

## 神経移植と感染の関係

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/8944">http://hdl.handle.net/2297/8944</a>

## 神経移植と感染の関係

金沢大学医学部整形外科学教室 (指導: 野村 進教授)

澤 田 米 造

(昭和56年11月28日受付)

**Key words** 神経移植, 感染

感染の恐れのある開放創でも, golden hour 内なら一次的に創を閉鎖することが今日では常識となっているが, その際合併している神経損傷に対し, これを一次的に縫合あるいは神経移植を行うべきかについては意見が分かれており, 一般には早期二次的修復を主張した Seddon<sup>1)</sup>らの説が強い. 著者らは切断指再接着術を多数経験した結果, 一次的神経縫合の成績が極めて良いことを知った (山内<sup>2)</sup>).

しかしながら, その際神経の大きな欠損がある場合一次的神経移植を行うことには今なお抵抗を感じている. その理由はやはり感染を恐れ, もし感染により自家神経移植が失敗に終わったなら, 犠牲になった採取神経の機能の損失が残り, 手術しないよりも悪くなるからである.

ところで, 感染により自家神経移植が失敗するとすれば, その原因は何かは未だ漠然としていて解明されてはいない. 感染による移植神経の破壊か, 膿瘍による血行途絶に原因する移植神経の壊死か, あるいは再生軸索の伸長障害 (縫合部及び移植神経内) かなど調査する必要があるが, 実際にこれらについて研究した文献は極めて少ない.

そこで著者は, ラットを用いて自家神経移植を行い, 感染群と非感染群を作製し, 組織学的検索より神経移植に及ぼす感染の影響を調査し, 臨床的に感染の恐れのある開放創での一次的神経移植の可能性について検討を加えた.

### 材料および方法

#### I. 実験動物並びに実験方法

体重 300~350 g の Wistar 系雄ラットにペントバルビタール・ナトリウム 0.04~0.045 mg/g を腹腔内に注射麻酔後, 左後肢の屈側に無菌的に臀部より足関節後

部に到る皮切を行った. 筋間を分けて脛骨神経から分枝する筋枝をすべて切断し, 脛骨神経と腓骨神経の分岐部から足関節部に到るまで脛骨神経を周囲組織から剝離し, free な状態にした. 分岐部のやや末梢でまず脛骨神経を切断し, 2 cm の長さを測定し, 足関節部のやや中枢部で切断した. 切離した神経片をその極性を逆にして移植神経として, 再びその欠損部に挿入し両

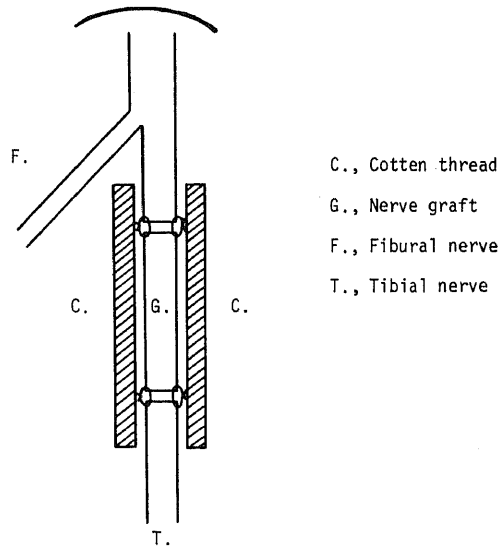


Fig. 1. Schematic illustration of nerve grafting.

The length of the grafted nerve (G.) and cotten thread (C.) is 2 and 3cm, respectively. The cotten thread was soaked by a saline containing *S. aureus* (exponential phase;  $4-6 \times 10^7$  / each thread) in the infection group, while it was soaked by a sterilized physiological saline solution in the control group.

神経断端をクラウン9-0ナイロン糸を用いて手術用顕微鏡下に各々2針神経軸縫合を行った。

次に、長さ3cmの2本の一定の細菌を含ませた木綿糸を両縫合部を越えるようにして、移植神経の全長にわたり、その両側に密着させて沿わせた (Fig. 1)。

対照群として、生理的食塩水を含む滅菌木綿糸を用いて上記同様の操作を行った。

各群について、ラットを40匹ずつ使用した。

## II. 使用菌株

本実験に用いた細菌は、金沢大学医学部微生物学教室に保存されている *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) を使用した。これは外科系の感染疾患から分離されたものである。

## III. 使用培地並びに菌の定量と使用方法

10 ml の penassay medium (Difco) を用い、37°C18時間振盪培養した菌液 0.1 ml を 10 ml の penassay medium に植菌し、37°Cで振盪培養を行ない、その発育を経時的に Shimazu Bosh-Lomb spectronic 20 光電比色計 (OD 560) で測定し増殖曲線を作製した。本実験で感染させる際に、生物学的に最も活動性の高い時期 (exponential phase) の菌を使用した。

感染菌液の作製は以下のように行った。

まず、*S. aureus* (exponential phase) 浮遊液を希釈して濁度 (OD 560) と菌数の関係を調べた。この結果、*S. aureus* について OD 560 が 0.16~0.24 の時に  $2\sim 3\times 10^8$  個/ml の細菌を含むことを知り得たので、以下の方法で  $4\sim 6\times 10^7$  個の細菌を作製した。

*S. aureus* を  $2\sim 3\times 10^8$  個/ml を含む浮遊液から 10 ml を取り出して、3000 r.p.m. 10 分間遠沈後、菌塊を生理的食塩水 0.5 ml に浮遊し ( $4\sim 6\times 10^7$  個/ml)、この中からピペットで 0.01 ml ( $4\sim 6\times 10^7$  個) 吸い取り、十分乾燥した滅菌木綿糸 (長さ 3 cm) に含ませて感染群を作製した。

*S. aureus*  $4\sim 6\times 10^7$  個を使用したのは、これ以下の菌数では膿瘍が生じない場合もあったからである。また、木綿糸に *S. aureus* を含ませたのは、異物の存在下では容易に感染が生じ長期間局所に感染を持続できるためである。

## IV. 観察方法

術後 1, 2, 3, 4 週目に感染群、対照群を 10 匹ずつ取り出して標本作製に用いた。

膿瘍部を脛骨神経とともに採取して、脛骨神経をコの字型ガラス棒に伸展して固定し、次の染色法を行って観察した。

### 1. 蟻酸鍍銀軸索染色法 (野村<sup>9)</sup>)

固定、染色後、ツェロイジン包埋、 $12\sim 14\mu$  の連続縦断切片標本を作製した。本法により軸索は暗褐色な

いし暗黒黄色に染色され、淡黄色に染色されるその他の組織とは明確に区別される。

### 2. H-E 染色法および Van-Gieson 染色法

10%ホルマリン固定後、ツェロイジン包埋し、 $10\sim 12\mu$  の連続縦断切片を作製し、H-E 染色、一部を Van-Gieson 染色に利用した。

