

흰쥐의 난소제거후 발생한 골다공증에 대한 홍삼 사포닌의 효능

연세대학교 의과대학 정형외과학교실

김남현 · 최종혁 · 이환모

— Abstract —

Effects of Saponin on Osteoporosis Induced by Ovariectomy in Rats

Nam-Hyun Kim, M.D., Ph. D., Chong-Hyuk Choi, M.D. and Hwan-Mo Lee, M.D., Ph. D.

*Department of Orthopaedic Surgery,
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea*

Osteoporosis is defined as a pathologic condition that there occurs no change in the chemical composition of the bone, while bone resorption is abnormally increased, compared with osteogenesis, leading to a decrease in bone amount.

Though many varieties of therapy have been tried, no definitely effective method has been found. Ginseng saponin is an important component of Korean ginseng and many studies have been performed for investigating its effectiveness. But there has been no report on saponin effects to osteoporosis. The purpose of this studies is to find out the effect of saponin in osteoporosis induced by ovariectomy in rats.

For the study, 30 rats underwent sham operation(group I) and 90 rats were ovariectomized. In group II (30 rats), only ovariectomy was performed. In group III (30 rats), 50mg/kg/day ginseng saponin was administered per oral route and group IV (30 rats) was administrated 150mg/kg/day saponin. All the rats were sacrificed at the 16th week. The sections of the femoral shaft were stained using Villanueva bone stain and the sections of the tibia were stained with hematoxylin-eosin. The femoral shaft and metaphyseal region were applied to compression device for measurements of bone consistency.

The effect of saponin increased weight of the femur. The cross sectional area and cortical area of the femoral shaft were significantly higher in 50mg saponin group(group III) than osteoporosis group.

※ 통신저자: 김 남 현

서울특별시 서대문구 신촌동 134
연세대학교 의과대학 정형외과학교실

※ 본 논문은 1993년도 한국 담배 인삼 연초연구소의 학술연구비로 이루어 졌음.

But there was no significant difference in the size and number of osteoclast and the percentage of trabecular bone between saponin group(group III, IV) and osteoporosis group. In the biomechanical test, the consistency of cortical bone was significantly increased in 50mg saponin group than osteoporosis group.

In conclusion, saponin had an effect on experimental osteoporosis induced by ovariectomy in rats. As though its precise mechanism was unknown, we considered that its action mechanism was due to osteoblastic activity resulting in a correction of bone mass deficit in osteoporotic rats.

Key Words : Osteoporosis, Ovariectomy, Saponin, Rats

서 론

과학 기술의 발달로 인간의 평균수명은 점점 연장되어 노인병학이 의업에 종사하는 사람들에게 큰 관심분야로 등장하였다. 그 중 노인성 골다골증은 중요한 노인성 질환의 하나이며, 특히 여자에게는 폐경기후에 급격한 해면골의 감소로 인하여 많은 문제를 야기하고 있다. 골다공증에 의한 병적골절 등의 경우 정형외과적으로 치료시 여러가지 장애가 있으며, 고령자의 경우 치명적인 병인으로 작용할 수 있다. 골다공증은 동일 연령과 성별의 정상인에 비하여 골량(단위 부피당 골질량)이 현저히 감소된 상태로 골의 구성성분의 양적 감소를 주된 병변으로 하는 대사성 골질환으로 그 기전은 골형성과 골흡수의 불균형에 의한 것이며^{2,14)}, 또한 그 원인으로서 내분비학적, 영양학적, 물리학적, 유전학적 인자들이 관여하고 있는 것으로 알려져 있다. 우리나라 여성에서는 특히 분만 횟수가 적은 경우 위험인자로 작용할 수 있다는 연구 보고⁶⁾가 있고, 또 종족간에도 골밀도 치가 달라 백인에 비하여 우리나라 사람에서 통계적으로 유의하게 낮다고 한다⁹⁾. 이와 같이 우리나라에서도 골다공증에 대한 연구가 활발하여 이에 대한 관심이 높아지고 있다. 그러나 골다공증의 높은 유병율에도 불구하고 아직까지 몇몇 약제를 제외하고는 그 치료 방법이 알려져 있지 않다.

