

턱관절 골관절염의 이해: 기전, 역학 및 진단을 중심으로

송환희

국군수도치과병원 턱관절클리닉

ORCID ID

Hwanhee Song,  <https://orcid.org/0000-0001-6921-4179>

ABSTRACT

Understanding of Temporomandibular joint osteoarthritis: pathophysiology, epidemiology and diagnosis

Hwanhee Song

Department of Oral Medicine, Armed Forces Capital Dental Hospital

Temporomandibular joint Osteoarthritis (TMJ OA) is a subtype of temporomandibular disorders (TMDs) and refers to a debilitating degenerative disorder involving inflammatory conditions accompanying bone changes of the TMJ. Once the physical load exceeds physiologic resistance of TMJ, gradual damage to the cartilage layer occurs and leads to bone destruction with various signs and symptoms related to the defect of adjacent tissues.

TMJ OA is a relatively common phenomenon, not only in patients complaining of TMJ symptoms, but also found incidentally through radiographs taken for any other dental treatments. TMJ OA is known to be more common in women and related to age closely, but the results of the studies are inconsistent.

Deformity of the TMJ condyle due to OA can be easily confirmed with radiography and diagnosis is becoming more effective with the development of imaging modalities such as computed tomography. Also, as osseous changes of TMJ OA cause dysfunction of TMJ due to pain and/or restriction of motion and eventually can lead to irreversible changes in occlusion and facial morphology, accurate and in-depth understanding based on scientific evidence is essential for dentists. Therefore, this review on the basis of the documents published so far will describe the pathophysiologic mechanisms, epidemiology and diagnosis of TMJ OA.

Key words : Temporomandibular disorders, Osteoarthritis, temporomandibular joint, diagnosis

Corresponding Author

Hwanhee Song, DDS, PhD

Department of Oral Medicine, Armed Forces Capital Dental Hospital

177gil-81, Saemeul-ro, Bundang-gu, Seongnam, 13574, Republic of Korea

E-mail : hwanysong@me.com / Voice : 82-31-725-6530

1. 퇴관절 골관절염의 발생 기전

퇴관절은 활막관절 (Synovial joint)로서, 퇴관절의 하악과두는 관절연골 (Articular cartilage), 활막 (Synovial membrane)과 활액 (Synovial fluid)으로 구성되어 있다. 그러나 하악과두의 관절면은 다른 활막관절과 같은 초자연골이 아니라 밀도가 높은 (dense) 섬유연골 (fibrocartilage)로 감싸져 있어 하악의 기능 시 생성되는 지속적인 힘에 보다 잘 견디도록 설계가 되어 있다^{1,2)}.

관절 표면층 바로 아래에는 증식층 (proliferative zone)이 있으며, 미분화된 간엽세포 (mesenchymal cell)의 세포 저장소 (cell reservoir)로서 역할을 한다³⁾. 간엽세포는 그 하부층의 연골세포의 전구체로, 관절의 기능 시 요구되는 연골의 반응성 증식과 밀접한 연관이 있다⁴⁾.

그 아래층은 섬유연골층 (fibrocartilaginous zone)으로 섬유연골층의 주된 구조단백질은 type II 교원 섬유 (collagen fibrils)이고 망상 형태로 배열되어 있으며, 이 들 사이사이에 proteoglycan과 aggrecan들이 매입 (embed)된 matrix로 구성되어 있다. Proteoglycan은 protein core와 다수의 glucosaminoglycan chain으로 이뤄져 있으며, 이는 다시 히알루론산 (hyaluronic acid)으로 연결되어 proteoglycan aggregates를 형성한다. Proteoglycan은 matrix 내부에 수분을 머금게 하고 외부의 압축력이나 인장력에 저항하는 구조적 안정에 중요한 역할을 한다^{5~7)}.

가장 아래층은 석회화된 연골층 (calcified cartilaginous zone)으로 연골세포 (chondrocyte)와 연골 모세포 (chondroblast)가 존재한다. 연골세포는 콜라겐 (collagen), proteoglycan, glycoprotein 및 각종 효소들을 생성하는데, 이 부위에서 연골세포가 부풀거나 파괴되면서 골수강 (myelocavity) 내에 세포질을 남겨 골모세포 (osteoblast)가 형성되도록 한다^{6,8)}.

이러한 안정된 구조의 하악과두에서 골관절염이 시작될 때 가장 중요한 것은 바로 생리적인 내성을 초과하는 물리적 부하의 지속이다^{3,9,10)}. 지속적인 물리적 과부하와 함은 퇴관절의 과도한 사용이나 저작근의 과긴장과 연관된 구강 악습관을 말하며 심한 부정교합이나 골격적인 비대칭으로 인해서도 유발될 수 있으며, 이로 인해 연골층은 병태생리학적인 변화를 겪게 된다^{11,12)}.

