

토끼와 인간과의 외안근 조직학적 특성 비교

부산대학교 의과대학 재활의학교실, 안과학교실*, 신경과학교실**, 병리과학교실***

박재흥 · 박병규 · 안영현 · 박지상 · 최희영* · 김대성** · 이창훈***

– Abstract –

Comparison of Histologic Characteristics of Extraocular Muscles between Rabbit and Human

Jae Heung Park, M.D., Byung Kyu Park, M.D., Young Hyun Ahn, M.D.,
Ji Sang Park, M.D., Hee Young Choi, M.D.*,
Dae Sung Kim, M.D.** , Chang Hoon Lee, M.D.***

Department of Rehabilitation Medicine, Ophthalmology, Neurology **, and Pathology***,
Pusan National University College of Medicine*

Objectives: To evaluate differences of histologic characteristics of rabbit and human lateral rectus muscles.

Methods: 15 lateral rectus and orbicularis oculi muscles from rabbits and 7 lateral rectus muscle from human during strabismus surgery were obtained and stained with ATPases (pH 4.2~4.7). Composition and diameter of type I and type II muscle fibers were calculated with Imaging Analysis.

Results: Composition of rabbit lateral rectus muscle was 24.6% of type I and 75.0% of type II. Human lateral rectus muscle was composed of 56.3% type I and 43.7% type II. Composition of the type II muscle fiber was statistically predominant in rabbit but type I muscle fiber was more predominant in human. Diameter of rabbit lateral rectus, rabbit orbicularis oculi and human lateral rectus muscles is followed as type I/type II; 49.9 μm /75.9 μm , 48.0 μm /73.5 μm and 100.9 μm /108.9 μm . In rabbit muscles, type II muscle fiber was significantly larger than type I.

Conclusion: Composition of type II muscles was significantly larger in rabbit than human. We concluded that this result is probably due to the importance of more rapid saccadic eyeball motion of rabbit to survive to human and histologic characteristics of extraocular muscles between human and rabbit had a significant difference.

Key Words: Extraocular muscle, Histologic characteristics

서 론

진행성 근이양증으로 대표되는 다양한 근육병증과 근 위축성 축삭경화증과 같은 운동원성 질환에서는 근력

약화가 사지의 골격근에서부터 다양한 양상으로 나타나게 된다. 그러나 특징적으로 외안근과 외요도 괄약근은 사지의 골격근 근력 약화가 상당히 진행된 경우에 있어서도 그 기능을 유지하는 경우가 많으며 외안근이 침범

Address reprint requests to **Ji Sang Park, M.D.**

Department of Rehabilitation Medicine, College of Medicine, Korea University

#1-10 Ami-dong, 1 ga, Seo-gu, Pusan 602-739, Korea

Tel : 82-51- 240-7485, Fax : 82-51-247-7485, E-mail : nanzepelin@medimail.co.kr

* 이 논문은 부산대학교 의학연구소 지원(과제번호: 2003-26)에 의해 이루어 졌습니다.

된 경우는 드물게 증례 보고가 되고 있는 실정이다.^{1, 2, 3, 4}

만약 이러한 질환에 대한 외안근과 외요도 괄약근의 저항 기전을 이해한다면 진행성 근이양증이나 근위축성 축삭경화증과 같은 질환에 있어 치료방법의 개발에 도움이 될 것이라는 판단에서 여러 가지의 연구가 이루어져 왔으며, 아직까지 확실한 기전을 알 수는 없으나 세포내 칼슘이온의 농도 조절 능력이나 세포내 칼슘부착 단백질의 특성 등으로 설명하고 있다.⁵ 그러나 현재까지 발표된 대부분의 연구는 유전적으로 근육병증을 유발시킨 백서나 토끼를 대상으로 하여 외안근을 적출하고 다양한 염색방법을 이용하여 관찰한 보고가 많았다.⁶

Kate 등⁷은 인간과 동물을 대상으로 시행한 기존의 연구결과를 종합하여 외요도 괄약근의 신경 지배 및 특성에 관하여 외요도 괄약근을 구성하고 있는 I 형과 II 형 근섬유의 비가 각 동물에 따라 차이가 있다고 보고한 바 있다. 동물과 인체에 있어서 특히 이제까지의 많은 연구의 대상이 되고 있는 백서의 외안근과 인간의

외안근의 조직학적 구성이 외요도 괄약근과 마찬가지로 차이가 있다면 이제까지의 연구결과의 분석이 오류가 있을 가능성을 제기할 수 있을 것이다. 따라서 본 연구에서는 토끼의 외직근 및 안륜근과 사시 수술 시에 적출된 인간 외안근의 조직학적 특성을 관찰하고 그 차이점을 비교해보고자 하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구 대상

15마리의 토끼(Newzealand white rabbit, male, 2 kg)를 대상으로 하여 우측 안륜근과 외직근을 적출하였다. 사시로 진단되어 외과적인 치료가 필요하였던 7명의 환자를 대상으로 외직근을 안과적인 수술과정에서 적출하였다.

