

쥐의 슬관절에 Monosodium Iodoacetate로 유발한 골관절염의 Micro-CT 관절조영술적 분석¹

권 종 원 · 강 홍 식^{2,3} · 홍 성 환³

목적: 실험용 흰쥐의 슬관절에 monosodium iodoacetate(MIA)를 주입하여 만든 비외상성 관절연골연화성 관절염에 대한 micro-CT 관절조영술 소견을 알아보고자 하였다.

대상과 방법: 12마리의 실험용 흰쥐의 우측 슬관절에 MIA 0.5 mg을 주입하여 관절염을 유도하였고, 좌측 관절은 대조군으로 사용하였다. 8주 뒤 양측 슬관절에 micro-CT 관절조영술을 시행하여 횡단면, 시상면 그리고 관상면 영상을 얻었다. 슬개골 연골 두께, 경골-대퇴골 관절 간격, 경골의 연골하 골판 두께, 경골 근위 골단부 높이, 슬개골 가로 길이를 측정하였고, 골극 형성과 연골하골 흡수 여부를 판단하였다. 경골의 외측 골단부 연골하골에서 골소주 지표들을 얻었다. 각각의 결과가 좌우 관절 사이에 통계적으로 유의한 차이가 있는 지 살펴보았다.

결과: 슬개골 연골 두께는 관절염을 유도한 관절에서 두께가 감소하였고, 경골-대퇴골 관절 간격도 유의하게 감소하였다. 슬개골의 골극 형성이 현저하였고, 연골하골의 흡수가 보였다. 골소주 지표에서는 골소주 부피 및 골소주 두께가 감소하였다.

결론: 실험적으로 유발한 관절염 모델에서 micro-CT 관절조영술을 이용하여 관절연골의 두께가 감소한 모양을 확인하여 두께를 직접 측정할 수 있었고, 연골하 골판의 두께 변화, 골극 형성, 연골하골 흡수 등의 관절염 소견들을 관찰하고 골소주 지표를 정량적으로 평가할 수 있었다.

퇴행성 관절염은 연령, 성별, 인종, 골밀도, 호르몬, 영양, 유전과 같은 전신적 요인과 비만, 외상, 관절 이완, 근육 약화와 같은 국소적 요인이 관절염의 진행에 영향을 주는 위험 인자들이며(1), 노인 인구의 증가로 이환율이 높아져 사회적 비용이 느는 질환이다. 영상의학 분야에서는 고해상도 자기공명 영상과 micro-CT가 이용되면서 퇴행성 관절염의 조기 진단과 관절 변화의 병리에 대한 새로운 지식이 축적되고 있다.

퇴행성 관절염에 대한 이해와 치료 약제의 효능을 연구하기 위해서는 재현 가능한 표준화된 동물 모델이 필요하다. 실험적인 관절염 유발은 전방십자인대 절단술이나 반월판 연골 절제 방법을 이용한 수술적 방법(2)이 사용되었으나 관절염 모델을 만드는데 시간이 많이 소요되고 수술로 인한 염증반응, 수술 후 운동 장애 등 제한점이 있다. 따라서 비교적 짧은 시간에 원하는 정도의 관절염을 유발할 수 있는 모델이 필요하였다. 연골의 변성은 관절 내 연골 파괴를 일으키는 젤라틴분해효소(gelatinase), 아교질 분해효소(collagenase) 혹은

monosodium iodoacetate(MIA)의 관절 내 주입 방법 등을 통하여 유도할 수 있다(3-6).

MIA는 matrix metalloproteinase의 활성을 증가시키고 연골에서의 proteoglycan 합성을 억제하여 결과적으로 연골 세포의 괴사를 일으켜 퇴행성 관절염과 유사한 관절염을 유발한다(4). 이와 관련하여 쥐의 슬관절에 0.25-3 mg의 MIA를 주입 후 15-21일 후부터 관절염 변화를 관찰할 수 있고, 관절염의 진행 정도는 주입한 MIA 양과 관찰 기간에 비례하는 변화를 보인다는 연구결과가 있다(3-5). 따라서 MIA 주입 관절염 모델은 관절 내 소량의 약물을 1회 주입함으로써 비교적 빠르고 재현성이 높은 퇴행성 관절염을 유발하는 실험 모델이다.

Micro-CT는 조직검사 없이 3차원적인 골소주의 구조를 분석할 수 있는 장점이 있고 이를 이용하면 관절염에서 연골과 연골하골의 영상의학적 변화를 직접 관찰할 수 있다(7). 또한, 작은 실험동물의 관절에 대하여 관절조영술을 같이 시행함으로써 직접 관절연골의 두께의 측정이 가능하다(8). 하지만, 실험적으로 만든 관절염 모델에서 고해상도의 micro-CT 관절조영술을 이용하여 연골의 두께를 측정하고 손상 정도를 평가한 연구결과는 아직 보고되지 않았다.

본 연구에서는 쥐의 슬관절에 MIA를 주입하여 유발시킨 연

¹성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 영상의학과

²분당서울대학교병원 영상의학과

³서울대학교 의과대학 영상의학교실, 방사선의학연구소

이 논문은 2009년 12월 21일 접수하여 2010년 1월 26일에 채택되었음.

골연화성 관절염 모델에서 연골 손상과 관절염의 진행 정도 및 연골하골의 골소주 구조 변화를 micro-CT 관절조영술을 이용하여 알아보고자 하였다.

