

欠損を伴う末梢神経損傷の神経延長による修復法

新潟大学医学部整形外科学教室（主任：高橋栄明教授）

松 崎 浩 徳

Nerve Repair by Elongation of the Proximal or
Distal Segment Using a Tissue Expander

Hironori MATSUZAKI

*Department of Orthopedic Surgery,
Niigata University School of Medicine
(Director: Prof. Hideaki E TAKAHASHI)*

Abstract

Nerve defects, after severe injuries or resection of malignant tumors, pose difficult problems. Autologous nerve grafting has been the treatment of choice for the nerve defect; however, donor site morbidity is unavoidable and the regenerating nerve must heal through two coaptation sites. If a nerve could be elongated safely, it may be repaired with a single coaptation site and donor site morbidity may be avoided. This study, investigating the feasibility of such a procedure, consists of two parts. In part I, we elongated the nerve proximal to the defect using a tissue expander, and converted that injury to the injury without a gap. In part II, the nerve defect was repaired by elongation of the distal nerve segment. We compared these results with those of conventional nerve grafting.

Part I (proximal nerve elongation)

Bilateral median nerves of twenty Japanese White rabbits were used. Median nerve defects were treated by elongation of proximal nerve segment on the right and by grafting on the left. The length of elongation on the right and grafting on the left was identical in each animal, and the animals were divided into 4 groups according to the length of nerve elongation or graft (group A-E: 10 mm elongation, group A-G: 10

Reprint requests to: Hironori MATSUZAKI
Department of Orthopedic Surgery
Niigata University School of Medicine
Niigata City, 951-8510, Japan

別刷請求先： 〒951-8510 新潟市旭町通1番町
新潟大学医学部整形外科 松崎浩徳

mm graft, group B-E: 15 mm elongation, group B-G: 15 mm graft). After healing, those nerves treated by elongation were compared functionally and histologically to those treated by grafting. There was no significant difference in each evaluation between group A-E and group A-G. However, the group B-E was significantly inferior to group B-G. Similar results were obtained with nerve repair by proximal nerve elongation using a tissue expander for nerve injury with a smaller defect of less than 10 mm (18.2%), but, if the defect is larger than that, nerve grafting may provide better results.

Part II (distal nerve elongation)

The bilateral upper forelimbs of 27 Japanese White rabbits weighing 3.5–4.5 Kg were used. Median nerve defects were treated by elongation of distal nerve segment on the right and by grafting on the left. The length of elongation and grafting was identical in each animal, and the animals were divided into 6 groups according to the length of the defect to be repaired (group E10: 10 mm elongation, group G10: 10 mm graft, group E15: 15 mm elongation, group G15: 15 mm graft, group E20: 20 mm elongation, group G20: 20mm graft). The results were evaluated functionally and histologically. The electrophysiological examination included nerve conduction velocity and flexor digitorum muscle contraction force measurement. Histologic evaluation included axon count and fiber analysis. Similar results were obtained, and there were no significant differences between the elongated and grafted groups in 10, 15, and 20 mm groups. The results of this study suggest that distal nerve elongation could be an alternative procedure for repair of nerve injury with a large nerve defect, avoiding the potential donor site morbidity from autogenous nerve.

Key words: nerve injury, defect, tissue expansion, autograft,
神経損傷, 欠損, tissue expansion, 自家移植

はじめに

高度の外傷や悪性腫瘍切除後などの神経欠損に対する治療は現在でも再建手術において最も難しい問題の一つである。このような欠損に対して、これまでは自家神経移植が一般的に行われてきた^{1) 2)}。しかしドナーの採取によって採取神経支配領域における異常知覚の出現と神経断端の疼痛性神経腫形成が問題となる。また縫合部が2か所になることから再生線維に対する障壁が増え、縫合部からの再生線維の逸脱や通過障害の機会も増大すると考えられる。神経欠損の修復に際し末梢神経を安全に延長することができれば、損傷部を単純な神経損傷のように1か所の縫合部で修復できると同時にドナーの問題も解決できる。

神経欠損を末梢神経延長によって修復する可能性を検討するため、家兎正中神経を用いて神経欠損を作り、その近位部または遠位部で tissue expander を用いて末梢神経を延長するモデルを作成し、神経移植による修復とその成績を比較検討した。実験は二つのパートからなり実験1では近位部での神経延長を、実験2では遠位部での神経延長を検討した。

実験1 (近位部延長)

対象と方法

体重 3.5 ~ 4.0 kg の日本白色家兎20羽の両側上腕部正中神経を用い、神経欠損を右側は tissue expander による損傷部近位での神経延長によって、左側は一側脛

骨神経を用いた自家神経移植によって修復するモデルとした。各個体において右側の神経延長量と左側の移植神経の長さは等長とし、修復する神経欠損の長さにより 4 群を作成した (A-E 群: 10mm 延長, A-G 群: 10 mm 移植, B-E 群: 15mm 延長, B-G 群: 15mm 移植)。

一次手術 (tissue expander 埋め込みと神経移植)

まず右上腕部, 肘上 4 mm のレベルで 4-0 nylon を用いて正中神経を結紮し深部筋膜に縫着固定した。ここから近位に向かい 45mm の長さにわたって正中神経を上腕動脈とともに剥離挙上し, その直下に 15ml 量の tissue expander を挿入した。expander の基部は筋膜上に, 神経は滑脱防止用のフリンジを皮下組織に縫着することにより expander 上に固定した (図 1)。injection port は皮下トンネルを通して上腕背部皮下に埋め込み, 一次手術の翌日より連日注水して 1 日 1 mm ずつ延長し, 合計 10mm (A-E 群) または 15mm (B-E 群) 延長した。左前肢では肘上 3 mm のレベルから近位方向に 10mm (A-G 群) または 15mm (B-G 群) の長さで正中神経を切除し, これと同じ長さの一侧脛骨神経を採取して手術用顕微鏡下に 9-0 nylon で外膜縫合を行い移植した (図 1)。手術後は shoulder spica cast を装着し二週間固定した。

二次手術

延長終了の 3 日後に延長した正中神経を結紮固定部で切離して延長量を測定した後, 各断端を数 mm デブリー

ドマンし, 顕微鏡下に 9-0 nylon を用いて外膜縫合を行った (図 2)。

評 価

各群とも初回手術の 4 か月後に以下の評価を行った。

I 機能評価

1. 電気生理学的検査: 双極性電極を用い正中神経を肘上 3 cm レベルで刺激し, 手関節近位 1 cm レベルで神経活動電位 (NAP) を記録した。記録電極の二極間をマイクロ持針器で挫滅し単相性の活動電位曲線を記録した (図 3)。刺激持続時間は 0.2 msec, 刺激強度は 120 % の最大上刺激に設定した。神経伝導速度 (NCV), 神経活動電位振幅 (NAP 振幅) および神経活動電位曲線下面積 (NAP 面積) を両側で計測した。

