

전이성 골암에 의한 골질 변화 분석 및
골절 위험성 예측

연세대학교 대학원

의공학과

박 선 욱

전이성 골암에 의한 골질 변화 분석 및
골절 위험성 예측

지도 김 한 성 교수

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함

2009년 12월

연세대학교 대학원
의공학과
박 선 욱

박선욱의 석사 학위논문을 인준함

심사위원 _____ 인

심사위원 _____ 인

심사위원 _____ 인

연세대학교 대학원

2009년 12월

감 사 의 글

“여호와와는 나의 목자시니 내게 부족함이 없으리로다”

부족함 없이 석사과정을 마치게 해주신 하나님께 감사드립니다. 또한 나아주시고 길러주신 아버지, 어머니 그리고 누나에게 감사함을 전합니다. 학부 때부터 가르쳐 주시고, 논문 지도를 해주신 김한성 교수님과 김지현 교수님, 그리고 콜암 연구를 할 수 있게 도와주신 임도형 교수님의 은혜에 깊이 감사드립니다.

연구실 식구들인 대곤이형, 승관이형, 창용이형, 태우형, 영근이, 현동이형, 효선 누나, 영균이, 동현이형 감사합니다. 특히 함께 고생한 치훈이형, 지형이, 주형이에게 고맙다고 전하고 싶습니다. 그리고 졸업생 선배님들, 창수형, 은정누나, 성식이형, 현호형, 범석이형, 원필이형께도 감사함을 전합니다.

끝으로, 항상 힘이 되어준 예비 의사 윤진이와 친구 봉훈이에게 감사의 말을 전합니다.

2009년 12월

박선욱 올림

차 례

그림 차례	viii
국문 요약	x
제 1 장 서 론	1
제 2 장 방 법	3
2.1 세포배양	4
2.2 실험동물 준비	5
2.3 생화학적 표지자	6
2.4 양전자 단층촬영	7
2.5 생체 내 미세단층촬영	8
2.6 구조적 요소	9
2.7 골밀도 및 골화 분포	11
2.8 기계적 강성도 분석	12
2.9 통계 처리	14
제 3 장 결 과	15
3.1 전이성 골암 동물모델의 검증	15
3.1.1 방사선 영상법을 통한 동물모델 검증	15
3.1.2 생화학적 표지자를 통한 동물모델 검증	17
3.1.3 양전자 단층촬영을 통한 동물모델 검증	19
3.2 해면골의 구조적 특성	20
3.2.1 BV/TV	20
3.2.2 BS/BV	21
3.2.3 Tb.Th	22
3.2.4 Tb.Sp	23
3.2.5 Tb.N	24

3.2.6 Tb.Pf	25
3.2.7 SMI	26
3.3 피질골의 구조적 특성	27
3.3.1 BV	27
3.3.2 BS/BV	28
3.3.3 MMI	29
3.3.4 Cs.Th	30
3.4 해면골의 골밀도 및 골화 분포	31
3.4.1 해면골의 골밀도 변화율	31
3.4.2 해면골의 골화 분포(외과적 처지 직후)	32
3.4.3 해면골의 골화 분포(외과적 처지 4주 후)	33
3.4.4 해면골의 골화 분포(외과적 처지 8주 후)	34
3.4.5 해면골의 골화 분포(외과적 처지 12주 후)	35
3.5 피질골의 골밀도 및 골화 분포	36
3.5.1 피질골의 골밀도 변화율	36
3.5.2 피질골의 골화 분포(외과적 처지 직후)	37
3.5.3 피질골의 골화 분포(외과적 처지 4주 후)	38
3.5.4 피질골의 골화 분포(외과적 처지 8주 후)	39
3.5.5 피질골의 골화 분포(외과적 처지 12주 후)	40
3.6 기계적 강성도 분석	41
3.6.1 축강성도 변화율(외과적 처지 4주 후)	41
3.6.2 굽힘강성도 변화율(외과적 처지 4주 후)	42
3.6.3 비틀림강성도 변화율(외과적 처지 4주 후)	43
3.6.4 축강성도 변화율(외과적 처지 8주 후)	44
3.6.5 굽힘강성도 변화율(외과적 처지 8주 후)	45
3.6.6 비틀림강성도 변화율(외과적 처지 8주 후)	46
3.6.7 축강성도 변화율(외과적 처지 12주 후)	47
3.6.8 굽힘강성도 변화율(외과적 처지 12주 후)	48

3.6.9 비틀림강성도 변화율(외과적 처치 12주 후)	49
제 4 장 토 의 및 결 론	50
참고 문헌	54
영문 요약	57
APPENDIX: 생체 내 미세단층촬영 이후의 데이터 처리 과정	60

그림 차례

그림 2.1 : 실험 순서	3
그림 2.2 : 세포배양 과정	4
그림 2.3 : 외과적 처치 과정	5
그림 2.4 : 메타볼릭 케이지를 이용한 소변 채취	6
그림 2.5 : 양전자 단층촬영	7
그림 2.6 : 생체 내 미세단층촬영 과정 및 사용된 생체신호 모니터링	8
그림 2.7 : 해면골의 구조적 요소	10
그림 2.8 : 피질골의 구조적 요소	10
그림 2.9 : 기계적 강성도 계산 과정	13
그림 3.1 : 해면골의 3차원 적층 영상 및 X-ray 감약계수 분포도	16
그림 3.2 : 피질골의 3차원 적층 영상 및 X-ray 감약계수 분포도	16
그림 3.3 : 정규화된 DPD 검사 결과	18
그림 3.4 : 양전자 단층촬영을 통한 동물모델 검증	19
그림 3.5 : 해면골 BV/TV	20
그림 3.6 : 해면골 BS/BV	21
그림 3.7 : 해면골 Tb.Th	22
그림 3.8 : 해면골 Tb.Sp	23
그림 3.9 : 해면골 Tb.N	24
그림 3.10 : 해면골 Tb.Pf	25
그림 3.11 : 해면골 SMI	26
그림 3.12 : 피질골 BV	27
그림 3.13 : 피질골 BS/BV	28
그림 3.14 : 피질골 MMI	29
그림 3.15 : 피질골 Cs.Th	30
그림 3.16 : 해면골의 골밀도	31

그림 3.17 : 해면골의 골화 분포(외과적 처치 직후)	32
그림 3.18 : 해면골의 골화 분포(외과적 처치 4주 후)	33
그림 3.19 : 해면골의 골화 분포(외과적 처치 8주 후)	34
그림 3.20 : 해면골의 골화 분포(외과적 처치 12주 후)	35
그림 3.21 : 피질골의 골밀도	36
그림 3.22 : 피질골의 골화 분포(외과적 처치 직후)	37
그림 3.23 : 피질골의 골화 분포(외과적 처치 4주 후)	38
그림 3.24 : 피질골의 골화 분포(외과적 처치 8주 후)	39
그림 3.25 : 피질골의 골화 분포(외과적 처치 12주 후)	40
그림 3.26 : 축강성도 변화율(외과적 처치 4주 후)	41
그림 3.27 : 굽힘강성도 변화율(외과적 처치 4주 후)	42
그림 3.28 : 비틀림강성도 변화율(외과적 처치 4주 후)	43
그림 3.29 : 축강성도 변화율(외과적 처치 8주 후)	44
그림 3.30 : 굽힘강성도 변화율(외과적 처치 8주 후)	45
그림 3.31 : 비틀림강성도 변화율(외과적 처치 8주 후)	46
그림 3.32 : 축강성도 변화율(외과적 처치 12주 후)	47
그림 3.33 : 굽힘강성도 변화율(외과적 처치 12주 후)	48
그림 3.34 : 비틀림강성도 변화율(외과적 처치 12주 후)	49
그림 A.1 : 재건 과정	60
그림 A.2 : 해면골과 피질골의 관심영역 선택	61
그림 A.3 : 해면골과 피질골의 구분	61

국 문 요 약

전이성 골암에 의한 골질 변화 분석 및 골절 위험성 예측

본 논문에서는 전이성 골암으로 인한 뼈의 구조적 특성 및 골화 정도 분포를 정량적으로 분석하여 통합적인 골질을 평가하고, 생체 내 미세단층촬영 영상을 이용한 기계적 강성도 예측을 통하여 골절 위험성을 예측하였다.

전이성 골암은 그 위해성이 충분히 인지되고 있음에도 불구하고 기술적인 한계와 다른 장기의 암에 비해 좁은 시장성 등을 이유로 충분한 연구가 진행되지 못하고 있는 실정이다. 그러나 최근 들어 발병 인구가 증가하고, 연령층도 육아에서부터 성인에 이르기까지 폭넓게 분포되고 있어 사회적으로 심각한 문제로 대두되고 있다. 골암에 관한 체계적인 연구가 진행되기 위해서는 우선 골암 발병 정도를 명확히 진단할 수 있는 근거가 확립되어야 한다. 이를 위해 임상 의학, 제약 분야와 더불어 생체역학을 적용한 과학적 연구 방법론 확립이 적극적으로 요구된다.

본 연구를 위해 실험동물의 대퇴골에 국부적으로 암세포를 주입한 전이성 골암 동물모델을 개발하였고, 이를 방사선 영상법, 생화학적 표지자 검사, 그리고 양전자 단층촬영을 통해 검증하였다. 암세포 주입 후 생체 내 미세단층촬영을 수행하여 뼈의 미세구조와 골화 정도 분포 변화를 정량적인 방법으로 장기간 관찰하였다. 그리고 생체 내 미세단층 촬영 정보를 기반으로 계산된 축강성도, 굽힘강성도, 뒤틀림강성도를 통해 골절 위험성을 예측하였다. 본 연구의 결과는 전이성 골암으로 인하여 뼈의 용해성 결손이 발생하여, 통합적인 골질이 약화되고 골절 위험성이 증가할 수 있음을 보여준다.

본 연구에서는 전이성 골암으로 인한 뼈의 구조적, 기계적 특성 변화를 확인하기 위한 적합한 실험동물을 개발하였으며, 생체 내 미세 단층촬영을 이용한 통합적인 골질 변화 분석 및 골절 위험성 예측을 수행하였다. 향후 보완된 연구를 통해 전이성 골암의 진단 및 치료 효과, 그리고 골절 위험성을 정량적으로 평가할 수 있는 방법론 개발에 도움을 줄 수 있을 것으로 판단된다.

핵심되는 말 : 전이성 골암, 미세구조, 골화 정도 분포, 기계적 강성도, 골절 위험성

제 1 장 서 론

골암(bone cancer)은 일반적으로 성장기에 발견되는 질병이다[1]. 하지만 1차적인 골암은 드물고, 다른 장기에 생긴 암이 혈류를 따라 옮겨와 생긴 전이성 골암이 대부분이며, 일반적으로 암 말기에 나타난다[2]. 뼈는 특히 암이 쉽게 전이되는 곳 중의 하나이다[3]. 유방암과 전립선 암의 경우 대략 65~75%의 환자들에게서 전이성 골암이 발견되며[4], 신경압박증후군(nerve compression syndrome), 칼슘과 인혈증(hypercalcemia) 등과 같은 다양한 합병증을 유발한다[5]. 한번 전이성 골암이 발견되면, 완전한 치료는 매우 어렵고 통증 완화, 골절 예방 그리고 생명 연장이 최선의 노력으로 수행되고 있다[6].

전이성 골암은 뼈의 파골세포(osteoclast)의 활동을 급격하게 증가시켜 뼈의 용해성 결손(osteolytic defect)을 야기하며, 이는 골암 환자들에게 심각한 고통을 준다[7]. 전이성 골암에 의한 골질 약화로 인하여 2차적으로 골절 위험성이 증가되고 환자의 신체 기능 및 운동성이 저하되어 환자의 삶의 질이 급격하게 악화된다[8,9]. 또한 2차적인 병리학적 골절은 골암 환자의 생존 기간에도 영향을 미친다고 보고되고 있다[10]. O'Donoghue 등이 수행한 269명의 유방암으로부터 전이된 골암 환자를 대상으로 한 연구에 의하면, 골절이 없는 환자의 생존기간이 23개월인 데 비해, 골절이 있는 환자의 경우는 12개월에 불과했다. 따라서 전이성 골암으로 인한 골질 변화를 정량적으로 분석하고 골절을 예방하는 것은 매우 중요하다고 판단된다[11].

골질은 뼈의 미세구조(microarchitecture)에 의한 구조적 특성뿐 아니라 골화 정도(degree of bone mineralization) 분포에 의한 기계적 특성에 의해 통합적으로 결정된다[12]. 그러나 지금까지의 전이성 골암으로 인한 골질 변화에 대한 연구는 대부분 구조적 특성 분석에 초점을 맞추고 있다[13]. Kurth 등이 수행한 선행 연구는 골암 유발 동물 모델에 암세포를 주입하고 28일 후, 방사선 영상법을 이용하여 뼈의 미세구조 변화를 통한 뼈의 강도를 간접적으로 확인하였다. 하지만 위의 연구는 실험동물을 희생하여 연속적인 연구를 진행하지 못하였으며, 골암에 의한

뼈의 구조적 특성 분석만을 수행하여 통합적인 골질을 평가하지 못하였다는 단점이 있다.

현재까지 골암은 X-ray 촬영 영상을 기반으로 진단 및 치료 효과를 판단하고 있으며 이를 통한 골절 위험성 예측 가이드라인(guideline)은 크게 두 가지가 있다[9]. 첫째, 뼈의 결손부위의 지름이 2.5cm보다 큰 경우, 둘째, 피질골이 50% 이상 손상된 경우이다. 하지만 결손부위의 경계가 뚜렷하지 않은 경우에는 첫 번째 가이드라인 적용이 쉽지 않으며, 임상적으로 결손부위의 지름이 2.5cm보다 작은 경우에도 골절이 발생한다[14]. 피질골의 손상 정도를 통한 평가 방법인 두 번째 가이드라인은 보통의 감수성(sensitivity, 83%)과 좋지 않은 특이성(specificity, 39%)을 가진다는 단점이 있다[14]. 이렇게 X-ray를 통한 평가 방법은 종양의 유무 정도만 판단이 가능할 뿐 정밀도 높은 진단이 어렵고, 뼈의 용해성 결손에 의한 국부적인 골절 위험성 예측이 불가능한 한계점을 가지고 있다. 따라서 보다 좋은 골암 진단 방법 및 골절 위험성 예측에 관한 연구가 절실히 요구된다.

따라서 본 연구에서는 생체 내 미세단층촬영을 이용하여 실험동물을 희생하지 않는 비침습적이고 비파괴적인 방법을 통해 뼈의 미세구조 및 골화 분포 변화를 통합적으로 분석하였고, 이를 통해 전이성 골암으로 인한 골질 변화를 정량적으로 예측하고자 하였다. 또한 생체 내 미세단층촬영을 기반으로 뼈의 재료적 특성과 구조적 특성을 모두 고려한 기계적 강성도 계산을 통해 골질 약화로 인한 골절 위험성을 예측하고자 하였다. 본 연구는 전이성 골암의 진단 및 골절 예방에 도움을 줄 수 있을 것으로 사료된다.

제 2 장 방 법

본 연구를 위해 그림 2.1과 같은 순서로 실험을 진행하였다. 우선 실험동물에 외과적 처치를 수행하여 암세포를 오른쪽 대퇴골에만 국부적으로 주입한 골암 유발 모델을 만들었다. 외과적 처치 직후(0주), 4주, 8주, 그리고 12주 후에 생체 내 미세단층촬영(in-vivo micro CT)과 생화학적 표지자인 DPD(deoxypyridinoline) 검사를 수행하였으며, 외과적 처치 12주 후에 양전자 단층촬영(positron emission tomography)을 수행하여 사용된 전이성 골암 동물모델을 검증하였다. 그리고 생체 내 미세단층 영상을 통하여 뼈의 미세구조와 골화 정도 분포를 분석하고, 기계적 강성도 계산을 통해 골절 위험성을 예측하였다.

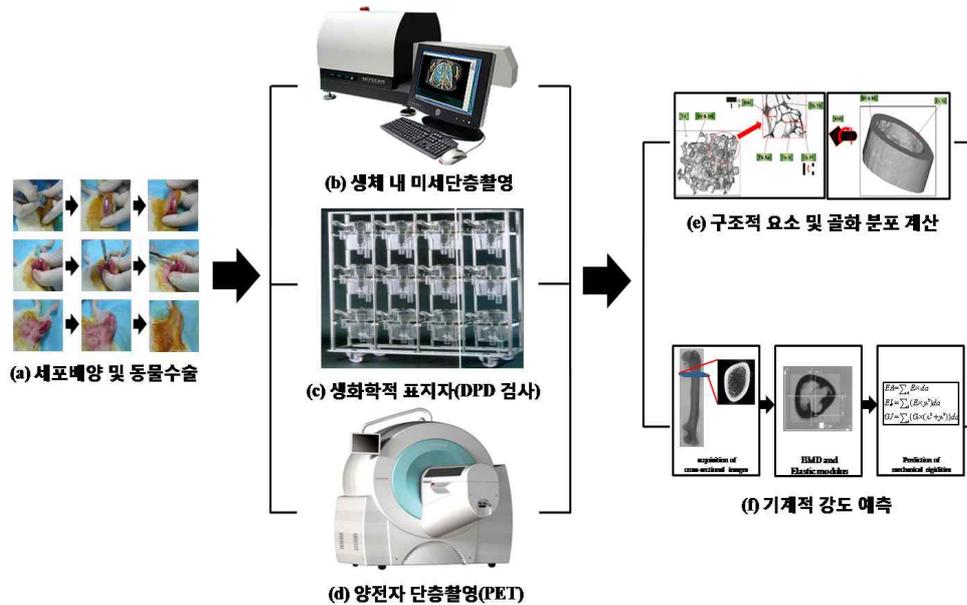


그림 2.1 실험 순서

2.1 세포배양

본 연구에서는 골암 유발을 위하여 ATCC (the American Type Culture Collection, USA)로부터 분양 받은 W256 (Walker carcinosarcoma 256 malignant breast cancer cell) 세포를 사용하였다. 세포는 37°C, 5% CO₂농도의 인큐베이터에서 배양되었으며 90% ATCC 199 (GIBCO, USA)와 10% 말혈청(horse serum, LONZA, USA)으로 구성된 배지가 사용되었다. 배지는 3~4일 간격으로 교환되었고 세포가 70~80% 정도 배양접시 바닥에 부착(confluency)하였을 때 계대배양(subculture)하였다. 배양 중인 세포에 인산완충용액(phosphate buffer solution; PBS, LONZA, USA)과 0.5% trypsin-EDTA (LONZA, USA) 처리를 하여 배양접시로부터 분리하였다. 일정하고 정확한 암세포 주입을 위하여 혈구계산기(hemocytometer)를 이용하여 세포 수를 계산하였다.

