

SSKU 特定非営利活動法人 Japan Spinal Cord Foundation



日本せきずい基金

ニュース No.24

【目次】

急性脊髄損傷への臨床試験実施へ・・・・・・・・・・	1
造血ホルモンと皮膚幹細胞による急性期治療・・・・・・・・	9
臨床試験に関する国際ワークショップ報告・・・・・・・・	12
プロジェクト・ウォーク：脊髄損傷リカバリー・・・・・・・・	18
I C C P 臨床研究ガイドライン作成へ・・・・・・・・・・	22
『脊髄損傷者の自己管理マニュアル』刊行・・・・・・・・	23
第4回アジア太平洋神経再生シンポジウム・・・・・・・・	23

急性脊髄損傷への日本初の臨床試験を実施へ

関西医大、2年間で23例を実施予定

第4回脊髄再生セミナーを開催

2004 年 10 月 16 日（土）午前、東京・神宮前の「こどもの城」会議室において、当基金主催で第4回脊髄再生研究促進市民セミナーを開催し、定員一杯の120名の方々が参加した（後援：全国脊髄損傷者連合会、全国頸髄損傷者連絡会）。

これは京都大学と関西医科大学の研究チームによる「骨髄由来細胞の移植による脊髄損傷の治療」の実施が目前となる中で、本年1月の同研究チームとの懇談会の申し合わせに基づき開催されたものである。

研究チームからは、4人の先生方が参加された。

鈴木 義久（京都大学・形成外科助教授）

井出 千束（京都大学・機能微細形態学教授）

福島 雅典（京都大学・探索医療部教授）

中谷 壽男（関西医科大学・救急部教授）



これまでの脊髄再生研究について

まず鈴木先生がこれまでの研究の中から、なぜ脊髄間質細胞移植を選択したかについて述べられた。

人工材料: 10年以上前から脊髄再生研究を行ってきた中で、最初に人工材料により切断した脊髄の隙間をつなぐ研究を行ってきた。海草の一種である褐藻の多糖類から抽出した人工材料である。その中でアルギン酸スポンジがもっとも再生に適していた。生体内での分解吸収性もあり、これを脊髄の傷ついたギャップ（隙間）に移植すると一定時間後に生体内で分解するのと並行して、脊髄の再生が確認された。ラットの切断された2 mmのギャップに埋め込んだところ神経突起が伸びて、インパルスも電気生理学的に確認された。

ただし、脊髄を完全切断し埋め込むことを人に臨床応用することは現実にはすぐわないものである。

神経幹細胞移植: 並行的に神経を生成する元となる細胞である神経幹細胞の研究を進めてきた。神経幹細胞は現在では脊髄からも得られることが判ってきた。ラットの脊髄に神経幹細胞を非常にたくさん含んでいるニューロスフェアを移植すると、脊髄組織に非常に多くの神経突起を伸ばしていることが確認された。

しかし神経幹細胞移植には2つの問題があった。1つは、脊髄の損傷部に直接針で注入することは、注入操作だけで脊椎への外科手術が必要となることの問題と、針の注入による組織の2次損傷の危険性である。

そこで、脳脊髄液に注入する方法を検討し、ラットの実験により移植した神経幹細胞が自ら損傷部を認識し、修復機能を果たしていることが分かった。

もう1つの問題は、移植した神経幹細胞の増殖を止めることができないということである。1年以上の経過観察でもその増殖は止まらず、いわば良性腫瘍に近い状態が見られた。どこかでこ

の増殖をストップさせるメカニズムを研究しなければ、神経幹細胞のヒトへの臨床応用は出来ない、と我々は考えている。

骨髄間質細胞：現段階で臨床応用を考えたとき、その第一候補となったものが骨髄の中にある間質細胞である。骨折部を自分の骨でつなぐことは昔から行われており、骨髄の安全性は確立している。

この細胞を培養し脊髄に損傷を与えたラットの脳脊髄液に注入したところ、損傷部に有効な作用を及ぼしていることが確認された。脊髄の瘢痕の空洞サイズも減少し、運動能力も明らかに向上していた。

単核球・シュワン細胞：骨髄の海綿骨から遠心分離法で単核球を分離し、損傷ラットに脳脊髄液経由で移植すると、損傷部の修復と行動の改善が見られた。

また骨髄間質細胞から分離したシュワン細胞（神経細胞の支持細胞）を同様の方法で投与し、神経修復作用と損傷部の空洞の縮小と行動の改善を確認できた。

臨床試験の概要

今回予定されている臨床試験のプロトコル（臨床試験実施計画書）について、鈴木先生が紹介した。

治験名：「急性期脊髄損傷に対する培養自家骨髄間質細胞移植による脊髄再生治療の検討」

今回は第Ⅰ相・第Ⅱ相試験として実施。

目標症例数：23 例。生物統計学的に必要とされる症例数であり、2004 年 12 月から 2006 年 11 月までの 2 ヶ年で実施する。

患者登録：研究責任者または研究分担者は症例の適格性を確認後、患者に骨髄海綿骨採取及びその後の治療に関して文章による同意を得る。1 次登録した患者は「臨床研究情報センター」* のデータセンターにデータを匿名化して FAX する。

〔注*：基礎研究から臨床応用への橋渡し研究（トランスレーショナルリサーチを推進する拠点として文科省と神戸市が設置）〕

1 次登録の適格基準：受傷後 2，3 日以内に行う。

- ① MRI で脊髄の部分損傷が認められる患者。
- ② 脊髄損傷により運動感覚機能が欠如し、ASIA 機能障害尺度で A、B、C に該当する患者。受傷後 8 時間以内にメチルプレドニゾロンの投与または投与開始予定の患者。
- ③ 受傷後 72 時間以内に脊椎の修復・整復手術が可能な患者（その際、採取した腸骨に含まれる骨髄間質細胞を培養する）。
- ④ 15 歳以上 60 歳以下の患者。

2 次登録の適格基準：受傷後 10 日～2、3 週間後

- ① 培養により間質細胞が 10^6 個以上確保された者
- ② 受傷後 3 週間以内に移植が必要な患者。
- ③ 2 次登録の 3 日前に ASIA 機能障害尺度で A、B、C に該当する患者

→上記を満たし、多臓器不全など重篤な合併症がない患者に2回目のインフォームドコンセントを実施し、了解を得られれば移植を実施する。

移植後6ヶ月間、経過観察を行う。

症例検討会: 2次登録の前に、患者が本試験に参加するかどうかの適格審査を1人以上の外部委員が参加する3名以上による検討会で決定する。

効果安全評価委員会: 有害事象が報告された場合、臨床研究情報センター内のデータセンターに報告し、同センターに外部委員が参加した効果安全評価委員会を設置し、この試験を続行するかどうかを評価する。

品質管理: 採取した骨髄間質細胞の培養はGMP基準（医薬品優良製造基準）に合致した施設のある臨床研究情報センターで実施する。培養時に使用するウシ胎仔血清は、BSEが未発生のオーストラリアないしニュージーランド産の証明書のあるものを使用する。

