

가토의 하악관절에 Collagenase 주입을 통한 관절염 유발 모델에 관한 연구

송동석¹ · 김기현¹ · 이재열¹ · 정유진¹ · 안상욱¹ · 송진우¹ · 김철훈² · 신상훈¹ · 정인교¹

¹부산대학교 치의학전문대학원 구강악안면외과학교실, ²동아대학교 의과대학 치학교실 구강악안면외과

Abstract

Arthritis on Temporomandibular Joint in Rabbit by Collagenase Injection

Dong-Seok Song¹, Ki-Hyun Kim¹, Jae-Yeol Lee¹, Eugene Jung¹, Sang-Wook Ahn¹,
Jin-Woo Song¹, Chul-Hun Kim², Sang-Hun Shin¹, In-Kyo Chung¹

¹Department of Oral & Maxillofacial surgery, School of Dentistry, Pusan National University, Yangsan, Korea

²Department of Oral & Maxillofacial Surgery, Department of Dentistry, Dong-A University Medical Center, Busan, Korea

Purpose: The purpose of this study is to induce artificial arthritis on rabbit TMJ by injecting collagenase.

Materials and Methods: An experimental animal model of arthritis induced by surgical method or intra-articular injection of chemical agent like LDH, papain, ketorolac. Surgical method is complex and needs a long time in inducing arthritis. Intra-articular injection of chemical agent like LDH, papain, ketorolac is simple. But chemical agent like LDH, papain, ketorolac needs multiple injections to induce arthritis and mechanism inducing arthritis was known. Collagenase destroys helical domain of type II collagen in extra-cellular matrix produced by chondrocyte and then induces arthritis.

We injected collagenase (0.5, 1.0, 2.0 mg) into the temporomandibular joint of rabbit. In the control group saline was intra-articularly injected. The condylar cartilage, disk and synovia were histologically examined at 1, 2, 4, 6 weeks after the initiation of collagenase injections.

Results: Four weeks after injection of 2.0 mg collagenase, we could see histologic change like arthritis. In other groups, we couldn't see arthritis-like change.

Conclusion: In our study, we produce arthritis on temporomandibular joint of rabbit by using injection of collagenase in temporomandibular joint of rabbit. And this experimental osteoarthritis is a useful animal model.

Key words: TMJ, Osteoarthritis, Collagenase, Rabbit

서 론

측두하악관절은 태생 8-14주 사이에 발육이 진행되는 기능적 구조물이며, 관절원판은 관절연골과 측두골 사이에서 간엽이 축합되어 형성되는 조직이다.¹⁾

섬유성 연골로 구성된 관절연골은 압박시 수분이 활액으로 유출되어 관절원판의 윤활작용을 도와줄 수 있다. 그러나 이상기능이 오랜 기간 계속될 경우에는 관절원판의 형태

이상을 야기할 수 있으며, 다양한 원인에 의해서 변성의 과정을 거쳐 관절 원판조직의 천공까지 야기될 수 있다.

관절염은 연골의 변성과 동통을 수반하는 만성적인 질환이다. 비정상적인 기계적 스트레스나 연골 조직에서 발생하는 화학 요소들은 관절염의 진행에 관여한다. Poole 등²⁾은 이렇게 진행된 관절연골에서는 많은 양의 collagen이 정상 연골에서 보다 많이 발견된다고 하였다. 관절염이나 류마티스 관절염이 있는 활액세포나 염증 세포에서 분비되는

Interleukin (IL)-1과 tumor necrosis factor (TNF)과 같은 cytokine은 collagenase나 stromelysin과 같은 proteolytic enzyme의 생산과 연골에서 proteoglycans의 유리를 자극한다. 여러 보고들은 화학 요소들이 주로 collagen, proteoglycans과 다른 여러 minor matrix 요소로 구성되어 있는 관절 연골의 파괴의 과정과 관련 있음을 제시하였다.^{3,4)}

연골 세포의 퇴행성 반응은 연골 세포에 의한 이화작용 및 동화작용 사이의 불균형으로 인해 염증성 cytokine의 분비를 야기한다. 염증성 cytokine 분비에 따른 matrix metalloproteinases (MMPs)의 합성 및 활성화로 인하여 연골 조직을 구성하는 extracellular matrix (ECM) 분자의 분해, 연골 세포의 특성이 소실되는 탈분화에 의한 ECM 합성 감소, 연골 세포의 고사와 염증성 cytokine의 분비에 의한 염증 반응이 일어난다. 따라서 연골 세포의 퇴행성 반응은 궁극적으로 연골 조직을 파괴하고 퇴행성 관절염을 유발한다.⁵⁻⁸⁾

