

저칼슘식이가 백서의 발치창 치유에 미치는 영향에 관한 실험적 연구

경희대학교 치과대학 구강악안면방사선학 교실

유영선·황의환·이상래

목 차

- I. 서 론
- II. 실험재료 및 방법
- III. 실험 성적
- IV. 총괄 및 고안
- V. 결 론
- 참고문헌
- 영문초록
- 사진설명

I. 서 론

골조직은 조골세포에 의한 형성과 파골세포에 의한 흡수를 반복하여 사춘기가 끝나는 17-18세 경에 최대 골량(peak bone mass)을 이루고, 그 후 40세경까지 이를 유지하다가 연령의 증가와 더불어 골량이 감소되는데^{1,2)}, 성차가 커서 여성에서는 폐경후 약 10년간에 급속히 감소되며, 남성에서는 최대 골량에 달한 후 생애를 통하여 서서히 감소된다^{1,3,4)}.

골량은 인종, 성, 유전적 인자에 의하여 주로 결정되지만^{5,6)} 내분비 요인, 식이 중의 칼슘부족 및 흡수장애, 성장기 중의 흡연, 알코올의 과다섭취, 저체중, 육체활동의 감소등 환경인자에 의하여도 많은 손실을 받는다⁷⁻¹⁰⁾. 여러가지 복합적인 원인에 의하여 골량, 또는 골강도가 저하됨으로

써 골절이 쉽게 일어나는 골다공증⁹⁻¹¹⁾은 골의 형성과 흡수의 불균형으로 인하여 골의 화학적 성분에는 변화가 없으나, 교원질과 무기질의 생화학적 합성과정에서 장애를 받아 단위 용적내에서 골의 절대량이 감소되면서 골밀도가 낮아지는 대사성 골질환의 하나이다¹⁰⁻¹²⁾.

골다공증은 전신성과 국소성으로 나뉘는데, 전신성 골다공증은 폐경후 또는 노인성의 원발성과, 쿠싱증후군, 갑상선기능항진증, 부신피질스테로이드와 헤파린 투여에 의한 속발성으로 다시 나뉜다. 국소성 골다공증도 주먹위축(Sudeck's atrophy)과 같은 원발성과 불용성이나 부동성 골다공증과 같은 속발성으로 다시 나뉜다¹³⁾. 한편 Riggs와 Melton⁴⁾은 골다공증을 원발성과 속발성으로 분류하고, 원발성 골다공증을 폐경기성 골다공증인 I형과 노인성 골다공증인 II형으로 분류하였다. 폐경기성 골다공증은 에스트로젠 감소^{14,15)}와 관련이 있으며, 골흡수의 항진으로 인한 대사회전이 높은 형으로서, 여기에 골흡수 촉진성 사이토카인의 분비작용이 관여되어 발생되며²⁾ 특징적으로 요골 골절¹⁶⁾을 보이는 반면에, 노인성 골다공증은 골형성의 감소를 주로 하는 대사회전이 낮은 형으로서, 성장인자의 생산이나 작용이 저하되고, 조골세포의 전구세포 수의 감소로 인하여 발생되며^{2,6)} 관골 골절이 호발된다¹⁶⁾.

골다공증은 남성에 비하여 여성에서 발생율이

높은데¹⁷⁻¹⁹⁾, Lukert¹⁷⁾는 단순방사선사진을 이용한 연구에서 45세부터 79세의 남녀의 골다공증 발생율이 각각 18%와 29%라고 보고한 바 있다.

이와 같이 골다공증은 주로 고령자에서 발생되지만^{18, 23)}, 매복치나 과잉치, 제3대구치의 발거의 기회가 많은 청소년이나 젊은 층에서도 특별성으로 골다공증이 발생되기도 하며, 유년성 골다공증의 경우 8-12세사이의 사춘기 이전에 발생될 수 있다²⁴⁾. 따라서 골다공증 환자의 발치시에 발치창의 치유과정을 숙지하는 것은 치과임상에서 매우 중요할 것으로 생각된다.

발치창의 치유에 관한 연구로는 1923년 Euler²⁵⁾가 성견을 대상으로 병리조직학적 관찰을 보고한 이래, Amler²⁶⁾는 인체에서의 발치창의 정상치유과정에 대하여, Noma²⁷⁾는 혈관 형성기전에 대하여 각각 보고한 바 있다. 또한 Asahina²⁸⁾는 비타민이, McCray²⁹⁾은 아연이, Bodner³⁰⁾은 타액선이, Raveli³¹⁾은 방사선이, Santos와 Melhado³²⁾는 초음파가 발치창의 치유에 미치는 영향에 대하여 보고하였으며, Tennenbaum과 Shklar³³⁾는 발치창의 치유와 내분비호르몬과의 관련성에 대하여, Darvish³⁴⁾은 발치창의 치유와 연령과의 상관성에 대하여 각각 연구한 바 있다.

최근 의학의 발달로 인하여 평균수명의 연장에 따른 고령화 사회를 맞게 되어 노인층 인구가 급증함에 따라, 골다공증은 뇌혈관 장애 다음으로 많은 원인 질환이 되고 있으며 젊은 연령층에서 발생되기도 한다. 따라서 골다공증에 대한 진단, 예방, 치료에 관한 실험적, 임상적 연구가 최근 활발히 이루어지고 있으나, 치의학 분야에서 골다공증에 관한 연구는 비교적 드물며, 특히 발치창에 관한 보고는 매우 드물다고 판단됨으로 이에 대한 연구는 의의가 클 것으로 사료된다.

이에 저자들은 저칼슘식이를 투여하여 실험적으로 골다공증을 유발시킨 백서의 하악골에 발치창을 형성한 후, 이의 치유과정을 관찰하여 골다공증이 발치창 치유에 미치는 영향을 구명하고자, 미세방사선사진을 이용하여 골소주의 형성상태를, ⁴⁵Ca를 이용한 자가방사기록법으로 골염의 대사상태를 각각 비교·평가하였으며, 발

치와의 변화양상을 조직병리학적으로 관찰하였다.

II. 실험재료 및 방법

1. 실험재료

일정한 조건하에서 사육한 체중 300 gm 내외의 생후 10주된 Wistar계 웅성 백서 60두를 실험동물로 사용하였으며, 이들을 실험목적에 따라 정상식이군을 대조군(제1군)으로, 저칼슘식이군을 실험군으로 크게 나누었다. 발치창 형성 후 실험군인 저칼슘식이군을 다시 식이투여 방법에 따라 정상식으로 식이를 바꾸어서 투여하는 정상식이군(제2군)과 저칼슘식이를 계속적으로 투여하는 저칼슘식이군(제3군)으로 나누었으며, 이들 3군 각각에 20두씩의 실험동물을 배정하였다.

2. 실험방법

1) 식이투여

발치창 형성 전에는 대조군인 정상식이군에 칼슘 1.25%, 인 0.95%, 비타민 D 340 IU/100 gm 이 함유된 백서용 고행사료(Samyang Oil and Feed Co., Ltd., Korea)와 상수도물을, 실험군인 저칼슘식이군에는 칼슘 0.01% 인 0.95%, 비타민 D 340 IU/100 gm이 함유된 백서용 고행사료(Oriental Yeast Co., Ltd., Japan)와 멸균된 증류수를 3주간 각각 자유섭취시켰다. 발치창 형성 후에는 저칼슘식이군 중 정상식이 투여군에는 정상식이와 상수도물을, 저칼슘식이 투여군에는 저칼슘식이와 증류수를 각각 희생시까지 자유섭취시켰다.

2) 발치창 형성

13주령에 정상식이군과 저칼슘식이군의 하악 제1대구치의 발거를 시행하였다. 치아를 발거하기 5일전부터 치아의 발거를 용이하게 하기 위하여 체중 100 gm당 3ml의 0.4% β -aminopropionitrile(Sigma Chemical Co., U.S.A.)을 실험

동물에 경구투여한 후, 실험동물용 마취제인 Zoletil(Virbac Laboratories, France)을 체중 100 gm당 0.03 ml 근육내 주사하여 전신마취시킨 다음 수술부위를 소독하고, 치과용 탐침과 유치용 발치겸자를 사용하여 발치하였다. 또한 발치창의 감염방지를 위하여 겐타마이신(Dongshin Pharmacy Co., Korea) 0.1 ml를 3일간 근육내 주사하였다.

