

측두하악 관절장애 환자의  
관절원판 후조직에서의  
COX (Cyclooxygenase) -1 과  
COX-2 의 발현

연세대학교 대학원  
치 의 학 과  
김 선 영

측두하악관절장애 환자의  
관절원판 후조직에서의  
COX (Cyclooxygenase) -1 과  
COX-2 의 발현

지도교수 김형곤

이 논문을 석사 학위 논문으로 제출함

2003년 7월 일

연세대학교 대학원

치 의 학 과

김 선 영

# 김선영의 석사 학위 논문을 인준함

심사위원 \_\_\_\_\_인

심사위원 \_\_\_\_\_인

심사위원 \_\_\_\_\_인

연세대학교 대학원

2003년 7월 일

## 감사의 글

이 논문이 나오기까지 연구의 중심을 잃지 않게 도와주신 김형곤 교수님께 감사드립니다. 그리고 도움말씀을 해주시고 연구 방법을 지도해주신 허종기 선생님께 진심으로 감사드립니다.

논문이 나오기까지 많은 도움 말씀을 해주셨던 선생님들께 이 지면을 빌어 다시 한번 감사드립니다. 실험을 위해 도와주셨던 영동세브란스병원 구강악안면외과 의국원 선생님들께도 감사드립니다.

실험을 많이 도와주시고, 끝까지 도움말씀 주신 경상대학교 생화학교실 하영술 선생님께도 진심으로 감사드립니다.

실험결과가 잘 나오지 않아 한 학기 연기할 때도, 논문 때문에 집을 많이 비울때도 6개월된 손녀딸을 잘 돌봐주신 아버님, 어머님께 진심으로 감사드리며, 논문을 쓰느라 미국에 같이 못가서 외로운 남편께도 너무 미안하고 고맙습니다.

옆에서 같이 많이 못놀아줘서 미안한 지민이, 항상 옆에서 자문역할을 해준 남편 박종배, 너무너무 사랑하고 고맙습니다.

2003년 6월

김 선 영



III. 결과 .....	
IV. 고찰 .....	
V. 결론 .....	
참고문헌 .....	
영문요약 .....	

## 그림 차례

Fig 1. Degree of MR evidence of joint effusion(open arrow) in T2-weighted image. ....	8
Fig 2. Western blot analysis of COX-1, COX-2 in TMJ retrodiscal tissues. ....	11



## 표 차 례

Table 1. Classification of internal derangement of TMJ. ....	6
Table 2. Classification of the MR evidence of joint effusion. ....	7
Table 3. Expression of COX-1 and 2 in retrodiscal tissue of the temporomandibular joint. ....	10
Table 4. Frequency of COX-1, COX-2 expression according to TMJ internal derangement on MR T1-weighted images. .....	12
Table 5. Frequency of COX-2 expression according to TMJ osteoarthritis. ....	13
Table 6. Frequency of COX-2 expression according to the amount of synovial fluid collection on MR T2-weighted image. ....	13
Table 7. Frequency of COX-2 expression according to surgical findings of retrodiscal tissue. ....	14

## 측두하악관절장애 환자의 관절원판 후조직에서의 COX(Cyclooxygenase)-1과 COX-2 의 발현

측두하악관절 복합체를 구성하는 측두골과 관절원판, 하악과두는 서로 유기적인 연관을 가지면서 기능을 하고 있다. 관절통증의 주된 유발 부위이며, 관절 삼출액의 조성변화에 주로 관여하는 관절원판 후조직은 관절원판의 변위가 지속되면 적응성 변화가 일어나기도 하지만, 파괴성 또는 퇴행성 변화가 일어나기도 한다. 측두하악관절 장애 환자의 활액 분석을 통해 관절 내의 염증이나 관절원판 변위, 골관절증 등과 같은 관절내 병변을 유발하는 요소들을 찾고자 하는 분자생물학적 연구들이 시행되어져 왔으며, 최근에는 활액내에서 검출되는 Cyclooxygenase (COX)와 관절 병변과의 연관성을 찾고자 하는 보고들이 있다. 본 연구는 측두하악관절장애로 인하여 측두하악관절 수술을 받은 환자들을 대상으로 직접 관절원판 후조직을 채취하여 그 조직표본으로 Western blot 을 통해 COX-1, COX-2의 발현여부와 자기공명영상 소견과 수술 소견을 각각 비교하여 관절원판 후조직에서의 COX-1과 COX-2의 발현이 염증발현과 연관이 있는지를 검증해 보고자 하였다.

연구대상은 연세대학교 영동세브란스병원에서 측두하악관절장애로 관절원판 성형술이나 절제술을 시행받았던 19명이었다. 그중 1명은 조직의 크기가 너무 작아 실험을 할 수 없었다. COX-1과 COX-2는 Western blot을 통해 검출여부를 확인하였다.

COX-1은 18관절 모두에서 발현이 되었으나, COX-2는 5관절에서만 발현이 되었다. 비복원성 관절원판변위 후기에서 COX-2가 발현된 관절의 빈도 42.8% (3/7관절)는 초기 22.2% (2/9관절)보다 높았으나, 통계학적으로 유의한 차이는 보이지 않았다.

자기공명영상에서 골관절증은 COX-2가 검출된 5관절 모두에서 관찰되었으나, 검출되지 않은 13관절중에서 3관절(23.1%)이 관찰되어 통계학적으로 유의한 차이를 보였다. 비록 관절수는 작지만 중증도의 골관절증에서는 2관절 중 2관절(100%)에서 COX-2가 검출되어 다른 군에 비해 훨씬 높은 발현빈도를

보였다. COX-2 는 측두하악관절 삼출 소견이 관찰될 때가 더 높은 빈도에서 발현이 되었으나, 통계학적으로 유의한 차이는 없었다.

따라서 관절원판 후조직에서 발현되는 COX-1 는 관절원판 후조직에 항상 발현이 되어있어 조직의 항상성 유지에 관여할 것으로 보이며, COX-2 는 특정 상황에서 발현이 될 것으로 추정되며, 측두하악관절의 골관절증과 밀접한 연관이 있을 것으로 추정된다

---

핵심되는 말: COX, 측두하악관절장애

# 측두하악관절장애 환자의 관절원판 후조직에서의 COX(Cyclooxygenase)-1과 COX-2 의 발현

(지도교수 김형곤)  
연세대학교 대학원 치의학과

김 선 영

## I. 서 론

측두하악 관절장애(temporomandibular disorder)란 측두하악관절에 나타나는 병변이며, 통증, 관절잡음, 개구제한, 하악기능장애 등 비슷한 증상과 징후를 보인다. 크게 세가지 범주로 분류할 수 있으며, 과두-원판 복합체의 내장(derangemens of the condyle-disc complex), 관절면의 구조적 부조화, 염증성 관절장애(inflammatory joint disorder)이다.

