《総 説》

末梢神経損傷後の神経再生とリハビリテーション

西脇 香織*¹ 近藤 国嗣*¹ 里 宇 明元*² 千野 直一*²

Peripheral Nerve Regeneration after Injury and Rehabilitation Managements

Kaori NISHIWAKI,*¹ Kunitsugu KONDO,*¹ Meigen LIU,*² Naoichi CHINO*²

Abstract : Peripheral nerves have a potency to regenerate vigorously after injury, but often it is difficult to achieve a sufficient functional recovery. Although advances in microsurgery and a better understanding of nerve regeneration have improved the outcomes of nerve repair, a delayed and misdirected reinnervation still be a problem hindering functional restoration. Rehabilitation managements of peripheral nerve injury, such as electrical stimulation, exercise training and other approaches, have been in clinical use, but their effects on promoting reinnervation remain controversial. In this paper we review the basic studies which have investigated the mechanisms and efficacies of electrical stimulation, exercise training and motor/sensory reeducation. Electrical stimulation could elicit effects on the regenerated nerves, but inappropriate stimulation conditions might disturb regeneration. Exercise training often improves functional recovery after nerve injury, but overloaded and forced exercise might have a detrimental effect. The peripheral axonal misdirection is reflected in a cortical reorganizational changes. Some studies have revealed beneficial changes in the cortical map after motor/sensory reeducation programs in monkeys with nerve injury, which may explain the improved functional outcomes after rehabilitation in humans.

Key words : 末梢神経再生 (peripheral nerve regeneration), リハビリテーション (rehabilitation), 電気刺激 (electrical stimulation), 運動療法 (exercise training), 知覚再教育 (sensory reeducation)

はじめに

末梢神経損傷後には旺盛な神経再生が起こることが知られているが、機能回復については満足できる結果でないことが多い。その原因として再生の遅延や不正確性（過誤神経支配）が挙げられる。これらの問題点に対し基礎レベルでは、神経再生・伸長を促進する因子の同定や、標的特異性に関する研究が積極的に行われ、一部臨床でも応

用されつつある。一方、物理療法、運動療法といったリハビリテーション（以下、リハ）的手段が神経再生に有利であるか否かについては一定した見解が得られておらず、臨床場面では二次的障害予防のための関節可動域訓練や装具の作成などの介入が中心となっている。そこで本稿では、物理療法（主に電気刺激）、運動療法、および中枢性代償としての筋再教育や知覚再教育が、末梢神経損傷後の神経再生とその機能回復に与える影響に関して、基礎的な報告を中心にまとめ、臨床応用

2002年4月2日受稿

*¹ 川崎市立川崎病院リハビリテーション科/〒210-0013 神奈川県川崎市川崎区新川通12-1

Department of Rehabilitation, Kawasaki Municipal Hospital

*² 慶應義塾大学医学部リハビリテーション医学教室/〒160-8582 東京都新宿区信濃町35

Department of Rehabilitation Medicine, Keio University School of Medicine

への展望を考察する。

末梢神経損傷後の神経再生の過程

神経損傷の情報は、効果器で生成される神経栄養因子の軸索輸送の途絶などによって細胞体に伝わるとされ、神経再生に向けた一連の遺伝子発現のトリガーとなる。軸索損傷による神経細胞死（アポトーシス）を抑制する機序が働くと同時に、損傷部より遠位の軸索のワラー変性が進み、変性した組織がマクロファージやシュワン細胞の食作用によって除去される。さらに損傷部より遠位の神経（以下、遠位側断端）の膜構造やその周囲

に増生したシュワン細胞列（Büngner band）を再生の足場として軸索の発芽・伸長がすすみ、最終的には再ミエリン化、標的組織への再結合、神経の成熟が起こる（図1）。神経細胞体の細胞死の抑制、再生軸索の発芽・伸長の促進、再生の足場となる構造の維持には、血中・細胞体・グリア細胞・シュワン細胞および効果器で生成されたさまざまな神経栄養因子が化学的誘導因子として関与していることが報告されている。また、再生軸索の発芽・伸長には、こうした因子に加えて、再生の足場となる構造と、接着因子などの接触誘導因子も非常に重要な役割を担っていることが知られている²⁾。

