

임신기간 중 척추 해면골의 골질(bone qualities) 변화

Longitudinal Alterations on Lumbar Vertebral Trabecular Bone Qualities during Pregnancy

고창용¹, 남궁범석², 김효선¹, 김현동¹, 김한성^{1,✉}
Chang-Yong Ko¹, Bumseok Namgung², Hyo-seon Kim¹, Hyun Dong Kim¹ and Han-Sung Kim^{1,✉}

¹ 연세대학교 보건과학대학 의공학과 (Department of Biomedical Engineering, College of Health Sciences, Yonsei University.)

² 싱가포르 국립대학교 의공학과 (Division of Bioengineering, National University of Singapore)

✉ Corresponding author: hanskim@yonsei.ac.kr, Tel: 033-760-2913

Manuscript received: 2009.8.25 / Revised: 2009.12.31 / Accepted: 2010.2.11

The aim of this study was to detect longitudinal alterations on lumbar vertebral trabecular bone quality (microarchitecture and degree of mineralization) and bone mineral density (BMD) during pregnancy. Virginial eighteen mice were used. Then, twelve mice were mated. Mice lumbar vertebrae were scanned before mate, at 7 days of pregnancy (early pregnancy, 6 mice) and immediately after delivery (late pregnancy, 6 mice) by using in-vivo micro-computed tomography. Structural parameters, degree of mineralization and BMD were measured. During early pregnancy, there were no significant alterations on structural parameters, degree of mineralization and BMD. At late pregnancy, Tb.Th (11.8%) and BMD (12.7%) were significantly decreased and Tb.N (6.3%), Tb.Pf (43.0%) and BS/BV (15.1%) were significantly increased ($p < 0.05$). Additionally, the lower degree of mineralization was increased, although, the higher degree of mineralization was decreased. These results indicated that the quality and BMD might be not affected during early pregnancy. At late pregnancy, however the bone quality and BMD were likely to be negatively affected.

Key Words: Pregnancy (임신), In-vivo Micro Computed Tomography (생체 내 미세전산화단층촬영시스템), Bone Quality (골질), Structural Parameters (구조적 파라미터), Degree of Mineralization (골화정도), BMD (골밀도)

1. 서론

임신기간 중 모체는 태아의 골격계 발달 및 영양 공급을 위해 광물질 신진대사(mineral metabolism) 변하게 된다.¹⁻³ 이에 따라 임신기간 중에는 골이 변화를 일으킬 것으로 생각된다. 임신기간 중 골의 변화를 관찰하기 위하여 주로 혈액과 소변을 통한 생화학적 표지자(biochemical marker)의 변화로부터 간접적으로 평가하였다. 대부분의 연구에서 임신 초기부터 중기까지는 골흡수 표지자들이 증

가되며 골생성 표지자들이 감소됨을 보고 하고 있다.^{3,4} 하지만 생화학적 표지자를 통한 결과는 여러 요인으로 인하여 왜곡이 발생할 수도 있으며, 특히 임신기간 중 골생성 표지자는 임신기간 중에는 유용하지 않을 수도 있다.^{1,2} Marie et al. (1986) 등은 동물 실험을 통하여 임신기간 동안 골의 교체(turnover)와 관련된 조직형태학적 파라미터들이 변함을 보고 하였다.⁵ 이중에너지방사선흡수법(Dual energy X-ray absorptiometry, DXA)나 정량적 초음파(quantitative ultrasound)를 이용하여 수행된 임신기

간 중 골 광물질(bone mineral)의 변화에 대한 연구에서는 연구마다 다른 결과를 보였다. Sharpe et al.(2003)은 BMC (bone mineral content)가 임신기간에 증가한다고 보고 하고 있으나,⁶ To et al.(2003)은 BMD (bone mineral density)가 감소한다고 보고하고 있다.⁷ 이와 같이 임신은 여성의 골에 많은 영향을 끼치는 것으로 알려져 있지만 아직도 명확히 밝혀진 바 없다.⁸

