

Dexamethasone 치료기간 중의 DHEA 투여가 쥐의 뒷다리근 질량에 미치는 영향

최명애,* 신기수,** 이은주,*** 안경주****

- Abstract -

Key words : dexamethasone, DHEA, muscle atrophy

Effect of DHEA administration during dexamethasone treatment on mass of hindlimb muscles of rat

Choe, Myoung-Ae,* Shin, Gi Soo,** Lee, Eun Ju*** and An, Gyeong-Ju****

The purpose of this study was to determine the effect of DHEA with dexamethasone on body weight and wet weight and relative weight of atrophied hindlimb muscles induced by dexamethasone treatment.

200~225g Wistar rats were divided into control(C), dexamethasone(D), dexamethasone and DHEA(DDH) groups. Dexamethasone was injected daily at a dose of 5mg/kg. DHEA was administered daily at a dose of 5mg/kg by oral ingestion during 7days. The data were analyzed by Kruskal-Wallis test and Mann-Whitney U test using the SPSSWIN 9.0 program.

Body weight and muscle weight of plantaris and gastrocnemius of dexamethasone group decreased significantly compared with that of control group. Muscle weight of plantaris of DDH group increased significantly compared with dexamethasone group. Body weight of DDH group decreased significantly compared to control group, but relative weight of plantaris and gastrocnemius of DDH group increased significantly compared to control group.

Based on these results, it can be suggested that DHEA administration during dexamethasone treatment can increase weight of atrophied plantaris muscle induced by dexamethasone treatment.

* 서울대학교 간호대학 교수

** 적십자간호대학 조교수

*** 서울대학교 간호대학원 석사과정생

**** 서울대학교 간호대학원 박사과정생

1. 서론

1. 연구의 필요성

스테로이드는 항염증 작용과 면역억제 효과 때문에 류마티스 관절염 환자나 장기이식 환자들에게 자주 사용하고 있으며, 1932년 Cushing에 의해 처음으로 스테로이드 과잉투여에 의한 골격근 소모에 대한 보고가 있었다. 스테로이드 투여로 체중이 저하되고(Czerwinski 등, 1987) 근질량이 감소되며(Hickson 등, 1984), 근질량의 상실은 주로 Type II fiber(fast-twitch white fiber)에 발생한다(Decramer, 1994). 동물을 대상으로 스테로이드를 3개월간 소량 투여하여 점진적인 체중 감소를 관찰하였으며(Mandel, 1982) cortisone acetate 주사로 체중과 근육무게가 저하되고(Hickson 등, 1984) 과다한 glucocorticoid 투여로 골격근의 상실이 초래되었다(Hickson and Davis, 1981; Khalid 등, 1982)는 연구보고가 있다. 이러한 스테로이드 유발성 근위축은 1960년 후반부터 Goldberg와 Goodman이 근위축을 예방하기 위해 기능성 과부하(functional overload)와 운동을 시도한 이래 저항운동(Gardiner 등, 1980)이나 지구력 운동(Hickson and Davis, 1981; Ham 등, 1988; Hickson 등, 1984; Czerwinski 등, 1987) 등을 시행하는 방법이 현재까지 이용되어 왔으며 최근에는 DHEA를 사용하는 방안도 모색되고 있다.

DHEA(dehydroepiandrosterone)는 혈액 내에 가장 풍부하게 존재하는 스테로이드 호르몬으로 대부분 부신에서 분비된다. DHEA에 대한 동물과 인체실험 결과, 지질대사를 개선시켜 고지혈증, 동맥경화증, 당뇨병 및 비만증의 발생을 막는다는 사실과 항암효과, 면역기능 증강(Swenson 등, 1995), 노화 방지, 신경계 활성화 작용 등이 알려져 있지만, 골격근에 미치는 영향에 관한 연구들은 일관성 있는 결과를 보여주지 못하여 용량이나 투여기간 및 투여방법에 대한 이견이 있으며 대부분이 정상인의 근육에 적용한 연구들이었다. 그러나 임상에서 치료를 위해 필수적으로

dexamethasone을 투여해야 할 때에 입원으로 활동이 제한된 환자에서 근위축이 유발되며 체중부하도 어려운 운동을 할 수 없는 경우가 있으므로 이때 DHEA를 사용하여 근위축의 정도를 경감시킬 수 있다면 근위축 예방 중재 개발에 도움이 될 것이다. 특히, dexamethasone 치료시 발생하는 근위축에서 DNA 분절화가 현저히 증가하는 양상을 보여주는 반면, dexamethasone과 DHEA를 동시에 처치한 경우에는 DNA 분절화가 유의하게 감소되어 단백질 합성이 증진되었다는 연구결과가 보고된 이후(Araneo and Daynes, 1995), DHEA와 근위축 회복과의 관련 가능성이 제시되면서 DHEA에 대한 관심이 증가되고 있다. 그러나 DHEA가 근육에 미치는 영향에 대한 국내 연구는 미흡한 상태이며 그 중에서도 dexamethasone 투여로 유발되는 근위축에 미치는 영향에 관한 연구는 거의 보고된 바가 없다.

그러므로 본 연구에서는 DHEA를 dexamethasone 치료기간 중에 동시에 투여함으로써 dexamethasone에 의한 근위축을 경감시킬 수 있는지를 규명하고자 한다.

