

2. 本邦における人工神経開発の歴史と本邦で使用可能な人工神経

名古屋市立大学大学院医学研究科整形外科

岡本 秀貴, 川口 洋平, 上用 祐士, 村上 英樹

Hideki OKAMOTO, Yohei KAWAGUCHI, Yuji JOYO, Hideki MURAKAMI



1. はじめに

交通事故や労災事故による挫滅損傷や悪性腫瘍広範切除には、骨軟部組織欠損を生じることがある。骨や皮膚は他の部位から自家組織を移植することもあるが、すでに人工骨や人工真皮が商品化されて世界中で使用されている。末梢神経欠損に対しては、一般的には顕微鏡下に自家神経移植が行われてきた。しかし、ドナーとして神経を採取された部位の手術痕や支配領域に知覚障害を生じることと、ドナーの供給量に限界があることが主な欠点として問題となっていた。このため、1890年代から動脈や静脈、筋肉、シリコン、その他の素材を用いた管腔構造体による末梢神経再建の研究が盛んになされるようになった¹⁾。

欧米では、1982年にはLundborgらがシリコンチューブを用いた末梢神経再生を報告し²⁾、その後もシリコンチューブ内に種々のフィラメントを挿入した人工神経研究を進展させてきた。1991年にArchibaldらはサルの中神経4 mm欠損をコラーゲンチューブで再建して自家神経と同等の成績を報告した³⁾。Mackinnonらはヒトの指神経欠損(0.5~3 cm)にpolyglycolic acid (PGA) チューブを用いて再建して良好な成績を報告した⁴⁾。

2. 本邦における人工神経開発の歴史

さて、本邦では1980年代中頃から、静脈を用いたラット坐骨神経10 mm欠損の再生⁵⁾やコラーゲンチューブを用いたtubulizationの報告⁶⁾がされ始めた。同じころ同種神経移植に関する研究も盛んになされた^{7)~9)}。また、池田

らは、培養シュワン細胞含有ゲルを充填したシリコンチューブを用いてラット坐骨神経の8 mm欠損を再生させ、培養シュワン細胞に誘導されて再生軸索が伸長するという画期的な報告をした¹⁰⁾。一方、伊藤らは最適な人工神経の素材を模索して、Gore-Texチューブ¹¹⁾、コラーゲンファイバー挿入アテロコラーゲンチューブ¹²⁾やキトサンによるラット末梢神経再生報告を行った。人工神経先駆者の一人であるLundborgらの研究は寺田らによって追視発展された。寺田らはシリコンチューブ内に様々な吸収性フィラメントを挿入した人工神経を、ラット大腿部坐骨神経の10 mm欠損に移植して4週後に髄鞘および軸索の再生を認め、この人工神経の将来性を示唆した¹³⁾。この他にも本邦諸家によって多くの末梢神経再生研究がなされたが、ラットへの移植実験がほとんどであり中型動物への移植は皆無であった。

そんな中でMatsumotoらは、ラミニンでコートされたコラーゲンファイバーを挿入したPGA-コラーゲンチューブを用いてイヌ坐骨神経の80 mm欠損を再生させるという驚異的な報告をした¹⁴⁾。さらに同じ研究チームのTobaは、PGA-コラーゲンチューブにコラーゲンファイバーを挿入したものとコラーゲンスポンジを充填したものでイヌ坐骨神経の80 mm欠損の再生効果は同じであったと報告した¹⁵⁾。このMatsumoto, Tobaらの研究で用いたものがナーブリッジ®(東洋紡株式会社)の原型である。時を同じくして、畠らは日本製の人工神経を商品化すべく、素材全てがコラーゲンの人工神経の開発に着手した。コラーゲンは生体親和性に優れ、細胞増殖作用や組織治癒促進作用があるといわれている。コラーゲンのみで作製された人工神経ができれば、異物反応による瘢痕や人工神経による神経絞扼の心配が少ないのではないかと考えて、開発が進められた。再生医療の観点からは足場材料、細胞、成長因子などが必要で

■ 著者連絡先

名古屋市立大学大学院医学研究科整形外科

(〒467-8601 愛知県名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄1)

