

말초신경 결손시 신경도관으로서 Gore-Tex[®] 도관의 유용성

이기호 · 오상하 · 이승렬 · 강낙헌

충남대학교 의과대학 성형외과학교실

The Availability of Gore-Tex[®] Tube as Nerve Conduit at the Peripheral Nerve Defect

Ki Ho Lee, M.D., Sang Ha Oh, M.D., Seung Ryul Lee, M.D., Nak Heon Kang, M.D.

Department of Plastic & Reconstructive Surgery, College of Medicine, Chungnam National University, Daejeon, Korea

When a large peripheral nerve defect occurs, an autologous nerve graft is the most ideal method of recin-struction. But an autologous nerve graft has many limi-tations due to donor site morbidities. Many previous focused on finding the ideal nerve conduit. Among them, Gore-Tex[®] has several advantages over other conduits. It can be manipulated to a suitable size, does not col-lapse easily, and it is a semi-permeable material that contain pores. A round shaped nerve can be newly formed because of its smooth inner surface. The pur-pose of this study was to evaluate the availability of Gore-Tex[®] tube as a nerve conduit at the peripheral nerve defect in the rat sciatic nerve. The 10 mm nerve gap was made in each group. A Gore-Tex[®] tube filled with skeletal muscle was inserted and autologous nerve graft was harvested, respectively. In the experimental group, we placed a 0.5 mm thickness, 30 μ m pored, 1.8 mm in diameter and 14 mm length tube with skeletal muscle inserted inside. In the control group, the nerve gap was inserted with a rat sciatic nerve. We estimated the results electrophysiologically and histologically to 16 weeks postoperatively. Results in the nerve conduction velocity, total myelinated axon count, myelin sheath thick-ness and mean nerve fiber diameter, the experimental group was substantially lower than that of the control group, but the statistic difference was not significant ($p < 0.05$). The morphology was very similar in both groups, microscopically. From the above results, We conclude

that Gore-Tex[®] qualifies as an ideal nerve conduit. It is suggested that Gore-Tex[®] tube filled with skeletal muscle may, substitute for an autologous nerve graft.

Key Words: Gore-Tex[®] tube, Autologous nerve graft

1. 서론

단순봉합이 불가능할 정도로 신경결손의 범위가 클 경우에는 자가신경 이식술이 가장 이상적인 방법이지만, 이것은 공여신경의 기능손실과 제한성, 신경종 발생 및 결과의 불확실성 등의 많은 문제점이 있다.¹ 이러한 문제점들을 해결하기 위한 노력으로 도관술 및 도관 재료에 대한 연구가 계속되었는데, 실리콘은 감염과 섬유화반응을 일으키며, 동종 및 이종이식 도관은 면역 억제제를 투여해야 하는 문제점이 있어, 공여신경의 신경집세포(Schwann cell)와 같은 세포 성분만을 제거하고 basal lamina tube의 기본적인 물리적 구조를 유지하면서 재생 축삭의 성장 주형을 제공하는 방법이 사용되었으나 신경이식에 비해 신경재생의 정도가 낮은 것으로 보고되고 있다.² 정맥 및 동맥 신경도관은 길이가 1cm 이상인 경우 적절한 내경을 유지하지 못하고 원위신경 말단부에서 분비되는 성장물질의 확산과 축삭의 성장을 방해하며, 신경결손 부위에서 내경의 크기가 맞지 않는 경우 다른 부위에서 채워야 하기 때문에 공여부의 반환을 남기는 단점이 있다.³ 한편 polyglycolic acid, caprolactone 등과 같은 분해되는 합성물질은 도관이 흡수되면서 적당한 크기의 기공성을 유지하지 못하고 점차 기공이 커지는 단점과 흡수되면서 세포반응을 일으켜 신경의 섬유화로 재생을 방해할 수 있다.^{4,5} 이에 반해 Gore-Tex[®]는 길이가 긴 도관으로 사용해도 내경을 일정하게 유지할 수 있으며, 결손신경에 알맞은 크기로 쉽게 만들 수 있다. 또한 흡수되지 않고 기공이 있는 반투과성으로 신경재생에 필요한 영양분과 성장요소를 도관내로 받아들이고 신경재생에 방해가 되는 물질은 들어오지 못하게 하는 장점이 있다.⁶ 그러나 이러한 Gore-Tex[®]의 여러 장점에도 불구하고 이에 대한 연구는 많지 않은 실정이다. 따라서 저자들은 도관의 기공이 신경재생에 매우 중요하다고 생각하여 Gore-Tex[®] 도관 안에 골격근을 넣은 것과 자가신경을 흰쥐의

