

두개안면 부위에 발생한 거대 파젯토이드 섬유성 이형성증의 세포분화 및 증식성에 관한 연구

강릉대학교 치과대학 구강병리과, 구강진단·내과¹, 구강악안면방사선과², 구강악안면외과³

이상신, 송지용, 이석근, 김철¹, 정진우¹, 한진우², 박인우², 주재용³, 박영욱³

ABSTRACT

Cytodifferentiation and proliferative activity of an huge pagetoid fibrous dysplasia arised from craniofacial tissues

Sang Shin Lee, Chi Yong Song, Suk Keun Lee, Cheul Kim¹, Jin Woo Chung¹, Jin Woo Han²,
In Woo Park², Jae Yong Joo³, Young Wook Park³

Department of Oral Pathology, Oral Medicine and Diagnosis¹, Oral and Maxillofacial Radiology²,
Oral and Maxillofacial Surgery³, Kangnung National University, College of Dentistry, Kangnung, Korea

Fibrous dysplasia frequently involves craniofacial bones singly or multiply, but the pathogenesis of fibrous dysplasia have not been clearly elucidated due to its protean growth features producing abnormal fibrous stromal tissue and immature woven bones. However, an huge pagetoid fibrous dysplasia localized at craniofacial tissue of a 31 years old female was examined to know its clinico-pathological evidences. Especially, we aimed to elucidate the proliferative activity and cytodifferentiation of the tumor cells of fibrous dysplasia by immunohistochemical methods using different antiseras. The patient had recognized this tumor mass from 26 years of age and she recently complained of masticatory difficulties as well as bad facial profile. Poorly calcified lesions were detected as ground glass or cotton wool appearance in the left elements of mandible, maxilla, ethmoid bone, sphenoid bone and temporal bone. In the mandible and ethmoid bone the tumor overgrew to extend into right elements, but other craniofacial bones were limitedly involved in the left side. Her family in three generations of pedigree has no hereditary disease. Cytogenetic study using her blood sample showed no abnormality in G-band chromosome arrangement. By the polarizing microscope observation the granular cementoid materials were turned out to be immature bony spicules composed of woven bone. Immunohistochemical stainings for the PCNA, MPM-2, c-erb-B2, TGF- β 1, HSP-70, TGase-C, elafin, and TIMP-1 showed increased proliferative activity and limited cytodifferentiation of the fibrous stromal cells, and also indicated that the stromal tissue has strong expression of HSP-70 and elafin, which were highly regulated for the tissue protection accompanying low inflammatory reaction. From the above results we presumed that the pathogenesis of this unilateral pagetoid fibrous dysplasia in the craniofacial tissues is related to the stimulation of local factors, any physical or somatic origin, as well as abnormal expression by genetic mutation. However, contrast to other neoplastic lesions, this pagetoid fibrous dysplasia showed balanced cellular activities of proliferation, differentiation and protection.

Key words: pagetoid fibrous dysplasia, craniofacial bones, proliferative activity, cytodifferentiation

※ 본 연구는 보건복지부 보건의료기술 연구개발사업(HMP-98-M4-0048)지원에 의하여 이루어졌음.

서론

섬유성 이형성증은 전신적인 골 조직에서 관찰되어 지는 빈도가 낮은 양성 종양이지만 악안면 부위에서는 비교적 자주 발견된다.¹ 이러한 섬유성 이형성증은 기타의 골성 섬유종(ossifying fibroma) 등과 같이 임상적, 방사선학적, 병리학적인 관찰을 중심으로 진단된다. 섬유성 이형성증의 경우에는 더욱 침습적인 성향을 보이므로 광범위한 외과적 치료를 요하는데 이 질환은 양성의 병태를 보여서 오히려 근본적인 외과적 절제보다는 심미적 또는 기능회복을 위한 부분적인 수술이 바람직하다.² 섬유성 이형성증은 나이가 증가함에 따라 주된 임상적 증상이 나타나지만 태어날 때부터 피부에 이형성(skin dysplasia)을 보이는 경우가 많다. 다른 질환에서 보이는 피부병소는 나이에 따라 범위가 넓어지는 양상을 보이지만 섬유성 이형성증에서는 피부병소의 크기보다는 피부병소의 수가 증가하여 심미적으로 불량하고 골 병소의 침습성 증식으로 두개저를 포함해서 안와골을 이환하는 경우에는 실명의 위험이 따른다.^{3,4} 섬유성 이형성증은 골 조직의 변형, 팽윤과 약화를 일으키는데 악안면영역의 침습은 신경과 혈관의 손상을 초래하고 심미적 변형과 함께 두개골 내부로 침습 증식하는 경우에는 심각한 위험이 발생될 수 있다.⁵

섬유성 이형성증은 동양인에 있어서 상악에 더욱 빈번하게 나타나는데 임상적으로 보이는 증상은 두개안면 부위의 변형이 협설측 양방향 팽윤으로 나타난다.⁶ 이것은 주로 20대의 초반부에 나타나며 성별에는 관계가 없다고 하는데^{7,8} 어떤 조사에서는 30대에 가장 빈번하게 나타나며 하악에 호발한다는 보고가 있다.⁹ Ozaki et al.(1996)은 polyostotic 섬유성 이형성증을 가진 8명의 환자에 대한 10년간의 추적조사 결과에서 한 명은 Albright 증후군이었고, 사춘기 전에 대퇴골부위에 병소를 제거한 환자 3명중 2명은 성장기간 동안에 심한 변형을 보였고, 18세 이후에 대퇴골부위의 병소를 제거한 환자 2명중 1명은 지속적인 대퇴골의 심한 변형을 보였다. 경골에 병소를 가진 2명의 환자는 1세와 30세 때 수술을 했는데 비교적 안정된 결과를 보였다. 이들의 조직학적 소견을 보면 어른보다 나이가 어린 환자에서 더욱 세포 활성이 높다고 하였다.¹⁰

본 연구에서 사용한 섬유성 이형성증은 20대 중반부터 병소가 발견되고 30대 초반에 이르러 우측 두개안면 부위에 국한되어 심한 종양의 증식을 보이는 예로써 병소의 증식 양상이 Paget's disease와 유사하지만 전형적인 반복성 골 증식이 보이지 않고 일부 우측 두개안면 골 조직에 국한되어 나타나므로 희귀한 파젯토이드 섬유성 이형성증(pagetoid fibrous dysplasia)으로 진단되었다. 이러한 파젯토이드 섬유성 이형성증에서는 일반적인 섬유성 이형성증에 비하여 세포활성도가 증가되어지는 것이 알려져 있으며 기타 유전학적인 변이가 예상되어지므로 이에 대한 깊은 연구가 필요한 실정이다. 이에 본 연구에서는 파젯토이드 섬유성 이형성증의 병태를 규명하기 위하여 임상 및 유전학적인 연구를 하였으며 종양조직을 이루고 있는 섬유성 간질세포와 골세포의 세포활성도를 알기 위하여 면역조직화학적 연구를 하였기에 이를 보고하는 바이다.

본 연구에서는 비록 단일 증례를 이용하여 섬유성 이형성증을 연구하였으나 이와 같이 파젯토이드 섬유성 이형성증은 매우 드물게 나타나는 골이형성증으로 그 양상이 근본적으로 Paget's disease나 악성 골종양과 구별되므로 최근에 이르러 이에 대한 연구보고가 증가되고 있는데 그 증례가 매우 드물기 때문에 해외 보고에서도 단일 또는 소수의 파젯토이드 섬유성 이형성증만으로 심도 깊은 세포학적인 연구를 수행하는 실정이다.

