

## 原 著

# 末梢性顔面神経麻痺後遺症患者における瞬目反射 R2 回復曲線の検討

加 島 健 司

徳島大学医学部耳鼻咽喉科学教室 (主任: 小池靖夫教授)

(平成10年4月6日受付)

末梢性顔面神経麻痺が不完全に回復した場合、表情筋間の病的共同運動、ワニの涙、拘縮などの後遺症がしばしば起こってくる。後遺症をきたす原因として、過誤支配説、接触伝導説などの末梢説が広く信じられているが、その詳細は不明である。そこで、後遺症を有する患者において瞬目反射の R2 回復曲線を作成し、中枢反射経路の興奮性の検討を行った。後遺症群では正常群に比し、健側、患側ともに R2 の抑制が欠如している成績が得られた。後遺症患者においては、R2 の核上性経路に変化がおり、顔面神経核の興奮性が亢進した状態にあるものと考えられる。顔面神経麻痺後遺症に現れる多彩な症状を末梢説のみで説明するのは困難であり、後遺症の発現には、末梢のみならず、中枢神経系の興奮性の変化が関与しているものと考えられる。

末梢性顔面神経麻痺の後遺症として、表情筋間の病的共同運動、ワニの涙、拘縮などがよく知られている。これらの後遺症は、神経障害の程度が強く高度の変性をきたし、顔面の随意運動が不完全に回復した症例に観察されることが多い。後遺症の原因説として、過誤支配説 (Lamy<sup>1)</sup>, Lipschitz<sup>2)</sup>) が広く信じられている。過誤支配 (aberrant reinnervation) とは、変性した神経が再生時に迷入再生をおこし、もともと支配していた筋のみならず、それ以外の筋にも再支配を起こす現象である。もうひとつの原因説として、接触伝導説 (Gardner<sup>3)</sup>) が存在する。接触伝導 (ephaptic transmission) とは、神経障害部位で偽シナプス (ephapse) を形成し、刺激インパルスが隣接する軸索に伝わり混線をおこす (cross talk) 現象である。これらの説により、たとえば瞬目運動を行うと眼輪筋以外の表情筋の収縮が起こり、口角挙上、広頸筋の収縮を起こすなどの病的共同運動やワニの涙の説明が可能である。

一方、Wartenberg<sup>4)</sup>, Ferguson<sup>5)</sup> は後遺症の発現には顔面神経核の興奮性の亢進が関与しているという中枢説

を提唱している。しかしながら、麻痺後遺症患者における中枢神経系の生理学的な検討は十分なされておらず、その詳細は不明である。

ところで、両側眼輪筋に記録電極を設置し、眼窩上神経を電気刺激すると、瞬目反射が誘発される。瞬目反射は、刺激と同側の R1, R2 (ipsilateral R2 : iR2) と反対側の R2 (contrarateral R2 : cR2) からなる。ここで、眼窩上神経に、種々の刺激間隔で二重刺激 (条件刺激+試験刺激) を与えて、条件刺激 R2 に対する試験刺激 R2 の面積比 (%Area) を測定し、刺激間隔と面積比の関係を曲線として表すこと (瞬目反射 R2 回復曲線) により、顔面神経核および R2 中枢介在ニューロンの興奮性を推定することが可能である。これまでに、パーキンソン病<sup>6)</sup>, ハンチントン病<sup>7)</sup>, 各種ジストニア<sup>8)</sup> などの中枢性疾患において瞬目反射 R2 回復曲線の検討がなされ、これらの疾患においては、R2 の中枢介在ニューロンの興奮性に変化が起こっていることが証明されている。そこで、著者らは顔面神経麻痺後遺症患者において瞬目反射 R2 回復曲線を作成し、R2 反射経路の興奮性について検討した。

