

巴戟天이坐骨神經切斷으로誘發된 ddy 마우스 骨多孔症 모델의豫防效果에 미치는影響

박지하^{#*} 서부일 최홍식 김연섭¹ 서영배² 강정수² 고병섭³ 김호경³

대구한의대학교, 1: 경원대학교 2: 대전대학교 3: 한국한의학연구원

The Effect of Morindae Radix Extracts on the Sciatic Nerve Neurectomized Osteoporotic ddy Mice Model Prevention Effects

Ji-Ha Park^{#*}, Bu-Il Seo, Hong-Sik Choi, Yeon-Sub Kim¹, Young-Bae Seo², Jung-Soo Kang², Byung-Sub Ko³, Ho-Kyoung Kim³

College of Oriental Medicine, Daegu Haany University, 1: College of Oriental Medicine, Kyungwon University,
2: College of Oriental Medicine, Daejeon University, 3: Korea Institute of Oriental Medicine

ABSTRACT

Objectives : The present study attempted to reveal the effects of Morindae Radix extracts on the sciatic nerve neurectomized osteoporotic ddy mice model.

Methods : Thickness of hind limbs and their differences, absolute and relative tibia weight and thickness, bone failure load, bone mineral density (BMD), histomorphometrical index, serum osteocalcin level, tibia calcium and phosphorus contents were monitored.

Results : In sciatic neurectomized mice, thickness of hind limb, absolute and relative weights, thickness, failure loads, BMD of tibia, trabecular bone volume (TBV), thickness of trabecular bone and cortical bone thickness, length were significantly decreased. However, these changes of those dose-dependently reduced in MR extract-dosing group.

Conclusions : it is considered that MR extracts have some favorable effect to prevent, the osteoporosis induced by sciatic neurectomy. However, the exact mechanism and the possibility of MR extract were remains unknown. In addition, the potential toxicity of these MR extracts were also unknown. So the further studies were needed about toxicological and pharmacological aspects.

Key words : Morindae Radix, the sciatic nerve neurectomized osteoporotic ddy mice.

서 론

골다공증은 골형성의 감소와 골흡수의 증가로 골 질량의 감소를 일으키고, 골조직을 약화시켜, 일상생활의 가벼운 충격에도 쉽게 골절을 일으키는 대사성 골질환이다^{1,2,3}.

현재 골다공증에 대한 원인 및 기전이 명확하게 밝혀져 있지 못하고, 많은 경우 조기진단이 지연되고 있는 현실점에서 감소된 골량을 완전히 회복시킬 수 있는 치료법은 없다고 볼 수 있다⁴. 따라서, 골다공증의 치료 목표를 현재의 골량을 유지시키는 것에 중점을 둘 때 예방대책이 곧 치료로 연결될 수 있다는 점에서 예방에 대한 중요성이 다른 질환에서보다 특히 강조되어야 한다⁵. 의료계 모두가 비교적 안전하고 장기간 복용해도 부작용이 없는 새로운 제제의 개발에 모두 나서고 있는데, 그 효능과 안정성이 입증된 새로운 韓藥製劑에 눈을 돌려야 할 때이다.

巴戟天(*Morindae Radix*)은 꼭두서니과(*Rubiaceae*) 식물인 巴戟天(*Morinda officinalis* How)의 뿌리로서 그 性味는 辛甘 微溫하고 주로 肝, 腎經에 주로 작용하며, 補腎陽, 壯筋骨, 祛風濕하는 效能이 있어 陽痿遺精, 宮冷不孕, 月經不調, 少腹冷痛, 風濕痺痛, 筋骨痿軟을 치료한다⁶. 파극천 추출물의 효과에 대해 Peng 등⁷은 그 효과는 미약하지만 사람에서 정충의 운동성을 증가시킨다고 하였고, Hsieh 등⁸은 파극천 추출물이 남성 전립선 종양세포의 억제에 탁월한 효과를 나타낸다고 보고하였다.

실험동물의 골다공증모델은 난소적출모델과 신경절단에 의한 immobilization 모델의 크게 두 가지로 구분될 수 있으며, 이외에 corticosteroid 제제로 유발시킨 모델 역시 사용되어져 오고 있다. 이중 신경절단 모델은 불용성 위축에 의해 유발되는 골다공증 모델로 알려져 있으며, 주로 골절이나 인대 및 신경 손상에 의해 초래되는 불용성 골다공증에 중점을 둔 치료제의 개발에 적절하다고 할 수 있다⁹. 그러나 현재까지는 주로 난소적출 모델에서의 estrogen 결핍성 골다공증의 치료에 목적을 둔 반면 불용성 골다공증에 대한 효력에 관한 보고는 김과 박¹⁰이 녹용 및 육미지황탕가녹용의 약효평가를 좌골신경 절단 모델에서 평가한 보고 이외에는 찾아볼 수 없어 파극천에 의한 ddy 마우스에서 좌골신경 절단으로 유발된 골다공증에 유효한 효과를 알아보고자 한다.

본 연구에서는 골다공증 모델 중 좌골신경 절단 ddy 마우스 골다공증 모델에서 파극천 추출물의 예

방효과를 평가하기 위하여, 좌골신경 절단 3일 후부터 매일 각각 50, 100 및 200 mg/kg의 파극천 추출물을 6주 동안 투여하고, 여러 가지 변화를 관찰하고자 하였다.

재료 및 방법

1. 재 료

1) 동물

총 50마리의 암컷 ddy 마우스(SLC, Japan)를 본 실험에 사용하였다. 체중 25-27 g의 6주령 ddy 마우스를 사육상자에 10마리씩 수용하여, 주위 환경에 약 1주일간 순화시킨 후 사용하였다.

2) 약재

중국산 파극천을 약제상(조흥 약업사, 대구)으로부터 구입하여 사용하였으며, 구입한 파극천 중 HPLC를 이용하여 유기인제와 무기인제와 같은 살충제 성분의 잔존여부를 확인하고, 불순물의 농도가 1%이하인 파극천 만을 선정하여 사용하였다. 모든 약제는 습기가 없는 desiccator에 추출물 제조 전까지 보관 후 사용하였다.

2. 방 법

1) 군 분리

한 그룹에 10 마리씩 정상군(sham), 대조군(control)과 파극천 추출물(MR extract) 50 (D1), 100 (D2) 및 200 (D3) mg/kg 투여군의 5개 군으로 구분하였으며, 각 군의 특징은 Table 1에 기록하였다.

Table 1. Experimental designs used in this study

Group ID	Neurectomy ¹⁾	MR extract ²⁾	Duration ³⁾
Sham	Sham-operated	0 mg/kg	6
Control	Operated	0 mg/kg	6
D1	Operated	50 mg/kg	6
D2	Operated	100 mg/kg	6
D3	Operated	200 mg/kg	6

1) Unilateral (right side) sciatic nerve was dissected.

2) MR (*Morindae Radix*) extract was dosed by gastric gavage after 3 days of sciatic neurectomy for 6 weeks. In sham and control groups, equal volume of saline was dosed by gastric gavage

3) weeks after initial dosing.

2) 검액의 조제

선정된 약제 600 g을 취하여 정제수 2000 ml로 가열 추출한 후 흡인 여과한 여과액을 rotary vacuum evaporator (N-N type : LAB Camp, Daejeon, Korea)로 감압·농축하여 점조성의 추출물을 얻은 다음 programmable freeze dryer (IIShin Lab., Seoul, Korea)를 사용하여 동결 건조시켜 총 38.44g (수율 6.41%)의 물 추출물을 얻어 실험에 사용하였다.