골의 강도는 골질의 위험성을 판단하는데 주요한 요소이다. 이와 같은 골의 강도는 골화(mineralization)와 골의 미세구조(microarchi-ecture)와 같은 골질(bone quality)과 BMD 에 의해 영향을 받는다.⁹ 골화 정도는 주로 정량적 현미경(quantitative micrography, qM), 정량적 후방산란 전자 영상(quantitative backscattered electron imaging, qBEI)이나 싱크로트론 복사 미세 전산화 단층촬영시스템(synchrotron radiation micro computed tomography, SR μ CT)을 이용하여 측정한다.¹⁰ BMD 측정시 이중에너지방사선흡수법이나 정량적 단층촬영시스템 (quantitative computed tomography, qCT)를 이용하여 측정하고 있다.¹⁰ 하지만 위의 장비들은 저해상도이며 시편을 파괴해야 한다. 또한 분석 시간이 오래 걸리는 등과 같은 제한점을 갖고 있다.¹¹ 이에 반하여 미세단층촬영시스템은 상대적으로 고해상도로 시편을 비파괴적으로 평가할 수 있으며, 비교적 짧은 시간 안에 골화 정도 및 BMD 를 측정하는데 상당히 유용한 것으로 알려져 있다.^{11,12} 또한 해면골의 미세구조를 정량적으로 연구하는데 사용되고 있다.¹³

이에 따라 본 연구에서는 생체 내 미세단층촬영시스템을 이용하여 임신 중 해면골의 미세구조와 골화 정도를 측정하여 골질을 평가하고, BMD 를 측정하고자 한다. 이를 통하여 골의 강도를 예측하여 임신이 여성의 골질 위험성에 미치는 영향에 대하여 연구하고자 한다.

2. 재료 및 방법

2.1 실험동물 설계

본 실험에서의 동물실험은 연세대학교 동물 보호 및 사용에 관한 가이드라인과 법규에 따라 수행되었다(YWC-P106).

10 주령 암컷 Institute of Cancer Research (ICR) 쥐 18 마리를 사용하였으며 임의로 6 마리씩 3 개의 실험군으로 나누었다(대조군: WT, 임신 초기

(first trimester)의 변화를 보기 위한 군: PREG1, 임신말기(late pregnancy)의 변화를 보기 위한 군: PREG2). 임신시기에 따른 골의 변화를 보기 위하여 시기별로 위와 같이 군을 나누었다. 이는 임신 중 마취약 및 생체 내 미세단층촬영시스템(Skyscan 1076, SKYSCAN N.V., Belgium) 촬영시 x-ray 의 노출로 인하여 태자에게 영향을 줄 수 있기 때문에 임신에 따른 군을 위와 같이 구분하였다(Table 1). PREG1 군과 PREG2 군은 임신을 위하여 동일 연령의 ICR 쥐 수컷과 합사를 시켰다. 쥐의 플러그(Plug) 검사를 시행하여 임신 여부를 확인하였다.

Table 1 Schema of the present study and μ CT scanning

	day 0	day 7	day 21	Effects
PREG1	μ CT	μ CT	-	Early pregnancy
PREG2	μ CT	-	μ CT	Late pregnancy
WT	μ CT	μ CT	μ CT	-

2.2 생체 내 미세단층촬영시스템 촬영

각 실험군은 합사 직전(day 0)과 합사 후 7 일(day 7), 출산 직후(dasy 21)에 생체 내 미세단층촬영시스템을 이용하여 쥐의 3 번 척추와 4 번 척추를 35 μ m 의 해상도로 촬영하였다(Table 1). 촬영시 관전압은 65kv, 관전류는 153 μ A, 노출시간은 632ms 로 하였으며 0.5mm Al 필터를 사용하였다. 촬영시 쥐에게 방사선 피해를 최소화 하기 위하여 셔터(Shutter)를 사용하였다.