우선 관절강내 압력이 증가하면 조직은 저산소증 (hypoxia)을 겪게 된다. 저산소증은 혈관내피성장인자 (vascular epithelia growth factor, VEGF)의 발현을 유발하는 transcription factor-1 (HITF-1)을 유도한다¹³⁾. VEGF는 골관절염의 발생에 기여하는 파골세포의 이동과 matrix metalloproteinase (MMP)와 같은 조직 리모델링과 관련된 여러 유전자의 발현을 담당하고 있다^{14~16)}. 골관절염이 있는 관절 활액에서 MMP-1, -3, -9의 발현이 유의하게 높았다고 보고된 바 있으며¹⁷⁾, 기질 분해 효소인 MMP나 aggrecanase는 관절연골에 지속적인 부하가 가해질 때 발생하여 콜라겐과 proteoglycan의 분해 및 손상에 결정적인 역할을 하게 된다^{18,19)}.

저산소증은 또한 혐기성 해당작용 (anaerobic glycolysis)에 의존하는 세포내 대사를 유도한다. 가해지던 부하가 제거되면 혈류가 다시 증가하는데 이는 superoxide anion 같은 활성 산소종 (reactive oxygen species, ROS)의 증가로 이어진다²⁰⁾. ROS는 관절 내 유희에 주요한 역할을 하는 히알루론산의 변성 및 분해를 유발하며^{20~22)}, MMP의 증가와 함께 관절 표면을 마찰 및 하중에 취약하게 만든다²³⁾.

퇴관절 골관절염의 기전에서 염증 (inflammation)의 중요성도 주목해야 하며, 이를 뒷받침하는 다수의 실험 연구들이 발표되고 있다. 퇴관절 골관절염 환자의 활액이나 혈청을 분석 결과 염증성 사이토카인 (inflammatory cytokine)이 유의하게 높았음을 보

고 하는 연구들이 다수 있다. interleukin (IL)- 1β , -6와 tumor necrosis factor (TNF)- α 가 유의하게 높게 나타났다고 하며^{24,25)}, 관절낭염/활막염으로 진단된 TMJ의 활액을 분석한 다른 연구에서는 통증이 있는 측의 평균 TNF- α 수치가 반대쪽 비통증 측에 비해 유의하게 높았다고 하였다²⁶⁾.

TMJ의 연골하골 (subchondral bone)도 턱관절 골관절염의 진행에 또 다른 중요한 역할을 하는 것으로 보고 있다. 최근 턱관절 골관절염의 개시 및 진행이 연골하골의 회전율 (turnover) 증가 때문이라는 연구 결과들이 발표되었다^{27~29)}. 손상된 연골의 연골세포는 receptor activator of nuclear factor (NF)- κ B ligand (RANKL)과 osteoprotegerin (OPG)의 비율을 증가시킴으로써 파골세포생성 (osteoclastogenesis)을 조절할 수 있다는 것이다²⁸⁾. 골파괴 활성 증가와 RANKL/OPG 비율의 증가는 골관절염 초기 단계에서 연골하골 회전율 증가에 기여하는 것으로 추정하지만²⁷⁾, 그러나 턱관절 골관절염의 병인에서 연골하골 회전율의 역할에 대한 추가적인 연구가 여전히 더 필요하다.

한 때 골관절염의 발생이 순전히 기계적인 연골 손상 (mechanical cartilage degradation)으로 인한 질환으로 생각되기도 했었지만, 현재까지의 연구 흐름은 앞서 언급한 다양한 발생 기전이 복합적으로 관여하여 관절 전체에 영향을 미치는 것으로 이해하는 것이 타당한 것 같다²⁾.

2. 턱관절 골관절염의 역할

턱관절의 골관절염은 대체로 흔한 질환이며, 보통 남성 보다는 여성에서 호발하고 연령과도 밀접한 연관이 있는 것으로 알려져 있지만, 연구에 따라 연령 및 성별 분포에 따른 결과의 편차가 크게 나타나고 있다^{30~33)}.

Heloe 등은 TMD 환자의 11%가 골관절염을 앓고 있으며³⁰⁾, Brooks 등은 자기공명영상(MRI)을 기준으로 무증상 관절의 35%가 과두의 편평화 (flattening)를 보였다고 보고하였다³⁴⁾. 부검에 기초한 연구에 따르면 하악과두 표면의 골변화가 대상자의 22~40%에서 발견되었다고도 하였다^{32,35,36)}. 대상자의 임상 증상의 유무나 평가 방법, 진단 기준 등에 차이가 있지만, 대략 턱관절 장애 환자의 30~60%에서 골변화가 관찰될 수 있는 것으로 알려져 있으며, 이 중 임상 증상이 동반되거나 파괴적인 골변화는 대상자의 8~12%에 해당한다고 보고 있다^{37,38)}. 2016년 한국의 턱관절 장애 환자에서 CT 로 진단되는 턱관절 골관절염의 유병률에 관한 연구 결과에 따르면 이와 유사한 결과를 나타내었는데, 1038명의 턱관절 장애 환자 중 CT 상 골변화가 확인되어 골관절염으로 진단되는 발생률 (incidence)은 27.3% 였다³⁹⁾.