## 対象および方法

対象は一側末梢性顔面神経麻痺で、麻痺は中等度もしくは著明に改善したが、明らかな後遺症を有する10症例とした。症例の内訳はベル麻痺4例、ハント症候群3例、術後性麻痺2例、外傷性麻痺1例である。麻痺の発症から検査までの期間は8カ月から20年である。すべての症例において病的共同運動および拘縮を認めた。ワニの涙はハント症候群の3例において認められた (表1)。コントロールとして、中枢および末梢神経系に異常がなく、顔面に外傷の既往のない健康成人10例とした。検査に先立ち、対象例のすべてにおいて、検査の目的と手順の説明を行い、同意を得たうえで行った。

瞬目反射の記録方法として、両側の眼輪筋下眼瞼部よ

表1 対象

症例	年齢	性	病側	麻痺の原因	病愆期間	病的共同運動	ワニの涙	拘縮
1	53	女	右	ベル	1年3カ月	+	-	+
2	68	女	左	ベル	2年6カ月	+	-	+
3	67	女	左	ベル	20年	+	-	+
4	62	男	右	ベル	12年	+	-	+
5	41	女	左	外傷	8カ月	+	-	+
6	62	女	右	ハント	1年3カ月	+	+	+
7	47	女	右	ハント	1年	+	+	+
8	63	女	右	ハント	2年	+	+	+
9	49	男	右	耳下腺腫瘍(術後)	1年	+	-	+
10	66	女	右	頭蓋底腫瘍(術後)	4年	+	-	+

り表面電極を用いた双極誘導を行った。刺激は、患側(健常者に対しては右)の眼窩上切痕部の三叉神経第1枝に対して経皮的に電気刺激を行った。また、誘発波形の基線の動揺、刺激アーチファクトの混入防止のため双極矩形波(持続時間0.1+0.1msec)を用いた。刺激強度は反応が安定して得られる程度(8~18mA)とし、周波数帯域は50Hz~3 KHzとした。ついで、回復曲線作成のための二重刺激(条件刺激+試験刺激)を行った。条件刺激と試験刺激の間隔(interstimulus interval:ISI)を、5000, 2000, 1000, 750, 500, 250, 100msecとし、各ISIにおいて30秒の間隔をおいて6回づつ二重刺激を行い、得られた信号をデジタルデータレコーダ(TEAC社製 RD-180T)に記録した。なお、刺激、および波形の分析には、日本電気三栄社製筋電計SYNTAX1200を用いた。

各R2成分の面積は以下の要領で計測した。すなわち、画面上のカーソルでR2成分の始まりと終わりを指定し、R2と基線にはさまれる部分の面積をSYNTAX1200附属の分析用ソフトウェアを用いて求めた。また、刺激直前の20msecの筋活動の面積(安静時筋活動)を測定し、先に求めたR2面積から、相当時間の安静時筋活動を引き算した値をR2筋活動とした。なお、各ISIにおいて、条件刺激R2、試験刺激R2のそれぞれ、6回のR2筋活動を平均し、条件刺激R2の平均筋活動と試験刺激R2の平均筋活動を求め、両者の百分比(%Area:試験刺激R2平均筋活動/条件刺激R2平均筋活動)を算出した。ISIと%Areaの関係をiR2とcR2の回復曲線として示し、患者群とコントロール群の比較を行った。

## 結 果

1: 図1に代表例として、正常人と症例3の刺激と同側における瞬目反射波を示す。正常人においては刺激間隔(ISI)が2secで、試験反応のR2筋活動は急速に小さくなっており、1sec ISI以下ではほとん

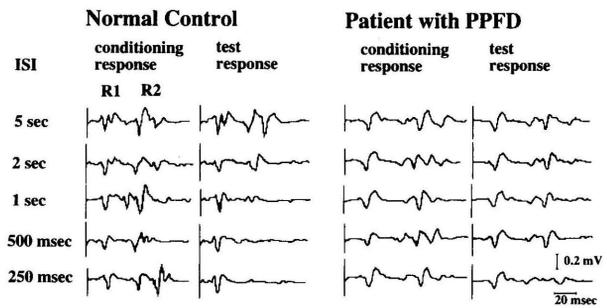


図1 正常人および後遺症患者における瞬目反射の例を示す。正常人においては刺激間隔(ISI)が1sec以下になると試験刺激R2がほとんど消失するのに対し、患者では250msecでも試験刺激R2の出現を認める。後遺症患者においては正常人でみられるR2の抑制が欠如していることがわかる。(PPFD: postpalalytic facial dysfunctions)