3) 실험동물의 희생 및 하악골 적출

각각의 대조군과 실험군을 발치 후 3일, 7일, 14일, 21일, 42일에 각각 4두씩 희생시킨 다음 하악골을 적출하였다.

4) 관찰방법

(1) 골소주의 형성상태 관찰

적출된 하악골을 10% 중성 formalin에 1주간 고정 후 충분히 수세한 다음 비탈회상 상태에서 상승알콜계열로 탈수 시킨 후 Epon 812에 포매하고, 60 °C에서 48시간 중합시켰다. 제작된 시료를 발치와의 근원심면을 따라서 경조직절단기(Low Speed Saw, Model 650, South Bay Technology Inc., U.S.A.)로 절단하고, 약 200 μ m 두께로 연마한 후 미세방사선사진촬영을 시행하였다. 연X선 발생장치는 Hitex HA-80(Hitex Co., Ltd., Japan)이었으며, 사용된 X선필름은 연X선 사진촬영용 Fuji X-ray Film FR(Fuji Photo Film Co., Ltd., Japan)이었고, X선사진촬영조건은 관구와 필름 간 거리가 60 cm, 관전압이 50 kVp, 관전류가 2.5 mA, 조사시간이 45초이었다. 촬영된 X선필름은 20 °C에서 Rendol(Fuji Photo Film Co., Ltd., Japan)로 4분간 현상하였으며, Ren-Fix(Fuji Photo Film Co., Ltd., Japan)로 5분간 정착하고 수세·건조한 후 골소주의 형성상태를 광학현미경으로 관찰하였다.

(2) 골염의 대사상태 관찰

백서의 복강내에 7.4 Bq/b.w.gm.의 $^{45}\text{CaCl}_2$ (Du Pont, U.S.A.)를 투여하고, 24시간 후에 단 두하여 3% carboxymethyl cellulose를 바르고 아세톤 드라이아이스에 담가 동결불력을 만들었

으며, 이를 자동화 마이크로톰(Autocryotome NA-500F, Nakagawa Co., Japan)을 이용하여 80 μ m 두께로 절편을 제작하였다. 제작된 절편을 24시간 동안 냉동고에서 동결건조시킨 다음, 연X선사진촬영용 Fuji X-ray Film FR(Fuji Photo Film Co., Ltd., Japan)과 절편을 밀착시켜 필름 카세트에 넣어 1주간 감광시킨 후, 자동현상기(Kodak M6B, Kodak Co., U.S.A.)로 처리하여 골염의 대사상태를 관찰하였다.

(3) 병리조직학적 관찰

적출된 하악골을 10% 중성 formalin에 1주간 고정 후 10% 질산용액으로 72시간 탈회시켜 통법에 따라 paraffin 포매하고, 4-6 μ m 두께의 연속절편을 만들었으며, hematoxylin-eosin 중염색하여 골조직의 변화상을 광학현미경으로 관찰하였다.

III. 실험 성적

1. 미세방사선사진 소견

1) 제1군

실험 3일군과 실험 7일군에서 발치와 부위에 미약한 신생골의 형성이 관찰되었으며, 실험 14일군과 실험 21일군에서는 실험 7일군에 비하여 발치와 부위에 뚜렷한 골소주 형성소견이 관찰되었다. 실험 42일군에서는 발치와 부위에 보다 치밀한 골소주의 소견이 관찰되었다(Fig. 1-a, b, c, d, e).

2) 제2군

실험 3일군과 실험 7일군에서 발치와 부위에 신생골의 형성이 관찰되었으나, 주위 치조골의 골소주가 비박된 소견이 관찰되었다. 실험 14일군과 실험 21일군에서는 실험 7일군에 비하여 발치와 부위에 비교적 뚜렷한 골소주 형성소견이 관찰되었으나, 제1군에 비하여 치밀하지 못하였다. 실험 42일군에서는 제1군과 유사한 발치와의 치유상태가 관찰되었다(Fig. 2-a, b, c, d, e).

3) 제3군

실험 3일군과 실험 7일군에서 발치와 부위에 신생골의 형성이 관찰되었으나, 제2군과 유사하게 주위 치조골의 골소주가 비박된 소견이 관찰되었다. 실험 14일군과 실험 21일군에서는 발치와 부위에 실험 7일군에 비하여 다소 치밀한 골소주 형성소견이 관찰되었으나, 제1군과 제2군에 비하여 미약하였다. 실험 42일군에서는 발치와의 치유소견은 관찰되었으나, 치조골과 주위 골에서는 골다공소견이 뚜렷하였다(Fig. 3-a, b, c, d, e).

2. 자기방사선사진 소견

1) 제1군

실험 7일군에서 발치와 부위에는 ^{45}Ca 의 미약한 집적소견이, 발치와의 주위 치조골 부위에는 ^{45}Ca 의 강한 집적소견이 관찰되었으며, 실험 21일군에서는 발치와 부위와 치조정 부위에 ^{45}Ca 의 강한 집적소견이 관찰되었다. 실험 42일군에서는 실험 21일군에 비하여 발치와 부위와 치조정 부위에 ^{45}Ca 의 다소 미약한 집적소견이 관찰되었다(Fig. 4-a, b, c).

2) 제2군

실험 7일군에서 발치와 부위에는 제1군과 유사한 ^{45}Ca 의 집적소견이 관찰되었으나, 제1군에 비하여 발치와의 주위 치조골 뿐만 아니라 보다 광범위한 부위에서 ^{45}Ca 의 강한 집적소견이 관찰되었다. 실험 21일군에서는 발치와 부위와 치조정 부위에 ^{45}Ca 의 강한 집적소견이 관찰되었으며, 실험 42일군에서는 실험 21일군과 유사한 ^{45}Ca 의 집적소견이 관찰되었다(Fig. 5-a, b, c).

3) 제3군

실험 7일군에서 제2군과 유사한 ^{45}Ca 의 집적소견이 관찰되었으며, 실험 21일군에서는 주로 치조정 부위에 ^{45}Ca 의 강한 집적소견이 관찰되었다. 실험 42일군에서는 치조정 부위에 여전히 ^{45}Ca 의 강한 집적소견이 관찰되었으나, 주위 치

조골부위에서는 ^{45}Ca 의 미약한 집적소견이 관찰되었다(Fig. 6-a, b, c).

3. 병리조직학적 소견

1) 제1군

실험 3일군에서 발치와는 많은 섬유모세포와 모세혈관을 가진 치밀한 섬유성 결체조직으로 채워져 있었으며, 결체조직내에는 다수의 무구조한 응혈피와 신생 골양조직들이 관찰되었고, 기존 치조골의 변연부에서 잘 분화된 조골세포가 관찰되었다. 실험 7일군에서 발치와내에는 보다 많은 골양조직의 형성과 많은 수의 미성숙 신생 골소주가 다수 관찰되었으며, 골소주간 골수강내에는 소성 결합조직이 관찰되었다. 실험 14일군부터 점차 골조직이 형성되어 성숙된 골소주 양상을 보이는 골개조 양상이 관찰되었으며, 실험 21군에서는 보다 석회화가 진행된 소견과 함께 보다 치밀한 골소주 양상이 관찰되었다. 실험 42군에서는 정상 골소주가 치밀하게 배열되어 있었고, 골수강의 크기도 작은 양상을 보였다(Fig. 7-a, b, c, d, e).

