

랫드에서 난소적출이 골다공증 발생에 미치는 영향

배 춘 식¹

건국대학교 수의과대학 외과학교실

Osteoporotic Changes after Ovariectomy in Rats

Chun-sik Bae¹

Department of Surgery, College of Veterinary Medicine,
Konkuk University, Seoul 143-701, Korea

ABSTRACT : Osteoporosis is a bone disease associated with reduced bone mineral density resulting in debilitating bone fractures. The present study was carried out to determine the influence of ovariectomy(OVX) on serum level of sex steroid and bone metabolism, as well as bone mechanical property, in OVX subjects in comparison with controls. Body weight and food intake was significantly increased in OVX subjects than in controls. The serum level of estradiol(E₂) was significantly lower in OVX subjects than in controls. The serum level of calcium and alkalin phosphatase were significantly increased in OVX subjects than in controls. The bone strength, based on the three point bending test, was not significantly different. Seven weeks after ovariectomy, the cavities in the bone reached 223% of the normal. In conclusion, seven weeks after ovariectomy osteoporosis was evidently appeared.

Key words : ovariectomy, osteoporosis, three point bending test, rat

서 론

골다공증 또는 골조송증은 가장 일반적인 골의 대사성 질환으로 같은 성별이나 연령층에 비하여 골밀도가 감소하고 골질의 감수성이 증가된 상태로 정의할 수 있으며¹, 낮은 골밀도는 골다공증으로 진단될 수 있는 가장 중요한 위험인자로 인식되고 있다¹³.

고양이나 Dachshund에서 선천적으로 발생하는 경우가 있으나¹⁰ 가축에 발생하는 예는 적으며 비특이적인 원인으로 발생하는 것으로 식이성, 노령성, 불용성에 의해 골다공증이 발생한다. 가축에서는 영양부족상태가 장기간 지속하면 골의 동화작용감퇴로 인해서 골다공증이 발생하는 것으로 알려져 있으며, 어린면양에서는 구리결핍에 의한 골아세포의 활동성 장애와 만성 납중독으로 인한 유골형성 장애로 골다공증이 발생된다¹.

사람에 있어서 골다공증은 폐경후 골다공증, 노인성 골다공증 및 부신피질 호르몬 투여, 당뇨병, 임신, 수유, 음주 등에 따른 속발성 골다공증 등으로 분류

되며 다양한 원인에 의해 발생하는데¹² 이 중, 폐경후 골다공증은 여성에서 폐경직후부터 진행되는 점으로 미루어 난소에서 생산되는 estrogen 결핍이 주된 원인으로 알려져 있으며¹⁹, 생리불순이나 인위적인 난소적출에서는 조기발생이 가능하다⁶.

폐경후 골소실률을 결정하는 요인은 난소기능으로 폐경전에 양측성 난소 절제술을 시행한 여성은 정상 난소기능을 갖는 같은 나이의 여성보다 현저하게 낮은 골량을 보이며¹, 30세에 양측성 난소절제술을 시행한 50세의 여성과 50세에 폐경이 된 70세의 여성을 비교할 때 골량의 감소가 동일한 것은 난소기능 상실기간이 나이보다 중요하다는 것을 의미한다²³.

본 실험에서는 랫드의 양측 난소를 적출한 후, 골다공증이 유발된 랫드의 혈청 중 Ca, P, ALP, estradiol의 변화, 비골의 형태계측학적 검사와 three point bending test를 실시하였다.

재료 및 방법

실험동물 및 실험군의 설정

임상적으로 건강하다고 인정되는 11주령 암컷

¹Corresponding author.

Sprague-Dawley rats(227.4±8.7 g) 75마리를 난소적출군(이하 OVX), sham-operation 군(이하 CON) 및 12주령 정상 대조군으로 나누고, 각 군마다 각각 35, 35 및 5마리씩 배정을 하였으며, 실험기간 동안 매일 일정한 시간에 체중, 사료섭취량 및 음수량의 변화를 측정하였다.

각 군의 실험동물은 12시간의 명암주기를 교대로 유지하였으며 실험기간 동안 실험동물 전용사료(삼양사료(주))와 수돗물을 샘플을 채취하는 날을 제외하고는 자유롭게 섭취하도록 하였다.

