

시스플라틴에 의해 유발된 식욕부진이 쥐의 뒷다리근에 미치는 영향; 저용량 연속투여요법과 고용량 투여요법 간의 비교

김진일¹ · 최명애²

¹기독교간호대학교 간호과 전임강사, ²서울대학교 간호대학 교수

A Comparison between Effects of Anorexia Induced by Consecutive Low-Dose Cisplatin and High-Dose Cisplatin on Hindlimb Muscles of Rats

Jin Il Kim¹, Myoung-Ae Choe²

¹Full-time Lecturer, Department of Nursing, Christian College of Nursing, Gwangju; ²Professor, College of Nursing, Seoul National University, Seoul, Korea

Purpose: The purpose of this study was to compare the effects of anorexia induced by consecutive low-dose and high-dose of cisplatin (CDDP) on the hindlimb muscles of rats. **Methods:** Male *Sprague-Dawley* rats were assigned to three groups: Control group (C) received a saline (the same dose and duration as the low CDDP group), the high-dose cisplatin (High CDDP) group received a single 5 mg/kg dose of cisplatin, the consecutive low-dose cisplatin (Low CDDP) group had 1 mg/kg of cisplatin administered for five consecutive days. On the 8th day the soleus and gastrocnemius muscles were dissected. Body weight, food intake, activity, muscle weight, Type I, II fiber cross-sectional area (CSA) of the dissected muscles were measured. **Results:** Body weight, food intake, muscle weight and Type I, II fiber CSA of the High CDDP and Low CDDP groups were significantly less than the C group. The High CDDP group showed significant decreases, compared to the Low CDDP group, in body weight, food intake, activity score, muscle weight and Type I, II fiber CSA. **Conclusion:** Hindlimb muscle atrophy occurs due to anorexia induced by both consecutive low-dose and high-dose cisplatin. The muscle atrophy induced by consecutive low-dose cisplatin is less apparent than high-dose cisplatin.

Key Words: Chemotherapy; Cisplatin; Muscular atrophy; Rat

국문주요어: 항암제, 시스플라틴, 근위축, 쥐

서 론

1. 연구의 필요성

시스플라틴(*cis-Diammineplatinum(II) dichloride*, CDDP)은 백금 화합물로 탁월한 항암효과를 가지고 있어 고형암의 치료에 가장 많이 사용되는 항암제 중 하나이다(Decatris, Sundar, & O'Byrne, 2004). 특히 두경부, 폐, 고환, 난소, 유방 및 폐 등의 고형암 치료에 중요한 역할을 차지하고 있다(Hanigan, & Devarajan, 2003). 그러나 이

러한 중요성에 반해 시스플라틴이 가지고 있는 부작용으로 인해 치료효과가 제한적인 것으로 알려져 있다(Decatris et al., 2004).

일반적으로 임상에서 이용되는 항암치료는 고용량 항암제를 투여 후 긴 휴약기간(washout period)을 가지는 방법의 고용량 항암제 투여요법으로 암세포를 직접 죽이거나, 증식을 막는 효과를 갖지만 대상자는 심한 부작용을 경험하는 것으로 보고되고 있다(Bocci, Francia, Man, Lawler, & Kerbel, 2003; Park et al., 2010). 특히 시스플라틴을 고용량으로 투여받은 대상자는 신독성, 이독성, 신경독성, 간독성 등의 부작용을 경험하게 된다(Authier, Gillet, Fialip, Eschaliere, & Coudore, 2003; Hanigan & Devarajan, 2003; Glendenning et al., 2010). 또한 위 정체, 위 팽창, 설사, 위장관 운동장애 등의 부작용을 경험할 뿐 아니라 다른 항암제를 투여받은 대상자에 비해 더욱 심한 오

Corresponding author:

Jin Il Kim, Full-time Lecturer, Department of Nursing, Christian College of Nursing, 67 Yangrim-dong, Nam-gu, Gwangju 503-711, Korea
Tel: +82-62-676-8158 Fax: +82-62-675-5806 E-mail: neoreva@hanmail.net

투고일: 2012년 3월 12일 심사완료일: 2012년 3월 12일 게재확정일: 2012년 4월 13일

심구토를 경험하고 있다(Cabezoz, Vera, Martin-Fontelles, Fernandez-Pujol, & Abalo, 2010; Jordan, Kasper, & Schmoll, 2005).

오심구토는 항암제의 주요 부작용 중 하나로, 대상자의 삶의 질에 부정적인 영향을 주게 되며, 선행연구에 의하면 항암치료를 받는 대상자 중 64.4%가 오심구토를 경험하는 것으로 보고되고 있다(Ihbe-Heffinger et al., 2004). 항암제 투여로 유발되는 오심구토는 항암치료에 대한 대상자의 순응도를 감소시키게 되며, 식욕부진을 유발하여 식이섭취 저하와 같은 영양 상태뿐만 아니라 식이섭취 저하로 인한 신체 에너지 저하로 신체활동에도 영향을 미치는 것으로 알려져 있다(Jordan et al., 2005; Midtgaard et al., 2009). 식욕부진은 음식을 섭취하려는 욕구의 감소를 말하며, 식욕부진이 유발되게 되면 식이섭취 저하가 일어나게 되며 이로 인해 체중이 감소된다. 쥐에서 시스플라틴을 투여한 지 48시간 후에 식이섭취량이 가장 많이 감소하고, 2-3일에 걸쳐 섭취량이 회복되는 것으로 알려져 있다(Yakabi et al., 2010; Yang, 2012).

식이섭취량이 저하되거나 활동이 저하된 경우 골격근의 단백질 분해 증가와 단백질 합성 감소로 인해 근위축이 발생하게 된다. 쥐에서 식이섭취가 저하된 경우 7일 후 뒷다리근의 근위축이 유발되고(Kim, 2005), 14일간의 활동저하 시 쥐의 뒷다리근에 근위축이 발생하는 것으로 보고되고 있다(Kim & Choe, 2009). 근위축은 근육의 질량, 횡단면적이 감소하는 것(An & Choe., 2002)으로, Yang (2012)은 쥐에 시스플라틴을 투여하여 가자미근(soleus) 및 족척근(plantar)의 근질량 및 근섬유 횡단면적(cross-sectional area)이 감소하였음을 제시하였고, Damrauer 등(2008)은 마우스에 시스플라틴을 투여한 결과 비복근(gastrocnemius)의 근질량 및 근섬유 직경의 감소가 일어난다고 보고하였다.