턱관절의 골관절염의 역학적 특징 중 하나는 다른 관절의 골관절염에서처럼 연령과 성형의 비례 관계를 보이지는 않는다는 점이다. 턱관절 골관절염의 연령 분포에 관한 오래된 한 연구에 따르면 20, 30대는 적지 않고, 40대가 가장 많으며, 그 이상의 연령은 오히려 감소한다고 하였으며⁴⁰⁾, 다른 연구에서도 턱관절의 골관절염 다른 관절염에 비해 상대적으로 이른 시기에 시작되는 것을 제시한 바 있다³¹⁾.

한국인 턱관절장애 환자를 대상으로 조사한 연구에서도 골관절염 환자의 빈도가 20대에서 가장 높았고, 발생 비율에 있어서는 다른 관절에서처럼 중년 이후에 급격히 증가하지 않는 대신, 10대에서 60대 이후의 연령대까지 17~25% 사이의 완만한 증가를 나타내는 결과를 보고하였다⁴¹⁾. 2016년도에 발표된 한국인 턱관절 장애 환자를 대상으로한 다른 연구 결과 역시 연령 증가에 따른 유의한 상관관계가 없었고, 연령대 별로서의 비슷한 발생률을 보고하였다³⁹⁾.

턱관절 골관절염의 성별 분포에 대해서는, 대체로

여성에 호발함이 받아 들여지고 있으나^{37,39,42}, 유의한 차이가 없다거나^{32,34}, 일부 남성에서 우세함을 보고한 연구도 있다³⁶.

이렇듯 역학 연구 결과의 일관성이 결여된 것은 임상증상을 동반하지 않는 방사선적 골변화의 불확실성이나, 하악 과두의 편평화나 골경화 같이 건전한 피질 골 양상을 보이는 경우도 골관절염으로 진단하여 대상자에 포함시킬 것인지의 문제에 의한 것일 수 있으며, 방사선적 골평가 방법의 민감도 차이 때문일 수도 있다. 따라서 퇴관절 골관절염의 진단 기준, 즉 생리적이거나 병리적인 골변화에 대한 정의, 민감도가 높은 방사선적 진단 도구, 임상 증상의 동반 여부에 관한 표준화된 진단 기준에 대한 합의가 중요하겠다.

3. 퇴관절 골관절염의 진단

A. 퇴관절 골관절염의 증상

퇴관절 골관절염의 증상은 다른 유형의 퇴관절 장애 환자와 크게 다르지 않다. 하악의 기능 시 통증이나 촉진 시 압통을 호소할 수 있으며, 관절 잡음이나 개구 제한과 같은 증상을 호소하기도 한다^{43~46}. 가장 흔한 증상은 통증이며, 통증은 이환된 관절의 연조직의 손상이나 이차적인 근육의 긴장에 의해 발생하기도 하며, 연골하골의 골파괴 자체에서 올 수도 있다⁹. 그리고 개구 제한과 같은 운동 범위의 제한도 흔하게 동반되는 증상 중 하나이며⁴⁷, 관절잡음, 특히 염발음은 퇴관절 골관절염의 대표적인 증상 중 하나로 여겨지지만⁴⁸, 골변화와 유의한 상관 관계가 없었다고 보고한 연구들도 있다⁴⁹. 그리고 이들 임상 증상과의 골관절염의 골변화 간의 상관 관계를 파악하고자 하는 연구들도 다수 있는데, 연구 결과를 보면 일관되거나 유의할 만한 상관 관계가 없다는 연구도 있고⁵⁰, 그렇지 않다는 연구 결

과를 주장하기도 한다^{46,51}.

이렇게 골관절염의 임상증상이 다른 유형의 퇴관절 장애 증상과 구별되지 않거나, 골변화와의 상관 관계가 일관되지 않는 결과를 보이는 이유는 결국 퇴관절 골관절염은 퇴관절 구조의 정형적 안정성이 무너져서 나타나는 퇴관절 장애의 특징적 징후 중 하나로 볼 수 있기 때문이다. 다시 말해 관절의 병리적 변화가 일단 시작되면 관절 원판 변위로 인한 관절잡음이나 개구제한, 통증과 이로 인한 기능의 제한 및 골파괴와 같은 형태 변화는 순차적으로나 독립적으로 또는 동시에 발생할 수 있는 것이기에, 다른 퇴관절 장애의 증상을 공유할 수 밖에 없는 것이다⁵².

