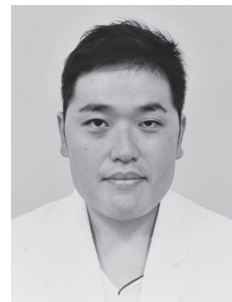


## 1. 海外における人工神経の歴史と現状 2) 神経保護剤 (wrap 剤) の歴史と現況, 課題, 最新の研究内容

星ヶ丘医療センター整形外科

佐柳 潤一

Junichi SAYANAGI



### 1. はじめに

末梢神経障害に対する手術では、二次性神経障害による症状の再燃が問題となる。術後の炎症に伴い神経と周囲組織の間に高度な癒着・癒着が形成されると、神経の圧迫や牽引、それに伴う虚血が引き起こされる。結果として脱髄・軸索変性を来し、しびれ・疼痛などの再燃へと至る。神経除圧術を受けた手根管症候群の約1~31%、肘部管症候群の約25%に症状の再燃を認めたと報告されており、その主な原因は癒着・癒着形成である<sup>1)</sup>。癒着・癒着による二次性末梢神経障害に対しては一般的に神経剥離術が行われるが、再々発および更なる神経障害を引き起こす可能性もあり、その予防としていかに神経と周囲組織との間の癒着・癒着形成を抑制するかが重要な課題となっている<sup>2)</sup>。

従来から癒着・癒着予防として自家静脈片などで神経を被覆する手法が用いられてきた<sup>3)</sup>。しかし採取部の犠牲という大きなデメリットを伴うため、近年では代替法として吸収性材料などから成る wrap 剤が神経保護剤として開発、臨床応用され、さらなる発展を遂げつつある。本稿では神経保護剤の歴史と現況, 課題, 最新の研究内容について概説する。

### 2. 神経保護剤の歴史

神経保護剤に求められる特性は、神経と周囲組織の間の癒着形成と癒着を抑制し、生理的な神経滑走を保持することである。従来から再発手根管症候群などに対する神経保護を目的として、自家静脈片で神経を被覆する autologous

vein wrapping 法や、筋弁・脂肪弁などで神経を被覆する手法があり、良好な臨床成績を示している<sup>4)</sup>。しかし、これらの手法は手技の煩雑さ・採取量の制限・採取部の犠牲や合併症・手術時間の延長といった問題を伴うことから、臨床での使用は限られてきた<sup>5)</sup>。そこで、これらの問題を解決する手段として、近年様々な材料を用いた神経保護剤の研究・開発が行われてきた。

シリコンなどの非吸収性材料から成る wrap 剤が研究の初期には用いられ、神経を被覆することで癒着・癒着形成の抑制を認めた。しかし、生体内に遺残することから異物反応が長期におよび感染のリスクとなること、wrap 剤自体が神経圧迫の原因となり得るなどの問題を伴うため<sup>6)</sup>、より高い生体親和性と生体吸収性を有するコラーゲンなどから成る wrap 剤の開発が主流となり、現在でもその傾向は続いている。神経保護剤としての wrap 剤は、神経を被覆することで物理的なバリアとして神経と周囲組織との間の癒着・癒着形成を抑制するだけでなく、神経損傷部の axonal escape を防ぎ neuroma 形成を抑制するとともに、perineurium 様の組織にリモデリングされることで神経内部環境の維持に貢献するとも報告されている<sup>7),8)</sup>。

### 3. 海外にて臨床使用されている神経保護剤

現在、FDA (Food and Drug Administration) に認可されている主な神経 wrap 剤の一覧を表1に示す。

AxoGuard® Nerve Protector (Axogen Corporation, Alachua) は2003年にFDAに認可された神経保護剤で、多層性の porcine submucosa extracellular matrix (PECM) から成る wrap 剤であり、細胞外マトリックスの3D構造を残しつつ脱細胞化されているため免疫抑制剤を必要としない<sup>2)</sup>。神経周囲で速やかにリモデリングされ、Mesoneurium 様の組織となり、神経と周囲組織の間のバリアとして癒着・癒着

#### ■ 著者連絡先

星ヶ丘医療センター整形外科  
(〒573-8511 大阪府枚方市星丘4-8-1)  
E-mail. junby1023@gmail.com

表1 FDAに認可されている主なwrap剤

	AxoGuard®	NeuraWrap™	NeuroMend™
材料	PECM	Type 1 collagen	Type 1 collagen
分解速度	3か月	36～48か月	3～6か月
直径	2～10 mm	3～10 mm	4～12 mm
長さ	20～40 mm	20～40 mm	25～50 mm

PECM, porcine submucosa extracellular matrix.