마우스용 철제 경구주입기를 사용 직전 70% ethanol에 12시간 침적하여 멸균한 후 사용하였다.

3) 신경절단

실험동물은 변형된 Sakai 등⁹⁾의 방법에 따라 오른쪽 좌골신경을 절단하였다. 즉, 실험동물은 1주일 간의 적응기간을 거친 후, xylazine hydrochloride (Yuhan Corp., Korea) 0.2 mg/kg을 근육 주사하여 진정시키고, ketamine hydrochloride (Yuhan Corp., Korea) 1 mg/kg을 근육 주사하여 마취시킨 다음, 대조군 및 파극천 추출물 투여군에서는 오른쪽 둔부를 절개하여 천둔근을 노출시킨 다음 천둔근의 가운데 부분을 다시 절개하여 이 근육의 중앙을 지나가는 좌골신경을 노출시켰다. 이후 노출된 좌골신경을 약 1 mm 정도 절제하고 일반적인 외과적 방법에 준하여 피부와 근육을 동시에 봉합하였다. 수술 10일 후 모든 실험동물의 피부 봉합사를 제거하였다. 한편 정상군에서는 동일한 방법으로 좌골신경을 노출시킨 후 절제하지 않고 동일한 방법으로 봉합한 다음 10일 후 봉합사를 제거하였다.

4) 다리 두께 측정

좌골신경 절단 후, 홍¹¹⁾의 방법에 따라 後肢의 두께 변화를 vernier calipers를 이용하여 mm 단위로 양쪽 종아리부위에서 측정하였다. 또한 좌골신경을 절단한 쪽과 절단하지 않은 쪽과의 차이를 아래의 공식을 이용하여 mm 단위로 관찰하였다.

$$\text{Differences between both sides of hind limb} = |\text{Thickness of left calf} - \text{Thickness of right calf}|$$

5) 경골 무게 측정

경골 무게의 변화는 홍¹¹⁾의 방법에 따라 최종 부검일에 모든 실험동물을 희생 한 다음 좌골신경을 절단한 쪽의 경골을 적출하고 주위 근육 및 연 조직을 제거하고, 경골의 무게를 측정하였다. 경골의 무게는 절대 중량치와 상대 중량치로 구별하여 측정하였다. 체

중 차이에 의한 경골 무게의 변화를 줄이기 위하여 아래의 공식을 이용하여 절대 중량치를 부검 당일의 체중에 대한 백분율로 계산하였다.

$$\text{Relative tibia weight (\%)} = (\text{absolute tibia weight/body weight}) \times 100$$

6) 경골 두께 측정

경골 두께의 변화를 관찰하기 위하여, 최종 부검일에 모든 실험동물을 희생 한 다음 좌골신경을 절단한 쪽의 경골을 적출하고 주위 근육 및 연 조직을 제거하고, 경골의 두께를 측정하였다. 경골의 두께는 골두, 골 몸체 및 종자골 부분으로 구분하고 vernier calipers를 이용하여 각각 mm 단위로 측정하였다.

7) 골강도 측정

경골의 강도 변화를 관찰하기 위하여, Huuskonen 등¹²⁾의 방법에 준하여 최종 부검일에 모든 실험동물을 희생 한 다음 좌골신경을 절단한 쪽의 경골을 적출하고 주위 근육 및 연 조직을 제거하고, 경골의 강도를 골강도 측정기 (AIKOH, Japan)를 이용하여 골이 골절되는 순간의 강도를 kg으로 표시하여 측정하였다.

8) 골밀도 측정

경골의 골밀도 변화를 관찰하기 위하여, Iwamoto 등¹³⁾의 방법에 따라 최종 부검일에 모든 실험동물을 희생 한 다음 좌골신경을 절단한 쪽의 경골을 적출하고 주위 근육 및 연 조직을 제거하고, 경골의 골밀도를 dual-energy x-ray absorptionmetry (PIXImus : Lunar Medison WI)를 이용하여 mg/cm² 단위로 측정하였다.

9) 경골조직표본 제작

최종 부검일에 좌골신경을 절단한 쪽의 경골을 절취하고 절취 즉시 10% 중성 포르말린에 24시간 이상 고정하였으며, 탈회 액 (24.4% formic acid, and 0.5N sodium hydroxide)에 매일 액을 교환하면서 5일간 탈회하였다. 탈회 완료 후, ethanol 계열로 탈수시키고, 통상적인 방법 델만법으로 paraffin 포매를 실시하여, 3-4 μm의 연속절편을 제작하였으며, Hematoxylin-eosin 염색을 실시하고 광학현미경하에서 조직학적 변화를 관찰하였다.

① 지주골량 측정 : 경골의 지주골량은 홍¹¹⁾의 방법에 따라 경골 내에서 지주골이 차지하는 비율로 계산

하였으며, 자동 조직분석장치 (analysis image processing : Soft Image System, Germany)를 이용하여 백분을 단위로 산출하였다.

② 피질골 두께 측정 : 피질골의 두께는 홍¹¹⁾의 방법에 따라 골 몸체부분에서 자동 조직분석장치를 이용하여 μm 단위로 산출하였다.

③ 파골세포 수 측정 : 파골세포의 수적변화는 홍¹¹⁾의 방법에 따라 1 mm^2 내의 조직에 존재하는 수를 자동 조직분석장치를 이용하여 $\text{number}/\text{mm}^2$ 단위로 산출하였다.

④ 지주골 두께 측정 : 지주골의 두께는 홍¹¹⁾의 방법에 따라 한 경골 표본 상에 존재하는 지주골 중 가장 넓은 지주골의 두께를 조직분석장치를 이용하여 μm 단위로 측정 후 그 평균으로 산출하였다.

⑤ 지주골 길이 측정 : 지주골의 길이는 홍¹¹⁾의 방법에 따라 한 경골 표본 상에 존재하는 지주골 중 가장 긴 지주골의 길이를 조직분석장치를 이용하여 mm 단위로 측정 후 그 평균으로 산출하였다.

10) 혈청성분 분석

최종 부검일에 하루동안 절식시킨 다음 xylazine hydrochloride (Yuhan Corp., Korea) 0.2 mg/kg을 근육 주사하여 진정시키고, ketamine hydrochloride (Yuhan Corp., Korea) 1 mg/kg을 근육 주사하여 마취시킨 다음, 복강을 절개한 후 복대정맥을 노출시킨 후, 1 ml의 혈액을 채취하고, 채혈한 혈액은 실온에서 24시간이상 방치시킨 다음 3000 rpm에서 15분간 원심 분리하여 혈청을 분리하였다. 혈청 중 osteocalcin 함량은 Iwamoto 등¹³⁾의 방법에 따라 RIA Kit를 사용하여 자동분석장치 (ICN Co., USA)를 이용하여 ng/ml 단위로 측정하였다.

11) 뼈 내 칼슘 및 인 함량 측정

뼈 내에 존재하는 칼슘과 인의 함량을 측정하기 위하여, 좌골신경을 절단한 쪽의 경골을 적출한 다음, 주위 연조직 및 근육조직을 제거하고, 경골을 120°C 에서 8시간동안 건조시킨 후 furnace (한국종합기기제작소, Korea)에서 800°C , 6시간동안 가열하여 탄화시키고 질산에 완전히 용해시켰다. 이것을 증류수로 적정농도 희석한 다음, 탄화골 무게당 칼슘과 인의 양을 측정하였다. 칼슘량은 Tuukkanen 등¹⁴⁾의 방법에 준하여 ortho-cresolphthalein complexon 발색법 (칼슘측정용 kit. ASAN, Korea)을 사용하였으며, 인량은 Tarvainen 등¹⁵⁾의 방법에 준하여 효소법 (무기인 측정용 kit. ASAN, Korea)을 이용하여 mg/g

bone 단위로 측정하였다.

