

綜 説

損傷脊髄の再生と機能修復

志 水 義 房
信州大学医学部解剖学第2教室

REGENERATION AND FUNCTIONAL RESTITUTION
AFTER SPINAL CORD INJURY

Yoshifusa SHIMIZU
Department of Anatomy, Faculty of Medicine
Shinshu University

Key words: 脊髄 (spinal cord)
再生 (regeneration)
機能修復 (functional restitution)

I. はじめに

交通事故をはじめとする不慮の災害の増加にともなう、脊髄損傷患者の数はしだいに増える傾向にある。統計によると世界中では年間に人口10万人あたり1.3~3.3%の割合で、脊髄損傷事故が発生しており、しかも年々確実に増加しているという¹⁾。米国ではこの新しい患者のほとんどが18才から25才の若い年齢層であり、しかもそのうちの84%は男性でしめられている²⁾。

しかしながら脊髄損傷患者の予後は一般に極めて悪い。受傷後幸にして一命をとりとめたとしても、下半身麻痺をはじめとする機能障害からの回復は、これまでほとんど絶望的であると考えられてきた。したがって患者自身はもとより、その家族の負担と労苦は極めて大きいのが現状である。米国陸軍の計算によると、脊髄損傷患者が受傷後死亡するまでの間に費される看護と介助に要する経費は、1人あたり平均90万ドルであるという²⁾。

いっぽう、神経の再生と機能修復に関する研究は、かなり古くから行われてきた。しかしその大部分は末梢神経に関するものであり、少なくとも今世紀の前半においては、中枢神経、とりわけ脊髄の再生に関するものはきわめて少なかった。その大きな理由の1つは、中枢神経の再生実験においては、実験動物の飼育管理

が難しいことにあった。とくに脊髄に損傷を受けた動物は、その後いちぢるしく衰弱し、間もなく感染その他の合併症によって死亡してしまうばかりであり、あまりにもロスが多過ぎたのである。また動物の悲惨な弱りかたが、研究者たちにそれ以上実験をおし進めることへのためらいを覚えさせたことも、否定できない事実であった³⁾。

そのような背景がありながら、中枢神経の再生に関する基本的な研究は、すでに今世紀の始め Cajal⁴⁾ によって行われている。彼はイヌ、ネコ、ウサギなどの脊髄を切断して、その後の変化を組織学的に観察した。その結果、切断された脊髄内の中枢神経線維は、はじめ短期間だけ、末梢神経線維の場合と同様に再生伸長するけれども、間もなく切断部位に形成される強固な癒痕に阻止されて、再生伸長が止ってしまうという所見を得た。このことから Cajal は脊髄の再生と機能修復については否定的な見解を持った。Cajal は神経系全般にわたる詳細な研究を行って、今日の神経組織学の基礎を築いた学者の1人として有名であり、ノーベル賞を受けた人でもあった。当時この実験を追試した人たちもほぼ同様の所見を得た。また第1次世界大戦中における多くの戦傷患者の臨床経験からも、非観的な考え方が強まるばかりであった。

このようなことから脊髄をはじめとする中枢神経では、末梢神経の場合とは異って、その再生と機能の修

復はありえないということが、ほとんど定説化してしまったのである。

しかし1950年頃になって、それまで脊髄の再生に関する問題と地道に取りくんできた比較的少数の研究者たちの間で、損傷された脊髄の再生と機能の修復をはかることが、まったく不可能ではなさそうだという考えがしだいに強くなってきた²⁾⁶⁾⁻⁷⁾。さらに1970年代に入ってから、この問題に対してより多くの関心が寄せられるようになると共に、損傷脊髄の再生と機能修復について、かなり明るい希望が持たれるようになった。²⁾⁸⁾⁻¹⁰⁾

私たちがこれまで10年以上にわたって損傷脊髄の再生と機能修復に関する研究を行ってきた¹¹⁾⁻¹³⁾。現在なお多くの問題点があるとはいうものの、脊髄が損傷された場合に、これを再生させ、機能を修復させることがはかりうるものと考えている。そこで本稿ではヒトを含む哺乳動物を中心とした損傷脊髄の再生と機能修復に関する研究のなかから、比較的最近の興味あるものを紹介し、あわせて私たちの研究を通じての知見と問題点について述べることにしたい。

Ⅰ. 下等脊椎動物における脊髄の再生

哺乳動物における脊髄再生の問題を取り扱うにあたって、まず下等脊椎動物における脊髄の再生について簡単に触れておきたい。その詳細については Kirsch³⁾、Windle⁵⁾⁶⁾、Clemente⁷⁾ などによる綜説を参照されるとよい。

