脊髄損傷後のリハビリテーションと再生のための電気刺激の役割：概要

Role of electrical stimulation for rehabilitation and regeneration after spinal cord injury: an overview

【要約】

脊髄の構造的な断絶は、インパルス伝導の途断という結果をもたらし、それにより受傷部位に応じてさまざまな身体機能が失われます。この記事は脊髄損傷に苦しんでいる患者のために、解剖学や機能回復のための手段として電気刺激を用いて科学的研究を行ったサマリーを紹介しています。機能的電気刺激（FES）という電気刺激の形は、麻痺した筋肉に、筋収縮と機能的な動きを発生させるコントロールされた電気刺激を当てることにより、怪我により失われてしまった身体の様々な機能、（例：呼吸器機能、性機能、排泄機能）をはじめ、下肢・上肢の可動性の促進や改善するのに役立ちます。
米国食品医薬品局（FDA）の承認を受けているさまざまな神経装置や、FES を基盤とする利用可能なリハビリ装置が説明されています。論文の 2 部では、陰極に向かって神経突起の再生促進における弱い直流電流の効果と、傷ついた神経線維における双方向の再生を促進するための振動磁場刺激という新しいテクニックを研究するために行なわれた、過去 20 年間の実験のまとめを示しています。この論文は、過去の論文を見直すことを目的としているわけではなく、むしろ、脊髄損傷という研究分野のなかでこれら 2 つの電気刺激の適用と、それに伴う解剖学的 / 機能的な回復の度合いを強調表示することを目的としています。

キーワード：脊髄損傷 / 振動磁場刺激 / 機能的電気刺激 / 軸索再生

【イントロダクション】

脊髄損傷（SCI）は、永久的な神経学的欠損をもたらす、最も壊滅的な神経系の損傷の一つです。一般的に SCI は、外傷の結果、若い人々に発生し、そうでなければ健康な成人に発生します。約 50%の SCI は、16～30 歳の年齢層（図 1）で発生します。SCI に苦しむ人数はかなり多いです。米国では年間に 11,000 もの新しいケースがあります。2006 年の時点で SCI を負った状態で暮らしている人々の数は約 253000 人です。平均年間医療費と生活費は直接傷害のレベルに比例するとされており、一人につき米国ドルで 1.0 から 2.9 万ドルの間と推定されています。オーストラリアでは毎年、300 から 400 についての新しい SCI のケースが、既存の推定 10,000 ケースに追加されます。

数十年前、SCI を持つ人々のほとんどは、怪我した当時の限られた緊急処置のため、通常、かなり短い期間で死亡していました。今日の彼らの余命は健常者に近くなってきています。しかし、自分たちの残りの人生は、日々の生活を管理するために他人に依存したままになってしまします。最初の攻撃（脊髄損傷という名の）を生き残ったものは、呼吸器感染症、尿路感染症、褥瘡、心血管疾患などのような医学的な合併症に多く苦しみます。近年の緊急とリハビリ医療の進歩は患者の早期の死亡率と罹患率を大幅に減少しました。

脊髄損傷は、急性または慢性として分類されますが、いつ急性期が慢性期に変わるのか明確な境界はありません。怪我は慢性的なものに変換します。一般的に、損傷後の最初の時間から数週間の間が急性期と考えられており、一方、損傷後、数カ月から数年は慢性期とみなされています。この臨床分類は、生物学として 2 つのフェーズが互いに大きく異なっているということと、機能回復の治療を実験的に開発する際に異なる戦略が必要とされるため必要です。
したがって、SCI の病態生理の理解は、急性期や慢性期損傷の発展と永続化に伴う細胞メカニズムをターゲットとした新しい方法を発明するために不可欠です。SCI は、運動野から脊髄運動ニューロンへの下行性伝導路の切断、そして脊髄から脳への上行性伝導路の切断のように連絡切断症候群として記述することがでます。

SCI に見られる機能障害は損傷した軸索を介して電気的インパルスの伝導が中断したためです。損傷のレベル以下の内在性の回路は残っていますが、大脳皮質の下行性コントロールから切断されています。身体のどこであっても生理的な伝導の遮断という問題は、様々な機能回復に結びつく再増殖、再生、軸索の所定の器官への機能的再接続によるより積極的に取り組まれている。中枢神経系（CNS）の損傷において、軸索の再生の可能性はありません。なぜならば、CNS には、再生の妨げとして作用し、本来備わっている再生能力への環境を適さない状態にする複数の要因（分子と細胞レベルにおいて）があるためです。脊髄への初期の機械的損傷は、脊髄へ供給する動脈の血管攣縮とともに、灰白質の局部的な浮腫と出血をもたらします。これは脊髄の重篤な虚血につながり、それはアラキドン酸、フリーラジカル、その他多くのアポトーシス性分子のような様々な炎症性の生化学的化学伝達物質の放出のためにおこる、2 次的傷害のきっかけとなります。細胞外のカルシウムイオンやカリウムイオンのような細胞のイオン恒常性の乱れが原因によってさらなる損傷が起こります。虚血性、炎症性、出血性および生化学的反応のイオン調和の乱れは、軸索先から根元への枯れ込みと、構造的な整合性の損失と、重度の機能損失につながる脊髄の自己破壊を引き起こします。現在のところ、この怪我を患っている患者の病態生理を変え、状態に著しい変化をもたらすことができる決定的な治療方法はありません。

損傷してしまった脊髄の完全な機能回復は臨床の現場ではまだ不可能ですが、SCI に見られる神経インパルスの途断を修復し再生を促進するために、多くの研究努力がなされています。現在、以下の 3 つの主要な研究が進捗状況下にあります。

