

## 흰쥐의 말초신경 재생에 대한 형태학적 연구

전주 예수병원 정형외과

박 창 일

= Abstract =

### A Histological Study of Peripheral Nerve Regeneration in Rats

Chang Il Park, M.D.

*Department of Orthopedic, Chon-ju Presbyterian Medical Center, Chon-ju, Korea*

Peripheral nerves of rats were experimentally injured and the regeneration rates were studied in motor nerve, mixed never, and sensory nerve by measuring the axon diameters and the myelin sheath thickness of the regenerating nerves, at 30, 120 and 180 days after injury.

Hypoglossal nerve(motor), vagus nerve(mixed), and saphenous nerve(sensory) were exposed under the general anesthesia with ether, and crush injury was produced with mosquito hemostat.

A comparison between proximal and distal stumps in the means of the axon diameter and the myelin sheath thickness was done, and also relation between the axon diameter and the myelin sheath thickness in regenerating nerves was studied.

A total of 27 rats (3 rats in each nerve group) and 11,638 nerve fibers were examined. Nerve fibers were fixed in formaldehyde and glutaraldehyde(pH. 7.4) and glutaraldehyde fixed tissues were post-fixed in 2% OsO<sub>4</sub> solution. After fixation the tissues were dehydrated and embedded in Epon 812 and sectioned at approximately 1 $\mu$ .

The sections were examined under the light microscope(250x) and micrographs were obtained.

The slides were made of the micrographs and were projected on a screen and magnified 20 times and the axon diameters and the myelin sheath thickness were measured.

All data were analyzed by computer using SPSS package program. The results are as follows.

1. The relationship of the myelin sheath thickness to the axon diameter of the regenerating nerve fibers was found to be non-linear.
2. The axon diameters and the myelin sheath thickness of the distal stump were smaller than those of the proximal stump throughout the regeneration period.
3. The regenration rate of the axon in terms of the rapidity of regeneration from 30 to 180 days after injury was in this order: the hypoglossal nerve, the vagus nerve, and the saphenous nerve.
4. The regeneration rate of the myelin sheath from 30 to 180 days after injury was the first hypoglossal nerve, then the vagus nerve and finally the saphenous nerve, in that order.

**Key Words :** Peripheral nerve, Axon diameter, Regeneration, Rat.

## I. 서 론

산업발달에 의한 산업재해 및 교통사고의 증가로 말미암아 말초신경의 손상이 점차 증가하고 있으며 이의

적절한 치료를 위하여 손상신경의 재생에 대한 연구가 여러 학자에 의해서 보고되어 왔다.

말초신경이 손상되었을 때 그 손상부위를 재결합시키더라도 손상 원위단에서 퇴행성 변화가 일어난 후 다시 손상 근위부 신경축삭의 재생에 의해 재생된다. Sanders

와 Witteridge(1946)<sup>26)</sup>, Cragg 와 Thomas(1964)<sup>6)</sup> 등은 손상 원위단에서 신경섬유는 일반적으로 축삭직경의 크기나 수초두께가 정상보다 작고 이러한 완전하지 못한 재생은 전도속도의 감소를 초래한다고 하였다.

Gutmann 과 Sanders(1943)<sup>15)</sup>는 손상 근위단에도 변화가 온다고 하였는데 손상받은 부위로부터 15mm 근위부에서도 축삭직경과 축삭의 수, 그리고 수초두께등이 재생초기에는 감소를 보인후 다시 점차 증가하여 정상으로 돌아온다고 하였다.

Friede 와 Samorajski(1967)<sup>11)</sup>는 쥐의 정상 좌골신경과 미주신경에서 축삭둘레와 수초의 총판수와는 직선적인 관계가 있다고 하였으며 Schröder(1972)<sup>27)</sup>는 개와 쥐의 정상 좌골 신경에서도 축삭직경과 수초두께사이에서 거의 직선적인 상관관계가 있는데 반하여 재생된 신경섬유는 정상신경과 다른 양상을 보이며 상관계수도 정상보다 작다고 하였다. 이와같이 정상과 다른 재생된 신경섬유의 축삭의 크기와 수초의 두께는 기능적인 장애와 직접적인 연관성이 있으며 손상된 신경의 재생 정도는 손상의 종류, 손상받은 부위, 치료방법, 손상후 치료까지의 기간, 재생기간등 여러 요인에 의하여 변한다. 그러나 각기 기능적 성분이 다른 신경섬유간의 축삭 및 수초의 재생과정의 차이에 대한 연구는 많지 않다.

본 연구에서는 성숙한 흰쥐에서 기능적 성분이 다른 설하신경(운동신경), 미주신경(혼합신경) 및 복재신경(감각신경)에 동일한 종류의 손상을 준 일정한 기간후에(30 일, 120 일, 180 일) 형태계측학적인 검사를 하여 재생신경섬유의 수초두께와 축삭의 상관관계, 손상 원위단과 근위단의 비교 및 기능이 다른 신경섬유간의 재생속도의 차이 등을 규명하고자 하였다.

## II. 실험재료 및 방법

### 1. 실험재료

Sprague-Dawley 계 성숙한 흰쥐의 설하신경, 미주신경 및 복재신경을 이용하였다.

### 2. 방 법

#### 가. 신경손상방법

성숙흰쥐를 ether 마취후에 이복근의 전복하부를 절개하여 설하신경을 노출하였으며, 갑상선 부위를 종절개하여 미주신경을 노출하였고 슬관절 내측 상부에서 복재신경을 노출하였다. 노출시킨 각 신경을 mosquito 지혈갑자 끝으로 3분간 물었으며 이때 총경손상을 준부위에 먹물을 칠하여 추후에 확인할 수 있도록 하였고 조작이 끝난 후 피부봉합을 하였다.

나. 관찰기간 및 동물의 수

각 신경마다 손상 30 일, 120 일, 180 일 후에 관찰하였고 각 신경군마다 3마리씩 총 27마리의 흰쥐를 이용하였으며 11,638 개의 신경섬유에서 축삭직경 및 수초두께를 계측하였다.

