

毓麟珠가 卵巢摘出 白鼠의 骨多孔症에 미치는 영향

최상순 · 엄주오 · 김송백 · 유심근*

원광대학교 한의과대학 부인과학교실

Effects of Yuklinzu on the ovariectomized rat model of postmenopausal osteoporosis

Sang Soon Choi, Ju O Uem, Song Baek Kim, Sim Keun Yoo*

Department of oriental Obstetric and Gynaecology, college of Oriental Medicine, Wonkwang University

Aging is characterized by an age-dependent reduction in bone density. Pronounced bone loss by postmenopausal estrogen deficiency induces a bad effect on dynamic balance of bone metabolism. When the bone density is reduced to the level below the fracture threshold, the risk for fracture is greatly increased. The purpose of this study is to examine what are the effects of the Yuklinzu(YLZ : 毓麟珠) on the ovariectomized rat model of postmenopausal osteoporosis. The results of the experiment are as follows: Body weight in control group showed significant increase in comparison with sham, but that in YLZ-treated showed no change in comparison with control. The level of serum albumin in control group showed significant decrease in comparison with sham. That in YLZ-treated was slightly decreased in comparison with control. The level of serum ALP activity in control group showed significant increase in comparison with sham, but that in YLZ-treated was significantly decreased in comparison with control. The level of serum phosphorous in control group showed significant increase in comparison with sham, but that in YLZ-treated showed no change in comparison with control. The level of serum calcium in control group showed no change in comparison with sham, but that in YLZ-treated was significantly decreased in comparison with control. The level of serum GOT in control group showed no change in comparison with sham, but that in YLZ-treated was significantly decreased in comparison with control. The level of serum GPT did not significant change among the three groups. The level of serum estrogen in control group showed slightly increased in comparison with sham, but that in YLZ-treated showed no change in comparison with control. The level of serum T3 in control group showed no change in comparison with sham, and that in YLZ-treated showed no change in comparison with control. The level of serum T4 in control group showed significant increase in comparison with sham, but that in YLZ-treated was significantly decreased in comparison with control. Mechanical strength of the femur neck in control group showed significant decrease in comparison with sham. That in YLZ-treated showed slightly increased in comparison with control. Trabecular bone area as well as trabecular thickness in control group showed significant decrease in comparison with sham. Those in YLZ-treated showed significant increase in comparison with control. Trabecular number and did not significant change among the three groups. Trabecular separation only in YLZ-treated showed significant decrease in comparison with control. Osteoclast number and oseoblast surface in control group showed significant increase in comparison with sham. Those in YLZ-treated showed slightly decreased in comparison with control. According to the above these results, YLZ has shown to be capable of preventing and curing osteoporosis caused by old-aged and postmenopause.

Key words : Yuklinzu(毓麟珠), postmenopause, Osteoporosis

서론

* 교신저자 : 유심근, 익산시 신용동 344-2, 원광대학교 부속 익산한방병원

E-mail : skyoo@wonkwang.ac.kr Tel : 063-850-2113

· 접수: 2002/06/13 · 수정: 2002/07/20 · 채택 : 2002/08/06

骨은 일생을 두고 持續的으로 再形成되는 활발한 代謝組織으로 骨代謝 과정에는 破骨細胞(Osteoclast)에 의한 骨吸收

(bone resorption)와 骨芽 細胞(Osteoblast)에 의한 骨形成(bone formation)이 반복적으로 발생하며 이러한 현상을 통해 신체의 無機質 代謝가 均衡을 이루며 骨의 再形成(remolding)이 일어난다.¹⁾ 骨多孔症은 이 骨吸收와 骨形成의 불균형으로 인하여 발생하는 가장 흔한 代謝性 疾患의 하나로서 동일 연령과 성별의 정상인에 비하여 骨량이 顯著히 감소된 상태를 말하며¹⁾, 임상적으로는 骨折의 존재, 組織形態學的으로는 단위 용적당 骨基質의 減少, 역학적으로는 骨折의 危險度 增加狀態 등으로 정의할 수 있다²⁾.

骨多孔症은 크게 原發性과 續發性으로 大別할 수 있으며 原發性 骨多孔症은 第 1型和 2型으로 구분할 수 있다. 第 1型은 閉經後 骨多孔症으로서 주로 海綿骨의 감소를 초래하고 그 결과 脊椎骨의 壓迫骨折이 주로 發生하며, 第 2型은 노인성 골다공증으로서 주로 70歲 以上の 男女에서 發生하고 皮質骨과 海綿骨이 모두 減少하여 大腿骨 頸部 骨折이 好發된다^{16,61)}. 閉經後 骨多孔症은 血中 estrogen의 급격한 低下가 主要原因으로 알려져 있으며¹⁾, 이 등³⁾이 國內의 自然 閉經期 女性을 대상으로 한 研究에서 40代의 25%, 50代의 50%, 60代의 77.8%가 骨多孔症이라는 結果를 報告하였듯이 높은 유병율을 보이는 疾患으로, 향후 平均壽命의 延長에 따라서 유병율은 계속 늘어날 것으로 예상되어 그 重要性은 더욱 커지고 있다.

韓醫學 문헌에서 骨多孔症이라는 직접적인 언급은 찾아볼 수 없으나 病因과 임상양상으로 보아 “骨痿”^{4,5)}, “骨痺”⁶⁾과 유사하다고 할 수 있다. 韓醫學 最古의 經傳이라 할 수 있는 《黃帝內經》^{7,68)}에서는 “骨痿”에 대하여 《素問·痿論》⁷⁾에 “腎主身之骨髓… 腎氣熱, 則腰脊不舉, 骨枯而髓減, 發爲骨痿.”, “有所遠行勞倦, 逢大熱而渴, 渴則陽氣內伐, 內伐則熱舍於腎, 腎者水臟也, 今水不勝火, 則骨枯而髓虛, 故足不任身, 發爲骨痿也.”라고 하였고, “骨痺”는 《素問·痺論》⁷⁾에 “腎痺者, 善脹, 尻以代踵, 脊以代頭.”, 《素問·長刺節論》⁷⁾에 “病在骨, 骨重不可舉, 骨髓酸痛, 寒氣至, 名曰骨痺.”라고 하였다. 이를 살펴보면 症狀와 病機가 현대의학의 骨多孔症과 대단히 유사하여 韓醫學에서도 명칭만 다를 뿐 이미 오래 전부터 骨多孔症에 대하여 認識하고 있었음을 推論할 수 있다. 《素問·宣明五氣篇》⁷⁾에 “腎主骨”, 《素問·陰陽應象大論》⁷⁾에 “腎主骨髓”라 하여 腎과 骨의 關係에 對하여 말하고 있으며, 또한 《素問·上古天真論》⁷⁾에서는 “男子八歲, 腎氣實, 髮長齒更, … 七八 … 天癸竭, 精少, 腎臟衰, 形體皆極, 八八則齒髮去 …”, “女子七歲, 腎氣盛, 齒更髮長, … 七七, 任脈虛, 太衝脈衰少, 天癸竭 … ” 라 하여 人間의 나이에 따르는 骨變化가 腎精의 盛衰에 따라 이루어짐을 말하고 있다⁸⁻¹¹⁾. “腎主骨”, “腎生骨髓”의 內經理論을 바탕으로 韓醫學에서는 骨의 代謝에 있어서 腎의 精氣가 모이는 곳을 骨이라 하여 骨의 生長, 發育, 強勁, 衰弱 등이 腎精盛衰와 밀접한 關係를 形成한다고 인식하고 있다¹²⁾. 또한 腎은 精을 藏하고 精은 髓를 生하며 髓는 骨을 養하고 髓가 骨中에 所藏되어 있기 때문에 骨髓라고 부른다. 그러므로 腎精이 充足하면 骨髓가 豊富해지고 骨格도 生長하고 堅實해지며, 腎精이 不足하면 骨髓가 不足하게 되고 骨格을 滋養할 수 없다^{13,14)}. 韓醫學에서는 이와 같은 腎과 骨의 關係에 對한 認識을 기본으로 骨多孔症의 治療에 있어서

補腎法을 根幹으로 “滋陰壯骨”, “助補肝腎”, “溫補脾腎”, “溫陽壯骨”, “補腎壯陽”, “滋陰補腎” 등의 治療法이 주로 사용되고 있으며¹⁵⁾ 그 외에도 “健脾益氣”, “利氣活血”, “氣血雙補”의 治療법도 사용된다¹²⁾. 최근 國內에서도 骨多孔症에 대한 실험적 연구가 많이 이루어지고 있으며^{17,46)}, 대부분이 腎과 骨의 關係에 대한 인식을 바탕으로 하여 시행되고 있고, 사용된 藥物도 補腎의 작용이 있는 약물이 주를 이루고 있다. 毓麟珠는 최초로 明代 張⁴⁷⁾의 《景岳全書》에 “治婦人氣血俱虛, 經脈不調, 或斷續, 或帶濁, 或痛, 或腰酸, 或飲食不甘, 瘦弱不孕方”이라 記載된 이래 주로 腎陽虛로 인한 月經不調, 腰痛, 不妊의 治療에 歷代 醫家들에 의해서 널리 응용되어 온 처방으로^{48,56)}, 崔 등⁵⁷⁾은 毓麟珠를 투여한 白鼠에서 estrogen의 유의한 증가를 보였다고 보고한 바 있으며, 成 등⁵⁸⁾은 毓麟珠가 자궁내막의 증식을 촉진시키며, progesteron의 생성을 촉진한다고 보고하였다.

이에 저자는 腎主骨, 腎生骨髓의 韓醫學의 理論에 根據하여 骨多孔症의 主된 治療법으로 補腎法이 使用되고 있고, 毓麟珠가 腎陽虛證에 사용되는 처방으로 實驗動物을 이용한 研究에서 estrogen 및 progesteron 증가효과가 있다는 보고에 착안하여 혈중 estrogen 농도의 급격한 감소가 주원인인 여성의 閉經後 骨多孔症에 효과가 있을 것으로 思料되었다. 본 연구자는 白鼠의 卵巢摘出로 誘發된 type I의 骨多孔症 模型에 毓麟珠를 투여하여 血清中의 代謝產物과 大腿骨 頸部의 強度를 測定하고, 大腿骨 近位 骨端部 骨小柱의 變化를 관찰하여 的의성 있는 結果를 얻었기에 보고하는 바이다.

