

SILICONE TUBE에 삽입된 신경절편이 말초신경 결손부의 재생에 미치는 효과

경북대학교 치과대학 구강악안면외과학교실
홍창수 · 박노부* · 장현중

A STUDY ON THE EFFECT OF ISOLATED NERVE SEGMENT ON PERIPHERAL NERVE REGENERATION USING SILICONE TUBE

Chang-Soo Hong, No-Boo Park*, Hyun-Jung Jang

Department of Oral & Maxillofacial Surgery, School of Dentistry, Kyungpook National University

Department of Dentistry, School of Medicine, Keimyung University

The purpose of this study is to observe the stimulant effect of the isolated nerve segment on the peripheral nerve regeneration using silicone tube in rats. Sprague-Dawley female albino rats were used as experimental animals and nerve defects were made by resection of 14 mm-long segment of right sciatic nerves. In control group, the defects were bridged with the silicone tubes. In experimental group, the defects were bridged with the same manner and additionally, 2mm-long nerve segments were inserted at the center of the silicone tubes. 3 months later, the regenerated nerve tissue within the silicone tubes were examined by histologic study. Axonal diameters and numbers of axons were measured and all data were analyzed by using SAS package program.

The results obtained were as follows :

- 1. The experimental group was increased than the control group in general diameters of the regenerated nerve fiber. ($P < 0.05$)*
- 2. The diameters of axons were increased in the experimental group compare to the control group. ($P < 0.05$)*
- 3. The numbers of axons were increased in the experimental group compare to the control group. ($P < 0.05$)*

I. 서 론

구강악안면영역에 발생하는 외상성 손상, 낭종, 종양 및 악골기형등 여러 질환에 대한 외과적 수술시에 다양한 형태의 말초신경손상을 흔히 접하게 되며 오래전부터 그에 대한 연구가 진행되어 왔으나 아직도 외과적 재건에 있어서는 많은 어려움이 있다. 외과적 신경손상은 대개 보존적 치료, 직접봉합술, 자가신경이식술등을 이용하여 왔으며 신경결손부에 대한 신경이식술은 1870년 Philipeaux와 Vulpian이 처음 시행한 이후 Seddon등^{1,2)}에 의해 점차 대중화되어 왔다.

말초신경의 재생은 손상의 정도나 다른 복합적인 요소들에 의해 재생능력이 영향을 받는 것으로 알려져 있으나 재생의 근본적인 기전이나 이에 관여하는 조절요소들에 대해서는 정확히 이해되지 못하고 있다. 최근에는 미세현미경수술의 발달로 수술의 정확도가 많이 향상되었으나 아직도 외과적인 신경재생술의 임상적 결과는 크게 개선되지는 못한 실정이다.

한편, 결손된 신경조직의 외과적 치료는 자가신경이식술이 가장 많이 이용되어 왔으나 외과적 조작시 생기는 신경섬유 말단부의 손상이나 신경봉합부의 반흔 형성등이 신경섬유의 재생을 방해하거나 재생능력을 소실시킬 수 있으며 공여부 기능장애의 단점을 가지고 있다. 최근 활발한 연구를 통하여 자가신경이식이 신경재생의 통로제공의 개념에서 이해됨에 따라 정맥^{3,4,5)}, silastic tube^{6,7)}, silicone tube^{8,9,10)}, perineural tube¹¹⁾, mesothelial chamber^{12,13,14)}, biodegradable nerve guide¹⁵⁾등을 이용한 생리학적 도관형성법에 관한 연구가 진행되어 왔으며 Lundborg¹²⁾, Chiu³⁾등에 의해 성공적인 재생결과가 보고되었다. 그러나 근위단의 재생은 물리적 유도효과외에 원위단에서 분비하는 신경영양인자(NTF: neuronotrophic factor)와 상호밀접한 관계를 가지므로 광범위한 신경결손의 경우 도관형성법만으로는 재생이 불가능하다 하였으며 Danielson,¹³⁾ Seckel¹⁵⁾등은 백서의 좌골신경에서 10mm의 임계거리를 보고하였다. 그러나 일부학자들에 의해 10mm이상의

광범위한 신경결손의 재생에 관한 시도도 이루어졌으며 결손부에 신경절편을 삽입하여 정상적인 재생을 유도한 바 있다¹⁶⁾.

본 연구에서는 백서의 대퇴부의 좌골신경에 14mm의 신경결손부를 만들고 결손부를 silicone tube를 이용하여 연결하였으며 도관의 중앙부에 2mm의 신경절편을 삽입하여 결손부의 길이가 임계거리 범위내에 있도록 하였다. 3개월 동안 신경재생을 도모하여 육안적, 조직학적 관찰을 통해 광범위한 신경결손부의 재생에 있어서 silicone tube에 삽입된 신경절편의 효과에 관해 알아 보고자 하였다.

II. 재료 및 방법

실험동물은 체중 250-300g의 Sprague-Dawley 흰쥐 30마리를 사용하였으며 실험군과 대조군으로 각각 15마리씩 나누었고 우측 좌골신경을 실험부위로 선택하였다. 마취는 Entobar (20mg/kg)을 복강내 투여하여 전신마취 하였고 고정대에 양와위로 고정하고 우측 복강부와 대퇴부를 삭모한 다음 10%포타딘 용액으로 소독하였다. 3cm길이의 절개선을 형성하고 좌골신경을 노출시킨 뒤 총비골신경(common peroneal nerve)과 전경골신경(ant. tibial nerve)의 분지부로부터 근심쪽으로 5mm되는 부위에 14mm의 신경결손부를 만들었다. 내경 2.2mm의 silicone tube(9308, Pharma-Plast International A/S, DK-3540 Lyngby, Italia)를 이용하여 결손부를 연결하였으며 9-0 nylon으로 신경외막을 silicone tube와 봉합 고정하여 대조군으로 하였다. 실험군에서는 위의 술식에 추가하여 이식된 silicone tube의 중앙부에 2mm의 신경절편을 삽입하고 9-0 nylon으로 고정하여 신경간격이 6mm인 2개의 결손부를 형성하였다.