2) 제2군

실험 3일군에서 제1군과 유사하게 발치와는 많은 섬유모세포와 모세혈관을 가진 치밀한 섬유성 결체조직으로 채워져 있었고, 결체조직내에는 다수의 무구조한 응혈피와 신생 골양조직들이 관찰되었다. 또한 기존 치조골의 변연부에서 잘 분화된 조골세포가 관찰되었으나, 제1군에 비하여서는 발치와의 중심부에서 다소 약한 결합상을 보였으며, 인접 치조골에서는 골수강이 넓고, 골소주의 배열이 성긴 골다공양상이 관찰되었다. 실험 7일군에서 발치와내에는 보다 많은 골양조직의 형성과 많은 수의 미성숙 신생골소주가 관찰되었으며, 골소주간 골수강내에는 소성 결합조직이 관찰되었고, 제1군에 비하여 골소주의 배열이 다소 성긴 양상을 보였으며, 실험 14일군부터 점차 골조직이 형성되어 성숙된 골소주 양상을 보이는 골개조 양상이 관찰되었다. 실험 21군에서는 석회화가 진행된 소견과 함께

보다 치밀한 골소주 양상이 관찰되었고, 실험 42군에서는 정상 골소주가 치밀하게 배열되어 있었고, 골수강의 크기도 작은 양상을 보여 제1군과 유사한 발치창의 치유양상을 보였다(Fig. 8-a, b, c, d, e).

3) 제3군

실험 3일군에서 제1군과 유사하게 발치와내 많은 섬유모세포와 모세혈관을 가지는 치밀한 섬유성 결합조직과 함께 소수의 신생골양조직이 관찰되었으며, 제2군에서와 마찬가지로 인접 치조골에서는 골다공양상이 관찰되었다. 실험 7일군에서는 보다 많은 골양조직의 출현과 함께 신생 골소주의 형태를 보였으나, 골양조직의 분포가 성기고 석회화 정도가 미약하였다. 실험 14일군에서는 성숙된 골소주 양상을 보였으나, 제1군에 비하여 골소주의 구조가 성긴 양상이 관찰되었고, 실험 21일군에서는 성숙된 골소주가 관찰되었으나, 골개조가 진행되면서 골소주가 비박되고 성긴 양상과 함께 골수강이 넓은 골다공양상이 관찰되었다. 실험 42일군에서는 이러한 골다공양상으로의 골개조가 더욱 현저하게 나타났다(Fig. 9-a, b, c, d, e).

IV. 총괄 및 고안

모든 대사성 골질환 중 가장 높은 발생율을 보이는 골다공증의 원인 중에서 음식물 섭취요인은 골의 주성분인 칼슘이나 인의 섭취와 흡수이상, 특히 칼슘의 섭취부족, 장관으로부터의 칼슘의 흡수부전등에 의한 체내 칼슘량의 저하와 밀접한 관련이 있다³⁵⁻³⁷⁾. 골다공증에서 골칼슘의 회전은 골의 형성에 비하여 많은 골흡수를 보이고, 현저한 칼슘부평형을 이루므로³⁸⁾ 골다공증 환자에서는 골소주가 성기고 가늘어져서 기계적 자극에 대하여 저항력이 감소되며, X선의 투과성이 증가되는 소견이 관찰된다³⁹⁾. 따라서 골다공증 환자에서는 골질량의 절대적인 감소로 인하여 사소한 외력이나 신체의 하중에 의하여서도 골절이 쉽게 발생되는데^{9-11,20,39)}, Frost⁴⁰⁾, Avioli등⁴¹⁾, Whyte등⁴²⁾은 골다공증에서는 골흡

수의 증가와 더불어 골형성도 증가되나, 골흡수가 골형성을 상회함으로써 결국 골의 감소를 초래시켜서 발생하는 형태와 골형성과 골흡수가 모두 저하되어 발생하는 형태로 구분될 수 있다고 하였다.

이와 같이 골다공증은 골형성의 장애나 과도한 골흡수로 인하여 골량의 절대적인 감소를 보이므로 발치창의 치유에도 많은 영향을 미칠 것으로 생각된다. 따라서 본실험에서는 골다공증이 발치창의 치유에 미치는 영향을 관찰하기 위하여, 백서에 저칼슘식이를 투여하여 실험적으로 골다공증을 유발시킨 후 하악 제1대구치를 발거하고, 이후에는 정상식으로 변경하여 투여한 제2군과, 계속적으로 저칼슘식이를 투여한 제3군으로 다시 나누어, 이들의 발치창의 치유과정을 대조군인 제1군과 비교·검토하였다.

본실험에서는 저칼슘식이를 투여하여 실험적으로 골다공증을 유발시킨 Nordin³⁸⁾, Beary⁴³⁾, Kurita⁴⁴⁾의 연구결과와 Henry와 Kon⁴⁵⁾의 성숙백서의 체내 칼슘 요구함량이 0.5%라는 보고를 참조하여 0.01%의 저칼슘식이를 3주간 투여하여 골다공증을 유발시켰다. 또한 본실험에서의 제1군, 제2군, 제3군 모두 치과용 탐침과 유치용 발치검자를 이용하여 가능한 한 발치와의 주위조직에 손상을 주지 않도록 발치를 하였다. 그러나 발치 후, 제1군에서는 주위 치조골의 형태가 비교적 완전하였으나, 제2군, 제3군의 치근분지부 및 주위 치조골의 일부는 형태보존이 불완전하였다. 이는 저칼슘식이 투여로 인하여 골다공증이 유발되었고, 이에 따라 주위 치조골의 강도가 저하되었기 때문인 것으로 판단된다.

본실험에서는 발치와에서의 골소주의 형성상태를 미세방사선사진으로 관찰하였다. 또한 자가방사기록법으로 골염의 대사상태를 평가하였는데, 사용된 방사성 핵종은 ⁴⁵Ca이었으며, 방사성 의약품의 체내동태를 정확히 보여줄 수 있을 뿐만 아니라 장기적출법에서 관찰할 수 없는 부위에서의 방사성 의약품의 동태를 정확하게 파악할 수 있고, 표준선원 절편을 함께 이용할 경우 영상분석장치로 정량분석이 가능한 장점이 있는 동결절편^{46,47)}을 사용하였다.

한편 치아의 발거로 인한 발치창의 치유는 치아발거시에 연조직과 치조골이 함께 손상될 수 있으며, 발치창 부위의 해부학적 위치에 따른 영향에 의하여 일반 창상의 치유과정과는 다소간의 차이를 보이게 되는데^{48,49)}, Claflin⁵⁰⁾은 발치창의 치유과정은 단지 발치 후 6-10일경에 인접 골수로부터 골형성능력을 가지는 세포가 발치와내로 유입된다고 보고하였다.

발치와의 치유과정은 혈병의 형성과 세포침윤을 보이는 혈병기, 미분화 간엽세포와 육아조직의 증식 및 혈관의 신생을 보이는 육아기, 염증성 변화가 소실되고, 신생골의 형성을 보이는 가골기 및 층판골로의 치환과 치밀골, 해면골로의 이행을 보이는 치유기의 순서를 밟는다⁵¹⁻⁶²⁾. 일반적으로 인간의 경우 발치 후 약 10일경부터 발치와내에 골이 형성되기 시작하는데⁴⁸⁾, Amler 등⁵³⁾은 방사선사진에서 관찰가능한 발치와의 변화에는 약 18일정도가 소요된다고 하였으며, Kittner⁵⁴⁾는 가장 초기의 명확한 골변화는 약 4주경에 발생된다고 하였다.

본실험에서는 제1군, 제2군 및 제3군 모두 실험 3일군과 실험 7일군에서 신생골의 형성이 관찰되었는데, 제2군과 제3군의 발치와에서는 제1군에 비하여 비교적 뚜렷한 신생골이 관찰되었으며, 특히 제2군과 제3군에서는 주위 치조골의 골소주가 비박되고, 골수강이 넓은 골다공소견이 뚜렷하였다. Smith⁵⁵⁾는 저칼슘식이 백서의 발치와 치유에 미치는 영향에 대하여, 저칼슘식은 혈청내 칼슘농도를 저하시켜 부갑상선의 기능항진을 유발시키고, 이에 따라 부갑상선호르몬이 증가되며, 증가된 이 호르몬은 골 교체율을 촉진시켜, 이의 결과로써 신생골의 조기출현과 가골기에 있어서 골흡수가 뚜렷해지고, 골다공소견을 보인다고 보고한 바 있다. 본실험에서도 제2군과 제3군에서 주위 치조골 부위에 현저한 골다공소견이 나타났고, 제1군에 비하여 제2군과 제3군에서 신생골이 비교적 뚜렷하게 관찰된 것은 골 교체율의 증가에 따른 결과로 사료되며, 특히 제3군의 실험 7일군에서 관찰된 신생골은 제1군에서 관찰된 신생골과는 달리 석회화가 불충분하여 방사선투과성이 높았는데, 이는 약 3

주간의 저칼슘식이투여로 인하여 신생골의 형성 과정에 다소 장애가 발생되었기 때문인 것으로 생각된다.

