

전신진동이 난소절제술을 시행한 흰쥐 해면뼈에 미치는 영향

고창용^{1,2}, 이태우^{1,2}, 우대곤^{1,2}, 김효선¹, 임도형^{1,2}, 김한성^{1,2}, 이범이³

¹연세대학교 원주캠퍼스 의공학부, ²의료공학연구원

³건국대학교 의과대학 해부학교실

간추림 : 골다공증모델과 전신진동(whole body vibration)에 대한 많은 연구에 따르면, 전신진동이 뼈의 재흡수를 억제하거나 뼈의 생성에 도움을 준다고 보고되고 있다. 하지만 동일 개체에 대하여 전신진동의 골다공증 예방 및 치료 효과에 대해 추적한 연구는 거의 없는 실정이다. 이에 본 연구에서는 다양한 주파수의 전신진동을 난소적출술을 시행한 쥐에게 가한 후 시기별로 해면뼈의 형태학적 특성 변화에 대해 추적 관찰하여 전신진동의 골다공증 치료 효과에 대하여 연구하였다.

12마리의 암컷 SD (Sprague-Dawley) 흰쥐를 대조군(CON), 삼수술군(SHAM), 전신진동군(WBV 17, WBV 30, WBV 45)으로 나누었다. 골다공증을 유발하기 위하여 sham수술군을 제외한 모든 쥐에게 난소적출술을 시행하였다. WBV군의 흰쥐에게 1 mm_{peak-peak}의 진폭과 각각 17 Hz(WBV 17), 30 Hz(WBV 30), 45 Hz(WBV 45)의 주파수를 갖는 전신진동을 1주일에 5일, 매일 30분씩 가하였다. 진동을 가하기 전과 가한지 8주 후에 쥐의 4번째 허리뼈를 In-vivo Micro-CT를 이용하여 35 µm의 해상도로 촬영하였다. 이때 획득한 영상을 이용하여 구조적인 파라미터들을 구하고 해면뼈의 형태학적인 특징 변화에 대해 관찰하였다.

그 결과 WBV 45군의 뼈의 양적인 손실이 가장 적었으며 뼈잔기둥의 형태학적인 변화 역시 가장 적었고, WBV 17군은 대조군에 비하여 뼈잔기둥의 형태학적인 큰 변화는 없지만 뼈의 양적인 손실이 대조군에 비해서도 큰 편임을 알 수 있었다.

위의 결과로부터 적절한 진동은 뼈의 양적인 손실 및 구조적 변화를 방지할 수 있다는 것을 알 수 있었지만, 잘못된 전신진동은 뼈의 손실을 더 가속화시키는 것으로 사료된다. 그러므로 전신진동이 골다공증 치료의 새로운 방법으로 제시되어질 수 있다고 사료된다.

찾아보기 낱말 : 생체 내 미세 단층 촬영시스템, 골다공증, 뼈기둥, 전신진동, 형태학적인 특성

서 론

사회가 점차 고령화가 되면서 골다공증과 같은 노인성 질환이 지속적으로 증가하고 있다. 이와 같은 골다공증은 질환 자체로 인한 문제뿐만 아니라 골절과 같은 여러 복합 질환을 동반하며 이로 인하

여 사회적, 국가적 부담이 증가하고 있다. 이와 같은 골다공증을 치료하기 위하여 약제가 주로 사용되고 있다. 하지만 약제를 이용한 치료법들은 여러 부작용들이 보고되고 있다 (Bjarnason 등 1999, Cummings 등 2000, Lacey 등 2002, Grady 등 2004).

이에 치료효능이 높으며 부작용이 적은 골다공증 치료법이 필요하다. 기존 연구에서는 전신진동이 골의 재흡수를 억제하거나 골의 생성에 도움을 주어 뼈의 강도에 도움을 준다고 보고하고 있다. Oxlund 등 (2003)은 난소절제술을 시행한 쥐에게 전신진동

*본 연구는 산업자원부의 지역혁신 인력양성사업의 연구결과로 수행되었음.

