

외상성 말초신경 손상으로 인한 창상 치유 지연 및 근위축이 유발된 소동물에서의 미세전류 자극 효능 평가

이한아^{1†}, 김서현^{1†}, 황동현¹, 유리¹, 유지희¹, 김민주¹, 조승관², 김한성¹

¹연세대학교 의공학과, ²주식회사 셀로긴

The Effect of Micro-current Electrical Therapy on Muscle Atrophy and Delayed Wound Healing Process Induced Rat Caused by Traumatic Peripheral Nerve Injury

Hana Lee^{1†}, Seohyun Kim^{1†}, Donghyun Hwang¹, Lee Yoo¹, Jihee Yu¹,
Minju Kim¹, Seungkwan Cho² and Han Sung Kim¹

¹Department of Biomedical Engineering, Yonsei University

²Cellogin Inc.

Abstract This study was carried out to evaluate the effect of micro-current therapy on muscle atrophy and delayed wound healing process caused by traumatic peripheral nerve injury. For this, twenty-five 5-week-old Sprague Dawley rat were used and assigned to five groups including the normal group (NOR, n=5), the wound group (WD, n=5), the wounded and treated with micro-current electrical therapy group (WD+MET, n=5), the sciatic nerve denervated and wounded group (WD+DN, n=5), and the sciatic nerve denervated, wounded and treated with micro-current electrical therapy group (WD+DN+MET, n=5). In order to assess the changes in length of incisional wound for 12 days and the muscle volume for 2 weeks, the ImageJ analysis of macroscopic analysis and micro-CT data were obtained and analyzed. As a result, significant delay in the process in wound healing were observed and micro-current therapy suppress the postponement of healing process. Furthermore, there were significant changes in muscle volume between electrically treated group and non-treated group. These result shows that electrical stimulation may improve the delayed healing process and muscle atrophy at once.

Key words: Traumatic peripheral nerve injury, Muscle atrophy, Wound healing, Micro-current electrical therapy, Micro-CT

1. 서 론

[†]Contributed equally to this work.

Corresponding Author : Han Sung Kim
Yonseidaegil, Wonju, Gangwon-do, 26493, Republic of Korea
TEL: +82-33-760-2913 / MOBILE: +82-10-7232-4196
E-mail: hanskim@yonsei.ac.kr

이 논문은 2015학년도 연세대학교 미래선도연구사업(부분적인) 지원(2017-22-0143), 2017년도 정부재원(과학기술정보통신부 여대학(원)생 공학연구팀제 지원사업)으로 과학기술정보통신부, 한국연구재단과 한국여성과학기술인지원센터의 지원과 2017년 과학기술정보통신부와 (재)연구성과실용화진흥원의 지원을 받아 중대형복합기술사업화지원사업(연세대학교 통합연구정보시스템 내 과제번호: 2017-51-0284)으로 수행된 연구임.

최근 급증하는 산업재해 및 교통사고로 인해 외상성 말초신경 손상의 발생 빈도가 점차 증가하고 있다[1]. 말초신경은 운동신경, 감각신경, 자율신경을 포함하는 신경으로 재생능력을 가지고 있으나 회복 속도가 느리고 회복의 정도도 불완전하여 손상 시 감각 및 운동 신경의 활동 상실을 초래하고 다양한 골격근 기능장애를 유발하게 된다[2]. 특히, 하지의 운동을 관장하는 말초신경인 좌골신경에의 손상은 정상적인 하지 근육 지배가 상실되는 근위축 현상을 야기시켜 활동 제한 및 신체 기능에의 퇴화를 초래한다[3]. 기존 연

구들에서는 좌골 신경에의 압박, 동결 그리고 결찰 등의 다양한 유형의 손상을 통해 근질량, 근섬유 횡단면적의 감소와 그에 따른 근위축이 유발되는 것을 확인하였다 [1-2,4]. 외상성 말초신경 손상 시 피부 창상을 동반하는 경우가 빈번하며, 이 때 손상된 말초신경은 피부 창상 치유를 지연시킨다고 보고되었다[5]. 이에 대한 정확한 원인은 밝혀지지 않았으나, 기존 연구에서는 자율신경과 운동신경이 손상됨에 따라 제 기능을 하지 못하게 된 결과라고 유추하였다. 선행 연구에 따르면, 소동물의 등에 창상을 낸 후 화학적 감각신경 절제를 시행한 실험군과 대조군 사이의 창상 치유 속도를 비교 분석한 결과, 실험군의 치유 속도가 대조군에 비해 유의하게 느린 것을 확인하였다 [6]. 또한, 수술적 감각신경 절제를 수행한 또 다른 선행연구에서는 창상 치유가 지연되었다고 보고하였다[7].

말초신경 손상으로 인해 창상이 적정 시기에 치유되지 않고 방치되어 염증성으로 이어질 경우, 부종, 출혈, 감염, 통증 등을 유발하여 기능 장애뿐만 아니라 운동 제한을 강화하여 근위축을 악화시키게 된다[8]. 더불어, 말초신경 손상으로 인한 근위축 현상 또한 창상 치유를 지연시키는 요인으로 작용될 수 있다. 이는 창상 치유 과정에 필수적인 단백질 합성 과정이 근위축으로 인해 저하되어, 세포의 성장 및 증식을 가능케 하는 영양물질 수송이 감소되는 결과로 추정된다[3,9]. 이와 같이 외상성 말초신경 손상으로 인한 근위축과 창상 치유 지연 현상은 서로 영향을 미치나 대부분의 기존 연구에서는 하나의 현상만을 다룬 것이 많아 두 현상 간 상관성에 대한 연구는 미비한 실정이다. 이에 따라 외상성 말초신경 손상으로 발생하는 근위축과 창상 치유 지연 현상에 대한 효과적인 치료법을 제안하기 위해서는 두 현상 간 상관성을 우선적으로 파악하고 그를 바탕으로 적합한 치료법을 고안해야 한다.

