

측두하악관절 장애 환자에서 관절원판후조직의 에스트로겐 수용체(ER)의 단백질 발현

김종윤 · 임재형 · 박광호 · 김형곤 · 허종기
연세대학교 강남세브란스병원 구강악안면외과

Abstract (J. Kor. Oral Maxillofac. Surg. 2009;35:403-410)

EXPRESSION OF ESTROGEN RECEPTORS IN RETRODISCAL TISSUE OF THE TEMPOROMANDIBULAR JOINT DISORDER PATIENTS

Jong-Yun Kim, Jae-Hyung Lim, Kwang-Ho Park, Hyung-Gon Kim, Jong-Ki Huh
Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University

Those composing temporomandibular joint (TMJ) complex such as the temporal bone, the disc and the mandibular condyle perform their own functions with organic relation. The retrodiscal tissue is the main area of pain induction and contributes to compositional change of synovial fluid. If displacement of the disc lasts long time, not only adaptive changes, but also destructive or degenerative changes may happen. It was reported that these changes and symptoms appear mostly to female rather than male and especially, in the case of patients suffering from TMJ disorder, a large quantity of female sex hormone is found in the joint synovium. And that may play a role in bone resorption and inflammation. Also, the frequency and the intensity of pain perception for female is reported to be much more than for male.

In this study, we investigated the expression extents of estrogen receptors (ER) and progesterone receptors (PR) in retrodiscal tissue with immunohistochemistry among the patients received TMJ surgery and compared with MRI findings and surgical findings. We report the relations between the expression of ER in retrodiscal tissue and the pathological change in TMJ, such as inflammation, internal derangement and osteoarthritis.

Key words: Sex hormones, Estrogen receptors, Temporomandibular joint, Immunohistochemistry

(원고접수일 2009. 10. 16 / 1차수정일 2009. 10. 26 / 2차수정일 2009. 11. 13 / 게재확정일 2009. 12. 1)

I. 서 론

측두하악관절 장애(temporomandibular joint disorders)는 측두하악관절과 관련되어 나타나는 병변으로 악안면영역의 통증, 관절잡음, 하악 기능 장애 등의 증상과 징후를 보인다. 특히 측두하악관절 복합체를 구성하는 측두골과 관절원판, 하악과두는 서로 유기적인 연관을 가지면서 기능을 하고 있다. 관절통증의 주된 유발 부위이며, 관절 삼출액의 조성 변화에 주로 관여하는 관절원판후조직은 관절원판의 변위가 지속되면서 적응성 변화가 일어나기도 하지만, 파괴성 또는 퇴행성 변화가 일어나기도 한다. 이러한 변화들과 증상은 남성보다는 여성에게서 많이 나타난다고 보고되고 있다¹⁾. 그 중에서도 가임기의 여성인 20~40대 여

성에서 가장 많이 나타나며²⁾, 나이에 따라 증상의 정도에도 차이가 있는 것으로 알려져 있다³⁾. 이렇게 여성에게서 측두하악관절 장애의 증상이 더 많이 나타나는 이유는 악관절 내장증, 염증 발현, 골관절염/골관절증과 같은 생리적으로 인의 차이와 심리적, 호르몬적, 유전학적 요인을 생각해 볼 수 있다. 또한 측두하악관절 장애가 있는 환자의 경우 관절 활액에서 여성 호르몬이 관찰되었고⁴⁾ 면역조직화학 염색 결과 사람의 측두하악관절 조직에서 에스트로겐 수용체(ER), 프로게스테론 수용체(PR) 등이 발견되고 특히 증상이 있는 환자에서 더 많은 농도로 발견되었다⁵⁾고 보고하고 있다.

측두하악관절 장애와 여성 호르몬의 연관성에 관한 연구가 진행되고는 있으나 측두하악관절 장애의 증상을 보이는 환자들에서 자기공명영상 소견(악관절 내장증, 골관절염, 관절 삼출액 등)이나 수술 소견(유착, 천공 등)과의 세부적인 비교는 이루어지지 못한 실정이다. 이에 본 연구는 측두하악관절 수술을 받은 환자들로부터 채취된 관절원판후조직의 면역조직화학 염색을 통해 ER, PR의 발현을 살펴보고, ER, PR의 발현이 측두하악관절의 구조적 변화, 골의 흡수, 관절 삼출액의 분비 등에 미치는 영향을 알아보고자 하였다.

허종기

135-720 서울시 강남구 언주로 712
연세대학교 강남세브란스병원 구강악안면외과

Jong-Ki Huh

Department of Oral and Maxillofacial Surgery,
Gangnam Severance Hospital, Yonsei University,
#712, Eonju-ro, Gangnam-gu, Seoul 135-720, Korea
Tel: 82-2-2019-3560 Fax: 82-2-3463-4052
E-mail: omshuh@yuhs.ac

II. 연구 방법 및 재료

1. 연구대상

2006년 1월부터 2007년 12월까지 측두하악관절 장애를 주소로 연세대학교 강남세브란스병원 턱관절 클리닉에 내원하여 임상검사 및 자기공명영상검사 결과 악관절 내장 증으로 진단받아 관절원판 성형술이나 절제술을 시행받은 여성 환자 37명의 37관절을 대상으로 하였다. 관절원판 성형술은 원판후조직의 외측부위를 썬기 모양으로 절제 후 봉합하였으며, 관절원판 절제술은 관절원판과 관절원판후조직을 함께 제거하였다.

