운동훈련이 루게릭병 환자들의 호흡근 부전현상에 미치는 효과

안범수¹, 서상훈², 백일영²

¹오클라호마 의학 연구센터 노화/대사 연구분과, ²연세대학교 체육교육학과

Exercise Training as a Therapeutic Potential for Respiratory Muscle Weakness in Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis

Bumsoo Ahn¹, Sang-Hoon Suh², Il-Young Paik²

¹Department of Aging & metabolism, Oklahoma Medical Research Foundation, Oklahoma City, USA; ²Department of Physical Education, Yonsei University, Seoul, Korea

PURPOSE: Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a devastating, incurable disease with five year mortality of higher than 95% mainly due to respiratory failure. Our goal was to investigate existing literature with attempts to improve ALS symptoms and mortality.

METHODS: A systemic search in PUBMED was performed to identify research papers and selected articles published in peer-reviewed journals.

RESULTS: This review outlined the two major sources of reactive oxygen species (ROS) that plays an important role on respiratory muscle weakness in ALS, which are mitochondria and NADPH oxidase. Previous animal studies have demonstrated that blocking sources of ROS enhanced respiratory muscle function and increased life span. We further discussed multiple therapeutic approaches to slow down the disease progression of ALS patients, including diaphragm pacing and intermittent hypoxia training. These previous approaches have suggested that exercise training might have beneficial impacts on the ALS patients. Regardless, exercise training, in the past years, has not been recommended due to its potential effect on accelerating disease progression. The impacts of training may benefit or harm the individuals depending on the training intensity and type of exercise (i.e. aerobic vs. resistance training).

CONCLUSIONS: Our systemic review suggests that excess ROS plays an important role in the pathogenesis of ALS, and exercise training might delay disease progression and symptoms. However, training effect of exercise on ALS patients has remained unclear.

Key words: Amyotrophic lateral sclerosis, Respiratory failure, Exercise training, Oxidative stress

서론

루게릭병(또는 근위축성 측색 경화증)은 운동 뉴런(motor neuron)의 퇴화로 인해 골격근에 마비가 발생하는 치명적인 질병 중에 하나이다[1]. 루게릭병 환자들은 발병 후 3-5년 이내에 호흡근의 약화로 사망한다고 보고되고 있지만, 드물게 스티븐 호킹스 박사처럼 발병 후 10년 이상 생존하는 환자들이 있다는 사실은 치료를 통해서 수명의 연장이 가능하다는 점을 암시한다[2]. 루게릭병 환자들 중에서 유전으로 인해

발생한 루게릭병을 겪는 경우가 있는데, superoxide dismutase1 (Sod1) 효소의 93번째 아미노산이 Glutamate에서 Alanine으로 변형(G93A mutant)되어 질병이 시작되는 케이스이다[3]. G93A mutant의 경우(SOD1-G93A), 유전자 변형된 쥐(mouse와 rat 모두)가 개발되어 연구에 널리 활용되고 있고, 루게릭병 질환을 일으키는 기전을 밝히는 데 매우 유용하게 활용되고 있다[4].

루게릭병 환자의 사인은 대개의 경우(~80-90% 이상) 호흡 부전이다[5]. 루게릭병에 걸린 환자들이 잠자는 사이 호흡근의 수축 운동이 멈

Corresponding author: Il-Young Paik Tel +82-2-2123-3194 Fax +82-2-2123-8375 E-mail ppaik@yonsei.ac.kr

Keywords 루게릭병, 호흡부전, 운동훈련, 산화적 스트레스

Received 20 Nov 2017 Revised 3 Dec 2017 Accepted 11 May 2018

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

추면서 환자의 산소 교환이 중단되고 그로 인한 사망에 이르게 된다 [6]. 루게릭병 환자들은 폐렴으로 사망하는 확률이 일반인에 비해 현저히 높는데 이 역시 호흡근육이 약해져서 폐에 축적된 병원균을 제거를 통해서 제거하지 못해서 폐렴으로 이어질 수도 있고[5]. 실제로 루게릭병 환자들의 경우 폐렴으로 인한 사망률이 ~10-20%에 이른다 [7]. 호흡근의 약화는 사망률 뿐만 아니라 환자의 삶의 질에도 지대한 영향을 준다. 호흡근이 약해지는 것을 인지한 환자는 불안감으로 시작해서 추후에는 우울증을 겪게 되는 경우도 많다[8]. 여기에 더해 신체 활동 능력이 현저히 저하되는 문제도 환자의 외부 활동에 제약을 주고 사회 활동을 제한한다. 예를 들면, 5분 동안 걷기도 한 번에 수행할 수 없어 수차례 멈춰 숨 고르기를 해야 하는 환자들이 대중교통을 이용해 사교 모임에 나가거나 기분 전환을 위한 가벼운 조깅은 거의 불가능에 가깝다. 호흡근의 수축 운동은 들숨(inspiration)과 날숨(expiration)으로 나뉘는데 횡경막(diaphragm)이 두 가지 운동 모두에서 70% 이상의 힘을 생산하는 역할을 한다. 사전 연구에서, 유전자 변형된 쥐를 활용해서 횡경막의 약화를 일으키는 원인인 산화적 스트레스를 방지하는 시도가 있었고, 저산소 훈련방법(intermittent hypoxia training)을 시도했다. 한편, 환자들을 대상으로 하는 임상 실험에서는 횡경막 전기자극(diaphragm pacing) 시도가 있었다. 저산소 훈련방법의 한계는 효과가 일시적이고, 횡경막 전기자극의 임상실험은 루게릭병 환자들의 안전에 문제가 발생해 중단되었다. 중요한 점은 운동훈련은 저산소 효과(hypoxia)를 이끌어낼 수 있고 또한 증가된 호흡은 횡경막 근육에 운동 효과를 가져올 수 있기에, 안전하게 저산소 훈련방법과 횡경막 전기자극의 효과를 볼 수 있다. 그럼에도 불구하고, 운동훈련이 루게릭병 환자에게 어떤 효과를 주는지에 대한 연구는 아직 미비한 상태이다.

