

THE EXPERIMENTAL STUDY OF THE FACIAL NERVE PARALYSIS BY HERPES SIMPLEX VIRUS INFECTION

T. Sugita, Y. Fujiwara* and N. Yanagihara

(Department of Otorhinolaryngology, Ehime University School of Medicine)

* (Department of Otorhinolaryngology, Ehime Kenritsu Niihama Hospital)

Serological examinations have suggested that herpes simplex virus (HSV) might be one of the cause of Bell's palsy. We carried out the following experiments to prove this hypothesis. HSV type 1 (strain KOS, 4.5×10^6 pfu/ml) was inoculated to the hemilateral auricle of 123 balb/c mice. After inoculation it was carefully observed whether a facial palsy could be made. The facial nerves were investigated by the indirect immunofluorescent technique for detection of the HSV antigens and Hematoxylin Eosin staining. The data of 19 mice were excluded because of sacrifice for investigation of the facial nerves within one week. Of 104 mice, 59 mice (56.7%)

developed ipsilateral facial paralysis in 6 to 9 days after the inoculation. According to our follow-up of the 30 mice, the paralysis disappeared within 7 days and did not recur again for next 1.5 year. The HSV antigens were detected in ganglion cells, satellite cells and nerve fibers. Some inflammatory changes, such as round cell infiltration in the geniculate ganglion and vacuolar degeneration of nerve fiber, were observed. These pathological changes looked most prominent in the proximal portion. Furthermore the histopathological investigations of this model told us the same inflammatory changes in Bell's palsy.

実験的HSV感染による顔面神経麻痺

杉田 俊明 藤原 康雄* 柳原 尚明

愛媛大学医学部耳鼻咽喉科学教室

*愛媛県立新居浜病院

はじめに

McCormick が潜伏感染した単純ヘルペスウイルス1型（以下HSVと略す）が再活性化することによりベル麻痺が発症するという仮説を提唱して以来、HSV感染がベル麻痺の原因として強く疑われてきた。しかしながら現

在までのところベル麻痺のモデルとなりうるような動物実験に成功したとする報告はなく、HSVの顔面神経麻痺への関与も確定されていない。我々は、マウス耳介にHSVを接種することにより一過性の顔面神経麻痺を引き起こすことに成功したので報告する。

材料と方法

生後4週の雌balb/cマウスをペントバルビタールにて麻酔後、一側耳介にHSV 1型(KOS株, 4.5×10^6 pfu/ml)を123例に, controlとして生食を15例に各々25 μ 1ずつ接種し, 毎日全身状態, 顔面麻痺の有無を観察した. またHSV接種後4日目より順次屠殺し両側顔面神経を採取し, HSV抗原の検索および病理組織学的研究を行った. 抗原の検索には一次抗体として抗HSVウサギ血清, 二次抗体としてFITC標識抗ウサギIgGヤギ血清による間接蛍光抗体法を, 病理組織学的研究にはヘマトキシリン-エオジン染色(HE染色)を用いた.

結 果

1) 臨床症状および経過

接種部には全例痂皮の形成が認められたが, 接種後数日以内に消失した. control群の全身状態は良好で顔面神経麻痺も見られなかった. 一方HSV接種群では, 接種後1週間以内には9例で立毛や摂食低下が強く, 四肢麻痺などの脳炎の合併も疑わせる症状を呈し死亡したが, それ以外のマウスには軽度の立毛が見られたのみで, 全身状態に著変は見られなかった. HSV接種群の顔面神経麻痺発症率をTable 1に示す. ウイルス接種後1週間以内

Facial paralysis positive	59 (56.7%)
Followed-up	30
Died	6
Sacrificed for investigation of the nerve	23
Facial paralysis negative	36 (34.6%)
Died	9 (8.7%)
Sacrificed (during incubation period)	19
total	123

Table 1 Incidence of the facial paralysis

に組織を採取した19例は麻痺発症の判定は不可能と考え除外すると, 顔面神経麻痺は59例(56.7%)で接種後6ないし9日目に接種側のみに出現した. このうち6例は麻痺発症後

1ないし3日後に死亡, 23例は麻痺発症第1日目から6日目にかけて顔面神経を採取し, 残り30例の経過を観察した.