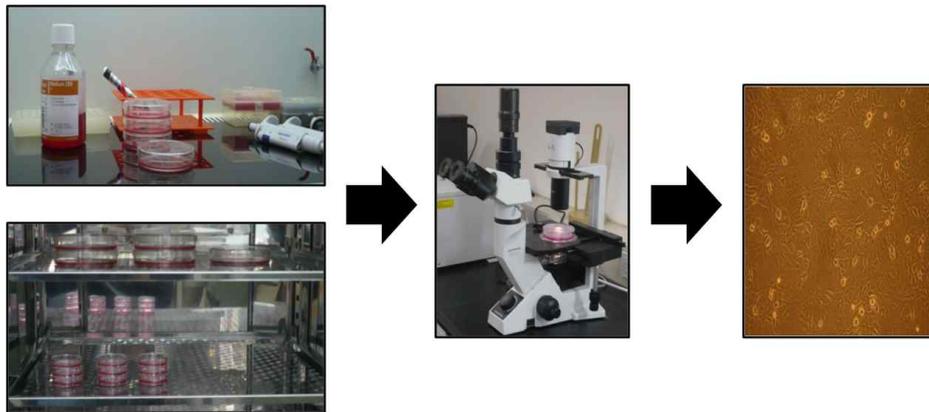


그림 2.2 세포배양 과정

2.2 실험동물 준비

본 연구의 동물실험은 연세대학교 동물 보호 및 사용에 관한 지침과 법규에 따라 수행되었다(YWC-090608-1). 실험동물은 근골격계 질환이 없는 정상의 12주령 암컷 흰쥐(Sprague-Dawley rat, 무게 250±7g) 18마리를 사용하였고 골암 유발군(TUMOR Group)과 대조군(SHAM Group)으로 각각 9마리씩 임의로 나누었다. 골암 유발을 위하여 실험동물의 오른쪽 대퇴골에 암세포 주입 수술(intraosseous injection)을 시행하였다[13]. 먼저, 오른쪽 무릎관절의 피부와 근육을 세로 방향(longitudinal)으로 약 1.5cm정도 절개하였다. 무릎인대의 손상을 피하기 위하여 무릎관절을 신장(extension)하여 무릎인대를 옆으로 이동시키고 대퇴골 융기사이패임(intercondylar notch)에 20G크기의 주사기 바늘을 이용하여 약 1cm의 깊이로 구멍을 뚫었다. 골암 유발군에는 400만개의 암세포(W256)를 주입하고 대조군에는 식염수를 주입한 후에 구멍을 본왁스(bone wax, B.Braun, Germany)로 막았다. 마지막으로 이동시켰던 무릎인대를 원상태로 옮기고 근육과 피부를 차례로 봉합하였다. 실험동물은 온도와 습도(온도 : 23±3℃, 습도 : 50±10%)가 유지되며 12시간 주기로 낮과 밤이 바뀌는 깨끗한 동물 사육실에서 사육되었다.

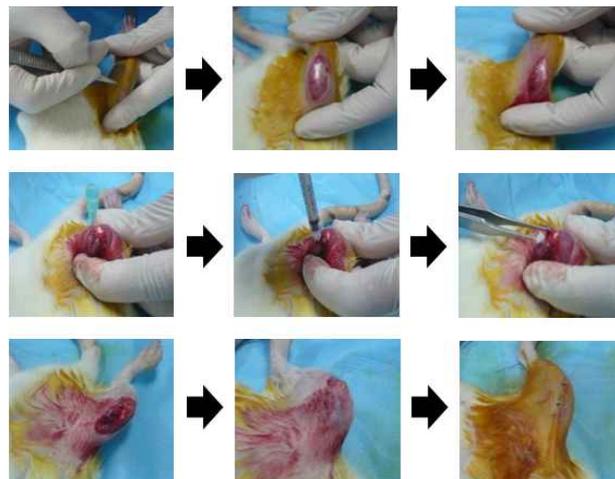


그림 2.3 외과적 처치 과정

2.3 생화학적 표지자

뼈의 재흡수(bone resorption)를 평가하는 대표적인 생화학적 표지자(biochemical marker)인 DPD(deoxypyridinoline) 검사를 수행하였다. DPD 검사를 위하여 외과적 처치 직후(0주), 4주, 8주, 그리고 12주 후에 메타볼릭 케이지(metabolic cage)를 이용하여 24시간 동안 실험동물의 소변을 채취하였다. DPD는 뼈의 재흡수 정도를 나타내는 수치이며, DPD 수치가 높을수록 뼈의 재흡수가 증가함을 의미한다[15].



그림 2.4 메타볼릭 케이지를 이용한 소변 채취

2.4 양전자 단층촬영

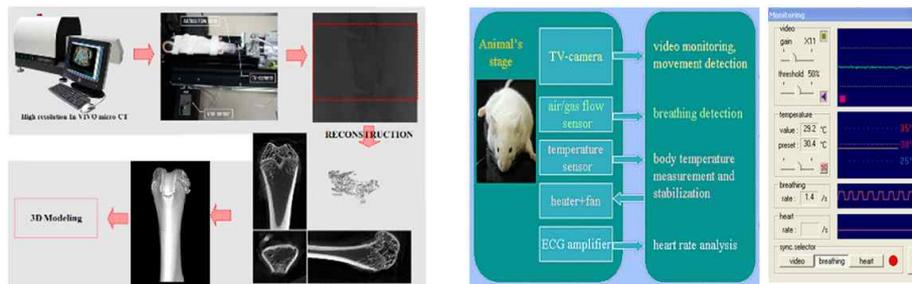
외과적 처치 12주 후 양전자 단층촬영(INVEON PET scanner, Siemens Medical Solutions)을 수행하여 골암 유발을 직접적으로 확인하였다. 먼저, 실험동물의 꼬리정맥을 통해 21.164 MBq의 ^{18}F -FDG를 주입하였다. ^{18}F -FDG 주입 1시간 이후, 15분 동안 양전자 단층촬영을 수행하였다. 촬영을 통해 획득된 영상은 2D filtered back-projection (2D-FBP) 방법을 통해 재건(reconstruction)하여 분석하였다. SUV(standard uptake value)는 암을 확인하는 정량적인 수치이며, 암이 존재할 경우, 3~10 정도의 값을 가진다[16].



그림 2.5 양전자 단층촬영

2.5 생체 내 미세단층촬영

생체 내 미세단층촬영 시스템(Skyscan 1076, SKYSCAN N.V., Belgium)을 사용하여 뼈의 미세구조 및 골화 정도 분포를 분석하였다. 외과적 처치 직후(0주), 4주, 8주 그리고 12주 후에 실험동물의 오른쪽 대퇴부에 생체 내 미세단층촬영을 시행하였다. 촬영 후 영상의 재건 과정을 거쳐 구조적 요소와 골밀도(BMD, bone mineral density, g/cm^3)를 획득하였다. 골밀도 측정 시 중요한 선속 강화 효과 (beam hardening effect)를 교정하기 위하여 플랫 필드 커렉션(flat-field correction)과 선속 강화 인자 교정을 수행하였다. 촬영 시에는 실험동물을 케타민(ketamine, Huons, Korea, 1ml/kg)과 자일라진(xylazine, Bayer Korea, Korea, 0.33ml/kg)을 사용하여 마취하였다. 그리고 동물의 상태를 관찰 할 수 있는 생체 신호 모니터링 시스템(physical monitoring system)을 이용하였고, 동물에게 방사선 피폭에 의한 손상을 최소화하기 위한 방사선 차단 셔터(shutter)를 사용하였다. 본 실험의 영상은 $18\mu\text{m}$ 의 해상도로 촬영되었으며, 이때 생체 내 미세단층촬영을 위한 변수는 관전압 100kV, 관전류 $100\mu\text{A}$, 필터 Al 1.0mm, 그리고 회전각 0.7° 로 설정하였다.



(a) 생체 내 미세단층촬영

(b) 생체신호 및 생체신호 모니터링

그림 2.6 생체 내 미세단층촬영 과정 및 사용된 생체신호 모니터링

2.6 구조적 요소

구조적 요소에 대한 이해를 돕기 위해 그림 2.7과 그림 2.8에 도식화하여 나타내었다. 해면골에서는 뼈 체적비(BV/TV, bone volume fraction, %), 뼈 부피당 뼈의 표면적(BS/BV, bone surface to volume, 1/mm), 뼈 잔 기둥 두께(Tb.Th, trabecular thickness, mm), 뼈 잔 기둥간 거리(Tb.Sp, trabecular separation, mm), 뼈 잔 기둥 개수(Tb.N, trabecular number, 1/mm), 해면골 패턴 요소(Tb.Pf, trabecular bone pattern factor, 1/mm), 구조적 모델 지수(SMI, structure model index)를 분석하였다. BV/TV는 관심 부피 안에서 해면골의 부피 비이다. BS/BV는 일정 부피에서 해면골의 표면적을 나타낸다. Tb.Th는 뼈 잔 기둥의 평균 두께이다. Tb.Sp는 뼈 잔 기둥간의 평균 거리이다. Tb.N은 단위 길이당 뼈 잔 기둥의 개수이다. Tb.Pf는 해면골의 연결성을 나타내는 값으로 낮은 값일수록 연결성이 높음을 나타낸다. SMI는 뼈 잔 기둥의 형태학적 특성을 나타내며 값이 0이면 이상적인 판 형태의 구조, 3이면 막대 형태의 구조 그리고 4이면 구형태의 구조를 나타낸다. 피질골에서는 뼈 부피(BV, bone volume, mm³), 뼈 부피당 뼈의 표면적(BS/BV, bone surface to volume, 1/mm), 극관성모멘트(MMI, mean polar moment of inertia, mm⁴), 뼈 단면 두께(Cs.Th, cross-sectional thickness, mm)를 분석하였다. BV는 뼈의 부피, BS/BV는 일정 부피에서 피질골의 표면적을 나타낸다. MMI는 피질골이 돌림힘에 저항할 수 있는 능력을 나타내며, MMI의 값이 클수록 같은 돌림힘이 가해졌을 때 비틀림이 작음을 의미한다. Cs.Th는 피질골 단면의 평균 두께를 나타낸다. 본 연구에서 분석된 모든 구조적 요소는 CT-AN 1.9(SKYSCAN N.V., Belgium)를 사용하여 측정되었다.

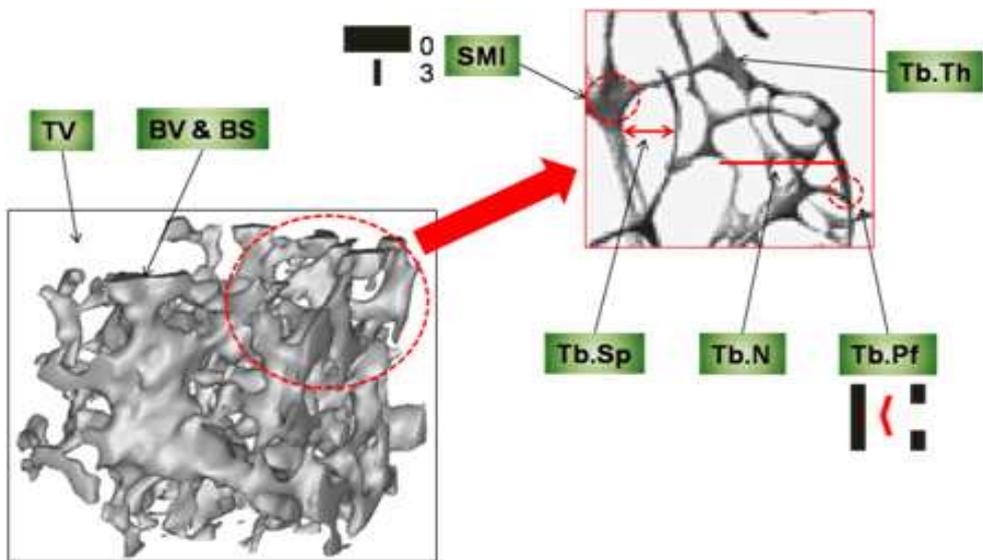


그림 2.7 해면골의 구조적 요소

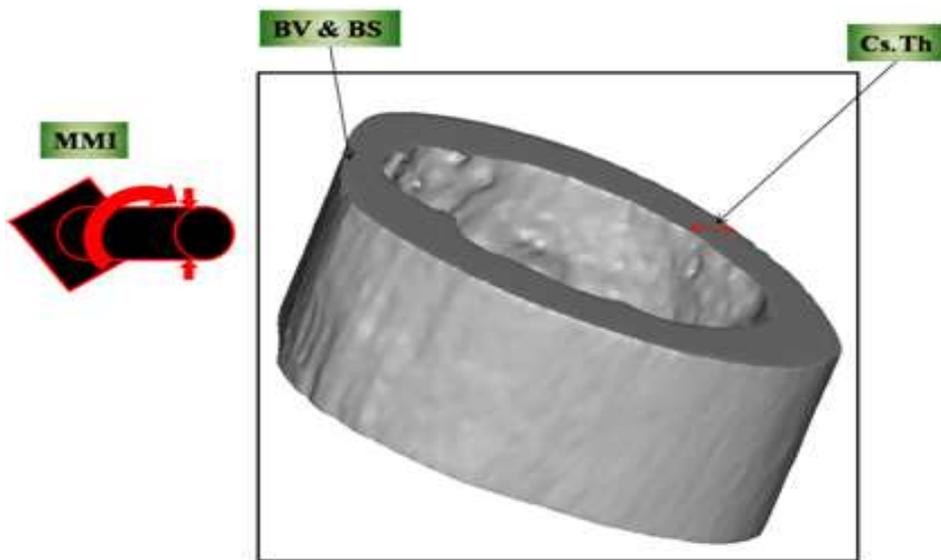


그림 2.8 피질골의 구조적 요소

2.7 골밀도 및 골화 분포

골밀도 및 골화 정도 분포를 구하기 위하여 밀도 값이 알려진 팬텀($0.25\text{g}/\text{cm}^3$, $0.75\text{g}/\text{cm}^3$)을 사용하여 생체 내 미세단층촬영 각 영상의 X-ray 감약계수를 교정하였다. 교정된 X-ray 감약계수를 기반으로 해면골과 피질골의 골밀도를 구하였고, 이를 기반으로 골화 정도의 구간별 분포를 정량적으로 측정하였다. 본 연구에서 분석된 골밀도와 골화 정도 분포는 CT-AN 1.9(SKYSCAN N.V., Belgium)를 사용하여 측정하였다.

2.8 기계적 강성도 분석

생체 내 미세단층촬영 영상 정보를 기반으로 뼈의 강성도 분석을 통한 골절 위험성을 예측하였다. 기계적 강성도 계산은 그림 2.9와 같은 순서로 수행되었다. 팬텀을 통해 교정된 생체 내 미세단층촬영 각 영상 정보를 겉보기 골밀도(ρ_{app} , apparent bone mineral density, g/cm^2) 값으로 변환하였다[17,18]. 각 단면 영상을 해면골과 피질골로 나누고 변환된 각 픽셀의 겉보기 골밀도 값을 수식(2.1), 수식(2.2), 그리고 수식(2.3)을 이용하여 탄성계수(elastic modulus)값으로 변환하였다[14].

$$E_{tra} = 0.82(\rho_{app})^2 + 0.07 \quad (2.1)$$

$$E_{cor} = 0.82(\rho_{app}) - 23.5 \quad (2.2)$$

$$G = \frac{E}{2.6} \quad (2.3)$$

여기에서 E_{tra} 는 해면골에서 각 픽셀의 탄성계수이며, E_{cor} 는 피질골에서 각 픽셀의 탄성계수이다. G 는 전단 탄성계수(shear modulus)이다.

다음으로 수식(2.4)를 이용하여, 각 단면 영상에서 탄성계수의 중심을 구하였다.

$$\bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^N x_i E_i da}{\sum_{i=1}^N da}, \quad \bar{y} = \frac{\sum_{i=1}^N y_i E_i da}{\sum_{i=1}^N da} \quad (2.4)$$

여기에서 x_i 와 y_i 는 탄성계수 중심으로 부터 각 픽셀의 x 축과 y 축의 거리이고, da 는 촬영 해상도를 통해 정해지는 각 픽셀의 넓이이다. 그리고 E_i 는 각 픽셀의 탄성계수이다.

최종적으로 수식(2.5), 수식(2.6), 그리고 수식(2.7)을 이용하여, 각 단면에서의 뼈의 축강성도(EA, axial rigidity), 굽힘강성도(EI, bending rigidity), 비틀림강성도

(GJ, torsional rigidity)를 구하였다.

$$EA = \sum_{i=1}^N E_i da \quad (2.5)$$

$$EI = \sum_{i=1}^N E_i y_i^2 da \quad (2.6)$$

$$GJ = \sum_{i=1}^N G_i (x_i^2 + y_i^2) da \quad (2.7)$$

본 연구의 기계적 강성도 계산의 모든 과정은 MATLAB 7.0(The MathWorks, USA)을 사용하여 수행하였다.

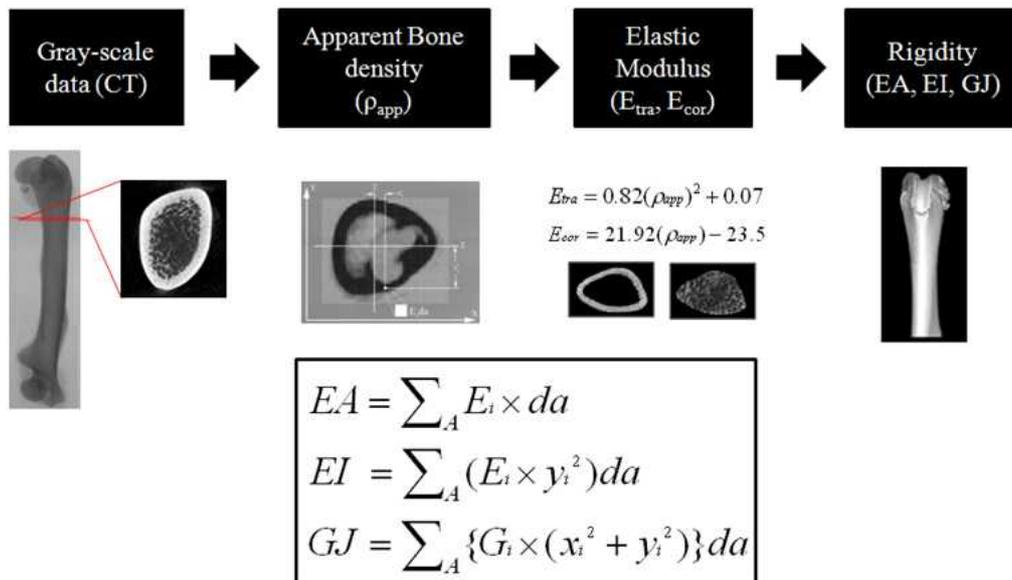


그림 2.9 기계적 강성도 계산 과정

2.9 통계 처리

그룹과 시간에 따른 차이를 확인하기 위하여 mixed-model factorial ANOVA with repeated measures on the second factor test를 수행하였다. 이때 모든 통계 분석에 사용된 유의 수준은 0.05로 설정하였으며($p < 0.05$), 상용 프로그램인 SPSS 17.0 (SPSS INC. USA)을 사용하여 분석하였다.