3. 통계분석

모든 수치는 평균 \pm 표준편차로 계산하였으며, Mann-Whitney U- Wilcoxon Rank Sum W test (M-W test)를 이용하여 군간의 유의성을 검사하였고, p value가 0.05 이하일 경우 유의성을 인정하였다. 통계처리는 SPSS for Windows (SPSS Inc., USA)를 사용하였다.

결 과

1. 후지 두께의 변화

D2, D3군에서는 좌골신경을 절단한 우측 후지의 두께는 각각 $2.46 \pm 0.27\text{ mm}$, $2.60 \pm 0.14\text{ mm}$ 로 관찰되어 대조군에 비해 유의성 있는 증가가 인정되었고, 정상군에 비해서는 여전히 유의성 있게 감소되었으며, 좌우 측 후지의 두께 차이 역시 각각 $0.90 \pm 0.28\text{ mm}$, $0.72 \pm 0.22\text{ mm}$ 로 관찰되어 대조군에 비해서 유의성 있게 ($p < 0.01$) 감소하였고, 정상군에 비해서는 여전히 유의성 있게 ($p < 0.01$) 증가되었다.(Table 2).

Table 2. Changes of thickness of hind limb after sciatic neurectomy and MR extracts administration

Group ID ¹⁾	Right limb	Left limb	Differences ²⁾
Sham	3.28 ± 0.20	3.31 ± 0.15	0.11 ± 0.05
Control	$2.01 \pm 0.17^{**}$	3.33 ± 0.12	$1.31 \pm 0.18^{**}$
D1	$2.17 \pm 0.16^{**}$	3.37 ± 0.14	$1.20 \pm 0.08^{**}$
D2	$2.46 \pm 0.27^{**\#}$	3.37 ± 0.09	$0.90 \pm 0.28^{**\#}$
D3	$2.60 \pm 0.14^{**\#}$	3.32 ± 0.25	$0.72 \pm 0.22^{**\#}$

Remarks : MR, Morinda Radix. Neurectomy was conducted at right sides of hind limb. 1) Group ID was listed in Table 1. 2) Differences between both sides of hind limb = | Thickness of left calf - Thickness of right calf| ** $p < 0.01$ compared to that of sham, # $p < 0.01$ compared to that of control, # $p < 0.05$ compared to that of control. (mean \pm S. D., mm)

4. 경골 중량의 변화

1) 절대 중량치

정상군의 경우, 좌골신경을 절단한 오른쪽 경골의 절대 중량치는 $0.07 \pm 0.01\text{ g}$, 대조군에서는 $0.05 \pm 0.01\text{ g}$ 으로 관찰되어 정상군에 비해 유의성 있게 ($p < 0.05$) 감소하였다. D3 군에서 $0.07 \pm 0.01\text{ g}$ 으로

관찰되어, 대조군에 비해 유의성 있는 ($p < 0.05$) 증가가 관찰되었다 (Table 3).

2) 상대 중량치

정상군의 경우, 좌골신경을 절단한 오른쪽 경골의 상대 중량치는 $0.24 \pm 0.04\%$, 대조군에서는 $0.16 \pm 0.02\%$ 으로 관찰되어 정상군에 비해 유의성 있게 ($p < 0.01$) 감소하였다. D3 군에서 $0.22 \pm 0.01\%$ 로 관찰되어 대조군에 비해서 유의성 있는 ($p < 0.01$) 증가가 관찰되었다 (Table 3).

Table 3. Changes of tibia weight after sciatic neurectomy and MR extracts administration

Group ID ¹⁾	Right tibia weight	
	Absolute weight (g)	Relative weight (%) ²⁾
Sham	0.07 ± 0.01	0.24 ± 0.04
Control	$0.05 \pm 0.01^{**}$	$0.16 \pm 0.02^{**}$
D1	$0.05 \pm 0.01^*$	$0.16 \pm 0.03^*$
D2	$0.06 \pm 0.01^*$	$0.19 \pm 0.02^*$
D3	$0.07 \pm 0.01^{\#}$	$0.22 \pm 0.01^{\#}$

Remarks : MR, Morindae Radix. Neurectomy was conducted at right sides of hind limb. 1) Group ID was listed in Table 1. 2) Relative weight of tibia (%) = (Absolute weight of tibia / body weight at sacrifice) \times 100. ** $p < 0.01$ compared to that of sham, * $p < 0.05$ compared to that of sham, # $p < 0.01$ compared to that of control, # $p < 0.05$ compared to that of control. (mean \pm S. D., g or %)

5. 경골 두께의 변화

1) 골두 (metaphysis)

정상군의 경우, 좌골신경을 절단한 오른쪽 경골 골두의 두께는 2.24 ± 0.08 mm로 관찰되었으나, 대조군에서는 1.57 ± 0.15 mm로 관찰되어 정상군에 비해 유의성 있게 ($p < 0.01$) 감소하였다. D2와 D3 군에서는 각각 1.99 ± 0.07 및 2.07 ± 0.13 mm로 관찰되어, 두 군 모두에서 대조군에 비해 유의성 있는 ($p < 0.01$) 경골 골두 두께의 증가가 인정되었다 (Table 6).

2) 골 몸체 (diaphysis)

정상군의 경우, 좌골신경을 절단한 오른쪽 경골 몸체의 두께는 1.38 ± 0.17 mm로 관찰되었으나, 대조군에서는 1.10 ± 0.05 mm로 관찰되어 정상군에 비해 유의성 있게 ($p < 0.01$) 감소하였다. D1 군에서는 1.17 ± 0.04 mm로 관찰되어 대조군에 비해 유의성 있게 ($p < 0.05$) 증가되었고, D2와 D3 군에서는 각각 1.20 ± 0.01 및 1.27 ± 0.04 mm로 관찰되어, 두 군 모두에서 대조군에 비해 유의성 있는 ($p < 0.01$) 경골 몸체의 두

께 증가가 인정되었다 (Table 6).

3) 종자골(malleolus) 부위

정상군의 경우, 좌골신경을 절단한 오른쪽 경골 종자골 부위의 두께는 1.31 ± 0.02 mm로 관찰되었으나, 대조군에서는 1.15 ± 0.04 mm로 관찰되어 정상군에 비해 유의성 있게 ($p < 0.01$) 감소하였다. D2와 D3 군에서 각각 1.21 ± 0.02 및 1.25 ± 0.04 mm로 관찰되어, 두 군 모두 대조군에 비해 유의성 있는 ($p < 0.01$ 또는 $p < 0.05$) 경골 종자골 부위의 두께 증가가 인정되었다 (Table 4).

Table 4. Changes of thickness of right tibia sciatic neurectomy and MR extracts administration

Group ID ¹⁾	Metaphysis	Diaphysis	Malleolus
Sham	2.24 ± 0.08	1.38 ± 0.17	1.31 ± 0.02
Control	$1.57 \pm 0.15^{**}$	$1.10 \pm 0.05^{**}$	$1.15 \pm 0.04^{**}$
D1	$1.77 \pm 0.19^{**}$	$1.17 \pm 0.04^{* \#}$	$1.18 \pm 0.04^{**}$
D2	$1.99 \pm 0.07^{* \# \#}$	$1.20 \pm 0.01^{\#}$	$1.21 \pm 0.02^{* \# \#}$
D3	$2.07 \pm 0.13^{* \#}$	$1.27 \pm 0.04^{\#}$	$1.25 \pm 0.04^{* \# \#}$

Remarks : MR, Morindae Radix. Neurectomy was conducted at right sides of hind limb. 1) Group ID was listed in Table 1. ** $p < 0.01$ compared to that of sham, * $p < 0.05$ compared to that of sham, # $p < 0.01$ compared to that of control, # $p < 0.05$ compared to that of control. (mean \pm S. D., mm)

6. 경골 강도의 변화

정상군의 경우, 좌골신경을 절단한 오른쪽 경골의 강도는 1.58 ± 0.17 kg으로 관찰되었으나, 대조군에서는 1.03 ± 0.15 kg으로 관찰되어 정상군에 비해 유의성 있게 ($p < 0.01$) 감소하였다. D1, D2, D3 군에서 각각 1.26 ± 0.13 kg, 1.24 ± 0.09 kg, 1.32 ± 0.06 kg으로 관찰되어 대조군에 비해 유의성 있게 ($p < 0.01$) 증가되었다 (Table 5).

