冷却による実験的顔面神経麻痺の回復過程の組織学的検討

神戸大学医学部耳鼻咽喉科学教室（主任；天津陸郎教授）

細 見 慶 和

HISTOPATHOLOGICAL STUDY OF THE RECOVERY PROCESS IN EXPERIMENTAL
FACIAL NERVE PALSY INDUCED BY FREEZING

YOSHIKAZU HOSOMI, M.D.

Department of Otolaryngology, Head and Neck Surgery, Kobe University, School of Medicine, Kobe

The facial nerve has a specific anatomical feature in that it pursues a relatively long course through a bony canal, originating in the fundus of the internal auditory meatus, until emerging at the stylomastoid foramen.

Facial nerve palsy, which is often observed clinically, exhibits a high recovery rate of facial movement. There is no consensus, however, as to the influence of the anatomical features of the facial nerve on the pathological evolution of the palsy. The purpose of this study is to investigate how histological alterations, following injury of the nerve, are influenced by the anatomical feature mentioned above.

Mongolian gerbils, weighing 60 g-90 g, were used. Facial nerve palsy was induced by freezing the tympanic part of the facial nerve. Myringotomy was then performed using microscope. The middle ear space was frozen at -2°C to -8°C for 30 seconds through perforation with dimethylether liquid propane gas. Facial nerve palsy was confirmed by loss of the blink reflex and whisker movement. Specimens were removed from the tympanic part of the facial nerve, embedded in epon, and the sections were examined under light and electron microscopy.

Out of 16 ears (13 animals) thus frozen, 15 (94%) exhibited complete facial palsy. Facial movement recovered within the 21-to 35-day period after freezing. At thirty-six hours after freezing, thin regenerating axons were seen in Schwann cell basal lamina scaffolds. Even on the seventh day after freezing, when connective tissue around the nerve trunk was thickest, regenerating axons continued to grow and did not degenerate. In the 21-to 35-day period after freezing, regenerating axons were myelinated and mature.

Once the facial nerve is injured in a fallopian canal, regenerating axons are soon formed and continue to grow even in the presence of degenerated nerve fibers and thickened connective tissue. No distinct degenerative behavior is observed in these regenerating axons. From these findings, it is suggested that nerve fibers may not degenerate even in the presence of injured nerve fibers in the bony canal.

Key words: 顔面神経麻痺, 砂ねずみ, 冷却, 光顕, 電顕

A97-1683-91531

緒 言

ヒトの顔面神経は内耳道底から茎乳突孔にいたる部分を顔面神経管と呼ばれる骨性の管に取り囲まれてい

る¹⁾²⁾。このように顔面神経は骨に囲まれた経路が長いという走行の特異性をもっている¹⁾。

臨床的には顔面神経麻痺は発生頻度が高い³⁾が、そ

の一方で顔面神経麻痺は高率に治癒することも知られている^{4)~7)}。解剖学的には顔面神経の易障害部位は内耳道部⁸⁾とする説と鼓室部⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾とする説がある。病理学的には神経幹周囲組織の肥厚や神経の浮腫,出血,炎症やウイルスの関与をおもわせるものなど¹²⁾¹³⁾¹⁴⁾がある。このように顔面神経麻痺については種々の報告がなされているが,顔面神経の走行の特異性との関連についてはいまだに定説は得られていない。

神経線維に障害が起きた際に神経幹が骨によって制限された空間内に存在しているためにその変性や再生の過程がどのように影響されるのかを組織学的に明らかにすることは顔面神経麻痺を理解するうえで重要である。このためには骨性の枠組みを破壊することなく麻痺を発症させ,その経過を経時的に観察することが必要である。顔面神経管を保存した上で顔面神経管内で神経障害が,どのような過程をたどるのかについての研究は虚血によるもの¹⁵⁾¹⁶⁾,ウイルスによるもの¹⁷⁾等がある。しかし,麻痺発症早期から顔面運動回復にいたるまでの微細構造の変化については不明である。

