

右歸飲이 卵巢摘出 白鼠의 骨多孔症에 미치는 影響

원광대학교 한의과대학 부인과학교실
최창민, 이수정, 박경환, 김송백, 조한백

ABSTRACT

Effects of *Woogwiyeum* on the Ovariectomized Rat Model of Postmenopausal Osteoporosis

Chang-Min Choe, Su-Jung Lee, Kyung-Hwan Park,
Song-Baeg Kim, Han-Baek Cho
Department of Oriental Obstetric and Gynecology,
college of Oriental Medicine, Wonkwang University

Purpose : This study is to examine what are the effects of the *Woogwiyeum*(WGY) on the ovariectomized rat model of postmenopausal osteoporosis.

Methods : We divide mice to 3 Group(Sham operated group, control group, WGY treated group) and analyze each serum component.

Results :

1. Body weight in control group showed significant increase in comparison with sham, but that in WGY-treated showed no change in comparison with control.
2. The level of serum albumin, ALP in control group showed significant decrease in comparison with sham. That in WGY-treated was decreased in comparison with control.
3. Trabecular bone area as well as trabecular thickness in control group showed significant decrease in comparison with sham. Those in WGY-treated showed significant increase in comparison with control.
4. Osteoclast number and osteoblast surface in control group showed significant increase in comparison with sham. Those in WGY-treated showed significant decrease in comparison with control.

Conclusion : WGY has shown to be capable of preventing and curing osteoporosis caused by old-aged and postmenopause.

Key words: *Woogwiyeum*(WGY), postmenopause, Osteoporosis

“ 이 논문은 2006년도 원광대학교 교내 연구비 지원에 의하여 연구됨. ”
“This research was supported by Wonkwang Univ. Research Fund. 2006”

I. 緒 論

骨多孔症(Osteoporosis)은 骨의 化學的 造成에는 變化가 없고 單位 容積內의 骨 成分의 減少를 초래하여 輕微한 衝擊에도 쉽게 骨折을 일으킬 수 있는 질환으로 骨代謝의 不均衡으로 인해 骨吸收가 骨形成보다 많아져서 骨密度가 減少하여 발생한다¹⁻⁴⁾. 骨多孔症은 初期에는 外貌나 放射線에서 어떠한 증상도 나타나지 않으며, 척추부위의 鈍痛과 잦은 疲勞感 등의 일반적인 증상만을 호소하다가 점차 進行되면 骨의 變形이나 骨折 및 身長의 減少 등이 나타난다^{2,5)}. 骨多孔症은 原發性和 續發性으로 나눌 수 있으며, 原發性은 閉經 후 estrogen의 급격한 減少로 인하여 骨小柱가 減少하여 주로 척추의 壓迫骨折을 야기하는 閉經後 骨多孔症(type I)과, 70세 이상의 老齡層에서 皮質骨과 骨小柱가 모두 減少하여 大腿骨 頸部の 骨折을 야기하는 老人性 骨多孔症(type II)으로 분류된다. 續發性은 內分泌, 胃腸管 및 膠原質 등의 여러 가지 질환에 이차적으로 수반된다^{2,5)}. 漢의학에서는 비록 骨多孔症이라는 병명은 없지만 尙 等⁶⁻⁹⁾은 그 病因病機와 임상양상으로 볼 때 “骨痿”, “骨枯”, “骨痺”, “骨痛” 등의 範疇에 속한다고 하였고, 腎氣腎精의 盛衰와 骨格의 成長代謝가 밀접한 관계가 있으므로 骨多孔症의 주된 病因病機를 腎虛로 보고 補腎滋腎法을 주된 治法으로 삼고 있다¹⁰⁾.

右歸飲은 明代 張¹¹⁾의 《景岳全書·新方八陣》에 처음 나온 처방이며 溫補腎陽, 填精補髓하는 效能으로 腎陽不足으로 인한 虛勞, 滑精, 腰膝痠軟, 腹痛 등에 사용되어 왔고, 최근에는 면역 증진 효

과¹²⁾와 부신피질機能 회복¹³⁾ 및 갱년기 장애로 나타나는 심혈관질환과 골다공증 예방 효과¹⁴⁾가 있으며, 髓海不足으로 인한 癡呆¹⁵⁾ 등의 퇴행성 질환에도 응용되고 있다.

이에 著者は 腎精의 盛衰가 骨格의 生長과 脆堅을 주관한다는 漢의학적 인식하에 溫補腎陽, 填精補髓하는 右歸飲을 卵巢를 摘出하여 인위적으로 type I 骨多孔症 模型을 유발한 白鼠에 투여하여 血清中的 代謝產物과 大腿骨 近位 骨端部 骨小柱의 變化를 觀察하여 有意性 있는 結果를 얻었기에 報告하는 바이다.

II. 實驗材料 및 方法

1. 材料

1) 動物

骨多孔症을 誘發하는 動物模型은 여러 가지가 알려져 있으며 本 研究에서는 閉經期 以後의 type I 骨多孔症의 模型으로 白鼠의 卵巢摘出 模型을 利用하였다. 本 研究의 type I 骨多孔症 動物模型은 韓國화학연구소에서 분양받은 生後 12주 된 體重 250-300g 정도의 Sprague-Dawley 계 암컷 白鼠를 使用하였다. 動物을 entobar (한림제약) 25 mg/kg을 腹腔內로 注射하여 全身痲醉시킨 다음, 하복부의 털을 제거하고, 포타딘액 (삼일제약)으로 手術部位를 消毒한 후, 無菌操作下에서 兩側 卵巢摘出 手術을 施行하였고, 抗生劑로 펜브렉스 (동아제약) 0.3ml를 腹腔內 注入하여 感染을 防止하였다. 實驗群은 3群으로 나누었으며 各 群은 10마리씩 배정하여 모두 30마리를 使用하였다. 各 群은 開腹手術만을 施行한 sham群(Sham operated group), 開腹手

術을 하여 兩側 卵巢를 除去한 control群 및 兩側 卵巢를 除去하고 右歸飲을 投與한 右歸飲投與群으로 나눴다.

2) 藥材

本 實驗에 使用된 藥材들은 圓光大學 校 附屬益山韓方病院에서 購入하여 良質의 것을 使用하였으며, 그 處方의 構成은 張²⁾의 《景岳全書》에 準하였다.

Prescription of Wooguiyeum(WGY)

韓藥名	生藥名	重量(g)
熟地黃	<i>Rehmanniae Radix</i>	8
山藥	<i>Dioscoreae Rhizoma</i>	8
山茱萸	<i>Corni Fructus</i>	4
枸杞子	<i>Lycii Fructus</i>	8
杜 冲	<i>Eucommiae Cortex</i>	8
肉 桂	<i>Cinnamomi Cortex Spisus</i>	4
附 子	<i>Aconiti Tuber</i>	4
甘 草	<i>Glycyrrhizae Radix</i>	4
總 計		48

3) 檢液의 製造 및 投與

右歸飲 10貼 分量을 증류수 1,500ml와 함께 환저플라스크에 넣고 冷却器를 附着하여 2시간동안 電熱器로 煎湯한 후 3,000rpm에서 20분간 원심분리하고 진공 농축기로 감압, 농축한 후 凍結乾燥器에서 24시간 凍結乾燥하여 건조엑기스 50g을 製造하였다. 右歸飲(10 mg/ml)은 白鼠의 體重 100 g당 0.5 ml를 各 1일 1회 7주간 經口投與하였고, sham群과 control群에는 體重 100 g당 생리식염수 0.5 ml를 右歸飲投與群과 같이 투여하였다.

