薬 物

顔面神経麻痺に対する薬剤効果の
実験的検討；その1. メコバラミン

藤田 寛・村上 信五・松本 康
小沢 哲夫・柳原 尚明

A Preliminary Report on an Experimental Assessment
of Methylcobalamin on Facial Nerve Injury

Hiroshi Fujita, Shingo Murakami, Yasushi Matsumoto,
Tetsuo Kozawa and Naoaki Yanagihara
(Ehime University)

Acute facial palsy was produced by compressing the extratemporal facial nerve of guinea pigs using a microsurgical needle holder. The compressive force was 1.6 kgW. The compression lasting for 5 seconds resulted in facial palsy which consistently healed within 4 weeks after the compression.

In the 10 guinea pigs, methylcobalamin was injected intramuscularly immediately after the compression and at intervals of every 48 hours. In the 10 control guinea pigs, the same amount of physiological saline was injected in the same manner. The grade of functional recovery of the facial nerve was assessed by the blink reflex evoked by air puff and an electromyogram of the orbicularis oculi muscle evoked by electrical stimuli central to the compressive site, which was recorded 1 and 2 weeks after the compression. In 4 guinea pigs of each group, light-microscopic histological findings of myelin was obtained at the compressive site of the nerve. The nerve specimen was taken 2 weeks after the compression and stained with toluidine blue.

In the methylcobalamin group, the blink reflex was restored significantly earlier (Fig. 4). The evoked electromyographic response in the methylcobalamin group appeared about 1 week earlier than in the control group (Fig. 6). Histologically, as shown in Fig. 8, a more active remyelination process was apparent in the methylcobalamin group.

The results of the animal experiment indicated that injection of methylcobalamin accelerated repair of mechanical injury of the facial nerve. The present animal model and experimental design are found to be practical in testing the therapeutic effects of neurotropic drugs used in facial paralysis.

は じ め に

顔面神経麻痺の治療剤として、ステロイド剤、ビタミンB剤、血管拡張剤、代謝賦活剤などの薬剤が一般に使用されているが、これら薬剤の顔面神経麻痺に対する薬剤効果の基礎的な裏付けは必ずしも充分でない。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、真の有効性については研究されねばならない問題を残している。

本研究では、モルモットを用いて顔面神経麻痺モデルを作り、1) 瞬目反射、2) 誘発筋電図、3) 神経の組織学的研究により、ビタミンB₁₂ (メコバラミン) の薬効について検討を加え、若干の知見を得たので報告する。

実 験 方 法

実験的に顔面神経麻痺モデルを作製した。体重 500 g 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、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。茎乳突孔よりでた顔面神経幹を 2 cm 露出し、同孔より 1 cm 離れたところを井浪・ロストフライ製マイクロサージェリィ用持針器で 5 秒間圧迫した (図 1)。持針

器の先端での圧力は 1.6kgW である。あらかじめおこなった予備実験で、圧迫時間が 5 秒間であれば、2~4 週間後に確実に回復する顔面神経麻痺が作られることが確認されている¹⁾。かように神経を圧迫する時間、範囲、圧力をコントロールすることで、同一程度の顔面神経麻痺の動物モデルが作られた。10匹のメコバラミン投与群は、メチコパール® 1000µg/kg を術直後と、以後48時間毎に大臀筋に筋注し、10匹の非投与群にはコントロールとして生理食塩水を同量筋注した。この2群について以下の項について検討をおこなった。

1) 瞬目反射

顔面神経圧迫後、瞬目反射の回復の有無を調べるために、麻痺側の角膜に対し、約10cm離れた垂直方向より、10 c.c. 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た (図 2)。これを 2 回くり返し眼瞼が完全に閉鎖するまでの日数を記載した。

2) 誘発筋電図

図 3 の如く、顔面神経幹の圧迫部位より中枢側で電気刺激を加え、同側眼輪筋に双極針を刺入し同筋からの誘発反応波形を導出した。supramaximal 電気刺激に対する反応波形を増巾し、加算装置を通して、X-Y・レコーダーに記録した。両群とも圧迫後、1 週間目と 2 週間目に各 2 匹ずつ、計 8 匹の誘発筋電図を記録し比較検討した。