재료 및 방법

1. 재료

1) 동물

骨多孔症을 유발하는 동물모형은 여러 가지가 알려져 있으며 본 연구에서는 閉經期 이후의 type I 骨多孔症의 模型으로 白鼠의 卵巢摘出 模型을 이용하였다. 본 연구의 type I 骨多孔症 動物模型은 한국화학연구소에서 분양받은 生後 12주된 體重 250-300g 정도의 Sprague-Dawley계 암컷 白鼠를 使用하였다. 動物을 entobar (한립제약) 25 mg/kg을 腹腔內로 注射하여 全身麻酔시킨 다음, 하복부의 털을 제거하고, 포타딘액 (삼일제약)으로 手術部位를 消毒한 후, 無菌操作下에서 兩側 卵巢摘出 手術을 施行하였고, 抗生劑로 펜브렉스 (동아제약) 0.3 ml을 腹腔內 注入하여 感染을 防止하였다. 실험군은 3群으로 나누었으며 各 群은 10마리씩 배정하여 모두 30마리를 使用하였다. 各 群은 開腹手術만을 施行한 sham群 (Sham operated group), 開腹手術을 하여 兩側 卵巢를 제거한 control群 및 兩側 卵巢를 제거하고 毓麟珠를 투여한 毓麟珠(YLZ) 투여군으로 나누었다.

2) 약물

본 실험에 사용된 약제들은 원광대학교 한의과대학 익산한방병원에서 구입하여 양질의 것을 정선해서 사용하였으며 그 처방의 구성은 張⁴⁷⁾의 《景岳全書》에 準하였으며, 1첩의 구성과 내용은 다음과 같다.

Table 1. Prescription of Yuklinzu(YLZ)

韓藥名	生藥名	重量(g)
熟地黃	RHIZOMA REHMANNIAE	7.5
菟絲子	SEMEN CUSCUTAE	7.5
人蔘	RADIX GINSENG	3.75
白朮	RHIZOMA ATRACTYLODIS MACROCEPHALAE	3.75
白茯苓	PORIA	3.75
白芍藥	RADIX PAEONIAE LACTIFLORAE	3.75
杜仲	CORTEX EUCOMMIAE	3.75
鹿角霜	CORNU CERVI PARVUM	3.75
川椒	PERICARPIUM ZANTHOXYL	3.75
當歸	RADIX ANGELICAE GIGANTIS	7.5
川芎	RHIZOMA CNICII	1.875
甘草	RADIX GLYCYRRHIZAE	1.875
Total amount		52.5

3) 檢液의 製造 및 投與

毓麟珠 10貼 분량을 증류수 1,500ml와 함께 환저플라스크에 넣고 冷却器를 附着하여 2시간동안 電熱器로 煎湯한 후 3,000rpm에서 20분간 원심분리하고 진공 농축기로 감압, 농축한 후 凍結 乾燥器에서 24시간 凍結乾燥하여 건조액기스 70g을 製造하였다. 毓麟珠(10mg/ml)는 白鼠의 體重 100g당 0.5 ml를 각 1일 1회 7주간 經口投與하였고 sham群과 control群에는 體重 100g당 생리 식염수 0.5 ml를 毓麟珠(YLZ)投與群과 같이 투여하였다.

2. 방법

1) 체중 측정

卵巢摘出 直前과 卵巢摘出 후 7주째 되는 날 전자저울을 사용하여 측정하였다.

2) 血液 採取 및 組織標本 製作

血清成分의 變化를 測定하기 위하여 血液은 7주 동안 藥物과 생리식염수를 投與한 후 白鼠를 마취시켜 心臟에서 採血하였다. 血液은 4℃에서 1시간 방치한 후 냉동원심분리기를 이용하여 3,000 rpm에서 15분간 원심분리시켜 血清을 分離하여 血清中 여러 代謝產物 測定에 利用하였다. 組織標本을 제작하기 위하여 희생시킨 白鼠의 大腿骨 주위의 軟部組織을 外科用 칼과 가위로 제거한 후 大腿骨을 10% formalin 용액에 12시간 동안 고정시켰다. 切取한 뼈를 奪灰하기 위하여 formic acid-formalin 방법으로 10일간 奪灰한 후 4시간 동안 수도물에 水洗하고 통상적인 組織標本 製作 方法에 의하여 固定하여 5 μm 두께로 切斷한 후 hematoxylin-eosin (H & E) staining을 施行하여 觀察하였다.

3) 血清中 代謝產物 측정

(1) 血清中 albumin 측정

血清中 albumin의 測정을 위한 시약으로 embiel (주식회사 엠비엘)을 使用하였고, 기기는 Hitachi 747 (Automatic chemistry analyzer, Tokyo Japan)을 使用하였다.

(2) 血清中 alkaline phosphatase (ALP) 활성도 측정

血清中 alkaline phosphatase 활성도 測정을 위한 시약으로는 자동분석기용 ALP 측정용 시약 (아산제약, 한국)을 使用하였다.

고, 器機는 Hitachi 747 (Automatic chemistry analyzer, Tokyo Japan)을 使用하였다.

(3) 血清中 calcium 측정

血清中 calcium의 測定을 위한 試藥으로 칼슘-HR II kit (Wako pure chemical industries, Ltd., Japan)를 使用하였고, 器機는 Hitachi 747 (Automatic chemistry analyzer, Tokyo Japan)을 使用하였다.

(4) 血清中 phosphorus 측정

血清中 phosphorus의 測定을 위한 試藥으로는 자동분석기용 phosphorus 測定用 試藥 (아산제약, 한국)을 使用하였고, 器機는 Hitachi 747 (Automatic chemistry analyzer, Tokyo Japan)을 使用하였다.

(5) 血清中 T3, T4 측정

血清中 T3, T4 測定은 Access Chemiluminescent Immunoassay 器機 (Sanofi-Diagnostic pasteur, USA)를 利用하였으며, 測定用 kit와 calibrator 試藥은 같은 회사제품을 使用하였다. T3, T4의 測定은 competitive immunoenzymatic assay 원리를 利用하였다. 測定方法은 T3의 경우 血漿 110 μl를 anti-T3 抗體와 반응시킨 다음 goat anti-mouse 抗體가 붙어있는 paramagnetic particle과 T3-alkaline phosphatase가 부착된 anti-T3 抗體와 경쟁적으로 반응시켜 chemiluminescent substrate가 발광하는 정도를 測定하여 T3를 定量하였다. T4의 測定은 혈장 30 μl를 anti-thyroxine 抗體와 thyroxine-alkaline phosphatase, goat anti-mouse antibody가 붙어있는 paramagnetic particle이 함유된 시험관에 넣고 반응시킨 다음 chemiluminescent substrate를 가하여 발광정도를 測定하여 T4의 농도를 정하였다.

(6) 血清中 GOT, GPT 測定

血清中 GOT와 GPT活性度 測定을 위한 試藥으로는 자동분석기용 트랜스 아미나제-HR II(아산제약, 한국)을 使用하였고 器機는 Hitachi 747(automatic chemistry analyzer, Tokyo Japan)을 使用하였다.

(7) 血清中 estradiol(E2) 측정

血清中 estradiol(E2) 함량은 Immunochem coated tube estradiol-17 beta kit(ICN Biomedical, Inc.)를 利用하여 Radioimmunoassay법에 따라 測定하였으며 Gamma counter(Packard, Auto Gamma 5550)을 利用하여 測定하였다.

4) 大腿骨의 기계적 강도 측정

大腿骨 頸部의 기계적 강도를 측정할 때까지 1주일간 -20℃로 냉동보관하였다. 기계적 강도의 測定은 大腿骨을 치과용 레진으로 지름 2 cm, 높이 1.5 cm의 블록으로 大腿骨 頸部가 1 cm 노출되게 원위부 大腿骨을 고정한 후 시행하였다. 만능 강도시험기 (Universal Testing Machine, Zwick/Z020, Swiss)에 채취된 大腿骨을 수직으로 고정하고, 大腿骨 骨頭에 입력을 大腿骨 幹部에 수직으로 가하였다. 大腿骨 頸部의 骨折이 일어날 때까지 계속 힘을 가하여 破壞強度 (fracture strength)를 測定하였으며 변형률은 2 mm/min으로 하였다. 환산 하중 (Fmax)은 하중-변형곡선에서 測定 하중값을 얻은 후 뉴우튼 (N)으로 환산 표시하였다.

5) 大腿骨 組織의 映像分析

Image analyzer system (BMI plus)을 이용하여 기본적으로 H & E 염색된 組織의 slide를 직접 이용하여 骨多孔症에 의한 骨小柱의 소실정도를 映像分析을 통하여 형태계측학적으로 분석하였다. 형태계측학적 검사로 定量的 영상분석기의 digitalizer로 각 骨小柱의 외곽선을 따라 컴퓨터 화면에서 영상의 면적을 자동으로 계산하여 이를 骨小柱의 면적 (trabecular bone area)으로 구하였다. 각각의 大腿骨의 近位部에서 成長板의 직하부의 부분 중에서 가로변의 길이가 성장판의 길이의 약 2/3 정도되는 길이로 하는 기준면적 $0.196304 \times 10n$ ($n=7$) μm^2 인 직사각형 내부의 모든 骨小柱들을 개별적으로 면적을 구한 다음 骨小柱의 개수를 곱하여 骨小柱의 총면적을 구하였으며 trabecular thickness와 trabecular separation도 위와 같은 방법으로 구하였다. 또한 trabecular number, osteoclast number, 및 osteoblast surface를 측정하였다.

6) 統計學的 분석

자료의 통계적 처리는 SPSS를 이용하여 두 군간의 비교는 student t-test, 세 군간의 비교는 ANOVA를 이용하였으며, 통계적 유의수준은 $P < 0.05$, < 0.01 , < 0.001 이하로 하였다.

결 과

1. 체중의 변화

卵巢摘出 7주후의 평균체중은 正常群이 250g인 반면 대조군은 285g으로 유의성있는 증가를 보였다 ($P < 0.05$). 毓麟珠 투여군은 對照群에 비하여 유의한 차이는 보이지 않았다(Table 2).

Table 2. Effect of YLZ on the body weight(gram) of ovariectomized rats.

Groups	No.of Animals	First day	After 7 weeks
Sham(n=10)	10	230	250
Control(n=10)	10	235	285*
YLZ(n=10)	10	240	275

Values are Mean \pm Standard Deviation. Control: Ovariectomized, administration of saline. *: Statistical significance as compared with sham group (*: $P < 0.05$).