著者は,その構造上,側頭骨内において顔面神経の易障害部位であるといわれている鼓室部⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾を冷却することによって顔面神経管の構造を保ちつつ高率に顔面神経麻痺を惹起し,かつ一定の回復傾向を示す砂ネズミを用いたモデルを作製した¹⁹⁾。このモデルを用いて経時的に顔面運動を観察するとともに,光学顕微鏡と電子顕微鏡による観察を行い,顔面神経管内で神経障害が発生した場合の微細構造の変化についての知見を得たので報告する。

方 法

砂ねずみ(体重約60gから90g)を用いた。取り扱いには神戸大学動物実験規約にのっとり行った。ネプタールまたは,ケタラルで麻酔を施し,顕微鏡下に鼓膜切開を行い切開窓から中耳腔内にDME.LPG(ジメチルエーテル加液化プロパンガス)を噴霧し顔面神経管を冷却した¹⁹⁾。冷却時の中耳腔内の温度は微細温度センサー(ニューロサイエンス社製)を用いて電子温度計(佐藤計量器製作所製温度計;SKI250MC,またはタスコジャパン株式会社製;TNA-120)でモニターした。

これまでの実験結果に基づき¹⁹⁾中耳腔内を約30秒間約マイナス2℃から8℃になるように冷却を行った。この条件下での顔面神経管内の温度変化の把握のために1匹(2側)では観血的に顔面神経本幹を側頭

骨外で露出し,側頭骨を一部削開し,顔面神経管鼓室部に微細温度センサーを挿入して温度を測定した。温度測定中は周囲筋組織などの周囲組織を用いて側頭骨削開部を閉鎖した。

顔面神経麻痺については,冷却後,瞬目反射と髭運動の消失をもって発症を確認した。13匹の16耳に冷却を行い,顔面神経麻痺の発症を確認した15側の顔面神経と顔面神経を冷却しなかった4側を対照として組織学的検討に用いた。先行実験¹⁹⁾では,この冷却条件で冷却後21日目から35日目で顔面運動は正常となっていたため,本研究では冷却直後,3時間,36時間,3日,5日,7日,21日,35日後の顔面神経を各2側ないしは1側ずつ採取した(表1)。ネプタールで十分に麻酔後,開胸し左心室から生理食塩水で灌流し,カルノフスキー液で灌流固定を行った。側頭骨を削開し,さらにカルノフスキー原液で浸漬固定した後,10% EDTA (Ethylene diamine tetraacetic acid) 液で脱灰し,リン酸緩衝液(pH;7.4)で洗浄後,顔面神経を鼓室部で約1.5mmを顕微鏡下に採取し,四酸化オスミウム液で2時間後固定を行った。エタノール系列での脱水後,型のごとくエポキシ樹脂に包埋した。厚さ約

表 1

砂ねずみ	右側顔面神経	左側顔面神経
1	(-)	麻痺(直後)
2	C	麻痺(3時間)
3	C	麻痺(36時間)
4	C	麻痺(3日)
5	(-)	麻痺(3日)
6	麻痺(3時間)	麻痺(5日)
7	C	麻痺(7日)
8	麻痺(直後)	麻痺(7日)
9	(-)	麻痺(21日)
10	麻痺(21日)	(-)
11	(-)	麻痺(35日)
12	麻痺(直後)	麻痺(35日)
13	(-)	麻痺発症せず

C ; 対照

麻痺() ; 麻痺発症あり,カッコ内は冷却後組織採取時期

(-) ; 使用せず

注 ; 動物6, 8, 12は,灌流固定時間をあらかじめ定めておき,そこから逆算して左右それぞれ異なる時点で冷却を行った。灌流固定以後は左右同時に標本処理を行った。

図1 中耳腔冷却時の顔面神経管内温度変化左右それぞれの温度変化を示す。
(左側；実線，右側；点線)

