

## 神経ブロック時の眼窩下神経の形態学的変化

鹿島 悠子, 藤村 朗\*

岩手医科大学歯学部歯科麻酔学講座

(主任 : 城 茂治 教授)

岩手医科大学歯学部口腔解剖学第一講座

(主任 : 野坂洋一郎 教授)

(受付 : 2006年11月6日)

(受理 : 2006年11月24日)

**Abstract :** A high dose local anesthetic, 5% lidocaine, and a semi-permanent neurolytic agent, 99% alcohol, were infused at the infraorbital foramen. The purpose of the paper is the progression in morphological change was observed light microscopically and electron, from nerve injury to regeneration.

Immediately after drug injection, there were no significant changes seen in either the alcohol or lidocaine treated groups. One day after drug injection, both the alcohol treated group and the lidocaine treated group showed almost complete destruction of the myelinated nerve fibers within the fascicle. In the alcohol treated group, this damaged state persisted for 1 month post-injection. In the lidocaine treated group, however, there was a 50% reduction in the number of damaged myelinated fibres by the 3 day post-injection. In the alcohol treated group, it was observed that between 2 months and 3 months post-injection, 75% of the myelinated nerve fibers were less than 5  $\mu\text{m}$  in diameter, while 20% were thick myelinated nerve fibers greater than 5  $\mu\text{m}$ . 6 months after the injection, it was observed that 70% of myelinated nerve fibers were of thick diameter, whilst 30% were thin. These values were very similar to those seen in the control group. In the lidocaine treated group, it was observed that from 1 week to 6 months post-injection, the percentage of myelinated nerve fibers less than 5  $\mu\text{m}$  gradually decreased, while the percentage of fibers greater than 5  $\mu\text{m}$  increased. Approximately 5% of the fibres remained damaged.

Our results demonstrate that the percentage of thick myelinated nerve fibers increased between 3 months and 6 months post-injection. This period correlates well with the period of time taken for clinical re-block administration. This correlation suggests that it takes a set amount of time for regenerative nerve fibers within the fascicle to grow to a length exceeding 5  $\mu\text{m}$  and become functional. This further suggests that sensory function is regained even before the ratio of thick and thin myelinated nerve fibers returns to normal levels.

**Key words :** nerve block, sensory nerve, infraorbital nerve, lidocaine, alcohol

---

Morphological changes of the infraorbital nerve caused by the nerve block

Yuko KASHIMA, Akira FUJIMURA

Department of Dental Anesthesiology, School of Dentistry, Iwate Medical University

(Chief : Prof. Shigeharu JOH)

First Department of Oral Anatomy, School of Dentistry, Iwate Medical University

(Chief : Prof. Yohichiro NOZAKA)

1-3-27 Chuo-dori, Morioka, Iwate 020-8505, Japan

## 緒 言

三叉神経痛は顎顔面領域の神経因性疼痛の一つで、発作的な電撃様疼痛を特徴とする。治療は、一般的には内服による薬物療法<sup>1)</sup>から始められる。そして、近年の詳細な画像解析により、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（神経血管減圧術）<sup>2)</sup>も応用されるようになった。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法が選択される。

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アルコールなどが用いられるが<sup>3)</sup>、注入時の激痛やブロック後の強度の知覚麻痺、神経炎、筋力低下、皮膚壊死、アロディニア、角膜炎、髄膜炎などが報告<sup>3, 4)</sup>されており問題も多い。これらアルコールによる神経ブロックの欠点を回避するため、無水アルコールに代わって5%リドカインなど高濃度局所麻酔薬が使用されることがある<sup>5, 6)</sup>。しかし、リドカインによる末梢神経ブロックの副作用として神経細胞の静止膜電位消失、神経周膜の浮腫、軸索変性、神経線維の脱髄変性、細胞内Ca<sup>2+</sup>の異常増加、グルタメート濃度の上昇などが報告されている<sup>7)</sup>。さらに神経組織が再生されやすく、ブロック後、早期に機能の再生、再建が起こり、神経痛の再発が起こりやすいとも報告されている<sup>8)</sup>。これまでアルコールあるいは機械的神経切断<sup>9-12)</sup>、また、凍結による神経損傷とその後の再生<sup>13, 14)</sup>に関する報告はすでにされている。軸索損傷後の再生は、損傷部位より中枢側の正常な軸索から、最初は成長円錐の形で発芽する。そして、時間の経過とともに伸長し、軸索の太さが増していくことが報告されている<sup>15)</sup>。この際の再生部位において、シュワン細胞等の細胞成分および基底膜をはじめとする細胞外物質の重要性も注目されている<sup>16)</sup>。しかしながら、これらの報告では、機械的または物理的な損傷であり、神経ブロックを目的とした薬液が神経組織に与える影響およびその後の再生

に関する組織形態学的な検証はほとんどされていない。また、ほとんどが軸索に関するものであり髄鞘の損傷や再生に関しては、不明な点も多い<sup>17)</sup>。

本研究は、神経ブロックとして用いられる高濃度局所麻酔薬（5%リドカイン）と無水（99%）アルコールの神経に与える組織学的影響を検証する目的で、マウスの眼窩下神経の損傷から再生までの経過を超微形態学的に観察した。

## 材料および方法

### 1. 実験動物

C3H系雄性マウス（7週齢、体重20~30g、日本クレア）86匹を用いた。動物は購入後、岩手医科大学動物実験センター（室温23±1℃、湿度50±10%）にて1週間予備飼育し、全身状態および口腔領域に異常のないことを確認した。動物には実験動物用固形飼料（オリエンタル酵母工業）と水道水を自由に摂取させた。なお、本研究は岩手医科大学動物実験センターの承認（No.D185）を受け、岩手医科大学動物実験センター利用マニュアルに則って行った。

