

鹿角이 난소적출로 유발된 흰쥐의 골다공증 치료효과에 미치는 영향

황정수¹, 서부일¹, 박지하¹, 노성수¹, 김미려¹, 김승모¹, 구진숙^{2*}

1 : 대구한의대학교 한의학과

2 : 부부한의원

Effect of Cervi Cornu On treatment of Osteoporosis in Ovariectomized Rats

Jeong-Soo Hwang¹, Bu-Il Seo¹, Ji-Ha Park¹, Seong-Soo Roh¹,
Mi-Ryeo Kim¹, Seong-Mo Kim¹, Jin-Suk Koo^{2*}

1 : Department of Oriental Medicine, Daegu Haany University, Gyeongbuk, Korea

2 : Couple Oriental Medical Hospital

ABSTRACT

Objectives : The present study has been undertaken to investigate the effects of Cervi Cornu on treatment of osteoporosis in ovariectomized rats.

Method : In this experiment, the rats were ovariectomized. Rats were administered by Cervi Cornu. The levels of bone mineral density, osteocalcin, ALP, calcium, phosphorus in serum, calcium, phosphorus, deoxypyridinoline in urine, ash weight of bone, body weight and uterus weight were measured.

Results :

1. The levels of fibula-tibial bone mineral density were significantly increased in comparison with OVX group at 8 weeks in Cervi Cornu group.
2. The levels of serum osteocalcin showed significant decrease in comparison with OVX group at 4 weeks in Cervi Cornu group. The levels of serum ALP and phosphorus showed significant decrease in comparison with OVX group at 4, 8 weeks in Cervi Cornu group. The levels of serum calcium showed significant increase in comparison with OVX group at 4, 8 weeks in Cervi Cornu group.
3. The levels of urine calcium, phosphorus and deoxypyridinoline showed significant decrease in comparison with OVX group in Cervi Cornu group.
4. The levels of fibula-tibial ash weight showed significant increase in comparison with OVX group in Cervi Cornu group.
5. The levels of body weight were significantly decreased in comparison with OVX group at 4, 8 weeks in Cervi Cornu group.
6. The levels of uterus weight were significantly increased in comparison with OVX group in Cervi Cornu group.

Conclusion : Reviewing these experimental results, it appeared that Cervi Cornu had efficacy on treatment of osteoporosis.

Key Words : Cervi Cornu, treatment of osteoporosis, ovariectomized rats.

* 교신저자 : 구진숙, 부부한의원.

· Tel : 054-853-5511 · koojskbh@hanmail.net

· 접수 : 2010년 4월 19일 · 수정 : 2010년 6월 4일 · 채택 : 2010년 6월 22일

緒 論

鹿角은 사슴과의 梅花鹿 *Cervus nippon* Temminck 또는 馬鹿 *Cervus elaphus* Linnaeus, 및 同屬 近緣動物의 이미 骨化된 角이나 혹은 骨質化된 老角이 自然脫落된 것인데^{1,2,3,4}, 「主惡創癰腫 逐邪惡氣留血在陰中」이라고 처음으로 神農本草經 上品⁵에 기록되었으며, 주로 溫腎陽, 行血消腫, 強筋骨하는 효능을 지니고 있어서, 주로 陽痿, 腰脊冷痛, 遺精, 虛勞內傷, 乳癰初起, 陰疽瘡瘍, 瘀血腫痛 등의 증상에 많이 활용되어 왔다^{1,2,3,4}.

골다공증은 2007년 기준으로 우리나라 전체 인구 중에서 유병율이 약 1%에 이르는 질환이다⁶. 우리나라 국민이 매우 많이 앓고 있는 질환인 골다공증은 골의 강도를 약화시켜서 골절의 위험성을 증가시키는 질환인데, 골량의 감소와 미세구조의 이상을 지니고 있어서, 결과적으로 뼈가 약해져서 부러지기 쉬운 상태가 되는 전신적 질환이다⁷. 이 골다공증은 나이가 많은 여성이나 남성에게 매우 중요한 건강 문제가 되고 있다⁸. 골다공증은 폐경 후에는 골밀도 및 골강도의 감소가 급격히 진행되기 때문에⁹, 특히 여성의 폐경기 이후에 골다공증이 많이 나타나며¹⁰, 또한 노화와 연계된 자연적인 현상으로 연령증가에 비례하여 발병률이 상승되는 대표적이 질환으로¹¹, 수명의 증가로 인하여 노인들에게서 골다공증의 비율이 높아지고 있다¹². 그런데, 골다공증으로 진행되는 것을 차단하기가 쉽지 않고, 골다공증으로 인하여 발생하는 골절 때문에 심각한 정신적, 육체적 장애와 개인 및 사회 경제적 손실을 가져오게 되므로, 골다공증을 치료하는 것 못지않게 골다공증에 걸리지 않도록 예방하는 것이 매우 중요하다¹⁰. 이러한 원인으로 인하여 골다공증의 예방과 치료를 위한 한의학 적 방법이 다양하게 시도되고 있다.

골다공증과 가장 유사한 표현을 찾아보면, 《黃帝內經》^{13,14}에서 骨痺와 骨痿를 찾을 수 있으며, 그 외에도 虛勞나 虛痺, 骨寒, 骨熱, 骨虧, 骨枯, 骨痛 등의 질환을 골다공증의 범주에 포함시킬 수 있을 것이다¹⁵. 따라서, 저자는 補腎助陽시키고 強筋骨하는 효능이 있는 鹿角이 골다공증 치료에도 적용될 수 있을 것으로 생각하여, 鹿角의 물 추출물이 난소 적출로 유발된 흰쥐의 골다공증에 대한 치료효과를 동물실험을 통하여 검증하고자 하였다.