교신저자: 김한성 (연세대학교 의공학과, 의료공학 연구원)

전자우편: hanskim@yonsei.ac.kr

을 주었을 때 뼈의 강도에 긍정적인 영향을 끼치며 Rubin 등(2001a, b, 2002)은 진동을 동물에게 자극했을 때 골량의 감소율이 둔화됨을 보고하였다. Flieger 등(1998)은 전신진동이 BMD (Bone Mineral Density)의 감소율을 둔화시킨다고 하였다. Verschuereen 등(2004)은 25명의 폐경기 여성들에게 전신 진동을 6개월 동안 가하였을 때 골절을 예방하는 데 효과적이라고 보고하였다.

하지만 동일 개체에 대하여 전신진동의 골다공증 예방 및 치료 효과에 대해 추적한 연구는 거의 없는 실정이다. 이에 본 논문에서는 다양한 주파수의 전신진동을 난소절제술을 시행한 쥐에게 가한 후 시기별로 해면뼈의 형태학적 특성 변화에 대해 추적 관찰하여 전신진동의 골다공증 치료 효과에 대하여 연구하였다.

재료 및 방법

1. 실험동물 및 처치

14주된 암컷 SD (Sprague-Dawley) 쥐 12마리를 사용하였다. 12마리의 쥐를 임의로 5개의 실험군 (CON: 5, SHAM: 2, WBV 17: 1, WBV 30: 2, WBV 45: 2)으로 나누었다. 골다공증을 유발하기 위하여 삼균을 제외한 모든 쥐에게 난소적출술을 시행하였다.

대조군(CON)은 난소적출술만 시행하고 아무런 처치도 가하지 않았다. 쥐 몸통 전체에 전신진동(WBV, Whole Body Vibration)을 가하기 위하여 300 mm × 300 mm × 135 mm의 크기를 가진 아크릴을 이용하여 진동 틀을 제작하였다. 이 진동 틀은 쥐가 들어가서 자유거동이 가능하며 쥐의 상태를 관찰할 수 있게 투명하게 제작되었다. 그리고 쥐에게 전신진동을 주기 위하여 진동시험기(Fig. 1, KME-VT1, DAESUNG ENGINEERING, Korea)를 사용하였고 보다 더 정확한 실험을 위해 전신진동을 가하기 전에 진동 측정기(SHOWA SOKKI, Japan)를 통하여 초기값을 교정하였다. WBV 17군, WBV 30군, WBV



Fig. 1. Mechanical vibration machine was used to stimulate whole body vibration for rats.

45군의 쥐들에게는 1 mm_{peak-peak}의 진폭과 각각 17 Hz, 30 Hz, 45 Hz의 주파수를 갖는 진동을 가했다. 이때 쥐를 틀에 넣고 1주일에 5일(월~금), 매일 30분씩 8주 동안 진동을 가하였다.

2. 생체 내 미세 단층 촬영시스템 촬영 및 구조적 파라미터 (Structural parameters) 측정

생체 내 미세단층촬영 시스템(In-vivo Micro-CT, Skyscan 1076, Skyscan, Belgium)을 이용하여 쥐의 4번째 허리뼈를 전신진동 가하기 직전(0주)과 전신진동 가한 8주 후에 촬영하였다. 이때 기존의 연구와 동일한 촬영 조건들을 사용하였다(Ko 등 2005).