관절염의 병인론과 항 골관절염 약제의 효과를 연구하기 위해 여러 종류의 동물의 악관절에서 실험적인 관절염을 유발시켰다. 이런 실험적인 관절염의 모델들은 자연 발생적인 관절염과 비슷한 양상을 보이고 재현 가능하도록 고안되었다. 실험적인 관절염을 유발하는 방법에는 관절원판의 천공과 같은 외과적인 방법과 ketorolac, papain, LDH 등과 같은 화학 요소들을 주입함으로써 유발하는 방법이 있다. 관절염을 유발하는 외과적 방법은 복잡하고 많은 시간이 소요되지만 화학 요소를 주입하는 방법은 간편하며 적은 시간이 소요된다. 이전에 언급된 화학 요소들은 관절염 유발을 위해 과량 투여와 주입 후 상대적으로 오랜 시간이 필요하고 또한 이런 화학 요소들이 관절염을 일으키는 명확한 기전도 밝혀져 있지 않다는 문제점을 가진다.⁹⁻²⁴⁾

본 연구의 목적은 인위적으로 가토의 측두하악관절강 내에 collagenase를 주입함으로써 관절염 유발을 관찰하는 것이며, 이 연구를 토대로 관절염의 병인을 제고하고 관절염을 cell therapy 및 tissue engineering을 통한 연골조직의 재생에 기초 자료를 제시하고자 한다.²⁵⁾

연구 재료 및 방법

1. 연구 재료

1) 실험 동물

체중 2.5-3.0 kg 내외의 6개월 된 암컷 NewZealand white rabbit 계 가토 12마리를 사용하였다. 실험기간 중 가토는 각각 분리되고 제한된 우리 내에서 자유로이 활동하게 하였으며, 실온에서 실험동물용 고형사료와 수돗물을 자유 섭취 하였다.

2) 실험 재료

Clostridiopeptidase A (Collagenase, Sigma, U.S.A)를 멸균 생리 식염수에 용해시켜 사용하였다.

2. 연구 방법

1) 실험 방법

Xylazine Hydrochloride (Rumpun, Bayer, Korea) 20 mg/kg 과 Ketamine HCl (Ketalar, Yuhan, Korea) 50 mg/kg을 5 : 18로 혼합하여 70 mg/kg의 용량으로 가토의 대퇴부에 근육 주사하여 마취를 시행하였으며 마취 후 실험대에 고정하였다. 양측 측두하악관절이 있는 눈 후방의 수술부위를 제모하고 베타딘 용액을 도포하여 소독한 후, 지혈 목적으로 1 : 100,000 epinephrine을 함유한 2% lidocain HCl (Octacaine 100, Novocol pharmaceutical of Canada, Inc.)을 피하주사하였다. 눈 후방부에서 약 10 mm의 수평절개를 시행하였다. 피부와 근육층을 박리하고 가토 관절체부의 골막을 노출시킨 다음, 다시 골막절개를 시행하였다. 골막을 박리하여 관절을 노출시켰다. 골막의 박리를 전상방으로 시행하면서 관절낭을 확인하였으며 관절낭 내에 collagenase를 주입하였다. 모든 외과적 과정들은 조심스럽게 진행되었으며, 특히 골막과 관절낭 주위의 혈관들이 손상 받지 않도록 주의하였다.

골막의 봉합을 시행하였으며, 다음으로 같은 흡수성 봉합사를 이용하여 근육층과 표피층을 봉합하였다. 표피부위는 비흡수성 봉합사로 연속봉합법을 시행하였다. 봉합부위의 치유를 촉진하고 감염을 방지하기 위해 항생제 연고를 적용하였으며, 예방적으로 항생제(Cetezole, Ceftezole)를 대퇴부에 근육 주사하였다.

실험군은 좌측 악관절에 주입하는 collagenase의 양에 따라 0.5 mg, 1.0 mg, 2.0 mg group으로 나누고 대조군은 우측 악관절로 멸균 생리 식염수를 주입한 후 1주, 2주, 4주, 6주 경에 희생하여 표본 제작 후 관찰하였다.

2) 표본 제작

실험을 시행한지 1, 2, 4, 6주 경과한 가토에 전신마취를 유도하여 측두하악관절 부위로 다시 접근하여 관절원판, synovial tissue, 하악 과두를 채취한 후에 고정을 위해 4% 중성포르말린 용액에 담아 두었다.

골조직은 표본을 제작하기 위해서는 관류고정 후에 탈회 과정을 거쳤으며 연골성의 관절원판은 조직캡슐에 넣어 흐르는 물에 12시간 동안 수세한 다음, 통상적인 방법에 따라 알콜과 크실렌으로 탈수와 투명화를 시킨 후 파라핀에 포매하고 4 μm 두께로 횡단연속절편을 제작하였다.

3) 표본 검사

실험기간동안 가토의 체중과 활동성 등의 생활력 및 수술 부위의 감염소견을 관찰하였으나 유의한 변화는 발견되지 않았으며, 관절 수술로 인한 가토의 feeding 문제도 또한 술 후 3일이 경과한 후부터는 술 전과 동일한 상태를 유지하고 있는 것으로 관찰되었다. 가토를 희생 후 채취된 관절 원판, 관절면, synovial tissue를 육안적으로 관찰하였다.

제작된 표본을 Hematoxylin-Eosin (H-E)으로 염색하여 현미경을 통해 관찰하였다.

