

1 α , 25 Dihydroxyvitamin D₃이 랫드 골다공증에 미치는 영향

배 춘 식, 최 석 화^{1,*}

전남대학교 수의과대학, ¹충북대학교 수의과대학

Effect of 1 α , 25 Dihydroxyvitamin D₃ on Osteoporosis in Rats

Chun-Sik Bae and Seok-Hwa Choi^{1,*}

College of Veterinary Medicine, Chonnam National University

¹College of Veterinary Medicine, Chungbuk National University

(Received June 28, 2002; Accepted July 27, 2002)

ABSTRACT

Vitamin D is one of important factors involved in the regulation of bone metabolism. In osteoporosis, the therapeutic effect of vitamin D on the healing process has still been controversial. To confirm the effects of 1 α , 25 dihydroxyvitamin D₃ on the osteoporosis, the change of bone mineral density and the histologic changes of osteoporotic femur were examined comparatively in normal control group (positive control), CFA control group (negative control), CFA+1 α , 25 dihydroxyvitamin D₃ 0.01 μ g/kg group (Vit D₃L) and CFA+1 α , 25 dihydroxyvitamin D₃ 0.1 μ g/kg group (Vit D₃H) after osteoporosis was induced by single injection of complete Freund's adjuvant (CFA) in rats.

The value of bone mineral density and bone mineral content of femur was increased in both Vit D₃L and Vit D₃H than CFA control, and the increase rate of that was higher in Vit D₃H than Vit D₃L.

In CFA control, the size of the bone marrow cavities significantly increased and the width from the bone marrow cavity and cortex significantly decreased than normal control. In Vit D₃H and Vit D₃L, the increase rate of the size of bone marrow cavity and the decrease rate of the width from the bone marrow cavity and cortex was depressed than CFA control.

These results suggest that 1 α , 25 dihydroxyvitamin D₃ has therapeutic effect on adjuvant induced osteoporosis in rats.

Key words : Bone mineral density, Complete Freund's adjuvant, Osteoporosis

서 론

골다공증(osteoporosis)은 가장 일반적인 골의 대사

성 질환으로 같은 성별이나 연령층에 비하여 골밀도가 감소하고 골절의 감수성이 증가된 상태로 정의할 수 있으며 (Lane & Nydick, 1999), 낮은 골밀도는 골다공증으로 발전될 수 있는 가장 중요한 위험인자로

* Correspondence should be addressed to Dr. Seok-Hwa Choi, Department of Surgery, College of Veterinary Medicine, Chungbuk National University, 48 Gaesin-dong, Heungduk-gu, Cheongju, Chungbuk, 361-763, Korea. Ph: 043-261-3144, FAX: 043-261-3320, E-mail: shchoi@Chungbuk.ac.kr

인식되고 있다(Hauselmann et al., 1998).

뼈의 미네랄 대사작용의 조절에서 중요한 요소인 vitamin D는 장에서 칼슘과 인의 흡수를 촉진하고 신장의 원위세뇨관에서 칼슘의 재흡수를 증가시킴으로써 부갑상선 호르몬의 골흡수를 억제하는데(Holick, 1996) 이에 대해서는 상당한 치유효과가 있었다는 보고(Gallagher & Riggs, 1990; Gallagher et al., 1982)와 치유효과가 전혀 없었다는 주장도 있어서(Christiansen et al., 1981; Lindgren et al., 1981), vitamin D의 치료효과에 대한 논란은 아직도 끊이지 않으나 최근에는 vitamin D의 효과를 입증하는 보고가 많아지고 있다.

랫드에서 complete Freund's adjuvant(CFA)에 의해 유발된 골다공증은 후지의 발바닥에 *Mycobacterium butyricum*을 주입하여 유발된 골다공증으로 관절의 종창, 연골과 뼈의 미란이 특징이다(Baumgartner et al., 1974). CFA를 투여하여 유발된 골다공증은 면역병리의 연구와 새로운 비스테로이드 항염증 소염제와 항류마토이드 약물의 선별법에 수년간 사용되고 있다(Binderup, 1983; Rosenthal & Capetola, 1982).

이에 저자는 CFA 투여에 의해 유발된 랫드의 골다공증에 미치는 $1\alpha, 25$ dihydroxyvitamin D_3 (이하 Vit D_3)의 영향을 알아보려 본 실험을 실시하였다.

재료 및 방법

1. 실험동물 및 실험군의 설정

한국화학연구소 실험동물안전성연구센터에서 분양 받은 체중 180 g 내외의 건강한 암컷 Sprague-Dawley 랫드 100마리를 2주간 실험환경(실내온도 $24 \pm 1^\circ\text{C}$, 상대습도 $50 \pm 5\%$)에 적응시켜 사육한 후 실험에 사용하였다.