2. 연구 방법

토끼를 ketamine 75 mg/kg와 xylazine 5 mg/kg를 혼합하여 복강 내에 주사하여 마취시킨 후 자연 호흡하게 하였다. 토끼를 양와위로 눕힌 뒤 두부를 고정하였으며 우측 안구 주위의 피부를 원형으로 박리한 다음 안륜근을 노출시키고 메스를 이용하여 적출하였다. 조심스럽게 우측 안구의 외상방 방향의 안와를 제거한 뒤에 안구를 내측으로 압박하여 외직근을 확인한 뒤 기시부와 부착부위를 캘리로 고정하고 수술용 가위를 이용하여 적출하였다. 인간의 외직근은 안과에 의뢰하여 사시로 진단된 환자의 수술과정에서 적출하였다. 적출한 근육은 즉시 pH 4.2~4.7 범위 내에서 ATPase염색을 시행하였다. 염색된 슬라이드 중에서 근육조직의 유형구분이 뚜렷한 슬라이드를 선별하여 100배의 확대

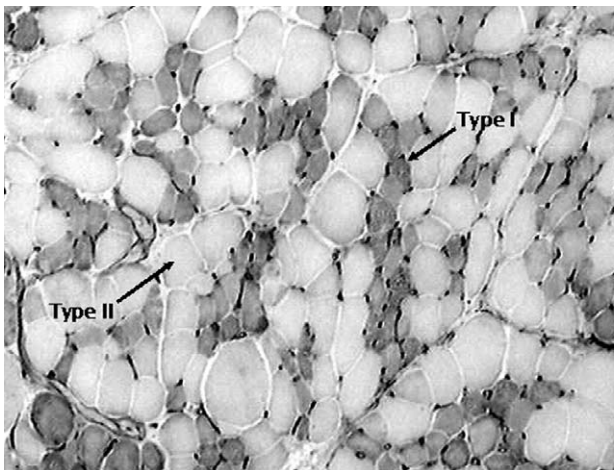


Fig. 1. Light microscopic finding (×100) of rabbit lateral rectus muscle with ATPase stain (pH 4.2-4.7).

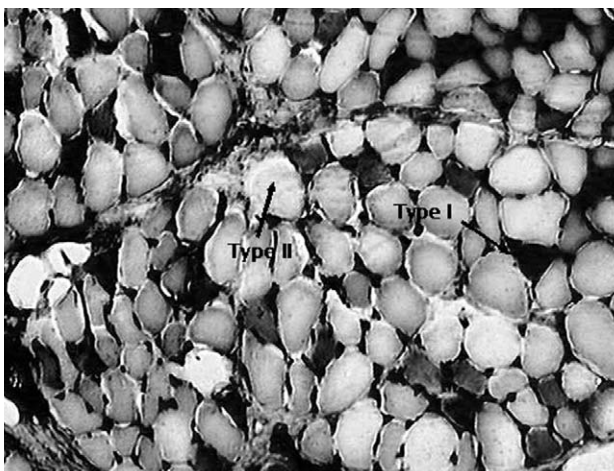


Fig. 2. Light microscopic finding (×100) of rabbit obicularis oculi muscle with ATPase stain (pH 4.2-4.7).

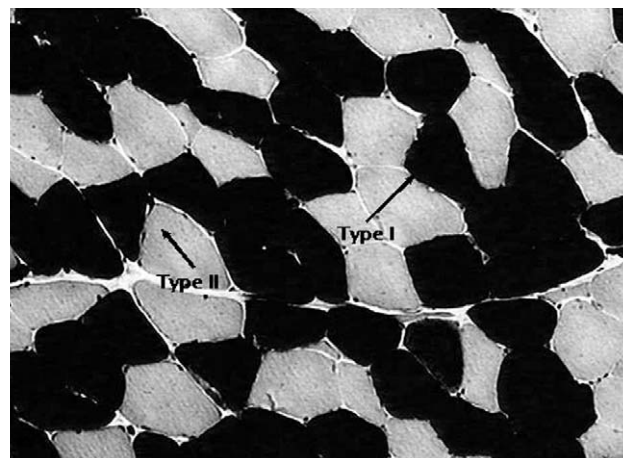


Fig. 3. Light microscopic finding (×100) of human lateral rectus muscle with ATPase stain (pH 4.2-4.7).

