誘発電位からみたネコ脊髓の再生，修復のころも

Key words: spinal evoked potential, spinal cord injury, transplantation, cerebellum, sciatic nerve

窪 田 惺 大 森 重 宏
佐々木 影子 長 島 親 男

1. はじめに

脊髓の再生に関する研究は、従来より数多くなされている^{1-5,7,8,10,12)}が、脊髓は本質的にその再生力が弱い^{1,9)}ため、一度脊髓に損傷が加わるとその後の機能回復は極めて悪い。中枢神経、とくに脊髓における神経線維の再生が困難な原因として^{1,2,9,10)}、(1) 神経線維の伸長を妨げる barrier があるということと、(2) 神経線維自体の伸長力が弱いということ、がある。(1) の神経線維の伸長を阻害するものとしては、切断部における結合組織性とグリア性の瘢痕とがあり^{1,2,8,9)}、損傷脊髓においても瘢痕組織が早期に脊髓切断間隙に侵入増殖するために再生神経線維がこの瘢痕組織を貫通することができず、損傷脊髓の修復はほとんど不可能とされている。したがって脊髓切断間隙に形成される瘢痕組織を抑制することが、損傷脊髓修復の第一歩と考えられる^{1,2,8,10)}。

そこで我々は、成猫の小脳組織片および坐骨神経を脊髓欠損部に自家移植し、後肢の運動機能の回復状態を観察するとともに、末梢神経刺激による脊髓誘発電位を記録し電気生理学的にも検討を加えたので報告する。

2. 方 法

実験動物は、体重2-4kgの11匹の成猫で、ケタラルール約50mg/kg筋注後、左右の坐骨神経を露出した後、第13胸椎より第2腰椎まで椎弓切除を行った。記録針電極は第13胸椎椎弓レベルおよび第2腰椎椎弓レベルの右硬膜下に、不関電極は周囲の筋肉組織におき、右坐骨神経刺激による脊髓誘発電位を記録した。刺激の持続時間は0.2 msec、電圧は後肢の屈曲が充分認められる値で、1秒1回の矩形波にて双極刺激し、平均加算装置(ニューロパック II、あるいは ATAC 450)にて100-200回加算した。分析時間は約10 msecで、time constant 0.1 sec、high cut は1 KHzである。つぎに胸腰髄後面を顕微鏡下に、約4×4×3 mmにわたり切除して脊髓損傷を作製した(Fig. 1)。脊髓損傷作製後、作製前と同様に坐骨神経刺激による脊髓誘発電位を記録した後、後頭下開頭術により右小脳半球組織片および左坐骨神経筋枝を採取し、脊髓欠損部に自家移植した(Fig. 1)。レジン板で椎弓切除した部分を被覆し、筋肉、皮膚を縫合した。移植群は8匹の猫で、移植後1週間(4匹)、17日(1匹)、6週間(1匹)、7か月(1匹)、および9か月目(1匹)に、同様に脊髓誘発電位を記録した。コントロール群は、移植を行わず脊髓損傷のみ作製し、7日間、14日および26日間生存させた3匹の猫である。

埼玉医科大学脳神経外科〔連絡先：窪田 惺 〒350-04埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷38〕

Address reprint requests to : Satoru Kubota, M.D., Department of Neurosurgery, Saitama Medical School, Moro-hongo 38, Moroyama, Iruma-gun, Saitama, 350-04.

Fig. 1. Schematic diagram of spinal evoked potential recording by sciatic nerve stimulation.
A: Before spinal cord injury and transplantation.

B: After autogenous cerebellar and sciatic nerve transplantation into defect of cat's lumbothoracic cord.

The shaded part (■) and the insertion figure indicate lesioned site and autografted site of cerebellar tissue and sciatic nerve.

