

# 전이성 골암 치료를 위한 골 흡수 억제제 골질 개선 효과분석 : 골절 위험성 예방기전

## Analysis of the Effects of Ibandronate on Improvement of Bone Quality for Metastatic Bone Tumor : Preventive mechanism of bone fracture risk

\*이주형<sup>1-2</sup>, 전경진<sup>1</sup>, 김한성<sup>2</sup>, #임도형<sup>1</sup>

\*Lee, Joo Hyung<sup>1-2</sup>, Chun, Keyoung Jin<sup>1</sup>, Kim, Han Sung<sup>2</sup>, #Lim, Dohyung(dli349@gmail.com)<sup>1</sup>

<sup>1</sup>한국생산기술연구원 실버기술개발단, <sup>2</sup>연세대학교 보건과학대학 의공학과

Key words : Metastatic bone tumor, Bone quality, Fracture risk, Ibandronate

### 1. 서론

전이성 골암에 의한 뼈의 골량과 골질의 약화는 골절의 위험성을 증가시키는 것으로 알려져 있다<sup>1</sup>. 골질은 주로 골밀도 및 골의 골화 분포 등이 하나의 지표로서 평가되어지고 있으며, 골질 개선에 대한 다양한 연구가 진행되고 있다<sup>2</sup>. 본 연구에서는 골질 개선에 효과가 있다고 보고되고 있는 골재흡수 억제제를 이용하여 유발한 전이성 골암 모델에 대해 골의 약화 정도를 CT 영상을 통한 복합 빔 이론을 이용, 골의 골화분포의 변화를 비교하여 골질의 개선에 어떠한 효과가 있는지 평가하고자 하였다.

### 2. 방법

실험 동물로는 12주령의 암컷 흰쥐 (Sprague-Dawley Rat, Weight 250±7g) 28마리를 사용하였고, 골재흡수억제제 주입군(IBAN Group), 골암 유발군(TUMOR Group), 항암제군(PAC Group), 정상군(SHAM Group), 의 4개의 그룹으로 나뉘어 정상군(SHAM Group)을 제외한 3개의 군에 박선옥 등<sup>3</sup>에 의해 보고된 전이성 골암의 유발 방법을 이용하여 유발을 실시하였다.

이때 골재흡수 억제제(Ibandronate)는 골암 유발 수술 후 10일 간격으로 IBAN group 각각의 복강내에 주입하였다. 이에 대한 대조 및 평가를 위해 역시 10일 간격으로 항암제(Paclitaxel)를 항암제군(PAC Group) 각각의 꼬리 정맥내에 주입시켜 주었다. 골암 유발군(TUMOR Group)과 정상군(SHAM Group)은 수술 후 어떠한 약물에 의한 조치를 취하지 않았다.

골질의 분석을 위해서는, 먼저 생체 내 미세단층

촬영 시스템(Skyscan 1076, SKYSCAN N.V., Belgium)을 사용하여 0주와 4주에 걸쳐 골질 변화에 관한 재료적 특성 (골화 분포의 정도 : Bone mineralization; 골밀도 : Bone mineral density) 및 구조적 특성(뼈 부피 : bone volume, mm<sup>3</sup> 뼈 체적비: bone volume fraction, %; 뼈 부피당 표면적 : bone surface to volume, 1/mm; 뼈 잔기둥 두께 : trabecular thickness, mm; 뼈 잔기둥간 거리 : trabecular separation, mm; 뼈 잔기둥 개수 : trabecular number, 1/mm; 극관성 모멘트 : mean polar moment of inertia, mm<sup>4</sup> 뼈 단면 두께 : cross-sectional thickness, mm)을 분석하였다. 두 번째로, 골절 위험성 예측을 위해, 복합 빔 이론(ECBT)을 통하여 축 강성도(Axial rigidities), 굽힘 강성도(Bending rigidities), 비틀림 강성도(Torsional rigidity)를 계산하였고 최종적으로 이에 대한 파손하중(Failure load)을 계산하였다.

### 3. 결과

암세포 주입 4주 후, SHAM, PAC, TUMOR group에서의 해면골의 골화 분포의 정도는 모든 구역에서 변화가 크지 않았다. IBAN group에서는 골화 정도가 높은 구역으로 증가하는 경향을 보였다(Fig2). 이에 반해 피질골에서는 골화분포 정도가 Tumor그룹을 제외한 나머지에서 증가하는 경향을 보였으며, 골밀도 역시 TUMOR group(14.0%)에서 감소하는 경향을 보인 반면 IBAN group(46.3%)과 PAC group(13.7%)은 각각 증가하였다. 피질골 골밀도의 경우에 있어서는 TUMOR group(2.0%)에 비해 IBAN group(9.3%)과 PAC group(15.1%)에서 상당한

증가를 보였다. 뼈 잔기둥간 거리의 경우는 PAC group(11.5%)이 증가하였지만, TUMOR group(45.1%)에 비해 증가 정도가 낮았고, IBAN group(15.5%)에서는 감소하는 경향을 보였다. 뼈 잔기둥 개수의 경우는 TUMOR group(14.9%)에서 감소하는 추세를 보이는 반면, PAC group에서는 TUMOR group에 비해 감소폭이 적었고(6.0%) IBAN group의 경우는 크게 증가하였다(31.4%). ECBT를 통하여 얻어진 파손하중은 PAC group(87.0%)에서 상대적으로 높은 증가율을, Tumor group(26%)에서 상대적으로 낮은 증가율을 보였으며, 특히 IBAN group은 SHAM group과 비슷한 파손하중으로 까지 회복 경향을 보였다(109%).

