

말초신경 손상에 의한 신경병증성 통증으로 유발된 쥐 뒷다리근 위축

최명애¹ · 김경화² · 안경주³ · 이경숙⁴ · 최정안⁵

¹서울대학교 간호대학 교수, ²서울대학교 대학원 박사과정생, ³대구 가톨릭대학교 간호학과 조교수, ⁴강릉대학교 원주캠퍼스 간호학과 교수, ⁵꽃동네 현도사회복지대학교 간호학과 전임강사

Hindlimb Muscle Atrophy of Rat Induced by Neuropathic Pain

Myoung-Ae Choe¹, Kyung Hwa Kim², Gyeong Ju An³, Kyung-Sook Lee⁴, Jung-An Choi⁵

¹Professor, College of Nursing, Seoul National University, Seoul; ²Doctoral Student, College of Medicine, Seoul National University, Seoul; ³Assistant Professor, Department of Nursing, Catholic University of Daegu, Daegu; ⁴Professor, Department of Nursing, Wonju Campus, Kangnung National University, Wonju; ⁵Full-time Instructor, Department of Nursing, Kkottongnae Hyundo University of Social Welfare, Cheongwon, Korea

Purpose: The purpose of this study was to examine the effect of neuropathic pain by peripheral nerve injury on mass and Type I and II fiber cross-sectional areas on hindlimb muscles of the neuropathic pain model rat. **Method:** Adult male Sprague-Dawley rats (body weight 200-220 g) were assigned to one of two groups: a neuropathic pain group (n=7) that had a ligation of the left L5 spinal nerve, a control group (n=5), a naive rat without any procedures. Withdrawal threshold, activity, body weight and food intake were measured daily. At 8 days after neuropathic pain, all rats were anesthetized and the soleus and plantaris muscles were dissected from the both hindlimbs. Body weight, food intake, muscle weight and Type I and II fiber cross-sectional area of the dissected muscles were determined. **Result:** The neuropathic pain group showed a significant decreases ($p < .05$) as compared with the control rats, in diet intake, body weight, muscle weight and Type II fiber cross-sectional area of the left (affected side) soleus and plantaris muscles, and the right (unaffected side) muscle weight of plantaris and Type II fiber cross-sectional area of the soleus muscle. **Conclusion:** The hindlimb muscle atrophy occurs in both affected and unaffected side due to neuropathic pain by the peripheral nerve injury. The hindlimb muscle atrophy of the affected side is more pronounced than that of the unaffected side.

Key Words : (Neuropathic) Pain; Rats; (peripheral) Nerve injury; (hindlimb muscles); Muscular atrophy

국문주요어: 통증, 쥐, 신경손상, 근위축

서론

1. 연구의 필요성

신경병증성 통증은 말초신경계 질환으로 인해 척수 신경근(spinal nerve root)이나 배근 신경절(dorsal root ganglion),

말초신경(peripheral nerve)에 손상이나 이상이 있을 때 유발된다(Backonja, 2003).

신경병증성 통증은 일반적으로 손상부위로부터의 감각신호 전달이 정상에서 벗어나 정상 상태에서는 통증이 느껴지지 않는 미약한 자극에 대해서도 통증을 느끼는 이질통(allo-dynia), 통증자극에 대해서 정상보다 더 극심한 반응을 보이는 과민통(hyperalgesia), 자발성이고 간헐적인 무통증성 비정상적 감각인 이상감각(paraesthesias), 자발성 혹은 유발성인 불쾌한 감각인 지각이상(dysaesthesias) 등을 특징으로 한다(Backonja, 2003; Dworkin, 2002).

인슐린의존성 당뇨병환자의 11.6%, 인슐린비의존성 당뇨

Corresponding author :

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

*이 연구는 2007년도 정부(과학기술부)의 재원으로 한국과학재단의 지원을 받아 수행된 연구임(R01-2007-000-10573-0).

병환자의 32.1%가 당뇨병성 신경병증을 앓고 있으며(Schmader, 2002; Ziegler, Gries, Spuler, & Lessmann, 1992), 이 환자들은 대개 자발적인 작열통(spontaneous burning pain), 무감각(numbsness), 사지의 이질통을 호소한다. 또한 대상포진(herpes zoster infection) 환자의 9-24%가 신경통으로 진행된다(Dworkin, Backonja, & Rowbotham, 2003; Schmader, 2002).

이 외에도 AIDS 환자의 30-50%가 신경병증성 통증을 호소한다. 이는 항바이러스성 치료의 독성 부작용이나 기회감염, 바이러스 등에 의해서 일차 감각뉴런(primary sensory neuron)의 축삭이 변성되면서 통증이 발생한다(Luciano, Pardo, & McArthur, 2003; Schmader, 2002). 신경병증성 통증은 암환자, 특히 말기 암환자에서 빈번하게 발생한다. 극심한 통증을 호소하는 암환자의 과반수에서 신경병증성 통증이 보고되고 있는데, 이는 방사선치료 혹은 화학치료에 기인한다(Vielhaber & Portenoy, 2002).