最初のアプローチは、メチルプレドニゾロン、4 - アミノピリジンなどのような様々な薬理学的化合物の助けを借りて残存している非機能的な白質の保護をすることによって、脊髄における初期及び二次的損傷の程度を最小限に抑え、さらに生理的作用を限定させる、あるいは反転させる方法です。

2 番目のアプローチは、CNS の敵対的環境と、それをより再生に向けて受容性のあるものに変えるさまざまな要因を変更することにより、脊髄内で負傷した軸索を再生成し再接続する方法に焦点を当てています。胎児の神経細胞、幹細胞、末梢神経、シュワン細胞や嗅覚グリア細胞、様々な種類の細胞性移植が実験的モデルのギャップを埋めようとする試みに使用されています。現在のところ、抗体は損傷部位に形成するグリア瘢痕に関連する Nogo、ミエリンオリゴデンドロサイト糖蛋白質、その他のアポトーシス因子などの神経再生に対する内因性阻害剤を中和するように設計されています。その他の神経修復方法は　損傷した軸索の迂回ルートや形成や伸長を成し遂げるために、脳由来神経栄養因子（BDNF）やニューロトロフィン -3（NT - 3）などのような内因性神経栄養因子を補完することを目指しています。別のというより、むしろ新たな再生方法は、CNS の損傷部位での再生における許容的環境を引き起こす微弱の電気の適応です。これはこの論文の後半で詳しく説明されています。これらすべての神経再生方法は、この段階では非常に有望とされており、いくつかは臨床で応用され始めてきていますが、我々は臨床試験の結果がどの程度までの人間の患者に反映されるのかは分かりません。

3 番目のアプローチは、脊髄内の解剖学的接続に関係なく、機能回復を取り戻すこと向けられています。これは、失われた機能を部分的に取り戻すために神経プロステーシス装置を介した電気刺激の使用と関係しています。現時点では、いくつかの食品医薬品局（FDA）承認された市販のデバイスが入手可能です。これらの詳細はこの論文でも解説されています。

これらの実験的な治療的介入の基本的な目標は、機能的再接続のための再生環境を再作成し、損傷した脊髄の機能回復をもたらすことです。本論文では、リハビリテーションの目的のための脊髄損傷における電気刺激の適用と、切断された軸索の再生と、これらに関連すると機能的 / 解剖学的な回復の程度を要約したものです。

【電気刺激による機能の回復】

ほぼ半世紀に渡って、無傷の末梢運動神経と麻痺筋肉を刺激するための電流の使用に関連する研究に専念してきました。電気刺激は神経筋を直接刺激することにより、脊髄損傷によっておこる病変を克服し、様々な身体機能の整合性を維持することができます。

【機能的電気刺激】

機能的電気刺激（FES）は失われた機能を獲得するために、損傷した、あるいは不能な神経筋システムを活性化するために、安全なレベルの電流を協調性のある方法で適用するテクニックです。神経プロステーシス（Neuroprosthesis）は神経系を活性化するために電気刺激を使用するデバイスです。これらは無傷の末梢神経の生理学的な刺激を引き起こして、神経学的に様々な障害のある個人の身体器官の機能回復を提供します。

外部電流が筋収縮を起こす活動電位を、損傷した神経に生成すると Luigi Galvani が発見した 18 世紀以来、外的神経筋興奮が試みられています。しかし、1961 年 Liberson らにより、片麻痺患者における尖足を防ぐための最初の機能的電気刺激（FES）が開発されるまでは、機能的に有用な動作の獲得は挑戦のままでした。機能的電気刺激装置は最初、適切なシーケンシングの電気パルスによる突発的振動より神経制御をなくした筋肉に筋収縮を作り出し、機能的に有用な動きを作り出すために、人工的に刺激するために使用されるテクニックと定義されていました。

様々な筋肉の相乗活性を得るのに適した人間の機能的刺激装置を開発するための試みは、1980 年代後半から 1990 年代に加速しました。1987 年、Davis は、四肢麻痺の患者の機能を取り戻すためにマルチ内耳インプラントの技術に基づいて FES システムの開発を提案しました。1988 年に Kralj、Bajda、Turkin は T4 から T12 の間を損傷している SCI の患者に、立位と歩行機能を取り戻すために FES を適用しました。また、その当時のその他の並列の研究では、重篤な運動性障害のある不完全脊髄損傷者への FES によるアシスト歩行は、実行可能であるとの結論を出しました。

FES の技術の最初の目的は、SCI 後の患者へのより大きな可動性を提供することでした。しかし、この過去 20 年の生物医学工学の進歩により、FES は歩行運動のみに限られなくなりました。そのため、FES の定義が大幅に変更されています。そして現在では、SCI のために使用不可能になった様々な身体器官に、安全なレベルの電流を適用する手法としてみなされています。例としては、呼吸、腸 / 膀胱の活動や、上肢または下肢のある程度の機能回復の補助です。

【FES の動作のメカニズム】

神経や筋線維は共に電流に反応します。しかし、筋肉の脱分極に必要な量よりも、はるかに低い電流量が神経の活動電位を発生するために必要なので、実用的な目的で、FES は神経線維を刺激するためだけに使用されています。