2. 浅指屈筋等尺性収縮力

家兔前肢を直径 1.5 mm の K-wire で固定台に接続し肘関節を固定した。浅指屈筋腱を手関節レベルで切離し, 筋膜を切開して血管神経を損傷しないようにして近位方向に 2 cm 周囲組織より剥離した。切離した腱の近位断端にストレンゲージ (日本光電 FD pick-up, T R-68300) を接続し, 肘上 3 cm に設置した刺激電極よりまず刺激間隔 0.2 msec の 1.2 倍最大上刺激を与えて単縮を記録し, 次に刺激頻度 100 Hz の 2 倍最大上刺激での強縮を記録した (図 3)。

3. 浅指屈筋乾湿重量

上記の評価終了後に浅指屈筋を一塊としてとりだし湿

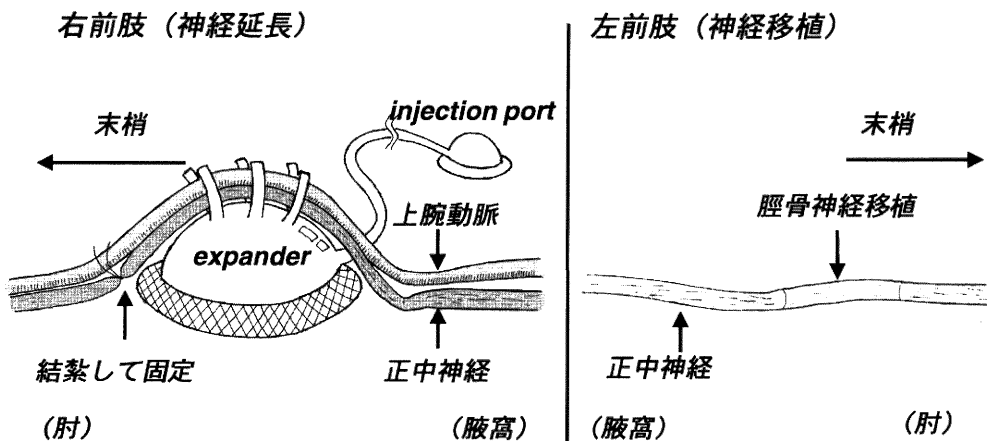


図 1 実験 1, 一次手術

右上腕部には tissue expander の埋め込みを行い, 左上腕部には脛骨神経を移植した。

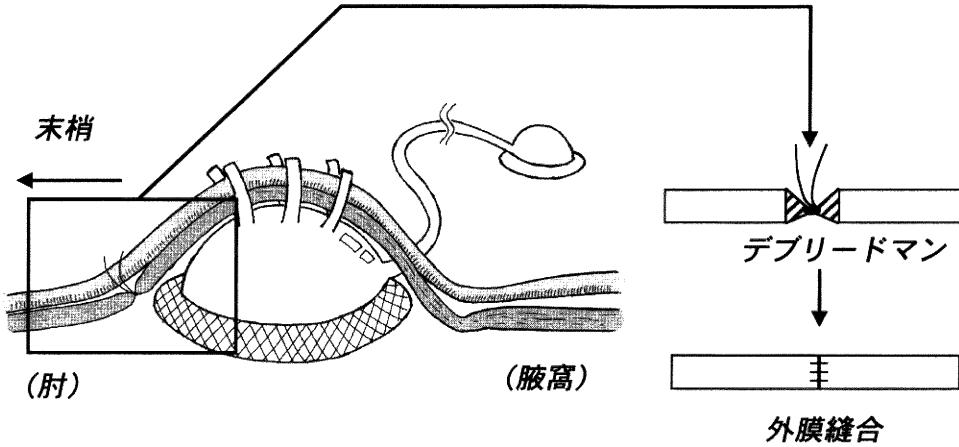


図2 実験1, 二次手術

正中神経を結紮固定部に切離して延長量を測定し、断端を数 mm デブリードマンし、顕微鏡下に外膜縫合を行った。

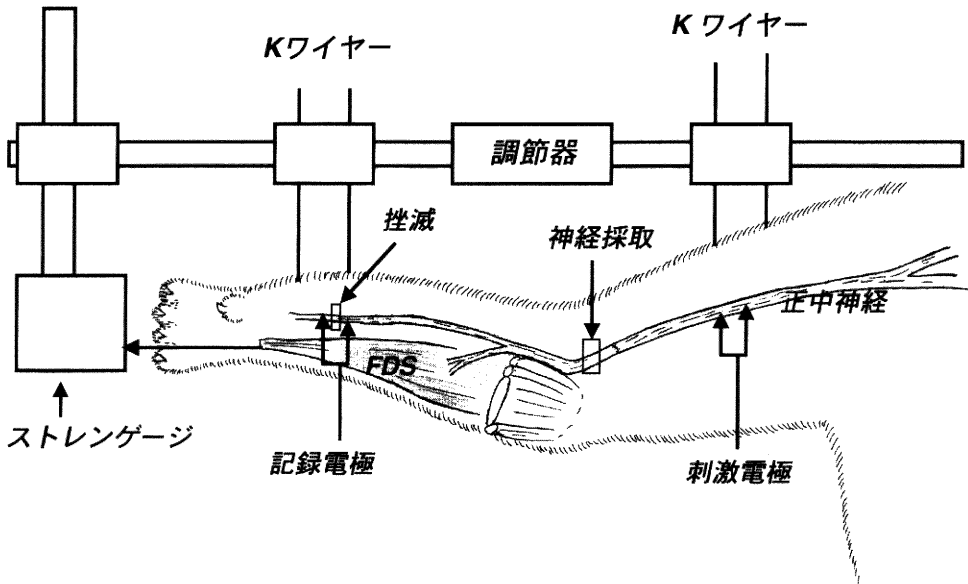


図3 電気生理学的評価のセッティング

重量と乾重量を測定した。乾重量は筋採取後、60℃で一週間乾燥してから測定した。

II. 組織学的評価

有髄神経軸索数測定：両側正中神経の肘上2mmのレベルで遠位方向に3mmの神経片を採取し組織学的評価に用いた(図3)。2.5%グルタルアルデヒド固定

後1%オスミウム酸で後固定しアルコール脱水後エポン包埋し、1μmの準超薄切片を作成し有髄線維数を測定した。

統計学的評価

延長群と移植群との結果は対応のないt検定を用いて比較検討した。

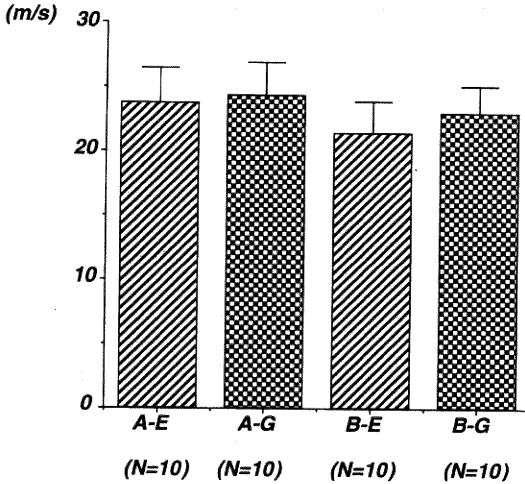


図 4 神経伝導速度 (NCV)

