

추간원판의 퇴행성 변화에 관한 고찰

대구대학교 대학원 재활과학과 물리치료전공

김승환

대구대학교 재활과학대학 물리치료학과

박래준

A review of degenerative changes in the intervertebral disc

Kim, Seung-hwan, P.T.

Major in Physical Therapy, Graduate School of Daegu University

Park, Rae-Joon, P.T., Ph.D.

Department of Physical Therapy, College of Rehabilitation Science, Daegu University

<Abstract>

The intervertebral disc is a cartilaginous structure that resembles articular cartilage in its biochemistry, but morphologically it is clearly different. It shows degenerative and ageing changes earlier than does any other connective tissue in the body. It is believed to be important clinically because there is an association of disc degeneration with back pain. Degenerative changes in the intervertebral disc are thought to develop as aging, mechanical stress and metabolic factors. Genetic factors may also play a part in the onset or progress of the degenerative process. They, together with environmental factors, may act as determinants of the structural characteristics of the intervertebral disc and produce a tendency to generation. In this short review we outline the morphology and biochemistry of normal intervertebral disc and the changes that arise during degeneration. Therefore this study will review degeneration of intervertebral disc, so we will have knowledge about low back pain associated with degenerative change in the intervertebral disc.

I.서론

추간원판 질환은 현대인에게 가장 흔한 요통을 일으키는 요인중의 하나로 생애 어느 시기에 도 올 수 있고 때로는 어린이에게도 나타난다(Acaroglu 등, 1995; Mcgregor 등, 1988). 해부학적으로 척추의 여러 조직이 허리 통증을 일으키지만 그중에서도 추간원판이 일차적인 통증의 근원이 된다(Panjabi, 1984). 특히, 추간원판의 퇴행성 변화는 요추 분절의 안정성의 변화에 불가피한 것으로 알려져 있다. 요통의 원인이 추간원판 통증이건, 분절 불안정성이건, 퇴행성 척추전방 전위증이건간에 요통의 병태 생리는 상당 부분 연관되어져 있으므로 추간원판성 통증을 반영하는 추간원판 퇴행 정도와 분절 불안정성에 대한 비교가 유익하다고 할수있다(전창훈 등,1997). 그러나 Farfan의 사체를 이용한 연구에 의하면 외상으로 발생되지 않은 분절 불안정성의 경우에 후관절(facet joint)의 퇴행만이 심하게 진행되고, 추간원판은 변성(degeneration)이 없이 잘 보존될수 있음을 보여주었다. Pajanen H 등(1982)은 노인의 추간원판은 분절 불안정을 유발하지 않으면서, 추간원판 변성이 일어날 수 있어 노인군에서 추간원판의 퇴행정도과 분절 불안정성(instability)을 비교하는 것은 의미가 없다고 하였다.

추간원판의 퇴행성 변화는 매우 복잡한 과정이며, 수핵과 섬유륜의 생화학적인 변화, 대사성 변화 및 반복적인 기계적 스트레스와 혼하지는 않지만 자동 면역 반응의 변화로도 일어날 수 있다. 추간원판의 퇴행성 변화시 추간 간격이 감소되고, 골극이 형성되나 골극보다는 추간 간격의 감소가 요통과 관련이 있으며, 추간 원판의 퇴행성 변화의 기준이 된다. 추간원판의 문제는 주로 제 4요추~5요추와 제 5요추~제 1천추 수준이며, 이 수준에서 가장 큰 부하를 받고, 이 부하가 추간원판의 퇴행성 변화를 일으키는 중요한 작용을 한다(Finneson, 1981). 추간원판의 퇴행성 변화는 추간원판의 높이를 감소시키고, 척추의 역학(mechanics)을 변화시켜, 척추 주변의 근육과 인대 같은 다른 척추 구조물들의 활동에 부정적인 영향을 줄수 있다(Saaly 등,2003). 결국 그것은 노인 요통의 주요 원인중의 하나인 척추관 협착증(spinal stenosis)을 일으키게 된다.

임상적으로 추간원판의 퇴행성 변화의 확인은 방사선적 검사를 통한 간접적인 방법과 수술시 또는 부검시 채취한 추간원판 조직을 통한 조직학적 방법 등이 있다. 추간원판 탈출증의 진단에 이용되는 방법으로는 척수강 조영술, 전산화 단층촬영, 자기공명영상 등이 있고, 추간원판의 변성을 아는 방법으로는 추간원판 조영술과 자기공명 영상이 있다(Osti OL과 Fraser RD, 1992; Schneiderman G 등, 1987; Southern EP 등, 2000). 자기 공명 영상은 저자에 따라 다르지만 추간원판의 퇴행성 변화를 아는데 매우 유용한 검사로 변성 정도와의 관계에 추간원판의 퇴행성 정도와 자기 공명 영상과의 상관관계에 대한 많은 보고가 있다(Gibson MJ 등, 1986). Burton 등(1996)은 요추의 유연성 감소는 노화, 체중 과다, 요통과 더불어 추간원판의 높이의 감소가 복합되었기 때문이며, 단순한 추간원판의 퇴행은 운동성의 증가를 가져온다고 하였다. 또한 McGregor 등(1998)은 방사선 사진으로 평가한 퇴행성의 단계와 척추 운동의 특징 사이의 관계를 알 수 없다고 하여 차이를 보이고 있다. 이처럼 추간원판과 척추의 운동성과의 관계는 복잡하고 노화와 관련이 있다.

따라서 본 연구는 정상 추간원판의 구조 및 생역학적 특징과 퇴행성 추간원판에서 일어나는 변화와 기전을 알아봄으로써, 퇴행성 추간원판과 관련된 요통을 이해하는데 도움을 주고자 한다.