培養細胞は脳脊髄液に注入するためウイルス感染があってはならず、B型・C型肝炎、梅毒、インフルエンザなどすべての検査を実施し、患者が陰性の場合に実施する。

治療計画: 細胞の保存方法、摂氏何度で輸送するかなどすべて動物実験を行って決定している。培養で余剰細胞が生じた場合はすべて廃棄する。

細胞移植の方法: 腰椎麻酔を行うのとはほぼ同じレベル、ほとんど馬尾神経のレベルで針を挿入するので、脊髄がこの針で損傷することはほとんど起こりえない。

有害事象: 脊椎修復手術に伴い、疼痛、感染、出血が考えられ、移植においては頭痛が予期されるので、その対処法を文章化している。

回復の指標: 1992年に改定された「脊髄損傷の神経学的及び機能分類に関する国際基準」[ASIA/IMS OP]に基づいて、患者の試験前・試験後を評価する。

倫理的条項: ヒトを対象とする医学研究の倫理的原則である「ヘルシンキ宣言」に準拠した方法で行う。

インフォームドコンセント: 研究デザイン、根拠について説明する。治療に使用する薬、細胞、予想される利益と可能性のある不利益に関して説明する。

副作用、検査、術前・術後の写真・ビデオ撮影の許可、通常の治療法の実施なども説明。この試験に同意しない場合も一切不利益を受けることがないこと、この同意はいつでも撤回可能であることも明記した。

[なお、患者への説明・同意文書（案）に関しては、セミナー終了後に当基金にコメントの依頼があり、当方の要望を付してその検討を要望している。]

治験の中止: 主任研究者（中谷教授）から重篤な有害事象の報告があった場合、論文や学会発表、感染症報告などに当該試験以外から得られた新しい情報によって安全性の再検討が必要になった場合、あるいは統計解析責任者からの中間解析の結果によって再検討が必要な事態になったとき、医師が中止が必要と判断したときなどは、治験を中止する。

前臨床研究における論点

サルによる動物実験：ヒトでの臨床試験の前に、より人間に近い霊長類で事前に試験すべきだとの意見がある。現実には臓器移植などの研究においては臨床応用の最終段階としてヒヒ等の霊長類が使われている。

我々は、「サルを用いた脊髄損傷の治療法の開発」というテーマで、2003 年 2 月に京都大学医学部の動物実験委員会に申請をした。しかし、サルによる実験の必然性がないこと及び動物愛護の観点から、ほぼ全員の委員の反対で非承認となった。

免疫不全サルによる安全性試験：健常なサルの脳脊髄液経由で自己の間質細胞移植を行って経過観察を行った。1 週間後に脊髄を取り出して観察すると、損傷部だけでなく脊髄の表面全体に移植細胞が貼りつき、修復の可能性があることが確認された。この時点での組織学的検査や髄液検査でも副作用的なものは確認されなかった。

腫瘍化・骨化の可能性：骨髄間質細胞は移植後 1 ヶ月か 1 ヶ月半で消失するため、長期的副作用はないと考えている。骨の成分を脳脊髄液に投与した場合、石灰化して異常な骨ができないかという意見がある。骨髄間質細胞の場合、骨形成タンパク質 (BMP) や骨に分化するような分子をいれなければ、普通は骨系の細胞に分化することはない。何百例もラットで実験を行ってきたが、1 例たりとも移植細胞が骨組織に分化した例はない。

大阪の脊損医療と関西医大の受け入れ態勢

関西医大の中谷先生からは脊損の地域医療と臨床試験の実施施設としての報告がなされた。

大阪の人口は約 900 万人、そこに 13 の救命センターがある。またリハビリ科あるいは整形外科のある病院が 242 ある。この 255 施設にアンケート調査を行い 130 施設から回答があった。この 130 施設で年間に 200～250 人の急性の脊髄損傷の患者を収容していた。そのうち 12 の救命センターで約半数の 100 人、残りの多くの病院で半数。ところがその内訳では、130 の病院で「1 人も患者を収容しませんでした」という施設が大半であった。実際に患者を収容した病院は 40～50 施設くらいで、その中で 5 人以下というのが大半である。10 人以上を収容した施設は大阪でも 1、2 しかない。それは関西医大の施設であり、年間 20～20 数例の患者がある。

関西医大高度救命センターは、救命センターの中核である救急医学科に医師がおり、消化器内科、整形外科、麻酔科、形成外科といったサブスペシャリティを持っている医師が集まっています。こういった救急医学科の医師が大体 10～15 名いる。それに脳神経外科医が常駐し、整形外科医、胸部心臓血管外科医、眼科医も交代で派遣されてきている。また救命センターはどうしても精神神経科との縁が深く 1 年交代で常駐している。そこへ形成外科、熱傷とか顔面外傷、切断した指の再接着など、われわれと関係が深いもので、連絡を密にして毎日回診してもらっている。こういった組織で高度救命センターを運営している。

再生医療の効き目と副作用

福島先生は臨床試験計画に関する専門家であり、本研究に限らず高度の先端医療研究をどのような視点で捉えるべきかのお話があった（以下はその要旨）。

「再生医療の効き目と副作用」とは、「薬の効き目と副作用」とほとんど同義である。1度自分の細胞を体外に出して培養すれば、もともと自分の細胞だ、生体の組織と同じだ、と無邪気に考えられるものではない。体外でどのような汚染があるか、何が入ってくるのか分からない、細胞の性質も変わっているかもしれない、ということで生易しい世界ではない。

副作用も短期的に見るか長期的に見るかで、まったく判断が違ってくる。私はガンが専門だが、一端症状が良くなっても、実は命が短くなる可能性もある。

動物実験から人間での臨床試験との間は「橋のない川」ということも出来る。動物実験の場合には、実験系の条件を極めて厳密に組むことが出来る。イヌやサルの脊髄を損傷させる場合も、その圧力や部位など計算づくにやっているので、交通事故や階段から転落した場合とは別世界である。しかも構成している細胞の構築状態から何から何まで違っているわけで、動物実験で人の病気を代行することは事実上できない。患者は十人十色。1人ひとり疾患が違ふと考えることが重要である。

もう1つは、効果と副作用を考える上でも、患者にはいろいろな選択肢があること。生活の質、日常生活の維持、お金の問題など全部考えて意思決定しなければならず、患者によって意思決定は違ってくる。

治療効果を考える上では、証拠レベルが何かである。系統的に第Ⅰ相、第Ⅱ相、第Ⅲ相、第Ⅳ相、つまり安全性試験から効力試験、有効性試験、有用性試験まで全部やらなければならない。このようにして確率的な精度が向上して、この治療法はどのくらいの確率で効果がある、と我々は初めて言えることになる。そこで臨床試験の規模をどんどん大きくして、それで初めて確率的に我々は言えるということになる。

脊髄損傷について言えば、時間と共にどうなっていっているのかは事実上分かっていない、と言っていると思う。だから、それを元に戻すことをどうやっていくかは生易しいものではない。脊髄損傷への理解はまだその段階にある。最終的には立って歩けるところまでしなければならないわけで、そこまでの道のりを計画的に考えなければならない。

臨床試験のリスクとベネフィットの問題では、ベネフィットばかり見ていてリスクを見落とせば大変なことになる。このバランスは多元的に、確率的に、経時的な洞察が必要である。

再生医療でかりに腫瘍が出来ても、それをコントロールする別の方法があれば問題にはならない。要は副作用を管理できるかどうかである。

また1例ずつ症例を積み重ねるということは、特定の外科的手技を除いて、100例繰り返しても新しい治療法にはならない。

厳密なプロトコルによって初めて臨床試験を評価することが出来る。着実にゴールに近づくにはアバウトなことをやっているとダメで、何例の症例をやればきちんと評価できるということを

設計しておかなければならない。

あらゆる臨床試験には原則がある。それが人体実験ではないこと、単に証拠（エビデンス）を得るという軽薄な目的のためにやるものではないし、医療の一形態として認知されなければならない。