인위적으로 卵巢가 切除된 흰쥐에서의 骨消失은 閉經期의 여성과 비슷한 양상을 나타내므로¹⁶, 저자는 흰쥐의 난소적출로 골다공증을 유도한 Salville의 방법¹⁷을 따라서 난소를 제거한 흰쥐에 골다공증을 유발한 다음, 鹿角의 물 추출물을 투여하여 척추골, 대퇴골, 비골경골의 골밀도에 미치는 영향, 혈청 중 osteocalcin 함

량, alkaline phosphatase 활성도, calcium 함량, phosphorus 함량에 미치는 영향, 뇨 중 무기성분의 변화, deoxypyridinoline 함량에 미치는 영향, 골의 회분 무게에 미치는 영향, 체중 변화에 미치는 영향, 자궁 무게에 미치는 영향을 측정할 결과, 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

實 驗

1. 材 料

1) 藥 材

本 實驗에 사용한 馬鹿 *Cervus elaphus* Linnaeus, 을 基源動物로 하는 鹿角(계림약업사(대구), 한국산)은 대구한의대학교 본초학교실에서 검증한 후에 精選處理하여 사용하였다.

2) 動 物

건강한 Sprague-Dawley계 雌性 흰쥐를 固形飼料(삼양사)로 사육하다가 240g 이상이 되었을 때 수술하였다.

2. 方 法

1) 檢液의 調製

鹿角 각 100g에 증류수 1,300cc를 가하고 냉각관을 장치하여 直火 위에서 3시간 30분 동안 가열(대웅약탕기, 한국), 추출, 여과한 후 100cc로 감압 농축하여 최초의 鹿角 물 추출액을 얻었다. 이와 같은 방법으로 鹿角 추출물을 얻어서 실험에 이용하였다.

2) 骨多孔症의 誘發

手術은 卵巢를 切除하지 않고 단지 등 부위의 皮膚만 切開하여 開腹한 群(sham-operation, 이하 Sham群), 등 부위의 皮膚를 切開하여 양쪽의 卵巢를 제거한 群(ovariectomized group, 이하 OVX群) 및 등 부위의 皮膚를 切開하여 양쪽의 卵巢를 제거하고 6주 후부터 鹿角을 투여한 群(Cervi Cornu group, 이하 CC群)으로 나누었다. 마취는 pentobarbital sodium(entobal, 한림제약)으로 마취(50mg/kg/BW, i.p.)한 다음 實施하였으며, 모든 쥐는 手術한 다음부터 精製水를 食水로 供給하였다.

3) 實驗群의 配定

Sham 手術과 卵巢切除術을 行하고 난 다음날부터 실험동물들을 모두 3군으로 나누었으며, 각 群에는 7마리

씩 配定하였다.

Sham-operation group(이하 Sham群)은 卵巢를 切除하지 않고 단지 등 부위의 皮膚만 切開하여 開腹한 群이고, ovariectomized group(이하 OVX群)은 등 부위의 皮膚를 切開하여 양쪽의 卵巢를 제거한 群으로 생 리식염수를 투여한 群이며, 鹿角投與群(CC group)은 卵巢切除術을 行하고 6주가 지난 후 골다공증이 유발된 다음 鹿角 물 추출액을 투여한 群이다.

4) 檢液의 投與

鹿角 投與群에는 卵巢切除術을 行하고 6주가 지난 후 골다공증이 유발된 다음, 鹿角 물 추출액을 각각 매 회 體重 100g當 1cc(體重 100g當 鹿角 각 1g)씩 1일 2회 8주간 經口 투여하였다. Sham群과 對照群(이하 OVX群)에는 0.9% 生理食鹽水를 매일 같은 량과 같은 회수로 8주간 經口 投與하였다.

5) 觀察 및 檢査項目

(1) 骨密度 測定

手術 直前과 卵巢摘出 手術을 실시한 後 6주 및 약 물 투여 후 4주와 8주가 되는 날 脊椎, 오른쪽 大腿骨 및 脛骨의 骨密度(bone mineral density, 이하 BMD)를 골밀도측정기(PIXIMUSTM, Lunar, U.S.A.)를 利用하여 測定하였다.

(2) 血清成分의 變化

① 採血 및 血清分離

혈액은 난소를 적출하기 전, 난소를 적출한 후 6주와 녹각 추출액을 투여한 후 4주와 8주되는 날에 채취하였는데, 난소를 적출하기 전, 摘出한 後 6주와 녹각 추출액을 투여한 후 4주되는 날에는 鎖骨下靜脈에서 혈액을 채취하였다. 녹각 추출액을 투여한 후 8주되는 혈액의 채취는 8주되는 날 전날부터 24시간 絶食시킨 흰쥐를 pentobarbital sod.로 0.1cc/100g을 복강에 주사하여 마취한 후, 복부 정중선을 따라 開腹하고 복부 대동맥에서 혈액을 채취하였다. 채취한 全血의 일정량을 CBC bottle에 넣고 나머지 혈액은 실온에서 30분간 방치하여 응고시킨 후, 원심분리기로 3,000rpm에서 15분간 원심분리하여 혈청을 분리시켜 실험에 사용하였다.

② 血清 成分의 測定

血清 中 osteocalcin 含量은 osteocalcin RIA kit(Brahms co.)를 사용하여 Radioimmunoassay (RIA)法¹⁸⁾에 의하여 測定하였다. 혈청 中 alkaline phosphatase의 活性도 측정은 UV법¹⁹⁾에 따라 분석용 kit(히타치, 일본)를 사용하여 spectrophotometer (Hitachi 7170A, 히타치, 일본)로 측정하였다.

Inorganic phosphorus의 含量은 比色法^{19,20)} (spectrophotometric method)에 따라 phosphorus 분석용 kit(히타치, 일본)를 사용하여 spectrophotometer (Hitachi 7170A, 히타치, 일본)로 측정하였다. Calcium의 含量은 比色法¹⁹⁾(spectrophotometric method)에 따라 분석용 kit(히타치, 일본)를 사용하여 spectrophotometer(Hitachi 7170A, 히타치, Japan)로 측정하였다.

(3) 尿의 成分의 變化

① 尿中 Ca와 P의 測定

적출 후 6주가 되고, 검액을 투여한 후 8주되는 전날 물을 자유롭게 섭취하게 하면서 1마리씩 흰쥐 대사 cage에 넣고 24시간 동안 採尿하고 원심분리하여 뇨량을 잰 다음, 뇨 中 Ca와 P를 측정하였다.

Calcium의 含量은 比色法¹⁹⁾(spectrophotometric method)에 따라 분석용 kit(히타치, 일본)를 사용하여 spectrophotometer(Hitachi 7170A, 히타치, 일본)로 측정하였다. Inorganic phosphorus의 含量은 比色法^{19,20)}(spectrophotometric method)에 따라 phosphorus 분석용 kit(히타치, 일본)를 사용하여 spectrophotometer(Hitachi 7170A, 히타치, 일본)로 측정하였다.

