

## Cortisone 및 Vitamin C가 토끼의

### 늑골골절 치유에 미치는 영향

가톨릭대학 의학부 정형외과학교실

<지도 김 학 현 교수>

이 승 기 · 김 덕 정

#### —Abstract—

#### Effect of Cortisone & Vitamin C on Experimental Fractures in Rabbits

Seung Ki Rhee, Duck Jung Kim

Department of Orthopedic Surgery, Catholic Medical College, Seoul, Korea

(Director: Prof. Hak Hyun Kim)

Since cortisone was administered to various clinical conditions, a large number of reports reviewed the influence of its application on the repair process of connective tissue.

The effect of cortisone was described as consisting of delayed formation of fibroblast, mucopolysaccharide and collagen, depressed activity of vitamin D in the human body, disturbed calcium metabolism and consequently the delayed healing of the fracture.

And it was therefore decided to investigate the effect of cortisone on fracture healing process.

Twenty male rabbits weighing between 1500 and 2000 gms were used for this experiment.

Their ribs were fractured and they were divided in 4 groups as follows:

1st group: control group

2nd group: vitamin. C 15mg/Kg. daily I.M.

3rd group: cortisone acetate 20mg/Kg. daily I.M.

4th group: cortisone acetate 20mg/Kg. with vitamin. C 15mg/Kg. daily I.M.

Gross and histological changes of healing process of ribs were observed, and results confirmed the delaying effect of cortisone administration in the fracture healing, on the contrary, the vitamin. C administration seemed to accelerate.

#### 머 리 말

Cortisone의 임상적 사용이 증가함에 따라 이 약물이 세포의 증식과 조직의 재생에 미치는 영향에 대한 관심이 증가되어 왔으며 Cushing's syndrome의 환자나 혹은 치료를 목적으로 다량의 cortisone을 투여받았던 환자에서 창상의 치유가 늦어진다는 임상적 경험은 이 약물에 대한 많은 실험적 연구를 낳게하였다.

Sissons(1951), Rogan(1949), Follis(1951), Blunt

(1950)등에 의한 인련의 연구는 이 약물이 골절의 치유 과정에서 육아조직 및 가골의 형성 성숙을 장애하여 그 치유과정을 지연시킨다는 것을 보고하였고 우리나라에서도 한두진에 의해 실험보고된바 있다.

Cortisone이 체내의 ascorbic acid 대사에 미치는 영향에 대하여는 아직 잘 알려져있지 않으나 Said(1964)는 rat의 경골골절후 초기에는 혈장내 부신피질호르몬이 증가되고 ascorbic acid가 저하되어 있으나 collagen 형성이 활발해지는 시기에는 ascorbic acid가 증가되고

부신피질호르몬이 감소된다는 것을 실험 보고하였다. cortisone 이 골절의 치유과정을 억제하는 반면에 ascorbic acid 는 collagen, fibroblast 를 비롯한 간질형성에 관여하여 골절의 치유과정에 필요한 물질임은 잘 알려진 사실이다.

최근 정형외과 영역에서도 cortisone 의 사용도가 증가되고 있어 저자는 cortisone 의 골절치유에 대한 억제작용과 vitamin C 의 결합조직 재생에 미치는 영향에 흥미를 갖고 토끼의 늑골을 골절시킨후 cortisone acetate 와 vitamin C 를 단독 혹은 복합투여하여 그 치유과정을 육안 및 조직학적으로 관찰하였다.

### 실험재료 및 방법

실험동물로는 체중 1,500gm~2,000gm의 집토끼, 수컷, 20마리를 4군으로 나누어 실험하였다.

제 1 군: 대조군

제 2 군: Vitamin C 15mg/kg 을 투여

제 3 군: Cortisone acetate 20mg/kg 을 투여

제 4 군: Cortisone acetate 20mg/kg 과 vitamin C 15mg/kg 을 동시 투여.

