

Endogenous Stem Cells in the Ear

Kyoung Ho Park

Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, The Catholic University of Korea College of Medicine, Seoul, Korea

귀에 존재하는 내인성 성체줄기세포

박 경 호

가톨릭대학교 의과대학 이비인후과학교실

Received March 4, 2013

Accepted April 30, 2013

Address for correspondence

Kyoung Ho Park, MD, PhD

Department of Otolaryngology-

Head and Neck Surgery,

The Catholic University of Korea

College of Medicine,

222 Banpo-daero, Seocho-gu,

Seoul 137-701, Korea

Tel +82-2-2258-6213

Fax +82-2-595-1354

E-mail khpent@catholic.ac.kr

Basically stem cells have characteristics of multi-potency, differentiation into multiple tissue types, and self-renew through proliferation. Recent advances in stem cell biology can make identifying the stem-cell like cells in various mammalian tissues. Stem cells in various tissues can restore damaged tissue. Stem cells from the adult nervous system proliferate to form clonal floating colonies called spheres *in vitro*, and recent studies have demonstrated sphere formation by cells in the tympanic membrane, vestibular system, spiral ganglion, and partly in the organ of Corti. The presence of stem cells in the ear raises the possibilities for the regeneration of the tympanic membrane & inner ear hair cells & neurons. But the gradual loss of stem cells postnatally in the organ of Corti may correlate with the loss of regenerative capacity and limited hearing restoration. Future strategies using endogenous stem cells in the ear can be the another treatment modality for the patients with intractable inner ear diseases.

Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg 2013;56:749-53

Key Words Adult stem cell · Ear.

서 론

줄기세포는 기본적으로 새로운 줄기세포를 만들어 내는 자기 재생(self-renew)과 여러 세포들로 분화 할 수 있는 다분화능(multipotency)이라는 2가지의 큰 특성을 가지고 있다.

포유류의 많은 조직이나 기관 내에는 그곳에 내재된 줄기세포가 존재하며, 이들 줄기세포는 그 특성인 자기 재생을 통해 손상된 조직을 치유하게 되는데 이러한 역할을 하는 세포를 endogenous stem cell 혹은 somatic stem cell이라고 한다. 이러한 줄기세포들은 각 조직이나 기관의 특성에 따라 재생이나 분화가 빠르게 이루어지기도 하고 일부 기관에서는 재생이 일어나지 않는 경우도 있다.¹⁾ 이러한 줄기세포의 존재는 조직과 기관에서 이들을 분리하고 배양을 통한 증식(proliferation)을 통해 자기 재생과 여러 조직형으로의 분화(differentiation) 능력을 확인함으로써 이를 증명할 수 있다.²⁾

신경계에서의 줄기세포는 실험관 배양 실험에서 구(sphere)

라는 형태로 배양액 내에서 떠다니는 세포 군집(clonal floating colonies)을 형성하게 된다.³⁾ 최근의 연구에서 중추신경계 조직의 배양 외에도 전정계와 와우, 그리고 고막에서도 이러한 신경구(neurosphere)가 형성됨이 증명되었다.

따라서 자연 재생이 일어날 수 있는 고막과 내이에서도 줄기세포의 특성을 가지는 세포가 존재할 것이라는 것이 알려지게 되었다. 최근의 연구를 통해 고막과 전정기관, 와우신경절 등에서 신경구를 형성하고 신경세포나 유모세포 등으로 분화가 될 수 있음이 확인되었으나, 와우에서 생후 3주째까지는 포유류에서 분리 배양이 되었으나 사람에서는 현재까지 성공한 보고가 없어 난청의 영구성을 나타내는 것으로 생각된다(Fig. 1).

이러한 내재된 줄기세포는 임상적으로 중요한 난청이나 어지럼증, 고막 자체의 천공이나 기타 질환 등에서 유용하게 사용될 수 있을 것이다.