### 2. 実験方法

動物は何も施されていない正常群（2匹）、注入圧の影響を確認するために生理食塩水注入群（2匹）、注入薬液の浸透圧の影響を確認するためにグルコース注入群（2匹）とし、これらをコントロール群とした。また、神経ブロック薬の影響を確認するために5%リドカイン注入群（40匹）、99%アルコール注入群（40匹）を実験群とし、無作為にグループ分けをした。生理食塩水、グルコース注入群は注入1週後で、ペントバルビタール過麻酔による屠殺を行った。5%リドカイン、99%アルコール注入群は1時間後、1日後、3日後、1週後、2週後、1ヵ月後、3ヵ月後、6ヵ月後に同様に屠殺を行った。

#### 1) 薬液注入法

エーテル麻酔下のマウスに針先を鼻翼より刺入、骨面に沿って眼窩下縁に向かって眼窩下管

内に針先が進入しないように注意深く3 mm進めた。その際、内筒を引いて血液が吸引されないことを確認後、ゆっくりと手圧にて薬液を注入した。

## 2) 眼窩下神経採取法

注入後、所定の期間を経過したマウスに対し、ペントバルビタール過麻酔（腹腔内投与）にて屠殺後、直ちに眼窩下神経を摘出した。眼窩下神経の摘出は皮膚を剥離後、頬骨筋と犬歯筋を基準に、これらの筋の間から出現する部位をピンセットでつまみ、切断した。

## 3) 光学顕微鏡および電子顕微鏡による観察方法

眼窩下孔付近に薬液を注入しているので、観察部位は眼窩下孔より約2 mm末梢を選び、オリエンテーションを決めた後、試料を2.5%グルタルアルデヒド固定液に浸漬、1%オスミウム酸にて後固定後、エタノール上昇系列にて脱水し、Epon812に包埋した。ウルトラミクロトーム (Ultracut-UCT, Leica) にて準超薄切片 (0.5 μm) を作成し、トルイジンブルー染色を施し、光学顕微鏡用の切片とした。超薄切片 (70 nm) を作成し、ウラン・鉛二重染色を施し、透過型電子顕微鏡 (日立 H-7100-S) にて観察、撮影した。

## 4) 神経束あたりの有髄神経線維数

一本の神経束には髄鞘および軸索の破壊像を示すものと、形態的には破壊像を示さない直径5 μm以上の有髄神経線維と直径5 μm未満の有髄神経線維が観察された。そこで、破壊像を示すものと、形態的に正常で短径が5 μm未満のものと、5 μm以上のものに分け、光学顕微鏡写真上でそれらの数を神経束ごとに計測し、割合を計算した。神経線維の数は各神経束ごとに大きく異なるため、統計処理を行うことは困難であると判断した。そこで、各群5匹のマウスからそれぞれ5本以上の神経束を適当に選び、有髄神経線維の数を群ごとに百分率で表記して、比較した。

## 結 果

### 1. コントロール群の組織学的観察

何も注入しない正常群と比較して、生理食塩水注入群およびグルコース注入群は、形態学的には破壊像は認められなかったが、神経線維の太さに差が認められた。神経束周囲の組織には薬液注入のための組織間隙の拡大が多少認められたが、炎症性反応等の変化は認められなかった (Fig. 1, 2)。

### 2. 実験群の組織学的観察

#### 1) アルコール注入群 (Al)

注入直後は髄鞘および軸索に大きな変化を示さなかったが、1日後にほとんどの神経線維が髄鞘、軸索ともに破壊された像を示していた。この状態は3日後、1週間後も変わらなかった。2週間になると神経線維の破壊像は急激に減少し、細い神経線維が増え始め、6ヵ月後には太い有髄神経線維が増えていた (Fig. 3)。破壊像を示す神経線維のほとんどは髄鞘に凝集様の変化が見られ、軸索には萎縮が認められた (Fig. 4 矢印)。2週間になると、破壊された神経線維をマクロファージが貪食している像が観察された (Fig. 5)。

#### 2) リドカイン注入群 (Li)

注入直後に神経線維の破壊像がアルコール注入群よりやや少なかったが観察された。1日後にはほとんどの神経線維が破壊像を示したが、1週間には破壊像を示す神経線維は激減した。3日後以降は6ヵ月後まで細い有髄神経線維が多く、アルコール群に比べて太い有髄神経線維は少なかった (Fig. 6)。注入直後は大きな形態的变化を示さなかった神経線維が、1日後にはほとんどの神経線維で軸索および髄鞘に破壊像を示した。アルコール群に比べて髄鞘の破壊程度は小さいように見受けられたが、軸索の萎縮はアルコール群に比べて萎縮程度が大きかった (Fig. 7)。太い有髄神経線維は6ヵ月に至ってもアルコール群に比べて増加の程度は低く、細い神経線維が大半を占めていた。注入部位の神経周囲の組織破壊像は軽度に認められた

