

운동이 일측성 말초신경 손상에 의해 유발된 신경병증성 통증 쥐의 환측과 정상측 뒷다리근에 미치는 영향

최명애¹ · 안경주²

¹서울대학교 간호대학 교수, ²청주대학교 간호학과 교수

Effects of Exercise on Affected and Unaffected Hindlimb Muscles in Rats with Neuropathic Pain Induced by Unilateral Peripheral Nerve Injury

Choe, Myoung-Ae¹ · An, Gyeong Ju²

¹Professor, College of Nursing, Seoul National University, Seoul

²Professor, Department of Nursing, Cheongju University, Cheongju, Korea

Purpose: The purpose of this study was to examine the effects of exercise on muscle weight and Type I and II fiber cross-sectional area of affected and unaffected hindlimb muscles in rats with neuropathic pain induced by unilateral peripheral nerve injury. **Methods:** Neuropathic pain was induced by ligation and cutting of the left L5 spinal nerve. Adult male Sprague-Dawley rats were randomly assigned to one of two groups: The Pain+Exercise (PE) group (n=21) and the Sham+Exercise (SE) group (n=20). All rats had 28 sessions of treadmill exercise at grade 10 for 30 minutes, twice/day at 10 m/min for 14 days. Body weight, food intake and activity were measured every day. At 15 days all rats were anesthetized and soleus, plantaris and gastrocnemius muscles were dissected. Muscle weight and Type I, II fiber cross-sectional area of the dissected muscles were measured. **Results:** The PE group showed significant increases ($p<.05$), as compared to the SE group for body weight and total diet intake, muscle weight of the unaffected soleus and plantaris, and in Type I and II fiber cross-sectional area of unaffected three muscles and affected plantaris. **Conclusion:** Exercise for 14 days attenuates unaffected soleus, plantaris and gastrocnemius muscle atrophy in neuropathic pain model.

Key words: Pain, Exercise, Muscular atrophy, Muscle weight, Muscle fiber

서 론

1. 연구의 필요성

신경병증성 통증은 말초신경의 손상으로 초래되는 만성 통증으로 전형적으로 증상이 심하고 치료가 어려우며 환자의 신체, 심리, 사회적 기능 및 삶의 질을 저하시킨다(Woolf & Mannion, 1999).

신경병증성 통증은 외상성 신경 손상, 대사성 질환, 바이러스 감염, 뇌졸중 등 다양한 경우에서 발생할 수 있으며, 구체적으로 당뇨병 환자(Ziegler, Gries, Spuler, & Lessmann, 1992)가 많으나, 대상포진 후 신경통(postherpetic neuralgia) 환자(Schmader, 2002), HIV 감염 환자(Luciano, Pardo, & McArthur, 2003), 화상 환자에서도 발생한다(Chiechio, Copani, Nicoletti, & Gereau, 2006).

신경의 손상에 의하여 발생하는 만성 신경병증성 통증에는

주요어 : 신경병증성통증, 운동, 뒷다리근, 근위축

*본 논문은 2009년도 정부(교육과학기술부)의 지원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임(2009-0053460).

*This work was supported by Mid-career Researcher Program through NRF grant funded by the MEST (2009-0053460).

Address reprint requests to : Choe, Myoung-Ae

College of Nursing, Seoul National University, 28 Yeongseon-dong, Jongno-gu, Seoul 110-744, Korea
Tel: 82-2-740-8824 Fax: 82-2-765-4103 E-mail: machoe@snu.ac.kr

투고일 : 2010년 4월 29일 심사회의일 : 2010년 5월 7일 게재확정일 : 2010년 10월 14일

자극이 없어도 통증이 나타나는 자발성 통증, 자극을 가했을 때 정상에 비해 통증을 강하게 느끼는 통각과민(hyperalgesia), 비유해자극인 낮은 강도의 기계적 혹은 열적 자극에 대해서도 통각으로 인식되는 이질통(allodynia)이 있다(Sato & Perl, 1991). 이러한 통증이 발생하는 이유는 통증 유발 물질에 의해 손상을 받은 감각신경의 말초 유해자극 수용기의 흥분 역치가 감소하고 감각 신경의 나트륨 통로가 변화하는 등 여러 기전이 작용하기 때문이다(Chung et al., 2008).

이와 같이 많은 신경병증성 환자들은 통증이 만성적이기 때문에 장기간 활동저하가 초래되고 이로 인해 심한 경우 정상적인 사회생활도 하기 어렵게 된다(Lee & Choe, 1996). 하지만 신경병증성 통증을 경험하는 환자들의 활동 저하와 신경 손상에 따르는 근 위축 문제에 대해서는 국내외적으로 거의 관심을 받지 못하였으나, Choe, Kim, An, Lee와 Choi (2008)의 연구에서 신경병증성 통증 모델 쥐를 이용하여 말초신경 손상 후 7일간의 신경병증성 통증에 의해 근 위축이 유발됨을 규명한 바 있다. 그러나 임상 현장에서 신경병증성 통증으로 장기간 고생하는 환자의 골격근 위축문제에 관심을 갖게 될 때는 근위축이 상당히 진행되고 있는 상태이므로 회복시간이 연장되어 입원 기간이 길어지며, 퇴원 후 기능적 능력의 장애로 정상생활로 복귀하는 시기가 늦어진다. Choe 등(2008)의 연구에 의하면 말초신경 손상으로 유발된 통증과 탈신경에 의한 활동저하와 영양섭취 저하로 근위축이 발생한다는 과학적 근거를 제시하고 있으므로 임상 현장에서 신경병증성 통증환자의 근위축 발생에 관심을 가지고 이를 예방해야 된다고 주장한 바 있다.