골다공증에 대하여 calcium제제, phosphate제제, estrogen제제, vitamin-D 및 calcitonin의 투여로 치료를 하고 있으나 치료 효과의 유효성 및 치료기간 등이 확실하게 밝혀진 상태는 아니다^{1,4,5)}. 고려 인삼은 예로부터 한방 생약제 중에서 가장 진귀한 약제로 사용되어 왔고, 최근까지 전래한 인삼의 다양한 한방적 효능이 현대 과학적 연구를 통하여

점차 밝혀지고 있으며, 현재까지 밝혀진 주요 효능을 보면, 간질환, 당뇨병, 압, 피로, stress, 동맥경화증 및 고혈압 등에 유효한 것으로 나타나 있다⁷⁾. 그러나 정형외과 영역에서는 골관절계에 미치는 영향에 대해서는 충분한 연구가 되어있지 않다. 다만, 고려인삼 추출물이 골절 치유의 초기 단계에서 골유합율의 증가와 골의 생역학적 성질의 개선 등에 대한 보고³⁾가 있었으며, 최근 고려 홍삼 분말을 이용하여 갱년기장애 여성을 대상으로 한 임상 실험에서 자각증상 개선과 내분비학적으로 고려 홍삼이 난소 기능을 향진하는 효능이 있는 것으로 보고되고 있으나 갱년기와 관련된 골다공증에 대해서는 연구된 바가 없다. 따라서 본 연구의 목적은 흰쥐에서 난소를 절제하여 유발시킨 골다공증에 고려 홍삼류의 작용을 병리조직학적 및 생역학적 검사를 통해서 알아보고자 하는데 있다.

재료 및 방법

1. 실험 재료

실험동물로는 성숙한 암컷 흰쥐 (Sprague-Dawley, 몸무게 200-230g) 120마리를 이용하여 실험하였다. 실험기간동안 동일한 온도와 습도의 사육실에서, 동일한 배합사료(신촌 사료 주식회사, 김포군, 경기도, 대한민국)로 사육하였으며, 다음과 같이 4군으로 대별하였다.

제 1군 : 가장수술(sham-operation)군, 30마리

제 2군 : 양측 난소제거술, 30마리

제 3군 : 양측 난소제거술 + 홍삼 50mg/kg투여군, 30마리

제 4군 : 양측 난소제거술 + 홍삼 150mg/kg투여군, 30마리

이중, 제 2군이 대조군, 제 3, 4군이 각각 실험군

으로 이용되었다.

2. 수술 및 투여방법

흰쥐의 복강내에 15mg/kg의 pyrimidinetriion (Entobar) (한림제약, 서울특별시, 대한민국)을 주사하여 마취하였다. 1군은 복부를 면도한 후, 복부에 정중선을 따라 약 2cm의 피부 및 근육절개후 바로 봉합하였으며, 2, 3, 4군은 양측의난소를 제거한 후, 피부와 근육을 바로 일차 봉합하였다. 슬후 1, 2군은 아무것도 투여하지 않았고, 3군은 6년근 홍삼에서 추출한 사포닌 액기스 분말(한국담배인삼연초연구소, 대전직할시, 대한민국) 용액을 50mg/kg로 경구 투여하였으며, 4군은 홍삼 사포닌 150mg/kg를 투여하였다. 투여방법은 생리 식염수에 분말을 섞어 1cc의 용액에 50mg/kg 및 150mg/kg의 용량이 포함되도록 조정하여 주사기를 이용하여 경구 투여 하였으며, 투약후 생리식염수 0.5cc를 다시 투여하여 약물이 완전히 투여되도록 하였다. 투약 및 양육기간은 모두 16주간 이었으며 홍삼 사포닌의 투약을 위한 무게 측정은 전자저울을 이용하였다.

3. 관찰 방법

1) 체중 및 자궁의 변화

16주후 실험동물들 모두 질식사 시킨 후 Mettler Pc2000 전자저울(Mettler instrument AG CH-8606, Zurich, Switzerland)을 이용하여 체중을 측정하여 각 군별로 증가율을 비교하였다. 회생후 난소가 완전히 제거되었는지 확인하기 위하여 복강 절제후 자궁을 적출하여 무게를 잴으며, 이후 10% formalin용액에 3일간 고정하고, 파라핀에 포매한 후 5 μ m의 두께로 표본을 만들고 H-E염색하여 관찰하였다.

2) 대퇴골의 무게

회생후 우측 대퇴골을 적출하여 골막분리후 alcohol용액에 담가 지방을 제거한후, 110 $^{\circ}$ C건조기에서 12시간 동안 건조한 후 무게(dry weight)를 Mettler Pc2000 전자저울을 이용하여 측정하였다.