0.5 μ mの準薄切切片はトルイジンブルー染色を施し，光学顕微鏡で神経幹と周囲結合織，顔面神経管との関係に注目しながら観察した。また超薄切切片はウランと鉛の二重染色を施し神経幹内の微細構造の変化を電子顕微鏡で観察した。

結 果

1. 鼓室内温度変化

鼓室内に DME, LPG を噴霧して冷却した時の顔面神経管内の温度変化を図1に示す。顔面神経管内の温度は急速に低下し，マイナス約2°Cから8°Cの状態が約30秒間持続し，噴霧終了後から温度は急速に上昇し冷却開始から180秒から240秒後にはほぼ体温のレベルまで戻っていた。

2. 顔面運動の観察

今回の実験では13匹，16側に冷却を行い，15側（94%）で顔面神経麻痺発症を確認した。

冷却後，経時的に瞬目運動と髭運動を指標に顔面運動を観察した。冷却後7日目までは顔面運動に回復は認められなかった。21日目，35日目で灌流固定を行った4匹では全例において顔面運動に左右差は認められず，顔面運動は回復していた。

図2 正常顔面神経と顔面神経管；光顕像（×60）
神経上膜（→）と顔面神経管（⇨）。

図3 冷却後3時間；光顕像（×60）
顔面神経管と神経幹の間の結合織，および神経幹内の変化は軽微である。

3. 光学顕微鏡による観察

1) 正常像；顔面神経管内鼓室部での顔面神経の径はおよそ0.7×0.3mmで神経周膜はみられず全体でひとつの神経線維束を形成していた。神経上膜は薄く，顔面神経管と神経幹の間には非常に狭く疎な間隙が認められた。神経幹内では正円形の有髄線維が密に配列し，径の細い神経線維が神経幹の表層部分に多い傾向が認められた。神経上膜と神経幹内には小血管も散在性に分布していた（図2）。

2) 冷却直後および冷却後3時間；光学顕微鏡で観察した範囲では神経幹内には著明な変化は認められなかった。神経幹周囲組織にはわずかに肥厚も見られたが神経幹と神経管の間には疎な間隙が存在していた（図3）。

3) 冷却後36時間；神経幹内で神経線維と神経線維の間に不規則な間隙が認められた。髄鞘に変化がある

図4 冷却後36時間；光顕像（×60）
変性に陥った髄鞘（▶）と神経線維間に
間隙が出現している（→）。

図5 冷却後3日目；光顕像（×60）
神経幹内では神経線維がまばらになり、
神経管内での神経上膜や結合組織の肥厚が
著明である。（⇒）。破壊された髄鞘（→）
と拡大した血管（▶）。

ものも認められた。また、神経幹周囲の結合組織も少し厚くなっていたが、細胞成分には特に変化はみられなかった（図4）。

4) 冷却後3日目、5日目；神経幹内では神経線維間の間隙が増大しており、髄鞘の多くは破壊され、正常な神経線維の構造を持つ神経線維はほとんどみられなかった。神経幹周囲の結合組織も著明に厚くなっており、円形の細胞成分が多数認められた。また神経幹内や周囲結合組織内の血管内腔が著しく拡大していた（図5）。

5) 冷却後7日目；残存する髄鞘はほとんどなく、破壊された髄鞘は除去されている。神経幹内には明るい卵円形の細胞が多数散在し、著明に肥厚した神経幹周囲の結合組織にも多数の円形細胞が認められた。また