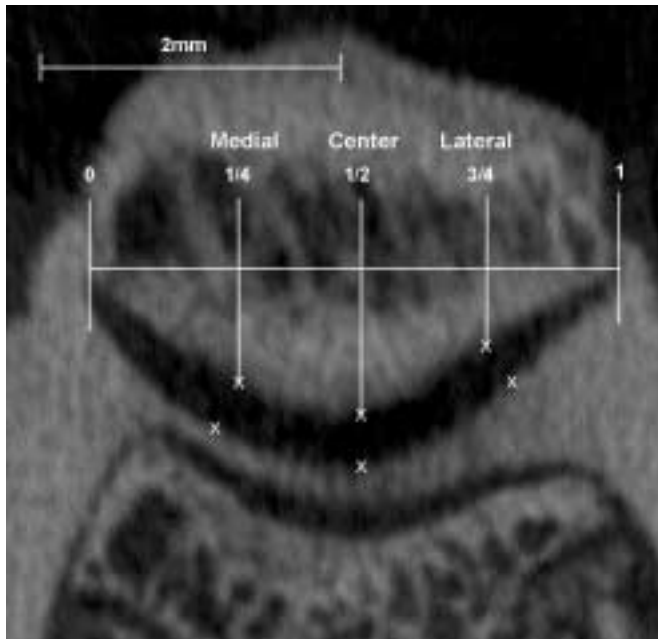
대상과 방법

실험동물과 관절염 유발 모델

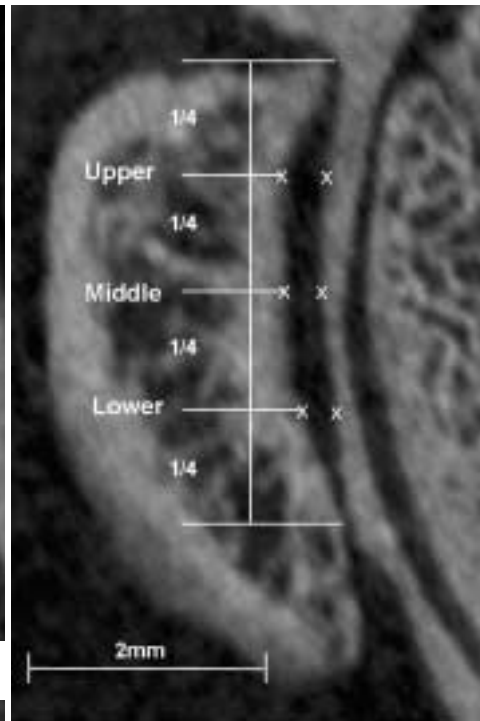
무게가 353 ± 48 g인 12마리의 실험용 Sprague-Dawley 흰쥐(Daehan Biolink Co., Eumseong, Korea)에서 우측 슬관절에 연골 연화성 관절염을 유도하였으며, 좌측 슬관절은 비교군으로 사용하였다. 모든 대상 실험쥐는 동물실험 연구소

내의 실험 쥐 전용 사육장내에서 온도 $20 \sim 24^{\circ}\text{C}$ 와 습도 $40 \sim 60\%$ 의 동일한 환경에 수용하고 실험동물용 고형사료(Purina: Nestle Purina PetCare Korea Ltd., Seoul, Korea)를 사육기간에 마음대로 섭취하도록 하였으며, 실험쥐용 철망 사육장 내에서 제한 없이 운동하도록 하였다.

관절염 유발을 위한 약제로 5 mL 식염수와 5 mL(300 mg/mL) 조영제(Telebrix: Guerbet, Aulnay-Sous-Bois, France) 및 100 mg의 MIA(Signa, Saint Louis, MO, USA) 혼합물을 준비하였다. 관절 내 주입 전에 ketamine hydrochloride (Ketalar; Yuhan Co, Seoul, Korea)와 xylazine hydrochloride(Rompun; Bayer Korea, Seoul,



A



B



C

Fig. 1. Measurement of retropatellar cartilage thickness, joint space of tibio-femoral joint and height of tibial epiphysis.

A. Micro-CT arthrographic image shows three locations for measurement of retropatellar cartilage thickness in axial plane that are labeled 'Medial', 'Center', and 'Lateral'.

B. Micro-CT arthrographic image shows three locations for measurement of retropatellar cartilage thickness in sagittal plane that are labeled 'Upper', 'Middle', and 'Lower'.

C. Coronal reconstruction of micro-CT arthrographic images shows location of measurement of joint space of medial tibio-femoral joint (arrowheads) and height of lateral tibial epiphysis (arrow).

Korea)의 1:1 혼합액을 체중 1 kg당 1 mL의 용량으로 대퇴부에 근육 주사하여 마취를 유도하였다. 실험 쥐를 수술대 위에 양외위로 놓고 나서 요오드 용액으로 피부를 소독하고 X-선 투시 장치(Shimadzu corporation, Kyoto, Japan) 유도하에 우측의 뒷다리 슬관절의 슬개골 인대 옆으로 10 mg/mL의 monosodium iodoacetate 0.05 mL(0.5 mg)을 26 G needle를 사용하여 관절 내에 주입하였다. 좌측 슬관절에는 생리식염수와 조영제 1:1 혼합물 0.1 mL를 주입하였다. 관절 내로 약물 주입 후 곧바로 투시 장치를 이용하여 혼합물이 관절 내로 성공적인 주입이 되었는지 확인하였다.

Micro-CT 관절조영술 검사

모든 실험쥐를 MIA 주입 8주 후에 희생시키고 나서 양쪽 슬관절에 대해 각각 관절면을 중심으로 micro-CT (SkyScan 1076; SkyScan, Aartselaar, Belgium) 관절조영술을 시행하였다. 쥐를 희생시키고 나서 X-선 투시장치 유도 하에 조영제 0.5 mL를 슬개골 하방에서 대퇴골의 융기사이공간(intercondylar space)을 향해 주입한 뒤 균일하게 조영제가 분포되도록 슬관절에 굽힘과 펴름을 반복하였다. 조영제는 쿡기름(Daesang, Seoul) 과 Lipiodol(Laboratoire Guerbet, Roissy, France)의 3: 1 혼합액을 이용하였다.