A-E 群と A-G 群および B-E 群と B-G 群との間で有意差を認めなかった。

結 果

神経延長量：A-E 群 (10mm 延長群) の平均は 10.9 ± 0.52 mm で、B-E 群 (15mm 延長群) の平均は 15.5 ± 0.62 mm であった。両断端に肉眼的に良好な神経束の断面を見いだすまでデブリードマンした後での延長された神経の長さ、すなわち有効延長量は A 群 9.8 ± 0.35 mm, B 群 14.2 ± 0.85 mm でほぼ目的の延長量が得られた。

I. 機能評価

1. 電気生理学検査

a. 神経伝導速度 (NCV)

A-E 群の平均は 23.7 ± 2.7 m/sec, A-G 群の平均は 24.3 ± 2.1 m/sec, B-E 群の平均は 21.4 ± 2.5 m/sec, B-G 群の平均は 22.9 ± 2.1 m/sec でいずれの群も延長側と移植側の間の有意差はなかった (図 4)。

b. 神経活動電位振幅および神経活動電位曲線下面積 (NAP 面積)

活動電位振幅は A-E 群平均 3.5 ± 1.3 mV, A-G 群平均 3.7 ± 1.1 mV で有意差はなかった。B-E 群平均は 1.4 ± 0.4 mV, B-G 群平均は 3.0 ± 0.8 mV で有意差を認めた ($P < 0.01$) (図 5)。NAP 面積は A-E 群で平均 5.1 ± 1.5 mV \times msec, A-G 群で平均 4.7 ± 1.4 mV \times msec と有意差はなかった。B-E 群平均 2.2 ± 0.6 mV \times msec, B-G 群平均 4.2 ± 0.5 mV \times msec で有意差を認めた ($p < 0.01$) (図 6)。

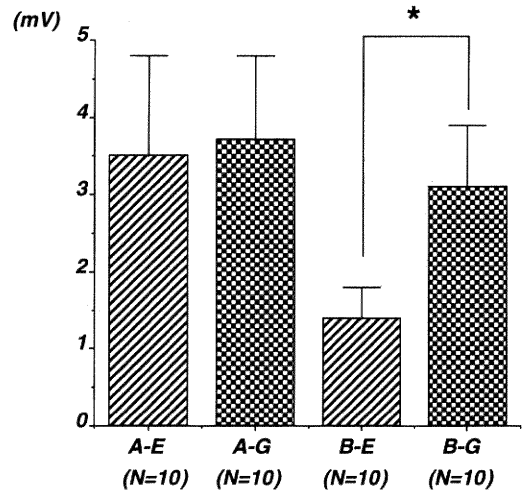


図 5 神経活動電位 (NAP) 振幅

A-E 群と A-G 群とは有意差を認めなかったが、B-E 群と B-G 群との間では有意差を認めた。* $p < 0.01$

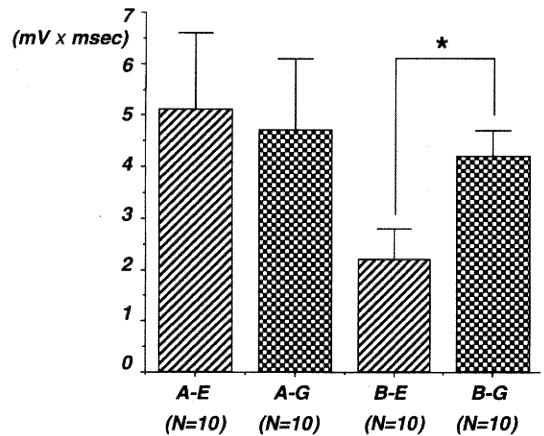


図 6 NAP 曲線下面積

A-E 群と A-G 群とは有意差を認めなかったが、B-E 群と B-G 群との間では有意差を認めた。* $p < 0.01$

2. 浅指屈筋等尺性収縮力

A-E 群平均 410.5 ± 53.0 g, A-G 群の平均は 429 ± 50.2 g で有意差はなかった。B-E 群平均 280 ± 81.8 g, B-G 群平均 421 ± 55.0 g で移植側の方が有意に大きかった ($p < 0.01$) (図 7)。

3. 浅指屈筋乾・湿重量

a) 湿重量 A-E 群平均は 2.18 ± 0.43 g, A-G 群平均 2.19 ± 0.33 g で有意差はなかった. B-E 群平均 1.63 ± 0.14 g, B-G 群平均 1.93 ± 0.25 g で有意差を認めた ($p < 0.01$) (図 8).

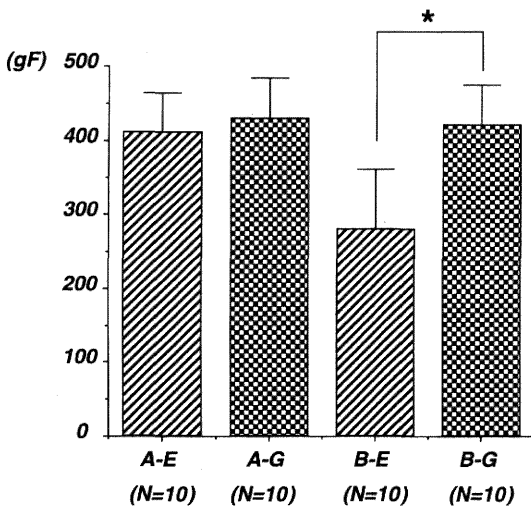


図7 浅指屈筋 (FDS) 等尺性収縮力

A-E 群と A-G 群とでは有意差を認めなかったが, B-E 群と B-G 群との間では有意差を認めた. * $p < 0.01$

b) 乾重量 A-E 群平均 0.58 ± 0.12 g, A-G 群平均 0.61 ± 0.08 g で有意差はなかった. B-E 群平均 0.44 ± 0.06 g, B-G 群平均 0.51 ± 0.06 g で移植側の方が有意に重かった ($p < 0.01$) (図 8).