図6 冷却後7日目；光顕像（×60）
正常神経構造は破壊され、顔面神経幹と
顔面神経管の間は肥厚した結合組織で満た
され（⇒）血管内腔は拡大している（▶）。

図7 冷却後21日目；光顕像（×60）
再生神経線維が出現し（→）、神経幹周囲
結合組織の肥厚も減少してきている（⇒）。

神経幹内や周囲結合組織内の血管はさらに拡大していた（図6）。

6) 冷却後21日目；髄鞘を持つ神経線維が散在性に認められたが正常のものに比べると明らかに細い。神経幹周囲の結合組織は冷却後7日目に比べて薄くなっており、細胞成分も著しく減少していた。神経幹内および周囲結合組織内の血管内腔も正常に比べて拡大しているものの冷却後7日目に比べると細くなっていた（図7）。

7) 冷却後35日目；有髄神経線維は21日目よりもさらに増加しており、線維間の間隙も縮小していた。神経幹周囲の結合組織は薄くなっており、血管内腔は正常よりも拡大してはいるが21日目に比べて縮小していた（図8）。

4. 電子顕微鏡による観察

図8 冷却後35日目；光顕像（×60）
正常神経に近い構造になってきている。

図9 正常顔面神経；電顕像（×6000）

1) 正常像；神経幹表層付近における像を示す。有髄神経に太いものと細いものがあり、無髄神経も散見される。シュワン細胞も見られる（図9）。

2) 冷却直後，冷却後3時間；神経幹表層部では太い有髄神経線維の髄鞘の層構造が高度に乱れ，軸索と髄鞘の解離や，神経細糸の凝集，ミトコンドリアの膨化変性が認められた。シュワン細胞や血管内皮細胞には，冷却によって細胞が傷害されたことを示唆する細胞質の部分的な融解も観察された。しかし神経幹の中心部ではこのような形態変化は軽微であった（図10）。

3) 冷却後36時間；神経幹の全体にわたって有髄神経の髄鞘の乱れは高度となり，軸索がまったく融解してしまったものや，軸索と髄鞘の高度な解離，神経細糸の凝集や，ミトコンドリアの変性を示すものが認められた。生存していると思われるシュワン細胞はほとんど認められなかった。しかし，変性した髄鞘とシュワン細胞の基底膜との間には，細い再生軸索が散在性

図10 冷却直後；電顕像（×6000）
神経幹表層近くでの像である。髄鞘構造の乱れがある（→）。既に軸索と髄鞘が解離しているものも見られる（⇒）。

図11 冷却後36時間；電顕像（×6000）
髄鞘構造は高度に破壊されている（→）。ひとつの基底膜筒内に破壊された髄鞘と再生神経が見られる（⇒）。

に認められた。これらの再生軸索は成長円錐に近いことを示す直径が50から100nmの多数の小胞やいくつかの小型のミトコンドリアを含んでいた。多くの血管内皮細胞でも細胞質が融解したり暗調になっていた（図11）。

4) 冷却後3日目，冷却後5日目；マクロファージが遊走してきており変性した髄鞘を盛んに貪食していた。変性した髄鞘の中は空虚で，軸索は完全に融解していた。変性した神経線維の間には，髄鞘が除去されて基底膜だけになった筒が存在し，その中には多数の再生軸索が認められた。個々の軸索は正常の有髄神経よりも細く，数本が共通の基底膜の中で線維束を形成

図12 冷却後5日目；電顕像（×6000）
一つの基底膜筒内にある複数の再生軸索（⇒）と変性した髄鞘を貪食するマクロファージ（→）。

図14 冷却後21日目；電顕像（×6000）
細い有髄線維の出現（⇒）。

図13 冷却後7日目；電顕像（×6000）
多数の再生神経線維がひとつの基底膜筒内にみられる（▶）。近くにはシュワン細胞も見られる（⇒）。再生された細い有髄線維も認められる（→）。マクロファージも存在する（→）。

していた。なかには多数の小胞とミトコンドリアを含む成長円錐もみられたが、多くは整然と配列した神経細糸や微細管を含む再生軸索であった。また大きな明るい核と豊富な細胞質をもち、これらは細胞質の突起で再生軸索を包もうとしていることからシュワン細胞であると考えられる細胞が散見された。神経幹内では血管壁の細胞は細胞質に変化もみられたが融解等の形態破壊は認められなかった（図12）。

