大 韓 微 細 手 術 學 會 誌
Vol. 12, No. 1, May, 2003

백색 가토 좌골 신경의 신경 결손부위에서 자가 골격근 충진 도관을 이용한 신경재생 연구

전북대학교 의과대학 정형외과학교실, 재활의학교실*,
해부학교실**, 전북대학교 임상의학연구소

이준모 · 신성진 · 서정환* · 송창호**

— Abstract —

Experimental Study for Nerve Regeneration Using Tubes Filled with Autogenous Skeletal Muscle in a Gap of Rabbit Sciatic Nerves

**Jun-Mo Lee, M.D., Sung Jin Shin, M.D.,
Jeong-Hwan Seo, M.D.*, Chang Ho Song, M.D.****

Departments of Orthopedic Surgery, Rehabilitation Medicine and Anatomy**,
Chonbuk National University Medical School and Research Institute of Clinical Medicine,
Chonbuk National University, Jeonju, Korea*

The bridging of nerve gaps is still one of the major problems in peripheral nerve surgery. To evaluate the role of silicon tube in nerve regeneration, gaps were made by resection of tibial components of sciatic nerves of twenty-five New Zealand rabbits. The gaps were divided into five groups. In group I, the tibial components of sciatic nerves were isolated and the incision immediately closed. In group II, 1-cm segments of the nerve were removed and the silicon tubes filled with autogenous skeletal muscle were sutured in place. In group III, 1-cm segments of the nerve were removed and the silicon tubes filled without muscle were sutured in place. In group IV, 2-cm segments of the nerve were removed and the silicon tubes filled with autogenous skeletal muscle were sutured in place. In group V, 2-cm segments of the nerve were removed and the silicon tubes filled without muscle were sutured in place. At 16th week, the eletromyography, the light and transmission electron microscopy were performed. Nerve conduction study stimulating sciatic nerve proximal to the lesion and recording at gastrocnemius muscle showed that the compound muscle action potentials of the group II with 1 cm nerve defect filled with muscle were higher amplitudes than the group III without muscle. Compound muscle action potentials of the group IV with 2 cm defect filled with muscle showed similar results in comparison with the group V. The light and transmission electron microscpy showed that a good morphological pattern of nerve regeneration in 1 cm gap than 2 cm and in gap with muscle than gap without muscle.

Key Words: Silicone tube, Muscle, Nerve regeneration, Sciatic nerve

Ⅰ. 서 론

말초 신경 파열후 시행되는 단단 봉합술시 봉합부에 과도한 장력이 발생하거나, 종양 제거술후 불가피하게 초래되는 신경 결손, 연부 조직의 압궤 손상과 함께 소실되어 초래되는 신경 결손에 대하여, 자가 신경 이식술을 시행할 때 많은 문제점들이 있다. 즉, 공여부 신경의 손상을 초래하고 크기가 부적합한 경우가 많으며 이식하기에 충분한 양을 얻기가 어려우며, 공여 신경 분포 부위에 필연적으로 감각장애가 초래되는데 이는 피할 수 없는 단점으로 지적되어왔다[18]. 이런 단점을 근본적으로 해결할 목적으로 연구되고 있는 대치물로 자가 정맥[30], 근육[11], 합성 도관(synthetic tube)[23] 그리고 배양된 슈반세포(Schwann cell) 이식[13] 등이 이용되고 있다.

Lundborg 등[20,22]은 신경 절단단 양측을 실리콘 도관으로 연결하여 봉합하므로써 점진적인 신경 재생이 가능하고, 근위부로부터 재생되는 축색돌기가 원위부로 향할 수 있도록 올바르게 안내하는 역할을 한다고 보고하였다. 또한 절단된 신경의 원위부로부터 분비되는 신경영양 인자(neurotrophic factor)를 집약시켜 근위부에서의 효과적인 신경재생을 촉진하는 역할을 하는 실험을 하면서 신경 복구 기전으로는 도관내에 신경 재생 능력을 가진 조직액을 축적시킬 수 있고, 가능한 인자를 추출하여 생물학적 검정(bioassay)을 할 수 있다는 장점이 있다고 하였다. 저자는 신경 결손을 서로 연결시켜주는 도관을 사용할 때 신경 재생이 더욱 잘 될 것으로 추정하고 이를 실험적으로 확인할 수 있다면 신경의 모양이나 크기에 관계없이 신경 재건을 시행할 수 있을 것으로 판단하였다. 이에 토끼의 좌골 신경 중 경골 분지를 각각 1 cm와 2 cm씩 인위적으로 결손시킨 후, 결손 부위의 길이에 맞추어 실리콘 도관을 선택한 후, 자가 골격근으로 충진한 군과 충진하지 않은 군으로 구분하였으며, 신경상막 봉합술(epineurial neurorrhaphy) 16주 후에 근전도 검사, 광학 및 전자 현미경 검사를 시행하여, 신경 재생 정도를 알아보고자 하였다.

Ⅱ. 연구 대상 및 방법

체중 3 kg 정도의 뉴질랜드 백색 토끼 숫컷을 실험동물로 사용하였다. 마취는 케타민(ketamine)과 럼푼(rompun)을 5:1로 섞은 용액을 체중 kg당 1 ml 기준으로 좌측 둔부에 근육 주사하였다.

실험군은 5개 군으로 나누어, 제 I군은 대조군으로써 좌골 신경을 인위적으로 절개한 후 바로 다시 봉합하였다. 제 II군은 1 cm 신경 결손을 자가골격근으로 충진된 실리콘 도관을 연결하여 봉합하였고, 제 III군은 1 cm 신경 결손을 자가골격근이 없는 실리콘 도관내으로 연결하여 봉합하였다. 제 IV군은 2 cm 신경 결손을 자가골격근으로 충진된 실리콘 도관을 연결하여 봉합하였고, 제 V군은 2 cm 신경 결손을 자가골격근이 없는 실리콘 도관내으로 연결하여 봉합하였다. 각 군 당 5마리씩의 토끼를 이용하여 실험을 실시하였다.

수술 방법은, 마취 상태에서 토끼의 좌외측 와위(left lateral decubitus)로 위치시킨 후, 우측 하지 전 부위를 탈모시키고 포비돈 소독액으로 처리한 후 소독포를 덮었다. 둔부에서 대퇴부를 지나 슬관절 후방 상부까지 종 절개를 가하여 좌골 신경을 노출시킨 후 대둔근 하방에서 좌골 신경을 찾아 원위로 내려오면서 경골신경과 총비골신경이 각각 다른 초막(sheath)을 형성하여 주행하는 것을 확인하였다. 대퇴 후방 원위 1/3 지점에서 경골신경 분지를 완전 절단한 후 동일 부위에서 각각 1 cm와 2 cm씩 길이의 신경 결손을 만들었다. 동일한 절개 하에서 노출된 대둔근을 근섬유의 방향을 따라 대략 10~20 mm×5 mm 정도의 근육 절편을 채취한 후, 실리콘 도관에 끼워 넣었다. 이 실리콘 도관을 신경 결손 부위에 위치시킨 후 도관 내경을 근위부와 원위부 신경의 외경에 맞추어, 절단된 근위단과 실리콘 도관을 연결한 후 실리콘 도관과 원위단을 연결하였다. 각 군 별로 근위단과 원위단은 10.0 Ethilon 나이론 봉합사를 이용하여 수술현미경(Zeiss, Germany) 하에서 실리콘 도관의 한쪽 끝은 절단단의 근위부 신경상막에 다른 한쪽은 원위부 신경상막에 연결하는 신경상막 봉합술(epineurial neurorrhaphy)을 시행하였다. 신경 봉합 후, 절개 부위를 지혈시켰다. 근육은 3.0 흡수사로 봉합하였

고 피부는 3.0 나이론사로 봉합하였으며, 수술 후 감염을 방지하기 위하여 항생제(cephalosporin 2세대) 500 을 근육 주사하였다.

