



회돌이 후두신경재생을 위한 신경도관의 활용

인하대학교 의과대학 이비인후과학교실

김정미, 최정석

Application of Nerve Guided Conduits for Recurrent Laryngeal Nerve Regeneration

Jeong Mi Kim and Jeong-Seok Choi

Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Inha University College of Medicine, Incheon, Korea

Recurrent laryngeal nerve injury is a common complication of thyroid surgery that can cause communication disorders, aspiration, and swallowing difficulties. Despite extensive knowledge of the pathology and regeneration mechanisms of recurrent laryngeal nerve injury, reliable treatments that guarantee complete functional recovery are insufficient. Currently, nerve auto-grafting is the gold standard for the treatment of recurrent laryngeal nerve damage. However, due to the limitations of nerve auto-grafting, such as donor site morbidity and limited supply, alternative treatment methods are necessary in this field. Nerve guide conduits are being increasingly considered as potential alternatives to nerve auto-grafts in the treatment of recurrent laryngeal nerve damage. In recent years, researchers have attempted to develop structurally stable and biocompatible nerve guide conduits using tissue engineering technology, including internal and external structural changes, the development of biocompatible materials, and drug release. This article reviews research papers on the development of functionally developed nerve-guided conduits for recurrent laryngeal nerve regeneration.

Key Words: Recurrent laryngeal nerve injury, Nerve guided conduit, Nerve regeneration

서 론

회돌이 후두신경(recurrent laryngeal nerve, RLN)이란 후두 내 근육을 제어하는 중요한 신경으로,¹⁾ 두개저에서 시작하여 흉부의 큰 혈관을 돌아 후두로 연결되며, 주행 중 많은 중요한 혈관들과 인접하여 위치한다. 이러한 회돌이 후두신경은 갑상선 수술 시 손상을 받기 쉬우며,²⁾ 이 신경이 손상을 입을 경우, 발성 장애, 목소리 변화, 호흡 곤란, 폐 흡인, 후두경화증 등의 심각한 합병증을 일으킬 뿐 아니라, 심지어 생명을 위협할 수 있기 때문에, 회돌이 후두신경의 손상은 매우 중요한 문제가 된다.^{3,4)}

회돌이 후두신경이 갑상선 종양에 의해 침범되면 이 신경을 잘라 낸 뒤 잘린 신경을 이어주는 수술을 시행해야 하며, 기본적으로 두 가지 방법으로 수행된다.⁵⁻⁸⁾ 첫째, 정상적인 신경과 손상된 후두신경을 연결하는 방법이 있으며, 이는 손상된 후두신경이 있던 부위를 절개하고 정상적인 신경의 섬유를 이용해 손상된 신경을 연결하는 방법이다. 손상된 신경의 길이가 매우 짧은 경우에 시행하는 전단면을 바로 이어주는 기술은 신경의 지배를 받는 근육의 위축을 예방하는 데 도움이 될 수 있으나, 성대의 기능 회복 효과는 미미하다. 잘린 신경 사이의 간격이 5 mm 이하로 좁은 경우 신경 양 끝을 이어주는 단단문합술(end-to-end anastomosis)은, 수술 이후

Received April 18, 2023 / Accepted May 9, 2023

Correspondence: Jeong-Seok Choi, MD, PhD, Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Inha University College of Medicine, 27 Inhang-ro, Jung-gu, Incheon 22332, Korea

Tel: 82-32-890-2438, Fax: 82-32-890-3580, E-mail: jschoi@inha.ac.kr

Copyright © the Korean Thyroid Association. All rights reserved.



