

Gemifloxacin이 미성숙 랫드의 아킬레스건에 미치는 영향

배진규, 김영수, 김세은, 심경미, 강성수, 조익현¹, 이수환¹,
박창현², 엄창섭³, 정문진⁴, 한송이⁵, 임성철⁵, 배춘식*

전남대학교 수의과대학 및 생물공학연구소,

¹건국대학교 수의과대학

²고려대학교 의과대학 전자현미경실, ³해부학교실

⁴조선대학교 치과대학 구강조직학교실,

⁵의과대학 병리학교실 및 내성세포연구센터

Effects of Gemifloxacin on Achilles Tendon in Immature Rats

Jin-Gye Bae, Young-Soo Kim, Se-Eun Kim, Kyung-Mi Shim, Seong-Soo Kang,
Ik-Hyun Cho¹, Soo-Han Lee¹, Chang-Hyun Park², Chang-Sub Uhm³,
Moon-Jin Jeong⁴, Song-Iy Han⁵, Sung-Chul Lim⁵ and Chun-Sik Bae*

College of Veterinary Medicine, Biotechnology Research Institute,

Chonnam National University, Gwangju 500-757, Korea

¹College of Veterinary Medicine, Konkuk University, Seoul 143-701, Korea

²Electron Microscope Laboratory, ³Department of Anatomy,
College of Medicine, Korea University, Seoul 136-705, Korea

⁴Department of Oral Histology, College of Dentistry,

⁵Department of Pathology and Research Center for Resistant Cells,
College of Medicine, Chosun University, Gwangju 501-825, Korea

(Received May 2, 2006; Accepted June 6, 2006)

ABSTRACT

Gemifloxacin is a synthetic fluoroquinolone antimicrobial agent that exhibits potent activity against most Gram-negative and Gram-positive organisms, and has a comparatively low chondrotoxic potential in immature animals. This study examined the effects of gemifloxacin on the Achilles tendons in immature Sprague-Dawley rats treated by oral intubation once daily for 5 consecutive days from postnatal week 4 onward at doses of 0 (vehicle), and 600 mg/kg body weight. Ofloxacin was used for comparison. The Achilles tendon specimens were examined by electron microscopy. In comparison with the vehicle-treated controls, there were ultrastructural changes in all samples from the gemifloxacin- and ofloxacin-treated rats. Degenerative changes were observed in the tenocytes, and the cells that detached from the extracellular matrix were recognizable. The degree of degenerative changes and the number of degenerated cells in the Achilles tendon were

본 논문의 요지는 제37차 한국전자현미경학회 춘계학술대회에서 발표되었음.

*Correspondence should be addressed to Dr. Chun-Sik Bae, Department of Surgery, College of Veterinary Medicine, Chonnam National University, 300 Yongbong-dong Puk-gu, Gwangju 500-757, Korea. Ph.: (062) 530-2876, FAX: (062) 530-2809, E-mail: csbae210@chonnam.ac.kr

significantly higher in the treated group than in the control group. Moreover, among the quinolone treated groups, these findings were more significant in the ofloxacin treated group, and less significant in the gemifloxacin treated group. It is unclear what these findings mean with respect to the possible risk in juvenile patients treated with gemifloxacin or other quinolones. However, these results show that gemifloxacin causes fewer changes in the connective tissue structures.

Key words : Gemifloxacin, Achilles tendon, Electron microscopy, Rat

서 론

Gemifloxacin (Factive, LB20304a)는 최근에 개발된 fluoroquinolones의 하나이며, 메치실린 저항성 포도상구균을 포함한 G-(+) 및 G(-) 세균들에 의해 유발되는 감염질환 치료에 매우 효과적인 것으로 알려져 있다(Oh et al., 1996). 설사, 발진, 오심 그리고 두통과 같은 부작용은 이전의 fluoroquinolones의 부작용과 유사하며(Saravolatz & Leggett, 2003), 근골격에 대한 부작용은 fluoroquinolones으로 처치한 후 약간 나타났지만 중요한 부분으로 관찰되었다(Stahlmann, 2002). 또한 관절통, 근육통, 건염 그리고 건의 파열이 관찰되었다.