2. 연구방법

1) 면역조직화학 염색

10% 중성 포르말린에 고정하여 파라핀에 포매된 조직을 5 μ m 두께로 박절하여 슬라이드에 부착시킨 후 상온에서 보관하였다. 이후 파라핀을 60 $^{\circ}$ C에서 1시간 동안 액화한 뒤, 자일렌(xylene)을 이용하여 완전히 탈랍시키고 단계적 에탄올에 함수시켰다. 상온에서 10분간 3% 과산화수소에 처리하여 내인성 과산화효소(endogenous peroxidase)의 활성을 억제시키고 슬라이드가 건조되지 않도록 주의하면서 pH 7.4의 Phosphate buffered saline (PBS)으로 5분간 2회 수세하였다.

비특이적 단백질과의 결합을 방지하기 위해 차단혈청 (serum blocking solution)을 10분간 처리한 후 1차 항체 ER를 1:700으로 희석하여 37 $^{\circ}$ C에서 2시간 동안 반응시켰다. ER 단일클론 항체(MAB463 Chemicon[®], USA)는 151에서 165 residues에 해당하는 올리고펩타이드를 쥐에 면역화시켜 제조된 것이다. PBS로 3분간 3회 수세한 후 2차 항체 (biotinylated secondary antibody)를 실온에서 25분간 반응시키고 PBS로 3분간 3회 수세하였다. 3차 항체(streptavidin-HRP-conjugated tertiary antibody)를 실온에서 25분간 반응시킨 뒤 PBS로 3분간 3회 수세하였다. 이와 같은 과정은 Cap-Plus[™] Detection Kit(Zymed[®] Laboratories, CA, USA)를

사용하였다. Diaminobenzidine tetrahydrochloride (DAB)로 발색하고 헤마톡실린(hematoxylin)으로 대조 염색한 후에 탄올로 탈수하여 글리세린(glycerin)으로 봉입하였다.

PR의 경우 PR 단일클론 항체(MAB462 Chemicon[®], USA)를 사용하였으며 이는 992에서 933 residues에 해당하는 올리고펩타이드를 쥐에 면역화시켜 제조된 것이다.

음성 대조군은 1차 항체 대신 PBS를 반응시켰다.

2) 면역조직화학 염색의 평가

ER과 PR에 대한 염색을 조사하여 발현과 비발현으로 구분하였다. 음성 대조군과 비교하여 양성으로 염색된 부위가 나타난 경우를 “발현”으로, 음성 대조군과 비교하여 양성으로 염색된 부위가 나타나지 않은 경우를 “비발현”으로 판정하였다(Fig. 1).

3) 자기공명영상 분석

자기공명 T1 강조영상에서 관절원판의 상태 및 변위 정도를 정상 위치(normal position), 복위성 관절원판 변위(disc displacement with reduction), 초기 비복위성 관절원판 변위(early stage of disc displacement without reduction), 후기 비복위성 관절원판 변위(late stage of disc displacement without reduction)로 구분하였다(Table 1)⁶⁾. 또한 하악과두와 측두골의 골 파괴 정도에 따라 정상 범주(normal), 경도(mild), 중등도(severe)의 골관절염으로 분류하였다(Fig. 2)⁷⁾. 자기공명 T2 강조영상에서 고강도 신호로 관찰되는 관절 삼출액의 양에 따라 관찰안됨(Grade 0), 소량(Grade 1), 다량(Grade 2), 과다량(Grade 3)의 4군으로 분류하였다(Table 2, Fig. 3)^{6,8)}.

4) 수술 소견

수술시 관절원판과 관절원판후조직의 상태를 유착이나 천공이 관찰되지 않는 집단, 관절원판 또는 관절원판후조직이 관절외에 일부 또는 전체가 붙어있는 유착(adhesion)이 발견된 집단, 상관절강과 하관절강이 개통되어 있는 천공(perforation)이 있는 집단, 유착과 천공이 함께 나타난 집단의 4군으로 나누었다.

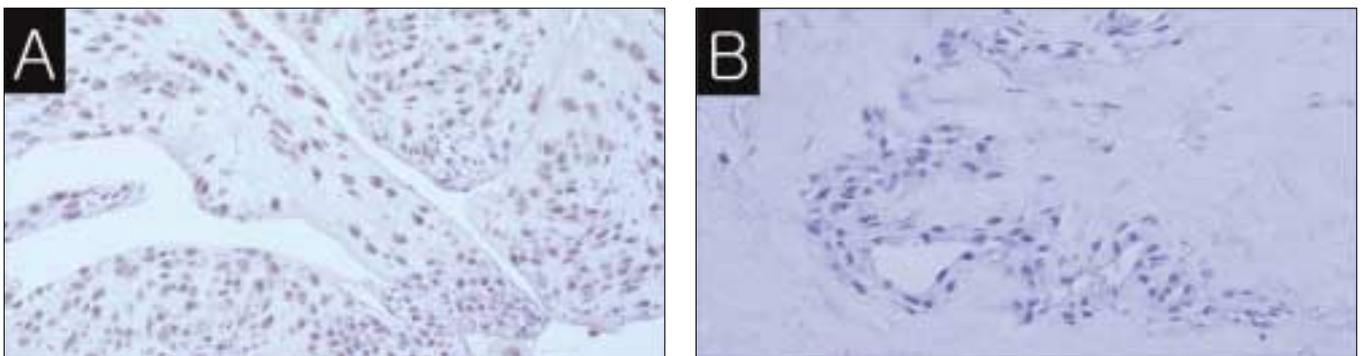


Fig. 1. Immunohistochemistry. There are brown spots (A) with expression of estrogen receptors, There is no brown spot (B) with non-expression of estrogen receptors.