II. 組織学的評価

A-E 群の有髄神経軸索数は平均 3239 ± 296 , A-G 群の平均は 3031 ± 467 で両者に有意差はなかった. B-G 群は平均 2388 ± 573 , B-E 群は平均 2768 ± 463 で移植側の方が有意に多かった (図 9).

実験2 (遠位部延長)

家兎上腕部の両側正中神経に欠損を作成し, 一侧で損傷部より遠位の神経を tissue expander を用いて延長し, 他側は自家神経移植により修復した. 神経延長による修復で得られた成績と神経移植の成績とを機能のおよび組織学的に比較検討した.

対象と方法

体重 $3.5 \sim 4.5$ kg の日本白色家兎27羽の両側前肢上腕部の正中神経を実験に使用した. 正中神経の欠損を右側は損傷部遠位での神経延長で, 左側は脛骨神経移植で修復するモデルとした. 右側の神経延長量と左側の移植神経の長さは各個体で同一となるように設定した. 神経延長量および移植神経長によって合計6群を作成した (E10群: 10mm 延長, G15群: 15mm 移植, E15群: 15mm 延長, G15群: 15mm 移植, E20群: 20mm 延

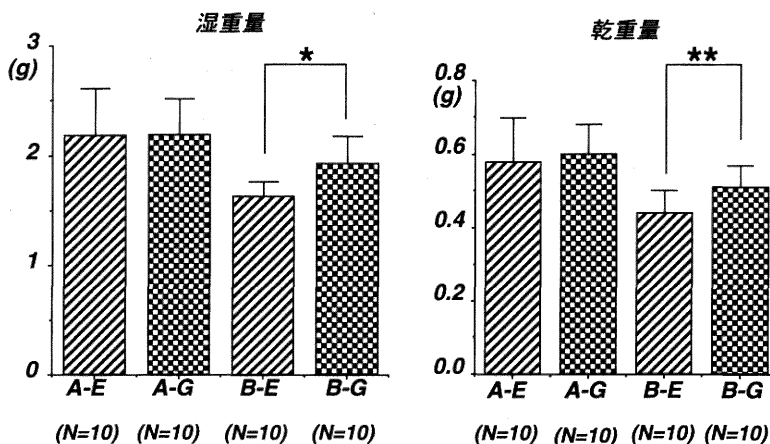


図8 浅指屈筋 (FDS) 乾・湿重量

A-E 群と A-G 群とでは有意差を認めなかったが, B-E 群と B-G 群との間では乾湿重量とも有意差を認めた.

* $p < 0.01$ ** $p < 0.01$

長, G20群: 20mm 移植). 手術は全て無菌的に行った.

神経延長側には 2 回の手術を施行し, 神経移植側には 1 回の手術を施行した.

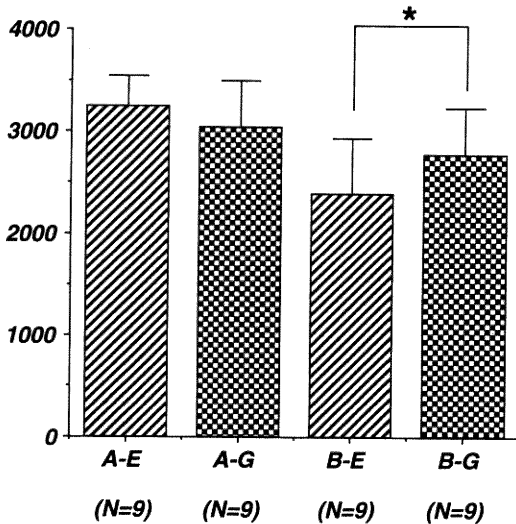


図 9 再生有髄軸索数

A-E 群と A-G 群とは有意差を認めなかったが, B-E 群と B-G 群の間では有意差を認めた. * $p < 0.01$

一次手術

一次手術では右上腕部正中神経下への tissue expander の埋め込みと左正中神経への神経移植を行った. Ketamine (35mg/kg) と Xyradine (5 mg/kg) の筋肉内注射により麻酔を導入し, 気管内挿管後人工呼吸器による呼吸管理を行った. 麻酔は Pentobarbital (25~37.5 mg) の間欠的静注によって維持した.

まず右前肢上腕部で正中神経を上腕動脈とともに腋窩から肘部にいたるまで周囲組織から剥離した. 正中神経への血流を温存するため正中神経と上腕動脈とを軟部組織による連続性を保ったまま挙上した. 正中神経の剥離範囲は約55mm とし, 腋窩部で正中神経を 4-0 ナイロンで結紮して直下の筋膜に縫合固定した. 結紮部から 40mm 末梢の神経外膜表層を 9-0 ナイロンで縫合し, 実際の延長量を測定する際の指標とした. 用量15ml の tissue expander (高研社製) を正中神経と上腕動脈の下に設置し, expander を筋膜上に縫合固定した後フリンジによって神経および動脈が延長中に expander 上から滑脱しないように固定した. injection port は上腕後面の皮下においた (図10). expander 埋め込みの翌日より 1 日 1 mm の速度で延長されるように連日注水を行い, 注水期間は 3 延長量 (10, 15, 20mm) に応じて 10, 15 および 20 日間とした. 術後 3 日間は抗生剤 (Cefotiam 40mg/kg/day) の筋肉内投与を行い感染を防止した.

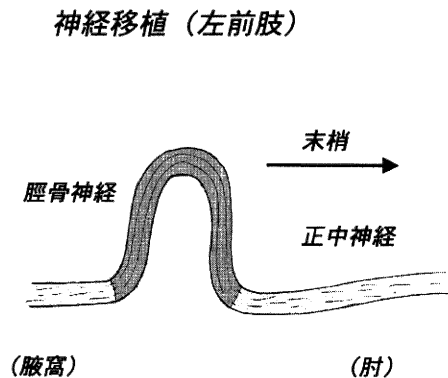
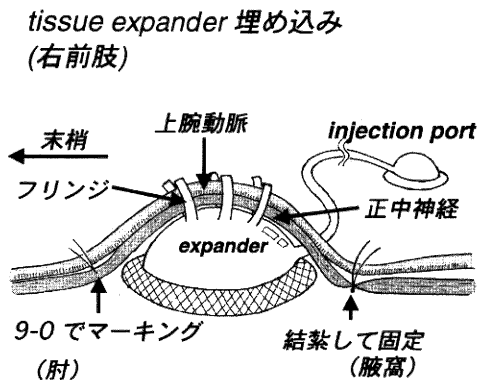


図10 実験 2, 一次手術

右上腕部では腋窩部で正中神経を 4-0 ナイロンで結紮して直下の筋膜に縫合固定した後, tissue expander を正中神経と上腕動脈の下に設置した. 左上腕部では正中神経を腋窩部で切断した後, 脛骨神経を右後肢より採取し移植した.