본 논문에서는 고막과 내이에 존재하는 endogenous stem

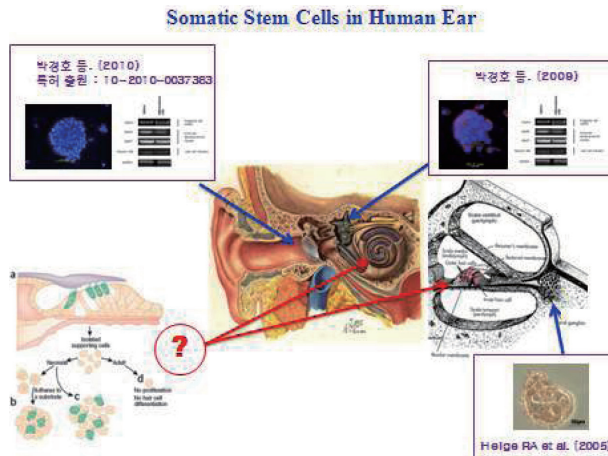


Fig. 1. Isolated & cultured somatic stem cells in the human ear.

cell에 대한 연구와 이들을 이용한 세포재생치료와 임상적 적용 가능성에 대해 논의하고자 한다.

본 론

Endogenous stem cells in the tympanic membrane

고막의 천공은 임상적인 면에서 중요한 문제이며 전도성 난청 및 만성 중이염의 원인이 되기도 한다. 특히 외상성 고막 천공은 많은 경우 자연적으로 치유되지만 만성적인 천공은 수술적 치료가 필요하게 된다.

고막 천공 치유에 관여하는 인자로는 epidermal growth factor(EGF), basic fibroblast growth factor(bFGF), platelet-derived growth factor, 그리고 transforming growth factor- α 등이 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있으며, 최근 배아줄기세포(embryonic stem cell)가 고막천공의 치유를 촉진하는 것이 밝혀졌다.⁴⁾

이와 같이 자연 재생이 잘 일어나는 이유로 고막에 줄기세포가 존재할 것이라는 추측이 가능하였고, 최근 고막에서 성체줄기세포를 분리하고자 하는 시도가 이루어졌다.

2003년 Rahman 등⁵⁾에 의하여 고막 천공이 회복되는 과정에서 줄기세포가 관여한다고 밝혀졌다. 그 후 2004년 Wang 등⁶⁾에 의하여 rat의 고막에서 상피성 줄기세포(epidermal stem cell)의 존재를 면역화학염색을 통해 확인하였다. 그리고 Knutsson 등⁷⁾은 사람의 정상 고막에서 α_6 -integrin, β_1 -integrin과 cytokeratin 19 등의 줄기세포 표지자를 이용해서 전구세포(progenitor cell)들이 umbo, annular region, 그리고 malleus 주위에 주로 위치함을 확인하였다.

2008년 본 저자는 기니아 피그의 고막에서 성체신경줄기세포의 분리 배양에 성공하여 그 결과를 발표하였고 최근에는 사람의 정상 고막에서 줄기세포를 분리하여 신경세포와 유모

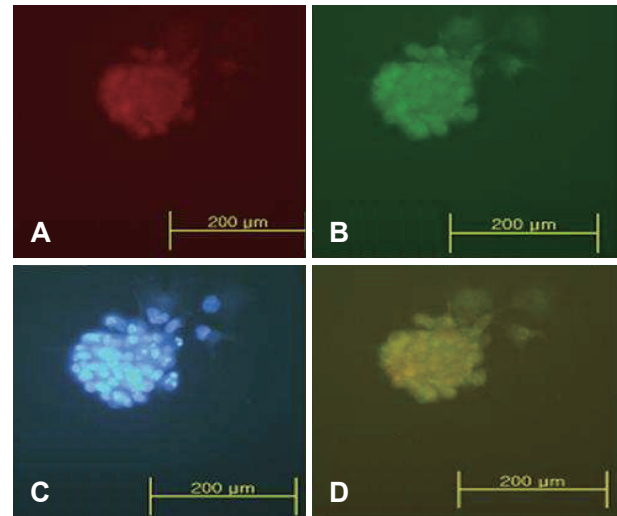


Fig. 2. Cultured cells from guinea pig tympanic membrane after 3 passages in neurosphere medium ($\times 200$). Bromodeoxyuridine (BrdU, red, A) & nestin (green, B) staining for neurospheres. Nuclear staining by 4,6-diamidino-2-phenylindole in blue (C), Neurosphere co-expressed both markers, BrdU and nestin (merged, D) [Park KH, et al. Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg 2008; 51(1):28-32].