연구 결과

1. 육안적 소견

실험을 시행한 모든 가토들은 건강한 상태를 유지하였고 체중이 증가하였다. 성장장애나 수술부위의 감염, 음식물 섭취 문제에 관한 임상증상은 관찰되지 않았으며, 수술부위는 잘 치유되었다.

1, 2, 4, 6주가 지난 가토를 차례로 희생시켜 측두하악관절부를 노출시켜 조직을 채취한 뒤 육안으로 관찰하였다.

Collasense 주입 후 1주일째까지 관절부의 부종과 발적이 가장 심하였고 그 후 점차 감소되었다. 부종과 발적은 용

량에 따라 그 정도가 증가하였다. 활막 조직의 비대는 1주군에서 가장 심하였고 용량에 따라 정도가 심하였지만 활막 조직의 비대는 시간이 갈수록 감소하였다. 그렇지만 실험군에서 관절원판의 천공은 관찰되지 않았다. 연골 조직의 변성은 시간과 용량에 따라 증가하였고 관절면의 마모는 2.0 mg의 collasense를 주입한 개체에서만 관찰되었다. 멸균 생리 식염수를 주입한 대조군에서는 멸균 생리 식염수 주입 후 1주일째까지는 관절부의 부종이 관찰되었으나 redness와 활막 조직의 비대는 관찰되지 않았다.

2. 조직학적 소견

1) 대조군

멸균 생리 식염수를 주입한 group에서는 어떤 이상 소견도 관찰되지 않았다(Figs. 1-3).

2) 0.5 mg 군

6주 후부터 관절면의 불규칙과 superficial layer소실과 증식층에서 산만한 세포 성장이 나타났으나 synovial tissue에서는 synovial lining cell의 hyperplasia와 hypertrophy는 거의 나타나지 않았으며 관절원판에서도 특이할 만한 변화는 관찰할 수 없었다(Figs. 4-6).

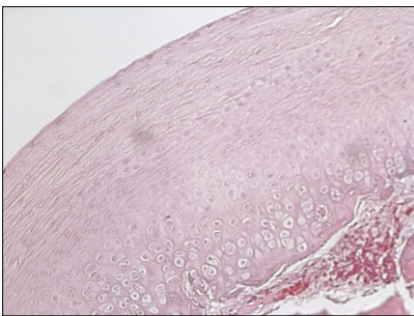


Fig. 1. Histologic findings at 6 weeks, articular surface after saline injection control group (H-E stain, x 200).

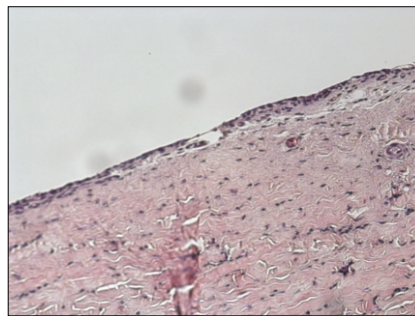


Fig. 2. Histologic findings at 6 weeks, synovial tissue after saline injection control group (H-E stain, x 200).

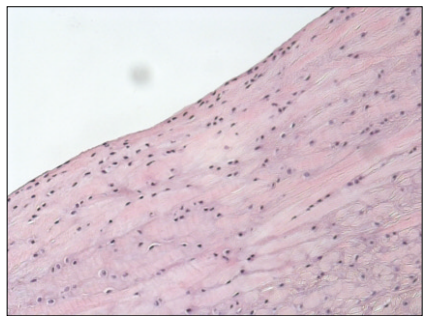


Fig. 3. Histologic findings at 6 weeks, articular disc after saline injection control group (H-E stain, x 200).

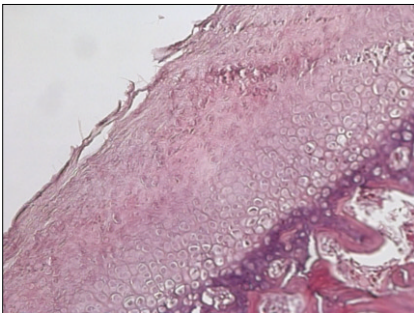


Fig. 4. Histologic findings at 6 weeks, articular surface after 0.5 mg collagenase injection experimental group (H-E stain, x 200).

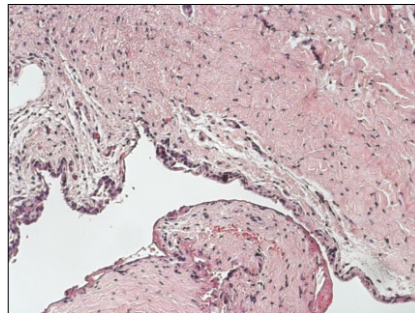


Fig. 5. Histologic findings at 6 weeks, synovial tissue after 0.5 mg collagenase injection experimental group (H-E stain, x 200).