FES システムの主な内容は、神経筋系に接続されている電極のセットを通じて個々のパルスを配達するチャンネルを用いて、いつ、どのように刺激を提供するかを決定するマイクロプロセッサーベースの電子刺激装置です。マイクロプロセッサーには、座位、立位、歩行、手を握るなどのプログラムが含まれています。損傷部位以下において、通常であれば、脊髄を通して適切な末梢神経をトリガーが通過しますが、それに似たパルス列を発生させるのに役に立ちます。これらの刺激は末梢神経の活動電位のきっかけとなり、それが関連する筋肉の筋収縮を活性化します。パルス振幅（電流の大きさ）、持続時間、周波数、波形（時間に関して電流の大きさや電圧を示すオシロスコープ上の信号のディスプレイ）とデューティサイクル（1 つの ON/OFF サイクルを完了するまで合計時間）などが刺激のパラメーターを調節します。1 つから 5 - 6 つあるチャンネル数により、FES 補助の立位に必要な複雑な出力を管理します。プログラム可能なマイクロプロセッサーが、複雑な刺激の出力を同期するために様々なチャンネルを順次または一斉に作動させます。電極が電気刺激装置と神経系の間にインタフェース提供します。電極は非観血的な表面電極のものから、観血的な埋め込み型のものまでの様々な種類が開発されており、入手することが可能です。埋め込み型の電極は、表面的な電極よりより特異的かつ選択的に目的の筋群への刺激を提供します。FES システムのフィードバックはオープンループまたはクローズループのいずれかになります。オープンループコントロールは、筋肉強化だけというような単純なタスクに使用されており、刺激装置からある一定の電気刺激の出力が必要です。クローズループシステムでは、電気刺激のパラメーターはコンピューターにより筋力や関節位置などのフィートバック情報を介して常に変更されており、よって、歩くなどの洗練された複雑な機能のために必要な筋収縮の組み合わせにつながる様々な筋肉群を同時に刺激しています。歩行のために FES を使用している対麻痺患者は、足関節、膝関節・股関節を安定させるためのその他の装着装具や、歩行器を使用する必要がまだあります。

【FES の現在の適用範囲、適用および制限】

脊髄損傷者の必要に応じて、彼らを助けるために設計された FES 装置には臨床的に 2 つの適用方法があります。

治療的適用は、心肺機能のコンディショニングと運動を通して筋委縮の予防をすることです。機能的適用は、脊髄損傷のために失われた身体機能の重要な機能を補助することです。例としては、対麻痺の場合には歩行、四肢麻痺の場合には呼吸、手のグリップ、それに加えて電気射精や排便・排尿が含まれています。研究基盤の FES 装置と同様に、様々な市販装置 gs 治療と機能的応用のために、世界の異なるセンターで開発されています。（市販されているシステムは Table2 参照。）

機能的なアプリケーション

FES 装置は、当初は立位や歩行を補助する目的のために設計されており、対麻痺患者で十分な上肢機能のコントロールと筋力がある方に提供していました。世界には歩行や立位を誘発する FES の役目を積極的に評価しているセンターが 24 以上あります。そして、多くのシステムはいまだ開発途中です。しかし、FDA が唯一承認している短距離歩行用の FES システムはバランスの為にウォーカーを使用するパラステップ I（Parastep I）です。それは、経皮的なマイクロコンピュータ化された電池駆動の電気刺激システムで、刺激メニューを手動設定するために、ウォーカーのハンドバーにある指のタッチボタンによって制御されます。このシステムは、正しく配置させた 12 の表面電極に電気刺激を提供します。これらの刺激幅は筋収縮を発生させるために無傷の末梢神経に活動電位を引き起こします。これが唯一利用可能なシステムであり、その歩行性能や、医療的 / 心理的効果が評価されています。FES 誘導歩行の候補者になるためには、患者は医師や理学療法士による徹底的な身体評価の後に選出される必要があります。要因として考えられるのは、神経学的安定と完全な SCI、損傷レベル（できれば T4 から T12 の間）、患者のモチベーション、痙縮の程度、筋電気刺激に対する収縮反応、心肺能力、および筋骨格系の整合性などです。または歩行を改善するように設計されたこれらの FES 装置の使用は簡単ではなく、またリスクがないわけではありません。対麻痺患者は、FES 補助歩行を達成するために、広範囲に渡り上半身の筋力強化訓練を行なう必要があります。FES 補助歩行に必要なエネルギーは通常の歩行の約 2 倍以上ですが、達成スピードは通常歩行よりもゆっくりとなります。FES 補助歩行による怪我の危険性は、刺激を受けている筋肉の疲労と転倒と骨折のために高くなりやすいです。これらの要因は、このシステムの真の機能的な利用を制限することになります。現在の FES に関連するもう一つの主要な実用的問題は、主にフィードバックシステムに関係しています。常にマイクロプロセッサーによって分析さるべき筋力、筋肉疲労、関節の位置、角運動速度、体幹の位置などを測定するために、複数のセンサーが必要とされています。これらすべての感覚入力に反応して、FES システムは、フィードバックに応じて刺激のパラメーターを再定義し、それにより自然な反応、よりなめらかな切り替えを提供し、でこぼこな表面上での歩行を可能性あるものに

します。これらの日常生活での移動性の制限があるにもかかわらず、FES 補助の立位・歩行は潜在的、機能的、医療的、精神的な利点があります。これらのデバイスは、車椅子から車にトランスファーする、高いものを取る時に 2 － 3 段登るなどの際に、立位を補助することで自立レベルを増加することができます。短距離歩行の医学的利点は下肢への血流量増大下肢の筋肉量増加、痙縮の減少、サブピーク強度動作時の心拍数の低下、消化、腸・膀胱機能への影響があります。自尊心の増加やうつ病の減少などの FES 補助歩行を通して達成できる精神的な利点は、詳しく文書化されています。

FES 補助歩行の役割を評価するために行なわれているほとんどの研究は、サンプルサイズが非常に小さく、フォローアップ期間も短いです。従って、SCI 患者を扱うにあたり、限られた量のデータは、このテクノロジーの実行可能な役割を証明するには、現在では不十分です。平均的な車椅子より信頼性が高く、便利で、より安全で高速なシステムであることが証明できる場合にのみに、SCI 患者のための歩行という形として臨床的に受け入れられる可能性が高いです。

