

악관절질환에서 MRI 상 관절원판 후조직의 상대적 신호강도와 관절액의 Interleukin-6, MMP-2 및 MMP-9 농도

이상화 · 최목균

가톨릭대학교 의과대학교 치과학교실

Abstract (J. Kor. Oral Maxillofac. Surg. 2005;31:399-408)

RELATIVE SIGNAL INTENSITY OF RETRODISCAL TISSUE IN MRI, AND SYNOVIAL FLUID CONCENTRATION OF INTERLEUKIN-6, MMP-2 AND MMP-9 IN TEMPOROMANDIBULAR JOINT DISORDER

Sang-Hwa Lee, Mok-Kyun Choie

Dept. of Dentistry, College of Medicine, The Catholic University of Korea

In the progression of the Temporomandibular Joint Disorder(TMD), not only deformation and perforation of disc occur. But also fibrotic adhesion and inflammatory changes to the retrodiscal tissue can be seen in addition to the condylar degenerative change (e.g. osteoarthritis). However, the correct diagnosis, planning for appropriate treatment, and prediction of prognosis are limited, because there are no means to stage the progression of the disorder.

In this study relative signal intensity of retrodiscal tissue in MRI and the synovial fluid concentration of matrix metalloproteinase-2 (MMP-2), MMP-9, and Interleukin-6 (IL-6) in the 23 temporomandibular joints(TMJ), from 17 patients with TMD were evaluated as a possible diagnostic marker. The relative signal intensity of retrodiscal tissue was referenced to brain gray matter with same region of interest(ROI) size. The concentrations of MMP-2, MMP-9, and IL-6 were evaluated by Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA). The collected data were compared with condylar degenerative change, joint effusion and disc position observed in MRI.

The relative signal intensity of the retrodiscal tissue was increased significantly when degenerative changes were present. In addition, there was significantly high signal intensity in the presence of a disc displaced without reduction. The concentration of IL-6 was significantly increased when condylar degenerative change was no observed. And there were no changes in the levels of IL-6 according to disc position and joint effusion measurement. Moreover, there were no significant relevance between the concentration of total MMP-2 and active MMP-9 in synovial fluid, relative to degenerative changes in the mandibular condyle, to joint effusion, and to disc position observed on MRI images.

In conclusion, the relative signal intensity of the retrodiscal tissue can be regarded as a mean of diagnosing the procession of TMD in a non-invasive manner. But more additional studies are required for the levels of MMP-2, MMP-9, and IL-6 to determine their potentials as a diagnostic marker for TMD.

Key words: Temporomandibular joint disorder(TMD), Retrodiscal tissue, Relative signal intensity

I. 서 론

악관절질환(Temporomandibular disorder)은 진행 정도에 따라 원판의 변형 및 천공뿐 아니라, 관절원판 후조직의 염증성변

화, 섬유성 유착, 천공 등이 관찰되며, 하악 과두의 골관절증과 같은 퇴행성 변화로 이어진다. 임상적 증상으로는 동통, 관절 잡음, 개구장애등의 증상이 관찰되며¹⁾, 현재까지 진단은 임상 검사로 증상을 관찰하고, 방사선 촬영 또는 MRI로 관절원판의 변위상태, 삼출액의 정도, 과두의 변화를 평가하여 시행하고 있으나, 명확한 진단과 적합한 치료계획 수립 및 예후를 예측 하는데 한계가 있다²⁾. 이는 일반적인 악관절질환의 치료로 현재 호평을 받는 스플린트 장치나 악관절 세척술 자체가 관절 원판 변위, 골의 퇴행성 변화 등에 대한 조직학적 원인제거 보다는 개구장애, 동통과 같은 증상 호전에 목적을 두고 있어, 치료 후에도 관절의 원판변위는 지속될 수 있다^{3,4)}. 또한 Emshoff

최 목 균

150-713 서울특별시 영등포구 여의도동 62번지
가톨릭대학교 성모병원 치과

Mok-Kyun Choie

Dept. Dentistry St. Mary's Hospital The Catholic University of Korea
#62 Youido-dong Yeongdeugpo-gu Seoul, 150-713, Korea
Tel: 82-2-3779-1319 Fax: 82-2-769-1689
E-mail: mkchoie@catholic.ac.kr

* 이 논문은 가톨릭대학교 성모병원 연구비 지원에 의해서 수행됨.

* 이 논문은 사단법인 대한턱관절연구회 연구지원에 의해서 수행됨.

들의 보고와 같이 임상적 증상이 관찰되지 않는 관절에서도 원판의 변위가 관찰될 수 있고⁵⁾, 원판 후조직의 염증, 천공, 유착 등의 반응도 임상증상에 밀접한 영향을 주고 있으나 MRI상에서의 원판 후조직 분석은 미흡한 상태로⁶⁾, 관절경이나 조직검사 등 비교적 관혈적인 검사에 의존하고 있어 임상적 제한이 있다.

최근에는 질환의 분자생물학적 복잡한 진행 과정을 단계적으로 세밀하게 규명하고, 병소의 활성도(activity)를 분석하기 위하여, synovial fluid의 생화학적 표지자를 이용한 연구들이 보고되었는데, 대부분 관절 연골 성분, cytokine, 기질분해 효소 등에 대한 연구에 중점을 두었다⁸⁾. 특히 type IV collagen을 분해하는 gelatinase matrix metalloproteinases(MMP)중 내인성 파괴와 연관되어 있는 MMP-2와 외인성 파괴와 연관된 MMP-9에 대한 연구는 관절의 퇴행과정을 관찰하는데 중요한 자료가 될 수 있으며⁹⁾, 단백분해효소의 발현을 촉진시킨다는 IL-6의 농도를 분석하여 이러한 퇴행과정이 염증과 연관성이 있는가에 대한 관찰은 치료계획 수립과 예후를 예측하는데 있어서 도움이 될 것이다^{8,10)}. 그러나 현재까지의 연구에서 악관절액내에서 cytokine 및 MMP의 발현은 MRI 상 관찰되는 악관절원판의 변위 정도와 삼출액 및 관절과두의 골관절증의 유무등과의 연관성에만 평가하는데 국한되어 있으며, 그 밖에 관절원판 후방 조직의 신호강도와와의 연관성에 대하여는 정설이 없는 상태이다¹⁰⁻¹⁴⁾. 또한 보고된 연구들에서 서로 상반된 결과들이 관찰되어, 이들 생화학적 표지자들을 악관절질환의 하나의 진단지표로 정하는데 부족한 실정이다.

본 연구는 악관절액에서 IL-6, MMP-2, MMP-9의 농도와 MRI 상 관절원판 후조직의 신호강도 분석이 악관절질환의 진단 지표로서 가능한가를 평가하기 위하여, MRI상 관절원판의 변위 정도, 하악 과두의 퇴행성 변화, 악관절 삼출액과 비교하고 그 연관성을 관찰하였다. 또한 관절원판 후조직의 신호강도와 IL-6, MMP-2 및 MMP-9 농도와의 상관성을 비교하였다.

