

龜鹿二仙丸의 經口投與가 卵巢摘出로 誘發된 白鼠의 骨多孔症에 미치는 血液化學的 研究

金翰均 · 金相贊*

Abstract

The Blood Chemical Study of the Oral administration of *Guirokysisun-Hwan* on the Osteoporosis Induced by Ovariectomy in the Rats

Hankyun-Kim, Sangchan-Kim

College of Oriental Medicine, Kyungsan University, Daegu, 706-060, Korea

In order to investigate the effect of the oral administration of *Guirokysisun-Hwan* on the estrogen-deficiency osteoporosis induced by ovariectomy in the rats, serum osteocalcin, estradiol, progesterone, follicular-stimulating hormone (FSH), calcium (Ca) and phosphorous (P) levels were monitored. And body weight changes were also monitored throughout whole experimental periods. The results were as follows :

1. **Body weight** of Control and Treatment group was significantly increased from 6 weeks after ovariectomy but after 2 days of drug administration, body weight of Treatment group were significantly ($p < 0.01$ or 0.05) decreased compared with those of Control group.

* 慶山大學校 韓醫科大學 方劑學教室

2. Serum **osteocalcin** levels were significantly ($p < 0.01$) increased in control groups compared with those of Sham group but significantly ($p < 0.01$) decreased in the Treatment group.
3. Serum **estradiol** levels were significantly ($p < 0.01$) decreased in control groups compared with those of Sham group but significantly ($p < 0.01$) increased in the Treatment group.
4. Serum **progesterone** levels were significantly ($p < 0.01$) decreased in control groups compared with those of Sham group but significantly ($p < 0.01$) decreased in the Treatment groups.
5. Serum **FSH** levels were significantly ($p < 0.01$) increased in control groups compared with those of Sham group but significantly ($p < 0.05$) decreased in the Treatment group.
6. Serum **Ca** levels were significantly ($p < 0.01$) decreased in control groups compared with those of Sham group but significantly ($p < 0.01$) increased in the Treatment group.
7. Serum **P** levels were significantly ($p < 0.01$) increased in control groups compared with those of Sham group and Treatment group. No significant was detected between Control group and Treatment group.

According to these results, it is considered that the oral administration of *Guirokisun-Hwan* have favorable effect on treatment and prevention of osteoporosis induced by ovariectomy in rats.

I. 緒 論

뼈는 血液內的 적절한 칼슘 水準을 유지하는데 필요한 칼슘의 供給源이 되고, 뼈를 再構成하는 역할을 하는 여러 成長因子 (TGF β)들의 根源을 提供함으로써 代謝的으로 중요한 기능을 하며, 이온을 分泌하거나 貯藏하여 그 量을 조절하고, 組織液 內的 이온 濃度를 일정하게 유지시키는 데에 중요한 역할을 할뿐만 아니라 뼈는 지렛대와 같은 역할을 한다.

즉, 骨格筋 (skeletal muscle)이 收縮하는 동안 생성된 힘을 증폭시키고, 증폭된 힘을 身體의 運動으로 轉換 시키는 기능을 수행하

는 것으로 알려져 있다¹⁻³⁾.

뼈는 일종의 特殊화된 結合組織으로 뼈基質 (bone matrix)이라고 하는 石灰化되어 있는 細胞사이 物質 (intercellular calcified material)과 세 가지 서로 다른 類型的의 細胞 즉, 基質內的 空間인 뼈소강 (lacunae)내에서 발견되는 뼈細胞 (osteocyte)와 基質의 有機成分을 合成하는 뼈母細胞 (osteoblast), 그리고 뼈조직의 吸收나 再構成에 關與하는 핵이 여러 개 있는 巨大細胞인 뼈破壞細胞 (osteoclast cell) 들로 구성되어 있다. 代謝產物은 石灰化된 뼈基質을 통해 확산될 수 없기 때문에 뼈세포와 毛細血管 사이의 物質交換은 뼈細管 (canaliculi)이라고 하는 基質을 貫通하는 좁은 원통형 공간을 통해 이루어진

다. 이 뼈細管을 통하여 하나의 뼈細胞는 실과 같은 細胞質 돌기 (filopodial process)에 의해 이웃하는 뼈細胞와 交通하며, 뼈의 外面 및 內面 그리고 基質을 통과하는 血管들과 서로 交通할 수 있다. 모든 뼈의 內表面과 外表面은 뼈發生細胞 (osteogenic cell)로 구성되어 있는 층에 의하여 덮여 있으며, 이들을 각각 骨內膜 (endosteum)과 骨膜 (periosteum)이라 한다. 이 부위가 骨折 治癒에 중요한 역할을 한다고 보고되어져 있다⁴⁻⁷⁾.

한편, 骨多孔症은 동일 年齡과 性別의 정상인에 비하여 骨의 重量이 현저히 減少된 상태로 骨의 구성성분의 量的 減少를 주된 病變으로 하는 代謝性 骨疾患이다. 骨多孔症의 發病 機轉은 骨 形成과 骨 吸收의 不均衡에 의한 것이며⁸⁾, 原因으로서는 內分泌學的, 營養學的, 物理的, 遺傳學的 原因을 예상하고 있으며, 이에는 estrogen 缺乏, 活性型 vitamine D 缺乏, calcitonin 缺乏, PTH 過多分泌, calcium 攝取不足 및 腸管으로부터의 calcium 吸收能力의 低下 등이 先行因子로 알려져 있으며⁹⁾, 최근에 들어서는 이들 이외에 progesterone의 減少¹⁰⁾, follicular-stimulating hormone (FSH)의 增加¹¹⁾ 등의 要因 역시 중요한 原因으로 생각되어지고 있다. 현재까지 사용되어오는 骨多孔症의 治療로서는 주로 estrogen, calcium, Vit D, biphosphonates, fluoride, coherence treatment 등의 治療方法이 행하여지고 있다¹²⁾.

그러나 骨多孔症의 完벽한 豫防과 이미 진 행된 骨量의 減少가 있는 경우 回復에 한계 가 있고 治療劑에 대한 副作用 등의 문제점 을 나타내기도 한다고 알려져 있다¹³⁾. 따라서 副作用이 많은 호르몬製劑 이외의 대체 藥物 의 개발이 시급한 실정이다. 또한 이들 호르 몬製劑들의 副作用을 輕減시키는 일환으로 副作用이 微弱한 것으로 알려진 韓藥製劑와 의 併用이 주목받고 있다.

卵巢摘出은 骨多孔症을 誘發하는 가장 쉬 운 방법 중의 하나로, estrogen 缺乏性 骨多 孔症이 誘發된다. 일반적으로 卵巢摘出し 實 驗動物은 현저한 estrogen의 缺乏과 함께 體 重의 增加가 초래된다고 알려져 있다^{8,14-16)}

本 研究에서는 陰陽氣血不足으로 인한 腰 膝酸軟, 陽痿 등을 치료하는 龜鹿二仙丸의 經 口投與가 흰쥐의 卵巢를 摘出함으로써 人爲 的으로 誘發된 estrogen 缺乏性 骨多孔症에 미치는 影響을 觀察하기 위하여 卵巢 摘出 6 주 후에서부터 藥物投與 期間인 6일간의 體 重의 變化와 함께, 血清 中の osteocalcin, estradiol, progesterone, follicular-stimulating hormone (FSH), calcium (Ca) 및 phosphorus (P)의 含量 變化를 觀察하였다.

II. 材料 및 方法

1. 藥材: 龜鹿二仙丸의 處方內用은 Table 1 과 같다.

Table 1. Composition of *Guirokisyun-Hwan* used in this study

本草名	生藥名	用量(g)
鹿角	Cervi Cornu	500
龜板	Testudinis Plastrum	250
枸杞子	Lycii Fructus	90
人蔘	Ginseng Radix	45

2. 藥液의 調製: 選定된 龜鹿二仙丸 885g 을 취하여 精製水 2000ml로 加熱 抽出한 후 吸引 濾過한 濾過液을 rotary evaporator로 減壓 濃縮하여 粘稠性의 抽 出物을 얻은 다음 乾燥器에서 24시간 이 상 放置하여 734.55g(收率 85%)의 抽出物 을 얻어 實驗에 사용하였다.

3. **實驗動物**: 건강한 160g 내외의 Sprague-Dawley계 암컷 흰쥐 (SPF, Charles River, Japan)를 구입하여 사용하였으며, 구입 후 2주간의 實驗室 적응기간 동안 固形飼料 (Pellet, 삼양유지사, 서울)와 水道水を 충분히 공급하였다.

飼育室은 溫度 약 20-24°C, 濕度 30-50%, 明暗 週期는 12:12hr로 유지하였다. 實驗動物은 體重 180g 내외 일 때 卵巢切除를 실시하였다. 實驗動物은 卵巢切除를 실시하지 않고 단순히 開腹手術만을 실시한 群 (이하 Sham 群), 腹腔을 開腹한 후 양쪽 卵巢를 切除한 群 (이하 對照群) 및 腹腔을 開腹하여 양쪽 卵巢를 切除한 후 6주가 經過된 다음 龜鹿二仙丸을 투여한 群 (이하 投與群)의 3개 實驗群으로 구분하였다. 實驗動物은 각 group당 10마리씩 총 30마리를 사용하였다.

