

류마티스 관절염 동물모델에서의 슬관절 골 미세구조 변화 특성 및 패턴 분석

Study on Characters and Patterns of Alterations of Bone-Microarchitecture in Knee Rheumatoid Arthritis by Animal Model System

*이주형^{1,2}, 전경진¹, 김한성², #임도형¹

*J. H. Lee^{1,2}, K. J. Chun¹, H. S. Kim², #D. H. Lim(dli349@gmail.com)¹

¹한국생산기술연구원 실버기술개발단, ²연세대학교 보건과학대학 의공학과

Key words : Rheumatoid arthritis, Bone micro-architecture, Collagen induced arthritis, Micro-CT

1. 서론

슬관절(Knee joint) 류마티스 관절염의 치료법으로는 주로 약물치료법이나, 수술적 치료법 등이 대부분 사용되고 있지만, 골 손상의 임상적 판단에 따라 치료나 수술 수행여부, 적용 방법이 달라짐을 볼 때¹, 류마티스 관절염으로 인한 골의 미세구조 손상에 대해 완전한 이해와 세부적인 평가에 대한 중요성이 요구되고 있다². 따라서 본 연구에서는 류마티스 관절염 진행에 따른 골 미세 구조 특성의 연속적 시기별 변화 패턴에 대한 정량적 분석 및 이해를 목적으로 하였다.

2. 방법

실험 동물로는 8주령의 암컷 흰쥐(Female Sprague-Dawley Rat, Weight 250±7g) 14마리를 사용하였고, 각각 7마리씩, 정상군(CONTROL Group), 류마티스 관절염 군(RA Group)의 두 군으로 나누었다. 류마티스 관절염(Rheumatoid Arthritis)은 꼬리 미근부 피하 내 우형 콜라겐을 주입하는 CIA(Collagen Induced Arthritis)방법을 통해 유발하였다². 각각의 군들은 생체 내 미세 단층 촬영시스템(Skyscan 1076, SKYSCAN N.V., Belgium)을 사용하여 0주, 4주, 8주에 걸쳐 슬관절에서의 골 미세구조 변수에 대한 특성으로서 (골 체적 비 : bone volume fraction, %; 골 표면적 비 : Bone surface to bone volume, 1/mm; 골 소주의 연결성 : trabecular pattern factor, mm; 골 소주의 두께 : trabecular thickness, mm; trabecular thickness, mm; 골 소주간 거리 : trabecular separation, mm; 골 소주 개수 : trabecular number, 1/mm) 을 분석하였다. 통계분석

은 T검정, 일원분산 분석 (One-way ANOVA)과 함께 tukey 사후 분석을 수행하여 그룹간, 주령간의 차이를 분석하였다.

3. 결과

3. 1 골 미세구조 변화 특성

시간에 따른 골 미세구조 특성 변화에 있어서는 0 주 대비 4 주째에 BV/TV, BS/BV, Tb.Pf를 제외한, Tb.N, Tb.Sp, Tb.Th의 골 미세구조에서 CON 군과 RA 군이 동일한 패턴의 유의한 변화를 보였다(P<0.05)(그림 1). 4 주 대비 8 주째에는 모든 골 미세구조(BV/TV, BS/BV, Tb.Pf, Tb.Th, Tb.N, Tb.Sp)에서, CON 군의 경우 유의한 변화가 없었으나(P>0.05), RA 군의 경우 모든 골 미세구조(BV/TV, BS/BV, Tb.Pf, Tb.Th, Tb.N, Tb.Sp)에서 유의하게 변화하였다(P<0.05)(그림 1). 각 시기별 그룹간 비교에 있어서는 0 주째에는 두 군의 모든 골 미세구조(BV/TV, BS/BV, Tb.Pf, Tb.Th, Tb.N, Tb.Sp)에서 유의한 차이가 없었다 (P>0.05).

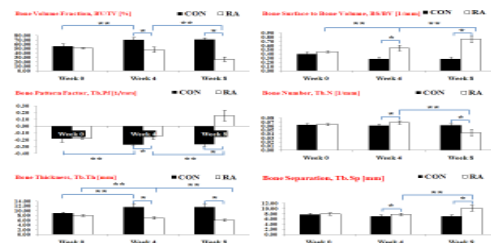


Figure 1. Alterations in relative variations of micro-structural parameters (P<0.05)

4 주와 8주째에는 CON 군과 OA 군의 모든 골

미세구조(BV/TV, BS/BV, Tb.Pf, Tb.Th, Tb.N, Tb.Sp)에 서 유의한 차이를 보였다($P<0.05$)(그림 1).