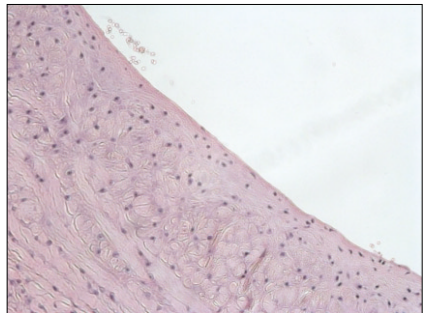


Fig. 6. Histologic findings at 6 weeks, articular disc after 0.5 mg collagenase injection experimental group (H-E stain, x 200).

3) 1.0 mg 군

1, 2주군에서는 특이할만한 변화를 보이지 않았다. 4주 후부터 관절면에서 superficial layer의 소실과 erosion이 보였으며(Fig. 7), 6주 후부터는 관절층에서 cleft가 관찰되었다(Fig. 8). Synovial tissue에서는 4주에서 synovial lining cell의 hypertrophy와 hyperplasia가 나타났으나(Fig. 9), 6주 후에도 hypertrophy와 hyperplasia가 증가되거나 염증 세포의 침윤, 육아조직의 형성이나 vascularization은 관찰되지 않았다(Fig. 10). 관절원판에서는 미세한 cleft가 6주경에 관찰되었다(Fig. 11).

4) 2.0 mg 군

1, 2주군에서는 특이할만한 변화를 보이지 않았다. 4주 후부터 관절면에서 superficial layer의 소실, erosion, fibrillation과 cluster formation과 예비층의 소실이 관찰되었다(Fig. 13). Synovial tissue에서는 synovial tissue의 hyperplasia와 hypertrophy뿐만 아니라 염증 세포의 침윤, 육아조직의 형성과 vascularization이 관찰되기 시작하였다(Fig. 12). 관절 원판에서는 cleft가 관찰되었다(Fig 14). 6주군에서는 4주군에서 관찰되기 시작한 현상들이 두드러졌으며 관절원판의 cleft가 더 커지기 시작하였다(Figs. 15-16).

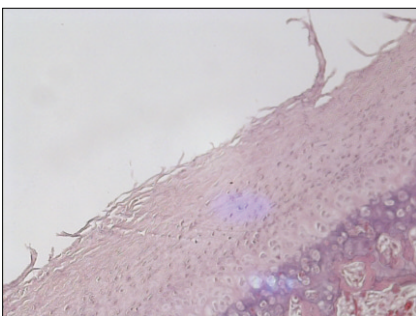


Fig. 7. Histologic findings at 4 weeks, articular surface after 1.0 mg collagenase injection experimental group (H-E stain, x 200).

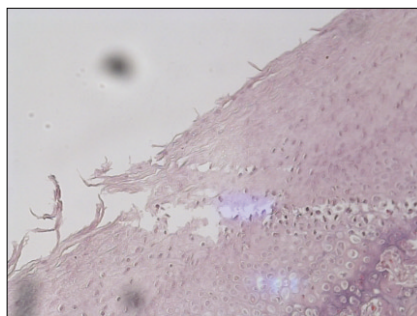


Fig. 8. Histologic findings at 6 weeks, articular surface after 1.0 mg collagenase injection experimental group (H-E stain, x 200).

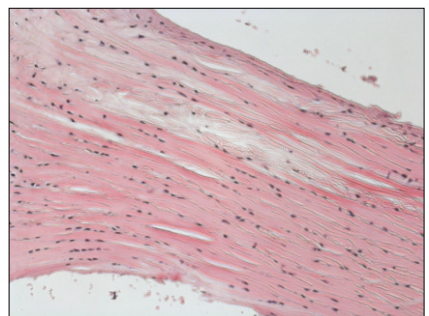


Fig. 9. Histologic findings at 4 weeks, synovial tissue after 1.0 mg collagenase injection experimental group (H-E stain, x 200).

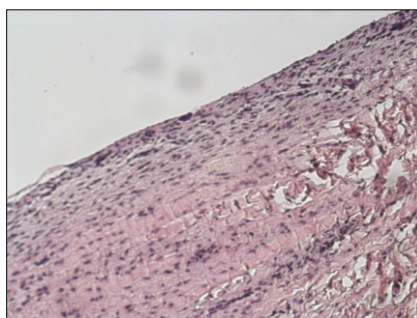


Fig. 10. Histologic findings at 6 weeks, synovial tissue after 1.0 mg collagenase injection experimental group (H-E stain, x 200).

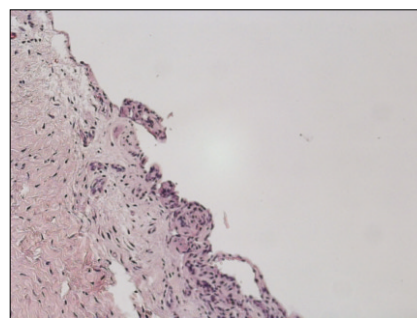


Fig. 11. Histologic findings at 6 weeks, articular disc after 1.0 mg collagenase injection experimental group (H-E stain, x 200).