II. 연구대상 및 방법

1. 연구대상

2003년 10월부터 2004년 8월까지 악관절질환으로 내원한 환자 중 스플린트 장치나 물리치료 등 보존적 치료에 반응하지 않아, 악관절 천자(arthrocentesis) 또는 미세직경 악관절경을 이용한 관절 세척술을 시행받은 환자 17명의 악관절 23개를 대상으로 연구하였다. 악관절의 관혈적 치료 병력이 있는 환자의 표본이나, 채취 시 출혈등으로 심하게 오염된 표본은 연구대상에서 제외하였다.

술 전 악관절 MRI를 촬영하여, 하악 과두의 퇴행성 변화, 원판의 변위 정도, 삼출액을 관찰하고, 이를 관절원판 후조직의 상대적 신호강도와 수술 시 상 악관절강으로부터 채취한 관절액에서 IL-6, MMP-2와 MMP-9의 농도와의 연관성을 분석하였다.

2. 연구 방법

A. MRI 분석

악관절 MRI는 술 전 Simens Magnetom Vision Plus 1.5 Tesla scanner (Siemens, Erlagen, Germany) 또는 GE Signa Exite Twin Speed (GE Medical System, Wisconsin, USA)를 사용하여 촬영하였으며, 악관절원판전위와 삼출액의 정도 그리고 하악 과두의 퇴행성 변화는 구강악안면외과의사 1명과 진단방사선과 전문의 1명이 각각 MRI를 2 차례씩 판독하고 의의가 있는 경우 재평가하여 합의하였다.

악관절질환의 정도는 원판의 위치에 따라 정상, 복위성 전방전위, 비복위성 전방전위로 구분하였고, 하악과두의 골침식(erosion), 골돌기(osteophyte)와 같은 골의 변형에 따라 퇴행성 변화 유무를 판독하였다 (Fig. 1).



Fig. 1. MRI of degenerative change on condyle: normal (A) and a patient with degenerative change (B).

A. Intact cortical bone with regular condylar head border (arrow).

B. Irregular condylar head border due to condylar degenerative change (arrow).

삼출액은 폐구 시 시상면 T2 강조 영상에서 상관절강의 높은 신호강도가 관찰되지 않으면 0 도, 점이나 선 모양으로 관찰되면 1 도, 띠모양로 나타나면 2 도, 상관절강 전체를 포함하면 3 도로 정하였다. 이를 Westesson과 Brooks에 의해 삼출액 0 도와 1 도는 삼출액 무, 2 도와 3 도는 삼출액 유로 구분하였다 (Fig. 2)⁹⁾.

악관절원판 후방조직의 상대적 신호강도는 T2 강조 영상에서 폐구시 관절원판 직후방 지점에 원형 region of interest(ROI)를 정하여 신호강도를 측정하고, 같은 크기 ROI의 대뇌 회색질 신호강도를 1로 하였을 때 상대적 신호강도를 측정하였다(악관절원판 후방조직의 상대적 산화강도 = 후방조직 ROI 신호강도/대뇌 gray matter ROI 신호강도). ROI의 크기는 각 영상에서 신호강도 측정을 허용하는 최소 직경으로 평균 0.32 mm(최소 0.27 mm 최대 0.49 mm)로 하였다(Fig. 3).

B. 악관절액 분석

1) 채취

관절 천자 또는 미세직경 악관절경을 이용한 TMJ lavage와 lysis 시 환자의 preauricular 부위 표피를 국소마취한 후 18 gauge needle을 상관절강에 삽입한 다음 2ml의 식염수를 유리 주사기를 통하여 주입한 후 즉시 흡입하기를 10 회 반복하였다. 그 후 희석된 관절액은 4°C에서 3000rpm으로 5분간 원심분리하여, 상층액을 -20°C에 보관하였다.

2) Enzyme linked immunosorbent assay(ELISA)

IL-6은 ELISA kit(Quantikine® E, R & D systems)를 사용하여 측정하였다. 100 µl assay diluent와 standard 또는 관절액 100 µl을 IL-6에 대한 쥐의 단클론 항체로 coating된 microplate에 첨가하고 상온에서 2시간 배양한 후 흡입과 세척을 4회 시행하였다.

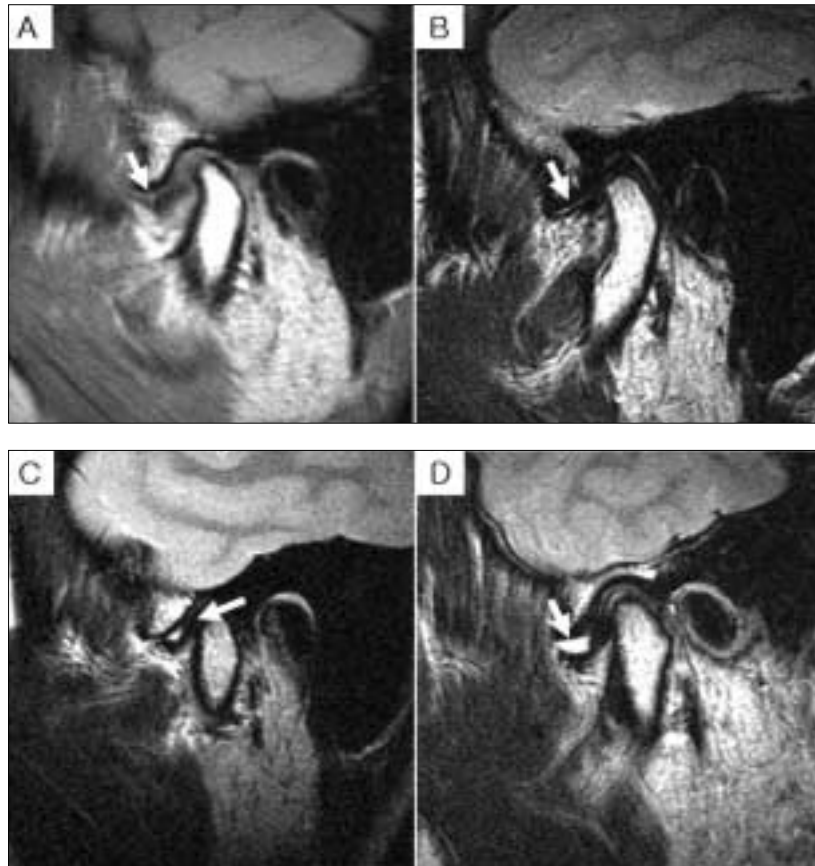


Fig. 2. Joint effusion observed on sagittal T2 weighted TMJ MRI in closed mouth position.

