

진행된 골다공증환자에 있어서 골의 조직형태학적 연구

연세대학교 의과대학 산부인과학교실, 경희대학교 의과대학 병리학교실*
정창진 · 박기현 · 배상욱 · 조동제 · 송찬호 · 박용구*

= Abstracts =

Histomorphometric Study in Patients with Established Osteoporosis

Park Ki Hyun, M. D., Chang Jin Chung, M. D., Hae won Min, M. D.,
Dong Je Cho, M. D., Chan Ho Song M. D., Yong Ku Park, M. D.*
Department of Obstetrics and Gynecology, Yonsei University School of Medicine,
*Department of Pathology, Kyung Hee University**
Seoul, Korea

In this study we took iliac bone biopsy in 9 patients with established osteoporosis to assess the correlation between the bone densitometry and histomorphometric findings and to evaluate the effect of long-term of estrogen therapy (duration of treatment ranged 1 to 6 years). We examined the structural changes that occur in trabecular bone by measurement of indirect indices of mean trabecular plate thickness (MTPT ; ranged 91 to 181 μ m) (normal range ; 134 \pm 34), Mean trabecular plate separation (MTPS ; ranged 690 to 1925 μ m) (normal range ; 785 \pm 181), mean trabecular bone volume (ranged 11.6 to 26.4%) (normal range ; 26.5 \pm 2.4) and mean osteoid seam width (ranged 1.451 to 8.783 μ m) (normal range ; 7.3 \pm 1.9). Our data showed that there were a significant negative correlation between MTPS, and Zscores of BMD in vertebral bone and femur neck ($r^2=0.61$, $p=0.012$; $r^2=0.45$, $p=0.04$ respectively). There were a also significant correlation between Z score of vertebral bone densities with osteoid seam width ($r^2=0.45$, $p=0.04$). TBV was positively correlated with vertebral bone densities but statistically not significant ($r^2=0.44$, $p=0.0504$). Mineral appositional rate was decreased despite of relative long-term treatment of estrogen in most of patients treated with estrogen.

I. 서 론

골다공증의 치료제로서는 골흡수 억제제와 골형성 제제로 나누며, 전자의 경우로서 에스트로겐, 칼

시토닌, bisphosphonate 등이 가장 잘 알려져 있다. 골형성이 필요한 진행된 골다공증환자에서는 에스트로겐 치료는 한계점이 있음이 보고되고 있으며 (Riggs et al., 1972 ; Turner et al., 1991). 골밀도는

모든 부위에서의 골절과 가장 잘 상관되어, 가장 잘 골절의 예측할 수 있는 위험인자로 알려져 있다 (Hui et al., 1988 ; Garsel et al., 1989 ; Seeley et al., 1991).

그러나 특히 진행된 골다공증환자에서 골질의 위험요소로 알려진 골실질의 미세구조(trabecular connectivity) 및 골형성 속도(mineral apposition rate) 등은 현재 시행되고 있는 골밀도 측정기로는 상세한 정보를 제공하는 데는 한계점이 있음이 보고되고 있으며 이를 정확히 평가할 수 있는 방법은 다만 침윤적인 방법(invasive technique)에 의해서만 알 수 있다(Aaron et al., 1987).

에스트로겐과 같은 골흡수 억제제는 골소실 예방에는 효과적이거나 진행된 골다공증에는 비효과적임이 보고되고 있다(Lindsay et al., 1976). 그러나 에스트로겐은 초기에는 골흡수 억제 효과가 현저하나 장기치료시에는 골형성 부전에 의해 2차적 골밀도 감소가 일어남이 보고되어 있어서 종래의 기존 개념인 수정 보완이 뒤따라야 할 것으로 주장되는 견해가 전세제적으로 지배적이다(Riggs et al., 1972). 더군다나 10년 이상의 장기치료에는 일단 재고해 보야할 속제가 되어 있다(Stevenson et al., 1990).

본 연구에서는 이러한 문제를 명확히 규명하기 위하여 이미 에스트로겐 치료를 장기간 시행해 온 진행된 골다공증환자에서 Tetracycline double labeling 후 시행한 histomorphometric study에서 해면골의 현미경적 구조 및 골형성 속도를 측정하여 골밀도 측정치와 연관성을 규명하여 보았다.

II. 재료 및 방법

1. 연구 대상

원발성 무월경을 주소로 하여 내원한 18명의 환자를 대상으로 하였으며, 이 중 bone biopsy의 해독이 가능한 9명의 환자를 분석하였다. 환자의 구성은 5명의 turner syndrome, pure gonadal dysgenesis 1예, testicular feminization 1예, 및 2명의 primary hypothalamic amenorrhea로 구성되었다.

환자의 특성은 Table 1에서 요약한 바와 같다.

Turner syndrome은 45, XO(3예), 45, XO/46, Xi(Yq)(2예)였다.

2. 혈액검사

환자는 공복 후 혈액에서 LH, FSH, Estradiol, Prolactin 및 갑상성호르몬검사를 시행하였으며 bone turnover marker로서 serum osteocalcin(INC-STAR Co., Stilwater, MN ; intrassay variance and interassay variance, 3% and 5% respectively)(정상치 ; 8.8-39.5ng/ml) 및 요중 Deoxypyrid/creatinine을 측정하였으며 cut-off value는 6.0nM Dpyd/mM Crea 으로 선정하였다. 기타 내분비질환을 제외하기 위하여 SMA 및 혈중 PTH, 및 요중 sodium 및 calcium을 측정하였다.

Primary hypothalamic amenorrhea는 Zyklostat (Ferring GMBH, Kiel, Germany)을 이용하여 GnRH 5 μ g을 매 2시간 간격으로 1-2주간 투여하여 뇌하수체를 priming시킨 후 standard anterior pituitary function test(GnRH 100 μ g, 400 μ g TRH, regular insulin 0.8IU/Kg)를 시행하여 판별하였다.

3. 골밀도 측정

골밀도는 DEXA(Dual X-ray absorptiometry)(Lunar Corp., Madison, WI)을 이용하여 척추(L2-4) 및 대퇴부(femur neck, trochanter, Ward's triangle)에서 측정하였으며 intraassay variance 및 interassay variance는 각각 0.36 및 0.85%였다. 골밀도 Z score는 각 연령의 평균에서 표준편차를 계산하여 산출하였다.

4. 골생검

환자에게 tetracycline(750mg, tid/day)을 2일간 투여하고, 10일 후 같은 용량을 2일간 투여 후 5일 후, anterior iliac bone에서 Rochester Bone Biopsy trephine을 이용하여 시행하였다. 생검된 조직은 다음의 조건을 만족시켰을 경우에만 선택하였다.

