

綜 說

# 顎關節의 基質成分에 대하여

國立醫療院 齒科·口腔顎顔面外科

顎關節 特殊클리닉

鄭 勳

高木 亨\*·木野孔司\*\*

## 1. 서 론

최근들어 관절통 개구장애 관절잡음을 주증상으로 하는 악관절증의 환자가 급속히 증가해, 이 질환의 진단 및 치료에 관한 연구발표와 논문이 급격히 늘어나고 있다.

특히 질환시에 병적변화의 주체가 되는 관절원판과 그 주위조직에 관한 조직학적, 기능학적 연구는 오래전부터 악관절조영법<sup>1)</sup> MRI<sup>2)</sup>등의 개발로 인해 자세하게 보고되어 왔다.

그러나 악관절에 있어서의 병적변화는 현재 행해지고 있는 각종의 화상진단법으로는 가령(aging)에 따른 생리적 변화와 환자가 고생하고 있는 병적상태의 판단이 어려운 경우가 많이 있다고 생각되며, 특히 치료방법을 선택하기 전에 악관절증의 상태가 만성적인 것인지 급성적인 것인지를 알아내는 것은 치료방향을 결정하는데 결정적인 역할을 한다고 생각한다.

이에 저자들은 질환의 상태와 기능의 생리적 변화가 조직의 기질적 변화와 관계가 있다고 판단해, 동경의과치과대학 치학부 제1구강의과교실과 생화학교실의 협조하에 악관절원판 구성 collagen의 생화학적 분석<sup>3)</sup>, 인간 악관절액의 분석과 악관절증의 임상

진단<sup>4)</sup>, 그리고 악관절의 구조와 기능에 관한 기질성분<sup>5)</sup>이라는 제목으로 연구 및 발표를 하였기에 그 일부를 이 논문을 통해 간단히 소개하는 바이다.

## 2. 저작운동에 따른 악관절원판의 기능적역할

교합력에 의해 생기는 강한 압력과 하중의 부담은 치아, 치주조직, 치조골 및 관절원판을 중심으로한 관절원판 후방조직과 활막, 관절낭, 인대등 악관절을 구성하는 조직이 담당하고 있다.

관절조직에 의한 생리적 역할은 하중의 흡수와 확산, 접변 및 활주운동을 담당하는 것이며, 물리적 부담과 기능적 운동을 담당하고 있는 악관절조직은, 조직을 구성하고 있는 성분에 의해 유지되어 중요한 생리적 역할을 담당하고 있다.

## 3. 악관절 조직의 주요성분

악관절을 구성하는 각 조직의 대부분은 개체의 형성을 담당하는 세포와 조직 구성성분인 collagen으로 이루어져 있다.

그 밖에 간질(interstitial tissue)성분으로서 혈청 및 조직의 대사산물인 단백질과 다당성분으로 이루어져 있다.

\* 東京醫科齒科大學 齒學部 生化學 教室

\*\* 東京醫科齒科大學 齒學部 第1口腔外科學 教室

1) 약관절을 구성하는 collagen

Collagen은 일반적으로 신체 단백질의 1/3을 점유하는 생체기질의 주된 섬유성분으로 존재하며, 관절원판 뿐만 아니고 골, 연골, 상아질, 건(tendon), 피부 및 치근막, 치은조직에 많이 존재하고, 주로 조직의 형태나 기계적 강도에 대한 유지작용을 하는 조직이다.

Collagen섬유를 형성하고 있는 기본단위는 tropocollagen이라 불리며  $\alpha$  chain 3개로 되어 좌측으로 감긴 helix 구조로 되어있다.  $\alpha$  chain 1개는 약 1000잔기(residue)의 amino acid로 구성되며 glycine이 전체의 1/3을 차지하고 그 밖에 alanine, proline의 3잔기로 구성되는 amino acid가 반수 이상을 차지한다.

그리고 collagen의 amino acid 조성으로 특징적인 점은 대부분의 단백질에 거의 의존하지 않는 hydroxyproline(Hyp)과 hydroxylysine(Hyl)이 존재한다는 점이다.

또 Collagen 분자의 분자형태는 collagen분자를 구성하는 amino acid나 그 배열에 따라 11종으로 분류되며, 생체 기능에 부합되는 조직분포를 가지고 있어 각 조직의 생리적 특성에 알맞는 역할을 하고 있다(표 1).

약관절증의 진단 및 치료시 항상 문제가 되는 관절원판은 지금까지 슬관절 반월판과 같이 섬유연골성의 조직에 의해 형성되어 있다고 생각되어져 왔다.