술후 1, 2 및 3개월에 각각 5마리씩 희생한 후 수술부위의 근심 및 원심신경과 tube내에 새로 재생된 신경조직을 채취하여 2.5% glutaraldehyde 용액에 고정하고 48시간 뒤 0.1M 인산완충용액(pH7.4)으로 5분씩 3번 세척하였다. 30%-100%의 알콜에 단계적으로 탈수

하였고 2% tetroxide osmium으로 염색한 후 epon 812로 포매하였다. epon block을 1 μ m 두께로 박질하여 toluidine blue로 염색하였고 광학 현미경으로 결손부에 재생된 근위부와 원위부에서 재생신경의 단위 면적당(2500 μ m²) 축삭의 직경과 수를 서로 비교하였다. 모든 계측치는 SAS package program을 이용하여 t-test로 통계처리하여 유의성을 검증하였다.

III. 결 과

외과적 수술후 모든 실험동물의 우측 하퇴부는 즉각적으로 기능을 소실하였고 3주부터는 족척부에 궤양이 나타나기 시작했다. 대조군은 실험 기간동안 궤양이 계속 진행되고 발가락이 자가단절(autoamputation)되는 소견을 보이며 정상적인 보행을 할 수 없었으나 실험군에서는 7주부터 보행이 서서히 회복되고 궤양도 사라지기 시작하였으며 12주경에는 대부분의 실험군에서 궤양이 완전히 치유되었으며 정상적인 보행을 하였고 위축되었던 근육도 많이 회복되어 외관상 거의 정상에 가까운 소견을 보였다.

1. 육안적 소견

1개월 소견 : 실험군과 대조군 모두 근위부에서 원위부쪽으로 약 3mm 정도의 재생이 관찰되었고 관내에는 연한 황색의 조직액으로 채워져 있었다. 도관과 연결된 근심단은 신경 종에 의한 것으로 생각되는 약간의 팽창된 모습을 보였고 원심단은 퇴행성 변화로 인해 신경섬유의 직경이 다소 감소된 소견을 보였다.

2개월 소견 : 대조군에서는 직경 약 0.15mm 가량의 신경이 재생되었고 원위단쪽으로 갈수록 직경이 감소하였으며 도관의 1/2부위까지만 자라나 있었으나 실험군은 관의 중앙부를 따라 직경 약 0.5mm 가량의 신경이 재생되어 근원위단의 신경을 연결해 주고 있었으며 관내에는 1개월군에서와 같은 조직액으로 채워져 있었다.

3개월 소견 : 대조군에서는 신경섬유의 재생으로 근원심단이 서로 연결되고 있었으나 직경은 평균 0.2mm 정도로 미약하였다. 실험군

에서는 평균직경 0.8mm 가량의 신경이 재생되어 원래 신경의 60% 정도에 해당하는 양호한 재생 상태를 보여 주었고 일정한 굵기를 유지하고 있었으며 표면은 정상 신경섬유와 같은 색을 띄고 있었다.

2. 광학 현미경 소견(3개월)

A. 도관(tube)내의 재생 신경

① 대조군 : 절단신경의 근원심단이 재생신경 섬유로 연결되었으나 미약하였으며 축삭의 직경은 근심부에서 평균 3.19 μ m 였으며 원심부에서는 평균 2.52 μ m 로 낮게 나타났다. 단위 면적당 축삭의 수는 근심부에서 25.8개, 원심부에서 17.0개로 축삭간 간격이 넓고 혈관의 증식은 저명하지 않았다.

② 실험군 : 주위조직으로부터 명확하게 구분되는 둥근 형태의 재생을 보였으며 신경외막과 유사한 약 75 μ m 두께의 막으로 둘러 싸여 있었다. 막은 교원질 섬유로 이루어져 있었고 기저막을 가지고 있지 않으며 세포들은 섬유아세포가 주를 이루었고 그외 대식세포, 비만세포들도 관찰되었다. 대부분의 축삭에서 정상에 가까운 수초화를 볼 수 있었다. 축삭의 직경은 다양하게 나타났으며 둥근 모양과 불규칙한 형태가 혼재하였고 큰 축삭의 경우 대체로 둥근 형태를, 작은 축삭의 경우 불규칙한 형태를 띄었다.

재생섬유의 근심부에서 축삭의 평균직경은 3.81 μ m 이었고 단위면적(2500 μ m²)당 평균 33.6개가 관찰되었으며 이와같은 축삭의 증식으로 축삭간의 간격이 좁고 상대적으로 결합조직의 양이 적었다. 가장자리부근에는 곳곳에 섬유다발막으로 여겨지는 조직이 작은 구획을 이루고 있으며 신경섬유다발사이로 혈관의 증식이 저명하였다(표 1).

재생섬유의 원심부도 근심부와 유사한 정도의 재생상태를 보였고 단위면적당 축삭의 수는 약 31.5개로 나타났으며 축삭의 직경은 평균 3.54 μ m 로 근위부에서 원위부에 이르기까지 비교적 일정한 정도의 신경재생을 보이고 있다. 재생신경 중앙부의 종단면에서 관을 따라 치밀하고 일정한 방향성을 갖는 신경섬유의 형

표 1. 실험군과 대조군의 재생신경섬유의 비교(3개월)

	대 조 군		실 험 군		신뢰도
	재생근위부	재생원위부	재생근위부	재생원위부	
전체신경섬유직경(mm)	0.21	0.15	0.82	0.75	P<0.05
단위면적당 축삭수(개)	25.8± 5.0	17.0± 4.1	33.6± 3.1	31.5± 4.2	P<0.05
단위축삭의 직경(μm)	3.19± 1.80	2.52± 0.72	3.81± 1.75	3.54± 1.75	P<0.05

성을 볼 수 있고 대체로 정상에 가까운 신경 섬유조직을 볼 수 있었다(표 1).