생체 내 미세단층촬영시스템을 이용하여 골화 정도 및 BMD 측정시 선속 강화 효과(beam hardening effect)를 교정시키는 것이 가장 중요하다.^{11,12} 이에 따라 본 연구에서는 동물 촬영 및 영상 재건 (Reconstruction)시 제조사가 추천하는 플랫폼 필드 커렉션(flat-field correction) 방법과 선속 강화 교정 인자를 이용하여 선속 강화 효과를 교정하였다.^{14,15}

2.3 구조적 파라미터, 골화 정도 및 BMD 측정

해면골의 미세구조 변화를 정량적으로 평가하기 위하여 구조적 파라미터(structural parameters)를 CT-AN 1.9(SKYSCAN N.V., Belgium)을 이용하여 구하였다.

측량적(metric) 구조적 파라미터로써 BV/TV (bone volume fraction, %), BS/BV (bone surface to volume,

Table 2 Structural parameters and BMD: mean±standard deviation

	BV/TV (%)			BS/BV (1/mm)			Tb.Th (mm)			Tb.Sp (mm)		
	PREG	PREG	WT	PREG	PREG	WT	PREG	PREG	WT	PREG	PREG	WT
day 0	63.70	71.00	68.59	19.35	16.72	17.12	0.20	0.23	0.22	0.22	0.20	0.22
	±6.8	±5.03	±9.76	±3.2	±1.82	±3.58	±0.02	±0.02	±0.04	±0.04	±0.02	±0.03
day 7	58.42	-	65.18	19.13	-	18.35	0.19	-	0.22	0.20	-	0.23
	7.90	-	±10.91	±1.28	-	±2.57	±0.02	-	±0.05	±0.02	-	±0.03
day 21	-	61.80	65.90	-	20.76	17.83	-	0.19	0.22	-	0.21	0.23
	-	±5.74	±12.79	-	±3.11	±4.59	-	±0.02	±0.04	-	±0.02	±0.05
	Tb.N (1/mm)			Tb.Pf (1/mm)			SMI			BMD (g/cm ³)		
	PREG	PREG	WT	PREG	PREG	WT	PREG	PREG	WT	PREG	PREG	WT
day 0	3.23	3.15	3.08	-5.50	-5.76	-5.61	0.13	-0.08	-0.24	0.34	0.39	0.39
	±0.26	±0.15	±0.19	±1.92	±1.12	±1.32	±0.52	±0.32	±0.72	±0.04	±0.03	±0.07
day 7	3.10	-	3.05	-4.01	-	-4.71	0.44	-	0.03	0.32	-	0.38
	±0.22	-	±0.15	±2.13	-	±1.08	±0.51	-	±0.64	±0.04	-	±0.10
day 21	-	3.29	3.02	-	-6.15	-4.62	-	0.11	0.06	-	0.33	0.39
	-	±0.18	±0.16	-	±1.60	±1.65	-	±0.37	±0.72	-	±0.04	±0.11

PREG 1: early pregnancy group, PREG 2: late pregnancy group, WT: wildtype group, BV/TV : bone volume fraction, BS/BV : bone specific surface, Tb.Th : trabecular thickness, Tb.Sp : trabecular separation, Tb.N : trabecular number, Tb.Pf : trabecular bone pattern factor, SMI : structure model index, BMD : bone mineral density

1/mm), Tb.Th (trabecular thickness, mm), Tb.Sp (trabecular separation, mm), Tb.N (trabecular number, 1/mm)를 구하였다. 또한 비측량적(non-metric) 구조적 파라미터로써 Tb.Pf (trabecular bone pattern factor, 1/mm), SMI (structure model index)를 구하였다.¹³ 측량적 구조적 파라미터에서 BV/TV 은 관심 영역 안의 해면골 부피비, BS/BV 는 골 표면적 비, Tb.Th 는 골소주의 평균 두께, Tb.Sp 는 골소주간의 평균 거리, Tb.N 은 단위길이당 평균 개수를 나타낸다. 비측량적 파라미터에서 Tb.Pf 은 해면골의 패턴 요소(값이 클수록 연결성이 떨어지며 값이 작을수록 연결성이 높음), SMI 는 골소주의 형태학적인 특징을 나타내는 구조적 모델 지수(0 일 때 이상적인 판구조, 3 일 때 막대구조임)이다.