図1 末梢神経損傷後の神経再生の過程

- ① 神経細胞死の抑制：神経損傷により、損傷部近位側断端に p 75（低親和性 NGF 受容体）の発現が誘導される。細胞体・血中の神経芽細胞やマクロファージ・損傷遠位側断端のシュワン細胞・効果器・運動細胞であれば脊髄内のグリア細胞、で生成されたさまざまな神経栄養因子が p 75 を介して神経細胞体に輸送され、神経細胞死が抑制される。
- ② ワラー変性、変性組織の除去：損傷部にもっとも近いランビエ絞輪から遠位にワラー変性と呼ばれる変性が起こる。変性した軸索とミエリンは最初の 2～3 日はシュワン細胞の、その後は遊走マクロファージの食作用で処理される。遠位側断端は基底膜を残した管構造となり、その周囲に髄鞘非形成型に脱分化し活発に増生したシュワン細胞が並び（Büngner バンド）、再生の足場となる。
- ③ 再生軸索の発芽、伸長：神経損傷が細胞体で感知されると、損傷部に最も近いランビエ絞輪部より軸索の発芽が起こり、同部は成長円錐と呼ばれる。神経細胞体やシュワン細胞から分泌された神経栄養因子（NGF: nerve growth factor, BDNF: brain derived neurotrophic factor, NT 3/4: neurotrophin 3/4 など）が、成長円錐部のレセプターを介して細胞体に輸送され軸索の発芽や伸長を促進する。他にも IGF I / II (insulin like growth factor I / II) や、IL 6/1 β (interleukins 6/1 β) など多くの因子が神経発芽と伸長に関わっている。成長円錐から生じた 50～100 程度の幼若な発芽は多くはらせん、コイル状になって消失するが、いくつかの再生軸索は遠位側断端の管構造を足場とし、基底膜成分であるラミニンやカドヘリンなどの接着因子の誘導で伸長していく。伸長した軸索は効果器に達すると 1 本のみとなり再ミエリン化し成熟する。

末梢神経損傷後の神経再生における問題点

1. 再生の遅延

末梢神経損傷後の再生の過程は上記のとおりであるが、実際には再生に時間がかかることによって、再生の足場となる Büngner band の萎縮や神経栄養因子の枯渇が生じ、さらに運動神経であれば神経筋接合部や筋の変性が起こり、有効な神経再支配や機能回復が得られないことがあり、臨床問題となる²⁾。このような例として第1に、腕神経叢損傷など、損傷部位から効果器までの距離が長く、再生神経が効果器に到達するまで時間がかかる病態が挙げられる。第2に、神経切断例などで切断端の間にギャップがあり、再生軸索の伸長が得られない病態がある。後者では、再生を誘導する足場である遠位側断端が離れているために、発芽した神経が有効に伸長することができないと考えられる。このような病態では、神経縫合など外科的治療が再生を促進する有効な手段となる。

2. 再生の不正確性

末梢神経再生におけるもう一つの問題点は、標的特異性のない再生によって引き起こされる過誤神経支配 (misdirection) であるといえる。

運動神経と感覚神経が混在している混合神経の切断後の再生において、運動神経が感覚神経遠位側断端に、感覚神経が運動神経遠位側断端に伸長していくと、有効な神経再支配を起こすことができず機能低下を引き起こす。また過誤神経支配が感覚神経間で起きれば異常知覚の、運動神経間では異常共同運動など異常運動を生じる。この過誤神経支配の起きやすさ、神経再生時の標的特異性についてはいくつかの異なった知見が示されている。Brushart ら³⁾は、混合神経（ラットの大腿神経）を切断すると、初期には運動神経の切断部近位側から再生した軸索は、運動神経遠位側断端にも感覚神経遠位側断端にもランダムに伸長し、正確に運動神経遠位側断端に伸長した神経、誤って感覚神経遠位側断端に伸長した神経、再生軸索が感覚神経遠位側断端と運動神経遠位側断端の両

者に伸長した神経が同程度に認められるとした。しかし、時間的経過で運動神経遠位側断端に正確に伸長している神経が増えていくとし、この現象を“Preferential Motor Reinnervation”と呼んだ。この機序として運動神経遠位側断端に存在する神経栄養因子（おそらく L2-HNK 1⁴⁾）の働きで、運動神経遠位側断端と感覚神経遠位側断端の両者に枝を伸ばしていたような運動神経では、感覚神経遠位側断端へ伸びていた枝がなくなり (collateral pruning)、結果的に正しい再生をしている神経が増えると考察した。一方、Maki ら⁵⁾は同様の実験系で、運動神経も感覚神経も、感覚神経の遠位側断端により多く伸長していくとし、感覚神経遠位側断端で生成された何らかの神経栄養因子が再生に関わっていると推測した。Madison ら⁶⁾は、同じくラットの大腿神経で、中枢寄り（腸腰筋枝より近位）で切断すると再生はほとんどランダムであるが、末梢寄り（四頭筋枝と皮枝の分岐部近位）で切断すると運動神経-運動神経遠位側断端、感覚神経-感覚神経遠位側断端、という正しい再生が80%程度に増えることを示し、末梢（効果器近く）では、解剖学的に神経のアライメントが整っていることや、何らかの化学的誘導因子により再生は正確になるとした。さらに、どちらの部位の切断でも、正確な再生をする確率は運動神経と感覚神経でほぼ等しく、両者に共通する誘導因子の存在を示唆した。このように運動神経-感覚神経間でもその標的特異性のメカニズムは未だ明らかでなく、外科的になるべく正確に縫合するという以外に有効な手段がないのが現状である。また臨床問題となりやすい運動神経間、感覚神経間の過誤神経支配についても、できてしまった過誤支配を中枢性に代償して機能改善を目指すことが中心となっている。これについては後のリハの項で詳述する。