측두하악관절의 염증성 장애는 일반적으로 지속적이며 종종 기능활동에 의해서 심해지는 관절부위의 통증으로 특징지워진다. 통증이 지속적이기 때문에, 주기적 근통, 통각과민, 연관통 등과 같은 이차적 중추성 흥분효과를 초래할 수 있다. 보통 관절내의 염증 상태는 병력검사와 진찰을 통해 쉽게 인지할 수 있으나, 많은 경우는 그렇지 못하다. 관절조직의 염증은 다른 염증성 장애와 동시에 발생하거나 이차적으로 나타난다. 염증성 장애의 4가지 범주로는 활막염(synovitis), 관절낭염(capsulitis), 원판후조직염(retrodiscitis), 그리고 관절염(arthritides) 등이 있다. 활막염과 관절낭염의 원인은 관절내 조직에 대한 거대외상이나

미세외상으로부터 이차적으로 발생하여, 관절낭인대를 늘어나게 하는 여러 운동이 통증을 악화시킨다. 통증은 바로 귀 앞에 위치하며 과두의 외측면을 촉진시 보통 압통을 나타낸다. 원관후 조직염은 원관후 조직의 염증상태를 말하며, 이의 원인도 대개 외상이다.

측두하악관절 장애 환자의 활액 분석을 통해 관절 내의 염증이나 관절원판 변위, 골관절증 등과 같은 관절내 병변을 유발하는 요소들을 찾고자 하는 분자생물학적 연구들이 시행되어져 왔으며, 최근에는 활액내에서 검출되는 Cyclooxygenase(COX)와 관절 병변과의 연관성을 찾고자 하는 보고들이 있다.

COX는 arachidonic acid를 prostaglandin(PG)으로 변환시키는 속도제한효소(rate-limiting enzyme)로 세포증식과 발암물질의 활성화에 관여한다(Needleman et al., 1986). 두개의 COX 유전자(COX-1, COX-2)가 클로닝되어 있는데 최근에 COX의 2번째 이성체인, COX-2가 밝혀졌다. COX-1은 대부분의 조직에 존재하며 PGs를 생성함으로써 인체의 항상성을 유지하고 (Smith & Bell, 1978 ; Dewitt et al., 1983), 혈관(blood vessels), 위 그리고 신장에서 발견되는 구성이성체(constitutive isoform)이며 조직에서 혈류(vascular flow)의 유지, 세포분화(cell division), 점액(mucus)과 중탄산염(bicarbonate)의 생성 등에 관여하는 국소적인 PG의 양을 조절한다. 이러한 COX-1의 활성을 NSAIDs가 저해함으로써 위장관과 신장의 부작용 및 항혈소판 작용(antiplatelet activity)이 나타난다.

Mitogens, cytokines, 성장인자로부터 유도된 COX-2는 주로 염증부위에서 PG 생성과 관련이 있다고 알려져 있다(Hla & Neilson, 1992). COX-2는 염증이 있을 때 cytokines과 그 외 염증 매개체(inflammatory mediators)에 의해 유도되는 이성체(inducible isoform)로 뇌와 신장에서 주로 발견된다. 그리고 일부 염증성 세포에서도 발견되며 특히 염증부위에서 유도된다. 그 염증부위에서 고농도의

PG은 염증과 통증의 매개물질로서 중요한 역할을 한다.

1990년 PG와 leukotriene B<sub>4</sub>가 arthroscope에서 염증이 있는 측두하악관절에서 처음으로 발견되었으며, 이는 급성활막염(acute synovitis)의 정도와 밀접한 연관을 가지고 있다는 것이 밝혀졌다(Quinn and Bazan). 많은 저널에서 통증 매개 물질들을 밝혔는데, 그 종류로는 interleukin-1B(IL-1B), interleukin-6(IL-6), tumor necrosis factor(TNF), neuropeptides-Y, substance P, neurokinin-A, calcitonin generated peptide, serotonin(5HT)가 있다. 이러한 발견들은 우리가 측두하악관절 관절통을 이해하는데 많은 도움을 주었다. 그러나, 그 중에서도 가장 확실한 염증매개물질은 COX-2라고 알려져 있다.

관절활액은 채취의 용이성으로 인해 많은 연구가 되어 왔으나, 관절 원판이 전방으로 변위되었을 때, 섬유화 변성, 천공, 충혈, 유착 등과 같은 다양한 변화과정을 겪게 되는 관절 원판 후조직에 대한 연구들은 제한적으로 시행되어져 오고 있다. 이에 본 연구는 측두하악관절 장애로 인하여 측두하악관절 수술을 받은 환자들을 대상으로 직접 관절원판 후조직을 채취하여 그 조직표본으로 Western blot을 통해 COX-1, COX-2의 발현여부와 자기공명영상 소견과 수술 소견을 각각 비교하여 COX-1과 COX-2의 발현이 관절원판 후조직에서의 염증발현과 연관이 있는지를 검증해 보고자 한다.

## II. 재료 및 방법

### 1. 연구 대상

2002년 10월부터 2003년 3월까지 측두하악 관절장애를 주소로 연세대학교 영동세브란스병원 턱관절 클리닉에 내원하여 임상검사 및 자기공명영상사진 검사 결과 측두하악관절 내장증으로 진단된 환자들 중 관절원판 형성술(discoplasty)이나 관절원판 절제술(disectomy)을 시행받은 19관절을 대상으로 하였다. 관절원판 성형술시에는 변위된 관절원판을 정상 위치로 복원시키기 위해 관절원판의 후외측, 즉 관절원판 후조직의 외측부위를 췌기 모양으로 제거하였으며, 관절원판 절제술시에는 관절원판과 관절원판 후조직을 같이 제거하였다. 관절원판 후조직에서의 COX-1과 COX-2의 발현을 보기위해 제거된 조직에서 관절원판 후조직 부위를 일부 취하여 실험때까지 -4°C에 보관하였다.