생체 내 미세단층촬영 시스템 촬영에서 획득한 영상에서 해면뼈 부분의 구조적 파라미터(structural

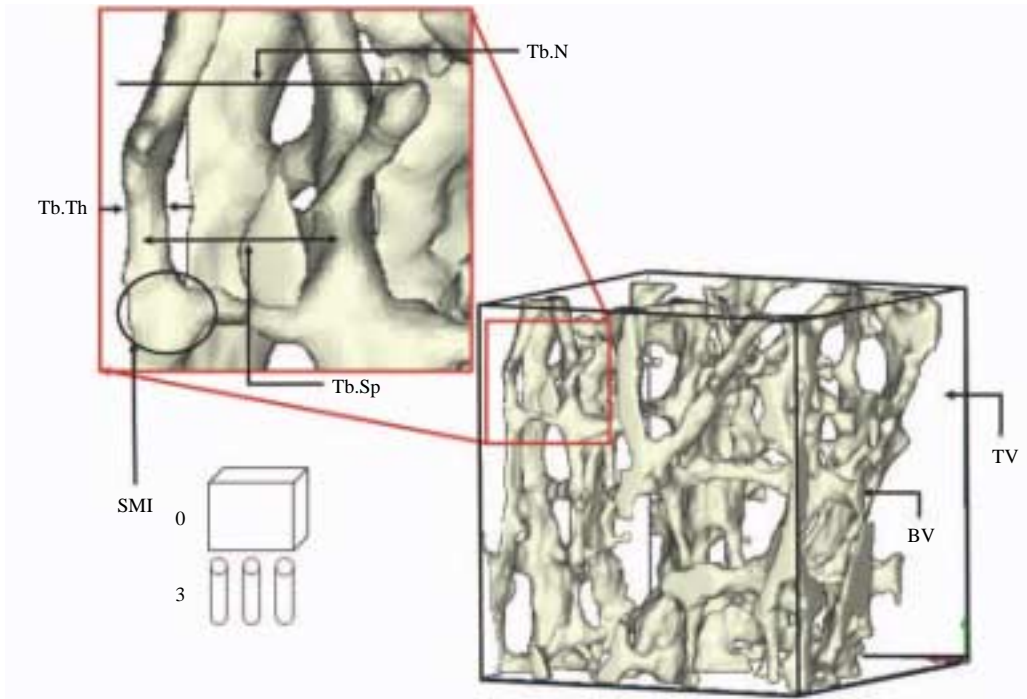


Fig. 2. Structural parameters were illustrated.

parameters)값을 CT-AN (Skyscan, Belgium)을 이용하여 구하였다. 구조적 파라미터로서 뼈체적비 (BV/TV, bone volume fraction), 뼈간기둥 두께 (Tb. Th, trabecular thickness), 뼈간기둥간 거리 (Tb.Sp, trabecular separation), 뼈간기둥 개수 (Tb.N, trabecular number), 구조적 모델 지수 (SMI, structure model index), 해면뼈 패턴 요소 (Tb.Pf, trabecular bone pattern factor), 뼈 부피당 뼈의 표면적 (BS/BV, bone specific surface) 값들을 구하였다 (Fig. 2). 뼈체적비는 원하는 부피안에 해면뼈의 부피의 비를 나타낸다. 뼈간기둥 두께는 뼈간기둥의 평균 두께를 나타낸다. 뼈간기둥간 거리는 뼈간기둥간의 평균 거리를 나타낸다. 뼈간기둥 개수는 단위길이당 뼈간기둥의 개수를 나타낸다. 구조적 모델 지수는 뼈간기둥의 형태학적 특성을 나타내는 값으로 0이면 이상적인 판 형태의 구조를 3이면 막대 형태의 구조, 4면 구 형태의 구조를 나타낸다. 해면뼈 패턴 요소는 해면

뼈의 연결성을 나타내는 값으로 낮은 값일수록 연결성이 높음을 나타낸다. 뼈 부피당 뼈의 표면적은 일정 골의 부피에서 해면뼈의 표면적을 나타내는 값으로 이 값을 이용하여 골 교체율의 정도를 파악할 수 있다 (Cowin 2000). 획득한 영상을 이용하여 동일 부위의 3차원 해면뼈 모델을 비교하여 뼈의 구조적 변화를 추적 관찰하였다.

결 과

획득된 영상으로부터 구조적 파라미터를 구하였다 (Table 1, Fig. 3). 각 군간의 구조적 파라미터의 변화율을 이용하여 해면뼈의 형태학적인 특성 변화에 대해 추적 관찰 하였다. 첫째로, 뼈체적비의 경우 WBV 45군이 32% 감소하였으며 실험군 중 가장 작은 감소율을 보였다. 또한 WBV 17군의 경우 가장