본실험의 실험 7일군에서 제1군의 발치와 부위에는 ⁴⁵Ca의 미약한 집적소견이, 발치와의 주위 치조골 부위에는 ⁴⁵Ca의 강한 집적소견이 각각 관찰되었으나, 제2군과 제3군에서는 발치와 주위 치조골 뿐만 아니라 이외의 골에도 광범위하게 ⁴⁵Ca의 강한 집적소견이 관찰되었다. 이러한 발치와 부위의 ⁴⁵Ca의 집적은 신생골 형성을 위하여 칼슘이 발치와로 이동된 결과⁵⁶⁾일 것으로 판단되며, 발치와에 비하여 발치와의 주위 치조골 부위에서 ⁴⁵Ca의 강한 집적이 관찰된 소견은 발치와 부위보다는 발치와 주위의 골수 부위에서 신생골 형성이 먼저 시작된다는 Boyne⁵⁷⁾의 연구결과와 일치된다고 사료된다. 또한 제1군에 비하여 제2군과 제3군에서 ⁴⁵Ca의 집적이 비교적 넓은 부위에 걸쳐 나타난 것도 저칼슘식으로 인하여 골형성은 저하되었으나, 체액의 칼슘농도의 유지등 골이 갖는 중요한 역할을 골다공증 상태에서도 지속할 수 있게 하기 위하여^{49,58,59)} 칼슘흡수가 오히려 증가된 결과라고 생각된다.

본실험의 실험 14일군과 실험 21일군에서 제1군의 발치와는 실험 7일군에 비하여 골소주의 형성이 뚜렷하고 치밀하였다. 또한 제2군과 제3군의 실험 14일군과 실험 21일군의 골소주도 실험 7일군에 비하여 보다 더 성숙되었으나, 제1군에 비하여서는 다소 덜 치밀하였으며, 제3군에서는 골소주의 형성이 미약하였다. ⁴⁵Ca의 집적소견은 제1군의 실험 21일군에서는 발치와 부위와 치조정 부위에 강한 소견을 보였으며, 제2군의 실험 21일군에서도 제1군과 유사하게 주로 발치와 부위와 치조정부에서 ⁴⁵Ca의 강한 집적소견이 관찰되었는데, 佐本⁶⁰⁾는 백서에 저칼슘식을 3주간 투여하여 골다공증을 유발시킨 다음 정상식으로 바꾸어 투여한 후 치조골의 변화를 관찰한 바, 정상식이 투여 2주 후부터 골소주의 증가가 나타나기 시작하였으며, 정상식이 투여 3주 후부터는 치조골의 두께가 증가되고, 골소주가 현저하게 치밀해졌다고 보고한 바 있다. 따라서 본실험의 결과는 제2군의 경우 발치 후 정상식

이로 바꾸어 투여하고부터 3주가 경과되어야 제1군의 골대사과정과 거의 유사한 골대사과정이 진행된다는 것을 시사해준다. 그러나 제3군의 실험 21일군에서의 ^{45}Ca 의 집적은 주로 치조정 부위에서만 뚜렷하였는데, 이는 제1군과 제2군에 비하여 저칼슘식이의 영향으로 인하여 발치와의 전체에 걸쳐 정상적인 치유과정이 이루어지지 못하고 있기 때문인 것으로 사료된다.

본실험의 실험 42일군에서 제1군은 발치와 부위가 완전히 골소주로 채워져 있었으며, ^{45}Ca 의 집적이 실험 21일군에 비하여 발치와 부위와 치조정 부위에서 미약하게 관찰되었는데, 이는 발치와의 치유가 완료된 결과에 의한 것으로 생각된다. 제2군과 제3군에서도 발치와의 치유소견은 관찰되었으나, 제3군에서는 치조골과 주위 골에서 피질골의 비박과 골소주의 수와 크기의 감소를 보이는 골다공소견이 뚜렷하였다. 이러한 소견은 저칼슘식이 투여 백서의 발치와에 형성된 신생골에서 골다공소견이 관찰된다는 Smith⁵¹⁾의 보고와도 일치된다. 한편 제2군에서의 ^{45}Ca 의 집적은 실험 21일군과 유사하게 발치와 부위에 강한 집적소견이 관찰되어 제1군과는 차이를 보였는데, 住木⁶⁰⁾는 3주간의 저칼슘식이 투여 후 정상식으로 변경한 3주 후부터 골다공증의 회복소견이 관찰되었으나, 정상식을 지속적으로 투여한 정상군에 비하여서는 다소간의 차이를 보인다고 보고하였는 바, 본실험에서도 제2군의 경우 아직도 저칼슘식이에 의한 골다공증이 완전히 치유되지 않았기 때문에 ^{45}Ca 의 집적이 다소 차이를 보이는 것으로 판단되며, 향후 칼슘결핍으로 인한 골다공증의 치료시 비타민등의 약제투여의 병용여부에 관하여서는 체계적인 연구가 필요할 것으로 사료된다. 또한 발치 후에도 계속해서 저칼슘식을 투여한 제3군은 실험 42일군에서도 치조정 부위에서만 ^{45}Ca 의 강한 집적이 지속되고, 주위 치조골에서는 ^{45}Ca 의 집적이 미약하였는데, 이는 골다공증으로 인한 치조골의 감소와 칼슘공급의 부족이 발치와의 석회화에 장애를 일으킨 결과로 추정된다.

Huesch등⁶¹⁾과 Mangos⁶²⁾는 백서, 성견 및 인간의 발치와의 치유속도를 비교·관찰한 결과,

백서에서 발치와의 치유가 가장 빨랐고, 그 다음이 성견, 그리고 인간에서 가장 늦었다고 보고하였으며, Khosla와 Gough⁶³⁾는 원숭이의 발치와의 치유속도가 인간의 것과 가장 유사하다고 하였다. 인간의 경우 약 10-12주경에는 발치창의 완전한 치유가 이루어지는 것⁴⁸⁾으로 알려져 있는데, Scott⁶⁴⁾은 연조직의 창상치유에는 약 2-3주가 소요되나, 치조골의 완전한 창상치유에는 6개월, 혹은 그 이상이 소요된다고 하였으며, Dalitz⁵²⁾는 발치 후 약 8-16주경에 발치와의 석회화가 이루어지고, 약 20-30주경이 되어야 방사선사진에서 발치와가 완전히 골로 대체되는 소견을 보인다고 보고한 바 있다. 그러나 백서를 이용한 본실험에서는 제1군, 제2군, 제3군 모두 발치 후 42일경에 발치와의 치유가 완료된 결과를 보였다.

이상과 같이 본실험에서는 저칼슘식을 투여한 백서의 하악골에 발치창을 형성한 후 골다공증이 발치창 치유에 미치는 영향을 관찰하였던 바, 발치창 형성 후 정상식을 투여한 제2군과 계속적으로 저칼슘식을 투여한 제3군 모두에서 발치창의 치유는 이루어졌으나, 제2군에서는 골다공소견이 미약하나마 잔존되어 있었고, 제3군에서는 골다공소견이 뚜렷이 지속되었다. 따라서 골다공증 환자의 발치시 발치창의 정상적인 치유를 도모하기 위하여서는 신체의 칼슘평형 유지등 골다공증의 발생요인과 증상에 대한 대처가 선행되어야 할 것으로 생각된다. 또한 발치창의 치유과정이 인간과 유사한 원숭이를 대상으로 하여 발치창의 치유에 영향을 미치는 조골세포와 파골세포의 기능은 면역세포화학적 연구로, 발치창에서의 혈관분포는 미세혈관조영술 등을 이용하여 보다 상세한 연구가 필요할 것으로 사료된다.