## 成 績

### I. 肉眼的所見

#### 1. 感染群

術後 1 週目では、全例に膿瘍の形成があり木綿糸を中心として移植神経の全長にわたりほぼ全周に膿瘍が形成され、移植神経を見ることはなかった。この膿瘍は多量の膿を包含していた。術後 2 週目、3 週目と時間の経過とともに膿瘍はいくらか小さくなってゆく傾向があり、その膿瘍の所々に移植神経の一部が見えかくれて観察され、あたかも移植神経が膿瘍によって周辺部に押し出されているかのように見えるが、膿瘍と移植神経は密着していた。術後 4 週目には、移植神経は迂回蛇行を示し膿瘍の周辺部に密着して存在していた。観察できる移植神経は、いくらか浮腫状を呈していた。

膿瘍と周囲組織との癒着は強く、周囲組織と完全に剝離することは困難であった。

#### 2. 対照群

膿瘍を形成するものはなかった。術後 1 週目では、薄い結合織からなる膜でおおわれた木綿糸と移植神経が密着して存在するのが透見できた。移植神経は全体的に浮腫状で、縫合部は腫大していた。術後、週が経ても木綿糸は移植神経に密着して存在しており、移植神経自体はいくらか浮腫状で、縫合部は腫大していた。

周囲組織との癒着は両縫合部付近でいくらか強いが、剝離は容易であった。

### II. 組織学的所見

#### 1. 膿瘍と神経組織の位置関係

術後 1 週目：神経組織は木綿糸を中心として形成された膿瘍によって、ほぼ全周をとりかまれており、膿瘍のほぼ中央を貫通して存在していた。膿瘍は外部とは膿瘍壁によって境界されていた。神経組織の神経鞘周囲には、多数の好中球の増生が見られた。

術後 2, 3 週目：術後 2 週目以降、神経組織の周囲には好中球の増生のほかに、結合織の新生も見られるようになり、木綿糸周囲の膿が減少するにつれて結合織の増生が著明となり、膿瘍と神経組織の間に神経外結合織が形成されるようになった。神経組織は膿と隔てられて、迂回蛇行を示して辺縁部に位置するようになった。

術後4週目：結合織の増生がより著明となり、かつ木綿糸周囲の膿がより減少し、神経組織は結合織の周辺を迂回蛇行を示しながら密着して存在するようになった (Fig.2).

2. 膿瘍及び神経組織の組織学的所見

中枢側縫合部, 移植神経, 末梢側縫合部と区別し, それぞれの所見を述べる.

(1) 中枢側縫合部

(i) 感染群

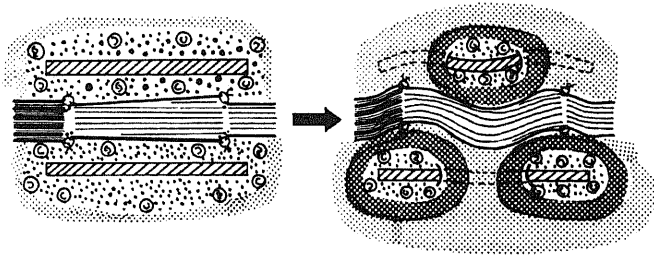
術後1週目：縫合部の神経周囲には, 好中球からなる炎症細胞の浸潤がみられるが, 縫合部の中枢側及び末梢側 (移植神経中枢断端部) の健全な神経鞘を破壊

して神経内に侵入することはなかった. しかし, 縫合部の切断された神経鞘の間隙より直接縫合部に好中球が侵入しており一部群生を示すが, 群生が縫合部全面に及ぶことはなかった (Fig.3). 縫合部の中枢側及び移植神経の神経鞘は肥厚し, ナイロン糸は両断端を十分に結合しており, 縫合部が離開することはなかった.

縫合部の間隙には断端より増生した Schwann 細胞などの細胞群が, いわゆる neural scar となって架橋していた. この架橋細胞は, 好中球が群生している部ではその配列は乱れていたが, 好中球が散在している部では神経軸の方向に索状の配列を示した (Fig.4).

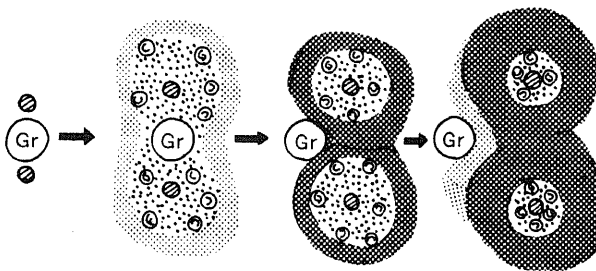
術後2週目：縫合部内の好中球は術後1週目に比べ

1) Longitudinal section



(a) 1 week after operation. (b) 4 weeks after operation.

2) Transverse section



(c) at operation. (d) 1 week after operation. (e) 4 weeks after operation.





Gr, Nerve graft; , Cotton thread; , Neutrophils; , Pus; , Connective tissues.

Fig. 2. Schemata of the situation of nerve graft and abscess after operation. 1 week after operation, the grafted nerve is almost surrounded by abscess. As time goes on, the abscess become smaller, the abscess wall becomes thicker, and the grafted nerve shifts outside the abscess.

ると減少し、その群生も縫合部の辺縁に存在するようになった。それに応じて架橋細胞は密になり、その配列は辺縁部で乱れはあるが、ほぼ縫合部全面で索状の配列を示した。

術後3, 4週目：縫合部内の好中球は、架橋細胞索間に散見する程度であった。架橋細胞は縫合部のほぼ全面で索状の配列を密に示していた(Fig.5)、縫合部内の膠原線維の増生は軽度であったが、神経外結合織は被膜状に厚くなっていた。

#### (ii) 対照群

術後1週目：縫合部の神経周囲及びその間隙には、軽度の小円形細胞浸潤があるが群生を示すことはなかった。縫合部の中枢側及び移植神経の神経鞘は軽度に肥厚していた。

縫合部の間隙の架橋細胞は辺縁部でその索状配列が乱れるが、ほぼ縫合部全面で索状の配列を示していた。

術後2週目以降：縫合部内の小円形細胞浸潤は、ほとんど見られなくなり、神経断端の間隙の架橋細胞は密になりほぼ縫合部全面で平行な索状配列を示していた(Fig.6)。

神経外結合織の増生は軽度であった。

#### (2) 移植神経

##### (i) 感染群

術後1週目：両縫合部周辺を除く移植神経は、好中球からなる炎症細胞にその周囲をとり囲まれていたが、壊死を示すことはなかった。神経鞘は肥厚していたが、その構造は保たれており好中球の侵入を許さないが、移植神経内には小円形細胞が少数散在していた。