경골과 대퇴골의 골간단을 포함하여 18 mm의 스캔 범위에서 9 μ m 해상도의 등방성 스캔을 시행하고(144 μ A; 55 kV; image matrix, 1,024 \times 1,024 pixels; field of view, 20 mm; slice thickness, 9 μ m) micro-CT 재구성 프로그램(NRecon; SkyScan, Aartselaar, Belgium, version 1.4)을 이용해 횡단면 영상을 재구성 한 다음 micro-CT 영상 프로그램(DataViewer; SkyScan, Aartselaar, Belgium)을 이용하여 관상면과 시상면 영상을 재형성하여 얻었다. 스캔 시간은 30분 정도 소요되었으며, 횡단면 영상을 구성하는데 약 15시간 소요되었다.

CT 영상 분석

Micro-CT 관절조영술로 얻은 관절의 영상데이터로 횡단면 영상을 얻고 나서 관상면과 시상면 재구성 영상을 만들어 Micro-CT 영상 뷰어(CTAn; SkyScan, Aartselaar, Belgium)로 영상을 분석하였다. 슬개골 후방 연골의 정중앙 시상면과 정중앙 횡단면 영상에서 슬개골 후방연골을 4등분한 지점 즉 각각 3군데에서 연골의 두께를 측정하였고(Figs. 1A, B), 관상면 영상에서 내측 및 외측 경골-대퇴골 관절의 각각 중앙부위에서 관절 간격을 측정하였다(Fig. 1C). 골극의 길이는 직접 측정하기 어려워 횡단면 영상에서 골극을 포함한 슬개골의 가장 긴 가로 길이를 측정하여 골극의 길이를 간접적으로 평가하였다. 연골하 골판의 두께와 골단부의 높이는 관상면 영상에서 경골 내과 및 외과 관절면의 중앙 부위에서 측정 한 값으로 하였다.

횡단면 및 관상면 영상에서 경골과 대퇴골, 슬개골의 연골하골 흡수 여부와 변연부 골극 형성 여부에 대해서 분석하였다.

골소주 분석

횡단면 영상에서 3D-Calculator(SkyScan, Belgium) 소프트웨어를 사용하여 각각의 경골의 외측 골단부에서 피질골이 포함되지 않도록 0.9 mm 길이의 원통형으로 VOI(volume of interest)를 선택하였다(Fig. 2A). 해당 VOI로부터 골소주 부피(percent bone volume = trabecular bone volume/endocortical total volume, %), 골소주의 수(trabecular number, μ m⁻¹), 골소주 두께(trabecular thickness, μ m), 골소주 간격(trabecular separation, μ m), 골소주의 연결도(trabecular bone pattern factor, μ m⁻¹), 관상 및 주상 골소주의 비(structure model index)를 삼차원적으로 분석하였다(Fig. 2B).

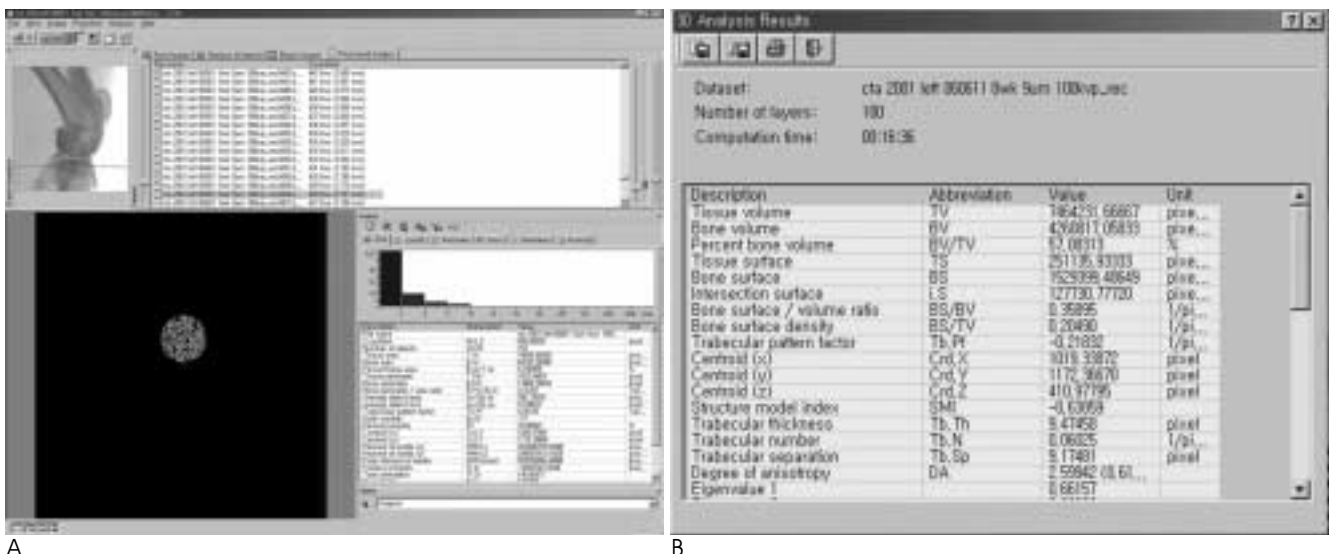


Fig. 2. A. A cylindrical VOI is defined at lateral tibial epiphysis at CT Analyser program window. B. 3D trabecular indices are measured with CT Analyser program.