따라서 이러한 신경병증성 통증으로 유발된 근 위축을 예방하기 위해 Choe와 An (2009)은 근육단백질 합성을 촉진하는 것으로 알려져 있는 Dehydroepiandrosterone (DHEA)을 일측성 신경손상으로 유발된 신경병증성 통증 모델 쥐에게 14일간 투여하여 근위축이 경감되는지를 규명한 결과, 14일간 DHEA를 투여했지만 신경손상을 입은 환측 근위축은 회복되기 어려웠고 정상측 족적근 근육무게와 비복근 Type II 횡단면적을 증가시켜 정상측 족적근과 비복근의 근위축을 경감시킬 수 있음을 입증하였다(Choe & An, 2009).

그러나 많은 선행연구에서 근육 단백질 합성을 촉진하고(Choe & An, 2007) 근육 단백질 분해를 억제한다고(Lieu et al., 1993) 증명된 저강도 운동을 일측성 신경 손상으로 유발된 신경병증성 통증 모델 쥐에 적용한 연구는 시도되지 않았다. 따라서 근 위축에서 가장 많이 중재로 이용되는 운동을 적용하여 일측성 신경 손상으로 유발된 신경병증성 통증으로 유발된 근 위축도 경감시키는지를 확인해 볼 필요가 있다. 걷기 등 저강도

지구력 운동은 환자들이 쉽게 수행할 수 있는 중재이기 때문에 만약 운동중재 적용이 신경병증성 통증으로 유발된 근위축을 경감시킨다는 사실이 규명된다면, 신경병증성 통증 발생 초기부터 저강도 운동을 수행하도록 함으로써 근 위축을 예방하는데 기여할 것이다.

이에 본 연구에서는 14일간의 저강도 운동 적용이 일측성 말초신경 손상에 의해 유발된 신경병증성 통증 쥐의 환측과 정상측 뒷다리근에 미치는 영향을 규명하고자 한다.

2. 연구 목적

본 연구의 목적은 저강도 운동 중재가 일측성 말초신경 손상에 의해 유발된 신경병증성 통증 쥐의 환측과 정상측 뒷다리근에 미치는 영향을 규명하여 신경병증성 통증으로 인한 근위축의 위험이 예견되는 상황에서 근위축을 경감시키는 방안을 개발하기 위한 것으로 구체적인 목적은 다음과 같다.

첫째, 저강도 운동이 일측성 말초신경 손상에 의해 유발된 쥐의 환측과 정상측 뒷다리근의 근육무게에 미치는 영향을 규명한다.

둘째, 저강도 운동이 일측성 말초신경 손상에 의해 유발된 쥐의 환측과 정상측 뒷다리근의 Type I, II 근섬유 횡단면적에 미치는 영향을 규명한다.

연구 방법

1. 연구 설계

본 연구는 S대학교 실험동물 윤리위원회의 승인을 받은 후 규정에 따라 진행되었다. 순수실험연구로 수행되었으며 실험 동물은 무작위로 두 군에 배정하였다. Pain+Exercise군은 좌측 제5요수신경을 절찰한 후 절단하여 신경병증성 통증을 유발시켰으며, 수술 후 그 다음날부터 14일간 운동 중재를 적용한 군이고 Sham+Exercise군은 모의 수술을 받고 난 후 그 다음 날부터 운동 중재를 14일간 적용한 군이다. 두 군 모두 실험시작일로부터 15일째에 가자미근, 족적근, 비복근을 절제하였다.

2. 연구 대상

체중 200~220 g의 male Sprague-Dawley rat (Daehan Experimental Animal Co., Eumseong-gun, Korea)을 Pain+

Exercise군과 Sham+Exercise군으로 나누어 각 군당 20, 21 마리를 실험대상으로 하여 총 41마리가 연구대상이 되었다. Cohen의 검정력 분석과 표본 크기를 결정하는 공식에 따르면, 유의수준 α 는 .05, 효과의 크기를 .40으로 하고, 검정력을 .70으로 하였을 때 한 군에 20마리가 필요하므로 이에 근거하여 대상 수를 결정하였다(Lee, Im, & Park, 1998).

두 군을 동일한 환경에 수용하였고(온도: $22 \pm 2^\circ\text{C}$, 습도: 45-55%) 12시간은 밝고 12시간은 어둡게 하였으며 동물의 고행사료(Cargill Agri Purina, Inc., Seoul, Korea)와 물은 마음대로 먹을 수 있게 하였다.

3. 실험 방법

1) 신경병증성 통증 유발

신경병증성 통증을 유발하기 위해 Kim과 Chung (1992)의 방법을 이용하여 신경병증성 통증 모델을 제작하였다. 쥐에게 pentobarbital sodium을 50 mg/kg의 용량으로 복강내주사로 마취시킨 후 복와위로 고정하였다. 요추추부위(lumbosacral)의 왼쪽 피부를 정중면으로 절개하고 그 안의 요추부위 근육도 척추로부터 왼쪽 약 0.5 cm 간격을 두고 정중면으로 절개한 뒤 근육을 왼쪽 아래로 젖히고 안의 근육들을 긁어내어 좌측 제6번 요추의 횡돌기를 노출시켰다. 그 다음 현미경 하에서 횡돌기를 조심스럽게 제거하고 좌측 제4, 5 요수신경 일부를 노출한 후 두 신경을 1 cc 주사기 2개를 이용하여 분리한 뒤 제5요수신경을 수술용 견사실(6-0)을 이용해 2 mm 간격을 두고 양쪽을 단단하게 결찰한 후 그 사이 부위를 미세가위로 절단하였다. 수술이 끝난 후 근육과 피부를 봉합하였다. Sham군은 좌측 제4, 5 요수신경 일부를 노출한 후 결찰과 절단을 하지 않고 근육과 피부를 봉합하는 모의 수술을 하였다.

신경병증성 통증 모델 쥐에서 신경병증성 통증환자들에서 나타나는 증상과 유사한 행동학적 증후를 관찰할 수 있는데, 외부 자극이 없어도 신경손상을 받은 쪽 다리를 들고 핥는 행동을 보이며 이러한 행동은 경미한 촉각자극에 의해 더욱 심해져 때로는 소리를 지르거나 다리를 움츠리고 방어 자세를 취하기도 한다(Leem et al., 2000).