이번 산화적 스트레스가 횡경막의 약화현상을 일으키는 기전에 대한 고찰에서 시작해서, 기존에 시도되었던 루게릭병 환자에 대한 치료적 시도에 대한 결과를 제시한다. 운동이 루게릭병 환자들의 호흡근 약화현상에 줄 수 있는 보호 작용의 기전에 대해서 분석하고, 마지막으로 루게릭병 환자들이 더욱 건강한 삶을 영위할 수 있도록 도울 수 있는 추후의 중요한 연구 과제를 제시하는 것이 목표이다.

연구 방법

PubMed에서 ‘amyotrophic lateral sclerosis’, ‘exercise training’, ‘diaphragm weakness’, ‘diaphragm pacing’, ‘intermittent hypoxia’ 등의 키워드를 활용해 검색을 했고, 검색된 논문들 중에서 peer-review 저널에 게재된 논문을 선별했다. 결과적으로 1987년부터 2016년까지 발표된 사례연구들을 선별했고, 그 중에서 본 연구의 목적에 적합한 총 37편을 정리하고 분석했다.

본 론

1. 산화적 스트레스

1) 활성산소와 항산화 효소(reactive oxygen species and antioxidant enzymes)

루게릭병 환자들에서 그동안 보고된 골격근 약화 원인은 중 대표적인 한 가지가 산화적 스트레스(oxidative stress)이다[3]. 산화적 스트레스란 활성산소(reactive oxygen species, ROS)의 생산 비율이 항산화 효소(antioxidant enzymes)에 의한 제거 비율보다 현저히 높아 체내에 축적된 활성산소의 양이 증가된 현상이다[9]. 즉, 산화적 스트레스는 ROS와 항산화 효소 간의 불균형에 의해서 발생하는 현상이다. 산화적 스트레스의 원인이 두 가지가 있는데 첫 번째 원인은 과도한 ROS의 생산이다. 사전 연구들은 루게릭병에서 미토콘드리아와 NADPH oxidase를 통한 활성산소의 생산이 증가한다고 이미 보고한 바 있다 [4,10-13]. 산화적 스트레스를 일으키는 두 번째 원인은 항산화 효소의 감소이다. ROS는 주변에 위치한 단백질, 지질, DNA와 반응해서 손상을 입힐 수 있는데, 이것을 막기 위해 세포는 superoxide dismutase (SOD)를 발현한다. SOD는 초산화물을 과산화수소(hydrogen peroxide)로 변환시키는데, 과산화수소 역시 세포기관에 손상을 줄 수 있다. 따라서 골격근에는 과산화수소를 물로 중화시키는 중요한 효소들이 존재한다.

2) 산화적 스트레스와 항산화 효소가 호흡근에 미치는 영향

그동안 여러 연구들에서 산화적 스트레스가 직접적으로 횡경막의 근 위축현상(atrophy)과 골격근의 근 수축력약화(contractile dysfunction)를 가져온다고 보고되었다[5,10,14-19]. 중요한 점은 실제로 사전연구에서 루게릭병 환자의 척수와 골격근에서 활성산소의 레벨이 현저히 증가한다는 보고가 있었다. 따라서, 활성산소의 근원을 밝혀내고 그것을 제거/감소시키는 것이 루게릭병 환자의 호흡근력을 보존하고, 건강한 삶을 유지하고 나아가 환자들의 생명을 연장시킬 수 있는 열쇠가 될 수 있다.

2. 루게릭병의 기전에 대한 연구

앞서 논의된 만큼 활성산소의 근원인 미토콘드리아와 Nox가 활성산소의 근원 중 하나라는 자료가 발표되었고, 추후 연구들은 유전자 변형된 쥐들을 활용해서 이 근원들을 비활성화/제거시키거나 또는 항산화 효소를 증가시킴으로써 산화적 스트레스를 방지하려고 노력했다[11,13,20,21].

