

主論文の要旨

**Novel Anti-Adhesive CMC-PE Hydrogel Significantly
Enhanced Morphological and Physiological Recovery
after Surgical Decompression in an Animal Model of
Entrapment Neuropathy**

〔癒着防止剤 CMC-PE ゲルは絞扼性神経障害動物モデルにおける
除圧術後の生理学的、組織学的修復を有意に高める〕

名古屋大学大学院医学系研究科 機能構築医学専攻
運動・形態外科学講座 手の外科学分野

(指導：平田 仁 教授)

浦野 秀樹

【緒言】

術後の癒着瘢痕は末梢神経障害手術後における主な経過不良の原因となる。慢性絞扼性神経障害である手根管症候群の術後においても周囲組織との癒着が再発の原因となりその再発率は高く、術後患者の1~25%と報告されている。このため神経周囲の癒着防止のため静脈ラッピング、筋皮弁、遊離脂肪織移植などを含む様々な方法が報告されているが、今のところ広く一般化された方法は無い。我々は以前、急性神経損傷の動物モデルを用いてCMC-PEゲルの良好な癒着防止効果を確認した。今回は慢性絞扼性神経障害モデルにおいて、癒着防止効果のみならず神経の生理学的、組織学的回復を早めているかを確認した。

【対象及び方法】

名古屋大学の動物実験委員会の承認(Permit No: 25154)を得ておこなった。

6週齢の雄性リスラット63匹をCMC-PE群、Control群、Sham群の3群へ分けた。CMC-PE群、Control群は初回手術時に右坐骨神経を大腿中央部で露出させ、神経に内径1.3mm、長さ10mmのチューブを巻き付けた。3ヶ月後に2回目の手術を施行しCMC-PE群はチューブ抜去後にCMC-PEゲルを0.5ml神経周囲に散布しControl群はチューブ抜去のみをおこなった。Sham群は2回の手術共に皮膚切開のみをおこなった。全ての群で2回目手術時に運動神経伝導速度(MCV)測定をおこない2回目手術の1, 2, 3ヶ月後にそれぞれの群から7匹を抽出し6匹にMCVの測定後に引き抜き試験を施行した後、筋湿重量を測定した。残りの一匹は周囲の筋ごと坐骨神経を採取し、組織学的検討をおこなった(Fig 1)。

CMC-PEゲルは多糖類カルボキシメチルセルロース(CMC)とリン脂質ホスファチジルエタノールアミン(PE)を以前の我々の報告と同様に共有結合させ作成し、今回は高粘度(粘度306P, 1.0 wt.%)のものを使用した。

電気生理学的検査

麻酔薬の腹腔投与下でチューブ抜去による除圧術直後及び除圧後1, 2, 3ヶ月後にCMC-PE群、Control群、Sham群それぞれ6神経、計54神経に室温(24℃)下で坐骨神経のチューブ圧迫部の近位から頻度1Hz、持続100msの電気刺激を与え、前脛骨筋の複合筋活動電位を確認しMCVを測定した。

引き抜き試験

試験はMCV確認後に施行した。坐骨神経を除圧部の5mm近位で横切開し、ナイロン糸で断端を縫合しデジタルゲージにとりつけ2cm/分で神経を牽引し神経床から完全に逸脱するまでの最強強度(N)を測定した。

筋湿重量

ラットを安楽死させた後、前脛骨筋を付着部から切離しすぐに重量を計測し、過去の文献と同様に全体重における割合(%)を算出した。

組織学的検討

厚さ $0.25\ \mu\text{m}$ の切片を作成しトルイジンブルーで染色した。絞扼性神経障害における軸索の狭小化や脱髄は神経束の外側より発生しやすいとの過去の報告を参考に perineurium 直下の直径 $100\ \mu\text{m}$ の円内に含まれる軸索の面積を Photoshop、Image J を用いて測定した (Fig 2)。