#### 다. 표본제작

Ether 마취하에 흉곽을 열고 우심이를 절개함과 동시에 좌심실을 통하여 등장 식염수를 관류한 후 바로 formaldehyde 와 glutaraldehyde 혼합액(인삼염 완충액, pH.7.4)으로 30분간 다시 관류 고정한 다음 신경을 노출하고 손상준 근위단과 원위단의 5mm와 10mm 사이의 부분을 적출하여 각각 2mm크기로 절단하여 같은 고정액에 2시간동안 고정하였다. 고정이 끝난 신경은 완충액으로 충분히 씻은 후 2%OsO<sub>4</sub> 완충액에 24시간 침투 시킴으로서 소초염색을 하였고 그후 소정 양식에 의하여 탈수한 후 Epon 812에 포매하여 1μ두께로 자른 박편을 만들어 광학현미경으로 관찰하였다(Orgel 과 Huser, 1980)<sup>22)</sup>.

Fig. 1. A microscopic finding of hypoglossal nerve, 180 days after injury.

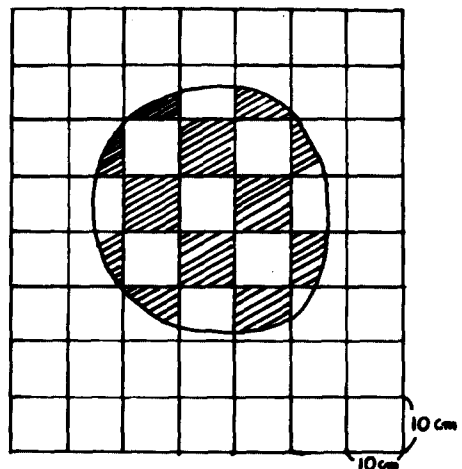


Fig. 2. A slide was projected onto cross lined screen and the dark areas were selected for measuring axon diameter and myelin sheath thickness.

## 라. 계측 방법

신경크기의 계측은 광학현미경으로(250 배) 관찰 후 이를 microfilm 으로 촬영을 하여 slide 를 만들었다(Fig. 1). 이를 환등기로 비춤으로서 다시 20 배 확대를 하여 전부 5000 배로 확대하였고 micrometer 를 같은 방법으로 촬영하여 최종 비율을 확인하였다. 측정하는 신경은 Fig.

2 와 같이 10cm 간격으로 줄을 친 screen 에 slide 를 비추어 한칸씩 건너서 신경의 크기를 계측하였다. 축삭의 직경은 원형일 경우 1 회 계측을 하였고 타원형이거나 불규칙형일 경우 장축과 단축을 계측하여 평균을 내었다. 수초의 두께는 얇은 쪽을 계측하였다. 모든 계측치는 SPSS package program 을 이용하여 computer 로

**Table 1.** Correlation coefficient between axon diameter and myelin sheath thickness

Nerve	Days after injury	Proximal stump			Distal stump		
		n	r	p	n	r	p
Hypoglossal	30	829	0.5237	0.001	617	0.5598	0.001
	120	665	0.5690	0.001	571	0.6939	0.001
	180	669	0.5739	0.001	1114	0.6689	0.001
Vagus	30	796	0.7782	0.001	460	0.6231	0.001
	120	622	0.6821	0.001	694	0.7712	0.001
	180	655	0.8397	0.001	593	0.6979	0.001
Saphenous	30	458	0.3926	0.001	582	0.7327	0.001
	120	483	0.4736	0.001	520	0.5768	0.001
	180	754	0.3899	0.001	556	0.3650	0.001

n: number of nerve fibers, r: correlation coefficient, p: probability value

**Table 2.** A comparison between proximal and distal stump in axon diameter of hypoglossal nerves

Size of axon diameter( $\mu$ )	30 days after injury		120 days after injury		180 days after injury	
	Proximal	Distal	Proximal	Distal	Proximal	Distal
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
0.0 - 1.0	0( 0)	0( 0)	0( 0)	2( 0)	0( 0)	2( 0)
1.1 - 2.0	1( 0)	13( 2)	0( 0)	2( 0)	1( 0)	11( 1)
2.1 - 3.0	91( 11)	96( 16)	31( 5)	61( 11)	11( 1)	104( 9)
3.1 - 4.0	251( 29)	174( 29)	102( 15)	121( 21)	67( 10)	113( 10)
4.1 - 5.0	263( 33)	194( 32)	182( 27)	102( 18)	147( 22)	173( 16)
5.1 - 6.0	156( 19)	110( 18)	152( 23)	131( 24)	182( 28)	260( 23)
6.1 - 7.0	47( 6)	21( 3)	109( 16)	95( 17)	151( 24)	229( 21)
7.1 - 8.0	15( 2)	3( 0)	57( 9)	34( 6)	65( 10)	140( 13)
8.1 - 9.0	4( 0)	4( 0)	14( 2)	14( 2)	27( 4)	52( 5)
9.1 - 10.0	1( 0)	1( 0)	10( 2)	8( 1)	10( 1)	21( 2)
10.1 - 11.0	0( 0)	1( 0)	1( 0)	1( 0)	2( 0)	4( 0)
11.1 - 12.0			5( 1)	0( 0)	3( 0)	0( 0)
12.1 - 13.0			1( 0)	0( 0)	11( 0)	5( 0)
13.1 - 14.0			0( 0)	0( 0)	2( 0)	
14.1 - 15.0			1( 0)	0( 0)		
15.1 - 16.0			1( 0)	0( 0)		
Total	829(100)	617(100)	665(100)	571(100)	669(100)	1114(100)

