

스테로이드 치료 전 DHEA 단독투여와 DHEA 투여와 운동의 동시적용이 스테로이드에 의해 유발되는 쥐 뒷다리근의 위축 예방에 미치는 효과

최명애¹ · 안경주²

¹서울대학교 간호대학 교수, ²대구가톨릭대학교 간호학과 조교수

Effect of DHEA Administration Alone or Exercise combined with DHEA before Steroid Treatment on Rat Hindlimb Muscles

Choe, Myoung-Ae¹ · An, Gyeong-Ju²

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

²Assistant Professor, Department of Nursing, Catholic University of Daegu, Daegu, Korea

Purpose: The purpose of this study was to determine the effect of Dehydroepiandrosterone (DHEA) administration alone or exercise combined with DHEA before steroid treatment on rat hindlimb muscles. **Methods:** Male Sprague-Dawley rats were assigned to one of three groups: a steroid group (S, n=10) that had no treatment for 7 days before steroid treatment; a DHEA-steroid group (DS, n=8) that had 0.34 mmol/kg/day DHEA injection once a day for 7 days before steroid treatment and an exercise+DHEA-steroid group (EDS, n=9) that ran on the treadmill combined with 0.34 mmol/kg/day DHEA injection for 7 days before steroid treatment. At 15 days all rats were anesthetized and soleus, plantaris and gastrocnemius muscles were dissected. Body weight, food intake, muscle weight, myofibrillar protein content and cross-sectional area of the dissected muscles were determined. **Results:** The DS group showed significant increases ($p<.05$) as compared to the steroid group in body weight, and muscle weight of gastrocnemius muscles. The EDS group showed significant increases ($p<.05$) as compared to the S group in body weight, muscle weight, myofibrillar protein content, and Type II fiber cross-sectional area of soleus, plantaris and gastrocnemius muscles. **Conclusion:** Exercise combined with DHEA administration before steroid treatment prevents steroid induced muscle atrophy, with exercise combined with DHEA administration being more effective than DHEA administration alone in preventing muscle atrophy.

Key words: Steroids, Dehydroepiandrosterone, Exercise, Hindlimb, Muscular atrophy

서 론

1. 연구의 필요성

만성 염증 질환에 광범위하게 사용되어온 스테로이드는 고용

량 사용 시 인간과 동물에서 근위축을 유발한다고 알려져 있다 (Ma et al., 2003). 많은 선행연구에서 스테로이드가 골격근에서 마이오스타틴(myostatin)을 증가시켜 단백질 합성을 억제하고 단백질 분해를 자극한다고 제시하였으며(Lee & McPherron, 1999), 특히 마이오스타틴이 풍부한 Type II 근육에서 스테로이

주요어 : 스테로이드, DHEA, 운동, 뒷다리근, 근위축

*본 연구는 2005년도 한국학술진흥재단 우수여성과학자 도약연구지원 의해 수행됨(E00096).

*This study was funded by the Korea Research Foundation (E00096).

Address reprint requests to : Choe, Myoung-Ae

College of Nursing, Seoul National University, 28 Yeongseon-dong, Jongno-gu, Seoul 110-799, Korea
Tel: 82-2-740-8824 Fax: 82-2-765-4103 E-mail: machoe@snu.ac.kr

투고일 : 2008년 12월 29일 심사회의일 : 2009년 1월 5일 게재확정일 : 2009년 4월 14일

드로 인한 근위축이 더욱 뚜렷이 발생한다는 사실이 Choe와 An (2007)의 연구에서도 규명하였다.

이러한 스테로이드 유발성 근위축을 해결하기 위한 방안으로 가장 많이 연구된 것이 운동 중재이다. 스테로이드를 투여하는 기간 중 근위축이 진행되고 있는 동안 운동을 부하하여 근위축을 경감시켰고(Choe, 1998; Choe, Choi, & Shin, 1997; Park, Lee, & Kim, 1999) 스테로이드 치료 후 근위축이 유발된 상황에서 운동을 부하하여 근위축 회복을 촉진시켰다(Choe, Shin, An, Choi, & Lee, 2002).

그러나 스테로이드 유발성근위축의 위험이 예견되는 상황에서 근위축을 예방하는 방안에 대해서는 거의 관심이 없었으므로 예방 방안을 마련하기 위해 본 연구자는 스테로이드치료 전에 운동 부하, dehydroepiandrosterone (DHEA)의 단독 투여, DHEA와 운동 부하를 동시에 적용하는 시도를 하였다. 스테로이드 치료 전에 7일간 운동을 실시하여 스테로이드 치료로 유발된 근위축을 경감시킬 수 있음을 1차적으로 보고하였고(Choe & An, 2007). 이번 연구는 2차 연구로 스테로이드 치료 전 DHEA를 단독으로 투여하거나 DHEA와 운동을 동시에 적용하여 근위축이 예방될 수 있는지를 규명하고자 한다.

스테로이드 치료 전 운동 중재가 근위축 예방에 효과적임이 입증되었음에도 불구하고 스테로이드 투여를 받는 대상자들 대부분이 이미 만성 질환으로 인해 많이 쇠약해져 있는 경우가 대부분이므로 체중부하도 어려워 운동을 할 수 없는 경우가 있으므로 이때 단백질 합성 촉진 작용이 있는 것으로 보고된 DHEA를 투여하여 근위축을 경감시킬 수 있으리라고 생각한다.

국내에서 스테로이드 치료기간 중 DHEA 투여를 시도한 연구(Choe, Shin, Lee, & An, 2001)에서 Type II 근육인 족척근의 무게를 증가시켜 근위축을 회복시킬 수 있었다는 결과를 발표하였다.

