

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 6 月 26 日現在

機関番号：31201

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：平成 21 年度 ～ 平成 23 年度

課題番号：21592581

研究課題名（和文） 神経ブロックによる神経組織の変性とその回復

研究課題名（英文） Morphological changes of nerve by nerve block

研究代表者

城 茂治（ジョウ シゲハル）

研究者番号：20154411

研究成果の概要（和文）：三叉神経痛の神経ブロック療法に従来99%アルコールが用いられてきたが、副作用のために高濃度局所麻酔薬が用いられる。しかし、この効果を裏付ける基礎的研究はほとんどされていない。そこで本研究は、平成21年度に無水アルコールと5%リドカインによる神経障害の組織的变化の相違を明らかにしたが、平成22年度では、これらのブロックによる神経組織の回復過程を明らかにした。さらに、これらの神経回復過程において栄養血管の再生は必須であり、神経再生に先立って起こるものであると推測できるが、その詳細に関する報告はおろか知覚神経の末梢部における血管分布に関する報告は健常なものさえみられない。そこで平成23年度は、マウス眼窩下神経の眼窩下孔から出現した末梢部の眼窩下神経の健常な血管分布について検討した。

その結果、アルコール群では注入直後より3ヶ月後に至るまで殆どの神経線維が破壊され、ブロック効果が持続していることが推測されたが、やがて細い線維から増加し、次いで太い線維も出現して6ヶ月後にはほぼ正常まで回復した。一方、リドカイン群では1日目に殆どの神経線維が破壊されたが、3日目にはすでに細い線維が出現し、6ヶ月目まで順次太い神経線維が増えた。しかし、6ヶ月後でも5%ほどの神経線維が破壊されたままであった。

また眼窩下孔付近の健常な眼窩下神経は神経周膜に囲まれた約100 μ m \times 30 μ mの神経束となった。血管は各髄鞘のなかに1~2本存在し、周膜内には太さ10 μ m~30 μ mである血管が約30本程度存在した。髄鞘内は径約10 μ mの血管が神経線維と平行に走行していた。一方、髄鞘周囲の血管は多数の分岐を認め、太さは径約10 μ mのものが大多数を占めていた。

以上の結果より、高濃度局所麻酔薬による神経ブロックは、アルコールによるものとは異なった神経の形態学的変化を生じ、神経ブロックの持続期間もアルコールより長いことが示唆された。神経ブロックの作用は、薬液による注入圧や浸透圧には影響されないことも示唆された。さらに、神経ブロック後に細い神経線維が増えることから、細い神経線維が障害後の再生に関与することが示唆され、太い神経線維との密度比が知覚機能の再生と関係があることも推測された。また、眼窩下孔から出て分岐していく神経束のそれぞれに血管が必ず一本入っていることが明らかとなったが、神経再生時、血管があとから入り込むことは考えられず、血管の伸長が先または神経の伸長と同時に、神経断端から血管も発芽し成長していくのではないかと考えられた。血管拡張作用を有する薬剤の投与が神経組織の修復・再生を促すことが示唆されているが、これは神経周囲の血流が神経再生に重要であるということに他ならない。

研究成果の概要（英文）：A high dose local anesthetic, 5% lidocaine, and a semi-permanent neurolytic agent, 99% alcohol, were infused into the infraorbital foramen, and the morphological change progression from nerve injury to regeneration was observed. And the normal intraneural vascularisation of the infraorbital nerve from the infraorbital foramen to the peripheral vibrissae were examined.

Immediately post drug infusion, there were no significant changes seen in either the alcohol or the lidocaine groups. One day post drug infusion, both the alcohol group and

lidocaine group showed near complete destruction of the myelinated nerve fibers within the fascicle. In the alcohol group, this destructed state continued for one month post-procedure, but in the lidocaine group, by the third day post-procedure, the number of destructed myelinated nerve fibers decreased by 50%. In the alcohol group, from 2 months post-procedure to 3 months post-procedure, 75% of the myelinated nerve fibers were less than 5 μ m in length, while 20% were thick myelinated nerve fibers greater than 5 μ m. By 6 months post-procedure, thick myelinated nerve fibers were 70%, while thin nerve fibers were 30%, which are close to values found in the control group. In the lidocaine group, from one week post-procedure to 6 months post-procedure, the percentage of myelinated nerve fibers less than 5 μ m gradually decreased over time, while the percentage of fibers greater than 5 μ m increased. Approximately 5% remained destructed. Optical microscopic observation of the cross-section of normal mouse infraorbital nerve near the infraorbital foramen revealed nerve fiber fascicles (about 150 μ m in diameter) covered with epineurium extending from proximal to peripheral areas, increasing in number as they branched. In the nerve fascicle surrounded by the perineurium near the infraorbital foramen, a few blood vessels were distributed. As the nerve fascicle branched and extended, the blood vessels also branched, providing one blood vessel in each nerve fascicle. There were multiple blood vessels in between the epineurium and perineurium. The blood vessels in nerve fascicles consisted of thin branches communicating with blood vessels outside of the perineurium. Nerve fascicles were surrounded by networks of blood vessels communicating with capillaries, arteriolar and venular. Some blood vessels showed chain-like distribution in nerve fascicles. In the peripheral part of the infraorbital nerve, the blood vessel in the nerve fascicle exited before the nerve entered a vibrissa. There were no blood vessels in the nerve fascicle at the nerve terminal.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	700,000	210,000	910,000
2010年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2011年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・外科系歯学

