

## 最近のトピックス

## PGA-collagen tube を用いた三叉神経損傷の新たな治療戦略

## New treatment strategy for a traumatic injury of trigeminal nerve with PGA-collagen tube

歯科侵襲管理学分野

瀬尾 憲司, 染矢 源治

Division of Dental Anesthesiology, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences.

Kenji Seo, Genji Someya

## 【はじめに】

抜歯、口腔外科手術に限らず、浸潤麻酔、伝達麻酔など最近ではインプラント埋入術などの歯科治療の後に慢性疼痛が発症することがある。こうした手技と神経損傷との因果関係は容易に推察可能であるにも関わらず、この神経損傷が慢性痛を誘導するメカニズムは日本では意外と知られていないために、訴訟トラブルに発展することが少なくない。

アメリカ North Carolina 大学の Dr. Gregg や英国 Sheffield 大学の Dr. Robinson らは、すでに 20 年近く前から三叉神経の神経損傷部位に生ずる神経腫に対して外科的療法を試みている。彼らは神経腫を切除し、その切断端を直接または採取した皮神経を介して接続する方法を試みてきた。この方法による有効性はともかく、神経採取に伴う合併症発生の可能性は否定できない。

京都大学再生医科学研究所の中村らは、中腔をコラーゲンで満たした吸収性縫合糸の材料であるポリグリコール酸の線維で編みこんだチューブ状の人工神経 (PGA-collagen tube) を作製した。奈良の稲田らはこれを利用して四肢、顔面神経などの末梢神経再生・慢性疼痛の治療に良好な成績を得ることができ、現在神経再治療の領域では大変注目されている<sup>1)</sup>。

私たちは、中村・稲田らの献身的なまた甚大なご協力を得て三叉神経損傷に対してこれを利用した治療を開始し、既に数年が経過した。そこでここでは歯科における慢性痛の治療の立場から本治療法の特徴・展望について概説する。

## 【症 例】

第 1 例目は智歯抜去後の舌の知覚障害と慢性疼痛を訴えた 30 歳女性であった。半側の舌の味覚をはじめとした全ての感覚が完全に脱出し、味蕾は消失していたことから容易に舌神経の断裂が疑われ、痛みの存在から神経腫の存在も疑われた。そこで、稲田、中村らの協力にて全身麻酔下に神経再生術を行った。切断端の中枢端、遠位端の両側に神経腫が形成されており、これらを切断した後 PGA-collagen tube で断端を接合した。経過は良好であり術直後より痛みは完全に消失し、術後 5 ヶ月後ころより知覚は回復し始めた。術後約 4 年経過しているが、最近味覚の回復が認められてきたことは驚異である。

第 2 例目以降では、計 3 例の同人工神経を使用した手術を経験している。第 2 例目は下顎埋伏智歯抜去術による下歯槽神経損傷、第 3 例目は歯肉癌摘出手術による下歯槽神経損傷、第 4 例目は下顎智歯抜去術による舌神経損傷後の慢性疼痛であり、第 4 例目では明らかな言語障害も認められていた。2 例目以降の臨床成績についてはまだ観察期間が短く、これらの予後はまだ判断する時期ではないと思われるため、本稿での詳細な記載は省略させていただく。しかしこれらの症例の経験を重ねるに従い、その概要が少しずつではあるが見えてきた感がある。現在も手術適応と思われる症例が散見され、今後の対応については目下検討中である。

## 【考察と将来の展望】

末梢神経が外力によって物理的な損傷を受けた場合、その後の神経再生は軸索を取り囲むシュワン細胞でできた神経内膜が残存するか否かによって大きく影響される。すなわち神経内膜を完全に断裂させるような重度の神経損傷は、その後の神経再生を、または知覚障害を非可逆的なものとする可能性が高い。さらにこの神経内膜が損傷を受けて軸索の正常な修復反応が阻害された場合、その損傷部位では切断端から再生しようと伸びだした軸索は神経細胞や結合組織ともつれた構造を形成する神経腫と呼ばれる有痛性の腫瘍を形成する。これが神経損傷後の慢性痛を形成することは古くから欧米では報告されており種々の外科的治療・薬物療法が試みられてきた。しかし日本の歯科界ではあまり知られていないのは、別の意味で驚異的である。一旦形成されてしまった神経腫による症状を修復するためには、やはりこの腫瘍を切除

するしかないと考えられるが現実には単純ではない。

三叉神経、特に下歯槽神経に形成された神経腫による痛みは、ただ単に顔面に痛みがあるだけにとどまらない。下歯槽神経による痛覚の過敏は会話、食事、また洗顔のたび、顔面領域のあらゆる動作で痛みが誘発されるという。したがって日常生活が困難となり、電話やヒトに会って話をする事自体苦痛になりかねない。もちろん上口唇と下口唇が当たるだけで痛みが出るのであるから摂食障害も生まれ、その結果栄養障害も発生しうる。そうした本人にとっては深刻な状況であるのに反して、外面的には全く顔貌の変形などが無いことが多く、はじめはやさしく訴えを理解してくれた者も次第にその症状の存在を疑うことになりかねず、人間関係にも障害を作りかねない。結果として精神的にも悪影響を及ぼし、もはや局所だけの問題ではなくなる。