2) 운동 중재

Pain+Exercise군은 신경병증성 통증 유발 수술 후 그 다음 날부터, Sham+Exercise군은 모의 수술 후 그 다음 날부터 저강도 운동을 실시하였다. 운동은 속도와 경사가 조절될 수 있는 rodent animal treadmill에서 지구력 운동을 실시하였다. 10°

경사의 treadmill에서 10 m/min 속도로 달리게 하면서 1일 2회 오전 30분과 오후 30분, 총 60분의 운동을 14일간 부하하였다. 이러한 운동 부하 방법은 선행연구(Choe & An, 2007)에서 근위축 경감 효과가 입증된 방법이다.

4. 측정 방법

1) 사료 섭취량 측정

체중측정 후 전날 제공한 사료 무게와 섭취하고 남은 사료 무게를 측정한 후, 제공한 사료 무게에서 섭취하고 남은 사료 무게를 빼서 일일 식이섭취량을 산출하였다.

2) 체중 측정

쥐의 체중은 매일 활동측정 후에 rat digital balance (Daejong Instrument Co., Seoul, Korea)를 이용하여 측정하였다.

3) 활동 측정

두 사람의 관찰자가 매일 오전 10시에 철망 사육상자 속의 음식과 물을 제거한 후 5분간 별다른 자극을 가하지 않고 쥐가 보여주는 활동을 각각 독립적으로 관찰하여 활동성(activity)은 1점, 몸치장활동(grooming)은 2점, 비활동성(inactivity)은 3점을 부여하여 5분간 관찰한 점수를 종합하였다(Kim, 2005).

관찰하는 기간 동안 쥐가 왕성하게 움직이며, 귀장을 물어뜯든가, 계속적인 이행행동을 한다든가, 또는 앞발을 들고 일어서는 행동을 주로 할 때는 활동성으로 판정하였고, 털을 핥는다든가(licking), 세수한다든가(washing), 또는 긁적거리는(scratching) 행동을 주로 할 때는 몸치장활동으로 판정하였으며, 한 곳에 가만히 앉아 있다든지 잠자는 듯한 모습을 주로 보일 때는 비활동성으로 판정하였다. 두 명의 관찰자가 15초마다 쥐의 행동을 20번 관찰하여 5분간 점수를 기록용지에 기록하였다. 두 관찰자의 활동점수를 이용하여 14일간의 총점을 구하고 평균을 산출하였다. 두 관찰자 간의 신뢰도(interrater reliability)는 Cohen's kappa .86으로 나타났다.

4) 근육 절제 및 무게측정

실험 마지막 날에 pentobarbital sodium을 50-70 mg/kg의 용량으로 복강내 주사로 투여하여 마취시킨 후, 환측인 좌측 뒷다리와 정상측인 우측 뒷다리에서 가자미근, 족척근 및 비복근을 절제하여 microbalance (Mettler PE160, USA)에서 무게를 측정하였다.

5) Type I, II 근섬유의 횡단면적 측정

Choe 등(2004)의 연구에서 제시된 방법에 따라 근섬유 형태를 Type I과 Type II로 구분하기 위해 myosin-ATPase (adenosinotriphosphatase) 조직화화법을 실시하였다. 이 근육 표본을 광학현미경(BH-2, Olympus, Japan)으로 보아 어둡게 보이는 근섬유는 Type I, 밝게 보이는 근섬유는 Type II로 분류하였다. 근섬유의 단면적은 microscopic image analyzer (LECO 2001 Image Analysis System)를 이용하여 100배의 배율하에 최소한 50개의 근섬유를 측정하여 Type I, II 근섬유의 유형별 횡단면적을 산출하였다.

5. 자료 수집 절차

연구기간은 2009년 3월부터 2010년 2월까지였으며, 실험에 이용된 쥐들은 동물실에 반입된 후 7일간 실험실 환경에 적응하는 기간을 두었다. 실험기간 중 매일 체중과 사료섭취량을 측정하였고, 실험 15일째에 체중을 측정한 후 근육을 절제하였으며 절제된 근육의 무게를 측정하였다. 절제된 근육을 액화질소로 냉동처리한 후 근섬유 염색을 시행하고 Type I, II 근섬유로 분류하여 횡단면적을 측정하였다.

6. 자료분석

SPSS 14.0 프로그램을 이용하여 각 군의 실험시작 시와 근육 절제 직전의 체중, 사료섭취량, 근육 무게, 근섬유 횡단면적은 평균과 표준편차로 나타내었고 두 군 간의 차이는 t-test를 이용하여 분석하였다. 모든 통계적 유의 수준은 $p < .05$ 에서 채택하였다.

연구 결과

1. 체중

Pain+Exercise군과 Sham+Exercise군의 실험 시작 시 체중

Table 1. Body Weight and Total Diet Intake of Pain+Exercise and Sham+Exercise Rats

	Pain+exercise (n=21)	Sham+exercise (n=20)	t (p)
	Mean \pm SD	Mean \pm SD	
Prewrite (g)	230.6 \pm 5.39	228.8 \pm 4.56	1.15 (.254)
Postweight (g)	297.3 \pm 11.08	285.3 \pm 8.28	3.89 (<.001)
Total diet intake (g)	293.7 \pm 15.92	270.1 \pm 14.17	4.99 (<.001)

(preweight)과 근육절제 직전의 체중(postweight)은 Table 1에서 보는 바와 같이, 실험 시작 시의 체중은 두 군 간에 유의한 차이가 없었다. 근육절제 직전 체중은 Pain+Exercise군 297.3 \pm 11.08 g으로 Sham+Exercise군의 285.3 \pm 8.28 g에 비해 유의하게 많은 것으로 나타났다($t=3.89$, $p<.001$).

