

파킨슨병 모델 쥐에서 보행활동저하가 뒷다리근에 미치는 영향

김용범¹ · 최명애²

¹Student, Bredin Institute, Edmonton, AB, Canada, ²서울대학교 간호대학 교수

Effect of Decreased Locomotor Activity on Hindlimb Muscles in a Rat Model of Parkinson's Disease

Kim, Yongbum¹ · Choe, Myoung-Ae²

¹Student, Bredin Institute, Edmonton, AB, Canada

²Professor, College of Nursing, Seoul National University, Seoul, Korea

Purpose: The purpose of this study was to examine effects of decreased locomotor activity on mass, Type I and II fiber cross-sectional areas of ipsilateral and contralateral hindlimb muscles 21 days after establishing the Parkinson's disease rat model. **Methods:** The rat model was established by direct injection of 6-hydroxydopamine (6-OHDA, 50 μ g) into the left substantia nigra after stereotaxic surgery. Adult male Sprague-Dawley rats were assigned to one of two groups; the Parkinson's disease group (PD; n=17) and a sham group (S; n=8). Locomotor activity was assessed before and 21 days after the experiment. At 22 days after establishing the rat model, all rats were anesthetized and soleus and plantaris muscles were dissected from both ipsilateral and contralateral sides. The brain was dissected to identify dopaminergic neuronal death of substantia nigra in the PD group. **Results:** The PD group at 21 days after establishing the Parkinson's disease rat model showed significant decrease in locomotor activity compared with the S group. Weights and Type I and II fiber cross-sectional areas of the contralateral soleus muscle of the PD group were significantly lower than those of the S group. **Conclusion:** Contralateral soleus muscle atrophy occurs 21 days after establishing the Parkinson's disease rat model.

Key words: Parkinson's disease, Rats, Hindlimb, Muscle atrophy

서 론

1. 연구의 필요성

파킨슨병(Parkinson's disease)은 명확한 발병 원인 없이 천천히 진행성으로 나타나는 신경계 퇴행성 질환으로 기저핵(basal ganglia)의 구성 요소인 흑질의 치밀부(pars compacta of sub-

stantia nigra)에 있는 도파민성 신경세포가 점진적으로 소실되는 퇴행성 질환이다. 미국에서 파킨슨병의 유병률은 60세 이상 인구에서 1% 이상으로 알려져 있으며 우리나라의 경우에는 60세 이상에서 약 1.47% 정도이다(Koh et al., 2003). 인구의 고령화 추세로 볼 때 향후 파킨슨병 환자가 현저히 증가할 것으로 예상된다(Hong et al., 2002; Jankovic, 2008).

파킨슨병의 임상증상은 운동장애, 인지기능 장애, 감각장애,

주요어 : 편측 파킨슨병 모델 쥐, 뒷다리근, 근위축

*본 논문은 2009년도 정부(교육과학기술부)의 재원으로 한국연구재단의 기초연구사업 지원을 받아 수행된 것임(810-20090016).

*This research was supported by Basic Science Research Program through the National Research Foundation of Korea (NRF) funded by the Ministry of Education, Science and Technology (810-20090016).

*본 논문은 석사학위 논문의 일부를 발췌하여 수정한 내용임.

*This article is a part of master's thesis.

Address reprint requests to : Choe, Myoung-Ae

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

투고일 : 2010년 4월 19일 심사회의일 : 2010년 4월 19일 게재확정일 : 2010년 8월 16일

자율신경장애, 우울, 수면장애 등의 다양한 장애가 동반되며 질병의 발병 연령, 진행 속도에 따라 증상이 다양하다(Jankovic, 2008). 이와 같은 파킨슨병의 다양한 임상증상 중 운동장애는 가장 대표적인 증상(Koh, 2003; Lee et al., 1997)이라고 할 수 있다.

파킨슨병의 전형적인 운동 장애는 운동완서(bradykinesia), 안정 시 진전(resting tremor), 경직(rigidity), 자세의 불안정성(postural instability) 그리고 보행 장애(gait disorder) 등이다(Koh, 2003). 질병이 진행됨에 따라 환자들은 온몸이 경직되고 행동이 느려져 독립적인 일상생활 수행이 어려우며, 보행 장애와 자세불안정으로 자주 넘어져 혼자서는 외출이 불가능해 자신의 기본적인 요구조차 가족이나 다른 사람의 도움을 받아야 한다(Lee, 2005). 특히 보행 장애로 인한 골절의 빈도가 높은 것으로 보고되고 있으며(Johnell, Melton, Atkinson, O'Fallon, & Kurland, 1992), 자세 불안정으로 인해 파킨슨병 환자들은 보행 시에 낙상을 많이 경험한다(Bloem, Grimbergen, van Dijk, & Munneke, 2006).

파킨슨병에 대한 연구는 도파민성 신경계에 대하여 선택적으로 독성을 나타내는 물질을 이용한 파킨슨병 동물모델이 개발되면서 활발해졌다. 그 중 수산화도파민(6-hydroxydopamine, 6-OHDA)을 이용한 편측 파킨슨병 모델 쥐(unilateral 6-OHDA lesioned rat model of Parkinson's disease)는 파킨슨병 환자와 같이 운동장애가 나타나는데 자세 불안정성을 보이며 수의적 동작의 시작과 종료에 어려움을 나타낸다(Whishaw, Li, Whishaw, Gorny, & Metz, 2003). 또한 Metz, Tse, Ballermann, Smith와 Fouad (2005)는 편측 파킨슨병 쥐의 걸음걸이에서 파킨슨병 환자와 같은 짧은 보폭과 발을 끄는 양상의 보행(shuffling gait)이 나타난다고 하였다.