### 2. 연구 방법

#### 가. Western blot

1) 실험약제 : Cox-1, Cox-2 (human) polyclonal antibody

COX-1 (human) polyclonal antibody : Santa Cruz 사 제조

COX-2 (human) polyclonal antibody : Cayman 사 제조

## 2) 평가방법

환자로부터 얻은 조직을 바로  $-4^{\circ}\text{C}$  냉동고에 실험때까지 보관하였다. 얼려진 조직을 얼음에 식힌 PBS 완충액에 세척한 후 습중량을 천평하여 단백질분해효소 저해제를 포함하는 조직 파쇄 완충액(10mM Tris, pH8.0, 150mM NaCl, 1mM EDTA, 1% Triton X-100, 0.5% deoxycholate, 0.05% SDS, protease inhibitors)을 습중량의 세배 부피로 첨가한 후 수술용 가위를 사용하여 세편한다. 초음파 파괴장치를 사용하여 조직을 파괴한 후 원심분리기를 사용하여 14,000 x g 에서 20 분간 원심분리하여 상층을 새로운 튜브로 옮겨 Bradford 방법을 사용하여 단백질을 정량하였다. 조직 샘플 50 mg 을 SDS-PAGE(10% acrylamide)에 의해 분리하여 니트로셀룰로스막으로 반건조건이장치(Bio-Rad)를 이용하여 전이(transfer)하였다. 전이된 단백질은 Ponceau S 로 염색하여 단백질 밴드를 확인하였다. 니트로셀룰로스막은 5% 탈지분유를 포함하는 세척완충액(20mM Tris, pH 7.5, 150mM NaCl, 0.05% Tween 20)에 넣어 상온에서 1 시간 배양한 후 COX-1 (Santa Cruz)과 COX-2 (Cayman)에 대한 1 차 항체를 각각 넣고 상온에서 2 시간 배양하였다. 세척완충액으로 세척한 후 HRP(Horse radish peroxidase)가 붙어 있는 2 차 항체를 5% 탈지분유를 포함하는 세척완충액에 넣고 상온에서 1 시간 배양하였다. 세척완충액으로 세척한 후 ECL(enhanced chemiluminescence, Amersham)을 사용하여 X-ray 필름 상에서 COX-1, -2 밴드를 확인하였다.

## 나. 자기공명영상 분석

자기공명영상의 등장으로 악관절 내장증에 대한 진단은 조영제의 주입이나 방사선의 노출이 없이 비침습적으로 관절원판과 연조직의 관찰이 가능하게 되어, 최근에는 측두하악 장애환자의 진단에 중요한 진단방법으로 제시되게 되었다.

악관절 자기공명영상 중에서 T1 강조영상(T1-weighted image)은 악관절 원판의 위치관계를 잘 관찰할 수 있고 관절원판의 상태 및 복위여부, 그리고 하악과두 및 관절융기의 골변화 여부에 따라 정상위치군(normal disc position), 복위성 변위군(disc displacement with reduction), 비복위성 변위군(disc displacement without reduction), 골관절증을 동반한 비복위성 변위군(disc displacement without reduction with osteoarthritis) 의 네 군으로 나누었다(Table 1 참조).

Table 1. Classification of internal derangement of TMJ

악관절 상태	자기공명영상상의 진단 기준
정상위치군 (normal)	개구 및 폐구시 관절원판 후방인대가 하악과두의 최상방에 위치하며, 하악과두의 전방비후대가 관절원판의 중간대에 이음새를 형성하는 경우
복위성 원판 변위군 (DDcR)	폐구시에 악관절 원판이 하악 과두의 전(내,외)방으로 변위되어 있으나 개구시에 정상위치로 복위되는 경우
비복위성 원판 변위군 (DDsR,early)	모든 하악의 운동시 악관절 원판이 하악 과두의 전(내,외)방으로 변위되어 있는 경우
골관절증을 동반한 비복위성 원판 변위군 (DDsR,late)	모든 하악의 운동시 관절원판이 하악 과두의 전(내,외)방으로 변위되어 있으며 하악와 또는 하악과두의 표면이 침식(erosion)되거나 편평화(flattening), 하악과두의 골침(spurring)이나 골돌기(osteophyte)와 같은 관절내의 골변화가 동반된 경우

T2 강조영상에서는 소위 악관절 삼출(joint effusion)소견으로 알려진, 관절강 내의 고강도 신호(high signal intensity)소견을 관찰할 수 있는데, 이는 관절강 내의 염증소견을 나타내는 것으로 널리 알려져 있다. 악관절 삼출의 정도는 고강도 신호가 보인 면적이 가장 넓은 면을 선택하여 그 양에 따라 관찰안됨(degree 0), 소량(degree 1), 보통(degree 2), 다량(degree 3)으로 분류하였다(Table 2, Fig 1). 접힌 관절원판내에 국소적으로 보이는 악관절 삼출이 두개의 단면 이하에서 점모양으로 작게 보이는 경우나 관절원판의 표면을 따라 띠 모양이 아닌 가는 선 모양으로 나타난 고강도 신호는 악관절 삼출이 없는 것으로 간주하였다. 상·하관절강 모두에 고강도 신호가 관찰되는 경우는 상관절강과 하관절강 중에서 면적이 넓은 쪽을 평가하였다. 악관절 삼출소견은 악관절 통증과 밀접한 연관이 있으며, 악관절 장애에서 기원한 연관통 진단에 중요한 정보를 제공한다고 한다. 또한, 악관절 삼출소견은 관절원판 변위가 더욱 진전된 경우에 많이 관찰되며, 하악 과두의 이상 신호 강도(abnormal signal intensity)와 같이 동반된 경우는 악관절 장애를 야기할 수 있는 허혈성 괴사(avascular necrosis)나 박리성 골연골염(osteochondritis dissecans)을 나타내는 중요한 초기소견으로 여겨지고 있다.