한편, 이러한 항암치료의 부작용을 줄이고, 치료효과를 높이기 위한 방안으로 기존의 고용량 항암제 투여요법과 달리 저용량의 항암제를 연속적으로 빈번하게 투여하는 항암요법이 개발되어 임상에서 이용되고 있다(Kerbel & Kamen, 2004). 여러 연구들을 통해 저용량 시스플라틴 연속 투여요법의 우수한 항암효과와 더불어 부작용 감소에 대한 연구결과(Araki, Fukushima, Kamiyama, & Shirasaka, 2000; Browder et al., 2001; Shen et al., 2010)가 보고되고 있으나, 저용량 항암제 연속 투여요법을 받는 대상자는 고용량 항암제 투여요법을 받는 대상자에 비해 정도는 심하지 않지만 여전히 오심구토, 식욕부진 및 설사와 같은 부작용으로 인한 체중감소를 경험하는 것으로 제시된 바 있다(Ohno et al., 2006).

이와 같은 선행연구결과를 토대로 저용량 시스플라틴 연속 투여요법을 받는 대상자는 식욕부진이 유발되어 식이섭취가 저하되고, 이로 인해 근위축이 발생할 수 있으리라 생각되나 고용량 시스플라

틴 투여요법에 비해서는 그 정도가 심하지 않을 것으로 가정된다. 근위축을 적절하게 예방하고 효과적으로 대응하지 않을 경우 질병의 예후, 삶의 질에 부정적 영향을 끼치고, 재원기간이 길어지는 등 여러 가지 문제를 초래할 수 있다고 하여 적절한 근위축에 대한 관리가 중요함을 시사하고 있다(Castaneda, 2002).

그 동안 이루어진 저용량 시스플라틴 연속 투여요법과 관련된 연구를 살펴보면 주로 고용량 투여요법과 항암효과를 비교한 연구였다(Araki et al., 2000; Shen et al., 2010). 물론 저용량 항암제 연속 투여요법과 고용량 항암제 투여요법과 부작용을 비교한 연구(Ohno et al., 2006)도 있었으나 식욕부진, 설사, 체중감소, 백혈구 감소증에 대한 연구였고, 저용량 시스플라틴 연속 투여요법으로 유발된 식욕부진으로 인한 근위축을 관찰한 국내·외 연구는 거의 없는 실정이다.

이에 저용량 시스플라틴 연속 투여요법 모델을 이용하여 저용량 시스플라틴 연속 투여요법으로 유발된 식욕부진이 쥐의 뒷다리근 중 기능과 근섬유 구성이 서로 다른 가자미근(soleus)과 비복근(gastrocnemius) (Gelfi et al., 2006)에 미치는 영향을 규명하고, 고용량 항암제 투여요법으로 인한 영향과 비교함으로써 저용량 시스플라틴 연속 투여요법을 받는 대상자들의 항암요법으로 유발된 식욕부진이 하지근에 미치는 영향을 파악하고자 본 연구를 시행하였다.

2. 연구 목적

본 연구의 목적은 저용량 시스플라틴 연속 투여요법으로 식욕부진이 유발되는지를 확인하고 이로 인한 뒷다리근에 미치는 영향을 규명하며, 고용량 시스플라틴 투여요법으로 인한 영향과 비교하는 것으로 그 구체적인 목적은 다음과 같다.

- 1) 고용량 시스플라틴 투여요법 7일 후 식욕부진과 근위축이 유발되는지를 확인한다.
- 2) 저용량 시스플라틴 연속 투여요법 7일 후 식욕부진과 근위축이 유발되는지를 규명한다.
- 3) 저용량 시스플라틴 연속 투여요법과 고용량 시스플라틴 투여요법 7일 후 유발되는 식욕부진 및 근위축의 정도에 차이가 있는가를 규명한다.

연구 방법

1. 연구 설계

본 연구는 저용량 시스플라틴 연속 투여요법 7일 후 유발되는 식욕부진이 쥐의 뒷다리근에 미치는 영향을 규명하기 위한 무작위 대조군 사후 실험설계이다. 실험동물을 무작위로 세 군에 배정하였다. 대조군(Control, C)은 생리식염수만 투여받는 군이고, 고용량 시

시스플라틴 투여군(single high-dose of CDDP, High CDDP)은 고용량의 시스플라틴을 일회 투여받는 군이며, 저용량 시스플라틴 연속 투여군(consecutive low-dose of CDDP, Low CDDP)은 저용량의 시스플라틴을 5일간 연속하여 투여받는 군이다.

실험기간을 정함에 있어 시스플라틴은 대표적인 신경병증성 통증을 유발하는 항암제이고, 쥐에 시스플라틴을 투여한 경우 2주 후부터 신경병증성 통증이 유발되는 것으로 알려져 있으므로(Authier et al., 2003; Yang, 2012), 신경병증성 통증으로 인한 제3변수의 개입을 통제하기 위하여 실험기간을 신경병증성 통증이 유발되지 않으며, 식이섭취 저하로 인한 근위축이 유발되는 것으로 알려진 선행 연구(Kim, 2005)의 실험기간인 7일간으로 정하였다.

실험시작 시 C군, High CDDP군 및 Low CDDP군에 생리식염수 또는 시스플라틴 투여를 시행하였다. 세 군 모두 실험시작일로부터 7일 경과 후 8일째에 뒷다리근의 근육을 절제하였다.