- A. Grade 1: High signal intensity is not visible in joint space.
- B. Grade 2: High spot or line signals (arrow) are identified in joint space.
- C. Grade 3: Band shape high signals (arrow) are identified in joint space.
- D. Grade 4: High signal is depicted (arrow) in wide area in joint space as pooling.

Effusion negative: grade 1 and 2.

Effusion positive: grade 3 and 4.

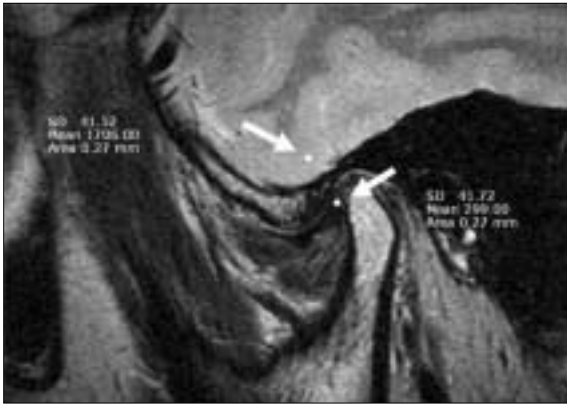


Fig. 3. Signal intensity in region of interest(ROI). Relative signal intensity of posterior band was measured in relation with signal intensity in brain gray matter using circle shape ROI (arrow).

그 후 각 well에 horseradish peroxidase와 결합된 IL-6에 대한 다클론 항체 200 μ l를 넣고 상온에서 2시간 배양한 후 흡입과 세척을 다시 4회 시행하였다. 기질액 200 μ l씩 각 well에 첨가하여 상온에서 20분간 배양하고 stop solution 50 μ l씩 추가하여 30분 안에 450 nm에서 측정하였다.

Total MMP-2는 ELISA kit(Quantikine®, R & D systems, Minneapolis, MN, USA)을 사용하여 다음과 같이 측정하였다. 100 μ l assay diluent RD1-74와 관절액 또는 standard 50 μ l을 human MMP-2에 대한 다클론 항체가 coating된 microplate에 첨가하고 상온에서 2시간 배양한 후 흡입과 세척을 4회 시행하였다. 그 후 각 well에 horseradish peroxidase와 결합된 human MMP-2에 대한 다클론 항체 200 μ l를 넣고 다시 2시간동안 상온에서 배양한 후 흡입과 세척을 4회 시행하였다. 기질액 200 μ l씩을 각 well에 첨가하고, 상온에 30분간 방치한 후 stop solution을 50 μ l씩 추가하였다. 발색 강도는 30분 안에 450 nm에서 측정하였다(λ correction 540 or 570nm).

Active MMP-9는 ELISA kit(Fluorokine® E, R & D systems)를 사용하여 측정하였다. 50 μ l assay diluent와 관절액 200 μ l을 MMP-9에 대한 단클론 항체로 coating된 microplate에 첨가하고 상온에서 2시간 배양한 후 흡입과 세척을 4회 시행하였다. 그 후 각 well에 p-aminophenylmercuric acetate(APMA) 200 μ l를 넣고 2시간 37°C에서 배양한 후 흡입과 세척을 다시 4회 시행하였다. Fluorogenic substrate in DMSO 200 μ l씩 첨가하여 17시간동안 37°C에서 배양하여 relative fluorescence unit (RFU)를 측정하였다(excitation λ 320 nm, emission λ 405nm).

IL-6은 pg/ml로 MMP-2와 MMP-9는 ng/ml로 농도를 계산하였다.

C. 통계 분석

통계분석은 statistical analysis system(SAS) version 8.1을 이용하였다. 관절의 퇴행성 변화와 삼출액간의 관련성은 Fisher's

exact test로, 관절원판의 변위 정도와 삼출액 및 관절의 퇴행성 변화와의 관계는 Mantel Haenszel을 이용하여 분석하였다.

원판 후조직의 상대적 신호강도는 Wilcoxon rank sum test를 이용하여 관절의 퇴행성 변화와 삼출액과 비교하였으며, 그리고 원판의 변위정도와와의 연관성은 신호강도의 중심 값을 기준으로 2군으로 나누어 Mantel Haenszel으로 분석하였다.

MRI상 관절의 퇴행성 변화, 삼출액에 따른 IL-6, MMP-2, MMP-9의 농도의 차이는 Wilcoxon rank sum test로, 원판변위 정도에 따른 농도와와의 관계는 IL-6, MMP-2, MMP-9의 중심 값을 기준으로 각 2군으로 나누어 Mantel Haenszel으로 관찰하였다. 또한 관절원판 후조직의 신호강도와 MMP-2, MMP-9, IL-6의 농도와 상관성은 Pearson's correlation으로 분석하였다. P 값이 0.05 이하일 때 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

III. 결 과

1. MRI 분석

총 23개의 악관절에서 악관절질환의 정도는 원판의 위치가 정상인 5개 (21.7%), 복위성 전방 전위가 4개 (17.4%), 비복위성 전방 전위가 14개 (60.9%)였으며, 삼출액은 12개 (52.2%), 골관절증은 13개 (56.5%) 관절에서 관찰되었다. 하악 과두의 퇴행성변화는 삼출액이 있는 경우와 악관절원판의 변위가 비복위성으로 진행된 경우에 유의성 있게 높게 관찰되었다($P < 0.05$) (Fig. 4, 5). 삼출액 또한 악관절원판의 변위 정도가 비복위성으로 진행된 경우 유의성 있게 높은 빈도로 관찰되었다($P < 0.05$) (Fig. 6).

2. 관절원판 후조직의 상대적 신호강도

관절원판 후조직의 상대적 신호강도는 평균 0.311(최소 0.084, 최대 0.58)로 측정되었다. 과두의 퇴행성 변화가 관찰되지 않을 때 평균 상대적 신호강도가 0.214이었으며, 퇴행성변화가 관찰된 경우 평균 0.341로 유의하게 증가되었으나 ($P < 0.05$) (Fig. 7), 관절삼출액 유무와는 연관성은 없었다(Fig. 8). 관절원판의 위치가 정상인 경우 5개의 (21.7%) 관절에서 신호강도가 낮았으며, 비복위성으로 전방 전위된 경우에는 10개의(43.48%) 관절에서 높은 신호강도가 관찰되어 원판의 변위가 진행된 경우 상대적 신호강도가 통계적으로 의미있게 증가되었다($P < 0.05$) (Fig. 9).

