-대한구강·악안면 방사선학회지 : Vol.19, No.1, 1989 -

Glucocorticoid의 장기간 투여 및 운동 억제에 의한 골손실시 calcitonin의 예방효과에 관한 실험적 연구

경희대학교 치과대학 치과방사선학교실

박 동 진 · 이 상 래

-목 차-

Ⅰ. 서 론
Ⅱ. 연구재료 및 방법
Ⅲ. 연구성적
Ⅳ. 총괄 및 고찰
Ⅴ. 결 론
참고문헌
영문초록

Ⅰ. 서 론

glucocorticoid는 천식, 류마티스성 질환, 장기이식술등에 사용되고 있으며 이 홀몬을 장기간 투여하면 골결핍증이 흔히 유발된다[1-3]. 생리적 혈청농도 이상의 glucocorticoid에 의한 골손실의 정도는 피질골이 많은 장골에서는 적으나, 해면골이 많은 척추, 늑골등에서는 크고[1,2], 이 때 발생되는 골손실은 이의 투여총량에 직접적으로 비례된다[3].

glucocorticoid의 장기투여시 골손실이 야기되는 원인에 대하여, Chen등[4]과 Reid등[5]은 골흡수가 증가되는 것은 파골세포의 숫적인 증가와 이의 활성화가 주된 원인이 된다고 하였으며 Hahn등[6]과 Wong등[7]은 조골세포의 기능의 억제로 인한 골형성의 상대적인 감소에 기인된다고 보고한 바 있고, Kimberg등[8]은 장관에서의 칼슘의 흡수억제를 이의 원인의 하나로 간주하였다. Frost와 Villanueva[9], Jowsey와 Riggs[10]는 glucocorticoid를 장기간 투여하면 골형성율이 감소되고 골소주표면(trabecular surface)에는 파골세포의 수가 증가되는 것을 병리조직학적으로 구명하였다. glucocorticoid에 의하여 나타나는 골손실의 양상은 원발성 부갑상선기능항진증의 것과 유사하여, 해면골이 주로 감소되나[11-14], 운동장애가 있는 류마티양 관절염 환자에 glucocorticoid를 장기간 투여한 경우에는 운동억제에 의한 골손실과 이 홀몬에 의한 골손실이 가산되어 해면골과 피질골의 손실이 함께 관찰된다[15,16]. steroid를 투여하면 골손실이 심하여 압축성 골절 및 만성 동통등이 척추등에 발생되는데[17], 골절의 빈도는 8-17%로서 steroid를 투여하지 않은 환자에서 보다 2-3배가 높다.

특히 운동장애가 있는 환자에 steroid를 투여하면 골손실의 빈도는 가산적으로 높아진다[3]. 이러한 glucocorticoid의 장기간사용에 의하여 발생되는 골결핍증을 예방하기 위하여 이 홀몬의 격일투여법[18], 칼슘, 비타민 D 투여법[16]등이 시도되어 왔으나 이들 방법들이 골손실을 효과적으로 예방하지는 못하며 칼슘과 비타민 D를 투여함으로써 발생되는 부작용이 크다[6,19]고 보고되고 있다. 따라서 골결핍증에서 골흡수는 감소시키지만 골형성을 증가시키

으킨 후, glucocorticoid의 투여와 요추 및 대퇴골의 X선 사진상에서 photodensitometer로 골손실의 정도를 측정하고, 조골능을 평가하기 위하여 Tc-99m MDP 섭취율과 혈장내의 osteocalcin치를 측정 분석하였다.

II. 연구 재료 및 방법

1. 연구재료

실험동물은 일정한 조건하에서 사육한 생후 7-8개월의 체중 180-220gm의 웅성 Wistar 백서 21마리였으며 이들을 대조군, 실험1군 및 실험2군에 각각 7마리씩 배정하였다.

2. 연구방법

1) 운동억제 수술

모든 실험동물들을 ether로 마취하여 우측하지의 후부정중선을 따라 피부를 절개한 후, 슬개건과 아킬레스건을 절단시키고 하지를 모두 절개선 안으로 밀어 넣어 운동이 불가능하게 하였으며 동일측 절개선을 봉합하였다. 수술후 감염예방을 위하여 gentamycin 1mg/kg을 1일 1회씩 7일간 근육주사하였다(Figure 1).

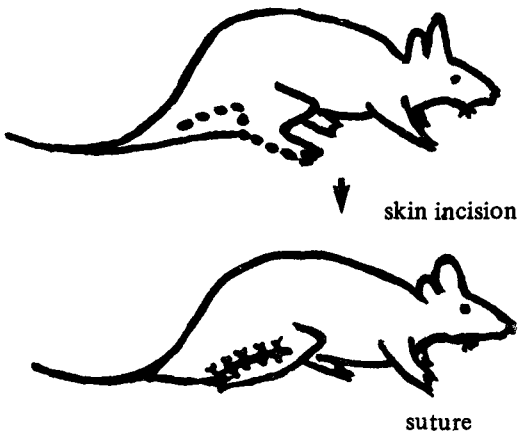

Fig. 1. Method of operation for immobilization in rat.

2) 약물투여

대조군은 이상과 같이 운동억제만을 시켰으며 실험1군인 glucocorticoid투여군에는 dexamethasone(대원제약, 한국) 0.5mg/kg을 주 2회씩, 실험2군인 glucocorticoid와 calcitonin 투여군에는 dexamethasone 0.5mg/kg과 elcalcitonin(Toyo사, 일본) 1μ unit/kg을 주2회씩 16주까지 각각 근육주사하였다.

3) 골밀도 측정

요추는 약물투여전과 실험 16주후에 X선필름(Fuji사, 일본)에 aluminum step wedge (RMI사, 미국)를 부착하여 단순X선촬영(촬영조건 : 100mA, 40kVp, 4mAs, 15mm Al. filtration)을 하였으며, 대퇴골은 약물투여전과 실험 16주동안 동일한 방법으로 X선촬영을 하였다. 촬영된 각각의 X선사진상에서 photodensitometer (Victoreen, Nuclear Associate, 미국)를 이용하여 요추와 대퇴골, 그리고 aluminum step wedge의 두께를 검색함으로써 이들의 골밀도를 산출하였다 (Table 1).

4) Tc-99m MDP의 골섭취율 산출

약물투여후 4주마다 Tc-99m MDP 10μCi를 실험동물의 미정맥에 주사하였으며 주사후 2시간에 animal well counter로 각 실험동물에서의 % of whole body dose/injected dose를 구하였다. 또한 실험후 16주에 Tc-99m MDP 10μCi를 실험동물의 미정맥에 주사한 2시간 뒤에 이들을 희생시켜 대퇴골과 제2-4요추를 적출한 후 animal well counter에서 방사능을 측정하였으며 적출한 골의 무게를 측정하여 % of uptake dose/gm of dose를 구하였다.

5) osteocalcin치의 측정

이중항체분리법을 이용한 animal osteocalcin kit(Cis사, 프랑스)를 osteocalcin측정에 사용하였다. heparin이 함유된 주사기로 미정맥에서 말초혈액을 4주마다 채취하여 혈장을 얻었으며 이들을 -16℃에서 보관한 후 각각의 시료를 2개씩으로 하여 osteocalcin치를 측정하였고 표준곡선은 osteocalcin치의 측정시마다 다시 작성하였다.

는 calcitonin투여법[20-24]이 최근에 많은 관심의 대상이 되고 있다. Copp등[25]에 의하여 calcitonin의 실체가 밝혀진 이래 이에 관한 많은 연구결과들이 보고되고 있다. calcitonin은 32개의 아미노산으로 구성되는 polypeptide로서 첫번째와 일곱번째사이에 S-S결합이 있는 특징을 가지고 있으며 포유동물들의 갑상선의 C-cell[26,27]과, 척추동물들의 외측갑상선(ultimobranchial gland)[28,29]에서 분비되는 저칼슘혈증화, 저인산염혈증화 홀몬[30,31]으로 알려져 있다. calcitonin은 C-cell외에 뇌하수체, 췌장, 부신, 흉선, 고환, 난소, 폐, 소화관등에도 존재하며, 골흡수와 위산분비를 억제시키고 식욕, 염증, 동통도 억제하는 작용[32]을 한다. calcitonin은 여자보다 남자에서 더 많이 분비되고[33], 임신과 수유, 성장기간등 칼슘의 수요가 증가할 때 이의 분비가 증가된다[34].

이러한 calcitonin의 골조직에 대한 작용은 파골세포의 수용체에 직접 작용하는 골흡수억제[35-38]가 주이지만, 조골세포의 분열 및 교원질합성을 촉진하며 세포내의 칼슘의 이동을 조절하고 신경전달물질로 역할하여 골 또는 신장에서 칼슘의 동태를 조절[39]하는 것으로 알려져 있다. calcitonin의 골결핍증에 대한 치료효과는 골흡수의 억제에 의해서 주로 발현되지만 조골세포의 기능을 촉진함으로서도 이루어진다[40-42]. Fugita등[40]은 glucocorticoid투여로 인하여 백서의 골이 쇠퇴될 때에 calcitonin을 투여하여 피질골의 두께, 골의 물리적 강도가 증가됨을 관찰하였고, Thompson등[41]은 calcitonin의 투여가 steroid의 골조직, 특히 해면골에 대한 골손실을 방지한다고 하였으며, 최근 Gruber등[42]은 폐경기후의 골송조증에서 calcitonin의 투여로 골무기물 함량 및 전신 칼슘량이 증가되었다고 보고한 바 있다.

glucocorticoid투여로 인한 골결핍증과 calcitonin투여에 의한 치료효과를 평가하기 위해서는 골밀도의 측정이 필요하다고 생각된다. 골밀도를 측정할 수 있는 정밀검사방법으로서 quantitative computed tomogram(QCT)[43], dual photon absorptiometry(DPA)[44,45], single photon absorptiometry(SPA)[46,47], 골생검[48], 전신 중성자방사화분석법[49,50]등이 최근에 개발되고 있다. 이들중 QCT scanning은 척추에서 골량(bone mass)을 측정하는 검사법으로, 척추전면의 해면골을 측정할 수 있는 장점이 있으나, $2X10^{-3}Sv - 10^{-2}Sv$의 방사선 조사량과 비용이 많이 소요되므로 반복추구검사가 어려우며 골수내 지방에 의해 측정치의 신뢰도가 영향을 받는 단점이 있다[43]. DPA는 척추이외에 대퇴골에서의 골량측정이 가능한 검사방법으로서 골수내 지방에 의해 영향을 받지 않으며 흉부X선사진 1회 촬영정도의 적은 방사선 조사량으로 검사가 쉽고 반복검사도 가능하나 대동맥의 칼슘, 척추의 관절염에 의해 위음영이 나올 수 있는 단점이 있다[44,45].