1) 미토콘드리아에서 생성된 활성산소

최근 연구에서 미토콘드리아에서 발생한 활성산소의 수치가 루게릭병이 있는 척수와 뇌간에서 현저히 높다는 결과를 보여주었다. 이 연

구를 바탕으로 미토콘드리아에 생성된 활성산소를 줄이려는 몇 차례의 시도가 있었다. 한 연구에서는 미토콘드리아에 국한된 카탈라아제(mCat)를 과다발현한 쥐를 생성해 Sod1-G93와 교배했다. 교배된 쥐에서 운동뉴런의 퇴화현상을 줄였지만, 그것이 쥐의 수명을 연장시켜주는 못했다[22]. Petri et al. [20]은 SS-31이라는 세포막을 투과할 수 있는 항산화제를 주입한 Sod1-G93A쥐에서 과산화수소에 의한 세포자멸사(apoptosis)를 감소하고 수명도 증가(~10%)시켰다는 결과를 보고했다. 유전자 조작해 카탈라아제를 증가시킨 쥐와 약물투입한 쥐의 반응이 다르게 나온 이유는 현재까지 밝혀진 바 없다. 한 가지 가능성은 카탈라아제는 과산화수소만을 제거하지만 다른 oxidative modification (예를 들면 lipid peroxidase와 peroxynitrite 등의 독성을 가진 분자들)을 제거하지 못한다. 반면에 SS-31은 과산화수소를 제거하고, 활성산소에 의한 세포의 손상을 감소시킴으로써 미토콘드리아의 손상을 복원시켰다[20,23]. 추후 연구에서 SS-31의 효과를 다시 검증해 결과를 재확인할 필요가 있다고 판단된다. 또한, SS-31이 루게릭병이 있는 횡경막에 어떤 영향을 주는지도 아직 연구된 바가 없기에 이 역시 하나의 추후 연구과제라 할 수 있다.

2) NADPH oxidase에서 발생하는 활성산소

NADPH oxidase (Nox)는 미토콘드리아와 함께 중요한 활성산소의 근원지 중 하나이다. 실제로 루게릭병에 걸린 환자들에서 Nox2 효소의 높은 활성도가 발표되었고, 이 효소의 활성도가 높은 환자들의 경우 낮은 환자들보다 호흡근의 근수축력이 현저하게 낮게 나타났다는 사실은 Nox2 효소의 중요성을 암시한다[13]. Wu et al. [24]은 Nox2 효소에서 직접적으로 초산소체를 발생시키는 gp91phox를 유전적으로 제거한 쥐와 SOD1-G93A 쥐를 교배했다. 이 쥐들에서 운동뉴런의 퇴화현상이 감소하고, 신경근접합부(neuromuscular junction, NMJ)에 보이던 붕괴현상도 호전되었다. 중요한 것은 gp91phox^{-/-} 쥐에서 수명이 10%가량 증가했다는 것이다. 또 다른 연구에서, Harraz et al. [11]은 G93A mutant쥐에 apocynin을 주사했다. Apocynin은 Nox를 선택적으로 비활성화를 시키는 약물이다. 흥미롭게도 약물을 투여한 쥐는 약물을 투여받지 않은 쥐보다 수명이 연장되었다. 그뿐만 아니라, 약물의 농도가 높을수록 수명이 더욱 증가되는 dose-response가 관찰되었다. 이 두 연구는 공통적으로 산화적 스트레스가 루게릭병의 운동뉴런과 골격근의 약화현상에 중요한 역할을 한다고 보여주고 있으며, 또한 Nox가 활성산소의 주된 근원이라고 암시한다. 한 가지 중요한 점은 반대의 결과를 보여주는 연구도 있다는 점이다. Seredenina et al. [21]의 최근 연구에서 Nox2 효소를 유전적(gp91phox^{-/-})으로 비활성화시키는 것이 루게릭병을 가진 쥐(Sod1-G93A)의 수명을 연장시키지 않았다는 것이다. 이 연구자들은 또 Perphenazine과 Thioridazine이라는 약물을 주입해서 Nox2를 비활성화시켰으나, 역시 쥐들의 수명은 연장되지 않

았다. 왜 유전적인 방식과 약물을 통한 Nox2 비활성화가 다른 결과를 가져오는지는 아직 밝혀지지 않았다. 한 가지 가능성은 수명연구에 사용된 쥐의 유전적 배경(genetic background)이 달라 약물 등의 치료에 대한 반응이 다르게 나타날 수 있다. 추후의 연구에서 Nox를 선택적으로 비활성화시키는 것이 실제로 루게릭병의 치료에 효과를 보일 수 있는지는 더욱 많은 검증을 거칠 필요가 있다.

3) 간헐적 저산소 훈련방법(intermittent hypoxia training)

간헐적 무호흡은 소위 수면 중 무호흡 현상으로 발생하는 경우가 많고 또한 심장병을 비롯한 만성질환에서도 관찰된다. 불과 수년 전까지만 해도 간헐적 무호흡증은 질환으로 여겨져 왔다. 하지만, 최근 Dale et al. [14]은 최근 ‘예상 밖에도’ 간헐적 무호흡이 횡경막을 비롯한 호흡근육의 기능을 향상시킨다는 여러 편의 논문을 발표했다. 흥미롭게도 간헐적 무호흡 훈련이 루게릭병의 치료에 도움이 된다는 연구 역시 발표되었는데, Nicholes et al. [17]은 말기단계의 쥐들을 간헐적 무호흡에 노출시킴으로써 횡경막을 비롯한 호흡근 운동을 자극했다. 그 결과 횡경막의 운동뉴런(phrenic nerve)에서 뉴런의 개체 수가 대조군에 비해서 더욱 많았다. 이것은 운동 자극이 세포자멸사(apoptosis)를 감소시켜서 운동 뉴런과 근육을 약화되는 현상으로부터 보호했음을 보여주는 연구라 할 수 있다. 중요한 점은 간헐적 무호흡 운동 훈련의 단점은 그 효과가 일시적이라는 점에 있다[5,17]. 지속적으로 실시한 경우는 아직 실험을 실시한 적이 없지만, 무호흡이 지속될 경우 환자의 신진대사에 악영향을 줌서 다른 질병을 양산할 수도 있다. 따라서 루게릭병에서 어느 정도의 무호흡 운동 훈련이 악영향을 가져오지 않고 횡경막 근육을 보호할 수 있는지는 앞으로의 임상 실험이 필요한 연구 과제라 할 수 있다.

