

補骨脂가 卵巢摘出로 誘發된 白鼠의 骨多孔症에 미치는 效果에 관한 研究

徐 富 一 · 金 先 熙*

I. 緒 論

補骨脂는 豆科(Leguminosae)에 속한 補骨脂 *Psoralea corylifolia* L.의 성숙한 과실을 건조한 것^{1,2)}으로, 주로 溫腎助陽, 納氣, 止瀉하는 효능^{1,2)}으로 임상에서 많이 활용되어 온 한약재이다.

최근에 우리나라에도 골다공증이 중요한 질환의 하나로서 대두되고 있는데, 骨多孔症은 骨基質(bone matrix)의 감소로 인하여 骨質量(bone mass)의 전반적인 감소를 일으키는 질환으로 골대사성 질환중에서 가장 흔한 질환이다.³⁾ 이러한 骨多孔症은 韓醫學으로는 腎과 밀접한 관계가 있는데, 韓醫學에서 腎臟은 作強之官이고, 封藏之本이므로 藏精, 主骨, 生骨髓하여 骨의 生長發育을 주관하는 臟器로 인식되고 있다. 腎精은 生長과 生殖의 물질이며, 또한 骨髓의 盛衰에도 관여한다. 따라서 骨骼의 生長과 機能은 腎氣의 盛衰에 따라 결정된다.⁴⁾

따라서 著者는 溫腎助陽하는 補骨脂를 이용하여 骨多孔症에 미치는 효과를 살펴본 바, 다음과 같은 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

Sprague-Dawley계 암컷 흰쥐를 고휘사료(rat chow, 삼양사)로 사육하다가 240g 이상이 되었을 때 실험에 이용하였다.

2. 방 법

1) 검액의 조제

補骨脂 10g에 증류수를 약 500cc 가하고 냉각관을 장치하여 직화상에서 2시간 가열, 추출, 여과후 60cc로 감압 농축하여 사용하였다.

2) 골다공증의 유발

수술은 난소를 절제하지 않고 단지 등쪽의 피부만 절개하여 開腹한 群(sham-operation, 이하 sham群), 등쪽의 피부를 절개하여 양쪽의 난소를 切除한 群(ovariectomized group, 이하 ovx群)으로 나누어 pentobarbital sod.(entobal, 한림 제약)으로 마취(50mg/kg BW, I.P.)한 다음 실시하였으며 모든 쥐는 수술한 직후부터 정제수를 식수로 공급하였다.

3) 檢液의 投與

sham 수술과 난소절제술을 행하고 난 다음날부터 ovx群을 2群으로 나누어 藥物投與群에는 補骨脂 물 추출액을 매일 체중kg당 10ml씩 4주간 경구 투여하였고, 對照群에는 0.9% 생리식염수를 매일 同量씩 4주간 經口 투여하였다.

4) 혈청중 osteocalcin 측정

osteocalcin RIA kit (Nichols Institute Diagnostics)제

II. 材料 및 方法

1. 재 료

1) 실험재료

실험에 사용된 약재인 補骨脂(Fructus Psoraleae)는 市中에서 구입하여 精選한 것을 사용하였다.

2) 실험동물

*경산대학교 한의과대학 본초방제학교실

를 사용하여 혈청중 osteocalcin을 측정하였다.

5) 대퇴골의 ash 무게 및 무기성분측정

적출후 4주째에 동물을 희생시키고 오른쪽 대퇴골을 절취하였다. 지방 및 주위조직을 깨끗이 제거하고 항량으로 만든 도가니에 각각 담고 6N-HCl을 수직 가하면서 600°C 회화로에서 24hr 동안 완전히 灰化시킨 다음 30분 정도 방냉후 ash 무게를 측정하였다. ash에 3N-HCl을 가하고 잘 녹인다음 증류수로 희석하여 대퇴골의 calcium 함량과 inorganic phosphorus 함량을 혈청과 동일한 방법으로 측정하였다.