2. 연구목적

본 연구는 합성 glucocorticoid인 dexamethasone 치료기간 중 DHEA 투여가 쥐의 체중과 뒷다리근에서의 Type I 근육인 가자미근과 Type II 근육인 족척근과 비복근 근육무게(근질량)에 미치는 영향을 확인하여 근위축이 경감되는지를 규명하고자 하며, 구체적인 목적은 다음과 같다.

첫째, 각 군의 체중변화를 규명한다.

둘째, Dexamethasone 투여로 쥐의 체중과 뒷다리근에서의 Type I 근육인 가자미근과 Type II 근육인 족척근과 비복근의 근육무게 및 각 근육의 상대 근육무게가 감소되는지를 규명한다.

셋째, Dexamethasone 및 DHEA 동시투여군에 dexamethasone 투여군에 비해 체중, Type I 근육인 가자미근, Type II 근육인 족척근과 비복근의

근육무게 및 각 근육의 상대 근무게가 증가되는지를 규명한다.

II. 문헌고찰

1. 스테로이드 유발성 근위축

합성 corticosteroid가 다양한 질병과 염증성 병변을 치료하기 위해 널리 이용되고 있으나 다량 투여하면 체중 저하와 근질량 감소를 유발한다(Shapiro and Simmons, 1992; Mandel, 1982).

현재까지 수행된 연구에서 수축성 단백질인 마이오신(myosin)이 glucocorticoid에 반응한다는 것이 증명되었으며 dexamethasone 투여가 myofibrillar proteinase 활동을 증가시켜 branched chain amino acid가 단백질과 결합하지 못하도록 단백질 합성을 방해하여 근위축을 가져오는 것으로 보고되었고(Khan, 1993) glucocorticoid 투여로 지근(slow-twitch muscle)은 거의 영향을 받지 않으며(Gardiner 등, 1980; Hickson 등, 1984) 속근(fast-twitch muscle)인 Type II 근육에 주로 위축을 유발하는 것으로 알려져 있다(Hickson 등, 1984). 그러므로 임상적으로 glucocorticoid 치료를 받은 환자들은 근지구력의 변화보다도 최대 근력 생성 능력을 소실하는 것으로 볼 수 있다.

장기간의 glucocorticoid 투여는 골격근에서 포도당 흡수를 억제하여 간접적으로 근육 단백질 분해를 야기시키며, 직접적으로 근육의 리보솜(ribosome) 능력저하에 의한 단백질 합성 억제를 유발한다(최명애, 최정안 및 신기수, 1997). 그리고 대사적으로 단백질을 이용하기 위해 근육 밖으로 아미노산을 이동시키는 glutamine의 생산을 자극하여(Andrews, 1985; Rennie 등, 1989) glutamine synthetase(GS)의 활성을 증가시키며, 골격근의 GS mRNA expression 증가와 GS 효소활성이 glucocorticoid에 의한 위축과 병행하는 것으로 보고되어 있다(Max 등, 1988; Boissonneault, Gagnon, Ho-Kim, and Tremblay, 1987). 또한 근육 세포질

내에 스테로이드와 결합하는 수용체가 있어 스테로이드의 직접적인 영향을 받으며 특히 다리와 대퇴부에서 근위축을 관찰할 수 있다(Carrieri, 1986). Cortisol acetate 치료는 근세포단백질 중 가장 많은 마이오신 isoform profile을 변화시키며(Kurowski 등, 1987) glucocorticoid 투여 동물에서 족척근의 마이오신 heavy chain 합성 속도의 감소를 확인하여(Seene and Aleu, 1982) 스테로이드가 단백질 합성 저하에 직접적인 작용을 한다는 것을 규명하였다.

그러나 단기간에 다량의 스테로이드를 투여해도 근력저하가 나타난다는 연구결과도 보고되어 있다. Nava 등(1996)은 쥐를 대상으로 5일간 methylprednisolone을 1일 80mg/kg의 용량으로 투여한 결과 단기간이라도 많은 양의 스테로이드를 투여하면 호흡근과 사지근의 질량이 크게 상실한다고 보고하였다.

선행연구에서 동물모형을 이용하여 이러한 스테로이드 유발성 근위축이 glucocorticoid 투여와 동시에 저항운동을 시작하거나 glucocorticoid 투여 전에 실시하는 것에 의해 경감된다고 보고하였으나 근위축을 예방하지는 못하였다. Goldberg 등(1969)은 저항운동훈련을 자극하기 위해 외과적으로 골격근을 제거하고 근육에 걸리는 과부하의 영향을 측정하는 기능적 과부하(functional overload)를 이용하여 cortisone을 투여한 쥐의 족척근 위축이 58% 경감되었음을 보고하였다. Hickson 등(1984)은 glucocorticoid 투여 쥐의 비복근과 족척근 소실이 트레이드밀 훈련에 의해 25~50% 경감되었음을 확인하였고 Czerwinski 등(1987)도 glucocorticoid를 투여하기 전에 11일간 운동을 실시한 쥐에서 근위축이 25~60% 예방되었음을 관찰하였다.

이와 같이 glucocorticoid로 유발된 근위축을 경감시키기 위해서 운동을 시행한 여러 연구(Chromiak, and Vandenburg, 1992; Falduto, Young, and Hickson, 1992; Hickson 등, 1986)가 있었으나 DHEA를 투여하여 그 효과를 규명한 연구는 찾아보기 어려웠다.