BMD 측정 및 골화 정도 측정시 BMD (volume bonemineral density) 값이 정해진 팬텀(0.25g/cm³, 0.75g/cm³)을 이용하여 교정 후 그 값을 측정하였다. 골화 정도는 골화 분포 히스토그램(histogram)을 그린 후 그 경향을 비교하였다.^{10,11}

2.4 통계 처리 방법

두 그룹 사이의 차이를 보기 위하여 독립표본 T 검정(student T-test, Mann-whitney test)을 시행하였

다. 이때 SPSS 17.0 (SPSS INC., USA)를 이용하였으며 유의값은 0.05 로 하였다.

3. 결과

3.1 구조적 파라미터와 BMD 변화

구조적 파라미터와 BMD 의 변화를 Table 2, Fig. 1, Fig. 2 에 나타냈다. 구조적 파라미터 및 BMD 를 day 0 의 값을 기준으로 하여 변화율을 구하였고 그 값들을 이용하여 그룹간에 차이를 비교하였다.

임신 7 일 후에는 PREG 군과 WT 그룹 사이에는 통계적으로 유의한 차이가 없었다(p>0.05). 하지만 Tb.Th 의 경우 PREG 군이 WT 군에 비하여 얇은 부분(0.07mm, 0.14mm)이 유의하게 증가하였으며 두꺼운 부분 (0.21mm, 0.28mm, 0.35mm)이 유의하게 감소하였다(p<0.05, Fig. 3). 출산 직후에는 Tb.Th, BMD 의 경우 PREG 군이 WT 군에 비하여 각각 11.8%, 12.7% 유의하게 작았다(p<0.05). Tb.N, Tb.Pf, BS/BV 의 경우 PREG 군이 WT 군에 비하여 각각 6.3%, 43.0%, 15.1% 유의하게 컸다(p<0.05). 다른 구조적 파라미터들은 유의한 차이가 없었다 (p>0.05).

