

部分的虚血による家兔腓骨神経麻痺の研究

光学顕微鏡的観察

—“Segmental demyelination”は局所血流障害によつて起こるか—

京都大学医学研究科（指導：伊藤鉄夫整形外科科学教授）

池 田 清

〔原稿受付：昭和43年11月19日〕

Experimental Segmental Ischemia of the Peroneal Nerve in Rabbits

by

KIYOSHI IKEDA

From the Department of Faculty of Medicine Kyoto University

(Director: Prof. Dr. Tetsuo Ito)

The common peroneal nerve of rabbit was made ischemic segmentally by injecting air into a vasa nervorum of the nerve.

By this method, Wallerian degeneration was caused, in some cases, in the central area of the nerve and, in the others, in the whole area. However, segmental demyelination was never observed.

Therefore, it is thought that an acute anoxia of axon does not cause segmental demyelination, but Wallerian degeneration.

1911年 Denny-Brown 等は家兔腓骨神経を自作金属クリップで適度に圧迫することにより一過性の麻痺を作り、その組織像に於て部分的脱髄 (Segmental demyelination) を主たる変化として認め、更にそれが虚血によるものと推論した³⁾。部分的脱髄についてはすでに19世紀後半より鉛麻痺に認められ、その後糖尿病、シフトリア、アレルギー等による神経炎や、いわゆる entrapment neuropathy 等に於ても同様の病理組織所見が見出されている²⁾⁴⁾⁶⁾⁷⁾⁸⁾。アレルギー性の脱髄については、最近米沢等が組織培養における経時的観察からこれを3つの型にまとめた¹⁾。すなわち cytotoxic changes in Schwann cells, lytic changes in myelin sheaths, phagocytosis である。しかしながら、糖尿病或は entrapment neuropathy に見られる部分的脱髄は Denny-Brown 説に従つて、一般に血流障害によるものと考えられている。著者は部分的虚血で果して脱髄がおこ

るかどうかということを確認するために本実験を行なつた。

1949年 J. Roberts は犬の坐骨神経に入る栄養血管より石松子懸濁液等を注入し、それによつて栓塞される部やその後の麻痺を観察したが⁹⁾、著者は栄養血管に空気を注入することによつて、侵襲が少なくかつ、経時的観察の容易な家兔腓骨神経麻痺を作るのに成功したので、今回はそれについて主に組織学的な検討を加えて見た。

方法：家兔総腓骨神経に入る主な栄養血管は2ヵ所に認められる¹⁾。本実験では、技術的な理由から中枢側の血管つまり小伏在動脈よりの枝を利用した。体重2 kg前後の家兔を用い、ネムブータル静注麻酔下、大腿外側で膝関節部より中枢に向かつて大腿骨に沿う約5 cmの皮切を加え、さらに皮切に一致して筋膜と大腿二頭筋を切ると直ちに総腓骨神経に到達する。そこで

腓腹筋後縁に沿つて走る小伏在動脈をたどれば、それが総腓骨神経と交叉するやや中枢寄りで大腿二頭筋に栄養枝を送っているのが認められ、更にその筋肉栄養枝を追うと途中より総腓骨神経に入る小血管を認めることができる(図1)。次いで、手術用顕微鏡下にその筋肉栄養血管を動静脈に分け、動脈を神経栄養枝分枝部の上下で結紮止血し、同筋肉栄養血管よりツベルクリン針を挿入し約0.5ccの空気を注入する。この時、顕微鏡下に総腓骨神経は数cmにわたつて血色が完全に消失し、小伏在静脈の方へ気泡が帰つて行くのが見られる。場合によつては一部に血流を保つたままの血管

を認めたり静脈へ気泡が帰らなかつたりすることがあるが、これは注入の圧力あるいは速度に左右されるものであつて、同部で神経全体が外見上蒼白にならなければ術後麻痺は生じない様である(図2)。以上の操作が終わつた所で、創を一次的に閉鎖し術後の運動麻痺の状態を観察した。神経の標本について、オスミウム酸固定染色神経線維分解標本²⁾⁴⁾¹⁰⁾、中性ホルマリン固定カーボワックス包埋・薄切後、ヘマトキシリン・エオジン染色、鍍銀染色、スダンⅢ脂肪染色、オスミウム酸染色を行なつて観察をした。

