

学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士 (医 学) 氏名 大野 健太郎

学位論文題名

顔面神経再建における神経縫合法の違いによる軸索再生効果についての基礎的研究
(Study of the effect of different neuroorrhaphy on axonal regeneration in facial nerve reconstruction)

【背景と目的】顔面神経の再建においてより良い治療効果を目指すために、その神経 donor をどこに求めるか、またその donor の神経軸索をどのように効果器へ届かせるかなど、これまで多くの方法が試みられてきた。として代表的なものの一つが舌下神経であり、舌下神経の犠牲を減らしつつ顔面神経の再建を行うために神経の端側縫合が利用されるようになった。また、端側縫合を介して複数の神経をつなぎネットワークを形成することにより、顔面神経不全麻痺や回復の不足が予測される枝への軸索付加 (neural supercharge) の概念をもって我々の施設では顔面神経麻痺の治療を行いその有効性を報告してきた。

しかしこれらネットワーク型再建における長期的な経過を振り返ると、かならずしも良好な麻痺の回復を得られていない症例があることがある。この原因として考えられることの一つに、神経縫合部の条件というものを考えた。神経端側縫合の報告の中で神経周膜 (perineurium) , 神経外膜 (epineurium) のどの層で neural window を開けるのが良いかという報告はあるが、その window の大きさ、つまり神経縫合部の接触量について十分に検討された報告はこれまでなかった。神経再建での軸索再生の量と縫合部での window の大きさについての関連がわかればネットワーク型再建におけるさらなる成績向上が期待できると考え、本研究を行うに至った。

【材料と方法】ラットを4つのグループに分け、それぞれのグループは顔面神経下顎縁枝を切断・結紮し頬枝の中枢側を絞扼した不全麻痺の状態とした。これらのグループのうち、神経再建を行わないグループを control 群 (group A, n = 6) , 切断した下顎縁枝の中枢側断端を頬枝の絞扼部より末梢に長径 1.5 mm の perineural window を作成し端側神経縫合を行ったグループを end-to-side (1.5 mm window) 群 (group B, n = 6) , 切断した下顎縁枝の中枢側側面と頬枝側面に長径 5 mm の perineural window を作成し側側神経縫合を行った side-to-side (5 mm window) 群 (group C, n = 6) , 切断した下顎縁枝の中枢側側面と頬枝側面に長径 1.5 mm の perineural window を作成し側側神経縫合を行ったグループを side-to-side (1.5 mm window) 群 (group D, n = 6) とした。評価法はラットの顔面神経麻痺の程度を鼻の傾きの有無 (有りか無しかの2段階) , 髭の動きを4段階に点数化したものを facial palsy score として使用し週1回, 12週間観察した。また、顔面神経核から whisker pads まで再生軸索が到達しているかの評価のためカルボシアニン系色素の DiI を神経トレーサーとして用いて神経処置後12週間後に whisker pads に注入し, 1週間の生存期間の後に顔面神経核における標識神経細胞をカウントした。同時に、神経縫合部よ

り末梢部での顔面神経頰枝を採取しトルイジンブルー染色標本を作製し、一定範囲内の軸索径を持つ有髄軸索をカウントした。また、各 group の whisker pads を採取し Masson's trichrome 染色を行い観察した。

【結果】ラット顔面神経麻痺表情筋スコア：group A は 1.33 ± 0.21 (mean \pm SE), group B は 2.83 ± 0.31 , group C は 3.5 ± 0.34 , group D は 2.67 ± 0.21 であった。各 group のスコアを比較すると group B と C は有意差をもって group A より高かった ($p < 0.01$)。11 週目では group B は有意差をもって group D より高かった ($p < 0.05$)。4, 5, 6, 11 週目では group C は有意差をもって group D より高かった ($p < 0.01$ (5 週目), $p < 0.05$ (4, 6, 11 週目))

Neural tracer study：group A が 52.5 ± 8.48 , group B が 142.0 ± 2.27 , group C が 146.5 ± 9.48 , group D が 98.2 ± 6.60 であった。group B, C, D はいずれも有意差をもって group A より多かった ($p < 0.01$)。また、group B, C は有意差をもって group D より多かった ($p < 0.01$)。group D は有意差をもって group A より多かった ($p < 0.01$)。group B と group C には有意差を認めなかった。

有髄軸索数：group A が 91.3 ± 42.6 , group B が 866 ± 107.0 , group C が 803.7 ± 161.8 , group D が 658.1 ± 96.6 であった。group B, C, D はいずれも有意差をもって group A より軸索数は多かった ($p < 0.01$)。Group B, C, D の間では group D が少ない傾向はみられたがいずれの間にも有意差は認めなかった。

【考察】縫合部の条件が軸索再生および機能回復に影響を与えるという仮説を示すことができた。ただし、本実験には評価法についての問題点もある。一つは facial palsy score であるが、評価の基準を明確にしたといってもその観察・判断をするのが実験者である以上主観的データの域を出ることはない。今後はより客観的な方法を検討していく必要がある。軸索の再生と効果器への到達スピードなどについて、支配筋の変性など、本実験では画像からの評価となったが、定量化ができなかった点についても、今後は分子生物的手法などを用いての評価を行うことを検討すべきと考えている。本実験の結果を踏まえて、臨床における神経縫合・神経再建に更なる発展が期待される。

【結論】端側神経縫合において、縫合部の neural window は大きさが大きいほどに、そして接触する軸索数が多いほどに、神経再建における軸索再生が多く生じることが分かった。さらには再生軸索の量にともない機能的回復も良好であることが分かった。また、最終的な機能回復量だけでなく、機能回復スピードにも影響を与えている可能性も示唆された。