

Effects of Growth Hormone on the Degenerative Changes in the Intervertebral Disc of Rabbits

Young Jin Park¹, M.D., PhD., Seoung Ho Han¹, M.D., PhD., In Kyung Hwang², M.D., PhD.

¹Department of Family Medicine, College of Medicine, Dong-A University, ²Department of Preventive Medicine, College of Medicine, Busan University, Busan, Korea

가토 모델에서 성장호르몬이 퇴행성 요추 추간판의 변화에 미치는 영향

박영진¹ · 한성호¹ · 황인경²

¹동아대학교 의과대학 가정의학교실, ²부산대학교 의과대학 예방의학교실

Objectives: Growth hormone is expected to delay the degenerative changes of the intervertebral disc and affect the initial recovery process of cartilage injury, but these effects are still open to disputes.

Methods: This researcher injected growth hormone to the intervertebral disc and subcutaneous tissue of rabbits whose degenerative change were induced artificially, and evaluated the treatment effects of growth hormone through a comparison between the injected and control groups of rabbits. The intervertebral discs between the 3th and 4th vertebrae were extracted 4 weeks after the administration of growth hormone and then histologically graded in a quantitative method. Changes in the height of the intervertebral discs were measured after the induction of degenerative changes. After four weeks of the treatment, then, the height changes were measured.

Results: In the subcutaneous-growth hormone injected group, any consistent, sequential, and progressive degeneration of the annular fibrosus was not observed through histopathological studies. The disc height also sequentially did not decrease from that at the time of the injury set in this study.

Conclusions: Considering the histopathological findings of the study, the researcher suggests that subcutaneous injection of growth hormone will be a therapeutic model of disc degeneration. But further biochemical or electromicroscopic studies are necessary to clarify the mechanism of delay degenerative disc changes by growth hormone.

Key Words: Growth hormone, Degenerative changes

추간판(intervertebral disc)의 퇴행성 변화는 비가역적 현상이며, 유전적 요인, 환경적 요인, 그리고 노화 등 다양한 인자들로 인해 발생 된다.¹ 만성적인 체중 부하, 강도 높은 신체적 활동, 그리고 비만 등은 추간판의 퇴행성 변화를 가속화시키는 요인이기도 하다.² 또한, 후궁절제술, 척추 고정술, 경피적 수핵 절제술 등과 같은 수술적 치료 후에도 이차적으로 추간판의 퇴행성 변화가 생길 수 있다.³

여러 원인으로 발생된 추간판의 퇴행성 변성에 따른 추간판의 압력 증가로 섬유륜을 자극하거나 섬유륜의 구조적 결손으로 인하여 추간판 수핵 내의 생화학적인 염증 물질이 유출되어 주위 감각 신경에 염증을 유발함으로써 추간판성 요통은 발생된다. 추간판성 요통의 증상은 척추의 부하를 증가시키거나 추간판내 압력을 증가시키는 경우 요통과 함께 둔부, 대퇴부로의 연관통이 동반되어 나타나는 경우가 많다. 이때 발생하는 하지의 연관통은 신경학

Corresponding Author: Seoung Ho Han, College of Medicine Dong-A University, Dongdaesin-dong, Seo-gu, Busan 602-715, Korea
TEL: 051) 240-5293 FAX: 051) 255-8282 E-mail: yjpfm@dau.ac.kr

Received: August 30, 2011
Revised: October 30, 2011
Accepted: November 20, 2011

적 이상소견이 동반되지 않으며, 방사선학 검사나 신경생리학 검사에서 신경근병증이 나타나지 않는 경우가 많다. 이러한 추간판성 요통의 중요 원인으로 추간판의 퇴행성 변화가 차지하며, 추간판의 퇴행성 질환은 흔하게 발생하는 질환이다.¹

퇴행성 추간판에 의한 요통의 치료는 추간판내 고주파 열응고술, 추간판내 스테로이드 주사, 추간판내 열치료술(interdiscal electrothermal therapy), 수핵성형술(nucleoplasty)과 같은 비수술적 치료법과 추간판 절제술과 같은 수술적 치료법이 사용된다.^{4,5} 또한, 추간판에서 퇴행성 변화를 지연시키거나 회복시킴으로써 요통과 같은 증상을 해결하고자 하는 노력이 많이 시도되고 있으나 객관적 효과를 입증하지는 못하고 있다.