DHEA는 인슐린량 성장인자 I (insulin-like growth factor I, IGF-I)과 테스토스테론을 약간 증가시키거나(Dhatariya, Bigelow, & Nair, 2005) 항글루코코르티코이드 효과를 가진 것으로 보고되었으므로(Apostolova, Schweizer, Balazs, Kostadinova, & Odermatt, 2005; Araneo & Daynes, 1995), 비록 DHEA 투여가 활동이 적은 사람들에게 근육 질량을 증대시키는 효과가 불충분하더라도 운동과 반응하는 잠재력이 있다고 하였다(Villareal & Holloszy, 2006). 그러나 DHEA와 운동의 동시적용에 대한 연구는 국내외적으로 거의 이루어지지 않았고 Villareal과 Holloszy (2006)가 노인을 대상으로 저항운동과 DHEA를 동시 적용하여 저항운동만 실시한 군에 비해 근육 질량과 근력 증대에 유의한 효과가 있음을 보고한 최근 연구가 있

을 뿐이다.

DHEA 단독투여보다 운동과의 동시 적용이 더욱 효과적이라면 스테로이드 유발성 근위축에도 DHEA와 운동의 동시 적용이 DHEA 단독투여보다 근질량을 더욱 증대시켜 근위축 정도를 예방할 수 있는지 확인할 필요가 있다. 특히 스테로이드를 치료적으로 사용하는 만성 질환자에서 저항운동을 적용하는 것은 어려운 상황이므로 본 연구에서는 임상 현장에서 적용할 수 있는 걷기 등 낮은 강도의 운동과 DHEA를 동시에 적용하여 스테로이드 유발성 근위축의 위험이 예상되는 상황에서 근위축을 예방할 수 있는지를 규명하는 것이 필요하다고 생각된다.

이에 본 연구에서는 스테로이드 투여 전 DHEA를 단독투여하거나 DHEA와 운동을 동시에 적용하여 근위축이 예방되는지를 규명하고 DHEA 단독투여군과 DHEA 투여와 운동을 동시에 적용한 군 간에 근위축 예방효과에 차이가 있는가를 파악하고자 한다.

2. 연구 목적

스테로이드 치료 전 DHEA 단독투여와, DHEA 투여와 운동의 동시적용이 쥐의 가자미근, 족척근 및 비복근의 무게, 근원섬유 단백질 함량 및 Type I, II 근섬유 횡단면적에 미치는 영향을 규명한다.

첫째, 스테로이드 치료 전에 DHEA의 단독투여가 가자미근, 족척근 및 비복근의 질량, 근원섬유 단백질 함량, Type I, II 근섬유 횡단면적에 미치는 영향을 규명한다.

둘째, 스테로이드 치료 전에 DHEA 투여와 운동의 동시 적용이 가자미근, 족척근 및 비복근의 질량, 근원섬유 단백질 함량, Type I, II 근섬유 횡단면적에 미치는 영향을 규명한다.

셋째, 스테로이드 치료 전에 DHEA 단독투여군과 DHEA와 운동의 동시적용군 간에 가자미근, 족척근 및 비복근의 질량, 근원섬유 단백질 함량, Type I, II 근섬유 횡단면적에 차이가 있는지를 규명한다.

연구 방법

1. 연구 설계

본 연구는 S대학교 실험동물 자원관리원 동물실험 위원회의 승인을 받은 후 규정에 따라 수행되었다. 실험동물을 무작위로 스테로이드군(S), DHEA-스테로이드군(DS), 운동+DHEA-스테로이드군(EDS)으로 구분하였다. S군은 7일간의 정상활동 후

에 7일간 dexamethasone을 투여받은 군이고, DS군은 dexamethasone을 투여받기 전 7일간 DHEA를 투여받은 군이며 EDS군은 dexamethasone을 투여받기 전 7일간 DHEA 투여와 운동을 동시에 적용받은 군이다(Figure 1). 세 군 모두는 실험시작일로부터 14일째에 가자미근, 족척근 및 비복근을 절제하였다.

2. 실험 대상

200–220 g의 male Sprague–Dawley rat을 대상으로 DS군과 EDS군으로 나누어 각 군에 10마리씩 배정하였다. 일주기 리듬을 유지하기 위해 12시간은 밝고 12시간은 어둡게 환경을 조절하였으며 물과 사료는 마음대로 먹게 하였다. 실험 기간 중 DS군에서 2마리, EDS군에서 1마리가 복막 염증이 발생하여 탈락시켰고 최종적으로 연구 대상은 DS군 8마리, EDS군 9마리였다. S군은 1차연구의 S군과 동일하며 1차연구의 실험환경이 본 연구와 동일하였다.

3. 실험 방법

1) DHEA 투여

Ethanol 5 mL와 medium-chain triglycerides (MCT) oil 45 mL를 1:9의 비율로 혼합한 용액에 DHEA (5-androsten-3 β -ol-17-one, Sigma, St. Louis, MO, USA) 1.25 g을 용해시켜 주사액으로 만든 후, 체중당 0.34 mmol/kg (100 mg/kg of body weight)의 용량으로(Kwak et al., 2000) 1회/일, 일정한 오전시간에 7일간 복강 내 주사(intraperitoneal injection)하였다. 이 용량은 체중 100 g당 0.4 mL로 환산하여 매일 측정되는 쥐의 체중에 따라 계산 후에 오전 10시에 투여하였다.