II.본론

1.정상 추간원판의 구조와 구성

추간원판은 섬유연골 조직구조(fiber cartilagenous)로 중심부에는 반고체성으로 이루어진 수핵(nucleus pulposus)이 있으며 수핵을 둘러싸고 있는 섬유륜(annulus)은 12~20개의 동심성(concentric) 섬유층판(lamella)으로 구성되고 추간원판의 외층을 형성하고 있으며 두께는 7~10mm이고 전후 직경은 4cm이다(Lance T와 James R, 2000). 섬유륜 섬유는 전부와 외측부는 후부보다 약 2배 더 두껍고 그 수도 많으며 후부와 후외측부 섬유들이 전부 섬유들보다 더 평행하게 배열되어 있어 요추부의 굴곡과 함께 수핵이 후방으로 전이 (posterior displacement)되는 경향이 있다(Lnoue와 Takedu, 1975; Parke와 Scbift, 1997). 섬유륜의 배열 방향은 기본적으로 척추의 종축 방향에서 65의 각도를 이루고 있고 각 층판마다 정반대 방향으로 배열되어 있다. 이와같은 배열은 추간원판에 가해지는 힘에 대응할수 있는 기능을 갖게 한다(Humzah MD 와 Soames RW, 1988). 섬유륜은 단순한 압박, 굴곡, 신전 또는 이들의 복합적인 힘보다 전단 토오크(shear torque) 즉, 회전력에 의해 더 많이 신장(elongation)된다(Jensen GM, 1980). 척추에 압력이 가해지면 섬유륜이 신장되고 동시에 수핵의 압력도 올라간다. 또한 섬유륜은 척추가 굴곡, 신전 및 외측굴곡과 같은 각운동(angular movement)이 일어날수 있게 하고 전단력(shear)과 염전력(torsion)에 대해 안정성을 제공한다. 이들 각 섬유는 추간원판을 약 절반 정도를 둘러싸고 있어 회전운동을 조절하고 회전운동의 끝부분에서 전체 섬유륜 섬유중 절반은 긴장하게 되고 나머지 절반은 이완하게 된다(Jensen, 1980; Gould, 1990; Oliver와 Middle Ditch, 1991). 섬유륜 섬유의 작은 중심에 있는 수핵과의 관계에 따라 다양한데, 중심에 가까워질수록 각이 커져 섬유의 신장정도는 부위에 따라 다르게 된다. 그 결과 임상적으로 바깥쪽 섬유와 안쪽 섬유의 손상율에 차이를 보이게 된다. 섬유륜의 가장 바깥층은 골막 섬유(periostea fibers) 즉 샤피 섬유(fibers of Sharpey)와 섞여서 추체에 부착되어 있다(Jensen GM, 1980).

출생시 수핵은 추간공간(intervertebral space)의 중심에 위치하는데 추체의 전부(anterior part)가 후부(posterior part)보다 성장이 더 빠르기 때문에 수핵은 좀더 후방으로 위치하게 된다. 그 결과 섬유륜의 전부는 후부에 비해 두껍고 더 강해진다(Hendry NGC, 1958). 연골종판(cartilagenous endplate)은 추체의 상면과 하면을 덮는 얇은 연골층으로 때때로 연골종판은 추간원판의 일부분으로 생각된다. 연골종판의 화학적 구성은 추간원판과 비슷하나 추간원판은 더 많은 물을 함유하고 있다. 연골종판의 중심부에는 작은 구멍(hole)이 많이 있는데, 이것은 8~10세 이후에 연골종판에 혈액공급이 중단되어 혈관이 지나간 흔적이 남은 것으로 이들 구멍을 통해 연골 종판밑에 있는 모세 혈관총(capillary plexuses)으로부터 수핵으로 대사(metabolites)에 필요한 포도당(glucose), 황산염(sulphate), 및 산소(oxygen)가 확산(diffusion)된다. 전체적으로 추간원판의 앞쪽이 뒤쪽보다 영양공급이 더 잘된다. 그리고 연골종판은 수핵이 추체로 부풀어 오르는것(bulging)을 방지하는 역할을 하고 높은 압축부하에서 가장 흔히 파손(failure)됨으로 추간원판에서 가장 약한 부분이다(Farfan,1973; Adams와 Hutton, 1986; Oliver와 Middle Ditch, 1991). 섬유륜은 인장력이 강하며 그 역할은 추체를 지탱하며 안정성의 부여, 섬유방향의 사선형에 의해 추체 사이에 운동의 허용, 제어인대(check ligament)로의 작용, 수핵 모양의 유지 및 충격완화 작용등이 있다

(Humzah MD 와 Soames RW, 1988). 추간원판에는 I형 교원질로 구성된 교원질섬유 층판(collagen fibril lamella)이 환(ring)형태로 구성된 섬유륜의 바깥층과 II형 교원질이 같이 존재하며 추간원판이 인장력에 견디는 특성을 갖게한다. 섬유륜은 II형 교원질이 60%, I형 교원질이 40%로 구성되며 섬유륜의 내측에서 외측으로 갈수록 I형 교원질이 많아진다. 이 비율은 나이에 따라 달라져 나이가 많아질수록 I형 교원질이 증가된다(Brickley-Parsons D와 Glimcher MJ, 1984). 또한 섬유륜은 각각 다른 구조와 기능을 갖는 두 부분으로 나누어지는데 치밀하게 형성 외측 섬유륜(outer annulus fibrosus)과 단백다당(proteoglycans)이 풍부하게 포함된 섬유 연골내 섬유륜(fibrocartilagenous inner annulus fibrosus)이다. 섬유륜의 바깥층의 교원질 섬유는 단백다당으로 둘러싸여 있지 않으며 인장력(tensile strength)에 견디도록 설계되어있다. 이는 척추가 운동중일때 섬유륜의 내층보다는 섬유륜의 외층에 스트레스가 더 많이 집중되기 때문에 이와같은 전단 스트레스(torsional stress)에 대해 부가적인 인장력을 제공하는 것으로 생각된다. 반면에 섬유연골내 섬유륜에는 압축력(compressive force)에 대항할수 있도록 II형 교원질이 상대적으로 더 많이 분포한다(Friberg S와 Hirsch C, 1949).

추간원판의 수핵은 단백-다당류(protein-polysaccharide)의 기질(matrix) 및 교원섬유로 구성된 반고체성 겔(gel)형태로 되어있으며 성인의 추간원판 부피의 약 50%를 차지한다. 수핵은 6-황산 콘드로이틴(chondrotin-6-sulfate), 4-황산 콘드로이틴(chondrotin-4-sulfate), 황산케라틴(keratinsulfate),하이알루로네이트(hyaluronate)와같은 글리코사미노글리칸(glycosaminoglycan, GAG)을 포함하고있는 기질로 구성되어 있다(Parke WW, 1992). 글리코사미노글리칸이 단백질과 연결될때 고분자(macromolecules, Gs)를 형성한다. 추간원판의 단백다당은 관절연골의 그것처럼 이질성(heterogeneous)이며, 다발적으로 분산되어있다. 관절연골에서처럼 대부분의 단백다당은 많은 단백다당 분자와 한 개의 하이알루론산(hyaluronic acid)사슬의 상호작용에 의해 형성된 응괴분자(aggrecan molecule)로 존재한다(Bogduk N 등, 1981). 연골과 비교해서 추간원판에는 상당한 양의 하이알루론산이 존재하지만 추간원판의 단백다당의 5~10%만이 응집되어 있다. 그러므로 추간원판의 단백다당은 다른 연골조직의 그것보다 더 작다. 이것은 단백다당이 회석 염류에서 쉽게 추출되는 이유이다. Adams와 Muir에 따르면 추출되지 않는 단백다당 분자는 교원질 섬유와 밀접하게 관련이 있고 이것은 나이를 먹음에 따라 증가한다고 한다. 단백다당은 섬유륜보다 수핵에 고농도로 존재하며, 수분함량과 밀접한 관계를 가져 압축력(compressibility)을 좌우한다. 수핵의 교원질 섬유는 직경이 약 500Å이고 섬유륜의 그것보다 훨씬 더 미세하다. 그것들은 불규칙한 그물처럼 배열되어있다. 수핵의 섬유는 연골종판과 연결되어 있지 않다(Bogduk N과 Twomey LT, 1991).