성장호르몬은 최근 성장뿐 아니라 대사 전반에 걸친 잠재적인 효과들이 밝혀지면서 다양하고 폭 넓은 연구가 꾸준히 이루어지고 있다. 성장호르몬은 연골의 성장과 정상 골량 유지에 중요한 작용을 하며 정상 연골과 손상된 연골에서 연골 생성을 자극하고 염증 반응을 감소시키기도 한다.⁶ 외상 후의 골 연골 결손이 종종 골관절염을 초래하기도 하는데 동물실험에서 성장호르몬 전신 투여가 뼈와 연골 조직의 합성을 촉진함으로써 외상 후 골 연골 결손의 수복을 돕는 것으로 나타났으며 무릎 관절의 퇴행성 변화의 회복에도 유의한 효과가 있는 것으로 나타났다.⁷ 이러한 성장호르몬이 골연골 형성 효과를 가지고 골 연골 손상의 초기 회복 과정에 영향을 미칠 것으로 기대됨에도 불구하고 퇴행성 추간판에 대한 성장호르몬의 영향에 대한 연구는 아직 부족한 실정이다. 슬관절의 연골과 추간판은 서로 다른 성분으로 구성되어 있기 때문에 추간판을 대상으로 한 보다 많은 연구가 필요할 것으로 보인다. 이전의 일부 연구들을 통해서 성장호르몬에 의해 분비가 촉진되는 인슐린양 성장인자-I (Insulin-like growth factor-I, IGF-I)이 퇴행성 추간판의 치료과정에 어느 정도 영향을 미칠 것으로 기대를 할 수 있었으나,⁸ 실제로 성장호르몬을 투여하여 그 효과를 비교한 연구 또한 미미한 실정이다.

따라서 본 연구는 가토의 요추간판을 인위적으로 퇴행

성 변화를 유발시킨 후 요추간판의 퇴행성 변화의 회복에 대한 성장호르몬의 영향을 스테로이드 주사제처럼 국소적 투여와 전신적 투여 후 외상 후 골 수복에 도움이 되었듯이 성장호르몬의 투여경로에 따른 효과의 차이를 고려한 효과를 알아보려고 하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구 대상

생후 22주된 체중 2.5 kg의 New Zealand White종 가토 18마리(샘타코 BIO KOREA)중 3마리는 퇴행성 변화 파일럿 시험(Pilot test)을 하였고 나머지 15마리를 대상으로 하였다. 사육장의 온도와 습도는 변화 없이 일정하게 유지하였다. 가토의 사육은 표준사료와 물을 사용하였으며 가토의 운동은 제한하지 않았다. 가토를 희생시키기 전 체중을 측정하여 2.9 kg내외의 체중으로 15마리 모두에서 체중 변화가 비슷하였음을 확인 하였다. 인성장 호르몬(Declase SR[®], LG Life Science, Seoul, Korea)을 제 3-4요추간 추간판에 투여한 군과 피하 주사 투여군 그리고 대조군으로 각 5,5,5마리씩 나누어 15개의 제 3-4요추간 추간판에 대하여 연구하였다.

2. 연구 방법

1) 추간판 퇴행성 변화 유발

케타민(Ketamine HCl, HUONS, Seoul, Korea) 75 mg/kg을 가토 대퇴부에 근육 주사하여 마취시킨 후 자연 호흡하게 하였다. 가토를 복외위로 눕힌 후 복부를 정중 절개하여 복강을 노출시키고 복부장기를 좌측으로 젖혀 하대 정맥을 확인하였다. 주위 조직을 박리하여 후복막강의 척추를 노출시켰다. 추간판 퇴행성 변화는 장골능선을 기준으로 하여 척추와 척추 추간판의 높이를 확인한 후 제 3-4 요추간 추간판에 24G 주사 바늘을 수직으로 5 mm깊이로 2차례 삽입하는 방법으로 추간판의 변성을 유발하였다.⁹ 위의 방법으로 가토 3마리를 파일럿 시험(pilot test)을 시행하여 4주 후 3-4 요추간 추간판의 조직

학적 변화로 수핵의 변연부 구조 파괴와 연골세포를 감싸고 있는 혈공 수 감소 그리고 섬유륜의 방사상 균열 및

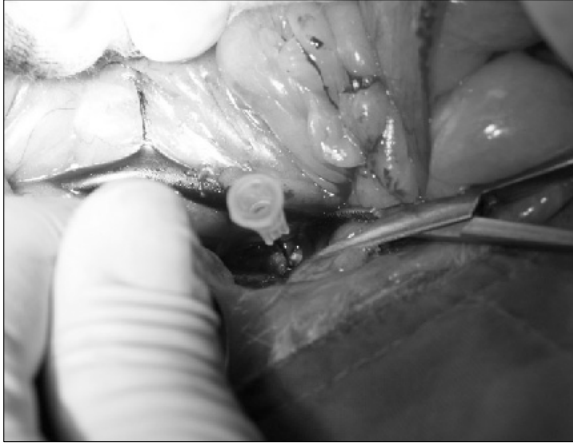


Fig. 1. Needle (24 G) puncture to intervertebral discs of rabbits to elicit disc degeneration.

