

각화낭치성종양의 이장상피에서 Bcl-2 발현양상과 임상지표

이인혁 · 최소영 · 박지훈 · 김진수

경북대학교 치의학전문대학원 구강악안면외과학교실

Abstract (J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg 2011;37:161-8)

Expression of Bcl-2 in the epithelial lining and clinical findings of keratocystic odontogenic tumor

In-Hyuk Lee, So-Young Choi, Ji-Hoon Park, Chin-Soo Kim

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, School of Dentistry, Kyungpook National University, Daegu, Korea

Purpose: The odontogenic keratocysts demonstrated a high recurrence rate and a biologically aggressive nature. This might be due to unknown factors inherent in the epithelium or enzymatic activity in the fibrous wall. Bcl-2 protein is characterized by its ability to inhibit apoptosis. The aim of this study was to evaluate the expression and distribution of bcl-2 in the OKCs, its possible relationship with the tumorous characteristics, such as the aggressive nature and high recurrence rate, and its usefulness to differentiate OKCs from dentigerous cysts.

Materials and Methods: Formalin fixed paraffin-embedded tissue sections of 53 OKCs, and 44 dentigerous cyst were immunohistochemically analyzed quantitatively for the immunoreactivity of the bcl-2 protein with i-solution.

Results: More Bcl-2 expression was observed in the OKCs (mean34.387%) than dentigerous cyst (mean11.144%) with statistical significance ($P<0.001$). Seventeen and 15 of the 32 OKCs in this study showed positivity in the basal layer and basal/suprabasal layers, respectively. In dentigerous cyst, 2 of 3 showed positivity in the basal cell layer.

Conclusion: Considering that bcl-2 over expression may lead to the increased survival of epithelial cells, this study demonstrated a possible relationship between the aggressive nature of OKC and the intrinsic growth potential of its lining epithelium. Furthermore, the basal/suprabasal distribution of bcl-2 positive cells was observed in some OKCs, which might have a significant impact on the behavior of cysts. The bcl-2 expression of OKCs can be useful for differentiating OKCs from dentigerous cysts.

Key words: Bcl-2, Keratocystic Odontogenic Tumor, Dentigerous cyst

[paper submitted 2011. 3. 2 / revised 2011. 5. 25 / accepted 2011. 6. 1]

I. 서 론

치성각화낭(odontonic keratocyst, OKC)은 악골 내에 발생하는 발육성 치성낭으로 1956년 Philipsen¹에 의해 처음으로 명명된 이래 1963년 Pindborg와 Hansen²에 의해 OKC의 기본적 조직병리학적 기준이 제시 되었으며, 그 후 1990년 World Health Organization (WHO)에 의해 “일반적으로 얇은 섬유성 결합조직과 5-8층의 세포로 구성되어 있고, rete peg가 잘 보이지 않으며 각화된 중층편평상피 이장이 특징인 낭”으로 정의되었다³. OKC는 일반적으로 부각화된(parakeratinized) 것과 드물게 진성각화된(orthokeratinized)

두 부류로 나뉘는데 부각화된 치성각화낭이 상기의 특성을 지니는 것으로 보고되고 있다⁴.

OKC의 병인은 불명확하지만 대부분의 학자들은 치아관이라고 주장하며, 발육성 상피낭으로 분류하였다^{4,5}. OKC는 인접 조직으로의 침윤양상 그리고 빠른 성장 및 12-62.5%의 높은 재발률로 인해 연령, 성별, 발생부위 및 방사선 등과 같은 많은 임상소견 및 병리조직학적 연구가 행해지고 있다^{1,5,6,7}. 또한 OKC의 공격적 임상 소견의 기전으로는 낭종 벽이 얇고 연약하며, 낭종 벽에 위성 낭종이 존재하고, 낭 벽에서 골 흡수 성분이 생산되며, 상피성 조직이 과도하게 증식한다는 것을 들 수 있다⁸. 이러한 임상적 및 조직학적 특징 때문에 다수의 조직면역화학적, 유전적 연구들이 행하여졌으며, 이들 연구들의 결과를 통하여 2005년 낭 병소에서 종양 병소로 간주되어 WHO classification of Head and Neck Tumors에서 ‘각화낭성 치성종양(keratocystic odontogenic tumor, KCOT)’으로 기술되었다⁹.

이번 연구에 이용된 면역조직화학적 분석은 조직 내의 특정 물질을 항원-항체 반응을 이용하여 특이적으로 검출

김진수

700-412 대구광역시 중구 삼덕동 2가 188-1번지
경북대학교 치의학전문대학원 구강악안면외과학교실

Chin-Soo Kim

Department of OMFS, School of Dentistry, Kyungpook National University
188-1, Samduk-dong 2 ga, Jung-gu, Daegu, 700-412, Korea

TEL: +82-53-600-7551 FAX: +82-53-426-5365

E-mail: kimcs@knu.ac.kr

하는 방법으로 조직 표본에서 수많은 항원에 대한 특정 부위의 감수성을 분석함으로써 발현 여부를 관찰할 수 있는 효율적인 방법이다. 최근에 cytokeratin, Ki-67, PCNA, p53 protein, carcinoembryonic antigen (CEA), lectin, lactoferrin, human papilloma virus 및 bcl-2와 같은 여러 단백질자들에 대한 항체가 개발됨에 따라 치성 낭종 혹은 종양의 증식성, 분화 활성도에 관한 연구가 활발히 이루어지고 있다⁹⁻¹⁴. 특히 OKC와 관련해서는 p53 protein, Ki-67 그리고 bcl-2와 같이 세포주기와 세포사멸에 연관된 단백질에 대한 연구가 활발히 진행되어 왔다. Ki-67은 세포증식 표식자이며 p53은 세포주기 조절인자로 알려져 있는데, 1995년 Slootweg¹⁵는 OKC의 이장상피에서 다른 낭종에 비해 p53 protein과 Ki-67의 발현이 많았음을 보고했다. Bcl-2 계열은 세포분열 조절자로서 세포사멸을 억제 하는 동시에 촉진하는 2중성의 특징을 갖는다¹⁶⁻²³. 선행 연구들을 통해 종양과의 유의성이 확인된 바 있는²⁴ bcl-2에 대해 1998년 Piattelli 등²⁵은 합치성낭과 치근단낭에서 완전히 bcl-2 음성인 반면 OKC의 basal layer에서만 bcl-2의 발현이 나타남을 보고했으며 이것이 cell cycle의 비정상적 조절을 의미한다고 기술하였다.

