側頭骨外顔面神経圧迫による顔面神経麻痺の実験的検討

愛媛大学医学部耳鼻咽喉科学教室（主任：柳原尚明教授）

藤 田 寛

FACIAL PALSY OF SHORT DURATION INDUCED BY COMPRESSING THE EXTRATEMPORAL FACIAL NERVE

HIROSHI FUJITA, M. D.

Department of Otolaryngology, Ehime University, School of Medicine, Ehime

By compressing the extratemporal facial nerve of guinea pigs, the author succeeded in producing the reversible palsy of the facial nerve.

The process and recovery of the palsy were assessed by evoked electromyogram of the orbicularis oculi muscle, and by blink reflex elicited by air puff. Nerve specimens obtained from the compressed site were examined under light microscope. In this experiment, the compression force was 1.6kgW and the width of compressed area was 1.0mm. The duration of compression varied from one to 30 seconds.

In the first experiment, the author produced the palsy of a relatively short duration. The palsy was not induced by the compression of less than 5 seconds. After the compression from 5 to 15 seconds conductivity of the nerve remained for 24 hours, and then it was lost in 27 guinea pigs among 30. Three different types of the electromyographic response were observed during 24 hours after the compression. However, no significant histological difference in the findings of myelin was found among these three types. The compression for 5 seconds resulted in the palsy for average 16 days in 15 guinea pigs without exception.

In the second experiment, the therapeutic effect of steroid hormone was investigated using 20 guinea pigs in which the nerve was compressed for 5 seconds. In 10 guinea pigs, methylprednisolone acetate was injected 20mg/kg intramuscularly immediately after the compression and once every week. In 10 control guinea pigs, the same amount of physiological saline was injected in the same manner. In the steroid group, the blink reflex was restored significantly earlier than in control. The evoked electromyographic response in the steroid group appeared about one week earlier than in control. Histologically, the remyelination process progressed earlier in the steroid group than in control.

Based on both experimental studies, it can be concluded that the compression for 5 seconds is thought to be appropriate to investigate the therapeutic effect of different modality of treatment. Injection of steroid hormone accelerates repair of mechanical injury of the nerve.

Key words: 顔面神経麻痺モデル, 誘発筋電図, 瞬目反射, 組織標本

A88—0304—91522

緒 言

顔面神経は末梢神経の中で最も麻痺をおこし易い神経であるが、反面、麻痺の治り易い神経でもある。末梢性顔面神経麻痺（以下顔神麻痺と略す）のおよそ60%の発生頻度を占める特発性麻痺、いわゆるベル麻痺では症例の70%程度が、保存的治療ではほぼ完全に治癒する。これらの多くの例では、麻痺は2～3週間で回復し始め、1カ月程度で完治する。しかしながら、発症後2～3カ月経過しないと麻痺回復のみられない症例や、発症後3～4カ月を経過しても麻痺の回復がみられず永久的な麻痺を残してしまう症例も少なからずある¹⁾²⁾。このように麻痺の臨床経過およびその予後は決して画一的ではない。

末梢性顔神麻痺の治療薬としては、ステロイドホルモンをはじめ、ビタミン B₁、B₆、B₁₂、血管拡張剤、代謝賦活剤などが一般に使用されている。これら薬剤の顔神麻痺に対する薬理効果の基礎的裏付けは必ずしも十分ではない。薬理作用の上から、また経験的にみて有効と思われる薬剤を投与している場合が多く、真の顔神麻痺に対する薬理効果については研究されねばならない問題を残している。

ベル麻痺を代表とする末梢性顔神麻痺の成因、病態を明らかにし、また治療法を確立するために、動物の顔面神経に種々の障害を与えた顔神麻痺のモデル実験がおこなわれてきた^{3)～16)}。しかしこれらの動物実験は、顔面神経に比較的大きな機械的なしは化学的障害を加えたものが多く、顔神麻痺が数週から数カ月の長期にわたるものが多い。

著者は本論文第1節において、モルモットの側頭骨外顔面神経をマイクロ・サーージェリイ用持針器を用いて圧迫することにより、比較的短時間で回復しうる可逆性麻痺モデルを作った。圧迫による神経損傷の程度は圧迫の強さ、圧迫範囲、圧迫時間により決定されるが^{17)～21)}、今回の実験では圧迫の強さ、圧迫の範囲を一定にして、圧迫時間を変化させた。その際の麻痺の経過と神経受傷の状態を誘発筋電図、瞬目反射で観察し、組織学的に検討した。

本論文第2節では、第1節で作った顔神麻痺モデル動物を用いて、末梢性顔神麻痺の第一選択の治療薬であるステロイドホルモンの有効性について瞬目反射、誘発筋電図および組織学的検討を加えた。各節において顔面神経の受傷と回復について興味ある知見を得たのでここに報告する。

図 1 モルモット右側頭骨外顔面神経幹。茎乳突孔より出たところに絹糸を通して

第1節 顔面神経圧迫後の神経受傷性に関する実験的研究

I 実験方法

1. 誘発筋電図学的検討

実験には体重 500g 前後の白色モルモットを使用し、ネンブタール® 5～10mg/kg を腹腔内に投与して全身麻酔後、腹臥位に固定。0.5% キシロカイン® を耳後部に注射し浸潤麻酔を追加した。耳後切開を加え、手術顕微鏡下に茎乳突孔よりでた顔面神経幹を2cm 露出した(図1)。ついで同側眼輪筋を露出した。茎乳突孔の直下で、顔面神経幹に双極刺激電極を置き、定電圧刺激装置(SANEI 3F 36)を用いて、顔面神経を0.1 msec 持続の矩形波で電気刺激し、双極針を刺入した同側眼輪筋より誘発筋電位を導出した。この誘発筋電位を、増幅器(SANEI 180)に通し、平均加算装置(SANEI 7S 06)を通して X-Y レコーダーに記録した。図2はそのブロック・ダイアグラムである。双極電極には200 μ 径のタングステン線を使用し、その極間距離は2 mm とした。記録電極はマイクロ・マニピュレーターで直接眼輪筋に刺入し最大の反応波形の得られる部位に固定した。不関電極は耳後切開創の耳介附着部においた。実験はモルモット1匹に対し、1側顔面神経にのみおこなった。