3. 루게릭병 환자들에 대한 치료적 접근방법

1) Diaphragm pacing (phrenic nerve pacing)

호흡근의 약화가 루게릭병 환자들의 사망 원인에 대부분을 이루고, 또한 그것이 환자들의 삶의 질과 수명에도 직접적인 영향을 주기에, 횡경막 치료를 위한 그동안 매우 적극적인 시도가 있어 왔다. 그 중에서 최근에 임상연구에도 적극적으로 적용된 경우는 횡경막 전기 자극이다[16]. 횡경막 전기 자극법은 diaphragm pacing 또는 phrenic nerve pacing으로 알려져 있는데, 환자의 횡경막 주변에 전기극을 부착한 후에 주기적으로 전기적으로 자극을 주어 횡경막의 수축운동을 연장하는 시도이다. 하지만, 환자들에 실시한 실험들(미국과 영국에서 각각 2014년과 2015년)은 안전성의 문제 등이 제기되면서 진행 중이던 두 가지 임상실험 모두 현재로서는 중단된 상태이다[16].

Table 1. Basic science research using animal models of ALS

Strain	Subjects	Training methods	Effects of exercise training	Source
G93A Mouse (7 wk old)	Male: 7/14 (Ex/Sed) Female: 7/11 (Ex/Sed)	High intensity running on treadmill 13-22 m/d, 45 min/d, 5 d/wk (8-10 wks)	Increased disease progression, life span decreased (male mice only)	Mahoney et al. [31]
G93A Mouse (8 wk old)	Male: 13/13 (Ex/Sed) Female: 11/10 (Ex/Sed)	Moderate intensity running on treadmill 16 m/d, 45 min/d, 5 d/wk (8 wks)	No impact on life span. Disease onset delayed (female only)	Veldink et al. [32]
G93A Mouse (7 wk old)	Male: 15/17 (Ex/Sed) Female: 15/15 (Ex/Sed)	Low intensity running on treadmill 13 m/d, 30 min/d, 5 d/wk (10 wks)	Life span increased, -8% (male only)	Kirkinezos et al. [30]
G93A Mouse (10 wk old, male)	Ex1: 25/25 (swim vs. floating) Ex2: 20/25 (treadmill vs. sed)	Swim: flow 51/min vs. no flow (7 wks & longer) Treadmill: 13 vs 5 m/min speed	Life-span increased by -20% (swimming) Motor neuron degeneration attenuated	Deforges et al. [33]

ALS, amyotrophic lateral sclerosis; Ex, exercise; Sed, sedentary.

2) 루게릭병 환자들에 대한 운동훈련(exercise training)

Diaphragm pacing과 간헐적 저산소 훈련방법은 모두 횡경막의 운동을 증가시킴으로써 운동훈련 효과를 발생시키는 것이 목표이다. 문제는 두 가지 접근방식은 일시적인 효과와 안정성이라는 한계를 보여 주었다는 것이다. 한편, 지속적인 exercise training (운동 훈련)은 간헐적 저산소 훈련방법의 목표인 저산소 효과(hypoxia)와 횡경막 자극법이 목표로 하는 횡경막 근육의 운동 효과(diaphragm pacing)를 얻을 수 있는 방법이 될 수 있다.

(1) 운동훈련과 산화적 스트레스

운동훈련이 골격근에서 발생하는 근감소증과 산화적 스트레스를 감소시킨다는 보고는 그동안 충분히 발표되었다[25-27]. 예를 들면, 플로리다 대학의 Scott Powers는 유산소 운동훈련(60-70% predicted VO_2max , 1 hour/bout, 5 times/week)을 8주간 쥐들에게 도입했는데, 이 쥐들의 횡경막은 장기간의(12시간) 산소호흡기 의존(mechanical ventilation)에 의한 근 약화현상으로부터 완전히 보호받았다[28]. 또한 심장병을 가진 쥐들에서도 유산소 훈련이 횡경막 근육을 약화 현상으로부터 보호한다는 연구결과가 발표되었다[27]. 운동이 근육을 질병으로부터 보호하는 기전에 대해서는 아직까지 정확하게 밝혀진 바 없지만, 항산화 효소의 활성화가 관련이 있다고 예측된다[28]. 한 예로, 운동이 SOD와 카탈라아제를 비롯한 항산화제를 증가시킴으로써 근육을 보호한다는 보고가 있다[28]. 앞으로 진행될 연구들에서는 항산화 효소들 중에 무엇이 실제로 증가되어 근육을 보호하는지, 각각의 항산화 효소의 기여도는 어떤지를 밝혀내는 것이 필요하다. 사전 연구를 감안할 때 운동이 루게릭 환자의 호흡근 약화 현상을 방지하고 삶의 질과 수명 연장에 기여할 수 있을 가능성이 있음을 예측할 수 있다.

