신경문합술과 피브린접합술 후 활동전위차 및 신경재생 효과

정태영 · 김욱규 · 정인교 · 신상훈
부산대학교 치과대학 구강악안면외과학교실

Abstract (J. Kor. Oral Maxillofac. Surg. 2005;31:427-435)

ACTION POTENTIAL DIFFERENCES AND REGENERATION EFFECT AFTER MICRONEURAL SUTURE TECHNIQUE AND FIBRIN ADHESIVE TECHNIQUE IN RAT SCIATIC NERVE

Tae-Young Jung, Uk-Kyu Kim, In-Kyo Chung, Sang-Hoon Shin
Dept. of Oral & Maxillofacial Surgery, College of Dentistry, Pusan National University

The purpose of this study was to compare clinical availability of fibrin adhesive technique with microneural suture technique. We applicated fibrin adhesive technique and microneural suture technique on cut sciatic nerve in rat and used to Compound muscle action potential of rat thigh muscle compartment and histologic finding for comparision of clinical availability.

The results were as following.

1. Using latency and amplitude in Compound muscle action potential test, we compared microneural suture technique with fibrin adhesive technique for nerve regeneration effect. the means was slightly different between two method. but there's no statistically significant differences.
2. Histologic finding was similar in microneural suture technique and fibrin adhesive technique for regeneration of axon and myelin sheath in destruction site after nerve anastomosis.

These results showed that the efficacy of fibrin adhesive technique was similar to that of conventional microneural suture technique. Moreover, fibrin adhesive technique is decreased operating time and imporved of incapability of accessment in conventional suture technique.

Therefore this technique is a useful method to nerve anastomosis in nerve enervation and neurotransplantation.

Key words: Fibrin adhesive, Microneural suture, Nerve regeneration

Ⅰ. 서 론

말초 신경이 손상되었을 때, 손상의 정도, 부위 및 병태생리에 대한 적절한 평가는 치료계획을 수립하는데 있어 매우 중요하다[1-3]. 이들을 고려하여 자연적 치유와 재생을 통한 기능회복을 기대할 것인지, 또는 수술을 시행할 것인지를 결정하여야 한다[4-6]. 이러한 말초신경의 손상에 대한 분류에 있어 Seddon[7]은 신경섬유의 일시적 기능소실인 신경무동작(neurapraxia), 축삭은 단절되었으나 슈반 신경초는 보존되어있는 축삭 절단(axonotmesis) 그리고 완전히 해부학적으로 절단된 상태인 신경절단(neurotmesis)의 셋으로 나누었고, Sunderland[8]는 5등급으로 분류하여 손상의 정도를 구분했다. 이러한 신경 손상의 수술적 치료 방법으로는 신경이식술, 신경문합법, 그리고 비봉합 신경회복술 등이 있다. 신경이식술은 신경결손부가 커서 직접 봉합시 큰 장력이 발생될 때 이용된다. 직접 봉합의 방법으로 신경문합술은 미세 현미경을 이용하여 신경외막의 단속봉합을 시행하여 단열된 신경의 연속성을 회복하고 신경을 재생시키기 위한 술식이다. 비봉합 신경회복술은 조직접합제를 이용한 방법으로 fibrin glue 등이 이용되어져 왔다[9].

손상된 신경에 있어 직접 봉합의 방법으로서 전통적 신경문합술은 수술현미경을 포함한 미세수술기구의 발달과 수술수기의 발전으로 그 사용이 널리 확대 되었다. 그러나 근래에 들어 여러 학자들은 수술수기의 복잡성을 줄이고, 최소한의 신경조작을 통해 신경손상을 최소화하여야 한다는데 인식을 같이 하고, 봉합수를 줄이거나, 봉합사를 이용하지 않는 신경문합술에 대하여 많은 연구를 하게 되었다[10]. 이러한 연구의 한 방법으로 지혈작용, 창상치유촉진, 조직접합의 목적으로 이용되어온 fibrin glue를 이용한 신경문합술이 시도되어져 오고 있다. 피브린을 이용한 신경문합술은 전통적 술식에 비해 그 시술시간이 단축되며, 신경조작의 간편화로 신경손상을 최소화할 수 있다[11]. 또한 뇌저부와 척수강 내의 신경근 손상이나 하치조 신경처럼 골성관에 위치되어져 있는 신경의 재생 등에 있어 전통적 술식에서의 접근 불가능성을 개선시킬 수 있다.

김 욱 규
602-739 부산광역시 서구 아미동 1-10
부산대학교 치과대학 구강악안면외과학교실
Uk-Kyu Kim
Dept. of OMFS, College of Dentistry, Pusan National University
1-10, Ami-Dong, Seo-Gu, Busan, 602-739, Korea
Tel: 82-51-240-7431 Fax: 82-51-244-8334
E-mail: kuksjs@pusan.ac.kr

그러나 이러한 fibrin glue를 이용한 실험이나 임상 연구들이 보고 되고 있지만 그 신경재생의 효과에 대해서는 연구자에 따라 다르게 보고하고 있다[12,13].

따라서 본 연구에서는 백서의 단열된 좌골신경에 대하여 전통적 신경문합술과 피브린접합술을 각각 적용하고, 백서의 대퇴근군의 활동전위차 및 좌골신경의 조직검사 소견을 이용하여 두 술식 간의 신경재생에 대한 효과를 비교하였다. 이를 통하여 단열된 신경의 문합에 있어 fibrin glue가 유용한 생체 접합제로서 전통적 신경문합술을 대체할 수 있는 지를 파악하고자 하였다.

Ⅱ. 연구재료 및 방법

1. 연구재료

1) 실험동물

체중 250～300mg의 Sprague-Dawley계 백서 11마리를 암수 구별 없이 택하여 대조군을 각 10마리 백서의 우측 좌골신경, 실험군을 각 백서의 좌측 좌골신경으로 설정하여 실험하였다. 대조군에서는 전통적 신경문합술을 시행하였으며, 실험군에서는 피브린접합술을 시행하였다. 쥐의 좌골신경의 정상조직을 체득하기 위하여 정상 백서 1마리에서 조직표본을 채득하였다.

2) 실험재료

Fibrin glue(Greenplast®, 녹십자, 한국)는 섬유소원, 혈액 응고인자 XIII 및 aprotinin으로 구성된 섬유소원 용액과 트롬빈과 칼슘으로 구성된 트롬빈 용액으로 이루어져 있으며, 이 두 용액을 특별히 고안된 "Y" 튜브로 혼합하면 3분 이내에 생물학적 fibrin glue로 형성되어 조직을 접착시키는 특성이 있으며, 특히 섬유소원 용액에 첨가된 aprotinin은 항플라스민 물질로서 생리적 피브린 분해를 지연시켜 접착강도를 일정시간 지속시켜준다[14].