2. 연구 대상

본 연구는 S대학교 실험동물 자원관리원의 동물실험윤리위원회의 승인(승인번호: SNU-111230-3)을 받은 후 규정에 따라 2012년 1월 22일부터 29일까지 수행되었다. 본 연구에서 체중 235-239 g의 male Sprague-Dawley 쥐 36마리를 무작위로 C군, High CDDP군 및 Low CDDP군에 12마리씩 배정하여 실험을 시작하였으나 High CDDP군 중 정확한 용량의 항암제가 투여되지 않은 1마리가 제외되어 총 35마리(C군 12마리, High CDDP군 11마리, Low CDDP 12마리)를 실험대상으로 하였다. 실험대상 동물의 수는 Mead (1988)의 Mead's resource equation을 이용하여 오차 자유도(error degrees of freedom) 20, 실험간 자유도(treatment degrees of freedom) 2, 블록 자유도(block degrees of freedom) 0을 유지하는 데 필요한 동물의 수는 군당 8마리 이나 시스플라틴 투여 후 유발된 근위축을 연구한 선행연구(Yang, 2012)에서 이용된 동물의 수와 탈락률을 고려하여 군당 12마리로 결정하였다.

실험대상 쥐들은 온도 $22 \pm 2^\circ\text{C}$ 와 습도 50%, circadian rhythm을 위해 12시간은 밝게, 12시간은 어둡게 하는 동일한 환경(S대학교 의과대학 실험동물실)에 수용하였고, 모든 연구대상 쥐들에게 고형 사료(Cargill Agri Purina Inc., Seongnam, Korea)와 물은 마음대로 먹을 수 있게 하였다.

3. 실험 방법

1) 시스플라틴 투여

저용량 시스플라틴 연속 투여요법 및 고용량 시스플라틴 투여요법 모델(Araki et al., 2000)을 이용하여 High CDDP군 및 Low CDDP

군에 시스플라틴(*cis*-Diammineplatinum(II) dichloride, Sigma, St. Louis, USA)을 투여하였다. 시스플라틴을 생리식염수에 0.15 mg/mL로 희석시켜 High CDDP군은 실험시작일에 5 mg/kg의 용량을 1회 복강 내 주사하였고, Low CDDP군은 실험 시작일부터 5일 동안 1 mg/kg/day의 용량을 복강 내 주사하였다. 매 투여 시마다 신장손상을 예방하기 위해 투여 전 생리식염수 2 mL를 피하주사 하였다(Authier et al., 2003). C군은 실험 시작일부터 5일 동안 생리식염수 2 mL를 피하주사 후 Low CDDP군과 동일한 용량의 생리식염수를 복강 내 주사하였다.

2) 체중 및 사료섭취량 측정

Yakabi 등(2010)의 연구에서 식욕부진을 체중과 사료섭취량으로 측정하였으므로 본 연구에서도 이를 토대로 식욕부진을 체중과 사료섭취량으로 측정하였다. 측정자 간의 측정오차를 최소화하기 위하여 1인의 동일한 측정자가 매일 동일한 시간에 electrobalance (HF-2000, A&D, Tokyo, Japan)를 이용하여 체중을 측정하였으며, 사료섭취량은 매일 24시간 전에 제공한 사료의 무게에서 남은 사료의 무게를 빼서 산출하였다.

3) 활동 측정

사육상자 속의 쥐가 보여주는 활동을 활동성(activity), 몸치장활동(grooming), 비활동성(inactivity)으로 분류하여 1인의 동일한 측정자가 8일간 매일 오전 10시에 측정하였다. 활동성은 왕성하게 움직임, 지속적인 이동행동, 앞발을 들고 일어서는 행동을 주로 할 때이고, 몸치장활동은 털 핥기, 세수하기, 긁적거리기 행동을 할 때이며 비활동성은 한곳에 가만히 앉아 있기, 잠자는 듯한 모습을 주로 보일 때로 판정하였다. 각각의 쥐가 15초 동안 보이는 행동을 5분간 20회 관찰하여 이상의 세 가지 행동기준 중 하나로 표시하여, 측정된 활동을 활동성 3점, 몸치장활동 2점 및 비활동성 1점으로 부여하여 각 동물의 활동점수 평균을 산출하였다(Choe, Kim, An, Lee, & Choi, 2008).

4) 회피역치 측정

시스플라틴 투여 2주 후 발생하는 것으로 알려진 신경병증성 통증이 식욕부진으로 인한 뒷다리근에 미치는 영향에 제3변수로 작용하는지를 확인하기 위해 발 회피 역치(paw withdrawal threshold) 검사를 시행하였다. 쥐를 금속철망(망 간격, 0.5×0.5 cm) 위에 놓은 후 투명한 아크릴 상자($8 \times 8 \times 24$ cm)로 덮어 움직임을 최소화하였다. 환경 변화에 따른 스트레스를 감소시키기 위해 15분 동안 적응시킨 후 압력 범주 0.356-18 g의 von Frey filament (Semmes-Weinstein

monofilaments, Stoelting, Wood Dale, IL, USA)를 이용하여 철망 사이로 발바닥에 자극을 가해 발의 회피반응이 나타나는 무게를 1인의 동일한 측정자가 실험 시작일인 1일과 근육절제 직전인 8일째에 측정하였다. 회피반응을 일으키는 최저 강도를 기록하여 회피 역치를 산출하였다(Choe et al., 2008).

5) 근육절제 및 근육무게 측정

실험시작일로부터 7일 경과 후 8일째에 pentobarbital sodium (50 mg/kg)을 복강 내 주사로 투여하여 마취하였다. 좌측 뒷다리에 서 가자미근 및 비복근을 절제하여 생리식염수로 세척하였고, 지방 조직과 결합조직은 신중히 잘라내어 microbalance (FX-300, A&D, Tokyo, Japan)를 이용하여 무게를 1인의 동일한 측정자가 측정하였다.

6) Type I, II 근섬유의 횡단면적 측정

근섬유 형태를 Type I과 Type II로 구분하기 위해 myosin-ATPase (adenosinetriphosphatase) 조직화학법을 실시하였다. 염색된 근육표본을 광학현미경(CX-31, Olympus, Tokyo, Japan)으로 보아 어둡게 보이는 근섬유는 Type I, 밝게 보이는 근섬유는 Type II로 분류하고, 각 근섬유의 횡단면적(cross-sectional area)은 100배의 배율하에 일정면적 내에서 Type I, II 근섬유의 유형별 횡단면적을 1인의 동일한 측정자가 산출하였다(Choe et al., 2008).