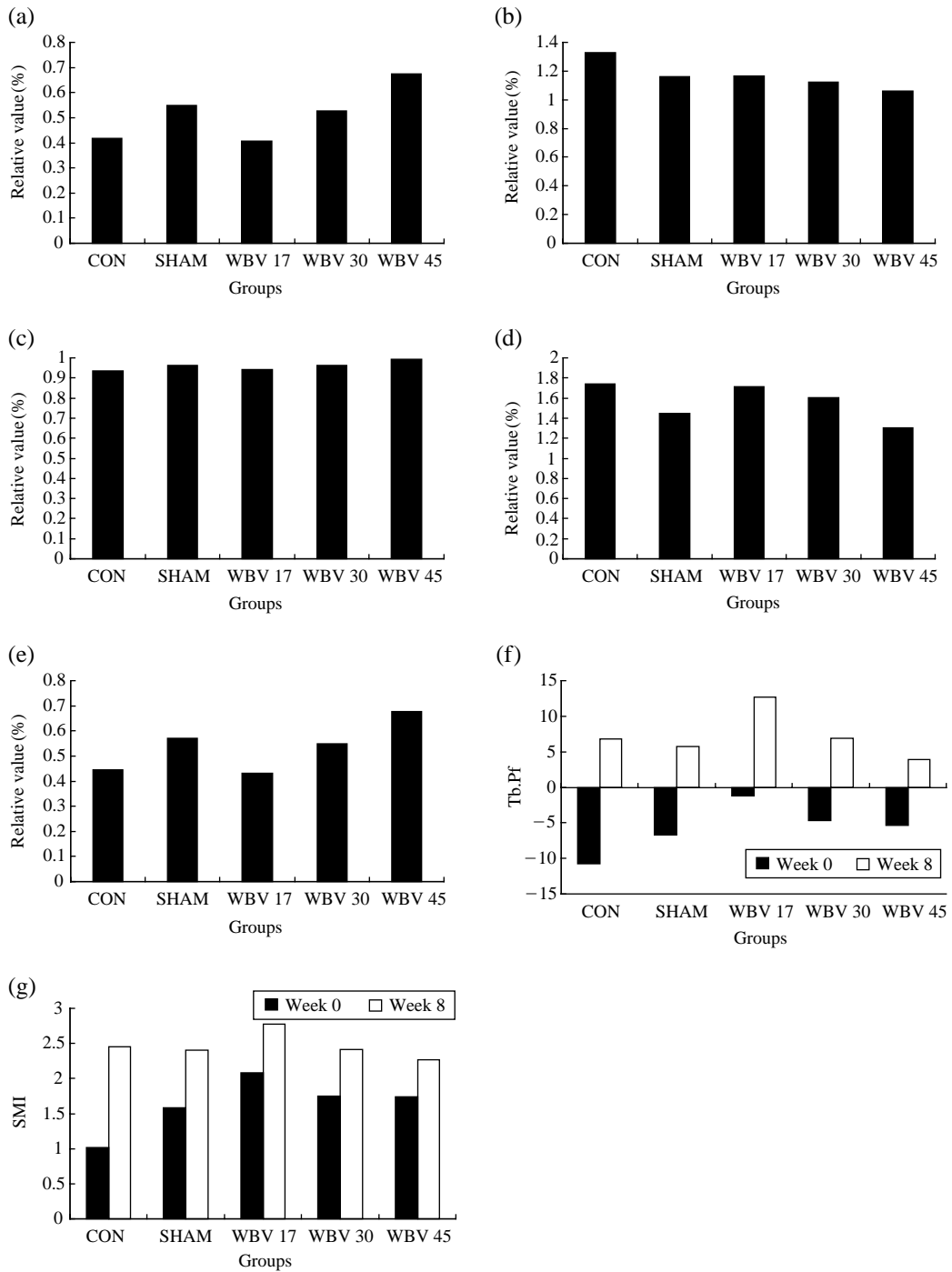


Fig. 3. Structural parameters were calculated for investigating morphological characteristics, (a) BV/TV, (b) BS/BV, (c) Tb.Th, (d) Tb.Sp, (e) Tb.N, (f) Tb.Pf, (g) SMI.

Table 1. Structural parameters

	BV/TV (%)		BS/BV (mm ⁻¹)		Tb.Th (mm)		Tb.Sp (mm)		Tb.N (mm ⁻¹)		Tb.Pf (mm ⁻¹)		SMI	
	Week 0	Week 8	Week 0	Week 8	Week 0	Week 8	Week 0	Week 8	Week 0	Week 8	Week 0	Week 8	Week 0	Week 8
CON	45.12	18.89	30.24	40.21	0.15	0.14	0.18	0.31	3.10	1.38	-10.78	6.82	1.02	2.45
SHAM	36.32	19.91	35.31	40.93	0.14	0.13	0.19	0.28	2.61	1.49	-6.72	5.72	1.58	2.41
WBV 17	27.84	11.33	42.04	49.08	0.13	0.12	0.20	0.34	2.17	0.94	-1.16	12.69	2.08	2.77
WBV 30	33.90	17.83	36.58	41.08	0.14	0.13	0.20	0.32	2.46	1.35	-4.64	6.87	1.75	2.42
WBV 45	34.28	23.16	37.24	39.55	0.13	0.13	0.19	0.25	2.54	1.72	-5.33	3.86	1.74	2.27

