

# In vivo micro-CT를 이용한 난소적출 백서의 골구조 형태계측학적 분석

원광대학교 치과대학 구강악안면방사선학교실  
이창진 · 이 완 · 이병도

## Morphometric analysis of bone in the ovariectomized rat using in vivo micro-CT

Chang-Jin Lee, Wan Lee, Byung-Do Lee

Department of Oral and Maxillofacial Radiology, School of Dentistry, Wonkwang University

### ABSTRACT

**Purpose** : The aim of this study was to observe the bony change in the OVX rat longitudinally and to study the alendronate effect.

**Materials and Methods** : Eighteen Sprague-Dewley rats, eight-week old each, were randomly assigned into three groups: one of those sham-operated (N=4), the other two were OVX: saline-treated (N=7) and alendronate-treated group (N=7). The saline-treated group was administered with saline solution (0.1 mL/100 g) daily, while the alendronate-treated group was given alendronate (1 mg/kg, Sigma-Aldrich Corp. Korea) daily. Micro-CT scanings of the lumbar were consecutively done at baseline, at 3-week intervals during 9 weeks. Two and three dimensional bony analysis were done. Bone mineral density (BMD) was measured with Piximus (GE Lunar Co. USA). The average values of these three methods were compared with each group.

**Results** : After 6 weeks the BMD of the OVX group showed lower tendency than that of sham group. After 6 weeks many 3D parameters of micro-CT showed higher values in the OVX-alendronate group compared with the OVX-saline group. Most 2D bony parameters were higher in the OVX-alendronate group compared with the OVX-saline group at 9 weeks.

**Conclusion** : This study showed low BMD of the OVX group after 6 weeks and showed the effect of alendronate on the BMD and bony structures of ovariectomized rats. This study also showed usefulness of in vivo micro-CT in monitoring individual bone changes over time. (*Korean J Oral Maxillofac Radiol* 2008; 38 : 29-37)

**KEY WORDS** : Tomography, X-ray Computed; Ovariectomy; Alendronate

### 서 론

골다공증은 골구조가 약화되고 골밀도가 저하되어 골절에 취약한 상태로서<sup>1,2</sup> 요즘 노인인구의 증가와 함께 관심이 증가하고 있다. 골다공증의 원인으로는 연령증가 뿐만 아니라 여성의 폐경에 따른 에스트로겐 결핍도 주요 원인으로 작용된다고 알려져 있다. 선학들의 보고에 의하면 난소적출로 에스트로겐이 부족한 실험동물에서 골밀도 저하와 골구조의 약화의 소견이 관찰되며<sup>3,4</sup> 골절과 관련되는

골강도 또한 약화된다고 보고되었다.<sup>5</sup> Turner 등,<sup>6</sup> Ciarelli 등<sup>7</sup>은 골의 기계적 성질은 골량 뿐만 아니라 골의 미세구조 특성에 의해서도 크게 영향을 받는다고 하였으며, 골밀도와 골미세구조 특성이 동시에 제시되어야 골강도를 설명하는데 효과적이라고 하였다.

이러한 골구조에 대한 연구는 그 동안 조직형태학적 (histomorphometric) 연구들이 진행되었으며 최근에는 방사선 영상을 이용한 2차원 형태학적 연구가 보고되고 있는데 Koyama 등<sup>8</sup>은 2차원적 골소주 형태 분석방법은 골강도를 예측하는데 유효하고, 비침습적인 방법이라고 보고한 바 있다. 3차원적 골미세구조에 대한 연구들도 보고되고 있으며 골조직의 단위 면적당 크기, 골소주의 구조와 배열 등이 주요한 요소이며 골 미세구조와 골강도는 연관성이

접수일 : 2007년 11월 7일; 심사일 : 2007년 11월 8일; 채택일 : 2007년 12월 28일  
Correspondence to : Prof. Byung-Do Lee  
Department of Oral and Maxillofacial Radiology, College of Dentistry, Wonkwang University, 344-2, Shinyong dong, Iksan city, Chunbuk 570-711, Korea  
Tel) 82-63-859-2912, Fax) 82-63-857-4002, E-mail) ebydo@wonkwang.ac.kr

있다고 알려져 있다.<sup>9</sup>

난소적출술을 시행한 백서는 인간의 폐경 때와 유사한 해면골 변화양상을 보여주기 때문에 골다공증으로 인한 골변화 연구에 적당한 실험동물로서, 백서 요추와 대퇴골, 근위 경골 등이 주요 관찰부위이다.<sup>10</sup> 골다공증 치료제재 중 bisphosphonates계 약물들은 파골세포에 의한 골흡수 과정을 억제하는데<sup>11,12</sup> 이의 적절한 용량을 사용시 골량과 강도를 증가시키는 것으로 알려져 있다.<sup>13,14</sup> Iwamoto 등<sup>15</sup> 은 bisphosphonates 계의 약물이 골의 연결성(connectivity)을 증가시키며, vitamin K2는 골소주 두께를 증가시킨다고 하여 치료 약물에 따라 골형태 지표에 미치는 영향이 상이할 수 있음을 시사하였다.

Micro-computerized tomography (micro-CT)는 골미세구조의 3차원 정량화가 가능하고,<sup>16</sup> 정확성을 제공하기 때문에 micro-CT를 이용하여 2차원과 3차원적으로 골을 분석하는 연구가 근래에 증가하고 있다.<sup>17</sup> 그러나 micro-CT는 촬영시간이 매우 길기 때문에 in vivo 촬영을 하는데 어려운 단점이 있다.<sup>18</sup> 최근에는 장비기술의 발전에 힘입어 촬영시간이 수 시간에서 수 분대로 단축이 된 in vivo micro-CT 촬영술이 소개되고 있으며, 따라서 실험동물을 희생시키지 않고 시간 변화에 따른 연속적인 골변화상을 관찰할 수 있게 되었다.<sup>19,20</sup>

본 연구에서는 난소적출술을 시행하여 인위적으로 골다공증을 유발시킨 백서 요추 부위를 대상으로, in vivo micro-CT를 촬영하여 시간 경과에 따른 골구조 변화 양상을 관찰하고 2차원과 3차원적 골형태 분석방법을 시행하였으며, bisphosphonates계인 alendronate의 약물 투여가 골조직 변화에 미치는 영향에 대해서도 평가하고자 하였다.