Quinolone계 항생제는 cephalosporin계, penicillin계, macrolide계 항생제와 함께 임상에서 널리 이용되는 항생물질이다. Fluoroquinolones은 폐실질, 기관점막, 폐포대식구(alveolar macrophage) 등 호흡기계에 고농도로 분포하여 특히, 호흡기 감염에 효과적인 항생제이다(Suh, 2001). 그러나, quinolone의 부작용은 미성숙 동물의 관절, 심혈관계, 눈, 신장, 중추신경계통, 피부, 진 등에서 알려져 있다.

미성숙 동물에서 모든 quinolone은 주된 가동관절의 관절병증을 일으키는 것으로 알려져 있다(Christ et al., 1988; Christ & Lehnert, 1990). 또한, 세균의 DNA gyrase 효소를 억제하고 histamine 유리로 인하여 심장순환계에 영향을 미치고, pefloxacin은 개에서 치료 8-12개월 후 백내장의 원인이 되며, 고농도의 quinolone은 신장에서 이물반응을 일으켜 신장순환계 질병을 유발시킨다고 보고되었다(Christ et al., 1988). 그리고 feroxacin, flumequine을 전신적인 처방을 한 경우 0.9~2.0%에서 중추신경계에 반응이 나타나고, 0.5%

는 심각한 경련을 일으켰다(Christ, 1990). 또한 quinolone 항생제를 사용한 사람에게서 피부에 광과민성을 나타내는 경우가 보고되었다(Furqusun et al., 1988). 그러나, quinolone으로 인한 건의 부작용에 관한 임상적인 정보가 적다. 부작용에 대한 선택적인 임상논문들이 나오지 않았고 제한된 독성학적인 자료만이 있었다. 이런 부작용들은 오직 미성숙 랫드에서만 발견되었고 dexamethasone과 *N*-nitro-*L*-arginine methyl ester를 이용하여 방지할 수 있기 때문에 랫드에 관한 몇몇 논문들은 이런 임상적인 상황을 반영하지 않았다(Kato et al., 1995; Kashida & Kato, 1997a, b). 건병증은 quinolone계 항생제에 의해 야기되어 지는 주된 부작용들 중에 하나이지만 건병증의 발생률은 quinolone의 임상적인 용량에서는 일반적으로 낮았고(Hooper & Wolfson, 1993; Takayama et al., 1995; Stahlmann & Lode, 1999), quinolone으로 인한 건 장애의 대부분은 pefloxacin의 사용과 함께 나타났으며, ciprofloxacin, ofloxacin, norfloxacin 그리고 enoxacin 등 다른 약물과 관련된 건염이 보고되었지만 그 발생률은 매우 낮다고 알려졌다(Christ & Esch, 1994; Carrasco et al., 1997; Stahlmann & Lode, 2003).

본 연구는 기존 quinolone의 부작용에 관한 연구를 바탕으로 gemifloxacin이 미성숙 랫드의 아킬레스건에 미치는 영향을 확인하기 위하여 투과전자현미경을 사용하여 건의 미세구조 변화를 ofloxacin과 비교하여 관찰하였다.

재료 및 방법

1. 실험동물

Bio Genomics Inc. (서울, 한국)에서 분양받은 3주령

의 수컷 SD계 랫드를 사용하였다. 동물의 사육은 온도 $23 \pm 3^\circ\text{C}$, 상대습도 $50 \pm 10\%$, 조명시간은 12시간 (오전 8시 점등-오후 8시 소등) 및 조도 200~300 lux로 설정된 시설에서 수행하였다. 순화기간을 거쳐 polycarbonate 사육상자에 5마리씩 수용하였고 실험동물용 고히사료(삼양사료, 원주)와 정수장치를 통과한 수도수를 자유롭게 섭취하도록 하였다. 모든 실험동물은 Institute of Laboratory Animal Resources의 'Guide for the Care and Use of Laboratory Animals' (1996, USA)에 준하여 취급하였다.