제 3 장 결 과

이번 장의 첫 번째 소단락에서 생체 내 미세 단층촬영, 생화학적 표지자, 그리고 양전자 단층촬영을 통하여 본 연구에서 사용된 전이성 골암 동물모델을 검증하였다. 그리고 이어지는 각 소단락에서 시간 변화에 따른 뼈의 미세구조, 골화 분포, 그리고 기계적 강성도 변화를 그래프와 함께 정량적으로 설명하였다.

3.1 전이성 골암 동물모델의 검증

3.1.1 방사선 영상법을 통한 동물모델 검증

전이성 골암의 진단에 흔히 사용되는 방사선 영상법을 이용하여 전이성 골암에 의한 뼈의 용해성 결손(osteolytic defect)을 확인하고 이를 통해 골암의 유발을 간접적으로 검증하였다. 외과적 처치 직후(0주), 4주, 8주, 그리고 12주 후에 생체 내 미세 단층촬영을 통해 얻은 3차원 적층 영상과 X-ray 감약계수 분포도는 그림 3.1과 그림 3.2와 같다. 골암 유발군의 해면골에서는 시간 변화에 따른 뼈의 용해성 결손이 심화되는 것을 시각적으로 확인할 수 있었으며, X-ray 감약 계수 또한 시간 변화와 함께 높은 값의 X-ray 감약 계수 분포가 증가됨을 확인할 수 있었다(그림 3.1). 해면골에서의 결과와 달리 대조군 및 골암 유발군 두 그룹의 피질골에서는 시간 변화에 따른 뼈의 용해성 결손이 발생되지 않았으며, X-ray 감약 계수 분포 변화 또한 발생되지 않음을 확인할 수 있었다(그림 3.2).

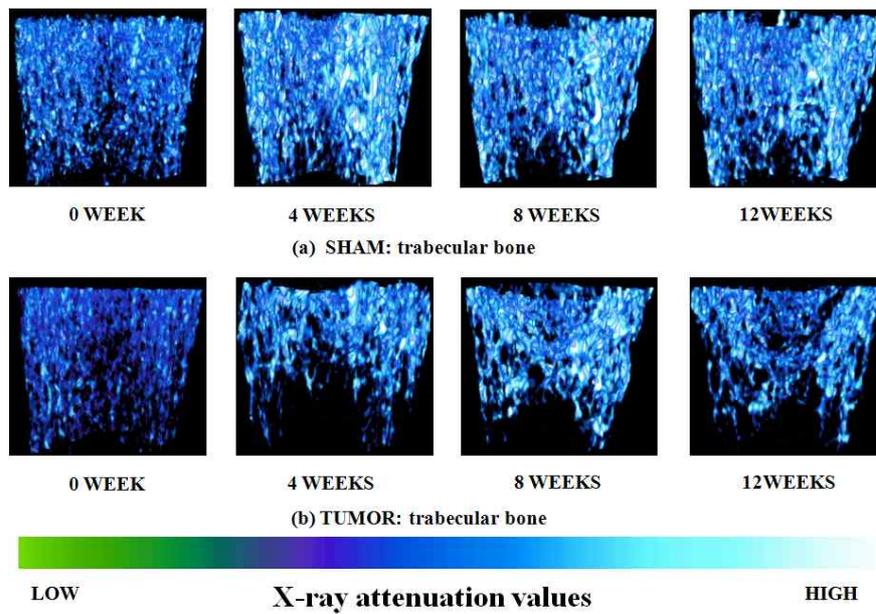


그림 3.1 해면골의 3차원 적층 영상 및 X-ray 감약계수 분포도

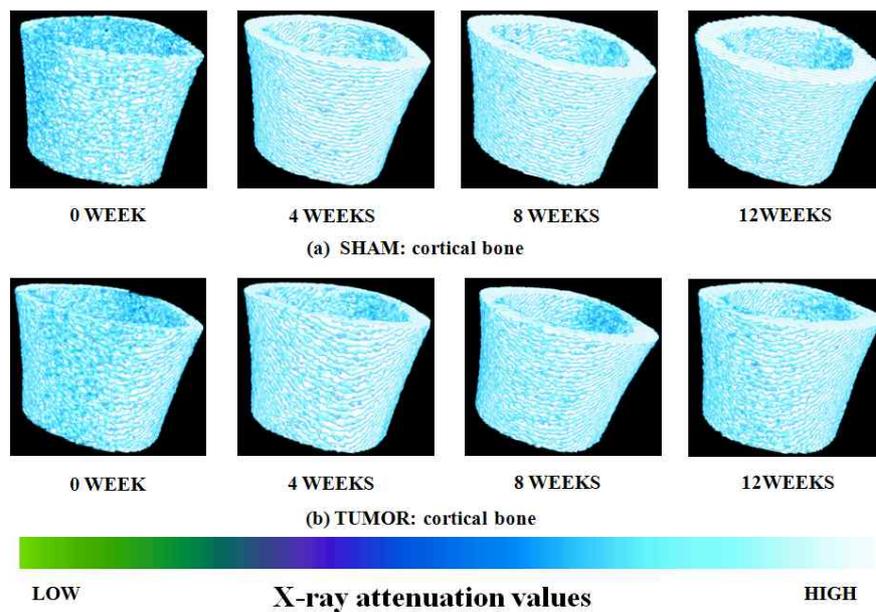


그림 3.2 피질골의 3차원 적층 영상 및 X-ray 감약계수 분포도

3.1.2 생화학적 표지자를 통한 동물모델 검증

실험동물의 골암 유발을 확인하기 위하여 뼈의 재흡수를 평가하는 대표적인 생화학적 표지자 검사법의 하나인 DPD 검사를 수행하였다. 암세포 주입 4주 후, 대조군 및 골암 유발군에서의 정규화(normalization)된 DPD 결과 값은 암세포 주입 직후를 기준으로 상대적으로 $69\pm 11\%$ 및 $25\pm 42\%$ 로 각각 감소하였으며, 두 그룹 사이에서의 상대적인 감소폭은 통계적으로 유의한 차이를 보였다($p<0.05$). 암세포 주입 8주 후, 대조군 및 골암 유발군에서의 정규화된 DPD 결과 값은 암세포 주입 직후를 기준으로 상대적으로 $66\pm 19\%$ 및 $52\pm 28\%$ 로 각각 감소하였으며, 두 그룹 사이에서의 상대적인 감소폭은 통계적으로 유의한 차이를 보였다($p<0.05$). 암세포 주입 12주 후, 대조군 및 골암 유발군에서의 정규화된 DPD 결과 값은 암세포 주입 직후를 기준으로 상대적으로 $86\pm 6\%$ 및 $58\pm 8\%$ 로 각각 감소하였으며, 사이에서의 상대적인 감소폭은 통계적으로 유의한 차이를 보였다($p<0.05$). 시간에 따른 정규화된 DPD 결과 값의 변화 분석의 있어서는, 대조군의 경우 암세포 주입 직후(0주)와 비교하여 암세포 주입 4주 후부터 통계적으로 유의하게 감소하였나 ($p<0.05$), 암세포 주입 4주 후부터는 통계적으로 유의한 변화를 보이지 않았다 ($p>0.05$). 골암 유발군의 경우에 있어서는, 암세포 주입 직후(0주)와 비교하여 암세포 주입 8주까지 통계적으로 유의한 변화를 보이지 않았지만($p>0.05$), 암세포 주입 12주 후부터 통계적으로 유의한 감소를 보였다($p<0.05$).

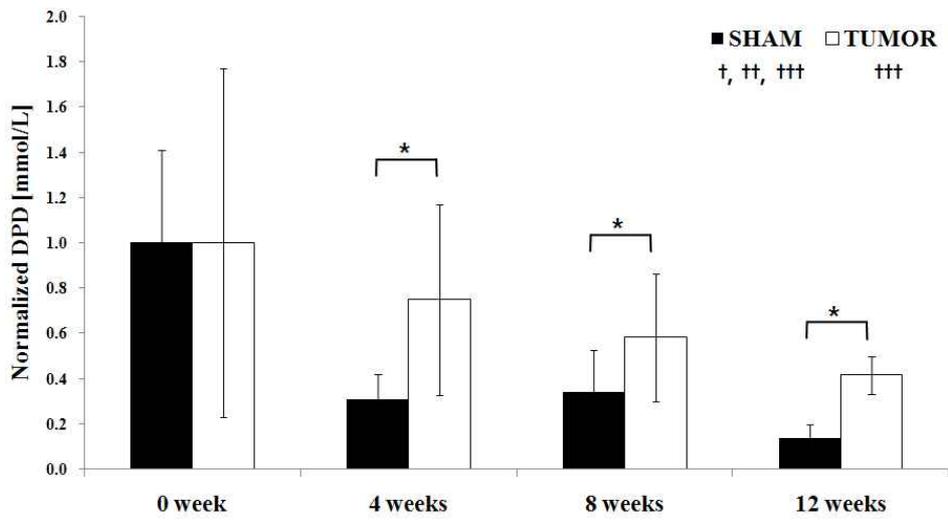


그림 3.3 정규화된 DPD 검사 결과

(* : 그룹간의 유의한 차이, † : 0주와 4주간의 유의한 차이, †† : 0주와 8주간의 유의한 차이, ††† : 0주와 12주간의 유의한 차이, ψ : 4주와 8주간의 유의한 차이, $\psi\psi$: 4주와 12주간의 유의한 차이, $\psi\psi\psi$: 8주와 12주간의 유의한 차이를 의미함, $p < 0.05$)

3.1.3 양전자 단층촬영을 통한 동물모델 검증

외과적 처치 12주 후에 촬영된 양전자 단층촬영 영상 결과는 그림 3.4와 같다. 대조군에서는 뼈에서 암세포가 확인되지 않았으나, 골암 유발군에서는 암세포를 시각적으로 확인할 수 있었다. 이때 암세포가 주입된 오른쪽 대퇴골 머리 주변뿐만 아니라 척추 및 반대쪽 대퇴골에서도 암세포가 전이되었음을 확인할 수 있었다. 또한 수치적인 분석에 있어서도, 대조군에 있어서는 1.92 ± 0.48 의 SUV를 보여 정상적으로도 뼈에 암세포가 존재하지 않음을 확인할 수 있었으며, 골암 유발군에 있어서는 대조군과 비교하여 약 4배 정도의 높은 7.93 ± 1.86 의 SUV를 보여 뼈에 암세포가 존재함을 확인할 수 있었다. 대조군과 골암 유발군의 SUV 값은 통계적으로 유의한 차이를 보였다($p < 0.05$).

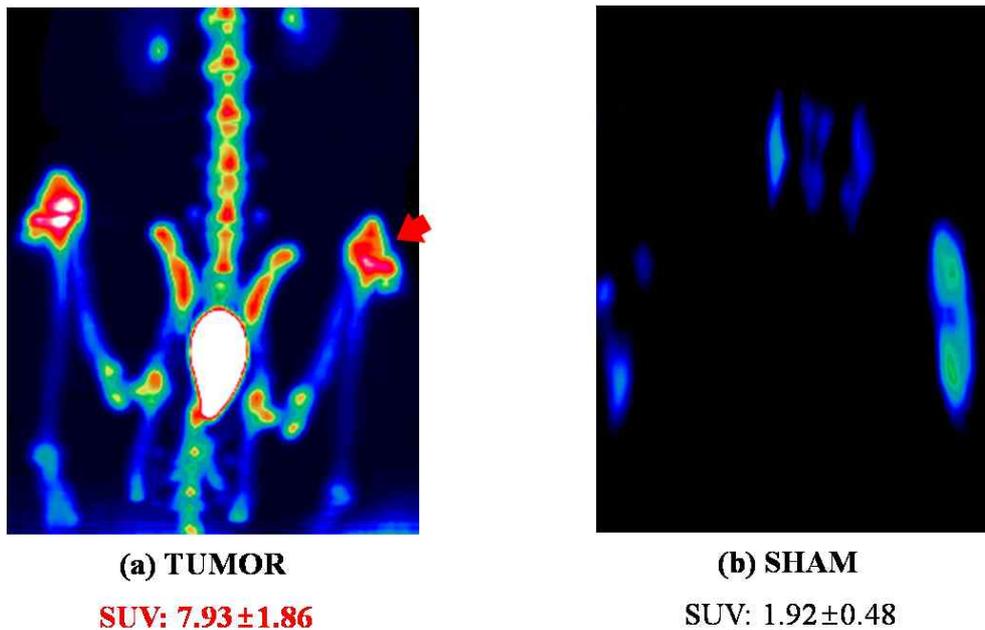


그림 3.4 양전자 단층촬영을 통한 동물모델 검증

3.2 해면골의 구조적 특성

3.2.1 BV/TV

시간과 그룹에 따른 해면골 BV/TV의 결과는 그림 3.5와 같다. 대조군과 골암 유발군 모두의 BV/TV는 시간에 따른 유의한 변화를 보이지 않았다($p>0.05$). 그러나 4주와 8주의 결과에서 골암 유발군의 BV/TV는 대조군에 비해 유의하게 작음을 확인하였다($p<0.05$).

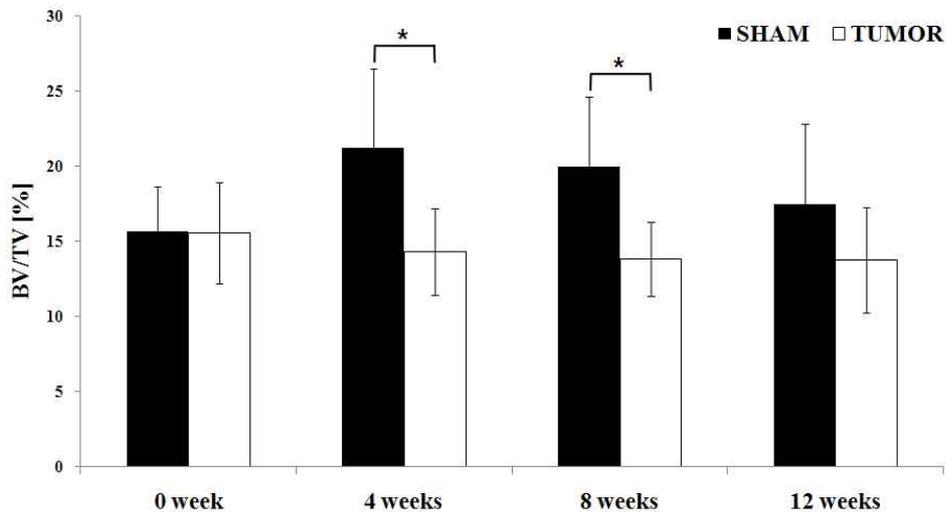


그림 3.5 해면골 BV/TV

(* : 그룹간의 유의한 차이, † : 0주와 4주간의 유의한 차이, †† : 0주와 8주간의 유의한 차이, ††† : 0주와 12주간의 유의한 차이, ψ : 4주와 8주간의 유의한 차이, $\psi\psi$: 4주와 12주간의 유의한 차이, $\psi\psi\psi$: 8주와 12주간의 유의한 차이를 의미함, $p<0.05$)

3.2.2 BS/BV

시간과 그룹에 따른 해면골 BS/BV의 결과는 그림 3.6과 같다. 대조군과 골암 유발군 모두의 BS/BV는 0주와 4주, 0주와 8주, 0주와 12주 사이에 시간에 따른 유의한 변화를 보였다($p < 0.05$). 그리고, 4주, 8주, 그리고 12주의 결과에서 골암 유발군의 BS/BV는 대조군에 비해 유의하게 큼을 확인하였다($p < 0.05$).

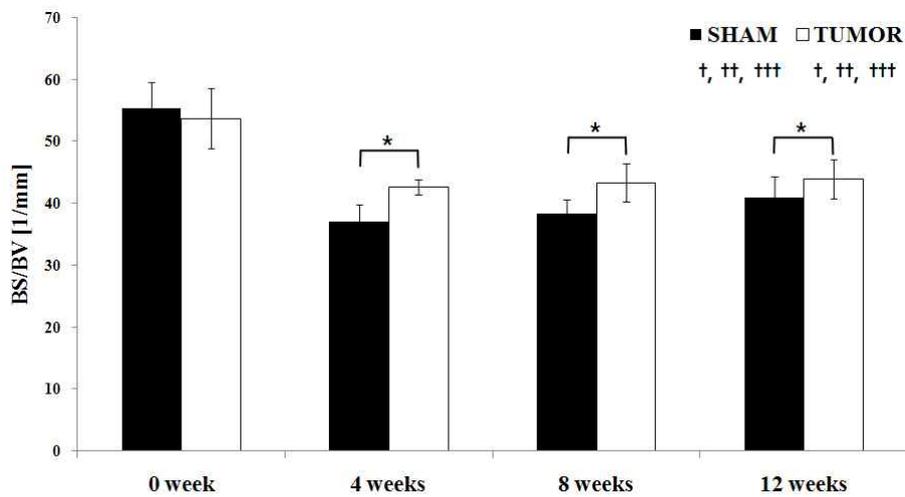


그림 3.6 해면골 BS/BV

(* : 그룹간의 유의한 차이, † : 0주와 4주간의 유의한 차이, †† : 0주와 8주간의 유의한 차이, ††† : 0주와 12주간의 유의한 차이, ψ : 4주와 8주간의 유의한 차이, $\psi\psi$: 4주와 12주간의 유의한 차이, $\psi\psi\psi$: 8주와 12주간의 유의한 차이를 의미함, $p < 0.05$)

3.2.3 Tb.Th

시간과 그룹에 따른 해면골 Tb.Th의 결과는 그림 3.7과 같다. 대조군과 골암 유발군 모두의 Tb.Th는 0주와 4주, 0주와 8주, 0주와 12주 사이에 시간에 따른 유의한 변화를 보였다($p < 0.05$). 그리고, 4주, 8주, 그리고 12주의 결과에서 골암 유발군의 Tb.Th는 대조군에 비해 유의하게 작음을 확인하였다($p < 0.05$).