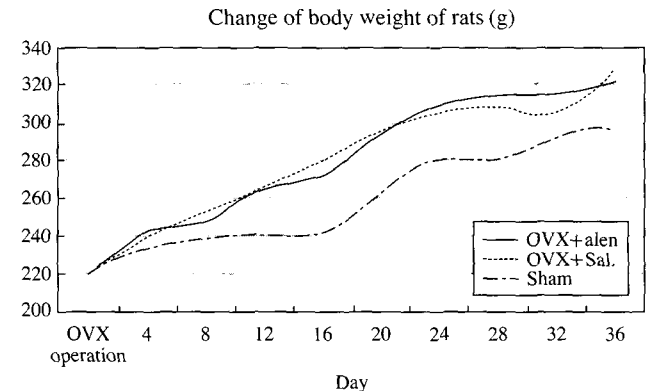
## 재료 및 방법

### 1. 실험동물 및 난소적출술

본 연구에서는 8주령의 Sprague-Dewley (SD) 자성 백서 18두(Orient Bio, Korea)를 9주간 사육하였으며 사료는 실험동물용 고품사료(다물사이언스)와 물병을 이용하여 자유섭식시켰다. 대조군으로는 난소적출술을 견보기 수술(sham operation)할 4두를 배정하였고, 실험군으로는 난소적출술 후 생리식염수 투여군(OVX saline-treated group) 7두, alendronate 투여군(OVX alendronate-treated group) 7두를 이용하였다. 난소적출술을 위한 마취시행시 Xylazine HCL(바이엘코리아 주식회사 23.32 mg/1 mL)과 Ketamine HCL(유한양행 57.68 mg/mL)을 1:7로 혼합하여 0.1 mL/100g 용량으로 복강내 주사하였고 등쪽으로 고정된 후 난소적출술을 실시하였다. 난소적출술 후 1주일 회복기간 경과 후 생리식염수(0.1 mL/100 g)와 alendronate (1 mg/kg, Sigma-Aldrich Corp. Korea)를 1일 1회 군별로 각각 피하

**Table 1.** Average body weights (gram) were measured about every 4 days

Post OVX days	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36
Sham	220	234	237	241	240	262	279	280	289	295
OVX+alen	219	241	247	265	272	294	309	315	316	322
OVX+Sal.	219	238	252	265	279	295	304	308	304	329



**Fig. 1.** Body weights (gram) were more increased in OVX group than sham group after ovariectomy.

주사하였으며 일주일 단위로 측정된 체중을 근거로 주사 용량을 결정하였다(Table 1)(Fig. 1).

### 2. 골밀도 측정 및 micro-CT 촬영

백서 난소적출술 2주 후 골밀도를 3주 간격으로 촬영하였다. 전신마취 하에 PIXImus 2 (GE Lunar Co. USA)를 이용하여 백서 7번 요추체를 촬영하였으며, 프로그램을 이용하여 arbitrary form으로 관심영역을 설정하고 골밀도치를 측정하였다(Fig. 2). Micro-CT는 백서 18두에 대해 총 4회를 촬영하였다. 난소적출술 전에 1회 촬영하였고 난소적출술 후 3주 후부터 3주 간격(3주, 6주, 9주)으로 3회 촬영하였다.

본 연구에 이용된 micro-CT는 익산 방사선 영상 연구소에서 자체 개발한 기종이었다(X-ray source: Hamamatsu L9181, Detector: Hamamatsu 7942, Hamamatsu Photonics, Japan). 이 micro-CT는 50 kVp의 관전압과 65 micro ampere의 노출 조건으로 촬영 시간은 6분 40초이었으며 촬영대의 크기는 지름 45 mm 길이 150 mm이었다. X 선이 조사되면 1,024×1,024 화소로 구성된 영상 matrix에 단면 영상이 보이게 되며, 촬영시마다 50×50×100 μm의 공간해상도의 voxel data로 구성된 영상 512장을 얻었다.

촬영된 영상 파일은 Dicom viewer program인 3D program (OnDemand Cybermed Co. Seoul, Korea)으로 다면상 재구성되었으며(Fig. 3) VG studio MAX 1.2 (Volume Graphics, Heidelberg, Germany) 프로그램을 이용하여 백서 7번 요추

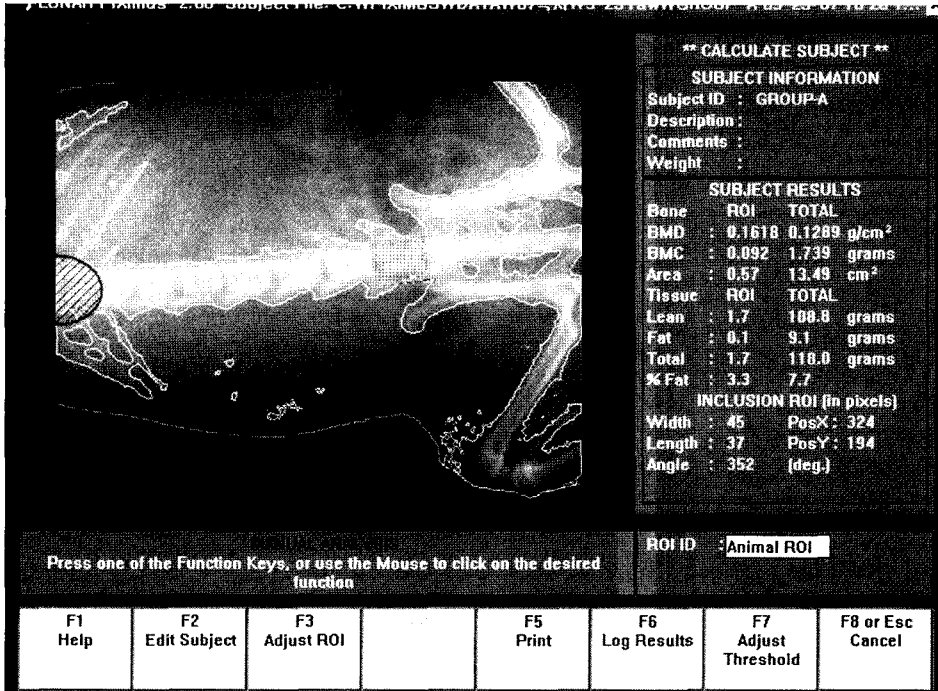


Fig. 2. Bone mineral density measurement of rat 7<sup>th</sup> lumbar by the Piximus densitometer.