統計

統計解析は SPSS ソフトウェアを用いた。3 群間の分散分析を One way ANOVA で行い有意差の認められたものに Tukey 検定をおこなった。

【結果】

電気生理学的検査

チューブ抜去直後の MCV において Control 群、CMC-PE 群には有意差を認めなかったが、抜去後 1 ヶ月から CMC-PE 群は Control 群と比較し有意な改善を示し、この傾向は 3 ヶ月時点まで維持された。またチューブ抜去 2 ヶ月から CMC-PE 群は Sham 群と比較し有意差を認めなくなっていた (Fig 3)。

引き抜き試験

チューブ抜去後 1, 2, 3 ヶ月の CMC-PE 群の破断強度は 0.79 ± 0.38 , 1.56 ± 0.47 , 1.44 ± 0.12 (N) であり Control 群の 1.67 ± 0.39 , 2.75 ± 0.63 , 2.36 ± 0.35 (N) と比較して 3 ヶ月とも有意に低値であり、また、1 ヶ月時では Sham 群と有意差を認めない状態であり、強力で持続的な癒着防止効果を示していた (Fig 4)。

筋湿重量

全ての期間で CMC-PE 群の筋湿重量は Control 群よりも常に重く 3 ヶ月時には CMC-PE 群は Sham 群と有意差を認めなかった (Fig 5)。これらの結果は筋の機能回復が対照群よりも有意に早いことを示している。

組織学的検討

Fig 6. に代表的な軸索の形態を示す。Control 群の 1 ヶ月時の所見では軸索が 3 ヶ月の絞扼で著しく狭小化したが生きており、その 2 ヶ月後には軸索の肥大を認めた。今回の慢性絞扼性神経障害動物モデルは単純除圧術後でも 3 ヶ月程度で回復傾向を起す事が示唆された。一方 CMC-PE 群では 1 ヶ月時にも太い軸索を多数認めており軸索面積の比較においても経過中全ての期間で Control 群よりも速いペースで改善を認めた (Fig 7)。

【考察】

近年、術後の癒着を予防するため様々な癒着防止剤が用いられ術後の神経繊維化を予防することが報告されているがこれらの実験の動物モデルは全て急性神経障害モデルであり、慢性絞扼性神経障害モデルにおける治療効果は報告されていない。

慢性絞扼性神経障害は末梢神経障害における最も一般的な神経障害であり、それは通常周囲組織で神経が捕捉されることで起こる。圧迫は原因の一部ではあるが慢性神

経障害の病態生理は急性神経障害と比較し複雑である。Millesiは手指伸展位で手関節を背屈させると正中神経が9.6mm手根管内に引き込まれると報告している。神経が圧迫された場合この神経滑走が阻害され神経の伸展ストレスを引き起こす。渡邊らは繰り返される神経の小さな伸展ストレスが持続する神経の伸展ストレスよりも組織学的、電気生理学的機能異常をもたらすと報告している。繰り返しの圧迫及び神経の緊張が神経への血流を妨げその結果一時的な伝導ブロックを引き起こされ、程度が重篤になるにつれて神経周囲及び神経幹内の瘢痕形成、軸索の狭小化及び脱髄などの構造的変化がおこる。

今回は癒着防止剤CMC-PEゲルが慢性絞扼性神経障害モデルにおいて有用であるかを確認した。引き抜き試験では術後に強力な癒着防止効果が認められた。このためCMC-PE群は対照群よりも滑走障害による伸展ストレスを回避出来ていた可能性がある。その結果、軸索狭小化や脱髄からの早期修復を認めた。有髄神経の刺激伝導速度を反映するMCVもこれを裏付けるように早期回復傾向を示した。また筋湿重量においても同様の結果であった。

これらの結果は癒着防止ゲルが絞扼性神経障害の除圧術後において有用な治療オプションであることを示した。以前の報告と併せると神経除圧術後、神経剥離術後のどちらにおいてもCMC-PEゲルは機械的ストレスを予防しその結果として神経の有髄線維の早期再生を起し、電気生理学的改善も早めたことが確認された。

【結語】

癒着防止剤 CMC-PE ゲルは慢性絞扼性神経障害モデルにおいて除圧術後の繊維化を予防する事により、機械的伸展ストレスを軽減し組織学的、電気生理学的修復を早める。