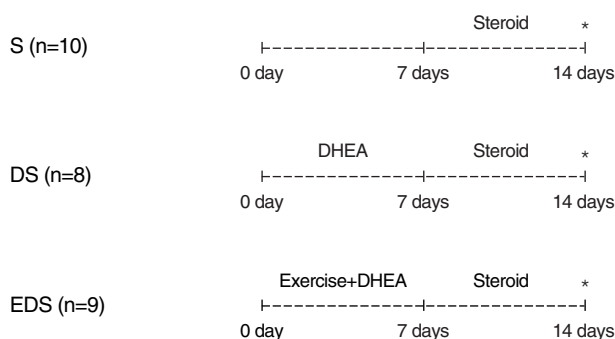


Figure 1. Experimental design.

*Muscle dissection.

S=steroid; DS=DHEA-steroid; EDS=exercise+DHEA-steroid.

2) 운동부하와 DHEA 투여

오전 운동 전에 DHEA를 투여하였다. 운동은 속도와 경사가 조절될 수 있는 rodent animal treadmill에서 지구력 운동을 실시하였으며 1일 2회 오전 30분과 오후 30분, 총 60분의 운동을 7일간 부하하였다.

3) 스테로이드 투여

Dexamethasone을 체중 kg당 5 mg의 용량으로 1일 1회 일정한 오전 10시에 7일간 피하 주사하였다.

4) 체중 측정

매일 동일한 오전 9시에 모든 군의 체중을 rat digital balance (Dae Jong Instrument Co., Seoul, Korea)를 이용하여 측정하였으며, 근육절제 직전에도 체중을 측정하였다.

5) 사료 섭취량 측정

체중측정 후 전날 제공한 사료무게와 섭취하고 남은 사료무게를 측정한 후, 제공한 사료무게에서 섭취하고 남은 사료 무게를 빼서 일일 식이섭취량을 산출하였다.

6) 가자미근, 족척근 및 비복근 절제 및 근육무게 측정

각 군의 동물을 pentobarbital sodium (50 mg/kg i.p)으로 마취시킨 후 양쪽 뒷다리에서 가자미근, 족척근 및 비복근을 절제하고 생리식염수로 세척하며, 지방조직과 결체 조직을 신중하게 잘라낸 후 microbalance (Mettler PE160, Columbus, USA)를 이용하여 근육무게를 측정하였다.

7) 근원섬유 단백질 함량 정량

Choe와 An (2007)의 연구에서 제시된 방법에 따라 단백질 정량은 분광광도계(spectrophotometer, UV1601, SHIMADZU, Tokyo, Japan)를 이용하여 Serva Blue G dye가 함유된 Bio-Rad (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, USA) 1 mL를 Bradford assay 방법으로 분석하였다. 소 혈청 알부민(bovine serum albumin)을 표준용액으로 이용하여 분광광도계에서 나타난 흡광도(absorbance, A_{595}) 수치(μ g/mL)를 읽어 해당 근육의 단백질 함량(mg/g)을 산출하였다.

8) Type I, Type II 근섬유 횡단면적 측정

Choe와 An (2007)의 연구에서 제시된 방법에 따라 근섬유 형태를 Type I과 Type II로 구분하기 위해 myosin-ATPase (adenosinotriphosphatase) 조직화화법을 실시하였다. 이 근

육 표본을 광학현미경(BH-2, Olympus, Tokyo, 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 100 배의 배율하에 최소한 50개의 근섬유를 측정하여 Type I, II 근섬유의 유형별 횡단면적을 산출하였다(Kim & Kim, 1991).

4. 자료 분석 방법

수집된 자료는 SPSS WIN 12.0 프로그램을 이용하여 분석하였다.

각 군의 체중, 식이섭취량, 근육 무게, Type I, II 근섬유 횡단면적 및 근원섬유 단백질 함량의 평균과 표준 편차를 산출하였다. 체중, 식이섭취량, 근육 무게, Type I, II 근섬유 횡단면적, 근원섬유 단백질 함량 등이 각 군 간에 차이가 있는가를 ANOVA로 분석한 후 사후분석은 Scheffe test를 이용하여 분석하였다. 모든 통계적 유의수준은 $p < .05$ 에서 채택하였다.

연구 결과

1. 실험 시작 시 체중과 근육절제 직전의 체중

S군, DS군, EDS군의 실험 시작 시 체중(pre-weight)과 근육절제 직전의 체중(post-weight)은 Table 1에서 보는 바와 같다.

실험 시작 시의 체중은 세 군 간에 유의한 차이가 없었고, 근육절제 직전 체중은 세 군 간에 유의한 차이가 있는 것으로 나타났다. DS군과 EDS군의 근육절제직전 체중은 S군에 비해 유의하게 컸으며($p = .001$), EDS군의 근육절제직전 체중이 DS군에 비해 큰 것으로 나타났다($p = .015$).

Table 1. Body Weight and Total Amount of Diet Intake among Steroid (S), DHEA-steroid (DS), and Exercise+DHEA-steroid (EDS) Rats

Group	Prewrite (g)	Postweight (g)	Total diet intake (g)
	Mean \pm SD		
S (n=10) [†]	214.61 \pm 5.71	180.60 \pm 9.07 ^c	195.84 \pm 22.17 ^c
DS (n=8)	211.05 \pm 4.82	193.82 \pm 4.49 ^b	209.37 \pm 13.48 ^b
EDS (n=9)	213.90 \pm 1.52	207.55 \pm 11.27 ^a	288.25 \pm 37.78 ^a
F (p)	2.617 (.091)	15.479 (.001)*	31.967 (.001)*
Scheffe		a>b>c	a>b, a>c

* $p < .05$; [†]Data previously published in Choe and An (2007).
n=number of animals.

