

令和 3 年 6 月 14 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K11534

研究課題名(和文) 顔面神経麻痺後の病的共同運動に対する新たな外科的治療法の開発

研究課題名(英文) Development of novel surgical approach for facial synkinesis

研究代表者

松田 健 (MATSUDA, KEN)

新潟大学・医歯学系・教授

研究者番号：50423166

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：顔面神経麻痺の回復後に生じる病的共同運動に対するよりよい治療法の開発を行うため、病的共同運動を伴う顔面神経麻痺のラットモデルを作製し、移植神経や移行筋肉を介した効率良くかつ持続的な眼瞼と口・頬部の表情筋支配分離を可能とする新たな外科的治療法の可能性の検証を行い、ラット顔面表情筋の解剖ならびに個々の表情筋に関する一定のノウハウを得た。臨床においては研究期間を通して病的共同運動に対する外科的治療を積極的に行い、顔面神経麻痺後遺症としての病的共同運動に対する包括的な治療戦略を策定した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

顔面神経麻痺後遺症である病的共同運動は難治性でありながらもその症状の認知度の低さ、確実な効果の得られる標準的治療が定まっておらず、ボツリヌス毒素とリハビリテーション等を組み合わせた非手術的治療、外科的治療の術式や適応についても不明な点が多い。本研究により病的共同運動を伴う顔面神経麻痺のラットモデル作製に関する知見が得られ、今後の同領域の新たな外科的治療法の検証や基礎研究に役立てることが可能と考えられた。また、臨床においても病的共同運動に対する外科的治療を積極的に行い、顔面神経麻痺後遺症としての病的共同運動に対する包括的な治療戦略を示した。

研究成果の概要(英文)：In order to develop a better treatment for facial synkinesis that occurs after recovery of facial paralysis, a rat model of facial nerve paralysis with synkinesis was created. Using this model, we investigated the possibility of a new surgical treatment method that effectively enables the separation of facial movement from the eyelids and the cheek area. Some know-how regarding the anatomical structure of rat facial facial muscles was obtained and analyzed. In clinical practice, surgical treatment for facial synkinesis was performed for many patients throughout the study period, and a comprehensive treatment strategy for facial synkinesis was analyzed.

研究分野：形成外科学

キーワード：顔面神経麻痺 病的共同運動 神経再建 神経移行 神経移植 ラットモデル

1. 研究開始当初の背景

(1) 顔面神経麻痺の原因の6割程度を占めるベル麻痺の生涯罹患率は65人に1人といわれており、顔面神経麻痺は決して稀な疾患ではない。特に重度の顔面神経麻痺となった場合ベル麻痺やハント症候群からの回復後、表情筋の回復が得られた後においても元々とは異なる表情筋の異常な動きが生じることがある。これらのうち多くの症例では口・頬部の動きと眼瞼の動きが連動してしまう病的共同運動や顔面の拘縮が問題となる。麻痺発症直後の電気生理学的検査(ENoG検査)により、重症度・予後予測は正確に可能になってきており、病的共同運動の対策として、早期からのマッサージやリハビリテーション(以下リハビリ)等、発症予防が重要とされる。

(2) 一方、一旦発症した病的共同運動は難治性であり、その治療法に関しては確実なものが未だ確立されていない。現在主に行われている治療はボツリヌス毒素と、バイオミラーフィードバックによるリハビリを組み合わせた非手術治療であるが、原則ボツリヌス毒素の反復投与と長期のリハビリを要し、その治療効果や持続性に関しては確実な効果の得られる標準治療とは言い難い。

(3) 外科的治療法については以前より選択的筋切除術(Guerrissi JO. *Plast Reconstr Surg.* 1991;87(3):459-66.)、神経移植を介した舌下神経との縫合術(橋川和信. *Facial N Res Jpn* 2007;27:32-34)、顔面交叉神経移植術(Terzis JK et al. *Plast Reconstr Surg.* 2012;129:925e-39e)等が報告されているが、これらの治療も未だ一般的ではなく、その適応・成績についても不明な点が多い。我々も以前より選択的筋切除・減量術を中心とした外科的治療についての報告(松田健. *Facial N Res Jpn* 2013;33:67-70)を行っており、比較的良好な術後成績を得ているが、その適応や



