

# Experimental Studies on Hyperthermal Injuries of the Peripheral Nerves

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/7946">http://hdl.handle.net/2297/7946</a>

## 末梢神経の熱損傷に関する実験的研究

金沢大学医学部整形外科科学講座 (主任: 野村 進教授)

本 田 敬 宜

(昭和62年3月6日受付)

末梢神経の物理的損傷の原因のひとつとして熱があるが、その病理学的検索の報告は極めて少ない。本研究では120羽の成熟家兔の坐骨神経を用い、神経に直接熱が加わった場合の神経の変性と再生を組織学的に検討した。実験方法は、加熱装置により55または85°Cの熱を加え、加熱部の幅は5mmとし、加熱時間は1, 3, 10分とした。加熱後2日, 1週, 4週, 一部標本において6週経過時に神経を摘出し、hematoxylin-eosin染色・軸索鍍銀染色・微小血管造影を行った。結果は、55°C 1, 3分加熱群では、加熱部は凝固壊死に、その末梢はWaller変性に陥ったが、endoneurial tubeの構造は温存され、やがて再生軸索は加熱部を順調に通過して末梢に伸長した。55°C 10分加熱群では、凝固壊死は1, 3分加熱群に比し広範囲で血管新生も遅延した。また、一部再生軸索の錯走や神経末端に到達する再生軸索数の減少がみられたが、再生状態は良好といえた。85°C 1, 3分加熱群では、加熱部の壊死巣はdesiccationの傾向が強く、損傷後4週においても壊死巣が一部残存して加熱部を越える再生軸索はみられなかった。損傷後6週においてはじめて、少数の再生軸索が壊死巣外周を通過し神経末端に到達し得たが、再生状態は不良であった。85°C 10分加熱群では加熱部での神経幹の断裂が生じた。以上の所見より、末梢神経は熱により凝固壊死に陥り、加えられる熱エネルギーの総量つまり温度×時間に比例して損傷は高度・広範に、再生は困難になるといえる。さらに、再生の良否に大きく影響するのは加熱時間よりもむしろ加熱温度と考えられる。臨床的には、末梢神経が85°C以上の高温にさらされた場合、いたずらに経過をみてはならず外科的処置を考慮せねばならない。

---

**Key words** peripheral nerve, hyperthermia, degeneration, regeneration

---

末梢神経損傷の物理的原因のひとつに温度があり、寒冷損傷に関しては凍傷を中心に、高温損傷に関しては電撃傷を中心に古い時代の報告がみられる<sup>1)~4)</sup>。しかし、電撃傷等の研究では電流を対象とするものが多く、直接熱による末梢神経損傷の研究、特に組織学的検索は皆無に近い。これは、これまで末梢神経が直接熱にさらされる機会は体外からの火傷以外に考えられず、しかも神経が身体の深部に存在することより、他組織の火傷の研究が主になったためであろう。しかし、最近の外科手術においては高熱を発する手術機器が多用されており、使用法を誤れば末梢神経を直接損傷する危険性がでてきた。例えば、手術で使用される電気メス・レーザーメス・高周波凝固装置は止血のために組織を熱凝固するのであるが、あまりに高熱すぎるためその伝導熱による周辺組織の障害が考えられる。また、脊柱や四肢関節の再建手術にもちいられる骨セメ

ントの重合熱は高くかつ長時間にわたり発生するため、脊髄や末梢神経を損傷する危険性が高く、事実臨床報告も散見される。

しかしながら、高熱が及んだ場合、末梢神経が形態学的にどのような変化を来すのかを検索した報告は少ない。当教室の五十嵐<sup>5)</sup>は、末梢神経に30秒間熱を加えた場合、55°C以上の損傷において形態学的変化が生じて神経の変性が起こり、さらに95°C以上の損傷においては神経の再生が困難になる事を示した。そこで著者は、さらに熱エネルギーの総量すなわち温度×時間と神経損傷の関係を調査するために、加熱温度を55°Cと85°Cに設定し、加熱時間を変化させて末梢神経の変性と再生を組織学的に検討した。

対象および方法

### I. 実験動物

体重3.0~3.5 kgの成熟家兎120羽の坐骨神経を用いて実験を行った。ペントバルビタール・ナトリウム0.4~0.5 mg/kgの耳介静脈内麻酔下に、大腿外側より外側広筋と大腿二頭筋間に鈍的に剝離侵入し坐骨神経を展開した。神経の加熱操作は、神経の栄養血管を損傷しない目的で、大腿中央部つまり脛骨・腓骨神経分岐部の1~2 cm 頭側において行った。

### II. 加熱条件

家兎の体温より約17°C高い55°Cまたはこれより30°C高い85°Cの二つの温度帯で坐骨神経を直接加熱した。加熱時間は1, 3, 10分に設定した。以上加熱操作の違いから計6群に分け、各群平均20羽(5~25羽)を実験に供した。

### III. 神経加熱装置 (図1)

装置は加熱制御器と加熱電極より構成されている。前者は基本回路に比例制御方式が組み入れられており、特定温度に設定すると加熱電極の先端はその設定温度まで上昇すると同時に、その先端に併設した白金測温体によって先端温度が常時測定され、これが加熱制御器にフィードバックされることで加熱電極は一定温度に保たれる機構となっている。加熱電極先端部は加熱器と白金測温体が一塊としてシリコン樹脂で被覆されており、その先端の形状は神経を保持しやすいように幅5 mmのJ字形に成形してある。

### IV. 観察方法

加熱操作後、48時間、1週、4週経過時に神経を摘出して検討した。摘出の際には、コの字形に成型したガラス棒に神経の両端を固定縫着して、神経の長さを変える事なく固定液に浸した。

1. 蟻酸鍍銀軸索染色法(野村変法)<sup>6)</sup>; 蟻酸固定・染色の後、セロイジン包埋を行い10~12  $\mu\text{m}$ の連続縦切片を作成した。本法により軸索は暗褐色~黒黄色に染色され、淡黄色に染色される他の組織とは明瞭に区別される。なお、85°C加熱群では加熱後6週標本も追加作成し本染色法を行った。

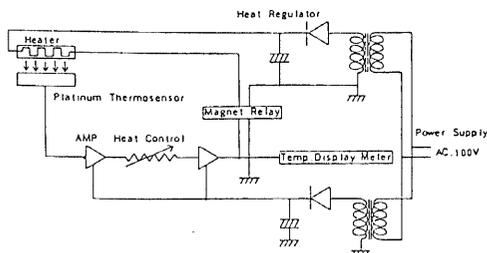


Fig. 1. Block diagram of the heat controller. The temperature of the rod heater is controlled by proportional currents.

2. Hematoxylin-eosin 染色法; Millonig の変法緩衝ホルマリン(医療センター変法)によって固定し、JB-4 法<sup>7)</sup>に従って合成樹脂包埋し、4~6  $\mu\text{m}$ の縦切片および加熱部中央での横断切片を作製・染色した。

3. 微小血管造影法; 加熱後1週と4週の家兎についてのみ行った。約38°Cに加温したヘパリン加生理食塩水(ヘパリン50単位/ml)を約100 mmHgの加圧で腹部大動脈より注入しつつ、腹部大静脈より渦血操作を行った。流出液が透明化したのちに、約38°Cの2%ゼラチン・20%墨汁加生理食塩水を300~400 ml注入した。爪床が黒変する時をもって注入を中止した。この家兎全体を約5~6時間冷却し、坐骨神経を摘出し10%ホルマリン液で固定した。ついでセロイジン包埋の後100  $\mu\text{m}$ の連続縦切片を作製し、光学顕微鏡下に観察した。

## 成 績

### I. 軸索鍍銀染色所見

#### 1. 55°C, 1分加熱群

加熱後2日目: 加熱部の軸索は縮んだ毛髪のように螺旋状を呈し、所々で分節し、径も正常のものから細小化したものまで種々混在していた(図2)。分節は加熱部の端にゆくほど著明になり、近位・遠位部の軸索とは明確に境界をなしていた。加熱部より近位では正常軸索から分枝した細い再生軸索が少数出現し、遠位では軽度で連珠状を呈する軸索が一部みられた。

加熱後1週目: 加熱部の軸索は2日目と同じ形態を維持しているが、加熱部の両端より消失しつつあり、その近位端には細い再生軸索が数本ずつ束をなし波状に末梢へ伸長しつつあった。加熱部より末梢の軸索は膨化・分節しWaller変性に陥っていた(図3)。

加熱後4週目: 変性軸索はみられず、多数の再生軸索が神経末端まで規則正しく波状に伸長していた。一本のendoneurial tubeには10本前後の再生軸索が含まれていた(図4)。

#### 2. 55°C, 3分加熱群

加熱部の軸索の変化は1分加熱群と同様であったが、変性軸索のみみられる範囲は1~2 mm 広く存在した。しかし、神経再生は良好で、4週目での再生軸索の数・伸長度は1分加熱群と差がなかった。

#### 3. 55°C, 10分加熱群

加熱後2日目: 加熱部中央では、螺旋走行・分節を呈する軸索のほか糸鋸状に変性した軸索も少数みられた。加熱部の両端ではこの変化はみられず、1分または3分加熱群のように螺旋走行・分節を呈する軸索が主体を占めた。また、1分または3分加熱群と同様に、加熱部より近位には極く少数の再生軸索が、遠位