2. 血清 成分의 변화

1) 血清中 albumin의 含量

血清中 albumin의 含量은 對照群이 3.64 ± 0.32 로 正常群의 4.32 ± 0.56 보다 유의하게 減少하였다 ($P < 0.01$). 毓麟珠 投與群에 있어서는 3.46 ± 0.48 로 對照群에 비하여 약간 減少하였으나 유의성은 없었다(Table 3).

Table 3. Effect of YLZ on the albumin level of ovariectomized rats

Groups	Albumin (g/dl)
Sham (n=10)	4.32 ± 0.56
Control (n=10)	$3.64 \pm 0.32^{**}$
YLZ (n=10)	3.46 ± 0.48

Values are Mean \pm Standard Deviation. Control: Ovariectomized, administration of saline. *: Statistical significance as compared with sham group (**: $P < 0.01$).

2) 血清中 alkaline phosphatase의 활성도

血清中 alkaline phosphatase의 活性度는 對照群이 350.96 ± 40.18 로 正常群의 140.84 ± 27.74 보다 유의한 증가를 보였으며 ($P < 0.001$) 毓麟珠 投與群에 있어서는 237.09 ± 49.70 으로 對照群에 비하여 유의한 감소를 보였다 ($P < 0.05$)(Table 4).

Table 4. Effect of YLZ on the alkaline phosphatase activity of ovariectomized rats

Groups	Alkaline phosphatase activity (IU/L)
Sham (n=10)	140.84 ± 27.74
Control (n=10)	$350.96 \pm 40.18^{***}$
YLZ (n=10)	$237.09 \pm 49.70\#$

Values are Mean \pm Standard Deviation. Control: Ovariectomized, administration of saline. *: Statistical significance as compared with sham group (**: $P < 0.001$). #: Statistical significance as compared with control group (#: $P < 0.05$).

3) 血清中 phosphorus의 含量

血清中 phosphorus의 含量은 對照群이 7.53 ± 1.12 로 正常群의 5.70 ± 0.91 보다 유의한 증가를 보였으며 ($P < 0.01$) 毓麟珠 投與群에 있어서는 7.59 ± 1.78 로 對照群과 유의한 차이를 보이지 않았다 (Table 5).

Table 5. Effect of YLZ on the phosphorus level of ovariectomized rats

Groups	Phosphorus (mg/dl)
Sham (n=10)	5.70 ± 0.91
Control (n=10)	$7.53 \pm 1.12^{**}$
YLZ (n=10)	7.59 ± 1.78

Values are Mean \pm Standard Deviation. Control: Ovariectomized, administration of saline. *: Statistical significance as compared with sham group (**: $P < 0.01$).

4) 血清中 calcium의 측정

血清中 calcium의 測定値는 對照群인 경우는 11.89 ± 0.89 로 正常群의 11.18 ± 0.87 과 유의한 차이를 보이지 않았으며 毓麟珠 投與群에 있어서는 10.16 ± 0.62 로 對照群에 비하여 유의한 감소를 보였다($P < 0.05$)(Table 6).

Table 6. Effect of YLZ on the calcium level of ovariectomized rats.

Groups	Calcium (mg/dl)
Sham (n=10)	11.18 ± 0.87
Control (n=10)	11.89 ± 0.89
YLZ (n=10)	$10.16 \pm 0.62\#$

Values are Mean \pm Standard Deviation. Control: Ovariectomized, administration of saline. #: Statistical significance as compared with control group (#: $P < 0.05$).

5) 血清中 GOT, GPT의 측정

血清中 GOT 測定値는 對照群인 경우는 252.1 ± 21.4 로 正常群의 244.0 ± 19.8 과 유의한 차이를 보이지 않았으며 毓麟珠 投與群에 있어서는 201.6 ± 10.4 로 對照群에 비하여 유의한 減少를 보였다($P < 0.05$)(Table 7). 血清中 GPT 測定値는 對照群의 51.6 ± 5.1 , 正常群의 49.0 ± 2.5 , 毓麟珠 群의 50.7 ± 3.1 로 각 군간에 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 8).

Table 7. Effect of YLZ on the GOT level of ovariectomized rats.

Groups	GOT(IU/l)
Sham (n=10)	244.0±19.8
Control (n=10)	252.1±21.4
YLZ (n=10)	201.6±10.4#

Values are Mean ± Standard Deviation. Control: Ovariectomized, administration of saline. #: Statistical significance as compared with control group (#: P < 0.05).

Table 8. Effect of YLZ on the GPT level of ovariectomized rats.

Groups	GPT(IU/l)
Sham (n=10)	49.0 ± 2.5
Control (n=10)	51.6 ± 5.1
YLZ (n=10)	50.7 ± 3.1

Values are Mean±Standard Deviation. Control: Ovariectomized, administration of saline.

6) 血清中 Estradiol(E2)의 측정

血清中 estradiol(E2) 測定値는 對照群인 경우는 45.1±4.65 (ng/ml)로 正常群의 40.1±3.67 (ng/ml)로 약간 증가하였으나 통계상의 유의성은 없었으며, 毓麟珠 투여군에 있어서 42.5±5.39로 對照群에 비하여 별다른 변화가 없었다 (Table 9).

Table 9. Effect of YLZ on the Estradiol(E2) level of ovariectomized rats

Groups	estradiol(E2)(ng/ml)
Sham (n=10)	40.1 ± 3.67
Control (n=10)	45.1 ± 4.65
YLZ (n=10)	42.5 ± 5.39

Values are Mean± Standard Deviation. Control: Ovariectomized, administration of saline.

7) 血清中 triiodothyronine (T3)의 測定

血清中 triiodothyronine (T3)의 測定値는 對照群인 경우는 1.21±0.31로 正常群의 1.12±0.21와 유의한 차이를 보이지 않았으며, 毓麟珠 投與群에서도 1.29±0.47로 對照群과 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 10).

Table 10. Effect of YLZ on the triiodothyronine (T3) level of ovariectomized rats.

Groups	T3 level (ng/ml)
Sham (n=10)	1.12 ± 0.21
Control (n=10)	1.21 ± 0.31
YLZ (n=10)	1.29 ± 0.47

Values are Mean± Standard Deviation. Control: Ovariectomized, administration of saline.

8) 血清中 thyroxine (T4)의 측정

血清中 thyroxine (T4)의 測定値는 對照群이 3.45±0.42으로 正常群의 1.48±0.49에 비하여 유의한 증가를 보였으며(P < 0.001), 毓麟珠 投與群에서는 2.10±0.72로 對照群에 비하여 유의한 減少를 보였다(P < 0.01)(Table 11).

Table 11. Effect of YLZ on the thyroxine(T4) level of ovariectomized rats

Groups	T4 level (μg/dl)
Sham (n=10)	1.48 ± 0.49
Control (n=10)	3.45 ± 0.42***
YLZ (n=10)	2.10 ± 0.72##

Values are Mean ± Standard Deviation. Control: Ovariectomized, administration of saline. *: Statistical significance as compared with sham group (***: P < 0.001). #: Statistical significance as compared with control group (##: P < 0.01).

3. 大腿骨 頸部の 강도

大腿骨 頸部の 강도는 正常群에서는 35.18±4.84 N, 對照群은 24.28±5.12 N으로 유의한 減少를 보였으며(P < 0.05), 毓麟珠 投與群에서는 30.52±4.98 N으로 대조군에 비해서 증가하는 양상을 보였으나 유의성은 없었다(Table 12).

Table 12. Effect of YLZ on the mechanical strength of the femur neck of the ovariectomized rats

Groups	Mechanical strength (N)
Sham (n=10)	35.18 ± 4.84
Control (n=10)	24.28 ± 5.12*
YLZ (n=10)	30.52 ± 4.98

Values are Mean ± Standard Deviation. Control: Ovariectomized, administration of saline. *: Statistical significance as compared with sham group (*: P < 0.05).

4. 大腿骨 近位 骨端部 骨小柱의 변화

1) Trabecular bone area 측정

大腿骨 近位 骨端部 1mm 하방에서의 骨小柱의 면적(trabecular bone area) 비율변화는 正常群에서는 59.48±7.5%이였으며 對照群에서는 30.52±4.8%로 유의한 減少를 보였으며(P < 0.001), 毓麟珠 投與群에서는 44.74±4.7로 對照群에 비하여 유의한 증가를 보였다(P < 0.05)(Table 13).

Table 13. Effect of YLZ on the trabecular bone area (%) of the ovariectomized rats

Groups	Trabecular bone area (%)
Sham (n=10)	59.48 ± 7.5
Control (n=10)	30.52 ± 4.8***
YLZ (n=10)	44.74 ± 4.7#

Values are Mean ± Standard Deviation. Control: Ovariectomized, administration of saline. *: Statistical significance as compared with sham group (***: P < 0.001). #: Statistical significance as compared with control group (#: P < 0.05).

2) Trabecular thickness 측정

大腿骨 近位 骨端部 1mm 하방에서의 骨小柱의 두께(trabecular thickness)의 변화는 正常群에서는 98.42±7.6 μm이였으며 對照群에서는 43.48±4.5로 유의한 減少를 보였으며(P < 0.001), 毓麟珠 投與群에서는 70.34±10.4으로 對照群에 비하여 유의한 증가를 보였다(P < 0.001)(Table 14).

Table 14. Effect of YLZ on the trabecular thickness (μm) of the ovariectomized rats

Groups	Trabecular thickness (μm)
Sham (n=10)	98.42 ± 7.6
Control (n=10)	43.48 ± 4.5***
YLZ (n=10)	70.34 ± 10.4###

Values are Mean ± Standard Deviation. Control: Ovariectomized, administration of saline. *: Statistical significance as compared with sham group (***: P < 0.001). #: Statistical significance as compared with control group (###: P < 0.001).

3) Trabecular number 측정

大腿骨 近位 骨端部 1mm 하방에서의 骨小柱의 數(trabecular number)의 변화는 正常群에서는 5.63±0.7이였으며 對照群에서는 4.97±1.4로 유의한 차이는 보이지 않았으며, 毓麟珠 投與群에서도 4.89±0.9로 對照群과 유의한 차이는 보이지 않

았다(Table 15).

Table 15. Effect of YLZ on the trabecular number (No/mm) of the ovariectomized rats

Groups	Trabecular number (No/mm)
Sham (n=10)	5.63 ± 0.7
Control (n=10)	4.97 ± 1.4
YLZ (n=10)	4.89 ± 0.9

Values are Mean ± Standard Deviation. Control: Ovariectomized, administration of saline.