Table 1. Classification of the disc status of TMJ

Disc Status	Diagnostic criteria of disc position with MR evidence
Normal	The disc is biconcave with the posterior band lying over the condyle, and the central thin zone is located between the condyle and the posterior part of the articular eminence.
DDcR	When the jaw closes, the disc displace anteriorly, anterolaterally, or anteromedially. But when the jaw opens, the disc reduces to a normal position.
EDDsR	The disc remains displaced relative to the condylar head, regardless of the jaw position. Slight thickening of posterior edge or beginning anatomical deformity of the disc. When the jaw closes, the disc displace slight forward. When the jaw opens, anatomical deformity of the disc is seen.
LDDsR	The disc displacement is similar to EDDsR, and also significant anatomical deformity of the disc is seen such as spectacles shape or amorphous form. When the jaw opens, the disc is moving follow the anteriorly movement of mandibular condyle without anatomical deformity of it.

DDcR: Disc displacement with reduction, EDDsR: Early stage of disc displacement without reduction, LDDsR: Late stage of disc displacement without reduction.

5) 통계 분석

상기 각각의 항목에 대하여 통계학적 유의성을 보기 위하여 SAS 통계분석 프로그램(version 9.0)을 이용하여 비모수 통계분석법인 카이제곱 검정(기대빈도수가 5 이하인 경우는 Fisher의 정확도 검정)을 시행하여 유의수준 5%에서 통계학적인 유의성을 검증하였다.

Table 2. Classification of joint effusion with MR evidence

Grade	Diagnostic criteria of joint effusion with MR evidence
Grade 0	No evidence of high signal intensity in the joint space
Grade 1	Fluid collection is seen in the boundary of temporal bone and disc or high signal intensity is visible within the folded disc
Grade 2	High signal intensity is visible in the anterior recess of upper or lower joint space. It extends outside the boundary of the disc
Grade 3	High signal intensity is seen in the whole region of the upper or lower joint space.

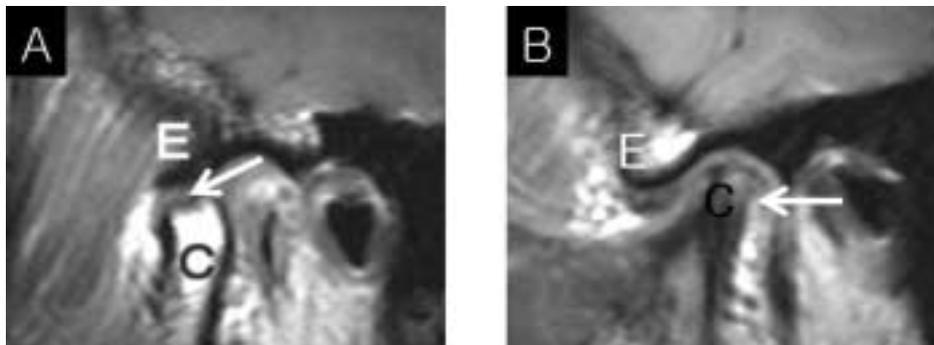


Fig. 2. Osteoarthritis/Osteoarthritis. Bony changes and differential signal intensities of condylar head and temporal bone are seen (arrow). Mild (A) and severe (B) stage of osteoarthritis/osteoarthritis. C: mandibular condyle, E: eminence of temporal bone.

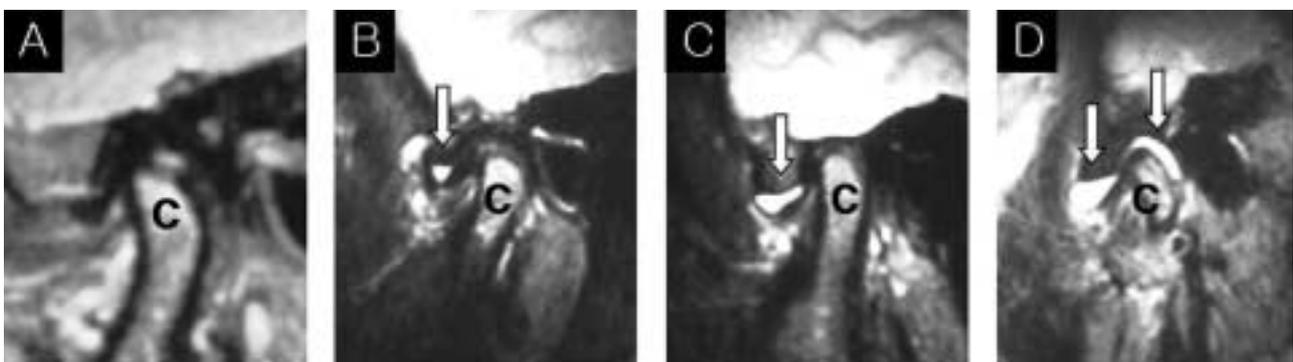


Fig. 3. Grades of the MR evidence of joint effusion (arrow). Grade 0 (A): No figure of high signal intensity is seen, Grade 1 (B): Fluid collection is seen in the boundary of temporal bone and disc, Grade 2 (C): Fluid collection expand the capsule slightly, Grade 3 (D): Large amount of fluid collection is seen in the upper joint space, C: mandibular condyle.