BS/BV: Bone specific surface, BV/TV: Bone volume fraction, SMI: Structure model index, Tb.N: Trabecular Number, Tb.Pf: Trabecular bone pattern factor, Tb.Sp: Trabecular Separation, Tb.Th: Trabecular Thickness

큰 감소율을 보였다. BV/TV는 WBV 45, SHAM, WBV 30, CON, WBV 17순으로 감소량이 커짐을 알 수 있었다(Fig. 3a).

둘째로 뼈 부피당 뼈의 표면적의 경우 대조군이 33%의 증가율로 가장 크게 증가했으며 WBV 45군이 가장 작은 증가율을 보였다. 뼈 부피당 뼈의 표면적은 WBV 45, WBV 30, SHAM, WBV 17, CON의 순으로 증가량이 커짐을 알 수 있었다.

셋째, 뼈간기둥 두께의 경우 각군간에 거의 비슷한 변화를 보였다.

넷째, 뼈간기둥간 거리의 경우 CON군이 74% 증가하였으며 WBV 45군이 가장 작은 증가율을 보였다. 뼈간기둥간 거리는 WBV 45, SHAM, WBV 30, WBV 17, CON의 순으로 증가량이 커짐을 알 수 있었다.

다섯째, 뼈간기둥 개수의 경우 WBV 45군이 32% 감소율을 보였으며 WBV 17군이 가장 큰 감소율을 보였다. 뼈간기둥 개수는 WBV 45, SHAM, WBV 30, CON, WBV 17의 순으로 감소량이 커짐을 알 수 있었다.

여섯째, 해면뼈 패턴 요소와 구조적 모델 지수의 경우 WBV 45군의 변화가 가장 적었으며 CON 그룹에서 가장 큰 변화를 보였다. 해면뼈 패턴 요소는 WBV 45, WBV 30, SHAM, WBV 17, CON의 순으로 그 변화가 컸으며 구조적 모델 지수는 WBV 45, WBV 30, WBV 17, SHAM, CON의 순으로 그 변화가 컸다. 또한 구조적 모델 지수의 경우 WBV 그룹 간에는 그 변화가 크지 않으나 CON과는 많은 차이를 보임을 알 수 있다.

위의 결과에서 WBV 45군의 뼈의 양적인 손실이 가장 적었으며 뼈간기둥의 형태학적인 변화 역시 가장 적음을 알 수 있었다. 이에 반하여 WBV 17군은 CON군에 비하여 뼈간기둥의 형태학적인 큰 변화는 없지만 양적인 손실이 가장 큰 편임을 알 수 있었다. 이와 같은 변화를 Fig. 4에서 확인할 수 있다.

고 찰

본 연구에서는 전신진동이 골다공증이 걸린 쥐 해면뼈에 미치는 영향에 대해 연구하였다. 이때 가한 진동은 1 mm_{peak-peak}의 진폭을 가지며 각각 17 Hz, 30 Hz, 45 Hz의 주파수를 갖는다.

각 실험군의 구조적 변화를 살펴보면 45 Hz의 주파수를 갖는 전신진동을 가하였을 때 양적인 감소량이 가장 적었으며 구조적으로 그 변화가 가장 적었으며 골다공증을 유발하지 않은 쥐에 비해서도 감소량 및 구조적 변화가 적음을 확인할 수 있었다. 또한 뼈 부피당 뼈의 표면적값의 변화를 통하여 골 교체율이 가장 느림을 확인할 수 있었다. 이로써 45 Hz의 전신진동은 골의 생성을 돕거나 뼈의 재흡수의 억제를 유도한다는 것을 확인할 수 있었다. 30 Hz의 진동을 가한 쥐는 CON군의 쥐에 비해서 양적인 감소가 적고 구조적으로 그 변화가 적음을 확인할 수 있었다. 하지만 그 정도가 45 Hz의 자극을 가한 쥐에 비하여 적음을 확인할 수 있었다.