図1 顔面神経麻痺後に発症した病的共同運動

術後の症状再発の問題など、検討すべき点が多い。多くの症例で最も問題となるのは会話・食事の時に口を動かした際、瞼裂が狭くなってしまうという症状(oral to ocular synkinesis)である(図1)。口周囲を動かそうとした際に閉瞼してしまう一方で、口周囲の動きに関しては健側に比較して不十分となる。これら病的共同運動の症状は過誤支配や接触伝導・異所性興奮によるものと考えられており、リハビリは過誤支配を是正する方向の神経可塑性を中枢性に誘導しようとする治療といえる。これに加えて末梢での筋肉移行(眼瞼部・頬部)を行うことで可塑性がより誘導されやすくなるのではないかと考えた。また、支配されている筋肉を移行することで眼輪筋領域の病的共同運動の再発を予防する効果も期待できる。

(4) もう一つの考え方としては、「顔面神経全体の興奮性を下げる」ことである。異所性興奮による過剰な神経信号を減少させることは症状の軽減につながる可能性があり、顔面神経本幹レベルにおいて神経シグナルを「逃がす」経路を作成する術式を考案するに至った。顔面神経と舌下神経の間に移植神経を介して「クロスリンク型」の神経再建を行ったことによる病的共同運動の改善は、舌下神経から顔面神経への再生軸索流入ではなく顔面神経から舌下神経へ神経シグナルを「逃がす」効果による可能性がある(橋川和信. *Facial N Res Jpn* 2013;33:29-31)。これはネットワーク型再建におけるneural signal augmentationとは異なる、neural signal reductionというべき概念であり、再生軸索を「逃がす」ためであれば移植神経の遠位端を舌下神経に縫合する必要はなく、近隣の軟部組織に埋入するのみでよい。本研究では末梢レベルでの外科操作による病的共同運動の改善効果について検証を行い、より有効な集学的治療法の開発へ繋げることを目標とした。

2. 研究の目的

上記背景より想定した術式の開発のためにラット顔面神経モデルを作成し、筋肉を移行する方法や神経信号そのものを減少させるような術式の効果を検証、それらより得た知見を臨床応用可能なより効率のよい術式を開発し、難治性の病的共同運動の集学的治療・標準治療の確立・普及へと繋げる。

3. 研究の方法

ラット顔面神経を使用した各種のモデルを作成、評価を行う。

(1) 病的共同運動モデル

顔面神経頬枝、頬骨枝を周辺組織より剥離したのち二枝間で側々縫合を行い、頬筋枝-頬骨枝間での過誤支配を作成する。

頬部の小切開より顔面神経頬枝を同定、神経トレーサーTrue Blue(以下TB)を注入して顔面神経

核内の頬枝に相当する領域をラベルしておく。1 週後に頬部の皮切より顔面神経を広範に露出し、頬骨枝-頬枝間に側々神経縫合を行い、過誤支配を作成しておく。

術後 4 週間の回復期間を置き、以下に示す各々の方法で評価を行う。

a. (顔面表情筋運動評価) 4 週の生存期間中は 1 週毎に口髭の動きを観察、評価し (Tomov TL et al. Exp Neurol 2002 178 207-18) 顔面神経頬枝領域の回復の大きな指標とする。

b. (病的共同運動評価) 摂食時には頬、口周囲の運動が強くなるため、摂食時の動画を撮影し、瞼裂狭小化の度合いを評価・解析する (Furukawa H et al. J Plast Reconstr Aesthet Surg 2008;61:257-64)。

c. (電気生理学的評価) 過誤支配作成後 4 週の時点で全身麻酔下に顔面神経本幹を刺激、眼瞼付近並びに whisker pad で action potential を同時に計測する。

d. (逆行性トレーサーによる評価) 続いて頬枝に diamidino yellow (以下 DY) を注入、眼瞼部に Dil の結晶を埋入する。数日の生存期間後、灌流固定を行い顔面神経核を観察する (図 5)。頬枝 頬骨枝への過誤支配は TB と Dil の二重標識 (A) で証明される。顔面神経核内頬骨枝領域における Dil の単一標識 (頬骨枝核) (B)、頬枝領域の TB と DY の二重標識 (頬枝核) (C) は本来の支配を示す。連続切片を作成、各々のニューロンのカウントを行い、すべての合計 (A+B+C) (神経再生の総量を表す値) 並びに A/(B+C) の値 (過誤支配の多さを表す値) を算出し、コントロール値とする。