② 尿 中 deoxypyridinoline 測定²¹⁾

尿 中 deoxypyridinoline 測定을 위한 試藥으로는 Gamma-BCT DPD RIA (Immuno diagnostic systems)제를 사용하였고 機器는 Gamma-counter (Packad, Auto gamma 5550)을 利用하였다.

(4) 骨의 灰分(ash) 무게 測定

검액 투여 후 8週 되는 날 動物을 희생시키고 오른쪽 大腿骨을 절취하였다. 脂肪 및 周圍組織을 깨끗이 除去하고 重量으로 만든 도가니에 각각 담고 6N-HCl을 數滴 가하면서 600℃ 灰化爐에서 24時間 동안 완전히 灰化시킨 다음 30분 정도 放冷한 후 ash 무게를 測定하였다²²⁾.

(5) 體重 變化 測定

수술 직전과 卵巢摘出 手術을 실시한 후 6주 및 약 물 투여 후 4주와 8주되는 날의 체중을 측정하여 그 변화를 관찰하였다. 단, 8주에는 絶食 前의 體重을 觀察하였다.

(6) 子宮 무게 測定

검액 투여 후 8週 되는 날 動物을 희생시키고 子宮을 摘出하여 群間의 子宮 무게를 比較하였다.

3. 統計處理

各 群間의 實驗 結果 分析은 Student's t-test를 하여 有意性(P<0.05)을 檢證하였다.

實驗成績

1. 骨密度에 미치는 影響

1) 脊椎骨密度에 미치는 影響

脊椎骨密度的 변화를 보면, OVX群에서는 골다공증의 유발을 확인하고 생리식염수 투여한 후 4주와 8주가 각각 98.2 ± 2.12, 96.75 ± 1.0%로 나타났으며, 모두 Sham群에 비하여 有意하게 減少되었다. 鹿角投與群에서는 골다공증의 유발을 확인하고 약물을 투여한 후 4주와 8주가 각각 101.75 ± 3.05, 98.49 ± 2.30으로 나타났으나, OVX群에 비하여 有意성 있는 변화는 없었다. (Table 1).

Table 1. Effects of Cervi Cornu on Spinal Bone Mineral Density(BMD) in Ovariectomized Rats

Experimental Group	Spinal BMD(g/cm ²)		
	6 weeks after surgical operation % of baseline ^{a)}	4 weeks after medication % of baseline ^{a)}	8 weeks after medication % of baseline ^{a)}
Sham	107.35 ± 0.95 ^{#)}	107.02 ± 1.35 ^{#)}	112.15 ± 1.43 ^{#)}
OVX	96.78 ± 2.85 ⁺⁺	98.2 ± 2.12 ⁺⁺	96.75 ± 1.0 ⁺⁺⁺
CC	95.48 ± 3.13	101.75 ± 3.05	98.49 ± 2.30

#) Mean ± standard error of 7 rats

CC : Water extract of Cervi Cornu

+ : Significantly different from sham group(+++ : P<0.001, ++ : P<0.01, + : P<0.05)

* : Significantly different from ovariectomized(OVX) group(*** : P<0.001, ** : P<0.01, * : P<0.05)

a) : Percentage of bone density to that of baseline ; The baseline bone density's numerical value is 100. The baseline bone density means bone density before surgical operation.

2) 大腿骨密度에 미치는 影響

大腿骨密度的 변화를 보면, OVX群에서는 골다공증의 유발을 확인하고 생리식염수 투여한 후 4주와 8주가 각각 105.63 ± 2.75, 107.45 ± 1.75 %로 나타났으며, 모두 Sham群에 비하여 有意하게 減少되었다.

鹿角投與群에서는 골다공증의 유발을 확인하고 약물을 투여한 후 4주와 8주가 각각 112.03 ± 2.21, 111.02 ± 2.13으로 나타났으며, OVX群에 비하여 모두 증가하였으나, 有意성은 없었다(Table 2).

Table 2. Effects of Cervi Cornu on Femoral Bone Mineral Density(BMD) in Ovariectomized Rats

Experimental Group	Femoral BMD(g/cm ²)		
	6 weeks after surgical operation % of baseline ^{a)}	4 weeks after medication % of baseline ^{a)}	8 weeks after medication % of baseline ^{a)}
Sham	112.37 ± 1.05 ^{#)}	116.95 ± 0.98 ^{#)}	116.85 ± 1.26 ^{#)}
OVX	104.98 ± 1.92 ⁺⁺	105.63 ± 2.75 ⁺⁺	107.45 ± 1.75 ⁺⁺⁺
CC	106.90 ± 2.84	112.03 ± 2.21	111.02 ± 2.13

Other legends are the same as Table 1.

3) 腓骨脛骨密度에 미치는 影響

腓骨脛骨密度的 변화를 보면, OVX群에서는 골다공증의 유발을 확인하고 생리식염수 투여한 후, 4주와 8주가 각각 106.75 ± 0.74, 109.68 ± 1.06%로 나타났으며, 모두 Sham群에 비하여 有意하게 減少하였다.

鹿角投與群에서는 골다공증의 유발을 확인하고 약물을 투여한 후, 4주와 8주가 각각 109.77 ± 1.74, 113.33 ± 1.78로 나타났으며, OVX群에 비하여 8주간에서 有意성 있게 증가하였다(Table 3).

Table 3. Effects of Cervi Cornu on Fibula-tibial Bone Mineral Density(BMD) in Ovariectomized Rats

Experimental Group	Fibula-tibial BMD(g/cm ²)		
	6 weeks after surgical operation % of baseline ^{a)}	4 weeks after medication % of baseline ^{a)}	8 weeks after medication % of baseline ^{a)}
Sham	112.07 ± 1.08 ^{#)}	115.09 ± 0.8 ^{#)}	118.43 ± 0.8 ^{#)}
OVX	103.51 ± 0.95 ⁺⁺⁺	106.75 ± 0.74 ⁺⁺⁺	109.68 ± 1.06 ⁺⁺⁺
CC	106.12 ± 1.75	109.77 ± 1.74	113.33 ± 1.78 [*]

Other legends are the same as Table 1.

