



国リハニュース

国立障害者リハビリテーションセンター専門情報誌

目次

特集

『再生医療 ～国リハにおける取り組みの現状～』

国内の脊髄再生医療の現状と国リハの取り組み ————— 2

再生医療・リハビリテーションによる身体機能改善の可能性 ————— 5

トピックス

令和元年度 作業療法士・理学療法士研修会 ————— 8

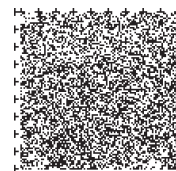


【作業療法士・理学療法士研修会】

〒359-8555 埼玉県所沢市並木4-1

電話 04-2995-3100 FAX 04-2995-3661 <http://www.rehab.go.jp/>

国立障害者リハビリテーションセンター企画・情報部 企画課



国内の脊髄再生医療の現状と国リハの取り組み

病院リハビリテーション部 再生医療リハビリテーション室長 緒方 徹

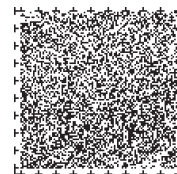
脊髄損傷に対する再生医療という言葉が医療・福祉の現場で聞くようになってから20年になります。当時のごく一部の患者さんが海外で細胞移植を受ける話題や、未来を見据えた基礎研究の成果がメディアで報告されるのがほとんどで、実際の再生医療の到来はまだまだ先と思われました。こうした予想に反し、2014年から始まった札幌医科大学の自家骨髄間葉系幹細胞移植は、治験参加者13例という小規模な治験でしたが目覚ましい成果をあげ、2019年5月からは急性期症例への保険適応が認められることとなりました。この背景には国が推進する再生医療推進法の「条件・期限付き早期承認制度」というものがあります。これは、少ない症例数のデータであっても明確な結果であれば保険診療の中での利用を認め、その後改めて臨床データを蓄積・解析することでその治療の効果が本当に充分なのかを検証するというものです。この制度は日本独自の制度で、海外の科学雑誌からは科学的実証が完了していない薬剤（治療）を保険承認することで、厳密な評価の機会を損なうものだ、という批判記事も掲載され賛否が分かるところです。しかし、脊髄損傷という重症外傷に対し、治験の初期段階で効果があることが強く示唆される治療を通常の薬と同様に二重盲検試験を、つまりは本当の幹細胞投与と偽の投与をランダムに比較する方法を、実践するのは実務的にも倫理的にも無理があり、条件・期限付き承認制度は一つの解決アプローチともいえます。「ステミラック注」と名付けられた札幌医大の幹細胞治療は今後7年間の仮承認期間に投与実施例200例と、非投与例400例の比較試験を実施することとなります。

現在、ステミラック治療を急性期に受けるためには受傷後2週間以内に札幌医大に転院する

必要があり、そのために入院している病院の主治医からの診療情報提供が必要になります。患者さんは札幌医大に入院後、骨髄液を採取し、治療に影響する疾病がないことを確認の上、受傷後40日前後のタイミングで増幅された骨髄幹細胞の点滴治療を1回うけます（繰り返し投与は認められていません）。ステミラックの適応基準は「投与時点でASIA障害スケール（AIS）のAからC」となっているため、札幌への移送を検討する受傷後2週間の時点でAIS D（下肢を重力に抗して動かせる）あるいは、そのレベルまで回復が見込まれる症例は適応から外れる事が予想されます。日本の脊髄損傷発生実態は日本脊髄障害医学会が2018年の発生件数を集計中ですが、近年の傾向として中高齢の不全頸髄損傷が占める割合が高く、下肢機能が保たれている症例が多く、また胸髄損傷・頸髄損傷の完全麻痺例は多発外傷の合併や呼吸状態の不安定性のため移送が困難なケースも多いと予想されます。ステミラックを作成するニプロ社の細胞製造も年間100例程度と上限があるため、実際に投与を受ける患者さんの数は当面の間限定的と思われる。