移植神経内の細胞は索状の構造を示し、いわゆる Büngner bands を形成していた(Fig.7)。

術後2週目：移植神経は術後1週目と同様に壊死におちいつているものではなく、また神経鞘の破壊を示すこともなかった。神経鞘の肥厚と神経外結合織の増生がみられ、移植神経と膿瘍間に隔りがみられるようになった。移植神経内の endoneurial tube の構造に変化はなかった。

術後3, 4週目：移植神経は壊死を示すものではなく、神経鞘の破壊を示す所見もなかった。神経鞘の肥厚と神経外結合織の増生により、さらに膿との隔りは広くなっていた。移植神経内の endoneurial tube の構造はよく保たれていた(Fig.8)。

##### (ii) 対照群

術後1週目：移植神経の神経鞘は軽度肥厚しており、その周囲に軽度の小円形細胞浸潤がみられた。移植神経内にはわずかに小円形細胞を散見するが、その内部構造はよく保たれ、Büngner bands を形成していた。

術後2週目以降：移植神経の神経鞘の肥厚が増すこ

ともなく、神経外結合織の増生も少なかった。移植神経内の endoneurial tube の構造に変化はなかった。

#### (3) 末梢側縫合部

##### (i) 感染群

術後1, 2週目：中枢側縫合部と同様の炎症所見を示した。

術後3週目：好中球の群生は縫合部周囲にあり、縫合部内の好中球は減少していた。

しかし、この部の架橋細胞及びこの頃から目立ってくる膠原線維の増生の様相は2つに大別される所見を示した。すなわち、1つは架橋細胞間にみられる好中球はごくわずかで、架橋細胞の配列は縫合部の辺縁でわずかに乱れているが、ほぼ縫合部全面で索状の配列を示し、膠原線維の増生もそれに応じて辺縁部でのみ強いが他の部では少ない群(Fig.9)と、他の1つは架橋細胞間にみられる好中球は前の群に比べて多く、架橋細胞の配列が縫合部全面で乱れており、大きな神経腫を形成し、膠原線維の増生も縫合部全面に強くかつ混乱した様相を示す群(Fig.10)である。

縫合部の離開を示す所見は両群ともになく、神経鞘の肥厚、神経外結合織の増生には両群ともに大差はなかった。

術後4週目：膠原線維の増生がより著明となり、術後3週目に見られた2つの群の架橋細胞、膠原線維の増生の様相の差がより著明となった。神経外結合織は被膜状に厚くなり強固な周囲結合織被膜を形成し、縫合部を被っているが、膠原線維の増生が強い群では厚くかつ混乱した様相を示していた。

##### (ii) 対照群

術後1, 2週目：縫合部の神経周囲及びその間隙には小円形細胞の軽度の散在性浸潤がみられ、神経鞘は軽度に肥厚し、また間隙を架橋する細胞は辺縁部で乱れてはいるが、ほぼ全面で密な索状の配列を示しており、この所見は中枢側縫合部と同様の所見であった。

術後3, 4週目：縫合部内の小円形細胞は減少した。この頃より膠原線維の増生が架橋細胞索間にみられたが、軽度でありその増生の様相も混乱したのではなく細胞索の配列に一致していた。また、神経外結合織の増生もみられたが、著明なものではなかった。

#### 3. 再生軸索の所見(軸索染色による神経再生の検討)

組織学的所見と同様に、中枢側縫合部、移植神経内、末梢側縫合部と区別して、それぞれの所見を述べる。

##### (1) 中枢側縫合部

###### (i) 感染群

術後1週目：再生軸索は中枢側断端より縫合部内に扇状にのびていた。その走行は好中球の群生がある部

ではそれを避けて迂回逆行を示したが、好中球が散在性に浸潤している部では再生伸長が阻止される傾向はみられず、対照群と同様の索状走行を示しており一部は縫合部を通過し、移植神経中枢断端部に進入していた (Fig.11).

術後2週目：縫合部辺縁にある好中球の群生によって、辺縁部の再生軸索は迂回逆行を示して乱れていたが、他の部の再生軸索はその数を増しており索状の走行をとって、かなりの再生軸索は縫合部を通過し移植神経中枢断端部に進入していた。

術後3,4週目：多数の再生軸索が縫合部を通過しており、ほぼ直線状に走行し、後述する対照群とほとんど差はみられなかった (Fig.12)

#### (ii) 対照群

術後1週目：再生軸索は中枢側断端より縫合部内に扇状にのび、一部は縫合部を通過して移植神経中枢断端部に進入していた (Fig.13).

術後2週目以降：縫合部辺縁でいくらか逸脱するものもあるが、縫合部を通過する再生軸索はその数を増し、週を経るにつれて直線状に走行して多数の再生軸索が移植神経中枢断端部に進入していた (Fig.14)

#### (2) 移植神経内

移植神経内に多数の再生軸索が進入してくるのは術後2週目以降であった。

#### (i) 感染群

術後2週目：移植神経中枢側にはかなりの再生軸索がみられ、早いものは移植神経中央部に達していた。再生軸索はその走行が障害されることなく、平行でかつ直線状にのびていた。

術後3週目以降：移植神経内には多数の再生軸索がみられ、その走行は途中で逸脱するものではなく直線状にのび、3週目には一部が末梢側縫合部に達し、4週目にはほとんどの再生軸索が末梢側縫合部に達していた (Fig.15)

#### (ii) 対照群

移植神経内の再生軸索の走行、伸長は感染群と差がなかった。

#### (3) 末梢側縫合部

末梢側縫合部に再生軸索が到達するのは、術後3週目以降であった。

#### (i) 感染群

術後3週目：少数の再生軸索が移植神経末梢断端より縫合部内にのびているが、分岐したり扇状にのびることはなかった。この部を走行する再生軸索には2つの群があった。すなわち、縫合部辺縁の再生軸索だけがその走行を乱すが、ほぼ全面で直線状の走行を示す群と、縫合部全面で再生軸索の走行が乱れる群である。

術後4週目：末梢側縫合部に到達する再生軸索が増加してくるが、それにしたがって術後3週目にみられた2つの群の差が著明となった。辺縁部の再生軸索のみが乱れるが、他の部では直線状の走行を示すものは神経末梢部に進入する再生軸索の数も多く (Fig.16)、対照群と比べても大差がなかった。一方、縫合部全面で再生軸索の走行が乱れるものは、迂回逸脱するものが多く、神経末梢部に進入する再生軸索の数は少なかった (Fig.17)。