통계 분석

양측 슬관절의 슬개골 후방 연골 두께와 연골하 골판의 두께, 골단부의 높이, 슬개골의 가로 길이 그리고 골소주 분석 값들이 실험군과 대조군 간에 차이가 있는지를 paired *t*-test를 이용하여 분석하였다. 통계 패키지(SPSS, version 13; SPSS, Chicago, IL, USA)를 이용하여 분석을 시행하였고 *p* 값이 0.05 미만일 때 유의한 차이가 있는 것으로 간주하였다.

연구 결과

관절 연골의 두께

정중앙 횡단면의 3곳과 정중앙 시상면의 3곳에서 각각 측정된 슬개골 후방 연골의 두께는 표로 정리하였다(Tables 1, 2). 관절 연골의 두께는 관절염을 유발한 우측 관절에서 통계적으

로 유의하게 얇았다($p < 0.05$). Micro-CT 관절조영술 영상에서도 우측 관절의 슬개골 후방 연골은 얇아져 있었다(Figs. 3A, B).

관절염 소견

연골하 골판의 두께는 좌우 관절을 비교할 때 경골 내과에서는 우측에서 두꺼웠지만, 외과에서는 유의한 차이를 보이지 않았다. 경골 근위 골단부 높이는 내과 및 외과 모두 양측 슬관절에서 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 3). 관상면에서 측정한 경골과 대퇴골 사이의 관절 간격은 내측 및 외측 모두 우측 관절에서 유의하게 좁아져 있었다($p < 0.01$). 슬개골은 우측 관절에서 현저하게 골극을 형성하여 우측관절의 슬개골 가로 길이가 유의하게 길게 측정되었다($p < 0.01$).

모든 우측 관절에서 연골하골의 흡수가 보였는데 특히 경골-

Table 1. Retropatellar Cartilage Thickness (μm) on Mid-axial Images

	Medial		Center		Lateral	
	Rt.	Lt.	Rt.	Lt.	Rt.	Lt.
1	99	162	153	180	108	144
2	162	180	117	198	144	171
3	126	171	144	198	108	180
4	108	207	135	234	90	216
5	72	225	135	243	144	207
6	180	243	153	252	135	234
7	180	198	342	297	144	171
8	180	252	171	297	153	243
9	81	171	171	198	108	198
10	162	198	144	297	153	216
11	153	216	108	252	81	243
12	189	216	171	279	81	234
Mean \pm SD	141.00 \pm 41.92	203.25 \pm 28.84	162.00 \pm 60.19	243.75 \pm 42.98	120.75 \pm 27.80	204.75 \pm 32.36
<i>p</i> -value	< 0.001		< 0.001		< 0.001	

Rt.: right side, osteoarthritis group; Lt.: left side, control group; SD : standard deviation

Table 2. Retropatellar Cartilage Thickness (μm) on Mid-sagittal Images

	Upper		Middle		Lower	
	Rt.	Lt.	Rt.	Lt.	Rt.	Lt.
1	162	252	90	234	108	216
2	162	198	126	180	54	198
3	162	216	126	198	180	162
4	198	252	198	216	126	162
5	198	234	198	180	180	144
6	198	288	144	270	144	234
7	162	234	162	198	144	198
8	198	252	180	234	180	234
9	144	216	180	216	234	198
10	216	198	198	270	162	234
11	144	288	108	252	144	234
12	162	288	180	252	162	270
Mean \pm SD	175.50 \pm 24.42	243.00 \pm 33.01	157.50 \pm 37.70	225.00 \pm 32.11	151.50 \pm 44.40	207.00 \pm 37.21
<i>p</i> -value	< 0.001		0.001		0.008	

Rt.: right side, osteoarthritis group; Lt.: left side, control group; SD : standard deviation

대퇴골 관절보다 슬개골-대퇴골 관절에서 현저한 소견을 보였다(Figs. 3A, B). 경골-대퇴골 관절에서는 관절면의 연골하골보다 주로 intercondylar notch에 골흡수 소견이 보였다. 골극 형성은 대퇴골과 경골은 미미한 데 비하여 슬개골에서 현저하게 보였다(Figs. 3A, C).

골소주 지표

Micro-CT 횡단면 영상에서 경골 외과 골단의 원통형 VOI에서 얻은 골소주 지표 값들에 대해 좌우 관절을 비교하였을 때 우측 관절에서 골소주 부피, 골소주 두께, 골소주의 연결도, 판상 및 주상 골소주의 비가 유의하게 감소하였고, 골소주의

Table 3. Thickness (μm) of Subchondral Bone Plate, Epiphysis Height, Joint Space and Patellar Transverse Diameter

		Rt.	Lt.	p-value
Thickness of subchondral bone	MTP	288.00 ± 31.68	232.56 ± 27.18	0.003
	LTP	283.50 ± 32.76	289.44 ± 19.44	0.474
Epiphysis height	medial tibia	1513.44 ± 129.24	1438.56 ± 138.60	0.157
	lateral tibia	1866.06 ± 71.28	1876.50 ± 61.92	0.684
Joint space	medial	259.56 ± 50.04	291.06 ± 33.30	< 0.001
	lateral	154.44 ± 35.64	225.00 ± 32.04	< 0.001
Patellar transverse diameter		4175.28 ± 216.36	3292.47 ± 96.39	< 0.001

MTP: medial tibial plateau; LTP: lateral tibial plateau; Rt.: right side, osteoarthritis group; Lt.: left side, control group