5) 冷却後7日目；再生軸索はさらに増加していた。再生軸索の何本かがひとつの基底膜筒のなかで軸

図15 冷却後35日目；電顕像（×6000）
有髄神経の髄鞘が厚くなり直径も大きくなり正常に近くなっている（⇒）。

索束を形成しており、軸索束と軸索束は接しており密に存在していた。これらの再生軸索に変性像はみられなかった。軸索は長軸方向に走る神経細糸や微細管、ミトコンドリアや滑面小胞体で満たされており、シュワン細胞は細い突起を複雑に軸索と軸索の間にのばしていた。神経幹内では血管壁の細胞破壊は認められず、血管内腔は保たれていた（図13）。

6) 冷却後21日目；いくつかの再生軸索においてシュワン細胞による髄鞘の再形成がみられた。ひとつの髄鞘に囲まれた軸索は無髄の軸索に比べると明らかに太いが正常の軸索よりは細いものが多かった。再生軸索の数は冷却後7日目（図13）と比べて明らかに減少しており、各神経線維や神経線維束の間の距離は広くなっていた（図14）。

7) 冷却後35日目；有髄神経はさらに増加し、冷却

後21日目に比べて軸索は太く髄鞘も厚くなっていた。一方で無髄神経束は著明に減少していた(図15)。

考 察

1. 冷却法について

顔面神経管の構造を破壊することなく、簡単かつ高率に顔面神経における易損傷部位といわれている鼓室部⁹⁾¹¹⁾¹²⁾に麻痺発症の主な要因をもち、一定の回復傾向を示す顔面神経麻痺を惹起させることを目的として鼓室内を冷却する方法を用いた。

一般に末梢神経が傷害されると損傷部付近の神経線維は損傷変性に、それより末梢側はワラー変性に陥る。一方、損傷変性部位よりも中枢側では、主として損傷部に近いランビエ絞輪より再生芽が形成され、神経の再生が始まる²⁰⁾²¹⁾。このような神経損傷後の一連の変化は損傷の種類にかかわらず共通である。しかし、神経が切断された場合などはシュワン細胞索やシュワン細胞の基底膜の連続性が失われるために再生神経は結合組織の中をある程度の距離はのびていくものの、標的器官にまでは達することができず、結合組織の中で神経線維腫を形成することになる。これに対して、冷却法による神経損傷ではシュワン細胞は死滅してもシュワン細胞の基底膜は残存し、その連続性は保たれている²²⁾²³⁾²⁴⁾。シュワン細胞の基底膜は神経再生の過程で、再生軸索を誘導したり、軸索伸長の足場を提供するなどの重要な役割を演じている²²⁾²³⁾。今回の実験ではこれら基底膜をはじめとして組織の連続性が保たれた状態での顔面神経管内の神経再生過程を観察することができた。

2. 冷却による神経障害

冷却直後の軸索や髄鞘の変化は、神経幹の中心部では中耳腔に近い表層側付近に比べて軽微であったが時間の経過につれて軸索や髄鞘の変化が神経幹全体に及んだ。これは神経幹の表層付近と中心付近では冷却効果に違いが生じ切断や結紮挫滅等のときのように神経幹断面に瞬間的に一様の外力を受けていないために表層側付近と中心部での初期における形態変化に違いが生じた可能性が考えられる。また初期においては神経幹の中心部では、冷却の直接的効果は表層部よりも軽度であったが冷却によって血管の攣縮が起り、虚血によって神経線維が変性に陥った²⁵⁾可能性も考えられる。