울로 광학현미경을 이용하여 관찰하였다. 영상분석기 (Imaging analysis Pro 3.0)를 이용하여 근육섬유 중 I 형과 II 형 근섬유의 면적을 측정하여 상대적인 비를 계산하였고 최대직경을 측정하여 각 근육별로 비교하였다.

결 과

토끼의 안륜근의 경우 I 형 근섬유가 20.1%, II 형 근섬유가 79.9%로 구성되어 있었으며 토끼의 외직근의 경우 I 형근섬유가 24.6%, II 형 근섬유가 75%였다. 토끼의 안륜근과 외직근은 II 형 근섬유가 우세하게 분포하고 있었으며 이는 통계학적으로 유의하였다 ($p < 0.05$). 인간의 외직근의 경우 I 형 근섬유가 56.3%, II 형 근섬유가 43.7%로 I 형 근섬유가 우세하였으며 이 결과는 통계학적으로 유의하였다 ($p < 0.05$) (Fig. 4., Table 1).

토끼의 안륜근은 I 형 근섬유의 직경이 평균 $48.0 \mu\text{m}$, II 형 근섬유의 직경이 평균 $73.5 \mu\text{m}$ 였다. 토끼의 외직근은 I 형 근섬유가 평균 $49.9 \mu\text{m}$, II 형 근섬유는 평균 $75.9 \mu\text{m}$ 로 II 형 근섬유의 직경이 보다 컸으며 통계학적으로 유의하였다 ($p < 0.05$). 인간의 외직근의

경우 I 형 근섬유가 평균 $100.9 \mu\text{m}$, II 형 근섬유가 평균 $108.9 \mu\text{m}$ 로 II 형 근섬유의 직경이 보다 컸지만 통계학적인 유의성은 없었다 ($p > 0.05$) (Fig. 5., Table 1).

고 찰

진행성 근이양증으로 대표되는 여러 가지 근육병증과 근위축성 축삭경화증과 같은 운동원성질환에서는 다양한 양상으로 나타나는 근력 약화가 사지의 골격근에서 나타나게 된다. 근육병증의 경우에는 대개의 경우 근위부 근육부터, 근위축성 축삭경화증 경우에는 말단부 근육부터 침범되는 양상을 보이며 점차 진행과정에 따라 안면부 근육이나 호흡근육에까지 영향을 미치며 사망에 까지 이르게 된다. 하지만 안면근육을 침범함에도 불구하고 외안근은 상당히 진행된 경우에도 기능이 유지되는 경우가 많으며 이와 함께 외요도 팔약근의 경우에서도 오랜 기간 동안 기능이 유지되는 것을 알 수 있다.^{1,3,8} 이 외에도 여러 가지 실험적 경우 즉, 신경절단이나 국소마취제사용, 칼슘 이온영동법 (ionophoresis) 등에 있어서도 외안근의 경우에는 다른 근육과 달리 나타난다.⁵

Scelsa 등⁴은 급속안구운동 (saccadic eye move-

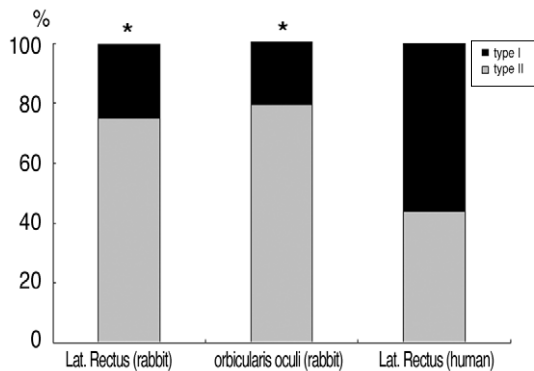


Fig. 4. Composition of type I and type II muscle in rabbit lateral rectus and orbicularis oculi and human lateral rectus muscle.