3) 비탈회 표본제작

좌측 대퇴골은 골간부에서 1cm길이의 골편을 절취하였으며, 이 뼈조직을 75% alcohol에 고정한 후 탈수과정을 거쳐서 Villanueva²⁰⁾ 골염색액에 3일간

침적하여 염색하고, 비탈회 상태에서 methyl-methacrylate acryl resin에 약 2주간 포매하였다. 포매된 시편은 crystal cutter(Maruto Instrument Co., Tokyo, Japan)를 사용하여 대퇴골 간부의 경우 횡단면으로 200 μ m두께로 박절하였으며, 근위 경골부는 같은 두께로 종단면 박절한 후 speed lapping machine(Maruto Instrumentation Co., Tokyo, Japan)으로 약 30 μ m까지 갈아낸후, 수작업으로 10-20 μ m두께로 연마하여 표본을 제작하였다. 제작된 표본은 Analytic Measuring System사의 영상자료 분석기(Analytical measuring systems LTD, London, UK)를 이용하여 대퇴골 간부 횡단면에서 전체 횡단면적(cross section area), 피질골면적(cortical bone area) 및 골수강면적(medullary area)을 측정하였으며, 경골 근위부 종단면에서 골수강면적에서 골소주(trabecular bone)의 면적비를 구하였다.

4) 탈회 표본제작

좌측 경골 근위부에서 1cm길이의 골편을 절취하여 10% formalin용액에 24시간 고정하고, alcohol용액으로 지방을 제거한 후, 탈회용액(5% formic acid, 8.5% HCL, 7% AlCl₃의 혼합용액)에서 약 10일간 탈회한 후, 통상의 조직 처리과정을 거쳐 파라핀에 포매하였다. 5 μ m의 두께로 표본을 만들고 H-E 염색하여 Howship's 소관에 있는 파골세포를 400배 확대 소견에서 확인한 후, 파골세포의 숫자와 면적을 영상자료 분석기를 이용하여 측정하였다.

5) 생역학적 검사

우측 대퇴골의 무게 측정전에 대퇴골 절취후 간부의 강도를 측정하기 위하여 장력실험기(Instron, Instron LTD WYCOMBE, Buckinghamshire, UK)에 특수하게 고안된 기기를 장착하여 간부의 골절을 유발시키는 압력을 가하여 최대 응력점(peak point)을 측정하였으며, 또한 좌측 대퇴골의 원위 관절면을 포함한 골간단부를 절취하여 같은 기기를 이용하여 압박력을 가하여 최대응력점 및 파열점(break point)을 측정하였다.

6) 결과 분석

모든 실험 결과는 personal computer로, 모든군 사이의 측정치의 비교는 ANOVA test를, 또한 특

Table 1. The effects of ovariectomy and saponin on body weight and growth rate in rats.

Group	Weight		Growth rate
	Start(g)	Final(g)	(g/day)
Sham-operation	221 ± 16	280 ± 10	0.59 ± 0.3
Ovariectomy	219 ± 22	382 ± 18	1.59 ± 0.5
Ovariectomy + 50mg saponin	224 ± 12	303 ± 17	0.77 ± 0.2
Ovariectomy + 150mg saponin	220 ± 9	325 ± 35	1.02 ± 0.4

(p<0.05)

정군 사이의 결과 비교시는 Student t-test를 각자 이용하여 통계처리한 후, 신뢰구간(p value)이 0.05보다 작은 경우 통계학적인 의의가 있는 것으로 판정하였다.

결 과

1) 체중의 변화

난소제거술 전에 각 군의 체중은 1군 221±16g, 2군 219±22g, 3군 224±12g, 4군 220±9g으로 각군간에 통계적으로 차이가 없었으나 16주후의 체중은 1군 280±10g, 2군 382±18g, 3군 303±17g, 4군 325±35g으로 3군과 4군 사이에는 통계적 의의가 없었으나 2군은 다른 군보다 체중 증가율이 높게 나타나 난소만 제거한 군에서 다른 군보다 빠른 성장속도를 보여 통계적 의의가 있었다(Table 1).

2) 자궁의 변화

육안적으로 난소절제술을 시행한 군 모두에서 자궁의 부피가 감소되어 있었으며, 각 군간의 자궁무게(wet weight)는 가장 수술군이 0.83±0.13g, 2군이 0.24±0.07g, 3군이 0.22±0.04g, 4군이 0.21±0.05g으로 2, 3, 4군 모두 가장수술군에 비해 현저한 차이를 나타냈다. 조직학적 소견으로 1군을 제외한 모든 군에서, 1군에 비해 자궁근 및 자궁내막의 위축소견이 있어 저에스트로젠(hypoestrogen) 상태임을 알 수 있었다.

3) 대퇴골의 무게

대퇴골의 무게(dry weight)는 1군 462±18mg, 2군 496±84mg, 3군 596±64mg, 4군 549±59mg으로

Table 2. Dry weight of the femur in each group.