2. DHEA와 근위축

DHEA(dehydroepiandrosterone)는 부신에서 분비되는 호르몬 중 가장 많이 형성되는 스테로이드 호르몬으로서 부신피질 자극호르몬이나 다른 부신 호르몬인 코티솔(cortisol)과는 달리 DHEA 혈중 농도가 연령에 따라 지속적인 감소를 보이게 되므로 현재 내분비계 노화의 지표(aging index)로서 이용되고 있다(Orentreich 등, 1992; Bellino 등, 1995).

“mother steroid”, “multifunctional steroid”, “antiglucocorticoid” 등의 여러 용어로 불리우고 있으나 성별, 연령, 질병 상태, 유전적 요인, 약물, 운동, 스트레스, 생활습관 및 알부민 농도에 따라 DHEA의 혈중농도가 변할 수 있어(Longcope, 1995) DHEA의 역할을 한마디로 표현하기는 곤란하다.

1934년 Butenandt가 DHEA를 처음 소변에서 검출한 이래 1957년 Migen 등은 말초혈액에서 DHEA를 분리하였고 최초로 DHEA 혈장농도의 일과성 변동, 성별의 차이, 연령 증가에 따른 감소 등을 보고하였다. 이후 많은 연구들을 통해 혈중 DHEA 농도 및 분비는 개인마다 차이가 심하며, 성별뿐만 아니라 질병 상태, 흡연, 유전적 요인 등에 의해서도 영향을 받음이 밝혀졌다(정윤석, 1997). DHEA의 반감기는 대부분의 스테로이드 호르몬과 유사한 15~30분이며 혈중 DHEA 농도는 남성이 여성보다 약 10~20% 더 높다. Rosenfeld 등(1971)에 의하면 코티솔의 혈장농도가 거의 $0\mu\text{g}/\text{dl}$ 까지 떨어지는 이른 새벽에도 DHEA의 혈장농도는 결코 $0\mu\text{g}/\text{dl}$ 까지 떨어지지 않으며 기본적인 혈장농도를 유지했고 이는 DHEA의 생리적 활성도가 매우 높음을 시사한다고 볼 수 있다. 이런 특성들로 인해 혈장 DHEA 농도와 노화 및 노화와 관련된 질환들(Goncharov 등, 1995), 골밀도(Barrett 등, 1993), 심혈관 질환(Nafziger 등, 1991), 항암효과(Zumoff 등, 1981), 면역 기능(Casson 등, 1993)과의 연관성 및 DHEA의 생리적 역할에 대한 많은 연구 보고가

이루어지고 있다.

부신에서 대부분 생산되며 일부는 성선에서도 합성되는 것으로 알려져 있는 DHEA는 정상적인 부신조직에서는 DHEA 및 DHEA-S(DHEA sulfate)가 같이 합성되어 분비되고 주로 간에서 황산화가 일어나 DHEA-S 형태로 혈액 내를 순환하는 것으로 알려졌다.

최근 몇년간 동물실험에서 DHEA를 대량 사용할 때 스테로이드계 성호르몬의 증가가 보고되었으며 DHEA는 항암효과가 있어서 설치류 중의 특별한 종에서는 피부암이나 대장암의 발생을 억제하거나 퇴화시키는 것(Ratko 등, 1991, Schwartz 등, 1981, Moor 등, 1986, Pashko 등, 1984, Leighton 등, 1987, Hayashi 등, 1994)으로 보고되고 있다.

DHEA를 1일 100mg씩 6개월간 경구로 투여한 결과 근육의 무지방체중이 증가하고 무릎 신전 및 굴곡 근육의 강도가 증가하였으며 in vivo 실험에서 DHEA를 전처치하고 dexamethasone을 투여했을 시, dexamethasone의 작용 부위에 부분-효현제(partial agonist)로 작용하여 dexamethasone의 효과를 억제해 주는 것으로 보고되었다(Blauer 등, 1991).

DHEA를 투여하여 근육에 미치는 영향을 규명한 연구 중에서 Tagliaferro, Davis, Truchon, and Hamont(1986)의 연구를 살펴보면 쥐 20마리를 대상으로 11주간 사료에 DHEA를 0.6% 혼합하여 제공한 결과, DHEA 투여군이 대조군보다 체지방은 감소하였고 체단백질은 증가한 것으로 나타났다. 또 다른 연구에서는 근이영양증(myotonic dystrophy) 환자들에서 근육에 DHEA가 직접적으로 결합하는 부위(binding site)가 정상인보다 적다는 사실을 규명하여 DHEA가 근육의 단백질 합성에 중요한 영향을 미친다는 사실을 간접적으로 입증하였다(Tsuji, Furutama, and Ohsawa, 1999).

이상의 보고를 토대로 생각해보면 DHEA는 활성화된 성호르몬으로의 전환을 통해 여러 조직에서 단백질 합성 증진에 의해 동화작용을 촉진하며 세포활성을 증가시키고 미토콘드리아-대사기능을 항진시킴으로써 근 위축을 회복시킬 수 있음

을 시사하고 있다.

III. 연구 방법

1. 실험 대상

실험동물로 출생 시기가 비교적 같은 Adult female Wistar rats(N=15, 체중=211.13±10.57g)을 사용하였다. 대조군과 실험군을 동일한 환경에 수용하였고 circadian rhythm을 위해 12시간은 밝고 12시간은 어둡게 하였으며 쥐사료(고형사료)와 물은 마음대로 먹게 하였다.