5. Histomorphometric study

Histomorphometric indices로는 해면골의 미세구

Table 1. Clinical data of patients

case	Dx	Age (yr)	Ht (Cm)	Wt (kg)	Dur of amenorrhea	LH	FSH (mIU/ml)	E2 (pg/ml)	Dur of ERT*** (yr)	Ch. type	Tanner stage
KMS	T*	25	155	56	PA**	29.6	75	9.5	2/12	45 XO/ 46 X i(Yq) (1:8)†	I
SJL	T	20	148	41	PA	24	78	11	6	45 XO	II
LKL	T	25	145	38	PA	99	181	12	4½	45 XO	I
KSB	†	23	144	41	PA	26	68	20		46XY	II
CYM	T	19	148	43	PA	18	75	11	3	45 XO/ 46 X i(Xq)	II ½
JMK	HH@	32	152	49	PA	<1	<1	<8	9	46 XX	II ½
RJM	T	19	138	48	PA		58	16	1½	45 XO	II ½
JBL	HH	29	161	49	PA	1.59	1.83	13	-	46 XX	I
LEM	T	27	150	48	PA	99	162	15	10	45XO	I

- ; 2 year, ever treated in the past

* ; Turner syndrome

** ; Primary amenorrhea

*** ; Estrogen replacement therapy

† ; XY gonadal dysgenesis

@ ; Primary hypothalamic amenorrhea

† ; SRY positive

Table 2. Criteria for good quality bone biopsy samples and sections

Sample
Both cortices present and intact
Sample uncompressed and untwisted
Adequate material for complete analysis
Section
Trabecular structure intact(e.g.,no cracks or fractures)
Marrows closely aligned with trabecular surface
Staining appropriate(no over- or understaining)
Tetracycline labels intact (not faded or washed out)

조 변화를 평가하는 데 도움이 되는 bone surface, volume, 및 thickness을 측정하였는데 이 방법은 Parfitt 등(1983)의 방법을 이용하였다. 생검된 조직을 1주일간 70% 에탄올에서 고정한 후 80%, 90%, 100% 에탄올에서 단계적으로 탈수한 후 polymethylmethacrylate로 포매하여 37C 항온기에서 경화

시킨다. 유리칼을 이용한 plastic section cutter에서 10µm의 두께로 연속절편을 얻어 1) 염색하지 않은 절편은 자외선 하의 형광현미경에서 tetracycline labelling을 관찰하고, 2) Masson's trichome염색을 하여 osteoid양과 골소주의 광학현미경적 소견을 관찰한다. 형태학적인 검색은 Podenphant와 Jerome 등(1994)의 방법에 따라 시행하였다.

환자 LBJ에서 시행한 histomorphometric 소견은 Fig. 1, 2, 3에서와 같으며, 양측 cortex가 보이며, 해면골량이 매우 감소되어 있고, Tetracycline double labeling이 잘 보인다.

6. 통계처리

통계처리는 Spearment rank correlation test을 시행하였다.

Fig. 1. Tetracycline labels in cortical bone as seen in fluorescence microscopy

Fig. 2. Tetracycline labels in trabecular bone as seen in fluorescence microscopy.

Fig. 3. Note the loss of the trabecular continuity to resorptive penetration in the severely osteoporotic subjects.

III. 결 과

환자의 연령분포는 19세에서 32세이며 전 예에서 원발성 무월경을 동반하였으며 이차성징은 전 예에서 미발육상을 보였다. 1예의 환자는 46, XY gonadal failure을 보였으며 에스트로겐소퇴성 출혈을 보여 자궁이 정상임을 보였다. 이 환자는 SRY 양성이었다. 에스트로겐 치료는 내원시에 모두 시행하였으며, 1예(case JBL, 29세)은 처음 내원시 연령은 20였으며 처음 2년간 치료를 받다가 중단하였으며 최근에 내원하여 골생검을 시행하였다. 에스트로겐 치료는 2개월에서 9년간 치료를 받았다. 환자의 골밀도는 척추와 대퇴 부위에서 Z score가 -1.6에서-3.95로 분포되었다. 골형성 지표인 혈중 osteocalcin치는 9예 중 6예에서 증가되어 있었으며, 골흡수 지표인 소변 내 Deoxypyridinoline/creatinine비는 1예를 제외하고는 전 예에서 증가되어 있었으며, 혈중 alkaline phosphatase는 4예에서 증가되어 있었다(Table 3).

Histomorphometric index와 골밀도와의 상관관계를 보면 척추 골밀도 및 대퇴부 골밀도는 연령과 무관하게 감소되어 있었다. 척추 골밀도는 total tr-

abecular volume과 약한 양의 상관관계($r^2=0.44$, $p=0.0504$)을 보였으며, MTPS 및 OSW와는 각각의 의미있는 음의 상관관계를 나타내었다($r^2=0.61$, $p=0.012$; $r^2=0.45$, $p=0.004$ respectively)(Fig. 4, 5, 6).

그러나 척추 골밀도와 MTPT 및 MAR과는 상관성이 없었다. 대퇴부 골밀도는 역시 연령과 무관하였으며, MTPS와 유의한 음의 상관관계를 보였으나, 그 외의 다른 parameters와는 상관성이 없었다(Fig. 7).

에스트로겐 투여 기간과 골형성 지표인 MAR (Mineral Apposition Rate)와의 상관관계를 보면 투여기간 1년의 환자에서 정상치와 가까운 값을 보였으며 3년 이상 치료한 환자에서 거의 전 예에서 매우 감소되어 있었다. 그 외 에스트로겐 치료 2개월이 된 환자 1예에서는 MAR치가 매우 감소되어 있었다.

IV. 고 안

일반적으로 에스트로겐과 같은 골교체 억제제 (Inhibitor of bone turnover)는 골량을 회복시키는

Table 3. Bone mineral density(BMD) and biochemical markers

case	BMD(L2-4)			BMD(Femur neck)(FN)			OST*	AP**	Deoxy/Cr
	g/cm ²	%	Z	g/cm ²	%	Z			
KMS	0.850	76	-2.25	0.679	75	-1.84	30	98	13
SJL	0.875	78	-2.0	0.613	68	-2.39	55	104	18
LKL	0.808	72	-2.63	0.631	70	-2.16	48.4	131	64
KSB	0.696	62	-3.54	0.703	79	-1.54	38.4		14
CYM	0.926	83	-1.62	0.727	81	-1.44	62	305	27
JMK	0.819	73	-2.79	0.659	73	-2.1	58	83	9.7
RJM	0.762	70	-2.8	0.576	73	-2.8	48	83	<6
JBL	0.649	59	-3.79	0.504	56	-3.3	34	62	9
LBJ	0.848	60	-3.95	0.554	62	-2.88	40	82	10