SPA는 부속골격의 피질골을 측정하는 방법으로 치료후 추구검사로도 사용가능한 장점이 있으나 중축골격의 변화를 예측할 수 없는 단점이 있다[46]. 골밀도의 측정방법의 하나인 단순X선촬영에 의한 평가는 골량이 30-40%정도가 감소되기 전에는 골밀도의 변화상을 관찰하기가 용이하지 않으며 판독이 주관적이고 재현성이 낮은 단점[51]이 있으므로 Inoue등[52]은 microdensitometer를 이용하여 cortical thickness index (CTI=cortical width/bone width)를 구하여 골밀도를 평가하였으며 Anderson등[53]과 Smith등[54]은 골밀도 측정에 photodensitometer를 이용하였다. CTI와 photodensitometer는 건조중량 또는 회분중량[55]과도 높은 상관관계를 가지며 재현성이 높아 골밀도의 객관적인 평가방법으로 널리 이용되고 있다. 본 연구에서도 X선촬영후 photodensitometer를 이용하여 골밀도를 측정하였다. 이상에서 살펴본 바와 같이 glucocorticoid의 장기투여로 인하여 골손실이 야기되고 임상적으로는 골절등 많은 부작용이 유발된다. steroid에 의한 골손실과 이의 예방법에 관한 연구는 다각적으로 이루어지고 있으나 calcitonin투여에 의한 골손실의 예방효과에 관한 연구는 비교적 희소하다고 사료된다. 따라서 저자는 운동장애와 glucocorticoid에 의한 골손실이 calcitonin에 의하여 예방될 수 있는지를 구명하기 위하여 백서에서 운동장애를 일

Table 1. Standardization of photodensity by aluminum step wedge thickness

Film-No.	aluminum step wedge thickness																
	0	1-0	1	2-1	2	3-2	3	4-3	4	5-4	5	6-5	6	7-6	7	8-7	8
1	0.71	0.45	1.16	0.38	1.54	0.34	1.88	0.24	2.12	0.19	2.31	0.10	2.41	0.07	2.48	0.05	2.53
2	0.76	0.44	1.20	0.38	1.58	0.33	1.91	0.23	2.14	0.17	2.31	0.10	2.41	0.08	2.49		
3	0.81	0.44	1.25	0.38	1.63	0.32	1.95	0.21	2.16	0.16	2.32	0.10	2.42	0.07	2.49	0.04	2.53
4	0.84	0.24	1.08	0.24	1.32	0.22	1.54	0.19	1.73	0.16	1.89	0.18	2.07	0.13	2.20	0.12	2.32
5	0.90	0.18	1.08	0.21	1.29	0.21	1.50	0.21	1.71	0.20	1.91	0.16	2.07	0.15	2.22	0.11	2.33
6	0.91	0.21	1.12	0.23	1.35	0.23	1.58	0.23	1.81	0.16	1.97	0.16	2.13	0.12	2.25	0.10	2.35
7	0.92	0.20	1.12	0.20	1.32	0.19	1.51	0.19	1.70	0.16	1.86	0.15	2.01	0.11	2.12		
8	0.93	0.24	1.17	0.24	1.41	0.17	1.58	0.21	1.79	0.17	1.96	0.14	2.10	0.05	2.15		
9	0.95	0.20	1.15	0.20	1.35	0.23	1.58	0.21	1.79	0.19	1.98	0.17	2.15	0.13	2.28	0.10	2.38
10	0.95	0.21	1.16	0.22	1.38	0.23	1.61	0.21	1.82	0.19	2.01	0.17	2.18	0.12	2.30	0.09	2.39
11	0.95	0.25	1.20	0.25	1.45	0.22	1.67	0.21	1.88	0.15	2.03	0.14	2.17	0.13	2.30	0.09	2.39
12	0.95	0.27	1.22	0.24	1.46	0.22	1.68	0.20	1.88	0.18	2.06	0.14	2.20	0.12	2.32	0.10	2.42
13	0.95	0.35	1.30	0.24	1.54	0.23	1.77	0.16	1.93	0.17	2.10	0.13	2.23	0.08	2.31		
14	0.98	0.46	1.44	0.36	1.80	0.26	2.06	0.19	2.25	0.13	2.38	0.09	2.47	0.05	2.52		
15	1.00	0.19	1.19	0.24	1.43	0.13	1.56	0.21	1.77	0.18	1.95	0.15	2.10	0.09	2.19		
16	1.00	0.20	1.20	0.22	1.42	0.23	1.65	0.20	1.85	0.17	2.02	0.16	2.18	0.12	2.30	0.09	2.39
17	1.00	0.21	1.21	0.23	1.44	0.18	1.62	0.22	1.84	0.17	2.01	0.15	2.16	0.11	2.27	0.09	2.36
18	1.03	0.21	1.24	0.19	1.43	0.22	1.65	0.18	1.83	0.16	1.99	0.15	2.14	0.11	2.25	0.11	2.36
19	1.05	0.19	1.24	0.21	1.45	0.19	1.64	0.19	1.83	0.18	2.01	0.13	2.14	0.13	2.27	0.09	2.36
20	1.07	0.22	1.29	0.21	1.50	0.20	1.70	0.19	1.89	0.15	2.04	0.15	2.19	0.13	2.32		
21	1.08	0.22	1.30	0.19	1.49	0.19	1.68	0.20	1.88	0.17	2.05	0.14	2.19	0.12	2.31		
22	1.08	0.25	1.33	0.20	1.53	0.18	1.71	0.18	1.89	0.16	2.05	0.14	2.19	0.11	2.30	0.08	2.38
23	1.08	0.44	1.52	0.37	1.89	0.36	2.25	0.06	2.31	0.12	2.43	0.07	2.50	0.05	2.55	0.03	2.58
24	1.09	0.22	1.31	0.20	1.51	0.21	1.72	0.19	1.91	0.16	2.07	0.14	2.21	0.11	2.32	0.08	2.40
25	1.11	0.28	1.39	0.23	1.62	0.21	1.83	0.19	2.02	0.15	2.17	0.14	2.31	0.09	2.40	0.07	2.47
26	1.11	0.29	1.40	0.23	1.63	0.21	1.84	0.19	2.03	0.15	2.18	0.12	2.30	0.09	2.39	0.08	2.47
27	1.13	0.27	1.40	0.24	1.64	0.23	1.87	0.19	2.06	0.15	2.21	0.12	2.33	0.09	2.42	0.06	2.48
28	1.15	0.21	1.36	0.21	1.57	0.21	1.78	0.17	1.95	0.17	2.12	0.12	2.24	0.07	2.31	0.07	2.38
29	1.17	0.24	1.41	0.21	1.62	0.20	1.82	0.18	2.00	0.14	2.14	0.13	2.27	0.10	2.37	0.07	2.44
30	1.19	0.29	1.48	0.25	1.73	0.21	1.94	0.17	2.11	0.13	2.24	0.13	2.37	0.09	2.46	0.06	2.52
31	1.23	0.27	1.50	0.23	1.73	0.19	1.92	0.18	2.10	0.11	2.21	0.09	2.30	0.08	2.38		
32	1.24	0.29	1.53	0.22	1.75	0.22	1.97	0.16	2.13	0.12	2.25	0.10	2.35	0.08	2.43	0.05	2.48
33	1.26	0.21	1.47	0.20	1.67	0.21	1.88	0.18	2.06	0.14	2.20	0.13	2.33	0.09	2.42	0.07	2.49
34	1.26	0.29	1.55	0.23	1.78	0.22	2.00	0.16	2.16	0.14	2.30	0.11	2.41	0.07	2.48	0.05	2.53
35	1.26	0.45	1.71	0.33	2.04	0.21	2.25	0.14	2.39	0.08	2.47	0.05	2.52	0.03	2.55		
36	1.28	0.23	1.51	0.20	1.71	0.19	1.90	0.17	2.07	0.14	2.21	0.12	2.33	0.08	2.41	0.07	2.48
37	1.28	0.25	1.53	0.21	1.74	0.19	1.93	0.17	2.10	0.14	2.24	0.10	2.34	0.09	2.43	0.06	2.49
38	1.29	0.26	1.55	0.21	1.76	0.20	1.96	0.16	2.12	0.14	2.26	0.10	2.36	0.04	2.40		
39	1.29	0.27	1.56	0.23	1.79	0.18	1.97	0.17	2.14	0.13	2.27	0.09	2.36	0.09	2.45	0.05	2.50
40	1.30	0.25	1.55	0.22	1.77	0.20	1.97	0.16	2.13	0.14	2.27	0.10	2.37	0.07	2.44		
41	1.30	0.29	1.59	0.24	1.83	0.20	2.03	0.16	2.19	0.12	2.31	0.11	2.42	0.07	2.49	0.04	2.53
42	1.31	0.21	1.52	0.21	1.73	0.17	1.90	0.17	2.07	0.13	2.20	0.12	2.32	0.08	2.40	0.02	2.42
43	1.33	0.29	1.62	0.24	1.86	0.20	2.06	0.16	2.22	0.09	2.31	0.11	2.42	0.05	2.47	0.04	2.51
44	1.36	0.26	1.62	0.21	1.83	0.19	2.02	0.16	2.18	0.12	2.30	0.09	2.39	0.08	2.47		
45	1.37	0.24	1.61	0.19	1.80	0.19	1.99	0.15	2.14	0.12	2.26	0.11	2.37	0.07	2.44	0.06	2.50
46	1.38	0.17	1.55	0.19	1.74	0.19	1.93	0.14	2.07	0.13	2.20	0.12	2.32	0.08	2.40	0.05	2.45
47	1.38	0.24	1.62	0.21	1.83	0.19	2.02	0.17	2.19	0.12	2.31	0.10	2.41	0.07	2.48		
48	1.41	0.28	1.69	0.22	1.91	0.20	2.11	0.15	2.26	0.12	2.38	0.09	2.47	0.06	2.53	0.04	2.57
49	1.41	0.44	1.85	0.30	2.15	0.19	2.34	0.11	2.45	0.06	2.51	0.04	2.55	0.03	2.58		
50	1.42	0.26	1.68	0.23	1.91	0.19	2.10	0.16	2.26	0.10	2.36	0.07	2.43	0.06	2.49	0.04	2.53
51	1.42	0.44	1.86	0.29	2.15	0.18	2.33	0.11	2.44	0.08	2.52	0.04	2.56	0.02	2.58	0.02	2.60
52	1.60	0.27	1.87	0.19	2.06	0.16	2.22	0.10	2.32	0.09	2.41	0.06	2.47	0.04	2.51	0.04	2.55
53	1.74	0.26	2.00	0.18	2.18	0.15	2.33	0.11	2.44	0.06	2.50	0.05	2.55	0.04	2.59		
54	1.76	0.26	2.02	0.18	2.20	0.14	2.34	0.10	2.44	0.06	2.50	0.05	2.55	0.04	2.59		

