

장기간의 dexamethasone 투여 및 편측 하지 고정에 의한 골조송증에서 calcitonin의 작용

원자력 병원 핵의학과

임 상 무 · 홍 성 운

내 과

이 진 오 · 강 태 응

= Abstract =

The Effect of Calcitonin in the Rat Osteoporosis Induced by the Immobilization and Long-term Glucocorticoid Use

Sang Moo Lim, M.D. and Sung Woon Hong, M.D.

Department of Nuclear Medicine, Korea Cancer Center Hospital, Seoul, Korea

Jin Oh Lee, M.D. and Tae Woong Kang, M.D.

Department of Internal Medicine

It is well known that the glucocorticoid suppresses the osteoblast and the calcitonin suppresses the osteoclast. If the calcitonin prevents the osteoporosis with increased Tc-99m MDP uptake in the long-term use of glucocorticoid, then the calcitonin has some activating effect on the bone formation. The immobilization operation was done on the left hind-leg of 16 male Sprague-Dawley rats weighing about 300 g each. For 12 weeks after operation, 8 rats were injected 0.5 mg/kg dexamethasone, and the other 8 rats were injected 0.5 mg/kg dexamethasone and 1 \bar{u} /kg eel calcitonin. The bone mineral content was measured by the single photon absorptiometry and the Tc-99m MDP uptake was used as an index of the osteoblastic activity.

1) The Tc-99m MDP uptakes in the dexamethasone treated group were lower than those in the dexamethasone and calcitonin treated group, and there was no significant difference in Tc-99m MDP uptakes between the immobilized and normal femurs.

2) The bone mineral contents in the dexamethasone treated group were significantly lower than in the dexamethasone and calcitonin treated group, and the immobilized femurs had lower BMC than normal femurs.

3) The slope of regression between the BMC and Tc-99m MDP uptake was stiff in the dexamethasone treated group, and flat in the dexamethasone and calcitonin group, which shows discrepancy between the bone resorption and formation resulting prevention of net bone loss in the dexamethasone and calcitonin treated group. In conclusion, the calcitonin has some effect on the bone formation, and further studies with urinary hydroxyproline and cyclic AMP are expected.

서 론

생리적 혈청농도 이상의 glucocorticoid에 장기간 노출되면 거의 불가피하게 골결핍증이 오게 되며, 이때 골손실의 양상은 특징적인 분포를 보여, 해면골(trabecular bone)이 많은 척추, 늑골 등의 골손실이 심하고, 피질골(cortical bone)이 많은 장골(long bone)의 골손실은 심하지 않다^{1,2)}. 따라서 임상적으로는 척추의 압축성 골절(compression fracture)이 흔히 관찰되며³⁾, 골손실의 정도는 steroid사용총량(cumulative dose)에 직접적으로 비례한다⁴⁾. glucocorticoid의 사용에 의한 골손실의 경향은 연령, 성별, 인종, 폐경기 전후, 관절의 기능적 상태와 관계없이 진행된다⁵⁾. 전체적으로 glucocorticoid사용 환자에서의 골절의 빈도는 8~18%로 glucocorticoid를 사용하지 않은 환자보다 2~3배 높다. 장기간 glucocorticoid를 사용한 환자의 뼈의 조직학적 소견은 골형성의 상대적인 감소와 골흡수의 증가가 뚜렷하며, 파골세포(osteoclast)의 숫자, 활성 및 골 흡수장소(resorption site)의 증가가 보인다. 골형성의 감소는 glucocorticoid에 의한 조골세포(osteoblast)의 기능억제가 기존 조골세포의 collagen 및 osteocalcin합성 감소와 전구세포의 분화 감소로 나타난다^{6~8)}. 또한 체외 실험에서 glucocorticoid는 PTH나 1,25(OH)₂D₃의 조골세포에 대한 억제기능을 높이는 것이 알려져 있다^{9~11)}. 골 흡수의 증가는 파골세포에 대한 glucocorticoid의 직접적인 자극 또는 PTH의 분비 증가에 의한 간접적인 효과에 의한 것으로 여겨진다^{12,13)}. Glucocorticoid가 장 calcium흡수를 억제하는 것은 잘 알려져 있으나^{11,14)}, glucocorticoid가 vitamin D의 25-OH D 또는 1,25-(OH)₂D₃로의 hydroxylation에 영향을 주지 않으며, 장기간 glucocorticoid사용 환자의 혈청 25-OH D농도가 정상대조군과 차이가 없음이 알려져 있어^{11,14~16)}, 장 calcium흡수의 억제는 장 세포의 calcium transport process에 glucocorticoid가 직접적인 영향을 주는 것으로 여겨진다.

Immobilization에 의한 골손실은 해당부위의 remodeling과정에서 골형성을 촉진하는 물리적인 자극이 없어지면서 골흡수의 양보다 골형성의 양이 적어져 일어나며, 피질골이 많은 장골에서 흔히 관찰된다. 류마

티양 관절염에 glucocorticoid를 장기간 투여한 경우에는 해면골과 피질골의 손실이 함께 관찰되어 immobilization에 의한 골손실과 glucocorticoid에 의한 골손실이 가산적(additive)으로 나타난다¹⁷⁾.

이러한 glucocorticoid의 장기간 사용에 의한 골손실을 막기 위하여 glucocorticoid의 격일 투여법이 시도되었으나 효과적이지 못하고^{18,19)}, calcium, 1,25-(OH)₂D₃ 등으로 장 calcium흡수를 증가시켜 PTH의 분비를 감소시키는 방법이 연구되었으나^{10,11)}, hypercalciuria에 의한 신석증의 위험이 커지고²⁰⁾, 파골세포의 억제와 함께 조골세포의 억제가 나타나는 것이 문제점이며, 특히 vitamin D를 사용할 때는 intoxication과 신 및 혈관 손상을 예방하기 위한 주기적인 혈청 및 뇨중 calcium농도의 측정이 필요하다²¹⁾.