국소적인 섬유화 현상을 관찰하였다. 이러한 퇴행성 변화를 나타내는 조직학적 변화를 파일렛 시험에서 확인한 후 나머지 15마리의 가토를 같은 방법으로 퇴행성 변화를 유발하였다(Fig. 1). 성장호르몬 투여가 종료된 후 가토를 희생시켜 퇴행성 변화 유발을 하지 않은 제 4-5 요추간 추간판도 함께 추출하여 3-4 요추간 추간판의 퇴행성 변화를 비교 확인하였다.

2) 방사선 검사에서 척추간 간격의 측정

퇴행성 변화를 유발시킨 후 4주째인 성장 호르몬 투여 전과 4주 동안 성장 호르몬을 투여 한 후 각각 단순요추방사선 촬영을 시행하였다. 가토 15마리 모두 전후면 단순요추 방사선 촬영을 시행하여 시술 전후의 제 3-4번 척추간 간격을 측정하였다. 척추체간 간격의 변화가 없는 경우를 0점(score 0), 25% 미만 정도로 간격이 좁아진 경우를

Table 1. Grading system of histological change in lower lumbar discs

Grade	Annulus fibrosus	Nucleus pulposus
1	Intact lamellae Narrow interlamellar matrix Intact annulus attachment Vessels only in outer 1/3	Homogeneity Absence of clefting
2	Minor lamellar splitting and disorganization Minor widening of matrix Minor disorganization of attachment Rim lesion without reparative reaction	Minor clefting Minor cell necrosis Minor posterior displacement of annulus Minor chondrone formation
3	Moderate lamellar disorganization Moderate widening of matrix Moderate fissuring of attachment Radiating tears, not involving outer 1/3 Minimal chondroid metaplasia Cystic degeneration Vessels in outer and middle 1/3 Rim lesion with minor reparative reaction	Moderate clefting Moderate cell necrosis Cystic degeneration Posterior displacement within annulus Centripetal extension of collagen Moderate chondrone formation
4	Extensive lamellar disorganization Radiating tears extending into outer 1/3 Extensive chondroid metaplasia Vessels in all zones Rim lesion with marked reparative reaction	Complete loss of nucleus Loose body formation Marked chondrone formation

Table 2. Comparisons among the intradiscal injection of growth hormone, the subcutaneous injection of growth hormone and the control groups in changes in the disc space as narrowed under roentgenograms

	Intradiscal injection group	Subcutaneous injection group	Control group	Number(%)
score 0	5 (100.0)	5 (100.0)	2 (40.0)	0.429
score 1	0	0	3 (60.0)	
total	5	5	5	

Kruskal-Wallis ($P < 0.05$)

score 0: no change, score 1: mild change (less than 25%)



Fig. 2. The radiographs of the rabbit's intervertebral discs. The radiographs of the rabbit as taken 4 weeks after elicit disc degeneration (A), after the injection of growth hormone (B) and after the injection of growth hormone to the 3rd and 4th intervertebral discs (C) are shown. The intervertebral discs after the injection of growth hormone are seen not apparently narrowed.

1점(score 1), 25% 이상 간격이 좁아진 경우를 2점(score 2)으로 정하였다.

3) 인성장 호르몬 투여 및 조직 검사

퇴행성 변화 유발 4주 후 인성장 호르몬 척추 추간판내 투여군 5마리, 피하 투여군 5마리 그리고 대조군 5마리로 각각 나누었다. 추간판내 투여군은 방사선 촬영 유도하에 제 3-4요추간 추간판에 인성장 호르몬(Declase SR[®], LG Life Science, Seoul, Korea) 3 mg을 주사 하였고, 피하 투여군은 복부에 인성장 호르몬(Declase SR[®], LG Life Science, Seoul, Korea) 3 mg을 피하 주사하였으며, 대조군은 제 3-4 요추간 추간판에 생리식염수 0.2 mL를 주사 하였다. 4주 동안 매주 1회 시행하였으며 4주 투여후 가토를 희생시킨 다음 개복하여 제3-4 추간판을 적출한 뒤

10% 중성 포르말린(formalin)을 이용하여 고정시킨 다음 에틸렌디아민테트라 아세트산 (EDTA: ethylenediaminetetra acetic acid)으로 탈석회화하고, 파라핀 포매에 의한 5-6 μ m의 조직절편을 제작한 후 헤마톡실린에 오진 (Hematoxyline-Eosin, H-E)으로 염색을 시행하고 광학현미경으로 조직학적 소견을 관찰하였다. 추간판의 수핵과 섬유륜을 관찰하여 조직학적 4단계 분류기준에 따라 나누었다(Table 1).¹⁰

통계 처리는 SPSS 15.0 v, Fisher's exact test ($P < 0.05$)를 이용하여 각 군별 결과를 비교 분석 하였고, 유의 수준은 $P < 0.05$ 로 하였다.