2. 실험 설계

본 연구의 실험설계는 <그림 1>에 제시되어 있는 바와 같다. 실험동물은 무작위로 대조군(C), dexamethasone군(D), dexamethasone과 DHEA 동시투여군(DDH)으로 나누었다. 대조군은 dexamethasone이나 DHEA를 7일 동안 전혀 투여하지 않고 생리식염수를 투여한 군이고, dexamethasone 투여군은 7일 동안 dexamethasone만 투여한 군이며, DDH군은 7일 동안 dexamethasone 및 DHEA를 동시에 투여한 군이다.

3. 실험 방법

1) Dexamethasone 투여

Max 등(1988)의 연구와 저자에 의한 사전 실험을 토대로 dexamethasone을 체중 kg당 5mg의 용량으로 1일 1회 7일간 피하 주사하였다.

2) DHEA 투여

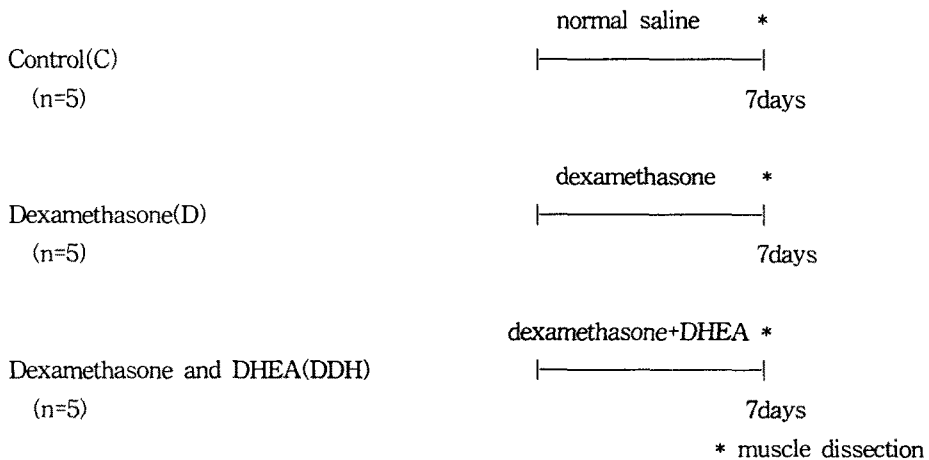
Dexamethasone과 동일한 용량, 즉 체중 kg당 5mg의 용량으로 DHEA를 DDH군에 1일 1회 7일간 경구 투여하였다.

3) 체중 측정

매일 모든 군의 체중을 dexamethasone과 DHEA 투여 직전에 rat digital balance(대중기기, 서울)를 이용하여 측정하였으며 근육절제 직전에도 체중을 측정하였다.

4) 뒷다리근 절제 및 무게 측정

각 군의 동물을 Pentobarbital sodium(50mg/kg i.p)으로 마취시킨 후 양쪽 뒷다리에서 가자미근, 족척근 및 비복근을 절제하고 생리식염수로 rinse 시키며 지방조직과 결체조직을 신중하게 잘라낸 후 무게를 측정하였다.



<그림 1> Experimental design

절제된 뒷다리근의 젖은 무게(wet weight)를 microbalance(대중기기, 서울)에서 측정하였고 상대 근무게는 근육절제 직전 체중에 대한 가자미근, 족척근, 비복근의 젖은 무게 비율로 산출하였다.

5) 통계 분석

본 연구자료들을 SPSSWIN 프로그램을 이용하여 각 군의 체중과 근육무게는 Mean±SD를 계산하였고 각 군의 차이를 Kruskal-Wallis test에 의해 검증하였으며 두 군간의 차이는 Mann-Whitney U test를 실시하여 검증하였다. 통계적 유의성은 p<0.05 수준에서 채택하였다.

IV. 연구 결과

1. 각 군의 체중 변화

대조군(C), dexamethasone군(D), dexamethasone과 DHEA 동시투여군(DDH)의 실험시작시 체중(prewt)과 근육절제 직전의 체중(postwt)은 <표 1>에서 보는 바와 같다.

실험시작시의 체중은 대조군이 201.9±6.8g, dexamethasone군이 216.1±5.0g, DDH군이 215.4±8.03g으로 세 군간에 유의한 차이가 없었다(p=0.174).

Dexamethasone군의 근육절제 직전 체중은 대

조군에 비해 17.9% 유의하게 감소하였고(p=0.008), DDH군의 근육절제 직전 체중은 dexamethasone군에 비해 7.2% 증가하는 경향을 나타냈으며 대조군에 비해 13.1% 유의하게 감소되었다(p=0.008).

실험시작시 체중과 근육절제 직전의 체중을 비교했을 때 대조군은 3.9% 증가하는 경향을 나타냈으며 dexamethasone군은 20.3% 유의하게 감소하였고 DDH군은 9.9% 유의하게 감소하였다(p=0.043).

2. Dexamethasone 투여가 뒷다리근 무게 및 상대 근무게에 미치는 영향

7일간의 dexamethasone 투여가 뒷다리근인 가자미근(soleus), 족척근(plantaris), 비복근(gastrocnemius)의 근육 무게와 각 근육의 상대 근무게(relative muscle weight)에 미치는 영향은 <표 2>와 <표 3>에 요약되어 있다.

가자미근(soleus muscle)의 무게(wet weight)는 대조군이 101.8±4.6mg, dexamethasone군이 100.4±11.13mg으로 대조군에 비해 dexamethasone군이 1.4% 감소하는 경향을 나타내었다. 가자미근의 상대 근무게는 <표 3>에 제시된 바와 같이 대조군이 0.52±0.04mg/g, dexamethasone군이 0.58±0.04mg/g으로 나타나 dexamethasone군의 가자미근 상대 근무게가 대조군에 비해 저하되지 않았다.