최근 말초신경의 손상으로 인한 근위축 혹은 창상 치유 지연을 효과적으로 치료하기 위한 방안으로 다양한 외부 물리적 자극이 제안되었으며 그 중 전류를 활용한 전기적 치료법이 활발히 시행되고 있다[10-16]. 근위축의 경우, 마비된 근육 또는 그 근육을 조절하는 특정 신경에 전류를 가해 근육 수축을 유발하여 기능적인 동작을 회복시키는 기능적 전기 자극(FES: Functional Electrical Stimulation)이 주로 사용된다[17]. 하지만 이는 고주파와 mA 단위의 높은 전류를 사용하기 때문에 전극을 부착하는 부위의 피부손상, 전기 자극 시 환자가 느끼는 불쾌감이나 통증과 같은 한계점이 있다[18]. 이러한 한계점이 잘 나타나지 않는 1 mA 이하의 세기를 띠는 전류인 미세전류 자극을 이용한 기존 연구에서는 100 μ A의 미세 전류 자극이 골격근 재생 잠재력에 영향을 미치는 위성 세포의 증가를 촉진시키는 CD34+ve 세포의 수를 증가시켜 손상 및 위축된 근육 회복을 촉진시

킨다고 보고하였다[19]. 이외에도 100 μ A이상의 세기로 자극을 가한 Joseph M. Mercola 등의 연구에 따르면 100 μ A에서 500 μ A의 미세 전류 자극은 단백질 형성의 최소단위인 아미노산 운반 과정을 3~40% 정도 증가시키는 효과가 있어 단백질 형성과정에 도움을 준다고 밝혔다[20].

더불어 창상 치유에는 손상된 생체전류를 정상상태로 바꾸어 손상 회복 및 창상수복을 촉진시키는데 효과적인 것으로 밝혀졌다[11]. 기존 연구에 따르면, 돼지 피부에 낸 창상에 24시간 주기로 50-300 μ A 세기의 직류 미세 전류 자극을 가한 경우, 자극을 주지 않은 군에 비해 빠른 치유 속도가 관찰됨이 보고되었다[12]. 또한, 흰쥐의 등 쪽에 선상 절개 창상을 유발한 후 50 μ A, 100 μ A, 300 μ A의 세기로 미세전류 자극을 적용한 연구에서는, 모든 실험군에서 유의한 창상치유 효과를 보였고 특히, 낮은 강도의 전류인 50 μ A에서 같은 기간 동안 가장 많이 창상치유를 촉진시킴이 밝혀졌다[13]. 이러한 미세전류 자극은 앞서 언급된 기능적 전기자극과는 다르게 환자에게 적용 시 전기적 자극으로 인한 불쾌감이 없고 안전하다는 큰 장점이 있어, 외상 직후 고통이 극심한 환자에게도 사용하기 적합할 것으로 기대된다 [21].

이와 같이 최근 말초신경의 손상으로 인한 근위축 혹은 창상 치유 지연을 효과적으로 치료하기 위한 방안으로 미세 전류 자극이 활발히 사용되고 있음을 확인하였다. 하지만 이 또한 앞서 언급된 말초신경의 손상으로 인한 근위축과 창상 치유 지연 현상에 관한 기존 연구와 마찬가지로 두 현상을 개별적으로 다루어 그 상관성을 고려하지 않아 두 현상에 대한 미세전류 자극의 동반 상승 효과를 관찰하지 못한 한계점을 지니고 있다. 이에 본 연구는, 소동물인 쥐를 활용하여 좌골 신경 절제술 및 창상 유발술을 시행하여 외상성 말초신경 손상으로 인한 근위축 및 창상 치유 지연 현상을 파악하고, 두 현상 간의 상관성을 규명한 후 미세전류 자극을 적용하여 그 효능에 대해 평가하고자 한다.

II. 연구 방법

1. 실험 동물

본 실험은 연세대학교 동물 보호 및 사용에 관한 지침과 법규에 따라 수행되었다(YWCI-201704-008-01). 본 연구를 위해 수컷 5주령 Sprague-Dawley 랫(245 \pm 1.23 g) 25마리를 사용하였으며, 임의로 5마리씩 대조군(Normal, NOR), 창상 유발군(Wound, WD), 창상 유발 및 미세전류 자극군(Wound+MET, WD+MET), 창상 유발 및 좌골신경 절제군(Wound+Denervation, WD+DN), 창상 유발, 좌골신경 절제 및 미세전류 자극군(Wound+Denervation+MET, WD+DN+MET)으로 나누었다. 사육실 평균 온도는

23 ± 3°C, 습도는 50 ± 10% 를 유지하였고 주/야 사이클은 12 시간 주기가 자동으로 조절되는 실험동물센터에서 사육하였다. 물과 마우스 전용 사료는 자유롭게 공급하였다. 실험 종료 시, 모든 동물들은 CO₂ 가스를 이용하여 안락사를 시행하였다.

2. 창상 유발 및 좌골신경 절제술

실험동물의 적응 기간 일주일 후, WD+DN, WD+DN+MET군의 우측 대퇴 측면을 절개하고, 10 mm 길이의 좌골신경을 절제하였으며, 별도의 신경 복원술을 시행하지 않



그림 1. (a) 좌골신경절제술 수행(* 부근의 신경: 좌골신경), (b) 20 mm의 창상 유발 및 봉합.

Fig. 1. (a) The process of Sciatic nerve injury (The nerve around *: Sciatic nerve), (b) The process of inducing incisional wound that length is 20 mm and after suture.



그림 2. 미세전류자극 패치 부착 모습.

Fig. 2. Patch attachment for microcurrent electrical therapy.

고 피부를 봉합하였다(그림 1(a)) 또한, 모든 군의 대퇴 측면에 2 cm길이의 절개상을 내었고, 그 일시는 좌골 신경 절제 3일 후로 통일하였다(그림 1(b)). 모든 수술 과정은 실험 동물에게 호흡 마취를 시행한 채 진행되었으며, 호흡 마취 초기에는 Isofluran 5 vol%와 O₂ 1.3 L/min, 유지 시에는 Isoflurane 1.4 vol%와 O₂ 1.3 L/min 의 농도로 진행하였다.

3. 미세 전류 자극

창상 유발 24시간 후, WD+MET군과 WD+DN+MET 군의 창상 부위에 3V의 크기를 지닌 9.8 Hz의 주파수와 100 µA의 이상성 전류(Biphasic current)를 주 5회, 60 분간 가하였다. 사용한 전극은 알루미늄 전도체 위에 하이 드로 젤이 코팅된 미세전류 전용 전극((주)셀로진, 한국)을 사용하였고, 미세전류 발생기는 상용화 제품((주)셀로진, 한국)을 사용하였다(그림 2). 자극 시 소동물의 움직임을 최소화하기 위해 호흡 마취를 시행하였고, 마취 초기에는 Isofluran 5 vol%와 O₂ 1.3 L/min, 유지 시 Isoflurane 1.4 vol%와 O₂ 1.3 L/min 농도로 진행하였다.