난소적출

Ketamin hydrochloride(케타라®, 유한양행) 15 mg/100 g를 복강내 주사하여 전신마취를 유발하였다. 마취된 랫드는 일측의 하 측배부에서 피부, 복근 및 복막을 절개하고 난소를 노출시켜 난관을 silk 사로 결찰한 후 난소를 절제하고 봉합을 하였다. 반대측에 대해서도 동일한 방법으로 난소를 적출하였다.

Sham-operation은 난소적출군과 동일한 방법으로 마취를 한 후 복막까지 절개하고 난소를 노출시켰다가 원위치로 원상회복을 시킨 후 봉합을 하였다.

12주령 정상 대조군은 실험당일 아무런 처치도 하지 않은 상태에서 혈액과 비골의 샘플을 채취하였다.

혈액검사

Ketamin hydrochloride 15 mg/100 g를 복강내 주사하여 전신마취를 유발한 후 심장에서 혈액 5 ml를 채취하여 4°C에서 3,000 rpm으로 15분간 원심 분리하여 혈청을 분리하였다. Calcium은 Hitachi 7150(Japan)을 이용하여 OCPC 법, phosphate와 alkalin phosphatase는 Hitachi 7150(Japan)을 이용하여 colorimetry, Estradiol은 Packard II Cobra(USA)를 이용하여 RadioImmunoAssay에 의하여 측정하였다.

Three point bending test

적출한 비골에서 근육을 완전히 제거한 후 종합물성 측정장치인 Sun Rheometer Compac-100(Sun scientific Co, Japan)을 이용하여 parameter를 test type은 breaking, adaptor type은 rectangle, adaptor area(cm²)는 0.01, sample type은 h-round, sample width(mm)는 20.00, sample height(mm)는 1.00, sample moves(mm)는 10.00 및 table speed(mm/min)는 30.00으로 설정을 한 후, maximum weight(×10² g)와 bending strength(g/cm²)를 측정하였다. Maximum weight는 비골에 하중이 걸렸을 때 비골이 부러지는 순간의 최대의 응력을 말하며,

bending strength는 부러지는 힘으로 다음의 공식에 의하여 구하였다.

$$F = \frac{\sigma_c \pi R^3}{L}$$

(단, F·부러지는 힘, σ_c: 부러지는 응력,

R: 뼈의 반경, L: 두 지지점 간의 빔의 거리)

주사전자현미경 관찰

적출한 비골에서 근육 및 결체조직을 완전히 제거하고 0.1 M cacodylate buffer(pH 7.3)에 완충시킨 2.5% glutaraldehyde(Merck, Germany)와 2% paraformaldehyde(Merck, Germany) 혼합액으로 4시간 동안 실온에서 고정하고, 동일 완충액으로 15분씩 2회 세척 후, 10% nitric acid에 12시간 탈회 » 다시 완충액으로 15분씩 3회 세척하였으며 동일 완충액으로 완충된 1% osmium tetroxide(Merck, Germany) 용액으로 2시간 동안 후 고정 하였다. 고정된 비골은 탈수를 한 후 HMDS(hexamethyldisilazane, Sigma Chemical Co, USA)로 15분씩 2회 치환하여 대기 중에서 건조한 후 골간과 골단부위를 면도칼로 절단하여 단면을 노출시켜서 알루미늄 표본대에 붙여 ion coater(IB-5, Eiko)를 사용하여 20 nm 두께의 gold coating을 시행한 후 Hitachi S-450 주사전자현미경으로 20 kV의 가속전압 하에서 관찰·촬영하였다.

형태계측학적 검사

조직의 형태계측학적 검사로서 골량의 감소 정도를 측정하기 위하여 각 군에서 비골의 골단, 골간단 및 골간의 조직 주사전자현미경 사진을 만든 후, 모든 단면 필름을 Northern light® 위에 놓은 다음, Sony® XC-77 CCD 카메라로 촬영하여 Macintosh 컴퓨터에서 NIH image program®(version 1.60)을 이용하여 포착하여 tiff 파일로 저장하였다²². 저장된 파일은 NIH image program® 상에서 척도를 스케일을 μm로 정한 다음 자유 선택 도구를 이용하여 골조직과 빈 공간의 경계를 그린 후 그 면적을 측정하였다. 이렇게 얻어진 각 단면의 면적을 합한 후 전체 단면의 면적으로 나누어서 백분율로 계산하여 통계 처리하여 분석하였다.