이와 같이 많은 환자들이 신경병증성 통증을 경험하고 있으나 현재까지 신경병증성 통증을 치료하는 효율적인 치료방법이 없고(Finnerup, Johannesen, Sindrup, Bach, & Jensen, 2001), 신경손상 후 통증 때문에 움직이는데 제한이 있다. 신경병증성 통증 환자는 흔히 통증을 최소화하기 위해서 부동자세를 취하게 되므로 기동성이 저하되며, 통증이 만성적이기 때문에 장기간 부동이 유발되고 이로 인해 심한 경우 정상적인 사회생활도 하기 어렵게 된다(Lee & Choe, 1996).

신체의 움직임이나 체중부하가 감소하면 골격근은 단백질해를 증가시키고 단백질합성을 저하시켜 위축과정이 진행되며 근 질량이 감소된다(Choe, Ji, & Kim, 1995). 활동을 전혀 못하거나 제한된 경우 골격근 위축을 유발하며 위축의 크기와 정도는 근육에 가해지는 체중부하의 양과 활동 제한에 의해 결정된다. 근위축은 근육질량, 근섬유단면적, 근원섬유 단백질 함량의 저하로 정의한다(Choe et al., 2004). 활동저하에 의해 골격근에 위축이 유발됨을 쥐골격근에서 증명하였다. 동물모형에서 7일간의 뒷다리 부유에 의한 활동저하로 가자미근과 족척근의 근육무게, 근섬유 횡단면적 및 근원섬유 단백질 함량이 감소하였다(Choe, Park, & Koh, 1992; 1994). 항중력에 참여하는 근육이 항중력 작용이 없는 근육에 비해 더 큰 범위로 영향을 받으며 주로 하지근에 근위축이 유발된다(Choe et al., 1994).

급성 또는 만성통증은 식욕부진과 체중감소를 유발한다(Morley & Kraenzle, 1994). 통증을 호소하는 환자의 흔한

호소 중의 하나가 식욕상실이(Long & Greco, 2000), 급·만성질환의 통증은 섭취량을 저하시킨다(Lee & Choe, 1996). 영양섭취 부족은 체중 및 피하지방 감소와 함께 점진적인 근육손실로 근위축을 초래하며(Bullock & Henze, 1999), Lee, Cheo와 An (2006)은 영양섭취 부족으로 인하여 가장 크고 중요한 단백질 저장고인 근육의 위축이 더욱 가속화될 수 있다고 하였다. Kim (2005)은 실험군 쥐에 대조군이 7일간 섭취한 양의 37%만을 섭취하도록 한 결과 쥐 뒷다리근에 근위축이 유발되었음을 보고하였다.

이와 같이 신경병증성 통증에 의한 활동저하와 영양섭취 저하로 근위축이 유발될 수 있을 것으로 가정되나 신경병증성 통증환자를 치료하는 의료인들은 신경병증성 통증으로 유발되는 근위축 발생에 대해서는 거의 관심이 없으며 신경병증성 통증으로 근위축이 유발된다는 연구 보고를 국내외적으로 거의 찾아보기 어려운 실정이다. Daemen 등(1998)이 좌골신경을 느슨하게 결찰한 부분 말초신경 손상 모델을 이용하여 21일과 90일 후에 근 손상 정도를 측정하였으나, 쥐에서 좌골신경손상을 입은 지 2주 후 환측의 근위축이 가장 심하게 나타나고, 2-4주 사이에 신경재지배가 일어나기 때문에(Bodine-Fowler, Allsing, & Botte, 1996) 순수한 좌골신경손상으로 인한 신경병증성 통증에 의한 근위축을 보기 어려웠다.

이에 본 연구에서는 Kim과 Chung (1992)의 방법을 이용하여 쥐의 제5요수신경을 결찰한 후 절단한 신경병증성 통증 모델을 이용하여 쥐 뒷다리근에 미치는 영향을 규명하고자 한다.

2. 연구 목적

본 연구의 목적은 말초신경 손상에 의한 신경병증성 통증이 뒷다리근인 가자미근과 족척근에 미치는 영향을 규명하기 위한 것으로 구체적인 연구 목적은 다음과 같다.

1) 7일간의 말초신경 손상에 의한 신경병증성 통증이 가자미근과 족척근의 근육무게에 미치는 영향을 규명한다.

2) 7일간의 말초신경 손상에 의한 신경병증성 통증이 가자미근과 족척근의 Type I, II 근섬유 횡단면적에 미치는 영향을 규명한다.

연구 방법

1. 연구 설계

순수실험연구로 수행되었으며 실험동물은 무작위로 두 군

에 배정하였다. 대조군(Control, C)은 정상활동군이며 통증군(Neuropathic Pain, NP)은 신경병증성 통증모델에 의해 신경병증성 통증을 유발한 군이다. 두 군 모두 실험시작일로부터 8일째에 가자미근과 족척근을 절제하였다.

2. 연구 대상

200–220 g의 male Sprague–Dawley rat (Daehan Experimental Animal Co., Eumseong-gun, Korea)을 C군, NP군으로 나누어 C군은 5마리, NP군은 10마리를 실험 대상으로 하였으나 NP군에서 1마리는 수술 전에 회피반응역치(withdrawal threshold)가 정상보다 낮아 실험군에서 제외하였고 2마리는 신경병증성 통증 모델 제작 후 회피반응역치가 저하되지 않아 제외하였다.

