

先進医療審査の事前照会事項(松山構成員)に対する回答 1

先進医療技術名：自家嗅粘膜移植による損傷脊髄機能の再生治療

2016年1月7日

所属・氏名：大阪大学医学部附属病院

脳神経外科 岩月幸一

1. 嗅粘膜には、嗅上皮細胞に加え、多くの夾雑細胞が混入しています。自家嗅粘膜移植に関し、その Mode of Action について説明してください。また、同意説明文書では、「幹細胞」という用語が用いられています。MOA が明確にされていない本研究において、幹細胞が機能するかのような説明は、患者さんに対して適切であるとは思えません。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

嗅粘膜は嗅上皮層に支持細胞、嗅細胞と基底細胞を含み、固有層に嗅神経鞘細胞、嗅神経繊維と毛細血管を含んでいます。嗅神経は終生軸索再生を繰り返しますが、その際に嗅神経鞘細胞は軸索伸長を促し、神経軸索は嗅粘膜固有層の細胞外マトリックスの中を再生していきます。嗅粘膜移植の作用機序は、非臨床試験の結果からですが、①嗅神経鞘細胞からの神経栄養因子による神経保護作用と軸索伸長作用、②嗅神経鞘細胞の軸索伸長作用、③再生軸索の足場の作用と④嗅粘膜由来のニューロンによる relay ニューロンとしての作用があげられます。

同意説明文書中の「幹細胞」という用語は、少なからず患者さんに当臨床研究の内容を正しく理解していただけない危険がございますことから、必要最小限の使用にとどめております。

2. 細切による大きさと有用性の関連性など、事前検討された非臨床試験での成績はありますでしょうか。また、移植された嗅粘膜組織の動態を教えてください。組織として生存している場合、mass を形成するのではないか、という危険が問題意識としてあります。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

細切による大きさと有用性の関連性など、移植嗅粘膜組織の至適サイズを事前

に検討した非臨床試験での成績はございません。先に述べました通り、嗅粘膜組織の作用機序は移植細胞と栄養因子によるものなので、細切のサイズによりその作用が増強または減弱する可能性は少ないと考えております。再生軸索の足場としての作用は、細切のサイズにより影響があるかもしれませんが、それがどの程度寄与しているかは不明です。嗅粘膜組織を細胞単位に分散した場合は足場効果の減弱の可能性にあります。

げっ歯類では、0.5mm サイズの嗅粘膜を同種移植した場合、移植後 4 週で嗅粘膜組織は組織学的評価にて消退していました。これまでに嗅粘膜組織を移植したげっ歯類での mass 形成は一例もありません。ヒトでは、移植部位の解剖を調べた報告はなく、われわれの移植患者の解剖経験もないため不明です。

われわれは嗅粘膜組織を 1mm から 1.5mm 大の移植片として使用していますが、これまで 8 例の移植患者において、mass 形成は認めておりません。

3. Mass を形成するリスクが否定できない場合、MRI だけで mass を検出できるでしょうか。安全性の評価として、MRI で十分なのか否か、より安全性を担保するための方策はないのでしょうか。また、Mass が出来た場合の対処法はどうかございますか？

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

単独の時点評価では、modality を多くしたほうが診断精度は上がると考えられますが、mass 形成検出という観点では MRI での継時的評価が最も良い指標ではないかと考えております。臨床研究終了後も外来で MRI でのクローズフォローアップを長期間行います。

mass 形成を確認した場合は、厚生労働省と大阪大学医学部附属病院を含めた諸機関に報告するとともに、直ちに臨床研究の中止の措置を取ります。mass は外科的に摘出し、組織診断を行うとともに、後療法を検討し、必要に応じて行います。

4. 先進医療 B 実施計画書 p1 目的 実施する技術指導は、リハビリのみでしょうか。目的の日本語が散漫です。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

以下のように加筆・修正を行っております。

『「自家嗅粘膜移植による損傷脊髄機能の再生治療」を希望する慢性期脊髄損傷患者について、嗅粘膜移植術による損傷脊髄機能の再生効果を評価することを目的とする。また嗅粘膜を内視鏡下に採取する技術と、損傷部位の癒痕組織を顕微鏡下に切除し、採取した嗅粘膜を移植する技術の指導を行うことを目的とする。』

5. 先進医療 B 実施計画書 p2 嗅粘膜 採取後の無菌性の担保、エンドトキシン汚染に関する考え方を提示してください。これは、GCP 上も非常に重要な問題となると考えます。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

自家嗅粘膜移植術において無菌性は担保できていません。しかし、『嗅粘膜組織の洗浄と細切に関する手順書』に則り、持ち込む菌を最小限する処置を取っております。実際には採取した嗅粘膜はゲンタシン・ロセフィン入り人工髄液で洗浄し、検鏡にて細菌を認めない場合に移植を行います。さらに移植基準を満たした残りの洗浄液（洗浄前脊髄液及び洗浄後脊髄液）を用い、無菌試験（嫌気ボトル・好気ボトル、SCD 培地、TG 培地）、マイコプラズマ否定試験、エンドトキシン試験を行います。