세포로 분화하는데 성공하여 발표하였다(Fig. 2).⁸⁾

이 연구에서 고막 채취 후 조직 분쇄 과정을 거친 다음 EGF와 FGF가 포함된 배지에서 배양을 통해, 증식(proliferation)을 유도하며 nestin을 발현하는 신경줄기세포(sphere)를 분리하였고 증식과 자기 재생을 확인하였다(Fig. 2). 이후 sphere로부터 유모세포와 신경세포로의 분화를 유도한 후 이들이 각 세포에 대한 표지자를 이용한 면역화학염색과 RT-PCR을 통해 다양한 세포들로 분화됨을 확인하였다(Fig. 3).

이와 같이 고막에서 다능성(multi-potency)을 가지는 줄기세포의 존재는 고막의 재생에 있어 중요한 의미를 가지는 것은 물론, 보다 기관 특이적인 줄기세포를 이용한 세포치료 가능성을 보여준다. 특히 난치성 내이 질환과 관련하여 줄기세포의 공급원으로서 채취가 비교적 쉽고, 면역학적으로 이식 거부 반응을 줄일 수 있는 장점이 있으며, 윤리적 문제에 있어서도 자유로울 수 있을 것이다.

그러나 줄기세포의 기원과 원하는 특정 세포로의 세포 분화 유도 등에 대해서는 많은 연구가 필요한 실정이다.

Endogenous stem cells in the vestibular system

포유류에서 후천적으로 발생한 난청은 와우에서 일어난 감각세포의 비가역적 소실에 의하여 영구적 장애를 유발하는 것이 알려졌지만 전정 기관에서의 손상은 일부지만 새로운 유모세포의 재생이 일어난다고 알려져 있다.

1993년 Warchol 등⁹⁾과 Forge 등¹⁰⁾은 사람과 기니아 피그의 전정기관에서 신경상피세포의 재생이 일어날 수 있다고

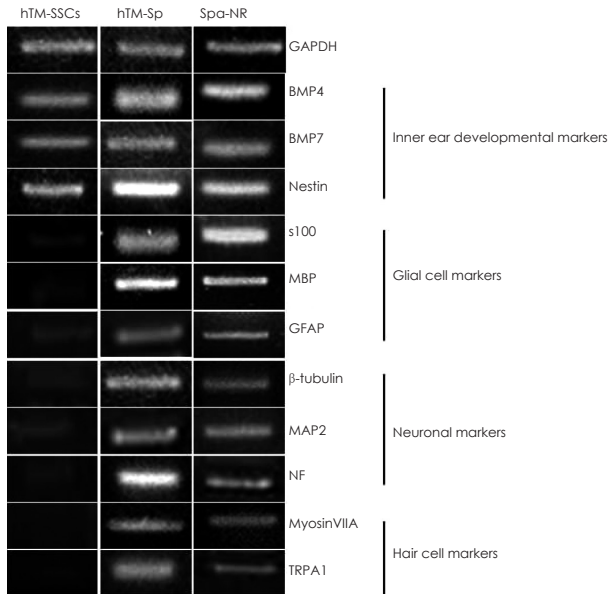


Fig. 3. Gene expression of undifferentiated human tympanic membrane somatic stem cell (hTM-SSCs), SSC-derived spheres and sphere derived from neurons (Spa-NR) cultured for 21 days. Undifferentiated hTM expressed inner ear developmental markers BMP4, BMP7 and nestin. SSCs derived sphere and sphere derived neuronal cells were strongly expressed and up-regulated not only inner ear developmental markers but also neuronal and hair cell markers compared with hTM-SSCs (Park KH, et al. in reviewing, 2013). GAPDH: glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, BMP: bone morphology protein, NF: neurofilament, TRPA: Tahoe Regional Planning Agency, MAP: microtubule-associated protein, GFAP: glial-fibrillary acidic protein.

