

# Bisphosphonate와 Indomethacin이 백서 치조골의 골개조에 미치는 영향

조명숙<sup>1)</sup> · 김종철<sup>2)</sup>

본 실험은 서로 다른 기전으로 골흡수를 억제한다고 추정되는 약제인 bisphosphonate와 indomethacin을 백서에 투여한 후 교정력을 이용한 치아이동시 약제가 골개조에 미치는 영향을 밝히고자 시행되었다.

동일한 조건에서 사육된 체중 260-300g의 웅성백서(Sprague-Dawley계)를 대조군, bisphosphonate 투여군 및 indomethacin 투여군으로 분류하고 각 군은 다시 장치를 장착한 실험측과 장치를 장착하지 않은 대조측으로 분류하였다. Bisphosphonate(6.3mg/kg,  $2.52 \times 10^{-2}$  mol/L)와 indomethacin(9mg/kg,  $2.52 \times 10^{-2}$  mol/L)은 교정장치 장착 6시간 전, 1시간 전 및 24시간 후에 복강내 주사하였으며, 교정력이 가해진 시점으로부터 72시간이 경과한 후 파골세포수를 측정하고 조직학적인 성상을 관찰하였다. 또한 혈액을 채취한 후 혈청 acid phosphatase 및 lactate dehydrogenase 양을 측정하여 다음과 같은 성적을 얻었다.

실험측의 파골세포수는 장치장착 1시간 전에 투여한 bisphosphonate군과 indomethacin군에서 가장 적게 나타났다. 다른 시간의 약물 투여군은 대조군과 차이가 없었다.

대조측의 파골세포수는 실험측보다 현저히 적게 나타났으며, 대조군 및 약물투여군간에 차이가 없었다.

대조군과 6시간 전 및 24시간 후에 투여한 indomethacin군은 심한 골흡수 양상을 보인 반면, 1시간전 indomethacin군 및 모든 bisphosphonate군에서는 골흡수의 정도가 적었다.

파골세포의 주름변연과 투명대는 대조군 및 indomethacin군에서 가장 뚜렷하게 나타났으며, bisphosphonate 투여군에서는 일부 파골세포들이 무딘 세포돌기만을 내거나 골표면에 부착하지 않고 있는 경우가 많았다.

Bisphosphonate와 indomethacin 투여군 모두에서 acid phosphatase 및 lactate dehydrogenase 값이 대조군보다 낮았으며, acid phosphatase 값은 bisphosphonate군이 indomethacin군보다 낮았으나 lactate dehydrogenase 값은 차이가 없었다.

이상의 결과로 bisphosphonate는 파골세포의 수 및 대사활동을 감소시키며 indomethacin은 파골세포의 수를 감소시키기를 알 수 있었다. 또한 두 약물을 비교하면 bisphosphonate는 indomethacin에 비해 골흡수 억제효과가 더 크며 투여시간에 따른 제약도 더 적은 것으로 사료된다.

(주요단어: Bisphosphonate, Indomethacin, 골개조, 치아이동)

## I. 서 론

교정치료시의 치아이동은 치주조직내 세포들의 증

식, 분화, 성장 및 이동 등과 관련된 세포역학과정에 의한 치조골의 골개조를 요구하며, 이때 일어나는 골대사의 변화는 적용된 기계적 힘에 대한 치주조직내 세포들의 생물학적 반응의 결과로 간주되고 있다.

기계적 힘에 의해 발생하는 치주조직내의 변화에 대해서는 그간 많은 조직학적 연구로 규명되었다<sup>1-4)</sup>.

<sup>1)</sup>전남대학교 치과대학 교정학교실 전공의 수료

<sup>2)</sup>전남대학교 치과대학 교정학교실 부교수

기계적 힘이 적용되면 치주인대 혈관이 압박을 받게 되고 이로 인하여 치주인대는 일시적인 허혈상태에 빠지게 된다. 이러한 교란은 치주인대내 세포에 손상을 야기하여 압박부에서 초자양 변성이 야기되기도 하는데 이는 힘의 크기와 관련이 있는 것으로 보인다<sup>1)</sup>. 또한 압박부의 초자양 변성의 유무와 상관없이 이 부분에서 많은 신생혈관 및 파골세포의 침윤을 관찰할 수 있다. Ten Cate 등<sup>2-4)</sup>은 골흡수 및 변형된 교원질섬유의 흡수에 신생혈관 및 파골세포가 직접 관여함을 밝혔다. 골개조에 중요한 역할을 하는 세포들의 기원에 대해 Roberts 등<sup>5)</sup>은 파골세포는 대식세포와 순환단핵구로부터 생성되고, 골모세포는 치주인대내 세포용량의 50% 이상을 차지하는 골형성세포로부터 생성된다고 하였다. 근래에는 세포생화학적 연구가 진행됨으로써 치아이동 동안의 세포기전을 이해하게 되어 교정치료의 효율성과 안정성에 기여하게 되었다<sup>5-11)</sup>.

교정치료시 자주 봉착하는 문제점의 하나인 anchorage의 관점에서 볼 때, 불필요한 치아이동을 피하기 위해 골흡수 억제효과를 갖는 약물에 대한 연구가 요구되었다. 교정력이 가해지면 치주인대에 손상이 일어나 치주인대내의 지방산으로부터 prostaglandins(PGs)이 합성되며 PGs이 세포내 cyclic AMP를 증가시켜 결국 파골세포를 활성화시키게 된다<sup>8-11)</sup>. PGs이 합성되는 과정에서 PG synthetase가 필요한데, 비스테로이드성 항염제인 indomethacin은 이 효소의 활성을 억제한다. Indomethacin은 1962년 이래로 관절염 치료제로 이용되어 왔으며 치과영역에서 Yamasaki 등<sup>8)</sup>은 indomethacin을 투여한 조직학적 연구에서 골흡수 감소 소견을 얻음으로써 indomethacin이 PGs의 합성을 억제함을 입증하였다. Indomethacin은 교정력이 가해져 일단 PGs이 생성된 후에는 골흡수 억제효과가 없으므로 교정치료시 시간에 따른 제약을 받는다<sup>12-13)</sup>. 최근에는 다양한 bisphosphonate가 개발되어 골다공증이나 Paget씨 질환과 같은 골대사성 질환에 이용되고 있다. Bisphosphonate는 투여되는 즉시 골조직의 수산화 인회석 결정에 부착하여 파골세포의 접근을 막거나 파골세포의 활성을 직접적으로 억제한다고 추정되고 있으며, bisphosphonate가 파골세포수에 미치는 영향에 대해서도 이 약물이 파골세포수를 감소시키거나 파골세포수에 변화를 초래하지 않는다고 하는 등 그 기전이 명확히 밝혀지지 않고 있다<sup>14-18)</sup>.

교정치료시의 골흡수 억제를 위한 약물은 무엇보

다 투여시간에 따른 제약을 받지 않아야 된다. Bisphosphonate는 indomethacin과는 달리 기계적 힘에 의해 PGs이 합성된 후에도 다른 기전으로 파골세포의 활성을 억제시킬 수 있다고 추정되므로 두 약물을 백서에 투여하여 교정력을 가한 치아의 압박부와 인장부의 골개조 현상에 미치는 시간에 따른 효과를 조직학적 및 생화학적 검사로 비교분석하여 보고자 본 실험을 시행하였다.