수핵은 매우 소성이 높고 액체와 같이 행동하는 흰색의 반고질 상태로 추간원판을 수평으로 잘라보면 주위의 섬유륜보다 좀 높게 솟아올라있고 추간원판의 가운데에서 약간 뒤로 치우쳐 위치하며 교원 섬유의 가는 다발, 결합조직 세포, 연골세포는 무형세포간 물질을 함유하고 연골 종판과 섬유륜에 의해 형체를 유지한다(Eyre DR, 1979). 출생시에는 수핵이 척삭의 잔유물로 생각될수 있지만 성숙함에 따라 구조적인 변화가 일어남으로 사춘기에 이르면 척삭세포들은 주위의 섬유륜에서 거의 대부분 연골세포로 대체된다. 수핵은 압축하중에 강하며 그 기능은 충격 흡수(shock absorption),응력 평형(stress equalization) 및 추간원판과 추체내 모세혈관 사이의 액체 교환등이 있다(Nachemson A, 1960).

추간원판의 구조적 통합성과 기계적 특성은 거대 분자와 수분과의 관계에 좌우된다. 추간원

판에는 혈액 공급이 없기 때문에 세포는 기질을 통해서 영양분과 분비물을 확산시키므로써 이동시킨다. 기질을 통한 분자의 이동은 거대분자 골격의 구성요소와 형성 및 단백질다당 농도에 크게 좌우되는 기질내의 수분양에 의해 결정된다(Eyre DR, 1979).

2. 정상 추간원판에 가해지는 압력

기능적인 면에서 추간원판은 그가 갖고 있는 고유의 내적 압력(intrinsic intrinrenal pressure)에 의해 인접한 상하 척추를 분리시킨다. 이 내적 압력은 연골 종판을 분리시킬 뿐만 아니라 기능 단위의 섬유륜과 인대를 긴장시킨다(burns ML 과 Kaleps I, 1990). 중력이 커지면 척추박 근육의 수축력이 증가하면서, 추간원판내의 압력도 증가한다. 이러한 유체역학적인 긴장이 추간원판 내에서 일어나는데, 수핵 내에서 일어나지 않는다고 할 수 없다. 수핵의 제거로 압박부하(compression loading)가 감소되지는 않으나, 인접한 척추의 미끄러짐이 증가되며, 과도한 외력이 가해졌을때는 조기에 손상이 초래된다(Andersson GBJ와 Ortengren R, 1974).

기능 단위의 체중부하인자에 대해 집중적인 연구가 이루어졌는데, 전체중이 척추 기능단위의 앞부분에 부하되는 것으로 생각되고 있다. 이러한 개념은 내적인 척추 추간원판 구조물과 종인대(longitudinal ligament)에서 전체중을 받쳐주며, 후방구조에서는 체중 부하가 일어나지 않는다는 것을 의미한다(Farfan HF, 1973). 그러나 지금은 기능 단위의 뒷 구조물도 체중의 일부를 지탱하는 것으로 인식되고 있다. 체중 부하시, 추간원판의 높이에 대한 생리적 변화는 아직 확증되지 않았다. 상체에서 축방향으로 체중 부하시 제4~5 요추레벨에서 1mm감소하며 회전 범위는 8.4°가 된다(Glante JO, 1967). Farfan 등(1973)은 기능 단위의 파괴는 22.6°범위내에서 나타난다고 보고하였다. 한편 추간원판에 가해지는 부하는 천골에 접근할수록 증가하여 상당히 큰 것이 된다. 추체면 편평부가 추간원판을 압박하였을 때, 일반적으로 수핵이 그 힘의 75%를 받고 나머지 25%는 섬유륜이 담당하는 것으로 알려져 있으나, 추체의 상황에 따라 달라질 수 있다고도 보여진다. 예를 들면, 40kg의 압력이 가해지면, 수핵이 수직으로 30kg, 섬유륜이 수평으로 10kg씩 압력을 분담해서 받는 것으로 알려져 있는데, 이것은 추체가 측만이나 회전이 없는 이상적인 해부학적 자세에 한하는 경우이고, 대다수 만성 척추질환환자들이 갖고 있는 측만이나 측굴 및 이상 회전된 상태에서는 이 원리가 다소 달라져, 한쪽으로 2~3배에 달하는 압력이 주어지리라 추정된다(Finch PM과 Talor JR, 1996). 따라서, 체중이 60kg인 성인 남자의 해부학적 기립자세(anatomical standing posture)에서 추간원판에 40kg의 압력이 가해지면 일반적으로 L5-S1레벨에서는 수핵에 작용하는 수직방향의 압박력은 28kg/cm, 섬유륜주변에 수평으로 전달되는 압력은 16kg/cm이라하면, 척추나 골반대에 변형이 있거나 체간을 굴곡, 달릴 때, 높은곳에서 뛰어내릴때 등에서는 '파스칼의 원리'에 따라 압력은 더욱 높아지고 심하면 추간원판의 파괴점에 가까워진다(Keller TS 등, 1987). 또한 수핵의 중심압력은 결코 0이 되는 일이 없는데, 이것은 추간원판에 부하가 걸려있지 않은 경우에도 성립한다. 이런 결과는 추체면 편평부와 섬유륜 사이의 폐쇄되어 있는 수핵을 부풀어 오르게하는 수분 흡수 능력(250mmHg) 때문에 항상 압력이 존재하기 때문이다. 이와같이 추간원판에 부하가 걸리지 않아도 압력이 존재하는 상태를 전부하 상태(preloaded state)라고 하며, 척추에 가해지는 압박력이나 측방 굴곡력에 대해서 큰 저항력을 제공한다. 그러나 연령과 함께 수핵도 그의 수분 흡수 능력을 상실하여 부하 상태로 감소하므로 나이가 들수록 자연히 척추의 유연성이

부족하게 된다(Adams MA 와 Hutton WC, 1985).

Hirsch(1978)는 추간원판에 일정한 부하를 걸었을 때 그 두께의 감소는 직선적으로 되지 않고, 지수곡선(exponential)을 나타내며 탈수과정이 수핵의 용적에 비례한다는 것을 밝혔다. 부하를 제거하면 추간원판은 원래의 두께로 회복되지만, 강한 지수곡선을 나타내고 정상으로 회복하는 데는 일정한 시간을 필요로 한다. 부하를 걸고 그것을 제거할 때의 시간이 너무 짧을 때는 추간원판이 원래의 두께로 회복하는데 시간이 걸리지 않는다. 한편 부하를 건 다음 그것을 제거하기까지 너무 긴 시간이 경과하면 추간원판은 원래의 두께로 회복하지 않는다.