2. 실험물질 및 투여

실험약물 gemifloxacin (팩티브, LG 생명과학(주))은 생리식염수에 녹여 위관을 통하여 투여하였으며, ofloxacin (오프록신 주사, 삼우메디안(주))은 생리식염수에 희석하여 위관을 통하여 투여하였다. 각 개체별 용량(체중 kg당 10 mL)은 투여 전 측정된 체중에 따라 결정하였다. 랫드들에게 체중 kg당 0 (vehicle), 600 mg의 gemifloxacin과 ofloxacin을 구강 삼관법을 이용하여 5일 동안 매일 하루에 한번 투여하였다. 실험동물은 출생 후 30일에서 34일 까지 약물을 투여하였으며 마지막 용량을 투여하고, 24시간 후에 샘플을 채취하였다.

3. 투과전자현미경

약물을 5일간 투여한 후 ketamin hydrochloride (케타라®, 유한양행) 15 mg/100 g를 복강 내 주사하여 전신마취를 유발한 후 각 군의 오른쪽 다리에서 아킬레스건을 절취하였다. 아킬레스건의 원위부에서 면도날을 사용하여 비스듬하게 잘랐다. 이어서, 초박절편을 준비하기 위해서 건을 가로로 잘랐으며 각각의 건에서 1 mm^3 크기로 5개의 절편을 얻었다. 모든 시료는 1% glutaraldehyde와 1% tannic acid (0.1 M phosphate buffer, pH 7.4)에서 2시간 동안 전고정하고, 0.1 M phosphate buffer로 10분씩 3회 세척한 후 1% osmium tetroxide (OsO_4)에서 2시간동안 후고정하였다. 동일 완충액으로 3회 세척후 조직편을 50% 에탄올에서 단계적으로 고농도(100%) 에탄올 과정을 거쳐 탈수하였다. Propylene oxide를 침투시킨 다음 Epon 혼합액에

포매하여 60°C 에서 72시간 열중합 시켰다. 이 Epon block을 초박절편기(Ultracut E, Reichert)로 80 nm의 초박절편을 만들어 2%의 uranyl acetate와 lead citrate로 이중염색을 하여 투과전자현미경(Hitachi H-7600, Japan)으로 가속전압 80 KV하에서 관찰하였다.

결 과

1. 대조군

비교적 매끈하고 뚜렷한 세포경계를 가진 아킬레스건의 tenocyte는 두꺼운 교원질섬유와 함께 세포기질에 유기적으로 규칙적인 배열을 보이고 있었다. Tenocyte는 섬유사이로 판이나 손가락 같은 긴 돌기

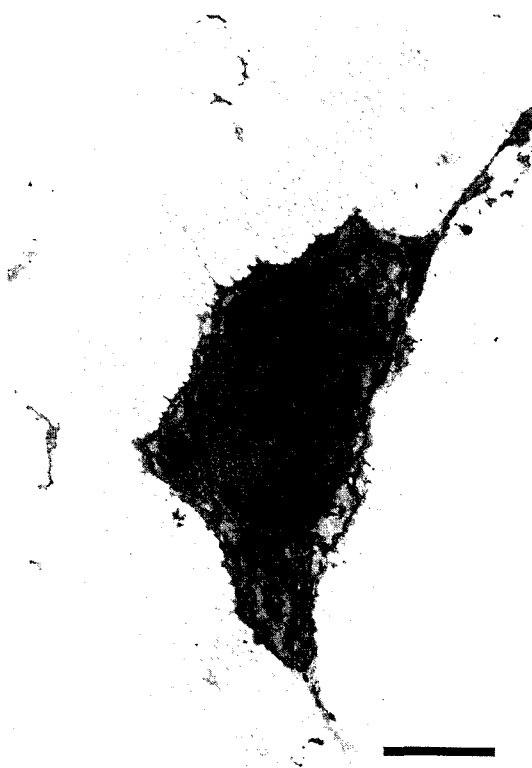


Fig. 1. Electron microscopy images of the Achilles tendon of a control rat treated with the vehicle. A tenocyte with a smooth cell border is embedded in an organized matrix with thick collagenous fibrils. Pericellular unorganized matrix is closely attached to the cell membrane of the tenocyte. Scale bar=2.8 μm .