哺乳類以下の下等脊椎動物では脊髄が損傷を受けても、元通りに再生し、機能も回復する例がかなり多く知られている。

A. 魚類と有尾両棲類

これらの動物では脊髄が切断されると、その断端附近の脊髄中心管を囲む未分化の細胞が、分裂増殖して神経芽細胞が作られる。これが新しいニューロンに分化することにより脊髄の断端間が埋められて再生が完了し、機能も元通りに回復する。個体が若いほど再生と機能の回復が早いことが認められている。

B. 無尾両棲類

幼生であるオタマジャクシの脊髄切断実験では、ニューロンの新生による再生が見られたという報告と、これを否定する報告とがある。成体のカエルの場合になるとニューロンの新生による再生はほとんど否定されている。切断された神経線維の再生伸長による損傷部位の修復についても、その有無に対してまちまち

の結果が報告されている。いずれにせよ、有尾両棲類の場合に比べて、その再生にかなりの違いが見られる。

C. 爬虫類

トカゲの尾の再生のことが昔から有名である。この場合には脊髄断端の中心管壁を包む上皮細胞が増殖して、はじめは脊髄に似た筒状の構造物を作るが、その後これは退化して薄い上皮細胞の層を残すだけとなる。したがって最終的に尾を支配する神経は、断端より上方の脊髄に由来する末梢神経が長く伸びてきたものである。爬虫類の体幹部分の脊髄再生に関する研究は、今までのところほとんど行われていない。

D. 鳥類

成体の鳥類における脊髄再生の研究もこれまでほとんどないといってよい。それに対してニワトリのエンブリオについてはかなりの仕事がなされている。この場合には脊髄の切断部位を橋渡しする神経線維が観察されており、孵化してヒヨコになってからも機能の異常が認められないという。この時期における再生は、切断された神経線維が再生伸長するよりも、むしろまだ未熟な状態にある神経芽細胞が、発育分化することにより伸ばした突起によるところが大きいと考えられている。

以上の結果を全般的に眺めてみると、より下等な脊椎動物では脊髄の再生はニューロンの新生によって行われる。動物が高等になるとニューロンの新生による再生は見られなくなり、脊髄の再生は神経線維の伸長によるもののみとなり、再生ははるかに悪くなる。また同じ動物でも、幼若であればあるほど、再生がうまく行われるという傾向が広く認められる。これらの内容は哺乳動物における脊髄の再生に関する諸問題を解明するにあたって、さまざまなヒントを提供してくれるものである。

Ⅱ. 哺乳動物における脊髄の再生

下等な脊椎動物において、しかもより幼若な動物ほど、脊髄に盛んな再生現象が見られるということから、哺乳動物においても胎生期や幼若期には脊髄の再生が起りうるのではないかとの考えで、その方向からの研究が進められたのは当然のことであろう。しかしこれまでの研究結果を見ると、以下に述べるように研究者によってかなり異った報告がなされている。

A. 胎生期

胎生期に子宮内で脊髄を切断しておき、その後の結果を見ようという実験は、1950年前後からいくつか試みられてきた。しかしその結果は再生が起り、機能回復が見られたという報告と、完全にこれを否定する報告とが対立している²⁵⁾。この問題について、再生が見られたという報告は、脊髄の切断が不完全であったために、残存していた神経線維を、再生によつたものと見誤つたためであろうとの見方が強い¹⁹⁾²⁰⁾。実際に流早産を引き起さないように、しかも適確に、子宮内で胎生期の脊髄を完全に切断することは極めて困難である。そのうえ、成績の判定と分析にあたっては、さらに種々の問題が伴ってくる。そのためあつてか、胎生期における脊髄再生に関する研究は、興味ある問題でありながら、最近ではほとんど見られなくなつてゐる。

B. 幼若期

Sugar と Gerard²¹⁾は生後3週から5週のラットの脊髄を横断したところ、1カ月後になって後肢の運動機能の回復と、横断部位を通過する再生神経線維ならびに刺激の伝導を観察した。また Freeman ら²²⁾²³⁾は1750匹にのぼる生後6週の雌ラットの脊髄を横断し、そのうちの44匹にほとんど正常に近い後肢による歩行機能の回復を観察し、あわせて横断部位を通る再生神経線維と刺激の伝導を証明した。さらに Freeman²³⁾は生後4日のイヌ44匹の脊髄を横断し、そのうちの4匹において、後肢による歩行機能の回復と横断部位における再生神経線維の存在を見たことを報告した。しかし彼は生後4日のネコの脊髄横断実験では歩行機能の回復は見られなかったと述べている。