6. 先進医療 B 実施計画書 p3 リハビリを 48 週行うとあります。この部分も保険外併用療法として行うのでしょうか（リハビリの費用が積まれているのでしたら、提示してください）。これまで、脊髄損傷患者さんに対してここまで intensive な care はされていなかったのだろうか、なぜされてこなかったのだろうか、という問題意識を含んでいます。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

リハビリテーションに関しましては保険内診療となります。

7. 嗅粘膜移植術の実施以前のリハビリ施術の状況に対しての議論がないと、リハビリによる改善と粘膜移植による改善の区別が出来ず、科学的ではないのではないのでしょうか。これまで intensive なリハビリで改善する脊髄損傷に対して、適切な医療が施されてこなかったのではないか、実は intensive なリハビリで治療効果があるのではないか、という疑義です。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

リハビリテーションの効果に関しては、われわれは臨床研究にて検証を行っております。この臨床研究では4人の患者さんに移植前に2ヶ月間の術後と同様のintensiveなリハビリテーションを行いました。電気生理学的検査（EMG・SSEP・MEP）と神経所見とともに変化は認められませんでした。しかし4人中1人は術後2ヶ月以内に下肢随意運動と下肢筋電図波形の出現を認めており、もう1人は術後半年で下肢随意運動と下肢筋電図波形の出現を認めました。われわれが対象としているのは慢性期完全下肢運動麻痺を呈する脊髄損傷患者では、intensiveなリハビリテーションのみでの神経機能の回復は難しいと考えております。

8. 脊髄損傷に対して、治験が実施されている薬剤等の予期される有用性と比較して、本治療法の優位性はいかがでしょうか。本治療により、後続の革新的治療を実施できなくなるのではなか、という危惧を払拭していただきたいと思います。本研究の元となる研究は2007年に開始されています。この10年での周辺環境の変化に、研究が対応しているのだろうか、という思いです。

【回答】

この件に関しては、文面の意図するところが読めず、回答になっていなければご容赦くださいませ。

本邦では現在のところ慢性期下肢完全運動麻痺を呈する脊髄損傷患者への治療効果が認められる方法は自家嗅粘膜移植術のみですが、今後イノベーションにより急性期から慢性期にかけての治療法が開発された際に、先行するわれわれの治療法が何かしらの貢献となる結果を出せていければと思います。

9. 先進医療B実施計画書 主要評価項目についてです。SF-36を用いることの科学的合理性を示してください。適切ではないのではないか、という疑念があります。p10のSF-36を見ていると、主要評価項目として適切なのだろうか、という疑念です。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

これまでに大阪大学医学部附属病院において施行した自家嗅粘膜移植術では重篤な有害事象はなく、軽微な有害事象の出現のみでありました。海外で施行さ

れた嗅粘膜移植術27例においても重篤な有害事象は認めておらず、本法の安全性が示されております。大阪大学医学部附属病院において施行した8例中6例では下肢随意筋電図波形の出現と下肢随意運動を認めております。しかし、脊髄損傷に対する再生治療の有効性の評価には、ICCP (International Campaign for Cures of Spinal Cord Injury Paralysis) にて報告されておりますが、神経学的回復と電気生理学的回復の他に、機能的回復と患者の充足度が重要であると報告しております。すなわち脊髄損傷患者さんがこの治療によって、下肢筋電図波形の出現や下肢随意運動の出現がなされても、実生活の改善（幸福）に至っているかということです。そこで被験者の幸福度の評価法として最も一般的なSF-36の中でも身体機能スコアを主要評価項目に用いております。

10. 先進医療B実施計画書 対象疾患についてです。「AIS C以上の・・・、むしろ機能低下を招く危険性がある」とされています。この科学的な説明と、AおよびBであれば、忍容可能であるとする合理的説明をお願いします。BとCのカットオフが、嗅粘膜移植の選択基準へ利用することの合理性の説明を、ということです。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

AIS C以上は運動と感覚機能が残存しています。すなわち損傷脊髄に少なからず機能している残存神経軸索があると考えられます。自家嗅粘膜移植では損傷部位の瘢痕組織の切除を行うため、残存脊髄組織へのダメージが危惧されます。そこでAIS C以上の患者さんでは、機能している残存神経軸索を障害し、運動と感覚の機能低下を招く恐れがあると考えられます。一方、AIS Aは下肢完全運動感覚麻痺であり、機能している残存神経軸索はほぼないと考えられ、損傷部位の瘢痕組織の切除による機能的影響は少ないと考えられます。またAIS Bは下肢完全運動麻痺ですが、知覚機能の残存があるため、われわれは神経機能温存のために後脛骨神経刺激によるSSEPを術中施行し、機能温存に努めています。これまでに嗅粘膜移植術を施行した8例の患者の内、AIS Bは1例でしたが、感覚機能の低下は認めませんでした。