Calcitonin은 32 아미노산의 단백호르몬으로 1-7에 S-S bond가 있으며, 주로 갑상선의 C세포에서 분비되는 것으로 알려져 있었으나, 뇌하수체, 췌장, 부신, 흉선, 고환, 난소, 폐, 소화관 등에 존재함이 알려져 있다. 어류와 원색 동물에도 존재하여 PTH보다 오래된 호르몬이라 여겨지며, somatostatin을 닮은, 골 흡수억제, 위산분비 억제, lipolysis억제, 식욕 억제, 염증 억제, 동통 억제등 여러가지 억제기능을 가지고 있다. Calcitonin의 뼈에 대한 작용은 파골세포의 수용체에 직접 작용하는 골 흡수의 억제가 주이지만, 조골세포의 분열 및 collagen합성을 촉진한다는 보고들이 있다. 이러한 현상은 생물의 진화과정에서 오래된 호르몬인 calcitonin이 단세포 동물에 있어서는 세포내의 calcium의 움직임을 조절하고, 다세포 동물에서는 paracrine 혹은 neurotransmitter로 역할하여, 골 또는 신장에서 calcium의 동태를 조절하는 것으로 추측할 수 있는데, 골조송증의 병인론에서 calcium infusion에 대한 calcitonin의 반응이 연령의 증가에 반비례하여 감소하며, 여성에서 남성보다 반응이 작다는 보고가 있다²²⁾. 갑상선 전절제술 후의 골손실은 calcitonin의 결핍에 의한 것으로 생각되나, 혈장 calcitonin의 농도와 골무기물 함량 간에 직접적인 상관관계가 증명되지 못하여, 뼈에 대한 calcitonin의 효과는 생리적 농도보다는 약리학적 농도에서 기대된다²³⁾. 폐경기 후의 골조송증에서 calcitonin의 투여로 골 무기물 함량 및 전신 calcium량이 증가하였다는 보고들이 있다^{24,25)}.

이상을 요약하면, Glucocorticoid에 의한 골손실을

조골세포의 증식, 분화 및 기능의 직접적인 억제에 coupling이 되지않는 골흡수의 진행이 그 병인기전으로 받아들여지고 있으며, glucocorticoid자체의 파골세포에 대한 효과는 억제 또는 자극의 논란이 있다. Calcitonin의 골결핍증 치료효과는 주로 파골세포의 기능을 직접 억제하는 것이며, 조골세포의 기능을 촉진할 것이라는 주장도 있다. 본 연구의 목적은 glucocorticoid의 장기간 사용과 편측하지고정에 의한 골손실을 calcitonin이 예방할 수 있는가와 calcitonin이 파골세포의 억제 이외에 조골세포의 자극기능이 있는가를 보기 위한 것이다.

재료 및 방법

1. 재 료

체중 250~300 gram의 웅성 Sprague Dawley백서 16마리를 대상으로 하였고, 8마리씩 2군으로 나누어 dexamethasone투여군과 dexamethasone과 eel calcitonin 동시 투여군으로 하였다.

bone density는 Norland사의 Model N2780X3 Bone Densitometer를 사용하여 single photon absorptiometry법으로 하였고, Tc-99m MDP는 한국에너지연구소의 제품을 사용하였으며, Aloka사의 animal wholebody counter를 이용하여 방사능을 측정하였다.

2. 방 법

체중 250~300의 웅성 Sprague Dawley계 백서를 sodium thiopental을 정맥주사하여 마취시킨 후, 우측 하지의 후부 정중선을 따라 피부를 절개한 후, patella tendon 및 Achilles tendon을 절단하고, 동측 절개선끼

리 봉합하여, 우측 하지 전체가 피부속에 파묻히게 수술 하였다(Fig. 1). Dexamethasone투여군 및 dexamethasone과 calcitonin 동시 투여군을 각각 8마리씩으로 하여, 수술후 8일째 부터 주 2회 dexamethasone 0.5 mg/kg 또는 dexamethasone 0.5 mg/kg와 eel calcitonin 1 \bar{u} /kg를 근육주사하였다. 약물투여 12주 째에 10 uci의 Tc-99m MDP를 정맥주사하고 2시간뒤 희생시켜 양쪽 대퇴골과 제 2~4 요추를 적출하여 방사능을 구하였다. Tc-99m의 방사능이 측정할 수 없게 감소된 후, 각 대퇴골과 요추의 중간 부위에서 single photon absorptiometry를 시행하여 골 무기물함량을 측정하였다. 각각의 측정치를 체중으로 나누어 교정한 값으로 비교하였으며, Student t test와 Mann-Whitney test를 사용하여 $p < 0.05$ 의 유의수준으로 검정하였다.

결 과

1. 실험기간중 체중의 변화

백서의 체중은 수술후 첫째 주에는 감소하였으나, 둘째 주에는 수술 전 상태로 회복하였으며, 이후 정상적인 체중의 증가양상을 보였다(Fig. 2).

2. Tc-99m MDP 섭취율의 비교

Dexamethasone 또는 dexamethasone 및 calcitonin 투여 12주 후의 Tc-99m MDP의 전신 섭취율은 양군 간에 차이가 없었으나, 대퇴골 및 요추의 섭취율은 dexamethasone투여군에서 dexamethasone과 calcitonin투여군에서 보다 유의하게 낮았으며, 각 개체에서 수술한 쪽과 정상쪽의 차이는 없었다(Table 1). 이는 잘 알려진 대로 Dexamethasone에 의해 조골세포가

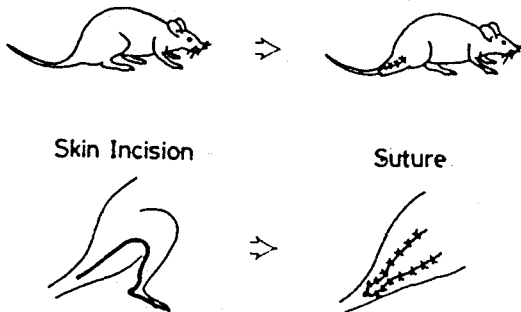


Fig. 1. Method of operation.