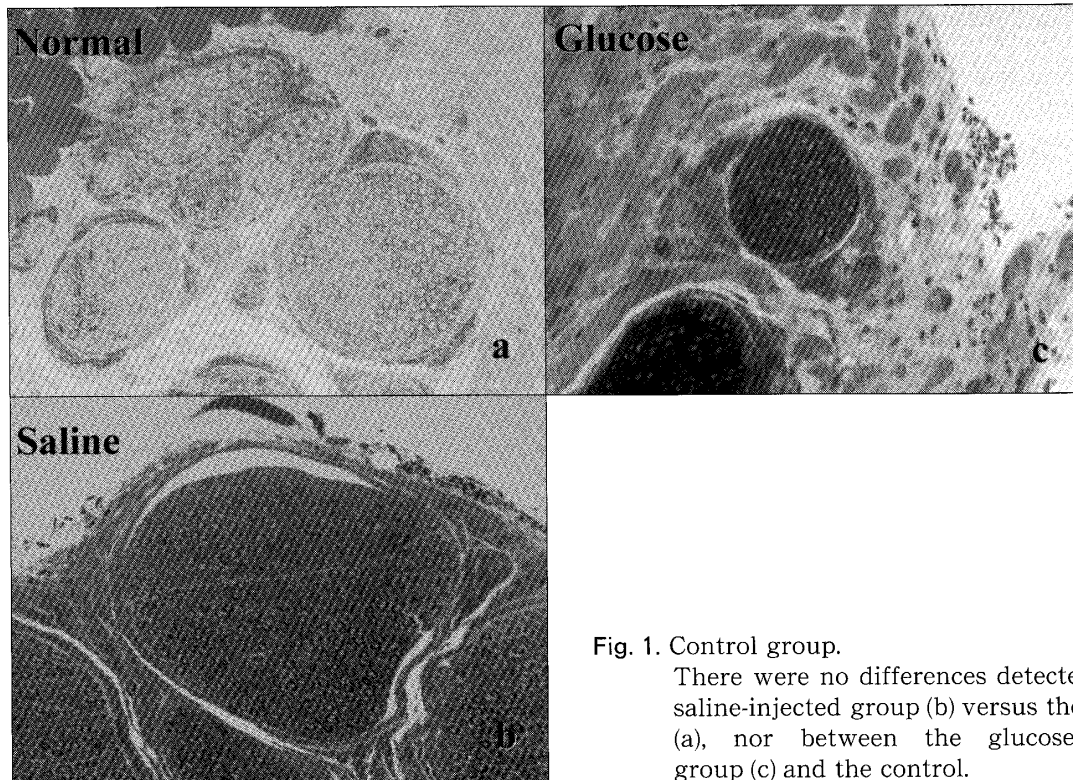


Fig. 1. Control group.

There were no differences detected in the saline-injected group (b) versus the control (a), nor between the glucose-injected group (c) and the control.

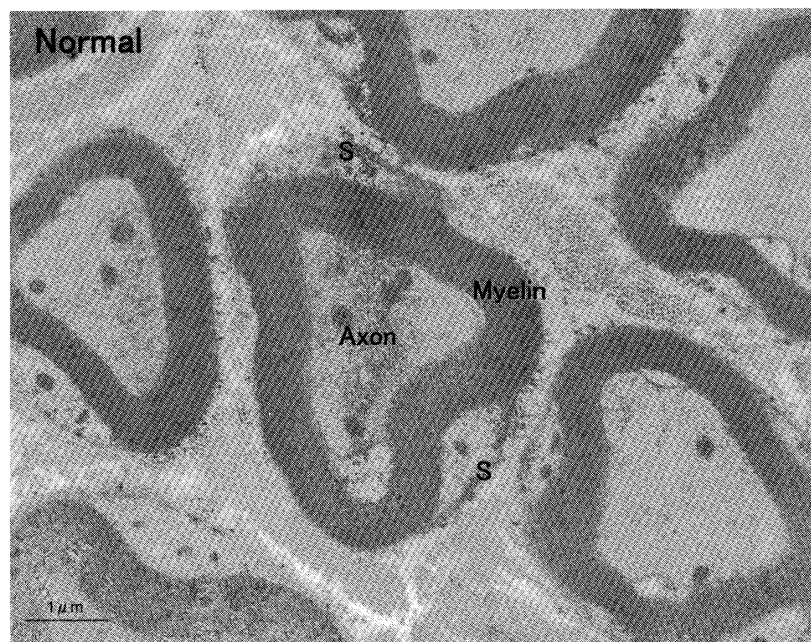


Fig. 2. Transmission electron microscope image of the infraorbital nerve from control tissue normal.

It can clearly be seen that each nerve fascicle contains numerous axons covered by myelin sheaths. Schwann cells can be seen surrounding the myelin sheath. There are diverse sizes and thicknesses evident.

S: schwann sell

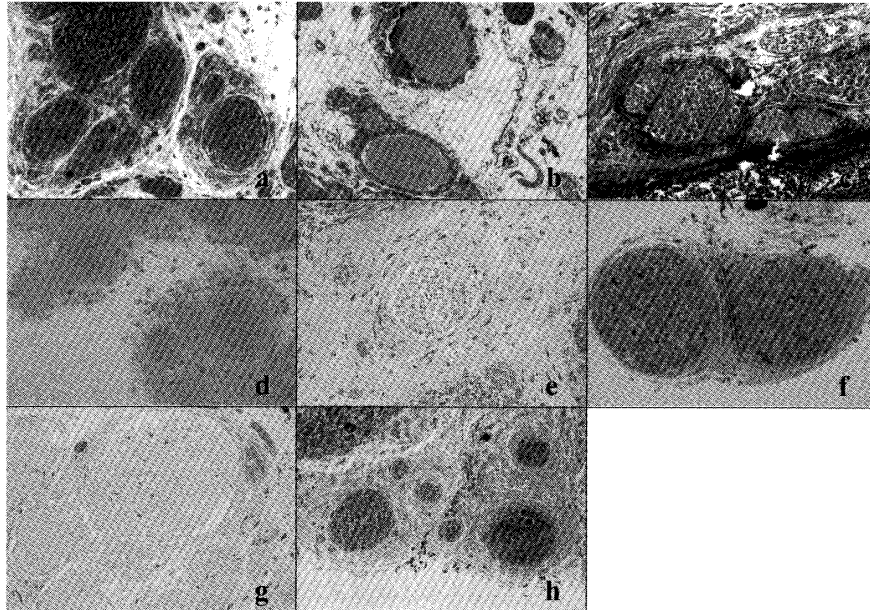


Fig. 3. Alcohol treated group.