편측 파킨슨병 모델 쥐는 주로 병변 반대측 다리에 운동장애가 나타나며(Miklyaeva, Martens, & Whishaw, 1995; Whishaw et al., 2003) Miklyaeva 등(1995)은 병변 반대측 다리에 힘이 감소되어 자세를 조정하거나 수의 동작을 시작하는데 어려움이 있고 특히 병변 반대측으로의 회전은 더욱 어렵다고 하였다. Whishaw 등(2003)은 편측 파킨슨병 모델 쥐에서 주로 병변 반대측 다리가 병변 동측 다리보다 보행(locomotion)을 시작하거나 보행 시 추진하는 힘이 부족하다고 하였다. Metz 등(2005)은 편측 파킨슨병 모델 쥐에서 근전도를 측정된 결과 보행 시 병변 동측 및 병변 반대측 뒷다리의 근전도가 지연되고 보폭도 감소하였음을 보고하였다. 결과적으로 편측 파킨슨병 모델 쥐는 보행활동이 저하된다(Chaturvedi et al., 2003; Lee et al., 1997).

보행활동저하는 활동저하를 초래하며(van Iersel, Hoefstloot, Munneke, Bloem, & Olde Rikkert, 2004) 활동저하 시 골격근의 단백질합성 감소와 단백질분해 증가로 근위축이 발생한다(Frimel et al., 2005).

근위축은 근세포의 크기가 감소된 것으로 근육의 질량, 횡단면적, 근원섬유 단백질 함량이 감소하는 것으로(Choe et al., 2004), Kasper, Talbot과 Gaines (2002)은 활동저하로 인한 근위축이 침상안정 후 4시간 이내에 시작된다고 보고하였다. Choe 등(1995)은 쥐의 뒷다리를 7일간 부유시켜 활동저하의 영향을 관찰한 결과 가자미근과 족척근의 질량과 Type I, II 근섬유의 횡단면적이 유의하게 감소함을 보고하였다. Choe, Park과 Koh (1994)는 활동저하 시 항중력에 참여하는 근육이 항중력 작용이 없는 근육에 비해 더 큰 범위로 영향을 받으며 주로 하지근에 근위축이 유발된다고 보고하였다.

위와 같이 활동저하에 의해 근위축이 발생한다는 선행연구 결과를 토대로 파킨슨병에 의한 보행활동저하로 하지 근위축을 유발할 수 있으리라고 가정되나 파킨슨병 환자들의 근위축 발생을 보고한 연구가 부족한 실정이다. 이에 본 연구에서는 편측 파킨슨병 모델 쥐를 이용하여 파킨슨병에 의한 보행활동저하가 쥐의 뒷다리근인 가자미근과 족척근에 미치는 영향을 규명하고자 한다.

2. 연구 목적

본 연구의 목적은 편측 파킨슨병 모델 쥐에서 보행활동저하가 나타나는지를 확인하고 보행활동저하가 쥐의 병변 반대측(contralateral)과 병변 동측(ipsilateral) 뒷다리근에 미치는 영향을 파악하는 것으로 그 구체적인 목적은 다음과 같다.

첫째, 편측파킨슨병 모델쥐에서 보행활동저하가 나타나는지를 확인한다.

둘째, 편측파킨슨병 모델쥐에서 보행활동저하가 병변 반대측 뒷다리근에 미치는 영향을 규명한다.

셋째, 편측파킨슨병 모델쥐에서 보행활동저하가 병변 동측 뒷다리근에 미치는 영향을 규명한다.

연구 방법

1. 연구 설계

순수실험연구로 수행되었으며 실험동물을 두 군에 무작위로 배정하였다. 파킨슨병 유발군(Parkinson's disease, PD; n=17)

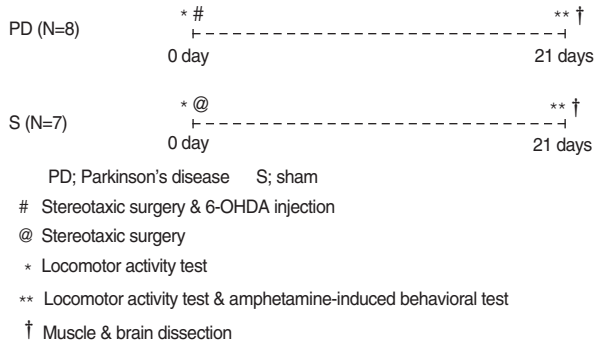


Figure 1. Experimental design.

은 뇌정위 수술(stereotaxic surgery) 후 수산화도파민을 주입하여 파킨슨병을 유발시킨 군이며, 대조군(sham, S; n=8)은 뇌정위 수술은 동일하나 수술 중 5 μ L의 normal saline을 주입한 군이다.

두 군 모두 뇌정위 수술 전과 수술 21일 후 보행활동을 측정하고 PD군에서 파킨슨병 유발을 확인하는 amphetamine 유발성 행동측정을 하였다. 두 군 모두 뇌정위 수술일로부터 22일째 뒷다리근인 가자미근과 족척근을 절제하고 뇌를 적출하였다(Figure 1). 편측 파킨슨병 모델쥐에서 파킨슨병유발수술 후에 서서히 흑질치밀부의 도파민성 신경세포의 파괴가 일어나 2주후 그정도가 최대로 나타나고 3주후에 보행장애 및 활동저하가 나타난다(Metz et al., 2005; Whishaw et al., 2003)는 보고를 토대로 파킨슨병 유발수술 21일 후 근위축이 유발될 것이라는 가정 하에 22일째 근육을 절제하였다.