그러나 인간의 관절원판 조직을 구성하는 collagen은 연골성의 II형 collagen이 아니고 I형 collagen이 주체이며, 돼지나 소에서 III형 collagen이 미량 존재한다고 판명되었다<sup>3)</sup>.

더욱이 인간과 돼지의 관절원판 조직을 이용한 최근 연구<sup>4)</sup>는 I형 collagen만으로 구성되어 있다는 것을 강조하고 있으며, 인간의 관절원판은 III형 collagen이 포함되지 않은 건(tendon) 및 슬관절원판에 유사한 I형 collagen만으로 구성된 조직이라는 것이 확실시 되고 있다.

약관절원판의 amino acid조성은 동물종류에 따라 약간씩 차이가 있으나 모두 극히 유사한 조성을 하고 있다(표 2).

또 가령(aging)에 의한 조직학적 변화는 현저하지 않으나, collagen의 cross-link(표 3)에 깊게 관여하는 lysine과 histidine의 감소 경향이 관찰되고 있다.

표 1. Collagen의 분자종류

형	분자구조	주된 분자분포
1. 분자량 95K이상, 연속 3중 나선구조		
I 형	$[\alpha 1(I)]_2\alpha 2$	피부, 건, 골, 상아질
II 형	$[\alpha 1(II)]_3$	연골, 초자체, 추간판
III 형	$[\alpha 1(III)]_3$	피부, 혈관, 유약조직
V 형	$[\alpha 1(V)]_3$	인간태반, 용모양막
XI 형	$[1\alpha, 2\alpha, 3\alpha]$	연골, 초자체, 추간판
2. 분자량 95K이상, 불연속 3중 나선구조		
IV 형	$[\alpha 1(IV)]\alpha 2$	가져막
VII 형	불 명	혈관, 자궁, 인대, 신
VII 형	$[\alpha 1(VII)]_3$	용모양막, 식도, 피부
VIII 형	불 명	내피, 종양세포배양액
3. 분자량 95K이하, 짧은 연속, 불연속 3중나선		
IX 형	$[\alpha 1, \alpha 2, \alpha 3]$	연골, 초자체, 추간판
X 형	$[\alpha 1(X)]_3$	연골

표 2. Aging에 따른 human, porcine 약관절원판과 관절액 단백질(78K)의 amino acid 조성

	porcine <sup>3)</sup>			Human			78K <sup>6)</sup>
	6M	4Y	26Y	40Y	50Y	75Y	
Hyp	88	99	98	98	94	93	-
Asp	49	41	38	37	43	41	20
Thr	25	19	19	18	19	18	-
Ser	41	36	33	35	37	34	101
Glu	78	73	70	71	75	76	-
Pro	117	130	126	126	119	121	14
Gly	288	315	320	322	325	331	213
Ala	99	106	100	102	104	109	14
Val	30	26	28	25	25	26	64
Met	7	5	7	7	8	9	24
Cys	3	1	1	1	2	1	-
Ile	15	11	13	12	14	13	273
Leu	37	28	29	29	29	28	240
Tyr	10	6	6	6	5	4	-
Phe	19	16	15	14	14	14	-
Hyl	8	9	8	9	8	8	-
Lys	28	23	33	34	24	22	14
His	9	6	7	7	7	5	-
Arg	49	50	49	48	48	47	-

표 3. 환원성 cross-link의 형성과 일람표

- 1) L + A 환원(NaBH<sub>4</sub>) Lysinonorleucine(LNL)
- 2) HL+ A 환원(NaBH<sub>4</sub>) Hydroxylysinonorleucine (HLNL)
- 3) HL+HA 환원(NaBH<sub>4</sub>) Dihydroxylysinonorleucine(DHLNL)
- 4) A + A 환원(NaBH<sub>4</sub>) Reduced aldol(AL)
- 5) HL+AL 환원(NaBH<sub>4</sub>) Hydroxymerodesmosine (HMD)
- 6) AL+ H 환원(NaBH<sub>4</sub>) Aldol-Histidine(AH)
- 7) HL + AL 환원(NaBH<sub>4</sub>) Histidino-Hydroxymerodesmosine(HHMD)

(주) : Lysine(L), Allsine(A), Hydroxylysine(HL), Histidine(H), Hydroxyallysine(HA), Aldol(AL)

Collagen의 불용화나 기계적 강도에 관여하고, 조직의 기능과 형태를 유지하는 cross-link의 존재형태는 종래부터 환원성 cross-link와 비환원성 cross-link가 존재한다고 알려져 있다.

