

# 저칼슘식이가 백서의 하악골 골절치유에 미치는 영향에 관한 실험적 연구

경희대학교 치과대학 구강악안면방사선학 교실

이 상 훈 · 황 의 환 · 이 상 래

## 목 차

- I. 서 론
- II. 실험재료 및 방법
- III. 실험성적
- IV. 총괄 및 고안
- V. 결 론
- 참고문헌
- 영문초록
- 사진부도

## I. 서 론

의료의 발달로 평균수명이 연장됨에 따라 고령자에서 많이 발생하는 골다공증은 골절과 요통의 주요 원인이 되고 있으므로, 이의 예방 및 치료는 현대의학에서 해결되어야 할 과제가 되고 있다.

골다공증은 골의 화학적 성분에는 변화가 없으나, 단위용적당 골량이 감소되는 대사성 골절환의 하나로서<sup>1-3)</sup>, 이의 발생원인으로는 장관에서의 칼슘흡수 저하, 에스트로겐의 분비 저하, 신장에서의 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>의 합성 감소, 근위축 및 운동부족등이 보고되고 있으며, 이들 원인들이 독립적으로, 혹은 복합적으로 작용하여 골다공증을 초래시키는 것으로 알려져 있다<sup>4-6)</sup>.

골다공증은 원발성과 속발성으로 대별되는데,

원발성 골다공증은 50-65세사이의 여성에서 발생하는 폐경기성 골다공증인 제1형과 70세 이후의 고령층에서 발생하는 노인성 골다공증인 제2형, 그리고 어린이 또는 정상적인 생식선 기능을 가진 젊은 연령층에서 특별한 원인이 없이 발생하는 특발성 골다공증이 있다<sup>3,7-9)</sup>. 폐경기성 골다공증에서는 골의 흡수와 형성이 모두 항진되지만, 골형성보다는 골흡수가 더욱 항진되어 발생되고, 이는 주로 해면골에 영향을 미쳐 골량감소를 야기시킨다. 또한 노인성 골다공증에서는 골의 흡수와 형성이 모두 저하되지만, 골형성이 골흡수보다 더욱 감소되어 발생되고, 해면골과 치밀골 모두에서 골량감소가 발생된다<sup>4,8)</sup>. 한편 속발성 골다공증은 갑상선 및 부갑상선기능항진증, 성선기능저하증, 쿠싱증후군, 골형성부전증, 당뇨병, 간질, 부신피질스테로이드 또는 헤파린의 장기투여등에 의하여 이차적으로 발생된다<sup>3,7)</sup>.

골다공증에서는 골량의 감소로 인하여 피질골의 비박, 골소주의 수와 크기의 감소, 골소주의 천공 및 연결성의 결여등이 야기되어 사소한 외력이나 신체의 하중에 의하여서도 골절이 쉽게 발생된다<sup>7,10)</sup>. Garraway등<sup>11)</sup>은 골량의 감소가 시작되는 40세이상의 여성과 50세이상의 남성에서 골절의 발생율이 급격히 증가되므로 연령증가에 따른 골량의 감소가 장년기 및 노년기의 골절과 밀접한 관련이 있다고 하였으며, Grethe등<sup>12)</sup>은 폐경기 여성의 약 44%에서 골량의 급속한 감소로

인하여 장골과 척추부위에서 자연적인 골절이 발생된다고 하였다. 또한 Gallagher등<sup>13)</sup>은 90세까지의 남성의 약 17%, 여성의 약 32%에서 고관절 골절이 발생된다고 하였으며, Riggs와 Melton<sup>8)</sup>은 폐경기성 골다공증에서는 척추골절 특히 요골 골절이 호발되는 반면에, 노인성 골다공증에서는 관골 골절이 호발된다고 보고한 바 있다.

골다공증은 칼슘대사의 부평형으로 인하여 골 조직뿐만 아니라 치아 경조직과 연골조직, 발치와나 악골 골절의 치유에도 많은 영향을 미친다<sup>4,7,14-17)</sup>. 골다공증이 이들에 미치는 영향에 대하여, Rasmussen<sup>14)</sup>은 백서의 성장중인 절치의 법랑질과 상아질에서 석회화의 현저한 감소가 유발됨을, Matsumoto등<sup>15)</sup>은 백서의 하악과두에서 연골세포의 발육이 억제되고, 세포외기질의 석회화가 감소됨을 각각 보고하였다. 또한 Smith<sup>16)</sup>는 백서 발치와의 치유시 발치와내의 신생골의 형성장애등이 현저하며, 석회화의 지연이 발생되었다고 하였으며, Lindholm<sup>17)</sup>은 백서 경골의 골절 치유시 신생골의 형성과 석회화가 억제되었다고 연구보고한 바 있다.

이와같이 고령층 및 폐경기 여성에서 호발되고, 속발성 혹은 특발성으로 모든 연령층에서 발생될 수 있는 골다공증은 골량의 감소로 인하여 골에서 외력을 흡수할 수 있는 능력이 상실되므로 골절이 쉽게 유발될 뿐만 아니라 골조직의 재생에도 많은 영향을 미친다. 따라서 골다공증의 예방, 진단, 치료에 관한 실험적, 임상적 연구가 최근 매우 활발히 이루어지고 있으나, 치의학분야에서는 골다공증에 관한 연구가 매우 드물다고 생각된다. 한편 최근 인구의 증가와 사회활동의 다양화로 인하여 교통사고, 산업재해, 폭력, 스포츠 등에 의한 외상성 골절이 증가 추세를 보이고 있는데, 특히 하악골은 안면에서 가장 돌출되어 있고, 측두하악관절에 의해서만 두개부와 연결되어 있으므로 충격의 분산이 어려워 외상에 의한 골절의 높은 발생율을 보인다<sup>18,19)</sup>. 또한 하악골에서는 척추나 대퇴골에서와 같이 연령의 증가<sup>20)</sup>나 폐경기의 에스트로젠 결핍<sup>21-23)</sup>등에 의하여 골량의 감소가 심한 골다공증이 발생된다. 따라서 골다공증 환자의 하악골 골절시 골절의

치유과정을 숙지하는 것은 치과임상에서 매우 중요하다고 판단되므로 이에 대한 연구는 의의가 클 것으로 사료된다.

이에 저자들은 백서에 저칼슘식을 투여하여 실험적으로 골다공증을 유발시킨 백서의 하악골을 인위적으로 골절시킨 후, 이의 치유과정을 관찰함으로써 골다공증이 골절의 치유에 미치는 영향을 구명하고자 연X선사진을 이용하여 골절 부위의 변화양상을, <sup>99m</sup>Tc-methylene diphosphate(MDP)를 이용한 골스캔영상으로 조골능을 각각 비교, 평가하였으며, 신생골조직의 형성상태를 병리조직학적으로 관찰하였다.

## II. 실험재료 및 방법

### 1. 실험재료

실험동물로는 일정한 조건하에서 사육한 체중 300 gm내외의 생후 10주된 Wistar계 웅성 백서 48두를 사용하였다. 실험목적에 따라 이들을 정상식이군을 대조군으로, 저칼슘식이군을 실험군으로 나누어 각각 24두씩의 실험동물을 배정하였다.