2. 연구방법

1) 신경문합

(1) 대조군 : 신경문합술식군

체중 250-300mg의 Sprague-Dawley계 백서 10마리를 ketamin HCL(케타라®, 유한양행, 한국)을 이용하여 복강내주사(100mg/kg)로 마취를 시행하고, 우측 둔부와 대퇴부를 전기면도기로 탈모하여 포비돈으로 소독하고 둔부에서 대퇴부를 향해 약 4cm의 종절개를 가하여 좌골절흔 하방에서 좌골신경을 노출시켰다. 신경전도검사는 근전도기(Neuromax, Excel tech, Canada)를 이용하여 우측 좌골신경에서 실시하여 좌골신경 절단 전 동측의 비복근에서 복합근활동전위(Compound muscle action potential;CMAP)의 잠복기, 진폭을 측정하였다. 이 후 좌골신경 절단 전 동측 비복근의 복합근활동전위가 측정되어진 10마리의 백서에서 미세수술용 현미경(OPMI-pico, Carl Zeiss, Germany)을 사용하여 대둔신경이 갈라지는 지점 바로 원위부에서 미세 수술용 가위를 사용하여 좌골신경에 절단 손상을 주었다. 좌골신경절단 손상 후 75㎛ needle의 비흡수성 봉합사인 10-0 polypropylene(Prolene™, Ethicon, UK)을 사용하여 절단면의 총 여섯 부위인 2시, 4시, 6시, 8시, 10시, 12시 방향에서의 신경외막 봉합을 시행하였다. 근육은 4-0 catgut(Catgut®, 삼양, 한국) 그리고 피부는 3-0 실크(Silk®, 유한양행, 한국)를 사용하여 각각 봉합하였다.

(2) 실험군 : 피브린접합술식군

대조군에서와 동일한 방법으로 좌측 좌골신경이 노출되고 좌골신경 절단 전 동측 비복근의 복합근활동전위가 측정되어진 10마리의 백서에서 미세수술용 현미경을 사용하여 대둔신경이 갈라지는 지점 바로 원위부에서 미세 수술용 가위를 사용하여 절단 손상을 주었다. 좌골신경절단 손상 후 75㎛ needle의 비흡수성 봉합사인 10-0 polypropylene을 사용하여 절단면의 6시, 12시 방향에서의 신경외막 봉합을 시행하였으며, 문합부 주위로 75mg fibrinogen/1ml water 용액과 500NIH 단위 트롬빈/1ml 염화칼슘 용액을 26 gauge needle이 부착된 1cc주사기로 각각 점적하였다. 약 3분 후 문합부에 fibrin clot이 형성되고 난 후 근육과 피부를 각각 봉합하였다.

2) 평가방법

(1) 신경전도검사

각 백서에서 대조군과 실험군에서의 신경절단 전, 신경문합 4주째, 8주째의 복합근활동전위의 잠복기, 진폭을 근전도기를 이용하여 측정하였다. 근전도기를 이용하여 비복근에서 복합근활동전위의 잠복기, 진폭을 측정하였다. 이 때 근전도기와 증폭기의 여과 범위, 소인 속도 및 이득의 설정은 통상적인 운동신경 자극 시와 같은 방법으로 설정하였고, 기록전극의 저항은 5kΩ 이하가 되도록 하였다[15]. 모든 전극은 침전극(The electrode Store, USA)을 사용하였으며, 활동기록전극은 신경자극지점으로부터 4cm 하방의 비복근 belly에, 대조전극은 그 건에 삽입하였으며 접지전극은 동측 슬관절부의 피하에 두었다. 전기자극에는 직각의 사각파(rectangular square wave)를 사용하여 초당 1회, 지속시간 0.1ms로 최초대상(supramaximal)자극하여 복합근활동전위의 잠복기(ms), 진폭(mV)을 측정하였다.

(2) 병리조직학적 관찰

조직표본 처리를 통한 치유정도의 조직학적 관찰을 위해 정상 좌골신경조직과 신경문합 후 8주째 조직에 대한 검사를 시행하였다. 백서를 마취시킨 다음 좌, 우측 좌골신경을 노출시키고 미세수술용 현미경을 이용하여 확대된 시야에서 주변 조직과 조심스럽게 박리한 후, 미세수술용 가위를 이용하여 절단 손상부위로부터 0.5cm 원위부의 신경을 0.5cm 길이로 절취하였다. 절취된 신경조직 표본은 광학 현미경용 표본을 제작하기 위해 10% 중성 포르말린에 고정하고, 5% 질산은용액에

탈회한 후 통법에 의해 파라핀에 포매한 후 절편을 만들었다. 각 절편에 대하여 Hematoxylineosin 염색과 Kluver-Barrera's luxol fast- blue 및 Holmes silver 염색법을 이용하였다[16]. 광학현미경(Olympus Bx 50, Japan)을 이용하여 대조군과 실험군의 축삭 및 수초의 재생 정도를 비교 관찰하였다.

(3) 통계적 분석

통계적 처리는 SPSS 10.0을 이용하여 대조군과 실험군의 잠복기 및 진폭에 대하여 각각 Paired samples T-test를 실시하였다. 유의차 검정에서 통계적 유의성은 P<0.05를 유의차가 있다고 판정하였다.

Ⅲ. 연구결과

1. 신경전도검사 소견

신경전도검사는 근전도기를 이용하여 각 쥐의 비복근에서의 복합근활동전위의 잠복기, 진폭을 측정하였다. 대조군과 실험군에 대하여 각각 신경절단 전, 신경문합 4주째, 신경문합 8주째의 잠복기를 측정하였고 그 결과는 Table 1에 나타나 있다.

대조군에서 신경절단 전 잠복기의 평균값은 1.28ms±0.13으로 관찰되었다. 신경문합 4주째, 신경문합 8주째의 잠복기의 평균값은 2.45ms±0.61, 2.21ms±0.61로 관찰되었다. 실험군에서 신경절단 전 잠복기의 평균값은 1.39ms±0.21로 관찰되었다. 신경문합 4주째, 신경문합 8주째의 잠복기의 평균값은 2.71ms±0.78, 2.41ms±0.73으로 관찰되었다.

대조군과 실험군 간의 신경절단 전, 신경문합 4주째, 신경문합 8주째에 대한 잠복기의 평균에 대하여 Paired samples T-test를 이용하여 유의차 검정을 실시하였으며 유의수준은 P<0.05로 설정하였다. 각각 유의확률이 0.154, 0.453, 0.549로 관찰되었으며 통계적으로 두 군 간의 잠복기의 평균 비교에서 유의한 차이는 관찰되지 않았다.