2. 총 사료섭취량

Table 1에 제시된 바와 같이 S군, DS군, EDS군의 총 사료섭취량은 각각 195.84 ± 22.17 g, 209.37 ± 13.48 g, 288.25 ± 37.78 g으로 세 군 간의 차이가 유의한 것으로 나타났다. EDS군의 총 사료섭취량은 S군과 DS군에 비해 유의하게 많았다($p = .001$).

3. 근육무게

S군, DS군, EDS군 세 군의 근육무게를 비교한 결과, Table 2에 제시된 바와 같이 가자미근 무게, 족척근 무게, 비복근 무게에서 유의한 차이가 있었다. DS군과 S군의 근육 무게를 비교한 결과, DS군의 가자미근과 족척근 무게는 S군과 차이가 없었으나 비복근 무게는 S군에 비해 유의하게 큰 것으로 나타났다($p = .020$). EDS군과 S군의 근육 무게를 비교한 결과, EDS군의 가자미근 무게($p = .028$), 족척근 무게($p = .010$), 비복근 무게($p = .001$)가 S군에 비해 유의하게 큰 것으로 나타났다.

EDS군과 DS군 간의 근육무게를 비교한 결과 세 근육 모두에서 유의한 차이가 나타나지 않았다.

4. 근원섬유 단백질함량

S군, DS군, EDS군 세 군의 가자미근, 족척근, 비복근의 근원섬유 단백질 함량을 비교한 결과가 Table 3에 제시되어 있다. 세 군 간의 가자미근, 족척근, 비복근의 근원섬유 단백질 함량은 유의한 차이가 있었다.

EDS군은 S군에 비해 가자미근($p = .001$), 족척근($p = .001$), 비복근($p = .024$)의 근원섬유 단백질 함량이 각각 유의하게 큰 것으로 나타났고 EDS군의 가자미근($p = .001$), 족척근($p = .023$)이 DS군에 비해 유의하게 큰 것으로 나타났으며 비복근에서는 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다($p = .070$).

Table 2. Muscle Weight of Steroid (S), DHEA-steroid (DS), and Exercise+DHEA-steroid (EDS) Rats

Group	Soleus (mg)	Plantaris (mg)	Gastrocnemius (mg)
	Mean \pm SD		
S (n=10) [†]	109.80 \pm 7.69 ^b	183.80 \pm 37.68 ^b	898.50 \pm 77.68 ^c
DS (n=8)	118.25 \pm 3.77	202.00 \pm 16.02	1,033.00 \pm 57.68 ^b
EDS (n=9)	121.77 \pm 12.81 ^a	226.22 \pm 21.28 ^a	1,089.66 \pm 128.23 ^a
F (p)	4.457 (.023)*	5.632 (.010)*	10.555 (.001)*
Scheffe	a>b	a>b	a>c, b>c

* $p < .05$; [†]Data previously published in Choe and An (2007).
n=number of animals.

5. Type I, II 근섬유 횡단면적

가자미근, 족척근 및 비복근의 Type I, II 근섬유 횡단면적이 Table 4와 Figure 2에 제시되어 있다.

1) 가자미근

가자미근의 Type I 근섬유 횡단면적은 3군 간에 유의한 차이가 없었으며, Type II 근섬유 횡단면적은 3군 간에 유의한 차이가 있는 것으로 나타났다. EDS군의 가자미근 Type II 근섬유 횡단면적은 S군($p=.016$)과 DS군($p=.012$)에 비해 유의하게 큰 것으로 나타났다.

2) 족척근

족척근의 Type I 근섬유 횡단면적은 3군 간에 유의한 차이가 없었으나 Type II 근섬유 횡단면적은 3군 간에 유의한 차이가 있는 것으로 나타났다.

EDS군의 족척근 Type II 근섬유 횡단면적은 S군($p=.008$)과 DS군($p=.010$)에 비해 유의하게 큰 것으로 나타났다.

3) 비복근

비복근의 Type I 근섬유 횡단면적은 3군 간에 유의한 차이가 없었고, Type II 근섬유 횡단면적은 3군 간에 유의한 차이가 있는 것으로 나타났다.

EDS군의 비복근 Type II 근섬유 횡단면적은 S군에 비해 유의하게 큰 것으로 나타났고($p=.033$), DS군에 비해서는 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다.

논 의

본 연구는 스테로이드로 인해 유발되는 근위축을 예방하기 위한 중재로 DHEA 단독투여와 DHEA 투여와 운동의 동시적용의 효과에 대해 규명하였다.

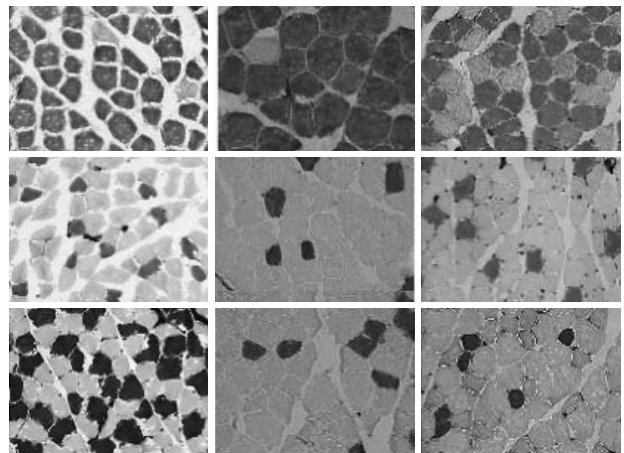


Figure 2. Cross-section of soleus, plantaris and gastrocnemius muscles in S (left), DS (middle) and EDS (right) rats.