### 2. 실험방법

#### 1) 식이투여

정상식이군에는 칼슘 1.25%, 인 0.95%, 비타민 D 340 IU/100 gm이 함유된 백서용 고품사료(Samyang Oil and Feed Co., Ltd., Korea)와 상수도물을, 저칼슘식이군에는 칼슘 0.01%, 인 0.95%, 비타민 D 340 IU/100 gm이 함유된 백서용 고품사료(Oriental Yeast Co., Ltd., Japan)와 멸균된 증류수를 자유섭취시켰다.

#### 2) 골절

실험 각군에 정상식이 및 저칼슘식이를 3주간 투여한 후, 골의 두께가 얇아 골절을 일으키기에 비교적 용이하고, 저작등의 기능시에 골절편의 편위가 적은 하악각부위에 인위적으로 골절을 유발시켰다. 골절시에는 실험동물용 마취제인

Zoletil(Virbac Laboratories, France)을 체중 100 gm당 0.03 ml를 근육내 주사하여 백서를 전신마취시킨 다음 하악하연과 평행하게 피부와 골막을 절개하여 골을 노출시킨 후 수술용 소가위로 피질골의 끝부분만을 잡고 힘을 가하여 골절시키는 방법을 이용하였다. 또한 골절의 자연 치유 과정을 관찰하기 위하여 인위적인 고정은 시행하지 않았으며, 골절편을 가급적 제자리로 위치시킨 후 절개부를 봉합하고, 감염방지를 위하여 젠타마이신(Dongshin Pharmacy Co., Korea) 0.1 ml를 3일간 근육내 주사하였다.

### 3) 실험동물의 희생 및 하악골 적출

정상식이군과 저칼슘식이군 모두 골절 후 7일, 14일, 21일, 28일, 42일, 56일에 각각 4두씩을 희생시켜 하악골을 적출하였다.

### 4) 관찰방법

#### (1) 연X선사진촬영

연X선사진촬영에 사용된 X선발생장치는 Hitex HA-80(Hitex Co., Ltd., Japan)이었으며, 사용된 X선필름은 Fuji X-ray FR(Fuji Photo Film Co., Ltd., Japan)이었고, X선촬영조건은 X선관구와 필름간의 거리 60 cm, 관전압 50 kVp, 관전류 2.5 mA, X선조사시간 40초이었다. 촬영된 X선필름은 20°C에서 Rendol(Fuji Photo Film Co., Ltd., Japan)으로 4분간 현상하였으며, Ren-Fix(Fuji Photo Film Co., Ltd., Japan)로 5분간 정착하였고, 수세·건조한 후 관찰하였다.

#### (2) 골스캔영상분석

백서의 미정맥에  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP를 체중 100 gm당 37 MBq씩 주사한 후, 소동물 스캔용 특수장치인 바늘구멍형 조준기가 부착된 Sophy DXL 감마카메라(Sopha Medical Co., U.S.A.)를 사용하여 스캔영상을 얻었으며, Computer System을 이용하여 이를 분석하였다. 주사 후 2시간의 스캔영상에서 악골 골절부와 반대편 정상 악골부위에 317 pixel의 정사각형 관심영역을 그려 방사능을 구하고 아래의 공식을 이용하여 골절부위의  $^{99m}\text{Tc}$ 의 섭취율을 산출하여 조골능을 측정

하였다.

골절부위의  $^{99m}\text{Tc}$ 의 섭취율(%) =

$$\frac{\text{골절부위의 방사능치} - \text{정상부위의 방사능치}}{\text{총방사능치}} \times 100$$

### (3) 병리조직학적 소견

적출된 하악골을 10% 중성 formalin에 1주간 고정한 후 10% 질산용액으로 72시간 탈회시켰으며, 통법에 따라 파라핀 포매하여 4-6  $\mu\text{m}$  두께의 연속절편을 만들고, hematoxylin-eosin 중염색을 시행하여 골조직의 변화상을 광학현미경으로 관찰하였다.

## III. 실험 성적

### 1. 연X선사진소견

#### 1) 정상식이군

실험 7일군에서는 골절선이 선명한 방사선투과상으로 관찰되었는데, 골절단은 불규칙하고 선예하였으며, 일부에서는 골절단 주위로 작은 골절편이 관찰되었다. 실험 14일군에서부터 골절선의 방사선투과성이 감소되기 시작하였고, 골절단은 평활하였으며, 일부에서는 골흡수가 인지되었다. 실험 21일군과 실험 28일군에서는 골절선의 방사선투과성이 보다 감소되었고, 실험 42일군과 실험 56일군에서는 골절부위의 방사선투과성이 소실되면서 주위 골조직과 유사한 골소주의 신생소견이 관찰되었다(Fig. 1-a, b, c, d, e, f).

#### 2) 저칼슘식이군

실험 7일군에서는 골절선이 정상식이군과 동일하게 선명한 방사선투과상으로 관찰되었으며, 골절단은 불규칙하고 선예하였다. 실험 14일군에서 골절선의 방사선투과상은 실험 7일군의 것과 유사하였으나, 골절단은 정상식이군과 동일하게 평활하였다. 실험 21일군에서부터 골절부위의 방사선투과성이 감소되기 시작하여 실험 28일군과 실험 42일군에서 방사선투과성이 보다 감소되었으나, 정상식이군에 비하여 감소의 정

도는 미약하였다. 실험 56일군에서는 골절부위의 방사선투과상이 소실되었으나, 골절 부위와 주위 골조직에서 골다공증의 소견이 뚜렷하였다 (Fig. 2-a, b, c, d, e, f).

## 2. 골스캔영상조건

### 1) 정상식이군

골절부위의  $^{99m}\text{Tc}$ 의 섭취율은 실험 7일군에서 39.89%이었으나, 실험 14일군에서 54.33%로서 가장 높은 섭취율을 보였다. 실험 21일군에서는  $^{99m}\text{Tc}$ 의 섭취율이 43.62%로 감소되기 시작하여 실험 28일군에서는 21.94%, 실험 42일군에서는 14.91%, 실험 56일군에서는 9.28%이었다(Fig. 3, Fig. 4-a, b, c, d, e, f).

### 2) 저칼슘식이군

골절부위의  $^{99m}\text{Tc}$ 의 섭취율은 실험 7일군에서 12.17%이었으나, 실험 14일군에서는 28.12%로의 섭취율이 증가되기 시작하여 실험 21일군에서는 31.83%로 가장 높은 섭취율을 보였다. 한편  $^{99m}\text{Tc}$ 의 섭취율은 실험 28일군에서는 26.29%로 감소되기 시작하여, 실험 42일군에서는 10.82%, 실험 56일군에서는 8.47%로서, 실험 28일군을 제외하고는 저칼슘식이군은 정상식이군에 비하여 전반적으로 낮은  $^{99m}\text{Tc}$ 의 섭취율을 보였다 (Fig. 3, Fig 5-a, b, c, d, e, f).