2. 연구 대상

본 연구는 실험동물 자원 관리원 동물실험 윤리 위원회의 승인을 받은 후 규정에 따라 수행하였다. 본 연구에서 체중 189–202 g의 male Sprague-Dawley 쥐 25마리를 PD군과 S군으로 나누어 각각 17마리, 8마리씩 배정하였으나 편측 파킨슨병 유발 수술과 모의수술 후 각각 1마리씩 사망하였고, 파킨슨병 유발 수술일로부터 21일 경과 후 amphetamine 유발성 행동측정에서 파킨슨병이 유발되지 않은 6마리를 제외하였으며, 뇌적출 후 흑질의 도파민 신경세포가 사멸하지 않은 것으로 확인된 쥐 2마리를 제외하여 최종적으로 15마리(PD군 8마리, S군 7마리)를 실험대상으로 하였다.

실험대상 쥐들은 온도 $22 \pm 2^\circ\text{C}$ 와 습도 50%, 일주기리듬을 위해 12시간은 밝게 12시간은 어둡게 하는 동일한 환경에 수용하고, 모든 연구대상 쥐들에게 고형사료(Samyang Co., Korea)와 물은 마음대로 먹을 수 있게 하였다.

3. 실험방법

1) 편측 파킨슨병 유발

Ungerstedt (1971)의 모델을 이용하여 편측 파킨슨병을 유발시켰다. 실험 동물의 복강에 럼폰(Rompun, 10 mg/kg)과 졸레틸(Zoletil, 50 mg/kg)을 주입하여 마취시키고 머리를 뇌정위 고정장치(Stoelting instrument, IL, USA)에 고정하였다. 머리의 피부를 절개하여 두개골을 노출시키고 치과용 드릴로 두개골을 천공하였다. Paxinos와 Watson (2007)의 atlas를 참조하여 좌측 흑질(전정을 중심으로 전방으로 4.4 mm, 오른쪽으로 1.2 mm, 경막에서 밑으로 7.8 mm)에 Hamilton syringe (10 μ L, 26G)를 이용하여 5 μ L의 수산화 도파민(6-OHDA; 10 μ g/mL in normal saline containing 0.2 μ g/mL ascorbic acid)을 분당 1 μ L의 속도로 주입하였다. 수산화 도파민은 주사 전까지 차양한 상태에서 얼음 속에 보관하여 자연산화를 방지하였다. 약물 주입 후 3분 동안 바늘을 그대로 두고, 분당 1 mm의 속도로 바늘을 빼냈으며 두개골의 구멍은 bone cement로 밀봉하고, 절개부위를 봉합하였다.

뇌정위 수술 후 5 μ L의 normal saline containing 0.2 μ g/mL ascorbic acid를 주입하여 sham operated rat을 만들어 대조군으로 사용하였다.

2) 파킨슨병 유발 확인

(1) Amphetamine 유발성 행동측정

Ungerstedt와 Arbuthnott (1970)의 amphetamine 유발성 행동측정으로 편측 파킨슨병 유발을 확인하였다. 편측 파킨슨병 유발 수술 3주 후 amphetamine (3 mg/kg)을 피하 주사하고 30분 후 흰쥐를 직경 40 cm의 투명한 원통에 넣고 관찰하였다. Amphetamine에 의해 도파민 신경세포에서 도파민이 분비되어 선조체를 과도하게 흥분시켜 동물을 병변 반대방향으로 회전운동을 하게 되는 원리로 원통에서 10분간 적응시킨 후 1분 동안 몸 전체가 병변 반대방향으로 회전하는 횟수가 5회 이상인 쥐를 편측 파킨슨병이 유발된 것으로 간주하였다.

또한 편측 파킨슨병 유발 쥐에서 amphetamine 유발성 행동측정 시 병변 동측으로 회전하는 쥐도 흑질의 도파민 신경세포가 사멸하였음을 보고한 연구결과(Iancu, Mohapel, Brundin, & Paul, 2005)를 토대로 병변 측으로 몸 전체가 5회/분 이상 회전하는 쥐도 편측 파킨슨병이 유발된 것으로 간주하였다.

(2) 흑질의 도파민 신경세포 사멸 확인

흑질의 도파민 신경세포 사멸을 확인하기 위해 뇌를 적출하

여 조직절편을 만든 후 tyrosine hydroxylase (TH) 면역 염색을 시행하였다. 근육 절제 후 곧바로 흉곽을 열어 좌심실을 통하여 0.1M phosphate buffered saline (PBS, pH 7.4)를 100 μ L 관류시켜 혈관 내 혈액성분을 제거한 후 4% paraformaldehyde를 300 μ L 관류시켜 뇌를 고정하였다. 관류 후 뇌를 적출하여 4% paraformaldehyde에 2시간 동안 고정한 후 30% sucrose 용액에 24시간 동안 넣어둔 후 조직을 절편하였다. 면역 염색은 free-floating 방법으로 조직을 cryomicrotome을 이용해 40 μ m의 두께로 잘라 흑질이 포함된 부위를 사용하였다. 0.05 M PBS 용액에 3% H₂O₂가 들어간 용액으로 10분간 부유 후 anti-TH (1:1,000; SantaCruz Biotechnology, Santa Cruz, CA, USA) 항체를 상온에서 16시간 이상 결합시킨 후 Vectastain Elite ABC kit (Vector Laboratories, Burlingame, CA, USA)를 이용하여 발색하였다.

광학현미경을 이용하여 흑질의 병변 반대측(우측)과 병변측(좌측)의 TH-면역 양성 반응 세포를 계수하고 백분율로 환산한 뒤 좌우를 비교하여 50% 이상 감소한 경우를 편측 파킨슨병 모델로 확인하였다(Hudson et al., 1993).