Table 2. Classification of the MR evidence of joint effusion

정도	악관절 삼출의 자기공명영상 기준
0 (관찰안됨)	고강도 신호가 관찰되지 않는 경우 고강도 신호가 관절원판 표면을 따라 선상으로 관찰되는 경우 고강도 신호가 한 단면에서 점상(point spot)으로 나타난 경우
1 (소량)	고강도 신호가 관절강에서 굵은 띠모양으로 관찰되거나 팽만(distension)되어 보이지 않는 경우 고강도 신호가 접혀진 관절원판내에 한정되어 관찰되는 경우

2 (보통)	고강도 신호가 접힌 관절원판의 경계를 넘어 상(하)관절강에서 한 함요를 포함하여 팽만(distension)된 경우 고강도 신호가 전방 또는 후방함요에서 관찰되며 관절낭이 팽만된 경우
3 (다량)	고강도 신호가 모든 관절강이나, 함요에 보이면서 관절낭이 팽만된 경우

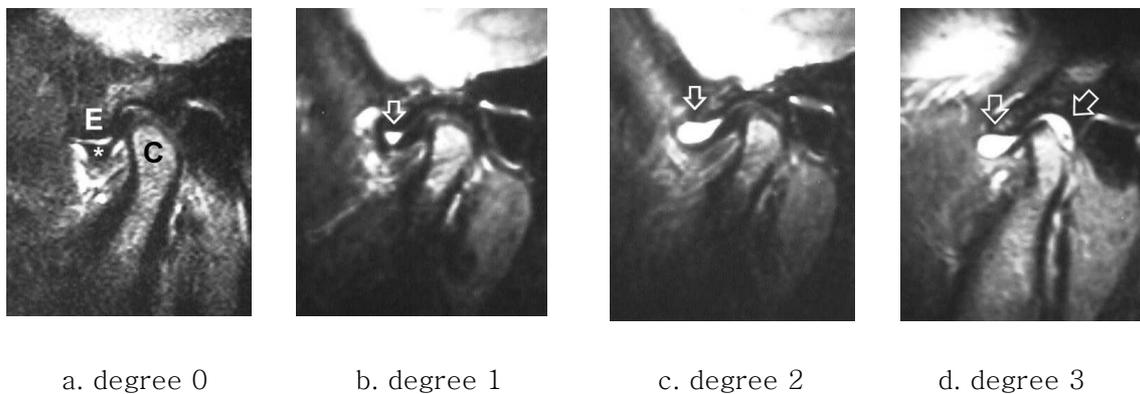


Fig. 1. Degree of MR evidence of joint effusion (open arrow) in T2-weighted image  
(E: articular eminence, C: condyle head, \*: anterior band of disc)

#### 다. 수술소견

관절원판 성형술 또는 절제술을 위해 상관절강을 절개해 관절강내로 들어가므로, 관절원판 후조직의 상태는 상관절강에서 관절원판 또는 관절원판 후조직이 측두골을 이루고 있는 관절융기나 관절와와 부분적으로 또는 전체가 붙어있는 “유착(adhesion)”, 상관절강과 하관절강이 개통이 되어있는 “천공(perforation)”, 그리고 유착이나 천공이 관찰되지 않는 “관찰안됨” 으로 구분하여 조사하였다.

## 라. 비교분석

관절원판 후조직에서의 COX-1과 COX-2의 발현여부에 따라 군을 묶어서 각군의 특징을 자기공명영상 소견 및 수술소견과 각각 비교하였다. 통계분석은 SAS통계분석 프로그램을 이용하여 카이제곱 검정(기대빈도수가 5이하인 항목이 있을 경우는 피셔의 정확도 검정(Fisher's exact test))을 시행하였다.

### III. 결 과

총 연구대상 19명 19관절 중 조직크기가 너무 작아 실험하기에 부적합한 1조직을 제외한 18 관절을 대상으로 하였고, 그 중 남자는 4명(22.2%), 여자는 14명(77.8%)이었으며 평균 나이는 27.1세(16세-64세)였다. 수술은 관절원판 성형술이 17관절(94.4%)이었고, 나머지는 관절원판 절제술이었다.

COX-1은 18명중 18명(100%)에서 발현이 되었으나 COX-2는 5명(27.8%)에게서 발현이 되었다(Table 3, Fig 2).

Table 3. Expression of COX-1 and -2 in retrodiscal tissue of the temporomandibular joint

No.	Patient	Age	Sex	COX-1	COX-2
k1	YDK	39	M	O	X
k3	KYJ	19	F	O	X
k4	YYJ	22	F	O	O
k5	KYH	55	F	O	X
k6	HJH	21	F	O	O
k7	KKJ	29	F	O	O
k8	SCS	20	M	O	X
k9	JJY	22	M	O	X
k10	OYS	28	F	O	O
k11	KYS	16	F	O	X

k12	AHK	22	F	O	O
k13	LYJ	20	F	O	X
k14	PJK	26	F	O	X
k15	LMH	26	F	O	X
k16	KJK	35	M	O	X
k17	YHK	29	F	O	X
k18	KMA	21	F	O	X
k19	PJS	64	F	O	X

O : detected,

x : not detected

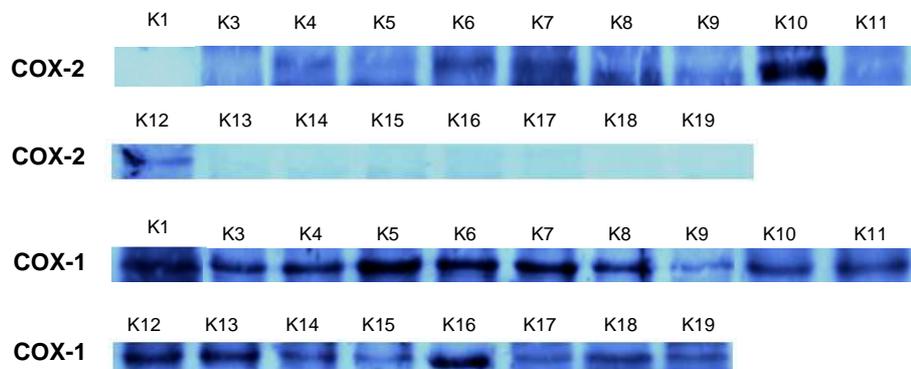


Fig 2. Western blot analysis of COX-1( ), COX-2( ) in TMJ retrodiscal tissues

수술환자의 대부분은 비복원성 원판 변위 상태였으며, 표본의 크기가 작아 통계학적 유의성은 인정되지 않았으나( $p=0.28$ ) 비복원성 관절원판변위의 경우 COX-2 가 발현된 관절의 빈도는 후기(42.8%)에서 초기(22.2%)보다 높은

경향을 보였다 (Table 4).