Group	Dry Weight(mg)	DW/BW*
Sham-operation	462 ± 18	1.65 × 10 ³
Ovariectomy	496 ± 84	1.29 × 10 ³
Ovariectomy + 50mg saponin	596 ± 64	1.96 × 10 ³
Ovariectomy + 150mg saponin	549 ± 59	1.69 × 10 ³

(P<0.01)

*DW/BW : Dry weight of femur/final body weight

가장 수술군에서 대퇴골의 무게가 가장 낮았으며, 난소 절제후 사포닌을 투여한 군에서 다른 군에 비해 대퇴골의 무게가 높았으며 각 군간의 차이는 통계적으로 유의하였고, 50mg의 사포닌 투여군에서 150mg의 사포닌 투여보다 대퇴골의 무게가 증가하였다(Table 2).

4) 비탈회 표본에서 각 군간의 조직 형태적 측정치 (Histomorphometric parameter)비교

대퇴골 간부의 전체 횡단면적은 50mg사포닌 투여군에서 가장 넓었으며 가장수술군에서 가장 낮았고 각 군간의 차이는 통계학적인 의의가 있었으며, 골수강의 면적은 1군 5.24±0.3mm², 2군 6.11±0.42mm², 3군 6.0±0.87mm², 4군 5.71±1.13mm²로 측정되어 골다공증 군에서 가장 높게 측정되었으나 각 군간에 유의한 차이는 없었다. 또한 횡단면적중 피질골의 넓이는 50mg의 사포닌 투여군에서 가장 넓었으며 그외의 군에서는 차이가 거의 없었다. 각 개체에서 전체 횡단면적에 대한 피질골이 차지하는 비율의 측정에서 가장 수술군이 57.6±0.68%, 골다공증군(2군)이 54.0±2.87%, 50mg사포닌 투여군이 57.6±3.11%, 150mg사포닌 투여군이 55.36±5.70%로서 가장수술군과 50mg사포닌 투여군에서 가장 높았으며, 골다공증군에서 가장 낮았고 가장수술군과 골다공증군 및 50mg사포닌 투여군과 골다공증군 사이에는 유의한 차이가 있었다(Table 3).

경골 근위부의 골단에서 측정한 골수강에서 골소주의 면적비는 1군이 63.0±3.4%, 2군이 54.5±4.5%, 3군이 50.7±1.2%, 4군이 52.2±7.2%로서 가장수술군에서 골소주의 면적비가 컸으나 사포닌 투여군에서는 골다공증군에 비해 감소되었고, 가장수술군과 타군 사이에는 유의한 차이가 있었으나,

Table 3. The effects of ovariectomy and saponin on histomorphometric bone parameters in rats (cross section of femur shaft).

Group	Cross section area(mm ²)	Medullary area(mm ²)	Codifical bone area(mm ²)	CBA/CSA*(%)
Sham-operation	12.4±0.6	5.24±0.3	7.14±0.31	57.6±0.68
Ovariectomy	13.32±0.59	6.11±0.42	7.17±0.45	54.01±2.87
Ovariectomy + 50mg saponin	14.09±1.15	6.0±0.87	8.08±0.48	57.6±3.11
Ovariectomy + 150mg saponin	13.0±1.01	5.71±0.13	7.24±0.51	55.36±2.87
	(p<0.01)	(p>0.05)	(p<0.01)	(p>0.05)

CBA/CSA : Cortical bone area/cross section area

Table 4. The effects of ovariectomy and saponin on histomorphometric parameters in rat(trabecular bone)

Group	Trabecular bone(%)
Sham-operation	63.05±3.47
Ovariectomy	54.55±4.59
Ovariectomy + 50mg saponin	50.71±1.25
Ovariectomy + 150mg saponin	52.27±7.2

(P<0.05)

가장수술군을 제외한 군들 사이에 유의한 차이는 없었다(Table 4).

5) 탈회표본에서 각 군간 파골세포의 숫자 및 크기 비교

난소 절제술후 골다공증군에서 가장수술군에 비해 파골세포의 수가 253% 증가하였고, 파골세포의 크기는 154%증가하였고, 50mg사포닌군에서는 각각 227%및 153%, 150mg사포닌군에서는 245% 및 165%으로 파골세포의 수와 크기가 증가하여 골다공증군과 사포닌 투여군 모두에서 가장수술군에 비해 현저한 증가 소견을 보였고, 각 군사이에는 거의 차이가 없었다(Table 5).

6) 대퇴골의 생역학적 변화

각 군의 대퇴골간부의 정 중앙부의 간부에 압력을 가하여 골절이 유발되는 최대 응력점의 수치를 측정 한 결과 제 1군이 109±18N(Newton), 2군이 75±10N, 3군이 102±25N, 제 4군이 97±16N으로서 가장수술군에서 가장 높은 강도를 보였으며, 난

Table 5. The effects of ovariectomy and saponin on osteoclasts in rats.