통계처리

본 실험에서 얻어진 자료에 대한 각 군간의 통계학적 유의성은 SAS package의 General Linear Model (GLM) Procedure(SAS ver. 6.12, SAS Institute, 1996)

를 이용하여 Duncan's multiple range test에 의하여 검정하였으며, $p < 0.05$ 이하의 유의성만을 각 군간의 통계학적 차이로 인정하였다.

결 과

Body weight

실험을 시작할 때에는 227.4 ± 8.7 g 이었으나 수술 후 2일까지는 수술에 의한 스트레스작용으로 OVX와 CON에서 모두 체중의 감소가 나타났으며 OVX는 난소적출 후 1, 3, 5 및 7주에는 각각 242.8 ± 1.7 , 293.3 ± 3.9 , 316.0 ± 3.4 및 336.3 ± 6.1 g로 변하여 3주까지는 체중의 증가가 급속하였으나 그 이후로는 완만한 증가를 보였다. CON은 1, 3, 5 및 7주 후에는 각각 230.1 ± 3.0 , 239.2 ± 2.9 , 248.7 ± 3.4 및 259.3 ± 6.2 g로 변하여 난소적출군에 비하여 체중의 증가율이 낮았으나 일정한 증가율을 보였으며 실험기간동안 난소적출군의 체중은 대조군에 비하여 유의성 있게 증가하였다($p < 0.05$).

Food intake

실험을 시작할 때에는 13.4 ± 0.2 g이었으나 수술 후 2일까지는 수술에 의한 스트레스작용으로 OVX와 CON에서 모두 사료섭취의 감소가 나타났으며 OVX는 난소적출후 1, 3, 5 및 7주에는 각각 17.0 ± 0.4 , 18.3 ± 0.5 , 18.7 ± 0.7 및 18.7 ± 0.3 g로 변하여 유의성 있는 증가를 하였다($p < 0.05$). CON은 1, 3, 5 및 7주 후에는 각각 14.2 ± 0.2 , 14.7 ± 0.5 , 14.8 ± 0.6 및 15.3 ± 0.3 g로 변하여 성장에 따른 점진적인 증가를 보였으며 실험기간동안 두 군간의 사료섭취량의 차이는 유의성 있는 변화를 보였다($p < 0.05$).

Water intake

실험을 시작할 때에는 29.6 ± 0.7 ml 이었으나 수술 후 2일까지는 수술에 의한 스트레스작용으로 OVX와 CON에서 모두 음수량의 감소가 나타났으며 OVX는 난소적출후 1, 3, 5 및 7주에는 각각 34.3 ± 0.9 , 33.7 ± 1.0 , 33.9 ± 1.2 및 34.3 ± 0.3 ml로 변하여 유의성 있는 증가를 하였다($p < 0.05$). CON은 1, 3, 5 및 7주 후에는 각각 31.9 ± 0.9 , 32.3 ± 1.4 , 31.8 ± 1.5 및 31.7 ± 2.0 ml로 변하여 음수량의 변화는 유의성이 없었으며 두 군간에도 유의성은 없었다.

혈액검사

Calcium(Ca): 실험을 시작할 때에는 10.50 ± 0.12

mg/dl 이었으나 OVX는 난소적출후 1, 3, 5 및 7주에는 각각 10.95 ± 0.09 , 11.17 ± 0.13 , 11.23 ± 0.24 및 11.18 ± 0.19 mg/dl로 변하여 유의성 있는 증가를 보였다($p < 0.05$). CON은 1, 3, 5 및 7주 후에는 각각 10.60 ± 0.09 , 10.49 ± 0.11 , 10.55 ± 0.19 및 10.56 ± 0.18 mg/dl로 변하였다.