Table 4. Frequency of COX-1, COX-2 expression according to TMJ internal derangement on MR T1-weighted images

	No . of joints	COX-1	COX-2
Normal	0	0	0 (0.0%)
DD c R	2	2	0 (0.0%)
DDsR (early)	9	9	2 (22.2%)
DDsR (late)	7	7	3 (42.8%)

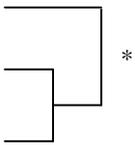
Normal : normal disc position      DDcR : disc displacement with reduction

DDsR : disc displacement without reduction

\* : Fisher's exact test, p-value=0.28

자기공명영상에서 골관절증은 COX-2 가 검출된 5 관절 모두에서 관찰되었으나, 검출되지 않은 13 관절중에서 3 관절 (23.1%)이 관찰되어 통계학적으로 유의한 차이를 보였다(p= 0.0065, Table 5). 비록 관절수는 작지만 중증도의 골관절증에서는 3 관절 중 3 관절 (100%) 에서 COX-2 가 검출되어 다른 군에 비해 훨씬 높은 발현빈도를 보였다.

Table 5. Frequency of COX-2 expression according to TMJ osteoarthritis

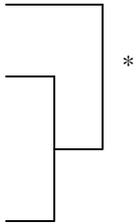
TMJ OA	No. of joints	COX-2 expression	Significance
Not detected	10	0 (0%)	
mild OA	5	2 (40.0%)	
Severe OA	3	3 (100.0%)	

OA: osteoarthritis, Normal: normal shape of bony structure of TMJ

\* : Fisher's exact test, p-value=0.0065

자기공명 T2 강조영상에서 삼출소견이 보이는 8 관절중 3 개의 관절에서 COX-2 가 발현이 되었고(37.5%), 삼출소견이 보이지 않는 10 관절중에서는 2 관절에서 COX-2 가 발현이 되었다(20.0%). COX-2 는 측두하악관절 삼출 소견이 관찰될 때가 더 높은 빈도에서 발현이 되었으나, 통계학적으로 유의한 차이는 없었다(p=0.2384, Table 6).

Table 6. Frequency of COX-2 expression according to the amount of synovial fluid collection on MR T2-weighted image

Degree of Joint Effusion	No. of joints	COX-2 expression	
0	10	2 (20.0%)	
1 (small amount)	4	1 (25.0%)	
2 (large amount)	2	1 (50.0%)	
3 (extremely large)	2	1 (50.0%)	

\* : Fisher's exact test, p-value=0.2384

수술시 발견되는 관절원판과 그 주위조직의 변화들 중에서 유착과 천공은 각각

따로 관찰되기도 하였지만 한 관절에서 같이 관찰되는 경우도 있었다. COX-2가 관찰된 관절 중에서 유착과 천공이 같이 관찰된 관절은 없었다. COX-2가 검출된 관절에서 천공이 관찰된 빈도(2/5, 40.0%)는 관찰되지 않은 관절(3/13, 23.1%)보다 높았으나 유의한 차이는 보이지 않았다( $p=0.334$ , Table 7)

Table 7. Frequency of COX-2 expression according to surgical findings of retrodiscal tissue

Surgical findings	No. of joints	Expression
Not observed	11	2 (18.2%)
Adhesion	1	1 (100.0%)
Perforation	5	2 (20.0%)
Adhesion + Perforation	1	0 (0.0%)

Not observed: Adhesion or perforation of the disc apparatus did not observed

## IV. 고찰

측두하악관절 장애는 병태생리학적으로 다양성을 보이기 때문에, 단층 촬영(tomogram), 관절 조영술, 자기공명영상과 같은 방사선 사진이나, 관절경 또는 수술을 통한 수술적 소견 및 조직학적 소견을 통해 관절 질환을 규명하려는 많은 노력들이 있었으며. 분자 생물학적으로는 측두하악 관절장애의 다양한 진행 단계(pathologic change)에 따른 분자 표식자(molecular marker)를 찾기 위해 관절원판이나 연골 구성물질, 성장 인자, 염증관련 사이토카인(cytokines), 기질파괴효소등에 대한 연구들이 진행되어 왔다.

염증관련 효소 중 Cyclooxygenase(COX)는 arachidonic acid가 PG로 산화되는 과정에서의 첫번째 효소이고, 이것은 PG 생성의 속도조절단계에서 그려져 있다. PGs는 rheumatoid synovium을 포함한 염증이 많은 조직에서 나타나는 중요한 지질매개인자이다. PGs는 혈류를 증가시키고, 혈관투과성을 증가시키는 IL-1B와 같은 매개체의 효과를 상승시킴으로써 활막의 염증에 기여한다. Arachidonate는 이때 PG 합성단계에서 COX나 PGH를 합성함으로써 PGH<sub>2</sub>로 변환된다(Dewitt, 1991).

측두하악관절에서 COX에 대한 연구는 대부분 관절활액의 분석을 통해 이루어지고 있으며, 측두하악관절을 구성하고 있는 조직에 대해서는 채취가 어려워 연구가 활발하지 않았다. 측두하악 관절원판이 전방으로 변위되면 하악과두 상방에 위치하게 되는 관절원판 후조직은 섬유화 변성, 천공, 충혈, 유착등과 같은 다양한 변화과정을 겪게 되는데 이 과정에서 관절원판 후조직들은 염증변화가 일어날 것이다.

본 연구에서 COX-1은 거의 모든 관절에서 검출이 되었고, COX-2는 5관절에서

발견이 되었다(Table 3). 병변이 있는 측두하악 관절에서 활막염증의 발달정도는 연관된 조직의 COX-2발현과 관련이 있다는 것을 보이고 있다. 그와는 반대로 COX-1의 발현은 큰 차이가 없다. COX-2발현의 조절은 인간과 설치동물에서 증명된다. 각각의 COX이성체의 선택인자를 찾기 전에 synovial lining cells, fibroblasts, 류마티성 관절염 환자의 macrophage에서 강한 세포내의 COX 면역조직 화학염색을 관찰했고, 반면 골관절염 활막은 약한 COX 염색을 보였고, 정상적인 활막조직에서는 염색이 관찰되지 않았다 (Kang & Freire-Moar, 1996).