III. 結 果

1. 혈청중 osteocalcin의 變化

혈청중 osteocalcin의 변화를 살펴보면 Sham群은 0.24 ± 0.004 이었고, OVX群은 0.33 ± 0.03 이었다. 반면에 OVX/FP群은 0.28 ± 0.007 로 나타나 OVX群에 비하여 혈청중의 osteocalcin의 함량이 적은 것으로 나타났으나, 통계학적으로 유의성은 인정되지 않았다.(Table I)

Table I. Effects of Fructus Psoraleae on serum osteocalcin levels in ovariectomized rats.

| Groups | No. of Animals | after 4 weeks (ng/ml) |
|--------|----------------|------------------------|
| Sham | 7 | $0.24 \pm 0.004^{a)*}$ |
| OVX | 6 | 0.33 ± 0.03 |
| OVX/FP | 6 | 0.28 ± 0.007 |

a) Mean \pm Standard Error.

Sham: sham-operated, administration of normal saline.

OVX: ovariectomized, administration of normal saline.

OVX/FP: ovariectomized, administration of Fructus Psoraleae.

*: Statistically significant as compared with

control group(*P<0.05, **P<0.01)

2. 뼈중 phosphorus 成分의 變化

뼈중 phosphorus의 변화를 살펴보면 Sham群은 66.23 ± 2.17 이었고, OVX群은 63.85 ± 1.86 이었다. 반면에 OVX/FP群은 68.65 ± 1.27 로 나타나 OVX群에 비하여 뼈중의 phosphorus의 함량이 매우 많은 것으로 나타났으나 통계학적으로 유의성은 인정되지 않았다.(Table II)

Table II. Effects of Fructus Psoraleae on the level of bone phosphorus in ovariectomized rats.

| Groups | No. of Animals | after 4 weeks (ng/ml) |
|--------|----------------|-----------------------|
| Sham | 8 | $66.23 \pm 2.17^{a)}$ |
| OVX | 8 | 63.85 ± 1.86 |
| OVX/FP | 8 | 68.65 ± 1.27 |

a) Mean \pm Standard Error.

Sham: sham-operated, administration of normal saline.

OVX: ovariectomized, administration of normal saline.

OVX/FP: ovariectomized, administration of Fructus Psoraleae.

*: Statistically significant as compared with control group(*P<0.05, **P<0.01)

3. 뼈중 calcium 成分의 變化

뼈중 calcium의 변화를 살펴보면 Sham群은 163.45 ± 6.46 이었고, OVX群은 141.66 ± 2.19 이었다. 반면에 OVX/FP群은 167.46 ± 3.30 으로 나타나 OVX群에 비하여 뼈중의 calcium의 함량이 매우 높은 것으로 나타나 Sham群 보다도 더 calcium 함량이 높은 것으로 나타났으며, 통계학적으로 P<0.01의 유의성이 인정되었다.(Table III)

Table III. Effects of Fructus Psoraleae on the level of bone calcium in ovariectomized rats.

| Groups | No. of Animals | after 4 weeks (ng/ml) |
|--------|----------------|-------------------------------|
| Sham | 7 | 163.45 ± 6.46 ^{a)} * |
| OVX | 6 | 141.66 ± 2.19 |
| OVX/FP | 6 | 167.46 ± 3.30 ^{**} |

a) Mean ± Standard Error.

Sham: sham-operated, administration of normal saline.

OVX: ovariectomized, administration of normal saline.

OVX/FP: ovariectomized, administration of Fructus Psoraleae.