7. 경골 밀도의 변화

정상군의 경우, 좌골신경을 절단한 오른쪽 경골의 골밀도 0.71 ± 0.06 mg/cm²으로 관찰되었으나, 대조군에서는 0.47 ± 0.05 mg/cm²으로 관찰되어 정상군에 비해 유의성 있게 ($p < 0.01$) 감소하였다. D1, D2, D3 군에서 각각 0.56 ± 0.06 mg/cm², 0.56 ± 0.04 mg/cm², 0.64 ± 0.05 mg/cm²으로 관찰되어 대조군에 비해 유의성 있는 ($p < 0.01$ 또는 $p < 0.05$) 경골 밀도의 증가가 인정되었다 (Table 5).

Table 5. Changes of right tibia failure load and mineral

density after sciatic neurectomy and MR extracts administration

Group ID ¹⁾	At right tibia	
	Failure load ²⁾	Bone mineral density ³⁾
Sham	1.58 ± 0.17	0.71 ± 0.06
Control	1.03 ± 0.15**	0.47 ± 0.05**
D1	1.26 ± 0.13**#	0.56 ± 0.06**#
D2	1.24 ± 0.09**#	0.56 ± 0.04**#
D3	1.32 ± 0.06**#	0.64 ± 0.05**#

Remarks : MR, Morindae Radix. Neurectomy was conducted at right sides of hind limb. 1) Group ID was listed in Table 1. 2) Failure load was detected by automatized loader detector (AIKOH, Japan) as kg levels. 3) Bone mineral density was detected by dual-energy x-ray absorptionmetry (PIXImus : Lunar Medison WD) as mg/cm² levels. ** p<0.01 compared to that of sham, * p<0.05 compared to that of sham, ## p<0.01 compared to that of control, # p<0.05 compared to that of control. (mean ± S. D.)

8. 경골 조직의 변화

정상군에서는 비교적 잘 발달한 지주골이 성장판에서부터 골수강 내로 길게 신장되어 관찰되었으며 (Fig 1a, b), 비교적 잘 발달된 피질골이 관찰되었다 (Fig 1c). 그러나 좌골신경을 절단한 대조군의 오른쪽 경골의 경우 지주골의 길이가 현저히 감소되어 관찰되었으며, 일부에서는 지주골이 거의 소실되어 빈 골수강 만이 관찰되기도 하였고 (Fig 2a, b), 피질골 역시 현저히 위축되는 것으로 관찰되고, 일부 결합조직의 피질골 내 침습 소견이 인정되었다 (Fig 2c).

D1 군에서는 대조군과 유사하게, 지주골의 현저한 위축 및 감소가 관찰되었으며, 피질골의 두께 역시 현저히 감소되었으나, 그 정도는 대조군에 비해 다소 경감되었다 (Fig 3a-c).

D2 군에서도 대조군과 유사하게, 지주골의 현저한 위축 및 감소가 관찰되었으며, 피질골의 두께 역시 현저히 감소되었으나, 지주골의 경우 일부 지주골들이 골수강내로 길게 신장되어 관찰되었으며, 피질골 내로의 결합조직 침습 역시 미약하게 관찰되었다 (Fig 4a-c).

D3 군에서는 정상군에 비해 지주골의 위축 및 감소가 관찰되었으며, 피질골의 두께 역시 다소 감소되었으나, 대조군에 비해서는 이들 지주골 및 피질골의 변화가 현저히 감소되어 관찰되었다 (Fig 5a

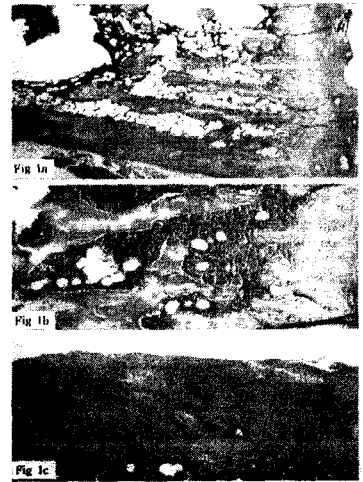


Fig.1. sham group.

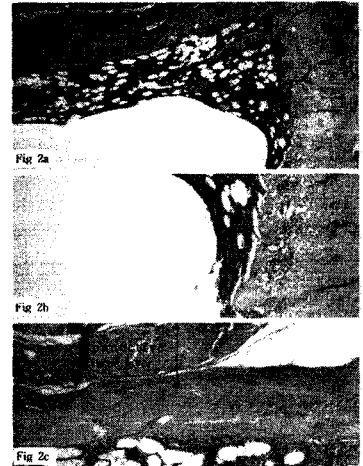


Fig.2. control group.

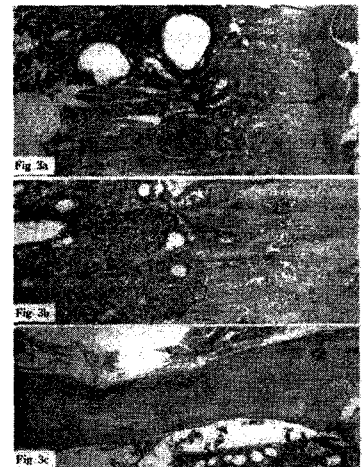


Fig.3. D1



Fig.4. D2

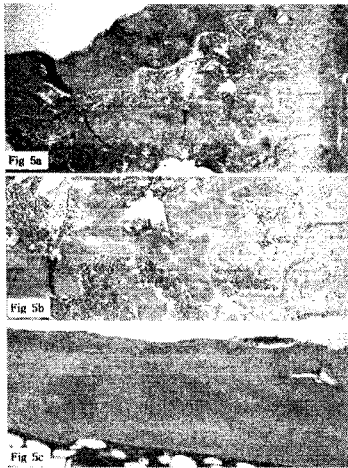


Fig.5. D3

a. Low magnification $\times 100$
 b. High magnification of trabecular bone regions $\times 200$
 c. High magnification of cortical bone regions $\times 200$
 a-c : Hematoxylin-eosin stain.

Fig. 1. Histological profiles of tibia of sham group.
 Note that relatively well developed trabecular and cortical bone was detected in this group and most of trabecular bone located in sub-growth plate regions were extended into medullary cavity.

Fig. 2. Histological profiles of tibia of control.
 Note that relatively shortened trabecular bone and relatively narrow cortical bone was found and in case of cortical bone, invasion of connective tissues were also detected. In addition, most of trabecular bone located in sub-growth plate regions were not extended into medullary cavity and the space between trabecular bones was remarkably

increased.

Fig. 3. Histological profiles of tibia of 50 mg/kg of MR extract dosing group (D1).