Phosphate(P): 실험을 시작할 때에는 6.88 ± 0.21 mg/dl 이었으나 OVX는 난소적출후 1, 3, 5 및 7주에는 각각 7.12 ± 0.23 , 7.67 ± 0.24 , 7.41 ± 0.10 및 7.40 ± 0.24 mg/dl로 변하여 유의성 있는 변화는 없었으나 다소 증가된 수치였으며 CON은 1, 3, 5 및 7주 후에는 각각 7.07 ± 0.11 , 6.91 ± 0.16 , 7.17 ± 0.19 및 7.29 ± 0.21 mg/dl로 변하였다.

Alkaline phosphatase(ALP): 실험을 시작할 때에는 142.8 ± 10.0 U/l 이었으나 OVX는 난소적출후 1, 3, 5 및 7주에는 각각 335.0 ± 16.5 , 348.0 ± 15.1 , 326.4 ± 13.7 및 326.0 ± 8.4 U/l로 변하여 유의성 있는 증가를 하였다($p < 0.05$). CON은 1, 3, 5 및 7주 후에는 각각 153.0 ± 4.6 , 135.0 ± 2.9 , 147.2 ± 7.7 및 136.8 ± 6.5 U/l로 변하여 실험기간동안 두 군간에는 유의성 있는 차이를 보였다($p < 0.05$).

Estradiol(E₂): 실험을 시작할 때에는 50.59 ± 2.7 pg/ml 이었으나 OVX는 난소적출후 1, 3, 5 및 7주에는 각각 20.6 ± 1.1 , 23.8 ± 2.0 , 17.7 ± 3.1 및 20.6 ± 1.0 pg/ml로 변하여 유의성 있게 감소하였다($p < 0.05$). CON은 1, 3, 5 및 7주 후에는 각각 47.5 ± 2.7 , 56.7 ± 4.6 , 49.2 ± 1.9 및 56.8 ± 2.1 pg/ml로 변하여 난소적출군에 비하여 유의성 있는 변화를 보였다($p < 0.05$).

Three point bending test

Maximum weight: 실험을 시작할 때에는 8.47 ± 0.25 10^2 g 이었으나 OVX는 난소적출후 1, 3, 5 및 7주에는 각각 8.97 ± 0.17 , 9.48 ± 0.23 , 9.62 ± 0.29 및 9.51 ± 0.37 10^2 g로 변하여 3주까지는 점진적인 증가를 하여($p < 0.05$) 5주까지는 유지를 하였으나 그 이후에는 감소하는 경향을 보였으며 CON은 1, 3, 5 및 7주 후에는 각각 8.80 ± 0.17 , 8.96 ± 0.15 , 9.18 ± 0.13 및 9.21 ± 0.21 10^2 g로 변하여 그룹간에는 통계적으로 유의성이 없었다.

Bending strength: 실험을 시작할 때에는 0.33 ± 0.01 g/cm² 이었으나 OVX는 난소적출후 1, 3, 5 및 7주에는 각각 0.35 ± 0.01 , 0.38 ± 0.01 , 0.36 ± 0.01 및 0.35 ± 0.02 g/cm²로 변하여 3주까지는 점진적으로 증가를 한 후($p < 0.05$) 그 이후에는 점차적으로 감소를 하였으며 CON은 1, 3, 5 및 7주 후에는 각각 $0.34 \pm$

Table 1. Changes of body weight, food intake, water intake, Ca, P, ALP and Estradiol after ovariectomy.

