

□ 원 저 □

호흡재활치료 전후 ^{31}P 자기공명분석법을 이용한 골격근대사의 변화에 관한 연구

울산대학교 의과대학 서울중앙병원 내과학교실, 방사선과학교실*

조원경, 김동순, 최강현, 박영주, 임태환*, 심태선, 임채만, 이상도, 고윤석, 김우성, 김원동

= Abstract =

Assessment of Effect of Pulmonary Rehabilitation on Skeletal Muscle Metabolism by ^{31}P Magnetic Resonance Spectroscopy

Won Kyung Cho, M.D., Dong Soon Kim, M.D., Kang Hyeon Choe, M.D.,
Young Joo Park, M.D., Tae Hwan Lim, M.D., Tae Sun Shim, M.D., Chae-Man Lim, M.D.,
Sang Do Lee, M.D., Younsuck Koh, M.D., Woo Sung Kim, M.D., Won Dong Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, Asan Medical Center, College of Medicine, University of Ulsan, Seoul, Korea

Pulmonary rehabilitation has been known to improve dyspnea and exercise tolerance in patients with chronic lung disease, although it does not improve pulmonary function. The mechanism of this improvement is not clearly explained till now ; however some authors suggested that the improvement in the skeletal muscle metabolism after the rehabilitation could be a possible mechanism. The metabolic changes in skeletal muscle in patients with COPD are characterized by impaired oxidative phosphorylation which causes early activation of anaerobic glycolysis and excess lactate production with exercise. In order to evaluate the change in the skeletal muscle metabolism as a possible cause of the improvement in the exercise tolerance after the rehabilitation, noninvasive ^{31}P magnetic resonance spectroscopy(MRS) of the forearm flexor muscle was performed before and after the exercise training in nine patients with chronic lung disease who have undertaken intensive pulmonary rehabilitation for 6 weeks. ^{31}P MRS was studied during the sustained isometric contraction of the dominant forearm flexor muscles up to the exhaustion state and the recovery period. Maximal voluntary contraction(MVC) force of the muscle was measured before the isometric exercise, and then 30% of MVC force was constantly loaded to each patient during the isometric exercise. After the exercise training, exercise endurance of upper and lower extremities and 6 minute walking distance were significantly increased($p < 0.05$). There were no differences of baseline intracellular pH (pHi) and inorganic phosphate/phosphocreatine(Pi/PCr). After rehabilitation pHi at the exercise and the exhaustion state showed a significant increase(6.91 ± 0.1 to

6.99 ± 0.1 and 6.76 ± 0.2 to 6.84 ± 0.2 respectively, $p < 0.05$). Pi/PCr at the exercise and the recovery rate of pHi and Pi/PCr did not show significant differences. These results suggest that the delayed intracellular acidosis of skeletal muscle may contribute to the improvement of exercise endurance after pulmonary rehabilitation.

Key words : Pulmonary rehabilitation, Skeletal muscle metabolism, Chronic lung disease

서 론

호흡재활치료는 만성폐쇄성폐질환 환자에서 폐기능을 호전시키지는 못하지만 호흡근관동의 증상과 운동 능력을 호전시키는 것으로 알려져 있으며^{1~2)}, 만성폐쇄성폐질환 이외의 만성 폐질환 환자에서도 비슷한 효과를 보이는 것으로 보고된 바 있다³⁾. 한편 이런 운동 능력 개선의 기전에 관하여는 여러 각도에서 해석이 시도되고 있으며 그 중 골격근 대사 과정의 개선이 한 가지 기전으로 제시된 바 있다⁴⁾. 만성폐쇄성폐질환 환자에서 골격근 대사는 질환의 병태생리에 기인하는 만성적인 조직 저산소증으로 인한 산소성 인산화의 장애로 운동시 혐기성 해당작용이 조기 활성화되어 유산생성이 급격히 증가하는 것으로 알려져 있다^{5~10)}. 이에 저자들은 만성 폐질환 환자들을 대상으로 비침습적으로 근육 대사 과정의 변화를 관찰할 수 있는 ³¹P MRS(magnetic resonance spectroscopy)를 이용하여 호흡재활치료 전후 전박 골격근의 대사 변화를 관찰함으로써, 호흡재활치료 후 운동능력 개선에 골격근의 대사 변화가 관여할 가능성을 알아 보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구대상

총 9명의 만성 폐질환을 갖고 있는 남자 환자들을 대상으로 하였고 이들의 평균 연령은 58 ± 11 세였으며, 이들의 기저 질환은 만성폐쇄성폐질환 8예 및 폐유육종증 1예였다. 이들의 body mass index(BMI)는 $21.6 \pm 3.7 \text{ kg/m}^2$ 이었고 전박근 둘레는 $23.8 \pm 2.4 \text{ cm}$,

그리고 손목관절의 최대수축력은 $8.6 \pm 3.8 \text{ ft-lbs}$ 였다. 8예의 만성폐쇄성폐질환 환자는 theophylline제를 복용하고 있었으며 1예의 폐유육종증 환자는 prednisolon을 복용하고 있었고 연구 기간 동안 투약 내용의 변화는 없었으며 대상 환자 모두 임상적으로 안정상태였다.

2. 방법

호흡재활치료는 근육강화운동, 답차운동(treadmill walking), 자전거 운동(stationary bicycle riding) 및 상지 운동력측정계(arm ergometer)를 이용한 상지 운동으로 구성했으며, 환자가 지칠 때까지 운동을 하도록 하였고, 운동은 하루에 40~60분, 일주일에 3회, 총 6주를 시행하였다. 호흡재활치료 전후 폐환량측정법(spirometry)을 이용한 폐기능검사, 폐확산능(diffusing capacity), 폐용적(lung volume), 최대대환기량(maximum voluntary ventilation), 자전거 운동력 측정계(bicycle ergometer)를 이용한 단계운동부하검사, 운동부하검사에서 얻어진 최대운동량의 80% 수준에서 하지의 지구력 측정, 상지 운동량측정계(arm ergometer)를 이용한 상지의 지구력 측정 및 6분 보행거리검사 등을 시행하였다.