Ⅲ. 결 과

연구대상 37명의 평균연령은 34.1세(20세~70세)였다. 26명이 관절원판 성형술을 시행 받았으며, 나머지 11명이 관

절원판 절제술을 시행받았다. 면역조직화학 염색에서 ER만 발현된 경우는 11명, ER과 PR이 동시에 발현된 경우는 3명, 모두 발현되지 않은 경우는 23명이었으며 PR만 단독으로 발현된 경우는 없었다(Table 3).

Table 3. MRI findings, surgical findings and expression of hormones in TMJ disorder patients

case	age	MRI findings			name of operation	Surgical findings		Expression of hormones	
		ID	JE	OA		adh	perf	ER	PR
1	24	EDDsR	2	mild	D/P	X	O	X	X
2	33	LDDsR	1	mild	D/P	X	X	X	X
3	34	LDDsR	1	severe	D/P	O	O	O	O
4	22	EDDsR	1	normal	D/P	X	X	X	X
5	27	LDDsR	1	mild	D/P	X	O	X	X
6	54	LDDsR	0	severe	D/S	X	O	X	X
7	22	LDDsR	0	mild	D/S	O	O	X	X
8	22	LDDsR	0	severe	D/S	X	O	O	O
9	43	DDcR	0	severe	D/S	O	O	O	O
10	61	LDDsR	2	mild	D/S	X	O	O	X
11	57	LDDsR	2	mild	D/P	X	X	X	X
12	30	LDDsR	0	mild	D/P	X	O	O	X
13	40	LDDsR	3	mild	D/S	O	O	X	X
14	70	LDDsR	2	mild	D/S	X	O	X	X
15	35	LDDsR	1	mild	D/P	O	O	X	X
16	26	LDDsR	0	mild	D/P	O	O	X	X
17	30	LDDsR	1	mild	D/P	X	O	O	X
18	22	LDDsR	1	mild	D/P	X	X	X	X
19	31	LDDsR	0	mild	D/S	X	O	X	X
20	29	LDDsR	1	mild	D/P	O	O	X	X
21	28	LDDsR	0	mild	D/P	X	X	O	X
22	25	LDDsR	1	mild	D/S	O	O	O	X
23	29	LDDsR	2	mild	D/S	O	O	O	X
24	56	DDcR	0	mild	D/P	O	X	X	X
25	23	LDDsR	2	severe	D/P	X	O	X	X
26	36	LDDsR	1	mild	D/P	X	O	O	X
27	38	LDDsR	1	mild	D/P	X	X	O	X
28	20	LDDsR	0	mild	D/P	X	O	X	X
29	24	LDDsR	2	mild	D/P	X	X	X	X
30	33	EDDsR	2	normal	D/P	X	X	X	X
31	26	LDDsR	0	mild	D/P	X	X	X	X
32	24	LDDsR	0	mild	D/P	X	O	O	X
33	34	EDDsR	1	normal	D/P	X	X	O	X
34	32	LDDsR	0	mild	D/S	X	O	O	X
35	25	LDDsR	1	mild	D/P	X	O	X	X
36	50	LDDsR	1	mild	D/P	O	O	X	X
37	47	EDDsR	2	normal	D/P	X	X	X	X

ID: Internal derangement, JE: Joint effusion, OA: Osteoarthritis/Osteoarthrosis of TMJ, adh: Adhesion, perf: Perforation, ER: Estrogen receptors, PR: Progesterone receptors, DDcR: Disc displacement with reduction, EDDsR: Early stage of disc displacement without reduction, LDDsR: Late stage of disc displacement without reduction, D/P: Discoplasty, D/S: Discectomy

1. 자기공명영상과의 비교

1) 악관절 내장증과의 비교

관절원판의 위치나 형태에 따른 평가에서 정상 위치군은 없었으며 복위성 관절원판 변위군은 2명, 초기 비복위성 관절원판 변위군은 5명, 후기 비복위성 관절원판 변위군은 30명이었다.

ER의 발현빈도는 후기 비복위성 관절원판 변위군에서 초기 비복위성 관절원판 변위군에 비해 상대적으로 많았다(Table 4).

2) 골관절염/골관절증과의 비교

골관절염/골관절증에 관련하여 정상범주는 4명, 경도는 28명, 중등도는 5명이었다.

ER의 발현빈도는 정상군이나 경도군에 비해 중등도군에서 상대적으로 많았다(Table 5).

3) 관절 삼출액과의 비교

관절 삼출액에 대한 평가에서 관찰되지 않은 경우 13명, 소량 14명, 다량 9명, 과다량 1명이었다.

ER의 발현빈도는 관절 삼출액이 적은 경우(관찰되지 않았거나 소량 관찰된 경우)에서 관절 삼출액이 많은 경우(다량 및 과다량 관찰된 경우)보다 상대적으로 많았다(Table 6).