ど反応が見られなくなる。しかしながら、症例3においては、刺激間隔が1sec以下になっても、試験反応のR2の筋活動はあまり小さくならず、250msec ISIにおいてもR2反応がはっきりと出現しており、R2の慣れの現象(Habituation)が起こりにくくなっていることがわかる。この成績より、症例3においてはR2介在経路の興奮性が亢進していることがわかる。

2: 患者10例におけるiR2回復曲線をコントロール10例のiR2成績と比較した(図2, 表2)。5000msec ISI, 2000msec ISIでは両群に差を認めないが、コントロール群では、750msec ISIで50%以下、500msec ISIで25%以下、100msec ISIでは10%以下に抑制されている。それに対して後遺症群では、症例ごとにばらつきはあるものの、1000~250msec ISIの間では、コントロール群より高い値を示し、iR2回復が明らかに亢進していることがわかる。Mann-Whitney検定にて1000, 750, 500, 250, 100msec ISIにおいて、5%以下の危険率で両群間に統計学的有意差が認められた。以上より、麻痺後遺症群ではiR2反射経路に興奮性効果が起こっていることがわかる。

3: ついで、患者10例におけるcR2回復曲線と、コントロール10例のcR2回復曲線を比較した(図3, 表2)。コントロール群と比較して後遺症群ではcR2回復が亢進している所見が得られた。Mann-Whitney検定にて1000, 750, 500, 250msec ISIにおいて、5%以下の危険率で両群間に統計学的有意差が認められた。以上の成績より、後遺症群ではcR2反射経路にも興奮性効果が起こっていることがわ

Recovery Curves of the Blink Reflex  
(Ipsilateral R2)

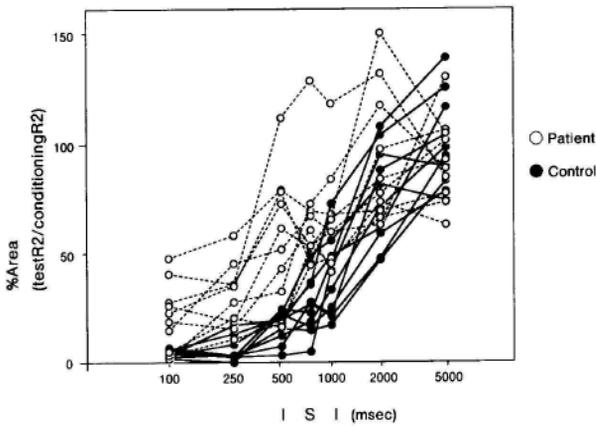


図2 各刺激間隔において、後遺症群とコントロール群の刺激側のR2面積百分比(%Area)を比較すると、5000msec、2000msec ISIでは両群に差を認めないが、コントロール群では、750msec ISIで50%以下、500msec ISIで25%以下、100msec ISIでは10%以下に抑制されているのに対し、後遺症群では、症例ごとにばらつきはあるものの、1000~100msec ISIの間では、コントロール群より高い値を示す。

Recovery Curves of the Blink Reflex  
(Contralateral R2)