환원성 cross-link은 7종류로서 골 피부 achilles tendon 이외에 구강조직에서는 상아질 치은 치근막 치수의 조직에 존재한다<sup>5)</sup>.

중요한 cross-link로 존재하는 것은 DHLNL (Dihydroxylysinonorleucine), HLNL(Hydroxylysinonorleucine), HHMD(Histidinohydroxymerodesmosine) 등의 환원성 cross-link이다.

이러한 환원성 cross-link는 악관절의 기능과 밀접한 관계가 있는 관절원판 collagen의 95% 이상을 차지하고 있다.

반면 비환원성 cross-link<sup>7)</sup>은 가령(aging)에 따라 환원성 cross-link가 고도로 발달해, 비환원성의 cross-link로 변화해 가는 것으로 생각되어지며, 가령(aging)에 따른 collagen의 불용화는 환원성 cross-link나 비환원성 cross-link인 Pirysinoline, Histidinoalanine이라는 cross-link의 존재만으로 충분히 설명되지 못하고 불명한 점이 많이 있다.

그러나 본 교실의 연구결과에서, 악관절원판중의 collagen에 비환원성 cross-link의 존재가 인정되고 있다<sup>3)</sup>.

특히 관절원판의 천공부위 주위에는 Histidinolalanine이 비교적 많이 존재 한다는 것이 확인되었다.

## 2) 악관절의 간질(interstitial tissue)을 구성하는 단백질성분

악관절의 간질은 관절액을 이용한 분석을 통해 검사되고 있다.

일반적으로 혈청 유래 단백질의 존재가 보고되고 있으나, 혈청 유래 단백질 이외에 악관절조직 유래라고 생각되어지는 단백질의 존재도 보고되어 있다<sup>6)</sup>.

악관절액 중의 단백질은 혈청 단백질인 albumine이 주된 단백질로서 존재한다.

악관절증에 의해 관절에 기질적 변화가 생긴 경우, 악관절액 중의 단백질 농도는 정상에 비해 약 6 배로 증가하며, 주된 단백질 성분은 albumine 이외에 transferrin, IgG등의 혈청 유래 단백질이 대부분을 차지하고 있다.

또 정상 악관절액중에서는 출현하지 않으며, 특히 관절강안에 기질적변화가 있으며, 질환이 활동성을 보이는 병적 악관절액중에 분자량 78K(7,800)에 상당하는 비 collagen성의 단백질이 출현한다는 보고는 질환의 활동성을 알 수 있는 척도가 되기에 흥미있는 보고이며(표 2), 이 단백질의 조성은 glycine, leucine, isoleucine의 3잔기(residue)가 전체의 70%를 차지하고, 기타 serine이 전체의 10%는 차지하는 특징적인 단백질이다.

그러나 이 단백질이 유래에 대해서는 아직 확실시 되고 있지 않다.

## 3) 악관절을 구성하는 당성분

결합조직에 풍부하게 존재하는 것은 collagen과 proteoglycan(그림 1)이다.

Proteoglycan의 존재양식은 ① 세포내의 분비 과정을 구성하는 것 ② 세포막의 형성에 관여 하는 것 ③ 세포간 기질의 형성에 관여하는 것으로 크게 나누어진다.

이중에서 세포간 기질의 형성에 관여하는 proteoglycan이 악관절의 기능을 발휘하는데 중요한 역할을 하고 있다.

즉 proteoglycan은 분자 구조내에 OH기를 많이 갖는 물과의 결합이 많기 때문에 조직의 섬유성분이나 세포성분을 보호해, 조직 표면의 압박이나 부하의