4. **卵巢摘出**: 實驗動物은 2주간의 적응기간을 거친 후 體重 180g 내외일 때 Rompun® (Xylazine hydrochloride, 유한양행) 0.2 mg/kg을 筋肉注射하여 鎮靜시키고, ketalar® (Ketamine hydrochloride, 유한양행) 1mg/kg을 筋肉注射하여 麻醉시켰다. Sham 群에서는 단순히 腹部正中 切開를 실시한 후 腹腔을 폐쇄하고 皮膚를 봉합하였으며, 對照群과 投與群에서는 腹部正中 切開를 실시하여 양쪽 卵巢의 위치를 확인한 다음 卵巢의 앞쪽과 뒤쪽에 二重 結紮을 실시하고 切斷하여 卵巢를 除去하였다. 卵巢除去 후 實驗動物은 일반적인 外科의 方法에 準하여 腹腔을 閉鎖시키고 皮膚를 縫合하였다. 手術 10일 후 모든 實驗動物의 皮膚 縫合絲를 除去하였다. 手術 후 모든 實驗動物은 固形飼料와 水道水を 충분히 供給하였다.

5. **藥物投與**: 卵巢摘出 6주 후 사람의 1회

投與量 (5~9g)을 사람 體重 kg 당 換算하여 얻은 0.15g/kg을 쥐에서의 1회 投與量으로 하고, 6일간 經口投與 하였다. 投與時 0.15g/kg을 蒸溜水 20ml에 녹인 후 20 ml/kg의 量으로 經口注射器를 이용하여 實驗動物에 投與하였다.

6. 實驗動物의 體重變化

卵巢摘出 후 6주일 동안에는 일주일에 1회씩 총 6번 體重을 測定하였으며, 藥物 投與 후에는 이틀에 한번씩 총 3회 體重을 測定하였다.

7. 血清成分 分析

1) 採血 및 血清分離

卵巢摘出 6주 후 藥物을 1일 1회씩 6일간 經口投與하고 하루동안 絶食시킨 다음 흰쥐를 Rompun® (Xylazine hydrochloride, 유한양행) 0.2mg/kg을 筋肉注射하여 鎮靜시키고, ketalar® (Ketamine hydrochloride, 유한양행) 1mg/kg을 筋肉注射하여 麻醉시키고, 腹腔을 切開한 후 腹大靜脈을 露出시켰다. 이후 5ml의 血液을 採取하였다. 採血한 血液은 室溫에서 24시간이상 放置시킨 후 3000rpm에서 15분간 遠心分離하여 血清 (serum)을 分離하였다.

2) 血清中 osteocalcin, estradiol, progesterone 및 FSH level의 測定

血清中 osteocalcin, estradiol, progesterone 및 FSH의 含量은 automated gamma counter (ICN Co., USA, HE model)로 測定하였다.

3) 血清中 Ca 및 P level의 測定

血清中의 Ca 및 P level은 flame photometers (1L-943, Italy)를 이용하여 測定하였다. 測定時 測定條件은 다음과 같다 [Light source HCl; Wave length 422.7nm; Flame type N₂O/acetylene; Fuel flow 4.2 l /minute].

8. 統計分析: 모든 數値는 Levene's test를 이용하여 資料의 分散性을 檢定한 후 等分散일 경우 ANOVA 檢定으로, 不等分散일 경우에는 Kruskal-Wallis 檢定으로 群間의 差이를 測定하였다. 有意性이 發見될 경우 Scheffe's test 또는 Mann-Whitney Wilcoxon's test를 실시하여 p value가 0.05 이하일 경우 有意性을 認定하였다. 統計處理는 SPSS for Windows (Release 6.1.2, SPSS Inc., USA)를 사용하였다.

III. 實驗成績

1. 體重의 變化

卵巢切除시 體重은 Sham群, 對照群 및 投與群에서 모두 180내외로 觀察되었다. Sham群에서는 實驗期間에 따라 점차 增加하여 藥物投與 開始후 2일째에 $208.01 \pm 7.98g$ 으로

觀察된 반면 對照群과 投與群에서는 卵巢切除 후 4주까지는 Sham群과 類似한 體重增加를 보였으나, 卵巢切除 후 5주부터 Sham群에 비해 有意性 있는 ($p < 0.01$) 增加를 보이기 시작하였다. 對照群의 경우에는 藥物投與 開始 이후에도 Sham群에 비해 有意性 있는 ($p < 0.01$) 增加를 보인 반면 投與群에서는 藥物投與 후 4일부터 體重在 점차 減少하기 시작하였으며, 投與 終了日인 6일에는 더욱 減少되어 對照群에 비해 有意性 있게 ($p < 0.01$) 減少되는 傾向을 보였다.

投與終了時 體重은 Sham群의 경우, $210.08 \pm 8.44g$ 으로 觀察되었고, 對照群에서는 Sham群에 비해 有意性 있는 ($p < 0.01$) 增加가 觀察되어 $238.65 \pm 27.21g$ 으로 나타났다. 한편 投與群에서는 $218.81 \pm 31.62g$ 으로 對照群에 비해 有意性 있는 ($p < 0.01$) 減少를 나타내었으나, 正常群에 비해서는 有意性 있는 ($p < 0.05$) 增加가 認定되었다. 그러나 投與 開始전 또는 開始 후 2일 및 4일의 數値와

Table 2. Effect of oral administration of *Guirokyisun-Hwan* on the body weight changes of ovariectomized rats after 6 weeks

Group	No. of animal	Body wight changes (g)								
		1W	2W	3W	4W	5W	6W	day 2	day 4	day 6
Sham	10	182.18 ± 1.39^A	184.39 ± 7.12	188.13 ± 3.38	195.12 ± 4.31	198.33 ± 8.01	200.98 ± 2.35	208.01 ± 7.98	208.38 ± 5.35	210.08 ± 8.44
Control	10	181.42 ± 2.26	183.99 ± 10.12	189.13 ± 12.32	189.95 ± 11.12	201.42 ± 18.32	$221.39 \pm 20.12^*$	$229.81 \pm 31.12^*$	$231.68 \pm 32.28^*$	$238.65 \pm 27.21^*$
Treatment	10	183.38 ± 4.18	183.74 ± 8.34	188.45 ± 10.29	191.69 ± 21.30	200.03 ± 17.03	$219.77 \pm 18.39^*$	$228.93 \pm 42.78^*$	$225.16 \pm 18.78^*B$	$218.81 \pm 31.62^*A$

Remarks :

A) : Mean \pm Standard deviation;

1W~6W : the weeks after ovariectomy;

Day 2~day 6 : the day after treatment.

Sham : Sham operated group;

Control : Ovariectomized group

Treatment : 0.15mg/kg/20ml of *Guirokyisun-Hwan* oral administrated group

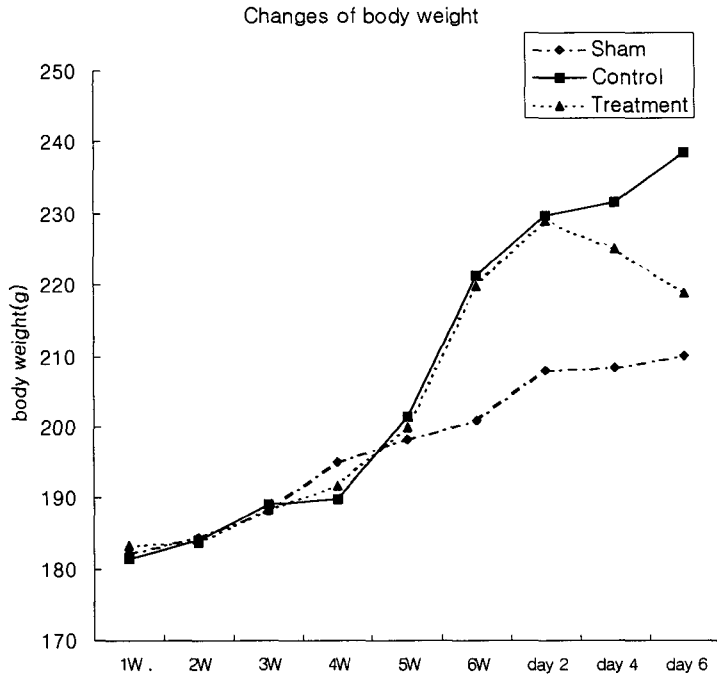
* $p < 0.01$ compared with Sham group;

$p < 0.05$ compared with Shame group

A $p < 0.01$ compared with Control group;

B $p < 0.05$ compared with Control group

Fig 1. Effect of oral administration of *Guirokyisun-Hwan* on the body weight changes of ovariectomized rats after 6 weeks



Remarks :

Mean ± Standard deviation

1W~6W : the weeks after ovariectomy;

Day 2~day 6 : the day after treatment.