연구재료 및 방법

현미경 절편 제작

강릉대학교 치과대학병원에 내원한 환자의 생검 및 수술 후 얻은 조직들을 10% 중성 포르말린에 고정하였으며, 표본 상에서 방사선 검사를 시행한 후 5% 질산 용액에서 전자기장을 이용한 Magno-Decal을 사용하여 24시간 동안 신속하게 탈회하였다. 고정된 조직은 광범위하게 여러 부위에서 표본을 채취하였으며 통법에 의하여 파라핀 포매한 후 4 μ m 두께의 현미경 절편을 제작하여 헤마톡실린과 에오진 염색으로 관찰하였다.

Masson trichrome 염색법

4 μ m 두께의 파라핀 절편을 탈파라핀, 함수과정을 거치고, 증류수로 세척한 후 58 $^{\circ}$ C oven에서 1시간 Bouin's 용액으로 대치하였으며, 절편을 식힌 후 노란

색이 없어질 때까지 흐르는 물에 세척하였다. 증류수로 세척한 후 Weigert's iron hematoxylin 용액으로 10분 동안 핵염색을 하고 증류수로 세척한 후 Biebrich scarlet acid fuchsin 용액에서 10분간 염색하였다. 다시 증류수로 세척한 후 Phosphomolybdic-phosphotungstic acid 용액에서 10분간 반응시켰으며 aniline blue 염색액으로 10분간 대조염색을 하고, 1% 아세트산(acetic acid) 용액으로 탈색시킨 후 탈수, 투명, 봉입과정을 거쳐 광학 현미경으로 관찰하였다.

면역조직화학 염색법

일차항체는 생쥐에서 얻은 단일클론성항체인 PCNA (DAKO, M0879), MPM-2(DAKO, M3514), VEGF (R&D system, MAB293), TIMP-1 (NeoMarkers, MS-829-F0), TGF- β 1 (Takara, T005A)와 토끼에서 얻은 단일클론성항체인 c-erb-B2 단백질(DAKO, A0485)과 가토에서 얻은 복합클론성항체인 열충격단백질 70(Heat shock protein 70, DAKO, A500), Transglutaminase C(TGase-C), elafin(14243-V, Peptide Inc)의 항체를 이용하였다. 이차항체로는 단일클론성항체로 anti-mouse와 anti-rabbit이 혼합된 IgG를, 복합클론성항체로 anti-rabbit IgG를 사용하여 streptavidin-peroxidase를 이용한 면역조

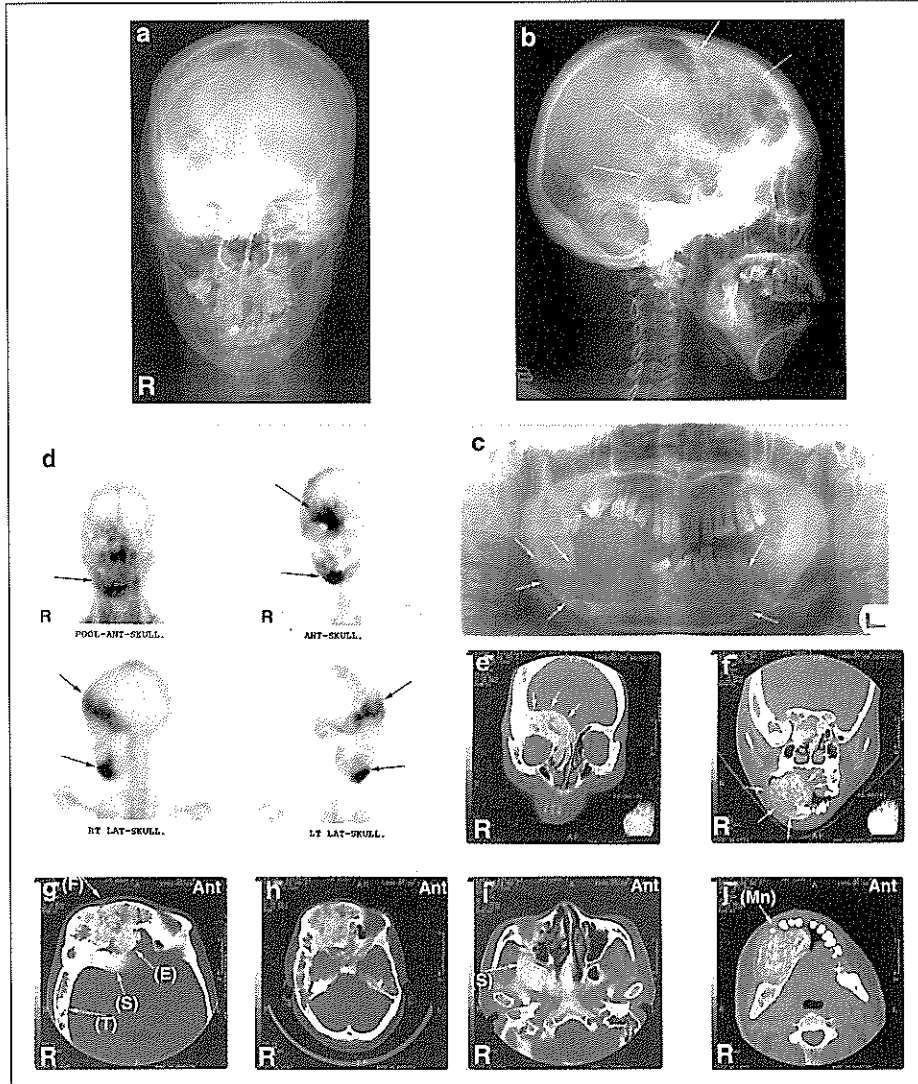


Fig. 1.

- a: P-A view of skull, hemi-craniofacial involvement in right side
- b: right lateral view of skull, cotton wool appearance in the sphenoid bone, the temporal bone, and the parietal bone(arrows)
- c: panoramic view of jaws, involvement of whole right mandibular body, symphysis and left anterior mandible
- d: scintigraphic view, showed hot spot in the hemi-facial involvement(arrows) of craniofacial structure
- e: CT view through frontal plane section as shown in inlet, noted the involvement of the right anterior cranial base (arrows).
- f: CT view through frontal plane section as shown in inlet, noted an huge mass (arrows) swelled into lingual and buccal side of right mandible.
- g-j: CT view through the axial plane section, right frontal bone(F), both ethmoid bone(E), right mandible(Mn), right sphenoid bone(S) and right temporal bone(T) are involved.

직화학적 염색을 시행하였다(DAKO, LSAB K0681).

세포유전자 검사법(Cytogenetic examination)

Heparin이 처리된 15ml 튜브에 환자의 말초혈액을 5ml 채취하여 원심 분리한 후, 백혈구가 풍부한 혈장층에서 0.5ml 가량의 백혈구를 채취하여, 37°C로 가온된 RPMI1640 배지의 플라스크로 72시간동안 5% CO₂, 37°C incubator에서 배양하였다. 72시간 배양 후, colcemid 50 µl (10 µl/ml)을 첨가하여, 37°C incubator에서 50분 동안 방치한 후, 1,200rpm에서 10분간 원심분리를 실시하여 배지성분인 상층액을 제거한 후, 37°C로 가온된 5ml의 저장액(0.075M KCl)을 넣어 37°C water bath에서 20분 동안 반응시켰다. 다시 1,200rpm에서 10분 동안 원심분리를 하여 가능한 상층액을 제거하고 Canoy's 고정액으로 고정한 후 원심 분리하는 과정을 3차례 반복 실시하였다. 4번째 원심 분리 과정에서 조심스럽게 고정액을 제거한 후 새로운 고정액으로 세포부유액을 만들어서 미리 준비되어진 냉각된 슬라이드 위에 pasteur pipet을 사용하여 2방울씩 떨어뜨려 도말시켰다. 60°C oven에서 overnight 하여 aging 시킨 후, 0.05% trypsin 용액으로 30초 동안 처리하여 Giemsa 염색을 실시한 후 1,000배의 광학현미경(Olympus BX 50, Japan)으로 관찰하였으며 Image-Pro plus™(Media Cybernetics®, Maryland, USA)를 이용하여 영상분석 후 염색체를 배열하였다.