4. 근육의 형태학적 파라미터 측정

In-vivo Micro CT (Skyscan1076, Bruker, Germany) 를 이용하여 실험 전과 실험 2주 후에 소동물의 우측 하퇴근을 촬영하였으며, CT 촬영 시 소동물의 움직임을 최소화하기 위해 전기 자극과 동일한 마취 조건 아래 호흡 마취를 진행하였다(해상도: 35 µm, 관전압: 80 kV, 관전류: 124 µA, 필터: 1.0 mm Al filter, 노출시간: 790 ms). 촬영된 영상 내에서 근육 조직만 추출하기 위해 경계치 기법(Threshold method)을 사용하여 우측 하퇴근의 부위의 각 조직들에 해당되는 그레이 값(Gray value)에 따라 뼈, 근육, 지방, 피부 등으로 구분하고, 그 중 근육조직만 추출하였다. 근육 부피 측정 범위는 그림 3과 같이 성장판 기준 경골 원위부 방향으로 10.7 mm 떨어진 지점으로부터 32.1 mm 길이의 구간으로 지정하였다. 촬영된 영상을 바탕으로 해당 구간에 해당되는 우측 하퇴근의 근육 부피 (Muscle Volume, MV)를 획득하였다(CT-AN ver.1.10.9.0, Bruker, Germany).

5. 창상 길이 측정

창상 길이 변화를 측정하기 위해 창상을 유발 직후 디지털 카메라(Canon 750D)로 촬영하였으며, 그 후 2주간 격일로 6회 촬영하였다. ImageJ 프로그램(National Institutes of Health)을 이용하여 촬영 사진을 Find edge 기능을 통해 변환한 후, Straight-measure 기능으로 자의 눈금(20 mm) 과 창상 길이의 픽셀 값을 측정하였다. 측정된 픽셀을 이용

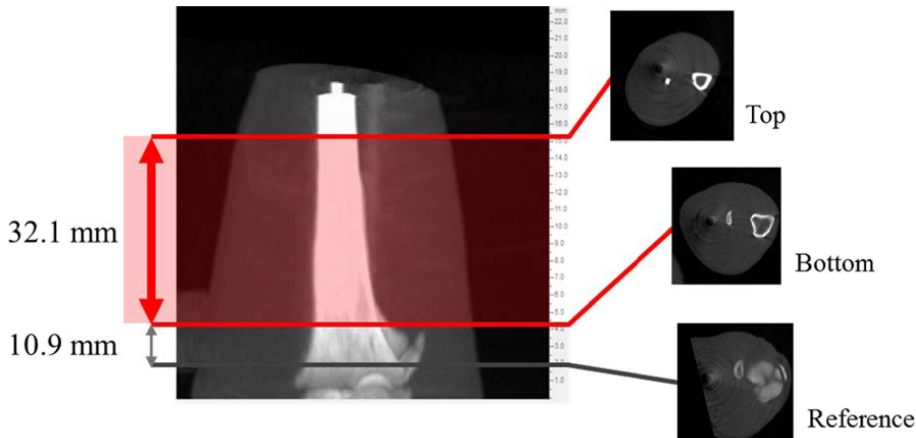


그림 3. Micro-CT를 이용한 하퇴 근육 부피 측정 범위.

Fig. 3. The measuring range of the tibial muscle volume using Micro-CT.

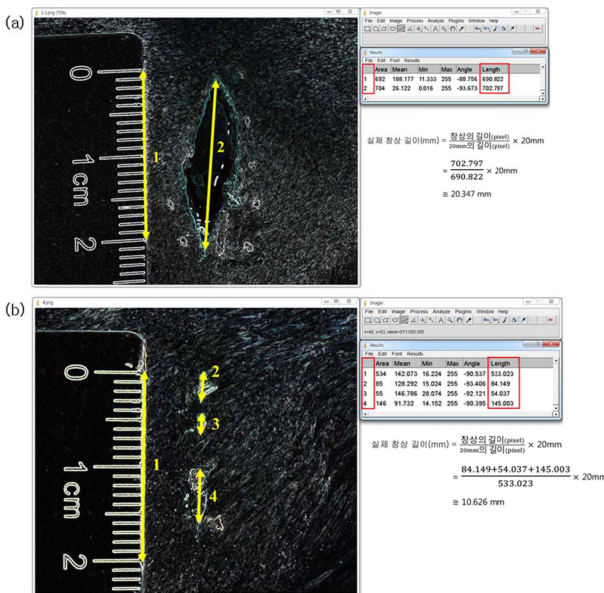


그림 4. ImageJ 소프트웨어 및 식(1)을 이용한 창상 길이 분석 예시 (a) 1일차, (b) 8일차.

Fig. 4. Examples of measuring the length of wound by using ImageJ software and the formula (1) (a) day 1, (b) day 8.

한 창상 길이의 계산은 식 (1)과 같이 실제 20 mm에 해당하는 픽셀 수와 창상의 픽셀 수의 비를 계산하여 그 변화를 관찰하였으며, 측정은 반복적으로 시행하였다 (그림 4).

$$\text{실제 창상 길이} = \frac{\text{창상의 길이 (pixel)}}{20 \text{ mm 의 길이 (pixel)}} \times 20 \text{ mm} \quad \text{식 (1)}$$

6. 통계적 분석

좌골 신경 절제에 의한 근육 부피 변화를 확인하기 위해 독립표본 t-test를 통해 실험 시작(0주)과 실험 종료(2주) 시 각 군의 근육 부피 값을 비교하였으며, 창상 치유 지연의 경

우 일원분산분석(one-way ANOVA)를 이용하여 측정 회차 별로 구간 비교를 하였다. 또한, 미세전류 자극 횟수에 따른 창상 길이 변화를 확인하기 위해 직전 회차의 창상 길이와 독립표본 t-test를 시행하였다. 모든 통계 분석은 Prism Graph Pad v5.0를 사용하였으며, 결과 값은 평균 ± 표준편차 (SD)로 표현하였고, 유의수준 p는 0.05로 설정하였다.

III. 연구 결과 및 고찰

1. 외상성 말초신경 손상으로 인한 창상 치유 지연

정상적으로 상처 치유가 진행되는 경우 지혈(hemostasis), 염증(inflammatory phase), 증식(proliferative phase), 상처 수축(wound contraction)의 단계를 거치게 된다. 상처 부위의 염증세포에서 분비된 신호에 따라 대식세포 및 섬유아세포가 이동하고, 손상된 상처부위의 진피층에서 기질을 형성하여 상처부위의 치유가 나타난다[22-24]. 이에 따라 본 연구에서는 상처 치유 정도를 확인하기 위해 각 단계를 거친 후 창상 유발 후 치유 경과를 비교하기 위해 수축이 아직 이루어지지 않은 창상 부위의 길이를 측정하였다. 그림 5는 총 12일에 걸쳐 WD군과 WD+DN군에서의 창상 길이 변화를 측정하여 창상 회복 정도를 분석한 결과로, WD+DN군에 비해 WD군에서 창상 길이 감소가 3일차(p < 0.05), 5일차(p < 0.001), 8일차(p < 0.01), 10일차(p < 0.05)에서 유의하게 나타남을 확인하였다. 또한, WD+DN군에서는 12일차까지 창상 치유 과정이 진행됨에 반해 WD군에서는 10일차 이후 창상 치유가 완료되었음을 알 수 있었다. 이와 같이 WD+DN군에서 WD군에 비해 창상 길이 감소량이 적고 치유 속도가 더디게 나타남에 따라, 외상으로 인한 말초신경 손상 모델에서 창상 치유 과정이 지연됨을 알 수 있었다.