Sham : Sham operated group; Control : Ovariectomized group

Treatment : 0.15mg/kg/20ml of *Guirokyisun-Hwan* oral administrated group

Table 3. Effect of oral administration of *Guirokyisun-Hwan* on the serum osteocalcin levels (ng/ml) of ovariectomized rats after 6 weeks

Group	No. of animal	Serum Osteocalcin level (ng/ml)
Sham	10	0.27 ± 0.09 ^{A)}
Control	10	0.51 ± 0.31*
Treatment	10	0.31 ± 0.16**

Remarks :

A) : Mean ± Standard deviation

Sham : Sham operated group

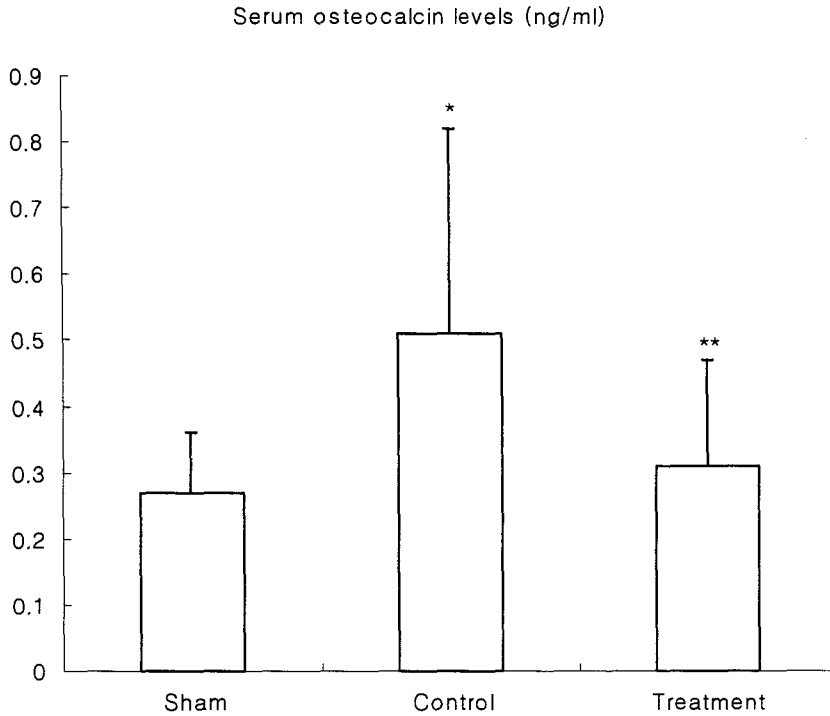
Control : Ovariectomized group

Treatment : 0.15mg/kg/20ml of *Guirokyisun-Hwan* oral administrated group

* p<0.01 compared with Sham group

** p<0.01 compared with control group

Fig 2. Effect of oral administration of *Guirokoyisun-Hwan* on the serum osteocalcin levels (ng/ml) of ovariectomized rats after 6 weeks



Remarks :

Mean ± Standard deviation

Sham : Sham operated group

Control : Ovariectomized group

Treatment : 0.15mg/kg/20ml of *Guirokoyisun-Hwan* oral administrated group

* p<0.01 compared with Sham group

** p<0.01 compared with control group

비교해 볼 때 현저한 體重 減少가 認定되었다 (Table 2, Fig 1).

減少가 認定되었다 (Table 3, Fig 2).

2. 血清中 osteocalcin level에 미치는 影響

Sham 群에서 0.27 ± 0.09ng/ml로 觀察되었으나, 對照群에서는 0.51 ± 0.31ng/ml로 Sham 群에 비해 有意性 있게 (p<0.01) 增加되었다. 그러나 投與群에서는 0.31 ± 0.16ng/ml로 對照群에 비하여 有意性 있는 (p<0.01)

3. 血清中 estradiol level에 미치는 影響

Sham 群에서 16.98 ± 7.26ng/ml로 觀察되었으나, 對照群에서는 Sham 群에 비해 有意性 있게 (p<0.01) 減少되어 5.49 ± 3.27ng/ml로 觀察되었다. 그러나 投與群에서는 15.93 ± 6.28ng/ml로 對照群에 비하여 有意性 있는 (p<0.01) 增加가 認定되었다 (Table 4, Fig 3).

Table 4. Effect of oral administration of *Guirokyisun-Hwan* on the serum estradiol levels (ng/ml) of ovariectomized rats after 6 weeks

Group	No. of animal	Serum Estradiol level (ng/ml)
Sham	10	16.98 ± 7.26 ^{A)}
Control	10	5.49 ± 3.27*
Treatment	10	15.93 ± 6.28**

Remarks :

A) : Mean ± Standard deviation

Sham : Sham operated group

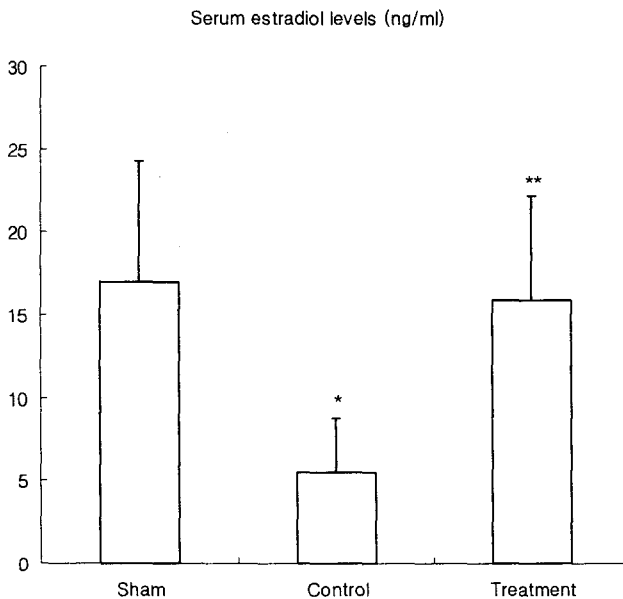
Control : Ovariectomized group

Treatment : 0.15mg/kg/20ml of *Guirokyisun-Hwan* oral administrated group

* p<0.01 compared with Sham group

** p<0.01 compared with control group

Fig 3. Effect of oral administration of *Guirokyisun-Hwan* on the serum estradiol levels (ng/ml) of ovariectomized rats after 6 weeks



Remarks :

Mean ± Standard deviation

Sham : Sham operated group

Control : Ovariectomized group

Treatment : 0.15mg/kg/20ml of *Guirokyisun-Hwan* oral administrated group

* p<0.01 compared with Sham group

** p<0.01 compared with control group

Table 5. Effect of oral administration of *Guirokyisun-Hwan* on the serum progesteron levels (ng/ml) of ovariectomized rats after 6 weeks

Group	No. of animal	Serum Progesteron level (ng/ml)
Sham	10	16.98 ± 7.26 ^{A)}
Control	10	5.49 ± 3.27*
Treatment	10	15.93 ± 6.28**

Remarks :

A) : Mean ± Standard deviation

Sham : Sham operated group

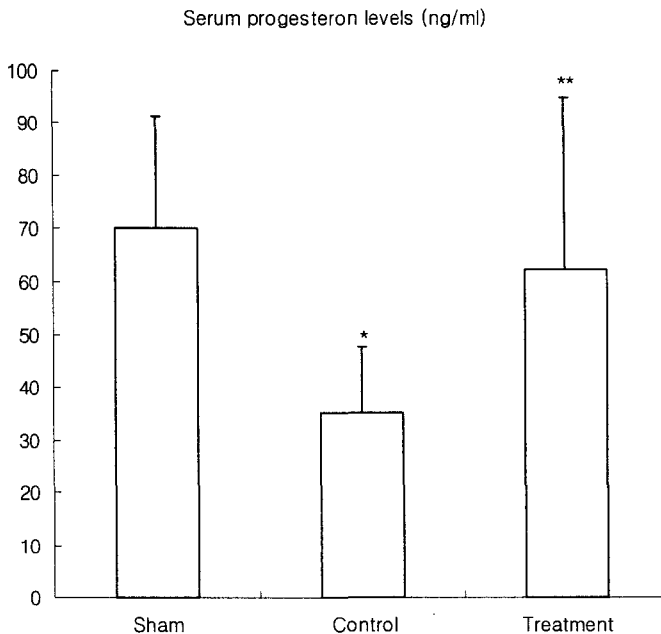
Control : Ovariectomized group

Treatment : 0.15mg/kg/20ml of *Guirokyisun-Hwan* oral administrated group

* p<0.01 compared with Sham group

** p<0.01 compared with control group

Fig 4. Effect of oral administration of *Guirokyisun-Hwan* on the serum progesteron levels (ng/ml) of ovariectomized rats after 6 weeks



Remarks :

Mean ± Standard deviation

Sham : Sham operated group

Control : Ovariectomized group

Treatment : 0.15mg/kg/20ml of *Guirokyisun-Hwan* oral administrated group

* p<0.01 compared with Sham group

** p<0.01 compared with control group

4. 血清中 progesterone level에 미치는 影響

Sham 群에서 69.93 ± 21.37ng/ml로 觀察 되었으나, 對照群에서 35.18 ± 12.36ng/ml로 Sham 群에 비해 현저히 減少되었고 (p<0.01), 投與群에서는 62.31 ± 32.39ng/ml로 觀察되어 對照群에 비하여 有意性 있는 (p<0.01) 增加가 認定되었다 (Table 5, Fig 4).

5. 血清中 FSH level에 미치는 影響

Sham 群에서 296.38 ± 71.77ng/ml로 觀察 되었으나, 對照群에서 631.23 ± 196.39ng/ml로 현저히 增加되었고 (p<0.01), 投與群에서는 493.29 ± 203.11ng/ml로 對照群에 비하여 有意性 있는 (p<0.05) 減少가 認定되었다 (Table 6, Fig 5).