실험동물은 정상 대조군, CFA를 투여하여 골다공증을 유발한 CFA 투여 대조군, CFA 투여 후 Vit D_3 $0.01 \mu\text{g}/\text{kg}$ 을 투여한 군(이하 Vit D_3 L군) 및 Vit D_3 $0.1 \mu\text{g}/\text{kg}$ 을 투여한 군(이하 Vit D_3 H군)의 4개 군으로 나누고 각각 25마리씩 배치를 하였으며 각 군은 매주 5마리씩 배정하여 5주까지 골다공증에 미치는 영향을 관찰하였다.

2. 골다공증 유발

Takagi et al.(1997)의 방법으로 1 ml의 liquid paraffin에 0.6 mg의 heat-killed *Mycobacterium butyricum* (Difco Laboratories, Detroit, MI)을 녹인 후 121°C 에 15분간 autoclave하였다. 이 현탁액을 0.1 ml씩 랫드의 오른쪽 후지 발바닥에 피하 주사하여 골다공증을 유발하였다.

3. $1\alpha, 25$ dihydroxyvitamin D_3 의 투여

$1\alpha, 25$ dihydroxyvitamin D_3 (Peptide Institute Inc., Osaka, Japan)는 0.2% ethanol과 0.01% Tween 20을 포함하는 phosphate buffer saline에 용해시켰으며(Endo et al., 2000), 투여용량에 따라 하루에 한번씩 3주간 경구투여 하였다.

또한, 정상대조군과 CFA를 투여하여 골다공증이 유발된 CFA 단독투여군은 생리식염수를 0.1 ml씩 경구투여 하였다.

4. 골밀도(BMD)와 골함유량(BMC) 측정

Bone mineral density(BMD)와 bone mineral content(BMC)는 골농도계(bone densitometer)를 이용하여 dual energy X-ray apparatus(Norland Medical System Inc., USA)로 측정하였다. 랫드를 xylazine HCl ($0.1 \text{ mg}/\text{kg}$, 한국바이엘)과 ketamine HCl ($0.2 \text{ mg}/\text{kg}$, 유한양행)을 근육주사하여 마취시킨 후 photone beam에 수평으로 옆으로 보정한 후, 대퇴골의 근위부, 골간부 및 원위부를 $20 \text{ mm}/\text{sec}$ 속도와 1 mm 길이로 스캔을 실시하였다.

5. 주사전자현미경적 관찰

절취된 대퇴골을 0.1 M cacodylate buffer (pH 7.3)에 희석한 2.5% glutaraldehyde와 2% paraformaldehyde 혼합액으로 4시간 동안 실온에서 고정하였고, 동일 완충액으로 15분간 2회 세척한 후, 10% nitric acid를 사용하여 12시간 동안 탈회하였다. 탈회된 표본은 완충액으로 15분씩 3회 세척하였으며, 동일 완충액으로 완충된 1% osmium tetroxide 용액으로 2시간 동안 후 고정하였다. 고정된 대퇴골은 탈수과정을 거쳐서

hexamethyldisilazane으로 15분씩 2회 치환하여 대기 중에서 건조하여, 골단부위의 단면을 노출시켜서 알루미늄 표본대에 붙여 이온 도금장치를 사용하여 20 nm 두께의 금도금을 실시한 후 주사전자현미경 (Hitachi S-450, Japan)으로 15kV의 가속전압하에서 관찰하였다 (Bae et al., 2001).

6. 통계 처리

본 실험에서 얻어진 자료에 대한 실험군간의 통계학적 유의성은 Student's *t*-test에 의하여 검정하였으며, $p < 0.05$ 이하의 유의성만을 각 군간의 통계학적 차이로 인정하였다.

결 과

1. 대퇴골의 골밀도 (bone mineral density)

대퇴골 근위부의 골밀도는 정상 대조군에서는 시간이 경과함에 따라 골밀도가 계속 증가하였지만, CFA 투여 대조군은 CFA를 투여한 후 1주 째부터 골다공증이 유발되면서 골밀도가 계속 감소하였다. Vit D₃L군과 Vit D₃H군은 CFA 투여 대조군에 비하여 골밀도가 유의성 있게 증가하였으며 ($p < 0.01$) Vit D₃H군은 Vit D₃L군 보다 좀더 증가된 골밀도를 나타내었다 (Fig. 1).