추간원판에 어떤 압력이 가해질 때, 추간원판 두께의 감소 정도는 추간원판이 건강한지 아닌지에 따라 좌우된다. 안정시에 건강한 추간원판이 100kg 무게의 부하에 노출되면 추간원판은 1.4mm 평편화하여 옆으로 퍼진다. 한편 추간원판이 변성 상태라면 같은 추간원판에 의해서 2 mm나 평편화되며, 부하를 제거해도 원래의 두께로 회복되지 않는다(Kulak RF 등, 1976).

3. 노화와 추간원판의 변성

흔히 퇴행성이라고 하는 변성(degeneration)은 세포나 조직이 어떤 이유로 인해 성질이 변하는 것을 말한다. 병리학적으로는 보통 광학 현미경으로 관찰할 때 그러한 성질의 변화에 따라서 질적 또는 양적으로 이상한 물질의 존재를 나타내는 형체가 세포에 출현할 때만 쓰인다. 그 원인이 물리적인든 화학적인든 세포나 조직의 정상적인 대사를 방해하여 생긴다. 예를 들면 노폐물을 배출하지 못하고 노폐물이 세포나 조직내에 축적되면 변성이 된다. 변성은 원칙적으로 가역성 변화이지만 어떤 일정 단계를 넘으면 세포를 죽게 한다(Holm SH, 1996).

척추의 퇴행은 대부분 추간원판에서 시작되며, 화학적 변화 및 구조적 변화를 겪게 되고 이것은 일반적으로 진행성(progressive)이며 불가역적(irreversible)이다(Adams P 등, 1997). 그러나 이같은 퇴행성 변화가 항상 증상의 악화를 동반하는 것은 아니며, 변성이 진행되더라도 임상 증상이 저절로 감소되거나 소실되는 경우를 흔히 경험한다. 그리고 변성의 변화가 형태적으로 분명해지기 전에 조직의 미세구조(microstructure)와 여러 성분(composition) 변화가 일어나는 것으로 알려져 있다. 이것은 척추의 운동성(mobility)에 영향을 주어, 추간원판 주변 구조물, 예를 들면 후관절(facet joint), 척추 인대, 추체에 가해지는 부하(load)를 변화시킨다. 그 결과 척추 분절들은 비정상적인 운동을 나타낼 것이고, 점차 변성이 심해질수록 척추체에 2차적인 구조적 변화가 초래되면서 척추 분절들의 운동성이 감소할 것으로 생각된다(Mayer TG, 1992). Kirkadly-Willis와 Farfan은 추간원판 변성을 단계적으로 분류하여, 1단계는 비정상 기능(dysfunction)으로, 2단계는 불안정(instable) 단계 그리고 3단계는 안정(stable) 단계로 가정하였으며, 변성이 심하면 점차 안정 단계로 진행한다고 하였다.

퇴행성 변화는 25세에서 35세에 급격히 증가하여 40세까지 남자의 80%, 여자의 65%에서 중증도의 변성을 보이며, 55세 이상 인구의 80%가 방사선 검사상 추간원판의 퇴행성 변화를 가지고 있으나 증상이 없는 경우가 훨씬 많다. 제 5요추에서 제 1천추간, 제 4~5 요추간 및 제 3~4 요추간에서 흔히 일어나며 운동성이 많은 요추 하부에서 시작하여 상부로 진행된다. 어느 정도의 추간원판 변성은 모든 사람들에게 다 나타난다(김상준 등, 1994). 노화

와 추간원판의 변성간의 명확한 관련성이 있는 것으로 밝혀졌다. Miller등은 사체 건분을 통한 연구에서 49세까지 요추추간원판의 97%에서 요추추간원판의 변성의 증거가 존재함을 밝혀냈다.

또한 증상이 없는 추간원판의 변성도 흔한 것으로 알려져 있고 요통과 방사선상의 퇴행성 변화가 잘 일치하지 않는 것으로 알려져 있다. 이것은 요추추간원판의 변성을 질병으로 볼 것인지 아니면 자연스런 노화의 과정으로 볼 것인지에 관한 문제를 제기해준다. 증상이 없는 사람의 추간원판과 증상이 있는 사람의 추간원판 모두 유사한 화학적, 구조적, 방사선적 소견을 갖는다. 그러나 요통이 있는 사람이 요통이 없는 사람보다 변성이 더 심하고 더 넓게 분포한다. 추간원판이 탈출된 중년층의 추간원판을 화학적으로 분석해보면 추간원판이 연령에 비해 더욱 변성되어 있음을 발견할수 있다(Antoniou J 등, 1996). 환경적 인자와 유전적 인자의 결합으로 인한 추간원판의 변성을 불가피하고 자연스런 노화과정으로 보는 것이 바람직하다. 그리고 추간원판의 변성은 몇몇 원인으로 인해 어떤 사람에서는 다른 사람보다 더 빠른 속도로 일어난다. 추간원판 변성의 불명확한 원인과 임상적 다양성은 추간원판의 변성이 더 빨리, 그리고 더 심하게 나타날 수 있는 위험성이 있는 사람을 정확하게 평가하는것을 어렵게 만들고 있다. 남자는 여자보다 약 10년 일찍 추간원판의 변성이 시작되고 또한 동일한 연령의 여성보다 추간원판이 더 심하게 변성된다(Atsuchi Harda 등, 1998).

추간원판의 퇴행성 변화는 나이가 들수록 흔하고 또 자연적인 현상이지만 변성된 추간원판으로 인해 통증이 있을수도 있고 없을수도 있다. 이 질환이 얼마나 흔하고 어떤 경우에 통증을 수반하는지 정확히 알려져 있지는 않지만 이 병을 주장하는 사람들은 섬유륜에 가해진 손상이 적절히 회복되지 못한 상태에서 외상이 반복적으로 누적되면 추간원판이 마르고(dessicated), 추간원판강(disc space)이 좁아지면서 염증성 화학물질이 유리되어 통증을 유발하는 것으로 추정하고 있다(Coventry MB 등, 1945)

4. 변성 추간원판의 구조적 변화

1988년 600례의 부검을 통해 얻은 자료에 의하면 추간원판의 변성정도는 4 단계로 구분할 수 있으며, 1단계는 수핵이 매끄럽고 젤라틴같으며, 섬유륜과 쉽게 구분되는 상태, 2단계는 육안적으로 수핵이 약간 섬유화 되었지만, 섬유륜과 명확히 구별할수 있는 상태, 3단계는 수핵과 섬유륜의 구별이 불가능하지만 수핵이 아직 부드러운 경우, 그리고 4단계는 균열(fissure)과 공동(cavity)이 수핵이나 섬유륜 또는 양쪽에서 발견되는 상태로 인접 척추의 골극이 동반되기도 하는 상태를 말한다고 한다(Boos N 등, 2002). 또한 40세가 되면 1단계인 추간원판은 5%가 되지 않으며 40% 이상의 추간원판이 3단계 이상의 퇴행성 변화를 보인다고 한다. 이러한 변성은 한 부검결과에 따르면, 30세까지는 추간원판의 퇴행성 변화가 거의 없지만, 그 이후 정상 추간원판은 거의 직선상으로 해가 갈수록 감소하여, 80~95세 일때는 남자는 14%, 여자는 26%만 정상이고 나머지는 모두 퇴행성 변화를 보인다고 한다(Vernon-Roberts B 와 Pirie CJ, 1997).