한편 호흡재활치료 전후 ³¹P MRS검사를 안정시, 운동시 및 20분간의 회복시에 시행하였으며(Fig. 1), 운동은 각 대상인마다 주로 사용하는 오른쪽 손목관절(wrist joint)의 굴곡과 측정된 최대수축력의 30%에 해당하는 무게를 도르레를 통해 부하한 뒤, 대상 손목관절을 최대로 수축시켜 극심한 피로를 느낄때까지 등척성운동(isometric contraction)을 지속하도록 하였다. ³¹P MRS검사시 근육내의 inorganic phosphate

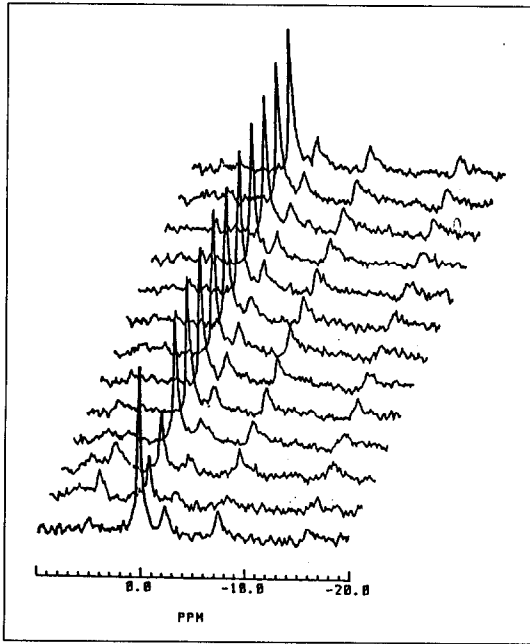


Fig. 1. Typical stack plots of ^{31}P MRS spectra obtained at pre-rehabilitation state with a time resolution of 2minutes. The first spectrum showed the muscle metabolic state of the resting period. With the exercise(second and third spectra), PCr peak was decreased and Pi peak showed the reciprocal change to the PCr peak. During the recovery period, the spectra returned to the level of the restion spectrum. No significant changes were seen in ATP peaks during the exercise and the recovery period

(Pi), phosphocreatine(PCr) 및 adenosin triphosphate(ATP)의 값을 2분 간격으로 측정한 각 스펙트럼에서 해당 신호(signal)의 면적으로 적분하여 구한뒤 세포내 산소성 인산화 능력을 반영하는 Pi/PCr의 비(ratio)를 계산하였고, PCr에 대한 Pi의 화학이동값(chemical shift)으로부터 pH를 계산하였다¹¹⁾.

3. 통계적 처리

본 연구에서 얻어진 데이터는 평균 \pm 표준편차로 표현하였고, 호흡재활치료 전후 두 군간의 비교는 paired t-test를 이용하여 시행하였다.

결 과

1. 호흡재활치료 전후 폐기능검사의 변화

Forced vital capacity(FVC)는 예측치의 $76.4 \pm 18.0\%$ 에서 $78.0 \pm 16.4\%$ 로, forced expired volume within 1 second(FEV₁)는 $43.9 \pm 11.9\%$ 에서 $44.3 \pm 12.2\%$ 로, diffusing capacity(DLco)는 $64.8 \pm 14.9\%$ 에서 $62.7 \pm 17.7\%$ 로, total lung capacity(TLC)는 $126.2 \pm 22.5\%$ 에서 $120.0 \pm 18.3\%$ 로, functional residual capacity(FRC)는 $146.4 \pm 37\%$ 에서 $138.1 \pm 27.6\%$ 로 residual volume(RV)은 $177.4 \pm 43.8\%$ 에서 $160.0 \pm 31.2\%$ 로, maximal voluntary ventilation(MVV)은 $53.0 \pm 31.0\%$ 에서 $54.6 \pm 29.3\%$ 로 변화하였으나 통계적 유의성은 없었다(Table 1).

2. 호흡재활치료 전후 다단계운동부하검사의 변화

최대운동량(maximum work rate)은 치료 전 69.9

Table 1. Results of pulmonary function test before and after the rehabilitation.

	Rehabilitation		p-value
	pre	post	
FVC(%pred.)	76.4 ± 18.0	78.0 ± 16.4	NS
FEV ₁ (%pred.)	43.9 ± 11.9	44.3 ± 12.2	NS
DLco(%pred.)	64.8 ± 14.9	62.7 ± 17.7	NS
TLC(%pred)	126.2 ± 22.5	120.0 ± 18.3	NS
MVV(L/min.)	53.0 ± 31.0	54.6 ± 29.3	NS

Table 2. Results of maximal incremental exercise test before and after the rehabilitation

	Rehabilitation		p-value
	pre	post	
WRmax.(watts)	69.9±17.8	69.6±17.2	NS
VO ₂ max.(L/min)	1.02±0.35	1.15±0.29	0.07
AT(L/min)	0.82±0.19	0.87±0.18	NS
O ₂ pulse(ml/beat)	8.36±2.81	9.33±2.46	<0.05
HRmax(beats/min)	124.9±9.7	128.7±14.3	NS
VEmax(L/min)	43.0±13.8	42.1±15.3	NS
VE at same WR	41.3±14.1	38.2±11.5	0.09
HR at same WR	120.4±8.4	118.6±11.0	NS
R at same WR	0.97±0.1	0.87±0.1	<0.05
VCO ₂ (L/min)			
at same WR	943±311	938±251	NS
VO ₂ (L/min)			
at same WR	975±317	1077±270	NS