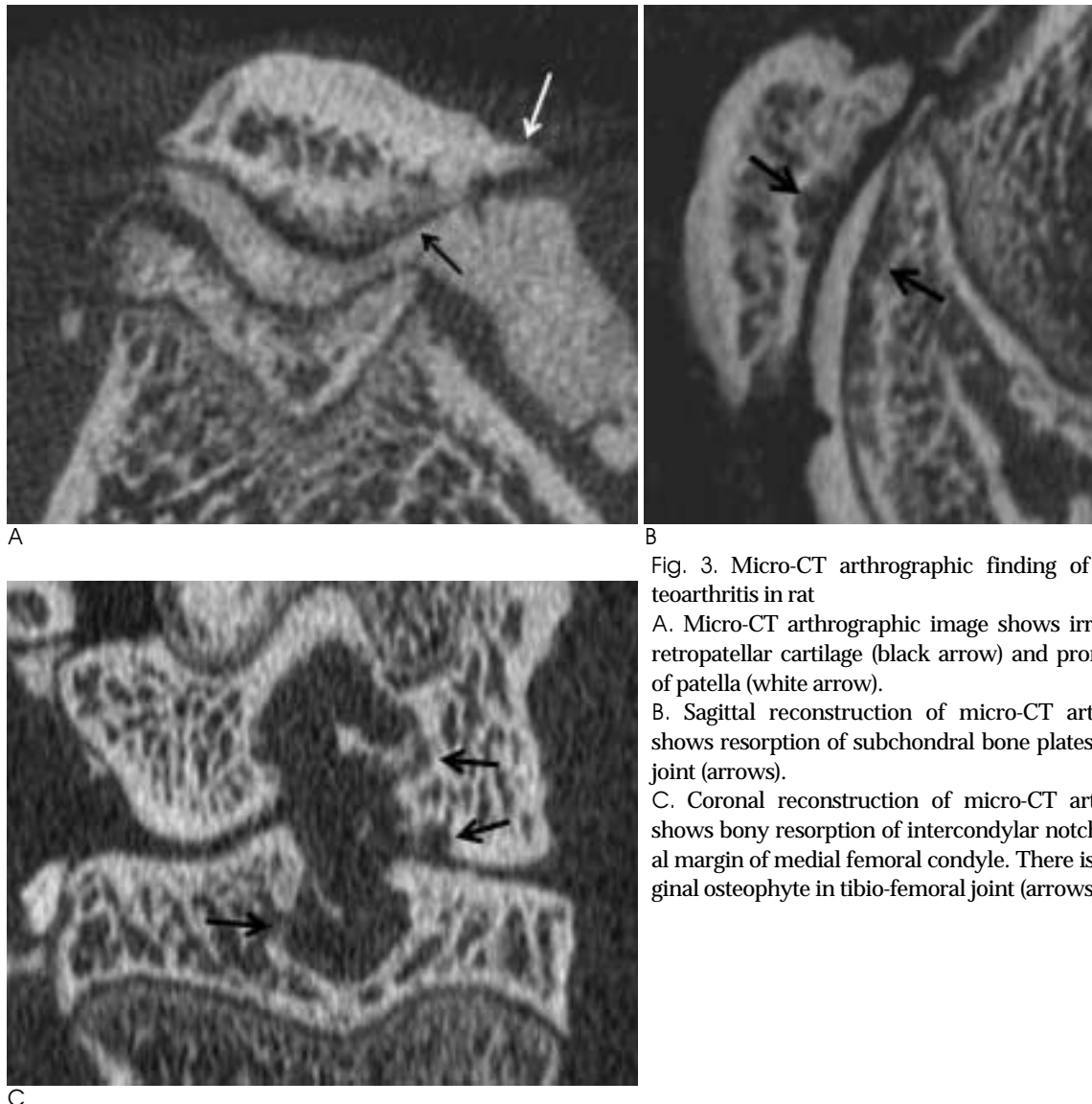


Fig. 3. Micro-CT arthrographic finding of MIA-induced osteoarthritis in rat

A. Micro-CT arthrographic image shows irregular thinning of retropatellar cartilage (black arrow) and prominent osteophyte of patella (white arrow).

B. Sagittal reconstruction of micro-CT arthrographic image shows resorption of subchondral bone plates of patello-femoral joint (arrows).

C. Coronal reconstruction of micro-CT arthrographic image shows bony resorption of intercondylar notch of tibia and lateral margin of medial femoral condyle. There is no definitive marginal osteophyte in tibio-femoral joint (arrows).

Table 4. Summary of Trabecular Indices

	Rt.	Lt.	p-value
Percent bone volume (%)	53.25±5.29	57.35±6.11	< 0.001*
Trabecular thickness (μm)	86.94±9.42	92.40±10.65	0.024*
Trabecular separation (μm)	102.1±12.23	97.15±16.46	0.128
Trabecular number (μm^{-1})	0.44±0.00	0.44±0.00	0.488
Trabecular pattern factor (μm^{-1})	1.50±0.44	1.76±0.44	0.001*
Structural model index	0.59±0.44	0.97±0.60	0.002*

*: p-value < 0.05; Rt.: right side, osteoarthritis group; Lt.: left side, control group

간격은 증가하였지만 유의한 차이를 보이지는 않았으며, 단위 부피당 골소주의 수는 차이를 보이지 않았다(Table 4).

고 찰

퇴행성관절염 연구에서 관절 연골에 대한 평가는 매우 중요하다. 지금까지 micro-CT를 이용한 관절염 연구에서는 연골 하골의 골소주 변화에 대해서만 주로 보고되었다. 조영제를 이용한 micro-CT 관절조영술을 이용하면 관절연골의 표면 변화와 두께를 직접적으로 측정할 수 있다. 사람에서 CT 관절조영술은 관절면과 연부 조직을 포함한 다른 관절 구조물을 간접적으로 보는데 좋은 방법이다(9). 본 연구에서 관절연골은 고음영의 관절강 내 조영제와 뼈 사이에서 저음영의 띠 모양으로 보였으며, 이것은 사람에서 시행된 슬관절 CT 조영술과 유사하게 보였다(9). 관절 내로 주입한 조영제로는 콩기름과 Lipiodol 혼합물을 사용하였다. 표면적에 비해 작은 관절강의 부피 때문에 수용성 조영제는 활액막으로 쉽게 흡수되어서 본 연구에서 비이온성 요오드 조영제는 사용할 수 없었기 때문이다. 이러한 사실은 예비 실험에서 확인되었고 다른 연구에서도 보고된 바 있다(8).

