

흰쥐 모델에서 하이알루론산을 채운 정맥도관의 신경재생에 관한 연구

서보익¹ · 김상우² · 정호윤¹ · 김일환¹ · 양정덕¹ · 박재우³ · 조병채¹

경북대학교 의과대학 성형외과학교실¹, 포천중문 의과대학 성형외과학교실², S-제림 성형외과³

Nerve Regeneration Using a Vein Graft Conduit filled with Hyaluronic Acid in a Rat Model

Bo Ik Suh, M.D.¹, Sang Woo Kim, M.D.²,
Ho Yun Chung, M.D.¹, Il Hwan Kim, M.D.¹,
Jung Dug Yang, M.D.¹, Jae Woo Park, M.D.³,
Byoung Chae Cho, M.D.¹

¹Department of Plastic and Reconstructive Surgery,
Kyungpook National University, Daegu, Korea,

²Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Pochon
Cha University, Kumi, Korea,

³S-Jelim Plastic Surgery and Aesthetic clinic

Purpose: The vein graft was considered as a useful conduit for nerve defect. But the problem is that it might be collapsed in long vein graft state. A new experimental model using vein graft filled with hyaluronic acid was considered.

Methods: Thirty rats were used for the experimental animal. In group I, one side of the femoral nerve was exposed and a segment was removed about 15 mm. The neural gap was connected with nerve graft. In group II, the nerve gap was connected with vein graft only. In group III, the nerve gap was connected with vein graft filled with hyaluronic acid. A walking track analysis was made periodically for 2 months and NCV(nerve conduction velocity) was executed at the end of the experiment. And morphologic studies were also done for all groups

Results: In a walking track analysis, the toe-spread was widen and the foot-length was lengthened. The recovery of the toe-spread and foot length was checked 2 weeks interval, periodically for two months. The SFI (sciatic function index) was -52.5 ± 8.2 in group I, -68.1 ± 4 in group II, -55.3 ± 7.9 in group III. In electrophysiological study, NCV(nerve conduction velocity) was 26.71 ± 3.11 m/s in group I, 17.94 ± 4.35 m/s in group II, 25.69 ± 2.81 m/s in group III. The functional recovery in group I and III was superior to that the group II

statistically($p < 0.05$) Under electromicroscopic study, the number of the myelinated axons were 1419.1 ± 240 in group I, 921.7 ± 176.8 in group II, 1322.2 ± 318 in group III. The number of the myelinated axons were much more in group I and III than group II statistically ($p < 0.05$).

Conclusion: This study suggested that the vein graft filled with hyaluronic acid is more effective than vein graft only for the conduit of the nerve gap. It was thought that the technique could be used in clinical cases with nerve defects as an alternative method to classical nerve grafts.

Key Words: Nerve regeneration, Vein graft, Hyaluronic acid

I. 서론

말초신경손상의 회복은 아직까지 임상적으로 중요한 분야이며 극복하기 어려운 문제이다. 특히 말초신경의 일부가 소실되어 신경주변부를 박리해도 일차 봉합이 어려운 경우 이에 대한 해결책은 신경이식 외에는 다른 뚜렷한 방법이 없다. 하지만 신경이식 시 공여부신경의 결손뿐만 아니라 신경다발의 구조적인 차이로 인하여 완전한 신경의 회복이 어려운 것으로 알려져 있다.

일반적으로 팔의 신경결손이 있으면 흔히 종아리 신경(sural nerve)이나 위팔피부신경(antebrachial cutaneous nerve)를 이용하여 신경이식을 시행하며¹ 이식 후 그 결과는 대체적으로 만족스럽지만 흉터나 신경종의 발생이나 공여부 신경의 결손 등의 합병증이 있을 뿐만 아니라 간혹 공여부의 제한 때문에 신경이식이 어려운 경우도 있을 수 있다.² 경우에 따라 신경주변부 박리로 절단된 신경말단을 약 1cm 정도 움직일 수 있어 여유를 가질 수 있으나 박리로 말미암아 신경다발로 가는 혈류가 정상보다 50% 정도 감소한다는 보고도 있다.³ 또한 박리 후 신경주변부의 흉터발생으로 말미암아 신경이 눌리거나 신경종이 생길 수 있어 1cm 이하의 간격을 극복하는 경우를 제외하고는 매우 제한적으로 이용되고 있다. 신경의 이식 없이 절단된 신경말단부 사이를 여러 종류의 도관을 이용하여 연결한 후 신경의 재생의 여부와 효과에 관하여 많은 연구들이 시