4. 자료 분석 방법

수집된 자료는 PASW Statistics 18 프로그램을 이용하여 분석하였다. 각 군의 체중, 사료섭취량, 근육무게, Type I, II 근섬유 횡단면적, 활동 측정 및 회피반응역치는 평균과 표준편차(mean ± SD)로 나

타내었고, 세 군 간의 차이는 일원분산분석(One-Way ANOVA)으로 분석하였으며 사후검정은 Scheffé's test를 이용하였다. 각 통계량의 유의 수준은 $p < .05$ 에서 채택하였다.

연구 결과

1. 체중

세 군의 실험시작 시 체중은 차이가 없었다($F = .18, p = .839$)(Table 1). 실험기간 중의 체중변화는 Figure 1에 제시된 바와 같이 시스플라틴 투여를 시작한 지 1일 이후부터 세 군 간에 유의한 차이를 보였다.

8일째 근육절제 직전의 체중은 세 군 간에 유의한 차이가 있었으며($F = 105.51, p < .001$), Low CDDP군의 체중은 C군의 체중에 비해 유의하게 작았고($p < .001$), High CDDP군도 C군에 비해서도 유의하게 작았다($p < .001$). Low CDDP군의 체중은 High CDDP군에 비해 유의하게 큰 것으로 나타났다($p < .001$)(Table 1).

Table 1. Body Weight and Total Diet Intake of Control, High CDDP and Low CDDP Rats

Group	Body weight (g) at day 1	Body weight (g) at day 8	Total diet intake (g)
	(Mean ± SD)	(Mean ± SD)	(Mean ± SD)
C ^a (n = 12)	237.60 ± 6.60	271.51 ± 9.69	134.31 ± 10.40
High CDDP ^b (n = 11)	237.05 ± 5.90	210.50 ± 8.30	58.16 ± 15.48
Low CDDP ^c (n = 12)	238.56 ± 5.95	240.34 ± 11.77	87.40 ± 12.13
F (p)	0.18 (= .839)	105.51 (< .001*)	104.98 (< .001*)
Post hoc		b < c < a	b < c < a

*Significant difference among three groups ($p < .05$).

C = control; High CDDP = high-dose of CDDP; Low CDDP = consecutive low-dose of CDDP.

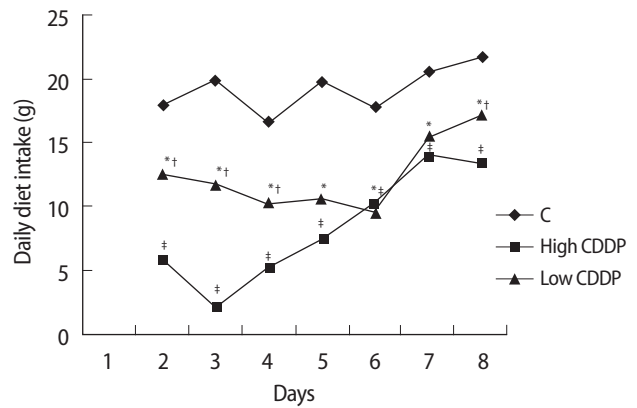
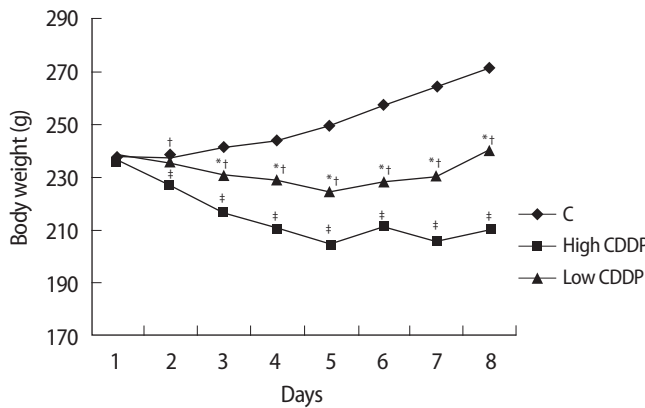


Figure 1. Changes in Body Weight and Daily Diet Intake of three Groups.

*Significant difference between Low CDDP & C ($p < .05$); †Significant difference between High CDDP & C ($p < .05$); ‡Significant difference between Low CDDP & High CDDP ($p < .05$).

C = control; High CDDP = high-dose of CDDP; Low CDDP = consecutive low-dose of CDDP.

2. 사료섭취량

실험기간 중의 사료섭취량 변화는 Figure 1에 제시된 바와 같이 시스플라틴 투여를 시작한 지 1일 이후부터 세 군 간에 유의한 차이를 보였다. Low CDDP군과 High CDDP군 모두 시스플라틴 투여 1일 후부터 사료섭취량은 감소하였다가 투여 중단 1일 후부터 회복되는 양상을 제시하고 있다.

세 군의 실험기간 중의 총 사료섭취량은 Table 1에서 나타난 바와 같이 유의한 차이가 있었다(F=104.98, $p < .001$). Low CDDP군의 총 사료섭취량은 C군에 비해 유의하게 작았으며($p < .001$), High CDDP군도 C군에 비해서도 유의하게 작았다($p < .001$). Low CDDP군의 총 사료섭취량은 High CDDP군에 비해 유의하게 큰 것으로 나타났다($p < .001$).

2. 활동 측정

세 군의 실험시작 시 활동 평균점수는 차이가 없었다(F=1.49, $p = .240$) (Table 2). 실험기간 중의 활동 평균점수는 세 군 간에 유의한 차이가 있었다(F=19.38, $p < .001$). Low CDDP군은 C군의 활동 평균점수에 비해 유의하게 작았으며($p = .043$), High CDDP군도 C군에 비해서도 유의하게 작았다($p < .001$). Low CDDP군의 활동 평균점수는 High CDDP군에 비해 유의하게 큰 것으로 나타났다($p = .004$) (Table 2).

