顔面神経修復術後の mecobalamin 長期投与の経験

松本 康・柳原 尚明・丘村 熙

Administration of Mecobalamin after Surgical Repair of the Facial Nerve

Yasushi Matsumoto, Naoaki Yanagihara and Hiroshi Okamura
(Ehime University)

Mecobalamin, 1500 $\mu\text{g}/\text{day}$, was administered to the eleven patients on whom surgical repair of the facial nerve had been done. On nine patients, eight with Bell's palsy and one with Ramsay Hunt's syndrome, an intratemporal decompression operation was carried out one month or more after the onset. Their palsies were complete and the nerves were proved to be seriously degenerated. On two patients extratemporal facial nerve grafting was performed immediately after removal of the parotid tumor. Administration of mecobalamin continued for more than three months, an average of 27 weeks, after the operation. Comparing with our previous result of operation, we have noted favourable effects on the restoration of the facial nerve function. Although further clinical and experimental verification is needed, this preliminary study has suggested that the drug potentially promotes regeneration of the facial nerve.

最近、経口投与で高い血清内活性が得られる補酵素型ビタミンB₁₂の1つである mecobalamin (methycobal®) に神経再生を促進し、機能回復に有効に働く作用のあることが注目され、各科領域の末梢神経疾患の治療に用いられるようになった。しかしどの程度に機能回復に有効に働いているかを客観的に評価することは困難であり、今後の研究にまたねばならない点が少なくない。この問題を解決するために、高度の Waller 変性を伴ったベル麻痺、ハント症候群で、発症後1ヶ月以上を経過して、顔面神経減荷術を行なうとともに本剤を長期間投与した症例と、耳下腺腫瘍剔除術と同時に顔面神経移植術を行なった後、本剤を長期間投与した症例について、顔面神経機能の回復状態を観察し、本剤の効果と思われるものを認めたので、ここに予報的に報告する。

減荷術後の mecobalamin 投与

1. 投与症例と投与法

mecobalamin を投与した症例と投与量、投与期間を表1に括めた。対象とした症例はベル麻痺8例、ハント症候群1例の計9例である。

これらの症例は顔面神経麻痺発症後1ヶ月以上、他院で治療を受け、麻痺の回復が認められないため、愛媛大学耳鼻咽喉科を受診したものである。全例とも神経興奮性検査、強さ・時間

表1 メコバラミン投与症例

症 例	年齢	性	診 断	発 症	手 術	減 荷 範 囲	メコバラミン	スコア	副作用
1.	51	女	左ベル	54.6.15	33日目	膝神経節～垂直部	1500 μ g $\times$ 44週	4 $\rightarrow$ 38	—
2.	49	男	左ベル	54.8.14	77 "	垂直部のみ	" $\times$ 55 "	4 $\rightarrow$ 34	—
3.	58	女	左ベル	54.4月	約7ヶ月目	錐体部～垂直部	" $\times$ 19 "	16 $\rightarrow$ 38	—
4.	46	女	左ベル	55.5.6	88日目	錐体部～垂直部	" $\times$ 35 "	12 $\rightarrow$ 30	—
5.	45	女	右ベル	55.7.16	34 "	膝神経節～垂直部	" $\times$ 28 "	2 $\rightarrow$ 36	軟 便
6.	47	男	左ベル	55.8.18	113 "	錐体部～垂直部	" $\times$ 16 "	8 $\rightarrow$ 36	—
7.	42	男	右ベル	55.11.21	32 "	錐体部～垂直部	" $\times$ 14 "	12 $\rightarrow$ 32	—
8.	29	男	左ベル	55.10.15	86 "	膝神経節～垂直部	" $\times$ 12 "	16 $\rightarrow$ 26	—
9.	6	女	右ハント	55.6.24	42 "	迷路部～垂直部	750 μ g $\times$ 23 "	8 $\rightarrow$ 36	—

曲線, 筋電図検査で高度の神経変性があると診断され, 減荷手術が行なわれた。手術は経乳突法により, Schirmer 氏流涙テスト, インピーダンスオーディオメトリーによるアブミ骨筋反射テスト, 電気味覚検査による損傷部位診断で, supragenicular lesion と診断されたものは迷路部より茎乳突孔まで, suprastapedial lesion と診断されたものは膝神経節より茎乳突孔まで, infrastapedial lesion と診断されたものは錐体部 (pyramidal portion) より茎乳突孔までの減荷が行なわれた。なお手術は著者の一人, 柳原によって行なわれた。

手術直後より mecobalamin 1日, 1,500 μ g を連日経口投与した。投与期間は最長55週, 最短12週, 平均27.3週であった。なお症例3, 9を除いて, 代謝改善剤または血管拡張剤を併用投与した。術後の観察期間は最短3ヶ月, 最長2年である。