EXPERIMENTAL SET-UP

図2 誘発筋電図検査のブロック・ダイアグラム。

図3 圧迫に用いたマイクロ・サージェリイ用持針器。

顔面神経は刺激電極より1 cm離れた末梢部で圧迫したが、圧迫には神経に与える障害の比較的軽いと思われたイナミ・ロストフライ製マイクロ・サージェリイ用持針器を選んだ。この持針器の先端での圧力は、愛媛大学工学部計測工学講座での比例法による計測で1.6 kgWであり、また持針器先端の圧迫範囲は1.0 mmであった。圧迫時間は各々1秒、5秒、10秒、15秒、30秒間と変化させた。図3は実際に圧迫に使用した持針器である。

実験は以下の手順でおこなった。

実験1) 麻痺のない正常眼輪筋の誘発筋電位の反応域値および supramaximal 刺激域値を測定した。

図4 瞬目反射誘発試験の模式図。

実験2) 顔面神経を各々1秒、5秒、10秒、15秒、30秒間圧迫し、supramaximal 刺激電圧で刺激をあたえ、同側眼輪筋の誘発筋電図を記録した。記録は圧迫直後より経時的におこなった。すなわち、圧迫直後から1時間の間は5分間隔で、以後1時間から5時間の間は1時間毎に、さらにその後は圧迫後10時間、24時間、48時間目におこなった。

実験3) 顔面神経を5秒圧迫し、圧迫後24時間経過後、瞬目反射および誘発筋電図で麻痺の存在を確認したモルモットで、圧迫後24時間以後は毎日瞬目反射で麻痺の回復状況を経時的に追跡した。瞬目反射は、圧迫側の角膜に対し約10 cm離れた垂直方向より10 mlの空気を19ゲージの注射針を通して可及的一定速度で吹きつけて誘発した。これを2回繰り返して眼瞼が完全に閉鎖したときを、瞬目反射陽性とした。図4は瞬目反射試験の模式図である。瞬目反射が陽性となった日に誘発筋電図も記録した。

2. 組織学的検討

上記の圧迫実験をおこなったモルモットの顔面神経の圧迫部位およびコントロールとして正常顔面神経の同じ部位より採取した組織標本を、3%グルタルアルデヒドにて灌流固定し、2%オスミウム酸で後固定。酢酸ウラニルでブロック染色をおこない、アルコール脱水後エポン包埋。約1 μmの連続横断切片を作り、トルイジン・ブルーでミエリン鞘を染色し、光学顕微鏡にて観察した。

II 実験結果

1. 誘発筋電図学的検討

実験1) は、30匹のモルモットでおこなわれた。図5は、コントロールとして記録した眼輪筋の正常誘発筋電図である。最初の矩形波は刺激電圧によるもので、次いでみられる3相性の波形が誘発された筋電位である。本例での peak to peak amplitude は 400 μV で、peak

図 5 圧迫前の正常誘発筋電図.

表 1 30匹のモルモット眼輪筋の正常誘発筋電位の反応域値と supramaximal 刺激域値.

	Mean (V)	S. D. (V)	Range (V)
反応域値	0.9	0.5	0.2...1.5
Supramaximal 刺激域値	3.8	1.5	0.5...6.0

(n=30)

latency は 3 msec であった。多くの場合、誘発反応波形は 3 相性を示したが、2 相性ないしは 4 相性のものもみとめられた。表 1 は、実験に用いたモルモット 30 匹の反応域値と supramaximal 刺激域値の平均を示したものである。反応域値の平均は 0.9 V で、標準偏差は 0.5 V であり、supramaximal 刺激域値の平均は 3.8 V で、標準偏差は 1.5 V であった。

実験 2) は、40 匹のモルモットでおこなわれた。その内訳は、顔面神経を 1 秒圧迫したモルモットが 2 匹、5 秒圧迫が 18 匹、10 秒圧迫が 9 匹、15 秒圧迫が 3 匹、30 秒圧迫が 8 匹の計 40 匹であった。図 6 は、露出した顔面神経を持針器で 5 秒間圧迫したときの筋電位を経時的に示したものである。最上段の波形はコントロールで、この例では supramaximal 刺激電圧の 3 V で刺激を加えたものである。圧迫後 10 分位より徐々に筋電位反応波形の amplitude は減少しはじめ、圧迫後 30 分には反応波形は消失するが、時間とともに amplitude は次第に増大し、圧迫後 1 時間ではほぼコントロールと同じ波形に復してきている。さらに圧迫後 5 時間経過すると、再び反

応波形の amplitude は減少し、以後 24 時間、48 時間後では反応波形が消失した。図 7 は、顔面神経の 10 秒圧迫、図 8 は、15 秒圧迫で、図 6 と同様の筋反応の経時的变化をたどった例である。また図 9 は、5 秒圧迫した例であるが、圧迫直後よりしだいに筋反応波形の amplitude が増大し、その状態が 30 分から 1 時間位続き、圧迫後 5 時間で amplitude は減少し、24 時間、48 時間後には反応が消失したものである。図 10 は、10 秒圧迫で図 9 と同様の経時的变化をたどった例である。

顔面神経圧迫後 48 時間までの誘発筋電位の経時的变化を記録しえた 40 例についてまとめると以下のごとなる。1 秒圧迫の全 2 例、5 秒圧迫の 1 例および 15 秒圧迫の 1 例の計 4 例は、顔面神経圧迫直後より筋反応波形の amplitude にほとんど変化なく、24 時間、48 時間経過後にも、その amplitude に変化がみられなかった。このように反応波形に変化がみられなかったものを、本論文では type A とした。次に 10 秒圧迫の 1 例、30 秒圧迫の全 8 例の計 9 例では、圧迫直後より筋反応は消失し、以後 48 時間が経過しても筋反応波形は記録されなかった。このように圧迫直後より筋反応が消失し、以後その状態

図 6 5 秒圧迫後 24 時間までの誘発筋電図の 1 例.