こうした臨床試験をするには、多くの症例があり、国際的に見てもトップレベルの医療水準、つまり日常診療レベルがトップレベルになれば、再生医療も含めこういう新しい医療をやってはならない、ということもポイントの1つである。また高い倫理審査の水準が不可欠だが、殆どの大学では出来ない。

今回は時間はかかったが、鈴木先生のもとで世界でも最先端のプロトコルを作成することができた。中谷先生のところは集学的に結集した救命救急センターになっている。データセンターに関しても、日本で初めてのアカデミックなものを作ることが出来た。

これだけの基盤を京都大学が初めて作り出すことができた。私は鈴木先生、井出先生のこの臨床試験に非常に期待している。何よりも、脊髄に沿って細胞が貼りついていくということに非常にユニークさと1つのポイントがあるように思う。



質疑応答

1. 研究者から

最初に脊髄再生研究を進めている慶応大学医学部の中村雅也先生から、研究者の視点から発言していただいた。

中村：私たちは神経幹細胞を損傷部に注入してその再生というものをやっておりますが、先生方の研究で幹細胞の腫瘍化ということはありませんか。

鈴木：経時的に観察すると常に細胞数が増えているという所見で、「腫瘍化」という言葉を使いました。

中村：私たちは千匹以上のラットで、長いものは3年経過していますが、MRI等で腫瘍を確認した例は1例もありません。実験手技や細胞条件が違うかもしれませんが。

それから脊髄に直接注入することは非常に危険で侵襲が大きいという話がありましたが、熟練したドクターであれば顕微鏡下で危険なく実施することができます。

もう1点、骨髄間質細胞が残存しないということです。何らかの液性因子が内在性の幹細胞を

賦活化したり、2次損傷を抑えるファクターがあったと思いますが、そのファクターが同定されれば、骨髄間質細胞からそちらに移行することもあるのでしょうか。

鈴木：熟練した医師がやればリスクは最低限に抑えられるということはもったもなことです。ただ我々は治療法の簡便性を重視しており、例えば「低開発国」でも、内科医でも行えるという普遍的な方法を目標にしていきたい。

有効な液性因子を同定できた場合に、細胞抜きで投与するというのも考えられますが、脳脊髄液は1日に5回も6回も還流するので、持続的な投与にはポンピングするなど煩雑になる可能性があります。

2. フロアから

Q：このプロトコルでは、リハビリテーションなど細胞移植以外のケアはどう書いていますか。

中谷：移植は従来の治療・リハビリに一切影響されず実施されます。ただ救命センターというのは制度的に、次々と発生する重症の患者を収容できるようにしておかなければなりませんので、リハビリは別組織にお願いするという状況になっております。

福島：今の指摘は極めて重要で、あらゆる臨床研究において基礎療法、即ちステート・オブ・アート（最高水準）が保障されなければならない。リハビリについてはプロトコルにきちっと規定します。

Q：最高のリハビリを受けた場合に、移植を受けなくてもどれくらいの回復があるかをコントロール群と比較してほしい。

福島：後治療（移植後の治療）についても、それが影響を及ぼす可能性がありますからきちっと規定して、特にリハビリについてはこのプロトコルを改定する必要があると認識しています。

Q：うちの息子は怪我をして10年たっていますが、その場合どうなるのでしょうか。2ヶ月たって息子の足が動くのが分かったのですが、医師は「そんなのお母さん、震えですよ」と言われました。あと10年たって、例えば注射でポコンとして、あとはピーンとなるような、そんな研究を進めていただきたいと思います。

鈴木：我々が得られた所見からは急性期の治療が関の山で、残念ながらケガから3、4年たった方には貢献できないというのが本音です。しかしこうした研究が振り出しとなって慢性期の患者さんの治療につなげていければ、という夢をもっています。

井出：急性期に効いたのは、損傷された脊髄が変性してしまうことを抑えてしまうからだ、と我々は考えています。慢性期になりますと変性した後になってしまいますから、今度は違う概念でやらなければならないということになります。その概念というものは、脊髄はかなり時間がたっても再生能力を持っているのだという立場に立つものです。再生能力を持っているのでそこに何らかの手段で細胞を植えるか何かをすれば、どんなに慢性期の場合でも再生を起こす可能性はあるのではないかと考えています。今、急性期の治療が始まれば、次に慢性期の治療を我々はそういう観点からぜひやりたいと思っております。

おわりに：脊損専門医療センターを

井出：本日は、私たちの研究プロジェクトの説明のためにこんなにたくさんの人にお集まり頂きてありがとうございます。私たちの研究にはこの1月にご説明したときから福島先生のご協力を頂いてプロトコルを作成しました。それから細胞培養の施設を厳密なところで行うこと。この2点を中心に計画を進めてまいりました。そしてたくさんの方々のご協力を頂いて、厳密な計画が出来上がってきました。このように臨床の前段階に来ましたこと、そして皆様の前で説明できることに感慨無量です。

今日いろいろなお話が出ましたが、急性期の問題から慢性期の問題へと大きな問題が残りますが、これは私たちの大きな課題だと思っています。それから、リハビリテーションの問題ですが、我々自身がリハビリテーションを本当に十分にやりたいと心から思っているのですが、それが実際に出来る場が多くないということが問題点です。それから、研究から治療、リハビリという流れを持っている病院が殆どない、というのが大きな問題だと思います。

私たちはこれから、研究はもちろん臨床、治療、ケア、リハビリまでそういう一連のことが出来るようなセンターのようなものを日本で作りたい。今、九州に1つありますが〔飯塚市の総合せき損センター〕、そういうものを関東にも関西にも出来るようなプロジェクトを我々ができるならば推し進めていきたいと考えています。これは本当に今日は第一歩だと思いますが、今後の大きな福祉の発展のために我々も微力を尽くしていきたいと思っています。今日は本当にありがとうございました。

〔追記〕 患者への説明・同意文書には当基金のコメントを勘案して検討されている。プロトコルの公開も求めたが、知的所有権の問題などが残るものの、今後のリーディングケースとして最終版が公開されることを期待したい。なお、セミナーの詳細は基金ホームページに全文掲載する。＜事務局＞

〔再生研究紹介〕

造血ホルモンと皮膚幹細胞による急性期治療

2004年9月、アテネで開催された国際脊髄障害医学会で注目された研究の概要をここに紹介する。

造血ホルモン・エリスロポエチン（erythropoietin）を急性脊髄損傷の炎症抑制に使用するとともに、皮膚幹細胞移植を行うことによってラットの損傷部の虚血状態の改善に効果があったという報告である。

エリスロポエチン（EPO）はドーピングに使われる薬剤として知られてきたが、米国ではAmgen社がバイオ創薬で貧血対応薬として開発し、適応範囲を拡大しているようである。

論文:redo Gorio and Anna Maria Di Giulio（ミラノ大学薬理学教室）「急性期の損傷脊髄への幹細胞移植に対する病理生理学及び薬理学的考察」（Pathophysiology and pharmacology for acute spinal cord injury with insights into the transplantation of stem cells in the injured cord）＜事務局＞

《抄録》外傷性脊髄損傷には2つのステージがある。第一段階では、外力が脊髄を保護する骨を超えて神経組織に打撃を与える。第二段階はより複雑な過程で、虚血性の傷害により、損傷部のもともとの物理的損傷を拡大し脊髄組織をより徹底して破壊する。そのような2次的変性はまた、脊髄円錐の損傷とそれに関連する2次的変性後に、残存する腹側軸索のインパルスが欠落することによっても起こる。