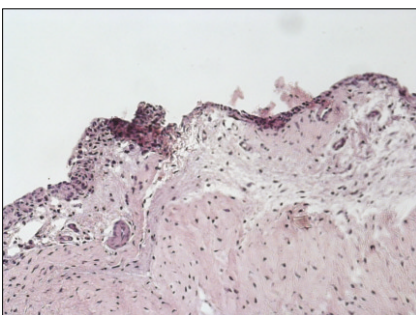


Fig. 12. Histologic findings at 4 weeks, synovial tissue after 2.0 mg collagenase injection experimental group (H-E stain, x 200).

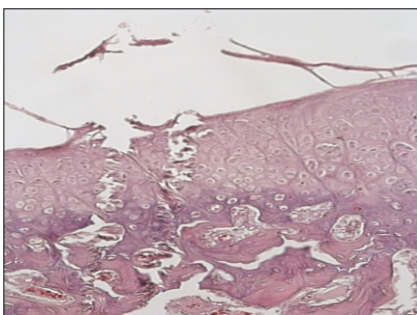


Fig. 13. Histologic findings at 4 weeks, articular surface after saline injection control group (H-E stain, x 200).

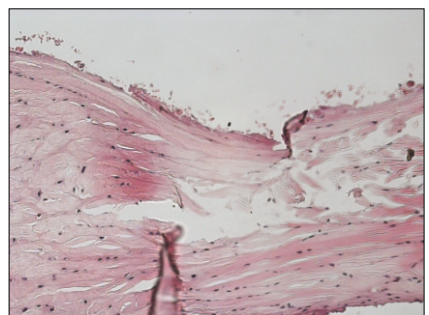


Fig. 14. Histologic findings at 4 weeks, articular disc after 2.0 mg collagenase injection experimental group (H-E stain, x 200).

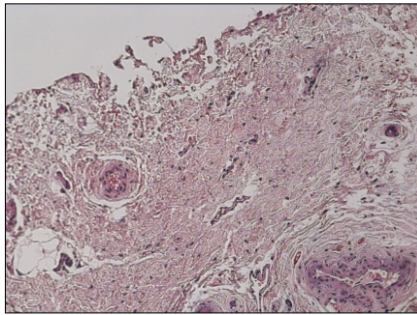


Fig. 15. Histologic findings at 6 weeks, synovial tissue after 2.0 mg collagenase injection experimental group (H-E stain, × 200).

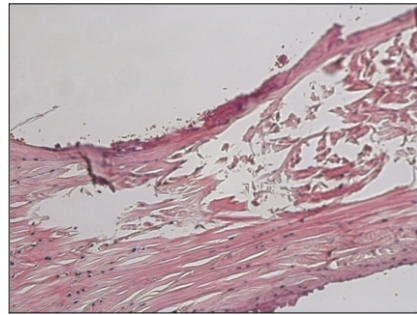


Fig. 16. Histologic findings at 6 weeks, articular disc after 2.0 mg collagenase injection experimental group (H-E stain, × 200).

고찰

연골세포는 발생과정에서 중배엽 세포로부터 분화하여 연골조직을 형성한다. 다른 조직과 달리 연골은 연골 세포 한 종류만으로 구성되어 있으면 형성된 연골조직은 관절연골과 같이 영구적인 연골조직으로 남아있거나 발생과정에서 골 형성을 위한 주형으로 작용한다.²⁶⁾

관절내 정상적 연골 세포는 대사적 활성은 있으나 증식 및 세포외 기질(extracellular matrix: ECM)의 합성이나 분해 등은 매우 느리게 일어나며 이러한 과정은 서로 균형을 유지하고 있다. 정상 연골세포는 sulfated proteoglycan (Aggrecan)과 type II collagen 등과 같은 연골 특이적 ECM단백질을 합성한다. 그러나 골관절염(Osteoarthritis)과 같은 퇴행성 질환에서는 이러한 균형을 유지하지 못한다. 아직까지 퇴행성 관절질환의 정확한 원인이나 분자적 조절 메커니즘을 규명하지는 못하고 있지만 정상적 연골세포는 퇴행성 변화를 겪게 된다.

Smith⁸⁾는 정상적인 관절에서는 ECM의 합성과 항상성 유지에 관여하는 이화학적 또는 동화학적인 경로가 균형을 이루고 있지만 퇴행성 관절염에서 관절 연골 조직의 파괴는 기본적으로 관절 연골 조직의 항상성 소실에서부터 시작된다고 하였다.