#### (ii) 対照群

感染群と同様に3週目以降に再生軸索が末梢側縫合部に達し、週を経るにつれてその数が増した。再生軸索の走行は辺縁部でのみ一部乱れるが、ほぼ縫合部全面で直線状の走行を示し、多くの再生軸索が神経末梢部に進入していた (Fig.18)

## 考 察

今日まで、感染が予想される開放創での神経欠損に対して、一次的神経移植は行われていない。その理由として、①細菌感染による移植神経の破壊、②膿瘍形成による血行途絶に原因する移植神経の壊死、③感染自体による神経再生の阻害が考えられ、一次的神経移植が失敗に終ると危惧されたからであろうが、それらの点については十分に検討は加えられてはいない。

そこで著者は、感染が予想される開放創での一次的自家神経移植の可能性を検討する目的で、上野<sup>4)</sup>、杉木<sup>5)</sup>と同様の方法で一定の感染を成立させ、細菌感染と自家神経移植の関係を研究し、その実験結果により上記の3点について考察し検討を加える。

#### I. 細菌感染に対する移植神経の抵抗性について

神経組織は他の組織、筋、腱、脂肪、筋膜などより感染に対して抵抗力があり、severeで遷延する感染にさえ耐えていることがあるとSunderland<sup>6)</sup>が述べており、Blair<sup>7)</sup>は神経線維自体も家兎の耳組織内で他の組織が感染により完全に破壊されても生きていたと報告し、感染に強いものであることは知られている。実際、臨床的に大きな結核性膿瘍中に索状に浮遊している神経をみることもあり、また神経縫合後に細菌感染を起したにもかかわらず、その成績は通常の神経縫合と比較しても劣らなかつたという報告もある(Forrester-Brown<sup>8)</sup>、Hamlin<sup>9)</sup>)。

このように神経はその神経鞘が健全であれば、細菌に対して極めて抵抗力があり神経組織の破壊はない。しかし、神経鞘に破壊があれば状況は変化するかもしれない。

実験的に感染と神経移植との関係を研究したものは、Davis<sup>10)</sup>の文献があるにすぎない。Davis<sup>10)</sup>の実験

は一定の感染を生ぜしめたものでなく、無菌的操作を一切行わないで感染を成立させたものであり、起因菌は不定であり、その感染も sepsis で死亡するもの、皮膚、皮下組織、筋が部分的に融解壊死になっているものから、膿瘍の形成がないが汚染されているものまであり、一定の条件下での病理組織学的検討が十分になされているとは言えない。

著者の実験は、同一細菌を使用し膿瘍を生ぜしめる一定の細菌数を異物存在下に感染させることにより、局所に局限した一定の感染を長期間生ぜしめることができた点で、Davis ら<sup>10</sup>の実験より同一条件下での感染と神経移植の関係をより正確に検討できたものと考えられる。

本実験においても、移植神経は術後1週目では膿瘍を貫通した状態にあり、その後は膿瘍に密着して存在しているにもかかわらず神経及び移植神経自体はその健全な神経鞘が破壊され、神経内に直接好中球が侵入する所見を示すことはなかった。好中球の侵入がみられ neuritis の所見を示すのは、神経鞘の連続性を欠いた縫合部に限られており、移植神経内に neuritis の所見をみることはなかった。このことは神経及び移植神経が感染に十分耐えていることを示し、移植神経片にも感染が神経内に波及することを防ぐ barrier があり、それが神経鞘であることを示している。

神経鞘の欠損部すなわち神経移植での2つの縫合部は細菌感染により犯されやすい弱点である。ところが本実験でみると、縫合部は術後1週目では炎症所見が著明であるが、その後は次第に炎症所見は消失している。この理由は、縫合部の両断端より増生する Schwann 細胞などの、いわゆる架橋組織の増殖力が極めて強く、炎症細胞を外におし出すためであり、その他 Schwann 細胞などの強い喰食作用も炎症の鎮静化に役立つものと推測される。

## II. 細菌感染による膿瘍形成下の移植神経の生着について

末梢神経への血液供給についての研究は、Isenflamm & Doerffler の研究に初まるとされ (Adams<sup>11</sup>)、以来多くの研究がなされ、Adams<sup>12</sup>、Sunderland<sup>13</sup>、Lundborg ら<sup>14</sup>による詳細な研究により、多数の吻合をもつ縦走血管からなる intrinsic system と、分節的に血液供給をする extrinsic system の2つがあることが知られ、両者のどちらがより重要であるかとの問題は意見の分れるところである (Lundborg ら<sup>15</sup>、Smith<sup>16</sup>、<sup>17</sup>) が、移植神経片はそれ自身、全く血液供給が途絶された状態であり、いつ、どのようにして血管再生がおきて血液供給が再開され生着するのかということが問題である。

Weiss ら<sup>18</sup>によると、術後3日間は移植神経片には血液循環がなく、この期間は拡散により栄養されているのだからと述べており、Bunnell ら<sup>19</sup>もリンパ液で栄養されているのだからと述べている。さらに、この期間内に血行再開がおこななければ、移植神経は壊死におちいると考えられている。

移植神経片の血管再生の様態については、Almgren<sup>20</sup>が microcirculation に関する詳細な実験から、術後3日までは移植神経内に endoneural vessel はないが、神経の両断端によく充満した vessel がみられ、術後3日目には移植神経内に endoneural vessel がみられ、それは神経断端部の vessel との吻合によるものであり、周囲組織からの血管再生は1週以後に増加してくることを観察している。これは Tarlov ら<sup>21</sup>と同様の観察であり、また Hassler<sup>22</sup>、野村<sup>23</sup>も初期には両断端の vessel との吻合により血行再開がなされると述べており、それによって移植神経は壊死になることなく生着し、その後周囲組織からの vessel による血液供給をうけるようになると考えられる。

以上は、良好な状況下での移植神経のことであり、感染が加わるとどうであろうか。著者の実験では、術後1週目には移植神経はそのほぼ全周が膿瘍により取り囲まれており、周囲組織と接することはなかったが、壊死におちいるものは1例もなかった。このことは、短く細い新鮮自家神経を使ったこと、また Davis ら<sup>10</sup>も述べているように、感染が活動的になる前に移植神経は縫合され、縫合部は膿瘍形成時には部分的に癒合している可能性もあり、神経両断端の vessel との吻合が早期に完成したことによって、Sunderland<sup>6</sup>が述べているように、短い移植神経はその神経断端から急速に血管再生がなされ移植神経の生活力がそのまま保持されることから、壊死におちいることはなかったと推測される。その後は、Fig. 2 に示すように、膿が減少し膿瘍と移植神経の間に神経外結合織の形成が著明になるにつれて、移植神経は膿と隔てられて迂回蛇行を示して辺縁部に位置するようになり、徐々に周囲組織からの vessel により血液供給をうけるようになったと考えられる。

