

측두하악장애환자에서 악관절 세척술후 관절활액의 전구염증성 Cytokines의 발현

김철훈 · 황희성 · 신상훈* · 정인교* · 황태호**

동아대학교 의과대학 치과학교실 구강악안면외과, *부산대학교 치과대학 구강악안면외과학교실

**동아대학교 의과대학 약리학교실, 기초의과학센터

Abstract (J. Kor. Oral Maxillofac. Surg. 2005;31:370-378)

THE APPEARENCE OF PROINFLAMMATORY CYTOKINES IN TEMPOROMANDIBULAR JOINT DISORDERS AFTER ARTHROCENTESIS AND LAVAGE

Cheol-Hun Kim, Hie-Sung Hwang, Sang-Hoon Shin*, In-Kyo Chung*, Tae-Ho Hwang**

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, College of Medicine, Dong-A University

**Department of Oral and Maxillofacial Surgery, College of Dentistry, Busan National University*

***Department of Pharmacology and MRCMT, College of Medicine, Dong-A University*

The purpose of this study is that evaluate the distribution and biological roles of TNF-a, interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-6(IL-6) and tissue inhibitors of metalloproteinase-1(TIMP-1) in the synovial fluid of patients with non-inflammatory chronic temporomandibular joint(TMJ) disorders in relation to pain during joint movements and magnetic resonance imaging(MRI) findings.

TMJ synovial fluids aspirates were obtained from 36 patients (36 joints) with chronic TMJ disorders and from 8 controls(8 joints). Patients were divided to four groups. The control group was from healthy volunteers(8 joints), group I(18 joints) was patients with anterior disc displacement with reduction, group II(5 joints) was patients with disc displacement without reduction and group III (5 joints) was osteoarthritis. The TNF- α , IL-1 β and IL-6 levels in the aspirates were determined by using an enzyme-linked immunosorbent assay and the TIMP-1 level was measured by an enzyme immunoassay. Following examinations for pain during joint movements and MRI observations, these cytokines' level and frequencies of detection were compared.

The level of IL-1 β was not significant different in all groups. but the level of TNF- α , IL-6 and TIMP-1 were significant different among groups. The level of IL-6 and TIMP-1 were correlated to pain during movement($p<0.01$) and the level of TNF-a($p<0.05$). Also, the level of IL-6 was correlated to the level of TIMP-1($p<0.01$). Especially, The level of the TIMP-1 level was significantly correlated to the pain during movement and showed very high level of Pearson' s correlation coefficient ($r=0.833$)($p<0.001$).

The results indicated that the TNF- α , IL-6 and TIMP-1 levels in the TMJ aspirates of patients with chronic TMJ disorders have been raised. Especially, IL-6 and TIMP-1 were very high levels in the patients who were degraded in the TMJ. Also, TNF- α , IL-6 and TIMP-1 showed the significant correlation in the chronic temporomandibular joint disorders. Therefore I suggest that these cytokines were also correlated to the pain during movement in the chronic temporomandibular joint disorders.

Key words: Arthrocentesis and lavage, Proinflammatory cytokines, Temporomandibular joint

I. 서 론

측두하악장애는 관절내부에 발생하는 비특이적인 염증반응과 주변 저작근에서의 문제들을 포함하고 있으며, 동통과 불편감을 동반하며 그로 인한 원활한 관절운동을 제한하는 것으로 알려져 있다¹⁾. 이는 저작근 장애, 악관절내장증, 골관절염 등으로 크게 분류하고 있으며, 저작근 장애만 단독으로 존재하는 경우를 제외하면, 모든 분류와 진단 및 치료의 초점을 관절의 모양변화와 관절원판의 위치변화에 맞추어왔다^{2,3)}. I단계

김 철 훈

602-715 부산시 서구 동대신동 3가 1번지
동아대학교 의료원 치과 구강악안면외과

Cheol-Hun Kim

Dept. of OMFS, College of Medicine, Dong-A University Hospital
#1, Dongdaesin-dong 3-ga, Seo-gu, Busan, 602-715, Korea
Tel: 82-51-240-5472 Fax: 82-51-247-3180
E-mail: bbp2000@hanmail.net

* 이 논문은 2003학년도 동아대학교 학술연구비(특정목적과제)에 의하여 연구되었음.

는 정복성 관절원판변위(disc displacement with reduction), II단계는 간헐적 과두 걸림을 동반한 관절원판변위(disc displacement with reduction with intermittent locking)로, III단계는 비정복성 관절원판변위(disc displacement without reduction)로, 마지막으로 IV단계는 관절원판 혹은 원판후조직(retrodiscal tissue)의 천공 및 골관절염으로 분류해왔었다⁴. 관절원판의 점진적인 전방변위와 그로 인한 하악과두의 후방이동의 악순환으로 관절의 활주를 방해하고 관절내부의 압력이 원판후조직으로 전달되면서 동통과 관절운동의 부전이 더욱 심해진다고 악관절장애의 병리기전을 설명해왔다^{4,6}. 하지만, 과거 80년대부터 관절원판의 변위자체가 악관절장애환자들의 동통 및 기능부전의 원인인지 아니면 하나의 결과물이거나 혹은 장애와 동반된 하나의 현상일 뿐인지에 대해 의문을 제기하기 시작했고^{7,8}, 관절원판을 재위치시키지 않고도 관절경수술(arthroscopic surgery)⁹이나 악관절천자 및 세척술(arthrocentesis and lavage)¹⁰을 이용한 상관절강의 재설정만으로도 심한 폐쇄성 과두 걸림을 해결할 수 있는 확률이 높아져 악관절장애 환자에게 대한 외과적 수술의 역할을 놓고 많은 논란을 계속하여왔다^{11,12}.

상기의 술식들이 발달하면서 악관절의 활액을 채취하여 내부에 존재하고 있는 각종 전구염증성 사이토카인(proinflammatory cytokines), 아라키돈산 대사물질(metabolites of the arachidonic acid) 및 신경 펩티드(neuropeptide)와의 관련성에 관한 연구가 진행되면서¹³⁻¹⁵, 악관절장애에서의 동통과 운동부전에 대한 병태생리적 기전을 밝혀낼 수 있다는 가능성을 보였다¹⁶. 악관절장애환자의 관절활액에 존재하는 신경성 펩티드인 substance P(SP), calcitonin gene-related peptide(CGRP), neuropeptide Y(NPY), serotonin(5-HT)들은 주로 동통과 직접적인 관련이 있을 뿐, 염증성 매개체들의 분비에 간접적으로 관여하는 것으로 알려져 있다¹⁷. Phospholipase A2가 세포벽의 인지질을 파괴하여 생성하는 arachidonic acid의 대사산물인 prostaglandin과 leukotriene B4 또한 동통과 염증의 매개체로서 악관절의 활액 내에서 관찰할 수 있다. Arachidonic acid 대사물질들은 만들어진 세포뿐 아니라 인접한 세포들의 활성화에도 영향을 있는 것으로 알고 있고, Interleukin-1 β (IL-1 β), TNF- α 와 Interleukin-6(IL-6) 같은 전구염증성 사이토카인이 생성을 유발하는 것으로 알려져 있다.

사이토카인은 세포와 조직들이 만들어내며, 세포표면의 수용기에 부착하여 다양한 형태의 염증반응이나 면역반응을 만들어낸다¹⁸. 또한 다른 사이토카인들이나 관련된 효소들의 분비를 유발하고 생리학적 현상들을 제어하는데 참여한다^{18,19}.