これらの評価法を用いて病的共同運動を伴うモデルの安定した作成が可能であることを確認した後以下の各術式で症状の軽減が得られるか否かを評価・検討する。

(2) 有茎眼輪筋弁移行モデル

眼輪筋の一部を有茎筋弁として頬部へ移行させるモデル

(3) 眼輪筋切除モデル

有茎眼輪筋弁移行のモデルの対照として使用する眼輪筋の一部を切除するのみのモデル

(4) Neural signal reduction モデル

顔面神経本幹の側面に神経上膜の開窓を行い、十分に長い移植神経を縫合する。移植神経の他方の断端は頸部の皮下に留置する。

これらのモデルを用いて眼輪筋弁移行、neural signal reduction の効果を検証する。摂食時の病的共同運動による瞼裂狭小化の経時的な変化、移行眼輪筋による頬部顔面表情筋の支配変化に関して各々逆行性トレーサーや電気生理学的評価、組織形態学的評価を用いてある程度の定量評価を行い、新たな術式の実用性並びに妥当性について明らかにする。

4. 研究成果

(1) 病的共同運動モデルについて

初年度以降、ラット顔面神経の頬枝 頬骨枝間の側 側縫合により過誤支配を生じるモデル作成を試みた。二枝間の完全な切断、つなぎ換えではなく、側 側縫合による部分的な過誤支配を意図的に作成する必要がある。

ラット顔面神経の側 側縫合は技術的には十分可能であり、これらのモデルを実際に作成し、4 週間の生存期間後に電気生理学的評価、逆行性神経トレーサーによる評価を行った。生存期間中の摂食時瞼裂狭小化の程度、逆行性トレーサーによる半定量評価を行ったところ、TB と Dil の二重標識 (A) 顔面神経核内頬骨枝領域における Dil の単一標識 (頬骨枝核) (B)、頬枝領域の TB と DY の二重標識 (頬枝核) (C) の中、特に (A) の値の個体差のばらつきが大きく (未発表データ)、各術式の効果の評価をこのモデルを元に行う事は困難と思われた。

(2) ラット顔面表情筋の解剖について

ラット眼輪筋のみを筋弁として頬部に移行するモデルを作成するにあたり、上記 (1) と並行して、ラット顔面表情筋の画解剖学的探索を行った。ラット眼輪筋は皮膚直下に存在しているが、極めて薄く小さいため、マイクロサージャリーの技術をもってしても安定した筋肉移行術を行う事は困難と思われたため、現実的な術式として、眼輪筋のみならず、頬部の表情筋も一塊として後方茎の筋弁として挙上し、ある程度の量の顔面表情筋を後方へ移動するモデルを考案した。

(3) 顔面神経麻痺後に生じる病的共同運動に対する治療について

研究期間を通して、臨床では多くの症例に病的共同運動に対する形成術・再建術 (2019 年 12 月までに累計 63 例に施行) を行い、術式の改良ならびにその術後成績についての臨床研究ならびに論文発表を行ってきた。

総論

形成外科領域で扱う顔面神経麻痺の殆どは陳旧性・非回復性であるが、急性期の顔面神経麻

痺の治療成績の改善や小脳橋角部腫瘍治療の低侵襲化などにより、陳旧性の完全麻痺例は減少傾向にあると思われる。顔面神経麻痺の原因は多岐にわたるが、そのうち Bell 麻痺と Hunt 症候群が約 70%を占めること、これらがその後陳旧性の完全麻痺となることは稀であることなどを考慮すると陳旧性・非回復性顔面神経麻痺の症例群において完全麻痺例の割合はむしろ少なく、病的共同運動を伴う不全麻痺例がより多くの割合を占めることになる。これらの症状に対してはボツリヌス毒素の使用、バイオフィードバック法を用いたりハビリテーション、その両者を組み合わせる方法など、非手術的治療の有効性が報告されているが、外科的治療は未だ広く行われていると言いはし難い。顔面神経麻痺後の病的共同運動・顔面拘縮に対する外科的治療を行うに当たっては完全麻痺例とは症状が異なること、そしてその症状に対して求められる再建手術が異なるということを十分に理解し、適切な術式を選択・組み合わせる必要がある。