図 1 モルモットの右顔面神経幹。絹糸を通して
いる部位で圧迫。

図2 瞬目反射試験の模式図。

3) 組織学的検討

圧迫部位より採取した顔面神経を、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 1μ の連続横断切片を作り、トルイジン・ブルーでミエリン鞘の染色をおこない、光学顕微鏡にて観察した。圧迫後2週間を経過した顔面神経を、両群より各2匹ずつ採取し、これを比較検討した。

図3 誘発筋電図検査のブロック・ダイアグラム。

実験結果

1) 瞬目反射

図4は、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あらわしたものである。メコパラミン投与群では、6日から14日まで、平均9.8日で瞬目反射が回復し、非投与群では、9日から25日まで、平均16.4日で回復した。この両群の平均日数の差は、1%の危険率で有意であり、メコパラミン投与群のほうが、瞬目反射の回復が早いと結論される。

2) 誘発筋電図

図5は、顔面神経圧迫前のモルモット眼輪筋の誘発筋電図で、最初の矩形波は刺激電圧によるアーチファクトで、次いでみられる三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 $400\mu\text{V}$ で peak latency は 3 msec. であった。

図6は、圧迫後1週間目と2週間目のメコパラミン投与群と非投与群の誘発筋電図の一例で

図 4 瞬目反射陽性出現日数.

図 5: 圧迫前の正常誘発筋電図.

ある. 上段は圧迫後1週間目のもので, 本例での, メコバラミン投与群では, 瞬目反射が陽性になるのと同時期に筋反応波形が得られたのに対し, 非投与群では刺激電圧をいくら強くしても筋反応波形は得られなかった. さらに下段の圧迫後2週間目のものになると, メコバラミン投与群では筋反応波形がさらに増大したのに対し, 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にすぎなかった. 図6の例以外で

は, 圧迫後1週間目のメコバラミン投与群で, 瞬目反射が陰性であるとともに, 筋反応波形の振幅が前例より小さかった一例があるのみで, 残りの例では図6の例の筋反応波形とほぼ同様の波形が得られた.

3) 組織学的所見

正常像では, 図7に示す様に, ほぼ正円形の神経束構造が明瞭である. ミエリン鞘の直径は5~10 μ で正円形を示し, ほぼ均等に分布して

EVOKED E.M.G.

図6：圧迫後のメコバラミン投与群と非投与群の誘発筋電図。

図7：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。100倍。

いる。

図8は、圧迫後2週間を経過した圧迫部位よりの組織像である。上段がメコバラミン投与群で、下段が非投与群の一例であるが、概してメコバラミン投与群のほうが、**remyelination**が進行しているように思われた。即ちメコバラミン投与群では、多数の淡染色性のシュワン細胞と大小不同のミエリン鞘がみられたが、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。非投与群では、多数

図8：圧迫後2週間経過した顔面神経横断切片の組織像。160倍。

上段：メコバラミン投与群
下段：非投与群

のシュワン細胞は認められるものの、ミエリン鞘の状態は、依然不明瞭であった。この傾向は、他の2例でも同様であった。

考 按

メコバラミン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²⁾、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³⁾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⁴⁾とされている。これらの薬理作用は、メコバラミンが末梢神経疾患に対して有効であることを示唆するものであり、その薬理効果に関しては、人および動物において研究がすすめられている^{5) 6) 7)}。耳鼻咽喉科領域においても、突発難聴⁸⁾、メニエール病^{8) 9)}、反回神経麻痺¹⁰⁾、嗅覚障害¹¹⁾、顔面神経麻痺^{12) 13) 14) 15)}などの疾患で有効であったと報告されている。しかしその報告の大部分は臨床経験の報告であり、最密な二重盲検法によるコントロールスタディではない。上記の疾患では、疾患の性質、頻度などから、最密な意味での薬効判定は臨床的には不可能であり、動物を使った実験モデルによる基礎的な裏付けが必要とされる。

そこで我々は、動物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、メコバラミン投与群と非投与群とで比較することにした。顔面神経の機能回復は、瞬目反射と誘発筋電図でおこない、その結果の裏付けとして組織学的検討を加えた。