세포 사멸은 세포 내 존재하는 bcl-2 계열 단백질의 작용에 의해 조절된다. Bcl-2 계열의 단백질 중 일부는 세포사멸을 촉진(pro-apoptotic), 일부는 억제(anti-apoptotic) 하는데 본 연구에서 분석한 bcl-2의 발현은 bcl-2 family 중 anti-apoptotic bcl-2에 속하는 것으로 세포 사멸을 억제하여 세포의 분열과 사멸의 균형을 깨고 세포의 생존을 증가시키는 조절자의 발현을 의미한다²⁴. 저자는 KCOT에서 성별 및 연령, 부위, 방사선 소견 등의 임상소견을 분석하고 종양형성 기전과 밀접한 관계가 있는 anti-apoptosis 과정에 중요한 역할을 하는 bcl-2의 조직면역화학적 발현을 KCOT와 합치성낭종에서 비교함으로써 합치성낭종과 감별진단시 bcl-2 이용 가능성과 KCOT의 종양 가능성 및 높은 재발률, 주위 조직 공격성 등의 기전을 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

II. 연구대상 및 방법

1. 연구 대상

2008년 1월 1일부터 2009년 12월 31일까지 경북대학교 치과병원 구강악안면외과에 내원한 환자 중 임상 및 방사선학적 검사와 술전 및 술후 생검을 통하여 KCOT로 진단된 74명 환자 중 데이터가 잘 보존되어있는 65명 환자에서 발생한 98예의 KCOT를 대상으로 병리학적, 방사선학적 소견을 재확인하였다. 65명의 KCOT 환자에는 2부위에서 발생한 9명의 환자, 3부위에서 발생한 4명 및 5부위에서 발생한 환자 4명이 포함되었다. 65명의 KCOT 환자에서 채취한 65예의 생검 조직 중 표본이 정상적인 53예의 KCOT 및 51명의 합치성낭 환자의 44예를 대상으로 면역조직화학적 소견을 관찰하였다.

2. 연구 방법

KCOT로 진단된 환자의 의무기록부, 구내 방사선 사진, 파노라마 방사선 사진, Waters 방사선 사진, 그리고 증례에 따라 컴퓨터 단층 촬영상을 추가로 관찰하였으며 조직 생검 슬라이드를 대상으로 하여 다음과 같은 사항을 재확인하였다.

1) 임상 소견

(1) 성별 및 연령

성별 분포 및 연령 분포를 10세 간격으로 나누어 조사하였다.

(2) 부위

상악골과 하악골을 전치부, 구치부로 나누고 하악골의 경우 하악각과 상행지 부위를 추가하여 조사하였다.(Fig. 1)

(3) 방사선소견

- 병소의 내부 형태: 병소의 내부 형태를 단방성인 경우와 다방성인 경우로 나누어 조사하였다.
- 병소의 변연 형태: 병소의 변연 형태를 평활한 변연과 부채꼴 모양의 변연으로 나누어 조사하였다.

2) 면역조직화학적 소견

면역조직화학적 염색을 위하여 KCOT와 합치성낭으로 진단된 환자의 생검 조직을 다음과 같이 처리하였다. 10% 중성 포르말린으로 고정하고 탈수 후 파라핀 포매하였다. 파라핀 제거 과정 후 내재성 Peroxidase를 억제할 목적으로 0.3% 과산화수소에 10분간 처리한 후 수세하고 조직 항원

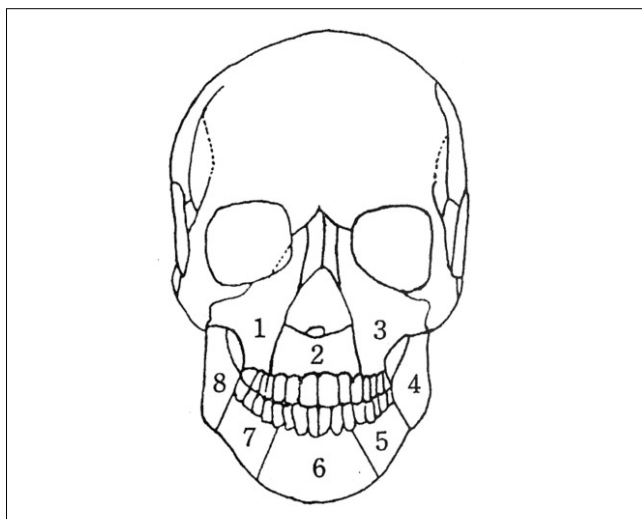


Fig. 1. Diagram of a skull demonstrating the location of the lesion in the jaw.

노출이 잘되게 pH 6.0인 Citrate buffer로 10분간 Microwave를 하였다. 항원 항체 간의 비특이적인 결합을 억제하기 위해 1차항체를 반응시키기 전에 Blocking Reagent (UltraTech HRP, IMMUNOTECH, Newcastle, France)로 7분간 처리하고, 1차항체(Bcl-2, Novocastra, Marseilles, UK)를 각각 반응시킨 다음 Biotin이 부착된 2차항체를 Avidin이 부착된 Peroxidase reagent로 처리한 후 발색은 DAB로 Conunterstain은 Hematoxylin으로 하였다. 위의 자료를 바탕으로 KCOT와 함치성낭의 상피에서 bcl-2의 발현부위 및 발현정도를 계측하기 위해 휘도차 색상차에 따른 이미지 내 개체를 분류하여 정확한 구성 비율을 산출하는 상분을 분석 프로그램인 'i-solution (IMT i-Solution Inc, Daejeon, Korea)으로 3회 측정하여 평균값을 구하였으며, 여기서 얻어진 데이터가 정규분포를 따르지 않는다고 판단하여 윌콕슨 순위합 검정을 분석에 사용하였다.