Table 4. Frequency of estrogen receptors expression according to TMJ disc status on MRI

disc status	Expression of ER	Non-expression of ER
Normal	0 (0.0%)	0 (0.0%)
DDcR	1 (50.0%)	1 (50.0%)
EDDsR	1 (20.0%)	4 (80.0%)
LDDsR	12 (40.0%)	18 (60.0%)

DDcR: Disc displacement with reduction, EDDsR: Early stage of disc displacement without reduction, LDDsR: Late stage of disc displacement without reduction.

*p-value (Fisher's exact test): 0.2929

Table 5. Frequency of estrogen receptors expression according to TMJ osteoarthritis/osteoarthrosis on MRI

Osteoarthrosis	Expression of ER	Non-expression of ER
Normal	1 (25.0%)	3 (75.0%)
Mild	10 (35.7%)	18 (64.3%)
Severe	3 (60.0%)	2 (40.0%)

p-value (Fisher's exact test): 0.3809

2. 수술 소견과의 비교

유착이나 천공이 관찰되지 않은 경우는 11명, 유착만 발견된 경우는 1명, 천공만 발견된 경우는 15명이었고, 유착과 천공이 동시에 발견된 경우는 10명이었다.

ER의 발현빈도는 수술시 천공이 발견된 군에서 수술시 악관절 내장증 이외의 소견이 발견되지 않은 군에 비해 상대적으로 많았다(Table 7).

IV. 고 찰

측두하악관절 장애의 주요 증상은 구강악안면영역의 통증, 관절잡음, 하악 기능 장애 등이 있으며 근육성 장애, 관절원판 변위 등의 구조적 장애, 골관절염과 골관절증을 포함하는 염증성 장애, 심인성 장애 등으로 구별되어진다⁹⁾.

측두하악관절은 관절원판, 측두골과 하악과두, 인대, 관절 활액 등이 유기적으로 연결되어 있는 복합체이다. 이들 복합체는 관절에 가해지는 물리적인 힘과 관절 복합체에서 분비되는 여러 가지 생리학적 분비물에 의해 기계적 또는 화학적인 자극을 받게 된다¹⁰⁾. 이 복합체 중 하나의 조직에 외상, 염증 등의 이유로 변질이 생긴다면 이는 유기적으로 연결되어 있는 관절 조직 전체에 영향을 미치게 될 것이며¹¹⁾, 이렇게 영향을 받은 복합체는 적응성, 보상성 변화를 보이거나 비적응성, 퇴행성 변화를 보이게 된다. 즉, 측두하악관절 복합체도 다른 인체 기관과 마찬가지로 조직의

Table 6. Frequency of estrogen receptors expression according to the amount of synovial fluid collection on MRI

Joint Effusion	Expression of ER	Non-expression of ER
Grade 0	6 (46.2%)	7 (53.8%)
Grade 1	6 (42.9%)	8 (57.1%)
Grade 2	2 (22.2%)	7 (77.8%)
Grade 3	0 (0.0%)	1 (100.0%)

* p-value (Fisher's exact test): 0.1281

Table 7. Frequency of estrogen receptors expression according to surgical findings such as adhesion and perforation of TMJ disc and retrodiscal tissue

Surgical findings	Expression of ER	Non-expression of ER
None	3 (27.3%)	8 (72.7%)
Adhesion	0 (0.0%)	1 (100.0%)
Perforation	7 (46.7%)	8 (53.3%)
Adh + Perf	4 (40.0%)	6 (60.0%)

Adh + Perf : Adhesion + Perforation

* p-value (Fisher's exact test): 0.1606

흡수와 재생이 반복되며 항상성을 유지하고 있는데 만일, 그 자극의 빈도 및 강도가 조직의 재생 능력을 초과하는 경우 비적응성, 퇴행성 변화가 일어나게 되어 골관절염, 관절원판의 변형, 유착 및 천공 등의 파괴성 반응을 보이게 될 것이다¹²⁾.

이러한 측두하악관절 장애의 증상들은 남성보다는 여성에게서 많이 나타나며¹¹³⁾ 특히 20~40대의 가임기 여성에서 가장 많이 나타나는데²⁾, 이는 악관절 내 생리적 요인의 차이와 호르몬적, 유전학적, 심리적요인을 생각해 볼 수 있다. 또한 측두하악관절의 구조적인 변화의 남녀 간 비율은 비슷하나 실제 측두하악관절 장애로 치료받는 환자의 80%는 여성임¹⁴⁾을 볼 때, 측두하악관절 장애를 일으키는 요인으로 앞서 언급한 관절의 적응 능력도 생각해 볼 수 있다. Arnett 등¹⁵⁾은 여성호르몬이 측두하악관절의 적응 능력을 결정짓는 데에 영향을 미친다고 보고하였고, Landi 등⁴⁾은 측두하악관절 장애가 있는 환자의 경우 관절 활액에서 여성 호르몬이 발견된다고 보고하였으며, 또한 Abubaker 등⁵⁾은 면역조직화학 염색을 통해 사람의 측두하악관절 조직에서 ER 및 PR을 발견하였는데, 증상이 있는 여자 환자에서 ER은 71.4%, PR은 42.9%의 비율로 발현되는데 반해, 증상이 없는 여자 환자에서는 ER 14.3%와 PR은 0.0%, 증상이 없는 남자 환자에서는 ER 37.5%와 PR 25.5%의 발현을 보였다고 한다. 이러한 보고들은 에스트로겐 등의 성호르몬이 관절의 적응 능력과 상관관계가 있을 것이라는 주장을 뒷받침해준다.