* OST ; Osteocalcin

** AP ; Alkaline phosphatase

- 진행된 골다공증환자에 있어서 골의 조직형태학적 연구 -

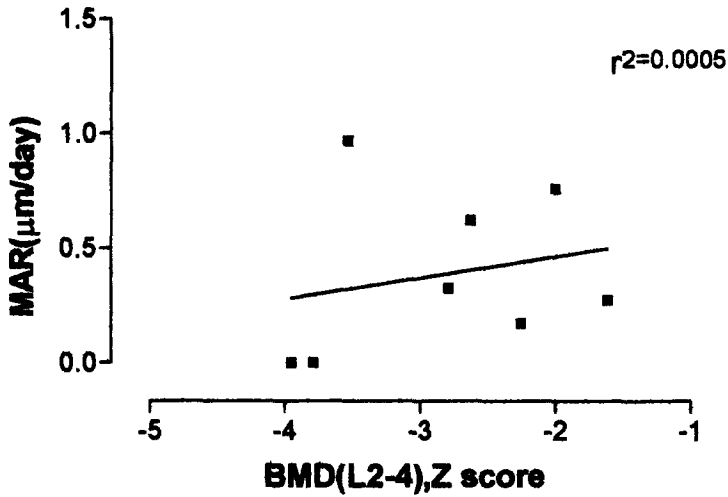


Fig. 4. Correlation between BMD(L2-4) and MAR

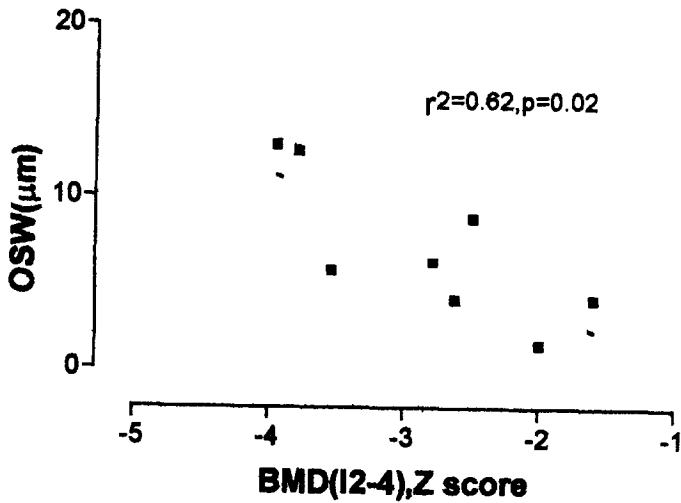


Fig. 5. Correlation between BMD(L2-4) and OSW

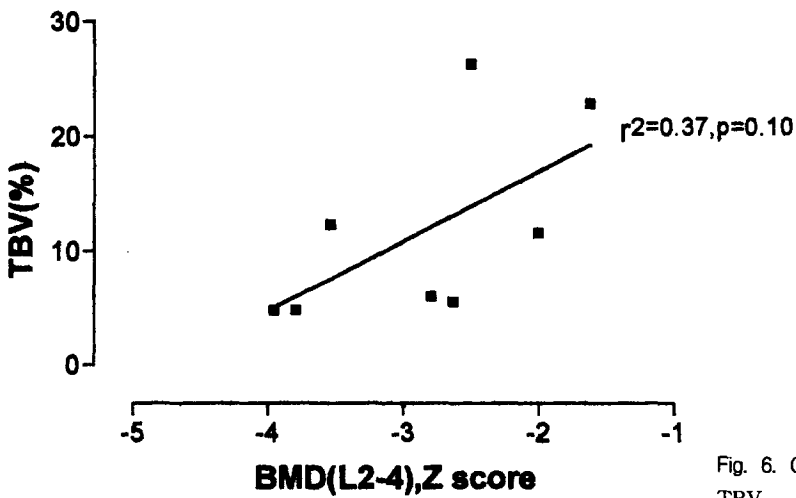


Fig. 6. Correlation between BMD(L2-4) and TBV

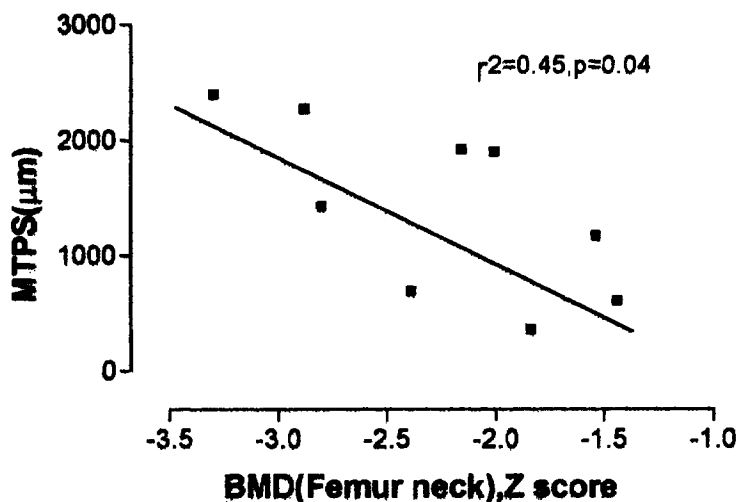


Fig. 7. Correlation between BMD (Femur neck) and MTPS

Table 4. Histomorphometric indices and BMD

case	BMD(L2-4) Z score	BMD(FN)	Age/Tx Age DOT † (yr)	TBV1 (%)	MTPS2 (μm)	MTPT3 (μm)	MAR4 (μm/d)	OSW5 (μm)
KMS	-2.2	-1.84	25/25/2(m)	26.38	359	126	0.145	8.783
SJL	-2.0	-2.39	24/18/6(y)	11.65	690	91	0.250	1.451
LKL	-2.63	-2.16	29/25/4½(y)	5.59	1925	114	0.624	4.173
KSB	-3.54	-1.54	27/23/1(y)*	12.38	1175	166	0.967	5.751
CYM	-1.62	-1.44	21/18/3(y)	22.92	608	181	0.276	4.127
JMK	-2.79	-2.01	31/22/9(y)	6.1	1200	142.5	0.33	6.29
RJM	-2.8	-2.8	20/19/1½(y)	14.94	1429.9	14.94	0.00	<1
JBL	-3.79	-3.3	29/20/3(y)**	4.85	2396	122.0	0.00	12.7
LBJ	-3.95	-2.88	28/20/3(y)	4.87	277	132.1	0.00	13.0
Control				26.54±2.4	785±181	134±34	0.68±0.13	7.3±1.9

† ; Duration of estrogen replacement therapy(ERT)

* ; ERT for first 1 year and discontinued

** ; ERT for first 3 year and discontinued

BMD(Z value) ; compared with young adults

¹TBV ; total trabecular volume

²MTPS ; mean trabecular separation

³MTPT ; mean trabecular thickness

⁴MAR ; mineral apposition rate

⁵OSW ; mean osteoid seam width

것보다도, 골소실을 억제하는 기능이 있으며 골다공증환자에서는 골절 문턱치까지 도달하는 데 걸리는 시간을 연장해 주는 것으로 본다(Stepan et al.,

1989 ; Lindsay et al., 1976).