결국 퇴관절 골관절염의 가장 뚜렷한 임상적 징후는 바로 방사선 사진 상에서 확인되는 하악 과두의 골변화이며, 그 골파괴의 정도가 심한 경우 이차적으로 전치부의 개방 교합과 같은 부정교합 및 하악후퇴증이나 비대칭의 안모를 보일 수 있다.

B. 퇴관절 골관절염의 방사선적 평가

퇴관절 골관절염의 진단을 위해서는 방사선 사진상 나타나는 골변화 소견이 필수적이다. 전통적이며 가장 일반적으로 사용된 방사선 사진은 파노라마와 횡두개 방사선 촬영이다^{53~55}. 이들은 촬영 원리상 관절의 일부만이 주로 반영되는데, 파노라마 방사선 사진은 주로 과두의 내측면을 보여주고, 횡두개 방사선 사진은 과두의 외측면을 주로 반영하므로, 둘 중 하나에 서라도 골변화가 확인 되면 골관절염의 가능성이 높음을 알아야 한다. 그러나 이들 방사선 사진은 인접구조물과의 중첩을 피할 수 없는 등 퇴관절 골관절염의 정확한 진단도구로서는 한계가 있다⁵⁶.

일찍이 Ludlow 등은 단층 촬영이 방사선사진에 비해 진단의 정확도가 훨씬 높다고 보고하였으며⁵⁷, 2009년 Ahmad등은 퇴관절골관절염의 진단 reli-

ability에 대해 발표 하였는데, 파노라마 방사선 사진은 $\kappa=0.16$ 으로 부족 (poor), MRI는 $\kappa=0.46$ 으로 보통 (fair), CT는 $\kappa=0.71$ 로 우수 (excellent)하다고 발표하였다⁵⁸. 또한 골관절염의 진단을 세명의 다른 전문의가 각각 판독하였을 때, 양성동의율 (positive agreement percentage)이 파노라마 방사선사진은 19%, MRI는 59%, CT는 84%였다고 한다⁵⁸. 따라서 턱관절 골관절염의 골변화를 평가에 있어 전산화 단층촬영 (CT)이 정확한 진단을 위한 최적표준 (gold standard)이라 볼 수 있겠다^{43,58}.

턱관절 골관절염 환자에서 나타나는 하악 과두의 골변화 양상은 다양하다. 그 형태에 따라 편평화 (flattening), 경화 (sclerosis), 침식 (erosion), 연골하낭종 (subchondral cyst), 골증식체 (osteophyte)의 다섯 가지 범주로 구분하며, 각각의 정의는 다음과 같다. (1) 편평화 (flattening)는 하악 과두 관절면의 둥근 윤곽(contour)이 소실된 상태, (2) 침식 (erosion)은 관절면의 피질골의 연속성이 소실된 상태, (3) 골증식체 (osteophyte)는 과두의 변연골이 과성장한 상태, (4) 골경화 (sclerosis)는 하중 지지 부위나 그 인접부위에서 피질골판의 두께가 증가한 상태, (5) 연골하낭종 (subchondral cyst)은 관절면 아래 정상적인 골소주 패턴이 변형되어 형성된 와동 (cavity)을 말한다^{49,59}.

이 유형들 모두를 골관절염의 병적인 상태로 볼 것인가에 대한 논의는 활발하게 이어져 왔는데, 이 다섯 가지 골변화 형태가 모두 동가의 임상적인 의미를 갖지는 않는 것으로 본다. 1992년 Dworkin과 LeResche는 턱관절장애 연구 진단 기준 (RDC/TMD)을 제안한 바 있으며⁶⁰, 2014년 턱관절 장애 진단 기준 (DC/TMD)을 개정 출판하였는데 이는 현재 턱관절 장애의 연구와 임상에서 가장 많이 사용되는 진단기준이다. 이 진단 기준에 따르면 병력 상 환자가 지난 30일 이내 턱의 운동 또는 기능과 연관된 관절 잡음 이력이 있거나, 임상검사 시 환자가 관절 잡음을 보고하는 경

우와, 검사 상 개폐구, 측방 운동 및 전방 운동 시 적어도 한 번 이상의 운동에서 염발음이 감지 되는 경우에 턱관절 골관절염으로 진단을 내릴 수 있다고 하였으며, 이 진단 기준에 따른 민감도와 특이도는 각각 0.55와 0.61로 다소 부족하다. 따라서 확실한 진단을 위해 영상 촬영이 필수적이며, 특히 CT가 선호가 된다고 하였다⁵⁸. 진단 영상 상에서 연골하낭종 (subchondral cyst), 침식 (erosion), 전반적인 골경화 (generalized sclerosis) 또는 골증식체 (osteophyte) 중 하나 이상을 만족해야 하고, 편평화 (flattening) 및/또는 피질골 경화 (cortical sclerosis)는 골관절염 진단에는 불확실 (indeterminate)하여 진단 기준에 포함시키지 않았다. 편평화와 피질골경화는 하악과두의 정상적인 변이, 노화나 리모델링의 결과일 수도 있고, 골관절염의 전조 증상일 수 있다고 하였다⁶¹.