形成を抑制し良好な神経滑走を実現するとともに、生体親和性が高く血管増生を妨げない<sup>2)</sup>。ウサギを用いた報告では坐骨神経を剥離後にPECM製のwrap剤で被覆した群と剥離のみを行った群(各群n=18)を比較したところ、PECM製のwrap剤で被覆した群では1・2・6か月後の有髄神経密度・血管増生で有意な改善を認め<sup>9)</sup>。臨床例においては、12例の再発肘部管症候群に対して神経剥離術と同時にAxoGuard®にて神経を被覆した報告では、疼痛・グリップ力・ピンチ力の有意な改善を認めると同時に、明らかな有害事象は認めなかった(平均観察期間41か月)<sup>2)</sup>。

NeuraWrap™ Nerve Protector (Integra LifeSciences Corporation, Plainsboro)は2004年にFDAに認可された神経保護剤で、bovine deep flexor tendon由来のtype 1 collagenから成るwrap剤である。そのポーラス構造は68 kDaまでの物質は通すとされ、癒痕形成に関わるfibroblastの侵入は抑制しつつ神経栄養因子の透過が可能である<sup>10)</sup>。ラットを用いた報告では坐骨神経切断再縫合後にbovine-derived type 1 Collagenから成るwrap剤で被覆した群と被覆しない群(各群n=20)を比較したところ、12週の時点でwrap剤で被覆した群で有意に神経周囲の癒痕の減少を認め<sup>7)</sup>。しかし、有髄軸索数や運動機能に関して両群で有意差を認めなかった<sup>7)</sup>。臨床例においては、癒痕による手根管症候群の2症例に対して神経剥離術と同時にNeuraWrap™を用いた報告では、約19か月の観察期間において運動・感覚機能の改善を認めると同時に、明らかな有害事象を認めなかった<sup>11)</sup>。また、NeuraWrap™を用いて治療を行った9例の再発手根管症候群と6例の再発肘部管症候群の報告では、8例の再発手根管症候群と5例の再発肘部管症候群で疼痛を含む神経症状の改善を認めると同時に、全例で有害事象を認めなかった(平均観察期間13.7か月)<sup>12)</sup>。

NeuroMend™ Collagen Wrap Conduits (Stryker, Kalamazoo)は2006年にFDAに認可された神経保護剤で、NeuraWrap™と同様にbovine-derived type 1 Collagenから成るwrap剤である。NeuraWrap™と同様にポーラス構造であり、癒痕形成に関わるfibroblastの侵入は抑制しつつ

神経栄養因子の透過が可能である<sup>10)</sup>。NeuraWrap™との違いとして、NeuroMend™はself-curlingであり神経被覆の手技がより簡便となっている。現時点で同製剤の有用性に関する臨床研究は渉猟しえなかった。

#### 4. 神経保護剤の課題

神経保護剤がFDAの認可を受けてから10年以上の期間が経過しているが、いまだその有用性に関する臨床データは限られている。過去のcase seriesの最大は15例と少数であり、control群との直接比較を行った報告はない。Zengらの報告では再発手根管症候群に対する治療でAxoGuard®を用いた1例とNeuraWrap™を用いた2例で、術後2か月～9年の間に創部の腫脹に伴う正中神経周囲の癒痕・癒着・圧迫から最終的にwrap剤の除去に至っており、routineとしてのwrap剤の使用に警鐘を鳴らしている<sup>13)</sup>。神経保護剤のさらなる市場拡大には、大規模ランダム化比較試験などによる有害事象を含めたより詳細な解析が必要であろう。

#### 5. 神経保護剤の最新の研究について

これまで神経保護剤として様々な素材・3次元構造を持つwrap剤が開発されてきたが、神経損傷部をwrap剤で被覆するだけでは神経と周囲組織との癒痕・癒着形成は抑制できても、損傷軸索の再生促進や機能改善には繋がらなかったとの報告がある<sup>14)</sup>。そこで、神経保護剤の最新の研究として、wrap剤に何らかの薬剤を付加して改良を目指す研究が試みられている。Mukaiらはラット坐骨神経慢性絞扼による疼痛モデルに対し、抗炎症効果を持つvein-derived basic fibroblast growth factor (bFGF)を配合したコラーゲンシートで坐骨神経を被覆したところ、phosphate-buffered salineのみを配合したコラーゲンシートを被覆した群と比較して、疼痛の有意な改善を認めたと報告している<sup>15)</sup>。また、Davisらは神経再生促進作用を持つFK506を徐放するpoly (lactic-co-glycolic acid)から成るフィルムを作製し、徐放されたFK506が後根神経節ニューロンの軸索伸展を促進することを報告しており、損傷神経に被覆することで、神経再生促進と癒痕・癒着形成抑制を同時に達成することができるデバイスとして臨床応用を目指している<sup>16)</sup>。我々も以前より、神経再生促進作用を持つメチルコバラミンを徐放するナノファイバーシートによる末梢神経再生促進作用について報告しており、今後は神経再生促進作用を持つ神経保護剤としての臨床応用へ向けた研究を予定している<sup>17)</sup>。