보고하였다. 그리고 2003년 Li 등¹¹⁾은 mouse 난형낭반의 감각신경세포층에서 줄기세포와 같은 특징을 가지는 세포가 존재함을 증명하였다. 이들 줄기세포는 다른 중추신경계의 줄기세포와 같이 자가 재생이 가능하였고, 또한 특정 세포로의 분화 능력을 가진 구(sphere)를 형성하고 다분화능도 가지고 있음이 확인되었다. 이들 sphere로부터 분화되어 발생하는 신경세포들은 발달 단계 과정의 내이에 특이적인 유전자, bone morphogenic protein(BMP-4), BMP-7이 발현되었고, 또한 유모세포(myosin VIIa, Brn3.1) 등으로 분화를 유도하였을 때 이에 대한 발현을 확인할 수 있었다. 또한 여기서 분리 배양된 내이 줄기 세포(sphere forming cell)는 pluripotent하여서 *in vitro*와 *in vivo* 실험에서 외배엽인 신경원세포와 신경교세포 뿐만이 아니라 내배엽과 중배엽 기원의 조직으로도 분화가 가능하였다. 이는 adult mouse의 난형낭반의 감각 세포층에 줄기세포가 존재함을 의미하고, 이들은 줄기세포로서의 특징을 가지고 있으며 기관 특이적인 세포로 분화됨을 확인하여, 내이 질환의 치료에 있어 이를 이용할 수 있는 가능성을 보여 주었다.¹¹⁾

난형낭반의 감각신경세포층 이외의 전정기관에서 줄기세포 분리 배양에 대한 보고는 이루어지지 않았으나 최근 저자

등은 청신경종양 환자에 대한 수술 중에 얻는 구형낭반과 세 반고리관의 감각신경세포층에서 자가 증식을 하며 신경줄기 세포 표지자에 양성반응을 보이는 세포를 분리 배양하여 보고한 바 있다.¹²⁾ 사람의 조직에서 증식성이 있는 세포의 분리 배양에 성공한 이번 연구의 결과는 향후 내재된 줄기세포에 대한 세포치료의 주요한 타겟을 확인할 수 있는 계기가 될 수 있을 것이다.

이 연구에서 사용된 5'-Bromo-2-deoxy-uridine(BrdU)와 nestin은 신경줄기세포 배양에 사용되는 표지자로 알려져 있다. BrdU는 thymidine analog로서 분화되는 DNA(s-phase)에 삽입되어 세포의 증식과 신경발생을 확인할 수 있도록 한다.¹³⁾ Nestin은 intermediate filament protein으로서 Sox와 frizzled와 같이 신경줄기세포의 표지자로 알려져 있어서 이와 같은 연구에서 사용된다.^{14,15)}

Endogenous stem cells in the organ of Corti

Malgrange 등¹⁶⁾과 Wang 등¹⁷⁾은 갓 태어난 rat(P0)의 organ of Corti를 분리하고, 여기서 세포들을 배양하여 증식성을 가지며 줄기세포의 표지자를 발현하는 otosphere를 확인하였다. 또한 이 sphere에서 분화를 유도하여 myosin VIIa을 발현하는 유모세포와 p27(KIP1)를 발현하는 supporting cell로 분화를 관찰하였다. Myosin VIIa을 발현하는 유모세포는 줄기세포와 이로부터 분화되는 세포임을 확인할 수 있도록 줄기세포 배양 과정 중 주입한 BrdU를 포함하고 있어, 이 세포들이 줄기세포의 유사분열 과정을 거쳐 유모세포가 형성됨을 확인하였다. 그러나 P0 이후에는 줄기세포를 발견할 수 없었다고 하였다.

그러나 2007년 Lou 등¹⁸⁾은 출생 후 7일째의 rat(P7)에서 sphere forming cell을 organ of Corti에서 분리 배양할 수 있었다고 하며, 2007년 Oshima 등¹⁹⁾은 P21의 rat에서도 줄기세포를 분리 배양하여 보고하였으며 organ of Corti에서 줄기세포의 발현은 시간이 지남에 따라 급속히 감소함을 발표하였다. 이와 같은 코르티 기관에 내재된 줄기세포는 자체의 증식 능력 뿐만 아니라 myosin VIIa, parvalbumin 3 등과 같은 유모세포 표지자를 발현하는 세포(유모세포 유사세포)를 체외에서 생성할 수 있는 능력이 있다. 이와 함께 새롭게 생성된 유모세포는 쥐의 코르티 기관의 greater epithelial ridge 혹은 lesser epithelial ridge에 있는 줄기세포에서 생성된다고 알려져 있다.