Item	Group	n	Baseline	Post-ovariectomy			
				1 week	3 weeks	5 weeks	7 weeks
Body Weight (g)	OVX	5	227.4±8.7 ^d	242.8±1.7 ^{*d}	293.3±3.9 ^{*c}	316.0±3.4 ^{*b}	336.3±6.1 ^{*a}
	CON	5	227.4±8.7 ^b	230.1±3.0 ^o	239.2±2.9 ^b	248.7±3.4 ^{ab}	259.3±6.2 ^a
Food Intake (g)	OVX	5	13.4±0.2 ^b	17.0±0.4 ^{*a}	18.3±0.5 ^{*a}	18.7±0.7 ^{*a}	18.7±0.3 ^{*c}
	CON	5	13.4±0.2 ^b	14.2±0.2 ^{ab}	14.7±0.5 ^{ab}	14.8±0.6 ^{ab}	15.3±0.3 ^a
Water Intake (ml)	OVX	5	29.6±0.7 ^b	34.3±0.9 ^a	33.7±1.0 ^a	33.9±1.2 ^a	34.3±0.3 ^a
	CON	5	29.6±0.7	31.9±0.9	32.3±1.4	31.8±1.5	31.7±2.0
Ca (mg/dl)	OVX	5	10.50±0.12 ^b	10.95±0.09 ^a	11.17±0.13 ^a	11.23±0.24 ^a	11.18±0.19 ^a
	CON	5	10.50±0.12	10.60±0.09	10.49±0.11	10.55±0.19	10.56±0.18
P (mg/dl)	OVX	5	6.88±0.21	7.12±0.23	7.67±0.24	7.41±0.10	7.40±0.24
	CON	5	6.88±0.21	7.07±0.11	6.91±0.16	7.17±0.19	7.29±0.21
Ca/P Ratio	OVX	5	1.53±0.06	1.55±0.04	1.46±0.04	1.52±0.05	1.53±0.06
	CON	5	1.53±0.06	1.50±0.02	1.52±0.04	1.47±0.03	1.46±0.06
ALP (U/l)	OVX	5	142.8±10.0 ^b	335.0±16.5 ^{*c}	348.0±15.1 ^{*a}	326.4±13.7 ^{*a}	326.0±8.4 ^{*a}
	CON	5	142.8±10.0	153.0±4.6	135.0±2.9	147.2±7.7	136.8±6.5
Estradiol (pg/ml)	OVX	5	50.59±2.7 ^a	20.58±1.1 ^{*b}	23.75±2.0 ^{*b}	17.66±3.1 ^{*b}	20.62±1.0 ^{*b}
	CON	5	50.59±2.7	47.50±2.7	56.70±4.6	49.18±1.9	56.84±2.1

OVX: Ovariectomized rats, CON: Sham-operated control rats, Ca: calcium, P: phosphate, Ca/P Ratio: calcium/phosphate ratio, ALP: alkaline phosphatase.

Values are expressed as mean±SEM.

^{abcd}Means with different superscripts are significantly different within the same row(p<0.05).

Mean size: a>b>c>d

*p<0.05 compared with control at each time points.

Table 2. Three point bending test after ovariectomy.

Item	Group	n	Baseline	Post-ovariectomy			
				1 week	3 weeks	5 weeks	7 weeks
Maximum Weight (×10 ² g)	OVX	5	8.47±0.25 ^b	8.97±0.17 ^{ab}	9.48±0.23 ^a	9.62±0.29 ^a	9.51±0.37 ^{ab}
	CON	5	8.47±0.25	8.80±0.17	8.96±0.15	9.18±0.13	9.21±0.21
Bending Strength (g/cm ²)	OVX	5	0.33±0.01 ^b	0.35±0.01 ^{ab}	0.38±0.01 ^a	0.36±0.01 ^{ab}	0.35±0.02 ^{ab}
	CON	5	0.33±0.01	0.34±0.02	0.34±0.01	0.35±0.01	0.36±0.02

OVX: Ovariectomized rats, CON: Sham-operated control rats.

Values are expressed as mean±SEM.

^{ab}Means with different superscripts are significantly different within the same row(p<0.05).

Mean size: a>b

*p<0.05 compared with control at each time points.

0.02, 0.34±0.01, 0.35±0.01 및 0.36±0.02 g/cm²로 변하여 균간에는 통계적으로 유의성이 없는 변화였다.

형태계측학적 검사

정상 대조군을 기준으로 하여서 OVX의 골단의 골

소실률을 확인하기 위하여 골조직내의 빈 공간의 면적을 측정하였으며, 정상 골조직의 빈 공간의 면적을 100%로 하였을 때, 난소적출후 1, 3, 5 및 7주에 각각 19.6, 53.8, 87.9 및 144.3%, 골간단에서는 각각 14.2, 20.1, 60.8 및 62.0%, 골간에서는 각각 44.8,

37.9, 98.9 및 163.7%의 증가를 나타내었으며 평균적으로는 각각 26.2, 37.3, 82.5 및 123.3%의 증가를 나타내어 난소적출후 5주부터 두드러진 골소실이 일어났다($p < 0.05$).