4) Trabecular separation 측정

大腿骨 近位 骨端部 1mm 하방에서의 骨小柱의 간격 (trabecular separation)의 변화는 正常群에서는 119.46 ± 26.5 μm 이었으며 對照群에서는 144.92 ± 34.1 μm로 약간 증가하였으나 유의성은 없었다. 毓麟珠 투여군에서는 102.81 ± 12.4 μm로 對照群에 비하여 유의한 감소를 보였다(P < 0.05)(Table 16).

Table 16. Effect of YLZ on the trabecular separation (μm) of the ovariectomized rats

Groups	Trabecular separation (μm)
Sham (n=10)	119.46 ± 26.5
Control (n=10)	144.92 ± 34.1
YLZ (n=10)	102.81 ± 12.4#

Values are Mean ± Standard Deviation. Control: Ovariectomized, administration of saline. #: Statistical significance as compared with control group (#: P < 0.05).

5) Osteoclast number 측정

大腿骨 近位 骨端部 1mm 하방에서의 骨小柱에서의 osteoclast의 수는 단위 mm당 正常群에서는 0.65 ± 0.4이였으며 對照群에서는 1.45 ± 0.4으로 유의한 증가를 관찰하였다 (P < 0.001). 毓麟珠 投與群에서는 1.38 ± 0.5으로 對照群에 비하여 약간 減少하였으나 유의성은 없었다(Table 17).

Table 17. Effect of YLZ on the osteoclast number (No/mm) of the ovariectomized rats

Groups	Osteoclast number (No/mm)
Sham (n=10)	0.65 ± 0.4
Control (n=10)	1.45 ± 0.4***
YLZ(n=10)	1.38 ± 0.5

Values are Mean ± Standard Deviation. Control: Ovariectomized, administration of saline. *: Statistical significance as compared with sham group (***: P < 0.001).

6) Osteoblast surface 측정

大腿骨 近位 骨端部 1mm 하방에서의 骨小柱에서의 osteoblast surface는 正常群에서는 8.62 ± 1.8%이였으며 對照群에서는 23.48 ± 5.6%로 유의한 증가를 관찰하였다. 毓麟珠 投與群에서는 20.39 ± 5.4%로 對照群에 비하여 減少하였으나 유의성은 없었다(Table 18).

Table 18. Effect of YLZ on the osteoblast surface (%) of the ovariectomized rats

Groups	Osteoblast surface (%)
Sham (n=10)	8.62 ± 1.8
Control (n=10)	23.48 ± 5.6***
YLZ (n=10)	20.39 ± 5.4

Values are Mean ± Standard Deviation. Control: Ovariectomized, administration of saline. *: Statistical significance as compared with sham group (***: P < 0.001).



Fig. 1. Schematic representation of the proximal femur including the femoral head and neck in sham-operated group (A), control group (B), and YRJ group (C) (magnification, ×5).



Fig. 2. The sample area within the femoral neck for measurement of trabecular bone variables is depicted by the black lines. It begins 1 mm distal to the growth plate (GP) and extends nearly to the junction of the femoral neck and greater trochanter (GT).



Fig. 3. Schematic representation of the trabecular bone area, thickness, number, and separation in sham-operated group (magnification, ×25). Trabeculae were well developed.

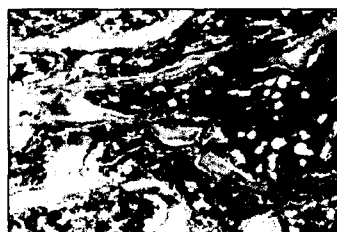


Fig. 4. Schematic representation of the trabecular bone area, thickness, number, and separation in control group (magnification, ×25). Trabeculae were disappeared and showed widening of marrow spaces.



Fig. 5. Schematic representation of the trabecular bone area, thickness, number, and separation in YRJ group (magnification, ×25). Trabeculae were developed, but trabeculae were slightly decreased compared to that in the sham-group.



Fig. 6. Schematic representation of the osteoclast number (No/mm) in sham-operated group (magnification, ×200).

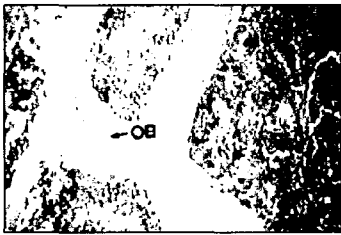


Fig. 7. Schematic representation of the osteoblast surface (%) in sham-operated group (magnification, ×25).

고찰

1980년대 이후 지난 20여년 동안 우리나라 인구의 평균 수명은 지속적으로 증가하였으며, 실제로 2001년 통계청 자료에 의하면 1981년 평균수명은 남성이 62.28세, 여성이 70.54세였으나, 1999년에는 남성이 71.71세, 여성이 79.22세로 보고되었다⁶²). 이러한 인구의 평균수명 증가와 고령화로 인하여 오늘날 질병의 구조는 급성·전염성 질환의 시대에서 만성·퇴행성 질환의 시대로 변화되었다고 할 수 있다⁶³). 국내에서 자연 폐경기 여성을 대상으로 시행된 한 연구에서 평균 폐경 연령은 47.6세이며, 40대의 25%, 50대의 50%, 60대의 77.8%가 골다공증이라고 보고⁶⁴)하였듯이 폐경 후 여성에 있어서 골다공증은 높은 유병율을 보이는 질환으로 여성이 평균수명의 증가로 인해 인생의 약 1/3 이상을 폐경기로 보내고 있다는 것을勘案할 때 사회적인 관리가 필요한 질환중 하나라고 할 수 있다.

뼈는 생체의 支持組織이며 無機質의 貯藏庫로서 體液의 이온調節에 重要な 役割을 擔當하고 있다. 骨組織은 언뜻 靜的으로 보이지만 活潑한 代謝가 일어나고 있으며, 恒常 骨吸收와 骨形成 즉 骨交替(remodeling)가 일어나고 있다. 骨吸收에는 造血幹細胞에서 由來하는 破骨細胞(osteoclast)가 關與하고 骨形成에는 未分化 幹葉系 細胞에서 由來하는 骨芽細胞가 關與하며, 破骨細胞에 依하여 骨吸收가 始作되고 繼續해서 생겨나는 骨芽細胞에 依한 骨形成으로 骨交替가 終了되며 正常的인 狀態에서 骨吸收와 骨形成은 일정한 均衡을 維持하면서 이루어지며, 이 均衡상태가 깨짐으로 인하여 骨吸收가 骨形成보다 많아져서 骨密度가 減少하게 되면 骨多孔隙症이 發生한다^{1,59}). 骨多孔隙症은 그 原因인 基礎疾患이 보이지 않는 原發性 骨多孔隙症과 基礎疾患이 確實한 續發性 骨多孔隙症으로 크게 區別된다. 原發性 骨多孔隙症은 type I 인 閉經後 骨多孔隙症과 type II 인 老人性 骨多孔隙症으로 나뉜다^{1,59,60}). type I 骨多孔隙症은 에스트로겐 減少에 기인하고 閉經 前後

50-60歲 前後에 好發하며 주로 海綿骨의 減少를 일으켜 椎骨體의 壓迫 骨折과 遠位 橈骨의 骨折 등을 일으킨다. type II 骨多孔隙症은 70歲 以後의 高齡에서 많이 發生하고 骨形成의 減少와 骨吸收의 增加 및 calcium 吸收減少 등이 皮質骨과 海綿骨에 影響을 주어 大腿骨 및 上腕骨 近位部 등에 骨折을 일으킨다^{1,16,60}). 續發性 骨多孔隙症에는 內分泌 疾患인 甲狀腺 및 副甲狀腺 機能亢進症, cushing 症候群, 糖尿病, 性腺 機能低下症으로 인한 內分泌性 骨多孔隙症이 있고, 蛋白質, calcium, vitamin D 등의 營養不良으로 인한 營養性 骨多孔隙症, 血液系 惡性腫瘍인 多發性骨髓腫, 惡性淋巴瘤腫, 白血病 등으로 인한 骨多孔隙症, 不動性 骨多孔隙症, 遺傳性 骨多孔隙症, 스테로이드劑, 抗癩劑, heparin, methorexate 등의 藥劑로 인한 藥劑性 骨多孔隙症, 妊娠後 骨多孔隙症, 惡性 關節류마티즘, 慢性神經疾患, 慢性 閉塞性肺疾患, 惡性腫瘍으로 인한 骨多孔隙症 등이 있다^{1,61}). 1993年 세계 골다공증학회에 報告된 바에 의하면 가장 危險한 因子는 閉經期 이후의 백인 및 아시아 女性이면서 마른 體格의 女性과 家族歴이 있는 사람으로 꼽았으며, 一般的으로 男性이 더 많은 骨量을 갖는 반면 骨消失은 女性에 비해 적기 때문에 女性이 骨多孔隙症에 걸릴 확률은 男性의 6배 정도로 높다고 알려져 있다¹⁶). 閉經後 骨多孔隙症이 나타나는 機轉은 아직 확실치 않으나 卵巢에서 estrogen의 分泌가 減少할 때 破骨細胞에 의한 骨吸收의 증가가 하나의 原因으로 추측되고 있으며⁶⁴), 閉經後 매년 총 骨量의 1-3% 정도가 손실되며 數年後에는 骨折의 危險度가 2배 이상 증가한다고 알려져 있다⁶⁵). 그러므로 이 상적인 骨多孔隙症 치료제란 骨密度를 骨折 역치 이상으로 증가시킬 수 있고, 骨의 구조를 회복시켜 골질율을 크게 감소시킬 수 있는 것이라고 할 수 있다⁶⁶).

서양의학에서 骨多孔隙症의 치료에 사용되는 약제는 크게 骨吸收抑制劑와 骨形成促進劑로 나눌 수 있으며, 骨吸收抑制劑는 estrogen, progesteron, calcium, calcitonin, bisphosphonate, vitamine D, thiazide diuretics 등이 있고, 骨形成促進劑로 anabolic steroids, fluoride, parathyroid hormone, ADRF (Activation - Depression - Free - Repeat : 活性-抑制-休止-反復)療法, Ipriflavone 등이 있다^{1,61,66}). 現在 閉經期 骨多孔隙症 治療에는 基本的으로 estrogen을 사용하고 있으나 estrogen에 대한 禁忌症, 癌發生의 恐怖, 其他 乳房痛, 不規則 子宮出血 등의 부작용 때문에 使用을 기피하는 女性에 있어서 代置藥物로 FDA에서 인정하고 있는 것은 calcitonin, alendronate 및 raloxifene이다^{61,66,67}). 이러한 藥劑들은 모두 骨吸收抑制劑로 骨交替率을 抑制하고 骨量을 增加시키며 骨折의 頻度를 낮추는데, 이들 治療에 따른 骨量의 增加가 크지 않은데도 骨折率을 줄이는 것으로 미루어 骨交替率의 감소가 가장 크게 기여한 것으로 본다⁶⁶). 하지만 骨吸收抑制劑를 사용하면 초기에는 주로 骨吸收가 抑制되고, 骨形成은 계속됨으로 骨量의 상승이 觀察되나 期間이 지나면서 骨形成도 抑制됨으로 더 이상의 骨量增加는 일어나지 않는다⁶⁶). 骨吸收抑制劑는 骨交替가 매우 빠르게 일어나는 境遇에 效果的이며 骨量을 持續的으로 증가시키기보다는 骨量保存 및 骨多孔隙症의 豫防에 좋은 효과를 보인다고 할 수 있으며⁶¹), estrogen 治療가 적용되는 경우는 骨交替速度가 빠른 閉經後 시점부터 10-20年

까지로 알려져 있다⁶⁶⁾.