四肢麻痺患者に対する FES のデバイスは、主にグリップとピンチ機能の回復に焦点を当てています。

現在、手の機能回復のために利用可能な FES 装置はかなりあり、そのうち 2 つだけが FDA によって承認されています。フリーハンドシステムとハンドマスターです。これらの装置はより大きくて重いものを把持するために手のひらの把握の回復し、より小さくて、薄いものを把持するための　横方向把持の機能を回復させることができます。これらはまた、手を伸ばすために上腕三頭筋を刺激することもできます。

フリーハンドシステムは FDA によって初めて承認をされた装置です。これは、外科的に移植可能な、8 チャンネルの刺激装置です。滑らかな把握を提供するための皮膚の下に埋め込まれた電極を通して、筋肉の動きを合成するためにプログラムすることができる外部コントロールユニット付です。患者は、肩や手首に取り付けてあるジョイスティックを介してデバイスを制御します。聴覚、あるいは感覚フィードバックがシステムの状態に関する情報をユーザーへと提供します。大きいもの、または小さいものを扱うのを補助するために、患者は横把持か手のひら把持を選択する事が可能です。フリーハンドのシステム主な欠点は、ハードウェアの故障場合、修正するために追加の手術が必要だということです。これは、ユーザーの満足度と共に、フリーハンドのシステムの安全性と有効性が、広範囲に渡って評価され、多くの研究によりサポートされている唯一のシステムです。残念なことに、米国で以前フリーハンドのシステムを販売していた会社は、近年新しい装置を開発するのを止めましたが、以前に移植されたシステムへのメンテナンスを提供しています。

2001 年に FDA の承認を得たその他の手の機能回復のためのデバイスはハンドマスター（HandMaster）と呼ばれています。これは現在 FDA 承認されて市販されている唯一のシステムです。それは、ちょうづかい式の骨組みから成り、指の屈筋群、伸筋群、母指球の筋肉組織を刺激する 3 つの表面電極と、手首を固定するための螺旋状のスプリントがついています。独立したコントロールユニットは、利用者によって刺激のパターンを開始し、筋肉の活性化のために異なるプログラムを選択するために使用されています。これまでは、脳卒中の患者ためのエクササイズの道具として使用されてきました。SCI の人口におけるその役割を研究している文献は、これらのほんの一握りの患者の評価を示しているだけです。ハンドマスターの利点は、非観血的であることと、その使いやすさです。しかし、それは手関節の角度を固定するスプリントのために、利用者が完全に前腕を回外させることは不可能で、フリーハンドシステムよりもカスタマイズがしにくくなっています。これら装置は両方とも、前腕と手の筋肉の十分な運動神経支配、十分な他動的関節可動域、良好な上部体幹のサポート、正しい視覚とコントロール下にある痙縮のある C5 - C6 損傷患者のために設計されています。これらのデバイスの両方 は、把持、手の持つ・放すという機能を復元することによって、四肢麻痺患者の独立レベルを増加させます。患者が実際に物を持って放すスピードに関与する、命令と把持の実行の間には 1〜2 秒の時間遅延があります。将来的な設計には、手関節の動きのフィードバックと、筋肉の動きの柔軟なコントロールを提供するために、刺激のチャネルを増やすこととセンサー技術を高めることに焦点を当てる必要があります。高位頸損四肢麻痺患者（通常 C3 より高位）への効果的な横隔膜の収縮を獲得するために、横隔神経の電気刺激が長期的な機械的人工呼吸器の代わりとして使用されています。エイブリーマーク IV（Avery’s Mark IV）の呼吸ペースメーカーのシステムのみ FDA の承認を受けるのに成功しており、商業的にこれらの刺激装置を製造している 3 社はあります。これは、呼吸機能を復元するために、電気パルスを横隔膜に送る外科的に移植された横隔神経刺激装置です。小さな電極は第二肋間を介して頸部または経胸腔的なアプローチのどちらかの方法で、横隔神経に縫合されています。外部発信機とアンテナからの無線信号が受信機を作動させ、横隔神経に送信された刺激パルスが横隔膜を収縮し、息を吸い込ませます。たいていは患者のトレーニングに手術後 4 － 6 週間が必要です。横隔膜ペーシングの患者候補になるためには、無損傷の横隔神経、正常な肺機能と正常な胸壁のコンプライアンスを持っている必要があります。前角細胞が損傷されている可能性がある C3 - C5 より C1/C2 損傷者により適しています。したがって、着床前のスクリーニングでは、神経伝導調査かあるいは X 線透視下で横隔膜の動きを可視化する方法のどちらかで横隔神経機能の検証をします。神経移植ダメージのリスクを避けるために脊髄損傷 1 年後に行われます。それには従来の人工呼吸器に比べ多くの利点があります。患者の話す能力を向上させ、気道分泌物の量を減らし、患者の座り心地を改善し、人工呼吸器依存呼吸に必要とされる介護のレベルが減少します。気管切開ストーマ保持する必要性と共に、起こりうる合併症には、感染、手術中の横隔神経への機械的損傷が含まれています。今後の課題は、横隔神経の手術中の損傷の可能性を避けるために　筋肉内電極の腹腔鏡下移植による横隔膜の刺激の調査をすることです。