結果：実験数は35例で、2例は技術的な面から注入

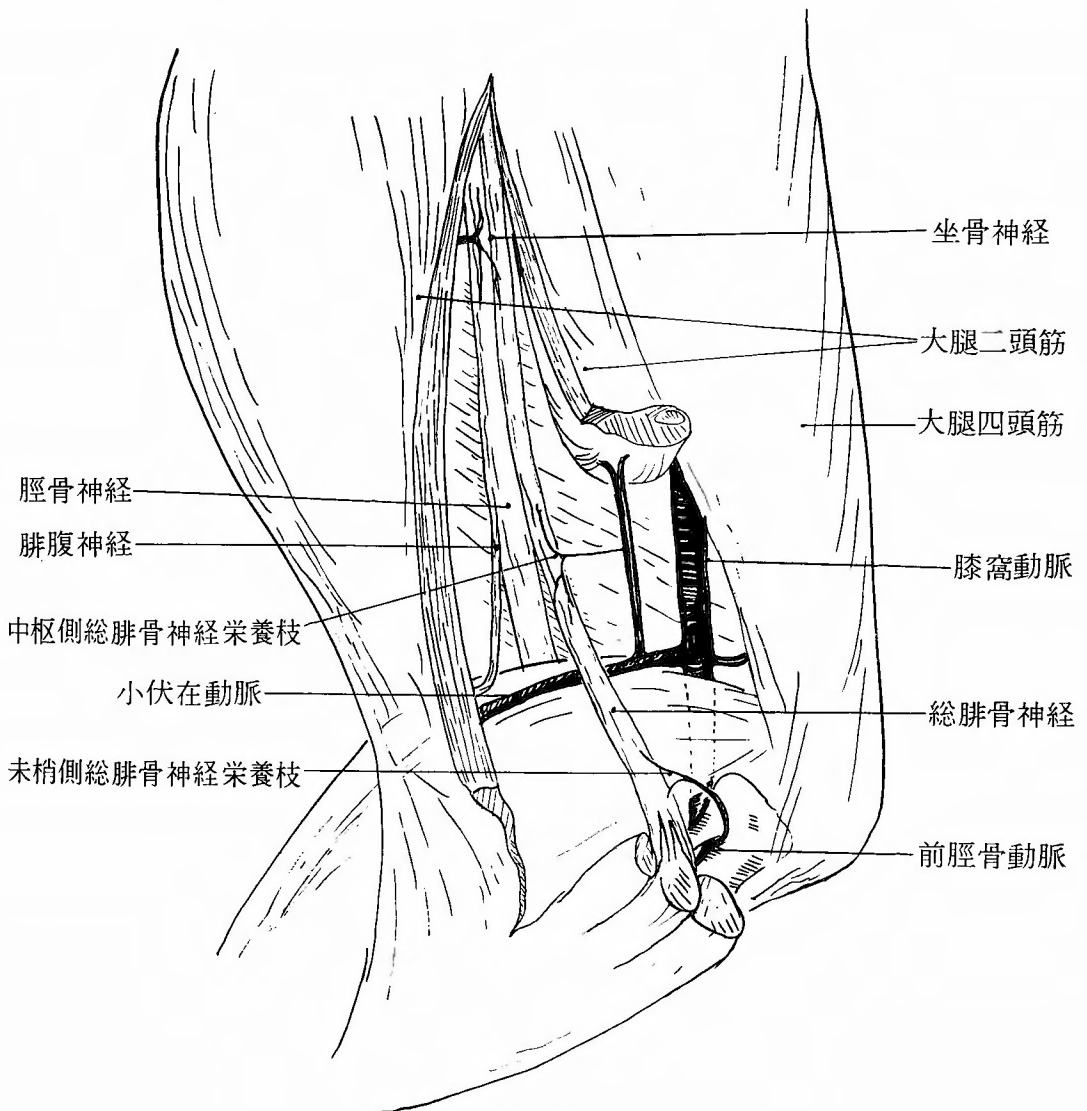


図1 家兔腓骨神経と栄養血管(右下肢外側)