한의학 문헌에서 骨多孔症이라는 직접적인 언급은 찾아볼 수 없으나 病因과 臨床樣相으로 보아 “骨痿”^{4,5)}, “骨痺”⁶⁾와 유사하다고 할 수 있다. “骨痿”에 대하여는 《素問·痿論》⁷⁾에 “腎主身之骨髓… 腎氣熱, 則腰脊不舉, 骨枯而髓減, 發爲骨痿.”, “有所遠行勞倦, 逢大熱而渴, 渴則陽氣內伐, 內伐則熱舍於腎, 腎者水臟也, 今水不勝火, 則骨枯而髓虛, 故足不任身, 發爲骨痿也.”라고 하였고, “骨痺”는 《素問·痺論》⁷⁾에 “腎痺者, 善脹, 尻以代踵, 脊以代頭.”, 《素問·長刺節論》⁷⁾에 “病在骨, 骨重不可舉, 骨體酸痛, 寒氣至, 名曰骨痺.”라고 하였다. 이를 살펴보면 증상과 병기가 현대의학의 骨多孔症과 대단히 유사하여 한의학에서도 명칭만 다를 뿐 이미 오래 전부터 骨多孔症에 대하여 認識하고 있었음을 推論할 수 있다. 《素問·宣明五氣篇》⁷⁾에 “腎主骨”, 《素問·陰陽應象大論》⁷⁾에 “腎主骨髓”라 하여 腎과 骨의 關係에 대하여 언급하고 있으며, 또한 《素問·上古天眞論》⁷⁾에서는 “男子八歲, 腎氣實, 髮長齒更, … 七八… 天癸竭, 精少, 腎臟衰, 形體皆極, 八八則齒髮去 …”, “女子七歲, 腎氣盛, 齒更髮長, … 七七, 任脈虛, 太衝脈衰少, 天癸竭 …”라 하여 인간의 나이에 따르는 骨變化가 腎精의 盛衰에 따라 이루어짐을 말하고 있다⁸⁻¹¹⁾. 또한, 《靈樞·經脈篇》⁶⁸⁾에서도 “人始生, 先成精, 精成而腦髓生骨爲幹, 脈爲營, 筋爲剛, 肉爲墻, 皮膚堅而毛髮長, 穀入於胃, 脈道以通, 血氣乃行”이라 하여 腎이 骨髓를 주관하고 腎精이 人體의 生長發育를 促進시키므로 腎精이 充足하면 骨髓가 豊富해지고 능히 骨格이 生長하고 堅實해진다고 하였다^{13,69-71)}. 《素問·逆調論》⁷⁾에서는 “腎者水也, 而生于腎, 腎不生, 則髓不能滿 故寒甚至骨也”라 하였고, 《素問·脈要精微論》⁷⁾에서는 “骨爲幹” “骨者髓之府, 不能久立, 行則振掉, 骨將蹙矣”라고 하여 骨은 人體를 支持하고 內臟을 保護하여 外力에 의해 손상됨을 방지하는 것으로 腎精이 不足하면 骨髓가 不足하여 下肢 및 足의 痿弱을 가져온다고 表現하여 腎과 骨과의 密接性에 대하여 說明하였다(8,13,69-70). 이처럼 韓醫學에서는 骨髓가 充實해야 骨格을 生長시키고 骨格의 生長發育과 衰退老化는 腎精의 調節을 받으므로 長年에 이르면, 腎精의 發展은 最高에 이르나 40歲 以後에는 腎精이 점차 減退되어 骨格이 점차 空虛해지고 骨格도 衰退한다 認識하고 있었음을 알 수 있다⁷¹⁾.

最近 骨多孔症에 관한 한의학계의 실험연구가 활발히 이루어지고 있다. 연구에 選擇된 藥材를 살펴보면 單味藥材로는 鹿茸¹⁷⁻²¹⁾, 鹿角²²⁾, 牛膝²³⁻²⁴⁾, 續斷^{24,29)}, 杜冲과 杜冲葉²⁵⁾, 狗脊²⁶⁻²⁷⁾, 補骨脂²⁸⁾, 木瓜³⁰⁾, 骨碎補³¹⁾, 龍骨·牡蠣·龜板·鱉甲·阿膠³²⁾, 紫河車³³⁾, 韭子³⁴⁾, 石斛³⁵⁾, 紅花子⁴⁶⁾ 등이, 處方으로는 左歸飲·右歸飲³⁶⁾, 六味地黃元·附益地黃元³⁷⁾, 大營煎³⁸⁾, 大補元煎³⁹⁾, 借力丸變方⁴⁰⁾, 四物湯·六味地黃元⁴¹⁾, 雙補丸⁴²⁾, 獨活寄生湯⁴³⁾, 補骨生髓膠囊加減⁴⁴⁾, 青娥丸加味⁴⁵⁾ 등이 있다. 이 같은 연구 동향에 관하여, 최근 國內 및 國외의 骨多孔症 治療에 관한 연구방향이 腎虛와 骨多孔症이 직접적인 關係를 가지고 있다는 한의학적인 理論에 根據하여 藥물을 選擇하여 이루어지고 있으며, 사용된 藥物도 補腎의 効능이 있는 것이 주류를 이루고 있다고 報告되고 있다^{45,8,9,12,14,72,73)}. 毓麟珠는 최초로 明代 張⁴⁷⁾의 《景岳全書》에 “治

婦人氣血俱虛, 經脈不調, 或斷續, 或帶濁, 或痛, 或腰酸, 或飲食不甘, 瘦弱不孕方”이라 記載된 이래 주로 腎陽虛로 인한 月經不調, 腰痛, 不妊의 治療에 歷代 醫家들에 의해서 널리 응용되어 온 處方이다⁴⁸⁻⁵⁶⁾. 藥物構成을 살펴보면 熟地黃 四兩, 菟絲子 四兩, 人蔘 二兩, 白朮土炒 二兩, 白茯苓 二兩, 白芍藥酒炒 二兩, 杜冲酒炒 二兩, 鹿角霜 二兩, 川椒 二兩, 當歸 四兩, 川芎 四兩, 甘草 一兩으로 이루어져 있다. 毓麟珠 構成藥物의 性味와 効能을 살펴보면 熟地黃은 性味가 甘微溫하고 歸經은 肝·腎으로 補血·滋陰의 効能이 있으며, 菟絲子는 性味가 辛·甘平하고 歸經은 肝·腎으로 補肝腎·益精髓의 効能이 있으며, 人蔘은 性味가 甘·微苦溫하고 歸經은 脾·肺로 大補元氣·補脾益氣·生津의 効능이 있으며, 白朮은 性味가 甘·苦微溫하고 歸經은 脾·胃로 補脾益氣·燥濕利水의 効能이 있으며, 白茯苓은 性味가 甘·淡平하고 歸經은 心·脾·肺로 利水滲濕·健脾補中의 効能이 있으며, 白芍藥은 性味가 苦·酸涼하고 歸經은 肝·脾로 養血斂陰·平抑肝陽의 効能이 있으며, 杜冲은 性味가 甘·微辛溫하고 歸經은 肝·腎으로 補肝腎·強筋骨의 効能이 있으며, 鹿角霜은 性味가 鹹溫하고 歸經은 肝·腎으로 補虛助陽하는 効能이 있으며, 川椒는 性味가 辛溫하고 歸經은 脾·肺·腎으로 溫中散寒의 効능이 있으며, 當歸는 性味가 甘·辛溫하고 歸經은 肝·心·脾로 補血和血·調經止痛의 効能이 있으며, 川芎은 性味가 辛溫하고 歸經은 肝·膽으로 活血行氣·祛風止痛의 効能이 있으며, 甘草는 性味가 甘平(蜜炙微溫)하고 歸經은 脾·胃·肺로 補脾益氣·조화제약의 効능이 있다^{74,75)}.

이상을 종합하면 人蔘, 白朮, 白茯苓, 甘草는 四君子湯으로 補氣作用, 熟地黃, 白芍藥, 當歸, 川芎은 四物湯으로 補血作用, 菟絲子, 杜冲, 鹿角霜은 補腎作用, 川椒는 溫腎陽의 作用을 가지고 있으며 構成藥物 大部分의 歸經이 肝腎에 속하므로 전체적으로 綜合하여 補腎陽, 補益氣血의 効능을 가지고 있음을 알 수 있다. 이에 著者는 補腎, 補益氣血의 効능이 있는 毓麟珠가 骨多孔症에 미치는 治療機轉을 實驗적으로 구명하고자 煎湯을 卵巢摘出로 誘發된 type I 閉經後 骨多孔症 模型의 白鼠에 경구 투여하고 血清中的 代謝產物과 大腿骨 頸部の 강도를 측정하여 유의성 있는 結果를 얻었기에 보고하는 바이다. Kalu⁷⁶⁾에 의하면 白鼠에서 卵巢切除術時 骨形成을 能가하는 骨吸收 소견을 가진 骨交替率의 增加, 初期 급속한 骨消失이 있는 후 나중에 安만한 骨消失時期가 따라온다는 점, 皮質骨보다 海綿骨에서 더 많은 骨消失, 腸內 갈슘 吸收減少, 肥滿에 의해 약간의 骨消失 防止, estrogen, biphosphonate, 부갑상선 호르몬, calcitonin과 운동 등의 治療에 대한 骨格反應이 閉經期 女性과 유사한 특징을 보인다는 점에서 閉經期 女性의 骨消失에 對한 실험동물로서 卵巢切除術을 실시한 白鼠가 적합하다고 하였다. 이러한 이유로 최근 國內연구에서도 卵巢摘出 白鼠를 骨多孔症의 實驗모델에 사용하고 있으며, 본 실험에서도 卵巢摘出 모델을 사용하였다.