Ⅲ. 결 과

1. 임상적 소견

1) 성별 및 연령

남성이 36명(55.4%), 여성이 29명(44.6%)으로 남성에서 호발하였고 남녀의 비는 1.24:1 이었다. 연령 분포는 10대와 20대에서 각각 22명(33.8%)과 19명(29.2%)으로 호발하였다.(Table 1)

2) 부위

총 98예의 KCOT 중, 하악에서 76예(77.6%), 상악에서 22예(22.4%)로 하악에서 호발하였다. 상·하악 병소 발생비는 3.45:1 이었다.

상악 전치부 6예(6.2%), 구치부 16예(16.3%), 하악 전치부 6예(6.2%), 구치부 19예(19.3%), 하악각 및 상행지 51예(52.0%)로 하악각 및 상행지 부위에서 발생된 경우가 가장 많았다.(Table 2)

Table 1. Distribution of age and gender

Age	Male		Female		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
0-9	3	8.3	0	0	3	4.6
10-19	8	22.2	14	48.3	22	33.8
20-29	9	25.0	10	34.5	19	29.2
30-39	5	13.9	2	6.9	7	10.8
40-49	6	16.7	2	6.9	8	12.3
50-59	1	2.8	0	0	1	1.5
60-69	3	8.3	1	3.4	4	6.3
70-79	1	2.8	0	0	1	1.5
Total	36	100.00	29	100.00	65	100.00

3) 방사선소견

병소의 내부 형태는 단방성인 경우가 총 98예 중에서 78예(79.6%)로 다방성(20.4%)에 비해 월등히 많이 관찰되었고 변연의 형태는 평활한 경우가 총 98예 중에서 54예(55.1%)로 부채꼴 모양의 변연(44.9%)보다 많이 관찰되었다. 또한 단방성이면서 평활한 경계를 가지는 병소가 53예로 가장 많았고 다방성이면서 평활한 경계를 가지는 병소가 1예로 가장 적었다.(Table 3)

2. 면역조직화학적 소견

1) OKC와 함치성낭에서의 bcl-2 발현

53예의 OKC중 32예(60.4%)에서 bcl-2의 발현이 있었으며 44예의 함치성낭 중 3예(6.8%)가 발현되었다.(Table 4)

2) Bcl-2 발현의 정도

총 53예의 OKC에서 bcl-2 발현의 최대값은 34.387, 평균은 6.512이었고 총 44예의 함치성낭에서 발현의 최대값은 11.144, 평균은 0.537로 계측되었다. 유의수준 0.01%에서 KCOT의 bcl-2 발현이 함치성낭에 비해 높게 나타났다.(Wilcoxon rank sum test, P -value<0.001)(Figs. 2-7, Table 5)

Table 2. Distribution of anatomic location

Location	No. of cases	%
Maxilla	1	5.1
	2	6.2
	3	11.2
Mandible	4	21.4
	5	7.1
	6	6.2
	7	12.2
	8	30.6
Total	98	100

Table 3. Radiologic finding

Radiologic finding	Unilocular	Multilocular	Total
Smooth	53	1	54 (55.1%)
Scalloped	25	19	44 (44.9%)
Total	78 (79.6%)	20 (20.4%)	98 (100%)

Table 4. Immunohistochemical expression of bcl-2

Expression of bcl-2	Odontogenic keratocyst		Dentigerous cyst	
	No. of cases	%	No. of cases	%
Yes	32	60.4	3	6.8
No	21	39.6	41	93.2
Total	53	100	44	100

Table 5. Intensity of immunohistochemical expression of bcl-2

	Intensity of bcl-2 (%)	
	Odontogenic keratocyst	Dentigerous cyst
Max.	34.387	11.144
Min.	0	0
Mean±SD	6.512±8.481	0.537±2.345

3) Bcl-2 발현의 분포

bcl-2 발현이 있는 32예의 OKC 중 17예(53.1%)와 3예의 함치성낭 중 2예(66.7%)가 basal layer에서만(Figs. 3, 5) 나

Table 6. Distribution of immunohistochemical expression of bcl-2

Expression of bcl-2	Odontogenic keratocyst		Dentigerous cyst	
	No. of cases	%	No. of cases	%
Basal	17	53.1	2	66.7
Basal / Suprabasal	15	46.9	1	33.3
Total	32	100	3	100

타났으며, 15예의 OKC와 1예의 함치성낭은 basal layer 및 suprabasal layer (Figs. 2, 4)에서 발현되었다.(Table 6)

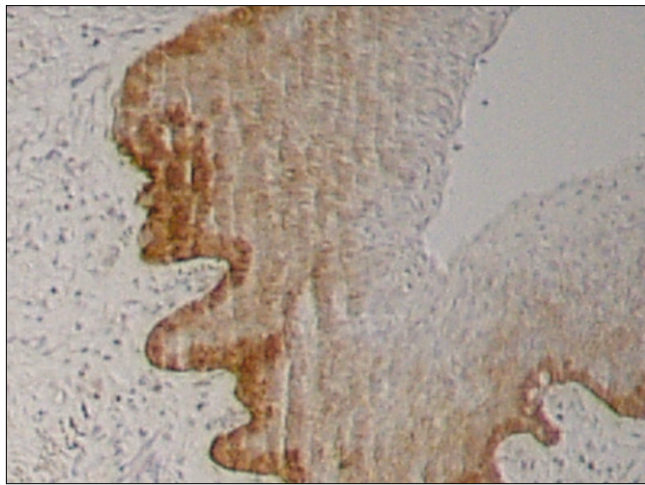


Fig. 2. Photomicrograph of the epithelium of the OKC. Maximum intensity of immunohistochemical expression of bcl-2 and basal and suprabasal cells are positive for bcl-2. (Hematoxylin Orig. ×40)