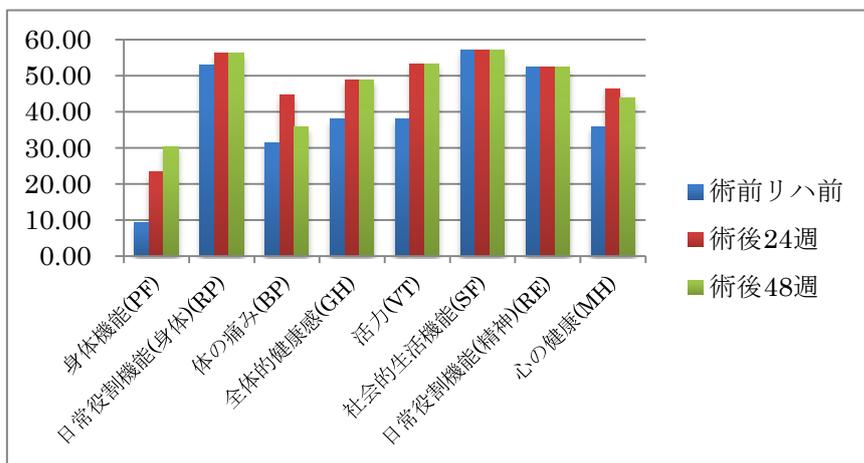
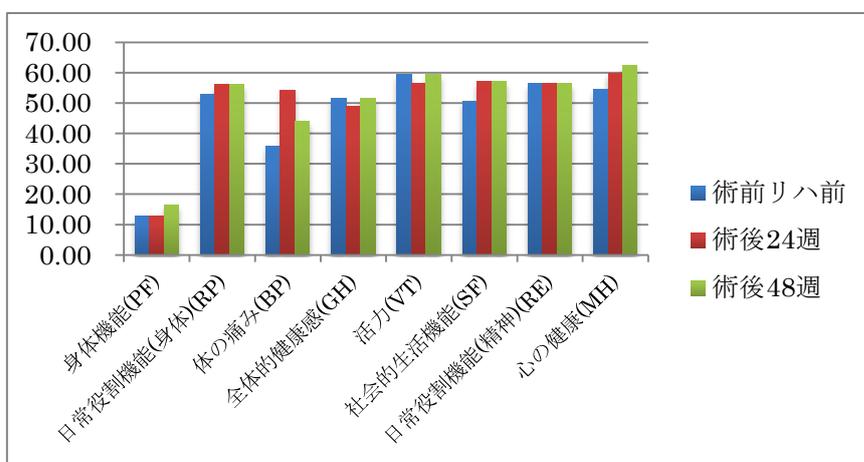
11. 先進医療B実施計画書 p2 本技術は、ポルトガルにて先行して実施され、大阪大学に導入されたと仄聞しています。先行研究での成果、大阪大学での4例を含め、今回主要評価項目としているSF-36での成績として示してください。10例の研究で、SF-36を用いて統計的な意義をもった研究が本当に実施できるのですか？という疑問です。この点は、生物統計の担当の先生が了承されれば、問題ないと考えます。

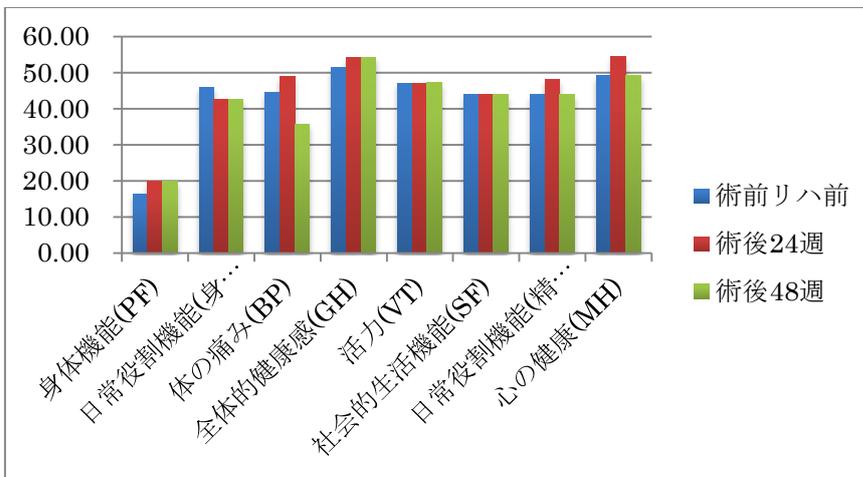
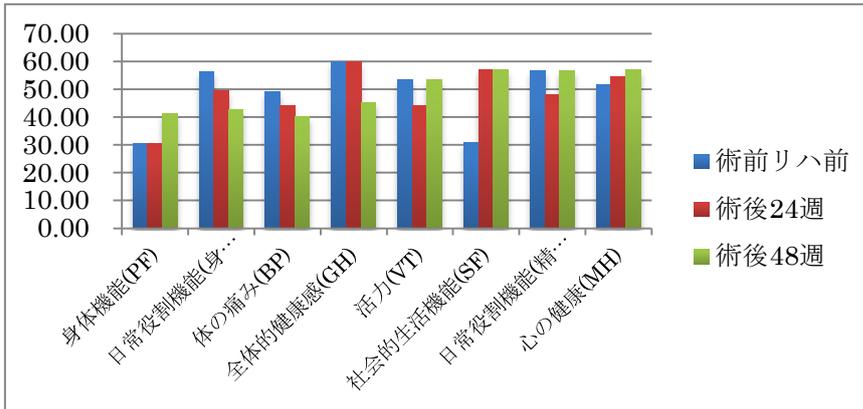
【回答】