IL-1은 염증과 연골파괴에 관련 있는 사이토카인중의 하나이며¹⁸, rheumatoid arthritis(RA) 환자들의 관절활액에서 처음으로 발견하였고, 악관절에서는 Kaiyuan 등이 처음으로 언급하였다. 그 이후로 생화학적 분석들을 시도하여, IL-1은 활동성 있는 대식세포와 단핵구가 분비하는 TNF- α 와 서로 협동하여 연골세포가 proteoglycans를 파괴하고 합성을 억제하도록 하는 기능이 있음을 밝혀냈다. 비록 TNF- α 는 IL에 비해 기능은 미약하지만, 1970년대에 이미 발견되었을 뿐 아니라 다른 사이토카인

과의 상호작용 및 연골과 골의 흡수에 많은 간접작용을 하고 있는 것으로 알려져 그 중요성이 크다고 할 수 있다²⁰.

IL-6은 IL-1이 생성을 촉진하며¹⁹, 연골세포²¹, 활액세포, 골모세포, B세포와 T세포 그리고 간세포가 만들어낸다. IL-6의 생화학적 역할은 다양한데, 연골용해성 효소를 분비하여 연골을 파괴시키고²², Tissue inhibitor of metalloproteinase-1(TIMP-1)을 생성하여 연골을 보호하게 하는 기능이 있다. TIMP-1은 다양한 조직이 만들어내는 효소로, 생물학적 역할은 matrix metalloproteinases(MMPs)의 활동을 억제하거나 연골용해작용을 하는 다양한 MMPs와 결합하여 연골증식을 촉진하는 기능이 있다²³. TIMP-1은 무릎 관절(jnee joint)에 발생한 RA나 골관절염(osteoarthritis; OA)의 환자들의 관절활액에서 처음 발견했으나²⁴, 악관절활액 내에서의 존재에 관한 연구는 많이 진행되고 있는 것이다.

이전의 연구에서는¹⁹, 악관절활액에 존재하는 사이토카인에 대한 연구는 큰 관절에 비해 쉽지는 않은 실정이라고 하였다. 게다가 Sandler 등²⁴은 IL-1 β 는 악관절장애와 무관하다고 보고하였고, Takahashi 등²⁵은 IL-6과 관절동통과는 관련이 없다고 하였다. 이러한 연구결과에서 보듯이 악관절 장애를 가진 환자들의 관절활액내에서의 사이토카인들의 발현과 병태생리적 기전과의 관련성을 명확히 제시하지 못하고 있다.

본 연구는 악관절장애환자들의 활액내에 존재하는 전구염증성 사이토카인들이 병태생리적 기전과 어떤 관련성을 가지는가에 대해 연구하기 위함이다. 과거 문헌상에 비교적 높은 관련성을 보인 TNF- α , IL-1 β , IL-6와 TIMP-1들이 악관절활액에서 발현되는 양상과 임상적 방사선적 소견들과의 관련성을 비교하고, 상기 사이토카인들간의 상호 관련성을 검토하여, 향후 진단과 예후에 예측 가능한 지표가 될 수 있는지를 평가해 보고자 연구를 시행하였다.

II. 연구대상 및 방법

1. 연구대상

치료를 위해 외래로 내원한 악관절장애환자들 중 단순 근육장애를 가진 환자를 제외한 28명 28관절을 연구대상으로 하였고, 관절잡음 및 관절운동중의 동통 및 불편감이 없는 건강한 지원자 8명을 대조군으로 하였다. 전체 연구대상들은 16세에서 65세의 연령분포(평균나이 30.4세)를 보였고, 이들 중 여성이 20명 남성이 8명이었다. 내원하기전 증상이 지속되었던 기간은 2주에서 20개월(평균기간 6.6개월)정도였다.

이들은 모두 치료를 시작하기 전에 임상적 검사와 방사선학적 검사를 시행하였다. 방사선학적 검사는 파노라마와 자기공명영상(Magnetic resonance imaging; MRI)촬영을 시행하였다. MRI는 1.5 Teslas와 20 cm 직경의 surface coil로 된 superconductive MR unit을 사용하였으며, 절편의 두께는 2 mm로 하였다 (Repetition time 30 ms, echo time 12 ms, flip angle=40도, acquisition 5

times; matrix 256×256, acquisition time 10 min). 편의를 위해 연구 대상들과 대조군을 다음과 같은 4군으로 나누었다.

대조군; 저작을 포함한 모든 관절 운동 중에 동통이 없는 건강한 8명의 지원자에게서 8관절에서 활액을 채취하였다. 남자가 6명, 여자가 2명이었고, 평균연령은 26.1±10.4세였다.

제 I 군(정복성 관절원판 변위군); 파노라마상 과두의 모양 변화는 없으며, MRI상 모두 관절원판이 전방으로 변위되어 있었으나 개구운동 중에 정복이 가능한 환자 18명의 18관절로부터 활액을 채취하였다. 남자가 6관절, 여자가 12관절이었고, 평균 연령은 30.1±10.1세, 평균 동통 기간은 6.0±1.3개월이었다. 모든 환자들은 간헐적인 과두 걸림을 동반한 관절잡음(clicking sound)을 호소하였고, 10관절은 저작장애와 하악운동 중에 동통을 호소하였고 나머지 8관절은 다소의 불편감을 호소하였다.

제 II 군(비정복성 관절원판 변위군); 과두의 편평화 및 피질 골의 비대나 골침상 같은 과두의 골 변화가 평면 방사선 사진상 모두 발견되었으며, MRI상 모두 관절원판이 전방으로 변위되어 개구운동 중에 정복되지 못하는 환자 5명의 5관절에서 활액을 채취하였다. 남자가 1관절, 여자가 4관절이었고, 평균연령 34.8±7.2, 평균 동통 기간은 7.2±2.6개월이었다. 모든 환자들은 관절 운동 중에 동통을 호소하였고, 4관절은 저작 장애 및 개구장애, 1관절은 염발음(crepitus)을 호소하였다.

제 III 군(골관절염군); 평면 방사선 사진상에서 과두면이 불규칙하고 피질골 하방에 작은 골낭종을 가지며, 관절강이 좁아져 있는 등 활동적인 골관절면의 변화를 보이는 5명의 5관절에서 활액을 채취하였다. 남자가 1관절, 여자가 4관절이었고, 평균연령 39.2±9.8세, 평균 동통 기간은 7.7±3.2개월이었다. 3명에서 연발음(crepitus)을 보였고, MRI상 원판후조직에 천공을 보이는 경우도 1관절 있었다.

2. 연구방법

1) 관절 활액의 채취

모든 연구대상들은 진단일에 교합안정장치를 위한 인상채득과 동시에 동통조절을 위해 diazepam과 NSAIDs를 용량에 맞게 1주간 처방하였다. 1주일 후 제작된 교합안정장치를 상악에 장착함과 동시에 증상이 있는 관절에 악관절천자 및 세척술을 시행하면서 관절활액을 채취하였다.

