当科における特発性顔面神経麻痺の保存的治療法

——ステロイド大量投与法の効果について——

山形大学医学部耳鼻咽喉科学教室（主任：小池吉郎教授）

稲村博雄, 戸島均, 斎藤修, 前山裕之, 武田一彦
青柳優, 小池吉郎

CONSERVATIVE TREATMENT OF IDIOPATHIC FACIAL PALSY

——EFFECTS OF THE ADMINISTRATION OF HIGH-DOSE STEROIDS IN BELL'S PALSY——

HIROO INAMURA, M.D., HITOSHI TOJIMA, M.D., OSAMU SAITO, M.D.
HIROYUKI MAEYAMA, M.D., KAZUHIKO TAKEDA, M.D., MASARU AOYAGI, M.D.
and YOSHIO KOIKE, M.D.

Department of Otolaryngology, Yamagata University School of Medicine, Yamagata

The etiology of Bell's palsy is still obscure and its treatment remains controversial. As a conservative treatment for Bell's palsy, Stennert developed a new treatment method for the purpose of improving microcirculation, and reported an extremely high cure rate of 96%, drawing a great deal of attention. However, since the electrophysiological findings and side effects in these patients were not described satisfactorily in his report, this method has not yet come into wide clinical use.

In the present study the efficacy of Stennert's method was assessed by electrophysiological examination in patients, and was compared with patients treated by conventional methods.

The subjects of this study were 157 patients with Bell's palsy who were treated with a modification of Stennert's method between September 1987 and August 1990. The treatment protocol for the modified Stennert's method was as follows: hydroxyethyl starch 40 with 20% mannitol is given instead of Dextran 40 and prednisolone is stopped depending on the findings of electrical examinations. Fifty-three patients with Bell's palsy treated by the conventional method used in our clinic between November 1983 and August 1987 were used for the control group. The most remarkable difference between these two methods was the initial dose of prednisolone.

In the group treated by the modified Stennert's method, 111 patients (70.7%) showed complete recovery within 1 month, and 154 patients presented (98.1%) showed complete recovery within 6 months, 3 cases presented slight sequelae. In the conventional treatment group, on the other hand, only 2 patients (3.8%) recovered within 1 month, and 43 patients (81.0%) recovered within 6 months. The recovery rate with the modified Stennert's method was much higher than with the conventional method, and the difference was statistically significant. A comparison of the lowest value of ENoG within 2 weeks of onset revealed many cases with an ENoG value of 10% or less in the conventionally treated group (18 cases, 33.9%), but only 9 cases (5.7%) showed a decrease of 10% or less in the other group. These results demonstrated the efficacy of the administration of high-dose steroids.

1. はじめに

特発性顔面神経麻痺（ベル麻痺）の病因，病態は完全には解明されていない。よってその治療に関しても真に確立された方法はない。Rothendler (1951) がベル麻痺治療に対するステロイドの有用性を報告して以来¹⁾，最近ではステロイドの使用が一般的となり治癒率も向上しているものの，不完全治癒例が約10数%に存在するのが実状であった。

1981年 Stennert はベル麻痺症例に対して，微小循環の改善を目的として低分子デキストラン（Dextran 40）とともに大量のステロイドを投与する保存的治療法を行い，極めて高い治癒率を報告したが²⁾，入院治療を要することやステロイド大量使用による副作用発生が懸念され，広く普及するには至らなかった。当科では1983年11月より，ベル麻痺症例に対して Stennert の方法に準じながらもプレドニゾロン投与量を減じた保存治療法を行ってきたが³⁾，1987年9月からは重症例に限定して Stennert の方法に準じた大量のステロイド投与を行い加療を行ってきた。その結果，Stennert の報告と同様の高い治癒率を得たものの，低分子デキストランによる肝機能障害が頻発したため，点滴基剤を Hydroxyethylstarch 40 に変更し同様のステロイド大量投与を行い，肝機能障害の発生なく有意差ない高い治癒率を得たことを既に報告した⁴⁾。