ところが Shurrager と Dykman²⁴⁾は生後2日から12週のネコの脊髄を横断し、その後連日1時間以上、後肢に電気刺激を行ったところ、後肢による歩行が見られるようになった。彼らはそのうちの2例において脊髄の再切断を行ったが機能に変化が生じなかつたことから、この歩行機能は脊髄の再生によつて現われたものではなく、後肢に対する刺激のくりかえしによる効果であると考えた。しかし Freeman²³⁾がこの実験に用いられたネコ4匹について組織学的な検索を行ったところ、そのうち最もうまく歩行するようになった1匹のネコの脊髄横断部位に神経線維の連絡が生じていたことを報告している。

これまであげた実験報告に対しては、これに反論する報告がなされており、はたしてすべての実験例において、脊髄が完全に切断されていたのかという疑問

が持たれている。すなわち McMasters²⁵⁾は生後5日から7日のラットで脊髄を横断したが、後肢の機能回復は全く見られなかったと述べている。また Stelzner ら²⁶⁾は出産直後から5日までと、生後21日から26日までの2群のラットにおいて、それぞれの脊髄を横断して比較を行った。その結果、いずれの群においても横断部位における再生神経線維の連絡がまったく認められなかったにもかかわらず、生後5日までの群では後肢に運動機能の回復が現われ、生後21日から26日の群には、後肢の機能回復が全く見られないという現象が観察された。このことについて彼らは、出産後の新生期の脊髄は、上位中樞との連絡が絶たれた状態におかれると、固有の機能分化を起しうる余地を持っているためだと説明しているが、興味深い現象である。

このように胎生期と幼若期の哺乳動物において、脊髄の再生と、それに伴つての機能修復がありうるかという点については、いぜんとしてまだかなりの疑問が持たれている。

C. 成熟期

哺乳動物の成体では、脊髄が損傷を受けた場合に、その再生は普通にはまず起らないであろうということは、現在でも否定されていない事実であり、したがつてそのままでは機能の修復も生じないものと考えられている。

しかしこの場合の機能修復に関連して考慮に入れておかねばならないのは、脊髄歩行という現象である。Sherrington²⁷⁾、Ranson と Hinsey²⁸⁾は脊髄を横断された成熟したイヌとネコが、後肢で体を支えて立つことができる、いわゆる脊髄起立の現象を記載した。その後 McCouch²⁹⁾は脊髄を横断された17匹の成犬が、3カ月後に自ら後肢で立ち上り、ついで後肢を動かして歩行する脊髄歩行の現象を観察した。われわれ¹⁸⁾も12匹の成犬の脊髄を胸髄の高さで横断したところ、3カ月後には後肢で立ちあがり、5カ月後には後肢を用いての歩行が始まった。この歩行はその後、前肢との共動運動を疑わせる程度にまで上達した。この場合に胸髄をさらに上下で再横断しても、自立、歩行に変化は認められなかつた。しかし脊髄を第3腰髄で横断すると、自立、歩行といった現象は出てこない。

この脊髄歩行は脊髄反射によるものと考えられている。しかしその機構についてはなお不明の点が多く、さきあげた Shurrager と Dykman²⁴⁾や Stelzner

ら²⁶⁾の研究結果との関連においても、脊髄の機能と可塑性という点で興味ある問題である。また脊髄再生による機能修復についての実験観察を行うにあたって、4足歩行をする動物、とくにイヌを材料に用いた場合には、この脊髄歩行の現象を充分考慮に入れておかなければならない。

IV. 哺乳動物の脊髄再生を阻害する

因子

哺乳動物においても、脊髄が損傷を受けた場合に、切断された神経線維の断端が再生伸長する現象は、さきに述べたとおり、Cajal⁴⁾以来広く認められてきた。また切断された神経線維の周辺にあって、損傷を受けなかった健全神経線維からも、側枝が伸び出すことが見出されている³⁰⁾³¹⁾。しかしながらこれらの神経線維は、間もなくその行手を障害物によってさえぎられてしまい、その成長を停止してしまふ。その結果として脊髄の再生と機能修復は見られないことになる。

この障害物となっているものは、(A) 脊髄の切断部の隙間に生ずる強い間葉性の瘢痕、(B) 脊髄損傷部に見られるグリア細胞性の瘢痕、(C) 脊髄損傷部に形成される大型嚢胞があげられる。いま1つ問題とすべきことは、(D) 脊髄が打撲による損傷を受けた場合に現われる脊髄浮腫と、その後生ずる脊髄実質の変性である。