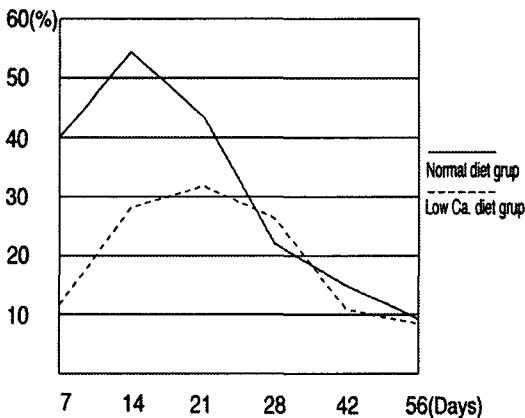


Fig. 3. 골절부위의  $^{99m}\text{Tc}$  섭취율.

## 3. 병리조직학적 소견

### 1) 정상식이군

실험 7일군에서 골절부위에는 육아조직으로 대체되었고, 골절단부위에는 조골세포가 배열되어 있었으며, 부분적으로 파골세포도 관찰되었다. 또한 골절단부위의 외측에는 골원형성으로 신생골의 형성이 시작되었다. 실험 14일군에서는 골절부위의 육아조직이 혈관이 풍부한 결합조직으로 대체되면서 골절단부위의 외측에는 신생골의 형성이 왕성하였으며, 부분적으로 연골형성도 관찰되었다. 실험 21일군에서는 신생골의 형성이 보다 왕성하였으며, 세포성의 신생골이 서로 연결되었고, 풍부한 소성 결합조직을 이루었다. 실험 28일군에서는 신생가골이 골소주를 이루면서 비교적 규칙적인 망상구조를 보였으며, 골기질도 성숙되었다. 실험 42일군에서 골소주는 층판상으로 더욱 치밀해졌으며, 실험 56일군에서는 골소주 및 골기질이 더욱 성숙된 골치유의 소견이 관찰되었다(Fig. 6-a, b, c, d, e, f).

### 2) 저칼슘식이군

실험 7일군에서 골절부위에는 육아조직이, 골절단부위의 외측에는 신생골의 형성이 관찰되었으나, 정상식이군의 것에 비하여 이의 정도가 매우 미약하였다. 실험 14일군에서는 골절부위의 육아조직이 혈관이 풍부한 결합조직으로 대체되었고, 실험 7일군에 비하여 신생골의 형성이 보다 진행되었다. 실험 21일군에서는 정상식이군의 것에 비하여 신생골이 위약하고 연결성이 결여되었으며, 실험 28일군과 42일군에서는 신생가골의 골소주는 정상식이군에서와는 달리 망상구조를 이루지 못하고 불규칙한 배열을 보였다. 실험 56일군에서는 골기질은 보다 성숙되었으나, 신생골소주가 위약하고, 배열이 불규칙하였으며, 커다란 골수강이 관찰되는 등 골다공증의 소견이 뚜렷하였다(Fig 7-a, b, c, d, e, f).

#### IV. 총괄 및 고안

골량은 인종, 성, 유전적 인자에 따라 다소간의 차이를 보이면서 골격이 성장됨에 따라 증가되는데<sup>24-26)</sup>, 피질골은 30-35세경에 최대골량을 이루다가 40-50세 이후에는 매년 0.3-0.5%의 골량의 감소를 보이며, 해면골은 피질골보다 초기에 최대골량에 도달하고, 초기에 골량의 감소를 보인다<sup>7)</sup>. 골량의 감소는 남녀간에 차이도 커서 여성의 경우 폐경기를 전후하여 약 10년간 매년 2-3%의 급속한 골량의 감소를 보여 일생동안 피질골의 35%와 해면골의 50%가 상실되며, 남성은 여성의 약 2/3정도의 골량의 감소를 보인다<sup>7,27)</sup>.

한편 골다공증은 이러한 생리적인 노화에 의한 골량의 감소보다도 골량의 감소를 현저히 일으키고, 병적 골절, 골의 변형 및 동통, 신장의 감소등의 임상증상을 나타내는 일련의 병적 상태를 말한다<sup>7,28)</sup>.

골다공증의 양상은 척추, 늑골, 골반골등에서 가장 뚜렷하게 관찰되지만<sup>8,11-13)</sup>, 하악골에서도 현저한 골량의 감소가 유발된다<sup>20-23)</sup>. 골다공증이 하악골에 미치는 영향에 관하여, Ulm등<sup>20)</sup>은 69-90세의 노령층에서 연령이 증가됨에 따라 하악골의 해면골과 피질골에서도 골량이 감소된다고 보고하였고, Taguchi등<sup>23)</sup>은 하악골의 경우 폐경 후 5년까지는 피질골이, 5년 후부터는 피질골과 해면골이 모두 전신골격의 무기질함량에 영향을 받는다고 하였다. 또한 Von Wowern과 Kollerup<sup>29)</sup>과 Hirai등<sup>30)</sup>은 골다공증에 의한 하악골의 골량의 감소로 인하여 잔존치조골의 흡수가, Krall등<sup>31)</sup>은 치아의 상실, Groen등<sup>32)</sup>은 치주질환이 악화된다고 하였으며, Roberts등<sup>33)</sup>은 골다공증이 골강도를 저하시키므로 인공치아매식술의 치료 및 예후에 가장 많은 영향을 미치는 대사성 골질환이라고 보고한 바 있다.

따라서 본실험에서는 골다공증시 골량의 감소가 현저한 하악골을 대상으로 골다공증이 골질의 치유에 미치는 영향을 관찰하기 위하여, 실험적으로 골다공증을 유발시킨 백서의 하악골을 인위적으로 골절시킨 후 이의 치유과정을 정상

식이군과 비교·관찰하였다.

실험적으로 골다공증을 유발시키는 방법에는 저칼슘식이투여법, 좌골신경절단술, 부동화, 편측척수신경로절단술, 난소적출술등이 있는데<sup>34-37)</sup>, 본실험에서는 저칼슘식이투여법을 이용하여 백서에 골다공증을 유발시켰다. 본실험의 저칼슘식이에 사용된 칼슘의 함량은, 성숙 백서의 체내 칼슘요구량이 0.5%라는 Henry와 Kon의 보고<sup>38)</sup>와 선학들의 연구<sup>15,39,40)</sup>에서 이용된 칼슘함량을 참조한 0.01%이었다. 또한 칼슘의 저하가 골에 미치는 영향을 관찰하기 위하여 장관에서의 칼슘흡수 및 골흡수에 많은 영향을 미치는 비타민 D와 칼슘/인의 비율<sup>41)</sup>을 일정하게 하기 위하여 정상식이와 저칼슘식이의 비타민 D와 인의 함량을 동일하게 하였다.