本稿では，1987年9月より1990年8月までの3年間に行ったステロイド大量投与療法の効果について，治癒率および電気生理学的検査所見上から当科における従来の保存的治療法と比較し，検討した。

2. 対象および方法

対象は，1987年9月より1990年8月まで当科顔面神

経外来を受診したベル麻痺321例中，発症7日以内でかつ初診時に顔面運動採点20点（日本顔面神経研究会制定の40点法）以下のベル麻痺157例である。陳旧例，軽度麻痺例，重症な糖尿病や腎機能障害，高度肝機能障害，胃潰瘍等の重篤な合併症のある症例，及び乳幼児，著しい高齢者は治療対象より除いてある。これらの症例は，全例治癒までもしくは発症後6カ月間まで経過を観察し，経過観察途中での脱落症例はない。

治療は，1988年12月までは Stennert の原法に準じて行われ²⁾，1989年1月からは，点滴基剤を低分子デキストラン（Dextran 40）より Hydroxyethylstarch 40 に変更し，さらにステロイドの初期投与量は同様にして投与期間を短縮した変法により行われた（表1，以上 Stennert 法群）。本治療法は，原則として即日入院のうえ全身状態の厳重な管理下に行い，発症2週を過ぎるまでは頻回の Electroneurography (ENoG) を施行して神経障害の程度を判定しつつ治療を行い，予後良好と判定された時点でステロイド投与を急速に減量するか中止した。治癒の判定は，顔面運動採点が36点以上かつ後遺症のないものを治癒と判定した。

副作用の早期発見のため，加療中は常に尿量，尿比重に注意し，十分に水補給を行い尿比重を1.050以下に保ち，また消化管潰瘍の発生に十分注意し，便潜血検査を行うと共に，必要に応じて抗潰瘍剤の投与を行った。また糖尿病症状の出現，悪化に注意し，糖尿病患者には頻回に血糖値を測定し必要に応じてインスリン使用により血糖値を管理しながら加療した。

今回の検討の比較対照群として，1983年11月より当科にて行っていた従来の保存的治療法を行い，当科初診時顔面運動採点が同様の基準をみたしたベル麻痺53例を採用して（表2，以下従来法群），1988年9月以降

表1 特発性顔面神経麻痺保存療法（Stennert 法）

治療日		Hydroxyethyl starch 40 (ml/day)	20% Mannitol (mg/day)	Prednisolone (mg/day)	Pentoxifylline (mg/day) (経口)
入院	1	1000	100/16時間以上	200	300
	2	1000	100	200	↓
	3	1000	100	150	↓
	4	500	50/8時間以上	150	↓
	5	↓	↓	100	↓
	6	↓	↓	100	↓
	7	↓	↓	75	↓
	8	↓	↓	50	↓
	9	↓	↓	40	↓
	10	↓	↓	20	↓

表2 対象症例（ベル麻痺）

	Stennert 法	従来法
症例	157	53
性（男/女）	85/72	26/27
年齢（平均）	12～82 (53.4)	10～79 (44.9)

表3 両治療法の差異

	Stennert 法	従来法
点滴基剤	Dextran 40 (Hydroxyethyl starch 40)	Hydroxyethyl starch 40
Prednisolone		
初期投与量	200mg～	60(40)mg～
総投与量	550～1015mg	220～145mg

表4 ベル麻痺の治療率

顔面運動採点	≤10	≤20	計
Stennert 法	77 (96.1%)	80 (100%)	157 (98.1%)
従来法	12 (25.0%)	41 (97.6%)	53 (81.1%)

表5 ENoG 分布

ENoG	0 %	<10%	<40%	≥40%	計
Stennert 法	0 (5.7%)	9 (44.6%)	70 (49.7%)	78	157
従来法	6 (11.3%)	12 (22.6%)	23 (43.5%)	12 (22.6%)	53