③ 조직 계측학적 비교 : 실험군의 재생된 신경의 전체 직경은 근위부에서 0.82mm로 정상 신경의 60%이상의 재생을 보였으나 대조군은 0.21mm로 16%이하의 재생을 보였다 (P<0.05). 근심부에서 축삭의 직경을 비교하면 실험군은 평균 3.81μm, 대조군은 평균 3.19μm로서 실험군에서 높은 값을 나타내었고(P<0.05) 근심부에 대한 원심부의 재생정도를 비교하면 실험군의 원심부는 3.54μm로서 근심부의 3.81μm에 대해 93%의 재생을 보였고 대조군은 원심부 2.52μm로서 근심부의 3.19μm에 대해 79%의 재생을 보여 원심부에서의 재생정도가 실험군에서 우월하게 나타났다(P<0.05). 근심부의 축삭의 수를 비교하면 실험군은 33.6개, 대조군은 25.8개로 실험군에서 높게 나타났으며(P<0.05) 근심부에 대한 원심부의 축삭의 수는 실험군의 원심부에서 31.5개로서 근심부의 33.6개에 대해 94%의 재생을 보였고 대조군의 원심부는 17.0개로서 근심부의 25.8개에 대해 66%의 재생을 보여 실험군에서 재생정도가 우월하게 나타났다(P<0.05)(표 1).

B. 근심 및 원심단 신경섬유

① 대조군 : 근심단은 실험군에서와 유사한 조직학적 소견을 보이거나 축삭의 수가 비교적 적고 세포의 밀집도가 다소 낮아 보였다. 원심단은 대부분이 퇴화된 조직간사와 반흔조직으로 구성되어 있으며 실험군에 비해 신경의 재생정도가 아주 미약한 상태였다.

② 실험군 : 근심단은 성장발아의 신경종양 성장(neuromatous growth)으로 정상 신경섬유보다 직경이 다소 증가된 양상을 보이며 중앙부는 섬유모세포의 증식으로 인한 물결모양의 세포배열과 함께 다방향의 축삭의 성장이 관

찰되고 거대세포가 보이며 대체로 밀집된 형태의 세포 배열을 보이고 있다. 그러나 원심단은 근심단에 비해 대체로 느슨한 결합조직위에 퇴화된 조직들이 많이 보이고 근데근데에서 다양한 크기의 축삭이 다양한 정도로 수초화되어 있으며 일부에서 신경섬유속(fascicle)과 유사한 형태를 가진 신경재생이 관찰되었다.

IV. 고 찰

신경의 기본 단위인 뉴우론은 세포체, 가지 돌기와 축삭으로 구성되고 성장이 완료된 후에는 분열하지 않으며 손상되면 퇴행성 변화가 일어나고 재생되지 않는다. 그러나 중추 신경계의 신경원 돌기는 아주 작은 범위내에서 합성작용에 의해 대체될 수 있으며 말초신경섬유는 세포체에 손상이 없을 경우 상당한 재생능력을 가지고 있다고 알려져 있다¹⁷⁾.

말초신경의 축삭은 세포체와 표적기관을 연결하는 가늘고 긴 조직으로 신경내막, 신경주막, 신경외막으로 둘러싸여 있으며 이들은 신경막내의 생리적 환경을 유지하고 있다¹⁸⁾. 축삭은 신경조직 가운데 가장 많은 부분을 차지하고 있어 외상등에 의해 가장 손상받기 쉬운 부분이라 할 수 있으며 손상은 정도에 따라 신경차단, 축삭단절, 신경단열등 여러가지로 분류되고 있으며 그에 따라 예후나 외과적 치료의 방향이 다르다¹⁹⁾.

말초신경의 손상시 치료의 목표는 크게 정상적인 신경계의 기능회복이며 외과적 신경재생술은 근위부의 재생축삭이 원위부로 자라나갈 수 있도록 신경초의 연속성을 제공하여 손상된 신경섬유의 생리적인 연결을 도모하는 것이라 할 수 있다²⁰⁾. 단순한 절단손상이나 압좌상의 경우 자연적인 재생연결을 기대할 수 있으나

손상부가 노출된 경우에는 주로 단순신경봉합을 시행하여 왔다. 단순봉합술이 불가능할 정도의 광범위한 신경손상의 경우는 대개 자가신경이식술을 이용하여 왔으며 이 방법이 재생이 빠르고 가장 정상에 가까운 조직학적 소견을 보이는 것으로 알려져 있다¹⁹⁻²²⁾.

자가신경이식은 임상에서는 주로 비복신경(sural nerve)과 전완피신경(lat. or med. antebrachial cutaneous nerve)이 사용되며²³⁾ 임계거리는 1.5cm에서 7cm까지 다양하게 보고되고 있다²⁴⁾. 최근 발달된 미세현미경수술로 기술적인 면에서의 획기적인 발전을 가져왔으며 신경다발막 봉합이 가능하게 되었으나 공여부의 기능적 장애를 초래한다는 큰 단점과 함께 봉합시에 따르는 미세출혈, 부종, 장력 및 반흔 등에 의한 이상감각과 운동기능의 부조화, 수술시 감각신경섬유와 운동신경섬유를 정확히 구분하기가 어려우며 이로 인해 신경섬유속(fascicle)의 정확한 배열이 어려운 점은 아직도 해결되지 않아 전체적인 예후는 크게 개선되지 못한 실정이다²⁵⁾.

말초신경재생에 관한 문헌을 살펴보면 Forssman²⁶⁾은 재생신경의 성장은 일정한 방향을 가지고 있을 것이라고 생각하고 화학적 방향물질의 존재를 가정한 화학주성의 개념을 처음으로 도입하였으며 고양이의 비골신경의 재생실험에서 절단된 신경의 원심단이 멀리 떨어져 있더라도 재생경로를 찾아감을 보고하였다. 한편 Weiss²⁷⁾은 Forssman의 실험은 축삭이 임의의 방향으로 성장하다가 원위단 신경을 만나 재생된 것에 불과하다고 하면서 Y-형 chamber system을 이용한 실험에서 재생신경은 인접한 조직의 반흔이나 느슨한 부위를 따라 성장이 이루어진다고 주장하였다(contact guidance). 그는 절제된 쥐의 좌골신경의 근심단을 대동맥으로 연결하고 원심단의 한쪽은 좌골신경을, 원심단의 다른 쪽은 힘줄을 연결하여 비교하였으나 유의한 차이를 발견하지 못하였다고 하였다. 그러나 Politis²⁸⁾의 많은 학자들은 Weiss와 같은 Y-형 chamber system을 이용한 연구에서 다른 조직보다 원심단의 신경조직이 축삭의 성장방향에 크게 영향을 미