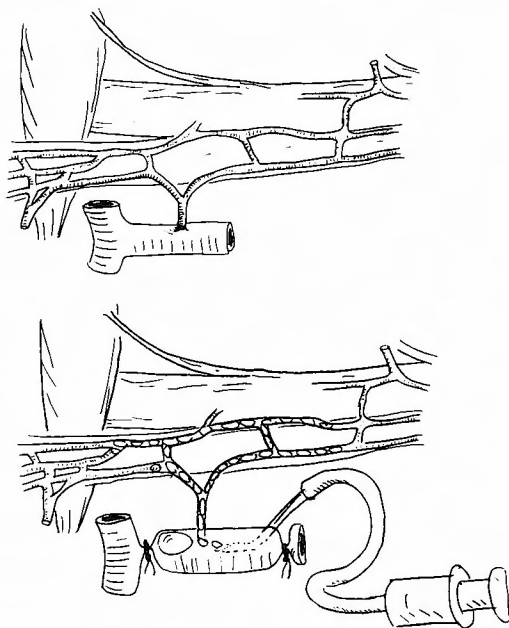


図2 栄養血管への空気栓塞，模式図

が不成功に終わり，10例は恐らく前記の様な理由で十分な虚血が得られず，麻痺を起こさなかつた。又2例は大量の空気注入（約10cc）のために術中死亡した。麻痺を起こさせるのに成功した20例の中，2例は術後24～48時間で麻痺が回復してしまつた。又長期観察した2例では，何れも回復に約1週間前後を要した。これは神経線維が注入部以下で変性し，これにつづく再生による機能回復に至る期間に略々一致する様である。

組織所見：麻痺が起こらなかつたもの或は短時間で回復したものでは，神経に殆ど変化が認められなかつた（図3）。その他のものについて経時的に標本を観察すると，術後12時間位では殆ど変化は認められず，24時間後頃より髓鞘に切れ込みを多く見る様になり，辺縁は不規則となり，あるものはすでに分節状となり，Waller変性の像を示すものが見られた。これ等の変化はオスミウム酸による髓鞘染色で明瞭に観察することができた。変性した部位について更に観察すると，栄養血管進入部及びその2～3cm中枢側では，神経束の中心部に特に強い変性像がみられ，症例によつては，周辺部には健常の神経線維が認められた。同部を走る神経束は一本だけであるが，末梢に行くに従つて約5本の神経束にわかれて行く。従つて末梢側で見ると大部

分の線維は変性し，その中に健常線維が散在するが，中には細い一本の神経束だけが健常な線維のみを集めているものもあつた（図4～12）。しかし末梢側で健常線維の数が中枢側よりも増加しているというような所見はみられなかつた。これ等の変化はヘマトキシリン・エオジン染色で充分認めることができた。ズダンⅢ染色を行なうと変性部の空胞の中には正常髓鞘より赤に近い色調の顆粒がしばしば認められたが，この髓鞘類脂質の中性脂肪様変化は髓鞘の初期の変化としては認めることはできなかつた。術後2ヵ月もすると，麻痺は他覚的に殆ど回復しているが，組織上では未だempty tubeが数多く認められた。又その中にはmyelin ovoid もしばしば認められた。再生線維の髓鞘は一部のものでは著明なし模様を呈していた（図13, 14）。これは髓鞘の再生過程の所見とされている⁹⁾。今回，神経線維分解標本で観察した限りに於ては，部分的脱髓を認めることはできなかつた。

