

学位論文審査の結果の要旨

審査区分 課・ 	第 364 号	氏 名	上 原 幸
審 査 委 員 会 委 員	主査氏名	藤 木 稔 	
	副査氏名	越 本 正 志 	
	副査氏名	和 田 朋 之 	
<p>論文題目                      Fascicular turnover flap in the reconstruction of facial nerve defects: an experimental study in rats                      (顔面神経欠損部への神経束反転法での再建法：ラットを使用した実験での評価)</p> <p>論文掲載雑誌名                      JOURNAL OF PLASTIC SURGERY AND HAND SURGERY</p> <p>論文要旨                      神経欠損による顔面神経損傷の神経再建法として自家神経移植が標準的である。同病態に対する代替神経再建方法を検討した。                      顔面神経頬筋枝損傷症例への神経束反転法 (Koshima et. al., 2010) をラット顔面神経欠損モデルにより検証した。Pentobarbital/xylazine hydrochloride 麻酔下 Wistar ラット (10 週、雄、体重 200～250g) を 24 匹使用した。耳後部から頸部を切開、顔面神経頬筋枝および下顎縁枝を頬部で同定、顕微鏡下に剥離し、それぞれ 8mm 切除、神経欠損による左顔面神経麻痺モデルを作成した。                      自家神経移植群では 8mm 長切断した頬筋枝を下顎縁枝の欠損部に移植、顕微鏡下に 9-0 ナイロン糸で縫合した。神経束反転法群では頬筋枝中枢側の神経断端は 9-0 ナイロン糸で結紮処理し、下顎縁枝は中枢側断端より 9mm 近位より長軸方向に半分に切って反転し、この断端を末梢側断端と顕微鏡下に 9-0 ナイロン糸で縫合した。コントロール群はそれぞれの神経欠損部を修復しなかった。これら群間の顔面神経麻痺の回復および軸索再生の程度を評価した。動画解析ソフト (TEMA) にてひげの動きの角度で麻痺回復評価、12 週後神経縫合ポイントから 2mm 遠位末梢側神経の病理組織学的検査 (S100 染色陽性軸索数)、電気生理学的検査 (顔面神経本幹部刺激・誘発電位振幅) をそれぞれ比較した。                      ひげの動きの角度はコントロール群と比較し自家神経群と神経束反転法群では動きの回復を認めた (2 群間に有意差なし)。再生軸索数評価は神経束反転法群での再生軸索数は数自家神経群と有意差なく同等に再生した。電気生理学的検査はコントロール群と比較し自家神経群と神経束反転法群で誘発筋電図高振幅を得た (2 群間に有意差なし)。これらの結果は本法の自家神経移植代替神経再建方法としての可能性を示唆した。今後、より長い神経欠損での検討、軸索再生をしている部位の病理組織学的評価、臨床応用を見据えた検討などを要する。</p> <p>本研究は神経束反転法の自家神経移植代替神経再建方法としての可能性を示唆した。                      審査員の合議により本論文は学位論文に値するものと判定した。</p>			

~~最終試験~~

の結果の要旨

学力の確認

審査区分 課・ 	第364号	氏名	上原 幸
審査委員会委員	主査氏名	藤木 稔 	
	副査氏名	坂本 正志 	
	副査氏名	和田 朋之 	
<p>学位申請者は本論文の公開発表を行い、各審査委員から研究の目的、方法、結果、考察について以下の質問を受けた。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 原典 ; Fascicular turnover flap呼称の由来と理由を述べよ。顔面神経機能回復の程度、背景や理由を述べよ。Flapではなく分かりやすくnerveが良いのではないか。</li> <li>2. 本法の有用性を裏付ける基礎研究報告について述べよ。</li> <li>3. 当該モデルにおける顔面神経頰骨枝および下顎縁枝のひげの動き関与の割合、顔面神経機能全てを規定する神経および筋肉・支配領域について述べよ。</li> <li>4. 顔面神経切除長を8mmとした根拠を述べよ。</li> <li>5. 顔面神経頰骨枝および下顎縁枝両方を切除後、この両方を神経移植あるいは本法で再建すると、単独の場合と比較し顔面神経機能がより改善するか否か考察せよ。</li> <li>6. 顔面神経損傷直後のモデル動物の行動学的変化を述べよ。</li> <li>7. TEMAは無麻酔で経時的観察可能である。回復過程の経時変化を述べよ。</li> <li>8. TEMA, 再生軸索, 誘発筋電図の各評価いずれも健常対象のデータは必要である。</li> <li>9. Vibrissal muscle誘発筋電図評価の方法の詳細・結果の詳細と解釈を述べよ。</li> <li>10. 顔面神経の解剖を神経軸索から外側に向かい順に述べ、当該モデルにおける機能回復を規定する重要因子を考察せよ。</li> <li>11. 末梢神経再生の差異・応用(顔面神経とそれ以外, ヒトと齧歯類, ヒトBell麻痺相当の経過観察期間)、中枢神経系や末梢筋肉についてそれぞれ総括的に考察せよ。</li> </ol> <p>これらの質疑に対して、申請者は概ね適切に回答した。審査委員の合議の結果、申請者は学位取得有資格者と認定した。</p>			