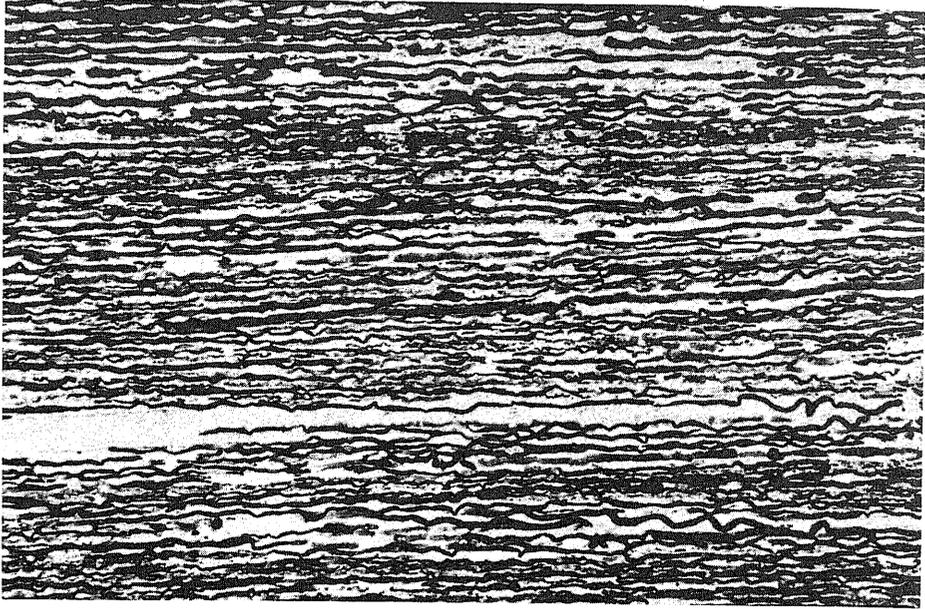


Fig. 2. Longitudinal section of a heated area 2 days after hyperthermal injury at 55°C for one minute. The degenerated axons show twisting and fragmentation which is different from ordinary Wallerian degeneration. The left side of the following longitudinal sections is the proximal side of the nerve. Silver-impregnated stain,  $\times 160$ .



Fig. 3. Longitudinal section of the distal area one week after hyperthermal injury at 55°C for one minute. A large amount of axon debris due to Wallerian degeneration is seen. Silver-impregnated stain,  $\times 160$ .

には軽度に連珠状を呈する軸索が散見された。

加熱後1週目：加熱部中央の軸索は2日目の形態を維持していたが、変性軸索のみられる範囲は2日目よりも約2mm狭くなっていた。加熱部より近位では多数の再生軸索が末梢に向かって伸長しつつあり、遠位には崩壊吸収の進行した Waller 変性像がみられた。

加熱後4週目：変性軸索は残存せず、神経末端まで再生軸索が認められたが、その数は1分または3分加熱群と比較すると軽度減少していた。脛骨神経束の加熱部を通過する再生軸索は、神経周膜に近い所では多数みられたが、中心部の再生軸索は多少まばらとなり一部錯走するものもみられた(図5)。しかし、より径の細い腓骨・腓腹神経束においては、これらの変化はみられず、神経末端まで多くの再生軸索が認められた。

#### 4. 85°C, 1分加熱群

加熱後2日目：加熱部中央の軸索は、嗜銀性が低下し腫大・分節したものや、糸鋸状になったものが混在していた(図6)。加熱部の両端には細小化・蛇行した軸索と、嗜銀性が増加し腫大した軸索とが混在して見られた。加熱部より近位に再生軸索は出現しておらず、遠位には軽度に連珠状を呈する軸索が散見された。

加熱後1週目：加熱部の変性軸索は範囲・形態ともに2日目とほぼ同様であった。加熱部より近位には再

生軸索が束になって末梢に向かって伸長しつつあり、遠位には崩壊・吸収の進行した Waller 変性像がみられた。

加熱後4週目：加熱部中央には嗜銀性の低下した変性軸索がなお広範囲に残存していた。加熱部より近位には伸長する再生軸索が2~3mm幅にわたって多数みられたが、変性軸索群に阻まれた形でそのほとんどが停止していた。神経周膜直下を一部の再生軸索が末梢に向かって伸長するものの、加熱部中央を越えるものはみられなかった(図7)。以上の変化は脛骨神経束において高度であり、腓骨・腓腹神経束において軽度であった。

加熱後6週目：加熱部の中心には小さく島状に瘢痕組織と思われる領域が残存し、この部を走行する再生軸索は極めて少なく、斜走・交錯していた。神経周膜近くでは、これに迷入する再生軸索とともに、末梢へ波状に伸長するものもみられた(図8)。しかし、神経末端に到達する再生軸索は少なく、一本の endoneurial tube に1~数本しか認められなかった(図9)。

#### 5. 85°C, 3分加熱群

1分加熱群と同様の変化がみられたが、損傷の範囲はさらに約2mm広範囲になり、6週目にも加熱部中心

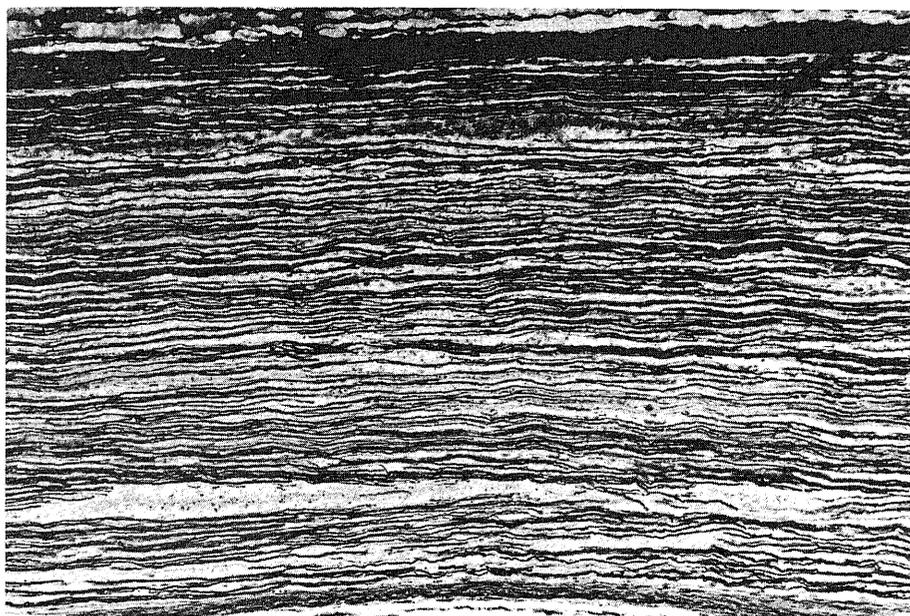


Fig. 4. Longitudinal section of a heated area 4 weeks after hyperthermal injury at 55°C for one minute. The regenerating axons pass through the heated area in an ordinary fashion. Silver-impregnated stain,  $\times 63$ .



Fig. 5. Longitudinal section of a heated area 4 weeks after hyperthermal injury at 55°C for 10 minutes. Disordered running of the regenerating axons is seen at the center of the heated area. Silver-impregnated stain,  $\times 63$ .

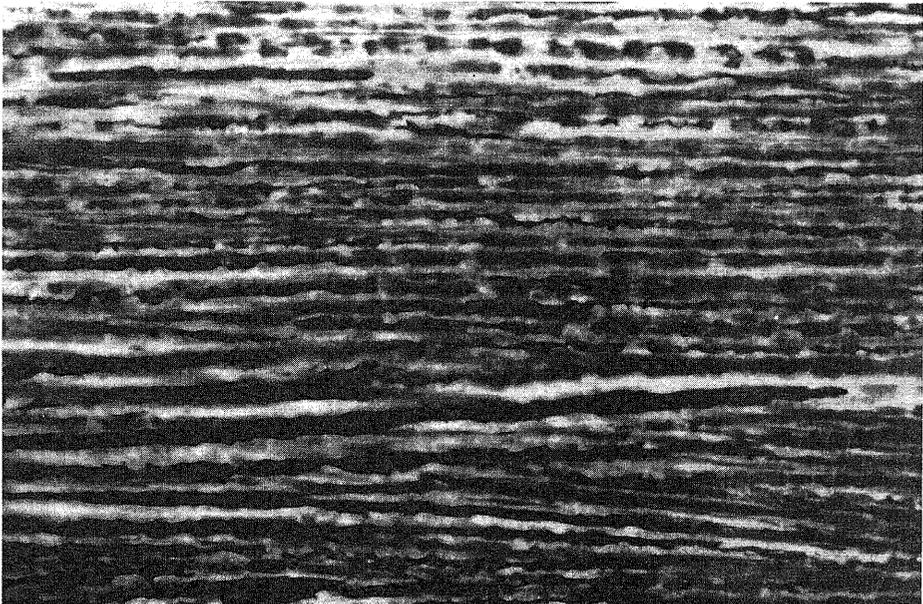


Fig. 6. Longitudinal section of a heated area 2 days after hyperthermal injury at 85°C for one minute. The degenerating axons exhibit a rugged outline and fragmentation which is different from ordinary Wallerian degeneration. Silver-impregnated stain,  $\times 160$ .