대조군과 실험군에 대하여 각각 신경절단 전, 신경문합 4주째, 신경문합 8주째의 진폭을 측정하였고 그 결과는 Table 2에 나타나있다.

대조군에서 신경절단 전 정점 간 진폭의 평균값은 23.42mV±2.9로 관찰되었다. 신경문합 4주째, 신경문합 8주째의 진폭의 평균값은 11.03mV±5.44, 13.19mV±4.76으로 관찰되었다. 실험군에서 신경절단 전 진폭의 평균값은 20.26mV±4.4로 관찰되었다. 신경문합 4주째, 신경문합 8주째의진폭의 평균값은 8.16mV±4.17, 10.54mV±4.74로 관찰되었다.

대조군과 실험군 간의 신경절단 전, 신경문합 4주째, 신경문합 8주째의 진폭의 평균에 대하여 Paired samples T-test를 이용하여 유의차 검정을 실시하였으며 유의수준은 P<0.05로 설정하였다. 각각 유의확률이 0.084, 0.085, 0.105로 관찰되었으며 통계적으로 두 군 간의 진폭의 평균 비교에 있어 유의한 차이는 관찰되지 않았다.

2. 병리조직검사 소견

대조군과 실험군 간의 신경전도검사 소견에서 우수한 결과를 보이는 5번 백서에 대하여 신경봉합 8주후의 신경전도검사를 실시한 후 조직 표본을 채취하였다. 정상 신경조직표본은 실험에 참여하지 않은 1마리의 백서에서 채득하였다. 각 조직표본에 대하여 Hematoxylin-eosin 염색과 Kluver-Barrera's luxol fast blue 및 Holmes silver 염색법을 이용하였다[16]. 광학현미경(Olympus Bx 50, Japan)으로 조직표본을 관찰하여 동일한 백서의 좌, 우측좌골신경에서 축삭 및 수초의 재생 정도를 비교 관찰하였다.

Hematoxylin-eosin염색에서 정상 조직 표본에서는 가느다란 실들처럼 보이는 축삭과 주위를 감싸고 있는 수초가 관찰되었고 슈반 세포핵이 검은 타원형의 구조로 보여 지며 신경섬유의 배열을 따라 질서정연하게 산재되어 있었다. 또한 신경 속으로 유입된 혈관 구조가 잘 관찰되었다(Fig. 1, 2). 대조군에서는 다소 불규칙적인 신경섬유의 배열과 증가된 슈반 세포와 섬유모세포의 침윤이 관찰되었으며(Fig. 3, 4), 실험군에서도 대조군과 유사한 조직소견이 관찰되었다(Fig. 5, 6).

Kluver-Barrera's염색에서는 정상 조직표본에서 규칙적이고 밀집된 수초의 배열이 관찰되었다(Fig. 7, 8). 대조군에서는 신경접합 후 파괴된 부위에서의 재생의 증거로 수초의 배열이 다소 불규칙적이나, 밀집된 양상으로 관찰되었으며(Fig. 9, 10), 실험군에서도 수초의 배열이 다소 불규칙적이지만 재생된 소견이 관찰 되었고, 대조군에 비해서는 다소 성긴 양상으로 관

Table 1. Latency in control group and experimental group

	Control group	Experimental group	*P* value
0week*	1.28±0.13(㎳)	1.39±0.21	.154
4week	2.45±0.61	2.71±0.78	.463
8week	2.21±0.61	2.41±0.73	.549

(mean±SD), *Before enervation.

Table 2. Amplitude in control group and experimental group

	Control group	Experimental group	*P* value
0week*	23.42±2.9(㎷)	20.26±4.4	.084
4week	11.03±5.44	8.16±4.17	.085
8week	13.19±4.76	10.54±4.74	.105

(mean±SD), *Before enervation.

찰되었다(Fig. 11, 12).

Holmes silver 염색에서 정상 조직표본에서 규칙적이고 밀집된 축삭의 배열이 관찰되었다(Fig. 13, 14). 대조군에서는 신경접합 후 파괴된 부위에서의 재생의 증거로 다소 굵고, 균질하게 배열되어있는 축삭이 관찰되었으며(Fig. 15, 16), 실험군에서도 대조군에 비해서 다소 가늘지만 균질한 배열을 보이는 축삭이 관찰되었다(Fig. 17, 18).

Ⅳ. 총괄 및 고찰

수세기에 걸쳐 선현들은 안전하고 생물학적으로 적합하며, 빠른 작용과 적당한 장력을 지닌 이상적인 외과적 봉합제를 연구하여 왔다. 이미 기원전 1100년에 이집트의 기술자들은 아카시아나무에서 점질고무와 수지를 포함한 여러 유착제를 개발 했다. 그 후 cyanoacrylate와 같은 합성접착제가 개발되었으며 이를 이용하여 단열된 신경에 대한 신경문합을 시도한 연구가 있었다[17]. 그러나 합성접착제는 신경문합수의 감소를 가져왔으나 생물학적 이원성으로 인하여 주위조직 및 신경에 대한 강한 세포독성과 발암원의 가능성을 보였고, 더욱이 적용 후에 단단해져 제거할 수 없다는 단점 등이 보고 되었으며, 이를 극복하기 위해 과학자들은 완전한 조직접착제에 대한 연구하여 왔다.

최근에는 생리적 fibrin glue를 이용하여 절단된 신경의 연속성을 회복하기 위한 개념이 연구되어져 왔다. 조직적합제인 fibrin glue는 혈장으로부터 추출된 fibrinogen과 thrombin을 이용한 합성물질로서 임상에서는 지혈, 상호조직 간의 접합제, 조직 결손을 막는데 주로 사용되고 있으며 신경외과 영역에서는 주로 뇌척수액루의 치료나 혈관문합을 위한 보조역할로서 사용되어왔다[18-20]. 최근 말초 신경접합이나 중추신경계의 신경이식에도 이용되고 있으나 사용효과에 있어서는 아직 논란이 되고 있다. Fibrin glue를 이용한 신경접합시 전통적 신경문합술에서 초래될 수 있는 신경손상을 줄일 수 있고, 이물작용이 적고 신경근 외막을 통한 비정상적인 싹틈이나 신경재생을 방지할 뿐만 아니라 직접 봉합이나 신경이식에 비해 수술이 빠르고 용이하다는 장점이 있다. 반면 이러한 fibrin glue의 결점으로써 문합부에 긴장이 존재할 때 불충분한 인장강도로 인한 술 후 열개를 초래할 수 있으며, 비자가혈장이 사용될 때에 염증성 반응이 증가하였다[21].