3. 회피역치 측정

실험시작 시 회피역치는 세 군 간에 차이가 없었으며, 근육절제 직전의 회피역치 또한 세 군 간에 차이가 없었다(F=0.96, $p = .395$) (Table 2).

4. 근육무게

세 군 간의 뒷다리근의 무게를 비교한 결과, Table 3에 제시된 바와 같이 가자미근의 무게는 세 군 간에 유의한 차이가 있었으며(F=51.65, $p < .001$), 비복근의 무게도 세 군 간에 유의한 차이가 있는 것

으로 나타났다(F=41.27, $p < .001$).

Low CDDP군의 가자미근의 무게는 99.67 mg으로 C군의 120.50 mg에 비해 유의하게 작았으며($p < .001$), High CDDP군의 가자미근의 무게도 91.91 mg으로 C군에 비해 유의하게 작았다($p < .001$). Low CDDP군의 가자미근 무게는 High CDDP군에 비해 유의하게 큰 것으로 나타났다($p = .042$).

비복근의 경우 Low CDDP군은 1,351.17 mg으로 C군의 1,568.25 mg에 비해 유의하게 작았으며($p < .001$), High CDDP군은 1,162.09 mg으로 C군에 비해 유의하게 작은 것으로 나타났다($p < .001$). Low CDDP군의 비복근 무게는 High CDDP군에 비해 유의하게 큰 것으로 나타났다($p = .001$).

5. 뒷다리근의 Type I, II 근섬유 횡단면적

세 군의 뒷다리근 Type I, II 근섬유 횡단면적(cross-sectional area)을 비교한 결과는 Table 4에 제시된 바와 같다.

가자미근의 Type I 근섬유 횡단면적은 세 군 간에 유의한 차이가 있었으며(F=24.09, $p < .001$), 두 군 간의 가자미근의 Type I 근섬유 횡단면적을 비교한 결과, Low CDDP군은 C군에 비해 15% 유의하게 작았으며($p = .001$), High CDDP군은 C군에 비해 25% 유의하게 작았다($p < .001$). Low CDDP군은 High CDDP군에 비해 유의하게 큰 것으로 나타났다($p = .030$).

Table 3. Weight of Hindlimb Muscles in Control, High CDDP and Low CDDP Rats

Group	Soleus (mg)	Gastrocnemius (mg)
	Mean ± SD	Mean ± SD
C ^a (n=12)	120.50 ± 9.34	1,568.25 ± 133.22
High CDDP ^b (n=11)	91.91 ± 5.11	1,162.09 ± 78.98
Low CDDP ^c (n=12)	99.67 ± 5.71	1,351.17 ± 100.48
F (p)	51.65 (< .001*)	41.27 (< .001*)
Post hoc	b < c < a	b < c < a

*Significant difference among three groups ($p < .05$).

C = control; High CDDP = high-dose of CDDP; Low CDDP = consecutive low-dose of CDDP.

Table 2. Mean Activity Score and Withdrawal Threshold of Control, High CDDP and Low CDDP Rats

Group	Activity score at Day 1	Mean daily activity score	Withdrawal threshold (g) at Day 1	Withdrawal threshold (g) at Day 8
	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD
C ^a (n=12)	1.88 ± 0.36	1.84 ± 0.27	18.00 ± 0.00	1.008 ± 0.00
High CDDP ^b (n=11)	1.84 ± 0.46	2.50 ± 0.26	18.00 ± 0.00	18.00 ± 0.00
Low CDDP ^c (n=12)	1.64 ± 0.21	2.12 ± 0.22	18.00 ± 0.00	17.67 ± 1.14
F (p)	1.49 (.240)	19.38 (< .001*)	-	0.96 (.395)
Post hoc		b < c < a		

*Significant difference among three groups ($p < .05$).

C = control; High CDDP = high-dose of CDDP; Low CDDP = consecutive low-dose of CDDP.

Table 4. Cross-Sectional Area of Hindlimb Muscles in Control, High CDDP and Low CDDP Rats

Group	Soleus (μm^2) (Mean \pm SD)		Gastrocnemius (μm^2) (Mean \pm SD)	
	Type I	Type II	Type I	Type II
C ^a (n = 12)	5,222.50 \pm 578.38	4,693.17 \pm 743.48	3,776.50 \pm 273.28	3,671.50 \pm 1011.10
High CDDP ^b (n = 11)	3,906.91 \pm 252.11	3,135.91 \pm 213.07	2,816.36 \pm 422.53	1,982.91 \pm 451.89
Low CDDP ^c (n = 12)	4,443.33 \pm 466.96	3,660.92 \pm 261.74	3,311.50 \pm 400.40	2,763.83 \pm 511.04
F(p)	24.09 (<.001*)	31.99 (<.001*)	19.37 (<.001*)	16.28 (<.001*)
Post hoc	b < c < a	b < c < a	b < c < a	b < c < a

*Significant difference among three groups ($p < .05$).

C = control; High CDDP = high-dose of CDDP; Low CDDP = consecutive low-dose of CDDP.

가자미근의 Type II 근섬유 횡단면적은 세 군 간에 유의한 차이가 있었다($F = 31.99, p < .001$). 두 군 간의 가자미근의 Type II 근섬유 횡단면적을 비교한 결과, Low CDDP군은 C군에 비해 22% 유의하게 작았으며($p < .001$), High CDDP군은 C군에 비해 33% 유의하게 작았다($p < .001$). Low CDDP군은 High CDDP군에 비해 유의하게 큰 것으로 나타났다($p = .043$).

비복근의 Type I 근섬유 횡단면적은 세 군 간에 유의한 차이가 있었다($F = 19.37, p < .001$). 두 군 간의 비복근 Type I 근섬유 횡단면적을 비교한 결과, Low CDDP군은 C군에 비해 12% 유의하게 작았고($p = .016$), 또한 High CDDP군은 C군에 비해 25% 유의하게 작은 것으로 나타났다($p < .001$). Low CDDP군은 High CDDP군에 비해 유의하게 큰 것으로 나타났다($p = .011$).