골질의 치유과정을 관찰하기 위하여서는 X선 사진 및 방사성 동위원소등을 사용한 여러 방법들이 이용되고 있는데<sup>42-48)</sup>, 金子등<sup>43)</sup>은 미세방사선사진을 이용하여 백서의 하악골 골절시 신생가골과 가교의 형성과정을, 井内와 古本<sup>48)</sup>은 <sup>99m</sup>Tc-MDP를 이용하여 백서의 하악골 골절의 치유과정에 따른 골절부의 <sup>99m</sup>Tc-MDP의 섭취변화를, Bohr와 Sørensen<sup>46)</sup>, Wilkinson과 Leblond<sup>47)</sup>는 <sup>45</sup>Ca와 <sup>32</sup>P를 이용하여 백서 장골의 골절 치유시 골절부위 및 전신의 골무기질대사의 변화양상을 각각 연구보고한 바 있다.

본실험에서는 골다공증이 유발된 하악골의 골절 치유과정을 관찰하기 위하여 골밀도가 비교적 낮고, 얇은 조직표본에서 골조직의 형성상태의 관찰이 가능한 연X선사진촬영법과 동일개체에서 경시적으로 골무기질대사의 변화를 관찰하기 용이한 골스캔법<sup>48)</sup>을 이용하였다. 사용된 방사성 핵종은 <sup>99m</sup>Tc-MDP로써, 이의 최대 골방사능은 65분에 나타나지만, contrast(표적 대 주변 방사능 비)는 6시간까지 지속적으로 증가되고, 물리적 반감기가 6시간이므로 핵종의 주사후 2시간에<sup>49)</sup> 골스캔을 실시하였다. 또한 병리조직학적 관찰을 통하여 연X선사진조건과 골스캔영상조건을 검증하였다.

일반적으로 골절은 연조직이나 신경조직의 창상과는 달리 반흔조직이 아닌 원래의 조직과 유

사한 조직으로 치유되며<sup>45)</sup>, 그 치유과정은 골절편의 가동성, 고정방법, 혈류량, 감염여부, 칼슘과 비타민 D의 대사 등에 의하여 많은 영향을 받는다<sup>50-52)</sup>.

골절의 치유는 혈병의 형성기, 혈병의 조직화기, 섬유성 가골의 형성기, 일차성 골성 가골의 형성기, 이차성 골성 가골의 형성기, 기능적 재건기 등의 과정을 거치게 되는데<sup>53)</sup>, X선사진상에서는 골절선의 방사선투과성이 점차 감소되면서 방사선투과상으로 이행된다<sup>48,54)</sup>. 선학들<sup>43,44,48)</sup>의 보고에 의하면 백서의 하악골 골절시 X선사진에서는 골절후 3일까지는 골절선의 방사선투과성의 변화가 없으나, 골절후 7일부터 골절후 42일까지 골절선의 방사선투과성이 서서히 감소되어 골절후 49일에는 정상골조직과 유사한 X선사진소견이 관찰된다고 한 바 있다. 본실험의 연 X선사진소견에서도 정상식이군의 실험 7일군에서는 골절선이 선명한 방사선투과상으로 관찰되다가 실험 14일군에서부터 골절선의 방사선투과성이 감소되는 소견이 관찰되었는데, 이는 골절부에 신생골이 형성되었음을 의미하는 것으로 판단되며, 실험 7일군의 선예하고 불규칙하였던 골절단이 실험 14일군에서 평활한 소견으로 관찰된 것은 골절시 혈관의 손상으로 혈액 공급을 받지 못한 골절단의 부골이 파골세포에 의해 흡수되었기<sup>54)</sup> 때문인 것으로 생각된다. 저칼슘식이군에서도 실험 14일군과 실험 21일군에서 골절단의 평활화와 골절선의 방사선투과성의 감소 등 정상식이군과 유사한 치유과정을 보였으나, 정상식이군에 비하여 골절선의 방사선투과성의 감소가 다소 지연되어 나타났으며, 골절부가 골조직으로 치유된 소견을 보이는 실험 56일군에서도 골절부와 주위 골조직의 골소주가 비박되고, 골수강이 넓은 골다공소견이 뚜렷하였던 것은 저칼슘식이의 영향에 의한 것으로 사료된다.

본실험에서는 골절부위의 골무기질대사의 변화를 관찰하기 위하여 <sup>99m</sup>Tc-MDP를 이용하였는데, <sup>99m</sup>Tc인산염이 골에 작용하는 기전은 명확하지 않으나, 골의 수산화인회석에 화학적으로 흡착된다는 설<sup>55)</sup>이 일반적으로 지지를 받고 있으며, 골절부위의 <sup>99m</sup>Tc의 섭취의 변화는 이전에

있었던 수산화인회석 결정에 이의 섭취가 증가되는 것이 아니라 골절부위에 새로이 형성된 수산화인회석 결정의 양의 변화에 의한 것이며, 혈장과 골무기질간의 인과 칼슘등의 이온교환이 증가되기 때문인 것으로 알려져 있다<sup>46)</sup>. 본실험에서는 정상식이군의 실험 7일군에서부터 골절부위의 <sup>99m</sup>Tc의 섭취율이 증가되기 시작하여 실험 14일군에서 이의 섭취율이 가장 높았으며, 그 후 <sup>99m</sup>Tc의 섭취율은 서서히 감소되었다. 이와같은 본실험의 결과는 백서의 하악골 골절시 골절후 14일군에서 <sup>99m</sup>Tc의 가장 강한 섭취소견이 관찰되었다고 보고한 井内와 古本<sup>48)</sup>의 실험결과와도 일치되었다. 또한 본실험에서는 정상식이군의 실험 7일군에서부터 실험 14일군까지 <sup>99m</sup>Tc의 섭취율이 계속 증가되었는데, 이는 골절부에 형성된 육아조직에서 신생가골의 형성과 석회화에 의한 골교체를 증가되었기 때문이며<sup>48,56,57)</sup>, 실험 14일군에서 <sup>99m</sup>Tc의 섭취율이 가장 증가된 이후에는 이의 섭취율이 감소된 소견을 보인 것은 신생가골이 점차로 충만판로 성숙되어 가면서 이전의 해부학적 형태와 기능적인 요구에 따라 골의 흡수와 형성을 반복하면서 골개조의 과정을 겪기<sup>48,56,57)</sup> 때문인 것으로 생각된다.