외상성 말초신경 손상은 근육 및 건의 손상뿐만 아니라

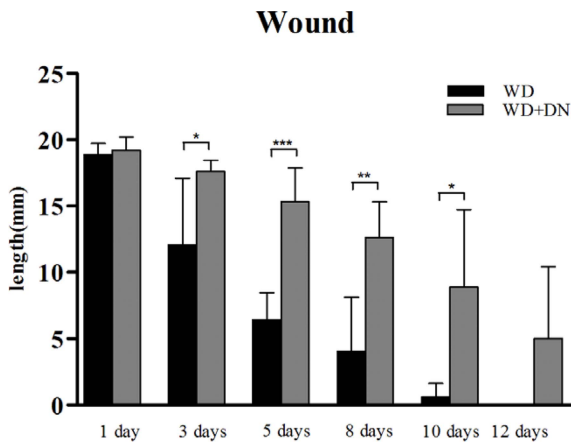


그림 5. WD군과 WD+DN군의 창상 치유 정도 비교 분석 (12일간).
 Fig. 5. Analysis on the extent of wound healing between WD and WD+DN group (for 12 days) (*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, ***: $p < 0.001$ were considered to be a statistically significant difference).

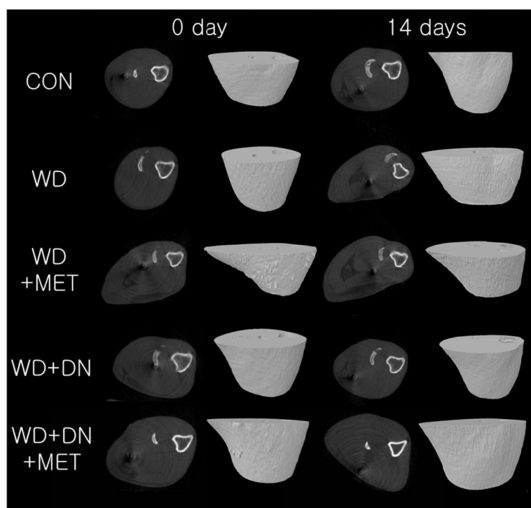


그림 6. 0주차(실험 전)와 2주차(실험 후) 에서 촬영된 각 군의 하퇴근의 2D 및 3D 이미지.
 Fig. 6. Cross sectional image and 3 dimensional image of tibial muscle for each group before (0 Day) and after the experiment (14 Days).

수많은 신경세포와 신경세포를 지지하는 비신경세포에도 심각한 손상을 초래하여 인체를 구성하는 피부에도 심각한 손상을 초래하는 것으로 밝혀졌다[1]. 비록 현재까지 외상성 말초신경 손상으로 인한 창상 치유 지연 현상에 대한 뚜렷한 원인이 규명되지 않은 상태이나, 이는 말초신경이 포함하는 자율신경, 운동신경, 그리고 감각신경 각각이 지닌 특성에 바탕을 두는 것으로 보인다. 자율신경의 경우, 이는 인체의 내외적인 환경변화에 대하여 내부 환경의 균형, 즉 항상성을 유지하고자 하는 특성을 지닌다[21]. 따라서 자율신경은 조직의 항상성을 유지하기 위한 필수과정인 창상치유

과정에도 특정 영향을 끼치며 외상으로 인해 손상될 경우 창상 치유 과정에 필요한 각종 성장인자 분비, 신생 혈관 생성, 단백질 합성 등의 과정을 방해하여 창상 치유를 지연시킬 수 있다[25]. 더불어, 감각신경은 혈관작용 세포의 신경전달물질(Vasoactive neuropeptides)을 분비하여 혈관확장을 자극하고 피부 손상 시 피부의 생리학적, 병리학적 기능에 영향을 끼치는 특성을 지니는 것으로 밝혀졌다. 또한, 이 신경전달물질은 창상 치유과정에 포함되는 염증단계와 관련된 다양한 활동을 관장하여 빠르고 효과적인 창상 치유를 유도하는 것으로 보고되었다[26]. 따라서 외상으로 인한 감각신경의 손상은 피부의 여러 기능에 부정적인 영향을 미쳐 창상 치유를 지연시킬 수 있는 가능성이 있다.

2. 외상성 말초신경 손상으로 인한 근위축

그림 6은 0주차(실험 전)와 2주차(실험 후) 에서 촬영된 각 군의 하퇴근의 2D 및 3D 이미지를 나타낸다. 육안적으로 근육 부피를 비교한 결과, 아무런 처치 및 자극을 가하지 않은 NOR군과 창상 유발만을 가한 WD군에서는 0주차 대비 2주차에서 근육 부피 증가를 보인 반면 창상과 좌골신경 절제술을 함께 시행한 WD+DN군에서는 2주차에서 근육 부피 감소가 있음을 확인 할 수 있었다. 이를 바탕으로, 0주차 및 2주차에서의 각 군별 근육 부피 절댓값을 비교한 그림 7을 살펴보면, 다른 군과 달리 WD+DN군에서만 근육 부피의 감소가 있음을 알 수 있었고, 0주차에 대해 정규화된 근육 부피값이 나타난 그림 8에서도 WD+DN군에서 가장 낮은 값을 보임을 확인함으로써 외상성 말초신경 손상으로 인해 근위축이 유발됨을 알 수 있었다.