연골 세포의 퇴행성 반응은 연골 세포에 의한 이화작용 및 동화작용 사이의 불균형으로 인해 염증성 cytokine이 분비된다. 이는 염증성 반응을 일으킬 뿐만 아니라 matrix metalloproteinases (MMPs)의 합성과 활성화를 야기한다. 활성화된 MMPs는 연골조직을 구성하는 ECM 분자를 분해하고, 연골 세포의 특성이 소실되는 탈분화에 의한 ECM 합성 감소시키고, 연골 세포를 고사(apoptosis)시킨다. 이러한 연골 세포의 퇴행성 반응은 궁극적으로 연골조직을 파괴하고 퇴행성 관절염 등을 유발한다.^{2,27,28)}

주로 파괴되는 ECM은 type II collagen과 proteogly-

cans 등이며 ECM의 파괴에는 퇴행성 변화를 겪는 연골 세포가 합성 및 분비하는 MMPs가 관여한다. 이런 MMPs에는 collagenase (MMP-1, MMP-8, MMP-13), gelatinase (MMP-2, MMP-9), stromelysins (MMP-3, MMP-10), membrane type MMPs (MT-MMPs)가 있다.⁶⁻⁸⁾

Lark 등²⁹⁾은 Aggrecan은 관절내 proteoglycan중에서 중요한 역할을 하며 Aggrecan의 interglobular domain (IGD)이 활성화된 stromelysin-1에 민감하며 Aggrecanase의 기능을 가진 MMP-8과 MMP-13이 Aggrecan의 IGD를 분해한다고 하였다. Billinghamurst 등³⁰⁾은 Aggrecan의 분해가 연골조직의 파괴에 중요하지만 관절 조직의 궁극적인 파괴는 연골 collagen의 소실로 야기된다고 하였다. type II collagen의 helical domain을 분해하는 MMP-1, type IX와 type XI collagen을 분해하는 stromelysin-1 (MMP-3) 등이 연골조직의 파괴에 관여하는 것으로 알려져 있다.^{2,12)}

1998년 Kikuchi 등은 가토의 슬관절내에 0.5, 1.0, 2.0 mg의 collagenase를 주입하여 papain보다 짧고 적은 용량으로 재현 가능한 골관절염을 유발하였을 뿐만 아니라 collagenase를 용해시켜 생체 외에서도 실험하여 비교 연구하였다.³¹⁾

이에 본 연구에서는 collagenase를 가토의 측두하악관절강내로 주입함으로써 측두하악 관절 조직에 있는 ECM에서 collagen의 분해를 야기하여 관절염을 유발할 수 있는지 알아보기 위하여 가토의 좌측 측두하악관절에 0.5, 1.0, 2.0 mg의 collagenase를 주입하여 실험군으로 사용하고 우측의 측두하악관절에는 멸균 생리 식염수를 주입하여 대조군으로 사용하였다.

조직학적 소견에서 collagenase를 주입한 실험군의 측두하악관절에서 관절염과 유사한 소견을 볼 수 있었다. 각 실험군의 조직학적 소견을 비교해보면 0.5 mg의 collagenase를 주입한 1, 2, 4, 6주군에서는 관절염의 소견을 관찰

할 수 없었다. 1.0 mg의 collagenase를 주입한 1, 2주군에서는 관절염의 소견을 관찰할 수 없었다. 4주군에서는 경미한 관절염 소견이 관찰되었으나 6주군에서는 진행된 관절염의 소견을 관찰할 수 없었다. 2.0 mg의 collagenase를 주입한 1, 2주 군에서는 관절염의 소견을 관찰할 수 없었다. 4주군에서는 관절염의 소견이 관찰되었고 6주군에서는 진행된 관절염의 소견을 관찰할 수 있었다. 따라서 2.0 mg의 collagenase를 주입한 후 4주후부터 관절염의 소견을 관찰할 수 있었고 이 후 시간이 경과할수록 관절염이 진행됨을 알 수 있었다.

Collagenase 주입의 주요한 효과는 관절의 불안정성을 유도하는 것이다. 연구에 따르면 관절강내 collagenase를 주입하는 것은 이러한 불안정성을 유도하는 것이 가능하다.³²⁾ Papain, interleukin-1, iodoacetate 등 관절강내 주입시 골관절염을 유발할 수 있는 것으로 알려진 약물들은 관절강 내의 연골에 직접적으로 작용하는 것으로 알려져 있다. 반면에 collagenase는 관절강 내의 연골에 직접적으로 작용하지는 않는 것으로 생각되고 있다. Van Osch GJVM³³⁾ 등의 연구에 따르면, collagenase가 proteoglycan의 합성을 억제하며 collagenase를 주입후 조직학적 변화는 최소 1개월 정도 지남이후에 나타난다고 하였다. 이번 연구에서도 마찬가지로 반응을 일으킬 수 있는 용량(2.0 mg) 이상의 collagenase를 주입한 경우 4주 이후 조직학적으로 관절염의 증상을 확인할 수 있었다는 실험 결과와도 일치한다.

Collagenase 주입시 골관절염이 유발되는 병리학적 기전은 크게 두단계로 구분할 수 있다. Collagenase 주입 후 관절의 불안정성이 유발되는 것이 1단계이고, 그 이후에 2단계는 이러한 관절의 불안정성 때문에 골관절염이 유발되는 것이다. 1단계를 살펴보면, 외과적으로 골관절염을 유발하는 방법들도 결국은 관절의 불안정성을 유도하여 결과적으로 골관절염을 유발하는 것을 알 수 있다.³⁴⁾

이상과 같이 collagenase는 연골조직을 구성하는 ECM 분자를 분해하고 관절 연골 조직의 항상성 소실을 유발하고 염증 세포를 발현시킨다. 이로 인해 관절면의 표층 조직이 손상되고 진행된다면 관절면뿐만 아니라 synovial tissue, 관절 원판에도 손상을 야기한다.