3. 結 果

i) 治療率について

Stennert 法を施行した157例中、1 カ月以内に111例 (77.7%) が治癒し、6 カ月以内に若干の後遺症を残した3例を除き154例 (98.1%) が治癒した。これら3例においても顔面運動採点は36点以上に至っており、病的共同運動も極めて軽微なものであった。

一方従来法群は、1 カ月以内に治癒に至った症例は53例中2例 (3.8%) のみで、発症後6 カ月で43例81.0% の治療率であり、 χ^2 検定にて両群間でその治療率に有意差を認めた (図1)。特に初診時の顔面運動採点が10点以下の症例に限ると、Stennert 法群は77例中74例、96.1% の治療率であるのに対して、従来法群では12例中3例、25% の治療率であり、より高度の麻痺を呈した症例でその治療率に大きな差を認めた (表4)。

ii) ENoG 最低値について

発症2 週以内の ENoG 最低値を比較すると、Stennert 法群では10%未満となった症例はわずか9例で、ENoG 0%, すなわち完全脱神経に至った症例は1例もなかった。一方従来法群では、ENoG 0% に至った症例が50例中6例 (12%) 存在し、また ENoG 0% を含めて10%未満に低下した症例が18例存在し、危険率1%で有意に Stennert 法群が少ない結果であった (表5)。

iii) Stennert 法における副作用について

本治療において一過性の肝機能障害が20例 (12.7%) にみられたが、このうち19例は Dextran 40 使用例であり、Hydroxyethylstarch 40 使用例では72例中わずか1例のみであった。便潜血出現が8例 (5.0%) にみ

図1 両治療法群における発症6 カ月までの累積治療率

Stennert 法群は、従来法群に比して有意に高い治療率を得ている。

のステロイド大量投与を行った Stennert 法群との間で、それぞれ発症6 カ月までの治療率、発症2 週以内の ENoG 最低値につき比較検討した。両治療法群間のステロイド投与量の差異は表3に示した。

られたが、 H_2 ブロッカー等の薬剤投与にて消失し、その後胃十二指腸潰瘍の治療を要した症例もなかった。またステロイド離脱症候群 (Steroid withdrawal syndrome) を呈した症例もなく、糖尿病合併症例に対しても血糖管理を行うことにより、特に合併症を起こすことなく治療可能であった。

4. 考 察

i) ベル麻痺における病態とステロイド大量投与の有用性について

ベル麻痺の病因についてはいまだ100%は解明されておらず、従来よりウイルス説⁹⁾、虚血による循環障害説⁹⁾、免疫説⁷⁾等が仮説として唱えられているものの、現在ではこれら諸原因により多元的な原因が考えられるようになってきている。すなわち何らかの原因により起こった顔面神経における微小循環の障害およびそれに伴う虚血、浮腫の進行が、ウイルス感染、免疫反応あるいは疲労、寒冷暴露などのさまざまな誘因によって誘発されるものと考えられる。しかしながら、いったん顔面神経管内でこれら障害が生じた後の神経変性の進行に関しては、以下に述べるような病態が考えられる。すなわち、顔面神経管内に生じた障害により局所の浮腫が生じ、これが骨壁に囲まれた管の内圧上昇を来し、さらに周囲の顔面神経管よりの圧迫を受けることにより末梢にまで Waller 変性が進行して行く悪循環が生じているのは間違いのないことであると考えられる。よってベル麻痺における神経障害は、糖尿病等の polyneuropathy における髄鞘主体の障害とは異なり、浮腫といった間質主体の障害から生じる圧迫による compression (acute entrapment) neuropathy である。一般に圧迫による神経障害は太い有髄神経線維から障害されていくことが知られている。また運動神経伝導速度はその直径に比例するから、伝導速度は障害の強さに応じて低下する。われわれが開発し臨床応用されている顔面神経伝導速度の測定および神経伝導速度分布の検討によれば、実際のベル麻痺患者においても伝導速度の速い、太い神経線維から障害を受けていることが電気生理学的に明らかになった⁸⁾⁹⁾。またわれわれは、実験的に顔面神経にたいして圧迫による障害を加え、その回復過程におけるステロイドの効果を検討したが、浮腫を軽減させ神経再生を促進するには一定量以上のステロイド投与が有効であることをすでに報告した¹⁰⁾。顔面神経管内における障害による管内圧の上昇および浮腫の進行は、実験的に約1週から2週