Table 1. Tc-99m MDP Uptake Indices 12 Weeks After Dexamethasone or Dexamethasone and Calcitonin Injection Started (Body Weight Corrected)

Group	Whole Body	Normal Femur	Operated Femur	Spine
Dexamethasone M	40.87	3.63	3.53	4.60
Sd	6.41	0.45	0.34	0.81
Dexamethasone M	41.49	4.43	4.34	5.39
+Calcitonin Sd	6.84	0.91	0.95	1.04

% of injected dose / gram of tissue

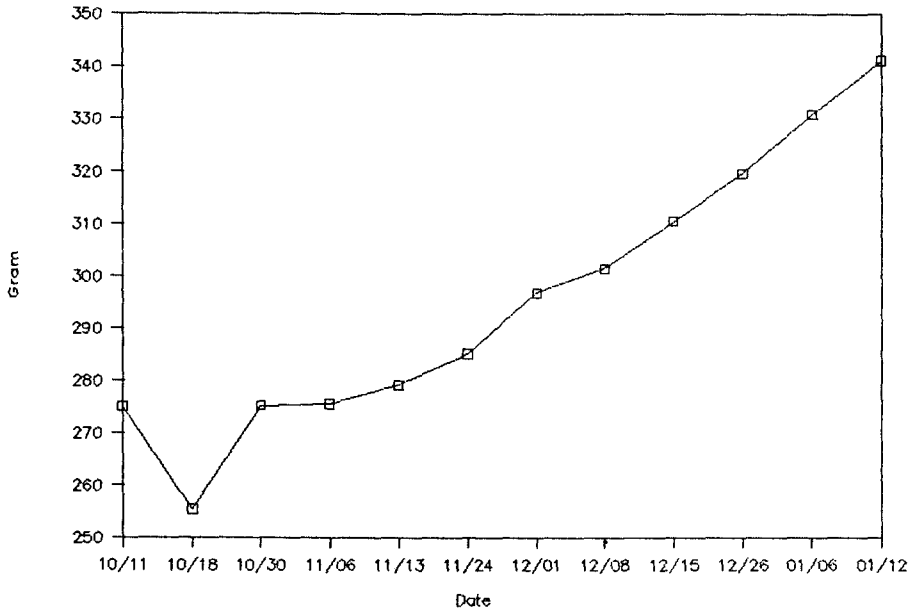


Fig. 2. Change of body weight after operation.

Table 2. Bone Mineral Content in 12 Weeks of Dexamethasone and Calcitonin Injection (Body Weight Corrected)

Group		%BMC		%BW		%BMC/BW	
		Operated	Normal	Operated	Normal	Operated	Normal
Dexamethasone	M	2.54	2.72	9.21	9.20	6.29	6.74
	Sd	0.37	0.33	0.74	0.61	0.96	0.92
Dexamethasone +Calcitonin	M	2.62	2.79	9.86	10.02	6.83	7.17
	Sd	0.18	0.20	1.14	1.07	0.43	0.64

억제되며, calcitonin이 파골세포를 억제하는 것 외에 dexamethasone에 의한 조골세포의 억제를 예방하거나 조골세포의 활성을 증가시키는 것으로 해석된다. 또한 immobilization이 조골 세포의 활성을 억제하지는 않는 것으로 여겨진다.

3. 골무기물 함량의 비교

Dexamethasone 또는 dexamethasone과 calcitonin 투여 12주 후의 골무기물 함량은 dexamethasone투여군의 대퇴골이 dexamethasone과 calcitonin투여군의 대퇴골 보다 유의하게 낮았으며, 수술한 쪽과 정상 대퇴골의 골 무기물 함량의 비가 dexamethasone투여군에서 유의하게 낮았다(Table 2). 이는 dexamethasone

투여와 편측하지 고정기 가산적으로 골손실을 초래하였으며, calcitonin이 예방적 효과가 있음을 보여준다.

4. 건조 후 대퇴골의 무게, Tc-99m MDP 섭취율 및 골무기물 함량의 상관관계

건조 후 대퇴골의 무게와 골무기물 함량의 지표들은 BMC, BW, BMC/BW 모두 유의한 상관관계를 보였다(Fig. 3, 4, 5). Tc-99m MDP 섭취율과 골무기물 함량의 상관관계는 dexamethasone투여군에서는 1.949의 기울기를 가지나, dexamethasone과 calcitonin투여군에서는 0.340의 기울기를 보여, Tc-99m MDP 섭취율의 감소가 dexamethasone투여군에서는 골무기물 함량의 감소를 초래하나, dexamethasone과 calcitonin투여군