2. 血清成分에 미치는 影響

1) 血清中 osteocalcin 含量에 미치는 影響

혈청 중 osteocalcin 含量을 보면, OVX群에서는 골다공증의 유발을 확인하고 생리식염수를 투여한 후 4주와 8주에서 48.20 ± 1.78, 43.05 ± 4.35 ng/ml로

나타났으며, Sham群에 비하여 4주에서 유의성 있게 증가하였다.

鹿角投與群에서는 골다공증의 유발을 확인하고 약물을 투여한 후 4주와 8주에서, 각각 34.51 ± 2.34, 36.37 ± 3.43 ng/ml로 나타났으며, OVX群에 비하여 4주에서 유의성 있게 감소하였다(Table 4).

Table 4. Effects of Cervi Cornu on Serum Osteocalcin Levels in Ovariectomized Rats

Experimental Group	Osteocalcin Concentration (ng/ml)			
	Initial	6 weeks after surgical operation	4 weeks after medication	8 weeks after medication
Sham	51.70 ± 2.24 ^{#)}	45.87 ± 3.57 ^{#)}	37.70 ± 2.57 ^{#)}	37.99 ± 3.5 ^{#)}
OVX	55.12 ± 2.68	59.25 ± 4.03 ⁺	48.20 ± 1.78 ⁺⁺	43.05 ± 4.35
CC	50.20 ± 3.49	62.56 ± 3.32	34.51 ± 2.34 ^{***}	36.37 ± 3.43

Other legends are the same as Table 1.

2) 血清中 alkaline phosphatase(ALP) 活性도에 미치는 影響

혈청 중 alkaline phosphatase(ALP) 含量을 보면, OVX群에서는 골다공증의 유발을 확인하고 생리식염수를 투여한 후 4주와 8주에서 187.03 ± 9.01, 130.89 ± 5.55 ng/ml로 나타났으며, Sham群에 비하여 8주

에서 유의성 있게 증가하였다.

鹿角投與群에서는 골다공증의 유발을 확인하고 약물을 투여한 후 4주와 8주에서, 각각 155.71 ± 9.25, 102.86 ± 6.36 ng/ml로 나타났으며, OVX群에 비하여 모두 유의성 있게 감소하였다 (Table 5).

Table 5. Effects of Cervi Cornu on Serum Alkaline Phosphatase Levels in Ovariectomized Rats

Experimental Group	ALP Activity(K-A unit)			
	Initial	6 weeks after surgical operation	4 weeks after medication	8 weeks after medication
Sham	203.59 ± 25.33 ^{#)}	194.54 ± 11.78 ^{#)}	161.96 ± 12.67 ^{#)}	101.80 ± 6.92 ^{#)}
OVX	200.04 ± 11.05	214.67 ± 7.27	187.03 ± 9.01	130.89 ± 5.55 ⁺⁺
CC	201.00 ± 11.21	209.43 ± 14.61	155.71 ± 9.25 [*]	102.86 ± 6.36 ^{**}

Other legends are the same as Table 1.

3) 血清中 無機成分 含量에 미치는 影響

(1) 血清中 calcium 含量에 미치는 影響

혈청 중 calcium 含量을 보면, OVX群에서는 골다공증의 유발을 확인하고 생리식염수를 투여한 후 4주와 8주에서, 각각 12.32 ± 0.09, 10.38 ± 0.02 mg/dl로 나타났으며, Sham群에 비하여 모두 유의성 있게 감소

하였다.

鹿角投與群에서는 골다공증의 유발을 확인하고 약물을 투여한 후 4주와 8주에서, 각각 12.91 ± 0.09, 11.77 ± 0.13 mg/dl로 나타났으며, OVX群에 비하여 모두 유의성 있게 증가하였다 (Table 6).

Table 6. Effects of Cervi Cornu on Serum Calcium Levels in Ovariectomized Rats

Experimental Group	Serum Calcium(mg/dl)			
	Initial	6 weeks after surgical operation	4 weeks after medication	8 weeks after medication
Sham	10.65 ± 0.04 ^{#)}	13.17 ± 0.09 ^{#)}	13.19 ± 0.08 ^{#)}	11.56 ± 0.37 ^{#)}
OVX	10.67 ± 0.11	13.20 ± 0.06	12.32 ± 0.09 ⁺⁺⁺	10.38 ± 0.02 ⁺⁺
CC	10.73 ± 0.09	13.12 ± 0.05	12.91 ± 0.09 ^{***}	11.77 ± 0.13 ^{***}

Other legends are the same as Table 1.

(2) 血清中 phosphorus 含量에 미치는 影響

혈청 중 phosphorus 含量을 보면, OVX群에서는 골다공증의 유발을 확인하고 생리식염수를 투여한 후 4주와 8주에서, 각각 7.47 ± 0.15, 7.95 ± 0.26 mg/dl로 나타났으며, Sham群에 비하여 모두 유의성 있게

증가하였다.

鹿角投與群에서는 골다공증의 유발을 확인하고 약물을 투여한 후 4주와 8주에서, 각각 6.70 ± 0.14, 6.63 ± 0.11 mg/dl로 나타났으며, OVX群에 비하여 모두 유의성 있게 감소하였다(Table 7).

Table 7. Effects of Cervi Cornu on Serum Phosphorus Levels in Ovariectomized Rats

Experimental Group	Serum Phosphorus(mg/dl)			
	Initial	6 weeks after surgical operation	4 weeks after medication	8 weeks after medication
Sham	8.69 ± 0.10 ^{#)}	7.48 ± 0.12 ^{#)}	6.81 ± 0.12 ^{#)}	7.21 ± 0.14 ^{#)}
OVX	8.64 ± 0.16	7.51 ± 0.09	7.47 ± 0.15 ⁺⁺	7.95 ± 0.26 ⁺
CC	8.42 ± 0.14	7.55 ± 0.11	6.70 ± 0.14 ^{**}	6.63 ± 0.11 ^{***}

Other legends are the same as Table 1.