E-mail. yands53okamoto@yahoo.co.jp

表1 SW法による感覚機能の評価

	優	良	不良
ナーブリッジ群	22例	26例	10例
自家神経移植群	2例	2例	2例

あるが、細胞や成長因子を付加した場合には商品化に長期間を要することから、足場材料としての商品化を目指した。我々はイヌ大腿部腓骨神経の30 mm欠損をコラーゲン製人工神経や自家神経を用いて再建して、どちらも優れた末梢神経再生と運動機能回復が得られたことを報告した¹⁶⁾。この畠らの研究で用いたものがリナーブ®(ニプロ株式会社)の原型である。

その後も本邦で優れた末梢神経再生研究が報告されてきた。Uemura, Takamatsuらは、外層はpoly-L-lactideのメッシュで内層は50% poly-L-lactideと50% poly caprolactoneの多孔質スポンジで構成された人工神経にiPS細胞(induced pluripotent stem cell)由来のneurosphereを播種させた人工神経の作製を報告して、末梢神経欠損治療の新たな可能性を開いた¹⁷⁾。

Yurie, Ikeguchiらは、ヒト線維芽細胞のみで作製された導管をラット坐骨神経の5 mm欠損に移植して良好な再生を報告し¹⁸⁾、その後も細胞の種類を変えた導管を作製したり、再建する欠損長を長くした研究を続けている。

3. ナーブリッジの特徴

ナーブリッジは、2013年7月に発売されたPGAチューブとコラーゲンスポンジからなる日本製人工神経である。

ナーブリッジの特徴は、①PGA製のチューブで強度が高い。②PGAチューブの外面にコラーゲンが塗布、内部にはコラーゲンスポンジが充填してあり生体親和性がよい。③PGAチューブの長さを自由に調節できる。④自家神経と比較して縫合時に取り扱いやすい、などがあげられる。

4. ナーブリッジの臨床試験(添付文書¹⁹⁾より)

- ①臨床試験の実施国：日本国
- ②試験デザイン：多施設共同非無作為割付評価者盲検化比較試験
- ③実施期間：2007年12月～2011年3月
- ④対象患者：手関節遠位に末梢神経切断を有する症例
- ⑤主な選択基準：年齢は15歳以上、65歳未満。欠損部神経長は2 mm以上、40 mm以下。神経部位の太さは4 mm以下。急性・陳旧性の別は問わない。
- ⑥有効性の主要評価項目：Semmes-Weinstein (SW) 法に

表2 2PD法による感覚機能の評価

	優	良	不良
リナーブ群	19例	17例	11例
自家神経移植群	1例	4例	2例

による感覚機能の回復を主要評価項目とし、自家神経移植との比較評価を行った。結果は表1に示す。

5. リナーブの特徴

リナーブは2017年7月に発売されたオールコラーゲンの日本製人工神経である。

リナーブの特徴は、①すべてがコラーゲンで生体親和性に優れている。②自重でたわんだり、折れ曲がりにくいといったしなやかさがある。③半透明で引き込んだ神経が透けて見える。④コラーゲンチューブとファイバーの長さが自由に調整できる。⑤自家神経と比較して縫合時に取り扱いやすい、などがあげられる。

6. リナーブの臨床試験(添付文書²⁰⁾より)

- ①臨床試験の実施国：日本国
- ②試験デザイン：多施設共同2群比較オープン試験
- ③実施期間：2010年4月～2014年10月
- ④対象患者：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
- ⑤主な選択基準：年齢は20歳以上、65歳未満。欠損部神経長は2 mm以上、30 mm以下。神経部位の太さは3.7 mm以下。神経の連続性が完全に途絶している(Neurotomesis)と考えられる症例。または、有連続性神経損傷であって、臨床のおよび電気生理学的に回復の兆しがない症例。あるいは、異常知覚を認めている症例。
- ⑥有効性の主要評価項目：神経再建術後12か月時点における感覚機能の回復を静的二点識別覚(two point discrimination, 2PD)テストにより評価し、自家神経移植との比較評価を行った。結果は表2に示す。

7. 症例提示

1) 症例1：45歳女性、左示指橈側指神経損傷

シンクから果物ナイフを出そうとして、誤って左示指に落として受傷した(図1a)。近医で創を縫合したが、知覚鈍麻が残存するため、受傷後5週で当科紹介となった。受傷後7週で手術を行った。左示指橈側指神経はDIP(distal interphalangeal)関節レベルで断裂して瘢痕に埋もれてい