Table 6. Effect of oral administration of *Guirokyisun-Hwan* on the serum FSH levels (ng/ml) of ovariectomized rats after 6 weeks

Group	No. of animal	Serum FSH level (ng/ml)
Sham	10	296.38 ± 71.77 ^{A)}
Control	10	631.23 ± 196.39*
Treatment	10	493.29 ± 203.11**

Remarks :

A) : Mean ± Standard deviation

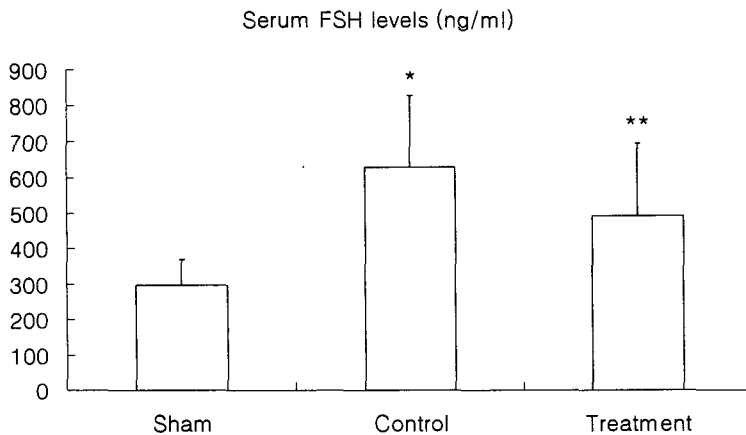
Sham : Sham operated group

Control : Ovariectomized group

Treatment : 0.15mg/kg/20ml of *Guirokyisun-Hwan* oral administrated group

* p<0.01 compared with Sham group ** p<0.05 compared with control group

Fig 5. Effect of oral administration of *Guirokyisun-Hwan* on the serum FSH levels (ng/ml) of ovariectomized rats after 6 weeks



Remarks :

Mean ± Standard deviation

Sham : Sham operated group

Control : Ovariectomized group

Treatment : 0.15mg/kg/20ml of *Guirokyisun-Hwan* oral administrated group

* p<0.01 compared with Sham group ** p<0.05 compared with control group

Table 7. Effect of oral administration of *Guirokyisun-Hwan* on the serum Ca levels (ng/ml) of ovariectomized rats after 6 weeks

Group	No. of animal	Serum Ca level (ng/ml)
Sham	10	16.93 ± 2.91 ^{A)}
Control	10	9.87 ± 3.63*
Treatment	10	16.02 ± 5.54**

Remarks :

A) : Mean ± Standard deviation

Sham : Sham operated group

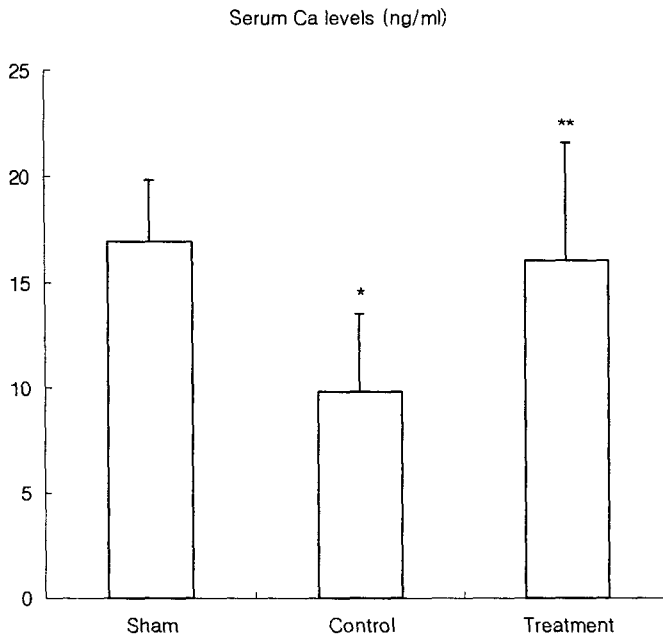
Control : Ovariectomized group

Treatment : 0.15mg/kg/20ml of *Guirokyisun-Hwan* oral administrated group

* p<0.01 compared with Sham group

** p<0.01 compared with control group

Fig 6. Effect of oral administration of *Guirokyisun-Hwan* on the serum Ca levels (ng/ml) of ovariectomized rats after 6 weeks



Remarks :

Mean ± Standard deviation

Sham : Sham operated group

Control : Ovariectomized group

Treatment : 0.15mg/kg/20ml of *Guirokyisun-Hwan* oral administrated group

* p<0.01 compared with Sham group

** p<0.01 compared with control group

Table 8. Effect of oral administration of *Guirokyisun-Hwan* on the serum P levels (ng/ml) of ovariectomized rats after 6 weeks

Group	No. of animal	Serum P level (ng/ml)
Sham	10	6.73 ± 3.27 ^{A)}
Control	10	14.18 ± 9.35*
Treatment	10	13.27 ± 6.29

Remarks :

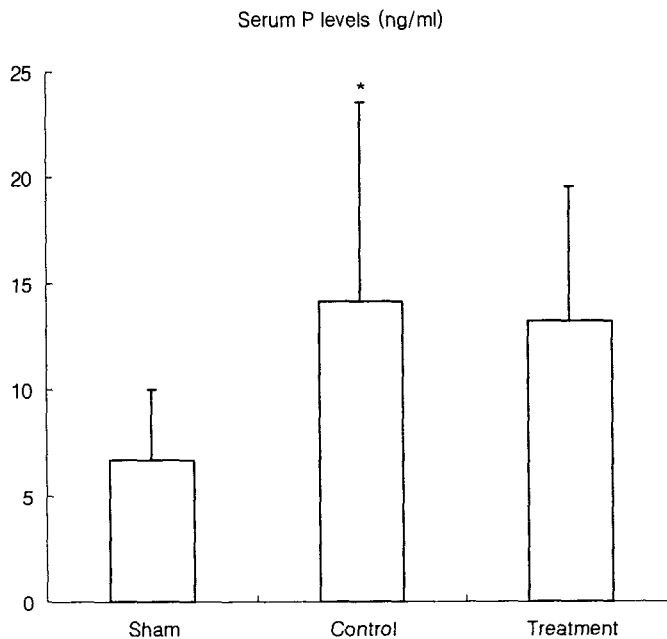
A) : Mean ± Standard deviation

Sham : Sham operated group

Control : Ovariectomized group

Treatment : 0.15mg/kg/20ml of *Guirokyisun-Hwan* oral administrated group

* p<0.01 compared with Sham group

Fig 7. Effect of oral administration of *Guirokyisun-Hwan* on the serum P levels (ng/ml) of ovariectomized rats after 6 weeks

Remarks :

Mean ± Standard deviation

Sham : Sham operated group

Control : Ovariectomized group

Treatment : 0.15mg/kg/20ml of *Guirokyisun-Hwan* oral administrated group

* p<0.01 compared with Sham group

6. 血清中 Ca level에 미치는 影響

Sham 群에서 $16.93 \pm 2.91\text{ng/ml}$ 로 觀察되었으나, 對照群에서 $9.87 \pm 3.63\text{ng/ml}$ 로 현저히 減少되었는 ($p < 0.01$) 반면, 投與群에서는 $16.02 \pm 5.54\text{ng/ml}$ 로 對照群에 비하여 有意性 있는 ($p < 0.01$) 增加가 認定되었다 (Table 7, Fig 6).

7. 血清中 P level에 미치는 影響

Sham 群에서 $6.73 \pm 3.27\text{ng/ml}$ 로 觀察되었으나, 對照群에서 $14.18 \pm 9.35\text{ng/ml}$ 로 현저히 增加되었다 ($p < 0.01$). 한편 投與群에서는 $13.27 \pm 6.29\text{ng/ml}$ 로 對照群에 비하여 다소 減少되었으나, 有意性은 認定되지 않았다 (Table 8, Fig 7).

IV. 考 察

骨多孔症에 대한 概念은 최소한 200년 전부터 시작되어왔으며, 病理學者들에 의해 19세기 중엽부터 骨多孔症이라는 病名이 사용되었고, 1824년 Antley Cooper가 노령층의 骨消失과 骨折과의 관계를 考察하여 보다 구체적인 진전을 보였으며, 약 100년전부터는 Pommer에 의해 骨軟化症 (osteomalacia)과 명확히 구분하기 시작하였다. 臨床의으로는 1930년대까지 "crush fracture syndrome" 이라 하여 osteomalacia와 혼동하여 사용되어 오다가¹⁷⁾, 1948년 Albright와 Reifenstein에 의하여 '뼈 질량이 減少되어 骨折의 위험이 높은 것'으로 정의되고 있다¹²⁾.

이러한 骨多孔症은 최근 우리나라에서도 인구의 고령화에 따라 臨床에서 흔히 접하게 되었고 그에 따른 治療와 豫防 및 社會 保健學的 관심이 增加되고 있다^{17,18)}. 또 黑人女性의 骨密度는 白人女性보다 높으며 東洋女性

은 白人女性보다 더 낮다고 보고되어 있으며, 특히 60대 이후부터의 韓國女性은 白人女性이나 日本女性에 비하여 더 현저히 減少되는 傾向을 보이고 있다. 따라서 우리나라 女性의 骨密度는 젊을 때의 최고치는 그다지 낮지 않으나 閉經 후 減少가 심하기 때문에 閉經 후 女性을 대상으로 豫防策이 절실히 요구되고 있는 상황이다¹²⁾.