<표 1> Pre and post body weight of control(C), dexamethasone(D), and dexamethasone+DHEA(DDH) groups

	prewt.(g)	postwt.(g)	post/pre(%)
C(n=5)	201.90 ±6.79	209.90 ±7.70	103.9
D(n=5)	216.10 ±5.00	172.32 ±8.95*^	79.7
DDH(n=5)	215.40 ±8.03	185.62 ±11.96#^	86.2

Values are mean ±SD(g) n ; number of animals

Prewt. ; body weight at the start of experiment

Postwt. ; body weight at the end of experiment

* Significantly different between Control and Dexamethasone group(p<0.05)

Significantly different between Control and DDH group(p<0.05)

^ Significantly different between prewt and postwt(p<0.05)

<표 2> Wet weight of hindlimb muscles in control(C), dexamethasone(D), and dexamethasone+DHEA(DDH) groups

	Soleus	Plantaris	Gastrocnemius
C(n=5)	101.8 ±4.60	194.2 ±12.00	991.4 ±67.14
D(n=5)	100.4 ±11.13	168.2 ±17.43 [^]	853.6 ±59.99 [^]
DDH(n=5)	105.2 ±11.03	196.2 ±18.85 [#]	888.2 ±57.68

Values are mean ±SD(mg) n: number of animals

Significantly different between Dexamethasone and DDH groups(p<0.05)

[^] Significantly different between Control and Dexamethasone groups(p<0.05)

<표 3> Relative weight of hindlimb muscles in control(C), dexamethasone(D), and dexamethasone+DHEA(DDH) groups

	Soleus(mg/g)	Plantaris(mg/g)	Gastrocnemius(mg/g)
C(n=5)	0.52 ±0.04	1.04 ±0.07	5.16 ±0.19
D(n=5)	0.58 ±0.04	0.98 ±0.10	4.96 ±0.30
DDH(n=5)	0.57 ±0.03*	1.06 ±0.04*	4.79 ±0.15

Values are mean ±SD n ; number of animals

* Significantly different between Control and DDH groups(p<0.05)

족척근(plantaris muscle)의 무게는 대조군이 194.2±12.00mg, dexamethasone군이 168.2±17.43mg으로 dexamethasone군이 대조군에 비해 15.5% 유의하게 감소했다(p=0.032). 족척근의 상대 근육 무게는 대조군이 1.04±0.07mg/g, dexamethasone군이 0.98±0.10mg/g으로 나타나 dexamethasone군이 대조군에 비해 감소하는 경향을 나타내었다.

비복근(gastrocnemius muscle)의 무게는 대조군이 991.4±67.14mg, dexamethasone군이 853.6±59.99mg으로 나타나 dexamethasone군이 대조군에 비해 비복근 무게가 16.1% 유의하게 감소하였다(p=0.008). 비복근의 상대 근육 무게는 대조군이 5.16±0.19mg/g, dexamethasone군이 4.96±0.30mg/g으로 나타나 dexamethasone군이 대조군에 비해 6.4% 감소하는 경향을 나타내었다.

3. Dexamethasone 투여시 DHEA 동시 투여가 뒷 다리근 무게 및 상대 근육무게에 미치는 영향

7일간 Dexamethasone 및 DHEA 동시 투여가

뒷다리근 무게와 각 근육의 상대 근육무게에 미치는 영향은 <표 2>와 <표 3>에 요약되어 있다.

가자미근(soleus muscle)의 무게(wet weight)는 DDH군이 105.2±11.03mg, dexamethasone군이 100.4±11.13mg으로 나타나 DDH군의 가자미근 무게가 dexamethasone군에 비해 4.6% 증가하는 경향을 나타냈다. 가자미근의 상대 근육무게는 dexamethasone군이 0.58±0.04mg/g, DDH군이 0.57±0.03mg/g으로 나타나 두 군간에 차이가 없었다. DDH군의 가자미근은 105.2±11.03mg으로 대조군에 비해 3.3% 증가하는 경향을 나타냈으며 상대 가자미근 무게는 DDH군이 대조군에 비해 유의하게 증가했음을 보여주었다(p=0.008).

족척근(plantaris muscle)의 무게는 dexamethasone군이 168.2±17.43mg, DDH군이 196.2±18.85mg으로 DDH군의 족척근 무게가 dexamethasone군에 비해 14.3% 유의하게 증가했다(P=0.032). 족척근의 상대 근육무게는 dexamethasone군이 0.98±0.10mg/g, DDH군이 1.06±0.04mg/g으로 DDH군이 dexamethasone군에 비해 7.6% 증가하는 경향

을 나타내었다. DDH군의 족척근은 $196.2 \pm 18.85\text{mg}$ 으로 대조군에 비해 1.1% 증가하는 경향을 나타냈으며 상대 족척근 무게는 DDH군이 대조군에 비해 유의하게 증가하였다($p=0.016$).