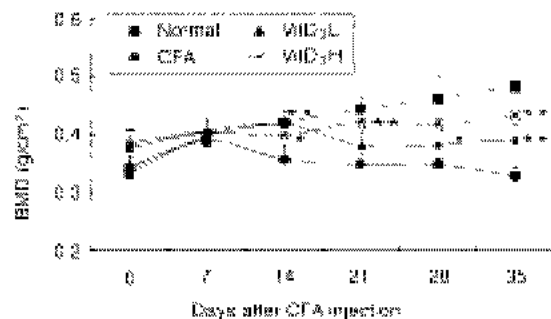


Fig. 1. Time course of in bone mineral density of the proximal region of the femur in the normal (■), CFA (●), Vit D₃L (▲) and Vit D₃H (X) groups (n = 5, respectively). Significant differences from the Vit D₃L and Vit D₃H are shown as * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

골간부의 골밀도는 정상 대조군에서는 시간이 경과함에 따라 골밀도가 계속 증가하였지만, CFA 투여 대조군은 CFA 투여 후 1주 째부터 골다공증이 유발되면서 골밀도가 계속 감소하였으나 대퇴골의 근위부와 같이 큰 감소는 없었다. CFA 투여 대조군과 Vit D₃L군은 CFA 투여 후, 시간이 지남에 따라 골밀도의 증가가 크지 않았지만 Vit D₃H군에서는 CFA 투여 후 4주와 5주 째에 골밀도가 유의성 있게 증가하였다 ($p < 0.01$, Fig. 2).

원위부의 골밀도는 정상 대조군에서는 주령이 증가함에 따라 골밀도가 계속 증가하였지만, CFA 투여

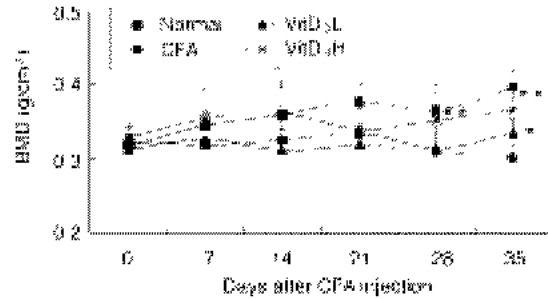


Fig. 2. Time course of in bone mineral density of the middle region of the femur in the normal (■), CFA (●), Vit D₃L (▲) and Vit D₃H (X) groups (n = 5, respectively). Significant differences from the Vit D₃L and Vit D₃H are shown as * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

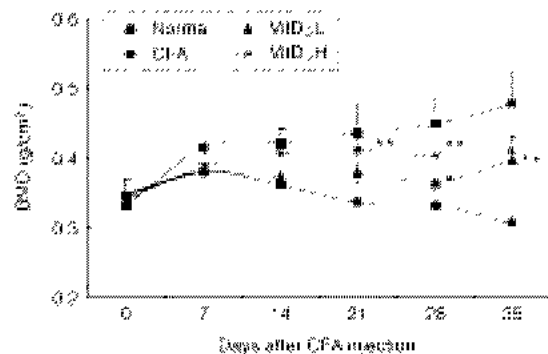


Fig. 3. Time course of in bone mineral density of the distal region of the femur in the normal (■), CFA (●), Vit D₃L (▲) and Vit D₃H (X) groups (n = 5, respectively). Significant differences from the Vit D₃L and Vit D₃H are shown as * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

대조군은 CFA 투여 후 1주째부터 골다공증이 유발되면서 골밀도가 크게 감소하였다. Vit D₃L군과 Vit D₃H군은 CFA 투여 후 2주째부터 CFA 투여 대조군에 비해 유의성 있게 증가하였다 ($p < 0.05$). Vit D₃H군이 Vit D₃L군보다 유의성 있는 증가를 나타내었다 (Fig. 3).

2. 대퇴골의 골함유량 (bone mineral content)

대퇴골 근위부의 골함유량: 정상 대조군은 시간이 경과함에 따라 골함유량이 계속 증가하였지만, CFA 투여 대조군은 CFA 투여 후 1주째부터 골다공증이 유발되면서 골함유량은 계속 감소하였다. Vit D₃L군은 CFA 투여 대조군과 서로 비슷한 양상을 보였지만 CFA 투여 후 5주째에는 CFA 투여 대조군보다 높은 골함유량을 보였고, Vit D₃H군은 CFA 투여 후 1주째부터 골함유량이 조금씩 증가하는 양상을 보였다 ($p < 0.01$, Fig. 4).

골간부: 정상 대조군에서는 골함유량이 시간이 경과함에 따라 계속 증가하였지만, CFA 투여 대조군은 CFA 투여 후 1주째부터 골다공증이 유발되면서 골함유량은 감소되었다. Vit D₃L군은 CFA 투여 후 5주째 ($p < 0.05$)를 제외하고는 유의성이 인정되지 않았으나, Vit D₃H군은 유의성 있는 변화를 나타내었다 ($p < 0.01$, Fig. 5).