비복근의 Type II 근섬유 횡단면적은 세 군 간에 유의한 차이가 있었다($F = 16.28, p < .001$). 두 군 간의 비복근 Type II 근섬유 횡단면적을 비교한 결과, Low CDDP군은 C군에 비해 25% 유의하게 작았으며($p = .014$), High CDDP군은 C군에 비해 46% 유의하게 작았다($p < .001$). Low CDDP군은 High CDDP군에 비해 유의하게 큰 것으로 나타났다($p = .043$).

논 의

고용량 시스플라틴 투여요법을 받는 대상자는 항암요법으로 인해 오심구토, 식욕부진 등과 같은 부작용을 경험하고 있고, 이로 인해 근위축이 발생할 수 있는 것으로 밝혀지고 있다. 최근 이러한 부작용을 경감시키기 위해 저용량 시스플라틴 연속 투여요법이 개발되어 적용되고 있다. 이에 본 연구는 고용량 시스플라틴 투여요법과 저용량 시스플라틴 연속 투여요법으로 식욕부진과 뒷다리근의 근위축이 유발되는지를 확인하고, 저용량 시스플라틴 연속 투여요법과 고용량 시스플라틴 투여요법 간에 식욕부진 및 근위축의 정도에 차이가 있는가를 비교하였다.

본 연구에서 Low CDDP군과 High CDDP군의 근육절제 직전의

총 사료섭취량 및 체중은 C군에 비해 유의하게 작은 것으로 나타났다. 또한 시스플라틴 투여 1일 후부터 사료섭취량과 체중이 감소하였고, 사료섭취량은 투여 중단 1일 후부터 회복되는 양상을 나타냈다. 이러한 결과는 시스플라틴 항암요법으로 인한 부작용으로 식욕부진이 유발되어 투여 1일 후 식이섭취량 및 체중이 감소되었고, 투여 후 2-3일에 걸쳐 회복되는 양상을 보인 선행연구결과와 일치하였다(Yakabi et al., 2010; Yang, 2012).

이와 같이 시스플라틴 항암요법으로 총 식이섭취량 및 체중이 감소한 것은 식욕부진이 유발되었음을 의미하고 있다. 식욕부진은 오심구토로 인해 유발되는데(Jordan et al., 2005), 시스플라틴 투여에 의한 위장관 점막 손상으로 장크롬친화세포(enterochromaffin cell)에서 세로토닌(5-hydroxytryptamine, 5-HT)이 분비되어 구심성 미주신경(vagal afferents)에 위치한 5-HT₃ 수용체가 활성화되었기 때문이라고 생각된다. 5-HT₃ 수용체가 활성화되면 미주신경에서 뇌간의 구토 중추로 신호를 보내 오심구토가 유발됨으로써 식욕부진이 일어난 것으로 이해될 수 있다(Eisenberg et al., 2003).

본 연구에서 Low CDDP군과 High CDDP군의 활동점수는 C군에 비해 유의하게 작은 것으로 나타났다. 이러한 결과는 사막쥐(gerbil)에게 2주간 식이섭취량을 60%로 제한한 결과 쳇바퀴 운동 횟수가 약 10배 감소한 선행연구결과(Karakaş, Serin, & Güzüz, 2006)와 일부 부합하는 것으로 항암요법으로 인한 식욕부진으로 활동이 저하되었음을 시사하고 있다. 이러한 결과는 감소된 식이섭취량에 적응하기 위해 혈중 렙틴(leptin) 농도를 낮춤으로써 식이섭취 효율(feed efficiency)을 높이고, 활동량이 감소된 것으로 설명될 수 있다(Choi et al., 2008; Karakaş et al., 2006).

Low CDDP군과 High CDDP군의 가자미근 및 비복근의 근육무게와 Type I, II 근섬유 횡단면적을 측정한 결과, C군에 비해 가자미근과 비복근의 근육무게와 Type I, II 근섬유 횡단면적이 모두 작은 것으로 나타나 뒷다리근에 근위축이 발생하였음을 제시하고 있으며, Type II 근섬유 횡단면적의 감소정도가 더 큰 것으로 나타났다.

이와 같은 결과는 7일간의 영양섭취 저하로 인해 가자미근과 비

복근의 근육무게와 Type I, II 근섬유 횡단면적이 감소하였고 주로 Type II 근섬유가 위축되었다는 선행연구결과(Choe et al., 2004; Kim, 2005)와 일치한다.

영양섭취가 저하되면 근육에서 단백질합성이 줄고 단백질분해가 증가되어 근위축이 유발되는데, 마우스에서 영양섭취를 저하시킨 결과 근육에서 ubiquitin을 합성하는 mRNA의 양과 ubiquitin 결합효소를 합성하는 mRNA가 증가하였고, 근원섬유(myofibril) 중 굵은 미세섬유(thick filament) 단백질 합성이 저하되었다는 연구결과(Jagoe, Lecker, Gomes, & Goldberg, 2002)를 토대로 본 연구에서 뒷다리근의 근위축이 발생된 것은 ubiquitin-proteasome 경로를 통한 단백질분해 증가와 더불어 근원섬유 단백질합성 저하에 의한 것으로 설명할 수 있다.

가자미근과 비복근의 Type I, II 근섬유 횡단면적이 모두 감소한 본 연구의 결과는 활동저하로 인한 Type II 근섬유 횡단면적의 감소를 보고한 선행연구결과(Kim & Choe, 2009)와 차이가 있다. Kim과 Choe (2009)의 연구에서는 활동저하에 의해 주로 Type II 근섬유 횡단면적이 영향을 받았지만 본 연구에서 뒷다리근은 식이섭취 감소와 활동저하 모두의 영향을 받았기 때문에 Type I, II 근섬유 횡단면적이 모두 유의하게 감소한 것으로 이해된다.