6) 연구성적의 평가

각 군의 실험성적은 이원배치법에 의한 분산분석(ANOVA)에 의해서 통계처리되었고 p-value는 Sheffe's test에 의해서 산출되었다.

III. 연 구 성 적

1. 골밀도 변화

1) 대퇴골 골간(femur shaft)의 골밀도 변화

Table 2 및 Figure 2에 제시된 바와 같이 대조군과 dexamethasone투여군의 골밀도는 실험기간의 경과에 따라 계속 감소되어 실험 16주에는 약물투여전에 비하여 현저한 감소를 보였으며, dexamethasone과 elcalcitonin투여군에서 실험 4주까지는 골밀도가 약간의 감소를 보이다가 실험 12주부터는 골밀도가 다시 증가되기 시작하여 실험 16주에는 약물투여전에 비하여 골밀도가 증가되었다. 또한 실험 16주의 각 군간의 골밀도의 성적은 dexamethasone 투여군(0.50)은 대조군(0.75)보다 유의하게 감소되었으며($P<0.05$), dexamethasone과 elcalcitonin투여군(1.12)에서는 대조군(0.75) 및 dexamethasone 투여군(0.50)에 비하여 현저한 골밀도의 증가가 있었다($P<0.001$).

2) 대퇴골두(femur head)의 골밀도 변화

대조군과 dexamethasone투여군의 골밀도는 약물투여후에 양군 공히 계속 감소되는 경향을 보였으며 실험 16주에는 약물투여전에 비하여 감소되었다. 그러나 dexamethasone과 elcalcitonin투여군의 골밀도는 실험 후부터 16주까지 계속 증가되어 실험 16주에는 약물투여전보다 많은 증가를 보였다. 한편, 실험 16주의 각 군별 골밀도의 차이는 dexamethasone 투여군(0.40)에서는 대조군(0.67)에 비하여 골밀도가 유의하게 감소되었으며($P<0.001$), dexamethasone과 elcalcitonin 투여군(1.70)은 대조군(0.67) 및 dexamethason투여군(0.40)에 비하여 골밀도의 많은 증가를 보였다($P<0.001$) (Table 3, Figure 3).

3) 요추의 골밀도 변화

요추의 실험 16주의 골밀도를 약물투여전과 비교하면, 대조군과 dexamethasone투여군에서는 골밀도가 모두 감소되었으며, dexamethasone과 elcalcitonin투여군은 약간의 골밀도의 증가를 보였다. 그리고 dexamethasone투여군(0.61)은 대조군(0.85)에 비하여 현저히 골밀도가 감소되었으며($P<0.001$), dexamethasone과 elcalcitonin투여군(1.03)은 dexamethasone

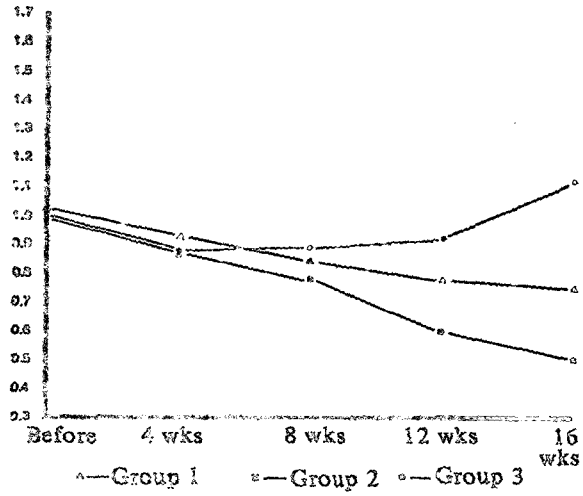

Fig. 2. Bone density expressed as aluminum step wedge thickness before and follow up 16 weeks in femur shaft.

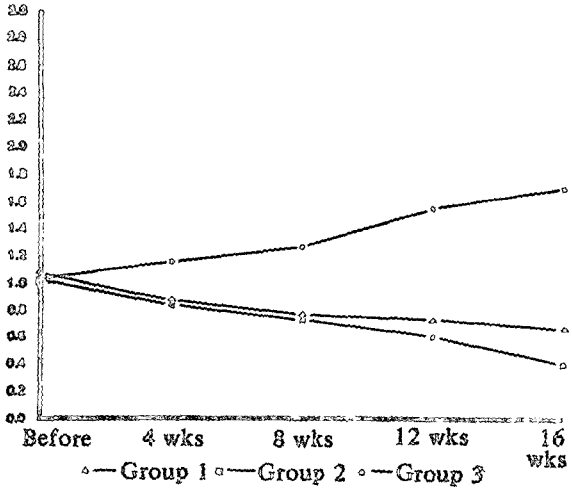

Fig. 3. Bone density expressed as aluminum step wedge thickness before and follow up 16 weeks in femur head.

Table 2. Bone density expressed as aluminum step wedge thickness before and follow up 16 weeks in femur shaft

	Group 1					Group 2					Group 3				
No.	Before	4wks	8wks	12wks	16wks	Before	4wks	8wks	12wks	16wks	Before	4wks	8wks	12wks	16wks
1	0.96	0.86	0.80	0.72	0.67	0.92	0.85	0.63	0.41	0.32	0.88	0.82	0.84	0.86	0.96
2	1.00	0.92	0.82	0.82	0.75	0.97	0.78	0.72	0.65	0.52	0.97	0.85	0.91	0.92	1.02
3	1.07	1.02	0.93	0.93	0.81	1.04	0.83	0.82	0.62	0.58	1.02	0.92	0.94	0.96	1.14
4	1.05	0.98	0.88	0.78	0.66	0.99	0.85	0.71	0.58	0.46	1.06	1.01	0.88	0.98	1.49
5	1.04	0.91	0.82	0.80	0.72	0.95	0.88	0.91	0.72	0.54	1.04	0.98	0.91	0.96	1.31
6	0.98	0.84	0.78	0.66	0.67	1.02	0.95	0.88	0.64	0.58	0.94	0.82	0.84	0.84	0.95
7	1.02	0.95	0.85	0.74	0.95	1.06	1.01	0.78	0.59	0.52	0.92	0.78	0.92	0.92	0.96
Mean	1.02	0.93	0.84	0.78	0.75	0.99	0.88	0.78	0.60	0.50	0.98	0.88	0.89	0.92	1.12
S.D.	0.04	0.06	0.05	0.08	0.10	0.05	0.07	0.09	0.09	0.08	0.06	0.08	0.04	0.05	0.19

Group 1 Vs Group 2 ; $p < 0.05$
Group 1 Vs Group 3 ; $p < 0.001$
Group 2 Vs Group 3 ; $p < 0.001$

Table 3. Bone density expressed as aluminum step wedge thickness before and follow up 16 weeks in femur head

	Group 1					Group 2					Group 3				
No.	Before	4wks	8wks	12wks	16wks	Before	4wks	8wks	12wks	16wks	Before	4wks	8wks	12wks	16wks
1	0.89	0.75	0.67	0.67	0.54	0.97	0.68	0.72	0.56	0.27	0.97	1.39	1.39	1.52	1.58
2	1.04	0.82	0.75	0.65	0.60	1.18	0.92	0.85	0.66	0.44	0.99	1.66	1.68	1.64	1.60
3	1.38	0.93	0.89	0.75	0.72	1.04	0.97	0.66	0.64	0.47	1.01	1.39	1.42	1.80	1.93
4	1.26	1.01	0.88	0.76	0.66	0.98	0.65	0.65	0.52	0.38	1.02	1.16	1.48	1.62	1.86
5	0.92	0.88	0.72	0.68	0.68	1.08	1.09	0.86	0.64	0.46	0.98	0.80	0.98	1.24	1.40
6	1.01	0.98	0.83	0.81	0.78	0.92	0.82	0.72	0.59	0.44	1.04	0.83	1.00	1.37	1.64
7	0.98	0.74	0.66	0.78	0.71	0.90	0.76	0.64	0.58	0.33	0.94	0.89	0.96	1.66	1.88
Mean	1.07	0.87	0.77	0.73	0.67	1.01	0.84	0.73	0.60	0.40	0.99	1.16	1.27	1.55	1.70
S.D.	0.17	0.10	0.09	0.06	0.07	0.09	0.15	0.09	0.05	0.07	0.03	0.31	0.27	0.18	0.18

Group 1 Vs Group 2 ; $p < 0.001$
Group 1 Vs Group 3 ; $p < 0.001$
Group 2 Vs Group 3 ; $p < 0.001$

투여군(0.61)에 비하여 이의 유의한 증가를 보였다(P<0.001) (Table 4, Figure 4).