±17.8watts에서 치료 후 69.6±17.2watts로, 산소 섭취량으로 측정한 무산소역치(anaerobic threshold)는 0.82±0.19L/min에서 0.87±0.18L/min로 최대분당환기량은 안정시 측정한 MVV의 97%인 43.0±13.8L/min에서 MVV의 91%인 42.1±15.3L/min로 최대심박수는 124.9±9.7beats/min에서 128.7±14.3beats/min로 변화하였으나 통계적 유의성은 없었다. 그러나 산소맥(oxygen pulse)은 치료 전 8.36±2.81ml/beat에서 치료 후 9.33±2.46ml/beat로 유의하게 증가하였으며(p=0.025), 최대산소 섭취량(VO₂max)은 치료 전 예측치의 59±14%인 1.02±0.35L/min에서 치료 후 예측치의 64±14%인 1.15±0.29L/min로 증가하는 경향을 보였다(p=0.07). 호흡재활치료 전후 측정된 각각의 최대운동량 중 적은 운동량을 기준으로 동 운동량에서 측정해서 비교한 R(gas exchang ratio)은 치료 전 0.97±0.1에서 치료 후 0.87±0.1로 유의하게 감소하였으며(p=0.02), 분당환기량은 41.3±14.1L/min에서

Table 3. Results of exercise endurance test before and after the rehabilitation

	Rehabilitation		p-value
	pre	post	
Lower extremity			
duration(sec)	571±36	972±44	<0.05
work rate(watt)	52.8±13.7	53.9±11.9	
Upper extremity			
duration(sec)	460.0±170	1159±695	<0.05
work rate(watt)	13.6±3.8	15.0±4.1	
6min. walking(meter)	448±78	509±85	<0.05

38.2±11.5L/min로 감소하는 경향을 보였으나(p=0.09), 심박박수는 120±8.4beats/min에서 118.6±11.0beats/min로, 이산화탄소 생성량(VCO₂)은 943±311ml/min에서 938±251ml/min로 유의한 변화가 없었다(Table 2).

3. 호흡재활치료 전후 지구력 검사 및 6분 보행거리 검사의 변화

지구력 검사에서 하지의 운동지속시간은 치료 전 52.8±13.7watt의 부하에서 571±36sec였으나 치료 후 53.9±11.9watt의 부하에서 972±44sec로 유의하게 증가하였고(p=0.016), 상지의 지구력 검사에서 운동지속시간은 13.6±3.8watt의 부하로 460.0±170sec에서 15.0±4.1watt의 부하로 1159±695sec로(p=0.027), 6분 보행거리는 치료 전 448±78m에서 치료 후 509±85m로 유의하게 증가하였다(p=0.012) (Table 3).

4. 호흡재활치료 전후 ³¹P MRS검사의 변화

재활치료 전후 안정시 골격근 세포내 pH_i는 7.05±0.03에서 7.05±0.03로 차이가 없었으나, 운동시작 2분후 및 극심한 피로상태에서의 치료 전후 pH_i는 각각 6.91±0.1에서 6.99±0.1로(p=0.047), 6.76±

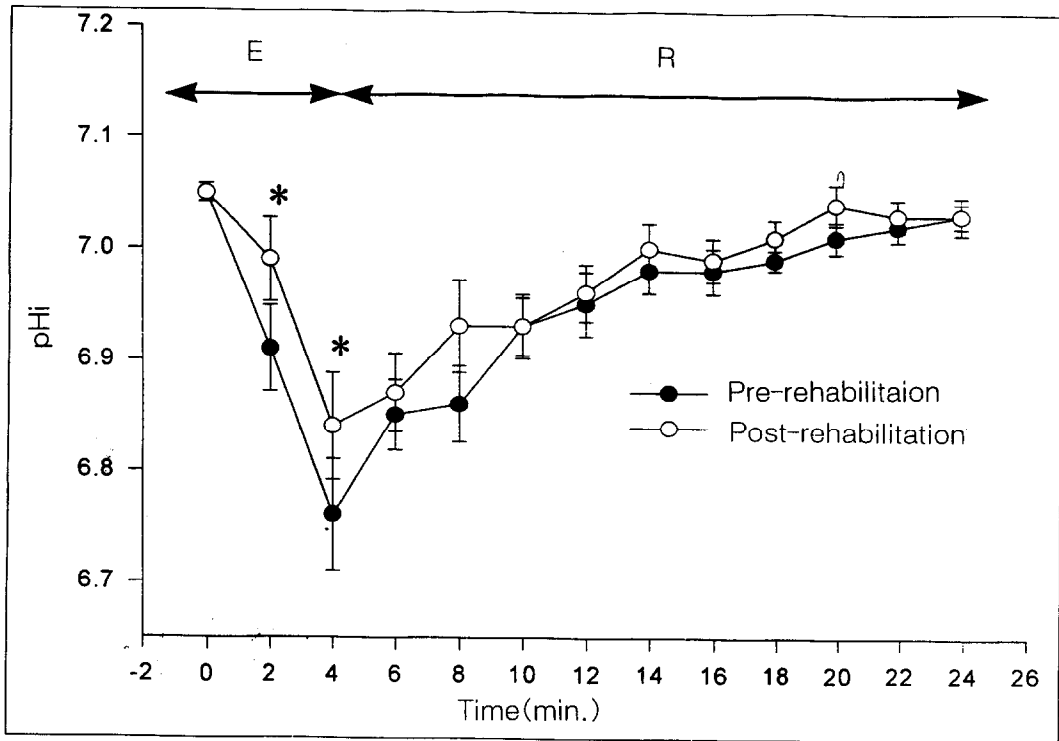


Fig. 2. The change of intracellular pH of forearm flexor muscles with the isometric contraction before and after rehabilitation

The value are expressed as mean ± S.E.