3. IL-6의 농도

ELISA를 이용하여 측정된 악관절액 내 IL-6의 농도는 평균 8.215 pg/ml (최소 5.629 pg/ml, 최대 76.008 pg/ml)로 측정되었으며, 과두의 퇴행성 변화가 관찰되지 않을 때 평균 농도가 13.644 pg/ml이었으며, 퇴행성변화가 관찰된 경우 평균 6.491 pg/ml로 유의성 있게 감소되었다($P < 0.05$) (Fig. 10). 관절 삼출

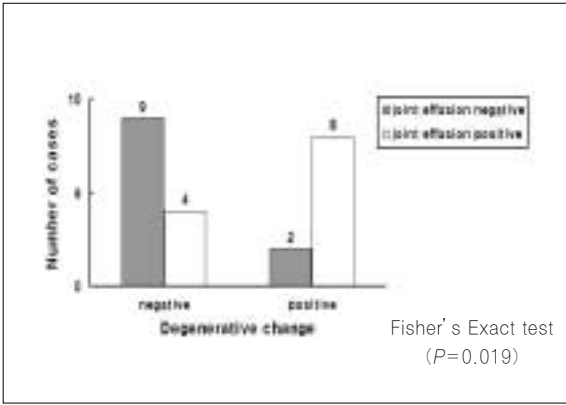


Fig. 4. Condylar degenerative change in relation to joint effusion.

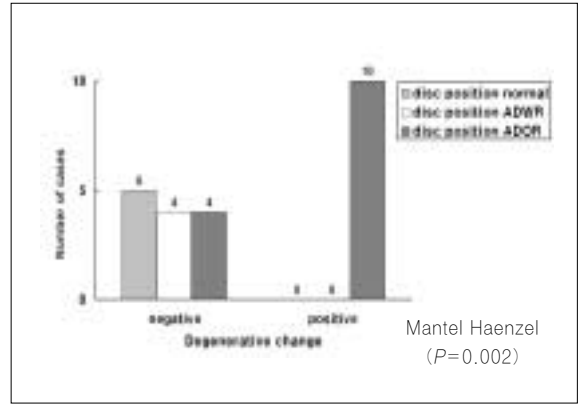


Fig. 5. Condylar degenerative change in relation to disc position.
ADWR: anterior displacement with reduction.
ADOR: anterior displacement without reduction.

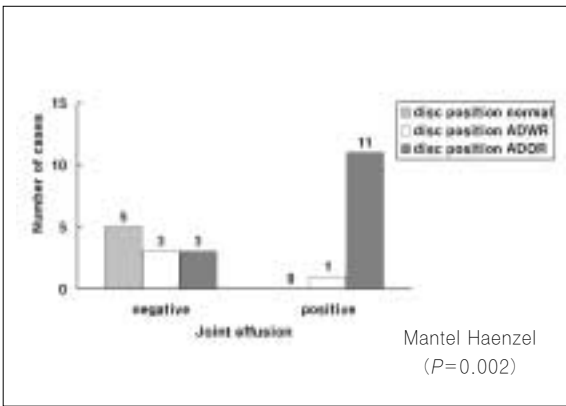


Fig. 6. Joint effusion in relation to disc position.
ADWR: anterior displacement with reduction.
ADOR: anterior displacement without reduction.

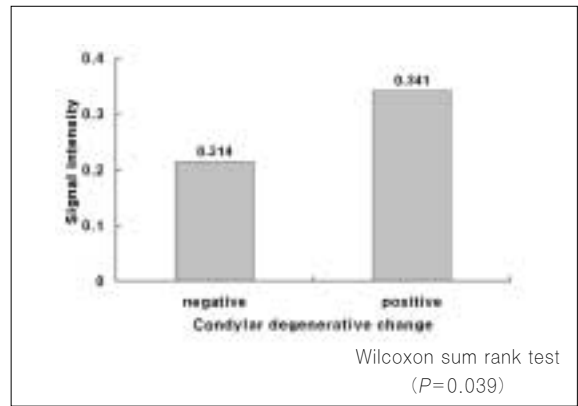


Fig. 7. Relative signal intensity of retrodiscal tissue in relation to condylar degenerative change.

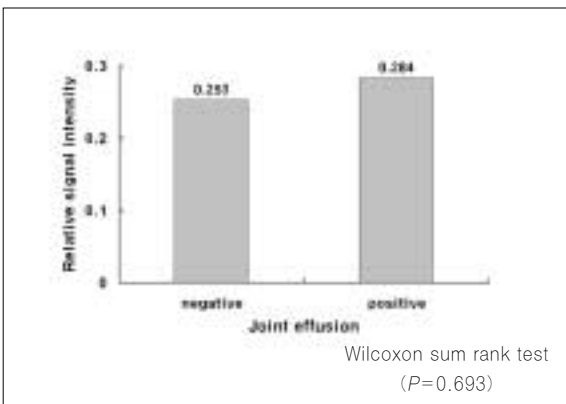


Fig. 8. Relative signal intensity of retrodiscal tissue in relation to joint effusion.

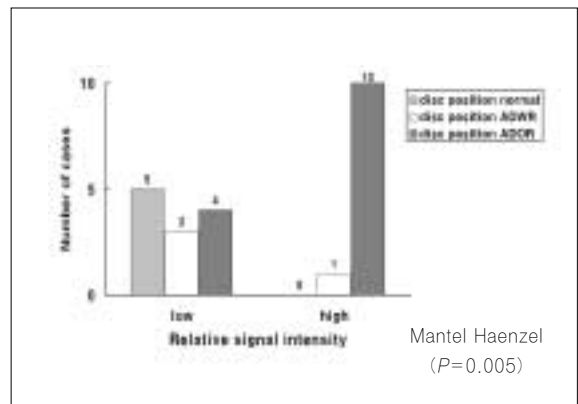


Fig. 9. Relative signal intensity of retrodiscal tissue in relation to disc position.
ADWR: anterior displacement with reduction.
ADOR: anterior displacement without reduction.
Low relative signal intensity: < 0.303 (median).
High relative signal intensity: > 0.303 (median).

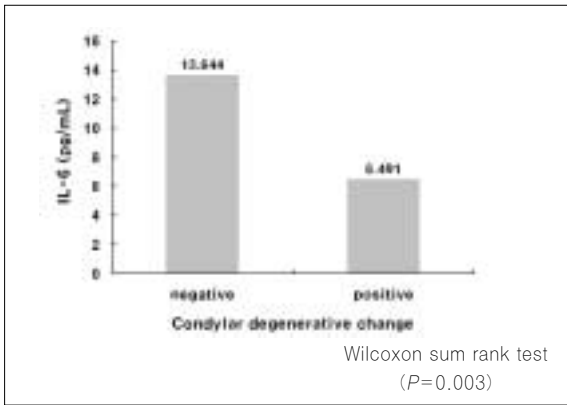


Fig. 10. IL-6 concentration in relation to condylar degenerative change.