한편, 회피역치는 세 군 간에 차이가 없어 신경병증성 통증이 유발되지 않은 것으로 나타났으며 이러한 결과는 시스플라틴 투여 후 8일째에 회피역치반응이 나타나지 않은 선행연구결과와 일치하였다(Authier et al., 2003). 이는 본 연구에서 신경병증성 통증이 뒷다리근에 미치는 영향은 없었음을 시사한다.

이상의 연구결과는 Low CDDP군과 High CDDP군의 뒷다리근에 유발된 근위축이 식욕부진과 활동저하에 의한 것임을 제시한다.

Low CDDP군과 High CDDP군의 가자미근 및 비복근의 근육무게와 Type I, II 근섬유 횡단면적을 비교한 결과, Low CDDP군의 근위축 정도가 High CDDP군에 비해 작은 것으로 나타났다. 이는 Low CDDP군의 식이섭취량 감소와 활동저하 정도가 High CDDP군에 비해 작았기 때문에 설명될 수 있다. 시스플라틴은 용량 제한성 부작용을 가지고 있는 항암제이기 때문에(Decatris et al., 2004) 저용량의 항암제를 연속적으로 주입함으로써 용량 제한성 부작용이 유발되지 않은 것으로 생각되며, 마우스에 저용량 항암제 연속 투여요법을 시행한 결과 고용량 항암제 투여요법에 비해 체중감소가 적었다는 연구결과(Browder et al., 2000)와 고형암 환자에서 저용량 항암제 연속 투여요법을 시행한 후 미국 국립암연구소(National Cancer Institute)의 이상반응 범주 척도로 평가한 결과 모든 환자에서 심한 오심구토나 설사와 같은 부작용이 나타나지 않았다는 선행연구결과(Young et al., 2006)가 이를 뒷받침해 준다.

본 연구에서 고용량 시스플라틴 투여요법과 저용량 시스플라틴

연속 투여요법으로 식욕부진이 유발되어 근위축이 발생하였음을 확인하였다. 또한 저용량 시스플라틴 연속 투여요법으로 유발된 근위축의 정도가 고용량 시스플라틴 투여요법에 비해 작은 것을 제시하였다.

본 연구의 제한점은 실제 종양이 유발된 쥐가 아닌 정상 쥐를 대상으로 저용량 시스플라틴 연속 투여요법 및 고용량 시스플라틴 투여요법 모델을 이용하였기 때문에 종양으로 인한 대사변화나 사이토카인의 변화로 인한 영향을 측정하지 못하였던 점이라고 할 수 있다.

저용량 시스플라틴 연속 투여요법이 그동안 임상에서 이용되어 온 고용량 항암요법에 비해 항암효과가 우수하고, 독성이 적다는 연구결과들이 보고되고 있는 상황에서 저용량 시스플라틴 연속 투여요법은 고용량 항암요법에 비해 독성이 적지만, 식욕부진으로 뒷다리근에 근위축이 발생됨을 본 연구에서 규명하였다. 이러한 본 연구의 결과를 토대로 임상실무에서 간호사들은 저용량 시스플라틴 연속 투여요법을 받는 환자를 대상으로 식욕부진과 근위축 발생에 대해 지속적으로 관심을 가져야 하며, 주기적으로 이에 대한 사정을 해야 한다.

결론 및 제언

Low CDDP군과 High CDDP군 모두에서 체중, 총 식이섭취량, 가자미근과 비복근의 근육무게 및 Type I, II 근섬유 횡단면적이 C군에 비해 유의하게 작았으며, Low CDDP군의 체중, 총 식이섭취량, 뒷다리근의 근육무게 및 Type I, II 근섬유 횡단면적이 High CDDP군에 비해 큰 것으로 나타났다. 이는 저용량 시스플라틴 연속 투여요법 및 고용량 시스플라틴 투여요법으로 식욕부진이 유발되어 뒷다리근에 근위축이 발생되며, 그 정도는 저용량 시스플라틴 연속 투여요법이 고용량 시스플라틴 투여요법에 비해 작음을 제시한다.

이러한 결론을 토대로 다음과 같은 제언을 하고자 한다.

첫째, 저용량 시스플라틴 연속 투여요법을 받는 환자를 대상으로 식욕부진으로 인해 근위축이 유발되는지를 연구해야 한다.

둘째, 간호사는 저용량 시스플라틴 연속 투여요법을 받는 환자를 대상으로 근위축이 발생하는지를 주기적으로 사정해야 한다.

셋째, 저용량 시스플라틴 연속 투여요법으로 인한 환자의 근위축을 경감시키기 위한 방안을 개발해야 한다.

REFERENCES

- An, G. J., & Choe, M. A. (2002). Effect of DHEA on Type I and II muscles in a focal cerebral ischemia model rat. *Journal of Korean Biological Nursing Science*, 4(2), 19-40.