Received April 13, 2005

Revised June 27, 2005

Address Correspondence: Nak Heon Kang, M.D., Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Chungnam National University Hospital, 640 Daesa-dong, Jung-gu, Daejeon 301-721, Korea. Tel: 042) 220-7380 / Fax: 042) 220-7384 / E-mail: nhk488@cnu.ac.kr

* 본 논문은 제 58차 대한성형외과학회 춘계학술대회에서 구연 발표되었음.

좌골신경의 결손부위에 각각 이식하여 신경재생의 정도를 비교 관찰하기 위하여 본 연구를 시행하였다.

II. 재료 및 방법

가. 실험동물

체중 230 - 250 gm의 Sprague-Dawley 수컷 흰쥐 30마리를 사용하였으며, 1마리씩 우리에 나누어 같은 조건으로 사육하였다.

나. 실험방법

Gore-Tex[®] 도관 안에 골격근섬유를 넣은 것을 실험군, 자가신경을 이식한 것을 대조군으로 하여 각 군마다 15마리씩 두 개의 군으로 나누어 시행하였고 모든 실험동물에 5% ketamine hydrochloride를 체중 kg당 10 mg을 복강내 주입하여 마취시킨 후 복와위로 사지를 고정하였다. 좌측 대퇴부 후면의 털을 깎고 povidone-iodine으로 소독하였다. 대퇴부 바깥쪽에 대퇴골과 평행하게 3 cm 피부절개를 한 후 대퇴근막을 절개한 다음 좌골신경을 노출시키고 인위적으로 10 mm의 신경결손을 만들었다. 실험군에서는 두께 0.5 mm와 30 μ m의 기공을 갖고 있는 Gore-Tex[®]를 내경 1.8 mm, 길이 14 mm로 만들고 대퇴이두근의 조각을 채취하여 도관 안에 삽입한 후 결손된 좌골신경 부위에 위치시키고 양쪽 신경 말단부에서 2 mm씩 겹치도록 하고 10/0 nylon을 사용하여 현미경 시야에서 각각 4군데씩 긴장없이 봉합하였다. 대조군에서는 절단해서 채취한 10 mm의 좌골신경을 삽입하여 10/0 nylon으로 4군데씩 봉합하여 자가신경을 이식하였다(Fig. 1). 이식 후 근육은 4/0 vicryl로, 피부는 4/0 nylon으로 각각 층별 봉합한 다음 lincomycin을 0.1 mg/100 gm의 농도로 희석하여 반대쪽 둔부에 근육주사 하였다. 각 군에 대해 수술 후 16주에 전

기생리학적 검사 및 조직학적 검사를 실시하였다.

다. 평가방법

1) 전기생리학적 검사

근위부 좌골신경에 가느다란 은으로 만든 전기자극 전극을 장착한 후, 기록 전극은 족척근(plantaris)에 장착시켰다. 컴퓨터에 연결된 Nicolet compass meridian system (Nicolet biomedical Ins.)을 이용하여 주파수 범위는 2 Hz-10 Hz, 자극 강도는 0.39 mA, 자극 지속 시간은 100 μ sec, sweep speed는 1 msec/division으로 시행하여 복합근 활동전위의 기시잠시를 얻었으며, 자극 전극과 기록 전극 사이의 거리(0.05 m)를 측정하여 신경전도속도를 계산하였다. [Nerve conduction velocity(m/s)=Distance(m)/Onset latency(s)]

2) 조직학적 검사

a. 광학현미경 관찰

조직을 원위부 좌골신경과 함께 채취한 후, 2.5% glutaraldehyde 용액과 2.0% osmium tetroxide 용액에 고정하고 epon resin에 포매한 다음, 24시간 후에 microtome으로 절단하고 toluidine blue로 염색하여 사진광학현미경(Olympus BH-2, Japan)으로 100배, 400배로 확대한 사진을 촬영하였다.

b. 전자현미경 관찰

조직을 60 - 70 nm 두께로 절단하여 uranyl acetate와 lead citrate로 염색한 후 전자현미경(TEM Hitach H-600, Japan)으로 촬영하고 이 사진을 IMT i-solution version 3.0의 Image analyzer software(IMTechnology, 대전)를 이용하여 총 유수화 축삭 수, 평균 수초두께 및 평균 신경섬유직경을 측정하였다.