図 7 10秒圧迫後24時間までの誘発筋電図の1例.

図 8 15秒圧迫後24時間までの誘発筋電図の1例.

図 9 5秒圧迫後24時間までの誘発筋電図の1例.

図 10 10秒圧迫後 24時間までの 誘発筋電図の1例.

表 2 40匹のモルモットの圧迫時間と誘発筋電位の type 別の一覧表

* Type	Comp. Time (sec.) *	1	5	10	15	30	Total
A		2	1	0	1	0	4
B		0	0	1	0	8	9
C		0	7	5	1	0	13
D		0	5	2	0	0	7
E		0	5	1	1	0	7
Total		2	18	9	3	8	40

図 11 5～15秒圧迫後48時間までの誘発筋電位の経時的变化の模式図。

が続いたものを type B とした。5 秒から15秒圧迫した30例については、上記の2つの反応の他に図6から図10で示したように、以下の3つの型の反応が観察された。

1つは圧迫直後より筋反応波形の amplitude に変化なく、その状態が5～6時間続いたのちに筋反応が消失した型である。これを type C とすると、5秒圧迫で7例、10秒圧迫で5例および15秒圧迫で1例の計13例でみられた。次に図9、図10で示したように、圧迫直後より筋反応波形の amplitude が増大し hyperexcitable の状態となり、その状態が5～6時間続いた後に筋反応が消失する型である。これを type D とすると、5秒圧迫で5例、10秒圧迫で2例の計7例でみられた。さらに図6から図8で示したように、圧迫後一旦、筋反応は消失するも、1時間程度で回復し、5～6時間後に再び筋反応が消失していく型である。これを type E とすると、5秒圧迫で5例、10秒圧迫で1例および15秒圧迫で1例の

図 12 3つの異なった type の瞬目反射の陽性出現日数。

計7例でみられた。5 秒から15秒圧迫した場合における type C, D および E の割合は、およそ 2:1:1 であった。表2は、40匹の顔面神経の圧迫時間と type 別の頻度を示したものであり、図11は、type C, D および E の誘発筋反応波形の amplitude の経時的变化を模式的に示したものである。すなわち、5 秒から15秒圧迫の30匹のうち27匹までが、圧迫後24時間以内は type C, D および E ごとく異なった3型の反応波形を示したものの、これら27匹はいずれも24時間目には誘発筋反応が消失した。

実験3)は、顔面神経を5秒圧迫後、24時間目に瞬目反射と誘発筋電図で麻痺の存在を確認した17匹のうち、瞬目反射が完全に陽性になるまで追跡しえた15匹についておこなわれた。type 別にわけて、瞬目反射が陽性になるまでの日数を棒グラフで図12に示した。type C は5例で平均16.8日で瞬目反射が回復し、type D も5例で平均16.4日、type E も5例で平均16.2日であった。type 別のこれら3群における瞬目反射の回復日数の分散の差の検定をしてみると、これら3群のうちどの2群の間にも5%の危険率で有意差は認められなかった。すなわち顔面神経を5秒圧迫した後、24時間以内では、その誘発筋電位は異なった3つの type を示したが、24時間以後の瞬目反射でみた麻痺の機能回復は type 別で差がなかったと言える。

図13から図15に、type C, D および E を示す例で圧迫後15日目に瞬目反射が陽性になった場合の誘発筋反応波形の実際を示した。3例ともコントロールに比して筋反応波形の変化、peak latency の延長および peak to peak amplitude の減少がみられ、誘発筋電図上の機能回復はまだ完全でなかった。

図 13 5秒圧迫後15日までの誘発筋電図で、type C を示した1例.

図 14 5秒圧迫後15日までの誘発筋電図で、type D を示した1例.

図 15 5秒圧迫後15日までの誘発筋電図で、type E を示した1例.

図 16 圧迫を加えず、手術操作後48時間までの誘発筋電図の1例.

図 17 圧迫前の顔面神経横断切片の組織像。トルイジン・ブルー染色。50倍。

実験 4) は、2匹でおこなわれた。図 16 は顔面神経を露出したあと圧迫を加えずに、supramaximal 刺激電圧で通電のみをおこなった 1 例である。手術操作後 24 時間、48 時間経過しても、その筋反応波形はコントロールに比し著明な差異はみとめられなかった。他の 1 例でも同様であった。

2. 組織学的検討

図 17 は、側頭骨外顔面神経幹の圧迫前の正常組織像である。ほぼ正円形の神経束構造が明瞭であり、ミエリン鞘の直径は $5 \sim 10 \mu$ で正円形を示し、均等に分布している。次に顔面神経を 5 秒圧迫し、誘発筋反応波形の amplitude が type C を示したものを 3 例、type D を示したものを 2 例および type E を示したものを 2 例、圧迫後 1 時間経過したところで、顔面神経の圧迫部位より採取し、組織学的検討に供した。また 30 秒圧迫し、type B を示した 1 例も、圧迫後 1 時間経過したところで、圧迫部位より採取した。図 18 は、5 秒圧迫で type C を示した組織像の 1 例である。神経束は圧迫により楕円形を呈しており、その長軸方向へのミエリン鞘の圧迫変形がみとめられた。またミエリン鞘の変形は、神経束の中心部より周辺部により強くみとめられた。図 19 は、type D の例の組織像である。神経束は楕円形を呈しているがほぼ正常の正円形に近い神経束もみとめられた。また楕円形を呈した神経束の中ではミエリン鞘の圧迫変形がみとめられるものの、ほぼ正円形の神経束の中ではミエリン鞘は正常に近い形を呈していた。図 20 は、type E の例の組織像である。図 18、図 19 の組織像よりも、神経束は不整な楕円形を呈しており、ミエリン鞘の圧迫変形もやや強くみとめられた。また変形したミエリン鞘は、神経束の中ではほぼ均等に分布していた。