The first line is soleus, the second line is plantaris, and the third line is gastrocnemius in S, DS and EDS rats. Cross-section of the soleus, the plantaris and the gastrocnemius muscles in S rats was adapted from a study by Choe & An (2007).

S=steroid; DS=DHEA-steroid; EDS=Exercise+DHEA-steroid; Dark=Type I fiber; light=Type II fiber (ATPase staining, 100 \times).

Table 3. Myofibrillar Protein Content of the Hindlimb Muscles in Steroid (S), DHEA-steroid (DS), and Exercise+DHEA-steroid (EDS) Rats

Group	Soleus (mg/g)	Plantaris (mg/g)	Gastrocnemius (mg/g)
	Mean \pm SD		
S (n=10) [†]	14.64 \pm 2.04 ^c	19.38 \pm 3.49 ^c	39.62 \pm 5.80 ^b
DS (n=8)	15.22 \pm 1.07 ^a	21.02 \pm 2.01 ^b	40.66 \pm 4.72
EDS (n=9)	19.49 \pm 2.50 ^a	25.55 \pm 3.50 ^a	47.55 \pm 6.64 ^a
F (p)	17.405 (.001)*	9.615 (.001)*	5.013 (.015)*
Scheffe	a>b, a>c	a>b, a>c	a>b

* $p<.05$; [†]Data previously published in Choe and An (2007).

n=number of animals.

Table 4. Cross-Sectional Area of the Hindlimb Muscles in Steroid (S), DHEA-steroid (DS), and Exercise+DHEA-steroid (EDS) Rats

Group	Soleus (μm^2)		Plantaris (μm^2)		Gastrocnemius (μm^2)	
	Mean \pm SD		Mean \pm SD		Mean \pm SD	
	Type I	Type II	Type I	Type II	Type I	Type II
S (n=10) [†]	4,306.0 \pm 901.1	3,202.7 \pm 1,239.3 ^c	1,880.1 \pm 270.0	2,650.8 \pm 637.9 ^c	5,738.2 \pm 067.7	6,017.5 \pm 703.2 ^b
DS (n=8)	4,510.1 \pm 325.1	3,308.2 \pm 575.1 ^b	1,971.5 \pm 378.0	2,664.7 \pm 458.5 ^b	5,805.0 \pm 622.9	6,079.0 \pm 548.1
EDS (n=9)	4,588.0 \pm 632.3	4,414.2 \pm 445.1 ^a	2,190.3 \pm 310.4	3,497.0 \pm 511.2 ^a	6,211.6 \pm 701.9	6,789.7 \pm 596.9 ^a
F (p)	0.483 (.622)	6.926 (.004)*	2.279 (.122)	7.435 (.003)*	0.974 (.390)	4.800 (.016)*
Scheffe		a>b, a>c		a>b, a>c		a>b

* $p<.05$; [†]Data previously published in Choe and An (2007).

n=number of animals.

본 연구 결과 스테로이드 투여 전 7일간 DHEA를 단독투여한 DS군은 S군에 비해 비복근의 근육무게가 큰 것으로 나타났고, 가자미근, 족척근 근육무게, 세 근육의 근원섬유단백질 함량 및 Type I, II 근섬유 횡단면적에는 유의한 변화가 없는 것으로 나타나 DHEA의 근육 단백질 합성 작용이 스테로이드 투여 전에 유의하게 나타나지 않은 것으로 볼 수 있다.

이에 비해 스테로이드 투여 전 7일간의 DHEA투여와 운동을 동시에 적용한 EDS군이 스테로이드 투여군인 S군에 비해 가자미근, 족척근, 비복근의 근육무게, 가자미근과 비복근의 근원섬유단백질 함량, 가자미근과 족척근의 Type II 근섬유 횡단면적이 유의하게 큰 것으로 나타나 스테로이드 투여 전에 DHEA투여와 운동을 동시에 적용하는 것이 근위축을 예방할 수 있음을 보여주었다.

DHEA는 부신에서 분비되는 호르몬 중 가장 많이 형성되는 스테로이드 호르몬으로서 IGF-I의 활성을 자극하여 근육 단백질 합성을 증진시키거나, 테스토스테론으로의 전환을 통해 근육 단백질 동화작용을 한다. DHEA 투여기간과 용량이 본 연구와 다르지만 Brown 등(1999)의 연구에서는 정상 성인 10명을 대상으로 8주간 DHEA 1일 50 mg의 용량을 경구 투여하여 혈중 androstenedione의 농도는 유의하게 증가하였으나 테스토스테론과 에스트로겐 농도는 영향을 받지 않은 것으로 나타났다. 본 연구결과와 Brown 등(1999)의 연구 결과는 정상 상태에서 DHEA를 투여하면 근육 단백질 합성작용이 거의 나타나지 않음을 제시한다.

반면에 DHEA를 6개월간 노인에게 투여하여 근력증가를 다음의 선행연구에서 보고 하였다. 노인을 대상으로 6개월간 DHEA를 투여하여 무지방체중과 근력이 증가하였음을 보고하였다(Morales, Haubrich, Hwang, Asakura, & Yen, 1998; Villareal, Holloszy, & Kohrt, 2000). Villareal 등(2000)은 남녀 노인에게 DHEA 50 mg/day를 6개월간 투여하여 혈중 IGF-I과 테스토스테론 농도가 증가하였고 무지방체중이 남성 0.5 kg, 여성 1.2 kg 증가하였다고 하였다. Morales 등(1998)의 연구에서는 노인을 대상으로 DHEA 100 mg을 6개월간 복용시켜 혈청 DHEA-S와 IGF-I의 농도가 증가하고 근력이 증가되었다고 보고하였다. Kostka 등(2000)의 연구에서도 53명의 노인에게 DHEA를 투여한 후 혈장 DHEA-S, IGF-I, 테스토스테론 농도를 측정하여 단백질 합성 증진 효과를 규명하였다.