3. 2 골 형성 정도 특성

관절염 진행에 따른 골 형성 및 골 밀집 정도 특성 분석을 수행하였다. 골 형성 정도 분석에 있어서, CON군에서는 0주 대비 4주째에는 $7.0\mu\text{m}$ 이하의 두께에서는 골소주 양이 유의하게 감소하고 상대적으로 두꺼운 $11.0\sim 21.0\mu\text{m}$ 두께의 골소주의 양이 유의하게 증가하였다($P<0.05$). RA군에서는 $3.0\sim 5.0\mu\text{m}$ 두께의 골소주 양은 유의하게 증가한 반면($P<0.05$), 상대적으로 두꺼운 $15.0\sim 21.0\mu\text{m}$ 두께의 골소주 양은 유의하게 감소함을 보였다($P<0.05$)(그림 2). 4주 대비 8주째에는 CON군에서는 유의한 변화가 없었던 반면($P>0.05$), RA군에서는 $1.0\sim 5.0\mu\text{m}$ 두께의 골 소주 양이 유의하게 증가하였다($P<0.05$). 각 시기별 그룹간 비교에 있어서는 4주째에는 $7.0\sim 9.0\mu\text{m}$ 두께를 제외한 나머지 영역에서 유의한 차이를 보였다($P<0.05$). 8주째에는 모든 영역에서 유의한 차이를 보였다($P<0.05$)(그림 2).

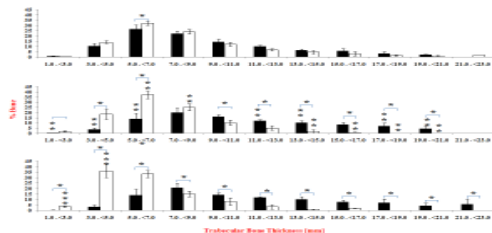


Figure 2. Alterations of percentage bone in Bone thickness distributions (Black bar : CON group, White bar : RA group, $P<0.05$)

3. 3 골 밀집 정도 특성

또한 관절염 진행에 따른 골 밀집 정도 분석에 있어서, 0주 대비 4주째에는, CON군에서 $5.0\mu\text{m}$ 이하 거리의 골소주간 거리 양이 유의하게 증가하였고, 이에 비해 상대적으로 먼 $11.0\sim 13.0\mu\text{m}$ 거리의 골소주간 거리 양은 유의하게 감소하였다($P<0.05$). RA군에서는 모든 영역에서 유의한 변화가 없었다($P<0.05$). 4주 대비 8주째에는, CON군에서 유의한 변화가 없었던 반면, RA군에서는 $7.0\mu\text{m}$ 이하 거리의 골소주간 거리 양은 유의하게 감소하였고 상대적으로 두꺼운 $11.0\sim 19.0\mu\text{m}$ 골소주간 거리 양은 유의하게 증가 하였다($P<0.05$)

(그림 3).

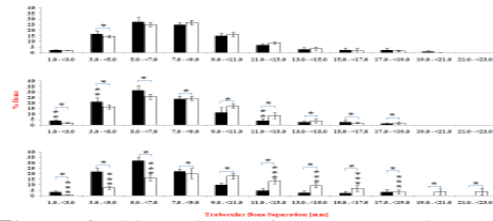


Figure 3. Alterations of percentage bone in Bone separation distributions (Black bar : CON group, White bar : RA group, $P<0.05$)

3. 4 류마티스 관절염 유발 검증

방사선학적 그리고 조직학적 검사 결과 CON군의 경우 골단부위의 외형적 형태변화나 불규칙성이 없었던 반면, RA군의 경우 활액막염(Synovitis) 반응, 판누스(Pannus) 형태와 함께 연골손상 및 골 침식 등의 외형적 변화를 확인할 수 있었다. 또한 조골세포 감소 및 파골세포의 증가를 확인할 수 있었다.

4. 결론

관절염 진행에 따라 RA군에서는 유발 초기부터 연골하부의 직접적인 골 미세손상이 CON군에 비해 상대적으로 크게 나타났다. 특히 골 형성 정도 및 골 밀집 정도의 유의한 감소로 인해 골 강성도 약화로 인한 골절 위험성이 증가 할 수 있음을 예측 할 수 있다. 따라서 만성적 염증 반응의 심화에 따라 골에 심각한 영향을 주므로, 초기에서 항염증성 치료와 함께 Anti-resorptive agent의 병행을 통한 골질 항상 치료까지 고려되어야 할 것으로 판단된다. 따라서 추후에 류마티스 관절염에 대한 항염증제 및 골 재흡수 억제제 약물치료 병행 효과에 대한 추가 실험을 진행하고자 계획하고 있다.

참고문헌

1. L. Zhu, W. Wei, Y.-Q., "Effects and Mechanism of total glucosides of paeony on joint damage in rat collagen-induced arthritis," *Inflammation Research*, 54, 221-220, 2005
2. C. H. Turner, "Biomechanics of Bone : Determinants of Skeletal Fragility and Bone Quality", *Osteoporosis International*, 13, 97-104, 2002