This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

신경이 장력에 의해 섬유화되거나 때로는 신경종이 생기기기도 하고, 신경이 자라는 동안 신경의 원부위와 근부위가 잘못 연결되기도 한다.⁹⁾ 두 번째, 신경이식(auto-logous nerve grafting)을 이용하는 방법은 손상된 신경과 유사한 크기와 구조를 가진 다른 신경을 이용해 손상된 신경을 대신하는 방법으로 잘린 신경의 간격이 넓은 경우에 시행한다. 하지만, 이식된 신경은 신경을 이어주는 구조적인 틀로써 작용할 뿐, 기능적으로 연결된 조직이 아니기 때문에 시술 부위의 신경손상으로 인한 이차적인 후유증과 기능적인 문제가 발생할 수 있다는 한계점이 있다.^{10,11)}

이러한 수술적 치료의 제한점을 극복하고자 신경손상 부위에 인공적인 구조물인 신경도관(nerve guided conduits, NGC)을 삽입하여 신경이 정방향으로 합성될 수 있도록 유도하는 연구가 제시되고 있다.¹²⁾ 최근에는 신경도관의 내, 외부의 구조변경, 생체적합한 물질개발, 약물방출과 같은 조직공학기술을 이용하여 구조적으로 안정되며 생체 적합한 신경도관을 개발하기 위한 다양한 연구 또한 시도되고 있다. 본 종설에서는 신경도관을 활용한 회돌이 후두신경재생에 대한 문헌을 정리하고 고찰해 보고자 한다.

본 론

신경재생분야에서 신경도관의 활용

기존의 다양한 수술적 치료에 대한 만족스럽지 못한 효과로 인해 후두신경재생을 포함한 신경재생 분야에서 신경 조직공학 기술이 널리 연구되고 있다.¹³⁾ 이 기술은 신경재생을 유도하기 위해서 도관(conduit) 또는 스캐폴드(scaffold)를 사용하여 다른 치료법보다 신경성장에 더 도움이 되는 환경을 만들 수 있다. 신경도관은 생물학적 재료, 합성재료 또는 이 둘의 조합으로 생산이 가능하며 신경도관은 일반적으로 속이 빈 튜브 모양(hollow tube)으로 제작된다.¹⁴⁾ 속이 빈 튜브 모양의 신경전도관을 사용하여 신경재생을 하려는 첫 번째 시도는 1881년 개를 이용한 동물실험에서 신경 사이 틈을 메우기 위해 사용한 것이다.¹⁵⁾ 초기의 실리콘 재료 기반의 신경전도관은 폴리카프로락톤(poly[caprolactone], PCL) 폴리락틱산(poly[lactic acid], PLA), 폴리글리콜산(poly[glycolic acid], PGA), 폴리카프로락톤-코-글리콜산(poly[caprolactone-co-glycolic acid], PCL-co-PGA), 콜라겐(collagen), 히알루론산(hyaluronic acid), 키틴질(chitin)과 같이 생체적합성 및 생체분해성이 뛰어난 재료로 전환되고 있으며, 신경전

도관의 내부구조도 다공성(porous-), 홈이 새겨진(grooved-), 다중채널(multi-channel-), 섬유가 충전된(fiber filled-), 하이드로젤이 충전된(hydrogel filled-) 다양한 형태로 개발되고 있다. 신경전도관은 손상된 조직 주변에 성장인자 및 생체활성인자의 확산이 유지되도록 기능을 하여 원위 분절(distal segment)을 향한 확산 분배(diffusion gradients)를 통해 직접적인 신경 재생을 돕고, 신경을 보호하고, 회복하는 동안 섬유화 손상 조직의 침윤을 지연시켜 신경재생이 용이한 환경을 만들어 준다.^{16,17)} 이러한 신경전도관을 이용한 신경재생에 있어서의 중요한 특징은 1. 축삭재생(axonal regeneration)과 신경아세포(glial cell) 증식 및 이동을 용이하게 하고, 2. 신경조직의 기계적, 물리적 특성이 일치되도록 연결하며, 3. 생분해성 및 생체적합한 소재로 신경의 완전한 재생 유도로 조직을 완성한 후, 4. 회복 후 신경압박을 최소화해야 한다고 알려져 있다.

다양한 형태의 신경도관을 이용한 후두신경재생 연구

효과적으로 후두신경재생을 유도하기 위하여 기존의 신경도관의 구조를 변경하거나, 도관 내부에 세포, 신경 조절물질 및 매트릭스의 탑재와 같은 다양한 방법이 시도되었다(Table 1).¹⁸⁻²⁶⁾

1) 신경도관 내부구조가 변화된 신경전도관

Yang 등¹⁸⁾은 microgroove polyglycolic acid (PLGA) 신경전도관에서 PC12 세포주의 부착, 증식, 분화능이 향상되고, microgroove PLGA 신경전도관을 5 mm 간격으로 쥐의 신경 사이에 삽입하였을 때, 신경재생능이 향상되며, 성대근육위축의 완화와 성대기능의 회복이 자가이식군과 비슷한 수준으로 향상됨을 확인하여, 신경전도관의 내부구조의 변화가 신경재생에 순영향을 줄 수 있음을 제시하였다.