악관절천자 및 세척술은 동일한 술자가 Nitzan 등¹⁰⁾이 소개한 방법에 따라 시행하였다. 2% lidocaine을 이용하여 피하 및 이개 측두신경에 대해 국소마취를 시행한 후, 23 게이지 바늘을 장착한 1 cc 주사기로 상관절강에 2 cc lactated Ringer's solution을 주입하여 pumping과 distension을 시행하여 관절활액을 채취하였다. 평균 10회 정도를 반복하는 중에는 환자가 스스로 최대 개구와 전방 및 측방운동을 계속하게 하여 관절활액이 희석액에 골고루 잘 섞일 수 있도록 하였다. 그 후 18 게이지 바늘을 첫 자입점으로부터 전방 1 cm 및 하방 1 cm부위에 삽입한 후, 200 - 300 cc정도의 lactated Ringer's solution을 이용하여 자유롭게

게 흘러나오게 하여 상관절강의 세정을 시행하였다.

Infusion bag은 환자의 관절부위에서 최소 1 - 1.5 m 상방에 위치시켰으며, 자유롭게 흐르게 하면서 환자 스스로 최대 개구와 전방 및 측방운동을 계속하게 하였다. 40 mm이상 개구가 불가능하거나 5 mm이상 측방운동이 스스로 획득할 수 없는 경우에 한해서는 수작업을 통해 최대한 과두와 원판과의 관계를 재설정할 수 있도록 하였다. 제 II 군의 경우는 술중 관절잡음(clicking sound)이 나타나면서 최대 40 mm이상 개구가 가능한 환자들에서는 전방재위치 교합장치(anterior repositioning splint;ARS)를 술 후 바로 장착하여 2주간 유지하였다. 그 후 모든 환자들은 술 후 교합안정장치를 계속 장착하면서 술 후 2주간격으로 계속 내원검사하였다.

2) 활액의 준비와 전구염증성 사이토카인의 측정

채취한 활액이 혈액에 오염된 경우는 즉각 3000 rpm으로 10 분간 원심 분리하여 상층액을 획득하였다. 분석 때까지의 보관은 -70°C에서 하였다. 각각의 전구염증성 사이토카인의 측정을 위해서 Quantikine HS Human Immunoassay Kit(R&D Systems, Minneapolis, MN, USA)를 사용하여 enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)분석하였다. 사이토카인의 농도가 측정 가능한 역치이하일 경우를 0으로 맞추고, 최소 인지 가능 농도는 TNF-α가 0.008 pg/ml이상, IL-1β는 0.016 pg/ml이상이고, IL-6은 0.04 pg/ml이상이었다.

3) 통계방법

그룹들의 표본수가 적고 정상분포를 이루지 못할 뿐 아니라 집단내 변량(표준편차의 크기)이 너무 큰 관계로 비모수 검정법(non-parametric statistics)을 사용하였다. 각각의 전구염증성 사이토카인의 농도의 평균과 표준편차를 각 그룹별로 계산한 다음, 대조군에 대해서 제 I, II, III 군들에서의 차이를 비교하기 위해서 만-휘트니 U 검정법(Mann-Whitney U-test)을 사용하였다. 또한 전구염증성 사이토카인의 농도 및 표본의 연령, 증상의 지속기간 그리고 동통의 정도를 모두 포함하여 변수로 채택하고 이들이 각 그룹간에 있어서 어떠한 차이를 보이는지를 검증하기 위해서 크루스칼-월리스의 일원변량 분석(Kruskal-Wallis one-way analysis of variance)을 시행하였으며, 마지막으로 그룹에 관계없이 이러한 변수들의 상호관계를 비교해보기 위해서 피어슨 적률 상관관계(Pearson's product-moment correlation)의 통계법을 사용하였다.

III. 결 과

모든 군에서 TNF-α, IL-1β, IL-6 그리고 TIMP-1의 농도를 비교하고(Table 1), 대조군이 제 I, II, III 군과의 차이를 비교하였으며(Table 2), 각각의 사이토카인들이 발현한 빈도를 그룹간 비교하였다(Table 3). 마지막으로 분류한 군에 관계없이 각 변수들간의 관계를 비교하였다(Table 4).

Table 1. Levels of TNF- α , IL-1 β , IL-6 and TIMP-1 in TMJ aspirates

Group (No. TMJ)	TNF- α	IL1- β	IL-6	TIMP-1
	pg mL ⁻¹	pg mL ⁻¹	pg mL ⁻¹	ng mL ⁻¹
	Mean \pm s.d. (range)	Mean \pm s.d. (range)	Mean \pm s.d. (range)	Mean \pm s.d. (range)
Control(8)	1.8E-02 \pm 5.3E-02 (0-0.15)	0.28 \pm 0.37 (0-0.85)	5.00E-03 \pm 9.50E-03 (0-0.02)	3.42 \pm 0.44 (2.91-4.23)
Group I(18)	3.1E-02 \pm 6.0E-02 (0-0.17)	0.59 \pm 0.63 (0-1.98)	0.85 \pm 0.67 (0-2.10)	23.82 \pm 5.29 (16.98-32.98)
Group II(5)	0.15 \pm 0.31 (0-0.71)	0.38 \pm 0.45 (0-0.89)	1.33 \pm 0.89 (0-2.19)	41.89 \pm 11.26 (22.89 \pm 52.91)
Group III(5)	0.32 \pm 0.35 (0-0.72)	0.30 \pm 0.35 (0-0.87)	5.39 \pm 5.09 (0-11.29)	51.35 \pm 4.16 (44.98-55.98)

Table 2. Mann-Whitney U-test between control group and study groups

	Group I	Group II	Group III
Pain	+++	+++	+++
TNF- α	-	-	+
IL-1 β	-	-	-
IL-6	++	+	+
TIMP-1	+++	++	++

+++; p<0.001, ++; p<0.01, +; p<0.05

-; No significant difference

1. 관절활액내에서의 TNF- α 의 발현

TNF- α 농도의 비교에서, 대조군과 제 I, II, III군에서 농도차이를 보이고는 있으나, 매우 미세한 차이를 보였다(Table 1). 대조군이나 제 I 군은 제 III 군과 통계학적으로 유의한 차이를 보였으나(p<0.05), 제 I 군과 제 II 군, 제 II 군과 제 III 군 그리고 대조군과 제 I 군사이에는 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 2). 대조군에서는 8관절 중 2관절(25%)의 흡입표본에서 나타났고, 제 I 군에서는 18관절 중 4관절(22%), 제 II 군에서는 5관절 중 2관절(40%)에서 나타났으나, 제 III 군에서는 5관절 중 4관절(80%)에서 볼 수 있었다(Table 3).

그룹에 관계없이, 전체적인 TNF- α 의 농도증가는 환자의 연령, 동통의 지속기간 및 동통의 정도의 증가와 상관관계를 보이지 않았으며, IL-1 β 의 농도변화와도 관련성이 없었다. 하지만, IL-6과 TIMP-1의 농도와는 높은 상관관계를 보였다(p<0.05)(Table 4).

2. 관절활액내에서의 IL-1 β 의 발현

IL-1 β 농도의 비교에서, 대조군과 실험군에서 거의 차이를 보이지 않았다(Table 1). 대조군은 제 I, II, III 군과 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 2). 제 I 군과 제 II 군 또는 제 I 군과 제 III 군이나 제 II 군과 제 III 군간에도 통계학적으로 유의한 차이가 없었다. IL-1 β 의 발현빈도는 대조군에서는 8관절 중 4관절(50%), 제 I 군에서는 18관절 중 12관절(67%), 제 II 군에서는 5관절 중 3관절(60%) 그리고 제 IV 군에서는 5관절 중 3관절(60%)로 통계학적으로 유의한 차이는 없었다(Table 3).

