

에티드로네이트가 흰쥐의 골 및 연부 조직에 미치는 영향

이화여자대학교 의과대학 재활의학교실, ¹병리학교실

한수정 · 윤태식 · 이시내¹ · 허 윤 · 김정연 · 이경환

The Effect of Etidronate Disodium on Rat's Bone and Soft Tissue

Soo Jeong Han, M.D., Tae-Sik Yoon, M.D., Shi Nae Lee, M.D.¹, Yun Heo, M.D., Jung Yeun Kim, M.D. and Kyung Whan Lee, M.D.

Departments of Rehabilitation Medicine, ¹Pathology, Ewha Womans University College of Medicine

Objective: To evaluate the effects of etidronate disodium on bone and soft tissue, especially on bone mineral density, and mucosal changes of the aorta and esophagus.

Method: Male Sprague-Dawley rats were randomly divided into 2 separate groups: one with etidronate disodium and one without etidronate disodium. Bone mineral density (BMD) in lumbar vertebrae, femur, and a simple X-ray of the whole body were obtained. The abdominal aorta and esophagus were assessed histopathologically in post treatment.

Results: In post treatment for 12 weeks, the extent of decrease in BMD of the group with etidronate disodium was less than that of the group without etidronate disodium ($p <$

0.05). There was no evidence of aorta and heart valve calcification in the simple X-ray, nor was there intima-media thickening, atheroma formation and calcification in aorta and esophageal irritation findings in pathologic examinations in both groups.

Conclusion: The results suggested that etidronate disodium had an inhibitory effect on bone mineral loss and had the esophageal tolerability and safety, but no difference in aorta calcification and antiarthrogenic effects, including aorta wall thickness in this study. (**J Korean Acad Rehab Med 2006; 30: 496-501**)

Key Words: Etidronate disodium, Bone mineral density, Aorta, Esophagus

서 론

골다공증은 고령화되어 가는 우리 사회의 중요한 의료 문제 중 하나로, 이의 적절한 관리와 예방 및 치료를 위한 많은 연구들이 이루어지고 있다.

골다공증 치료약제들은 크게 골 형성을 촉진시키는 약제와 골 흡수를 차단시키는 약제로 분류되는데, 골 흡수를 억제하는 약제들 중 특히 비스포스포네이트(bisphosphonates)는 최근 부작용이 적고 효능이 개선된 제제들이 개발됨에 따라 골다공증의 치료제로서 그 범위가 확대되고 있다.

비스포스포네이트는 두 개의 인산 잔여기(phosphate residues)가 탄소 원소에 결합되어서 “P-C-P” 구조를 이루며, 이 구조는 화학적으로 안정되어 산이나 가수분해효소에 잘 견디는 특성이 있어 쉽게 대사가 되지 않기 때문에, 체내에서 변화 없이 흡수되고, 저장되고 분비된다.^{7,8,18,20)}

비스포스포네이트는 골흡수 억제 기능이 있어 골다공증

의 예방과 치료에 사용되는 반면, 고용량을 투여할 경우 골화 및 골 교체율을 억제하여 신경계 손상 후 발생하는 이소성 골화증의 예방과 치료, 파제트병의 치료 및 과칼슘혈증의 치료 등에 사용된다.^{1,2,6,18,21)} 그러나 연부조직 석회화를 억제할 정도의 용량이면 뼈나 연골과 같은 정상 석회화 조직이나 고용량의 경우 상아질(dentine), 법랑질(enamel) 그리고 백악질(cementum)의 무기질 침착(mineralization)을 방해할 수도 있다고 하므로 사용에 주의할 기울여야 한다.⁵⁾

여러 연구에서 에티드로네이트(etidronate), 파미드로네이트(pamidronate) 그리고 클로드로네이트(clodronate)가 혈청 콜레스테롤이나 지방윤곽(profile)에 영향을 주지 않으면서도 동맥경화증 발생을 억제한다고 하였고,^{14,15,19,26,27)} 특히 이나트륨에티드로네이트는 인간의 경동맥 내막-중막 두꺼워짐(intima-media thickening)을 억제한다고 하였다.¹³⁾