코르티 기관 내 내인성 줄기세포는 포유류 성체의 와우에서도 존재하지만 성체에서는 손상 이후 유모세포의 재생은 체내에서 저절로 시작되지 못하여 포유류와 사람에서의 유모세포 소실에 따른 난청의 영구성을 설명하는 결과이다.²⁰⁾

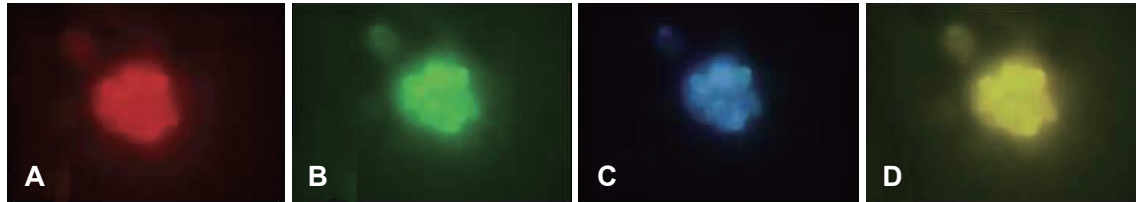


Fig. 4. Immunofluorescence staining of neurosphere from guinea pig spiral ganglion ($\times 200$). Bromodeoxyuridine staining (A). Nestin staining (B). Nuclear staining by 4,6-diamidino-2-phenylindole (C). Merging of A, B and C (D)[Kim YH, et al. Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg 2009;52(2):129-33].

Endogenous stem cells in the spiral ganglion

2005년 Rask-Andersen 등²¹⁾과 본 저자 등은 기니아 피그와 인간의 와우신경절(spiral ganglion)을 채취하여 시행한 배양 실험에서 내이 특이적인 neuron과 schwann cell로 분화될 수 있는 신경줄기세포를 분리 배양하는 데 성공하였다.²²⁾

사람의 와우신경절을 이용한 경우에는 소뇌교각종양(petroclival meningioma)과 같은 종양의 수술에서 와우를 제거하는 과정 중 와우를 따로 얻고, 여기서 와우신경절 만을 현미경 하에서 분리하여 각각 세포 분리 과정을 거쳐 배양하였다. 배양 과정에서 얻어진 신경줄기세포는 신경구(neurosphere)의 형태를 가지고 있었으며, 줄기세포의 표지자인 nestin과 BrdU를 발현하였다. 이들 신경줄기세포는 줄기세포의 특징인 self-renewal이 가능하였고 배양 조건을 달리한 배지에서 이들 줄기세포의 분화를 유도한 후 면역화학염색을 통하여 β III tubulin에 양성인 neuron과 S-100, glial-fibrillary-acidic protein에 양성 반응을 보이는 Schwann cell로 분화됨을 확인하였다.

그리고 이들 신경원세포들은 청각 시스템에 특이적 표지자인 tyrosine kinase receptor인 TrkB와 TrkC를 모두 가지고 있어 와우신경절의 신경줄기세포가 청각계에 특이적인 신경세포들로 분화가 가능함을 확인하였다. 이 실험 결과는 사람에서는 최초로 내이에서 성체신경줄기세포의 존재를 확인한 것이다.

그리고 기니아 피그를 이용한 같은 실험에서 사람과 같은 결과를 얻을 수 있었다(Fig. 4).

이와 같은 성체 내 존재하는 줄기세포에 대해서는 그 존재에 대하여 여러 가지 가설들이 제시되고 있다. 그 가설들 중에는 이들 줄기세포들이 각 기관에 일부 남아있거나 역분화(de-differentiation) 또는 재프로그래밍(re-programming)에 의해 일정한 배양 조건에서 생길 수 있다고 알려져 있다.²¹⁾ 그러나 본 실험에서 나타난 바와 같이 일정한 배양 조건에서 줄기세포 표지자에 양성인 세포들은 시간 경과에 따라 증식과 분화 과정을 보여주었고, 신경구내 세포들은 시간 경과에 따라 신경원세포와 신경교세포로 분화되는 과정을 거치는 것으로 보아 성숙된 신경원세포나 신경교세포로부터의 역분화보다는 성체 와우신경절 내에 성체신경줄기세포가 존재하는 것으로 생각된다.

이와 같은 와우신경절에서의 endogenous stem cell의 발현 자체는 이를 이용하여 퇴화된 와우신경절 내 신경원세포의 재생을 시도할 수 있으리라 생각된다. 또한 와우신경원의 퇴화에 따른 인공와우이식의 효용성 감소를 해결할 수 있는 새로운 치료방법을 제시하는 것이라 생각된다.