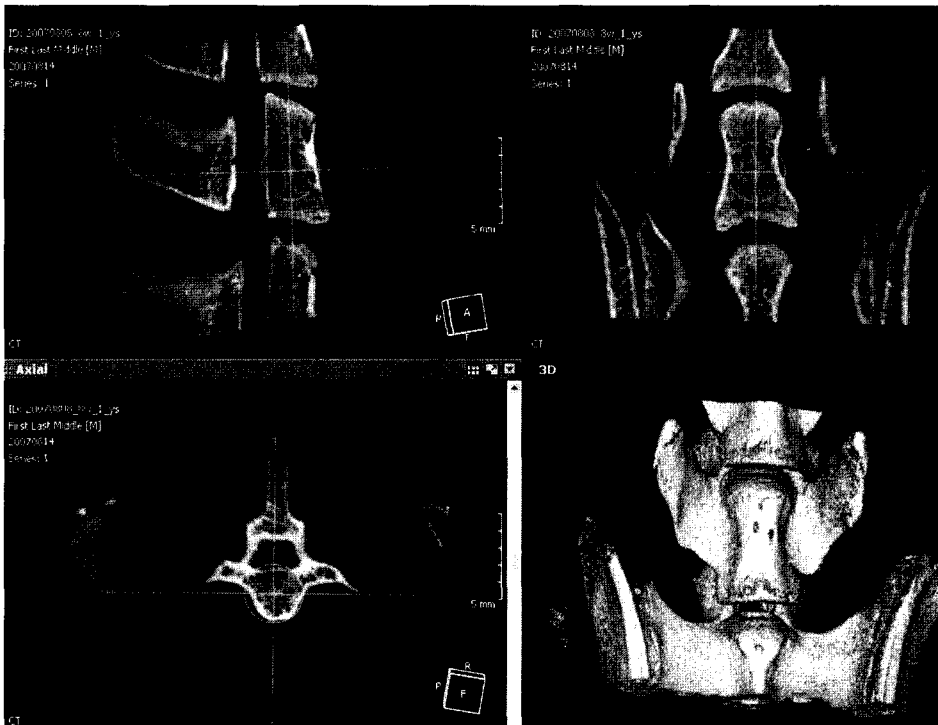


Fig. 3. Multiplanar reconstructed micro-CT images of rat vertebra.

체 부위의 해면골이 포함되도록 관심체적을  $40 \times 50 \times 40$  체적 데이터 (voxel data)의 사각기둥 형태로 설정하였고 3차원 영상분석을 시행하여 골 미세구조 지표들의 평균치를 구하였다. 또한 고해상도의 영상 ( $32.8 \times 32.8 \times 34 \mu\text{m}$ )을 얻기 위하여 실험시작 9주 후 실험동물들을 희생시킨 후

micro-CT를 추가 촬영하였으며 역시 VG studio MAX 1.2 프로그램을 이용하여 7번 요추체 부위의 해면골 골이 포함되도록 관심체적을  $50 \times 50 \times 180$  체적 데이터의 사각기둥 형태로 3차원 분석을 시행하였다 (Fig. 4). 이때 해면골의 회색조 (gray value)는 1,700에서부터 2,600까지의 값을 지

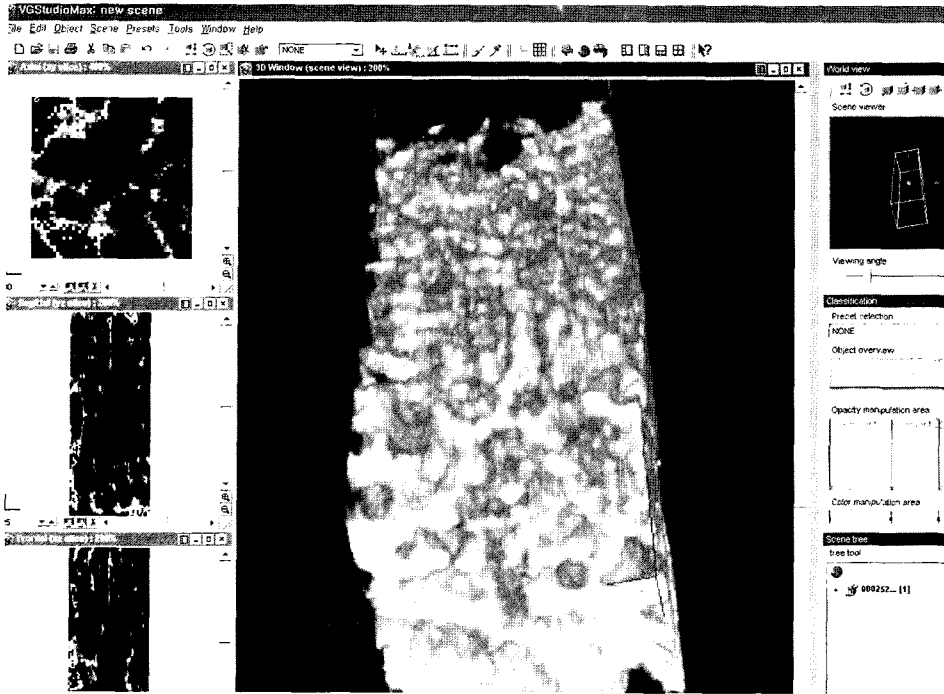


Fig. 4. An example of 3D CT model of rat 7<sup>th</sup> lumbar VOI (50 × 50 × 180 voxel datas) by 3D analysis program.

General analysis		Structural analysis		
Please define the gray values defining bone for section [0]				
by setting the minimum and maximum values:				
Minimum bone gray	2251.000			
Maximum bone gray	3364.000			
BV:	126433501184. $\mu\text{m}^3$			
BS/BV:	0.030			
BS/BV (x, y, z):	0.037	0.037	0.017	
BV/TV:	0.055			
Mean thickness:	66.056	$\mu\text{m}$		
Thickness (x, y, z):	54.232	53.787	119.261 $\mu\text{m}$	
Mean number:	0.001			
Number (x, y, z):	0.001	0.001	0.000	
Mean spacing	1134.851	$\mu\text{m}$		
Spacing (x, y, z):	931.720	924.066	2048.924 $\mu\text{m}$	

Fig. 5. Parameters of 3D analysis are calculated automatically by VG studio MAX program if proper bone gray level value is determined.

정해주었다.