일반적으로 약이 점막과 오랫동안 접촉하거나, 약과 산성인 위 내용물의 역류 등 여러 가지 원인에 의해 식도 손상이 생길 수 있는데, 경도의 식도 손상에서는 해면층(stratum spongiosum)에 다발성의 국소 공포(multifocal vacuolation)를 형성하는 소견을 보이며, 심한 식도 손상인 경우 궤양 형성과 심각한 궤양성 식도염으로 나타날 수 있다.¹⁷⁾

이전의 많은 연구들이 이나트륨에티드로네이트를 주기적으로 사용한 후 골밀도의 변화만을 주로 측정하였는데,

접수일: 2006년 4월 4일, 게재승인일: 2006년 8월 17일

교신저자: 허 윤, 서울시 양천구 목동 911-1

☎ 158-710, 이대목동병원 재활의학과

Tel: 02-2650-6020, Fax: 02-2650-5146

E-mail: 5smartbeli@medimail.co.kr

저자들은 상대적 고용량의 이나트롬에티드로네이트를 비교적 장기간 지속적으로 사용한 후 골량의 변화와 연부 조직에 미치는 영향을 알아보고자 하였다. 또한, 성장하고 있는 쥐에서도 성장기 인간과 유사한 생체기전으로 골량의 변화가 일어남을⁹⁾ 감안하여, 성장한 흰쥐를 이용한 연령 증가에 따른 골밀도 변화와 상대적 고용량의 이나트롬에티드로네이트를 약 3개월간 지속적으로 투여한 후의 골밀도 변화를 측정하여 약물의 골흡수 억제효과와 골화 억제 효과를 관찰하였고, 복부 대동맥과 식도의 병리조직학적 소견을 통해 약물의 혈관계와 위장관계의 연부조직에 미치는 효과를 관찰하였다.

연구대상 및 방법

1) 연구대상

생후 34주된 18마리의 Sprague-Dawley종 흰쥐 수컷을 대상으로 하였고, 쥐들의 무게는 590~770 g이었다.

쥐들의 사육은 일정한 온도(24~26°C) 및 습도(약 60%)의 가로 26 cm, 세로 42 cm, 높이 18 cm의 우리에서 이루어졌고, 사육기간 중 물과 사료는 무제한으로 공급하였으며, 사료는 1.2% 칼슘과 0.62% 인산염이 함유된 퓨리나사료(퓨리나 코리아, 대한민국)를 먹였고 12시간 수면-각성 주기를 일정하게 유도하였다.

2) 방법

쥐들을 9마리씩 두 군으로 나누어 각각 실험군과 대조군으로 정하였다. 실험군은 다이놀 정(etidronate disodium)(초당 약품, 대한민국)을 물에 희석하여 일일 수분 섭취량인 50~70 ml에 20 mg/kg/day로 12주 동안 투여하였고 대조군은 물만 섭취하도록 하였으며 매 1주마다 체중의 변화를 측정하였다. 이전의 많은 연구들이 식염수에 섞어 피하 주사하는 방법을 이용하여 이나트롬에티드로네이트 효과를 관찰한 것과 다르게, 이번 연구에서는 사람의 경구 투여에 준한 방법을 사용하였고, 약 투여 기간 동안 매일 섭취량을 확인하였다.

그리고 전신 방사선 전후 및 측면 촬영으로 골연화증, 동맥이나 심장 판막부위등에 석회화 유무를 알아보았고 골밀도 검사를 시행하여 골밀도를 측정하였다. 흰쥐를 18 : 5 비율의 Ketalar[®] (ketamine 50 mg/ml)와 Rompun[®] (xylazine 20 mg/ml)을 0.23 ml/100 gm로 제조하여 복강 내 주사하여 마취하였고, 골밀도 측정은 이중에너지 방사선 흡수계(GE Healthcare, Lunar Prodigy, Milwaukee, USA)를 이용하여 대퇴골, 장골, 치골 및 요천추에서 시행하였다. 흰쥐의 종성장이 대부분 6개월까지는 활발하게 일어난 후 12개월쯤이면 거의 일어나지 않는다고 하여, 성장에 따른 골밀도의 변화를 관찰하기 위해 생후 34주, 생후 40주(9개월)와 생후 52주(12개월)에 전신 전후 및 측면 방사선 촬영 및 골밀도 검사

를 실시하였다.