経過観察例における麻痺の持続期間は3ないし7日間であったが, なかでも6日間が43.3%と最も多く次いで5日間30.0%, 7日間10.0%の順であった. 麻痺の部位は眼輪筋より始まり鼻翼, 髭の運動障害へと広がり1ないし2日間で症状が固定する傾向があった. また改善が始まると麻痺は速やかに消失し全例完治しているが, 眼輪筋麻痺は他の部位と比較して回復が遅れる傾向があった. HSV接種後最長1年6ヶ月間経過観察しているが以後麻痺の再発の認められた例はない.

2) HSV抗原の検索

麻痺期間中に採取した患側顔面神経の抗原検出率は中枢側神経線維20.0%, 膝神経節29.4%, 末梢側神経線維26.3%であった. 膝神経節に強い蛍光が認められた1例をFig. 1に示す. 膝神経節細胞, 衛星細胞, 神経線維などに特異抗原が認められる. 一方, 非接種側, 麻痺消失後に採取した7例, および麻痺の認められなかった12例からは抗原は検出されなかった.

3) 病理組織学的所見

HE染色ではcontrol群には異常所見は認められなかったが, 麻痺側顔面神経では炎症所見が認められた. Fig. 2にHSV接種後10日目麻痺発症4日目の標本を示す. 膝神経節の間質に主にリンパ球による炎症細胞浸潤があり, また神経線維にも炎症細胞浸潤, 空胞変性が認められる. しかし, 神経細胞には変性は認められない. Fig. 3はHSV接種後11日目麻痺発症5日目の標本である. この標本では主に内耳道部及び膝部の神経線維にリンパ球浸潤, 空胞変性などの炎症所見が強い. また, 膝神経節にも軽度のリンパ球浸潤が認められる. 一方, 末梢側には炎症所見は弱かった. Fig. 4は茎乳突孔部であるが, リンパ球浸潤は内

耳道部より軽度である。また更に末梢側の下顎枝分岐部では炎症所見は認められなかった。

これらに対し、脳炎を合併した例では顔面神経麻痺のみの例よりも炎症所見は強かった。Fig. 5にHSV接種後7日目麻痺発症1日目の

組織を示す。脳幹および顔面神経に極めて強い炎症細胞浸潤や出血が認められる。また、接種側のウイルス性顔面神経炎は麻痺が発症するよりも以前から存在していた。Fig. 6はHSV接種後5日目である。軽度の炎

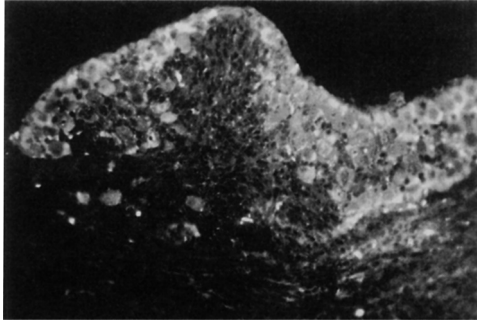


Fig.1 HSV antigens detected in ganglion cells, satellite cells and nerve fibers. (6 days after the inoculation, one day after occurrence)

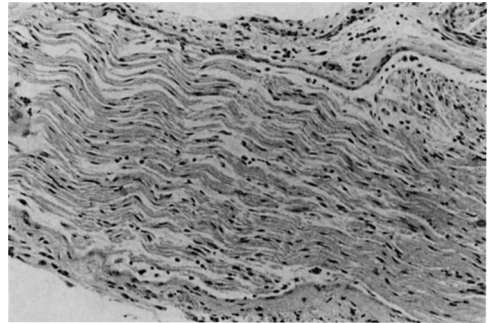


Fig.4 Round cell infiltration was observed in the stylomastoid foramen. (same nerve of Fig.2)

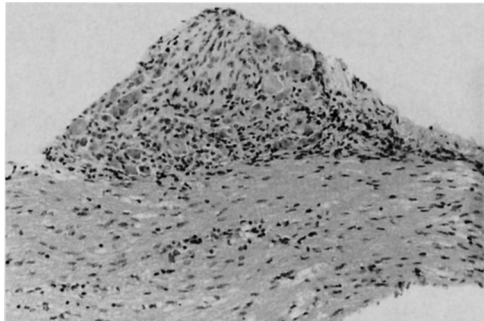


Fig. 2 Round cell infiltration was observed in the geniculate ganglion. (10 days after the inoculation, 4 days after occurrence)