이와 같이 좌골신경 절제를 포함하는 운동 및 감각 신경의 손상은 신경세포의 퇴행성 변화를 유발하여 신경 손상의 원위부에서 신경섬유의 변성을 유도하고 표적장기, 즉 신경이 관장하는 근육에의 근 긴장 조절 능력 감소, 근수축 시간의 지연, 선택적 움직임의 부재 등을 유발하여 근위축을 가져온다[1,27]. 더불어, 앞서 언급되었던 통증으로 인한 장기적인 부동자세 또한 근위축을 유발하는 주요한 원인으로 작용하는 것으로 판단된다. 즉, 좌골신경 손상으로 인한 만성 통증은 환자로 하여금 오랜 기간 최소한의 움직임만을 유지하게 하여 활동저하를 초래하고 이는 곧 골격근의 단백질 분해 증가와 단백질합성 저하를 유도하여 근 질량을 감소시키는 것이다[4,28]. 선행 연구에 따르면, 좌골신경 손상을 유발한 쥐의 경우 비복근의 무게가 3주 후 약 66% 감소하였을 발견하였으며, 또 다른 연구에서는 탈신경 후 2달 뒤 위축근의 무게가 약 60% 감소했다고 발표하였다[29]. 이들 연구에서 가자미근 혹은 비복근으로 선정하여 근육 무게를 측정함에 따라, 본 연구에서도 전체 하퇴 근육의 부피 변화를 분석하였다. 그 결과, 좌골신경 절제 후 근육의 부피가 감소

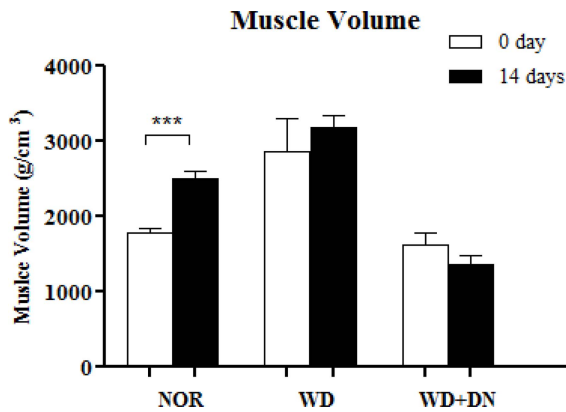


그림 7. 0주차 및 2주차에서의 각 군별 근육 부피 절댓값 비교.
 Fig. 7. Analysis on the absolute value of muscle volume among group NOR, WD, and WD+DN before and after the experiment (***: $p < 0.001$ were considered to be a statistically significant difference).

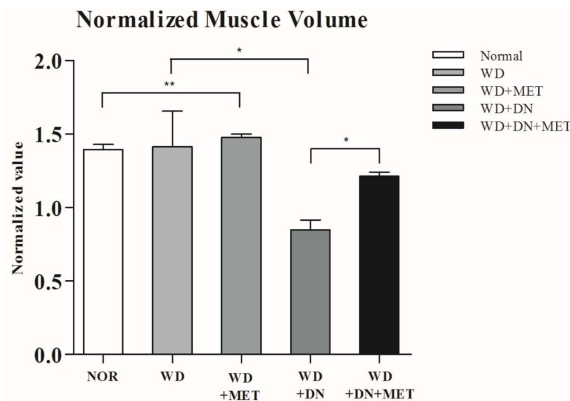


그림 8. 0주차에 대해 정규화된 각 군별 근육 부피값 비교.
 Fig. 8. Analysis on the normalized muscle volume for each group (0week/2week) (*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$ were considered to be a statistically significant difference).

하는 근위축 현상이 발생하는 것을 추정할 수 있었다.

3. 외상성 말초신경 손상으로 인한 근위축과 창상 치유 지연 간 상관성

결과 및 고찰 3.1과 3.2에서 확인한 WD+DN군의 창상 치유 지연 현상 및 WD+DN군의 근위축 현상과 기존 연구를 토대로 예측된 말초신경 손상으로 인한 근위축과 창상 치유 지연 간 상관성은 다음과 같다.

인체 조직에 창상이 발생될 경우, 인체는 항상성을 유지하고자 하는 특성에 기인하여 염증기(Inflammatory Phase), 증식기(Proliferative Phase), 성숙기(Maturation Phase)로 구성된 치유 과정을 가동시킨다. 이때, 초기 단계인 염증기에서는 창상에 의해 파괴 및 손상된 세포들로 하여금 히스타민(Histamine)과 플라즈마키닌(Plasmakinin)을 포함하는 다

양한 염증성 매개 인자를 분비하게 하여 혈류를 증가시켜 손상 주변부의 모세혈관을 확장시킨다. 이로 인하여 창상 부위에서는 부종과 그로 인한 통증, 홍반 및 열감을 동반하게 되는데, 만일 이 초기 과정이 적정 시기에 완료되지 않고 지연될 경우 감염 등과 같은 2차적인 문제를 수반하게 되어 더 심한 통증을 유발한다[30]. 이에 따라 창상 치유가 지연되어 통증 악화로 이어진다면 환자로 하여금 활동을 제한하게 하여 근위축 현상이 더욱 악화될 수 있다.

반대로 근위축 과정에서 발생하는 단백질 합성 저하는 창상치유에 영향을 끼치기도 한다. 즉, 말초신경 손상 환자는 통증을 피하고자 장기간 부동자세를 유지하게 되고, 이는 곧 근육에서의 단백질 분해 증가와 단백질 합성 저하를 유발하게 된다[3,9]. 비록 근육과 피부에서 발견되는 단백질의 종류는 동일하지 않으나 본 창상 치유 과정에 필요한 여러 단백질의 공급을 막아 치유를 더디게 하는 요인으로 작용하는 것으로 판단된다. 실제로 실험기간 중 쥐들이 좌골신경 절제 후 통증으로 인해 장시간 웅크리고 있거나 보행 시 환측 발바닥을 구부린 상태로 지속적으로 절뚝거리는 모습을 관찰할 수 있었다. 더불어 신경 손상으로 인한 신경세포의 퇴행성 변화에 따른 근 긴장 조절 능력 감소가 나타나는데, 선행연구에 따르면 창상치유에 있어서 영향을 미치는 대표적인 요소에 절개부위의 긴장 정도가 포함된다고 밝혀졌다 [3,9,2]. 이때, 본 연구에서는 말초신경으로 좌골신경을 선정하였고 창상 부위 또한 좌골신경이 관장하는 하지 근육 중 대퇴근을 둘러싸는 피부 부위에 유발하였다. 따라서, 앞서 언급하였던 단백질 합성 저하 및 근 긴장 조절 능력 감소로 인해 근위축이 발생한 대퇴근을 둘러싸는 피부에서의 창상 치유 과정이 지연됐을 것이라 예상된다.

4. 창상 치유에의 미세전류 자극의 효능

특정 시기에 따른 군별 창상 길이 변화를 나타낸 그림 9의 경우 WD군에 비해 WD+MET군에서 유의한 창상 길이 감소가 확인되었으며, 이는 WD군의 창상 치유가 10일차에도 진행됨에 비해 WD+MET군의 창상 치유가 10일차 이전에 끝남을 확인함으로써 알 수 있었다. 이에 따라, 창상 치유에 있어서 미세전류 자극이 유의미한 효과가 있음을 알 수 있었다.