고 찰

랫드의 난소를 적출하고 체중의 변화를 살펴보았을 때 실험군은 대조군에 비하여 유의성 있는 체중의 증가를 보이며^{2,15}, Geiselman과 Alml¹¹에 의하면 난소를 적출했을 때에는 체중과 음수량의 증가가 나타난 반면에 septal damage를 유발한 경우에는 사료섭취량과 음수량의 증가가 나타났다. 또한 발정기에는 체중, 사료섭취량, 음수량이 감소하며 난소를 적출했을 경우 사료섭취량은 수술 후 1~2일간은 수술에 의한 스트레스에 의해서 감소하나 계속적으로 증가하여 30일까지 대조군보다 높게 나타났으며, 음수량은 2주일 가량은 증가하다가 그 이후에는 대조군과 같게 되었으며, 체중은 32일까지 실험군이 대조군에 비하여 높게 나타났^{24,25}.

발정기를 전후로 체중의 감소는 사료섭취의 변화에 기인하지만, 난소적출에 의한 체중의 증가는 사료섭취와는 무관하며¹⁷ 신장(身長)의 증가에 의한 성장의 증가와 관계가 있다⁷.

본 실험에서도 랫드의 양측난소를 적출했을 때 실험군과 대조군 모두 실험 2일째까지는 체중, 사료섭취와 음수량이 감소하다가 그 이후로는 증가하였는데 실험군은 대조군에 비하여 체중의 증가율이 매우 크고 유의성 있게 증가하였으나($p < 0.05$) 음수량은 변화가 없었다. 이러한 결과는 기존의 연구자들과 유사한 경향을 나타내고 있다

한편, 성호르몬은 골대사와 밀접한 관계가 있는 것으로 알려져 있다. Estradiol(E_2)은 주로 난소, 황체, 태반, 부신 및 고환에서 생산되며 여성에서는 성주기와 임신에 의하여 현저한 변동을 나타낸다. Erben 등⁹과 Durador 등⁸에 의하면 난소적출로 유발된 골다공증과 폐경후 유발된 골다공증시에 혈중 estradiol이 현저히 감소되었다고 하였는데 본 실험에서도 실험군이 대조군에 비하여 유의성 있게 감소하여($p < 0.05$) 이들과 유사한 경향을 보였다.

난소를 적출했을 경우 혈청의 Ca, P의 수치에 대하여 Ohta 등¹⁹은 Ca의 수치만 증가한다고 하였으며 Nyda 등¹⁸은 P의 수치만 증가한다고 하였으나 Ohta 등²⁰은 Ca과 P 모두 증가한다고 하였으며 이것은 E_2 의 분비감소에 의한 골흡수의 증가에 기인한다고 하

였다. 본 실험에서도 Ca과 P의 수치는 정상적인 생리적 범위²⁶ 내에서 변화를 보였으나 대조군에 비하여 높은 수치를 나타내어 Ohta 등^{19,20}과 유사한 경향을 보였으며 Ca/P의 비율의 변화는 실험군과 대조군 모두에서 유의성이 없는 변화를 나타내었다.

골형성의 생화학적 marker로 오랫동안 사용되어온 혈청 ALP는 조골세포와 간에서 생성된다¹⁶. 또한 연령, 성별, 폐경상태 등에 따라 혈청농도가 변하는데 성장기에는 성인에 비하여 농도가 증가되어 있으며, 그 이후 남성이 여성보다 높으나 폐경후에는 여성에서 현저하게 증가하며²⁰ 이러한 ALP의 증가는 난소 제거에 의한 골의 골교체율의 증가에 기인하는 것 같다¹⁹. 본 실험에서도 ALP의 수치는 실험군이 대조군에 비하여 유의성 있게($p < 0.05$) 높게 나타나 Ohta 등^{19,20}과 비슷한 경향을 보였다.