근전도 검사: 술 후 16주가 경과된 다음, 마취 상태에서 양측 하지의 털을 제거한 후, 실험군 우측 좌골 신경의 근위부에 침전극을 이용하여 자극하였으며 비복근(gastrocnemius muscle)의 팽대부에 활성 기록전극을 부착하고, 건 부착 부위에 기준 기록전극을 부착하였다. 전기 자극 강도를 높혀가면서 복합 근육 활동 전위의 진폭이 가장 크게 측정되는 자극 강도로써 다섯 번 자극하여 그 활동 전위를 기록하였다. 실험을 시행하지 않은 좌측 좌골 신경에서도 같은 형태로 검사를 시행하여 복합 근육 활동 전위의 진폭을 측정하여 비교 분석하였다.

육안적 관찰: 술 후 16주가 경과된 다음, 각각의 검체는 마취 하에서 처음 수술 수기와 동일하게 노출하여 수술 부위의 근위부와 원위부를 박리하여 채취하였으며, 반흔 조직이 유착된 부위는 조심스럽게 제거하여 육안 관찰하였다.

광학 및 전자현미경적 관찰: 절취한 좌골 신경을 수술 현미경을 이용하여 각 실험 군에 따라 봉합 부위를 중심으로 근위부와 원위부로 나누었다. 각각의 부위를 1×1×1 mm 크기로 잘라 0.1M cacodylate 완충액 (pH 7.4)으로 만든 2.5% glutaraldehyde에 2시간 동안 4℃에서 전고정하였고 같은 완충액으로 수세한 후 1% osmium tetroxide(OsO_4)로 2시간 동안 후고정하였다. 탈수는 에탄올 상승순으로 실시하였고 propylene oxide로 치환한 다음 Epon혼합액으로 포매하였다. 초박절기를 이용하여 1 μm 절편을 만들어 0.1% toluidine blue 용액(pH 6.8)으로 40℃ 가열판 위에서 염색하여 광학 현미경으로 관찰하였다. 또한 초박절기로 60 nm 두께의 절편을 만들어 uranyl acetate와 lead citrate로 이중염색을 시행한 다음 투과 전자현미경(JEOL, Model 1200 EM)으로 관찰하였다.

Ⅲ. 결 과

1. 육안적 관찰 결과

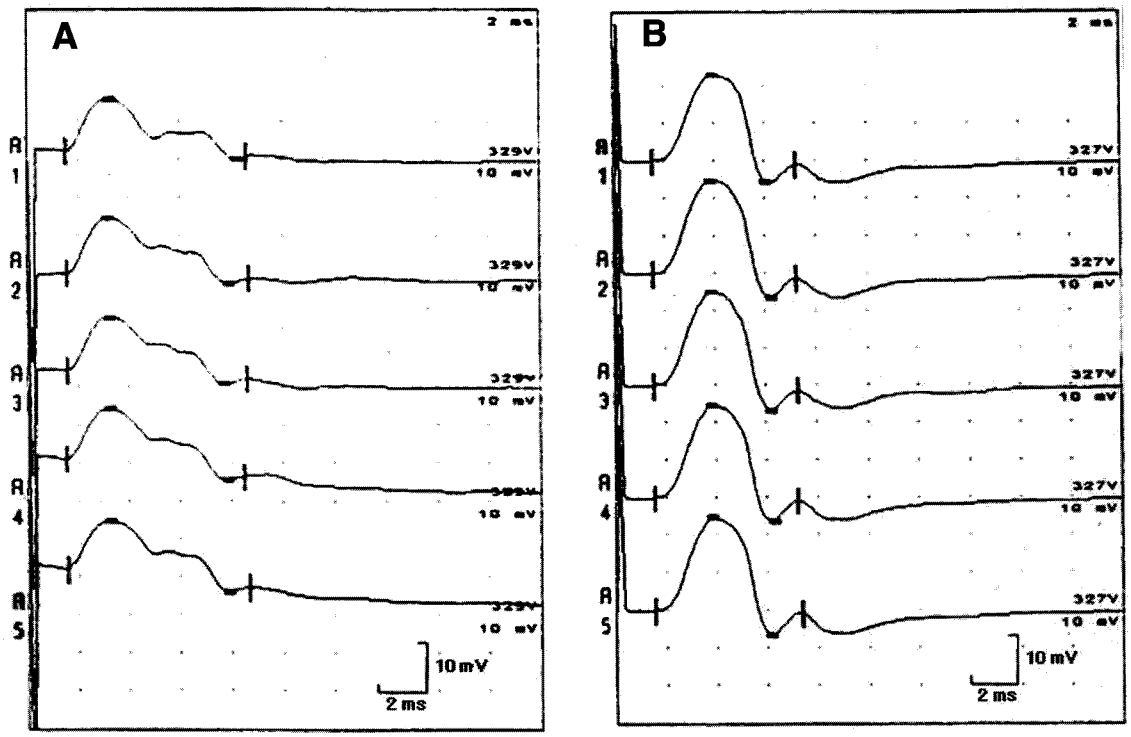
술 후 16주가 경과된 다음, 제 I군은 완전 제거가 어려울 정도로 유착이 심하였다. 제 II-V군은 반흔 조직의 유착이 있어 수술 부위의 박리가 어려웠으나 실리콘 튜브를 이정표로 하여 비교적 원활하게 박리할 수 있었으며, 제 II군에서는 양측 단단의 약 1/2 굵기로 재생되어 있었고, 제 III군과 IV군에서는 연결은 되어 있었으나 양측 단단굵기의 약 1/3~1/5 정도로 가늘어져 있었고, 제 V군에서는 신경 섬유의 연결은 관찰되지 않고 체액만으로 차 있었다.

2. 근전도 검사 결과

1) 자가 신경 봉합군(group I: resection and end-to-end anastomosis)에서 진폭은 정상군에 비하여 56%이었다.
2) 신경 결손 1 cm 군 중, 골격근 충진군(group II, Text Fig. A)에서는 비복근의 복합 근육 활동 전위 진폭은 18.6 mV이었고, 정상측은 32.1 mV로 실험군이 정상측의 57.9%를 보였다. 골격근을 충진하지 않은 군(group III)의 운동 신경 전도 검사에서 비복근의 복합 근육 활동 전위 진폭은 10.2 mV이었고, 정상측은 45.7 mV로 실험 군이 정상측의 22.9%를 보였다
3) 신경 결손 2 cm 군 중, 골격근 충진군(group IV)에서는 비복근의 복합 근육 활동 전위 진폭은 14.3 mV이었고, 정상측은 27.5 mV로 실험군이 정상측의 52.1%를 보였으며, 골격근을 충진하지 않은 군(group V)의 운동 신경 전도 검사에서 비복근의 복합 근육 활동 전위 진폭은 9.1 mV이었으며, 정상측은 37.0 mV로 실험군이 정상측의 24.6%를 보였다(Table 1).