또한 총 18주간의 연구를 종료할 시점에 복부 대동맥 및 식도의 해부병리학적 검사를 시행하였는데, 복부 대동맥에서는 석회화 유무, 내막-중막 두께의 변화 및 죽상의 형성 등을 관찰하였고, 식도에서는 궤양 유무를 보기 위해 상피세포의 손실이나 염증세포 침윤 등을 관찰하였다. 방법은 쥐를 희생시킨 후 대동맥 및 식도를 적출하고, 외과적으로 절제된 조직은 육안소견을 관찰 기록한 후, 10% 완충 포르말린 용액에 12~24시간 고정하였다. 고정된 조직은 통상적인 표본제작방법에 의거하여 파라핀 포매하고 4 μm로 박절하여 헤마톡실린-에오신(H&E) 염색한 후 광학현미경 및 전자현미경(microscope BX 51, Olympus, Tokyo, Japan)으로 관찰하였다. 혈관 두께는 광학현미경 및 전자현미경 영상 분석 프로그램인 analySIS[®] (Soft Imaging System, Münster, Germany)을 이용하여 각각 한 혈관에서 모양이 잘 유지된 3부위를 측정하여 평균값으로 산정하였다.

통계분석은 SPSS 11.0 for windows를 이용하였다. 약물 투여 6주 전(생후 34주)과 투여 직전(생후 40주), 투여 12주 후(생후 52주)의 골밀도 및 체중의 변화 분석은 Wilcoxon signed ranks test를 이용하였고, 각 시기별 실험군과 대조군의 골밀도, 체중 및 혈관 두께의 비교 분석은 Mann-Whitney test로 분석하였으며, 통계적 유의 수준은 p값이 0.05 미만인 경우로 하였다.

결 과

1) 체중 변화

쥐의 체중은 실험군/대조군에서 각각 약물 투여 6주 전(생후 34주)에 677 g/ 682 g, 약물 투여 직전(생후 40주)에 707 g/ 703 g, 약물 투여 12주 후(생후 52주)에 767 g/ 773 g으로, 두 군 모두에서 약물 투여 6주 전과 약물 투여 직전, 약물 투여 직전과 약물 투여 12주 후, 약물 투여 6주 전과 약물 투여 12주 후, 유의한 체중 증가를 보였다(p<0.05). 각 시기

Table 1. Changes of Body Weight

	Experimental group	Control group
Initial ¹⁾	672.22±52.033	681.56±62.36
Baseline ²⁾	706.78±68.346*	702.67±64.428*
Final ³⁾	765.56±68.394 [†]	773.33±97.468 [†]

Values are mean±S.D. (g)

1. Initial: 6 weeks before drug administration, 2. Baseline: Just before the day of drug administration, 3. Final: 12 weeks after drug administration

*p<0.05 compared baseline and initial in both groups by Wilcoxon signed ranks test, [†]p<0.05 compared final and baseline in both groups by Wilcoxon signed ranks test

의 실험군과 대조군 간의 체중은 통계학적으로 유의한 차이가 없었다($p > 0.05$)(Table 1).

2) 방사선학적 변화

전신 전후 및 측면 방사선 촬영 결과 약물 투여 전후에 실험군 및 대조군 모두에서 골연화증이나 동맥 및 심장판

Table 2. Changes of Bone Mineral Density

	Experimental group	Control group
Initial ¹⁾	0.40±0.03	0.38±0.02
Baseline ²⁾	0.42±0.04*	0.42±0.04*
Final ³⁾	0.31±0.04† †	0.28±0.02†

Values are mean±S.D. (g/cm²)

1. Initial: 6 weeks before drug administration, 2. Baseline: Just before day of drug administration, 3. Final: 12 weeks after drug administration

* $p < 0.05$ compared baseline and initial in both groups by Wilcoxon signed ranks test, † $p < 0.05$ compared final and baseline in both groups by Wilcoxon signed ranks test, ‡ $p < 0.05$ compared experimental and control group by Mann-Whitney test

막 부위 석회화 등의 이상 소견을 보이지 않았다.