실험 結果를 살펴보면, 먼저 體重의 變化는 대조군이 정상군에 비하여 현저한 증가를 하였다. 卵巢切除術後 體重은 증가한다고 알려져 있다^{77,81)}. 體重증가의 이유는 음식물 攝取量의 증가, 육체적 活動의 감소로 설명되며, 體重증가의 대부분은 체

내 지방질의 축적에 기인하는 것으로 보고되고 있다⁸⁰⁾. 또한 卵巢切除術後의 體重增加는 어느 정도 장골의 길이 성장이 촉진된 결과라고 하기도 하며 estrogen 缺乏時 발생하는 骨質量 감소를 部分的으로 防止하는 효과가 있는 것으로 알려져 있다⁷⁹⁾. Dike 등⁸¹⁾의 보고에 의하면, 卵巢를 제거한 쥐의 체중은 증가하고, estrogen의 투여는 體重增加를 억제한다고 한다. 본 실험에서 毓麟珠 投與群과 對照群에 있어서는 有意性있는 체중의 변화가 없었다(Table 2). 이는 흰쥐의 個體差異가 크기 때문이라고 생각되며 毓麟珠가 卵巢를 抽出한 흰쥐에 對하여 estrogen과 같은 體重增加 抑制效果가 있다고는 期待할 수 없었다. 血清 albumin은 分子量이 67,000인 蛋白質로서 주로 肝에서 合成되어 循環血流로 分泌되지만 組織間液이나 皮膚, 筋肉 등에도 分布하여 生體의 全身的인 環境에 따라 서로 移行되고 있다. Albumin은 全身의 組織, 細胞의 營養蛋白質의 보급원으로서 有用하지만 Ca, P, S 등 電解質, 甲狀腺 호르몬, 脂肪酸, bilirubin, vitamin, 藥物 등 各種 成分을 結合·運搬하여 必要한 것을 細胞로 運搬하고 不必要한 것을 除去하는 役割을 擔當하고 있으며 특히 albumin의 減少는 合成材料(蛋白質이나 아미노산) 부족이나 合成機能 低下로 發生하며 이로 인하여 諸般機能이 떨어지게 된다⁸²⁾. 血清中 albumin의 含量은 對照群이 3.64 ± 0.32 로 正常群의 4.32 ± 0.56 보다 有意하게 減少하였으나($P < 0.01$), 毓麟珠 投與群에 있어서는 3.46 ± 0.48 로 對照群에 比하여 若干 減少하였으나 有意성은 없었다(Table 3). ALP(alkaline phosphatase)는 肝膽道系 疾患, 骨疾患 등에서 增加하는 것으로 알려져 있으며⁸²⁾, 骨組織에 있어서는 骨芽細胞에서 分泌되는 당단백질로 가장 흔히 이용되는 骨形成 지표이다⁸³⁻⁸⁴⁾. 骨芽細胞는 ALP를 生成하여 骨芽細胞膜의 小包에 貯藏하는데 이 중 일부가 血液으로 遊離되어 나오게 되며⁸³⁾, 骨吸收가 亢進되고 있는 경우에는 骨形成도 亢進되기 때문에 代謝性 骨疾患에서는 血清 ALP도 상승한다¹⁾. 한편, Morris⁸⁵⁾는 卵巢切除後 ALP 活動이 增加한다고 하였는데, 이는 卵巢抽出을 施行한 後에 骨을 形成하려고 ALP activity가 正常群보다 對照群에서 顯著한 增加를 보인 것으로 報告하였다. 또한 臨床的으로도 骨吸收 抑制 藥物을 閉經期 骨多孔症 환자에 투여하면 ALP 등 骨代謝 指標의 감소 및 骨密度的 증가를 나타내는 것으로 보고되고 있다⁸⁶⁻⁸⁷⁾. 血清中 alkaline phosphatase의 活性度는 對照群이 350.96 ± 40.18 로 正常群의 140.84 ± 27.74 보다 有意性있는 增加를 보여주고 있으며 ($P < 0.001$) 毓麟珠 投與群에 있어서는 237.09 ± 49.70 으로 對照群에 比하여 유의한 減소를 보였다($P < 0.05$)(Table 4). 이러한 毓麟珠 投與群에 있어서 ALP의 유의한 減소는 毓麟珠가 骨代謝에 關하여 뚜렷한 作用을 하고 있음을 시사하지만 이것이 骨吸收를 抑制하여 나타나는 효과인지는 명확하지 않으며 이에 關한 추가적인 研究가 필요할 것으로 料된다. Phosphorus는 모든 細胞의 重要한 構成成分이면서 에너지代謝, 筋收縮, 組織으로의 酸素供給 등에 關與한다⁸²⁾. 血清中 phosphorus는 血中 인슐린 濃度の 增加, 血中 循環 catecholamines 濃度の 增加, 呼吸性 酸症, 細胞 形成과 同化的 增加, 骨組織으로의 빠른 無機質의 再供給이 일어날 때 增加한다⁸⁸⁾. 또한 骨이 吸收될 때 phosphorus는 calcium과 함께 細胞外液으로 放出되고 有機基質이 吸收되며 骨

代謝가 일어나고 있을 때 增加한다⁸⁹⁾. Table 5에서 血清中 phosphorus의 含量은 對照群이 7.53 ± 1.12 로 正常群의 5.70 ± 0.91 보다 有意性있는 증가를 보여주고 있으며 ($P < 0.01$) 毓麟珠 投與群에서는 7.59 ± 1.78 로 對照群과 有意한 差異를 보이지 않았다. Calcium은 生體內에 약 1kg정도 存在하는데 그중 99.9%는 骨格內에 나머지 0.1%는 細胞外液중에서 平衡狀態를 維持하고 있으며⁸²⁾, 骨은 calcium의 貯藏倉庫 역할을 하여 calcium이 不足하게 되면 遊離되어 나와 細胞外 칼슘농도를 維持시킨다⁸³⁾. 血中 calcium濃度の 變化는 뼈에 存在하는 calcium의 影響을 받게 되고 卵巢抽出로 因한 骨交替律의 增加는 骨質의 減少를 招來하여 血中 calcium의 上昇을 가져오게 하므로¹⁰¹⁾ 血中の calcium의 濃度變化는 骨吸收와 關聯이 있다. 본 실험에서 血清中 calcium의 測定値는 對照群인 境遇는 11.89 ± 0.89 로 正常群의 11.18 ± 0.87 과 有意한 差異를 보이지 않고 있으며 毓麟珠 投與群에 있어서는 10.16 ± 0.62 로 對照群에 比하여 有意한 減소를 보이고 있다($P < 0.05$)(Table 6). 卵巢抽出 白鼠의 血清 ALP의 增加가 骨에서 유래한 것인지 肝膽道系에서 유래한 것인지 알아보고, 毓麟珠는 어떠한 影響을 미치는 지 觀察하기 위하여 血清中 GOT와 GPT를 측정하였다. 血清中 GOT 測定値는 對照群인 경우는 252.1 ± 21.4 로 正常群의 244.0 ± 19.8 과 유의한 차이를 보이지 않았으며 毓麟珠 投與群에 있어서는 201.6 ± 10.4 로 對照群에 比하여 유의한 減소를 보였다($P < 0.05$)(Table 7). 血清中 GPT 測定値는 對照群의 51.6 ± 5.1 , 正常群의 49.0 ± 2.5 , 毓麟珠 群의 50.7 ± 3.1 로 各 間에 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 8). 이 結果는 卵巢切除 白鼠의 血清 total ALP의 增加가 肝膽道系에서 유래한 것이 아님을 시사하며, 또한 毓麟珠는 肝에 對한 保護作用을 나타내는 것으로 料된다. 毓麟珠가 卵巢切除 白鼠의 estrogen에 미치는 影響에 대하여 알아보기 위하여 血清中 estradiol(E2)을 測定하였다. 血清中 estradiol(E2) 測定値는 對照群인 경우는 45.1 ± 4.65 (ng/ml)로 正常群의 40.1 ± 3.67 (ng/ml)로 약간 증가하였으나 통계상의 的성은 없었으며, 毓麟珠 投與群에 있어서 42.5 ± 5.39 로 對照群에 比하여 별다른 變化가 없었다 (Table 9). 이 結果는 卵巢切除後 血清 estrogen의 顯著한 減소를 보고한 研究들⁹⁰⁻⁹²⁾과 상당히 배치되는 결과로서 본 실험에 있어서 血清 estradiol(E2)의 測定에 오차가 있는 것으로 料된다. 甲狀腺 호르몬은 90%의 T4(thyroxine, tetraiodothyronine)와 10%의 T3(triiodothyronine)으로 構成되어 있으며, 骨吸收와 骨形成을 促進시켜 骨交替率을 增加시키며 甲狀腺機能亢進症에서는 骨吸收가 骨形成에 比해 더 顯著하여 骨消失이 증가하는 것으로 알려져 있다⁹³⁻⁹⁷⁾. Coindre 등⁹⁴⁾은 甲狀腺 機能低下症 환자에서 L-thyroxine을 投與後 장골생검에서 海綿骨의 減少를 보고하였고, 또한 Fallon 등⁹⁵⁾은 甲狀腺 호르몬을 過量 投與한 3명의 女性 患者에서 甚한 骨多孔症과 骨折이 誘發되었다고 報告 하였다. 甲狀腺 호르몬이 骨密度를 減少시키는 機轉은 甲狀腺 호르몬이 직접 骨吸收에 作用하여 血液內로 calcium分泌를 增加시키는 것이며 甲狀腺 호르몬에 의한 破骨細胞의 骨吸收 作用은 조골세포가 媒介하는 것으로 알려져 있다^{96,97)}. 본 著者는 毓麟珠의 甲狀腺 호르몬과의 相關關係를 立證하고자 Table 10와 11에서 毓麟珠가 甲狀腺 호르몬 遊離에