두 군을 동일한 환경에 수용하였고(온도; 22±2°C, 습도; 45–55%) 12시간은 밝고 12시간은 어둡게 하였다. 동물의 고행사료(Samyang Co., Seoul, Korea)와 물은 마음대로 먹을 수 있게 하였다. 실험에 이용된 쥐들은 동물실에 반입된 후 7일간 실험실환경에 적응하는 기간을 두었다. 실험기간 중 매일 체중, 사료 섭취량 및 활동을 측정하였고 회피반응역치를 검사하였으며 실험 마지막 날에 체중을 측정한 후 근육을 절제하였다.

3. 실험 방법

1) 신경병증성 통증 모델 제작

신경병증성 통증을 유발하기 위해 Kim과 Chung (1992)의 방법을 이용하여 신경병증성 통증 모델을 제작하였다. NP군 쥐에 pentobarbital sodium을 50 mg/kg의 용량으로 복강 내 주사로 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 끊어내어 좌측 제 6번 요추의 횡돌기를 노출시켰다. 그 다음 현미경하에서 횡돌기를 조심스럽게 제거하고 좌측 제 4, 5요수 신경 일부를 노출한 후 두 신경을 1 cc 주사기 2개를 이용하여 분리한 뒤 제 5요수신경을 수술용 견사실(6-0)을 이용하여 2 mm 간격을 두고 양쪽을 단단하게 결찰한 후 그 사이 부위를 미세가위로 절단하였다. 수술이 끝난 뒤 근육과 피부를 봉합하였다.

2) 회피반응 역치(Withdrawal threshold) 검사

척수신경 손상 후 통증반응 유발 여부는 회피반사(Chaplan, Bach, Pogrel, Chung, & Yaksh, 1994)를 통하여 검사하였다. 쥐를 금속철망(망 간격, 0.5×0.5 cm) 위쪽에 올리고 투명한 아크릴 상자(8×8×24 cm)로 덮은 뒤, 환경 변화에 따르는 스트레스를 피하도록 30분 동안 적응시킨 후 가는 필라멘트(von Frey 필라멘트)가 부착된 자극기를 이용하여 철망 사이로 필라멘트를 환측 발바닥에 가해주면서 발의 회피반응 여부를 검사하였다. 회피반응을 일으키는 최저 강도를 회피반응 역치(paw withdrawal threshold, PWT)라고 정의하며 회피반응 역치는 상하 검증법(up-down testing paradigm) (Dixon, 1980)으로 측정하였다.

3) 활동 측정

두 사람의 관찰자가 매일 오전 일정한 시간에 cage (철망 사육상자) 속의 음식과 물을 제거한 후 별다른 자극을 가하지 않고 쥐가 이 환경 속에서 보여주는 활동을 관찰하여 활동성(activity)은 1점, 몸치장활동(grooming)은 2점, 비활동성(inactivity)은 3점을 부여하여 5분간 관찰한 점수를 종합하였다(Chung, 1975)

관찰하는 기간 동안 쥐가 왕성하게 움직이며, 쥐장을 물어 뜯던가, 계속적인 이행행동을 한다던가, 또는 앞발을 들고 일어서는 행동을 주로 할 때는 활동성(activity)으로 판정하였고, 털을 핥는다던가, 세수한다던가, 또는 굽적거리는 행동을 주로 할 때는 몸치장활동(grooming)으로 판정하였으며, 한 곳에 가만히 앉아 있든지 잠자는 듯한 모습을 주로 보일 때는 비활동성(inactivity)으로 판정하였다. 쥐가 보이는 행동을 세 가지 기준에 의거하여 두 명의 관찰자가 각 쥐당 15초마다 관찰 기록하였으며 쥐 한 마리당 5분간 총 20회 관찰하였다.

4) 활동 점수

두 관찰자 중 경험이 많은 측정자의 활동점수를 이용하여 7일간의 총점을 구하고 평균을 산출하였다. 두 관찰자 간의 신뢰도(interrater reliability)는 Cohen's kappa=.92로 나타났다.

5) 체중 측정

매일 오전 중 동일한 시간에 모든 군의 체중을 rat digital balance (Dae Jong Instrument Co., Seoul, Korea)를 이용하여 측정하였다.

6) 사료 섭취량 측정

매일 오전 중 동일한 시간에 사료 섭취량을 측정하였다. 전날 제공한 사료무게와 섭취하고 남은 사료무게를 측정 후 제공한 사료무게에서 섭취하고 남은 사료무게를 빼서 사료섭취량을 산출하였다.

7) 근육 절제 및 무게측정

신경손상 후 8일째 각 군의 동물을 pentobarbital sodium 을 50 mg/kg의 용량으로 복강 내 주사로 마취시킨 후 양쪽 뒷다리에서 가자미근과 족척근을 절제하였다. 절제된 근육을 생리식염수로 세척하였으며, 지방조직과 결합조직을 신중하게 잘라낸 후 microbalance (Mettler PE160, Columbus, USA)에서 근육무게를 측정하였다.

8) Type I, II 근섬유의 횡단면적 측정

Choe 등(2004)의 연구에서 제시된 방법에 따라 근섬유형태를 Type I과 Type II로 구분하기 위해 Myosin-ATPase 조직화화법을 실시하였다. 이 근육표본을 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, Michigan, USA)을 이용하여 100 배의 배율하에서 최소한 50개의 근섬유를 측정하여 Type I, II 근섬유의 유형별 횡단면적을 산출하였다.