Note that in case of neurectomized tibia showed relatively shortened trabecular bone and relatively narrow cortical bone was found and in case of cortical bone, invasion of connective tissues were also detected. However, these histological changes were slightly decreased in 50mg/kg of MR extract dosing group (D1)

Fig. 4. Histological profiles of tibia of 100 mg/kg of MR extract dosing group (D2).

Note that in case of neurectomized tibia showed relatively shortened trabecular bone and relatively narrow cortical bone was found and in case of cortical bone, invasion of connective tissues were also detected. However, these histological changes were decreased in 100mg/kg of MR extract dosing group (D2)

Fig. 5. Histological profiles of tibia of 200 mg/kg of MR extract dosing group (D3).

Note that in case of neurectomized tibia showed relatively shortened trabecular bone and relatively narrow cortical bone was found and in case of cortical bone, invasion of connective tissues were also detected. However, these histological changes were dramatically decreased in 200mg/kg of MR extract dosing group (D3)

1) 경골 지주골량의 변화

정상군의 경우, 오른쪽 경골의 TBV는 $46.27 \pm 3.77\%$ 로 관찰되었으나, 대조군에서는 $21.74 \pm 1.36\%$ 로 관찰되어 정상군에 비해 유의성 있게 ($p < 0.01$) 현저히 감소되었다. D1, D2, D3 군에서 각각 $26.41 \pm 3.71\%$, $32.13 \pm 2.70\%$, $36.18 \pm 4.63\%$ 로 관찰되어 대조군에 비해 유의성 있게 ($p < 0.01$ 또는 $p < 0.05$) 증가되었다 (Table 6).

2) 피질골 두께의 변화

정상군의 경우, 오른쪽 경골의 피질골 두께는 $207.70 \pm 14.65 \mu\text{m}$ 로 관찰되었으나, 대조군에서는 $105.21 \pm 16.15 \mu\text{m}$ 로 관찰되어 정상군에 비해 유의성 있게 ($p < 0.01$) 현저히 감소되었다. D1, D2, D3 군에서 각각 $136.57 \pm 20.01 \mu\text{m}$, $153.36 \pm 17.09 \mu\text{m}$, $172.03 \pm 14.68 \mu\text{m}$ 로 관찰되어 대조군에 비해 유의성 있게 ($p < 0.01$ 또는 $p < 0.05$) 증가되었다 (Table 6).

3) 파골세포의 수적 변화

정상군의 경우, 좌골신경을 절단한 오른쪽 경골의 단위 면적당 파골세포의 수는 $1.61 \pm 0.89 \text{ 개}/\text{mm}^2$ 의

로 관찰되었으나, 대조군에서는 6.60 ± 1.82 개/ 1mm^2 으로 관찰되어 정상군에 비해 유의성 있게 ($p < 0.01$) 증가되었다. D1, D2, D3 군에서 각각 3.60 ± 0.89 개/ 1mm^2 , 3.20 ± 0.45 개/ 1mm^2 , 2.60 ± 1.14 개/ 1mm^2 으로 관찰되어 대조군에 비해 유의성 있게 ($p < 0.01$ 또는 $p < 0.05$) 감소되었다 (Table 6).

Table 6. Histomorphometrical changes of right tibia after sciatic neurectomy and MR extracts administration. TBV, Cortical thickness and Osteoclast cell numbers

Group ID ¹⁾	Histomorphometrical Index		
	TBV ²⁾	Cortical bone thickness ³⁾	Oc N. ⁴⁾
Sham	46.27 ± 3.77	207.70 ± 14.65	1.60 ± 0.89
Control	$21.74 \pm 1.36^{**}$	$105.21 \pm 16.15^{**}$	$6.60 \pm 1.82^{**}$
D1	$26.41 \pm 3.71^{**\#}$	$136.57 \pm 20.01^{**\#}$	$3.60 \pm 0.89^{*\#}$
D2	$32.13 \pm 2.70^{**\#}$	$153.36 \pm 17.09^{**\#}$	$3.20 \pm 0.45^{*\#}$
D3	$36.18 \pm 4.63^{**\#}$	$172.03 \pm 14.68^{**\#}$	$2.60 \pm 1.14^{**\#}$

Remarks : MR, Morindae Radix. Neurectomy was conducted at right sides of hind limb. Histomorphometrical index was detected by automatized analysis image processing (SIS Co., Germany). 1) Group ID was listed in Table 1. 2) TBV (%), trabecular bone volume percentage. 3) Cortical thickness (μm), cross cortical bone thickness. 4) Oc N. (number/ 1mm^2), osteoclast cell number. ** $p < 0.01$ compared to that of sham, * $p < 0.05$ compared to that of sham, # $p < 0.01$ compared to that of control, # $p < 0.05$ compared to that of control. (mean \pm S. D.)

4) 지주골 두께의 변화

정상군의 경우, 좌골신경을 절단한 오른쪽 경골 지주골의 두께는 $35.70 \pm 2.36 \mu\text{m}$ 로 관찰되었으나, 대조군에서는 $23.84 \pm 2.80 \mu\text{m}$ 로 관찰되어 정상군에 비해 유의성 있게 ($p < 0.01$) 감소되었다. D2와 D3 군에서는 각각 32.20 ± 2.39 및 $32.69 \pm 3.26 \mu\text{m}$ 로 관찰되어, 두 군 모두에서 대조군에 비해 유의성 있는 ($p < 0.01$) 지주골 두께의 증가가 인정되었다 (Table 7).

5) 지주골 길이의 변화

정상군의 경우, 좌골신경을 절단한 오른쪽 경골 지주골의 길이는 $1.60 \pm 0.24 \text{mm}$ 로 관찰되었으나, 대조군에서는 $0.36 \pm 0.20 \text{mm}$ 로 관찰되어 정상군에 비해 유의성 있게 ($p < 0.01$) 현저히 감소되었다. D1, D2, D3 군에서 각각 $1.06 \pm 0.20 \text{mm}$, $1.19 \pm 0.17 \text{mm}$, $1.29 \pm 0.12 \text{mm}$ 로 관찰되어 대조군에 비해 유의성 있게 ($p < 0.05$) 증가되었다 (Table 7).

Table 7. Histomorphometrical changes of right tibia after sciatic neurectomy and MR extracts administration. Thickness and length of trabecular bone

Group ID ¹⁾	Histomorphometrical Index	
	Thickness of TB ²⁾	Length of TB ³⁾
Sham	35.70 ± 2.36	1.60 ± 0.24
Control	$23.84 \pm 2.80^{**}$	$0.36 \pm 0.20^{**}$
D1	$29.07 \pm 4.55^{*}$	$1.06 \pm 0.20^{*\#}$
D2	$32.20 \pm 2.39^{*\#}$	$1.19 \pm 0.17^{*\#}$
D3	$32.69 \pm 3.26^{*}$	$1.29 \pm 0.12^{*}$

Remarks : MR, Morindae Radix. Neurectomy was conducted at right sides of hind limb. Histomorphometrical index was detected by automatized analysis image processing (SIS Co., Germany). 1) Group ID was listed in Table 1. 2) Thickness of TB (μm), thickness of trabecular bone. 3) Length of TB (mm), length of trabecular bone. ** $p < 0.01$ compared to that of sham, * $p < 0.05$ compared to that of sham, # $p < 0.05$ compared to that of control. (mean \pm S. D.)

9. 혈중 osteocalcin 함량의 변화

정상군의 경우, 혈중 osteocalcin 함량은 $21.95 \pm 2.03 \text{ng/ml}$ 로 관찰되었으나, 대조군에서는 $36.48 \pm 3.91 \text{ng/ml}$ 로 관찰되어 정상군에 비해 유의성 있게 ($p < 0.01$) 현저히 증가되었다. D1, D2, D3 군에서 각각 $30.55 \pm 1.83 \text{ng/ml}$, $27.89 \pm 2.46 \text{ng/ml}$, $27.28 \pm 2.95 \text{ng/ml}$ 로 관찰되어 대조군에 비해 유의성 있게 ($p < 0.05$) 감소되었다 (Table 8).