Norma 등[16]은 백서의 좌골신경재생에 있어서의 fibrin glue의 효과에 대한 연구에서 백서로부터 채취한 자가혈을 이용하여 fibrinogen을 분리하여 실험에 사용하였다. 그들은 전통적 신경문합술과 피브린접합술의 신경재생효과를 조직학적 소견을 통하여 비교하였다. 그들의 실험에서 fibrin glue를 단독으로 사용하여 신경접합을 시행한 쥐의 80%에서 단열이 발생하였다. 이 결과에서 fibrin glue를 적용하는 데 있어 바이탤륨판이나 라텍스주형 같은 보조장치의 필요성이 제기되었고, 이 보조장치들은 절단된 신경의 원위면과 근위면의 접합을 유지하는데 이용된다. 또한 그들의 연구에서 보조적으로 두개의 단속봉합을 시행한 신경에 대한 fibrin glue의 적용 시에 염증성 반응의 증가가 관찰되었고, 그들은 이 염증성 반응의 원인으로 thrombostat 형성을 위해 송아지에서 추출된 트롬빈이 사용되었기 때문이라고 보았다. 그들은 자가 fibrin glue는 말초신경재생을 위한 충분한 인장강도를 제공하지 못하였으며 조직학적 관점에서 전통적 신경문합술 이상의 이점은 제공하지 못하였다고 보고하였다.

Maragh 등[22]은 백서 좌골신경재생에 대한 fibrin glue의 효과를 비교하기 위하여 인장강도, 복합근활동전위, 조직학적 소견 등을 이용하여 전통적 신경문합술과 피브린접합술을 비교하였다. 그들의 연구에서는 피브린접합술 시행 시에 보조적 단속봉합 없이 피브린만을 이용하여 접합술을 시행하였다. 직접봉합과 조직적합제의 신경재생 효과를 비교하기 위해 횡단면의 형태학적 계측을 위한 computer system을 이용하였다. 저자들은 형태학적 비교를 위해 400배의 배율로 촬영하여 3×5인치 크기의 사진 상에서 계산된 재생축삭의 평균 숫자를 재생지수로 정하고 이를 토대로 세 군 간에 신경재생의 정도를 관찰한 결과, 직접 봉합군이 가장 높았고 다음으로 신경이식군, 조직접합제봉합군 순으로 나타났다. 또한 그들은 수술 초기에 긴장이 없는 환경이 조성되어 진다면 양 술식에서 적절한 인장강도가 얻어질 것이라고 보았고, fibrin glue를 이용한 술식은 전통적 술식에 비해 시술시간이 단축된다는 점에서 임상적인 이점을 제공할 것이라고 보고하였다.

말초신경의 손상에 따른 신경의 재생과 회복 정도를 평가하는 데는 신경의 지배를 받는 말단 기관의 기능회복 정도를 평가하는 방법과 신경 자체의 재생 정도를 평가하는 방법이 있다. 전자의 방법에는 전기생리학적 방법, 근육의 무게 측정, 근섬유의 굵기 측정 등이 있다. 후자의 방법에는 신경세포, 신경섬유, 신경 섬유단의 형태학적 관찰 계측과 신경섬유에 대한 생화학적 검사 등이 있으며, 이러한 방법에 의한 평가가 신경재생에 의한 기능 회복과 항상 일치하지는 않지만 객관적인 정량분석이 용이하고 오차가 작다는 장점이 있다[23,24]. 전기생리학적 검사방법으로는 신경을 자극할 때 얻어지는 복합근활동전위, 자발적 수축시의 운동단위 활동전위, 그리고 탈신경된 근육에서 나타나는 자발전위에 대한 분석법이 이용되고 있다[25-27]. 이 중 복합근활동전위 검사는 축삭과 수초의 손상정도를 알 수 있는 예민한 검사로 알려져 있다[28]. 권과 유[29] 등은 가토의 좌골신경의 저온열처리 후의 신경재생에 관한 그들의 연구에서 손상된 신경기능의 회복을 평가하기 위한 전기생리적인 방법으로 복합근활동전위 검사를 시행하였으며 동시에 신경 자체의 형태적 변화에 대한 객관적인 분석을 위해 신경세포, 신경섬유, 신경섬유단의 형태학적 관찰을 시행하였다.

본 실험에서는 백서의 좌, 우측 좌골신경에 대하여 신경 절단을 시행하고 각각 피브린접합술과 신경문합술을 적용한 후 복합근활동전위와 조직학적 검사를 시행하여 두 술식의 신경재생에 대한 효과를 비교하였다. 문헌들에 비추어 대조군은

우측 좌골신경 절단 후 전통적 신경문합술을 이용하여 총 6부위를 단속 봉합하였고, 실험군에서는 Norma 등[16]의 연구에서 보듯이 fibrin glue 단독 사용의 경우 80%에서의 단열이 발생하였으므로, 좌측 좌골신경 절단 후 두 곳에 대한 단속봉합을 시행하여 인장강도를 보강하고 fibrin glue를 적용하였다. 실험군과 대조군을 동일한 쥐의 좌, 우측 좌골신경으로 설정하여 실험을 시행하였으며, 이를 통해 실험군과 대조군간의 백서 특성의 차이점에 대한 편견을 제거하였다. Murray 등[30]은 신경외막봉합과 신경다발막봉합법 간에 신경전도검사나 형태학적 소견 상 차이가 없다고 보고하였으며, 본 실험에서도 기술적으로 쉬운 신경외막봉합법을 이용했다.

실험 결과에서 잠복기의 평균은 대조군과 실험군에서 신경절단 전, 신경문합 4주째, 신경문합 8주째에 각각 1.28ms±0.13과 1.39ms±0.21, 2.45ms±0.61과 2.71ms±0.78, 2.21ms±0.61과 2.41ms±0.73으로 관찰되었다. 실험군과 대조군을 동일한 쥐의 좌, 우측 좌골신경으로 설정하여 백서 특성에 대한 차이점을 제거하였으나 대조군과 실험군의 신경절단 전 잠복기의 평균에서도 각 군 간에 차이점이 나타났으며 대조군에서 좀더 빠른 잠복기를 보였다. 신경문합 4주째, 신경문합 8주째의 대조군과 실험군의 잠복기의 평균 비교에서 모두 대조군에서 더 빠르게 관찰되었다. 그러나 신경절단 전, 신경문합 4주째, 신경문합 8주째의 평균 비교에서 통계적으로 대조군과 실험군간 잠복기의 평균에 있어 유의한 차이는 없었다. 진폭에 대한 실험 결과에서 대조군과 실험군에서 신경 절단 전, 신경문합 4주째, 신경문합 8주째에 각각 평균 23.42mV±2.9와 20.26mV±4.4, 11.03mV±5.44와 8.16mV±4.17, 13.19mV±4.76과 10.54mV±4.74로 관찰되었다. 잠복기 평균과 유사하게 신경절단 전 진폭의 평균에서도 각 군 간에 차이점이 나타났으며 대조군에서 좀더 큰 진폭을 나타냈다. 신경문합 4주째, 신경문합 8주째의 대조군과 실험군의 진폭의 평균 비교에서 모두 대조군에서 더 빠르게 관찰되었다. 그러나 신경절단 전, 신경문합 4주째, 신경문합 8주째의 평균 비교에서 통계적으로 대조군과 실험군간 진폭의 평균에 있어 유의한 차이는 없었다.