3. 광학 현미경 관찰 결과

성숙 가토의 정상 좌골신경의 절단면을 광학현미경으로 관찰한 소견은 다음과 같다(Fig. A1). 굵은 좌골신경의 횡절단면에서 결합조직으로 둘러싸인 신경섬유(nerve fiber)들과 신경섬유속(nerve fiber bundle)들이 관찰되었다. 신경 전체는 결합조직으로 이루어진 신경상막(epineurium)에 의해 둘러싸여 있었으며, 그 안에는 작은 신경속들은 신경외막(perineurium)으로 둘러 싸여 있었다. 작은 신경속 안에서 신경섬유들은 얇은 결합조직막인 신경내막(endoneurium)으로 둘러싸여 있었다. 신경섬유들은 횡절단면의 직경이 10 μm 정도인 큰 섬유들과 그 사이 사이에 끼어 있는 약 1~5 μm 정도의 작은



Text Fig. Compound muscle action potentials of sciatic nerve in group II (**A**: 1cm defect filled with autogenous gluteus maximus, **B**: normal sciatic nerve)

Table 1. Amplitude of Compound Muscle Action Potentials of Gastrocnemius Muscle in Injury and Normal Side

Group[a)]	Amplitude (mV)	
	Injury side (% to normal)	Normal side
II	18.6(57.9)	32.1
III	10.2(22.9)	45.7
IV	14.3(52.1)	27.5
V	9.1(24.6)	37.0

a) II : 1 cm with muscle tube
III : 1 cm without muscle tube
IV : 2 cm with muscle tube
V : 2 cm without muscle tube

섬유들로 구성되어 있었다. 큰 신경 섬유들은 대부분 원형이나 타원형이었으며 굵은 수초(myelin sheath)가 중심에 위치한 축삭(axon)을 둘러싸고 있는 유수신경섬유이었다. 작은 신경섬유들도 그 모양은 불규칙하였으나 대부분 희미하고 가는 선상의 수초가 축삭을 둘러싸고 있는 유수신경섬유이었다.

술 후 16주가 경과한 다음 신경의 근위부와 원위부, 실리콘도관 안의 구조를 toluidine blue로 염색하여 광학현미경으로 관찰한 결과는 다음과 같다 (Fig. A2-A8). 절단단의 근위부는 신경 절단의 간극과 실리콘도관의 근육섬유 유무에 관계없이, 광학현미경 소견이 유사하였다 (Fig. A2, A4, A6). 신경조직의 주위를 싸고 있는 결합조직의 세포들과 섬유조직, 작은 혈관들은 정상 대조군에 비하여 증가되었다. 특히, 신경내막은 두꺼워져 있었고 그 사이에 위치한 유수신경섬유들의 수와 크기는 감소하였다. 유수신경섬유들은 대부분 직경이 5 μm 이하로 그 모양이 불규칙하였으며 가는 선모양의 수초가 가운데 축삭을 둘러싸고 있었다. 또한 작은 유수신경섬유들 사이에서 1~2 μm 정도의 작은 무수신경섬유들도 다수 관찰되었으나 직경이 10 μm 정도인 큰 유수신경섬유들은 관찰되지 않았다. 일부 신경조직에서 공포형성 등의 퇴행성 변화도 관찰되었으며 재생된 작은 신경섬유들이 불규칙하게 모여 종괴를 이루는 절단 신경종(amputation neuroma)도 관찰되었다.

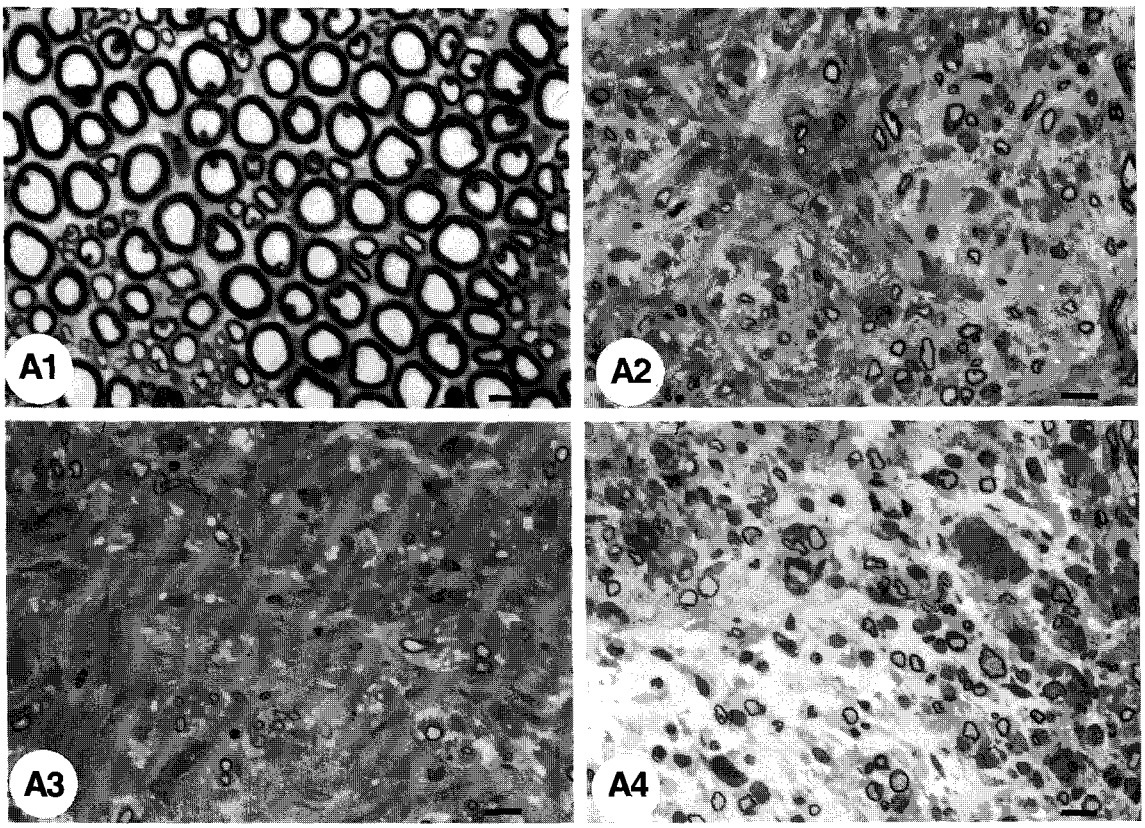


Fig. A1-A8. Light photomicrographs the rabbit sciatic nerves . The sciatic nerves were resected 1 cm (Fig. 2-5) or 2 cm (Fig. 6-8) gap and were repaired with the silicon tube filled with (Fig. 2, 3, 6, 7) or without (Fig. 4, 5, 8) the thin strips of muscle fibers (toluidine blue staining, 400×, bar = 10 μm)

A1. Light microscopic finding of the sciatic nerve from normal rabbit

A2. Light microscopic finding of the proximal segment from the rabbit sciatic nerve 16 weeks after surgical operation (with 1 cm gap and inserted silicon tube with muscle fibers).

