ラット舌神経の再生に関する実験的研究

九州歯科大学大学院歯学研究科第1口腔外科学専攻 (指導: 山田長敬教授)

井ノ上 俊 郎

昭和53年7月1日受付

(本論文の要旨は昭和52年第31回日本口腔科学会総会, 昭和52年第37回九州歯科学会総会および昭和53年第32回日本口腔科学会総会において発表した。)

An Experimental Study on Regeneration of the Lingual Nerve of Wister Albino Rats.

By

Toshiro Inoue

First Department of Oral Surgery (Director : Prof. Nagayoshi Yamada)
Kyushu Dental College, Kitakyushu, Japan

In our clinical practice, we occasionally severed nerve fibers in treating the lingual diseases or traumatic injury of the tongue. In such cases, it seems to be very interesting how the functional disturbance was recovered physiologically or patho-histologically. The rat's lingual nerve, which was cut off at the peripheral portion in the root of the tongue, was used for the experiment.

The results obtained are summarized as follows.

A. Physiological findings :

1. By the 18th day after the unilateral cutting of the lingual nerve, the afferent impulses were not elicited from cutting side by tactile and chemical stimulus of the tongue surface.
2. In one of two cases on 21th day after the operation, the afferent impulses in cutting side were elicited by tactile stimuli.
3. In two cases on 31th day after the operation, the afferent impulses in cutting side were elicited by tactile and chemical stimulus.
4. Among 11 cases which lapsed from 30th to the 35th day after the operation, 3 cases showed responses to both tactile and chemical stimulus, 3 cases only to tactile stimuli.
5. Both frequency and amplitude of the afferent impulses were slowly increased as time elapsed.

B. Patho-histological findings :

1. The nerve fibers in the fungiform papillae showed a slight degeneration by 24 hours after the operation.

2. The degenerative process of the taste buds in the fungiform papillae continued to be seen until about the 7th day, while the nerve fibers in connective tissue and muscular layer showed a picture of degeneration, which was swelling, laceration, granular decomposition and rosary-degeneration.
 3. Taste buds had completely disappeared by the 10th day and were replaced by normal cells by 14th day.
 4. Regenerated nerve fibers along Schwann's cell were observed in connective tissue and muscular layer on 17th day after the operation.
 5. Regeneration of taste buds was observed in one case on 23th day after the operation.
 6. The number of regenerated nerve fibers and taste buds increased as time elapsed.
- C. Relation between physiological and patho-histological findings :
1. Patho-histologically, regenerated nerve fibers in connective tissue and muscular layer were observed on 17th day after the operation, while the afferent impulses were elicited on 21th day by tactile stimuli.
 2. Regenerated taste buds in the fungiform papillae were observed on 23th day after the operation, while the afferent impulses were elicited on 31th day by tactile and chemical stimulus.
 3. In unilateral cutting of the lingual nerve, functional recovery was obtained after morphological one, which was indicative for this experiment that the taste regained a partial recovery functionally and morphologically.

結 言

日常臨床において、舌に発生した種々の疾患に対する観血的処置あるいは外傷などにより、その部位の神経を切断または損傷し、運動、知覚、味覚などの機能障害を惹起した症例に遭遇することがある。このような症例の機能障害はどのような経過で回復し、あるいは、どの程度までに回復していくかは非常に興味のあるところである。

従来、舌に分布する神経を切断、あるいは損傷させ、味蕾や切断末梢側の神経線維の変性、再生に関しての実験的研究は数多く行なわれてきた。すなわち、Olmsted (1921, 1922)^{1, 2)}は犬について、舌神経や鼓索神経を切断した結果、味蕾の変性消失することを明らかにした。また Guth (1957)³⁾、北村 (1965)⁴⁾らは、ラットの舌咽神経を切断後、その末梢の神経線維の変性、再生にともなう味蕾の変化を詳細に報告している。また、迫田 (1976)⁵⁾は犬を使用して、舌に実質欠損作成後、神経線維の中枢側および末梢側断端の変化について、神経組織

学的に追求した。

これらの報告が舌の味蕾や切断末梢側の神経線維の変性、再生に関して、その形態的变化を検索したものであるのに対して、機能的変化を追求した報告もみられる。すなわち、Pfaffmann and Bare (1953)⁶⁾はラットを使用し、舌神経、舌咽神経を切断後、一種の心理学的実験方法である **Preference method** を応用して、味覚閾の変化を検索している。さらに、上野 (1953)⁷⁾も **Preference method** を応用して、味覚閾の変化を検索し、これに対応する味蕾の変性、再生状態を病理組織学的に検討した。

また、最近になって、古野 (1977)⁸⁾はカエルの舌咽神経を切断し、舌に触刺激や種々の化学刺激を与えて、味覚の回復態度を電気生理学的に追求し、同時に切断部より末梢側の神経線維の変性、再生状態を病理組織学的に比較検討した。

著者は、ラットの片側舌神経切断後の味覚の回復態度を追求する目的で、電気生理学的に、舌の触覚および味覚の回復する時期について検討すると同時に、病理組織

学的に味蕾ならびに切断末梢側の神経線維の変性、再生について検索し、若干の知見を得たので報告する。

研究材料ならびに研究方法

1. 研究材料

実験動物は、体重 200 g 前後の雌雄 Wistar 系のラットで、購入後、室温 25°C 前後の温度調節の完備した実験動物舎内に入れ、水と固型飼料 (MF) で 1 週間以上飼育し、健康な動物であることを確認後、使用した。

2. 研究方法

片側舌神経切断には、3% 抱水クロラール水溶液を腹腔内注射し麻酔後、右側下顎下縁に沿い、約 1 cm の皮膚切開を加え、咬筋と顎二腹筋の間を鉈的に剝離し、舌神経を露出した。露出した舌神経は周囲組織から注意深く剝離し、舌に入る直前で切断した。神経切断後、1 日より 100 日にわたって飼育し、実験に使用した。