미치는 影響을 觀察하였다. 血清中 triiodothyronine (T3)의 測定値는 對照群인 境遇는 1.21 ± 0.31 로 正常群의 1.12 ± 0.21 과 有意한 差異를 보이지 않았으며 毓麟珠 投與群에서도 1.29 ± 0.47 로 對照群과 有意한 差이를 보이지 않았다(Table 10). 血清中 thyroxine (T4)의 測定値는 對照群이 3.45 ± 0.42 로 正常群의 1.48 ± 0.49 에 比하여 有意한 增加를 보였으며 ($P < 0.001$) 毓麟珠 投與群에서는 2.10 ± 0.72 로 對照群에 比하여 有意한 減少를 보였다 ($P < 0.01$)(Table 11). 또한 大腿骨 頸部の 機械的 強度는 卵巢除去術을 施行하고 生理食鹽水를 投與한 對照群 ($24.28 \pm 5.12N$)이 正常群 ($35.18 \pm 4.84N$)에 比해 有意한 減少를 보였으며 ($P < 0.05$) 毓麟珠 投與群 ($30.52 \pm 4.98N$)에서는 對照群에 比해 增加하는 樣相을 보였으나 統計的인 有意性은 없었다(Table 12). 骨多孔症의 治療 效果가 皮質骨과 海綿骨의 骨消失을 減少시키는 效果와 骨의 再形成(remodelling)이 皮質骨과 海綿骨의 強度(strength)의 增加로 連結되는 지는 확실치 않았다. 毓麟珠의 骨多孔症 豫防 및 治療效果의 檢證의 또 다른 方法으로 骨의 變형을 脫灰化, 즉, 骨의 hematoxyline과 eosin染色을 이용한 組織檢査를 施行하여 大腿骨 近位 骨端部 骨小柱의 變化를 觀察하였다(Fig.1, 2). Table 13와 Table 14에서 大腿骨 近位 骨端部 1 mm 下方에서의 骨小柱의 面積(trabecular bone area) 比率變化는 正常群에서는 $59.48 \pm 7.5\%$ 로 나타난 反面 對照群에서는 $30.52 \pm 4.8\%$ 로 有意한 減少를 보였으며 ($P < 0.001$) 毓麟珠 投與群에서는 $44.74 \pm 4.7\%$ 로 對照群에 比하여 有意한 增加를 보였다 ($P < 0.05$). 骨小柱 두께(trabecular thickness)의 변화 역시 정상군 ($98.42 \pm 7.6 \mu m$)에 比해 對照群 (43.48 ± 4.5)은 有意한 감소를 보였으며 ($P < 0.001$) 毓麟珠 투여군 (70.34 ± 10.4)은 有意한 增加를 보임($P < 0.001$)으로 骨小柱 면적 비율변화와 동일한 결과를 얻었다(Fig. 3, 4, 5). 이는 白鼠에서 卵巢를 除去하면 骨質量(bone mass)과 骨強度(bone strength)가 顯著하게 감소한다는 여러 보고와 일치한 결과를 보인 것으로 Durbridge 등⁹⁰⁾은 흰쥐에서 卵巢 切除術을 施行하여 骨小柱 容積이 有意하게 감소되었음을 보고한 바 있다. Guarkan 등⁹⁹⁾은 卵巢를 除去한 쥐에서 骨密度가 감소하고, 骨에서 칼슘과 hydroxyproline의 含量이 減少하는 것을 證明하였다. 지금까지 骨多孔症으로 因한 骨折의 危險度를 豫測할 수 있는 가장 正確한 方法은 骨密度를 測定하는 것으로 Black¹⁰⁰⁾ 등은 骨多孔症에 因한 骨折을 豫測하는데 骨密度 測定은 매우 큰 도움을 주는 檢査라고 報告하였다. 이 報告에서 骨小柱의 消失들을 分析할 수 있는 映像 分析機를 利用한 形態 計測學의 研究를 施行하여 老化 및 閉經으로 因한 骨多孔症에서 나타난 骨吸收 增加로 因한 骨密度 低下現象을 毓麟珠 投與로 증가된 骨密度를 確認함으로 毓麟珠의 骨多孔症 豫防 및 治療效果를 보여 주었다. 반면, 骨小柱의 數(trabecular number)의 變化는 正常群 (5.63 ± 0.7)에 比해 對照群 (4.97 ± 1.4), 毓麟珠 投與群 (4.89 ± 0.9)은 對照群과 有意한 差異를 觀察하지 못하였으며(Table 15), 骨小柱의 間隔(trabecular separation)은 對照群 ($144.92 \pm 34.1 \mu m$)에서는 正常群 ($119.46 \pm 26.5 \mu m$)에 比해 若干의 增加를 보였으나 有意한 差異는 관찰되지 않았다. 毓麟珠 投與群 ($102.81 \pm 12.4 \mu m$)에서는 對照群에 比하여 有意한 減少를 보였다($P < 0.05$)(Table 16, Fig. 3,

4, 5). 骨小柱에서의 osteoclast의 數는 正常群 (0.65 ± 0.4)에 比해 對照群(1.45 ± 0.4)은 有意한 增加를 나타내었고($P < 0.001$) 毓麟珠 投與群에서는 1.38 ± 0.5 로 觀察되어 對照群에 比하여 若干 減少하였으나 有意性은 없었다(Table 17, Fig. 6). 또한 osteoblast surface는 正常群 ($8.62 \pm 1.8\%$)에 比해 對照群 ($23.48 \pm 5.6\%$)은 有意한 增加를 보인 반면 毓麟珠 投與群 ($20.39 \pm 5.4\%$)은 對照群에 比하여 감소하였으나 有意性은 없었다(Table 18, Fig. 7).

이상의 연구결과를 볼 때 毓麟珠 抽出物의 生化學的 成分이나 主 有效인자들이 아직 밝혀지지 않았으나 血清中 alkaline phosphatase 活性度의 減少, 血清中 calcium의 減少, T4의 減少, 骨端部 骨小柱의 變化 등을 觀察하였으며, 毓麟珠 抽出液이 type I 골다공증에 有效한 作用을 가지고 있는 것하고 있음을 證明하였다. 향후 毓麟珠 추출物의 生化學的 成分을 分離, 分析하고 그 구조를 구명하며, 骨多孔症治療劑로서 作用機轉의 규명을 위해 더 깊고 지속적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

결론

毓麟珠가 卵巢摘出로 誘發된 type I의 骨多孔症 白鼠에 미치는 影響을 實驗한 結果 다음과 같은 結論을 얻었다.

卵巢摘出後 體重은 正常群에 比해 有意性있는 增加를 보인 反面 毓麟珠 投與群은 有意한 對照群과 有意한 差異를 보이지 않았다. 血清中 albumin 含量은 對照群이 正常群에 比해 有意하게 減少한 反面 毓麟珠 投與群은 對照群에 比해 減少하였으나 有意性은 없었다. 血清中 ALP의 活性度는 對照群이 正常群에 比해 有意하게 增加한 反面 毓麟珠 投與群은 對照群에 比해 有意한 減少를 보였다. 血清中 phosphorous 含量은 對照群이 正常群에 比해 有意하게 增加한 反面 毓麟珠 投與群은 對照群에 比해 有意한 差異를 보이지 않았다. 血清中 calcium 測定値는 對照群이 正常群에 比해 有意한 差異를 보이지 않은 反面 毓麟珠 投與群은 對照群에 比해 有意하게 減少하였다. 血清中 GOT의 測定値는 對照群이 正常群에 比해 有意한 差異를 보이지 않았으며 毓麟珠 投與群은 對照群에 比해 有意한 減少를 보였다. 血清中 GPT의 測定値는 각 群간에 有意한 差異를 보이지 않았다. 血清中 Estradiol(E2)의 測定値는 對照群이 正常群에 比해 若干 增加하였으나 有意性은 없었으며, 毓麟珠 投與群은 對照群에 比해 별 다른 變化가 없었다. 血清中 T3의 測定値는 對照群이 正常群에 比해 有意한 差異를 보이지 않았으며 毓麟珠 投與群은 對照群과 有意한 差異를 보이지 않았다. 血清中 T4의 測定値는 對照群이 正常群에 比해 有意하게 增加한 反面 毓麟珠 投與群은 對照群에 比해 有意한 減少를 보였다. 大腿骨 頸部の 強度減少는 對照群이 正常群에 比해 有意하게 減少한 反面 毓麟珠 投與群은 對照群에 比해 若干 增加하였으나 有意性은 없었다. 大腿骨 近位 骨端部 1 mm 下方에서의 骨小柱 面積 比率變化는 對照群이 正常群에 比해 有意한 減少를 보였고 毓麟珠 投與群에서는 對照群에 比하여 有意한 增加를 보였다. 大腿骨 近位 骨端部 1 mm 下方에서 骨小柱의 두께 變化는 對照群에서 正常群보다 有意한 減少를 보였으며 毓麟珠 投與群에서는 對照群에 比하여 有意한 增加를 보였다.