ご指摘ありがとうございます。

自家嗅粘膜移植術は、Carlos Limaらが世界に先駆けて2001年に行い、大阪大学脳神経外科においても当該手法を用いて、2007年から開始しております。また10例で、SF-36を用いて統計的な意義をもった研究が実施できることを生物統計の担当の先生に了承頂いております。

以下4例のSF-36の結果です。





1 2. 先進医療B実施計画書 p4 選択基準を16歳～40歳とした根拠を教えてください。また、選択基準に、intensive なリハビリを実施したが、改善しなかった症例、とのお考えはないでしょうか。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

41歳以上では移植に用いる嗅粘膜が減少してくる可能性が多いため、年齢上限は40歳までといたしました。また小児での安全性は先行研究においても確立されていないことから、原則16歳以上といたしました。

1 3. 鼻腔の細菌培養にてMRSA やMRSE が検出されないことが選択基準となっています。これらを否定すれば全ての髄膜炎が惹起されないのでしょうか。本手技により髄膜炎が惹起された場合、看過し得ない重篤な事態を引き起こすと考えられ（臨床研究そのものは中止されなければならないと考えます）、とくに議論すべき点であると考えます。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

細菌種に関して申し上げますと、MRSA と MRSE を選択基準としておりますが、鼻腔での頻度は少ないですが、事前にこれ以外の耐性菌である腸球菌、ESBL、CRE などが分離された場合は除菌が困難と考えられ、除菌ができなければ移植は行いません。

また抗菌薬に関しましては、鼻腔内除菌と嗅粘膜の洗浄とともに、バンコマイシンとロセフィンの静脈投与を術前より行います。特に嗅粘膜洗浄培養検査より MRSA が検出された場合の MRSA 髄膜炎の診断・治療に関しては、『自家嗅粘膜洗浄液培養検査より MRSA が検出された場合の MRSA 髄膜炎の診断・治療に関する手順書』に則り治療を行います。その際バンコマイシン低感受性の場合は RFP や ST 合剤との併用やリネゾリドの使用を検討いたします。そしてバンコマイシンが使用できない場合、他の抗生剤感受性（テイコプラニン、アルベカシンなど）を調べ、抗生剤を変更いたします。

14. 先進医療 B 実施計画書 p9 併用治療で、他の脊髄損傷の再生を意図した薬剤を含めた治療は併用しない、とありますが、具体的にどのような薬剤でしょうか。また、そのような薬剤を選択しない、倫理上の合理性を本試験計画が満たしているでしょうか。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

修正いたしました。

15. 先進医療 B 実施計画書 p11 患者の幸福度の評価法として最も一般的な SF-36 を採用した旨記載がありますが、整形外科領域でよく使われる SF-36 が、本対象疾患のように重篤な疾患でそもそも利用できるのでしょうか。（ここは、脳神経外科の専門の先生にお聞きすべき点です）。SF-36 では、本研究終了後、次の研究が実施されなければならない、ロードマップからみて適切であるのか、という問題意識です。事前の 4 例で安全性が確認され、既報にても安全性が担保されているなら、副次評価項目記載のものを前面にだして、有効性を検証するという事は出来ないのでしょうか（そのほうが、早く患者さんにお届けでき、医学者として誠実ではないか、という問題意識です）。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