One week post-injection (d), there were some myelinated nerve fibers exhibiting damage, but on the whole, there were no significant changes noted. Between 1 day (b) and 1 week (d) post-injection, most of the nerve fibers had been destroyed. After 2 weeks (e), destruction of the nerve fibers had dramatically decreased, and thin myelinated fibers had begun to appear. Between 2 weeks (e) and 3 months (g) post-injection, there were no significant changes observed. After 6 months (h), the number of thick myelinated nerve fibers had increased. From immediately (a) after the injection to 3 months (g) post-injection, it was clear that nearly all of the nerve fibers exhibited some damage to the myelin sheath.

a: 1 hour post-injection b: 1 day post-injection c: 3 days post-injection

d: 1 week post-injection e: 2 weeks post-injection f: 1 month post-injection

g: 3 months post-injection h: 6 months post-injection

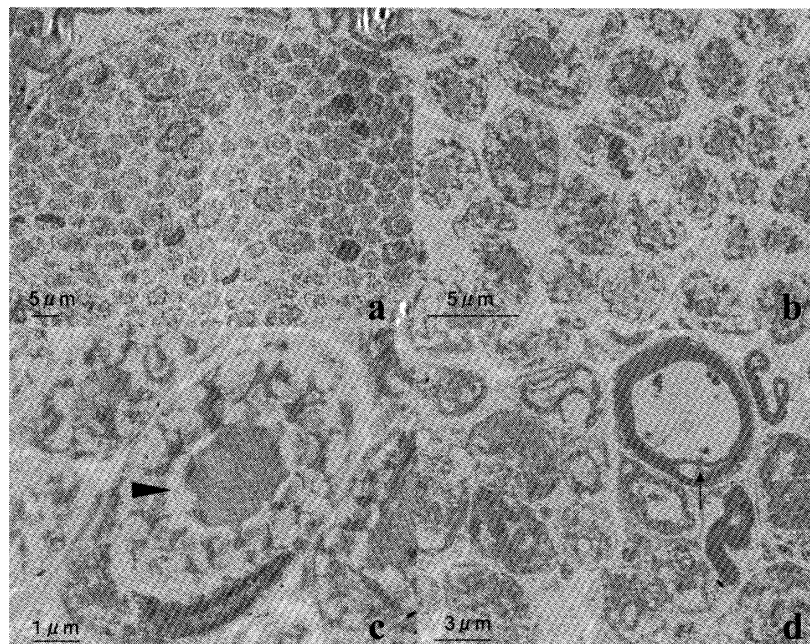


Fig. 4. Transmission electron microscope image of the alcohol treated group. 1 day post-injection.

The myelinated nerve fibers in the fascicles show aggregation of the myelin sheaths and the axon has undergone slight atrophy (a-c, arrow head). There are some rare instances in which the myelin sheath has split (d, arrow head).



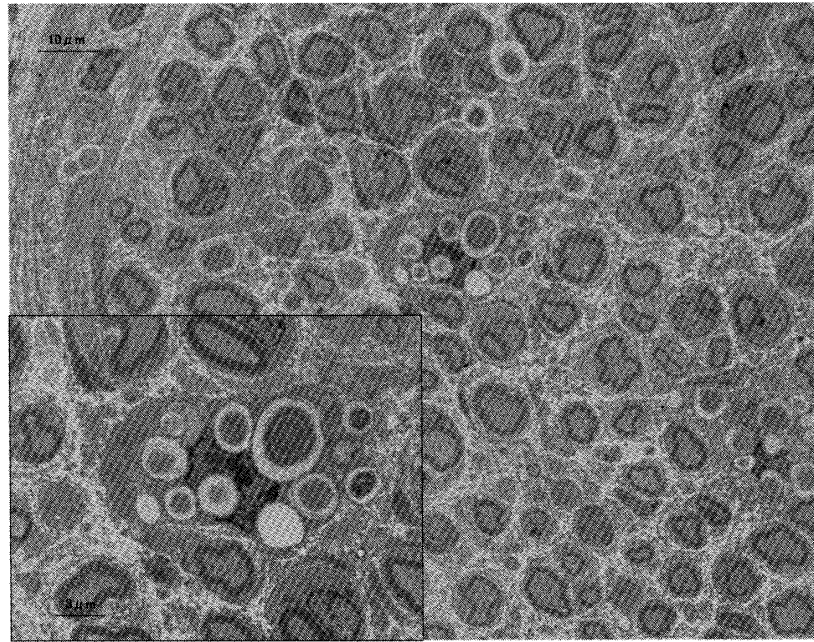


Fig. 5. Alcohol block 2 weeks post-injection TEM

There is a macrophage which phagocytizes the myelinated nerve at the center of figure. Insert: High magnification of macrophage.

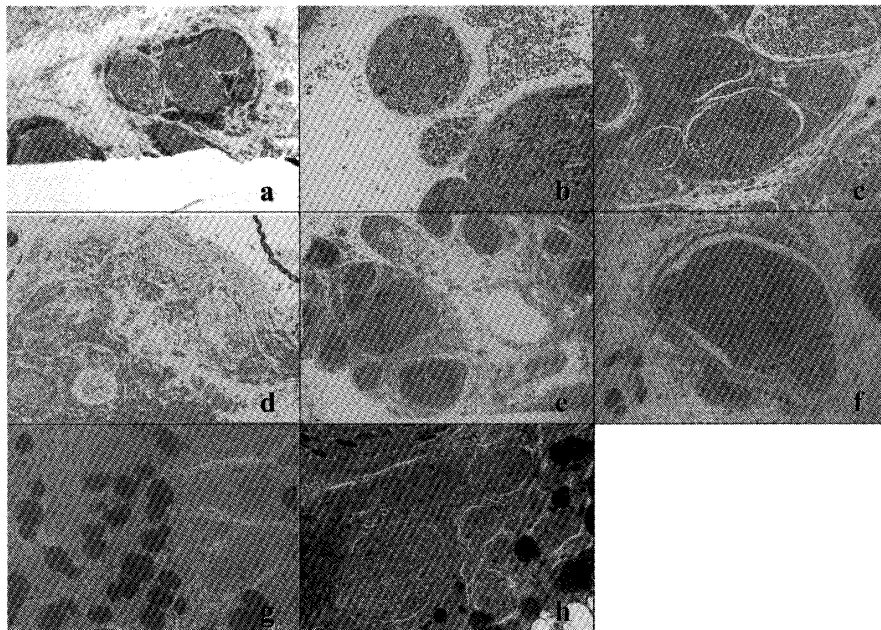


Fig. 6. Lidocaine treated group.