### 3. 3차원 micro-CT 지표값 및 2차원 골형태구조 분석

3차원 영상분석 프로그램 (VG studio MAX 1.2)으로 분석된 3차원 micro-CT 지표(골 미세구조 지표)들은 골부피를

나타내는 BV, 골부피에 대한 골표면적의 비율을 나타내는 bone specific surface (BS/BV), percent bone volume (BV/TV), 골소주의 평균 두께 (Tb.Th), 골소주의 평균 수 (Tb.N) 그리고 골소주 간극 (Tb.Sp) 등 6개 항목이었다 (Fig. 5). 이 지표들은 Pafitt's formula (1983)<sup>21</sup>에 준하는 특성을 가지고 있었다. 고해상도로 촬영된 실험 9주 후 영상들은 Ondemand 3D 프로그램에 의하여 시상면, 관상면, 횡단면상으로 재구성 저장되었으며 (Fig. 6) 이와 같이 저장된 영상들 중 골소주가 비교적 선명하게 관찰되는 7번 요추체의 시상면을 대상으로 개인이 제작한 골형태 관련 컴퓨터 프로그램을 이용하여 각 군별로 2차원적인 골형태 분석을 하였다. 이 프로그램에 의하여 본래의 상이 흐려지고 원래의 상에서 흐림 상을 감산하는 과정 및 이진화된 상과 골격화된 상 등이 연속적으로 자동 출력되었다. 이진화된 상과 골격화된 상으로부터 Ar.B/Ar.RI (bone surface in ROI), N.Tm/Ar.RI (number of termini in ROI), N.Nd/Ar.RI (number of node in ROI), N.NdNd (number of node-node), N.NdNm (number of node-termini), N.TmNm (number of termini-termini), PmB/Ar.RI (perimeter in ROI), TSL/Ar.RI (total strut length in ROI), Tt.Le.NdNd/Ar.RI (total length of node-node in ROI), Tt.Le. TmNm/Ar.RI (total length of termini-termini in ROI), Tt.Le. NdNd/TSL (total length of node-node/total strut length), Tt.Le.TmNm/TSL (total length of termini-termini/total strut length), 3D BoxSlope (fractal dimension) 등 13개의 골격구조 형태지표들 (bone morphometric parameters)의 값이 자동적으로 산출되었으며, 각 군별로 그 평균값을 비교하였다.

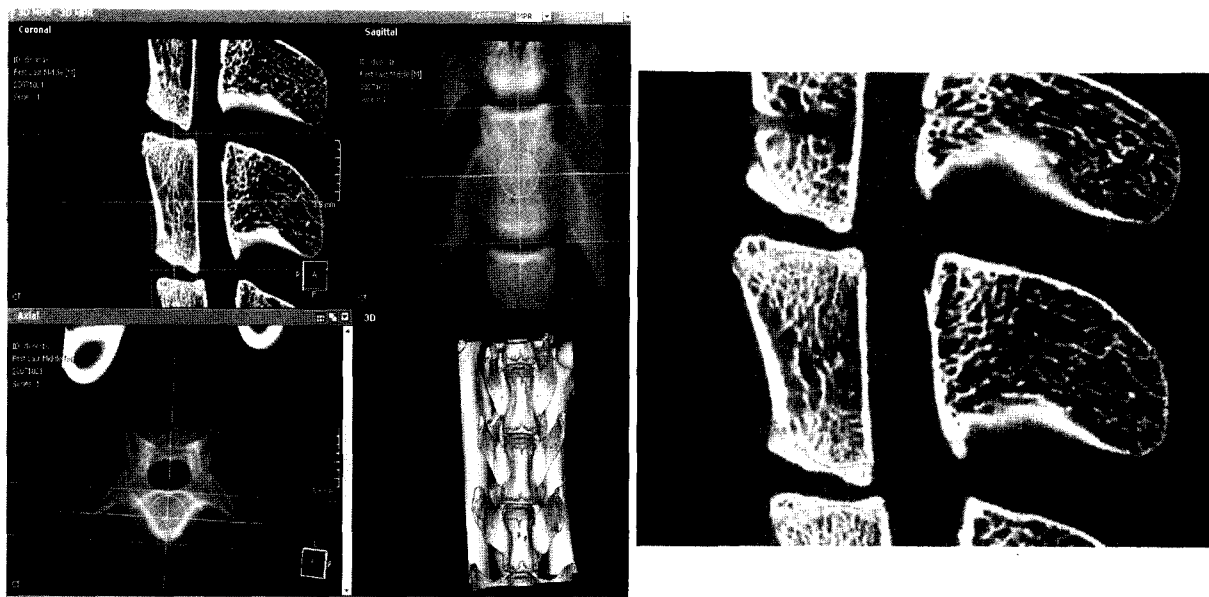


Fig. 6. The reference line of reformatted surfaces and sagittal image for 2D analysis.

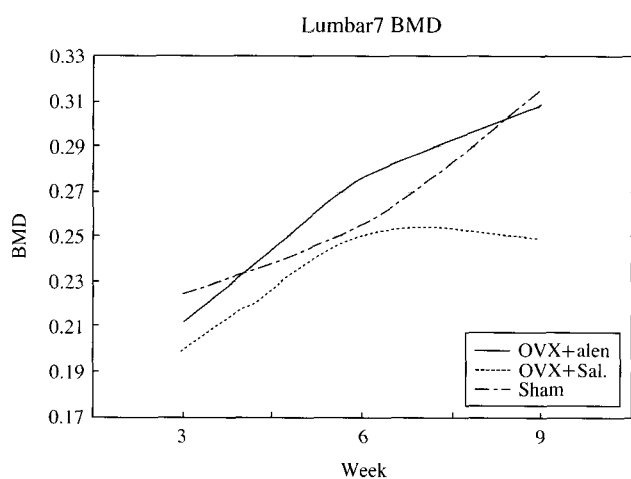


Fig. 7. Bone mineral density (BMD) of L7 according to time interval.

## 결 과

### 1. 골밀도

난소적출군(OVX)의 골밀도치는 Sham군에 비해 실험시작 6주째부터 증가되는 속도가 둔화되었으며 OVX-alendronate군의 골밀도치가 OVX-saline군의 골밀도치보다 높은 경향을 보였다(Fig. 7).