비복근(gastrocnemius muscle)의 무게는 dexamethasone군이 $853.6 \pm 59.99\text{mg}$, DDH군이 $888.2 \pm 57.68\text{mg}$ 으로 DDH군의 비복근 무게가 dexamethasone에 비해 4.1% 증가하는 경향을 나타내었다. 비복근의 상대 근무게는 dexamethasone군이 $4.96 \pm 0.30\text{mg/g}$, DDH군이 $4.79 \pm 0.15\text{mg/g}$ 으로 DDH군이 dexamethasone군에 비해 3.5% 감소하는 경향을 나타냈다. DDH군의 비복근은 $888.2 \pm 57.68\text{mg}$ 으로 대조군의 $991.4 \pm 67.14\text{mg}$ 에 비해 11.6% 감소하는 경향을 나타냈으며 상대 비복근 무게는 DDH군이 대조군에 비해 7.7% 감소하는 경향을 나타내었다.

V. 고 찰

본 연구에서 dexamethasone군의 체중이 dexamethasone 투여로 인해 7일 동안 43.8g 감소된 것으로 나타난 결과는 Khan(1993)의 연구에서 질병 치료를 위해 스테로이드를 투여하거나 실험적으로 glucocorticoid를 투여하는 경우 glucocorticoid 농도가 상승하여 현저한 체중감소를 유발할 수 있다는 보고와 일치하며, 3개월간 스테로이드를 투여받은 동물이 점진적인 체중 상실을 나타냈다는 Mandel(1982)의 연구 결과나 methylprednisolone을 5일간 고용량으로 주사하여 사지근과 체중이 저하되었다는 Nava 등(1996)의 연구보고와도 부합된다.

이와 같이 스테로이드 투여로 체중이 감소한 결과는 스테로이드 투여에 의해 체중 감소와 근육 무게 상실이 동시에 초래되는 것으로 보고된 선행 연구(Czerwinski 등, 1987; 최명애, 최정안 및 신기수, 1997; Decramer, Lacquet, Fagard and Rogiers, 1994)와 일치된다. 본 연구에서 체중감소와 족척근 및 비복근의 근육무게가 유의하게 감소한 결과를 토대로 스테로이드 투여에 의한 체중

감소는 근육 소모(muscle wasting)에 의한 결과로 설명할 수 있다.

본 실험결과에서 dexamethasone 투여 후 족척근과 비복근의 근육무게가 각각 15.5%, 16.1% 유의하게 감소되었고, 가자미근의 근육무게는 1.4%만 감소되었는데, 이는 동물실험으로 스테로이드 유발성 근위축은 속근(fast-twitch muscle)에 주로 발생한다는 연구결과(Decramer, 1994; Perez, 1996)와 부합되며, 신장이식 환자를 대상으로 한 Kempeneers, Myburgh, Wiggins, Adams 및 Noakes(1990)의 연구결과 Type II 근육이 위축되었다는 보고와도 일치한다. 즉, dexamethasone 투여에 의한 뒷다리근의 근육무게 감소는 직접적인 골격근 상실로 인해 근위축이 유발되었음을 제시한다(Khalid 등, 1982). 이러한 골격근의 상실은 아미노산 유출 증가와 단백질 합성 속도 저하와 관련되며(Khan, 1993), 혈중 glucocorticoid의 농도 증가는 단백질 합성 저하와 단백질 분해 증가를 통해 근위축을 유발하는 것으로(Czerwinski 등, 1987) 설명될 수 있다.

본 연구에서 dexamethasone 치료기간 중 DHEA 투여가 족척근의 근질량을 14.3% 유의하게 증가시켰고, 비복근은 3.9%, 가자미근은 4.7% 증가시킨 것으로 나타났다. 이러한 결과는 Tagliaferro 등(1986)이 정상 쥐를 대상으로 11주간 DHEA 혼합사료를 섭취시켜 DHEA가 체단백질을 증가시켰다고 보고한 선행 연구보고에 비추어 볼 때 DHEA의 근육 단백질 합성 효과에 의한 것으로 설명할 수 있다.

따라서 dexamethasone 치료기간 중 DHEA 동시투여로 dexamethasone군에 비해 족척근 질량이 증가되었고 대조군보다 족척근 상대 근무게와 비복근 상대 근무게가 유의하게 증가한 본 연구 결과는 근육 세포질 내에 스테로이드와 결합하는 수용체에 DHEA가 부분-효현제로 작용하여 dexamethasone의 작용을 억제해 주는 것으로(Blauer 등, 1991) 설명할 수 있다. 또한 DHEA가 glucocorticosteroid의 근육이화 작용을 감소시키는 것으로 보고한 Robinz와 Cutolo(1999)의 연구보고

와 DHEA가 glucocorticosteroid에 길항한다고 알려져 있는 선행 연구결과(Canning, Grotenhuis, Wit and Drexhage, 2000 ; Suitters 등, 1997 ; Li 등, 1996)로도 본 연구결과를 설명할 수 있다. Dexamethasone 투여로 인한 근위축에서 DNA 분절화가 현저히 증가하는 양상을 보여주는 반면, dexamethasone과 DHEA를 동시에 처치한 경우에는 DNA 분절화가 유의하게 감소되어 단백질 합성이 증진되었다는 연구결과(Araneo and Daynes, 1995)를 토대로 본 연구 결과는 dexamethasone 치료기간 중에 DHEA를 동시 투여함으로써 dexamethasone에 의한 부작용을 억제시킬 수 있다는 사실을 시사하고 있다.

본 연구에서 dexamethasone 치료기간 중 DHEA 투여가 쥐의 뒷다리근 질량에 미치는 영향을 규명하였으나, DHEA 투여시기를 dexamethasone 투여 전이나 투여 후로 설정하여 뒷다리근 위축에 미치는 영향에 관한 추후 연구를 실시함으로써 DHEA의 최적 투여시기를 결정할 필요가 있다고 생각한다.