Received January 3, 2007

Revised February 22, 2007

Address Correspondence: Ho Yun Chung, M.D., Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Kyungpook National University Hospital, 50 Samduk-2ga, Chung-gu, Daegu 700-721, Korea. Tel: 053) 420-5692 / Fax: 053) 425-3879 / E-mail: hy-chung@mail.knu.ac.kr

행되어져 왔다. 최근 많은 연구 결과들이 고식적인 신경이 식보다 신경말단부 주변을 둘러싸는 도관들을 이용한 경우 좋은 결과를 얻었다는 것을 보고하였으며 이에 동맥이나 정맥, 가성 윤활초(pseudosynovial sheath), 근육, 생체 분해되는 폴리글라이콜릭산(polyglycolic acid) 등과 같은 새로운 종류의 도관들을 찾으려고 많은 연구들이 시도되어 왔다.^{4,9} 체내에서 분해되지 않는 도관들을 사용했을 경우 신경의 재생속도는 빠를 수 있으나 신경의 재생이 완료된 후 신경다발(neural fascicle)을 눌러 신경압박증후군을 발생시킬 수 있기 때문에 신경재생 후 이들 이식된 도관들의 제거가 풀어야 할 문제점으로 인식되고 있다.

이러한 이유들 때문에 또 다른 신경재생에 관한 연구가 행해져왔으며 체내에서 신경결손부 주변부에서 쉽게 얻을 수 있으며 채취 후 공여부의 결손이 없고 거부반응이 없는 자가조직인 정맥을 이용한 신경말단부의 연결을 통한 재건에 많은 관심과 연구가 이루어져 왔다.⁷ 하지만 정맥은 혈관 벽의 탄력이 없어 외부의 조그마한 압력에도 쉽게 그 내경이 줄어들어 없어질 수 있기 때문에 신경말단부가 재생되는 과정을 방해 할 가능성이 있다. 그래서 저자들은 정맥의 내부의 공간을 유지하면서 신경의 재생을 방해하지 않는 물질을 채워 넣음으로서 신경재생이 보다 더 효과적으로 이루어 질수 있게 하였다. 이러한 목적에 부합한 물질을 찾는 중 액상물질로 혈관 내에 채워 넣기 쉽고 일정 기간 후 체내에서 녹아 없어지는 하이알루론산(Hyaluronic acid)을 사용하여 실험을 하였고 여러 검사를 통해 이의 효용성에 대한 검증을 시행하였다.

II. 재료 및 방법

몸무게가 250g에서 300g(평균 280g)사이의 8주령 흰쥐(Sprague-Dawley rats) 35마리를 일정한 조건을 가진 실험실에서 일주일간 사육한 후 사용하였다. 실험동물을 각각 10마리씩 나누어 세 군으로 나누고 나머지 5마리는 신경 이식을 위한 공여군으로 정하여 양측 좌골신경을 채취하였다. 각 실험동물들을 에테르(ether)로 마취를 유도하고 복강 내에 케타민(Ketamine)(5 mg/kg)을 주입하여 마취를 유지하였다. 신경봉합이 숙달된 한 명의 실험자가 모든 실험을 시행하였는데 각 실험동물의 양쪽 서혜부의 털을 깎고 2% 베타딘용액으로 소독한 뒤 서혜부에 절개를 가하여 대퇴동정맥과 좌골신경을 노출하였다. 모든 그룹에서 우측 좌골신경에 15 mm 가량의 신경을 잘라내 신경 결손을 만들었다. 세 종류의 그룹으로 나눈 흰쥐 중에서 제 1군은 대조군으로 다른 개체의 좌골신경을 길이 20 mm로 채취, 신경결손부에 이식하였다. 제 2군은 정맥군으로 결손부위에 20 mm 길이의 대퇴정맥을 잘라 이식하여 신경절단 원

위부와 근위부를 이식된 정맥 안으로 끼우고 서너개의 10-0 나일론사로 고정하였다. 제 3군은 실험군으로 20 mm의 대퇴정맥을 잘라 정맥안에 하이알루론산(hyaluronic acid)(Juvederm®, LEA Derm Co, France)을 0.1 cc 정도 주입하여 채운 후 이를 신경결손부의 사이에 끼우고 같은 방법으로 봉합하였다. 모든 수술은 실험용 수술현미경(Opmi 5: Zeiss, Germany)을 이용하여 시행하였으며 창상은 5-0 나일론으로 봉합한 후 연고를 바르고 개방하여 두었으며 하루에 한 번씩 일주일간 소독약으로 창상치료를 시행하였다.