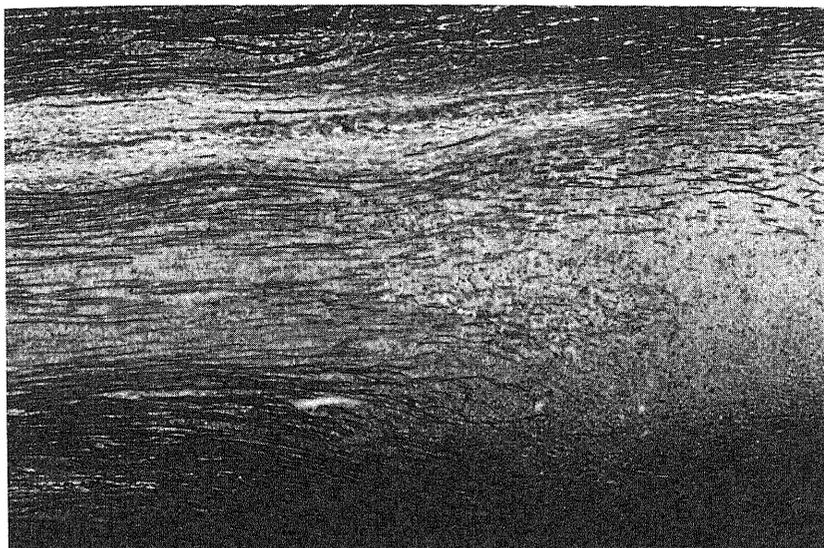


Fig. 7. Longitudinal section of a heated area 4 weeks after hyperthermal injury at 85°C for one minute. The necrotic focus still remains at the heated area and acts as a barrier to the regenerating axons. Silver-impregnated stain,  $\times 40$ .

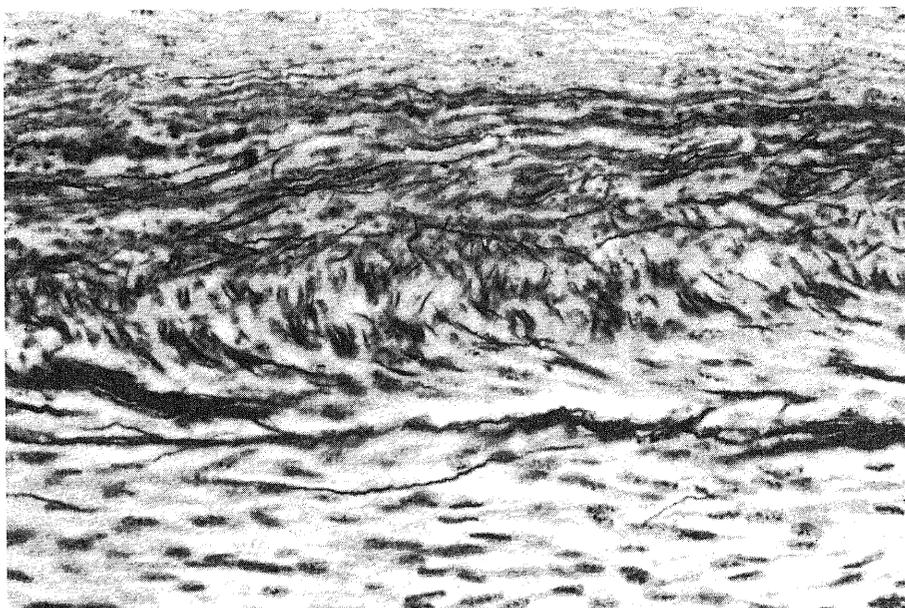


Fig. 8. Longitudinal section of a heated area 6 weeks after hyperthermal injury at 85°C for one minute. At the margin of the nerve, some regenerating axons not only pass through the heated area but also penetrate the perineurium. Silver-impregnated stain,  $\times 160$ .

の壊死組織が広範に残存し(図10)、神経末端に到達する再生軸索の数は更に少なくなった。

#### 6. 85°C, 10分加熱群

加熱部での神経幹の断裂を生じるため、神経再生は不可能であった(図11)。

以上の軸索鍍銀染色の所見を図12に模式的に示す。

### II. Haematoxylin-eosin 染色所見

#### 1. 55°C, 1分加熱群

加熱後2日目:加熱による変化は約8mmにわたってみられた。加熱部より近位・遠位の血管は拡張し、加熱部の血管には拡張・出血・血栓・白血球核の崩壊がみられた。特に神経束内では、血管系の変化がSchwann細胞などの変化よりも広い範囲に及んでいた。加熱部の神経束は軽度膨化し、神経上膜や神経周膜などの神経被膜組織の核成分は減少し核濃縮を呈した。またendoneurial tubeは構造的には温存されており、その内には一般には染色されない軸索が淡く赤紫色に染まって認められた。Schwann細胞などの核は軽度の減少を呈し、核濃縮が主体になっていた。以上より加熱部は凝固壊死に陥っていると考えられた(図13)。

加熱後1週目:非加熱部との境界部に多数の細小血管の増生を認めた。加熱部の神経束周囲には軽度の小円形細胞浸潤と線維化がみられたが、神経束内には及

んでいなかった。神経被膜組織には紡錘形の核が多くみられ、修復されていた。神経束内の核成分は2日目に比し多少の減少を示し、一部に核溶解も散見されたが、ほぼ2日目と同様の像がみられ、未だに壊死の状態であった。加熱部の両端では、endoneurial tube内の空胞とともに多数の細胞が出現していた。細胞の核は主に紡錘形と円形の二種類であり、Schwann細胞・線維芽細胞・大食細胞と考えられた(図14)。加熱部より末梢では、endoneurial tube内の空胞と大食細胞と思われる円形の核を持つ細胞が多数認められた。

加熱後4週目:加熱部全域に細小血管の増生がみられ、太い径のextrinsic vesselも認めた。神経束内には、Schwann細胞と考えられる紡錘形の核をもつ細胞が平行配列をなして、神経全長にわたりBüngner帯が形成されていた(図15)。

#### 2. 55°C, 3分加熱群

加熱後2日目の標本において、加熱による変化が約9mmにわたってみられたほかは、1分加熱群と同様の壊死・再生像を認めた。

#### 3. 55°C, 10分加熱群

加熱後2日目:加熱による変化が約12mmにわたり認められた。加熱部両端の血管の変化は1分または3分加熱群に類似していたが、加熱部中央では血管は減少し、血管内皮細胞の核の変性像によって血管の痕

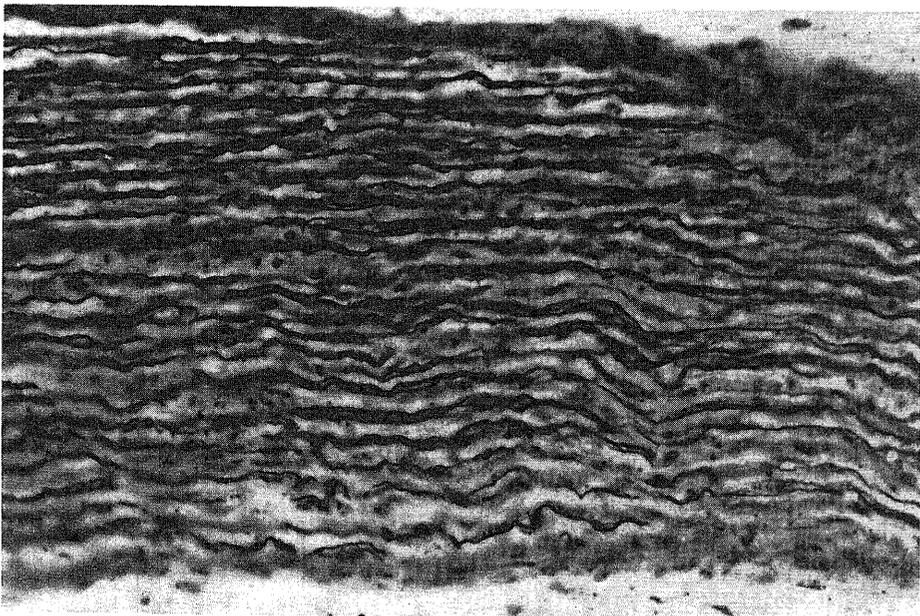


Fig. 9. Longitudinal section of the distal end of the nerve 6 weeks after hyperthermal injury at 85°C for one minute. Only a few regenerating axons reach the distal end of the nerve. Silver-impregnated stain,  $\times 160$ .