2. 총 사료섭취량

두 군의 총 사료섭취량은 Table 1에 제시된 바와 같이 Pain+Exercise군과 Sham+Exercise군의 총 사료섭취량은 각각 293.7 \pm 15.92 g, 270.1 \pm 14.17 g으로 Pain+Exercise군의 총 사료섭취량이 Sham+Exercise군에 비해 유의하게 많았다($t=4.99$, $p<.001$).

3. 활동량

14일간의 총활동점수는 Pain+Exercise군은 39.4 \pm 1.87 (mean 2.7 \pm 0.13), Sham+Exercise군의 경우 37.8 \pm 3.31 (mean 2.7 \pm 0.23)로 나타났으며 Sham+Exercise군이 Pain+Exercise군에 비해 유의하게 활동량이 많은 것으로 나타났다($t=2.04$, $p=.049$) (Table 2).

4. 근육 무게

두 군의 근육 무게를 비교한 결과가 Table 3에 제시되어 있다.

14일간의 운동 중재 효과를 확인하기 위해 Pain+Exercise군과 Sham+Exercise군의 근육 무게를 비교한 결과, Pain+Exercise군의 환측(좌측) 가자미근 무게 77.8 \pm 23.55 mg은 Sham+Exercise군의 134.1 \pm 19.31 mg에 비해 유의하게 큰 것으로 나타났으며($t=8.38$, $p<.001$), Pain+Exercise군의 환측 비복근 무게 1,068.2 \pm 127.42 mg은 Sham+Exercise군의 1,718.4 \pm 148.99 mg에 비해 유의하게 작았다($t=14.98$, $p<.001$). Pain+Exercise군의 정상측(우측) 비복근 무게 1,625.8 \pm 140.82 mg은 Sham+Exercise군의 1,738.1 \pm 99.80 mg에 비해 유의하게 작은 것으로 나타났다($t=2.95$, $p=.005$).

Table 2. Total Activity Score of Pain+Exercise and Sham+Exercise Rats

	Pain+exercise (n=21)	Sham+exercise (n=20)	t (p)
	Mean \pm SD	Mean \pm SD	
Total activity score	37.8 \pm 3.31	39.4 \pm 1.87	2.04 (.049)

Table 3. Muscle Weight of Pain+Exercise and Sham+Exercise Rats

	Pain+exercise (n=21)	Sham+exercise (n=20)	t (p)
	Mean ± SD	Mean ± SD	
Soleus (mg)			
Left	77.8 ± 23.55	134.1 ± 19.31	8.38 (<.001)
Right	137.1 ± 14.25	134.3 ± 13.01	0.65 (.520)
t (p)	9.83 (<.001)	0.06 (.947)	
Plantaris (mg)			
Left	328.3 ± 31.33	307.5 ± 38.21	1.90 (.064)
Right	325.2 ± 28.49	328.7 ± 101.52	0.14 (.883)
t (p)	0.59 (.561)	0.89 (.383)	
Gastrocnemius (mg)			
Left	1,068.2 ± 127.42	1,718.4 ± 148.99	14.98 (<.001)
Right	1,625.8 ± 140.82	1,738.1 ± 99.80	2.95 (.005)
t (p)	15.13 (<.001)	0.75 (.457)	

Pain+Exercise군의 좌우 근육 무게를 비교한 결과, 정상측 가자미근 근육 무게 137.1±14.25 mg은 환측 가자미근 근육 무게 77.8±23.55 mg에 비해 유의하게 컸다($t=9.83$, $p<.001$). 정상측 비복근 근육 무게 1,625.8±140.82 mg은 환측 비복근 근육 무게 1,068.2±127.42 mg에 비해 유의하게 큰 것으로 나타났다($t=15.13$, $p<.001$).

Sham+Exercise군의 좌우 근육무게를 비교한 결과, 정상측과 환측 간에 유의한 차이가 나타나지 않았다.

5. Type I, II 근섬유 횡단면적

Figure 1에 두 군의 정상측과 환측 가자미근, 족척근 및 비복근의 횡단면적이 제시되어 있고, 두 군의 근섬유횡단면적은 Table 4에서 보는 바와 같다. Pain+Exercise군과 Sham+Exercise군의 환측 가자미근 Type I 근섬유 횡단면적을 비교한 결과, Pain+Exercise군의 $2,549.4 \pm 871.59 \mu\text{m}^2$ 은 Sham+Exercise군의 $5,057.4 \pm 479.52 \mu\text{m}^2$ 에 비해 유의하게 작은 것으로 나타났다($t=8.65$, $p<.001$). 환측 가자미근 Type II 근섬유 횡단면적에서도 Pain+Exercise군의 $1,458.0 \pm 203.06 \mu\text{m}^2$ 에 비해 Sham+Exercise군의 $4,024.5 \pm 401.18 \mu\text{m}^2$ 가 유의하게 큰 것으로 나타났다($t=19.07$, $p<.001$). 환측 비복근 Type I 근섬유 횡단면적을 비교한 결과, Pain+Exercise군의 $4,239.0 \pm 812.72 \mu\text{m}^2$ 는 Sham+Exercise군의 $6,246.4 \pm 1,074.35 \mu\text{m}^2$ 에 비해 유의하게 작았고($t=5.01$, $p<.001$), 환측 비복근 Type II 근섬유 횡단면적에서도 Pain+Exercise군의 $5,671.7 \pm 834.33 \mu\text{m}^2$ 는 Sham+Exercise군의 $7,086.9 \pm 291.29 \mu\text{m}^2$ 에 비해 유의하게 작은 것으로 나타났다($t=3.08$, $p=.006$). 그러나 정상측 가자미근, 족척근, 비복근의 Type I, II 근섬유 횡단면적은 두