以上のように、本実験で使用した短く細い移植神経は、感染下においても壊死におちいることもなく生着することが明らかとなったが、長く長い移植神経の使用は感染がない良好な状況でも壊死におちいることが知られており (Brooks<sup>24</sup>、Sunderland<sup>6</sup>)、ましてや感染が加わり膿瘍によって周囲組織と接することがなければ、周囲組織からの拡散による栄養が得られず、両断端からの血行再開がおこってもそれだけでは移植神経全体の生活力を保持しえず、壊死におちいる部分が

増すと考えられる。

### III. 感染の神経再生に及ぼす影響

神経再生にとって縫合部が障害になることはよく知られているところであり、神経移植術においては縫合部が2ヶ所に存在することが成績を低下させる原因であるとさえ、Yongら<sup>25)</sup>は述べている。その縫合部での障害の重要な原因の1つとして、そこに生じる結合織の問題が野村<sup>26),27)</sup>らによってあげられている。感染が生じた場合には、より結合織の増生が促進されることが予想されより重大な障害になるのではないかと考えられる。

本実験においては、感染下でも再生軸索の中枢側縫合部の通過にはほとんど問題はなかったし、移植神経内に進入した再生軸索はその伸長過程が障害されることなく順調に伸び、対照群と比べても、その速度、走行とも差がなく末梢側縫合部に達した。すなわち、縫合部の炎症反応の組織学的所見は感染1週目には神経鞘の連続性を欠いた縫合部に、細菌に対する炎症細胞の leukotaxis の結果として好中球が直接侵入し、辺縁部で群生を示すが、この群生が縫合部全体に及ぶことはない。感染2週目には縫合部の好中球は減少してゆき、間隙を架橋する細胞がより密になる。これは、前述したように切断された神経断端より出る架橋細胞の増殖力が強く、Schwann細胞や macrophage の活動性が高まり嚙食作用が強くなって細菌侵入に対する抵抗性が強くなったためと考えられる。それ以後は好中球の群生は縫合部内にはみられず、架橋細胞索間に好中球を散見する程度なり、炎症は鎮静化したと考えられる。

中枢側縫合部では、感染1週目に辺縁部の好中球の群生している部で架橋細胞の配列は乱れ、再生軸索もそれに応じて乱れ、迂回逆行を示すが、他の部では架橋細胞の配列、再生軸索の走行とも対照群に比べて差がなく、感染2週目以後好中球の群生が縫合部周囲に遠ざかるにつれて、架橋細胞は密になり、その配列も索状を示し、再生軸索も同様に直線状の走行を示して対照群と差がなかった。一方、この部の膠原線維の増生は感染3週目頃より見られるが、著明なものではなく、この頃にはすでに再生軸索はこの部を十分に通過しているため、その伸長過程は障害されなかった。

この中枢側縫合部の所見は、上野<sup>4)</sup>の感染下での神経縫合の実験の所見と一致したものであり、また伊与<sup>28)</sup>、野村<sup>27)</sup>によれば、縫合部が結合織化する前に再生軸索がこの部を通過すれば問題はないと述べていることから、感染下での神経移植術での中枢側縫合部は感染による再生軸索への影響はほとんどないと言ってもよい。

一方、末梢側縫合部は感染のない場合でも、中枢側

縫合部と異なり再生軸索の通過障害のある部であることは、Davisら<sup>29)</sup>、Bsteh<sup>30)</sup>、伊与<sup>28)</sup>、野村<sup>26),31)</sup>らによって述べられており、野村<sup>31),32),33)</sup>はその障害因子として、①この部では軸索を切断するという機転がないため、再生軸索の多数分岐再生がないこと、②移植神経を通過して末梢側縫合部に再生軸索が到達するまでの日数の経過によって、そこに結合織が増生して瘢痕化していることをあげている。

Delangénère<sup>34)</sup>は神経移植の成功はその長さが増すにつれ減少すると述べ、この末梢側縫合部の瘢痕形成については、Davisら<sup>29)</sup>、立野<sup>34)</sup>は移植神経の長さが重要な因子であると述べている。

通常、感染は瘢痕形成を促進するものであり、神経移植における感染は当然末梢側縫合部の結合織化に影響を及ぼし、ひいては再生軸索の通過にとって障害となるものと考えられる。

本実験で使用した移植神経の長さが2cmと短いため、末梢側縫合部での再生軸索の通過は中枢側縫合部より、せいぜい2週遅れるのみで対照群では結合織の増生固定化には至らず、順調に末梢側縫合部を再生軸索は通過していたが、感染群では一般に対照群に比べて膠原線維の増生は強かった。また、感染群では縫合部全面で膠原線維の増生が著明で、再生軸索の走行が大きく乱れるものと、縫合部の辺縁部のみ膠原線維の増生が強く、再生軸索の走行は対照群と大差のないのがみられた。この差は縫合部内への感染による炎症反応の波及に強いものと、弱いものがあつたためと考えられる。すなわち、辺縁部のみ膠原線維の増生があるものは、炎症反応が比較的辺縁部に限局していたものであり、縫合部全面で膠原線維の増生があるものは、縫合部の中心部にまで炎症反応が波及したものである。そして、炎症反応は縫合部の神経断端間隙の adaptation の不良な部に強く波及するとも考えられ、手術操作時の adaptation も炎症波及の強弱を生じさせた原因の1つではないかと推測される。しかし、感染群にのみ2つの群が生じ、対照群には1例も再生軸索の走行が大きく障害されるものがなかったという事実は、単に縫合部の adaptation だけの問題ではなく、明らかに感染が関与しているものと考えられる。

以上のことから、adaptationよく縫合することによって、好中球の群生や膠原線維の増生などの感染の影響を少なくすることができると考えられる。

以上の考察から、結論的に言えることは感染の恐れのある創での神経欠損に対する一次的自家神経移植は、

1. 細い神経であること、
2. あまり欠損が大きくないこと、
3. 移植神経の太さが、損傷された神経の太さに類



似していること、

4. 正確に縫合すること、

5. atraumatic な操作をし、神経鞘を損傷しないこと、

の条件下では、成功するものと考えられる。

しかし、感染をおこさない努力は、依然として大切である。

### 結 論

*Staphylococcus aureus* を一定量木綿糸に含ませ、これを Wistar 系雄ラットの脛骨神経での神経移植部におき、長期間限局した感染を生ぜしめ、感染と自家神経移植の関係を検討した。

1) 短く細い移植神経は、感染下においても壊死におちることなく生着した。

2) 移植神経の神経鞘には、母神経の神経鞘と同様に感染が神経内に波及することを防ぐ barrier としての役割がある。

3) 移植神経は、感染の影響をうけてその神経内の endoneurial tube の構造に変化をおこすことはなく、再生軸索はその中を非感染下と大差なく通過した。