4. 측정방법

1) 체중 및 사료섭취량 측정

주 2회 동일한 시간에 모든 군의 체중을 rat digital balance (대중기기, 서울)를 이용하여 측정하였다. 사료섭취량은 주 2회 제공한 사료무게와 섭취하고 남은 사료무게를 측정한 후 제공한 사료무게에서 섭취하고 남은 사료 무게를 빼서 산출하였다.

2) 보행활동 측정

보행활동은 수술 전과 수술 후 21일에 open field activity test(Lee et al., 1997)의 방법에 따라 측정하였다. 7.6×7.6 cm 격자가 그려진 91×91 cm polyvinyl chloride (PVC)판(open field)에 쥐를 올려놓은 뒤 쥐가 격자의 선을 지나간 횟수를 5분간 기록하였다.

3) 근육절제 및 근육무게 측정

실험 마지막 날에 pentobarbital sodium (50 mg/kg)을 복강내 주사로 투여하여 마취하였다. 양쪽 뒷다리에서 가자미근과 족측근을 절제하여 생리식염수로 세척하고 지방조직과 결합조직을 신중히 잘라내어 microbalance (Mettler PE160, USA)에서 무게를 측정하였다.

4) Type I, II 근섬유의 횡단면적 측정

Choe 등(2004)의 연구에서 제시된 방법에 따라 근섬유 형태를 Type I과 Type II로 구분하기 위해 myosin-ATPase 조직 화학법을 실시하였다.

Myosin-ATPase로 염색된 근육표본을 광학현미경(BH-2, Olympus, Japan)으로 보아 어떻게 보이는 근섬유는 Type I, 밝게 보이는 근섬유는 Type II로 분류하고(Brooke & Kaiser, 1970), 각 근섬유의 횡단면적은 100배의 배율 하에 일정면적 내에서 Type I, II 근섬유의 유형별 횡단면적을 산출하였다(Lee et al., 1990).

5. 자료분석

SPSS for WIN 17.0 프로그램을 이용하여 분석하였다. 두 군의 체중, 사료섭취량, 보행활동, 뒷다리근의 근육무게 및 Type I, II 근섬유 횡단면적, PD군의 흑질 도파민 신경세포 수는 평균과 표준편차(mean±SD)로 나타내었고 두 군 간의 체중, 사료섭취량, 활동량, 근육무게, Type I, II 근섬유 횡단면적의 차이는 t-test로 분석하였다. 두 군의 체중의 실험 전후 비교와, PD군의 흑질 병변측과 병변 반대측 도파민 신경세포 수의 비교는 paired t-test로 분석하였다. 수집한 자료가 정규분포함을 확인하였고 in vitro가 아닌 동물실험에서 동물실험의 원칙상 대상자수는 통계분석이 가능한 최소수로 해야 하며 rat의 경우 최소수는 5-10마리이고 모수검정이 가능하다는 원칙에 의해 모수검정 하였다.

모든 통계의 유의수준은 $p < .05$ 에서 채택하였다.

연구 결과

1. 파킨슨병 유발 확인 결과

1) Amphetamine 유발성 행동측정 결과

Amphetamine 유발성 행동측정 결과 편측 파킨슨병 유발 수술을 한 쥐 16마리 중 7마리가 분당 5회 이상 회전하였고 병변측(lesioned side)으로 3마리가 분당 5회 이상 회전하여 10마리가 편측 파킨슨병이 유발된 것으로 나타났다.

2) 흑질의 도파민 신경세포 사멸 확인 결과

흑질 치밀부를 TH 면역 염색하여 병변측과 병변 반대측으로 구분하여 제시하였다(Figure 2).

Amphetamine 유발성 행동측정으로 편측 파킨슨병이 유발

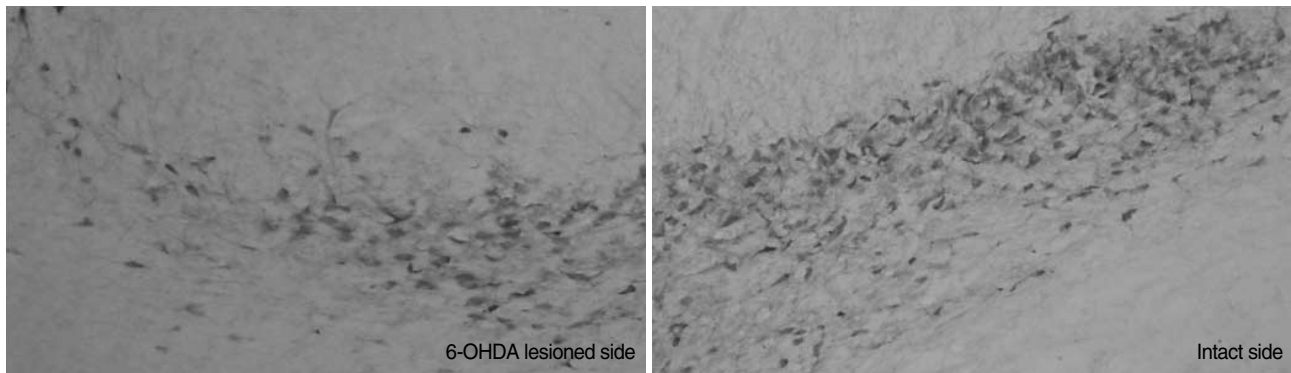


Figure 2. TH-specific immunohistochemical staining in substantia nigra in unilateral 6-OHDA lesioned rats.

되었다고 확인된 10마리의 쥐에서 흑질 치밀부의 TH 양성 신경 세포의 수를 측정된 결과 10마리 중 8마리에서 병변측은 62.8 ± 8.2 개로 병변 반대측의 148.8 ± 11.6 개에 비해 57.8% 유의하게 감소한 것으로 나타나($t=29.498$, $p<.001$) 8마리가 파킨슨병 모델로 확진되었다.