V. 결 론

저자들은 골다공증이 발치창 치유에 미치는 영향을 구명하고자, 10주령의 Wistar계 웅성 백서에 정상식을 3주간 투여한 후 하악 제1대구치를 발거하였다. 치아의 발거 후에도 정상식이

를 투여한 제1군을 대조군으로, 발치 전에만 0.01%의 저칼슘식을 3주간 투여하고, 이 후에는 정상식을 투여한 제2군과 발치 전·후 모두 저칼슘식을 투여한 제3군을 각각 실험군으로 정하였다. 이들 3군 모두에 발치창을 형성한 후 3일, 7일, 14일, 21일, 42일에 각각 하악골을 적출하여 이들을 미세방사선사진촬영법으로 골소주의 형성상태를, ^{45}Ca 를 이용한 자가방사기록법으로 골염의 대사상태를 비교·평가하였으며, 조직병리학적으로 발치와의 변화양상을 관찰하였던 바, 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 제1군의 발치와 부위에서는 실험 3일군과 실험 7일군에서 신생골과 ^{45}Ca 의 강한 집적소견이 발치와의 주위 치조골 부위에서 관찰되었다. 실험 14일군과 실험 21일군에서는 골소주 형성소견과 함께 ^{45}Ca 의 강한 집적소견이 발치와 부위와 치조정 부위에서 관찰되었으며, 실험 42일군에서는 보다 뚜렷한 골소주 양상과 ^{45}Ca 의 미약한 집적소견이 발치와 부위에서 관찰되었다.
2. 제2군의 발치와 부위에서는 실험 3일군과 실험 7일군에서 신생골이 관찰되었으나, 주위 치조골이 비박되어 있었고, ^{45}Ca 집적소견이 제1군에 비하여 광범위하였으며, 실험 14일군에서는 제1군에 비하여 다소 미약한 골소주가 관찰되었다. 실험 21일군과 실험 42일군에서는 발치와 부위에 뚜렷한 골소주 양상이 관찰되었으며, ^{45}Ca 의 강한 집적소견이 발치와 부위와 치조정 부위에서 관찰되었다.
3. 제3군의 발치와 부위에서는 실험 3일군과 실험 7일군에서 신생골이 관찰되었으나, 주위 치조골의 상태 및 ^{45}Ca 의 집적소견이 제2군과 유사하였다. 실험 14일군, 실험 21일군에서는 발치와 부위에 제1군과 제2군에 비하여 미약한 골소주가 관찰되었으며, 실험 42일군에서는 치조정 부위에서 ^{45}Ca 의 강한 집적소견과 골다공소견이 뚜렷하였다.

REFERENCES

1. Studd JWW, Watson NR, Henderson A : Symptoms and metabolic sequelae of the menopause. In : Drife JO and Studd JWW ed. HRT and osteoporosis. p. 26. Springer-Verlag London Ltd, 1990.
2. 松本俊夫, 中村利孝, 武谷雄二, 中村哲郎 : 骨粗鬆症の診断・治療への新しいアプローチ, 内科, 76(5) : 945-946, 1995.
3. Jackson JA : Osteoporosis in men. In : Favus MJ ed., Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. pp 255-258. Raven Press, 1993.
4. Riggs BL, Melton LJ : Evidence for two distinct syndromes of involuntional osteoporosis. Am J Med 75 : 899-901, 1983.
5. Popock NA, Eisman JA, Hopper JL, Yeates MG, Sambrook PN, Eberl S : Genetic determinants of bone mass in adults ; a twin study. J Clin Invest 80 : 706-710, 1987.
6. DeSimone DP, Steven J, Edwards J, Shary J, Gordon L, Bell NH : Influence of body habitus and race on bone mineral density of the midradius, hip and spine in aging woman. J Bone Miner Res 4 : 827-830, 1989.
7. Slemender CW, Hui SL, Longcope C, Johnston CC : Cigarette smoking, obesity and bone mass. J Bone Miner Res 4 : 737-741, 1989.
8. Saville PD : Changes in bone mass with age and alcoholism. J Bone Joint Surg 47 : 492-499, 1965.
9. Francis RM : Pathogenesis of osteoporosis. In : Francis RM, ed. Osteoporosis ; pathogenesis and management. pp. 51-80, Kluwer Academic Publishers, 1990.
10. Riggs BL, Melton LJ III : Involuntional osteoporosis. N Engl J Med 314 : 1676-1686, 1986.
11. Johnston Jr. CC, Epstein S : Clinical biochemical, radiographic, epidemiologic and economic features of osteoporosis. Orthop Clin North Am 12 : 559-569, 1981.
12. Frost HM : Bone dynamics in metabolic bone disease. J Bone Joint Surg 48(A) : 1192-1203, 1966.
13. 奥村秀雄, 骨鬆粗症の實驗モデル 井上哲郎編 : 骨鬆粗症研究の進歩-基礎と臨床-. pp. 7-20. 第2卷, 第1版, トブコ出版部, 1987.

14. Gallagher JC, Riggs BL, Eisman J : Intestinal calcium absorption and serum vitamin-D metabolites in normal subject and osteoporotic patients. *J Clin Invest* 64 : 729-736, 1979.
15. Gruber HE, Ivey JL, Baylink DJ, Mathews M, Nelp WB, Sison K, et al : Long-term calcitonin therapy in postmenopausal osteoporosis. *Metabolism*, 33 : 295-303, 1984.
16. Riggs BL, Melton LJ III : Clinical heterogeneity of involutional osteoporosis ; implications for preventive therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 70 : 1229-1232, 1990.
17. Lukert BP : Osteoporosis-a review and update. *Arch Phys Med Rehab* 63 : 480-487, 1982.
18. Morgan DB : Aging and osteoporosis in particular spinal osteoporosis. *Clin Endocrinol Metabol* 2 : 187-201, 1973.
19. Young EA : Nutrition, aging, and the aged. *Med Clin North Am* 67 : 295, 1983.
20. Cummings SR, Kelsey JL, Nevitt MC, O'Dowd KJ : Epidemiology of osteoporosis and osteoporotic fractures. *Epidemiol Rev* 7 : 178-208, 1985.
21. Lane JM, Vigorita VJ : Osteoporosis. *Orthop Clin North Am* 15 : 711-728, 1984.
22. Stampfli WP, Kerr HD : Fracture of the femoral neck following pelvic irradiation. *Am J Roentgenol* 57 : 71-83, 1947.
23. Mazess RB, Barden HS, Drinka PJ, Bauwens SF, Orwoll ES, Bell MH : Influence of age and body weight on spine and femur bone mineral density in U.S. white men. *J Bone Mineral Res* 5 : 645-652, 1990.
24. Cloutier MD : Juvenile osteoposis ; report of a case including a description of some metabolic and microradiographic studies. *Pediatrics* 40(4) : 649-655, 1967.
25. Euler H : Die Heilung von Extraktions wunden. *Dtsch Mschr f Zahnhlk* 41 : 685, 1923.
26. Amler MH : The time sequence of tissue regeneration in human extraction wounds. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 27 : 309, 1969.
27. Noma H : Experimental studies on vascularization of blood vessels and its subsequent changes in the newly grown vessels in postexodontic wounds. Part I. Normal simple extraction wounds. *The Bulletin of Tokyo Dental College* 8 : 22, 1967.
28. Asahina T : Systemic factors influencing the healing of tooth-extraction wound. *Kyoto Daigaku Kokukagaku Kiyō* 10 : 1-30, 1970.
29. McCray LA, Higa LH, Soni NN : The effect of orally administered zinc sulfate on extraction wound healing in hamsters. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 33(2) : 314-322, 1972.
30. Bodner L, Kaffe I, Cohen Z, Dayan D : Long-term effect of desalivation on extraction wound healing ; a densitometric study in rats. *Dentomaxillofac Radiol* 22(4) : 195-198, 1993.
31. Raveli DB, Ferreira BA, Cordeiro R de C, Okamoto T, Gabrielli MF : The effect of radiation on the chronology of extraction wound healing. *Histomorphologic study in rats. Rev Odontol Univ São Paulo* 4(2) : 119-125, 1990.
32. Santos Jr. PV, Melhado RM : Effects of ultrasonic stimulation on tooth extraction wound healing : histological study in rats. *Rev Odontol UNESP* 19(1) : 291-299, 1990.
33. Tennenbaum R, Shklar G : The effect of anabolic steroid on the healing of experimental extraction wound. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 30 : 824, 1970.
34. Darvish M, Shklar G, Shiere F : The effect of age on extraction wound healing in Syrian hamsters. *ASDC J Dent Child* 39(5) : 384-389, 1972.
35. 藤田拓男 : 骨粗鬆症の概念およびその變遷, 骨粗鬆症-臨床と基礎-(藤田拓男編). 1版, pp. 3-7. 協和企畫通信, 1983.
36. Nordin BEC : Investigation of bone metabolism with ⁴⁷Ca-preliminary report. *Proc Roy Soc Med* 52 : 351-353, 1959.
37. Harrison M, Fraser R : Bone structure and metabolism in calcium deficient rats. *J Endocrinol* 21 : 197-205, 1960.
38. Nordin BEC : Osteomalacia, osteoporosis and calcium deficiency. *Clin Orthop* 17 : 235-258, 1960.
39. Parfitt AM : Trabecular bone architecture in the pathogenesis and prevention of fracture. *Am. J. Med*, 82 : 68-72, 1987.
40. Frost HM : The evaluation of pathophysiologic knowledge of osteoporosis. *Orthoped Clin North Am* 12 : 475-483, 1981.