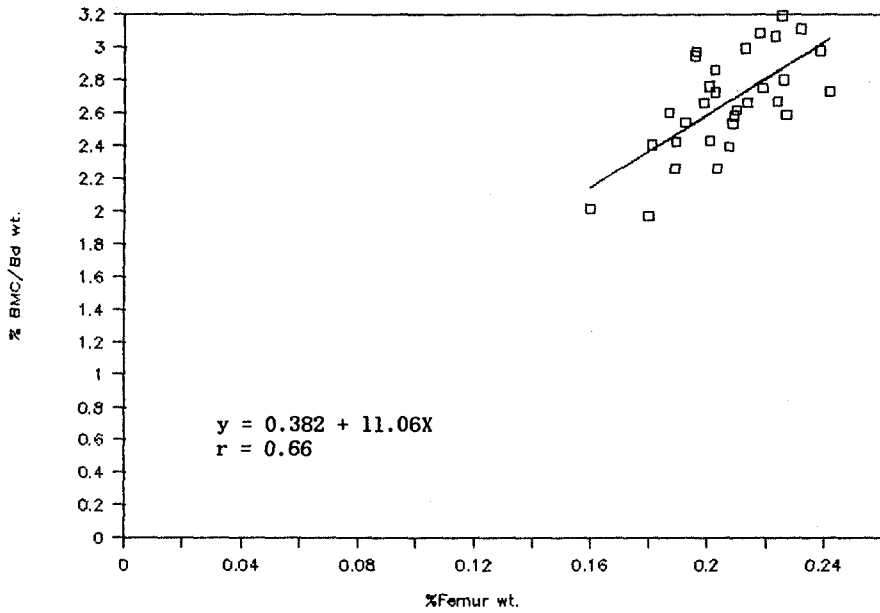


Fig. 3. Correlation between body-weight corrected dry femur weight and bone mineral content (BMC) of femur.

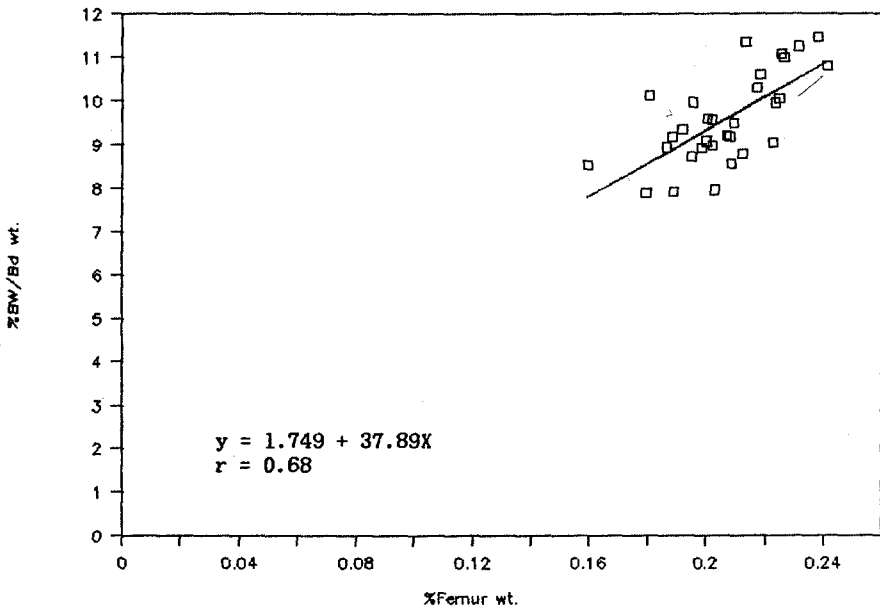


Fig. 4. Correlation between dry weight and bone width (BW) of femur.

에서는 골무기물 함량에 영향을 주지않음을 알 수 있다 (Fig. 6, 7). 이는 dexamethasone투여 후 조골세포의 활성이 억제되어 골흡수의 속도에 골형성이 따르지 못해

골결핍이 초래되며, dexamethasone과 calcitonin동시 투여 시 calcitonin에 의해 파골세포의 활성이 억제되어 골흡수가 느려져 dexamethasone에 의해 조골세포가

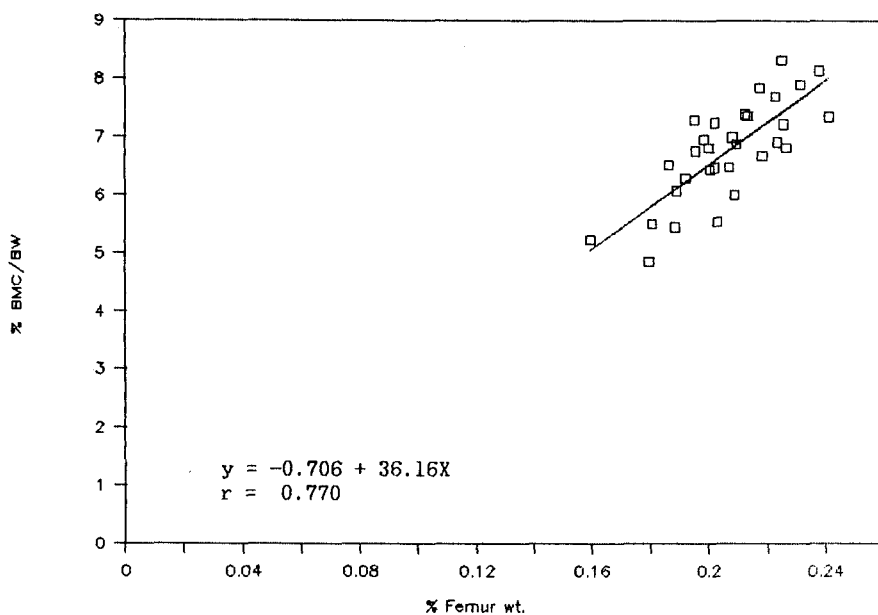


Fig. 5. Correlation between body-weight corrected dry weight and BMC/BW.