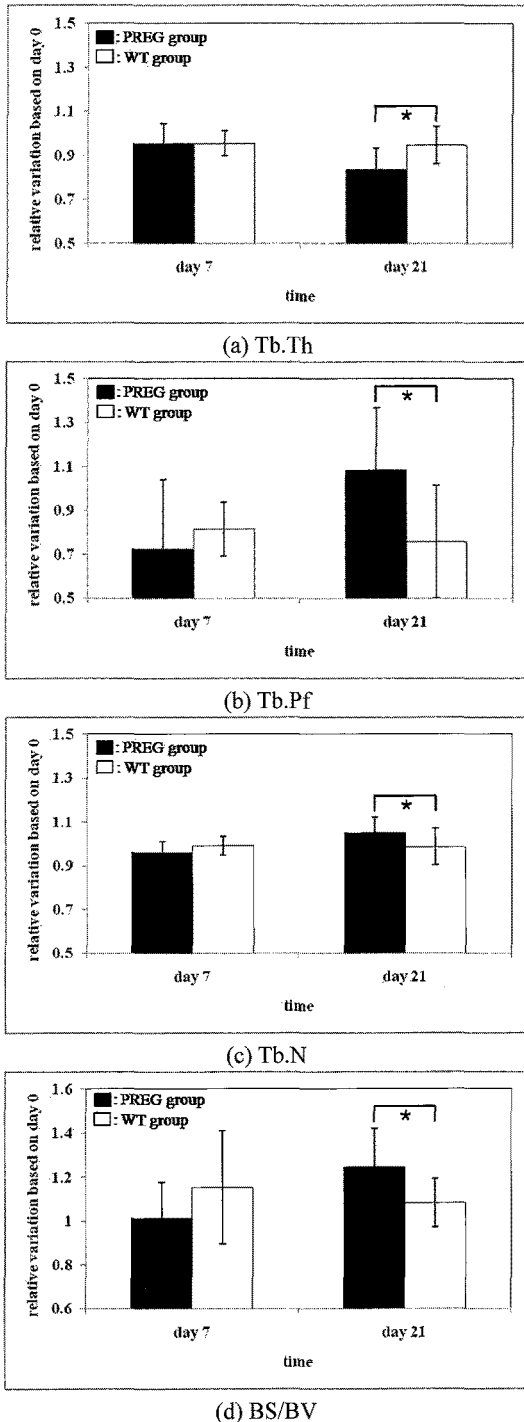


Fig. 1 Relative variations of structural parameters based on day 0(mean±standard deviation); (a) Tb.Th, (b) Tb.Pf, (c) Tb.N, (d) BS/BV, ■: PREG group □: WT group, *: p<0.05

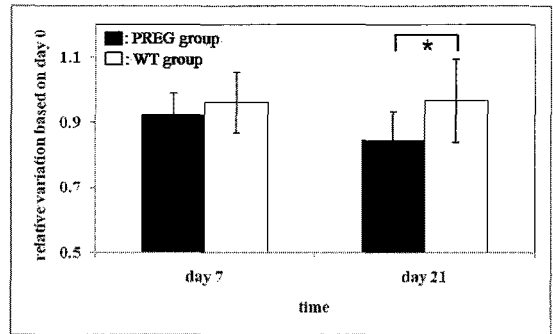


Fig. 2 Relative variation of BMD based on day 0 (mean±standard deviation), *: p<0.05

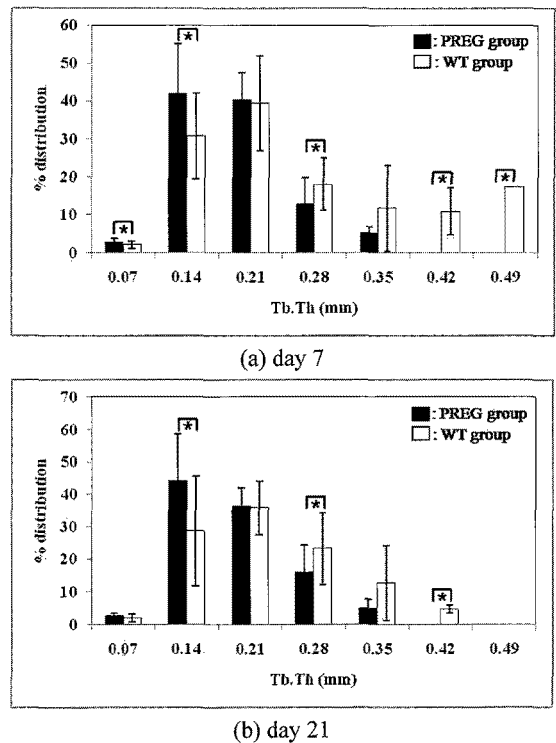
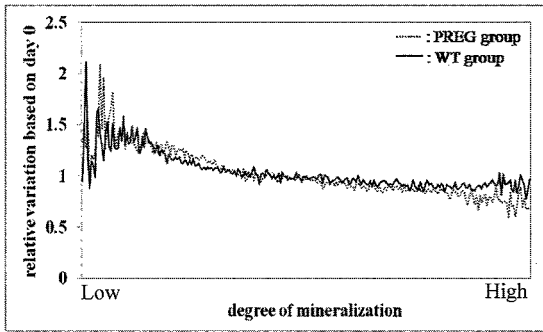


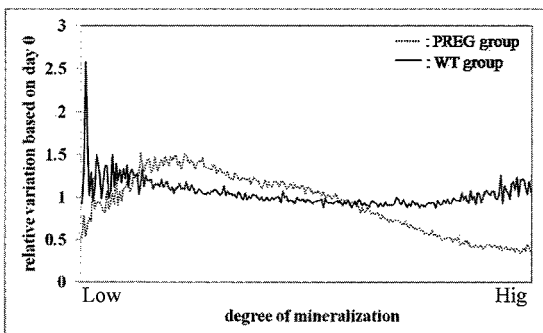
Fig. 3 Distribution of Tb.Th (mean±standard deviation); (a) day 7, (b) day 21, *: p<0.05