## II. 방 법

### 가. 실험동물

본 실험의 대상으로 동일한 조건하에서 사육된 체중 260-300g의 웅성 백서(Sprague-Dawley계) 56마리를 사용하였다. 이를 대조군, bisphosphonate 투여군 및 indomethacin 투여군으로 분류하고 장치장착 유무에 따라 다시 실험측과 대조측으로 분류하였다. 대조군은 교정장치 장착만을 시행한 군이며, bisphosphonate 투여군은 0.9% 생리식염수에 녹인 bisphosphonate(etidronate disodium, 다이놀®, 6.3mg/kg,  $2.52 \times 10^{-2}$  mol/L)를, indomethacin 투여군은 30% ethanol에 녹인 indomethacin(9mg/kg,  $2.52 \times 10^{-2}$  mol/L)을 교정장치 장착 6시간 전, 1시간 전 및 24시간 후에 각각 복강내 주사하였다.

### 나. 실험방법

백서 체중 1kg 당 15mg의 케타민 (Ketamin HCL; 유한양행 케타라®)을 복강내 주사하여 전신마취를 시행하였다. 상악 우측 제1대구치(실험측) 주변에 0.012 inch wire를 이용하여 환상강선고정을 하여 고리를 만들고, 상악 좌,우측 전치의 원심측 치경부 부위에 round bur를 이용하여 undercut을 부여한 후 역시 동일한 wire로 환상강선고정을 시행하여 우측 전치 원심측에 고리를 형성하였다. 우측 제1대구치 부위의 고리와 우측 전치부 고리 사이에 power chain을 연결하여 교정력을 가하였으며 이때 tension gauge를 이용하여 동일하게 50g정도의 교정력이 가해지도록 하였다.

좌측 제1대구치에는 아무런 교정력도 가하지 않고 우측 제1대구치에 대한 대조측으로 이용하였다(Fig. 1).

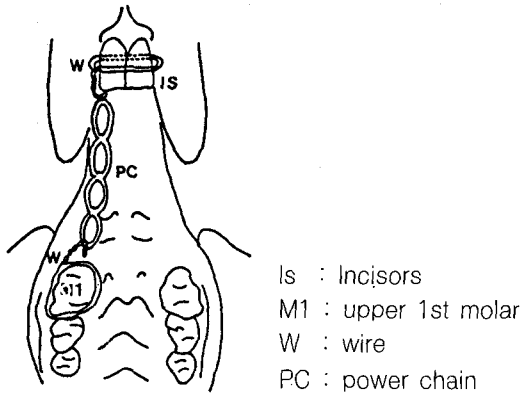


Fig. 1. The method of experimental tooth movement.

각 군은 교정장치 장착시점을 기준으로 72시간이 경과한 후에 희생시켰다.

예비실험 결과 대조군과 1시간 전에 투여한 indomethacin군 및 bisphosphonate 군간에 파골세포의 수에서 현저한 차이를 관찰하였으므로 대조군 및 1시간 전 약물투여군들에서 혈액을 채취하여 혈청 acid phosphatase와 lactate dehydrogenase(LDH) 양을 측정하였다.

다. 조직학적 관찰

광학 및 전자현미경 관찰을 위하여 다음과 같이 조직절편을 제작하였다. 에테르 마취하에 백서의 흉부를 열고 좌심실을 통해 half-Karnovsky 고정액(pH 7.4)을 주입하여 관류고정을 시행한 다음, 실험측에서는 교정용 와이어를 제거한 후, 대조측에서는 그 상태에서 좌.우 제1대구치와 후방치아를 포함한 상악골의 일부를 채취하여 동일 고정액에 4°C에서 2시간 전고정을 시행하였다. 이어 cacodylate 완충액(pH 7.4)으로 2회 수세한 후 EDTA(Ethylen diamine tetraacetic acid)용액에 1-2개월 탈회를 실시한 후 동일 완충액에 2회 수세하였다. 수세된 조직은 치아를 중심으로 근원심으로 이등분한 후에 1% Osmium tetroxide용액에 2시간 후고정을 하였다. 고정된 조직은 일련의 알콜로 탈수시킨 다음 Luft법에 따라 propylene oxide를 거쳐 propylene oxide와 Epon 혼합액에 4시간 실온에 방치후 Epon 혼합액에 포매하여 35°C, 45°C, 60°C 오븐내에 각각 24시간 유지시켜 중합을 완료하였다. 포매된 조직에서 2µm내외의 절편을 얻어 toluidine blue 염색을 시행하여 광학현미경으로 관찰

하고 80 nm내외의 초박절편을 얻어 uranyl acetate와 lead citrate로 이중염색을 시행하여 JEM 1200 EX (Joel®, Japan) 전자현미경으로 75kV의 가속전압하에서 검경하였다.

각 군에서 얻은 대조측 및 실험측 조직을 치아의 중심부로부터 종단면 연속절편을 시행하였다. 한 실험동물에서 100µm 간격으로 4개의 절편을 얻은 후 150배의 사진을 찍어 압박부에 출현한 파골세포의 수를 세어 그 평균치를 구하였다. 대조군과 약물투여군의 약물 투여시간에 따른 파골세포의 수의 유의성 검정을 위하여 Student t test를 시행하였다.

라. 생화학적 검사

용혈반응이 발생되지 않도록 주의하며 실험동물을 마취하지 않고 단두하여 직접 시험관에 혈액을 채취하였다.

얻은 혈청에서 acid phosphatase는 Kind-King 방법에 의해 수동으로 측정하였으며, lactate dehydrogenase의 활성은 피루빈산이 젖산으로 변하는 반응에서 NADH 감속속도를 측정하여 구하였다.

III. 결 과

가. 파골세포 수

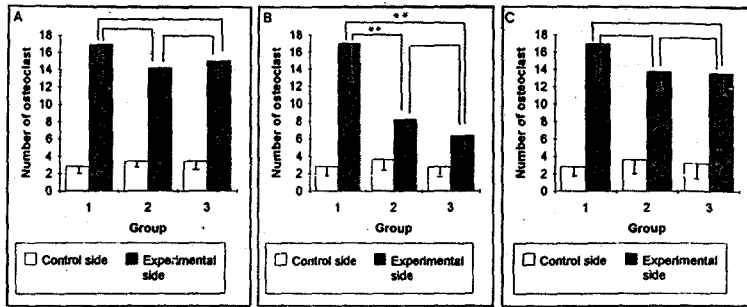
Bisphosphonate 투여군과 indomethacin 투여군에서 모두 장치장착 1시간 전 투여군의 파골세포수가 가장 적게 나타났으며(p<0.01), 6시간 전 및 24시간 후 투여군에서는 파골세포의 수의 증가가 대조군과 유사하였다. 각 약물 투여군간의 파골세포수의 시간에 따른 변화는 bisphosphonate군과 indomethacin군간에 유의한 차이가 없었다.

대조군, bisphosphonate 투여군과 indomethacin 투여군의 대조측에서 파골세포수는 모두 각 군의 실험측에 비해 적었으나 대조측 간에는 유의한 차이를 보이지 않았다(Fig. 2).