n: number of axons

**Table 3.** A comparison between proximal and distal stump in axon diameter of vagus nerves

Size of axon diameter( $\mu$ )	30 days after injury		120 days after injury		180 days after injury	
	Proximal	Distal	Proximal	Distal	Proximal	Distal
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
0.0 - 1.0	0( 0)	0( 0)	0( 0)	0( 0)	0( 0)	0( 0)
1.1 - 2.0	27( 3)	36( 0)	5( 1)	7( 1)	4( 1)	1( 0)
2.1 - 3.0	296( 38)	245( 53)	207( 33)	288( 41)	182( 27)	219( 37)
3.1 - 4.0	236( 30)	133( 29)	205( 33)	208( 30)	143( 22)	231( 40)
4.1 - 5.0	109( 14)	38( 8)	64( 10)	96( 14)	93( 14)	78( 13)
5.1 - 6.0	63( 8)	5( 1)	54( 9)	54( 8)	45( 7)	37( 6)
6.1 - 7.0	32( 4)	3( 1)	47( 8)	27( 4)	66( 10)	14( 2)
7.1 - 8.0	18( 2)	0( 0)	28( 5)	12( 2)	57( 9)	7( 1)
8.1 - 9.0	10( 1)	0( 0)	9( 1)	2( 0)	35( 5)	1( 0)
9.1 - 10.0	2( 0)	0( 0)	1( 0)	0( 0)	15( 2)	3( 1)
10.1 - 11.0	2( 0)	0( 0)	0( 0)	0( 0)	10( 2)	2( 0)
11.1 - 12.0	1( 0)	1( 0)	2( 0)	0( 0)	5( 1)	0( 0)
Total	796(100)	460(100)	622(100)	694(100)	655(100)	593(100)

n: number of axons

**Fig. 3.** Myelin sheath thickness versus axon diameter in distal stump of hypoglossal nerve, 180 days after injury.

처리를 하였다.

### III. 실험결과

#### 1. 재생된 신경섬유의 축삭직경과 수초두께와의 상관관계

축삭직경과 수초두께와의 상관관계는 Table 1에서 보는 바와 같이 일정하지가 않았다. 설하신경은 근위단과

**Fig. 4.** Myelin sheath thickness versus axon diameter in distal stump of vagus nerve, 180 days after injury.

원위단 모두 재생 전 과정을 통하여 상관계수가 0.5에서 0.7 사이에 존재하였으며 미주 신경은 0.6에서 0.85 사이, 감각신경인 복재신경은 0.3에서 0.8 사이에 있었다. 즉 정상신경에서 볼 수 있는 직선적인 상관관계는 아니었다(Fig. 3,4,5) ( $p < 0.05$ ).

#### 2. 신경손상 근위단과 원위단의 축삭직경에 대한 비교

설하신경, 미주신경, 복재신경 모두 손상 근위단과 손상 원위단의 축삭직경은 재생 전기간을 통하여 80% 이상이  $2\mu$ 에서  $8\mu$  사이에 존재하였다. 축삭직경이  $8\mu$  이상 되는 신경섬유의 분포는 각 신경의 재생시간이 오래 경과 하면서 원위단보다 근위단에 더 많은 분포를 보이고 있었다(Table 2,3,4). Fig. 6은 각 신경에 있어서 축삭의 직경에

다른 신경수의 도수분포표를 그래프로 나타낸 것으로 모든 신경에서 축삭직경은 원위단보다 근위단이 더 큰 쪽으로 치우쳐 있는 것을 알 수 있었으며 각 재생기간에 따른 손상 근위단과 원위단의 축삭직경의 평균치를 보더라도(Table 5) 근위단이 원위단보다 더 컸다( $p < 0.05$ ).

### 3. 신경손상 근위단과 원위단의 수초두께에 대한 비교

각 신경의 손상 근위단과 원위단에 있어서 수초두께의 평균치를 재생기간 별로 비교하였던 바 그 결과는

Table 6 과 같다. 설하신경 손상후 30 일의 평균치는 근위단과 원위단이 같았으며 그 이외는 근위단이 원위단보다 항상 큰 수치를 나타냈다( $p < 0.05$ ).

### 4. 신경손상 근위단의 축삭직경의 변화

설하신경은 재생초기인 손상후 30 일에 축삭직경의 평균이  $4.39\mu$  이었고 손상후 120 일에는  $5.34\mu$  으로 22%의 증가를 보였으며 손상후 180 일에는  $5.79\mu$  으로 32%의 증가를 보였다. 미주신경은 손상후 30 일에 축삭직경의 평균이  $3.74\mu$  이었고 손상후 120 일에  $3.99\mu$  으로 7%의 증가를 보였으며 손상후 180 일에  $4.77\mu$  으로 28%의 증가를 보였다. 복재신경은 손상후 30 일에  $4.87\mu$  이었고 손상후 120 일에  $5.22\mu$  으로 7%의 증가를 보였으며 손상후 180 일에  $5.99\mu$  으로 23%의 증가를 보였다. 즉 재생초기인 손상후 30 일부터 손상후 180 일까지 운동신경

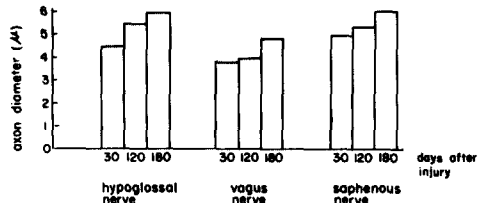


Fig. 7. Histograms of the mean of axon diameter in proximal stump.

Fig. 5. Myelin sheath thickness versus axon diameter in distal stump of saphenous nerve, 180 days after injury.