A. 間葉性瘢痕

脊髄が切断されると、その隙間に脊髄被膜や血管から間葉性の細胞が侵入してきて、強い瘢痕が形成される。伸長してきた再生神経線維は、この瘢痕を貫通することができないために、反転して逆行し、間もなくその成長を停止する。この瘢痕形成は脊髄切断後8日目にはすでに認められ³²⁾、2週間目にはすでに強固なものとなる³³⁾。この瘢痕が作られる前に脊髄断端間をうまく橋渡しして連絡することができた再生神経線維も、その後強大となる瘢痕によって圧迫され、変性に陥ることが観察されている¹⁴⁾²³⁾³⁴⁾。これらの結果から、たとえ神経線維が再生伸長してきたとしても、この強固な瘢痕が障害となるために、脊髄の再生と機能修復は、なんらかの手を打たない限り起らないことになる。

B. グリア細胞性瘢痕

上に述べた間葉性瘢痕のほか、損傷部の脊髄内に集まる星状グリア細胞が、やはり再生神経線維の伸長を妨げることが認められている^{34)~37)}。Kaoら³⁸⁾の最

近の研究によると、再生神経線維の伸長を阻止するのは、星状グリア細胞によって作られる基底膜であるという。この基底膜は脊髄が損傷を受けてから2週間後には完成されるらしい。

C. 大型嚢胞

脊髄の損傷により神経線維が切断されると、その部分の脊髄内に大型の嚢胞が作られる。このことはやはりCajal⁴⁾によって記載された。この大型嚢胞の形成過程は、最近になってKaoら³⁹⁾により、電子顕微鏡的に詳しく観察された。それによると脊髄の神経線維が切断されると、はじめは切断部位より上下の方向へ1~2mm離れた脊髄内に微細な嚢胞が出現する。その中には棍棒状にふくらみ、多数のlysosomeを持つ神経線維の断端が存在する。やがてこの断端は膨化して破裂し、中にあったlysosomeが微細嚢胞中に放出される。その作用によって周囲の脊髄実質が自己融解を起して空洞化し、結果として大型嚢胞が形成されてくる。この大型嚢胞は脊髄が損傷を受けて神経線維が切断されてから1週間後には出現してくる。この大型嚢胞のために、再生神経線維が通過しうる脊髄の実質が、はなはだ狭い細い部分だけとなり、脊髄の再生と機能修復における障害となっている。

D. 脊髄の浮腫と変性

脊髄が打撲を受けた時、その部位の脊髄被膜や、神経線維に直接の損傷が与えられなくても、その後脊髄内に出血と浮腫が現われ、ついでその部分を中心として脊髄実質に変性が生ずる。

Wagnerとその共同研究者の報告⁴⁰⁾⁴¹⁾によれば、これらの変化はかなり急速に進み、脊髄が打撲を受けて1時間以内に、まずその部位の灰白質内に出血と浮腫が生じ、神経細胞が変性を起す。ついで8時間以内には浮腫が外側の白質内に広がっていく。Dohrmannら⁴²⁾によると、始めの灰白質内の出血は毛細血管からではなく、小静脈壁から起り、白質内では神経線維の周囲にただいに空隙が現われ、ついで軸索や髄鞘が変性におちいるという。

このようにして脊髄に生ずる二次的な変性は、その範囲が大きくなれば、それだけその後において脊髄の再生と機能修復をはかる場合に障害が大きくなるのは明らかである。

V. 脊髄の再生と機能修復を促進する

方法

脊髄の再生を促進させ、機能の修復をはかるために

まず考えられることは、さきに脊髄の再生を阻害する因子としてあげた間葉性瘢痕、グリア性瘢痕、大型嚢胞ならびに脊髄浮腫の形成を、いかにして抑制するかということであろう。また再生神経線維の成長を促進させることも重要である。これらの方法のなかから、注目すべきものについて、これを、(A) 薬剤を用いる方法と、(B) 外科的手術による方法とに分けて述べてみたい。