2. 측정결과

1) 체중

두 군의 실험시작 시 체중과 근육절제 직전 체중은 Table 1에 제시된 바와 같다. 실험시작 시 체중과 근육절제 직전 체중은 두 군 간에 차이가 없었다($t=-1.21$, $p=.248$, $t=0.16$, $p=.874$). PD군의 근육절제 직전 체중 346.0 ± 15.09 g도 실험시작 시 체중 193.10 ± 6.01 g에 비하여 유의하게 증가하였고($t=-34.29$, $p<.001$), S군의 근육절제 직전 체중 344.3 ± 23.5 g은 실험시작 시 체중 196.40 ± 4.44 g에 비해 유의하게 증가하였다($t=-16.60$, $p<.001$).

2) 총 사료섭취량

두 군의 실험기간 중의 총 사료섭취량은 Table 2에서 보는 바와 같이 두 군 간에 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다($t=-0.29$, $p=.778$).

3) 보행활동

두 군의 뇌정위 수술 전 보행활동과 뇌정위 수술일로부터 21일 경과 후의 보행활동은 Table 3에 제시된 바와 같다.

PD군과 S군의 뇌정위 수술 전 보행활동은 두 군 간에 유의한 차이가 없었다($t=-1.59$, $p=.135$). PD군의 뇌정위 수술일로부터 21일 경과 후의 보행활동은 43.5 ± 33.65 회로 S군의 90.7 ± 36.67 회에 비해 유의하게 작았다($t=-2.60$, $p=.022$).

Table 1. Prewrite and Postweight between the Groups

Group	PD (n=8)	S (n=7)	t	p
Prewrite (g)	193.1 ± 6.01	196.4 ± 4.44	-1.21	.248
Postweight (g)	346.0 ± 15.09	344.3 ± 23.51	0.16	.874
t	-34.290	-16.600		
p	<.001	<.001		

n=number of animals.

PD=Parkinson's disease; S=sham.

Table 2. Total Dietary Intake between the Groups

Group	PD (n=8)	S (n=7)	t	p
Total diet intake (g)	457.7 ± 13.51	460.5 ± 23.53	-0.29	.778

n=number of animals.

PD=Parkinson's disease; S=sham.

Table 3. Locomotor Activity of Parkinson's Disease (PD) and Sham (S) Groups

Group	PD (n=8)	S (n=7)	t	p
Total locomotor activity				
0 day	122.5 ± 37.87	153.4 ± 37.10	-1.59	.135
21 days	43.5 ± 33.65	90.7 ± 36.67	-2.60	.022

n=number of animals.

PD=Parkinson's disease; S=sham.

3. 보행활동저하가 뒷다리근의 근육무게에 미치는 영향

1) 병변 반대측(contralateral) 뒷다리근의 근육무게

두 군의 병변 반대측 뒷다리근의 무게를 비교한 결과는 Table 4에 제시된 바와 같다. PD군의 병변 반대측 가자미근 무게는 146.5 ± 6.0 mg으로 S군의 가자미근 무게 167.3 ± 20.59 mg에 비해 12.4% 유의하게 작았으며($t=-2.58$, $p=.037$) 병변 반대측 족척근 무게는 두 군 간에 유의한 차이가 없었다($t=0.41$, $p=.686$).

Table 4. Muscle Weight of Hindlimb Muscles of Parkinson's Disease (PD) and Sham (S) Groups

Group		PD (n=8)	S (n=7)	t(p)	p
Right (contralateral) side (mg)	Soleus	146.5±6.00	167.3±20.59	-2.58	.037
	Plantaris	335.4±15.70	339.1±19.62	0.41	.686
Left (ipsilateral) side (mg)	Soleus	152.6±16.12	162.1±24.24	-0.91	.381
	Plantaris	343.6±20.72	330.4±23.32	-1.16	.266

n=number of animals.

PD=Parkinson's disease; S=sham.

Table 5. Cross-Sectional Area of Hindlimb Muscles of Parkinson's Disease (PD) and Sham (S) Groups

Group			PD (n=8)	S (n=7)	t	p
Right (contralateral) side (μm^2)	Soleus	Type I	3980.5±564.26	4796.2±1275.97	-5.55	<.001
		Type II	3375.3±255.64	4492.0±865.52	-3.05	.024
	Plantaris	Type I	2428.0±324.32	2542.1±251.81	-0.75	.465
		Type II	4317.6±945.13	3749.4±484.83	1.43	.176
Left (ipsilateral) side (μm^2)	Soleus	Type I	4714.8±715.04	4970.7±962.93	-0.59	.565
		Type II	4252.6±630.83	4914.0±968.04	-1.59	.136
	Plantaris	Type I	2396.6±356.70	2685.7±827.72	-0.85	.413
		Type II	4154.1±714.82	3909.0±970.75	-0.56	.584

n=number of animals.

PD=Parkinson's disease; S=sham.

2) 병변 동측(ipsilateral) 뒷다리근의 근육무게

두 군 간의 병변 동측 뒷다리근의 무게를 비교한 결과, Table 4에 제시된 바와 같이 병변 동측 가자미근과 족척근 무게는 두 군 간에 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다($t=-0.91$, $p=.381$; $t=-1.16$, $p=.266$).