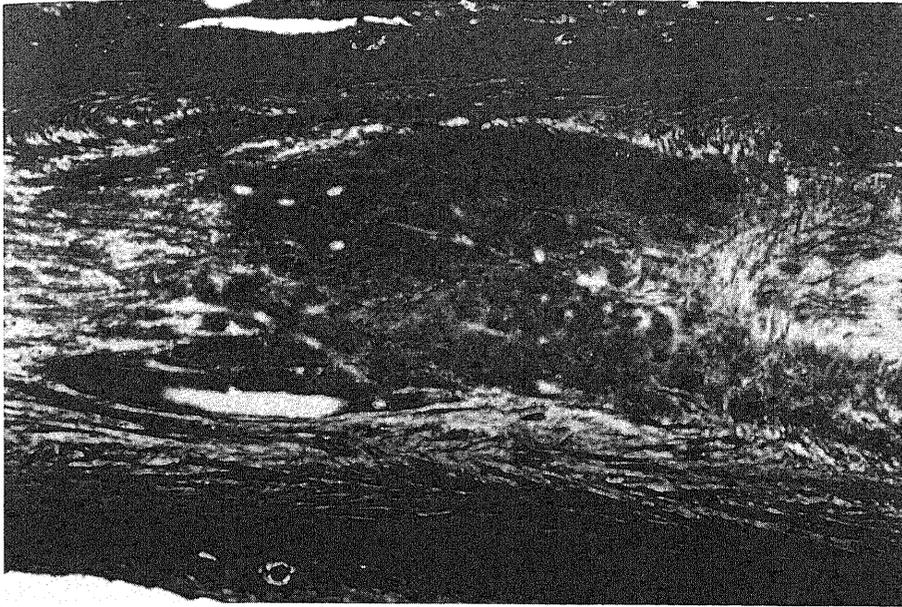


Fig. 10. Longitudinal section of a heated area 6 weeks after hyperthermal injury at 85°C for 3 minutes. Necrotic tissue remains at the center of the heated area and acts as a barrier to regeneration. Silver-impregnated stain,  $\times 63$ .

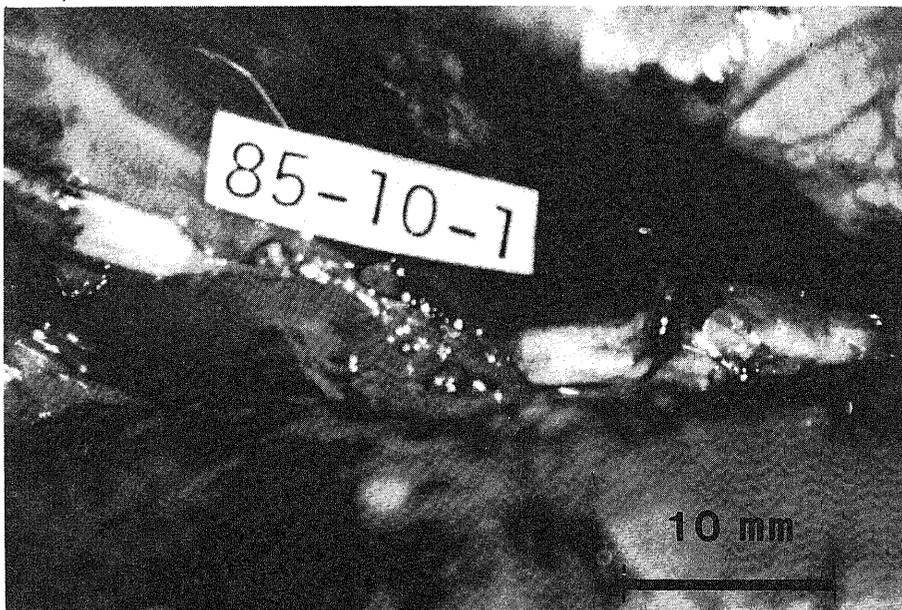


Fig. 11. Sciatic nerve one week after hyperthermal injury at 85°C for 10 minutes. Rupture of the nerve trunk is seen at the heated area.

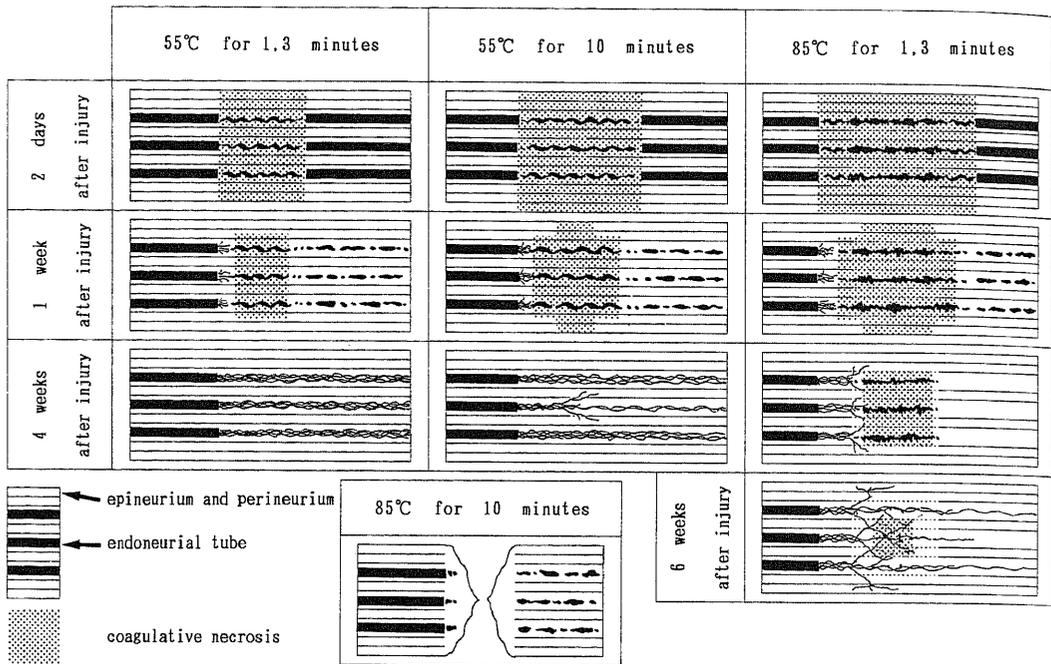


Fig. 12. Schematic illustration of the course of degeneration and regeneration of peripheral nerves after hyperthermal injury. In the groups heated at 55°C, the regenerating axons extend to the periphery in a short time by passing through the heated area. In the groups heated for 1 and 3 minutes at 85°C, only a few regenerating axons pass through the heated area. In the group heated for 10 minutes at 85°C, rupture of the nerve trunk is occurred.

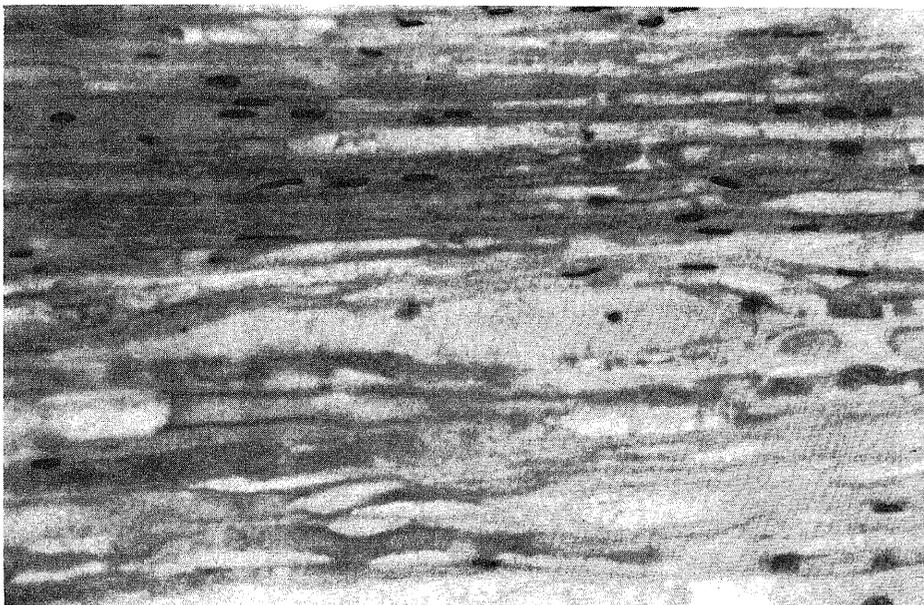


Fig. 13. Longitudinal section of a heated area 2 days' after hyperthermal injury at 55°C for one minute. Most of the altered nuclei show pyknosis and the bluish degenerated axons are seen in the endoneurial tubes. Hematoxylin-eosin stain,  $\times 160$ .

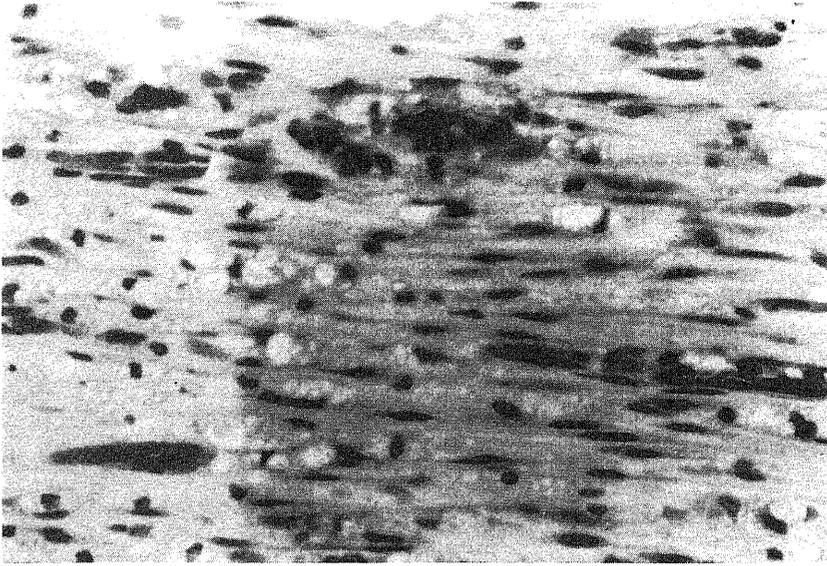


Fig. 14. Longitudinal section of the proximal border of a heated area one week after hyperthermal injury at 55°C for one minute. Numerous Schwann cells and macrophages have accumulated. Hematoxylin-eosin stain,  $\times 160$ .