한편 Lindholm<sup>58)</sup>은 저칼슘식으로 골다공증을 유발시킨 백서 경골의 골절 치유과정을 관찰한 결과, 거의 모든 실험군에서 저칼슘식이군이 정상식이군에 비하여 골절부위의 <sup>45</sup>Ca의 비방사능이 미약하고, 가장 높은 비방사능이 관찰된 시기가 정상식이군에서는 골절후 14일군, 저칼슘식이군에서는 골절후 28일군이었다고 보고하였는데, 본실험에서도 저칼슘식이군에서는 실험 28일군을 제외하고는 모두 정상식이군에 비하여 <sup>99m</sup>Tc의 섭취율이 낮았다. 또한 저칼슘식이군에서의 <sup>99m</sup>Tc의 경시적인 섭취율은 정상식이군의 것과 유사하였으며, 이의 섭취율은 저칼슘식이군에서는 실험 21일군에서, 정상식이군에서는 실험 14일군에서 가장 높아서 저칼슘식이군에서 <sup>99m</sup>Tc의 섭취가 다소 지연되는 실험결과를 얻었다. 따라서 저칼슘식이군이 정상식이군에 비하여 골절부위의 <sup>99m</sup>Tc의 섭취율의 정도가 낮고, <sup>99m</sup>Tc의 섭취율이 가장 높은 시기가 정상식이군

에 비하여 지연된 점등은 Lindholm<sup>58)</sup>의 연구결과와 같았으나, <sup>99m</sup>Tc의 섭취율이 가장 높은 시점에서 다소간의 차이가 있었던 것은 골절의 유발부위와 손상의 정도, 사용된 핵종과 측정방법 등의 차이에서 기인된 것으로 판단된다. 또한 본 실험에서는 연X선사진상에서 신생가골의 형성 등 특이한 소견이 관찰되지 않았던 정상식이군의 실험 7일군 및 저칼슘식이군의 실험 7일군과 14일군에서도 골스캔영상에서는 <sup>99m</sup>Tc의 섭취율이 증가된 소견이 관찰되었다. 이는 X선사진에서는 국소의 골염량이 30-50%정도가 증감되지 않으면 X선사진상에서는 이의 관찰이 불가능하지만, <sup>99m</sup>Tc-MDP를 이용한 골스캔에서는 섭취율이 주로 혈류량과 골교체율에 의하여 이루어지므로<sup>55,59,60)</sup> 골무기질 대사의 화학적 평형에 변화가 일어나는 골절 치유과정의 초기에서도 골대사의 변화가 일어나기 때문인 것으로 판단되며, 이러한 결과는 <sup>99m</sup>Tc-MDP을 이용한 골스캔에서의 섭취의 변화가 일반X선사진에서의 상의 변화보다 선행하여 조기에 관찰된다는 井内와 古本<sup>46)</sup>의 연구보고와도 일치된다.

이와같이 저칼슘식이군이 정상식이군에 비하여 <sup>99m</sup>Tc의 섭취율이 낮은 것은 저칼슘식이 투여로 유발된 이차성 부갑상선기능항진증으로 인하여 골형성과 골흡수의 불균형이 초래됨으로써 골무기질과 유기질 성분이 소실되어<sup>61)</sup>, 정상식이군에 비하여 골절부에서 형성된 신생가골의 양이 감소되고, 신생가골내의 섬유조직과 지방조직의 비율이 증가되는 등, 가골의 형성과 석회화가 억제되어 전반적인 골질의 치유가 지연되었기<sup>17,52,61)</sup> 때문인 것으로 판단된다.

한편 본실험의 병리조직학적 검경에서 정상식이군에서는 실험 7일군에서 신생골의 형성이 시작되어 실험 21일군에서 세포성의 신생골이 서로 연결되었다. 저칼슘식이군에서도 실험 7일군에서 신생골의 형성이 관찰되었으나, 이의 정도는 매우 미약하였고, 실험 21일군에서 신생골은 위약하고 연결성이 결여된 소견이 각각 관찰되었다. 따라서 이러한 병리조직학적 소견은 정상식이군에 비하여 저칼슘식이군에서 골질의 치유가 지연된다는 것을 시사해 준다. 또한 정상식이

군의 실험 28일군에서는 신생가골의 골소주가 비교적 규칙적인 망상구조로 관찰되었으나, 저칼슘식이군에서는 모든 실험군에서 신생가골의 골소주가 위약하였고, 불규칙하였으며, 골수강이 큰 골다공증의 소견이 뚜렷하였다.

이상과 같이 본실험에서는 백서에 저칼슘식이를 투여하여 실험적으로 골다공증을 유발시킨 다음 하악골에 인공적으로 골절을 유발한 후 이의 치유과정을 관찰하여 골다공증이 골질의 치유에 미치는 영향을 관찰하였던 바, 골다공증 환자의 골절시 골질의 성공적인 치유를 도모하기 위하여는 신체의 칼슘평형 유지등 골다공증의 발생요인과 증상에 대한 대처가 선행되어야 함은 물론 정상인보다는 골절부의 고정기간이 더 필요할 것으로 생각된다. 또한 칼슘대사가 골질의 치유에 미치는 영향을 구명하기 위하여, 골대사의 변화는 골흡수와 골의 재형성을 나타내는 생화학적 표식자를 이용하여, 조골세포와 파골세포의 기능은 면역세포화학적 방법을 이용하여 보다 상세한 연구가 필요할 것으로 사료된다.

## V. 결 론

저자들은 골다공증이 골질의 치유에 미치는 영향을 구명하고자, 10주령의 Wistar계 웅성 백서를 대조군과 실험군으로 나누어 대조군에는 정상식이를, 실험군에는 저칼슘식이를 각각 3주간 투여한 후 양군 모두 하악각부위에 인공적인 골절을 유발시켰다. 골절 후 7일, 14일, 21일, 28일, 42일, 56일에 각각 하악골을 적출하여 이들을 연X선사진촬영법으로 골조직의 형성상태를, <sup>99m</sup>Tc-MDP를 이용한 골스캔법으로 조골능을 비교, 평가하였으며, 병리조직학적 방법으로 골절부위의 조직변화양상을 관찰하였던 바, 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 정상식이군은 실험 14일군에서부터, 저칼슘식이군은 실험 21일군에서부터 골절부위의 방사선투과성이 감소되기 시작하여 정상식이군은 실험 42일군에서, 저칼슘식이군은 실험 56일군에서 방사선투과성이 소실되었다.

2. 정상식이군은 실험 14일군에서, 저칼슘식이군은 실험 21일군에서 골절부위의  $^{99m}\text{Tc}$ 의 섭취율이 가장 증가되었다가 양군 공히 실험기일의 경과에 따라 이의 섭취율이 감소되었으나, 저칼슘식이군에서는 정상식이군에 비하여  $^{99m}\text{Tc}$ 의 섭취율이 낮았다.
3. 정상식이군은 실험 42일군에서 주위 골조직과 유사한 신생골소주의 형성이 관찰되었으나, 저칼슘식이군은 실험 56일군에서 신생골소주가 위약하였고, 불규칙하였으며, 커다란 골수강이 관찰되는 골다공증의 소견이 뚜렷하였다.

이상의 실험결과로부터 정상식이군과 저칼슘식이군 모두에서 골절의 치유는 이루어지나, 저칼슘식이군에서는 정상식이군에 비하여 신생골의 형성량이 감소되며, 골절의 치유가 지연됨을 알 수 있었다. 따라서 골다공증시 골절의 성공적인 치유를 위하여는 골다공증의 발생요인들에 대한 처치가 선행되어야 하며, 칼슘대사의 변화와 조골세포 및 파골세포의 기능에 대한 보다 상세한 연구가 필요할 것으로 사료된다.