이들 동물들은 각기 에테르 기도마취하에 좌우 양측의 10번 혹은 11번째 늑골을 축지하여 도수골절 시켰으며 골절 당일부터 1군을 제외한 각군에 각기 상기한 약물을 매일 근육내 주사하여 실험 제 4일, 7일, 10일, 15일 및 제21일에 각군마다 한마리씩 토끼의 정맥내 공기주입으로 처사제한후 육안 및 조직학적 소견을 관찰하였다.

### 실험 결과

실험도중 1군과 2군의 토끼들은 각기 해당일에 희생시켜 관찰하였으나 3군과 4군의 토끼들은 각기 6일과 13일에 사망하여 이를 관찰할 수 없었다.

#### 1. 체중변화

체중은 실험전과 처사직전에 각각 측정하여 비교하였다.

1군과 2군에서는 실험 전기간을 통해 주목할만한 체중의 변화를 관찰할 수 없었으나 3군과 4군에서는 실험 제 7일부터 뚜렷한 체중의 감소를 볼 수 있었다.

#### 2. 육안 및 조직학적 소견

해당일에 자동물들을 희생시켜 골절된 양측 늑골을 적출하여 육안적 관찰을 한후 조직표본(H-E staining)을 만들어 현미경적 관찰을 하였다.

##### i) 육안적 소견

대조군에서는 제4일에 골절부위는 불안정 하였으나 주위조직에 출혈은 퇴색되어 있었으며 제7일에는 출혈반점은 볼수없고 골절부위에 적은 가골의 형성을 관찰할 수 있었다. 제10일에는 가골의 형성이 증가되어 있었고 제15일에는 팔알만한 크기의 가골형성을 촉진할수 있었고 골절부위도 안정되어 있었다.

2군에서는 가골형성 과정이 대조군과 비슷하였으며

3군에서는 출혈반점은 제7일까지 흡수되지 않고 제10일에야 소실되었다. 또 육안적인 관찰로 제15일까지도 가골의 형성을 볼수없었다.

4군에서도 출혈반점들이 제10일에 소실되었으나 가골의 형성은 제15일에 관찰할수 있었다.

##### ii) 조직학적 소견

대조군에서는 제4일에 골절부위에 섬유세포와 함께 육아조직의 형성이 활발히 진행되고 있었으며 연골조직의 형성이 시작되고 있었다. 제7일에는 연골조직이 증가되어 있었다 이들 연골세포의 일부가 비대해지는 것을 관찰할수 있었다. 골막하에서도 골조직의 형성이 활발히 진행되는 소견을 보여주었다. (사진부도 I). 제10일에는 연골조직의 증가와 함께 비대해진 연골세포들이 골주로 이행하는 소견을 관찰할수 있었다. 제15일에는 이러한 변화가 더욱 진행되어 있었고 제21일에는 골절부의 대부분이 골주로 채워져 있었다.

2군에서도 1군과 비슷한 조직소견을 보여주었으나 전체적으로 1군보다 연골조직의 생성과정과 골주의 형성이 왕성한것을 관찰할수 있었다. (사진 부도 II)

3군에서는 제4일에 골절당시 생긴 혈괴와 근육, 골의 파편들이 흡수되지 않고 남아있었으며 이러한 소견은 제

Table I

실험동물의 체중변화

(단위 : gm)

회생된 날짜	대 조 군		2 군		3 군		4 군	
	처음체중	말기체중	처음체중	말기체중	처음체중	말기체중	처음체중	말기체중
4일	1,500	1,500	1,700	1,650	1,700	1,750	1,500	1,500
7일	1,550	1,550	1,650	1,600	1,600	1,450	1,500	1,450
10일	2,000	1,900	1,800	1,800	1,800	1,550	1,700	1,900
15일	1,950	1,900	1,800	1,600	1,800	1,850	1,950	1,800
21일	1,800	1,800	1,700	1,600	(6일 사망)		(13일 사망)	

10일에도 관찰할 수 있었다.(사진부도 Ⅲ)

육아조직의 형성은 제15일에 약간 발견 할수 있었고 이때 연골조직도 일부에서 관찰할수 있었다.