各論

a. 眉毛に対する手術

眉毛下垂が軽度の症例や健側の額の皺があまり目立たない症例では患側の生え際の皮膚を切除することで眉毛の挙上を図る。眉毛上皮肉切除により眉毛挙上を図る際には Suture anchor system を用いると後戻りの少ない確実な眉毛つり上げが可能となることに加え、前頭骨膜付近の剥離が小範囲で済み、術後の額、頭頂部の知覚麻痺を少なくすることが可能である。また、健側に眼瞼下垂を認める場合には、健側の上眼瞼挙筋前転術を行うことで左右眉毛バランスの改善が得られれば、患側の眉毛挙上術の瘢痕による整容的な問題、知覚異常の問題を回避できるため、症例によっては健側上眼瞼への手術も積極的に行うようにしている。

b. 上眼瞼に対する手術

安静時においても瞼裂の左右差が目立つ症例や、「ウー」「イー」時の瞼裂狭小化の動きが上眼瞼優位の症例では上眼瞼挙筋前転術を行うことで瞼裂の拡大を図る。この際に消失した重瞼を作成したり、余剰の皮膚切除を行うことで瞼裂に覆い被さる皮膚を減少させる。拮抗筋の作用を弱める目的で切開部周辺の眼輪筋の減量を追加するが、過度の眼輪筋の減量は重瞼線の乱れや予定外の重瞼を招くことがあるために避ける。前述の通り、症例によっては健側に対しても有用である。

c. 下眼瞼に対する手術

病的共同運動における「ウー」「イー」時の瞼裂狭小化は下眼瞼の挙上による影響が大きいために下眼瞼眼輪筋の減量を積極的に行う。瞼縁の 3 ~ 5mm 程度の領域の眼輪筋は温存し、「ウー」「イー」時に強く収縮している領域を中心に眼輪筋減量範囲を決定する。動きの強い部分は症例によって差があり、下眼瞼全体に動きが見られる場合や動きが比較的内側部に局限している場合など、それぞれに応じて眼輪筋減量の範囲を調節する。比較的軽度の症例においては眼輪筋の「輪」を切開して広げるのみ、筋肉の切除を行わないような術式も行っている。頬部から下眼瞼全体が押し上げられるような動きが強い場合にはより尾側の頬骨筋の付着部付近の筋肉の減量を追加する。眼輪筋減量に伴う陥凹変形を予防するために眼輪筋を減量した部分の眼窩隔膜は一部切開し、眼窩脂肪を脱出させて軟部組織の不足を充填する。