결 과

1. 단순 방사선학적 검사에서 척추간 간격의 변화

성장호르몬 추간판내 투여군에서는 5마리 모두 0점이었으며, 성장 호르몬 피하 투여군에서도 5마리 모두 0점이었다. 대조군에서는 0점에 해당되는 경우는 2마리, 1점에 해당되는 경우는 3마리였다. 실험군과 대조군 모두에서 2점인 경우는 없었다.

퇴행성 변화를 시킨 후 인성장 호르몬 투여군 및 대조군에서 추간판의 간격이 늘어난 경우는 없었으며, 대조군에서 평균 0.2 mm 정도의 척추간 간격 감소로 5마리 중 3마리에서 25%미만의 척추간 간격 감소가 있었고, 성장 호르몬 추간판내 투여와 피하 투여한 실험군 모두에서 척추간 간격의 변화는 없었다. 그러나 세 군 간의 척추간

Table 3. Comparison in histological changes among the subcutaneous injection, the intradiscal injection of growth hormone and the control groups

		Subcutaneous injection group	Intradiscal injection group	Control group	Number (%)	<i>P</i> value
NP	1	3 (60.0)	5 (100.0)		0.791	
	2	2 (40.0)	0			
	3	0	0			
	1		5 (100.0)	1 (20.0)	0.257	
	2		0	2 (40.0)		
	3		0	2 (40.0)		
	1	3 (60.0)		1 (20.0)	0.657	
	2	2 (40.0)		2 (40.0)		
	3	0		2 (40.0)		
AF	1	5 (100.0)	3 (60.0)		0.791	
	2	0	2 (40.0)			
	1		3 (60.0)	0	0.143	
	2		2 (40.0)	5 (100.0)		
	1	5 (100.0)		0	0.029	
	2	0		5 (100.0)		

Fisher's exact test ($P < 0.05$)

NP: Nucleus pulposus

NP1: Homogeneity, Absence of clefting

NP2: Minor clefting, Minor cell necrosis, Minor posterior displacement of annulus, Minor chondrone formation

NP3: Moderate clefting, Moderate cell necrosis, Cystic degeneration, Posterior displacement within annulus, Centripetal extension of collagen, Moderate chondrone formation

AF: Annulus fibrosus

AF1: Intact lamellae, Narrow interlamellar matrix, Intact annulus attachment, Vessels only in outer 1/3

AF2: Minor lamellar splitting and disorganization, Minor widening of matrix, Minor disorganization of attachment, Rim lesion without reparative reaction

간격 변화 비교에서 유의한 차이는 없었다(Table 2) (Fig. 2).

2. 조직학적 소견

추간판 수핵의 변화 관찰에서 대조군 2마리에서 수핵의 변화로 중등도의 균열과 낭성 변화, 섬유층으로의 대치가 있었고(grade 3) 2마리는 미세한 균열과 세포 괴사가 관찰되었고(grade 2) 1마리만이 균일한 수핵이 관찰되었다(grade 1). 피하주사 군에서 3마리는 수핵이 균일하였고(grade 1) 2마리에서 미세한 균열과 세포괴사의 소견이 있었다(grade 2). 추간판 주사군에서는 5마리 모두 수핵은 균일하였다(grade 1).

추간판 섬유층의 조직학적 변화 관찰에서는 대조군 5마

리 모두에서 미세한 섬유층 조각 및 파열과 가장 자리의 분열이 관찰되었고(grade 2), 피하주사군에서는 5마리 모두 섬유층이 잘 유지되고 있었으며(grade 1), 추간판 주사군에서 3마리는 정상적인 섬유층 상태(grade 1)였고 2마리는 미세한 섬유층 조각 및 가장 자리의 분열이(grade 2) 관찰되었다.

세 군의 조직학적 변화를 비교한 결과 피하 주사군의 섬유층 조직에서만 대조군에 비해 의미있는 회복이 관찰되었다($P < 0.05$). 추간판 주사군과 피하 주사군간의 수핵 및 섬유층의 변화에는 차이가 없었으며, 추간판 주사군과 대조군간의 조직학적 변화 또한 차이가 없었다(Table 3)(Fig. 3).