성호르몬 수용체는 특정 조직의 세포에 존재하는 단백질로, 주로 지방, 자궁, 질 등의 여성 생식기와 중추신경계¹⁶⁾ 등에 존재하며, 보고에 의하면 사람의 관절 연골세포에서도 고농도의 ER이 발견된다⁵⁾. 특정 조직에 존재하는 성호르몬 수용체들이 그에 해당하는 호르몬과 만나게 되면 복합체를 형성하고 세포의 핵 속에 쌓이게 되는데, 이를 바탕으로 본 연구에서는 여성호르몬 수용체(ER, PR)의 발현이 측두하악관절의 구조적 변화, 골의 흡수, 관절 삼출액의 분비 등에 미치는 영향을 알아보고자 하였으며, 그 결과 총 여자환자 37명 중 14명(37.8%)에서 여성호르몬 수용체가 발현되었다. PR은 3명의 관절에서 발현되었는데 ER의 발현 없이 단독으로 PR만 발현된 경우는 없었으며 이는 기존의 연구와 일치하였다⁵⁾.

연구기간동안 본원에서 수술한 전체 환자 중 6명(6관절)은 남자였으며, 3명에서 ER이 발현되었고 그중 1명은 PR이 함께 발현되었다. 하지만 성별 또는 연령대별 여성호르몬 발현의 차이를 분석하기에는 표본의 숫자가 너무 적어 연구대상에서 제외하였다.

관절원판 변위는 주로 관절원판의 전(내)방으로의 위치 이상과 형태 이상을 보이는데, 관절원판이 전방으로 변위되는 경우 관절원판은 위축되거나 접히게 되며, 원판 후방대(posterior band)와 관절원판후조직은 얇아지면서 늘어나게 되고 관절원판 변위 초기에 측두골과 관절원판간의 공

간을 일시적으로 늘려주어 외부의 자극으로부터 관절을 보호하는 결과를 보인다^{17,18)}. 또한 관절원판후조직에서는 치밀한 결합조직의 생성, 혈행의 감소, 신경분포의 감소 등의 적응성 변화가 관찰된다¹⁹⁾. 하지만 에스트로겐(estrogen)은 교원질(collagen)과 탄력소(elastin) 합성에 영향을 미치며²⁰⁾, 이렇게 에스트로겐의 영향을 받은 조직의 새롭게 생성된 교원질의 경우 기존의 제1형 교원질보다 미성숙하여 신축성이 높으며²¹⁾, 이러한 경우 관절이 변화나 자극에 적응한다면 관절원판후조직이 성숙한 교원질로 바뀌게 되겠지만 새로 생성되어 아직 미성숙한 시기에 계속적인 자극에 노출되게 된다면 관절원판후조직은 더욱 쉽게 파괴될 수 있고 이는 측두하악관절의 적응성 변화인 치밀한 결합조직의 형성을 방해하여 구조적인 변화를 심화시키는 요인이 될 수 있다²²⁾.

하악과두가 전후방으로 운동하면서 발생하는 음압(pumping mechanism)에 의해 관절원판후조직의 풍부한 혈류가 관절내로 공급되는데 이는 관절의 영양공급과 윤활작용에 있어 중요한 요소이다²³⁾. 그러나 관절에 무리한 힘이 가해지면 관절내압이 상승하게 되고 이는 관절의 허혈을 초래하며²⁴⁾, 허혈은 세포기능에 영향을 미쳐 자유기(free radicals)를 방출하여 조직의 가수분해를 유도한다^{25,26)}. 또한 영양공급과 혈류공급이 부족해지고 자유기에 의한 조직의 분해가 증가하면서 조직은 재생과 흡수의 균형을 잃게 되어 골관절염 혹은 천공과 같은 퇴행성 변화가 진행되기 쉬워진다. 본 연구에서는 후기 비복위성 관절원판 변위군과 정상 범위에서 경도를 거쳐 중등도의 골관절염/골관절증군으로 갈수록 ER의 발현빈도가 높음이 관찰되었으며, 이는 에스트로겐과 골 파괴간의 연관성이 추측되나 에스트로겐이 골세포의 활성을 억제하여 골의 흡수를 억제한다⁴⁾는 점에서 에스트로겐이 골 파괴를 직접 유도한 것인지 아니면 골 파괴를 억제하는 과정에서 발현빈도가 높게 나타난 것인지는 논란의 여지가 있고, 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

일반적으로 염증의 발현 시에는 삼출물이 분비되며, 측두하악관절에 염증 반응이 일어나는 경우에도 관절 삼출액이 분비된다. 통증을 보이는 측두하악관절의 80%에서 관절 삼출액이 관찰되었다는 보고가 있다^{27,28)}. 그러나 염증기의 관절 삼출액은 외부 자극에 대한 보상기전으로 발생하여 윤활작용, 영양공급 및 혈류공급의 역할을 수행하기도 한다¹⁰⁾. 이런 점에서 증가되었던 관절 삼출액의 감소는 손상된 조직이 회복되는 과정으로도 볼 수 있지만 관절의 적응성 변화를 더디게 하는 요인으로도 작용할 수 있을 것이다. 이는 에스트로겐의 투여 시 관절 삼출액의 감소와 측두하악관절의 파괴성 변화를 보인 동물 실험결과²⁹⁾를 통해서 뒷받침할 수 있다. 본 연구에서는 관절 삼출액이 관찰되지 않거나 소량만 관찰된 경우에서 ER의 발현빈도가 높았다. 이는 ER이 관절 삼출액의 감소를 유도했을 수도 있고, 관절 삼출액이 감소한 이후 과정에서 ER이 발현되었을 가