VI. 결 론

Glucocorticoid 제제에 대한 길항 작용이 있는 것으로 알려진 DHEA를 dexamethasone 치료기간 중에 투여하여 쥐 뒷다리근의 질량 및 상대 근무

계에 미치는 영향을 규명하기 위해 출생시기가 비교적 같은 200~225g 정도의 Wistar rat 15마리를 대상으로 대조군, dexamethasone투여군, dexamethasone 및 DHEA 동시투여군으로 구분하였다. Dexamethasone투여군은 dexamethasone을 체중 kg당 5mg의 용량으로 1일 1회 7일간 피하 주사하였고, dexamethasone 및 DHEA 동시투여군은 7일간 dexamethasone을 투여하면서 동시에 DHEA를 체중 kg당 5mg의 용량으로 경구 투여하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

Dexamethasone 투여로 대조군에 비하여 체중과 족척근, 비복근의 무게가 유의하게 감소하였으며, Dexamethasone 및 DHEA를 동시에 투여한 결과, dexamethasone군에 비해 체중은 유의한 차이가 없었으나 족척근 무게가 유의하게 증가하였다.

Dexamethasone 및 DHEA 동시투여군은 대조군에 비해 체중이 유의하게 저하되었고 족척근 상대 근무게와 비복근 상대 근무게는 유의하게 증가하였다.

이상의 결과를 토대로 dexamethasone 치료기간 중 DHEA를 동시에 투여하면 dexamethasone 투여에 의해 유발된 뒷다리근 위축을 줄일 수 있으며, 특히 dexamethasone의 영향에 민감한 Type II 근육인 족척근의 질량 증가에 효과적이라는 것을 확인하였다.

참고문헌

- 정윤석(1997). DHEA의 최신지견. 대한내분비학회지, 12(1), 1-7.
- 최명애, 최정안, 신기수(1997). Dexamethasone 투여기간 중의 규칙적인 운동이 어린 쥐의 체중, 뒷다리근 및 부신무게에 미치는 영향. 대한간호학회지, 27(3), 510-519.
- Araneo, B. & Daynes, R.(1995). DHEA functions as more than an antiglucocorticoid in preserving immunocompetence after thermal injury. Endocrinology, 136, 393-401.
- Andrews, G. K.(1985). Glucocorticoid receptors in murine visceral yolk sac and liver during development. Journal of Steroid Biochemistry, 23, 437-443.
- Barrett, C. E., Kritiz, S. D., & Edelersterin, S. L.(1993). A prospective study of DHEA sulfate and bone mineral density in older men and women. American Epidemiology, 137, 201-6.

- Bellino, F. L., Daynes, R. A., Hornby, P. J., Lauvrin, D. H. & Nestler, J. E.(1995). DHEA and aging. NY Academic Science Annual.
- Blauer, K. L., Poth, M., Rogers, W. M., & Bernton, E. W.(1991). DHEA antagonizes the suppressive effects of dexamethasone on lymphocyte proliferation. Endocrinology, 129, 3174-3179.
- Boissonneault, G., Gagnon, J., Ho-Kim, M. A., & Tremblay, R. R.(1987). Lack of effect of anabolic steroids on specific mRNA's of skeletal muscle undergoing compensatory hypertrophy, Molecular Cell Endocrinology, 51, 19-24.
- Canning, M. D., Groenhuis, K., Wit, H. J. & Drehage, H. A.(2000). Opposing effects of DHEA and examethasone on the generation of monocyte-derived dendritic cells. European Journal of Endocrinology, 143, 687-95.
- Carrieri, V. K., Lindsey, A. M. & West, C. M.(1986). Pathophysiological Phenomena in Nursing: Human Responses to Illness(2nd ed.). W. B. Saunders. Co.
- Casson, P. R., Faquin, L. C., Stentz, F. B., Straughn, A. B., Anderson, R. N. & Herrod, H.G.(1995). Replacement of DHEA enhances T-lymphocyte insulin binding in postmenopausal women. Fertilization & Sterilization, 63, 1027-1031
- Chromiak, J. A., & Vandeburgh, H. H.(1992). Glucocorticoid induced skeletal muscle atrophy in vitro is attenuated by mechanical stimulation. American Journal of Physiology, 263, 1471-1477.
- Czerwinski, S. M., Kurowski, T. G., O'Neill, T. M., & Hickson, R. C.(1987). Initiating regular exercise protects against muscle atrophy from glucocorticoids. Journal of Applied Physiology, 63(4), 1504-1510.
- Decramer, M., Lacquet, L. M., Fagard, R. & Rogiers, P.(1994). Corticosteroids contribute to muscle weakness in chronic airflow obstruction. American Journal of Respiratory Critical Care Medicine, 150, 11-16.
- Falduto, M. T., Young, A. P. & Hickson, R. C.(1992). Exercise inhibits glucocorticoid-induced glutamine synthetase expression in red skeletal muscles. American Journal of Physiology, 262(Cell Physiol. 31), C214-C220.
- Gardiner, P. F., Hilb, B., Simpson, D. R., Roy, R. R., & Edgerton, V. R.(1980). Effect of mild weight lifting program on the progress of glucocorticoid induced atrophy in rat hindlimb muscle. Pflugers Archievs, 385, 147-153.
- Goldberg, A. L. & Goodman, H. M.(1969). Relationship between cortisone and muscle work in determining muscle size. Journal of Physiology Lond, 200, 667-675.
- Goncharov, N. P. & Butnev, Y. U.(1995) Influence of small doses of DHEA on the inception of the hormonal function of testes of sexually immature monkeys. Neuroscience, 25, 340.
- Ham, J., Thompson, M., Needham, P. M., & Parker, M.(1988). Characterization of response elements for androgens, glucocorticoids and progestins in mouse mammary tumor virus. Nucleic Acids Research, 16, 5263-5276.
- Hickson, R. C., Kurowski, T. T., Andrews, G. H., Capaccio, J. A., & Chatterton, R. T.(1984). Androgen cytosol binding in exercise-induced sparing of muscle atrophy. American Journal of Physiology, 247, E597-E603.