Group	Osteoclast no.(cell/mm)	Osteoclast area(μm ²)
Sham-operation	3.3±1.7	137±69
Ovariectomy	8.4±1.4	212±47
Ovariectomy + 50mg saponin	7.5±1.5	210±78
Ovariectomy + 150mg saponin	8.1±1.9	227±54

(P<0.05)

소만을 제거하여 골다공증만을 유발시킨 군에서 다른 군과 비교시 낮은 강도를 보였다. 사포닌 투여군에서도 50mg의 사포닌 투여군에서 가장수술군과 거의 유사한 정도의 강도를 보였으며 사포닌 투여군과 가장수술군 사이에는 통계학적인 차이가 없었다. 대퇴골 원위 골간단부에 압력을 가한 후 측정 한 최대 응력점 측정에서 1군은 340±90N, 2군은 307±63N, 3군은 326±166N, 4군은 322±140N으로 가장수술군에서 가장 높은 측정치를 보였고 제 2군에서 낮은 강도를 보였으며, 또한 같은 부위에서 최대응력점 이후에 유발된 파열점 측정에서는 1군이 187±83N, 2군이 183±50N, 3군이 191±136N, 4군이 191±62N으로 각 군간에 약간의 차이는 있으나 큰 차이는 없었다. 그러나 개체에 따라 최대응력점과 파열점 모두에서 상당한 오차가 측정되었으며, 통계학적으로도 모든 군간에 유의할 만한 차이가 없었다(Table 6).

Table 6. The effects of ovariectomy and saponin on biomechanical parameters in rats.

Group	Femur shaft peak point (Newton/mm ²)	Distal femur peak point (Newton/mm ²)	Break point (Newton/mm ²)
Sham-operation	109 ± 18	340 ± 90	187 ± 83
Ovariectomy	75 ± 10	307 ± 63	183 ± 50
Ovariectomy + 50mg saponin	102 ± 25	326 ± 166	191 ± 136
Ovariectomy + 150mg saponin	97 ± 1	322 ± 140	191 ± 62
	(p<0.01)	(p>0.05)	(p>0.05)

고 찰

골다공증은 폐경기 이후 여성에 있어서 중요한 공중 보건상의 문제점으로 대두되고 있으며 이로 인한 골절은 유병률과 사망률이 높아 치료에 많은 어려움이 따른다. 이런 골다공증의 원인으로는 estrogen결핍, vitamin-D결핍, 부갑상선 호르몬 과잉, 칼슘의 섭취부족이나 장에서의 흡수 능력 저하등이 있으며^{10,11,12)} 원인에 따라 여러 치료방법들이 시도되었으나 일부 약물을 제외하고는 아직까지 획기적인 치료방법으로 알려진 것은 없다¹⁴⁾.

고려인삼은 전통적으로 한방에서 매우 유용한 치료제로서 사용되어 왔으며, 그 특성 및 작용등에 대해서는 최근에 많은 연구를 통해서 그 작용의 일부분이 알려져 있을 뿐이다. 인삼이 갖고있는 생물학적 효능은 매우 다양하고 다원적인 면이 많아 아직 효능이 충분히 파악된 상태는 아니다⁹⁾. 특히 정형외과 영역에서의 인삼의 효능연구에 대하여서는 1983년 이등³⁾에 의하여 고려인삼 추출물이 골절치유의 초기 단계에서 효과가 있고 골의 생역학적 성질의 개선에 도움이 된다는 보고 이외에는 거의 보고가 없는 상태이며, 특히 고려홍삼 추출물인 사포닌을 이용한 연구는 전무한 상태이다.

흰쥐에서 실험적으로 골다공증을 유발한 것은 Saville¹⁵⁾이 처음이며, 흰쥐에서 난소를 제거하면 피질골과 해면골의 교체(turnover)가 증가하며 골다공증을 일으키므로 난소를 절제한 흰쥐는 골다공증의 연구시 가장 많이 사용되는 실험동물이 되었다^{4,15,16)}.

인삼의 dammarane계 사포닌 성분은 인삼의 약

3-6%를 차지하는 유기물의 하나로 panaxa diol계, panaxa triol계 및 ginsenoside-ro의 3가지로 크게 구성되어 있는 성분으로, 약리학적, 생화학적 연구가 광범위하게 수행되어 많은 효능이 알려져 있으며, 흰쥐의 경우 주로 간과 신장을 통해 배설되며, 경구 투여후에도 그 구성 성분에 따라 차이가 있으나, 0.1%-1%정도 흡수되며, 사포닌의 투여후에도 상당기간 10⁻⁶-10⁻⁵의 수준의 혈중 농도를 유지한다고 알려져 있다⁷⁾. 또한 흰쥐에서 호르몬에 관한 역할로는 흰쥐의 체내에서 cholesterol의 이동을 촉진하고 정소에서의 cholesterol로부터 androgen의 합성을 촉진하는 것으로 추측되고 있다⁹⁾.