*: Statistically significant as compared with control group (*P < 0.05, **P < 0.01)

4. 뼈중 ash 무게의 변화

뼈중 ash 무게의 변화를 살펴보면 Sham群은 0.34 ± 0.007 이었고, OVX群은 0.31 ± 0.005 이었다. 반면에 OVX/FP群은 0.34 ± 0.005 로 나타나 OVX群에 비하여 뼈중의 ash의 무게가 매우 높은 것으로 나타났으며, 통계학적으로 $P < 0.01$ 의 유의성이 인정되었다.(Table IV)

Table IV. Effects of Fructus Psoraleae on the level of bone ash weight in ovariectomized rats.

| Groups | No. of Animals | after 4 weeks (ng/ml) |
|--------|----------------|--------------------------|
| Sham | 7 | $0.34 \pm 0.007^{a)***}$ |
| OVX | 6 | 0.31 ± 0.005 |
| OVX/FP | 6 | $0.34 \pm 0.005^{**}$ |

a) Mean ± Standard Error.

Sham: sham-operated, administration of normal saline.

OVX: ovariectomized, administration of normal saline.

OVX/FP: ovariectomized, administration of Fructus Psoraleae.

*: Statistically significant as compared with control group (*P < 0.05, **P < 0.01)

IV. 考 察

補骨脂는 豆科(Leguminosae)에 속한 補骨脂 *Psoralea corylifolia* L.의 성숙한 과실을 건조한 것^{1,2)}으로, 주로 溫腎助陽, 納氣, 止瀉하는 효능^{1,2)}을 지니고 있어 陽痿, 遺精, 遺尿, 頻尿, 腰膝冷痛, 腎虛作喘, 五更泄瀉를 치료하며, 그 외에 外用으로는 白癜風, 斑禿을 치료하는 약물이다.¹⁾

骨多孔症이란 정상치에 비해 골량이 감소되어 있는 상태를 말하며, 이 질환 자체보다는 그로 인한 골질 약화에 따라 용이하게 초래되는 각종 골절, 특히 대퇴골 골절, 또는 척추 골절 등이 장기간 활동을 제한시키고 결과적으로 노인층 사망원인의 15%에 이르게 한다는 점에서 문제가 되고 있다.⁵⁾ 이러한 骨多孔症에 사용되는 치료제로는 골흡수 억제제로서 Estrogens, Calcitonin, Bisphosphonates, Ipriflavone, Calcium, Vitamin D 제제가 있으며⁶⁾, 골형성 촉진제로서 Sodium Fluoride, PTH(Parathyroid Hormone), GH(Growth Hormone), IGF-1(Insulin like Growth Factor 1), IGF binding protein, Anabolic steroids, Prostaglandin E₂ (PGE₂), ADFR THERAPY (Activation-Depression-Free-Repeat Therapy)가 있으며⁷⁾, 對症療法으로서 calcium 섭취와 physical activity의 증가, smoking과 alcohol 및 caffeine 섭취의 금지, 고단백과 저칼슘식 및 고도의 소금 흡수 방지 등⁷⁾이 시도 되고 있다. 대부분의 약물치료가 骨消失을 더 이상 진행시키지 않는 효과는 기대할 만 하지만, 이미 감소된 골량을 충분히 증가시키기는 어렵다는 사실 등으로 실제 임상에서 치료 목표를 달성하기는 매우 어려운 실정이다. 또한, estrogens 등에서는 심각한 부작용이 발생되고 있어서 骨多孔症 치료와 예방이 매우 어려운 실정이며,⁸⁾ 일부 약물

을 제외하고는 아직까지 획기적인 치료방법으로 알려진 것은 없다.⁹⁾

그런데, 韓醫學에서는 腎은 骨을 主管하고, 生髓한다고 하며, 骨의 生理와 病理를 腎과 밀접한 관계가 있는 것으로 파악하므로¹⁰⁾, 洋醫學의 치료와 豫防에 곤란을 겪고 있는 骨多孔症을 韓醫學의 치료해 보고자 補腎助陽하는 작용이 있는 補骨脂를 통하여 본 연구를 하게 되었다.