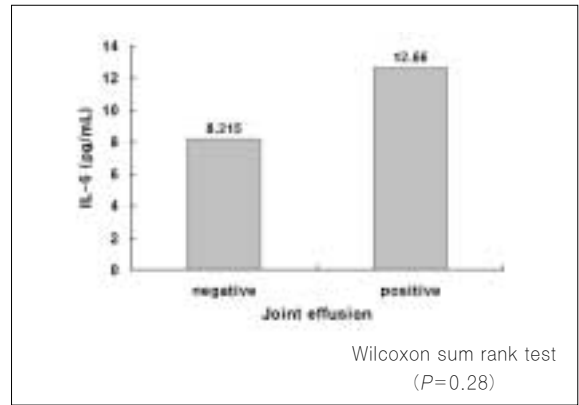


Fig. 11. IL-6 concentration in relation to joint effusion.

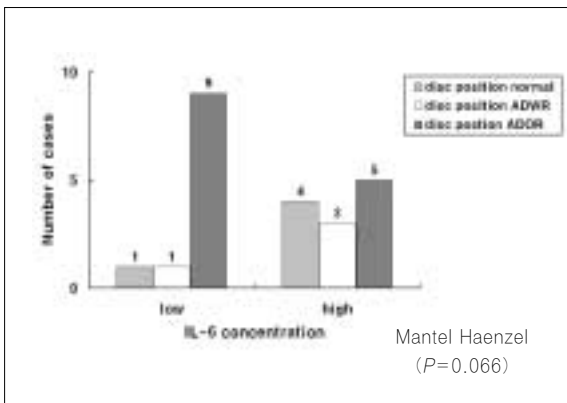


Fig. 12. IL-6 concentration in relation to disc position
ADWR: anterior displacement with reduction.
ADOR: anterior displacement without reduction.
Low IL-6 concentration: < 7.005 pg/ml (median).
High IL-6 concentration: > 7.005 pg/ml (median).

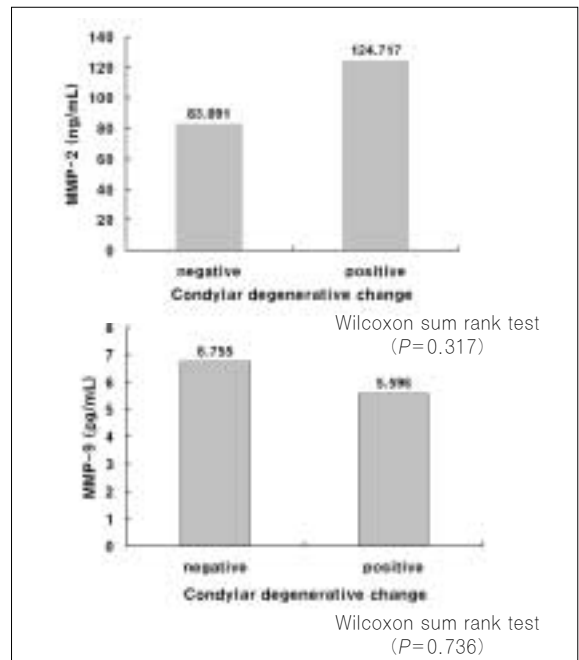


Fig. 13. Total MMP-2 and active MMP-9 concentrations in relation to condylar degenerative change.

액 유무 및 관절원판의 전방 전위 정도와는 연관성이 관찰되지 않았다(Fig. 11, 12).

4. Total MMP-2와 active MMP-9의 농도

ELISA를 이용하여 측정된 단백질 분해효소의 농도는 total MMP-2가 평균 73.139 ng/ml(최소 28.564 ng/ml, 최대 316.228 ng/ml), active MMP-9가 평균 7.031 ng/ml(최소 0.27 ng/ml, 최대 15.755 ng/ml)로 측정되었으며, 하악 과두의 퇴행성 변화 및 관절삼출액 유무와 관절원판의 변위 정도에 따른 농도의 유의성

있는 차이는 없었으며, 관절원판 후조직의 상대적 신호강도 및 IL-6의 농도와도 상관성이 없었다(Fig. 13~15).

5. 관절원판 후조직의 신호강도와 total MMP-2, active MMP-9, IL-6의 농도와 상관관계

관절원판 후조직의 상대적 신호강도와 악관절액내 total MMP-2의 농도는 상관관계가 관찰되었으나(P<0.05), active MMP-9, IL-6의 농도와는 상관관계가 관찰되지 않았다(Table 1).

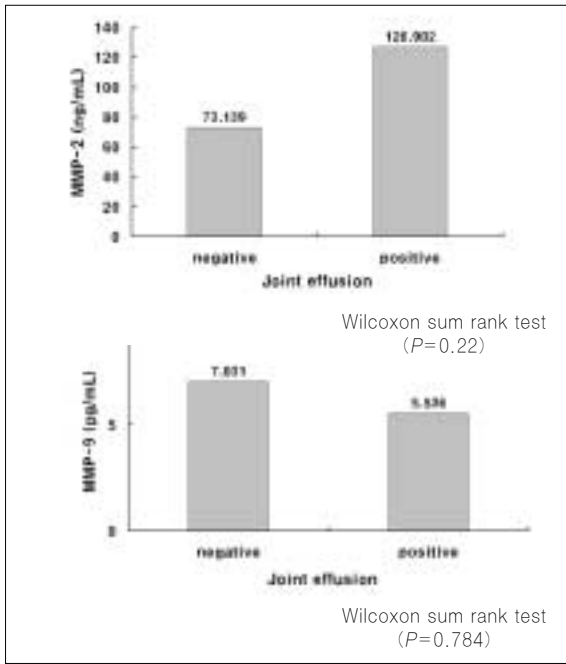


Fig. 14. Total MMP-2 and active MMP-9 concentrations in relation to joint effusion.

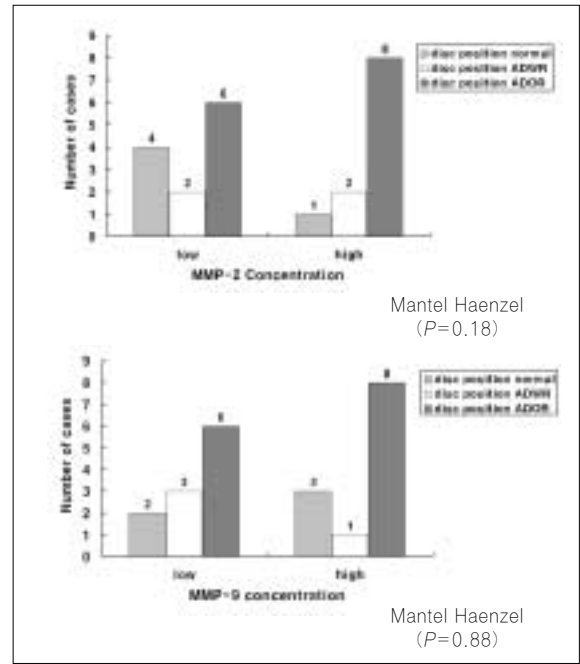


Fig. 15. Total MMP-2 and active MMP-9 concentrations in relation to disc position. ADWR: anterior displacement with reduction. ADOR: anterior displacement without reduction.