41. Avioli LV, Baran DT, Whyte MP, Teitelbaum SL : The biochemical and skeletal heterogeneity of "post-menopausal" osteoporosis. *Osteoporosis II*. Barzel, VS ed. pp 49-64. Grune & Stratton, 1979.
42. Whyte MP, Bergfeld MA, Murphy WA, Avioli LV, Teitelbaum SL : Postmenopausal osteoporosis. A heterogenous disorder as assessed by histomorphometric analysis of iliac crest bone from untreated patients. *Am J Med* 72 : 193-202, 1982.
43. Beary DF : Effects of fluoride and low calcium on physical properties of rat femur. *Anat Rec* 164 : 305-316, 1969.
44. Kurita A : The effect of X-ray radiation on mandibular bone of low-calcium diet rats. *Shigaku* 79(2) : 341-363, 1991.
45. Henry KM, Kon SK : Effect of age and of supply of phosphorus on assimilation of calcium by rat. *Biochem J* 41 : 169, 1947.
46. Soremark R, Ullberg S : Distribution and kinetics of $^{48}\text{V}205$ in mice ; use of radioisotopes in animal biology and medical sciences 2. pp. 103-114. VA-cademic Press, 1962.
47. Koransky W, Ullberg S : Distribution in brain of ^{14}C -benzenhexachloride : autoradiographic study. *Biochem Pharmacol* 13 : 1537-1538, 1964.
48. Ten Cate AR : Oral histology : developemnt structure function. 4th ed. pp. 456-468. The CVMosby Co, 1989.
49. Shafer WG, Hine MK, Levy BM : A textbook of oral pathology. 4th ed. pp. 594-608. WB Saunders Co, 1983.
50. Clafin RS : Healing of disturbed and undisturbed extracion wounds. *J Am Dent Assoc* 23 : 945-959, 1936.
51. 枝 重夫 : 抜歯創の治癒, 圖解口腔病理學(久田太郎, 須賀昭一編). 1版, pp. 145-148. 學建書院, 1987.
52. Dalitz GD : A radiographic study of the rate at which human extraction wounds heal. *Aust Dent J* 9 : 466-473, 1964.
53. Amler MH, et al : Histologic and histochemical investigation of human alveolar socket healing in undisturbed extraction wounds. *J Am Dent Assoc* 61 : 32-44, 1960.
54. Kittner EK : Über roentgenologisch wahrnehmbaren Veränderungen am Alveolarfortsatz nach Entfernung von Zähnen. *Arch Kriminol* 127 : 137-155, 1961.
55. Smith N : Extraction socket healing in the calcium deficient rat. *Aust Dent J* 20 : 22-26, 1975.
56. Hiroyuki T, Yasuyuki A, Masanori N, Keiichi F. : A radiological study on the healing process of tooth extraction wounds in rats fed a calcium-deficient diet. *Shigaku* 83(2) : 293-308, 1995.
57. Boyne PJ : Osseous repair of the postextraction alveolus in man. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 21(6) : 805-813, 1966.
58. Whedon GD : Effects of high calcium intakes on bones, blood and soft tissue ; relationship of calcium intake to balance in osteoporosis. *Fed Proc* 18 : 1112-1118, 1959.
59. Copp DH : Calcium and phosphorus metabolism. *Am J Med* 22 : 275-285, 1957.
60. 住本和隆 : 實驗的骨粗鬆症に對する食餌の影響に關する研究 -とくに齒槽骨の變化-. *九州齒會誌* 40 : 1245-1268, 1986.
61. Huebsch RF, et al. : Healing process following molar extraction. I. Normal male rats(Long-Evans Strain), *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 5 : 864-876, 1952.
62. Mangos JF : The healing of extraction wounds ; an experimental study based on mirosopic and radiographic investigations. *New Zeal Dent J* 37 : 10-17, 1941.
63. Khosla VM, Gough JE : Evaluation of three techniques for the management of postextraction third molar sockets. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 31(2) : 189-197, 1971.
64. Scott DB : Dental evidence in identification and criminology. In : Gradwohl RBH, ed. : *Legal medicine*. pp. 451-478. The CV Mosby Co, 1954.

-ABSTRACT-

AN EXPERIMENTAL STUDY OF EXTRACTION WOUND HEALING IN THE CALCIUM DEFICIENT RAT

Young-Sun Yoo, Eui-Hwan Hwang, Sang-Rae Lee

Department of Oral and Maxillofacial Radiology, College of Dentistry, Kyung Hee University

The purpose of this study was to investigate effects of osteoporosis on extraction wound healing in the calcium deficient rat.

In order to carry out this study, ten-week old Wistar strain rats weighing about 300 gms were selected. When the rats reached thirteen-week old, rats' mandibular first molars were removed. The rats were then divided into three groups : Group 1(rats given a normal diet both before and after tooth extraction), Group 2(rats given a low calcium diet for three weeks before tooth extraction and a normal diet after tooth extraction), and Group 3(rats given a low calcium diet for three weeks before and after tooth extraction). The healing of extraction wounds, as assessed by microradiography, autoradiography, and histopathologic examination, were compared among these three groups.