一方、慢性期の脊髄損傷者に対するステミラック投与は臨床研究実施中であり、その成果が明らかになるのは2-3年先のことと予想されます。現時点で慢性期に対する保険医療の中での選択枝は大阪大学が先進医療として実施する自家嗅粘膜移植手術のみであり、こちらは胸髄損傷完全麻痺を対象として手術治療とその後1年間のリハビリテーションを実施します。国リハ病院では脊髄再生医療相談外来を開設しており、再生医療に関する理解の支援を行っていますが、近年になってこの自家嗅粘膜移植についての問い合わせが多くなっている印象があります。

そのほか今後の成果が期待される治療として



は慶應大学が行うiPS細胞由来神経幹細胞移植と東北大学が中心となって複数施設で行われるMuse細胞の静脈内投与治療が挙げられます。iPS細胞はサルでの脊髄損傷モデル実験でも治療効果が確認されていることから期待が多い一方、腫瘍形成というリスクをどう対処するかが依然として課題になっています。Muse細胞の治療はすでに開始されており、iPS細胞についても間もなく1例目が実施される見込みです。

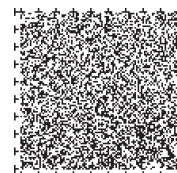
国立障害者リハビリテーションセンターは病院に設置された再生医療リハビリテーション室を中心に一連の再生医療実施施設との連携を図っています。再生医療の実施前後の評価・訓練において何が求められるのか、研究所の運動機能系障害研究部・神経筋障害研究室の蓄積した知見が臨床現場の先端的課題に活用されることとなっています。すでに大阪大学の再生医療手術実施後のリハビリテーションは複数症例に対して入院訓練を行い、札幌医科大学とは慣性期症例に対する幹細胞静脈投与治療の臨床研究について連携を開始しています。再生医療は投与された細胞が直ちに機能回復をもたらすとは限らず、あくまで機能回復のポテンシャルを高める治療と位置付け、そこにリハビリテーションを加えることが必須となります。今後再生医療が展開していく中で、特に慢性期の症例への治療の開発や実施において、リハビリテーションの果たす役割は大きいと予想されます(図)。

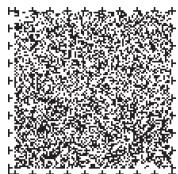
また、再生医療分野においては先にも述べた通り治療効果をランダム化ではなく、比較試験として実施する必要があることから、いわゆる通常の治療を実施した症例との比較を行う必要があります。脊髄損傷治療は個々の症例の症状や身体背景、社会環境によって大きく異なり、また施設間での方針の差も少なくありません。こうした中で、「通常の治療を受けた症例」とは

何を指すのかも定義が必要となっています。現在、日本脊髄障害医学会の主導で脊髄損傷に対する標準的リハビリテーションプロトコルの策定作業が進められており、ここでも当センターは主導的な役割を果たすことが期待されています。

脊髄損傷は超高齢社会の中で頻度が低いものの重症度が高いため、まとまった数の臨床例を常時扱っている病院は全国でも数施設にとどまっています。再生医療についてもその前後のリハビリや評価について、これまでと同様に当センターが情報を発信することで地域差のない脊髄損傷医療の実現に寄与することが期待されることでしょう。再生医療の効果が実際にどの程度なのか、現段階では何とも言えません。これまで回復が見込めなかった筋力回復が若干でもあれば科学的には重要な知見となることは間違いありませんが、その回復がADL動作や自立度の改善につながるのかについては別の問題です。むしろADLの改善につながる再生医療を実現するためにどのような治療対象者選定や訓練を行うかについても、当センターのこれまでの経験が活用される場面が多いと予想します。

再生医療が一部の症例にとって現実のものとなったことで、逆にその治療をうけられない患者さんの思いは計り知れないものがあります。また、各地域で自由診療として幹細胞の静脈投与を実施する施設も増えつつあり、今後も再生医療についての情報によって当事者が困惑する場面は続くものと思われます。こうした状況は新しい治療技術を導入する際に生じる負の側面と言わざるを得ませんが、だからと言って新しい治療を試みることを放棄することは長期的には脊髄損傷医療の停滞につながってしまいます。したがって、こうした負の側面にも向き合い