4. 보행활동저하가 뒷다리근의 Type I, II 근섬유 횡단면적에 미치는 영향

1) 병변 반대측(contralateral) 뒷다리근의 Type I, II 근섬유 횡단면적

두 군의 병변 반대측 뒷다리근의 Type I, II 근섬유 횡단면적은 Table 5에 제시된 바와 같다. PD군의 병변 반대측 가자미근 Type I 근섬유 횡단면적 $3,980.5 \pm 564.26 \mu\text{m}^2$ 는 S군의 가자미근 Type I 근섬유 횡단면적 $4,796.2 \pm 1,275.97 \mu\text{m}^2$ 에 비해 17.0% 유의하게 작았고($t=-5.55$, $p<.001$), Type II 근섬유 횡단면적도 $3,375.3 \pm 255.64 \mu\text{m}^2$ 로 S군의 가자미근 Type II 근섬유 횡단면적 $4,492.0 \pm 865.52 \mu\text{m}^2$ 에 비해 24.9% 유의하게 작은 것으로 나타났다($t=-3.05$, $p=.024$). 족척근 Type I, II 근섬유 횡단면적은 S군에 비해 유의한 차이가 없었다($t=-0.75$, $p=.465$; $t=1.43$, $p=.176$).

2) 병변 동측(ipsilateral) 뒷다리근의 Type I, II 근섬유 횡단면적

두 군 간의 병변 동측 뒷다리근의 Type I, II 근섬유 횡단면적을 비교한 결과, Table 5에 제시된 바와 같이 병변 동측 가자미근과 족척근의 Type I, II 근섬유의 횡단면적은 두 군 간에 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다($t=-0.59$, $p=.565$; $t=-1.59$, $p=.136$; $t=-0.85$, $p=.413$; $t=-0.56$, $p=.584$).

논 의

본 연구에서는 편측 파킨슨병 모델 쥐에서 파킨슨병 유발 수술로부터 21일 경과 후 병변 반대측 가자미근의 근육 무게와 Type I, II 근섬유 횡단면적이 대조군에 비해 작은 것으로 나타나 PD군의 병변 반대측 가자미근에 근위축이 유발되었음을 제시한다. 이러한 근위축은 본 연구에서 PD군의 보행활동이 S군에 비하여 유의하게 작은 것으로 나타났고 사료섭취량은 P군과 S군 간에 차이가 없었으므로 보행활동저하가 근위축을 발생시켰을 것이라고 생각한다.

PD군에서 보행활동이 감소된 것은 흑질 도파민 신경세포가 사멸하여 기저핵의 도파민성 신호전달이 감소함으로써 대뇌 피질에서 내려가는 운동명령이 억제되어 나타나는 운동장애에 의한 것으로 설명된다(Choe, 2003). 이는 파킨슨병 환자들에서 활동이 저하되었다는 연구보고(Dunnewold et al., 1998)와도 일치하였다. 또한 편측 파킨슨병 모델 쥐에서 파킨슨병 유발

수술 후 4주(Lee et al., 1997)와 6주(Chaturvedi et al., 2003)에 병변 반대측의 운동장애로 보행활동이 감소하였다는 선행 연구결과와도 부합된다.

편측 파킨슨병 모델 쥐에서 병변 반대측에 운동장애가 일어나는 것은 추체로의 운동신경이 연수에서 80% 이상 교차하기 때문이다(Miklyaeva et al., 199). 기저핵의 주출력 경로는 시상-대뇌운동피질-추체로로 이어지므로 기저핵은 추체로를 통해 그 기능을 하는 추체로의 한 내부회로라는 점에서 편측 흑질에 병변이 생기면 병변 반대측에 운동장애가 일어나는 것(Lee & Park, 2008)을 설명할 수 있다.

본 연구에서 직접적으로 병변 반대측에 운동장애가 나타나지는지를 측정하지는 않았지만 편측 파킨슨병 모델 쥐는 주로 병변 반대측 다리에 경직과 비정상적인 근전도 등의 운동장애가 나타난다는 선행연구결과(Metz et al., 2005; Whishaw et al., 2003)를 토대로 본 연구의 편측 파킨슨병 모델 쥐에서 병변 반대측 뒷다리에 운동장애가 나타나고 그로 인해 보행활동이 감소된 것으로 생각된다.

본 연구결과 편측 파킨슨병으로 인하여 보행활동이 저하되어 PD군의 병변 반대측 가자미근에 근위축이 발생한 것으로 나타났다. 임상적으로 Lee, Joo, Yong과 Huh (2004)는 좌측 하지에 보행장애가 있는 62세의 반파킨슨-반위축 증후군 환자를 10개월 동안 관찰한 결과 보행장애로 인해 활동저하가 나타남을 보고하였다.

Cho 등(2005)은 3년 동안 우측 하지의 보행장애를 나타낸 19세의 반파킨슨-반위축 증후군 환자에서 우측 하지의 근위부와 원위부 둘레가 좌측에 비해 각각 4 cm 더 작았음을 보고하였고, Park 등(2005)은 5년 동안 보행장애가 주 증상인 51세 환자에서 우측 종아리 둘레가 좌측에 비해 3 cm 작았다고 보고하였다. Wijemanne와 Jankovic (2007)는 반파킨슨-반위축 증후군 환자 30명 중 6명의 환자에서 편측 하지에 근위축이 발생하였음을 보고하였다. 본 연구결과와 환자에서의 증례보고를 직접적으로 비교해 볼 수는 없지만 반파킨슨-반위축 증후군 환자에서 병변 반대측 하지근에 위축이 발생하였다는 점에서 본 연구에서 이용한 편측 파킨슨병 모델 쥐에서 병변 반대측 가자미근에 위축이 발생한다는 연구결과를 지지한다고 생각한다.

본 연구결과 가자미근에서 근위축이 발생한 것은 Choe 등(1994)의 활동저하 후 Type II 근육인 족척근에 비해 Type I 근육인 가자미근의 위축이 현저하게 발생한다는 연구결과와 부합된다. 이는 주로 서서히 수축하는 Type I 근섬유가 빠르게 수축하는 근섬유인 Type II 근섬유에 비해 활동저하 시에 더 큰 범위로 위축이 발생하기(Thomason & Booth, 1990) 때문

에 초래된 결과라고 생각한다.