(2) 루게릭병에서 훈련 강도별 효과

운동이 긍정적인 결과를 가져오는 경우는 많은 질병에서 근거가 보고되었다[25,26]. 예를 들어, 심장병 환자나 암 환자들(대표적인 경우 유방암)에서 운동이 환자들의 근장력의 향상에 도움이 되고, 강화된 호흡근이 환자의 운동능력을 향상시킴으로써 수명의 연장뿐만 아니라

삶의 질 향상에 도움이 된다고 이미 여러 차례 보고된 바 있다[25,26,29]. 이와 같은 사전 연구를 토대로 운동이 루게릭병 환자들에게도 도움이 될 거라 예측가능 하지만, 현재까지 보고된 결과는 도움이 되는 경우 [26,30]와 반대의 경우도 있었다 [31,32]. 그동안의 동물을 대상으로 한 기초과학 연구를 살펴보면(Table 1), 고강도의 운동(22 m/min, 45 min/day, 5 d/week)은 오히려 골격근의 약화 현상을 앞당기는 결과를 가져왔고 실제로 쥐들의 생존율도 감소시키는 역효과를 보였다[31]. 중강도 운동의 경우(16 m/min, 45 min/day, 5 d/week), 생존율에는 영향을 주지는 않았으나 질병의 시작점을 늦추는 긍정적인 효과를 보였다[32]. 저강도 운동 훈련(13 m/min, 30 min/day, 5 d/week)은 질병의 시작점을 늦추고 수명을 8%가량 증가시키는 가장 긍정적인 효과를 보였다[30]. 이와 같은 사전 연구는 운동의 강도에 따라서 반대의 결과를 가져올 수 있다는 것을 보여준다. 앞서 보여진 세 가지 연구는 모두 달리기 운동의 효과를 테스트한 것이다. 최근 한 연구에서는 수영 훈련의 효과를 테스트했다. 수영 훈련을 한 쥐들에서 운동뉴런의 퇴화가 지연되었고, 수명이 ~20%가량 증가하는 놀라운 효과도 발견되었다[33]. 이 연구들은 운동강도와 유형에 따라서 운동 훈련의 효과가 달라질 수 있다는 점을 보여준다. 다만, 동물 연구의 단점은 종목별효과를 측정하는 것에 제약이 있다. 동물 연구는 또한 저항 운동의 효과를 테스트하는 데에도 한계가 있다. 즉, 쥐를 대상으로 인위적으로 실행하는 저항 운동은 사람들이 자발적으로 수행하는 웨이트 트레이닝과는 분명한 차이가 있다.

(3) 루게릭병 환자들에서 운동훈련 유형별 효과

과거 수년간 루게릭병 환자들은 운동을 삼가할 것을 권유받았다. 이유는 과도한 운동신경(motor neuron)과 근육의 사용이 오히려 질병을 악화시킬 수 있다는 우려가 있었기 때문이다. 하지만 운동을 삼가함으로써(physical inactivity) 오히려 골격근 약화 현상을 가속화할 수 있고, 그것은 환자들이 독립적으로 삶을 영위하는 시간을 단축시키고 더욱 빨리 휠체어에 의존하는 삶으로 이어지고 결과적으로 삶의 질은 현저하게 떨어지게 된다. 특정 강도의 운동과 종목이 특별히 루게릭병 환자들에게 도움이 되는지에 대한 연구는 환자들의 삶의 질을 향상시

Table 2. Clinical trials in ALS patients

Sex (Male/Female)	Subjects	Training methods	Effects of training	Source
Training: 14 (8/6) Control: 11 (6/5)	Average 60 years Within 20 months after onset	Individual aerobic exercise training performed 30 min/bout, 3 times/wk for one year Control: maintained daily activities	Exercise performance and quality of life were improved in the exercise group with respiratory muscle assistance.	Drory et al. [34]
Training: 8 (6/2) Control: 12 (8/4)	Training: 62 ± 14 yr Control: 64 ± 16 yr	Treadmill running, Intensity: higher than 90% PaO ₂ 30 min/bout, 3 times/wk for 6 months Control: stretching activities	Exercise training improved respiratory muscle function and other limb muscles in ALS patients.	Pinto et al. [34]
Case study (Female)	56 yrs old subject 22 months after onset (comparison to a matched control)	Strength training Upper extremity training Proprioceptive neuromuscular facilitation 2 sets of 10 repetitions/week (4-5 days/week for 3 months)	Improvement in static strength training in 14 muscle groups Decreased in 4 muscle groups	Bohannon et al. [36]
Case study (Male)	46 year old subject Within 1 year of onset	Strength training Combined arm and leg exercise training 50% max, 30 minutes/day, 5 minutes work followed by 5 minutes of rest, (4 days/week for 6 weeks)	Respiratory muscle function unchanged Muscle function upper extremities en- hanced, but lower extremities did not bene- fit from strength training of this 6-week ex- ercise regimen.	Sanjak et al. [37]
Training: 9 (male) Control: 10 (male)	Training: 54 ± 9.8 yr Control: 53.4 ± 9.5 yr	Respiratory muscle training (6 months) Training: Progressive increase in resistance Control: Used the same equipment without resistance	Respiratory muscle force and pulmonary function were improved in the training group. 6 minutes walking distance was also in- creased.	Cheah et al. [10]
Training: 30 (21/9) Control: 30 (17/13)	Training: 61 ± 10 yr Control: 60 ± 10 yr Within 2 years after onset	Aerobic exercise Cycle ergometer, 60% VO ₂ max, 20 min/bout Resistance training 3 RM/ major leg muscle groups 20 min/bout, 3 times/wk for 6 months Control: Maintained activities required for daily life	No impact on life span, but exercise training delayed muscle weakness in ALS patients.	Lunetta et al. [15]