이러한 연구보고를 통해 노화로 인해 자연스럽게 DHEA 농도가 저하되어 있는 상태에서 DHEA를 투여하면 근육단백질 합성효과가 민감하게 나타남을 알 수 있다. 또한 근육질환이 있는 환자에게 DHEA를 투여하여 근력이 증가됨을 보고하였다(Su-

gino et al., 1998). Sugino 등(1998)은 근긴장성 이영양증(myotonic dystrophy) 환자에게 8주간 DHEA 200 mg/day을 투여하여 일상생활활동이 증진되었고 근력이 증가하였으며 근긴장도도 감소되었다고 보고하였다. Tsuji, Furutama, Tagami과 Ohsawa (1999)은 근긴장성 이영양증 환자의 혈장 DHEA-S 수치가 정상인보다 낮으며 골격근에 DHEA 결합 부위가 있다는 것을 확인하였다. An과 Choe (2002)는 뇌허혈 유발 후 7일간의 DHEA 투여가 Type I, II 근육무게, Type II 근섬유 횡단면적, 가자미근의 근원섬유 단백질함량을 증가시켜 근위축을 경감시킬 수 있다고 보고하였다. 이러한 연구 결과들은 노인, 근긴장성 이영양증, 뇌경색 환자에서 골격근의 위축이 존재하고 있고 병리적으로 DHEA의 농도가 낮아져있는 상태에서 DHEA를 투여하면 DHEA의 효과가 민감하게 나타날 수 있음을 제시한다.

따라서 본 연구 결과 스테로이드 치료 전에 DHEA의 단독투여가 근위축 예방효과가 없는 것으로 나타난 것은 스테로이드 투여 전에 근위축이 유발되지 않은 정상적인 상태에서 DHEA를 투여했기 때문에 DHEA의 단백질 합성 작용이 없었던 것으로 볼 수 있다. 또한 여성에서 DHEA가 골격근의 단백질합성작용이 있는 테스토스테론으로 전환되는 것이 60%인 반면에 남성에서 DHEA가 테스토스테론으로 전환되는 것이 1.8%임을 보고한 Brown 등(1999)의 연구와 DHEA 투여 시 DHEA-S의 농도가 여성에서 3배 증가하였지만 남성에서는 변화가 없었던 Villareal과 Holloszy (2006)의 보고에 근거하여 본 연구의 연구대상이 수컷이었으므로 DHEA의 테스토스테론으로의 전환 효과가 더욱 미흡하게 나타난 것으로 보인다. 본 연구 결과와 논의를 통해 스테로이드 치료 전 DHEA의 단독투여는 스테로이드 유발성 근위축 예방에 유의한 효과가 없는 것을 확인하였고, 그 기전을 in vitro 연구가 아니라서 세포 수준에서 규명할 수는 없었지만 정상 골격근 상태에서는 DHEA의 단백질 합성 효과가 유의하지 않다는 사실을 제시하였다.

이에 비해 스테로이드 투여 전 7일간의 운동과 DHEA투여를 동시에 적용한 EDS군이 스테로이드 투여군인 S군에 비해 가자미근, 족척근, 비복근의 근육무게, 가자미근과 비복근의 근원섬유단백질 함량, 가자미근과 족척근의 Type II 근섬유 횡단면적이 유의하게 큰 것으로 나타난 본 연구 결과는 스테로이드 투여 전에 운동과 DHEA 투여를 동시에 병행하는 것이 근위축을 예방할 수 있음을 보여주었다.

이와 같은 결과는, DHEA와 운동을 동시에 적용한 군이 placebo와 운동을 동시에 적용한 군보다 근력과 대퇴근 용적이 증가한 것으로 보고한 Villareal과 Holloszy (2006)의 연구 보고에서 제시한 바와 같이, DHEA가 운동에 반응하여 근육 증대와 근력

증대를 촉진하는 작용이 있음을 암시하고 있다.

그러므로 DHEA 투여와 운동을 동시에 적용하는 경우, DHEA가 운동의 효과를 촉진시킬 수 있다는 점도 고려해야 한다고 본다. 이는 DHEA 투여로 IGF-I을 증가시킴으로써 골격근의 동화작용이 증가되고, 운동 시 근수축에 의해 유도되는 mechano-growth factor (MGF)가 증가되기 때문(Goldspink, 2005)이다. DHEA가 운동의 효과를 촉진시킨다는 또 다른 기전은 운동으로 인해 증가되는 사이토카인(cytokine)이 골격근 이화작용이 있으며 DHEA를 투여함으로써 이러한 사이토카인을 감소시킨다는 보고(Roubenoff, 2003)를 토대로 한 것이다. 앞으로 DHEA 투여와 운동을 동시에 적용하는 경우 DHEA가 운동효과를 촉진시키는 기전을 설명하기 위해 DHEA 투여와 운동의 동시적용 시에 MGF가 증가되고 사이토카인이 감소되는지를 규명하는 연구가 필요하다고 생각한다.

본 연구에서 스테로이드 투여 전 DHEA 단독투여는 DHEA의 근위축 경감효과가 뚜렷하지 않음을 제시하였으나 운동과 DHEA 동시적용으로 나타난 근위축 예방효과는, 스테로이드 치료 전에 미리 7일간 운동을 부하시켜 운동으로 스테로이드 유발성 근위축의 정도를 경감시킬 수 있음을 제시한 Choe와 An (2007)의 연구 결과를 토대로, 주로 운동의 효과에 의한 것이라고 볼 수 있다.