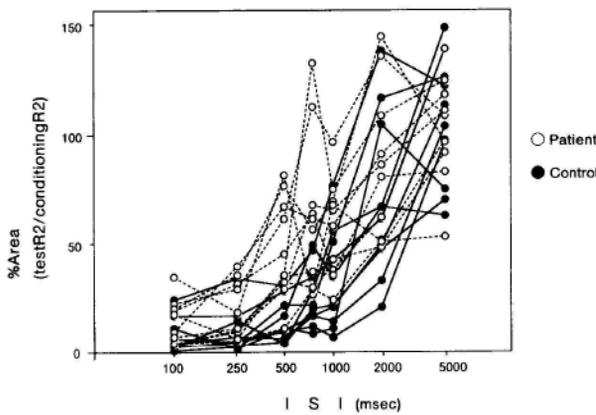


図3 各刺激間隔において、後遺症群とコントロール群の刺激と反対側のR2面積百分比(%Area)を比較すると、5000msec、2000msec ISIでは両群に差を認めないが、1000~100msec ISIの間では、後遺症群がコントロール群より高い値を示す。

表2 患者群とコントロール群のR2面積比(%Area)の有意差検定

ISI (msec)	100	250	500	750	1000	2000	5000
Ipsi-R2	0.0191*	0.0007*	0.0041*	0.0003*	0.0126*	0.2265	0.4274
Contra-R2	0.0696	0.0233*	0.0009*	0.0041*	0.0284*	0.2899	0.7055

\*:P < 0.05

各刺激間隔における Mann-Whitney 検定の P 値を示す。刺激側では、1000, 750, 500, 250, 100msec ISI において、刺激と反対側では、1000, 750, 500, 250, 100msec ISI において、両群間に有意差が認められる。

かる。

考 察

末梢性顔面神経麻痺の後遺症として、表情筋間の病的共同運動、ワニの涙、拘縮などがよく知られている。病的共同運動とは、ある表情運動を行ったとき、意図しない筋が同時に収縮する現象である。例えば、瞬目にともない口角の挙上がおこったり、口を尖らせたときに閉眼がおこるなどの現象である。ワニの涙とは、摂食時に唾液と共に涙の分泌がおこる現象である。拘縮とは、持続的、慢性的、不随意的な表情筋の収縮により、表情安静時にもかかわらず眼裂の狭小や、鼻唇溝が深くなる現象をいう。これらの後遺症は、神経が高度の変性に陥り、顔面の随意運動の回復が不完全である例に観察されることが多い。したがって、発症早期に治療を開始し、神経変性の進行をできるだけ押さえることが後遺症の予防につながる。しかしながら、治療開始が遅れたり、何らかの合併症のため十分な治療が施せず高度の神経変性をきたした症例では、しばしば後遺症を発症する。一度後遺症が出現するとその自然回復は困難であり、多くの患者はその余生を後遺症に悩まされることになる。後遺症に対し、外科的治療法、バイオフィードバックを用いたりハズリテーションなどが行われており、ある程度の効果が得られるが、満足すべき治療成績は得られていない。新しい治療方法の開発が望まれるわけであるが、後遺症の原因の詳細が不明な点も、有効な治療方法の開発が遅れている理由の一つと考えられる。

後遺症の発症のメカニズムで広く信じられているのが、Lamy<sup>1)</sup>、Lipschitz<sup>2)</sup>により紹介された過誤支配説である。過誤支配とは、変性した神経が再生するときに迷入再生をおこし、もともと支配していた筋のみならず、それ以外の筋にも再支配を起こす現象である。この説により、病的共同運動やワニの涙の説明が可能であり、最も広く支持されている原因説とされている。Kimura<sup>9)</sup>は、後遺症を有する患者において瞬目反射の測定を行うと、患側では眼輪筋だけでなく口輪筋や広頸筋からも反射波が得られることを示し、病的共同運動を客観的にとらえる方法を示した。また、もし後遺症が過誤支配でなく核の興奮性の亢進によって起こっているのなら、眼輪筋における反射波の振幅が口輪筋における反射波の振幅より大きいと予想されるのに対し、得られた成績では、眼輪筋における反射波の振幅は、口輪筋における反射波の振幅と有意差がないことを示し、この口輪筋の電位は過