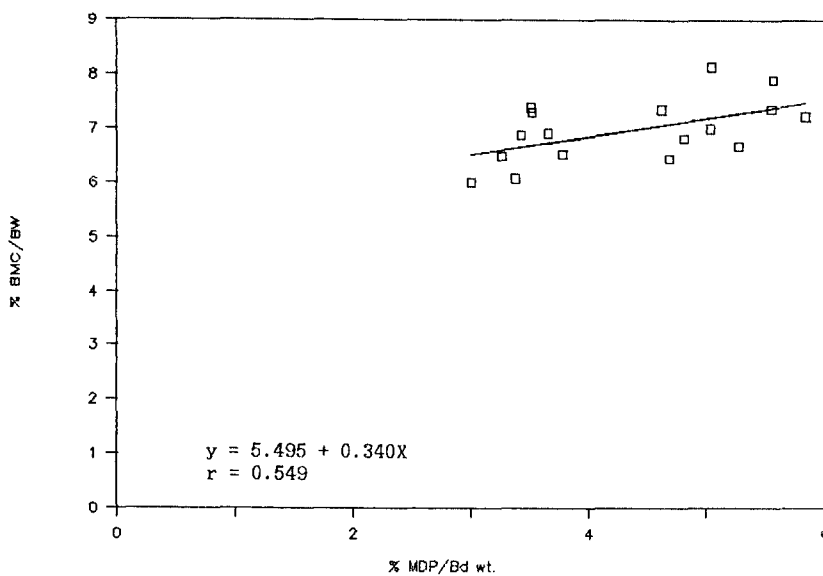


Fig. 6. Correlation between Tc-99m MDP uptake and body-weight corrected BMC/BW of femur in dexamethasone and calcitonin treated rats.

억제되어도 골결핍이 일어나지 않는 것으로 해석된다. 건조 후 대퇴골의 무게와 Tc-99m MDP섭취율의 상관관계는 조골세포의 활성의 감소가 골밀도의 감소를 초래하는 것을 보여준다(Fig. 8).

고 안

최근 분자 생물학의 발달로 골흡수와 형성의

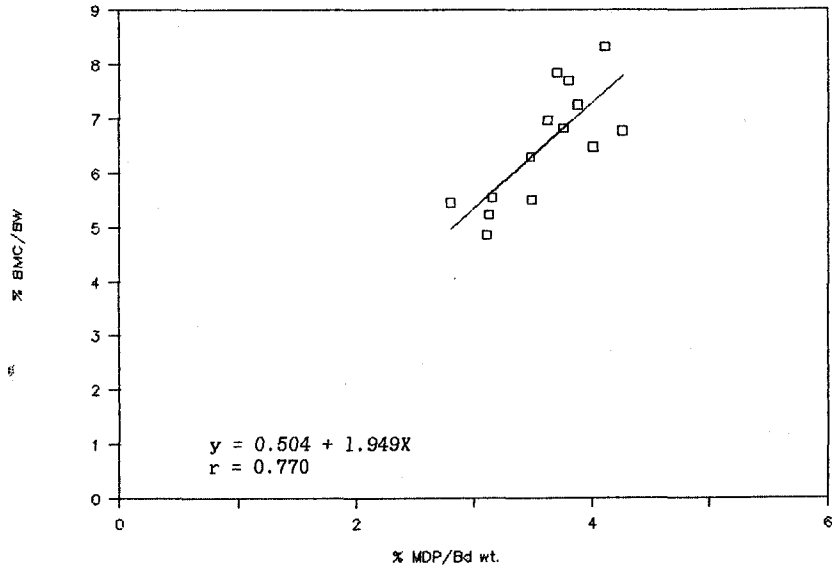


Fig. 7. Correlation between Tc-99m MDP uptake and body-weight corrected BMC/BW of femur in dexamethasone treated rats.

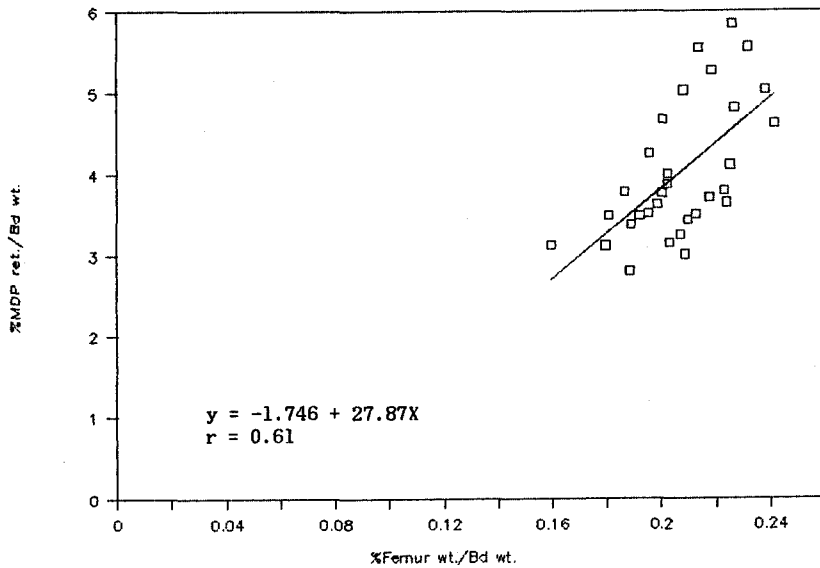


Fig. 8. Correlation between Tc-99m MDP uptake and body-weight corrected dry femur weight.

remodeling에 관계하는 골개조기구에 있어서 파골세포의 분화, 유도, 활성화 및 골흡수, 이어서 일어나는 조골세포의 분화, 활성화, 골형성의 세포연쇄작용에 대하여 많은 사실이 밝혀졌다. 골조직에서는 피질골, 해면

골, 장관골, 편평골등 뼈의 종류를 가리지 않고 항상 개조현상이 일어나고 있어, 중력이나 근육운동등에 의한 물리적인 힘, 각종 호르몬, 신경자극 등에 의하여 직접 간접적으로 조절되고 있다. 조골세포와 파골세포는 서

로 영향을 주면서 골형성과 흡수 간의 동적 평형을 유지하고 있는데, 이것은 basic multicellular unit of bone turnover (BMU)라고 불리는 일련의 작용계에 의한 것으로^{26,27)}, humoral 또는 국소적 자극에 뒤따르는 파골세포의 출현에서 시작되어, 작은 흡수굴(resorption pit) (해면골에서의 Howship's lacuna 또는 피질골에서의 longitudinal cutting cone)을 형성하여 골흡수가 시작되면, 파골세포는 다른 곳으로 이동하여 가고, cement line이 퇴적되는 active reversal phase를 거쳐, 활성화된 cuboidal조골세포가 나타나서 석회화되지 않은 유기기질(matrix, osteoid)을 생산하고, 이에 뒤따라 석회화가 이루어진다. 흡수굴이 새로운 뼈로 채워지면 조골세포는 matrix의 합성능력을 잃고 납작해져서 lining cell (osteocyte)이 되며, 이러한 골흡수 후의 같은 양의 골형성은 coupling이라 하는 조골세포와 파골세포 간의 복잡한 세포간의 정보전달에 의하여 진행된다^{28,29)}.