능성도 있다. 기존의 연구에서 보이듯 에스트로겐은 신경 펩타이드(neuropeptide)의 분비를 조절하여 염증성 변화에 기여함으로써 염증반응의 증상인 발열, 발적, 부종(삼출액의 증가) 등을 보이기도 하며²⁹⁾, 반대로 부신 피질계의 활성을 유도하거나 면역세포로부터 유리되는 염증유도 사이토카인(proinflammatory cytokine)의 형성을 억제하는 기전을 통해 삼출물의 형성을 억제하기도 한다³⁰⁾. 이와 같이 삼출액에 대한 에스트로겐의 기능 또한 논쟁의 여지가 있고, 따라서 에스트로겐이 관절 삼출액에 미치는 영향에 대해서도 추가적인 연구가 필요하다.

여러 수술 소견 중에서는 천공이 발견된 경우에서 ER의 발현빈도가 높게 나타났는데, 이 또한 ER이 관절원판의 적응성 변화를 방해했는지, 아니면 관절원판의 파괴성 변화 이후 치유과정에서 ER이 발현 되었는지는 아직 결론짓기 어렵다.

이번 연구를 통해서 통계적으로 유의성 있는 결과가 나오지 않았지만 이는 대상의 숫자가 충분하지 못한 점에서도 이유를 찾을 수 있으며, 향후 더 많은 대상을 이용한 연구가 필요할 것으로 사료된다.

마지막으로 가입기 여성과 폐경기 여성을 나이로 구분하여 분석하고자 하였으나, 최근에는 폐경기 이후 호르몬 요법을 시행받는 경우가 많은 것을 감안할 때 본 연구에서는 그에 대한 사전조사가 분명하지 않아 정확한 비교가 어려웠으며 실제로 ER의 발현비율에 있어 연령별 차이는 보이지 않았다.

V. 결 론

측두하악관절 장애를 주소로 본원에 내원하여 임상 검사 및 자기공명영상 검사 결과 악관절 내장증, 골관절염, 활액막 연골종증 등으로 진단된 환자들 중에서 관절원판 성형술 또는 관절원판 절제술을 시행받은 여자 환자 42명을 대상으로 하여, 수술을 통해 제거된 관절원판후조직에서의 ER과 PR의 발현 양상에 대해 알아보고, ER, PR의 발현이 측두하악관절의 구조적 변화, 골의 흡수, 관절 삼출액의 분비 등에 미치는 영향을 알아보려고 하였다. 그리하여 각 군을 비교 분석한 결과 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. ER은 14개의 관절에서 발현(37.8%)되었고, PR은 3개의 관절에서 발현(8.1%)되었다. PR의 단독 발현은 없었으며 항상 ER과 함께 발현되었다.
2. 비복위성 관절원판 변위군에서 후기(40.0%)의 경우가 초기(20.0%)의 경우보다 ER의 발현빈도가 높았다($p=0.2929$).
3. 골관절염/골관절증이 심해질수록 ER의 발현빈도가 높았다($p=0.0860$).
4. 관절 삼출액 소견은 삼출액의 양이 적게 관찰된 경우(44.4%)가 많이 관찰된 경우(20.0%)보다 ER의 발현빈도가 높았다($p=0.1281$).

5. 수술 소견과의 비교시 천공이 관찰된 경우(44.0%)가 그렇지 않은 경우(27.2%) 보다 ER의 발현 빈도가 높았다($p=0.1606$).

수술시 나타날 수 있는 충혈, 유착, 천공 등의 소견 중 천공을 보인 경우, 후기의 비복위성 관절원판 변위군, 중등도의 골관절염/골관절증군, 관절 삼출액이 없거나 소량 관찰된 군 등에서 ER의 발현 빈도가 높게 나왔다. 이는 ER의 발현이 교원질과 탄력소의 합성에 관여하여 조직의 성질을 변화시키고 조직의 적응성 변화를 방해하는 것으로 볼 수도 있지만 과골세포의 작용을 억제하며 병의 진행을 막는 과정 등에서 나타나는 것일 수도 있다.

향후 증상 및 호르몬 발현과 연관된 비교 연구가 필요할 것으로 사료되며, 더 많은 대상과의 비교 연구가 필요할 것으로 사료된다.