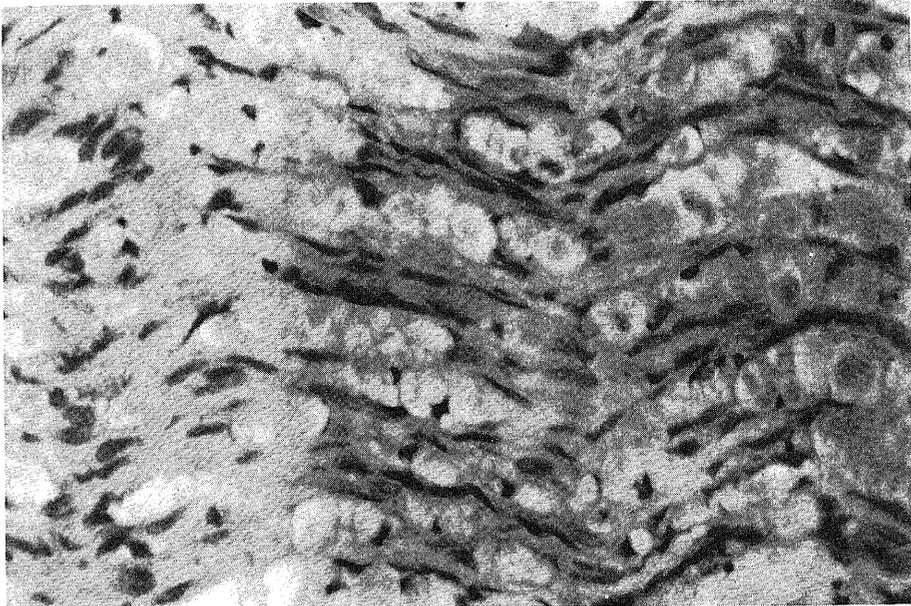


Fig. 15. Longitudinal section of a heated area 4 weeks after hyperthermal injury at 55°C for one minute. The coagulated tissue has been completely absorbed and regular Büngrer's bands have formed. Hematoxylin-eosin stain,  $\times 160$ .

跡が認められる程度であった。神経被膜組織の核は著明に減少し、加熱部中央になるにしたがい均一無構造となっていた。神経束は加熱部の両端で膨化したが、中央部では認められなかった。神経束内も1分または3分加熱群と同じく凝固壊死に陥っていたが、加熱部中心部の endoneurial tube の構造はやや不明瞭にみえた。

加熱後1週目：加熱部の神経束内に約9mm幅の壊死が残存していたが、1分または3分加熱群と大きく異なっていた点は、神経被膜組織にも約7mm幅の壊死を残していることであった。壊死部の核は2日目に比しやや減少し、壊死中心部では endoneurial tube の構造がやや不明瞭になっていた。

加熱後4週目：加熱部神経束の外周では、Büngner 帯が波状に末梢へ伸長しているが、中心部では規則的な Büngner 帯の走行は粗となり錯走するものも一部みられた (図 16)。

#### 4. 85°C, 1分加熱群

加熱後2日目：加熱による変化は約13mmに及んでおり、壊死像は一見55°C 10分加熱群に類似していた。しかし、加熱部の血管像はほとんど認められず、endoneurial tube の構造は更に不鮮明になった。

加熱後1週目：壊死は神経被膜組織で約7mm幅、

神経束内で約9mm幅にわたって残存していた。

加熱後4週目：神経被膜組織には多数の血管がみられ修復されていたが、肥厚がみられた。神経束内では、なお壊死巣が加熱部中心に数mmにわたり残存しており、この周囲には円形の核をもつ多数の細胞が浸潤していた。この壊死巣を避けるがごとく、Schwann 細胞群は神経束の外周を走行していた (図 17)。

#### 5. 85°C, 3分加熱群

加熱後2日目および1週目：2日目での加熱による変化が約15mmにおよんでいるほかは1分加熱群と同様の変化がみられた。

加熱後4週目：神経被膜組織は修復されていたが、脛骨神経束内にはなお約8mm幅の壊死巣が残存していた。この部の核は減少し、endoneurial tube の構造も不鮮明であった。また、この両端には円形・紡錘形の核をもつ多数の細胞が集積してみられた。しかし、1分加熱群と異なり加熱部を通過する Büngner 帯はほとんどみられなかった (図 18)。

### III. 微小血管造影所見

#### 1. 55°C 加熱群

加熱後1週目：加熱部に一致して無血管領域がみられたが、1分または3分加熱群では1本の大口径の extrinsic vessel の開存がみられた (図 19)。無血管領

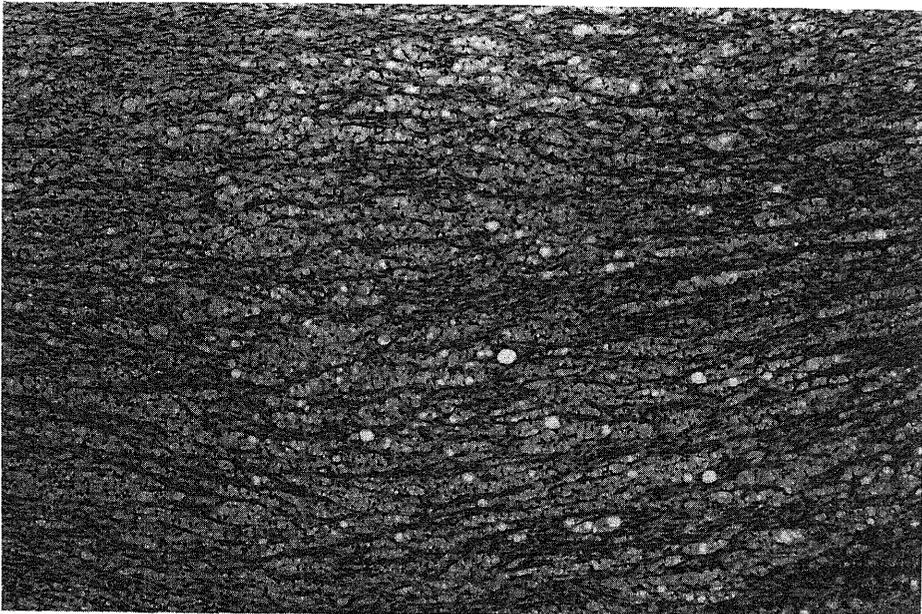


Fig. 16. Longitudinal section of a heated area 4 weeks after hyperthermal injury at 55°C for 10 minutes. At the margin of the nerve, Büngner's bands pass regularly through the heated area, while at the center they run in a disorderly fashion. Hematoxylin-eosin stain,  $\times 63$ .

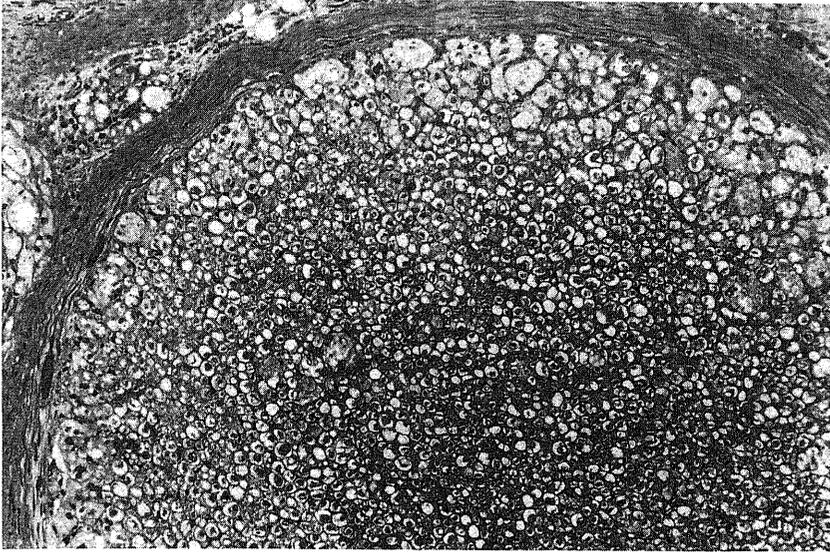


Fig. 17. Transverse section of a heated area 4 weeks after hyperthermal injury at 85°C for one minute. Necrotic tissue still remains at center of the nerve fascicle, and endoneurial tubes are seen only at the margin. Hematoxylin-eosin stain,  $\times 100$ .