하지만 본 연구에서는 각 군당 실험 동물수를 3마리로 하였기 때문에 통계학적 비교연구를 하기 힘든 점이 있었으며 성장 완료되지 않은 가토를 사용하여 연골 조직의 재생 능력이 배제되어 실험에 간접적인 영향을 미쳤으리라 사료된다. 이러한 문제들과 함께 가토의 측두하악관절에 최소한의 외상으로 collagenase를 주입하고 collagenase의 주입의 양과 횟수, 기간에 대한 추가적인 임상 실험과 연구를 통하여 측두하악관절염에 대한 기초적인 자료를 보완해야 할 것이다.

본 실험의 결과들은 collagenase를 다른 관절과 마찬가지로 측두하악관절 내에 주입함으로써, 번거로운 외과적 방법을 통하지 않고 하악관절강 내에 1회의 collagenase 주입을 통하여 좀 더 용이하게 하악관절의 골관절염을 유발시킨 동물실험 모델을 만들 수 있다는 가능성을 제시하였고 향후 지속적인 생체 내, 생체 외 실험, 연구들이 필요할 것이다.

결 론

본 연구는 collagenase를 측두하악관절에서 관절염을 유발하는지 체중 2.5-3.0 kg 내외의 6개월된 암컷 New Zealand white rabbit 계 가토 12마리를 이용하여 가토의 측두하악관절내 0.5 mg, 1.0 mg, 2.0 mg의 collagenase를 주입하여 1주, 2주, 4주, 6주간 사육한 뒤 희생하여 조직학적 분석을 통해 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 가토의 측두하악관절 내에 collagenase의 주입을 통하여 가토의 측두하악관절내에서 관절염을 관찰할 수 있었다.
2. 0.5 mg의 collagenase를 주입한 가토의 측두하악관절에서는 6주 후에도 관절염을 관찰할 수 없었다.
3. 1.0 mg의 collagenase를 주입한 가토의 측두하악관절에서는 4주 후에 경미한 관절염의 소견을 관찰할 수 있었으나 6주 후에는 진행된 관절염을 관찰할 수 없었다.
4. 2.0 mg 이상의 collagenase를 주입한 가토의 측두하악관절에서는 4주후에 관절염을 관찰할 수 있었다.

References

1. Jung SC, Kim YG : Orofacial Pains and Temporomandibular Disorders, 1st ed. Seoul, Shinhung international, 1996, p60.
2. Poole AR : An introduction to the pathophysiology of osteoarthritis. *Frontiers Biosci* 4 : 662, 2001.
3. Tominaga K, Alstergren P, Kurita H *et al* : Interleukin-1 β in antigen-induced arthritis of the rabbit temporomandibular joint. *Archives of Oral Biology* 46 : 539, 2001.
4. Takeshita M, Hinoue H, Furukawa O *et al* : Initial arthritic lesions induced by immunization with type II collagen in Lewis Rats. *Exp Anim* 44 : 63, 1995.
5. Tominaga K, Alstergren P, Kurita H *et al* : Clinical course of an antigen-induced arthritis model in the rabbit temporomandibular joint. *J Oral Pathol Med* 28 : 268, 1999.
6. Choy EH, Panati GS : Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 334 : 907, 2001.
7. Martel-Pelletier J, Alaaeddine N, Pelletier JP : Cytokines and their role in the pathophysiology of osteoarthritis. *Frontiers Biosci* 4 : 694, 1999.
8. Smith DR : Degradative enzymes in osteoarthritis. *Front Biosci* 4 : 704, 1999.
9. Farkas T, Bihari-Varga M, Biro T : Thermoanalytical and histological study of intra-articular papain-induced degradation and repair rabbit cartilage II. *Mature animals Ann*