조직학적 퇴행성 변화에 대한 여러 연구학자들의 연구 결과에 의하면 나이가 증가함에 따라 추간원판에는 2가지의 중요한 형태학적 변화가 일어나는데 첫째는 수핵이 위축되어 부피가 감소하는것이며, 둘째는 수핵과 섬유륜과의 경계가 불분명해지는 것이라고 하였다. Weidner와 Rice(1992)는 HE염색하에서 퇴행성 변화의 중요한 소견으로 연골세포 군집(chondrocyte cloning), 원섬유형성(fibrillation), 과립성 변화(granular change), 신생혈관형성(edgeneovascularization)등을 기술하였다. 원섬유형성은 추간원판의 섬유연골체

게 되어 Type II 교원질이 Type I 교원질로 대체되고, 부분적으로는 Type III 교원질이 나타나게 된다. 또한 새로운 교원질 합성이 안된다는 것을 의미하는 교원질내 비가역성 교차결합(irreducible cross-link)은 나이에 따라 증가하게 되며 성인에서 그 주성분은 hydroxypyridinium이다. 교원질 성질을 변화시키는 교원질 교차결합(collagen cross-link)에서 나타나는 변화는 용해성(solubility)과 기계적인 힘이다(Lyons G 등, 1981). 기질을 변성시키는 다양한 매개체들이 있는데, 이것에는 기질 금속 단백 분해 효소(Matrix Metalloproteinases, MMPs), 세포질 분해효소(cytokines), 특히 인터류킨-1(interleukin 1, IL-1)과 인터류킨-6(interleukin-6, IL-6), 질산 산화물(nitric oxide), 프로스타글란딘(prostaglandins, PGs)이 있다. 이것들 모두 관절 연골의 기질 파괴에 관여하는 것들로, 추간원판에도 유사한 영향을 끼치는 것으로 생각된다(Sztrolovics R 등, 1997). Kang 등(1991)은 요추와 경추의 탈출된 변성 추간원판에는 이런 매개체들의 양이 모두 증가되어 있었다고 보고했다. 또한 그들은 IL-1은 연골 세포(chondrocyte)로부터 기질 금속 단백 분해 효소(MMPs)의 생성과 분비를 촉진시켜 연골 기질의 고분자(macromolecules)의 파괴를 증가시키며 프로스타글란딘 E₂ (PGE₂)의 생성을 촉진시킨다. 이 PGE₂가 퇴행성 추간원판으로 인한 증상과 많은 관련이 있다. 추간원판 세포의 다른 매개체의 생산을 증가시킬 수 있다고 보고했다(Roberts S 등, 2000). 그밖의 다른 사람들은 정상 추간원판에서는 보이지 않고 퇴행성 추간원판의 수핵과 연골중판에서만 보이는 단백분해효소(proteinase)의 활발한 활동을 발견했다. 추간원판의 변성에 있어서 이 매개체들의 궁극적인 역할이 아직 확실히 확인되지는 않았지만, 여러 증거들은 그것들이 중요한 역할을 하는 것으로 제안하고 있다. 또한 변성된 추간원판의 세포는 자체적으로 이들을 생산하며 이 세포질 분해효소는 단백다당의 생성을 억제하여 추간원판 기질의 파괴와 퇴행성 변화를 촉진하여 요통을 일으킬 수 있으며 이들 모두 후근 신경절과 척추신경뿐만 아니라 외측 섬유륜과 후종인대 근처에 분포되어 있는 신경 말단 또한 자극하여 요통의 원인이 된다(Bogduk N 과 Twomey LT, 1987).

추간원판의 변성에 관여하는 중요한 인자는 collagenase-1(MMP-1), stromelysin-1(MMP-3), gelatinase B(MMP-9), MMP-2, MMP-7, MMP-8, MMP-13과 같은 기질 금속 단백 분해 효소(matrix metalloproteinases, MMPs)와 아그리카나제(aggrecanase)가 있다(Roberts S 등, 2000). 이런 기질 금속 단백 분해 효소의 기질(substrates)은 추간원판에 풍부하게 존재한다. Type I, Type II와 Type III 교원질은 MMP-1, MMP-8과 MMP-13의 기질이고 반면에 단백다당과 다른 교원질은 MMP-2와 MMP-9의 기질이다(Crean JK 등, 1997). 건강한 추간원판에 비해 퇴행성 추간원판의 특징은 MMP-3와 MMP-7뿐만 아니라 금속단백 분해 효소 조직 억제제(TIMPs)의 활동이 활발하다는 것이다. 재미있게도 퇴행성 추간원판임을 확인시켜주는 것은 추간원판내의 MMP-3의 활동수준이다. MMP-3의 활동은 추간원판의 변성과 동반되는 골극(osteophytes)의 크기와 관계가 있다(Kanemoto M 등, 1996). 퇴행성 추간원판의 모든 단계에서 낮은 수준으로 발견되는 금속 단백 분해 효소 조직 억제제(TIMPs)는 추간원판내에 존재하는 모든 종류의 세포에 의해 유리된다. 반면에 금속 단백 분해 효소 조직 억제제(TIMPs)는 퇴행성 추간원판에서 과도하게 합성된다(Nemoto O 등, 1990). 또한 기질 금속 단백 분해 효소(MMPs)는 탈출된 추간원판의 자발적인 흡수에 기여하는데, 이런 현상은 자기공명영상(MRI)으로 종종 확인된다.