가. 전기생리학적 검사

실험에 사용된 30마리의 흰쥐들(각 그룹 당 10마리씩)은 수술 후 8주에 신경재건부의 2 cm 원위부에 1 cm 간격으로 백금으로 된 전극을 삽입한 후 300 mV, 1 msec 30 Hz의 전기 자극을 주어 신경전도(nerve conduction velocity) 검사를 시행하였다.

나. 보행로 분석(Walking track analysis)

수술 후 2, 4, 6, 8주에 모든 실험동물들은 한 쪽 면이 착색된 8.2 × 42 cm의 보행로 위를 일정기간 걷게 하여 족문을 얻고, 얻어진 족문들 중에서 무작위로 추출한 족문에 대하여 Bain-Mackinnon-Hunter 방식으로 분석을 시행하였다.¹⁰ 이 때 얻어진 수치들을 수술 전에 같은 방법으로 측정한 수치와 비교하여 분석하였다. 주기적으로 족문의 변화를 측정하여 신경회복의 정도를 비교분석하였다.

각각의 그룹은 수술 후 2, 4, 6, 8주에 보행로 분석을 시행하여 sciatic function index(SFI)를 구하였다. 8.2 × 42 cm track에 걷게 한 후 정상 흰쥐(N)와 실험군(E)을 비교하였다. Sciatic function index는 Carlton과 Goldberg 그리고 De Mechinaceli 등의 공식에 의해 계산하였다.

$$SFI = -38.3 \frac{ePL - nPL}{nPL} + 109.5 \frac{eTS - nTS}{nTS} + 13.3 \frac{eIT - nIT}{nIT} - 8.8$$

(SFI=sciatic functional index; ePL=print length; nPL=normal print length; eTS=experimental toe spread; nTS=normal toe spread; eIT=experimental intermediate toe spread; nIT=normal intermediate toe spread)

다. 형태학적 분석

8주째 보행로 분석이 끝난 쥐 30마리(각 그룹 당 10마리씩)는 형태학적 분석을 위하여 실험동물들을 안락사 시켜 실험부위를 노출시키고 실험부위에서 양쪽으로 5 mm 정도의 정상 신경조직을 포함하여 신경재건술이 시행된 부위를 중심으로 15-20 mm 길이로 채취하여 시료를 채취하였다. 채취된 시료는 10% 포르말린용액에 넣어 고정시키고 파라핀 블록 내에 고정시켜 절편을 만들었다. 만든

절편들을 Hematoxylin and eosin stain 및 toluidine blue 로 염색하여 신경조직이 재생된 정도를 광학현미경하에서 비교분석하였다. 잘라낸 조직 중 일부의 조직편들은 SEM (주사전자현미경 scanning electron microscope)을 이용하여 각 그룹의 유수섬유의 개수를 관찰하였다. 조직을 2.5% phosphate buffered glutaraldehyde(0.1 M; ph=7.2)에 4시간 동안 고정을 시키고 1% OsO₄(osmium tetroxide)용액으로 후고정을 시킨 후 알콜로 여러 번 건조시킨다. 건조된 절편을 Epoxy resin에 담귀 중간정도의 두께를 가진 절편을 만들어 광학현미경으로 관찰하고 아주 얇은 박편을 만들어 uranyl acetate와 lead citrate로 처리한 다음 전자현미경으로 관찰을 하였다.

라. 통계학적 분석

보행로 분석으로 얻어진 결과들은 정상치와의 관계로 분석을 하고 기능적인 수치들은 one-way analysis of variance 후에 Scheffe test를 시행하였다. 모든 경우 $p < 0.05$ 정도로 통계학적으로 유의하게 양측성분석(two-tailed probability)을 시행하였다.

III. 결 과

가. 전기생리학적 검사

이식 후 8주에 시행한 신경전도 검사 상 신경이식을 시행한 제 1군에서 26.71 ± 3.11 m/s, 정맥이식만 시행한 제 2군에서 17.94 ± 4.35 m/s, 그리고 하이알루론산을 채운 정맥을 이식한 제 3군에서는 25.69 ± 2.81 m/s로 나타났다 (Fig. 1).

제 1군과 제 3군 사이에는 통계학적으로 유의한 차이는 없었으나 제 2군에서는 다른 군들에 비해 통계학적으로 유의하게 낮게 나타났다($p < 0.05$).

나. 보행로 분석(Walking track analysis)

좌골신경의 손상을 받은 쥐의 족부는 정상에 비해 족문의 길이가 연장되고 발가락 사이의 거리(Toe spread)는 줄어드는 형태를 띄었다. 이식 후 시행한 보행로 분석에서 2,

4, 6주의 데이터들은 3군간에 유의한 차이는 없었으나 이식 후 8주의 데이터 상에 sciatic functional index는 제 1군이 -52.5 ± 8.2 , 제 2군에서 -68.1 ± 4 , 그리고 제 3군에서 -55.3 ± 7.9 으로 신경이식이나 하이알루론산을 채운 정맥이식을 한 제 1군과 제 3군이 정맥만을 이식한 제 2군보다 통계학적으로 유의하게 빠른 신경회복을 나타냈으며($p < 0.05$), 제 1군과 제 3군은 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(Fig. 2).