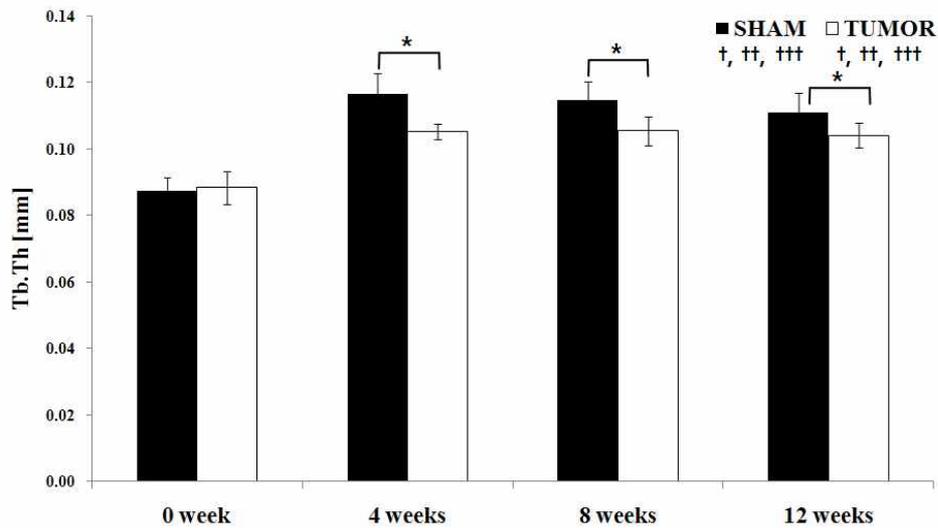


그림 3.7 해면골 Tb.Th

(* : 그룹간의 유의한 차이, † : 0주와 4주간의 유의한 차이, †† : 0주와 8주간의 유의한 차이, ††† : 0주와 12주간의 유의한 차이, ψ : 4주와 8주간의 유의한 차이, $\psi\psi$: 4주와 12주간의 유의한 차이, $\psi\psi\psi$: 8주와 12주간의 유의한 차이를 의미함, $p < 0.05$)

3.2.4 Tb.Sp

시간과 그룹에 따른 해면골 Tb.Sp의 결과는 그림 3.8과 같다. 대조군의 Tb.Sp는 0주와 12주 사이에 시간에 따른 유의한 변화를 보였고($p < 0.05$), 골암 유발군의 경우에는 0주와 4주, 0주와 8주, 0주와 12주 사이에 시간에 따른 유의한 변화를 보였다($p < 0.05$). 그리고, 4주와 8주의 결과에서 골암 유발군의 Tb.Sp는 대조군에 비해 유의하게 큼을 확인하였다($p < 0.05$).

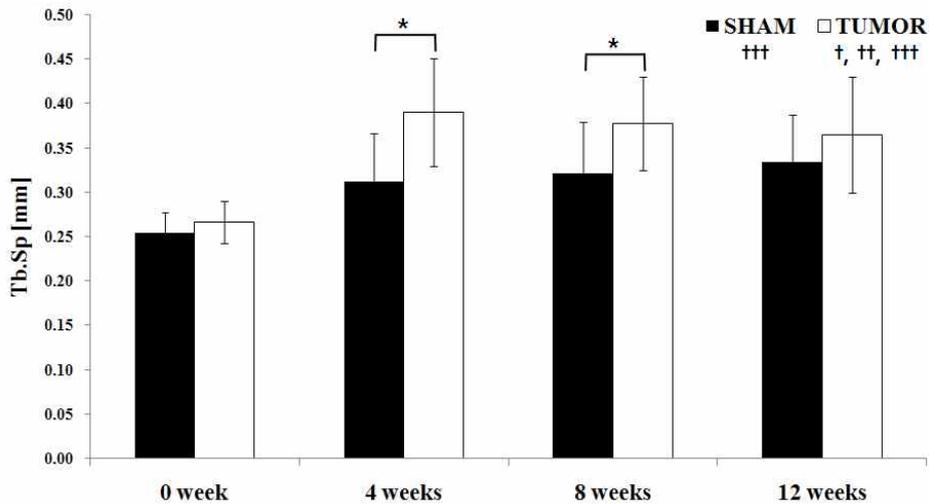


그림 3.8 해면골 Tb.Sp

(* : 그룹간의 유의한 차이, † : 0주와 4주간의 유의한 차이, †† : 0주와 8주간의 유의한 차이, ††† : 0주와 12주간의 유의한 차이, ψ : 4주와 8주간의 유의한 차이, ψψ : 4주와 12주간의 유의한 차이, ψψψ : 8주와 12주간의 유의한 차이를 의미함, $p < 0.05$)

3.2.5 Tb.N

시간과 그룹에 따른 해면골 Tb.N의 결과는 그림 3.9와 같다. 대조군의 Tb.N은 시간에 따른 유의한 변화를 보이지 않았고($p>0.05$), 골암 유발군의 경우에는 0주와 4주, 0주와 8주, 0주와 12주 사이에 시간에 따른 유의한 변화를 보였다($p<0.05$). 그리고, 4주와 8주의 결과에서 골암 유발군의 Tb.N은 대조군에 비해 유의하게 작음을 확인하였다($p<0.05$).

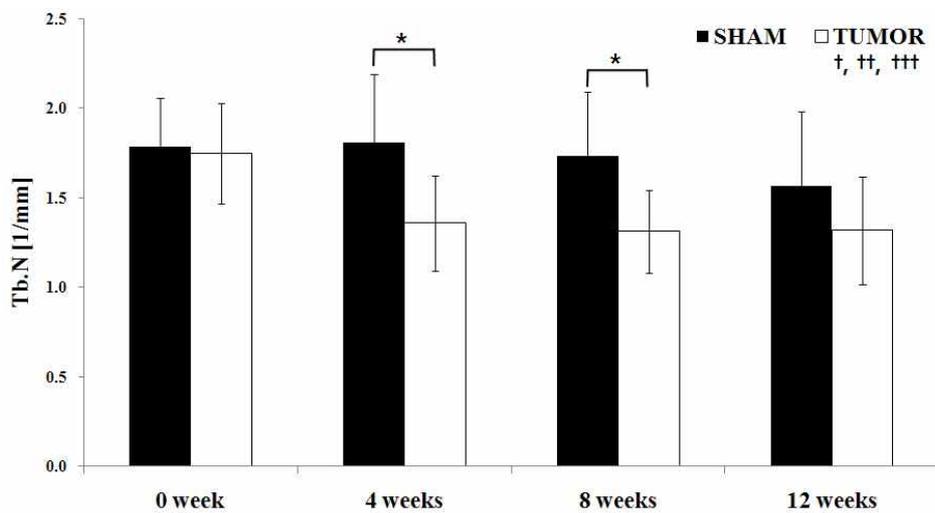


그림 3.9 해면골 Tb.N

(* : 그룹간의 유의한 차이, † : 0주와 4주간의 유의한 차이, †† : 0주와 8주간의 유의한 차이, ††† : 0주와 12주간의 유의한 차이, ψ : 4주와 8주간의 유의한 차이, $\psi\psi$: 4주와 12주간의 유의한 차이, $\psi\psi\psi$: 8주와 12주간의 유의한 차이를 의미함, $p<0.05$)

3.2.6 Tb.Pf

시간과 그룹에 따른 해면골 Tb.Pf의 결과는 그림 3.10과 같다. 대조군의 Tb.Pf는 0주와 4주, 0주와 8주, 0주와 12주 사이에 시간에 따른 유의한 변화를 보였고 ($p < 0.05$), 골암 유발군의 경우에는 시간에 따른 유의한 변화를 보이지 않았다 ($p > 0.05$). 그리고, 4주와 8주의 결과에서 골암 유발군의 Tb.Pf는 대조군에 비해 유의하게 큼을 확인하였다($p < 0.05$).

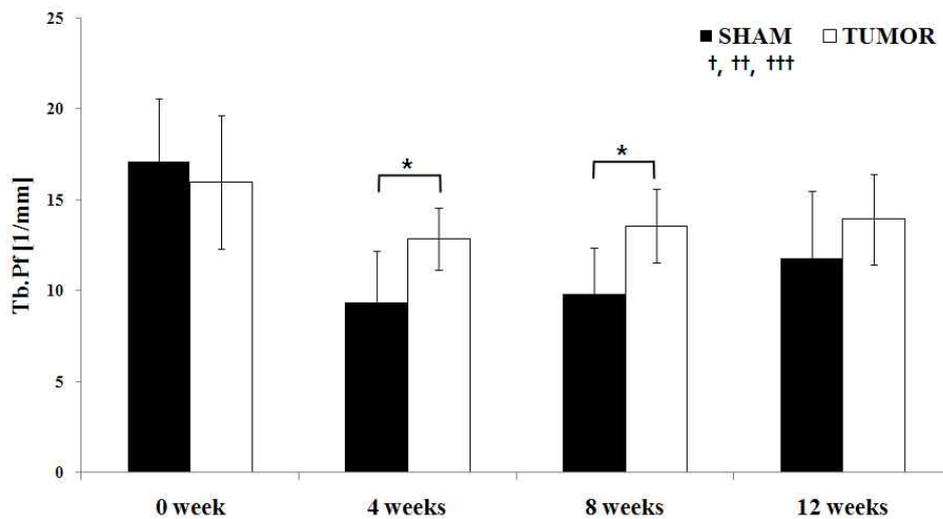


그림 3.10 해면골 Tb.Pf

(* : 그룹간의 유의한 차이, † : 0주와 4주간의 유의한 차이, †† : 0주와 8주간의 유의한 차이, ††† : 0주와 12주간의 유의한 차이, ψ : 4주와 8주간의 유의한 차이, $\psi\psi$: 4주와 12주간의 유의한 차이, $\psi\psi\psi$: 8주와 12주간의 유의한 차이를 의미함, $p < 0.05$)

3.2.7 SMI

시간과 그룹에 따른 해면골 SMI의 결과는 그림 3.11과 같다. 대조군과 골암 유발군 모두의 SMI는 시간에 따른 유의한 변화를 보이지 않았다($p < 0.05$). 그리고, 4주와 8주의 결과에서 골암 유발군의 SMI는 대조군에 비해 유의하게 큼을 확인하였다($p < 0.05$).

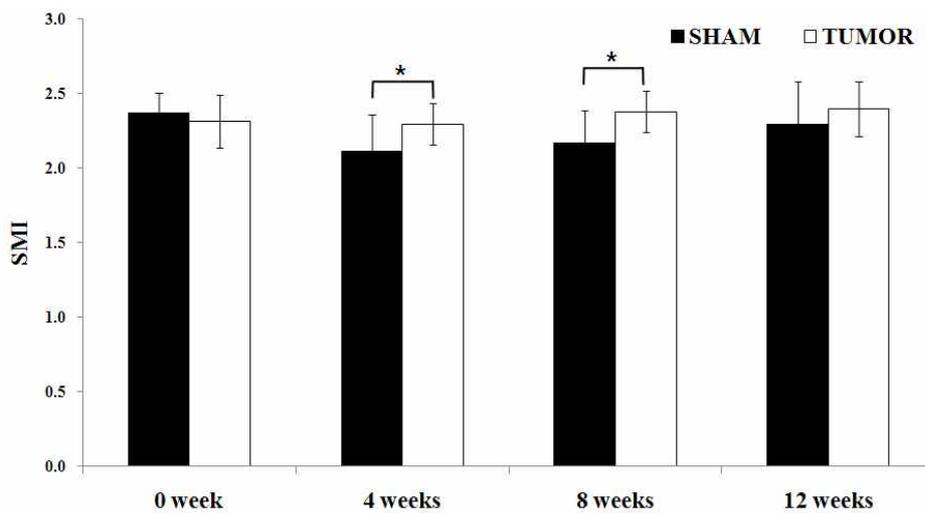


그림 3.11 해면골 SMI

(* : 그룹간의 유의한 차이, † : 0주와 4주간의 유의한 차이, †† : 0주와 8주간의 유의한 차이, ††† : 0주와 12주간의 유의한 차이, ψ : 4주와 8주간의 유의한 차이, $\psi\psi$: 4주와 12주간의 유의한 차이, $\psi\psi\psi$: 8주와 12주간의 유의한 차이를 의미함, $p < 0.05$)

3.3 피질골의 구조적 특성

3.3.1 BV

시간과 그룹에 따른 피질골 BV의 결과는 그림 3.12와 같다. 대조군의 BV는 0주와 4주, 0주와 8주, 0주와 12주, 4주와 12주 사이에 시간에 따른 유의한 변화를 보였고($p < 0.05$), 골암 유발군의 경우에는 0주와 4주, 0주와 8주, 0주와 12주, 4주와 8주, 4주와 12주, 8주와 12주 사이에 시간에 따른 유의한 변화를 보였다($p < 0.05$). 그리고, 4주와 8주의 결과에서 골암 유발군의 BV는 대조군에 비해 유의하게 작음을 확인하였다($p < 0.05$).

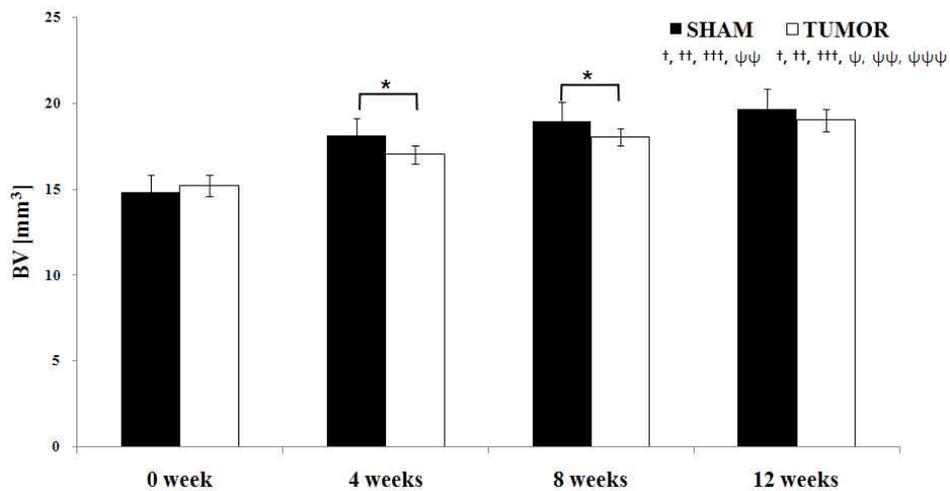


그림 3.12 피질골 BV

(* : 그룹간의 유의한 차이, † : 0주와 4주간의 유의한 차이, †† : 0주와 8주간의 유의한 차이, ††† : 0주와 12주간의 유의한 차이, ψ : 4주와 8주간의 유의한 차이, ψψ : 4주와 12주간의 유의한 차이, ψψψ : 8주와 12주간의 유의한 차이를 의미함, $p < 0.05$)

3.3.2 BS/BV

시간과 그룹에 따른 피질골 BS/BV의 결과는 그림 3.13와 같다. 대조군과 골암 유발군 모두의 BS/BV는 0주와 4주, 0주와 8주, 0주와 12주 사이에 시간에 따른 유의한 변화를 보였다($p < 0.05$). 그리고, 0주의 결과에서 골암 유발군의 BS/BV는 대조군에 비해 유의하게 작았지만, 4주와 8주의 결과에서 골암 유발군의 BS/BV는 대조군에 비해 유의하게 큼을 확인하였다($p < 0.05$).

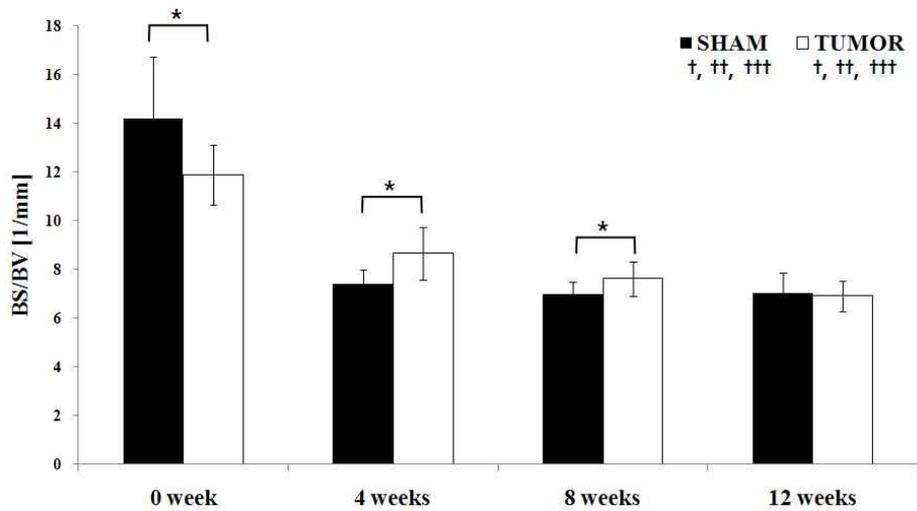


그림 3.13 피질골 BS/BV

(* : 그룹간의 유의한 차이, † : 0주와 4주간의 유의한 차이, †† : 0주와 8주간의 유의한 차이, ††† : 0주와 12주간의 유의한 차이, ψ : 4주와 8주간의 유의한 차이, $\psi\psi$: 4주와 12주간의 유의한 차이, $\psi\psi\psi$: 8주와 12주간의 유의한 차이를 의미함, $p < 0.05$)

3.3.3 MMI

시간과 그룹에 따른 피질골 MMI의 결과는 그림 3.14와 같다. 대조군의 MMI는 0주와 12주 사이에 시간에 따른 유의한 변화를 보였고, 골암 유발군의 경우에는 8주와 12주 사이에 시간에 따른 유의한 변화를 보였다($p < 0.05$). 그룹에 따른 유의한 차이는 없었다($p < 0.05$).