冷却後、時間とともに軸索は融解し、髄鞘の層の乱れも著明となった。一般に神経損傷によって軸索膜が

破壊されると、そこからカルシウムイオンが軸索内に流入し、蛋白分解酵素を活性化して神経細糸や微細管の分解が起こるといわれている²⁶⁾²⁷⁾²⁸⁾。本法では顔面神経管内の温度が最も低くなるときでもマイナス10°C程度である。この程度の冷却では細胞内外において一部に氷晶が形成されていると考えられる²⁵⁾²⁹⁾。凍結損傷においても、氷晶によって軸索膜が傷害され、前述のような過程で徐々に軸索内が変性していくものと考えられる。一方、髄鞘は、これを支持しているシュワン細胞が死滅したり、なんらかの原因でシュワン細胞に拒絶されると徐々に変性に陥る³⁰⁾。今回の実験では組織は冷却の直接的影響で傷害されたものとともに虚血による変性が加わったものの混在する状態であると考えられ、冷却によって変性した組織によって二次的に傷害を受けたと思われる神経線維は見いだせず、神経変性の過程は冷却そのもので規定されるものと考えられた。

変性した髄鞘はマクロファージによって貪食される。今回の実験では、冷却後3日目ごろから髄鞘の残骸を細胞質内に取り込んだマクロファージが神経幹内に多数認められるようになり、7日目にはほとんどの髄鞘が貪食されていた。そして、シュワン細胞の基底膜筒だけが残る状態となっていた(図13, 14, 15)。

3. 神経再生とその経過

マウスの坐骨神経の有髄神経線維の連結損傷の場合には損傷後数時間以内にランビエ絞輪に再生芽の形成が始まる²³⁾。また、ラットの坐骨神経を結紮した場合には3時間後にはランビエ絞輪に再生芽形成を思わせる形態変化が観察されたと報告されている³¹⁾。神経再生開始の時期は、動物の種類や傷害の種類によって異なることは十分考えられる。今回の実験では神経傷害の範囲が正確には確定できないために、冷却後どれくらいで有髄神経の再生が始まったのかは不明だが、冷却後36時間で鼓室部内にみられた多数の再生軸索は成長円錐に近い部分であり、遅くとも冷却後1日以内におそらくランビエ絞輪から神経再生が始まったものと考えられる。冷却後5日目から7日目では多数の再生軸索が損傷部位に観察されており、このことは再生神経は冷却後5日目では既に鼓室部を越えて、より末梢側に達していることを示している。しかし冷却後7日目においても顔面神経麻痺は残存していることから、この時点では再生神経の先端は標的器官にまでは達していないと考えられる。冷却後21日目では顔面運動に回復がみられたことから冷却後7日から21日の間に再生

神経は標的器官に達し運動終末を形成していたことになる。

一般に1本の親軸索からは数本の再生軸索が形成され、それらが一つの基底膜筒のなかで軸索束を形成し³²⁾、その内の1本が標的器官に達して神経終末を形成すると、他の軸索はやがて変性に陥り³³⁾、再生軸索に随伴してきたシュワン細胞は変性しつつある軸索を放棄して生き残った軸索に再び髄鞘を形成してゆく³⁴⁾と考えられている。顔面運動と組織像の関係から、今回の実験において冷却後7日目から21日目に観察された再生軸索の減少はこのような理由によるものであると考えられる。そして、冷却後7日目の再生軸索が標的器官に達していない時期においても、再生軸索に変性所見は認められなかったことから、この時期における再生軸索に対する周囲からの影響による傷害はなかったと考えられた。

4. 結合組織の反応と血液循環

神経損傷に引き続いて起こる顔面神経管内での結合組織の反応性肥厚は神経幹を圧迫して血液循環にも悪影響を及ぼし神経傷害を増悪させ、回復の妨げとなる可能性も考えられる。しかし、今回の実験では冷却直後から血管内皮細胞の傷害を示す像があり、冷却後5から7日目で神経幹を取りまく結合組織はもっとも厚くなっており、神経管と神経幹の間にはこれらの組織が密に存在したが、この時点では血管腔はむしろ拡張し既に多数の再生軸索が伸張してきており、これらの再生軸索に変性像は認められなかった。以上の結果から判断すると顔面神経管内において今回の実験で認められた程度の結合組織の反応性肥厚が存在しても血液循環とシュワン細胞の基底膜は保たれており再生軸索を変性させるような悪影響はなかったと考えられる。