2. 治療効果

治療効果の判定は顔面神経研究班の提唱する顔面神経麻痺スコア¹⁾, 強さ・時間曲線, 筋電図法²⁾によった。

9症例中5例は顔面神経スコアは90%以上の回復をみており, 満足すべき治療成績を得た。2例は80%以上の回復を示し, 治療成績は良好であるが, 残りの2例は80%未満の回復であり

治療成績は不良である。ただし, この2例中1例は術後の観察期間が充分でないで, 今後の回復が期待できる。

満足すべき治療成績を得た5例中2例は発症後約7ヶ月, 4ヶ月を経過して治療を開始したものであり, 手術の効果に加えて, mecobalamin の神経再生促進作用が働いたものと推察される。

発症後7ヶ月に治療を開始した第3症例を代表として治療経過を述べる。

症例3. 57才女性 (昭和54年9月25日初診)

主訴: 左顔面麻痺

家族歴, 既往歴: 特記すべき事項なし。

現病歴: 昭和54年4月頃から特に誘因もなく, 左下口唇のゆがみ, 流涙低下に気付き, 6月他医で顔面神経麻痺を指摘され, 針治療などを受けたが改善しないので当科を紹介された。

現症: 外耳, 鼓膜は正常, 純音聴力, 温度性眼振検査, 側頭骨レ線検査はいずれも正常。顔面神経麻痺スコアは40点満点の16点 (40%), 神経興奮性検査, 強さ・時間曲線で高度の脱神経所見を示した。アブミ骨筋反射は陽性, 電気味覚検査, 流涙検査は左右差なしで, 麻痺発症が急性的でないことなどより, infrastapedial lesion の顔面神経神経鞘腫の疑いが持たれるため, 昭和54年11月, 麻痺発症後約7ヶ月目にし

て顔面神経減荷手術が行なわれた。

手術所見：耳後切開により，経乳突的に顔面神経管の錐体部，垂直部を開放した．神経鞘を露出したところ，第2膝部に血管に富んだ結合組織の肥厚が著明で，この部分で神経が強く圧迫されていることが麻痺の治癒遷延の原因であることがわかった（図1）．神経鞘を切開すると，神経は末梢側で萎縮しており，強い変性があることが示唆された．限局性の結合組織増殖部分は

切除し，病理組織学的検査を行なったが，非特異的肉芽で血管腫，神経鞘腫は否定された．

術後経過：術後より mecobalamin を投与し，顔面筋の電気刺激を行なった．術前まではほとんど回復を見なかった麻痺が，術後より徐々に改善しはじめ，約14ヶ月でスコアは38点までに回復し，強さ・時間曲線でも顔面筋の再生神経支配があることが示された．図2は術後1ヶ月のもので，すでに麻痺はかなりの改善が見られ

図1 症例3の術中写真．a．神経鞘を露出．第2膝部（矢印）に血管に富んだ結合組織の肥厚が著明．b．神経鞘を切開したところ．神経は矢印より末梢側で萎縮が著明．

図2 症例3の術後約1ヶ月の顔写真．a．軽い閉眼時．b．強い閉眼．

図3 同症例の術後1年6ヶ月の顔写真. a. 軽い閉眼時. b. 強い閉眼.

ているが、術後1年6ヶ月には図3のように更に改善を見ている。しかし神経再生の過誤による病的共同運動も認められる。

Yanagihara et al³⁾により、1967年より1977年の間に行なわれた、ベル麻痺127例の減荷手術例中、6ヶ月以上経過観察したもの、105例の成績によると、発症後1ヶ月以上たって減荷手術を行なった71例のうち、安静時、表情運動時ともにほとんど顔面の不均整のないまでに回

復したものは28例(39.4%)であった。当時の判定基準とスコアによる判定基準は異なるので直接比較は困難であるが、mecobalamin投与群では9例中5例(55.6%)に90%以上の回復を見ている。90%以上の回復を示せば、安静時、表情運動時にほとんど後遺麻痺が無いと判断されるので、mecobalamin投与が神経再生に有利に作用していることを示唆している。

側頭骨外顔面神経移植後の mecobalamin 投与

耳下腺悪性腫瘍の剔出や、良性腫瘍の場合でも腫瘍と顔面神経が強く癒着している場合には、神経を犠牲にせざるを得ない。神経切除後には、神経移植を行ない、機能の回復をはかる。神経移植後の機能回復は不完全で、表情運動は mass movement によるもので、共同運動、拘縮、痙攣などの後遺症を避けることはできない。また前頭筋の機能回復は起り得ないのが普通である。