3. 尿 中의 成分變化에 미치는 影響

1) 尿 中 無機成分의 變化에 미치는 影響

뇨 중 calcium 含量을 보면, OVX群에서는 2.04 ± 0.06 mg/dl로 Sham群에 비하여 유의성 있게 증가하였다. 반면에 鹿角投與群에서는 1.30 ± 0.20 mg/dl로 OVX群에 비하여 유의성 있게 감소하였다.

뇨 중 phosphorus 含量을 보면, OVX群에서는 0.006148 ± 0.00031 mg/dl로 Sham群에 비하여 유의성 있게 증가하였다. 반면에 鹿角投與群에서는 0.00458 ± 0.000469 mg/dl로 OVX群에 비하여 유의성 있게 감소하였다(Table 8).

Table 8. Effects of Cervi Cornu on Urine Calcium, Phosphorus Levels in Ovariectomized Rats

Experimental Group	Urine	
	Urine Calcium(mg/dl)	Urine Phosphorus(mg/dl)
Sham	0.80 ± 0.21 ^{#)}	0.003049 ± 0.00030 ^{#)}
OVX	2.04 ± 0.06 ⁺⁺⁺	0.006148 ± 0.00031 ⁺⁺⁺
CC	1.30 ± 0.20 ^{**}	0.00458 ± 0.000469 [*]

Other legends are the same as Table 1.

2) 尿 中 deoxypyridinoline 含量에 미치는 影響

뇨 중 deoxypyridinoline 含量을 보면, OVX群에서는 61.55 ± 2.85로 Sham群에 비하여 유의성 있게 증가하였다. 반면에 鹿角投與群에서는 44.25 ± 3.31 mg/dl로 OVX群에 비하여 유의성 있게 감소하였다(Table 9).

Table 9. Effects of Cervi Cornu on Urine Deoxypyridinoline and Creatinine Levels in Ovariectomized Rats

Experimental Group	Deoxypyridinoline Concentration (nM DPD/mM creatinine) ^{a)}
Sham	40.12 ± 3.48 ^{#)}
OVX	61.55 ± 2.85 ⁺⁺⁺
CC	44.25 ± 3.31 ^{**}

Other legends are the same as Table 1.

4. 骨의 灰分(ash) 무게에 미치는 影響

大腿骨 중 회분 含量의 變化를 보면, OVX群에서는 334.88 ± 3.25 mg로 Sham群에 비하여 유의성 있게 감소하였다. 반면에 鹿角投與群에서는 345.17 ± 5.75 mg로 OVX群에 비하여 증가하였으나 유의성은 없었다.

腓骨과 脛骨 중 회분 含量의 變化를 보면, OVX群에

서는 404.55 ± 9.35 mg로 Sham群에 비하여 유의성 있게 감소하였다. 반면에 鹿角投與群에서는 445.34 ± 9.75 mg로 OVX群에 비하여 유의성 있게 증가하였다 (Table 10).

Table 10. Effect of Cervi Cornu on Ash Weight in Ovariectomized Rats

Experimental Group	Ash Weight (mg)	
	Femur	Tibia and Fibula
Sham	$354.58 \pm 7.68^{#}$	$449.73 \pm 7.08^{#}$
OVX	$334.88 \pm 3.25^{+}$	$404.55 \pm 9.35^{++}$
CC	345.17 ± 5.75	$445.34 \pm 9.75^{*}$

Other legends are the same as Table 1.

Table 11. Effects of Cervi Cornu on Body Weight in Ovariectomized Rats

Experimental Group	Body Weight(g)			
	Initial	6 weeks after surgical operation	4 weeks after medication	8 weeks after medication
Sham	$224.00 \pm 3.05^{#}$	$252.56 \pm 2.19^{#}$	$263.58 \pm 3.50^{#}$	$257.52 \pm 4.55^{#}$
OVX	222.73 ± 2.98	$316.25 \pm 7.4^{+++}$	$327.85 \pm 4.78^{+++}$	$314.63 \pm 2.58^{+++}$
CC	216.71 ± 2.23	299.57 ± 5.35	$303.14 \pm 5.41^{**}$	$297.85 \pm 5.20^{*}$

Other legends are the same as Table 1.

6. 子宮 무게 變化에 미치는 影響

자궁 무게의 변화를 보면, OVX群에서는 100.37 ± 7.64 mg로 Sham群에 비하여 유의성 있게 감소하였다. 반면에 鹿角投與群에서는 131.04 ± 8.15 mg로 OVX群에 비하여 유의성 있게 증가하였다(Table 12).

Table 12. Effects of Cervi Cornu on Uterine Weight in Ovariectomized Rats

Experimental Group	Uterine Weight(mg)
Sham	$590.23 \pm 99.83^{#}$
OVX	$100.37 \pm 7.64^{+++}$
CC	$131.04 \pm 8.15^{*}$

Other legends are the same as Table 1.

考 察

鹿角은 鹹溫한 性味를 지니고 있고, 주로 肝腎經으로 들어가서 溫腎陽, 溫補肝腎, 強筋骨, 行血消腫하는 효능을 지니고 있어^{1,4)} 주로 陽痿, 腰脊冷痛, 遺精, 陰疽瘡瘍, 乳癰初起, 瘀血腫痛, 虛勞內傷 등의 증상에 많이 활용되어 지고 있는 한약재이다.^{1,3,4)}

골다공증은 척추, 대퇴골, 손목 등의 부위에 골절 위험도를 증가시키고, 이 때문에 높은 이환률과 사망률을

5. 體重 變化에 미치는 影響

체중의 변화를 보면, OVX群에서는 골다공증의 유발을 확인하고 생리식염수 투여한 후 4주와 8주에서, 각각 327.85 ± 4.78 , 314.63 ± 2.58 (g)로 나타났으며, 모두 Sham群에 비하여 有意하게 증가되었다.

반면에 鹿角投與群에서는 골다공증의 유발을 확인하고 약물을 투여한 후 4주와 8주에서, 각각 303.14 ± 5.41 , 297.85 ± 5.20 으로 나타났으며, OVX群에 비하여 유의성 있게 감소하였다(Table 11).