원위부의 골함유량: 정상 대조군은 시간이 경과함에 따라 계속 증가하였지만, CFA 투여 대조군은 CFA

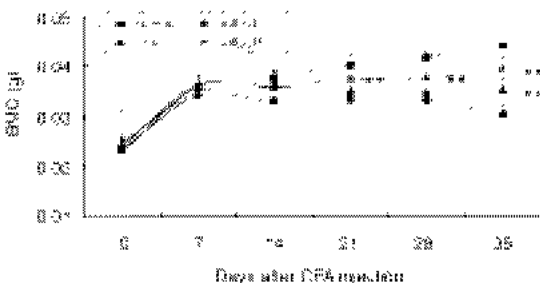


Fig. 4. Time course of in bone mineral content of the proximal region of the femur in the normal (■), CFA (●), Vit D₃L (▲) and VitD₃H (X) groups (n = 5, respectively). Significant differences from the Vit D₃L and Vit D₃H are shown as * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

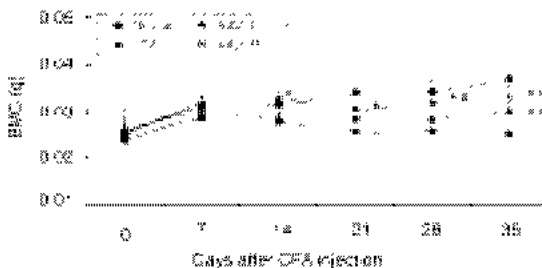


Fig. 5. Time course of in bone mineral content of the middle region of the femur in the normal (■), CFA (●), Vit D₃L (▲) and Vit D₃H (X) groups (n = 5, respectively). Significant differences from the Vit D₃L and Vit D₃H are shown as * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

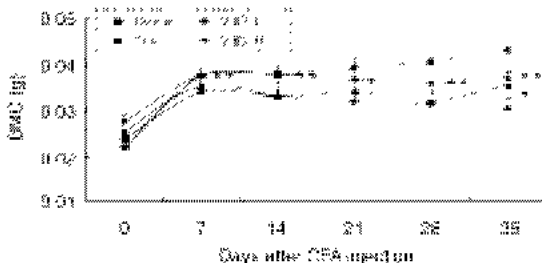


Fig. 6. Time course of in bone mineral content of the distal region of the femur in the normal (■), CFA (●), Vit D₃L (▲) and Vit D₃H (X) groups (n = 5, respectively). Significant differences from the Vit D₃L and Vit D₃H are shown as * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

투여 후 1주째부터 골다공증이 유발되면서 골함유량이 감소되었다. Vit D₃H군은 CFA 투여 대조군과 비교하여 유의성이 있었지만 ($p < 0.01$), Vit D₃L군은 CFA 투여 대조군과 비슷한 양상을 보여주다가 투여 후 5주째에 골함유량이 증가하였으나 CFA 투여 후 5주째 ($p < 0.05$)를 제외하고는 유의성이 인정되지 않았다 (Fig. 6).

3. 주사전자현미경 소견

CFA 투여 5주 후의 대퇴골 근위부는 CFA 투여 대조군에서는 CFA를 투여하지 않은 정상 대조군 (Fig. 7a)보다 치밀골 (compact bone)의 조직 두께가 더욱 감소하였고, 해면골 (spongy bone)에서는 골소주