2. 方法

1) 體重 測定

卵巢摘出 直前과 卵巢摘出 後 7주째 되는 날 전자저울을 使用해 測定하였다.

2) 血液 採取 및 組織標本 製作

血清成分의 變化를 測定하기 위하여 血液은 7주 동안 藥物과 생리식염수를 投與한 후 白鼠를 마취시켜 心臟에서 採血하였다. 血液은 4℃에서 1시간 방치한 후 냉동원심분리기를 利用하여 3,000 rpm에서 15분간 원심분리시켜 血清을 分離하여 血清中 여러 代謝產物 測定에 利用하였다. 組織標本을 제작하기 위하여 희생시킨 白鼠의 大腿骨 주위의 軟部 組織을 外科用 칼과 가위로 제거한 후 大腿骨을 10% formalin 용액에 12시간 동안 고정시켰다. 切取한 뼈를 奪灰하기 위하여 formic acid-formalin 方法으로 10일간 奪灰한 후 4시간 동안 수도물에 水洗하고 통상적인 組織標本 製作 方法에 의하여 파라핀 포매하여 5 μm 두께로 切斷한 후 hematoxylin-eosin (H & E) staining을 施行하여 觀察하였다.

3) 血清中 代謝產物 測定

血清中 代謝產物의 測定을 위한 기기는 Hitachi 747 (Automatic chemistry analyzer, Tokyo Japan)을 使用하였다. 血清中 T₃, T₄ 測定은 Access Chemiluminescent Immunoassay 기기 (Sanofi-Diagnostic pasteur, USA)를 이용하였으며, 測定用 kit와 calibrator 시약은 같은 회사 제품을 使用하였다. 혈청중 estradiol (E₂) 함량은 Immunochem coated tube estradiol-17 beta kit(ICN Biomedical, Inc.)를 利用하여 Radioimmunoassay법에 따라 측정하였으며, Gamma counter (Packard, Auto Gamma 5550)을 利用하여 측정하였다.

4) 大腿骨 組織의 映像分析

Image analyzer system (BMI plus)을 이용하여 기본적으로 H & E 염색된 組織의 slide를 직접 이용하여 骨多孔症에 의한 骨小柱의 소실정도를 映像分析을 통하여 형태계측학적으로 분석하였다. 형태계측학적 검사로 定量的 영상분석기의 digitalizer로 각 骨小柱의 외곽선을 따라 컴퓨터 화면에서 영상의 면적을 자동으로 계산하여 이를 骨小柱의 면적(trabecular bone area)으로 구하였다. 각각의 大腿骨의 近位部에서 成長板의 직하부의 부분중에서 가로변의 길이가 성장판 길이의 약 2/3 정도되는 길이로 하는 기준면적 $0.196304 \times 10n$ ($n=7$) μm^2 인 직사각형 내부의 모든 骨小柱들을 개별적으로 면적을 구한 다음 骨小柱의 개수를 곱하여 骨小柱의 총면적을 구하였으며, trabecular thickness와 trabecular separation도 위와 같은 방법으로 구하였다. 또한 trabecular number, osteoclast number, 및 osteoblast surface를 測定하였다.

5) 統計學的 分析

자료의 통계적 처리는 SPSS를 이용하여 두 군간의 비교는 student t-test를, 세 군간의 비교는 ANOVA를 이용하였으며, 통계적 유의수준은 $P < 0.05$, < 0.01 , < 0.001 이하로 하였다.

III. 實驗成績

1. 體重의 變化

卵巢摘出 7週後의 平均體重은 正常群이 260g인 반면 對照群은 290g으로 유의성있는 增加를 보였다($P < 0.05$). 右歸飲投與群은 對照群에 비해 유의한 차이는

보이지 않았다(Table I).

Table I. Effect of WGY on the body weight(gram) of ovariectomized rats

Groups	No.of Animals	First day	After 7 weeks
Sham (n=10)	10	230	260
Control (n=10)	10	245	290*
WGY (n=10)	10	245	285

Values are Mean \pm Standard Deviation.
Control: Ovariectomized, administration of saline.
: Statistical significance as compared with sham group (: $P < 0.05$).

2. 血清 成分의 變化

1) 血清中 albumin의 含量

血清中 albumin의 含量은 對照群이 3.69 ± 0.32 로 正常群의 4.84 ± 0.48 보다 유의하게 減少하였다 ($P < 0.01$). 右歸飲投與群에 있어서는 3.64 ± 0.41 로 對照群에 비하여 약간 減少하였으나 유의성은 없었다(Table II).

Table II. Effect of WGY on the albumin level of ovariectomized rats

Groups	Albumin (g/dl)
Sham (n=10)	4.84 ± 0.48
Control (n=10)	$3.69 \pm 0.32^{**}$
WGY (n=10)	3.64 ± 0.41

Values are Mean \pm Standard Deviation.
Control: Ovariectomized, administration of saline.
: Statistical significance as compared with sham group (: $P < 0.01$).

2) 血清中 alkaline phosphatase의 活性度

血清中 alkaline phosphatase의 活性度는 對照群이 351.64 ± 45.01 로 正常群의

180.04±26.72보다 유의한 증가를 보였으며 (P < 0.001) 右歸飲 投與群에 있어서는 252.53±43.23로 對照群에 比하여 유의한 減少를 보였다 (P < 0.05)(Table III).

Table III. Effect of WGY on the alkaline phosphatase activity of ovariectomized rats

Groups	Alkaline phosphatase activity (IU/L)
Sham (n=10)	180.04 ± 26.72
Control (n=10)	351.64 ± 45.01 ^{***}
WGY (n=10)	252.53 ± 43.23 [#]

Values are Mean ± Standard Deviation.

Control: Ovariectomized, administration of saline.

^{*}: Statistical significance as compared with sham group (^{***}: P < 0.001).

[#]: Statistical significance as compared with control group ([#]: P < 0.05).

3) 血清中 phosphorus의 含量

血清中 phosphorus의 含量은 對照群이 6.89±1.04로 正常群의 6.75±0.99와 유의한 차이를 보이지 않았으며, 右歸飲 投與群에서는 6.83±1.06으로 對照群과 유의한 차이를 보이지 않았다(Table IV).

Table IV. Effect of WGY on the phosphorus level of ovariectomized rats

Groups	Phosphorus (mg/dl)
Sham (n=10)	6.75 ± 0.99
Control (n=10)	6.89 ± 1.04
WGY (n=10)	6.83 ± 1.06

Values are Mean ± Standard Deviation.

Control: Ovariectomized, administration of saline.

4) 血清中 calcium의 測定

血清中 calcium의 測定値는 對照群인 경우는 10.71±0.72로 正常群의 10.81±0.41과 유의한 차이를 보이지 않았으며, 右歸飲 投與群에 있어서는 10.47±0.91로 對

照群에 比하여 유의한 차이를 보이지 않았다(Table V).