- rheum Dis 35 : 23, 1976.
10. Inoue S, Glimcher MJ : The reaction of cartilage and osteophyte formation after the intra-articular injection of papain. F Fapan orthop Ass 56 : 415, 1982.
 11. Ishimaru JI, Alastair N, Goss, Fracds : A model for osteoarthritis of the temporomandibular joint. J Oral Maxillofac Surg 50 : 1191, 1992.
 12. Ishimaru JI, Kurita K, Handa Y *et al* : Temporomandibular joint osteoarthritis. Literature review and experimental animal model. Hosp Dent (Tokyo) 3 : 264, 1991.
 13. Murray DG : Experimentally induced arthritis using intra-articular papain. arthritis Rheum 7 : 211, 1964.
 14. Fell HB, Thomas L : Comparison of the effect of papain and vitamin A on cartilage II: the effect on organ clusters of embryonic skeletal tissue. J Exp Med 11 : 719, 1960.
 15. Pelletier JP, Martel-Pelletier J, Altman RD *et al* : Collagenolytic activity and collagen matrix breakdown of articular cartilage in the Pond-Nuki model of osteoarthritis. Arthritis Rheum 26 : 866, 1983.
 16. Yaillen DM, Shpiro PA, Luschei ES *et al* : Temporomandibular joint meniscectomy-Effect on joint structure and masticatory function in macca fascicularis. J Maxillofac Surg 7 : 255, 1979.
 17. Irawin MG, Cheung KMC, Nicholis JM *et al* : Intra-articular injection of ketorolac in the rat knee joint: effect on articular cartilage and synovium. British Journal of Anaesthesia 80 : 837, 1998.
 18. Imai H, Sakamoto I, yoda T *et al* : A model for internal derangement and osteoarthritis of the temporomandibular joint with experimental traction of the mandibular ramus in rabbit. Oral diseases 7 : 185, 2001.
 19. Idogawa H, Imamura A, Matsuo K *et al* : A monoarthritis model in rabbits induced by repeated intra-articular injection of lipopolysaccharide. Int J Exp Path. 79 : 93, 1998.
 20. Tian T, Zhang ZG, Yi Qing HE *et al* : Osteoarthrosis of the temporomandibular joint induced by intra-articular injection of lactate dehydrogenase: An experimental study in adult rabbits. Chinese journal of dental research. 1 : 62, 1998.
 21. Tominaga K, Hirashima S, Fukuda J : An experimental model of osteoarthrosis of the temporomandibular joint in monkeys. British Journal of Oral and Maxillofacial surgery. 40 : 232, 2002.
 22. Axeleson S, Holmlund A, Hjerpe A : An experimental model of osteoarthrosis in the temporomandibular joint of the rabbit. Acta odontologica scandinavica 50 : 273, 1992.
 23. Fukisawa T, Kuboki T, Kasai T *et al* : A repetitive, steady mouth opening induced an osteoarthritis-like lesion in the rabbit temporomandibular joint: J Rheumatol 27 : 1713, 2000.
 24. Tominaga K, Alstergren, P, Kurita, H *et al* : Serotonin in an antigen-induced arthritis of the rabbit temporomandibular joint. Arc Oral Biol 44 : 595, 1999.
 25. Malemud CJ, Goldberg VM : Future directions for research and treatment of osteoarthritis. Fron Biosci 15 : 762, 1999.
 26. Sandell LJ and Adler P : Developmental patterns of cartilage. Frontiers Biosci 4 : 731, 1999.
 27. Sandell LJ, Aigener T : Articular cartilage and changes in arthritis. An introduction: cell biology for osteoarthritis. Arthritis Res. 3 : 107, 2001.
 28. Kapila S, Lee C, Tavakkoli JMR *et al* : Development and histologic characterization of an animal model of antigen-induced arthritis of the juvenile rabbit temporomandibular joint. J Dental Res 74 : 1870, 1995.
 29. Lark MW, Bayner EK, Flanagan J *et al* : Aggrecan degradation in human cartilage: evidence for both matrix metalloproteinase and aggrecanase activity in normal, osteoarthritic and rheumatoid joint. J Clin Invest 100 : 93, 1997.
 30. Billingham RC, Dahlberg L, Ionescu M *et al* : Enhanced cleavage of type II collagen by collagenases in osteoarthritic articular cartilage. J Clin Invest 99 : 1534, 1997.
 31. Kikuchi T, Sakuta T, Yamaguchi T : Intra-articular injection of collagenase induces experimental osteoarthritis immature rabbit. Osteoarthritis and Cartilage 6 : 177, 1998.
 32. Van Osch GJVM, Blankevoort L, van der Kraan PM *et al* : AP-laxity change after collagenase injection in knees of mice correlate with incidence of osteoarthritis. Trans Orthop Res Soc 18 : 284, 1993.
 33. Van Osch GJVM, van der Kraan PM, van den Berg : Site-specific cartilage changes in murine degenerative knee joint disease induced by iodoacetate and collagenase. J Orthop Res 12 : 168, 1994.
 34. Kannus P, Jarvianen M : Age, overweight, sex, and knee instability: their relationship to the post-traumatic osteoarthrosis of the knee joint. Injury 19 : 105, 1988.

저자 연락처

우편번호 626-770
 경남 양산시 물금읍 범어리
 부산대학교 치과병원 3층 구강악안면외과학교실
신상훈

원고 접수일 2010년 09월 20일
 게재 확정일 2010년 10월 26일

Reprint Requests

Sang-Hun Shin
 Department of Oral & Maxillofacial Surgery,
 School of Dentistry, Pusan National University
 Beomeo-ri, Mulgeum-eup, Yangsan, 626-770, Korea
 Tel: +82-55-360-5100 Fax: +82-55-360-5104
 E-mail: ssh8080@pusan.ac.kr

Paper received 20 September 2010
 Paper accepted 26 October 2010