본 연구결과를 보면 에스트로겐 투여 기간과 골형성 지표인 MAR(Mineral Apposition Rate)와의

상관관계를 보면 투여기간 1년의 환자에서 정상치와 가까운 값을 보였으나, 3년 이상 치료한 환자에서 거의 전 예에서 매우 감소되어 있었다. 그 외 에스트로겐 치료 2개월이 된 환자 1예에서는 MAR치가 매우 감소되어 있었다. 에스트로겐은 초기에는 골흡수 억제 효과가 현저하나 장기 치료시에는 골형성 부전에 의해 2차적 골형성 감소가 일어남이 보고되어 있어서 종래의 에스트로겐에 대한 기존 개념에 수정이 뒤따라야 할 것으로 주장되는 견해가 전세계적으로 점차 인식되고 있다(Riggs et al., 1972).

더군다나 10년 이상의 장기 치료에는 일단 재고해봐야 할 속제가 되어 있다(Stevenson et al., 1990). 이는 본 연구 결과와도 일치하는 면을 보인다. 골형성 지표인 osteoid seam width는 bone matrix와 mineralization이 증가 되었을 때 증가되기도 하며, 또는 mineralization lag time(osteomalacia)이 길어 질 때도 증가한다. Osteoid width는 15 μ m 이상인 경우에는 병적인 것으로 본다. 본 연구에서는 골밀도와 osteoid width는 상관성이 있는 것으로 나타났다.

일반적으로 연령이 증가함에 따라서 mean wall thickness는 감소하나(Lips et al., 1978) mineral apposition rate(MAR)은 변하지 않고 항상 일정한치를 보인다(Melsen et al., 1979 ; Meunier et al., 1973). 이는 osteoblast의 활동기간, 또는 "life span"을 나타내는 'bone formation period'가 연령이 증가함에 따라 감소되는 것으로 보고되고 있다.

골다공증의 치료로서 골흡수 억제제와 골형성 제제로 나누며, 전자의 경우로서 에스트로겐, 칼시토닌, bisphosphonate 등이 가장 잘 알려져 있다. 항흡수제는 고골교체 속도환자(High bone turnover)에서 매우 효과적이다(Riggs et al., 1972). 소위 골교체 속도가 완만(lower bone turnover)한 경우에는 효험이 적다. 즉 antiresorptive 투여 후 골흡수 억제 정도는 투여 전 bone turnover rate와 상관한다.

골다공증이 활발한 경우 골교체 상태는 항상 골흡수가 골형성을 능가하기 때문에 골흡수 억제제는 효과적이다. 즉 bone remodeling는 "uncoupling"상태이다. 골교체 속도가 빠르면 빠를수록 골소실은

더욱 커지게 된다. Bone Remodeling Unit(BMU)에서 정상적으로 골흡수가 개시되어 골형성이 완성되는 주기(life cycle)(sigma)는 약 3-4개월(Parfitt et al., 1979)이다.

어떠한 시점에서 bone에서는 골흡수와 골형성은 무작위로 산발적으로 일어나므로 골흡수 재투여시 골흡수가 일어나는 부위가 억제되고 골형성은 계속 일어남으로 remodeling space는 차게(filling up)된다. 그러므로 잠정적으로 positive calcium balance가 일어난다(parfitt et al, 1979). 그러므로 에스트로겐 치료가 적용되는 경우는 골교체 속도가 빠른 폐경 후 시점(type 1 osteoporosis)부터 논란은 많으나 10-20년까지로 주장되고 있다.

Claus Christiansen(1994)은 에스트로겐 치료가 폐경 후 초기, 즉 50세부터 65세까지 연령층에 효과적이며, 80세 이후의 이미 진행된 골다공증환자에서는 비효과적임을 시사했다. 에스트로겐 치료가 효과가 있는 정상 또는 고골교체(normal or high bone turnover) 환자는 약 70%에 해당되며 그 외에는 효과가 미미하다(Riggs et al., 1972).

골흡수 억제는 단기적 치료에는 효과적이거나 장기적 치료에는 골교체 상태가 완만(steady state)한 경우에는 비효과적이다. 에스트로겐의 이러한 골흡수 억제 기능은 폐경기 후, 폐경기성 골다공증(menopausal component)을 예방하는 데 기여할 수 있다. 폐경기성 골다공증환자에서 에스트로겐 투여시 치밀골은 10-15년 후까지 보존될 수 있었으며, 이 시점에서 척추 골밀도는 치료하지 않은 대조군에 비해 29% 이상 높았으며 대퇴부위는 약 12%의 차이가 있었다(Lindsay et al., 1980).

이들의 보고에 의하면 70세까지 골보존이 가능했으며, 조기에 치료할수록 더 효과적임을 시사하였다. 이미 진행된 골다공증환자에서는 2년 간의 치료기간 동안 척추 골밀도는 10% 증가가 일어나며, 대퇴부에서는 5.5%의 골밀도 증가가 일어난다. 환자중 5-20%는 치료에도 불구하고 계속 골밀도 소실이 있었으며 이는 에스트로겐 치료에 저항성이 있었는지에 대해서는 확실치 않다. 특히 위험요소를 제거하고, 칼슘섭취 및 적절한 운동요법을 시행한

경우에는, 에스트로겐 치료가 더욱 효과적이었다.

역학적 조사들에 의하면 에스트로겐 투여는 골절의 빈도를 확실히 감소시켰다. 이에 대한 대부분의 결과를 보면, 50%에서 대퇴부 및 colles' 골절을 감소시키며(Weiss et al., 1980 ; Huchinson et al., 1979), 방사선 소견상 골 deformity는 80%에서 감소시킬 수 있었다(Lindsay et al., 1980).