で Waller 変性の進行は最大に達し、以後徐々に再生、回復に向かう¹¹⁾ので、この浮腫を主体とした間質の神経障害であるベル麻痺治療に、発症早期にこれらの障害を軽減させるに十分なる量のステロイド剤を血漿増量剤と共に用いる本治療法は、浮腫の軽減および微小血液循環の改善を図るに極めて合理的な治療法であると考えられる。今回の検討で、最終的な治癒率が向上しほぼ100%近い治癒率が得られるのみならず、治癒に至るまでの期間も大幅に短縮されたことは、ステロイド投与量を大幅に増量することによりなされたと考えられよう。特に重症例については、このステロイド大量投与がより有効であると考えられる。

ii) 電気生理学的検査よりみたステロイド大量投与の有用性について

従来より顔面神経麻痺患者の予後判定には、各種の電気生理学的検査法が用いられてきた。しかしながらベル麻痺等の顔面神経障害は側頭骨内の障害であるものの日常臨床においては側頭骨外の障害を測定せざるを得なく、予後判定のため正確な神経障害の程度を判定するには、その測定手技、測定時期等の種々の問題が存在している。臨床において比較的多く行われている検査法としては、神経興奮性検査 (Nerve Excitability test, NET)、最大刺激検査 (Maximal Stimulation Test, MST)、強さ-時間曲線 (Strength-Duration Curve, S-D Curve)、Electroneurography (ENoG) 等があるが、ENoG を除けば判定が肉眼に頼り定量的ではないことや電気刺激に際してもすべての神経線維を興奮させるものではないなどの欠点を有しており、神経変性の程度を単独で判定することは不可能である。ENoG は、特殊な機器を必要とせずにかつ比較的簡便に施行可能で、変性に陥った神経線維の割合を定量的に測定できる¹²⁾。すなわち、障害が physiological block の状態のときどまるうちは ENoG 値は低下しないが、axonotmesis もしくは neurotmesis の場合は ENoG 値は低下し、麻痺発症後約1週前後で最低値に達することが明らかになっている。すなわちこの間に経時的に本検査を行うことにより顔面神経末梢の Waller 変性進行の推移が判定可能で、早期予後診断がほぼ正確に行うことができる。当科における検討では、ENoG 40%以上の症例は、ほとんどが1カ月以内に治癒し、ENoG 値が低下するほど顔面運動の回復までに要する期間も遷延し、ENoG が10%未満に低下した症例では治癒、非治癒の症例が混在して来るようになり、ENoG 0%すなわち完全脱神経に陥ると、いかなる治

療を行っても治癒は望めなくなる¹³⁾。ベル麻痺の治療に際しては、発症早期の急性期の治療によって ENoG の低下すなわち Waller 変性の進行を阻止し、回復に向かわせることが最も重要であると考えられる。今回の検討で従来法群と Stennert 法群との間で発症 2 週以内の ENoG 最低値を比較してみると、従来法群では ENoG 0% に至った症例が約 11% にみられ、これを含めて ENoG が 10% 未満の症例が約 1/4 の症例にみられた。これに比して Stennert 法群では、初診時の顔面運動採点がより低い症例が多いにもかかわらず ENoG 0% の症例はなく、ENoG 10% 未満の症例もわずか 9 例であり、従来法群より有意に少ない結果であった ($p < 0.01$)。このように ENoG の低下すなわち神経末梢への Waller 変性の進行が、ステロイド投与を大幅に増やした Stennert 法により抑制されたことが本治療法の高い治癒率をもたらしたものと考えられた。