North Carolina 大学の Dr. Gregg の後を引き継いだ Dr. Zuniga や英国の Dr. Robinson は顎骨内の下歯槽神経を直接掘りだして神経腫を切除し、さらに皮神経などを切除して移植するという治療を行っている。切除して短くなった下歯槽神経には神経断端を寄せて直接吻合させることが困難であることから、その橋渡しとして採取した皮神経を利用するか、もしくは下歯槽神経を完全に頬側に露出させ、遊離にしてから強引に寄せて吻合するのである。したがって生体への侵襲は予想以上に大きくなり、または摘出部位の知覚障害をも誘発させる可能性もあった。そこでいくつかの人工物を介した人工神経の作成も試みられてきたが、あまり予後は優れていなかったため、新たな治療法の開発が待たれていた。

PGA-collagen tube を切断した神経に橋渡しとして応用した場合の神経再生治療はいわゆる「場の理論」に基づいている<sup>2)</sup>。再生治療にとって重要な要素とは足場、細胞、増殖因子の3つが上げられている。しかしここでは再生する足場のみを供給して、後は生体の持つ自然の治癒能力に任せるとするのが本治療法の基本的概念である。すなわち手術によって神経腫を切除して新たに露出した近心・遠心の両断端をこの tube に挿入することによって、断端から伸びだした軸索の先端がそのなかで接合し再生するというものである。接合した頃になると、この tube は生体内に吸収されて、この tube はもはや生体内には存在しない。術中・術後にわたって一切の増殖因子も使用しない。それでも神経機能は回復することから、生体の持つ治癒力は驚くべき可能性を有しているといえる。今までに私たちの経験から術後数ヶ月で急激に知覚の回復が始まってくるのがわかってきた。この知覚は触覚などの通常では比較的径が太い有髄線維で伝達される感覚から回復し、痛覚・温覚の回復は非常に遅い傾向がある。感覚再生の観察には年単位での時間経過が必要であるが、術後4年で味覚の回復が観察されてい

ることからも、決して全ての感覚回復の可能性がないわけではなく、これが神経再生医療の重要な時間的側面を示している。

では当科では三叉神経損傷に対する治療として、この PGA-collagen tube による神経再生を第1選択の治療法にしているかと言うと決してそうではない。この人工神経における再生治療は確かに素晴らしい outcome を創出してくれる可能性を有しているが、その反面未だ不明な点も多くそのため簡単には適応を決定していない。現在、この治療法を選択するか否かの最大の決定要因は術前の強力な難治性疼痛の有無である。軸索断裂による知覚喪失のみに対してはこの手術は適用していない。確かに知覚回復はある程度見込まれるが、それ以上に考えなければならないのは術後の神経が再生するとき生ずる「再生痛」の存在である。すなわち切断した末梢神経が再生してくるとき生ずるこの痛みによる苦しみ、知覚を回復して得られた「幸せ」を簡単に凌駕してしまう可能性があるのである。特にこの人工神経による再生術を受けるまでに患者はいろいろな医療機関受診の変遷と人間的な苦悩を経験して当科に辿り着くことが多い。家庭も社会状況も窮地に追い込まれ、ようやくたどり着いた最後の頼みとなることもある。したがって、この手術に対する期待は本人を始め周囲からも非常に大きく、その患者の今後の人生をも大きく左右しかねない。そのため手術後には今までできなかった仕事を取戻し、失われた社会関係を修復し、自分の社会的地位・家庭内における存在を回復しなければ申し訳ないようになる。今まで以上に活動しなければならないという大きな責務を担って術後の日常生活に帰ることになる。しかし実際はそこから新しい戦い、長期のリハビリテーションが始まることを十分に理解していただかねばならないのである。そのために私たちは確実な診断を行い、手術適応を正しく判断し、術後の合併症への十分な対応を準備しなければならない。

なお本治療法は新潟大学歯学部倫理委員会にて承認され、医歯学総合病院の援助を得て行われている。顔面領域における本治療法の適応の決定は唯一歯科麻酔科診療室で対応している。

## 【参考文献】

- 1) 稲田有史, 中村達雄, 市原理司, 諸井慶七郎, 橋爪圭司, 古家 仁, 森本 茂, 末梢神経に対する生体内再生治療. Pain Clinic, 29:452-458, 2008.
- 2) 岩田敏男, 橋爪圭司, 諸井慶七郎, 稲田有史, 中村達雄: 末梢神経の促進による CRPS の治療. Pain Clinic, 29:1171-1178, 2008.