我々は最近、外傷性脊髄損傷ラットに二次損傷を和らげるために腹腔（I.P.）経由で 5000U/kg のエリスロポエチン〔赤血球生成促進因子、EPO〕を投与し後肢機能回復をもたらした治療法について報告した。そのような回復は脊髄白質の残存（sparing）と相関している。

EPOに神経保護的作用があるかどうか観察するためには、まず静脈へのEPO投与が2次損傷の緩和に効果的なのかどうか、どんな投与が最もアクティブな投与方法なのか、そして受傷後どれくらい経過してからEPO治療を実施するか、を決定しなければならない。

外傷性脊髄損傷に欠かせない普遍的な薬剤としてメチルプレドニゾロンが用いられるようになってことから、最も効果的なEPO投薬量は、メチルプレドニゾロンの対照薬として、またEPOをメチルプレドニゾロンにプラスしてテストしなければならない。EPO受容体は内皮細胞及びニューロンに存在することが我々や他の研究者によって観察されており、我々の研究の第Ⅱ相として、EPO受容体の存在する部位とEPO受容体の薬理学的・神経保護的活性の密度との間の相関関係を観察する研究を計画している。

もう1つの重要な目的は、皮膚由来の幹細胞の移植によって脊髄損傷部の傷ついた組織を再建することである。皮膚由来の幹細胞は利用しやすく、純化された幹細胞は、生体外で適切な条件で培養されたときニューロンとGFAP陽性細胞とに分離し増殖する可能性がある〔GFAP：グリア線維状タンパク質〕。

我々の予備的研究の結果によれば、外傷性脊髄損傷受傷直後に移植されるとそれらは主にマクrofageになるが、受傷7日後まで遅らせるとニューロンとグリアになることができた。我々は外傷性脊髄損傷の受傷後の最も成功する可能性のある移植時期について決定するつもりであり、加えてまた例えば抗炎症剤や栄養因子など適切な薬理療法についてテストを行う。

EPOを使う治療法が皮膚由来幹細胞のPECAM陽性細胞（内皮細胞）への分化をもたらし、脊髄白質や損傷部位において血管新生を形成したことも我々は観察した〔PECAM：血小板内皮細胞接着分子〕。そこで我々の次なる目標は、これらの移植された細胞を内皮細胞に分化させ損傷脊髄の血管の再開通を進展させることにおいた。そのような状況となれば、EPO療法の早期の神経保護効果を増進することになるかもしれない。

《結果と考察》 急性脊髄損傷の成体ラットに対する実験から、以下の点が明らかになった。急性期のラットへのEPO投与は、外傷性脊髄損傷の影響を緩和し、後肢の回復を促進でき、効果はむしろ早期に起きる。

早期の効果は、損傷部の腹側の軸索の残存をEPOが促していることによって確認される。

EPO投与は脳卒中動物モデルに効果があり、EPO単独の静脈内への皮下注射はクモ膜下出血後の不規則な血流を正常化する。外傷性脊髄損傷後の脊髄虚血や二次的変性は静脈うっ血、浮腫と血管攣縮などを伴うが、受傷後すぐのEPO投与は、これら全てのネガティブな血管への影響を緩和する可能性がある。そのことで、EPO投与は二次変性を抑え、腹側の白質を残存させる可能性がある。

そのような保護作用はまた、EPO受容体の発現する毛細血管の内皮細胞でのEPOの作用に由来する可能性がある。最近の実験で、内皮細胞が神経栄養物質を産生し、放出された神経栄養物質によってEPOの作用が近傍のニューロンに栄養作用を及ぼす結果となっている可能性が示された。

EPOもまた直接ニューロンに作用し、EPO受容体の活性化は核転写制御因子 NF- κ B を含む神経保護的なカスケードをもたらす。内皮細胞でのEPOの作用はまた、内生的な前駆細胞の生理的活性分子の放出に許容的環境を提供する可能性がある。

皮膚由来幹細胞を使用する長所は、非侵襲的に神経前駆細胞のソースにすぐにアクセスできることである。これらの細胞は、EGE および aFGF [酸性線維芽細胞増殖因子] (NP 媒体) とともに溶媒の中で増殖し、7 日後に単細胞に分離できるスフェア [球体] を形成する。

皮膚由来幹細胞は受傷後 30 分以内に移植されればマクロファージとなり、早期の炎症反応は幹細胞を移植する前に収まるとみられる。観察では多くの移植細胞は3日以内に損傷部に移動し、瘢痕と接触して空洞の最も外側に位置した。

EPOには移植された幹細胞を分化させ、損傷脊髄の血管を再開通作用があり、機能を回復させる作用があるとされる。

国際的な脊髄損傷治療臨床試験研究の現況と課題

－ICCP ワークショップ紹介－

脊髄損傷治療の臨床試験に関する国際ワークショップ報告

2004年2月、バンクーバーにおいて、ICCPのワークショップが開催され、現在国際的に進行している脊髄損傷を治療するための臨床試験に焦点を当てた議論が行われた。5大陸から100名の論者が参加した。その内容が、Spinal Cord 誌 2004年10月号に紹介されている。日本でも現実的な問題となってきたこの治療の一層の理解のために、本誌の論文をもとにワークショップでの論議の要点を紹介したい。ヒトへの臨床応用に際して十分に検討すべき論点が取り上げられている。ICCPは脊髄損傷による麻痺を治癒する治療法の発見を促進することを目的としたNPO組織の国際連合である。組織の詳細は「基金」ニュース前号に紹介されている。

ICCP バンクーバー・ミーティングの目的

すでにいくつかの臨床試験が始まっており、また前臨床試験も進行中であるため、臨床試験デザインの全ての側面を議論できる国際フォーラムが必要となった。

このワークショップは、動物実験による諸発見を、世界中の脊髄損傷者に役立つ安全で有効な臨床治療法へと転換させていくための新たな共同行動の試みの出発点である。この活動の長期目標は以下の点にある。

1. 臨床試験を開始する前に、要求される前臨床研究のエビデンスの標準について討議すること。
2. 脊髄損傷に関する臨床試験の結果を判断する適切な評価尺度を確立すること。
3. 全ての脊髄損傷に関する臨床試験のプロトコルがベストなものとなるよう、討議し、それを推進すること。

以上の目標を達成するためにバンクーバー・ワークショップで特に目的とされたのは以下の点であった。

- (1) 脊髄損傷の試験のデザインと実施について論議される国際的フォーラムを確立すること。
- (2) 現在の脊髄損傷臨床試験のイニシアティブ（先導的挑戦）の経験を国際的に利用できるようにすること。
- (3) 基礎科学者、規制当局、脊髄臨床医および脊髄損傷者との間のコミュニケーションとコラボレーション（協同行動）を強化すること。
- (4) 臨床研究者に対して、脊髄損傷の試験開始に当たって、規制当局の諸要求基準を周知させること。