骨多孔症의 發病機轉은 骨形成과 骨吸收의 不均衡에 의한 것이며^{8,19)}, 그 原因에 대해서는 명확히 알려져 있지는 않지만²⁰⁾, 內分泌學的, 營養學的, 物理的, 遺傳的 因子들이 考慮되고 있으며, 이에는 estrogen缺乏, 活性 vitamin D 缺乏, calcitonin 缺乏, PTH 過剩, calcium의 攝取不足 및 腸管으로부터의 calcium 吸收能力 低下 등이 先行因子로 알려져 있고⁹⁾, 최근에 들어서는 이들 이외에 progesteron의 減少¹⁰⁾, follicular-stimulating hormone (FSH)의 增加¹¹⁾ 등의 要因 역시 原因으로 생각되고 있다. 특히 estrogen 缺乏은 閉經 후나 子宮 摘出手術로 인한 閉經期 女性에서 自然 閉經期 女性에 비해 骨密度가 有意性 있게 低下되어 骨多孔症으로 인한 骨折의 危險性이 높으므로 早期診斷과 早期治療가 요망되는 실정이다^{18,21)}. 이에 대한 治療로는 주로 estrogen, calcium, calcitonin, Vit D, biphosphonates, fluoride, coherence treatment 등의 治療 방법이 행해지고 있다¹²⁾. 그러나 estrogen과 같은 藥物은 骨량을 增加시키기 위한 治療량을 長期間 使用함으로써 發生할 수 있는 副作用에 대한 憂慮가 있으며, 호르몬 療法이 금기시 되는 女性도 있다. 또한 호르몬 療法 단독으로는 이미 진행된 骨량의 減少가 있는 경우 그 회복에는 한계가 있어 高齡의 閉經期 女性에서의 治療에 문제점을 나타내기도 한다¹³⁾.

西洋醫學의 骨多孔症에 해당되는 韓醫學의 概念은 骨痿나 骨痺로 파악할 수 있는데²²⁾,

이는 <素問 痿論>^{23,24)}에 “腎主身之骨髓……腎氣熱則腰脊不舉 骨枯而髓減 發爲骨痿”라 하여 모든 骨枯髓減하여 일어나는 痿痺症狀을 骨痿라 하였으며, 또 骨痺에 대해서는 <素問 痺論>^{23,24)}에 “骨痺之已 優感于邪 內舍于腎 腎痺者 先脹尻以踵 脊以代頭”라 하였고 또한 <素問 長刺節論>^{23,24)}에서는 “病在骨 骨重不可舉 骨髓酸痛 寒氣至 名曰骨痺”라 하였다. 韓醫學에서 밝은 <黃帝內經 素問>²⁴⁾에서 기록된 바와 같이 “丈夫八歲 腎氣實 髮長齒更二八 腎氣盛 天癸至 精氣溢瀉 陰陽和 故能有子 三八 腎氣平均 筋骨勁強 故眞牙生而長極……五八 腎氣衰 髮墮齒槁……七八…腎臟衰 形體皆竭” “腎之合骨也 其榮髮也 其主脾也” “腎主身之骨髓”라 하였고 <黃帝內經 靈樞>²⁵⁾에서는 “腎應骨”, 또 <醫學入門>²⁶⁾에서는 “牙齒骨屬腎之標也”라 하였고, <東醫寶鑑>²⁷⁾에서는 “骨屬腎”이라고 하였으며, <得效方>²⁸⁾에서는 “齒者 由骨之所終 髓之所養 稟氣不足 則髓不能充於骨 故齒久不生”이라고 하여 骨, 齒, 牙는 腎과 密接한 關係가 있음을 提示하였다.

한편 病理方面으로는 <黃帝內經 素問>²⁹⁾에서 “五八 腎氣衰 髮墮齒槁……七八…腎臟衰 形體皆竭” “因而強力 腎氣內傷 高骨乃塊” “腎者 水藏也 今水不勝火則骨枯而髓虛 故足不任身 發爲骨痿 故下經曰 骨痿者 生於大熱也” “腎病少腹腰脊痛 疝痿 三日背脊筋痛”이라 하였고, <醫學入門>²⁶⁾에서는 “風寒濕三邪交侵……在骨則 重不能舉 尻以代踵 脊以代頭 應乎腎”이라고 하여 骨의 盛衰는 모두 腎의 盛衰에 달려 있음을 明確히 提示하고 있다.

실험에 사용된 龜鹿二仙丸은 吳崐의 <醫方考>^{30,31)}에 처음 기재된 처방으로 鹿角(血取者)十斤, 龜板五斤, 枸杞子三十兩, 人蔘十五兩으로 구성되어 있으나 문헌에 따라 약의 용량은 조금씩 다르다. 즉, <醫宗金鑑>³²⁾에서는 鹿角(血者)十斤, 龜板(自敗者)五斤, 枸杞子(甘

州者)三十兩, 人蔘十五兩로, <古今名醫方論>³³⁾에서는 鹿角(血者)十斤, 龜板(自敗者)五斤, 枸杞子(甘州者)二十兩, 人蔘十五兩로, <醫方集解>³⁴⁾에서는 鹿角十斤, 龜板五斤, 枸杞子二斤, 人蔘一斤으로 되어 있다. 그러나 근래의 方劑學 관련서적들을³⁵⁻³⁹⁾ 종합하여 보면 鹿角 5kg, 龜板 2.5kg, 枸杞子 0.9kg, 人蔘 0.45kg의 비율로 정리되어 있다.

龜鹿二仙丸은 大補精血, 益氣養神하는 효능이 있어, 命門陰陽兩虛, 無元氣, 易疲勞, 四肢冷, 腰膝無力, 視力減退, 遺精, 腰背酸疼, 健忘失眠, 不妊, 舌質嫩, 脈細無力을 치료하며,⁴⁰⁻⁴²⁾ 또 滋養強壯하는 效能을 갖고 있으므로 先天不足이나 後天의 勞損으로 인하여 精血이 虧虛하고 元陽이 衰憊해서 생기는 小兒五遲 男子의 精少 陽痿早泄 女子의 血少 經閉不孕 등의 症狀을 治療한다.⁴³⁾ 劑型은 熬하여 膠로 만드는데, 혹은 膏로 혹은 丸으로 만들어 사용하기도 한다.⁴⁴⁾ 복용법은 처음에는 酒化하여 1錢 5分을 복용하고, 점차 3錢까지 늘리며 公복시에 복용한다.⁴²⁾

方意를 살펴보면, 龜鹿二仙丸은 命門의 陰陽을 雙補하는 方으로, 鹿角은 督脈을 通하게 하고, 眞陽을 補充하여 陰精을 培補하고, 龜板은 任脈을 通하게 하고, 填精滋陰한다. 이 二種의 藥物은 모두 血肉有情之品으로서 陰陽을 峻補하고 氣血精髓를 生하게 하는 것으로⁴²⁾, 이들의 配合은 一陰一陽과 一水一火의 작을 이루어 滋水眞精하여 강력한 滋養強壯作用을 나타나게 된다. 따라서 先天不足이나 後天의 勞損으로 인해서 精血이 虧虛하고 元陽이 衰備하여 생기는 小兒五遲, 男子의 精少, 陽痿早泄, 女子의 血少經閉不孕, 骨多孔症 등의 病症에 비교적 많이 쓰인다.⁴³⁾ 여기에 또 大補元氣하는 人蔘, 滋腎養肝하는 枸杞子역시 陰陽을 雙補한다.⁴²⁾ 또 人蔘과 鹿角은 각각 脾와 腎⁴⁵⁾을 溫陽함으로서 先後天의 元氣를 補益하는 效果가 있으며, 枸杞子와 龜板

은 각각 肝과 腎⁴⁵⁾의 陰液을 滋養함으로서 肝腎陰虛 및 精不足을 補益하여 준다. 人蔘과 枸杞子는 甘平과 甘寒性味の 配合으로, 人蔘은 원래 大補元氣 固脫生津하는 特徵이 있어 勞傷虛損 食少 倦怠하는 作用을 하나 枸杞子와 配合되면, 一陽과 一陰의 結合으로 陰陽氣血雙補의 意味가 있다.⁴³⁾ 전체적으로 보면, 龜鹿二仙丸은 人體의 三奇 즉, 精·氣·神을 生하는 것으로, 精을 生하게 하여, 氣를 旺盛하게 하고, 氣가 旺盛하게 되면, 神이 昌盛하게 되어 龜와 鹿과 같이 長壽하게 하는 方으로^{30,33)}, 陰陽氣血不足으로 인한 腰膝酸軟, 神疲乏力, 陽痿, 遺精 등이 辨證의 要點이 된다.⁴⁶⁾ 그러므로, 위에서 살펴본 骨多孔症의 原因 및 現代 骨多孔症의 辨證論治의 觀點에서 본다면 吳岷의 龜鹿二仙丸은 骨多孔症의 各種 類型에 따라, 陽虛가 비교적 顯著할 경우에는 巴戟天, 仙靈脾 등을 加하여 溫陽之力을 增強시키고, 陰虛가 비교적 顯著할 경우에는 熟地黃, 知母 등을 加하여 益陰之效를 強化시키고, 氣虛가 비교적 顯著할 경우에는 黃耆, 白朮을 加하여 補氣하고, 血虛가 비교적 顯著할 경우에는 當歸, 芍藥을 加하여 補血하면⁴⁶⁾, 骨多孔症의 여러 證型에 適切하게 應用될 수 있을 것으로 생각된다.