4. 자료 분석

SPSS 11.1 프로그램을 이용하여 분석하였다. 각 군의 실험

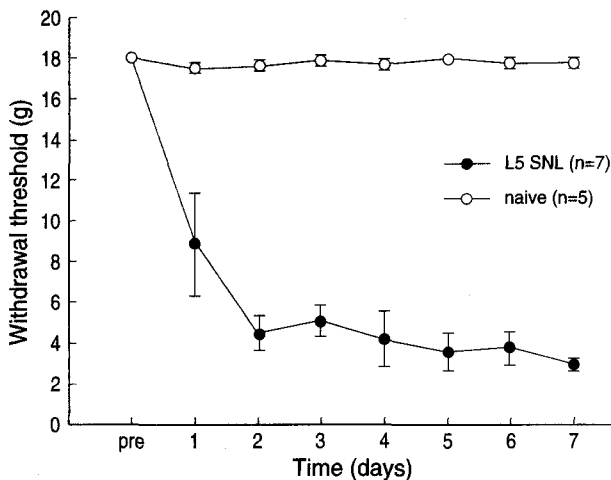


Fig. 1. Withdrawal threshold.

시작 시와 근육절제 직전의 체중, 사료 섭취량, 활동점수, 근육무게, Type I, II 근섬유 횡단면적은 평균과 표준편차로 나타내었고, NP군과 C군 간의 차이는 t-test를 이용하여 분석하였다. 실험 시작 시와 근육절제 시의 체중 비교는 paired t-test로 검증하였다. 모든 통계적 유의 수준은 $p < .05$ 에서 채택하였다.

연구 결과

1. 회피반응 역치

회피반응 역치 검사결과 NP군에서 회피반응역치(withdrawal threshold)가 낮은 것으로 나타나(Fig. 1) 신경병증성 통증모델 쥐에서 통증이 유발되었음을 입증하여 본 연구에서 실험모델의 타당성을 제시하였다.

1) 체중

대조군(C)과 통증군(NP)의 실험 시작 시 체중(preweight)과 근육절제 직전의 체중(postweight)은 Table 1과 같다. 실험시작 시 체중은 두 군 간에 차이가 없었고($t=0.662, p=.523$), 근육절제 직전 체중은 NP군이 C군에 비해 유의하게 작은 것으로 나타났다($t=3.980, p=.003$).

C군의 근육절제 직전 체중은 259.9 ± 10.1 g으로 실험시작 시 체중 209.9 ± 6.20 g에 비해 23.82% 증가하였고($t=4.572, p=.001$) NP군은 근육절제 직전의 체중 236.2 ± 10.2 g이 실험시작 시 체중 207.4 ± 6.85 g에 비해 13.88% 유의하게 증가하였다($t=3.178, p=.010$).

Table 1. Body weight and total amount of diet in control (C) and neuropathic pain (NP) rats

Group	Preweight (g)	Postweight (g)	Total diet intake (g)
C (n=5)	209.9 ± 6.20	259.9 ± 10.1	152.4 ± 10.10
NP (n=7)	207.4 ± 6.85	$236.2 \pm 10.2^*$	$128.8 \pm 8.9^*$

*Significant difference between C and NP group ($p < .5$).

Table 2. Total score of activity in control (C) and neuropathic pain (NP) rats

Group	Total activity (score)
C (n=5)	336.2 ± 18.7
NP (n=7)	$352.7 \pm 4.78^*$

*Significant difference between C and NP group ($p < .5$).

2) 총 사료 섭취량

두 군의 총 사료 섭취량은 Table 1과 같이 C군과 NP군의 총 사료 섭취량은 각각 152.4 ± 10.10 g, 128.8 ± 8.9 g으로 NP군의 총 사료 섭취량이 유의하게 작았다($t=4.329$, $p=.001$).

3) 총 활동 점수

두 군의 7일간의 총 활동 점수는 Table 2와 같이 C군과 NP군이 총 활동 점수가 각각 336.2 ± 18.7 , 352.7 ± 4.78 로 NP군의 총 활동 점수가 C군에 비해 유의하게 컸으므로 NP군의 활동 정도가 낮은 것으로 나타났다($t=2.275$, $p=.046$).

4) 뒷다리근 근육 무게

두 군의 가자미근과 족척근 근육무게를 환측과 정상측으로 구분하여 비교한 결과는 Fig. 2와 같다. 환측에서 NP군의 가

자미근 무게가 86.1 ± 18.3 mg로 C군의 가자미근 무게 117.2 ± 11.8 mg에 비해 유의하게 작았으며($t=3.305$, $p=.008$) NP군의 족척근 무게 231.1 ± 17.2 mg은 C군의 족척근 무게 243.9 ± 19.9 mg에 비해 유의하게 작은 것으로 나타났다($t=3.396$, $p=.007$).

정상측에서 NP군의 가자미근 무게 112.8 ± 10.5 mg은 C군의 가자미근 무게 112.8 ± 10.5 mg에 비해 유의한 차이가 없었고($t=1.397$, $p=.197$) NP군의 족척근 무게 243.9 ± 19.8 mg은 C군의 족척근 무게 273.8 ± 10.8 mg에 비해 유의하게 작았다($t=3.032$, $p=.013$).

5) 근섬유횡단면적

두 군의 가자미근과 족척근의 Type I, II 근섬유 횡단면적을 비교한 결과는 Table 3, 4와 같다.