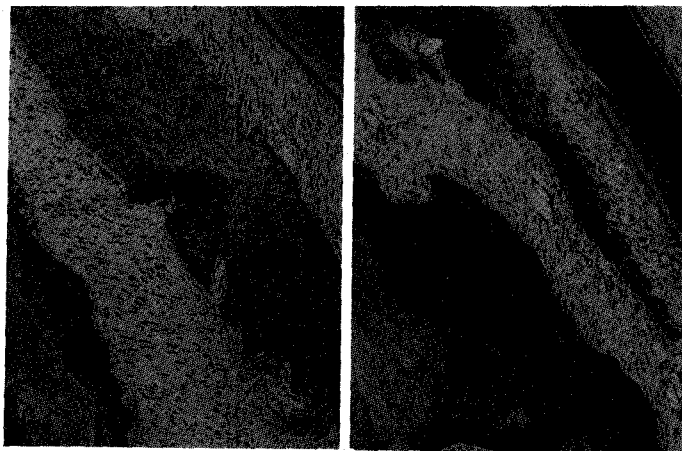
나. 광학현미경 소견

1. 대조군

교정력을 가하지 않은 대조측의 좌측 제 1대구치와 제 2대구치 사이에 치간 치조골이 관찰되고 치조골과 백악질 사이에는 대부분 치주인대의 사주섬유속이



**Fig. 2.** Number of osteoclasts in each group  
 A: control group and drug injection groups 6 hours before the force application  
 B: control group and drug injection groups 1 hour before the force application  
 C: control group and drug injection groups 24 hours after the force application  
 Group 1: control, Group 2: Indomethacin, Group 3: Bisphosphonate \* \* p<0.01



**Fig. 3.** Light micrograph of interdental bone of non-wiring side in control group. Thick alveolar bone, well arranged oblique fibers of periodontal ligament, some blood vessels are seen. Toluidine blue stain x70  
**Fig. 4.** Light micrograph of interdental alveolar bone of wiring side in control group. Alveolar bone is much resorbed, especially near the root apex. Many osteoclasts are appeared at pressure side of the alveolar bone near the root apex. In the periodontal ligament many blood vessels are proliferated. Toluidine blue stain x70

주행하고 있으며 치주인대 내에는 많은 섬유모세포가 교원섬유와 평행하게 배열되어 있었다. 치조골 상부에는 인접 치아 사이에 횡격인대의 교원섬유가 수평으로 주행하고 횡격인대에는 치간 유두상피가 연속되어 있었다(Fig.3).

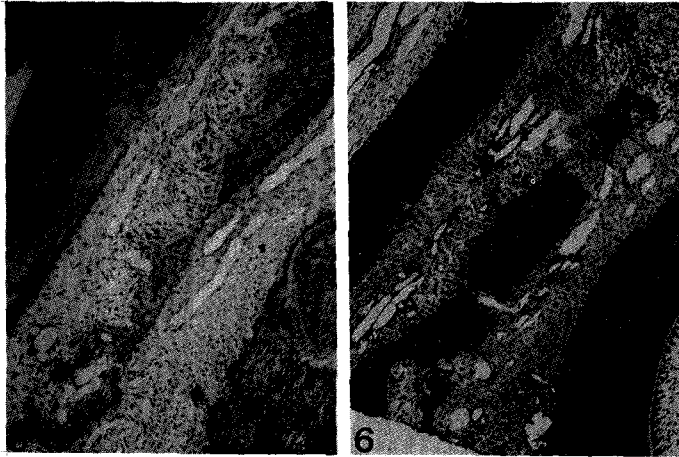
교정력을 가한 실험측 치간 유두부 상피는 많은 부분이 소실되어 있었고 치간유두 하방에는 염증세포의 침윤이 일부 관찰되었다. 치조골은 치경부에서 치근단부로 갈수록 흡수되는 형태를 보이고 치근단부의 치조골이 거의 흡수된 경우도 있었다. 압박부 치조골의 변연은 불규칙하고 주로 치근 중심부와 치근단부 치조골에는 많은 파골세포가 골표면에 접촉되어 흡수작용을 형성하고 있었다. 인장부 치조골에 파골세포의 출현은 드물었으며 부분적으로 신생골 형성이 진행되고 골모세포가 신생골 표면에서 관찰되었다. 치주인대에는 대조군에 비하여 많은 혈관이 관찰되었으며 압박부 치주인대는 인장부보다 좁아져 있었다. 양측 치주인대의 교원섬유 및 섬유모세포의 방향

이 불규칙하고 일부 초자양변성 변화를 보이기도 하였다(Fig.4).

교정력을 가한 실험측의 치근 흡수는 매우 드물었으나 간혹 치근 중앙부에 백악질을 흡수하는 세포가 출현하였고 치근단부에는 많은 경우 세포성 백악질의 형성이 관찰되었다(Fig.4).

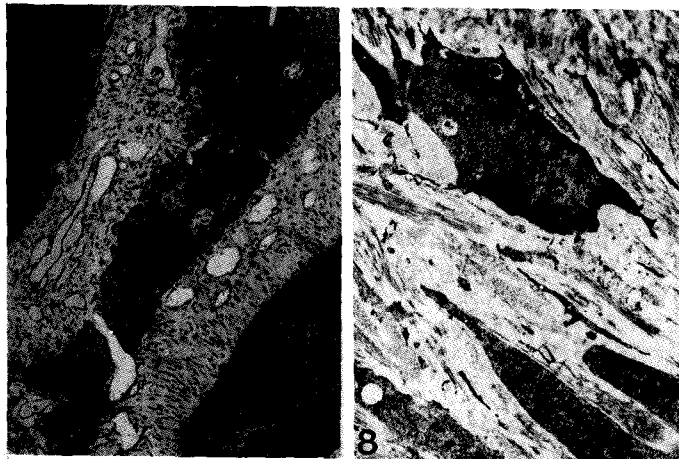
## 2. Indomethacin 투여군

6시간 전 투여군 및 24시간 후 투여군의 실험측은 대조군의 실험측처럼 압박부에는 많은 파골세포가 출현하여 골의 흡수가 진행되었으며 인장부에는 부분적으로 골이 재형성되어 골개조가 진행되고 있었다. 치주인대내에는 교원섬유 및 섬유모세포의 방향성이 소실되어 있었으며 직경이 비교적 큰 많은 혈관이 출현하였다(Fig.5). 1시간 전 투여군의 실험측은 6시간 전 및 24시간후 투여군과 유사하게 압박부에서는 골흡수상이 인장부에서는 부분적인 골형성상이 나타났으나 압박부 골표면에 출현한 파골세포의 수



**Fig. 5.** Light micrograph of interdental bone in the wiring side in which indomethacin was treated 6 hours before wiring. Resorbed alveolar bone and osteoclasts at the surface of the bone are noted. Many blood vessels of large diameter are seen around the bone. Toluidine blue stain x70

**Fig. 6.** Light micrograph of interdental bone in the wiring side in which indomethacin was treated 1 hour before wiring. The alveolar bone is much resorbed, but less than that of control. Proliferated blood vessels are noted also. Toluidine blue stain x70



**Fig. 7.** Light micrograph of interdental bone in the wiring side in which bisphosphonate was treated 6 hours before wiring. The alveolar bone is not less resorbed than that of control group. Many osteoclasts and increased blood vessels are noted. Oblique fibers of non-pressure side relatively well arranged. Toluidine blue stain x70

**Fig. 8.** Electron micrograph of periodontal ligament in the control non-wiring side. The collagen fibers run obliquely from tooth surface to the alveolar bone(AB). Some of the collagen bundles which are called Sharpey's fiber(SF) embedded into alveolar bone. Fibroblasts in the ligament are well arranged parallel to the collagen fibers and abundant endoplasmic reticulum, dense secretory vesicles, and vacuoles in the cytoplasm. x5300

가 상기 군들에 비하여 적고 골흡수의 정도도 적었다 (Fig. 6).

6시간 전, 1시간 전 및 24시간 후 투여한 대조측은 정상적인 조직학적 소견을 보였다

### 3. Bisphosphonate 투여군

치조골의 흡수정도는 대조군과 indomethacin 투여군에 비하여 적었고 파골세포는 골표면에서 떨어져 있는 경우가 많았다. 따라서 파골세포에 의한 흡수강의 형성도 미약하였다. 치주인대는 인장부에서는 큰 변화가 관찰되지 않았고 압박부에서는 일부에서 교

원섬유와 섬유모세포의 방향성이 불규칙하였으나 변성변화의 소견은 관찰되지 않았다(Fig.7).