末梢神経損傷後の治療

1. 外科的治療

先に述べたように、神経再生において有効な軸索伸長を得るには再生の足場が重要な役割を担っ

ており、神経周膜（神経束を包む膜）を超えた損傷では外科的な治療で損傷近位側断端と遠位側断端を近づけることが必要とされる。正確な再生のためになるべく神経線維の方向を揃え、直接縫合が可能であれば神経周膜、または神経上膜で縫合する。ギャップが25～30 mm以上できてしまうときや、縫合にテンションがかかってしまうときには、神経移植で間を埋めることが必要となる⁷⁾。自家神経移植以外にも、神経細胞の基底膜構造を模したコラーゲンシートチューブ、合成ラミニンコーティングのチューブ、シュワン細胞を周囲に培養した重合体でつくったチューブなど、再生の足場として有利になるように工夫された人工的なグラフトも考案されており、実用可能性が期待されている⁸⁾。

2. 神経再生促進薬、遺伝子治療

前述のように、神経損傷後の再生軸索の発芽・伸長の促進に関与する神経栄養因子については多くの報告がなされ、神経再生促進薬として臨床に応用しようという研究も活発になされている。IGFs (insulin like growth factors) は培養細胞において軸索伸長効果やシュワン細胞の増生効果を示し、ラットでも神経切断・縫合後に縫合部に持続的にIGF-1を投与することによって神経再生促進効果があつたと報告され、神経再生促進薬として臨床応用の可能性があると注目されている⁹⁾。しかし、他の神経栄養因子（NGFやNT-3/4な

ど）では、生体での神経再生促進効果を認めなかったという報告も多い¹⁾。また、adenovirusをベクターに用いて神経細胞やシュワン細胞に安定して遺伝子を導入し得たという報告もだされ¹⁰⁾、再生に有利な神経栄養因子の遺伝子を導入するような遺伝子治療の可能性も示唆されている。

3. リハビリテーション

1) 電気刺激

電気刺激は末梢神経障害に対し、除痛（Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation, TENS）や機能的電気刺激（Functional Electrical Stimulation, FES）、または脱神経筋刺激としても使われているが、本稿では損傷神経そのものに対する電気刺激が神経再生・軸索伸長に与える影響についての報告をまとめた。

（1）直流電気刺激と神経再生

培養神経細胞に直流電流を与えて電場を作るとその陰極方向に軸索突起が伸長していく現象は1970年代より報告され、細胞表面の糖蛋白や、蓄積されている細胞骨格成分が電気泳動の原理で陰極に誘導され、整列していくことにより起こっていると考察されていた¹¹⁾。培養細胞によるこれらの報告から、生体の神経損傷モデルで、直流電流を陰極が伸長方向になるように流すことでより早い神経再生が誘導できるのではないかと考えられ、1980年代後半から1990年代前半にかけて、いくつかの動物実験が行われた。それらの結果を

表1 直流電気刺激と神経再生

報 告	実験モデル	刺激条件	評価法	総合評価
McDevitt ¹²⁾ , 1987	ラット, 坐骨神経切断・縫合	陰極を損傷部より遠位(神経伸長方向), 10 μ A, 30分/日, 40日間	筋電図	再生促進 効果あり
Roman ¹³⁾ , 1987	ラット, 坐骨神経切断・グラフト縫合	陰極をグラフト上, 10 μ A, 24時間/日, 21日間	組織学的	再生促進 効果あり
Politis ¹⁴⁾ , 1988	ラット, 坐骨神経切断・縫合	陰極を遠位, 1.5 μ A, 24時間/日, 18日間	組織学的	再生促進 効果あり
Kerns ¹⁵⁾ , 1991	ラット, 坐骨神経切断・縫合	陰極を遠位, 0.6 μ A, 24時間/日, 7日間	組織学的	再生促進 効果あり
Kerns ¹⁶⁾ , 1992	ラット, 坐骨神経挫滅	陰極を遠位, 10 μ A, 24時間/日, 28日	組織学的, 機能検査	再生促進 効果あり(わずか)
McGinnis ¹⁷⁾ , 1992	モルモット, 腓骨神経切断・縫合/挫滅	陰極を遠位, 20 μ A, 24時間/日, 45日間	組織学的, 機能検査	再生抑制あり
Hanson ¹⁸⁾ , 1994	ラット, 坐骨神経切断・グラフト縫合	陰極をグラフト上, 10 μ A, 24時間/日, 21日間	組織学的	再生抑制あり