4군에서는 3군의 치유상징과 비슷한 양상을 보이나 3군보다는 다소 빨라서 제10일에 육아조직의 출현과 연골조직의 형성을 관찰할수 있었다(사진부도 Ⅳ).

제15일의 소견은 제10일에 비해 별진전이 없었으며 골주의 형성을 관찰할수 없었다.

## 고 찰

Blunt(1950) Holden(1957) Bernick(1963) Eisenstein(1967) 등에 의하면 cortisone은 육아조직의 mucopolysaccharide의 형성을 억제하고 모세혈관의 재생을 지연시키며 섬유모세포의 형성, 성장및 그 운동성을 억제하여 섬유의 생성을 방해한다하며 Williams(1968)는 cortisone이 성장호르몬의 분비를 억제하며 calcium과 collagen의 대사에도 장애를 초래하여 골절치유과정이 억제된다고 하였다.

본실험에서도 대조군의 골절치유과정은 정상적인 골유합과정을 보이나 cortisone을 투여받은 군에서는 현저한 골유합의 지연을 관찰할수 있었다.

Schauble은 Guinea의 창상치유과정에서 국소에 ascorbic acid가 증가하는 것을 실험보고 하였으며, Chen(1961), Dunphy(1955), Gould(1958)등도 vitamin C의 결핍은 창상의 치유를 장애함을 보고하였다.

본 실험에서는 cortisone의 단독투여와 cortisone과 vitamin C의 복합투여시의 골절치유과정을 비교하여 복합투여군에서 다소 빠른것을 관찰하였다. 이는 cortisone이 골절의 치유과정을 전체적으로 지연시키고 있으나 vitamin C가 국소적으로 결체조직의 형성에 도움을 주기 때문인것으로 생각되었으나 문헌고찰을 통해 이와 비슷한 실험예를 찾아보지 못하였다. 그러나 본실험만으로는 실험동물의 수가 적고 관찰기간이 제한되어 있어 의의있는 결론을 얻을수 없다고 생각되며 추후 좀더 상세한 관찰을 요할것으로 본다.

본실험도중 사망한 2마리의 토끼는 심한 설사후의 사망인것으로 미루어 보면 cortisone의 과량사용으로 인한 소화성 궤양이 그 원인인듯 하며 이러한에는 Sissons(1951)의 실험에서도 보고된바 있다. Sissons의 본실험에서는 cortisone 20mg/kg을 투여받은 토끼의 대부분이 제12일 이내에 소화성 궤양으로 사망하였다 하였으나 본 실험의 사망율은 그보다 현저히 적었다.

## 결 론

저자는 토끼의 늑골을 골절시킨후에 cortisone, vitamin C를 단독 및 복합투여하여 골절의 치유과정을

육안 및 조직학적으로 비교하여 다음과 같은 결과를 관찰하였다.

1. 육안적인 소견에서 대조군과 vitamin C투여군은 차이가 없었고 cortisone 투여군과 cortisone 및 vitamin C 복합투여군에서도 큰 차이가 없었으나. 대조군 및 vitamin C 투여군에 비해 cortisone 혹은 cortisone과 vitamin C 복합투여군에서 현저한 골형성의 지연을 관찰하였다.

2. 조직학적 소견에서 대조군과 vitamin C 투여군에서 대체로 큰 차이가 없으나 가골형성의 정도가 vitamin C 투여군에서 다소 많은것을 관찰하였다.

cortisone 투여군에서는 골절유합과정에 대조군에 비해 현저한 지연을 보였으며 cortisone 및 vitamin C 복합투여군에서는 cortisone 단독 투여군보다 다소 빠른 소견을 보여주었다.