6시간 전, 1시간 전 및 24시간 후에 투여한 대조측의 조직학적 소견은 대조군에서와 큰 차이를 보이지 않았다.

### 다. 전자현미경 소견

#### 1. 대조군

교정력을 가하지 않은 대조측의 치주인대에서는 교원섬유와 골모세포 및 섬유모세포 등이 관찰되었

다. 교원섬유는 치조골에서 백악질까지 일정한 방향성을 갖고 있었으며 치조골과 백악질내에서는 Sharpey섬유를 관찰할 수 있었다. 섬유모세포는 대부분 방추형으로 많은 긴 돌기를 내고 있었으며 핵은 크고 진염색질이 많았고 세포질내에는 다수의 조면내형질망, 소포 및 사립체, 다량의 유리 리보솜을 함유하고 있었다(Fig.8).

교정력을 가한 실험측의 치주인대에는 파골세포, 파골전구세포, 대식세포, 섬유모세포 및 미분화세포들이 관찰되었다. 치주인대의 교원섬유는 교정력을 가하지 않은 대조측의 정상 치주인대에 비하여 방향성이 소실되었으며 치밀하지 않고 성글었다. 대부분의 섬유모세포들은 정상적인 소견을 보였으나 대조군에 비하여 조면내형질망과 사립체 및 분비과립의 발달이 미약하였다. 일부 세포의 경우 변성변화를 보이기도 하였다. 즉 핵의 농축과 세포질의 분절화를 보이며 세포질의 공포화가 뚜렷하였다. 정상적인 일부 섬유모세포의 세포질에는 교원섬유가 탐식되어 있음이 특이하였다. 탐식된 교원섬유는 세포질내에 단독으로 존재하거나 용해소체와 접해 있기도 하였다.

치조골의 압박부에 출현한 파골세포는 진핵질이 많은 다수의 세포핵이 세포질의 중심부에 위치하였고 세포질내에는 많은 사립체, 소포와 공포, 다량의 조면내형질망, 잘 발달된 골지장치 등을 함유하고 있었다. 치조골 흡수에 관여하고 있는 파골세포는 Howship 흡수강을 형성하였다. 흡수강에 면한 세포막은 많은 미용모 세포돌기를 형성하는 주름변연과

주름변연 사이에 흡수강 골표면에 긴밀히 부착되어 있는 평활한 투명대로 구성되어 있었다. 투명대는 소수의 무딘 세포돌기를 내고 있으나 대부분 평활하고 직하의 세포질에는 소기관이 거의 없고 많은 세섬유성 물질과 소수의 소포가 존재하였다. 주름변연의 미용모 사이에는 많은 소포와 노출된 교원섬유가 관찰되기도 하였다(Fig.9). 흡수가 중지된 부위의 치조골 표면에는 비활동성 파골세포와 골모세포 또는 섬유모세포가 관찰되었다. 흡수된 골과 신생골과의 경계에는 전자밀도가 높은 한계부(lamina limitans)가 존재하였다. 인장부에 출현하는 골모세포의 세포질에는 다수의 사립체와 조면내형질망, 골지장치 등을 함유하고 있었다.

2. Indomethacin 투여군

Indomethacin 투여군의 실험측 치주인대내에는 뚜렷한 염증반응의 소견이 관찰되지 않았고 대조군과 유사한 소견을 보였다. 즉 치주인대의 교원섬유는 치밀하지 않고 방향이 불규칙하였으며 섬유모세포, 파골세포, 파골전구세포, 대식세포, 혈관주위세포, 미분화세포들이 출현하였다. 섬유모세포는 세포의 외형이 불규칙하고 많은 돌기를 내고 있었으며 교원섬유와 불규칙하게 배열되어 있었다. 일부 세포의 경우 세포핵에 이염색질이 많고 세포질내에 소기관의 발달이 미약하였다. 세포질의 분절화나 세포소기관이 파괴되어 있는 세포도 있었다. 세포질내에 교원섬유를 함유하고 있었으며 이러한 소견은 대조군에서의 소견과

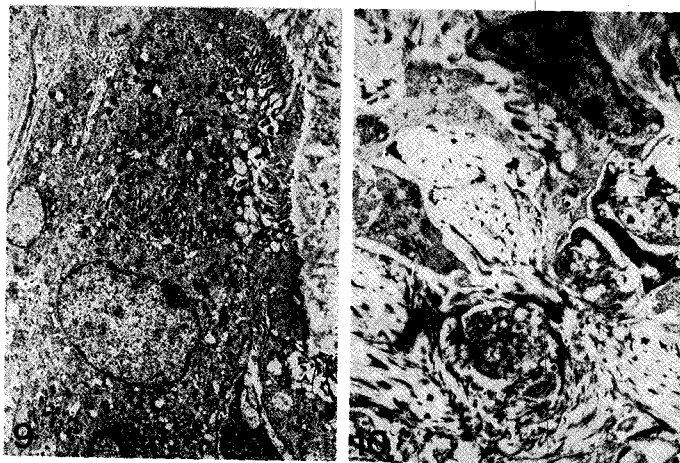
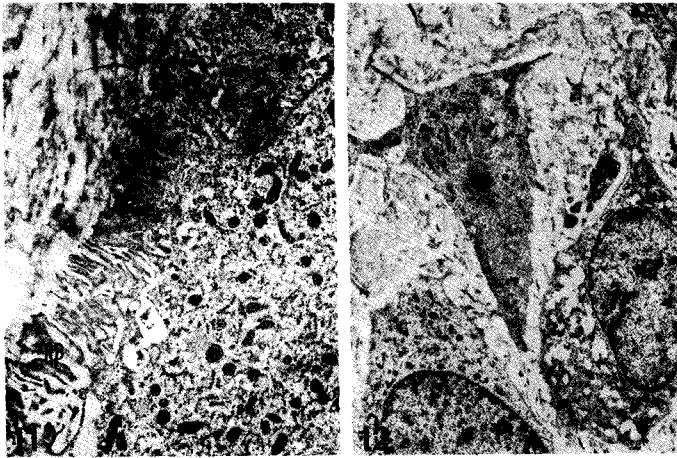


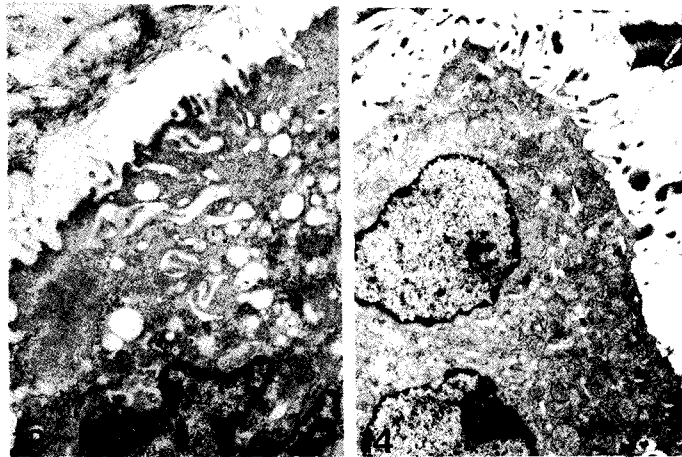
Fig. 9. Electron micrograph of an osteoclast in contact with being resorbed alveolar bone in the control wiring side. The osteoclast have numerous mitochondria, vesicles and vacuoles. The cell forms ruffled border(RB), which is characterized by slender villous projections of cytoplasm, many vesicles in the villous space and clear zone(CZ) characterized by containing filamentous materials and a few vesicles. x4000

Fig.10. Electron micrograph of periodontal ligament in pressure side of indomethacin administration group. Many fibroblasts showed degenerative changes which are vacuolation and fragmentation of cytoplasm x7000