2) 신경조절 물질이 코팅된 신경전도관

(1) 전기전도성 물질이 코팅된 신경전도관

Choi 등¹⁹⁾은 토끼 회돌이 후두신경손상모델에 전기전도성 물질인 single-walled carbon nanotubes (SWNTs) 또는 poly (3,4-ethylenedioxythiophene):polystyrene sulfonate (PEDOT:PSS)이 코팅된 polycaprolactone (PCL) 신경전도관을 8주간 삽입하였을 때 성대의 움직임이 회복되고, 갑상피열근의 위축이 다른 실험군에 비해 현저히 감소됨을 확인하였으며, neurofilament, S100, achetylcholine esterase (AChE)의 발현이 증가되고, 갑상피열근 위축이 회복되었으며, myelinated axon이 형성됨을 확인²⁰⁾하여,

Table 1. Application of nerve guided conduits in RLNI animal models

Animal	Materials	Application	Results	Reference
SD rat	SCs, NSCs, laminin-chitosan-PLGA/NGC	5 mm long laminin-chitosan-PLGA/NGC containing SCs/NSCs was sutured between nerve stumps	The repair effect of SCs and NSCs in the laminin-chitosan-PLGA/NGC was best in the article, even better than the autograft group	Li et al. ²⁵⁾
SD rat	Microgroove PLGA/NGC	Microgroove PLGA/NGC was sutured between a 5 mm nerve gap	Microgroove PLGA/NGC was superior to smooth PLGA/NGC in nerve regeneration and had similar effects to the autograft group in reducing muscle atrophy and restoring function	Yang et al. ¹⁸⁾
New Zealand white rabbit	SWNTs, PEDOT:PSS coated PCL/NGC	SWNTs, PEDOT:PSS coated PCL/NGC was sutured between a 10 mm nerve gap	SWNTs, PEDOT:PSS coated PCL/NGCs showed an improved tendency of vocal cord mobility	Choi et al. ¹⁹⁾
New Zealand white rabbit	PCL/F127 NGC	PCL/F127 NGC was sutured between a 10 mm nerve gap	PCL/F127 NGC showed improved vocal cord movement, thyroarytenoid muscle status, and nerve regeneration	Choi et al. ²⁰⁾
New Zealand white rabbit	PRP-loaded PCL/F127 NGC	PRP-loaded PCL/F127 NGC was sutured between a 10 mm nerve gap	RLN functional regeneration of PRP-loaded PCL/F127 NGC produced better results than that of non-loaded PCL/F127 NGC	Kim et al. ²²⁾
SD rat	Collagen gel containing silicone tube	Collagen gel containing silicon tube was sutured between 1, 3 or 5 mm nerve gap	Temporary recovery of vocal fold movement by bridging the transected RLN with silicone tube containing collagen gel	Asai et al. ²⁴⁾
SD rat	BDNF, GDNF, LBDs, collagen scaffold	Collagen scaffold loaded with laminin, LBD-BDNF and LBD-GDNF	Nerve fiber regeneration, muscle action potentials and vocalization were better in the experimental group than in the autologous nerve graft group	Wang et al. ²³⁾
SD rat	PGA-coated tube	Tube was inserted into two nerve stumps	Vocal cord mobility was higher in the experimental group	Şentürk et al. ²¹⁾
SD rat	RADA16-I hydrogel, silicone tube	8 mm silicone tube bridged a 6 mm nerve gap	Myelinated nerve and thyroarytenoid muscle area were large in the RADA16-I hydrogel group	Yoshimatsu et al. ²⁶⁾