骨多孔症에 대한 韓醫學的 研究로서 單方으로는 鹿茸^{22,47)}, 紅蔘사포닌⁸⁾, 狗脊⁴⁸⁾, 續斷⁴⁹⁾, 杜冲과 杜冲葉⁵⁰⁾, 木瓜⁵¹⁾, 骨碎補⁵²⁾, 牛膝⁵³⁾, 方劑로는 六味地黃湯⁵⁴⁾, 六味地黃湯加鹿茸²²⁾, 四物湯⁵⁴⁾ 등이 있었으며, 大營煎에 관한 研究로는 張⁵⁵⁾이 性호르몬, 脂質 및 骨代謝등을 관찰하였으나, 龜鹿二仙丸에 관한 實驗資料나 龜鹿二仙丸을 이용한 骨多孔症에 대한 實驗 자료는 아직 찾아 볼 수 없었다. 가장 유사한 方으로 龜鹿二仙精이 있는데, 이의 實驗資料를 살펴보면, 趙^{56,57)} 등이 龜鹿二仙精으로 小鼠의 遊泳시간에 대한 影響($P < 0.05$), 低溫下 (14°C , 150min) 小鼠의 耐低溫에 대한 影響(P

< 0.05), 大鼠血清中の cholesterol含量에 대한 影響($P < 0.01$), 出血性貧血에 있어 Hb, RBC에 대한 影響($0.01 < P < 0.05$), phagocytosis에 대한 百分率과 phagocytic index에 대한 影響($0.01 < P < 0.05$) 등을 報告한 적이 있으나, 方의 構成에 차이가 있는 관계로 큰 의의는 찾을 수 없었다.

卵巢切除術은 實驗動物에서 estrogen 缺乏性 骨多孔症을 誘發시키는 가장 손쉬운 方法으로 알려져 있다. 또한 韓藥製劑를 포함한 다양한 종류의 藥物들이 卵巢切除에 의해 骨多孔症이 誘發된 흰쥐에서 평가되어져 왔으며, 現在에도 계속 이용되어지고 있다^{14,21,58-62)}.

骨多孔症시 實驗動物 및 사람의 體重은 급격히 增加된다고 알려져 있으며¹⁴⁻¹⁶⁾, 특히 Sato 등¹⁴⁾은 卵巢切除로 誘發된 흰쥐의 骨多孔症시 骨에서 無機質의 密度(bone mineral density) 및 含有量이 낮아지고, 骨組織內의 支柱骨(trabecular bone)의 숫자 및 量이 減少함에도 불구하고 實驗動物의 體重은 急激한 상승을 나타낸다고 보고하였다. 본 實驗에서도 이들 이전의 보고들¹⁴⁻¹⁶⁾과 類似하게 卵巢切除 후 6주부터 對照群과 投與群에서 急激한 體重 上昇이 觀察되었다. 그러나 投與群에서는 藥物投與 2일후부터 對照群에 비해 有意性 있는($p < 0.05$ 또는 0.01) 減少가 나타나기 시작하였다. 이 같은 結果는 Sato 등¹⁴⁾이 LY353381 x HCl을 투여한 骨多孔症 유발 흰쥐에서 體重의 減少가 觀察되는 점으로 보아 이 藥物이 骨多孔症의 治療에 效果가 있다고 한 점으로 미루어 보아 龜鹿二仙丸 역시 骨多孔症에 어느 정도의 治愈效果를 가지고 있다고 생각된다.

한편 Osteocalcin은 칼슘과 結合하는 Vit K 依存性 alpha-carboxyglutamic acid 蛋白質로서^{58,59)}, 뼈모세포의 활성을 나타내는 데에 가장 敏感하고 特異하다고 알려져 있으며²¹⁾, 骨

芽細胞에 의해 생성된다⁶¹⁾. 骨의 再形成 時 骨芽細胞의 活性이 增加하며, 血清 中 osteocalcin level이 높아지므로 骨生成의 指標로 利用할 수 있다고 알려져 있다^{61,62)}. 本 實驗의 結果 血清 中 osteocalcin level은 Sham 群에서 $0.27 \pm 0.09\text{ng/ml}$ 로 觀察되었으나, 對照群에서 $0.51 \pm 0.31\text{ng/ml}$ 로 다소 增加되어, 이전의 報告들⁶⁰⁻⁶²⁾과 일치되었으나, 投與群에서는 $0.31 \pm 0.16\text{ng/ml}$ 으로 觀察되어 對照群에 비해 有意性 있는 ($p < 0.01$) 減少가 認定되어 龜鹿二仙丸이 骨多孔症에 어느 정도의 治愈效果를 가지고 있다고 생각된다.

Estradiol은 estrone, estriol과 함께 卵胞 호르몬 作用을 가진 스테로이드 호르몬으로서 이들 호르몬은 卵巢, 黃體, 胎盤, 副腎 및 辜丸 등에서 生産되며, 分泌는 間腦-腦下垂體系와 feed back 기구를 매개하여 조절되고, 女性에게서는 性週期와 妊娠에 동반하여 현저한 變動을 나타낸다고 알려져 있다⁶³⁾. 또한 Dourador 등⁶⁴⁾은 卵巢切除로 誘發된 骨多孔症과 閉經 후 誘發된 骨多孔症 時 血清 estradiol의 현저한 減少가 觀察된다고 報告하였고, Genant 등⁶⁵⁾은 閉經 후 誘發된 骨多孔症 患者에 低用量의 esterified estrogen을 投與했을 경우, 減少되었던 血清 estradiol이 다소 上昇된 바 어느 정도 治療效果가 나타난다고 報告하였다. 本 實驗에서는 血清 中 estradiol level은 Sham 群에서 $16.98 \pm 7.26\text{ng/ml}$ 로 觀察되었으나, 對照群에서는 $5.49 \pm 3.27\text{ng/ml}$ 로 현저히 減少되어 이전의 報告들^{64,65)}과 類似하게 觀察되었고, 投與群에서는 $15.93 \pm 6.28\text{ng/ml}$ 로 對照群에 비하여 有意性 있는 ($p < 0.01$) 增加가 認定되었다. 따라서 龜鹿二仙丸이 骨多孔症에 어느 정도의 治愈效果를 가지고 있을 것으로 생각된다.

Progesterone은 黃體와 子宮에서 生産, 分泌되는 妊娠持續 호르몬으로, 妊娠 持續을 위해 必須的인 호르몬으로 알려져 있다⁶⁶⁾. 骨多

孔症시 progesterone의 變化에 대해 Erben 등¹⁰⁾은 卵巢切除 후 2주부터 血清 progesterone level이 현저히 낮아진다고 하였으며, Heersche 등⁶⁷⁾은 卵巢 異狀에 의해 招來된 骨多孔症의 原因으로 estrogen 뿐만 아니라 progesterone도 중요한 役割을 하며, progesterone 投與로 어느 정도 治療效果를 볼 수 있다고 하였다. 또한 Csermely 등⁶⁸⁾은 oligomenorrhea와 二次性 amenorrhea를 보이는 骨多孔症이 있는 患者에서 血清 progesterone值가 현저히 低下된다고 報告하였다. 本 研究에서도 血清 中 progesterone level은 Sham 群에서 $69.93 \pm 21.37\text{ng/ml}$ 로 觀察되었으나, 對照群에서는 $35.18 \pm 12.36\text{ng/ml}$ 로 현저히 減少되어 이전의 報告들^{10,67,68)}과 一致하였으나, 投與群에서는 $62.31 \pm 32.39\text{ng/ml}$ 로 對照群에 비하여 有意性 있는 ($p < 0.01$) 增加가 認定되어 龜鹿二仙丸이 骨多孔症에 어느 정도의 治愈效果를 가지고 있을 것으로 생각된다.

卵胞刺戟호르몬 (Follicular-stimulating hormone; FSH)은 黃體形成호르몬과 함께 性腺刺戟호르몬으로도 불리며, 性腺의 機能을 유지시키는 작용이 있는 분자량 30,000정도의 糖蛋白質이다. 이들 호르몬은 女性에 있어서 卵胞의 初期發育을 刺戟하고, 卵胞의 成熟을 完成시킨다. 또한 雄性에서는 精細管에 존재하는 세르톨리 細胞에 작용해서 精子形成을 유지한다고 알려져 있다⁶⁹⁾. 骨多孔症시 血清 FSH는 增加된다고 알려져 있으며⁶⁸⁾, 특히 Dourador 등⁶⁴⁾은 閉經 후 誘發되는 骨多孔症시 骨密度의 低下는 血清 FSH의 上昇과 estrogen의 下降과 관련이 있다고 報告하여, 骨多孔症의 診斷에 유용하다고 하였다. 本 實驗에서도 血清 中 FSH level은 Sham 群에서 $296.38 \pm 71.77\text{ng/ml}$ 로 觀察되었으나, 對照群에서 $631.23 \pm 196.39\text{ng/ml}$ 로 현저히 增加되어 Dourador 등⁶¹⁾의 報告와 일치하였으나, 投

與群에서는 $493.29 \pm 203.11\text{ng/ml}$ 로 觀察되어 對照群에 비하여 有意性 있는($p<0.05$) 減少가 認定되었다. 따라서 龜鹿二仙丸이 骨多孔症에 어느 정도의 治愈效果를 가지고 있을 것으로 생각된다.