A. 薬剤を用いる方法

1. 分解酵素

Freeman ら⁴³⁾は trypsin をイヌの脊髄液や筋肉内に注射することによって、脊髄切断部位における間葉性瘢痕の形成が抑制されることを見出している。しかし1964年以降、ソ連の Matinian らによってなされてきた一連の研究は極めて興味深いものである⁹⁾¹⁰⁾⁴⁴⁾⁴⁵⁾。彼らはまず生後6週から7週のラットを胸髄で横断した。その直後から切断部を hyaluronidase, trypsin, elastase の溶液で洗い、さらに術後2時間して trypsin または elastase を筋肉内に注射した。以後毎日この筋肉注射を10日から15日間継続した結果、術後45日から50日で後肢に自発性の運動が現われ、9ヵ月から10ヵ月後には後肢が前肢とよく共動して歩行できるようになった。電気生理学的にも横断部位を頭尾方向に通過する刺激の伝導が現われ、しだいに増強するのが観察された。組織学的には横断部位における間葉性瘢痕と大型嚢胞の形成が抑制されており、この部位を通過する神経線維が認められた。しかも機能の修復が見られてからも、瘢痕が増強されて再生神経線維が圧迫を受け、機能が低下するといった所見は見られないという。

この方法はソ連において臨床的にも応用されはじめている⁹⁾⁴⁵⁾。いまのところまだ報告例は少いが、まず自発性排尿が可能となり、かなり遅れて指の自発性運動が回復してきたという。この方法は脊髄が損傷を受けた直後から行わねばならない問題はあるが、今後の成果が期待される。

このほかに deoxyribonuclease と fibrinolysin の軟膏⁴⁶⁾、chloroquine 軟膏⁸⁾³⁹⁾をそれぞれ脊髄横断部に投与し、間葉性の瘢痕が抑制されたことが報告されている。

2. 細菌性発熱物質 (pyrogen)

Windle とその共同研究者⁵⁾⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾⁸⁴⁾³⁵⁾は pseudo-monas 属の産成する発熱性多糖類 Pyromen (Baxter Laboratories) を、脊髄が横断されたネコに投与した

結果、60日から90日後になって後肢に自発性の運動が現われると共に、横断部位を通過する再生神経線維と刺激の伝導を観察した。しかし術後12ヵ月から18ヵ月を経過すると、橋渡しされた再生神経線維は、しだいに強大となる間葉性瘢痕に圧迫され、後肢の運動はまた障害される³⁴⁾。同様の物質についてソ連でも研究がなされ、ほぼ似たような結果が報告されている⁴⁷⁾。Pyromen はグリア細胞性の瘢痕形成を抑制する作用を持っており、恐らく視床下部、下垂体を刺激する結果ではないかと考えられている⁴⁷⁾⁴⁸⁾。

3. ホルモン

McMaster²⁵⁾は脊髄を横断した生後5日から7日のラットに ACTH を投与したところ、その10%が21日後に後肢の機能回復を見たことを報告しているが、その作用は Pyromen に似ているとされている⁵⁾⁹⁾¹⁰⁾²⁵⁾。

4. 神経成長促進物質 (NGF)

この物質は Levi-Montalcini と Cohen⁴⁹⁾によって雌マウス顎下腺から抽出されたもので、末梢神経の成長を驚異的に促進することで知られている⁵⁰⁾。Scott と Liu⁵¹⁾はこの NGF を脊髄後索を圧挫したネコに投与し、神経線維の再生によると思われる電気刺激の伝導回復を観察している。また NGF によって中枢神経内のモノアミン陽性ニューロン線維の再生が促進されたという報告もある⁵²⁾。

5. 抗脊髄浮腫剤

脊髄損傷後に生ずる浮腫を抑制する薬剤として、これまで尿素や steroid などが知られていたが、最近になって dimethyl sulfoxide がより効果の高いことが報告されている⁵³⁾。また Osterholm と Mathews⁵⁴⁾は損傷脊髄に受傷後30分から norepinephrine 濃度が上昇することを見出し、これを α -methyl tyrosine の投与によって抑制し、脊髄内の出血と浮腫が防止できたことを報告している。なおこれについては Osterholm⁵⁵⁾の綜説を参照されるとよい。

B. 外科的手術による方法

1. 末梢神経による橋渡し法

脊髄横断部の上方から出る末梢神経を用い、その末梢断端を下方の脊髄に挿入して、横断部を橋渡しする側副路を作る方法が Freeman⁵⁶⁾などによって試みられ、ある程度の機能回復が臨床例でも見られたと報告されているが、最近ではほとんど用いられていない。