3.2 골화 정도 평가

골화 정도를 평가하기 위하여 day 0 을 기준으로 day 7 과 day 21 의 상대값을 구하였다(Fig. 4). 그 결과 임신 7 일 후에는 PREG 군이 WT 군에 비하여 골화 정도가 낮은 곳이 증가하는 경향을 보였으며 높은 곳은 감소하는 경향을 보였지만 큰 차이가 없었다(Fig. 4(a)). 출산 직후에는 골화가 높은 곳에서는 PREG 군이 WT 군에 비하여 크게 감소하



(a) day 7



(b) day 21

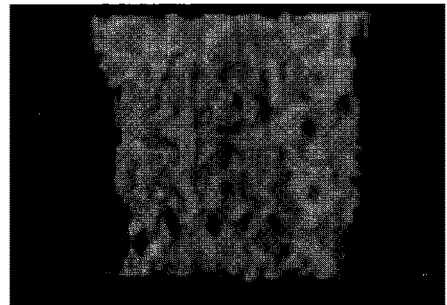
Fig. 4 Relative variations of distribution of mineralization based on day 0

는 경향을 보였으며 중간 정도의 골화 정도에서는 증가하는 경향을 보였다. 그리고 골화 정도가 낮은 곳에서는 오히려 WT 군이 PREG 군에 비하여 더 증가하는 경향을 보였다(Fig. 4(b)).

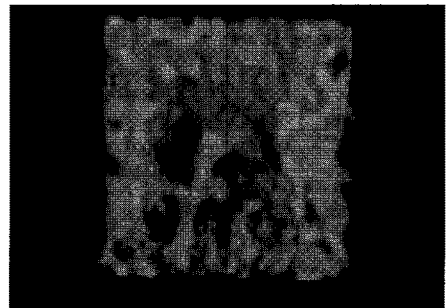
이와 같은 그룹간 미세구조와 골화 정도의 차이를 Fig. 5 에서 확인할 수 있다. Fig. 5 로 부터 day 21 일때 PREG 군이 더 많은 골손실과 x-선 흡수계수(x-ray attenuation values)가 낮은 부분이 많이 보임을 확인할 수 있다.

4. 토의

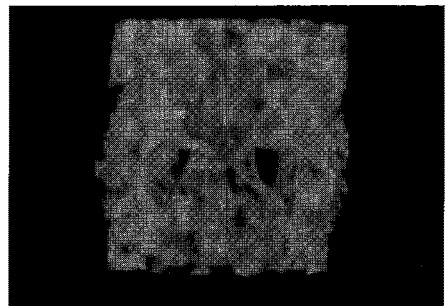
기존의 임신기간 중 골의 변화를 보기 위하여 소변이나 혈액과 같은 생화학적 표지자를 이용하여 그 변화를 간접적으로 평가하였다.^{1,3} 이와 같은 생화학적 표지자들은 골질 및 골강도를 평가하기에는 한계를 보인다. 이에 본 연구에서는 임신기간 중 골질을 평가하기 위하여 생체 내 미세단층촬영시스템을 이용하여 척추 해면골의 미세구조 변화 및 골화 정도, BMD 를 생체 내 미세단층촬영



(a) PREG 1



(b) PREG 2



(c) WT

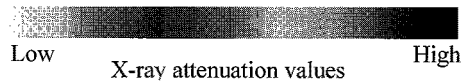


Fig. 5 Representative 3D microarchitecture with x-ray attenuation values map; (a) PREG 1 at day 7 (early pregnancy), (b) PREG 2 and (c) WT at day 21 (late pregnancy)

시스템을 이용하여 추적 관찰하였으며 이를 기반으로 골강도를 예측하였다.