A3. Light microscopic finding of the distal segment from the rabbit sciatic nerve 16 weeks after surgical operation (with 1 cm gap and inserted silicon tube with muscle fibers).

A4. Light microscopic finding of the proximal segment from the rabbit sciatic nerve 16 weeks after surgical operation (with 1 cm gap and inserted silicon tube without muscle fibers).

절단단의 원위부는 실리콘도관 안에 근육섬유를 채운 경우 (Fig. A3, A7)에는 신경 절단의 1 cm 또는 2 cm 간극과 관계없이 유사한 소견이 관찰되었으나 근육섬유를 채우지 않은 경우 (Fig. A5, A8)에는 신경조직의 변성이 더욱 진행되어 있었고 절단 신경종 같은 소견은 드물게 관찰되었다.

근육섬유를 채운 실리콘도관으로 연결된 절단단의 원위부는 근위부의 소견과 유사하였으나 신경조직을 둘러싸는 결합조직은 근위부에 비하여 더욱 증식되어 있었고 유수신경섬유와 신경속도 더욱 드물게 관찰되었다 (Fig. A3, A7).

그러나 근육섬유들로 채우지 않은 실리콘도관으로 연결된 절단단의 원위부 (Fig. A5, A8)는 절단된 신경의 간극에 관계없이 더욱 증가된 결합조직의 세포와 섬유, 작은 혈관 등과 더불어 신경속으로 생각되는 부위는 공포형성이 증가된 변성이 심하였다. 극히 일부에서 제한적으로 재생된 유수신경섬유들이 결합조직 사이에 흩어져서 관찰되었다.

실리콘도관 안의 내용물 구조를 광학현미경으로 관찰하기 위하여 신경 절단단을 연결한 실리콘도관

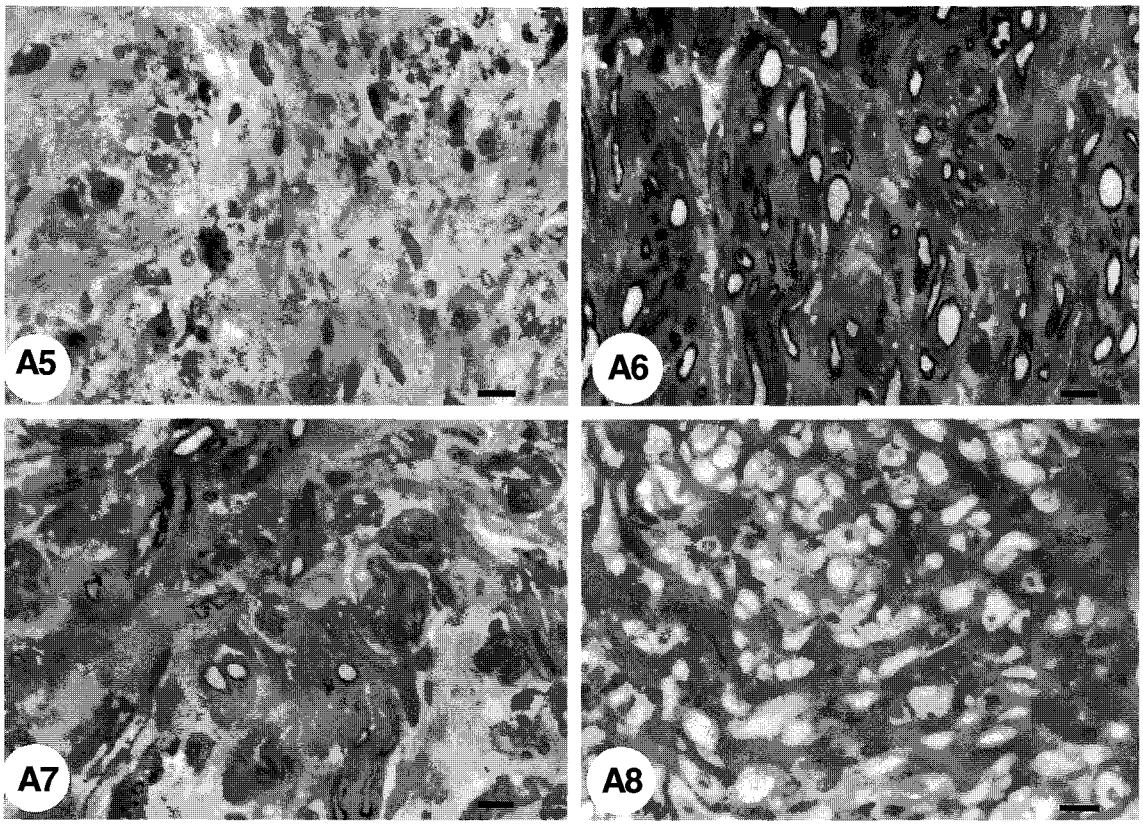


Fig.

A5. Light microscopic finding of the distal segment from the rabbit sciatic nerve 16 weeks after surgical operation (with 1 cm gap and inserted silicon tube without muscle fibers).

A6. Light microscopic finding of the proximal segment from the rabbit sciatic nerve 16 weeks after surgical operation (with 2 cm gap and inserted silicon tube with muscle fibers).

A7. Light microscopic finding of the distal segment from the rabbit sciatic nerve 16 weeks after surgical operation (with 2 cm gap and inserted silicon tube with muscle fibers).

A8. Light microscopic finding of the distal segment from the rabbit sciatic nerve 16 weeks after surgical operation (with 2 cm gap and inserted silicon tube without muscle fibers).

을 절취하여 조심스럽게 실리콘도관 만을 벗겨낸 결과, 근육섬유들로 채우지 않은 실리콘 튜브 안은 액체로 만 채워져 있어 시료채취가 불가능하여 관찰할 수 없었다. 절단된 신경의 1 cm 또는 2 cm 간극에 관계없이 절단단의 근위부와 원위부에서 퇴행성 변성과 재생이 동시에 일어나는 왈러 변성(Wallerian degeneration)이 관찰되었다.