Table V. Effect of WGY on the calcium level of ovariectomized rats

Groups	Calcium (mg/dl)
Sham (n=10)	10.81 ± 0.41
Control (n=10)	10.71 ± 0.72
WGY (n=10)	10.47 ± 0.91

Values are Mean ± Standard Deviation.

Control: Ovariectomized, administration of saline.

5) 血清中 AST, ALT의 測定

血清中 AST 測定値는 對照群인 경우는 289.3±24.1로 正常群의 274.1±25.5와 유의한 차이를 보이지 않았으며, 右歸飲 投與群에 있어서는 221.4±20.6으로 對照群에 比하여 유의한 減少를 보였다 (P < 0.05)(Table VI). 血清中 ALT 測定値는 對照群의 52.8 ± 5.4, 正常群의 54.9 ± 6.4, 右歸飲 投與群의 56.7 ± 5.9로 각 군간에 유의한 차이를 보이지 않았다 (Table VII).

Table VI. Effect of WGY on the AST level of ovariectomized rats

Groups	AST (IU/ℓ)
Sham (n=10)	274.1±25.5
Control (n=10)	289.3±24.1
WGY (n=10)	221.4±20.6 [#]

Values are Mean ± Standard Deviation.

Control: Ovariectomized, administration of saline.

[#]: Statistical significance as compared with control group ([#]: P < 0.05).

Table VII. Effect of WGY on the ALT level of ovariectomized rats

Groups	ALT (IU/ℓ)
Sham (n=10)	54.9 ± 6.4
Control (n=10)	52.8 ± 5.4
WGY (n=10)	56.7 ± 5.9

Values are Mean ± Standard Deviation.

Control: Ovariectomized, administration of saline.

6) 血清中 estrogen의 測定

血清中 estrogen 測定値는 對照群인 경우는 49.4±4.81 (ng/ml)로 正常群의 47.2±4.72 (ng/ml)보다 약간 증가하였으나 통계상의 유의성은 없었으며, 右歸飲 投與群에는 48.1±5.05로 對照群에 比하여 별다른 변화가 없었다 (Table VIII).

Table VIII. Effect of WGY on the estrogen level of ovariectomized rats

Groups	estrogen (ng/ml)
Sham (n=10)	47.2 ± 4.72
Control (n=10)	49.4 ± 4.81
WGY (n=10)	48.1 ± 5.05

Values are Mean ± Standard Deviation.
Control: Ovariectomized, administration of saline.

7) 血清中 triiodothyronine (T₃)의 測定

血清中 triiodothyronine (T₃)의 測定値는 對照群인 경우는 1.31±0.52로 正常群의 1.27±0.48과 유의한 차이를 보이지 않았으며, 右歸飲 投與群에서도 1.35±0.74로 對照群과 유의한 차이를 보이지 않았다 (Table IX).

Table IX. Effect of WGY on the T₃ level of ovariectomized rats

Groups	T ₃ level (ng/ml)
Sham (n=10)	1.27 ± 0.48
Control (n=10)	1.31 ± 0.52
WGY (n=10)	1.35 ± 0.74

Values are Mean ± Standard Deviation.
Control: Ovariectomized, administration of saline.

8) 血清中 thyroxine (T₄)의 測定

血清中 thyroxine (T₄)의 測定値는 對照群이 1.98±0.92으로 正常群의 1.97±0.82와 유의한 차이를 보이지 않았으며, 右

歸飲 投與群에서도 2.11±0.97로 對照群과 유의한 차이를 보이지 않았다 (Table X).

Table X. Effect of WGY on the thyroxine (T₄) level of ovariectomized rats

Groups	T ₄ level (µg/dl)
Sham (n=10)	1.97 ± 0.82
Control (n=10)	1.98 ± 0.92
WGY (n=10)	2.11 ± 0.97

Values are Mean ± Standard Deviation.
Control: Ovariectomized, administration of saline.

3. 大腿骨 近位 骨端部 骨小柱의 變化

1) Trabecular bone area 測定

大腿骨 近位 骨端部 1mm 하방에서의 骨小柱의 면적 (trabecular bone area) 비율변화는 正常群에서는 56.84±9.3%이였으며, 對照群에서는 30.43±7.2%로 유의한 減少를 보였으며 (P < 0.001), 右歸飲 投與群에서는 44.19±7.1로 對照群에 比하여 유의한 增加를 보였다 (P < 0.05) (Table XI).

Table XI. Effect of WGY on the trabecular bone area (%) of the ovariectomized rats

Groups	Trabecular bone area (%)
Sham (n=10)	56.84 ± 9.3
Control (n=10)	30.43 ± 7.2 ^{***}
WGY (n=10)	44.19 ± 7.1 [#]

Values are Mean ± Standard Deviation.
Control: Ovariectomized, administration of saline.
*: Statistical significance as compared with sham group (**: P < 0.001).
#: Statistical significance as compared with control group (#: P < 0.05).

2) Trabecular thickness 測定

大腿骨 近位 骨端部 1mm 하방에서의 骨小柱의 두께 (trabecular thickness)의 변화는 正常群에서는 101.52±8.4µm이였

으며, 對照群에서는 46.48±7.4로 유의한 減少를 보였으며 (P < 0.001), 右歸飲 投與群에서는 70.82±6.1으로 對照群에 比하여 유의한 增加를 보였다 (P < 0.001)(Table XII).

Table XII. Effect of WGY on the trabecular thickness(μm) of the ovariectomized rats

Groups	Trabecular thickness (μm)
Sham (n=10)	101.52 ± 8.4
Control (n=10)	46.48 ± 7.4 ^{***}
WGY (n=10)	70.82 ± 6.1 ^{#*#}

Values are Mean ± Standard Deviation.
Control: Ovariectomized, administration of saline.
*: Statistical significance as compared with sham group (***: P < 0.001).
#: Statistical significance as compared with control group (#*#: P < 0.001).

3) Trabecular number 測定

大腿骨 近位 骨端部 1mm 하방에서의 骨小柱의 數 (trabecular number)의 變化는 正常群에서는 6.92±0.7이었으며, 對照群에서는 6.59±1.1로 유의한 差이는 보이지 않았으며, 右歸飲 投與群에서도 6.45±1.4로 對照群과 유의한 差이는 보이지 않았다(Table XIII).

Table XIII. Effect of WGY on the trabecular number of the ovariectomized rats

Groups	Trabecular number (No/mm)
Sham (n=10)	6.92 ± 0.7
Control (n=10)	6.59 ± 1.1
WGY (n=10)	6.45 ± 1.4

Values are Mean ± Standard Deviation.
Control: Ovariectomized, administration of saline.

4) Trabecular separation 測定

大腿骨 近位 骨端部 1mm 하방에서의 骨小柱의 間격 (trabecular separation)의

變化는 正常群에서는 120.84±21.4μm이었으며, 對照群에서는 161.41±25.1μm로 유의한 增加를 보였다 (P < 0.05). 右歸飲 投與群에서는 108.68±24.4μm로 對照群에 比하여 유의한 減少를 보였다 (P < 0.05)(Table XIV).