저자 등은 이에 대하여 신경성장인자 등을 이용하여 와우신경절 내 줄기세포 발현 촉진과 신경원세포 회복에 관한 연구를 진행하여 그 결과를 보고한 바 있으며, 이와 함께 제대혈의 중간엽 줄기세포 이식을 통해서도 와우신경절의 재생과 함께 코르티 기관의 유모세포의 재생을 확인한 결과를 발표하여 향후 줄기세포의 이식을 통해서도 청각 기관의 재생과 청력 회복을 도모할 수 있으리라 생각된다.^{23,24)}

결론

난청의 영구성은 내이에 존재하는 유모세포와 신경원세포의 영구적 소실에 의한 것이다. 이러한 난청은 여러 환경적인 요인과 유전적 요인 등에 의해 일차적으로 유모세포의 소실이 일어나고, 이에 따른 이차적 신경원세포의 소실을 가져오게 된다. 따라서 소실된 이들 세포에 대한 치환(replacement) 내지는 재생(regeneration)은 난치성 내이 질환의 치료에 있어 필수적인 과정이다.

이를 위해서는 이들 기관에 내재된 줄기세포의 발현을 촉진하여 증식시키며 필요한 세포로 분화를 유도할 수 있는 방법론적인 연구가 이루어져야 할 것이다. 이를 위해 앞서 언급한 바와 같이 비활동성인 상태의 내이에 존재하는 조직 특이 줄기세포를 활성화 할 수 있는 성장인자나 새로운 약제의 개발과 함께 줄기세포 이식을 통한 방법도 좋은 결과를 얻을 수 있으리라 생각된다.

Acknowledgments

This research was supported by the Basic Research Program through the National Research Foundation of Korea (NRF), funded by the Ministry of Education, Science and Technology (20120007642), and was supported by the Seoul St. Mary's Clinical Medicine Research Program for 2012 through the Catholic University of Korea and the Research Cluster Fund of the Catholic Institute of Cell Therapy.

REFERENCES

- Martinez-Monedero R, Oshima K, Heller S, Edge AS. The potential role of endogenous stem cells in regeneration of the inner ear. *Hear Res* 2007;227(1-2):48-52.
- Okano T, Kelley MW. Stem cell therapy for the inner ear: recent advances and future directions. *Trends Amplif* 2012;16(1):4-18.
- Reynolds BA, Weiss S. Generation of neurons and astrocytes from isolated cells of the adult mammalian central nervous system. *Science* 1992;255(5052):1707-10.
- Ma Y, Zhao H, Zhou X. Topical treatment with growth factors for tympanic membrane perforations: progress towards clinical application. *Acta Otolaryngol* 2002;122(6):586-99.
- Rahman A, von Unge M, Olivius P, Dirckx J, Hultcrantz M. Healing time, long-term result and effects of stem cell treatment in acute tympanic membrane perforation. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2007;71(7):1129-37.
- Wang WQ, Wang ZM, Tian J. [Epidermal stem cells in the tympanic membrane]. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi* 2004;39(12):712-6.
- Knutsson J, von Unge M, Rask-Andersen H. Localization of progenitor/stem cells in the human tympanic membrane. *Audiol Neurotol* 2011;16(4):263-9.
- Park KH, Park SN, Kim BY, Bae SC, Kim JK, Seong YH, et al. Isolation and culture of adult neural stem cells from guinea pig tympanic membrane. *Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg* 2008;51(1):28-32.
- Warchol ME, Lambert PR, Goldstein BJ, Forge A, Corwin JT. Regenerative proliferation in inner ear sensory epithelia from adult guinea pigs and humans. *Science* 1993;259(5101):1619-22.
- Forge A, Li L, Corwin JT, Nevill G. Ultrastructural evidence for hair cell regeneration in the mammalian inner ear. *Science* 1993;259(5101):1616-9.
- Li H, Liu H, Heller S. Pluripotent stem cells from the adult mouse inner ear. *Nat Med* 2003;9(10):1293-9.
- Park KH, Park SN, Seo JH, Yeo SW, Choi HG, Chang KH. Nestin Expression in Proliferating Cells of Cultured Human Vestibular Organs. *Int Adv Otol* 2009;5(1):6-10.
- Taupin P. BrdU immunohistochemistry for studying adult neurogenesis: paradigms, pitfalls, limitations, and validation. *Brain Res Rev* 2007;53(1):198-214.
- Lendahl U, Zimmerman LB, McKay RD. CNS stem cells express a new class of intermediate filament protein. *Cell* 1990;60(4):585-95.
- Wislet-Gendebien S, Hans G, Leprince P, Rigo JM, Moonen G, Rogister B. Plasticity of cultured mesenchymal stem cells: switch from nestin-positive to excitable neuron-like phenotype. *Stem Cells* 2005;23(3):392-402.
- Malgrange B, Belachew S, Thiry M, Nguyen L, Rogister B, Alvarez ML, et al. Proliferative generation of mammalian auditory hair cells in culture. *Mech Dev* 2002;112(1-2):79-88.
- Wang Z, Jiang H, Yan Y, Wang Y, Shen Y, Li W, et al. Characterization of proliferating cells from newborn mouse cochleae. *Neuroreport* 2006;17(8):767-71.
- Lou X, Zhang Y, Yuan C. Multipotent stem cells from the young rat inner ear. *Neurosci Lett* 2007;416(1):28-33.
- Oshima K, Grimm CM, Corrales CE, Senn P, Martinez Monedero R, Géléoc GS, et al. Differential distribution of stem cells in the auditory and vestibular organs of the inner ear. *J Assoc Res Otolaryngol* 2007;8(1):18-31.
- Lee DH. The past, present and future of cochlear stem cell research: we have no conclusion but now we have hope. *Korean J Audiol* 2010;14(3):163-72.
- Rask-Andersen H, Boström M, Gerdin B, Kinnefors A, Nyberg G, Engstrand T, et al. Regeneration of human auditory nerve. In vitro/in video demonstration of neural progenitor cells in adult human and guinea pig spiral ganglion. *Hear Res* 2005;203(1-2):180-91.
- Choi HG, Kim CH, Park SH, Choi MY, Nam SG, Park SC, et al. Isolation and Culture of Adult Neural Stem Cells from Guinea Pig Spiral Ganglion. *TERM* 2009;6(4):938-41.
- Oh JH, Park SN, Choi HG, Choi MY, Han MA, Park KH, et al. Effect of Neurotrophic Factors on Hearing Restoration and Spiral Ganglion Regeneration in Deafened Animal Model. *TERM* 2008;5(4):849-54.
- Choi MY, Yeo SW, Park KH. Hearing restoration in a deaf animal model with intravenous transplantation of mesenchymal stem cells derived from human umbilical cord blood. *Biochem Biophys Res Commun* 2012;427(3):629-36.