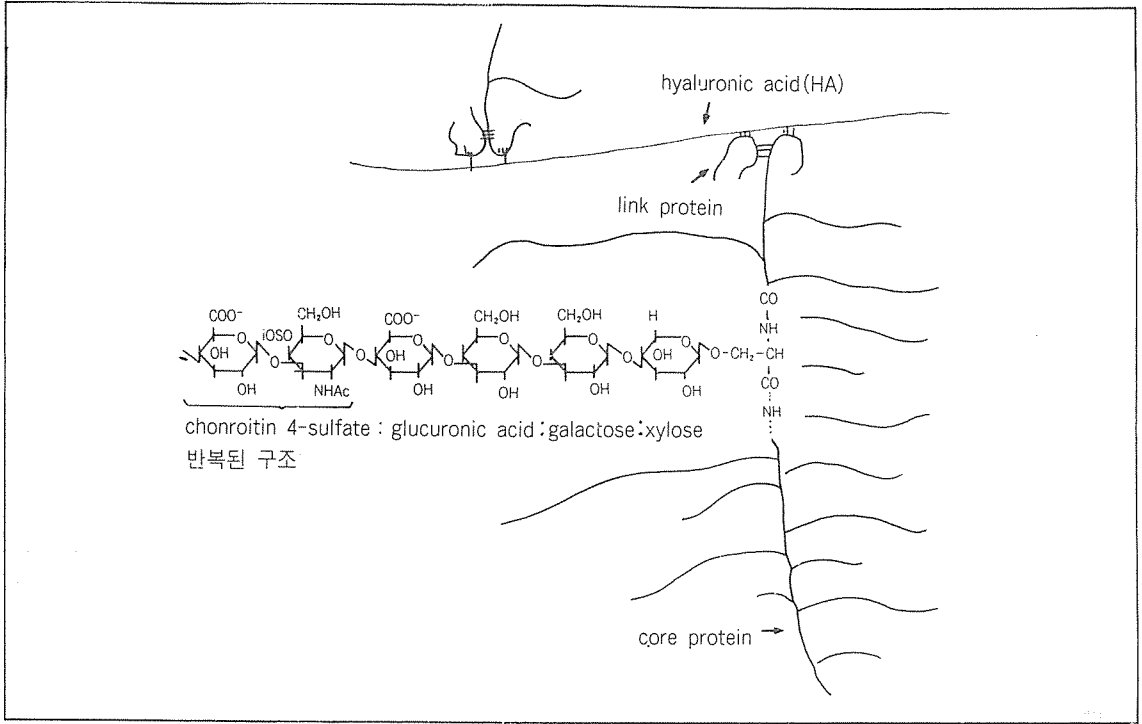


그림 1. Proteoglycan-hyaluronic acid 복합체의 부분 확대구조 model

견딜 수 있는 역할을 하고 있다. 또 점성이 크기 때문에 관절내에서 활액의 작용도 하여, 조직의 생리적 기능을 용이하게 하는 역할을 담당하고 있다.

Proteoglycan의 구조는 Core-protein에 glycosaminoglycan이 결합된 것으로 구성되어 있으며, Core-protein의 분자량 크기에 따라 PG-L (Large-PG, 200K이상)과 PG-Sm (Small-PG, 70 K이하)의 2가지 type로 나뉘어져 있다.

지금까지, 관절조직에 존재하는 proteoglycan과 구성하는 당성분에 관한 연구는 슬관절을 대상으로한 관절액의 연구가 많이 보고되어 있다<sup>8)</sup>.

약관절의 당성분에 관한 연구는 적으나, 조직학적 또는 면역화학적으로 연구가 되어, 하악두 연골 및 관절원판 중에 proteoglycan의 존재가 확인된 보고도 있다<sup>9)</sup>.

최근 동물종류에 따른 관절조직의 당성분이 자세히 연구되어, 약관절원판, 슬관절반월판 및 tendon의 당성분이 자세히 보고되어 있다(표 4).

각 조직에 존재하는 당의 분포는 조직의 기계적 역할과 깊은 관련성을 보이고 있으며, achilles tendon과 같이 장력저항 부위의 조직과, 하중부담과 장력

표 4. 각 조직에 포함된 glycosaminoglycan의 조성분과 분포(%)

	CS	HS	DS	KS
토끼 건(장력저항부)	22	33	45	
(하중부담부)	58	22	20	
개 반월원판	85	10	5	
인간 반월원판	54	13	19	14
소 약관절원판	79	5	14	2
돼지 약관절원판	6	3	91	
인간 약관절원판	70	6	24	

(주): Chondroitin sulfate(CS), Hyaluronic acid(HA), Dermatan sulfate(DS), Keratan sulfate(KS)

을 받는 슬관절의 반월판은 tendon의 경우와 같이 같은 비율로 당이 분포되어 있다.

즉 chondroitin sulfate(CS)가 주요 성분으로 존재하며, 하중부담이나 장력에 저항하는 부위에는 dermatan sulfate(DS)가 많이 존재하는 경향이 있어, 조직의 기능에 대한 생리적 반응이 현저하게 관찰된다.

이점 돼지의 관절원판은 소와 인간과 다르게, 교합시의 장력 저항성이 aging 또는 다른 기능적 구조

를 가지고 있는 것이 관찰되어 주목을 끈다.