친다는 사실을 증명하고 있다. Charlwood²⁹⁾은 원심단 신경에서 분비되는 신경성장인자(NGF : nerve growth factor)에 관해 연구하였으며, Gundersen³⁰⁾은 태감각세포(embryonic sensory cell)의 축삭에 미량피펫으로 NGF를 주입하여 성장방향을 유도한 결과 축삭의 급작스런 방향전환을 확인하였다. Muller³¹⁾는 퇴화되는 신경의 슈반세포에서 acidic 37 kDa protein이 분비되는데 이는 손상후 2주 동안 증가하고 그 후로 점차 감소하면서 축삭의 성장을 촉진함을 관찰하였으며 Politis³²⁾는 비골 신경의 재생을 위한 Y-형 chamber system에서 한쪽은 비골 신경을, 다른 한쪽은 경골 신경을 연결하여 비골 신경을 연결한 군에서 우월한 결과를 보고하면서 신경재생의 특이성을 보고하였다. Williams³³⁾와 Aebischer³⁴⁾등도 원심단 신경의 중요성을 강조한 바 있다. 과거에는 신경의 재생은 주로 세포체에 의한 중심 영양성(central trophism)으로 생각되었으나 학자들의 연구로 재생에 있어서 표적 기관의 역할이 알려짐에 따라 최근에 와서 수술의 기술적인 면과 함께 재생신경주위의 미세환경의 영향에 대해 여러 학자들이 주목하게 되었다.

일반적으로 말초신경이 손상되면 원심부의 신경섬유는 슈반세포가 수초를 소화하고 이어서 슈반세포는 대식세포에 의해 제거되어 기저막만 남게되는 일련의 퇴행성 변성과정을 거치게 된다³⁵⁾. 다음에 슈반세포가 증식하여 Büngner band를 형성하고 여기에 근위단 신경에서 나온 성장핵(growth cone)이 성장하여 접촉하면서 슈반세포의 축삭 유발성 증식이 일어나 재생이 진행된다^{17, 35, 36)}. 성장핵은 근위부 축삭의 말단부에서 종창 형태로 나타나며 그 안에 actin, tubulin등의 세포골격 단백질과 중추 신경계에서는 볼 수 없는 성장관련 단백질(GAP-43 : growth associated protein)이 축적된다³⁷⁾. 말단부에는 수많은 filopodia, lamellipodia와 같은 돌기를 가지며 이들이 인접환경을 감지하면서 슈반세포, 대식세포등과의 상호 작용으로 표적을 향한 성장이 이루어진다³⁸⁾. 슈반세포는 재생에 있어서 가장 중요한 요소로서 세포표면에는 축삭의 성장을 위한 접착물질을 가지며

신경재생을 촉진하는 강력한 물질로 알려진 laminin을 분비하여 축삭의 재생을 촉진한다³⁹⁾. 대식세포는 손상부위로 이동하여 퇴행성 변화에 참여하면서 interleukin-1과 같은 핵 분열성 성장인자(mitogenic growth factor)를 분비하고 이 물질은 손상부위의 슈반세포를 자극하여 laminin과 같은 NGF의 생산을 자극함으로써 축삭의 연장을 조장한다고 한다⁴⁰⁾. NGF는 거대 분자 단백질로서 신경조직의 생존과 재생에 필수적인 물질로 알려져 있으며 표적기관에서 분비되고 축삭말단의 NGF 수용기에 결합되어 역행성으로 운반되어 세포체에 작용한다고 알려져 있다^{9, 15, 41-44)}.

신경결손을 회복하기 위해 이식된 신경조직도 위에서 언급한 바와 같은 일련의 퇴화과정을 거치면서 신경영양인자(NTF: neuronotrophic factor)를 제공하는 원천(source)으로서의 역할을 하며 동시에 재생을 위한 통로역할을 하는 것으로 생각되어지고 이러한 개념에서 재생을 위한 다른 방법들이 연구되었으며 silicone tube^{8, 9, 10)}, empty perineural tube¹¹⁾, preformed mesothelial chamber^{12, 13, 14)}, synthetic biodegradable guide¹⁵⁾, semipermeable tube⁴⁵⁾ 등 많은 이식 재료들이 실험적으로 이용되었다. 1968년 Ducker⁷⁾은 silastic cuff로 신경결손부를 연결하여 말초신경의 재생에서 NTF의 작용을 실험적으로 연구하였고, Lundborg¹²⁾는 mesothelial chamber를 이용하여 12mm의 신경간격을 복원하였으며 Chui^{3, 4)}와 박⁵⁾ 등은 백서에서 대퇴정맥이식으로 10mm의 좌골신경결손을 연결하여 성공적인 신경재생이 이루어질 수 있음을 보고하였다. Jenq⁶⁾은 도관의 투과성과 재생효과의 차이를 연구하기 위해 impermeable silicone tube와 holey silicone tube를 서로 비교하여 holey type에서 다소 우월한 재생결과를 보였다고 하였다.

자가신경이식의 경우는 이식된 조직내의 슈반세포가 자리들어 오는 축삭과의 상호작용으로 재생이 진행된다고 하나 정맥이식과 같은 빈공간에서는 재생 축삭을 따라 근심단의 슈반세포가 접촉성 증식을 한다고 보고된 바 있어 재생과정에 있어서 자가신경이식과 생리적 도관

형성술이 조직학적으로 다소 차이를 보이고 있으나⁴⁶⁾ 대개 이식된 재료의 종류에 관계없이 자가신경이식과 유사하게 양호한 결과를 나타내었다고 보고되고 있다.

신경재생에 있어서 여러 이식재료들의 효과는 크게 다음의 두 가지 관점으로 볼 수 있는데 첫째, 사용된 이식재료들이 신경의 절단면 주위의 조직으로부터 교원섬유의 증식을 방지하여 재생을 위한 공간과 경로를 제공해주는 접촉유도(contact guidance)개념과 둘째, 원심단 신경에서 분비되는 인자를 저장하여 신경재생에 필요한 활성적인 환경을 유지하여 주는 신경영양성(neuronal trophism)의 개념으로 설명되며 이와 같은 세포성 성장인자(cellular growth factor)와 체성 확산인자(humoral diffusible factor)의 효과, 그리고 이들간의 영양 상호작용(trophic interaction)을 통해서 이루어지는 것이라고 생각되고 있다.