연구성적 및 결과

내과학적 관찰

31세된 여성 환자가 5년 전부터 하악 우측치가 자연 탈락되면서 하악 우측 치조골에 무통성 골 팽창을 호소하였다(Fig.2-a). 현재 하악 우측 잔존치아들은 치조골과 떨어져서 불규칙한 배열을 보였으며(Fig. 2-b) 저작 곤란을 호소하고 심한 안면 변형을 보였다. 과거 병력으로는 15세 때에 악안면 부위에 심한 화상으로 피부에 켈로이드(keloid)와 같은 반흔이 보였다. 한편 일반 혈액 검사, 일반 화학 검사, 철청검사, 요검사, 호르몬 검사 결과 대부분의 검사항목에서 정상범주로 나타

났으나, 골 대사와 밀접한 혈중 alkaline phosphatase 수준은 정상치의 약 2배 가량 높게 나타났으며 칼슘과 인은 정상 수준이었다. 본원 초기 방문시 안면 변형 및 저작 곤란을 제외하고는 거의 정상적인 생활을 하였으며, 기타 신경 장애증, 청각 이상이나 피부 병소를 포함한 다른 부위 병소들은 발견되지 않았다.

방사선학적 관찰

하악에 발생한 병소는 우측 하악지에서 좌측 하악제까지 연장되었고 방사선 불투과성 및 투과성이 혼재된 소견을 보였다(Fig. 1-c). 우측 하악제 부위의 병소는 명확한 후방경계를 보였지만 불명확한 전방경계를 보였으며 상방으로 심한 팽윤때문에 상악 치아의 변위를 야기시켰고 하악 우측 제3대구치, 견치, 측절치의 변위를 일으켰다. 하악 전방부와 좌측 하악제 부위에 경계가 불분명한 미세한 방사선불투과성 및 투과성이 혼재한 병소가 관찰되나 심한 골 팽창 양상은 나타나지 않았으며 하악 하연의 피질골을 얇게 하였다. 우측 측두골에 방사선 불투과성 및 투과성이 혼재한 병소가 솜모양(cotton-wool appearance)으로 관찰되며(Fig. 1-b) 우측 두개저의 두께와 두개관의 두께가 반대측에 비하여 두꺼워져 있었으며 방사선불투과성의 증가 소견을 보였다(Fig. 1-e-j).

두개 악안면부위를 제외한 전신적 방사선학적 소견에서는 섬유성 이형성증과 관련된 병적인 골 변형이 관찰되지 않았으며 Tc-99m DPD를 사용한 three phases bone scan검사 결과 관류(perfusion) 및 blood pool image에서 우측 두개골과 하악골에 소량의 증가된 집적(uptake) 소견이 관찰되며 delayed image에서 우측 측두골(temporal bone), 두정골(parietal bone)과 접형골 날개(sphenoid wing) 그리고 하악골에 강한 집적(hot spot) 소견이 관찰되었으나 그 외 전신에서는 전혀 양성반응이 발견되지 않았다(Fig. 1-d). 이상의 소견을 종합하여 unusual fibro-osseous lesion으로 생각하여 파젯토이드 양상(pagetoid pattern)을 보이는 섬유성 이형성증(fibrous dysplasia)의 방사선학적인 진단을 하였다.

외과학적 관찰

하악병소의 심미 및 기능회복을 위한 절제를 위하여 fiberoptic bronchoscopic set로 2번씩 기관내 삽관(intubation)을 시도하였으나, 구강내의 커다란 병소가 시야를 가려 실패해서 시야확보를 위해 국소마취하에 구강내 종물 일부만을 제거하기로 하고 국소마취제

8 앰플을 종물 주위에 침윤 마취한 후 종물을 교합 평면 높이로 절제하여 조직검사를 시행하였다. 경비 기관 삽관을 위한 공간이 확보되어, 기관내 삽관을 시행하고 전신마취를 시행하였다. 하악의 우측 구치 후방에서 좌측 소구치부에 이르는 판막을 형성한 후 조심스럽게 박리하였고 남은 병소를 제거하고 가능한 한 건전한 골에

경계를 두기 위해 노력하였다. 절제시 종양 조직이 주로 하악골 등의 골 내에 존재하므로 인근의 정상 구강조직과 쉽게 구별되었으나 부분적으로 골막 조직과 연결되는 섬유성 종양조직에서는 육안식별이 어려웠는데 하악 우측 골체 내부에 전반적으로 종양조직이 채워져 있었으므로 하악 우측 골체 하연의 치밀골질과 일부 골내 조직은 남겨두고 상부의 종양조직을 가능한 한 모두 제거하였다. 구강내 종물에 포함된 하악의 치아들(우측 중절치, 측절치, 견치 및 제3대구치, 좌측 중절치)을 모두 발치하였으며 골절단 경계와 불규칙한 하악골을 적절한 형태로 다듬었다. 우측 하악골에 Hemovac 드레인을 삽입하고 구강 내로 빼내어 고정하였다. 구강내 조직판을 매트리스 봉합과 연속 잠금 봉합으로 치밀하게 봉합하였다. 상악 우측의 모든 치아들은 종물에 의해 심하게 변위되고 흔들렸기 때문에 우측 중절치에서 우측 제3대구치까지 모두 발치하였고 치조골 성형술을 시행하였다.