表1に示す。McDevittら¹²⁾は、ラットの坐骨神経を挫滅させ、足関節に陰極、側腹部に陽極において損傷部位をはさんで一定電流を流し、経時的に筋電図による評価を行った。そして電気刺激群で神経の伸長が早くなることを示し、神経再生が陰極方向に誘導されているとした。Romanら¹³⁾、Politisら¹⁴⁾、Kernsら^{15,16)}も、電気刺激群で再生軸索の密度が高い、特にミエリン化した軸索が多い、血管が豊富であるなど、電気刺激が神経再生や成熟を促進させていると考えられる組織学的所見を認めたとした。一方、1990年代に入ってHansonら¹⁸⁾は、上記の一連の報告の見直しを行い、電場が不安定である、標本数が少ないなどの問題点を挙げ、追実験を行ったところ、直流電流による神経再生の促進はなく、むしろ抑制が認められたとした。そして抑制の原因として、直流電流によって電気分解が生じ、その分解物質であるヘリウムなどが、再生神経の伸長やシュワン細胞などの遊走を妨げると推測した。

(2) パルス電気刺激と神経再生

1980年代後半から、パルス電気刺激による神経再生への影響が報告されるようになった。これらは、直流電流を用いて弱い電場を定常的にかけている前述の一連の報告とは違い、脱分極閾値程度の強さの電気刺激を、損傷神経の再生部（成長円錐部）にかけている。培養細胞では、Manivannanら¹⁹⁾が、神経細胞の成長円錐部を直接パルス電気刺激し刺激部からの神経の発芽を記録

した。この現象は、細胞外の培地からカルシウムイオンを除くと認められなくなり、電気刺激によって電圧依存性カルシウムチャンネルが開いて細胞内にカルシウムイオンが流入し、神経発芽の刺激となったと考えられた。一方、動物実験では、表2に示すように、脱分極閾値かそれ以上の電気強度で、1~20 Hzの刺激頻度（神経線維個々の生理的発射頻度に近い頻度）で、損傷部のすぐ近位の成長円錐部（神経再生を促す部分）をパルス電気刺激する方法によりいくつかの報告がなされている。Nixら²⁰⁾はウサギの坐骨神経挫滅モデルに、脱分極閾値の1.5倍の電気強度・4 Hzにて刺激を行った結果、非刺激群に比して、より早く、機能的にも良好な神経再生を得たとし、パルス電気刺激により正常な状態の神経と同じような電気的な興奮と、それによる感覚入力パターンが与えられることにより機能的な神経連絡が保たれると考察した。Pockettら²¹⁾は、坐骨神経挫滅モデルで損傷直後からパルス電気刺激をした群で機能回復が早く、刺激開始が1時間遅れても効果が低くなるとした。この結果から、電気刺激は神経細胞体への作用のほかに、成長円錐部への直接作用による発芽の促進、ならびにワーラー変性やシュワン細胞からの神経栄養因子の分泌といった初期の反応促進により再生速度を早くしているのではないかと推定した。さらに、Al-Majedら²²⁾は、混合神経である大腿神経の切断・縫合モデルでパルス電気刺激を行い、神経再生が早くなると

表2 パルス電気刺激と神経再生

報 告	実験モデル	刺激条件	評価法	総合評価
Nix ²⁰⁾ , 1983	ウサギ, 坐骨神経挫滅	損傷部より近位部刺激, 0.2 msec パルス幅, 4 Hz, ×1.5 閾値強度, 24 時間/日, 1~14 日	筋電図, 機能検査	再生促進 効果あり
Pockett ²¹⁾ , 1985	ラット, 坐骨神経挫滅	損傷部をはさんで刺激, 0.1 msec パルス幅, 1 Hz, ×1 閾値強度, 0.25~1 時間/日 0~14 日	機能検査	再生促進 効果あり
Al-Majed ²²⁾ , 2000	ラット, 大腿神経切断・縫合	損傷部より近位部刺激, 0.1 msec パルス幅, 20 Hz, 閾値以上の強度, 1 時間/日, 0~14 日	組織学的	再生促進 効果あり
Chen ²³⁾ , 2001	ラット, 坐骨神経切断・グラフト縫合	損傷部をはさんで刺激, 2 Hz, ×1 閾値強度, 0.25 時間/日 7~42 日	組織学的	組織学上神経成熟の促進は認めるが, 再生の成功率は低い

同時に、正確になるとした。すなわち、電気刺激で神経再生が早くなると、Brushartらのいう“Preferential Motor Reinnervation”の過程が早まり、より正確な神経支配が早く成立するとした。そしてこの電気刺激の効果は、テトロドトキシンの投与で阻害されることから、神経細胞体のレベルで起こっていると考察した。一方、Chenら²³⁾は、坐骨神経の切断・グラフト縫合のモデルで、パルス電気刺激を行い、組織学的には血管や軸索の密度が高いなど神経の成熟の促進を認めたとしながらも、刺激群では、非刺激群に比べて再生の成功率が低いとした。この場合の再生の成功率とは、評価時肉眼的にグラフト内が再生線維でつながっていることを示し、この結果から神経成熟期には電気刺激は有効と考えられるが、神経伸長期にはその効果が一定せず、不利にも働くと考察した。