iii) 本治療法の安全性について

本治療法においてもっとも高率に見られた副作用は、低分子デキストラン (Dextran 40) によると思われる¹⁴⁾ 肝機能障害であるが、全症例一過性のもので、重度障害にいたることはなかったが、1989年 1 月よりは点滴基剤を Hydroxyethylstarch 40 に変更した。Hydroxyethylstarch 40 は、Dextran 40 とほぼ同程度の血漿増量作用、微小循環改善作用を有し、アナフィラキシーショック発生が少ない、腎に対する安全性が高い、肝機能障害の発生が少ない点で優れている¹⁵⁾。実際に Hydroxyethylstarch 40 に変更後は、肝機能障害発生例は極めて少数となり⁴⁾ 治療効果を損なうことなく、より安全に治療可能であることが確認された。

ステロイドの大量投与は、脳浮腫等の脳神経外科領域、SLE やネフローゼといった自己免疫疾患、白血病等の血液疾患、重症感染症等で用いられる。ステロイドによる副作用は多方面に及ぶが、一般に重度副作用 (major side effect) と軽度副作用 (minor side effect) に分けられる。重度副作用は、感染の誘発増悪、胃潰瘍、糖尿病、副腎機能障害、精神症状等がある。本治療法では明らかな潰瘍の発生例はなかったが、約 5% の症例に便潜血が見られた。従来の治療法では便潜血検査は行っていなかったためステロイドの投与量を増量したこととの関連は確定できないが、本治療では点滴時間も長くより大きなストレスも加わると考えられる。よって胃部不快感等の腹部症状の出現には十分に注意を払い、必要に応じて抗潰瘍剤の早期の投与が望ましいと考えられる。また糖尿病患者に対しても、本

治療により一時的な血糖上昇はみられるが、必要に応じたインスリン使用も含め、厳重な管理により特に問題なく治療可能である。本治療法でのステロイドの総投与量は最大でプレドニゾロン約 1000mg であり、いわゆる重度副作用の発現頻度は比較的少ないとされ¹⁶⁾、さらに早期にステロイド投与を中止してもステロイド離脱症候群の発生もなかった。

本治療の施行にあたっての最も重要なことは、入院の上一般的な全身管理を行いながらステロイド大量療法を開始し、その後は ENoG を初めとした予後診断を頻回に行うことによって予後良好と判断されればできるだけ早期にステロイド投与を中止することである。これにより、高い治療効果と安全性の両立が可能であると考える。

iv) ベル麻痺に対する治療方針

もとよりベル麻痺患者すべてにステロイド大量投与を行う必要はない。当科では顔面神経麻痺新鮮例の診察にあたっては、ベル麻痺と他の疾患との鑑別診断は勿論のことであるが、顔面運動採点、ENoG およびアブミ骨筋反射 (Stapedius reflex, SR) を中心として治療方針の決定を行っている。すなわち顔面運動が 20 点/40 点法以下の重度麻痺症例は早期に入院の上ステロイド大量投与法 (Stennert 法) を開始するが、軽度麻痺で経過するもの、ENoG が発症約 1 週で 40% 以上に保たれるもの、SR 陽性で経過する例は、神経障害が軽度であることを示しほぼ 1 カ月で治癒が見込まれる¹⁷⁾。これらの症例に対しては少量のステロイド内服 (プロドニゾロン 40mg/日程度より漸減投与) にてまず経過を観察する。この場合発症ごく早期では、その後に急速に顔面運動が悪化する症例がみられることもあり、少なくとも発症 1 週までは頻回に経過観察のために来院させる。顔面運動の急速な悪化がみられれば、入院のうえ Stennert 法に切り替えて加療を行う。陈旧例あるいは完全脱神経に陥った症例に対しては、積極的な治療を行う意味はない。以上のような方針で重症例を見逃すことなく、早期に治療を行うことが最も肝要であると考ええる。