キーワード：ペインクリニック・神経ブロック

1. 研究開始当初の背景

歯科領域の疼痛性疾患の1つに激しい痛みを訴える三叉神経痛がある。近年の画像解析により、その多くは頭

蓋内における三叉神経起始部神経束での脳小動脈による圧迫が原因とされ、脳神経外科的治療法が適応されている。

しかし、手術の適応とならない症例も少なからずみられ、このため、1つの治療法として神経ブロックが選択される。

従来、一定期間の無痛効果を得るため神経ブロックには無水(99%)アルコールなどが用いられるが、注入時の激痛、ブロック後のアロデニアや神経炎の発症など問題点も多い。近年、これらの薬剤に代わって高濃度局所麻酔薬による神経ブロックや熱凝固法による神経ブロックが施行されている。我々も数年前より臨床において5~10%のリドカインを三叉神経末梢ブロックに応用し、また、最近では熱凝固法を用いて比較的良好的結果を得ている。注目すべき点として、これまで経験した症例の中に、これらの方法ではアルコールブロックと同期間程度の無痛が得られるにもかかわらず、神経ブロックの欠点である知覚の脱失期間がアルコールより短い症例や、1例ではあるが知覚の脱失が全くなかったものもあった。臨床では、アルコールの欠点を回避するためこれらの方法が用いられるが、このような効果を裏付ける基礎的データが不十分であり、臨床応用を裏付けるだけのエビデンスがない。さらに、神経ブロックの効果の確立と維持には、神経再生と成長が大いに関与することは明白である。これに関連しては周囲毛細血管からの栄養供与が必須であるが、知覚神経末梢の栄養血管構築に関する詳細な記述はほとんどない。

2. 研究の目的

そこで高濃度局所麻酔薬や熱凝固法による神経ブロック効果を安全にかつ確実にするために、その各種神経線維への作用とその後の回復過程を明らかにする目的で本研究を計画した。さらにその効果維持に関与する神経の栄養血管構築について検討した。

3. 研究の方法

雄性マウス(C57BL/6, body weight 20-30 g, 7週齢)を用いて、眼窩下孔に5%リドカインまたは99%アルコールを注入した。各薬剤注入後、1日目、3日目、1週間目、3週間目、1ヶ月目、3ヶ月目、6ヶ月目に眼窩下神経を剖出し、その形態的变化を光学顕微鏡ならびに透過型電子顕微鏡で観察した。さらに正常なマウス眼窩下神経を剖出後、通法により樹脂包埋を行い、ミクロトームにて3 μ mの連続前額断切片を作製し(Toluidine Blue染色)、冷却3-CCDカメラ装着の光学顕微鏡にてマウス頭部を観察した。また、眼窩下神経内血管再構築のため、マウスに心臓から墨汁を注入したパラフィン包埋試料をミクロトームにて10 μ mの連続前額断切片とし、三次元再構築像を作製した。他に、墨汁を注入した樹脂包埋試料も作製し、3 μ mの連続前額断切片として洞毛付近の神経束の観察に用いた。三次元再構築像は連続切片の二次元画像を冷却3-CCDカメラ装着の光学顕微鏡からコンピュータに入力し、Adobe Photoshop CS3を用いて血管と神経束を抽出し、軸合わせを行った。血管と神経束を画像処理を施し三次元再構築ソフトZedView®を用いて眼窩下神経内血管の三次元再構築像を作製した。

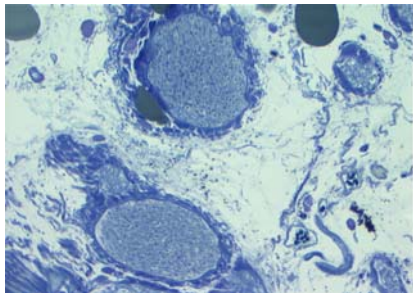
4. 研究成果

無水アルコールでは、1日後から1週後にかけてほとんどの神経線維が破壊され(Fig.1)、3ヶ月後まで破壊像が残ったが(Fig.2)、次第に細い神経線維から再生し、6ヶ月後には細い神経線維と太い神経線維の割合が正常に近い値を示した(Fig3)。一方、5%リドカインでは、1日後にほとんどの神経線維が破壊されたが(Fig4)、3日目には細い神経線維が出現し、6ヶ月まで順次太い神経線維が増え