야기하므로, 사회적인 문제를 일으키고 있다. 골다공증의 진단을 위해서는 생화학적 골표지자와 골밀도가 있는데, 생화학적 골표지자는 체내의 순환계로 유리된 골형성과 골흡수의 생산물로서, 골대사의 동적인 과정을 반영하는데, 골흡수 표지자 검사와 골형성 표지자 검사가 있으며, 골밀도는 골량의 측정과 골다공증 진단에 사용되는 표준도구가 된다¹¹⁾.

골다공증을 치료하기 위한 일반적인 치료지침에는 충분한 칼슘(1,200 mg/day)과 비타민 D(800 IU/day)의 보충, 규칙적인 체중부하운동과 근육강화운동, 과도한 음주와 흡연 금지, 낙상 방지 등이 있다¹¹⁾. 골다공증의 약물치료로 사용되는 약물은 크게 골 생성 촉진제, 골 흡수 억제제 등으로 분류되는데, 골 생성을 촉진하는 것으로는 parathyroid hormone (PTH) 등이 있으며, 골 흡수를 억제하는 치료제로는 selective estrogen receptor modulators (SERMs), estrogen, calcium, calcitonin, bisphosphonates 등이 이용되고 있다^{23,24)}.

韓醫學에서 骨多孔症을 虛勞, 虛痺, 骨熱, 骨寒, 骨寒熱, 骨虧, 骨枯, 骨痛, 骨痿, 骨痺, 骨極, 骨痛, 腎虧, 腎虛腰痛 등의 범주에 포함시킬 수 있다^{15,25,26)}. 그런데, 韓醫學에서는 뼈는 腎의 기능과 밀접한 관계가 있다고 인식하고 있으므로, 骨多孔症의 주요한 원인을 주로 腎陰虛, 腎陽虛, 腎虛, 肝腎虧虛, 脾腎陽虛 등 腎主骨과 관련된 病機로 판단하며, 그 외에 나타나는 症狀

에 根據하여 氣血兩虛, 氣滯血瘀 등으로 辨證分類하여 치료하고 있다^{27,28,29,30}. 그런데, 鹿角은 腎陽을 溫하며, 肝腎을 溫補하고, 筋骨을 강화시켜 주고, 行血消腫하는 효능을 지니고 있는 한약재로, 기존의 骨多孔症의 원인으로 파악하고 辨證分類한 것을 총망라할 수 있는 한약재이므로, 골다공증의 직접적인 치료와 골다공증으로 인한 骨折의 예방에도 좋은 효과가 있을 것으로 생각하여 본 연구에 들어가게 되었다.

실험동물에서 난소를 절제한 후에는 bone loss가 일어난다³¹. 이에 저자는 성숙한 흰쥐의 난소를 적출한 후 6주간 기다려 閉經期로 인한 estrogen 결핍성 골다공증을 유발시킨 후, 약물 투여 후 4주와 8주에 각각 척추골, 대퇴골, 비골경골의 골밀도에 미치는 영향, 혈청 중 osteocalcin 함량, alkaline phosphatase 활성도, calcium 함량, phosphorus 함량에 미치는 영향, 뇨 중 무기성분의 변화, deoxy pyridinoline 함량에 미치는 영향, 골의 회분 무게에 미치는 영향, 체중 변화에 미치는 영향, 자궁 무게에 미치는 영향을 관찰하였다.

실험동물에서 난소를 적출하여 골다공증이 유발되면 大腿骨, 脊椎骨, 腓骨 및 脛骨의 골밀도는 모두 감소하게 되는데³², 脊椎骨密度的 변화를 보면, OVX群에서는 골다공증의 유발을 확인하고 생리식염수 투여한 후 4주와 8주가 각각 101.75 ± 3.05 , 98.49 ± 2.30 %로 나타났으나, OVX群에 비하여 유의성 있는 변화는 없었다(Table 1). 大腿骨密度的 변화를 보면, OVX群에서는 골다공증의 유발을 확인하고 생리식염수 투여한 후 4주와 8주가 각각 112.03 ± 2.21 , 111.02 ± 2.13 %로 나타났으며, OVX群에 비하여 모두 증가하였으나, 유의성은 없었다(Table 2). 腓骨脛骨密度的 변화를 보면, OVX群에서는 골다공증의 유발을 확인하고 생리식염수 투여한 후, 4주와 8주가 각각 109.77 ± 1.74 , 113.33 ± 1.78 %로 나타났으며, OVX群에 비하여 8주간에서 유의성 있게 증가하였다(Table 3).

난소를 절제한 후에는 osteocalcin이 증가되는 경향이 있고, 骨芽細胞의 활성이 증가할수록 혈청 내 osteocalcin의 농도가 높아진다³³. 혈청 중 osteocalcin 함량을 보면, OVX群에서는 골다공증의 유발을 확인하고 생리식염수를 투여한 후 4주와 8주에서 각각 34.51 ± 2.34 , 36.37 ± 3.43 ng/ml로 나타났으며, OVX群에 비하여 4주에서 유의성 있게 감소하였다(Table 4).

당단백질 효소인 ALP(alkaline phosphatase)는 골형성 활동의 중요한 지표가 되고, 骨芽細胞가 骨形成을 하는 동안 생성되어서 골아세포막의 소포에 저장되는데, 그 중의 일부가 혈 중에 분비된다³⁴. 난소가 적출된 후에 유발되는 골다공증에서는 ALP의 활동이 활성

화되는데³⁵, 혈청 중 alkaline phosphatase(ALP) 함량을 보면, OVX群에서는 골다공증의 유발을 확인하고 생리식염수를 투여한 후 4주와 8주에서 각각 155.71 ± 9.25 , 102.86 ± 6.36 ng/ml로 나타났으며, OVX群에 비하여 모두 유의성 있게 감소하였다(Table 5).

骨吸收는 혈청 중 calcium 농도의 변화와 관련이 있는데, 난소가 적출되면 골 교체율이 증가하게 되고 骨質의 감소를 초래하여서, 혈청 중 calcium의 농도의 상승을 가져오게 한다³⁵. 혈청 중 calcium 함량을 보면, OVX群에서는 골다공증의 유발을 확인하고 생리식염수를 투여한 후 4주와 8주에서, 각각 12.91 ± 0.09 , 11.77 ± 0.13 mg/dl로 나타났으며, OVX群에 비하여 모두 유의성 있게 증가하였다(Table 6).