2. 조골능 측정

1) Tc-99m MDP의 전신골섭취율의 경시적인 변화

대조군 및 dexamethasone투여군에서 Tc-99

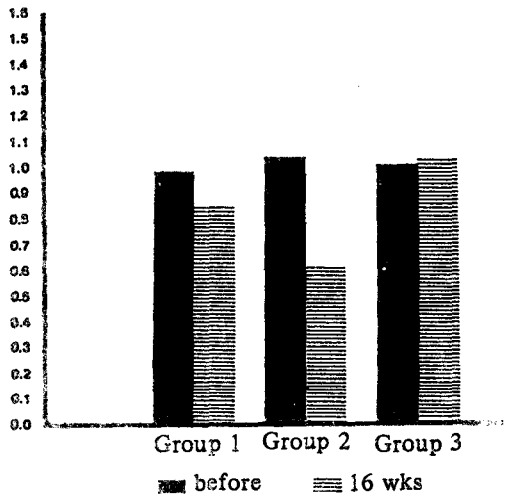

Fig. 4. Bone density expressed as aluminum step wedge thickness before and follow up 16 weeks in spine.

m MDP의 골섭취율이 계속 감소되어 실험 16주에는 약물투여전의 성적에 비하여 이의 골섭취율이 감소되었으며 dexamethasone과 elcalcitonin투여군의 골섭취율은 실험 8주까지는 25.55%에서 22.81%로 계속 감소되다가 실험 12주부터는 이의 골섭취율이 증가되기 시작하여 실험 16주에는 약물투여전과 비슷한 수준으로 회복되었다. 그리고 dexamethasone과 elcalcitonin투여군의 Tc-99m MDP 골섭취율(25.27%)은 dexamethasone투여군의 것(17.58%)에 비하여 유의한 증가를 보였다(P<0.05) (Table 5, Figure 5).

2) 적출된 요추와 대퇴골의 Tc-99m MDP의 골섭취율

(1) 요추의 Tc-99m MDP 골섭취율

dexamethasone투여군에서 이의 골섭취율(0.446%)은 대조군의 것(0.560%)에 비하여 유의한 감소를 보였으며(P<0.001), dexamethasone과 elcalcitonin투여군에서 이의 골섭취율(0.626%)은 dexamethasone투여군의 것(0.446%)에 비하여 현저하게 증가되어(P<0.001) 활발한 조골능이 있음을 알 수 있었다(Table 6, figure 6).

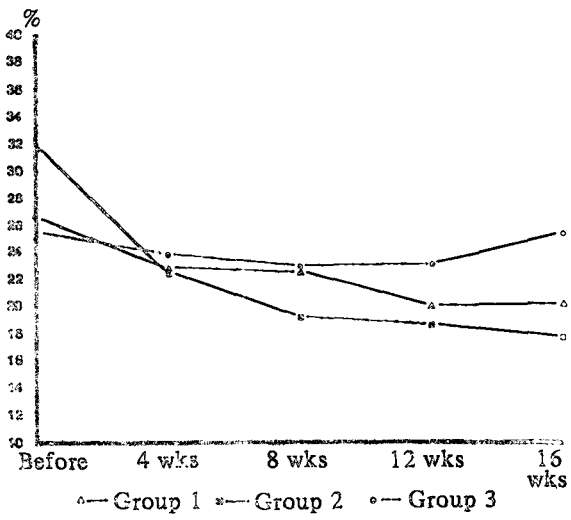

Fig. 5. ^{99m}Tc MDP retention before and follow up 16 weeks in whole body.

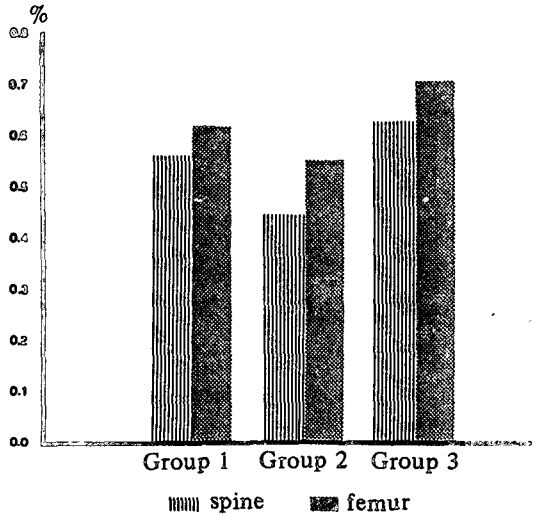

Fig. 6. Uptake of ^{99m}Tc MDP in spine and femur at 16 weeks.

Table 4. Bone density expressed as aluminum step wedge thickness before and follow up 16 weeks in spine

	Group 1		Group 2		Group 3	
No.	Before	16wks	Before	16wks	Before	16wks
1	0.94	1.01	1.14	0.68	0.92	1.09
2	0.98	0.92	0.94	0.52	0.88	1.02
3	0.94	0.85	1.02	0.65	0.88	0.96
4	1.06	0.88	1.02	0.66	1.00	0.99
5	1.02	0.68	1.06	0.53	1.29	1.04
6	1.01	0.92	1.02	0.61	1.20	1.06
7	0.97	0.72	1.10	0.63	0.89	1.05
Mean	0.99	0.85	1.04	0.61	1.01	1.03
S.D.	0.04	0.11	0.06	0.06	0.16	0.04

Group 1 Vs Group 2 ; $p < 0.001$
Group 2 Vs Group 3 ; $p < 0.001$

Table 5. ^{99m}Tc MDP retention before and follow up 16 weeks in whole body

(%)

	Group 1					Group 2					Group 3				
No.	Before	4wks	8wks	12wks	16wks	Before	4wks	8wks	12wks	16wks	Before	4wks	8wks	12wks	16wks
1	28.58	24.37	24.84	23.69	22.09	29.48	21.15	21.29	21.71	19.10	31.09	23.29	31.95	27.35	23.67
2	26.43	21.29	22.36	20.01	21.04	31.38	17.92	17.78	18.16	18.65	26.49	28.89	15.24	20.99	21.61
3	25.34	24.60	22.52	18.43	19.84	32.19	20.93	17.30	19.47	17.02	34.94	18.77	15.60	23.52	18.45
4	26.50	21.77	22.01	19.66	19.59	32.08	20.06	16.13	15.81	17.69	30.50	16.70	27.25	21.64	37.69
5	31.91	27.78	20.60	20.31	20.13	30.07	31.90	24.45	17.66	16.56	20.62	28.29	23.03	22.86	17.38
6	22.65	20.15	22.51	19.26	18.58	36.77	19.75	15.50	18.29	16.43	18.10	25.95	19.75	21.79	38.61
7	25.23	18.58	22.24	18.16	19.31	29.40	26.83	21.61	18.53	17.59	17.11	24.45	26.84	22.34	19.48
Mean	26.66	22.65	22.44	19.93	20.08	31.62	22.65	19.15	18.52	17.58	25.55	23.76	22.81	22.93	25.27
S.D.	2.70	2.89	1.16	1.70	1.08	2.36	4.56	3.08	1.66	0.94	6.49	4.26	5.83	1.96	8.37

Group 2 Vs Group 3 ; $p < 0.05$

Table 6. Uptake of ^{99m}Tc MDP in spine and femur at 16 weeks (%)

	SPINE			FEMUR		
No.	Group 1	Group 2	Group 3	Group 1	Group 2	Group 3
1	0.594	0.463	0.566	0.616	0.493	0.842
2	0.468	0.475	0.650	0.682	0.537	0.622
3	0.568	0.340	0.651	0.448	0.582	0.840
4	0.543	0.462	0.671	0.528	0.547	0.612
5	0.621	0.496	0.670	0.583	0.536	0.651
6	0.576	0.431	0.599	0.587	0.552	0.700
7	0.547	0.457	0.573	0.877	0.607	0.661
Mean	0.560	0.446	0.626	0.617	0.551	0.704
S.D.	0.045	0.047	0.041	0.126	0.034	0.091

Group 1 Vs Group 2 ; $p < 0.001$ Group 2 Vs Group 3 ; $p < 0.05$

Group 2 Vs Group 3 ; $p < 0.001$

Table 7. Osteocalcin levels before and follow up 16 weeks in plasma (ng/dl)

