

蛍光色素を用いた脳神経根部における血管透過性の研究

長崎大学医学部耳鼻咽喉科学教室（主任：隈上秀伯教授）

崎 浜 教 之

VASCULAR PERMEABILITY OF FLUORESCENT SUBSTANCE IN CRANIAL NERVE ROOTS

NORIYUKI SAKIHAMA, M.D.

Department of Otolaryngology, School of Medicine, Nagasaki University, Nagasaki

Recently, it has been reported that the facial nerve in the facial canal shows enhancement on gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging (Gd-MRI) in patients with a clinically normal facial nerve. Enhancement is also observed in the Gasserian ganglion and in the second and third divisions of the trigeminal nerve at the base of the skull.

The aim of the present investigation was to study the vascular permeability of cranial nerve roots using the tracer technique.

Vascular permeability in the cranial nerve root was examined after intravenous injection of sodium fluorescein (Fluorecite®) as a tracer, in the rabbit. Fluorescence was observed in the distal nerves through the following portions: intracavernous portion of the third, distal internal auditory canal segment of the seventh, and ganglionic portions of the fifth, ninth and tenth cranial nerves. No fluorescence was observed in the first, second or eighth cranial nerves. The fluorescence of the other cranial nerves was undetectable because of a slender fasciculus.

Histologically, fluorescence was observed in the external nerve sheaths (epineurium and perineurium) and the endoneurium of the cranial nerves showing fluorescence. No fluorescence was observed within the nerve fibers. In the ganglia, fluorescence was also seen in ganglion cells and intercellular connective tissues.

Since Fluorecite (mol. wt. 376 and a negative charge) was dispersed in the cranial nerves, it is feasible that Gd-DTPA (mol. wt. 742 and negative charge) may also be distributed in these portions. This distribution may indeed provide an insight into the Gd-MRI enhancement observed in facial and trigeminal nerves.

Key words: 脳神経根部, 血管透過, フルオレサイト, Gd-DTPA

A97—0684—10011

はじめに

近年, Bell 麻痺や Hunt 症候群などの末梢性顔面神経麻痺においてガドペンテ酸メグルミン (以下 Gd-DTPA) を用いた造影 MRI にて顔面神経の造影効果がみられ, 病変部位の描出検査として注目されているが, その造影機序についてはいまだに不明な点も少なくない. 最近では, 正常者においても顔面神経管内の

顔面神経に造影効果がみられることが報告され¹⁾²⁾, 三叉神経の頭蓋底部では, ガッセルアン神経節や三叉神経第 2, 第 3 分枝においても造影効果がみられている³⁾.

一方, 脳脊髄領域には血液脳関門 (blood-brain barrier) が存在し, 血液から脳実質内への物質の移動を制限し, 中枢神経系の恒常性の維持に関与している. Gd

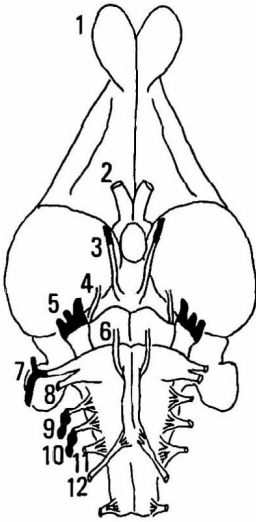


図1 家兎脳神経根部の蛍光所見
番号は脳神経を、黒塗は蛍光部位を示す。

-DTPAはこの血液脳関門を通過できないため、これらの領域の大部分で造影効果のみられないことが知られている。同様に、末梢神経系にも類似の関門があることが知られており血液神経関門 (blood nerve barrier) と呼ばれているが、血液脳関門ほど完全ではないと考えられている⁴⁾。正常者の三叉神経や顔面神経などに造影効果のみられる機序については、この血液神経関門の機能が不完全なためと考えられるが明らかではない。

それゆえに、脳神経根部における血管透過性を知ること、Gd-DTPAによる正常な脳神経の造影機序を知るうえでも重要と思われる。そこで今回、蛍光眼底検査用の造影剤であるフルオレセイン Na (フルオレサイト®) をトレーサに用いて家兎に静注し、脳神経根部における血管透過性を検討した。

材料および方法

体重2kg前後の家兎10匹を用いた。まず、フルオレサイト (100mg/kg 体重) を後耳介静脈より静注し、静注45分後にネブタールにて麻酔死させ直ちに断頭した。頭蓋冠を除去し、脳神経を手術用顕微鏡下に露出、眼底カメラ (KOWA RC-M) を用いて神経の蛍光所見を観察した。組織検査には、脳神経を摘出後直ちに -70°C に凍結包埋し、マイクロトームにて $4\mu\text{m}$ の切片を作製後、トレーサの分布を蛍光顕微鏡にて観察した。対照として、フルオレサイトの静注を行って