た(Fig.4)。しかし、6ヶ月後でも5%ほどの神経線維が破壊されたままであった(fig.5)。一方、対照とした生食注入やグルコース注入では形態学的破壊像は認められなかった。

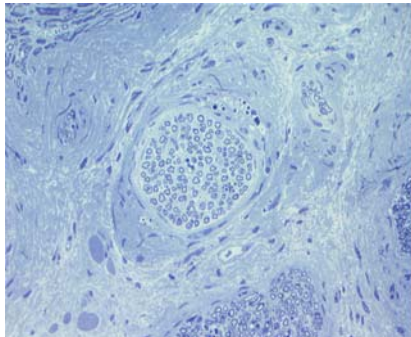
神経末梢の微小循環において、神経上膜の血管は神経周膜内をかなりの長さを縦走している血管叢と密に吻合しており、神経周膜内の血管は、深層の神経周膜を斜めに通過して神経内膜腔に入ることが観察できた。また、一つの神経周膜に囲まれた線維束では大抵一本の血管が神経内膜を縦走し、神経の分岐に合わせて血管も分岐し、分岐した神経に一本の血管が必ず存在した。一部鎖状を呈している神経束内毛細血管も観察した。洞毛毛包内には、神経束内部を縦走してきた血管は入り込まず、神経束周囲に存在した血管が入り込んでいたことを観察した(Fig. 6)。

Fig.1 1 day after alcohol injection



One day after the injection, the myelinated nerve fibers are destroyed almost completely.

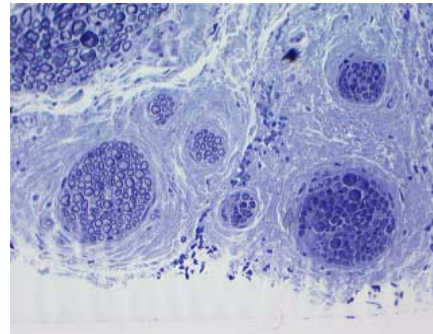
Fig.2 2 weeks after alcohol injection



2 weeks after alcohol injection, destruction of the nerve fibers has dramatically decreased, and thin myelinated fibers had begun to appear.

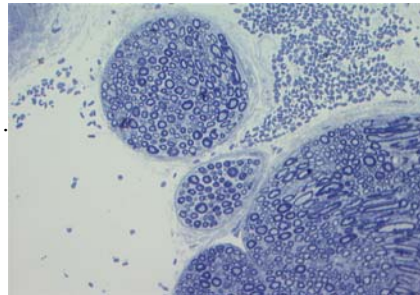
Between 2 weeks and 3 months after injection, there are no significant changes observed.

Fig.3 6 months after alcohol injection



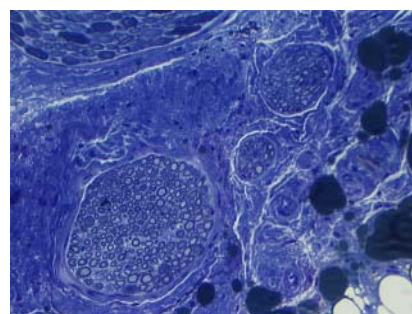
After 6 months, the number of thick myelinated nerve fibers have increased.

fig.4 1 day after lidocaine injection



One day after the injection, the myelinated nerve fibers are destroyed almost completely.

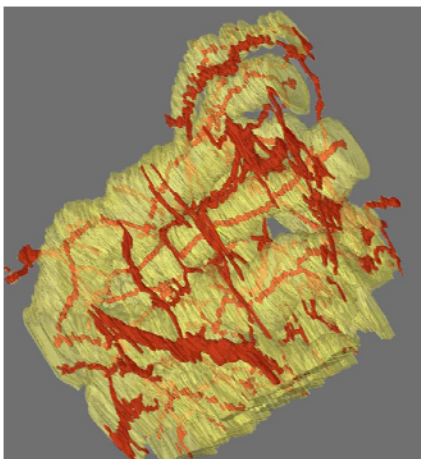
Fig.5 6 months after lidocaine injection



Even 6 months after injection, there were few increases in the number of thick myelinated nerve fibers than alcohol, and myelinated nerve fiber damage could be still seen. Fig.

Fig.6 Three-dimensional reconstruction and

paraffin section two-dimensional images
corresponding to the branching areas.



One blood vessel is distributed in the branched nerve. Ring type branching can also be seen. Occasionally, communication with the blood vessels outside of the perineurium occurs. (Arrow indicates the areas branching and communicating with the outside of the perineurium)

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 0 件)

[学会発表] (計 0 件)

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

出願年月日 :

国内外の別 :

○取得状況 (計 0 件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

取得年月日 :

国内外の別 :

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

城 茂治 (ジョウ シゲハル)

岩手医科大学・歯学部・教授

研究者番号 : 20154411

(2)研究分担者

()

研究者番号 :

(3)連携研究者

()

研究者番号 :