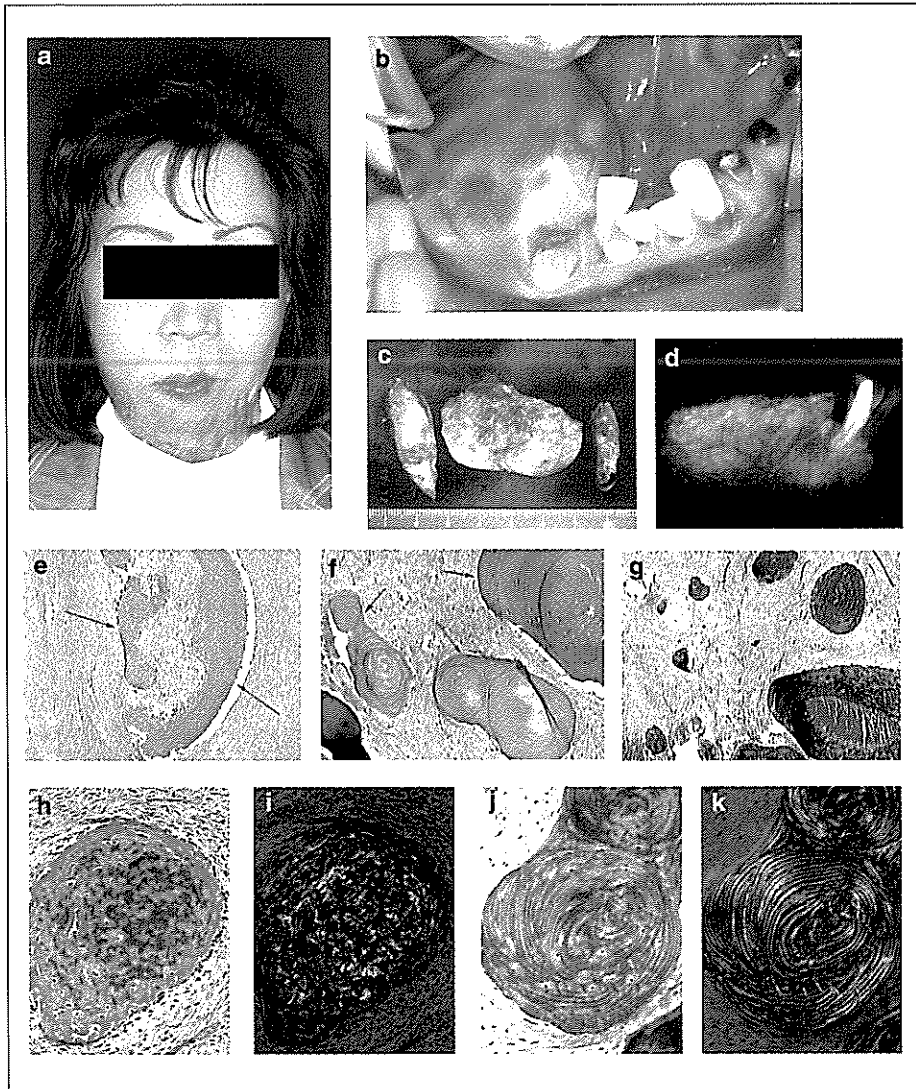


Fig. 2.

- a: facial photograph, right facial swelling and deviation
- b: intra-oral views, firm tumor mass was swelling into lingual area, also noted the loss of associated teeth.
- c: post-operative tumor mass, showed firm and fibrous tissue.
- d: post-operative tumor mass(radiographic view), showed ground glass appearance.
- e-f: photomicrograms, H&E staining, fibro-osseous lesion containing cementoid materials (arrows)
- g, h, j: photomicrograms, Masson-trichrome staining, the cementoid materials in the fibro-osseous lesion turned out lamellated bony tissue in high magnification.
- i, k: observation by polarizing microscope, distinguishable between woven bone (i) and lamellated bone (k)

Balton 봉대와 압박드레싱을 시행하였고 수술 중에 적혈구 농축액 2 pint가 사용되었다.

병리학적 관찰

수술 후 절제된 종괴는 적갈색으로 단단한 경도를 보였으며 섬유성 조직에 의하여 둘러 싸여 있었고 크기는 9×7×6cm 이었는데(Fig. 2-c) 외과용 칼로 쉽게 잘라지지 않아서 5% 질산용액에서 탈회한 후에 절단이 가능하였다. 술 후 종괴의 방사선학적 관찰에서 종괴 내에 불규칙한 소구형의 석회화가 미만성으로 분포되어 있었고(Fig. 2-d) 절단면의 육안 관찰에서는 약간 황갈색의 섬유성 조직과 소구형의 골성조직이 혼합되어 있었다. 현미경 절편의 헤마톡실린과 에오진 염색에서는 풍부한 섬유성 간질조직이 불규칙한 골 조직과 함께 관찰되었는데 섬유성 간질조직에는 혈관의 분포가 비교적 미약하며 세포성분이 증가된 섬유모세포로 이루어져 있었다(Fig. 2-e). 중앙 조직 내부에는 골화가 진행되어 조잡한 골주를 형성하는데 뚜렷한 두께의 골양 열(osteoid rim)은 관찰되지 않고 불규칙하고 엉성한 구조의 골 내막 골화가 진행되어서 생성된 골은 교직골(woven bone)의 구조를 보였다. 특히 종괴의 일부에서는 작은 소구형의 골 형성이 관찰되었는데 저배율 소견에서는 유백악질과 같은 물질(cementoid material)이 다발성으로 형성되어져 있으나 고배율 관찰에서 생성된 석회화 물질이 뚜렷한 층판골(lamellate bone)의 구조를 보이고 비교적 규칙적인 석회화를 나타내는 골소구체임을 확인하였다(Fig. 2-f). 그런데 이 골소구체들은 골화 정도가 미약하여 골소구체 주변에서 골양 열을 거의 형성하지 않았으며 점차 경화(sclerosis) 되어 여러 개의 크고 작은 골소구체로 산재되어 관찰되었다. 이러한 골소구체의 골화 현상은 Masson trichrome 염색에서 뚜렷하게 비교 관찰되었는데 대체로 석회화가 미약해서 골소구체 내부에 aniline blue로 염색되는 교원섬유성 간질 성분이 증가되어 있었으며 불규칙한 골주의 형성을 보이는 부위에서는 교직골 내부에서 aniline blue 염색이 증가되어 있었다(Fig. 2-g, h, j). Masson trichrome으로 염색된 현미경 절편을 polarizing microscope로 관찰한 결과 일부의 골소구체에서 뚜렷한 층판골과 같

은 양상을 보이고 있으나 점차로 층판골화가 교직골의 형태로 퇴행되어짐이 관찰되었으며 섬유성 이형성이 심한 부위에서는 전혀 층판골화가 이루어지지 않고 대부분 미성숙된 교직골의 골화만이 관찰되었다(Fig. 2-i, k). 한편 간질에 분포하는 섬유성 조직에서는 일반적인 결체조직에서보다 교원섬유의 형성이 빈약해서 aniline blue 염색이 상당히 감소되어 있었으며 교원섬유의 배열도 조밀하지 못하고 엉성한 구조를 보이고 있었다. 일반적으로 중앙조직 내에서 염증성 침윤은 매우 미약하였는데 간혹 작은 림프구 등이 관찰되었고 포식세포의 침윤이나 만성 염증세포의 침윤에 따르는 괴사 또는 육아조직의 형성은 거의 관찰되지 않았다.

본 연구에서는 중앙세포의 증식성과 세포분화를 관찰하기 위한 면역조직화학적 관찰에서 간질조직을 이루고 있는 섬유성 세포들이 PCNA에 빈번한 양성반응을 보였으나 골세포에서는 거의 음성반응을 보이며 섬유성 간질세포중에서도 세포성분이 많고 밀집되어 있는 세포군에서 PCNA에 양성반응이 빈발되어 있었으며 세포성분이 작고 섬유성분이 많은 세포군에서는 PCNA에 양성반응이 매우 감소되어 있었다(Fig. 3-a). PCNA는 핵질에 양성반응을 보이는 반면에 MPM-2는 세포질에 양성반응을 보이는 것으로 PCNA보다 면역반응이 강하게 나타났는데 골주형성 부분의 섬유성 간질세포에서 보다 뚜렷한 양성반응을 보였으며, MPM-2의 면역조직화학 염색에서는 대부분의 섬유성 간질세포들과 골세포에서 미만성의 약양성반응을 보였다(Fig. 3-b). c-erb-B2는 EGF receptor의 일종인 oncogene으로 세포성장을 간접적으로 관찰할 수 있는 항원인데 c-erb-B2의 면역조직화학 염색에서 간질의 섬유성 세포들은 미만성의 양성반응을 보였으며(Fig. 3-c), VEGF는 혈관에 내피세포의 성장인자로 알려져 있는데 내피세포의 성장뿐만 아니라 간질의 결체조직 세포에 전반적으로 영향을 미치는 것으로 알려져 있고 VEGF의 면역조직화학 염색에서는 섬유성 간질세포에 강한 양성반응을 보였으나 골세포들은 대부분 음성반응을 보였다. 그런데 중앙 조직내에서는 혈관의 증식이 비교적 미약하였고 혈관의 내피세포에서도 그 양성반응이 미약하였다(Fig. 3-e).