3. 結 果

1) 後肢の運動機能の回復状態

移植猫（8匹）においては、移植後10-15日頃より後肢の自発運動が活発になり、1か月頃より立位あるいは歩行が可能となった。これに対して脊髓損傷のみの猫（3匹）では、最長26日間の観察期間中に立位、歩行が可能となったものはなかった。

2) 坐骨神経刺激による脊髓誘発電位

移植後1週間目に脊髓誘発電位を記録した2匹（cat No. 10, 27）では、Fig. 2, 3のごとく、移植部およびその頭側において、明らかに誘発電位の回復が得られている。また移

植後6週間目に記録した cat No. 38においても移植部およびその頭側において反応が得られている（Fig. 4）。これに対して小脳移植後約7か月目に脊髓誘発電位を記録した cat No. 21では、反応は認められず、また9か月目に記録した cat No. 20においては、killed end potential⁶⁾と考えられる持続時間の長い陽性波の出現をみるのみであった（Fig. 5）。結局、移植を行った8匹のうち4匹に脊髓誘発電位の出現、あるいは回復が認められた。一方脊髓損傷のみの猫（2匹）では、Fig. 6のごとく、脊髓損傷部より頭側において脊髓誘発電位は得られなかった。

Fig. 2. Spinal evoked potentials in cat No. 10 transplanted both cerebellar tissue and sciatic nerve. A: Post-cord injury and before transplantation. The recording showed disappearance of the evoked response in the cephalad site to the injury. B: One week after transplantation. The evoked potentials were obtained from the area cephalad to the site of implantation (above) and from the site of implantation (below).

Fig. 3. Spinal evoked potentials in cat No. 27 with both cerebellar tissue and sciatic nerve transplantation. A: The responses obtained from the cord before injury (above) were disappeared after the formation of cord defect (below). B: One week after transplantation. The responses were recognized from each area cephalad (top), caudad (bottom) to the site of transplantation and area at the site of the transplantation (middle).

Fig. 4. Spinal evoked potentials in cat No. 38 transplanted both cerebellar tissue and sciatic nerve. A, B: The amplitudes of the evoked potentials in the pre-injury(A) were markedly attenuated after the cord injury(B). C: Six weeks after the transplantation the responses regained in each of the cephalad (top), transplanted (middle) and caudad site (bottom).

Fig. 5. Spinal evoked potentials in cat No. 20 with cerebellar transplantation. A: Before spinal cord injury. B: After spinal cord injury. C: About 9 months after transplantation (top; cephalad site, middle; transplanted site, bottom; caudad site). The recordings showed a positive wave with the long durations, possibly killed end potential by Deecke et al⁶⁾.

Fig. 6. Spinal evoked potentials in cat No. 34 with the injury alone.

A: Before cord injury.

B: No responses were obtained on the 14 th day after the injury.

4. 考 察

脊髄の再生に関する実験においては、脊髄断端間隙に形成される癒痕を抑制することが、損傷脊髄修復の第一歩である^{1,2,8,10)}。そこで我々は、脊髄欠損部に小脳組織片および坐骨神経筋枝を自家移植し、後肢の麻痺の回復状態と、脊髄誘発電位による電気生理学的検討を加えた。まず後肢の運動機能の回復状態であるが、移植群においては、移植後約1か月目頃より立位、歩行が可能となった。脊髄損傷のみの猫では、観察期間が最長26日間と短い、歩行した例がみられなかったことより、移植の効果があったと考えられる。しかしながら実験動物として四足動物を使用している場合、いつも spinal walk^{1,3,10,11)}ということを念頭においておかなければならない。

移植猫における脊髄の伝導性について、脊髄誘発電位を用いて検討した結果、8匹中4匹(50%)に反応の出現あるいは回復が認められ、坐骨神経よりのインパルスが移植部を越えて、中枢側へ伝導されていることが示唆された。この結果

が、脊髄損傷作製時の侵襲に伴う一般状態の悪化からの自然回復でないことは、脊髄損傷のみの猫では電位の回復が認められなかったことより明らかであるが、真の機能的結合が得られたのか、そのメカニズムなどについて現在さらに研究を続行中である。

5. まとめ

猫の脊髄欠損部に小脳組織片および坐骨神経筋枝を自家移植し生存させ、後肢の運動機能の回復状態を観察するとともに、脊髄誘発電位による電気生理学的検討を加え、次の結果を得た。