가자미근에서 흥분성 역치가 낮은 Type I 근섬유가 체중부하와 같은 작은 강도의 운동부하에 먼저 동원되기 때문에(Jakobsson, Borg, Edström, & Grimby, 1988) 활동저하로 가자미근의 체중부하 역할이 유의하게 변화되어 근위축이 발생한 것(Choe et al., 1994)으로 설명할 수 있다. 그러므로 본 연구결과 가자미근에 근위축이 발생한 것은 뒷다리 부유에서 관찰한 선행연구결과와 일치하며 이러한 결과는 활동저하가 중요한 요인이라는 것을 제시한다. 편측 파킨슨병 모델 쥐에서 파킨슨병 유발 수술 21일 후 병변 반대측 가자미근에 근위축이 발생한 것은 보행활동 저하에 의한 것으로 볼 수 있으며 이것은 파킨슨병으로 나타나는 운동장애의 영향임을 반영한다.

본 연구에서 편측 파킨슨병 모델 쥐에서 파킨슨병 유발 21일 후 보행활동이 감소하여 병변 동측 뒷다리에 근위축이 발생된 것이라고 가정하였으나 병변 동측 가자미근의 무게와 Type I, II 근섬유 횡단면적, 족척근의 Type I 근섬유 횡단면적이 감소하는 경향만 보였다. 이러한 결과는 병변 동측 다리는 파킨슨병에 의한 운동장애의 영향을 적게 받고, 자세 유지와 보행 시에 병변 동측 다리를 더 많이 사용한다는 Miklyaeva 등(1995)의 선행연구 결과를 토대로, 편측 파킨슨병 모델 쥐의 보행활동은 감소하였지만 보행 시 병변 반대측 뒷다리근의 수축작용이 유지되어 근위축이 발생하지 않은 것으로 이해된다.

편측 파킨슨병 유발 수술 21일 후 가자미근 무게와 Type I, II 근섬유 단면적이 유의하게 감소하였다는 본 연구결과는 파킨슨병 발생 후 보행활동 저하에 의한 것이라고 볼 수 있다. 이러한 결과는 파킨슨병 발병 후 활동에 지속적인 관심을 기울여야 할 필요성을 제시한다. 또한 앞으로 파킨슨병 발병 후 활동을 증가시키는 것이 하지근 위축 발생을 감소시키는데에 대한 연구가 이루어져야 할 것으로 본다.

본 연구의 제한점은 수술 자체가 근육무게와 Type I, II 근섬유 단면적에 어떻게 영향을 미쳤는지를 알 수 없으므로 non sham operation군을 포함하지 않았다는 점이다.

결론

본 연구는 편측 파킨슨병 모델 쥐에서 파킨슨병 유발 수술일로부터 21일 경과 후 PD군이 S군에 비해 보행활동이 저하됨을 확인하고 보행활동저하가 쥐의 병변 반대측 가자미근의 근육무게와 Type I, II 근섬유 횡단면적이 작은 것으로 확인되었다. PD군의 병변 반대측 족척근의 근육무게와 Type I, II 근섬유 횡단면적은 S군에 비해 유의한 차이가 없었고, 병변 동측 가자

미근과 족척근의 근육무게와 Type I, II 근섬유 횡단면적은 S 군에 비해 유의한 차이가 없었다. 이상의 연구결과는 편측 파킨슨병 모델 쥐에서 병변 반대측 뒷다리에 운동장애가 나타나고 그로 인해 보행활동이 감소되었으며, 보행활동의 저하로 인해 PD군의 병변 반대측 가자미근에 근위축이 유발된다는 근거를 제시한다.

이상의 결론을 토대로 임상실무에서 간호사는 파킨슨병 환자의 하지근육에 근위축이 발생하는지를 사정해야 하며 파킨슨병으로 인한 하지근육의 근위축을 경감시키는 간호중재 개발이 필요함을 제언한다.