4. 전자 현미경 관찰 결과

축삭돌기의 유무를 보다 명확히 하기 위하여 전자현미경 관찰을 시행하였다. 가토의 정상 좌골신경의 횡절단면 일부를 전자 현미경으로 관찰한 소견은 다음과 같다 (Fig. B1). 굵은 좌골신경의 횡절단면에서 결합조직으로 둘러싸인 신경섬유(nerve fiber)들은 대부분 직경이 10 μm 정도인 큰 섬유들과 그 사이 사이에 끼어 있는 약 1~5 μm 정도의 작은 섬유들로 구성되어 있었다. 대부분 신경섬유들은 슈반세포(Schwann cell)들로 둘러싸여 있었다. 큰 신경 섬유들의 횡단면은 대부분 타원형이나 원형이었으며 두께가 약 2 μm 정도인 전자밀도가 높은 수초(myelin sheath)가 층판으로 배열되어 축삭(axon)을 둘러싸고 있었다. 유수신경섬유들 사이에는 교원섬유(collagen fiber)들이 빽빽하게 채워져 있었다. 축삭에는 미소관(microtubule)과 신경미세

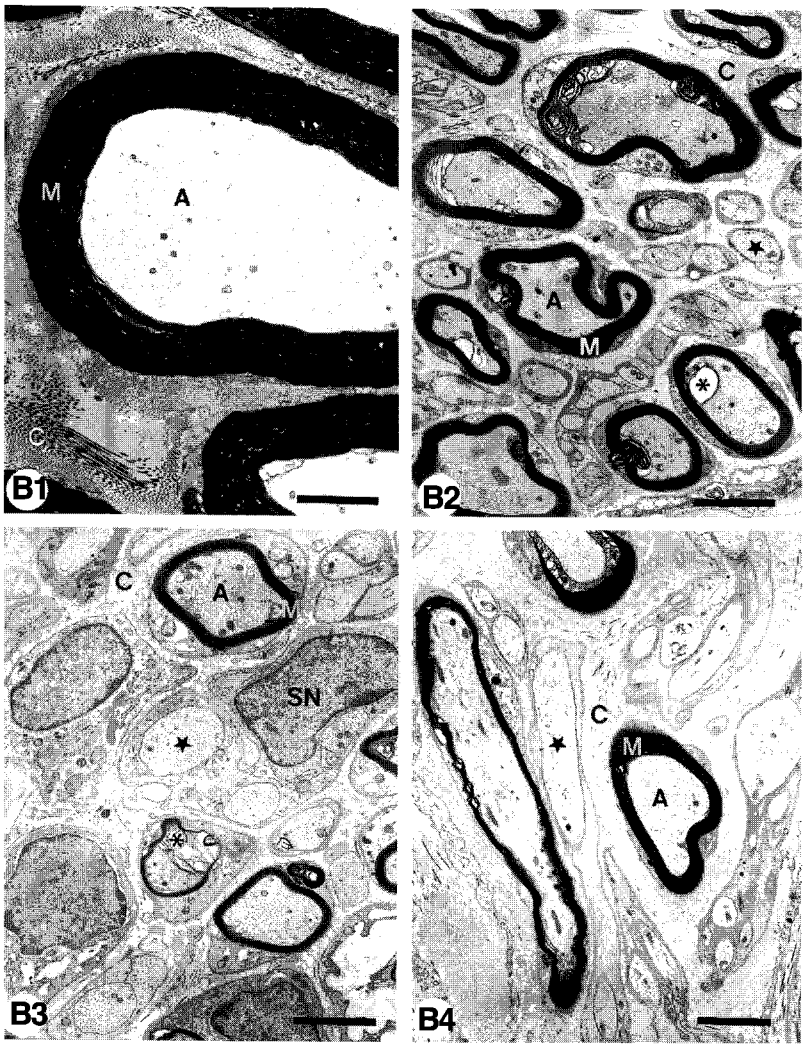


Fig. B1-B8. Electron micrographs of the rabbit sciatic nerves. The sciatic nerves were resected 1 cm (Fig. B2-B5) or 2 cm (Fig. B6-B8) gap and were repaired with the silicon tube inserted with (Fig. B2, B3, B6, B7) or without (Fig. B4, B5, B8) the thin strips of muscle fibers.

B1. Electron microscopic finding of the sciatic nerve from normal rabbit. There are myelinated nerve fibers, axons and collagen fibers (A ; axon, M ; myelin sheath, C ; collagen fiber, 3,000×; bar = 2 μm).

B2. Electron microscopic finding of the proximal segment from the rabbit sciatic nerve 16 weeks after surgical operation (with 1 cm gap and inserted silicon tube with muscle fibers). There are myelinated nerve fibers, unmyelinated nerve fibers, axons and collagen fibers (A ; axon, M ; myelin sheath, C ; collagen fiber, ★ ; unmyelinated nerve fiber, * ; axoplasmic vacuole, 2,500×; bar = 2 μm).

B3. Electron microscopic finding of the distal segment from the rabbit sciatic nerve 16 weeks after surgical operation (with 1 cm gap and inserted silicon tube with muscle fibers). There are myelinated nerve fibers, unmyelinated nerve fibers, axons, Schwann cells and collagen fibers (A ; axon, M ; myelin sheath, C ; collagen fiber, SN ; Schwann cell nucleus, ★ ; unmyelinated nerve fiber, * ; axoplasmic vacuole, 3,000×; bar = 2 μm).

B4. Electron microscopic finding of the proximal segment from the rabbit sciatic nerve 16 weeks after surgical operation (with 1 cm gap and inserted silicon tube without muscle fibers). There are myelinated nerve fibers, unmyelinated nerve fibers, axons and collagen fibers (A ; axon, M ; myelin sheath, C ; collagen fiber, ★ ; unmyelinated nerve fiber, 3,000×; bar = 2 μm).

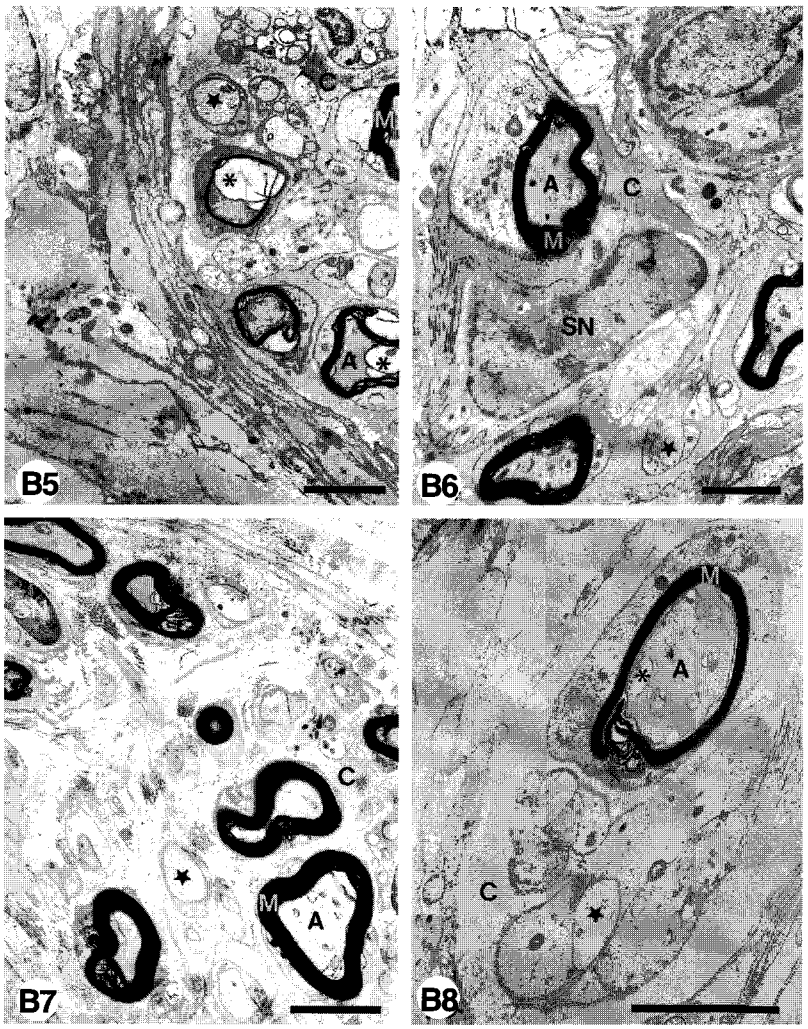


Fig. B1-B8.