その他の役に立つ機能回復とそれによる生活の質の向上につながる FES の機能的適用に、膀胱や直腸の機能や電気射精があります。脊髄損傷の損傷レベルと重症度により、自発的な直腸と膀胱機能の制御は、失われているか、または著しく傷害されているかのどちらかで、そして、複数の合併症を引き起こす可能性があります。Vocare の膀胱のシステム（現在は Finetech-Brindley として利用されている）は脊髄完全損傷者に必要に応じて、排尿を可能にさせることができる外科的に移植可能な仙髄前根刺激装置です。この装置の 2 次的使用方法は、排便の補助です。これは 1998 年に FDA に認可されています。それは、外部コントローラと発信機、そして移植可能な受信機と電極で構成されています。このシステムは無線周波数信号が仙髄神経（S2 - S4）に付けられた電極に伝達されることにより、それが膀胱/大腸と肛門/尿道括約筋の収縮つながります。移植時に、無抑制の反射性膀胱収縮をなくすために仙髄レベルでの椎弓切除術を通して後方神経根切断術が施されます。これは感覚反射経路の活性化により失禁をなくしています。しかし、会陰の感覚の消失と反射性勃起と射精がもしあればそれも消失させてしまいます。Vocare 移植のための患者の選択基準には、神経的に安定性があり、臨床的に完全な上部仙髄脊髄損傷で、排尿筋への無傷の副交感神経支配などが含まれます。このシステムの主な欠点は、移植と後方神経根切断術のために大手術が必要なことです。しかし、この装置は尿路感染性とそれに関連する合併症の防止や減少だけでなく、生活の質や社交の向上を提供します。このシステムのその他の利点は、排便の増加と、便秘の減少と糞塊埋伏の減少にともない排便にかかる時間が減少したとほとんどの患者さんが報告しています。排尿より排便のほうがよりゆっくりとした時間系列が必要とされています。また約 60%の男性は、この装置を使用して陰茎勃起を生じさせることができます。電気射精は人工授精や生体外受精の目的で生存可能な精子を取り出すための　現在利用可能ないくつかのテクニックの 1 つです。電気プローブは神経を刺激し、骨盤筋を収縮させるために前立腺に近い直腸内に挿入し、射精を引き起こします。射出精液は尿道から採取され、人工授精のために備えられます。電気射精が血圧と心拍数を著しい上昇を引き起こす可能性があるので、過反射の既

往歴がある脊髄損傷の男性には注意が必要です。以前、アメリカの会社を基盤に製造・提供されていたこのシステムはもはや製造されていませんが、ヨーロッパの新しい会社を通して現在でも利用可能です。

【治療への応用】

SCI においては、問題は脊椎のみに限定されているのではなく、むしろ全身が影響を受けています。受傷レベルによって、未使用の麻痺筋は末梢血液循環低下、骨粗しょう症につながる骨の脱ミネラル化とともに廃用性萎縮という影響を受けます。麻痺は患者にさらなる寝た切りの生活スタイルを強制させてしまいます。自律神経系障害それに相まった運動と可動不足は、様々な心血管系の問題につながり、よって脊髄損傷者の罹患率を増加させます。FES の有効なリハビリテーション応用は、筋肉量と筋力の増加と神経支配を受けていない筋肉の筋委縮症の予防です。また、製紙的なエクササイズ装置の使用することで、心血管のコンディショニングと末梢循環の改善を容易にすることができます。最も一般的な下肢 FES エクササイズのためのシステムは自転車エルゴメーターです。クラス II の装置として承認されている 2 つの商用システムが現在利用可能です。StimMaster と ERGYS が臨床的なリハビリテーションシステムで、FDA に承認を受けている市販のエルゴメーターです。コンピュータ制御されたクローズループシステムは、交互または一連のパターンで表面電極を介して両側の殿筋群、大腿四頭筋とハムストリングスを活性化します。これらの両方のシステムは、携帯することが十分可能なので、自宅でも利用することができます。部分的に感覚が残存している患者の方は通常、電気の強さがかなり強いために刺激に耐えることができません。

このエクササイズの脊髄損傷後の神経的な利益を動物モデルで検討しました。Gazula らは脊髄運動ニューロンにおける下肢の運動の効果を証明しました。彼らは、下肢の効果を動物の 3 つのグループにおいて比較しました。

①無傷のグループ
②脊髄完全離断（SCT）のグループ
③毎日の運動プログラムを施行した脊髄完全離断（STC）のグループの 3 グループです。毎日運動を行なったグループにおいて、SCT のグループが示したいたような運動神経の萎縮 / 退行変化のいずれもなかったことを証明することができました。

週 5 日間、少なくとも 1 日 30 分のトレーニングを FES を介して行なわれた時に得られる臨床的利益は、心肺のコンディショニングです。しかし、T5 以上の損傷レベルの方は、上脊髄性の交感神経のコントロールの損失が原因により、心拍数、拍出量、心拍出量の増加が限られています。その他の利点は、下肢からの静脈還流の促進とそれによる、深部静脈血栓症の発生率の低下、筋肉量、筋力、持久力の増加、腸機能の改善などが含まれています。FES を通して身体機能を調節する能力は心理的な利点にもつながっています。しかし、これらの FES 誘導のエクササイズが、骨粗しょう症を遅らせることができるかどうか、インスリン抵抗性を増加し、炭水化物代謝も向上するかどうかの決定的な証拠はありません。

上記の SCI に関連する様々な合併症のためのすべての FES 方法は、臨床試験に様々な取り込みがあります。それは主に、可用性と価格、倫理的要件、理論モデルを臨床実用の道具として変換する技術的困難など、さまざまな要因です。対処する必要がある他の問題は、不十分なシステムの信頼性、システムの不適切な審美性と携帯性です。これらの問題はより小さい規模で構成するために設計仕様の変更や、より良い製造工程とより厳格化された安全性と信頼性分析を行なうことで、 動きの自由とその他の身体機能を実験室内のみに制限することなく解決することができます。

【将来の適用範囲】

現在の FES システムの設計の発展と進歩は、SCI 患者にいくらかの移動性と機能を提供することが可能になりましたが、FES は、単独では複数の制限があります。失われた機能を安全に、完全に、効果的に復元するにはさらに研究が必要です。SCI の人々によって定期的に利用される前に、対処しておく必要がある複数の課題があります。