본 연구에서 COX-1 는 모든 관절의 원관후조직에서 검출된 반면 COX-2는 5 관절(27.8%)에서 검출된 것으로 보아 (Table 3) COX-1의 발현이 단백질효소 단계에서 조절이 되는 것과는 달리 COX-2유전자 발현의 조절은 전사(transcription)와 전이(translation)과 관련이 있다고 추정할 수 있으나 , 자세한 것은 아직도 논란 중에 있다.

악관절 내의 염증은 악관절경 수술이나 관혈적 수술시 채취한 조직들에 대한 광학현미경적 소견들을 통해 악관절 병변과의 연관성을 찾고자 한 연구들이 있었는데 이는 주로 악관절 내의 염증이 악관절 삼출과 밀접한 연관성이 있을 것이라는 것이었다 (Schellhas,1989). Quinn과 Bazan(1990)은 만성 악관절 내장증과 통증이 있는 14관절에서 염증과 관련된 화학적 매개체인 Prostaglandin E2 와 Leukotriene B4를 측정 한 결과 관절경 검사의 급성 활막염 지수(arthroscopic synovitis index)와 밀접한 연관이 있다고 하였다. 악관절경 소견에서 활막염이 보이는 관절에서 염증 매개물질이 많이 검출되었다면, 악관절내의 혈관이 풍부한 조직인 관절원관 후조직이나 관절낭의 조직 표본에서도 염증 소견이 관찰될 것으로 추정할 수 있다.

그러나 악관절 장애 환자에 있어서 관절원관 후조직의 염증에 대해서는 아직 의견이 분분하다. Holmlund 등 (1992)은 악관절 내장증에 있어서 원관후조직의

염증성 변화에 대한 조직학적인 연구에서 관절원판 절제술을 시행받은 42명 47 관절 중에서 30관절(64%)에서 염증 소견을 보였고 이중 6관절(20%)에서는 뚜렷한 염증 소견을 보였다고 하였으며 반면 대조군에서는 염증 소견이 오직 한 관절(5.5%)에서만 발견되어 악관절 내장증을 보인 환자들에 있어 관절원판 후조직의 염증 소견은 뚜렷하다고 하였다. Merrill 등(1986)도 또한 악관절 내장증을 가진 환자들의 조직 검사 소견에서 67명중 24 관절(35.8%)에서 중등도의 심한 염증 소견을 보였다고 하였으며 Bjomland 와 Refsum (1994)은 악관절염이 있는 17관절과 악관절 내장증이 있는 16관절을 관찰한 결과 악관절염이 있는 관절에서 염증 세포의 침윤이 뚜렷하다고 하였다.

COX-2발현의 level은 임상적 질병의 발달과 평행하다는 것이 밝혀졌고, 실험적으로 유도된 관절염에서는 활막세포의 침윤(synovial mononuclear cell infiltration)과 연관성이 있다는 것이 밝혀졌다. 염증성 관절장애를 가진 환자에서의 활막조직에서의 COX-1, COX-2발현을 비교해볼 때, COX-1과는 달리 COX-2는 질병의 정도와 연관된 양상을 보인다 (Siegle & Klein, 1998). 또한 대부분이 비복원성 관절원판변위인 18개의 수술조직 중 5개에서만 COX-2가 발현이 되었는데, 이를 Evett 등은 활액에서 COX-2의 낮은 레벨은 COX-2와 단백질의 짧은 생명력이 원인이라고 하였다 (1993).

비복원성 관절원판 변위는 관절원판이 전방으로 변위되어 관절원판 후조직이 과두와 관절와 사이에 놓이게 되어 관절원판 후조직에 부하가 집중된다. 그래서 관절원판 후조직에 염증매개물질인 COX-2가 많이 발현될 것이라 예상하였으나, 실험결과는 관절원판 변위 정도와는 별 차이가 없었다( $p=0.28$ ). 그러나, 비복원성 관절원판변위의 경우 COX-2가 발현된 관절의 빈도는 후기(42.8%)에서 초기(22.2%)보다 높은 경향을 보였다(Table 4). 이는 COX-2가 병의 진행단계에서 관여하는 시기가 달라서 일수도 있고, 본 실험의 내용으로는 표본의 크기가 18개로

작아 유의적인 확증을 얻을 수 없었으므로 추가실험이 요청된다고 볼 수 있다.

자기공명영상에서 골관절증은 COX-2가 검출된 5관절 모두에서 관찰되었으나, 검출되지 않은 13관절중에서 3관절(23.1%)이 관찰되어 통계학적으로 유의한 차이를 보였다(  $p = 0.0065$ , Table 5 ). 비록 관절수는 작지만 중증도의 골관절증에서는 3관절 중 3관절(100%) 에서 COX-2가 검출되어 다른 군에 비해 훨씬 높은 발현빈도를 보였다. 이 연구의 결과는 OA를 가진 환자에서 COX-2의 발현이 활막조직에서 더 높게 나타난다는 것을 보이고 있다. 이는 염증매개물질인 COX-2와 측두하악관절의 골관절증 사이에는 연관관계가 있는 것으로 추정된다.

자기공명 T2 강조영상에서 삼출소견이 보이는 8관절중 3개의 관절에서 COX-2가 발현이 되었고(37.5%), 삼출소견이 보이지 않는 10관절중에서는 2관절에서 COX-2가 발현이 되었다(20.0%). COX-2는 측두하악관절 삼출 소견이 관찰될 때가 더 높은 빈도에서 발현이 되었으나, 통계학적으로 유의한 차이는 없었다(  $p=0.2384$ , Table 6 ). 악관절 내의 염증으로 인한 삼출은 자기공명 T2 강조영상에서 관절강내에 고강도 신호로 관찰될 수 있다고 하였으나 Smith 등 (1992)은 악관절 내장증, 류마티스 관절염, 정상 대조군 각각 12관절 중 자기공명영상에서 악관절 삼출 소견이 관찰된 관절은 각각 4관절, 2관절, 1관절이었다고 보고하면서 류마티스 질환을 갖고 있는 환자에서도 악관절 삼출은 두드러진 소견은 아니라고 하였다. 악관절 삼출을 염증이 아닌 관절원판의 상태와 관련지어 Cholitgul 등 (1997)은 악관절 내장증을 가진 88관절 중에서 악관절 삼출이 보인 관절은 19관절이었는데 이중 13관절이 복위성 전방전위를 보인 관절이라고 하였고, Adame 등(1998)은 악관절 내장증과 연관된 골관절증의 경우 악관절 삼출은 복위성 또는 비복위성 전방변위와 함께 나타나는 초기 현상의 하나일 것이라고 추정하면서 자기공명영상에서 관찰되는 악관절 삼출은 임상 의들에게 환자들이 퇴행성 변화를 밝힐 가능성에 대해 알려줄 수 있다고

하였다.