한편 HSP-70은 열악한 환경의 충격으로부터 세포자신을 보호하는 일종의 충격방지 단백질로 알려져 있는데 이 단백질이 많이 발현되는 것은 세포를 외부의 충격으로부터 보호하기 위해서 일시적으로 세포질을 경

직시키기 때문에 종양세포의 증식이나 분화를 억제하는 경향이 있다. 본 증례에서 대부분의 종양세포들은 HSP-70에 강한 양성 반응을 보였으며 이러한 양성반응은 정상적인 결체조직에서 보이는 양성반응에 비해서

매우 증가되어 있었다

(Fig. 3-g). TGase-C는 전형적으로 글루타민과 라이신 잔기(residue)를 cross-linking시키는 효소로서

단백질 복합체 형성에 매우 중요한 역할을 하므로 세포증식, 분화, 이동, 및 자멸사(apoptosis) 등의 세포기능에 필수적으로 사용된다. 본 증례에서 TGase-C에 대하여 골주 근처에 증식성이 활발한 일부 섬유성 간질세포들과 골주 주변의 일부의 골세포들에서 약양성 반응을 보였으며 섬유화가 많이 진행된 간질세포에서는 거의 음성반응을 보였다 (Fig. 3-f). 그리고 간질의 종양세포에서는 세포분화 초기에 관여하는 TGF- β 1의 면역조직화학 반응은 거의 음성으로 나타났으며(Fig. 3-d), 매우 강력한 anti-protease인 TIMP-1은 거의 음성반응으로 관찰되었지만(Fig. 3-h) TGase와 관련이 있으며 anti-elastase의 역할을 하는 elafin의 면역반응에서는 섬유성 간질세포

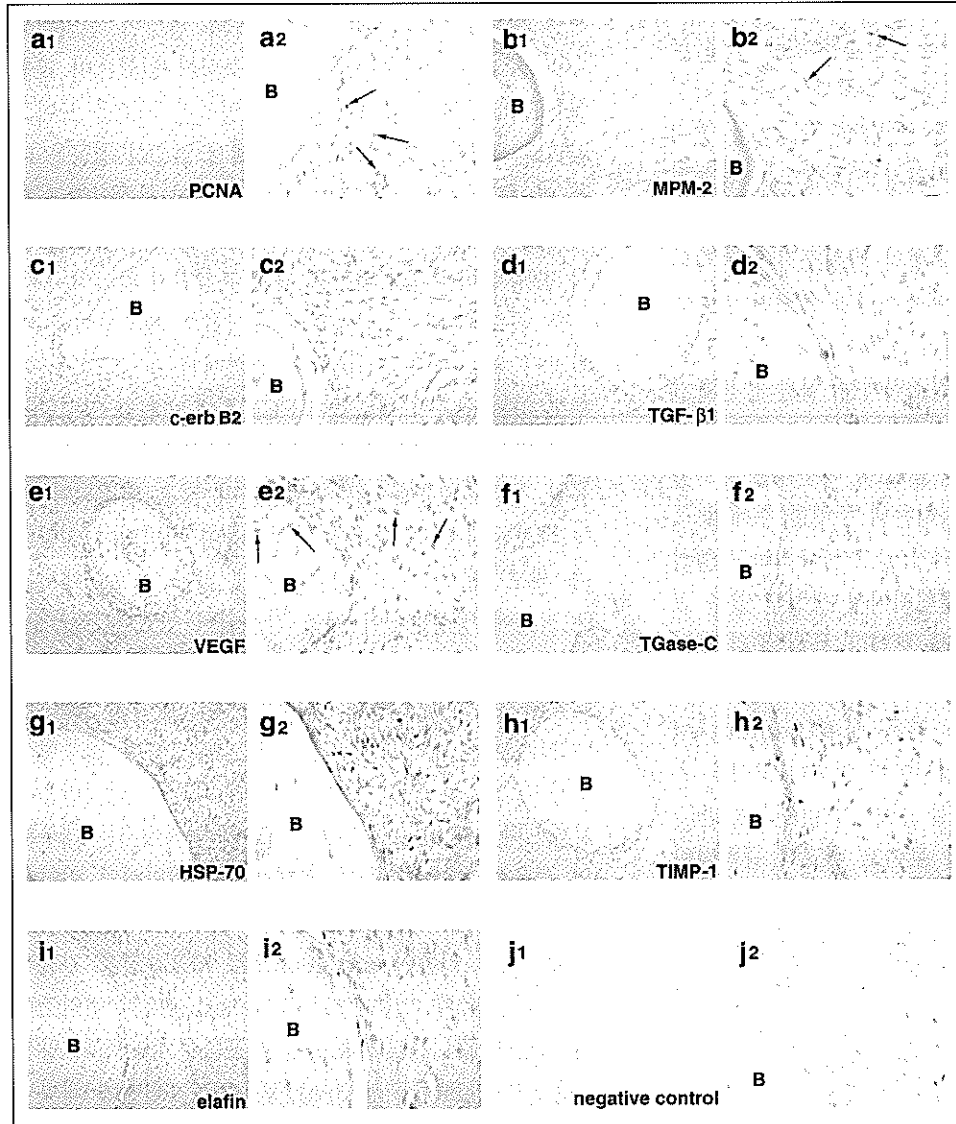


Fig. 3. Immunohistochemical stainings.

- a: PCNA, frequently positive in the fibroblasts (arrows) around the bony(B) tissue
 b: MPM-2, abundantly stained in the stromal fibroblasts
 c: c-erb-B2, diffusely stained in the stromal fibroblasts
 d: TGF- β 1, rarely stained in the stromal fibroblasts
 e: VEGF, strongly stained both the stromal fibroblasts (arrows) and osteocytes (arrows)
 f: TGase-C, weakly positive in the stromal fibroblasts
 g: HSP-70, strongly stained in the stromal fibroblasts
 h: TIMP-1, almost negative in the stromal fibroblasts
 i: elafin, markedly positive in the stromal fibroblasts
 j: negative control staining without primary antibody

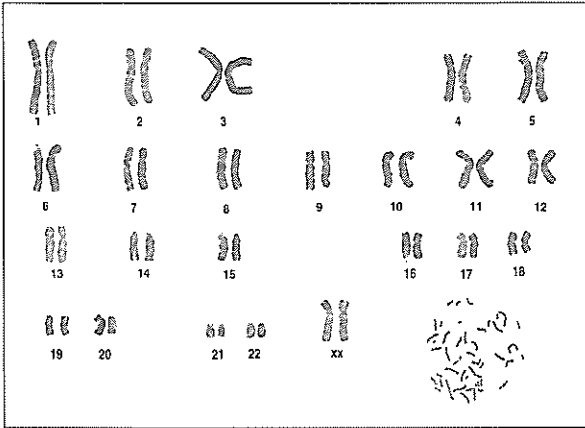


Fig. 4. Karyotype by G-banding

와 일부의 골세포에서 매우 뚜렷한 양성반응을 보였다 (Fig. 3-i).