There was no significant damage seen in the nerve fibers immediately (a) post-injection. 1 day post-injection (b), however, most of the nerve fibers had been destroyed. 3 days post-injection (c), the number of destroyed nerve fibers had reduced by 50%, and by 1 week post-injection (d), the number of destroyed nerve fibers had dramatically decreased. Between three days (c) and 3 months post-injection (g), many thin nerve fibers were seen. Even after 6 months (h), myelinated nerve fiber damage could be seen.

a: 1 hour post-injection b: 1 day post-injection c: 3 days post-injection  
 d: 1 week post-injection e: 2 weeks post-injection f: 1 month post-injection  
 g: 3 months post-injection h: 6 months post-injection

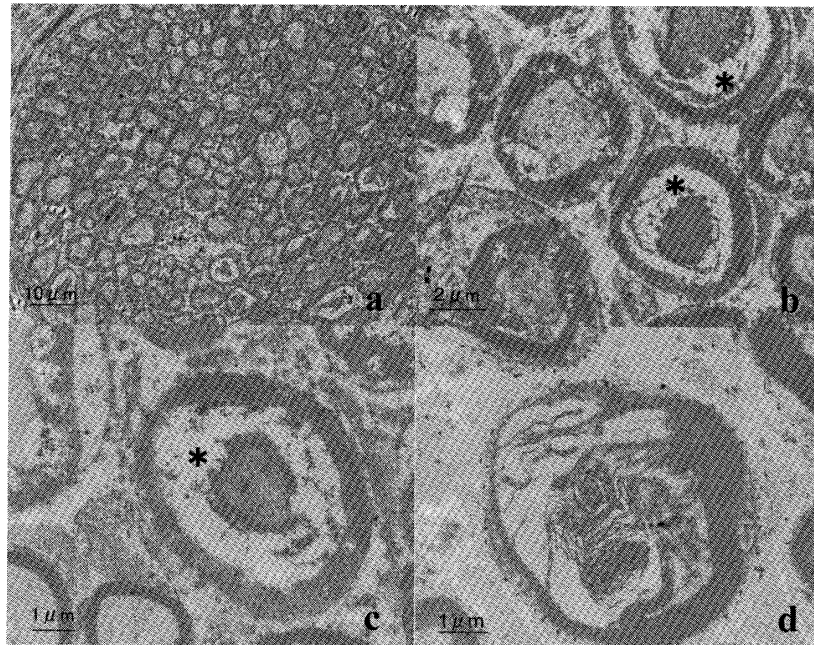


Fig. 7. Transmission electron microscope image of the lidocaine treated group. 1 day post-injection. The myelin sheaths of the nerve fibers in the fascicles are thin and have been damaged in such a way that the foramen has opened. Atrophy of the axon (\*) is clearly visible (a-c). Damage was evident in a variety of different patterns (d).

が、炎症性反応等は認められなかった。

### 3. 有髄神経線維の太さの比較 (Fig. 8)

正常群の神経を観察すると、1本の神経束の中には約80%を5 μm以上の有髄神経線維が占めていた。細い有髄神経線維は、ほとんどが5 μm未満で約20%認められた。一方、注入圧の影響を確認するために設定した生理的食塩水注入群(1週後)では、5 μm未満の有髄神経線維が約50%と増加しており、正常群と比べて5 μm以上の太い有髄神経線維の割合が減少していた。注入した薬液の浸透圧による影響を確認するために設定したグルコース注入群では、注入1日後の5 μm以上の太い有髄神経線維と5 μm未満の細い有髄神経線維の割合は正常群とほとんど変わらなかったが、3日後に5 μm以上の太い有髄神経線維が半減し、1週後には回復傾向を示していた。

アルコール注入群では、注入直後はほとんどが5 μm以上の太い有髄神経線維で占められ、1日後から1週後はほとんどの神経線維が破壊されていた。2週後には5 μm未満の有髄神経線維がほとんどを占め、この状態が3ヵ月まで続い

た。6ヵ月後には5 μm以上の太い有髄神経線維が65%以上を占めるようになっていた。

一方、リドカイン注入群では、注入直後は5 μm未満の神経線維が30%と、アルコール群の約2倍を示していた。1日後にはほとんどの神経線維が破壊像を示していた。この破壊像は3日後には半減し、約50%が5 μm未満の有髄神経線維で占められるようになった。1週後でさらに破壊像を示す神経線維は半減し、5 μm以上の太い神経線維が倍増した。この状態は3ヵ月後まで続いた。この間の太い有髄神経線維と細い有髄神経線維の割合もほとんど変化しなかった。6ヵ月後に至って、破壊像を示す神経線維は約5%にまで減少し、その分、5 μm以上の太い有髄神経線維の占める割合が増加していた。

## 考 察

三叉神経痛は激しい痛みを伴うため、さまざまな治療法が考案され<sup>1-3)</sup>、検証されてきたが必ずしも良好な結果を得るに至っていない。局所麻酔薬による神経ブロックはこれらの方法に比較して結果が遜色なく、手技が容易であるこ