B5. Electron microscopic finding of the distal segment from the rabbit sciatic nerve 16 weeks after surgical operation (with 1 cm gap and inserted silicon tube without muscle fibers). There are myelinated nerve fibers, unmyelinated nerve fibers, axons and collagen fibers (A; axon, M; myelin sheath, C; collagen fiber, ★; unmyelinated nerve fiber, * ; axoplasmic vacuole, 3,000 × ; bar = 2 ㎛).

B6. Electron microscopic finding of the proximal segment from the rabbit sciatic nerve 16 weeks after surgical operation (with 2 cm gap and inserted silicon tube with muscle fibers). There are myelinated nerve fibers, unmyelinated nerve fibers, axons, Schwann cells and collagen fibers (A; axon, M; myelin sheath, C; collagen fiber, SN; Schwann cell nucleus, ★ ; unmyelinated nerve fiber, 3,000 × ; bar = 2 ㎛).

B7. Electron microscopic finding of the distal segment from the rabbit sciatic nerve 16 weeks after surgical operation (with 2 cm gap and inserted silicon tube with muscle fibers). There are myelinated nerve fibers, unmyelinated nerve fibers, axons, Schwann cell and collagen fibers (A; axon, M ; myelin sheath, C; collagen fiber, SN; Schwann cell nucleus, ★ ; unmyelinated nerve fiber, 2,000 × ; bar = 2 ㎛).

B8. Electron microscopic finding of the distal segment from the rabbit sciatic nerve 16 weeks after surgical operation (with 2 cm gap and inserted silicon tube without muscle fibers). There are myelinated nerve fiber, unmyelinated nerve fibers, axons, and collagen fibers (A; axon, M; myelin sheath, C; collagen fiber, ★; unmyelinated nerve fiber, * ; axoplasmic vacuole, 5,000 × ; bar = 2 ㎛).

사(neurofilament)들로 채워져 있었다.

술 후 16주가 경과된 좌골신경 절단단의 근위부와 원위부를 전자현미경으로 관찰한 바, 신경 절단의 간극과 실리콘도관의 근육섬유 유무에 관계없이, 모든 부위에서 횡단면의 크기와 모양이 다양한 유수신경과 무수신경섬유들이 관찰되었다 (Fig. B2-B8).

신경 절단의 간극과 실리콘도관의 근육섬유 유무에 관계없이, 술 후 16주가 경과된 좌골신경 절단단의 근위부 (Fig. B2, B4, B6)에서는 교원섬유와 슈반세포, 섬유모세포가 신경섬유들 사이에서 관찰되었다. 유수신경섬유들은 전자 밀도가 높은 몇 층의 수초들로 둘러싸여 있었으나 정상 대조군에 비하여 그 층이 얇고 횡단면의 모양도 불규칙하였다. 축삭을 둘러싸고 있는 수초들의 층판 배열이 부분적으로 흩트러져 있거나 수초안의 축삭에서 다양한 크기의 공포들이 관찰되었다. 무수신경섬유들은 슈반세포의 얇은 세포질로 둘러싸여 있었고 횡단면의 모양은 대부분 타원형으로 유수신경섬유 사이에서 한 개씩 또는 여러 개가 모여 있었다. 무수신경섬유의 축삭에도 유수신경과 비슷하게 소수의 미소관들이 작은 신경미세사들 사이에 흩어져 분포하였다.

신경 절단의 간극과 관계없이 술 후 16주가 경과된 좌골신경 절단단의 원위부 (Fig. B3, B5, B7, B8)에서도 근위부와 비슷하게 교원섬유와 슈반세포, 섬유모세포가 신경섬유들 사이에서 관찰되었다. 또한 유수신경섬유와 무수신경섬유들도 그 크기나 모양은 절단단의 근위부와 유사하였으나 축삭 안의 공포들이 증가된 양상이었다.

특히, 근육섬유가 없는 실리콘도관으로 연결한 좌골신경의 절단단의 원위부 (Fig. B5, B8)에서는 근육섬유가 들어 있는 실리콘도관으로 연결한 신경 절단단의 원위부 보다 축삭 안의 공포들이 더욱 증가된 신경조직의 변성이 심하였다.

Ⅳ. 고 찰

말초 신경이 파열되어 연결성이 상실되는 손상에서는 숙련된 미세 수술 기법을 이용하여 일차 신경봉합술을 시행한다. 적응증은 단열된 신경의 횡 단면이 전반적으로 양호하여 신경 속(nerve fascicle)의 정렬(alignment)이 양호하여야 하고, 횡 단면에 상흔 조직과 이물질 그리고 괴사 조직들이 존재하지 않아야 하며, 봉합시 봉합부에 긴장이 초래되지 않아야한다[18]. 일차 봉합술이 적용되지 못하고 신경 결손이 초래된 예에서는 신경 이동술과 신경 전이술, 관절 굴곡, 골 단축술, 신경 이식술 등이 적용되지만 단점이 많고 예후가 불확실하다. 특히 신경 이식술은 제공 부위의 감각 신경을 이용하므로써 감각기능을 상실시키고, 결손 신경 봉합을 충족시킬 만큼 충분한 양을 얻기가 불가능한 단점이 있다[11].

신경 재생을 촉진시키는 물질로써 triiodothyronin[1,7,9], L-thyroxinsodium(T4)[10], adrenocorticotropic hormone (ACTH)[2,3,31], pulsating electromagnetic field(PEMF)[28] 등이 연구되어 왔으며, 신경 결손이 있을 때 문제되는 국소 반흔 조직의 증식을 억제하기 위하여 penicilamine[4], methyl- prednisolone-acetate[26], sic-hydroxyproline[26], estrogen- progesterone[26], ganglioside[26], cAMP[29] 등이 연구되어 왔으나 전신적, 국소적 실험을 통하여 신경 결손 부위의 국소 반흔 조직의 증식을 억제하기는 하지만, 축삭의 증식 속도나 방향에는 아무 영향을 미치지 못한다고 하여, 아직 만족할 만한 성과를 거두지 못하고 있다. 따라서 약물보다는 외부 조작으로 인한 수초 증식과 방향에 대한 생물학적 저변을 제공하는 여러 모형에서 신경도관(nerve conduit)은 모양과 크기를 쉽게 선택할 수 있고 보관이 가능하다는 장점이 있어, 여러 대체물질 즉, 비합성 도관(non-synthetic guide tubes)으로써는 정맥[6], 근(muscle)[5] 그리고 자가 교원질(autogenous collagen)[21,24], 합성 물질로써는 lactate polymer, polygalactin mesh, polyethylene, microporous polytetrafluoroethylene, silicone 그리고 silicon-polymer[8,14] 등이 실험적으로 연구되어 왔다.