그룹에 관계없이 전체적인 IL-1 β 의 농도는 동통정도나 연령 그리고 증상의 지속기간과는 통계학적으로 관련성을 찾을 수 없었으며, 다른 전구염증성 사이토카인들과도 어떠한 상관관계도 찾을 수 없었다(Table 4).

3. 관절 활액 표본내에서의 IL-6의 발현

IL-6 농도의 비교에서는, 제 I 군과 제 II 군사이에서는 차이를 보이지 않았다. 특히 제 III 군이 제 I 군에 비해 6.3배정도 높은 농도로 나타났으며 통계학적으로 큰 차이를 보였다(P<0.01)(Table 1). 대조군과 제 I 군이나(p<0.05) 대조군과 제 III 군(p<0.01) 간에 통계학적으로 큰 차이를 보였다(Table 2). IL-6의 발현빈도는 대조군에서는 8관절 중 1관절(13%)이었으나, 제 I 군에서는 18관절 중 13관절(72%), 제 II 군과 제 III 군에서는 모두 5관절 중 4관절(80%)이었다(Table 3).

그룹과 관계없이 IL-6 농도의 변화는 관절운동시 동통점수 및 환자의 연령의 변화와 높은 상관관계를 보였다(p<0.01). 또한 TNF- α 및 TIMP-1의 농도 변화와 높은 상관관계를 보였으나(p<0.01)(Fig. 1), IL-1 β 와는 어떠한 상관관계도 볼 수 없었다(Table 4).

Table 3. Frequencies of the detection of TNF- α , IL-1 β , IL-6 and TIMP-1 in TMJ aspirates

Group (No. TMJ)	TNF- α (%)	IL-1 β (%)	IL-6(%)	TIMP-1(%)
Control(8)	2/8(25)	4/8(50)	1/8(13)	8/8(100)
Group I(18)	4/18(22)	12/18(67)	13/18(72)	18/18(100)
Group II(5)	2/5(40)	3/5(60)	4/5(80)	5/5(100)
Group III(5)	4/5(80)	3/5(60)	4/5(80)	5/5(100)

Table 4. Pearson's correlation coefficients of the the level of TNF- α , IL-1 β , IL-6 and TIMP-1 and the pain score

	TNF- α	IL-1 β	IL-6	TIMP-1
Pain	0.317	0.296	0.464**	0.833**
TNF- α		0.020	0.492**	0.476**
IL-1 β			0.007	0.028
IL-6				0.582**

**; p<0.01

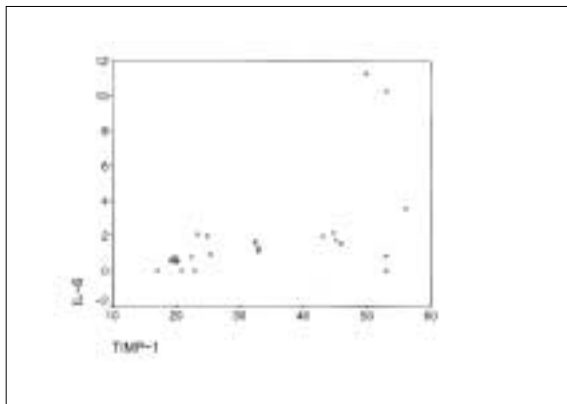


Fig. 1. Correlation between IL-6 and TIMP-1.

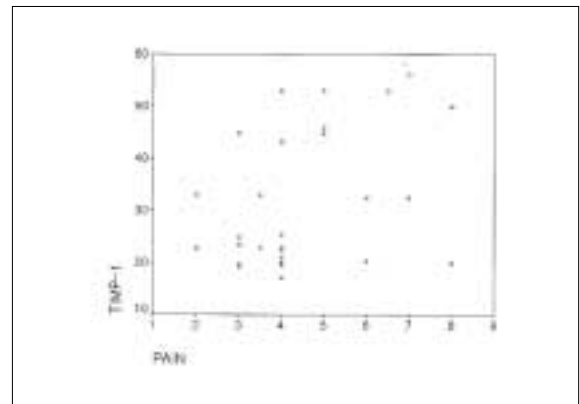


Fig. 2. Correlation between pain and TIMP-1.

4. 관절 활액 표본내에서의 TIMP-1의 발현

TIMP-1농도의 비교에서, 제 II 군이나 제 III 군에서는 대조군에 비해 각각 13배와 17배 높은 농도로 나타났으며, 또한 제 I 군에 비해서는 각각 1.7배와 2배 높게 나타났다(Table 1). 제 II 군과 제 III 군의 관계를 제외하고 모든 그룹들간에서 통계학적으로 큰 차이를 보였다(p<0.01)(Table 2). TIMP-1의 발현빈도는 모든 그룹들간에 통계학적으로 유의한 차이를 보이지는 않았

으며, 모든 군에서 100% 발현되었다(Table 3).

TIMP-1의 전체적인 농도의 증가는 관절운동시 동통의 점수 증가와 매우 높은 상관관계를 보였으며(p<0.001), 피어슨 상관 계수(Pearson's correlation coefficients)가 0.833으로 나타나(Table 4), 이는 어떠한 다른 변수들의 관계보다 훨씬 높은 관련성을 보이는 것이었다(Fig. 2). 또한 IL-6의 농도 증가와도 높은 상관 관계를 보였다(p<0.01)(Fig. 1).

IV. 고 찰

악관절의 동통과 기능부전에 관한 병태생리는 아직 완전히 파악하지 못하고 있다. 지금까지는 악관절의 동통과 기능부전을 해결하기 위해서 관절원판의 위치변화에만 초점을 맞추어 왔으나 별로 성공을 거두지 못하고 있는데, 그 이유는 관절원판이 변위되어 있지만 동통이나 기능부전을 가지지 않는 경우나, 관절원판을 외과적으로 재위치하였지만 동통이 여전히 남아있는 경우가 있기 때문이다⁷⁸⁾. 악관절의 폐쇄성 과두걸림을 해소하기 위한 물리치료나 교합안정장치 그리고 약물치료 등의 비외과적 방법 또한 그다지 만족할만한 성공률을 보여주지는 못하고 있으며, 이러한 보존적 치료로 실패한 경우에서 수술적 방법을 시행해 왔다¹²⁾. 이러한 치료개념에 일대 전환기를 맞게 해준 것이 상관절강에 시행하는 악관절경수술(arthroscopic surgery)과 악관절 천자 및 세정술(arthrocentesis and lavage)이었으며^{9,10)}, 폐쇄성 과두 걸림에 대해 천자는 91-94%⁹⁾, 후자는 78-95%¹⁰⁾의 성공률을 보인다고 보고하고 있다. 특히 악관절 천자 및 세정술의 경우는 악관절에 시행할 수 있는 모든 외과적 방법 중에 가장 비침습적이고, 국소마취나 진정요법을 통해 외래에서 별 위험 없이 시행될 수 있으며, 많은 경우에서 단독 사용만으로도 증상을 해결할 수도 있어 널리 사용되고 있다¹⁰⁾. 상기 두 방법 모두 관절원판의 위치를 바꿀 수는 없으나 관절원판의 외과적 재위치술이나 악관절 성형술의 성공률을 증가하고 있으며^{9,10)}, 골관절염의 경우에서도 70%에 가까운 성공률을 보이고 있다.