E : exercise period R : recovery period

* $p < 0.05$

0.2에서 6.84 ± 0.2 로($p=0.017$) 치료 후에 유의하게 높았다(Fig. 2). 근육세포 내 산소성 인산화 지표인 Pi/PCr은 안정시 0.12 ± 0.03 에서 0.11 ± 0.04 로 치료 전후 차이가 없었고, 극심한 피로상태에서는 0.67 ± 0.63 에서 0.52 ± 0.28 로 감소하는 경향을 보였으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Fig. 3). 회복시 4분간 관찰한 Pi/PCr의 회복속도는 $0.14 \pm 0.16/\text{min}$ 에서 $0.11 \pm 0.07/\text{min}$ 으로 유의한 차이는 없었고, pH가 안정시 수치의 절반 수준으로 회복되는데 소요된 시간은 $398 \pm 260\text{sec}$ 에서 $370 \pm 185\text{sec}$ 로 차이가 없었으며 운동지속시간도 $193 \pm 57\text{sec}$ 에서 $214 \pm 77\text{sec}$ 로 치료 전후 유의한 차이는 없었다(Table 4).

고 안

만성폐쇄성폐질환 환자들은 운동시 호흡곤란의 호소와 함께 운동능력 감소를 나타내며 일반적으로 지속할 수 있는 최대환기량의 수준에 의해 운동 능력이 결정된다¹²⁾. 한편 운동 능력 저하로 인한 운동량 감소는 운동 능력 쇠퇴를 더욱 가속화시키는 악순환을 유발하기에 운동요법을 근간으로 하는 호흡재활치료는 만성폐쇄성폐질환 환자의 치료에 널리 적용되고 있으며 많은 연구자들에 의해 호흡재활치료 후 호흡곤란 등의 증상 감소 및 운동 능력 호전이 보고된 바 있다¹⁻²⁾. 만성폐쇄성폐질환 환자에서 운동 능력의 감소의 기전으로는 폐용량의 증가로 인한 호흡역학의 변화, 호흡

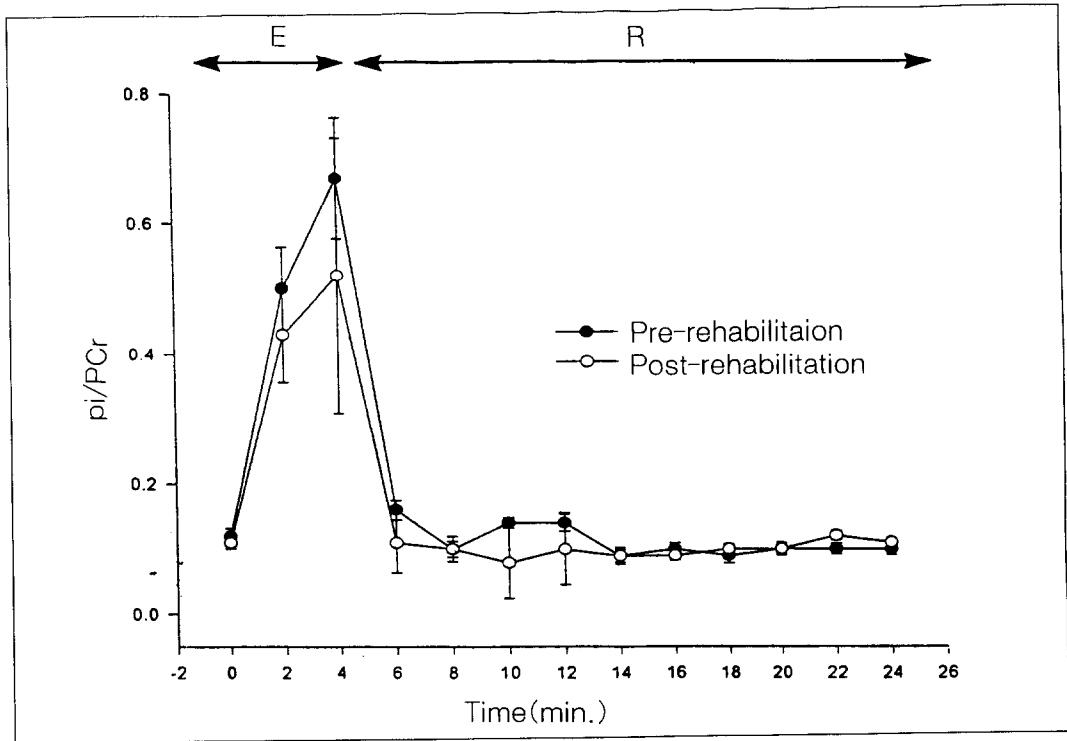


Fig. 3. The change of intracellular Pi/PCr of forearm flexor muscles with the isometric contraction before and after rehabilitation

일 증가에 따른 호흡근의 피로, 가스교환의 장애, 폐동맥 고혈압과 우심실 부전, 영양부족 및 심리적 요인 등이 알려져 있다^{13~14)}. 호흡재활치료후 폐기능은 호전되지 않으므로 운동 능력 개선의 기전에 대해서는 여러 관점에서 해석되고 있다.