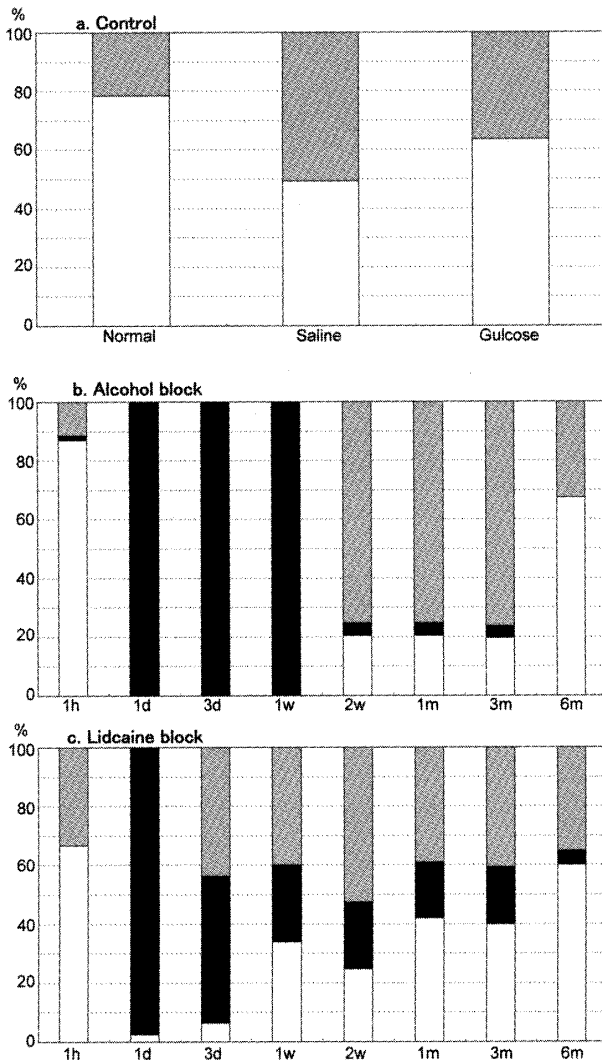


Fig. 8. Measurement of the diameter of myelin sheath

white column: Myelinated fibers greater than 5 μm in diameter

gray column: Myelinated fibers less than 5 μm in diameter

black column: Damaged nerve fibers

a. In the control group, approximately 80% of all nerves are myelinated fibers that were greater than 5 μm in diameter. In the saline-injected group, approximately 50% of all nerves were myelinated fibers of less than 5 μm in diameter. In the glucose-injected group, approximately 35% of nerves were myelinated fibers of less than 5 μm in diameter.

b. In the alcohol-injected group, nearly all of the myelinated fibers were greater than 5 μm in diameter immediately post-injection, and from 1 day post-injection to 1 week post-injection, most of the nerve fibers had been destroyed. From 2 weeks post-injection to 3 months post-injection, myelinated fibers of less than 5 μm in diameter constituted about 75% of all fibers, and by 6 months post-injection, more than 65% of nerves were myelinated fibers which were greater than 5 μm in diameter.

c. In the lidocaine-injected group, 30% of the total number of nerve fibres immediately post-infusion were myelinated fibers which were less than 5 μm in diameter. One day later, most of the fibers had been damaged. Three days post-injection, the damage had reduced and approximately 50% of fibres were myelinated fibers which were less than 5 μm in diameter. One week later, the number of nerve fibers exhibiting damage had further decreased, and thick nerve fibers greater than 5 μm in diameter constituted approximately 30-40% of all nerve fibers. This state continued until 3 months post-injection. After 6 months, nerve fibers showing damage had reduced to approximately 5%, with 60% of nerves being myelinated nerve fibers which were greater than 5 μm in diameter.

とから、臨床ではよく用いられている。しかしながら、施術後、3~6ヵ月で再ブロックを要する症例が多いことも事実である。この現象には一度ブロックされた神経の再生が大きく関わっていると考えられるが、詳細な検討はなされていない。高濃度麻酔薬による神経ブロックは麻酔薬自体の毒性から、近年は入手自体が困難となっている。我々は歯科臨床でよく用いられているリドカインに注目して、神経ブロック後の神経破壊および再生過程を形態学的に検索した。現在、臨床において高濃度局所麻酔薬神経ブロックには5%以下のリドカインが用いられている<sup>18)</sup>。5%リドカインによる神経ブロックは動物実験でカエルやラットの神経に対して不可逆性の伝導遮断を引き起こすことが報告されているが<sup>19-21)</sup>、臨床的にはその毒性を利用した

神経ブロックにより長期の効果が報告されている<sup>5, 6)</sup>。

本研究では、マウスの眼窩下孔付近に薬液を注入し、形態学的な観察を中心に進めるにあた



り、肉眼で目的の神経を確実に確認して試料を採取した。注入された薬液は注入部位の神経束に均一に拡散し、観察の対象として選択した神経線維は、ほぼ同じ太さであった。しかし、神経束ごとの神経線維の数には個体差が著明であったため、本数を基にした統計処理は無意味であると思われた。そこで、本研究では群ごとの有髄神経線維の数を数え、その割合を比較することとした。

### 1. コントロール群

何も処置を施さない正常群に比較して、注入圧の影響を確認するための生理食塩水注入群、および注入した薬液の浸透圧が神経に及ぼす影響を確認するためのグルコース群の神経周囲組織には、軽度の組織間隙拡大が認められた。しかし、炎症性反応等は認められず、注入した薬液量による注入圧および薬液の浸透圧の影響は神経線維以外の周囲組織ではほとんど影響がなかったと考えられた。しかしながら、神経束の中の有髄神経線維の太さに変化が認められた。神経切断後の再生時、有髄神経は5 $\mu$ mを基準に5 $\mu$ m未満と5 $\mu$ m以上の髄鞘の径に区分して報告されており、我々もこの基準に則って計測した<sup>12)</sup>。その結果、注入圧による影響を確認する生理食塩水注入群では正常群に比べて5 $\mu$ m未満の有髄神経線維が増加し、その分、5 $\mu$ m以上の太い有髄神経線維の占める割合が減少していた。同じく、浸透圧の影響を確認するグルコース注入群においても同様の傾向が認められた。すなわち、薬液の注入量および浸透圧は神経周囲組織にはほとんど影響を及ぼさなかったが、何らかの影響を神経線維には及ぼしていると考えられた。しかしながら、その理由は、本研究の範囲内で確定することはできなかった。