또한 한가지 재미있는 사실은 COX-2가 발현된 환자군이 모두 20대의 여성이라는 사실이다. 이와 관련하여서는 보다 더 많은 연구가 필요할 것으로 사료된다.

본 연구에서는 18환자 중 모든 환자에서 COX-1이, 5환자에서 COX-2가 발현이 되었고, COX-2가 발현된 모든 환자군은 비복원성 원판변위였다, 전체 조사 환자의 개체수가 적어 비교에는 무리가 있지만, 측두하악관절의 골관절증과 염증매개물질인 COX-2는 서로 연관 관계가 있는 것으로 추정된다.

## V. 결 론

악관절 장애를 주소로 연세대학교 영동세브란스병원 악관절 클리닉에 내원하여 임상검사 및 자기공명영상사진 검사 결과 악관절 내장증 또는 골관절증으로 진단된 환자들 중 관절원판 성형술을 시행 받은 17관절과 관절원판 절제술을 시행받은 2관절, 총 19관절중 1조직은 크기가 작아 실험할 수 없어서 제외한 총 18관절을 대상으로 하여, 수술을 통해 제거된 관절원판 후조직에서의 COX-1과 COX-2의 발현양상에 대해 알아보고, 이들이 관절내의 비정상적인 상태인 내장증, 골관절증, 관절 삼출액과 어떠한 관련이 있는지 알아보려고 하였다. 그리하여 각 군을 비교 분석한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. COX-1은 모든 관절 조직에서 발현이 되었고, COX-2는 18관절중 5관절(27.8%)에서 발현이 되었다.
2. 비복원성 관절원판변위 후기(42.8%)에서 초기(22.2%)보다 COX-2가 발현된 관절의 빈도가 높았으나, 통계학적으로 유의한 차이는 보이지 않았다.
3. 중증도의 골관절증에서 높은 COX-2 발현빈도를 보였다.
4. 자기공명 T2 강조영상에서 측두하악관절 삼출소견이 관찰되는 빈도는 삼출소견이 있을 때 COX-2의 발현이 없을 때보다 높았으나, 통계학적으로 유의한 차이는 보이지 않았다.

따라서 관절원판 후조직에서 발현되는 COX-1은 관절원판 후조직에 항상 발현이 되어있어 조직의 항상성 유지에 관여할 것으로 보이며, COX-2는 특정 상황에서 발현이 될 것으로 추정되며, 측두하악관절의 골관절증과 연관관계가 있는

것으로 추정된다.

향후 보다 많은 대상과 보다 적절한 대조군과의 비교연구가 필요할 것으로  
사료된다..

## 참고 문헌

- 고지영, 김기덕, 박창서: 측두하악관절장애 환자의 자기공명영상에서 관찰되는  
악관절 삼출. 대한구강안면방사선학회지 31: 73-84, 2001.
- 김형곤, 허종기, 박광호, 윤현중, 김일수, 남광현, 최희수: 자기공명 영상에서의  
Temporomandibular joint effusion과 증상 및 수술소견간의 연관성에 대한  
후향적 연구. 대한구강악안면외과학회지 25: 102-109, 1999.
- 박광호, 김경욱, 김형곤: 악관절 자기공명 T2 강조영상에서 Joint effusion에 관한  
임상적, 방사선학적 연구. 대한구강악안면외과학회지 21:13-24, 1995.
- 허종기, 김형곤: 악관절 내장증 환자에서 자기공명영상 소견과 관절원판 후조직의  
조직학적 소견과의 연관성. 대한구강악안면외과학회지 26: 373-382, 2000.
- 허종기: 측두하악관절원판 후조직의 MMP-1과 MMP-2 mRNA의 발현. 박사학위  
논문, 연세대학교 대학원, 서울, 2003.
- Adame CG, Monje F: Effusion in magnetic resonance imaging of the  
temporomandibular joint : A study of 123 joints. J Oral Maxillofacial Surg  
56: 314-318, 1998.
- Agarwal S, Long P, Gassner R, Piesco NP, Buckley MJ. : Cyclic tensile  
strain suppresses catabolic effects of interleukin-1 beta in  
fibrochondrocytes from the temporomandibular joint. Arthritis Rheum 44:  
608-617, 2001.
- Bjornland T, Refsum SB: Histopathologic changes of the temporomandibular  
joint disk in patients with chronic arthritic disease - A comparison with  
internal derangement. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 77: 572-578, 1994.
- Cholitgul W, Nishiyama H, Sasai T : Clinical and magnetic resonance

- imaging findings in temporomandibular joint disc displacement.  
 Dentomaxillofac Radiol 26: 183–188, 1997.
- Crofford LJ, Wilder RL,: Cyclooxygenase–1 and –2 expression in rheumatoid synovial tissues. Effects of interleukin–1 beta, phorbol ester, and corticosteroids. J Clin Invest 93: 1095–101, 1994.
- Crofford LJ: COX–2 in synovial tissues. Osteoarthritis Cartilage 7: 406–8, 1999.
- Francisci J. Blanco: Effect of anti–inflammatory drugs on cox–1 and cox–2 activity in human articular chondrocytes. J of Rheumatology 26: 1366–1373, 1999.
- Francisco J. Blanco, Ramon Guitian, Jorge Moreno, Francisco J. Toro, Fausto Galdo: Effect of antiinflammatory drugs on COX–1 and COX–2 activity in human articular chondrocytes. J Rheumatol 26: 1366–1373, 1999.
- H. Yoshida\*, Y. Fukumura\*, S. Fujita, M. Nishida & T. Iizuk : The expression of cyclooxygenase–2 in human temporomandibular joint samples: an immunohistochemical study. J Oral Rehabil 29: 1146–1152 , 2002.
- Holmlund AB, Gynther GW, Reinholt FP: Disk derangement and inflammatory changes in the posterior disk attachment of the temporomandibular joint – A histologic study. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 73: 9–12, 1992.
- Honda S, Migita K, Hirai Y, Ueki Y, Yamasaki S, Urayama S, Kawabe Y, Fukuda T, Kawakami A, Kamachi M, Kita M, Ida H, Aoyagi T, Eguchi K.:

- Induction of COX-2 expression by nitric oxide in rheumatoid synovial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 268: 928-31, 2000.
- Hutchins B, Patel H, Spears R: Attenuation of pro-inflammatory neuropeptide levels produced by a cyclooxygenase-2 inhibitor in an animal model of chronic temporomandibular joint inflammation. *J Orofac Pain* 16: 312-6, 2002.
- Isacsson G, Isberg A : Internal derangement of the temporomandibular joint : Radiographic and histologic changes associated with severe pain. *J Oral Maxillofac Surg* 44: 771-778, 1986.
- Isberg A, Isacsson G: Tissue reaction associated with internal derangement of the TMJ: A radiographic, cryomorphologic, and histologic study. *Acta Odontol Scand* 44: 159-164, 1986.
- Israel HA, Saed-Nejad F, Ratcliffe A: Early diagnosis of osteoarthritis of the temporomandibular joint: correlation between arthroscopic diagnosis and keratan sulfate levels in the synovial fluid. *J Oral Maxillofac Surg* 49: 708-11; discussion 712, 1991.
- Kang RY, Freire-Moar J, Sigal E, Chu CQ: Expression of cyclooxygenase-2 in human and an animal model of rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 35: 711-8, 1996.
- Kent JH, Moise A, Lukiw WJ: Cyclooxygenase-2 in synovial tissue and fluid of dysfunctional temporomandibular joints with internal derangement. *J Oral Maxillofac Surg* 58: 1229-1232; discussion 1232-1233, 2000.
- Kurita K, Westesson P-L, Sternby NH: Histological features of the temporomandibular joint disk and posterior disk attachment: comparison of

symptom-free persons with normally positioned disks and patients with internal derangement. *Oral Surg oral med oral Pathol* 67: 635–643, 1989.

Leslie J. Crofford: Cyclooxygenase-1 and -2 expression Rheumatoid synovial tissues effects of interleukin-1, phorbol ester, and corticosteroids. *J of Clinical Investigation* 93: 1095–1101, 1994.

M. A. Iniguez, J. L. Pablos, P. E. Carreira, F. Cabre, J. J. Gomez-reino: Detection of COX-1 and COX-2 isoforms in synovial fluid cells from inflammatory joint diseases. *British J. of Rheumatology* 37: 773–778, 1998.

Medora M. Hardy, Karen Seibert, Pamela T. Manning, Mark G. Currie, B. mark Woerner, Dorothy Edwards, Alane Koki, Catherine S. Tripp: Cyclooxygenase 2-Dependent Prostaglandin E2 Modulates Cartilage Proteoglycan Degradation in Human Osteoarthritis Explants. *American College of Rheumatology* 46: 1789–1803, 2002.

Merrill RG, Yih WY, Langan MJ: A histologic evaluation of the accuracy of TMJ diagnostic arthroscopy. *Oral Surg oral Med oral Pathol* 70: 393–398, 1990.

Pereira FJ Jr, Lundh H: Microscopic changes in the retrodiscal tissues of painful temporomandibular joint. *J Oral Maxillofacial Surg* 54: 461–468, 1996.

Quinn JH, Bazan NG: Identification of prostaglandin E2 and leukotriene B4 in the synovial fluid of painful, dysfunctional temporomandibular joints. *J Oral Maxillofac Surg* 48: 968–976, 1990.

Schellhas KP, Wilkes CH: Temporomandibular joint inflammation:

- Comparison of MR fast scanning with T1- and T2-weighted imaging techniques. *Am J Roentogenol* 153: 93-98, 1989.
- Siegle I, Klein T, Backman JT, Saal JG, Nusing RM, Fritz P: Expression of cyclooxygenase 1 and cyclooxygenase 2 in human synovial tissue: differential elevation of cyclooxygenase 2 in inflammatory joint diseases. *Arthritis Rheum* 41: 122-129, 1998.
- Westesson P-L, Brooks SL: Temporomandibular joint : Relationship between MR evidence of effusion and the presence of pain and disk displacement. *Am J Roentogenol* 159: 559-563, 1992.
- Yoji Kawaguchi : Intraarticular osteoid osteoma associated with synovitis. *modern pathology* 13: 1086-1091, 2000.
- Yoji Kawaguchi, Chubun Sato, Tadashi hasegawa, Shiro Oka, Hiroko Kuwahara, Hiromichi Norimatsu: A possible role of cyclooxygenase-2 expression by osteoblasts in the nidus. *Modern Pathology* 13: 1086-1091, 2000.
- Yoshida H, Fukumura Y, Fujita S, Nishida M, Iizuka T: The distribution of cyclooxygenase-1 in human temporomandibular joint samples: an immunohistochemical study. *J Oral Rehabil* 28: 511-516, 2001.
- Yoshida H, Fukumura Y, Fujita S, Nishida M, Iizuka T. : The distribution of cyclooxygenase-1 in human temporomandibular joint samples: an immunohistochemical study. *J Oral Rehabil* 28: 511-516, 2001.

## ABSTRACT

### Expression of cyclooxygenase-1 and -2 in retrodiscal tissue of the temporomandibular joint

Seon-Young Kim

Department of Dental Science

The Graduate School, Yonsei University

( Directed by Professor Hyung-Gon Kim)

The retrodiscal tissue undergoes adaptive fibrous changes or destructive changes when the disc is displaced anteriorly.

In this study, expression of COX-1 and -2 in retrodiscal tissue of the TMJ was examined and compared with magnetic resonance imaging (MRI) and surgical findings. COX in the retrodiscal tissue samples were by Western blotting. TMJ ID was categorized as normal disc position, disc displacement with reduction, disc displacement without reduction, disc displacement associated with arthrosis. TMJ OA was classified with normal, mild and advanced OA. The amount of synovial fluid collection was divided into not detected, small, large, extremely large amount on MR T2-weighted imaging.

By Western blotting, COX-1 protein was detected in 100.0 % of the retrodiscal tissue samples and COX-2 in 27.8 % of the samples.

In Temporomandibular disorders, both COX-1 and COX-2 isoforms are expressed by retrodiscal tissues. COX-1 is the most abundant isoform.

Expression of COX-2 , an important inflammatory mediator, in TMJ retrodiscal tissue might be related with OA of the TMJ.

---

Key words : cyclooxygenase, temporomandibular joint disorder, Osteoarthritis