誤支配により生じたものであろうと推論している。Thomander<sup>10)</sup>はラットにおける顔面神経切断縫合実験を行い、神経再神経支配後に顔面神経核の分布を逆行性HRP染色法を用いて検討した。たとえば、顔面神経の頬骨枝にHRP処理を行うと、正常側では顔面神経核領域の背側部の核がラベルされるのに対し、障害側では顔面神経核領域の全域にまばらに散らばりsomatotopic organizationが消失することを示した。この成績は、再生顔面神経が本来支配していた筋とは別の筋を支配する現象、すなわち過誤支配がおこったためであろうと考察している。これらの成績より、麻痺の後遺症の発現には過誤支配が大いに関与していると考えられる。

もう一つの説は、Gardner<sup>3)</sup>、Sadjadpour<sup>11)</sup>の提唱した、神経障害部位で偽シナプスを形成するという、接触伝導説 (ephaptic transmission) である。刺激インパルスが隣接する軸索と混線 (cross talk) あるいは接触伝導によって、たとえば閉眼しようとする時、眼輪筋だけでなく口輪筋への軸索が興奮することになり、病的共同運動の説明が可能である。末梢神経障害後に偽シナプスが形成されることは、組織学的<sup>12)</sup>にも、生理学的<sup>13,14)</sup>にも証明されており、接触伝導も後遺症の発症に関与していると推察される。

過誤支配説、接触伝導説はともに神経の障害部位、すなわち末梢に後遺症の原因を求める末梢説である。これに対し、中枢に原因があるとする研究者も存在する。すなわち、Wartenberg<sup>4)</sup>やFerguson<sup>5)</sup>は、過誤支配説だけでは拘縮を起こした筋に認められる持続的な筋の収縮が説明できないと主張し、顔面神経核および核上性の興奮性の変化が後遺症の発現に関与していると考察した。

また、少数ではあるが後遺症患者において、顔面神経核の興奮性の亢進を示唆する生理学的な検討がなされている。土肥ら<sup>15)</sup>は、ベル麻痺後遺症患者を対象とし、2芯同心針電極を用いて、表情筋の詳細な筋電図学的検討を行った。その結果、拘縮電位には、その筋自身の軽い随意収縮、及び他筋の収縮に連合した収縮の2つの要素が関与していることを示した。後者は、病的共同運動の一つの表現と説明されているが、前者は安静時においても中枢から顔面神経核にくるインパルスが多い状態すなわち、運動ニューロンの興奮性の亢進が起こっているためであると考察した。Bratzlavskyら<sup>16)</sup>は、後遺症を有する7例の患者において瞬目反射の測定を行い、7例中3例では、患側のR1成分の振幅が大きく、刺激閾値が小さいという成績を示した。また、健側刺激における

患側R1の出現が7例中3例に認められたことより、患側の顔面神経核の興奮性が亢進した状態にあり、後遺症発現の一因となると考察している。

Valls-soleら<sup>17)</sup>は、一側ベル麻痺で後遺症を有する23例に瞬目反射の検討を行い、眼輪筋および口輪筋のR2の振幅を健側と患側で比較し、眼輪筋、口輪筋ともに患側のR2振幅が大きいことを示し、患側の顔面神経核の興奮性が亢進した状態にあると報告した。これらの生理学的検討は主として顔面運動核の興奮性を検討したものであり、運動核の興奮性亢進に対する中枢神経系の関与の検討は不十分である。

今回、著者らは瞬目反射のR2回復曲線を作成することにより、顔面運動核を含む中枢の反射経路の検討を行った。その結果、後遺症患者においてはiR2とcR2の両者の回復が亢進しているという成績が得られた。これは、iR2とcR2の共通経路である核上性の反射経路において、中枢の抑制効果の低下が起こっている事を示すものである。結果として、機能障害を有する顔面運動核に興奮性効果を及ぼしているものと考えられる。