Table XIV. Effect of WGY on the trabecular separation of the ovariectomized rats

Groups	Trabecular separation (μm)
Sham (n=10)	120.84 ± 21.4
Control (n=10)	161.41 ± 25.1 [*]
WGY (n=10)	108.68 ± 24.4 [#]

Values are Mean ± Standard Deviation.
Control: Ovariectomized, administration of saline.
*: Statistical significance as compared with sham group (: P < 0.05).
#: Statistical significance as compared with control group (*: P < 0.05).

5) Osteoclast number 測定

大腿骨 近位 骨端部 1mm 하방에서의 骨小柱에서의 osteoclast의 수는 단위 mm당 正常群에서는 0.81±0.3이었으며, 對照群에서는 2.51±0.4로 유의한 增加를 관찰하였다 (P < 0.001). 右歸飲 投與群에서는 1.24±0.4로 對照群에 比하여 유의한 減少를 보였다 (P < 0.01)(Table XV).

Table XV. Effect of WGY on the osteoclast number of the ovariectomized rats

Groups	Osteoclast number (No/mm)
Sham (n=10)	0.81 ± 0.3
Control (n=10)	2.51 ± 0.4 ^{***}
WGY(n=10)	1.24 ± 0.4 [#]

Values are Mean ± Standard Deviation.
Control: Ovariectomized, administration of saline.
*: Statistical significance as compared with sham group (***: P < 0.001).
#: Statistical significance as compared with control group (*#: P < 0.01).

6) Osteoblast surface 測定

大腿骨 近位 骨端部 1mm 하방에서의 骨小柱에서의 osteoblast surface는 正常群에서는 7.42±3.8%이였으며, 對照群에서는 17.84±5.2%로 유의한 增加를 관찰하였다(P < 0.001). 右歸飲 投與群에서는 11.27±4.8%로 對照群에 比하여 유의한 減少를 보였다(P < 0.05)(Table XVI).

Table XVI. Effect of WGY on the osteoblast surface of the ovariectomized rats

Groups	Osteoblast surface (%)
Sham (n=10)	7.42 ± 3.8
Control (n=10)	17.84 ± 5.2 ^{**}
WGY (n=10)	11.27 ± 4.8 [#]

Values are Mean ± Standard Deviation.
 Control: Ovariectomized, administration of saline.
^{*}: Statistical significance as compared with sham group (^{*}: P < 0.001).
[#]: Statistical significance as compared with control group ([#]: P < 0.05).

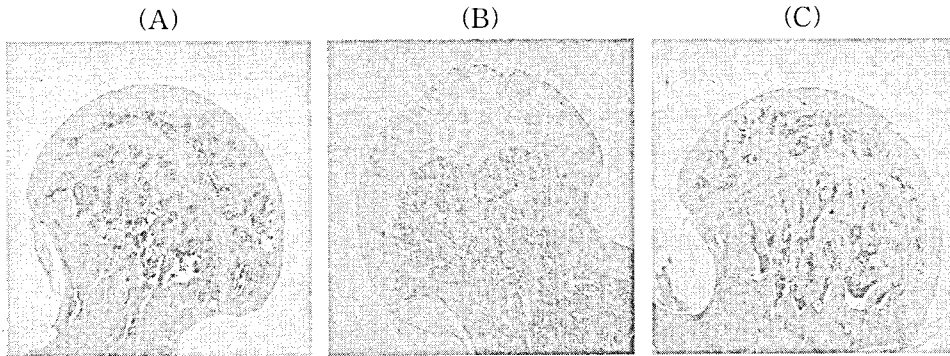


Fig. 1. Schematic representation of the proximal femur including the femoral head and neck in sham-operated group (A), control group (B), and WGY group (C) (magnification, ×10).

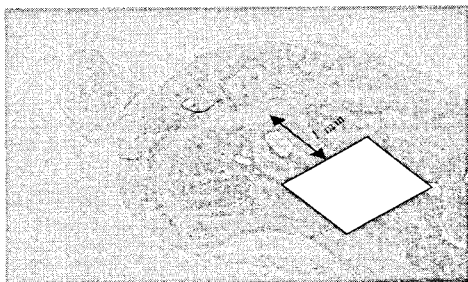


Fig. 2. The sample area within the femoral neck for measurement of trabecular bone variables is depicted by the black lines. It begins 1 mm distal to the growth plate (GP) and extends nearly to the junction of the femoral neck and greater trochanter (GT). (magnification, ×10)

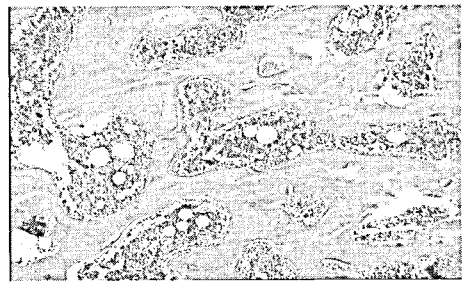


Fig. 3. Schematic representation of the trabecular bone area, thickness, number, and separation in sham-operated group (magnification, ×50). Trabeculae were well developed.

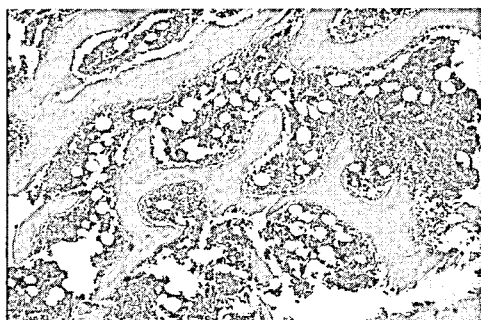


Fig. 4. Schematic representation of the trabecular bone area, thickness, number, and separation in control group (magnification, $\times 50$). Trabeculae were disappeared and showed widening of marrow spaces.

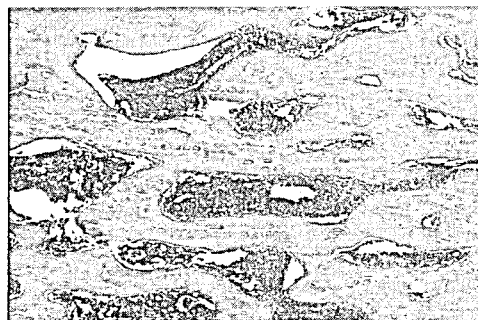


Fig. 5. Schematic representation of the trabecular bone area, thickness, number, and separation in WGY group (magnification, $\times 50$). Trabeculae were developed, but trabeculae were slightly decreased compared to that in the sham-group.

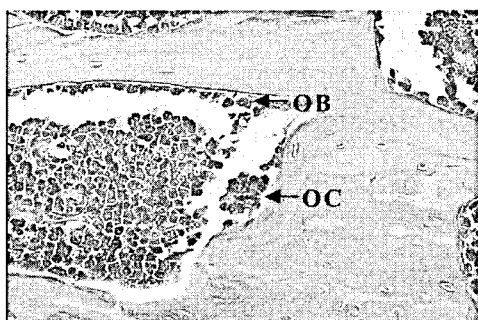


Fig. 6. Schematic representation of the osteoclast number (No/mm) in sham-operated group (magnification, $\times 200$).