랫드의 난소를 적출하여 estrogen을 결핍시킨 후 bending test를 실시한 경우 시간이 경과함에 따라 대조군에 비하여 대퇴골 경부의 힘이 감소되고, 피질골과 소주골의 두께의 감소와 골소실이 증가하거나¹⁵, 난소적출군의 최대하중은 대조군에 비하여 낮았지만 실험기간동안 어느 정도 일정한 크기를 유지하면서 거의 변화를 보이지 않았으며 대조군은 처음에는 증가를 하다가 오랜 시간이 지남에 따라 감소하는 추세를 보였다²¹. 또한 Bagi 등³의 난소를 적출한 랫드의 골격에 overloading과 underloading이 미치는 효과에 대한 실험에 의하면 overloaded한 군이 underloaded한 군에 비하여 torsional test에서 더 큰 힘과 함께 골량과 골밀도의 증가를 나타내었는데 이것은 증가된 기계적 하중(荷重)은 성장과 골형성을 촉진하기 때문이라고 하였다. 본 실험에서도 난소적출후 비골의 bending strength는 변화를 나타내었는데 대조군은 유의성은 없었지만 시간이 지남에 따라 서서히 증가하는 추세였으나 난소적출군은 처음에는 서서히 증가하여 난소적출후 5주에 가장 큰 값을 나타내었으며($p < 0.05$) 그 이후로는 점진적으로 감소하여 Peng 등²¹과 Bagi 등³과 유사한 경향이며 이는 골소실의 증가율 보다 난소적출에 의한 체중의 증가와 성장의 촉진으로 인한 비골의 기계적 하중의 증가가 더욱 컸기 때문인 것 같다²¹. 비골의 골소실을 알아보기 위하여 골단, 골간단 및 골간의 면적을 측정된 결과 시간이 경과함에 따라 골소실률은 증가하여 난소적출후 5주부터 두드러지게 골소실이 일어났는데 이것은 Li 등¹⁵과 Kinney 등¹⁴과 유사한 경향을 보이고 있으며, 또한 골수강의 크기는 점점 커졌으며 골수강에서 피질골까지의 두께는 점점 감소하였는데 이러한 결과는 기존의 연구자들²²과 유

사한 경향을 나타내고 있다.

이상의 결과들을 살펴볼 때 난소적출후 7주에는 골다공증이 형성되었다고 간주할 수 있는 것으로 사료된다.

결 론

12주령 랫드의 양측 난소를 적출한 후, 난소적출이 골다공증 형성에 미치는 영향을 알아보기로 실험을 실시한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

난소적출후 실험군(OVX)의 체중은 매주 급격히 증가하였으나($p < 0.05$) 대조군(sham-operation)의 체중은 성장에 따른 점진적인 증가를 나타내었으며 실험군은 대조군에 비하여 유의성 있는 변화를 나타내었다($p < 0.05$).

혈청의 Estradiol은 유의성 있게 감소하고($p < 0.01$) Ca과 ALP는 유의성 있게 증가하였으나($p < 0.05$) P의 변화는 유의성이 없었지만 다소 증가하는 경향이였다.

Three point bending test를 실시한 결과 실험군의 bending strength는 서서히 증가하다가 감소하는 추세를 보였으며 대조군과의 비교에서는 통계학적으로 유의성이 없었다.

난소적출후 매주 골소실이 일어나기 시작하여 5주부터 골소실의 증가가 두드러졌으며 7주에서는 정상 대조군에 비하여 123%의 증가를 보였다($p < 0.05$).

이상의 결과를 종합해 보면 랫드의 난소를 적출하여 여성호르몬의 결핍을 유발하면 난소적출후 5주부터 시작하여 7주에는 골다공증이 발생된 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Amano K, Nemoio R, Kato Y, Masuda R, Nishijima M. Effects of supplementary estrogen or 1,25(OH)D₃ on bone mineral content. *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi* 1992; 44: 833-836
2. Bagi CM, Ammann P, Rizzoli R, Miller SC. Effect of estrogen deficiency on cancellous and cortical bone structure and strength of the femoral neck in rats. *Calcif Tissue Int* 1997; 61: 336-344.
3. Bagi CM, Miller SC, Bowman BM, Blomstrom GL, France EP Differences in cortical bone in overloaded and underloaded femurs from ovariectomized rats: comparison of bone morphometry with torsional testing. *Bone* 1992; 13: 35-40.
4. Bemben DA. Exercise interventions for osteoporosis prevention in postmenopausal women. *J Okla State*