## 6. おわりに

米国では、神経保護剤としてのwrap剤は末梢神経手術で使えるオプションの1つとして重要な役割を担うようになってきた。しかし、いまだ臨床データが十分に示されていないとはいえ、大規模臨床研究による解析が待たれる。

一方、我が国では現時点で臨床使用可能な神経保護剤は存在せず、米国に大きく遅れを取っている。近い将来、我が国から薬剤付加による応用を加えたwrap剤など既存のwrap剤を凌ぐ製品が開発され、末梢神経障害の画期的治療法となり、世界の市場で活躍することを期待したい。

本稿の著者には規定されたCOIはない。

## 文 献

- 1) Thakker A, Sharma SC, Hussain NM, et al: Nerve wrapping for recurrent compression neuropathy: A systematic review. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* **74**: 549-59, 2020
- 2) Papatheodorou LK, Williams BG, Sotereanos DG: Preliminary results of recurrent cubital tunnel syndrome treated with neurolysis and porcine extracellular matrix nerve wrap. *J Hand Surg Am* **40**: 987-92, 2015
- 3) Kokkalis ZT, Jain S, Sotereanos DG: Vein wrapping at cubital tunnel for ulnar nerve problems. *J Shoulder Elbow Surg* **19** (2 Suppl) : 91-7, 2010
- 4) Soltani AM, Allan BJ, Best MJ, et al: A systematic review of the literature on the outcomes of treatment for recurrent and persistent carpal tunnel syndrome. *Plast Reconstr Surg* **132**: 114-21, 2013
- 5) Dy CJ, Aunins B, Brogan DM: Barriers to Epineural Scarring: Role in Treatment of Traumatic Nerve Injury and Chronic Compressive Neuropathy. *J Hand Surg Am* **43**: 360-7, 2018
- 6) Dam-Hieu P, Lacroix C, Said G, et al: Reduction of postoperative perineural adhesions by Hyalogluid gel: an experimental study in the rat sciatic nerve. *Neurosurgery* **56** (2 Suppl) : 425-33, 2005
- 7) Lee JY, Parisi TJ, Friedrich PF, et al: Does the addition of a nerve wrap to a motor nerve repair affect motor outcomes?. *Microsurgery* **34**: 562-7, 2014
- 8) Okui N, Yamamoto M, Fukuhira Y, et al: Artificial perineurium to enhance nerve recovery from damage after neurolysis. *Muscle Nerve* **42**: 570-5, 2010
- 9) Kokkalis ZT, Pu C, Small GA, et al: Assessment of processed porcine extracellular matrix as a protective barrier in a rabbit nerve wrap model. *J Reconstr Microsurg* **27**: 19-28, 2011
- 10) Kehoe S, Zhang XF, Boyd D: FDA approved guidance conduits and wraps for peripheral nerve injury: a review of materials and efficacy. *Injury* **43**: 553-72, 2012
- 11) Kokkalis ZT, Mavrogenis AF, Ballas EG, et al: Collagen nerve wrap for median nerve scarring. *Orthopedics* **38**: 117-21, 2015
- 12) Soltani AM, Allan BJ, Best MJ, et al: Revision decompression and collagen nerve wrap for recurrent and persistent compression neuropathies of the upper extremity. *Ann Plast Surg* **72**: 572-8, 2014
- 13) Zeng W, Osterman M, Stern PJ: Inflammatory Reactions to Xenogenic Nerve Wraps: A Report of Three Cases. *JBJS Case Connect* **9**: e0302, 2019
- 14) Hanwright PJ, Rath JB, von Guionneau N, et al: The Effects of a Porcine Extracellular Matrix Nerve Wrap as an Adjunct to Primary Epineurial Repair. *J Hand Surg Am* S0363-5023: 30741-3, 2021
- 15) Mukai M, Uchida K, Hirosawa N, et al: Wrapping With Basic Fibroblast Growth Factor-Impregnated Collagen Sheet Reduces Rat Sciatic Nerve Allodynia. *J Orthop Res* **37**: 2258-63, 2019
- 16) Davis B, Wojtalewicz S, Labroo P, et al: Controlled release of FK506 from micropatterned PLGA films: potential for application in peripheral nerve repair. *Neural Regen Res* **13**: 1247-52, 2018
- 17) Sayanagi J, Tanaka H, Ebara M, et al: Combination of Electrospun Nanofiber Sheet Incorporating Methylcobalamin and PGA-Collagen Tube for Treatment of a Sciatic Nerve Defect in a Rat Model. *J Bone Joint Surg* **102**: 245-53, 2020