先にも述べさせていただきましたが、これまでに大阪大学医学部附属病院において施行した自家嗅粘膜移植術では重篤な有害事象はなく、軽微な有害事象の出現のみでありました。海外で施行された嗅粘膜移植術27例においても重篤な有害事象は認めておらず、本法の安全性が示されております。大阪大学医学部附属病院において施行した8例中6例では下肢随意筋電図波形の出現と下肢随意運動を認めております。しかし、脊髄損傷に対する再生治療の有効性の評価には、ICCP (International Campaign for Cures of Spinal Cord Injury Paralysis) にて報告されておりますが、神経学的回復と電気生理学的回復の他に、機能的回復と患者の充足度が重要であると報告しております。すなわち脊髄損傷患者さんがこの治療によって、下肢筋電図波形の出現や下肢随意運動の出現がなされても、実生活の改善（幸福）に至っているかということです。そこで被験者の幸福度の評価法として最も一般的なSF-36の中でも身体機能スコアを主要評価項目に用いております。

16. 先進医療B実施計画書 p15 有害事象の定義が記載されています。医薬品による有害事象の横並びではない、本研究にふさわしい有害事象の定義について検討されるべきと考えます。想定されるリスク（ハザード）が何であって、それが重篤な有害事象なのか、軽微なものなのか、事前に検討しておくべき、という考えです。有害事象として髄膜炎・脊髄炎の発生リスクはある程度予想されるものです。これは、有害事象としてどう捉えますでしょうか。

【回答】

届出書と実施計画書に以下を記載させていただいております。

予測される有害事象としては、以下のものが挙げられます。

「嗅粘膜摘出に関するもの」

1. 鼻出血
2. 鼻腔感染症
3. 嗅覚低下
4. 髄液鼻漏
5. 鼻閉

「脊髄への移植に関するもの」

1. 皮下髄液貯留
2. 低髄圧症状

3. 髄膜炎

4. 移植部における腫瘍の発生

17. 有害事象として髄膜炎・脊髄炎の発生リスクはある程度予想されるものです。被験者に対しては、速やかに対応できるよう、鼻腔粘膜の細菌種を事前に検査し・同定し、抗生剤反応性など対応するための情報を入手し、脳脊髄液移行性を念頭に（炎症があれば移行性は変化しますが）、事前に投与する抗生剤を選定しておくべきと考えます。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

髄膜炎などの移植片からの細菌感染に関しての対応は、大阪大学医学部附属病院感染制御部のスタッフの皆様と discussion を積み重ねてきた経緯があります。先にも述べさせていただきましたが、鼻腔内除菌と嗅粘膜の洗浄とともに、バンコマイシンとロセフィンの静脈投与を術前より行います。鼻腔内細菌検査は行いますが、鼻腔内細菌は通過細菌であり、ある一定期間過ぎれば細菌が消失または入れ替わるという特徴があります。このようなことから耐性菌を想定して、髄液移行性の良いロセフィンとバンコマイシンを抗菌薬として選択しております。

18. 同意説明文書についてです。「幹細胞」に効果があるような記載です。MOA が明確にされないと、説明文書の適切性が判断できないと思います。「幹細胞」という用語だと、患者さんは神経細胞あるいは脊髄実質細胞に変化して効果があるのではないのでしょうか。サイトカイン効果（cell-based cytokine delivery）と考えるのが合理的だと思います。Replacement therapy でも cytokine therapy でも、本当に効果があるものは患者さんのためになり、手技として生き残っていきます。患者さんに説明して、理解していただくことが肝要だと思います。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

同意説明文書中の「幹細胞」という用語は、少なからず患者さんに当臨床研究の内容を正しく理解していただけない危険がございますことから、必要最小限の使用にとどめております。

19. BM-MSD で効果がないという説明があります。それは確かなのでしょうか。本試験の先行研究が開始された 2007 年にあつては、それは事実かもしれませんが、学会発表を含め、入手できる範囲での調査は必要だと思います。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。
修正しております。

20. 組織の研究利用の可能性が、同意説明文書には記載されていません。追記してください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。
修正しております。

21. 岩月先生の職位が、同意説明文書では講師、先進医療 B 実施計画書では准教授となっています。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。
修正しております。

以上

先進医療審査の事前照会事項(田代構成員)に対する回答2

先進医療技術名：自家嗅粘膜移植による損傷脊髄機能の再生治療

2016年1月7日

所属・氏名：大阪大学医学部附属病院

脳神経外科 岩月幸一

同意説明文書は全体的にわかりやすく書かれているのですが、倫理面及び指針適合性の点から修正又は追加での説明を求めたい点がありますので、以下に指摘いたします。

1. 「治療」という用語の見直し

本「治療」は未確立の技術であり、先進医療Bはあくまでも「臨床研究」として実施されるものですが、同意説明文書には至る所に「治療」との記載があり、被験者が研究参加の利益を過大に見積もってしまうのではないかと危惧します。例えば、2頁の「3. 治療への参加とその撤回について」は「3. 研究への参加とその撤回について」が適切な表現だと思いますし、その内容についても「治療するかどうか」ではなく「研究に参加するかどうか」ではないでしょうか。