한편 Danielson¹³⁾과 Seckel¹⁵⁾ 등은 절제된 범위가 큰 신경손상의 경우에는 생리적 도관 형성술로는 재생이 이루어지지 않으며 백서의 좌골신경의 경우 대개 10mm 정도의 임계거리를 가진다고 주장하였으며 이는 근위단에서 재생되는 섬유가 원위단에서 분비되는 NTF의 영향을 받는데 결손부가 임계거리 이상일 경우 분비되는 인자의 효과를 받을 수 없기 때문이라 하였다. 이에 Smahel⁴⁶⁾은 백서의 좌골신경에 임계거리 이상의 신경결손을 형성하고 정맥이식으로 재건하면서 그 중앙부에 신경절편을 삽입하여 신경절편을 삽입하지 않은 군에 비해 재생정도가 우월함을 보고하면서 삽입된 신경절편이 원심단 신경과 유사한 영양효과(trophic effect)를 가질 수 있다고 주장한 바 있다.

본 실험에서는 신경결손부를 생리적 도관형성술로 연결하고 중앙에 신경절편을 위치시켜 재생에 있어서 신경절편의 효과에 대해 알아보고자 하였으며 실험방법으로는 임계거리이상의 신경결손을 silicone tube로 연결하고 그 중앙부에 2mm의 신경절편을 삽입하여 임계거리내의 결손부를 2개 형성하였다. 본 실험은 원심단의 신경조직이 말초신경재생에 있어서 중요한 조절효과를 가진다는 사실에 기초하였으며

결손부의 중앙부에 위치한 신경절편이 원심단의 신경조직과 동일한 NTF의 원천으로서 작용할 수 있을 것인가를 알아보고자 하였다. 재생에 대한 평가는 광학현미경을 통한 조직 형태학적 방법을 이용하였으며 결손부에 재생된 신경의 근심부와 원심부에서의 축삭의 수와 직경의 차이를 서로 비교 검토하였다.

실험 성적에 의하면 실험군은 아직 완전한 재생을 보이지는 않았으나 대조군에 비해 축삭수, 축삭의 직경 및 전체 재생섬유의 직경 모두에서 재생상태가 우수함을 나타내었으며 이와 같은 실험군의 우월한 신경재생은 Jerecka⁴⁷⁾, Young⁴⁸⁾, Windebank⁴⁹⁾ 등이 근위단 축삭의 증식을 위한 필수 요소로 슈반세포, 신경섬유 아세포를 언급한 바와 같이 임계거리를 확보하기 위해 이식된 신경절편이 원심단의 신경조직을 대신하여 이들 조직을 제공하고 원위단의 화학주성조절의 역할을 하는 것으로 생각된다. 본 실험과 유사한 Smahel의 보고⁴⁶⁾에서 그는 재생된 신경을 근위부, 중앙부, 원위부로 나누어 관찰하여 신경절편을 삽입한 실험군에서만 원위부의 재생이 관찰되었다고 하였으며 광등⁵⁰⁾은 신경결손부를 정맥으로 이식하면서 중앙부에 신경절편을 삽입한 실험군이 축삭의 수, 직경 및 횡단면적에서 우월한 재생을 보고한 바 있다. 본 실험에서는 신경절편의 이용과 함께 정맥이식 대신에 silicone tube를 사용하여 앞의 실험과 유사한 결과를 얻을 수 있었으며 이는 신경재생을 위해 silicone tube를 이용한 Lundborg⁵¹⁾, Longo⁹⁾, William⁵²⁾ 등의 선학들의 연구 결과에서도 의의를 찾을 수 있겠다. 한편, 여러 선학들이 10mm이상의 신경결손은 도관형성술로는 회복되지 않는다고 보고한 바 있으나 본 실험에서는 14mm의 결손도 어느 정도는 신경재생이 이루어질 수 있는 것으로 나타났다. 보다 장기간의 실험을 통한 신경재생과 임계거리에 대한 재 평가도 필요하리라 사료된다.

임상에서 말초신경의 손상시 많은 임상가들은 즉각적인 수술을 선호하며 이는 신경속내 섬유배열이나 신경외막 혈관과 같은 landmark를 볼 수 있는 장점을 가지므로 절단 신경의 정확한 위치선정과 장력없는 봉합이 가능하기 때문이다

²⁵⁾ 한편 임상에서 피부결손이나 골절을 동반한 신경의 절제손상시 신경내 출혈이나 상처부위의 오염에 의한 주위조직과의 유착등의 문제때문에 손상후 약 2-3주후 비교적 유리한 조건에서 수술하기 위한 이차적 신경복원술이 시행되기도 한다. 그러나 이차적 신경복원술은 신경단의 퇴축, 반흔이나 신경종의 형성때문에 더 절단해내야 하는 경우가 많아 결손부가 더 커지기도 하며 시간이 경과할수록 원위단 신경의 섬유성 변화, 표적 세포들의 위축이 나타나 예후가 더욱 불망하게 된다²⁵⁾. Wilgis등⁵³⁾은 18-24개월이 경과하면 근육세포가 퇴화되어 운동기능의 회복을 기대할 수 없게 된다고 하였다. 그러므로 직접 봉합술을 행할 수 없는 신경결손이 있을 경우 생리적 도관형성술을 이용한다면 자가신경이식의 공여부기능장애의 문제점을 해결할 수 있고 신경재생 경로내로의 교원섬유의 증식을 방지하여 재생을 위한 공간을 확보하여 주며 신경재생에 필요한 활성적인 환경을 유지하여 주므로 자가신경이식과 유사한 신경재생을 기대할 수 있으며 신경종의 형성을 예방할 수 있는 장점도 가지게 된다⁴⁾. 이 술식은 이차적 신경복원술이 고려될 경우 소요되는 약 3주간의 공백기간을 활용해 볼수 있겠으며 양쪽 연결부의 cuffing효과로 인접조직의 섬유화와 신경단의 퇴축을 예방하므로 2차 수술시에 요구되는 경우 신경이식에 더 좋은 환경을 제공할 수 있을 것으로 생각된다.