골밀도 측정 결과 실험군 및 대조군의 골밀도는 각각 약물 투여 6주 전(생후 34주)에 0.40 g/cm²/ 0.38 g/cm², 약물 투여 직전(생후 40주)에 0.42 g/cm²/ 0.42 g/cm², 약물 투여 12주 후(생후 52주)에 0.31 g/cm²/ 0.28 g/cm²로, 각 시기 간의 골밀도 분석 결과, 약물 투여 6주 전에 비해 약물 투여 직전에 실험군 및 대조군 골밀도는 모두 유의하게 증가하였고($p < 0.05$), 약물 투여 직전에 비해 약물 투여 12주 후에 두 군 모두 골밀도의 유의한 감소를 보였다($p < 0.05$).

실험군과 대조군 간의 골밀도를 비교하였을 때 모든 시점에서 실험군의 골밀도가 높았으나, 약물 투여 6주 전과 약물 투여 직전에는 통계학적으로 유의하지 않았고($p > 0.05$), 약물 투여 12주 후의 골밀도는 실험군의 골밀도가 통계학적으로 유의하게 높았다($p < 0.05$)(Table 2).

3) 병리 조직학적 결과

혈관에서의 항동맥경화 및 항석회화 작용의 유무를 관찰하였을 때, 실험군 및 대조군의 복부 대동맥 내막-중막의 두께는 각각 140.19±4.81 μm, 137.92±2.24 μm로 실험군에서 약간 더 두꺼웠으나 통계학적으로 의미 있는 차이를 보이지 않았고($p > 0.05$), 두 군 모두 죽상 형성 및 석회화 등은

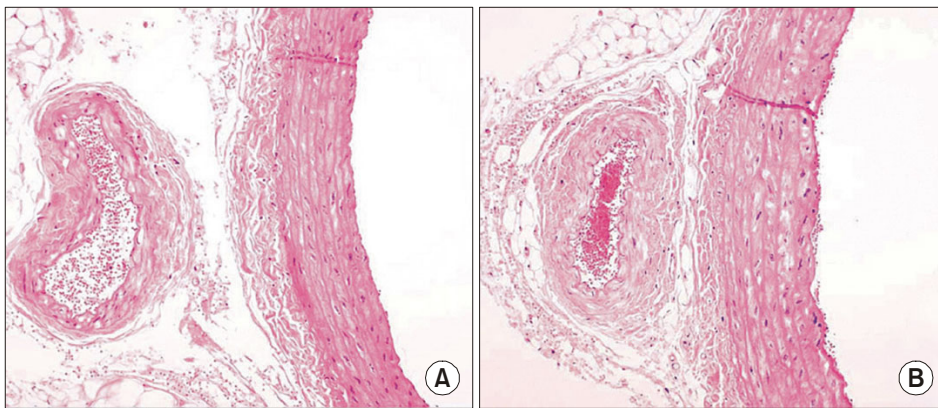


Fig. 1. Histopathologic findings of aorta didn't show any abnormal findings, such as intima-media thickening, calcification and atheroma formation in both control (A) and experimental (B) groups (H&E stain, ×10).

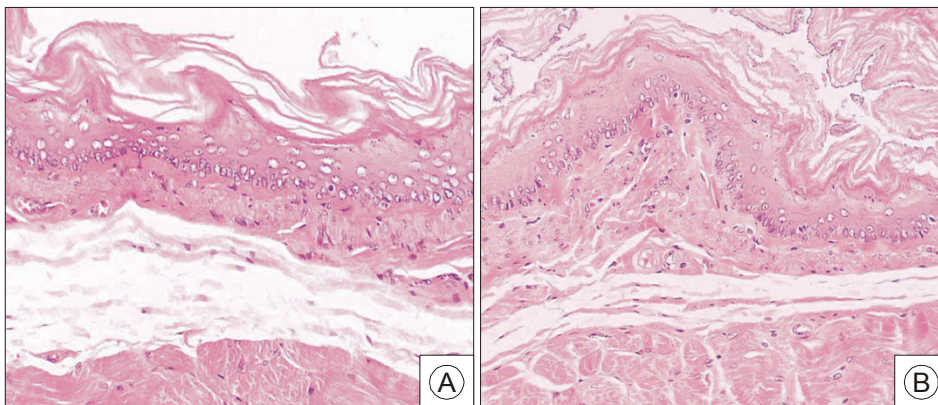


Fig. 2. Histopathologic findings of esophagus did not show any esophageal irritation findings, such as loss of epithelium, marked inflammatory cellular infiltration on the mucosa and in the submucosa and ulcer formation in both control (A) and experimental (B) groups (H&E stain, ×20).