창상 치유에의 미세전류 자극의 효과는 이미 많은 기존 연구를 통해 발표되었다[31,32]. 기본적으로 조직에 창상이 발생하면, 그 손상부에는 “창상 전류”라 불리는 미세한 전류가 생성된다. 이는 내인성 전기장으로, 창상 중심이 음극(Cathode)이 되고 그 주변부가 양극(Anode)가 되어 생성되는 것이다[25]. 이렇게 발생한 생체전류는, 창상 치유 과정에 필요한 육아조직과 섬유모세포 활성화 증가, 혈관 밀도 증가, 산소 공급량 증가 등을 관장하여 매우 중요한 역할을

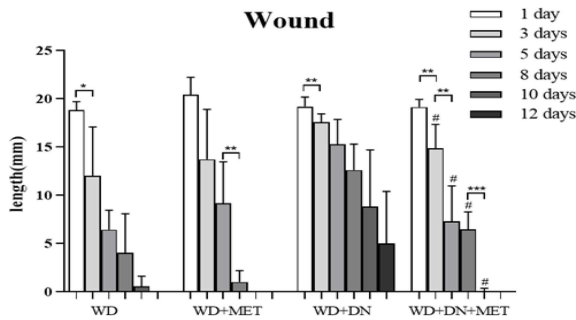


그림 9. 특정 시기에 따른 군별 창상 길이 변화.

Fig. 9. Comparative analysis on changes in the length of wound for each group for 12 days (*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, ***: $p < 0.001$ were considered to be a statistically significant difference).

하는 인자로 작용한다[33]. 이를 바탕으로, 많은 기존 연구에서는 생체 전류와 비슷한 크기의 미세전류를 외부에서 가하여 창상 치유에의 생체 전류의 효과를 증대시킬 수 있는 지에 대해 규명하고자 하였다. 그 결과, 창상 치유에 관여하는 단백질 합성능력 촉진, 전류에 의한 창상 부위의 손상 전위 회복, 콜라겐 합성물의 증가, 상피 세포 이동 촉진, 그리고 살균 효과와 세균 성장 억제 등의 기전을 통해 미세전류 자극이 창상 치유에 효과적임을 보고하였다[34-46]. 비록 그 치유 기전에 대해서는 일관된 것이 아니지만 결과적으로는 다양한 창상 치유 인자를 조절하는 데에 미세전류 자극이 효과적임이 밝혀졌다.

또한, 아직 창상 치유 및 근위축에 대한 파라미터 연구가 부족하기 때문에 미세전류 자극의 세기는 기존 연구들을 바탕으로 선정하였다. 기존 연구에 따르면 50 μA 에서 100 μA 사이의 미세전류 자극이 부작용 없이 창상 치유를 약 6주 내에 성공시키는 데에 효과적이었다고 보고하였다[37]. 더불어 외상성 말초신경 손상은 극심한 고통을 유발한다고 알려져 있어 자극 세기 선정 시 통증 완화 효과도 고려하였다[38,39]. 100 μA 에서 300 μA 의 미세전류 자극이 만성 통증의 개선에 효과가 나타났다는 기존 연구 결과를 바탕으로 본 연구에서는 100 μA 의 미세전류 자극 세기를 선정하였다[40]. 그 결과, 그 효과는 귀양환자에게 100 μA 의 저강도 직류전류로 자극한 후 치료군에서 약 1.5-2.5배 빠른 창상 치유속도를 관찰한 기존 연구 결과와 일치하였다[41].

5. 근위축에의 미세전류 자극의 효능

그림 6에 나타나듯 WD+DN군은 2주차에서 다른 모든 군에 비해 가장 많이 근육 부피가 감소한 반면 WD+DN+MET 군에서는 다른 모든 군에 비해 가장 많은 근육 부피 증가가 발견되었다. 더불어 그림 7에서도 WD+DN군에서는 근육 부피가 감소한데 반해 WD+DN+MET군에서는 오히려 근육 부

피에의 유의한 증가가 확인되었다($p < 0.001$). 또한, 그림 8에서도 WD+DN군과 WD+DN+MET군간 근육 부피 증가에서 유의한 차이가 보임을 알 수 있었다($p < 0.05$). 이로써 근위축 치료를 위한 기존의 치료법의 대안으로 미세전류 치료법을 적용시킬 수 있는 가능성을 확인하였다. 근위축 치료에 주로 사용되는 FES는 주로 1-100Hz 사이의 고주파와 mA 단위의 높은 전류를 사용하여 근력을 증가시켜 운동장애를 개선시킬 수 있는 기능을 지니나, 전극을 부착하는 부위의 피부손상, 전기 자극 시 환자에게 불쾌감이나 통증을 느끼게 하는 한계점이 있다[17,18]. 더불어, FES는 근 피로도를 증가시킨다는 단점을 지닌다[42]. 일반적으로 근육 수축은 낮은 정도의 세기를 오랜 시간 유지할 수 있는 type II 근섬유가 먼저 발현된 후 부족한 경우 강하고 피로도가 높아 짧은 시간 발현되는 type I 근섬유가 발현된다. 허나 FES의 경우 type II 근섬유가 아닌 type I 근섬유의 발현을 앞당겨 근피로도를 증가시킨다[14,43]. 이에, 외상 직후 고통이 극심한 환자에게 적용하기에는 다소 무리가 있으며 이 경우 근위축 초기 치료 수행을 방해하여 환자의 재활을 지연시킬 수 있다.

반면, 미세전류 자극의 경우 전기적 자극으로 인한 불쾌감 및 통증이 없고 안전하다는 장점을 지닌다[21]. 뿐만 아니라, 저주파의 전류(20Hz~30Hz)로 오랜 시간 자극을 가하는 것이 고주파 전류(80Hz)로 적은 시간 자극을 가하는 것 보다 근 피로도가 낮음을 발견한 연구 결과에 따라 40 Hz 혹은 그 이하의 주파수로 이루어진 미세전류 자극이 시간적인 면에서는 비효율적이거나 근피로도의 단점을 보완가능한 해결책이 될 수 있을 것으로 고려된다[14]. 더불어 미세전류 자극은 위축된 근육에서 에너지로 작용하는 아데노신 3인산(Adenosine triphosphate, ATP)를 생성하고 단백질 합성을 촉진하여 근육량 회복을 용이하게 하였다고 밝혀진 것 이외에도 골격근 재생 잠재력에 영향을 미치는 위성 세포의 자연사를 방지하여 회복과정에 도움을 주는 것으로 밝혀졌다[15,16].