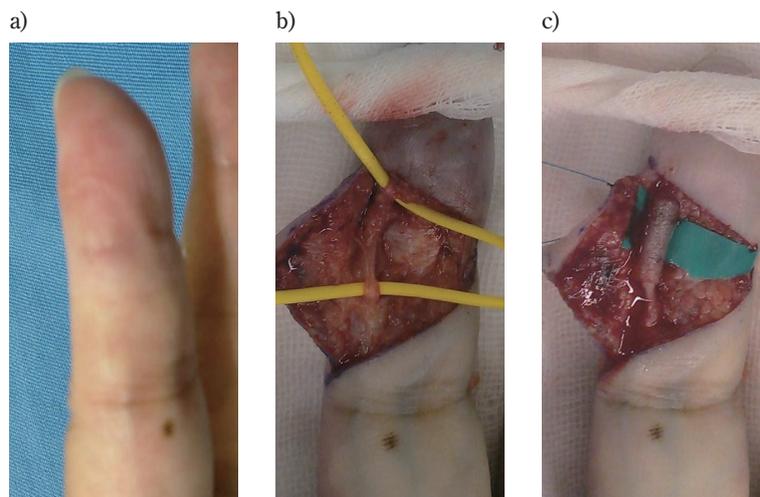


図1 症例1

a) 初診時外観. b) 指神経の近位部と遠位部にテープがかけてある, c) リナーブ移植後

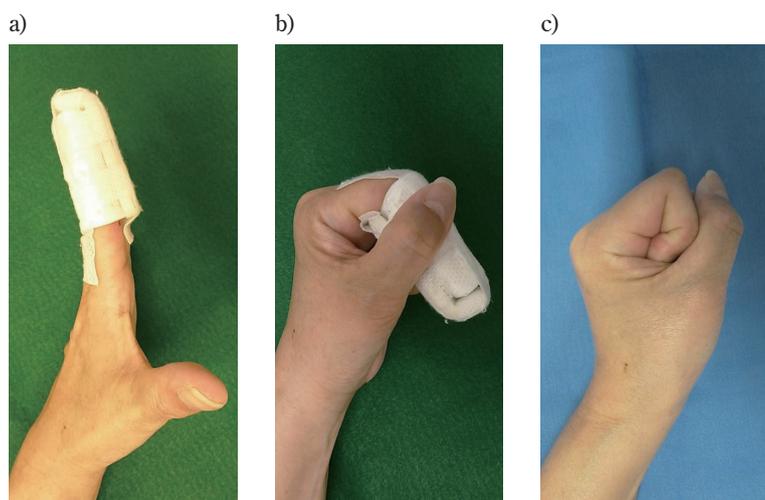


図2 症例1

a) DIP関節をシーネ固定して手指伸展したところ, b) DIP関節をシーネ固定して手指屈曲したところ, MP関節とPIP関節はしっかり屈曲できる, c) 術後1年

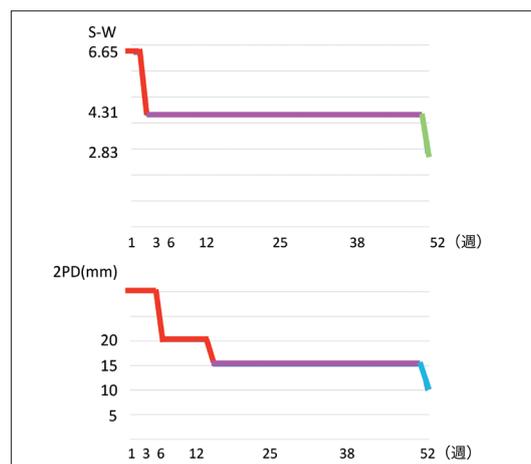


図3 症例1の知覚回復

た(図1b)。指神経を新鮮化したのちに内径2 mm, 長さ9 mm (コラーゲンファイバー長: 神経欠損長5 mm) のリナーブを移植した(図1c)。術中にDIP関節を動かして, 屈曲45°までは移植神経に折れ曲がりなどの負荷はかからないことを確認した。術後12日間はDIP関節を伸展位でシーネ固定して, PIP (proximal interphalangeal) 関節およびMP (metacarpophalangeal) 関節の自動運動を行った(図2ab)。術後3か月で関節可動域は正常となった。SW法および2PD法の経過を図3に示す。術後1年のSW法は2.83グリーン, 2PD法は10 mmと良好な回復であった。