図 18 5 秒圧迫後 1 時間目の type C の組織像の 1 例。50倍。

図 19 5 秒圧迫後 1 時間目の type D の組織像の 1 例。50倍。

図 20 5 秒圧迫後 1 時間目の type E の組織像の 1 例。50倍。

type C を示した他の 2 例は図 18 の組織像と、type D を示した他の 1 例は図 19 の組織像と、type E を示した他の 1 例は図 20 の組織像とほぼ同様の組織所見を示し

図 21 30秒圧迫後 1時間目の type B の組織像の 1 例。50倍。

た。

また図 21 は、30秒圧迫で type B を示した例の組織像である。神経束は不整に変形しており、ミエリン鞘にも明らかに強い変形がみとめられた。

Ⅲ 考按

1. 顔神麻痺モデルについて

特発性顔神麻痺、いわゆるベル麻痺を含め、末梢性顔神麻痺の成因、病態を明らかにし、また治療法を確立するために、従来よりさまざまな方法で、動物の顔面神経に障害を与えた顔神麻痺のモデル実験がおこなわれてきた。顔面神経に機械的、物理的障害を加えた麻痺モデルは、手術手技上の問題等から、ほとんどが側頭骨外麻痺モデルであった。たとえば Ge ら³⁾ はモルモットを用いて側頭骨外顔面神経に鉗子で圧迫を加えて麻痺をおこした。また Devriese ら⁴⁾ は猫で、マンニシットにて圧迫し、Rosenberg ら⁵⁾ は犬で、金属ネジにて圧迫し、Yamamoto ら⁶⁾ は猫で、ステンレス・チューブにて圧迫し、Ciges ら⁷⁾ はウサギで、テフロン・チューブにて圧迫し麻痺をおこした。隈上ら⁸⁾、佐藤ら⁹⁾¹⁰⁾ は家兎で、Bins¹¹⁾ は猫で、顔面神経を切断して麻痺をおこした。以上はすべて側頭骨外麻痺モデルであるが、側頭骨内麻痺モデルとしては、松本¹²⁾ がモルモットで、顔面神経に鉗子で圧迫を加え、Greer ら¹³⁾ は猫で、顔面神経を切断し、また Boyle¹⁴⁾ は猿で、超音波を照射して麻痺をひきおこした。また顔面神経の機械的、物理的障害による麻痺以外の作り方としては、McGovern ら¹⁵⁾ は犬で、小川ら¹⁶⁾ はモルモットで、茎乳突孔より血管収縮剤を逆行性に注入して麻痺をひきおこしたという報告がみられた。以上のごとく顔面神経にさまざまな機械的な

いしは化学的障害を加え、麻痺をおこした研究の報告がなされてきた。これらモデル実験のうち、圧迫で機械的障害を顔面神経に加えたものは、その障害の程度は先述のごとく、圧迫の強さ、圧迫範囲、圧迫時間で決定されるが、従来のものは神経に対する侵襲が大きく、麻痺も数週から数カ月にもわたるものが大部分であった。短時間で麻痺回復をみたものは、著者の調査範囲内では、前述の松本¹²⁾ の実験と、顔面神経以外では Bentley ら²⁰⁾ の膝窩神経の動物実験の報告がみられたのみであった。そこで著者はできるだけ簡単な方法を用いて、確実に麻痺が発来し、しかもできるだけ短期間で回復しうような麻痺モデルを作り、その麻痺モデルを用いて臨床上の各種治療法の効果を短期間で、かつ定量的に判定しようと考え、今回の実験を始めた。この実験では、手術操作の加えやすいモルモットを実験動物に選び、機械的圧迫は側頭骨外顔面神経に加えることにした。また圧迫に用いた持針器の性状から、顔面神経に加える圧迫の強さ、圧迫範囲を一定にし、圧迫時間を変化させることにした。

今回の実験 2)、3) では、誘発筋電図上で、顔面神経の圧迫が 1 秒であれば全例麻痺がおこらず、5～15秒であれば圧迫後 24 時間以後は、瞬目反射でも確認しえた麻痺が 30 例中 27 例とほぼ全例におこり、30 秒であれば圧迫直後より麻痺をきたすという結果を得た。すなわちこの条件下で、ほぼ確実に麻痺が発来し、かつ最も麻痺の程度が軽いと考えられるのは、5 秒圧迫のときであるといえる。さらにこの 5 秒圧迫の場合、圧迫後 24 時間以後の瞬目反射でみた臨床的な麻痺回復は、圧迫後 24 時間以内の誘発筋反応波形の amplitude が図 11 で示すような type C、D および E のどの type であっても、およそ圧迫後 16 日目頃であった。すなわち本実験の条件下では、最も程度の軽い麻痺のおこる 5 秒圧迫のときの、麻痺回復は圧迫後およそ 16 日であるといえる。

ベル麻痺の成因は、現在でも依然として不明である。

顔面神経管の長さは約 3.5 cm であり、人体の末梢神経の中で骨内走行の最も長い神経であり、管内での神経は神経外膜と骨膜より成る厚い線維性の被膜、神経鞘を被っており、その中に動脈網と静脈叢があるといった解剖学的特長をもっている¹⁾²²⁾。ベル麻痺はこうした神経自体の特長に加えて、何らかの原因による側頭骨内顔面神経の微小循環不全に基づく神経の虚血性変化、これに続く神経の浮腫性腫脹と圧迫によりおこるとする説が現在では有力である^{23)～25)}。現在までベル麻痺とみなされる実験モデルは作られておらず、今回著者の作ったモルモ