電気生理学の実験に際しては、20% ウレタン溶液を腹腔内注射し麻酔後、仰臥位に固定し、下顎皮膚を正中線に沿って下顎尖端から舌骨部に向かって切開した。そしてさらに広頸筋を外方に剝離し、顎二腹筋、顎舌骨筋、オトガイ舌骨筋はすべて起始部および付着部より剝離、切除した。

このようにして露出した舌神経はできるだけ中枢部において切断し、切断末梢部の中枢側に記録電極をあて求心性放電を記録した。同様に正常側舌神経も露出切断し、記録電極をあてた。記録電極には銀線を用い、双極誘導した。神経幹の応答はブラウン管オシログラフにて両側のものを同時記録した。

触刺激にはガラス棒を用い、舌尖部に軽く触れた。化学刺激としては、1 M 蔗糖溶液、0.1 M 塩酸溶液、0.5 M 食塩水、0.04 M 塩酸キニーネ溶液を舌背部に一滴、滴下した。

味液および洗滌液は、温度の影響を避けるために 25° ~ 30°C のものを用いた。これは Beidler (1954)⁹⁾、Yamashita and Sato (1965)¹⁰⁾ の所見にしたがったものである。なお、味物質は濃度差によって味神経の応答が異なるが、上記の濃度では各味液の応答の大きさにはあまり大きな差異を生じなかった。

生理学の実験終了後、舌尖部より約 5 mm の部分で前頭断し、病理組織標本に供した。前頭断した舌は直ちに神経固定液で固定し、通法によりパラフィン包埋した。

標本は 10 μ の連続切片標本とし、Hematoxylin-eosin 重染色と Ungewitter (1951)¹¹⁾ の尿素—硝酸銀法を Powers (1952)¹²⁾ が改良を加え、これをさらに上

野 (1961)¹³⁾ が改良した方法で神経染色し、鏡検した。

また、鏡検に際して、舌の正中溝付近の味蕾は健側の神経により支配されているものがあると思われるので舌の中央部 1/3 のものは検討対象から除いた¹⁴⁾。

実験成績

A. 生理学的所見

舌に触刺激や化学刺激を与え、正常側および切断側の舌神経の応答が経日的にどのように変化するかを調べた。

正常舌神経よりの求心性放電 (実験番号 61) (以下 No. 61 と記す)

触刺激、化学刺激のいずれでも舌神経に求心性放電が発生した。また、化学刺激の場合、味質が相違しても放電の頻度および振幅に大きな差異は認められない (写真 1, No. 61)。

写真1. 舌刺激によって生じた舌神経の求心性放電対照例 (No. 61)

A: 触刺激 B: 0.5 M 食塩
C: 0.1 M 塩酸 D: 1 M 蔗糖
E: 0.04 M 塩酸キニーネ

各記録上段、下段のものは右側と左側の舌神経より記録したもの、本例では切断を行っていない。

較正: 2 sec, 50 μV

術後16～18日 (No.18～21)

正常側舌神経には触刺激, 化学刺激によって, 求心性放電が発生した. この場合も, 味質の差による放電頻度, 振巾の大きな差異は認められなかった. 切断側においてはいずれの刺激の場合も求心性放電は発生しなかった (写真2, No.19).

写真2. 舌刺激によって生じた舌神経の求心性放電
切断後17日目 (No.19)

A: 触刺激 B: 0.5M食塩
C: 0.1M塩酸 D: 1M蔗糖
E: 0.04M塩酸キニーネ

各記録上段は正常側, 下段は切断側.

較正: 2 sec, 50 μ V

術後21～24日 (No.22～26)

術後21日 および 23日の 2例では, 触刺激に対してのみ, 切断側の舌神経に, 小さな求心性放電が発生した. 化学刺激に対しては応答は認められなかった (写真3, No.23).

術後26～29日 (No.27～31)

切断側の舌神経においては触刺激, 化学刺激のいずれに対しても, 求心性放電の発生は認められなかった (写真4, No.31).

術後30～32日 (No.32～36)

術後31日には触刺激, 化学刺激の両者に対してはじめて求心性放電が発生した. この時期では 5例中, 触刺

写真3. 舌刺激によって生じた舌神経の求心性放電
切断後21日目 (No.23)

A: 触刺激 B: 0.5M食塩
C: 0.1M塩酸 D: 1M蔗糖
E: 0.04M塩酸キニーネ

各記録上段は正常側, 下段は切断側.

較正: 2 sec, 50 μ V

激, 化学刺激の両者に応答したもの2例, 触刺激のみに応答したもの2例, いずれの刺激にも応答しなかったものの1例であった. しかし, 求心性放電が発生した例においても, 正常側の放電に較べると頻度, 振巾はともに明らかに小であった (写真5, No.34).

術後33～35日 (No.37～42)

実験例6例中, 触刺激, 化学刺激のいずれに対しても求心性放電が発生したもの1例, 触刺激のみに応答したもの1例, いずれの刺激に対しても応答しないもの4例であった.

術後37～40日 (No.43～46)

4例全例において, 触刺激, 化学刺激のいずれでも, 切断側舌神経に, 求心性放電の発生が認められた. しかし, 正常側に較べると, 放電の頻度および振巾ともに小さく差異を認めた (写真6, No.43).

術後41～42日 (No.47～49)

術後41日の1例では, 切断側舌神経は触刺激のみに応答し, 他の2例では触刺激, 化学刺激の両者に応答した.