골 흡수 시 calcium과 함께 phosphorus는 세포 외액으로 방출되고 유기기질이 흡수되며, phosphorus는 골대사가 일어나고 있을 때 증가한다³⁶. 혈청 중 phosphorus 함량을 보면, OVX群에서는 골다공증의 유발을 확인하고 생리식염수를 투여한 후 4주와 8주에서, 각각 6.70 ± 0.14 , 6.63 ± 0.11 mg/dl로 나타났으며, OVX群에 비하여 모두 유의성 있게 감소하였다(Table 7).

난소적출 후에 골다공증이 유발된 경우에는 뇨 중 phosphorus와 calcium의 함량은 증가한다³⁷. 본 실험에서 뇨 중 calcium 함량을 보면, 鹿角投與群에서는 1.30 ± 0.20 mg/dl로 OVX群에 비하여 유의성 있게 감소하였다. 뇨 중 phosphorus 함량을 보면, 鹿角投與群에서는 0.00458 ± 0.000469 mg/dl로 OVX群에 비하여 유의성 있게 감소하였다(Table 8).

骨吸收를 반영하는 유용한 생화학적 지표로 Deoxy pyridinoline가 활용되는데, 이것은 주로 뼈에 존재하며, 破骨細胞에 의해 콜라겐이 분해되면서 소변 내로 遊離되므로, 卵巢 적출로 인하여 뇨 중의 deoxy pyridinoline은 증가하게 된다³⁸. 뇨 중 deoxy pyridinoline 함량을 보면, 鹿角投與群에서는 44.25 ± 3.31 mg/dl로 OVX群에 비하여 유의성 있게 감소하였다(Table 9).

난소를 적출한 후에 골다공증이 유발되면 회분의 함량은 감소한다³⁷. 본 실험에서 大腿骨 중 회분 함량의 변화를 보면, 鹿角投與群에서는 345.17 ± 5.75 mg로 OVX群에 비하여 증가하였으나 유의성은 없었다. 腓骨과 脛骨 중 회분 함량의 변화를 보면, 鹿角投與群에서는 445.34 ± 9.75 mg로 OVX群에 비하여 유의성 있게 증가하였다(Table 10).

난소를 제거한 후에 흰쥐의 체중은 증가하고^{16,22,32}, 다시 estrogen의 투여하게 되면 체중의 증가는 억제된다¹⁶. 본 실험에서 체중의 변화를 보면, 鹿角投與群에서는 골다공증의 유발을 확인하고 약물을 투여한 후 4

주와 8주에서, 각각 303.14 ± 5.41 , 297.85 ± 5.20 으로 나타났으며, OVX군에 비하여 유의성 있게 감소하였다(Table 11).

난소가 적출된 후에는 난소에서만 분비되는 estrogen이 나오지 않게 되어 자궁의 위축이 나타나게 되며³⁹⁾, 난소를 제거한 후에는 자궁의 무게도 감소하게 된다³²⁾. 본 실험에서 자궁 무게의 변화를 보면, 鹿角投與群에서는 131.04 ± 8.15 mg로 OVX군에 비하여 유의성 있게 증가하였다(Table 12).

이상에서 난소를 제거하여 골다공증을 유발한 흰쥐에 대하여 鹿角의 물 추출물을 투여한 결과, 골다공증 치료에 유의한 효과가 있었으며, 향후 여성의 폐경기 이후 골다공증에 대한 치료에 鹿角이 효과적이라 판단된다. 향후 임상실험을 통해 효능을 더욱 검증할 필요성이 있다고 생각된다.

結 論

鹿角의 물 추출물을 난소를 절제한 흰쥐에 투여하여 골다공증을 유발한 흰쥐의 치료효과에 미치는 영향을 살펴본 바, 다음과 같은 결론을 얻을 수 있었다.

1. 골밀도를 측정된 결과, 비골경골의 골밀도가 鹿角投與群에서 약물을 투여한 후 8주에서 OVX군에 비하여 유의성 있게 증가되었다.
2. 혈청성분을 측정된 결과 osteoclastin 함량은 약물 투여 후 4주에서 OVX군에 비하여 유의성 있게 감소하였으며, alkaline phosphatase(ALP) 함량은 약물 투여 후 4주와 8주에서 모두 鹿角投與群이 OVX군에 비하여 유의성 있게 감소하였다. 혈청 중 무기성분에서 calcium 함량은 약물 투여 후 4주와 8주에서 모두 OVX군에 비하여 유의성 있게 증가하였고, phosphorus 함량은 약물 투여 후 4주와 8주에서 모두 OVX군에 비하여 유의성 있게 감소하였다.
3. 뇨 중의 성분변화를 측정된 결과, 뇨 중 calcium 함량은 鹿角投與群이 OVX군에 비하여 유의성 있게 감소하였고, 뇨 중 phosphorus 함량은 鹿角投與群이 OVX군에 비하여 유의성 있게 감소하였다. 뇨 중 deoxypyridinoline 함량은 鹿角投與群이 OVX군에 비하여 유의성 있게 감소하였다.
4. 골의 회분 무게는 鹿角投與群이 OVX군에 비하여 腓骨脛骨에서 유의성 있는 증가가 있었다.
5. 체중 변화를 측정된 결과 약물투여 후 4주와 8주 모두 鹿角投與群이 OVX군에 비하여 유의성 있게 감소

하였다.

6. 자궁 무게 변화를 측정된 결과 鹿角投與群이 OVX군에 비하여 유의성 있게 증가하였다.