図2 側頭骨内顔面神経の蛍光眼底カメラ所見
内耳道遠位部 (矢頭) より末梢側に蛍光を認める (矢印は大錐体神経)。

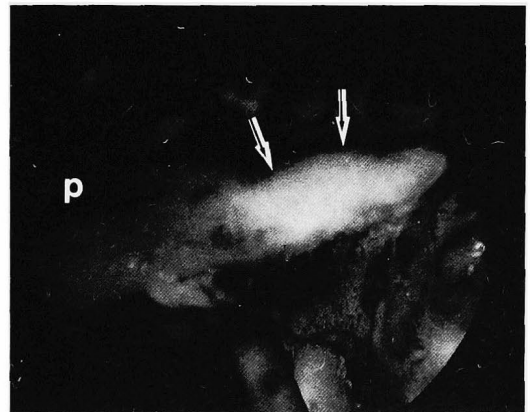


図3 三叉神経根部の蛍光眼底カメラ所見
三叉神経節より末梢側に蛍光を認める。

ない家兎の脳神経にて同様に切片を作製し観察した。

結 果

眼底カメラによる観察では、蛍光は下垂体や硬膜にはみられるが、脳の大部分では全く認めなかった。図1に脳神経根部の蛍光所見を示す。顔面神経では神経に沿って内耳道の遠位部まで蛍光が認められるが、その中枢側には蛍光はみられなかった (図2)。動眼神経では海綿静脈洞部に蛍光が認められ、三叉神経、舌咽神経、迷走神経などでは神経節より末梢側で蛍光が観察された (図3)。しかし、嗅神経、視神経、聴神経などには全く蛍光を認めなかった。その他の脳神経では、神経が細いため蛍光は確認できなかった。蛍光顕微鏡による組織学的検査所見は、対照神経において神経外

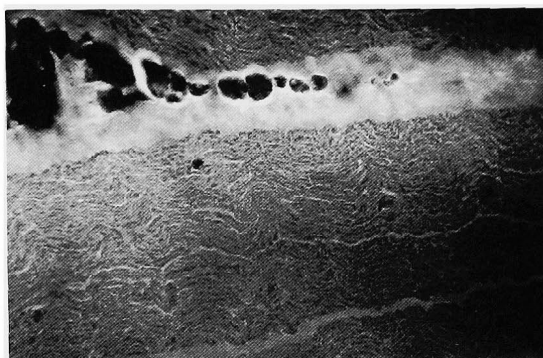


図4 側頭骨外顔面神経の蛍光組織像
神経外膜鞘, 神経内膜に蛍光を認める。

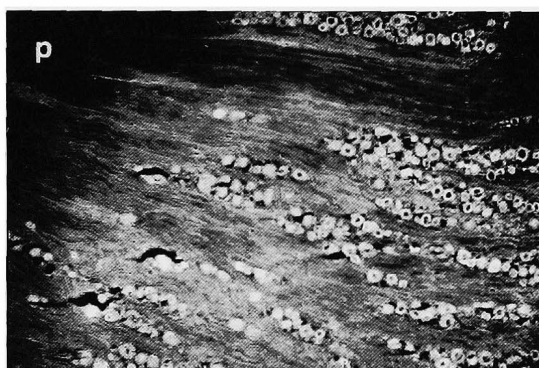


図5 三叉神経節の蛍光組織像
節細胞と細胞間結合織に蛍光を認めるが
蛍光は中枢側(P)に向かってしだいに薄
くなっている。

膜鞘（神経外膜および神経周膜）に自己蛍光がかすかに認められたが、トレーサーの検索にはほとんど影響を与えない程度であった。この際、乾燥固定を長く行くと神経線維の髄鞘そのものが蛍光を発することがあるので注意が必要である。フルオレサイト静注後の脳神経では、眼底カメラにて蛍光のみられた部位の神経外膜鞘（神経外膜および神経周膜）に強い蛍光が認められた。神経内膜にも蛍光を認めたが神経外膜鞘に比べてその程度は弱かった（図4）。神経線維内には蛍光は認められなかった。また、これら神経根部の中枢側での蛍光はほとんど観察されなかった。三叉神経節、膝神経節、舌咽神経節、迷走神経節では、神経節細胞や細胞間結合織にも強く蛍光が観察された（図5）。

考 察

蛍光物質であるフルオレセイン Na（フルオレサイ



図6 三叉神経根部の光顕像
glial-neurilemmal junction (矢印) は神
経節への移行部 (矢頭) より中枢側にみ
られる。

ト®) は蛍光眼底検査として臨床の場で用いられている。この物質は分子量が小さく (376.28) 水によく溶けるため速やかに細胞外液腔へ拡散するが、血液脳関門や血液網膜関門などを有する部位への拡散は見られない⁵⁾。