정상인에서 운동 훈련은 심혈관계의 개선으로 인한 심박출량의 증가로 운동 근육으로 혈류량 및 산소공급의 호전외에, 근육내의 모세혈관 수 및 밀도의 증가, myoglobin의 증가로 모세혈관으로부터 미토콘드리아로 산소전달의 촉진, 미토콘드리아의 밀도 증가로 근육내에서 산소의 평균 확산거리 단축으로 인한 산소이용의 효율증가 및 산화효소(oxidative enzyme)의 증가로 운동 근육에서의 산소추출 증가, 근육내 유리지방산 사용의 촉진으로 운동시 글리코겐고갈의 감소 및 근섬유의 II b유형에서 II a유형으로의 전환등 근

육내에서의 변화도 야기시킨다. 이상의 변화들은 운동동량에서 심박수의 감소, 최대산소 섭취량, 무산소역치, 최대운동량 및 운동지구력의 증가를 초래하고, 전반적인 근육 대사 과정을 개선시켜 유산소 대사(aerobic metabolism)를 향진시키고 무산소 대사(anaerobic metabolism)를 감소시킴으로써, 근육내에서 유산 생성의 감소 및 혈중 유산제거능이 증가하게 된다^{15~19)}. 이런 운동 훈련의 효과는 최대산소섭취량의 50% 이상 또는 산소섭취량과 밀접한 관계를 갖는 심박수를 기준하였을 때는 최대심박수의 60~70% 이상의 강도에서 1회에 20~30분 이상, 일주일에 3~4회의 운동을 4~6주간 시행했을 때 저명해지는 것으로 알려져있다^{13, 20)}. 한편 최근 한 연구에 의하면 전술한 바와 같은 근육 대사 과정의 변화는 심혈관계의 개선 없이도 독자적으로 나타날 수 있음이 보고된 바 있으며¹⁵⁾,

Table 4. Results of muscle metabolism measured by ^{31}P -MRS before and after the rehabilitation

	Rehabilitation		p-value
	pre	post	
<i>Rest</i>			
pHi	7.05 ± 0.03	7.05 ± 0.03	NS
Pi/Pcr	0.12 ± 0.03	0.11 ± 0.04	NS
<i>All-out</i>			
pHi	6.76 ± 0.2	6.84 ± 0.2	<0.05
Pi/Pcr	0.67 ± 0.63	0.52 ± 0.28	NS
<i>Recovery</i>			
$t_{1/2}$ of pHi(sec)*	397.9 ± 260.6	370 ± 185.1	NS
Recovery rate of Pi/PCr			
during initial 4 min	0.14 ± 0.16	0.11 ± 0.07	NS
<i>Exercise time(sec)</i>	193 ± 57	214 ± 77	NS

*time to recover to the 50 % of resting value

이 경우에는 주로 운동지구력이 증가되는 것으로 알려져 있다.

그러나 만성폐쇄성폐질환 환자들을 대상으로 호흡 재활치료를 통한 운동훈련시에는 정상인에서의 운동 훈련 효과가 나타날 수 있을 정도의 운동을 할 수 없으므로 유산소 운동능력의 개선이 없으며 호흡재활치료 후 운동 능력 개선은 치료 후 호흡곤란에 대한 탈감작, 운동수행 기술의 호전 및 의욕 증가등으로 인해 단지 운동 허용능이 증가하는 것일 뿐이라고 보고된 바 있다^{13~14}). Belman등은²¹⁾ 재활치료 전후 근생검을 통해 근육의 산화효소를 측정하여 변화가 없는 것을 관찰하여 이를 증명하였다. 그러나 최근 환기능력 저하에 의해 운동 능력이 제한되는 만성폐쇄성폐질환 환자에서 심박수 및 산소섭취량을 기 준한 운동 처방의 문제점이 제기되면서 과거 연구자들의 의한 운동처방으로 재활치료시 강도, 빈도 및 시간의 측면에서 부적절하였음이 제기되었다. 이에 Casaburi등은²²⁾ 만성폐쇄성폐질환 환자들을 대상으로 무산소역치 이상의 높은 부하에서 운동 치료를 실시한 결과 운동 능력의 개

선과 함께 최대산소섭취량 및 유산역치(lactate threshold)가 증가하고 유산생성, 이산화탄소생성량 및 환기량의 감소를 관찰하였고, Punzal등도²²⁾ 최대 운동량에 근접한 운동 처방으로 호흡재활치료를 실시한 결과 유산소 운동능력이 증가되었음으로 보고하였다. 한편 최근 Maltais등에 의해⁴⁾ 역시 높은 강도에서의 운동 처방으로 재활치료를 실시한 뒤 치료 전후 근생검을 실시하여 근육 효소를 측정해서 비교했을 때 근육내의 산화효소가 유의하게 증가됨이 보고되었고, 따라서 만성폐쇄성폐질환 환자에서도 운동 훈련 후 골격근 대사의 개선에 의해 유산소 운동 능력이 증가될 수 있음이 시사된 바 있다.