한편 骨은 고도로 分化된 結合組織으로, 주로 유골과 칼슘의 結合으로 이루어진 複合體이다. 뼈의 變形率은 1-5%에 지나지 않을 정도로 彈力性이 낮아서, 일정한 형태가 필요한 構造, 즉 骨格을 形成하며, 身體가 運動을 할 수 있도록 하는 지렛대로도 작용하고 있다. 또한 calcium ion의 貯藏庫가 되어 血液內의 정상적인 calcium ion의 水準을 유지하는 등의 機能 역시 가지고 있다⁷⁰⁾. 이러한 칼슘은 年齡이 增加함에 따라 腸管에서 calcium의 吸收가 減少하고, 骨多孔症이 있는 경우에는 腸管에서 calcium의 吸收率이 더욱 減少하여 體內에 calcium이 不足하게 되고 calcium 攝取가 一定水準 이하로 떨어지면 骨消失이 發生하게 된다⁷¹⁾. 또한 Nordin⁷²⁾은 calcium의 不足은 결국 骨多孔症을 誘發한다고 報告하였으며, Arjimandi 등⁷³⁾은 卵巢切除로 誘發된 骨多孔症시 血中の calcium level은 현저히 減少된다고 하였다. 本 實驗의 結果 血清中 Ca level은 Sham 群에서 $16.93 \pm 2.91\text{ng/ml}$ 로 觀察되었으나, 對照群에서 $9.87 \pm 3.63\text{ng/ml}$ 로 현저히 減少되어 이전의 報告들^{72,73)}과 일치하였고, 投與群에서는 $16.02 \pm 5.54\text{ng/ml}$ 로 對照群에 비하여 有意性 있는 ($p<0.01$) 增加가 認定되어 龜鹿二仙丸이 骨多孔症에 어느 정도의 治愈效果를 가지고 있을 것으로 생각된다.

Phosphorus는 뼈의 無機質 構成成分의 하나로 骨芽細胞 數를 增加시켜 뼈의 形成을 刺戟하는 것으로 黃과 葉⁷³⁾은 閉經 후 女性에서 補腎中藥錠을 投與하여 骨密度 및 血清中의 phosphorus level을 增加시켰다. 本 研究에서도 血清中 P level은 Sham 群에서 6.73

$\pm 3.27\text{ng/ml}$ 로 觀察되었으나, 對照群에서는 $14.18 \pm 9.35\text{ng/ml}$ 로 현저히 增加되었고, 投與群에서는 $13.27 \pm 6.29\text{ng/ml}$ 로 觀察되어 對照群과 비교하여 다소 減少되었으나, 有意性은 認定되지 않았다.

이상의 結果로 미루어보아 龜鹿二仙丸의 經口投與는 卵巢摘出로 인한 骨多孔症의 豫防과 治療에 有用할 것으로 생각되나, 그 精確한 機轉을 알 수 없고 이들 藥物의 動物體內에서의 동태 역시 알 수 없는 바 今後 이 方面으로의 研究가 進行되어야 할 것으로 생각된다. 또한 estrogen 缺乏性 骨多孔症 이외의 다른 有形의 骨多孔症에도 有效 할 것인지는 더 많은 研究가 必要할 것으로 생각된다.

V. 結 論

陰陽氣血不足으로 인한 腰膝酸軟, 陽痿 등을 治療하는 龜鹿二仙丸의 經口投與가 흰쥐의 卵巢를 摘出함으로써 人爲的으로 誘發된 estrogen 缺乏性 骨多孔症에 미치는 影響을 觀察하기 위하여, 實驗動物의 體重變化와 함께 血清中 osteocalcin, estradiol, progesterone, follicular-stimulating hormone (FSH), calcium (Ca), phosphorus (P)의 含量 變化를 觀察하였던 바 다음과 같은 結果를 얻었다.

1. 實驗動物의 體重은 對照群과 投與群의 경우 卵巢切除後 6주경부터 급격한 上昇을 보였고, 投與群에서는 藥物투여 2일 후부터 對照群에 비해 有意性 있는 ($p<0.05$ 또는 0.01) 減少가 認定되었다.
2. 血清中 osteocalcin level은 Sham 群에 비해 對照群에서 有意性 있게 ($p<0.01$) 현저히 增加되었는 반면 投與群에서는 對照群에 비해 有意性 있는 ($p<0.01$) 減少가 認

定되었다.

3. 血清中 estradiol level은 對照群에서 Sham 群에 비해 有意性 있게 ($p < 0.01$) 현저히 減少되었는 반면 投與群에서는 對照群에 비해 有意性 있는 ($p < 0.01$) 增加가 認定되었다.
4. 血清中 progesterone level은 對照群에서 Sham 群에 비해 有意性 있게 ($p < 0.01$) 현저히 減少되었는 반면 投與群에서는 對照群에 비해 有意性 있는 ($p < 0.01$) 增加가 認定되었다.
5. 血清中 FSH level은 Sham 群에 비해 對照群에서 有意性 있게 ($p < 0.01$) 현저히 增加되었는 반면 投與群에서는 對照群에 비해 有意性 있는 ($p < 0.05$) 減少가 認定되었다.
6. 血清中 Ca level은 對照群에서 Sham 群에 비해 有意性 있게 ($p < 0.01$) 현저히 減少되었는 반면 投與群에서는 對照群에 비해 有意性 있는 ($p < 0.01$) 增加가 認定되었다.
7. 血清中 P level은 Sham 群에 비해 對照群에서 有意性 있게 ($p < 0.01$) 현저히 增加되었으며, 投與群에서도 對照群과 유사하게 增加되었다.

이상의 結果로 미루어보아 龜鹿二仙丸의 經口投與는 卵巢摘出로 인한 骨多孔症의 豫防과 治療에 有用할 것으로 생각되나, 기타 다른 類型의 骨多孔症에도 有效할 것인지는 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

參 考 文 獻

1. Banks WJ., Applied veterinary histology., 2nd ed., Williams & Wilkins, 1986, 119-163.
2. Dellmann H-D., Textbook of veterinary histology., 4th ed., Lea & Febiger, Philadelphia 1993, 41-51.
3. Ross MH., Romrell LJ., and Kaye GI., Histology a text and atlas., 3rd ed., Williams & Wilkins, A Waverly company, 1995, 150-187.
4. Hammersen F., Sobotta/Hammersen Histology color atlas of microscopic anatomy, 3rd ed., Urba & Schwartzenberg · Baltimore-Munich, 1985, 75-79.
5. Bacha WJ Jr and Wood LM., Color atlas of veterinary histology, Lea & Febiger, Philadelphia · London, 1990, 21-26.
6. 강종구, 곽수동, 김무강, 김성호, 신태균, 양홍현, 윤여성, 이재현, 이준섭, 장병준, 수의 조직학, 정문각, 1996, 59-70.
7. 박경아, 이원택, 박미경, 이종원, 組織學, 高麗醫學; 1992, 181-212.
8. 김남현, 최중혁, 이환모. 흰쥐의 卵巢除去 후 發生한 骨多孔症에 대한 紅蓼 사포닌의 效能. 大韓整形外科誌, 1995; 30:808-816.
9. 이환모, 박병문, 김남현. 白鼠의 卵巢除去 후 發生한 骨多孔症에 對한 Calcitonin, NaF 및 Tamoxifen의 效果. 大韓整形外科學會誌, 1993; 28:2273-2280.
10. Erben R. G., Harti G., Graf H. Ovariectomy dose not alter CD4+/CD8+ ratio in peripheral blood T-lymphocytes in the rat. Horm. Metab. Res., 1998; 30:50-54.
11. Durador E. B., De-Falco V., Chahade W. H., Cossermelli W., Yoshinari N. H. Hormonal and biochemical parameters in postmenopausal osteoporosis. Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. Sao. Paul., 1997; 52:60-62.
12. 조수현. 閉經과 骨多孔症. 大韓醫學協會誌, 35:587-598.