정상 실험쥐를 이용한 micro-CT 관절조영술 소견은 이미 보고되어 있지만(8), 관절염 모델을 이용한 micro-CT 관절조영술은 본 연구에서 처음 시도되었다. 소동물의 관절염 모델에서 연골 두께를 측정하는 데 어려움이 있으나, 본 연구에서는 9 μm 의 높은 해상도로 영상을 얻었기에 관절염에 의해 얇아진 연골의 두께를 측정하는 것이 가능하였다. 관절연골의 두께에 대한 정량적 평가는 슬개골 후방 연골에서만 시행되었는데, 경골과 대퇴골 사이는 관절 간격이 좁아 그 사이에 조영제가 고르게 확산하지 않으며 또한 반월판 연골 때문에 관절 연골의 윤곽이 전장에 걸쳐 제대로 나타나지 않았기 때문이다. 경골과 대퇴골 사이의 관절연골에서 관절연골의 두께를 직접적으로 측정할 수는 없었지만, 그 대신에 관상면에서 관절 간격을 측정함으로써 연골 두께 변화를 간접적으로 측정할 수 있었다. 이번 연구에서 비록 대퇴골-경골 관절의 연골과 십자인대나 반월판 연골과 같은 관절 내 다른 구조물들을 평가하지는 못했지만, 슬개골 후방 연골의 퇴행성 변화를 정량적으로 평가할 수 있었다는 점에 의의가 있다.

본 연구에서 관절염의 micro-CT 소견으로 슬개골-대퇴골 관절에서 연골하골의 흡수와 현저한 골극 형성이 있었다. MIA는 glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase의 활

동저해제로서 당분해를 방해하여 연골세포를 괴사시킨다(5). MIA를 이용한 관절염의 조직병리학적 소견은 사람에게서 나타나는 퇴행성 관절염과 비슷한 소견을 보이는 것으로 알려져 있다(4). 관절 내 MIA 주입은 조직학적으로 활액막의 단백성 삼출액과 포식세포(macrophage), 중성구, 형질세포(plasma cell), 림프구에 침윤된 섬유소와 같은 염증 소견을 유발하게 된다(10). 본 연구에서 보인 연골하골의 흡수는 이와 같은 염증반응의 결과로 생각된다. MIA 유도 관절염에 의한 뼈의 변화로는 연골하골의 변형 및 경화와 골극 형성 등이 보고되어 있으며(3, 11) 본 연구에서도 비슷한 결과를 보였다.

연골하 골판은 연골 바로 아래에 있기 때문에 관절염의 시작과 진행에 직접적으로 관계하고 있을 것으로 생각하여 왔다(12). 관절염이 진행할수록 연골하 골판은 더 딱딱해지고 충격 흡수력이 약화하여 연골의 변화가 진행할 것으로 생각하였지만, 최근의 연구로는 실제로 관절염에서 골다공증이 진행하고 무기물 성분이 감소하여 연골하골의 경도가 약해진다는 보고들도 있다(13-17). 퇴행성 관절염에서 연골하골의 경화로 연골하 골판의 두께가 증가할 것이라는 생각과는 달리 여러 연구에서 파골세포의 활동으로 인해 연골하 골판의 두께는 감소하는 것으로 보고되었다(18). 이와는 반대로 본 연구에서 연골하 골판의 두께는 슬관절 외측 부에서는 좌우 측 간에 차이가 없었지만, 내측 부에서는 오히려 우측에서 두께가 증가하였다. 그러나 연골하 골판의 두께를 측정할 때 몇 가지 문제점이 있어 이에 대한 주의를 요한다. 본 연구에서는 연골하 골판의 두께를 영상에서 수동으로 측정하였으므로 측정할 때마다 오차가 있었을 것으로 생각한다. 또한, 연골하 골판의 두께가 불규칙하고, CT 영상에서 연골하 골판과 골소주사이에 뚜렷한 경계 부위를 찾을 수 없어 때로 측정 부위를 결정하는 데 어려움이 있었다. 연골하골의 흡수가 있는 부위는 측정부위에서 배제되었기 때문에 연골하 골판이 두꺼운 부분을 위주로 측정하였다고 볼 수 있다. 컴퓨터 프로그램을 이용하여 연골하 골판의 두께를 측정한 지금까지의 다른 연구에서도 연골하 골판과 골소주 사이의 불분명한 경계 때문에 정확한 측정이 어려웠을 것으로 생각한다. 연골하 골판의 두께 변화에 대해서는 micro-MRI 등과 같은 다른 방법으로 연구가 더 필요할 것으로 생각한다.

MIA에 의한 관절염 모델은 전형적인 퇴행성 관절염과는 발병기전이 다르지만, 수술이 어려운 소동물에서 적용이 쉽고 비교적 짧은 시간 내에 일정한 정도의 관절염을 유발할 수 있는 장점이 있다. MIA 모델에서는 MIA 주입 용량에 비례하여 관

절염의 정도가 심하게 되는데(10) 본 연구에서는 이전의 예비 실험을 통해 주입 용량을 0.5 mg으로 정하였다.