これらの結果をまとめると、神経再生部を含んで弱い電場を定常的にかけるような実験系においては、培養細胞では陰極方向に神経突起の伸長が認められるが、動物実験ではその効果は不定といえる。これに対しパルス電気刺激では、動物実験においても、それぞれの実験系で異なる作用点を指摘しているが、効果が示されているものが多い。こうした基礎実験の結果を外挿すると、臨床的にも、神経縫合術時に縫合部やグラフト直上に刺激電極を植えこみ、再生初期からパルス電気刺

激をするという方法により、有効性が期待できると考えられ、今後検討を要する。一方、現在リハの臨床で用いているような表面電気刺激では刺激位置や強度を適正に設定することが困難で有効性については不明であり、刺激部位や強度、または刺激の開始時期が不適切な場合には、再生の阻害も起こりうると考えられる。

2) その他の物理療法

その他の神経再生を促進しうる物理療法として、レーザーや、超音波治療が報告されている。

レーザーに関しての報告はまだ少ないが、弱いレーザーで細胞分裂が促進されたという基礎の報告と、ラットで受傷直後に用いると損傷による神経細胞死を抑制し、再生過程も早めるという報告²⁴⁾があり、再生の初期過程、変性神経の除去過程や神経発芽に影響を与えていると考えられている。

超音波は、細胞膜の透過性を変えてカルシウムイオンを流入させることによってさまざまな代謝を促進すると考えられており、骨折後の遷延治療などにはすでに臨床応用されている。神経再生においては、特に受傷1週間以内のマクロファージの関与する過程、変性物質の除去や再生因子の産生などに影響を与えるという報告がある²⁵⁾。

3) 運動療法

末梢神経損傷後の運動療法については、表3に示すように、1920年代より報告がある。Vecchi

表3 運動療法と神経再生

報 告	実験モデル	運動負荷条件	評価法	総合評価
Vecchi, 1929	ラット, 坐骨神経, 挫滅	ランニング 1.5 時間/日 術後 0~12 日	組織学的	軸索発芽増加 効果あり
Hines, 1942	ラット, 脛骨神経, 挫滅	ランニング 2 時間/日, 滑車, 水泳 1 時間/日 0~21 日	組織学的, 機能検査	筋クレアチニン・筋重量増加, 等尺性 収縮力増強効果あり
Gutmann, 1963	ラット, 坐骨神経, 挫滅	水泳 3~4 時間/日 0~35 日	組織学的	軸索発芽増加があるが, 軸索径は低下, 軸索の数は有意差なし
Crockett, 1975	モルモット, 脛骨・腓骨神経, 切断・縫合	ランニング 0.5 時間/日 8~180 日	組織学的, 機能検査	筋重量・筋タンパク量, 等尺性収縮力 共に有意差なし
Herbison, 1980	ラット, 坐骨神経, 挫滅	ランニング 1~2 時間/日 14~42 日	組織学的, 機能検査	筋線維径, 等尺性収縮力共に有意差なし
Badke ²⁶⁾ , 1989	ラット, 脛骨神経, 切断・縫合	ランニング 0~60 日	組織学的, 機能検査	シナプス伝達の成熟促進はあるが, 神経再支配は遅延する
Meeteren ²⁷⁾ , 1997	ラット, 脛骨神経, 挫滅	爪先立ち 0~24 日	筋電図, 機能検査	早期の機能回復があり, 伝導速度も改善効果あり

らは、神経挫滅後すぐに運動負荷し、組織学的に再生軸索の発芽が増えたとしたが、Crockettらは神経切断・縫合モデルで運動負荷を行い、組織学的にも筋力的にも有利な所見はなかったとした。またBadkeら²⁶⁾は、マウスの脛骨神経切断・縫合モデルで術直後より運動負荷を行い、神経再支配(伸長)は遅延するが、筋収縮力やシナプス伝達の成熟には有利であったとした。このように傷害モデルや運動負荷量、開始時期がさまざまであり、運動の神経再生促進効果の有無についての結論は一定していなかった。これに対してMeeterenら²⁷⁾は、ストレスは内因性ステロイドの分泌増加や交感神経系の働きによる血管収縮を引き起こして神経損傷後の神経再生を遅延させるとし、運動がマイナスの効果を示しているものは運動負荷が強すぎるか、運動課題そのものがストレスとなり神経再生に悪影響を与えているのではないかと仮定した。そこでラットの坐骨神経挫滅モデルで、軽い運動負荷を受傷直後よりかけ、機能検査と電気生理学的検査で評価した²⁸⁾。その結果、軽運動負荷群では非運動群に比べて機能改善が早く、神経伝導速度も早期に回復してその効果が持続することを示し、運動は神経発芽や伸長、再生軸索の成熟やミエリン化の促進効果があることを示唆した。なお、ここでの軽い運動負荷とは、ラットに一日4時間、背伸びをしないと届かないような場所に水をおいて、背伸びの運動をさせるというものである。