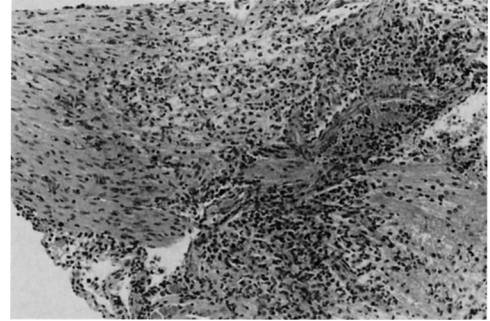


Fig.5 Round cell infiltration and hemorrhage were severe in the case of encephalitis. (7 days after the inoculation, one day after occurrence)

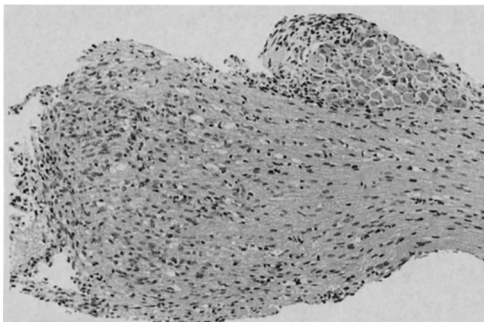


Fig) 3 Round cell infiltration and vacuolar degeneration were observed in the meatal foramen. (11 days after the inoculation, 5 days after occurrence)

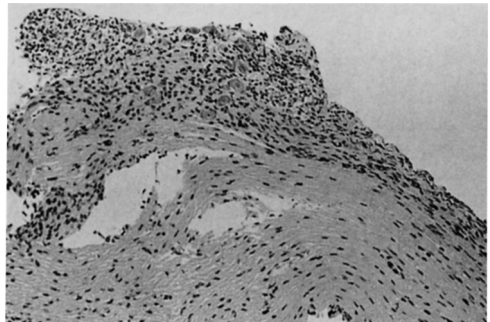


Fig.6 Round cell infiltration was observed before occurrence. (5 days after the inoculation)

症細胞浸潤が認められるが、空胞変性はみられなかった。

考 察

本研究における病理組織学的特徴は、炎症細胞浸潤や空胞変性などの炎症所見が内耳道部および膝部に強く認められたことにある。同部よりHSV抗原が確認されたことにより、この変化はHSVが原因であることは間違いないが、その感染経路は確定されていない。しかし、顔面神経麻痺および炎症所見はHSV接種側にみられること、炎症所見の認められたのは耳介枝分岐部より中枢側が主であること、また耳介の痂皮形成部の直下に顔面神経耳介枝が存在することなどの理由により顔面神経耳介枝からの上行感染が推察される。

ベル麻痺は生命予後が良好な疾患であるために麻痺発症初期に剖検を行ない病理組織学的研究を行なう機会に恵まれることは極めて稀で、その報告は少ない。過去の麻痺発症初期の剖検報告例のなかでは、Proctor¹⁾や

Q' Donogue²⁾がリンパ球浸潤、ミエリン鞘の貪食、神経の空胞化、シュワン細胞の増生、神経細胞の萎縮などウイルス性炎症を疑わせる報告を行なっている。今回の動物モデルにおいて顔面神経麻痺例でこれらの報告と類似した炎症所見が見られており、また麻痺の持続期間は6日前後と短いが一過性の麻痺であるなどベル麻痺の病理所見、臨床経過と近似していたことは本症の原因を考える上で意義が大きく今後のベル麻痺の研究において貴重な知見を与えるものと考えられる。

参 考 文 献

- 1) Proctor B. et al: The pathology of Bell's palsy. Tr Am Acad Ophth Otol 82: 70-80, 1976.
- 2) Q' Donogue G. M. et al: Histopathological aspect of Bell's palsy. Portmann M.編: Facial Nerve. Masson Publishing USA Inc. New York, 248-252. 1985.

質 疑 応 答

質問 関谷 透 (山口大学)

- ① 病理学的検索で脳幹部での病変の強いことを示されたが、末梢型と対比して中枢型の顔面神経麻痺の可能性はどうか。
- ② 神経障害と回復 (可逆性病変かつ短期) の機序に関してお考えは。

応答 杉田 俊明 (愛媛大)

- ① 顔面神経麻痺は、脳炎・髄膜炎様症状の全くないマウスにも出現した。また、病理組織標本では、脳幹に炎症所見の乏しい例もあった。よって、現在のところ麻痺の原因部位は、脳でなく、顔面神経にあると推定している。
- ② 麻痺回復直後の神経にも同様の変性所見が認められた。従って、麻痺は神経変性に血流障害などの何らかの因子が加わり発症するものと推察される。