골격근은 얻기 쉽고 생체내 흡수가 용이하며 항원발현성(antigenecity)이 없거나 적고, 쉽게 혈관이 형성될 수 있으며, 산소 운반이 잘되어야한다는 신경매체물의 조건[12,25]에 잘 부합된다. 특히 절단 신경의 원위단에서 나오는 신경 성장 인자(nerve growth factor)가 이들 변성 근육의 기저막들을 따라 전도되거나 target-derived neurotrophic factor(TDNF)의 누출을 방지하는 도관의 역할을 하는 등의 장점이 있다[27]. 1951년 신경 성장인자의 존재가 발견된 이래 손상 신경이 지배하는 부위의 조직

내에 TDNF라고 불리우는 여러 고유인자가 있어서 근위부 신경원(neuron)의 생존과 성장 촉진에 영향을 미치는 것으로 알려져 왔다[16,19]. 즉 얇은 금속 코일이 들어 있는 12×8×2 mm 크기의 실리콘을 쥐의 피하 지방에 심은 3~4주 후 실리콘 주위에 형성된 중피실(mesothelial chamber)을 이용하여 근위와 원위 신경단을 반대편 모서리에 각각 연결한 경우와 근위부 신경단 만을 중피실 모서리에 연결한 경우를 비교하였다. 2~3 개월후 양쪽 신경단을 부착한 경우에는 신경 섬유 속들이 신경초양 외피(epithelial-like sheath)로 둘러싸여 잘 발달되어 있어 근위단에서 원위단으로 정확하게 재생되어 있음이 관찰되었으나 근위부 신경단 만을 중피실에 연결한 경우에는 작은 신경섬유 속들이 여러 방향으로 산만하게 흩어져 재생되며 원위 신경단과는 결국 접촉되지 못하는 것을 발견하였다[15]. 이 실험은 신경 손상 시 원위 신경단에서 신경 성장 인자(nerve growth factor)가 분비되며 또한 손상 신경이 지배하는 주변 조직 내에는 근위부 신경의 생존과 성장 촉진을 유도하는 TDNF가 있음을 암시한다고 생각된다. 근육을 변성시키기 위한 방법으로 방사선 조사, 물리적 충격이나 화학처리, 열과 냉 처리 등이 이용되며 근육을 -170℃의 액화 질소내에 급냉시킨 후 상온의 증류수에 약 10분간 담아 삼투압에 의한 근 세포의 파열을 유도하는 방법이 짧은 시간내에 임상 적용이 가능하다. 저자는 급냉에 의한 근육 변성 시 근육이 변절되고 부스러지는 단점이 있어 실리콘 도관에 삽입하기가 어려워, 대둔근을 채취하여 신경 봉합술과 동시에 사용하였다.

실리콘 도관은, 재생 축삭이 제 방향이 아닌 다른 방향으로 자라 들어가는 것을 방지할 수 있고, 주위 조직으로 부터의 염증세포나 섬유아세포의 침윤을 막는 차단 효과(barrier effect)와 신경영양 인자(neurotrophic factor)의 누출을 방지하므로써 농도를 높일 수 있으므로[14], 신경 재생의 정도가 원활할 것이고, 신경의 모양이나 크기를 자유롭게 재건시킬 수 있으며, 쉽게 얻을 수 있어 임상에서 사용이 가능한 장점이 있다. 저자가 시행한 실험에서는 실리콘 도관과 골격근을 이용하여 신경 재생 정도를 파악하고자 하였다.

신경 재생에 필요한 임계신경결손거리(critical distance)는 동물 모델마다 상이한 보고가 있지만 신경 조직을 삽입한 정맥 도관에서는 2.0 cm과 4.5 cm 사이의 신경 결손을 재생시킬 수 있다는 보고도 있다[17].

신경전도 검사에서는 정상쪽 신경을 대조군으로 삼아, 실험군에서 복합 근육 활동 전위의 진폭의 회복으로써 좌골 신경 재생의 근거로 삼았다. 일반적으로 신경전도 검사에서의 검사 지표중 복합 근육 활동 전위의 진폭은 축색손상 잠시(axonopathy latency)는 탈수초화(demyelination)에 의하여 주로 영향을 받는다. 신경을 파열시키고 즉시 봉합한 제 I군의 복합 근육 활동 전위의 회복 상태와 1 cm의 신경 결손을 실리콘 도관으로 연결한 후 자가 대둔근을 충진한 제 II군과 근을 충진하지 않은 제 III군을 비교해 보면 제 II군에서 제 I군과 유사한 복합 근육 활동 전위의 회복을 보였으나 제 III군에서는 그 진폭이 제 I군과 II군에 비하여 떨어져 있어 근육 충진의 효과를 알 수 있었다. 이러한 효과는 좌골 신경을 2 cm 결손시키고 근을 충진한 실리콘 도관으로 연결한 제 IV군, 근을 충진하지 않은 제 V군과의 비교에서도 유사한 양상을 보여 근육 충진이 좌골 신경 재생에 의미있는 역할을 하는 효과를 알 수 있었다. 또한, 운동 신경 전도 검사상 골격근 충진군에서 복합 근육 활동 전위의 진폭이 보다 정상에 가깝게 회복되는 결과를 얻을 수 있었으며, 이는 골격근 충진 시 신경 회복이 더 좋았다는 것을 의미하는 결과라 할 수 있다.

육안 소견에서도 술 후 16주에 수술 부위는 반흔 조직이 유착되어 있었으며, 그 정도나 양상은 제 I군에서 심하였고 제 II-V군에서는 실리콘 도관을 중심으로 수술 부위에서 심하였으나, 도관내로는 침투하지 못하는 소견이었다.

광학 및 투과 전자 현미경 소견상 전례에서 16주째 근위부에서 슈반세포, 유수섬유, 무수섬유, 축삭돌기 등이 확인되었으며 절단 원위부에서도 모두 슈반세포, 유수섬유, 무수섬유, 축삭돌기 등이 확인되었다. 그러나 근육을 충진하지 않은 제 III, V 군은 절단 원위부에서 유수섬유가 현저하게 감소되어 있었다.

이상의 결과로 미루어 신경의 양측 절단단을 근육 충진한 실리콘 도관으로 연결하여 봉합하므로써 점진적인 신경재생을 가능케 하고 신경의 재생능력을 갖는 신경영양 인자를 도관내에 보관할 수 있음은

물론이고 반흔 조직의 형성을 방지하여 약 2 cm까지의 신경 결손은 기능적으로 완벽하지 않으나 연결은 가능할 것으로 사료된다.

Ⅴ. 결 론

말초 신경 결손 간극과 실리콘 도관내에 골격근 충진 여부에 따른 신경 재생의 회복정도를 확인하기 위하여 본 연구를 실시하였다. 토끼의 좌골 신경 중경골 분지를 각각 1 cm 또는 2 cm씩 결손시킨 후 결손 부위에 실리콘 도관을 연결 봉합하였다. 이때 실리콘 도관에는 자가골격근으로 충진하거나 충진하지 않았다. 신경초 봉합술 후 16주가 경과한 다음 근전도 검사, 광학 및 전자 현미경 검사를 시행하여 신경재생 정도를 확인하였다.

운동신경 전도 검사상 골격근 충진군에서 복합 근육 활동 전위의 진폭이 보다 정상에 가깝게 회복되었다. 이는 골격근 충진시 신경의 기능 회복이 더 좋은 것으로 생각된다. 절단된 절단단의 광학 및 전자 현미경 소견은 결손 간극의 거리에 관계없이 절단단의 근위부와 원위부에서 퇴행성 변성과 재생이 동시에 일어나는 왈러변성이 관찰되었다. 결손 간극이 긴 경우와 골격근 충진을 안한 경우에 신경조직의 변성은 더욱 심하였다.