ALS, amyotrophic lateral sclerosis; RM, repetition maximum.

키는 데 기여할 수 있다.

운동 훈련을 루게릭병 환자들에게 적용시킨 연구 중 randomized, blinded study를 실행한 연구들과 근력훈련을 실시한 두 가지의 사례 연구가 요약되었다(Table 2). Drory [34]는 환자들에게 걷기, 수영, 조깅 등의 가벼운 운동을 시킴으로써 운동기능의 향상이 된 것을 확인했다. 이 연구의 경우, 환자들의 호흡근 약화 현상을 보전하기 위해 BI-PAP이라는 호흡근 보조기구를 사용했다. Pinto [18]는 트레드밀에서의 저강도 운동을(동맥혈 산소압 90%를 상회하는 수준을 유지, PaO₂>90%) 통해서 호흡근의 기능을 향상시킨 결과를 얻었다. 한 가지 중요한 점은 루게릭 환자들 중 질병이 상당히 진전되어 더 이상 운동을 할 수 없는 환자도 있다는 사실이다. 이와 관련해, Cheah et al. [10]은 루게릭병 환자들을 대상으로, respiratory trainer라는 호흡근 운동기구를 사용해서 호흡근 운동 훈련을 시켰다. 그 결과 환자들의 호흡기능이 향상되었고 6분간 걷는 거리도 증가하는 등 운동능력도 함께 발전했는데, 이것은 일상생활을 영위하는 삶의 질 향상으로 연결될 수 있다. Dal Bello-Hass [35]는 루게릭병 환자들에게 저항운동을 6개월간 실시했는데, 대조군과 비교해서 3개월째부터 운동기능의 유의미한 향상을 보여주었다. 최근 연구에서, Lunetta et al. [15]은 유산소운동과 무산소운동을 병행하는 훈련을 6개월간 지속적으로 실시했고, 환자들의 골격근 약화 현상을 줄일 수 있었다는 사실을 발견했다. 저항훈련을 실시한 두 가지 사례연구가 제시되었는데 두 가지 사례 모두에서 훈련된 근육에

서 근력이 향상되는 효과를 보여주었다[36,37]. 다만, 하지 근육에서는 근력의 향상 효과를 보지 못했지만, 상지 근육에서는 유의미한 향상을 보여주었다[36,37]. 상지 근육과 하지 근육에서 다른 효과를 보인 이유는 훈련프로그램이 강조하는 운동부위에 영향을 받을 수 있기에, 앞으로의 연구에서 상지와 하지에 모두 효과적인 프로그램을 고안해 내는 것이 중요하다.

유산소 운동과 저항운동이 환자들의 운동능력에 도움이 된다는 연구도 있지만, 이번 논문에서는 다루지 않은 도움이 되지 않았다는 결과도 있다. 또한 위에서 실시한 운동들은 저강도와 중강도의 운동이 실시되었다는 점이다. 간과하지 말아야 할 점은 이미 루게릭 병의 말기에 도달한 환자들의 경우, 중강도의 유산소 운동마저도 환자들의 건강에 해로울 수 있다. 요가, 타이치, 아쿠아 테라피 등 스트레칭이 되거나 중력의 영향을 덜 받는 운동이 도움이 될 수 있다. 질병이 발전된 환자들에게서 중요한 것은 근력에 피로를 느꼈을 때 운동을 중지하고 휴식을 취하는 것이다. 중요한 점은 아직까지 어떤 강도의 운동이 루게릭병 환자들에게 가장 적합한지 정립되지 않았다는 점이다. 앞으로의 연구는 환자의 질병 정도에 따라 적절한 운동강도와 운동의 타입(웨이트, 사이클, 런닝, 요가 등)까지 더욱 세밀하게 밝힐 필요가 있다.