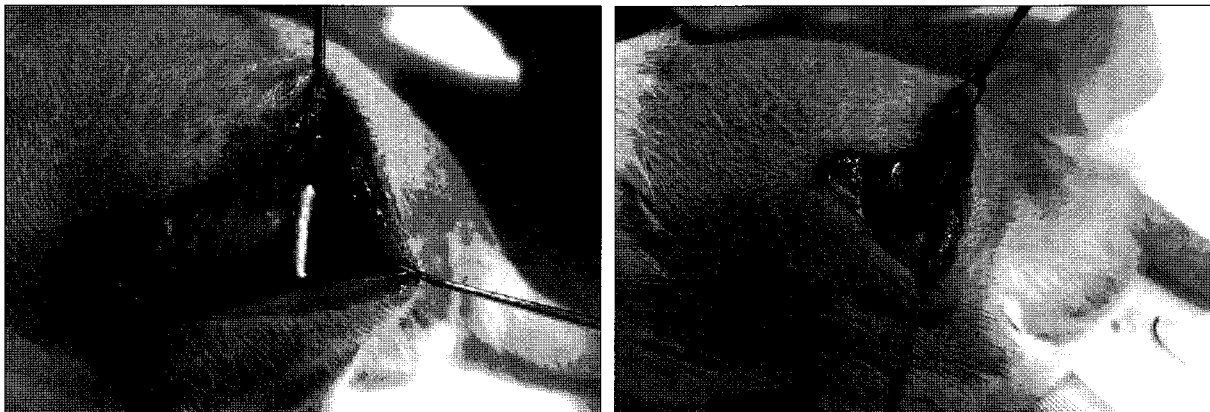


Fig. 1. (Left) The 10 mm gap of sciatic nerve of the rat was substituted with skeletal muscle filled Gore-Tex[®] tube. (Right) Autologous nerve graft.

3) 통계적 분석

실험군과 대조군의 총 유수화 축삭 수, 평균 수초두께, 평균 신경섬유직경과 신경전도속도를 SPSS program(Version 11.5)을 이용하여 분석하였으며, 측정치는 평균 ± 표준오차로 표시하였다. 통계분석은 16주의 실험군과 대조군을 independent T-test로 하였고 유의수준 0.05 미만에서 검증하였다.

III. 결 과

가. 전기생리학적 검사

신경전도속도는 실험군의 평균값이 28.92 ± 4.19 m/s, 대조군이 30.52 ± 3.16 m/s로 실험군보다 대조군에서 더 빨랐으나 두 군간의 통계학적 유의한 차이는 없었다(Table I).

나. 조직학적 검사

1) 광학현미경 관찰

실험군과 대조군이 조직학적으로 큰 차이가 없는 유사

한 소견을 보였다(Fig. 2).

2) 전자현미경 관찰

두 군 모두에서 유수화 축삭, 무수화 축삭 및 Schwann 세포들을 관찰할 수 있었고, 실험군과 대조군이 유사한 소견을 보였다(Fig. 3).

a. 총 유수화 축삭 수

총 유수화 축삭 수는 실험군의 평균값(987 ± 248) 보다 대조군(1110 ± 261)에서 증가된 수를 보였으나 통계학적으로 유의한 차이는 없었다.

b. 평균 수초두께

평균 수초두께는 실험군의 평균값이 0.62 ± 0.43 nm로 대조군(0.64 ± 0.41 nm)에 비해 감소하였으나 통계학적으로 유의한 차이는 없었다.

c. 평균 신경섬유직경

평균 신경섬유직경은 실험군의 평균값이 3.58 ± 0.17 nm, 대조군에서는 3.67 ± 0.21 nm로, 대조군이 실험군보다 큰 신경섬유직경을 보였으나 통계학적으로 유의한 차이는 없었다(Table I).