写真4. 舌刺激によって生じた舌神経の求心性放電
切断後29日目 (No.31)

A : 触刺激 B : 0.5M食塩
C : 0.1M塩酸 D : 1M蔗糖
E : 0.04M塩酸キニーネ

各記録上段は正常側, 下段は切断側.

較正 : 2 sec, 50 μ V

写真5. 舌刺激によって生じた舌神経の求心性放電
切断後31日目 (No.34)

A : 触刺激 B : 0.5M食塩
C : 0.1M塩酸 D : 1M蔗糖
E : 0.04M塩酸キニーネ

各記録上段は正常側, 下段は切断側.

較正 : 2 sec, 50 μ V

術後46~49日 (No.50~52)

3例全てにおいて, 触刺激, 化学刺激に対して切断側よりの応答を認めた. この例においても, 放電の頻度および振巾は正常側に比べ小さく, これまでの結果と同様の傾向を示した.

術後50~52日 (No.53~56)

4例全例に舌の触刺激, 化学刺激に対する切断側舌神経の応答を認めた. この例においても, 放電の頻度および振巾は正常側に比べ小さく, これまでの結果と同様の傾向を示した (写真7, No.54).

術後60~70日 (No.57~59)

全例において, 切断側舌神経に求心性放電が発生した. この時期においても, 正常側に比べ, 放電頻度, 振巾ともに小さく差異が認められた (写真8, No.59).

術後100日 (No.60)

術後100日を経過しても, なお切断側舌神経の求心性放電は正常側に比べ, 放電の頻度および振巾ともに小さく差異が認められた (写真9, No.60).

小 括

以上のように術後16日から100日までの実験例43例を経日的に比較検討した結果を小括すると次のようである.

術後16~18日の4実験例では, 切断側舌神経には, いずれの刺激に対しても応答は認められなかった. もっとも早期に求心性放電の発生がみられたのは術後21日の例で, 触刺激のみに応答した. 術後21日から29日までの実験例10例中2例は触刺激に対してのみ求心性放電が発生した. しかし, 他の8例では, 触刺激, 化学刺激のいずれにも応答しなかった. 術後31日には, 触刺激, 化学刺激のいずれに対しても応答した.

術後30日より35日までの実験例11例中, 触刺激, 化学刺激の両者に応答したもの3例, 触刺激のみに応答したもの3例, いずれの刺激に対しても応答しなかったもの5例であった. 術後37日以降の実験例18例中, 術後41日の1例を除いた, 他の17例では, 触刺激, 化学刺激のいずれでも, 切断側舌神経に求心性放電が発生した.

写真6. 舌刺激によって生じた舌神経の求心性放電
切断後37日目 (No.43)

A : 触刺激 B : 0.5M食塩
C : 0.1M塩酸 D : 1M蔗糖
E : 0.04M塩酸キニーネ

各記録上段は正常側, 下段は切断側.

較正 : 2 sec, 50 μ V

以上のように, 切断側の求心性放電の発現は術後21日
がもっとも早く, 触刺激のみに応答がみられた. 触刺
激, 化学刺激の両者に求心性放電が発生するようになっ
たのは術後31日であった. 術後37日以降では18例中1例
を除いて他の全例で, 触刺激, 化学刺激のいずれにも応
答した.

化学刺激に対する求心性放電の発生状態についてみる
と, 特定の試験液に対してのみ応答が早期に出現する
というようなことはなく, 全ての化学刺激に対して同じ時
期に応答が発現した.

また, 切断側よりの求心性放電がはじめて発生した21
日目より, 実験最終日である100日までの間, 放電の頻
度および振幅は時日の経過にともなって増大し, 正常側
の求心性放電の発生状態に近づいたが, 100日を経過し
ても正常側より放電頻度および振幅はかなり小さく, 完
全な回復は認められなかった.

B. 病理組織学的所見

電気生理学的実験終了後, 直ちに舌を取り出して舌尖

写真7. 舌刺激によって生じた舌神経の求心性放電
切断後50日目 (No.54)

A : 触刺激 B : 0.5M食塩
C : 0.1M塩酸 D : 1M蔗糖
E : 0.04M塩酸キニーネ

各記録上段は正常側, 下段は切断側.

較正 : 2 sec, 50 μ V

部より約5mmの部分で前頭断し, 神経固定液で固定し
た. 固定終了後, 通法により10 μ の連続切片標本を作成
し, Hematoxylin-eosin 重染色 および 神経染色を行
ない, 鏡検した.

正常側神経所見

舌前方部の背面および側面の上皮層には多くの糸状乳
頭が存在し, その間に散在性に, 茸状形態を呈する乳頭
がみられる. 乳頭上皮層の中央部には卵円形ないしは西
洋梨子状の形態を呈した1個の味蕾を有する (写真10,
No.61). 乳頭固有層には多数の神経線維が認められる.
その一部の線維は乳頭上皮層へと伸長しており, また,
一部は味蕾基底部へと達している. 粘膜固有層には中等
大の神経線維束が毛細血管に随伴し, あるいは単独に存
在し, 複雑性分岐終末や単純性終末を形成している. 筋
層内には, 大, 中, 小神経線維束が多数存在し, 血管に
随伴している (写真11, No.61).

術後1日

切断側の茸状乳頭上皮層の味蕾は正常側所見と同様の

写真8. 舌刺激によって生じた舌神経の求心性放電
切断後70日目 (No.59)

A : 触刺激 B : 0.5M食塩
C : 0.1M塩酸 D : 1M蔗糖
E : 0.04M塩酸キニーネ

各記録上段は正常側, 下段は切断側.

較正 : 2 sec, 50 μ V

写真9. 舌刺激によって生じた舌神経の求心性放電
切断後100日目 (No.60)

A : 触刺激 B : 0.5M食塩
C : 0.1M塩酸 D : 1M蔗糖
E : 0.04M塩酸キニーネ

各記録上段は正常側, 下段は切断側.

