaneyama K, Murakami K: Does joint effusion on T2 magnetic resonance images reflect synovitis? Part 2. Comparison of concentration levels of proinflammatory cytokines and total protein in synovial fluid of the temporomandibular joint with internal derangements and osteoarthritis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 94: 515-21, 2002