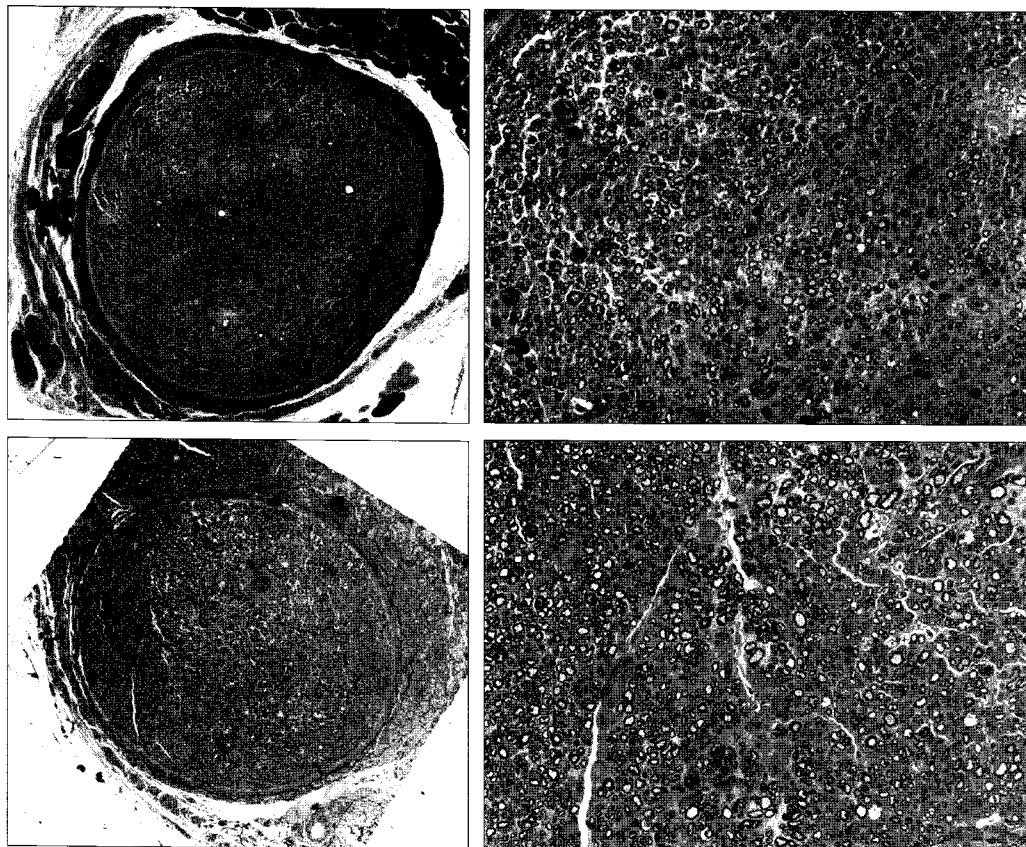


Fig. 2. Light photomicrographs of transection of the experimental and control group 16 weeks postoperatively (toluidine blue staining). (Above, left) Experimental group ($\times 100$). (Above, right) Experimental group($\times 400$). (Below, left) Control group($\times 100$). (Below, right) Control group($\times 400$).

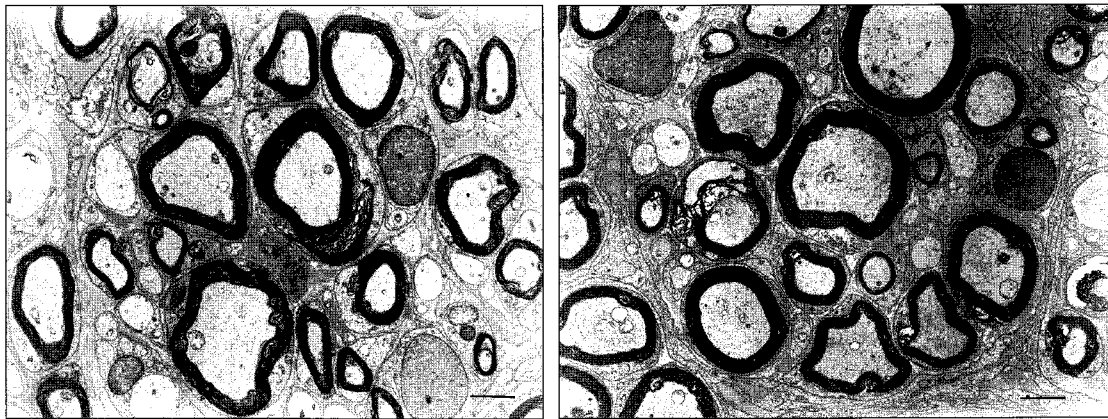


Fig. 3. Electron photomicrographs of the experimental and control group. Between two groups, myelinated axon count, myelin sheath thickness and mean nerve fiber diameter were similar. (Left) Experimental group($\times 5400$). (Right) Control group($\times 5400$). Tool bar is $2 \mu\text{m}$ in size.