Turner등¹⁷⁾은 흰쥐에서 난소를 제거하면 성장속도가 증가하여 체중이 증가된다고 하였으며, Yamazaki와 Yamaguchi¹⁸⁾도 같은 결과를 보고하였다. 본 실험에서도 난소 절제술을 시행한 군 모두에서 가장수술군과 비교하여 체중의 증가 현상을 보였으며 이중 사포닌을 투여한 군에서는 난소만 절제한 군에 비해 체중의 증가율은 낮았다. 이등⁴⁾은 가장수술군에서 난소만을 절제한 군에 비해 대퇴골의 무게가 증가되었다고 보고하였으며, 특히 골다공증에 효과가 있는 것으로 알려진 calcitonin투여 군에서도 대퇴골의 무게는 가장수술군에는 못미친다고 보고하였다. 반면 Yamazaki와 Yamaguchi¹⁸⁾는 연령에 따라 다소간의 차이를 보이거나 난소제거후 16주후에 대퇴골의 무게는 가장수술군이나 난소만을 제거한 군 모두에서 유의할 만한 차이가 없다고 하였다. 본 실험의 경우 대퇴골의 무게 측정결과 가장수술군과 난소만 절제한 군을 비교하면 가장수술군의 무게가 낮아 이등⁴⁾의 결과와는 상반된 결과가 나왔으나, Yamazaki와 Yamaguchi¹⁸⁾의 결과와는

유사하였다. 또한 사포닌을 투여한군에서 다른군에 비해 대퇴골의 무게가 높았고 특히, 50mg의 사포닌을 투여한 군에서 150mg투여 군보다 높았다. 여러 저자들의 경우 체중의 증가와 대퇴골의 무게 사이의 연관성에 대하여는 보고가 없다. 저자는 사육 16주 후에 체중과 대퇴골의 무게를 비교하는 것이 오히려 실제적인 대퇴골의 무게 측정에 도움이 될것으로 추측되어 본 실험에서는 이것을 알기 위하여 측정된 결과 1군은 1.65×10^3 , 2군은 1.29×10^3 , 3군은 1.96×10^3 , 4군은 1.69×10^3 으로 체중대비 대퇴골의 무게는 난소만 제거한 군에서 가장 낮았으며, 사포닌을 투여한 군에서 가장수술군보다 높은 결과를 얻을 수 있었다.

흰쥐에서 난소 제거술이 성공적으로 되었는지를 알기 위하여는 혈청내에서 estrogen의 농도를 측정하는 것이 정확하나 본 실험에서는 자궁의 변화를 관찰함으로써 간접적인 난소 절제술의 효과를 판정하였다. 자궁은 자궁내막 및 자궁근이 모두 estrogen에 의존적이며 estrogen은 난소에서만 분비되므로 난소가 제거되면 자궁은 위축현상이 나타난다. 본 실험에서도 가장수술군을 제외한 모든 군에서 자궁의 무게가 감소하였으며 자궁위축 소견이 나타나 난소제거술이 성공적으로 이루어 졌다는 점을 알 수 있었다.

각 군간에 조직 형태적 측정치를 비교한 결과 가장수술군에 비해 골다공증군에서는 전체 횡단면적이 108%증가하였으며, 150mg사포닌 투여군에서는 103%로 증가하였으나, 50mg사포닌 투여군보다는 감소하였고, 골다공증군에서의 골수강 면적도 가장 넓었으나 각 군간에는 통계적인 의의는 없었다. 피질골의 넓이는 50mg사포닌 투여군에서 가장 넓게 측정되었다. 각 개체에서 전체 횡단면적에 대하여 피질골이 차지하는 비율은 가장수술군과 50mg사포닌 투여군에서 가장 컸으며 골다공증군에서 가장 적었다. 골수강내에서 골소주가 차지하는 비율은 가장수술군에서 골소주의 면적비가 가장 커 타군에 비해 통계적인 의의가 있었으나 사포닌투여군과 골다공증군에서는 측정치가 낮았고 각 군간에 통계적인 의의도 없었다. 파골세포의 숫자는 골다공증군에서 타군에 비해 유의한 증가를 보였으며 사포닌 투여군에서의 증가는 가장수술군에는 미치지 못하였다. 파골세포의 크기는 골다공증군에서 가장수술군에 비해 컸으

나 사포닌 투여군과는 거의 차이가 없었다. 일반적으로 난소 절제후에는 피질골의 교체 현상이 증가하는 것으로 알려져있다^{15,17}. 이번 실험의 결과는 골막에서는 특히 골형성이 증가하고 골내막에서는 골형성보다 골흡수가 증가한다고 보고한 Wronski등¹⁸의 결과와 일치하였다.