ットの顔面麻痺モデルは側頭骨外で顔面神経に機械的圧迫を加えて作ったということ、通常のベル麻痺より麻痺の持続期間が短いことからベル麻痺モデルとは言い難いものである。しかしながら麻痺をおこす手術操作が比較的簡単であり、また確実に発来する麻痺で程度が軽く、短期間で回復する麻痺ができたわけである。著者はこの麻痺モデルが臨床上の各種治療、とくに薬剤等による治療効果の判定をおこなうのに有用な定量モデルになりうると判断した。

2. 誘発筋電図、瞬目反射および組織学的検討

今回の著者の実験において、重要な結果の一つは、顔面神経を5秒から15秒圧迫後24時間以後は同様の経過をたどりながらも、24時間以内では、図11に示すような異なった筋電位の経時的变化をたどることを見出したことである。すなわち、顔面神経圧迫直後より誘発筋電位が無変化ないしは hyperexcitable の状態になり、それが24時間後には消失するという type C、D のパターンおよび圧迫により一旦反応が消失するも短時間で回復し、再び24時間後には消失するという type E のパターンである。

例えば Puvanendran ら²⁶⁾ は耳出血を伴った頭部外傷 26症例のうち、19例が受傷後数日で、遅発性の顔面麻痺をおこしたと報告し、養和田²⁷⁾ も自験例および文献的回顧から頭部外傷後翌日より数日内におこる予後のよい晩発性麻痺を報告した。これらの臨床報告は、著者の実験でみられた type C、D の遅発性麻痺とよく合致していた。さらに矢沢ら²⁸⁾ はモルモットの顔面神経を側頭骨内で切断し、切断部位より茎乳突孔までの Falloppian canal 内での神経の膨化をみたが、受傷後8時間から膨化は始まりそれが約2週間続くと報告した。この矢沢らの実験での神経膨化現象の経時的变化は、著者の実験の type C、D の経時的变化とよく合致した。しかしながら著者のみた type E のごとく、圧迫直後より数時間以内、通常1時間以内で、麻痺の発来と回復をみた一過性の麻痺がなぜおこりうるかは、これまで詳細な報告がなされておらず、その成因も不明である。Seddon²⁹⁾ のように神経組織の震盪による一過性局在性の興奮伝導障害であるのか、また Fowler ら¹⁷⁾ や Rudge ら³⁰⁾ のようにミエリン鞘の機械的变化による一時的な電気抵抗の増大のためであるのか、現時点では明確に説明することはできず、今後検討すべき重要な課題である。

図18から図20で示した type C、D および E の組織像を検討した結果、神経束、ミエリン鞘の変形は、強

いていえば type E が一番強く、type C、type D の順に続く。また図19で示した type D の組織像には正常神経束が他に比し多くみとめられた。しかし図21で示した type B の組織像にみる程の神経全体に及ぶ神経束、ミエリン鞘の強い変化は、これら type C、D および E のいずれにもみとめられなかった。すなわち、これら三者の組織像からは、比較的軽度の機械的障害であることをみとめたに過ぎなかった。

Seddon²⁹⁾ は末梢神経損傷の程度を neurapraxia, axonotmesis および neurotmesis の三型に分類し、Sunderland³¹⁾ は五型に分類した。このうち著者の実験では、圧迫により神経損傷をおこしたものであり、神経切断等による神経の断裂はおこっておらず、この実験での神経損傷の程度は neurapraxia ないしは axonotmesis が主体と考えられた。実験的 neurapraxia を作った Denny-Brown ら¹⁹⁾ の猫の坐骨神経の圧迫実験での、圧迫部位の組織像は圧迫後3日目より軸索の腫脹、ミエリン鞘の腫脹、染色性の減退がみられ、5日目になるとミエリン鞘の変性がおこり demyelination の状態になり、さらに remyelination の完成は6カ月後であったとしている。この変化は圧迫部位より 0.01mm から 1.1 mm のごく狭い範囲に限られ、末梢ではほとんど変化がみられなかったとしている。この場合の運動麻痺の持続期間は、通常2～3週間であり、遅くとも6カ月目には回復したと報告した。次に Sunderland³¹⁾ は家兎の橈骨神経の圧迫による axonotmesis の実験で、圧迫部位の組織像は圧迫後数分より軸索の腫脹が始まり、数日後にはミエリン鞘、軸索の消失をみとめ、さらに圧迫部位より末梢側では Waller 変性がおこるため、圧迫後3日、遅くとも2週間で軸索、ミエリン鞘は崩壊しすべての伝導性の消失をみたとしている。さらに軸索、ミエリン鞘の再生は6カ月以上かかるとしている。この場合の運動機能の回復は、障害の程度により差異はあるものの、6カ月から2年に及ぶものであると報告した。著者の実験では、圧迫部位およびその末梢側の神経の組織像の経時的变化を検討する必要があるが、持針器を用いての5秒圧迫は比較的圧迫条件が軽度であったこと、また圧迫後1時間の圧迫部位よりの組織像は、ミエリン鞘の変形はあるものの軸索の腫脹がみとめられなかったということ、さらに運動機能の回復、つまり瞬目反射の回復が圧迫後16日頃であったということなどから、5秒圧迫による顔面神経損傷の程度は、全体として neurapraxia に近いものと思われた。

さて実験 3) の結果から、圧迫後24時間以上経過した type C, D および E の瞬目反射の回復日数は統計的に差がみられず、各 type とも圧迫後約16日で回復した。臨床的な機能回復のインジケーターである瞬目反射が陽性となった圧迫後15日目の type 別の誘発筋電図は図13から図15で示したごとく、三者ともそれぞれ反応波形の変化、peak latency の延長、peak to peak amplitude の縮小がみとめられ、三者とも電気生理学的な機能回復は完全でなかった³²⁾。このことは麻痺の臨床で、誘発筋電図の有用性を検討するうえで重要であると思われた。