4) 中枢側縫合部及び末梢側縫合部は神経鞘の欠損があるので、術後2週までは感染による炎症反応をみるのが、術後3週以後では次第に鎮静化する。

5) 中枢側縫合部では、感染による再生軸索への影響はほとんどなかったが、末梢側縫合部では、感染の影響が強い場合結合織の増生が促進され、再生軸索の通過が障害されやすい。

6) 以上より、感染が予測される開放創での神経欠損に対し、自家神経移植を一次的に行う必要がある場合、損傷された神経が細く、かつ欠損部がさほど大きくなければ可能であり、その際損傷された神経と同じ太さの移植神経を使用し、神経鞘を傷つけないように atraumatic な操作でかつ両断端を正しく adaptation させることにより、感染の影響は少なくしうるものと考えられる。

稿を終るに臨み、終始御懇篤な御指導と御校閲を賜りました恩師野村進教授に衷心より深甚なる謝意を表します。なお本実験の遂行にあたり御教示と御助言をいただきました金沢大学微生物学教室西田尚紀教授、中村信一助教授に深く感謝の意を表します。

### 文 献

- 1) Seddon, H.: Surgical disorders of the peripheral nerves. p 264 - 277, Churchill Livingstone, Edinburgh and London, (1972).
- 2) 山内茂樹: 再接着指の知覚回復に関する臨床的研究. 中部整災誌, 23, 1465 - 1474 (1980).

3) 野村 進: 神経縫合部より末梢の再生線維増加に関する実験的研究. 脳・神経外傷, 2, 41 - 57 (1970).

4) 上野達弥: 神経再生に及ぼす感染の影響. 中部整災誌, 21, 703 - 717 (1979).

5) 杉本繁隆: 神経縫合糸の研究-特に感染について. 十全医会誌, 87, 577 - 589 (1978).

6) Sunderland, S.: Nerves and nerve injuries. p 194 - 195, p 687 - 719, Churchill Livingstone, Edinburgh and London, (1972).

7) Blair, G. H. & Wyke, B. D.: Effects of infection on nerve fibres. Annual Report Royal College Surgeons of England, p 94 (1963).

8) Forrester - Brown, M. F.: Results of operations for nerve injury at the Edinburgh War Hospital. Brit. Med. J., 2, 467 - 468 (1920).

9) Hamlin, F. & Watkins, A. L.: Regenerations in the ulnar, median and radial nerves. Surg. Clin. N. Am., 27, 1052 - 1061 (1947).

10) Davis, L., Perret, G. & Hiller, F.: Experimental studies in peripheral nerve surgery. 5. The effect of infection on regeneration and functional recovery. Surg. Gyn. Obst., 80, 302 - 308 (1945).

11) Adams, W. E.: The blood supply of nerves. 1. Historical review. J. Anat., 76, 323 - 341 (1941).

12) Adams, W. E.: The blood supply of nerves. 2. The effects of exclusion of its regional sources of supply on the sciatic nerve of the rabbit. J. Anat., 77, 243 - 250 (1942).

13) Sunderland, S.: Blood supply of the nerve of the upper limb in man. Arch. Neurol. Psychi., 53, 91 - 115 (1945).

14) Lundborg, G. & Branemark, P. I.: Microvascular structure and function of peripheral nerves. Vital microscopic studies of the tibial nerve in the rabbit. Adv. Microcirculation, 1, 66 - 89 (1968).

15) Lundborg, G. & Göteborg, D.: The intrinsic vascularization of human peripheral nerves. Structural and functional aspects. J. Hand Surg., 4, 34 - 41 (1979).

16) Smith, J. W.: Factors influencing nerve repair. 1. Blood supply of peripheral nerves. Arch. Surg., 93, 335 - 341 (1966).

17) Smith, J. W.: Factors influencing nerve repair. 2. Collateral circulation of peripheral nerves. Arch. Surg., 93, 433 - 436 (1966).

18) Weiss, P. & Taylor, A. C.: The viability of

isolated nerve fragments and its modification by methylene blue. *J. cell. comp. Physiol.*, **27**, 87 - 103 (1946).

- 19) **Bunnell, S. & Boyes, J. H.**: Nerve grafts. *Ann. J. Surg.*, **44**, 64 - 75 (1939).
- 20) **Almgren, K. G.**: Revascularization of free peripheral nerve grafts. *Acta Orthop. Scandinav.*, Suppl., 154 (1974)
- 21) **Tarlov, I. M. & Eptsein, J. A.**: Nerve grafts. The importance of an adequate blood supply. *J. Neurosurg.*, **2**, 49 - 71 (1945).
- 22) **Hassler, O.**: Vascular reactions after experimental nerve section, suture and transplantation. *Acta Neurol. Scandinav.*, **45**, 335 - 341 (1969).
- 23) 野村 進: 末梢神経損傷に対する手術々式の検討. *整形外科*, **18**, 1242 - 1254 (1967).
- 24) **Brooks, D.**: The place of nerve - grafting in orthopaedic surgery. *J. Bone & Joint Surg.*, **37 - A**, 299 - 304 (1955).
- 25) **Young, J. Z., Holmes, W. & Sanders, F. K.**: Nerve regeneration. Importance of the peripheral stump and the value of nerve grafts. *Lancet*, **3**, 128 - 130 (1940).
- 26) 野村 進・東田紀彦: 神経移植術の実験的研究.  
(1) 神経線維再生像による各種移植法の検討・中部整災誌, **10**, 1054 - 1064 (1967).
- 27) 野村 進: 末梢神経再生の基礎的問題. *災害医学*, **11**, 28 - 35 (1968).
- 28) 伊与暁洋: 末梢神経縫合部の研究-特に縫合部における微細構造と機能再生との関係. *中部整災誌*, **10**, 522 - 540 (1967).
- 29) **Davis, L. & Cleveland, D. A.**: Experimental studies in nerve transplants. *Ann. Surg.*, **97**, 271 - 283 (1934).
- 30) **Bsteh, F. X.**: Experimentelles zur Frage der Zweizeitigen Nerveninterplantation. *Zbl. Neurochir.*, **13**, 23 - 28 (1953).
- 31) 野村 進: 神経移行術および自家神経移植術. 第19回日本医学会総会々誌, 932 - 935 (1975).
- 32) 野村 進: 末梢神経外科治療の進歩. *外科治療*, **24**, 323 - 333 (1971).
- 33) 野村 進: 末梢神経線維の再生増殖に関する研究. *中部整災誌*, **17**, 932 - 939 (1974).
- 34) **Delangénière, H.**: A contribution to the study of the surgical repair of peripheral nerves. *Surg. Gyn. Obst.*, **49**, 543 - 553 (1924).
- 35) 立野勝彦: 神経移植における末梢側縫合部二次

的切除の実験的研究. *十全医会誌*, **85**, 17 - 32 (1976).