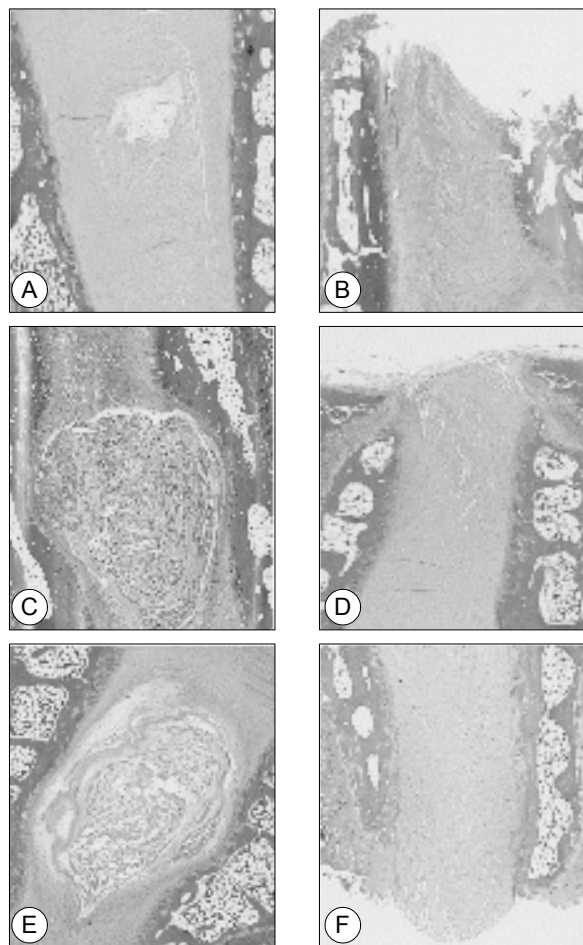


Fig. 3. Histological morphology of the intervertebral disc (Hematoxylin-Eosin, $\times 20$). In the control group, moderate cell necrosis and cystic degeneration were commonly seen in nucleus pulposus (A), the minor lamellar disorganization and fissuring were seen in annulus fibrosus (B). In the growth hormone-intradiscal injection group, the homogeneity and absence of clefting were commonly seen in nucleus pulposus (C), the minor lamellar splitting and Minor disorganization of annular attachment were seen in annulus fibrosus (D). In the growth hormone-subcutaneous injection group, minor clefting and cystic degeneration were commonly seen in nucleus pulposus (E), intact lamellae and intact annular attachment were seen in annulus fibrosus (F).

고찰

퇴행성 추간판에 의해 발생하는 요통의 발생기전은 명확히 밝혀져 있지 않으나, 다른 뚜렷한 병인 없이 나타나는 요통의 많은 경우가 이러한 추간판의 퇴행성 변화에 기인하는 것으로 추측되고 있다. 추간판의 퇴행성 변화는

추간판의 부피, 구조, 모양, 세포와 세포의 기질의 구성과 성질의 변화를 의미한다.¹¹

추간판의 퇴행성 변화를 유발하기 위한 방법으로 화학적 용해술과 추간판에 손상을 직접 주는 방법이 있다. 화학적 용해술로는 chondroitinase ABC를 이용한 용해술이 다른 효소제에 비해 비교적 안전하고 효과가 있을 것으로 기대되어 많은 저자들이 연구를 해 왔으며 Im 등¹²은 chondroitinase ABC를 정상 가토의 요추간판에 주사한 뒤 7일째까지 관찰한 결과 단순방사선사진에서 요추체간 간격이 의미있게 감소하였으며, 조직학적 소견으로 수핵 착색세포질의 위축, 대세포질공의 감소와 기질의 소실 등의 소견을 관찰하였다. 추간판 손상 모델은 메스로 추간판을 부분적으로 절제하는 방법과 주사침으로 천자하는 방법이 많이 선택되며 Kim 등¹³은 7마리의 가토에서 각각 4개의 추간판에 여러 가지 모델을 시행하고 추간판 내 수분과 설페이트 글리코사미노글리칸(sulfated glycosaminoglycan)의 농도를 측정하여 퇴행성 변화가 유발되는 정도를 비교하였다.²¹ G주사침을 3차례 삽입한 경우와 18 G를 1번 삽입한 경우에서 가장 큰 퇴행성 변화가 유발되었고 특히 21 G 3차례 삽입한 방법이 가장 우수하였다고 보고하였다. 본 연구에서는 화학적 용해술로 2마리의 가토에 파일럿 시험을 해보았으나 4주 후 퇴행성 변화를 관찰할 수 없었으며, 추간판에 직접 손상을 주는 방법으로 24 G주사침을 5 mm깊이로 2차례 삽입하였다가 제거하는 방법으로 3마리의 가토에 파일럿 시험을 시행하여 4주 후 섬유륜의 방사상 균열과 국소적 섬유화 현상, 수핵의 변연부의 구조가 파괴되고 연골세포를 감싸고 있는 열공의 수가 전반적으로 감소되어 있는 퇴행성 변화 소견을 관찰하였다.