運動療法の神経再生促進効果については次のようにまとめられる。第1に運動による効果が示されている報告も多いが、運動強度が強すぎるなどストレスとなりうる負荷は再生に不利に働く可能性がある。第2に、神経挫滅後には初期から運動負荷をかけることによる神経再生促進効果が期待される。ただし、切断・縫合の場合には、直後の関節運動が血管再生の遅れや瘢痕組織の増生を引き起こし、神経再生の妨げになるという報告²⁹⁾もあり、直後の運動療法是は避けるべきと考えられる。

4) 中枢性代償

これまで述べてきた外科的治療、物理療法、運動療法的は神経再生の促進を期待するものであった

が、末梢神経再生のもう1つの問題点である過誤神経支配に対しては、中枢での代償を用いて機能回復を目指すことがアプローチの中心となっている。

(1) 運動神経の過誤支配と機能回復

過誤神経支配とその後の中枢性代償のメカニズムを考える上でのモデルとして、運動神経では人為的な過誤神経支配を臨床に応用した、肋間神経移行術がある。これは腕神経叢麻痺において肘屈曲機能再獲得のため、肋間神経を筋皮神経に縫合するものだが、最初呼吸に伴っての肘の屈曲のみ可能であった患者が、段々に呼吸と関係なく随意的に肘屈曲を行うことが可能となっていく。Malessyら³⁰⁾は、肋間神経移行術後の患者を運動誘発電位(motor evoked potential, MEP)で評価し、神経移行後の肘屈曲に関わるのはもともと肘屈曲を司っていた運動野領域であることを示した。そして、大脳レベルで肘屈曲の運動野と肋間神経運動野の連絡ができるか、脊髄レベルで連絡できると推測したが、1980年代に行われたネコの交叉神経縫合による実験³¹⁾で中脳赤核脊髄路細胞でシナプスの発芽新生が見出されていることから、肋間神経移行術においても大脳レベルで運動野の連絡ができているという説のほうの可能性が高いとした。ただしこの連絡がまったく新しく形成されたとは考えにくく、腕を動かすときに姿勢をコントロールするために両運動野にもともとある神経連絡が、訓練によって増強されたと考察した。このように、運動神経末梢で過誤支配による神経支配の変化があっても、もともとある程度の連絡のある運動野間であれば、運動野における可変性を利用してリハを行い、機能回復を得ることができると考えられる。その他の例として、末梢性顔面神経麻痺後の異常共同運動に対しバイオフィードバックの効果を示した報告³²⁾があり、中枢性の代償によると考察されているが、大脳生理学的な検討はされていない。

(2) 知覚再教育

感覚神経間の過誤支配による感覚の異常は、末梢神経損傷後、縫合などの処置がなされても生じ易く、臨床上の問題となっている。末梢神経損傷

図2 神経切断・縫合後の大脳マップの変化 (文献33より抜粋)

サルの手感覚野(エリア3b)では、指などの各部位が正確にマッピングされているが、正中神経切断・縫合後には、感覚マップは混乱する。

後の大脳感覚野マップの変化については1980年代よりサルを用いて研究されている。サルの手感覚野はエリア3bといわれ、正常ではそれぞれの指や部分が細かくマッピングされている。Wallら³³⁾は、成体サルにて、正中神経を切断・縫合し、その後の感覚マップの変化を報告した。末梢においては、正中神経切断・縫合後、神経再生過程で感覚神経間のミクロの過誤神経支配が起こり、無秩序に皮膚感覚を再支配する。それに伴い、エリア3bの正中神経領域の感覚マップは混乱し、1つの箇所をさまざまな感覚野で感じたり、複数の指にわたる受容野の出現などを認めるようになることを示した(図2)。これが、臨床的には、皮膚位置感覚の異常や低下につながると考察した。一方、胎児期のサルでは、末梢で無秩序な神経再支配が起こっても、大脳3b野における感覚マップは正常に近くなり、胎児期には感覚マップを再構築させる大脳の適応代償機能があることが示されている³⁴⁾。このように、成体では大脳の感覚マップを末梢での神経支配の変化に応じて再構築することは容易ではないことが報告されているが、Florenceら³⁵⁾は、神経再生時期に感覚入力を増やすことによってよりよい感覚マップが再構築されることを示した。先の報告と同

じく、サルの正中神経を切断・縫合したのち、手術をした手なるべく使って細かい作業をするようなタスクを与えた群を‘Sensory Enrichment’群とし、タスクを与えない対照群と、手術した手を使わせないようにした‘Sensory Restricted’群の3群で、3.5カ月後の大脳感覚野の手指のマップを比較した。この報告では、手指の各部位を細かく特異的にマッピングできた感覚受容野部分が多いことを、感覚機能がよいと評価している。その結果、‘Sensory Enrichment’群で最も正確なマップが再構築され、より良い感覚機能が獲得できたという結果が導かれている(図3)。この実験は幼若なサルをつかってなされており、成体で同じ効果が得られるかという問題はあるが、感覚入力の増加という手段によって、感覚マップの再構築が促進されるという結果は、ヒトにおけるいわゆる知覚再教育の有用性を支持する内容であると考えられる。ただし、感覚入力を増やすといっても意味のない単純な刺激を加えるだけでは感覚マップの改善はないとされ、動物でいえばエサなどの報酬と結びつけた刺激、ヒトであれば言語的な指示や視空間認知と結びつけて感覚刺激をすることが感覚機能の改善に有効であると考えられている³⁶⁾。