이에 반하여 17 Hz의 주파수를 갖는 전신진동을

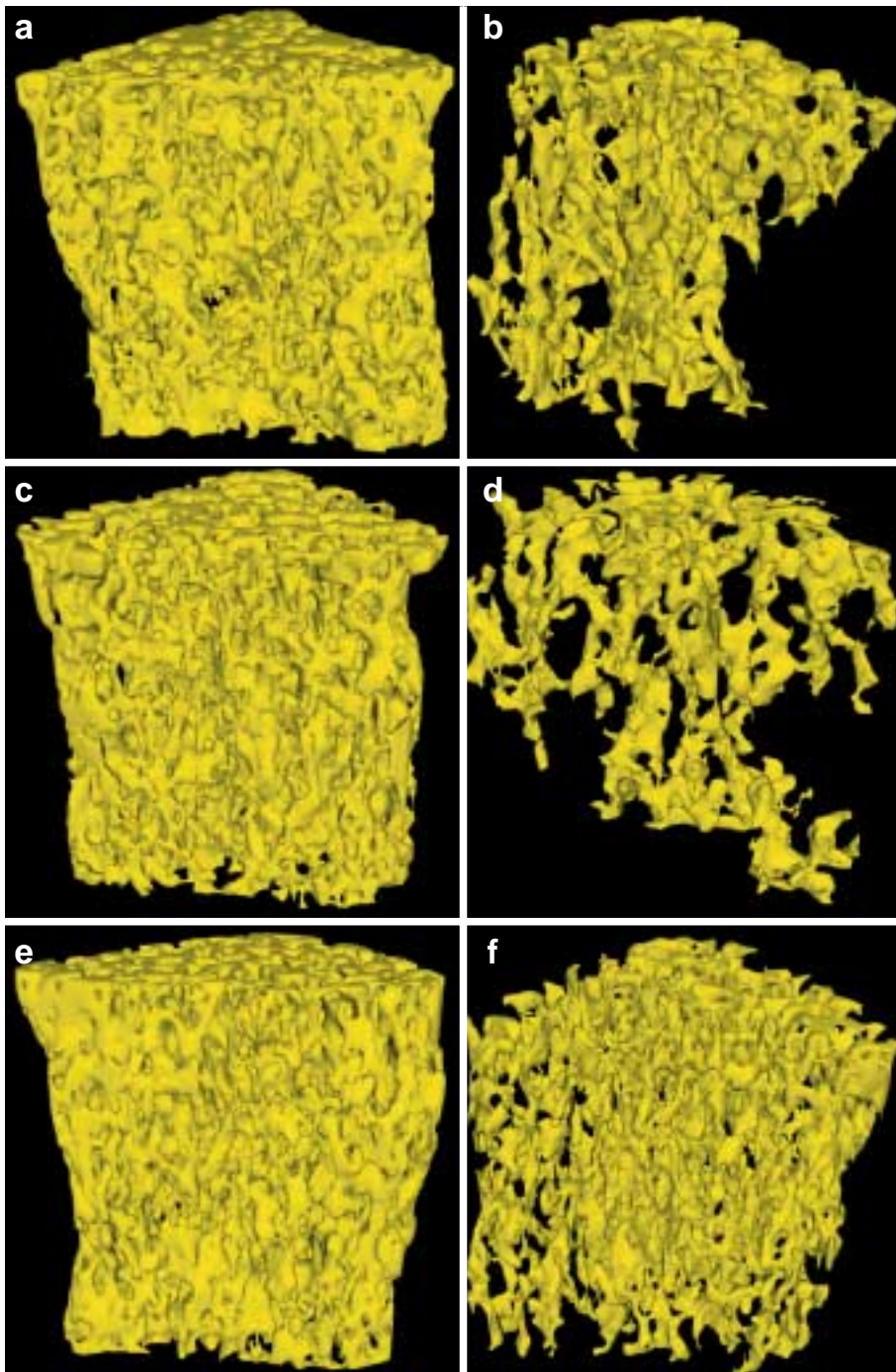


Fig. 4. 3D architectures of trabecular bone for identity rats were illustrated, (a) and (b) CON group, (c) and (d) WBV 17 group (e) and (f) WBV 45 group, left: 0 week, right: 8 weeks.