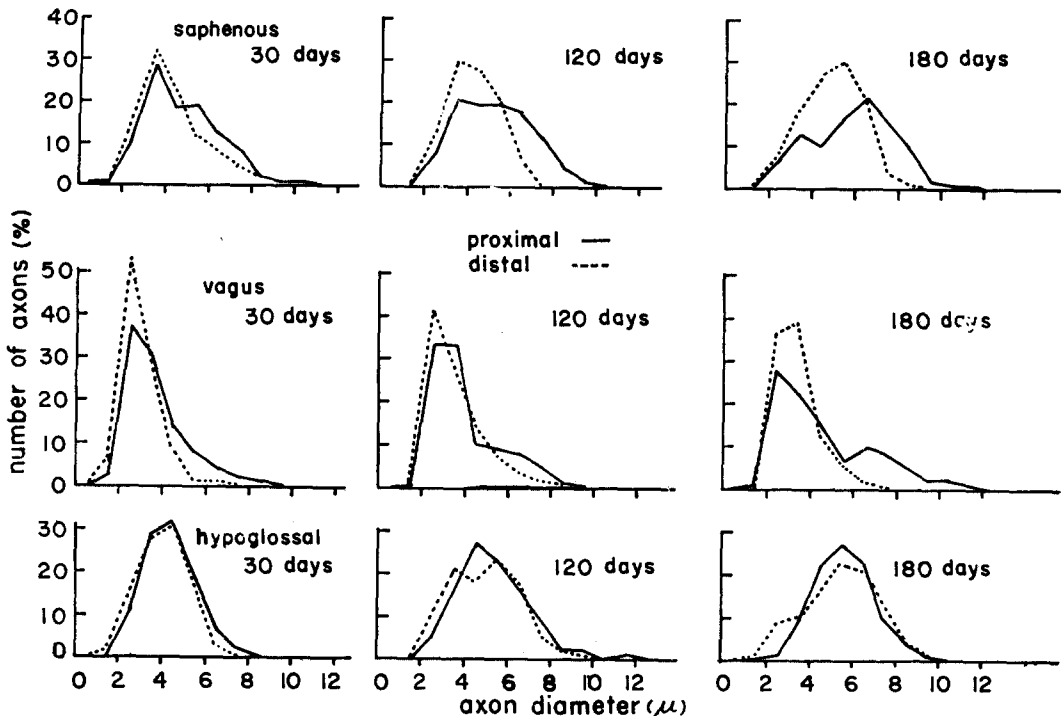


Fig. 6. A comparison between proximal and distal stump according to size of axon diameter.

인 설하신경이 32%, 혼합신경인 미주신경이 28%, 감각신경인 복재신경이 23%의 증가를 나타냈다 (Table 7, Fig. 7).

##### 5. 신경손상 근위단의 수초두께의 변화

설하신경의 수초의 재생정도는 재생초기인 손상후 30

일에  $0.8\mu$ , 손상후 120 일에  $1.02\mu$ 으로 28%의 증가를 보였고, 손상후 180 일에  $1.25\mu$ 으로 56%의 증가를 보였다. 미주신경은 손상후 30 일에  $0.84\mu$ , 손상후 120 일에  $0.87\mu$ 으로 4%, 손상후 180 일에  $1.06\mu$ 으로 26%의 증가를 보였는데 복재신경도 손상후 30 일에  $0.9\mu$ , 손상후 120 일에  $0.93\mu$ 으로 3%의 증가를 보였으며 손상후

**Table 4.** A comparison between proximal and distal stump in axon diameter of saphenous nerves

Size of axon diameter( $\mu$ )	30 days after injury		120 days after injury		180 days after injury	
	Proximal	Distal	Proximal	Distal	Proximal	Distal
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
0.0 - 1.0	0( 0)	0( 0)	1( 0)	0( 0)	1( 0)	1( 0)
1.1 - 2.0	1( 0)	1( 0)	4( 1)	2( 0)	1( 0)	0( 0)
2.1 - 3.0	50( 11)	92( 16)	37( 8)	62( 12)	54( 7)	44( 8)
3.1 - 4.0	130( 28)	189( 32)	98( 20)	154( 30)	96( 13)	108( 19)
4.1 - 5.0	82( 18)	127( 22)	91( 19)	142( 27)	79( 10)	151( 27)
5.1 - 6.0	86( 19)	78( 13)	92( 19)	129( 25)	131( 17)	165( 31)
6.1 - 7.0	57( 12)	45( 8)	82( 17)	29( 6)	166( 23)	56( 10)
7.1 - 8.0	36( 8)	27( 5)	55( 11)	2( 0)	120( 16)	21( 4)
8.1 - 9.0	10( 2)	13( 2)	18( 4)	0( 0)	74( 10)	7( 1)
9.1 - 10.0	3( 1)	5( 1)	4( 1)	0( 0)	15( 2)	1( 0)
10.1 - 11.0	3( 1)	4( 1)	1( 0)	0( 0)	9( 1)	2( 0)
11.1 - 12.0	0( 0)	1( 0)			6( 1)	0( 0)
12.1 - 13.0					0( 0)	0( 0)
13.1 - 14.0					1( 0)	0( 0)
14.1 - 15.0					1( 0)	0( 0)
Total	458(100)	582(100)	483(100)	520(100)	754(100)	556(100)

n: number of axons

**Table 5.** A comparison between proximal and distal stump in the mean of axon diameters

Nerve	Days after injury	Proximal stump	Distal stump	P
		Mean( $\mu$ ) $\pm$ S.E.	Mean( $\mu$ ) $\pm$ S.E.	
Hypoglossal	30	4.39 $\pm$ 0.04	4.18 $\pm$ 0.05	0.001
	120	5.34 $\pm$ 0.06	5.02 $\pm$ 0.07	0.001
	180	5.79 $\pm$ 0.06	5.62 $\pm$ 0.06	0.040
Vagus	30	3.74 $\pm$ 0.05	3.03 $\pm$ 0.04	0.001
	120	3.99 $\pm$ 0.06	3.60 $\pm$ 0.05	0.001
	180	4.77 $\pm$ 0.09	3.60 $\pm$ 0.05	0.001
Saphenous	30	4.87 $\pm$ 0.08	4.50 $\pm$ 0.07	0.001
	120	5.22 $\pm$ 0.08	4.63 $\pm$ 0.05	0.001
	180	5.99 $\pm$ 0.07	4.87 $\pm$ 0.06	0.001

S.E.: standard error, P: probability value

**Table 6.** A comparison between proximal and distal stump in the mean of myelin sheath thicknesses

Nerve	Days after injury	Proximal stump	Distal stump	P
		Mean( $\mu$ ) $\pm$ S.E.	Mean( $\mu$ ) $\pm$ S.E.	
Hypoglossal	30	0.80 $\pm$ 0.005	0.08 $\pm$ 0.008	0.050
	120	1.02 $\pm$ 0.008	0.93 $\pm$ 0.008	0.001
	180	1.25 $\pm$ 0.170	1.20 $\pm$ 0.016	0.050
Vagus	30	0.84 $\pm$ 0.009	0.71 $\pm$ 0.008	0.001
	120	0.87 $\pm$ 0.090	0.71 $\pm$ 0.008	0.001
	180	1.06 $\pm$ 0.019	0.79 $\pm$ 0.008	0.001
Saphenous	30	0.90 $\pm$ 0.014	0.87 $\pm$ 0.008	0.001
	120	0.93 $\pm$ 0.010	0.89 $\pm$ 0.007	0.001
	180	0.96 $\pm$ 0.009	0.94 $\pm$ 0.009	0.001