図3 'Sensory Enrichment' による感覚マップの変化 (文献 35 より改変)

Florence らは, 'Sensory Enrichment' の効果の評価として, 訓練後のサルの手指の脳感覚マップの評価を行った. 'Small' は, 手指の限局した部位が脳のある感覚受容野に対応しているもの, 'Large' は手指の広範囲が, 'Multiple' は手指のいくつかの部位がある感覚受容野に対応しているものとした (無処置のサルでは, 感覚受容野はほぼすべて 'Small' に分類される). そして Small/Large/Multiple に分類される感覚受容野部分の出現頻度で, 'Sensory Enrichment' 群/対照群/'Sensory Restricted' 群を比較した. その結果 'Sensory Enrichment' 群では, 他の群に比べ, 'Small' に分類される感覚受容野部分の割合が有意に高く, より正確な感覚マップが再構成されたとした.

ま と め

末梢神経損傷後の神経再生の促進因子として, 神経栄養因子などの研究が活発になされているが, 電気刺激や運動療法など, 古くからリハの場で利用されていた手段もその有効性の再評価がされるべきと考えられる. 特に電気刺激に関しては, むしろ神経再生の阻害となるという報告がインパクトを持ってなされたこともあり, その後の臨床研究は非常に少なくなっている. しかし, 動物実験レベルでは有効と考えられる刺激条件が次第に確立されてきており, 今後の臨床応用が期待される. 末梢神経再生後の感覚神経過誤支配に対する中枢性代償についても, 動物実験レベルでは感覚入力を増やすリハの有効性が示されている. こうしたリハは動物よりも, ヒトでより効果的に行うことができると考えられるので, 臨床における評価と検討が今後望まれる.

文 献

- 1) Fu SY, Gordon T: The cellular and molecular basis of peripheral nerve regeneration. *Mol Neurobiol* 1997; **14**: 67-116
- 2) 川口三郎 編: 神経再生と機能修復. *Clin Neurosci* 2000; **18**: 1245-1276
- 3) Brushart TM: Motor axons preferentially reinnervate motor pathways. *J Neurosci* 1993; **13**: 2730-2738
- 4) Martini R, Schachner M, Brushart TM: The L2/HNK-1 carbohydrate is preferentially expressed by previously motor axon-associated Schwann cells in reinnervated peripheral nerves. *J Neurosci* 1994; **14**: 7180-7191
- 5) Maki Y, Yoshizu T, Tajima T, Narisawa H: The selectivity of motor axons during regeneration with sensory axons. *J Reconstr Microsurg* 1996; **12**: 553-557
- 6) Madison RD, Archibald SJ, Brushart TM: Reinnervation accuracy of the rat femoral nerve by motor and sensory neurons. *J Neurosci* 1996; **16**: 5698-5703
- 7) Dagum AB: Peripheral nerve regeneration, repair, and grafting. *J Hand Ther* 1998; **11**: 111-117
- 8) Hadlock T, Elisseff J, Langer R, Vacanti J, Cheney M: A tissue-engineered conduit for peripheral nerve repair. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*