### 写真説明

- Fig. 3. The proximal junction of infected nerve graft at 1 week after operation ( $\times 40$ ). Many neutrophils invade from the gap of the nerve sheath. All the following figures show the longitudinal sections of the materials; the left side of each figure is the proximal side of the section. Fig. 3 - 10: H - E stain.
- Fig. 4. Large magnification of Fig. 3 ( $\times 100$ ). Arrangement of the neural scars are disturbed at the area where neutrophils are gathered together closely, but in other areas they are arranged in an orderly fashion.
- Fig. 5. The proximal junction of infected nerve graft at 4 weeks after operation ( $\times 40$ ). Neutrophils in this area are few. The neural scars become dense and are arranged in an orderly fashion.
- Fig. 6. The proximal junction of uninfected control nerve graft at 3 weeks after operation ( $\times 40$ ). No invasion of neutrophils. The neural scars are dense and arranged in an orderly fashion.
- Fig. 7. The grafted nerve in infectious field at 1 week after operation ( $\times 40$ ). No necrosis of the grafted nerve and no invasion of neutrophils from the nerve sheath of the grafted nerve.
- Fig. 8. The grafted nerve in infectious field at 4 weeks after operation ( $\times 40$ ). No necrosis and no destruction of the grafted nerve. Endoneurial tubes of the grafted nerve are maintained.
- Fig. 9. The distal junction of infected nerve graft at 4 weeks after operation ( $\times 40$ ). The neural scars are arranged in an orderly fashion.
- Fig. 10. The distal junction of infected nerve graft at 4 weeks after operation ( $\times 40$ ). The neural scars are arranged in a confusing pattern.
- Fig. 11. The proximal junction of infected nerve graft at 1 week after operation ( $\times 40$ ). Some of the regenerating axons are disturbed at the area where neutrophils are gathered together closely. Figs. 11 - 18: Silver - impregnated stain.
- Fig. 12. The proximal junction of infected nerve graft at 4 weeks after operation ( $\times 40$ ). Regenerating axons pass across this area in an orderly

fashion, which is the same as in uninfected control nerve graft.

Fig. 13. The proximal junction of uninfected control nerve graft at 1 week after operation ( $\times 40$ ). Regenerating axons are shown.

Fig. 14. The proximal junction of uninfected control nerve graft at 4 weeks after operation ( $\times 40$ ). Regenerating axons pass across this area in an orderly fashion.

Fig. 15. The grafted nerve in infectious field at 4 weeks after operation ( $\times 40$ ). Regenerating axons pass through the grafted nerve in an orderly fashion.

Fig. 16. The distal junction of infected nerve at 4 weeks after operation ( $\times 40$ ). Regenerating axons passing across this area in an orderly fashion are the same as in uninfected control nerve graft.

Fig. 17. The distal junction of infected nerve graft at 4 weeks after operation ( $\times 40$ ). Regenerating axons are disturbed in their advances, and a few of them pass into the distal segment of the nerve.

Fig. 18. The distal junction of uninfected control nerve graft at 4 weeks after operation ( $\times 40$ ). Regenerating axons pass in an orderly fashion into the distal segment of the nerve.

**Nerve Graft and Infection** Yonezou Sawada, Department of Orthopedic Surgery, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa, 920 – J. Juzen Med. Soc., **90**, 827–839 (1981)

**Key words:** Nerve graft. Infection.

#### **Abstract**

Nerve graftings have never been done in open wounds which might become infected, resulting in failure of the operation. In this study, an experimental study was undertaken to analyze the relationship between nerve graft and infection in order to promote the success of the primary autogenous nerve grafting in open wounds. The present study was performed under a given condition infected by a certain number of *Staphylococcus aureus* in the tibial nerve of the Wistar rat. In an experimentally infected condition, neither destruction nor necrosis of the grafted nerves occurred, although they were surrounded by abscesses. It was proved, therefore, that the nerve sheath of the grafted nerve had played an important role as a barrier against the spread of infection. Neuritis caused by infection was observed on both proximal and distal sutured junctions but none in the grafted nerves. There was no influence of infection on regenerating axons which were growing in an orderly fashion across the proximal junction and through the grafted nerve, reaching the distal junction. At the distal junction, however, some nerve grafts showed that their regenerating axons were disturbed in their advances into the distal stumps of the nerves by confusing proliferations of connective tissues, while other nerve grafts showed that their regenerating axons passed across this junction in an orderly fashion, which was the same as in the regenerating axons of the uninfected control group. These differences were thought to be caused by the degrees of the spread of infection within the distal junction. The adaptation of the nerve graft to the stump of the nerve segment was thought to be one of the factors influencing the spread of infection. On the basis of the results obtained, it was concluded that the primary autogenous nerve grafting in open wounds, which might become infected, could make axonal regeneration as successful as in uninfected wounds, provided that the injured nerve was thin, the gap of the nerve was not large, the nerve graft used had a diameter similar to that of the host nerve, and the nerve graft could be sutured to the host nerve with good adaptation by atraumatic handling.

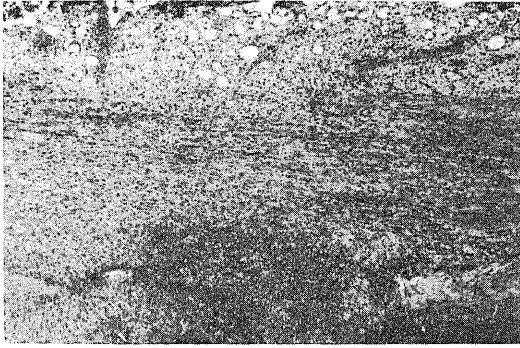


Fig. 3.

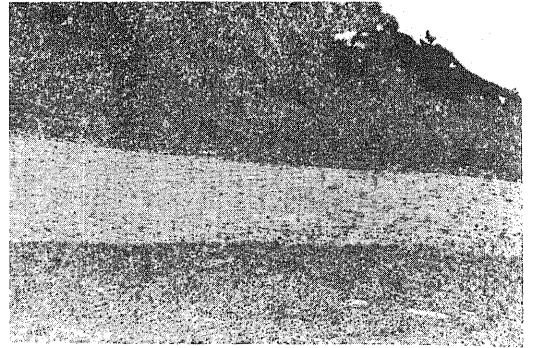


Fig. 7.