瞬目反射は、声門閉鎖反射、くしゃみ反射、咳反射などと同じく、生体にとって非常に重要な防御反射の一つである。これらの反射は、多シナプス反射 (polysynaptic reflex) であり、その経路には多数のニューロンが関与している。多シナプス反射の、刺激に対する反応は、自働機械のごとく常に一定ではなく、運動ニューロンに同時に作用している興奮性あるいは抑制性効果によって変化する。すなわち、反射反応は生体の要求に容易に適応できるようになっている。今回の研究対象のように末梢の顔面神経の機能が十分に回復していない場合には、瞬目という防御反射が不十分となる。麻痺後遺症患者においては、中枢の抑制性効果を低下させることにより、機能不全に陥った運動ニューロンに対し興奮性効果として代償的に働きかけているものと考えられる。

さて、ここで一つの疑問が生じる。今回の成績によると顔面神経核に対する興奮性効果は正常側においても認められているのに正常側においては明らかな臨床的症状がみられない点である。Valls-soleら<sup>17)</sup>は、後遺症患者23例に針電極を用いた筋電図検査を行い、そのうち3例においては健側においても持続的な筋活動が記録されたと報告している。これは、一部の症例においては健側の顔面運動核の興奮性が亢進していることを示すものである。しかし、大部分の例においては、運動核に対する興奮性効果はsubclinicalなレベルであるものと考えられ

る。すなわち、一般には中枢の興奮性効果が亢進するだけでは症状の出現をきたさず、機能障害を起こした顔面神経核に中枢からの興奮性効果が重なることにより、初めて臨床症状として現れるものであると考えられる。

麻痺後遺症の発現に中枢の興奮性効果がどの程度の関与を及ぼしているのかはいまだ不明である。最初に述べたように、顔面神経麻痺の後遺症として病的共同運動、ワニの涙、拘縮などの症状が現れてくる。また、著者らの経験した10症例のうち、拘縮の特に強い2症例で、顔面の随意運動に引き続き、顔面の皮膚の一部が、さざ波状に微小にけいれんするのが観察された。このけいれんは片側顔面痙攣 (hemifacial spasm) に見られるような顔面全体に広がる強いものではなく、疲労時などによくみられる眼瞼 myokymia の症状に似た微弱な筋の収縮によるものである。このように後遺症患者には多彩な症状が現れてくる。このうち病的共同運動やワニの涙が過誤支配や接触伝導により生じるという考えには著者らも異論がない。しかしながら Wartenberg<sup>4)</sup> や Ferguson<sup>5)</sup> が指摘したように、顔面神経麻痺後遺症に生じる多彩な症状を唯一のメカニズムで説明することは困難で、過誤支配、接触伝導、異所性興奮、中枢の興奮性効果などの諸因が多彩な症状をひきおこしているものと考えられる。後遺症の詳細なメカニズムの解明には、今後のさらなる研究が必要と思われる。

## 謝 辞

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲を賜りました徳島大学医学部耳鼻咽喉科学教室主任、小池靖夫教授、ならびに御指導、御助言を頂きました中村克彦助教授に感謝致します。