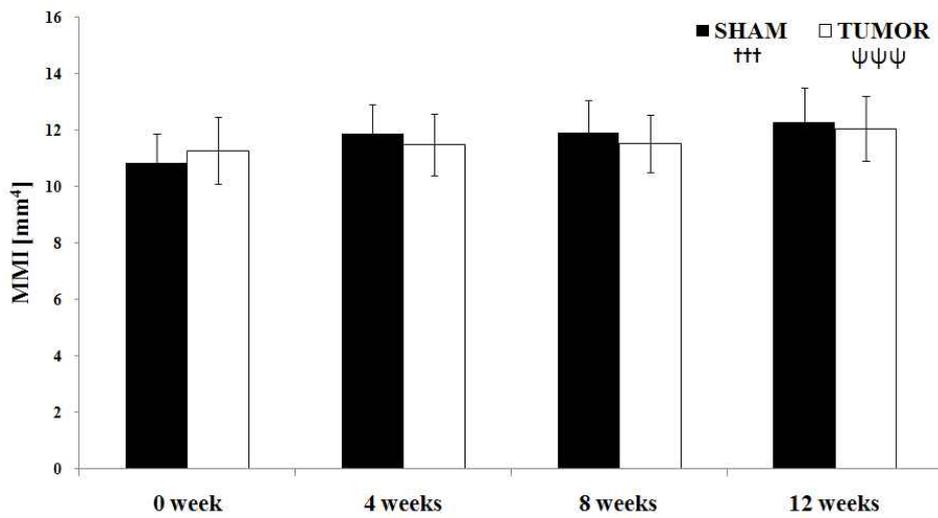


그림 3.14 피질골 MMI

(* : 그룹간의 유의한 차이, † : 0주와 4주간의 유의한 차이, †† : 0주와 8주간의 유의한 차이, ††† : 0주와 12주간의 유의한 차이, ψ : 4주와 8주간의 유의한 차이, ψψ : 4주와 12주간의 유의한 차이, ψψψ : 8주와 12주간의 유의한 차이를 의미함, $p < 0.05$)

3.3.4 Cs.Th

시간과 그룹에 따른 피질골 Cs.Th의 결과는 그림 3.15와 같다. 대조군의 Cs.Th는 0주와 4주, 0주와 8주, 0주와 12주 사이에 시간에 따른 유의한 변화를 보였고($p < 0.05$), 골암 유발군의 경우에는 0주와 4주, 0주와 8주, 0주와 12주, 4주와 8주, 4주와 12주 사이에 유의한 변화가 있었다($p < 0.05$). 그리고, 0주의 결과에서 골암 유발군의 Cs.Th는 대조군에 비해 유의하게 컸지만, 4주와 8주의 결과에서 골암 유발군의 Cs.Th는 대조군에 비해 유의하게 작음을 확인하였다($p < 0.05$).

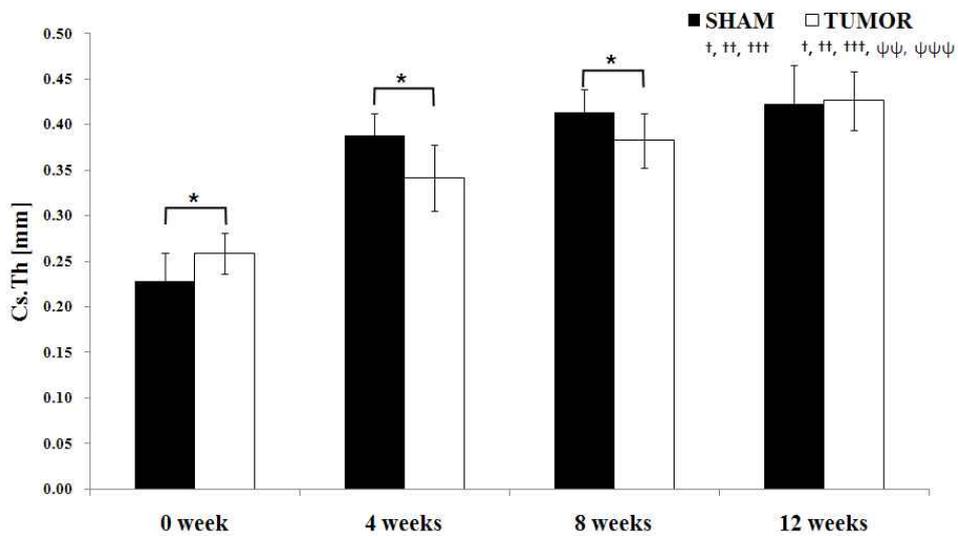


그림 3.15 피질골 Cs.Th

(* : 그룹간의 유의한 차이, † : 0주와 4주간의 유의한 차이, †† : 0주와 8주간의 유의한 차이, ††† : 0주와 12주간의 유의한 차이, ψ : 4주와 8주간의 유의한 차이, ψψ : 4주와 12주간의 유의한 차이, ψψψ : 8주와 12주간의 유의한 차이를 의미함, $p < 0.05$)

3.4 해면골의 골밀도 및 골화 분포

3.4.1 해면골의 골밀도 변화율

시간과 그룹에 따른 해면골 골밀도 결과는 그림 3.16과 같다. 대조군의 골밀도는 시간에 따른 유의한 변화를 보이지 않았고($p>0.05$), 골암 유발군의 경우에는 0주와 4주, 0주와 12주 사이에 유의한 변화를 보였다($p<0.05$). 그리고 4주와 8주의 골암 유발군의 골밀도는 대조군에 비해 유의하게 작음을 확인하였다($p<0.05$).

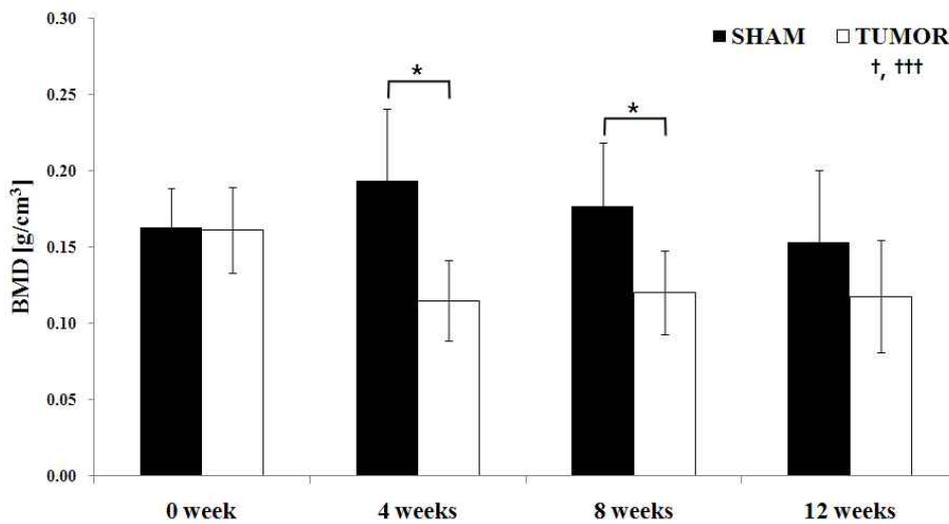


그림 3.16 해면골의 골밀도

(* : 그룹간의 유의한 차이, † : 0주와 4주간의 유의한 차이, †† : 0주와 8주간의 유의한 차이, ††† : 0주와 12주간의 유의한 차이, ψ : 4주와 8주간의 유의한 차이, $\psi\psi$: 4주와 12주간의 유의한 차이, $\psi\psi\psi$: 8주와 12주간의 유의한 차이를 의미함, $p<0.05$)

3.4.2 해면골의 골화 분포(외과적 처치 직후)

외과적 처치 직후의 해면골의 골화 정도 분포는 그림 3.17과 같다. 0주에는 골화 정도가 골화 정도가 낮은($<0.2\text{g/cm}^3$)구역과 중간 구역($0.2<0.8\text{g/cm}^3$)에 99% 이상 분포하였다. 0주에서 골암 유발군과 대조군의 골화 정도 분포는 모든 구간에서 유의한 차이를 보이지 않았다($p>0.05$).

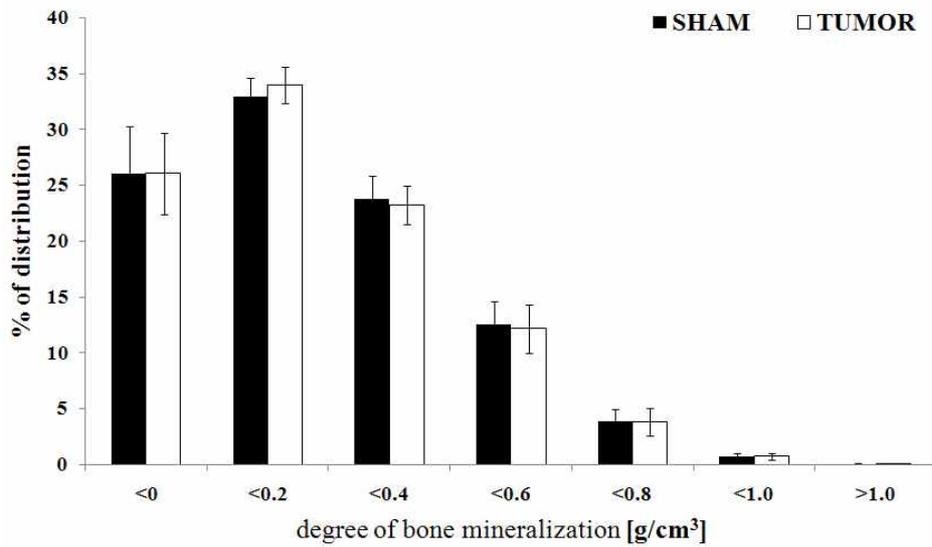


그림 3.17 해면골의 골화 분포(외과적 처치 직후)

(* : 그룹간의 유의한 차이, $p<0.05$)

3.4.3 해면골의 골화 분포(외과적 처치 4주 후)

외과적 처치 4주 후의 해면골의 골화 정도 분포는 그림 3.18과 같다. 4주에는 골화 정도가 $0\text{g}/\text{cm}^3$ 이하로 매우 낮은 구간에서 대조군의 경우 $26.2\pm 4.8\%$ 가 분포하지만 골암 유발군의 경우는 $35.9\pm 5.5\%$ 가 분포하며, 두 그룹 사이에 유의한 차이가 있었다($p<0.05$). 골화 정도가 $0.2\text{g}/\text{cm}^3$ 이상 $0.4\text{g}/\text{cm}^3$ 이하인 구간에서는 대조군이 $18.9\pm 2.1\%$, 골암 유발군이 $15.9\pm 2.4\%$ 분포하며, 두 그룹 사이에 유의한 차이가 있었다($p<0.05$). 골화 정도가 $0.4\text{g}/\text{cm}^3$ 이상 $0.6\text{g}/\text{cm}^3$ 이하인 구간에서는 대조군이 $11.4\pm 2.3\%$, 골암 유발군이 $9.2\pm 2.1\%$ 분포하며, 두 그룹 사이에 유의한 차이가 있었다($p<0.05$). 골화 정도가 $0.6\text{g}/\text{cm}^3$ 이상 $0.8\text{g}/\text{cm}^3$ 이하인 구간에서는 대조군이 $6.6\pm 1.6\%$, 골암 유발군이 $4.6\pm 1.3\%$ 분포하며, 두 그룹 사이에 유의한 차이가 있었다($p<0.05$). 골화 정도가 $0.8\text{g}/\text{cm}^3$ 이상 $1.0\text{g}/\text{cm}^3$ 이하인 구간에서는 대조군이 $3.2\pm 0.9\%$, 골암 유발군이 $1.6\pm 0.6\%$ 분포하며, 두 그룹 사이에 유의한 차이가 있었다($p<0.05$). 골화 정도가 $1.0\text{g}/\text{cm}^3$ 이상인 구간에서는 대조군이 $1.0\pm 0.4\%$, 골암 유발군이 $0.3\pm 0.1\%$ 분포하며, 두 그룹 사이에 유의한 차이가 있었다($p<0.05$).

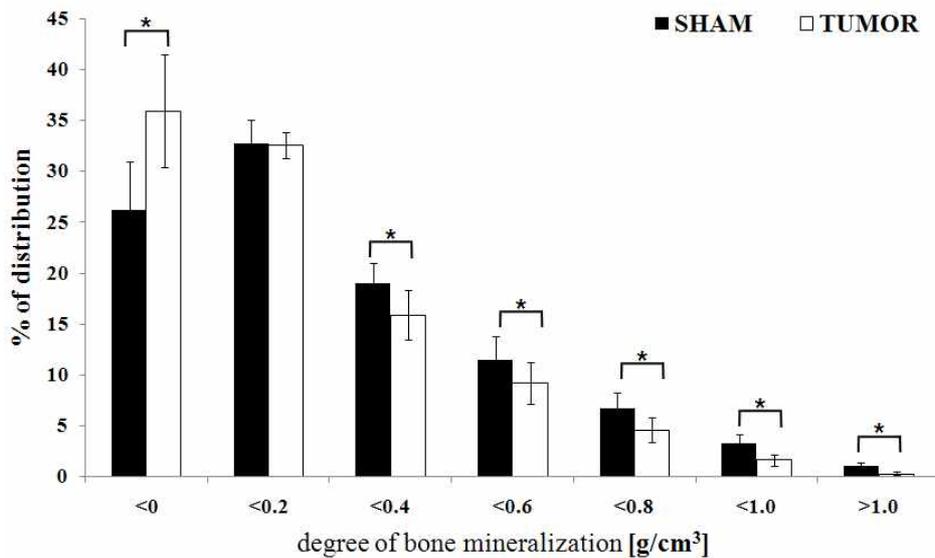


그림 3.18 해면골의 골화 분포(외과적 처치 4주 후)

3.4.4 해면골의 골화 분포(외과적 처치 8주 후)

외과적 처치 8주 후의 해면골의 골화 정도 분포는 그림 3.19과 같다. 8주에는 골화 정도가 $0.6\text{g}/\text{cm}^3$ 이상 $0.8\text{g}/\text{cm}^3$ 이하의 구간에서 대조군이 $5.8\pm 1.6\%$ 의 분포를 보인 반면 골암 유발군에서는 $4.6\pm 1.5\%$ 의 분포를 보였고, 두 그룹 사이에 유의한 차이가 있었다($p < 0.05$). 골화 정도가 $0.8\text{g}/\text{cm}^3$ 이상 $1.0\text{g}/\text{cm}^3$ 이하의 구간에서 대조군이 $2.5\pm 0.9\%$ 의 분포를 보인 반면, 골암 유발군에서는 $1.8\pm 0.8\%$ 의 분포를 보였고, 두 그룹 사이에 유의한 차이가 있었다($p < 0.05$). 골화 정도가 $1.0\text{g}/\text{cm}^3$ 이상인 구간에서 대조군이 $0.6\pm 0.3\%$ 의 분포를 보인 반면, 골암 유발군에서는 $0.4\pm 0.2\%$ 의 분포를 보였고, 두 그룹 사이에 유의한 차이가 있었다($p < 0.05$).

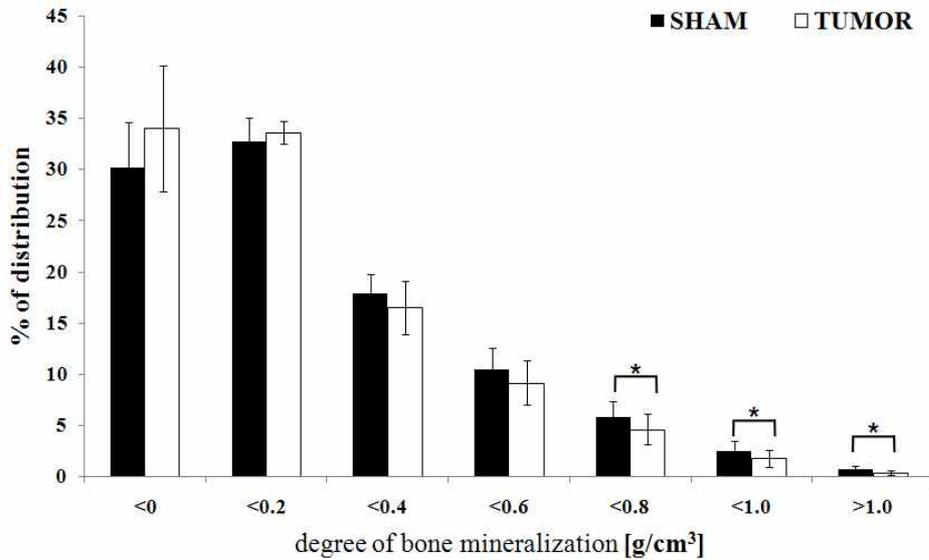


그림 3.19 해면골의 골화 분포(외과적 처치 8주 후)

3.4.5 해면골의 골화 분포(외과적 처치 12주 후)

외과적 처치 12주 후의 해면골의 골화 정도 분포는 그림 3.20과 같다. 12주에는 대조군과 골암 유발군의 골화 정도 분포의 비슷한 경향을 보이며, 두 그룹 사이의 유의한 차이가 없었다($p>0.05$).

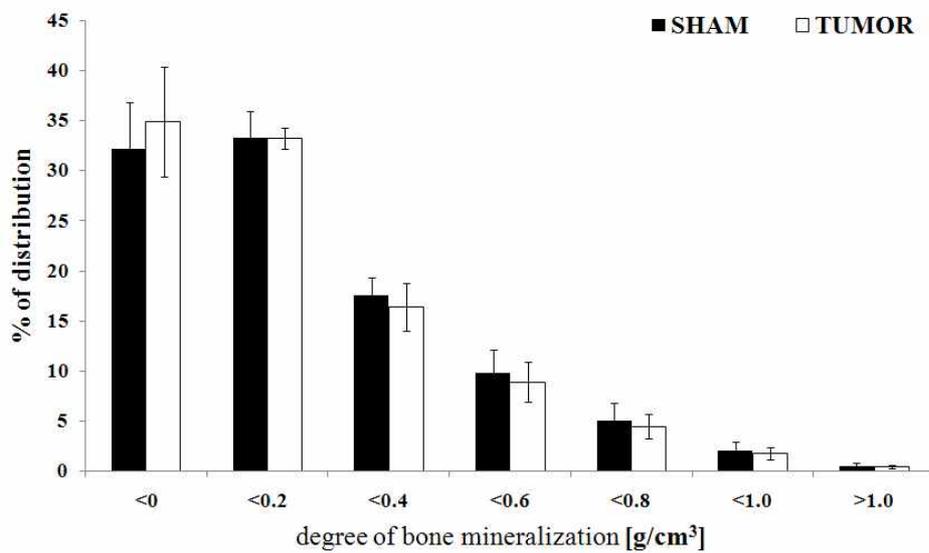


그림 3.20 해면골의 골화 분포(외과적 처치 12주 후)

3.5 피질골의 골밀도 및 골화 분포

3.5.1 피질골의 골밀도 변화율

시간과 그룹에 따른 피질골 골밀도 결과는 그림 3.21과 같다. 대조군의 골밀도는 0주와 4주, 0주와 8주, 0주와 12주 사이에 시간에 따른 유의한 변화를 보였고 ($p < 0.05$), 골암 유발군의 경우에는 0주와 4주, 0주와 8주, 0주와 12주, 4주와 12주 사이에 시간에 따른 유의한 변화를 보였다($p < 0.05$). 그리고 4주와 8주의 골암 유발군의 골밀도는 대조군에 비해 유의하게 작음을 확인하였다($p < 0.05$).