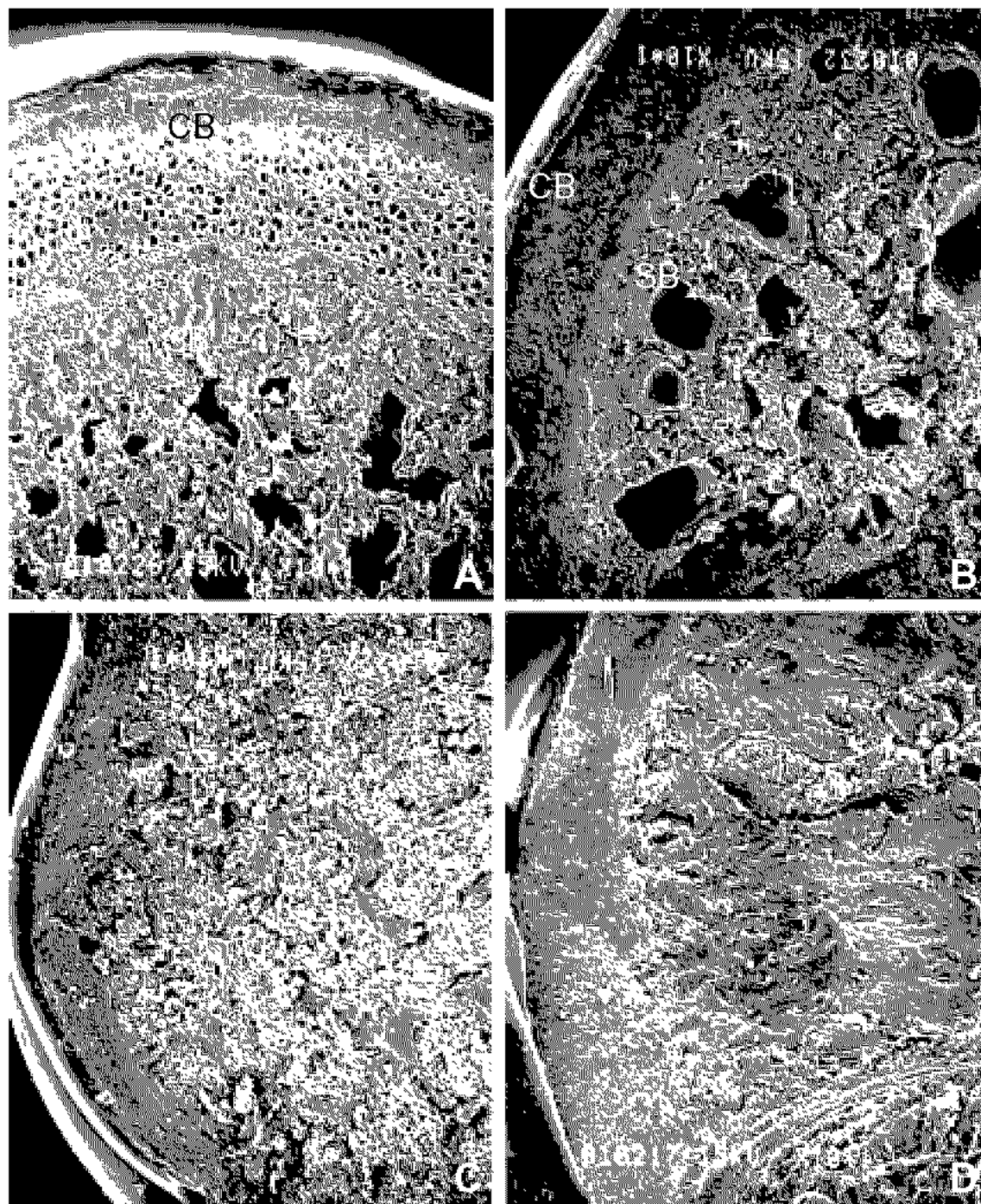


Fig. 7. Scanning electron micrographs of the metaphysis of rat femur in rats with adjuvant-induced osteoporosis on day 35 after 1, 25 dihydroxyvitamin D₃ administration. (A) normal, (B) CFA, (C) Vit D₃L, (D) Vit D₃H. CB: compact bone, SB: spongy bone.

(trabecula)가 감소하여 뼈 단위(osteon) 사이의 공간이 증가하였다(Fig. 7b). 그러나 Vit D₃L군(Fig. 7c)과 Vit D₃H군(Fig. 7d)은 CFA 투여 대조군 보다 치밀골의 조직 두께 감소가 억제되었고, 골소주의 감소도 억제되었다.

고 찰

골다공증은 골량의 감소로 인하여 골절이 쉽게 일어날 수 있게된 상태를 말하며 골다공증의 원인 인자들 중에서 골밀도가 직접적인 요인으로 가장 중요한 역할을 하고 있으며 이러한 골밀도는 성장과정에서 완성되는 최대 골밀도 및 성인에서 발생하는 골소실의 정도에 따라 결정된다. 최대 골밀도가 적은 사람일수록 골다공증 및 그에 따른 골절률이 높다는 것은 널리 알려진 사실이며(Melton et al., 1998) 골다공증에 이환되면 골절의 발생이 증가되고 그 호발 부위는 척추, 골반 및 대퇴골이다(Ziegler, 1998).

Vitamin D의 역치는 0.5 µg/kg/day이며 역치 이상으로 과용량 복용시 고칼슘혈증, 고칼슘뇨증, 골밀도 소실 등의 부작용이 있다(Erben et al., 1998b). 본 실험에서 vitamin D₃의 용량은 뼈의 무기질 강화에 효과가 있었으며 고칼슘혈증 등의 부작용을 나타내지 않아서 Erben et al. (1998b)과 유사한 경향을 나타내었다.