**Fig. 11.** Electron micrograph of a portion of osteoclast which is resorbing bony surface in pressure side of indomethacin administration group. The cell forms membrane specialization, ruffled border(RB) and clear zone(CZ). General features are similar to those of osteoclast in control group. x7000

**Fig. 12.** Electron micrograph of periodontal ligament in pressure side of bisphosphonate administration group. The collagen fibers are well reserved in the ligament. The fibroblasts show normal configuration but have less endoplasmic reticulum in the cytoplasm than that of normal active fibroblast. x5300



**Fig. 13.** Electron micrograph of osteoclast in pressure side of bisphosphonate administration group. The cell showed blunt cytoplasmic processes and vacuoles in the cytoplasm, but does not seem to actively engaged in bone resorption. x11000

**Fig. 14.** Electron micrograph of another osteoclast in pressure side of bisphosphonate administration group. The cell lies in some distance from resorbing surface of the alveolar bone(AB). The cell projects short slender processes but does not show membrane specialization which is characteristics of actively bone resorbing osteoclast. x7000

유사하였다(Fig.10). 골의 흡수에 관여하고 있는 파골세포의 경우 전형적인 주름변연과 투명대를 형성하고 있었다(Fig.11). 인장부에는 신생골의 형성이 뚜렷하였으며 신생골표면에는 골모세포와 많은 교원섬유가 존재하였다. 골모세포는 장방형으로 세포질내에는 많은 팽대된 조면내형질망과 잘 발달된 골지장치 및 분비과립 등을 함유하고 있었다.

흡수된 골표면 가까이에는 파골세포외에 대식세포, 섬유모세포 및 단핵세포들이 관찰되었으며 일부 단핵세포는 세포돌기를 내어 인접한 단핵세포와 융합되어 파골전구세포를 형성하기도 하였다.

### 3. Bisphosphonate 투여군

Bisphosphonate 투여군의 실험측은 뚜렷한 염증

반응의 소견이 없이 교원섬유의 밀도와 방향 및 출현하는 세포에 있어서 대조군과 유사한 소견을 보였다. 그러나 대조군에 비하여 치주인대내 교원섬유의 밀도가 높고 섬유모 세포내에 탐식된 교원섬유의 소견은 관찰하기 어려웠다(Fig.12). 각 군에서 출현한 파골세포의 일부는 Howship 소강을 형성하였고 전형적인 주름변연과 투명대를 형성하여 골의 흡수에 관여하였다. 그러나 일부 파골세포의 경우 골 표면에 접하고 있지 않는 경우가 많았고 접하고 있는 파골세포의 경우 전형적인 주름변연과 투명대를 형성하지 않고 골 표면에 무딘 세포돌기만을 내고 있는 경우가 많았다(Fig.13,14). 흡수가 비교적 활발한 부위에는 대식세포 및 중성호구가 흔히 출현하였다.

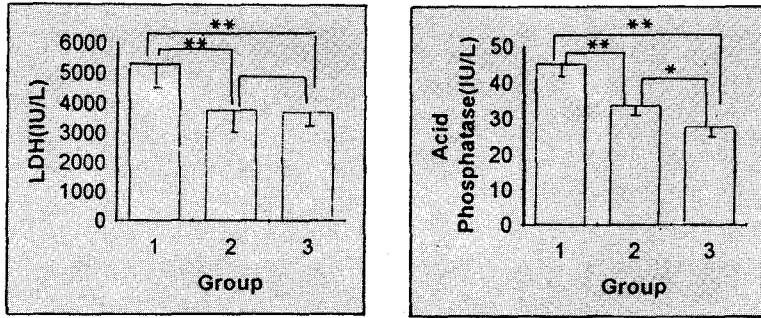


Fig. 15. Acid phosphatase and LDH values in Control, Indomethacin and Bisphosphonate groups  
 Group 1: control group  
 Group 2: Indomethacin injection 1 hour before the force application  
 Group 3: Bisphosphonate injection 1 hour before the force application  
 \*p<0.05, \*\*p<0.01

라. 생화학적 검사

Bisphosphonate 투여군과 indomethacin 투여군 모두에서 acid phosphatase 및 LDH 값이 대조군보다 유의하게 작았다(p<0.01). Acid phosphatase 값은 bisphosphonate군이 indomethacin군보다 작았으나 (p<0.05), LDH 값은 유의한 차이가 없었다(Fig.15).

IV. 총괄 및 고찰

Storey<sup>19)</sup>는 guinea pig의 전치를 이개시킬 때 30g 정도의 교정력이 초차양변성을 일으키지 않고 지속적인 골흡수를 일으킬 수 있다고 하였고, 이<sup>11)</sup>는 백서 구치의 이동에 50g을 적용하여 적절한 결과를 얻었다고 하였으므로 본 연구에서도 백서의 구치부와 전치부 사이에 power chain을 걸어 50g 정도의 교정력이 가해지도록 하였다.

Roberts<sup>3)</sup>은 기계적 교정력 적용후에 파골세포의 활성화가 개시되는 시기가 9-48시간 정도라고 하였고 Lilja<sup>20)</sup>은 교정력을 가한 후 24시간이 경과하여 야만 압박부에서 파골세포의 수가 현저히 증가된다고 하였다. 또한 이<sup>11)</sup>도 3일 째에 가장 활발한 조직학적인 현상을 관찰할 수 있다고 하였으므로 본 실험에서는 교정력을 가한 72시간 후에 조직소견을 조사하였다.

교정적 치아이동은 압박부의 골흡수와 인장부의 골형성을 포함하는 골개조과정을 통하여 발생된다. 골개조과정은 적용된 힘에 대한 치주조직의 생물학적인 반응의 결과로 간주된다. 기계적 힘이 가해지면 골수 내의 파골세포 및 단핵백혈구들이 치근인대내로 유인되는데, 가해진 힘에 의한 국소 조직손상과 수반된 화학주성경로와 조직액의 저항에 의하여 발

생되는 압전기 전위차 흐름과정이 여기에 관여한다고 추정되고 있다<sup>21,22)</sup>.

기계적 교정력은 치주인대내의 세포들을 교란시키게 되고 이에 따라 세포막의 구성성분인 인지질로부터 prostaglandins(PGs)이 합성된다<sup>5)</sup>. Buck<sup>23)</sup>은 교정력이 가해진 무세포지대의 치주조직 내부에서 기원이 불분명한 다수의 세포의 지방질을 관찰하여 보고함으로써 PGs이 세포막의 지방성분에서 기원함을 밝혔다. 신생 백서 장골의 배양실험에서 PGs이 골흡수를 자극한다고 보고된 이래로 PGs과 골흡수와의 관련성을 입증하기 위한 많은 연구가 있었다<sup>8-11,24-27)</sup>. 염증치는 조직의 PGs의 농도가 정상치는 조직보다 높고, 관절염, 치주염, 골수염 및 골절과 관련된 골과피에 있어서도 PGs이 주요 매개물로 간주되고 있다<sup>24-25)</sup>. 치성 낭종의 경우에도 과거에는 낭종의 압박에 의해 골흡수가 발생된다고 하였으나, 근래에는 낭종에서 생성되는 PGs이 골흡수의 강력한 요인으로 작용한다<sup>26)</sup>고 밝혀지는 등 PGs이 염증과 관련된 골흡수에 있어서 주요한 화학적 매개물임이 입증되고 있다. 합성된 PGs이 파골세포에 미치는 영향에 관하여는 완전히 규명되지 않았으나 PGs이 파골세포의 수용체에 부착하여 cyclic AMP를 증가시키거나 칼슘이온의 세포내 유입을 증가시키게 되어 파골세포를 활성화 시킨다고 추정되고 있다<sup>27)</sup>.