眉毛挙上術、上眼瞼挙筋前転術、下眼瞼眼輪筋減量術、健側上眼瞼への手術を組み合わせた外科的治療は病的共同運動の根本的治療とはなり難いものの、局所麻酔下に比較的簡便に行うことが可能であり、皮切に関して重瞼線での切開や、睫毛下切開は適切に行えば整容上大きな問題となることは少ない。これらの手術により開瞼が容易となれば健側の眉毛挙上も少なくなり、顔面全体の緊張が緩和され、より柔らかな表情が得られる。つまり、効果は健側を含めた顔面全体に及び、静的な手技ながら動的な効果が得られる。自験例ではほぼ全例に自覚症状の改善が得られており、患者満足度の高い手術であるといえる。今後はよりよい術式への改良や、治療効果を適切に判定・評価できる手法の確立が必要と考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 松田健、曾束洋平、垣淵正男	4. 巻 39
2. 論文標題 「強力過ぎない」再生を得るための顔面神経再建	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Facial Nerve Research Japan	6. 最初と最後の頁 11-12
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 松田健	4. 巻 30
2. 論文標題 ループ型神経移植を利用した顔面神経再建	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Peripheral Nerve 末梢神経	6. 最初と最後の頁 163-165
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Hanako WAKATSUKI, Minoru SHIBATA, Ken MATSUDA, Noboru SATO	4. 巻 40
2. 論文標題 Development of a mouse nerve-transfer model for brachial plexus injury	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biomedical Research	6. 最初と最後の頁 115-123
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2220/biomedres.40.115	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 松田健、垣淵正男	4. 巻 38
2. 論文標題 移植神経側面を活用するループ型神経移植を用いた顔面神経再建：術式開発と臨床応用	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Facial Nerve Research Japan	6. 最初と最後の頁 12-13
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 松田健, 曾束洋平, 松代直樹	4. 巻 40
2. 論文標題 Bell麻痺・Hunt症候群後の病的共同運動・拘縮に対する形成外科的アプローチ	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Facial Nerve Research Japan	6. 最初と最後の頁 53-55
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 松田健	4. 巻 172
2. 論文標題 陳旧性顔面神経麻痺に対する治療戦略	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PEPARS	6. 最初と最後の頁 40-49
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計15件 (うち招待講演 15件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 松田健
2. 発表標題 神経移植の過去・現在
3. 学会等名 第62回日本形成外科学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松田健
2. 発表標題 「強力過ぎない」再生を得るための顔面神経再建
3. 学会等名 第42回日本顔面神経学会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松田健
2. 発表標題 教育講演 頭蓋底手術後の顔面神経麻痺 に対する形成外科的治療
3. 学会等名 第31回日本頭蓋底外科学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松田健
2. 発表標題 ループ型神経移植を利用した顔面神経再建
3. 学会等名 第30回日本末梢神経学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松田健
2. 発表標題 「私の流儀」移植神経側面を活用するループ型神経移植を用いた顔面神経再建：術式開発と臨床応用
3. 学会等名 第37回 日本頭蓋顎顔面外科学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松田健
2. 発表標題 教育講演 顔面神経麻痺の眼窩周囲に対する形成外科的治療戦略
3. 学会等名 第34回日本眼窩疾患シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松田健
2. 発表標題 顔面神経麻痺に対する 形成外科的治療
3. 学会等名 第61回日本形成外科学会総会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松田健
2. 発表標題 顔面神経麻痺の形成外科的治療 よりよい神経再生、顔面の再建を目指して
3. 学会等名 第41回 末梢神経を語る会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松田健
2. 発表標題 移植神経側面を活用する ループ型神経移植を用いた顔面神経再建：術式開発と臨床応用
3. 学会等名 第41回 日本顔面神経学会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松田健
2. 発表標題 移植神経側面を活用する ループ型神経移植を用いた顔面神経再建：術式開発と臨床応用
3. 学会等名 第45回 日本マイクロサージャリー学会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松田健
2. 発表標題 教育パネルディスカッション 「しくじり」シリーズ 貴重なUnfavorable result caseから学ぶ 「顔面神経麻痺」
3. 学会等名 第36回 日本頭蓋顎顔面外科学会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松田健
2. 発表標題 ループ型神経移植を用いた顔面神経再建－15年超の使用経験と術式の変遷について－
3. 学会等名 第63回 日本形成外科学会総会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松田健
2. 発表標題 形成外科の知（顔面神経麻痺・頭皮欠損の再建）
3. 学会等名 第40回 日本脳神経外科コンgres総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松田健
2. 発表標題 Bell麻痺・Hunt症候群後の病的共同運動・拘縮に対する形成外科的アプローチ
3. 学会等名 第43回 日本顔面神経学会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松田健
2. 発表標題 産婦人科医のための形成外科学
3. 学会等名 2021年 新潟産婦人科集談会（招待講演）
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 松田健、曾束洋平	4. 発行年 2021年
2. 出版社 克誠堂出版	5. 総ページ数 310
3. 書名 形成外科治療手技全書VI 再建外科	

〔産業財産権〕

〔その他〕

新潟大学形成外科教室ウェブサイト https://www.med.niigata-u.ac.jp/prs/site/ 新潟大学形成外科教室 http://www.med.niigata-u.ac.jp/prs/site/
--

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	若槻 華子 (WAKATSUKI HANAKO) (20749642)	新潟大学・医歯学総合病院・特任助教 (13101)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------