정답 및 해설

답 ① Giant cell granuloma

해설 Giant cell granuloma는 1953년에 Henry L. Jaffe가 처음 기술하여 명명하였다. Long bone을 주로 involve하는 Giant cell tumor와는 다르게 주로 두개골에서 발생하며 maxilla와 mandible을 involve하는 경우가 흔하다. 20~30대에 발생하는 giant cell tumor와 다르게 주로 10세에서 25세 사이의 젊은 나이에 발생하며 여자에게서 더 흔하게 발생한다. CT 소견은 오랜 기간동안 병변의 확장으로 인한 bone의 remodeling과 cortical thinning이 관찰되며, 침범된 부비동은 soft tissue density를 보이고 내부에 hemorrhagic 또는 cystic foci를 보인다. 매우 aggressive해서 ethmoid와 sphenoid bone의 destruction이 관찰되기도 하고 clivus나 cribriform plate를 involve하여 두개강 내로 침범하는 경우가 흔하다. MRI 소견은 경계가 잘 그려지는 cystic mass로 보이고 내부에 출혈과 fluid level이 보인다. Heterogenous한 mass이지만 전체적으로 low T1 signal intensity와 low to increased T2 signal intensity와 함께 연부조직의 조영증가가 보인다. 조직학적 소견은 dense fibrous connective tissue 내에 많은 수의 multinucleated giant cells과 small island of vital bone이 특징이다. Multinucleated giant cells은 CD68이 강하게 발현되며 이것은 이 세포들이 histiocyte이거나 macrophage에서 기원했음을 시사한다. 감별해야 할 질환으로 giant cell tumor, aneurysmal bone cyst, Brown tumor of hyperparathyroidism 등이 있다.

답 ② Complete surgical resection

해설 Benign lesion이지만 recurrence rate가 높기 때문에 complete한 surgical excision이 추천된다. 또한, 수술 중에 bleeding을 줄이기 위해 size가 큰 경우 preoperative embolization이 도움이 된다.