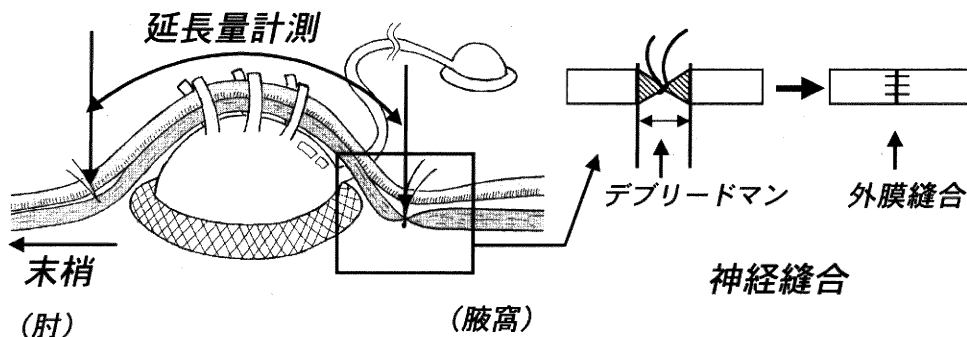


図11 実験2, 二次手術

延長終了三日後、実際の延長量を初回手術の際においた縫合糸の間隔を計ることによって計測し、神経結紮部を最小限にデブリードマンして両断端を手術用顕微鏡下に外膜縫合した。

左前肢上腕部でも右側と同じように正中神経を剥離し、腋窩部で切断した。10, 15または20mmの脛骨神経を右後肢より採取し、神経切断部に移植した。脛骨神経と正中神経との縫合は顕微鏡下に9-0ナイロンを用いて外膜縫合法で行った(図10)。術後2週間、両前肢に肩から肘部までのギプス固定を行った。

二次手術

二次手術では右上腕部で実際の神経延長量を計測し、腋窩の神経結紮部の新鮮化および神経縫合を行った。初回手術と同様に麻酔を導入し、右前肢上腕部を腋窩から肘部まで展開した。expander周囲の癒着組織を顕微鏡下に剥離し、実際の延長量を初回手術の際においた縫合糸の間隔を計ることによって計測した。神経結紮部で中枢部および末梢部を正常の神経束を認めるまで最小限にデブリードマンし、両断端を手術用顕微鏡下に9-0ナイロンで外膜縫合した(図11)。

評価

初回手術の6か月後電気生理学的および解剖学的評価を行った。

I. 電気生理学的評価

1. 神経伝導速度測定

これまでの2回の手術と同様に麻酔を導入し気管内挿管後人工呼吸器による呼吸管理を行った。まず両前肢の上腕部および前腕部で正中神経を露出し、手術用顕微鏡下に腋窩部および前腕中央部で電極設置部付近の神経周囲の癒着組織を切除した。電気刺激には日本光電社製の刺激装置 SEN 3201 を使用し、神経活動電位の記録お

よび解析には同社製の誘発電位検査装置 Neuro-Pack Four Mini を使用した。刺激電極には直径0.2mmの白金線を双極型の吊り上げ式電極として使用し、この電極を腋窩の神経縫合部の近位に設置した。同様の電極を記録電極としても使用し、前腕中央部に設置した。記録電極の2極間の正中神経をマイクロ持針器で圧押し単相性の活動電位が得られるようにした(図12)。持続時間0.1msの1.5倍最大上刺激を与え、遠位部の記録電極より神経活動電位を導出した。活動電位の潜時を計測し電極間距離を潜時で除することによって神経伝導速度を計測した。

2. 浅指屈筋収縮力測定

家兔を手術台上に仰臥位で固定し、両前肢を Hoffmann 創外固定器で肘関節が動かないように固定した。手関節のレベルで浅指屈筋腱を同定して切離し近位断端をストレンゲージ(日本光電社, TR-68300)に接続し等尺性収縮力を計測した。ストレンゲージからの信号をひずみアンプ(日本光電社, AP-621-G)で増幅しペンレコーダー(東亜電波工業, FBR 251 A)で記録した。縫合部近位においた刺激電極より持続時間1msの5倍最大上刺激を0.33 Hz および100 Hzの頻度で与え、それぞれを単収縮および強縮の際の等尺性収縮力として計測した(図12)。

3. 浅指屈筋重量測定

電気生理学的評価終了後浅指屈筋を一塊として摘出し湿重量を計測した。60度の保温庫で1週間乾燥させた後、乾重量も計測した。

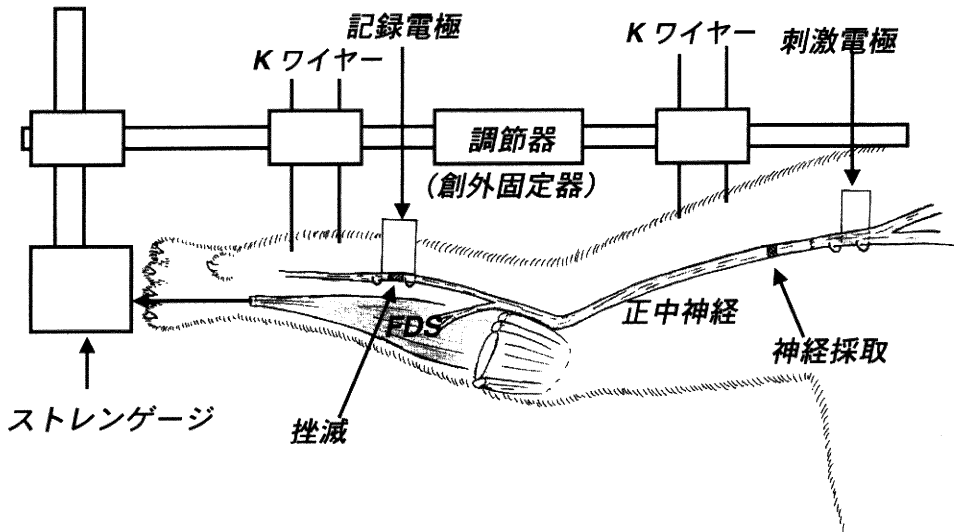


図12 実験2, 電気生理学的検査のセッティング

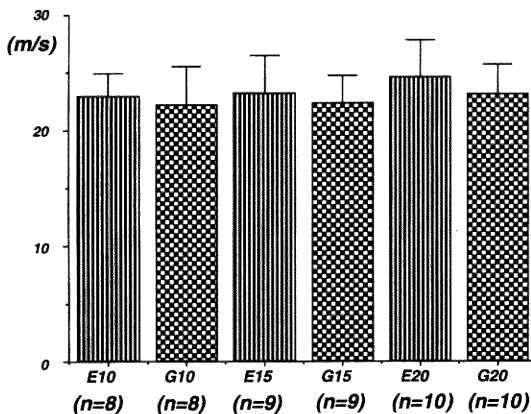


図13 神経伝導速度 (NCV)