### 2. 삼차원 micro-CT 골구조 지표

BV, BV/TV, Tb.N 등의 삼차원 골구조 특성치에서는

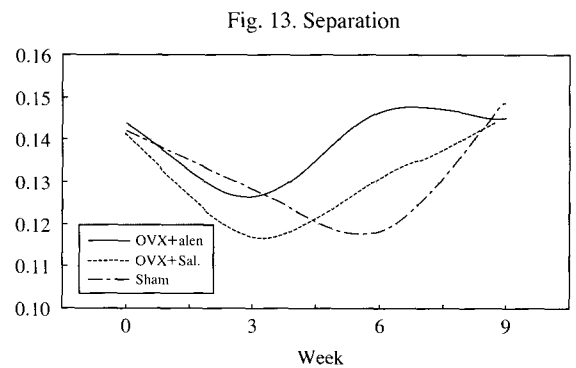
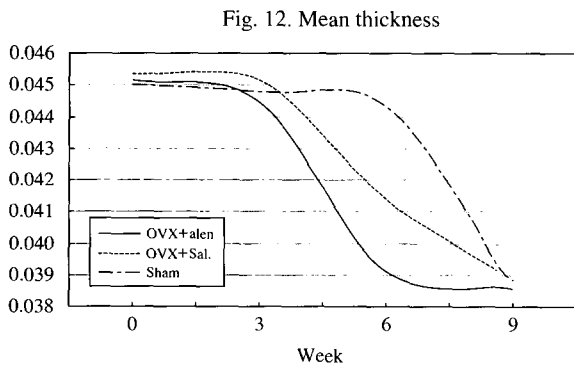
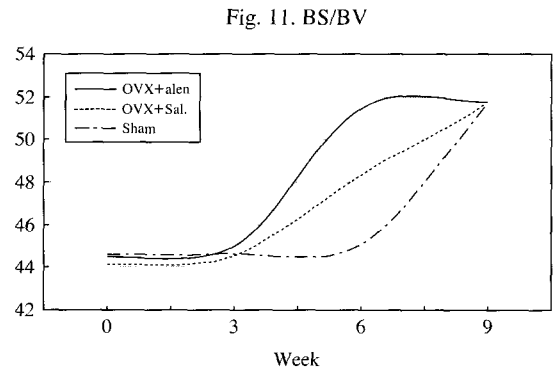
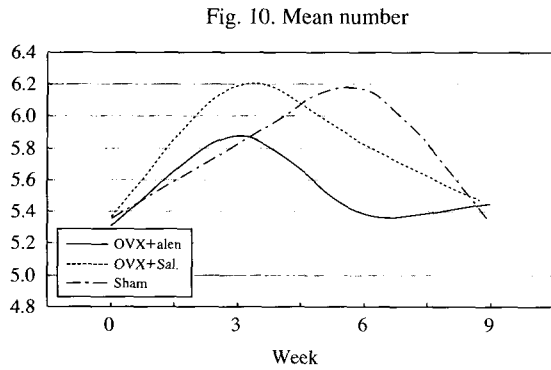
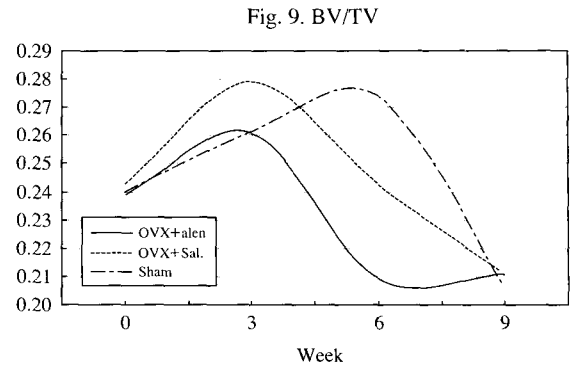
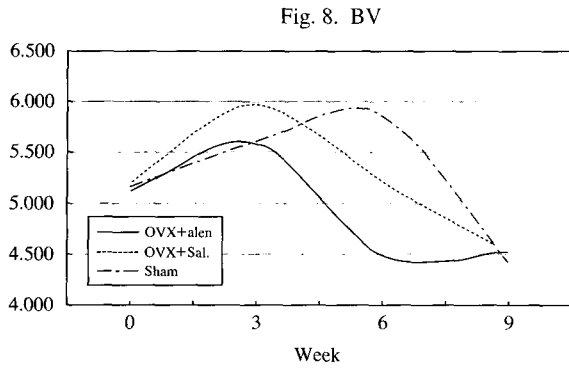
OVX-alendronate군의 경우 3주에서 6주까지는 감소되다가 6주째부터는 점차 증가되는 경향을 보였으며, OVX-saline군의 경우에는 3주째부터 지속적으로 감소되는 경향을 보였다. BS/BV는 OVX-alendronate 군이 OVX-saline군에 비하여 높은 경향을 보였다(Figs. 8-11). OVX-alendronate 군 골소주의 평균두께(Tb.Th)는 6주까지 감소되다가 6주째부터는 감소되는 정도가 둔화되었으나 OVX-saline군의 Tb.Th는 지속적으로 감소되는 경향을 보였다(Fig. 12). OVX-alendronate 군의 골소주 간극(Tb.Sp)은 6주째부터 감소되는 모습을 보였으나 OVX-saline군의 Tb.Sp는 3주째부터 지속적으로 증가되는 경향을 보였다(Fig. 13). Sham군의 BV, BV/TV, Tb.N 등은 6주까지 증가하는 경향을 보이다가 6주째부터는 감소되는 모습을 보였으며 Tb.Th는 지속적으로 감소되는 경향을, Tb.Sp는 6주까지는 감소되다가 6주후부터는 점차 증가되는 경향을 보였다(Figs. 8-13).

### 3. 이차원적 골구조 지표

이차원적 골구조 평가시 OVX-alendronate 군의 거의 모든 지수들이 OVX-saline군의 지수치보다 높았다. PmB/Ar.RI, TSL/Rr.RI, N.Nd/Ar.RI, fractal dimension (3-D Box-Slope), N.TmTm, 등의 골형태 지표는 Sham군이 OVX군보다 지수값이 높은 경향을 보였다(Table 2).

## 고 찰

골다공증은 대사성 골 질환으로 골밀도의 감소를 초래하고 골절에 대한 위험성을 증가시키는 질환이다. 척추체



**Figs. 8-13.** The 3D bony parameters values of each group were monitored over time by 3D micro-CT analysis program (VG studio MAX).