S.E.: standard error, P: probability value

**Table 7.** A comparison between hypoglossal, vagus and saphenous nerve in axonal regeneration rate of proximal stump

Days after injury	Hypoglossal		Vagus		Saphenous	
	Mean( $\mu$ ) $\pm$ S.E.	Index(%)	Mean( $\mu$ ) $\pm$ S.E.	Index(%)	Mean( $\mu$ ) $\pm$ S.E.	Index(%)
30	4.39 $\pm$ 0.04	100	3.74 $\pm$ 0.05	100	4.87 $\pm$ 0.08	100
120	5.34 $\pm$ 0.06	122	3.99 $\pm$ 0.06	107	5.22 $\pm$ 0.08	107
180	5.79 $\pm$ 0.06	132	4.77 $\pm$ 0.09	128	5.99 $\pm$ 0.09	123

S.E.: standard error

**Table 8.** A comparison between hypoglossal, vagus and saphenous nerve in myelin sheath regeneration rate of proximal stump

Days after injury	Hypoglossal		Vagus		Saphenous	
	Mean( $\mu$ ) $\pm$ S.E.	Index(%)	Mean( $\mu$ ) $\pm$ S.E.	Index(%)	Mean( $\mu$ ) $\pm$ S.E.	Index(%)
30	0.80 $\pm$ 0.005	100	0.84 $\pm$ 0.009	100	0.90 $\pm$ 0.014	100
120	1.02 $\pm$ 0.008	128	0.87 $\pm$ 0.090	104	0.93 $\pm$ 0.010	103
180	1.25 $\pm$ 0.070	156	1.06 $\pm$ 0.019	126	0.96 $\pm$ 0.009	107

S.E.: standard error

**Table 9.** A comparison between hypoglossal, vagus and saphenous nerve in axonal regeneration rate of distal stump

Days after injury	Hypoglossal		Vagus		Saphenous	
	Mean( $\mu$ ) $\pm$ S.E.	Index(%)	Mean( $\mu$ ) $\pm$ S.E.	Index(%)	Mean( $\mu$ ) $\pm$ S.E.	Index(%)
30	4.18 $\pm$ 0.05	100	3.03 $\pm$ 0.04	100	4.50 $\pm$ 0.07	100
120	5.02 $\pm$ 0.07	120	3.60 $\pm$ 0.05	119	4.63 $\pm$ 0.05	103
180	5.62 $\pm$ 0.06	134	3.60 $\pm$ 0.05	119	4.87 $\pm$ 0.06	108

S.E.: standard error

180 일에  $0.96\mu$ 으로 7%의 증가를 보였다. 즉 재생 초기인 손상후 30 일에서 손상후 180 일까지 재생된 정도는 운동신경인 설하신경이 56%, 혼합신경인 미주신경이 26%, 감각신경인 복재신경이 7%의 증가를 보였다(Table 8, Fig. 8).

#### 6. 신경손상 원위단의 축삭의 재생

설하신경의 축삭재생의 정도는 재생초기인 손상후 30 일에  $4.18\mu$ , 120 일에  $5.02\mu$ 으로 20%의 증가를 보였고, 손상후 180 일에  $5.62\mu$ 으로 34%의 증가를 보였다. 미주신경은 손상후 30 일에  $3.03\mu$ 이었고 120 일에는  $3.6\mu$ 으로 19%의 증가를 하였으며 손상후 180 일에도 같은  $3.6\mu$ 으로 19%의 증가만 보였다. 복재신경은 손상후 30 일에  $4.5\mu$ 이었고 120 일에는  $4.63\mu$ 으로 3%, 180 일에는  $4.87\mu$ 으로 8%의 증가를 보였다. 즉 재생초기인 손상후 30 일에서 손상후 180 일 사이의 축삭직경의 변

화는 운동신경인 설하신경이 34%, 혼합신경인 미주신경이 19%, 감각신경인 복재신경이 8%의 증가를 보였다(Table 9, Fig. 9).

#### 7. 신경손상 원위단의 수초의 재생

설하신경의 수초재생의 정도는 손상후 30 일에  $0.8\mu$  손상후 120 일에  $0.93\mu$ 으로 16%의 증가, 손상후 180 일에  $1.2\mu$ 으로 50%의 증가를 보였으며 혼합신경인 미주신경이 손상후 30 일에  $0.71\mu$ , 120 일에  $0.71\mu$ 으로 변화가 없었고 손상후 180 일에  $0.79\mu$ 으로 11%의 증가를 보였다. 감각신경인 복재신경이 손상후 30 일에  $0.87\mu$ , 120 일에  $0.89\mu$ 으로 2%의 증가를 보였고, 손상후 180 일에  $0.94\mu$ 으로 8%의 증가를 보였다. 즉 손상후 30 일에서 손상후 180 일까지의 수초두께의 변화는 설하신경이 50%, 미주신경이 11%, 복재신경이 8%의 증가를 보였다(Table 10, Fig. 10).

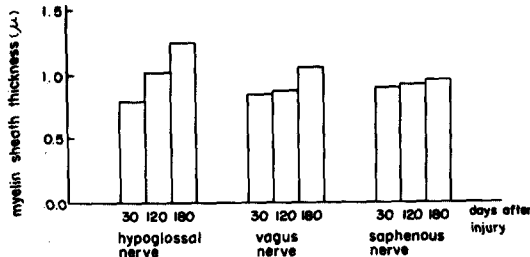


Fig. 8. Histograms of the mean of myelin sheath thickness in proximal stump.

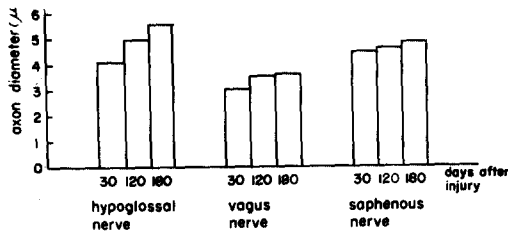


Fig. 9. Histograms of the mean of axon diameter in distal stump.