과거 이 두 시술법의 치료기전에 관해서는 불확실한 것으로 생각했으나, 최근에는 관절내 발생한 음압으로 인한 진공현상(vacuum effect)을 해소하여 관절의 활주운동을 회복시켜주며⁹⁾, 이와 동시에 염증산물과 조직파괴산물들로 오염된 관절 활액을 깨끗하게 씻어주는 효과가 있음을 제안하고 있다. 또한 세정을 마친 후 히알루론 산(hyaluronic acid)이나 항염증성 부신피질 호르몬제(glucocorticoid hormones)의 주입으로 윤택작용과 관절조직의 재생을 유도하고도 있다. 이러한 관점에서 볼 때, 변위된 관절원판의 재위치와 모양이 변한 과두의 성형술이 더 이상 의미가 없음을 알 수 있고, 아울러 이런 악관절 장애의 병태생리를 이해하기 위해서는 염증성 매개물질들의 흡입검사가 더욱 필요할 것으로 생각되어 본 연구를 시행하였다.

관절 활액을 직접적으로 채취하는 방법에는 Toller법²⁶⁾과 Hargreaves방법(microdialysis)이 있지만, 이런 방법들로는 악관절활액을 채취하는 것은 매우 힘들고, 위험부담이 따르며, 분자량이 매우 적은 분자들만 채취할 수 있다²⁷⁾. 그러므로 현재는 0.9% 식염수 표준량을 상관절강에 주입하여 환자가 약 1분간 하악 운동을 하게 한 후 흡입해내는 제한적 관절천자(limited arthrocentesis)법을 많이 사용하고 있다²⁷⁾. 채취한 표본속의 분자 구성은, 상관절강에 주입한 세정액의 총량과 관절활액과 주위 조직에서 나타나는 분자의 상대적 용해도, 인접 관절조직과 혈관의 상대적 투과도와 표본처리의 시간 그리고 주입액의 pH와 성분 등이 영향을 미치기 때문에 이 방법을 통해 채취한

활액표본 속에 존재하는 분자를 완전히 재현하지는 못할 수도 있다. 하지만 본 연구에서는 악관절 천자 및 세정술을 사용하여 치료하는 과정에서, 동일한 술자가 동일한 방법으로 활액을 채취하였기 때문에, 활액 내에 존재하는 사이토카인의 절대적인 농도보다는 각 표본들을 상대적으로 비교하면서 임상적 방사선적 증상 및 징후와의 관련성을 살펴본 것이 의미 있는 것으로 생각된다.

최근 상기의 방법을 통해 악관절장애환자의 활액 속에 신경성 펩티드, arachidonic acid 대사산물 및 전구염증성 사이토카인들이 있음을 밝혀냈다. Neuropeptides 즉, substance P(SP), neurokinin A, calcitonin gene-related peptides(CGRP), neuropeptide Y(NPY) 그리고 vasoactive intestinal peptide 같은 것들은 관절경상관절내장증, 골관절염 그리고 RA 등 보존적 치료에는 효과가 없는 악관절에서 발견된다. 이러한 소견들은 이들이 유해성 C-섬유(SP, neurokinin A, CGRP)들과 관계될 뿐 아니라 원심성 교감신경(vasoactive intestinal peptide, neuropeptide Y) 과도 관련이 있기때문에 중요하다¹⁷⁾. 비록 SP가 활막 세포의 prostaglandins의 생성을 촉진하고, neurokinin A와 함께 림프구를 자극하여 IL의 유리를 촉진하기도 하지만, 이들은 주로 국소조직의 hyperalgesia를 통해 염증성 동통에 관여하는 경향이 있고, 연골 및 골 흡수에 직접적인 작용이 없으므로 이번 연구에서는 제외하였다.

Quinn과 Bazan은 강력한 동통자극제자로 prostaglandin E₂와 B₄를 언급하였으며, 이들은 동통성 악관절내장증에서 상당량 발견하였다. 미세외상들이 이러한 염증성 화학매개물질들의 유리를 촉진하여 이들이 cathepsin B와 D뿐만 아니라 collagenases들의 유리를 유발하여 연골 연화증을 일으킬 수는 있지만²⁸⁾, 이들 염증물질들은 TNF- α , IL-1 β 및 IL-6 같은 전구염증성 사이토카인들이 유리를 촉진시키고, TNF- α 와 IL-1 β 는 섬유모세포와 활막 세포들을 자극하여 collagenases를 생성하도록 하는 기능을 가지고 있어²⁹⁾, 이러한 연구가 악관절장애에 대한 정확한 결과를 유도할 수 있다고 생각한다. 중요한 것은 이러한 전구염증성 사이토카인들이 관절변성과 동통을 야기하는 가를 설명하는 것이다. 과거의 연구에서 악관절내장증에서 IL-6이 존재하고 저작근 장애에서는 나타나지 않았다고 보고하였으며, 내장증을 가진 악관절에서 IL-1과 TNF- α 의 수준이 높게 나타난 것을 주목하였다³⁰⁾. 또한 최근에는 TNF- α , IL-1 β 및 IL-6같은 사이토카인이 면역반응과 염증을 진행시키거나 조절하는데 상호협동적인 역할을 한다는 연구가 거듭되면서 계속 진행하게 한다³¹⁾.

IL-1은 분자량 15,000 Da로 주로 세포표면에 유전인자 HLA-DR1/4를 표현하는 대식세포가 항원을 인지하여 분비하며, 관절의 염증성 상태를 증폭시키거나 계속 진행하게 한다. 림프구를 활성화시키고, 결합조직세포가 prostaglandins와 collagenase를 생성하도록 자극하며, 연골의 proteoglycans의 파괴를 일으킨다. IL-1과 TNF- α 는 연골세포가 단백용해효소와 발생기산소를 생성하도록 자극하여 연골의 파괴를 매개하는 것으로 알려져 있다.

최근에는, 2가지의 형태의 IL-1의 존재가 밝혀졌다. IL-1 α 와

IL-1 β 가 그것인데, 대부분의 IL-1 α 는 세포내나 혹은 세포막의 표면에 남아있는데 반해, IL-1 β 는 세포외로 이동하여 국소적으로 작용하거나 혈류 내에서 돌아다니게 된다²⁹. 둘 다 염증반응에 관여하지만 단지 IL-1 β 만이 활액 내에서 볼 수 있었다³³. IL-1 β 는 말초조직에서 유해성 동통역치(nociceptive thresholds)를 감소시킬 수 있다. 쥐 실험에서 IL-1 β 는 국소적인 자극을 줄 수 있는 잠재적인 hyperalgesic agent라는 것을 밝혀냈고³⁴, IL-1 β 를 쥐의 태반내로 주입했을 때, 장기적으로 SP의 neuronal synthesis와 axonal transport를 증가시킬 뿐 아니라 그를 조절할 수 있는 수용체까지 증가시키는 역할을 한다고 보고하였다³⁵. 만성염증에서, 이 효과는 말초부의 신경염증에 의해서 자극에 대한 민감도를 증가시킬 수 있는 것이다. 최근의 연구에서는 골관절염 환자의 악관절활액내에서의 IL-1 β 농도가 동통 및 불편감과 높은 관련성을 가지는 것을 밝혀내, 악관절의 동통과 allodynia/hyperalgesia를 결정하는 요소들 중의 하나인 것처럼 보인다.