ながら、国内で現在進行形で進む脊髄再生医療が実生活につながる治療として定着する方向へ進んでいくようセンター全体として取り組んで

いくことが今の国リハに求められていることと感じています。

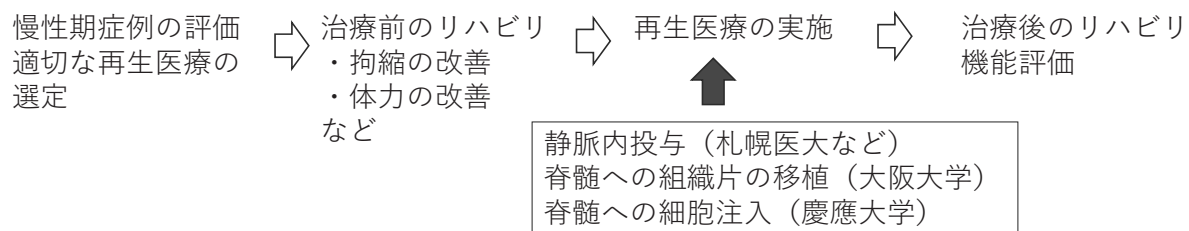
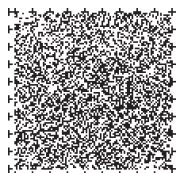
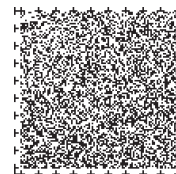


図 将来想定される慢性期への再生医療とリハビリのかかわり



再生医療・リハビリテーションによる身体機能改善の可能性

研究所運動機能系障害研究部・神経筋機能障害研究部
病院再生リハビリテーション室 河島 則天 愛知 諒



私（河島）が国リハでの研究を開始した2000年当時は、まだまだ再生医療の実現を具体的に考えられる時代ではありませんでした。そんな中、当時の研究所・運動機能系障害研究部の矢野英雄部長、中澤公孝室長はいち早く脊髄損傷に対する再生医療が現実のものとなった場合を想定し、歩行機能回復のための新しいリハビリテーション手法の確立を目指した研究を進めていました。以降、歩行の神経基盤とされる脊髄歩行中枢についての基礎研究を推進するとともに、重度運動麻痺を持つ脊髄不全損傷症例へのリハビリテーション効果の検証を行うなど、慢性期脊髄損傷後からの機能回復の可能性を裏付ける研究データを蓄積してきました。こうした長年にわたる研究成果を基盤として、現在の再生医療と連携したリハビリテーションの実施に至っています。

脊髄完全損傷に関しては、これまで麻痺領域の神経機能の回復が困難とされてきたわけですが、再生治療がもたらすのは、完全損傷者が不全損傷者相当に回復の可能性を持てる状態へと導くステップだといえます。また、脊髄不全損傷に関しても、リハビリテーションのみでの機能改善には限界がありますが、再生医療の実施によってその頭打ちを打破し、従前の想定よりも高いレベルの機能改善が実現できる可能性があると言えます。但し、現時点では、再生医療がどの程度の機能改善をもたらすのかは明確ではありません。私たちの研究は、この課題に応えるべく実施しているものであり、従来は回復に一定の限界があるとされた脊髄損傷が、再生医療とリハビリテーションの併用によってどの程度の機能改善が可能になるのかを医学・科学のものさしを使って客観的に捉えよう、という試みです。

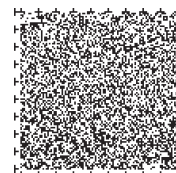
再生医療リハビリテーションの臨床研究

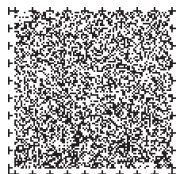
2016年に再生リハビリテーション室が開設されて以降、私たちは大阪大学医学部附属病院が実施する自家嗅粘膜移植、札幌医科大学が実施する骨髄間葉系幹細胞投与を施された慢性期脊髄損傷症例を受入れ、術前術後／投与前後のリハビリテーション効果検証についての臨床研究を行ってきました。以下に、2つの再生治療の概要や現状と、私たちの臨床研究の狙いや現時点での成果を紹介します。