임신 초반(7 일)에는 해면골의 구조적 파라미터, BMD 는 임신군과 대조군 사이에는 유의한 차이가 없었다. 그러나 Tb.Th 의 분포를 확인하였을 경우 임신 시 얇은 골소주가 증가하는 경향을 확인할 수 있었다. 새로 생성된 부분의 골은 골화 정도가

낮으며 생성된지 일정 시간이 지나면 골화 정도는 높다.¹⁰ 본 연구에서와 같이 임신 초반에는 골화 정도가 낮은 부분과 골화 정도가 높은 부분은 약간 감소하는 경향을 보였다. 이는 새로 생성되는 골들이 감소하거나 기존에 생성되어 있는 골들이 감소함을 의미한다. 이로써 임신 초기에는 골의 재흡수(resorption)가 증가하였다고 할 수 있을 것이며 골의 재형성(remodeling)을 위해서는 골생성(formation)과 재흡수가 균형을 이루는 항상성(homeostasis)이 이루어져야 하는데 그 항상성이 깨짐을 나타낸다. 하지만 그 정도의 차이가 크지 않았기에 구조적 파라미터나 BMD 에는 큰 차이가 없는 것으로 사료된다. 이로써 임신 초반에는 척추 해면골의 골질과 BMD 에는 큰 차이가 없음을 확인하였다. 또한 골 강도에는 큰 변화가 없을 것으로 예상되며 골절위험성 또한 크지 않은 것으로 예상된다. 이는 추후 태자가 성장하는데 필요한 영양분을 공급하기 위하여 미리 축척 시켜놓기 때문으로 사료된다.^{1,3}

임신 말기에는 일부 해면골의 구조적 파라미터(Tb.Th, Tb.N, Tb.Pf, BS/BV)와 BMD 는 유의한 차이를 보였다. Tb.Th, BMD 는 감소했으며, Tb.N 과 Tb.Pf, BS/BV 는 증가하였다. 또한 Tb.Th 의 분포를 비교하였을 때 얇은 골소주들이 임신 말기에 증가함을 확인할 수 있었다. 이로써 임신말기에는 해면골의 두께가 얇아지며, 연결성이 떨어진다는 것을 알 수 있다. 또한 골량이 감소하고 골화된 골의 표면적이 증가했다는 것을 나타내며 이로써 골미란(erosion)이 증가하였음을 확인할 수 있었다. 이로써 골의 교체율(turnover rate)이 변할 때 나타나는 특성이 구멍 뚫림(perforation)과 해면골의 얇아짐(trabecular thinning)의 특성을 보임으로써 임신 말기에는 골의 교체율이 변화할 수도 있음을 나타낸다. Tb.N 의 경우 임신 말기에는 증가하는 것을 볼 수 있었다. 이는 위와 같이 골의 재흡수가 증가하였기 때문으로 사료된다. 또한 골화 정도를 평가하였을 경우, 골화 정도가 낮은 부위와 높은 부위가 많이 감소하는 경향을 보였으며 중간 정도의 값을 갖는 부위에서는 증가하는 경향을 보였다. 이와 같은 골화 정도와 구조적 파라미터의 변화로부터 골의 재흡수가 더 활발히 발생함을 확인할 수 있다. 이로써 임신 말기 중 해면골의 골교체율(turnover rate)이 변화 되면서 골의 재흡수가 증가된 것으로 사료된다.^{1,2} 이로써 임신말기에는 해면골의 골질이 약화되며 BMD 가 감소함을 확인하였

다. 이는 골 강도가 약화될 수도 있음을 나타내며 추후 골절위험성이 증가할 수도 있음을 나타낸다. 이는 임신 말기에는 태자의 골격계 성장을 돕고자 모체가 태자에게 영양분을 공급하기 때문으로 사료된다.³

본 연구에서는 임신기간 중 골의 미세구조와 골화 정도 변화와 같은 골질의 변화 및 BMD 변화를 추적 관찰하였다. 이를 통하여 골 강도 및 골절위험성을 예측하였다. 그 결과 임신 초기에는 골질 및 BMD 에는 변화가 없으며 이로써 골절위험성이 적음을 확인하였다. 반면에 임신 말기에는 골질이 약화되었으며 BMD 가 감소하였음을 확인하였다. 이로써 골강도가 약화될 수도 있을 것이며 추후 골절위험성이 증가할 수도 있음을 나타낸다.