광범위한 신경결손시 신경절편을 삽입한 생리적 도관형성술의 이용은 시간이 짧고 시술이 간단하여 근심단 섬유외상의 적으며 근심단 신경의 재생에 필요한 NTF의 원천으로서의 신경절편을 임계거리내에 가짐으로써 결손부의 신경을 근원위단과 유사한 정도로 분화된 신경조직으로 재생할 수 있으므로 신경열상과 신경결손등의 말초신경손상에서 유용한 방법이 될 수 있으리라 생각된다. 아직은 이러한 연구가 실험적 단계에 있고 종에 따라 재생능력의 차이⁵⁴⁾가 있으므로 임상에 응용하기 위해서는 신경생리와 신경영양 미세환경, 재생의 평가 및 신경재생의 전반적인 이해를 위한 지속적인 연구와 노력이 필요하리라 사료된다.

V. 요 약

30마리의 Sprague-Dawley계 백서의 좌골신경에 임계거리 이상인 14mm의 신경결손부를 형성하고 silicone tube로 연결하여 대조군으로 하였고 실험군은 같은 방법으로 신경결손부를 silicone tube를 연결하면서 그 중앙부에 2mm의 신경절편을 삽입하여 임계거리보다 작은 6mm 결손부를 2개 형성하였다. 3개월 동안 관찰한 후 tube내에 재생된 신경섬유의 근위부와 원위부에서 축삭의 수와 직경을 현미경으로 계측하였으며 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 재생된 신경섬유 전체 직경은 실험군에서 0.82mm(근위부), 0.75mm(원위부), 대조군에서 0.21mm(근위부), 0.82mm(원위부)로 나타나 실험군에서 우월한 재생을 보였다 ($P < 0.05$).
2. 단위면적당 축삭의 수는 실험군에서 33.6개(근위부), 31.5개(원위부)로 대조군의 25.8개(근위부), 17.0개(원위부)보다 큰 값을 보였다 ($P < 0.05$).: 근심부에 대한 원심부 축삭수의 재생정도는 실험군의 원심부(31.5개)가 근심부(33.6개)에 대해 94%의 재생을, 대조군의 원심부(17.0개)가 근심부(25.8개)에 대해 66%의 재생을 보여 실험군에서 우월하게 나타났다 ($P < 0.05$).
3. 단위면적당 축삭의 직경은 실험군에서 3.81 μ m(근위부), 3.54 μ m(원위부)로 대조군의 3.19 μ m(근위부), 2.52 μ m(원위부)보다 큰 값을 보였다 ($P < 0.05$).: 근심부에 대한 원심부 축삭 직경의 재생정도는 실험군의 원심부(3.54 μ m)가 근심부(3.81 μ m)에 대해 93%의 재생을, 대조군의 원심부(2.52 μ m)가 근심부(3.19 μ m)에 대해 79%의 재생을 보여 실험군에서 우월하게 나타났다 ($P < 0.05$).

REFERENCE

1. Seddon, H.J. : Three types of nerve injury. *Brain*, 66 : 237, 1943.

2. Seddon, H.J. : Surgical disorders of the peripheral nerves. Williams & Wilkins Co., Baltimore, 1972, P.267.
3. David T.W. Chiu, T.H. and Janecka, I. : Autogenous vein graft as conduit for nerve regeneration. *Surg.* 92(2) : 226, 1982.
4. Rice, D.H. and Berstein, M.D. : The use of autogenous vein for nerve grafting. *Otolaryngology-head and neck surgery*, 92 (4) : 410, 1984.
5. 박 명옥, 이 윤호, 김 진환 : 정맥이식을 이용한 신경재생의 실험적 연구. *대한성형외과학회지* 12 : 1, 1985.
6. 박 광, 류 선열 : 흰쥐에서 결손된 좌골신경의 복원방법에 따른 신경재생에 대한 조직학적 및 전기생리학적 연구. *대한구강악안면외과학회지* 18(4) : 99, 1992.
7. Ducker, T.B. and Hayers, G.J. : Experimental improvements in the use of silastic cuff for peripheral nerve repair. *J.Neurosurg.*, 28 : 582, 1968.
8. Jenq, C.B. and Coggeshall, R.E. : Nerve regeneration through holey silicone tubes. *Brain Res.* 361 : 233, 1985.
9. Longo, F.M., Manthorpe, M., Skaper, S.D., Lundborg, G. and Varon, S. : neurotrophic activities accumulate in vivo within silicone nerve regeneration chambers. *Brain Res.*, 261 : 109, 1983.
10. Lundborg, G., Gelberman, R.H., Longo, F. M., Powell, M.B. and Varon, S. : In vivo regeneration of cut nerves encased in silicone tube. *J. Neuropath. and Exp. Neuro.*, 41(4) : 412, 1982.
11. Restrepo, Y., Merle, M., Michon, J., Folloquet, B. and Petry, D. : Fascicular nerve graft using an empty perineural tube ; an experimental study in the rabbit. *Microsurg.*, 4 : 105, 1983.
12. Lundborg, G. and Hansson, H.A. : Nerve regeneration through preformed pseudosynovial tubes. *J.Hand Surg.*, 5(1) : 35,