較正 : 2 sec, 50 μ V

形態を呈している. 乳頭固有層には健全な神経線維に較べて, 極めて線細な線維を認めるが, 一部には顆粒状に崩壊し, 痕跡状になった神経線維もみられる (写真12, No. 2). 粘膜固有層内の神経線維は膨化, 顆粒状に崩壊し, 一部には消失しているのもみられる. 筋層内の大, 中, 小神経線維束は正常側とほぼ同様の所見を呈しているが, 小神経線維束の一部には神経線維の膨化したものがみられる.

術後3日

切断側乳頭上皮層には正常味蕾よりも横径がやや減少し, 萎縮した味蕾がみられる (写真13, No. 5). 乳頭固有層内の神経線維は変性消失している. 粘膜固有層内の神経線維は消失している. 筋浅層の中, 小神経線維束は神経線維が顆粒状ないしは念珠状に変性しているのも認められる (写真14, No. 5). また, 深部筋層の神経周膜内には神経線維が膨化, 断裂, 顆粒状に崩壊ないしは, 念珠状変性を起こして, 一部の神経線維は消失している.

術後5日

切断側の乳頭上皮層には球形で上皮基底層が全体を押し上げて, 萎縮したような観を呈する変性味蕾を認める. 乳頭固有層の神経線維は変性, 消失している. 粘膜固有層には神経線維の消失した神経線維束を認める. 筋層内の大, 中, 小神経線維束には神経線維が顆粒状崩壊ないしは念珠状変性を起こしているのもみられる (写真15, No. 7).

術後7日

切断側の乳頭上皮層には周囲を上皮細胞が取り囲み, 横径および長軸径ともに減少した変性味蕾を認める (写真16, No. 10). 粘膜固有層の神経線維は完全に消失している. 筋浅層にある中, 小神経線維束は膨化, 断裂, 顆粒状崩壊などの変性所見を呈しているが, 消失寸前のものがある. 深部筋層内の神経線維束には変性し, 痕跡のみをとどめる神経線維がみられる. また, 神経周膜は判然としているが, その内部の神経線維は大部分が消失し, Schwann 氏細胞が点在している. しかし, 一部に

は、なお健全な神経線維と思われるものが認められる (写真17, No.10)。

術後10日

切断側の乳頭上皮層の味蕾は完全に消失して、痕跡のみをとどめて周囲の上皮細胞に置き換えられている (写真18, No.14)。乳頭固有層内の神経線維は完全に消失している。粘膜固有層内においては神経線維束および神経終末を形成する神経線維は全く消失しているが、一部には、なお、線細な神経線維が認められる (写真19, No.14)。筋層内にある神経線維束には神経線維のまったく変性、消失しているものがみられる。また、一部の神経線維束には神経線維が変性を起こしてわずかに痕跡を残しているところもみられる。

術後14日

切断側の乳頭は萎縮し、乳頭上皮層の味蕾は完全に消失し、上皮細胞に置き換えられている (写真20, No.17)。乳頭固有層内の神経線維は完全に消失している。粘膜固有層では神経線維は消失して存在しない。筋の浅層および深層の大、中神経線維束には痕跡状に変性した神経線維がみられる。また、神経周膜は判然としているが、その内部の神経線維は大部分が消失して、Schwann 氏細胞のみがみられるが、一部にはなお、健全な神経線維と思われるものが認められる (写真21, No.17)。

術後17日

切断側乳頭上皮層の味蕾は完全に消失し、痕跡を残すのみである。乳頭固有層内には神経線維はみられない (写真22, No.19)。粘膜固有層には変性した神経線維束中に、Schwann 氏細胞に沿うように、数本の微細な再生神経線維がみられる (写真23, No.19)。筋浅層にある中、小神経線維束には微細な再生神経線維が数条に走り、粘膜固有層へと伸びている。深部筋層の神経周膜の内部には、Schwann 氏細胞に沿うように微細な再生神経線維が多数認められるが、一部には、なお、健全な神経線維が残存してみられる (写真24, No.19)。

術後21日

切断側の乳頭上皮層に味蕾は認められず、上皮細胞が排列している。乳頭固有層には神経線維はみられない。粘膜固有層には1～2本の微細な再生神経線維がみられる。筋の浅層および深層の大、中神経線維束に微細な再生神経線維あるいはやや太さを増した再生神経線維が混在して認められる。

術後23日

切断側の茸状乳頭上皮層には上皮基底細胞とは区別がつく、楕円形の明調な細胞がみられ、再生味蕾と思われ

るものが認められる (写真25, No.24)。乳頭固有層内には基底部より微細な数本の再生神経線維が伸長している。粘膜固有層には神経線維束の中に数本の再生神経線維がみられ、単純性終末を形成している。筋浅層には神経線維束にやや太さを増した再生神経線維が数本ずつみられる (写真26, No.24)。深部筋層内の中等大あるいは大神経線維束には Schwann 氏細胞に沿って、太さを増した再生神経線維が多数みられ、染色性を増している。

術後29日

切断側の乳頭上皮層には、基底細胞層とは区別がつく、楕円形のやや明調な細胞がみられ、再生味蕾が認められる。乳頭固有層内には2～3本の再生神経線維が終末を形成している (写真27, No.31)。乳頭基底部には粘膜固有層よりの再生神経線維が伸長している。粘膜固有層には4～5本ずつの再生神経線維が神経終末を形成している。筋層内の大、中、小神経線維束にはやや太さを増した線維や微細な線維が混在して、多数の再生神経線維がみられる。