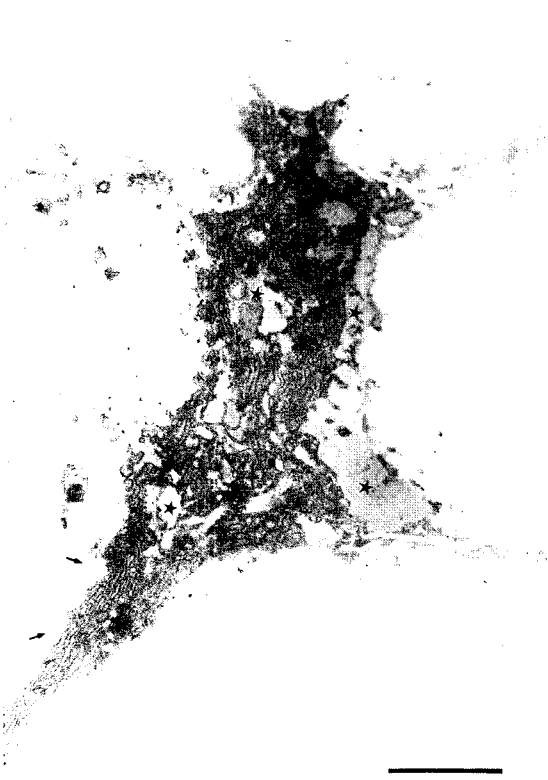


Fig. 2. Electron microscopy images of the Achilles tendon of a rat treated with gemifloxacin. The tenocyte shows a relatively smooth cell border with a dilatation of the intracellular micro-organelles such as endoplasmic reticulum (asterisks). The tenocyte detaches focally (arrows) from the extracellular matrix. Scale bar=2.0 μm .



Fig. 3. Electron microscopy images of the Achilles tendon of a rat treated with ofloxacin. The tenocyte shows deeply indented irregular cytoplasmic borders, swelling and dilatation of the cell organelles such as mitochondria (open asterisks) and endoplasmic reticulum (asterisks). The tenocyte is detached from the extracellular matrix and has an indistinct cell border (arrows) suggesting cell membrane disruption. Scale bar=1.7 μm .

형태를 하고 있었다. 또한 잘 발달된 조면소포체, 골지체와 느슨하게 짜진 진성염색질을 가진 큰 핵이 있었다. Tenocyte 주위로는 교원질 다발로 구성된 세포외 기질이 tenocyte 세포막에 가깝게 부착되어 있었다 (Fig. 1).

2. Gemifloxacin을 처리한 군

아킬레스건의 작은 변화만이 발견되었다. 아킬레스건의 tenocyte에서 미토콘드리아와 소포체와 같은 세포내 소기관들의 팽창에 따른 상대적으로 부드러운 세포경계의 변화만이 있었다. Tenocyte는 세포외 기질과 극소적으로 분리되어 있었고, 불분명한 세포경계를

보였다 (Fig. 2). 세포내 소기관들의 팽창과 불분명한 세포경계 등의 변화는 이 군에서 덜 명확하였다.

3. Ofloxacin을 처리한 군

Ofloxacin을 처리한 군에서는 분명한 변화를 관찰할 수 있었다. 아킬레스건의 tenocyte는 세포외 경계의 불규칙하고 심한 틈니모양의 변화, 일부 세포막 경계의 불분명화, 농축된 염색질을 가진 핵, 세포외 다수의 공포와 큰 수포, 세포내 소기관들의 팽창(미토콘드리아, 소포체), 교원 섬유사이의 거리의 감소 등 많은 퇴행성 변화가 관찰되었다. 팽창과 공포는 tenocyte의

세포질에서 조면소포체와 미토콘드리아의 종창 때문에 발생하였다. Tenocyte는 세포의 기질과 분리되거나 세포막의 붕괴를 나타내는 불분명한 세포경계를 일부에서 나타내었다. 세포의 변화와 함께, 세포의 기질의 변화도 일부 관찰되었다(Fig. 3).