## REFERENCES

1. Banerjee, S., and Singh.: *Adrenal cortical activity in scorbutic monkey and guinea pig.* *Amer. J. Physiol.*, 190, 265. 1957.
2. Bernick, S., and Ershoff, B.H.: *Histological study of bone in cortisone treated rats.* *Endocrinology*, 72, 231, 1963.
3. Blunt, J.W., Meyer, C., et al.: *Effect of cortisone on experimental fractures in the rabbit.* *Proc. Soc. Exp. Bio. and Med.*, 78, 678, 1950.
4. Chen, R.W., and Postlethwait.: *Ascorbic acid in the biosynthesis and maintenance of collagen.* *Surg. Gynec. and Obst.* 112, 667, 1961.
5. Clark, I., Geoffroy, R.E., et al.: *Effect of adrenal cortical steroid on calcium metabolism.* *Endocrinology*, 64, 849, 1959.
6. Clark, I., Raymond, F., et al.: *Effect of adrenal cortical steroids on calcium metabolism.* *Endocrinology*, 64, 849, 1959.
7. Cole, J.E., Orbison, J.L. et al.: *A histological study of the effect of cortisone on wounds healing per primam.* *Surg. Gynec. and Obst.* 93, 321, 1951.
8. Cross, J., *Studies on the formation of collagen.* *J. of Exp. Med.*, Vol 109, 557 1959.
9. Dunphy, J.E., and Udupa, K.W.: *Chemical and histochemical sequence in the normal healing of wounds.* *New England J. Med.*, 17, 847. 1955.
10. Eisenstein. *The adrenal cortex.* 269. Boston, Little & Brown Co. 1967.

11. Follis, R.H.: *Effect of cortisone on growing bones of rat. Proc. Soc. Exp. Bio., and Med.* 76, 722. 1951.
12. Gould, B.S.: *Biosynthesis of collagen. J. Biol. Chem.*, 232, 637. 1958.
13. Holden, M., and Adams, L.B. *Inhibitory effect of cortisone acetate and hydrocortisone on growth of fibroblast. Proc. Soc. Exp. Bio. and Med.*, 95, 364 1957.
14. Michael, M., and Whorton, C.M.: *Delay of the early inflammatory response by cortisone. Proc. Soc. Exp Bio. and Med.*, 76, 722 1951.
15. Prirani, C.L., and Levenson, S.M.: *Effect of vitamin C deficiency on healed wound, proc. soc. Exp. Bio. d Med.*, Vol 82-1, 95 1953.
16. Ragan, C., Howes, el L., et al. *Effect of cortisone on producing of granulation tissue in the rabbit. Soc. Exp. Bio. and Med.*, 72, 718. 1949.
17. Ragan, C., Lattes, R., et al.: *Effect of cortisone on producing of granulation tissue in the rabbit. Soc. Exp. Bio. and Med.*, 72, 718 1949.
18. Said, A.H.: *Adrenal and plasmacorticosteroids and ascorbic acid content during bone fracture healing. Nature.* 204, 386 1964.
19. Sissons, H. A., and Hadfield, G. J.: *The influence of cortisone on the repair experimental fractures in the rabbit. J. Bone and Joint Surg.*, 39, 172 1951.
20. Schauble, T.F. Chen. R. Postlethwait, R.W.: *A study of the distribution of ascorbic acid in the wound healing of Guinea pig.*
21. Williams: *The textbook of endocrinology.* 4th ed. Baltimore, p.864., Williams & Wilins Co.

## ≫이승기 · 김덕정 논문사진 부도≪

■ I 대조군 제 7 일(100×, H-Esttain) 골절부위에 연골조직의 증가와 연골세포의 비대화가 보인다.

■ II Vitamin C 투여군 제 7 일 (100×H-E stain)  
\*연골세포의 비대화와 변성과정을 보인다.

■ III Cortisone 투여군 제10일 (100× H-E stain)  
골절부위에 흡수되지 않는 골조직과 근육편이 보이며 육아조직 형성이 지연되어 있다.

■ IV Cortisone 과 Vitamin C 와 같이 투여한군 제10일  
(100×H-E stain)  
인부에서 연골조직을 보인다.