## REFERENCES

1. Wasserman SNS, Barzel US : Osteoporosis: the state of the art in 1987: a review. *Semin Nucl Med* 17:283-292, 1987.
2. Johnston Jr CC, Epstein S : Clinical, biochemical, radiographic, epidemiologic and economic features of osteoporosis. *Orthop Clin North Am* 12:559-569, 1981.
3. Wahner HW : Single- and dual-photon absorptiometry in osteoporosis and osteomalacia. *Semin Nucl Med* 17:305-315, 1987.
4. Väänänen HK : Pathogenesis of osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 49(suppl.):11-14, 1991.
5. Nordin BEC : Investigation of bone metabolism with  $^{47}\text{Ca}$ -preliminary report. *Proc Roy Soc Med* 52:351-353, 1959.
6. Hartwell D, Riis BJ, Christiansen C : Comparison of vitamin D metabolism in early healthy and late osteoporotic postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 47:332-337, 1990.
7. Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL : *Harrison's principles of internal medicine*. 13rd ed. pp. 2172-2177 McGraw-Hill Inc, 1994.
8. Riggs BL, Melton LJ III : Evidence for two distinct syndromes of involuntional osteoporosis. *Am J Med* 75:899-901, 1983.
9. Cloutier MD : Juvenile osteoporosis: report of a case including a description of some metabolic and microradiographic studies. *Pediatrics* 40(4):649-655, 1990.
10. Parfitt AM : Trabecular bone architecture in the pathogenesis and prevention of fracture. *Am J Med* 82:68-72, 1987.
11. Garraway WM, Stauffer RN, Kurland LT, et al : Limb fractures in a defined population: I frequency and distribution. *Mayo Clin Proc* 54: 701, 1979.
12. Grethe FH, Claus C, Jens B, et al : Epidemiology of postmenopausal spine and long bone fracture. *Clin Orthop* 166:75, 1982.
13. Gallagher JC, Melton LJ III, Riggs BL, et al : Epidemiology of fractures of the proximal femur in Rochester, Minnesota. *Clin Orthop* 150:163-171, 1980.
14. Rasmussen P : Effect of extreme calcium deprivation an degree of mineralization of alveolar bone, dentin and enamel in rats. *Scand J Dent Res* 80:327-333, 1972.
15. Matsumoto F, Miyamoto Y, Nagayama M : Light- and electron-microscopic observations on the mandibular condylar cartilage in growing rats on a low-calcium diet. *Acta Anat* 142:41-48, 1991.
16. Smith N : Extraction socket healing in the calcium deficient rat. *Aust Dent J* 20:22-26, 1975.
17. Lindholm TS : Histological components of tibial fracture callus in growing osteopenic rats. *Acta Chir Scand* 449(suppl.):7-18, 1975.
18. Abiose BO : Maxillofacial skeleton injuries in the western states of Nigeria. *Br J Oral Maxillofac Surg* 24:31-39, 1986.
19. Fridrich KL, Pena VG, Olson RA : Changing trends with mandibular fractures: a review of 1067 cases. *J Oral Maxillofac Surg*, 50:586-589, 1992.
20. Ulm CW, Solar P, Ulm MR, Matejka M : Sex-



- related changes in the bone mineral content of atrophic mandibles. *Calcif Tissue Int* 54:203-207, 1994.
21. Klemetti E, Kolmankov S, Heiskanen P, Vainio P, Lassila V : Panoramic mandibular index and bone mineral densities in postmenopausal women. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 75:774-779, 1993.
  22. Kröger H, Tuppurainen M, Honkanen R, Alhava E, Saarikoski S : Bone mineral density and risk factors for osteoporosis—a population-based study of 1600 perimenopausal women. *Calcif Tissue Int* 55:1-7, 1994.
  23. Taguchi A, Tanimoto K, Sueti Y, Ohama K, Wada T : Relationship between the mandibular and lumbar vertebral bone mineral density at different postmenopausal stages. *Dentomaxillofac Radiol* 25:130-135, 1996.
  24. Matković V, Kostial K, Šimonović I, Buzina R, Brodarec A, Nordin BEC : Bone status and fracture rates in two regions of Yugoslavia. *Am J Clin Nutr* 32:540-549, 1979.
  25. Popock NA, Eisman JA, Hopper JL, Yeates MG, Sambrook PN, Eberl S : Genetic determinants of bone mass in adults ; a twin study. *J Clin Invest* 80:706-710, 1987.
  26. DeSimone DP, Steven J, Edwards J, Shary J, Gordon L, Bell NH : Influence of body habitus and race on bone mineral density of the midradius, hip and spine in aging women. *J Bone Miner Res* 4:827-830, 1989.
  27. Riggs BL, Wahner HW, Seeman E, Offord KP, Dum WL, Mazess RB, Johnson KA, Melton LJ III : Change in bone mineral density of the proximal femur and spine with aging. *J Clin Invest* 70:716-723, 1982.
  28. Frost HM : The pathomechanics of osteoporoses. *Clin Orthop* 200:198-225, 1985.
  29. Von Wowern N, Kollerup G : Symptomatic osteoporosis: a risk factor for residual ridge reduction of the jaws. *J Prosthet Dent* 67:656-660, 1992.
  30. Hirai T, Ishijima T, Hashikawa Y, Yajima T : Osteoporosis and reduction in edentulous patients. *J Prosthet Dent* 69:49-56, 1993.
  31. Krall EA, Dawson-Hughes B, Papas A, Garcia RI : Tooth loss and skeletal bone density in healthy postmenopausal women. *Osteoporosis Int* 4:104-109, 1993.
  32. Groen JJ, Menozel J, Shapiro S : Chronic destructive periodontal disease in patients with pre -senile osteoporosis. *J Periodontol* 39:19-23, 1968.
  33. Roberts WE, Simmons KE, Garetto LP, DeCastro RA : Bone physiology and metabolism in dental implantology; risk factors for osteoporosis and other metabolic bone diseases. *Implant Dent* 1:11-21, 1992.
  34. Rosenquist JB, Lundgren S : Sensitivity to a low calcium diet in different bones: an experimental study in the adult rat. *Scand J Dent Res* 100: 327-329, 1992.
  35. Nicolaysen R, Eeg-Larsen N, Malm OJ : Physiology of calcium metabolism. *Physiol Rev* 33:424-444, 1953.
  36. Aitken JM, Armstrong E, Anderson JB : Osteoporosis after oophorectomy in the mature female rat and the effect of estrogen and/or progesterone therapy in its prevention. *J Endocrinol* 55:79-82, 1972.
  37. Uthoff HK, Jaworski ZFG : Bone loss in response to long term immobilization. *J Bone and Joint Surg* 60:420, 1978.
  38. Henry KM, Kon SK : Effect of age and of supply of phosphorus on assimilation of calcium by rat. *Biochem J* 41:169, 1947.
  39. Beary DF : Effects of fluoride and low calcium on physical properties of rat femur. *Anat Rec* 164: 305-316, 1969.
  40. Lundgren S, Rosenquist JB : Short term bone healing in calcium deficiency osteopenia and disuse osteopenia: experimental studies in the adult rat. *Scand J Dent Res* 100:337-339, 1992.
  41. Copp DH : Calcium and phosphorus metabolism. *Am J Med* 22:275-285, 1957.
  42. 岩間 升 : 骨傷治癒に關する放射線學的研究. 金澤醫理學叢書, 86:61-94, 1970.
  43. 金子和子, 前田靜一, 郭 東英, 小林光道, 金子昌幸 : ラット顎骨骨折治癒過程に關する實驗的研究. 口科誌 38:66-81, 1989.
  44. 金子昌幸, 金子和子 : 顎骨の骨折治癒過程に關する放射線學的ならびに電子顯微鏡學的研究. 口科誌 39: 158-168, 1990.