10～15mm のいずれの群においても移植群と延長群とで有意差を認めなかった。

II. 組織学的評価

正中神経縫合部より2cm末梢部より3mmの神経片を採取し組織学的評価に利用した(図12)。まず2.5%グルタルアルデヒド溶液で固定した後、1%オスミウム酸で後固定した。固定後アルコール脱水、Epon 812中への包埋を行い、厚さ1μmの準超薄切片を作成しトルイジンブルーで染色した。顕微鏡写真を合成して各神経横断面全体の写真を作成して有髄軸索数を計測した。

またコンピューター上で作成した神経全体の合成写真に各辺が50μmの格子をあてはめてMeyhewらの方法に準じて全体の1/16を抽出し³⁾、画像解析ソフトウェア(NIH image)を用いて平均軸索径を計測した。

統計学的評価

各群間の差は対応のないT検定を用いて検定し、有意水準5%以下を有意差ありとした。

結 果

神経延長量

実際の延長量はE10群で10.9 ± 0.64 mm, E15群で15.9 ± 2.03 mm, E20群で20.9 ± 2.38 mmとなり、ほぼ目的とする延長量が得られた。

I. 電気生理学的評価

1. 神経伝導速度 (NCV)

神経延長群のNCVは23.0 ± 2.0 m/s (E10), 23.2 ± 3.3 m/s (E15), 24.6 ± 3.3 m/s (E20)となり、移植群のNCVは22.2 ± 3.4 m/s (G10), 22.3 ± 2.4 m/s (G15), 23.1 ± 2.6 m/s (G20)となった。延長群と移植群との間には有意差を認めなかった(図13)。神経延長量および移植神経長とNCVの間にも相関関係はなかった。

2. 浅指屈筋収縮力

延長群の浅指屈筋収縮力は1386 ± 397 g (E10), 1743 ± 289 g (E15), 1467 ± 334 g (E20)であり、移

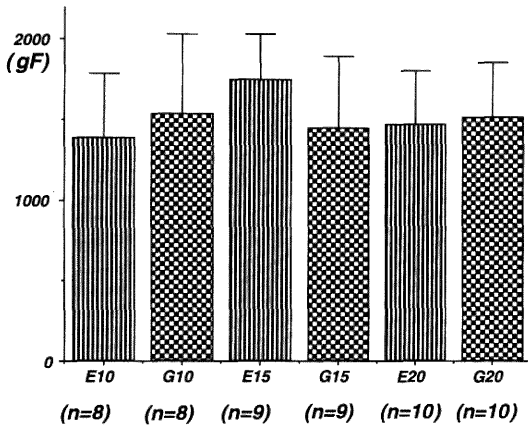


図14 浅指屈筋 (FDS) 収縮力
10～15mm のいずれの群においても移植群と延長群とで有意差を認めなかった。

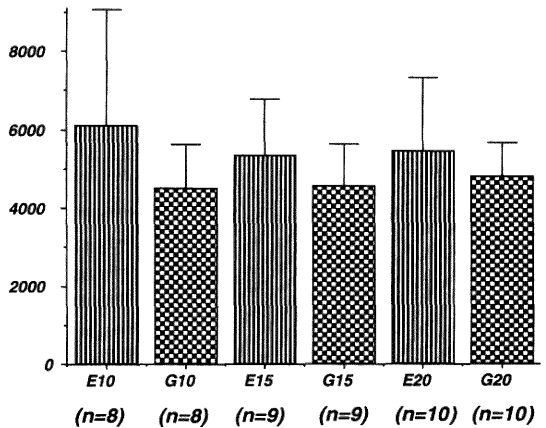


図16 再生有髄軸索数
10～15mm のいずれの群においても延長群は移植群に比べてやや多い傾向を示したが統計学的有意差は認めなかった。

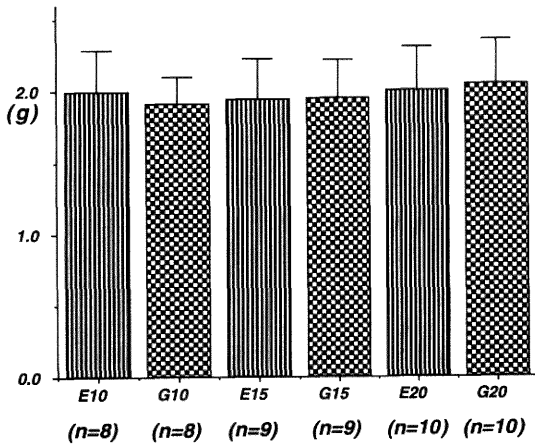


図15 浅指屈筋 (FDS) 湿重量
10～15mm のいずれの群においても移植群と延長群とで有意差を認めなかった。

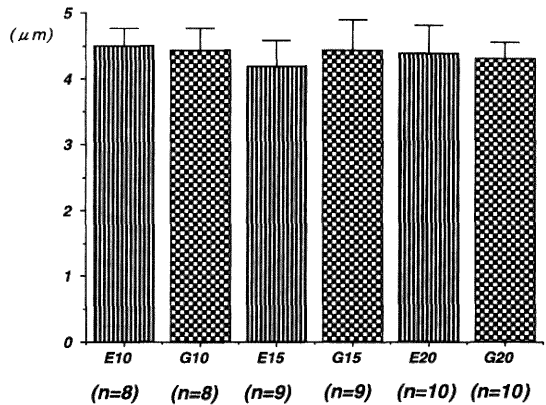


図17 平均軸索径
延長群と移植群との間には有意差を認めなかった。

植群は 1536 ± 492 g (G10), 1446 ± 447 g (G15), 1512 ± 341 g (G20) であった。両群間には有意差を認めなかった (図14)。