관찰되지 않았다(Fig. 1).

식도에서의 궤양 유무를 관찰하였을 때에도 실험군 및 대조군 모두 식도 점막이나 점막하의 상피세포 손실이나 염증 세포 침윤 등은 관찰되지 않았다(Fig. 2).

고 찰

인간의 뼈는 일생을 두고 지속적으로 재형성되는 활발한 대사 조직으로, 파골세포에 의한 골 흡수와 조골세포에 의한 골 형성이 결합되어 반복적으로 대사되고 있으며, 이러한 현상이 균형을 이루어 뼈의 재형성이 이루어진다. 그리하여 25~35세까지는 골밀도가 최고치에 이르며 골 흡수보다 골 형성이 많은 쪽으로 평형을 이룬다. 그러나 폐경기 이후부터는 여성호르몬 결핍으로 인하여 골 전환율이 급격히 증가함으로써, 평형을 유지하던 골 흡수와 골 형성이 골 흡수 쪽으로 치우쳐 급격한 골 소실이 초래된다. 쥐에서도 유사한 과정이 일어나는데 성장하고 있는 쥐에서는 성장기 인간과 같은 생체학적 기전으로 골량이 증가하여,⁹⁾ 종 성장(longitudinal growth)하면서 피질 골에 해면질이 증가하고 길이가 길어지며, 모형 이동(modeling drifts)에 의해 피질 골이 커지고 망상 골이 두꺼워지지만, 나이드 쥐에서는 종 성장이 거의 없거나 멈추게 된다.

Sprague-Dawley 흰쥐 암컷의 경우 경골 근위부 선형 성장(linear growth)이 6개월까지 빠르게 일어나다가 그 후 점점 느려져 12개월경에는 거의 일어나지 않다가 18개월에 멈추게 되며, 특히 요추의 종 성장은 생후 8개월 정도에 거의 감지할 수 없을 정도라고 한다. 이런 결과들을 종합해보면 나이드 쥐에서의 골 변화도 인간 성인에서와 같은 생체 기전을 가져 같은 형태의 골 소실이 일어남을 알 수 있으며, 노화, 부동 그리고 여성에서의 에스트로겐 결핍에 관련된 골 감소가 인간과 거의 유사하게 일어남을 알 수 있다.⁸⁾ 또한 에스트로겐과 에티드로네이트 등이 난소절제술이나 부동에 의한 골 감소를 지연시키는 효과가 인간이나 쥐에서 거의 같고, 갑상선, 부갑상선 호르몬, 및 칼시토닌(calcitonin)이 골량에 미치는 영향 또한 인간과 쥐에서 거의 같다고 한다.^{9,12)}

본 연구에서는 상대적 고용량의 에티드로네이트를 12주 동안 지속적으로 사용하였을 때 실험군 및 대조군 모두에서 생후 약 9개월(생후 40주)까지는 골밀도가 증가하는 양상을 보였고, 약물 투여 종료 시점인 12개월경(생후 52주)에는 골밀도가 감소된 소견을 보였으나, 실험군에서 덜 감소된 소견을 보였다. 생후 9개월까지 관찰된 골밀도의 증가 양상은 지속적인 성장 과정에 의한 것으로 설명할 수 있다. 또한 생후 12개월에 이르러 골밀도가 감소한 원인은 두 가지 이유를 고려해볼 수 있는데, 먼저 인간에서의 노화와 같은 과정에 의한 결과로 여겨지며, 둘째로 쥐의 우리가 가로 26 cm, 세로 42 cm, 높이 18 cm로 작았고 쥐의 신장은 평균

25 cm 정도로 커서 쥐의 활동량이 적어서 나타나는 부동에 의한 영향을 고려해 볼 수 있다. 그러나 골밀도의 감소 정도가 대조군에 비해 실험군에서 통계학적으로 유의하게 적었고, 상대적 고용량의 에티드로네이트를 12주 동안 지속적으로 투여한 실험군에서도 대조군에서와 같이 골연화증 등의 이상 소견은 관찰되지 않아 상대적 고용량의 에티드로네이트를 지속적으로 사용하는 것이 골다공증의 예방 및 치료에 긍정적인 영향을 줄 수 있음을 알 수 있었다.