Ⅳ 小括

モルモットの側頭骨外顔面神経幹に、マイクロ・サージェリイ用持針器を用いて、機械的圧迫を加え、実験的顔面麻痺モデルを作った。神経に対する圧迫の強さは1.6 kgW で、圧迫範囲は1.0 mm と一定であり、圧迫時間を変化させた。圧迫直後より経時的に誘発筋電図と瞬目反射により顔面神経の機能を観察した。また併せて圧迫部位の組織学的検討もおこなった。モルモット40匹における実験結果は以下のごとくである。

- 1) 1秒圧迫の全2例では麻痺がおこらなかった。
- 2) 30秒圧迫の全8例では、麻痺は圧迫直後よりおこり、圧迫後24時間以後も継続していた。
- 3) 5秒から15秒圧迫の30例のうち、27例までが圧迫後24時間目に遅発性の麻痺をきたした。圧迫後24時間以内では、図11に示すごとく3つの異なった type の誘発筋電位の経時変化を示した。type 別にみた組織所見では、三者とも著明な差異はみとめられなかった。
- 4) 5秒圧迫後、麻痺をきたした15例の瞬目反射でみた麻痺回復は、type 別で差がなく圧迫後約16日であった。
- 5) 5秒圧迫の麻痺モデルは、圧迫後約16日と短期間で回復し、臨床上の治療効果判定の定量モデルとして有用と考えられた。

第2節 圧迫による実験的顔面麻痺に対するステロイドホルモンの効果に関する研究

Ⅰ 実験方法

本論文第2節では、第1節で作った顔面麻痺モデルを用いて、末梢性顔面麻痺の第一選択の治療薬であるステロイドホルモンの薬効について基礎的裏付けを得ようとした。実験にはほぼ確実に麻痺が発来し、しかも比較的

短期間で回復する5秒圧迫モデルを使用した。10匹のステロイド投与群には酢酸メチルプレドニゾロン、デボ・メドロール[®]、20mg/kg、1回量0.5mlで圧迫直後と以後1週間毎に大臀筋に筋注した。また10匹の非投与群にはコントロールとして生理食塩水を、デボ・メドロール投与に準じて同量筋注した。この両群について以下の項目の検討をおこなった。

- 1) 瞬目反射による検討
- 2) 誘発筋電図学的検討
- 3) 組織学的検討

上記の実験1)、2)および3)は、第1節の実験方法に準じた。実験1)は、ステロイド投与群10匹、非投与群10匹の計20匹のモルモットでおこなわれた。実験2)は、5秒圧迫後1週間目と2週間目に両群より2匹ずつ計8匹でおこなわれた。実験3)は、5秒圧迫後2週間目に両群の顔面神経の圧迫部位より組織標本を採取した。両群より2匹ずつ計4匹でおこなわれた。

Ⅱ 実験結果

1. 瞬目反射による検討

図22は、5秒圧迫後瞬目反射が完全に陽性になるまでの日数を棒グラフで示したものである。非投与群が9日から25日まで、平均16.4日で回復したのに対し、ステロイド投与群では5日から19日まで、平均10.2日の回復であった。この両群の平均日数の差は、5%の危険率で統計的有意差がみとめられ、ステロイド投与群のほうが麻痺回復が早いと結論された。

2. 誘発筋電図学的検討

図23は、5秒圧迫後1週間目と2週間目の両群の誘発筋電図の1例である。上段は圧迫後1週間目のものであり、本例での非投与群ではsupramaximal刺激電圧で筋反応波形が得られなかったのに対し、ステロイド投与群では瞬目反射が陽性になると同時期に筋反応波形が得られた。さらに下段の圧迫後2週間目のものになると、非投与群ではこの時点でわずかに筋反応波形が得られたのに対し、ステロイド投与群ではさらに筋反応波形が増大した。図23の例以外では、圧迫後2週間目のステロイド投与群で、瞬目反射は陽性であり筋反応波形のamplitudeが前例よりやや大きかった1例があるのみで、残りの例では図23とほぼ同様の筋反応波形であった。

ここで圧迫後2週間目のステロイド投与群の筋反応波形のpeak to peak amplitudeを、図5に示すごとく正

図 22 非投与群とステロイド投与群の瞬目反射の陽性出現日数。

図 23 非投与群とステロイド投与群の圧迫後 1 週間目と 2 週間目の誘発筋電図の 1 例。

常波形の amplitude と比較すると、40%程度の回復にしかすぎず、電気生理学的な機能回復はまだ完全でなかった。

3. 組織学的検討

図 24 は、圧迫後 2 週間目の非投与群の圧迫部位よりの組織像である。多数の淡染色性のシュワン細胞はみとめられるものの、ミエリン鞘の状態は不明瞭であった。図 25 は、圧迫後 2 週間目のステロイド投与群の組織像である。多数のシュワン細胞と大小不同のミエリン鞘がみられ、そのミエリン鞘は正常のものや変性、再生過程にあるものが混在していた。以上の組織学的所見からは概してステロイド投与群のほうが非投与群より remyelination が進行していると思われた。この傾向は他の 2 例でも同様であった。

Ⅲ 考按

ステロイドホルモンの薬理作用は多岐にわたるが、そ

図 24 圧迫後 2 週間目の非投与群の組織像の 1 例。160倍。

図 25 圧迫後 2 週間目のステロイド投与群の組織像の 1 例。160倍。

の代表的な作用としては抗炎症作用をもつことである。炎症による毛細血管拡張、毛細血管透過性亢進、遊走細胞の遊走集積などを阻止し、そのため発赤、腫脹その他の炎症症状や壊死の発生が抑制され、炎症部位の肉芽形成が少なくなるとされている。こうした抗炎症作用の発生機序は複雑で、現在でも明確にされていないが、いくつかの機序が考えられている。例えば炎症部位ではエネルギー生成が正常より亢進しており、ステロイドホルモンはこのエネルギー生成を抑制し、血管透過性や腫脹発生を助長する hyaluronidase を抑制するという機序や、細胞内の lysosome には加水分解酵素がありこれが細胞内へ遊離すると細胞の壊死へと進展するが、この酵素の細胞内遊離を抑制し細胞膜を安定保護するという機序などである。ステロイドホルモンの他の薬理作用としては、抗アレルギー作用があり、アレルギー反応の最終過程の炎症反応を抑制するだけでなく、抗体産生の抑制、抗原抗体反応に対する遮断作用をもつとされており、ま