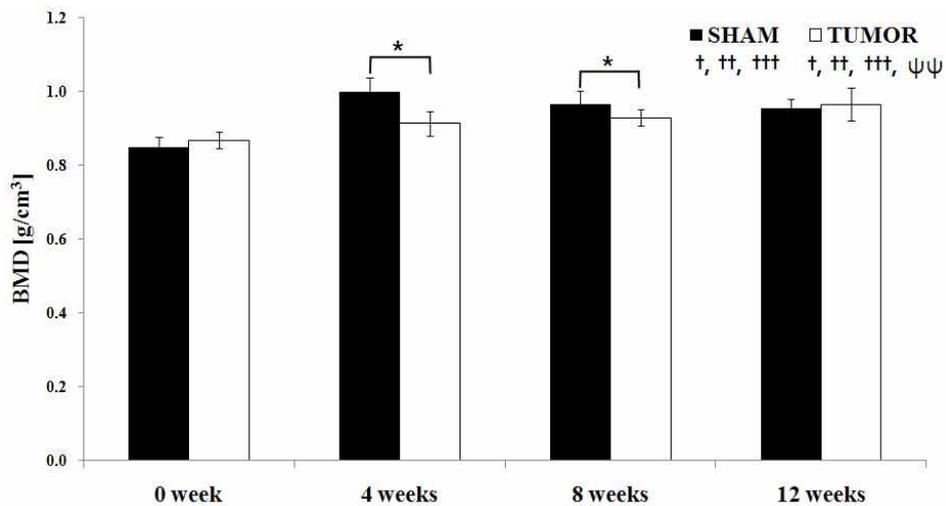


그림 3.21 피질골의 골밀도

(* : 그룹간의 유의한 차이, † : 0주와 4주간의 유의한 차이, †† : 0주와 8주간의 유의한 차이, ††† : 0주와 12주간의 유의한 차이, ψ : 4주와 8주간의 유의한 차이, ψψ : 4주와 12주간의 유의한 차이, ψψψ : 8주와 12주간의 유의한 차이를 의미함, $p < 0.05$)

3.5.2 피질골의 골화 분포(외과적 처치 직후)

외과적 처치 직후의 피질골의 골화 정도 분포는 그림 3.22과 같다. 0주의 피질골의 골화 정도는 골화 정도가 낮은($<0.2\text{g/cm}^3$)구역과 중간 구역($0.2<0.8\text{g/cm}^3$)에 99% 이상 분포하였다. 0주에서 골암 유발군과 대조군의 골화 정도 분포는 모든 구간에서 유의한 차이를 보이지 않았다($p>0.05$).

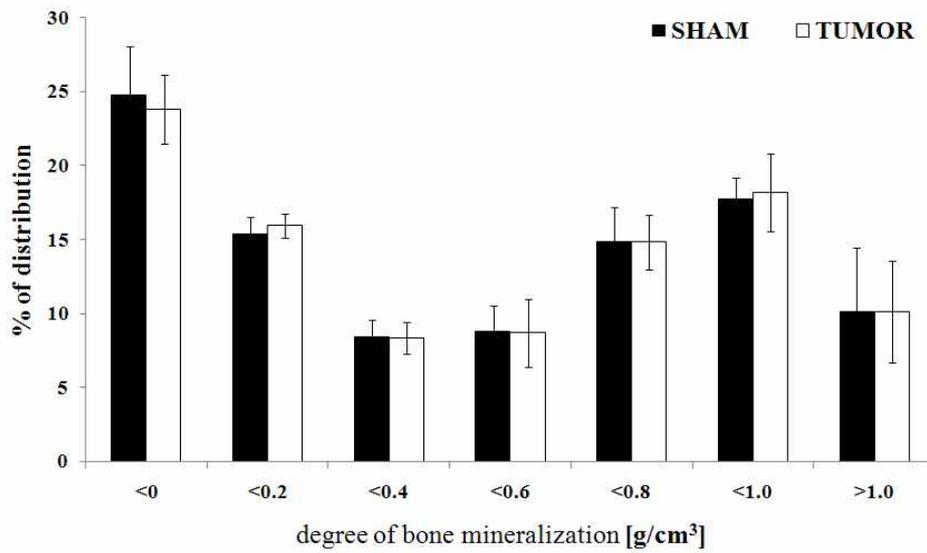


그림 3.22 피질골의 골화 분포(외과적 처치 직후)

3.5.3 피질골의 골화 분포(외과적 처치 4주 후)

외과적 처치 4주 후의 피질골의 골화 정도 분포는 그림 3.23과 같다. 8주에는 골화 정도가 $0\text{g}/\text{cm}^3$ 이하인 구간에서는 대조군이 $17.9\pm 1.4\%$, 골암 유발군이 $21.3\pm 1.6\%$ 분포하며, 두 그룹 사이에 유의한 차이가 있었다($p<0.05$). 골화 정도가 $0.2\text{g}/\text{cm}^3$ 이상 $0.4\text{g}/\text{cm}^3$ 이하인 구간에서는 대조군이 $7.7\pm 0.3\%$, 골암 유발군이 $6.9\pm 0.2\%$ 분포하며, 두 그룹 사이에 유의한 차이가 있었다($p<0.05$). 골화 정도가 $0.4\text{g}/\text{cm}^3$ 이상 $0.6\text{g}/\text{cm}^3$ 이하인 구간에서는 대조군이 $5.3\pm 0.4\%$, 골암 유발군이 $6.7\pm 0.9\%$ 분포하며, 두 그룹 사이에 유의한 차이가 있었다($p<0.05$). 골화 정도가 $0.6\text{g}/\text{cm}^3$ 이상 $0.8\text{g}/\text{cm}^3$ 이하인 구간에서는 대조군이 $8.4\pm 1.4\%$, 골암 유발군이 $13.3\pm 2.5\%$ 분포하며, 두 그룹 사이에 유의한 차이가 있었다($p<0.05$). 골화 정도가 $0.8\text{g}/\text{cm}^3$ 이상 $1.0\text{g}/\text{cm}^3$ 이하인 구간에서는 대조군이 $17.8\pm 2.4\%$, 골암 유발군이 $20.9\pm 1.1\%$ 분포하며, 두 그룹 사이에 유의한 차이가 있었다($p<0.05$). 골화 정도가 $1.0\text{g}/\text{cm}^3$ 이상인 구간에서는 대조군이 $27.8\pm 4.1\%$, 골암 유발군이 $16.0\pm 4.0\%$ 분포하며, 두 그룹 사이에 유의한 차이가 있었다($p<0.05$).

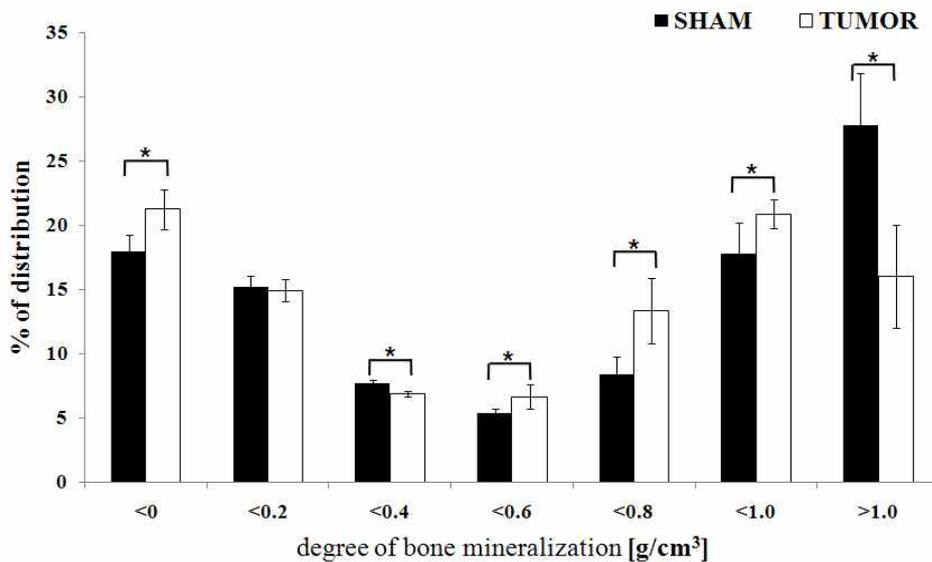


그림 3.23 피질골의 골화 분포(외과적 처치 4주 후)

3.5.4 피질골의 골화 분포(외과적 처치 8주 후)

외과적 처치 8주 후의 피질골의 골화 정도 분포는 그림 3.24와 같다. 8주 후의 피질골의 골화 정도는 $1.0\text{g}/\text{cm}^3$ 이상인 구간에서 대조군은 $26.7\pm 3.4\%$ 분포하고, 골암 유발군은 $17.6\pm 3.5\%$ 분포하였으며, 두 그룹 사이에 유의한 차이가 있었다 ($p<0.05$).

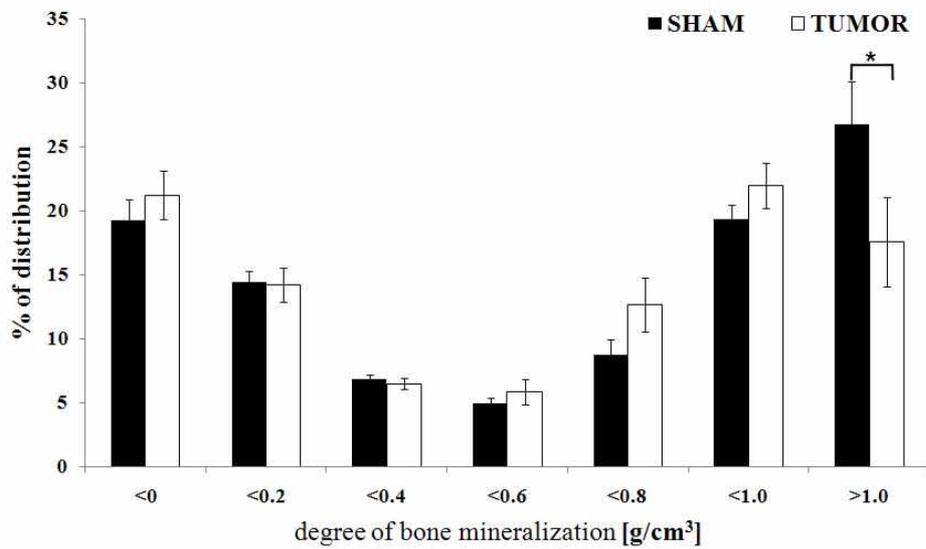


그림 3.24 피질골의 골화 분포(외과적 처치 8주 후)

3.5.5 피질골의 골화 분포(외과적 처치 12주 후)

외과적 처치 12주 후의 피질골의 골화 정도 분포는 그림 3.25와 같다. 12주 후의 피질골의 골화 정도는 $0\text{g}/\text{cm}^3$ 이하인 구간에서 대조군이 $19.5\pm 1.9\%$ 분포하고 골암 유발군이 $21.1\pm 2.0\%$ 분포하였으며, 두 그룹 사이에 유의한 차이가 있었다 ($p<0.05$). 또한 골화 정도가 $0.2\text{g}/\text{cm}^3$ 이상 $0.4\text{g}/\text{cm}^3$ 이하인 구간에서 대조군은 $6.9\pm 0.9\%$ 분포하고, 골암 유발군은 $6.3\pm 0.5\%$ 분포하였으며, 두 그룹 사이에 유의한 차이가 있었다($p<0.05$).

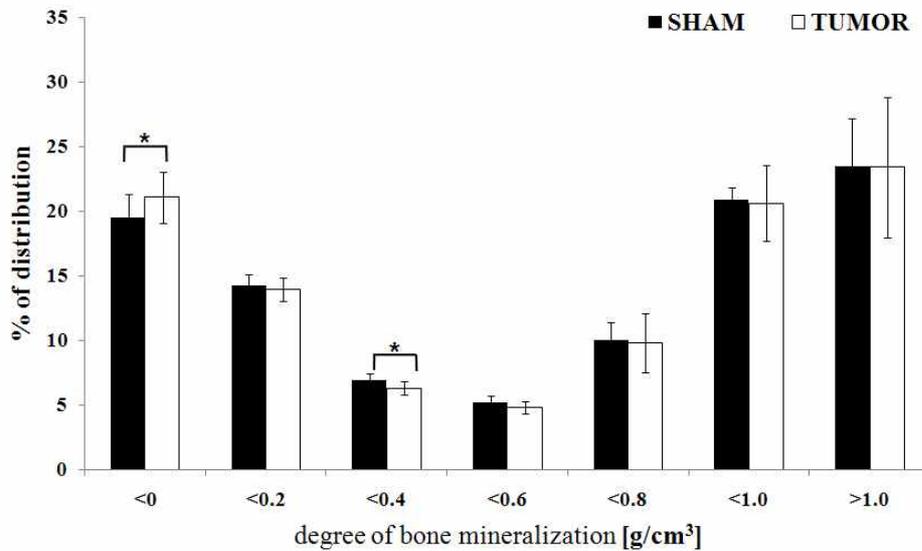


그림 3.25 피질골의 골화 분포(외과적 처치 12주 후)

3.6 기계적 강성도 분석

3.6.1 축강성도 변화율(외과적 처치 4주 후)

외과적 처치 직후를 기준으로 4주 후의 축강성도 변화율은 그림 3.26과 같다. 4주 후의 축강성도 변화율은 대조군이 $174 \pm 17\%$ 증가하였고, 골암 유발군은 $76 \pm 8\%$ 증가하였다. 그리고 골머리 방향(distal)으로 갈수록 축강성도의 변화율이 커짐을 알 수 있었다.

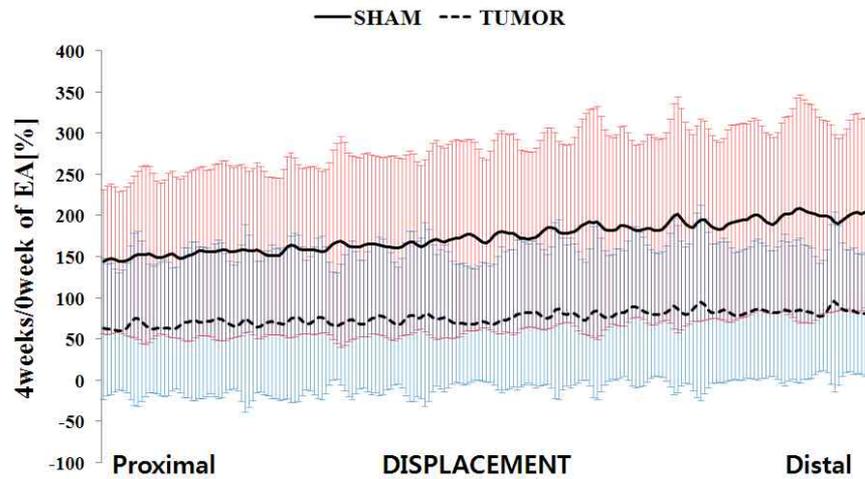


그림 3.26 축강성도 변화율(외과적 처치 4주 후)

3.6.2 굽힘강성도 변화율(외과적 처치 4주 후)

외과적 처치 직후를 기준으로 4주 후의 굽힘강성도 변화율은 그림 3.27과 같다. 4주 후의 굽힘강성도 변화율은 대조군이 $138 \pm 26\%$ 증가하였고, 골암 유발군은 $53 \pm 12\%$ 증가하였다. 그리고 골머리 방향으로 갈수록 굽힘강성도의 변화율이 커짐을 알 수 있다.

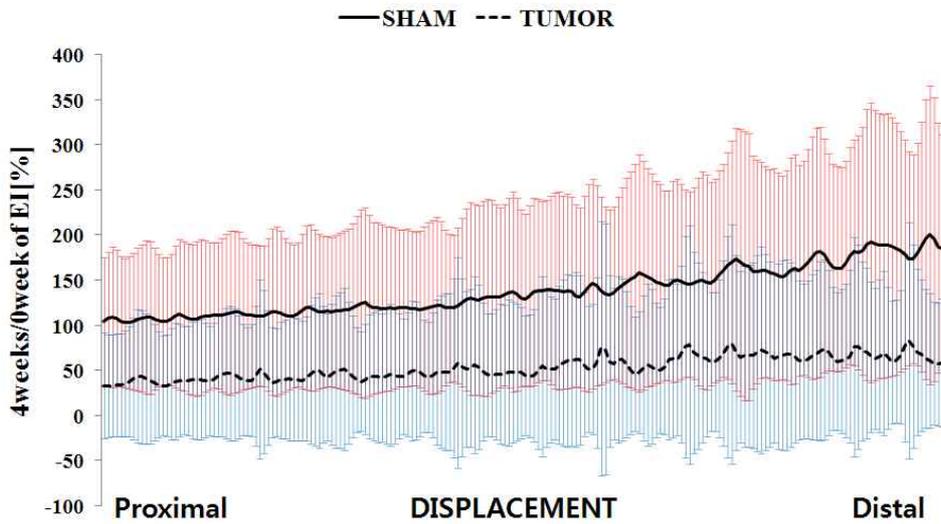


그림 3.27 굽힘강성도 변화율(외과적 처치 4주 후)

3.6.3 비틀림강성도 변화율(외과적 처치 4주 후)

외과적 처치 직후를 기준으로 4주 후의 비틀림강성도 변화율은 그림 3.28과 같다. 4주 후의 비틀림강성도 변화율은 대조군이 $25\pm 1\%$ 증가하였고, 골암 유발군은 $8\pm 1\%$ 증가하였다.