### 2. 実験群

神経破壊薬であるアルコール注入群では、注入直後より1日後でほとんどの神経線維が破壊された。この状態は1週間まで続き、2週後に再生が認められるようになった。最初に5 $\mu$ m未満の細い有髄神経線維が全体のほぼ80%を占め、3ヵ月後まで変化せず、6ヵ月後になると

細い有髄神経線維は30%に減少し、その分5 $\mu$ m以上の太い有髄神経線維が70%を占めるようになる。すなわち、ブロックされた有髄神経は再生過程に入った時点で細い神経線維を伸ばし、一定期間経過後、太い有髄神経線維に成長したと考えられた。一方、麻酔薬であるリドカイン注入群では注入直後はアルコール群と同様で、破壊された神経線維は少ないが、1日後にはほとんどの神経線維が破壊された。3日後でも約50%が破壊されているが、この時点で5 $\mu$ m未満の有髄神経線維が約40%出現し、10%弱ではあるが5 $\mu$ m以上の太い有髄神経線維も認められた。その後、破壊された神経線維はアルコール群より長い期間(3ヵ月後まで)20%前後残存するが、順次細い有髄神経線維が減少し、その分、太い有髄神経線維が増加した。6ヵ月後になると破壊像を示す神経線維は5%弱残存するが、60%は太い有髄神経線維で占められるようになる。すなわち、アルコール群では注入3ヵ月後から6ヵ月後の間に急激に神経線維の成長が起こるが、リドカイン群では注入1週間後から6ヵ月後に至るまで、徐々に神経線維の成長が起こっているものと推測された。5 $\mu$ m未満の細い神経線維が神経再生初期に多く認められ、時間の経過とともに太くなっていく過程は坐骨神経、脛骨神経等の運動神経による神経再生過程でもすでに観察されている<sup>13-16)</sup>。これらの報告では、損傷部位より中枢側の正常部分から最初は、神経円錐としてさらに無髄の軸索が伸長し、標的となる筋肉に向かうとされている。その際、損傷を受けた部位で萎縮・消失した軸索を取り囲んでいるシュワン細胞の基底膜が残存し、この基底膜内を伸長することが確認されているが、有髄神経に関しては不明である。

今回の研究結果では、薬液注入により、ほとんどすべての神経線維は軸索、髄鞘、シュワン細胞が破壊されていた。ところが、アルコール注入群で破壊像は1週間まで、リドカイン注入群で1日後まで認められたが、アルコール注入群で2週後に急激に神経線維が出現していた。破壊像を示した神経線維は、明らかにマクロ

フェージによって貪食されているのかかわらず、基底膜のみの残存を確認することは出来なかった。この理由としては不明であるが、運動神経と知覚神経の違いによるものか、また、すべて破壊像を示すステージから次のステージまでの期間が広すぎたのかもしれない。本研究では臨床的な観点から観察ステージを決定したが、今後はすべて破壊像を示すステージから再生を開始するステージにさらに細かく区分する必要があると思われる。

### 3. 神経の薬液による破壊状況の比較

生理食塩水およびグルコース注入群では神経線維の破壊像は観察されなかった。一方、神経ブロックを目的としたアルコールでは注入後1日から1週間まで、リドカイン注入群では注入後1日でほとんどの神経線維が破壊されていた。しかしながら、これらの二つの薬剤は異なった破壊像を示していた。アルコール群では神経束内の有髄神経の髄鞘の離解、および凝集と軸索の萎縮変性が認められた。破壊された有髄神経線維はマクロフェージによって整理されていた。一方、リドカイン注入群では、神経束内の有髄神経の髄鞘にスポット状の離断が認められた。軸索では軸索周囲にスポット状の萎縮像として認められ、アルコール群よりも軸索変性の程度が大きかった。これらの異なった破壊像がみられた理由は不明であるが、アルコールは脂質成分の溶解と脱水、リドカインにおいては神経毒としての作用が考えられた。神経線維の破壊程度はアルコール群の方が高度であったと考えられるが、破壊像はリドカイン群の方が長く残存したことから薬液の組織内からのクリアランスがリドカイン群では遅い可能性が示唆された。毒性を利用した神経ブロックにより長期の効果も報告されている<sup>5)</sup>。このことは、リドカイン注入群の神経線維の破壊程度が少ないこと、特に破壊が軸索に局限しており、髄鞘の破壊が少ないこと、さらに5  $\mu\text{m}$ 未満の細い神経線維が多いことが知覚再生と関係があると推測された。

### 4. 有髄神経線維の太さ

正常群の神経を観察すると、1本の神経束の中にはほとんどが5  $\mu\text{m}$ 以上の太い有髄神経線維が約80%を占めていた。このような神経に対して神経ブロックを行うと、一度完全に神経線維は破壊されるが、再生過程に入ると最初に5  $\mu\text{m}$ 未満の細い有髄神経線維が出現し、アルコールとリドカインでは時間的なずれはあるが、順次5  $\mu\text{m}$ 以上の太い有髄神経線維に成長していく。したがって、神経の切断後の神経線維再生過程と一致していた<sup>12)</sup>。すなわち、薬剤による神経破壊後の再生過程も同様の過程をたどることが判明した。しかしながら、薬液注入による影響が神経線維のどの範囲までおよぶのか、これらの再生神経線維が影響を受けた神経線維のどの部位から伸び始めるのかについては本研究では推測できなかった。しかし、太い有髄神経線維の占める割合が増える時期(3ヵ月から6ヵ月の間)が臨床的には再ブロックを施行する時期に一致している。したがって、再生神経線維が神経束内において5  $\mu\text{m}$ 以上の太さになり、さらに機能するまでには一定期間が必要であり、しかも、太い神経線維と細い神経線維の占める割合が正常に戻る前から知覚機能が回復することが推測された。