Vitamin D는 간에서 25-hydroxycholecalciferol로 대사되고 이것이 다시 신장에서 1,25 dihydroxycholecalciferol로 대사되어 장관세포의 세포질내 수용체와 결합하여 핵내로 이동, 유전자의 복사(transcription)를 촉진함으로써 칼슘결합 단백질의 합성을 증가시켜 궁극적으로 장관에서 칼슘과 인의 흡수를 촉진하고 신장의 원위세뇨관에서 칼슘의 재흡수를 증가시킨다(Holick, 1996). 또한 부갑상선 호르몬의 매개에 의한 골흡수를 억제함으로써 골다공증 환자에게 효과가 있으며 cholecalciferol, calcitriol, alphacalcidol이 일반적으로 사용되고 있다(Brandi, 1993).

골다공증의 진단으로는 X-ray, BMD, CT, MRI 등을 사용하고 있으나 단순 X-ray 촬영은 골무기질이 30% 이상이 소실되어야 발견되어 조기진단이 어려우

며 골절이 동반되어야 진단 가능한 경우가 많다. 그러나 dual energy X-ray apparatus를 이용한 골밀도 측정에는 정밀도와 해상도가 높으며 1%의 골 소실만 있어도 측정이 가능하며 방사선 노출도 적다는 점에서 현재 가장 널리 쓰이고 있다.

Vitamin D (1,25(OH)₂D₃)는 골 형성의 감소를 동반하지 않고 골다공증과 같은 다양한 대사성 골질환의 치료에서 활성 vitamin D 약물의 역할 이해를 위해 중요한 물질이다(Endo et al., 2000). Vitamin D는 장으로부터 칼슘과 인의 흡수를 촉진하고 원위세뇨관에서 칼슘의 재흡수를 증가시키며 부갑상선 호르몬의 매개에 의한 골 흡수를 억제함으로써 골다공증성 환자에 있어서는 골량의 감소를 억제하고 골절의 예방 치유효과를 나타낸다(Holick, 1996; Brandi, 1993). 또한 뇨중 칼슘 배출량과 혈중 칼슘 수치를 증가시키고, 골 형성을 촉진함으로써 칼슘과 인의 균형에서 긍정적 효과가 있다(Endo et al., 2000).

그러나 Ca 또는 vitamin D는 보조적 치료제로써 단독으로는 폐경 후의 초기 골소실의 치료제로 사용하지 않지만 폐경 후의 후반에는 좀 더 두드러진 역할을 한다(Morgan, 2001). 또한 폐경 후 골다공증 여성에 있어서 척추와 대퇴골의 골밀도 측정 결과 etidronate만 사용한 것 보다 여기에 vitamin D를 복합 사용한 경우에 더 높은 골밀도를 나타내지만(Masud et al., 1998), 폐경 후의 골다공증 여성에 있어서 vitamin D가 골밀도를 향상시키지 않거나 반대 효과에 관여한다는 상반된 보고도 있다(Gurlek et al., 1997). 그러나 청년기는 빠른 골격 형성을 특징으로 하고 높은 골밀도를 요구하는데 장의 칼슘과 인의 흡수에 있어서 vitamin D의 촉진적인 효과는 잘 알려져 있지만 골 발달의 효과는 아직 명확하지 않다. 그러나 vitamin D는 성장기동안 골밀도 측정에 있어서 골량의 측정에 상당한 관련이 있다(Ilich et al., 1997).

Vitamin D는 골량의 감소를 억제하거나(O'Brien, 1998; Erben et al., 1998a, 1992; Shiraki et al., 1989) 골절의 빈도를 감소시켜서(O'Brien, 1998; Gallagher & Riggs, 1990, 1989), 골다공증의 치료 예방효과를 보인 반면에 골량의 감소와 골절의 빈도가 증가되거나 골절치유에 효과가 없었다는 보고(Falch et al., 1987; Jensen et al., 1985; Lindgren et al., 1981)도 있어

vitamin D의 골다공증 치료효과를 단정짓기가 어렵다.