Ko 등도 피질골의 비후는 비병리적인(nonpathologic) 부하에 대한 하악과두 연골하골의 생리적 반응으로 추정된다고 발표한 바 있다⁶². 또한 건전한 피질골은 과부하에 더 잘 견디며, 만성 염증 상태로 진행되지 않을 수 있다고도 보고된 바 있다⁵⁸. 하악과두의 침식은 턱관절 골관절염의 급성의 초기단계를 의미하는데 반해, 편평화나 골증식체의 형성은 후기의 변화이며, 골경화나 편평화는 과두의 리모델링을 반영하는 상태로 본다고 하였다^{49,63}.

즉 골의 침식이나 골하낭종이 동반되지 않은 피질골의 연속성이 확보된 단순한 과두의 편평화나 피질골층에 국한된 골경화는 골관절염의 병적인 징후로 보기에 부족하며, 이는 하악과두의 형태학적 변화 자체 보다는 하악과두의 피질골층의 건전성이 과두의 전체적인 건전성이나 골관절염이라는 질병의 현재 단계를 더 잘 반영한다는 뜻이겠다⁶⁴. 그러므로 방사선 사진 상 확인되는 단순한 형태 변화에 대한 확대 해석 보다는 우선 골변화가 의심이 되는 경우 반드시 CT를 찍는 것이 권장되며, CT 영상을 판독할 때는 과두의 모양 자체 보다

는 피질골의 건전성에 더욱 주목해야 한다.

4. 결론 및 고찰

종합적으로 턱관절 조직의 조직학적 특성과 생리적 반응을 초과하는 부하가 지속되면 관절은 병적인 변화를 겪는데, 이 때 관절 원판은 변위가 되기도 하고, 신경과 혈관이 풍부한 인대, 근육이나 관절낭은 쉽게 손상되어 염증을 동반한 통증이 유발되기도 하며, 하악과두는 연골 손상과 골변화를 보이기도 한다^{52,56)}. 또한 이들은 다시 서로 말초와 중추에서, 구심과 원심의 신경 조절을 통해 서로 영향을 주고 받으며 개체에 따라 적응하거나 치유되거나 악화 또는 반복되기도 하는 등의 일련의 과정을 겪게 된다. 이러한 집합적인 질병으로서 턱관절 장애를 이해하고, 그 중 골변화를 그 특

징으로 하는 질환의 상태가 턱관절 골관절염임을 알아야 한다.

턱관절 장애의 임상 증상을 보이며 일반 방사선 사진 상 골변화가 의심이 되거나, 하악과두의 형태 변화 여부가 다른 치료 치료에 미치는 영향이 커서 턱관절 골관절염 진단이 필요한 경우 반드시 CT를 촬영하는 것이 권장된다. 촬영한 CT 영상으로 골변화를 평가할 때에는 편평화나 피질골층의 골경화 같은 형태적 변화 자체와 함께 침식이나 연골하낭종 같은 피질골의 연속성에 더욱 주목해야 한다.

본 종설에서는 턱관절 골관절염의 기전과 증상 및 진단에 대한 여러 문헌을 고찰해 보았다. 이러한 턱관절 골관절염에 대한 지식을 이해하는 것은 결국 턱관절 골관절염에 대한 최적의 근거 중심의 치료와 나아가 턱관절 골관절염 환자의 더 나은 예후로 이어지는 데 바탕이 되는 필수적이고 중요한 역할을 할 것이다.