① 脊髄への自家嗅粘膜細胞移植

再生リハビリテーション室の開設と同時に臨床研究を開始した脊髄への自家嗅粘膜細胞移植は、嗅粘膜を採取して脊髄損傷部位に直接移植する方法で、本邦では大阪大学医学部附属病院が先進医療Bの認可を受けて実施している再生治療の一手法です。遡ること14年前、ポルトガルのDr.Limaの研究グループが最初の臨床報告を行って以降、多くの実施報告がありますが、運動・感覚機能の改善に効果あり／なしとする報告が混在しています。また、効果検証が臨床指標にとどまっていることもあり、ヒトを対象とした治療効果についてのエビデンスが乏しい状態です。

我々の臨床研究の目的は、嗅粘膜細胞移植後1年間のリハビリテーションを実施することで、慢性期脊髄損傷者の身体機能にどの程度の改善が生じるのかを客観的に捉えるとともに、改善の背景にある神経メカニズムを検証することです。これまでに3症例の検証を終え、3症例ともに麻痺部位の境界領域の機能改善を認め、より遠位の髓節まで機能が拡張する結果が得られています。図1に示すように、感覚機能の改善、麻痺領域にあった中殿筋（臀部側面の筋肉）





の機能改善などが3症例ともに確認されるとともに、複数症例に排便所要時間の短縮などを認めました。これまでの報告との違いは、身体機能の改善を裏付ける客観的なデータを得ている点で、3名に共通して移植前には反応を認めなかった臀部の筋肉に明確な神経活動が記録されたことにあります。こうした変化は、微々たる変化のように捉えられがちですが、慢性期脊髄損傷者にとって現有の残存機能が1つでも遠位の髄節機能に展開したとすれば、ADL、QOLの向上に直結する大きな変化をもたらします。現状の対象者は胸髄損傷者ですが、頸髄損傷者の場合には境界領域の機能改善がもつ意味合いは非常に大きく、これまでの成果を足掛かりに、対象を頸髄損傷者に拡張する見込みです。

② 骨髄間葉系幹細胞投与

札幌医科大学病院が実施している骨髄間葉系幹細胞移植は、骨髄より採取した幹細胞を培養して静脈経由で投与（静注）する方法で、嗅粘膜移植とは異なり、脊髄への直接の手術を必要としません。亜急性期症例に対しては「ステミラック注」の名称にて薬価収載となっている方法ですが、治験実施症例数が少ないこと、亜急性期での効果検証であるために細胞投与の効果と自然回復の効果を区分することができないなど、エビデンスが充分ではないとの指摘があります。

私たちは昨年度より、慢性期脊髄損傷者に対する骨髄間葉系幹細胞投与とその後のリハビリテーションの併用効果を検証する臨床研究を開始しました。私たちの立場は、再生医療とリハビリテーションの効果検証を行うためのモデル

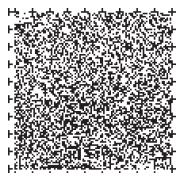
として自然回復の影響を最小化し得る慢性期脊髄損傷の症例をあてがい、機能改善の程度とそ

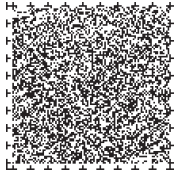
のメカニズムを精緻検討する狙いがあります。現状では胸髄損傷、頸髄損傷に1例ずつのリハビリテーション実施を終えたところですが、運動・感覚機能の改善を示唆する良好な結果を得ています。