- 1) 後肢の運動機能は、移植猫(8匹)では10-15日目頃より自発運動が活発になり、1か月目頃より立位、歩行が可能となった。一方脊髄損傷のみの猫(3匹)では、26日間の観察期間中に立位、歩行が可能となったものはなかった。
- 2) 坐骨神経刺激による脊髄誘発電位は、移植群では、8匹中4匹に反応の出現あるいは回復が得られ、坐骨神経よりのインパルスが移植部を通り頭側へ伝導されることが示唆され

た。これに対して脊髄損傷のみの猫（2匹）では、誘発電位は得られなかった。

本論文の要旨は、第2回日本脊髄外科研究会（1987年7月10日）において発表した。

文 献

- 1) 相原坦道, 樋口紘, 鈴木二郎: 完全横断脊髄修復の試み。われわれの方法と文献的考察。神経の変性と再生。その基礎と応用（草間敏夫, 中沢恒幸編）, 医学書院, 東京, 1975, pp345-363
- 2) 相原坦道: 完全横断脊髄修復の試み—培養小脳組織自家移植法—。脳外22: 769-784, 1970
- 3) 阿部恒夫: 脊髄白質の再生に関する実験的研究。日外宝32: 1-17, 1963
- 4) Bassett CAL, Campbell JB, Husby J: Peripheral nerve and spinal cord regeneration: Factors leading to success of a tubulation technique employing millipore. Exp Neurol 1: 386-406, 1959
- 5) Campbell JB, Bassett CAL, Husby J, Noback CR: Regeneration of adult mammalian spinal cord. Science126: 929, 1957
- 6) Deecke L, Tator CH: Neurophysiological assessment of afferent and efferent conduction in the injured spinal cord of monkeys. J Neurosurg 39: 65-74, 1973
- 7) Freeman LW, Finneran JC, Schlegel DM: Regeneration of spinal cord of the rat. Am J Physiol 159: 568-569, 1949
- 8) Kao CC, Shimizu Y, Perkins LC, Freeman LW: Experimental use of cultured cerebellar cortical tissue to inhibit the collagenous scar following spinal cord transection. J Neurosurg 33: 127-139, 1970
- 9) 佐藤文明: 中枢神経の再生と可塑性。脳外4: 823-830, 1976
- 10) 志水義房: 損傷脊髄の再生と機能修復。信州医誌 25: 191-198, 1977
- 11) Shurrager PS, Dykman RA: Walking spinal carnivores. J Com Physiol Psychol 44: 252-262, 1951
- 12) Windle WF, Littrell JL, Smart JO, Joralemon J: Regeneration in the cord of spinal monkeys. Neurology 6: 420-428, 1956

ABSTRACT

Evoked Potentials on Spinal Cord Re-Functioning Following Neural Tissue Transplantation into Defect of Cat's Spinal Cord

by

Satoru Kubota, Shigehiro Ohmori, Eiko Sasaki and Chikao Nagashima

from

Department of Neurosurgery, Saitama Medical School

In the adult cats, the spinal cord injury was made by the resection of the dorsal portion of the lumbothoracic cord in the size of ca. $4 \times 4 \times 3$ mm. Autografts of the cerebellar tissue and muscle branch of the left sciatic nerve were transplanted into the defect of the cord. The spinal evoked potentials by the right sciatic nerve stimulation were recorded before and after the transplantation; i.e. 7 days, 17 days, 6 weeks, 7 and 9 months after the procedure. The electrodes were placed on the areas just at the site of grafting, cephalad and caudad to the site of grafting. The stimulating parameters were 0.2 msec in the duration and the regular rate of 1 Hz in the frequency. Motor functions were followed up successively thereafter.

The control groups consisted of the cats with the cord injury alone, being observed for 7, 14 and 26 days.

The following results were obtained.

- 1) In the transplanted groups, the paralyzed posterior limbs recovered well; the cats could stand up and walk around about 1 month after the procedure. In the control group, cats were not able to regain strength in the hind limbs whatever with the longest survival of 26 days. Longer follow-up was not obtainable due to persisting paraplegia with emaciation and death.
- 2) The good evoked responses were recorded in 4 of 8 transplanted cats. In the control groups, evoked potentials were not obtainable.