Indomethacin은 PGs의 합성을 억제하는 약제인데 반감기에 관하여 많은 의견이 있으나 구강내 복용으로 2시간만에 신속히 혈장 최고치에 도달하며 그 후 급속히 감소되므로 혈중농도를 유지하기 위하여는 잦은 복용이나 주사가 필요하다<sup>12)</sup>.

Bisphosphonate는 골흡수 초기단계인 파골세포의 골표면 부착을 억제하는 작용을 지니는데, 혈장, 치아, 골조직내에 존재하고 있는 수용성 pyrophosphate



의 P-O-P bond가 체내에 존재하는 pyrophosphatase에 의해 분해됨에 따라 이를 방지하기 위하여 합성된 물질이다<sup>14)</sup>. Bisphosphonate의 반감기에 대해 명확히 밝혀지지 않았으나, 수산화 인회석 결정에 결합하는 특성을 지니므로 복용 즉시 반정도가 골조직에 부착하여 파골세포의 부착을 방해하거나 파골전구세포의 이동과 전이를 방해한다<sup>14)</sup>.

본 실험에서 bisphosphonate 투여군과 indomethacin 투여군의 실험측에서 파골세포의 수를 측정하여 대조군의 실험측과 비교한 결과 두 약물 모두 장치장착 1시간 전 투여군에서 가장 적은 수의 파골세포를 관찰할 수 있었으며, 6시간 전 및 24시간 후 투여군에서는 대조군과 유사한 정도의 많은 수의 파골세포를 관찰할 수 있었다. Indomethacin의 경우 6시간 전에 투여시에는 이미 분해 배설되어 버려 충분한 혈장농도를 유지하지 못하였기 때문이며 24시간 후에 투여시에는 기계적 힘에 의해 PGs이 합성된 후이므로 indomethacin을 투여해도 아무런 효과가 없음을 나타낸 것으로 indomethacin은 파골세포의 대사에는 직접적인 영향을 미치지 못함이 입증되었다. Yamasaki<sup>8)</sup>도 장치장착 직전이나 장치장착 후 늦어도 12시간 이내에 투여하여야만 골흡수 억제효과를 발휘할 수 있다고 하였다. Bisphosphonate가 파골세포수에 미치는 영향에 관하여 Canano<sup>15)</sup>은 bisphosphonate로 전처리한 골조각과 파골세포를 3시간 동안 배양한 결과 파골세포의 DNA에 변함이 없었다고 하였으나, Chappard 등<sup>16,17)</sup>은 고농도의 bisphosphonate 투여시 파골세포수가 감소한다고 하였고, Sietsema 등<sup>18)</sup>은 bisphosphonate의 종류와 투여용량에 따라 파골세포의 수에 미치는 영향이 다르다고 하였다. 본 실험에서 1시간 전 bisphosphonate 투여군의 파골세포수가 감소한 것은 고농도의 bisphosphonate가 골표면에 존재할 때 나타나는 작용기전의 하나인 순환단핵구로부터의 파골세포 생성억제효과에서 기인된 것으로 보인다. 이에 반해 6시간 전에 투여한 경우에는 많은 양이 배설된 후이므로 골에 부착된 농도가 소량인 결과로, 24시간 후에 투여한 경우에는 이미 가해진 교정력으로 일부 생성되어진 파골세포에는 거의 영향을 미치지 못한 결과로 파골세포의 수가 대조군과 유사하게 나타난 것으로 사료된다. 교정력을 가하지 않은 대조측에서는 대조군과 두 약물 투여군간에 유의한 차이를 보이지 않았고, 그 수가 미미한 점으로 보아 두 약물 모두 그 자체만으로는 골개조에 쉽게 영향을 미치지 못하는 것으로 사료된다.

광학현미경을 이용한 골흡수정도의 평가에서 대조군과 6시간 전 및 24시간 후에 투여한 indomethacin군은 심한 골흡수성상을 보인 반면, 1시간 전에 투여한 indomethacin군 및 모든 bisphosphonate군에서는 골흡수의 정도가 적었다.

전자현미경을 이용하여 각 군의 실험측을 비교 관찰한 결과 대조군 및 indomethacin 투여군에서 파골세포, 대식세포, 섬유모세포 및 미분화세포들이 관찰되었고 치주인대의 교원섬유는 치밀하지 않고 성글었다. 치조골의 압박부에 출현하고 있는 파골세포는 진행질이 많은 다수의 세포핵, 많은 사립체, 소포와 공포, 다량의 조면내형질망, 잘 발달된 골지장치 등을 함유하고 있었으며 치조골의 흡수에 관여하는 파골세포는 Howship 흡수강에 면한 세포막부위에 많은 미용모세포돌기를 형성하는 주름변연과 투명대, 미용모사이의 많은 소포등의 활성화된 파골세포의 전형적인 소견을 나타냈다. 이는 활성화된 파골세포에 대한 타연구자들의 소견과 일치하였다<sup>1)</sup>. 유기질 합성작용을 갖는 것으로 알려진 섬유모세포가 변성변화를 보이며 때로 세포질내에 탐식된 교원섬유를 함유하고 있음이 확인되었는데, 이는 치주인대내의 개조과정과 관련이 있는 것으로 사료된다<sup>3,28,29)</sup>. Bisphosphonate 투여군에서는 일부 파골세포의 경우 골표면에 접하고 있지 않는 경우가 많았고 접하고 있는 파골세포의 경우에도 전형적인 주름변연과 투명대를 형성하지 않고 골표면에 무딘 돌기만을 내고 있었으며 세포막의 극성도 드문 경우가 많았다. 대조군에 비해 치주인대내 교원섬유의 밀도가 높고 섬유모세포내에 탐식된 교원섬유의 소견은 관찰하기 어려웠다. Kaoru<sup>30)</sup>도 bisphosphonate 투여시 대부분의 파골세포가 골표면으로부터 떨어져 있으며 극성의 소실, 소포들의 감소, 완만한 경계, 둥글게 변한 형태 등의 변성변화가 관찰된다고 하여 본 실험결과와 일치된 소견을 보고하였다. 조직학적 연구결과 대조군 및 indomethacin 투여군에서는 교정력에 의해 이미 출현한 파골세포들이 활발한 대사활동을 통하여 골흡수에 관여하고 있으나 bisphosphonate 투여군에서는 파골세포의 대사가 전반적으로 억제되어 골흡수활성이 미약한 것으로 나타났다. 이는 bisphosphonate로 처리된 골표면에 대하여 파골세포의 부착력이 30-40% 정도 감소되며 파골세포의 대사는 50% 정도 감소된다는 Baron 등<sup>31-33)</sup>의 연구결과와 일치한다.