- 1980.
13. Danielsen N., Dahlin, L.B. and Lee, Y.F. : Axonal growth in mesothelial chambers. *Scand. J. Plast. Recons. Surg.*, 17 : 119, 1983.
 14. Lundborg, G. and Hansson, H.A. : Regeneration of peripheral nerve through a preformed tissue space ; Preliminary observation of the reorganization of regenerating nerve fibers and perineurium. *Brain Res.*, 178 : 573, 1979.
 15. Seckel, B.R. and Chiu, T.H. : Nerve regeneration through synthetic biodegradable nerve guides : Regulation by the target organ. *Plast. Recons. Surg.*, 74(2) : 173, 1984.
 16. Smahel, J. and Jentsch, B. : stimulation of peripheral nerve regeneration by an isolated nerve segment. *Ann. Plast. Surg.*, 16 : 494, 1986.
 17. Junqueira, L.C., Carneiro, J. and Kelley, R.O. : Nerve tissue, Basic history. 7th edition, 1992, appleton & Lange, Norwalk, 1989, P.163.
 18. Thomas, P.K., Landon, D.N. and King, R. H.M. : Disease of the peripheral nerves, Greenfield's neuropathology, 5th edition, Edward Arnold, A division of Hodder and Stoughton, 1992, P.1116.
 19. 김 석화, 김 진환 : 말초신경치유에 있어 신경이식과 정맥이식의 실험적비교 - 광학 및 전자현미경을 통한 형태학적 관찰. *대한성형외과학회지*, 13(3) : 287, 1986.
 20. Orgel, M.G. and Terzis, J.K. : Epineural and perineural repair : An ultrastructural and electrophysiological study of nerve regeneration. *Plast. Reconstr. Surg.*, 60(1) : 80, 1977.
 21. Grabb, W.C. : Management of nerve injuries in the forearm and hand. *Orthop. Clin. North. Am.*, 1 : 419, 1970.
 22. Goto, Y. : Experimental study of nerve autografting by funicular suture. *Arch. Jap. Chir.* 36 : 478, 1967.
 23. Farlane, R.M. and Myers, J.R. : Digital nerve grafts with the lateral antebrachial cutaneous nerve. *J. Hand Surg.*, 1 : 169, 1976.
 24. Millesi, H. : Indication, technique and results of nerve grafting. *Hand chir. Suppl.*, 2 : 1, 1977.
 25. Lundborg, G. : Nerve regeneration and repair : A review. *Acta. Orthop. Scand.*, 58 : 145, 1987.
 26. Forssman, J. : Uber die Ursachen welche die Wachstumsrichtung der peripheren Nervenfasern bei der Regeneration bestimmen. *Beitr. Patholog. Anat.*, 24 : 56, 1898.
 27. Weiss, P. : Nerve pattern : The mechanisms of nerve graft. *Third Growth Symposium*, 5 : 163, 1941.
 28. Politis, M.J., Ederle, K. and Spencer, P.S. : Trophism in nerve regeneration in vivo, attraction of regenerating axons by diffusible factors derived from cells in distal nerve stumps of transected peripheral nerves. *Brain Res.* 253 : 1, 1982.
 29. Charlwood, K.A., Lamont, D.M. and Banks, B.C.E. : Apparent orienting effects produced by nerve growth factor. In : Nerve growth factor and its antiserum (Eds. Zaimis, E. and Knight, J.) Athlone Press, University of London, London, 1972, P. 102.
 30. Gundersen, R.W. and Barrett, J.N. : Neuronal Chemotaxis : Chick dorsal root axons turn toward high concentration of nerve growth factor. *Science*, 206 : 1079, 1979.
 31. Muller, H. and Grubel, G. : Long term results of peripheral nerve suture-a comparison of micro-macrosurgical technique. *Avd. Neurosurg.* 9 : 381, 1981.
 32. Politis, M.J. : Specificity in mammalian

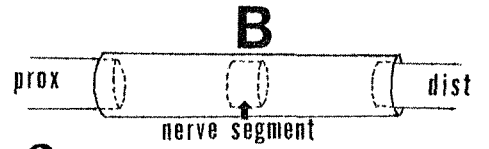
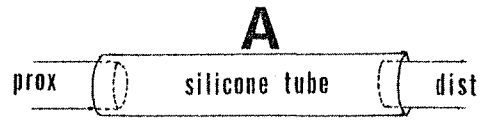
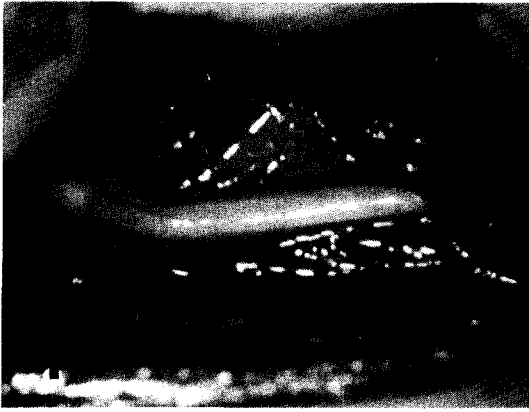
- peripheral nerve regeneration at the level of the nerve trunk. *Brain Res.*, 328 : 271, 1985.
33. Williams, L., Powell, H.C., Lundborg, G. and Varon, S. : Competence of nerve tissue as distal insert promoting nerve regeneration in a silicone chamber. *Brain Res.*, 293 : 201, 1984.
 34. Aebischer, P., Guenard, V. and Winn, S.R. : blind-ended semipermeable guidance channels support peripheral nerve regeneration in the absence of a distal nerve stump. *Brain Res.*, 454 : 179, 1988.
 35. Ide, C., Tohyama, K., and Yokota, R. : Schwann cell basal lamina and nerve regeneration. *Brain Res.*, 288 : 61, 1983.
 36. Liu, H.M. : Schwann cell properties. II. The identity of phagocytes in the degenerating nerve. *Am. J. Pathol.*, 75 : 395, 1974.
 37. Skene, J.H.P., Jacobson, R.D. and Snipes, G.J. : A protein induced during nerve growth (GAP-43) is a major component of growth cone membranes. *Science*, 233 : 783, 1986.
 38. Griffin J.W. and Hoffman, P.N. : Degeneration and regeneration in the peripheral nervous system, *Peripheral Neuropathy*, 3rd edition, W.B.Saunders Company, 1993, P.361.
 39. Bignami, A., Chi, N.H. and Dahl, D. : laminin in rat sciatic nerve undergoing wallerian degeneration. *J. NeuroPath. Exp. Nerve*, 43(1) : 94, 1984.
 40. Jessell, T.M. : Reaction of neurons to injury. *Principle of Neural Science*, 3rd Edition, Elsevier Science publishing Co., 1991, P.248.
 41. Lundborg, G., Dahlin, L.B. and Danielsen, N.P. : Reorganization and orientation of regenerating nerve fibers, perineurium and epineurium in preformed mesothelial tubes-an experimental study on the sciatic nerve of rats. *J. Neurosci. Res.*, 6 : 265, 1981.
 42. Johnson, E.M., Taniuchi, M. and Clark, H.B. : Demonstration of the retrograde transport of nerve growth factor receptor in the peripheral and central nervous system. 7(3) : 923, 1987.
 43. Lundborg, G., Long, F.M. and Varon, S. : Nerve regeneration model and trophic factors in vivo. *Brain Res.*, 232 : 157, 1982.
 44. Seckel, B.R., Ryan, S.E., Gagne, R.G., Chiu, T.H. and Watkins, E. : Target-specific nerve regeneration through a nerve guide in the rat. *Plast. Reconstr. Surg.*, 78(6) : 793, 1986.
 45. Uzman, B.G. and Villegas, G.M. : Mouse sciatic nerve regeneration through semipermeable tube : A quantitative model. *J. Neuroscience Res.*, 9 : 325, 1983.
 46. Aguayo, A.J. : Experimental nerve graft. In : *Nerve repair and regeneration-its clinical and experimental basis* (Eds. Jewett, D. and McCarroll, R.) C.V. Mosby Co., St Louis, Toronto, London, 1980, P.68.
 47. Jurecka, W., Ammerer, H.P. and Lassmann, H. : Regeneration of a transected peripheral nerve : An autoradiographic and electron microscopic study. *Acta neuropath.* 32 : 299, 1975.
 48. Young, J.Z., Holmes, W. and Sanders, F.K. : Nerve regeneration. *Lancet* 239 : 128, 1966.
 49. Windebank, A.J. : Neuronal growth factor in the peripheral nerve system, *Peripheral Neuropathy*, 3rd edition, W.B.Saunders Company, 1993, P.377.
 50. 곽 동열, 박 병윤, 이 영호 : 신경결손에서 이식정맥내 신경절편이 신경재생에 미치는 영향. *대한성형외과학회지*, 115(4) : 399, 1988.
 51. Lundborg, G., Dahlin, L.B., Danielsen, N., Gelberman, R., Longo, F., Powell, H. and