13. 김정구, 이미리, 박창수, 김석현, 최영민, 신창재 외. 閉經後 韓國女性에서 Ipriflavone의 骨密度 및 骨代謝에 미치는 影響에 關한 研究. 大韓産婦會誌, 1995; 38:1244-1252.
14. Sato M., Zeng G. Q., Rowley E., Turner C. H. LY353381 x HCl: an improved benzothiofphen analog with bone efficacy complementary to parathyroid hormone-(1-34). *Endocrinology.*, 1998; 139:4642-4651.
15. Arjimandi B. H., Alekel L., Hollis B. W., Amin D., Stacewicz-Spauntzakis M., Guo P., Kukreja S. C. Dietary soybean protein prevents bone loss in an ovariectomized rat model of osteoporosis. *J. Nutr.*, 1996; 126:161-167.
16. Frolik C. A., Bryant H. U., Black E. C., Magee D. E., Chandrasekhar S. Time-dependent change in biochemical bone markers and serum cholesterol in ovariectomized rats: effects of raloxifene HCl, tamoxifen, estrogen, and alendronate. *Bone*, 1996; 18:621-627.
17. 변동원, 서교일, 유명희, 김극배. 閉經期前後 韓國女性의 비타민-D 收用體 遺傳子의 Restriction Fragmentation Length polymorphism과 骨密度 및 骨표지자의 關係에 대한 考察. 大韓內分泌學會誌, 1995; 10:249-261.
18. 고석봉, 이광희, 곽양수, 이두진, 박윤기, 이승호. 閉經期症狀과 양측 卵巢除去術이 骨密度에 미치는 影響. 大韓産婦會誌, 1994; 37:2037-2046.
19. Govan A. D. T., Macfalane P. S., Callander R. *Pathology illustrated*. 2nd ed., Edinburgh: Churchill Livingstone, 1986; 818.
20. 임승길, 정현철, 이미경, 김현만, 이헌철, 허갑범. 한국여성골소송환자에서 보인 골소송위험인자(예보). 大韓內科學會雜誌, 1988; 34:444-451.
21. 권동진, 유영옥, 김장흠, 나덕진, 김진홍, 이진우, 김수평. 정상 韓國女性의 閉經前, 後 腰椎 骨密度의 變化. 大韓産婦會誌, 1994; 37:2395-2399.
22. 金根模. 鹿茸 및 六味地黃湯加鹿茸이 白鼠의 運動抑制性 骨多孔症에 미치는 影響. 慶山大學校 大學院, 博士學位論文. 1993.
23. 洪元植 編; 黃帝內經素問解釋, 서울, 高文社, p.21, 28, 33, 71, 92, 177, 1977.
24. 張隱庵, 馬元臺; 黃帝內經 素問, 台北, p.5, 7, 47, 87, 186, 244, 299, 307, 308, 1979.
25. 河北醫學院. 靈樞經校釋. 北京: 人民衛生出版社, 1982: 69.
26. 李梴. 醫學入門(下). 서울: 南山堂, 1985: 1446, 1455.
27. 許浚. 東醫寶鑑. 서울: 南山堂, 1983: 147, 246, 296.
28. 危亦林. 世醫得效方. 北京: 人民衛生出版社, 1990: 435.
29. 高士宗. 黃帝素問直解. 第二版. 重慶: 科學技術文獻出版社, 1982: 2~7, 24, 25, 88, 89, 318~323, 456, 457.
30. 吳崐: 醫方考, 서울, 醫聖堂, 1993, p.16 2~163.
31. 吳崐撰(明) 北山友松繩愆(日). 醫方考繩愆. 1. 北京: 中國科學技術出版社. 1996: 448~449.
32. 吳謙等: 醫宗金鑑(上冊) <刪補名醫方論>, 北京, 人民衛生出版社, 1982, p.39~40.
33. 羅美: 古今名醫方論, 서울, 醫聖堂, 1998, p.158, 159.
34. 汪詒庵. 醫方集解. 台北: 文光圖書有限公司, 1986, p.18.

35. 貴陽中醫學院 主編. 方劑學. 1. 貴陽: 貴州人民出版社. 1989: 397~398.
36. 許濟群 王綿之. 方劑學. 1. 北京: 人民衛生出版社. 1995: 284~286.
37. 陳潮祖 李大琦 周訓倫. 中醫方劑與治法. 1. 成都: 四川科學技術出版社. 1984: 245~246.
38. 裘沛然. 中醫歷代名方集成. 1. 上海: 上海辭書出版社. 1994: 133~134.
39. 冉小峰 外. 歷代名醫良方注釋. 1. 重慶: 科學技術文獻出版社. 1983: 545. 546. 553. 554.
40. 于世良, 史定文: 中醫名方精釋, 北京, 中醫古籍出版社, 1993, p.145.
41. 丁兆夢: 中藥藥效與臨床, 北京, 中國醫藥科技出版社, 1999, p.547.
42. 神戸中醫學研究會. 中醫臨床のための方劑學. 1. 東京: 醫齒藥出版株式會社. 1992: 284.
43. 盧暎濤: 藥對論, 서울, 일중사, 1996, p. 273, 274, 297, 298,
44. 中醫研究院中藥研究所, 沈陽藥學院藥學係: 全國中藥成藥處方集, 北京, 인민위생출판사, 1964, p. 81~82.
45. 전국한의과대학 본초학교수: 本草學, 서울, 永林社, 1992, p531, 533, 546~548, 596, 597, 601, 602.
46. 臧堃堂: 中醫臨床方劑學, 北京, 人民軍醫出版社, 1996, p.133~134.
47. 金美麗. 녹용의 물 추출액이 난소를 절제한 흰쥐의 골밀도 및 혈청중 여성 Hormone 함량 변화에 미치는 영향. 大邱 曉星가톨릭大學校 大學院, 博士學位論文. 1996.
48. 沈相度. 狗脊이 卵巢摘出로 誘發한 흰쥐의 骨多孔症에 미치는 影響. 慶熙大學校 大學院 碩士學位論文. 1995.
49. 최연주. 續斷이 흰쥐의 卵巢摘出로 誘發한 骨多孔症에 미치는 影響. 慶熙大學校 大學院 碩士學位論文. 1995, 2.
50. 오하식. 두충과 두충엽이 흰쥐의 卵巢摘出로 誘發한 骨多孔症에 미치는 影響. 慶熙大學校 大學院 碩士學位論文. 1995, 2.
51. 金柄澈. 木瓜의 水煎劑가 estrogen分泌障 碍로 인한 骨多孔症에 미치는 影響. 慶熙 大學校 碩士學位論文, 1995, 8.
52. 姜智天. 骨碎補가 흰쥐의 卵巢摘出로 유 발한 骨多孔症에 미치는 影響. 慶熙大學 校 碩士學位論文. 1996.
53. 冷竹平. 牛膝이 흰쥐의 卵巢摘出로 유발 한 骨多孔症에 미치는 影響. 慶熙大學校 碩士學位論文, 1995, 2.
54. 李相坤, 金完熙. 四物湯과 六味地黃湯이 卵巢摘出로 誘導된 白鼠의 骨多孔症에 미 치는 影響. 東醫生理學會誌. 1997; 12(1): 1~18.
55. 張峻福. 大營煎이 卵巢摘出 흰 쥐의 性호 르몬, 脂質 및 骨代謝에 미치는 影響. 서울. 慶熙大學校 大學院 博士學位論文 1996.
56. 趙本樹 등: 龜鹿二仙精強壯作用的藥理研 究, 中藥志, 1992, 23(1), p.35.
57. 黃泰康, 施誠: 中藥方劑現代研究大典, 北 京, 科學出版社, 1996, p.700, 701.
58. Abadjieva D. K., 강성길. 鹿茸藥鍼 刺戟 이 卵巢摘出 흰쥐의 脂質 및 骨代謝에 미치 는 影響. 大韓韓醫學會誌, 1996; 17:168-177.
59. 大韓病理學會. 病理學[II]. 서울: 고문사, 1990; 1134-1144.
60. 大韓骨代謝學會. 骨多孔症(골소송증). 서 울: 최신의학사, 1991; 11-71.
61. 한병권, 박원근, 최태환, 신현우, 김선우. 韓國人 更年期 女性の 骨密度 및 호르몬 變化에 대한 研究. 大韓內分泌學雜誌, 1989; 4:21-28.
62. 김광원. 生化學的 표지자의 臨床的 利用. 慶熙大學校 內分泌研究所 제2회 骨多孔症 심포지움 論文集. 1996; 41-50.

63. 김순호, 송한철, 이은엽, 장철훈. 최신 임상검사진단학. 서울: 계축문화사, 1996; 159-297.
64. Dourador E. B., De-Falco V., Chahade W. H., Cossermelli W., Yoshinari N. H. Hormonal and biochemical parameters in postmenopausal osteoporosis. Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. Sao. Paulo, 1997; 52:60-62.
65. Genant H. K., Lucas J., Weiss S., Akin M., Emkey R., McNaney-Flint H., Downs R., Mortola J., Watts N., Yang H. M., Banav N., Brennan J. J., Nolan J. C. Low-dose esterified estrogen therapy: effects on bone, plasma estradiol concentrations, endometrium, and lipid levels. Estratab/Osteoporosis Study Group. Arch. Interm Med., 1997; 157:2609-2615.
66. McDonald L. E., Pineda M. H. Veterinary endocrinology and reproduction. 4th ed., Lea & Febiger, Philadelphia, London, 1989; 303-354.
67. Heersche J. N., Bellows C. G., Ishida Y. The decrease in bone mass associated with aging and menopause. J. Prosthet. Dent., 1998; 79:14-16.
68. Csermely T., Halvax L., Schmidt E., Zambo K., Peterfai J., Vadon G., Szabo I. Lower bone density(Osteopenia) in adolescent girls with oligomenorrhea and secondary amenorrhea. Orv. Hetil., 1997; 138:2735-2741.
69. 김우권, 권종국, 한방근, 이호일, 유창준, 양일석, 김상근, 김천호, 윤영원, 김주현, 박진홍. 가축생리학, 제2판, 아카데미서적, 서울, 1992; 417-458.
70. 大韓整形外科學會. 整形外科學. 제 4판, 大韓整形外科學會, 서울, 1993; 16-19.
71. 하승우. 骨多孔症의 治療: 骨吸收抑制劑. 慶北大學敎 內分泌-代謝內科 骨多孔症 論文集. 1995; 51-55.
72. Nordin B. E. Calcium and osteoporosis. Nutrition, 1997; 13:664-686.
73. 黃鉞紅, 葉雪淸. 보신중약정이 閉經期前後의 女性 骨多孔症 代謝에 미치는 影響. 한글판 中西醫結合, 一中社, 1993; 13:8-12.