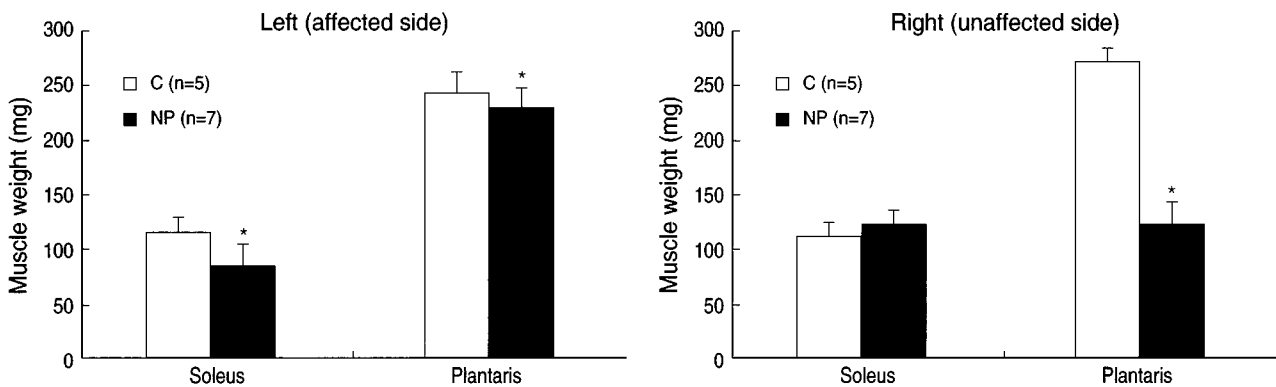


Fig. 2. Muscle weight of the hindlimb muscles in the control (C) and neuropathic pain (NP) rats. *Significant difference between C and NP group ($p<.5$).

Table 3. Fiber cross-sectional area (CSA) of the soleus muscle in control (C) and neuropathic pain (NP) rats

Group	Left soleus (affected side)		Right soleus (unaffected side)	
	Fiber CSA (μm^2 , M \pm SD)			
	Type I	Type II	Type I	Type II
C (n=5)	$4,144.3 \pm 236.9$	$3,912.1 \pm 269.2$	$4,475.5 \pm 583.2$	$4,000.9 \pm 716.4$
NP (n=7)	$3,002.7 \pm 1,004.6^*$	$2,011.1 \pm 694.9^*$	$3,866.0 \pm 631.8$	$3,199.5 \pm 409.8^*$

*Significant difference between C and NP group ($p<.5$).

Table 4. Fiber cross-sectional area (CSA) of the plantaris muscle in control (C) and neuropathic pain (NP) rats

Group	Left plantaris (affected side)		Right plantaris (unaffected side)	
	Fiber CSA (μm^2 , M \pm SD)			
	Type I	Type II	Type I	Type II
C (n=5)	$1,858.4 \pm 485.7$	$3,448.0 \pm 281.7$	$2,312.9 \pm 507.72$	$2,963.5 \pm 474.7$
NP (n=7)	$1,975.4 \pm 398.0$	$2,326.9 \pm 542.6^*$	$2,370.3 \pm 727.4$	$2,923.3 \pm 1,050.7$

*Significant difference between C and NP group ($p<.5$).

6) 가자미근

C군과 NP군의 환측과 정상측의 가자미근 Type I, II 근섬유 횡단면적은 Table 3과 같다. C군과 NP군에서 환측 가자미근의 Type I 근섬유 횡단면적은 각각 $4,144.3 \pm 236.9 \mu\text{m}^2$, $3,002.7 \pm 1,004.6 \mu\text{m}^2$ 로 NP군이 C군에 비해 유의하게 작았고($t=2.497$, $p=.041$) Type II 근섬유 횡단면적은 C군과 NP군에서 각각 $3,912.1 \pm 269.2 \mu\text{m}^2$, $2,011.1 \pm 694.9 \mu\text{m}^2$ 로 NP군이 C군에 비해 유의하게 작은 것으로 나타났다($t=5.686$, $p=.001$).

정상측 가자미근의 Type I 근섬유 횡단면적은 C군과 NP군에서 각각 $4,475.5 \pm 583.2 \mu\text{m}^2$, $3,866.0 \pm 631.8 \mu\text{m}^2$ 로 NP군이 C군에 비해 작은 경향을 나타냈고($t=1.698$, $p=.120$) Type II 근섬유 횡단면적은 C군과 NP군에서 각각 $4,000.9 \pm 716.4 \mu\text{m}^2$, $3,199.5 \pm 409.8 \mu\text{m}^2$ 로 NP군이 C군에 비해 유의하게 작았다($t=2.473$, $p=.033$).

7) 족척근

C군과 NP군의 환측과 정상측의 족척근 Type I, II 근섬유 횡단면적은 Table 4와 같다. C군과 NP군에서 환측 가자미근의 Type I 근섬유 횡단면적은 C군이 $1,858.4 \pm 485.7 \mu\text{m}^2$, NP군이 $1,975.4 \pm 398.0 \mu\text{m}^2$ 로 차이가 없는 것으로 나타났고($t=0.459$, $p=.656$) Type II 근섬유 횡단면적은 C군이 $3,448.0 \pm 281.7 \mu\text{m}^2$, NP군이 $2,326.9 \pm 542.6 \mu\text{m}^2$ 로 NP군이 C군에 비해 유의하게 작았다($t=4.521$, $p=.001$).