45. Ruggiero SL, Donoff RB : Bone regeneration after mandibular resection : report of two cases. *J Oral and Maxillofac Surg* 49:647-652, 1991.
46. Bohr H, Sørensen AH : Study of fracture healing by means of radioactive tracers. *J Bone and Joint Surg* 32-A:567-574, 1950.
47. Wilkinson GW, Leblond CP : The deposition of radiophosphorus in fractured bones in rats. *Surg Gynec Obstet* 97:143-150, 1953.
48. 井内恭夫, 古本啓一 : ラット下顎骨骨折治癒過程に関する放射線學的研究. *齒學* 82:12-33, 1994.
49. Makler Jr PT, Charkes DN : Studies of skeletal tracer kinetic IV. optimum time delay for Tc-99m (Sn) methylene diphosphonate bone imaging. *J Nucl Med* 21: 641-645, 1980.
50. Walter JB, Hamilton MC, Israel MS : Principles of pathology for dental students. 3rd ed. pp. 451-456, Churchill Livingstone, 1974.
51. Reitzik M, Schoorl W : Bone repair in the mandible: a histologic and biometric comparison between rigid and semirigid fixation. *J Oral Maxillofac Surg* 41: 215-218, 1983.
52. Lindholm TS, Hackman R : Hematological and metabolic effect of calcium and vitamin D deficiency and bone fracture in rats. *Acta Chir Scand* 449 (suppl):43-46, 1975.
53. Weinman JP, Sicher H : Bone and bones, fundamentals of bone biology. 2nd ed. pp. 314-330, The CV Mosby Co 1955.
54. Krüger E, Schilli W : Oral and maxillofacial traumatology. vol 1 pp. 134-145 Quintessence Publishing Co Inc, 1982.
55. Jones AG, Francis MD, Davis MA : Bone scanning : radionuclide reaction mechanisms. *Semin Nucl Med* 6:3-18, 1976.
56. 松井日出雄 :  $^{87m}\text{Sr}$ による骨折治癒過程判定の基礎的研究. *齒學*, 59:386-401, 1971.
57. 小池一道 : 骨折部におけるカルシウム化合物の動態に関する研究. *齒學*, 63:321-335, 1975.
58. Lindholm TS : Effects of 1 alpha-hydroxycholecalciferol on osteoporotic changes induced by calcium deficiency in bone fractures in adult rats. *J Trauma* 18:336-340, 1978.
59. Van Dyke D, Anger HO, Yano Y, et al : Bone blood flow shown with F-18 and the positron camera. *Am J Physiol* 209:65, 1965.
60. Genant HK, Bautovich GJ, Singh M, et al : Bone-seeking radionuclides; an in vivo study of factors affecting skeletal uptake. *Radiology* 113: 373, 1974.
61. Lindholm TS : Biochemical studies of tibial fracture callus in growing osteopenic rats. *Acta Chir Scand* 449(suppl):27-32, 1975.

-ABSTRACT-

## AN EXPERIMENTAL STUDY OF MANDIBULAR FRACTURE WOUND HEALING IN THE CALCIUM DEFICIENT RAT

Sang-Hoon LEE, Eui-Hwan HWANG, Sang-Rae LEE

*Dept. of Oral and Maxillofacial Radiology, College of Dentistry, Kyung Hee University*

The purpose of this study was to investigate effects of osteoporosis on fracture wound healing in the calcium deficient rat.

To research the experiment some ten-week old Wistar strain rats with approximately 300 gms weight were selected. Then, the rats were divided into two groups: Normal diet group (rats given a normal diet before and after bone fracture) and Low calcium diet group (rats given a low calcium diet before and after bone fracture). Both groups had been provided with each diet for three weeks. When the rats became thirteen weeks old, the mandibular angle of rats in both groups was artificially fractured for test. The healing of fracture wounds was reviewed by using soft x-ray radiography and  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP bone scan and also histopathologic examination.

The obtained results were as follows :

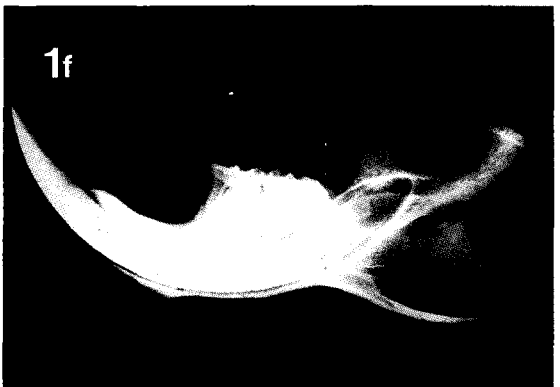
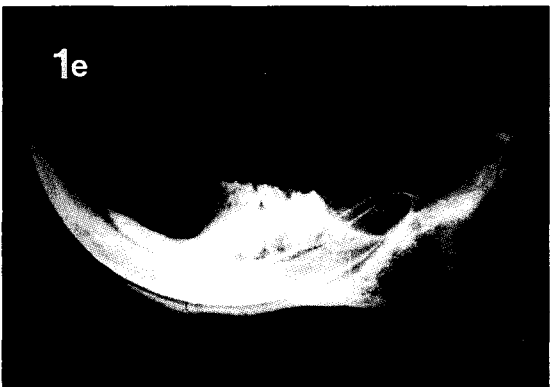
1. The radiolucency of the fracture site for the Normal diet group started to decrease from the 14th day since the experiment was made, while the Low calcium diet group began decrease in the radiolucency from the 21st day of the experiment. The radiolucency for the Normal diet group disappeared at the 42nd day, but one for the Low calcium diet group disappeared at the 56th day of the experiment.
2. The highest uptake rate of  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP stood at the 14th day of the experiment in the Normal diet group and the Low calcium diet group's maximum rate was recorded at the 21st day of the experiment. These both groups were gradually experiencing decrease in the uptake rate as the experiment time was going on. However, the uptake rate in the Low calcium diet group was lower than one in the Normal diet group.
3. For the Normal diet group, the newly formed trabeculae, which were similar to one of the surrounding bone, were seen at the 42nd day of the experiment. On the other hand, the Low calcium diet group showed at the 56th day of the experiment that the osteoporotic findings looked weak, irregular trabeculae, and also large bone marrow space were observed clearly.