본 연구 결과 대퇴골의 골밀도와 골함유량의 변화는 vitamin D 투여용량에 따라 다른 결과를 보였으며 Vit D₃군은 정상군의 골밀도에 근접한 소견을 나타내어 1 α ,25 dihydroxyvitamin D₃는 골다공증에 의한 골 소실의 예방과 골절발생의 빈도를 감소시켰다는 다른 연구자들과(Bae, 1999; O'Brien, 1998; Erben et al., 1998b; 1992; Gallagher와 Riggs, 1990; 1989) 유사한 결과를 나타냈다. 또한 주사전자현미경 소견은 대퇴골의 근위부에서 Vit D₃ 투여군은 CFA 투여 대조군에 비해 치밀골 조직두께의 감소가 억제되었으며 뼈주(Trabecula ossea)의 감소도 억제되어 1 α ,25 dihydroxyvitamin D₃가 CFA로 유발된 골다공증의 치유를 촉진하였으며 이것은 1 α ,25 dihydroxyvitamin D₃가 alkaline phosphatase의 활성을 증가시켜 뼈발생세포에 의한 새로운 골형성에 영향을 미쳤다는 다른 연구자들(Vukicevic et al., 1985; Haneji et al., 1983)과 비슷한 결과를 나타냄으로써 1 α ,25 dihydroxyvitamin D₃는 CFA에 의해 유발된 골다공증에 효과가 있는 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

- Bae CS: Therapeutic effects of 1 α , 25 dihydroxycholecalciferol on osteoporotic fracture in a rat model. Korean J Vet Res 39(5):974-985, 1999. (Korean)
- Bae CS, Park CH, Chang BJ, Kim HY, Cho IH, Uhm CS: Effects of safflower (*Carthamus tinctorius* L.) seed powder on bone resorption in ovariectomized rats. Korean J. Electron Microscopy 31(2):109-116, 2001. (Korean)
- Baumgartner WA, Beck FWJ, Whitehouse MW: Adjuvant disease in rats : biochemical criteria for distinguishing several phases of inflammation and arthritis. Proc Soc exp Biol Med 145:625-630, 1974.
- Binderup L: Decreased T suppressor cell activity in rats with adjuvant arthritis. Ann Rheum Dis 42:693-698, 1983.
- Brandi ML: New treatment strategies: ipriflavone, strontium, vitamin D metabolites and analogs. Am J Med 95(suppl 5A):69-74, 1993.
- Christiansen C, Christiansen MS, Rødbro P, Hagen C, Transbøl I: Effect of 1, 25 dihydroxyvitamin D₃ in itself or combined with hormone treatment in preventing postmenopausal osteoporosis. Eur J Clin Invest 11(4):305-309, 1981.
- Endo K, Katsumata K, Hirata M, Ikeda K, Ogata E: 1, 25 dihydroxyvitamin D₃ as well as its analogue OCT lower blood calcium through inhibition of bone resorption in hypercalcemic rats with continuous parathyroid hormone related peptide infusion. J Bone and Mineral Research 15(1):175-181, 2000.
- Erben RG, Bromm S, Stangassinger M: Short term prophylaxis against estrogen depletion induced bone loss with calcitriol does not provide long term beneficial effects on cancellous bone mass or structure in ovariectomized rats. Osteoporos Int 8:82-91, 1998a.
- Erben RG, Bromm S, Stangassinger M: Therapeutic efficacy of 1 α , 25 dihydroxyvitamin D₃ and calcium in osteopenic ovariectomized rats : evidence for a direct anabolic effects of 1 α , 25 dihydroxyvitamin D₃ on bone. Endocrinology 139(10):4319-4328, 1998b.
- Erben RG, Weiser H, Zucker H: Vitamin D metabolites prevent vertebral osteopenia in ovariectomized rats. Calcif Tissue Int 50(3):228-236, 1992.
- Falch JA, Ødegaard OR, Finnanger AM, Matheson I: Postmenopausal osteoporosis: no effect of three years treatment with 1, 25 dihydroxycholecalciferol. Acta Med Scand 221(2):199-204, 1987.
- Gallagher JC, Jernbak CM, Riggs BL: 1, 25 dihydroxyvitamin D₃: Short and long term effects on bone and calcium metabolism in patients with postmenopausal osteoporosis. Proc Natl Acad Sci USA 79(10):3325-3329, 1982.
- Gallagher JC, Riggs BL: Action of 1, 25 dihydroxyvitamin D₃ on calcium balance and bone turnover and its effect on vertebral fracture rate. Metabolism 39(4 Suppl 1):30-34, 1990.
- Gallagher JC, Riggs BL: Calcitriol for postmenopausal osteoporosis. Ann Intern Med 111(7):621, 1989.
- Gurlek A, Bayraktar M, Gedik O: Comparison of calcitriol treatment with etidronate, calcitriol and calcitonin, calcitriol combinations in Turkish women with postmenopausal osteoporosis: a prospective study. Calcif Tissue Int 61(1):39-43, 1997.
- Haneji T, Kurihara N, Ikeda K, Kumegawa M: 1 α , 25 dihydroxyvitamin D₃ induce alkaline phosphatase activity

in osteoblastic cells derived from newborn mouse calvaria. *J Biochem (Tokyo)* 94(4):1127-1132, 1983.