고 찰

Quinolone 제제는 건염이나 건의 파열 등 아킬레스건의 장애를 일으킬 수 있는 가능성을 지닌 항생제이다(Shakibaei et al., 2001b). 본 연구는 새로운 fluoroquinolone계 항생제인 gemifloxacin (Oh et al., 1996)을 미성숙 랫드에 투여했을 경우에도 아킬레스건의 병변이 나타나는지 여부를 확인하고자 하였다. 연구과정 중 어떠한 실험군에서도 체중의 변화, 섭취이상 등의 임상적인 부작용은 없었다. 이러한 원인은 quinolone 제제의 독성작용이 낮기 때문이라고 사료된다.

Quinolone 제제를 이용한 치료는 어린 개체에 있어 금기되어 있으며, 나이가 든 개체에서도 드물게 사용되고 있다(Schaad, 2000). 임상적인 실험과 더불어, 많은 독성학적 연구에서 quinolone이 유발하는 건의 병변은 약물에 기인하고, 독성의 효과는 투여량에 따라 결정된다는 것이 확인되었다(Stahlmann, 2002). Kato et al. (1995)에 의하면 pefloxacin이나 ofloxacin 등의 quinolone 제제를 경구투여 했을 때, 아킬레스건 내부의 막에 단핵세포 침윤으로 인한 부종이 나타났다. 또한, 미성숙 랫드(4주령)의 건에서는 병변이 관찰되었지만, 12주령 랫드에서는 병변이 관찰되지 않았다. 이 같은 건에서의 병변은 dexamethasone과 *N*-nitro-*L*-arginine methyl ester를 함께 사용함으로써 방지할 수 있다. Phenidone (1-phenyl-3-pyrazolidinone)과 2-(12-hydroxydodeca-5, 10-diyanyl) 3, 5, 6-trimethyl-1, 4-benzoquinone (AA861) 또한, 건의 병변 발생을 감소시킬 수 있다. 반대로, catalase, dimethyl sulfoxide, indomethacin, pyrilamine과 cimetidin은 건의 병변에 영향을 주지 못했다. 이것은 nitric oxide와 5-lipoxygenase의 생산물이 부분적으로 fluoroquinolone으로 인한 건의 병변을 매개한다는 것을 시사한다(Kashida & Kato, 1997a).

프랑스의 독성학자들은 설치류 아킬레스건의 proteoglycan과 교원질에 대한 pefloxacin의 영향을 연구하여 quinolone 제제가 아킬레스건에 대해 proteoglycan anabolism의 변화와 교원질 산화 등의 oxidative stress를 준다는 것을 입증했다. Pefloxacin의 1회 투여 후 proteoglycan 합성에 있어 초기 억제로 이루어진 2상의 변화(biphasic change)가 관찰되었으며, 이후 회복과 같은 단계가 관찰되었다. Pefloxacin을 며칠간 투여한 결과 제1형 교원질의 손상이 유발되었고, 건에서의 국소빈혈과 재관류가 나타났다(Simonin et al., 2000).

최근의 실험에 의하면 quinolone 제제를 투여했을 때 미성숙한 랫드와 성숙한 랫드의 tenocyte에 초기 세구조적 변화를 보일 수 있다고 하였으며, 이러한 변화는 동물들에 magnesium이 부족한 사료를 동시에 주었을 때 더욱 잘 나타나며 건에서의 병변은 관절에서의 병변과 흡사하다고 주장되었다(Shakibaei et al., 2000). 또한 어린 개에서도 낮은 용량의 fluoroquinolones 투여 또는, magnesium이 부족한 사료를 주었을 경우 건에서 단백질의 가용성 부분에서 유사한 생화학적 변화를 일으킨다고 보고되었으며, 이것은 fluoroquinolones의 결합조직에 대한 독성작용이 magnesium 길항작용 때문이라는 가설을 뒷받침 한다고 보고되었다(Shakibaei et al., 2001b). Shakibaei & Stahlmann (2001)의 실험에서는 ofloxacin, levofloxacin이나 fleroxacin을 일회 경구 투여한 성숙한 랫드를 4~12주 후에 전자현미경으로 검사를 하였는데, 명확한 병변이 이미 낮은 농도인 30 mg/kg에서 관찰되었고, 병변의 발생 정도는 약물 투여량에 따라 증가하였다. Tenocyte가 이를 둘러싸고 있는 세포외기질로부터 분리되는 소견은 세포질에서 공포와 큰 수포와 같은 퇴행성 변화를 보여주는 것으로 세포 기관(미토콘드리아, 소포체)의 부종과 팽창의 결과로 나타나는 것이다. 다른 보고는 교원섬유 사이의 거리가 증가하고 섬유소의 직경이 전반적으로 감소하는 것이었다(shakibaei et al., 2001a).