Table 1. Correlation between relative signal intensity of retrodiscal tissue and total MMP-2, active MMP-9 and IL-6 concentrations in synovial fluid (Pearson’s correlation)

	total MMP-2	active MMP-9	IL-6
Relative signal intensity	$P = 0.0012$	$P = 0.2836$	$P = 0.5718$

IV. 고 찰

악관절질환이 진행됨에 따라 관절원판의 변위와 변형과 뿐만 아니라 원판 후조직의 염증, 천공, 섬유화, 유착 등을 야기하고, 나아가서는 하악 과두 골의 퇴행성 변화를 일으킨다⁶⁾. 그러나 이러한 병소의 진행 과정이 단계별로 분명하게 규명되어 있지 않아, 진단과 치료계획 성립 및 예후 예측에 미흡한 점이 많다. 이에 임상검사 및 방사선, MRI, 관절경검사와 조직검사 그리고 오늘날에는 관절액의 생화학적 분석까지 여러 진단 방법들이 연구되어 오고 있다^{2,6,17)}.

T2 강조 MRI 영상에서 패구 시 관절원판 직후방 지점에 원형 ROI에서 신호강도를 같은 크기 ROI의 대뇌 회색질 신호강도를 1로 하였을 때 상대적 신호강도를 측정하여 분석하였다. 이 부위는 원판의 후방 경계와 접하는 부위로 악관절질환에서 여러 반응을 나타낸다. 관절염이나 관절와에 부분적으로 붙어있는 유착 상태인 경우 개구장애 등을 야기할 수 있으며, 상관절강과 하관절강이 개통되는 천공상태에서는 하악 과두가 관절

와에 노출이 된다. 또한 섬유화가 되어 “pseudomeniscus” 기능을 할 수도 있다^{6,17)}. 그러므로, 원판 후조직의 분석은 악관절질환에서 관절의 상태를 평가하는 중요한 자료라 할 수 있으나, 현재까지의 연구들은 원판의 위치, 삼출액, 과두의 퇴행성 변화에 주를 두었으며, 이들 연구들의 진단자료로서 가능성에 대한 결과 또한 완전하지 못하다.

원판의 변위 정도는 MIR로 판독 할 수 있으나, Emshoff 들과 Yano 들의 보고와 같이 악관절질환의 치료 후 또는 증상이 나타나지 않는 경우에도 원판의 변위는 관찰될 수 있어^{5,18)}, 원판의 위치로 악관절질환의 진행정도를 진단하기에는 무리가 있다 할 수 있다. 삼출액에 대한 연구로 Segami 들이 관절의 활막염과의 연관성을 관절경과 조직검사로 증명하였으나^{19,20)}, Murakami 들은 동통과 삼출액의 유의성 있는 관계를 관찰하지 못하였다²¹⁾.

본 연구에서는 관절액의 생화학적 marker를 MRI상 관절소견과 연관성을 관찰하여 하나의 진단 수단으로 평가하는 기존의 연구들과 같이 관절원판 후조직의 상대적 신호강도를 과두의

골변화, 삼출액, 원판의 변위도와 비교하였다. 상대적 신호강도는 정주성 들(1997)과 윤현중 들(2002)과 같이 대뇌의 회색질을 기준으로 측정하였으나 이 들 연구에서는 측정 부위가 명확히 구별되어 있지 않아, 오차범위가 클 수가 있어, 본 연구에서는 ROI를 정하여 관절과 대뇌의 측정부위의 크기와 모양을 균일화하였다^{22,23}.

본 연구에서 과두의 퇴행성 변화가 있을 때와 원판의 변위가 진행된 경우, 통계적으로 유의성 있는 신호강도의 증가가 관찰되었으며, 윤현중 들(2002)의 T2 강조 MRI 영상에서 관절원판의 변위가 진행될수록 신호강도가 증가되었다는 보고와 일치한다²³. 이는 Westesson과 Paesani와 정주성 들이 T1 강조 MRI 영상에서 악관절질환이 진행 될수록 신호강도가 감소되어 후조직의 섬유화적 변화를 의심할 수 있다는 보고와^{22,24} Sano와 Westesson이 동통이 있는 악관절의 관절원판 후방조직이 T2 강조 MRI 영상에서 신호강도가 증가된 것은 혈류공급이 증가되었다는 것을 나타낸다는 보고로 보아²⁵, 악관절질환이 진행될수록 과두의 퇴행성 변화가 야기되듯이 관절원판 후조직도 반응한다는 것을 고려할 수 있다. 이 같은 결과는 관절경상 관찰되는 유착과²⁶ 개방 수술이나 조직학적으로 관찰되는 천공, 증식, myxomatous change 에서 확인할 수 있다^{6,17}. 그러므로 관절원판 후조직의 상대적 신호강도는 악관절질환의 진행정도를 평가하는 비침윤적 진단수단의 하나로 제시할 수 있다. 향후 원판 후조직의 다양한 반응을 평가할 수 있는 신호강도 분석과, ROI의 형태를 조절할 수 있는 system에 대한 연구가 요하리라 사료된다.

관절액에서 IL-6의 발현에 대해 여러 연구들이 보고되었으나 서로 의견이 일치하지 못하다. 관절의 퇴행성 변화 또는 골관절증이 있는 관절에서 IL-6의 농도가 증가되었다는 연구가 보고되는 반면^{8,10}, Sandler 들은 관절의 퇴행성 변화나 관절원판의 변위 또는 유착은 IL-6에 유의성 있는 영향을 주지 못하고, 관절경 상 관찰되는 급성 활막염과 연관이 있다고 발표하였으며²⁷, Segami 들은 삼출액이 있는 관절에서 IL-6의 농도가 증가되었다고 보고하였다¹⁴. 한편 Takahashi 들의 논문에서는 대조군에서는 관찰되지 않은 IL-6이 악관절질환이 있는 환자들에서 발현이 되었지만, 질환의 진행도와 동통과는 유의성 있는 관계가 관찰되지 않았다²⁸. 본 연구에서는 IL-6의 농도는 과두의 퇴행성 변화가 관찰된 관절액에서 유의성 있게 감소되었는데, Kubota 들의 논문에서 보고된 바와 같이 IL-6이 cathepsin B와 D 그리고 collagenase의 유리를 유도하여 조직파괴에 직접적으로 영향을 주고⁸, Sandler 들(1998)의 연구에서처럼, 활막염과 같은 급성염증 단계에서 농도가 증가된다면²⁷, 조직파괴의 결과 중에 하나인 과두의 퇴행성변화가 이미 관찰된 관절보다 골변화가 MRI 상 관찰되지는 않지만, 퇴행성 변화로 진행 중일 수 있는 관절에서 농도가 증가될 수도 있을 것으로 사료된다. 그러나 본 연구에서는 관절 삼출액 유무 및 관절원판의 전방 전위 정도와는 연관성이 관찰되지 않았으며, 악관절강의 작은 용적으로 악관절액은 채취 시 희석되므로, 퇴행성 변화가 없는 관절에서 IL-6의 농도가 유의성 있게 증가된 결과로만