운동이 glucocorticoid 투여에 의한 골격근 위축을 지연시키는데 효과적임을 제시한 Choe와 An (2007)의 연구 결과도 본 연구 결과를 뒷받침하고 있다. 운동에 의해 스테로이드 치료로 발생하는 근위축이 예방된 것은 스테로이드 치료 전에 운동을 부하시켜 근육이 비대되어 있는 상태에서 스테로이드 투여 시 근위축의 정도가 경감되었기 때문이라고 생각한다. 운동에 의한 근육의 비대는 운동을 부하시킴으로써 근수축이 일어나며 이러한 기계적 활동이 단백질 분해를 저하시켜 근위축 경감에 직접적인 영향을 준 것으로(Horber, Hoppeler, Scheidegger, Grunig, & Frey, 1987) 설명할 수 있다.

그러나 스테로이드 투여 전 운동만 적용한 Choe와 An (2007)의 연구에서는 가자미근, 비복근 근육무게, 가자미근, 족척근, 비복근의 근원섬유단백질 함량, 족척근의 Type II 근섬유 횡단면적이 유의하게 큰 것으로 나타난 반면 본 연구에서 스테로이드 투여 전 DHEA와 운동을 동시에 적용한 결과 세 근육 모두에서 근육무게, 근원섬유 단백질 함량, Type II 근섬유 횡단면적이 증가되었으므로 운동과 DHEA를 동시에 적용한 경우 운동의 효과가 더 큰 것을 알 수 있다.

이러한 효과가 Type II 근섬유에서 현저하게 나타난 것은 스테로이드에 의해 유발된 근위축이 주로 Type II 근섬유에 영향을

주기(Lapier, 1997) 때문인 것으로 생각되며 운동에 의해 근섬유가 비대된 상태인 EDS군이 S군에 비해 Type II 근섬유 횡단면적이 큰 것으로 나타난 결과는 이해될 수 있는 것으로 생각한다.

본 연구에서 EDS군의 사료섭취량이 S군과 DS군에 비해 유의하게 많은 것으로 나타난 것은 스테로이드 치료 전 DHEA와 운동의 동시적용에 의한 근위축 예방효과에 식이섭취량 증가에 의한 영양증진의 효과가 기여하였음을 제시한다. 선행연구(An & Choe, 2002; Brown et al., 1999)에 의하면 DHEA는 식욕에 영향을 주지 않거나 혹은 저하시키는 것으로 나타났다. 따라서 본 연구에서도 DHEA 단독투여군은 스테로이드군과 비슷한 사료섭취량을 보였으나 운동과 DHEA를 동시에 적용한 군은 오히려 사료섭취량이 유의하게 증가하였다.

운동 정도와 식욕은 높은 상관관계를 가지고 있어 최대산소섭취량의 60%가 넘는 높은 강도의 운동을 하면 식욕이 억제되고 낮은 강도의 운동은 식욕을 촉진한다는 사실(Blundell & King, 1999)에 비추어 본 연구에 이용된 저강도 운동의 효과로 식욕이 촉진되고 사료섭취량이 증가한 것으로 설명할 수 있다. 이러한 결과는 An, Lee, Lim, Choi와 Choe (2000)의 연구에서 저강도 운동이 급성 뇌졸중 발생 쥐의 식이섭취량을 증가시켰고 뒷다리근 무게를 증가시킨 결과로 뒷받침된다. 이러한 결과들을 통해 골격근의 새로운 단백질 합성에 필요한 영양분을 제공하는 것도 근위축 예방에 필수적임을 제시한다.

본 연구결과와 논의를 토대로 스테로이드 치료 전 DHEA 투여와 운동의 동시적용에 의한 스테로이드 유발성 근위축 예방효과는 주로 운동의 효과에 의한 것임이 규명되었고 운동이 근육의 수축작용을 통해 골격근 수축성 단백질의 유지 및 재생에 기여하며 이러한 작용이 DHEA에 의해 촉진될 수 있다는 사실을 제시하고 있다. 또한 운동에 의한 식욕증가로 사료섭취량이 증가한 것도 근위축 예방에 기여한 것으로 볼 수 있다. 본 연구 결과는 스테로이드치료를 받는 환자들에게 스테로이드 치료를 받기 전에 DHEA 투여와 운동을 동시에 적용해야 하는 과학적인 근거를 제시하고 있으므로 임상실무에서 스테로이드를 치료적으로 투여해야 할 환자들의 간호중재에 적용할 수 있을 것으로 본다.

결론

스테로이드 치료 전에 DHEA 투여와 운동을 동시에 적용하는 것이 스테로이드 유발성 근위축을 예방할 수 있음을 규명하였으며 DHEA 투여와 운동을 동시에 적용하는 것이 DHEA만 단독 투여하는 것보다 근위축 예방에 더 효과적임을 제시하였다.