## IV. 고 찰

말초신경의 재생에 관하여는 Galen (130-200A.D.)<sup>(19)</sup>이 처음으로 신경 손상에 대한 기술을 하였으며 Zalis 등 (1972)<sup>(28)</sup>은 사람에서는 신경의 손상후 재접합하여 주면 하루에 1mm 씩 자란다고 하였다. 신경재생에 영향을 주는 요인으로는 손상정도, 재접합 방법등 여러가지가 있는데 Gutmann 과 Sanders(1943)<sup>(15)</sup>, Horch(1979)<sup>(17)</sup>등은 신

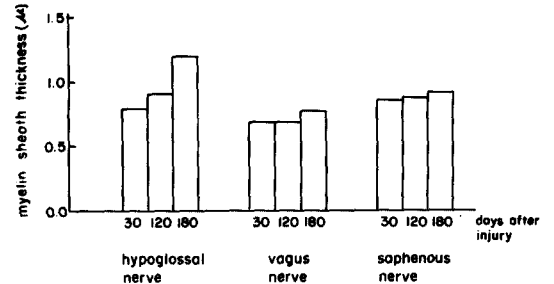


Fig. 10. Histograms of the mean of myelin sheath thickness in distal stump.

Table 10. A comparison between hypoglossal, vagus and saphenous nerve in myelin sheath regeneration rate of distal stump

Days after injury	Hypoglossal		Vagus		Saphenous	
	Mean( $\mu$ ) $\pm$ S.E.	Index(%)	Mean( $\mu$ ) $\pm$ S.E.	Index(%)	Mean( $\mu$ ) $\pm$ S.E.	Index(%)
30	$0.80 \pm 0.008$	100	$0.71 \pm 0.008$	100	$0.87 \pm 0.008$	100
120	$0.93 \pm 0.008$	116	$0.71 \pm 0.008$	100	$0.89 \pm 0.007$	102
180	$1.20 \pm 0.016$	150	$0.79 \pm 0.008$	111	$0.94 \pm 0.009$	108

S.E.: standard error



경에 충격손상을 주었을 경우가 신경을 완전히 절단후 다시 재접합하여 줄때보다 재생이 더 잘된다고 하였으며 Orgel과 Terzis(1977)<sup>23)</sup>는 epineural로 접합시키는 것보다는 perineural로 접합을 하는 것이 더 좋은 결과를 얻을수 있었다고 하였다. Ducker와 Hayes(1968)<sup>9)</sup>는 신경을 접합한 부위를 얇은 silastic 관으로 싸주는 경우 재생이 더 잘되고 유착이 안생긴다고 하였다. 이와같이 신경의 손상후 재생되는 과정은 여러 요인에 의해 영향을 받는다는 것이 증명되었으나 운동신경과 감각신경 및 혼합신경 등 기능적 성분이 다른 신경간의 재생에 어떤 차이가 있는가에 관한 연구는 많지 않으며 본 실험은 이를 규명 하는데 그 목적이 있었다.

신경은 일단 손상이 일어나면 손상원위단은 손상후 4-14일에 Wallerian 퇴행성 변화를 일으킨 후 재생을 시작한다(Erlanger와 Schoepfle, 1946; Ham과 Cormack, 1979; Omer와 Spinner, 1980)<sup>10, 16, 21)</sup>. 손상된 신경의 재생은 축삭지방과 단백질이 많이 필요하며 이들은 신경세포체에서 만들어지고 손상 원위단의 축삭으로 전달된다. 여기에는 slow axonal transport와 fast axonal transport가 있는데 이 물질들은 손상받은 부위를 지나서 손상원위단의 축삭 재생을 돕는다. 신경손상 1주일 후면 이미 손상받은 부위에서 축삭이 돌아오으며 1-3주 후면 축삭이 손상부위를 지나서 자라나간다. 그래서 이전에 신경을 재접합하여 주는 것이 좋다(Griffin 1976; O'Brien, 1978, Bisby와 Hilton, 1979)<sup>3, 14, 20)</sup>. 신경의 재생이란 축삭과 수초의 재생을 말하며 신경의 재생을 측정하는 방법으로는 형태학적 방법으로 축삭의 수를 측정 하는 방법과 축삭직경의 크기에 따른 분포를 측정하는 방법이 있고 생화학적 방법으로는 myelin의 양을 측정하여 재생정도를 측정하는 방법이 있으며<sup>12)</sup> 생리학적 측정 방법으로는 신경의 전도속도를 측정하는 방법이 있다(Jewett과 McCarroll, 1980)<sup>19)</sup>. 이 실험에서는 형태학적인 방법으로 축삭직경의 크기와 수초두께의 크기에 의하여 각 신경의 재생정도를 측정하였고, 이와 함께 축삭직경과 수초두께와의 상관관계도 관찰 하였다.

Friede와 Samorajski (1967)<sup>11)</sup>는 마우스의 정상 미주 신경과 좌골 신경에서 축삭 돌레와 충판(lamella)수와의 상관관계는 직선적인 관계가 있다고 하였고 Jacobs와 Cavanagh(1969)<sup>18)</sup>는 축삭직경과 Ranvier 결절 간격의 길이와의 사이에도 직선적인 상관관계가 있다고 하였다. Schröder(1972)<sup>27)</sup>는 정상신경의 수초 두께와 축삭직경과는 거의 직선적인 상관관계가 있으나 재생된 신경섬유에서는 다르다고 하였다. 즉 어떤 축삭에서는 직경은크지만 수초두께는 얇다고 하였다. 본 실험에서는 재생신경의 축삭의 직경과 수초두께와의 상관계수가 0.3에서 0.8사이로 일정치 않았으며 신경손상 원위단과 근위단