- 1998; **124**: 1081-1086
- 9) Tiangco DA, Papakonstantinou KC, Mullinax KA, Terzis JK: IGF-I and end-to-side nerve repair: a dose-response study. *J Reconstr Microsurg* 2001; **17**: 247-256
- 10) Joung I, Kim HS, Hong JS, Kwon H, Kwon YK: Effective gene transfer into regenerating sciatic nerves by adenoviral vectors: potentials for gene therapy of peripheral nerve injury. *Mol Cells* 2000; **10**: 540-545
- 11) McCAIG CD: Nerve branching is induced and oriented by a small applied electric field. *J Cell Sci* 1990; **95**: 605-615
- 12) McDevitt L, Fortner P, Pomeranz B: Application of weak electric field to the hindpaw enhances sciatic motor nerve regeneration in the adult rat. *Brain Res* 1987; **416**: 308-314
- 13) Roman GC, Strahlendorf HK, Coates PW, Rowley BA: Stimulation of sciatic nerve regeneration in the adult rat by low-intensity electric current. *Exp Neurol* 1987; **98**: 222-232
- 14) Politis MJ, Zanakakis MF, Albala BJ: Facilitated regeneration in the rat peripheral nervous system using applied electric field. *J Trauma* 1988; **28**(9): 1375-1381
- 15) Kerns JM, Fakhouri AJ, Weinrib HP, Freeman JA: Electrical stimulation of nerve regeneration in the rat: the early effects evaluated by a vibrating probe and electron microscopy. *Neuroscience* 1991; **40**: 93-107
- 16) Kerns JM, Lucchinetti C: Electrical field effects on crushed nerve regeneration. *Exp Neurol* 1992; **117**: 71-80
- 17) McGinnis ME, Murphy DJ: The lack of an effect of applied d.c. electric field on peripheral nerve regeneration in the guinea pig. *Neuroscience* 1992; **51**: 231-244
- 18) Hanson SM, McGinnis ME: Regeneration of rat sciatic nerves in silicone tubes: characterization of the response to low intensity d.c. stimulation. *Neuroscience* 1994; **58**: 411-421
- 19) Manivannan S, Terakawa S: Rapid sprouting of filopodia in nerve terminals of chromaffin cells, PC12 cells, and dorsal root neurons induced by electrical stimulation. *J Neurosci* 1994; **14**: 5917-5928
- 20) Nix WA, Hoph HC: Electrical stimulation of regenerating nerve and its effect on motor recovery. *Brain Res* 1983; **272**: 21-25
- 21) Pockett S, Gavin RM: Acceleration of peripheral nerve regeneration after crush injury in rat. *Neurosci Lett* 1985; **59**: 221-224
- 22) Al-Majed AA, Neumann CM, Brushart TM, Gordon T: Brief electrical stimulation promotes the speed and accuracy of motor axonal regeneration. *J Neurosci* 2000; **20**: 2602-2608
- 23) Chen YS, Hu CL, Hsieh CL, Lin JG, Tsai CC, Chen TH, Yao CH: Effects of percutaneous electrical stimulation on peripheral nerve regeneration using silicone rubber chambers. *J Biomed Mater Res* 2001; **57**: 541-549
- 24) Rockkind S, Ouaknine GE: New trend in neuroscience: low power laser effect on peripheral and central nervous system (basic science, pre-clinical, clinical studies). *J Neurol Res* 1992; **14**: 2-11
- 25) Lazar DA, Curra FP, Mohr B, McNutt LD, Kliot M, Mourad PD: Acceleration of recovery after injury to the peripheral nervous system using ultrasound and other therapeutic modalities. *Neurosurg Clin North Am* 2001; **12**: 353-357
- 26) Badke A, Irintchev AP, Wernig A: Maturation of transmission in reinnervated mouse soleus muscle. *Muscle Nerve* 1989; **12**: 580-586
- 27) Meeteren NLU, Brakkee JH, Helders PJM, Wiegant VM, Gispen WH: Functional recovery from sciatic nerve crush lesion in the rat correlates with individual differences in responses to chronic intermittent stress. *J Neurosci Res* 1997; **48**: 524-532
- 28) Meeteren NLU, Brakkee JH, Hamers FPT, Helders PJM, Gispen WH: Exercise training improves functional recovery and motor nerve conduction velocity after sciatic nerve crush lesion in the rat. *Arch Phys Med Rehabil* 1997; **78**: 70-77
- 29) Lee WPA, Constantinescu MA, Butler PEM: Effect of early mobilization on healing of nerve repair: histologic observation in a canine model. *Plast Reconstr Surg* 1999; **104**: 1718-1725
- 30) Malessy MJA, van der Kamp W, Thomeer RTWM, van Dijk JG: Cortical excitability of the biceps muscle after intercostal-to-musculocutaneous nerve transfer. *Neurosurgery* 1998; **42**: 787-795
- 31) Fujito Y, Tsukahara N, Oda Y: Formation of functional synapses in the adult cat red nucleus from the cerebrum following cross-innervation of forelimb flexor and extensor nerves. *Exp Brain Res* 1982; **45**: 13-18
- 32) Ross B, Nedzelski JM, McLean JA: Efficacy of feedback training in long-standing facial nerve paresis. *Laryngoscope* 1991; **101**: 744-750
- 33) Wall JT, Kaas JH, Sur M, Nelson RJ, Felleman DJ, Merzenich MM: Functional reorganization in somatosensory cortical areas 3b and 1 of adult monkeys after median nerve repair: possible relationships to sensory recovery in humans. *J Neurosci* 1986; **6**: 218-233
- 34) Florence SL, Jain N, Pospichal MV, Beck PD, Sly DL, Kaas JH: Central reorganization of sensory pathways following peripheral nerve regeneration in fetal monkeys. *Nature* 1996; **381**: 69-71
- 35) Florence SL, Boydston LA, Hackett TA, Lachoff HT, Strata F, Niblock MM: Sensory enrichment after peripheral nerve injury restores cortical, not thalamic, receptive field organization. *Eur J Neurosci* 2001; **13**: 1755-1766
- 36) Lundborg G: Brain plasticity and hand surgery: an overview. *J Hand Surg* 2000; **25B**: 242-252