世界中の多くの施設は、制限がより少なく、そしてよりコントロールのある FES のプロトタイプの開発にさらに従事しています。FES は、CNS 機能不全の結果、歩行困難に苦しんでいる方や、車椅子生活を余儀なくされている方に大きな希望を適用し、リハビリテーションに新しい時代を約束します。しかし、動きと機能の究極の自由は近い将来に見られる可能性はありそうにありません。埋め込み型の電気と携帯可能なマイクロプロセッサを持つ実験的な FES システムのモデルを開発中です。新たに別に浮かび上がっている例は、髄腔内マイクロ刺激（ISMS）です。これは中枢パターン発生器（CPG）とよばれる脊髄運動回路が四肢運動の機能修復と刺激のために直接刺激されます。これらの神経代行装置に関する今後の研究は、FES 装置をコントロールするために、大脳皮質運動野からの意図された運動軌跡の解読や、その伝達を使用することにも注目しています。複合型神経代行装置は研究されており、神経代行装置へ大脳皮質運動野を通して認知性の連結につながるかもしれません。最近、Muller-Putz は　移植された FreeHand システムの FES 装置と脳派図（EEG）を基盤とした脳―コンピュータインタフェース（BCI）を結合させたケーススタディを報告しています。患者は麻痺している手の動きを想像することで識別可能な異なる脳波パターンを発生させることができるように、短期間のトレーニングコースを与えられました。そのパターンは、BCI により、さらに分類され、BCI から発生した出力信号が、FreeHand システムが提供する把持動作のそれぞれの異なる段階を肩のジョイスティックが模倣させます。断続的な想像力によって、患者は単純な物体をある場所から他の場所へ動かすことが出来ました。

これらや、その他の FES 技術の促進は、有用な治療テクニック、リハビリテクニックとして、その役目を成長させるでしょう。

【電気刺激による軸索再生】

成人の中枢神経系は、一度傷つけられると、再生能力はないという長期に渡る臨床的確信に反して、先進的な神経科学は、発達した中枢神経系であっても損傷後再生するための限られた能力を持っていると示しています。

もし、損傷を受けた脊髄にその隙間を埋めるために成長する可能性があるのであれば、なぜそうすることができないでしょうか？スペインの神経科医 Ramo'n Y Cajal が、中枢神経系の再生の失敗は、再生のための神経内の欠損ではなく、実際は CNS 環境における特定の成長促進因子の欠如に起因するという結論を 100 年前に出しています。したがって、CNS 損傷後に自然再生を促進する方法を定義するする必要があります。しかしその非寛容な環境のために成長はあまりにもすぐに止まってしまいます。神経栄養（成長の刺激）と神経向性（成長の指針）の要因は、いかなる神経再生において不可欠であることはよく知られています。SCI のために治療法を見つける上での研究の大部分は軸索の発芽と、思い通りの方向への軸索伸長をサポートし、誘導する方法の開発に焦点を当てています。

軸索の再生は、断絶 / 切断された軸索の近位部の先端が伸びる能力です。この成長する軸索の先端は、成長円錐と呼ばれるが、環境から情報を感知し、軸索が 1 つの方向または別の方向に成長する能力を操縦する力持っています。成功的な再生が発生するためには、生物学的な一連の現象が必須です。最も重要なことは、損傷した軸索の神経細胞が最初の損傷から生き残る必要があります。第 2 に、損傷した軸索は、ターゲットエリアに向かって発芽し、成長できるようにする必要があります。最後に、軸索流を伝達するために、軸索はターゲットエリアとの機能的なシナプスを形成する必要があります。他の種の動物に行なわれた SCI の再生比較の調査研究には、ある特定の二つの間に正しい軸索シナプスがなくても、さまざまな機能回復あることを確立しています。解剖学的に不適切なシナプス接続であっても、脊髄損傷後のいくつかの行動の回復を提供するの

に役立つことができます。

今日、さまざまな国の多くの研究者は、脊髄損傷によって生成されたダメージを再生し再修復することに努めており、その研究のペースは加速し続けています。最近の細胞生物学・分子生物学の進歩、および移植技術の進歩により、軸索成長の誘発を可能とさせています。これは増殖抑制因子の中和と内因性神経栄養因子を促進することで、CNS の再生を制限する本質的なプロセスを巧みに操作することと関与しています。

神経再生におけるもう 1 つの概念は、望み通りの方向に軸索再生させるのを助けるための神経向性因子や軸索の誘導です。末梢神経系（PNS）で行われている再生研究では、再生が成功するためには、適切な方向に成長が起こるためのガイドとなる経路が必要だと実証されています。PNS の場合、このガイドは CNS には存在しないシュワン細胞によって提供されています。そのようなガイドがない場合、CNS の軸索成長は行き当たりばったりの結果となってしまいます。
本質的な軸索再生に対する弱い電界の適用の効果を研究している様々な研究者は、損傷した軸索周囲への外因的に適応された弱い電界は、おそらく成長する軸索への神経向性のガイダンスを提供することにより、軸索再生を促進する役割があると示唆しています。

【軸索再生における電界の適用】

安定した偏細胞外電圧勾配は神経系の早期発達段階で正常な環境要因で、頭蓋から尾の発達ために必要です。これらの内因性の電界を妨害する事が、胚における形態形成を妨害するので、よって、通常の発達でそれらの役割が証明されています。これらの電流は組織再生が必要とされる通常の創傷治癒の中に発見されており、内因性電流はいくつかの形態形成における役割を果たしていることを示唆しています。