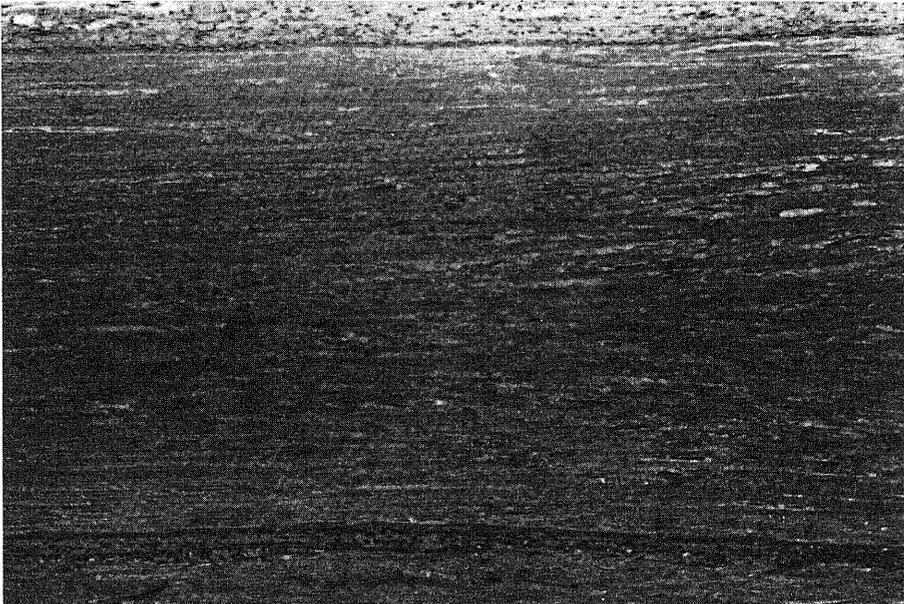


Fig. 18. Longitudinal section of a heated area 4 weeks after hyperthermal injury at 85°C for 3 minutes. Extensive areas of necrotic tissue still remain in which the endoneurial tubes are broken up. Few Schwann cells and macrophages are seen. Hematoxylin-eosin stain,  $\times 40$ .

域の範囲は1分加熱で約5 mm, 3分加熱で約5.5 mm, 10分加熱で約7 mmであった。この領域の近位・遠位には既に血管新生がみられた。神経束外の新生血管には粗い網状構造と怒張がみられ、神経束内の新生血管は互いに少数の吻合をもちつつ、加熱部中央に向

かって伸びつつあった。後者の血管新生は前者に比して遅延していた。

加熱後4週目：1分加熱群では、網状構造を形成した extrinsic vessel が加熱部全域にみられ、これから分枝し神経周膜を貫通して intrinsic vessel と吻合す

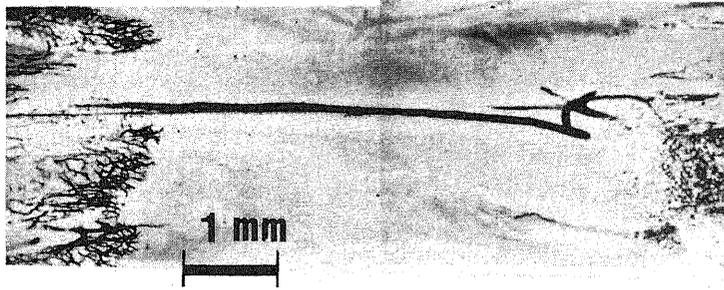


Fig. 19. Microangiogram one week after hyperthermal injury at 55°C for one minute. One large extrinsic vessel is patent in the avascular area.

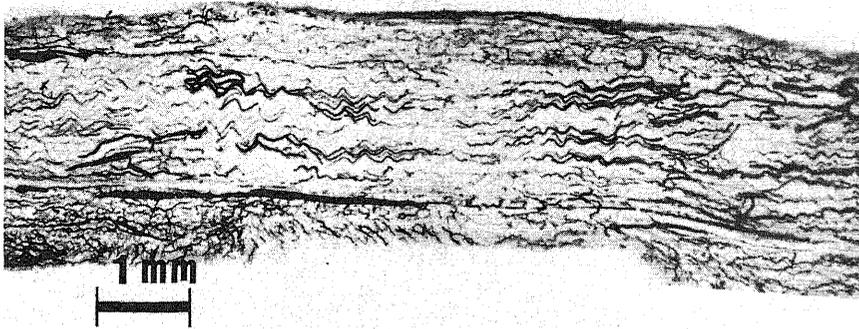


Fig. 20. Microangiogram 4 weeks after hyperthermal injury at 55°C for one minute. Adequate revascularization is seen at the heated area.

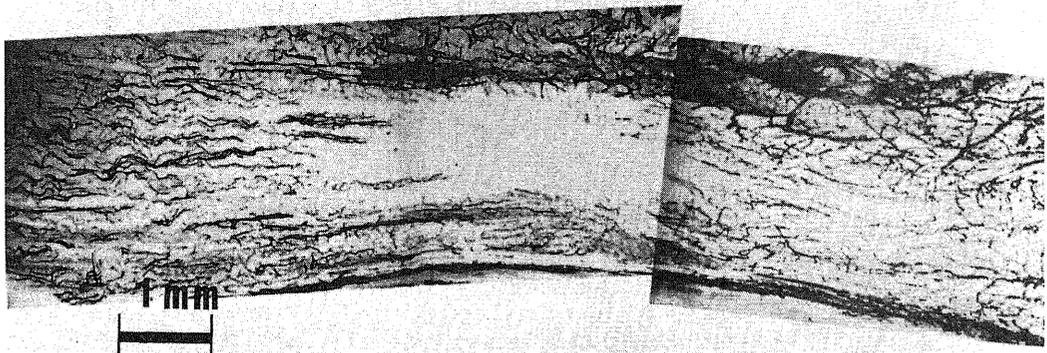


Fig. 21. Microangiogram 4 weeks after hyperthermal injury at 55°C for 10 minutes. An extensive avascular area is seen in the center of the heated area.

るものも散見された。加熱部の両端より新生した intrinsic vessel は怒張・波状走行を示すが、加熱部中央に至るにつれ分枝・細小化・不規則な蛇行が出現し、ついには加熱部両端からの新生血管の吻合がみられ無血管領域はなかった(図20)。3分加熱群では、加熱部中央の新生 intrinsic vessel は粗な構造であり、その中心部に小範囲の無血管領域が認められる標本もあった。10分加熱群では、加熱部中央の無血管領域が必ずみられ、腓骨・腓腹神経束では小範囲であったが、脛骨神経束では幅3~4mmにも及んだ。一方、神経周膜直下にはこれを貫通して神経束内に侵入する細い血管がみられた(図21)。

## 2. 85°C加熱群(1分および3分加熱群について)

加熱後1週目:55°C加熱群と同様に無血管領域とその両端に血管新生がみられた。無血管領域は1分加熱で約7mm,3分加熱で約10mmの幅にわたってみられた。

加熱後4週目:extrinsic vessel は加熱部全域にみられるが、その血管網は粗く形成されていた。intrinsic vessel は加熱部両端より波状に伸びるが、徐々に直線的になり、加熱部中心にはなお広範な無血管領域が残存していた。この無血管領域は脛骨神経束において、1分加熱で3~4mm,3分加熱で5~6mmの幅にわたってみられた。加熱部中央の神経周膜直下にはこれを貫通して神経束内へ侵入しつつある短く細い血管がみられた(図22)。

## 考 察

末梢神経と熱との関わりは、まず電気生理学的研究により行われた。Brodieら<sup>9)</sup>は47°Cが thermal inactivation,つまり神経興奮性の消失する温度であり、これは神経組織内蛋白が熱凝固する温度に一致す

ると報告している。Schmittら<sup>9)</sup>は15分間の加温生食水の接触により神経の活動電位は43°Cで消失するとしたが、神経伝導性の消失イコール神経構造物の崩壊とする Brodie らの考えには反対している。この後、直接熱による実験的神経損傷の報告は見られない。

電撃傷のひとつの随伴症状として末梢神経損傷の報告が見られる。Jellinek<sup>1)</sup>はこれを特別な電氣的影響によると考えたが、多くの研究者はこれを純粋な伝導熱によると考えている。組織学的には、軸索の腫大・分節と髓鞘の膨化・崩壊と空胞形成が見られるとされている<sup>2)-4)</sup>。

火傷にも末梢神経損傷を随伴する事があるが、これは深部火傷においてのみみられ、その原因についても神経周囲の浮腫・瘢痕や乏血が重要視される程度<sup>10)</sup>で詳細な文献はない。

一方、作為的な神経の熱損傷として、1931年 Kirschner<sup>11)</sup>は高周波凝固装置の高熱を応用した星状神経節ブロックを創始した。しかし、熱凝固巣の大きさを予想出来ないため、期待する臨床効果とともに多くの合併症もみられた。この方法は Sweetら<sup>12)</sup>により改良されてからは経皮的神経節凝固法として普及しているが、47~80°C・60~80秒間の操作で除痛効果が長期にわたり持続すると言われている<sup>13)14)</sup>。しかし、短期での症状再発も約20%にみられ、熱凝固による神経損傷もこの温度帯においてはかなり再生が行われることが示唆される。

骨セメントは整形外科領域において1951年 Haboush<sup>15)</sup>によって人工骨頭置換術に応用されたが、硬化時の重合熱は高かつ長時間にわたるという欠点を持っている。骨セメントの重合熱は環境温・使用量・モノマー/ポリマー混合比などによって左右されるが、その最高温度は in vitro では40~120°C, in vivo では

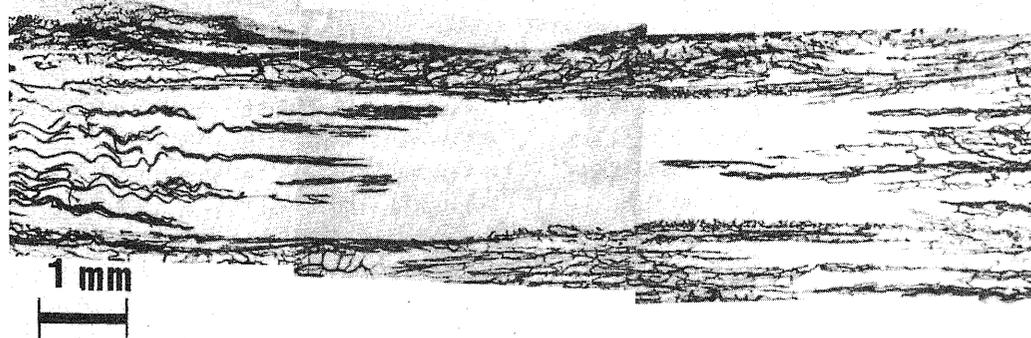


Fig. 22. Microangiogram 4 weeks after hyperthermal injury at 85°C for one minute. Many small vessels are visible passing the perineurium close to an extensive avascular area. This avascular area is wider than that formed by hyperthermal injury at 55°C for 10 minutes.