일반적으로 말초신경 절단 후 몇 시간 내에 축삭과 유수 신경섬유가 파괴되어 3일 내에 축삭의 해부학적 연속성이 단절되며, 분해된 축삭과 유수신경섬유는 1주일에서 수개월간 대식세포와 슈반세포에 잡혀먹게 된다. 이 세포들은 신경손상 후 24시간 이내에 출현하여 혈행성으로 손상부위로 이동하며, 신경외막에서 histamine 이나 serotonin을 분비되어 세포의 이동을 돕고 있다[31]. 말초신경손상의 정도나 거리 등에 따라 신경재생의 속도에 차이가 있으나 손상 직후 초래되는 퇴행을 고려하면 사람에서는 대개 신경봉합 2~4주후부터 재생이 시작되고 최소한 수개월이 지나야 기능회복이 기대된다고 알려져 있다[32]. 실험동물에 따라 차이가 있으나 백서의 경우 3주부터 슈반세포의 증식이 보이고 10~14주에는 뚜렷하게 재생섬유의 증식을 관찰할 수 있다[33].

백서 좌골신경의 직접 봉합이나 이식 후 조직반응에 관한 조직 형태학적 연구에 의하면 원위부의 신경변성 소견은 2주에서 가장 심하고, 4주경부터 회복기에 접어들면서 근위부의 슈반세포가 원위부로 이동하여 증식을 보이는 반면 섬유성 반흔조직이 2주경에 형성되어 8주까지 점차적으로 증가하여 이식신경의 재생을 방지하므로써 원위부의 신경섬유는 3개월 이후에 더 이상 증가하지 않는다고 한다[34].

말초신경 손상 후에 나타나는 조직학적 변화로서 염증세포나 대식세포가 감각 신경근이나 신경절의 신경원을 자극하여 축삭의 재생을 촉진한다는 이론이 지배적이다[35-37]. Gonzalez Darder[33]는 척수 신경근의 실험적 봉합 후 신경재생의 시간 변화에 따른 형태학적 변화를 광학현미경과 전자현미경적 관찰을 통해 연구하였으며, 10-0 prolene을 이용한 직접 봉합에서 많은 수의 슈반 세포의 증식과 함께 매우 불규칙한 형태의 작은 재생섬유를 보였고 전자현미경 소견 상 슈반세포가 기저막을 싸고 있었다고 한다. Terenghi[31]는 향신경성 요소를 분비하는 슈반세포가 신경재생에 있어서 필수적이며, 재생과정에 있어서 신경섬유와 혈관사이에 상관관계가 많으며, 그 외의 환경으로부터 분비되는 조직성분이나 가용성 요소 등이 다른 요인으로 작용할 것이라고 주장했다.

본 실험에서는 이러한 점 등을 고려하여 정상 좌골신경조직과 신경문합 8주째의 신경조직에 대하여 조직학적 관찰을 시행하였다. 대조군의 조직표본에서 다소 불규칙적인 신경섬유의 배열과 증가된 슈반 세포와 섬유모세포의 침윤이 관찰되었다. 신경접합 후 파괴된 부위에서의 재생의 증거로 수초의 배열이 다소 불규칙적이나, 밀집된 양상으로 관찰되었고, 축삭의 배열은 다소 굵고, 균질하게 배열되어 있었다. 실험군의 조직표본에서 불규칙한 신경섬유의 배열과 증가된 슈반 세포, 섬유모세포의 침윤이 관찰되었다. 신경접합 후 파괴된 부위에서의 재생의 증거로 수초의 배열이 다소 불규칙적이고, 다소 성긴 양상으로 관찰되었고, 축삭은 대조군에 비해서는 다소 얇았지만 균질하게 배열되어 있어, 대조군과 조직학적으로 유사한 소견이 관찰되었다.

본 실험의 결과로서는 복합근활동전위 검사에 있어 대조군과 실험군의 잠복기와 진폭의 평균값의 차이는 다소 관찰되었지만 신경재생의 효과에 대한 통계적 분석에서는 유의한 차이가 나타나지 않았고, 병리조직검사에서도 신경접합 후 파괴된 부위에서의 축삭과 수초의 재생에 있어 유사한 조직학적 소견이 관찰되었다.

이상의 결과에서 피브린접합술은 시술시간의 단축 및 전통적 술식에서의 접근 불가능성 등을 개선할 수 있어 신경단열이나 신경이식시의 신경문합에 적용할 수 있는 유용한 한 방법이라 사료되며, 이러한 피브린접합술의 유용성과 효용성을 더욱 향상시키기 위해서는 fibrin glue의 단점으로 제기되고 있는 부족한 인장강도 및 증가된 염증반응의 개선을 가져올 수 있는 새롭고 효과적인 방법들이 많은 실험과 임상연구를 통해서 계속적으로 연구되어야 할 것으로 보인다.

Ⅴ. 결 론

본 연구에서는 말초 신경재생에 있어서의 fibrin glue의 효용성을 평가하기 위해서 백서 좌골신경을 절단 후 전통적 신경문합술과 피브린접합술을 적용하여 복합근활동전위차 및 조직학적 소견을 비교 평가하였으며 아래와 같은 결과를 얻었다.

1. 신경문합술과 피브린접합술 후 복합근활동전위검사에서의 잠복기와 진폭을 이용하여 신경재생의 효과를 비교하였으며, 그 평균값의 차이는 다소 존재하였지만 통계적으로 신경재생 효과의 유의한 차이는 나타나지 않았다.
2. 병리조직검사에서 두 술식을 적용한 표본에서 신경접합 후 파괴된 부위에서의 축삭과 수초의 재생에 있어 유사한 조직학적 소견이 관찰되었다.

이상의 실험 결과에서 피브린접합술은 전통적 신경문합술과 비교하여 신경재생에 있어 유사한 효과를 보이고 있으며, 시술시간의 단축 및 전통적 술식에서의 접근 불가능성을 개선할 수 있어 신경단열이나 신경이식시의 신경문합에 적용할 수 있는 유용한 한 방법이라 사료된다.