다. 신경 및 정맥이식편의 조직학적 소견

신경 및 정맥이식편을 광학현미경으로 관찰한 결과 3군에서 모두 유수신경 섬유(myelinated axon)의 mini fascicular pattern을 나타내고 있었으며 정맥이식만 시행한 군에서는 다른 군에 비해 고배율 시야($\times 200$)에서 재생된 신경섬유의 밀도가 다소 낮게 관찰되었다(Fig. 3).

전자현미경하에 관찰한 결과 유수신경 섬유의 개수는 제 1군에서 1419.1 ± 240 개, 제 2군에서 921.7 ± 176.8 개, 그리고 제 3군에서 1322.2 ± 318 개로 나타났으며 제 1군과

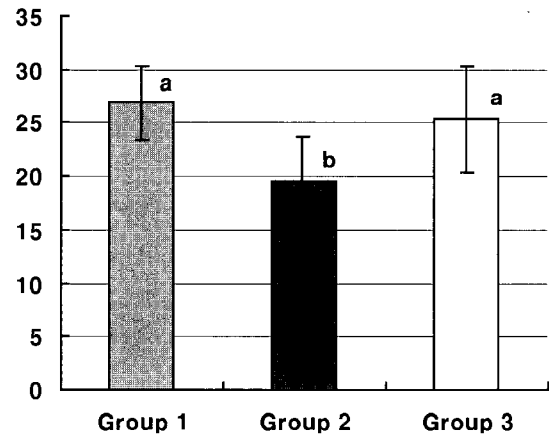


Fig. 1. Nerve conduction velocity (m/s) among 3 groups. (Group 1: nerve graft group, Group 2: vein graft group, Group 3: hyaluronic acid-filled-vein graft group) The graph presents significant difference between group 2 and 3. Nerve conduction velocity in hyaluronic acid-inserted vein graft group is also higher than that of vein graft group($p < 0.05$ by ANOVA & Scheffe test, a,b means significant difference of each data in statistics).

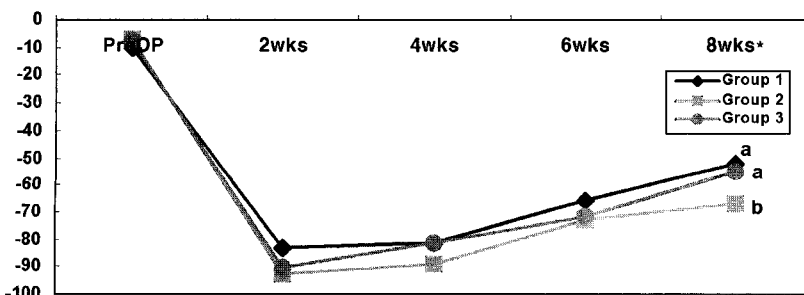


Fig. 2. Changes of Sciatic Functional Index (SFI) following the period of operation. (Group 1: nerve graft group, Group 2: vein graft group, Group 3: hyaluronic acid-filled-vein graft group) The function recovery rate in hyaluronic acid-inserted vein graft group is rapid than vein graft group($p < 0.05$ by ANOVA & Scheffe test. a, b means vertically significant difference of data in statistics).

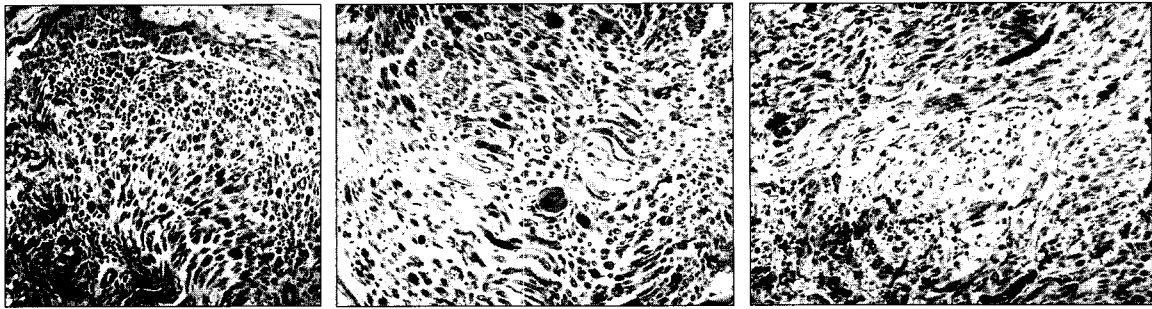


Fig. 3. Histologic findings(Toluidine stain, × 200). (Left) Group 1, nerve graft group. (Center) Group 2, vein graft group. (Right) Group 3, vein graft with hyaluronic acid insertion. Dense nerve fascicles are presented in group 1 and 3. Numerous scar tissue and scattered fascicles are founded in group 2.