Micro-CT는 소동물의 생체 골조직에 대하여 조직의 손상 없이 골소주의 여러 지표의 정량적 분석이 가능하기 때문에 소동물의 관절염 모델을 이용한 실험에 사용되었다(19). 기존의 병리조직 검사와는 달리 골의 3차원적 미세 구조를 직접 측정할 수 있고 재현성과 정확도가 높은 비침습적 검사이다(7). 이 연구에서는 micro-CT의 이러한 장점을 이용하여 연골하골의 골소주 지표들을 측정하였다. 불룩한 모양의 대퇴골 골단에 비하여 경골 골단은 편평하여 큰 부피의 원통형의 VOI를 적용하기가 상대적으로 쉽고, 경골 내과에 비교하여 외과 골단의 높이가 높아서 골소주 지표 측정을 경골의 외과 골단에서 시행하였다. 퇴행성 관절염에서 연골하골의 변화에 대한 연구로 골부피(bone volume fraction), 골소주 두께, 골소주 연결도가 감소하고, 골소주 간격, 판상-주상 골소주비가 증가한다고 보고되어 있다(20, 21). 즉 퇴행성 관절염이 진행할수록 골소주의 두께가 감소하여 골소주 사이의 간격이 늘어나고 따라서 전체 조직 중 뼈조직이 차지하는 부피가 감소하게 된다. 본 연구에서도 관절염을 유도한 우측 슬관절에서 골부피와 골소주 두께가 감소하였다. 하지만, 본 연구에서 판상-주상 골소주비는 오히려 증가하였다. 판상-주상 골소주비는 뼈 구조의 주상(rod-like) 또는 판상(plate-like) 형태의 비율을 나타내는 것으로 이론적으로 완전한 원통형일 때 3이 되고 완전한 판상형일 때 0이 된다(21). 보고된 관절염의 판상-주상 골소주비는 사람의 관절염에서 측정한 값으로, 본 연구와 같이 비외상성 연골 연화성 관절염 모델에서 똑같이 적용하기는 어려우며 이에 대한 앞으로의 연구가 필요할 것으로 생각한다.

본 연구에서 micro-CT 초기 데이터를 이용하여 횡단면 영상을 구성하는데 각각 약 15시간 정도 소요되었다. 이것은 9 μ m라는 높은 해상도로 영상을 획득하는 과정에서 데이터의 용량이 컸기 때문으로 생각된다. 하지만, 최근에 사용되는 micro-CT 장비들은 이보다는 훨씬 적은 시간에 영상의 후 처리가 가능하다.

퇴행성 관절염에 대한 치료방법은 약물적인 치료부터 수술에 이르기까지 매우 다양하며, 앞으로도 계속 개발될 것이다. 하지만, 관절염 치료방법을 실험적으로 개발함에 있어서 치료 효과에 대한 객관적인 평가기준은 아직 미비하다. 본 실험에서 퇴행성 관절염 모델의 연골 두께 측정이 가능하였고, micro-CT 관절조영술의 영상 소견을 알아보았으며, 연골하 골소주 지표를 계산할 수 있었다. 따라서 micro-CT 관절조영술을 이용하여 관절염 모델에서 치료에 대한 반응을 정량적으로 평가할 수 있고, 질환의 경과를 관찰할 수 있을 것으로 생각한다. 퇴행성 관절염에서 연골하골 골소주의 미세구조 변화는 관절의 퇴행성 변화와 밀접한 관련이 있으므로 연골하골에 대한 평가는 연골의 평가와 함께 초기 관절염을 진단하고 진행을 예측하는데 도움이 될 것으로 보인다. 그러나 아직까지 연골하골의 변화와 관절염의 진행 간의 관계에 대한 상반된 연구결과들이 있고, 이번 실험에 이용된 실험개체 수가 너무 적어, 더욱 더 정확하고 의미 있는 결과를 얻기 위해서는 대규모의 체계적인

연구가 필요할 것으로 생각한다.

결론적으로, 실험적으로 유발한 관절염 모델에서 micro-CT 관절조영술을 이용하여 관절연골의 두께가 감소한 모양을 확인하였고 두께를 직접 측정할 수 있었다. 이와 함께 연골하 골판의 두께 변화, 골극 형성, 연골하골 흡수 등의 관절염 소견들을 관찰하고 골소주 지표를 정량적으로 평가할 수 있었다.