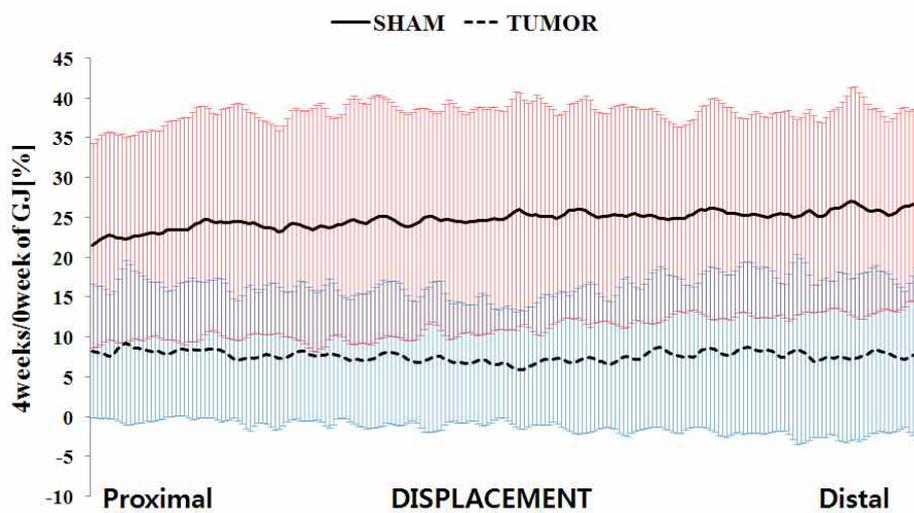


그림 3.28 비틀림강성도 변화율(외과적 처치 4주 후)

3.6.4 축강성도 변화율(외과적 처치 8주 후)

외과적 처치 직후를 기준으로 8주 후의 축강성도 변화율은 그림 3.29와 같다. 4주 후의 축강성도 변화율은 대조군이 $113 \pm 14\%$ 증가하였고, 골암 유발군은 $158 \pm 22\%$ 증가하였다. 그리고 골머리 방향으로 갈수록 축강성도의 변화율이 커짐을 알 수 있었다.

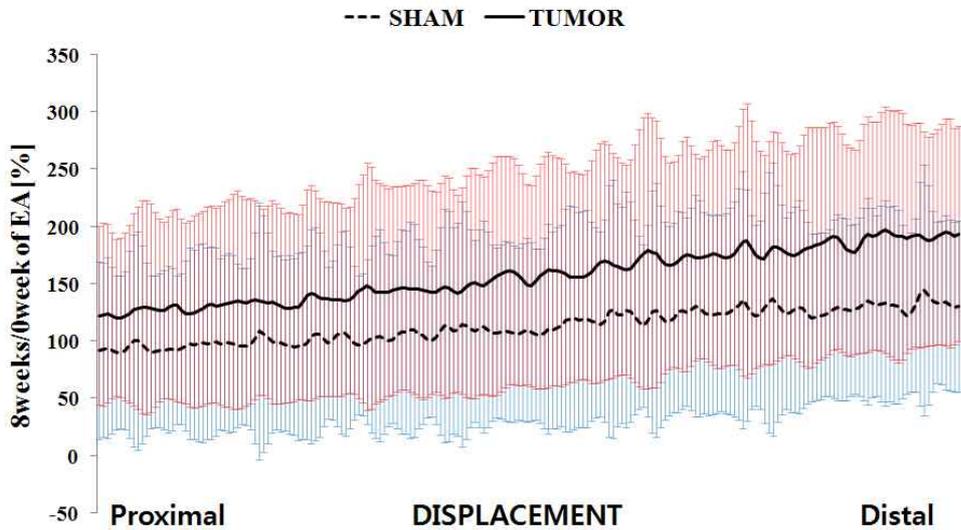


그림 3.29 축강성도 변화율(외과적 처치 8주 후)

3.6.5 굽힘강성도 변화율(외과적 처치 8주 후)

외과적 처치 직후를 기준으로 8주 후의 굽힘강성도 변화율은 그림 3.30과 같다. 8주 후의 굽힘강성도 변화율은 대조군이 $109 \pm 29\%$ 증가하였고, 골암 유발군은 $76 \pm 19\%$ 증가하였다. 그리고 골머리 방향으로 갈수록 굽힘강성도의 변화율이 커짐을 알 수 있었다.

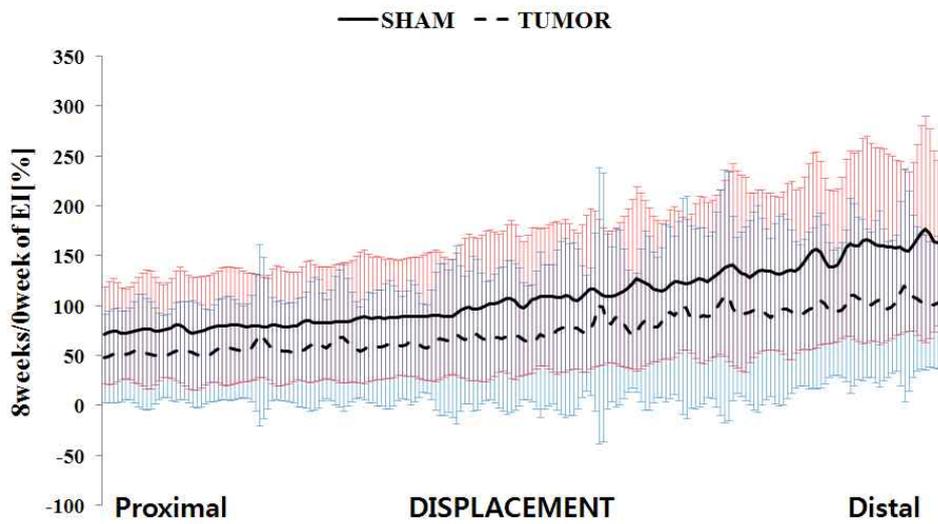


그림 3.30 굽힘강성도 변화율(외과적 처치 8주 후)

3.6.6 비틀림강성도 변화율(외과적 처치 8주 후)

외과적 처치 직후를 기준으로 8주 후의 비틀림강성도 변화율은 그림 3.31과 같다. 8주 후의 비틀림강성도 변화율은 대조군이 $21 \pm 3\%$ 증가하였고, 골암 유발군은 $14 \pm 3\%$ 증가하였다. 그리고 골머리 방향으로 갈수록 축강성도의 변화율이 커짐을 알 수 있었다.

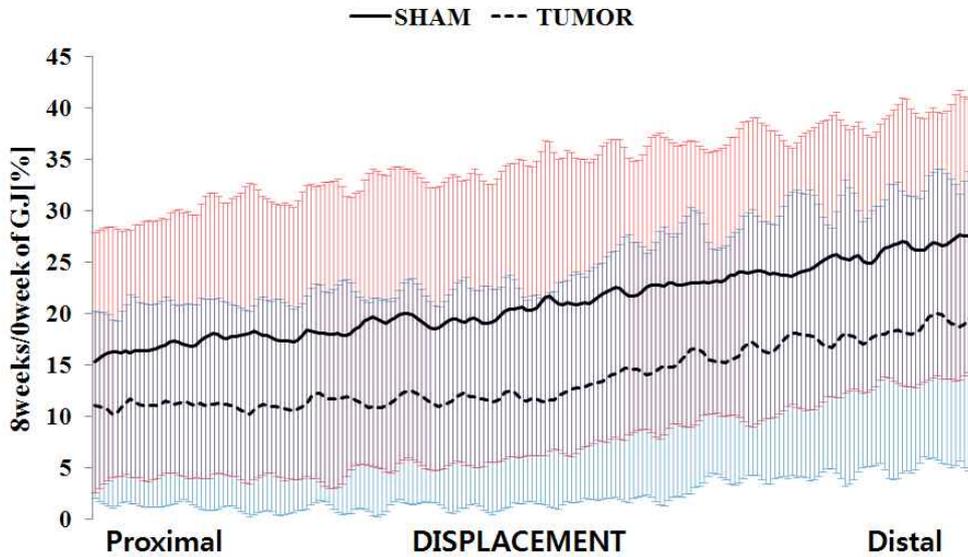


그림 3.31 비틀림강성도 변화율(외과적 처치 8주 후)

3.6.7 축강성도 변화율(외과적 처치 12주 후)

외과적 처치 직후를 기준으로 12주 후의 축강성도 변화율은 그림 3.32와 같다. 12주 후의 축강성도 변화율은 대조군이 $177 \pm 18\%$ 증가하였고, 골암 유발군은 $154 \pm 18\%$ 증가하였다.

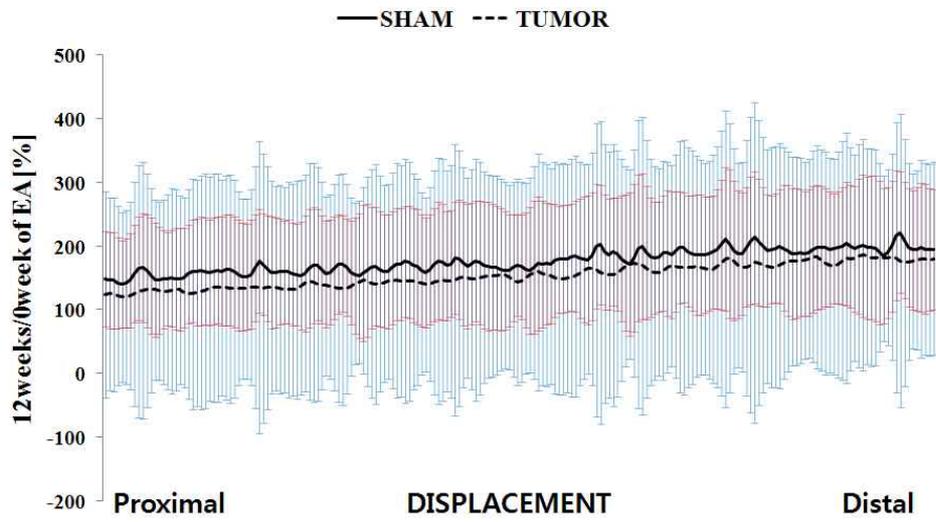


그림 3.32 축강성도 변화율(외과적 처치 12주 후)

3.6.8 굽힘강성도 변화율(외과적 처치 12주 후)

외과적 처치 직후를 기준으로 12주 후의 굽힘강성도 변화율은 그림 3.33과 같다. 12주 후의 굽힘강성도 변화율은 대조군이 $108 \pm 27\%$ 증가하였고, 골암 유발군은 $143 \pm 31\%$ 증가하였다. 그리고 골머리 방향으로 갈수록 굽힘강성도의 변화율이 커짐을 알 수 있다.

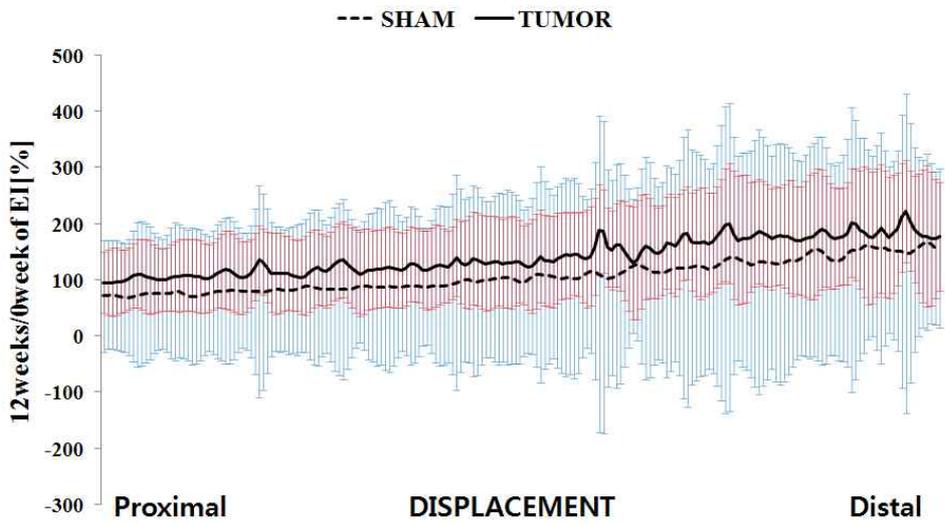


그림 3.33 굽힘강성도 변화율(외과적 처치 12주 후)

3.6.9 비틀림강성도 변화율(외과적 처치 12주 후)

외과적 처치 직후를 기준으로 12주 후의 비틀림강성도 변화율은 그림 3.34와 같다. 12주 후의 비틀림강성도 변화율은 대조군이 $21\pm 3\%$ 증가하였고, 골암 유발군은 $22\pm 3\%$ 증가하였다. 그리고 골머리 방향으로 갈수록 축강성도의 변화율이 커짐을 알 수 있었다.

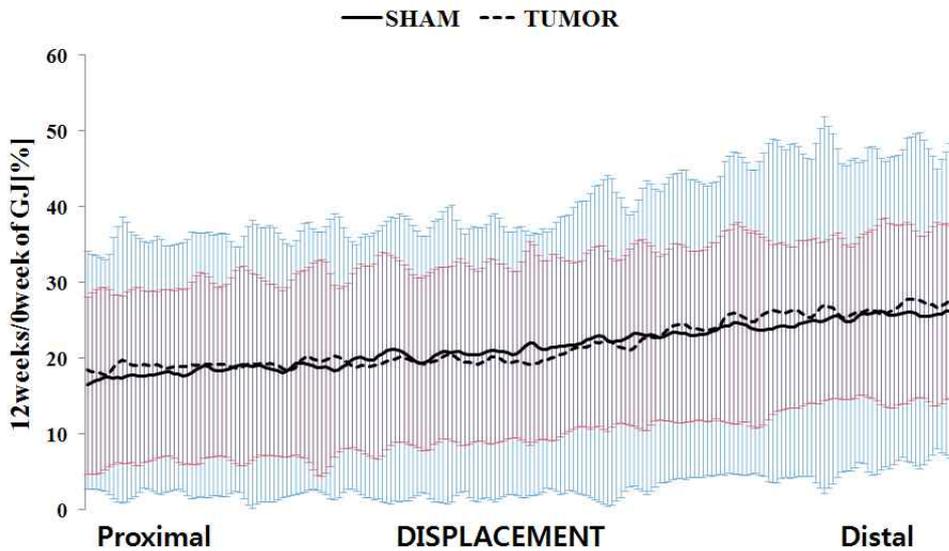


그림 3.34 비틀림강성도 변화율(외과적 처치 12주 후)

제 4 장 토 의 및 결 론

본 연구에서는 전이성 골암 동물모델을 개발 및 검증하였고 이를 이용하여 전이성 골암으로 인한 뼈의 골질 및 기계적 강성도 변화를 비파괴적인 방법으로 장기간 추적 관찰하였다. 전이성 골암에 의한 골질 변화를 분석하기 위하여 기존에 연구가 진행된 뼈의 구조적 특성뿐만 아니라 골화 정도 분포를 정량적으로 파악하여 통합적인 골질 평가를 수행하였다. 또한 뼈의 재료적 특성과 형태적 특성이 모두 고려된 뼈의 기계적 강성도(축강성도, 굽힘강성도, 비틀림강성도)를 계산하여 골절 위험성을 예측하였다는데 본 연구의 의의가 있을 것으로 사료된다.

본 연구를 위하여 사용된 전이성 골암의 동물모델은 임상에서 흔히 사용되는 방사선 영상법과 생화학적 표지자 그리고 양전자 단층촬영을 통하여 통합적으로 검증되었다. 방사선 영상을 통하여 골암 유발군의 해면골에서 골 용해성 결손이 발생함을 확인하였으며, 피질골의 구조적 요소에서도 골질 약화를 확인하였다. 그리고 생화학적 표지자인 DPD 검사를 통하여 전이성 골암으로 인하여 생물학적으로 뼈의 재흡수가 증가함을 확인하였다. 마지막으로 전이성 골암의 진단에서 84~100%의 감수성을 가진 양전자 단층촬영[2]을 통하여 골암 유발을 직접적으로 확인하였다. 이상의 검증을 통해 본 연구에 사용된 전이성 골암 동물모델의 타당성을 검증하였으며, 향후 전이성 골암의 연구에서 유용하게 사용될 수 있을 것으로 사료된다.

암세포 주입 후, 골암 유발군은 대조군에 비해 해면골과 피질골 모두에서 골량이 급격하게 감소하고, 미세구조가 약화됨을 확인할 수 있었다. 골암 유발군의 해면골은 대조군에 비해 BMD, BV/TV, Tb.Th, Tb.N이 유의하게 작고 BS/BV, Tb.Pf, SMI는 유의하게 큼을 확인하였다. 이를 통하여 골암 유발군의 해면골은 대조군에 비해 골량이 더 적고, 뼈 잔 기둥의 평균 두께와 개수가 적음을 알 수 있다. 또한 골암 유발군의 뼈 잔 기둥 사이의 평균 거리가 증가하고 뼈 잔 기둥 사이에 낮은 연결성을 가지며, 형태가 좀 더 막대 형태로 변함을 알 수 있다. 이는 주입된 암세포에 의하여 골용해성 결손이 발생하고 뼈 잔 기둥의 형태도 이상적

인 판 구조에서 분리된 막대 형태로 변하는 것을 의미한다. 골암 유발군의 피질골에서도 대조군에 비해, BV, MMI, 그리고 Cs.Th는 유의하게 크고, BS/BV는 유의하게 작음을 확인하였다. 이를 통하여 골암 유발군의 피질골은 대조군과 비교하여 뼈의 부피가 적고, 돌림힘에 저항하는 능력이 약하고, 피질골의 단면 두께는 더 얇음을 확인할 수 있었다. 이러한 해면골과 피질골의 구조적 특성 변화는 전이성 골암으로 인하여 뼈의 미세구조가 파괴되어 구조적 특성이 약화되고 골절 위험성이 증가할 수 있음을 의미하며, 이는 전이성 골암에 의한 뼈의 재형성(remodeling) 장애가 발생하여 뼈의 형태학적 특성 약화로 인한 골절 위험성이 증가된다는 기존 연구와 유사한 결과이다[19,20]. 그러나 피질골에서는 방사선 영상법을 통한 시각적인 골손실을 확인하지 못하였다. 이는 암세포 주입을 위한 외과적 처치 과정에서 대퇴골 용기사이패임에 구멍을 뚫어 암세포를 해면골에 직접 주입하였기 때문에 해면골에 암세포가 많이 부착되고 이로 인하여 해면골에서 암세포가 충분히 활성화된 반면, 피질골까지 충분히 암세포가 부착되지 못하여 결과적으로 피질골에서 암세포가 거의 활성화되지 못하였기 때문으로 사료된다. 향후 이 부분에 대한 보완을 수행하여 보다 정확한 전이성 골암 연구를 위한 동물모델을 개발할 예정이다. 이를 위하여 대퇴골의 측면에 구멍을 뚫어 암세포를 주입하여 피질골에 직접적으로 암세포가 부착될 수 있는 수정된 암세포 주입법 등을 고려하여 연구를 수행할 예정이다. 또한 본 연구에서 고려된 암세포의 양보다 더 많은 암세포를 주입하는 방법 등을 고려하여 피질골에 암세포가 충분히 부착되어 암세포가 충분히 활성화될 수 있게 하여 연구를 수행할 예정이다.