가하였을 때 구조적인 변화가 크지 않았지만 CON에 비해서도 골의 더 큰 손실이 있음을 확인할 수 있었다. 이는 잘못된 전신진동은 뼈의 손실을 더 가속화 시킨다는 것을 나타내며 Rubin 등 (2002)과 Oxlund 등 (2003)이 연구한 결과와 유사한 경향을 보인다.

또한 본 연구 결과에서 자극을 가하기 전에 동일 연령, 비슷한 체중의 쥐를 사용하였지만 실험군들의 뼈의 상태가 차이를 보였다. 이에 각 시기별 구조적 파라미터값의 비교 대신 값의 변화율을 가지고 비교를 하였다. 이와 같은 결과들은 본 연구에서 사용한 적은 수의 동일 개체 변화에 대한 추적관찰 방법의 유용함을 보이는 것이다(Waarsing 등 2004).

이와 같이 뼈의 손실이 크지만 구조적 변화가 심하지 않은 것은 본 연구에서 8주간의 자극을 가한 후 그 변화를 관찰하였기 때문으로 생각된다. 자극을 가하기 시작 한 초기나 중반쯤에 WBV 17그룹의 해면뼈 교체가 과도하게 발생하여 뼈 손실이 유발되었고 실험 종료 시기쯤에 뼈 교체가 안정화된 것으로 생각된다. 이때 골 교체가 안정화된 것만 이미 과도하게 뼈 손실이 발생하였기 때문에 17Hz의 전신진동을 받은 쥐에서 이와 같은 특성을 보이는 것을 생각된다. 이에 따라 잘못된 진동은 진동 초기에 뼈 교체를 빠르게 하여 뼈의 손실을 과도하게 야기하며 일정 수준에 다다르면 뼈 교체가 안정화되기는 하지만 이미 과도하게 뼈 손실을 야기하였기 때문에 골다공증 치료에 효과적이지도 않으며 오히려 더 급격한 뼈 손실을 유발할 수 있을 것으로 생각된다.

기존의 대부분의 연구에서는 진동의 근원과 가까운 정강뼈나 넙다리뼈의 변화를 관찰하였다. 하지만 본 연구에서는 진동의 근원에서 가장 멀리 떨어진 허리뼈에 대한 효과를 검증하였다. Rubin 등 (2003)의 결과에서 진동은 체내에서 손실되지 않고 전신으로 전달된다고 하였다. 이와 같이 진동의 손실 없이 전신으로 전달되기 때문에 본 연구에서와 같이 전신진동자극은 진동 근원과 가까운 곳의 뼈 뿐만 아니라 이와 멀리 떨어진 허리뼈에도 영향을 끼침을 보이는 것으로 생각된다.

본 연구에서 난소 제거한 쥐에 일정주파수를 가진 전신진동을 주면 뼈의 손실을 막을 수 있으며 구조적인 변화를 억제할 수 있다는 것을 확인할 수 있었다. 이로써 골다공증 치료를 위해 전신진동을 이용한 치료방법을 제시할 수 있을 것이다. 하지만 잘못된 전신진동은 오히려 뼈의 손실을 가속화시킬 수 있으므로 골다공증 치료에 적용 시 주의의 필요로 한다는 것을 알 수 있었다.

참 고 문 헌

- Bjarnason NH, Morrow M, Lippman ME, Black D, Glusman JE, Costa A, Jordan VC: The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women : results from the MORE randomized trial. JAMA 281: 2189-2197, 1999.
- Cowin SC : Skeletal development, bone mechanics handbook, 2nd ed., Florida, CRC press, pp 1-32, 2000.
- Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, Grady D, Powles TJ, Cauley JA, Norton L, Nickelsen T, Schairer C, Lubin J, Troisi R, Sturgeon S, Brinton L, Hoover R : menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. JAMA 283: 485-491, 2000.
- Flieger J, Karachalios T, Khaldi L, Raptou P, Lyritis G : Mechanical stimulation in the form of vibration prevents postmenopausal bone loss in ovariectomized rats. Calcif Tissue Int 63: 510-514, 1998.
- Grady D, Ettinger B, Moscarelli E, Plouffe L Jr, Sarkar S, Ciaccia A, Cummings S : Multiple outcomes of raloxifene evaluation investigators: safety and adverse effects associated with raloxifene: multiple outcomes of raloxifene evaluation. Obstet Gynecol 104: 837-844, 2004.
- Ko CY, Woo DG, Kim HS, Lee BY : Micro-ct evaluation in osteoporosis model. Kor J Phys Anthropol 18: 283-290, 2005. (in Korean)
- Lacey JV Jr, Mink PJ, Lubin JH, Sherman ME, Troisi R, Hartge P, Schatzkin A, Schairer C : Menopausal hormone replacement therapy and risk of ovarian cancer. JAMA 288 : 334-341, 2002.
- Oxlund BS, Ørtoft G, Andreassen TT, Oxlund H : Low-intensity, high-frequency vibration appears to prevent the decrease in strength of the femur and tibia associated with ovariectomy of adult rats. Bone 32: 69-77, 2003.