た他の薬理作用としては内因性、外因性のストレスに対する防御作用をもつともされている³³⁾。ステロイドホルモンのこうした抗炎症、抗アレルギーおよび抗ストレスという薬理作用は、薬剤として投与すれば極めて有用な効果を発現すると考えられ、耳鼻咽喉科領域においても末梢性顔神麻痺の第一選択の治療薬として臨床に広く使用されている。とくに末梢性顔神麻痺の半数以上を占めるベル麻痺において、ステロイドホルモンが有効であったとする報告が多数みられている^{23,34)~38)}。しかしその報告の大部分は臨床経験的報告であり、細密な二重盲検法によるコントロール・スタディではない。疾患の性質、頻度などから厳密な意味での薬効判定は臨床的に不可能であり、動物を使った実験モデルによる基礎的裏付けが必要とされる。

そこで著者は、モルモットを用いて一定条件の圧迫を側頭骨外顔面神経に加え、コントロールされた神経損傷をおこした場合の麻痺回復過程を、ステロイド投与群と非投与群とで比較検討することにした。顔面神経の機能回復は、瞬目反射と誘発筋電図で観察し、その結果の裏付けとして組織学的検討を加えた。

実験には約16日と短期間で回復する5秒圧迫の麻痺モデルが用いられた。ステロイド投与群には、デボ・メドロール®を20mg/kgを各週で筋注した。モルモットに対するこのステロイド投与量は、通常成人の体重あたりの常用量に比べ、約13倍と高濃度なものであった。これはモルモットに対し副作用をできるだけ抑え⁴⁰⁾、ステロイドホルモンの最大の効果発現を期待しうる投与量である。また投与間隔が1週間と比較的長いが、注射によるモルモットに対するストレスをできるだけ少なくしてドロップアウトを減らし、かつ一定の血中濃度を維持するように決定されたのである^{41,42)}。

臨床的な機能回復のインジケーターである瞬目反射においてステロイド投与群は、自然回復群である非投与群に比して約1週間程度回復が早く、また電気生理学的にも誘発筋電図において、ステロイド投与群は約1週間程度回復が早まる傾向がみとめられた。また組織学的検討からは、ステロイド投与群のほうがremyelinationが進行していた。すなわち、神経における抗炎症、抗浮腫作用などのステロイドホルモンの薬理作用が、顔神麻痺の場合に十分発現しうるものであるといえる。第1節の考按で述べたごとく顔神麻痺の大多数は側頭骨内顔面神経管内における神経の圧迫によりおこると考えられており、本実験の結果は前述の臨床報告の結果を支持するも

のであり、ステロイド治療の有用性を裏付けるものである。

Ⅳ 小括

一定条件の圧迫を側頭骨外顔面神経幹に加え、コントロールされた同程度の神経損傷をおこした場合の麻痺回復過程に対するステロイド投与の効果を瞬目反射、誘発筋電図、組織学的に検討した。ステロイドホルモンは瞬目反射、誘発筋電図において麻痺回復を促進しており、組織学的には remyelination を促進することが明らかにされた。

結 語

本論文第1節では、モルモットの側頭骨外顔面神経幹に機械的圧迫を加え、可逆性の顔神麻痺モデルを作った。圧迫の強さが1.6kgWで、圧迫範囲が1.0mm、圧迫時間が5秒間のときに最も麻痺の程度が軽くかつ圧迫後約16日と比較的早期に回復する麻痺モデルができた。この圧迫条件での、圧迫後24時間以内の眼輪筋の誘発筋電位は3つの異なった型の経時的変化をたどり遅発性麻痺をきたしたが、それ以後の瞬目反射でみた麻痺回復はどの型に属するものであっても、差異はみとめられなかった。

本論文第2節では、末梢性顔神麻痺の第一選択の治療薬であるステロイドホルモンの治療効果について、第1節で作った顔面神経に5秒圧迫を加えた麻痺動物を用いて基礎的検討を加えた。その結果、ステロイドホルモン投与は、コントロールに比し瞬目反射、誘発筋電図、組織学的検討において麻痺回復を促進することが示された。

参 考 文 献

- 1) 柳原尚明：顔面神経麻痺 臨床と研究 57: 187-193, 1980.
- 2) Adour KK, Byl FM, Hilsinger RL et al: The true nature of Bell's palsy; Analysis of 1000 consecutive patients. Laryngoscope 88: 787-801, 1978.
- 3) Ge XX, Spector GJ and Caw C: The pathophysiology of compression injuries of the peripheral facial nerve. Laryngoscope 92: 1-15, 1982.
- 4) Devriese PP: Compression and ischemia of the