3. 浅指屈筋重量

延長群の筋湿重量は 1.99 ± 0.29 g (E10), 1.94 ± 0.29 g (E15), 2.01 ± 0.30 g (E20) であり、神経移植群の筋重量は 1.91 ± 0.19 g (G10), 1.95 ± 0.26 g (G15), 2.05 ± 0.32 g (G20) であった。両群間には有意差を認めず、乾重量においても有意差を認めなかった

(図15)。

II. 組織学的評価

有髄軸索数および平均軸索径計測

神経延長群の有髄軸索数は 6088 ± 2985 (E10), 5331 ± 1430 (E15), 5445 ± 1867 (E20) であり、神経移植群では 4494 ± 1126 (G10), 4540 ± 1071 (G15), 4794 ± 846 (G20) であった。延長群は移植群に比べてやや多い傾向を示したが統計学的有意差は認めなかった (図16)。神経延長群の平均軸索径は 4.50 ± 0.26 (E10),

4.18 ± 0.41 (E15), 4.39 ± 0.42 (E20) であり, 移植群の平均軸索径は 4.43 ± 0.34 (G10), 4.43 ± 0.47 (G15), 4.29 ± 0.26 (G20) であった. 延長群と移植群との間には有意差を認めなかった (図17).

考 察

外傷や腫瘍切除後などの欠損を伴う神経損傷の治療にはこれまでは遊離自家神経移植が一般的に行われてきた. しかし, 神経移植にはドナー神経の欠損症状と縫合部が2カ所になるという問題点がある. ドナーの採取によって採取神経支配領域の知覚異常と神経断端部での神経腫の形成を生じ, 長大な欠損を修復しようとした場合には多数の神経の採取が必要となるため欠損症状も無視できなくなる可能性がある. また縫合部が2カ所になるので再生軸索に対する障壁が倍加し, 縫合部からの再生繊維の逸脱や癒着形成による通過障害の機会も増大する.

神経移植に付随するこれらの問題点を回避するため, 様々な代替手段が実験的および臨床的に検討されている. これらの代替手段として同種または異種移植^{4) - 9)}, 静脈移植^{10) - 12)}, 筋肉移植^{13) - 15)}, 人工的な導管の移植^{16) 17)} などが報告されている. しかし生命維持臓器でない末梢神経損傷の治療に際し重篤な副作用の可能性のある免疫抑制剤の使用には慎重にならざるを得ず, 同種移植は現在のところ適用されにくい現状にある. また静脈, 筋肉, 人工材料などを導管として用いた場合の最終成績は自家神経移植の成績におよばない現状である.

神経に損傷を与えずに延長することで欠損を修復できれば, 欠損を伴う神経損傷を単純な神経損傷のように1カ所の神経縫合で治療することが可能になる. 近年, 神経延長によって欠損を伴う末梢神経損傷を治療しようとする研究が散見されている^{18) - 20)}. これらの報告では犬坐骨神経で20mm, ラット坐骨神経で4 ~ 6 mm の延長を行うことで同じ長さの神経移植とほぼ同等の成績が得られている.

本研究ではまず実験1で家兎上腕部正中神経の欠損修復に際して, tissue expander を用いた欠損部より近位での神経延長後に縫合した成績と自家神経移植による成績の比較を行った. 10mm の欠損修復においては神経伝導速度, NAP 振幅, NAP 曲線下面積, FDS 筋力, FDS 重量, 有髄軸索数などの各評価項目で有意差を認めなかった. つまり, この長さの範囲内では神経延長は神経移植の代替手段として十分に使用可能と考えられる. しかし15mm の欠損を修復するには延長後に縫合した場合は移植に比べ神経伝導速度の差はないが他の

電気生理学および組織学的評価項目の成績は有意に劣っていた. 評価時点をもっと長くした場合, 両方の差は小さくなる可能性があるが術後4カ月の評価としては15 mm の延長縫合の成績は機能的にも組織的にも移植群の成績に劣り, 欠損近位部での神経延長の限界は10mm と考えられる.

実験2では損傷部より遠位での延長を行い, 縫合糸でマークされた40mm のセグメントを10mm から20mm 延長したが, これは25から50%の延長に相当し, 損傷遠位部では最大で50%の延長を行っても同じ長さの神経移植と同様の成績が得られた. これはこれまでの神経延長研究モデルである犬坐骨神経の20mm, ラット坐骨神経の4 ~ 6 mm の延長に比べても比率としては決して少なくない. また今回の実験からは損傷遠位部のほうが近位部よりも延長に関しては有利であるといえる. Skoulis らのラット坐骨神経を用いた実験では近位部延長のほうが遠位部延長よりもやや良好な成績 (SFI) が得られたとされており²⁰⁾, 神経挙上の際の伴行血管の温存の有無や動物種および評価法の相違などが異なった結論の原因となっているとも考えられる.

神経延長中の Schwann 細胞の動態に関して, Hirata らは損傷遠位部の Waller 変性に陥った神経を延長することにより Schwann 細胞の分裂が促進されることを報告した. 延長を行わない状況では Schwann 細胞の分裂は神経切断後3 ~ 6日めまで観察されるにすぎないが, tissue expander を用いた神経延長を行った場合は神経切断後16日めまで細胞分裂が確認された^{22) 23)}. この報告は損傷遠位部における神経延長法を支持するものであり, 限られた期間内でのより早い延長速度での神経延長が有利である可能性をも示唆している.

神経延長は神経移植に比べドナー採取に付随する問題を回避できる利点があるが, 2回の手術を要するという欠点もあり適用に際してはこれらの得失を十分に考慮する必要がある. また損傷部より遠位での神経延長法は理論的に近位における延長法に比べ疼痛が無い点や, 1日1 mm よりも速い速度の延長で今回の結果とほぼ同様の成績が得られる可能性などに関して, 今後の実験を中心とした検証が必要である.