- Hickson, R. C., Kurowski, T. T., Andrews, G. H., Capaccio, J. A., & Chatterton, R. T.(1986). Glucocorticoid cytosol binding in exercise-induced sparing of muscle atrophy. J. Appl. Physiol., 60, 1413-1419.
- Kempeneers, L. G., Myburgh, T. D., Winggins, T., Adams, B. & Noakes, T. D.(1990). Skeletal muscle factors limiting exercise tolerance of renal transplant recipients: effects of a graded exercise training program. American Journal of Kidney Disease, 14, 57-65.
- Khalid, B. A. K., Burke, C. W., Hueley, D. M., Funder, J. W., & Stockight, J. R.(1982). Steroid replacement in Addison's disease and in subjects adrenalectomized for Cushing's Disease: comparison of various glucocorticoids. Journal of Clinical Endocrinology Metabolism, 55, 551-559.
- Khan, M. A.(1993). Corticosteroid therapy in Duchenne muscular dystrophy. Journal of the Neurological Sciences, 120, 8-14.
- Kurowski, T. T., Zak, R. & Hickson R. C.(1987). Development of glucocorticoid-induced growth and atrophy in heart and skeletal muscle. J. Cell Biol.(Abstrct). 105:11A.
- Li, M., Wen, C., Martin, A. & Whitworth, T. A.(1996). DHEA does not prevent ACTH-induced hypertension in conscious rat. Clinical & Experimental Pharmacology & Physiology, 23(5), 435-437.
- Longcope, C.(1995). The metabolism of DHEA. In DHEA & Aging. Ann NY Acad. Sci., 774, 143-148.
- Mandel, S.(1982). Steroid myopathy: insidious cause of muscle weakness. Postgraduate Medicine, 72(5), 207-215.
- Max, S. R., Mill, J., Mearow, K., Konagaya, M., Konagaya, Y., Thomas, J. W., Banner, C., & Vtkovic', L.(1988). Dexamethasone regulates synthetase expression in rat skeletal muscle, Am J. Physiol., 225(Endocrinol. Metab. 18), E397-E403.
- Nafziger, A. N., Herrington, D. M. & Bush, T. L.(1991). DHEA and DHEA sulfate. Epidemiol Rev., 13, 267-293.
- Orentreich, N., Brind, J. L., Vogelman, J. H., Andres, R. & Baldwin, H.(1992). Long-term longitudinal measurements of plasma DHEA sulfate in normal men. J. Clin Endocrinol Metab., 75, 1002-1004.
- Perez, T., Becquart, L., Stach, B., Wallaert, B. & Tonnel, A.(1996). Inspiratory muscle strength and endurance in steroid-dependent asthma. American Journal of Respiratory Critical Care Medicine, 153, 610-615.
- Rennie, M. J., MacLennan, P. A., Hundal, H. S., Weryk, B., Smith, K., Taylor, P. M., Egan, C. & Watt. P. W.(1989). Skeletal muscle glutamine transport, intramuscular glutamine concentration and muscle-protein turnover. Metabolism, 38, 47-51.
- Robinson, B. & Cutolo, M.(1999). Should dehydroepiandrosterone replacement therapy be with glucocorticoids? Rheumatology, 38(6), 488-495.
- Seene, T., & Viru, A.(1982). The catabolic effect of glucocorticoids different types of skeletal muscle fibers and dependence upon muscle activity and interaction with anabolic steroids. J. Stero.

Biochem, 16, 349-352.

Shapiro, R. & Simmons, R. L.(1992). Renal transplantation. New York: Gower.

Suitters, A. J., Shaw, S., Wales, M. R., Porter, J. R., Leonard, J., Woodger, R., Brand, H., Bodmer, M. & Foulkes, R.(1997). Immune enhancing effects of DHEA & DHEAS and the role of steroid sulfate. Immunology, 91(2), 314-321.

Swenson, C. D., Cottesman, S. R., Belsito, D. V., Samanich, K. M., Edington, J. & Thorbecke, G. J.(1995). Relationship between humoral immunoagencing properties of DHEAS and Ig D-receptor expression in young & aged mice. Ann NY Acad. Sci., 774, 294-258.

Tagliafro, A. R., Davis, J. R., Truchon, S. & Hamont, N.(1986). Effect of DHEA on metabolism, body weight and comparison of male and female rat. Journal of Nutrition, 116, 1977-1983.

Tsuji, K., Furutama, D. & Ohsawa, N.(1999). Specific binding and effects of DHEA-S on skeletal muscle cells. Life Sciences, 65(1), 17-26.

Zumoff, B., Levin, J., Rosenfeld, R. S., Markham, M., Strain, G. W. & Fukushima, D. K.(1981). Abnormal 24hours plasm concentration of DHEA and DHEA sulfate in women with primary operable breast cancer. Res., 41, 3360.