結 語

1. 冷却により一定の回復傾向を示す実験的顔面神経麻痺モデルを作製した。

2. 本実験では神経の再生は冷却後1日以内に開始されていたと考えられた。

3. 顔面神経管内では冷却後5から7日目にかけて結合組織の反応性肥厚がもっとも著明であったが、この時期においても血液循環とシュワン細胞の基底膜の連続性は保たれ、神経幹内には多数の再生軸索が存在しており、これら再生軸索に変性像はみられなかった。

4. 以上のことから本実験においては顔面神経が傷害を受けた場合、神経幹が顔面神経管内に存在するが

ゆえに神経線維が周囲の影響によって二次的に変性に陥ったり、神経再生が悪影響を受ける可能性は低いと考えられた。

文 献

- 1) Bernstein L: A surgical approach to the tympanic portion of the facial nerve, with methods of pre-operative investigations. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 70: 520-526, 1961.
- 2) Sunderland S, Cossar DF: The structure of the facial nerve. *Anat Rec* 116: 147-165, 1953.
- 3) 小池吉郎 他: ベル麻痺およびハント症候群の疫学調査結果, 小池吉郎 他編: 特発性顔面神経麻痺に関する疫学・臨床的研究, 文部省科学研究費補助金総合研究(A)研究成果報告書, 1987, 1-31頁.
- 4) Peitersen E: The natural history of Bell's Palsy. *Am J Otol* 4: 107-111, 1982.
- 5) 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.
- 6) Kinisi K, Amatsu M, Hosomi H: Conservative treatment of Bell's palsy with steroids and dextran-pentoxiphyllin combined therapy. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 248: 147-149, 1991.
- 7) Stennert E: Bell's palsy-New concepts in the treatment. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 225: 265-268, 1979.
- 8) Fisch U, Felix H: On the pathogenesis of Bell's palsy. *Acta Otolaryngol* 95: 532-538, 1983.
- 9) 細見英男, 湊川 徹, 古閑次夫: 末梢性顔面神経麻痺(特にBell麻痺)の障害部位について. *耳鼻臨床* 66: 299-305, 1973.
- 10) Calcaterra TC, Rand RW, Bentson JR: Ischemic paralysis of the facial nerve. *Laryngoscope* 86: 92-97, 1976.
- 11) 柳原尚明: 側頭骨内顔面神経麻痺における骨性顔面神経管の意義. 側頭骨内顔面神経麻痺一病態と治療. 宿題報告モノグラフ1986, 105頁-126頁.
- 12) Proctor B, Corgill DA, Proud G: The pathology of Bell's palsy. *ORL* 82: 70-80, 1976.
- 13) Fernandez JMS, Pormar JMR, Marco J et al: Macroscopic and ultrastructural findings in some disease of the facial nerve. *Acta Otolaryngol* 83: 211-220, 1977.
- 14) Michaels L: Histopathological changes in the temporal bone in Bell's palsy. *Acta Otolaryngol*