実験的には、体重に比し顔面神経幹が太く、手術操作を加えるのが容易なモルモットが選ばれた。メコバラミン投与群には、メチコバル®を 1000 µg/kg を隔日で筋注した。投与間隔、投与量は、モルモットに対するストレスをできるだけ少なくし、ドロップアウトをできるだけ

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。メコバラミンはモルモットでは、とくに血中濃度が長期間維持されているという報告¹⁶⁾があり、隔日投与でも薬効検定のうえでは、特に問題はないと考えられた。

さて臨床的な機能回復のインジケータとした瞬目反射においてメコバラミン投与群は、非投与群である自然回復群に比して約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で、メコバラミン投与群において約1週間程度回復が早まる傾向が認められた。瞬目反射陽性の出現日と、誘発筋電図上の波形の出現日、正常化とは、その期日にずれがあり、瞬目反射の回復が早く現われた。しかも圧迫後2週間目のメコバラミン投与群の反応波形でさえ、麻痺のない正常波形と比べると peak latency の延長があり、peak to peak amplitude は約30%程度であった¹⁷⁾。また組織学的検討からは、メコバラミン投与群のほうが remyelination が進行しており、Waller 変性に対して抑制的に、神経線維の再生に促進的に作用するというメコバラミンの薬理作用が、顔面神経麻痺の場合にも発現するものであるといえる。顔面神経麻痺の大多数は側頭骨内顔面神経幹における神経の圧迫によって起こると考えられており、本実験の結果は八木ら¹⁴⁾の臨床実験の結果を支持するものといえる。

Bell 麻痺などの側頭骨内顔面神経麻痺の第一選択の治療剤にステロイド剤が挙げられており、臨床的にはその効果が認められている^{18) 19)}。我々は実験的顔面神経麻痺に対するステロイド剤およびステロイド剤とメコバラミンの併用についても、瞬目反射、誘発筋電図、組織学的検討を加える必要があると考え、実験をすすめている。

ま と め

一定条件の圧迫を側頭骨外顔面神経に加え、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、メコバラミン投与の影響を瞬目反射、誘発筋電図、組織学的に検討した。

メコバラミンは瞬目反射でも、誘発筋電図においても麻痺の回復を促進しており、組織学的には remyelination を促進することが示された。

本論文の要旨は昭和57年6月12日、第5回日本顔面神経研究会（於神戸）にて報告した。

引 用 文 献

- 1) 藤田寛, 松本康, 柳原尚明, 他: 顔面神経の圧迫と受傷性. *Facial N Res Jpn.* 1: 1~4, 1981.
- 2) 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.
- 3) 武重千冬, 安藤幸彦, 安藤光彦, 他: Vitamin 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.
- 4) 山津清実, 金子武稔, 北原晟文, 他: 末梢神経の変生ならびに再生に関する薬理学的研究 (第一報). *日薬理誌* 72: 259~268, 1976.
- 5) 鬼頭昭三, 室隆雄, 朝長正徳, 他: Vitamin B₁₂ と神経系. *診療* 23: 1948~1954, 1970.
- 6) 内野治人: メチル B₁₂ (Methylcobalamin) —その基礎と臨床—. *日刊薬事* 12: 1525~1532, 1970.
- 7) 亀山正邦, 阿部鏡太郎, 飯田光夫, 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.
- 8) 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.
- 9) 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) の内服投与治験. *耳鼻臨床* 73: 1215~1227, 1980.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 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) 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.
- 15) 松本康, 柳原尚明, 丘村熙: 顔面神経修復術後の mecobalamin の長期投与の経験. *耳鼻臨床* 74: 2301~2307, 1981.
- 16) Kinoshita K., Fujita T.: Metabolism of Co⁵⁷-Methylcobalamin in Rat and Guinea Pig. *Chem. Pharm. Bull.* 20: 2561~2569, 1972.
- 17) 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3・その成績と予後—. *耳鼻臨床* 64: 951~957, 1971.
- 18) 玉川鉄雄: 顔面神経麻痺の保存的療法. *日耳鼻* 73: 1253~1256, 1971.
- 19) Adour K.K., Byl F.M., Hilsinger R.L., et al.: The true nature of Bell's palsy: Analysis of 1000 consecutive patients. *Laryngoscope* 88: 787~801, 1978.

原稿到着: 昭和58年1月24日 急載
別刷請求先: 藤田 寛
〒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