결론

본 종설 논문의 목표는 루게릭병 환자들에서 보이는 호흡부전 현상이 치료와 운동을 통해서 호전될 수 있다는 가능성을 사전연구를 통해서 제시하고 추후의 연구를 촉진시키는 것이다. 루게릭병 환자들 호흡근 약화현상을 겪는 원인은 산화적 스트레스이다. 본 종설 논문은 사전 동물연구에서 활성산소의 근원인 미토콘드리아와 NADPH oxidase에서 발생하는 활성산소를 제거하는 방식으로 호흡근의 약화현상을 방지하고 동물들의 수명을 증가시킨 연구가 보여주었다. 활성산소를 감소시키는 다른 하나의 방법은 활성산소의 매개체인 산소를 감소시키는 것인데, 이는 간헐적 무산소 훈련을 통해서 가능하다. 실제로 간헐적 무산소 훈련이 호흡근에서 발생하는 산화적 스트레스를 감소시키고 루게릭병 쥐의 호흡근을 강화시킨다는 사전연구가 있었지만, 그 효과가 일시적이라는 한계가 있다. 루게릭병 환자들에게 적용되었던 치료법으로 개발된 방법이 횡경막 전기 자극(Diaphragm pacing)이다. 횡경막 전기 자극 방법은 횡경막 근육에 운동을 시킴으로써, 운동의 효과인 항산화 효소를 증가시킴으로써 산화적 스트레스는 감소시키는 방법이다. 이와 같은 방법은 매우 획기적인 방법이었으나, 안정성의 문제로 인해 진행 중이던 임상실험들은 중지하게 되었다. 한편, 운동훈련은 간헐적 무산소 훈련에서 발생하는 일시적인 저산소 현상을 발생시키고(hypoxia), 또한 횡경막 전기 자극 방법의 목표인 호흡근 운동효과를 동시에 가져올 수 있다.

운동훈련이 골격근에서 발생하는 근감소증과 산화적 스트레스를 감소시킨다는 보고는 그동안 충분히 발표되었다[25-27]. 운동이 루게릭병 환자에게도 도움이 될 거라 예측가능하지만, 현재까지 보고된 결과는 도움이 되는 경우[26,30]와 반대의 경우도 있었다[31,32]. 본 논문의 동물 연구에서 보여진 바와 같이, 저강도와 중강도 훈련의 경우 루게릭병 쥐들에 도움이 된다고 보고된 바 있으나, 고강도의 훈련은 오히려 악영향을 미치고 수명을 단축시키는 결과를 보여주었다. 한편, 환자들을 대상으로 한 연구는 많이 밝혀진 바 없으나, 가벼운 신체활동(걷기, 수영, 조깅)이 도움이 되었다는 보고가 있다. 하지만 저항운동 훈련의 효과는 아직까지 연구가 부족한 실정이다. 알려진 한 편의 논문의 경우 저항 운동 프로그램이 상지의 근력에 도움이 된다고 보여주었지만, 하지근육에는 도움이 되지 못하였다. 또한, 운동훈련의 효과는 질병의 진행 정도에 따라서 그 효과가 달라질 수 있기에, 향후 임상연구에서 질병의 정도별, 운동의 빈도와 강도별 구체적인 훈련 프로그램의 효과를 검증하는 과정이 중요하다. 앞으로 연구자들의 많은 관심과 활발한 연구활동으로 말미암아 루게릭병 환자들의 삶의 질과 수명이 향상될 수 있기를 희망한다.

REFERENCES

1. Rowland LP, Shneider NA. Amyotrophic lateral sclerosis. *N Eng J Med*. 2001;344(22):1688-700.
2. Chio A, Logroscino G, Hardiman O, Swingler R, Mitchell D, et al. Prognostic factors in ALS: A critical review. *Amyotroph Lateral Scler*. 2009;10(5-6):310-23.
3. Muller FL, Liu Y, Jernigan A, Borchelt D, Richardson A, et al. MnSOD deficiency has a differential effect on disease progression in two different ALS mutant mouse models. *Muscle Nerve*. 2008;38(3):1173-83.
4. Gurney ME, Pu H, Chiu AY, Dal Canto MC, Polchow CY, et al. Motor neuron degeneration in mice that express a human Cu,Zn superoxide dismutase mutation. *Science*. 1994;264(5166):1772-5.
5. Nichols NL, Van Dyke J, Nashold L, Satriotomo I, Suzuki M, et al. Ventilatory control in ALS. *Respir Physiol Neurobiol*. 2013;189(2):429-37.
6. Walling AD. Amyotrophic lateral sclerosis: Lou Gehrig's disease. *Am Fam Physician*. 1999;59(6):1489-96.
7. Burkhardt C, Neuwirth C, Sommacal A, Andersen PM, Weber M. Is survival improved by the use of NIV and PEG in amyotrophic lateral sclerosis (ALS)? A post-mortem study of 80 ALS patients. *PLoS One*. 2017;12(5):e0177555.
8. Rabkin JG, Goetz R, Factor-Litvak P, Hupf J, McElhiney M, et al. Depression and wish to die in a multicenter cohort of ALS patients. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2015;16(3-4):265-73.
9. Jones DP. Redefining oxidative stress. *Antioxid Redox Signal*. 2006; 8(9-10):1865-79.
10. Cheah BC, Boland RA, Brodaty NE, Zoing MC, Jeffery SE, et al. INSPIRATIONAL--INSPIRATORY muscle training in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler*. 2009;10(5-6):384-92.
11. Harraz MM, Marden JJ, Zhou W, Zhang Y, Williams A, et al. SOD1 mutations disrupt redox-sensitive Rac regulation of NADPH oxidase in a familial ALS model. *J Clin Invest*. 2008;118(2):659-70.
12. Higuchi M, Cartier LJ, Chen M, Holloszy JO. Superoxide dismutase and catalase in skeletal muscle: adaptive response to exercise. *J Gerontol*. 1985;40(3):281-6.
13. Marrali G, Casale F, Salamone P, Fuda G, Caorsi C, et al. NADPH oxidase (NOX2) activity is a modifier of survival in ALS. *J Neurol*. 2014; 261(11):2178-83.
14. Dale EA, Ben Mabrouk F, Mitchell GS. Unexpected benefits of inter-