참고문헌

1. Horowitz SH: Therapeutic strategies in promoting peripheral nerve regeneration. Muscle Nerve 1989;12:314-322.
2. Kline DG: Surgical repair of peripheral nerve injury. Muscle Nerve 1990;13:843-8-52.
3. Sunderland S: The anatomy and physiology of nerve injury. Muscle Nerve 1990;13:771-784.
4. Brown P: Factors influencing the success of surgical repair of peripheral nerves. Surg Clin North Am 1972;52:1137-1155.
5. Dorfman LJ: Quantitative clinical electrophysiology in the evaluation of nerve injury and regeneration. Muscle Nerve 1990;13:822-828.
6. Lunn ER, Brown MC, Perry VH: The pattern of axonal degeneration in the periperal nervous system varies with different types of lesion. Neuroscience 1990;35:157-165.
7. Seddon HJ: Three types of nerve injury. Brain 1943;66:237.
8. Sunderland H: Surgical disorders of the peripheral nerves. 2nd ed, Churchill Livingstone, New York, 1975.
9. Hupp JR: Facial neuropathology, in Peterson LJ, Ellis E Ⅲ, Hupp JR, Tucker MR (eds): Contemporary Oral and Maxillofacial Surgery, 2nd ed, 1993, p697-712.
10. Mare DF, Robert TS, Gordon E, Samir KB: Autologous fibrin tissue adhesive for peripheral nerve anastomosis. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1987;113:963-968.
11. Becker CM, Gueuning CO, Graff GL: Sutures or fibrin glue for divided ratnerve : Schwann cell and muscle metabolism. Microsurg 1985;6:11-18.
12. Benke TA, Clark JW, Wisoff PJ, Schneider S, Balasubmaniem C, Hawkins HK, Perling L: Comparative study of suture and laser assisted anastomoses in rat sciatic nerves. Laser Surg Med 1989;9:602-615.
13. Kaydin M, Okur H, Kontas O, Patiroglu TE: Fibrin glue and conventional sutured vasal anastomosis in the rat. J Surg Res 1995;59:601-605.
14. Peder V, Jorgen P: A new method of skin graft adhesion. Scand J Plast Reconstr Surg 1983;17:263-272.
15. Delisa JA, Lee HJ, Baran EM, Lai KS, Spielholz N: Manual of nerve conduction velocity and clinical neurophysiology. 3rd ed, New York, Reven Press, 1994.
16. Norma IC, Natalio D, Rosa EF: Evaluation of fibrin glue in rat sciatic nerve repairs. Plast Reconstr Surg 1986;78:369-374.
17. 홍종현, 백무현, 김승흥, 민대홍: Fibrin glue가 이식 피부의 접착 및 생착에 미치는 효과. 대한성형외과학회지 1994;21:213-221.
18. Jane JA, Shaffrey CI, Sharffery ME, Spotnitx WD: Neurosurgical application of fibrin glue : Augmentation of dural closure in 134 patients. Neurosurg 1990;26:207-210.
19. Kaydin M, Okur H, Kontas O: Fibrin glue and conventional sutured vasal anastomosis in the rat. J Surg Res 1995;59:601-605.
20. Silver FH, Wang MC, Pins GD: Preparation and use of fibrin glue in surgery. Biomaterials 1995;16:891-903.
21. Almstr S, Cheng H, Olson L: Fibrin glue used as an adhesive agent in CNS tissues. J Neural Transplant Plast 1995;5:233-243.
22. Maragh H, Meyer BS, Davenport D, Gould JD, Terzis JK: Morphofunctional evaluation of fibrin glue versus microsuture nerve repairs. J Reconstr Micosurg 1990;6:331-337.
23. Brain JR, Mackinnon SE, Hunter DA: Functional evaluation of complete sciatic, peroneal and posterior tibial nerve lesions in the rat. Plast Recon Surg 1989;83:129-135.
24. Kerns JM, Freeman JA: Effects of D.C electrical stimulation on nerve regeneration in the rat sciatic nerve. Soc Neurosci 1986;7:11-18.
25. Brown WF, Watson BV: Quantitation of axonal loss and conduction block in peroneal nerve palsies. Muscle Nerve 1991;14:237-244.
26. Chaudhry V, Comblath DR: Wallerian degeneration in human nerves: serial electrophysiological studies. Muscle Nerve 1992;15:687-693.
27. Dorfman LJ, McGill: Automatic quantitative electromyography. Muscle Nerve 1988;11:804-818.
28. 김희상, 안경희: 토끼에서 Ganglioside의 말초신경재생효과에 대한 실험적 연구. 대한재활학학회지 1992;16:154-162.
29. 권영호, 유경식: 가토의 좌골신경의 저온열처리 후 신경재생에 대한 수술중 신경활동 전위검사를 통한 검색. 대한정형외과연구학회지 1998;1:111-114.
30. Murray JAM, Willins M, Mountain RE: A comparison of epineurial and perineurial sutures for the repair of a divided rat sciatic nerve. Clin Otolarygol 1994;19:95-97.
31. Terenghi G: Peripheral nerve injury and regeneration. Histol Histophathol 1995;10:709-718.
32. Awasthi D, Hudson A, Kline DG: Treatment strategies for the patient sufferring from peripheral nerve injury, in Benzel EC (ed): Practical approaches to peripheral nerve surgery. Park Ridge, Ilinois, AANS, 1992, pp25-47.
33. Gonzalez-Darder JM: Experimental microsurgery repair of spinal roots. Neurosurgery 1993;33:1083-1088.
34. Dellon Al, Mackinnon SE, O' Brien JP: Changes in nerve fiber numbers distal to a nerve repair in the rat sciatic nerve model. Muscle Nerve 1991;14:1116-1122.
35. Hudson AR, Hunter D, kline DG: Histologic studies of experimental interascicular graft repairs. J Neurosurg 1979;51:333-340.
36. Hudson AR, Huner D, Kline DG: Progression of partial injury to peripheral nerve : II. Light and electron microsurgery study. J Neurosurg 1975;42:15-22.
37. Lehman R, Hayes G: Degeneration and regeneration in peripheral nerve. Brain 1967;90:285-296.

사진부도 ①

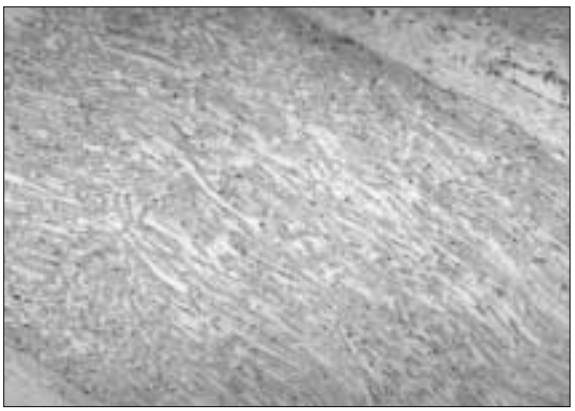

Fig. 1. Micrograph at 8 weeks in sciatic nerve of normal rat (H-E stain, ×100).