考案：一般に末梢神経を周囲の組織よりある程度はく離し栄養血管を進入部で断つても神経内を走る血管相互の吻合によつて麻痺は起こり難いものとされている⁹⁾。しかし Roberts が行なつた様に一栄養血管より石松子懸濁液や空気等を注入して栓塞を起こさせるとsegmentalに血流障害が生じ得る。この場合，神経束の中心部よりも周辺部に血流回復の機会やリンパで栄養される機会は多いと思われる。従つて周辺部では，酸素の欠乏する時間や程度が少なく変性を起こさない例も出てくるのであろう。本実験における虚血による神経麻痺は臨床上的分類に従えばneurapraxiaとaxonotmesisの二つの型の麻痺が起こるものと考えられる。すなわち，恐らく短時間で血流が回復し数日内に麻痺も回復し，組織学的には殆ど変化が認められないものと，阻血状態が長時間持続してWaller変性を起こす場合とがあると考えられる。末梢神経が，その軸索中に多くのミトコンドリアを含みながらも，中枢神経に比べてよく虚血状態に耐えることは，四肢手術の際2時間位迄の止血が大した機能障害を残さないことから理解される⁵⁾。従つて，血流障害によつて不可逆的な変化が起こるのは全くその持続時間によることは明らかであるがその過程を解明することは容易でない。そこでは軸索の変性が先行するのかSchwann細胞の変性が先行するのか，或は機能的伝達障害そのものが変性を誘発するのかということは明らかでない。局所に虚血を起こさせた場合，単なる神経細胞の突起である軸索よりも細胞の主体がその場に存在する髓鞘の