에스트로겐이 골절을 예방할 수 있는 원리는 골흡수(resorption depth) 깊이를 줄임으로써, 특히 해면골(trabecular bone)의 강도(strength)을 강하게 해주기 때문이다. 이러한 예방은 꽤 골소실이 진행되기 전에 이루어져야 한다. 즉 해면골이 이미 소실된 경우에는 골을 형성할 골표면(bone surface)가 절대 부족함으로 골아세포(osteoblast)의 recruitment가 일어나지 않는다. 또한 해면골의 연속성(trabecular continuity)이 소실된 경우, 이를 다시 잇는 것은 불가능하며, 이때 남아 있는 골에 설사 골형성이 일어나서 투터워 지더라도 골절성(skeletal fragility)는 계속 증가되어 있다.

폐경기 초기에 골흡수 억제 기능은, 후기에는 골형성도 억제하게 되어 여전히 골절의 위험은 상존할 수 있다. 즉 에스트로겐은 이미 존재하고 있는 골밀도를 보존하는 효과만이 있는 것으로 보는 편이 지배적이다. 그러므로 이미 골밀도 소실이 심각한 경우에는 골절 위험도가 항상 상존하는 것이다. 에스트로겐이 골교체(bone turnover)을 억제하면 흡수만 억제하는 것이 아니라 종국에는 골형성도 억제하게 된다.

즉 골흡수 제제에 의해 초래된 느린 골교체 상태(slow bone turnover) 상태에서는 오래된 골이 정상적으로 새로운 골로 대체되는 데도 오랜 시간이 걸리며 이러한 현상은 fatigue damage의 축적이 일어나서 골강도(bone strength)의 감소가 일어난다. 또한 장기 투여시는 골형성도 장애가 초래되므로 초기에 잠정적으로 증가되었던 골밀도도 결국은 상쇄되어 지고 서서히 골밀도는 낮아지게 된다. 이때를 폐경 전 성인골에서와 비슷한 양상을 보인다고 한다.

일반적으로 흡수 억제제(antiresorptive) 치료시

골흡수 억제 효과는 적어도 1년 이내 나타나지만 골형성 자극에 의한 골형성은 수 년이 걸린다. 이 두 약제를 적당히 조합하는 것이 치료제로서는 이상적이라고 한다(Dempster et al., 1993 ; Riggs et al., 1993).

전술한 바와 같이 에스트로겐은 주로 골흡수 억제 기능이 주요기능으로 알려져 있으나 일부 보고는 골형성에도 기여하는 것으로 본다. Vogel 등(1979)은 osteopenic rat에서 에스트로겐 투여 결과 femoral cortical bone에서 골밀도를 25%까지 증가시킬 수 있었으며, Studd 등(1990)은 에스트로겐 투여시 골밀도는 혈중 에스트로겐 농도와 상관성이 있음을 보고했다. 즉 정상 월경주기에서 배란전기(난포기후기)기의 혈중 에스트로겐(estradiol) 농도인 600pg까지 증가시킨 경우는 골밀도가 증가된다고 하였다. 일반적으로 폐경기 호르몬 요법시 에스트로겐 혈중 농도(estradiol)는 50-100pg/ml이다.

또 다른 증거는 무월경 또는 GnRH analogue 투여로 초래된 골밀도 소실이 정상 월경주기로 환원된 경우에는 골밀도는 증가되어 정상으로 돌아온다는 것이다(Goulding et al., 1986). 그러나 골형성 약제 개발은 현재 많은 연구가 진행중이나 아직 만족할 만한 약제는 개발되지 않고 있기 때문에 이미 많이 진행된 골다공증환자의 치료는 한계에 도달해 있으므로 예방이 가장 적절한 치료방침이다.

골조직의 미세 구조는 뼈의 장력에 중요하며 이는 골밀도 측정기에 의해서만 전적으로 평가될 수는 없다. 그러나 골밀도 측정기에 의한 골밀도는 시험실에서도 뼈의 강도를 잘 반영하는 것으로 알려져 있다(Mosekilde et al., 1989 ; McBroom et al., 1985 ; Hansen et al., 1987). 그러나 특히 진행된 골다공증환자에서 골절의 위험요소로 알려진 골실질의 미세구조(trabecular connectivity) 및 골형성 속도(mineral apposition rate) 등은 현재 시행되고 있는 골밀도 측정기로는 상세한 정보를 제공하는데는 한계점이 있음이 보고되고 있으며 이를 정확히 평가할 수 있는 방법은 다만 침윤적인 방법(invasive technique)에 의해서만 알 수 있다(Aaron et al., 1987). 골의 강도(strength) 및 골절위험은 골구

조에 의해 좌우된다(Bartley et al., 1966 ; Parfitt et al., 1987). 20세와 80세 간에는 척추의 압박강도(Compressive strength)는 60-65%까지 감소된다(Mosekilde et al., 1990). 척추(vertebral body)의 압박에 대한 강도(compressive strength)는 in vivo에서는 검사할 수 없으나, 정상인에서 iliac crest bone cylinders에서는 측정이 된다(Mosekilde et al., 1986).

본 연구의 결과에서는 Histomorphometric index와 골밀도와의 상관관계 평가해 본 결과 척추 골밀도 및 대퇴부 골밀도는 연령과 무관하게 감소되어 있었다. 척추 골밀도는 총해면골량(total trabecular bone volume(TBV))과 약한 양의 상관관계($r^2=0.44$, $p=0.0504$)을 보였으며, MTPS와는 유의 있는 상관관계를 나타냈으나, MTPT와는 상관성이 없었다. OSW와는 각각 유의 있는 음의 상관관계를 나타내었으나 MAR과는 상관성이 없었다. 대퇴부 골밀도는 역시 연령과 무관하였으며, MTPS와 유의한 음의 상관관계를 보였으나, 그 외의 다른 parameters와는 상관성이 없었다.

골조직에서 골량은 trabecular bone volume (TBV)(%)로 나타내며, 연령, 성별, 및 골질의 동반 여부에 따라 다르므로 도움이 되는 지표이다(Coupron et al., 1973 ; Meunier et al., 1973). TBV는 척추골절 문턱치가 약 11%로 보고하며(Darby et al., 1981), 16% 이상에서는 골질이 없는 것으로 보고했다(Meunier et al., 1995).

TBV는 정상군에서 연령과 음의 상관관계를 보이나, 골다공증환자에서, 정상군에서 유의 있는 낮은치를 보이나 상관관계를 보이지 않았다(Darby et al., 1981 ; Pratt et al., 1983). 이는 MTPD의 감소로 인하여 야기되었으며, plate thickness(MTPT)와는 무관하였다.

MTPT와 MTPD는 시간에 따라 다르게 변화한다. MTPD는 scanning line상에서 해면골(trabecular structure)과 만날 확률이며, 두 개의 해면골조직 사이의 간격에 $2/\pi$ 을 곱한 값에 대한 역수로서 mm당의 해면골의 밀도를 나타낸다. 정상적으로 해면골은 enchondral ossification 과정에 의해 만들어짐으로, epiphyseal fusion 후에 새로운 해면골은 새

로 만들어질 수 없다. 그러므로 MTPT는 연령이 진행됨에 따라 감소가 일어난다. 그러나 MTPT는 연령이 증가함에 따라 증가 또는 감소될 수 있다(parfitt et al., 1983).