유전세포학적 관찰

삼대에 걸친 가족력을 조사한 결과 친지 중에서 본 환자와 유사한 병소를 관찰할 수 없었다. 유전염색체 검사에서 핵형이 46 XX로 판명되었으며, G-banding을 통한 염색체 배열의 광학현미경 관찰에서는 이상을 발견할 수 없었다(Fig. 4).

총괄 및 고찰

악안면 영역에서 발생하는 섬유성 이형성증은 아직 원인이 잘 밝혀지지 않은 양성의 골 질환인데 증상이 경미한 monostotic 병소에서 비교적 심한 기능적 이상과 심미적 문제를 일으키는 polyostotic 병소까지 다양하게 나타난다.¹¹ 이것은 점차적으로 골 조직을 팽창시켜서 안면부의 변형을 야기시키며 안면골에 침습이 있을 경우 심미적 변형과 점진적으로 신경 기능 이상이 발생된다.^{12,13} 광범위한 범위의 병소를 모두 제거하지 못하고 대부분 약골의 보존적인 처치를 많이 하고 있으나, 교합을 정상화하고 변형된 안모를 재건하기 위해서는 악교정수술이 필요하기도 하다. 간혹 술 후 12개월에서 9년까지의 계속적인 관찰을 통하여 안정된 교합을 유지하거나 심미적인 회복을 보이면 더 이상의 재발이 없는 경우가 많다.¹⁴ 이에 비해서 측두골에서 생긴 섬유성 이형성증은 외이도에서 흔히 나타나며 내이도와 중이도에서도 발생될 수 있는데 이들의 수술도 보존

적이며 기능을 회복시키고 합병증을 억제하기 위한 처치를 해야한다.¹⁵ McCune-Albright 증후군에서는 골 조직의 섬유성 이형성증과 cafe-au-lait 색소반점, hyperendocrinopathies 등이 흔하게 나타나는데 adenylyl cyclase의 과활성을 야기시키는 Gs alpha 유전자의 돌연변이가 McCune-Albright 증후군 환자에서 관찰되나 골 조직에서 섬유성 이형성을 유도하는 특별한 기전은 아직 설명되지 않고 있다.

골 교체율의 증가는 골성 alkaline phosphatase의 증가되는 것과 관련이 있고 증가된 골 흡수율이 골로부터 칼슘과 인 이온의 방출을 증가시킬지라도 신생골 형성을 위한 이런 이온들의 이용과 부갑상선 호르몬 분비의 되먹임 조절작용(feedback regulation)은 혈장내 칼슘 이온의 농도를 정상치로 유지시킬 수 있다. 섬유성 이형성증에서는 내분비장애 현상이 성인에 이르도록 현저하게 발견되기도 하는데¹⁵ 특히 polyostotic 섬유성 이형성증 환자에서 공복시의 혈청 성장호르몬(fasting serum GH), insulin-like growth factor-I(IGF-I), alkaline phosphatase activity와 osteocalcin levels이 모두 증가한다고 보고되었다.¹⁶ 특히 thyrotropin-releasing hormone에 의하여 분비되는 성장 호르몬은 구강 포도당검사(oral glucose test)에서 감소되지 않았으며 octreotide를 100mg을 주사하였을 경우에 성장 호르몬과 IGF-I의 분비는 감소했으나 alkaline phosphatase의 활성화와 osteocalcin의 분비는 감소량이 적어서 일부의 섬유성 이형성증이 성장호르몬의 과다분비가 원인이라고 생각되어지기도 한다.¹⁷ 한편, 섬유성 이형성증에서 성장호르몬과 prolactin의 과다생성이 보고되었는데 이런 경우에는 내과적 처치 후 5년간 관찰한 결과 더 이상의 종양 증식이 발견되지 않았다고 한다.¹⁸ 본 연구에 사용된 섬유성 이형성증 환자는 임상병리학적인 검사에서 alkaline phosphatase의 증가를 제외하고 기타의 호르몬의 장애가 발견되지 않았으며 전신적인 비정상도 관찰되지 않아서 비교적 두개안면 부위에 국한되어진 섬유성 이형성증 환자로 여겨진다.

섬유성 이형성증은 점진적으로 정상 골 조직이 섬유 조직으로 대체되는 것으로 특징지을 수 있으므로 방사

선학적으로 ground glass 형태를 가지며 핵의학적 검사에서 증가된 집적(hot spot)으로 발병 부위를 감별 진단할 수 있다.¹⁹ 본 연구에서 사용된 섬유성 이형성증은 두개악안면 부위에 국한되어 나타났는데 주로 우측에 편재되어 발견되었다. 다양한 종류의 방사선학적 관찰에서 종양 병소가 우측 하악골, 우측 상악골, 우측 측두골, 우측 접형골, 양측 사골(ethmoid bone) 등에 다 발성으로 관찰되었는데 핵의학 검사소견에서도 동일한 부위에서 모두 증가된 집적들이 관찰되었다.

측두골에 생긴 섬유성 이형성증은 주로 청각 기관을 이환시키는 드문 질병으로 이것은 외이도의 협착증(stenosis)과 진주종(cholesteatoma)을 일으키며 내이도와 중이도에서도 나타날 수 있다.^{3,7,20,21,22} 본 증례에서는 우측 측두골이 심하게 이환되었지만 아직 청각 장애는 발견되지 않고 있으며 우측 접형골에서도 우측 접형골 날개(sphenoid wing) 부위에서 종양의 증식이 관찰되지만 아직 관련되는 신경 장애 현상은 나타나지 않고 있다. 한편, 비강을 이루는 사골에서도 종양의 증식이 발견되어지는데 이 경우에는 사골의 좌우에 구별이 되지 않고 전반적인 종양 증식이 보였다. 이러한 좌우 양 골편의 종양 증식이 보이는 경우는 하악골에서도 마찬가지인데 특히 하악골에서는 우측 하악 골체에 주종양 병소가 있고 그 병소가 빠르게 증식하여 하악 결합부위를 침습해서 좌측 하악골로 연장되어지는 양상이 관찰되고, 밀접하게 연결되어 있는 사골에서도 일차적으로는 우측 사골에서 종양이 발생되어서 좌측 사골로 변위되었을 것으로 추측된다.

Monostotic 섬유성 이형성증과 McCune-Albright 증후군은 모두 GNAS1 유전자의 돌연변이에 의한 것으로 알려져 있는데²³ 배자 발생 중에 돌연변이가 나타난 세포의 양과 돌연변이가 나타난 세포의 위치에 따라서 McCune-Albright 증후군이나 섬유성 이형성증의

양상의 차이가 나타나는데 결과적으로 병소가 전체적으로 또는 국소화되어 발견된다.^{16,24,25,26} 또한 섬유성 이형성증과 McCune-Albright 증후군에서 GNAS1 돌연변이와 관련된 비골격성의 분리된 내분비 병소(nonskeletal isolated endocrine lesions)는 형질 발현시에 서로 유사한 관련성이 있기 때문인 것으로 설명된다.²⁷