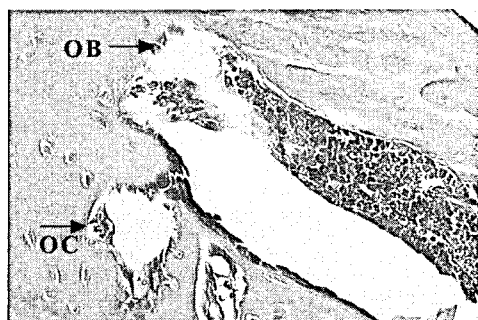


Fig. 7. Schematic representation of the osteoblast surface (%) in sham-operated group (magnification, $\times 200$).

IV. 考 察

骨多孔症은 Fuller¹⁶⁾가 처음으로 骨質量的 減少라고 정의한 이래, Joseph 등¹⁷⁾은 骨質量的 減少로 방사선 소견상 骨減少가 있고, 임상적으로는 아주 경한 외상으로도 骨折이 유발되는 골의 力學的인 衰弱상태라고 정의하였다.

骨多孔症의 진단방법은 칼슘섭취와 영양상태, 신체활동 정도, 흡연력, 月經 및 産科歷, 骨多孔症 혹은 內分泌, 代謝

性 질환의 家族歷 등의 病歷聽取와 腰痛, 身長減少, 脊椎變形, 骨盤骨折같은 임상증상을 토대로 하고, 非侵襲的으로 방사선촬영, 혈액검사, 소변검사, 骨密度 측정 방법과 侵襲的 방법인 骨生檢으로 진단한다. 生化學的 指標에는 骨形成 指標로 혈청알카리성 탈인산효소(serum alkaline phosphatase), 혈청 오스테오칼신, 혈청 제1형 교원질 프로펩타이드 등이 있고, 骨吸收 指標로는 요중 칼슘, 하이드록시프롤린, 테옥시피리딘올린 등

의 검사가 있다¹⁸⁾.

한의학에서는 骨과 骨髓에 관하여 《素問》¹⁹⁾에서 “腎主骨”, “腎者主蛰 封藏之本 精之處也 其華在髮 其充在骨”, “腎生骨髓”, “腎之合骨也”라고 하여, 腎이 骨을 주관하고 있으며, 腎精이 충만해져서 骨髓를 만드는 등 腎이 骨髓의 生長과 서로 密接한 關係를 形成한다고 認識하고 있다. 腎은 精을 藏하고, 精은 髓를 生하며, 髓는 骨을 養하고, 髓가 骨中에 所藏되어 있기 때문에 骨髓라고 부른다. 그래서 腎精이 充足하면 骨髓가 豊富해지고 骨格도 生長하고 堅實해지므로 “腎主骨”이라는 說이 생겨나게 되었다.

右歸飲은 明代 張¹¹⁾의 《景岳全書·新方八陣》에 “此益火之劑也 命門之陽衰陰勝者 宜此方加減主之”라고 처음 記錄된 處方으로 八味丸에서 三瀉藥인 茯苓·牡丹皮·澤瀉를 빼고 枸杞子·杜沖·甘草를 加한 處方이다²⁰⁾. 그 構成藥物의 效能을 알아보면, 熟地黃은 補血滋陰하며, 山藥은 補脾胃·益肺腎하며, 山茱萸는 補益肝腎·澁精하며, 枸杞子는 滋補肝腎·益精明目하며, 杜沖은 補肝腎·強筋骨하며, 甘草는 補脾益氣·調和諸藥하며, 肉桂는 溫中補陽·散寒止痛하며, 附子는 回陽救逆·補火助陽·溫中止痛하므로²¹⁾ 이는 清熱의 效能을 제거하고 補腎의 效能을 증강하여 畏寒肢冷, 陽痿, 滑精, 腰膝痠軟 등을 치료한다²²⁾.

이에 著者는 溫補腎陽·填精補髓의 效能이 있는 右歸飲이 骨多孔症에 미치는 治療機轉을 實驗的으로 究明하고자 煎湯液을 卵巢摘出로 誘發된 제 I형 閉經後 骨多孔症 模型의 白鼠에 經口 投與하고 血清中の 代謝產物과 大腿骨 近位

骨端部 骨小柱의 變化를 觀察하였다.

實驗結果를 살펴보면, 먼저 體重의 變化은 對照群이 正常群에 비하여 有意性 있는 增加를 보였다. Kalu 등²³⁾의 報告에 의하면, 白鼠에서 卵巢를 除去하면 體重이 增加하고, 이때 卵巢 摘除後 estrogen을 投與하면 體重增加가 抑制된다고 하였다. 本 實驗에서 右歸飲 投與群과 對照群에 있어서는 有意性 있는 體重의 變化가 없었다(Table I). 이는 흰 쥐의 個體差異가 크기 때문이라고 思料되며, 右歸飲이 卵巢를 摘出한 白鼠에 對하여 estrogen과 같은 體重增加 抑制效果가 있다고는 期待할 수 없었다.

血清中 albumin의 含量은 對照群이 3.69 ± 0.32 로 正常群의 4.84 ± 0.48 보다 有意하게 減少하였다 ($P < 0.01$). 右歸飲 投與群에 있어서는 3.64 ± 0.41 로 對照群에 비하여 약간 減少하였으나 有意性은 없었다(Table II).

骨多孔症은 검사실 소견에서 血中 칼슘, 인, 副甲狀腺 호르몬은 정상이며, ALP는 대부분 정상이지만 骨折 후에는 약간 增加할 수 있다. 類骨(osteoid)에 칼슘과 인의 無機質化가 충분하지 않아 발생하는 骨軟化症의 경우에는 ALP는 增加하고 血中 칼슘과 인은 減少하고 이차성 副甲狀腺機能亢進症이 나타난다²⁴⁾.

ALP는 肝膽道系 疾患, 骨疾患 등에서 增加하며 간담도 질환에서는 γ -GT, 5'-nucleotidase 등의 增加를 수반하고, 骨疾患으로 인한 ALP增加는 骨新生이 있는 경우에 볼 수 있고, 骨破壞가 주된 질환에서도 增加를 볼 수 있으나 破壞에 수반하여 骨新生이 없는 경우에는 增加하지 않는다²⁵⁾. ALP는 骨芽細胞가 骨形成을 하는 동안 生成되어 그중 일부가

혈중에 분비되는 酵素로서 甲狀腺 機能 亢進症, 副甲狀腺 機能 亢進症, 선단거대 증 등으로 인하여 骨代謝率이 높을 때, 즉 骨吸收와 함께 骨再形成이 활발할 때 농도가 증가하는 骨再形成 活動의 중요한 指標이다^{2,26-29)}. 血清中 alkaline phosphatase의 活性度는 對照群이 351.64±45.01로 正常群의 180.04±26.72보다 유의한 증가를 보였으며 (P < 0.001), 右歸飲 投與群에 있어서는 252.53±43.23으로 對照群에 비해 유의한 減少를 보였다 (P < 0.05) (Table III).

骨의 形成은 有機基質에 無機物이 沈着되는 질서 정연한 반응으로 無機質은 칼슘과 인으로서 이들 이온의 혈장과 細胞外液 농도에 따라 骨의 無機質化 속도에 영향을 준다²⁾.