Total trabecular volume(TBV)은 trabecular thickening만으로 증가될 수 있다. 해면골(trabecular bone)이 단절된 경우 골질의 위험성이 높으며, 단절된 부위는 치료시 두터워질 수 있으므로 trabecular thicknes나 TBV가 정상으로 증가된 수치를 보일지라도 미세절단은 연결되지 않는다. 정상대조군에서 연령이 높은 층에서는 TBV, MTPD가 유의 있게 낮은치를 보였으며 mean trabecular separation(MTPS)는 높았으나 MTPT는 유의 있는 차이를 보이지 않았다. 이러한 현상은 골다공증성 골절이 동반된 환자에서도 비슷한 경향을 보였다.

본 연구의 대상환자들은 원발성 무월경환자로서 사춘기 생리적 변화가 없었으며, 따라서 사춘기 골밀도 증가도 불량했을 것으로 사료된다. 본 환자들은 치밀골과 척추골 모두에서 골밀도 저하가 동반되어 있었다.

Cann 등(1984)은 primary hypothalamic amenorrhea 환자에서 치밀골과 해면골의 동시 감소를 보고했으며, 이는 사춘기에 성호르몬(sex steroids)와 성장호르몬(growth hormone)의 synergistic action이 없기 때문이라고 하였다.

Dupher 등(1990)은 골밀도가 급상승하는 사춘기에 에스트로젠 결핍은 골밀도를 현저히 감소시킴을 보고하였다. 특히 사춘기에 gonadal activation이 없는 경우에 growth hormone-somatomedin axis는 이차적으로 변화하는 것으로 보고되고 있다(Ranke et al., 1987).

일찍이 Gilsanz 등(1988)은 growing rabbit에서 성호르몬과 최고 골밀도는 밀접히 관계함을 보고하였다. Kruse 등(1993)은 turner 증후군 환아에서 골아세포의 기능은 감소되어 있으나, 골흡수는 정상적으로 일어남으로써 골형성과 골흡수에 불균형이 초래됨을 보고했다.

Vetter 등(1993)은 터너증후군환자에서 skin fibroblast에서 TGF-beta binding proteoglycan인 Bi-

glycan의 transcription이 감소되어 있음을 보고했으며, 이는 biglycan을 encoding하는 유전자가 X염색체의 long arm에 존재하기 때문이며, 터너증후군에서 흔히 볼 수 있는 골형성이나 결체 조직의 부전을 이러한 유전자적인 요인으로 해석한다.

이미 해면골의 미세골절(trabecular discontinuity)이 동반된 경우 이를 다시 회복시키는 약제는 개발되지 않고 있다. 이러한 경우 잔여 골이 골형성 약제에 의해 두터워지는 경우 골밀도도 증가되지만 골절 위험은 계속 남아 있다.

이러한 경우 치미골을 강하게 해주는 방법만이 유일한 치료법으로 주장되고 있으나, 아직까지 이러한 약제도 개발되지 않고 있다. 골다공증의 조기 예방이 최대의 방법이며, 또한 진행된 골다공증에서는 침윤적인 방법으로 미세골 구조를 평가하는 것도 이러한 환자의 처치에 도움을 줄 것으로 사료된다.

- References -

1. Aaron JE, Makins NB, Sagreya K. The microanatomy of trabecular bone loss in normal ageing men and women. *Clin Orthop* 1987;215:260-71.
2. Bartley MH Jr, Arnold JS, Haslam RK, Jee WSS. The relationship of bone strength and bone quantity in health, disease, and aging. *J Gerontol* 1966;21:517-521.
3. Cann CE, Martin MC, Genant HK, Jaffe RB. Decreased spinal mineral content in amenorrheic women. *JAMA* 1984;251:626-629.
4. Christiansen C. Treatment of osteoporosis. In *Treatment of the postmenopausal women. Basic and clinical aspects.* edited by Rogerio A. Lobo, Raven press, New York, 1994, p 183-195.
5. Coupron P, Meunier P, Edouard C, Bringuier JP, Vignon G. Donnees. Histologiques quantitatives sur le vieillissement osseux humain. *Rev Rhum* 1973; 40:469-483.
6. Darby AJ, Meunier PJ. Mean wall thickness and formation periods of trabecular bone packets in idiopathic osteoporosis. *Calcif. Tissue Int* 1983;33: 199-204.
7. Dempster DW, Cosman F, Parisien M, Shen V. Anabolic action of parathyroid hormone on bone. *Endocrine review* 1993;14:690-709.
8. Dhuper S, Warren MP, Brooks-Gunn J, Fox R. Effects of hormonal status on bone mineral density in adolescent girl. *J Clin Endocrinol Metab* 1990 ;71:1083-1088.
9. Garsell P, Johnell O, Nilson BE. Predicting fractures in women by using forearm bone densitometry. *Calcif tissue Int* 1989;44:1804- 1809.
10. Gilsanz V, Roe TF, Gibbon DT, et al. Effect of sex steroids on peak bone density of growing rabbit. *Am J Physiol* 1988;255(Endocrinol. Metab. 18:E416-E421)
11. Goulding A, Gold E. Buserelin-mediated osteoporosis. Effects of restoring estrogen on bone resorption of menses in amenorrheic women. *JAMA* 1986; 256:380-2.
12. Hansson TH, Keller TS, Panjabi MM. A study of the compressive properties of lumbar vertebral trabeculae. Effects of tissue characteristics. *Spine* 1987;12:56-62.
13. Hutchinson TA, Polasky JM, Feinstein AR. Postmenopausal oestrogens protect against fracture of hip and distal radius. *Lancet* 1979; 2:705-103.
14. Hui SL, Slemenda CW, Johnston CC Jr. Age and bone mass as predictors of fracture in a prospective study. *J Clin Invest* 1988;81: 1804-1809.
15. Kruse K, Schonau E. Calcium and bone metabolism in Ullrich-Turner syndrome before and during GHG treatment. In *Basic and clinical approach to Turner syndrome. Proceedings of the 3rd International Symposium on Turner Syndrome Chiba, Japan, 8-10 July 1992, Wxpertan Medica Amsterdam-London-Newyork-Tokyo, p137, 1993.*
16. Lindsay RD, Hart DM, Aitken JM, Macdonald EB,