따라서, 이전의 창상 치유 현상에 대한 미세전류 자극의 결과를 바탕으로 외상성 말초신경 손상 환자에게 미세전류 자극을 적용하여 우선적으로 창상 치유 지연현상을 효과적으로 해결하고 환자의 신체 상태를 어느 정도까지 복구시킨 후 근위축 회복 효과를 적용한다면 환자의 재활을 촉진시킬 수 있을 것이라 기대된다.

IV. 결 론

본 연구에서는 소동물을 활용하여 좌골 신경 절제술 및 창상 유발술을 시행하여 외상성 말초신경 손상으로 인한 근위축 및 창상 치유 지연 현상을 파악하고, 두 현상 간의 상

관성을 규명한 후 미세전류 자극을 적용하여 그 효능에 대해 평가하고자 하였다. 그 결과, WD군에 비해 WD+DN군에서의 창상 길이 감소와 근육 부피가 모두 적게 나타났고, 100 μ A의 미세전류 자극을 가한 WD+MET군과 WD+DN+MET군에서는 유의한 증가량이 발견되었다. 이에 따라 말초신경 손상으로 인한 창상 치유 지연 현상과 근위축 현상 간 상관성을 파악하였다. 더불어 미세전류 자극이 두 가지 현상을 동시에 회복하는데 있어 적용이 가능할 것이라 예측된다. 허나, 본 연구에서는 육안적인 방법을 통해 창상 치유 과정과 근육의 형태학적인 변화를 평가하여 미세전류 자극의 효과에 대한 현상학적 분석을 주로 수행하였다. 이에, 추후 연구에서는 이번 연구에서 밝혀진 미세전류 자극의 효과를 검증하기 위한 생물학적 기전을 파악할 필요성이 있다. 이를 위해 세포 단위에서의 미세전류 자극의 효과를 보기 위한 세포 실험과 창상 치유 및 근위축 개선 과정에서 발견되는 특정 단백질의 발현량을 평가할 수 있는 western blot, RT-PCR 등을 수행하여 보다 자세한 기전을 파악하고자 한다. 더불어, 자극 세기를 다양화 하여 그에 따른 효과를 비교 분석하여 외상성 말초신경 손상으로 인한 근위축 및 창상 치유 지연에의 최적화된 미세전류 자극을 규명하고자 한다.

참고문헌

- [1] B.C. Yoon, B. K. Yu, and M. H. Lee, "Exercise Effects on the Atrophy of Denervated Muscles in Rat," *KAUTPT Journal*, vol. 7, no. 3, pp. 34-48, 2000.
- [2] M.H. Rhee, and J.S. Kim, "Muscle Recovery After Sciatic Nerve Crush Injury in Rats by Different Loading Swimming Exercise," *J Korean Phys Soc*, vol. 8, no. 4, pp. 525-532, 2013.
- [3] M.A. Choe, K.H. Kim, G.J. An, K.S. Lee, and J. A. Choi, "Hindlimb Muscle atrophy of rat induced by neuropathic pain," *J Korean Bio Nurs Sci*, vol. 10, no. 1, pp. 88-95, 2008.
- [4] J.I. Kim, and M.A. Choe, "Effects of Unilateral Sciatic Nerve Injury on Unaffected Hindlimb Muscles of Rats," *J Korean Acad Nurs*, vol. 39, no. 3, pp. 393-400, 2009.
- [5] K.P. Wilhelm, D. Wilhelm, and S. Bielfeldt, "Models of wound healing: an emphasis on clinical studies," *Skin Res Technol*, vol. 23, no. 1, pp. 3-12, 2017.
- [6] L.R. Kim, K. Whelpdale, M. Zurowski, and B. Pomeranz, "Sympathetic denervation impairs epidermal healing in cutaneous wounds," *Wound Repair Regen*, vol.6, no. 3, pp. 194-201, 1998.
- [7] T. Fukai, A. Takeda, and E. Uchinuma, "Wound healing in denervated rat skin," *Wound Repair Regen*, vol. 13, no. 2, pp. 175-180, 2005.
- [8] H.J. Oh, J.W. Kim, M.S. Kim, and J.S. Park, "The Effect of Microcurrent Stimulation on Histological Structure of Wound in Rat," *JKPT Journal*, vol. 20, pp. 67-73, 2008.
- [9] M.J. Jeong, C.H. Kim, B.D. Choi, S.J. Jeong, J.C. Park, H.J. Kim, K.J. Park, and D.K. Kim, "Differential Expression of System L Amino Acid Transporters in Wound Healing Process of Rat Skin," *Korean J Phys Anthropol*, vol 19, no. 1, pp. 37-48, 2006.
- [10] J.L. Foley, J.W. Little, and S. Vaezy, "Effects of high-intensity focused ultrasound on nerve conduction," *Muscle & nerve*, vol. 37, no. 2, pp. 241-250, 2008.
- [11] M.S. Cho, R.J. Park, S.H. Park, Y.H. Cho, and G.A. Cheng, "The effect of microcurrent-inducing shoes on fatigue and pain in middle-aged people with plantar fasciitis," *J Phys Ther Sci*, vol. 19, no. 2, pp. 165-170, 2007.
- [12] O.M. Alvarez, P.M. Mertz, R.V. Smerbeck, and W.H. Eaglstein, "The healing of superficial skin wounds is stimulated by external electrical current," *J. Invest. Dermatol.*, vol. 81, no. 2, pp. 144-148, 1983.
- [13] H.J. Oh, J.W. Kim, and J.S. Park, "The Effect of Microcurrent Stimulation on Wound Healing in Rat," *Journal of the Korean Academy of Clinical Electrophysiology*, vol. 6, no. 1, pp. 121-133, 2008.
- [14] S.H. Gang, G.Gang, J. Kim, S.Y. Jeong, and J.S. Jeong, "FES Exercise Program for Independent Paraplegic Walking," *J of Kosombe*, vol. 19, no. 1, pp. 69-80, 1998.
- [15] Y. Ohno, H. Fujiya, A. Goto, A. Nakamura, Y. Nishiura, T. Sugiura, and K. Goto, "Microcurrent electrical nerve stimulation facilitates regrowth of mouse soleus muscle," *International journal of medical sciences*, vol. 10, no. 10, pp. 1286, 2013.
- [16] R.I. Picker, "Low-volt pulsed microamp stimulation," *Part II. Clinical Management*, vol. 9, pp. 28-33, 1989.
- [17] J.H. Jeon, and J.O. Kim, "Functional Electrical Stimulation for Rehabilitation of a Shoulder Joint," *Trans. Korean Soc. Mech. Eng. B.*, vol. 37, no. 12, pp. 1121-1127, 2013.
- [18] P. Strojnik, R. Acimovic, E. Vavken, V. Simic, and U. Stanic, "Treatment of drop foot using an implantable peroneal underknee stimulator," *Scand J Rehab Med.*, vol. 19, no. 1, pp. 37-43, 1987.
- [19] M.B. Zickri, "Possible Local Stem Cells Activation by Microcurrent Application in Experimentally Injured Soleus Muscle," *International journal of stem cells*, vol. 7, no. 2, pp. 79-86, 2014.
- [20] J.M. Mercola, and D.L. Kirsch, "The basis for microcurrent electrical therapy in conventional medical practice," *Journal of Advancement in medicine*, vol. 8, no. 2, pp. 107-120, 1995.
- [21] J.H. Cho, D.J. Shin, J.S. Lee, and S.S. Kim, "Study of Relationship between Autonomic Nerve System and Post Stroke Insomnia by Heart Rate Variability," *J Oriental Rehab Med*, vol. 17, no. 1, pp. 135-144, 2007.
- [22] Kaufman, T., Nathan, P., Levin, M., Hebda, P. A., Eichenlaub, E. H., and Korol, B., "Drug-loaded synthetic dressings: effect on contraction, epithelialization, and collagen synthesis of deep second-degree experimental burns," *Annals of plastic surgery*, vol. 14, no. 5, pp. 420-427, 1985.
- [23] Kuroyanagi, Y., Kim, E., and Shioya, N., "Evaluation of a synthetic wound dressing capable of releasing silver sulfadiazine," *Journal of Burn Care & Research*, vol. 12, no. 2, pp. 106-115, 1991.
- [24] Robb, E. C., and Nathan, P., "Control of experimental burn wound infections: comparative delivery of the antimicrobial agent (silver sulfadiazine) either from a cream base or from a solid synthetic dressing," *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, vol. 21, no. 10, pp. 889-893, 1981.
- [25] S. Song, J. Kim, H. Han, and H. Shin, "Synergetic effects of