今後は、神経線維の破壊像を詳細に検索し、髄鞘の残存と神経再生の関係を明らかにする予定である。

## 結 論

マウス眼窩下神経ブロックを神経破壊薬であるアルコールと麻酔薬であるリドカインによって行い、注入直後から6ヵ月までの神経線維の形態学的変化を光学顕微鏡および電子顕微鏡的に検索した。

1. 薬液注入直後は、アルコール群、リドカイン群ともに著明な変化は認められなかった。
2. 薬液注入一日後でアルコール群、リドカイン群ともに神経束内の有髄神経線維は、ほとんど破壊された。アルコール群ではこの破壊状況は1週間まで続いたが、リドカイン

ン群では3日後には破壊されている有髄神経線維は50%に減少していた。

3. アルコール群では2週間から3ヵ月後まで、5 $\mu$ m未満の有髄神経線維が75%、5 $\mu$ m以上の太い有髄神経線維が20%を占めていたが、6ヵ月後には太い有髄神経が70%、細い有髄神経線維が30%を占め、正常群に近い値を示していた。
4. リドカイン群では1週間から6ヵ月後まで順次5 $\mu$ m未満の有髄神経線維の占める割合が減少し、5 $\mu$ m以上の有髄神経線維の占める割合が増加していたが、5%程度の破壊像を示す像が残存していた。

### 謝 辞

稿を終えるにあたり、本研究の機会を与えていただき研究の遂行に終始懇薦なご教示とご校閲を賜りました岩手医科大学歯学部歯科麻酔学講座城茂治教授に深甚なる感謝の意を表します。また、ご懇切なるご内閲、ご補閲を賜りました口腔解剖学第一講座野坂洋一郎教授に感謝の意を表します。また、研究の細部にわたり種々のご助言とご指導をいただきました口腔解剖学第一講座大澤得二講師に感謝の意を表します。最後に、本研究の遂行にご協力をいただきました歯科麻酔学講座、口腔解剖学第一講座の諸先生方に厚くお礼申し上げます。

本論文の要旨の一部は、第34回日本歯科麻酔学会総会(平成18年10月)、において発表した。

なお、本研究は文部省私立大学ハイテク・リサーチセンター事業補助金を受けた岩手医科大学先進歯科医療研究センターの補助を受けたものである。

### 文 献

- 1) 塩谷正弘：三叉神経痛，ペインクリニック，別冊 21：87-91, 2000.
- 2) Jannetta, P. J.: Treatment of trigeminal neuralgia by suboccipital and transtentorial cranial operations. *Clin. Neurosurg.* 24：538-549, 1977.
- 3) 増田 豊：神経ブロック療法 神経破壊薬によるブロック，ペインクリニック，22：1070-1074, 2001.
- 4) 飯室慎祐，浅田 章：三叉神経痛に対する高濃度局所麻酔薬の効果，ペインクリニック，21：1127-1131, 2000.
- 5) 伊奈廣明：高濃度リドカインによる三叉神経ブロック，日本ペインクリニック学会誌，6：195, 2000.
- 6) 増尾富士雄，清水可方，碓井 正，都木秀美，後藤文夫：高濃度リドカインを使用した三叉神経ブロックにより寛解が得られた1症例 ペインクリニック，21：925-926, 2000.
- 7) 佐倉伸一，土井克史：高濃度局所麻酔薬による不可逆性神経遮断作用とその臨床応用の可能性 ペインクリニック，21：1105-1111, 2000.
- 8) 佐倉伸一：局所麻酔薬の神経毒性 臨床麻酔，29：1122-1128, 2005.
- 9) 加藤進太，岡崎 敦：猫末梢神経線維に対するエタノールの作用 ペインクリニック，19：554-560, 1998.
- 10) 君野 岳，住友雅人，古屋英毅：70% および99.5%エチルアルコール作用後のラット眼窩下神経の生理学的ならびに組織学的変化に関する研究 日歯麻誌，24：444-454, 1996.
- 11) 篠原健一郎，住友雅人，古屋英毅：ラット三叉神経末梢枝損傷に対する薬剤効果の研究 日歯麻誌，29：34-43, 2001.
- 12) 西田麻子，住友雅人，古屋英毅：ラット三叉神経末梢枝損傷回復に対する薬剤の効果に関する研究 日歯麻誌，27：48-58, 1999.
- 13) 井出千束：末梢神経の再生 電子顕微鏡，21：167-173, 1987
- 14) 井出千束：軸索の再生 神経進歩，39：949-955, 1995
- 15) Ide, C., Tohyama, K., Ykota, R., Nitatori, T., Onodera, S.: Schwann cell basal lamina and nerve regeneration. *Brain Res.* 288：61-75, 1983.
- 16) Ide, C., Tohyama, K., Tajima, K., Sano, K., Tamura, M., Mizoguchi, A., Kitada, M., Morihara, T., Shirasu, M.: Long acellular nerve transplants for allogeneic grafting and the effects of basic fibroblast growth factor on the growth of regenerating axons in dogs. *Experimental Neurology* 154：99-112
- 17) 遠山稿二郎，似鳥徹：末梢神経の変性と再生 細胞，26：19-24, 1994
- 18) 後藤文夫：高濃度局所麻酔薬による三叉神経ブロック ペインクリニック，22：1066-1069, 2001.
- 19) Lambert, L. A., Lambert, D. H., Strichartz, G. R.: Irreversible conduction block in isolated nerve by high concentration of local anesthetics. *Anesthesiology* 80：1082-1093, 1994.
- 20) Bainton, C. R., Strichartz, G. R.: Concentration dependence of lidocaine-induced irreversible conduction loss in frog nerve. *Anesthesiology* 81：657-667, 1994.
- 21) Sakura, S., Chan, V. W. S., Ciriales, R., Kenneth Drasner.: The addition of 7.5% glucose does not

alter the neurotoxicity of 5% lidocaine administered intrathecally in the rat. *Anesthesiology* 82 : 236-240, 1995.