활성화된 파골세포는 proton pump를 통하여 acid environment를 유지하며 많은 양의 lysosomal enzy-

me를 분비하게 된다<sup>34,35</sup>). 본 연구에서 생화학적 검사 결과 bisphosphonate와 indomethacin 투여군 모두에서 acid phosphatase 및 LDH 값이 대조군보다 유의하게 낮았다( $p < 0.01$ ). 이는 lysosomal enzyme의 일종인 acid phosphatase와 혐기성 당분해에 관여하는 LDH가 파골세포나 대식세포와 같은 골흡수세포에서 큰 활성도를 나타내는데 이러한 효소들의 높은 수치가 파골세포의 왕성한 대사활동을 반영한다고 한 Lilja 등의 소견과 일치하였다<sup>6,7,20</sup>). 본 실험에서 bisphosphonate 투여군의 acid phosphatase 값이 indomethacin 투여군보다 더 낮게 나타났다. 이는 acid phosphatase가 골흡수의 가장 중요한 marker인데 bisphosphonate 투여시 이 수치가 크게 감소한다고 한 Delaisse 등<sup>36,37</sup>의 실험결과와 일치되는 소견이다. Bisphosphonate가 파골세포의 핵모양을 변화시키거나 형태를 손상시키는 등의 변성변화를 일으켜 단백질합성을 비롯한 파골세포의 전반적인 대사를 억제하는 물질임이 입증되었다<sup>18,38</sup>). 또한 LDH 값은 bisphosphonate군과 indomethacin군간에 유의한 차이가 없었는데 Lerner 등<sup>39</sup>도 bisphosphonate 투여시 lysosomal enzyme의 값은 감소하나 LDH 값에는 영향이 없다고 하였다. LDH는 혐기성 당분해에 관여하는 효소로서 세포의 생활력 측정기준으로 이용되고 있으며 근육이 활동할 때 젖산분해에 관여하는 등 전신적 활동성이 높은 효소이므로 본 실험결과에서 두 약물군간에 유의한 차이가 없었던 것으로 보인다.

본 실험결과 indomethacin 투여군에서는 파골세포수의 감소에 의하여, bisphosphonate 투여군에서는 파골세포의 수 및 변성변화에 따른 파골세포활성의 감소에 의해 효소들의 값이 감소되었을 것으로 추정되며, bisphosphonate는 교정력에 의해 PGs이 합성된 후에도 파골세포의 대사활동에 영향을 미치므로 indomethacin에 비해 골흡수 억제효과가 더 크며 투여시간에 따른 제약도 더 적은 것으로 사료된다.

## V. 결 론

Bisphosphonate와 indomethacin이 치아이동억제에 미치는 효과를 비교관찰하기 위하여 동일한 조건에서 사육된 체중 260-300g의 웅성백서(Sprague-Dawley 계)를 대조군, bisphosphonate 투여군 및 indomethacin 투여군으로 분류하고 각 군은 다시 장치를 장착한 실험측과 장치를 장착하지 않은 대조측으로 분류하였다. Bisphosphonate ( $6.3\text{mg/kg}, 2.52 \times 10^{-2}\text{mol/L}$ )

와 indomethacin( $9\text{mg/kg}, 2.52 \times 10^{-2}\text{mol/L}$ )은 교정장치 장착 6시간 전, 1시간 전 및 24시간 후에 복강내 주사하였으며, 교정력이 가해진 시점으로부터 72시간이 경과한 후 파골세포수를 측정하고 조직학적인 성상을 관찰하였다. 또한 혈액을 채취한 후 혈청 acid phosphatase 및 LDH 양을 측정하여 다음과 같은 성적을 얻었다.

실험측의 파골세포수는 장치장착 1시간 전에 투여한 bisphosphonate군과 indomethacin군에서 가장 적게 나타났으며, 다른 시간의 약물 투여군은 대조군과 차이가 없었다.

대조측의 파골세포수는 실험측보다 현저히 적게 나타났으며, 대조군 및 약물투여군간에 차이가 없었다.

대조군과 6시간 전 및 24시간 후에 투여한 indomethacin군은 심한 골흡수양상을 보인 반면, 1시간전 indomethacin군 및 모든 bisphosphonate군에서는 골흡수의 정도가 적었다.

파골세포의 주름변연과 투명대는 대조군 및 indomethacin군에서 가장 뚜렷하게 나타났으며, bisphosphonate 투여군에서는 일부 파골세포들이 무딘 세포돌기만을 내거나 골표면에 부착하지 않고 있는 경우가 많았다.

Bisphosphonate와 indomethacin 투여군 모두에서 acid phosphatase 및 LDH값이 대조군보다 낮았으며, acid phosphatase 값은 bisphosphonate군이 indomethacin군보다 낮았으나 LDH 값은 차이가 없었다.

이상의 결과로 bisphosphonate는 파골세포의 수 및 대사활동을 감소시키며 indomethacin은 파골세포의 수를 감소시키기를 알 수 있었다. 또한 두 약물을 비교하면 bisphosphonate는 indomethacin에 비해 골흡수 억제효과가 더 크며 투여시간에 따른 제약도 더 적은 것으로 사료된다.

## 참 고 문 헌

1. Rygh P: Ultrastructural changes in pressure zones of human periodontium incident to orthodontic tooth movement, *Acta Odontol. Scand.*, 31:109-122, 1973.
2. Ten Cate AR, Deporter DA, Freeman E: The role of fibroblasts in the remodeling of periodontal ligament during physiologic tooth movement, *Am. J. Orthod.*, 69:155-168, 1976.
3. Roberts WE, Chase DC: Kinetics of cell proliferation and migration associated with orthodontically-induced osteogenesis, *J.Dent. Res.*, 60:174-181, 1981.
4. Rygh P, Bowling K, Hovlandsdal L, Williams S: Activation