참 고 문 헌

1. Rasmussen OC: Temporomandibular arthropathy. Clinical, radiologic, and therapeutic aspects, with emphasis on diagnosis. *Int J Oral Surg* 1983, 12(6):365-397.
2. NNM MK: Osteoarthritis. Switzerland: Springer International Publishing; 2015.
3. Kuroda S, Tanimoto K, Izawa T, Fujihara S, Koolstra JH, Tanaka E: Biomechanical and biochemical characteristics of the mandibular condylar cartilage. *Osteoarthritis Cartilage* 2009, 17(11):1408-1415.
4. Bibb CA, Pullinger AG, Baldiaceda F: The relationship of undifferentiated mesenchymal cells to TMJ articular tissue thickness. *J Dent Res* 1992, 71(11):1816-1821.
5. Klinge RF: The structure of the mandibular condyle in the monkey (*Macaca mulatta*). *Micron* 1996, 27(5):381-387.
6. Stegenga B, de Bont LG, Boering G, van Willigen JD: Tissue responses to degenerative changes in the temporomandibular joint: a review. *J Oral Maxillofac Surg* 1991, 49(10):1079-1088.
7. Mao JJ, Rahemtulla F, Scott PG: Proteoglycan expression in the rat temporomandibular joint in response to unilateral bite raise. *J Dent Res* 1998, 77(7):1520-1528.
8. de Bont LG, Boering G, Havinga P, Liem RS: Spatial arrangement of collagen fibrils in the articular cartilage of the mandibular condyle: a light microscopic and scanning electron microscopic study. *J Oral Maxillofac Surg* 1984, 42(5):306-313.
9. Tanaka E, Detamore MS, Mercuri LG: Degenerative disorders of the temporomandibular joint: etiology, diagnosis, and treatment. *J Dent Res* 2008, 87(4):296-307.
10. Nitzan DW: The process of lubrication impairment and its involvement in temporomandibular joint disc displacement: a theoretical concept. *J Oral Maxillofac Surg* 2001, 59(1):36-45.
11. Krisjane Z, Urtane I, Krumina G, Neimane L, Ragovska I: The prevalence of TMJ osteoarthritis in asymptomatic patients with dentofacial deformities: a cone-beam CT study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2012, 41(6):690-695.
12. Matsumoto R, Ioi H, Goto TK, Hara A, Nakata S, Nakasima A, Counts AL: Relationship between the unilateral TMJ osteoarthritis/osteoarthrosis, mandibular asymmetry and the EMG activity of the masticatory muscles: a retrospective study. *J Oral*

참 고 문 헌

- Rehabil 2010, 37(2):85-92.
13. Pufe T, Lemke A, Kurz B, Petersen W, Tillmann B, Grodzinsky AJ, Mentlein R: Mechanical overload induces VEGF in cartilage discs via hypoxia-inducible factor. *Am J Pathol* 2004, 164(1):185-192.
 14. Engsig MT, Chen QJ, Vu TH, Pedersen AC, Therkidsen B, Lund LR, Henriksen K, Lenhard T, Foged NT, Werb Z et al: Matrix metalloproteinase 9 and vascular endothelial growth factor are essential for osteoclast recruitment into developing long bones. *J Cell Biol* 2000, 151(4):879-889.
 15. Niida S, Kaku M, Amano H, Yoshida H, Kataoka H, Nishikawa S, Tanne K, Maeda N, Nishikawa S, Kodama H: Vascular endothelial growth factor can substitute for macrophage colony-stimulating factor in the support of osteoclastic bone resorption. *J Exp Med* 1999, 190(2):293-298.
 16. Tanaka E, Aoyama J, Miyauchi M, Takata T, Hanaoka K, Iwabe T, Tanne K: Vascular endothelial growth factor plays an important autocrine/paracrine role in the progression of osteoarthritis. *Histochem Cell Biol* 2005, 123(3):275-281.
 17. Tanaka S, Hamanishi C, Kikuchi H, Fukuda K: Factors related to degradation of articular cartilage in osteoarthritis: a review. *Semin Arthritis Rheum* 1998, 27(6):392-399.
 18. Abramson SB, Attur M, Yazici Y: Prospects for disease modification in osteoarthritis. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006, 2(6):304-312.