비스포스포네이트는 골 흡수를 억제하는 작용 이외에도 항석회화 및 항동맥경화 작용이 있음이 보고된 바 있는데, 고콜레스테롤 식이를 해오던 토끼에게 8주 동안 에티드로네이트를 20~40 mg/kg/day로 먹었을 때 석회화된 섬유성 지방 병소가 없어졌고,¹⁵⁾ 에티드로네이트를 40~120 mg/kg/day로 2년 동안 원숭이에게 먹었을 때 음식에 의해 발생하는 동맥경화를 감소시킨다는 보고가 있었으며,¹⁴⁾ 또한 돼지에게 5개월 동안 에티드로네이트를 20 mg/kg/day로 주었더니 죽종(atheroma) 내에서 지방이 풍부한 피사 조직이 감소한 소견을 관찰할 수 있었다고 하였다.⁴⁾ 비스포스포네이트는 쥐와 사람에서 정상 또는 경화된 대동맥에 축적된다고 하였고,^{24,25)} 쥐의 동맥에서 평활근 긴장도에 영향을 줄 수도 있다고 하였다.²⁵⁾ 자연적으로 고혈압이 발생한 쥐에서 혈관 평활근 세포가 과성장하였으며, 세포 성장률이 높았고, 비정상적인 접촉 억제, 그리고 세포 주기에서 S-phase로 빨리 들어가는 것을 관찰할 수 있었다고 보고하였다.^{10,11)} 에티드로네이트는 자연적으로 고혈압이 발생한 쥐에서 혈관 평활근 세포의 과성장을 억제하여 항동맥경화 효과를 보인다고 하였다.²²⁾ Ylitalo 등²⁴⁾은 혈관 평활근 세포의 증식과 합성 표현형(synthetic phenotype)으로의 변화가 동맥경화 및 새로운 내막의 형성을 일으킨다고 하였는데, 자연적으로 고혈압이 유발된 쥐에서 에티드로네이트는 합성 표현형에서 수축형(contractile phenotype)으로 변화시켜, 혈관 평활근 세포의 과성장을 억제한다고 하였다. 클로드로네이트, 에티드로네이트 그리고 파미드로네이트가 주로 혈관 평활근 세포와 기질 섬유아세포(matrix fibroblast)가 풍부한 동맥의 중막과 외막(adventia)에 축적되어 항동맥경화 효과를 갖는다고 한다. 혈관 평활근 세포를 억제하면 주위의 기질 섬유아세포의 활성화가 억제되고, 교원질 형성이 감소되어 항동맥경화 효과를 갖는다. Bevilacqua 등³⁾은 동맥경화의 예방 기전으로 동맥 석회화와 지방 축적을 억제하거나, 저용량-콜레스테롤(LDL-cholesterol)을 분해시키거나, 포말 세포(foam cell)형성을 감소시킴으로써 동맥경화증을 예방할 수 있다고 하였다. 비스포스포네이트는 콜레스테롤 합성에 관여하는 여러 효소를 억제하고, 죽상 병변에서 대식세포를 억제하는 데 관여한다.

본 연구에서는 연구 종료 후 비교했을 때 실험군에서 혈관 두께가 더 두꺼웠으나 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았고, 실험군 및 비교군에서 모두 석회화된 섬유성

지방 병소 및 죽상 형성 등의 동맥 경화를 나타내는 소견은 보이지 않았다. 그래서 이나트륨에티드로네이트의 항동맥 경화 및 항석회화 작용을 정확히 평가할 수는 없었으나, 추후 Daoud 등⁴⁾이 사용한 복부 대동맥에 풍선 삽관으로 복부 대동맥에 손상을 주고 고콜레스테롤-고지방 식이를 주는 등의 인위적 동맥경화 유발 조작 등을 고려한 접근법이 추가된다면 그 효과 입증에 도움이 될 것으로 생각한다.