今回、フルオレサイトの静注により家兎脳神経根部の末梢側に蛍光がみられ、これらの部位では神経外膜鞘（神経外膜および神経周膜）や、神経節などに強く蛍光が観察されたが、その中枢側の神経根部には蛍光はみられなかった。このことは家兎の脳神経根部ではフルオレサイトに対する血管の透過性が、神経根部の末梢側と中枢側では異なることを示している。この移行部は、神経の支持細胞がシュワン細胞から神経膠細胞に変わる部位 (glial-neurilemmal junction) よりも末梢側に位置しており（図6）、脳神経が硬膜、クモ膜を通過する部位ではないかと思われた。嗅神経、視神経、聴神経はクモ膜下腔に覆われているため蛍光は認められなかったと考えられる。滑車神経、外転神経、副神経、舌下神経の蛍光は確認できなかったが、やはりこの部位に移行するのではないかと考えられる。脊髄神経根部では神経が硬膜を貫く部位より末梢側での神経は神経外膜や神経周膜に覆われているが、クモ膜下腔内では根神経を被う root sheath となり、神経外膜は硬膜に連続している⁶⁾。さらに、根神経の神経内膜は末梢神経に比べ神経内膜の膠原線維が非常に少ない⁷⁾。このため、末梢側の神経根部や硬膜には蛍光がみられたが、それより中枢側の神経根部では蛍光がみられなかったと考えられる。

MRI 用造影剤である Gd-DTPA もフルオレサイト

と同様に、多くの臓器で血管内から各組織の細胞外液に分布し、組織内の水のプロトンの緩和を促進させることにより、間接的に画像のコントラストをつけている。ただし、脳脊髄領域では血液脳関門を透過できないため、血液脳関門の存在しない部位および破綻している部位でのみ血管外へ移行するといわれている⁸⁾。一方、末梢神経の神経節や神経外膜鞘には血管の関門がなく、また、神経内膜の血管の関門の機能も不完全なものと考えられ、その透過性は物質の性状や荷電状態によって異なるといわれている⁹⁾。

本研究においても、静注したフルオレサイト（分子量376.28 負に荷電）の神経外膜鞘や神経節への分布がみられ、また、その程度は弱いが神経内膜への分布もみられた。Gd-DTPA（分子量742.79 負に荷電）もまた同様にこれらの部位に分布するのではないかと考えられ、このため、造影MRIにて正常な顔面神経、三叉神経、動眼神経などに造影効果¹⁾²⁾³⁾がみられるのではないかと考えられた。

ま と め

1) 蛍光眼底造影検査用の造影剤であるフルオレサイトを正常家兎に静注し、脳神経根部の血管透過性を検討した。

2) 動眼神経では海綿静脈洞部より末梢側に、顔面神経では内耳道遠位部より末梢側に蛍光がみられ、三叉神経、舌咽神経、迷走神経などは神経節より末梢側で蛍光がみられたが、嗅神経、視神経、聴神経には蛍光がみられなかった。その他の脳神経では神経が細く蛍光は確認できなかった。

3) 組織学的には、蛍光の見られた部位の神経外膜や神経周膜に強く蛍光が見られた。神経内膜にも蛍光がみられたが、その程度は弱かった。神経線維内には蛍光は認められなかった。また、神経節では、節細胞や細胞間結合組織にも蛍光が観察された。

4) 神経根部におけるフルオレサイトの透過性の移行部は、神経の支持細胞がシュワン細胞から神経膠細胞に変わる部位 (glial-neurilemmal junction) よりも末梢側に位置しており、脳神経が硬膜、クモ膜を通過する部位と思われた。

5) フルオレサイトの家兎の脳神経への分布がみら

れたことより、Gd-DTPAの同部位への分布が示唆され、このため造影MRIにて正常な顔面神経や三叉神経にも造影効果がみられるのではないかと考えられた。

参 考 文 献

- 1) Schwaber MK, Larson TC, Zeale DL et al: Gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging in Bell's palsy. *Laryngoscope* 100: 1264-1269, 1990.
- 2) Gebarski SS, Telian SA, Niparko JK: Enhancement along the normal facial nerve in the facial canal: MR imaging and anatomic correlation. *Radiol* 183: 391-394, 1992.
- 3) Kilgore DP, Breger RK, Daniels DL et al: Cranial tissues: normal MR appearance after intravenous injection of Gd-DTPA. *Radiol* 160: 757-761, 1986.
- 4) Olsson Y: Microenvironment of the peripheral nervous system under normal and pathological condition. *Critical reviews in neurobiology* 5: 265-311, 1990.
- 5) Aaberg TM: Fluorescein angiography. *Principles and practice of ophthalmology*. WB Sanders, Philadelphia, 1980, pp 905-949.
- 6) Haller FR, Low FN: The fine structure of the peripheral nerve root sheath in the subarachnoid space in the rat and other laboratory animals. *Am J Anat* 131: 1-20, 1971.
- 7) Gamble HJ: Comparative electron-microscopic observations on the connective tissues of a peripheral nerve and a spinal nerve root in the rat. *J Anat* 98: 17-25, 1964.
- 8) Millen SJ, Daniels DL, Meyer GA: Gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging in facial nerve lesions. *Otolaryngol Head Neck surg* 102: 26-33, 1990.
- 9) Waksman BH: Experimental study of diphtheritic polyneuritis in the rabbit and guinea pig. III. The blood-nerve barrier in the rabbit. *J Neuropathol Exp Neurol* 20: 35-77, 1961.

(1993年9月13日受稿 1993年12月2日受理)

別刷請求先 〒852 長崎市坂本1-7-1

長崎大学医学部耳鼻咽喉科学教室 崎浜教之