에 관계없이 정상신경에서 보이는 직선적인 상관관계는 아니었다. 이는 Schröder(1972)<sup>27)</sup>의 실험결과와도 일치되는 것으로 재생되는 신경에서는 축삭의 직경이 커짐에 따라서 수초의 재생도 같은 정도로 병행하여 크지는 않는 것으로 사료 된다. Cragg와 Thomas(1961)<sup>5)</sup>는 토끼의 비골 신경에 충격손상을 준 225일 후에 재생된 신경의 축삭직경이 거의 정상으로 돌아 왔다고 하였으며 Schröder(1972)<sup>27)</sup>는 쥐의 좌골 신경에 충격 손상을 준 6개월 후에 재생 신경의 축삭직경이 정상신경의 95%가 되었다고 하였다. Gutmann과 Sander(1943)<sup>15)</sup>는 토끼의 비골 신경에 충격손상을 준 후 150일에서 200일 사이에 손상 원위단의 신경섬유 수가 손상 근위단과 비슷해졌다고 하였으며 또한 손상 15mm 근위단에서도 신경섬유의 직경이 손상후 130일까지 감소를 보인후 다시 정상으로 돌아 갔다고 하였다. 이 실험에서는 손상후 30일부터 120일 사이에 축삭직경이 증가 하였으며 이러한 증가는 손상 근위단과 원위단에서 모두 볼 수 있었다. 손상 1cm 근위단에서도 축삭의 변화를 보이는 것으로 보아 이곳에도 퇴행성 변화를 한 후 재생되는 것으로 사료된다. 그러나 손상 원위단의 축삭직경은 손상 근위단의 축삭 직경보다 항상 작았다. Gutmann과 Sanders(1943)<sup>15)</sup>, Sanders와 Young(1944)<sup>25)</sup>들은 토끼의 정상비골 신경의 축삭 직경은 82.4%가 8 $\mu$ 이하에 있으며 나머지 17.6%는 8 $\mu$ 과 19.8 $\mu$  사이에 있는 bimodal한 분포를 보인다고 하였고 손상원위단의 재생된 신경섬유는 손상후 60일 까지는 축삭직경이 8 $\mu$ 이상인 신경이 없다고 250일 후에는 정상신경과 비슷한 분포를 보였다고 하였다. 그러나 이 실험에서는 재생된 신경의 축삭직경의 분포는 90% 이상이 8 $\mu$ 이하에 존재 하였으며 unimodal한 분포를 보였다.

Myelin의 형성은 인간의 태아에서는 Schwann세포가 축삭을 단순히 둘러싸고 있다가 태아가 성장함에 따라 myelin도 성장을 하며(Gamble, 1966)<sup>13)</sup>토끼나 흰쥐의 재생된 신경섬유에서도 myelin의 형성은 축삭이 커지면서 시작되고 조정되며 Schwann 세포의 증식과 위축, 세포질 및 세포소기관의 분포등에 의해 영향을 받는다. 이렇게 형성 되는 수초는 전도속도와 관계가 있는데 수초 두께가 크면 클수록 전도속도도 빠르다(Sanders와 Witteridge, 1946; Rushton, 1951; Friede와 Samorajski, 1968; Aguayo 등, 1979).<sup>1, 12, 24, 26)</sup> Schröder(1972)<sup>27)</sup>는 쥐의 좌골신경에서 재생신경의 수초의 두께가 최대한 재생이 되도 정상의 79%정도만 형성이 된다고 하였다. Erlanger와 Schoepfle(1946)<sup>10)</sup>은 충분히 재생된 신경의 전도속도를 측정하였는데 정상의 62%를 나타낸다고 하였고 Cragg와 Thomas(1964)<sup>6)</sup>는 75%를 나타낸다고 하였으며 손상근위단에서도 전도속도의 감소가

온다고 하였다. 그러나 Almquist 와 Eeg-Olofsson(1970)<sup>2)</sup>은 감각신경의 전도 속도가 반드시 임상적인 소견과 일치하지는 않는다고 하였다. 본 실험에서는 신경의 손상 후 30 일 부터 180 일 사이에 손상 근위단과 원위단에서 모두 수초 두께가 증가되었으며 손상근위단의 수초 두께가 손상원위단 보다 항상 컸다. 그러나 손상후 30 일의 설하신경에서는 차이가 없었다.

임상적으로는 운동신경과 혼합신경 및 감각신경의 재생 정도를 비교하기는 어렵다. 그러나 Donoso 등 (1979)<sup>8)</sup>은 정중신경과 척골신경의 손상후 재접합을 하여 20 개월 후에 근육수축 강도와 감각신경의 활동전위 (action potential)를 측정 비교하였는데 근육은 80% 이상이 grade 3-4 (Medical Research Council Scale)를 나타 냈고 감각신경은 활동전위를 13%만 감지 할수 있었다고 하였다. 그러나 Buchthal 과 Kühl(1979)<sup>4)</sup>은 수관절 부위에서 정중신경을 손상받은 환자가 일년 후에는 운동신경과 감각신경이 모두 60% -90% 정도 회복되었다고 하였다. 그러나 감각신경의 기능적 재생은 손상초기에 이웃하는 정상신경의 기능 분포가 증가되므로 (Devor 등, 1979)<sup>7)</sup>이를 가지고 손상신경 자체의 재생을 측정하기는 곤란하다. 그래서 본 실험에서는 각기 기능적 성분이 다른 신경의 축삭 직경과 수초 두께를 재생 초기인 손상후 30일에 측정한 후 손상 120일과 180일 후에 측정하여 각 신경의 재생속도를 비교하였는데 손상 근위단과 원위단에서 모두 운동신경인 설하신경, 혼합신경인 미주신경, 그리고 감각신경인 복재신경의 순이었으며 이는 Donoso 등 (1979)<sup>8)</sup>의 생리학적 실험과 부합되었다. 즉 운동신경이 혼합신경과 감각신경 보다 더 빨리 재생된다는 사실을 관찰하였다.

신경손상후 180일은 손상된 신경이 완전히 재생되기에는 짧은 기간이나 재생 속도를 측정하기에는 충분한 기간이었다. 더 나아가 전도속도와 재생된 신경섬유의 수, myelin의 양등을 측정하여 비교하면 신경섬유의 재생속도를 더욱 정확하게 알수 있을것 같다.

## V. 결 론

원위의 기능적 성분이 다른 신경인 설하신경 (운동신경), 미주신경 (혼합신경) 및 복재신경 (감각신경)에 충격손상을 준 후 30 일, 120 일 및 180 일에 손상 근위단과 원위단에서 축삭 직경과 수초두께를 광학현미경으로 관찰하고 계측 비교하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 재생신경의 축삭의 직경과 수초두께와의 상관계수가 0.3에서 0.8사이로 정상에서 보이는 직선적인 상관관계가 아니었다.