본 연구에서도 gemifloxacin 및 ofloxacin을 600 mg/kg 용량으로 경구투여한 후, 아킬레스건의 조직을 채취하여 투과전자현미경으로 병리학적인 변화를 관찰한 결과, 부형제만 처치한 대조군과 비교하였을 때,

gemifloxacin 및 ofloxacin을 처치한 랫드로부터 채취한 모든 샘플에서 초미세구조의 변화가 관찰되었다. Tenocyte에서는 퇴행성 변화가 관찰되었고, 세포외기질에서 분리된 세포들이 존재하였다. 아킬레스건에서 퇴행성 변화의 정도와 퇴행된 세포 수는 대조군보다 처치를 받은 그룹에서 매우 많았다. 또한 quinolones을 처치한 그룹 중에서 ofloxacin을 처치한 그룹에서 퇴행성 변화 정도가 특히 높았고 gemifloxacin을 처치한 그룹에서는 상당히 낮았다.

이상의 결과를 종합해보면 비록 어린 환자에 있어서의 잠재적 위험성이 낮다고 결론을 내리기는 어려우나 quinolones 제제 중에서 gemifloxacin이 tenocyte에 대한 부작용을 가장 적게 일으키는 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

- Carrasco JM, Garcia B, Andujar C, Garrote F, de Juana P, Bermejo T: Tendinitis associated with ciprofloxacin. *Ann Pharmacother* 31 : 120, 1997.
- Christ W: Central nervous system toxicity of quinolones: human and animal findings. *J Antimicrob Chemother* 26 (Suppl B) : 219-225, 1990.
- Christ W, Esch G: Adverse reactions to fluoroquinolones in adults and children. *Infect Dis Clin Pract* 3 : S168-S176, 1994.
- Christ W, Lehnert T: Toxicity of the quinolones. In: Spiorin C, Heifetz CL, Domagala JM, ed, *The New Generation of Quinolones*, pp. 165-187, Marcel Dekker Inc., New York, 1990.
- Christ W, Lehnert T, Ulbrich B: Specific toxicologic aspects of the quinolones. *Rev Infect Dis* 10 (Suppl 1) : S141-S146, 1988.
- Ferguson J, McIntosh J, Walker EM: Ciprofloxacin induced photosensitivity: in vitro studies. *J Invest Dermatol* 91 : 385-388, 1988.
- Hooper DC, Wolfson JS: Adverse effects. In: Hooper DC, Wolfson JS, ed, *Quinolone Antimicrobial Agents*, pp. 489-512, Am Society Microbiology, New York, 1993.
- Kashida Y, Kato M: Characterization of fluoroquinolone-induced Achilles tendon toxicity in rats: comparison of toxicities of 10 fluoroquinolones and effects of anti-inflammatory compounds. *Antimicrob Agents Chemother* 41 : 2389-2393, 1997a.
- Kashida Y, Kato M: Toxic effects of quinolone antibacterial agents on the musculoskeletal system in juvenile rats. *Toxicol Pathol* 25 : 635-643, 1997b.
- Kato M, Takada S, Kashida Y, Nomura M: Histological examination on Achilles tendon lesions induced by quinolone antibacterial agents in juvenile rats. *Toxicol Pathol* 23 : 385-392, 1995.
- NRC (National Research Council): *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals*. 1996, National Research Council. National Academy, Washington, USA.
- Oh JI, Paek KS, Ahn MJ, Kim MY, Hong CY, Kim IC: In vitro and in vivo evaluations of LB20304, a new fluoronaphthyridone. *Antimicrob Agents Chemother* 40 : 1564-1568, 1996.