2. 移植法

脊髄の切断部位に筋や末梢神経、神経節、脳など

を移植して再生をはかろうとした研究は、Sugar と Gerard²¹⁾の報告を除いて、成功したという例は見られなかった。そこでわれわれは雌の成犬を用い、脊髄横断によって生じた隙間に、あらかじめ摘出して器官培養を行っていた小脳の組織片を自家移植する方法を試みた。その結果3カ月後には後肢で自ら立ちあがり、ついで歩行することが可能となった。組織学的には間葉性瘢痕と大型囊胞の形成が抑制され、横断部位を通過する再生神経線維が観察された¹¹⁾⁻¹⁷⁾。また横断部位を通過する刺激の伝導と膀胱機能の回復とが見られた⁸⁾¹⁴⁾¹⁷⁾。さらに脊髄横断後1カ月以上経過したイヌについて、横断部位に形成されている瘢痕を除去してから、その隙間に培養しておいた小脳を移植したところ、やはり同じような結果を得た¹⁸⁾¹⁴⁾¹⁷⁾。しかし術後10カ月頃からしだいに歩行機能が低下し、再生神経線維が間葉性瘢痕によって圧迫されている像が観察されており、なお今後検討改良しなければならないと考えている。

最近 Kao ら⁹⁾はイヌの脊髄を横断してから1週間後に、その部位へ同じイヌの坐骨神経を直接自家移植して好結果を得たことを報告している。

3. 脊髄冷却法

Albin ら⁵⁷⁾は脊髄損傷後にその部位を冷却すると、脊髄浮腫が抑制されることを報告している。損傷後4時間以内に冷却すると効果は大きく、機能の回復を見る。しかし8時間を越すと効果がなくなるという。とはいえ、これまでの脊髄切開法が損傷直後でなければ、効果がないとされているので⁹⁾、多少の時間的余裕があり、臨床的にも応用されている⁵⁷⁾⁵⁸⁾。

VI. おわりに

以上述べてきたとおり、脊髄の再生と機能修復については、なお多くの問題が残されているが、最近における基礎的研究の進展に伴って、かなり有望と思われる方法が開発されている。したがって、今後の検討改良と、個々の方法の組合せによって、これまで絶望的と考えられた脊髄損傷患者の予後に、明るい前途が開きつつあると考える。

しかしながら、この種の実験的研究を行うにあたっては、これまでの多くの研究者が指摘しているように、実験動物の術前術後管理が特に大きな課題となっている。これには多大の時間と労力が必要であると共に、長期間にわたる忍耐強い観察が要求されることを付け加えておきたい。

文 献

- 1) Kirtzke, J. F.: Epidemiology of spinal cord injury. *Exp. Neurol.*, 48: 163-236, 1975
- 2) Wagner, F. C. and Bucy, P. C.: Recent research on spinal cord injury. *Arch. Neurol.*, 27: 465-467, 1972
- 3) Kirsche, W.: Regenerative Vorgänge im Gehirn und Rückenmark. *Ergebn. Anat. Entwickl.-Gesch.*, 38: 143-194, 1965
- 4) Cajal, S., Ramon y: Degeneration and Regeneration of the Nervous System. *Trans. and ed. May, R. M.* Vol. 1, p. 396, Vol. 2, p. 373, Oxford University Press, London, 1928
- 5) Windle, W. F.: Regeneration in the Central Nervous System. Ch. C. Thomas, Springfield (Ill.), 1955
- 6) Windle, W. F.: Regeneration of axons in the vertebrate central nervous system. *Physiol. Rev.* 36: 427-440, 1959
- 7) Clemente, C. C.: Regeneration in the vertebrate central nervous system. *Int. Rev. Neurobiol.*, 6: 253-301, 1964
- 8) 相原坦道, 樋口 紘, 鈴木二郎: 神経の変性と再生, その基礎と応用. 草間敏雄, 中沢恒幸編, pp. 345-363, 医学書院, 東京, 1975
- 9) Pettegrew, R. K. and Windle, W. F.: Factors in recovery from spinal cord injury. *Exp. Neurol.*, 53: 815-829, 1976
- 10) Puchala, E. and Windle, W. F.: The possibility of structural and functional restitution after spinal cord injury. *Exp. Neurol.*, 55: 1-42, 1977
- 11) 志水義房, Kao, C. C.: 培養脳組織移植による損傷脊髄の修復. *解剖誌*, 42: 26, 1967
- 12) 志水義房, 相原坦道, 鈴木二郎: 培養脳組織移植による損傷脊髄の修復(続報). *解剖誌*, 43: 52, 1968
- 13) 相原坦道, 樋口 紘, 鈴木二郎, 志水義房: 培養脳組織移植による損傷脊髄の修復(第3報). *解剖誌*, 44: 93, 1969
- 14) 相原坦道: 完全横断脊髄修復の試み. *脳と神経*, 22: 769-784, 1970
- 15) Kao, C. C., Shimizu, Y., Perkins, L. C. and