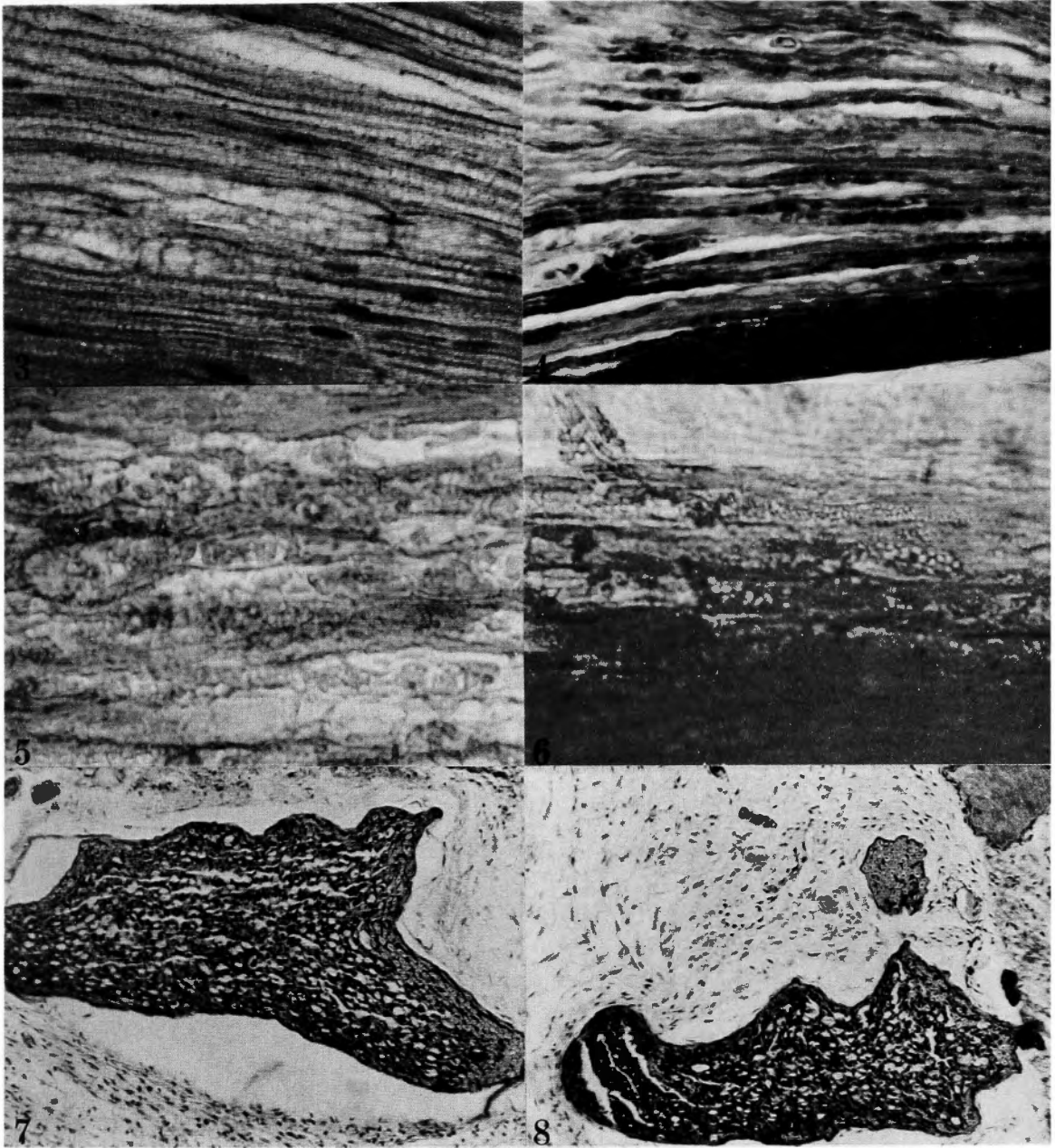


図3 術後麻痺を認められたが24時間後には回復していた例。H E 染色。

図4 麻痺を起して術後2週間目の例。栄養血管進入部より約2 cm中枢側の縦断標本。下の周辺部に健全線維を、上の中心部に変性部を認める。オスミウム酸染色。

図5 前図変性部の強拡大。myelin ovoid が形成されている。

図6 前図周辺部のSudan III 染色。赤色調のmyelin ovoid を下に、かつ色調の正常な髄鞘を上にも認める。

図7 麻痺を起して術後10日目の例。栄養血管進入部附近の横断標本。周辺に健全線維を、中心部に变性を認める。H E 染色。

図8 前図より約2 cm末梢部。細い神経束が一本、殆ど健全線維のみを集めて分かれた所。

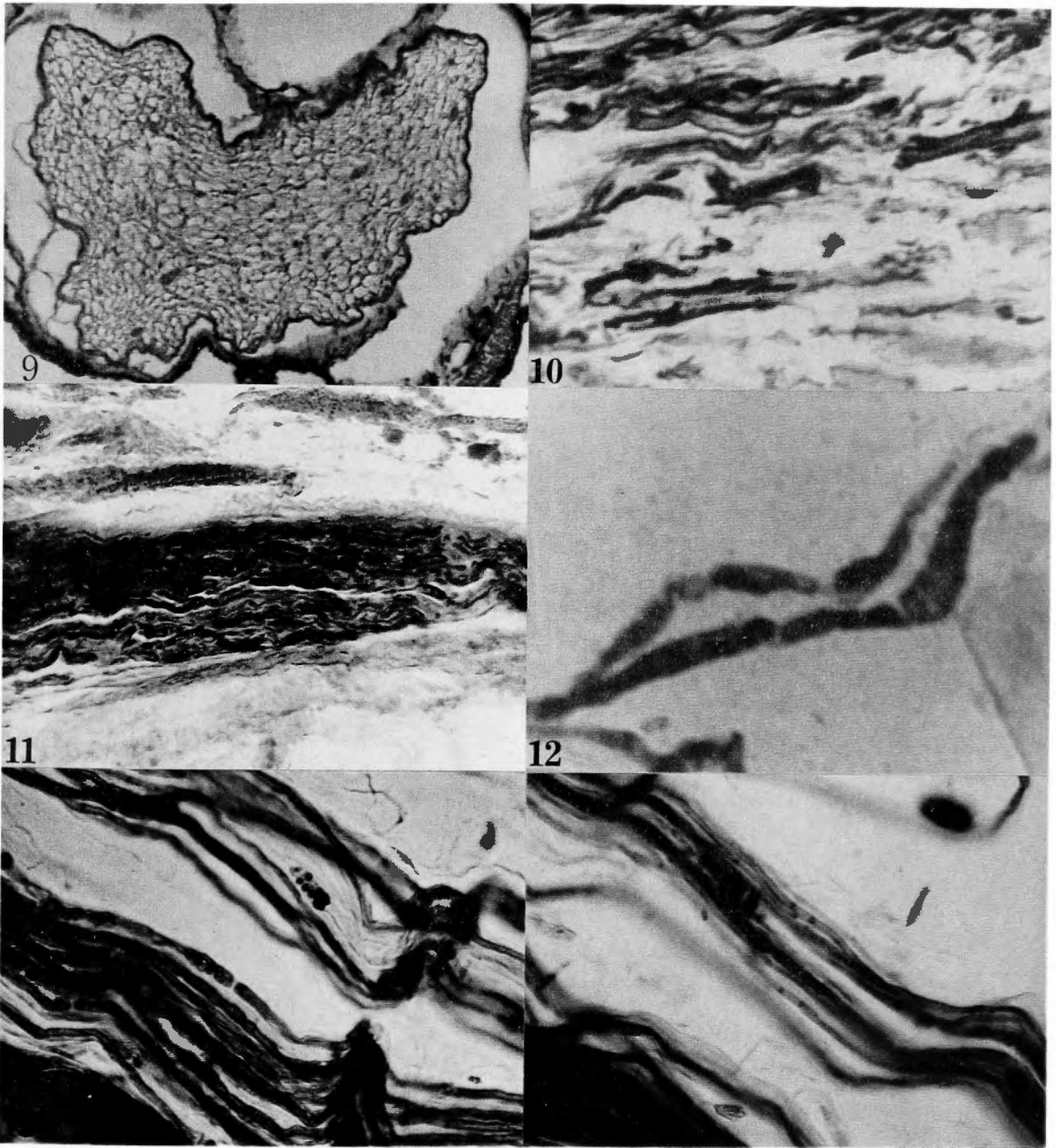


図9 図4～6例の栄養血管進入部横断標本、殆どの線維が変性している。HE染色。

図10 前図例の縦断標本鍍銀染色。

図11 麻痺を起して術後5日目のもののオスミウム酸固定染色後パラフィン包埋縦切したもの。

図12 前図例の分解標本、共に髄鞘の分節変性像を認める。

図13 術後50日目のものの分解標本。術後約1週で麻痺は回復した。オスミウムに染まらない empty tubeと思われるものが未だ可成りの数見られ、時にその中に myelin ovoid が認められる。

図14 前図と同じ例。髄鞘にしま模様が見られる。

方が先に且つ高度の障害を受けるということは考えられ易いことである。従つて Denny-Brown 等が言うように局所の血流障害によつて部分的脱髄が起こるとする説明も一応理論的ではある。しかし、今回の圧迫を加えない虚血の実験では、虚血部の範囲(Denny-Brown のクリップは巾約 1 cm)にまだ問題を残しながらも部分的脱髄像は見られなかつた。もし Denny-Brown の推論が正しいとすれば、今回の実験でも可成りの数の部分的脱髄像が健常線維と Waller 変性の移行型として見出されてもよいものと思われる。血流障害と脱髄の関係については更に検討する必要がある。

結語：空気栓塞による末梢神経の部分的な血流障害によつて Waller 変性が起こることを認めたが、部分的脱髄像が起こることは認められなかつた。このことから Denny-Brown 等の阻血脱髄説はそのまま肯定することはできない。

文 献

- 1) Adams, W. E. The blood supply of the nerves. J. Anat. **77** : 243, 1943.
- 2) Chopra, J. S. et al. Internodal length of sural nerve fibers in chronic occlusive vascular disease. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. **30** : 207, 1967.