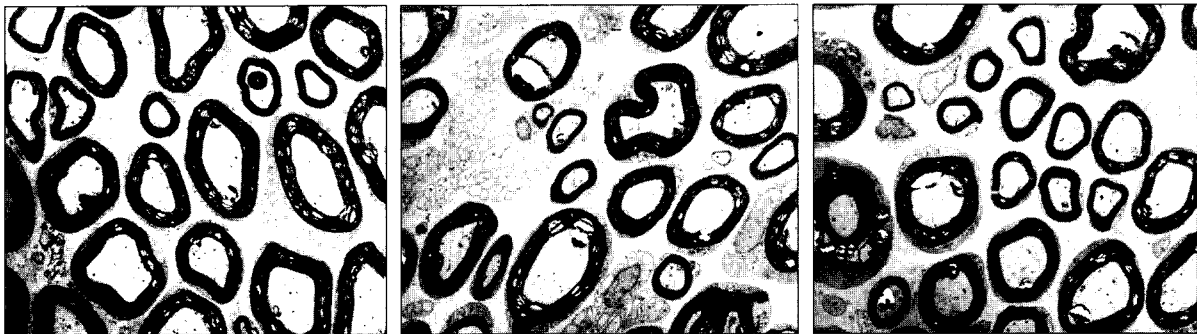


Fig. 4. Electron microscopic finding(× 1000). (Left) Group 1, nerve graft group. (Center) Group 2, vein graft group. (Right) Group 3, vein graft with hyaluronic acid insertion. In group 2, abundant unmyelinated nerve fibers and thin myelin sheathes were founded. Myelin sheathes are thicker and more even in group 1 and 3 than in group 2.

제 3군의 통계학적 차이는 없었으나 제 2군에서 다른 군들에 비해 유의하게 낮은 밀도를 나타냈다(Fig. 4).

IV. 고 찰

신경이 완전히 절단되면 신경바깥막(perineurium)의 연속성과 슈반세포(Schwann cell)의 기저층(basal lamina)이 파괴되게 되고 이 후 치유과정에 있어서 재생되는 신경의 새순(neural sprout)들에 대한 안내자가 없어지게 된다. 또한 손상부위의 정상적인 신경내부환경(endoneural environment)의 파괴뿐 아니라 손상된 신경조직 주변의 염증작용으로 인하여 탐식세포와 섬유세포들이 절단된 신경내부로 침범하게 되고 재생되는 신경조직 내부에 섬유소(collagen fiber)들이 침착함으로써 정상적인 신경재생이 불가능하게 된다. 절단된 신경의 완전한 치유를 위해서는 반드시 절단된 근위부와 원위부가 정확히 연결되어야 하며 이때 긴장이 없는 상태에서 정교한 봉합이 필요하다. 하지만 조그마한 신경섬유 결손으로 신경절단 부위간에 간격이 있어 긴장이 있는 상태에서 단단 봉합을 하면 신경재생에 아주 큰 영향을 미친다.

신경손상 후 신경재생에 관한 실험을 할 때 신경결손 정

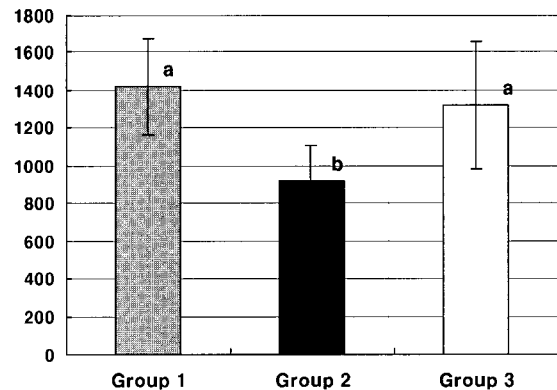


Fig. 5. Total myelinated axonal count. (Group 1: nerve graft group, Group 2: vein graft group, Group 3: hyaluronic acid-filled-vein graft group) Total counts were much higher in group 1 and 3 than group 2. ($p < 0.05$ by ANOVA & Scheffe test. a,b means significant difference of each data in statistics.)