활액내 IL-1 β 는 또한 악관절 파괴 양상을 가지는 방사선적 징후와도 관련이 있다³⁶. 방사선적으로 악관절의 침식은 하악 운동의 감소, 전방 개교합 그리고 저작 운동중 불편감과 관련 있는데³⁷, 방사선적 침식이 없는 경우보다 IL-1 β 의 농도가 상당히 높게 나타난다는 보고가 있으며³⁸, 전방 개교합을 가지는 환자들은 그렇지 않은 환자에 비해서 상당히 높은 수준으로 IL-1 β 가 발현된다³⁹. 그러므로 활액내 IL-1 β 는 관절내의 활동적인 면역관련성 염증성 파괴과정의 지표가 될 수 있으며, 진단 및 예후의 지침이 될 수 있다고 생각한다. 하지만 IL-1 β 의 존재에 대해 부인하는 연구들도 있었다. Sandler 등은²⁴ IL-1 β 농도와 활막염이나 관절연골의 변화를 가진 환자들의 관절경 소견과는 상호 연관성이 없었다고 보고하였다. 이는 ELISA검사에서 사이토카인을 인지해내는 항체에 대한 길항물질이 작용했기 때문이기도 하고, IL-1에 작용하는 많은 수의 IL-1 길항물질이 존재하기 때문에 이러한 상호연관성 결핍이 나타날 수 있다고 주장하였다^{18,38}. 본 연구에서 IL-1 β 는 각 그룹들간에 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다는 것이 이를 증명하는 것이다. 또한 활액을 채취하기 위해서, 표본을 수집하는 지역은 외상을 받을 수 있다. 바늘이 뚫고 들어가거나 생리식염수의 주입으로 관절낭이 팽창하여 관절내 손상이 야기될 수 있다는 것이다. IL-1은 급성 기능부전과 관련되어 국소적으로 합성된다는 보고가 있었으며³⁹, 세포가 기능부전에 빠졌을 때 세포외로 분비된다는 보고도 있었다⁴⁰. 이번 연구에서는, IL-1 β 농도와 발현빈도가 대조군에서조차 높게 나타난 것이 상기 내용을 증명하는 것으로 생각한다.

TNF- α 는 활성화된 대식세포와 단핵구같은 많은 다양한 세포가 만들어내는 사이토카인으로, 157개의 염기서열을 가지며, 17,000 Da의 분자량이다. 정상세포가 생성해내는 것이 아니라 신생질환이나 감염질환이 자극하는 세포들이 생성해낸다고 생각된다⁴¹. 이는 비특이성 악관절 장애를 가진 환자들뿐 아니라 RA나 OA 환자들의 활액에서도 나타난다^{24,25}.

TNF- α 는 염증성 면역 및 숙주방어반응의 내인성 매개체로서 활약하는 매우 강력한 사이토카인이다. 대식세포, 중성구

및 호산구를 활성화시키고, prostaglandins와 metalloproteinases의 합성을 유도한다. IL-1 β 와 같이, 연골세포를 자극하여 proteoglycans를 퇴화시킨다. 비록 TNF- α 는 IL-1 β 의 농도에 비해 낮게 나타나지만, 상호협동하여 기질의 파괴를 유발하는 metalloproteinases의 생성을 유발하며⁴², IL-1 β 의 유리를 자극하고 효과를 증가시킨다. RA와 OA를 가진 환자에서 활액내에서 서로 함께 발견되는 것으로 생각하고 있다^{43,44}. 사람의 세포배양에서, IL-1 β 와의 상호협동작용은 plasminogen activator의 생성을 촉진하는 것으로, 이 plasminogen activator는 plasminogen을 plasmin으로 변화시켜서 관절의 파괴를 유발한다²⁰. 유해수용기와의 관련성에 관한 연구는 TNF- α 가 hyperalgesia에 관련되어 있다는 것을 밝혀냈다⁴⁵. IL-1 β 와 마찬가지로 TNF- α 또한 활액내 수준이 동통이 없는 악관절 환자들에서 보다 동통이 있는 경우에 더욱 높게 나타난다⁴⁶. 그리고 활액내 농도와 촉진에 불편감과 관계가 있는 것으로 보인다.

본 연구에서, TNF- α 의 농도는 대조군이 제 I 군이나 제 II 군과는 통계학적으로 유의한 차이를 보이지는 않았지만, 관절의 병변양상이 상대적으로 큰 차이를 보인 대조군과 제 II 군 그리고 제 I 군과 제 III 군에서는 통계학적으로 큰 차이를 보였다 ($p < 0.05$). 또한 전체적인 농도에서도 IL-6과 TIMP-1의 농도와 매우 높은 상관관계($p < 0.01$)를 보였을 뿐 아니라 동통의 정도와도 상관관계($p < 0.05$)를 보여, 염증성 질병의 진행과정에 중요한 인자로 생각할 수 있다.

IL-6은 외상에 급성적인 반응을 하는데 중요한 역할을 한다. IL-1과 TNF- α 와는 달리 IL-6은 활막 세포가 생성한다. 또한 비정상적인 자극 하에서 연골모세포나 골모세포가 생성하기도 한다. TNF- α 와 IL-1이 생성을 자극하기도 하고, 활성화한 T세포가 자극하기도 한다. IL-6은 proteoglycan의 합성을 저해하거나 파괴를 촉진하는 역할이 거의 없다⁴⁷. IL-6은 또한 TIMP-1의 생성을 촉진하지만, MMPs의 생성을 촉진하지는 않는다. 이러한 반응으로 IL-6은 연골을 보호하는 역할이 있는 것으로 보이는 하지만⁴⁸, 골흡수 작용에 있어서 TNF- α 나 IL-1 β 에 비해서 훨씬 더 직접적인 작용을 하고 있다⁴⁹. IL-6이 사람의 전신 골 밀도와 큰 관련이 있으며, 특히 RA 환자의 관절주위 골다공증과도 상관관계가 있음을 밝혀냈다⁵⁰. 이는 관절성형술을 시행한 후에도 RA 환자에서는 socket loosening이 계속 관찰되는 상황이라든지⁵¹, RA 환자들에게 발생한 골다공증의 치료에 사용할 수 있는 bisphosphonate나 estrogen이 골을 보호하는 효과뿐 아니라 IL-6의 합성을 억제하여 일으키는 항염증성 효과 또한 가지고 있다는 사실에서 알 수 있다⁴⁹. IL-6농도는 악관절경으로 관찰할 수 있는 활막염의 정도와도 관련이 있었다. Sandler 등²⁴은 IL-6의 활액내 농도는 특히 관절경적 급성활막염을 동반한 악관절내장증과 관련이 있었다고 하였다.

본 연구에서 IL-6은 제 II 군과 제 III 군에서는 매우 높은 농도로 나타났으며 발현빈도도 80%로 매우 높았다. 이러한 소견에서 IL-6이 관절낭 내에 발생한 골관절염적 변화와 밀접한 관련이 있는 것으로 생각된다. 제 I 군은 방사선적으로 골조직이나 관절원판에 발생한 골 변화를 발견할 수 없는 경우였지만, 18

관절 중 13관절에서 나타났다. 이런 소견은, 비록 진단영상학적으로 정상으로 보였지만, 비정상적인 생화학적 변화가 이미 악관절 내에 발생하고 있는 환자들이 있었다는 것을 말하며, 대조군에서도 1관절에서 나타난 것이 이 가설을 지지한다고 할 수 있다. 그러므로 IL-6은 만성 악관절장애의 진단에 있어서 효과적인 생화학적 지표가 될 수 있을 것으로 생각한다.