악관절액중의 proteoglycan의 분포는 연골부분에만 관찰되며, 관절원판이나 관절면의 조직중에는 존재하지 않는다는 보고나 관절원판 중에는 dermatan sulfate(DS), hyaluronic acid(HA)가 존재하며, chondroitin sulfate가 적고 그 국소 존재성을 보여준 보고도 있다<sup>10)</sup>.

최근 인간 및 돼지 악관절원판의 생리적 기능 부담과 그 정도에 의한 다당성분의 국소 존재성에 관한 연구에서, 조직을 분화해서 면역조직화학적으로 검토한 결과, 조직 중에 국소 존재성은 없고, 균일하게 분포되어 있는 것이 관찰되었으며, 더욱이 분포하는 양의 비율도 생화학적 함유량(표 4)에 일치되고 있다는 결과도 보고됐다<sup>4)</sup>

#### 4. 악관절액 중의 proteoglycan과 병적변화

일반적으로 악관절액은 정상적인 것과 질환인 것 모두에서 그 양이 극히 미량으로 직접 채취가 곤란하기에, lidocaine 등의 국소마취제를 이용한 pumping 조작을 통해 채취하여 불용성 성분이나 혈구성분을 제거한 것을 이용해 관절액으로서 분석한다.

악관절액의 대부분은 혈장에서부터 누출되며 여기에 활막이나 주변조직으로부터 합성 분비 되는 hyaluronic acid와 단백질로된 복합체가 합쳐진 것에 의해 구성되며, 관절에의 영양공급과 기계적인 관절 기능을 유지하고 있다.

그러므로 정상적인 악관절액은 혈장유래의 단백질과 hyaluronic acid가 참여한 proteoglycan이 주체를 이루고 있다.

그러나 병적 상태의 관절액에서 혈장이나 정상 관절액 중에 존재하지 않는 악관절원판 유래의 연골형 proteoglycan으로서 6 sulfated saccharide linkage나 미량의 keratan sulfate(KS)을 갖는 proteoglycan이 검출된 것이 보고 되었으며, 특히 관절연골에 변형을 초래한 변형성 악관절질환에는 물리적 또는 조직학적 변성에 의해 생긴 연골성분 유래의 keratan sulfate(KS)의 증가가 관찰되었다<sup>11)</sup>.

악관절조직의 변형과 조직파괴에 의한 생리적 환경과 변화는, 일반의 사지관절질환에서는 관절조직에 의해 합성된 단백질분해효소인 collagenase와 이에 관련하는 각 효소의 유도인자에 의해 일어난다고 생

각되어진다.

이점 악관절질환에서도 같은 기전이 일어나고 있다고 생각되어지나, 더욱 자세한 것을 알아내기 위해서는 더욱 많은 연구가 되어져야 한다고 생각된다.

#### 참 고 문 헌

1. 大西正俊 : 顎關節內芽刺とその應用に關する 臨床的研究. 口病誌, 37 : 178-207, 1970.
2. 鄭 勳, 木野孔司, 他 : 顎關節に於ける N.M.R. 映像法(MRI)の 應用につて. 日本齒科評論, 521 : 257-261, 1986.
3. 鹿島健司 : 顎關節圓板構成コラーゲンの生化學的分析. 日口外誌, 34(3) : 424-437, 1988.
4. 小林淳二 : 顎關節の構造と基能に關わる氣質成分. 口病誌, 59(1) : 43-61, 1992.
5. 高木 亨 : 齒根膜, 齒肉, および齒髓コラーゲンの加令變化について. 齒基礎誌, 17 : 432-441, 1975.
6. 鄭 勳 : ヒト顎關節液の分析と顎關節症の臨床診斷について. 日口外誌, 35(1) : 86-96, 1989.
7. Fujimoto, D., Akiba, K., et al. : Isolation and characterization of a fluorescent material in bovine achilles tendon collagen. Biochem. Biophys. Res. Commun. 76 : 1124-1129, 1977.
8. Calloll, G.J. : Spectrophotometric measurement of proteoglycans in osteoarthritic synovial fluid. Ann. Rheu. Dis. 46 : 375-379, 1987.
9. Pool, A.R. : Proteoglycann in health and disease, structures and functions. Biochem. J. 236 : 1-14, 1986.
10. Nakano, T. and Scott, P.G. : A quantitative chemical study of glycosaminoglycans in the articular disc of the bovine temporomandibular joint. Archs. Oral Biol. 34(9) : 749-757, 1989.
11. Israel, H.A., Sead-Nejad, F. and Ratcliffe, A. : Early diagnosis of osteoarthrosis of the temporomandibular joint. J. Oral Maxillofac. Surg. 49 : 709-711. 1991.