そのため、全体的に同意説明文書の「治療」という表現を見直して頂き、「研究」や「研究への参加」といった表現への置き換えを検討ください（なお、「7. 他の治療方法について」については、臨床研究に参加しない場合の選択肢を示すものですので、修正の必要はありません）。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

加筆・修正いたしました。

2. 研究の目的及び意義の追記

1. での指摘事項とも関わりますが、同意説明文書が全体として「治療の提供」というニュアンスが強く、臨床研究としての記載が弱いように思いますので、追記を検討ください（おそらく他に治療法がなく、対照群も置かないためだと思います）。具体的には、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」の第12の3の③で記載が求められている「研究の目的及び意義」については明示的な記載が必要だと思います。

なお、これと関連して実施計画書に記載されている研究の「目的」において、

未だ確立していない技術について、「当該技術の普及を図る」という「目的」が掲げられている点については違和感があります。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。
加筆・修正いたしました。

3. 現在の自家嗅粘膜移植術の不十分な点の明記

これも上記の指摘事項と関わりますが、通常、研究の目的や意義を説明するためには、現状では本技術が有効性や安全性を確立したとは言えず、さらなる研究が必要である理由を明記する必要があると思います。しかし、この点に関して、「1. 自家嗅粘膜移植術について」の箇所は基本的には本技術の良い点のみが強調されているように読めますので、不十分な点についても明確になるように記載を検討ください（なお、「6. 治療の考えられる効果と危険性・不都合」で記載されているように、過去の症例数が限られており、有効性は未確立であるとの指摘はその一つだと思います）。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。
加筆・修正いたしました。

4. リハビリテーションの費用負担について

本技術は、長期に渡るリハビリテーションの併用が一つの特徴だと思いますが、費用に関する説明の箇所で、移植の費用のみが記載されていることに違和感があります。概算で構いませんので、リハビリテーションについての費用負担を明示すべきではないでしょうか。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。本研究では、リハビリテーションに関しましては保険内診療となります。リハビリテーションの入院期間中にかかる患者負担費用の総額はおよそ90万円になります。下記の文面を加筆しております。

『またリハビリテーションを行う病院での入院におきましても、健康保険による自己負担分のおよそ90万円の費用がかかります。』

5. 未成年の研究参加の必要性に関する確認

本研究では16才以上の未成年の研究参加を許容しており、医学的妥当性があればそのこと自体に特に問題はないと思っておりますが、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」の第13の1のア③に従い、16歳以上の未成年を「研究対象者としてすることが必要な理由」を追加でご説明ください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

自家嗅粘膜移植の作用機序は、①嗅神経鞘細胞からの神経栄養因子による神経保護作用と軸索伸長作用、②嗅神経鞘細胞の軸索伸長作用、③再生軸索の足場の作用と④嗅粘膜由来のニューロンによる relay ニューロンとしての作用があげられます。

中枢神経系は再生能力に乏しいのですが、成人より小児、小児より乳幼児の方が再生能力は高くなります。そのため、嗅粘膜移植術における作用効果も成人よりも小児の方が期待でき、小児への嗅粘膜移植術の意義があります。

しかし、嗅粘膜移植術後には、長期間のリハビリテーションを行う必要があります。我々の臨床研究ではリハビリテーションを行う施設は限定しており、入院リハビリテーションが必要とされます。小児が入院リハビリテーションを行うにはご家族が長期間入院生活を共にする必要があり、経済的・社会的負担が大きいです。

また、小児にリハビリテーション訓練の内容を理解して、長期間持続していくことができるかという疑問があります。そして小児での嗅粘膜移植術の安全性は先行研究においても確立されておられません。そこで、本研究では義務教育を終え、リハビリテーション訓練の内容を理解して、長期間持続していくことができ、ご家族のサポートもある程度必要とされないと考えられる16歳以上を対象といたしました。

一方、41歳以上では移植に用いる嗅粘膜が減少してくる可能性が多いため、上限は40歳までといたしました。

以上

先進医療審査の事前照会事項(山中構成員)に対する回答 3

先進医療技術名：自家嗅粘膜移植による損傷脊髄機能の再生治療

2016年1月8日

所属・氏名：大阪大学医学部附属病院

脳神経外科 岩月幸一

1. リハビリテーション関連、とくに脊髄損傷のリハ関連の領域において、FIM や健康関連 QOL である SF-36 も利用されると思いますが、AIS (American Spinal Injury Association Impairment Scale) の使用の方が多くははずです。実際、本実施計画書の研究背景においても、過去にポルトガルや本研究者らによって行われた本治療法の有効性を示唆するデータは、いずれも AIS で示されています。なぜ、主要評価項目が SF36 の下位尺度の一つである「身体機能 (SF36-PF; Physical Functioning)」とされ、SF36-PF 経時変化データにおける固定効果の検定の問題に落とし込まれているのかよくわかりません。神経学的回復の結果、SF36-PF で測られるような機能回復が見られるわけですが、現在の臨床開発の状況では、AIS のような神経学的回復を測れるような指標にすべきではないかと思えます。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