정상측 가자미근의 Type I 근섬유 횡단면적은 C군이 $2,312.9 \pm 507.72 \mu\text{m}^2$, NP군이 $2,370.3 \pm 727.4 \mu\text{m}^2$ 로 두 군 간에 차이가 없었다($t=.151$, $p=.883$). Type II 근섬유 횡단면적은 C군이 $2,963.5 \pm 474.7 \mu\text{m}^2$, NP군이 $2,923.3 \pm 1,050.7 \mu\text{m}^2$ 로 두 군 간에 차이가 없는 것으로 나타났다($t=.079$, $p=.938$).

논 의

본 연구는 말초신경손상에 의한 신경병증성 통증이 쥐의 가자미근과 족척근의 무게와 Type I, II 근섬유 횡단면적에 미치는 영향을 규명하기 위해 시도되었으며, 연구 결과 NP군에서 환측인 경우, 가자미근과 족척근의 근육무게, 가자미근 Type I, II 근섬유 횡단면적, 족척근 Type II 근섬유 횡단면적이 C군에 비해 유의하게 작았고, 정상측인 경우 족척근의 근육무게와 가자미근의 Type II 근섬유 횡단면적이 C군에 비해 유의하게 작은 것으로 나타나 7일간의 신경병증성 통증으로

뒷다리근에 근위축이 유발되었음을 제시하였다.

이러한 결과는 본 연구에서 NP군의 활동 정도와 총 사료 섭취량이 유의하게 작은 것으로 나타났으므로 7일간의 신경병증성 통증에 의해 유발된 근위축은 통증으로 인한 활동저하와 영양섭취 저하가 복합적으로 작용하였을 것으로 생각된다.

NP군의 활동이 저하된 것은 환측 발바닥의 통증으로 인해 움직이는데 제한이 있고 통증을 최소화하기 위해 부동자세를 취했기 때문이라고 본다. 실험기간 중 쥐들이 통증으로 인해 환측 발바닥을 오무린 상태로 움직일 때 절뚝거렸으며 발을 끄는 모습이 관찰되었다. NP군의 활동이 저하된 또다른 이유는 제5요수신경절단으로 좌골신경이 탈신경(denervation)되어 좌골신경의 한분지인 경골신경(tibial nerve)에 의해 지배를 받는 가자미근과 족척근의 근수축작용이 저하되었기 때문이라고 생각한다.

가자미근과 족척근의 근육무게가 저하된 본 연구 결과는 1주간의 뒷다리 부유로 가자미근과 족척근의 근육무게가 유의하게 감소하였다는 선행 연구 결과(Choe, 1991; 1997; Choe et al., 1992; 1994)와 일치하였다.

이와 같이 통증과 탈신경에 의한 활동저하로 근육무게가 저하된 것은 활동저하에 의해 단백질합성 저하와 단백질 분해속도가 증가되어 초래된 것으로 설명할 수 있다(Choe et al., 1995). 근육 단백질은 근육의 움직임에 의해 근육 단백질의 합성과 분해 속도에 영향을 받게 되므로 부동이나 활동저하는 ubiquitin을 증가시켜 단백질 분해속도를 증가시켜 근육 단백질 소실을 유발하게 된다(Taillandier et al., 1996). 즉, 활동저하에 의한 근육질량의 상실은 근단백의 이화작용에 의한 음성 질소균형의 발생과 연관되며, 활동 수준이 저하된 후 단백질합성의 감소는 골격근의 RNA-DNA 비율이 감소되는 것과 상관 있는 것으로 추정될 수 있다(Bajotto & Shimomura, 2006).

환측의 가자미근과 족척근 근육무게가 감소되었고 정상측에서는 족척근 근육무게만 감소된 본 연구의 결과는 Type I 근섬유는 수축속도가 느린 지근섬유(slow-twitch muscle fiber)이며 주로 강도가 낮은 자세 유지에 작용하는 반면 Type II 근섬유는 수축속도가 빠른 속근섬유(fast-twitch muscle fiber)로 주로 강도가 높은 강력한 근력을 생성하는데 작용한다는 사실(Ohira et al., 2002)에 비추어 볼 때 환측은 통증과 탈신경 때문에 체중지탱도 하지 못하는 상태이고 주로 정상측 다리를 이용하여 체중지탱을 하고 있었기 때문이라고 생각할 수 있다.

본 연구에서 족척근의 Type II 근섬유 횡단면적과 가자미근의 Type II 근섬유 횡단면적이 저하되었다는 연구 결과는 활동저하에 의해 Type I 근섬유가 Type II 근섬유에 비해 더 큰 범위로 위축이 발생하는 것으로 알려져 있는 것과 다르게 Type II 근섬유에 대한 영향이 큰 것으로 나타났다. 이러한 불일치는 활동저하 이외의 요인이 작용하였음을 제시한다. 영양섭취 저하 시 Type II 근섬유가 Type I 근섬유에 비해 더 크게 영향을 받는다는 연구 결과(Henriksson, 1990; Kim, 2005)를 토대로 영양섭취 저하에 의한 영향이라고 생각한다.