- Freeman, L. W. : Experimental use of cultured cerebellar cortical tissue to inhibit the collagenous scar following spinal cord transection. *J. Neurosurg.*, 33 : 127-139, 1970
- 16) 志水義房 : 犬における脳組織の脊髄自家移植. 神経組織の再生・機能修復に関する総合研究中間報告, pp. 41-44, 科学技術庁研究調整局, 1974
- 17) 志水義房 : イヌにおける培養脳組織の脊髄自家移植. 神経組織の再生・機能修復に関する試験研究報告書, pp. 143-156, 科学技術庁研究調整局, 1977
- 18) 志水義房, 小林 聡, 半田康延 : 脊髄横断犬の脊髄機能と形態変化. *解剖誌*, 52 : 78, 1977
- 19) Rossi, O. and Gastaldi, G. : La rigenerazione del tessuto nervoso nei vertebrati superiori. *Riv. pat. nerv. ment.*, 46 : 1-369, 1935
- 20) Hess, A. : Reactions of mammalian fetal spinal cord, spinal ganglia and brain to injury. *J. exp. Zool.*, 132 : 349-389, 1956
- 21) Sugar, O. and Gerard, R. W. : Spinal cord regeneration in the rat. *J. Neurophysiol.*, 3 : 1-19, 1940
- 22) Freeman, L. W., Finneran, J. C. and Schlagel, O. M. : Regeneration of spinal cord of the rat. *Am. J. Physiol.*, 159 : 568-569, 1949
- 23) Freeman, L. W. : Return of function after complete transection of the spinal cord of the rat, cat and dog. *Ann. Surg.*, 136 : 193-205, 1952
- 24) Shurrager, P. S. and Dykman, R. A. : Walking spinal carnivores. *J. comp. physiol. Psychol.*, 44 : 252-262, 1951
- 25) McMasters, R. E. : Regeneration in the spinal cord in the rat. Effects of Piromen^R and ACTH upon the regenerative capacity. *J. comp. Neurol.*, 119 : 113-125, 1962
- 26) Stelzner, D. J., Ershler, W. B. and Weber, E. D. : Effects of spinal transection in neonatal and weanling rats : Survival of function. *Exp. Neurol.*, 46 : 156-177, 1974
- 27) Sherrington, C. S. : Flexion reflex of the limb, crossed extention reflex, and reflex stepping and standing. *J. Physiol.*, 40 : 28-121, 1910
- 28) Ranson, S. W. and Hinsey, J. C. : Reflexes in the hind limbs of cats after transection of the spinal cord at various levels. *Am. J. Physiol.*, 94 : 471-495, 1930
- 29) McCouch, G. P. : Reflex development in the chronically spinal cat and dog. *J. Neurophysiol.*, 10 : 425-428, 1947
- 30) Liu, C. N. and Chambers, W. W. : Intrasprinal sprouting of dorsal root axons, development of new collaterals and preterminals following partial denervation of the spinal cord in the cat. *Arch. Neurol. Psychiat.*, 79 : 46-61, 1958
- 31) Guth, L. : Axonal regeneration and functional plasticity in the central nervous system. *Exp. Neurol.*, 45 : 605-654, 1974
- 32) Noback, C. R., Thulin, C.-A. Bassett, C. A. L. and Campbell, J. B. : The role of mesenchymal cells in regeneration in the spinal cord of the adult cat. *Acta Anat.*, 47 : 144-155, 1961
- 33) 樋口 紘 : 完全横断脊髄修復の試み—瘢痕組織抑制法の検討—。 *脳と神経*, 23 : 1027-1038, 1971
- 34) Clemente, C. D. and Windle, W. : Regeneration of served nerve fibers in the spinal cord of the adult cat. *J. comp. Neurol.*, 101 : 691-731, 1954
- 35) Windle, W. F. and Chambers, W. W. : Regeneration in the spinal cord of the cat and dog. *J. comp. Neurol.*, 93 : 241-257, 1950
- 36) Phelps, C. H. : Development of glio-vascular relationships in the rat spinal cord. An electron microscopic study. *Z. Zellforsch.*, 128 : 553-563, 1972
- 37) Kao, C. C. : Comparison of healing process in transected spinal cords grafted with autogenous brain tissue, sciatic nerve, and nodose ganglion. *Exp. Neurol.*, 44 : 424-439, 1974
- 38) Kao, C. C., Chang, L. W. and Bloodworth, V. M. B., Jr. : Successful axonal regeneration to bridge the gap of transected mammalian spinal cords : An electron microscopic study of the result of delayed microsurgical nerve grafting. *Exp. Neurol.*, 54 : 591-615, 1977