Lionel Jaffe と Mooming Poo による試験官内実験は、細胞外に適用された電界と神経突起の再生の間の関係を立証しました。単一の神経プロセスが、数分以内の直流電流の電界の適用反応することが実証されました。成長段階にある神経線維は電圧勾配にすぐに反応し、この電圧勾配の長軸と平行に神経線維自身を配向する傾向があります、もう一つの観察された重要な特性は、強いられた電界内での成長神経線維の方向反応です。電極の位置は、神経突起の成長の方向を決定します。神経突起は 70 〜 140 mV/ mm の間の直流電界の陰極電に向かって 3 倍速く成長する傾向があります。しかし、電圧勾配に触れさせた後の 30 分の遅延期間の後、陽極へ向いている神経突起が、まるで陽極にはじかれているかのように、退行し始めました。Hinkel et al と Patel & Poo らは、単一神経線維における直流（DC）電圧に対する反応をさらに明確化しました。神経突起が陰極に向かって平行に成長しているものと、電界に対して垂直方向にあった神経突起は陰極方向に静直するために方向を変えて成長しているものを観察しました。陰極による再配向は電界の強さ次第であり、この方向の成長のための域値のレベルは 7 mV / mm でした。

Borgens らは、生きている動物で直流電界による軸索再生を検討しました。彼はウミヤツメの幼虫の損傷された脊髄へ弱い電圧勾配を適用しました。弱い直流電界の適用は、移植された陰極方向へ損傷された軸索再生の割合を強化することができました。これらの軸索は損傷した脊髄の尾側と機能的なシナプス結合を作ることができました。SCI の吻側かまたは尾側に陰極を配置することが、再生の方向を決定しました。増殖と速い成長が、陰極（負極）に向かって見られました。損傷レベルの吻側に陰極を配置した実験では、感覚機能（上行性線維）の機能的回復のみ立証されました。他の実験では、Borgens ら、モルモットの脊髄に特定の損傷を与え、ある特定の脊髄背側の反射を永久的になくしました。安定した電圧勾配の適応は、かなりの割合で、動物の反射の解剖学的および機能的回復を誘導しました。Wallace, Tator と Piper は、ラットに重度の圧迫損傷を与えた後、軸索に対する直流電界の極性の影響を調べました。
このタイプの損傷は、脊髄外傷後に人間に起こるタイプの損傷状態に似ています。刺激電極は損傷部位の近位に陽極、遠位に陰極を配置し、軸索の弱い直流電界に対する反応を 15 週間検討しました。これらの電極は、皮下に添付された刺激装置とつながれていました。また、これらの実験研究の結果は、何も行なわなかった動物のグループと比較して、電気刺激が著しい機能回復につながることを示しました。しかし、二つのグループの脊髄の新しいミエリン形成や、シュワン細胞や上衣細胞の増殖における、組織学的違いを引き出すことはできませんでした。機能回復は、脊髄の組織学的研究において、順行性または逆行性の追跡技術で拾うことができる代替シナプス経路の発達によって説明することができます。Fehlings らが 軸索の再生とそれに関連する機能回復における直流電界の効果を、SCI の動物モデルへ生体内で実施しました。これらすべての実験で、陰極が尾側のグループに著しい機能回復が観察されました。損傷部位のホースラディッシュペロキシダーゼ（HRP）により逆行的にラベルを付けられたニューロンの数と、運動神経に誘発される活動電位が、直流電界の陰極を吻側に配置したグループ、あるいは疑似グループと比較すると、損傷部位の尾側に陰極を配置し直流電界を当てたグループの方が高いことを実証することができました。

別の実験では、Wallace は方形パルス波付の交流電流の効果を調査しました。15 週間の連続的な脊髄刺激の後、実験グループとコントロールグループの著しい機能回復の差は観察されませんでした。

これらのほとんどの研究は、神経成長に対する電気刺激の効果を評価するために、脊髄を損傷した直後に電気刺激が適用されています。Politis と Zanskis は治療開始が遅れた場合にも、同様の回復ができるかどうかを検討しました。彼らは、ラットの脊髄を挫傷させ、10 日間治療を行うことなく回復させました。そして、その後直流電解を脊髄の背側に適用しました。結果は治療の遅れがあった場合でさえ、電界の適用が行動の回復と再生を促進することを示しました。

最近、She らが、大用量のメチルプレドニゾロンの使用を解して、同時発生的に起こっている脊髄の浮腫を減少させた場合、直流電界の効果が促進され、神経機能回復を早めることを示しました。
要約すると、過去２０年間に行われている様々な実験は、弱い電界は生体内と生体外での軸索の再生と配向に影響があることが明らかになり、そしてそれは脊髄損傷後の機能的回復につながりました。直流電界の適応は軸索再生の方向的な手がかりを提供します。損傷部位の尾側、吻側のどちらに陰極を配置するかで、一方向のみへの再生を促進します。遅延期間の後、陽極電極に向いている神経線維では退化が見られます。対称交流電界は非対称交流電界に変換されていない限り､方向の手がかりを提供しません。軸索の成長の割合は、課された電界の振幅次第です。

【電気刺激のためのメカニズム】

電圧勾配に応じた軸索の再生の促進を招く正確なメカニズムは、まだ完全に知られていません。電界適用によって見られる軸索成長は、膜結合型受容体と CNS 中に存在するアデニルシクラーゼのような二次的メッセンジャーや、他の生理的な神経栄養因子との相互作用を介してもたらされることが提案されています。陰極は損傷した軸索内の内因性カルシウムの細胞破壊的影響の削減につながり、そしてそれは、陰極方向に向いている軸索成長の先端の退化を著しく減少させると信じられています。その他の可能なメカニズムは、損傷部位内の星状神経膠細胞の数の減少と、外傷後の脊髄血流量の変化などです。また、電気刺激は再生関連遺伝子（RAGs）の発現量を高める、末梢神経の再生を加速させると示されています。そのような効果は同様に中枢神経系の再生に存在するのかどうかをコメントする研究はありません。