- Anderson JB, Clarke AC. Longterm prevention of postmenopausal osteoporosis by estrogen. *Lancet* 1976;1:1038-1040.
17. Lindsay et al. Lindsay R, Hart DM, Forrest C, Baird C : Prevention of spinal osteoporosis in oophorectomized women. *Lancet* 1980;2: 1151-4.
18. Lips P, Courpron P, Meunier PJ. Mean wall thickness of trabecular bone packs in the human iliac crest changes with ages. *Calcif Tissue Int* 1978;26:13-17.
19. McBroom RJ, Hayes WC, Edwards WT, Goldberg RP, White AAIII. Prediction of vertebral body compressive fracture using quantitative computed tomography. *J Bone Joint Surg(Am)* 1985;67-A: 1206-1214.
20. Melson F, Mosekilde L. Tetracycline double-labeling of iliac trabecular bone in 41 normal adults. *Calcif Tissue Res* 1978;26:99-102.
21. Neunier P, Coupron P, Edouard C, Bernard J, Bringuier J, Vignon G. Physiological senile involution and pathological rarefaction of bone : Quantative and comparative histologic data. *Clin Endocrinol Metab* 1973;2:239-256.
22. Meunier PJ. Bone histomorphometry. In *Osteoporosis*. 2nd ed, edited by B. Lawrence Riggs and L. Joseph Melton, Lippincott-Raven publisher, Philadelphia. new York, p308, 1995.
23. Mosekilde Li, Moskilde Le. Normal vertebral body size and compressive strength : relations to age and to vertebral and iliac trabecular body compressive strength. *Bone* 1986 ;7:207-212.
24. Mosekilde L, Bentzen SM, Ortoft G, Jorgensen J. The predictive value of quantitative computed tomography for vertebral body compressive strength and ash density. *Bone* 1989;10:465-470.
25. Mosekilde Li, Mosekilde Le. Sex differences in age-related changes in vertebral body size, density and biochemical competence in normal individuals. *Bone* 1990;67-73.
26. Parfitt AM, Quantum concept of bone remodeling and turnover : implications for the pathogenesis of osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1979;28:1-5.
27. Parfitt AM, Mathews HE, Villanueva AR, Kleerekoper M, Frame B, Rao DS. Relationships between surface, volume, and thickness of iliac trabecular bone in aging and in osteoporosis. *J Clin Invest* 1983;72:1396-1409.
28. Parfitt AM. Trabecular bone architecture in the pathogenesis and prevention of fracture. *Am J Med* 1987;82(suppl.IB):68-72.
29. Pratt AM, Mathews CHE, Villanueva AR, Kleerekoper B, RaoDS. Relationships between surface, volume and thickness of iliac trabecular bone in aging and in osteoporosis. *J Cli Invest* 1983;72: 1396-409.
30. Ranke MB, Blum WR. Haug F et al. Growth hormone, somatomedin levels and growth regulation in Turner's syndrome. *Acta Endocrin(Copenh)* 1987; 116:305-13.
31. Riggs BL, Jowsey J, Goldsmith RS, Kelly PJ, Hoffman DL, Arnaud CD. Short-and long-term effects of estrogen and synthetic anabolic hormone in postmenopausal osteoporosis. *J Clin Invest* 1972;51: 1659-63.
32. Riggs et al. Estrogen action on bone cells : The osteoblasts. In proceedings of Fourth international symposium on osteoporosis and consensus development conference, Hong Kong 1993 p386-401.
33. Seeley DG, Browner WS, Nevitt MC, Genant HK, Scott JC, Cummings SR. Which fractures are associated with low appendicular bone mass in elderly women? *Ann Intern Med* 1991;115:837-842.
34. Stepan JJ, Pospichal J, Presl J, Pacovsky V. Prospective trial of ossein hydroxyapatite compound in surgically induced postmenopausal women. *Bone* 1989;10:179-185.
35. Stevenson JC, Hillard RC, Ellerington M. Prevention and treatment of osteoporosis. In *HRT and Osteo-*

- porosis, J. O. Drife and J. W. W. Studd(eds) Spring-Verlag London Limited 1990, p315.
36. Studd J, Savvas M, Waston N, Garnett T, Fogelman I, Cooper D. The relationship between plasma estradiol and the increase in bone density in postmenopausal women after subcutaneous hormone implants. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:1474-9.
 37. Turner CH : Toward a cure for osteoporosis. Reversal of excessive bone fragility. *Osteoporosis Int.* 1991;2:12-19.
 38. Vetter U, Fedarko NS, Young MF, Fisher LW, Just W, Vogel W, Traupe H, Robey PG. Biglycan synthesis in fibroblast of patients with Turners syndrome and other chromosome anomalies. In *Basic and clinical approach to Turner syndrome. Proceedings of the 3rd International Symposium on Turner Syndrome Chiba, Japan, 8-10 July 1992, Wxpertan Medica Amsterdam-London-Newyork-Tokyo, p143, 1993.*
 39. Vogel HG. Influence of maturation and aging on mechanical and biochemical parameters of rat bone. *Gerontology* 1979;25:16-23.
 40. Weiss NS, Ure CL, Ballard JH, et al. Decreased risk of fractures of the hip and lower forearm with postmenopausal use of estrogen. *N Engl J Med* 1987;317:1169-1174.
 41. Riggs BL. Treatment of established osteoporosis. In *The Men - opause. 1990 Seroo Symposia* edited by Stanley G. Korenman, Norwell, Massachusettes, p157.
 42. Parfitt AM, Mathews C, Rao D et al(1981). Impaired osteoblast function in metabolic bone disease. In DeLuca HF, Frost HM, Jee WSS, Johnston CC, Parfitt AM(eds). *Osteoporosis. Recent advances in pathogenesis and Treatment*, pp.321-330. University Park Press, Baltimore.
 43. Parfitt AM(1987). Trabecular bone architecture in the pathogenesis and prevention of fracture. *Am J Med:82(IB):68-72.*
 44. Cummings SR, Black DM, Nevitt MC, et al. Appendicular bone density and age predict hip fracture in women, The study of osteoporotic fracture research group. *JAMA* 1990;263:665-668.
 45. Nordin BEC, Need AG, Chatterton BE, Horowitz M, Morris H. The relative contribution of age and years since menopause to postmenopausal bone loss. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:83-88.
 46. Emans JS, Grace E, Hoffer FA et al. Estrogen deficiency in adolescent and young adults: Impact on bone mineral contents and effects of estrogen replacement therapy. *Obstet Gynecol* 1990;76:585.
 47. Nordin BEC, Need AG, Chatterton BE et al. The relative contribution of age and years since menopause to postmenopausal bone loss. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;70:83.
 48. Heaney et al., 1978 ; Heaney RP, Recker RR, Saviile PD. Menopausal changes in bone remodeling. *J Lab Cin Med* 1978;92:953-963.
 49. Heaney et al., 1965 ; Heaney RP. A unified concepts of osteoporosis. *Am J Med* 1965; 39:377-380.
 50. Oursler et al., 1991 ; Oursler MJ, Ostoby B, Pyfferoen J, Riggs L, Spelsberg TC. *Cell Biol* 1991; 88:6613-6617.
 51. Eriksen et al., 1988 ; Eriksen EF, Covard DS, Berg NJ. Evidence of estrogen receptors in normal human osteoblast-like cells. *Science* 1988;241:84-81.
 52. Ernst(1989) : Ernst M, Heath JK, Rodan GA. Estradiol effects on proliferation, messenger ribonucleic acid or collagen and insulin-like growth factor-1, and parathyroid hormone- stimulated adenylate cyclase activity in osteoblastic cells from calvariae and long bone. *Endocrinology* 1989;125:825-833
 53. Stootweg(1992). Slootweg MC, Ederveen AGH, Scot LPC, Scho - onen WGEJ, Kloosterboer HJ : Oestrogen and progesterone synergistically stimulate human and rat osteoblast proliferation *J Endocrinol* 1992;133:R5.
 54. Riggs Keeting PE, Scott RE, Colvard DS, Han IK,