40~70°Cであり、発熱状態は10分間前後持続するといわれている<sup>16)</sup>。それ故、56°Cで生体蛋白が、72°Cで骨コラーゲンが凝固することより骨セメントの重合熱の危険性が強調されている<sup>17)~19)</sup>。事実、人工関節置換術に用いた骨セメントの逸流による末梢神経損傷の報告が散見される<sup>20)21)</sup>。これらの報告によると骨セメントによる損傷は非常に予後が悪いといわれている。

また、外科手術で多用される高周波凝固装置・電気メス・レーザーメスは瞬時に100°C以上の高熱を発生するため、末梢神経が近くを走行する部位(四肢・胸部縦隔・骨盤内)の手術では神経を偶発的に損傷する危険性が高いと考えられる。

以上のように、過去には考えにくいものであった熱による末梢神経損傷の危険性も、最近の医療技術の進歩とともに増大しているが、これを組織学的に検討した報告は皆無に近い。当教室の五十嵐<sup>5)</sup>は、末梢神経に30秒間熱を加えた場合、45°C以下で組織学的変化はみられず95°C以上で高度の変性をおこし再生が困難になる事を示した。本実験ではこの結果をもとに、神経変性がおこり始める55°Cと神経再生が可能な限界温度85°Cにおいて、加熱時間を更に延長することで、総熱量と神経変性・再生との関連について組織学的に調査した。

さて、55°Cまたは85°Cでの末梢神経の加熱損傷において、加熱部より末梢はWaller変性に陥っていたが、加熱部は壊死に陥っていた。この壊死の範囲は加熱温度の上昇・加熱時間の延長に伴って拡大して、55°C1分では加熱幅の1.6倍、55°C3分では1.8倍、55°C10分では2.4倍、85°C1分では2.5倍、85°C3分では3倍にも達した。これは神経長軸に沿って熱が伝導されるためであり、55°Cまたは85°Cから体温に至るまでの温度勾配形成によると考えられた。したがって、壊死の中央部と両端部での形態の差異もみられた。

壊死部においては血管系の変化、末梢神経を構成する細胞の変化、軸索の変化がみられた。

壊死中央部の血管には血栓・閉塞がみられたが、加熱時間の延長特に加熱温度の上昇に伴い血管の形態は消失する傾向にあった。壊死の両端部の血管には拡張・血球凝集・出血がみられ、これらの変化は細胞系の変化のみられない近位・遠位に及んでいた。Moritz<sup>22)</sup>は皮膚熱傷の研究で「高熱に対しては細胞系よりも血管系のほうが鋭敏に反応する。そして、その初期の変化は血管の収縮であり、これは直ちに拡張へと移行するが、温度上昇が急速・高度であれば血管は永久に初期の状態(収縮)で固定され、血管の拡張はより温度の低い部位にのみ認められる。」といているが、熱損傷をうけた神経の血管にも酷似した変化がみ

られた事になる。この事より、末梢神経においても熱に対しては血管系が早期かつ鋭敏に反応し、様々な血行途絶状態を起こしたと推測できる。そして、55°C加熱の低温群の加熱部には血管の拡張・血栓が、85°C加熱の高温群には血管の構造を認めたいほどの収縮がみられ、二つの群の血管像には大きな差異が生じた。

加熱により細胞核は核濃縮を呈し、神経上膜や神経周膜などの被膜は膨化・融合し、加熱部はいわゆる凝固壊死に陥っていた。一般に凝固壊死とは、組織の低酸素性死の後、自己融解や異種融解および蛋白変性の動的過程の結果生ずるものとされている。さらに、少なくとも数日間は組織の一般的形態が維持され、やがて死滅細胞の核は消失し、組織は修復に向かうとされている。しかし、本実験では1~4週間にわたりほぼ同一形態の壊死像がみられ、核成分の消失もほとんどみられなかった。これは、加熱により神経の血行障害がおこりその結果壊死に陥ったのではなく、あたかも組織を固定液に浸した時のように、熱がすべての蛋白を短時間のうちに固定したと考えられ、乏血が関与しない熱凝固壊死と考えられた。

加熱部軸索の変化は、55°C加熱で種々に分節しつつ螺旋走行を呈し、85°C加熱であたかも炎で焼きつくされ腐蝕した針金のごとき形態をとっていた。これは神経切断などでみられる通常のWaller変性像とは明らかに異種のものであり、熱によって凝固した壊死軸索像そのものと解釈できる。したがって、加熱温度によって形態の差異が生じたと考えられる。

では、以上のような死滅組織は神経再生にどのような影響を及ぼすのであろうか。

神経上膜や神経周膜などの神経被膜組織も一旦凝固壊死に陥るが、血管新生は神経束内よりも早期に行われ、55°C加熱では1週前後に、85°C加熱では4週以内に完全な修復が行われた。85°C加熱で修復が遅れたのは、筋肉などの神経周辺組織の損傷も高度・広範なため、これからの新生血管・リンパ系の関与がおくれた事も一因と考えられた。しかし、いずれの群においても神経束内への瘢痕組織の侵入や神経周囲からの絞扼は認められず、神経被膜組織の早期修復は次の過程でみられる神経再生にとって有利な材料となっていた。

加熱後2日目以降の神経束内では、壊死部の両端に新生血管や種々の細胞(Schwann細胞・大食細胞・線維芽細胞)が増殖し、いわゆるBüngner帯が中央に向かって伸長するのに従って壊死組織は消失してゆく。しかし、このBüngner帯の伸長は新生血管の伸長にやや先行してみられ、壊死組織を吸収するのはBüngner帯とともに進行するSchwann細胞が主体になっていると考えられた。もちろん、後発の新生血管から動員

される大食細胞などの細胞も壊死組織を吸収するうえで重要な要素と推測された。

神経束内の壊死組織の吸収は加熱時間の長短にかかわらずほぼ一定期間内に行われたが、加熱温度の高低によってその速度は大きく異なった。55°C加熱では、加熱時間が1分から10分に延長されるに従い壊死の範囲も加熱幅の1.6倍から2.4倍に拡大したが、壊死組織はすべて加熱後4週の時点で吸収されていた。一方、85°C1分または3分加熱では、加熱後4週の時点でもなお広範囲の壊死を残し、新生血管のみられない部位はさらに広範囲に及んでおり、これが完全に吸収されるには更に2週以上の期間を要した。更に85°C10分では壊死組織の残存すら許されず神経の断裂が生じた。これらの事から、ある一定のエネルギー量以内の神経損傷においては、加熱時間は主に壊死の範囲を決定するが、壊死の性状を左右するのは主に加熱温度であり、高温になるほど修復に抵抗する壊死が生ずると思われた。さらに、ある一定のエネルギー量（たとえば85°C10分間加熱）を越えた熱損傷では神経の連続性が断たれてしまうという限界点があると推測できた。

再生軸索やBüngner帯は、55°C1分または3分加熱群においては末梢まで一糸乱れず整然と走行するが、55°C10分加熱群においては一部endoneurial tubeの破綻がみられる神経束中心部でこれらの錯走がみられた。これは、神経が熱損傷をうけてもendoneurial tubeの構造が残存していれば、これに沿ってSchwann細胞そして再生軸索が整然と誘導される事を示唆している。つまり、既に五十嵐<sup>9</sup>が指摘しているが、同種・異種神経移植実験において強調されているように、endoneurial tubeの構造的な残存が熱損傷神経の再生軸索誘導に有利に働くと考えられた。さて、55°C加熱群においては神経束全域に良好な神経再生を認める加熱後4週に至っても、85°C加熱群における再生軸索は加熱部を通過することが出来なかった。損傷後6週になれば神経末梢に少数の再生軸索が出現してくるものの、これは壊死組織をさけて神経束外周を通過するわずかな軸索によるものであり、再生状態は不良であった。神経束外周のみに再生軸索が伸長するのは、血管造影でみられた神経被膜よりの新生血管が大きな要因と考えられた。このように55°C加熱群に比べ85°C加熱群での神経再生が極めて悪いのは、55°C加熱群では多数の血管やendoneurial tubeの構造が残存しているためrecanalizationによる新生血管やSchwann細胞が速やかに誘導されるのに対して、85°C加熱群の壊死組織はdesiccationの傾向が強く血管の構造も温存されておらずendoneurial tubeの構造も