- mittent hypoxia: enhanced respiratory and nonrespiratory motor function. *Physiology*. 2014;29(1):39-48.
15. Lunetta C, Lizio A, Sansone VA, Cellotto NM, Maestri E, et al. Strictly monitored exercise programs reduce motor deterioration in ALS: preliminary results of a randomized controlled trial. *J Neurol*. 2016;263(1):52-60.
16. McDermott CJ, Bradburn MJ, Maguire C, Cooper CL, Baird WO, et al. Safety and efficacy of diaphragm pacing in patients with respiratory insufficiency due to amyotrophic lateral sclerosis (DiPALS): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2015;14(9):883-92.
17. Nichols NL, Gowing G, Satriotomo I, Nashold LJ, Dale EA, et al. Intermittent hypoxia and stem cell implants preserve breathing capacity in a rodent model of amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(5):535-42.
18. Pinto AC, Alves M, Nogueira A, Evangelista T, Carvalho J, et al. Can amyotrophic lateral sclerosis patients with respiratory insufficiency exercise? *J Neurol Sci*. 1999;169(1-2):69-75.
19. Sieck GC, Ferreira LF, Reid MB, Mantilla CB. Mechanical properties of respiratory muscles. *Compr Physiol*. 2013;3(4):1553-67.
20. Petri S, Kiaei M, Damiano M, Hiller A, Wille E, et al. Cell-permeable peptide antioxidants as a novel therapeutic approach in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurochem*. 2006;98(4):1141-8.
21. Seredenina T, Nayernia Z, Sorce S, Maghazal GJ, Filippova A, et al. Evaluation of NADPH oxidases as drug targets in a mouse model of familial amyotrophic lateral sclerosis. *Free Radic Biol Med*. 2016;97:95-108.
22. Pehar M, Beeson G, Beeson CC, Johnson JA, Vargas MR. Mitochondria-targeted catalase reverts the neurotoxicity of hSOD1G(9)(3)A astrocytes without extending the survival of ALS-linked mutant hSOD1 mice. *PLoS One*. 2014;9(7):e103438.
23. Szeto HH. Cell-permeable, mitochondrial-targeted, peptide antioxidants. *AAPS J*. 2006;8(2):E277-83.
24. Wu DC, Re DB, Nagai M, Ischiropoulos H, Przedborski S. The inflammatory NADPH oxidase enzyme modulates motor neuron degeneration in amyotrophic lateral sclerosis mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(32):12132-7.
25. Fanelli A, Cabral AL, Neder JA, Martins MA, Carvalho CR. Exercise training on disease control and quality of life in asthmatic children. *Med Sci Sports Exerc*. 2007;39(9):1474-80.
26. Lui AJ, Byl NN. A systematic review of the effect of moderate intensity exercise on function and disease progression in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Phys Ther*. 2009;33(2):68-87.
27. Musch TI. Elevated diaphragmatic blood flow during submaximal exercise in rats with chronic heart failure. *Am J Physiol*. 1993;265(5):H1721-6.
28. Sollanek KJ, Burniston JG, Kavazis AN, Morton AB, Wiggs MP, et al. Global proteome changes in the rat diaphragm induced by endurance exercise training. *PLoS One*. 2017;12(1):e0171007.
29. Lawler JM, Kwak HB, Song W, Parker JL. Exercise training reverses downregulation of HSP70 and antioxidant enzymes in porcine skeletal muscle after chronic coronary artery occlusion. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2006;291(6):R1756-63.
30. Kirkinezos IG, Hernandez D, Bradley WG, Moraes CT. Regular exercise is beneficial to a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol*. 2003;53(6):804-7.
31. Mahoney DJ, Rodriguez C, Devries M, Yasuda N, Tarnopolsky MA. Effects of high-intensity endurance exercise training in the G93A mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve*. 2004;29(5):656-62.
32. Veldink JH, Bar PR, Joosten EA, Otten M, Wokke JH, et al. Sexual differences in onset of disease and response to exercise in a transgenic model of ALS. *Neuromuscul Disord*. 2003;13(9):737-43.
33. Deforges S, Branchu J, Biondi O, Grondard C, Pariset C, et al. Motoneuron survival is promoted by specific exercise in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *J Physiol*. 2009;587(Pt 14):3561-72.
34. Drory VE, Goltsman E, Goldman Reznik J, Mosek A, Korczyn AD. The value of muscle exercise in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci*. 2001;191(1-2):133-7.
35. Bello-Haas VD, Florence JM, Kloos AD, Scheirbecker J, Lopate G, et al. A randomized controlled trial of resistance exercise in individuals with ALS. *Neurology*. 2007;68(23):2003-7.
36. Bohannon RW. Results of resistance exercise on a patient with amyotrophic lateral sclerosis. A case report. *Phys Ther*. 1983;63(6):965-8.
37. Sanjak M, Paulson D, Sufit R, Reddan W, Beaulieu D, et al. Physiologic and metabolic response to progressive and prolonged exercise in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*. 1987;37(7):1217-20.