(注) 不要の文字は2本線で抹消すること。

## 学 位 論 文 要 旨

氏名 上原 幸

## 論 文 題 目

Fascicular turnover flap in the reconstruction of facial nerve defects: an experimental study in rats

(顔面神経欠損部への神経束反転法での再建法：ラットを使用した実験での評価)

## 要 旨

顔面神経損傷した場合、しかも神経に欠損が生じた場合の神経再建法について、自家神経移植に勝る方法はないとされている。自家神経移植には自家神経採取に際してのドナー犠牲は必ず生じるものである。ドナー犠牲には神経採取部支配領域の感覚障害、きずあとが代表的なものである。末梢神経欠損においてドナー犠牲を生じさせず神経再建を行う手術法の開発が、今回の研究テーマである。

現在、実臨床現場で使用されている人工神経移植や人から人への同種神経移植では、ドナー犠牲を生じないが、それらは自家神経移植の結果には及ばなかったという報告がされている。2010年に光嶋らが、手指の不全切断で神経血管束を損傷した症例と巨大耳下腺腫瘍の切除の際に顔面神経の頬筋枝を損傷した症例に神経束反転法をもちいた結果を報告している。彼らの報告から、自家神経移植に代わる、神経欠損部を修復する方法として、神経束反転法が有用ではないかという着想を得た。ラットを用いたモデルで顔面神経欠損を作成し、神経束反転法を用いた末梢神経再建が有用であるかを検討した。

Wistar ラット (10 週、雄、体重 200~250g) を 24 匹使用して実験を行った。ラットの耳後部

から頸部を切開して顔面神経頰筋枝と下顎縁枝に該当する2本を頰部で同定した。2本を繊細に損傷しないよう顕微鏡下に剥離した。頰筋枝と下顎縁枝はそれぞれ8mm切除して神経欠損を作成し、左顔面神経麻痺モデルを作成した。

9-0 ナイロン糸で頰筋枝中枢側の神経断端は結紮処理した。自家神経移植群では、頰筋枝を8mm長切断したものを下顎縁枝の欠損部に移植、顕微鏡下に9-0 ナイロン糸で縫合した。

神経束反転法群では頰筋枝中枢側の神経断端は9-0 ナイロン糸で結紮処理し、下顎縁枝は中枢側断端より9mm近位より長軸方向に半分は切って反転し、この断端を末梢側断端と顕微鏡下に9-0 ナイロン糸で縫合した。コントロール群はそれぞれの神経欠損部を修復しないものである。

これら群間の、顔面神経麻痺の回復および軸索再生の程度を評価した。麻痺の回復評価法はひげの動きを動画撮影し、動画解析ソフト(TEMA)にかけて、ひげの動きの角度で行った。また、12週後の神経を末梢側の神経縫合ポイントから2mm遠位で採取して、病理組織学的検査を行った。病理組織学的検査ではS100染色で染まった軸索数を数えて軸索再生の程度を評価した。また電気生理学的検査では、顔面神経本幹部で刺激して、ひげのパッド部で得られた誘発電位の振幅で麻痺の回復の程度を比較した。

結果ではひげの動きの角度はコントロール群ではほとんど動きがないのに対して、自家神経群と神経束反転法群では動きの回復を認めた。この2群間では有意差はなかった。再生軸索数の評価では神経束反転法群での再生軸索数は数自家神経群と同等に再生しており、有意差はなかった。電気生理学的検査ではコントロール群では誘発筋電図の振幅はごくわずかであったが、自家神経群と神経束反転法群では高い誘発筋電図振幅を得られ、この2群間に有意差はなかった。8mmの神経欠損長では自家神経群と同様の結果を神経束反転法でも得られたため、自家神経に代わるものとして神経束反転法が使用できる可能性があることを示せた。しかし、この実験はあくまで24匹の欠損長も8mmと限られたものである。追加評価として、より長い神経欠損での検討が必要であること、軸索再生をしている部位の病理組織学的な評価が望まれる。この実験はあくまで自家神経の代理としての神経束反転法の有用性を示唆するものであり、ラットと人では軸索再生の程度は違うため、すぐさま神経束反転法が臨床応用できるというものではない。今後大動物などの検討も必要と考えている。