이상의 결과로 미루어 신경결손시 자가 근육을 충진한 도관을 이용할 경우 더욱 신경재생이 원활하였다.

REFERENCES

1) Berenberg RA, Forman DS, Wood DK, DaSilva A and Demarre J: *Recovery of peripheral nerve function after axonotomy: effect of triiodothyronine. Exp Neurol 57: 349-363, 1977.*
2) Bijlsma WA and Gispen WH: *Ultrastructural study of the effect of ACTH4-10 on nerve regeneration: outgrowing axons become larger in number and smaller in diameter. Acta Neuropathol 6: 24, 1983.*
3) Bijlsma WA, Jennekens FGI, Schotman P and Gispen WH: *Stimulation by ACTH4-10 of nerve fiber regeneration following sciatic nerve crush. Muscle Nerve 6: 104-112, 1983.*
4) Charlwood KA, Lamont DM and Banks BEC: *Apparent orienting effects produced by nerve growth factor. In: Nerve growth factor and its antiserum (Eds Zaimis E and Knight J) 102-107, Athlone Press, University of London, 1972.*
5) Chen LE, Seaber AV, Urbaniak JR and Murrell GAC: *Denatured muscle as a nerve conduit: A functional, morphologic and electrophysiologic evaluation. J Reconstr Microsurg 10: 137-144, 1994.*
6) Chiu DRW, Janecka I and Krizek TJ: *Autogenous vein graft as a conduit for nerve regeneration. Surgery 91: 226, 1982.*
7) Cowan WM: *Neuronal death as a regenerative mechanism in the control of cell number in the nervous system. In: Development and aging in the nervous system (Eds Rockstein M and Sussman ML) Academic Press, New York, 1983.*
8) Cuadros CL and Granatir CE: *Nerve regeneration through a synthetic microporous tube (expanded polytetrafluoroethylene): experimental study in the sciatic nerve of the rat. Microsurgery 8: 41-47, 1987.*
9) Danielsen N, Dahlin LB, Ericson LE, Crenshaw A and Lundborg G: *Experimental hyperthyroidism stimulates axonal growth in mesothelial chambers. Exp Neurol 94: 54-65, 1986.*
10) Danielsen N, Lundborg G and Frizell M: *Nerve repair and axonal transport: outgrowth delay and regeneration rate after transection and repair of rabbit hypogrossal nerve. Brain Res 376: 125-132, 1986.*
11) DeFranzo AJ, Morykwas MJ, LaRosse JR, Jennings DA, Challa V and Argenta LC: *Autogenous denatured muscle as a nerve graft. J Reconstr Microsurg 10: 145-149, 1994.*
12) Fawcett JW and Keynes RJ: *Muscle basal lamina, a new graft material for peripheral nerve repair. J Neurosurg 65: 354-363, 1986.*
13) Frerichs O, Fansa H, Schicht C, Wolf G, Schneider W and Keilhoff G: *Reconstruction of peripheral nerves using acellular nerve grafts with implanted cultured schwann cells. Microsurgery 22: 311-315, 2002.*
14) Gibson KL and Daniloff JK: *Comparison of sciatic regeneration through silicone tubes and nerve allografts. Microsurgery 10: 126-129, 1989.*

15) Glasby MA, Gschmeissner SE, Huang CLH and de Souza BA: *Degenerated muscle grafts used for peripheral nerve repair in primates. J Hand Surg 11B: 347-351, 1986.*

16) Gorkish K, Boese-Landraf J and Vaubel E: *Treatment and prevention of amputation neuromas in hand surgery. Plast Reconstr Surg 73: 293-299, 1984.*

17) Jin-bo Tang: *Vein condiuts with interposition of nerve tissue for peripheral nerve defects. J Reconstr Microsurg 11: 21-26, 1995.*

18) Jobe MT and Wright II PE: *Peripheral nerve injuries. Cited from Campbell's Operative Orthopaedics. Mosby 9th ed. 3827-3852, 1998.*

19) Levi MR and Hamburger V: *Selective growth stimulating effect of mouse sarcoma on sensory and sympathetic nervous system of the chick embryo. J Exp Zool 116: 321, 1951.*

20) Lundborg G and Hansson HA: *Nerve lesions with interruption of continuity. Studies on the growth pattern of regenerating axons in the gap between the proximal and distal nerve ends. (Eds. Gorio A, Millesi H and Mingrino S) 229-239, Ravan Press, New York, 1981.*

21) Lundborg G, Dahlin LB and Danielson N: *Nerve regeneration across an extended gap: A neurological view of nerve repair and the possible involvement of neurotrophic factors. J Hand Surg 7: 580-587, 1982.*

22) Lundborg G, Dahlin LB, Danielson N, Gelberman R, Longo F, Powell H and Varson S: *Nerve regeneration in silicone model chambers: Influence of gap length and of distal stump components. Exp. Neurol 76: 361-375, 1982.*

23) Lundborg G, Dahlin LB, Danielson N, Johanesson A and Hansson HA: *Regeneration of nerve fibers in performed mesothelial tubes-influence of distal nerve segment of a transected nerve on growth and direction. In: Clinical application of biomaterials (Eds. Lee AJC, Albrektsson T and Branemark P.I.) 323-329 Vol 4 John Wiley & Sons Ltd, New York, 1982.*

24) Mackinnon SE and Dellon AL: *A study of nerve regeneration across synthetic (Maxon) and biologic (collagen)nerve conduits for nerve gap up to 5 cm in the primate. J Reconstr Microsurg 6: 117-121, 1990.*

25) Mackinnon SE and Dellon AL: *Two point discrimination tester. J Hand Surg 10A: 906-907, 1985.*

26) Prestige MC: *Differentation, degeneration and the role of the periphery quantitative consideration. In: The Neuroscience Second Study Program (Ed Schmitt FO) 73-82, Rockefeller University Press, New York, 1970.*

27) Rogers SL, Letorneau PO and Palm SL: *Neurite extension by peripheral and central nervous system neurons in response to substratum-bound fibronectin and laminin. Dev Biol 98: 212-220, 1983.*

28) Seckel BR, Chiu YH, Nyilas E and Sidman RL: *Nerve regeneration through synthetic biodegradable nerve guides: Regulation by the target organ. Plast Reconstr Surg 74: 173-181, 1984.*

29) Seckel BR, Ryan SE, Gagne RG, Chiu TH and Watkins E: *Target specific nerve regeneration through a nerve guide in the rat. Plast Reconstr Surg 78: 793-800, 1986.*

30) Tos P, Battiston B, Geuna S, Giacobini-Robecchi MG, Hill MA, Lanzetta M and Owen ER: *Tissue specificity in rat peripheral nerve regeneration through combined skeletal muscle and vein conduit grafts. Microsurgery 20: 65-71, 2000.*

31) William LR, Longo F, Powell HC, Lundborg G and Varon S: *Spatial-temporal progress of peripheral nerve regeneration within a silicone chamber: Parameters for a bioassay. J Comp Neurol 218: 460-470, 1983.*