 19. Huang K, Wu LD: Suppression of aggrecanase: a novel protective mechanism of dehydroepiandrosterone in osteoarthritis? *Mol Biol Rep* 2010, 37(3):1241-1245.
 20. Grootveld M, Henderson EB, Farrell A, Blake DR, Parkes HG, Haycock P: Oxidative damage to hyaluronate and glucose in synovial fluid during exercise of the inflamed rheumatoid joint. Detection of abnormal low-molecular-mass metabolites by proton-n.m.r. spectroscopy. *Biochem J* 1991, 273(Pt 2):459-467.
 21. Tanaka E, Detamore MS, Tanimoto K, Kawai N: Lubrication of the temporomandibular joint. *Ann Biomed Eng* 2008, 36(1):14-29.
 22. Greenwald RA: Effects of oxygen-derived free radicals on connective tissue macromolecules: inhibition by copper-penicillamine complex. *J Rheumatol Suppl* 1981, 7:9-13.
 23. Ohno-Nakahara M, Honda K, Tanimoto K, Tanaka N, Doi T, Suzuki A, Yoneno K, Nakatani Y, Ueki M, Ohno S et al: Induction of CD44 and MMP expression by hyaluronidase treatment of articular chondrocytes. *J Biochem* 2004, 135(5):567-575.
 24. Cevdanes LH, Walker D, Schilling J, Sugai J, Giannobile W, Paniagua B, Benavides E, Zhu H, Marron JS, Jung BT et al: 3D osteoarthritic changes in TMJ condylar morphology correlates with specific systemic and local biomarkers of disease. *Osteoarthritis Cartilage* 2014, 22(10):1657-1667.
 25. Vernal R, Velasquez E, Gamonal J, Garcia-Sanz JA, Silva A, Sanz M: Expression of proinflammatory cytokines in osteoarthritis of the temporomandibular joint. *Arch Oral Biol* 2008, 53(10):910-915.
 26. Emschoff R, Puffer P, Rudisch A, Gassner R: Temporomandibular joint pain: relationship to internal derangement type, osteoarthritis, and synovial fluid mediator level of tumor necrosis factor-alpha. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000, 90(4):442-449.
 27. Embree M, Ono M, Kilts T, Walker D, Langguth J, Mao J, Bi Y, Barth JL, Young M: Role of subchondral bone during early-stage experimental TMJ osteoarthritis. *J Dent Res* 2011, 90(11):1331-1338.
 28. Jiao K, Niu LN, Wang MQ, Dai J, Yu SB, Liu XD, Wang J: Subchondral bone loss following orthodontically induced cartilage degradation in the mandibular condyles of rats. *Bone* 2011, 48(2):362-371.
 29. Wang XD, Kou XX, He DQ, Zeng MM, Meng Z, Bi RY, Liu Y, Zhang JN, Gan YH, Zhou YH: Progression of cartilage degradation, bone resorption and pain in rat temporomandibular joint osteoarthritis induced by injection of iodoacetate. *PLoS One* 2012, 7(9):e45036.
 30. Heloe B, Heloe LA: Characteristics of a group of patients with temporomandibular joint disorders. *Community Dent Oral Epidemiol* 1975, 3(2):72-79.
 31. Dibbets JM, van der Weele LT: Prevalence of structural bony change in the mandibular condyle. *J Craniomandib Disord* 1992, 6(4):254-259.
 32. Widmalm SE, Westesson PL, Kim IK, Pereira FJ, Jr., Lundh H, Tasaki MM: Temporomandibular joint pathosis related to sex, age, and dentition in autopsy material. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994, 78(4):416-425.
 33. Dimitroulis G: The prevalence of osteoarthritis in cases of advanced internal derangement of the temporomandibular joint: a clinical, surgical and histological study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2005, 34(4):345-349.
 34. Brooks SL, Westesson PL, Eriksson L, Hansson LG, Barsotti JB: Prevalence of osseous changes in the temporomandibular joint of asymptomatic persons without internal derangement. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992, 73(1):118-122.
 35. Axelsson S: Human and experimental osteoarthritis of the