척추간 추간판의 퇴행에 대한 그 기전은 잘 설명되진 않지만 추간판은 두개의 명백한 구역인 수핵(nucleus pulposus)과 그 주위를 감싸고 있는 섬유륜(anulus fibrosus)으로 구성되어 있다. 추간판의 주요 매질 성분은 프로테오글리칸인데 이것은 수핵에서 대부분 생성된다.¹⁴ 프로테오글리칸은 음전하를 띠며 추간판의 압력을 분산시키는 역할을 한다.^{14,15} 나이가 들면서 추간판의 퇴행성

변화가 생기는 주요 병리학적 기전의 하나로 수핵내의 프로테오글리칸의 결핍으로 그 변화를 설명하고 있다.¹⁵ 그러나 이러한 프로테오글리칸의 생성, 결핍과 관련한 조절 기전에 대하여는 명확히 밝혀진 바가 없었다.

IGF-I은 연골세포(chondrocytes)와 다양한 세포들의 성숙 분화를 유도하여 특히 프로테오글리칸 생성과 같은 매질 대사를 활성화시키는 펩타이드이다.²⁴ 척추 추간판에 있는 세포는 연골세포 유사형이며 IGF-1은 생물학적으로 추간판 세포에도 같은 작용을 한다는 실험실 보고도 있다.^{15,16}

추간판의 퇴행성 변화를 지연시키기 위한 많은 노력들이 이루어지고 있는 가운데 퇴행성 추간판에 대한 성장호르몬의 치료 효과를 검증하고자 하는 몇몇 보고들이 있었다.

성장 호르몬은 일반적으로 줄기 세포에 선택적으로 작용하여 세포를 분화시키고, IGF-1의 생성을 촉진시키는 작용도 함께 하는 것으로 알려져 있다.¹⁷ Hunziker 등¹⁸은 쥐의 성장판 연골세포의 분화 단계에 대한 성장 호르몬과 IGF-1의 효과를 연구한 결과, 성장호르몬뿐 아니라 IGF-1 역시 세포 분화의 모든 단계에서 성장판의 연골세포를 자극한다는 사실을 처음으로 밝혀내었다.

Okuda 등¹⁹의 쥐 추간판 세포에서 IGF-1 의존성 프로테오글리칸(proteoglycan) 생성에 대한 연구에서 IGF-1의 감소로 인해 프로테오글리칸의 생성이 급격하게 감소한다고 하였다. 나이가 들면서 IGF-1의 감소로 인하여 수핵내의 프로테오글리칸의 생성이 감소되었으며, 이것은 IGF-1결합 단백질의 증가와 IGF-1수용체의 억제작용(downregulation)때문에 노화 과정의 후반기에 수핵내의 프로테오글리칸의 감소가 발생하는 것으로 추측하였다.

Ghivizzani 등²⁰은 IGF-1유전자를 이식하여 쥐 무릎 관절에서 프로테오글리칸 생성을 유도하였다.

Andrew 등²¹은 쥐를 대상으로 성장 인자 4가지 trans-forming growth factor-β1 (TGF-β1), IGF-1, Growth and Differentiation Factor-5 (GDF-5), basic Fibroblast Growth Factor (bFGF)의 퇴행성 추간판에 대한

치료적 역할에 대한 연구에서 TGF-β와 GDF-5가 퇴행의 변화 시기 중 초기에 세포수 감소를 정상화시키거나 속도를 늦추며 프로테오글리칸의 합성을 증가시킨다고 보고하였다.

이러한 성장 인자 외에도 추간판 내에 스테로이드 주사 등으로 퇴행성 변화를 정상화시키려는 다양한 시도들이 이루어지고 있지만 스테로이드 주사로는 조직학적 변화를 시키지 못하였다.²²

추간판 세포는 퇴행성 변화를 거쳐 세포 자멸사(apoptosis)에 의하여 사멸되며,²¹ 이러한 과정에서 조직의 항상성, 조직의 분화 등의 중요한 변화들이 일어나 질병이 발생한다.²³

Helen 등²⁴은 50-500 ng/mL IGF-1과 100 ng/mL platelet derived growth factor (PDGF)가 추간판 세포의 세포 자멸사를 감소시켜주며 이러한 사이토카인(cytokine)으로 추간판 퇴행 변화를 치료 할 수 있음을 시사하였다.