2) 症例2: 20歳男性, 左母指尺側指神経損傷

歯学部実習中にメスで左母指を切って受傷した(図4a)。総合病院救急外来で創縫合を行ったが, 知覚鈍麻が残存す

るため, 受傷後12週で当科へ紹介となった。患者の希望で実習期間が終了した後(受傷後5か月)に手術を行った。左母指尺側指神経はIP (interphalangeal) 関節レベルで断裂して癒痕に埋もれており, 近位断端は神経腫となっていた(図4b)。指神経を新鮮化した後で内径2.5 mm, 長さ12 mm (神経欠損長8 mm) のナーブリッジを移植した(図4c)。術中にIP関節を屈曲させると, 屈曲30°でナーブリッジに押されて指神経の遠位部分が折れ曲がったため, 母指IP関節屈曲5°で鋼線固定した。母指MP関節およびCM (carpo metacarpal) 関節の自動運動は, 翌日から開始した。術後4週でIP関節仮固定用の鋼線を抜去して, 可動域改善訓練を開始した。術後6週で左母指MP関節伸展0°, 屈曲70°, IP関節伸展+30°, 屈曲80°と改善した。術後の知覚回

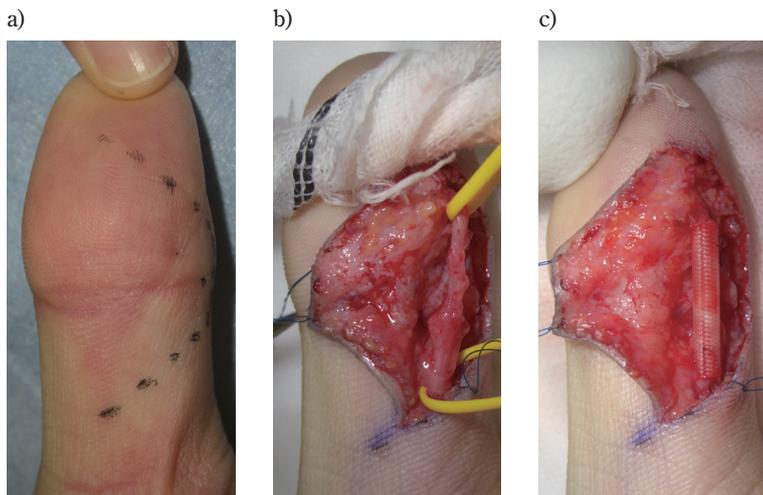


図4 症例2

a) 手術時外観, b) 指神経の近位部と遠位部にテープがかけられている, c) ナーブブリッジ移植後

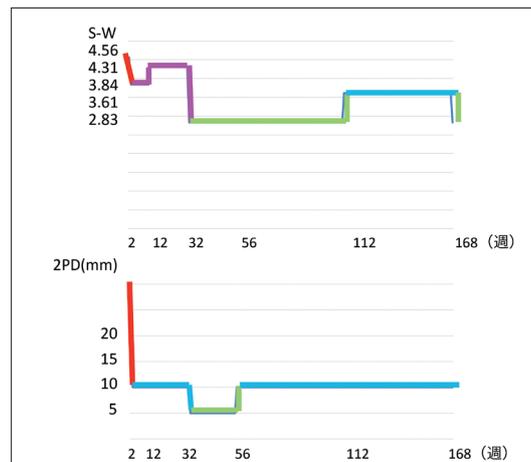


図5 症例2の知覚回復

復の経過を図5に示す。術後1年1か月のSW法は2.83グリーン, 2PD法は10 mmと良好な回復であり, 術後3年3か月の時点でも同様であった。

8. ナーブブリッジとリナーブの臨床成績

知覚神経損傷に対する日本製人工神経であるナーブリッジやリナーブの報告は散見され, どれも良好な成績と報告されている^{21)~24)}。

稲田らは末梢神経再生には周辺血行が良好なことは最低限必要な条件であり, 周辺血行が不良な症例では末梢神経再建に先立って遊離皮弁移植などで血流のよい軟部組織再建を行っておくべきと述べている。また, 鼓索神経から坐骨神経に至る130例247神経にナーブリッジを移植したと報告した²¹⁾。このうち, 神経原性疼痛患者55例(うち33例がCRPS type2)に対してナーブリッジを移植して, 92%に良好な回復が認められ, 神経陰性疼痛に対する有効な治療手段になりうるとしている。