術後33日

切断側の茸状乳頭上皮層には再生味蕾と思われるものが認められる。乳頭固有層内には数本の再生神経線維が、基底部より伸長している (写真28, No.38)。粘膜固有層内の神経線維は太さを増して単純性終末を形成し、一部の線維は乳頭固有層内に伸長している。筋浅層には神経線維束に数条に伸びた神経線維がみられる。深部筋層内の大神経線維束および中等大の神経線維束中には微細な再生神経線維や太さを増した再生神経線維が混在して多数存在する。

術後37日

切断側の茸状乳頭上皮層には再生味蕾が認められ、一部の再生神経線維は味蕾基底部に達している (写真29, No.44)。乳頭固有層内には数条に伸びた再生神経線維がみられる (写真30, No.44)。粘膜固有層には再生神経線維が叢状ないしは単純性終末を形成している。筋浅層の小神経線維束ないしは中等大の神経線維束には大小不同の再生神経線維が多数みられる。深部筋層内の大、中、小神経線維束には再生神経線維が太さや数を増して多数認められる。

術後42日

切断側の茸状乳頭部には乳頭上皮層に再生味蕾がみられる。乳頭固有層内には再生神経線維がみられる。粘膜固有層には再生神経線維が2～3本ずつ束状になり、単純性終末を形成している。筋浅層および深層の中等大な

らびに大神経線維束には大小不同の再生神経線維が多数認められる。

術後50日

切断側の茸状乳頭上皮層には再生味蕾がみられる。乳頭固有層には1～2本の再生神経線維が認められる。粘膜固有層には再生神経線維が数や太さを増して、叢状あるいは単純性終末を形成している。筋の浅層および深層の大、中、小神経線維束には再生神経線維が数や太さを増しているのが認められる。

術後70日

切断側の茸状乳頭上皮層には再生味蕾が認められる(写真31, No.59)。乳頭固有層内には1～2本の再生神経線維がみられる。粘膜固有層には小神経線維束に多数の再生神経線維や2～3本ずつの神経線維が集まり、神経終末を形成している。筋の浅層および深層の大、中、小神経線維束には、数や太さを増した再生神経線維が多数みられる。

術後100日

切断側の乳頭上皮層には再生味蕾がみられる。乳頭基底層には叢状の再生神経線維がみられる(写真32, No.60)。粘膜固有層には2～3本ずつの束状になった再生神経線維が認められる。筋浅層および深層の大、中、小神経線維束にはSchwann氏細胞に沿って、再生神経線維が多数認められる(写真33, No.60)。しかし、正常側神経線維に比べ、神経線維の数や太さに相異が認められる。

小 括

以上、術後1日より100日までの実験例数60例の病理組織学的所見を小括すると次のようである。

術後1日では茸状乳頭上皮層の味蕾は正常側所見と同様の形態を呈している。乳頭固有層の一部には顆粒状に変性した神経線維もみられる。術後3～7日では乳頭上皮層の味蕾は次第に変性に陥り、横径および長軸径ともに萎縮した形態を呈している。乳頭固有層内の神経線維は変性消失している。粘膜固有層内には神経線維の痕跡をとどめた神経線維束を認める。筋層内の大、中、小神経線維束には、神経線維が膨化、断裂、顆粒状に崩壊ないしは、念珠状変性を起こして、一部の神経線維は消失している。術後10日では乳頭上皮層の味蕾は完全に消失して、痕跡のみをとどめて周囲の上皮細胞に置き換えられている。また、筋層内の神経線維束には大部分の神経線維が変性消失しているが、なお一部の神経線維束には神経線維が残存しているのが観察される。術後14日の茸状乳頭は萎縮し、乳頭上皮層の味蕾は完全に消失し、上

皮細胞に置き換えられている。筋層内の神経線維束には変性した神経線維がみられる。術後17～21日ではまだ、再生味蕾は観察されないが、17日目の筋層内に、Schwann氏細胞に沿うように微細な再生神経線維が認められる。術後23日には乳頭上皮層に楕円形の周囲とは区別のつく明調な細胞がみられ、再生味蕾が観察される。術後29～100日までの乳頭上皮層にはいずれの症例においても、再生味蕾が観察された。この時期においては、乳頭固有層、粘膜固有層および筋層内に再生神経線維を認め、単純性終末や神経線維束を形成している。しかし、実験最終日である100日を経過しても、正常側神経線維に比較して、太さや数も幾分少ないようであった。

考 察

著者は、ラットの片側舌神経を切断し、切断後に生じた支配領域の機能的変化を電気生理学的に観察すると同時に、末梢側神経線維、および味蕾の変性、再生について、病理組織学的に検索し、以上のような結果を得たので先人の報告と比較考察してみる。

舌に分布する神経を切断あるいは損傷後の味蕾および切断末梢側の神経線維の変性、再生に関する実験的研究は数多く行なわれてきた。古くは、Olmsted (1921)¹⁾が犬を使用し、舌神経切断後、舌前部の茸状乳頭に存在する味蕾が消失し、その消失過程においては大食細胞が関与することを報告している。また、Olmsted (1922)²⁾は犬の鼓索神経のみを切断した場合においても、味蕾が消失することを示し、鼓索神経が味覚を伝えることを証明した。

近年、Guth (1957)³⁾、北村 (1965)⁴⁾らは、ラットの舌咽神経を切断した後、神経線維の変性、再生にともなって味蕾が変化するのを詳細に検索している。また、迫田 (1976)⁵⁾は犬の舌に実質欠損を作成し、神経線維の中核側および末梢側断端の変化について検討した。その結果、筋線維束間にはしばしば自律神経節が存在し、神経切断後、その内部の神経細胞が著明な変化を示すことを報告している。