만성폐쇄성폐질환 환자에서 골격근의 대사 변화는 질환의 병태생리에 기인하는 만성적인 조직 저산소증으로 인해 나타나게 된다. 근육생검을 이용한 연구들에 의해 안정시에도 만성폐쇄성폐질환 환자들의 근육 내 ATP 및 PCr은 감소되어 있고 산화효소의 감소 및 해당과정에서 관여하는 효소의 증가등이 관찰되며, 이러한 근육내 대사 변화는 운동 근육외에 호흡 근육에서도 관찰되는 것으로 보고된 바 있다^{24~25)}. 그러나 일반적으로 근육 대사 이상은 운동부하와 같은 운동 근육에 스트레스가 가해질 때 저명해지고 만성폐쇄성폐질환 환자들의 골격근 대사의 특징은 산소성 인산화의 장애로 운동시 혐기성 해당작용이 조기 활성화되어 유산 생성이 급격해지는 것으로 알려져 있으며 이는 ^{31}P MRS를 이용한 과거 연구들에 의해 증명된 바 있다^{5~10, 26)}. Payen등은⁶⁾ 저산소증이 동반된 만성폐쇄성폐질환 환자들은 대상으로 산소투여 전후로 ^{31}P MRS검사를 시행하였을 때 근육내 산소화 대사 지표들의 부분적인 교정만 이루어지는 것을 관찰하고 만성적인 저산소증은 골격근의 조직수준에서 구조적인 변화 즉 myoglobin농도, 모세혈관 밀도, 미토콘드리아의 밀도 그리고 효소변화 및 미세혈관의 혈류 불균형 등이 있음을 주장하였다.

따라서 본 연구는 생체내에서 근육 운동에 따른 고에너지 인(P) 대사물의 농도 변화를 측정할 수 있어 근육 대사 연구에 널리 이용되고 있는 비침습적인 ^{31}P

MRS를 이용해서 세포내 ADP/ATP를 반영하여 산소성 인산화 능력을 추정할 수 있는 Pi/PCr 및 유산 농도를 반영하여 혐기성 해당작용을 평가할 수 있는 세포내 pH를 측정하여²⁷⁾ 호흡 재활치료 후 운동 능력 개선의 기전으로서 골격근 대사 개선이 기여할 가능성을 검증하고자 실시되었다. 호흡재활치료는 무산소역치 이상의 높은 강도로 총 6주간 집중적으로 시행되었으며 치료 전후 폐기능검사 및 가스 교환의 유의한 호전은 없었다. 자전거운동력측정계를 이용한 다단계운동부하검사상 치료 후 최대산소섭취량(VO_2 max)은 증가하는 경향을 보였고 산소맥(oxygen pulse)은 유의하게 증가하였으나 최대운동량(maximum work rate) 및 무산소역치(anaerobic threshold)는 변화가 없었다. 일반적으로 호흡재활치료 후 유산소 운동 능력의 증가 없이도 최대운동량의 증가는 흔히 관찰되므로 본 대상군에서 치료 후 최대산소섭취량의 증가 경향 및 산소맥의 유의한 증가에도 불구하고 최대운동량의 증가가 없었던 것은 대상 환자들이 치료 후 검사에서 최선을 다하지 않았을 가능성을 시사한다고 할 수 있겠다. 그러나 지구력검사에서 상, 하지의 운동 지속시간은 유의하게 증가하였고, 6분 보행거리도 유의하게 증가하여 전반적인 운동 지구력의 개선을 보였다.

3P MRS를 이용하여 관찰한 치료 전후 골격근 대사 지표들의 변화는 안정시 지표들은 차이가 없었고, 운동시 및 피로상태에서의 pH_i는 치료 후 유의하게 높았는데 이는 운동시 근육내 유산 생성의 감소를 암시하는 것으로 치료 후 무산소 대사에 의한 ATP생성의 감소를 의미한다. 운동시 근육세포내 산소성 인산화 지표인 Pi/PCr과 회복시 지표들은 유의한 변화가 없었다. 안정시 지표들의 변화가 없었던 것은 본 연구가 저산소증이나 고이산화탄소 혈증이 저명하지 않았던 환자들을 대상으로 하였으므로 운동부하라는 스트레스가 없는 상황에서는 대사 이상이 저명하게 나타나지 않았기 때문으로 사료되었다. Pi/PCr가 재활치료 전후 통계적으로 유의한 차이가 없었던 것은 표 4에서 제시한 바와 같이 각 대상인의 치료전 측정치들의

표준편차에서 알수 있듯이 변이의 폭이 큰 것과 어느 정도 관련이 있을 것 같다. 이는 과거 연구자들의 만성폐쇄성폐질환 환자들을 대상으로 조사한 골격근 대사 연구에서도 공통적으로 발견되는 점으로^{5~6, 9, 22)}, 본 연구는 재활치료 전후 치료 약제를 포함하여 치료 방법의 변화가 없었던, 임상적으로 안정된 환자들을 대상으로 하였으므로 이에 대한 설명으로는 치료 전의 평소 운동량 및 병의 자연경과 즉 저산소증에 노출되었던 기간등이 대상인별로 차이가 있었기 때문으로 추정되었고 치료 후에는 이러한 변이의 폭이 현격히 감소되는 경향을 보였다. 그러므로 이런 변이의 요소가 엄격히 조절된 환자들을 대상으로 더 많은 수의 대상군을 통한 후후 검증이 필요할 것으로 사료된다. 회복기의 산소성 인산화 지표들이 차이를 보이지 않았던 것도 비슷한 맥락에서 설명될 수 있을 것 같다. 그러나 재활치료 전후 3P MRS검사시 같은 무게의 운동처방을 하였으며 운동지속시간이 치료 전후 차이가 없었던, 즉 일(work)의 양이 치료 전후 차이가 없었던 본 연구에서는 pH_i가 치료 후 운동시 유의하게 높았던 이상의 결과만으로도 재활치료의 효과로 인해 골격근내의 무산소 대사가 감소하였고 유산소 대사는 항진되었음을 시사한다고 할 수 있겠다. 재활치료 후 이러한 근육 대사 과정 변화의 기전으로는 심혈관계의 개선으로 인해 이차적으로 운동 근육으로 혈류량 및 산소공급의 증가, 근육 자체 내의 산소성 인산화 과정의 효율증가, 근육질량의 증가, 영양상태의 호전 그리고 신경적 증강유형(neural recruitment pattern)의 변화로 인한 운동 단위 증강유형(motor unit recruitment pattern)의 변화등이 관여할 수 있겠다.^{5~6, 8, 9, 10, 15)} 본 연구에서 적용하였던 최대 운동 능력 미만의 운동량에서의 운동 훈련시 심박출량의 증가는 미미한 것으로 알려져 있으며 심혈관계의 개선시 특징적으로 나타나는 심박수의 감소는 본 대상군에서는 관찰되지 않았기에 근육으로의 혈류량 증가에 따른 대사 개선의 가능성은 떨어지며, 치료 전후 측정된 전박근의 둘레나 신체적 특징상의 변화가 없었고 6주라는 비교적 짧은 추적검사 기간을 감안하면 근육 질량(muscle