REFERENCES

- An, G. J., Lee, Y. K., Lim, J. H., Choi, S., & Choe, M. A. (2000). Effect of exercise during acute stage on hindlimb muscles of stroke induced rat. *Journal of Korean Biological Nursing Science*, 2(2), 9-16.
- An, G. J., & Choe, M. A. (2002). Effect of DHEA on type I and II muscles in a focal cerebral ischemia model rat. *Journal of Korean Biological Nursing Science*, 4(2), 19-42.
- Apostolova, G., Schweizer, R. A., Balazs, Z., Kostadinova, R. M., & Odermatt, A. (2005). Dehydroepiandrosterone inhibits the amplification of glucocorticoid action in adipose tissue. *American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism*, 288, E957-964.
- Araneo, B., & Daynes, R. (1995). DHEA functions as more than anti-glucocorticoid in preserving immunocompetence after thermal injury. *Endocrinology*, 136, 393-401.
- Blundell, J. E., & King, N. A. (1999). Physical activity and regulation of food intake: Current evidence. *Medical Science of Sports & Exercise*, 31(11 Suppl), 573-583.
- Brown, G. A., Vukovich, M. D., Sharp, R. L., Reifsnrath, T. A., Parsons, K. A., & King, D. S. (1999). Effect of oral DHEA on serum testosterone and adaptations to resistance training in young men. *Journal of Applied Physiology*, 87, 2274-2283.
- Choe, M. A., Choi, J. A., & Shin, G. S. (1997). Effect of regular exercise during dexamethasone on the body weight, weight of hindlimb muscle and adrenal gland in young rats. *Journal of Korean Academy of Nursing*, 27, 510-519.
- Choe, M. A. (1998). Effect of endurance exercise during dexamethasone treatment on the attenuation of atrophied hindlimb muscle induced by dexamethasone in rats. *Journal of Korean Academy of Nursing*, 28, 893-907.
- Choe, M. A., Shin, G. S., Lee, E. J., & An, G. J. (2001). Effect of DHEA administration during dexamethasone treatment on mass of hindlimb muscles of rat. *Journal of Korean Biological Nursing Science*, 3, 63-74.
- Choe, M. A., Shin, G. S., An, G. J., Choi, J. A., & Lee, Y. K. (2002). Effect of regular exercise during recovery period following steroid treatment on the atrophied type II muscles induced by steroid in young rats. *Journal of Korean Academy of Nursing*, 32, 550-559.
- 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.
- Dhatariya, K., Bigelow, M. L., & Nair, K. S. (2005). Effect of dehydroepiandrosterone replacement on insulin sensitivity and lipids in hypoadrenal women. *Diabetes*, 54, 765-769.
- Goldspink, G. (2005). Mechanical signals, IGF-I gene splicing, and muscle adaptation. *Physiology*, 20, 232-238.
- Horber, F. F., Hoppeler, H., Scheidegger, J. R., Grunig, B. E., & Frey, F. J. (1987). Impact of physical-training on the ultrastructure of mid thigh muscle in normal subjects and in patients treated with glucocorticoids. *The Journal of Clinical Investigation*, 79, 1181-1190.
- Kim, Y. S., & Kim, C. G. (1991). Muscle fiber types by ATPase staining method. *The Research Institute of Physical Education & Sports Science*, 10, 93-103.
- Kostka, T., Arsac, L. M., Patricot, M. C., Berthouze, S. E., Lacour, J. R., & Bonnefoy, M. (2000). Leg extensor power and DHEA sulfate, insulin-like growth factor-I and testosterone in healthy active elderly people. *European Journal of Applied Physiology*, 82, 83-90.
- Kwak, C. K., Kang, C. M., Kang, H. S., Song, K. Y., Lee, M. S., Song, S. C., et al. (2000). Dehydroepiandrosterone-dependent induction of peroxisomal proliferation can be reduced by aspartyl esterification animal model. *Journal of Korean Medical Science*, 15, 533-541.
- Lapier, T. K. (1997). Glucocorticoid-induced muscle atrophy: The role of exercise in treatment and prevention. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation*, 17(2), 76-84.
- Lee, S. J., & McPherron, A. C. (1999). Myostatin and the control of skeletal muscle mass. *Current Opinion Genetic Development*, 9, 604-607.
- Ma, K., Mallidis, C., Bhasin, S., Mahabadi, V., Artaza, J., Gonzalez-Cadavid, N., et al. (2003). Glucocorticoid-induced skeletal muscle atrophy is associated with upregulation of myostatin gene expression. *American Journal of Physiology Endocrinology & Metabolism*, 285, E363-E371.
- Morales, A. J., Haubrich, R. H., Hwang, J. Y., Asakura, H., & Yen, S. S. (1998). The effect of six months treatment with a 100mg daily dose of DHEA on circulating sex steroids, body composition and muscle strength in age-advanced men and women. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 78, 1360-1367.
- Park, S. J., Lee, M. C., & Kim, S. J. (1999). Effect of physical exercise on experimental steroid-induced myopathy. *Journal of Korean Neural Association*, 17, 694-701.
- Roubenoff, R. (2003). Sarcopenia: Effects on body composition and function. *Journal of Gerontological Biology Science*, 58, 1012-1017.
- Sugino, M., Ohsawa, N., Ito, T., Ishida, S., Yamasaki, H., Kimura, F., et al. (1998). A pilot study of dehydroepiandrosterone sulfate in myotonic dystrophy. *Neurology*, 51, 586-598.
- Tsuji, K., Furutama, D., Tagami, M., & Ohsawa, N. (1999). Specific binding and effects of DHEA-S on skeletal muscle cells. *Life Science*, 65, 17-26.
- Villareal, D. T., Holloszy, J. O., & Kohrt, W. M. (2000). Effects of DHEA replacement on bone mineral density and body composition in elderly women and men. *Clinical Endocrinology*, 53, 561-568.
- Villareal, D. T., & Holloszy, J. O. (2006). DHEA enhances effects of weight training on muscle mass and strength in elderly women and men. *American Journal of Endocrinology & Metabolism*, 291, E1003-1008.