도를 정하는 것이 실험결과에 큰 영향을 미치며 적절한 신경결손 정도를 제시해야 신경재생에 관한 정확한 평가가 이루어진다. 모든 동물실험에서는 정상적으로 치유되는 결손 정도와 조작을 가하여야 치유되는 결손 정도 사이의 정확한 임계치를 필요로 한다. 이를 임계결손(critical defect)

이라 하는데 모든 실험에서는 각 실험에 적당한 결손 기준들이 필요하다. Danielsen 등¹¹은 중피실(mesothelial chamber)을 이용하여 신경재생 정도를 실험하였는데 중피실로 결손이 있는 신경절단 부위들을 연결하면 신경절단 원위부에서 분비된 신경성장인자들이 제한된 공간 내 모이게 되고 성장하는 신경말단부에 대한 안내자 역할로 신경재생이 잘된다고 한다. 하지만 중피실을 사용해도 신경결손 정도가 10 mm 일 때는 신경재생이 이루어지지만 15 mm 이상 될 때는 신경재생이 이루어지지 않으며 이러한 제한된 성장 현상(limited growth phenomenon)은 성장인자들(tropic factors)의 부족이나 세포지지(cellular support)가 없어서 생기는 것이라고 보고하였다. 이러한 근거로 본 저자는 신경의 결손 정도를 15 mm 정도로 정하여 조작을 가하지 않고 그냥 두었을 때 정상적인 신경재생이 일어날 수 없는 상태에서 실험을 하였다.

잘려진 신경의 단단문합이 불가능한 경우 고식적인 신경이식으로 치료하는 방법 외에 신경의 잘려진 절단부위를 도관으로 연결시켜두면 도관 내에 신경전달 물질들이나 성장인자들의 농도가 높아져 신경재생을 촉진시키고, 신경이 재생되는 부위를 주변 조직과 분리시켜 신경재생이 이루어지는 좋은 환경을 제공함으로써 결과적으로 보다 나은 신경재생이 이루어지지 않을까라는 가설 하에 많은 연구들이 이루어져 왔다. 그리고 이러한 환경을 제공하는 적절한 도관들이 어떠한 것이 있는지, 어떤 방법으로 적용하면 더욱 좋은 결과를 가져올 수 있는지 이에 대한 연구 또한 활발히 진행되어져 왔다.^{4,9} 취할 부위가 제한된 고식적인 자가신경의 이식이 신경의 결손부를 치료하는 절대적인 방법이 아니며 많은 종류의 인공도관 또는 근육이나 정맥같은 자가조직이 신경이식을 대체할 훌륭한 재료들이라는 것들을 실험적으로나 임상적으로 보고되고 있다.^{5,8} 정맥을 이용하여 신경결손부를 재건한 경우 많은 임상경험에서 좋은 결과를 얻었다고 보고하고 있으나^{2,9} 정맥은 혈관벽이 약하여 내경의 유지가 어렵고 잘 줄어들어 신경재생에 영향을 줄 수가 있다. 그래서 정맥 이식 시 정맥 내에 근육을 끼워 이식하는 것도 보고되었다.⁴

이론적으로 가장 좋은 도관의 소재는 생체적합성을 가지고 있으면서 도관의 내경이 좁아지지 않고 유지되면서 신경재생 후 흡수되어 없어지거나 다른 정상적인 신경조직으로 대체되는 것이 가장 좋다고 하겠다. Suematsu 등¹²은 1 cm 정도 길이의 정맥을 신경을 연결하는 도관으로 사용했을 경우 신경재생에 영향이 없으나 이보다 도관의 길이가 길면 신경재생에 좋지 않은 결과를 가져온다고 하였다. 그래서 Danielsen 등¹¹은 mesothelial chamber 안쪽을 미세한 강철코일로 보강을 하였으며 Walton 등²은 정맥내부에 혈장을 채워서 사용하였다. 그러나 혈장을 채운 경우

시술이 까다롭고 혈장의 채취가 번거롭다는 단점이 있다.