As a result of the above experiment, it is said that the healing of the fracture can be completed for both groups, the Normal diet group and the Low calcium diet group. However, the amount of the newly formed bone wound in the Low calcium diet group is rather decreased compared to one in the Normal diet group and at the same time the healing of the fracture is delayed in the Low calcium diet group. Consequently, for the successful healing of fracture in osteoporosis, it is considered that the management of the etiologic factors of osteoporosis must be preceded. The more study of calcium metabolism and functions of osteoblast and osteoclast needs to proceed on.

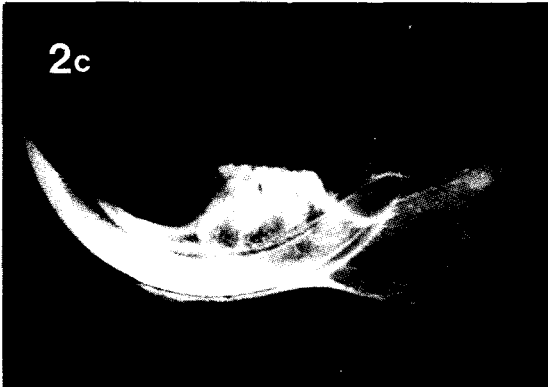
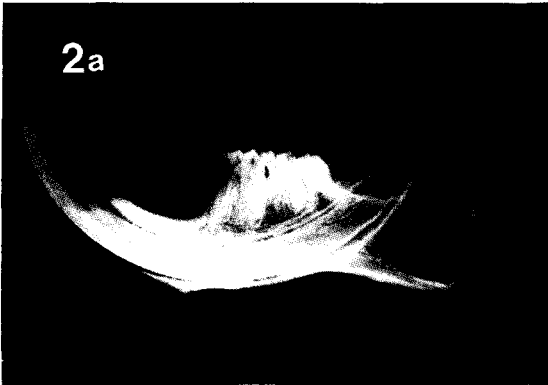
## EXPLANATION OF PHOTOGRAPHS

- Fig. 1.** Soft x-ray radiographs of the fracture wound of Normal diet group on the 7th day(a), the 14th day(b), the 21st day(c), the 28th day(d), the 42nd day(e), and the 56th day(f).
- Fig. 2.** Soft x-ray radiographs of the fracture wound of Low calcium diet group on the 7th day(a), the 14th day(b), the 21st day(c), the 28th day(d), the 42nd day(e), and the 56th day(f).
- Fig. 4.** Bone Scintigraphs of the fracture wound of Normal diet group on the 7th day(a), the 14th day(b), the 21st day(c), the 28th day(d), the 42nd day(e), and the 56th day(f).
- Fig. 5.** Bone Scintigraphs of the fracture wound of Low calcium diet group on the 7th day(a), the 14th day(b), the 21st day(c), the 28th day(d), the 42nd day(e), and the 56th day(f).
- Fig. 6.** Photomicrographs of the fracture wound of Normal diet group on the 7th day(a), the 14th day(b), the 21st day(c), the 28th day(d), the 42nd day(e), and the 56th day(F)(X40, H-E stain).
- Fig. 7.** Photomicrographs of the fracture wound of Low calcium diet group on the 7th day(a), the 14th day(b), the 21st day(c), the 28th day(d), the 42nd day(e), and the 56th day(F)(X40, H-E stain).

논문사진부도①



논문사진부도②



논문사진부도③



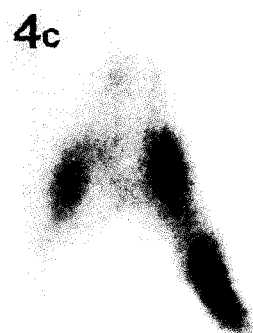
4a

7DN



4b

14DN



4c

21DN



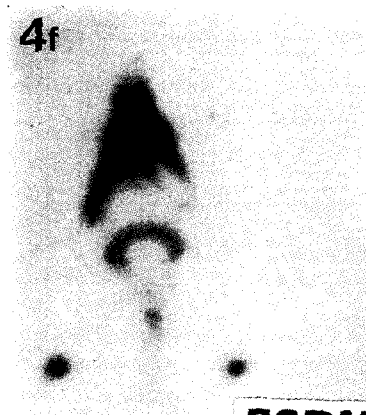
4d

28DN



4e

42DN

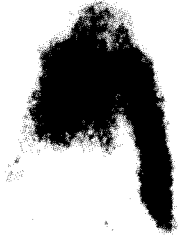


4f

56DN

논문사진부도④

5a



7DL

5b



14DL

5c



21DL

5d



28DL

5e



42DL

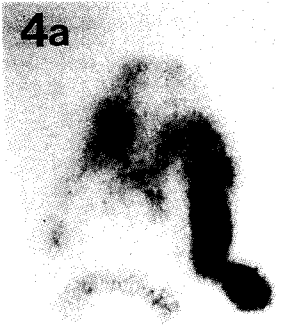
5f



56DL



논문사진부도③



4a

7DN



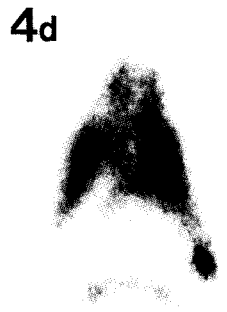
4b

14DN



4c

21DN



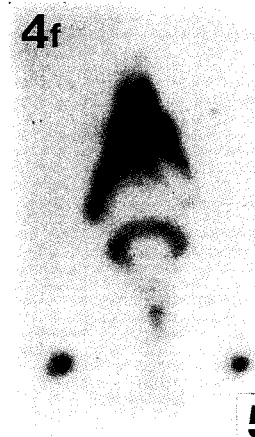
4d

28DN



4e

42DN



4f

56DN

논문사진부도④

5a



7DL

5b



14DL

5c



21DL

5d



28DL

5e



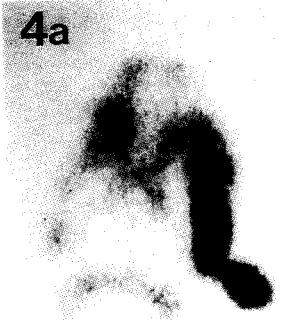
42DL

5f



56DL

논문사진부도③



4a

7DN



4b

14DN



4c

21DN



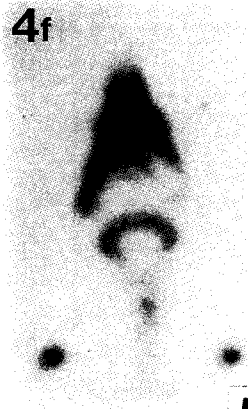
4d

28DN



4e

42DN

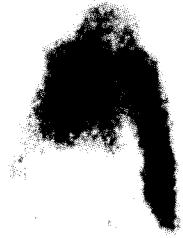


4f

56DN

논문사진부도④

5a



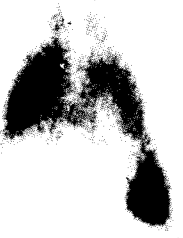
7DL

5b



14DL

5c



21DL

5d



28DL

5e



42DL

5f



56DL

논문사진부도⑤



논문사진부도⑥