본 실험에서는 백서에서 난소를 제거하면 피질골과 해면골의 교체(turnover)가 증가하고 골소송증을 일으키며^{11,12)}, 사람도 양측 난소를 적출한 결과 골밀도가 유의성 있게 저하된다¹³⁾는 연구가 있는 점에 착안하여, 인위적으로 난소를 절제한 백서를 실험 모델로 이용하였다.

osteocalcine은 골과 결합조직의 특이 성분으로서 골아세포에 의해 합성되며 골생성의 지표로 이용된다¹⁴⁾. 韓 등¹⁵⁾의 보고에 의하면 osteocalcine은 폐경후에는 증가하나, 6개월 이상 estrogen 투여후에는 감소하여 정상에 가까워 진다고 하였다. 혈청 속의 osteocalcine 함량은 補骨脂投與群은 $0.28 \pm 0.007 \text{ng/ml}$ 로 통계학적으로 유의성은 인정되지는 않았으나, 對照群이 $0.33 \pm 0.03 \text{ng/ml}$ 인데 비하여 osteocalcine의 함량이 감소되어 있었다. 이로 보아 補骨脂가 골형성에 관여한다고 볼 수 있다.

phosphorus는 뼈의 무기질 구성 성분중의 하나로 전체 磷의 90%가 뼈에 존재하며³⁾, 골아세포수를 증가시켜 뼈의 형성을 자극한다. 이 실험에서는 뼈중 phosphorus의 함량이 對照群이 $63.85 \pm 1.86 \text{mg/dl}$ 이었으나, 補骨脂投與群에서는 $68.56 \pm 1.27 \text{mg/dl}$ 로 증가하여 효과가 있는 것으로 나타났다. 그러나, 통계학적인 유의성은 없었다.

뼈는 유기질(organic substance) 35%, 무기질(inorganic substance) 45% 및 수분으로 구성된다.³⁾ 또한 생체내에 존재하는 칼슘의 99.9%는 뼈에 존재한다.¹⁶⁾ 따라서 뼈중 칼슘 농도의 변화는 골흡수와 관련이 있게 된다. 이 실험에서는 對照群의 뼈중 calcium 함량이 $141.66 \pm 2.19 \text{mg/}$

dl인데 반하여, 補骨脂投與群은 $167.46 \pm 3.30 \text{mg/}$ dl로 많이 높아져서 골흡수를 억제하는 것으로 나타났으며, 통계학적으로 $P < 0.01$ 의 유의성이 있었다.

骨의 ash 무게는 對照群이 $0.31 \pm 0.005 \text{(g)}$ 이었던 반면에, 補骨脂投與群은 $0.34 \pm 0.005 \text{(g)}$ 로 正常群과 거의 같게 측정될 만큼 효과가 뛰어난 것으로 나타났으며, 통계학적으로도 $P < 0.01$ 의 유의성이 인정되었다.

이상에서 볼 때 난소 적출 흰 쥐에 대한 補骨脂의 投與는 骨의 新生에 매우 유의한 효과가 있는 것으로 나타났으므로, 老年層 및 閉經期以後의 女性의 骨多孔症의 예방과 치료에 효과가 있을 것으로 思料된다.

V. 結 論

補腎助陽하는 效能을 지닌 補骨脂가 骨多孔症에 미치는 효과를 실험한 결과, 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. 血清內 成分中에서 osteocalcine의 함량은 補骨脂投與群이 $0.28 \pm 0.007 \text{ng/ml}$ 로 나타나, 對照群의 $0.33 \pm 0.03 \text{ng/ml}$ 에 비하여 감소하였다. 그러나, 통계학적인 유의성은 인정되지 않았다.
2. 뼈중 phosphorus 성분의 변화는 補骨脂投與群이 $68.65 \pm 1.27 \text{mg/dl}$ 로 나타나, 對照群의 $63.85 \pm 1.86 \text{mg/dl}$ 에 비하여 증가하였다. 그러나, 통계학적인 유의성은 인정되지 않았다.
3. 뼈중 calcium 성분의 변화는 補骨脂投與群이 $167.46 \pm 3.30 \text{mg/dl}$ 로 나타나, 對照群의 $141.66 \pm 2.19 \text{mg/dl}$ 에 비하여 증가하였으며, 통계학적으로 유의성이 있었다.
4. 뼈중 ash의 무게는 補骨脂投與群이 $0.34 \pm 0.005 \text{g}$ 으로 나타나, 對照群의 $0.31 \pm 0.005 \text{g}$ 에 비하여 증가하였으며, 통계학적으로 유의성이 있었다.