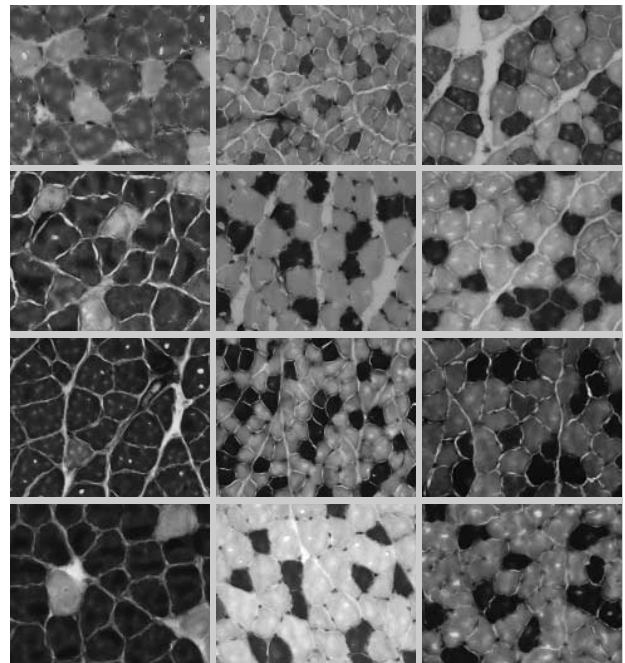


Figure 1. Cross-section of the hindlimb muscles in Pain+Exercise and Sham+Exercise rats. The first line is the affected soleus (left), plantaris (middle) and gastrocnemius muscle (right) in Pain+Exercise rats. The second line is the unaffected soleus (left), plantaris (middle) and gastrocnemius muscle (right) in Pain+Exercise rats. The third line is the affected soleus (left), plantaris (middle) and gastrocnemius muscle (right) in Sham+Exercise rats. The fourth line is the unaffected soleus (left), plantaris (middle) and gastrocnemius muscle (right) in Sham+Exercise rats. Dark=Type I muscle fiber, light=Type II muscle fiber (Myosin ATPase staining, $100\times$).

군 간에 유의한 차이가 없었다.

Pain+Exercise군의 좌우 근섬유 횡단면적을 근육별로 비교한 결과, 가자미근의 Type I 근섬유 횡단면적은 환측 $2,549.4 \pm 871.59 \mu\text{m}^2$ 이 정상측 $4,419.8 \pm 449.95 \mu\text{m}^2$ 에 비해 유의하게 작았고($t=6.61$, $p<.001$), 가자미근 Type II 근섬유 횡단면적도 환측 $1,458.0 \pm 203.06 \mu\text{m}^2$ 이 정상측 $4,307.4 \pm 519.69 \mu\text{m}^2$ 에 비해 유의하게 작은 것으로 나타났다($t=21.88$, $p<.001$). Pain+Exercise군의 족척근 Type I 근섬유 횡단면적은 환측과 정상측 간에 유의한 차이가 없었으나, 족척근 Type II 근섬유 횡단면적은 환측 $3,746.1 \pm 610.42 \mu\text{m}^2$ 은 정상측 $3,314.7 \pm 404.08 \mu\text{m}^2$ 에 비해 유의하게 큰 것으로 나타났다($t=2.42$, $p=.036$). 비복근의 경우에는 Type I 근섬유 횡단면적에서 환측 $4,239.0 \pm 812.72 \mu\text{m}^2$ 보다 정상측 $6,120.6 \pm 1,213.26 \mu\text{m}^2$ 가 유의하게 컸고($t=4.41$, $p=.001$), Type II 근섬유 횡단면적도 환측 $5,671.7 \pm 834.33 \mu\text{m}^2$ 에 비해 정상측 $6,287.5 \pm 559.16 \mu\text{m}^2$ 가 유의하게 큰 것으로 나타났다($t=2.34$, $p=.041$).

Sham+Exercise군의 좌우 근섬유 횡단면적을 근육별로 비

Table 4. Cross-Sectional Area of the Hindlimb Muscles in Pain+Exercise and Sham+Exercise Rats

			Pain+exercise (n=21)	Sham+exercise (n=20)	t (p)
			Mean±SD	Mean±SD	
Soleus (μm^2)	Type I	Left	2,549.4±871.59	5,057.4±479.52	8.65 (<.001)
		Right	4,419.8±449.95	4,863.5±924.50	1.44 (.164)
		t (p)	6.61 (<.001)	0.71 (.491)	
	Type II	Left	1,458.0±203.06	4,024.5±401.18	19.07 (<.001)
		Right	4,307.4±519.69	3,930.7±699.34	1.45 (.160)
		t (p)	21.88 (<.001)	0.34 (.735)	
Plantaris (μm^2)	Type I	Left	2,773.5±301.23	2,742.0±589.87	.15 (.875)
		Right	2,811.1±628.26	2,436.8±502.34	1.58 (.128)
		t (p)	0.17 (.865)	1.59 (.140)	
	Type II	Left	3,746.1±610.42	3,696.3±339.62	.24 (.809)
		Right	3,314.7±404.08	3,503.3±564.90	.91 (.372)
		t (p)	2.42 (.036)	1.11 (.289)	
Gastrocnemius (μm^2)	Type I	Left	4,239.0±812.72	6,246.4±1,074.35	5.01 (<.001)
		Right	6,120.6±1,213.26	6,984.2±1,195.31	1.71 (.100)
		t (p)	4.41 (.001)	1.40 (.189)	
	Type II	Left	5,671.7±834.33	7,086.9±1,291.29	3.08 (.006)
		Right	6,287.5±559.16	6,984.2±1,195.31	1.76 (.093)
		t (p)	2.34 (.041)	0.20 (.843)	

교한 결과, 환측과 정상측 간에 유의한 차이가 없었다.

논 의

본 연구는 일측성 신경 손상으로 유발된 신경통증성 모델에서 발생하는 근위축을 저장도 운동의 적용을 통해 경감시킬 수 있는지를 규명하기 위해 시도되었다. 본 연구 결과, Pain+Exercise군은 Sham+Exercise군에 비해 체중과 총사료섭취량은 유의하게 많았고 활동량은 유의하게 작은 것으로 나타났다.