これまでに大阪大学医学部附属病院において施行した自家嗅粘膜移植術では重篤な有害事象はなく、軽微な有害事象の出現のみでありました。海外で施行された嗅粘膜移植術27例においても重篤な有害事象は認めておりません。大阪大学医学部附属病院において施行した8例中6例では下肢随意筋電図波形が出現し、4例で下肢随意運動を認めております。海外で施行された嗅粘膜移植術27例では、AISの変化は、AIS Aの13.3%がBに、Aの40%がCに、Bの60%がCに変化しております。

自家嗅粘膜移植術を行った8例は全員が生活動作や電気生理学的検査における改善を認めました。しかし、必ずしも全例で下肢の動きや歩行運動が認められたわけではなく、下肢随意運動や筋電図波形の出現が患者さんの日常生活の改善にどの程度寄与し、患者さんがどの程度満足しているかは不明です。

脊髄損傷に対する再生治療の有効性の評価には、ICCP (International Campaign for Cures of Spinal Cord Injury Paralysis) にて、神経学的回復と電気生理学的回復の他に、機能的回復と患者の充足度が重要であると報告されております。すなわち脊髄損傷患者さんが治療によって、下肢筋電図波形の出現や下肢

随意運動の出現がなされても、実生活の改善（幸福）に至っているかどうかが大切になります。本邦ではバリアフリー設備が進み、比較的車椅子での生活がしやすい環境が整えられつつあります。治療後歩行運動の獲得がなされれば一番良いのですが、車椅子から離れることができなくても患者さんの日常生活を改善することができるかということが、実臨床では大切ではないかと考えました。

そこで、主要評価項目として被験者の幸福度の評価法として最も一般的なSF-36の中でも身体機能スコアを主要評価項目に用い、継続的変化を評価することといたしました。また、自家嗅粘膜移植術は有効性及び安全性が確立されたとは言えず、さらなる研究が必要であり、副次評価項目にて安全性と有効性の評価を行います。

2. 一般的に、脊髄機能の回復には、現状、リハビリテーションが効果の高い「治療法」という認識かと思えます。この試験においても、リハビリテーションがプログラム化され(このように内容を規定することは臨床試験上必要と思えます)、試験デザイン上は「本介入治療はリハビリテーションまで含んでいる」と理解しています。長期間のリハビリテーションが必要となり、施設間のリハビリテーションのクオリティコントロールが肝要になりますが、この点について現在の計画をご教示ください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

リハビリテーションのみを行う協力医療機関は、和歌山県立医科大学、那智勝浦町立温泉病院と国立障害者リハビリテーションセンター病院の3施設を予定しております。和歌山県立医科大学と那智勝浦町立温泉病院は、嗅粘膜移植術後のリハビリテーションを我々と共にこれまで行ってきた経緯があります。和歌山県立医科大学リハビリテーション科において教育を受けた医師と理学療法士が、那智勝浦町立温泉病院にてリハビリテーションを行っております。国立障害者リハビリテーションセンター病院では、嗅粘膜移植術後のリハビリテーションを行うにあたり、担当のリハビリテーション科医師が和歌山県立医科大学と那智勝浦町立温泉病院にリハビリテーションの見学に行き、嗅粘膜移植術後のリハビリテーションに関して有用な意見交換を行い、国立障害者リハビリテーションセンター病院においても和歌山県立医科大学と那智勝浦町立温泉病院と同様のリハビリテーションが行える準備をしております。

本研究ではさらに、施設間でのリハビリテーションのクオリティをコントロールするために、①日単位または週単位でのリハビリテーション時間の目標値を設定、②患者個人の Performance Status (PS) によりリハビリテーションの時

間および強度を規定、③主となるリハビリテーション内容を段階別とし、判定基準をもうけ、その基準を満たしたと判断された場合に次のリハビリテーションメニューを行う、という計画としております。

3. P24の「臨床研究実施体制」について、プロトコール内にデータセンターの場所を明記ください。統計解析責任者、データ管理者の名前の記載をお願いします。効果安全性評価委員会のメンバーについての記載をお願いします。別紙に記載とありますが、別紙にも細かい記載が見られません。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

臨床研究実施体制の別紙を追加させていただきました。

以上

先進医療審査の事前照会事項(山中構成員)に対する回答 4

先進医療技術名：自家嗅粘膜移植による損傷脊髄機能の再生治療

2016年1月16日

所属・氏名：大阪大学医学部附属病院

脳神経外科 岩月幸一

1. 本技術は治療法の「臨床試験」であり、さらに、Proof of concept を見ると言っても差し支えない臨床開発の段階にあります。そのような治療法の評価をいきなり SF-36 の身体機能に限定して評価することで専門家コミュニティからの支持を受けられるのか、という懸念があります。AIS 等の尺度を用いた評価が可能かどうか今一度ご検討いただきたい。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