이상에서 補骨脂는 난소 적출하여 유발한 흰 쥐의 骨多孔症에 대하여 일정한 예방 및 치료효

과가 있었으며, 이는 補骨脂의 補腎助陽하는 效能과 밀접할 것으로 思料된다.

參 考 文 獻

1. 康秉秀, 高雲彩, 金先熙, 盧昇鉉, 宋昊竣, 辛民教, 安德均, 李尙仁, 李暎鍾, 李棟熙, 朱榮丞: 本草學, 永林社, 서울, pp.559-560, 1991.
2. 中華人民共和國衛生部藥典委員會: 中華人民共和國藥典一九八五年版一部, 人民衛生出版社, 1985, p.282.
3. 大韓整形外科學會: 整形外科學, 最新醫學社, 서울, pp. 13-14, 81-82, 1992.
4. 杜鎬京: 東醫腎系內科學, 東洋醫學研究院 出版部, 서울, pp.654-660, 1987.
5. 윤혜숙, 장일무: 전통약물로부터 신약개발 연구법, 서울대학교 천연물 과학연구소, 서울, pp.78-84, 1992.
6. 하승우: 골다공증(골다공증의 치료: 골흡수억제제), 경북대학교병원, pp.51-55, 1995.
7. 이형우: 골다공증(골다공증의 치료: 골형성 촉진제 및 대중요법), 경북대학교병원, pp.56-64, 1995.
8. 조수현 : 폐경과 골다공증, 대한의학협회지, 제35권 제5호, pp 587~598.
9. B. Lawrence Riggs, L. Joseph Melton III : Medical progress; Involutional Osteoporosis, The new England journal of medicine. Vol. 314, No. 26, June. 126, 1986. pp 1676~1686.
10. 金完熙, 申玟圭, 梁基相, 洪茂昌, 金吉菴, 宋点植, 金廣中, 柳道坤, 李鏞泰, 李忠烈, 權寧奎, 申興默: 東醫生理學, 부름인쇄기획, 서울, pp.342-346, 348-350, 1993.
11. Chikage Tabuchi, David J. Simmons, Aurora Fausto, Jean E. Russell, Itzak Binderman, and Louis V. Avioli: Bone deficit in ovariectomized rats, J. Clin. Invest., 78: 637-642, 1986.
12. J. M. Aitken, E. Armstrong, and J. B. Anderson: Osteoporosis after oophorectomy in the mature female rat and the effect of estrogen and/or progesteron therapy in its prevention, J. Endocr., 55: 79-87, 1972.
13. 고석봉, 이광희, 광양수 외 3인 : 폐경기증상과 양측 난소제거술이 골밀도에 미치는 영향, 대한산부회지 제37권 제10호 1994. pp. 2037~2046.
14. Morris Notelovitz, M. D., Ph. D.: Osteoporosis: screening, prevention, and management, Fertility and Sterility, 59(4): 707-725, 1993.
15. 韓寅權, 朴源根, 崔熊煥, 申鉉昊, 金鮮宇: 韓國人 更年期 女性의 骨密度 및 호르몬 變化에 관한 研究, 대한내분비학회지, 4(1): 21-28, 1989.
16. 이귀녕, 이종순: 임상병리과일, 의학문화사, 서울, pp.278-282, 300-303, 1993.