이와 같은 결과는 Pain+Exercise군이 신경병증성 통증을 가지고 있어 통증으로 움직임이 저하되어 활동량이 줄어든 것이며 신경병증성 통증 모델에서 활동저하가 나타난다는 Choe 등(2008)의 선행연구에서 밝혀진 것과 동일한 결과이다. Pain+Exercise군의 활동이 제한된 것은 환측 발바닥의 통증으로 인해 움직이는 데 제한이 있고 통증을 최소화하기 위해 부동자세를 취했기 때문에 활동량이 감소된 것이며 실험 기간 중 쥐들이 통증으로 인해 환측 발바닥을 오므린 상태로 움직일 때 절뚝거렸으며 발을 끄는 모습도 볼 수 있었다(Choe et al., 2008).

본 연구에서 Pain+Exercise군이 Sham+Exercise군에 비해 총사료섭취량이 증가한 것은 저장도 운동이 허기(hunger)를 증가시켜 식욕을 증가시킨다는 Blunbell과 King (2000)의 연구결과를 토대로 볼 때 14일간 저장도 운동을 실시한 Pain+Exercise군과 Sham+Exercise군의 총사료섭취량이 Pain+Exercise군 293.72 g, Sham+Exercise군 270.18 g으로 나타

났는데 이는 Choe와 An (2009)의 신경병증성 통증모델에서 14일간의 총사료섭취량으로 나타난 Vehicle군 243.87 g, DHEA군 232.52 g에 비해 유의하게 증가된 것을 볼 수 있다. 따라서 본 연구에서 적용된 저장도 운동은 Pain+Exercise군과 Sham+Exercise군 모두에게 식욕을 자극하여 사료섭취량을 증가시켰으며 특히 Pain+Exercise군이 Sham+Exercise군에 비해 더 많은 사료섭취량 증가를 보였다. 그러나 Pain+Exercise군이 Sham+Exercise군보다 사료를 더 많이 섭취한 것에 대해서는 추후 연구가 더 필요한 부분이다.

운동이 단백질 이화호르몬에 대한 감수성을 낮추어 단백질 분해를 억제한다는 선행연구(Lieu et al., 1993)에 따라 본 연구에서 저장도 운동을 적용함으로써 Pain+Exercise군의 근육 무게가 우측 가자미근과 족척근, 좌측 족척근은 Sham+Exercise군의 근육무게와 차이가 없는 것으로 나타나 운동으로 근위축이 예방되었음을 알 수 있다. 이는 Choe 등(2008)의 연구 결과에서 신경병증성 통증으로 환측인 좌측 가자미근과 족척근 및 정상측인 우측 족척근 근육 무게가 감소하여 근위축이 발생하였으며, 주요 요인이 영양섭취 저하와 활동량 저하로 나타난 사실에 비추어 볼 때, 본 연구에서 저장도 운동 중재로 영양섭취량은 증가되었으나 활동량 증가는 없었기 때문에 본 연구의 신경병증성 통증모델에서 운동으로 식욕이 증가되어 영양섭취가 증가되면서 체중도 증가하고 근육 무게도 증가한 것으로 볼 수 있다. 또한 척수신경손상 모델을 대상으로 7주간 트레드밀 운동, 수영, 서기 운동(standing training)을 각각 적용한

연구에 따르면 서기 운동은 이질통에 아무런 효과가 없었으며 수영은 일시적인 이질통 경감 효과가 나타났으나 다시 악화되었고, 이에 비해 트레드밀 운동으로 이질통이 경감되는 효과가 나타났으며 이는 신경회복인자로 알려진 brain-derived neurotrophic factor (BDNF)의 mRNA가 척수와 근육에서 회복되는 것과 관련이 있다고 보고하였다(Hutchinson, Gomez-Pinilla, Crowe, Ying, & Basso, 2004). 따라서 본 연구에서도 트레드밀 운동을 이용하였기 때문에 이질통이 경감되는 효과가 동반되었을 것으로 생각할 수 있으나 본 연구에서 BDNF의 mRNA를 측정할 하지 않았기 때문에 결과 해석에 신중을 기해야 한다.

또한 근섬유 횡단면적에서 환측 가자미근과 비복근의 Type I, II 근섬유 횡단면적에서 Pain+Exercise군이 Sham+Exercise군에 비해 유의한 감소가 나타나 저강도 운동의 효과가 없는 반면 환측 족척근의 Type II 근섬유횡단면적과 정상측 가자미근, 족척근 및 비복근의 Type I, II 근섬유 횡단면적은 두 군간에 차이가 유의하지 않아 Pain+Exercise군이 Sham+Exercise군만큼 근섬유 횡단면적 크기가 회복되었음을 알 수 있다. O'Leary와 Hood (2008)는 신경지배 손상이 일어나면 세포의 cytochrome-C oxidase의 활동이 감소되어 미토콘드리아가 감소하며, 항산화단백인 MnSOD가 저하되기 때문에 골격근의 세포자멸사 감수성(apoptotic susceptibility)이 증가된다고 주장하였다. 즉 신경 손상이 발생되면 해당 골격근의 세포자멸사가 발생할 위험이 높아진다. 선행 연구에 의하면 운동이 MnSOD를 증가시켜 항세포자멸사효과(anti-apoptotic effect)가 있음을 보고한 바 있으나(Sakurai et al., 2005), 운동의 항세포자멸 효과에 관한 연구는 보고가 부족하기 때문에 이 부분에 관한 연구결과 논의는 향후 관련연구를 토대로 이루어져야 할 것이다.

본 연구에서 말초신경 손상 후 유발된 근위축을 운동 적용으로 경감시킨 기전은 세포 수준의 in vitro 실험을 수행하지 않아 과학적으로 기전을 규명할 수 없었지만 최신 연구 결과를 토대로 생각해 볼 때 운동의 신경회복인자 촉진 기능과 항세포자멸사작용도 영향을 주었을 것이라 생각한다.