- Saravolatz LD, Leggett J: Gatifloxacin, gemifloxacin, and moxifloxacin : the role of 3 newer fluoroquinolones. *Clin Infect Dis* 37 : 1210-1215, 2003.
- Schaad UB: Use of the quinolones in pediatrics. In: Andriole VT, ed, *The quinolones*, pp. 455-475, Academic Press, San Diego, 2000.
- Shakibaei M, Baumann-Wilschke I, Stahlmann R: Quinolone-induced changes in Achilles tendons from rats persist for several months. *J Antimicrob Chemother* 47 (Suppl) : 49, 2001a.
- Shakibaei M, des Souza P, van Sickle D, Stahlmann R: Biochemical changes in Achilles tendon from juvenile dogs after treatment with ciprofloxacin or feeding a magnesium-deficient diet. *Arch Toxicol* 75 : 369-374, 2001b.
- Shakibaei M, Pfister K, Schwabe R, Vormann J, Stahlmann R: Ultrastructure of Achilles tendons of rats treated with ofloxacin and fed a normal or magnesium-deficient diet. *Antimicrob Agents Chemother* 44 : 261-266, 2000.
- Shakibaei M, Stahlmann R: Ultrastructure of Achilles tendon from rats after treatment with fleroxacin. *Arch Toxicol* 75 : 97-102, 2001.
- Simonin MA, Gegout-Pottie P, Minn A, Gillet P, Netter P, Terlain B: Pefloxacin-induced Achilles tendon toxicity in rodents: biochemical changes in proteoglycan synthesis and oxidative damage to collagen. *Antimicrob Agents Chemother* 44 : 867-872, 2000.
- Stahlmann R: Clinical toxicological aspects of fluoroquinolones. *Toxicology Letters* 127 : 269-277, 2002.

Stahlmann R, Lode H: Toxicity of quinolones. *Drugs* 58 : 37-42, 1999.

Stahlmann R, Lode H: Fluoroquinolones in the elderly : safety considerations. *Drugs Aging* 20 : 289-302, 2003.

Sub BS: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of fluoroquinolones in respiratory tract infections, *ISAAR* 335-340, 2001.

Takayama S, Hirohashi M, Kato M, Shimada H: Toxicity of quinolone antimicrobial agents. *J Toxicol Environ Health A* 45 : 145, 1995.

< 국문초록 >

Gemifloxacin은 대부분의 G(-) 세균들과 G(+) 세균들에 대해 강한 활성을 나타내며 미성숙동물에서 비교적 낮은 연골독성 가능성을 가진 합성 fluoro-

quinolone계 항생제이다. 본 연구는 미성숙 SD계 랫드의 아킬레스건에 gemifloxacin이 미치는 영향을 평가하기 위해 gemifloxacin을 생후 4주 후부터 0 (vehicle), 600 mg/kg body weight 용량으로 5일 동안 매일 한번씩 경구투여를 하여 ofloxacin과 비교하였다. 아킬레스건의 형태학적 변화를 투과전자현미경을 이용하여 관찰한 결과 부형제만 처치한 대조군과 비교하였을 때, gemifloxacin과 ofloxacin을 처치한 랫드로부터 채취한 샘플에서 초미세구조의 변화가 관찰되었다. quinolone을 처치한 근의 tenocyte에서는 다양한 퇴행성 변화가 관찰되었고, 세포외기질에서 분리된 세포들이 존재하였는데 이는 ofloxacin을 처치한 그룹에서 특히 높았고 gemifloxacin을 처치한 그룹에서는 매우 낮았다. 따라서, gemifloxacin이 아킬레스건과 같은 결합조직 구조물들의 퇴행성 변화를 보다 적게 야기한다는 것을 보여준다.