以下はミーティングにおいて論議されたテーマ、参加者の大多数が確認・同意した事柄である。

◆現在世界で行われている臨床治験

現在、完了または進行中の評価すべき主要な臨床応用試験の経過は以下の通りである〔治療法の内容については「基金」ニュース No. 21 参照〕。

1. Acorda Therapeutics 社（ニューヨーク）の 4-アミノプリジン 4-aminopyridine（ファミプリジン Fampridine）の投与（Andy Blight 博士）
2. モンペリエ大学（フランス）の NMDA 受容体拮抗薬（gacyclidine-フェンシクリジン誘導体）の治験（Alain Privat 博士）
3. サンパウロ大学（ブラジル）での二種の治験（Tarcisio Barros 博士）
 - （1）自己腓腹（ふくらはぎ）神経分節の利用
 - （2）幹細胞を加えた骨髄細胞の利用
4. プロニューロン・バイオテクノロジー社（イスラエル）のマクロファージ移植治験（David Snyder 博士）
5. 北京朝陽病院の黄紅雲医師による胎児嗅細胞移植治療
6. リスボンの Egaz Moniz 病院の Carlos Lima 医師による自己由来嗅覚粘膜全体の移植治験
7. グリフィス大学（豪州ブリスベン）における自己嗅覚粘膜由来 OEG の移植（Alan Mackay-Sim 博士）

以上の事例から判断して、過去 10 年の被験者数は登録治験方式が可能な数に上っている。しかし、いずれの治験についても未刊行であり、治験のプロセスや結果について国際的に検証・評価可能な刊行物になっていない。これらの治験について考慮すべき問題は残っている。

- ①いずれも対照群を置かない規模の小さい症例研究止まりである。治験を受ける被験者の術前・術後の神経機能について、対照群をおいた盲検法に基づく正確な評価が行われる必要がある。
- ②移植された細胞の特性やタイプ、移植後の動態について正確なところは不明である。こうした移植細胞の特性を確定し樹立する必要がある。
- ③これらの臨床試験で効果が認められたという点に関しても、そのメカニズムはまだ立証されていない。

これらの点を踏まえて以下の課題が論議された。

◆前臨床研究の妥当性の確保について

ヒトへの臨床応用に先立って、安全性立証が、適正な脊髄損傷動物モデルでの実験で十分に行われねばならない。

挫滅型脊髄損傷動物モデルが、ヒトへの臨床試験の効果を見る上で最良の予測値を与えるどうかについて、セッション参加者の回答は以下の通りであった。

YES : 52%、NO : 23%、不確実 : 25%。

この回答のバラツキは、脊髄損傷を巡る変数が多様であることから来る。脊髄損傷の病態は、①損傷部位レベル（高位頸髄～馬尾）、②解剖学的、機能的な完全性の程度、③受傷後の経過時間、④外傷か疾患かの起因、によって異なる。これらの相違に対応して、損傷動物モデルの選択、前臨床研究の評価尺度、治験結果の評価尺度、その治療法のあり得る潜在的影響といった諸点が変わ

わってくる。損傷脊髄修復につながると見られるいかなる可能性も、まず臨床に入る前に動物モデルで試験されねばならない。臨床研究を進めるには、前臨床研究から得られた知見が健全であり、再現性を持たなければならない。

治療法の妥当性の判断については、これまでの研究者の根拠の多くは、軸索が伸びたなどの解剖学的観察結果にあるが、規制当局は安全性と毒性に焦点を当てる。一方臨床医、セラピスト、脊損患者にとっては機能改善の統計的妥当性があるときのみ有益となる。

現実的な問題として重要なのは、治療法のリスクとベネフィットのバランスである。新しい治療法はどんなものでもリスクを伴う。動物実験で安全性に関するどんなよい推定値が示されたとしても、前臨床研究が必ずしも人への臨床の結果を示すとは限らない。細胞移植のような侵襲的な治療法は明らかにより大きなリスクがあり、前臨床研究における安全性の基準はより高いものが要求される。目前の臨床研究に対しては治療目標に即した動物モデルが使用されねばならない。前臨床研究の後期では、その結果の評価において、臨床で使用されるように設定された非侵襲的な評価尺度で評価しなければならない。より危険が予想される治療法であればあるほど、大型動物を含むより大規模な厳密なテストが必要である。

◆規制について

脊髄損傷治療のような治療法は、従来の創薬の場合と大きく異なる。規制当局は最近になって、これらについてどう規制するかについて検討を開始した。米国の食品医薬局（FDA）は、細胞ベース治療法を担当する専門部局を（CBER）設置しており、細胞ベース治療法の治験に際しての規制を業務としている。その部局の見解は、以下の通りである。

現状では、細胞療法に深く関わっている研究者から FDA に報告されているのは、ごく限られた少数しかなく、脊髄損傷は規制下にはない。適切な治験方法と評価法を確立するためには、規制当局と脊髄損傷分野の研究者間の双方向の情報交換が必要である。新たな治療法は薬剤の認可や管理のプロセスと変わらない。細胞ベースの治療法は CBER の管轄下に入り、生体外で調整されるいかなる細胞や組織も、新薬の扱いの場合と変わるわけではない。

規制当局の第一の目標は、治療法の安全性を保証することにある。可能性が見込まれる治療法の多くは侵襲的であるため、第 I 相治験の被験者として健全なボランティアを想定することは難しい。脊髄損傷治療において、有効性が明らかに立証され且つ認可された治療法が存在しない場合、新たな治療法は、現在行われている最善の治療法と対比されてもよいだろう。しかしこのことは、盲検法によって評価される実験対象群、対照群双方における治療を受けない患者事例の必要性を否定するものではない。脊髄損傷のような複雑な病態のケースにおいては、治療法の安全性と有効性を確実にするための最高のプロトコルと必要条件を提示するために、規制当局、臨床医、基礎科学者ともに意味ある対話を行う必要がある。

◆臨床試験の評価のありかた

新しい治療方法の適用の結果、患者がどれだけ改善されたかを明らかにする客観的な評価方法の開発が、今後の臨床試験の鍵を握る。現在国際的に標準化された機能評価尺度は、米国脊髄損傷学会によって最初に開発された神経学的分類基準(ASIA)であるが、その主目的は、受傷後の全体的な感覚機能と運動機能の欠落とその後のリハビリテーションを通じての全般的な変化を診断確定することである。軸索再生治療の結果として起こり得るかもしれない微妙な機能改善を見出すことを目的としたものでは決してない。ASIAは、いかなる臨床試験においても機能評価の基本として残るだろうが、特定の臨床試験の評価基準としてより洗練された、最適な尺度が必要である。

治験デザインが適切であるかどうかは、受傷後のどの時期に治験を行うかによって決定的に左右される。急性期における個々の患者の結果は確実なことは分らず、それ故、かなりの程度変動性がある。したがって、治療法の効果を確定するためには、いくつかの異なった評価尺度を用い、無作為対照群を設定し、二重盲検法下でのかなり大規模のサンプル数が必要である。受傷後2年以上経た患者はしばしば運動能力において安定した状態にあり、機能上の微妙な変化を報告することを学んでおり、対照群を設定し得るかもしれない。ASIA基準は基本的な臨床評価ツールとして残るにせよ、それは主観的な評価方法でもあるため、全ての評価者が同じ判定基準を使用する必要がある。

以下、目下開発されているいくつかの評価手段を挙げる。

(1) 主に胸髄損傷を対象とした新たな評価方法 (Nick Davey 博士、ロンドン大学)

感覚の閾値を定量化するための感覚閾値マップと胸髄レベルの筋肉活性の電気筋運動記録(EMG)に基づく新しい運動機能テスト。

(2) 自律神経関連評価 (Andrei Krassioukov 博士、ICORD、カナダ)

従来自律神経に関連する機能障害にはあまり注意が払われてこなかった。自律神経過反射と無反射の例が示され、これらが臨床検査のエンドポイントとして如何に測定されるべきかを提示する。