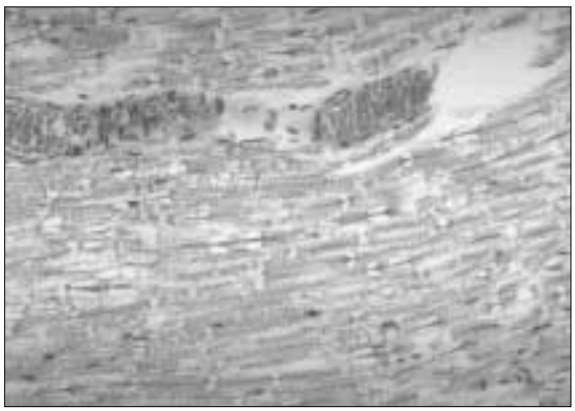

Fig. 2. Micrograph at 8 weeks in sciatic nerve of normal rat (H-E stain, ×400).

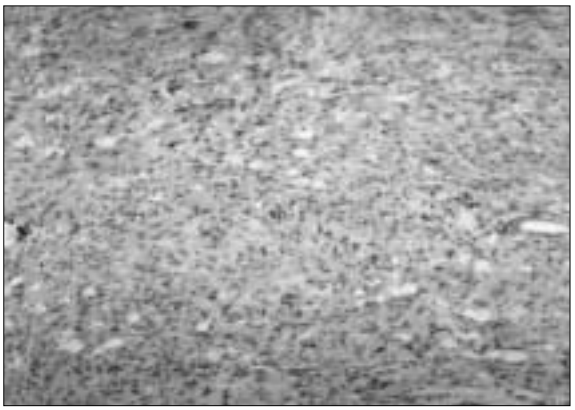

Fig. 3. Micrograph at 8 weeks in sciatic nerve of control rat (H-E stain, ×100).

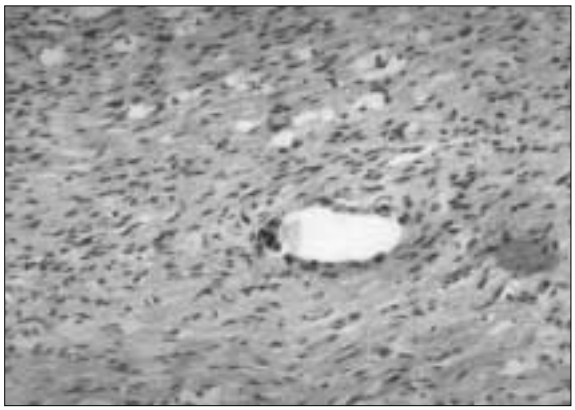

Fig. 4. Micrograph at 8 weeks in sciatic nerve of control rat (H-E stain, ×400).

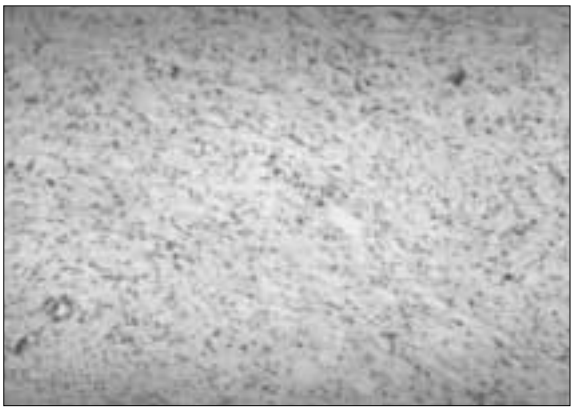

Fig. 5. Micrograph at 8 weeks in sciatic nerve of experimental rat (H-E stain, ×100).

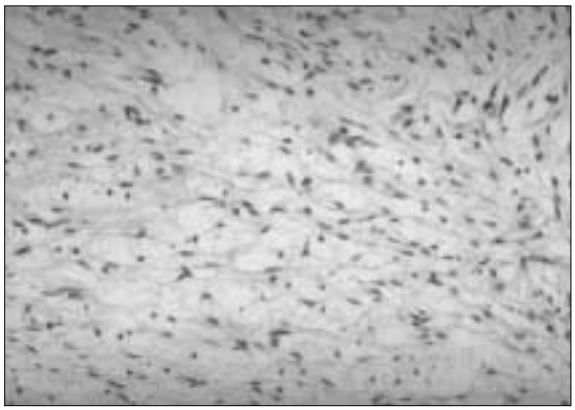

Fig. 6. Micrograph at 8 weeks in sciatic nerve of experimental rat (H-E stain, ×400).

사진부도 ②

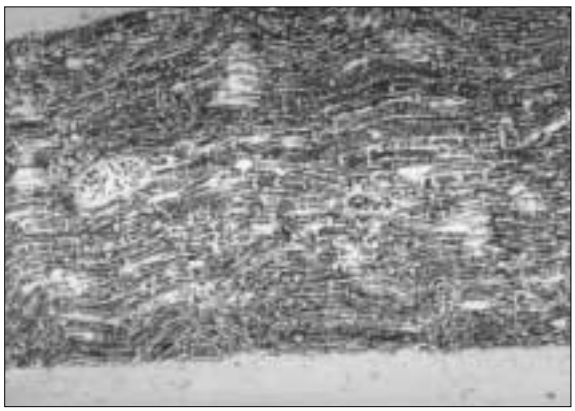

Fig. 7. Micrograph at 8 weeks in sciatic nerve of normal rat (Kluver-Barrera stain, ×100).

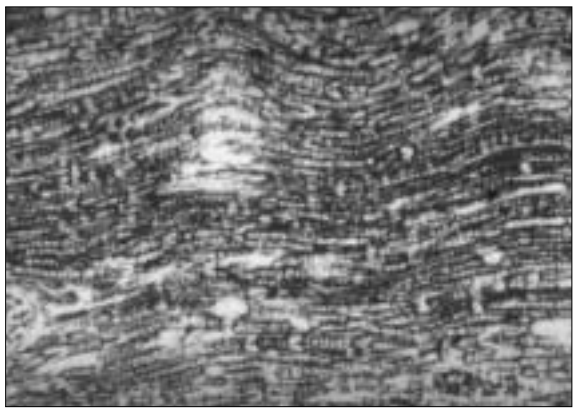

Fig. 8. Micrograph at 8 weeks in sciatic nerve of normal rat (Kluver-Barrera stain, ×400).