BDNF: brain-derived neurotrophic factor, GDNF: glial cell line-derived neurotrophic factor, LBDs: laminin-binding domains, NGC: nerve guided conduit, NSCs: neural stem cells, PCL/F127: polycaprolactone/pluronic F127, PEDOT:PSS: poly (3,4-ethylenedioxythiophene):polystyrene sulfonate, PGA: polyglycolic acid, PLGA: poly-lactic-co-glycolic acid, PRP: platelet rich plasma, RADA16-I: a self-assembling peptide, RLNI: recurrent laryngeal nerve injury, SCs: Schwann cells, SD rat: Sprague-Dawley rats, SWNTs: single-walled carbon nanotubes

전도성 물질이 코팅된 신경도관이 회돌이 후두신경의 재생으로 인한 성대 움직임의 향상과 성대근의 위축을 예방함으로써 성대기능의 회복에 도움을 줄 수 있음을 시사하였다.

(2) Polyglycolic acid (PGA) 코팅된 신경전도관

Şentürk 등²¹⁾은 쥐의 회돌이 후두신경손상모델을 이용하여 PGA가 코팅된 신경도관의 신경재생능을 확인해 보았으며, PGA가 코팅된 신경도관을 4개월간 삽입한 쥐

의 성대운동성을 후두내시경으로 관측하였을 때 성대의 운동이 현저히 좋아졌음을 확인하였고, 신경도관의 단면에서 가장 많은 수의 축삭(axon)이 관측되었다. 하지만, PGA가 코팅된 신경도관이 이물반응, 염증 및 다발조직 장애를 유발함을 확인하였다. 이를 통해 PGA가 코팅된 신경도관이 신경손상부위의 자연 노출보다 고립된 환경을 만들어 신경섬유의 정방향으로의 재생을 제공할 수 있어 신경의 기능적 개선에 도움을 줄 수 있으나, 신경도관 삽입에 따른 이물반응 및 염증 등 해결해야 할

문제점도 함께 제시하였다.

3) 신경조절 물질 탑재 NGC

(1) Platelet rich plasma (PRP)

Kim 등²²⁾은 신경조절물질로 PRP를 선정하여 PCL/F127 신경전도관 내부에 이를 탑재하여 신경세포 및 토끼 회돌이 후두신경의 재생능을 평가하였다. *In vitro*에서 PRP가 Schwann cell의 증식과 이동을 농도 의존적으로 증가시키며, 관련 기전으로 ERK/pERK를 통해 다양한 신경조절물질(Neurotrophin 3, NT3; nerve growth factor, NGF)과 myelin 조절물질(myelin basic protein, MBP; myelin associated glycoprotein, MAG)의 발현을 증가시키며, NGF의 세포 밖 분비를 활성화함을 확인하였으며, PRP가 탑재된 PCL/F127 신경전도관을 토끼 회돌이 후두신경손상모델에 8주간 삽입하였을 때, 성대 움직임 회복, 성대근육 위축 감소, 수초를 가진 축삭(myelinated axon)의 생성 그리고 AchE, neurofilament, S100 발현 증가를 확인하여 PRP 탑재 PCL/F127 신경전도관이 회돌이 후두신경손상 치료제로써 활용 가능성이 있음을 제시하였다.

(2) Brain-derived neurotrophic factor (BDNF), glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF), laminin-binding domains (LBD)

Wang 등²³⁾은 LBD와 신경조절물질인자를 혼합하여 탑재한 신경전도관을 이용하여 새로운 약물전달 시스템을 구축하고, LBD-BDNF, LBD-GDNF 및 LBD를 쥐의 절개된 회돌이 후두신경 끝에 장착된 신경전도관에 주입한 뒤, 신경재생능을 평가하였다. 성대의 움직임은 12주까지 회복되지 않았지만, LBD-BDNF, LBD-GDNF 및 LBD가 탑재된 신경전도관으로 치료된 쥐는 음성, 피열 연골 각도, 복합 근육 활동 전위 및 재생된 섬유 영역에서 개선된 결과를 보여주었다.