6. 추간원판 변성과 관련된 인자들

1) 세포 영양(cell nutrition)과 세포 생존(cell viability)

추간원판의 세포 활동, 즉 기질의 생산과 파괴의 균형은 다른 세포에서처럼 성장 인자와 세포질 분해효소(cytokines)에 의해 조절된다. 그러나 이런 균형은 또한 추간원판 세포의 세포의 환경에 의해 강하게 조절된다(Coventry MB 등, 1945). 여러 연구들은 세포 영양의 감소를 추간원판 변성의 가장 중요한 원인으로 지목하였다. 연골중판의 노화에 따른 칼슘화로 인한 투수성(permeability)의 감소로 영양 물질의 주요 이동기전인 확산이 감소한다고 밝혀졌다. 확산의 감소는 또한 세포의 노폐물이 추간원판 밖으로 통과하는것에 영향을 미쳐서, 기질내에 세포노폐물이 축적되게 만든다. 이런 소견들은 수핵의 수분 감소 및 섬유화의 증가와 결합해서 세포영양을 부가적으로 억제한다. 세포영양은 추간원판의 대사에 다방면으로 영향을 준다. 시험관내(in vitro)실험에서 추간원판 세포의 활동은 세포밖의 산소와 수소이온농도(pH)에 매우 민감해서 산성(acid) 수소이온농도상태와 산소(oxygen) 집중(concentration)이 낮은 상태에서는 기질 합성이 가파르게 감소하고, 세포는 낮은 수소이온농도(pH) 또는 포도당(glucose)의 집중이 낮은 상태에 장시간 노출되면 살아남지 못한다. 수소이온농도의 하락은 낮은 산소 분압과 유산염(lactate)의 제거율(removal rate)의 감소로 인한 유산염의 생성 증가로 인해서 유산염의 집중에 의해 유발될수 있다. 산소집중의 감소는 단백질의 합성의 감소에 의해 세포대사에 직접적으로 영향을 미친다. 세포영양은 이런 감소는 또한 세포의 생존 능력(cell viability)을 방해한다. 다른 가능성들로는 세포고사(apoptosis)나 추간원판 세포의 프로그램화된(programed) 세포사(cell death)등이 있다. 변성 추간원판에서 생산된 부적절한(inappropriate) 추간원판의 기질은 추간원판내의 세포를 격리시켜서 세포고사가 초래될수 있다. Gruber와 Hanley(1989)는 추간원판에서 높은 세포고사가 발생한다는 사실을 밝혔고, 그것은 노화와 관련있다고 주장했다. 실제로, 전자 현미경을 통해 나이를 먹으면서 괴사된 세포와 세포고사된 조직 파편(debris)의 비율이 증가한다고 밝혀졌다. 태아와 유아의 추간원판에서는 수핵 세포의 2% 정도가 형태학적 괴사(necrosis)를 보였다. 청년층에서는 수핵 세포의 50% 이상이 괴사되었고, 노인 표본에서는 80%이상 괴사되어 있었다. 추간원판 세포들이 세포고사를 겪는 이유는 아직 확실하게 밝혀지지 않았지만 다양한 자극이 관련되는것 같다(Heineged D 등, 1993). 최근의 시험관내(in vitro)실험을 통해 장시간의 기계적 압박을 받으면 추간원판의 세포는 상당히 높은 세포고사율을 겪는다는 것이 밝혀졌다. 또한 장기간 동안 운동을 하거나 또는 움직이지 않으면 추간원판으로의 영양분의 이동에 영향을 준다. 이것의 기전은 알려져 있지 않으나 운동은 추간원판과 추체 표면에 위치한 모세혈관상(capillary bed)의 구조에 영향을 주는 것으로 생각된다(Antoniou J 등, 1996). 그밖에 추간원판으로의 혈액 공급에 직접 상해를 줄수있는 인자로는 흡연, 혈관질환, 당뇨등이 있다.

2) 기계적인(mechanical) 부하(load)와 외상(injury)

그 기전이 불명확한 상태로 남아있지만, 비정상적인 기계적인 부하는 추간원판 변성을 유발시킬수있는 것으로 널리 받아들여지고 있다(Antoniou J 등, 1996). 수십년 동안 요통의 주요 원인은 구조적인 손상(damage)을 일으킬수 있는 일과 관련된 외상이라고 제안되어 왔다. 그런 외상은 추간원판의 변성을 초래해서 마침내 임상 증상과 요통을 불러일으키는 시발점이 된다고 믿어져왔다. 동물 모델을 통한 실험은 이런 소견을 증명해주었다(Krag MH

등, 1987). 강렬한 운동이 추간원판에 악영향을 주지는 않지만 추간원판은 단백질다당을 증가 시킴으로써, 장시간의 부하에 반응하는 것으로 알려져 있다. 실험적으로 추간원판에 과부하(overload) 또는 외상을 가할 경우, 추간원판에 퇴행성 변화를 유도할수 있다(Brinckmann P, 1986). 추간원판의 변성에 있어서 비정상적인 기계적인 힘의 역할을 증명해주는 또다른 소견은 척추의 융합된(fused) 분절(segment)의 사이에 있는 추간원판은 변성이 다른 분절보다 더 빨리 일어난다는 것이다(Reuber M 등, 1982). 기계적인 스트레스는 결합조직의 유지(maintenance)와 재편(remodeling)을 변화시킨다(Farfan HF 등, 1970). 건강한 세포 외기질은 외부 스트레스에 대한 조직의 효과적인 기계적인 반응에 영향을 준다. 생체내에(in vivo) 가해진 기계적인 스트레스와 추간원판의 세포외기질의 성분간의 관련성이 발견되었다(Chiba K 등, 1997). Hutton 등(1991)은 압박 강도 및 시간 과 수핵내의 Type I 교원질의 생산증가간의 관련성을 발견했다. 동시에 Type II 교원질과 단백질다당의 생산 감소도 발생하였다. 역으로 견인(traction)은 수핵의 단백질다당의 생산에 영향을 주지는 못하지만, 섬유륜의 단백질다당의 생산을 감소시킨다. 그러므로 추간원판의 대사반응은 조직의 종류(수핵 또는 섬유륜)와 자극의 성질에 따라 다른것 같다.

추간원판의 조직 표본(specimens)을 가지고한 실험에서 기계적인 스트레스가 세포외기질의 합성과 파괴를 조절한다는 더 많은 증거를 발견했다. Ishihara (1996)등은 10MPa의 높은 정수학적인(hydrostatic) 압력(pressure)을 2시간 또는 20초 동안 섬유륜 또는 수핵표본에 가한후 단백질다당의 생산감소가 뒤따랐다고 발표했다. 역으로 1MPa의 낮은 정수학적 압력을 20초 동안 가한후, 단백질다당의 합성이 증가했다. Handa 등(1997)은 0.3MPa의 정수학적 압력을 2시간동안 적용한후, 수핵과 섬유륜 표본의 단백질다당의 합성이 증가되었다고 발표했다. 그러므로 추간원판의 조직표본에 가한 한 종류의 압박 스트레스는 스트레스의 강도 및 시간과 추간원판의 부위에 따라 역대사반응(opposite metabolic response)을 유도할수 있다.