본 연구 결과 NP군의 사료 섭취량이 저하된 것은 통증이 식욕부진을 유발하고(Morley & Kraenzle, 1994), 식욕상실을 초래하여(Long & Greco, 2000) 영양섭취를 저하시켰기 때문이라고 본다. 가자미근과 족척근의 근육무게가 저하된 본 연구 결과는 실험군 쥐에 대조군이 7일간 섭취한 양의 37%만을 섭취하도록 하여 가자미근과 족척근의 근육무게가 유의하게 저하되었다는 Kim (2005)의 연구 결과와 일치하였다. 7일간의 신경병증성 통증에 의해 가자미근과 족척근의 근육무게가 감소한 것은 An (2004)의 보고를 토대로 식이섭취 저하에 따른 영양공급의 부족으로 단백질 동화작용이 저하되는 것에 의한 것이라고 생각한다. 또한 Kim (2005)은 영양섭취 저하로 근육무게가 저하된 것을 식이섭취저하에 따른 영양공급의 부족으로 단백질 동화작용이 저하되고 중성지방 및 글리코겐이 분해되었기 때문이라고 설명하고 있어 근육의 단백질 동화작용뿐 아니라 단기간의 영양섭취 저하로 인해 근육 내 중성지방이 분해되어 당신생에 이용되고, 간에 저장된 글리코겐(glycogen)이 고갈되어 근육의 글리코겐이 당으로 분해되었을 것이라고 유추해 볼 수 있다.

본 연구에서 근육의 글리코겐 함량을 측정하지 않았으나 영양섭취 저하로 간의 글리코겐이 고갈되면 근육은 더 이상 간으로부터 에너지원인 포도당을 제공받을 수 없게 되지만 움직임이나 자세유지를 위해 근육 내 글리코겐 분해는 지속되므로 영양섭취 저하가 근육 내 글리코겐의 감소를 초래한다고 이해할 수 있다.

Man, Hirashima, Moris와 Kawano (2000)은 영양섭취 저하 후 글리코겐 고갈에 대한 체내 보상작용으로 지방산의 이용을 제시하였고 영양섭취 저하 시 지방산화와 중성지방 이용률이 상승한다(Tucker & Turcotte, 2002)는 보고를 토대로 영양섭취 저하 시 근육 내 중성지방이 분해되었을 것으로 추정해 볼 수 있다.

이상의 논의를 토대로 7일간의 신경병증성 통증에 의해 환

측뿐 아니라 정상측 근육에도 변화가 나타난 것은 활동저하와 영양섭취 저하 두 가지 요인에 의한 것으로 설명되며 환측의 발바닥 통증과 탈신경으로 환측의 활동이 정상측에 비해 더 저하되었으므로 환측의 근육이 더 많은 영향을 받은 것으로 나타났다.

본 연구는 신경병증성통증의 또다른 모델인 좌골신경 결찰 쥐에서 운동신경의 손상으로 근위축이 발생한다고 잘 알려져 있고 제5요수신경이 감각 손상 외에 근위축을 유발한다는 연구 보고가 없는 상황에서 말초신경 손상에 의한 신경병증성 통증에 의해 근위축이 유발되었음을 규명하였다는 점에서 연구의 의의가 크다고 생각한다.

결론

신경병증성 통증 모델쥐에서 NP군이 C군에 비해 환측가자미근과 족척근의 근육무게와 Type II 근섬유 횡단면적, 정상측 족척근의 근육무게와 가자미근의 Type II 근섬유 횡단면적이 작은 것으로 나타나 7일간의 신경병증성통증으로 뒷다리근인 가자미근과 족척근에 위축이 발생되었음을 제시하며 환측 가자미근과 족척근의 변화가 정상측에 비해 컸음을 제시한다.

간호학적 적용

본 연구 결과는 통증과 탈신경에 의한 활동저하와 영양섭취 저하로 근위축이 발생한다는 과학적 근거를 제시하고 있으므로 임상실무에서 통증환자의 근위축 발생에 관심을 가지고 이를 예방하도록 해야 한다.

참고문헌

- An, G. J. (2004). Effect of DHEA on hindlimb muscles in a focal cerebral ischemia model rat. *J Korean Acad Nurs*, 34(1), 150-159.
- Backonja, M. M. (2003). Defining neuropathic pain. *Anesth Analg*, 97(3), 785-790.
- Bajotto, G., & Shimomura, Y. (2006). Determinants of disuse-induced skeletal muscle atrophy: exercise and nutrition countermeasures to prevent protein loss. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*, 52(4), 233-247.
- Bodine-Fowler, S. C., Allsing, S., & Botte, M. J. (1996). Time course of muscle atrophy and recovery following a phenol-induced nerve block. *Muscle Nerve*, 19(4), 497-504.
- Bullock, B. L., & Henze, R. L. (1999). *Focus on Pathophysiology*. Philadelphia: Lippincott.