Riminucci et al. (1997)은 특별한 펩타이드와 RT-PCR을 이용한 *in situ* hybridization 실험에서 Gs alpha의 발현과 이것의 mRNA는 골세포의 전구물질이 정상적인 조골세포(osteoblast)로 변형되는 동안에 up-regulation되는 것과 섬유성 이형성증에서 이러한 발현이 유지된다는 것을 보고하였다. 섬유성 이형성증 병소부위의 골 조직에서 조골세포(osteoblast)는 anti-adhesion molecules(versican, osteonectin, etc)을 풍부하게 합성하지만 정상 골 조직에 비하여 osteopontin과 bone sialoprotein은 적게 발현된다.²⁸ Osteonectin 항원을 이용한 면역염색에서는 섬유성 이형성증 환자에게서 거의 나타나지 않았는데(1/20 증례) osteofibrous dysplasia 환자에서는 많은 수의 증례에서(14/17 증례)에서 양성 반응을 나타냈고 이와 반면에 osteocalcin에 대한 면역염색에서는 osteofibrous dysplasia보다 섬유성 이형성증에서 골 기질과 섬유모세포와 같은 세포에서 더욱 큰 양성 반응을 나타냈다. 이와 같은 결과로 볼 때 섬유성 이형성증의 골 기질이 osteofibrous dysplasia보다 더욱 성숙되어 있다는 것을 알 수 있다.⁸ 골 조직 형성의 negative regulator로 작용하는 osteocalcin이 섬유성 이형성증에서 중등도의 수준인 것으로 알려져 있는데 이는 아마도 골주의 불연속적인 형성과 관련이 있다.²⁹ 그리고 여러 연구에서 섬유성 이형성증 환자의 골 조직 병소에서 c-fos mRNA의 증가를 관찰하였고 이 c-

Table 1. Immunohistochemical stainings for the proliferative activity and cytodifferentiation of the pagetoid fibrous dysplasia

cells/antibodies	PCNA	MPM-2	c-erb-B2	HSP-70	TGF- β 1	VEGF	TGase-C	elafin	TIMP-1
fibroblastic cells in CT	++	++	+	++	±	+	++	+++	±
osteoblasts & osteocytes	+	+	+	+	-	+	+	++	-

CT; connective tissue -; negative, ±; rarely positive, +; slightly positive, ++; markedly positive, +++; strongly positive

fos의 과다형성이 골육종 발생의 징후라고 여겨진다.²⁶ 본 연구에서는 파렛토이드 섬유성 이형성증에서의 섬유성 간질세포와 골세포의 증식성, 분화성 및 퇴화성을 관찰하였다. PCNA와 MPM-2 면역염색을 하여 골주 근처에 산재되어 있는 간질세포군에서 PCNA와 MPM-2의 강한 양성반응을 보이는 것에 비해서 섬유화가 많이 진행되고 세포 성분이 적은 간질에서는 PCNA와 MPM-2의 양성반응이 매우 감소되는 것을 확인하였는데 이는 섬유성 이형성증에서 종양세포들이 악성 종양과는 달리 일부의 신생 증식성 세포들이 존재하는 반면에 많은 수의 세포들이 서서히 퇴화되어서 증식성이 소멸되어 섬유성 간질세포군으로 잔존되어지는 병태를 관찰하였다. 따라서 이렇게 퇴화되어지는 섬유성 간질세포에서는 더 이상의 골주 형성은 기대할 수 없지만 장차 특이한 자극으로 방사선 조사 및 물리 화학적인 손상 등에 의하여 신생 종양물질로 전환될 잠재력을 갖게 될 것으로 추측된다. 어쨌든 골주를 형성하는 골주 주변의 섬유성 간질세포들에서는 c-erb-B2나 TGF- β 1 등의 면역반응은 매우 미약하지만 TGase-C나 HSP-70, VEGF에 대한 면역반응은 증가되어 있으므로 섬유성 이형성증에서 실제로 병소를 일으키는 세포군은 바로 이들 세포의 활성도에 기인한다고 볼 수 있다. 그런데 이렇게 활발한 증식성을 보이는 섬유성 간질세포들의 분포가 골주 주위에 국한되어 있으며 이전에 밝혀진 섬유성 이형성증의 간질세포 증식성에 비하여 본 연구의 파렛토이드 섬유성 이형성증의 세포증식성이 다소 증가되어 보였는데 특히 증식성이 높은 섬유성 간질세포들은 성긴 골주 주변에 매우 국한적으로 위치하였다. 이는 일반적인 섬유성 이형성증에서 골주의 형성이 매우 활발하여 골 내에 뚜렷한 경계를 이루는 소견과 구별되어지는 것으로 본 증례에서는 골주의 형성이 매우 미약하여 마치 유백악질과 같은 골소구체를 형성하게 되고 병소의 대부분이 섬유성 간질세포 조직으로 전환되어서 인근의 정상 골 조직과 구별이 불명확해지는 현상이 관찰되는데 이는 파렛토이드 섬유성 이형성증의 뚜렷한 병리현상으로 설명된다.

본 증례의 섬유성 이형성증은 특이하게 두개악안면

골 조직에만 국한되어 이환이 되고 다른 전신적인 골 조직에는 전혀 병소가 나타나지 않으며 두개악안면 골 조직에서도 주로 우측골편들에서만 병소가 관찰되었다. 우측의 두개악안면 골편 중에서 하악골, 상악골, 사골, 접형골, 전두골(frontal bone), 측두골 등은 주로 저작근이나 안면표정근 등에 의하여 물리적 긴장을 많이 받는 골편들로 추정되는데 특히 하악골과 사골과 같이 두개의 양측의 골편이 긴밀하게 붙어있는 경우를 제외하고는 모두 우측의 골편들에서만 병소가 관찰되었다. 하악골에서는 우측에 생긴 종양의 크기가 매우 비대해져서 하악 결합부분을 침범하고 좌측의 하악 전방부위까지 증식되는 양상을 보이기 때문에 병소의 발생은 우측 하악골에서 시작되었다고 추측되며, 사골의 경우에는 양측의 골편이 중앙부위에서 긴밀하게 접촉되어 있으므로 좌우의 구별이 어려울 것으로 본다. 어쨌든 섬유성 이형성증의 병소가 우측에 두개악안면 골 중에서 비교적 저작근과 안면표정근에 의한 긴장을 많이 받는 골편에 발생되어짐은 바로 섬유성 이형성증의 발병원인을 밝히는 데 좋은 근거가 될 것이다. 다시 설명하자면, 본례의 파렛토이드 섬유성 이형성증에서 주 병소가 첫째로 우측 하악골에서 발견되고 둘째로 측두골과 접형골 날개 부위에서 발견되었다. 상악골에서는 상연 일부에서 병소가 보이고 사골의 경우는 비교적 작은 병소이므로 심각한 장애를 일으키는 주병소로 생각되어지지 않지만, 하악골과 측두골 및 접형골에서 발생된 병소들은 모두 일련의 stress bearing axis에 포함되는 골격계의 일부로 여겨지므로 본례의 파렛토이드 섬유성 이형성증의 발병원인에 직접적인 관련이 있다고 사료된다. 특히 본 연구에서 환자의 백혈구를 이용하여 세포유전학적인 검사를 시행하여 염색체 배열을 관찰한 결과 G-band를 통한 광학현미경 검경에서 핵형이 46 XX로 정상 핵형을 보였는데 특히 섬유성 이형성증의 원인이 되는 유전자가 있는 2번 염색체의 G-band를 고배율 관찰하였으나 특이한 변화는 없었다. 그러나 점돌연변이(point mutation)와 같은 미세한 돌연변이가 있을 가능성이 있으므로 앞으로 보다 정확한 분자생물학적인 연구가 이루어져야 될 것으로 생각된다.