Table 8. Changes of serum osteocalcin levels after right tibia sciatic neurectomy and MR extracts administration

Group ID ¹⁾	Serum osteocalcin level
Sham	21.95 ± 2.03
Control	$36.48 \pm 3.91^{**}$
D1	$30.55 \pm 1.83^{**\#}$
D2	$27.89 \pm 2.46^{*\#}$
D3	$27.28 \pm 2.95^{*\#}$

Remarks : MR, Morindae Radix. Neurectomy was conducted at right sides of hind limb. 1) Group ID was listed in Table 1. ** $p < 0.01$ compared to that of sham, * $p < 0.05$ compared to that of sham, # $p < 0.05$ compared to that of Control. (mean \pm S. D., ng/ml)

10. 경골 내 칼슘 함량의 변화

정상군의 경우, 경골내 칼슘 함량은 $61.24 \pm 6.29 \text{mg/g bone}$ 으로 관찰되었으나, 대조군에서는 $39.88 \pm 5.66 \text{mg/g bone}$ 으로 관찰되어 정상군에 비해 유의성 있게 ($p < 0.01$) 감소되었다. D2와 D3 군에서는 각각 47.75 ± 3.34 및 $51.66 \pm 2.13 \text{mg/g bone}$ 으로 관찰되

어, 두 군 모두에서 대조군에 비해 유의성 있는 ($p < 0.05$ 또는 $p < 0.01$) 경골내 칼슘 함량의 증가가 인정되었다 (Table 9).

11. 경골 내 인 함량의 변화

정상군의 경우, 경골내 인 함량은 40.05 ± 8.32 mg/g bone으로 관찰되었으나, 대조군에서는 25.89 ± 4.34 mg/g bone으로 관찰되어 정상군에 비해 유의성 있게 ($p < 0.01$) 감소되었다. D2와 D3 군에서는 각각 30.86 ± 0.53 및 35.42 ± 2.25 mg/g bone으로 관찰되어, 두 군 모두에서 대조군에 비해 유의성 있는 ($p < 0.01$) 경골내 인 함량의 증가가 인정되었다 (Table 9).

Table 9. Changes of bone mineral levels after right tibia sciatic neurectomy and MR extracts administration

Group ID ¹⁾	Bone mineral levels	
	Calcium	Phosphorus
Sham	61.24 ± 6.29	40.05 ± 8.32
Control	$39.88 \pm 5.66^{**}$	$25.89 \pm 4.34^{**}$
D1	$43.63 \pm 4.56^{**}$	$29.08 \pm 1.88^{**}$
D2	$47.75 \pm 3.34^{*#}$	$30.86 \pm 0.53^{*##}$
D3	$51.66 \pm 2.13^{*##}$	$35.42 \pm 2.25^{##}$

Remarks : MR, Morindae Radix. Neurectomy was conducted at right sides of hind limb. 1) Group ID was listed in Table 1. 2) ** $p < 0.01$ compared to that of sham, * $p < 0.05$ compared to that of sham, ## $p < 0.01$ compared to that of control, # $p < 0.05$ compared to that of control. (mean \pm S. D., mg/g bone or %)

고찰

골다공증은 사회의 고령화에 동반하여, 중대한 문제로써 주목받고 있다. 최근 골다공증 환자수는 증가의 一路를 걷고 있으며, 미국에서는 인구 9%인 2,000만명, 일본에서는 척추에 이미 변형이 있는 사람이 4%인 500만명으로 조사되고 있고¹⁶⁾, 우리나라에서도 인구의 고령화에 따라 임상에서 흔히 접하게 되었고, 그에 따른 치료와 예방 및 사회 보건학적 관심이 증가되고 있다^{17,18)}.

골다공증은 그 원인에 따라 그 원인인 기초질환이 보이지 않는 원발성 골다공증과 기초질환이 확실한 속발성 골다공증으로 구분할 수 있는데, 원발성 골다공증에는 폐경, 노령화가 원인인 퇴행성 골다공증과 젊은 사람들에게 보이는 원인불명의 특발성 약년성 골다공증이 있다. 속발성 골다공증은 갑상선기능항진

증, Cushing증후군, 당뇨병, 성선기능저하증의 내분비성 골다공증, 단백결핍, 위절제, 알콜중독 등의 영양장애성 골다공증, 다발성골수종, 악성림파종, 백혈병 등의 혈액계 악성종양성 골다공증, 부동성 골다공증, 골형성부진, Wilsondisease, Menke's병 등의 선천성 골다공증, 스테로이드, 항간질제, 해파린 등 약제에 의한 골다공증, 임신 후 골다공증 등이 있다¹⁶⁾.

서양의학에서 골다공증의 치료에 사용되는 약제는 크게 골흡수 억제제와 골형성촉진제로 나눌 수 있으며, 골흡수억제제는 estrogen, progesterone, calcium, calcitonin, bisphosphonate, vitamine D, thiazide diuretics 등이 있고, 골형성촉진제로 anabolic steroids, fluoride, parathyroid hormone, ipriflavone 등이 있다¹⁹⁾. 이중 서양의학에서 가장 확실한 치료법은 estrogen투여이나 그 부작용으로 자궁내막암과 유방암의 발생율을 높인다고 보고되고 있고²⁰⁾, 이러한 estrogen의 일일 적정사용량도 여전히 연구되어 지고 있는 실정이다²¹⁾.

骨에 대해《素問·宣明五氣篇》²²⁾ “腎主骨”, 《素問·陰陽應象大論》²²⁾ “腎生骨髓”라 하여 腎이 骨과 骨髓를 滋養한다고 하였고, 《素問·痿論》²⁵⁾에 “腎氣熱, 則腰脊不舉, 骨枯而髓乾, 發爲骨痿”, 《素問·痺論》²²⁾ “五藏皆有合病, 久而不去者, 內舍於其合也. 故骨痺不已, 復感於邪, 內舍於腎”라 하여 腎氣, 腎精의 고갈에 의해 현대의 골다공증과 유사한 骨痿, 骨痺의 병변이 발생한다고 하였다.

본 연구에서는 좌골신경 절단 ddy 마우스 골다공증 모델에서 파극천 추출물의 예방효과를 평가하기 위하여 좌골신경 절단 3일 후부터 매일 파극천 추출물을 6주 동안 투여하고, 체중의 변화, 후지 두께의 변화, 좌골신경을 절단한 경골 중량 및 두께의 변화, 골밀도, 골강도, histomorphometrical 변화, 혈중 osteocalcin 농도의 변화, 뼈 내의 칼슘과 인의 함량 및 이들의 함량 비율의 변화를 관찰하였다.

후지 두께의 변화는 신경절단 후 현저한 후지 두께의 감소가 초래되었으며, 이로 인한 양쪽 후지 두께 차이의 증가 역시 인정되었다. 신경절단 후 초래되는 후지의 두께 차이의 변화는 좌골신경 절단에 따른 근육 및 뼈 등의 불용성 위축에 의한 것으로 생각되며, 본 실험의 결과 파극천 추출물의 투여에 의해 이러한 일련의 변화가 용량 의존성으로 경감되었다.