Phosphorus(燐)는 모든 細胞의 중요한 구성 성분이며 에너지 代謝, 筋收縮, 組織으로 산소 공급 등에 관여한다. 건강 성인의 체내 총 인의 양은 500-800g으로 그중 80-90%는 骨에, 15%는 筋肉에 있다. 저인혈증을 초래하는 상태는 副甲狀腺호르몬 과잉, 비타민D 결핍, 소장의 흡수低下, 세뇨관재흡수 장애, 細胞내 이행이 있고, Al, Ca, Mg을 함유한 제산제를 복용시에도 생긴다. 고인혈증은 副甲狀腺호르몬 결핍, 비타민D 과잉, 성장호르몬 과잉, 骨吸收 항진, 오중 배설 減少, 조직 붕괴항진으로 생긴다. 혈장의 인을 조절하는 기전으로 소장의 흡수, 細胞내외로의 출입, 골로부터의 동원, 신장으로의 배설 등이 있다. 성별에서는 남성보다 여성이 低濃度를 보이거나 여성은 閉經 후에 증가한다. 이것은 estrogen 결핍으로 인한 것으로 이해하고 있다²⁵⁾. 즉 骨吸收시 인은 칼슘과 함께

細胞外液으로 放出되고 有機基質이 吸收되며 骨代謝가 일어나고 있을 때 증가한다²⁾. 血清中 phosphorus의 含量은 對照群이 6.89±1.04로 正常群의 6.75±0.99와 유의한 차이를 보이지 않았으며, 右歸飲 投與群에서는 6.83±1.06으로 對照群과 유의한 차이를 보이지 않았다 (Table IV).

칼슘은 生體內에 약 1kg 정도 존재하는데, 그중 99.9%는 뼈에 나머지 0.1%는 細胞外液 중에서 평형상태를 유지하고 있다. 細胞내 칼슘은 細胞外液의 약 1/1000 정도를 유지하며 細胞 相互作用, 血液凝固, 神經傳達, 筋收縮, 호르몬 刺戟傳達 등 중요한 機能을 한다. 혈중 칼슘의 절반은 알부민과 결합하고 나머지는 이온화 칼슘으로 生理機能에 관여한다. 혈중 칼슘은 장관의 消化吸收, 骨代謝 및 細尿管의 再吸收로 제어되는데, 이에 관여하는 호르몬은 副甲狀腺호르몬, 칼시토닌, 비타민D 등이다. 副甲狀腺 機能低下나 腸의 吸收不全, 칼슘 腎臟排泄이 증가시 저칼슘혈증이 나타난다. 고칼슘혈증은 細胞外液 분획에 칼슘 농도 조절계의 능력을 넘는 過剩 칼슘 流入이 있는 경우나 副甲狀腺, 骨, 腎臟에서 칼슘 농도 조절계 자체에 이상이 있을 때 생긴다. 즉 副甲狀腺機能 亢進症, 비타민D 중독, 칼슘 장내 吸收增加, 악성 종양이나 골의 급격한 파괴시 칼슘이 증가한다. 卵巢摘出으로 인한 骨交替率의 증가가 骨質의 減少를 招來하여 血中 칼슘 上昇을 가져오게 하므로³⁰⁾ 血中の calcium의 濃度變化는 骨吸收와 關聯이 있다. 血清中 calcium의 測定値는 對照群인 경우는 10.71±0.72로 正常群의 10.81±0.41과 유의한 차이를 보이지 않았으며, 右歸飲 投與群에 있어서는 10.47±0.91로 對照群에 비

하여 유의한 차이를 보이지 않았다 (Table V).

AST(aspartate aminotransferase)와 ALT(alanine aminotransferase)의 활성치 증가는 細胞 障礙 정도와 비교적 상관성이 좋으며 다른 血中 流出 酵素에 비하여 예민하게 변동한다. aminotransferase는 어떤 組織에도 존재하며 組織에 障礙가 생기면 혈중으로 유출되어 血清 酵素活性은 增加한다. 그러나 酵素의 분자량이 커서 장애를 받은 細胞에서 血流로 이행하는데 해부학적으로 障礙를 받는다. 그러므로 組織에 농도가 현저하게 높고, 血中으로 流出이 쉬운 血行構造를 갖고 있는 心筋, 肝, 筋肉, 血球에 障礙가 있으면 血清 酵素活性은 增加하지만 다른 臟器에 손상이 있으면 거의 增加하지 않는다²⁵⁾. 卵巢摘出 白鼠의 血清 ALP의 增加가 骨에서 유래한 것인지 肝膽道系에서 유래한 것인지 알아보고, 右歸飲은 어떠한 影響을 미치는지 觀察하기 위하여 血清中 AST와 ALT를 측정하였다.

血清中 AST 測定値는 對照群인 경우는 289.3±24.1로 正常群의 274.1±25.5와 유의한 차이를 보이지 않았으며, 右歸飲 投與群에 있어서는 221.4±20.6으로 對照群에 비하여 유의한 減少를 보였다 (P < 0.05)(Table VI). 血清中 ALT 測定値는 對照群의 52.8 ± 5.4, 正常群의 54.9 ± 6.4, 右歸飲 投與群의 56.7 ± 5.9로 각 구간 유의한 차이를 보이지 않았다(Table VII).

이 結果는 卵巢切除 白鼠의 血清 total ALP의 增加가 肝膽道系에서 유래한 것이 아님을 시사하며, 또한 右歸飲은 肝에 對해 毒性作用이 없음을 나타내는 것으로 思料된다.

右歸飲이 卵巢切除 白鼠의 estrogen에 미치는 影響에 대하여 알아보기 위하여 血清中 estradiol(E₂)을 測定하였다. 血清中 estrogen 測定値는 對照群인 경우는 49.4±4.81 (ng/ml)로 正常群의 47.2±4.72 (ng/ml)보다 약간 增加하였으나 통계상의 有意성은 없었으며, 右歸飲 投與群에 있어서 48.1±5.05로 對照群에 비하여 별 다른 변화가 없었다(Table VIII). 이는 卵巢切除 후 血清 estrogen이 顯著하게 減少하였다고 報告한 研究들^{31,32)}과는 差異를 보이는 結果로 追加的인 研究가 必要할 것으로 思料된다.

甲狀腺 호르몬에는 T₄(thyroxine)와 T₃(triiodothyronine)의 2 종류가 있는데 정상인의 T₄는 100% 甲狀腺에서 생성되는데 대하여 T₃는 약 20-30%만이 甲狀腺에서 생성되고 나머지 70-80%는 말초 조직에서 T₄로부터 T₃로 轉換된다²⁵⁾. 甲狀腺機能亢進症에서는 甲狀腺호르몬의 過剩分泌에 의하여 骨形成과 骨吸收가 亢進하여 骨代謝回轉이 加速되지만, 骨吸收가 骨形成을 능가하기 때문에 骨量이 減少하여 骨多孔症이 생긴다. 甲狀腺 호르몬이 骨密度를 減少시키는 機轉은 甲狀腺 호르몬이 직접 骨吸收에 作用하여 血液內로 calcium分泌를 增加시키는 것이며 甲狀腺 호르몬에 의한 破骨細胞의 骨吸收 作用은 骨芽細胞가 媒介하는 것으로 알려져 있다^{33,34)}.