【電気の近年の進歩と今後の適用範囲】

直流電界の適用後に陰極へ向かって急速に神経突起が成長し、陽極によりはね返されるという観察報告は、振動磁場刺激（OFS）と呼ばれる特殊な刺激方法の発達につながっています。この植込み型装置は、15 分ごとに損傷している軸索の電界極性を反転します。これによって、陽極退化が始まる前に陰極成長を促進し、２方向への軸索成長につながります。脊髄損傷が自然になってしまった犬における、移植可能な OFS の生体適合性の有効性を評価するために 2 つ

の無作為二重盲検の臨床試験が、実施されました。OFS は 14 週間の間移植させていました。犬の行動の回復は損傷後 1 週間、6 週間、6 ヵ月後に評価されました。OFS によって治療されていたグループに著しい神経学的改善が観察されました。犬は完全ではないが歩行能力を再獲得しました。横断面に向けて下行性と上行性軸索が突出しました。一方、コントロールグループにおいては下行性と上行性軸索の退行が見られました。また、装置は安全であるということが判明しました。" 人間の使用のための OFS 装置 " の FDA の承認は 2000 年末に達成し、人間への最初のフェーズ I 臨床試験が 2001 年に始まりました。この臨床試験では、C5 から T10 の急性の脊髄完全損傷患者 10 名に OFS を外科的に移植しました。また、臨床試験に入る前に NASCIS III の実施計画により、患者は静脈内メチルプレドニゾロン療法を施行されました。OFS は、脊髄損傷後 18 日以内に移植され、15 週間の間その場所に残されました。この期間の終わりに、それは外植され生体適合性のために調査されました。機能回復を見るために、患者は 6 週間、6 ヶ月、12 ヶ月の時点で観察されました。神経学的改善の純利益が評価されました。追跡調査ができなかった一人の患者を除いた全ての患者に、運動と感覚機能における基準値からの著しい神経学的改善が観察されました。評価項目は回復の行動評価、電気生理学的研究の評価が含まれていました。すべての患者は、固有受容感覚と外受容感覚の改善を報告しています。この装置の適用は安全で患者すべてに対して良好な耐容性を示しました。このフェーズ I 臨床試験の肯定的なデータから、FDA は研究に更に１０人の患者を登録すること承認しました。

軸索再生を強化する電気刺激の応用に関する研究は 20 年以上存在してきました。しかし、治療可能比の著しい増加は実証されていません。Borgens の研究は電気刺激の技術での新たな成功を表しています。OFS は安全であり、脊髄損傷後に神経学的治療効果の促進において効果的であるようです。しかし、OFS は侵襲的な介入と複数のリスク（手術手技、創感染、ワイヤーの破損、バッテリ寿命、および制御装置）がこのタイプの実験的治療に関連付けられています。また、最初の臨床試験のフェーズ I で、OFS 装置を移植する前に、すべての患者 10 人にメチルプレドニゾロン療法減圧手術を施しました。したがって、OFS 単独に直接に関連する神経学的回復の本質を評価することはできません。OFS テクノロジーの完全な治療可能性は、OFS が多施設で無作為の二重盲検対照臨床試験後に、議論することが可能です。今後の研究では、直流電界適用と組みわせた際の様々な神経再生アプローチ（ 例えば、ＮＴ３ ,Nogo,BDNF や嗅神経哨細胞移植など ）における効果を調査する必要があります。これらのケースにおける直流電界の適用は、形成されてきている軸索へ本質的に必要な方向的てがかりを提供するでしょう。

【結論】

かつて損傷した中枢神経系を再生することは絶対に不可能であるという長年の信念は臨床の世界ではまだある程度残っています。しかし、最近の実験的な再生研究の進歩は、脊髄は適応・変化または、修復は不可能ではないという楽観論を立てています。この分野の研究者はこの壊滅的な状態に苦しんでいる個人の生活の質を変化するための治療法が開発されるのは単に時間の問題だと信じています。しかし、現実的な軸索の再生の成功を主張する前に、満たされていなければならないある特定の標準的な基準があります。（以下１～５）

脊髄再生実験を評価するための基準

１．実験的損傷が神経突起を切り離さなければならない。
２．ＣＮＳの神経細胞突起が損傷部位で接続しなければならない
３．再生神経はシナプス結合を形成しなければならない。
４．再生神経がシナプス後反応を発生させなければならない。
５．再生された結合から機能的反応が伝動しなければならない。

SCI の病態生理に関する研究は、損傷による最終的結果と、それに関連する神経学的欠損の再生において、複数の要因が発生に関与すると考えられています。二次的損傷につながるすべての要因は、例えば損傷部位の血流の変化、興奮毒性、炎症やフリーラジカル損傷などは、可能性のあるあらゆる回復や治療のする前に、対処することが必要となります。SCI 後の神経再生は臨床的に現実になりそうであり、回復と損傷個所の再接続への重要な原因となそうです。しかし、再接続性神経で達成可能な機能回復のレベルに関しての問題は残っています。よって、補助的な神経装具装置はリハビリリテーションにおいて重要な役割を果たし続けることになります。FES は慢性期のＳＣＩの人々のための機能回復を提供する可能性が高く、一方、急性期のＳＣＩ患者へは軸索再生に対する電界適用のリサーチが期待されています。

生物学、薬理学的および電気の間の相互作用が示すように、刺激治療の介入の組み合わせは、単独で行なうよりもかなり効果的になるでしょう。SCI 研究は、過去 20 年間よりも、この数年で立証された更に有望な結果とともに、もっとエキサイティングな新しい分野を表します。全体的に、これらの実験方法の結果から生じているすべての見通しは、最終的には SCI 患者の生活の質を高め、機能障害を軽減できるよりよい治療介入につながるでしょう。