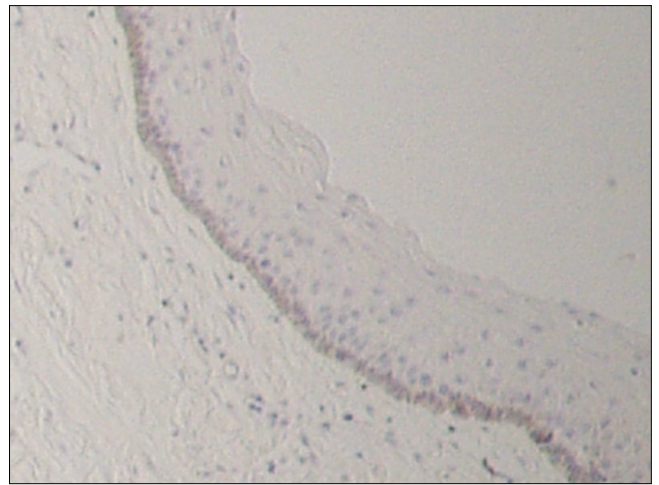


Fig. 3. Photomicrograph of the epithelium of the OKC. Mean intensity of immunohistochemical expression of bcl-2 and basal cells are positive for bcl-2. (Hematoxylin Orig. ×40)

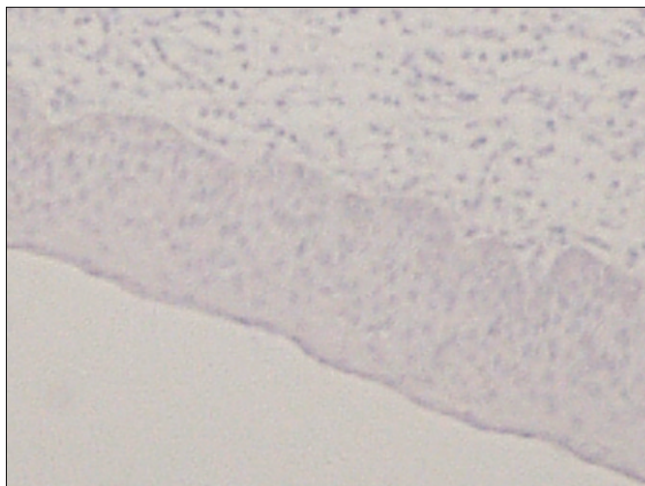


Fig. 4. Photomicrograph of the epithelium of the OKC. No expression of bcl-2. (Hematoxylin Orig. ×40)

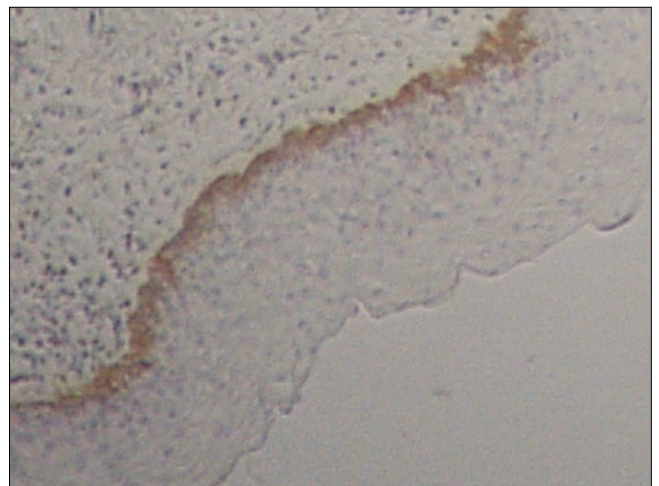


Fig. 5. Photomicrograph of the epithelium of the dentigerous cyst. Maximum Immunohistochemical expression of bcl-2 and basal and suprabasal cells are positive for bcl-2. (Hematoxylin Orig. × 40)

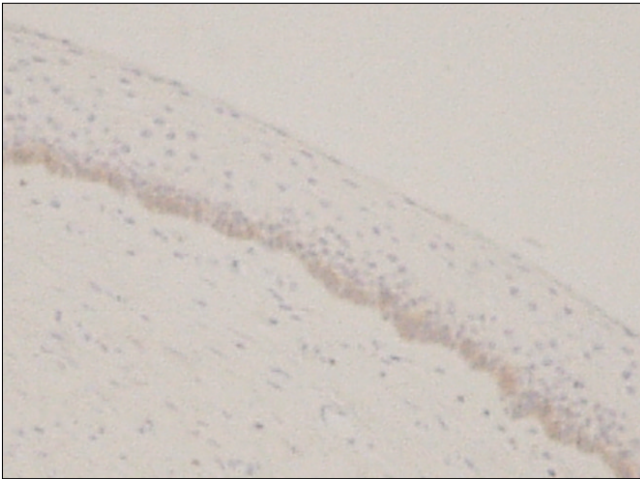


Fig. 6. Photomicrograph of the epithelium of the Dentigerous cyst. Immuno- histochemical expression of bcl-2 and basal cells are positive for bcl-2. (Hematoxylin Orig. $\times 40$)