これらの研究は神経切断後、切断された神経線維の形態的变化を追求したものであるが、一方、機能的に舌の触覚や味覚の回復態度を観察した研究も見られる。すなわち、Pfaffmann and Bare (1953)⁶⁾はラットを用いて、Preference method を応用して、舌神経、舌咽神経切断後の味覚閾値の変化を調べた。その結果によると、舌味蕾が完全に消失した後においては、濃度の低い食塩溶液の受容閾は高められたが、一定度の濃い濃度の

ものにおいては健康なラットと同様であったという。さらに上野(1953)⁷⁾は、ラットの鼓索神経を切断し、各々の味覚閾ならびに味蕾の変性消失、あるいは再生について生理学的、病理組織学的に検索している。それによると、組織学的に再生味蕾の出現するのは術後32日頃であり、今迄、味液を無差別に飲んでいたものが、味液によって区別して飲むようになったことを報告している。また、古野(1977)⁸⁾はカエルを使用し、舌咽神経切断後の味覚の回復状況を電気生理学的、病理組織学的に検討している。それによると、術後10日頃には筋層内に再生神経線維を認め、術後13日には、舌の刺激によって、切断側舌咽神経に求心性放電が初めて発生したと報告している。さらに、再生神経線維の数および大きさが増すにつれて、求心性放電の発生頻度、振巾も増大したが、完全には元に戻らなかったと述べている。

著者の実験では、術後16～18日の4実験例では、いずれの刺激にも求心性放電は発生しなかった。術後21日の1例に、触刺激のみに応答が認められた。術後31日には、触刺激、化学刺激の両者に対して、求心性放電が発生した。術後37日以降では18例中、1例を除いて、他の全例で触刺激、化学刺激の両刺激に対して、求心性放電が発生した。また、切断側に求心性放電が初めて発生した術後21日より実験最終日である100日までの放電頻度および振巾は、時日の経過にともなって増大し、正常側の求心性放電の発生状態に近づいたが、術後100日を経過しても放電頻度および振巾は正常側より、かなり小さく、完全な回復は認められなかった。

上野(1953)⁷⁾はPreference methodを応用して、組織学的に再生味蕾の出現する術後32日頃になると、味覚の回復が見られるようになったと述べている。著者の実験でも、ほぼ一致した時期に応答がみられるようになり、再生味蕾の出現が推察された。また、古野(1977)⁸⁾の実験結果と比較すると、著者の実験結果は、求心性放電の発現時期、および組織学的に再生味蕾や再生神経線維の出現する時期が遅かった。このような差異は実験動物の違いによると考えられる。

また、本実験の場合、術後30～35日の再生の初期においては触刺激のみに応答するもの、触刺激、化学刺激のいずれにも応答するもの、あるいは、いずれの刺激にも応答を示さないものなどがあり、結果にかなりのばらつきが見られた。このことは、本研究において、舌神経を中途切断後、神経切断部の断端をそのまま放置したため、再生の時期に差異が生じたと思われる。

また、著者は神経切断後、切断末梢側の神経線維の変

性、再生、ならびに味蕾の変性、再生について、経日的に追求した。

末梢神経切断後、その末梢側はすべて終末装置に至るまで、変性に陥ることについては、今日異論はない。しかし、その変性態度、すなわち、変性機転や神経線維の種類による変性の遅速に関しては従来より諸説がある。

変性機転に関して、Young(1945)¹⁵⁾は、軸索は流動性円柱よりなり、切断後内圧低下により表面張力の変化を来し、軸索が先ず断裂し、髓鞘はこれにともない断裂すると述べた。これに対して、福山(1958)¹⁶⁾は髓鞘の変性機転を研究し、髓鞘変性により軸索が断裂すると述べている。また、本多(1967)¹⁷⁾は切断部より中枢側の変化を観察し、軸索と髓鞘の変性は時期的、部位別にみると、必ずしも軸索の変性が先行するとは言えず、軸索が正常でも、髓鞘が変性している場合があると述べている。このように、変性機転に関して、種々の異なった見解があり、意見の一致をみない。しかし、いずれにおいても、神経線維は早期に変性に陥り、術後10日頃には、ほとんど消失してしまうようである。

著者の実験では、術後1日目の茸状乳頭内に部分的な狭窄や膨化、断裂した神経線維がみられた。術後3～7日頃には粘膜固有層、筋層内の中、小神経線維束に神経線維が膨化、断裂、顆粒状に変性し、一部には消失した神経線維が認められた。この変性は術後10日頃まで進行し、変性の状態や開始時期に関して、福山(1958)¹⁶⁾らの報告と殆ど一致した成績であった。また、渡部ら(1956)¹⁸⁾は有髓神経線維の種類別による変性経過を観察し、神経切断後、術後1～2日目には小径線維が最も変性度が強く、術後6～7日になると、大径線維の方が変性速度を増すという。また、術後10日目に至っても、小径線維の残存が認められることがあると述べている。福山(1958)¹⁶⁾は緩慢な変性態度を示す小径線維について、次のような見解を示した。小径、中径線維の髓鞘は薄いので、早く変性を始めるが、一旦、変性を開始すると、髓鞘の軸索に対する影響力は弱く、神経線維を断裂させるのに長時間を要するものと思われると述べている。

著者の実験では、術後10日目においても、なお、粘膜固有層内に線細な神経線維が残存して、緩慢な変性態度を示した。また、著者は神経切断後の末梢側神経線維の再生について観察した。今日までに、神経再生が行なわれる際、神経線維とSchwann氏細胞との関係については、再生に直接関与するという者、あるいは直接には関与しないという者など、種々の説がある。有本ら(1930)