	Group 1					Group 2					Group 3				
No.	Before	4wks	8wks	12wks	16wks	Before	4wks	8wks	12wks	16wks	Before	4wks	8wks	12wks	16wks
1	5.02	4.33	3.92	3.74	2.87	5.20	4.28	2.97	4.13	3.62	4.66	4.71	4.23	3.68	4.37
2	3.91	4.88	3.72	4.03	5.65	5.25	4.49	3.37	3.32	2.86	4.89	4.68	4.47	4.71	4.87
3	5.18	4.38	3.19	3.30	3.14	5.11	4.63	3.42	2.30	2.30	5.03	4.10	4.70	4.38	3.42
4	4.56	4.39	4.59	2.57	3.05	4.33	4.49	3.57	3.43	3.00	4.89	4.50	4.35	2.92	4.99
5	3.98	3.94	4.85	3.93	3.23	5.02	4.15	3.64	3.20	3.23	4.55	4.91	4.04	4.11	4.51
6	4.92	4.05	4.16	4.46	4.00	3.89	4.11	3.43	2.59	2.70	4.91	2.91	3.47	4.22	4.92
7	4.61	4.31	4.07	3.66	2.57	5.40	4.38	4.45	2.94	3.08	4.83	4.46	4.54	4.32	4.52
Mean	4.60	4.33	4.07	3.67	3.50	4.89	4.36	3.55	3.13	2.97	4.82	4.32	4.26	4.05	4.51
S.D.	0.46	0.28	0.51	0.56	0.97	0.52	0.18	0.42	0.55	0.38	0.15	0.62	0.38	0.54	0.50

Group 2 Vs Group 3 ; $p < 0.001$

(2) 대퇴골에서의 Tc-99m MDP 골섭취율

dexamethasone투여군, 대조군, dexamethasone과 elcalcitonin투여군의 순으로 이의 골섭취율이 높게 나타났으며 dexamethasone과 elcalcitonin투여군에서 이의 골섭취율(0.704%)은 dexamethasone투여군의 골섭취율(0.551%)에 비하여 유의한 증가를 보였다($P<0.05$) (Table 6, Figure 6).

(3) 혈장내 osteocalcin치의 경시적인 변화

대조군 및 dexamethasone투여군에서의 osteocalcin치는 16주까지 계속 감소되는 성적을 보였으며 dexamethasone과 elcalcitonin투여군에서는 osteocalcin치가 실험 12주까지는 감소되는 경향을 보이다가 실험 16주에는 실험전 및 실험 4주의 성적과 유사한 수준으로 증가되었다. 또한 dexamethasone과 elcalcitonin투여군에서 실험 16주의 osteocalcin치(4.51 ng/dl)는 dexamethasone투여군의 것 (2.97 ng/dl)과 비교할 때 많은 증가가 있었다($P<0.01$). 또한 Tc-99m MDP 전신골섭취율과 혈장내 osteocalcin치는 높은 상관관계를 이루었다 (Table 7, Figure 7, 8).

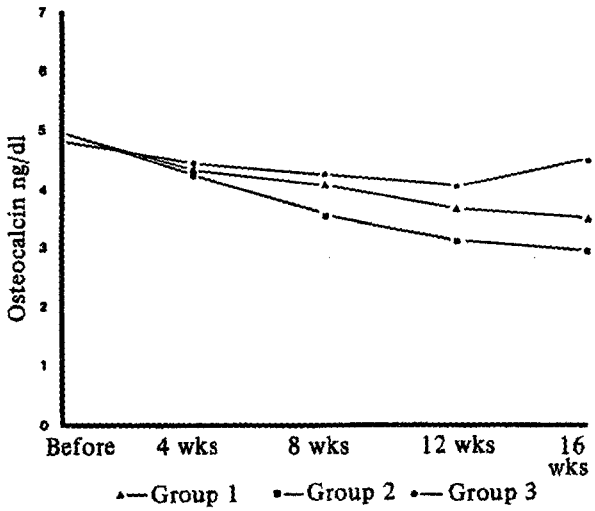

Fig. 7. Osteocalcin levels before and follow up 16 weeks in plasma.

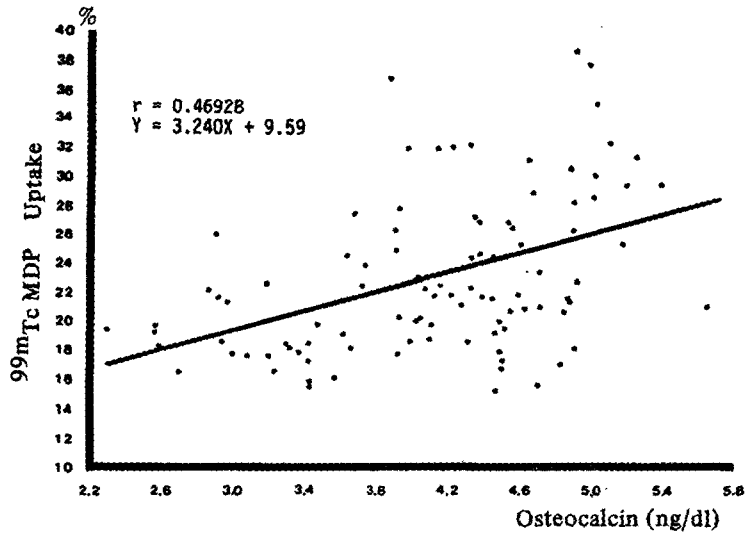

Fig. 8. Correlation of ^{99m}Tc MDP uptake and plasma osteocalcin levels.

IV. 총괄 및 고찰

골송조증은 골의 화학적 조성에는 변화가 없으나 단위용적내의 골량의 감소가 초래되는 것으로서 골의 무기질성 조직이 계속 감소되어 피질골이 얇아지고 해면골의 골소주의 수와 크기가 감소된다[58,59]. 골량의 정도는 유전적인 요인에 의하여 결정되는데 이러한 유전적인 요인은 영양, 운동, 흡몬 그리고 여러가지 환경요인에 의해서 변화될 수 있다[59,60].

골량의 손실을 일으키는 골송조증은 원발성형과 속발성형으로 대별되는데 원발성 골송조

증에는 폐경후 골송조증과 노인성 골송조증이 있다[61]. 폐경후의 골송조증은 estrogen의 감소로 인하여 부갑상선홀몬이 과다분비됨으로써 이 홀몬의 골흡수작용에 대한 골조직의 감수성 증대가 원인[62,63]으로서 받아들여지고 있으나 서서히 골량이 감소되는 노인성 골송조증의 원인은 아직까지 분명히 밝혀지지 못하고 있다. 속발성 골송조증은 갑상선기능항진증[64], Cushing증후군[1,2], 선단거대증, 당뇨병, 부갑상선기능항진증[13,14], 알콜, glucocorticoid[15,16], heparin등에 의한 약물, 백혈병, 임파종등의 악성 종양, 유전성 질환, 근이영양증[60]등에 의하여 유발된다. glucocorticoid에 의한 골손실은 골흡수의 증가와 골형성의 억제에 기인[6,10]되는데, 골흡수의 증가는 파골세포에 대한 glucocorticoid의 직접적인 자극 또는 부갑상선홀몬의 분비증가에 의한 간접적인 효과[6,12,65,66]에 의한 것으로 여겨진다.

Wong등[7]은 시험관내 실험에서 glucocorticoid가 부갑상선홀몬이나 1,25 dihydroxy cholecalciferol($1,25(OH)_2D_3$)에 대한 골세포의 반응을 증가시킨다고 하였다. glucocorticoid가 장관에서 칼슘의 흡수를 억제하는 것은 잘 알려져 있는데 Hahn등[67]은 glucocorticoid의 장관의 칼슘 흡수 억제는 이 홀몬이 비타민 D의 25-OH-D 또는 $1,25(OH)_2D_3$로의 수산화에 영향을 미치지 않으며 장관세포의 calcium transport process에 직접 영향을 준다고 보고하였다. 그 밖에 glucocorticoid는 이의 투여초기에 교원질합성과 alkaline phosphatase 역가를 다소 증가시키지만 이의 주된 직접적인 효과는 골형성의 억제[6,15]인 듯하다. 골형성의 감소는 이 홀몬에 의한 조골세포의 기능억제, 즉 기존 조골세포의 교원질 및 osteocalcin의 합성 감소와 전구세포 분화의 감소로 나타난다[4,5,10]. glucocorticoid의 장기사용에 의한 골결핍증을 감소시키기 위하여, 칼슘과 비타민 D투여[16]등에 의한 장관에서의 칼슘 흡수를 증가시켜 부갑상선홀몬의 분비를 감소시키는 방법등이 제시되었으나, 이들 방법들에는 $1,25(OH)_2D_3$에 의한 파골세포의 억제와 함께 조골세포의 억제가 나타나는 문제점이 있으며 또한 고칼슘뇨증에 의한 신석증의 위험이 커지므로 이뇨제의 사용이 필요하기도 하다. 특히 비타민 D를 사용할 때에는 비타민 D 중독증과 신장 및 혈관손상을 고려하여 주기적인 혈청칼슘 농도를 측정하여야 하는등 부작용이 크다[6,19]. 이들 외에 최근에는 골흡수를 감소시키는 효과를 지닌 것으로 알려진 calcitonin이 임상에 이용되고 있다.

calcitonin과 glucocorticoid간에는 길항작용이 있어서, Thompson등[56]과 Eliel등[57]은 calcitonin에 의한 골흡수감소와 직접 관련되는 저칼슘혈증이 cortisone의 투여로 억제되지만 calcitonin의 투여량을 증가시키면 calcitonin에 대한 cortisone의 억제효과가 상쇄된다고 하였으며, Nishizawa등[68]은 골조직에 대한 calcitonin의 효과는 생리적 농도보다는 약리적인 농도에서 기대되며 약물의 농도에 따라 반응의 차이가 있다고 하였다. 본 연구에서는 Orimo[32]의 약량적용법에 따라 glucocorticoid로는 dexamethasone 0.5mg/kg을, calcitonin으로는 elcalcitonin 1μ unit/kg을 주2회 근육주사하였다.