- 39) Kao, C. C., Chang, L. W. and Bloodworth, J. M. B., Jr. : Electron microscopic observations of the mechanism of terminal club formation in transected spinal cord axons. *J. Neuropath. exp. Neurol.*, 36 : 140-156, 1977
- 40) Wagner, F. C., Dohrmann, G. J. and Bucy, P. C. : Histopathology of transitory traumatic paraplegia in the monkey. *J. Neurosurg.*, 35 : 272-276, 1971
- 41) Green, B. A. and Wagner, F. C. : Evolution of edema in the acutely injured spinal cord : A fluorescence microscopic study. *Surg. Neurol.*, 1 : 98-101, 1973
- 42) Dohrmann, G. J., Wagner, F. C. and Bucy, P. C. : Transitory traumatic paraplegia : Electron microscopy of early alterations in myelinated nerve fibers. *J. Neurosurg.*, 36 : 407-415, 1972
- 43) Freeman, L. W., MacDougall, J., Turbes, C. C. and Bowman, D. E. : The treatment of experimental lesions of the spinal cord of dogs with trypsin. *J. Neurosurg.*, 17 : 259-265, 1960
- 44) Matinian, L. A. and Windle, W. F. : Functional and structural restitution after transection of the spinal cord. *Anat. Rec.*, 181 : 423, 1975
- 45) Matinian, L. A. and Andreasian, A. S. : Enzyme Therapy in Organic Lesions of the Spinal Cord. *Transl. Tanasescu, E., Brain Information Service, University of California, Los Angeles, 1976*
- 46) Perkins, L. C., Solov, E. and Freeman, L. W. : The effect of enzymatic debridement on scar formation and cavitation in experimental spinal cord transection. *Neurology*, 29 : 1185-1187, 1970
- 47) Nesmeyanova, T. N. : Stimulation of Restorative Processes after Trauma to the Spinal Cord. *John Wiley, New York, 1977*
- 48) Windle, W. F., Clemente, C. D. and Chambers, W. W. : Inhibition of formation of a glial barrier as a means of permitting a peripheral nerve to grow into brain. *J. comp. Neurol.*, 96 : 359-370, 1952
- 49) Levi-Montalcini, R. and Cohen, S. : Effects of the extract of the mouse submaxillary salivary glands on the sympathetic system of mammals. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 85 : 324-341, 1960
- 50) 志水義房 : 末梢神経障害のすべて. 亀山正邦編, pp. 41-48, 南江堂, 東京, 京都, 1977
- 51) Scott, D., Jr. and Liu, C. N. : Factors promoting regeneration of spinal neuron : Positive influence of nerve growth factor. *Prog. Brain Res.*, 131 : 127-150, 1964
- 52) Björklund, A. and Stenevi, U. : Nerve growth factor : Stimulation of regenerative growth of central noradrenergic neurons. *Science*, 175 : 1251-1253, 1972
- 53) Kajihara, K., Kawanaga, H., Torre, J. C., de la, and Mullen, S. : Dimethylsulfoxide in the treatment of experimental acute spinal cord injury. *Surg. Neurol.*, 1 : 16-22, 1973
- 54) Osterholm, J. L. and Mathews, G. J. : Altered norepinephrine metabolism following experimental spinal cord injury. Part 2 : Protection against traumatic spinal cord hemorrhagic necrosis by norepinephrine synthesis blockade with alpha methyl tyrosine. *J. Neurosurg.*, 36 : 395-401, 1972
- 55) Osterholm, J. L. : The pathophysiological response to spinal cord injury. The current status of related research. *J. Neurosurg.*, 40 : 5-33, 1974
- 56) Freeman, L. W. : Experimental observations upon axonal regeneration in the transected spinal cord of mammals. *Clin. Neurosurg.*, 8 : 294-319, 1962
- 57) Albin, M. S., White, R. J., Yashon, D. and Hariss, L. H. : Effects of localized cooling on spinal cord trauma. *J. Trauma.*, 9 : 1000-1008, 1969
- 58) Demian, Y. K., White, R. J., Yashon, D. and Kretchmer, H. E. : Anaesthesia for laminectomy and localized cooling in acute cervical spine injury. *Brit. J. Anaesth.*, 43 : 973-979, 1971

(52. 12. 13 受稿)