¹⁹⁾は再生神経線維は、大部分が Schwann 鞘の周囲を取り囲むように、伸長すると述べ、Schwann 氏細胞は神経線維の伸長には直接に関与しないと説明した。これに対して、Bielschowsky und Unger (1917)²⁰⁾は、軸索の伸長には Schwann 氏細胞の連鎖が誘導路として必要であると述べた。松下 (1959)²¹⁾は切断末梢側の電顕的観察で、再生軸索は一部包入過程中的のものを含めて全て Schwann 氏細胞に包まれている像を認めたと記載している。

著者の実験では、術後17日目に筋層内の大、中神経線維束および粘膜固有層内の小神経線維束に Schwann 氏細胞に沿うように微細な再生神経線維を認めた。これは、松下 (1959)²¹⁾らの実験結果同様、再生神経線維の伸長には Schwann 氏細胞が関与すると思わせる所見であった。

また、術後7～14日の筋層内の神経線維束に、一部、健全な神経線維が残存して認められた。浜野 (1961)²²⁾は舌筋内にはしばしば、自律神経線維が神経節を形成することを述べている。著者の実験結果においても、これらの神経節より発したと思われる神経線維が一部、変性した神経線維束や神経周膜内に進入し、健全な神経線維として残存しているものと推察した。

味神経切断後の味蕾の変性、再生について考察してみると、上野 (1953)⁷⁾は、ラットの鼓索神経を切断して、味蕾の変性、再生を病理組織学的に追求し、また、Guth (1957)³⁾、北村 (1965)⁴⁾らは、ラットの舌咽神経を切断後、神経線維の変性、再生にともなう味蕾の変化を詳細に報告している。

上野 (1953)⁷⁾によれば、再生味蕾は術後32日以降の全実験例にみられたと述べている。Guth (1957)³⁾は、味蕾は術後3日目頃より消失し始めて、術後7日目にはすべての味蕾は消失し、上皮組織に置き換わると報告した。さらに、北村 (1965)⁴⁾は、味蕾の変性について、神経切断後、24時間までは、形態的には正常味蕾と変わらず、その後、初めは味蕾の横径が次第に減少して行き、術後5日目になると長軸径の減少が始まり、それによってもなると、味蕾の下方に新しい上皮基底細胞層が形成されると述べた。また、再生味蕾は、乳頭内の味覚神経再支配が行なわれると、神経線維の終末端が乳頭上皮の基底細胞に接して、味蕾の初発細胞が発現し、次第に、味蕾原基、完成味蕾へと発育してくると記載し、術後29日以降の全症例に再生味蕾の出現を認めたと述べている。

著者の実験では、術後1日には茸状乳頭上皮層の味蕾

は正常側所見と同様の形態を呈し、術後3日には、正常味蕾よりも横径がやや減少して萎縮した味蕾がみられた。術後7日では、乳頭上皮層には周囲を上皮が取り囲み、横径および長軸径ともに減少した変性味蕾を認めた。さらに術後10～14日には味蕾は完全に消失して、痕跡のみをとどめ、周囲の上皮細胞に置き換えられた。再生味蕾は、術後23日に上皮基底細胞層とは区別がつく、やや明調な細胞がみられ、再生味蕾と思われるものが認められた。再生味蕾は、その後の全症例に観察された。

以上のように、著者の実験結果は、再生味蕾の形態的变化については先人の報告例と殆ど同様の所見を呈していた。

舌神経切断後の味覚の機能的回復と組織的な変化との関係について考察してみると、著者の実験では、再生神経線維が終末部に到達している場合でも、その数が少ない場合においては機能的回復は得られなかった。機能的な回復がみられるようになったのは再生神経線維の数が増加し、再生味蕾の形態もある程度、正常味蕾に近づいた時期であった。野村 (1966)²³⁾も機能的な再生には終末部に、機能の異なる神経線維が入り込む可能性があるもので、できるだけ多くの再生神経線維が終末部に到達する必要性があることを強調している。

以上の所見から、本研究において、ラットの舌神経を切断した場合、舌味覚の機能的回復は、形態的な回復が進むにつれて、徐々に、ある程度まで回復することが判然とした。

結 論

著者は、Wister 系ラットを使用し、片側舌神経を舌に入る直前で切断し、切断後に生じた機能障害がどのように回復し、あるいはどの程度までに回復するかについて電気生理学的に検索し、同時に切断末梢側の神経線維や味蕾について病理組織学的に検討した結果、次のような結論を得た。

A. 生理学的実験結果

1. 神経切断後、術後16～18日の4実験例では、触刺激や化学刺激のいずれに対しても、切断側舌神経には求心性放電は発生しなかった。

2. 切断側舌神経にもっとも早期に求心性放電が発生したのは術後21日の1例で、触刺激のみに応答した。

3. 術後31日には触刺激、化学刺激の両者に対して求心性放電が発生した。

4. 術後30～35日までの実験例11例のうち、触刺激、化学刺激の両者に対して求心性放電が発生したものの3

例, 触刺激のみに応答したもの3例, いずれの刺激に対しても応答しないもの5例であった。

5. 切断側より求心性放電がはじめて発生した術後21日より, 実験最終日の術後100日までの放電頻度および振巾は, 時日の経過とともに増大し, 正常側の求心性放電の発生状態に近づいた。しかし, 術後100日を経過しても正常側に比較すると, 放電頻度および振巾はかなり小さかった。