한편 Matthews등[69]은 calcitonin이 조골세포에 대하여 직접 작용을 하지는 않는다고 하였으나 최근에 calcitonin이 골형성의 자극제로서 역활을 한다는 연구[20-24]들이 많이 보고되고 있다. 그러나 혈장 calcitonin농도와 골무기질함량간에는 직접적인 상관관계는 아직 확실히 증명되지 못한 실정이다. 따라서 본 연구에서는 Tc-99m MDP의 골섭취율과 혈장내 osteocalcin치를 측정하여 calcitonin의 조골능을 평가하였다. 본 연구에서는 Anderson등[53]과 Inoue등[52]의 연구방법을 참조로 하여 X선 필름 cassette에 aluminum step wedge와 실험동물을 위치시킨 후 촬영된 X선 사진상에서 photodensitometer를 이용하여 골밀도를 측정하였다. 이 결과, glucocorticoid투여군은 대퇴골간, 대퇴골두 및 요추에서 공히 골밀도가 현저히 감소되었으나 glucocorticoid와 calcitonin투여군에서는 관찰한 모든 골의 골밀도가 증가되어 선학들의 연구보고들[40-42]과 부합되는 연구성적을 얻었다.

또한 대퇴골간, 대퇴골두 및 요추에서의 골밀도는 모두 glucocorticoid투여군과 glucocorticoid와 calcitonin투여군간에는 유의한 차이가 있었다. 해면골이 많은 대퇴골두와 피질골이 많은 대퇴골간과를 비교하면 대퇴골두가 대퇴골간에 비하여 골밀도의 많은 감소를 보였으며 glucocorticoid와 calcitonin투여군에서는 대퇴골간에 비하여 대퇴골두에서 현저한 골밀도의 증가가 있었다. 이와같이 대퇴골두와 대퇴골간간의 glucocorticoid에 의한 골형성억제와 calcitonin의 골흡수억제 정도의 차이는 골대사에 관여되는 세포외액과 접하는 표면적이 피질골보다 해면골이 10배 정도 크다는 Frost[70]의 연구결과와 해면골이 피질골보다 파괴정도가 크다는 선학들의 연구보고 [1,2,10,12]와도 일치된다.

본 실험에서는 glucocorticoid에 의하여 유발된 골량의 감소와 calcitonin투여에 의한 골형성을 측정 평가하고자 Tc-99m MDP에 의한 골스캔법을 이용하였다. 골스캔법은 Tc-99m MDP등이 calcium hydroxyapatite crystal에 이온교환 또는 흡착되는 기전을 이용하는 것으로 이의 골섭취정도는 주로 골의 교체속도와 혈류량에 의하여 결정되며, Tc-99m MDP의 잔류는 정상인에서 뇨중 creatinin배설과 역상관관계가 있는데 Tc-99m MDP잔류의 증가는 골형성의 석회화 과정을 반영[71]한다. Davie등[72]은 골교체가 빠른 골송조증에서는 Tc-99m MDP잔류가 많게 관찰되는데 이 경우 칼슘이나 비타민 D를 투여하면 오히려 감소된다는 사실에서 조골세포에 의한 미성숙 유골의 생산이 증가된 소견과 일치하며 골흡수가 항진된 결과로 골형성이 증가된 것으로 설명되고 있다. Markler등[73]은 Tc-99m MDP를 이용한 골스캔에서 최대 골방사능은 65분에 나타나나 contrast(표적 대 주변방사능의 비)는 6시간까지 지속적으로 증가되고 Tc-99m의 물리적 반감기가 6시간이므로 이를 주사한 후 2시간이 골스캔에 가장 적합하다고 하였다. 따라서 본 연구에서도 animal well counter를 사용하여 Tc-99m MDP의 주사량에 대한 골섭취율을 주사후 2시간에 산출하였다.

한편, Osteocalcin(BGP : Bone Gla Protein)은 조골세포에서 합성되며 hydroxyapatite와 높은 친화력을 갖는 골기질의 구성성분이다[5,74]. 혈장내 osteocalcin의 농도는 상대적인 미성숙 유골용적과 이의 표면, 골형성율과 높은 상관관계가 있으며[75] 이는 골격계의 무기물 침착에 관여하여 골의 재형성능을 반영하고 특히 corticosteroid치료시에 혈장 osteocalcin치는 조골능을 시사한다[5,75]. Reid등[5]은 glucocorticoid를 장기간 투여한 환자에서 혈장 osteocalcin치가 정상인에 비하여 약 50%정도 감소하였다고 보고한 바 있다. 본 실험의 결과, 대조군과 dexamethasone 단독투여군 모두에서 Tc-99m MDP의 골섭취율과 혈장 osteocalcin치가 실험기간의 경과에 더불어 감소되었고 실험 16주에는 양군 모두 유의한 감소가 있었는데 glucocorticoid투여군에서 현저한 감소를 보였다. 이는 glucocorticoid의 투여에 기인한 골흡수부위 및 골흡수의 증가, 파골세포수의 증가와 이의 활성화, 조골세포능의 억제로 인한 골형성의 상대적인 감소에 기인된 결과라고 생각된다. 또한 glucocorticoid와 calcitonin투여군에서는 실험전부터 실험후 12주까지는 Tc-99m MDP의 섭취율과 혈장 osteocalcin치가 모두 감소되는 경향을 보이다가 실험 16주에는 실험전의 수준으로 회복되었다. 실험 12주까지 이들이 감소된 결과는 calcitonin의 위액과 위산의 분비억제작용, 식욕저하[32] 외에 이의 투여량에도 영향을 받은 것으로 추정되며 그 후 실험동물의 식욕등이 회복되어 실험 16주에는 실험전의 수준으로 회복된 것으로 사료된다. 이는 폐경기 이후의 골송조증에서 calcitonin의 투여로 골무기질 함량과 전신칼슘량이 증가하였다는 선학들의 연구보고[24,76]와도 일치되고 있다.

본 실험에서 관찰된 골밀도, Tc-99m MDP의 섭취율 및 혈장 osteocalcin치는 골형성의 정도를 나타내는 것으로 glucocorticoid와 calcitonin투여군에서 glucocorticoid투여군에 비해서 실험 16주에 Tc-99m MDP골섭취율 및 혈장 osteocalcin치가 유의한 증가를 보이는 것은 glucocorticoid에 의한 골형성억제가

calcitonin에 의해 예방된 결과이며 또한 calcitonin이 파골세포의 골흡수를 억제하는 이외에 골형성을 촉진하는 효과가 있음을 시사해 주는 것으로 사료된다.

glucocorticoid에 의한 골손실과 운동장애에 의한 골손실의 기전은 상이하지만 요추의 골밀도 및 Tc-99m MDP 골섭취율의 변화가 비슷한 양상을 보이는 것은 calcitonin의 골형성 촉진효과에 의한 것이라고 생각되며 앞으로 전신 중성자방사화분석법[49,50], 골의 건조중량과 회분중량의 측정[55], histomorphometry[77,78], 방사성 칼슘의 흡착법[65]등을 이용한 계속적인 비교연구가 필요할 것으로 사료된다.

V. 결 론

glucocorticoid의 장기투여로 유발되는 골손실이 calcitonin에 의하여 예방될 수 있는지를 평가하고 calcitonin이 파골세포 이외에 조골세포에도 자극기능을 가지는지를 구명하기 위하여 본 연구를 시도하였다. 저자는 백서에서 운동장애를 일으킨 후 골손실의 정도를 평가하기 위하여서는 dexamethasone 0.5mg/kg을 주 2회씩, 그리고 dexamethasone으로 인한 골손실의 회복상을 관찰하기 위하여서는 dexamethasone 0.5mg/kg과 elcalcitonin 1μ unit/kg을 주 2회씩 근육주사하였다. 이들 실험군에서 요추와 대퇴골의 주사전과 주사후의 골밀도는 aluminum step wedge를 부착한 X선 사진상을 photodensitometer로 측정하였고 조골능은 Tc-99m MDP 골섭취율과 혈장 osteocalcin치로 평가하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 대퇴골에서의 골밀도는 해면골이 많은 두부가 피질골이 많은 골간에 비하여 현저히 감소되었다.

2. glucocorticcid투여군에서는 요추와 대퇴골에서 골밀도가 공히 감소되었으며, glucocorticoid와 calcitonin의 투여군에서는 glucocorticoid투여군에 비하여 골밀도가 증가되었다.

3. Tc-99m MDP의 골섭취율은 glucocorticoid투여군에서는 유의하게 감소되었으나, glucocorticoid와 calcitonin투여군에서는 실험 12주부터 이의 골섭취율이 증가되었다.

4. 혈장 osteocalcin치는 glucocorticoid투여군에서는 시간이 경과됨에 따라 서서히 감소되었고, glucocorticoid와 calcitonin투여군에서는 실험 12주부터 혈장 osteocalcin치가 증가되었다.