최근에 IL-6의 mRNA는 정상적인 연골모세포에서는 나타나지 않지만 골관절증에 이환된 연골모세포에서는 발견되었을 뿐 아니라 역동적인 스트레스에 노출된 정상 연골모세포에서도 나타났다고 보고하였다. 이는 악관절장애 환자들에서, 비정상적인 스트레스가 골이나 연골을 변화시켰고, 역으로 관절 원관이 변위된 상태에서의 무리한 활주운동 중에 관절구성요소에서 비정상적인 스트레스가 발생한다는 것을 의심해볼 수 있다. 비정상적 스트레스는 역동적인 스트레스로 변화되어 관절연골모세포가 IL-6을 만들어내게끔 기여하는 것으로 생각된다.

또 한 가지 측면은, 신체적 자극뿐 아니라 정신적 자극 하에서도 IL-6의 생성이 증가할 수 있다는 것이다. 상기 현상은 교감신경활성화로 인해 증가한 혈중 norepinephrine이 자극하여 발생하는 것으로 알려져 있으며, IL-6의 혈장내 농도증가는 악관절환자에서의 증상의 발현과 관련이 있을 수 있다고 하였다. 연령의 증가와 혈장내 IL-6농도사이의 관련성도 알려져 있으므로, IL-6이 스트레스-반응성 만성 질환(stress-reactive chronic diseases)의 과정에서 중요한 병인요소로 작용하고 있음을 생각해볼 수 있다. 본 연구에서도 그룹에 관계없이 연령의 증가와 IL-6의 전체적인 농도 증가가 높은 상관관계를 보였으며 ($p<0.01$), 이는 TIMP-1의 경우에서도 마찬가지였다($p<0.05$). 악관절 장애의 주요한 원인으로 정신적 스트레스가 중요하게 대두되는 현실에서 앞으로의 연구에서 충분히 검토해 보아야 할 것으로 생각된다.

TIMP-1은 연골용해를 증폭시키는 MMPs와 결합하여 연골손상을 방지한다²⁴. 본 연구에서는 단지 전체 TIMP-1(MMPs와 결합한 TIMP-1 및 유리 TIMP-1의 총량)만 측정하였다. 비록 서로 다른 상황에 처한 제 I, II, III 군에서의 농도가 대조군에서보다 모두 높게 나타나기는 했지만, 전체 그룹에서 모두 100% 발현하였다. 이는 TIMP-1은 반드시 염증상태에서만 나타나는 것이 아니라, 관절 활액내에 항상 존재하고 있음을 말한다. 하지만, 그룹과 관계없이 전체적인 농도의 증가는 관절 운동 중에 발생하는 동통의 정도와 매우 높은 상관관계를 보였으며 ($p<0.001$), 피어슨 상관 계수(Pearson's correlation coefficients)가 0.833으로 다른 어떠한 변수들의 상관관계보다 훨씬 높았다 (Fig. 1). TIMP-1은 또한 TNF- α 및 IL-6과도 높은 상관관계를 보였고, 동통과도 높은 상관관계를 보여 악관절장애 환자에서 병태생리학적으로 상호 관련성이 있다는 것을 보여주고 있다.

이상과 같은 연구결과를 토대로 정리해볼 때, 관절 활액 내에 존재하는 각종 전구염증성 사이토카인들은, 관절내 염증과 골흡수 및 그로 인한 관절 운동 중에 발생한 동통과 밀접한 관련성이 있으며, 이들은 악관절 내의 병태 생리에 다양한 상

호작용을 하고 있음을 알 수가 있었다. 그러므로 이러한 전구염증성 사이토카인들에 관해 향후 지속적인 연구는 악관절 장애에 대한 처치를 보다 발전 시킬 수 있을 것이라 사료된다.

V. 결 론

측두하악장애 환자들을 대상으로 자기 공명 영상사진 상의 관절 원관 변위와 과두면의 변화가 있는 악관절장애에 따른 관절활액내의 전구염증성 사이토카인의 발현에 관하여 연구한 바 다음과 같은 결론을 얻었다.

- (1) TNF-a와 IL-6 그리고 TIMP-1은 악관절 장애를 가진 환자의 악관절 활액에서 발견할 수 있었다.
- (2) IL-6와 TIMP-1은 파노라마와 MRI에서 악관절 변화가 관찰되는 환자들에서 다량 검출되었다.
- (3) 악관절 장애를 가진 환자들의 악관절액 흡입표본에서 고농도로 발견되는 TNF-a와 IL-6 그리고 TIMP-1의 농도는 상호 관련성이 있었다($p<0.01$).
- (4) TNF-a($p<0.05$)와 IL-6($p<0.05$) 그리고 TIMP-1의 농도 ($p<0.001$)는 관절 운동 중에 동통을 보이는 환자들과 관련이 있었다.

참고문헌

1. American Dental Association: Report of the President's conference on the examination, diagnosis and management of temporomandibular disorders. J Am Dent Assoc 1988;66:75-77.
2. Okeson JP: Long term treatment of disk-interference disorders of the temporomandibular joint with anterior repositioning occlusal splints. J Prosthet Dent 1988;60: 611-615.
3. Montgomery MT, Gordon SM, Van Sickels JE, Harms SE: Changes in signs and symptoms following temporomandibular joint disc repositioning surgery. J Oral Maxillofac surg 1992;50:320-328.
4. Stegena B, deBont LGM, Boering G: Osteoarthritis as the cause of craniomandibular pain and dysfunction: A unifying concept. J Oral Maxillofac surg 1989;47:249-256.
5. Dolwick MF, Katzberg RW, Helm CA: Arthrotomographic evaluation of the temporomandibular joint. J Oral Maxillofac Surg 1979;37:793-799.
6. Wilkes C: Arthrography of the temporomandibular joint in patients with the TMJ pain dysfunction syndrome. Minn Med 1978;61:645-652.
7. Yih WY: Pathology of arthroscopic tissue of the temporomandibular joint. Oral Maxillofac Surg Clin North Am 1989;1:85-92.
8. William AC, Daniel M: Long term evaluation of arthrocentesis for the treatment of internal derangement of the temporomandibular joint. J Oral Maxillofac surg 2000;58:852-855.
9. Nitzan DW, Dolwick FM, Heft M: Arthroscopic lavage and lysis of the temporomandibular joint. A change in the perspective. J Oral Maxillofac Surg 1990;48:798-801.
10. Nitzan DW, Dolwick MF, Martinez GA: Temporomandibular joint arthrocentesis: A simplified method of treatment for severe limited mouth opening. J Oral Maxillofac Surg 1991;49:1163-1169.
11. McNeill C: Temporomandibular disorders-guidelines for classification, assessment and management. Chicago, IL: Quintessence Books, 1993.
12. Dolwick MF: Is there a role for temporomandibular joint surgery? Br J Oral Maxillofac Surg 1994;32:307-313.
13. Aghabeigi B, Henderson B, Hopper C: Temporomandibular joint synovial fluid analysis. Br J Oral Maxillofac Surg 1993;31:15-20.