(3) 脊髄損傷者の機能評価のための新たな尺度、SCIM、SCI-ARMI (Amiram Catz 博士、ローウェンスタインリハビリテーション病院、イスラエル)

脊損者にとって機能的に重要な能力の回復を示す評価プロトコルがより重要である。脊髄損傷者自立尺度(SCIM - 従来のリハビリスコアとして知られるFIMより応用範囲が広い18の日常生活動作をカバー)と障害/能力尺度(SCI-ARMI - 個々の脊損者に特有の神経学的欠落を勘案した能力実現インデックス)を開発。これによって、神経学的変化の効果から分離してリハビリ戦略の効果を評価する。

(4) ASIA、FIM、SCIM、WISCI (脊髄損傷歩行指標)を含む包括的標準臨床評価尺度 (欧州共同研究コンソーシアム)

欧州のマルチセンター・コンソーシアム(多施設共同研究連合)が脊損者の機能評価について検討を行ってきた。脊髄損傷によってもたらされた機能的帰結が、受傷の最も初期の

段階からそれ以降どのように進行していくかを包括的に評価することに焦点を当てている。また並行して、患者の SSEP、MEP、EMG などの電気生理学的記録を作成してきた。しかしながら、電気生理学的計測と機能的評価スコアの相互関連は不明であった。何がより正確な計測手段であり、損傷の帰結を予測するものであるかは、個々の研究者の検討に任された。

以上のように、全般的に見れば、幾つかのグループは、現行の評価尺度の厳密な検討を踏まえて、それらをより良いものに更新するのにかなりの前進を見せている。これに加え、治療の結果として生じる機能上の微妙な変化も明らかに出来るより洗練された、より正確な評価手段があったべきである。

◆治療デザインに関して

歴史的には、侵襲的な脊髄損傷治療の臨床試験は殆ど行われていないので、細胞ベースであれ、薬剤療法的なものであれ、実験的な治療法に関する適切な臨床試験をデザインすることは新しいプロセスである。

治療デザインの基本原則とフェーズ（相の位置づけ）は以下のとおりである。

第Ⅰ相（安全性）試験は、一般に少数の患者が参加し、対照群を利用する可能性はない。第Ⅰ相試験の目的は、安全性とともに、生体内の「薬物」（投与物質）の動態を確定することにある。投与許容量の上限と恐らく予想される治療の有効性のいくつかの証拠を確定することにある。

第Ⅱ相（予備的有効性）試験は、たいていの場合、より厳格なプロトコルのもとで、より規模を大きくして行われる。狙いは、安全性がどれだけ維持されるか（例えば治療法による毒性や有害な副作用）を確定することにある。しかし同時に、第Ⅲ相試験での有効性を示すうえでどのような手法が最も有効であるかを確定することも目的である。

第Ⅲ相試験は最終試験であり、大規模な多施設にわたる試験として行われ、新規治療法の有効性が、現行の標準的な治療法と厳密に比較される。明白に定義された被験者の包摂／除外基準、および少数の臨床治療最終目標、そして結果を正確に測定する手段の盲検方式による評価、が必要である。

治療法が有効であるかどうかを確定するために、様々な異なったケースについて、治療実施の最適なタイミング、損傷のレベル、どんな機能的な回復も正確に評価する方法などが検討されねばならない。これらに関する基準の適用がどのような場合に最適であるかは、治療方法の違いによって根本的に異なってくる。これまでの臨床例や前臨床動物実験の経験からみて、神経保護的治療法は損傷直後になされねばならないだろう。軸索再生治療は、受傷後数週間後に行われれば、有効であることもあろう。この期間は治療を受けなかった患者の神経学的帰結が予測可能と思われる期間だからである。

受傷後何ヶ月か何年か経た患者の場合、神経の可塑性を引き出すリハビリ戦略が有効であったかもしれない。ある程度機能を残している不全麻痺者の場合、リハビリは、病変部を超えてあるいはその周囲を回って代わりの軸索が伸びていくのを促すからである。

多くの理由から、高位頸髄損傷者を治療することは望ましいであろう。手の機能の有益な変化を立証することは簡単であり、その結果生活の変化は劇的に改善する。しかし、可能性として更に多くのダメージを与え、頸髄の機能的損傷レベルを更に上にあげるリスクは破局的である。

これらの安全性に関する懸念を考慮すれば、侵襲的な治験（脊髄及びその周囲組織への外科的操作）は、最初は、胸髄損傷者に試みられるべきである。胸髄の場合、予期せぬ反応の亢進によって、機能欠損が少し上方に拡大しても、その影響はそれほど破局的とはならない。最初の治験は胸髄レベルで行われるのが望ましい。しかしながら、すでに臨床的に毒性が低いことが立証されていて、全身的に生命の危険はありえないだろうと思われる治療法は、頸髄病変部も含むより広い範囲の脊髄損傷に試されてもよいであろう。

上記事例の細胞ベース移植後の併発症の報告が比較的少ないということは励みとなるが、サンプル数が少数であり、長期にわたる実験は殆ど無いという事実は考慮されねばならない。

厳密で正確な評価方法の開発がよい治験デザインの必須条件となる。臨床試験を評価するプロトコルが重要である。評価プロトコルが適切であるかどうかは、試験される治療法の性質と目標に決定的に依存する。脊髄損傷治験の初期の段階においては、様々な異なったデザインがあり得るであろう。それは個々の患者に応じてデザインされ、また採用される治療法に適したプロトコルが採用される。

◆被験者の包摂／除外基準に関する検討事項

治験デザインの重要な部分の一つは、その治験に最適な被験者グループの決定と彼らへの接触である。その点では脊髄損傷登録（データベース）を構築することが検討されても良い。登録制度は有用性と利点があり、速やかに適切な被験者を確保する上でも、また治験の結果を速やかに普及させる上でも、価値あるものとなろう。

また、患者を治験対象として失格とする絶対的条件についても論議された。登録リストは指数関数的に増加し得るが、なお、倫理的諸問題、適切な判定基準の選択に関する基本的問題が残っている。被験者の選択基準に関しては、総じて患者の保護が目標となる。侵襲的治療法の適用対象は機能的に完全麻痺者が望ましい。可能性のある治療法については、それを適用することによるリスクと本来意図された治療目標と対比して評価さるべきである。現在までのところ、脊髄損傷後の機能回復の最も目覚しいものは、積極的なリハビリテーションを受けている不全損傷の人々〔細胞療法は受けていない〕で観察されている。

〔典拠参考文献〕 J. Steeves, J. Fawcett, M. Tuszynski : Report of International Clinical Trials Workshop on Spinal Cord Injury. February 20-21, 2004, Vancouver, Canada (*Spinal Cord* 誌 Vol.42, No.10, 2004)

〔阿部 由紀〕

〔リハビリ〕



Project Walk は、米国サンディエゴ近郊にある、脊髄損傷リハビリを専門とするトレーニングジム。私は8月下旬から1ヶ月間トレーニングに参加した。訪問中に行った創始者の Ted Dardzinski 氏のインタビューの要約を前半に、体験後の私の感想を後半に構成する。〔山岡瑞子〕

Project Walk とは: Ted Dardzinski 氏へのインタビュー

Project Walk (以下、PW) では、時間はともかく脊髄損傷患者は回復するものと考えてトレーニングをする。現実には 80%以上のクライアントが回復している。こうしたほとんどのクライアントは不全麻痺だ。逆に考えてみよう、なぜ多くの不全麻痺者は歩く事ができないのか？