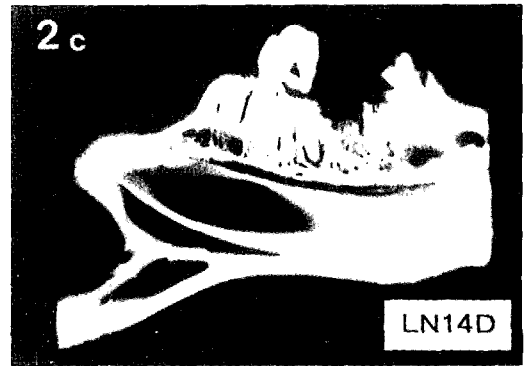
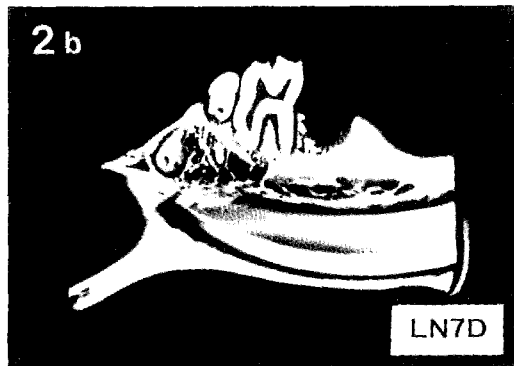
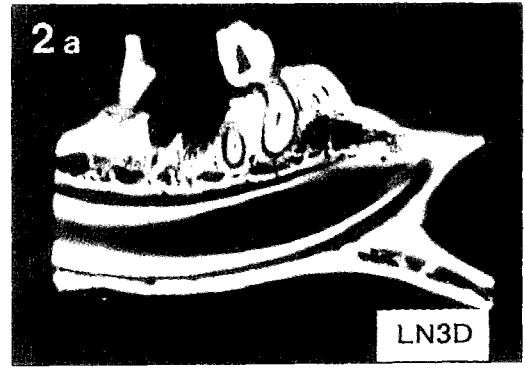
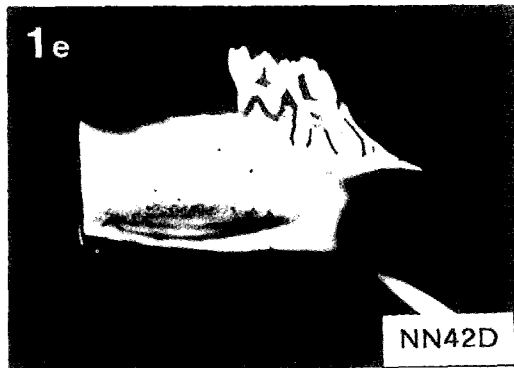
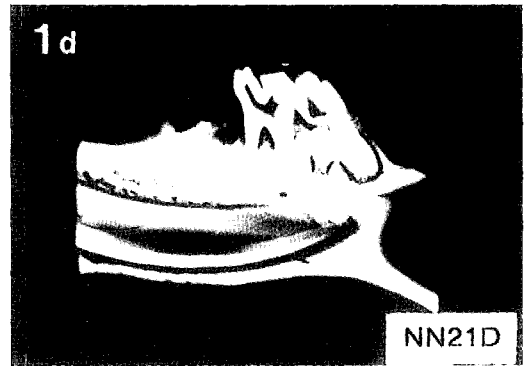
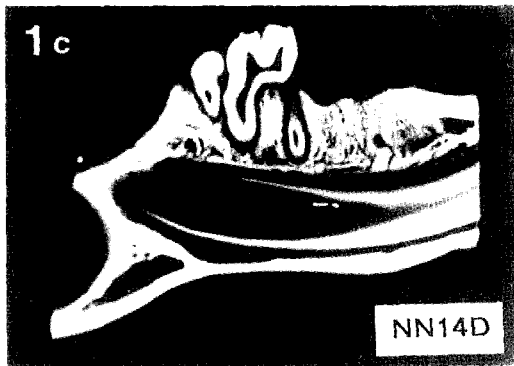
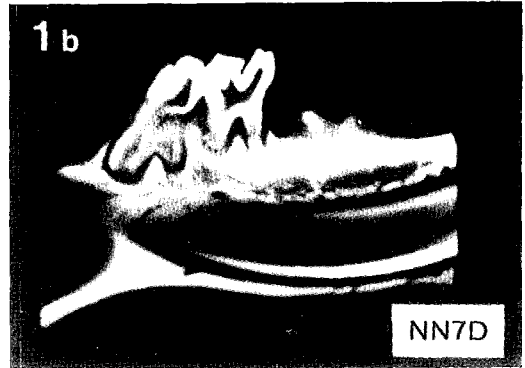
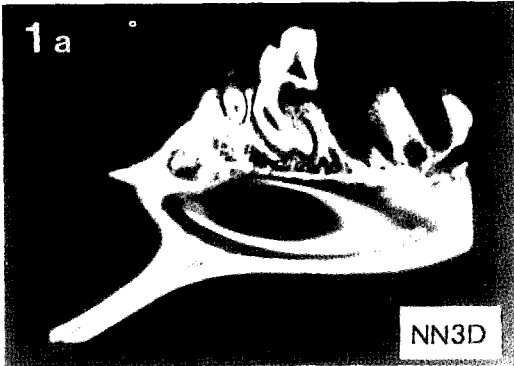
The obtained results were as follows :

1. In Group 1, newly formed bone and active uptake of ^{45}Ca around extraction wound were noted on the 3rd and the 7th day. On the 14th and the 21st day, the extraction wounds of this group showed the bone trabecular formation and active ^{45}Ca uptake in the extraction wound and alveolar crest. The more prominent bone trabeculae with a less uptake of ^{45}Ca were noted on the 42nd day.
2. In Group 2, newly formed bone and thinning of alveolar bone trabeculae with more extensive uptake of ^{45}Ca than that in Group 1 were noted on the 3rd and the 7th day. On the 14th day, bone trabeculae were less thicker than that in Group 1. The prominent bone trabeculae in the extraction wounds and alveolar crest were noted on the 21st and the 42nd days.
3. In Group 3, newly formed bone was noted on the 3rd and the 7th day. Alveolar bone trabeculae and uptake of ^{45}Ca were similar to that in Group 2. On the 14th and 21st day, bone trabeculae were less thicker than that in Group 2 and Group 3. The osteoporotic change with active uptake of ^{45}Ca was markedly noted on the 42nd day.

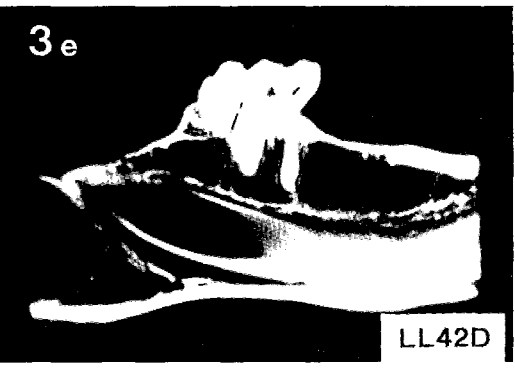
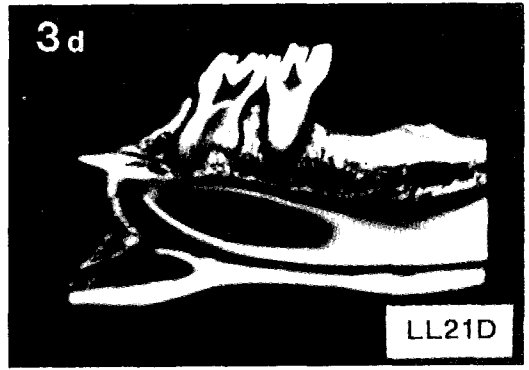
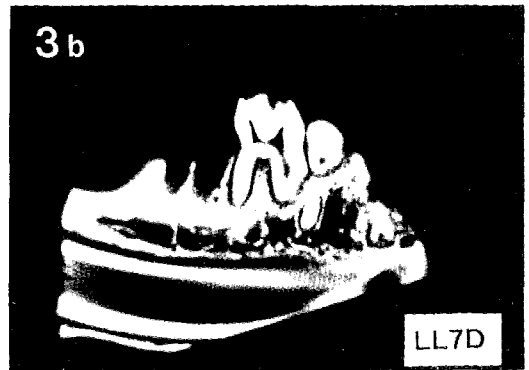
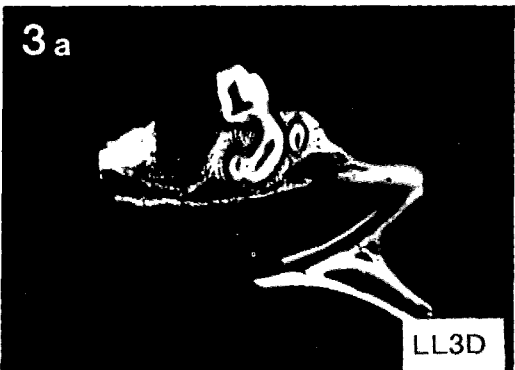
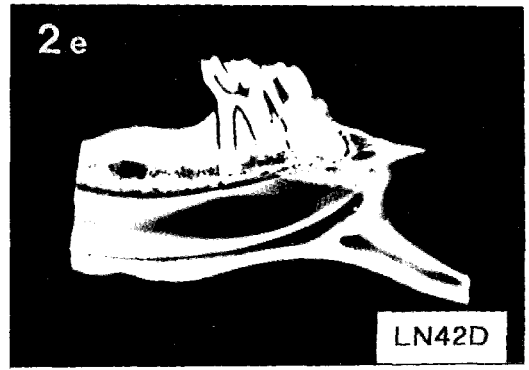
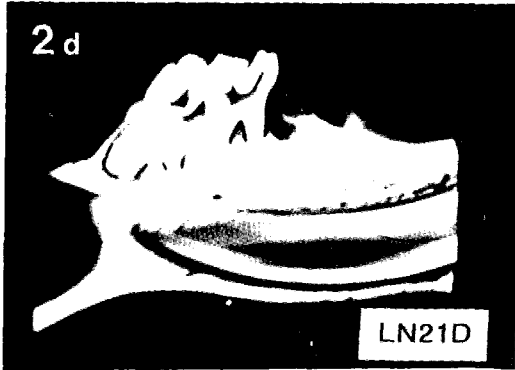
EXPALNATION OF FIGURES