#### 4. 결론

골질은 4주에 걸쳐 피질골의 분포에서 골 재흡수 억제제 군과 항암제 군에서 골밀도가 점차적으로 회복되는 경향을 보였으며, 이는 복합 빔 이론을 통한 골절위험성 예측 결과에서도 파손하중이 정상군을 제외한 다른 군들에 비해 상대적으로 높아짐을 확인하였다. 이것은 골질의 개선이 골암에 의한 골절위험성을 예방하는 효과를 보였다고 보여진다. 따라서 이 연구를 통해 골 재 흡수 억제제의 생체 역학적 골질 치료효과 정도를 판단 할 수 있었으며, 이는 전이성 골암에 의한 골질의 악화를 골 재흡수 억제제의 골질 치료효과에 대한 정량적인 데이터를 제시함으로써 앞으로의 골암에 의한 골절위험성 치료 연구에서 효과적인 지표가 될 것으로 사료된다.

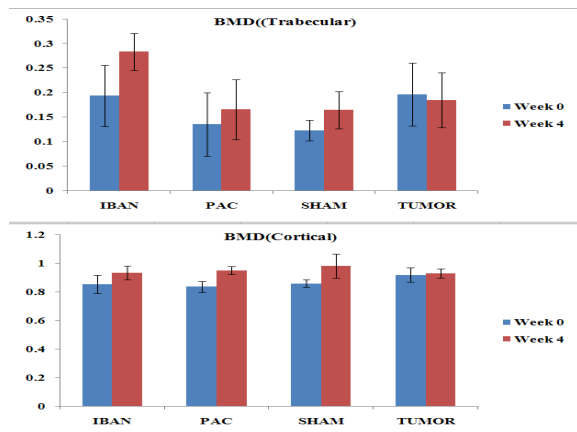


Fig. 1 Alteration of relative variations for bone mineral density; mean±standard deviation

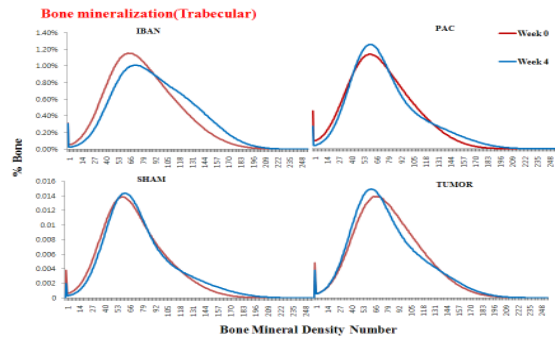


Fig. 2 Changes in bone mineralization from 0 week to 4week (Trabecular Bone)

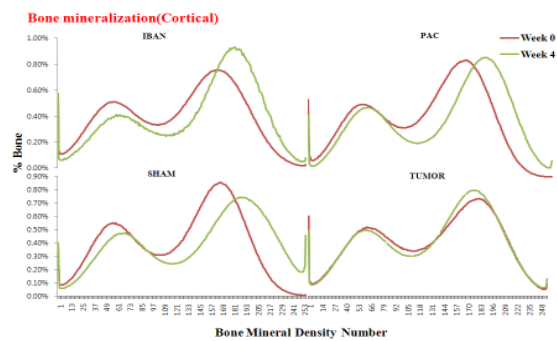


Fig. 3 Changes in bone mineralization from 0 week to 4week (Cortical Bone)

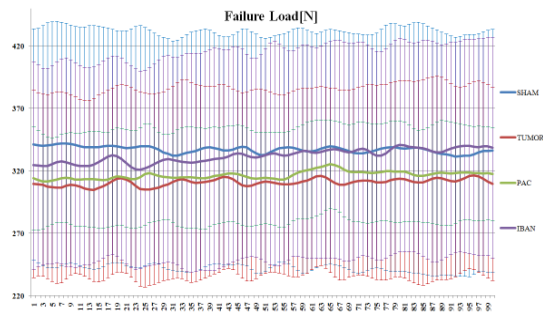


Fig. 4 Failure load of Sham, Tumor, Pac and Iban group

#### 참고문헌

- Jenni M. Buckley, "The bisphosphonate, zoledronic acid, induces apoptosis of breast cancer cells: evidence for synergy with paclitaxel", *British Journal of Cancer*, **84(8)**, pp.1126-1134, 2001
- C. H. Turner, "Biomechanics of Bone : Determinants of Skeletal Fragility and Bone Quality", *Osteoporosis International*, **13**, 97-104, 2002
- 박선욱, 임도형, "전이성 골암 연구를 위한 동물모델 개발 및 검증", *Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, pp.16-23, 2010