- 3) Denny-Brown, D. et al. Lesion in peripheral nerve resulting from compression. by spring clip. Arch. Neurol. Psychiat. **52** : 1, 1944.
- 4) Eames, R. A. et al. : Clinical and pathological study of ischemic neuropathy. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. **30** : 214, 1967.
- 5) Fox, J. L. et al. The effect of ischemia on nerve conduction. Exp. Neurol. **17** : 403, 1967.
- 6) Fullerton, P. M. et al. Pressure neuropathy in the hindfoot of the guinea pig. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. **30** : 18, 1967.
- 7) Hall, J. I. Studies on demyelinated peripheral nerves in guinea pigs with experimental allergic neuritis. Brain, **90** : 297, 1967.
- 8) Raff, M. G. et al. Ischemic mononeuropathy multiplex associated with diabetes mellitus. Arch. Neurol. **18** : 487, 1968.
- 9) Roberts, J. T. The effect of occlusive arterial diseases of the extremities on the blood supply of nerves. Amer. Heart J. **35** : 369, 1948.
- 10) Thomas, P. K. Growth changes in the myelin sheath of peripheral nerve fibers in fishes. Proc. Roy. Soc. B. **143** : 380, 1955.
- 11) Yonezawa, T. et al. Studies on experimental allergic peripheral neuritis. J. Neuropath. Exp. Neurol. **27** : 453, 1968.