PWで、全部のクライアントが歩行の再獲得が可能かどうかは分からない、しかし試みる。試み続ける。千回麻痺した部分に働きかける。1年たち、2年たち、3年たつ中で、彼らは自分で脚を動かしている。その違いは、片方は試みたことがない。もう片方は試み、そして成功した。大きな違いは、私たちはあなた方の回復能力を信じているが、別のグループは”No”と言う。私たちの大きなゴールは、「脊髄損傷は回復可能だ」というメッセージを広げていくことだ。

PWではクライアントを5つの回復段階で捉える。

1. 再活性化 Reactivation
2. 発達／安定化 Development/Stabilization
3. 強度／集中的 Strength/Eccentric
4. 作用・協調 Function & Coordination
5. バランス／歩行練習 Balance/Gait Training

コンピューターを例にとると、プログラマーがソフトウェアを動くよう指示を出す。これが段階1だ。

あなたの神経システムが新しいコードを書き込み、麻痺した身体は動いているから大きくなり、筋肉はだんだん強くなる。しばらく脚を動かしてこなかった人の脚の関節は安定していない。関節は安定していなければならない。これが段階2の安定化だ。

関節が安定すると、抵抗力、耐性が現れる。人間の身体は立つようにデザインされており、立位を取ると、沢山の筋肉がその姿勢を保つのを支えている。それが神経システムの最初の資質だ。それがさらに強くなると、筋肉もまた大きくなり、関節はさらに安定する。身体の中のプログラ

マーはその間働き続ける。このプログラマーはあなたが働きかけるのを止めない限り、決して諦めない。もし止めれば、バケーションに行ってしまうだろう。

誰かがこのプログラムを全く動きがない時に始め、そして将来、集中的な筋収縮を獲得したとすれば、これらの100%の人々が、歩く。大変な時期は、全く動かせない時から動くようになるまでだ。一度動かせるようになると、クライアントは歩きたくてたまらないから、いつも動かしているようになる。

ただし、脚が動くようになったからといって、すぐに歩けるようにはならない。立つというステップを踏むためには筋肉は協調して働くことを学ばなければならないが、これは困難な段階だ。

最後の段階は、歩行練習だ。こうした変化は目で、触ることで判断出来る。毎回、筋肉が緊縮するたびに筋肉はさらに強くなり、酸素と循環が改善される。それが循環し始めたら健康的になり、さらに高い段階に変わっていく。

段階はいつもオーバーラップする。ある部分は段階1で、別の部分は別の段階だったりする。トレッドミル・トレーニングは段階1か2のクライアントにやらせている。あちらにいる段階5の彼女のほとんどのスキルワークは、スクワットや、トレーニング用の小さなハードルを越えるようなことで獲得された。

歩くことは、倒れ、姿勢を回復することの繰り返しだ。彼女は、最初杖をついて来たが今は使っていない。私たちは杖を取り除き、歩行機能がつくように訓練してきた。

クライアント自身の脳と神経以上にパワフルなものは存在しない。私が骨密度の低い、反応を示さない新しいクライアントに会った時、FES バイクからトレーニングを始め、バイブレーション・トレーニングをし、早く筋肉を大きくしていく。段階3に入った彼らが自分で脚を動かし始めた時に、外部から電気刺激をすることは、ただ筋肉を混乱させてしまう。私たちはFES（機能的電気刺激）のように受動的な、人工的な刺激には頼らない。オールドスタイルなんだ。

そしてこの段階のゴールは、全ての痙性を取り除くことだ。神経システムが成熟すると極端な痙性はなくなる。痙性の強いクライアントが朝、トレーニングを始めるときには痙性が出ているが、訓練の終わり頃には痙性が減っている。それは、神経システムが必要な筋肉を見つけて、ゆっくり、いい状態で歩けるようにするからだ。彼はほとんどの時間をイスに座っているため筋肉は萎縮し、立位を取ると筋肉は引っ張り戻そうとする。それに彼が闘い始めると、身体が弾み始める。彼が杖を使って歩けるようになり始めれば、1ヶ月で彼の痙性は少しずつ減少するだろう。

PWでは、いつも最低1人は、トレーナーがクライアントについている。たまに2、3人、多い時には4人つくこともある。そんなの他で見たことないだろう。クライアントを良くするためには、2人だって、4人でだっていい。

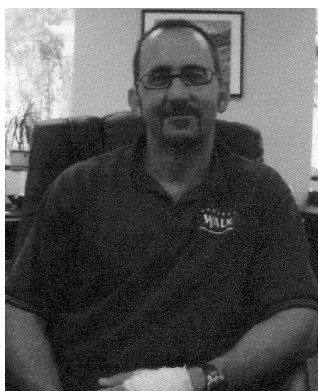
ここのトレーニングを継続出来る人と出来ない人との違いは、回復にかかる時間だ。あるレベルに3ヶ月で到達する人もいれば3年以上かかってしまう人もいる。即効性を期待していると、続けられなくなる。たとえ3年かかっても継続できるクライアントは、なかった痙性が出始めたり、筋肉がついて身体が強くなったりする変化を前向きにとらえ、通学や仕事をしながら、普通

の人がジムに通うように通える人だ。

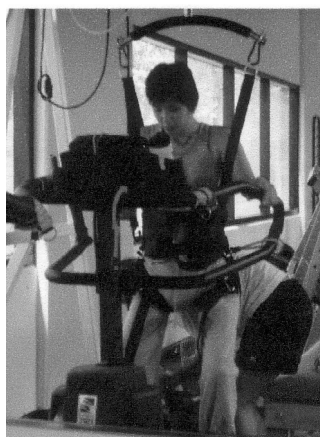
クライアントの安全は第一条件である。起こりうるリスクを100%避けられるとは言い切れないが、私たちはうまく回避してきていると思う。

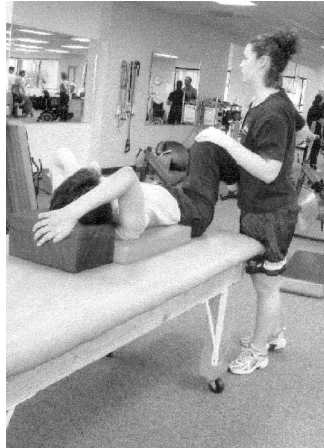
脊髄損傷患者の大きな問題は、自分の身体は、とても壊れやすく、か弱い、と教わって来ることだ。「これをするな」「あれもするな」「それもするな」と。ここのプログラムを、病院を退院してすぐ始めたクライアントは、自力で車椅子から降りるし、床を這いずり回ったり、とにかく強い。彼らが鍛えて筋肉をつけると、床擦れは出来にくくなる。膀胱のための薬は必要だが、ほとんど服薬の必要がなくなる。健常者の同世代グループと比べても非常に健康体。赤ちゃんはこけながら歩く技術を学ぶ。転ぶかもしれない、青あざができるかもしれない。でも、だからどうした。試みたことがなければ、成功することなんて絶対にあり得ない。私たちには神経システムに働きかけた6年間の経験があるのだ。