결과

파젯토이드 섬유성 이형성증이 20대 중반의 여성 환자에서 약 5년간 증식하여 두개악안면 골조직중에서 우측 하악골과 좌측 하악골 전방 일부, 우측 상악골의 상연, 사골의 대부분, 우측 접형골 날개 부위, 우측 측두골을 이환시켰으며, 본 환자는 특이한 내분비 이상이나, 염색체 핵형 이상, 그리고 가계조사에서 유전적 소인이 전혀 발견되지 않았다.

면역조직화학적 검사에서 PCNA, MPM-2 등에 양성반응을 보이는 섬유성 간질세포들이 골주 주위에

편재되어 있으며 이들은 c-erb-B2, VEGF에 각각 양성반응을 보였으나, TGF- β 1에는 매우 미약하였고, HSP-70과 TGase-C에는 증가된 양성반응을 보였다. 그리고 TIMP-1에는 매우 미약하였지만 elafin에는 매우 강한 양성반응을 보였다. 그러므로 이 파젯토이드 섬유성 이형성증 세포들이 활발한 증식성과 함께 뚜렷한 세포 분화 및 조직 보호능력을 추정할 수 있어서 이러한 소견들이 파젯토이드 섬유성 이형성증이 일반적인 섬유성 이형성과는 다른 양상으로 광범위한 병소를 일으키는 요인으로 추측하였다.

참고 문헌

- Logrono R, Kurtycz DF, Wojtowycz M, Inhorn SL . Fine needle aspiration cytology of fibrous dysplasia: a case report. *Acta Cytol* 1998; 42:1172-6
- Commins DJ, Tolley NS, Milford CA . Fibrous dysplasia and ossifying fibroma of the paranasal sinuses. *J Laryngol Otol* 1998; 112:964-8
- Papadakis CE, Skoulakis CE, Prokopakis EP, et al. . Fibrous dysplasia of the temporal bone: report of a case and a review of its characteristics. *Ear Nose Throat J* 2000; 79:52-7
- de Sanctis C, Lala R, Matarazzo P, et al. . McCune-Albright syndrome . a longitudinal clinical study of 32 patients. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1999; 12:817-26
- Ham DW, Pitman KT, Lassen LF . Fibrous dysplasia of the clivus and sphenoid sinus. *Mil Med* 1998; 163:186-9
- MacDonald-Jankowski D . Fibrous dysplasia in the jaws of a Hong-Kong population . radiographic presentation and systematic review. *Dentomaxillofac Radiol* 1999; 28:195-202
- Chinski A, Beider B, Cohen D . Fibrous dysplasia of the temporal bone. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1999; 47:275-81
- Sakamoto A, Oda Y, Iwamoto Y, Tsuneyoshi M . A comparative study of fibrous dysplasia and osteofibrous dysplasia with regard to expressions of c-fos and c-jun products and bone matrix proteins: a clinicopathologic review and immunohistochemical study of c- fos, c-jun, type I collagen, osteonectin, osteopontin, and osteocalcin. *Hum Pathol* 1999; 30:1418-26
- Garau V, Tartaro GP, Aquino S, Colella G . [Fibrous dysplasia of the maxillofacial bones. Clinical considerations]. *Minerva Stomatol* 1997; 46:497-505
- Ozaki T, Sugihara M, Nakatsuka Y, Kawai A, Inoue H . Polyostotic fibrous dysplasia. A long-term follow up of 8 patients. *Int Orthop* 1996; 20:227-32
- Posnick JC . Fibrous dysplasia of the craniomaxillofacial region: current clinical perspectives. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1998; 36:264-73
- Sugawara Y, Harii K, Hirabayashi S, Sakurai A . Life-size, computer-generated skull replica to assist surgery of craniofacial fibrous dysplasia. *J Craniomaxillofac Surg* 1997; 25:294-300
- Horgan MA, Delashaw JB, Dailey RA . Bilateral proptosis: an unusual presentation of fibrous dysplasia. *Br J Neurosurg* 1999; 13:335-7
- Yeow VK, Chen YR . Orthognathic surgery in craniomaxillofacial fibrous dysplasia. *J Craniofac Surg* 1999; 10:155-9
- Tinschert S, Gerl H, Gewies A, Jung HP, Nurnberg P . McCune-Albright syndrome: clinical and molecular evidence of mosaicism in an unusual giant patient. *Am J Med Genet* 1999; 83:100-8
- Di Leo C, Ardemagni A, Bestetti A, et al. . A rare

- case of polyostotic fibrous dysplasia assessed by bone scintigraphy with Tc-99m methylene diphosphonate (MDP). *Nuklearmedizin* 1999; 38:169-71
17. Chen HS, Hwu CM, Shih KC, Kwok CF, Ho LT . Octreotide effect on hypersecretion of growth hormone in a patient with fibrous dysplasia: a case report. *Chung Hua I Hsueh Tsa Chih (Taipei)* 1999; 62:554-9
 18. Uzun C, Adali MK, Koten M, Karasalioglu AR . McCune-Albright syndrome with fibrous dysplasia of the paranasal sinuses. *Rhinology* 1999; 37:122-4
 19. Avril MF, Eloy JP, Panosetti E . Fibrous dysplasia of the maxillary: a case report. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 1999; 53:133-6
 20. Djeric D, Stefanovic P . Fibrous dysplasia of the temporal bone and maxillofacial region associated with cholesteatoma of the middle ear. *Auris Nasus Larynx* 1999; 26:79-81
 21. Morrissey DD, Talbot JM, Schleuning AJ, 2nd . Fibrous dysplasia of the temporal bone: reversal of sensorineural hearing loss after decompression of the internal auditory canal. *Laryngoscope* 1997; 107:1336-40
 22. Yuceer N, Kutluhan A, Bekerecioglu M, Arslan H, Akman E . Polyostotic fibrous dysplasia with craniofacial localization presenting with frontal lobe compression in a 14-year-old girl. *Acta Neurochir (Wien)* 1999; 141:203-7
 23. Mandrioli S, Carinci F, Dalleria V, Calura G . [Fibrous dysplasia. The clinico-therapeutic picture and new data on its etiology. A review of the literature]. *Minerva Stomatol* 1998; 47:37-44
 24. Cohen MM, Jr., Howell RE . Etiology of fibrous dysplasia and McCune-Albright syndrome. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1999; 28:366-71
 25. Marie PJ, de Pollak C, Chanson P, Lomri A . Increased proliferation of osteoblastic cells expressing the activating Gs alpha mutation in monostotic and polyostotic fibrous dysplasia. *Am J Pathol* 1997; 150:1059-69
 26. Riminucci M, Liu B, Corsi A, et al. . The histopathology of fibrous dysplasia of bone in patients with activating mutations of the Gs alpha gene: site-specific patterns and recurrent histological hallmarks. *J Pathol* 1999; 187:249-58
 27. Bianco P, Riminucci M, Majolagbe A, et al. . Mutations of the GNAS1 gene, stromal cell dysfunction, and osteomalacic changes in non-McCune-Albright fibrous dysplasia of bone. *J Bone Miner Res* 2000; 15:120-8
 28. Riminucci M, Fisher LW, Shenker A, Spiegel AM, Bianco P, Gehron Robey P . Fibrous dysplasia of bone in the McCune-Albright syndrome: abnormalities in bone formation [see comments]. *Am J Pathol* 1997; 151:1587-600
 29. Hopyan S, Gokgoz N, Bell RS, Andruis IL, Alman BA, Wunder JS . Expression of osteocalcin and its transcriptional regulators core-binding factor alpha 1 and MSX2 in osteoid-forming tumours. *J Orthop Res* 1999; 17:633-8