은 IL-6과 악관절질환을 연관하기에는 부족하다. 또한, 현재까지 IL-6의 악관절질환과의 관계가 분명하게 규명되어 있지 않고, 염증과 관련된 cytokine의 하나로서, 물리치료, 소염제 등 기타 외부적인 요소에 의해서 영향을 쉽게 받을 수 있어, 악관절질환의 진행정도를 평가 지표로서 제한이 있다. 그리고 Guerne 들이 골관절증 환자의 조직에서보다, 염증성 관절질환환자의 조직에서 IL-6의 활성도가 높게 관찰되었다고 보고한 바²⁹, 골관절증으로 구분하는 MRI상 관찰되는 골의 퇴행성 변화를 (Kubota et al, 1998) 류마티즘과 같은 염증성 질환과 감별 진단하는 것이 필요하리라 사료된다⁸.

MMP는 세포외기질의 물질을 분해시키는 일종의 단백질분해효소로, 조절인자들과 균형에 따라 조직의 발달 또는 파괴에 영향을 주므로³⁰, 악관절내장증의 진행정도에 따른 MMP의 관계에 대하여 여러 논문들이 발표되었다. Kubota 들과 Tanaka 들은 복위성 보다 비복위성 악관절원판 전방 전위증 환자에서 MMP-2 또는 MMP-9가 증가되었다고 발표하였으며^{9,11}, Mizui 들은 악관절내장증환자 특히 골관절증이 있는 경우 active MMP-2의 발현이 증가된다고 하였다¹². 반면, Srinivas 들은 골관절증이 관찰되지 않는 관절에서 증가되었다고 보고하였다¹³.

일반적으로 실험 시 악관절액은, 다른 관절과 달리 용적이 작아 원액을 채취하기가 어려워, 2 ml 식염수를 주입하고 흡입하는 pumping 작업을 10 회하여 채취하므로, 각 환자마다 관절액의 희석정도의 차이가 있을 수 있다. 본 연구에서는 관절액에서 MMP-2와 MMP-9의 농도를(ng/ml) 측정하기 위하여 기존의 연구들에서 보고된 Western blotting 대신 ELISA를 이용하여 관찰하였으나, 과두의 퇴행성변화, 삼출액, 원판의 변위도와 연관성이 관찰되지 않았다. 이는 ELISA를 이용한 실험방법의 차이에 따른 결과일 수도 있지만, Gelatinase-A로 IV, V, VII형 collagen과 fibronectin, gelatin을 분해하는 MMP-2는 주로 결합조직에서 합성되고, pro MMP-2 형태로 유리되어 정상적인 조직의 항상성을 유지하며, 질환이 있는 경우 active MMP-2가 증가된다고 보고되고 있는데^{9,12,30}, 본 실험에서는 total MMP-2를 관찰하였으므로, 질환의 진행정도에 따른 차이가 관찰되지 않을 수도 있다. 이는 조직학적으로 관절원판후조직을 분석하였을 때 정상 대조군을 포함한 모든 군에서 MMP-2의 발현을 관찰한 허중기 들의 논문에서 확인할 수 있다¹⁷. 그러므로 본 연구에서 관찰된 MMP-2와 관절원판 후방조직의 유의성 있는 상관관계는 여러모로 분석해야 될 과제이다.

한편 IV, V형 collagen과 gelatin을 분해하는 MMP-9는 polymorphonuclear leukocyte와 cytokine activated connective tissue에서 합성된다는 연구 로 보아^{9,12,30} 염증과 연관된 관절질환과의 연관성을 고려할 수 있으며, 보고된 논문들 중 골관절증이 류마티즘과 같은 염증성질환과 구분이 되어 있지 않는 경우가 있어, 결과에 차이가 야기될 수 있다.

또한 MMP는 IL-6외에 다른 조절인자들의 영향을 받는다고 할 수 있으며¹¹, 악관절 조직의 파괴에는 MMP-1, MMP-8, MMP-13, cathepsin B, D 등의 여러 다른 인자들의 영향을 고려할 수 있다^{13,17,31}.

V. 결 론

2003년 10월부터 2004년 8월까지 악관절질환으로 내원한 환자 중 스플린트 장치나 물리치료 등 보존적 치료에 반응하지 않아, 악관절 천자(arthrocentesis) 또는 미세시경 악관절경을 이용한 관절 세척술을 시행받은 환자 17명의 악관절 23개를 대상으로 술 전 악관절 MRI를 촬영하여, 하악 과두의 퇴행성변화, 원판의 변위정도, 삼출액을 관찰하고, 이를 관절원판 후조직의 상대적 신호강도와 수술 시 상 악관절강으로부터 채취한 관절액에서 IL-6, MMP-2와 MMP-9의 농도와 연관성을 분석하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 관절원판 후조직의 상대적 신호강도는 퇴행성변화가 관찰된 경우 유의성 있게 증가되고, 관절원판이 비복위성으로 전방 전위된 경우에는 유의하게 높은 신호강도가 관찰되어, 악관절질환의 진행정도를 평가하는 비침윤적 진단수단의 하나로 제시할 수 있다. 향후 원판 후조직의 다양한 반응을 평가할 수 있는 신호강도 분석과, ROI의 형태를 조절할 수 있는 system에 대한 연구가 요하리라 사료된다.
2. IL-6의 농도는 과두의 퇴행성 변화가 관찰되지 않는 관절액에서 유의성 있게 증가되어, MRI 상 골변화가 관찰되지 않는 관절에서, 조직과피 요소 유리를 유도하여, 퇴행성 변화로 진행 중으로 진단할 수 있으나, 현재까지 악관절질환과의 관계가 분명하게 규명되어 있지 않고, MRI보다 침윤적인 진단방법으로서, 악관절질환의 진행정도를 평가하는 진단도구로서 여러 가지 한계가 있어, MMP와 같이 이에 대한 지속적인 연구가 필요하다고 사료된다.
3. 악관절액에서 total MMP-2와 active MMP-9 농도의 하악 과두의 퇴행성 변화 및 관절삼출액 유무와 관절원판의 변위 정도에 따른 유의성 있는 차이는 관찰되지 않았으며, IL-6의 농도와도 상관성이 없었다.