골 중량은 신경절단 수술 후 현저한 감소가 초래된다고 알려져 있다^{12,14,15,23,24)}. 본 실험의 결과 좌골신경을 절단한 쪽의 경골 중량 및 경골의 부위별 두께가 현저히 감소하여 이전의 보고들과 일치하였으며,

이러한 경골의 중량 및 두께의 감소가 파극천 추출물 투여에 의해 용량 의존성으로 경감되었으므로, 파극천 추출물이 신경절단에 의한 불용성 골다공증에 유효한 예방효과를 나타낼 것으로 생각되나, 6주 후에도 완전히 정상 수치로 회복되지 않는 점으로 보아 좀 더 장기적인 투여 또는 다른 약물과의 병용이 요구될 것으로 생각된다.

골밀도는 현재 가장 널리 사용되고 있는 골다공증의 지표로 알려져 있으며, Diez²⁵⁾는 골절이 일어날 수 있는 가장 나쁜 지표가 골밀도의 저하이며, 골밀도를 측정하는 데 있어서 bone densitometry가 가장 정확한 방법이라 하였고, 새로운 골다공증 치료제의 효과를 검색하는데 있어서 가장 중요하고도 정확한 방법이 골밀도의 변화를 관찰하는 것으로 알려져 있다²⁶⁾. 따라서 신경절단 후 현저한 골밀도의 감소가 신경을 절단한 쪽의 경골에서 초래되며, 이로 인해 골다공증의 유발 정도를 파악할 수 있다. 본 연구의 결과 좌골신경을 절단한 모든 실험동물에서 현저한 골밀도의 감소가 초래되었고, 파극천 추출물 투여에 의해 용량 의존성으로 경감되었다.

골강도는 순간적인 외부압력에 대해 뼈의 강도를 수치화 시킨 것으로 골다공증의 평가에 매우 중요한 하나의 지표로 사용되고 있다^{27,28)}. 본 연구에 의하면 현저한 경골 강도의 저하가 신경절단 후 초래되었으나, 이러한 경골 강도의 저하는 파극천 추출물 투여에 의해 용량 의존성으로 경감되었다.

경골조직의 변화에 대해 Weinreb 등²⁹⁾은 신경절단에 의해 초래되는 불용성 골다공증 rat의 경우 신경을 절단한 쪽의 경골에서 현저한 지주골량의 감소와 피질골의 두께 감소가 초래된다고 보고하였다. 본 실험의 결과 신경을 절단한 ddy 마우스에서는 지주골의 길이 및 폭이 현저히 감소했으며, 정상군에 비해 현저한 지주골량의 감소 및 피질골 두께의 감소가 신경을 절단한 쪽의 경골에서 관찰되었다. 이러한 조직학적 또는 histomorphometrical 변화들이 파극천 추출물 투여에 의해 용량 의존성으로 경감되었다.

Osteocalcin은 칼슘과 결합하는 Vit K 의존성 alpha-carboxyglutamic acid 단백질로서³⁰⁾, Bone Gla Protein(BGP)라고도 하며 골과 상아질에 특이적으로 존재한다³¹⁾. 뼈모세포의 활성을 나타내는 데에 가장 민감하고 특이하다고 알려져 있으며, 골아세포에 의해 생성된다³²⁾. 골의 재형성 시 골아세포의 활성이 증가하며, 혈청 중 osteocalcin level이 높아지므로 골생성의 지표로 이용할 수 있다고 알려져 있다^{32,33)}. 좌골신경을 절단한 모든 실험동물에서 현저한 혈중

osteocalcin 함량의 증가가 초래되었고 이러한 혈중 osteocalcin 함량의 증가가 파극천 추출물 투여에 의해 용량 의존성으로 경감되었다.

칼슘은 생체내에 약 1 kg정도 존재하는데 그 중 99.9%는 골격내에 나머지 0.1%는 세포외액 중에서 평형상태를 유지하고 있으며³⁴⁾, 골은 칼슘의 저장창고 역할을 하여 칼슘이 부족하게 되면 유리되어 나와 세포 외 칼슘농도를 유지시킨다³⁵⁾. 이러한 칼슘은 연령이 증가함에 따라 장관에서 칼슘의 흡수가 감소하고, 골다공증이 있는 경우에는 장관에서 칼슘의 흡수율이 더욱 감소하여 체내에 칼슘이 부족하게 되고 칼슘 섭취가 일정수준 이하로 떨어지면 골 소실이 발생하게 된다³⁶⁾. 따라서 신경절단 후 초래되는 뼈내 칼슘의 함량 저하는 하나의 중요한 지표로 이용되고 있다. 좌골신경을 절단한 모든 실험동물에서 현저한 뼈내 칼슘 함량의 감소가 초래되었고, 파극천 추출물 투여에 의해 용량 의존성으로 경감되었다.

인은 모든 세포의 중요한 구성성분이면서 에너지 대사, 근수축, 조직으로의 산소공급 등에 관여하며³⁴⁾, 뼈의 무기질 구성성분의 하나로 골아세포 수를 증가시켜 뼈의 형성을 자극하는 것으로, 신경절단에 의해 유발된 rat 골다공증 시에도 경골 내 인 함량의 감소가 초래된다고 알려져 있다¹⁵⁾. 따라서 경골 내 인 함량의 변화는 신경절단 모델에서 골다공증의 유발 정도를 평가할 수 있는 하나의 중요한 지표가 되고 있다. 좌골신경을 절단한 모든 실험동물에서 현저한 뼈내 인 함량의 감소가 초래되었고, 파극천 추출물 투여에 의해 용량 의존성으로 경감되었다.

이상에서 여러 가지 방법으로 좌골신경 절단으로 유발된 ddy 마우스 골다공증 모델에 대한 파극천 추출물의 예방효과를 관찰하였던 바, 파극천 추출물이 어느 정도의 골다공증에 대한 예방효과를 가지고 있는 것으로 관찰되었으나, 비교적 장기간의 투여로 생각되는 6 주간의 투여 후에도 여전히 정상군에 비해 골다공증이 진행된 점으로 보아 좀더 장기간의 약물 투여 또는 다른 치료 약물과의 병용투여가 필요할 것으로 생각되었고, 파극천 추출물에 대한 유효용량과 치유기간을 설정하기 위한 연구가 진행되어야 할 것으로 생각되었다.

결 론

파극천 추출물의 골다공증에 대한 예방효과를 알아보기 위해 ddy 마우스 골다공증 모델을 사용하여

관찰하였던 바 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 후지의 두께는 신경절단을 실시한 대조군에서 정상군에 비해 유의성 있게 감소되었으며, 양쪽 후지의 두께 차이 역시 대조군에서 정상군에 비해 유의성 있게 증가되었다. 파극천 추출물 투여군에서는 용량의존성으로 대조군에 비해 유의성 있게 경감되었다.

2. 경골의 절대 중량치, 상대 중량치, 두께, 강도, 골밀도, 지주골량, 피질골 두께, 지주골 길이와 두께, 칼슘과 인의 함량은 신경절단을 실시한 대조군에서 정상군에 비해 유의성 있게 감소된 반면, 파극천 추출물 투여군에서는 용량의존성으로 대조군에 비해 유의성 있게 경감되었다.

3. 경골내 단위면적당 파골세포의 수, 혈중 osteocalcin의 함량은 신경절단을 실시한 대조군에서 정상군에 비해 유의성 있게 증가된 반면, 파극천 추출물 투여군에서는 용량의존성으로 대조군에 비해 유의성 있게 경감되었다.

4. 경골내 칼슘 및 인의 비율은 모든 실험군에서 유사한 수치를 나타내었다.

파극천 추출물의 예방효과를 여러 가지 방법으로 관찰하였던 바, 파극천 추출물이 골다공증에 대한 예방효과를 가지고 있는 것으로 사료된다.