골다공증에서 골의 강도를 알아보기 위하여 장력 측정기를 이용한 실험이 골다공증의 판단에 의미가 있을 것으로 사료되어 본 실험에 포함하여 실험하였다. 대퇴골 간부의 골질을 유발시키는 최대응력점은 가장수술군에서 가장 높게 측정되었으며, 난소만을 제거한 골다공증 군에서는 가장 낮은 강도를 보였고 사포닌 투여군에서는 골다공증군에서 보다 높은 강도를 보였다. 대퇴골 간부는 주로 피질골로 이루어져 있으므로 강도의 대부분이 피질골의 상태에 따라 결정된다고 사료되며, 피질골의 강도는 사포닌을 투여한 군에서 투여하지 않은 군 보다 강도가 높았다. 대퇴골 골간단부에 동일하게 시행한 검사에서 최대응력점은 골간단부의 피질골이 골절되는 압력으로 사료되며, 그이후의 파열점은 골간단부의 해면골이 파열되는 압력으로 추정되며, 최대응력점의 측정치는 간부에서와 마찬가지로 제 1군에서 가장 높았으나 그 외의 군 사이에서는 커다란 차이를 보이지 않았다. 이것은 대퇴골 간부와 비교할 때 간부보다는 피질골의 두께가 얇기 때문인 것으로 사료되며, 해면골의 강도에 대하여 각개체에 따른 큰 의의는 없는 것으로 관찰되었다. 또한 골간단부의 압력실험에서는 개체에 따라 최대응력점 및 파열점 모두에서 심한 오차의 소견을 보여 해면골에서의 강도측정은 큰 의의가 없는 것으로 판단되었다. 생역학적 검사에서도 제 3군과 가장수술군에서 피질골의 강도가 높았으며, 이것은 피질골이 전체 횡단면적에서 차지하는 비율이 가장수술군과 50mg투여에서 가장 높은 것과 관련된 것으로 사료된다.

50mg사포닌의 투여군에서는 대퇴골의 무게가 높았으며, 피질골의 강도도 강하였고, 피질골의 면적비도 높게 측정되어 사포닌이 피질골에 대한 작용이 강한 것으로 사료되나 이것이 골 형성을 증가시켜 골다공증에 작용하는 것인지 혹은 Hayashi등¹⁹의 calcitonin실험에서와 같이 골의 교체현상 (turnover)을 정상화 시켜 작용하는 것인지 본 실험으로는 명확히 구분할 수 없으며 또한 사포닌 투

여로 인한 골의 생화학적 변화에 의한 것인지는 앞으로 더 많은 연구가 필요할 것이다. 그리고 사포닌 투여군에서 파골세포의 수나 크기의 변화는 골다공증군과 거의 차이가 없으며 또한 골소주 면적비에서도 거의 변화가 없어 골흡수방지나 억제에 대하여는 큰 영향을 미치지 못하는 것으로 사료된다.

요약 및 결론

정형외과 영역의 주요 질환의 하나인 골다공증의 치료에 있어 인삼의 주요 성분인 사포닌의 효능을 알아보기 위하여 골다공증을 유발시킨 흰쥐를 대상으로 형태학적 및 생역학적 실험을 통하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 체중의 증가율은 사포닌 투여군에서 골다공증만 유발시킨 경우보다 낮았으며, 대퇴골의 무게는 사포닌 투여군에서 다른 군보다 높았고 특히 50mg의 사포닌 투여군에서 가장 높았다. 또한 체중에 대한 대퇴골의 무게는 사포닌을 투여한 군에서 가장수술군보다 높았고, 사포닌 투여군 간의 차이는 없었다.

2. 조직 화학적 검사상 50mg 사포닌 투여군에서 전체 횡단면적 및 피질골의 넓이가 가장 넓었고, 전체 횡단면적에 대한 피질골의 비율은 가장수술군과 50 mg 사포닌 투여군에서 가장 높았고 골다공증군과 비교할 때 유의한 차이를 보였다.

3. 골소주의 면적비는 가장수술군에서 가장 높았으며, 사포닌 투여군과 골다공증군 간에는 차이가 없었다.

4. 파골세포의 수 및 크기는 가장수술군에 비해 타군에서 증가하였으나 사포닌 투여군과 골다공증군 사이에는 유의한 차이가 없었다.

5. 대퇴골의 생역학적 검사상 피질골의 강도는 가장수술군에서 가장 높았으며 사포닌 투여군에서도 골조송증만 유발시킨 경우보다 높았다. 그러나 해면골과 골간단부의 강도는 각 군간에 유의할 만한 차이는 없었다.