참 고 문 헌

- temporomandibular joint. Morphological and biochemical studies. *Swed Dent J Suppl* 1993, 92:1-45.
36. Magnusson C, Ernberg M, Magnusson T: A description of a contemporary human skull material in respect of age, gender, temporomandibular joint changes, and some dental variables. *Swed Dent J* 2008, 32(2):69-81.
37. Kamelchuk LS, Major PW: Degenerative disease of the temporomandibular joint. *J Orofac Pain* 1995, 9(2):168-180.
38. Lee JY, Kim YK, Kim SG, Yun PY: Evaluation of Korean teenagers with temporomandibular joint disorders. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg* 2013, 39(5):231-237.
39. Kim K, Wojczynska A, Lee JY: The incidence of osteoarthritic change on computed tomography of Korean temporomandibular disorder patients diagnosed by RDC/TMD: a retrospective study. *Acta Odontol Scand* 2016, 74(5):337-342.
40. Toller PA: Osteoarthritis of the mandibular condyle. *Br Dent J* 1973, 134(6):223-231.
41. Jo JH PM, Kim YK, Lee JY: The Occurrence of Degenerative Change in the Mandibular Condyles of Korean Patients with Temporomandibular Disorders. *Kor J of Oral Med* 2010, 36(2010):53-63.
42. Rasmussen OC: Description of population and progress of symptoms in a longitudinal study of temporomandibular arthropathy. *Scand J Dent Res* 1981, 89(2):196-203.
43. Look JO, Schiffman EL, Truelove EL, Ahmad M: Reliability and validity of Axis I of the Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (RDC/TMD) with proposed revisions. *J Oral Rehabil* 2010, 37(10):744-759.
44. Schiffman EL, Ohrbach R, Truelove EL, Tai F, Anderson GC, Pan W, Gonzalez YM, John MT, Sommers E, List T et al: The Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders. V: methods used to establish and validate revised Axis I diagnostic algorithms. *J Orofac Pain* 2010, 24(1):63-78.
45. Koh KJ, List T, Petersson A, Rohlin M: Relationship between clinical and magnetic resonance imaging diagnoses and findings in degenerative and inflammatory temporomandibular joint diseases: a systematic literature review. *J Orofac Pain* 2009, 23(2):123-139.
46. Wiese M, Svensson P, Bakke M, List T, Hintze H, Petersson A, Knutsson K, Wenzel A: Association between temporomandibular joint symptoms, signs, and clinical diagnosis using the RDCTMD and radiographic findings in temporomandibular joint tomograms. *J Orofac Pain* 2008, 22(3):239-251.
47. Bjornland T, Gjaerum AA, Moystad A: Osteoarthritis of the temporomandibular joint: an evaluation of the effects and complications of corticosteroid injection compared with injection with sodium hyaluronate. *J Oral Rehabil* 2007, 34(8):583-589.
48. Honda K, Natsumi Y, Urade M: Correlation between MRI evidence of degenerative condylar surface changes, induction of articular disc displacement and pathological joint sounds in the temporomandibular joint. *Gerodontology* 2008, 25(4):251-257.
49. Comert Kilic S, Kilic N, Sumbullu MA: Temporomandibular joint osteoarthritis: cone beam computed tomography findings, clinical features, and correlations. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2015, 44(10):1268-1274.
50. Hiltunen K, Peltola JS, Vehkalahti MM, Narhi T, Ainamo A: A 5-year follow-up of signs and symptoms of TMD and radiographic findings in the elderly. *Int J Prosthodont* 2003, 16(6):631-634.
51. Falconet G, Ludlow JB, Tyndall DA, Lim PF: Correlating cone beam CT results with temporomandibular joint pain of osteoarthritic origin. *Dentomaxillofac Radiol* 2012, 41(2):126-130.
52. Roh HS, Kim W, Kim YK, Lee JY: Relationships between disk displacement, joint effusion, and degenerative changes of the TMJ in TMD patients based on MRI findings. *J Craniomaxillofac Surg* 2012, 40(3):283-286.
53. Wilson BB: Panoramic and transcranial radiology in orthodontics and craniomandibular disorders. *J Gen Orthod* 1996, 7(1):12-20.
54. Alattar MM, Baughman RA, Collett WK: A survey of panoramic radiographs for evaluation of normal and pathologic findings. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1980, 50(5):472-478.
55. Bledsoe WS: The transcranial radiograph. The diagnostic difference between 'corrected' vs 'uncorrected' films. *Funct Orthod* 1989, 6(4):14-26.
56. Lee JY: Osteoarthritis of the Temporomandibular joint. *Kor J of Oral Med* 2013, 38(1).
57. Ludlow JB, Davies KL, Tyndall DA: Temporomandibular joint imaging: a comparative study of diagnostic accuracy for the detection of bone change with biplanar multidirectional tomography and panoramic images. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1995, 80(6):735-743.
58. Ahmad M, Hollender L, Anderson Q, Kartha K, Ohrbach R, Truelove EL, John MT, Schiffman EL: Research diagnostic criteria for temporomandibular disorders (RDC/TMD): development of image analysis criteria and examiner reliability for image analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009, 107(6):844-860.
59. Winocur E, Reiter S, Krichmer M, Kaffe I: Classifying degenerative joint disease by the RDC/TMD and by panoramic imaging:

참 고 문 헌

- a retrospective analysis. J Oral Rehabil 2010, 37(3):171-177.
60. Dworkin SF, LeResche L: Research diagnostic criteria for temporomandibular disorders: review, criteria, examinations and specifications, critique. J Craniomandib Disord 1992, 6(4):301-355.
 61. Schiffman E, Ohrbach R, Truelove E, Look J, Anderson G, Goulet JP, List T, Svensson P, Gonzalez Y, Lobbezoo F et al: Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (DC/TMD) for Clinical and Research Applications: recommendations of the International RDC/TMD Consortium Network* and Orofacial Pain Special Interest Groupdagger. J Oral Facial Pain Headache 2014, 28(1):6-27.
 62. Ko FC, Dragomir C, Plumb DA, Goldring SR, Wright TM, Goldring MB, van der Meulen MC: In vivo cyclic compression causes cartilage degeneration and subchondral bone changes in mouse tibiae. Arthritis Rheum 2013, 65(6):1569-1578.
 63. Wiberg B, Wanman A: Signs of osteoarthritis of the temporomandibular joints in young patients: a clinical and radiographic study. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1998, 86(2):158-164.
 64. Song H, Lee JY, Huh KH, Park JW: Long-term Changes of Temporomandibular Joint Osteoarthritis on Computed Tomography. Sci Rep 2020, 10(1):6731.