2. 재생신경의 축삭신경과 수초두께는 신경손상후 18

0 일 후에도 원위단의 계측치는 근위단보다 작았다.

3. 신경손상 근위단에서 손상후 30 일부터 손상후 180 일까지 축삭직경 및 수초두께의 증가정도는 운동신경인 설하신경이 빠른 속도로 증가되었으며 다음에 혼합신경인 미주신경, 감각신경인 복재신경의 순 이었다.

4. 신경손상 원위단에서 손상후 30 일부터 손상후 180 일까지 축삭직경 및 수초 두께의 증가정도는 설하신경이 가장 빠른 속도로 증가되었으며 다음이 미주신경,복재신경의 순이었다.

이상의 결과를 종합하여 볼 때 신경의 손상후 재생되는 속도는 운동신경이 가장 빠르고 다음에 혼합신경이며 감각신경이 가장 늦었고 재생된 신경의 수초두께는 축삭 직경과 비례하지 않았다.

## REFERENCES

- 1) Aguayo, A.J., Bray, G.M. and Perkins, S.C. : *Axon-Schwann cell relationships in neuropathies of mutant mice. Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 317:512-531, 1979.
- 2) Almquist, E. and Eeg-Olofsson, O. : *Sensory nerve conduction velocity and two-point discrimination in sutured nerves. J. Bone and Joint Surg.*, 52:791-796, 1970.
- 3) Bisby, M.A. and Hilton, C.E. : *Continuation of fast axonal transport in regenerating axons in vitro. Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 57:1251-1255, 1979.
- 4) Buchthal, F. and Kühl, V. : *Nerve conduction, tactile sensibility, and the electromyogram after suture or compression of peripheral nerve: A longitudinal study in man. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 42:436-451, 1979.
- 5) Cragg, B.G. and Thomas, P.K. : *Change in conduction velocity and fibre size proximal to peripheral nerve lesions. J. Physiol.*, 157:315-327, 1961.
- 6) Cragg, B.G. and Thomas, P.K. : *The conduction velocity of regenerated peripheral nerve fibres. J. Physiol.*, 171:164-175, 1964.
- 7) Devor, M., et al. : *Two modes of cutaneous reinnervation following peripheral nerve injury. J. Comp. Neurol.*, 185:211-220, 1979.
- 8) Donoso, R., Ballantyne, J.P. and Hansen, S. : *Regeneration of sutured human peripheral nerves: An electrophysiological study. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 42:97-106, 1979.
- 9) Ducker, T.B. and Hayes, G.J. : *Peripheral nerve injuries: A comparative study of the anatomical and func-*

- tional results following primary nerve repair in chimpanzees. *Milit. Med.*, 133:298-302, 1968.
- 10) Erlanger, J. and Schoepfle, G.M. : A study of nerve degeneration and regeneration. *Am. J. Physiol.*, 147:550-581, 1946.
  - 11) Friede, R.L. and Samorajski, T. : Relation between number of myelin lamellae and axon circumference in fibers of vagus and sciatic nerves of mice. *J. Comp. Neurol.*, 130:223-232, 1967.
  - 12) Friede, R.L. and Samorajski, T. : Myelin formation in the sciatic nerve of the rat. A quantitative electron-microscopic, histochemical and radioautographic study. *J. Neuropath. Exp. Neurol.*, 27:546-570, 1968.
  - 13) Gamble, H.J. : Further electron microscope studies of human foetal peripheral nerves. *J. Anat.*, 100:487-502, 1966.
  - 14) Griffin, J.W., Drachman, D.B. and Price, D.L. : Fast axonal transport in motor nerve regeneration. *J. Neurobiol.*, 7:355-370, 1976.
  - 15) Gutmann, E. and Sanders, F.K. : Recovery of fibre numbers and diameters in the regeneration of peripheral nerves. *J. Physiol(Lond)*, 101:489-518, 1943.
  - 16) Ham, A.W. and Cormack, D.H. : *Histology*. Philadelphia, J.B. Lippincott, 1979.
  - 17) Horch, K. : Guidance of regrowing sensory axons after cutaneous nerve lesions in the cat. *J. Neurophysiol.*, 42:1437-1449, 1979.
  - 18) Jacobs, J.M. and Cavanagh, J.B. : Species differences in internode formation following two types of peripheral nerve injury. *J. Anat.*, 105:295-306, 1969.
  - 19) Jewett, D.L. and McCarroll, H.R. : Nerve repair and regeneration. Its clinical and experimental basis. St. Louis, The C.V. Mosby, 1980.
  - 20) O'Brien, R.A.D. : Axonal transport of acetylcholine, choline acetyltransferase and cholinesterase in regenerating peripheral nerve. *J. Physiol.*, 282:91-103, 1978.
  - 21) Omer, G.E. and Spinner, M. : *Management of peripheral nerve problems*. Philadelphia, W.B. Saunders, 1980.
  - 22) Orgel, M.G. and Huser, J.W. : A comparison of light and scanning electron microscopy in nerve regeneration studies. *Plast. Reconstr. Surg.*, 65:628-634, 1980.
  - 23) Orgel, M.G. and terzis, J.K. : Epineural vs. perineural repair. An ultrastructural and electrophysiological study of nerve regeneration. *Plast. Reconstr. Surg.*, 60:80-91, 1977.
  - 24) Rushton, W.A.H. : A theory of the effects of fibre size in medullated nerve. *J. Physiol.*, 115:101-122, 1951.
  - 25) Sanders, F.K. and Young, J.Z. : The role of the peripheral stump in the control of fibre diameter in regenerating nerves. *J. Physiol.*, 103:119-136, 1944.
  - 26) Sanders, F.K. and Witteridge, D. : Conduction velocity and myelin thickness in regenerating nerve fibres. *J. Physiol.*, 105:152-174, 1946.
  - 27) Schröder, J.M. : altered ratio between axon diameter and myelin sheath thickness in regenerated nerve fibres. *Brain Res.*, 45:49-65, 1972.
  - 28) Zalis, A.W., et al. : Evaluation of nerve regeneration by means of nerve evoked potentials. *J. Bone and Joint Surg.*, 54:1246-1250, 1972.