耳下腺腫瘍剔出後、顔面神経移植を行なった後に mecobalamin 長期投与を行なった症例は2例である。

症例1, 59才女性(昭和55年3月6日初診)

昭和55年4月22日、深葉より発生した耳下腺悪性腫瘍の疑いで、左耳下腺全剔出術を行なった。腫瘍の大きさは鶏卵大で、顔面神経は腫瘍を貫通していた。顔面神経と共に腫瘍の全剔出を行ない、大耳介神経を用いて頸枝を除く、顔

面神経の再建を行なった。腫瘍の病理組織は tubular adenocarcinoma であった。

術後より mecobalamin 1,500 μ g/日投与と顔面筋の電気刺激を開始した。術後12ヶ月間上記治療を続けたが、顔面筋の緊張は術後約4ヶ月で出現し、眼輪部、口唇の運動は約10ヶ月頃より回復してきた。しかしながら術後約1年の現在でも安静時、表情運動時ともに顔面の不均整が目立ち、特に前頭部に強い麻痺を残している。したがって本例では薬剤投与によって特に神経再生が促進されているという所見は認められていない。

症例2. 57才女性（昭和54年3月5日初診）

昭和54年4月3日、右耳下腺浅葉内腫瘍の剔出が行なわれたが、腫瘍は浅葉深部にあり、かつ顔面神経主幹が上下二枝に分枝する部位より末梢で上枝に強く癒着し、これを腫瘍被膜より剝離し得ないため、同枝を切断し、腫瘍と浅葉を一塊として剔出した。顔面神経上枝とその分

枝の間に大耳介神経を移植した。腫瘍の大きさはくるみ大であり、病理組織は pleomorphic adenoma であった。

術直後より右眼輪、前頭部は完全に麻痺し、右口角部にも軽度の麻痺を認めた。口角部の麻痺は数日内に回復した。術後より78週間 mecobalamin を連日投与した。眼輪、前頭部の麻痺は術後9ヶ月頃より回復しはじめ、術後2年を経て、ほぼ左右差の目立たない程度にまで回復した（図4）。また病的共同運動、拘縮などもほとんど認められない。図5は前頭筋、眼輪筋の強さ・時間曲線の推移である。両筋とも神経再支配による興奮性を良好に回復していることが示されている。

本例では神経移植は部分的であるが、前頭筋、眼輪筋ともに機能を回復している点が注目される。特に顔面神経上枝を切断した場合は、前頭筋の回復は望み難い場合が多く、本例での回復は、後治療の成果といえる。

図4 症例2の術後約2年の顔写真。a. 閉眼時。b. ひたいのしわよせ。

図5 症例2の強さ・時間曲線の推移。直線は患側、点線は健側、カッコ内は測定年月日。

副作用

上記2例と表1に括めた9例のうち副作用と思われるものは表1の症例5で、軟便、腹痛が訴えられた。整腸剤と薬剤投与の一時休止で軽

快し、その他には副作用は認められず、長期間安全に投与しうる薬剤である。

おわりに

ビタミンB₁₂製剤の末梢神経疾患に対する効果に関してはすでに多くの業績があり⁴⁾⁵⁾⁶⁾、耳鼻咽喉科領域においても突発性難聴⁷⁾、メニエル氏病⁷⁾⁸⁾、反回神経麻痺⁹⁾、嗅覚障害¹⁰⁾、顔面神経麻痺¹¹⁾¹²⁾¹³⁾、などの諸疾患で有効性が報告されている。

mecobalaminの薬理作用は蛋白合成過程において重要な役割を占める転移RNAのメチル化に関与し、それを促進し¹⁴⁾、神経細胞内RNA量を増加させ、また神経の髄鞘の修復、保持に大きく関与する¹⁵⁾といわれている。さらに神経変性部位のシュワン細胞において蛋白代謝を亢進し、軸索再生、髄鞘形成を促進する結果、Waller変性に抑制的に、神経線維の再生に促進的に作用する¹⁶⁾とされている。これらの作用はB₁₂欠乏に伴う神経障害だけでなく、欠乏の

ない場合にも有効と考えられている⁶⁾。以上のような観点からすると亀山ら⁶⁾の指摘するように、急性期よりは慢性期に本剤の有効性がより一層期待され、一旦Waller変性に陥った重症の顔面神経麻痺、神経移植例などに使用するのが合理的であり、少数例ではあるが本研究においてもその効果が示唆された。しかし、一旦変性に陥った場合には回復に長期間を要し、回復に関与する因子も複雑であり、統計的にその効果を検定することは困難である。投与時期、期間、方法について今後も症例を重ねて気長に検討しなければならない。特に経口投与の場合はその吸収率はわずか数%であり¹⁷⁾、胃の内因子の関与¹⁸⁾など、真の有効性を確認するには将来解明されるべき問題が残されている。