REFERENCES

- Bloem, B. R., Grimbergen, Y. A., van Dijk, J. G., & Munneke, M. (2006). The "posture second" strategy: A review of wrong priorities in Parkinson's disease. *Journal of Neurology Science*, 248 (1-2), 196-204.
- Brooke, M. H., & Kaiser, K. K. (1970). Muscle fiber types: How many and what kind? *Archives Neurology*, 23, 369-379.
- Chaturvedi, R. K., Agrawal, A. K., Seth, K., Shukla, S., Chauhan, S., Shukla, Y., et al. (2003). Effect of glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) co-transplantation with fetal ventral mesencephalic cells (VMC) on functional restoration in 6-hydroxydopamine (6-OHDA) lesioned rat model of Parkinson's disease: Nneurobehavioral, neurochemical and immunohistochemical studies. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 21, 391-400.
- Cho, H., Baik, J. S., Park, J. H., Kim, J. Y., Kang, S. Y. (2005). A Case of Subcortical Heterotopia in Hemiparkinson-Hemiatrophy Syndrome. *Journal of Korean Neurological Association*, 23, 274-277.
- Choe, M. A. (2003). *Human structure & function*. Seoul: Seoul National University Press.
- 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., Ji, J. K., & Kim, E. H. (1995). Effect of intermittent low-intensity, short duration exercise on type II muscle of suspended rats. *Journal of Nurses Academic Society*, 25, 193-209.
- Choe, M. A., Park, S. C., & Koh, C. S. (1994). Effect of periodic low intensity exercise on the Type I and II muscle in suspended rats. *The Korean Journal of Sports Medicine*, 12, 182-196.
- Dunnewold, R. J., Hoff, J. I., van Pelt, H. C., Fredrikze, P. Q., Wagemans, E. A., & van Hilten, B. J. (1998). Ambulatory quantitative assessment of body position, bradykinesia, and hypokinesia in Parkinson's disease. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 15, 235-242.
- Frimel, T. N., Kapadia, F., Gaidosh, G. S., Li, Y., Walter, G. A., & Vandenborne, K. (2005). A model of muscle atrophy using cast immobilization in mice. *Muscle & Nerve*, 32, 672-674.
- Hong, S. K., Park, K. W., Cha, J. K., Kim, S. H., Chun, D. R., Yang, C. K., et al. (2002). Quality of life in patients with Parkinson's disease. *Journal of the Korean Neurological Association*, 20, 227-233.
- Hudson, J. L., van Horne, C. G., Stromberg, I., Brock, S., Clayton, J., Masserano, J., et al. (1993). Correlation of apomorphine- and amphetamine-induced turning with nigrostriatal dopamine content in unilateral 6-hydroxydopamine lesioned rats. *Brain Research*, 626, 167-174.
- Iancu, R., Mohapel, P., Brundin, P., & Paul, G. (2005). Behavioral characterization of a unilateral 6-OHDA-lesion model of Parkinson's disease in mice. *Behavioural Brain Research*, 162, 1-10.
- Jakobsson, F., Borg, K., Edström, L., & Grimby, L. (1988). Use of motor units in relation to muscle fiber type and size in man. *Muscle & Nerve*, 11, 1211-1218.
- Jankovic, J. (2008). Parkinson's disease: Cclinical features and diagnosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 79, 368-376.
- Johnell, O., Melton, L. J. 3rd., Atkinson, E. J., O'Fallon, W. M., & Kurland, L. T. (1992). Fracture risk in patients with Parkinsonism: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Age and Ageing*, 21, 32-38.
- Kasper, C. E., Talbot, L. A., & Gaines, J. M. (2002). Skeletal muscle damage and recovery. *AACN Clinical Issues*, 13, 237-247.
- Koh, S. B. (2003). Diagnosis and Treatment of Parkinson's Disease. *Korean Journal of Family Medicine*, 24, 1059-1068.
- Koh, S. B., Kwon, D. Y., Lee, J. M., Han, J. K., Kim, B. J., et al. (2003). Prevalence of Parkinsonism in Ansan-city. *Journal of the Korean Neurological Association*, 21, 498-501.
- Lee, D. H. (2005). *Parkinson's disease: Questions and Answers* (F. W. Robert Hauser Trans.). Seoul: E-pulic (original work published in 2003).
- Lee, D. K., Son, N. W., Jung, D. S., Cho, S. K., & Jin, Y. S. (1990). Effect of endurance training on fiber composition of rat hindlimb muscles. *Report of Korean Sports Science Institute*. December, Seoul, Korea.
- Lee, P. H., Joo, U. S., Yong, S. W., & Huh, K. (2004) Asymmetric freezing of gait in hemiparkinsonism-hemiatrophy. *Neurology*, 63(2), E7.
- Lee, S. C., Moon, M. S., Lee, S. J., Yoo, M., Yoon, C. H., & Yoo, G. H. (1997). The Characteristics of Circling Behavior Induced by Dopamine Agonists Following Treatment with 6-OHDA to Unilaterally into Left Stratum in Rats. *The Korean Journal of Ginseng Science*, 21, 61-67.
- Lee, W. T., & Park, K. A. (2008) *Medical Neuroanatomy*. (2nd ed.). Seoul: Korea Medical Book Publisher.
- Metz, G. A., Tse, A., Ballermann, M., Smith, L. K., & Fouad, K.

- (2005). The unilateral 6-OHDA rat model of Parkinson's disease revisited: An electromyographic and behavioural analysis. *European Journal of Neuroscience*, 22, 735-744.
- Miklyaeva, E. I., Martens, D. J., & Whishaw, I. Q. (1995). Impairments and compensatory adjustments in spontaneous movement after unilateral dopamine depletion in rats. *Brain Research*, 681, 23-40.
- Park, M. J., Cheon, S. M., & Kim, J. W. (2005). Three Cases of Hemiparkinsonism-hemiatrophy Syndrome. *Journal of Korean Neurological Association*, 23, 823-826.
- Paxinos, G., & Watson, C. (2007). *The rat brain in stereotaxic coordinates* (6th ed.). Boston: Academic Press.
- Thomason, D. B., & Booth, F. W. (1990). Atrophy of the soleus muscle by hindlimb unweighting. *Journal of Applied Physiology*, 68, 1-12.
- Ungerstedt, U. (1971). Postsynaptic supersensitivity after 6-hydroxydopamine induced degeneration of the nigrostriatal system in the rat brain. *Acta Physiologica Scandinavica*, 367, 69-93.
- Ungerstedt, U., & Arbuthnott, G. W. (1970). Quantitative recording of rotational behavior in rats after 6-hydroxy-dopamine lesions of the nigrostriatal dopamine system. *Brain Research*, 24, 485-493.
- van Iersel, M. B., Hoefsloot, W., Munneke, M., Bloem, B. R., & Olde Rikkert, M. G. (2004). Systematic review of quantitative clinical gait analysis in patients with dementia. *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie: Organ der Deutschen Gesellschaft für Gerontologie und Geriatrie*, 37, 27-32.
- Whishaw, I. Q., Li, K., Whishaw, P. A., Gorny, B., & Metz, G. A. (2003). Distinct forelimb and hind limb stepping impairments in unilateral dopamine-depleted rats: Use of the rotorod as a method for the qualitative analysis of skilled walking. *Journal of Neuroscience Methods*, 126, 13-23.
- Wijemanne, S., & Jankovic, J. (2007) Hemiparkinsonism-hemiatrophy syndrome. *Neurology*, 69, 1585-1594.