また, Saekiらは手関節以遠の感覚神経損傷に対してリナーブ移植または自家神経移植で治療した患者の術後1年の治療成績を比較した。リナーブ群48例, 自家神経群38例で平均神経欠損長はリナーブ群12.6 mm (4.0~30.0 mm), 自家神経群18.7 mm (5.0~30.0 mm)であった。リナーブ群36例(75.0%)に, 自家神経群28例(73.7%)に良好な知覚回復が得られ, リナーブ移植は自家神経移植と比較して非劣性であったと報告している²²⁾。

勝村らはナーブリッジを用いた片側固有指神経の再建では良好な知覚回復が得られたが, 両側固有指神経損傷や隣り合う複数本の総指神経損傷のように, 罹患指全体の知覚

が消失した症例での知覚回復は不十分と報告した²³⁾。このように, 両側固有指神経損傷を人工神経で再建するには人工神経に何らかの成長因子や細胞を播種して移植する必要がある, さらなる進歩を期待したい。

松末らは指引き抜き切断における指神経引き抜き断裂に対して, 顕微鏡下に正常に近い太さまでデブリードマンしてナーブリッジを移植した群(ナーブリッジ群)と, 端端で神経縫合が可能な範囲の新鮮化にとどめて神経縫合した群(可及的端端縫合群)との長期成績について報告した²⁴⁾。DIP関節より近位での引き抜き切断では両群に有意差は認めず, 末節骨レベルでの切断では有意差は認めないものの, 可及的端端縫合群の方がよい傾向を示したとしている。またナーブリッジの使用長(10~30 mm)とSW法の結果に相関はなく, ナーブブリッジの長さによる知覚成績に対する影響は3 cm程度であれば臨床的に無視できる程度であると述べている。

人工神経の使い分けに関して, 藤原は関節部に移植する場合には柔軟性のあるリナーブを, 2 cm以上の欠損の場合には強度が強くて吸収がコラーゲンよりも遅いナーブリッジを使用するとしている²⁵⁾。我々の症例でも, リナーブ移植症例では比較的早期から関節可動域改善訓練を開始できたが, ナーブブリッジ移植症例では4週間の関節固定を要した。

本邦で商品化されたナーブリッジとリナーブはどちらも優れた人工神経であり, 術者の使いやすさ, 移植する部位や欠損の大きさなどを考慮して使い分ければよい。今後は実際の医療現場で日本製人工神経に様々なアイデアを付加して, 末梢神経損傷の治療がさらに発展することを願って

いる。

謝 辞

本特集を執筆させていただくにあたって、1989年～2009年の本邦における末梢神経障害に関する文献を掲載した、素晴らしい文献集である『末梢神経障害文献集—長野 昭教授退官記念—』を参考にさせていただきました。この場をお借りして御礼申し上げます。