이에 著者는 右歸飲의 甲狀腺 호르몬과의 상관관계를 알아보고자 右歸飲이 甲狀腺호르몬 유리에 미치는 影響을 관찰하였다. 血清中 T₃의 測定値는 對照群인 경우는 1.31±0.52로 正常群의 1.27±0.48과 유의한 차이를 보이지 않았으며, 右歸飲 投與群에서도 1.35±0.74로

對照群과 유의한 차이를 보이지 않았다 (Table IX). 血清中 T_4 의 測定値는 對照群이 1.98 ± 0.92 로 正常群의 1.97 ± 0.82 와 유의한 차이를 보이지 않았으며 右歸飲 投與群에서도 2.11 ± 0.97 로 對照群과 유의한 차이를 보이지 않았다 (Table X).

骨多孔症은 骨皮質(cortical bone)이 얇아지고 骨小柱(trabecula)의 수량과 크기가 減少되어 骨의 弱화를 일으킨다⁵⁾. 右歸飲의 투여시 骨多孔症 유발 억제 및 治療效果 檢證의 또 다른 方法으로 骨의 變形을 脫灰化, 즉 骨의 hematoxyline과 eosin染色을 利用한 組織檢査를 施行하여 大腿骨 近位 骨端部 骨小柱의 變化를 觀察하였다 (Fig. 1, 2).

大腿骨 近位 骨端部 1mm 하방에서의 骨小柱의 면적 (trabecular bone area) 비율변화는 正常群에서는 $56.84 \pm 9.3\%$ 이었으며, 對照群에서는 $30.43 \pm 7.2\%$ 로 유의한 減少를 보였으며 ($P < 0.001$), 右歸飲 投與群에서는 44.19 ± 7.1 로 對照群에 比하여 유의한 增加를 보였다 ($P < 0.05$) (Table). 骨小柱의 두께 (trabecular thickness)의 변화 역시 正常群에서는 $101.52 \pm 8.4\mu\text{m}$ 이었으며, 對照群에서는 46.48 ± 7.4 로 유의한 減少를 보였으며 ($P < 0.001$), 右歸飲 投與群에서는 70.82 ± 6.1 로 對照群에 比하여 유의한 增加를 보였다 ($P < 0.001$) (Table, Fig. 3, 4, 5). 이상에서 卵巢 摘出한 白鼠에서 骨小柱의 용적이 減少한다는 기존의 보고와 일치하였고^{35,36)} 더불어 右歸飲의 투여가 骨吸收로 인한 骨密度 低下를 억제하여 骨多孔症의 유발억제하는 효과를 알 수 있었다. 그런데 骨小柱의 數 (trabecular number)의 변화는 正常群에서는 6.92 ± 0.7 이었으며, 對照群에서는

6.59 ± 1.1 로 유의한 차이는 보이지 않았으며, 右歸飲 投與群에서도 6.45 ± 1.4 로 對照群과 유의한 차이는 보이지 않았다 (Table X III).

骨小柱의 간격 (trabecular separation)의 변화는 正常群에서는 $120.84 \pm 21.4\mu\text{m}$ 이었으며, 對照群에서는 $161.41 \pm 25.1\mu\text{m}$ 로 유의한 增加를 보였다 ($P < 0.05$). 반면에 右歸飲 投與群에서는 $108.68 \pm 24.4\mu\text{m}$ 로 對照群에 比하여 유의한 減少를 보였다 ($P < 0.05$) (Table X IV, Fig. 3, 4, 5).

骨小柱에서의 osteoclast의 수는 단위 mm당 正常群에서는 0.81 ± 0.3 이었으며, 對照群에서는 2.51 ± 0.4 로 유의한 增加를 관찰하였다 ($P < 0.001$). 右歸飲 投與群에서는 1.24 ± 0.4 로 對照群에 比하여 유의한 減少를 보였다 ($P < 0.01$) (Table X V, Fig. 6). 骨小柱에서의 osteoblast surface는 正常群에서는 $7.42 \pm 3.8\%$ 이었으며, 對照群에서는 $17.84 \pm 5.2\%$ 로 유의한 增加를 관찰하였다. 右歸飲 投與群에서는 $11.27 \pm 4.8\%$ 로 對照群에 比하여 유의한 減少를 보였다 ($P < 0.05$) (Table X VI, Fig. 7).

以上の 研究結果를 볼 때 右歸飲 抽出物의 生化學的 成分이나 主 效能因子들이 아직 밝혀지지 않았으나 血清中 alkaline phosphatase 活性度の 減少, 骨端部 骨小柱의 面積比率 및 骨小柱의 두께의 增加, 骨小柱의 간격 減少, 破骨細胞의 減少 등을 觀察하여 右歸飲 抽出물이 type I 骨多孔症에 有效한 作用을 하고 있음을 증명하였고, 앞으로 右歸飲을 臨床에서 type I 骨多孔症의 豫防 및 治療에 活用할 수 있을 것으로 思料된다.

V. 結 論

右歸飲이 卵巢摘出로 誘發된 type I 骨多孔症 白鼠에 미치는 影響을 연구한 結果 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. 卵巢摘出 後의 平均體重은 正常群에 비해 對照群이 유의성있는 增加를 보인 반면, 右歸飲 投與群은 對照群에 比하여 유의한 차이를 보이지 않았다.
2. 血清中 albumin의 含量은 正常群에 비해 對照群이 유의하게 減少한 반면, 右歸飲 投與群은 對照群에 比하여 약간 減少하였으나 유의성은 없었다.
3. 血清中 alkaline phosphatase의 活性度는 正常群에 비해 對照群이 유의성있는 增加를 보인 반면, 右歸飲 投與群은 對照群에 比하여 유의한 減少를 보였다.
4. 血清中 phosphorous 含量은 對照群이 正常群과 有意한 差異를 보이지 않았으며, 右歸飲 投與群에서도 對照群에 비해 有意한 差異를 보이지 않았다.
5. 血清中 calcium 測定値는 對照群이 正常群에 비해 有意한 差異를 보이지 않았으며, 右歸飲 投與群도 對照群에 비해 有意한 差異를 보이지 않았다.
6. 血清中 AST의 測定値는 對照群이 正常群에 비해 有意한 差異를 보이지 않은 반면, 右歸飲 投與群은 對照群에 비해 有意한 減少를 보였다. 血清中 ALT의 測定値는 각 群間에 有意한 差異를 보이지 않았다.
7. 血清中 estradiol(E₂)의 測定値는 對照群이 正常群에 비해 若干 증가하였으나 有意성은 없었으며, 右歸飲 投與群은 對照群에 비해 別다른 變化가 없었다.
8. 血清中 T₃의 測定値는 對照群이 正常群에 비해 有意한 差異를 보이지 않았으며, 右歸飲 投與群도 對照群과 有意한 差異를 보이지 않았다.
9. 血清中 T₄의 測定値는 對照群이 正常群에 비해 有意한 差異를 보이지 않았으며, 右歸飲 投與群도 對照群과 有意한 差異를 보이지 않았다.
10. 大腿骨 近位 骨端部 1 mm 下方에서 의 骨小柱 面積 比率變化는 對照群이 正常群에 비해 有意한 減少를 보인 반면, 右歸飲 投與群에서는 對照群에 비해 有意한 增加를 보였다.
11. 大腿骨 近位 骨端部 1 mm 下方에서 骨小柱의 두께 變化는 對照群에서 正常群보다 有意한 減少를 보인 반면, 右歸飲 投與群에서는 對照群에 비해 有意한 增加를 보였다.
12. 大腿骨 近位 骨端部 1 mm 下方에서 의 骨小柱의 數의 變化는 對照群이 正常群에 비해 有意한 差異를 보이지 않았으며, 右歸飲 投與群도 對照群에 비해 有意한 差異를 보이지 않았다.
13. 大腿骨 近位 骨端部 1 mm 下方에서 의 骨小柱 間隔變化는 對照群이 正常群에 비해 有意하게 增加한 反面, 右歸飲 投與群은 對照群에 비해 有意한 減少를 보였다.
14. 大腿骨 近位 骨端部 1 mm 下方에서 의 骨小柱의 破骨細胞의 數는 對照群이 正常群에 비해 有意하게 增加한 反面, 右歸飲 投與群은 對照群에 비해 有意한 減少를 보였다.
15. 大腿骨 近位 骨端部 1 mm 下方에서