- Rubin C, Pope M, Fritton JC, Magnusson M, Hansson T, McLeod K : Transmissibility of 15-hertz to 35-hertz vibrations to the human hip and lumbar spine: determining the physiologic feasibility of delivering low-level anabolic mechanical stimuli to skeletal regions at greatest risk of fracture because of osteoporosis. *Spine* 28: 2621-2627, 2003.
- Rubin C, Sommerfeldt DW, Judex S, Qin Y : Inhibition of osteopenia by low magnitude, high-frequency mechanical stimuli. *Drug Discov Today* 6: 848-858, 2001a.
- Rubin C, Turner AS, Bain S, Mallinckrodt C, McLeod K : Low mechanical signals strengthen long bone. *Nature* 412: 603-604, 2001b.
- Rubin C, Turner AS, Müller R, Mitra E, McLeod K, Lin W, Qin YX : Quantity and quality of trabecular bone in the femur are enhanced by a strongly anabolic, noninvasive mechanical intervention. *J Bone Miner Res* 17: 349-57, 2002.
- Verschueren SM, Roelants M, Delecluse C, Swinnen S, Vanderschueren D, Boonen S : Effect of 6-month whole body vibration training on hip density, muscle strength, and postural control in postmenopausal women: a randomized controlled pilot study. *J Bone Miner Res* 19: 352-359, 2004.
- Waarsing JH, Day JS, van der Linden JC, Ederveen AG, Spanjers C, De Clerck N, Sasov A, Verhaar JA, Weinans H: Detecting and tracking local changes in the tibiae of individual rats: a novel method to analyse longitudinal *in vivo* micro-CT data. *Bone* 34: 163-169, 2004.

Abstract

Effect of Whole Body Vibration on Trabecular Bone in OVX Rats

Chang-Yong Ko^{1,2}, Tae-Woo Lee^{1,2}, Dae-Gon Woo^{1,2}, Hyo-Seon Kim¹,
Dohyung Lim^{1,2}, Han-Sung Kim^{1,2}, Beob Yi Lee³

¹Department of Biomedical Engineering, ²Institute of Medical Engineering, Yonsei University,

³Department of Anatomy, College of Medicine, Konkuk University

Previous studies showed that whole body vibration could prevent bone resorption and stimulate new bone formation. The aim of this study is to detect and track effect of whole body vibration for osteoporotic bone of OVX rats.

12 Female rats were used and allocated into 5 group, CON, SHAM, WBV 17, WBV 30 and WBV 45. Rats except SHAM group were ovariectomised to induce osteoporosis. Rats in WBV groups were stimulated whole body vibration at magnitude of 1 mm_{peak-peak} and frequency 17 Hz, 30 Hz and 45 Hz, respectively, for 8 weeks (20 min, 5 days/week). The 4th lumbar in rats were scanned at a resolution of 35 µm at baseline, before stimulation, and 8 weeks by In-vivo Micro-CT. To detect and track changes of morphological characteristics in lumbar trabecular bone of rats, structural parameters were measured and calculated from acquiring images.

In the results, changes of structural characteristics of WBV group were smaller than those of CON group. Loss of quantity of trabecular bone in WBV 45 was the least. In contrast, that in WBV 17 was the biggest.

These results showed that reasonable whole body vibration beneficially affected osteoporotic bones. In addition to, whole body vibration was likely to be substituted partly for drug treatment.

Key words : In-vivo Micro-CT, Osteoporosis, Trabecular bone, Whole body vibration, Morphological characteristics