Pain+Exercise군이 좌측 요수 5번을 절제한 모델이기 때문에 좌측 신경절단으로 인한 근육 위축이 발생한다는 Choe 등 (2008)의 연구에서 제시된 바와 같이 환측 근육이 정상측 근육보다 유의하게 작았고 운동을 적용해도 Sham+Exercise군의 근육 무게만큼 증가하지 못했음을 보여준다. 즉, 환측인 좌측의 근위축은 전반적으로 회복이 되지 않은 것으로 나타났다. 이는 동일한 신경병증성모델에서 DHEA를 투여하여 정상측 근

위축 회복을 확인한 Choe와 An (2009)의 연구와 일치한다.

본 연구에서 신경손상의 직접적 영향을 받지 않은 정상측 근육의 회복이 나타난 것은, Choe 등(2008)의 연구에서 밝혀진 바와 같이 신경병증성 통증모델에서 환측 근육은 신경손상의 영향을 직접적으로 받았으나 정상측인 우측 근육은 신경손상보다는 통증으로 인한 활동저하와 영양섭취 저하로 근위축이 초래되었다는 결과에 비추어 볼 때 본 연구의 저강도 운동중재로 정상측 근육의 수축과 영양섭취가 증가되면서 정상측의 근위축이 회복된 것으로 생각할 수 있다.

Pain+Exercise군은 좌골신경을 형성하는 제5 요수신경의 손상이 일어나 뒷다리근에 부분 탈신경(partial denervation)이 유발된다(Chapman, Suzuki, & Dickenson, 1998). 비복근은 좌골신경의 지배를 받으며 가자미근과 족척근은 좌골신경에서 분지한 경골신경(tibial nerve)의 지배를 받으므로(Daemen et al., 1998) 좌측 제5 요수신경 손상에 의해 세 근육 모두 탈신경의 영향을 받은 것으로 생각된다. 따라서 14일간 저강도 운동을 적용해도 이미 가자미근, 족척근 및 비복근에 대한 신경지배가 결여된 상태에서 근 수축이 정상적으로 일어나지 않음으로써 탈신경이 된 환측은 저강도 운동에 의한 단백질 합성효과를 나타내지 못한 것으로 볼 수 있다. 이러한 결과는 신경병증성 통증 모델 쥐에서 근섬유 밀도 변화에 대한 탈신경의 영향이 활동저하(hypokinesia) 보다 크다고 보고한 Daemen 등의 연구결과를 토대로 본 연구에서의 저강도 운동 중재는 탈신경의 영향을 회복할 정도의 효과는 나타내지 못했다고 생각한다. 따라서 신경손상의 영향을 받은 환측의 근위축을 경감시키기 위한 후속연구로 탈신경된 말초신경 부위의 신경보호 작용을 할 수 있는 중재의 개발을 제안한다.

특히 비복근의 경우에는 환측과 정상측 모두 근육무게가 유의하게 작았고 Type I, II 근섬유 횡단면적도 유의하게 작아 회복이 되지 않은 것으로 나타났다. 이와 같은 결과는 본 실험에서 사용된 신경병증성 통증 모델이 제5 요수신경을 손상시켰기 때문에 그 부분에서 기시되는 좌골신경이 손상을 입음으로써 좌골신경의 직접적 지배를 받는 비복근에 대한 탈신경의 영향이 컸으며 따라서 그에 따른 근위축이 심각하여 운동 중재에 의해서도 회복이 되지 않은 것으로 생각한다.

Trifiletti (1992)는 산화질소합성효소 억제제(NO synthetase inhibitor)가 신경보호 효과가 있음을 보고하였고 이 산화질소합성효소 억제제는 유해자극뿐 아니라 비유해자극에 대한 항진된 반응을 억제한다고 알려져 있다(Leem et al., 2000). 따라서 이러한 결과에 비추어 말초신경병증 모델 쥐에 산화질소합성효소 억제제를 투여하여 말초신경 손상을 줄이고 통증을

줄임으로써 활동과 식이섭취가 증가되면 근위축이 경감될 수 있을 것으로 가정하여 산화질소합성효소 억제제를 투여하는 추후연구가 필요함을 제안한다. 또한 에리스로포이에틴(erythropoietin)을 근위축성 축색 경화증 모델에 적용하여 신경보호 작용이 있음을 보고한 최신 연구(Naganska, Taraszevska, Matyja, Grieb, & Rafaowska, 2010)에 따르면 에리스로포이에틴은 이미 알려진 조혈작용 외에 운동신경을 보호하는 역할이 규명되었으므로 신경병증성 통증 모델에 투여하는 것을 고려해 볼 수 있다.

본 연구 결과는 신경병증성 통증으로 유발되는 정상측 근 위축을 예방할 수 있음을 제시하고 있으므로 만성적인 신경병증성 통증으로 근 위축이 유발되어 일상생활 활동에 제한을 받는 대상자들에게 저강도 운동 중재를 적용하여 정상측 근 위축을 예방함으로써 신체적 기능을 증진시킬 수 있을 것이다.

결 론

일측성 말초신경 손상에 의해 유발된 신경병증성 통증으로 인한 근 위축을 14일간의 저강도 운동 중재를 적용함으로써 환측 족척근 무계와 족척근 Type I 횡단면적을 증가시켰고, 정상측 가자미근과 족척근 근육무계와 가자미근, 족척근 및 비복근의 Type I, Type II 횡단면적을 증가시켜 환측보다는 정상측 근육의 근 위축을 경감시킬 수 있음을 제시하였다.