- of the vascular system: A main mediator of periodontal fiber remodeling in orthodontic tooth movement, *Am. J. Orthod.*, 89:453-468, 1986.
5. Duncan GW, Yen EHK, Pritchard ET, Suga DM : Collagen and prostaglandin synthesis in force-stressed periodontal ligament *in vitro*, *J. Dent. Res.*, 63:665-669, 1984.
  6. Mori M, Takimoto K, Deguchi T : Histochemical detection of succinic dehydrogenase in osteoclasts following experimental tooth movement, *J. Dent. Res.*, 45:1473-1476, 1966.
  7. Takimoto K, Deguchi T, Mori M : Histochemical detection of acid and alkaline phosphatases in periodontal tissues after experimental tooth movement, *J. Dent. Res.*, 47:340, 1968.
  8. Yamasaki K, Miura F, Suda T : Prostaglandin as a mediator of bone resorption induced by experimental tooth movement in rats, *J. Dent. Res.*, 59:1635-1642, 1980.
  9. Yamasaki K, Shibata Y, Fukuhara T : The effects of prostaglandins on experimental tooth movement in monkeys (*Macaca fuscata*), *J. Dent. Res.*, 61:1444-1446, 1982.
  10. Yamasaki K, Shibata Y, Imai S, Tani Y, Shibasaki Y, Fukuhara T : Clinical application of prostaglandin E<sub>1</sub>(PGE<sub>1</sub>) upon orthodontic tooth movement, *Am. J. Orthod.*, 85:508-518, 1984.
  11. 이원유, 유영규 : 백서의 구치 이동 초기에 Prostaglandin E<sub>2</sub>와 Evening Primrose Oil의 영향에 관한 형태학적 연구, *대한치과 교정학회지*, 20:61-75, 1990.
  12. Alvan G : Pharmacokinetics of indomethacin, *Clin. Pharmacol.*, 18:364-373, 1975.
  13. Chumbley AB, Tuncay OC : The effects of indomethacin(an aspirin like drug) on the rate of orthodontic tooth movement, *Am. J. Orthod.*, 89:312-314, 1986.
  14. Fleisch H, Russell RGG, Francis MD : Bisphosphonates inhibit hydroxy-apatite dissolution *in vitro* and bone resorption in tissue culture and *in vivo*, *Science*, 165:1262-1264, 1969.
  15. Carano A, Teitelbaum SL, Konsek JD, Schlesinger PH, Blair HC : Bisphosphonates directly inhibit the bone resorption activity of isolated avian osteoclasts *in vitro*, *J. Clin. Invest.*, 85:456-461, 1990.
  16. Chappard D, Alexandre C, Pale S, Vico L, Morukov BV, Rodionova SS, Minaire Riffat G : Effects of a bisphosphonate(1-hydroxyethylidene-1,1 bisphosphonic acid) on osteoclast number during prolonged bed rest in healthy humans, *Metabolism: Clinical & Experimental*, 38:822-825, 1989.
  17. Flanagan AM, Chambers TJ : Dichloromethylene bisphosphonate(Cl<sub>2</sub>MBP) inhibits bone resorption through injury to osteoclasts that resorb Cl<sub>2</sub>MBP-coated bone, *Bone & Mineral*, 6:33-43, 1989.
  18. Sietsema WK, Ebetino FH, Salvagno AM, Bevan JA : Anti-resorptive dose-response relationships across three generations of bisphosphonates, *Drug Under Experimental & Clinical Res.*, 15:389-396, 1989.
  19. Storey E : The nature of orthodontic tooth movement, *Am. J. Orthod.*, 63:292-302, 1973.
  20. Lilja E, Lindskog S, Hammarstrom L : Histochemistry of enzymes associated with tissue degradation incident to orthodontic tooth movement, *Am. J. Orthod.*, 83:62-75, 1983.
  21. Dexter TM, Spooner E : Resorbing bone is chemotactic for monocytes, *Nature*, 275:132-135, 1978.
  22. Cochran GVB, Pawluk RJ, Bassett CAL : Stress generated electric potentials in the mandible and teeth, *Acta. Orl. Biol.*, 12:917-920, 1967.
  23. Buck DL, Griffith DA, Mills MJ : Histologic evidence for lipids during human tooth movement, *Am. J. Orthod.*, 64:619-624, 1973.
  24. Hirafuji S, Satoh S, Ogura Y : Prostaglandins in rat pulp tissue, *J. Dent. Res.*, 59:1535-1540, 1980.
  25. Loning TH, Albers HK, Lisboa BP, Burkhardt A, Caselitz J : Prostaglandin E and the local immune response in chronic periodontal disease. Immunohistochemical and radioimmunological observations, *J. Periodont. Res.*, 15:525-535, 1980.
  26. Harris M, Jenkins MV, Bennet A, Wills MR : Prostaglandin production and bone resorption by dental cysts, *Nature*, 245:213-215, 1973.
  27. Marcus R, Ormer FB : Cyclic AMP production in rat calvaria *in vitro* : Interaction of prostaglandins with parathyroid hormone, *Endocrinology*, 101:1570-1578, 1977.
  28. Blair HC, Kahn AJ, Crouch EC, Jeffrey JJ, Teitelbaum SL : Isolated osteoclasts resorb the organic and inorganic components of bone, *J. Cell. Biol.*, 102:1164-1172, 1986.
  29. Rippin JW : Collagen turnover in the periodontal ligament under normal and altered functional forces. II. Adult rat molars, *J. Periodont. Res.*, 13:149-154, 1978.
  30. Kaoru I, Hideo M, Haruki A, Hishasi S : Anchorage and retention effects of bisphosphonate(AHBuBP) on tooth movements in rats, *Am. J. Orthod.*, 106:279-289, 1994.
  31. Baron R, Neff L, Louvard D, Courtoy PJ : Cell-mediated extracellular acidification and bone resorption : Evidence for a low pH in resorbing lacunae and localization of a 100-KD lysosomal membrane protein at the osteoclast ruffled border, *J. Cell. Biol.*, 101:2210-2222, 1985.
  32. Reitsma PH, Teitelbaum SL, Bijvoet OLM, Kahn AJ : Differential action of the bisphosphonates (3-amino-1-hydroxypropylidene-1,1-bisphosphonate(APD)) and disodium dichloromethylidene bisphosphonate(Cl<sub>2</sub>MBP) on rat macrophage-mediated bone resorption *in vitro*, *J. Clin. Invest.*, 70:927-933, 1982.
  33. Brunsvold MA, Chaves ES, Kornman KS, Aufdemorte TB, Wood R : Effects of a bisphosphonate on experimental periodontitis in monkeys, *J. Periodontol.*, 63:825-830, 1992.
  34. Blair HC, Teitelbaum SL, Ghiselli R, Gluck S : Osteoclastic bone resorption by a polarized vacuolar proton pump, *Science*, 245:855-857, 1989.
  35. Teti A, Blair HC, Teitelbaum SL, Kahn AJ, Koziol C, Konsek J, Zamboni-Zallone A, Schlesinger PH : Cytoplasmic pH regulation and chloride/bicarbonate exchange in avian osteoclasts, *J. Clin. Invest.*, 83:227-233, 1989.

36. Delaisse JM, Eeckhout Y, Vaes G : Bisphosphonate and bone resorption : Effects on collagenase and lysosomal enzyme excretion, *Life Science*, 37:2291-2296, 1985.
37. Diaz DEM, Piedra C : Usefulness of biochemical markers of bone turnover in rats after clodronate administration, *Mineral & electrolyte metabolism*, 19:368-372, 1993.
38. Piper K, Boyde A, Jones SJ : The effect of 3-amino-1-1-hydroxypropylidene-1,1-bisphosphonate(APD) on the resorptive function of osteoclasts of known nuclear number, *Calcif. Tiss. Intern.*, 54:56-61, 1994.
39. Lerner UH, Larsson A : Effects of four bisphosphonates on bone resorption, lysosomal enzyme release, protein synthesis and mitotic activities in mouse calvarial bones *in vitro*, *Bone*, 8:179-189, 1987.

-ABSTRACT-

## Effects of bisphosphonate and indomethacin on alveolar bone remodeling in rats

Myeong-Sook Cho, D.D.S., M.S.D., Jong-Chul Kim, D.D.S., M.S.D., Ph.D.

*Department of Orthodontics, College of Dentistry, Chonnam National University*

The purpose of this study was to examine the effects of bisphosphonate and indomethacin, blockers of bone resorption with different mechanisms, on alveolar bone remodeling. Male rats were divided into control, bisphosphonate and indomethacin groups, and then each group was divided into an experimental side and a control side according to the force application. Bisphosphonate(6.3mg/kg,  $2.52 \times 10^{-2}$  mol/L) and indomethacin (9mg/kg,  $2.52 \times 10^{-2}$  mol/L) were injected 6 hours and 1 hour before or 24 hours after the force application. The rats were killed 72 hours after the force application and histologic examination was performed. The values of serum acid phosphatase and lactate dehydrogenase were also measured in the control and experimental groups treated with bisphosphonate or indomethacin 1 hour before the force application.

In the experimental side, the least number of osteoclasts was noted in the groups treated 1 hour before the force application with indomethacin or bisphosphonate, while there were no differences between the control and the groups treated with drugs 6 hours before or 24 hours after the force application.

In the control side, the number of osteoclasts was not increased with no differences among the groups.

Histologic examination revealed a severe alveolar bone resorption in the control group and the groups treated with indomethacin 6 hours before or 24 hours after the force application. Indomethacin treatment 1 hour before the force application and bisphosphonate treatment at any time significantly attenuated the bone resorption.

Electron microscopically, ruffled border and clear zone of osteoclasts were observed in the control and indomethacin groups, while some osteoclasts were detached from the bone surface and exhibited dull cellular projections in the bisphosphonate groups.

The bisphosphonate and indomethacin groups showed lower values of acid phosphatase and lactate dehydrogenase than the control group. The acid phosphatase value in the bisphosphonate group was lower than that in the indomethacin group, whereas there was no difference in the lactate dehydrogenase value between the groups.

These results suggest that bisphosphonate reduces the activity of osteoclasts as well as the number of osteoclasts and that indomethacin reduces the number of osteoclasts without affecting the activity of osteoclasts. Bisphosphonate has a larger inhibitory effect on bone resorption and thus less limitation in the application time than indomethacin.

KOREA. J. ORTHOD. 1996 ; 26 : 163-174

※Key words : Bisphosphonate, Indomethacin, Bone remodeling, tooth movement