mass)의 증가나 영양상태의 호전등도 그 기전이 될 수는 없을 것 같다. 신경적 증강유형의 변화는 부하된 무게를 들어올리는 운동을 반복할 경우 현저한 것으로 알려져 있으므로²⁷⁾ 본 연구에서와 같은 운동 훈련에서는 대사 개선의 기전으로 신경적 증강유형의 변화를 생각하기는 어려울 것 같다. 그러므로 재활치료 후에 관찰된 대사 개선의 기전으로는 근육 자체내의 산소성 인산화 과정의 효율증가로 인한 것으로 추정될 수 있겠다. 골격근 대사의 개선으로 인한 운동 능력의 호전은 운동 중 생성되는 유산의 감소로 인해 이산화탄소 생성이 감소되며 산혈증으로의 변화가 지연되어 이차적으로 환기자극이 감소함으로써 가능해 진다. 즉 최대 환기량의 증가없이도 동 운동량에서 요구되는 환기량이 감소하기에 환기능력 저하로 운동의 제한을 받는 만성폐쇄성폐질환 환자에서 운동 능력이 호전될 수 있는 것으로 알려져 있다.^{4, 22)} 본 연구결과에서도 동 운동량에서의 환기량이 감소되는 경향을 보여 이를 뒷받침하고 있다. 그러나 운동량에 따른 혈중 유산 농도를 측정하지 못했던 본 연구에서 혈중 유산 농도를 간접적으로 반영할 수 있는 동 운동량에서 체내 이산화탄소 생성량은 재활치료 후 감소되지 않았는데 이에 영향을 줄 수 있는 여러 요인들 즉 체온, 식사시간 및 음식물 종류 등의 엄격한 조절 후 측정 또는 근세포 수준에서의 이산화탄소 생성량의 직접적인 측정을 통한 추후 검증이 필요할 것으로 사료된다. 특징적으로 R(gas exchange ratio)값이 재활치료 후 감소하였는데 이는 운동 훈련으로 인해 근육의 TCA(tricarboxylic acid) 회로를 통한 ATP 생성에 탄수화물 대신 유리지방산 사용이 증가했음을 시사할 수 있겠다¹⁸⁾. 본 대상군중에 만성폐쇄성폐질환과는 다른 병태생리를 갖는 유육종증 환자를 제외시키지 않았던 이유는 만성폐쇄성폐질환 환자외의 다른 만성 폐질환 환자에서도 최근 호흡재활치료를 비슷한 효과가 있음이 증명된 바 있고³⁾, 골격근 대사 이상은 만성폐쇄성폐질환에 특징적으로 국한되는 것이 아니라 만성적인 조직 조산소증을 야기할 수 있는 질환, 예를 들어 심부전증환자 등에서 공통적으로 나타날 수 있음이 보고된 바 있으

므로¹⁰⁾ 본 대상군에서 제외시키지 않았으며 이 환자를 제외했을 경우에도 마찬가지로의 결과를 보였다. 결론적으로 만성 폐질환 환자들을 대상으로 6주간의 호흡재활치료를 실시한 결과, 환자의 폐기능과 가스 교환은 호전되지 않았으나, 운동지구력 및 보행 능력은 현격한 호전이 있었으며 이러한 운동 능력 개선의 기전으로는 골격근 대사의 개선으로 근육세포 내 산성화가 지연되어 야기되는 환기량의 감소가 기여할 것으로 사료되었다.

요 약

연구배경 :

만성폐쇄성폐질환 환자의 치료에 널리 적용되고 있는 호흡재활치료는 폐기능을 호전시키지는 못하지만 호흡곤란 등의 증상과 운동능력을 호전시키는 것으로 알려져 있다. 그러나 이런 운동능력 개선의 기전은 여러 각도에서 해석되고 있다. 저자들은 ³¹P MRS를 이용하여 만성 폐질환 환자들을 호흡재활치료 전후 전박근의 대사 변화를 관찰함으로써, 호흡재활치료 후 운동 능력 호전에 골격근 대사개선이 기여할 가능성을 조사하였다.

방 법 :

총 9명의 만성 폐질환을 갖고 있는 남자 환자들을 대상으로 하였고 이들의 평균 연령은 58 ± 11 세였으며, 이들의 기저 질환은 만성폐쇄성폐질환 8예 및 폐유육종증 1예였다. 호흡재활치료는 근육강화운동, 답차운동(treadmill walking), 자전거 운동(stationary bicycle riding) 및 상지 운동력측정계(arm ergometer)를 이용한 상지운동으로 구성했으며, 호흡재활치료 전후로 폐기능 검사, 운동부하 검사, 상하지의 지구력 측정 및 6분 보행거리 검사를 실시하였다. ³¹P MRS검사를 치료 전후 전박근을 대상으로 안정시, 운동시 및 20분간의 회복시에 시행하여 세포내 산소성 인산화 능력을 반영하는 Pi/PCr의 비와 pHi(intracellular pH)를 구하여 비교하였다.