今後の展望

再生医療への期待は大きく、一般の認識はおそらく『動かなかった手足が元の通りに動くようになる』というようなイメージだと思います。長期的にはこうした期待に応えるべくさらに再生医療、リハビリテーション双方の技術革新を目指していくのが医科学領域の目標になりますが、そこまでの劇的な成果は現時点ではまだ期待できないというのが正しい現状認識かと思えます。一方、我々が得ている慢性期脊髄完全損傷者における複数髄節の機能拡張という成果は、当事者にとって福音となる大きな成果と言えます。我々自身、臨床研究を進める中で、損傷領域、麻痺機能にどのようなタイミングで、どのような変化が現れるのかについての新しい発見を得ているところです。今後は、関連学会や論文発表等での成果発信に努め、医療関係者、当事者双方に正確な情報を提供していけるようさらに臨床研究を進めていく予定です。

再生治療、と一言にいても、脊髄に直接細胞移植を行うのか、点滴による投与なのか、どのような神経再生や修復の機序が想定されるのか、また、受傷後まもない亜急性期に効果を想定するのか、あるいは慢性期でも効果が想定されるのか等、手技手法によって様々です。今後、より大きな機能改善をもたらす得る再生技術が開発されれば、ナショナルセンターとしての立場で客観的に種々の方法の利点と限界点を評価し、最終的には、完全／不全、頸髄／胸髄損傷など、各々の脊髄損傷の状態に応じて、複数の





選択肢の中からどのような再生治療を受けられる可能性がるのかを提示できるような体制づくりを目指していく考えです。

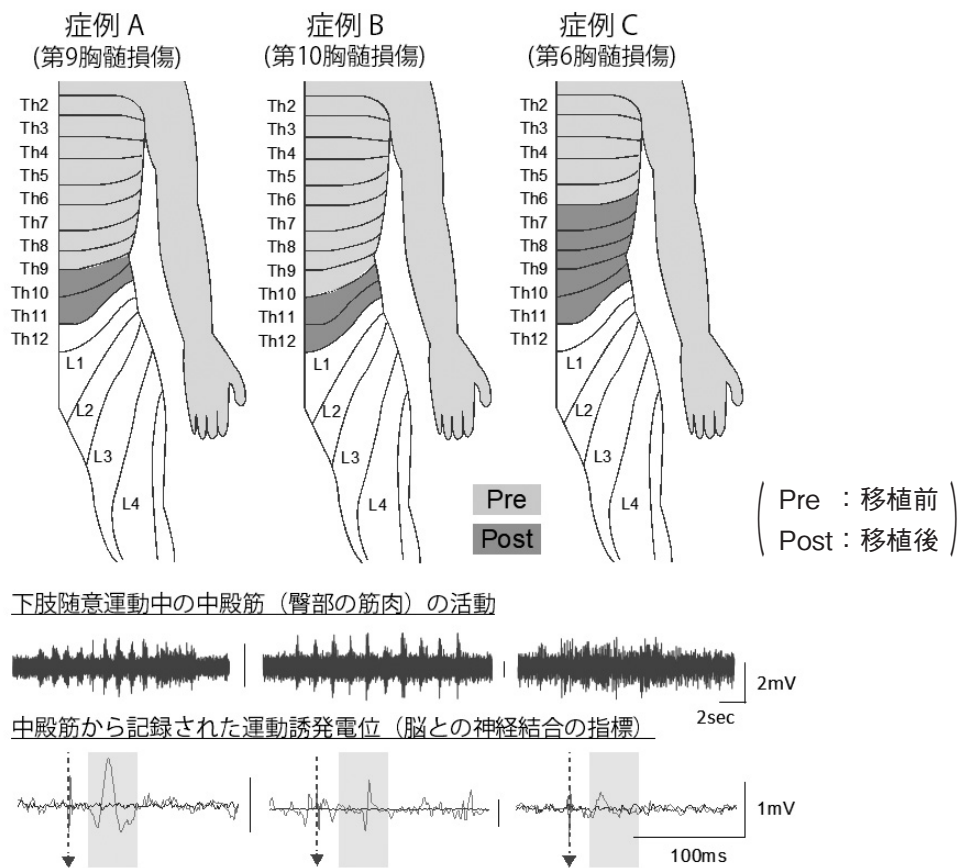


図 1 自家嗅粘膜細胞移植実施症例の身体機能改善を示す一例