의 骨小柱의 骨芽細胞 面積은 對照群이 正常群에 비해 有意하게 增加한 反面, 右歸飲 投與群은 對照群에 비해 有意한 減少를 보였다.

以上の 研究結果는 右歸飲이 卵巢摘出로 誘發된 type I 骨多孔症 白鼠에서 血清中 alkaline phosphatase 活性度の 減少, 骨端部 骨小柱의 面積比率 增加, 骨小柱의 두께의 增加, 骨小柱의 間격 減少, 破骨細胞의 減少 등을 나타내므로 右歸飲 抽出物이 閉經期 후 女性의 骨多孔症의 豫防 및 治療에 臨床的으로 活用할 수 있을 것으로 思料된다.

□ 투 고 일 : 2006년 10월 27일

□ 심 사 일 : 2006년 10월 30일

□ 심사완료일 : 2006년 11월 06일

參考文獻

1. 대한골대사학회. 骨多孔症. 서울: 서흥출판사. 2000; 1. 61, 19-21, 28-32
2. 해리슨번역편찬위원회. HARRISON 'S내과학. 서울: 정담출판사. 1997 : 2310-2348
3. 韓醫婦人科學 教材編纂委員會. 韓醫婦人科學(上). 서울: 정담출판사. 2002: 240
4. 대한산부인과학회. 부인과학(제3판). 서울: 칼빈서적. 1997: 716-758.
5. 대한정형외과학회. 정형외과학. 서울: 최신의학사. 1997: 15-19, 133-135
6. 강성길, 박영배, 안현석. 骨多孔症의 침구치료에 대한 문헌적 고찰. 대한침구학회지. 1995; 11(2): 171-189
7. 한정우, 육태환. 수종의 한약재와 보

- 골탕이 흰쥐의 실험적 骨多孔症에 미치는 영향. 대한침구학회지. 2001; 18(6): 188-205
8. 김희진, 이태균. 閉經期骨多孔症에 관한 문헌적 고찰. 대한한방부인과학회지. 1998; 11(1): 131-148
9. 金鍾桓. 骨多孔症에 관한 文獻的 考察 (주로 最近 韓醫學的 臨床 및 實驗論文을 中心으로). 大韓針灸學會誌. 1998; 15(2): 437-454
10. 김완희, 김광중. 臟象學의 理論과 臨床. 서울: 一中社. 1996; 54
11. 張介賓. 景岳全書(下). 서울: 大星文化社. 1988; 416-417.
12. 이광석. 右歸飲의 면역 증진 효과. 원광대학교대학원 박사학위논문. 2003.
13. 김영목 등. 右歸飲이 Hydrocortson에 투여로 유발된 가토부신피질기능저하에 미치는 영향. 동의병리학회지. 1989; 4: 142-159
14. 박종철 등. 歸飲과 右歸飲이 卵巢摘出 白鼠의 性호르몬과 脂質 및 骨代謝에 미치는 影響. 大韓韓方婦人科學會誌. 1995; 8(1): 1-27
15. 許沛虎. 中醫腦病學. 北京. 中國醫藥科技出版社. 1996; 10-23, 139, 461-463
16. Fuller Albright. Osteoporosis. Ann Intern Med. 1947; 27: 861-882
17. Joseph M. Lane, Vincent J. Vigorita. Current concepts review osteoporosis. J. Bone and Joint Surg. 1983; 65-A(2): 274-278
18. 장중호. 골다공증. 서울: 삶과꿈. 1999; 23-127
19. 楊維傑. 內經素問譯解. 서울: 大星文化社. 1990 : 269, 328, 329, 330, 337.

- 338, 399, 1990.
20. 尹用甲. 東醫方劑와 處方解說. 서울: 醫聖堂. 1998: 375
21. 辛民教. 臨床本草學. 서울: 永林社. 1997: 172-175, 185-186, 209-210, 248-254, 260-263, 274-275, 298-304, 308-312
22. 尹吉榮. 東醫方劑學. 서울: 癸丑文化社. 1971: 143
23. Kalu DN. The ovariectomized rat model of postmenopausal bone loss. *Bone Miner.* 1992: 447-452
24. 전국의과대학교수 역. 오늘의 진단 및 치료. 서울: 도서출판 한우리. 1999: 1217-1220
25. 이귀녕, 권오현. 임상병리파일. 서울: 의학문화사. 2000: 218-219, 328-337, 432-436, 425-430, 578-584
26. 김덕윤. 골형성의 생화학적 표지자. 대한골대사학회지. 1994; 1(1): 233-239
27. Farley JR. et al. Specific activity of skeletal Alkaline Phosphatase in human osteoblast line cells regulated by phosphate, phosphate esters, and phosphate analogs and release of Alkaline Phosphatase activity inversely regulated by calcium. *J Bone Miner res.* 1994; 9(4): 497-508
28. Rodan GA. Introduction to bone biology. *Bone.* 1992; 13: S3-6
29. Garnero P, Delmas PD. Assessment of the serum levels of bone alkaline phosphatase with a new immunoradiometric assay in patients with metabolic bone disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993; 77(4): 1046-53
30. Yeh JK, Aloia JF, Barilla ML. Effects of 17 β -estradiol replacement and treadmill exercise on vertebral and femoral bones of the ovariectomized rat. *Bone Miner.* 1994; 24(3): 223-234
31. Linda S. et al. Relative contributions of aging and estrogen deficiency to postmenopausal bone loss. *N Engl J Med.* 1984; 311: 1273-1275
32. Chow J. et al. Estrogen maintains trabecular bone volume in rats not only by suppression of bone resorption but also by stimulation of bone formation. *J Clin Invest.* 1992; 89: 74-78
33. Mundy GR. et al. Direct stimulation of bone resorption by thyroid hormones. *J Clin Invest.* 1976; 58(3): 529-534
34. Britto JM. et al. Osteoblasts mediate thyroid hormone stimulation of osteoclastic bone resorption. *Endocrinology.* 1994; 134(1): 169-176
35. Mosekilde L, Danielsen CC, Knudsen UB. The effect of aging and ovariectomy on the vertebral bone mass and biomechanical properties of mature rats. *Bone.* 1993; 14(1): 1-6
36. Thomsen JS. et al. Stochastic simulation of vertebral trabecular bone remodeling. *Bone.* 1994; 15(6): 655-666