5. Blood DC, Radostits OM, Henderson JA. Diseases of the musculoskeletal system. In. *Veterinary medicine*, 7th ed. London: Biliere Tindall. 1989: 459-463.
6. Brunelli MP, Einhorn TA. Medical management of osteoporosis: fracture prevention. *Clin Orthop Rel Res* 1998; 348: 15-21
7. Clark RG, Tarttelin MF. Some effects of ovariectomy and estrogen replacement on body composition in the rat. *Physiol Behav* 1982; 28: 963-969.
8. Durador EB, De-Falco V, Chahade WH, Cossemelli W, Yoshinari NH. Hormonal and biochemical parameters in postmenopausal osteoporosis. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paul* 1997; 52: 60-62.
9. Erben RG, Harti G, Graf H. Ovariectomy does not alter CD⁴/CD⁸⁺ ratio in peripheral blood T-lymphocytes in rat. *Horm Metab Res* 1998; 30: 50-54.
10. Ettinger SJ, Feldman EC. Congenital defects of the dog. In: *Textbook of veterinary internal medicine*. 4th ed. Philadelphia. W.B. Saunders Co. 1995: 2115-2129.
11. Geiselman PJ, Almi CR. Effects of septal damage and ovariectomy on feeding, drinking and body weight. *Brain Res Bull* 1978; 3: 457-466.
12. Gennari C, Martini G, Nuti R. Secondary osteoporosis. *Aging(Milano)* 1998; 10: 214-224.
13. Hauselmann HJ, Kramer E, Michel BA. Physical therapy in prevention and treatment of osteoporosis. *Ther Umsch* 1998, 55: 724-730.
14. Kinney JH, Lane NE, Haupt DL. In vivo, three-dimensional microscopy of trabecular bone. *J Bone Miner Res* 1995; 10: 264-270.
15. Li M, Shen Y, Wronski TJ. Time course of femoral neck osteopenia in ovariectomized rats. *Bone* 1997; 20: 55-61.
16. Melier Y, Kestenbaum RS, Mozes M, Mozes G, Yagil R, Shany S. Mineral and endocrine metabolism during fracture healing in dogs. *Clin Orthop Rel Res* 1984; 187: 289-295
17. Mueller K, Hsiao S. Estrus- and ovariectomy-induced body weight changes: evidence for two estrogenic mechanisms. *J Comp Physiol Psychol* 1980; 94: 1126-1134.
18. Nyda MJ, de Majo SF, Lewis RA. The effects of ovariectomy and physiological doses of estradiol upon body weight, linear growth and fat content of the female albino rat. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1948; 83: 279-287.
19. Ohta H, Masuzawa T, Ikeda T, Suda Y, Makita K, Nozawa S. Which is more osteoporosis-inducing, menopause or oophorectomy? *Bone Miner* 1992a; 19: 273-285.
20. Ohta H, Makita K, Suda Y, Ikeda T, Masuzawa T, Nozawa S. Influence of oophorectomy on serum levels

- of sex steroids and bone metabolism and assessment of bone mineral density in lumbar trabecular bone by QCT-C value. *J Bone Miner Res* 1992b; 7: 659-665.
21. Peng ZQ, Vaananen HK, Zhang HX, Tuukkanen J. Long-term effects of ovariectomy on the mechanical properties and chemical composition of rat bone. *Bone* 1997, 20: 207-212.
 22. Rasband WS, Bright DS. NIH Image: A public domain image processing program for the Macintosh. *Microbeam Anal Soc J* 1995; 4: 137-149.
 23. Richelson LS, Wahner HW, Melton LJ, Riggs BL. Relative contribution of aging and estrogen deficiency to postmenopausal bone loss. *N Engl J Med* 1984; 311: 1273-1275
 24. Tarttelin MF, Gorski RA. The effects of ovarian steroids on food and water intake and body weight in the female rat. *Acta Endocrinologica* 1973; 72: 551-568.
 25. Tarttelin MF, Gorski RA. Variations in food and water intake in the normal and acyclic female rat. *Physiol Behav* 1971; 7: 847-852.
 26. Wolford ST, Schroer RA, Gohs FX, Gallo PP, Brodeck M, Falk HB, Ruhren R. Reference range data base for serum chemistry and hematology values in laboratory animals. *J Toxicol Environ Health* 1986; 18: 161-188.