외과적 처치 4주 후, 대조군의 골화 정도는 골화 정도가 높은 구역의 분포가 많은 것에 비해, 골암 유발군의 경우는 골화 정도가 높은 구역의 분포가 미미하였다. 대조군은 실험동물의 성장에 의해 골화가 진행되어 뼈가 점점 더 강해지지만 골암 유발군은 뼈의 용해성 결손에 의하여 골화 진행에 장애가 생긴 것으로 판단된다[21,22]. 뼈로 전이된 암세포는 뼈의 주변 미세환경에 부착하여 증식한다. 전이된 암에 의한 PTHrP (Parathyroid hormone-related protein)와 다른 여러 요인들의 기능 이상은 파골세포의 활동을 급격하게 증가시켜 뼈의 용해성 결손을 발생시킨다는 연구결과가 있다[7]. 본 연구에서도 주입된 암세포(W256)에 의한 파골세

포의 활동 증가에 의해 골손실이 증가하고 골질이 약화되어 위의 결과를 발생 시킨 것으로 사료된다. 생체 내 미세단층촬영을 통해 얻은 영상을 가공하여 계산된 기계적 강성도에서도 암세포 주입 후에, 골암 유발군의 축강성도와 굽힘강성도, 그리고 비틀림강성도가 대조군에 비해 감소함을 확인하였다. 주입된 암세포에 의한 뼈의 통합적인 골질 약화로 인하여 2차적으로 예측된 기계적 강성도 역시 감소하였으며, 이를 통해 전이성 골암으로 인하여 골절 위험성이 증가할 수 있음을 확인하였다.

본 연구는 기존의 선행연구가 진행된 암세포 주입 4주 후의 뼈의 단기적 변화에서는 비슷한 결과[13]를 보이나, 8주 그리고 12주 후의 장기적인 변화에서 뼈의 구조적 특성과 기계적 특성이 회복되는 결과를 보인다. 이러한 결과는 파골세포에 증가로 인한 뼈의 재흡수의 활성화 보다 조골세포의 활성 증가로 인한 뼈 형성의 활성화 정도가 더 클 수 있다는 사실을 의미할 수 있다. 이는 사용된 실험동물의 주령이 어려 실험동물의 성장으로 인한 어떤 생물학적 요소들이 뼈의 순응(adaptation)을 도운 것으로 생각된다. 향후 연구를 통하여 성장과 전이성 골암의 발생기전 사이의 관계를 분석해 보아야 할 것으로 사료된다.

본 연구는 생체 내 미세단층촬영을 통해 전이성 골암으로 인한 골질 약화와 기계적 강성도 약화를 예측만 하였을 뿐, 실제적으로 기계적 강성도 검사를 수행하지 못하였다. 또한 임상에서 사용되는 컴퓨터단층촬영의 해상도에서도 의미 있는 결과를 얻을 수 있는지에 대한 검증이 필요하다. 그리고 사용된 실험동물의 장기적인 뼈의 변화에서 골손실이 극복된 기전을 정확히 확인하지 못한 단점이 있다. 하지만 본 연구에서 사용된 골암 유발 실험동물은 생화학적 표지자인 DPD 검사와 생체 내 미세단층 촬영을 통한 간접적인 골손실 확인, 그리고 양전자 단층촬영을 통한 직접적인 골암 전이 확인을 통해 검증되었다. 뿐만 아니라 본 연구는 뼈의 구조적인 능력에 큰 영향을 미치는 해면골과 피질골 모두의 골질 변화를 통합적으로 추적 관찰하였으며, 골암에 의한 뼈의 재흡수 변화도 함께 관찰하였다는 장점이 있다.

본 연구에서 수행된 전이성 골암에 의한 뼈의 골질 및 기계적 강성도 변화에 대한 정량적인 분석은 골암의 진단 및 골절 위험성 예측에 도움을 줄 수 있을 것

으로 생각된다. 뿐만 아니라 본 연구에서 사용된 생체 내 미세단층 촬영을 이용한 뼈의 정량적인 분석 방법론은 골다공증과 같은 다른 골질환에 의한 뼈의 통합적인 특성 평가에 응용 가능할 것으로 생각된다.

참고문헌

- [1] www.medicinenet.com/bone_cancer/page2.htm
- [2] D. Heymann, *Bone Cancer*. Nantes, France: Academic Press, 2009, pp. 3-4.
- [3] S. Blouin, M.F. Baslé, and D. Chappard, “Interactions between microenvironment and cancer cells in two animal models of bone metastasis”, *Br J Cancer*, vol. 98, no. 4, pp. 809-815, 2008.
- [4] G.D. Roodman, “Mechanisms of bone metastasis”, *N Engl J Med*, vol. 350, no. 16, pp. 1655-1664, 2004.
- [5] G.R. Mundy, “Mechanisms of bone metastasis”, *Cancer*, vol. 80, Suppl. 8, pp. 1546-1556, 1997.
- [6] V. Fritz, P. Louis-Pence, F. Apparailly, D. Noël. R. Voide, A. Pillon, J.C Nicolas, R. Müller, C. Jorgensen, “Micro-CT combined with bioluminescence imaging: A dynamic approach to detect early tumor-bone interaction in a tumor osteolysis murine model”, *Bone*, vol. 40, no. 4, pp. 1032-1040, 2007.
- [7] P. Honore, N.M. Luger, M.A. Sabino, M.J. Schwei, S.D. Rogers, D.B. Mach, P.F. O’keefe, M.L. Ramnaraine, D.R. Clohisy, and Patrick W. Mantyh, “Osteoprotegerin blocks bone cancer- induced skeletal destruction, skeletal pain and pain-related neurochemical reorganization of the spinal cord”, *Nat Med*, vol. 6, no. 5, pp. 521-528, 2000.
- [8] S. Fili, M. Karalaki, and B. Schaller, “Mechanism of bone metastasis: The role of osteoprotegerin and of the host-tissue microenvironment-related survival factors”, *Cancer Lett*, vol. 283, no. 1, pp. 10-19, 2009.
- [9] T. Lee, “Predicting failure load of the femur with simulated osteolytic defects using noninvasive imaging technique in a simplified load case”, *Ann Biomed Eng*, vol. 35, no. 4, pp. 642- 665, 2007.

- [10] S. Dijkstra, T. Wiggers, BTV Geel, H. Boxma, "Impending and actual pathological fractures in patients with bone metastases of long bones", *Eur J Surg*, vol. 160, no. 10, pp. 535-542, 1994.
- [11] D.S. O'Donoghue, A. Howell, N.J. Bundred, and J. Walls, "Implications of fracture in breast cancer patient", *J Bone Joint Surg*, vol. 79-B, Suppl. 1, pp. 97, 1997.
- [12] NIH Consensus Development Panel, "Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy", *JAMA*, vol. 258, no. 6, pp. 785-795, 2001.
- [13] A.A. Kurth and R. Müller, "The effect of an osteolytic tumor on the three-dimensional trabecular bone morphology in an animal model", *Skeletal Radiol*, vol. 30, no. 2, pp. 94-98, 2001.
- [14] B.D. Snyder, D.A. Hauser-Kara, J.A. Hipp, D. Zurakowski, A.C. Hecht and M.C. Gebhardt, "Predicting fracture through benign skeletal lesions with quantitative computed tomography", *J Bone Joint Surg Am*, vol. 88, no. 1, pp. 55-70, 2006.
- [15] S.L. Weitz, P. Benham and S.S. Leung, "Total deoxypyridinoline in serum and urine as measured by a novel adaptation of the pyrilinks-D enzyme immunoassay", presented. the 21st annual meeting of the American Society for Bone and Mineral Research. St. Louis, USA, SEP. 1999, pp. 3510-3513.
- [16] C.M. Deroose, A. De, A.M. Loening, P.L. Chow, P. Ray, A.F. Chatziioannou, and S.S. Gambhir, "Multimodality imaging of tumor xenografts and metastases in mice with combined small-animal PET, small-animal CT, and bioluminescence imaging", *J Nucl Med*, vol. 48, no. 2, pp. 295-303, 2007.
- [17] J.C. Rice "On the dependence of the elasticity and strength of cancellous bone on apparent density", *J Biomech*, vol. 21, no. 2, pp. 155-168, 1988.
- [18] S.M. Snyder, and E. Schneider, "Estimation of mechanical properties of cortical bone by computed tomography", *J Orthop Res*, vol. 9, no. 3, pp.

422-431, 1991.

- [19] S.A. Arrington, J.E. Schoonmaker, T.A. Damron, K.A. Mann, and M.J. Allen, "Temporal changes in bone mass and mechanical properties in a murine model of tumor osteolysis", *Bone*, vol. 38, no. 3, pp. 359-367, 2006.
- [20] A.A. Kurth, S.Z. Kim, M. Shea, F. Bauss, W.C. Hayes and R. Müller. "Preventative ibandronate treatment has the most beneficial effect on the microstructure of bone in experimental tumor osteolysis", *J Bone Miner Meta*, vol. 25, no.2, pp. 86-92, 2007.
- [21] T.S. Keller, D.M. Spengler, and D.R. Carter, "Geometric, elastic, and structural properties of maturing rat femora", *J Orthop Res*, vol. 4, no. 1, pp. 55-67, 1986
- [22] M. Maeda, M.H. Bryant, M. Yamagata, G. Li, J.D. Earle, and E.Y. Chao, "Effects of irradiation on cortical bone and their time-related changes", *J Bone Joint Surg Am*, vol. 70, no. 3, pp. 392-399, 1988.

ABSTRACT

Analysis of alteration in bone quality and prediction of fracture risk due to metastatic bone tumor

Park, Sun Wook

Dept. of Biomedical Engineering

The Graduate School

Yonsei University

The aim of this study is to evaluate bone quality induced by metastatic bone tumor by analyzing the characteristic of both bone microarchitecture and degree of bone mineralization quantitatively. In addition, fracture risk increased secondary to the change had been predicted by calculating mechanical rigidities based on in-vivo micro CT images.

While much has been learned about the mechanisms of metastatic spread of cancer to bone, there has been little headway in establishing guidelines for monitoring the alteration in bone quality and estimating fracture risk. Recently, the population in patients with metastatic bone tumor increased and metastatic bone tumor has been weighted heavily on the health care budget. Then, it is necessary to establish diagnostic methodology capable of monitoring a degree of progress of bone metastasis and fracture risk secondary to osteolytic destruction though biomechanical approach as well as clinical methods. The hypothesis is that CT-based assessment of changes in bone

structure and degree of bone mineralization as a result of tumor induced osteolysis can be used to monitor the progression or regression of skeletal metastases in patients.

In this study, an appropriate animal model of metastatic bone tumor was developed and validated by radiological methods, biochemical marker and positron emission tomography. Using the animal model, it was quantitatively identified that how much bone quality diminished by metastatic bone tumor. Then increased fracture risk was predicted by calculating mechanical rigidities based on in-vivo micro CT data. For this study, eighteen female Sprague Dawley rats (12 weeks old, $250\pm 7g$) were randomly allocated in SHAM and TUMOR Group. W256 (Walker carcinosarcoma 256 malignant breast cancer cell) was inoculated in the right femur (intraosseous injection) in TUMOR Group, whereas 0.9% NaCl (saline solution) was injected in SHAM Group. The right hind limbs of all rats were scanned by in-vivo micro-CT to acquire structural parameters and degree of bone mineralization at 0, 4, 8, and 12 weeks after surgery. At the same time, urine was collected by metabolic cages for the biochemical marker test in order to evaluate bone resorption. Then, bone metastasis had been directly identified by positron emission tomography system. Finally, axial, bending and torsional rigidities had been calculated based on in-vivo micro CT images for predict fracture risk. The results of this study showed that metastatic bone tumor might induce significant decrease in bone quality both trabecular and cortical bone and increase of fracture risk.

This study may be helpful to monitoring a degree of bone metastasis and predicting fracture risk due to metastatic bone tumor. In addition, this

non-invasive diagnostic methodology may be utilized for evaluating other bone metabolic diseases such as osteoporosis.

Key words : Metastatic bone tumor, Microarchitecture, Degree of bone mineralization, Mechanical rigidity, Prediction of fracture risk

APPENDIX : 생체 내 미세단층촬영 이후의 데이터 처리 과정

1. 재건(reconstruction)

생체 내 미세단층촬영 이후에 처음으로 얻는 데이터는 tif형식의 영상 데이터이다. tif영상 데이터를 NRecon 1.6(SKYSCAN N.V., Belgium)을 이용하여 재건하여 bmp형식의 단면 영상을 얻는다(그림 A.1). 이렇게 얻어진 bmp 형식의 단면 영상을 이용하여 추후의 모든 분석을 수행한다.

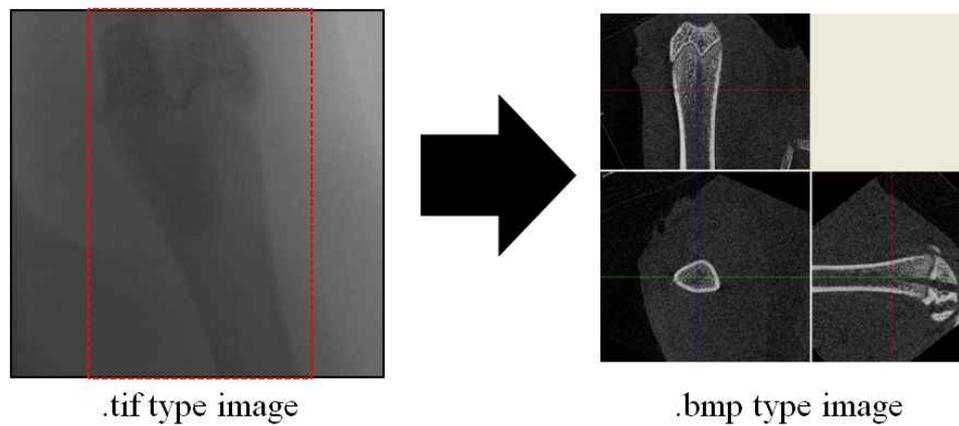


그림 A.1. 재건 과정

2. 관심영역(region of interest; ROI) 선택

단면 영상 데이터를 기반으로 CT-AN 1.9(SKYSCAN N.V., Belgium)를 이용하여 해면골과 피질골의 관심영역을 선택한다. 해면골의 관심영역은 단면 영상에서 성장판이 만나는 단면 영상을 기준으로 몸 중심에 가까운 방향(proximal)으로 100장 아래부터 150장을 선택하였다. 각 단면 영상 사이의 간격은 생체 내 미세단층 촬영의 해상도인 $18\mu\text{m}$ 이다. 피질골의 관심영역은 단면 영상에서 성장판이 만나는 단면 영상을 기준으로 몸 중심에 가까운 방향으로 300장 아래부터 200장을 선택하였다. 선택된 해면골과 피질골의 관심영역은 그림 A.2와 같다.

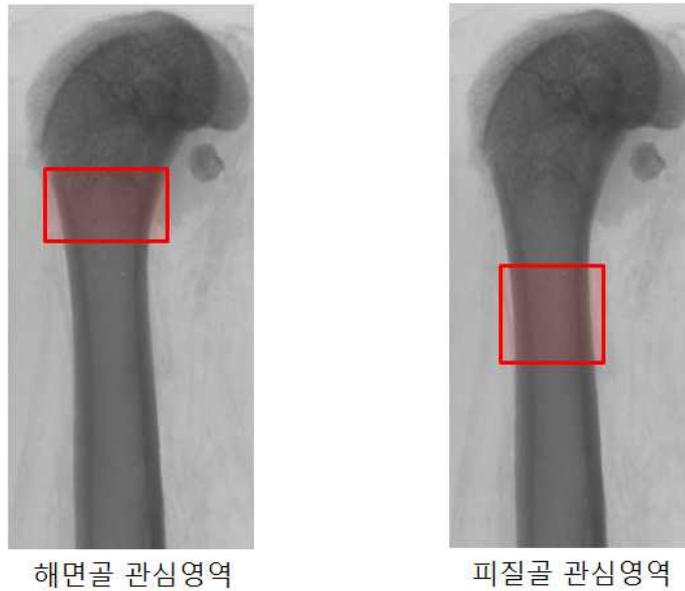


그림 A.2. 해면골과 피질골의 관심영역 선택

3. 해면골과 피질골 구분

해면골과 피질골은 한 명의 분석자가 일정한 기준으로 구분하였다. 구분된 해면골과 피질골의 영상은 그림 A.3과 같다.

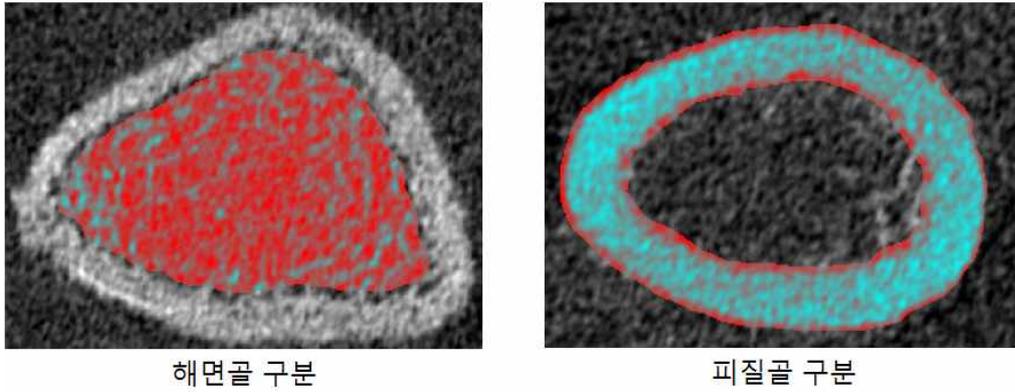


그림 A.3. 해면골과 피질골의 구분

4. 분석

구분된 해면골과 피질골의 영상을 기반으로 하여 CT-AN 1.9(SKYSCAN N.V., Belgium)을 이용하여 구조적 요소와 골화 정도 분포를 분석하였다.