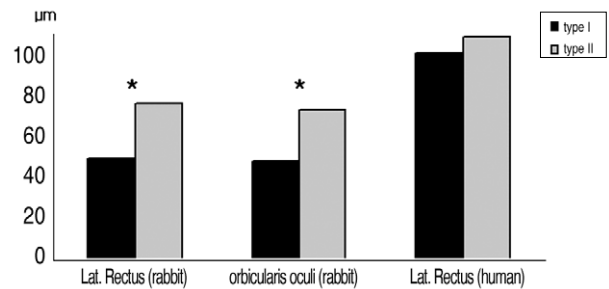


Fig. 5. Diameter of type I and type II muscle in rabbit lateral rectus and orbicularis oculi and human lateral rectus muscle.

Table 1. Composition and Diameter of Type I and Type II Muscle in Rabbit Lateral Rectus and Orbicularis Oculi and Human Lateral Rectus Muscle

	Percentage (type I/II, %)	Diameter (type I/II, μm)
Lateral rectus (rabbit)	24.6 ± 6.0/75.0 ± 6.0*	49.9 ± 6.0/75.9 ± 8.8*
Orbicularis oculi (rabbit)	20.1 ± 0.0/79.9 ± 0.1*	48.0 ± 2.0/73.5 ± 4.2*
Lateral rectus (human)	56.3 ± 0.0/43.7 ± 0.0	100.9 ± 14.8/108.9 ± 13.8

Values are mean ± S.D.

*: $p < 0.05$

ment)의 느려짐이 관찰된 25세 남자를 보고하면서 베키형 근이양증에서의 최초의 보고라고 하였다. 이학적 검사 상 안구의 수직 움직임에는 이상이 없었다고 하였고 내직근의 약화가 외직근보다 조금 더 심하였다고 하였으며 외안근내에 디스트로핀의 결핍이 원인일 것이라고 추정하였다. 근육병 외에 근위축성 축삭경화증에서의 외안근 약화에 대한 증례보고에 의하면 근이양증의 양상과는 조금 다르게 나타난다.¹ 근이양증에서는 다른 뇌신경의 장애가 동반되지 않으며 근육자체의 근력약화가 경하게 나타나는 것과는 달리 근위축성 축삭경화증에서 외안근 침범이 나타난 경우에는 구마비가 심한 환자에서 다른 뇌신경의 핵이 동반되어 침범되는 경우가 많아 뇌간에서의 외안근의 움직임을 담당하는 뇌신경핵의 침범 유무에 따라서 임상증상이 나타나는 것으로 생각된다. 근위축성 축삭경화증에서 다른 뇌신경핵에 비하여 외안근의 움직임을 담당하는 뇌신경핵의 침범이 더 적어 기능이 늦게까지 유지되거나 뇌신경핵의 병변 유무에 따라 외안근 이상의 증상 발현이 가능하다는 것을 알 수 있다.

근육병증에서 외안근과 외요도 괄약근이 침범이 적은 이유에 대해서 많은 연구가 이루어졌으나 아직 그 기전을 확실히 알 수는 없는 실정이다. 근육병증의 발생기전은 아직까지 정확한 기전이 밝혀지지 않았지만 근육 단백질의 일종인 디스트로핀의 결핍이 진행성 근이양증의 중요한 원인이지만 근육병증을 유발한 백색 외안근에서의 디스트로핀 농도가 다른 골격근과 다름이 없다는 것이 밝혀졌으며,⁹ 듀센형 근이양증 외에 메로신 결핍 선천성 근이양증에 있어서도 외안근의 저항성이 나타남에 따라 다른 가설이 제시되고 있다.⁵ 특히 외안근은 근육병 뿐 만아니라 신경절단이나 국소마취제에도 사지 골격근에 비해 저항성이 나타나는 것으로 보아 근육 자체의 병변에도 저항성이 있으며, 운동신경원질환 등에서의와 같은 경우에서도 충분히 기능을 유지할 수 있는 조직학적 특징이 있을 것으로 추측된다. 2000년 Andrade 등⁹의 연구에 따르면 여러 근육 중 외안근에서 근육병증에 저항성이 있는 이유를 3가지 가설로서 설명하고 있다. 첫째는 횡문근형질막의 안정성의 유지, 둘째는 칼슘 항상성 증강, 그리고 자유라디칼제거(free radical scavenging)으로 설명하고 있으며 각각의 가설을 뒷받침 할 수 있는 실험적 증거를 제시하고 있으나 아직 정설은 없는 상태이다.