(3) Collagen gel

쥐 동물모델에서 콜라겐 젤(collagen gel)이 함유된 silicone tube가 기존의 silicone tube보다 효율적으로 회돌이 후두신경재생을 유도하여 성대의 움직임을 회복시켰음이 보고된 바 있다.²⁴⁾

4) 세포 탑재 신경전도관

Li 등²⁵⁾은 5 mm 길이의 laminin-chitosan-PLGA 신경전도관에 Schwann cells, neural stem cells 그리고 두 세포 혼합물을 장착시킨 뒤 쥐의 신경말단 사이에 삽입하

고, Schwann cell이나 neural stem cell 단독으로만 장착한 신경전도관에 비해 두 세포를 함께 장착한 신경전도관에서 축삭돌기의 재생(직경과 면적)이 현저히 증가하고, 성대운동의 회복도 현저히 빠름을 확인하였으며, 이는 양성 대조군으로 사용한 자가이식군보다 더 효과가 좋았음을 보고하였다.

결론

회돌이 후두신경재생을 포함한 신경재생 분야에서 신경 조직공학 기술이 널리 연구되고 있으며, 생체적합성 신경도관, 신경도관 내부구조의 변화, 신경성장인자 방출 신경도관 등 다양한 신경도관의 연구개발이 진행 중이다. 참고문헌을 통해서 신경도관 내부의 신경세포 부착이 용이한 구조적 변화, 전기전도성 물질 코팅, 줄기세포 또는 신경세포 도입, 신경재생 물질 삽입을 통한 다기능 신경도관이 회돌이 후두신경의 재생으로 인한 성대 기능의 회복에 도움을 줄 수 있음을 확인하였다. 하지만, 이러한 연구들은 아직 실험적이며 임상적용에 대한 연구는 부족한 실정이다. 따라서 실제로 신경도관을 이용한 회돌이 후두신경손상의 치료효과를 입증하기 위해서는 더 많은 효능 및 안정성 연구를 통한 임상시험이 필요할 것으로 사료된다.

중심 단어: 회돌이 후두신경, 신경도관, 신경재생.

Conflicts of Interest

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

Orcid

Jeong Mi Kim: <https://orcid.org/0000-0002-9651-8386>

Jeong-Seok Choi: <https://orcid.org/0000-0001-9669-2141>

References

- 1) Ling XY, Smoll NR. *A systematic review of variations of the recurrent laryngeal nerve. Clin Anat* 2016;29(1):104-10.
- 2) Joliat GR, Guarnero V, Demartines N, Schweizer V, Matter M. *Recurrent laryngeal nerve injury after thyroid and parathyroid surgery: incidence and postoperative evolution assessment. Medicine (Baltimore)* 2017;96(17):e6674.
- 3) Zimmermann TM, Orbelo DM, Pittelko RL, Youssef SJ, Lohse CM, Ekblom DC. *Voice outcomes following medialization*