Table I. Comparison of the Experimental and Control Group

	Nerve conduction velocity		Total myelinated axon count		Myelin sheath thickness		Mean never fiber diameter	
	E	C	E	C	E	C	E	C
1	30.54 \pm 3.54	33.58 \pm 3.54	1051 \pm 111	1187 \pm 041	0.68 \pm 0.50	0.75 \pm 0.03	3.67 \pm 0.08	3.90 \pm 0.04
2	28.38 \pm 3.86	29.14 \pm 2.98	993 \pm 659	1107 \pm 115	0.66 \pm 0.72	0.67 \pm 0.58	3.94 \pm 0.43	3.63 \pm 0.07
3	29.22 \pm 4.23	32.04 \pm 3.99	982 \pm 237	1087 \pm 353	0.61 \pm 0.21	0.62 \pm 0.21	3.49 \pm 0.16	3.71 \pm 0.16
4	27.98 \pm 4.15	27.04 \pm 3.22	997 \pm 325	1152 \pm 227	0.58 \pm 0.22	0.59 \pm 0.36	3.42 \pm 0.40	3.66 \pm 0.19
5	29.04 \pm 3.77	29.53 \pm 0.98	1002 \pm 070	1130 \pm 293	0.71 \pm 0.49	0.70 \pm 0.09	3.47 \pm 0.01	3.49 \pm 0.53
6	28.54 \pm 4.22	30.17 \pm 2.10	965 \pm 243	1097 \pm 314	0.62 \pm 0.58	0.63 \pm 0.11	3.65 \pm 0.07	3.73 \pm 0.43
7	29.12 \pm 4.08	30.13 \pm 6.42	956 \pm 245	1101 \pm 236	0.54 \pm 0.39	0.58 \pm 0.54	3.61 \pm 0.11	3.70 \pm 0.17
8	28.04 \pm 3.96	29.14 \pm 5.58	1032 \pm 039	1124 \pm 170	0.69 \pm 0.12	0.59 \pm 0.82	3.42 \pm 0.16	3.61 \pm 0.36
9	29.56 \pm 3.94	29.97 \pm 1.07	1025 \pm 361	1124 \pm 407	0.57 \pm 0.25	0.70 \pm 0.49	3.56 \pm 0.07	3.61 \pm 0.36
10	28.24 \pm 3.52	32.05 \pm 4.53	990 \pm 254	1056 \pm 207	0.57 \pm 0.17	0.63 \pm 0.44	3.33 \pm 0.04	3.79 \pm 0.21
11	28.44 \pm 4.34	31.07 \pm 4.21	993 \pm 257	1135 \pm 166	0.61 \pm 0.55	0.67 \pm 0.51	3.64 \pm 0.13	3.83 \pm 0.01
12	28.90 \pm 4.58	31.88 \pm 0.09	1004 \pm 152	1164 \pm 246	0.76 \pm 0.99	0.59 \pm 0.63	3.53 \pm 0.11	3.67 \pm 0.32
13	29.83 \pm 4.89	29.24 \pm 1.11	973 \pm 040	1041 \pm 504	0.63 \pm 0.35	0.67 \pm 0.45	3.93 \pm 0.43	3.87 \pm 0.14
14	30.45 \pm 4.76	32.71 \pm 7.06	947 \pm 210	1041 \pm 215	0.63 \pm 0.35	0.67 \pm 0.45	3.93 \pm 0.43	3.87 \pm 0.14
15	27.52 \pm 5.01	27.04 \pm 3.22	895 \pm 517	1032 \pm 421	0.43 \pm 0.54	0.58 \pm 0.17	3.13 \pm 0.41	3.41 \pm 0.41
Mean	28.92 \pm 4.19	30.52 \pm 3.16	987 \pm 248	1110 \pm 261	0.62 \pm 0.43	0.64 \pm 0.41	3.58 \pm 0.17	3.67 \pm 0.21