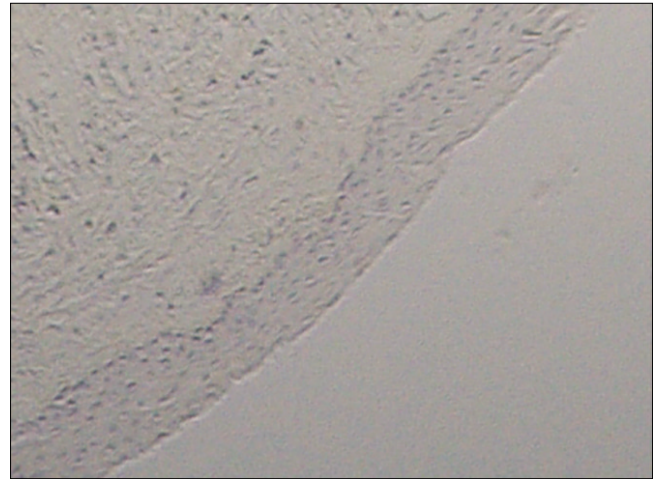


Fig. 7. Photomicrograph of the epithelium of the dentigerous cyst. No expression of bcl-2. (Hematoxylin Orig. $\times 40$)

Ⅳ. 고 찰

치성각화낭은 법랑기 혹은 치아판(dental lamina)에서 기원하며 구강 내 발생하는 낭 중 12.3% 정도를 차지하는 것으로 알려져 있으며 특이한 조직병리학적 특성, 공격적 임상 소견과 비교적 높은 재발률로 종양 가능성에 대한 많은 연구와 논쟁이 있어 왔다. 1967년 Toller²⁶는 OKC의 강한 침윤양상과 다른 낭종보다 높은 재발률 등의 임상적 특성을 근거로 OKC를 양성종양으로 간주할 것을 처음 제안하였다. Patrica 등²⁷은 OKC 상피에서 유사분열 활성도가 다른 낭에 비해 훨씬 높다고 보고하였으며, Ogden 등²⁸은 OKC의 상피에 존재하는 p53 단백질의 과발현을 관찰함으로써 높은 세포 증식의 원인은 비정상적인 성장 조절에 있다고 제안하였다. Ahlfors 등²⁹도 이러한 OKC의 강한 침투성 및 높은 재발률 등의 임상적 특성과 조직학적 특성에 기초하여 OKC를 일반적인 낭보다는 양성종양으로 간주할 것을 주장하였으며, Shear⁸도 OKC에서 PTCH 유전자 돌연변이가 같은 유전적 변이를 근거로 OKC를 양성종양으로 간주할 것을 제안하였다. 이러한 수많은 논쟁과 연구들에 근거하여 2005년 WHO의 두경부 종양 분류에서 낭 병소에서 종양 병소로 간주되어 ‘각화낭성 치성종양(Keratocystic Odontogenic Tumor: KCOT)’으로 기술되었다⁹.

OKC는 모든 연령대에서 발생할 수 있으나 20대와 30대에서 가장 호발하고³⁰⁻³³ 50-80대의 연령대에서 그 다음으로 호발하여^{33,34} 두 구간의 호발 연령대를 가지고 있다³⁵. Chow⁶, Brannon³⁰, 그리고 Browne³¹에 따르면 평균 연령은 32.1-37.8세로 보고되고 있으며 남성과 여성의 비율은 Brannon³⁰은 1.35:1, Arafat와 Lunin³⁶의 경우 1.4:1로 보고하고 있다.

본 연구에서 KCOT는 10대와 20대의 연령층에 각각 22명(33.8%)과 19명(29.2%)으로 가장 호발하는 것으로 나타났으며 30대 7명(10.8%), 40대 8명(12.3%), 50-70대는 총 6명(9.3%)으로 호발 연령이 기존의 보고에 비해 약간 낮고 10대와 20대의 한 구간만 호발 연령대로 나타났다. 남성과 여성의 비율은 1.24:1로 남성에 호발하여 선행의 보고와 유사하였다.

OKC는 상악에 비해 하악에서 많이 발견되고(65-83%)³⁷ 호발 부위는 하악각과 상행지부위이며³⁸, 상악의 경우 구치부에서 조금 더 발견되는 것으로^{27,30,39} 보고되었다.

이번 연구에서 KCOT는 하악에서 76예(77.6%)가 관찰되었고 하악 구치부와 상행지 부위에서 가장 호발하였으며 상악에 발생한 22예 중 16예가 구치부에서 발현되어 이전의 보고와 유사하였다.

방사선 사진 상에서 OKC는 부채꼴 모양의 변연을 가지는 단방성 혹은 다방성의 방사선 투과상을 보이며^{30,34,38} 병소는 희미한 방사선 불투과성의 경계를 가지고 피질골판의 파괴 및 팽창을 저명하게 보인다³⁹.

OKC와 유사한 방사선 소견을 가지는 병소로 법랑모세포종이 있는데 이 종양 역시 단방성, 혹은 다방성의 방사선 투과상을 가지고 치아의 흡수 그리고 골 팽창을 유발할 수 있다^{31,38}. 게다가 이 둘은 동일한 연령대와 부위에서 호발하고 높은 재발률을 가지는 공통점을 지니고 있기도 하다³¹. 이밖에 함치성낭 등과 같은 낭종, 그리고 법랑아세포섬유종 등의 양성 골종양 병소도 동일한 방사선 소견을 보일 수 있다³. 방사선 소견은 일반적으로 조직소견과 부합되며 진단에 영향을 주지만⁴⁰, 감별진단이 요구되는 경우 조직면역화학적 접근이 필요할 수 있다.

OKC의 방사선 소견에 대해 Browne³²가 보고한 바에 따르

면 내부의 형태가 단방성인 경우가 78%, 다방성인 경우가 22%로 보고되고 있는데, 본 연구에서는 단방성 병소를 나타낸 경우가 78예(79.6%), 다방성 병소를 나타낸 경우가 20예(20.4%)로 앞선 연구와 유사한 비율을 나타내었다. 병소의 변연형태에 있어서는 평활한 변연을 나타낸 경우가 54예(55.1%), 부채꼴 모양의 변연을 나타낸 경우가 44예(44.9%)로 평활한 변연이 우세하게 나타났다.