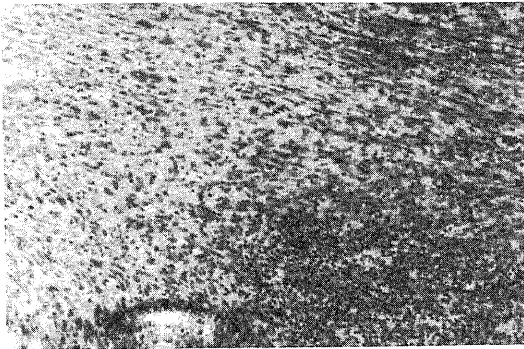


Fig. 4.

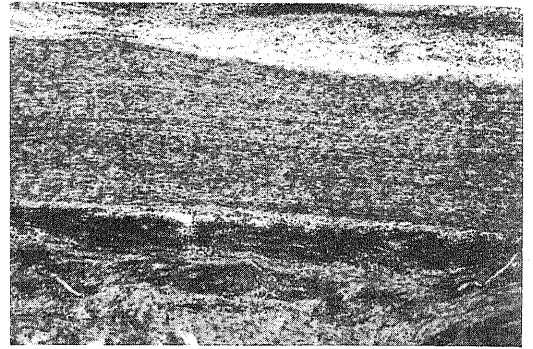


Fig. 8.



Fig. 5.



Fig. 9.

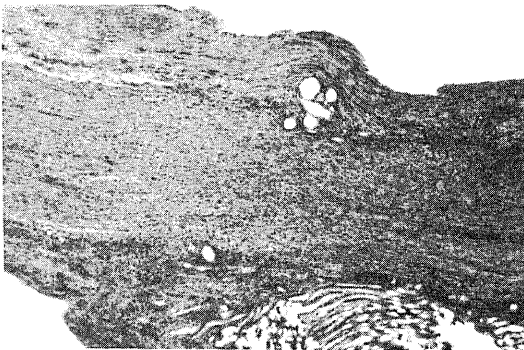


Fig. 6.

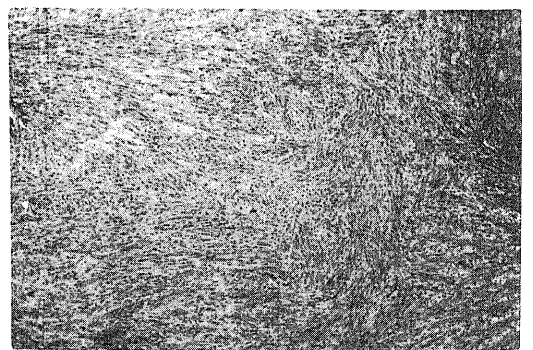


Fig. 10.

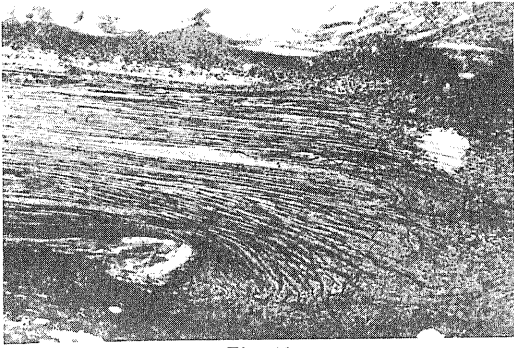


Fig. 11.

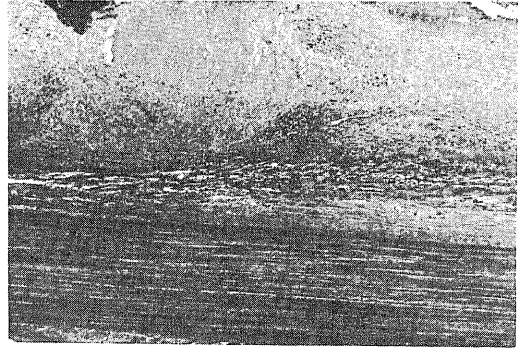


Fig. 15.

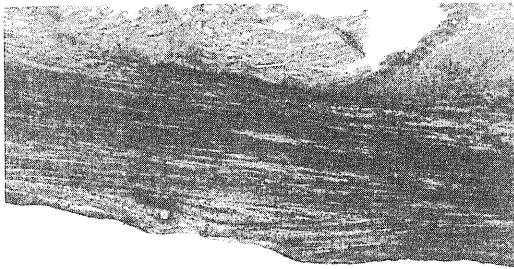


Fig. 12.

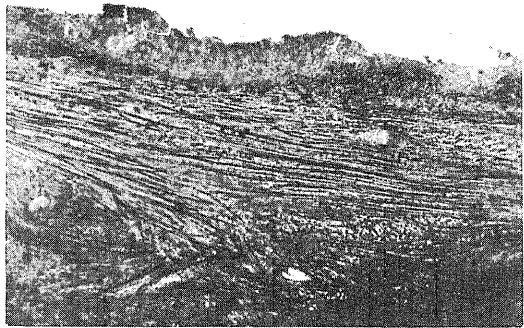


Fig. 16.

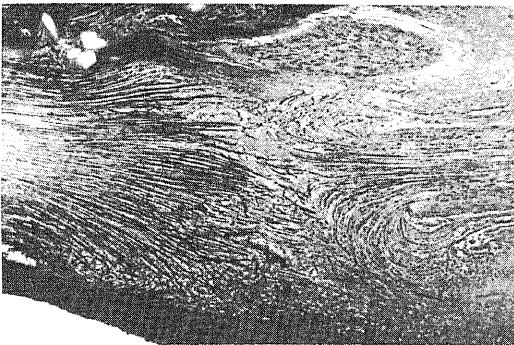


Fig. 13.

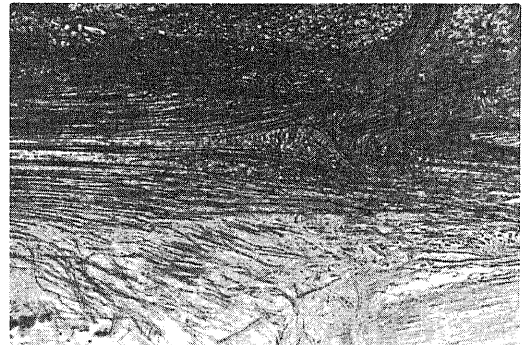


Fig. 17.

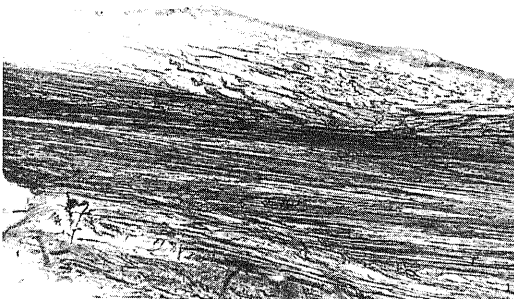


Fig. 14.



Fig. 18.