14. Kamada A, Fujita A, Kakudo K: Changes in the synovial fluid N-acetyl-beta-glucosaminidase activity in the human temporomandibular joint with dysfunction. *J Osaka Dent Univ* 1993;27:107-111.
15. 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* 1991;49:708-711.
16. Gustavo Z, Stephen B, Milam, John P, Schimitz: Elution of proteins by continuous temporomandibular joint arthrocentesis. *J Oral Maxillofac Surg* 1997;55:703-716.
17. Appelgren A, Appelgren B, Kopp S: Substance P-Associated Increase of Intra-articular Temperature and Pain Threshold in the Arthritic TMJ. *J Orofacial Pain* 1998;12(2):101-107.
18. Whiteside TL: Cytokine measurements and interpretation of cytokine assays in human disease. *J Clin Immunol* 1994;14:327-339.
19. Shinmei M, Okada Y, Masuda K: The mechanism of cartilage degradation in osteoarthritic joints. *Semin Arthritis Rheum* 1990;19:16-20.
20. Campbell I, Piccoli DS, RobertsMJ, Muirden KD, Hamilton JA: Effects of Tumor necrosis factor α and β on resorption of human articular cartilage and production of plasminogen activator by human articular chondrocytes. *Arthritis Rheum* 1990;22:542-552.
21. Montai M, GuptaMK, Donlon B: Expression of interleukin-6 in osteoarthritic chondrocyte and effects of fluid-induced shear on this expression in normal human chondrocytes *in vitro*. *J Orthop Res* 1990;14:67-73.
22. Smith RJ, Justen JM, Ulrich RG: Induction of neutral proteinase and prostanoid production in bovine nasal chondrocytes by interleukin-1 and tumor necrosis factor α , modulation of these cellular responses by interleukin-6 and platelet-derived growth factor. *Clin Immunol Immunopathol* 1992;64:135-144.
23. Yoshihara Y, Obata K, Fujimoto N: Increased levels of stromelysin-1 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in sera from patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:969-975.
24. Sandler NA, Burklerly MJ, Cillo JE: Correlation of inflammatory cytokines with arthroscopic findings in patients with temporomandibular joint internal derangement. *J Oral Maxillofac Surg* 1988;56:534-543.
25. Shafer DM, Assael L, White LB: Tumor necrosis factor- α as a biomechanical marker of pain and outcome in temporomandibular joint with internal derangement. *J Oral Maxillofac Surg* 1994;52:786-792.
26. Gustavo Z, Stephen B, Milam P: Elution of proteins by continuous temporomandibular joint arthrocentesis. *J Oral Maxillofac Surg* 1997;55:703-716.
27. Scapino R: Histopathology associated with malposition of the human temporomandibular joint disc. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1983;55:382-397.
28. Fu K, Ma X, Zhang Z: Interleukin-6 in synovial fluid and HLA-DR expression in synovium from patients with temporomandibular disorders. *J Orofacial Pain* 1995;9:131-137.
29. Fu K, Ma X, Zhang Z: Tumor necrosis factor in synovial fluid in patients with temporomandibular disorders. *J Oral Maxillofac Surg* 1995;53:424-426.
30. Verbruggen G, Veys EM, Malfait AM, De Clerq L, Vanden Bosch F, de Vlam K: Influence of human recombinant interleukin-1 beta on human articular cartilage. Microactivity and proteoglycans metabolism. *Clin Exp Rheumatol* 1991;9:481-488.
31. Kubota E, Imamura H, Kubota T, Shibata T, Murakami K: Interleukin-1 beta and stromelysin (MMP3) activity of synovial fluid as possible markers of osteoarthritis in the temporomandibular joint. *J oral Maxillofac Surg* 1997;55:20-27.
32. Ferreira SH, Lorenzetti BB, Bristow AF, Poole S: Interleukin-1 beta as a potent hyperalgesic agent antagonized by a tripeptide analogue. *Nature* 1988;334:698-700.
33. Jeanjean AP, Moussaoui SM, Maloteaux JM, Laduron PM: Interleukin-1 beta induces long-term increase of axonally transported opiate receptors and substance P. *Neurosci* 1995;68:151-157.
34. Nordahl S, Alstergren P, Eliasson S, Kopp S: Interleukin-1 beta in plasma and synovial fluid in relation to radiographic changes in arthritic temporomandibular joints. *Eur J Oral Sci* 1998;106:559-563.
35. Nordahl S, Alstergren P, Appelgren A, Appelgren B, Eliasson S, Kopp S: Pain, tenderness, reduced mobility and anterior open bite in relation to radiographic change in temporomandibular disease. *Acta Odontol Scand* 1997;55:18-22.
36. Hopkins SI, Hmphreys M, Jayson MIV: Cytokines in synovial fluid I. The presence of biologically active and immunoreactive IL-1. *Clin Exp Immunol* 1988;72:422-427.
37. Smith JB, Bocchicri MH, Shcrbin AL: Occurrence of interleukin-1 in human synovial fluid: detection by RIA, bioassay and presence of bioassay-inhibiting factors. *Rheumatol Int* 1989;9:53-58.
38. Hogquist KA, Unanue ER, Chaplin DD: Release of IL-1 from mononuclear phagocytes. *J Immunol* 1989;147:2181-2186.
39. Feldmann M, Brennan FM, Field M, Maini RN: Pathogenesis of rheumatoid arthritis: Cellular and cytokine interactions. In: Smolen JS, Kalden JR, Maini RN(eds). *Rheumatoid Arthritis*. Berlin, Heidelberg: SpringerVerlag, 1992;41-54.
40. Takahashi T, Kondoh T, Fukuda M, Yamazaki Y, Toyosaki T, Suzuki R: Proinflammatory cytokines detectable in synovial fluids from patients with tempormandibular disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 1998;85:135-141.
41. Westacott C, Sharif M. Cytokines in osteoarthritis: mediators or markers of joint destruction? *Semin Arthritis Rheum* 1996;25:254-272.
42. Bertazzlol N, Punzi L, Stefani MP: Interrelationships between interleukin (IL)-1, IL-6 and IL-8 in synovial fluid of various arthropathies. *Agents Actions* 1994;41:90-92.
43. Cunha FQ, Poole S, Lorenzetti BB, Ferreira SH: The pivotal role of tumor necrosis factor alpha in the development of inflammatory hyperalgesia. *Br J Pharmacol* 1992;107:660-664.
44. Nodahl S, Alstergren P, Kopp S: Tumor necrosis factor alpha in synovial fluid and plasma from patients with chronic connective tissue disease and its relation to temporomandibular joint pain. *J Oral Maxillofac Surg* 2000;58:525-530.
45. Guerne P, Zuraw B, Vaughn J: synovium as a source of interleukin-6 *in vitro*. *J Clin Invest* 1989;83:585-589.
46. Montai M, Gupta MK, Donlon B: Expression of interleukin-6 in osteoarthritic chondrocytes and effects of fluid-induced shear on this expression in normal human chondrocytes *in vitro*. *J Orthop Res* 1996;14:67-73.
47. Schultz D, Arnold P: Properties of four acute phase proteins: C-Reactive protein, serum amyloid protein, alpha-1 acid glycoprotein and fibrinogen. *Arthritis Rheum* 1990;20:129-147.
48. Manolagas SC: Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocr Rev* 2000;21:115-137.
49. Onsten I, Bengner U, besjakov J: Socket migration after Nhamley arthroplasty in rheumatoid arthrits and osteoarthritis. *J Bone Joint Surg* 1993;75B:677-680.
50. Giuliani N, Pedrazzoni M, passeri G, Girasole G: Bisphosphonates inhibit IL-6 production by human osteoblast-like cells. *Snand J Rheumatol* 1998;27:38-41.
51. Roney LC, Edith EB, Kathleen CL, Asgeir S, Shelley B, Karen G, William M: Temporomandibular disorder and optimism: relationships to ischemic pain sensitivity and interleukin-6. *Pain* 2002;100:99-110.