- Spelsberg TC, Riggs BL. Lack of a direct effect of estrogen on proliferation and differentiation of normal human osteoblast-like cells. *J Bone Miner Res* 1991;6:297-304.
55. Oursler M-J, Riggs BL, Fitzpatrick L, Spelsberg TC. Estrogen action on bone cells : The osteoblast. p389-341. In Proceedings, 4th International symposium on osteoporosis and consensus development conference, 27 March -2 April 1993-HongKong.
56. Riggs et al. 1972 ; Riggs BL, Jowsey J, Goldsmith RS, Kelly PJ, Hoffman DL, Arnaud CD. *J Clin Invest* 1972;51:1959-1663.
57. Chow J, Tobias JH, Colston KW, Chamber TJ. *Clin Invest.* 1992;89:74-78
58. McSheehy PMJ, Chambers TJ. *Endocrinology* 1986; 119:1654-1659.
59. Chambers TJ, Mcsheehy PMJ, Thomson BM, Fuller K. *Endocrinology* 1985;60:234-239.
60. Garsell P, Johnell O, Nilsson JA. *Calci Tissue Int* 1989;45:327-330.
61. Raisz LG. Local and systemic factors in the pathogenesis of osteoporosis. *N Engl J Med* 1988;318: 818-828)
62. Oursler MJ, Cortese C, Keeting PE, Anderson MA, Bonde SK, Riggs BL. *Endocrinology* 1991;129: 3313-3320.
63. Robey PG, Young MF, Flanders KC, Roche NS, Kondaiah P, Reddi AH, Termine JD, Sporn MB, Roberts AB. 1987 Osteoblasts synthesize and respond to TGF-beta invitro. *J cell Biol* 105; 457-463.
64. Massague J, Cheifetz S, Laiho M, Ralph DA, Weis FMB, Zentella A 1992 Transforming growth factor-beta. *Cancer surv* 12:81-103.
65. Noda M, Camilliere JJ. 1989 In vivo stimulation of bone formation by transforming growth factorbeta. *Endocrinology* 124:2991- 2994.
66. Marcelli PE, Yates AJ, Mundy GR 1990 In vivo effect of human recombinant transforming growth factor-beta on bone turnover in normal mice. *J Bone Miner Res* 5:1087-1096.
67. Dieudonne SC, Foo P, Van Zoelen EJ, Burger PH 1991 Inhibiting and stimulating effects of TGF-beta1 on osteoclastic bone resorption in fetal mouse bone organ cultures. *J Bone Miner Res*6: 4794-87.
68. Oursler M-J, Riggs BL, Fitzpatrick L, Spelsberg TC. p389-391, Proceedings 1993,4th International symposium on osteoporosis and consensus development conference 27 March- 2 April 1993-HONG KONG.
69. Heaney RP, Recker RR, Saville PD. Menopausal changes in bone remodeling. *J Lab Clin Med.* 1978;92:964-70.
70. Lindsay R. Physiology of menopause. In Treatment of the postmenopausal woman, edited by Rogerio A Lobo, New York, Raven Press, 1994, p175.
71. Lindsay et al., 1980 ; Lindsay R, Hart DM, Forrest C, Baird C. Prevention of spinal osteoporosis in oophorectomized women. *Lancet* 1980;2:1151-4.
72. Parfitt AM. Quantum concept of bone remodeling and turnover : implications for the pathogenesis of osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1979;28:1-5.
73. Riggs BL, Jowsey J, Goldsmith RS, Kelly PJ, Hoffman DL, Arnaud CD : Short-and long- term effects of estrogen and synthetic anabolic hormone in postmenopausal osteoporosis. *J Clin Invest* 1972;51:1659-63.
74. Christiansen C. Treatment of osteoporosis. In Treatment of the postmenopausal women. Basic and clinical aspects. edited by Rogerio A.Lobo, Raven press, New York, 1994, p 183-195.
75. Dempster DW, Cosman F, Parisien M, Shen V. Anabolic action of parathyroid hormone on bone. *Endocrine review* 1993;14:690-709.
76. Studd J, Savvas M, Waston N, Garnett T, Fogelman I, Cooper D. The relationship between plasma estradiol and the increase in bone density in postmenopausal women after subcutaneous hormone

- implants. Am J Obstet Gynecol 1990;163:1474-9.
77. Goulding A, Gold E. Buserelin-mediated osteoporosis : effects of restoring estrogen on bone resorption of menses in amenorrheic women. JAMA 1986;256:380-2.
78. Turner RT, Riggs BL, Spelsberg TC. Skeletal Effects of Estrogen. Endocrine review 1994;15:275.
79. Kanis JA. Endocrinology of Osteoporosis. In Osteoporosis, edited by John A Kanis, London Blackwell Science Ltd 1994 P56.
80. Prince RL. Counterpoint : Estrogen effects on calcitropic hormones and calcium homeostasis. Endocrine review 1994;15:275.
81. Dawood MU, Tidey GF. Menopause. Curr prob Obstet Gynecol fertl 1993;XVI(5):173.
82. Melton LJ, Kan SH, Frye MA et al. Epidemiology of vertebral fracture in women. Am J Epidemiology 1989;129:1000.
83. Ericksen EF, Colvard DS, Berg NJ et al. Evidence of estrogen receptor in normal human osteoblast-like cells. Science 1988;241:84.
-