參考文獻

1. 康秉秀, 高雲彩, 金先熙, 盧昇鉉, 宋昊竣, 辛民教, 安德均, 李尙仁, 李暎鍾, 李棟熙, 朱榮丞. 本草學. 서울:永林社. 1991:546-547, 1991.
2. 辛民教. 原色臨床本草學. 서울:南山堂. 1986:185-186.
3. 지형준, 이상인: 대한약전의 한약(생약) 규격집 주해서. 서울:한국메디칼인덱스사. 1988:99.
4. 中華人民共和國衛生部藥典委員會. 中華人民共和國藥典一九八五年版一部. 北京:人民衛生出版社. 1985:282.
5. 著者未詳:神農本草經. 臺北:文光圖書有限公司. 中華民國71年:178-179.
6. 송재성, 정형근. 2007년 건강보험통계연보. 서울:건강보험심사평가원, 국민건강보험공단. 2008:510, 525.
7. 대한골대사학회 지침 위원회. 골다공증 진단 및 치료지침 2007. 대한내분비학회지. 2008;23(2):76-108.
8. Shen CL, Yeh JK, Cao JJ, Wang JS. Green tea and bone metabolism. Nutr Res. 2009 Jul;29(7):437-56.
9. Heaney RP, Recker RR, Saville PD. Menopausal changes in bone remodeling. J Lab Clin Med. 1978;92:964-70.
10. 주수경. 골다공증 예방을 위한 운동 비디오프로그램 개발 연구. 여성건강. 2003;4(1):71.
11. 오기원. 골다공증. 대한내과학회지. 2008;75(3):267-273.
12. Karasik D. Osteoporosis: an evolutionary perspective. Hum Genet. 2008 Nov;124(4):349-56. Epub 2008 Sep 10.
13. 洪元植 編, 黃帝內經素問譯釋, 서울:高文社, 1977:21, 28, 33, 71, 92, 177.
14. 張隱庵, 馬元臺, 黃帝內經素問, 서울:교육주보사, 1975:5, 7, 47, 87, 186, 244, 299, 307, 308.
15. 金鍾桓. 骨多孔症에 관한 문헌적 고찰-주로 최근의 한의학학적 임상 및 실험논문을 중심으로. 대한침구학회지. 1998;15(2):437-454.

16. Dike N, Kalu, Bahram H, Arjmandi, Chung Ching Liu, Mohammed A, Salih, Roger S, Birnbaum. Effects of ovariectomy and estrogen on the serum levels of insulin-like growth factor-I and insulin-like growth factor binding protein-3. *Bone and Mineral*. 1994 ; 25 : 135-147.
17. Salville, P.D. Changes in skeletal mass and fragility with castration in the rat; A model of osteoposis. *J. Am. Ger. Soc.* 196 9 ; 17(2) : 155-166.
18. Power, M. J., et al.. Radioimmunoassay of osteocalcin with polyclonal and monoclonal antibodies. *Clinical Chemistry*. 1989 ; 35 : 1408-1415.
19. 고문사 편집부. 임상검사법제요. 서울 : 고문사. 1993 : 455-464, 630, 707.
20. Goldberg, H., Fernandez, A.. Simplified method for estimation of inorganic phosphorus in body fluid. *Clin. Chem.* 196 6 ; 12 : 871-872.
21. Robins SP, Woitge H, Hesley R, Ju J, Seyedin S, Seibel MJ. Direct, enzyme-linked immunoassay for urinary deoxypyridinoline as a specific marker for measuring bone resorption. *J. Bone. Miner. Res.* 1994 ; 9(10) : 1643-1649.
22. Yamazaki, I., Yamaguchi, H. Characteristics of an ovariectomized osteopenic rat Model. *J. Bone. Min. Res.* 1989 ; 4(1) : 13-23.
23. Reid IR. Anti-resorptive therapies for osteoporosis. *Semin Cell Dev Biol.* 2008 Aug 7. [Epub ahead of print] Links
24. Whitfield JF, Morley P, Willick GE. Bone growth stimulators. New tools for treating bone loss and mending fractures. *Vitam Horm.* 2002 ; 65 : 1-80.
25. 강성길, 박영배, 안현석. 골다공증의 침구치료에 관한 문헌적 고찰. *대한침구학회지*. 1995 ; 15(2) : 171-189.
26. 한정우, 육태한. 數種의 한약재와 補骨湯이 흰쥐의 실험적 골다공증에 미치는 영향. *대한침구학회지*. 2001 ; 18(6) : 188-205.
27. 何紹奇. 現代中醫內科學. 北京 : 中國醫藥科技出版社. 1992 : 578-580.
28. 蔣位庄, 王和鳴. 中醫骨病學. 北京 : 人民衛生出版社. 1994 : 255-258.
29. 謝應鳴, 張方直, 周文泉, 高普. 補骨生髓膠囊治療腎陽虛證原發性骨質疏松症的臨床研究. *中國中西醫結合雜誌*. 1997 ; 17(9) : 526-530.
30. 唐建明. 健骨冲劑治療老年性骨質疏松症的臨床研究. *湖南中醫雜誌*. 1994 ; 10(6) : 19 -20.
31. Smith SY, Jollette J, Turner CH. Skeletal health : primate model of postmenopausal osteoporosis. *Am J Primatol.* 2009 Sep ; 71(9) : 752-65.
32. 주석중, 박지하, 서부일. 한국산 산수유가 난소적출로 유발된 흰쥐의 골다공증 치료효과에 미치는 영향. *대한본초학회지*. 2007 ; 22(2) : 83-95.
33. Morris Notelovitz. Osteoporosis, screening, prevention and management. *Fertility and Sterility*. 1993 ; 59(4) : 707-725.
34. 김덕운. 골형성의 생화학적 표지자. *대한골대사학회지*. 1994 ; 1(1) : 233-239.
35. James K, Yeh, John F. Aloa, Maria Louise Barilla. Effects of 17 β -estradiol replacement and treadmill exercise on vertebral and femoral bones of the ovariectomized rat. *Bone and Mineral*. 199 4 ; 24 : 223-24.
36. Kurt J Isselbacher. Harrison's 내과학. 서울 : 정담. 1997 : 2310-21, 2342-8.
37. 이재우, 서부일, 박지하, 노성수, 김용현, 김미려. 桑螵蛸와 桑椹子가 난소적출로 유발된 흰쥐의 골다공증 치료효과에 미치는 영향. *대한본초학회지*. 2009 ; 24(1) : 59-71.
38. Tordjman C, Lhumeau A, Pastoureau P, Meunier F, Serkiz B, Volland JP, Bonnet J. Evaluation and comparison of urinary pyridinium crosslinks in two rat models of bone loss.....ovariectomy and adjuvant polyarthritis.....using a new automated HPLC method. *Bone Miner.* 1994 ; 25 : 135-147.
39. 이환모, 한수봉, 박명문. 백서의 난소제거술 후 발생한 골조소증에 대한 Calcitonin의 효과. *대한정형외과학회지*. 1992 ; 27(2) : 577-582.