Glucocorticoid는 rat osteoblast-like bone cell의 sparse culture에서 세포분열을 억제하나, dense culture에서는 촉진하며, mouse에서는 어떤 cell 밀도에서도 분열을 억제하여 species-specific한 현상이 알려져 있다³⁰⁾. Glucocorticoid는 초기에 collagen합성과 alkaline phosphatase역가를 약간 증가시키나³¹⁾, 주된 직접적인 효과는 골형성의 억제이며, 세포배양에서 collagen의 합성과 1,25 (OH)₂D₃ 수용체 숫자, alkaline phosphatase역가를 감소시키며, PTH에 의한 cyclic AMP생성의 증가를 보인다^{31,32)}.

Bone remodeling에 필요한 시간은 resorption period가 피질골이나 해면골에서 2~4주, formation period가 2~3개월인 것으로 알려져 있다³³⁾. 골흡수 속도는 흡수표면에 수직방향으로 5~10 um/day, 평행방향으로 20~40 um/day이고, 해면골에서 50~60 um정도, 피질골에서 100~200 um정도 흡수되며, 골형성 속도는 유기기질 형성속도는 폭 40~50 um의 osteoid가 2~3 um/day, 석회화는 1~2 um/day로 알려져 있다²⁸⁾. 본 연구에서 실험기간 12주는 한 remodeling cycle정도로, 이를 더 연장하면 각구간의 결과의 차이는 더욱 현저해질 것으로 생각된다.

골조송증의 실험모델은 여러가지가 있으나, 인간의 골대사와 유사한 것은 개이지만, 여러가지 문제점이 있어, 제일 손쉬운 백서를 사용하는 것이 보편적이다. 생

후 7~8개월의 백서를 사용하면 뼈의 길이의 성장이 생후 6개월이면 정지하기 때문에 충분하다. 저 calcium사료를 먹이면 피질폭의 40~50% 감소가 오나, 오래 사육하기 어렵다. 저 calcium사료에 immobilization을 병용하면 additive한 효과가 얻어지며, Vitamin D도 제거하면 osteomalacia가 된다. 높은 농도의 인을 투여하면 hyperphosphatemic hyperparathyroidism이 유발된다. 폐경후 골조송증의 model로 ovariectomy가 사용되며, 6개월에 10%정도의 골손실이 초래되어, 장기간의 실험에도 불구하고 뚜렷한 감소를 관찰하기 어렵다. immobilization에 의한 감소는 sciatic neurotomy의 경우 10% 정도, hemicordotomy의 경우 15~20% 저하를 보인다. Tendon을 절단하는 방법과 하지를 봉합하는 방법도 있는데, 이쪽이 신경을 남긴채이지만 체중을 부담하지 않게된다. Talcum을 이용한 염증에 의한 골손실은 PTH와 관계없는 골손실 model의 예이다³⁴⁾. 골밀도의 측정법으로는 x-ray film photodensitometry, 건조중량의 측정, ash weight의 측정, 골대사의 동적 평형상태를 보는 histomorphometry, Calcim-45의 흡착, C-14 proline의 섭취 등을 보는 방법이 있어, 각기 실험목적에 따라 사용하게 된다.

골형성의 지표로서 Tc-99m MDP의 섭취율은 널리 이용되고 있으며^{35,36)}, 뼈에 섭취되지 않은 방사능이 신장을 통하여 배설됨이 24시간 전신 정체를 또는 24시간 노 배설물로 bone turnover의 역상관관계의 지표로 이용되게 한다^{37,38)}. Tc-99m MDP섭취율은 정상인에서 노중 creatinine배설과 역상관관계가 있으며, 골조송증 환자에서 높게 관찰되고 calcium이나 vitamin D로 치료한 후 감소하는 것이 보고되어 있다³⁹⁾. 이것은 조골세포에 의한 osteoid의 생산이 증가된 소견과 일치하며, 골흡수의 항진에 뒤따라 골형성이 증가된 것으로 인정된다. Paget's병에서 calcitonin투여 후 Tc-99m MDP의 섭취율의 감소가 관찰되며, 국소적 골흡수의 치료 후의 감소를 반영한다⁴⁰⁾. 이러한 현상은 rat tibia의 골수를 제거한 후 골재생과정에서 Tc-99m MDP가 새로 형성된 trabeculae의 석회화 부위에 섭취되는 것이 알려져, 골형성의 석회화 과정을 나타내는 것임이 밝혀졌다⁴¹⁾. 본 실험의 결과의 골밀도와 Tc-99m MDP의 관계도 골형성의 정도를 나타내는 것이다.

만일 calcitonin의 작용이 파골세포의 억제뿐이라면, glucocorticoid를 양군 모두 투여한 상황에서 Tc-99m

MDP섭취율이 차이가 없어야 하며, 오히려 골흡수에 couplin되는 골형성이 감소하여 Tc-99m MDP섭취율이 감소할 것으로 생각된다. 본 실험의 결과는 calcitonin이 파골세포를 억제하는 효과이외에 골형성을 촉진시키는 효과도 있는 것으로 해석된다.