- 影響, 경산대 대학원, 1998.
35. 韓洪準 : 石斛이 卵巢摘出로 骨多孔症이 誘發된 흰쥐에 미치는 影響, 圓光大 大學院, 2000.
 36. 朴鍾鐵 : 左歸飲과 右歸飲이 卵巢摘出白鼠의 性호르몬과 脂質 및 骨代謝에 미치는 影響, 慶山大學校 大學院, 1995.
 37. 金始榮·李仁仙 : 六味地黃元과 附益地黃元이 卵巢摘出白鼠의 性호르몬 脂質代謝에 미치는 影響, 大韓韓方婦人科學會誌 11(1) : 175-191, 1998.
 38. 張峻福 : 大營煎이 卵巢摘出 흰쥐의 性호르몬, 脂質 및 骨代謝에 미치는 影響, 慶熙大韓醫大論文集 19(1) : 46-51, 1996.
 39. 趙漢栢·朴炳烈 : 大補元煎이 卵巢摘出로 骨多孔症이 誘發된 白鼠에 미치는 影響, 大韓韓方婦人科學會誌 12(1) : 343-363, 1999.
 40. 曹永任·鄭鎮鴻·柳同烈 : 借力丸變方이 卵巢摘出로 誘發된 白鼠의 骨多孔症에 미치는 影響, 大韓韓方婦人科學會誌 12(1) : 125-149, 1999.
 41. 李相坤 : 四物湯과 六味地黃湯이 卵巢摘出로 誘發된 白鼠의 骨多孔症에 미치는 影響, 慶山大學校 大學院, 1996.
 42. 朴鐘元 : 雙補丸이 卵巢摘出로 骨多孔症을 誘發한 흰쥐에 미치는 影響, 원광대 대학원, 1999.
 43. 李永錫 : 獨活寄生湯이 卵巢摘出로 骨多孔症이 誘發된 白鼠에 미치는 影響, 圓光大 大學院, 2000.
 44. 金鍾恒·金松百 : 補骨生髓膠囊加減이 卵巢摘出 白鼠의 骨多孔症에 미치는 影響, 大韓韓方婦人科學會誌 14(1):41-57, 2001.
 45. 閔庚憲 等 : 靑娥丸加味가 卵巢摘出 白鼠의 骨多孔症에 미치는 影響, 大韓韓方婦人科學會誌 14(1) : 58-72, 2001.
 46. 朴徹勳 等 : 紅花子가 卵巢를 摘出した 白鼠의 骨多孔症에 미치는 影響, 大韓韓方婦人科學會誌 14(1) : 73-87, 2001.
 47. 張介賓 : 景岳全書, 北京, 中國中醫藥出版社, pp.692-693, 1996.
 48. 黃度淵 : 對譯證脈方藥合編, 서울, 南山堂, pp.231-232, 1987.
 49. 裴秉哲, 申天浩 : 성기능장애와 불임증, 서울, 전통의학연구소, pp.404-405, 1993.
 50. 江克明, 包明惠 : 簡明方劑辭典, 上海, 上海科技出版社, p.1200, 1989.
 51. 曾立崑 : 婦兒科疑難病的中醫治療, 人民軍醫出版社, 北京, pp.229-230, 1996.
 52. 郭志強, 趙吉平 : 婦科常見病證治, 科學技術文獻出版社, 北京, p.139, 1996.
 53. 楊醫亞: 中醫學問答, 人民衛生出版社, 北京, pp.257-258, 1985.
 54. 陳貴廷, 楊思澍 : 實用中西醫結合診斷治療學, 一中社, 서울, p.1030, 1992.
 55. 羅元愷:中醫婦科學, 人民衛生出版社, 河北省, pp.388-389, 1988.
 56. 東醫科學院 編著 : 東醫處方大全3-小兒科·產婦人科·外科·眼科·耳鼻咽喉科, 驪江出版社 東醫學資料室, 서울, p.1625, 1993.
 57. 崔相淳 等 : 毓麟珠가 白鼠의 排卵과 卵巢에 미치는 影響에 관한 研究, 大韓韓方婦人科學會誌, 12(2) : 117-133, 1999.
 58. 成娟受 等 : 體外受精과 關聯한 毓麟珠의 效能에 관한 研究, 大韓韓方婦人科學會誌, 12(1) : 161-183, 1999.
 59. 이태균·박영국·김철호 : 骨代謝와 骨多孔症, 대한한방부인과학회지, 12(2) : 313-326, 1999.
 60. 아주대학교병원 갱년기연구회 : 최신 갱년기 관리, 서울, 연구사, pp.109-118, 1996.
 61. 대한산부인과학회 : 부인과학 제3판, 서울, 칼빈서적, pp.716-758, 1997.
 62. 통계청 : 1971-99년 생명표, 통계청, 2001.
 63. 천성수·박종순 : 사인별 평균수명 손실량 변화에 관한 연구, 大韓保健協會學會誌, 26(1):46-57, 2000.
 64. Garnero P., Delmas PD : New developments in biochemical markers for osteoporosis, Calcif Tissue Int., 54(Suppl 1): S2-9, 1996.
 65. Garnero P., Sornay-Rendu E., Chapuy MC., Delmas PD. : Increased bone turnover in late postmenopausal women is a major determinant of osteoporosis, J. Bone Miner Res. 11(3):337-349, 1996.
 66. 임승길 : 골다공증 치료제로서 Bone Formation-Stimulating Agent의 최신지견, 대한내분비학회지, 14(2):219-226, 1999.
 67. 김기석 등 : 폐경기 골다공증 여성에 있어서 Alendronate 치료에 대한 골교체의 생화학적 표지자의 평가, 대한폐경학회지, 6(1), 2000.
 68. 楊維擘 : 黃帝內經譯解(靈樞), 서울, 成輔社, p.104, 1980.
 69. 申天浩 : 問答式 韓醫學 概論, 서울, 成輔社, p.122, 1990.
 70. 王志善, 朱海玉, 共編著, 鄭東柱, 朴興 共譯 : 國譯 醫學基礎理論問答, 서울, 大星文化社, p.126. 1994.
 71. 全國韓醫科大學 再活醫學科學教室 : 東醫再活醫學科學, 서울, pp.34-37,179-185, 1995.
 72. 金鍾恒 : 骨多孔症에 代한 文獻의 考察 - 주로 最近의 韓醫學의 臨床 및 實驗論文을 中心으로, 大韓針灸學會誌 15(2):437-454, 1998.
 73. 김희진·이태균 : 閉經期骨多孔症에 關한 文獻의 考察, 大韓韓方婦人科學會誌, 11(1) : 131-148, 1998.
 74. 辛民教:原色臨床本草學, 南山堂, 서울, p.166,172,175,185,198, 219,223,249,250,271, 1986.
 75. 강소신중의학회원 편저, 김창민 등역 : 완역중약대사전(3권), 정담, pp.1009-1011, 1998.
 76. Kalu DN:The ovariectomized rat model of postmenopausal bone loss. Bone Min, 1255 : 447-452, 1992.
 77. Turner RT, Wakley GK, Hannon KS : Tamoxifen inhibits osteoclast-mediated resorption of trabecular bone in ovarian hormone-deficient rats. Endocrinology, 122:1146-1150, 1988.
 78. Wronski TJ, Lowry PL and Walsh CC : Skeletal alterations in ovariectomized rats. Calcif Tissue Int, 37 : 324-328, 1985.
 79. Wronski TJ, Schenck PA, Cintron M : Effect of body weight in osteopenia in ovariectomized rats. Calcif Tissue Int, 40 : 155-159, 1987.
 80. Yamzaki I, Yamaguchi H:Characteristics of an ovariecto-

- mized rat model. *J Bone Miner Res*, 4:13-22, 1989.
81. Dike, N., Kalu, Bahran, H., Arjmandi, Chung-ching Liu, Mohammed, A., Salih, Roser, S., Birnbaum : Effects of ovariectomy and estrogen on the serum levels of insulin-like growth factor- I and insulin-like growth factor binding protein-3, *Bone and Mineral*, 25: 135-167, 1994.
 82. 이귀녕, 이종순: 임상병리파일, 서울, 의학문화사, pp.171-172, 229-232, 300-303, 417-422, 1996.
 83. 김기수 외 5명 : 내분비질환의 진단과 치료, 서울, 한국의학, p.1, pp.10-15, 1998.
 84. 김덕윤 : 골대사의 생화학지표, 대한핵의학회지 33(4) : 341-351, 1999.
 85. H.A.Morris, S.J.Porter, T.C.Durbright, R.J.Moore, A.G.Need, B.E.C.Nordin : Effects of oophorectomy on biochemical and bone variables in the rat, *Bone and Mineral*, 18:133-142, 1992.
 86. 오한진 등 : 갱년기 골다공증 환자의 HRT와 Alendronate 1년 병합치료효과, 대한폐경학회지 6(1) : 18-24, 2000.
 87. 양성희 : 티볼론과 지속적인 호르몬 대체 요법이 지질과 유방촬영술, 골밀도에 미치는 영향, 가정의학회지 22(6):904-914, 2001.
 88. John P. Bilezikian, Lawrence G. Raisz, Gideon A. Rodan : Principle of Bone Biology, USA, Academic Press, p.263, 1996.
 89. 해리슨 번역편찬위원회 : 國譯 HARRISON'S 내과학 (II권), 서울, 정담, pp.2310-2321, 2342-2348, 1997.
 90. 김남수 등 : 흰쥐에서 난소제거술로 유발시킨 골다공증시 osteocalcin, bone-specific alkaline phosphatase, estrogen, IGF-I, Ca²⁺, P와 bone density의 변화, 대한수의학학회지, 40(4):755-762, 2000.
 91. Linda S, Richelson, Heinz W, Wahner LJ, et al. : Relative contributions of aging and estrogen deficiency to post-menopausal bone loss. *N Engl J Med*, 311:1273-1275, 1984.
 92. Chow J, Tobias JH, Colston KW, Chambers TJ. : Estrogen maintains trabecular bone volume in rats not only by suppression of bone resorption but also by stimulation of bone formation, *J Clin Invest*, 89 : 74-78, 1992.
 93. Reeve, J., Meunier, P. J., Parsons, J. A., Bernat, M., Bijvoet, O. L. M., Coupron, P., Edouard, C., Slovik, D., Vismans, F. J., Potts, J. T. : Anabolic effect of human parathyroid hormone fragment on trabecular bone in involuntional osteoporosis. A multicenter trial. *Br. Med. J.*, 280:1340, 1980.
 94. Coindre J. M., David J. P., Riviere L. : Bone loss in hypothyroidism with hormone replacement: a histomorphometric study. *Arch intern Med* 146 : 48-53, 1986.
 95. Fallon MD, Perry III, Bergfeld M, Droke D. Teitelbaum SL, Abiolo LV.: Exogenous hyperthyroidism with osteoporosis. *Arch Intern Med* 143 : 442-444, 1983.
 96. Mundy GR, shapiro JL. Bandelin JG. Canalis EM & Raisz LG. : Direct stimulation of bone resorption by thyroid hormones. *Journal of Clinical investigation*, 58:529-534, 1976.
 97. Britto JM, Fenton AJ, Holloway WR, Nicholson GC. : Osteoblasts mediate thyroid hormone stimulation of osteoclastic bone resorption. *Endocrinology* 134:169-176, 1994.
 98. Durbiridge, Parkinson, I.H., Moore, R.J., porter, S., Need, A.G., Nordin. B.E.C., Vernon-Roberts, B. : Progressive cancellous bone loss in rats after adrenaectomy and oophorectomy, *Calcif. Tissue Int.* 47-383, 1990.
 99. Guurkan, L., Ekeland, A., Fautvik, K.M., Langeland, N., Ronningen, H., Solheim, L.F. : Bone changes after castration in rats. A model for osteoporosis. *Acta, Orthop. Scand.* 57-67, 1986.
 100. Black, D.M., Palermo, L., Nevitt, M.C., Genant, H.K., Epstein, R., San Valentin, R., Cummings, S.R. : Comparison of methods for defining prevalent vertebral deformities : the study of Osteoporotic Fractures, *J. Bone Miner. Res.* 10(6): 890-902, 1995.
 101. James, K., Yeh, John, F., Aloia, Maria-Louise, Barilla : Effects of 17 β -estradiol replacement and treadmill exercise on vertebral and femoral bones of the ovariectomized rat, *Bone and Mineral*, 24: 223-234, 1994.