なお、本論文の要旨は、第98回日本耳鼻咽喉科学会総会(1997年、大阪)及び第20回日本顔面神経研究会(1997年、千葉)にて発表した。

## 文 献

- Lamy, H.: Note sur les contractions "synergiques paradoxales" observees a la suite de la paralysie faciale peripherique. *Nouv. Iconographie Salpetriere*, 18 : 424-425, 1905
- Lipschitz, R.: Beitrage zur lehre von der facialislahmung nebst bemerkungen zur frage der nerven regeneration. *Mshr. Psychiatr. Neurol.*, 20 : 84-167, 1906
- Gardner, W.J.: Cross talk-the paradoxical transmission of a nerve impulse. *Arch. Neurol.*, 14 : 149-156, 1966
- Wartenberg, R.: Associated movements in the oculomotor and facial muscles. *Arch. Neurol. Psychiatry*, 55 : 439-488, 1946
- Ferguson, J.H.: Hemifacial spasm and the facial nucleus. *Ann. Neurol.*, 4 : 97-103, 1978
- Kimura, J.: Disorder of interneurons in parkinsonism: The orbicularis oculi reflex to paired stimuli. *Brain*, 96 : 87-96, 1973
- Caraceni, T., Avanzini, G., Spreafico, R., Negri, S., et al.: Study of the excitability cycle of the blink reflex in Huntington's chorea. *Eur. Neurol.*, 14 : 465-472, 1976
- Berardelli, A., Rothwell, J.C., Day, B.L., and Marsden, C.D.: Pathophysiology of blepharospasm and oromandibular dystonia. *Brain*, 108 : 593-608, 1985
- Kimura, J., Rodnitzky, R.L., and Okawara, S.H.: Electrophysiologic analysis of aberrant regeneration after facial nerve paralysis. *Neurology*, 25 : 989-993, 1975
- Thomander, L.: Reorganization of the facial motor nucleus after peripheral nerve regeneration. An HRP study in the rat. *Acta Otolaryngol. (Stockh.)*, 97 : 619-626, 1984
- Sadjadpour, K.: Postfacial palsy phenomena: Faulty nerve regeneration or ephaptic transmission? *Brain Res.*, 95 : 403-406, 1975
- Granit, R., Leksell, L., and Skoglund, C.R.: Fiber interaction in injured or compressed region of nerve. *Brain*, 67 : 125-140, 1944
- Rasminisky, M.: Ectopic generation of impulses and cross-talk in spinal nerve roots of "dystrophic" mice. *Ann. Neurol.*, 3 : 351-357, 1978
- Ramon, F., and Moore, J.W.: Ephaptic transmission in squid giant axons. *Am. J. Physiol.*, 234 : C162-C169, 1978
- 土肥一郎, 竹谷虎雄: 顔面神経麻痺の筋電図学的研究. 異常連合運動及び拘縮を中心に. *脳と神経*, 19 : 359-371, 1967
- Bratzlavsky, M., and Eecken, V.H.: Altered synaptic organization in facial nucleus following facial nerve regeneration: an electrophysiological study in man. *Ann. Neurol.*, 2 : 71-73, 1977

17. Valls-Sole, J., Tolosa, E.S., and Pujol, M.: Myokymic discharges and enhanced facial nerve reflex responses after recovery from idiopathic facial palsy. *Muscle Nerve.* **15** : 37-42, 1992

### *Blink reflex excitability recovery curves in patients with dysfunctions after facial nerve palsy*

*Kenji Kashima*

*Department of Otolaryngology, The University of Tokushima School of Medicine, Tokushima*

*(Director : Prof. Yasuo Koike)*

#### SUMMARY

Postparalytic facial dysfunctions (PPFD) such as associate movements, crocodile tears and facial contracture are well-known sequelae of peripheral facial nerve palsy. The physiological basis for those disturbing conditions are unknown. Peripheral hypothesis such as misdirection theory or ephaptic transmission theory have been widely accepted. On the other hand, some investigators made the hypothesis that hyperexcitability of the facial motoneurons had some contribution to the onset of the PPFD. A few physiological studies indicated the evidence of hyperexcitability of the facial motoneurons, however, there is not enough evidence of physiological changes in the nuclear or supranuclear system in patients with PPFD. Therefore, the blink reflex excitability recovery curves were studied in 10 patients with PPFD and 10 healthy control subjects to detect if physiological changes had occurred in the patients with PPFD. The inhibitory effects of the conditioning stimuli on the ipsilateral R 2 (iR 2) and contralateral R 2 (cR 2) responses observed in normal controls were significantly less in patients with PPFD. The results of this study indicate that patients with PPFD have increased excitability of central interneurons which mediate the R 2 pathway. We suggest that not only changes in the peripheral facial nerve but also changes in the central nervous system may contribute to the onset of PPFD.

Key words : facial palsy, sequelae, blink reflex, excitability recovery curve