Wang 등⁵은 안쪽을 뒤집은 정맥이식(inside-out vein graft)을 도관으로 사용하여 고식적인 신경이식이나 정맥이식에 비하여 좋은 결과를 얻었다고 보고하였다. 정맥을 뒤집음으로 콜라겐 조직이 많은 외층(adventitia)과 라미닌(laminin)이 많은 중층(medial muscle layer)이 신경재생을 촉진시키는 작용을 한다고 하였다. Battiston 등⁴은 근육으로 채운 정맥을 도관으로 사용함으로써 고식적인 신경이식과 비슷한 정도로 조직학적으로나 기능적으로 좋은 결과를 얻을 수 있었다고 보고하였다. 정맥의 내부에 이식한 근육들은 정맥이 함몰(collapse) 되는 것을 방지할 뿐만 아니라 기저층(basal lamina)에 있는 라미닌이나 섬유결합소(fibronectin) 등이 재생되는 신경말단부를 자극하는 인자(neurite-promoting factor)로 작용하여 신경의 새순이 근육을 따라 잘 자라나오게 한다고 한다. 하지만 수상 당시 근육의 손상이 동반되어 있으면 이와 같은 방법을 사용할 수 있겠지만 근육의 손상이 없는 경우 정상적인 근육을 취함으로 근육에 손상을 줄 수 있는 단점이 있다. 또한 이식된 근육이 탐식되고 흉터로 변하거나 근육의 일부가 재생된 신경 내에 존재함으로써 생기게 되는 결과에 대해서는 예측할 수가 없다.

Weber⁶은 생체분해되는 polyglycolic acid와 같은 다른 물질들을 사용하여 튼튼한 도관을 사용하여 내경을 유지하려고 노력하였다. Polyglycolic acid를 이용하여 인공도관을 만들어 신경절단부를 잇는 도관으로 사용하였는데 모양이 눌러 찌그러지지 않으면서 내부의 공간을 3개월 정도 유지하는 것을 보고하였다. 하지만 polyglycolic acid로 만든 도관은 미세한 구멍이 있어 신경재생에 필요한 영양분의 공급은 원활하지만 신경절단 원위부에서 생성된 신경형성인자(neurotropic factor)가 도관 내에 모여 있을 수 없어 이것이 신경재생에 영향을 미칠 수 있다.⁶

신경자체에서 유래된 성장조직인자나 신경생성인자들이 없으면 재생되는 신경은 절단된 근위말단부로부터 3 cm 정도 밖에 자라지 않는다.⁶ 그러므로 신경말단부들을 도관으로 연결함으로써 이러한 신경전달물질들이 다른 곳으로 흩어지지 않고 모여 있게 하여 성장인자의 농도를 높이고 주변의 섬유아세포들이 자라 들어오지 못하게 신경재생환경을 보존함으로써 재생되는 신경을 보다 완벽하게 만들고자 노력하여 왔다.^{4,9}

히알루론산은 우리 체내에 정상적으로 존재하는 액상물질로 N-acetylglucosamine과 D-glucuronic acid로 구성된 다당류(polysaccharide)로서 고점도의 무색투명하고 무독성의 생체적합성이 뛰어난 생체고분자 물질이다. 히알루론산은 생체 내에서 피부나 눈의 수정체, 관절액 및 탯줄에 sodium hyaluronate로 존재한다.¹³ 생체 내에서 히알루

론산은 점성이 강하고 어느 정도의 형태를 유지하며 윤활 작용, 체액의 항상성 유지, 혈장 단백질의 분포조정 등 다양한 생리학적 기능을 가지고 있다. 인체에 히알루론산을 투여한 경우 히알루론산은 섬유아세포의 기능을 억제시키고 혈소판 기능을 감소시킴으로 유착을 방지하게 된다.¹³ 외부에서 투여한 히알루론산은 창상의 치유에 도움을 주고 분자량에 따라 체내에서 hyaluronidase에 의하여 체내에서 2-6개월경에 분해되는 물질로 분해 후에는 섬유조직으로 대체되는 것이 거의 없기 때문에 이러한 하이알루론산을 채운 정맥이식이 이상적인 재료라고 생각된다.

신경의 재생에 있어서 형태학적인 평가뿐만 아니라 임상적인 신경회복에 대한 평가가 필요하다. 기능적인 결과를 평가하기 위하여 보행로 분석(Walking Track Analysis)과 NCV(Nerve Conduction Velocity)를 시행하여 각 그룹간의 결과를 비교 분석할 수 있었다. 또한 신경의 손상이 있을 경우 보행로 위를 걷게 했을 때 생기는 족문의 모양이 손상된 신경의 신경근육의 결손 정도에 따라 특이적으로 달리 나타나는 점을 이용하여 족문의 폭과 길이를 수치로 나타낸 SFI(Sciatic function index)로 비침습적으로 신경의 손상 정도와 회복정도를 정확하게 판단할 수 있다.¹⁰

본 실험에서 시행한 조직학적 검사결과 유수신경섬유의 개수가 신경이식을 시행한 군과 히알루론산을 채운 정맥을 이식한 군이 정맥만을 이식한 군보다 유의하게 많은 것으로 나타났으며 신경전도 검사와 보행로 분석의 결과도 히알루론산군에서 정맥이식군에서보다 더 빠르고 효율적인 신경재생 소견을 보였다.