는 주로 해면골로 이루어져 있어서 골교체율이 빠르며 대퇴골 근위부는 골절이 자주 발생하므로 골다공증의 진단 시 이들 부위의 photon absorptiometry나 quantitative computed tomography를 이용한 골밀도 검사가 선호되고 있다.<sup>22,23</sup> 백서가 골다공증 연구에서 실험동물로 선호되고 있는 이유로는 값이 싸고 사육기간이 짧으며 난소적출술을 시행시 인간의 고령 또는 폐경 때와 유사한 해면골 변화 양상을 보여주기 때문이다.<sup>24</sup> 인위적으로 골다공증을 유발하기 위해 백서 난소적출술이 자주 이용되는데, 술 후 8주 혹은 그 이전에 골변화 양상을 관찰할 수 있기 때문에<sup>25,26</sup> 실험을 빠르게 진행할 수 있으며 골다공증 치료제를 투여하여 그 치료효과를 관찰 시에도 유용한 동물로서 평가되고 있다.<sup>27</sup>

골다공증이 심화되면 골소주 두께나 수의 변화가 일어나고 골조직의 전체적인 부피 등이 변화될 수 있기 때문에 micro-CT를 이용한 골미세구조 연구도 최근에 활발히 진행되고 있다. 그러나 이러한 연구들은 골다공증을 유발시키고 시간 경과에 따라 실험동물들을 희생시킨 후 조직 검사나 방사선 영상 검사를 통해 골조직 변화 양상을 관찰하기 때문에 연구방법의 한계가 있다. 예를 들어 난소적출술을 통해 인위적으로 골다공증을 유발시킨 백서를 1개월 단위로 6개월간 골조직 변화양상을 관찰하고자 할 때 1개월만에 희생시킨 백서들에 비해 3개월 후에 희생시킨 백서의 골구조가 감소되어 보여야 함에도 불구하고 개체들의 골구조가 선천적으로 상이한 점을 고려할 때 예상했던 결과와 다른 결과치를 보일 개연성이 있다. 최근에 개

**Table 2.** The average values of 2D bone morphometric parameters according to the group

Parameter	Sham	OVX+ saline	OVX+ alendronate
PmB/Ar.RI	45104.74	40104.81	39920.73
Ar.B/Ar.RI	0.46	0.46	0.47
TSL/Ar.RI	575.12	505.85	509.93
N.Tm/Ar.RI	861.92	860.85	992.49
N.Nd/Ar.RI	1017.31	899.21	1126.68
Tt.Le.NdNd/Ar.RI	195.06	170.01	205.80
Tt.Le.TmTm/Ar.RI	31.58	37.73	35.42
Tt.Le.NdNd/TSL	0.34	0.34	0.41
Tt.Le.TmTm/TSL	0.06	0.07	0.07
3-D BoxSlope (fractal dimension)	2.65	2.61	2.61
N.NdNd	362.75	323.14	465.71
N.NdTm	283.17	262.62	300.57
N.TmTm	47.33	49.14	65.33

발된 in vivo micro-CT는 실험동물을 희생시키지 않고 시간 변화에 따른 연속적인 골변화상을 관찰할 수 있기 때문에 위와 같은 문제점을 극복할 수 있는 검사법이라고 생각한다. 본 연구에서는 백서 난소적출술 후 in vivo micro-CT 촬영을 하여 3주, 6주, 9주 간격으로 골변화 양상을 관찰하였으나 그 이후에는 촬영대의 크기 제한으로 촬영이 불가능하였다.

난소적출술을 시행하여 에스트로겐 결핍을 야기시킨 본 연구의 백서들의 골밀도 측정 결과 난소적출군(OVX)의 골밀도치는 Sham군에 비해 실험시작 6주 후부터 증가되는 속도가 둔화되었으며 OVX-alendronate 군의 골밀도치가 OVX-saline군의 골밀도치보다 높은 경향을 보였다. 이러한 결과는 난소를 제거한 실험동물의 골밀도치가 약 6주째부터 증가되는 속도가 저하되기 시작하고, 난소적출술을 시행한 실험군 내에서 alendronate를 투여시 골밀도가 높게 유지되고 있음을 시사하는 것이며 이러한 결과는 Breen 등,<sup>28</sup> Lepola 등<sup>29</sup>의 연구들과 비슷한 양상을 보이는 것이다.

Micro-CT를 이용한 3차원 골미세구조 평가시 본 연구의 OVX-alendronate 군에서 BV/TV, BV, Tb.N 등은 3주에서 6주까지는 감소되다가 6주째부터는 점차 증가되는 경향을 보였으며, OVX-saline군의 경우에는 3주째부터 지속적으로 감소되는 경향을 보였다.

Hu 등<sup>30</sup>은 alendronate의 골소주에 대한 단기적 효과를 알아보기 위해 백서 요추와 근위 대퇴골을 대상으로 골미세구조 분석을 시행하였다. 그 결과 alendronate투여군에서 골소주 두께와 골밀도 등이 증가되었고, bone surface-to-volume ratio가 감소된 결과를 보였다고 하였으며 Grynypas 등<sup>31</sup>은 pamidronate 투여시 골소주 두께와 골부피의 증가를, Lepola 등<sup>29</sup>은 clondronate 투여시 골소주 수의 증가를 보고하였으며 Boyd 등<sup>19</sup>은 난소적출술을 시행한 백서를 3

개월 동안 연속적으로 관찰한 결과 골부피와 골소주 수가 감소되었다고 하였다. 이러한 연구보고들은 본 연구 결과와 일치된다고 생각한다.

OVX-alendronate 군의 골소주 두께(Tb.Th)는 6주까지는 심하게 감소되다가 6주째부터는 감소되는 정도가 둔화되었으나 OVX-saline군은 지속적으로 감소되는 경향을 보였다. 그리고 OVX-alendronate 군의 골소주 간극(Tb.Sp)은 6주째부터 감소되는 모습을 보였으나 OVX-saline군은 3주째부터 지속적으로 증가되는 경향을 보였다. Lepola 등<sup>29</sup>의 연구에 의하면 clondronate 투여시 골소주 간극은 감소된다고 하였으며 골소주 두께 변화는 없다고 하였다. 또한 Parfitt<sup>21</sup>에 의하면 골다공증시 골소주들간의 공간이 증가되고 골소주 두께는 일시적으로 두꺼워지는 경향이 있으나 점차 두께 감소가 야기된다고 하였다. Chun 등<sup>20</sup>도 in vivo micro-CT를 이용한 백서 대퇴골의 골소주 두께에 대한 연구에서 난소적출술을 시행하면 골소주 두께가 감소된다는 것을 보고한 바 있다. 골소주 두께와 골소주 간극에 관한 이러한 연구보고들을 고찰하여 보면 난소제거술이 시행된 실험동물에서 골소주간의 간극이 증가하며, alendronate 등을 투여시 골소주 두께가 증가되거나 변화가 관찰되지 않았다. Dempster 등<sup>32</sup>은 골강도와 관련해서는 골형태 지표들 중 Tb.Th가 가장 중요한 지표라고 하였다. 그러나 Vogel 등<sup>33</sup>은 골소주 두께 측정법은 골소주 모양이 rod형태 또는 plate형이냐에 따라 계산법이 상이할 수 있다고 하였으며 Vesterby<sup>34</sup>는 2차원적 골구조 분석 시에는 골조직의 방향성(anisotropic structure)이 정확히 표시되지 않기 때문에 문제점이 있을 수 있다고 한 바 있다. 앞으로도 2차원 영상에서의 골소주 두께와 관련해서는 많은 연구가 진행되어야 할 것으로 생각된다.