- laryngoplasty with and without arytenoid adduction. Laryngoscope* 2019;129(8):1876-81.
- 4) Randolph GW. *The importance of pre- and postoperative laryngeal examination for thyroid surgery. Thyroid* 2010;20(5):453-8.
 - 5) Sanuki T, Yumoto E, Minoda R, Kodama N. *The role of immediate recurrent laryngeal nerve reconstruction for thyroid cancer surgery. J Oncol* 2010;2010:846235.
 - 6) Fancelli V, Nouraci SAR, Heathcote KJ. *Role of reinnervation in the management of recurrent laryngeal nerve injury: current state and advances. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2017;25(6):480-5.
 - 7) Lynch J, Parameswaran R. *Management of unilateral recurrent laryngeal nerve injury after thyroid surgery: a review. Head Neck* 2017;39(7):1470-8.
 - 8) Dzodic R, Markovic I, Santrac N, Buta M, Djuricic I, Lukic S. *Recurrent laryngeal nerve liberations and reconstructions: a single institution experience. World J Surg* 2016;40(3):644-51.
 - 9) Wu R, Zhang C, Wang H, Li M, Lei S, Zeng J, et al. *Clinical observation of end-to-end neuroanastomosis in the treatment of complete injury of the unilateral recurrent laryngeal nerve. Gland Surg* 2020;9(6):2017-25.
 - 10) Simó R, Nixon IJ, Rovira A, Vander Poorten V, Sanabria A, Zafereo M, et al. *Immediate intraoperative repair of the recurrent laryngeal nerve in thyroid surgery. Laryngoscope* 2021;131(6):1429-35.
 - 11) Gurrado A, Pasculli A, Pezzolla A, Di Meo G, Fiorella ML, Cortese R, et al. *A method to repair the recurrent laryngeal nerve during thyroidectomy. Can J Surg* 2018;61(4):278-82.
 - 12) Tian H, Pan J, Chen L, Wu Y. *A narrative review of current therapies in unilateral recurrent laryngeal nerve injury caused by thyroid surgery. Gland Surg* 2022;11(1):270-8.
 - 13) Vijayavenkataraman S. *Nerve guide conduits for peripheral nerve injury repair: a review on design, materials and fabrication methods. Acta Biomater* 2020;106:54-69.
 - 14) Houshyar S, Bhattacharyya A, Shanks R. *Peripheral nerve conduit: materials and structures. ACS Chem Neurosci* 2019;10(8):3349-65.
 - 15) FF IJ, Van De Graaf RC, Meek MF. *The early history of tubulation in nerve repair. J Hand Surg Eur Vol* 2008;33(5):581-6.
 - 16) Widmer MS, Gupta PK, Lu L, Meszlenyi RK, Evans GR, Brandt K, et al. *Manufacture of porous biodegradable polymer conduits by an extrusion process for guided tissue regeneration. Biomaterials* 1998;19(21):1945-55.
 - 17) Parker BJ, Rhodes DI, O'Brien CM, Rodda AE, Cameron NR. *Nerve guidance conduit development for primary treatment of peripheral nerve transection injuries: a commercial perspective. Acta Biomater* 2021;135:64-86.
 - 18) Yang X, Liu X, Xu F, Ji S, Sun Y, Song Z, et al. *Fabrication of microgroove poly (lactic-co-glycolic acid) nerve guide conduit using dry-jet wet spinning for rat laryngeal recurrent nerve regeneration. Materials & Design* 2022;223:111151.
 - 19) Choi JS, Kim H, An HY, Shim BS, Lim JY. *Regeneration of recurrent laryngeal nerve using polycaprolactone (PCL) nerve guide conduit coated with conductive materials. Clin Exp Thyroidol* 2015;8(1):88-97.
 - 20) Choi JS, Oh SH, An HY, Kim YM, Lee JH, Lim JY. *Functional regeneration of recurrent laryngeal nerve injury during thyroid surgery using an asymmetrically porous nerve guide conduit in an animal model. Thyroid* 2014;24(1):52-9.
 - 21) Şentürk M, Çakır M, Tekin A, Küçükartallar T, Yıldırım MA, Alkan S, et al. *Comparison of primary repair and repair with polyglycolic acid coated tube in recurrent laryngeal nerve cuts (an experimental study). Am J Surg* 2020;219(4):632-6.
 - 22) Kim JW, Kim JM, Choi ME, Jeon EJ, Park JM, Kim YM, et al. *Platelet-rich plasma loaded nerve guidance conduit as implantable biocompatible materials for recurrent laryngeal nerve regeneration. NPJ Regen Med* 2022;7(1):49.
 - 23) Wang B, Yuan J, Chen X, Xu J, Li Y, Dong P. *Functional regeneration of the transected recurrent laryngeal nerve using a collagen scaffold loaded with laminin and laminin-binding BDNF and GDNF. Sci Rep* 2016;6:32292.
 - 24) Asai R, Ishii S, Mikoshiba I, Kazama T, Matsuzaki H, Oshima T, et al. *Functional recurrent laryngeal nerve regeneration using a silicon tube containing a collagen gel in a rat model. PLoS One* 2020;15(8):e0237231.
 - 25) Li Y, Men Y, Wang B, Chen X, Yu Z. *Co-transplantation of Schwann cells and neural stem cells in the laminin-chitosan-PLGA nerve conduit to repair the injured recurrent laryngeal nerve in SD rats. J Mater Sci Mater Med* 2020;31(11):99.
 - 26) Yoshimatsu M, Nakamura R, Kishimoto Y, Yurie H, Hayashi Y, Kaba S, et al. *Recurrent laryngeal nerve regeneration using a self-assembling peptide hydrogel. Laryngoscope* 2020;130(10):2420-7.