Hauselmann HJ, Kramer E, Michel BA: Physical therapy in prevention and treatment of osteoporosis. *Ther Umsch* 55(11):724-730, 1998.

Holick MF: Vitamin D and bone health. *J Nutr* 126(Suppl 4):1159-1164, 1996.

Ilich JZ, Badenhop NE, Nagode LA, Matkovic V: Calcitriol and bone mass accumulation in females during puberty. *Calcif Tissue Int* 61(2):104-109, 1997.

Jensen GF, Meinecke B, Boesen J, Transbol I: Does 1,25(OH)₂D₃ accelerate spinal bone loss? A controlled therapeutic trial in 70 year old women. *Clin Orthop* 192:215-221, 1985.

Lane JM, Nydick M: Osteoporosis: current modes of prevention and treatment. *J Am Acad Orthop Surg* 7(1):19-31, 1999.

Lindgren JU, Narechania RG, Lange TA, Deluca HF: Effects of 1,25 dihydroxyvitamin D₃ and calcitonin on fracture healing in adult rats. *Clinical Orthopedics and Related Res* 160:304-308, 1981.

Masud T, Mulcahy B, Keen RW, Doyle DV, Spector TD: Effects of cyclical etidronate combined with calcitriol versus cyclical etidronate alone on spine and femoral neck bone mineral density in postmenopausal osteoporotic women. *Annals of the Rheumatic Diseases* 57(6):346-349, 1998.

Melton LJ, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Riggs BL: Bone density and fracture risk in man. *J Bone Miner Res* 13(12):1915-1923, 1998.

Morgan SL: Calcium and vitamin D in osteoporosis. *Rheumatic Diseases Clinics of North America* 27(1):101-130, 2001.

O'Brien KO: Combined calcium and vitamin D supplementation reduces bone loss and fracture incidence in older men and women. *Nutr Rev* 56(5 Pt 1):148-150, 1998.

Rosenthal ME, Capetola RJ: Adjuvant arthritis: immunopathological and hyperalgesic features. *Fed Proc* 41:2577-2582, 1982.

Shiraki M, Ito H, Orimo H: The effect of 1,25(OH)₂D₃ on bone mineral content in senile osteoporosis. A dose finding study. *Nippon Naibunpi Gakkai Zasshi* 65(11):1253-1263, 1989.

Takagi T, Tsao PW, Totsuka R, Takata I: Changes in bone mineral density in rat adjuvant arthritis. *Clinical Immunol and Immunopathol* 84(2):166-170, 1997.

Vukicevic S, Stavljenic A, Bagi C, Winter I: 1,25 dihydroxyvitamin D₃ stimulates alkaline phosphatase activity and inhibits soft tissue proliferation in implants of bone matrix. *Clin Orthop* 196:285-291, 1985.

Ziegler R: Drug treatment of osteoporosis. *Ther Umsch* 55(11):696-701, 1998.

< 국문초록 >

Sprague Dawley rat에 complete Freund's adjuvant (CFA)를 투여하여 유발한 골다공증에 미치는 1 α ,25 dihydroxyvitamin D₃ (Vit D₃)의 효과를 알아보기 위하여 실험동물을 정상 대조군, CFA 투여 대조군, CFA 투여 후 1 α ,25 dihydroxyvitamin D₃ 0.01 μ g/kg 투여군 (Vit D₃L) 및 0.1 μ g/kg 투여군 (Vit D₃H)으로 분류하여 경구로 3주간 투여하였다. 골다공증의 억제 효과를 알아보기 위하여 골밀도와 골함유량의 변화 및 주사전자현미경적 소견을 관찰한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

골밀도와 골함유량은 1 α ,25 dihydroxyvitamin D₃ 투여 용량과 부위에 따라 차이가 있었는데 Vit D₃ 투여군이 CFA 투여 대조군과 비교하여 골밀도와 골함유량이 증가하였으며 Vit D₃H군이 Vit D₃L군보다 좀 더 효과적이었다.

대퇴골의 주사전자현미경적 소견은 Vit D₃ 투여군의 골피질과 골소주의 손상이 CFA 투여 대조군보다 억제 되었음을 볼 수 있었으며 Vit D₃H 투여군이 Vit D₃L 투여군보다 좀 더 효과적이었다.

이상의 결과를 종합해 보면 1 α ,25 dihydroxyvitamin D₃의 투여는 CFA에 의해 유발된 rat의 골다공증 모델에서 골다공증의 진행을 억제하였고 Vit D₃H 투여군이 Vit D₃L 투여군보다 좀 더 효과적이었다.