5. 総 括

i) ベル麻痺に対するステロイド大量投与

(Stennert 法) の治療効果について検討し、本治療法により従来の保存療法に比して治癒率が向上するのみならず、治癒に至るまでの期間が大幅に短縮されることが観察された。ENoG の検討からも本治療法の有用

性が示された。

ii) ベル麻痺の病態からみて、本治療法の効果は、発症早期の十分な量のステロイド投与による抗浮腫作用のためと考えられた。

iii) 当科におけるベル麻痺の治療方針について述べた。

文 献

- 1) Rothendler HH: Bell's palsy treated with cortison. J Nerv Ment Dis 114: 346-348, 1951.
- 2) Stennert E: New concept in the treatment of Bell's palsy. Disorders of the facial nerve. Raven Press, New York, 1982, pp 313-317.
- 3) Kawai M, Inamura H, Koike Y et al: On the conservative treatment of Bell's palsy. Acta Otolaryngol (Stockh) Suppl 446: 106-110, 1988.
- 4) 前山裕之, 稲村博雄, 戸島 均, 青柳 優, 小池吉郎 他: 特発性顔面神経麻痺に対する, Hydroxyethylstarch 40 を基剤としたステロイド大量投与法の効果. Facial N Res Jpn 10: 183-186, 1990.
- 5) Lewis GW: Zoster sine herpette. Brit Med J 2: 418-421, 1958.
- 6) Hilger JA: The nature of Bell's palsy. Laryngoscope 59: 228-235, 1949.
- 7) McGovern FH, Konigsmark BW, Sydnor JB: An immunological concept for Bell's palsy. Laryngoscope 82: 1594-1601, 1972.
- 8) Tojima H: Measurement of facial nerve conduction velocity and its application to patients with Bell's palsy. Acta Otolaryngol (Stockh) Suppl 446: 36-41, 1988.
- 9) 斎藤 修, 戸島 均, 稲村博雄, 青柳 優, 小池吉郎: Collision 法による顔面神経伝導速度分布測定を試み. Facial N Res Jpn 9: 59-62, 1988.
- 10) 稲村博雄, 小池吉郎, 石川 誠, 外崎 昭: 実験的顔面神経麻痺に対するステロイド大量投与の効果. 日耳鼻 93: 1366-1377, 1990.
- 11) 矢沢代四郎, 斎藤春雄: 顔面神経の変性と膨化. 耳鼻臨床 76: 338-343, 1983.
- 12) Esslen E: Electromyography and electroneurography, in Fisch U (ed): Facial Nerve Surgery. Aesculapuis Pub. Co., Birmingham, 1977, pp 93-100.
- 13) 小池吉郎, 稲村博雄: ベル麻痺のステロイド早期大量投与療法. 耳鼻臨床 81: 1541-1553, 1988.
- 14) 大沢友二, 高辻美津子, 富松正秀, 松浦美保子, 平田 孝他: Dextran 40 による副作用調査報告. 臨床薬理 18: 133-134, 1987.
- 15) 小島 端: デキストラン補液の病理学的研究. 日網会誌 7: 207-219, 1967.
- 16) 谷本潔昭: ステロイド剤の副作用, 水島 裕 編: ステロイド療法の進歩. メヂカルトリビューン, 東京, 1985, 143-149頁.
- 17) 稲村博雄, 戸島 均, 青柳 優, 小池吉郎: Bell 麻痺におけるアブミ骨筋反射-ENoG との比較検討一: 日耳鼻 91: 1694, 1988.

(1991年5月29日受稿 1991年8月1日受理)

別刷請求先 〒990-23 山形市飯田西2-2-2

山形大学医学部耳鼻咽喉科学教室 稲村博雄