외요도 괄약근 역시 외안근과 함께 근육병에서나 운동신경원성 질환에서 그 기능이 유지된다고 알려져 있다.⁸ 배뇨장애를 호소하였던 7명의 듀센 근이양증 환자에 대한 보고에서 대부분 요실금이 나타났으며 이는 외요도 괄약근이나 방광 배뇨근의 근육병이 진행된 결과라기보다는 척추축만증 등이 동반되어 나타난 상부운동신경병변 때문이라고 하였다.⁸

이제까지의 연구들은 대부분 디스트로핀 결핍을 유도한 동물 모델을 이용한 연구가 주를 이루고 있다.^{6,9} 그러나 외요도 괄약근의 종별 조직학적 분석에 대한 보고에 의하면 인간과 동물과는 많은 차이를 보인다는 것을 알 수 있다.⁷ 인간의 경우, 성별에 따라 차이가 있어 남성의 경우보다 여성의 경우에 더 I 형 근섬유가 우세하게 분포하고 있으며,⁷ 10 개의 경우 중에 따라 차이가 있지만 II 형 근섬유가 우세하게 분포하고 있다고 보고하였다.⁷ I 형과 II 형 근섬유의 직경은 인간의 경우 II 형 근섬유의 직경이 I 형 근섬유 직경의 2배이었지만 개의 경우 각 근섬유간에 직경의 차이가 없었다. 그리고 기니피그의 경우 I 형 근섬유의 직경이 II 형 근섬유의 직경에 비하여 2배의 직경을 가지고 있었다. 즉 요도 괄약근을 구성하고 있는 근섬유의 구성 및 직경은 종과 성에 따라 차이가 있지만 일반적으로 피로에 저항하여 자제력(continence)을 유지하는데 이상적이라고 하였다.

반면 외안근은 현재 6종류 이상의 근섬유가 알려져 있고 각 근섬유의 특징과 역할에 대해서 밝혀져 있지 않은 상태이다.^{11,12} 외안근은 미오신 동종형(isoform) 발현에 따라 분류되며 기존의 전통적인 근육섬유의 분류를 사용하지 않는다.⁹ 최근에는 안와부인지 포괄적인지에 따라, 신경 지배가 단일성인지 다발성인지, 미토콘드리아 효소의 농도에 따라 분류되는 방식을 따라 안와부 단독신경지배근(orbitally singly), 안와부 다발성신경지배근(orbitally multiply), 포괄적 적색 단독신경지배근(global red singly), 포괄적 중간형 단독신경지배근(global intermediate singly), 포괄적 창백 단독신경지배근(global pale singly), 포괄적 다발성신경지배근(global multiply)로 분류한다.^{5,6,9,12} 본 연구에서는 인간의 외안근을 적출할 때 주로 외직근의 중앙부를 절제하였으며 조직학적으로 분류하지는 않고 단지 ATPase 염색에 따라 기능적인 분류만을 하였다. 이는 연구의 목적이 단지 동물의 경우와 인간의 경우 조직학적으로 비슷한 양상인가만을 알아보기 위한 것이었기 때문이며 본 연구의 목적을 달성하기에는 충분하다고 생각되나 좀 더 인간 외안근의 경우 위치나 신경지배에 따라 다른 조직학적 특성이 나타날 수 있기에 이에 대한 보완적인 연구는 필요할 것으로 생각된다.

본 연구에서는 토끼의 경우 외직근과 안면근육인 안륜근에서 비슷한 조직학적 특성을 보였고 인간의 외직근과 조직학적 특성에서 의미 있는 차이를 보였다. 토끼의 두 근육에서 모두 II 형 근육이 의미 있게 더 많았으며 반면 인간의 외직근에서는 I 형 근육이 더 많았다. 그리고 근섬유의 크기에서도 토끼의 두 근육에서는 II 형 근섬유의 직경이 I 형 근섬유보다 더 의미 있게 크게 나타났지만 인간의 외직근의 경우 두 근섬유의 직경이 차이가 없었다. 오랜 시간 지속적인 안구의 움직임이

필요한 외안근의 경우 II 형 근섬유보다 I 형 근섬유가 더 우세할 것으로 예측되었으나 토끼의 경우에는 오히려 II 형 근섬유가 더 우세하였다. 본 연구에서의 결과로 토끼와 인간의 외직근은 많은 조직학적 차이를 가지고 있다는 것을 알 수 있었다. 이는 토끼의 경우 인간보다 더 순간적으로 빠른 안구의 움직임이 필요하기 때문이었을 것으로 추측된다.