조직공학적인 연구들에서 히알루론산은 조직배양된 세포와 섞어 생체 내에 이식하였을 때 세포들의 생존과 삼차원적인 조직의 형성에 도움을 주는 골격(scaffold)으로 많이 사용되고 있다. 생체 내에서 히알루론산은 섬유아세포의 기능을 억제시키고 혈소판 기능을 감소시킴으로 유착을 방지하게 된다.¹³ 이 실험에서 히알루론산을 정맥 내에 채워 넣어 정맥내경을 보존하고 유착을 방지하며 또한 신경다발들의 재생에 있어서 길잡이로서의 역할을 수행함으로써 신경의 재생에 있어서 큰 도움된 것으로 보인다.

또한 정맥의 판막에 의한 신경재생의 저해를 방지하기 위하여 뒤집은 정맥 내에 하이알루론산을 채워서 신경도관으로써 이용하거나 정맥도관 내에 하이알루론산과 신경절편을 같이 채워 신경형성인자(neurotropic factor)를 보충, 신경의 재생을 돕는 등의 실험을 수행하여 보다 나은 결과를 기대할 수 있다.

이상의 실험으로 히알루론산을 채운 정맥이식이 신경결손부를 치료함에 있어서 정맥이식을 시행한 경우보다 훨씬 우수하며 고식적인 신경이식에 비하여 떨어지지 않는

좋은 재료임을 알 수 있었다.

V. 결 론

이상의 흰쥐들을 이용한 실험을 통하여 히알루론산을 채운 정맥관을 사용하여 신경절단부들을 연결하여 고식적인 신경이식을 하였을 때 얻을 수 있는 기능적 형태학적 신경회복과 비슷한 결과를 얻을 수 있었으며, 이는 또한 단순한 정맥이식만을 사용하여 신경절단부를 연결한 경우보다 더 좋은 실험결과를 얻을 수 있었으며 이를 이용하여 임상적으로 해결이 어려운 신경결손부의 치료에 많은 도움이 될 것으로 기대한다.

REFERENCES

1. Finseth F, Constable JD, Cannon B: Interfascicular nerve grafting. early experiences at the Massachusetts General Hospital. *Plast Reconstr Surg* 56: 492, 1975
2. Walton RL, Brown RE, Matory WE Jr, Borah GL, Dolph JL: Autogenous vein graft repair of digital nerve defects in the finger: A retrospective clinical study. *Plast Reconstr Surg* 84: 944, 1989
3. Trumble TE, McCallister WV: Repair of peripheral nerve defects in the upper extremity. *Hand Clin* 16: 37, 2000
4. Battiston BD, Tos P, Cushway TR, Geuna S: Nerve repair by means of vein filled with muscle grafts: I. Clinical results. *Microsurgery* 20: 32, 2000
5. Wang KK, Costas PD, Bryan DJ, Eby PL, Seckel BR: Inside-out vein graft repair compared with nerve grafting for nerve regeneration in rats. *Microsurgery* 16: 65, 1995
6. Weber RA, Breidenbach WC, Brown RE, Jabaley ME, Mass DP: A randomized prospective study of polyglycolic acid conduits for digital nerve reconstruction in humans. *Plast Reconstr Surg* 106: 1036, 2000
7. Chiu DT, Janecka I, Krizek TJ, Wolff M, Lovelace RE: Autogenous vein graft as a conduit for nerve regeneration. *Surgery* 91: 226, 1982
8. Kong JM, Zhong SZ, Bo S, Zhu SX: Experimental study of bridging the peripheral nerve gap with skeletal muscle. *Microsurgery* 7: 183, 1986.
9. Dellon AL, Mackinnon SE: An alternative to the classical nerve graft for the management of the short nerve gap. *Plast Reconstr Surg* 82: 849, 1988
10. Bain JR, Mackinnon SE, Hunter DA: Functional evaluation of complete sciatic, peroneal, and posterior tibial nerve lesions in the rat. *Plast Reconstr Surg* 83: 129, 1989
11. Danielsen N, Dahlin LB, Lee YF, Lundborg G: Axonal growth in mesothelial chambers. The role of the distal nerve segment. *Scand J Plast Reconstr Surg* 17: 119, 1983
12. Suematsu N, Atsuta Y, Hirayama T: Vein graft for repair of peripheral nerve gap. *J Reconstr Microsurg* 4: 313, 1988
13. Nathanson MA: Hyaluronates in developing skeletal tissues. *Clin Orthop Relat Res* 251: 275, 1990