- Chaplan, S. R., Bach, F. W., Pogrel, J. W., Chung, J. M., & Yaksh, T. L. (1994). Quantitative assessment of tactile allodynia in the rat paw. *J Neurosci Methods*, 53(1), 55-63.
- Choe, M. A. (1991). Changes in skinfold thickness, circumference and muscle strength of extremities of hospitalized patients. *Seoul J Nurs*, 5(1), 23-34.
- Choe, M. A. (1997). Effect of endurance exercise prior to occurrence of muscle atrophy on the mass, myofibrillar protein content and fiber crosssectional area of atrophied hindlimb muscles of rats. *J Korean Nurs*, 27(1), 96-108.
- 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. *Nurs Res*, 53(5), 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. *J Korean Acad Nurs*, 25(2), 193-209.
- Choe, M. A., Park, S. C., & Koh, C. S. (1992). Effect of endurance training on the atrophied muscles and their oxidative capacity. *Korean J Sports Med*, 10(2), 151-162.
- Choe, M. A., Park, S. C., & Koh, C. S. (1994). Effect of low intensity exercise on the Type I and Type II muscle in suspended rats. *Korean J Sports Med*, 12(1), 182-196.
- Chung, I. S. (1975). *Effects of d-Amphetamine and Chlorpromazine on the Orienting Response and General Behavioral Activity in Rats*. Unpublished doctoral thesis, Seoul National University, Seoul.
- Daemen, M. A., Kurvers, H. A., Bullens, P. H., Slaaf, D. W., Freling, G., Kitslaar, P. J., & van den Wildenberg, F. A. (1998). Motor denervation induces altered muscle fibre type densities and atrophy in a rat model of neuropathic pain. *Neurosci Lett*, 247(2-3), 204-208.
- Dixon, W. J. (1980). Efficient analysis of experimental observations. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 20, 441-462.
- Dworkin, R. H. (2002). An overview of neuropathic pain syndromes, signs and several mechanisms. *Clin J Pain*, 18(6), 343-349.
- Dworkin, R. H., Backonja, M., Rowbotham, M. C., Allen, R. R., Argoff, C. R., Bennett, G. J., Bushnell, M. C., Farrar, J. T., Galer, B. S., Haythornthwaite, J. A., Hewitt D. J., Loeser, J. D., Max, M. B., Saltarelli, M., Schmadler, K. E., Stein, C., Thompson, D., Turk, D. C., Wallace M. S., Watkins, L. R., & Weinsin, S. M. (2003). Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. *Arch Neurol*, 60(11), 1524-1534.
- Finnerup, N. B., Johannesen, I. L., Sindrup, S. H., Bach, F. W., & Jensen, T. S. (2001). Pain and dysesthesia in patients with spinal cord injury: A postal survey. *Spinal Cord*, 39(5), 256-262.
- Henriksson, J. (1990). The possible role of skeletal muscle in the adaptation to period of energy deficiency. *Euro J Clin Nutr*, 44(Suppl 1), 55-64.
- Kim, J. Y. (2005). *Effect of Short-Term Undernutrition on Type I and Type 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(3), 355-363.
- Lee, E. O., & Choe, M. A. (1996). *Pain-theory and intervention*. Seoul: Sin-kwang publishing company.
- Lee, Y. K., Choe M. A., & An, G. J. (2006). Effects of isometric contraction training by electrostimulation on type 1 and 2 hindlimb muscles in cerebral ischemia model rats. *J Korean Acad Nurs*, 36(7), 1232-1241.
- Long, J. P., & Greco, S. C. (2000). The effect of propofol administered intravenously on appetite stimulation in dogs. *Contemp Top Lab Anim Sci*, 39(6), 43-46.
- Luciano, C. A., Pardo, C. A., & McArthur, J. C. (2003). Recent developments in the HIV neuropathies. *Curr Opin Neurol*, 16(3), 403-409.
- Man, Z. W., Hirashima, T., Moris, S., & Kawano, K. (2000). Decrease on triglyceride accumulation in tissues by restricted diet and improvement of diabetes in Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty rat, a non-insulin-dependent diabetes model. *Metabolism*, 49(1), 108-114.
- Morley, J. E., & Kraenzle, D. (1994). Causes of weight loss in a community nursing home. *J Am Geriatr Soc*, 42(6), 583-585.
- Ohira, Y., Nomura, T., Kawano, F., Sato, Y., Ishihara, A., & Nonaka, I. (2002). Effects of nine weeks of unloading on neuromuscular activities in adult rats. *J Gravit Physiol*, 9(2), 49-59.
- Sakai, T., Sugano, N., Fujii, M., Nishii, T., Ohzono, K., & Yoshikawa, H. (2002). Sciatic nerve palsy after cementless total hip arthroplasty. treatment by modular neck and calcar shortening: a case report. *J Orthop Sci*, 7(3), 400-402.
- Schmadler, K. E. (2002). Epidemiology and impact on quality of life of postherpetic neuralgia and painful diabetic neuropathy. *Clin J Pain*, 18(6), 350-354.
- Taillandier, D., Aourousseau, E., Meynial-Denis, D., Bechet, D., Ferrara, M., Cotton, P., Ducastaing, A., Bigard, X., Guezennec, C. Y., Schmid, H. P., et al. (1996). Coordinate activation of lysosomal, Ca²⁺-activated and ATP-ubiquitin-dependent proteinases in the unweighted rat soleus muscle. *Biochem J*, 316(pt 1), 65-72.
- Tucker, M. Z., & Turcotte, L. P. (2002). Brief food restriction increases FA oxidation and glycogen synthesis under insulin-stimulated condition. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 282(4), R1210-1218.
- Vielhaber, A., & Portenoy, R. K. (2002). Advances in cancer pain management. *Hematol Oncol Clin North Am*, 16(3), 527-541.
- Ziegler, D., Gries, F. A., Spuler, M., & Lessmann, F. (1992). Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy multicenter study group. The epidemiology of diabetic neuropathy. *J Diabetes Complications*, 6, 48-57.