이제까지의 근육병 모델을 이용한 외안근의 근육병에서의 저항성 연구는 대부분 동물 실험 모델을 이용한 것이었다. 하지만 동물의 경우 외안근의 순간적인 움직임을 위한 II 형 근섬유가 우세하였고 이는 인간의 외안근 근육의 조직학적 구조와 많은 차이가 있었다. 본 연구에서는 외안근의 위치나 신경 지배에 따른 분류 없이 단지 ATPase의 반응만을 살펴본 것이어서 이에 대해서는 보완적인 연구가 필요할 것으로 생각되나 종에 따라 동물과 인간의 외안근의 조직학적 특성이 다양하게 나타난다는 것을 알 수 있었다.

결 론

토끼의 경우 외안근에서 II 형 근섬유가 보다 우세하게 분포하고 있었으며 II 형 근섬유의 직경이 I 형 근섬유의 직경보다 컸다. 반면 인간의 외직근에서는 I 형 근섬유가 더 우세하였으며 두 근섬유간의 직경의 차이도 없어 토끼와 인간의 외직근은 조직학적 소견에서 유의한 차이를 보였다. 본 실험의 결과는 토끼의 외안근의 경우 인간에 비하여 빠른 안구의 움직임이 많으며 이러한 움직임이 토끼의 생태를 고려할 때 보다 중요하기 때문으로 생각된다. 이와 같이 종에 따라 외안근의 특성이 다양하게 나타난다는 것을 알 수 있었고, 동물 실험 모델을 이용한 외안근의 연구에 있어서는 이러한 점을 유념해야 할 것으로 판단된다.

참고문헌

1. Harvey DG, Torack RM, Rosenbaum HE: Amyotrophic lateral sclerosis with ophthalmoplegia. A clinicopathologic study. *Arch Neurol*. 1979 Oct; 36(10): 615-7.
2. Kaminski HJ, Richmonds CR, Kusner LL, Mitsumoto H: Differential susceptibility of the ocular motor system to disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2002 Apr; 956: 42-54.
3. Mosier DR, Siklos L, Appel SH: Resistance of extraocular motoneuron terminals to effects of amyotrophic lateral sclerosis sera. *Neurology*. 2000 Jan 11; 54(1): 252-5.
4. Scelsa SN, Simpson DM, Reichler BD, Dai M: Extraocular muscle involvement in Becker muscular dystrophy. *Neurology*. 1996 Feb; 46(2): 564-6.
5. Poter JD: Commentary: extraocular muscle sparing in muscular dystrophy: a critical evaluation of potential protective mechanisms. *Neuromuscul Disord*. 1998 May; 8(3-4): 198-203.
6. Porter JD, Rafael JA, Ragusa RJ, Brueckner JK, Trickett JI, Davies KE: The sparing of extraocular muscle in dystrophinopathy is lost in mice lacking utrophin and dystrophin. *J Cell Sci*. 1998 Jul; 111 (Pt 13): 1801-11.
7. Creed KE, Van der Werf BA: The innervation and properties of the urethral striated muscle. *Scand J Urol Nephrol Suppl*. 2001;(207): 8-11; discussion 106-25.
8. Cres JB, Kothari MJ, Bauer SB, Shefner JM: Urinary dysfunction in duchenne muscular dystrophy. *Muscle & nerve*. 1996 19:819-822.
9. Andrade FH, Porter JD, Kaminski HJ.: Eye muscle sparing by the muscular dystrophy : lessons to be learned? *Microsc Res Tech*. 2000; 48(3-4): 192-203.
10. Ho KMT, McMurray G, Brading AF, Nobble JG, Ny L, Andersson KE: Nitric oxide synthase in the heterogenous population of intramural striated muscle fibers of the human membranous urethral sphincter. *J Urol*. 1998; 159: 1091-6
11. Carry MR, Ringel SP, Starevich JM: Mitochondrial morphometrics of histochemically identified human extraocular muscle fibers. *Anat Rec*. 1986 Jan; 214(1): 8-16.
12. Porter JD, Baker RS: Muscles of a different 'color' : the unusual properties of the extraocular muscles may predispose or protect them in neurogenic and myogenic disease. *Neurology*. 1996 Jan; 46(1): 30-7.