

主論文の要旨

**Efficacy and safety of novel collagen conduits filled
with collagen filaments to treat patients with
peripheral nerve injury: A multicenter, controlled,
open-label clinical trial**

〔末梢神経損傷の治療におけるコラーゲンのみを材料とした新しい
人工神経の有効性と安全性：多施設共同2群比較オープン試験〕

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：平田 仁 教授)

佐伯 将臣

【緒言】

外傷や腫瘍切除術といった手術により末梢神経が損傷されることがある。

外科的治療としては、端々縫合もしくは欠損が大きい場合には自家神経移植術が選択される。

自家神経移植術は、欠損を伴う末梢神経損傷に対する一般的な治療法であるが、ドナーとして健常な神経を犠牲にする必要がある。

そのような健常な神経の犠牲を避けるため、新たな治療法として人工神経の開発が進められてきた。

当初、人工神経は非生体分解性のシリコンを材料として研究されていたが、絞扼性神経障害のリスクがあり、ポリグリコール酸、ポリ乳酸やコラーゲンなどの生体分解性の材料を用いた開発が進められてきた。また、管腔構造よりは管状体の内腔に神経再生の足場となる素材を有する構造の方が神経の再生は促進するとされている。

国内ではポリグリコール酸とコラーゲンから成る管状体にコラーゲンスポンジを充填した人工神経が開発され、臨床で使用されている。

コラーゲンは合成ポリマーより高い生体適合性と細胞親和性を有していることから、合成ポリマーを用いることなくコラーゲンのみを材料とした人工神経がニプロ株式会社により開発された。(Fig. 1) 本人工神経は、既にビーグル犬の総腓骨神経損傷モデルにおいて、その有効性と安全性が確認されている。しかしながら、ヒトにおける有効成分と安全生は確認されていない。

本治験は、コラーゲンのみを材料とした人工神経の有効性と安全生を調査するために、手関節以遠の感覚神経損傷例において、自家神経移植を対照とした、多施設共同2群比較オープン試験を行ったので、その結果を報告する。

【対象及び方法】

本人工神経は、typeIとIIIコラーゲンを混合したコラーゲンの管状体にコラーゲン繊維を挿入したものである。

対象は、開放性もしくは閉鎖性の外傷により手関節以遠の感覚神経を損傷した症例とした。年齢は20歳以上65歳未満とし、損傷の程度はSeddon分類でNuerotmesisに分類される、電気生理学的に回復の兆しが乏しい、もしくは異常知覚を認めるものとした。

神経欠損長は2mm以上30mm以下もしくは8-0縫合糸による縫合で緊張のかかる欠損で30mm以下、神経の太さは3.7mm以下とした。

除外基準は、健側の静的2点識別法(s2PD)のスコアがS0である症例、受傷後12ヶ月以上の陳旧例、末梢神経治療の評価に支障を来すほどの中枢神経障害を有する症例、再建が困難な挫滅創もしくは高度汚染創を有する症例、糖尿病性もしくはその他の末梢神経障害により治療を受けている症例、免疫抑制剤や抗がん剤などの特定の医薬品を使用中の症例、妊娠または授乳中の症例、他の治験に参加している症例、その他治験責任医師または治験分担医師が不相当と判断した症例とした。

術者は、10年以上の手外科およびマイクロサージャリーの経験のある医師とした。s2PDとSemmes-Weinstein testは、術前と術後3, 6, 9, 12か月で調査した。

知覚機能スコアは日本手外科学会の基準を用いた。(Table 1)

知覚機能の回復は、s2PDに基づく知覚機能回復判定基準で判定した。(Table 2)

手術は、神経損傷部もしくは傷害部を露出し、必要に応じて神経断端を新鮮化する。神経に適合する直径の人工神経を選択し、生理食塩水に3分以上浸し、神経欠損長に挿入長を加えた長さに切断する。縫合糸を人工神経の外筒と神経上膜にかけて神経の中核側断端を人工神経に引き込むように縫合する。末梢側断端も中核側と同様に縫合する。目視で、人工神経が神経と接続されたこと、神経に過剰な張力がかかっていないことを確認する。(Fig. 2)

主要評価項目は術後12か月の知覚機能回復率とした。知覚機能回復はs2PDに基づく知覚機能回復判定基準でExcellentもしくはGoodと判定されたものと定義した。副次評価項目は、知覚機能回復までの期間、有害事象および不具合とした。

対照は自家神経移植術とした。

【結果】

本治験実施期間で人工神経移植術群49例と自家神経移植術群7例が登録された。

自家神経移植術群は、治験実施計画書に従い、ヒストリカルデータによる補填が行われ、31例を加えた38例とした。

人工神経移植術群49例と自家神経移植術群38例でそれぞれ、平均年齢は42歳と36歳、平均神経欠損長は12.6mmと18.7mmであった。(Table 3)

受傷から手術までの平均期間は人工神経移植術群で85日、ヒストリカルデータを除く自家神経移植術群7例で39日、ヒストリカルデータの19例で4.4ヶ月であった。ヒストリカルデータの残り12例は受傷後6から12か月で手術が行なわれた。

人工神経移植術群のs2PDの評価は創部感染により人工神経を除去した1例を除く48例で施行され、術後12か月の知覚機能回復率は人工神経移植術群36例(75%)で、自家神経移植術群28例(74%)に対し非劣性が示された。(Table 4)

術後3か月で人工神経移植術群21例(44%)、自家神経移植術群4例(57%)に知覚機能の回復を認め、有意差は認めなかった。(Table 5)

人工神経と因果関係のある深刻な有害事象および不具合は認めなかった。

【考察】

本研究により30mm以下の知覚神経欠損において、コラーゲンのみを材料とした人工神経の移植術による知覚機能回復の自家神経移植術に対する非劣性が示された。また、人工神経と関連した深刻な有害事象および不具合は認めなかった

本研究では、人工神経移植群の平均年齢は、自家神経移植群に比べ、有意に高かった。末梢神経損傷後の障害が高齢と関連している考慮すると、人工神経移植群の平均年齢が有意に高いことは人工神経移植群の知覚機能回復の非劣性を覆すものではない

と考えられる。

人工神経移植群の平均神経欠損長は、自家神経移植群に比べ、有意に短かった。これは、人工神経移植群の自家神経移植群に対する知覚機能回復率の非劣性に影響を与える可能性が考ある。

本研究のリミテーションとしては、自家神経移植群の 31 例がヒストリカルデータとして加えられたことである。被験者に対する倫理的な観点から、無作為割付は行わず、原則として被験者が希望した方法のより手術を行うこととした。ヒストリカルデータの症例は s2PD の測定が術後 12 か月でなく、術後 7 か月から 38 か月の間であり、測定時期の違いが s2PD のスコアに影響を与える可能性が考えられる。

【結語】

本研究によりコラーゲンのみを材料とした人工神経の有効性と安全性が示された。今後、感覚神経再建における本人工神経の自家神経に代わる適応が期待される。