- facial nerve. *Acta Otolaryngol* 77: 108-118, 1974.
- 5) Rosenberg J and Alford BR: Experimentally controlled facial nerve injuries. *Arch Otolaryngol* 84: 337-342, 1966.
- 6) Yamamoto E and Fisch U: Experiments of facial nerve suturing. *ORL* 36: 193-204, 1974.
- 7) Ciges M, Flores LD and Aguado LD: Degeneration and regeneration process in experimental facial nerve paralysis. *Acta Otolaryngol* 91: 487-496, 1981.
- 8) 隈上秀伯 佐藤意生 藤本俊明: 顔面神経麻痺の実験的研究 日耳鼻 72: 392-393, 1969.
- 9) 佐藤意生 山口良二: 神経障害の程度よりみた末梢性顔面神経麻痺の回復の条件 日耳鼻 81: 1540-1546, 1978.
- 10) 佐藤意生 山口良二 隈上秀伯: 顔面神経の実験的外傷に対する抵抗力と再生力 日耳鼻 81: 333-339, 1978.
- 11) Bins PM: Experimental facial paralysis. *Otolaryngologic clinics of north America* 7: 551-560, 1974.
- 12) 松本 康: Bell 麻痺における音響性アブミ骨筋反射測定の意義に関する臨床的および実験的研究 愛媛医学 1: 101-116, 1982.
- 13) Greer JA, Cody DTR, Lambert EH et al: Experimental facial nerve paralysis; Influence of decompression. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 83: 582-595, 1974.
- 14) Boyle WF: Evaluation of facial nerve decompression in experimental facial nerve paralysis in monkeys. *Laryngoscope* 76: 1138-1178, 1967.
- 15) McGovern FH, Thompson E and Link N: The experimental production of ischemic facial paralysis. *Laryngoscope* 76: 1138-1147, 1966.
- 16) 小川 明 山下公一 奥野秀次: 実験的虚血性顔面神経麻痺 *Facial N Res Jpn* 2: 35-38, 1982.
- 17) Fowler TJ, Danta G and Gilliat RW: Recovery of nerve conduction after a pneumatic tourniquet. *J Neurolog Neurosurg Psychiatry* 35: 638-647, 1972.
- 18) Edwards DJ and Cattell M: Further observation on decrement in nerve conduction. *American J Physiol* 102: 72-82, 1928.
- 19) Denny-Brown D and Brenner C: Lesion in peripheral nerve resulting from compression by spring clip. *Arch Neurolog Psychiatry* 52: 1-19, 1944.
- 20) Bentley FH and Schlapp W: The effect of pressure on conduction in peripheral nerve. *J Physiol* 102: 72-82, 1943.
- 21) 藤田 寛 村上信五 松本 康 柳原尚明: 顔面神経麻痺に対する薬剤効果の実験的検討; その1 メコバロミン 耳鼻臨床 76: 1999-2005, 1983.
- 22) Anson BJ and Donaldson JA: Surgical anatomy of the temporal bone. W B Saunders, Philadelphia, 1980.
- 23) Kettel K: Pathology and surgery of Bell's palsy. *Laryngoscope* 73: 837-849, 1963.
- 24) Hilger JA: The nature of Bell's palsy. *Laryngoscope* 59: 228-234, 1949.
- 25) Cawthorne T: Idiopathic facial palsy. *Arch Otolaryngol* 81: 494-496, 1965.
- 26) Puvanendran K, Vitharana M and Wong PK: Electrodiagnostic study in delayed facial palsy after closed head injury. *J Neurolog Neurosurg Psychiatry* 40: 352-357, 1977.
- 27) 簗和田寛子: 顔面神経麻痺の臨床的研究 耳鼻臨床 62: 735-798, 1969.
- 28) 矢沢代四郎 斎藤春雄: 顔面神経の変性と膨化 臨床耳科 6: 56-57, 1979.
- 29) Seddon HJ: Three types of nerve injury. *Brain* 66: 237-288, 1943.
- 30) Rudge P, Ochoa J and Gilliat RW: Acute peripheral nerve compression in the baboon. *J Neurological science* 23: 403-420, 1974.
- 31) Sunderland S: Nerves and nerve injuries. Churchill Livingstone, London and New York, 1978.
- 32) 柳原尚明 岸本正生: 顔面神経麻痺における電気診断法の意義; その2 誘発筋電図検査 耳鼻臨床 63: 474-480, 1970.
- 33) 田中 潔: 現代の薬理学 金原出版, 東京, 1968.
- 34) Taverner D, Cocher SB and Hutchinson BC: Comparison of corticotropin and prednisolone in treatment of idiopathic facial paralysis (Bell's palsy). *Br Med J* 4: 20-22, 1971.

- 35) Devriese PP: Prednisolone in idiopathic facial paralysis (Bell's palsy). *ORL* 39: 252-271, 1977.
- 36) Jongkees LBW: Facial paralysis, its diagnosis and therapy. *ORL* 40: 2-22, 1978.
- 37) Ekstrand T and Glitterstam K: Bell's palsy-beneficial effect of treatment with adrenocorticotrophic hormone (ACTH) in patient with a poor prognosis. *Acta Otolaryngol* 87: 9-15, 1979.
- 38) Stennert E: Bell's palsy — a new concept of treatment. *Acta Otolaryngol* 225: 265-268, 1979.
- 39) 玉川鉄雄: 顔面神経障害の保存的治療 *耳喉* 43: 767-774, 1971.
- 40) Palitz LL and Brown EB: Injectable methylprednisolone. *Clin Med* 69: 908-912, 1962.
- 41) Buhler DR, Thomas RC and Schlagel CA: Absorption, metabolism and excretion of 6 α -methylprednisolone-H², 21-acetate following oral and intramuscular administration in the dog. *Endocrinol* 76: 852-865, 1965.
- 42) Ferrari S and Fantoni U: Duration of blood and urinary levels of corticosteroid following intramuscular injection of methylprednisolone acetate. *Ann physiol Med* 9: 49-61, 1967.

稿を終えるに臨み、終始懇切なる御指導を戴き御校閲を賜った恩師柳原尚明教授に深甚なる謝意を捧げます。また本研究に際し、終始適切な御助言、御指導を戴いた丘村熙助教授、松本康先生、種々の御協力を戴いた村上信五先生、小沢哲夫先生に深謝致します。

本論文の要旨の一部は第4～6回日本顔面神経研究会において発表した。

(原稿受付 昭和59. 10. 27日急載)

別刷請求先 〒791-02 愛媛県温泉郡重信町大字志津川
愛媛大学医学部耳鼻咽喉科学教室 藤田 寛