비스포스포네이트 사용 시 위장관계 부작용이 나타날 수 있는데, 인간에서는 파제트병을 치료한 환자의 약 20~30%에서 나타난다고 한다.¹⁷⁾ 에티드로네이트는 비교적 위장관계에 합병증이 적고 부작용으로는 소화불량, 설사, 혈청 인산염의 증가 및 구루병 증후군 등이 알려져 있지만 임상적으로 크게 문제되지 않는다고 한다. Miller 등¹⁶⁾이 골다공증 환자에게 7년 동안 치료한 후 비교군과 비교하였더니 별 차이가 없었다고 하며, 비스테로이드성소염제, 아스피린 또는 스테로이드제제와 주기적인 에티드로네이트를 병용 투여했을 때에도 상부위장관계 질환의 유병률에는 별 차이가 없다고 하였다.²³⁾ Peter 등¹⁷⁾에 의하면 약이 점막과 오랫동안 접촉하거나, 약과 산성인 위내용물의 역류, 그리고 산성 환경으로부터 이미 존재하는 식도 손상 등 여러 가지 원인에 의해 식도 손상이 생길 수 있는데, 경도의 식도 손상은 해면층에 다발성의 국소공포(multifocal vacuolation)를 형성하는 것이며, 심한 식도손상인 경우 궤양 형성과 심각한 궤양성 식도염으로 나타날 수 있다고 한다.

본 연구에서는 실험군 및 대조군 모두에서 식도 자극 소견은 보이지 않았는데, 이는 이나트륨에티드로네이트가 위장관계 부작용이 적어서 그럴 수도 있지만, 약물을 물에 녹여 비교적 소량씩 여러 번에 걸쳐 삼키게 하여 식도 손상이 생기지 않은 것으로 생각한다.

결 론

저자들은 이나트륨에티드로네이트가 골량 및 연부 조직에 미치는 영향을 관찰한 결과, 이나트륨에티드로네이트를 비교적 장기간 고용량으로 투여해도 골다공증의 예방에 효과가 있을 수 있음을 알 수 있었으나, 전체적으로 보면 실험군 및 비교군에서 모두 골밀도가 유의하게 감소한 소견을 보여 골다공증을 치료할 때, 약물뿐만 아니라 활동 제한 등 골밀도에 영향을 줄 수 있는 다른 인자 등도 고려해야 할 것으로 생각한다.

단순 전신방사선 촬영이나 조직학적 소견에서 심장이나 복부 대동맥 석회화 및 동맥경화를 의심할 만한 소견은 이나트륨에티드로네이트 투여군과 비교군에서 모두 나타나지 않았는데, 이후의 연구에서는 인위적으로 석회화나 동맥경화를 유발시키거나, 장기 추적 관찰하는 등의 방법을 고려해 보아야겠다. 또한 위장관계 합병증이 적음을 알 수 있었으나 식도 외에, 위 등 다른 위장관계에서의 연구도 고

려해 볼 수 있을 것이다.