* $p < 0.05$, E: Experimental group, C: Control group

IV. 고 찰

말단신경의 절단 손상 시 신경을 복원하는 방법은 각각의 신경소속을 서로 맞추어 봉합하는 방법과 자가신경을 이식하는 방법이 있다. 신경결손의 범위가 클 경우에는 단

순봉합이 불가능하고, 봉합을 하더라도 접합부의 과도한 긴장으로 신경재생이 원활하지 못하여 자가신경 이식술을 사용하게 되지만, 이 방법은 공여신경의 기능손실과 제한성, 공여부 반흔, 신경종 발생 및 결과의 불확실성 등의 문제점이 있다.¹ 이러한 문제점들을 해결하기 위하여 도관술 및 도

관 물질에 대한 연구가 계속되었으며, 도관 재료로는 실리콘, Gore-Tex® 등과 같은 분해되지 않는 물질, polyglycolic acid, polyglactin, caprolactone 등과 같은 분해되는 물질, 그리고 정·동맥, 콜라겐, fibronectin, laminin, 골격근섬유 및 동종이식과 같은 생체재료 등이 사용되어왔다.^{7,8} 이상적인 신경도관의 조건으로는 신경재생이 시작되는 근위신경 말단부로부터 축삭의 직접 성장에 도움을 주고 주변으로부터 섬유조직의 침윤을 막아야 하며, 손상된 원위신경 말단부에서 분비되는 신경항성요소(neurotrophic factor)가 확산될 수 있도록 전도 역할을 하여야 한다. 또한 신경 봉합 부위에 긴장을 감소시키고 도관 내부에 일정한 단백질 농도를 유지해야 하며, 주위조직과 도관 내부 사이에 여러 물질을 선택적으로 투과할 수 있는 장벽을 가져야 한다.¹ 이러한 조건을 충족시키기 위해서 도관이 갖추어야 할 물리적 조건은 첫째, 도관에 신경을 넣을 때 신경손상을 받지 않도록 직경이 너무 작지 않든지, 반대로 섬유세포의 침윤과 신경항성요소가 외부로 확산되지 않도록 너무 크지 않아야 한다. 둘째, 도관이 붕괴되어 신경재생의 길을 막고 신경항성요소의 확산이 방해받지 않도록 일정한 도관 내경을 유지해야 한다. 셋째, 반투과성 도관으로서 외부로부터 필요한 영양분과 성장요소를 받아들이면서 신경재생에 방해가 되는 물질은 들어오지 못하게 하는 적당한 크기의 기공이 있어야 한다. 마지막으로, 도관 내부의 표면이 매끄러워야 정상적인 구형의 신경 줄기를 얻을 수 있다.

Gore-Tex®는 Soyer(1972) 등⁹이 혈관 대체물질로서 처음 임상에서 사용한 이래 1988년 Danielsen 등⁶이 흰쥐의 좌골신경에서 신경도관으로 Gore-Tex®를 사용한 논문을 발표하였고, Stanec(1998) 등¹⁰은 Gore-Tex®를 처음으로 임상에서 적용하여 상지의 말단신경 손상을 재건하였다. Gore-Tex®는 긴 도관으로 사용해도 붕괴되지 않고, 내경의 크기를 일정하게 유지할 수 있으며, 결손신경의 내경에 알맞은 크기로 쉽게 만들 수 있다. 또한 30 μ m의 기공을 갖고 있는 흡수되지 않는 반투과성 도관으로 신경재생에 필요한 영양분과 신경항성요소는 도관내로 받아들이면서 신경재생에 방해가 되는 물질은 들어오지 못하게 하며 내부의 표면이 매끄러워 정상적인 모양의 신경 줄기를 얻을 수 있으며 섬유화반응도 일으키지 않기 때문에 저자들은 이것을 가장 이상적인 신경도관으로 생각하였다.

본 연구에서는 직경이 1.8 mm인 Gore-Tex® 도관을 사용하였는데 그 이유는 Danielsen 등⁶이 내경이 1.8 mm인 경우가 1.2 mm와 3.1 mm보다 신경재생이 훨씬 좋았다고 보고하였고, 내경이 너무 작으면 신경을 도관에 삽입할 때 손상 받으며, 너무 크면 섬유모세포 침윤에 의해 섬유화가 일어나고 신경항성요소가 외부로 확산되기 때문이다. 또

한 Battiston 등⁷은 정맥도관의 붕괴를 막고 축삭의 재생을 유도하기 위하여 도관 내부에 신선한 골격근을 넣어 임상에서 사용하여 좋은 결과를 얻었다고 보고하였는데 본 실험에서는 도관의 붕괴와는 무관하나 축삭의 재생을 지지해 주기 위해 도관 내에 골격근을 삽입하였다.