세포사멸 과정은 배아형성(Embryogenesis), 호르몬 결핍으로 인한 호르몬 관련 조직의 퇴축, 유해한 자가면역 림프 사이트의 제거 등과 같은 생리적 현상으로도 일어난다. 하지만, 방사선, 항암제, 심각한 체온변화, 저산소증 등이 직접적 혹은 자유기(free radicals)를 생성하여 간접적으로 DNA가 손상을 받았을 때 회복 기능이 잘 작용하지 못할 경우 세포는 내적경로(intrinsic pathway), 즉 미토콘드리아 경로(Mitochondrial pathway)를 거쳐 세포사멸의 과정을 거친다^{41,42}. 이러한 세포사멸과 밀접한 관계가 있는 bcl-2 유전자는 염색체 18q21에 위치하고 family에는 25개의 유전자가 있으며²⁴ 세포사멸을 촉진(pro-apoptotic) 혹은 억제(anti-apoptotic) 작용을 하는데, 촉진하는 단백질에는 Bax, Bak, Acl-w가 있으며 억제하는 것으로는 bcl-2 proper, bcl-xL, bcl-w가 있다⁴³. 이러한 bcl-2와 세포사멸의 관계를 자세히 살펴보면 다음과 같다. 미토콘드리아에는 세포사멸을 유도하는 수종의 단백질, 즉 cytochrome c와 세포질 내에는 세포사멸억제 대항제가 있다. 세포에 성장인자 및 영양호르몬이 부족하거나 DNA를 손상시키는 물질 혹은 잘못 만들어진 단백질이 과량 축적된 경우 Bax와 Bak이 활성화되어 미토콘드리아에 채널을 형성한다⁴². 그리고 미토콘드리아 내의 cytochrome c와 세포사멸을 유도하는 세포질 내 세포사멸 억제 대항제를 cytosol 내로 나오게 한다⁴². Cytochrome c는 다른 보조인자들과 caspase-3,9을 활성화시키고 다른 단백질은 세포사멸 억제기능을 하는 caspase antagonist의 활성화를 막는다^{43,44}. 만일 세포가 성장인자 즉 생존신호에 노출되면 세포사멸 억제 계열의 bcl-2 family, 즉 bcl-2 proper와 bcl-xL을 합성하는데 이 단백질은 미토콘드리아의 pro-apoptotic protein의 세포질로의 유출을 제한함으로써 세포사멸을 억제한다.

Bcl-2를 이용한 Piattelli 등²⁵의 면역조직화학적 연구에 따르면 OKC는 모두 bcl-2 양성을 보이고 치근단낭과 함치성낭은 완전히 bcl-2 음성으로 발현되었는데, 본 연구의 결과를 보면 KCOT에서 bcl-2의 발현이 32예(60.4%)로 함치성낭 3예(6.8%)에 비해 훨씬 높게 나타났으며 bcl-2의 발현 정도 역시 KCOT에서 평균값 6.512 ± 8.481 로 함치성낭(0.537 ± 2.345)과 유의할 만한 차이를 보여 Piattelli 등²⁵의 연구결과와 완전히 일치하지는 않았으나 OKC에서 함치성낭종에 비해 bcl-2가 과발현되는 점은 일치하였다. bcl-2의 발현이 KCOT에서 우세하게 나타나는 본 연구의 결과들은 OKC 상피세포의 생존이 증가됨을 의미하는데^{24,46} 이는 OKC의 성장양상 및 공격적 성향과 밀접한 관계가 있을 것으로 사

료된다. Bcl-2 발현의 분포에 관해서는 Lo Muzio 등⁴⁷이 bcl-2 염색의 부위가 basal layer에만 국한된다고 보고한 반면 Jahanshahi 등⁴⁸은 일부 OKC의 이장상피에서 basal과 suprabasal layer 모두에서 양성을 보였다고 보고했다. 이번 연구에서는 bcl-2 발현의 분포가 32예의 bcl-2 양성 KCOT 중 17예(53.1%)가 basal layer에서 발현되고 15예가 basal/suprabasal layer에서 발현되어 Jahanshahi 등⁴⁸의 연구와 부합되는 결과를 보여주었다.

Bcl-2의 면역조직화학적 발현에 대한 본 연구를 통하여 KCOT의 성장양상 및 공격적 성향이 bcl-2로 인해 정상적 세포사멸이 억제되고 이 때문에 증가된 KCOT 상피세포와 밀접한 관계가 있음을 알 수 있었다. 이와 같은 사실은 OKC 술후 잔존한 상피세포의 생존을 증가시켜 재발률의 증가로 이어질 수 있음을 시사한다⁴⁹. 또한 정상 점막 상피의 경우 세포 분열능 및 사멸의 감소로 발현되지 않는 suprabasal layer에서의 bcl-2 발현^{50,51}은 재발을 보이는 OKC와 그렇지 않은 경우, 그리고 BCNS (Basal Cell Nevus Syndrome)를 구분하여 연관성에 대한 추가적인 연구가 필요할 것이다.

이번 연구의 내용을 종합하여 볼 때 KCOT는 단순한 치원성 낭이라기보다 종양에 가까운 것으로 사료되며 나아가 KCOT에서 bcl-2의 면역조직화학적 발현이 조직학적으로 애매한 소견을 보이는 함치성낭종에서 KCOT를 감별해낼 도구로 이용될 수 있을 것으로 사료된다.