我々は動物において顔面神経麻痺の実験モデ

ルをつくり、本剤の顔面神経麻痺への作用機序 告する予定である。
について検討を加えつつあり、機会を改めて報

ま と め

顔面神経麻痺が発症して1ヶ月以上を経過し、高度の神経変性を起しており、顔面神経減荷術が行なわれた9例、耳下腺腫瘍剔除後、神経移植が行なわれた2例について術後 mecobalamin の長期間投与を行ない経過を観察した。本剤はみるべき副作用もなく、長期間安全に投与でき、神経再生の促進を期待し得るものと思われた。しかしその効果の確認については、更に臨床的、実験的データの裏付けが必要である。

引 用 文 献

- 1) 柳原尚明, 西村宏子, 陌間啓芳, 他: 顔面神経麻痺程度の判定基準に関する研究. 日耳鼻 80: 799~805, 1980.
- 2) 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1. 耳鼻臨床 62: 561~571, 1969.
- 3) Yanagihara N., Gyo K., Yumoto E., Tamaki M.: Transmastoid decompression of the facial nerve in Bell's palsy. Arch Otolaryngol 105: 530~534, 1979.
- 4) 鬼頭昭三, 室隆雄, 朝長正徳, 他: Vitamin B₁₂ と神経系. 診療23: 1948~1954, 1970.
- 5) 内野治人: メチル B₁₂ (Methylcobalamin) —その基礎と臨床—. 月刊薬事 12: 1525~1532, 1970.
- 6) 亀山正邦, 阿部鏡太郎, 飯田光男, 他: Methylcobalamin の脊髄および末梢神経疾患に対する治療効果. 臨床と研究 49: 1963~1966, 1972.
- 7) 森川謙三, 高木茂, 嘉川須美二, 他: 耳鼻咽喉科神経疾患に対する CH₃-B₁₂ (メチコバル) の使用経験. 耳展 補4: 315~323, 1978.
- 8) 二木 隆, 森本正紀, 与座朝義: 末梢性眩暈症の平衡機能障害に対するメチコバル® (Methyl-B₁₂) の内服投与と治療. 耳鼻臨床 73: 1215~1227, 1980.
- 9) 大沢広秀, 森本良二: 耳鼻咽喉科領域の末梢神経障害に対するメチコバルの治療効果. 診療と新薬 16: 203~207, 1978.
- 10) 荘司邦夫: 嗅覚障害に対する Methyl B₁₂ の使用経験. 末梢神経障害とメチコバル, 名古屋シンポジウム: 44~50, 1979.
- 11) 八木伸也, 石川保之, 深沢達也: 末梢性顔面神経麻痺に対するメチコバル®の効果について. 耳鼻臨床 74: 45~53, 1981.
- 12) 志賀健人, 豊岡憲治, 佐藤裕, 他: 末梢性顔面神経麻痺に対する CH₃-B₁₂ (Methylcobalamin) の使用経験. 薬物療法 13: 35~38, 1980.
- 13) 小林英人, 青柳優, 鈴木八郎, 他: 末梢性顔面神経麻痺における mecobalamin の治療効果. 耳鼻 26: 968~972, 1980.
- 14) 中沢恒幸, 吉羽喜久江, 高杉正: 脳由来細胞のビタミン B₁₂ 関与メチル基転移酵素の誘導について. ビタミン 42: 193~197, 1970.
- 15) 武重千冬, 安藤幸彦, 安藤光彦, 他: Vitamine B₁₂ および Aldosterone の知覚・運動神経の興奮伝導に対する作用. Vitamins (Japan) 44: 272~282, 1971.
- 16) 山津清実, 金子武稔, 北原晟文, 他: 末梢神経の変性ならびに再生に関する薬理学的研究(第1報): 日薬理誌 72: 259~268, 1976.
- 17) 宮尾興平, 藤田孟, 松浦恒雄, 他: ラットおよびモルモットにおけるメチルコバラミンの代謝に関する研究. メチコバル文献集 I, 基礎編 35~72, 1980.
- 18) 古内正敏, 小川正, 塩尻博之, 他: メチルコバラミン (Methylcobalamin) のラットにおける亜急性毒性試験. メチコバル文献集 I, 基礎編 115~128, 1980.

原稿到着: 昭和56年6月1日 急載
別刷請求先: 松本 康
〒791-02 愛媛県温泉郡重信町志津川
愛媛大学医学部耳鼻咽喉科学教室