IGF-1과 성장 호르몬은 성장판을 자극하여 뼈의 길이 성장을 유발한다.²⁵ 그러나 IGF-1과 성장 호르몬의 성장판 연골세포에 대한 작용기전은 명확하지 않다. 성장 호르몬은 줄기 세포(stem cell)에 선택적으로 작용하는 분화 요소로 세포를 분화시키고, IGF-1의 생성을 촉진시키는 작용도 함께 하고 있다.²⁶

Ernst 등²⁷은 쥐의 성장판 연골세포의 분화 단계에 대한 IGF-1과 성장 호르몬의 효과를 연구하여 IGF-1과 성장 호르몬 모두 모든 분화 단계에서 성장판의 연골세포를 자극하고 IGF-1 또한 줄기 세포(stem cell)를 자극한다고 설명하였다.

이러한 이 전 연구에서 퇴행성 변화를 가역적으로 변화시킬 수 있음을 시사한 바와 같이 본 연구의 결과에서도 성장 호르몬을 피하 주사 하였을 경우 섬유륜에서 퇴행성 변화가 의미 있게 지연 또는 회복되는 것을 관찰 할 수 있었다. 하지만 아직까지 성장호르몬의 투여 기간과 용량 및 방법에 관한 기준이 명확하지 않아 효과를 평가하기 위해 보다 다양한 방식의 연구가 추가적으로 이루어져야 할 것으로 생각된다.

Zhou²⁸는 양의 추간판에서 추간판의 퇴행성 조직 변화에 따른 방사선 소견의 변화로 추간판의 간격이 좁아지며 골증식체(osteophyte)가 증가하는 것을 관찰하였고, 인간의 추간판 퇴행성 변화와 유사한 변화라고 설명하였다. 본 연구에서도 퇴행성 변화를 유도한 후의 추간판의 간격은 좁아졌다. 그리고 성장 호르몬 투여 전 후 추간판의 높이 변화에서 투여경로에 따른 실험군과 대조군에서 의미 있는 차이를 보이지 않았는데, 이것은 치료 기간이 비교적 짧아서 육안상으로 변화를 가져오기에 시간이 부족했거나 혹은 실험 동물의 척추간격이 협소하여 생기는 측정상의 오차도 연관이 있었을 것으로 생각한다.

이러한 제한점이 있었지만 이번 연구는 성장호르몬 자체를 직접 투여하였으며, 투여 방법에 따라 척추 추간판의 조직학적 변화를 알아보는 최초의 연구였다는 것에 의의를 가진다.

인위적으로 퇴행성 변화를 유발한 가토모델의 추간판에 직접 성장호르몬을 투여한 경우와 전신적 투여한 경우를 투여하지 않은 군과 비교하여 추간판의 조직학적 변화 및 간격 변화를 알아보았다. 연구 결과, 단지 성장호르몬을 피하 투여한 군에서만 통계적으로 의미 있는 섬유륜의 구조적 파괴와 낭성 변화, 섬유층의 증식과 같은 정도에서 중등도의 퇴행성 변화가 없었다. 이러한 결과는 성장호르몬이 추간판의 퇴행성 변화를 지연시키거나 회복시키는 데 영향을 주었음을 나타낸다.

성장호르몬을 투여한 군이 투여하지 않은 군보다 퇴행성 변화의 정도가 심하지 않았고, 특히 전신적 투여 군에서 국소적으로 투여한 군보다 추간판의 섬유륜에서 퇴행성 변화가 경한 상태를 보였다. 이것은 아마도 국소적으로 투여하는 과정에서 물리적 손상이 생겼으며, 이로 인한 변화를 배제 할 수 없을 것이다. 그리고 실험군의 수가 각각 5마리씩으로 통계적으로 의미 있는 차이를 알아보기에는 개체 수가 너무나도 적었다.

향후 통계적으로 힘을 가질 수 있는 충분한 개체 수를 확보하여 성장호르몬의 투여 용량, 방법, 기간에 따른 효과와 퇴행성 변화와 관련된 기전을 밝히는 다양한 연구들이 필요할 것이다.