来年から、トレーナーを育成するプログラムを始めるつもりだ。日本の誰かが6週間、トレーナーをこちらに送ってくれたら彼らを教育する。クライアント1人1日3時間のトレーニングには2、3人のトレーナーが必要で、1人のトレーナーは1日6時間労働が限度。クライアントへの可能対応人数は2人だ。確実なものにするには3年間ほどの時間がかかるだろう。ここに、一時期に外国人クライアントが来ても帰国したらその後どうなるだろう？ 個人的には、その国のある程度規模のある、きちっとした組織、団体に会うことに興味がある。PWを理解する上で大事なことは、これは科学でも、医学でもない。ここはトレーニングセンター、ジムだ。ここにいるクライアントはアスリートで、私たちはオリンピックコーチ、そのゴールは歩けるようになることなのだ。



上：Ted Dardzinski 氏





私のPW体験

PWは「ジム」だ。普通のトレーニングマシーンをそのまま脊損向けに応用して使い、中にはトレッドミルもある。こうしたジムは、日本でも実現可能だ。トレーナーは遅しく、どんなマシンにもクライエントを2人がかりで乗せてしまう。

最初のトレーニングは、ベットに移されて、脚の付け根を端に置き、トレーナーが脚を揺らす刺激を入れながら曲げ伸ばし、患者自身の感覚と結び付けることを促す。必ず脚や足首を揺らし刺激を入れるのは、足首は全ての重要な神経が狭い範囲に集まっている大切なポイントだからだ。

トレーナーは20～30代、大卒で神経の基礎概念の知識のある人たちだが、実際神経がどう発達するかは現場で学ぶらしい。1回3時間もの長時間のトレーニングを、豊富なメニューで忍耐強く付き合ってくれる。ジムに並ぶマシーンが印象的だったのは最初だけで、実は地道な筋トレが主流だ。最初に筋トレのみに集中するのは、必要な筋肉をつけないと痙性を誘発できず、歩行に結び付けるための神経に繋がらないという考え方かららしい。

PWのトレーニングに参加するには、ケガに備える薬、英語力、アメリカでの運転技術がないと厳しい。また、本人がかなり疲れるため信頼できる家族、友人などに料理洗濯などの雑用を頼む必要がある。週何日トレーニングをするかは各人で決める。私は週4日で1日3時間、1時間100ドルだった。

訓練11日目、トレーナーがある器機で「いつもより強く感じるから自分で伸ばしてみなさい」と言うので、腹筋や大腿二頭筋に意識を集中して試してみると、ひざが自力で伸びた。今度は別の器具で脚を曲げて固定し、大腿二頭筋で上げ下げする器機でも自力で下りた。呼吸と腹筋の力もあるが、トレーナーは“イニシエイト (initiate) し始めている、何かが起きている”と言っていた。この、脚の筋肉に直接繰り返し働きかけることで段階的に可能性を広げていく彼らのやり方に、非常に好感を持った。「もう失った筋肉は戻りません、一生車椅子です」ではなく、「失った筋肉は、鍛え直してつければいい、それにともない身体は変わる」ということは、実はとてもシンプルでわかりやすいことなのではないかと思った。

私はここでの体験を、生活のある東京で継続しようと、1ヶ月かけて受け入れてくれるジムとトレーナーを得た。トレーナーの彼女は非常に勉強熱心で、現地の新人トレーナーのレベルをたった3日で越えてしまった。私は医療の世界から出て、ジムで身体を創っていくという次の段階に入るきっかけをPWからいただいた。そして、そのやり方は、残存機能を鍛える、というのではなく、脚に働きかける、落ちた腹筋やら背筋やらを鍛え直すというものだ。

身体を最良の状態に作り変える自助努力を、誰もがやりたい時にできる環境が日本中に増えて欲しい。

〔国際連携〕

ICCP臨床研究ガイドライン作成へ

10万ドルを拠出 2006年春までに作成

ICCP年次ミーティングに参加

今年度の会合が10月23日、米国サンディエゴのマリオット・ホテルで開催された。当基金は今年度からICCPに加盟したため、役員1名を派遣した。

これは国際神経学会総会であるNeuroscience2004が同地で開かれるのに合わせて開催されたもので、会議には日本、米国、カナダ、オーストリア、英国の8団体の役員および研究者が参加した。

CRPF(クリストファー・リーブ財団)のスーザン女史は2週間前の悲劇に触れて次のように述べた。

「リーブは(褥瘡で)深い傷を負っていたがまさか亡くなるとは思っていなかった。リーブは楽天的な人だった。CRPFはスポークスマンを失った。誰もが今後どうするかを尋ねてくる。しかし、CRPFは何ら変わることはない。今までしてきたことをするだけだ」

そして、CRPFでは現在、脳外傷、脳卒中、脊髄損傷、脊損リハビリも含め臨床試験のネットワークをあと1年半で結成し、臨床試験を目指したいと述べた。

基金からは、日本における再生研究及び公的ガイドラインの状況について報告した。当基金の加盟は、日本が国際的に見ても神経学研究の重要な一角を占めていることもあり、構成メンバーから大変歓迎された。



会議の行われたマリオット・ホテル (サンディエゴ)

臨床研究ガイドラインの作成

バンクーバーでの国際ワークショップの内容を本号で紹介しているが、神経再生の臨床研究が組上に上ってきた中で I C C P はその科学性や安全性に関する憂慮を共有している。英国の国際脊髄研究基金は、患者が犠牲になることを懸念し、また再生研究において、運動機能だけでなく感覚機能をも重視すべきとの意見がある。

このため I C C P はワークショップの参加者を中心に「脊髄損傷に関する臨床研究ガイドライン」を 2006 年 3 月までに作成することを決定した。運営委員は、

John Steeves (ICORD at UBC, Vancouver)

James Fawcett (U. Cambridge, Cambridge)

Mark Tuszynski (UCSD, San Diego)

の 3 氏。これに各国からの専門家十数人で作成委員会を構成する。日本からは学会のご協力を得て中村雅也慶応大学講師に参加していただくことになった。

本年 11 月のロスアンゼルスを始めに、来年はモンペリエ、ケンブリッジ、チューリッヒで委員会が開催される。患者の選択基準、患者登録、移植時期、有効性評価・交絡変数など統計学的手法の確立、生命倫理、付随治療の標準化、多施設研究の統制法が課題。ガイドラインは *Spinal Cord* 誌に発表後、パブリック・ドメインとしてフリーに利用できるようにされる。また 2006 年後半に 2 回目のワークショップを開催する。

委員はボランティアで参加するが、会議開催経費として 10 万ドルが見込まれており、これは I C C P の各メンバーが拠出する（1 団体平均で約 1 万ドル）。

〔お知らせ〕

※『脊髄損傷者の自己管理マニュアル』1.「基礎編」

を現在編集中です。福祉医療機構の助成（508 万円）を得て、2005 年 2 月に 1 万部を刊行します（A4 判、144 頁）。この会報の配布先には原則として無償配布されます。医療機関等で 10 冊、20 冊単位で無償配布を希望する場合は 1 月中に基金事務局までご連絡下さい。また来年度には「脊損生活 Q & A」編を刊行予定ですが、その編集資料とするため「基礎編」に読者アンケートのハガキを同封しますのでぜひご協力下さい。

※「第 4 回アジア太平洋神経再生シンポジウム」が 2004 年 12 月 5 日～8 日に大阪の千里ライフサイエンスセンターで開催されます。27 人の研究報告が予定され、中でも鼻粘膜細胞（OEG）に関して科学的論議がなされることが期待されます。初めて OEG 細胞の可能性を報告した英国の G. Raisman 博士のほか、中国の黄紅雲医師、ポルトガルのカルロス・リマ医師らの講演があります。基金役員も招待参加しますので、この内容はホームページや次号の会報で公開していきます。