참고문헌

1. Kovacs, C., "Calcium and Bone Metabolism During Pregnancy and Lactation," *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia*, Vol. 10, No. 2, pp. 105-118, 2005.
2. Kovacs, C. S. and Fuleihan, G. E. H., "Calcium and Bone Disorders During Pregnancy and Lactation," *Endocrinology & Metabolism Clinics of North America*, Vol. 35, No. 1, pp. 21-51, 2006.
3. More, C., Bhattoa, H., Bettembuk, P. and Balogh, A., "The Effects of Pregnancy and Lactation on Hormonal Status and Biochemical Markers of Bone Turnover," *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, Vol. 106, No. 2, pp. 209-213, 2003.
4. Sengupta, S., Arshad, M., Sharma, S., Dubey, M. and Singh, M. M., "Attainment of Peak Bone Mass and Bone Turnover Rate in Relation to Estrous Cycle, Pregnancy and Lactation in Colony-Bred Sprague-Dawley Rats: Suitability for Studies on Pathophysiology of Bone and Therapeutic Measures for Its Management," *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, Vol. 94, No. 5, pp. 421-429, 2005.
5. Marie, P. J., Cancela, L., Le Boulch, N. and Miravet, L., "Bone Changes Due to Pregnancy and Lactation: Influence of Vitamin D Status," *Am. J. Physiol. Endocrinology and Metabolism*, Vol. 251, No. 4, pp.

- E400-E406, 1986.
6. Sharpe, C. J., Fudge, N. J. and Kovacs, C. S., "A Rapid 35% Flux in Bone Mass Occurs During Pregnancy and Lactation Cycles in Mice," International Bone and Mineral Society Meeting, Vol. 32(Suppl.), p. S227, 2003.
 7. To, W. W., Wong, M. W. and Leung, T. W., "Relationship between Bone Mineral Density Changes in Pregnancy and Maternal and Pregnancy Characteristics: A Longitudinal Study," Acta Obstet Gynecol Scand, Vol. 82, No. 9, pp. 820-827, 2003.
 8. Karlsson, M., Ahlborg, H. and Karlsson, C., "Female Reproductive History and the Skeleton-a Review," BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology, Vol. 112, No. 7, pp. 851-856, 2005.
 9. "Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy," JAMA, Vol. 285, No. 6, pp. 785-795, 2001.
 10. Roschger, P., Paschalis, E., Fratzi, P. and Klaushofer, K., "Bone Mineralization Density Distribution in Health and Disease," Bone, Vol. 42, No. 3, pp. 456-466, 2008.
 11. Mulder, L., Koolstra, J. H. and Van Eijden, T. M., "Accuracy of Microct in the Quantitative Determination of the Degree and Distribution of Mineralization in Developing Bone," Acta Radiologica, Vol. 45, No. 7, pp. 769-777, 2004.
 12. Postnov, A. A., Vinogradov, A. V., Van Dyck, D., Saveliev, S. V. and De Clerck, N. M., "Quantitative Analysis of Bone Mineral Content by X-Ray Microtomography," Physiological Measurement, Vol. 24, No. 1, pp. 165-178, 2003.
 13. Ko, C. Y., Lee, T. W., Woo, D. G., Kim, H. S., Kim, H. S., Lee, B. Y. and Lim, D., "Effects of Whole Body Vibration on Osteoporotic Trabecular Bone of Rats - Compared with the Effects of Actonel," Journal of the Korean Society for Precision Engineering, Vol. 25, No. 5, pp. 148-154, 2008.
 14. SKYSCAN N.V., "Skyscan 1076: Instruction Manual," p. 44, 2002.
 15. SKYSCAN N.V., "Calculating and Applying the Correct Beam Hardening Correction for an in Vivo Micro-Ct Scan with the Skyscan 1076," pp. 1-2, 2004.