結 語

1. 欠損を伴う末梢神経損傷に対し, 欠損の近位部および遠位部で tissue expander を用いて神経を延長することによって欠損を修復する方法を検討した.
2. 家兎上腕部の正中神経において損傷部より近位の

神経延長では10mm までならば神経移植とほぼ同等の成績を得ることができたが、それ以上の延長では神経移植の成績が勝っていた。

3. 欠損部遠位での神経延長では10, 15, 20mm のいずれの群においても神経移植と機能のおよび組織学的にはほぼ同等の成績を得ることができた。
4. 神経延長による修復では単純な神経損傷のように一カ所の神経縫合で神経を接合可能で、神経移植に伴うドナーの欠損症状を避けることができ、手術が二期的になるという欠点もあるが今後症例によっては臨床応用が積極的に検討されても良い方法と考えられる。

謝 辞

本稿を終えるにあたり、御指導御高聞を賜りました新潟大学付属病院形成外科柴田実教授および新潟大学整形外科高橋栄明教授に深謝いたします。また組織標本作製にあたり、丁寧なご指導を頂いた新潟大学医学部第三解剖学教室牛木辰夫教授および金澤寛明講師、組織写真を作成していただいた錦織新一技官、ならびに論文作成に関して貴重な御助言をいただいた第二解剖学教室平野茂助教授に深謝いたします。

なお本論文の要旨は平成10年3月の第44回アメリカ整形外科基礎学会にて発表した。

参 考 文 献

- 1) Millesi, H.: The nerve gap. Theory and clinical practice. *Hand Clin.*, 2 (4): 651~663, 1986.
- 2) Millesi, H.: Nerve grafting. *Clin. Plast. Surg.*, 11 (1): 105~113, 1984.
- 3) Meyhew, T.M.: Efficient and Unbiased Sampling of Nerve Fibers for Estimating Fiber Number and Size. *Meth. Neurosci.*, 3: 172~187, 1990.
- 4) Muramatsu, K., Doi, K., Akino, T., Shigetomi, M., Yamamoto, H. and Kawai, S.: Nerve-regenerating Effect of 15-deoxyspergualin. Peripheral nerve allo-transplantations in the Rat. *Acta Orthop. Scand.*, 67: 399~402, 1996.
- 5) Mackinnon, S.E.: Nerve Allotransplantation Following Severe Tibial Nerve Injury. A Case Report. *J. Neurosurg.*, 84: 671~676, 1996.
- 6) Nakao, Y., Mackinnon, S.E., Strasberg, S.R., Hertel, M.C., Isobe, M., Susskind, B.M., Mohanakumar, T. and Hunter, D.A.: Immunosuppressive Effect of Monoclonal Antibodies to ICAM-1 and LFA-1 on Peripheral Nerve Allograft in Mice. *Microsurg.*, 16: 612~620, 1995.
- 7) Gutari, A.K., and Cole, G.P.: Immunogenicity and Regenerative Potential of Acellular Nerve Allografts to Repair Peripheral Nerve in Rats and Rabbits. *Acta Neurochirurg.*, 126: 158~164, 1994.
- 8) Hebebrand, D., Zohman, G., and Jones, N.F.: Nerve Xenograft Transplantation. Immunosuppression with FK-506 and RS-61443. *J. Hand Surg.*, 22B: 304~307, 1997.
- 9) Weinzweig, N., Grindel, S., Gonzalez, M., Kuy D., Fang, J. and Shahani, B.: Peripheral-nerve Allotransplantation in Rats Immunosuppressed with Transient or Long-term FK-506. *J. Reconstr. Microsurg.*, 12: 451~459, 1996.
- 10) Colonna, M., Anastasi, G.P., Cavallaro, G., Signorini, M. and Tomasello, F.: Nerve Regeneration through Autogenous Vein Grafts: A SEM Evaluation. *J. Reconstr. Microsurg.*, 12: 205~210, 1996.
- 11) Tan, J.B., Shi, D., and Zhou, H.: Vein Conduits for Repair of Nerves with a Prolonged gap or in Unfavourable Conditions: An Analysis of Three Failed Cases. *Microsurg.*, 16: 133~137, 1995.
- 12) Tan, J.B.: Vein Conduits with Interposition of Nerve Tissue for Peripheral Nerve Defects. *J. Reconstr. Microsurg.*, 11: 21~26, 1995.
- 13) Hems, T.E., and Glasby, M.A.: The Limit of Graft Length in the Experimental Use of Muscle Grafts for Nerve Repair. *J. Hand Surg.*, 18B: 165~170, 1993.
- 14) Gattuso, J.M., Davies, A.H., Glasby, M.A., Gschmeissner, S.E. and Huang, C.L.-H.: Peripheral Nerve Repair Using Muscle Autografts. Recovery of Transmission in Primates. *J. Bone Joint Surg.*, 70B: 524~529, 1988.
- 15) Norris, R.W., Glasby, M.A., Gattuso, J.M., and Bowden, R.E.M.: Peripheral Nerve Repair in Humans Using Muscle Autografts. A New Technique. *J. Bone Joint Surg.*, 70B: 530~533, 1988.
- 16) Lundborg, G., Dahlin, L., Doha, D., Kanje, M.

- and Terada, N.: A New Type of "Bioartificial" Nerve Graft for Bridging Extended Defects in Nerves. *J. Hand Surg.*, **22B**: 299~303, 1997.
- 17) Ohbayashi, K., Inoue, H.K., Awaya, A., Kobayashi, S., Kohga, H., Nakamura, M. and Ohye, C.: Peripheral Nerve Regeneration in a Silicon Tube: Effect of Collagen Sponge Prosthesis, Laminin, and Pyrimidine Compound Administration. *Neurol. Med. Chir.*, **36**: 428~433, 1996.
- 18) Wood, R.J., Adson, M.H., Vanbeek, A.L., Peltier G.L., Zubokoff, M.M. and Burbrick, M.P.: Controlled Expansion of Peripheral Nerves: Comparison of Nerve Grafting and Nerve Expansion/Repair for Canine Sciatic Nerve Defects. *J. Trauma*, **31**: 686~690, 1991.
- 19) Hall, G.D., and Van Way, C.W.: A Comparison of Nerve Grafting and Tissue Expansion Techniques In the Rat. *Microsurg.*, **15**: 439~442, 1994.
- 20) Skoulis, T.G., Lovice, D., Fricken, K., and Terzis, J.K.: Nerve Expansion. *Clin. Orthop.* Relate, R., **314**: 84~94, 1995.
- 21) Jiang, H., Shibata, M., Hasegawa, J., Saito, H. and Takahashi, E.H.: Elongation of Peripheral Nerve Using Tissue Expander—An Experimental Study. Presented in 36th Annual Meeting of Japanese Society for Surgery of the Hand in Sapporo, 5. 27, 1993.
- 22) Hirata, h., Hibasami, H., Hiden, T., Inada, H., Fujisawa, K., Kashima, K. and Ogiwara Y.: Role of ornithine decarboxylase in proliferation of Schwann cells during Wallerian degeneration and its enhancement by nerve expansion. *Muscle Nerve.*, **18**: 1341~1343, 1995.
- 23) Fujisawa, K., Hirata, H., Inada, H., Morita, A., and Hibasami, H.: Elongation of Wallerian Degenerating Nerve with a Tissue Expander: A Functional, Morphometrical, and Immunohistochemical Study. *Microsurg.*, **16**: 684~691, 1995.

(平成11年 1 月13日受付)