- Fig. 1.** Microradiograph of the extraction wound of Group 1 on the 3rd(a), the 7th day(b), the 14th day(c), the 21st day(d), and the 42nd day(e).(X5)
- Fig. 2.** Microradiograph of the extraction wound of Group 2 on the 3rd(a), the 7th day(b), the 14th day(c), the 21st day(d), and the 42nd day(e).(X5)
- Fig. 3.** Microradiograph of the extraction wound of Group 3 on the 3rd(a), the 7th day(b), the 14th day(c), the 21st day(d), and the 42nd day(e).(X5)
- Fig. 4.** Autoradiograph of the extraction wound of Group 1 on the 7th day(a), the 21st day(b), and the 42nd day(c).(X5)
- Fig. 5.** Autoradiograph of the extraction wound of Group 2 on the 7th day(a), the 21st day(b), and the 42nd day(c).(X5)
- Fig. 6.** Autoradiograph of the extraction wound of Group 3 on the 7th day(a), the 21st day(b), and the 42nd day(c).(X5)
- Fig. 7.** Photomicrograph of the extraction wound of Group 1 on the 3rd day(a), 7th day(b), the 14th day(c), the 21st day(d), and the 42nd day(e). (a-e, X100, H-E stain)
- Fig. 8.** Photomicrograph of the extraction wound of Group 2 on the 3rd day(a), 7th day(b), the 14th day(c), the 21st day(d), and the 42nd day(e). (a-b : X40, c-e : X100, H-E stain)
- Fig. 9.** Photomicrograph of the extraction wound of Group 3 on the 3rd day(a), 7th day(b), the 14th day(c), the 21st day(d), and the 42nd day(e). (a,c,d : X40, b,e : X100, H-E stain)

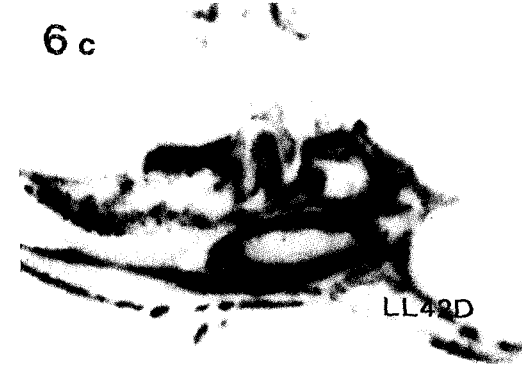
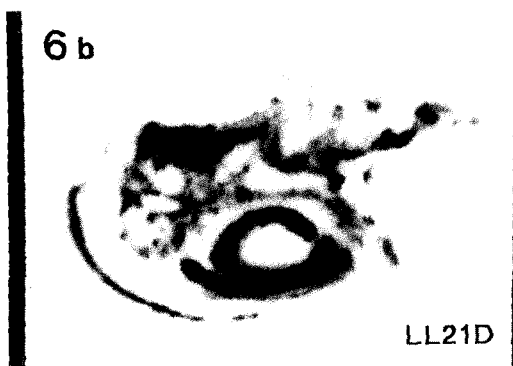
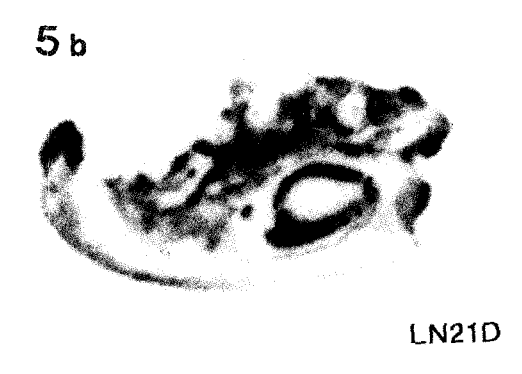
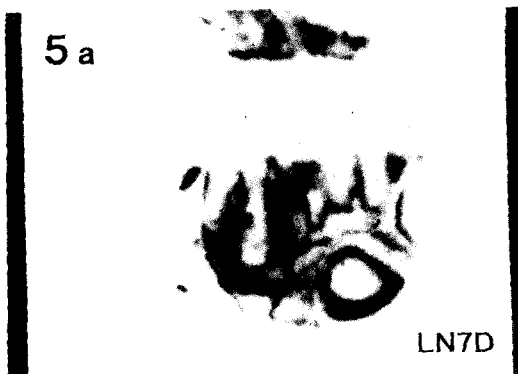
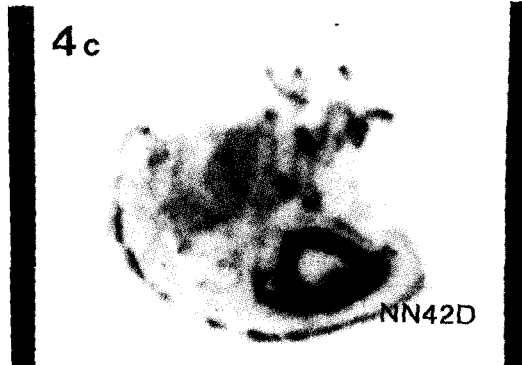
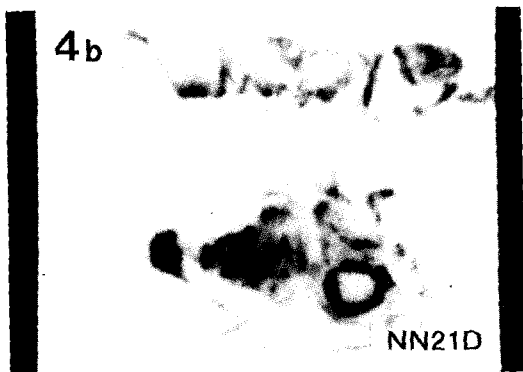
논문사진부도①



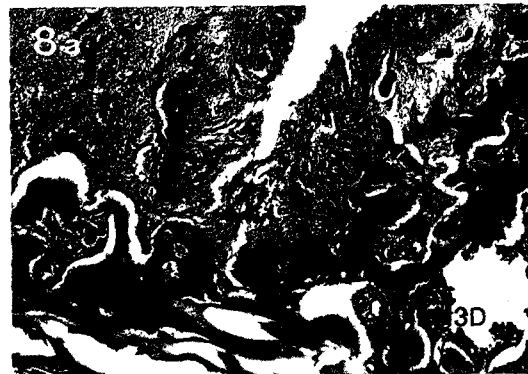
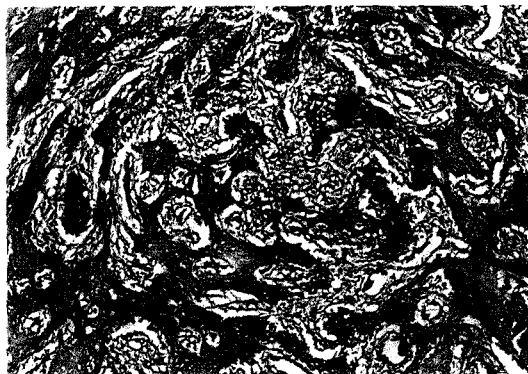
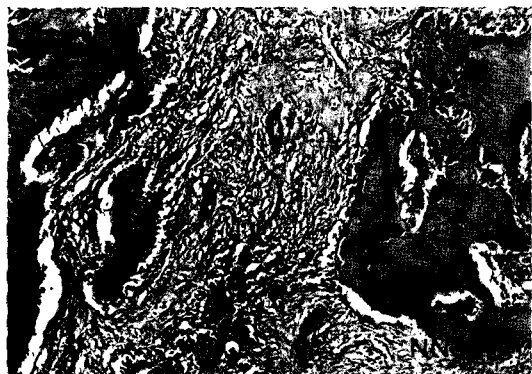
논문사진부도②



논문사진부도③



논문사진부도④



논문사진부도⑤

