

論文内容の要旨

氏名 鈴木 啓

論文題目 Histologic and Electrophysiological Study of Nerve Regeneration Using a Polyglycolic Acid-collagen Nerve Conduit Filled With Collagen Sponge in Canine Model

論文内容の要旨

術後神経機能障害を起こす泌尿器科領域の代表的な手術として、勃起機能障害を起こす根治的前立腺全摘除術と根治的膀胱全摘除術、また射精機能障害を起こす後腹膜リンパ管清術がある。近年、術後のQOLを考慮して、積極的に神経温存術が施行されているが、根治性などの問題から神経温存術の適応とならない症例も多いのが現状である。実際の臨床では、神経温存ができない症例に対して自家神経移植が行われることもある。しかし、自家神経移植には摘除した感覚神経の支配領域における麻痺や、手術時間の延長、神経採取のための皮膚切開による傷、切除神経断端の神経腫の形成といった合併症の問題がある。そもそも、神経の再生に必要なものは欠損部の末梢側まで再生を誘導するための誘導骨格であり、神経再生のために必要な環境を有している人工神経導管の開発は、末梢神経修復にとって有望な代替手段となる。

我々は、犬の運動神経で80 mmの欠損に対しポリグリコール酸(PGA)-コラーゲン複合チューブ(ポリグリコール酸のメッシュチューブにコラーゲンをコーティングしたものに、ラミネコーティングしたコラーゲンスポンジをつめたもの)を使用し、神経の再生と機能回復が可能であったと報告した。さらに、2003年には犬の自律神経でも10 mmの欠損に対してはじめて神経の再生に成功した。しかし、自律神経の再生に必要な時間(速度)は確認できていない。著者らは自律神経である下腹神経の欠損部をPGA-コラーゲンチューブを用いて神経再生を誘導し、機能回復を確認することと、それに要する時間を組織学的および電気生理学的に測定することを本研究の目的とした。

18匹の雄のビーグル犬を使用した。2匹に関してはコントロール群として正常の電気生理学的反応を測定した。残りの16匹は手術群としてPGA-コラーゲン複合チューブを下腹神経再生のために使用し、術後2週間後と2、3、4、5、6、7、8ヶ月後に2匹ずつ神経再生と機能回復の確認を行った。手術は全身麻酔下でイヌの射精機能に関与する下腹神経のうち右側のみ約1cm切除した。次にその欠損に対し2cmのPGAコラーゲン複合チューブを置き、

残された神経の中枢側および末梢側をそれぞれ5 mmずつチューブの中に挿入する形で埋め込んだ。

術後2週間後と2、3、4、5、6、7、8ヶ月後に電気生理学的検索として、腰内蔵神経を30 V、2 ms、10 Hzの条件で連続刺激したが、術後6ヶ月までのすべての犬と7ヶ月目の1匹については標的部位の平滑筋収縮反応を認めなかった。術後7ヶ月目の残り1匹に関しては、膀胱頸部内圧のみ33 mmHgの上昇を認めた。術後8ヶ月目のものでは、コントロール群と同様に、精管内圧が76 mmHgまで、膀胱頸部内圧は24 mmHgまで上昇し前立腺被膜は1.1 gの収縮を示した。組織学的には術後2ヶ月でトルイジンブルー染色陽性の神経組織の存在が、導管移植部位から摘出した組織の縦断像と末梢側の横断像で確認できた。

以上の結果より、導管内の組織学的な神経再生は2ヶ月程度で遠位端まで到達し、下腹神経の少なくとも一部の神経の枝については7ヶ月で神経支配が完了し、機能的に回復することがわかった。つまり、標的臓器への下腹神経の再生は6-7ヶ月で行われており、さらに神経支配が完了するのに1-2ヶ月かかると想像された。これにより、今回初めて自律神経である下腹神経が標的臓器への神経再支配を完了するのに必要な期間を7-8ヶ月と証明することができた。

我々の過去の報告では、80 mmの神経欠損の再生が可能であり、形態学的検索では術後1週間から6ヶ月までの間、チューブ内のコラーゲンスポンジは、神経組織の伸展に必要な誘導骨格の役割を十分に果たしていた。つまり、この新しいコラーゲンチューブは、一般的に臨床の現場で遭遇する長い神経の欠損に対する神経再生に利用できる可能性を持っていると思われる。

Kimらは、勃起神経の温存ができない症例に対する根治的前立腺全摘除術の際に、腓腹神経を勃起神経再生用導管として移植することによって、早ければ8ヶ月で勃起機能の回復が見られると報告した。彼らの報告では明白な勃起は術後5ヶ月までには発生しておらず、勃起機能の十分な改善は手術後14-18ヶ月で観察されている。この勃起神経の機能回復までの期間は、我々の人工神経導管を用いて行った実験結果とほぼ一致しており、人工神経導管を臨床応用した場合には8ヶ月以降でも、さらなる神経の再生による機能の回復が期待できると考えられた。

今回試みた人工神経導管を利用した下腹神経の再生手術の結果から、癌治療によって摘出を余儀なくされた自律神経の欠損で起こる機能障害から、合併症の少ない方法で患者の神経機能を回復させる可能性が示唆された。また、人工神経導管を使用しての機能回復の速度は、自家神経移植による機能回復と同レベルであると考えられた。