이상의 결과로 미루어 보아 사포닌은 골흡수 방지에는 거의 작용하지 않고 주로 골형성 작용에 관계하며 피질골의 두께를 증가시켜 강도를 높이는 것으로 사료되며, 50mg의 용량 투여시, 150mg 투여 경우보다 더욱 효과적으로 작용하는 것을 알 수 있었다.

그러나 이러한 작용이 골형성 작용이외에도 골의

교체현상의 감소를 유발시켜 작용하는 것인지 혹은 생화학적 구성성분의 변화에 의하여 유발되는 것인지에 관하여는 정확히 알 수 없었고, 정확한 약리 작용의 규명등을 위하여 생화학적 실험을 포함한 많은 실험이 수반되어야 할 것으로 사료된다.

REFERENCES

- 1) 김남현, 이한모, 허갑범, 이현철 : 골다공증 환자에 대한 Elcatonin의 효과 "이중맹검법에 의한 연구", *대한내분비학회지*, 6:51-57, 1990.
- 2) 웅석중, 임승길, 허갑범, 박병문, 김남현 : 한국인 성인 남녀의 골밀도. *대한의학협회지*, 31:1350-1358, 1988.
- 3) 이한구, 정문삼, 윤강섭 : 한국인삼이 골절치유에 미치는 영향. *대한정형외과학회지*, 19:483-491, 1984.
- 4) 이한모, 한수봉, 박병문 : 백서의 난소제거술후 발생한 골조송증에 대한 Calcitonin의 효과. *대한정형외과학회지*, 27:577-582, 1992.
- 5) 이한모, 박병문, 김남현 : 백서의 난소 제거후 발생한 골다공증에 대한 Calcitonin, NaF 및 Tamoxifen의 효과, *대한정형외과학회지*, 28:2273-2280, 1993.
- 6) 임승길, 정현철, 이미경, 김현만, 허갑범, 김남현, 박병문 : 한국여성 골조송증 환자들에서 보인 골조송증 위험인자(예보). *대한내과학회잡지*, 34:444-451, 1988.
- 7) 한병훈, 박만기, 이은실 : 인삼사포닌의 흡수 및 배설에 관한 연구. *Korean J Ginseng Sci*, 15:112-116, 1991.
- 8) 한덕용 : 인삼의 효능과 성분에 대한 연구의 최근 경향. *Korean J Ginseng Sci*, 14:74-80, 1990.
- 9) 홍성렬, 주충노 : 인삼 사포닌이 쥐의 정소에서의 Androgen 생합성에 미치는 영향. *Korean J Ginseng Sci*, 9:213-220, 1985.
- 10) Canalis E, McCarthy T and Centrella M : Growth factors and the regulation bone remodeling. *J Clin Invest*, 81:277-281, 1988.
- 11) Gallagher JC, Riggs BL and Eisman J : Intestinal calcium absorption and serum vitamin-D metabolites in normal subjects and osteoporotic patients. *J Clin Invest*, 64:729-736, 1979.
- 12) Gruber HE, Ivey JL, Baylink DL, Mathews M, Nelp WB, Sison K and Chestnut CH III : Long-term calcitonin therapy in postmenopausal osteoporosis. *Metabolism*, 33:295-303, 1984.
- 13) Hayashi T, Yamamuro T, Okumura H, Kasai R and Tada K : Effect of (Asu¹⁷)-eel calcitonin on

- the prevention of osteoporosis induced by combination of immobilization and ovariectomy in the rats. *Bone*, 10:25-28, 1989.
- 14) **Riggs BL and Melton LJ III** : Involutional osteoporosis. *N Eng J Med*, 314:1676-1686, 1986.
 - 15) **Saville PD** : Changes in skeletal mass and fragility with castration in the rat : A model of osteoporosis. *JAM Geriat Soc*, 17:155-166, 1969.
 - 16) **Tabuchi C, Simmon DJ, Fausto A, Russell JE, Binderman I and Avioli LV** : Bone deficit in ovariectomized rats : Functional contribution of the marrow stromal cell population and the effect of oral dihydrotachysterol treatment. *J Clin Invest* 78:637-642, 1986.
 - 17) **Turner RT, Wakley GK, Hannon KS and Bell NH** : Tamoxifen prevents the skeletal effects of ovarian hormone deficiency in rats. *J Bone Mineral Res*, 2:449-459, 1974.
 - 18) **Wronski TJ, Lowry PL, Walsh CC and Ignaszewski LA** : Skeletal changes in ovariectomized rats. *Calcif Tissue Int*, 37:324-330, 1985.
 - 19) **Yamazaki I and Yamaguchi H** : Characteristics of an ovariectomized osteopenic rat model. *J Bone Min Res*, 4:13-22, 1989.
 - 20) **Villanueva AR** : A bone stain for osteoid seams in fresh unembedded, mineralized bone. *Stain Technol*, 49:1-8, 1974.