참 고 문 헌

1. Felson DT, Lawrence RC, Dieppe PA, Hirsch R, Helmick CG, Jordan JM, et al. Osteoarthritis: new insights. Part 1: the disease and its risk factors. *Ann Intern Med* 2000;133:635-646
2. Bendele A, McComb J, Gould T, McAbee T, Sennello G, Chlipala E, et al. Animal models of arthritis: relevance to human disease. *Toxicol Pathol* 1999;27:134-142
3. Guingamp C, Gegout-Pottie P, Philippe L, Terlain B, Netter P, Gillet P. Mono-iodoacetate-induced experimental osteoarthritis: a dose-response study of loss of mobility, morphology, and biochemistry. *Arthritis Rheum* 1997;40:1670-1679
4. Janusz MJ, Hookfin EB, Heitmeyer SA, Woessner JF, Freemont AJ, Hoyland JA, et al. Moderation of iodoacetate-induced experimental osteoarthritis in rats by matrix metalloproteinase inhibitors. *Osteoarthritis Cartilage* 2001;9:751-760
5. Guzman RE, Evans MG, Bove S, Morenko B, Kilgore K. Mono-iodoacetate-induced histologic changes in subchondral bone and articular cartilage of rat femorotibial joints: an animal model of osteoarthritis. *Toxicol Pathol* 2003;31:619-624
6. Batiste DL, Kirkley A, Laverty S, Thain LM, Spouge AR, Gati JS, et al. High-resolution MRI and micro-CT in an ex vivo rabbit anterior cruciate ligament transection model of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2004;12:614-626
7. Nagele E, Kuhn V, Vogt H, Link TM, Muller R, Lochmuller EM, et al. Technical considerations for microstructural analysis of human trabecular bone from specimens excised from various skeletal sites. *Calcif Tissue Int* 2004;75:15-22
8. Roemer FW, Mohr A, Lynch JA, Meta MD, Guermazi A, Genant HK. Micro-CT arthrography: a pilot study for the ex vivo visualization of the rat knee joint. *AJR Am J Roentgenol* 2005;184:1215-1219
9. Vande Berg BC, Lecouvet FE, Poilvache P, Jamart J, Materne R, Lengele B, et al. Assessment of knee cartilage in cadavers with dual-detector spiral CT arthrography and MR imaging. *Radiology* 2002;222:430-436
10. Bove SE, Calcaterra SL, Brooker RM, Huber CM, Guzman RE, Juneau PL, et al. Weight bearing as a measure of disease progression and efficacy of anti-inflammatory compounds in a model of monosodium iodoacetate-induced osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2003;11:821-830
11. van der Kraan PM, Vitters EL, van de Putte LB, van den Berg WB. Development of osteoarthritic lesions in mice by "metabolic" and "mechanical" alterations in the knee joints. *Am J Pathol* 1989;135:1001-1014
12. Radin EL, Rose RM. Role of subchondral bone in the initiation and progression of cartilage damage. *Clin Orthop Relat Res* 1986;34-40
13. Grynblas MD, Alpert B, Katz I, Lieberman I, Pritzker KP. Subchondral bone in osteoarthritis. *Calcif Tissue Int* 1991;49:20-26
14. Li B, Marshall D, Roe M, Aspden RM. The electron microscope appearance of the subchondral bone plate in the human femoral head in osteoarthritis and osteoporosis. *J Anat* 1999;195:101-110
15. Day JS, Ding M, van der Linden JC, Hvid I, Sumner DR, Weinans

- H. A decreased subchondral trabecular bone tissue elastic modulus is associated with pre-arthritis cartilage damage. *J Orthop Res* 2001;19:914-918
16. Bobinac D, Spanjol J, Zoricic S, Maric I. Changes in articular cartilage and subchondral bone histomorphometry in osteoarthritic knee joints in humans. *Bone* 2003;32:284-290
17. Ding M, Odgaard A, Hvid I. Changes in the three-dimensional microstructure of human tibial cancellous bone in early osteoarthritis. *J Bone Joint Surg Br* 2003;85:906-912
18. Botter SM, van Osch GJ, Waarsing JH, van der Linden JC, Verhaar JA, Pols HA, et al. Cartilage damage pattern in relation to subchondral plate thickness in a collagenase-induced model of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2007;16:506-514
19. Badger AM, Griswold DE, Kapadia R, Blake S, Swift BA, Hoffman SJ, et al. Disease-modifying activity of SB 242235, a selective inhibitor of p38 mitogen-activated protein kinase, in rat adjuvant-induced arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43:175-183
20. Kamibayashi L, Wyss UP, Cooke TD, Zee B. Trabecular microstructure in the medial condyle of the proximal tibia of patients with knee osteoarthritis. *Bone* 1995;17:27-35
21. Patel V, Issever AS, Burghardt A, Laib A, Ries M, Majumdar S. MicroCT evaluation of normal and osteoarthritic bone structure in human knee specimens. *J Orthop Res* 2003;21:6-13

J Korean Soc Radiol 2010 ; 62 : 483-490

Micro-CT Arthrographic Analysis of Monosodium Iodoacetate-Induced Osteoarthritis in Rat Knees¹

Jong Won Kwon, M.D., Heung Sik Kang, M.D.^{2,3}, Sung Hwan Hong, M.D.³

¹Department of Radiology and Center for Imaging Science, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine

²Department of Radiology, Seoul National University Bundang Hospital

³Department of Radiology and Institute of Radiation Medicine, Seoul National University College of Medicine

Purpose: To evaluate the arthrographic findings of MIA-induced osteoarthritis in rat knees using the micro-CT arthrography.

Materials and Methods: Intra-articular monosodium iodoacetate (MIA) injection-induced arthritis was induced in the right knees of twelve rats; their left knees served as the control group. Eight weeks after MIA injection, micro-CT arthrography was performed on each knee. We measured the thickness of retro-patellar cartilages, the distances of tibio-femoral joint space, subchondral bone plate thickness, tibial epiphyseal height, and transverse patellar diameter. Subchondral trabecular bone indices were measured in the tibial lateral condylar epiphysis. The data were analyzed statistically using a paired *t*-test.

Results: The retro-patellar articular cartilage showed thinning on the right side that had been induced to develop osteoarthritis. The right knees showed a significant reduction in the distance of the tibio-femoral joint space, prominent patellar osteophytes, and the resorption of subchondral bone. Among the subchondral trabecular bone indices, percent bone volume, and trabecular thickness was reduced on the right side.

Conclusion: The articular cartilage thickness of MIA-induced arthritis model could be measured using micro-CT arthrography. It was possible to evaluate the osteoarthritic findings including the change in subchondral bone plate thickness, osteophyte formation, and subchondral bone resorption, as well as quantitatively analyze the trabecular bone indices.

Index words : X-Ray Microtomography
Arthrography
Osteoarthritis
Cartilage, Articular

Address reprint requests to : Heung Sik Kang, M.D., Department of Radiology, Seoul National University Bundang Hospital,
300 Gumi-dong, Bundang-gu, Seongnam-si, Gyeonggi-do, 463-707, Korea.
Tel. 82-31-787-7619 Fax. 82-31-787-4011 E-mail: kanghs@radcom.snu.ac.kr