- (Stokh) Suppl 470: 114-118, 1990.
- 15) 竹田泰三, 竹田節子, 小桜謙一, 中谷宏章, 斉藤春雄: 虚血性顔面神経麻痺モデル動物に及ぼすグリセロールの効果. *Facial N Res Jpn* 12: 33-38, 1992.
- 16) 里見文男, 入谷 實, 湊川 徹, 雲井健雄: 虚血性顔面神経麻痺の動物モデルにおける ENoG と病理所見. *Facial N Res Jpn* 12: 39-42, 1992.
- 17) 杉田俊明: 単純ヘルペスウイルスによる実験的顔面神経麻痺に関する研究. *日耳鼻* 96: 685-692, 1993.
- 18) Minatogawa T, Kumoi T, Hosomi H et al: The blood supply of the facial nerve in the human temporal bone. *Auris-Nasus-Larynx (Tokyo)* 7: 7-18, 1980.
- 19) 細見慶和, 大村文秀, 木西 實, 細見英男, 天津睦郎他: 冷却による実験的顔面神経麻痺モデル. *日耳鼻* 94: 1622, 1991.
- 20) Mcquarrie IG: Effect of a conditioning lesion on axonal sprout formation at nodes of Ranvier. *J Comp Neurol* 231: 239-249, 1985.
- 21) Cajal SR: Degeneration and Regeneration of the nervous systems (facsimile of the 1928 edition), Vol 1, Hafner, London 1968, pp141-166.
- 22) Ide C: Nerve regeneration and schwann cell basal lamina: observations of the long-term regeneration. *Arch Histol Jpn* 46: 243-257, 1983.
- 23) Ide C, Kato S: Peripheral nerve regeneration. *Neurosci Res Suppl* 13: 157-164, 1990.
- 24) 南 仁成, 進 武幹, 渡辺 宏, 前山忠嗣, 森川郁郎他: 反回神経の変性及び再生過程の形態学的観察. *日気食会報* 40: 463-468, 1989.
- 25) Douglas WW, Malcolm JL: The effect of localized cooling on conduction in cat nerves. *J Physiol* 130: 53-71, 1955.
- 26) Schlaepfer WW: Experimental alteration of neurofilaments and neurotubules by calcium and other ions. *Exp Cell Res* 67: 73-80, 1971.
- 27) Schlaepfer WW, Micko S: Chemical and structural changes of neurofilaments in transected rat sciatic nerve. *J Cell Biol* 78: 369-378, 1978.
- 28) Meiri H, Darmann A, Spora ME: Composition of ultrastructural changes in proximal and distal segments of transected giant fibers of the cockroach *Periplaneta americana*. *Brain Res* 263: 1-14, 1983.
- 29) Evans PJD, Lloyd JW, Green CJ: Cryoanalgesia: the response to alterations in freeze cycle and temperature. *Br J Anaesth* 53: 1121-1127, 1981.
- 30) Crang AJ, Blakemore WF: Observation on Wallerian degeneration in explant cultures of cat sciatic nerve. *J Neurocytol* 15: 471-482, 1986.
- 31) Tomatsuri M, Okajima S, Ide C: Sprout formation at nodes of Ranvier of crush-injured peripheral nerves. *Restorative Neurol Neurosci* 5: 275-282, 1993.
- 32) Bray GM, Aguayo AJ: Regeneration of peripheral unmyelinated nerves. Fate of the axonal sprouts which develop after injury. *J Anat* 117: 517-529, 1974.
- 33) Aitken J: The effect of peripheral connexions on the maturation of regenerating nerve fibers. *J Anat* 83: 32-43, 1949.
- 34) Cragg BG, Thomas PK: The conduction velocity of regenerated peripheral nerve fibers. *J Physiol* 171: 164-175, 1964.

稿を終えるにあたりまして、ご校閲を賜りました天津睦郎教授に深甚なる謝意を表します。また、ご指導いただきました木西 實講師に感謝いたします。本研究に際して、ご協力をいただきました神戸大学医学部第一病理学教室の伊東 宏教授はじめ教室員の方々、電顕標本作製にご協力いただいた谷岡慎市文部技官に感謝いたします。また、懇切なるご助言をいただきました、神戸大学医学部第二解剖学教室の三木明德助教授に心から感謝いたします。

(1994年5月10日受稿 1994年7月21日受理 急載)
別刷請求先 〒650 神戸市中央区楠町7-5-1
神戸大学医学部耳鼻咽喉科学教室 細見慶和