- Araki, H., Fukushima, M., Kamiyama, Y., & Shirasaka, T. (2000). Effect of consecutive lower-dose cisplatin in enhancement of 5-fluorouracil cytotoxicity in experimental tumor cells in vivo. *Cancer Letters*, *160*, 185-191.
- Authier, N., Gillet, J. P., Fialip, J., Eschalier, A., & Coudore, F. (2003). An animal model of nociceptive peripheral neuropathy following repeated cisplatin injections. *Experimental Neurology*, *182*(1), 12-20.
- Bocci, G., Francia, G., Man, S., Lawler, J., Kerbel, R. S. (2003). Thrombospondin 1, a mediator of the antiangiogenic effects of low-dose metronomic chemotherapy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *100*, 12917-12922.
- Browder, T., Butterfield, C. E., Kråling, B. M., Shi, B., Marshall, B., O'Reilly, M. S., et al. (2000). Antiangiogenic scheduling of chemotherapy improves efficacy against experimental drug-resistant cancer. *Cancer Research*, *60*, 1878-1886.
- Cabezas, P. A., Vera, G., Martin-Fontelles, M. I., Fernandez-Pujol, R., & Abalo, R. (2010). Cisplatin-induced gastrointestinal dysmotility is aggravated after chronic administration in the rat. Comparison with pica. *Neurogastroenterology and Motility*, *22*, 797-805.
- Castaneda, C. (2002). Muscle wasting and protein metabolism. *Journal of Animal Science*, *80*(Suppl 2), E98-105.
- 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., Kim, K. H., An, G. J., Lee, K. S., & Choi, J. (2008). Hindlimb muscle atrophy of rat induced by neuropathic pain. *Journal of Korean Biological Nursing Science*, *10*(1), 88-95.
- Choi, Y. H., Li, C., Hartzell, D. L., Little, D. E., Della-Fera, M. A., & Baile, C. A. (2008). ICV leptin effects on spontaneous physical activity and feeding behavior in rats. *Behavioural Brain Research*, *188*(1), 100-108.
- Damrauer, J., Stadler, M., Acharyya, S., Baldwin, A. S., Couch, M. E. Jr., & Guttridge, D. (2008). Chemotherapy-induced muscle wasting: association with NF- κ B and cancer cachexia. *Basic and Applied Myology*, *18*, 139-148.
- Decatris, M. P., Sundar, S., & O'Byrne, K. J. (2004). Platinum-based chemotherapy in metastatic breast cancer: current status. *Cancer Treatment Reviews*, *30*(1), 53-81.
- Eisenberg, P., Figueroa-Vadillo, J., Zamora, R., Charu, V., Hajdenberg, J., Cartmell, A., et al. (2003). Improved prevention of moderately emetogenic chemotherapy-induced nausea and vomiting with palonosetron, a pharmacologically novel 5-HT₃ receptor antagonist: results of a phase III, single-dose trial versus dolasetron. *Cancer*, *98*, 2473-2482.
- Gelfi, C., Viganò, A., De Palma, S., Ripamonti, M., Begum, S., Cerretelli, P., et al. (2006). 2-D protein maps of rat gastrocnemius and soleus muscles: a tool for muscle plasticity assessment. *Proteomics*, *6*(1), 321-340.
- Glendenning, J. L., Barbachano, Y., Norman, A. R., Dearnaley, D. P., Horwich, A., & Huddart, R. A. (2010). Long-term neurologic and peripheral vascular toxicity after chemotherapy treatment of testicular cancer. *Cancer*, *116*, 2322-2331.
- Hanigan, M. H., & Devarajan, P. (2003). Cisplatin nephrotoxicity: Molecular mechanisms. *Cancer Therapy*, *1*, 47-61.
- Ihbe-Heffinger, A., Ehlken, B., Bernard, R., Berger, K., Peschel, C., Eichler, H. G., et al. (2004). The impact of delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting on patients, health resource utilization and costs in German cancer centers. *Annals of Oncology*, *15*, 526-536.
- Jagoe, R. T., Lecker, S. H., Gomes, M., & Goldberg, A. L. (2002). Patterns of gene expression in atrophying skeletal muscles: response to food deprivation. *FASEB Journal*, *16*, 1697-1712.
- Jordan, K., Kasper, C., & Schmoll, H. J. (2005). Chemotherapy-induced nausea and vomiting: current and new standards in the antiemetic prophylaxis and treatment. *European Journal of Cancer*, *41*(2), 199-205.
- Karakas, A., Serin, E., & Güzüz, B. (2006). Food restriction affects locomotor activity in mongolian gerbils (*Meriones unguiculatus*). *Turkish Journal of Biology*, *30*(1), 23-28.
- Kerbel, R. S., Kamen, B. A. (2004). The anti-angiogenic basis of metronomic chemotherapy. *Nature Reviews. Cancer* *4*, 423-436.
- Kim, J. I., & Choe, M. A. (2009). Effects of unilateral sciatic nerve injury on unaffected hindlimb muscles of rats. *Journal of Korean Academy of Nursing*, *39*, 393-400.
- Kim, J. Y. (2005). *Effects of short-term undernutrition on type I, II muscles in rat*. Unpublished master's dissertation, Seoul National University, Seoul.
- Midtgaard, J., Baadsgaard, M. T., Møller, T., Rasmussen, B., Quist, M., Andersen, C., et al. (2009). Self-reported physical activity behaviour; exercise motivation and information among Danish adult cancer patients undergoing chemotherapy. *European Journal of Oncology Nursing*, *13*(2), 116-121.
- Ohno, T., Kato, S., Wakatsuki, M., Noda, S. E., Murakami, C., Nakamura, M., et al. (2006). Incidence and temporal pattern of anorexia, diarrhea, weight loss, and leukopenia in patients with cervical cancer treated with concurrent radiation therapy and weekly cisplatin: comparison with radiation therapy alone. *Gynecologic Oncology*, *103*(1), 94-99.
- Park, S. T., Jang, J. W., Kim, G. D., Park, J. A., Hur, W., Woo, H. Y., et al. (2010). Beneficial effect of metronomic chemotherapy on tumor suppression and survival in a rat model of hepatocellular carcinoma with liver cirrhosis. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, *65*, 1029-1037.
- Shen, F. Z., Wang, J., Liang, J., Mu, K., Hou, J. Y., & Wang, Y. T. (2010). Low-dose metronomic chemotherapy with cisplatin: can it suppress angiogenesis in H22 hepatocarcinoma cells? *International journal of experimental pathology*, *91*(1), 10-16.
- Yakabi, K., Sadakane, C., Noguchi, M., Ohno, S., Ro, S., Chinen, K., et al. (2010). Reduced ghrelin secretion in the hypothalamus of rats due to cisplatin-induced anorexia. *Endocrinology*, *151*, 3773-3782.
- Yang, J. S. (2012). *Effect of anorexia and neuropathic pain induced by cisplatin on hindlimb muscles of rat*. Unpublished master's dissertation, Seoul National University, Seoul.
- Young, S. D., Whissell, M., Noble, J. C., Cano, P. O., Lopez, P. G., & Germond, C. J. (2006). Phase II clinical trial results involving treatment with low-dose daily oral cyclophosphamide, weekly vinblastine, and rofecoxib in patients with advanced solid tumors. *Clinical Cancer Research*, *12*, 3092-3098.