- fluid shear stress and electric field on wound healing,” *The Korean Society of Mechanical Engineers*, vol. 2010, no. 11, pp. 4050-4052, 2010.
- [26] M. Ashrafi, M. Baguneid, and A. Bayat, “The role of neuro-mediators and innervation in cutaneous wound healing,” *Acta Derm. Venereol.*, vol. 96, no. 5, pp. 587-597, 2016.
- [27] S.W. Jang, and Y.S. Kim, “Effect of Puerariae Radix on Hind Limb Muscle Atrophy of Sciatic Nerve Transected Rats,” *Korean J. Oriental Physiology & Pathology*, vol. 23, no. 2, pp. 405-411, 2009.
- [28] Y. Hagiwara, and M. Hatori, S. Kokubun, and Y. Miyasaka, “Gait characteristics of sciatic nerve palsy-A report of four cases,” *Ups J Med Sci Suppl*, vol. 108, no. 3, pp. 221-227, 2003.
- [29] J. Savolainen, V. Myllyla, and R. Myllyla, “Effects of denervation and immobilization on collagen synthesis in rat skeletal muscle and tendon,” *Am J Physiol*, vol. 254, no. 6, pp. 897-902, 1988.
- [30] H.J. Shin, “The influence of cold therapy on the perineal discomfort and the healing state of the postpartum women,” *KJWHN Journal*, vol. 4, no. 1, pp. 52-54, 1998.
- [31] F.A.S. Mendonça, J.R. Passarini Junior, M.A.M. Esquisatto, J. S. Mendonça, C.C. Franchini, and G.M. T.D. Santos, “Effects of the application of Aloe vera (L.) and microcurrent on the healing of wounds surgically induced in Wistar rats,” *Acta Cir Bras*, vol. 24, no. 2, pp. 150-155, 2009.
- [32] L. Poltawski, and T. Watson, “Bioelectricity and microcurrent therapy for tissue healing-a narrative review,” *Phys Ther Rev*, vol. 14, no. 2, pp. 104-114, 2009.
- [33] E.J. Kang, J.S. Roh, J.S. Lee, and C. H. Yi, “A Comparison of the Inhibitive Effect of High Voltage Pulsed Current Stimulation and Microcurrent Electrical Neuromuscular Stimulation on Bacterial Growth,” *KAUTPT Journal*, vol. 3, no. 1, pp. 12-23, 1996.
- [34] A. Ionescu, D. Ionescu, and S. Milinescu, “Study of efficiency of diapulse therapy on the dynamics of enzymes in burned wound,” *6th International Congress on Burn*, vol.6, pp. 25-26, 1983.
- [35] R.O. Becker, C.H. Bachman, and Friedman. H, “The direct current control system. A link between environment and organism,” *N Y State J Med*, vol. 62, pp. 1169-1176, 1962.
- [36] N.J. Szuminsky, A.C. Albers, P. Unger, and J. G. Eddy, “Effect of narrow, pulsed high voltages on bacterial viability,” *Phys Ther*, vol. 74, no. 7, pp. 660-667, 1994.
- [37] L. Poltawski, and T. Watson, “Bioelectricity and microcurrent therapy for tissue healing-a narrative review,” *Physical Therapy Reviews*, vol. 14, no. 2, pp. 104-114, 2009.
- [38] A.K. Asbury, and H.L. Fields, “Pain due to peripheral nerve damage: A hypothesis.” *Neurology*, 1984.
- [39] J.P.E.R. Sato, and E.R. Peri, “Adrenergic excitation of cutaneous pain receptors induced by peripheral nerve injury,” *Science*, vol. 251, no. 5001, pp. 1608-1610, 1991.
- [40] A.D. Kulkarni, and B.S. Kulkarni, “The use of microcurrent electrical therapy and cranial electrotherapy stimulation in pain control.” *Clinical Practice of Alternative Medicine 2*, pp. 99-103, 2001.
- [41] L.C. Carey, and D. Lepley Jr, “Effect of continuous direct electric current on healing wounds,” *Surgical Forum*, vol. 13, pp. 33-35, 1962.
- [42] E. Henneman, “Peripheral mechanisms involved in the control of muscle,” *Medical physiology*, vol. 2, pp. 1697-1716, 1968.
- [43] A. Trnkoczy, “Variability of electrically evoked muscle contractions with special regard to closed-loop controlled orthosis,” *Ann Biomed Eng*, vol. 2, no. 2, pp. 226-238, 1974.