골구조의 이차원적 이미지 분석을 시행하는 이유는 비침습적인 3차원적 CT 골구조에 대한 연구를 보강할 수 있고<sup>35</sup> 3차원적 분석방법에 비해 간단하게 응용할 수 있기 때문이다. 본 연구의 결과 2차원적 골구조 평가시 OVX-alendronate 군의 대부분의 지수들이 OVX-saline군의 지수치보다 높았다. Dempster<sup>3</sup>는 난소가 제거된 백서에서 골소주의 수, node number, node to node strut length 등이 감소되었다고 하였고, Mellish 등<sup>36</sup>은 골강도와 관련해서는 node의 수가 가장 중요한 지표이며 node가 많으면 골은 더욱 잘 연결된다고 하였다. 골미세구조 이차원적 분석에 이용되는 지표들은 연결성(connectivity)과 관련된 것이며 학자들에 따라서는 골미세구조의 특징을 규정짓는 세가지 요소로 연결성, 골부피(volume fraction), 방향성(anisotropy)등을 거론 하였으며,<sup>37</sup> Boyce 등<sup>38</sup>도 난소적출된 실험동물군에서 3차원적 연결성이 감소되었다고 보고하여, 골구조의 연결성과 골구조 상태변화 관계에 대해 강조한 바 있다. 이러한 연구보고 등을 종합하여 보면 2차원적 골구조 분석은 골대사과정에 따른 골변화를 기록할 수 있는 가능성

이 있는 방법으로서 이에 대한 연구가 더욱 진행되어야 한다고 생각한다.

임상가들이 골흡수를 예방하거나 최소화 하기위해 약품을 사용하는데 이 중 bisphosphonate는 골다공증이나 파절 병 등에 사용되는 약제중의 하나이며 bisphosphonate 계의 alendronate는 골질에 영향을 미치지 않으면서 골흡수를 억제시키는 것으로 알려져 있다.<sup>39</sup>

본 연구와 선행들의 연구들을 종합하여 보면 alendronate 사용 시 골밀도가 증가되고 BV/TV, BV, Tb.N 등의 골미세구조치도 증가되는 경향을 보인다. 이러한 점은 alendronate사용이 에스트로겐 부족으로 인한 골다공증 진행단계에서 골흡수를 억제시키는 역할을 하고 있다는 점을 시사하는 것이다. Alendronate는 뼈의 파골세포 내로 흡수되어 파골세포의 세포사멸을 유도하고 파골 세포로의 분화과정을 억제하여 골흡수를 감소시키는 것으로 알려져 있다. 이러한 항 골흡수제의 치료효능은 여러 임상연구와 동물실험 등을 통하여 보고되어 왔으며 현재까지 골다공증 치료 및 예방에 사용되고 있으나, 장기간 투여로 인한 칼슘대사 이상으로 인한 부갑상선호르몬의 분비이상 등의 치료과정에 동반되는 문제점은 아직 해결해야 할 과제로 남아 있으며 최근에는 악골괴사를 유발한다는 보고<sup>40</sup>도 있어 이에 대한 연구도 필요하다고 생각한다.

본 연구 결과 난소적출술한 백서의 골밀도가 약 6주 후부터 둔화되는 경향을 보였으며, 난소적출술을 시행한 실험군내에서 alendronate 투여군이 saline 투여군보다 골밀도, 2차원 및 3차원 골구조 지표들이 모두 높게 나타났으며, in vivo micro-CT는 이러한 과정들을 연속적으로 나타내었다.