REFERENCES

1. Sussman, M.L., and Copleman, B.: The roentgenographic appearance of the bones in Cushing's syndrome. Radiology, 39: 288-292, 1942.
2. Howland, W.J., Pugh, D.G., and Sprague, R.G.: Roentgenologic changes in the skeletal system in Cushing's syndrome. Radiology, 71:69-78, 1968.
3. Dykman, T.R., Gluck, O.S., Murphy, W.A., Hahn, T.J., and Hahn, B.H.: Evaluation of factors associated with glucocorticoid-induced osteopenia in patients with rheumatic diseases. Arthritis Rheum., 28:361-368, 1985.
4. Chen, T.L., and Feldman, D.: Glucocorticoid receptors and actions in subpopulations of cultured rat bone cells. Mechanism of dexamethasone potentiation of parathyroid hormone-stimulated cyclic AMP production. J. Clin. Invest., 63:750-758, 1979.
5. Reid, I.R., Chapman, G.E., Fraser, T.R.C., Davies, A.D., Surus, A.S., Meyer, J. Huq, N.L., and Ibbertson, H.K.: Low serum osteocalcin levels in glucocorticoid treated asthmatics. J. Clin. Endocrinol. Metab., 62:379-383, 1986.
6. Hahn, T.J., Halsteal, L.R., Teitelbaum, S.L., and Hahn, B.H.: Altered mineral metabolism in glucocorticoid-induced osteo-

penia: effect of 25 hydroxyvitamin D administration. J. Clin. Invest., 64:655-665, 1979.

7. Wong, G.L., Lukert, B.P., and Adams, J.S.: Glucocorticoids increase osteoblast-like bone cell response to 1,25 $(OH)_2D_3$. Nature, 285:254-257, 1980.
8. Kimberg, D.V., Baerg, R.D., Gershon, E., and Gracidusius, R.T.: Effect of cortisone treatment on the active transport of calcium by the small intestine. J. Clin. Invest., 50: 1309-1321, 1971.
9. Frost, H.M., and Villaneuva, A.R.: Human osteoblastic activity. III. The effect of cortisone on lamellar osteoblastic activity. Henry Ford Hosp. Med. Bull., 9:97-99, 1961.
10. Jawsey, J., and Riggs, B.L.: Bone formation in hypercortisonism. Acta Endocrinol., 63: 21-28, 1970.
11. Soffer, L.J., Iannaccone, A., and Gabrilove, J.L.: Cushing's syndrome: a study of fifty patients. Am. J. Med., 30:129-146, 1961.
12. Fucik, R.F., Kukreja, S.C., and Hargis, C.K.: Effect of glucocorticoids on function of the parathyroid glands in man. J. Clin. Endocrinol. Metab., 40:152-155, 1975.
13. Reeve, J., Meunier, P.J., Parsons, J.A., Bernat, M., Bijvoet, O.L.M., Courpron, P., Edouard, C., Klenerman, L., Neer, R.M., Renier, J.C., Slovik, D., Visman, F.J.F.E., and Potts, J.T. Jr.: Anabolic effects of human parathyroid hormone fragment on trabecular bone in involutional osteoporosis: a multicentre trial. Br. Med. J., 280:1340-1344, 1980.
14. Tam, C.S., Heersche, J.N.M., Murray, T.M., Parsons, J.A.: Parathyroid hormone stimulates the bone apposition rate independently on its resorptive action. Differential effects of intermittent and continuous administration. Endocrinology, 110:506-512, 1982.
15. Allen, D., Adinoff, A.D., Hollister, J.R.: Steroid-induced fracture and bone loss in patients with asthma. N. Engl. J. Med., 309: 265-268, 1983.
16. Dykman, T.R., Haralson, K.M., Gluck, O.S., Murphy, W.A., Teitelbaum, S.C., Hahn, T.J., and Hahn, B.H.: Effect of oral 1,25-dihydroxyvitamin D and calcium on glucocorticoid induced osteopenia in patients with rheumatic disease. Arthritis Rheum., 27:1336-1343, 1984.
17. Curtiss, P.H., Clark, W.S., and Herndin, C.H.: Vertebral fractures resulting from prolonged cortisone and corticotropin theraphy. JAMA, 156:467-469, 1954.
18. Sheagren, J.M., Jawsey, J., Bird, D.C., Gurton, M.E., and Jacobs, J.B.: Effect on bone growth of daily versus alternate-day corticosteroid administration: an experimental study. J. Lab. Clin. Med., 89:120-130, 1977.
19. Anning, S.T., Dawson, J., Dolby, D.E., and Ingram, J.T.: The toxic effects of calciferol. Q.J. Med., 17:203-227, 1948.
20. Delling, G., and Glueckselig, W.: The effect of calcitonin on the regeneration of circumscribed tibia defects and on mineral content of bone in the rat. Isr. J. Med. Sci., 7:367-368, 1971.
21. Delling, G., Shafer, A., and Ziegler, R.: The effect of calcitonin on fracture healing and ectopic bone formation in the rat. In calcitonin, proceedings of the second symposium on thyrocalcitonin and the c cells. Edited by Selwyn Tayor, pp. 175-181, London, William Heinemann Medical Books Ltd., 1970.
22. Delling, G., Shafer, A., Schleicher, H.J.,

and Ziegler, R.: The effect of calcitonin on disuse atrophy of bone in the rat. Calcif. Tissue Res., 6:143-150, 1970.

23. Wase, A.W., Peterson, A., Rickes, E., and Solewski, J.: Some effects of thyrocalcitonin on the calcium metabolism of the rat. Endocrinology, 79:687-691, 1966.
24. Wase, A.W., Solewski, J., Rickes, E., and Seidenberg, J.: Action of thyrocalcitonin on bone. Nature, 214:388-389, 1967.
25. Copp, D.H., Cameron, E.C., Cheney, B.A., Davidson, A.G.F., and Henze, K.G.: Evidence for calcitonin-A new hormone from the parathyroid that lowers blood calcium. Endocrinology, 70:638-649, 1962.
26. Foster, G.V., Baghdiantz, A., Kumar, M.A., Slack, E., Soliman, H.A., and MacIntyre, I.: Thyroid origin of calcitonin. Nature, 202: 1303-1305, 1964.
27. Hirsch, P.F., and Munson, P.L.: Importance of the thyroid gland in the prevention of hypercalcemia in rats. Endocrinology, 79: 655-658, 1966.
28. Copp, D.H., Cockcroft, D.W., and Kueh, Yankoon: Ultimobranchial origin of calcitonin. Hypocalcemic effect of extracts from chicken glands. Can. J. Physiol. Phamacol., 45:1095-1099, 1967.
29. Copp, D.H., and Parkes, C.O.: Isolation of calcitonin from ultimobranchial glands of chickens and dogfish. In parathyroid hormone and thyrocalcitonin (calcitonin) proceedings. Edited by R.V. Talmage and L.F. Belanser, pp. 74-82, New York, Excerpta Medica Foundation, 1968.
30. Bell, N.H., Barrett, R.J., and Patterson, R.: Effects of porcine thyrocalcitonin on serum calcium, phosphorous and magnesium in the monkey and in man. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 123:114-118, 1966.
31. Hirsch, P.F., Voelkel, E.F., and Munson, P.L.: Thyrocalcitonin: Hypocalcemic hypophosphatemic principle of the thyroid gland. Science, 146:412-413, 1964.
32. 折茂肇：カルチトニンと 骨粗鬆症, 骨粗鬆症研究の進歩, 第二巻, 第三部, 第6回 骨粗鬆症研究会 記録, pp. 33－52, 1986.
33. Tiegs, R.D., Body, J.J., Barta, J.M., and Heath, H. III: Secretion and metabolism of monomeric human calcitonin: Effects of age, sex, and thyroid damage. J. Bone Miner. Res., 1:339-349, 1986.
34. Stevenson, J.C., Hillyard, C.J., and MacIntyre, I.: A physiological role for calcitonin: Protection of the maternal skeleton. Lancet, 13:769-770, 1979.
35. Chambers, T.J., and Magnus, C.J.: Calcitonin alters behavior of isolated osteoclasts. J. Pathol., 136:27-40, 1982.
36. Chambers, T.J., and Moore, A.: The sensitivity of isolated osteoclasts to morphological transformation by calcitonin. J. Clin. Endocrinol. Metab., 57:819-824, 1983.
37. Chambers, T.J., Fuller, K., McSheehy, P.M.J., and Pringle, J.A.S.: The effect of calcium regulating hormones on bone resorption by isolated human osteoclastoma cells. J. Pathol., 145:297-305, 1985.
38. Chambers, T.J., McSheehy, P.M.J., Thomson, B.M., and Fuller, K.: The effect of calcium-regulating hormones and prostaglandins on bone resorption by osteoclasts disagreegated from neonatal rabbit bones. Endocrinology, 60:234-239, 1985.
39. Dokoh, S., Fukunaga, M., Yamamoto, I., Torizuka, K., and Morita, R.: Evaluation by using radionuclide uptake of bone in Paget's disease of bone: Special reference to treatment with calcitonin. Radioisotope, 37: 339-342, 1988.

