

主論文の要旨

Efficacy of collagen conduit wrapping with collagen fibers on nerve regeneration in sciatic nerve injury with partial transection: An experimental study in the rat model

坐骨神経部分欠損に対するコラーゲン線維充填型コラーゲン製人工神経によるラッピングの神経回復における有用性：
ラットによる動物実験

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻
運動・形態外科学講座 手の外科学分野
(指導：山本 美知郎 教授)

田中 宏昌

【緒言】

自家神経移植片再建は、欠損を伴う末梢神経損傷に対する最も一般的な手術である。しかし、ドナーサイトの問題のため、比較的短い欠損の感覚神経の損傷に対しては吸収性素材を使用した人工神経を使用して行われることが近年良く行われている。コラーゲン導管にコラーゲン線維を充填した人工神経が開発され、良好な臨床結果が報告されている。神経損傷形態には完全切断、部分切断、圧挫、および慢性圧迫損傷があり、人工神経による架橋療法およびラッピング療法の有用性は、欠損を伴う完全離断および圧挫傷に対して証明されている。中空の人工神経は短い欠損による完全切断に使用され、損傷部を吸収性素材で包み込むことで炎症細胞の浸潤と瘢痕組織の形成を抑制することで神経の回復を促進する。神経ラッピングは、圧挫損傷および癒着形成の動物モデルで良好な結果を示し、実臨床においても再発性手根管症候群および指の神経損傷において良好な回復をみとめたという報告がある。

臨床現場において、数ミリメートルの欠損を伴う部分的な神経損傷を経験することがよくある。たとえば、注射に関連した医原性神経損傷では、欠損のある部分的な神経損傷が報告されている。損傷部位を含む神経全体を包み込むことは、自家神経移植よりも技術的に簡便で、切断された神経束で架橋することができる。ラッピング療法では、他の手術に比べて健康な神経束の神経周膜の剥離を最小限に抑えることができ、損傷されていない神経束への悪影響を軽減することができると考えられる。

したがって、本研究は、部分神経欠損に対する人工神経ラッピングと小径人工神経による神経欠損部の架橋の有効性を検証する事である。またラッピング療法において、神経欠損部位に足場としてコラーゲン線維を留置することが神経の回復に寄与するかどうか検討することを目的とした。

【方法】

ラットの坐骨部分神経欠損モデルは5mmの部分的な神経欠損を大腿部の中央レベルの坐骨神経に作成した。54匹のSprague Dawleyラット(150~250g)を3群(各n=9)に分けた。group1: コラーゲン線維を神経欠損に留置し、部分欠損させた坐骨神経全体をコラーゲン導管でラッピングした群、group2: コラーゲン線維を留置せず部分欠損させた坐骨神経全体をコラーゲン導管でラッピングした群、group3: 部分神経欠損部をコラーゲン充填型人工神経で架橋した群(Figure 1,2)。神経再生は、術後12週目と24週目に歩行時足関節背屈角度、電気生理学、湿筋重量、および免疫組織染色による軸索数の分析によって評価した。

【結果】

すべての群の足関節背屈角度は術後12週と24週時点では有意に改善されたが、各群間の有意差は認めなかった(Figure 3)。術後24週時、前脛骨筋CMAPはgroup1,2,3がそれぞれ 5.26 ± 4.64 , 1.31 ± 1.17 , 0.14 ± 0.24 mVで、group1はgroup2,3よりも有意に高かった($p<0.05$)。腓腹筋CMAPは12週時点では有意差はなかったが術後24週時の腓腹筋CMAP

はgroup1,2,3がそれぞれ $21.3\pm 5.98, 15.4\pm 5.46, 13.11\pm 3.91$ mVであり、group1はgroup2よりも有意に高かった ($p<0.05$) (Figure 4)。術後12週、24週時ともに腓腹筋筋湿重量は各群間に有意差を認めなかった。group1,2では前脛骨筋筋湿重量は術後12週から24週で改善を示したが、各群間での有意差を認めなかった (Figure 5)。術後24週時軸索数は $2,194\pm 629, 1,106\pm 645, 805\pm 907$ であり有意にgroup1で高かった ($p<0.05$) (Figure 6)。

【考察】

本研究ではラット坐骨神経部分欠損モデルにおいて5mmの欠損に対してコラーゲン製導管でラッピングを行う事で、神経回復することが示され、さらに欠損部にコラーゲン線維を留置することで神経回復が促進されることが証明された。完全な神経損傷における神経欠損に対して中空の導管の中に足場であるコラーゲン線維を充填することにより、神経回復が促進されるのは以前より証明されており、部分欠損モデルに対しても同様に足場を提供することにより神経回復が促進されることが今回証明された。今回小径人工神経における再建において神経回復が不良であったのは、部分神経欠損部の細い神経に対してコラーゲン人工神経の壁の厚みや重量の影響で機械的ストレスが架橋部位にかかったためと考えられた。また同様な理由で、24週時点で脛骨神経のCMAPがgroup3で有意に低下したと考えられた。Limitationとしては完全な未治療の群である欠損モデルが無いことである。コントロールとしなかった理由は欠損させたままであるとラットの動きなどで断端が安定した位置に定めることができず、欠損長が一定にならないと考えたためである。また実臨床において神経欠損をそのまま放置するという事は考えられない為に対照群として不適切と考えた。またgroup3の人工神経は1.0mmの径を用いたが、ラットの人工神経に対して1.0mmは大きすぎた可能性がある。これについては市販されている径の最小のサイズの人工神経であり、臨床に即した使用と考えた。

【結語】

部分神経欠損に対する再建では、人工神経ラッピングによる再建が小径人工神経による再建よりも優れていた。神経欠損部位にコラーゲン足場を留置することにより人工神経ラッピングにおける神経の回復が促進された。