따라서 본 연구를 통해 저강도 운동중재가 정상측 근위축 예방에 효과가 있음을 규명했지만 말초신경 손상을 받은 환측 근 위축은 개선시키기 어려웠으므로, 향후 신경보호 작용을 가진 것으로 알려진 산화질소합성효소 억제제 혹은 에리스로포이에틴을 투여하여 말초신경 손상을 줄임으로써 환측 근위축의 경감 효과가 있는가를 규명하는 추후연구를 제안한다.

REFERENCES

- Blundell, J. E., & King, N. A. (2000). Exercise, appetite control, and energy balance. *Nutrition*, 16, 519-522.
- Chapman, V., Suzuki, R., & Dickenson, A. H. (1998). Electrophysiological characterization of spinal neuronal response properties in anesthetized rats after ligation of spinal nerves L5-L6. *Journal of Physiology*, 507(Pt 3), 881-894.
- Chiechio, S., Copani, A., Nicoletti, F., & Gereau, R. W. (2006). L-acetylcarnitine: A proposed therapeutic agent for painful peripheral neuropathies. *Current Neuropharmacology*, 4, 233-237.
- Choe, M. A., & An, G. J. (2007). Effects of exercise before steroid treatment on type I and type II hindlimb muscles in a rat model. *Journal of Korean Academy of Nursing*, 37, 81-90.
- Choe, M. A., & An, G. J. (2009). Effect of dehydroepiandrosterone on affected and unaffected hindlimb muscles in rats with neuropathic pain induced by unilateral peripheral nerve injury. *Journal of Korean Academy of Nursing*, 39, 632-640.
- Choe, M. A., An, G. J., Lee, Y. K., Im, J. H., Choi-Kwon, S., & Heitkemper, M. (2004). Effect of inactivity and undernutrition after acute ischemic stroke in a rat hindlimb muscle model. *Nursing Research*, 53, 283-292.
- Choe, M. A., Kim, K. H., An, G. J., Lee, K. S., & Choi, J. A. (2008). Hindlimb muscle atrophy of rat induced by neuropathic pain. *Journal of Korean Biological Nursing Science*, 10, 88-95.
- Chung, K. Y., Shin, S. W., Choi, B. S., Kim, C. H., Kim, K. H., & Kim, H. K. (2008). Spinal $\alpha 2$ adrenoceptor and antiallodynic effect by clonidine after chronic administration of 4-methylcatechol in neuropathic rat pain model. *Korean Journal of Pain*, 21, 179-186.
- Daemen, M. A., Kurvers, H. A., Bullens, P. H., Slaaf, D. W., Freling, G., Kitslaar, P. J., et al. (1998). Motor denervation induces altered muscle fibre type densities and atrophy in a rat model of neuropathic pain. *Neuroscience Letters*, 247, 204-208.
- Hutchinson, K. J., Gomez-Pinilla, F., Crowe, M. J., Ying, Z., & Basso, D. M. (2004). Three exercise paradigms differentially improve sensory recovery after spinal cord contusion in rats. *Brain*, 127, 1403-1414.
- Kim, J. Y. (2005). *Effects of short-term undernutrition on type I and II muscles in rat*. Unpublished master's thesis, Seoul National University, Seoul.
- Kim, S. H., & Chung, J. M. (1992). An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat. *Pain*, 50, 355-363.
- Lee, E. O., & Choe, M. A. (1996). *Pain-theory and intervention*. Seoul: Sinkwang.
- Lee, E. O., Im, N. Y., & Park, H. A. (1998). *Nursing/medical research and statistical analysis* (3rd ed.), Seoul: Soomoonsa.
- Leem, J. W., Gwak, Y. S., Chung, S. S., Lee, K. R., Yoon, D. M., & Nam, D. S. (2000). Effects of NO synthase inhibitor on responsiveness of dorsal horn neurons in neuropathic pain animal model. *Journal of the Korean Pain Society*, 13, 19-30.
- Lieu, F., Power, S. K., Herb, R. A., Criswell, D., Martin, D., & Wood, C. (1993). Exercise and glucocorticoid-induced diaphragmatic myopathy. *Journal of Applied Physiology*, 75, 763-771.
- Luciano, C. A., Pardo, C. A., & McArthur, J. C. (2003). Recent developments in the HIV neuropathies. *Current Opinion in Neurology*, 16, 403-409.
- Naganska, E., Taraszevska, A., Matyja, E., Grieb, P., & Rafaowska, J. (2010). Neuroprotective effect of erythropoietin in amyotrophic lateral sclerosis (ALS) model in vitro: Ultrastructural study. *Folia Neuropathologica*, 48, 35-44.

- O'Leary, M. F., & Hood, D. A. (2008). Effect of prior chronic contractile activity on mitochondrial function and apoptotic protein expression in denervated muscle. *Journal of Applied Physiology*, 105, 114-120.
- Sakurai, T., Takei, M., Ogasawara, J., Watanabe, N., Sanpei, M., Yoshida, M., et al. (2005). Exercise training enhances tumor necrosis factor- α -induced expressions of anti-apoptotic genes without alterations in caspase-3 activity in rat epididymal adipocytes. *Japanese Journal of Physiology*, 55, 181-189.
- Sato, J., & Perl, E. R. (1991). Adrenergic excitation of cutaneous pain receptors induced by peripheral nerve injury. *Science*, 251, 1608-1610.
- Schmader, K. E. (2002). Epidemiology and impact on quality of life of postherpetic neuralgia and painful diabetic neuropathy. *Clinical Journal of Pain*, 18, 350-354.
- Trifiletti, R. R. (1992). Neuroprotective effects of NG-nitro-L-arginine in focal stroke in the 7-day old rat. *European Journal of Pharmacology*, 218, 197-198.
- Woolf, C. J., & Mannion, R. J. (1999). Neuropathic pain: Aetiology, symptoms, mechanism, and management. *Lancet*, 353, 1959-1964.
- Ziegler, D., Gries, F. A., Spuler, M., & Lessmann, F. (1992). Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy multicenter study group: The epidemiology of diabetic neuropathy. *Journal of Diabetes and its Complications*, 6, 49-57.