本稿のすべての著者には規定されたCOIはない。

文 献

- 1) Doolabh VB, Hertl MC, Mackinnon SE: The role of conduits in nerve repair: a review. *Rev Neurosci* **7**: 47-84, 1996
- 2) Lundborg G, Dahlin LB, Danielsen N, et al: Nerve regeneration in silicone chambers: influence of gap length and distal stump components. *Exp Neurol* **76**: 361-75, 1982
- 3) Archibald SJ, Krarup C, Shefner J, et al: A collagen-based nerve guide conduit for peripheral nerve repair: an electrophysiological study of nerve regeneration in rodents and nonhuman primates. *J Comp Neurol* **306**: 685-96, 1991
- 4) Mackinnon SE, Dellon AL: Clinical nerve reconstruction with a bioabsorbable polyglycolic acid tube. *Plast Reconstr Surg* **85**: 419-24, 1990
- 5) 末松典明, 平山隆三, 熱田裕司, 他: 末梢神経欠損部への静脈移植法の実験的研究. *日手会誌* **3**: 98-101, 1986
- 6) 日下 治: Collagen tubeを用いた神経縫合の実験的研究—Tubulizationとしての利用. *日手会誌* **4**: 69-73, 1987
- 7) 石田 治, 越智光夫, 大作浩一, 他: 末梢神経同種移植に関する実験的研究—新鮮同種移植に行ける免疫応答について—. *日手会誌* **4**: 51-4, 1987
- 8) 伊藤聰一郎, 武田修一, 石突正文, 他: Epi-perineurial tubeによる凍結乾燥同種神経移植実験. *日手会誌* **6**: 21-5, 1989
- 9) 田島克己, 阿部正隆, 井出千束, 他: 同種移植による末梢神経再生の実験的研究. *日手会誌* **6**: 26-9, 1989
- 10) 池田和夫, 富田勝郎, 野村 進, 他: シュワン細胞の神経再生に及ぼす影響—培養シュワン細胞を用いた神経移植の基礎的実験—. *日手会誌* **5**: 46-52, 1988
- 11) 伊藤聰一郎, 石突正文, 古屋光太郎, 他: ラット坐骨神経の再生能力と組織学的評価について—光顕・電顕写真による計測—. *日手会誌* **8**: 70-3, 1991
- 12) 伊藤聰一郎, 高久田和夫, 若林良明, 他: 生体吸収材料を素材とした神経架橋用 scaffold の開発. *日手会誌* **17**: 371-5, 2000
- 13) 寺田信樹, 浦部忠久, 市川 亨, 他: 吸収糸を Guide にした人工神経の試み. *日手会誌* **14**: 743-5, 1997
- 14) Matsumoto K, Ohnishi K, Kiyotani T, et al: Peripheral nerve regeneration across an 80-mm gap bridged by a polyglycolic acid (PGA)-collagen tube filled with laminin-coated collagen fibers: a histological and electrophysiological evaluation of regenerated nerves. *Brain Res* **868**: 315-28, 2000
- 15) Toba T, Nakamura T, Shimuzu Y, et al: Regeneration of canine peroneal nerve with the use of a polyglycolic acid-collagen tube filled with laminin-soaked collagen sponge: a comparative study of collagen sponge and collagen fibers as filling materials for nerve conduits. *J Biomed Mater Res* **58**: 622-30, 2001
- 16) Okamoto H, Hata K, Kagami H, et al: Recovery process of sciatic nerve defect with novel bioabsorbable collagen tubes packed with collagen filaments in dogs. *J Biomed Mater Res A* **92**: 859-68, 2010
- 17) Uemura T, Takamatsu K, Ikeda M, et al: A tissue-engineered bioabsorbable nerve conduit created by three-dimensional culture of induced pluripotent stem cell-derived neurospheres. *Biomed Mater Eng* **21**: 333-9, 2011
- 18) Yurie H, Ikeguchi R, Aoama T, et al: The efficacy of a scaffold-free Bio 3D conduit developed from human fibroblasts on peripheral nerve regeneration in a rat sciatic nerve model. *PLoS One* **12**: e0171448, 2017
- 19) 東洋紡株式会社: 神経再生誘導チューブ ナーブブリッジ® 添付文書
- 20) ニプロ株式会社: リナーブ 添付文書
- 21) 稲田有史, 中村達雄, 森本 茂, 他: 末梢神経損傷に対する polyglycolic acid(PGA)-collagen tube を用いた生体内再生治療. *整・災外* **47**: 1579-84, 2004
- 22) Saeki M, Tanaka K, Imatani J, et al: 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. *Injury* **49**: 766-74, 2018
- 23) 勝村 哲, 坂野裕昭, 岡崎 敦, 他: 手指神経損傷に対して神経再生誘導チューブ(ナーブブリッジ)を使用した治療成績. *日手会誌* **33**: 750-4, 2017
- 24) 松末武雄, 関 謙太郎, 高見昌司: 指引き抜き切断再接着における神経再生誘導チューブ(ナーブブリッジ®)の長期成績. *日手会誌* **35**: 6-10, 2018
- 25) 藤原浩芳: 末梢神経損傷に対する人工神経を用いた再建術. *OS Nexus* **17**: 28-33, 2020