참고문헌

1. LeResche L. Epidermiology of temporomandibular disorders: Implications for the investigation of etiologic factors. *Crit Rev Oral Biol Med* 1997;8:291-305.
2. Kullila M, PM Niemi, S Kuttilla, P Alanen, Y Le Bell. TMD treatment need in relation to age, gender, stress, and diagnostic subgroup. *J Orofac Pain* 1998;12:67-74.
3. Meisler JG. Chronic pain conditions in women. *J Womens Health* 1999;8:313-20.
4. Landi N, Lombardi I, Manfredini D, Casarosa E, Biondi K, Gabbanini M, et al. Sexual hormone serum levels and temporomandibular disorders: A preliminary study. *Gynecol Endocrinol* 2005;20:99-103.
5. Abubaker AO, Raslan WF, Sotereanos GC. Estrogen and progesterone receptors in temporomandibular joint discs of symptomatic and asymptomatic persons: A preliminary study. *J Oral Maxillofac Surg* 1993;51:1096-100.
6. Ko JY, Kim KD, Park CS. Magnetic resonance evidence of joint effusion in patients with temporomandibular joint disorders. *Korean J Oral Maxillofac Radiol* 2001;31:73-84.
7. Huh JK, Park KK, Choi MA, Kim HG. Expression of matrix metalloproteinase-1 and -2 mRNA in retrodiscal tissue of the temporomandibular joint. *J Kor Oral Maxillofac Surg* 2003;29:212-8.
8. Huh JK, Kim HG. Relationship between histologic features of the retrodiskal tissues and magnetic resonance imaging findings in temporomandibular joint internal derangement. *J Kor Oral Maxillofac Surg* 2000;25:378-82.
9. Dworkin SF, LeResche L. Research diagnostic criteria for temporomandibular disorders: review, criteria, examinations and specifications, critique. *J Craniomandib Disord* 1992;6:301-55.
10. Stegenga B. Osteoarthritis of the temporomandibular joint organ and its relationship to disc displacement. *J Orofac Pain* 2001;15:193-205.
11. Stegenga B, de Bont LGM, Boering G. Osteoarthritis as the cause of craniomandibular pain and dysfunction: A unifying concept. *J Oral Maxillofac Surg* 1989;47:249-56.
12. Stegenga B, de Bont LGM, Boering G, van Willigen JD. Tissue responses to degenerative changes in the temporomandibular joint. A review *J Oral Maxillofac Surg* 1991;49:1079-88.
13. LeResche L, Saunders K, Von Korff MR, Barlow W, Dworking SF. Use of exogenous hormones and risk of temporomandibular disorder pain. *Pain* 1997;69:153-60.
14. Kapila S, Xie Y. Targeted induction of collagenase and stromelysin by relaxin in unprimed and beta-estradiol-primed

- diarthrodial joint fibrocartilaginous cells but not on synoviocytes. *Lab Invest* 1998;78:925-38.
15. Arnett GW, Milan SB, Gottesman L. Progressive mandibular retrusion-idiopathic condylar resorption. Part I *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1996;10:8-15.
 16. McGuire WL, Horowitz KB, Pearson OH, Segaloff A. Current status of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *Cancer* 1977;32:2934-47.
 17. Kaplan PA, Helms CA. Current status of temporomandibular joint imaging for the diagnosis of internal derangements. *AJR Am J Roentgenol* 1989;152:697-705.
 18. Stegenga B. Osteoarthritis of the temporomandibular joint organ and its relationship to disc displacement. *J Orofac Pain* 2001;15:193-205.
 19. Isberg A, Isacsson G. Tissue reactions associated with internal derangement of the temporomandibular joint: A radiographic, cryomorphologic, and histologic study. *Acta Odontol Scand* 1986;44:159-64.
 20. Corvol M, O Blanchard, L Tsagris. Bone and cartilage responsiveness to sex steroid hormones. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1992;43:415-8.
 21. Gage JP. Collagen biosynthesis related to temporomandibular joint clicking in childhood. *J Prosthet Dent* 1985;53:714-7.
 22. Milam SB, Aufdemorte TB, Sheridan PJ, Triplett RG, Van Sickels JE, Holt GR. Sexual dimorphism in the distribution of estrogen receptors in the temporomandibular joint complex of the baboon. *Oral Surg Oral Med Pathol* 1987;64:527-32.
 23. Wilkinson TM, Crowley CM. A histologic study of retrodiscal tissues of the human temporomandibular joint in the open and closed position. *J Orofac Pain* 1994;8:7-17.
 24. Nitzan DW, Mahler Y, Simkin A. Intra-articular pressure measurements in patients with suddenly developing, severely limited mouth opening. *J Oral Maxillofac Surg* 1992;50:1038-43.
 25. Romanelli GG, Harper R, Mock D, Pharoah MJ, Tenenbaum HC. Evaluation of temporomandibular joint internal derangement. *J Orofac Pain* 1993;7:254-62.
 26. Kubota T, Kubota E, Matsumoto A, Kawai Y, Saito H, Mikuni-Takagaki Y, et al. Identification of matrix metalloproteinases (MMPs) in synovial fluid from patients with temporomandibular disorder. *Eur J Oral Sci* 1998;106:992-8.
 27. Ratcliffe A, Israel HA, Saed-Nejad F, Diamond B. Proteoglycans in the synovial fluid of the temporomandibular joint as an indicator of changes in cartilage metabolism during primary and secondary osteoarthritis. *J Oral Maxillofac Surg* 1998;56:204-8.
 28. Takahashi T, Nagai H, Seki H, Fukuda M. Relationship between joint effusion, joint pain, and protein levels in joint lavage fluid of patients with internal derangement and osteoarthritis of the temporomandibular joint. *J Oral Maxillofac Surg* 1999;57:1187-93.
 29. Flake NM, Hermanstynne TO, Gold MS. Testosterone and estrogen have opposing actions on inflammation-induced plasma extravasation in the rat temporomandibular joint. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2006;291:343-8.