참고문헌

1. Buckwalter JA. Aging and degeneration of the human intervertebral disc. *Spine* 1995;20:1307-14.
2. Nishida K, Kang JD, Gilbertson LG, Moon SH, Suh JK, Vogt MT, et al. Modulation of the biologic activity of the rabbit intervertebral disc by gene therapy: an in vivo study of adenovirus-mediated transfer of the human transforming growth factor beta 1 encoding gene. *Spine* 1999;24:2419-25.
3. Lee CK. Accelerated degeneration of the segment adjacent to a lumbar fusion. *Spine* 1988;13:375-83.
4. Fischgrund JS, Montgomery DM. Diagnosis and treatment of discogenic low back pain. *Orthop Rev* 1993;22:311-8.
5. Saal JA. Natural history and nonoperative treatment of lumbar disc herniation. *Spine* 1996;21:2-9.
6. Goldsprink DF, Goldberg AL. Influence of pituitary growth hormone on DNA synthesis in rat tissue. *Am J Physiol* 1975; 228:301-7.
7. Bail H, Klein P, Kolbeck S, Krummrey G, Weiler A, Schmidmaier G, et al. Systemic application of growth hormone enhances the early healing phase of osteochondral defects-a preliminary study in micropigs. *Bone* 2003;32:457-67.
8. Okuda S, Mvouli A, Ariqa K, Nakase T, Yonenobu K, Yoshikawa H. Mechanisms of age-related decline in insulin-like growth factor-I dependent proteoglycan synthesis in rat intervertebral disc cells. *Spine* 2001;26:2421-6.
9. Lu DS, Shono Y, Oda I, Abumi K, Kaneda K. Effects of chondroitinase ABC and chymopapain on spinal motion segment biomechanics: an in vivo biomechanical, radiologic, and histologic canine study. *Spine* 1997;22:1828-34.
10. Berlemann U, Gries NC, Moore RJ. The relationship between height, shape and histological changes in early degeneration of the lower lumbar discs. *Eur Spine J* 1998;7:212-7.
11. Colombini A. Pathophysiology of the human intervertebral disc. *Int J Biochem Cell Biol* 2008;40:837-42.
12. Im JT, Jeon BC, Lee HD. Chondroitinase ABC chemonucleolysis on normal rabbit's lumbar discs. *J Korean Neurosurg Soc* 1999;28:1683-91.
13. Kim SK, Yoon ST, Li J, Park JS, Hutton WC. Disc degeneration in the rabbit: a biochemical and radiological comparison between four disc injury models. *Spine* 2004;30:33-7.
14. Chelberg MK, Banks GM, Geiger DF. Identification of heterogeneous cell populations in normal human intervertebral disc. *J Anat* 1995;186:43-53.

15. Gruber HE, Norton HJ, Hanley EN Jr. Anti-apoptotic effects of IGF-I and PDGF on human intervertebral disc cells in vitro. *Spine* 2000;25:2153-7.
16. Osada R, Ohshima H, Ishihara H. Autocrine/paracrine mechanism of insulin-like growth factor-I secretion, and the effect of insulin-like growth factor-I on proteoglycan synthesis in bovine intervertebral discs. *J Orthop Res* 1996;14:690-9.
17. Lindahl A, Nilsson A, Isaksson OG. Effects of growth hormone and insulin-like growth factor-I on colony formation of rabbit epiphyseal chondrocytes at different stages of maturation. *J Endocrinol* 1987;115:263-71.
18. Hunziker EB, Wagner J, Zapf J. Differential effects of insulin-like growth factor I and growth hormone on developmental stages of rat growth plate chondrocytes in vivo. *J Clin Invest* 1994;93:1078-83.
19. Shin'ya O, Akira M, Kenta A. Mechanisms of age-related decline in insulin-like growth factor-I dependent proteoglycan synthesis in rat intervertebral disc cells. *Spine* 2001;26(22):2421-6.
20. MiZ, Ghivizzani SC, Lechman ER. Adenovirus-mediated gene transfer of insulin-like growth factor-I stimulates proteoglycan synthesis in rabbit joints. *Arthritis Rheum* 2000;43:2563-70.
21. Andrew JLW, David SB, Jeffrey CL. In vivo growth factor treatment of degenerated intervertebral discs. *Spine* 2004;29(2): 156-63.
22. HY Ko, MY Sol, YB Shin, JH Park. Histological Changes of the Intervertebral Disc with Intradiscal Steroid Injection. *J of Korean Acad of Rehab Med* 2000;24:175-8.
23. Zhao CQ. Programmed cell death in intervertebral disc degeneration. *Apoptosis* 2006;11(12):2079-88.
24. Helen EG, James NH, Edward NH Jr. Anti-apoptotic effects of IGF-I and PDGF on human intervertebral disc cells in vitro. *Spine* 2000;25(17):2153-7.
25. Isgaard J. Expression and regulation of IGF-I in cartilage and skeletal muscle. *Growth Regul* 1992;2:16-22.
26. Ohlsson C, Nilsson A, Isaksson O, Lindahl A. Growth hormone induces multiplication of the slowly cycling germinal cells of the rat tibial growth plate(epiphyseal plate). *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:9826-30.
27. Ernst BH, Jeannine W, Jurgen Z. Differential effects of insulin-like growth factor I and growth hormone on developmental stages of rat growth plate chondrocytes in vivo. *J Clin Invest* 1994;93:1078-86.
28. Zhou H. A new in vivo animal model to create intervertebral disc degeneration characterized by MRI, radiography, CT/discogram, biochemistry, and histology. *Spine* 2007;32:864-72.