Immobilization에 의한 골손실의 기전은 circulatory stasis와 acidosis, PTH에 대한 감수성의 증가등이 추측된다. 이경우 histomorphometry상 골 피질폭은 감소하며 그밀도도 감소하고, 건조중량, 회분중량도 감소하여 전체 해면골의 양은 감소하나 fractional formation과 resorption은 증가되어 있다. Ca-45의 흡착, 또는 C-14 proline의 섭취도 증가하는데, 골흡수의 증가에 따라 PTH가 감소하고 1,25(OH)₂D₃의 감소와 장 calcium의 흡수의 감소가 뒤따르게 한다. 본 실험의 model은 이러한 immobilization에 의한 골흡수의 증가를 calcitonin으로 예방할 수 있으며, glucocorticoid의 장기간 사용에 의한 골형성의 감소를 calcitonin이 예방할 수 있음을 보여주는 것이나, glucocorticoid에 의한 파골세포의 영향을 평가하기 위하여는 뇨중 hydroxyproline의 배설을 HPLC를 이용하여 측정하는 것이 필요하며, glucocorticoid투여 후 이것이 증가한다면 골흡수를 촉진시킨 것으로 볼 수 있을 것이다. 또한 PTH의 이러한 상황에서의 역할을 알기 위하여는 뇨중 cyclic AMP의 측정이 필요하여, 계속적인 연구를 요한다.

결 론

Glucocorticoid와 immobilization에 의한 골손실의 병태생리와, 이 경우의 calcitonin의 효과 및 작용기전을 알아보기 위하여, Sprague Dawley백서에 편측 하지 고정 수술을 한 후, dexamethasone 0.5 mg/kg 또는 dexamethasone 0.5 mg/kg와 eel calcitonin 1 u/kg를 12주간 투여하여 Tc-99m MDP 10 uci를 정맥주사하고 2시간 뒤에 희생시켜 양쪽 대퇴골을 적출하여 방사능을 측정하고, 각 대퇴골의 중간부위에서 single photon absorptiometry를 시행하여 골무기물 함량을 구하였다.

1) Dexamethasone투여군의 대퇴골 및 요추의 Tc-99m MDP섭취율은 dexamethasone과 calcitonin 동시 투여군에서보다 유의하게 낮았으며 각 개체에서 수

술한 쪽과 정상쪽의 차이는 없어, calcitonin이 조골세포의 활성을 증가시키며, immobilization이 조골세포의 활성을 억제하지는 않는 것으로 여겨진다.

2) Dexamethasone투여군의 대퇴골의 골무기물 함량은 dexamethasone과 calcitonin 동시투여군에서 보다 유의하게 낮았으며, 수술한 쪽이 정상쪽 보다 유의하게 낮아, dexamethasone투여와 편측하지 고정이 가산적으로 골손실을 초래하였으며, calcitonin이 이를 예방하였다.

3) Tc-99m MDP섭취율과 골무기물함량의 상관관계는 dexamethasone투여군에서는 1.949의 기울기를 가지나, dexamethasone과 calcitonin동시 투여군에서는 0.340의 기울기를 보여, dexamethasone의 투여 후 골형성 억제가 골흡수의 속도를 따르지 못하여 골결핍이 초래되며, calcitonin이 골형성 억제를 방지하고 골흡수를 억제하는 것으로 보인다.

이상에서 dexamethasone이 골형성을 억제하며, calcitonin이 이를 방지하고 동시에 골흡수를 억제하는 것을 알 수 있었으며, hydroxyproline이나 cyclic AMP의 뇨중 배설 측정, histomorphometry등에 의한 추가적인 연구가 기대된다.

REFERENCES

- 1) Sussman ML, Copelman B: *The roentgenologic appearance of the bones in Cushing's syndrome. Radiology 39:288, 1942*
- 2) Howland WT, Pugh DG, Sprague RG: *Roentgenologic changes of the skeletal system in Cushing's syndrome. Radiology 71:69, 1958*
- 3) Curtiss PM, Clark WS, Herndon CH: *Vertebral fractures resulting from prolonged cortisone and corticotropin therapy. JAMA 156:467, 1954*
- 4) Hahn TJ, Boisseau VC, Avioli LV: *Effect of chronic corticosteroid administration of diaphyseal and metaphyseal bone mass. J Clin Endocrinol Metab 39: 274, 1974*
- 5) Dykman TR, Gluck OS, Murphy WA, et al: *Evaluation of factors associated with glucocorticoid-induced osteopenia in patients with rheumatic disease. Arthritis Rheum 28:361, 1985*
- 6) Jowsey J, Riggs BL: *Bone formation in hypercortisolism. Acta Endocrinol 63:21, 1970*
- 7) Reid IR, Chapman GE, Fraser TRC, et al: *Low*