B. 病理組織学的実験結果

1. 神経切断後, 術後1日目には乳頭固有層内の神経線維に膨化, 断裂の変性所見がみられた。

2. 術後7日までは味蕾は変性し, 茸状乳頭, 粘膜固有層, 筋層の神経線維は膨化, 断裂, 顆粒状崩壊および念珠状に変性した所見を呈した。

3. 術後10日までは味蕾は痕跡も残さず消失して, 術後14日頃には周囲の上皮細胞に置き換えられた。

4. 術後17日には粘膜固有層内の小神経線維束および筋層内の大, 中神経線維束において, Schwann 氏細胞に沿うように微細な再生神経線維を認めた。

5. 術後23日には乳頭上皮層内に再生味蕾を観察した。

6. 実験最終日である術後100日においては, 再生味蕾および多数の再生神経線維が観察され, 正常側所見に近づいた。

C. 生理学的実験結果と病理組織学的実験結果との関連性

1. 組織学的に術後17日には, 粘膜固有層, 筋層内の神経線維束に再生神経線維が現われ, 術後21日には, 生理学的に触刺激に対して応答が発現した。

2. 術後23日には乳頭上皮層に再生味蕾が観察された。術後31日には生理学的に触刺激, 味刺激のいずれに対しても応答が現われた。

3. 術後100日を経過しても, 生理学的な応答および病理組織学的に再生神経線維の数も, 正常側と同じようには回復しなかった。

以上の所見から, 片側舌神経を切断した場合, 機能的回復は形態的な再生後に得られ, また, 機能的にも形態的にも味覚がある程度までに回復したことが判然とした。

稿を終るにあたり, 終始懇切な御指導, 御校閲を賜った, 九州歯科大学第1口腔外科学教室, 恩師, 山田長敬教授に深甚の謝意を表しますとともに, 御指導, 御校閲を賜った口腔病理学教室, 上野正康教授, 生理学教

室, 中原敏教授に厚く御礼申し上げます。また, 本研究に種々御援助, 御協力戴いた九州歯科大学第1口腔外科学教室, 西正勝助教授はじめ教室員の皆様に深謝致します。さらに, 生理実験に関し, 種々の御助言を戴いた生理学教室の教室員の皆様に厚く御礼申し上げます。

文 献

1. Olmsted, J. M. D.: Effects of cutting the lingual nerve of the dog, *J. Comp. Neur.* 33: 149—154, 1921.
2. Olmsted, J. M. D.: Taste fibers and the *chorda tympani*, *J. Comp. Neur.* 34: 337—341, 1922.
3. Guth, L.: The effects of glossopharyngeal nerve transection on the circumvallate papilla of the rat, *Anat. Rec.* 128: 715—731, 1957.
4. 北村勝也: 味蕾の変性並びに再生に関する神経組織学的研究, 九州歯会誌 18: 1—40, 1965.
5. 迫田隅男: 舌の創傷治癒に関する神経組織学的研究, 九州歯会誌 30: 401—422, 1976.
6. Pfaffmann, C. and Bare, J. K.: 引用, 上野正康: 味蕾の変性ならびに再生に関する実験的研究, 九州歯会誌 7: 19—43, 1953.
7. 上野正康: 味蕾の変性ならびに再生に関する実験的研究, 九州歯会誌 7: 19—43, 1953.
8. 古野秋生: カエル舌咽神経の再生に関する実験的研究, 九州歯会誌 30: 904—924, 1977.
9. Beidler, L. M.: A theory of taste stimulation, *J. Gen. Physiol.* 38: 133—139, 1954.
10. Yamashita, S. and Sato, M.: The effects of temperature on gustatory response of rats, *J. Cell. Comp. Physiol.* 66: 1—18, 1965.
11. Ungewitter, L. H.: A urea silver nitrate method for nerve fibers and nerve endings, *Stain Techn.* 26: 73—76, 1951.
12. Powers, M. M.: The staining of nerve fibers in teeth, *Dent. Res.* 31: 383—392, 1952.
13. 上野正康: 尿素—硝酸銀染色法による歯髓内神経知見補遺, 歯基礎誌 3: 86—88, 1961.
14. Farbman, A. I.: Fine structure of degene-

- rating taste buds after denervation, J. Embryol. exp. Morph. 22: 55—68, 1969.
15. Young, J. Z.: Structure, degeneration and repair of nerve fibers, Nature 156: 132—136, 1945.
16. 福山右門: ウォーラー変性の組織学, 基礎医学最近の進歩Ⅱ, 医歯薬出版, 東京, 1958, 93—109.
17. 本多 澈: 末梢神経再生に関する光学顕微鏡的, 電子顕微鏡的研究, 福岡医誌 58: 850—863, 1967.
18. 渡部龍一・佐藤敏夫・他: 末梢神経線維の髄鞘変性に関する実験的研究, 福島医誌 6: 131—149, 1956.
19. 有本 廉・野村恒一: 末梢神経傷害に関する実験的研究, 京都府医大誌 4: 753—794, 1930.
20. Bielschowsky, M. und Unger, E.: Die Überbrückung grosser Nervenlücken, Beiträge zur Kenntnis der Degeneration u. Regeneration Peripherer Nerven. Journ. f. Psychol. u. Neurol. 22: 267—318, 1917.
21. 松下正義: 末梢神経切断による神経線維の変性および再生に関する病理組織学的並びに電子顕微鏡的研究, 岡山医会誌 71: 8253—8270, 1959.
22. 浜野 信: 舌に分布する神経の組織学的研究, 京都府医大誌 70: 2119—2124, 1961.
23. 野村 進: 末梢神経再生による機能回復機序について, 整外科 17: 85—92, 1966.

写真10. 正常側

写真14. 術後3日

写真11. 正常側

写真15. 術後5日

写真12. 術後1日

写真16. 術後7日

写真13. 術後3日

写真17. 術後7日

写真18. 術後10日

写真22. 術後17日

写真19. 術後10日

写真23. 術後17日

写真20. 術後14日

写真24. 術後17日

写真21. 術後14日

写真25. 術後23日

写真26. 術後23日

写真30. 術後37日

写真27. 術後29日

写真31. 術後70日

写真28. 術後33日

写真32. 術後100日

写真29. 術後37日

写真33. 術後100日