참 고 문 헌

- 1) Banovac K: The effect of etidronate on late development of heterotopic ossification after spinal cord injury. *J Spinal Cord Med* 2000; 23: 40-44
- 2) Banovac K, Gonzalez F: Evaluation and management of heterotopic ossification in patients with spinal cord injury. *Spinal Cord* 1997; 35: 158-162
- 3) Bevilacqua M, Dominguez LJ, Rosini S, Barbagallo M: Bisphosphonates and atherosclerosis: why? *Lupus* 2005; 14: 773-779
- 4) Daoud AS, Frank AS, Jarmolych J, Fritz KE: The effect of ethane-1-hydroxy-1,1-diphosphonate (EHDP) on necrosis of atherosclerotic lesions. *Atherosclerosis* 1987; 67: 41-48
- 5) Fleisch H: Bisphosphonates: Mechanisms of action. *Endocr Rev* 1998; 19: 80-100
- 6) Fleisch H: Bisphosphonates. Pharmacology and use in the treatment of tumor-induced hypercalcaemic and metastatic bone disease. *Drugs* 1991; 42: 919-944
- 7) Fleisch H: Bisphosphonates--history and experimental basis. *Bone* 1987; 8(Suppl 1): S23-28
- 8) Fleisch HA: Bisphosphonates: preclinical aspects and use in osteoporosis. *Ann Med* 1997; 29: 55-62
- 9) Frost HM, Jee WS: On the rat model of human osteopenias and osteoporoses. *Bone Mineral* 1992; 18: 227-236
- 10) Fukuda N: Molecular mechanisms of the exaggerated growth of vascular smooth muscle cells in hypertension. *J Atheroscler Thromb* 1997; 4: 65-72
- 11) Hadrava V, Tremblay J, Hamet P: Abnormalities in growth characteristics of aortic smooth muscle cells in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1989; 13: 589-597
- 12) Kalu DN: The ovariectomized rat model of postmenopausal bone loss. *Bone Mineral* 1991; 15: 175-191
- 13) Koshiyama H, Nakamura Y, Tanaka S, Minamikawa J: Decrease in carotid intima-media thickness after 1-year therapy with etidronate for osteopenia associated with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2793-2796
- 14) Kramsch DM, Aspen AJ, Rozler LJ: Atherosclerosis: Prevention by agents not affecting abnormal levels of blood lipids. *Science* 1981; 213: 1511-1512
- 15) Kramsch DM, Chan CT: The effect of agents interfering with soft tissue calcification and cell proliferation on calcific fibrous-fatty plaques in rabbits. *Circ Res* 1978; 42: 562-571
- 16) Miller PD, Watts NB, Licata HA, Harris ST, Genant HK, Wasnich RD, Ross PD, Jackson RD, Hoseyni MS, Schoenfeld SL, et al: Cyclical etidronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis: efficacy and safety after seven years of treatment. *Am J Med* 1997; 103: 468-476
- 17) Peter CP, Handt LK, Smith SM: Esophageal irritation due to alendronate sodium tablets possible mechanisms. *Dig Dis Sci*

- 1998; 43: 1998-2002
- 18) Rodan GA, Fleisch HA: Bisphosphonates: mechanisms of action. *J Clin Invest* 1996; 97: 2692-2696
- 19) Rosenblum IY, Flora L, Eisenstein R: The effect of disodium ethane-1-hydroxy-1,1-diphosphonate (EHDP) on a rabbit model of athero-arteriosclerosis. *Atherosclerosis* 1975; 22: 411-424
- 20) Russell RG, Croucher PI, Rogers MJ: Bisphosphonates: pharmacology, mechanisms of action and clinical uses. *Osteoporosis Int* 1999; 9: S66-S80
- 21) Subbarao JV: Pseudoarthrosis in heterotopic ossification in spinal cord-injured patients. *Am J Phys Med Rehabil* 1990; 69: 88-90
- 22) Su JZ, Fukuda N, Kishioka H, Hu WY, Kanmatsuse K: Etidronate influences growth and phenotype of rat vascular smooth muscle cells. *Pharmacol Res* 2002; 46: 7-13
- 23) van Staa T, Abenhaim L, Cooper C: Upper gastrointestinal adverse events and cyclical etidronate. *Am J Med* 1997; 103: 462-467
- 24) Ylitalo R, Kalliovalkama J, Wu X, Kankaanranta H, Salenius JP, Sisto T, Lahteenmaki T, Ylitalo P, Porsti I: Accumulation of bisphosphonates in human artery and their effects on human and rat arterial function in vitro. *Pharmacol Toxicol* 1998; 83: 125-131
- 25) Ylitalo R, Monkkonen J, Urtti A, Ylitalo P: Accumulation of bisphosphonates in the aorta and some other tissues of healthy and atherosclerotic rabbits. *J Lab Clin Med* 1996; 127: 200-206
- 26) Ylitalo R, Oksala O, Yla-Herttuala S, Ylitalo P: Effects of clodronate (dichloromethylene bisphosphonate) on the development of experimental atherosclerosis in rabbits. *J Lab Clin Med* 1994; 123: 769-776
- 27) Zhu BQ, Sun YP, Sievers RE, Isenberg WM, Moorehead TJ, Parmley WW: Effects of etidronate and lovastatin on the regression of atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits. *Cardiology* 1994; 85: 370-377
-