40. Fujita, T., Orimo, H., Ohata, M., Yoshikawa, M., Nakanishi, K., and Misaka, E.: Prevention of experimental bone atrophy by thyrocalcitonin. Endocrinol. Jpn., 15:8-12, 1968.
41. Thompson, J.S., Palmieri, G.M.A., and Crawford, R.L.: The effect of porcine calcitonin on osteoporosis induced by adrenal cortical steroids. J. Bone Joint Surg., 54:1491-1499, 1972.
42. Gruber, H.E., Ivey, J.L., Baylink, D.J., Matthews, M., Nelp, W.B., and Sisom, K.: Long-term calcitonin therapy in postmenopausal osteoporosis. Metabolism, 33:295-303, 1984.
43. Richardson, M., Genant, H.K., Cann, C.E., et al.: Assessment of metabolic bone diseases by quantitative computed tomography. Clin. Orthop., 195:224-238, 1985.
44. Wahner, H.W., Dunn, W.L., Mazess, R.B., Towsley, M., Lindsay, R., Markhard, L., and Dempster, D.: Dual-photon Gd-153 absorptiometry of bone. Radiology, 156: 203-206, 1985.
45. Fukunaga, M., Otsuka, N. and Ono, S., et al.: Quantification of bone mineral density at 3rd lumbar vertebra by dual photon absorptiometry in healthy subjects. Jpn. J. Nucl. Med., 24(4): 469-473, 1987.
46. Wahner, H.W.: Single-and dual-photon absorptiometry in osteoporosis and osteomalacia. Semin. Nucl. Med., 17:305-315, 1987.
47. Audran, M., Basle, M.F., and Gaiiand, F., et al.: X-ray microanalysis. I-125 single-photon absorptiometry and histomorphometry of bone tissue in post-menopausal osteoporosis, in Proceedings of the European Nuclear Medicine Congress, London, September 3-6, Braunschwig, Amersham Buchler GmbH, p. 117, 1985.
48. Prichard, D.J., and Berquist, T.H.: Role of biopsy, Diagnosis and management of metastatic bone disease. Raven Press, pp. 63-72, 1988.
49. Nelp, W.B., Palmer, H.E., Murano, R., Pailthorp, K., Hinn, G.M., Rich, C., William. J.L., Rudd, T.G., and Denney, J.D.: Measurement of total body calcium (bone mass) in vivo with the use of total body neutron activation analysis. J. Lab. Clin. Med., 76: 151-162, 1970.
50. Manzke, E., Chesnut, C.H. III, Wergedal, J.E., Baylink, D.J., and Nelp, W.B.: Relationship between local and total bone mass in osteoporosis. Metabolism, 24:605-615, 1975.
51. Johnston, C.C. Jr., and Epstein, S.: Clinical, biochemical, radiographic, epidemiologic and economic features of osteoporosis. Orthop. Clin. North Am., 12:559-569, 1981.
52. Inoue, T., Kusida, K., Miyamoto, S., Sumi, Y., Orimo, H., Yamashida, G.: Quantitative measurement of bone density on X-ray picture. J. Jpn. Orthop. Ass., 57:1923-1936, 1983.
53. Anderson, J.B., Shimmins, J., and Smith, D.A.: A new technique for the measurement of metacarpal density. Br. J. Radiol., 39: 443-450, 1966.
54. Smith, D.M., Johnston, C.C. Jr., and Yu, P.L.: In vivo measurement of bone mass: its use in demineralized states such as osteoporosis. JAMA, 219:325-329, 1972.
55. Rustgi, S.N., Siegel, J.A., Braunstein, M., Craven, J.D., and Greenfield, M.A.: Accuracy of bone mineral data. A.J.R., 135: 275-1277, 1980.
56. Thompson, J.S., Palmieri, G.M.A., Eliel, L.P., and Cutler, G.A.: Effects of cortisone

and adrenalectomy on the responses to thyrocalcitonin. Endocrinology, 83:470-474, 1968.

57. Eliel, L.P., Palmieri, G.M.A., Thompson, J.S., Bird, P.C., and Hawrylko, J.: The relationships between adrenal cortical steroids, parathyroid extract, and calcitonin. Pediatrics, 47:Supplement 2:229-238, 1971.
58. Consensus Conference: Osteoporosis. JAMA, 252:799-802, 1984.
59. Hahn, T.J., Westbrook, S.L., and Halstead, L.R.: Cortisol modulation of osteoblast metabolic activity in cultured neonatal rat bone. Endocrinology, 114:1864-1870, 1984.
60. Frost, H.M.: Treatment of osteoporosis by manipulation of coherent bone cell populations. Clin. Orthop., 143:227-244, 1979.
61. Morgan, D.B.: Aging and osteoporosis, in particular spinal osteoporosis. Clin. Endocrinol. Metab., 2:187-201, 1973.
62. Riggs, B.L., and Melton, L.J. III: Involutional osteoporosis. N. Engl. J. Med., 314: 1976-1985, 1986.
63. Cummings, S.R., Kelsey, J.L., Nevit, M.C., and O'down, K.J.: Epidemiology of osteoporosis and osteoporotic fractures. Epidemiol. Rev., 7:178-208, 1985.
64. Lukert, B.P., Higgin, J.C., and Stoskopf, M.M.: Serum osteocalcin is increased in patients with hyperthyroidism and decreased in patients receiving glucocorticoids. J. Clin. Endocrinol. Metab., 62, 5:1056-1058, 1986.
65. Stern, P.H.: Inhibition by steroids of parathyroid hormone-induced Ca-45 release from embryonic rat bone in vitro. J. Pharmacol. Exp. Ther., 168:211-217, 1969.
66. Raisz, L.G., Trummel, C.L., Wener, J.A., and Simmons, H.: Effect of glucocorticoids on bone resorption in tissue culture. Endocrinology, 90:961-967, 1972.
67. Hahn, T.J., Halstead, L.R., and Baran, D.T.: Effects of short term glucocorticoid administration on intestinal calcium absorption and circulating vitamin D metabolite concentrations in man. J. Clin. Endocrinol. Metab., 52:111-115, 1981.
68. Nishizawa, Y., Hagiwara, S., and Iba, K., et al.: Calcitonin in osteoporosis: Its pharmacological actions. Proceeding Int. Symposium on calcium regulating system, pp. 148, 1988.
69. Matthews, J.L., Martin, J.H., Collins, E.J., Kennedy, J.W. II., and Powell, E.L. Jr.: Immediate changes in the ultrastructure of bone cells following thyrocalcitonin administration. In calcium, parathyroid hormone and the calcitonins. R.V. Talmage and P.L. Munson, editors. Excerpta Medica, Amsterdam, pp. 375-382, 1972.
70. Frost, H.M.: The pathomechanics of osteoporoses. Clin. Orthop., 200:198-225, 1985.
71. Jones, A.G., Francis, M.D., and Davis, M.A.: Bone scanning: Radionuclide reaction mechanism. Semin. Nucl. Med., 6:3-18, 1976.
72. Davie, M.W.J., Britton, J.M., Haddaway, M., and McCall, I.W.: Tc-99m MDP retention in osteoporosis: Relationship to other indices of bone cell activity and response to calcium and vitamin D theraphy. Eur. J. Nucl. Med., 13:462-466, 1987.
73. Makler, P.T. Jr., and Charkes, D.N.: Studies of skeletal tracer kinetics IV. optimum time delay for Tc-99m(Sn) methylene diphosphonate bone imaging. J. Nucl. Med., 21:641-645, 1980.
74. Gundberg, C.M., Lian, J.B., Gallop, P.M., and Steinberg, J.J.: Urinary γ-carboxyglutamic acid and serum osteocalcin as bone markers: Studies in osteoporosis and

Paget's disease. J. Clin. Endocrinol. Metab., 57:1221-1225, 1983.

75. Brown, J.P., Delmas, P.D., Malaval, L., Edouard, C., Chapuy, M.C., and Meunier, P.J.: Serum bone gla-protein: A specific marker for bone formation in postmenopausal osteoporosis. Lancet, 1:1091-1093, 1984.
76. Leggate, J., Farish, E., Fletcher, C.D., McIntosh, W., Hart, D.M., and Sommerville, J.M.: Calcitonin and postmenopausal osteoporosis. Clin. Endocrinol., 20:85-92, 1984.
77. Weinstein, R.S., Underwood, J.L., Hutson, M.S., and DeLuca, H.F.: Bone histomorphometry in vitamin D-deficient rats infused with calcium and phosphorous. American Physiological Society, pE499-E505, 1984.
78. Jackson, J.A., Kleerekoper, M., Parfitt, A.M., Rao, D.S., Villanueva, A.R., and Frame, B.: Bone histomorphometry in hypogonadal and eugonadal men with spinal osteoporosis. J. Clin. Endocrinol. Metab., 65:53-58, 1987.

– ABSTRACT –

EXPERIMENTAL STUDY ON THE EFFECT OF CALCITONIN IN THE OSTEOPOROSIS INDUCED BY THE IMMOBILIZATION AND LONG-TERM GLUCOCORTICOID

Dong Jin Park, D.M.D., M S.D. **Sang Rae Lee**, D.D.S., M.S.D., Ph.D.

Department of Dental Radiology, Division of Dentistry,
Kyung Hee University

It is well known that the glucocorticoid induces osteoporosis by suppression of the osteoblast, but its effect on the osteoclast has some controversy whether it activates or suppresses the osteoclast.

If the calcitonin, which is known to suppress the osteoclast, prevents the osteoporosis by glucocorticoid, then the suppression of the osteoclast by the glucocorticoid is not so significant. And if the calcitonin increases the osteoblastic activity, Tc-99m MDP uptake will be increased in spite of the glucocorticoid effect on the osteoblast.

The immobilization operation was performed to the right leg of male Wistar rats weighing about 200gm each. For 16 weeks after operation, rats were injected glucocorticoid alone or glucocorticoid and calcitonin.

The bone density was measured by means of photodensitometry under reference aluminum step wedge and Tc-99m MDP uptake was available to the index of the osteoblastic activity.

1. The bone density of femoral head was markedly reduced than that of femoral shaft following ratio of cancellous and cortical components in both site.
2. Glucocorticoid caused decrease in bone density of spine and femur, and there is significantly increase of it when medication of glucocorticoid and calcitonin injection simultaneously than that of glucocorticoid.
3. Tc-99m MDP uptake was revealed significant reduction in medication of glucocorticoid but increase in glucocorticoid and calcitonin injection simultaneously in later experimental period.
4. There was a slight reduction in plasma osteocalcin in medication of glucocorticoid through experimental periods and an increase in its value in case of giving glucocorticoid and calcitonin simultaneously in later experimental period.

From these results, we suggest that osteoporosis by immobilization is more pronounced by glucocorticoid hormone and osteoporosis induced by immobilization and glucocorticoid use is prevented by calcitonin administration with increasing osteoblastic activity.