결 과 :

호흡재활치료 후 환자의 폐기능과 가스 교환의 호전은 없었으나, 운동지구력 및 보행능력은 현저한 호전을 보였으며 최대산소섭취량은 증가하는 경향을 보였고, 동 운동량에서의 분당환기량은 감소하는 경향을 나타내었다.

^{31}P MRS를 이용하여 재활치료 전후의 골격근 대사를 비교해 본 결과, 치료 후 운동시 및 극심한 피로상태에서의 pH는 유의하게 높았고 산소성 인산화 과정을 반영하는 지표인 Pi/PCr는 감소하는 경향을 보였으나 안정시 및 회복기의 골격근 대사과정은 변화가 없었다.

결 론 :

이상으로 만성 폐질환 환자에서 6주간의 호흡재활치료는 운동지구력 및 보행 능력을 호전시켰으며 이러한 운동능력 호전에는 골격근 대사의 개선으로 초래된 골격근 세포내의 산성화 지연으로 인한 환기량의 감소가 기여할 것으로 사료되었다.

참 고 문 헌

1. American Thoracic Society. Pulmonary rehabilitation. *Am Rev Respir Dis* 124 : 663, 1981
2. Celli BR. Pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 152 : 861, 1995
3. Foster S, Thomas HM. Pulmonary rehabilitation in lung disease other than chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 141 : 601, 1990
4. Maltais F, LeBlanc P, Simard C, et al. Skeletal muscle adaptation to endurance training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 154 : 442, 1996
5. Kutsuzawa T, Shioya S, Kurita D, et al. ^{31}P -NMR study of skeletal muscle metabolism in patients with chronic respiratory impairment. *Am Rev Respir Dis* 146 : 1019, 1992
6. Payen JF, Wuyam B, Levy P, et al. Muscular metabolism during oxygen supplementation in patients with chronic hypoxemia. *Am Rev Dis* 147 : 592, 1993
7. Mannix ET, Boska MD, Galassetti P, et al. Modulation of ATP production by oxygen in obstructive lung disease as assessed by ^{31}P -MRS. *J. Appl. Physiol* 78 : 2218, 1995
8. Wuyam B, Payen JF, Levy P, et al. Metabolism and aerobic capacity of skeletal muscle in chronic respiratory failure related to chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 5 : 157, 1992
9. Payen JF, Wuyam B, Reutenauer H, et al. Impairment of muscular metabolism in chronic respiratory failure. A human ^{31}P -MRS study. *NMR in Biomedicine* 4 : 41, 1991
10. Tada H, Kato H, Misawa T, et al. ^{31}P -Nuclear magnetic resonance evidence of abnormal skeletal muscle metabolism in patients with chronic lung disease and congestive heart failure. *Eur Resoip J* 5 : 163, 1992
11. Kent-Braun JA, Miller RG, Weiner MW. Magnetic resonance spectroscopy studies of human muscle. *Radiol Clin North Am* 11 : 527, 1973
12. Pardy RL, Hussain SNA, Macklem PT. The ventilatory pump in exercise. *Clin Chest Med* 5 : 35, 1984
13. Olopade CO, Beck KC, Viggiano RW, Staats BA. Exercise limitation and pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Mayo Clin Proc* 67 : 144, 1992
14. Belman MJ. Exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Throx* 48 : 936, 1993
15. Minotti JR, Johnson EC, Hudson TL, et al. Training induced skeletal muscle adaptations are inde-

- pendent of systemic adaptations. *J Appl Physiol* 68 : 289, 1990
16. Henriksson J, Reitman JS. Time course of changes in human skeletal muscle succinate dehydrogenase and cytochrome oxidase activities and maximal oxygen uptake with physical activity and inactivity. *Acta Physiol Scand* 99 : 91, 1977
 17. Mcallister RM, Terjung RL. Training induced muscle adaptations : increased performance and oxygen consumption. *J Appl Physiol* 70 : 1569, 1991
 18. Davis JA, Frank MH, Whipp BJ, et al. Anaerobic threshold alterations caused by endurance training in middle aged men. *J Appl Physiol* 46 : 1039, 1979
 19. Donovan CM, Pagliassotti MJ. Enhanced efficiency of lactate removal after endurance training. *J Appl Physiol* 68 : 1053, 1990
 20. Gossard D, Haskell WL, Taylor CB, et al. Effects of low and high intensity home based exercise training in functional capacity in healthy middle aged men. *Am J Cardiol* 57 : 446, 1986
 21. Belman MJ, Kendregan BA. Exercise training fails to increase skeletal muscle enzymes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 123 : 256, 1981
 22. Casaburi R, Patessio A, Ioli F, Zanaboni S, Donner CF, Wasserman K. Reduction in obstructive lung disease. *Am Rev Respir Dis* 143 : 9, 1991
 23. Punzal PA, Ries AL, Kaplan RM, Prewitt LM. Maximum intensity exercise training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 100 : 618, 1991
 24. Jakobsson P, Jorfeldt L, Henriksson J. Metabolic enzyme activity in the quadriceps femoris muscle in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 151 : 374, 1995
 25. Campbel JA, Hughes RL, Sahgal V, et al. Alterations in intercostal muscle morphology and biochemistry in patients with obstructive lung disease. *Am Rev Respir Dis* 122 : 679, 1980
 26. Maltais F, Simard A, Simard C et al. Oxidative capacity of the skeletal muscle and lactic acid kinetics during exercise in normal subjects and in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 153 : 288, 1996
 27. Moritani T, DeVries HA. Neural factors versus hypertrophy in the time course of muscle strength gain. *Am J Phys Med* 58 : 115, 1979