V. 결 론

2008년 1월 1일부터 2009년 12월 31일까지 경북대학교 치과병원 구강악안면외과에 내원한 환자 중 KCOT로 진단된 65명 환자에서 발생한 98예의 KCOT를 대상으로 임상적 소견을 관찰하였다. 그리고 53예의 KCOT와 44예의 함치성낭을 대상으로 bcl-2의 면역조직화학적 소견을 관찰하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. KCOT는 여성보다 남성에서 호발하였고, 호발 연령층은 10대와 20대였으며, 하악각과 상행지가 호발 부위였다.
2. 방사선 소견은 단방성(78예)이 다방성(20예)에 비해 월등히 많이 관찰되었으며 변연 형태가 평활한 경우(54예)가 부채꼴 모양의 경우(44예)에 비해 많이 관찰되었다.
3. Bcl-2의 발현을 보인 경우는 KCOT에서 54예 중 32예였으며 함치성낭에서 44예 중 3예로 OKC에서 많이 관찰되었다.
4. Bcl-2 발현의 정도는 총 53예의 KCOT에서 bcl-2 발현의 평균은 6.512이었고 총 44예의 함치성낭에서 bcl-2 발현의 평균이 0.537로 계속되어 OKC가 함치성낭에 비해 높게 나타났다.(Wilcoxon rank sum test, P -value<0.001)
5. Bcl-2 발현이 상피의 기저층에만 분포한 경우는 32예

의 KCOT 중 17예(53.1%), 3예의 합치성낭 중 2예(66.7%)였으며 나머지 15예의 KCOT와 1예의 합치성낭에서는 기저층 상부에서도 관찰되었다.

따라서 위의 결과로 볼 때 KCOT의 높은 재발률과 공격적 임상 특징의 기전을 설명할 수 있었으며, bcl-2의 발현여부가 합치성낭과 치성각화낭의 감별진단에 도움이 될 것이다.

References

- Philipsen HP. Om Keratocyster(Kolesteatomer) I Kaeberne. Tandlaegebladet 1956;60:963-80.
- Pindborg JJ, Hansen J. Studies on odontogenic cyst epithelium: 2.Clinical and roentgenologic aspects of odontogenic keratocysts. Acta Pathol Microbiol Scand 1963;58:283-94.
- Giuliani M, Grossi GB, Lajolo C, Bisceglia M, Herb KE. Conservative management of a large odontogenic keratocyst: report of a case and review of the literature. J Oral Maxillofac Surg 2006;64:308-16.
- Barnes L. Surgical pathology of the head and neck. 1st ed. New York: Marcel Dekker; 1985.
- el-Hajj G, Anneroth G. Odontogenic keratocysts-a retrospective clinical and histologic study. Int J Oral Maxillofac Surg. 1996; 25:124-9.
- Chow HT. Odontogenic keratocyst: a clinical experience in Singapore. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1998;86:573-7.
- Chun SD, An CH, Choi KS. Radiographic study of the odontogenic keratocyst. Korean J Oral Maxillofac Radiol 2005;35:51-4.
- Shear M. The aggressive nature of the odontogenic keratocyst: Is it a benign cystic neoplasm? Part 2. Proliferation and genetic studies. Oral Oncol 2002;38:323-31.
- Madras J, Lapointe H. Keratocystic Odontogenic Tumour: reclassification of the odontogenic keratocyst from cyst to tumour. J Can Dent Assoc. 2008;74:165-165h.
- Stoll C, Stollenwerk C, Riediger D, Mittermayer C, Alfer J. Cytokeratin expression patterns for distinction of odontogenic keratocysts from dentigerous and radicular cysts. J Oral pathol Med 2005;34:558-64.
- Meara JG, Pilch BZ, Shah SS, Cunningham MJ. Cytokeratin expression in the odontogenic keratocyst. J Oral Maxillofac Surg 2000;58:862-5.
- August M, Faquin WC, Troulis M, Kaban LB. Differentiation of odontogenic keratocysts from nonkeratinizing cyst by use of fine-needle aspiration biopsy and cytokeratin-10 staining. J Oral Maxillofac Surg 2000;58:935-40.
- Song MY, Lee SS, Lee JK, Yi WJ, Heo MS, Lee JI, et al. Relation of the radiologic findings and labeling index of Ki-67, PCNA and cytokeratin in unicystic ameloblastoma, dentigerous cyst and odontogenic keratocyst. Korean J Oral Maxillofac Radiol 2004;34:75-9.
- Lee SG, Lee JH, Kim CH. Immunohistochemical Study of Odontogenic Keratocyst. J Korean Assoc Maxillofac Plast Reconstr Surg. 2004;26:469-76.
- Slootweg PJ. P53 protein and Ki-67 reactivity in epithelial odontogenic lesions. An immunohistochemical study. J Oral Pathol Med 1995 Oct;24(9):393-7.
- Hockenbery DM, Zutter M, Hickey W, Nahm M, Korsmeyer SJ. BCL2 protein is topographically restricted in tissues characterized by apoptotic cell death. Proc Natl Acad Sci USA 1991; 88(16):6961-5.
- Gee JM, Robertson JF, Ellis IO, Willsher P, McClelland RA, Hoyle HB, et al. Immunocytochemical localization of BCL-2 protein in human breast cancers and its relationship to a series of prognostic markers and response to endocrine therapy. Int J Cancer 1994;59:619-28.
- Colombel M, Symmans F, Gil S, O'Toole KM, Chopin D, Benson M, et al. Detection of the apoptosis-suppressing oncoprotein bcl-2 in hormone-refractory human prostate cancers. Am J Pathol 1993 Aug;143:390-400.
- Pezzella F, Turley H, Kuzu I, Tunekar MF, Dunnill MS, Pierce CB, Harris A, Gatter KC, Mason DY. BCL-2 protein in non-small-cell lung carcinoma. N Engl J Med 1993;329:690-4.
- Skopelitou A, Hadjiyannakis M, Alexopoulou V, Krikoni O, Kamina S, Agnantis N. Topographical immunohistochemical expression of bcl-2 protein in human liver lesions. Anticancer Res 1996;16:975-8.
- Lauwers GY, Scott GV, Hendricks J. Immunohistochemical evidence of aberrant bcl-2 protein expression in gastric epithelial dysplasia. Cancer 1994;73:2900-4.
- Virkajarvi N, Pääkkö P, Soini Y. Apoptotic index and apoptosis influencing proteins bcl-2, mcl-1, bax and caspases 3, 6 and 8 in pancreatic carcinoma. Histopathology 1998;33:432-9.
- Eid H, Gulyás M, Géczi L, Bodrogi I, Institoris E, Bak M. Expression of bcl-2 in testicular carcinoma: correlation with tumor progression and MDR1/Pgp. Cancer 1998;83:331-6.
- Lu QL, Abel P, Foster CS, Lalani EN. Bcl-2: role in epithelial differentiation and oncogenesis. Hum Pathol 1996;27:102-10.
- Piattelli A, Fioroni M, Rubini C. Differentiation of odontogenic keratocysts from other odontogenic cysts by the expression of bcl-2 immunoreactivity. Oral Oncol 1998;34:404-7.
- Toller P. Origin and growth of cysts of the jaws. Ann R Coll Surg Engl 1967;40:306-36.
- González-Alva P, Tanaka A, Oku Y, Yoshizawa D, Itoh S, Sakashita H, et al. Keratocystic odontogenic tumor: a retrospective study of 183 cases. J Oral Sci 2008;50:205-12.
- Ogden GR, Chisholm DM, Kiddie RA, Lane DP. P53 protein in odontogenic cysts: increased expression in some odontogenic keratocysts. J Clin Pathol 1992;45:1007-10.
- Ahlfors E, Larsson A, Sjögren S. The odontogenic keratocyst: a benign cystic tumor? J Oral Maxillofac Surg 1984;42:10-9.
- Brannon RB. The odontogenic keratocyst; a clinicopathologic study of 312 cases. Part I. Clinical features. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1976;42:54-72.
- Browne RM. The odontogenic keratocyst: clinical aspects. Br Dent J 1970;128:225-31.
- Browne RM. The odontogenic keratocyst: histological features and their correlation with clinical behaviour. Br Dent J 1971; 131:249-59.
- Magnusson BC. Odontogenic keratocysts: a clinical and histological study with special reference to enzyme histochemistry. J Oral Pathol 1978;7:8-18.
- Forssell K, Sorvari TE, Oksala E. A clinical and radiographic study of odontogenic keratocysts in jaws. Proc Finn Dent Soc 1974;70:121-34.
- Shear M. Developmental odontogenic cysts: an update. J Oral Pathol Med 1994;23:1-11.
- Arafat A, Lunin M. Odontogenic keratocysts. J Baltimore Coll Dental Surg 1984;36:5-13.
- Philipsen HP. Keratocystic odontogenic tumour. In: Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D, eds. World Health Organization classification of tumours: pathology and genetics of head and neck tumours. Lyon: IARC Press; 2005:306-7.
- Marker P, Brøndum N, Clausen PP, Bastian HL. Treatment of large odontogenic keratocysts by decompression and later cystectomy: a long-term follow-up and a histologic study of 23cases. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1996;82:122-131.
- Donoff RB, Guralnick WC, Clayman L. Keratocysts of the jaws. J Oral Surg 1972;30:800-4.
- Omura S, Kawabe R, Kobayashi S, Mizuki N. Odontogenic keratocyst appearing as a soap-bubble or honeycomb radiolucency:

- report of a case. *J Oral Maxillofac Surg* 1997;55:185-9.
41. Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Robinson and Cotran pathologic basis of disease. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005: 26-32.
42. Perumalsamy LR, Nagala M, Sarin A. Notch-activated signaling cascade interacts with mitochondrial remodeling proteins to regulate cell survival. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107:6882-7.
43. Kernohan NM, Cox LS. Regulation of apoptosis by bcl-2 and its related proteins: immunochemical challenges and therapeutic implications. *J Pathol* 1996;179:1-3.
44. Nicholson DW, Thornberry NA. Caspases: killer proteases. *Trends Biochem Sci* 1997;22:299-306.
45. Villa P, Kaufmann SH, Earnshaw WC. Caspases and caspase inhibitors. *Trends Biochem Sci* 1997;22:388-93.
46. Singh BB, Chandler FW Jr, Whitaker SB, Forbes-Nelson AE. Immunohistochemical evaluation of bcl-2 oncoprotein in oral dysplasia and carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998;85:692-8.
47. Lo Muzio L, Staibano S, Pannone G, Bucci P, Nocini PF, Bucci E, De Rosa G. Expression of cell cycle and apoptosis-related proteins in sporadic odontogenic keratocysts and odontogenic keratocysts associated with the nevoid basal cell carcinoma syndrome. *J Dent Res* 1999;78:1345-53.
48. Jahanshahi GH, Talebi A, Shirvani A. Expression of bcl-2 in the epithelial lining of odontogenic keratocysts. *J Dent Tehran Univ Medical Sci*, 2006;3:no 1
49. Singh B, Chandler F, Gaughan Jr G, Whitaker b, Zunt S. Immunohistochemical status of bcl-2 oncoprotein in the odontogenic keratocyst. In: Abstract and clinical pathologic conference cases presented at the 52nd Academy of Oral and Maxillofacial Pathology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1998;86:207-19.
50. Birchall MA, Winterford CM, Allan DJ, Harmon BV. Apoptosis in normal epithelium, premalignant and malignant lesions of the oropharynx and oral cavity: a preliminary study. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1995;31B(6):380-3.
51. Rodriguez-Villanueva J, Colome MI, Brisbay S, McDonnell TJ. The expression and localization of bcl-2 protein in normal skin and in non-melanoma skin cancers. *Pathol Res Pract* 1995; 191:391-8.