참고문헌

1. 대한정형외과협회. 정형외과학. 서울 : 최신의학사. 2000 : 21-26, 152-156.
2. 해리슨 내과학 편찬위원회. 해리슨내과학. 서울 : 정담. 1997 : 2342-2348.
3. Stephen, A.B., Wallace, W.A. The Management of Osteoporosis. Br Editonal Soc of Bone & Joint Surg. 2001 : 83-B(3) : 316-323.
4. 손호영. 골조소증과 그 대책. 월간임상약학. 1986 : 6(10) : 82-86.
5. 한인권. 폐경기 골다공증의 약물 치료. 제12차 대한 내분비학회 추계학술대회. 1993 : 55-61.
6. 강병수, 고운채, 김규열, 김선희, 노승현, 박용기, 서부일, 서영배, 송호준, 신민교, 이영종, 이영철, 임강현, 조수인, 정종길, 주영성, 최호영. 본초학. 서울 : 영림사. 1999 : 549.
7. Peng, S.J., Lu, R.K. and Yu, L.H. Effects of semen Cuscutae, rhizoma Curculiginis, radix Morindae officinalis on human spermatozoan's motility and membrane function in vitro.

- Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi. 1997 : 17 : 145-147.
8. Hsieh, T.C., Lu, X., Guo, J., Xiong, W., Kunicki, J., Darzynkiewicz, Z. and Wu, J.M. Effects of herbal preparation Equiguard on hormone-responsive and hormone-refractory prostate carcinoma cells. mechanistic studies. Int. J. Oncol., 2002 : 20 : 681-689.
9. Sakai, A., Sakata, T., Ikeda, S., Uchida, S., Okazaki, R., Norimura, T., Hori, M., and Nakamura, T. Intermittent administration of human parathyroid hormone (1-34) prevents immobilization-related bone loss by regulating bone marrow capacity for bone cells in ddy mice. J. Bone Miner. Res. 1999 : 14 : 1691-1699.
10. 김근모, 박순달. 녹용 및 육미지황탕가녹용이 백서의 운동억제성 골다공증에 미치는 영향. 한방재활의학과학회지. 1994 : 4 : 23-47.
11. 홍표원. ddy 마우스를 이용한 골다공증 모델에 대한 비교연구. 경산대학교 대학원 생물학과 석사학위논문. 2003 : 1-51.
12. Huuskonen, J., Arnala, I., Olkkonen, H. and Alhava, E. Pamidronate increases trabecular bone mineral density in immobilization osteopenia in male rats. Ann. Chir. Gynaecol. 2001 : 90 : 37-42.
13. Iwamoto, J., Takeda, T., Katsumata, T., Tanaka, T., Ichimura, S., Toyama, Y. Effect of etidronate on bone in orchidectomized and sciatic neurectomized adult rats. Bone. 2002 : 30 : 360-367.
14. Tuukkanen, J., Jalovaara, P. and Vaananen, K. Calcitonin treatment of immobilization osteoporosis in rats. Acta. Physiol. Scand. 1991 : 141 : 119-124.
15. Tarvainen, R., Arnala, I., Olkkonen, H., Lappalainen, R., Nevalainen, T. and Alhava, E. Clodronate prevents immobilization osteopenia in rats. Acta. Orthop. Scand., 1994 : 65 : 643-646.
16. 오까노가즈도시. 골다공증. 광주 : 서광. 2000 : 1, 15.
17. 고석봉, 이광희, 광양수, 이두진, 박윤기, 이승호. 폐경기증상과 양측 난소제거술이 골밀도에 미치는 영향. 대한산부회지. 1994 : 37 : 2037-2046.
18. 변동원, 서교일, 유명희, 김극배. 폐경기 전후 한국여성의 비타민-D 수용체 유전자의 Restriction

- Fragmentation Length polymorphism과 골밀도 및 골표지자의 관계에 대한 고찰. 대한내분비학회지. 1995 : 10 : 249-261.
19. 황정선, 김형준, 이동녕, 서일복. 금작근이 난소적출로 유발된 흰쥐의 골다공증에 미치는 영향. 부인과학회지. 2002 : 15(4) : 17-31.
 20. Amstein. A. R. Regional osteoporosis. Ortop Clin North Am 1972 : 3 : 583
 21. Crandall C. Low-dose estrogen therapy for menopausal women. a review of efficacy and safety. J Womens Health (Larchmt). 2003 Oct : 12(8) : 723-47.
 22. 배병철. 황제내경독해. 서울 : 성보사 2000 : 11-245.
 23. Zeng, Q.Q., Jee, W.S., Bigornia, A.E., King, J.G.Jr., D'Souza, S.M., Li, X.J., Ma, Y.F. and Wechter, W.J. Time response of cancellous and cortical bones to sciatic neurectomy in growing female rats. Bone. 1996 : 19 : 13-21.
 24. Kodama, Y., Dimai, H.P., Wergedal, J., Sheng, M., Malpe, R., Kutilek, S., Beamer, W.G., Donahue, L.R., Rosen, C.R., Baylink, D.J., and Farley, J.R. Cortical tibial bone volume in two strains of mice. effects of sciatic neurectomy and genetic regulation of bone response to mechanical loading. Bone. 1999 : 25 : 183-190.
 25. Diez, F. Guidelines for the diagnosis of osteoporosis by densitometric methods. J. Manipulative Physiol. Ther. 2002 : 25 : 403-415.
 26. Blake, G.M. and Fogelman, I. The role of bone density measurements in the evaluation of new treatments for osteoporosis. Curr. Pharm. Des. 2002 : 8 : 1885-1905.
 27. Bilston, L.E., Little, D.G., Smith, N.C., Williams, P. and Briody, J. Zoledronic acid improves the mechanical properties of normal and healing bone. Clin. Biomech. (Bristol, Avon) 2002 : 17 : 716-718.
 28. Horcajada-Molteni, M.N., Crespy, V., Coxam, V., Davicco, M.J., Remesy, C. and Barlet, J.P. Rutin inhibits ovariectomy-induced osteopenia in rats. J. Bone. Miner. Res. 2000 : 15 : 2251-2258.
 29. Weinreb, M., Rodan, G.A. and Thompson, D.D. Depression of osteoblastic activity in immobilized limbs of suckling rats. J. Bone. Miner. Res. 1991 : 6 : 725-731.
 30. Abadjieva, D.K., 강성길. 녹용약침 자극이 난소적출 흰쥐의 지질 및 골대사에 미치는 영향. 대한한의학회지. 1996 : 17 : 168-177.
 31. 문기현, 김창료. 폐경후 골다공증에서 생화학적 골대사지표. 대한재활의학회지. 1998 ; 22(1) : 9-93.
 32. 한병권, 박원근, 최태환, 신현우, 김선우. 한국인 갱년기 여성의 골밀도 및 호르몬 변화에 대한 연구. 대한내분비학잡지. 1989 : 4 : 21-28.
 33. Durador, E.B., De-Falco, V., Chahade, W.H., Cossermelli, W. and Yoshinari, N.H. Hormonal and biochemical parameters in postmenopausal osteoporosis. Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. Sao. Paul. 1997 : 52 : 60-62.
 34. 이귀녕, 이종순. 임상병리과일. 서울 : 의학문화사. 1996 : 171-422.
 35. 김기수, 이기업, 송영기, 홍성관, 박중열, 김철희. 내분비질환의 진단과 치료. 서울 : 한국의학. 1998 : 1-15.
 36. 하승우. 골다공증의 치료, 골흡수억제제. 경북대학교 내분비-대사내과 골다공증 논문집. 1995 : 51-55.