2개의 연구는 시험관내(in vitro) 실험에서 추간원판 세포에 직접 가한 기계적인 자극에 대한 대사효과를 조사했다. 이 연구중 하나에서 추간원판 세포는 단백질다당과 Type I 과 Type II 교원질의 생산을 증가시킴으로써, 48시간 동안의 1-MPa의 정역학적 압력의 적용에 반응했다. 이런 결과는 수핵과 섬유륜 세포 모두에서 나타났다. 수핵의 세포에서는 Type I 과 Type II 교원질의 mRNA의 양이 증가했지만 섬유륜의 세포에서는 감소했다. 이것은 조절기전이 이 두 종류의 세포에서 다르다는 것을 보여주는 것이고, 기계적 스트레스에 대한 대사적 반응이 조직에 따라 특정하다라는 가능성을 지지해준다(Hutton WC 등, 1999). 다른 연구는 0.05Hz의 주파수(frequency)와 20%의 강도(intensity)로 1일에서 8일간 수핵의 세포에 신장(stretch)와 전단 스트레스(shear stress)를 적용했다. DNA와 교원질 단백질(collagen protein)의 합성의 증가가 나타났다. 이 연구들은 세포에 기계적인 스트레스를 직접 적용함으로써 기질 단백질의 합성을 조절할수 있다고 결론내렸다. 관찰된 결과는 스트레스의 종류, 강도, 주파수, 시간에 따라 다르다(Matsumoto T 등, 1994). 추간원판의 세포에 기계적인 신호의 전달에 관여하는 매개체는 알려져 있지 않다. 이런 매개체를 확인함으로써 추간원판의 변성을 초래하는 기전에 대한 우리의 이해를 향상시킬 것이다.

3) 유전 인자(genetic factors)

최근의 연구들은 추간원판의 변성을 유발시키는 인자들중 유전적인 요소가 존재한다고 제시했다. 몇몇 연구들은 추간원판의 변성과 탈출에 대한 강한 가계적인(familiar) 소인(

predisposition)을 보고했다(Heikkila JK 등, 1989). 두쌍의 쌍둥이에 대한 과거의 연구의 소견은 유전성(heritability)이 60%를 넘는 것으로 밝혀졌다. 유전적 소인은 추간원판 변성과 기질 거대분자(matrix macromolecules)의 유전자 다형성(gene polymorphism)간의 관련성에 대한 최근의 소견에 의해 확실해졌다. 추간원판 변성과 추간원판의 주요 교원질(Type I 과 Type II)의 다형성간의 관련성이 부족하지만, Type IX 유전자의 변종(mutation)인 COL9A2와 COL9A3가 요추 추간원판의 변성 및 좌골신경통(sciatica)과 강하게 관련있는 것으로 밝혀졌다(Annunen S 등, 1999 ; Paassilta P 등, 2001). COL9A2 다형성은 통계적으로 적은 비율에서만 발견되지만, 이 대립 유전자형질을 갖고 있는 모든 사람들은 추간원판 변성질환을 갖고 있고, 이것은 지배적으로 유전 질환과 관련있다는 것을 제시해주고 있다. 이 변종 모두에서 다른 아미노산(amino acids)를 위해 대체된 트립토판(tryptophan)은 잠재적으로 기질의 성질에 영향을 준다(Ala-Kokko L, 2002). 또한 추간원판의 변성과 관련된 다른 유전자들이 확인되었다. 아그리칸 유전자(aggrecan gene)에 다형성(polymorphism)이 있는 사람은 조기에 추간원판이 변성될 위험이 존재하는 것으로 밝혀졌다(Kawaguchi Y 등, 1999). 이런 변종(mutation)은 심한 추간원판 변성을 가진 사람들중에서 소수의 황산콘드로이틴 체인(chondroitin sulfate chain)만을 결합할수 있는 코어 단백질(core protein)의 생산과 함께 다른 길이의 아그리칸 코어 단백질(aggrecan core proteins)을 초래한다. 어쩌면 이런 사람들은 정상보다 더 적은 함량의 황산 콘드로이틴(chondroitin sulfate)를 갖고 있고, 그들의 추간원판은 다른 기전에 의해 단백질다당을 잃은 변성 추간원판과 유사하게 작용할 것이다. 쥐를 통한 실험에서 아그리칸(aggrecan), Type II 교원질과 Type IX 교원질과 같은 구조적인 기질 분자의 변종은 추간원판의 변성을 초래할수 있다고 밝혀졌다(Watanabe H 등, 1997; Kimura T 등, 1996). 또한 구조적인 이런 기질 거대 분자(matrix macromolecules)이외의 다른 유전자의 변종도 추간원판의 변성과 관련있다. MMP-3 유전자의 프로모터(promoter) 부분의 다형성은 일본 노인들의 빠른 추간원판 변성과 관련이 있었다(Takahashi M 등, 2001). 게다가 비타민 D의 수용기 유전자(receptor gene)의 두가지 다형성은 추간원판의 변성과 관련된 것으로 보여지는 첫 번째 변종이었다. 추간원판의 변성에 관여하는 비타민 D의 수용기 유전자 다형성의 기전은 알려져 있지 않지만, 뼈의 밀도(density)차(difference)와는 관련이 없는 것으로 알려져 있다(Kawaguchi Y 등, 2002 ; Jones G 등, 1998).

III. 결론

연령이 증가됨에 따라 신체의 근육, 골격, 관절 등에 광범위한 퇴행성 변화가 지속되며 요추의 경우에는 추간원판과 후관절에 이러한 변화가 특히 더 진행된다. 추간원판의 변성의 원인 및 병태 생리에 대해서는 추간원판 조직의 생화학적 변화, 척추 분절의 생체역학적 이상, 유전적인 감수성 등으로 설명하고 있다. 이처럼 추간원판의 변성은 이런 여러 가지 인자들이 관련되는 복잡한 현상이다. 이 논문은 추간원판의 구조와 기능과 나이를 먹으면서 추간원판에서 일어나는 변화들에 관하여 고찰하였다. 물리치료사들이 임상에서 흔히 접하는 추간원판 탈출증은 추간원판의 변성이 선행되는 경우가 많으므로 추간원판 질환과 관련된 추간원판의 변성에 관한 연구와 요통과 추간원판의 변성에 대한 관련성에 관한 이해가 더욱 필요하다고 사료된다.