참고문헌

1. Okeson J: Signs and symptoms of temporomandibular disorders. In: Management of temporomandibular disorders and occlusion. 5th ed. Singapore, Elsevier. 2003:187-240.
2. Brandlmaier I, Grüner S, Rudisch A, Bertram S, Emshoff R: Validation of the clinical diagnostic criteria for temporomandibular disorders for the diagnostic subgroup of the degenerative joint disease. J Oral Rehabil 2003;30:401-406.
3. Emshoff R, Rudisch A: Determining predictor variables for treatment outcomes of arthrocentesis and hydraulic distension of the temporomandibular joint. J Oral Maxillofac Surg 2004;62:816-823.
4. Keisuke Y, Tsukasa S, Tomohiro O: A longitudinal study of magnetic resonance (MR) evidence of temporomandibular joint (TMJ) fluid on patients with TMJ disorders. J Craniomandibular Pract 2004;22:64-71.
5. Emshoff R, Rudisch A, Innserhoffer K, Brandlmaier I: Magnetic resonance imaging findings of internal derangement in temporomandibular joints without a clinical diagnosis of temporomandibular disorder. J Oral Rehabil 2002;29:516-522.
6. Takaku S, Toshihisa T, Sano T, Heishiki A: correlation of magnetic resonance imaging and surgical findings in patients with tempo-

- mandibular joint disorders. J Oral Maxillofac Surg 1995;53:1283-1288.
7. Sakuma K, Sano T, Yamamoto M, Tachikawa T, Okano T: Does decreased T1 signal intensity in the retrodiscal tissue of the temporomandibular joint reflect increased density of collagen fibers? Dentofac Radiol 2003;32:222-228.
8. Kubota E, Kubota T, Matsumoto J, Shibata T, Murakami K: Synovial fluid cytokines and proteinases as markers of temporomandibular joint disease. J Oral Maxillofac Surg 1998;56:192-198.
9. Tanaka A, Kumagal S, Kawashiri S, Takatsuka S, Nakagawa K, Yamamoto E, Matsumoto N: Expression of matrix metalloproteinase -2 and -9 in synovial fluid of the temporomandibular joint accompanied by anterior disc displacement. J Oral Pathol Med 2001;30:59-64.
10. Kaneyama K, Segami N, Nishimura M, Suzuki T: Importance of proinflammatory cytokines in synovial fluid from 121 joints with temporomandibular disorders. Br J Oral and Maxillofac Surg 2002;40:418-423.
11. Kubota T, Kubota E, Matsumoto J, Kawai Y, Saito H, Mikuni Y, Sato S: Identification of metalloproteinases (MMPs) synovial fluid from patients with temporomandibular disorder. Eur J Oral Sci 1998;106:992-998.
12. Mizui T, Ishimaru I, Miyamoto K, Kurita K: Matrix metalloproteinase-2 in synovial fluid of patients with disorders of the temporomandibular joint. Br J Oral and Maxillofac Surg 2001;39:310-314.
13. Srinivas R, Sorsas T, Tjäderhane L, Niemi E, Raustia A, Pernu H, Teronen O, Salo T: Matrix metalloproteinase in mild and severe temporomandibular joint internal derangement synovial fluid. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2001;91:517-525.
14. Segami N, Miyamaru 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 2002;94:515-521.
15. Westesson P, Brooks S: Temporomandibular joint: Relationship between MR evidence of effusion and the presence of pain and disk displacement. Am J Roentgenol 1992;159:559-563.
16. Uehara J, Kuboki T, Fujisawa T, Kojima S, Maekawa K, Yatani H: Soluble tumor necrosis factor receptors in synovial fluids from temporomandibular joints with painful anterior disc displacement without reduction and osteoarthritis. Arch Oral Biol 2004;49:113-142.
17. 허종기, 박광균, 최민아, 김형근: 측두하악 관절원판 후조직의 MMP (matrix metalloproteinase)-1과 MMP-2 mRNA의 발현. 대한 구강악안면외과학회지 2003;29:212-218.
18. Yano K, Sano T, Okano T: A longitudinal study of magnetic resonance (MR) evidence of temporomandibular joint(TMJ) fluid in patients with TMJ disorders. J Craniomandibular Pract 2004;22:64-71.
19. Segami N, Nishimura M, Kaneyama K, Miyamaru M, Sato J, Murakami K: Does joint effusion on T2 magnetic resonance images reflect synovitis? Comparison of arthroscopic findings in internal derangements of the temporomandibular joint. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2001;92:341-345.
20. Segami N, Suzuki T, Sato J, Miyamaru M, Nishimura M, Yoshimura H: Does joint effusion on T2 magnetic resonance images reflect synovitis? Part 3. Comparison of histologic findings of arthroscopically obtained synovium in internal derangements of the temporomandibular joint. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2003;95:761-766.
21. Murakami K, Nishida M, Bessho K, Iizuka T, Tsuda Y, Konishi J: MRI evidence of high signal intensity and temporomandibular arthralgia and relating pain. Does the high signal correlate to the pain? Br J Oral and Maxillofac Surg 1996;34:220-224.
22. 정주성, 허원실, 정훈: 악관절 후방부착부에 있어서 MRI 신호변화에 대한 고찰. 대한악안면성형외과학회지 1997;19:93-107.
23. 윤현중, 박철홍, 김진: 편측 악관절 내장증 환자에서 비이환측과 이환측의 자기공명영상 소견상 원판후 조직의 비교 및 임상소견

- 과의 관계. 대한구강악안면성형재건외과학회지 2002;28:330-335.
24. Westesson P, Paesani D: MR imaging of the TMJ. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1993;76:631-635.
 25. Sano T, Westesson P: Magnetic resonance imaging of the temporomandibular joint Increased T2 signal in the retrodiscal tissue of painful joints. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1995;79:511-516.
 26. 이상화, 최목균, 정훈: 미세직경 악관절경을 이용한 악관절 closed lock 환자의 치료. 대한치과의사협회지 2003;41:818-824.
 27. Sandler N, Buckley M, Cillo J, Braun T: Correlation of inflammatory cytokines with arthroscopic findings in patients with temporomandibular joint internal derangement. J Oral Maxillofac Surg 1998;56:534-543.
 28. Takahashi T, Kondoh T, Fukuda M, Yamazaki Y, Toyosaki T, Suzuki R: Proinflammatory cytokines detectable in synovial fluid from patients with temporomandibular disorders. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1998;85:135-141.
 29. Guerne P, Zuraw B, Vaughan J, Carson D, Lotz M: Synovium as a source of interleukin 6 in vitro. Contribution to local and systemic manifestations of arthritis. J. Clin Invest 1989;83:585-592.
 30. Matrisian L: Metalloproteinases and their inhibitors in matrix remodeling. Trends Genet 1990;6:121-125.
 31. Schmidt-Rohlfing B, Gavenis K, Kipples, M, Schneider U: New potential markers for cartilage degradation of the knee joint. Scand J Rheumatol 2002;31:151-157.