破壊されているため新生血管やSchwann細胞などが侵入しにくく、吸収されにくい壊死組織に陥っているためと考えられた。

以上より、末梢神経の熱損傷では、加えられる熱エネルギーの総量つまり温度×時間に比例した血行障害と凝固壊死が生じるが、神経再生の良否は加熱時間よりもむしろ加熱温度によって大きな影響を受ける。つまり、low intensityの神経熱損傷においては、血行障害は軽度で壊死巣は早期に吸収されて順調な再生が行われるが、high intensityの損傷においては、長期の壊死残存と高度の血行障害により再生が強く阻害され神経束の断裂さえ生ずるとも言える。この事を踏まえて臨床面を考えると、例えば小容量の骨セメントが末梢神経に接触した場合でも変性は生ずるが、再生は良好と判断して良い。しかし、大容量の骨セメントが接触した場合や高周波凝固装置・電気メスに一定時間さらされた場合には、再生は不良で神経束の断裂さえ生じ得る事を熟知して、時には早期に神経の切除-再縫合や神経移植さえ考慮されねばならない。

## 結 論

末梢神経に加えられる熱と神経変性・再生の関連を調査するために、成熟家兎の坐骨神経に対して幅5mmにわたり直接熱を加えた。加熱温度は55°Cおよび85°C、加熱時間は1、3、10分として、加熱後2日、1週、4週経過時の標本を組織学的に検討して以下の結論を得た。

1. 神経は、加熱部で凝固壊死に、末梢でWaller変性に陥った。壊死は加熱温度の上昇・加熱時間の延長にしたがって広範囲になり、85°C3分加熱では加熱幅の3倍にも達した。

2. 壊死は55°Cおよび85°C加熱でその性状を異にし、前者の壊死巣では加熱時間に左右されずendoneurial tubeの構造がほぼ残存し神経再生を阻害する事はなかった。一方、長期に残存する85°C加熱群の壊死巣ではendoneurial tubeの構造が破壊され、血管系の高度な損傷と相まって神経再生を高度に阻害していた。

3. 85°C1分または3分加熱では4週を経過しても広い壊死巣が残存して、再生軸索は加熱部を通過することは出来なかった。6週経過時にはじめて神経束外周の再生軸索が末梢へ伸長するにすぎず、神経再生は不良であった。10分加熱では神経束の断裂が生じた。

以上、神経の熱損傷では、加えられる熱エネルギーの総量つまり温度×時間に比例して損傷は広範になるが、再生は時間よりもむしろ温度に左右され高温損傷

ほど困難になる。しかし、この熱エネルギー量もある一定限界を越えると神経の連続性は断たれてしまう。臨床的には神経に加えられた総熱量（温度×時間）と特に加熱温度を考慮し、神経再生が困難と判断された時には外科的処置を施す必要がある。

### 謝 辞

稿を終わるに臨み、終始御懇篤な御指導と御校閲を賜りました恩師野村進教授に衷心より深甚なる謝意を表します。

なお本論文の要旨は第57回日本整形外科学会において発表した。

### 文 献

- 1) **Jellinek, S.**: Animalische Effecte der Electricitat. Wien. Klin. Wochr., **16**, 405-413 (1902).
- 2) **MacMahon, H. E.**: Electric shock. Am. J. Pathol., **5**, 333-347 (1929).
- 3) **Silversides, J.**: The neurological sequelae of electrical injury. Canad. Med. Ass. J., **91**, 195-204 (1964).
- 4) **Critchley, M.**: Neurological effects of lightning and electricity. Lancet, **13**, 68-72 (1934).
- 5) **五十嵐一郎**: 末梢神経の熱性障害に対する組織学的検討. 十全医会誌, **92**, 122-135 (1983).
- 6) **野村 進**: 神経縫合部より末梢の再生線維増加に関する実験的研究. 脳・神経外傷, **2**, 41-57 (1970).
- 7) **金子 仁**: 組織標本 (小酒井編). 第2版, 104-114頁, 医学書店, 東京, 1976.
- 8) **Brodie, T. G. & Halliburton, W. D.**: Heat contraction in nerve. J. Physiol., **31**, 473-490 (1904).
- 9) **Schmitt, F. O. & Fourt, L.**: Thermal inactivation of medullated nerve. Am. J. Physiol., **115**, 564-568 (1936).
- 10) **Salisbury, R. E. & Dingeldein, G. P.**: Peripheral nerve complications following burn injury. Clin. Orthop., **163**, 92-97 (1982).
- 11) **Kirschner, M.**: Zur Elektrochirurgie. Arch. Klin. Chir., **167**, 761-768 (1931).
- 12) **Sweet, W. H. & Wepsic, J. G.**: Controlled thermocoagulation of trigeminal ganglion and rootlets for differential destruction of pain fibers. J. Neurosurg., **39**, 143-156 (1974).
- 13) **福島孝徳, 堀 智勝, 高倉公明**: 痛みの対策. 臨成人病, **10**, 111-121 (1980).
- 14) **Siegfried, J.**: 500 percutaneous thermo-coagulations of the Gasserian ganglion for trigeminal pain. Surg. Neurol., **8**, 126-131 (1977).
- 15) **Haboush, E. J.**: A new operation for arthroplasty of the hip. Bull. Hosp. Jt. Dis. N. Y., **14**, 242-277 (1953).
- 16) **Feith, R.**: Side-effects of acrylic cement implanted into bone. Acta. Orthop. Scand. (Suppl.), **161**, 14-18 (1975).
- 17) **Biehl, G., Harms, J. & Hanser, U.**: Experimentelle Untersuchungen über die Wärmeentwicklung im Knochen bei der Polymerisation von Knochenzement. Arch. Orthop. Unfall-Chir., **78**, 62-69 (1974).
- 18) **Labitzke, R. & Paulus, M.**: Intraoperative Temperaturmessungen in der Huftchirurgie während der Polymerisation des Knochenzementes Palacos. Arch. Orthop. Unfall-Chir., **79**, 341-346 (1974).
- 19) **Debrunner, H. U.**: Die Erwärmung von Knochenzement bei der Polymerisation. Arch. Orthop. Unfall-Chir., **78**, 309-318 (1974).
- 20) **Weber, E. R. Daube, J. R. & Coventry, M. B.**: Peripheral neuropathies associated with total hip arthroplasty. J. Bone Joint Surg., **58**, 66-69 (1976).
- 21) **Mitunaga, M. M., Bryan, R. S. & Linscheid, R. L.**: Condylar nonunion of the elbow. J. Trauma., **22**, 787-791 (1982).
- 22) **Moritz, A. R.**: Studies of thermal injury. III. The pathological and pathogenesis of cutaneous burns. An experimental study. Am. J. Pathol., **23**, 915-941 (1947).

**Experimental Studies on Hyperthermal Injuries of the Peripheral Nerves**

Takayoshi Honda, Department of Orthopaedic Surgery, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920—J. Juzen Med. Soc., **96**, 464—481 (1987)

**Key words :** peripheral nerve, hyperthermia, degeneration, regeneration

**Abstract**

Heat is one of the causes of peripheral nerve injury, but few pathological studies have been reported on hyperthermal injury to peripheral nerves. The histological changes occurring after hyperthermal injury of the sciatic nerve were therefore studied in 120 rabbits. In the present experiment, temperatures of 55°C and 85°C were applied to the nerve using a specially designed heating apparatus. The width of the heated region was 5 mm and set heating times of 1, 3 and 10 minutes were employed. At 2 days, 1 week and 4 weeks after injury, the nerve specimens were extracted and investigated histologically using hematoxylin-eosin, silver-impregnated staining and micro-angiography. In the groups heated for 1 and 3 minutes at 55°C, coagulative necrosis in the heated regions and Wallerian degeneration at the periphery were noted. The endoneurial tubes were preserved and the regenerating axons extended to the periphery in a short time, passing smoothly through the heated regions. In the group heated for 10 minutes at 55°C, a high degree of extensive necrosis was noted in comparison with those in the groups heated for 1 and 3 minutes, and neovascularization was delayed. With slight destruction of the endoneurial tubes, a slight decrease in the number of regenerating axons were observed. In the groups heated for 1 and 3 minutes at 85°C, the necrosis in the center of the heated region was resistant to organization due to desiccation. For this reason, the necrotic focus still remained 4 weeks after injury and none of the regenerating axons extended to the periphery through the heated region. The state of nerve regeneration in these groups was poor, although a few regenerating axons were observed at the nerve periphery 6 weeks after injury. In the group heated for 10 minutes at 85°C, rupture of the nerve trunks occurred at the heated region. It was concluded from this study that coagulative necrosis and degeneration develop in peripheral nerves after hyperthermal injury, and that the degree of injury becomes higher in proportion to the total amount of heat energy applied, with the result that regeneration becomes unfavorable. The heating time rather than the temperature seems to have the most influence on nerve regeneration after hyperthermal injury. Clinically, therefore, in cases where peripheral nerves have been exposed to high temperatures of more than 85°C, any possible regeneration should be disregarded and surgical treatment should be considered.