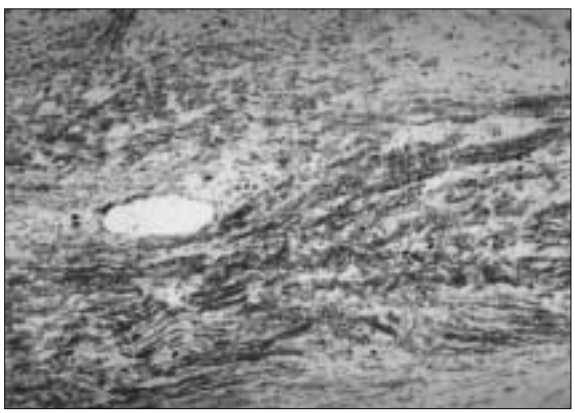

Fig. 9. Micrograph at 8 weeks in sciatic nerve of control rat (Kluver-Barrera stain, ×100).

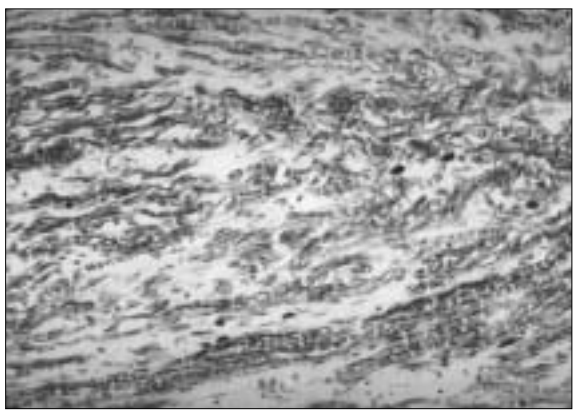

Fig. 10. Micrograph at 8 weeks in sciatic nerve of control rat (Kluver-Barrera stain, ×400).

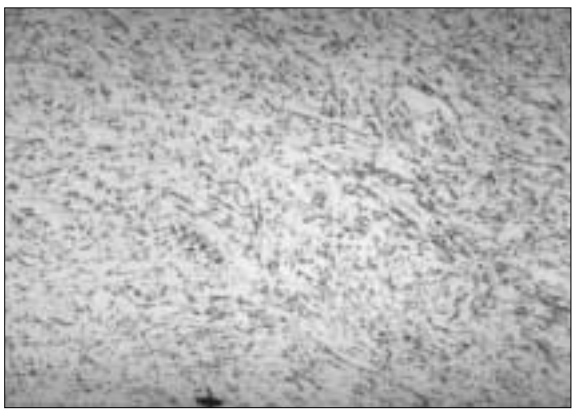

Fig. 11. Micrograph at 8 weeks in sciatic nerve of experimental rat (Kluver-Barrera stain, ×100).

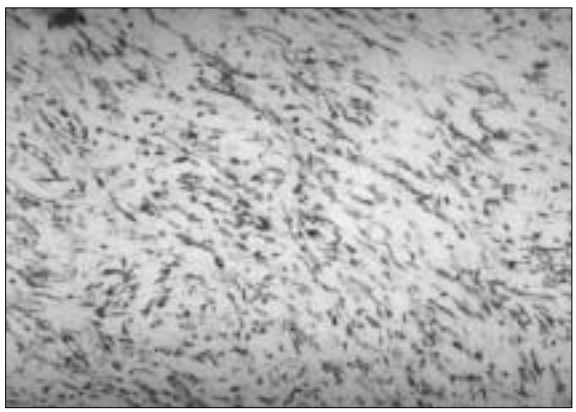

Fig. 12. Micrograph at 8 weeks in sciatic nerve of experimental rat (Kluver-Barrera stain, ×400).

사진부도 ③

Fig. 13. Micrograph at 8 weeks in sciatic nerve of normal rat (Holmes silver stain, ×100).

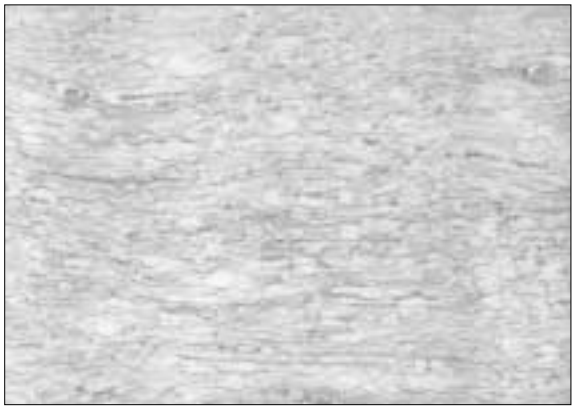

Fig. 14. Micrograph at 8 weeks in sciatic nerve of normal rat (Holmes silver stain, ×400).

Fig. 15. Micrograph at 8 weeks in sciatic nerve of control rat (Holmes silver stain, ×100).

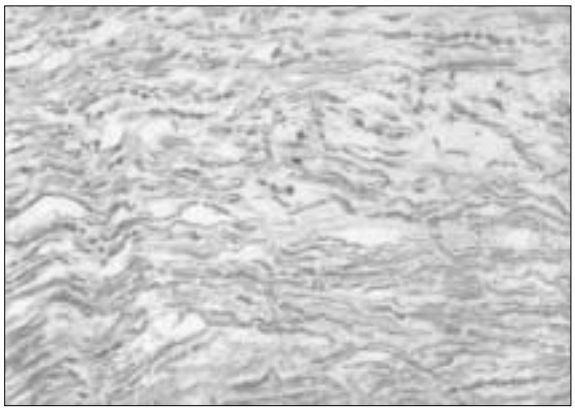

Fig. 16. Micrograph at 8 weeks in sciatic nerve of control rat (Holmes silver stain, ×400).

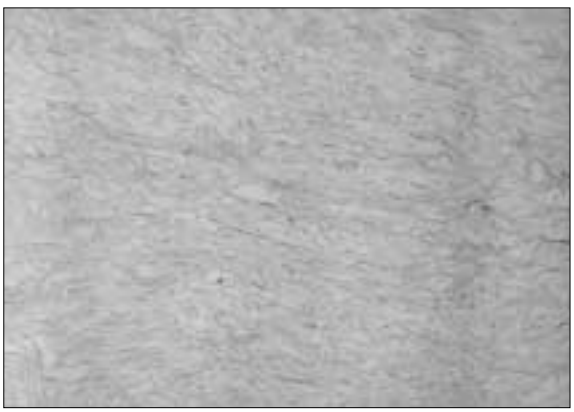

Fig. 17. Micrograph at 8 weeks in sciatic nerve of experimental rat (Holmes silver stain, ×100).

Fig. 18. Micrograph at 8 weeks in sciatic nerve of experimental rat (Holmes silver stain, ×400).