## 참 고 문 헌

1. Consensus conference: Osteoporosis. JAMA 1984; 252(6) : 799-802.
2. Who are candidates for prevention and treatment for osteoporosis? Osteoporos Int 1997; 7 : 1-6.
3. Dempster DW, Birchman R, Xu R, Lindsay R, Shen V. Temporal changes in cancellous bone structure of rats immediately after ovariectomy. Bone 1995; 16 : 157-61.
4. Mosekilde L, Danielsen CC, Knudsen UB. The effect of aging and ovariectomy on the vertebral bone mass and biomechanical properties of mature rats. Bone 1993; 14 : 1-6.
5. Jiang Y, Zhao J, Genant HK, Dequeker J, Geusens P. Long-term changes in bone mineral and biomechanical properties of vertebrae and femur in aging, dietary calcium restricted, and/or estrogen-deprived/-replaced rats. J Bone Miner Res 1997; 12 : 820-31.
6. Turner CH, Cowin SC, Rho JY, Ashman RB, Rice JC. The fabric dependence of the orthotropic elastic constants of cancellous bone. J Biomech 1990; 23 : 549-61.
7. Ciarelli MJ, Goldstein SA, Kuhn JL, Cody DD, Brown MB. Evaluation of orthogonal mechanical properties and density of human trabecular bone from the major metaphyseal regions with materials testing and computed tomography. J Orthop Res 1991; 9 : 674-82.
8. Koyama A, Kumasaka S, Kashima I. Relationship between bone mineral density and 2D and 3D structural parameters of bone trabeculae. Oral Radiol 2005; 21 : 62-8.
9. Thomsen JS, Ebbesen EN, Mosekilde L. Relationships between static histomorphometry and bone strength measurements in human iliac crest bone biopsies. Bone 1998; 22 : 153-63.
10. Thompson DD, Simmons HA, Pirie CM, Ke HZ. FDA Guidelines and animal models for osteoporosis. Bone 1995; 17(4 Suppl) : 125S-33S.
11. Storm T, Thamsborg G, Steiniche T, Genant HK, Sorensen OH. Effect of intermittent cyclical etidronate therapy on bone mass and fracture rate in women with postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 1990; 322 : 1265-71.
12. Balena R, Markatos A, Seedor JG, Gentile M, Stark C, Peter CP, et al. Long-term safety of the aminobisphosphonate alendronate in adult dogs. II. Histomorphometric analysis of the L5 vertebrae. J Pharmacol Exp Ther 1996; 276 : 277-83.
13. Ravn P, Neugebauer G, Christiansen C. Association between pharmacokinetics of oral ibandronate and clinical response in bone mass and bone turnover in women with postmenopausal osteoporosis. Bone 2002; 30 : 320-4.
14. Kalu DN. The ovariectomized rat model of postmenopausal bone loss. Bone Miner 1991; 15 : 175-91.
15. Iwamoto J, Takeda T, Ichimura S. Combined treatment with vitamin k2 and bisphosphonate in postmenopausal women with osteoporosis. Yonsei Med J 2003; 44 : 751-6.
16. Sone T, Tamada T, Jo Y, Miyoshi H, Fukunaga M. Analysis of three-dimensional microarchitecture and degree of mineralization in bone metastases from prostate cancer using synchrotron microcomputed tomography. Bone 2004; 35 : 432-8.
17. Hanson NA, Bagi CM. Alternative approach to assessment of bone quality using micro-computed tomography. Bone 2004; 35 : 326-33.
18. Song YH, Lee Y, Lee CJ, Jee JH, Lee BD. Study of bony trabecular characteristics using bone morphometry and micro CT. Korean J Oral Maxillofac Radiol 2007; 37 : 27-33.
19. Boyd SK, Davison P, Muller R, Gasser JA. Monitoring individual morphological changes over time in ovariectomized rats by in vivo micro-computed tomography. Bone 2006; 39 : 854-62.
20. Chun IK, Cho MH, Park JH, Lee SY. In vivo trabecular thickness measurement in cancellous bones: longitudinal rat imaging studies. Physiol Meas 2006; 27 : 695-702.
21. Parfitt AM, Mathews CH, Villanueva AR, Kleerekoper M, Frame B, Rao DS. Relationships between surface, volume, and thickness of iliac trabecular bone in aging and in osteoporosis. Implications for the microanatomic and cellular mechanisms of bone loss. J Clin Invest 1983; 72 : 1396-409.
22. Bengner U, Johnell O, Redlund-Johnell I. Changes in incidence and prevalence of vertebral fractures during 30 years. Calcif Tissue Int 1988; 42 : 293-6.
23. Mazess RB. Estimation of bone and skeletal weight by direct photon absorptiometry. Invest Radiol 1971; 6 : 52-60.
24. Mosekilde L. Assessing bone quality-animal models in preclinical osteoporosis research. Bone 1995; (4 Suppl) : 343S-52S.
25. Kalu DN, Liu CC, Salerno E, Hollis B, Echon R, Ray M. Skeletal response of ovariectomized rats to low and high doses of 17 beta-estradiol. Bone Miner 1991; 14 : 175-87.
26. Wronski TJ, Dann LM, Scott KS, Crooke LR. Endocrine and pharmacological suppressors of bone turnover protect against osteopenia in ovariectomized rats. Endocrinology 1989; 125 : 810-6.
27. Sato M. Comparative x-ray densitometry of bones from ovariectomized rats. Bone 1995; 17(4 Suppl) : 157S-62S.



28. Breen SA, Millest AJ, Loveday BE, Johnstone D, Waterton JC. Regional analysis of bone mineral density in the distal femur and proximal tibia using peripheral quantitative computed tomography in the rat *In vivo*. *Calcif Tissue Int* 1996; 58 : 449-53.
29. Lepola VT, Hannuniemi R, Kippo K, Lauren L, Jalovaara P, Vaananen HK. Long-term effects of clodronate on growing rat bone. *Bone* 1996; 18 : 191-6.
30. Hu JH, Ding M, Soballe K, Bechtold JE, Danielsen CC, Day JS, et al. Effects of short-term alendronate treatment on the three-dimensional microstructural, physical, and mechanical properties of dog trabecular bone. *Bone* 2002; 31 : 591-7.
31. Grynblas MD, Acito A, Dimitriu M, Mertz BP, Very JM. Changes in bone mineralization, architecture and mechanical properties due to long-term (1 year) administration of pamidronate (APD) to adult dogs. *Osteoporos Int* 1992; 2 : 74-81.
32. Dempster DW, Ferguson-Pell MW, Mellish RW, Cochran GV, Xie F, Fey C, et al. Relationships between bone structure in the iliac crest and bone structure and strength in the lumbar spine. *Osteoporos Int* 1993; 3 : 90-6.
33. Vogel M, Hahn M, Delling G. Relation between 2- and 3-dimensional architecture of trabecular bone in the human spine. *Bone* 1993; 14 : 199-203.
34. Vesterby A. Marrow space star volume can reveal change of trabecular connectivity. *Bone* 1993; 14 : 193-7.
35. Muller R, Hahn M, Vogel M, Delling G, Ruegsegger P. Morphometric analysis of noninvasively assessed bone biopsies: comparison of high-resolution computed tomography and histologic sections. *Bone* 1996; 18 : 215-20.
36. Mellish RW, Ferguson-Pell MW, Cochran GV, Lindsay R, Dempster DW. A new manual method for assessing two-dimensional cancellous bone structure: comparison between iliac crest and lumbar vertebra. *J Bone Miner Res* 1991; 6 : 689-96.
37. Hans D, Arlot ME, Schott AM, Roux JP, Kotzki PO, Meunier PJ. Do ultrasound measurements on the os calcis reflect more the bone microarchitecture than the bone mass?: a two-dimensional histomorphometric study. *Bone* 1995; 16 : 295-300.
38. Boyce RW, Wronski TJ, Ebert DC, Stevens ML, Paddock CL, Youngs TA, et al. Direct stereological estimation of three-dimensional connectivity in rat vertebrae: effect of estrogen, etidronate and risedronate following ovariectomy. *Bone* 1995; 16 : 209-13.
39. Kanis JA. Calcium nutrition and its implications for osteoporosis. Part II. After menopause. *Eur J Clin Nutr* 1994; 48 : 833-41.
40. Chiandussi S, Biasotto M, Dore F, Cavalli F, Cova MA, Di Lenarda R. Clinical and diagnostic imaging of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Dentomaxillofac Radiol* 2006; 35 : 236-43.