- Varon, S. : Nerve regeneration in silicone model chambers : Influence of gap length and of distal stump components. *Exp. Neurol.*, 76 : 361, 1982.
52. Williams, L.R., Longo, F., Powell, H.C., Lundborg, G. and Varon, S. : Spartial-Temporal Progress of Peripheral Nerve Regeneration within a Silicone Chamber. Parameters for a Bioassay. *J. Comp. Neurol.* 218 : 460, 1983.
53. Wilgis, E.F.S. : Nerve repair and grafting. *Operative Hand Surgery*(Ed. Green, D.P.) Churchill Livingstone, Edinburgh, London, 1982, P.915.
54. Kline, D.G., Hayers, G.J. and Mose, A.S. : A comparative study of response of species to peripheral-nerve injury. *J. Neurosurg.* 21 : 968, 1964.

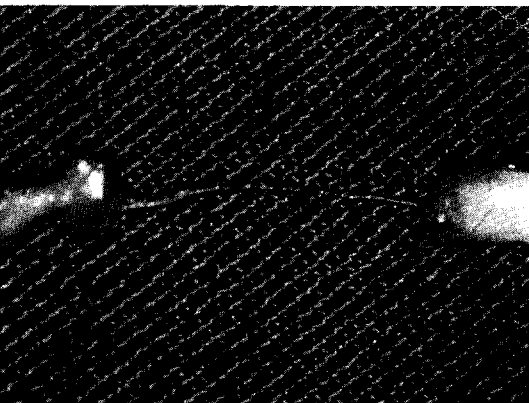
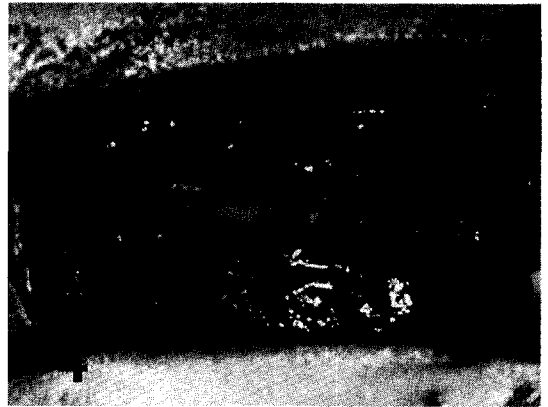
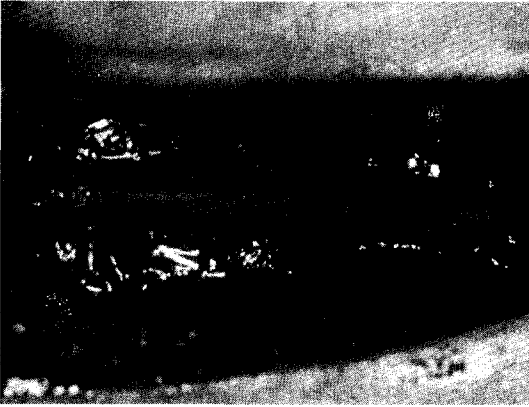
EXPLANATION OF FIGURES

- Fig. 1. The photograph shows exposed normal sciatic nerve of rats.
- Fig. 2. A : Illustration showing that the both stumps were bridged with silicone tube in the control group.
B : Illustration showing that the nerve segment was inserted at midpoint of the tube in the experimental group.
- Fig. 3. Post-operative view in the control group.
- Fig. 4. Post-operative view in the experimental group.
- Fig. 5. Newly regenerated nerve fiber within the silicone tube in the control group.
It shows poor regeneration than the experimental group but both stumps were connected with newly regenerated nerve fiber.
- Fig. 6. Newly regenerated nerve fiber within the silicone tube in the experimental group.
It shows well-regenerated nerve fiber.
- Fig. 7. Proximal portion of the regenerated nerve of the control group at 3 months.(Toluidine blue stain $\times 40$)
- Fig. 8. Proximal portion of the regenerated nerve of the experimental group at 3 months.
(Toluidine blue stain $\times 40$)
It shows well-defined, round shaped nerve regeneration surrounded by collagenous fibers.
- Fig. 9. Proximal portion of the regenerated nerve of the control group at 3 months.(Toluidine blue stain $\times 400$)
The numbers and diameters of axons are lesser than the experimental group.
- Fig. 10. Distal portion of the regenerated nerve of the control group at 3 months.(Toluidine blue stain $\times 400$)
Regeneration is poor and interaxonal space is wider than the experimental group.
- Fig. 11. Proximal portion of the regenerated nerve of the experimental group at 3 months.
(Toluidine blue stain $\times 400$)
Increased numbers and diameters of axons and reduced interaxonal space are seen.
- Fig. 12. Distal portion of the regenerated nerve of the experimental group at 3 months.(Toluidine blue stain $\times 400$)
Degree of regeneration is similar to the proximal portion.

논문사진부도 ①



2



논문사진부도 ②