- serum Osteocalcin levels in glucocorticoid-treated asthmatics. *J Clin Endocrinol Metab* 62:379, 1986
- 8) Chyun YS, Kream BE, Raisz LE: Cortisol decreases bone formation by inhibiting periosteal cell proliferation. *Endocrinology* 114:477, 1984
 - 9) Wong GL, Lukert BP, Adams JS: Glucocorticoids increase osteoblast-like bone cell response to 1, 25(OH)₂ D₃. *Nature* 285:254, 1980
 - 10) Halm TJ, Halstead LR, Teitelbaum SL, Hahn BH: Altered mineral metabolism in glucocorticoid-induced osteopenia: Effect of 25-hydroxyvitamin D administration. *J Clin Invest* 64:655, 1979
 - 11) Dykman TR, Haralson KM, Gluck OS, et al: Effect of 1, 25-dihydroxy-vitamin D and calcium on glucocorticoid-induced osteopenia in patients with rheumatic disease. *Arthritis Rheum* 27:336, 1984
 - 12) Fucik RF, Kukreja SC, Hargis GK, et al: Effect of glucocorticoids on function of the parathyroid gland in man. *J Clin Endocrinol Metab* 40:152, 1975
 - 13) Au WYW: Cortisol stimulation of parathyroid gland secretion by rat parathyroid glands in organic culture. *Science* 193:1015, 1976
 - 14) Hahn TJ, Halstead LR, Baran DT: Effects of short-term glucocorticoid administration on intestinal calcium absorption and circulating vitamin D metabolite concentrations in man. *J Clin Endocrinol Metab* 52:111, 1981
 - 15) Kimberg DV, Baerg RD, Gershon E, et al: Effect of Cortisone treatment on the active transport of calcium by the small intestine. *J Clin Invest* 50:1309, 1971
 - 16) Favus MJ, Kimberg DV, Miller GN, et al: Effects of cortisone administration on the metabolism and localization of 25-hydroxy-cholecalciferol in the rat. *J Clin Invest* 52:1328, 1973
 - 17) Adinoff AD, Hollister JR: Steroid-induced fracture and bone loss in patients with asthma. *N Engl J Med* 309:265, 1983
 - 18) Sheagren JN, Jowzey J, Bird DC, et al: Effect on bone growth of daily versus alternate-day corticosteroid administration: An experimental study. *J Lab Clin Med* 89:120, 1977
 - 19) Gluck OS, Murphy WA, Hahn TJ, Hahn BH: Bone loss in adults receiving alternate day glucocorticoid therapy: A comparison with daily therapy. *Arthritis Rheum* 24:892, 1981
 - 20) Hahn TJ, Halstead LR, Strates B, et al: Comparison of subacute effects of oxazacort and prednisone on mineral metabolism in man. *Calcif Tissue Int* 31:109, 1980
 - 21) Goldman IM, Ahn Y-H, Wheeler MF: Vitamin D and hypercalcemia. *JAMA* 254:1719, 1985
 - 22) Deftos LJ, Weisman MH, Williams GW, et al: Influence of age and sex on plasma calcitonin in human beings. *New Engl J Med* 302:1351, 1981
 - 23) Nishizawa Y, Hagiwara S, Iba K, et al: Calcitonin in Osteoporosis: Its pharmacological actions. *Proceeding Int symposium on calcium regulating system* p148, 1988
 - 24) Gruber HE, Ivey JL, Baylink DJ, et al: Long-term calcitonin therapy in postmenopausal osteoporosis. *Metabolism* 33:295, 1984
 - 25) Mazzuoli GH, Passeri M, Gennari C, et al: Effects of salmon calcitonin in postmenopausal osteoporosis: a controlled double-blind clinical study. *Calcif Tissue Int* 38:3, 1986
 - 26) Frost HM: The pathomechanics of osteoporoses. *Clin Orthop* 200:198, 1985
 - 27) Parfitt AM: The cellular basis of bone remodeling: The quantum concept re-examined in the light of recent advances in the cell biology of bone. *Calcif Tissue Int* 36:537, 1984
 - 28) Chamber TJ: The pathobiology of the osteoclast. *J Clin Pathol* 38:241, 1985
 - 29) Rodan GA, Matin TJ: Role of osteoblasts in hormonal control of bone resorption—a hypothesis. *Calcif Tissue Int* 33:349, 1981
 - 30) Chen TL, Cone CM, Feldman D: Glucocorticoid modulation of cell proliferation in cultured osteoblast-like bone cells: differences between rat and mouse. *Endocrinology* 112:1739, 1983
 - 31) Canalis E: Effect of glucocorticoids on type I Collagen synthesis, alkaline phosphatase activity and DNA Content in cultured rat calvaria. *Endocrinology* 112:931, 1983
 - 32) Chen TL, Feldman D: Glucocorticoid receptors and actions in subpopulations of cultured bone cells: mechanism of dexamethasone potentiation of parathyroid hormone stimulated cyclic AMP. *J Clin Invest* 63:750, 1979
 - 33) Frost HM: Treatment of osteoporosis by manipulation of coherence bone cell populations. *Clin Orthop. Rel Res* 143:227, 1979
 - 34) Minne HW, et al: Inflammation-mediated osteopenia in the Rat. A new animal model for pathological loss of bone mass. *Endocrinology* 115:50, 1984

- 35) Fogelman I, Bessent RG, Turner JG, et al: *The use of whole-body retention of Tc-99m diphosphonate in the diagnosis of metabolic bone disease. J Nucl Med* 19:270, 1978
- 36) Fogelman I, Bessent RG, Scullion JE, et al: *Accuracy of 24-h whole-body (skeletal) retention of diphosphonate measurements. Eur J Nucl Med* 7:359, 1982
- 37) Caniggia A, Vattimo A: *Kinetics of 99m-technetium tin-methylene-diphosphonate in normal subjects and pathological conditions: a simple index of bone metabolism. Calcif Tissue Int* 30:5, 1980
- 38) Thomsen K, Nilas L, Mogensen T, et al: *Determination of bone turnover by urinary excretion of ^{99m}Tc-MDP. Eur J Nucl Med* 12:342, 1986
- 39) Davie MWJ, Britton JM, Haddaway M, et al: *^{99m}Tc-MDP retention in osteoporosis: Relationship to other indices of bone cell activity and response to calcium and vitamin D therapy. Eur J Nucl Med* 13:462, 1987
- 40) Dokoh S, Fukunaga M, Yamamoto I, et al: *Evaluation by using radionuclide uptake of bone in Paget's disease of bone: special reference to treatment with calcitonin. Radioisotope* 37:339, 1988
- 41) Chisin R, Gazit D, Ulmansky M, et al: *^{99m}Tc-MDP uptake and histological changes during rat bone marrow regeneration. Nucl Med Biol* 15:469, 1988
-