〈참고문헌〉

- Burns ML, Kaleps I : Analysis of load-deflection behavior of intervertebral discs under axial compression using exact parametric solutions of kelvis-solid models, *J Biomech*, 13, 969, 1980
- Galante JO : Tensile properties of human lumbar annulus fibers, *Acta Orthop Scand Supp*, 1967
- Keller TS, Spengler DM, Hansson TH : Mechanical behavior of the human lumbar spine, *J Orthop Res*, 5, 467, 1987
- Belytschko TB, Kulak RF, Schultz AB : Nonlinear behavior of the human intervertebral disc under axial load, *J Biomech*, 9, 377-386, 1976
- Bogduk N, Tynan W, Wilson AS : The nerve supply to the human lumbar intervertebral disc, *J Anat*, 132, 39-56, 1981
- Humzah MD, Soames RW : Human intervertebral disc : structure and function, *Anat Rec*, 220, 337-356, 1988
- Kurowski P, Kubo A : The relationship of degeneration of the intervertebral disc to mechanical loading condition on lumbar vertebrae, *Spine*, 11, 726-731, 1986
- Adams P, Eyre DR, Muir H : Biomechanical aspects of development and ageing of human lumbar intervertebral discs, *Rheumatology and Rehabilitation*, 16, 22-29, 1997
- Antoniou J, Steffen T, Nelson F et al : the human lumbar intervertebral disc: Evidence for changes in the biosynthesis and denaturation of the extracellular matrix with growth, maturation, ageing, and degeneration, *J Clin Invest*, 98, 996-1003, 1996
- Krag MH, Seroussi RE, Wilder DG et al : Internal displacement distribution from in vitro loading of human thoracic and lumbar spinal motion segments : experimental results and theoretical predictions, *Spine*, 12, 1001-7, 1987
- Virgin WJ : Experimental investigation into physical properties of intervertebral disc, *J Bone Joint Surg*, 33B, 607-11, 1951
- Cossette JW, Farfan HF, Robertson GH et al : The effects of torsion on the lumbar intervertebral joints : the role of the torsion in the production of disc degeneration, *J Bone Joint Surg*, 52A, 468-97, 1970
- Denis F, Reuber M, Spencer D et al : Bulging of lumbar intervertebral disk, *J Biomech Eng* 104, 187-92, 1992
- Brinckmann P : Injury of the annulus fibrosus and disc protrusions, *Spine*, 11, 149-53, 1986
- Antoniou J, Steffen T, Nelson F : The human lumbar intervertebral disc, *J Clin Invest*, 98, 996-1003, 1996
- Andersson GBJ, Chiba K, Masuda K et al : Metabolism of the extracellular matrix formed by intervertebral disc cells cultured in alginate, *Spine*, 22, 2885-93, 1997
- Handa T, Ishiara H, Ohshima H et al : Effect of hydrostatic pressure on matrix

synthesis and matrix metalloproteinase production in the human lumbar intervertebral disc, *Spine*, 22, 1085-91, 1997

Boden SD, Elmer WA, Hutton WC et al : the effects of hydrostatic pressure on intrvertebral disc metabolism, *Spine*, 24, 1507-15, 1999

Kawakami M, Kuribayashi K, Matsumoto T et al :Cyclic mechanical stretch stress increases the growth rate and collagen synthesis of nucleus pulposus cells in vitro, *Spine*, 24, 315-9, 1999

Kikuchi T, Nemeto O : Matrix metalloproteinase-3 production by human degenerated intervertebral disc, *J. Spinal Disord*, 10, 493-9, 1999

Caterson B, Roberts S : Matrix metalloproteinase and aggrecanase their role in disorders of the human intervertebral disc, *Spine*, 25, 3005-13, 2000

Crean JK, Duance VC, Eisensein SM et al : Matrix metalloproteinases in the human intervertebral disc. Role in disc degeneration and scoliosis, *Spine*, 22, 2877-84, 1997

Hukuda S, Kanemoto K : Immunohistochemical study of matrix metalloproteinase-3 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in human intervertebral discs,*Spine*, 21, 1-8, 1996

Bishop PB, Pearce RH : The proteoglycans of the cartilaginous end-plate of human intervertebral disc change after maturity, *J Orthop Res*, 11, 324-331, 1993

Eyre DR : Biochemistry of the intervertebral disc, *Int Rev Conn Tiss Res*, 8, 227-291, 1979

Buckley J, Gibson MJ, Mawhinney R et al : Magnetic resonance imaging and discography in diagnosis of disc degeneration, *J Bone Joint Surg*, 68(B) :369-373, 1986

Fraser RD, Osti OL : MRI and discography of annular tears and intervertebral disc degeneration, *J Bone Joint Surg*, 74(B), 431-435, 1976

Adams ME, Grimmer BJ, Pearce RH : Degenerated and the chemical composition of the human lumbar intervertebral disc, *J Orthop Res* 5, 198-205, 1987

Flannigan B, Kingston S, Schneiderman G et al : Magnetic resonance imaging evaluation of early disc degeneration : correlation with discography, *Spine*, 12, 276-281, 1987

Coventry MB, Ghormley RK, Kernohan JW : The intervertebral disc ; its microscopic anatomy and pathology, *J Bone Joint Surg*, 17(2), 233-247, 1945

Pirie CJ, Vernon-Roberts : Degenerative changes in the intervertebral disc of the lumbar spine and their sequelae, *Rheumatol & Rehab*, 16, 13-21, 1977

Andersson GBJ, Ortengren R : Lumbar Disc Pressure and Myoelectric Back Muscle Activity During Sitting. III. Studies on Office. *Scand J Rehabilitation Med*, 3, 115-121, 1974

Brickley-Parsons D, Glimcher MJ : Is the chemistry of collagen in the intervertebral disc an expression of Wolffs law, *Spine*, 9, 148-182, 1984

Farfan HF : *Mechanical Disorders of the Low Back*, Philadelphia, 1973

- Hirsch C, Friberg S : Anatomical and clinical studies on lumbar degeneration, *Acta Orthop Scand*, 19, 222, 1949
- Hendry NGC : the hydration of the nucleus pulposus and its relation to intervertebral disc derangement, *J Bone Surg*, 400B, 132-144, 1958
- Jensen GM : Biomechanics of the Lumbar Intervertebral Disk, *Phys Ther*, 60, 765-773, 1980
- Nachemson A : Lumbar intradiscal pressure, *Acta Orthop Scand(suppl)*, 43, 1-104, 1960
- Heikkila JK, Koskenvuo M, Heliovaara M, Reikka K et al : Genetic and environmental factors in sciatica, *Ann Med* 21, 393-398, 1989
- Brown MD, Golden AL, Kelsey JL : Familial predisposition for herniation of a lumbar disc in patients who are less than twenty-one years old, *J Bone Joint Surg Am*, 73, 123-128, 1991
- Ala-Kokko L : Genetic Risk factors for lumbar disc disease, *Ann Med*, 34, 42-47, 2002
- Annunen S, Lohiniva J, Paasilta P et al : An allele of COL9A2 associated with intervertebral disc disease, *Science*, 285, 409-412, 1999
- Ishihara H, Kawaguchi Y, Ohimori K et al : Association between an aggrecan gene polymorphism and lumbar disc degeneration, *Spine*, 24, 2456-2460, 1999
- Kimata K, Watanabe H, Nakata K et al : Transgenic mice with targeted inactivation of the Col2 alpha 1 gene for collagen II develop a skeleton with membranous and periosteal bone but no endochondral bone, *Genes Dev*, 9, 2821-2830, 1995
- Jones G, White C, Sambrook P et al : Allelic variation in the vitamin d receptor, lifestyle factors and lumbar spinal degenerative disease, *Ann Rheum Dis*, 57, 94-99, 1998
- Eisenstein SM, Lyons G, Sweet MB : Biochemical changes in intervertebral disc degeneration, *Biochim Biophys Acta*, 673, 443-453, 1981