저자들은 흰쥐를 사용하여 좌골신경 결손부위에 Gore-Tex® 도관 이식술과 자가신경 이식술을 비교하였는데, 대조군보다 실험군에서 신경 전도속도, 총 유수화 축삭 수, 평균 수초두께 및 평균 신경섬유직경 등이 모두 감소하였으나 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않았고, 조직학적 검사에서도 실험군과 대조군에서 특별한 차이를 보이지 않았다. 이상의 결과에서 Gore-Tex®가 자가신경 이식술을 대체할 수 있는 이상적인 신경도관 중의 하나임을 확인할 수 있었다.

결론적으로, 성형외과영역에서 신경결손의 범위가 클 경우 자가신경 이식술 대신에 Gore-Tex®를 신경도관으로 사용하여도 좋은 결과를 얻을 수 있을 것으로 생각된다.

V. 결 론

Gore-Tex® 도관이 신경도관으로서 유용한지 알아보기 위해서 흰쥐의 좌골신경에 10 mm의 신경결손을 만들고 Gore-Tex® 도관에 골격근을 넣은 것과 자가신경을 이식하여 수술 후 16주에 전기생리학적 검사 및 조직학적 검사를 시행한 결과 신경 전도속도, 총 유수화 축삭 수, 평균 수초두께 및 평균 신경섬유직경에서 대조군보다 실험군에서 감소한 수치를 보였으나 통계학적으로 유의한 차이는 없었다($p < 0.05$). 실험군과 대조군에서 모두 유수화 축삭, 무수화 축삭 및 신경집세포들을 관찰할 수 있었고, 서로 유사한 조직조건을 보였다. 이상의 결과로 보아 Gore-Tex®가 자가신경 이식술을 대체할 수 있는 매우 유용한 신경도관 중의 하나임을 알 수 있었고, 향후 Gore-Tex® 도관에 여러가지 성장인자 및 신경집세포 등을 첨가한 말초신경 재생에 관한 연구가 필요할 것으로 사료된다.

REFERENCES

1. Hudson TW, Evans GD, Schmidt CE: Engineering strategies for peripheral nerve repair. *Clin Plast Surg* 26: 617, 1999
2. Sondell M, Lundborg G, Kanje M: Vascular endothelial growth factor stimulates Schwann cell invasion and neovascularization of acellular nerve grafts. *Brain Res* 219: 846, 1999
3. Brunelli GA, Battiston B, Vigasio A, Brunelli G, Marocolo D: Bridging nerve defects with combined skeletal muscle and vein conduits. *Microsurg* 14: 247, 1993
4. Dunnen WFAD, Lei BVD, Schakenraad JM, Stokroos I,

- Blaauw E, Bartels H, Pennings AJ, Robinson PH: Poly (DL-lactic- ϵ -caprolactone) nerve guides perform better than autologous nerve grafts. *Microsurg* 17: 348, 1996
5. Mackinnon SE, Dellon AL: Clinical nerve reconstruction with a bioabsorbable polyglycolic acid tube. *Plast Reconstr Surg* 85: 419, 1990
 6. Danielsen N, Williams LR, Dahlin LB, Varon S, Lundborg G: Peripheral nerve regeneration in Goretex chambers. *Scand J Plast Reconstr Surg* 22: 207, 1988
 7. Battiston B, Tos P, Cushway TR, Geuna S: Nerve repair by means of vein filled with muscle grafts I. *Microsurg* 20: 32, 2000
 8. Tos P, Battiston B, Guena S, Giacobini-Robecchi MG, Hill MA, Lanzetta M, Owen ER: Tissue specificity in rat peripheral nerve regeneration through combined skeletal muscle and vein conduit grafts. *Microsurg* 20: 65, 2000
 9. Soyer T, Lempinen M, Cooper P, Norton L, Eisenman B: A new venous prosthesis. *Surg* 72: 864, 1972
 10. Stanec S, Stanec Z: Reconstruction of upper-extremity peripheral-nerve injuries with ePTFE conduits. *J Reconstr Microsurg* 14: 227, 1998