本臨床研究において、主要評価項目に『AIS に基づく改善率』を追加いたします。

はじめに、脊髄損傷患者の自然経過についてご説明いたします。受傷後よりリハビリテーションを継続していても、受傷後 12 ヶ月以上が経過した完全運動麻痺を呈する慢性期脊髄損傷患者では、症状が固定し、自然経過による運動機能改善が認められる可能性は極めて低いです。運動機能の改善が認められるのは、受傷後 3 ヶ月以内がほとんどで、受傷後 6 ヶ月を過ぎると回復はほとんどみられません。また回復の程度は 1 髄節レベルがほとんどです。これまでの報告では、受傷時 AIS A である両下肢完全運動麻痺患者のおよそ 90% は 1 年後も AIS A であります。また受傷後 1-5 年の経過では、受傷後 1 年で AIS A の患者の 3.5% が AIS B となり、AIS C または D となったのはそれぞれおよそ 1.05% です。すなわち運動機能の回復を認めたのはおよそ 2.1% となります¹。これをふまえて、われわれは本臨床研究において、自然経過で機能回復がなされる可能性が極めて低い AIS A の患者を対象といたしました。

次にリハビリテーションをした際の脊髄損傷患者の経過に関してご説明いたします。これまでの報告では、完全運動麻痺を呈する慢性期脊髄損傷患者に対してリハビリテーションを実施しても、AIS 等の運動機能改善はありませんでした²⁻⁷。リハビリテーション専門医においても、完全運動麻痺を呈する慢性期脊髄損傷患者に対してリハビリテーションを実施しても、AIS 等の運動機能改善はないと認識されております（和歌山県立医科大学医学部・リハビリテーション科・

田島文博教授と横浜市立大学医学部・リハビリテーション科・中村健教授)。自家嗅粘膜移植術においても、Carlos Lima らは完全運動麻痺を呈する慢性期脊髄損傷患者に対して、移植術前に週平均 30 時間以上のリハビリテーションを平均 30 週行いましたが、AIS と ASIA motor score は認めませんでした。われわれも 4 人の完全運動麻痺を呈する慢性期脊髄損傷患者に対して、移植術前に週平均 35 時間以上のリハビリテーションを 8 週行いましたが、AIS と ASIA motor score とともに改善は認めませんでした。

一方、受傷後 1 年以上経過した完全運動麻痺を呈する脊髄損傷患者において、リハビリテーションを行った際に、4 人中 1 人で AIS C に改善したとの報告があります⁸。しかしながら、この改善例は一部残存区域を認めていました。完全麻痺に含まれるとはいえ、一部残存区域を認める場合は、残存軸索、再生軸索や軸索側枝による神経支配が残っており、リハビリテーションの効果に関しても大きな違いが出現するものと考えられます。上述した『完全運動麻痺患者ではリハビリテーションで改善を認めない』という報告では、一部残存区域は認められていません²⁻⁷。

主要評価項目の AIS の改善率に関してご説明いたします。リハビリテーションの内容や一部残存区域の有無などの相違はありますが、受傷後 1 年以上経過した AIS A の患者にリハビリテーションを行った場合、被験者の 0% から 25% の割合で AIS が変化する可能性があります。そこで、本研究では AIS に関しては、改善率の閾値を 30% と致しました。主要評価項目の AIS では、術前後での改善率を評価いたします。評価方法は以下のとおりといたします。

- 1) 術前 AIS が A であったものが、術後 24 週および術後 48 週の各時点で AIS が B または C 以上に改善した被験者を改善率陽性とする。
- 2) 改善率は、(改善率陽性数)/(被験者数)*100 とする。
- 3) 改善率が閾値の 30% より高い場合に AIS の改善を本研究にて認めたとする。

そこで本臨床研究では(1)SF-36 (PF) に関する主解析において統計的有意差が得られ、かつ(2)AIS に基づく改善率が 30% より高い場合、本プロトコル治療は有効であると判断いたします。

嗅粘膜移植術は両下肢完全運動麻痺患者においても部分的ではあるが筋力回復をもたらすことのできた初めての治療法でございます。しかし、1) 全例で機能回復がみられるものではない、2) 機能回復がもたらされたとしてその程度は限定的である、3) 移植後長期間リハビリを続けることが必要である、などの課題が残されています。これまでのところ、損傷高位や残存機能が重要な要素であることがわかってきており、上記したように麻痺筋群や、大脳皮質と残存神経

回路の賦活化が大切と考えられます。また急性期から亜急性期にかけて、いかに残存機能を温存し、損傷を小さくするかも課題となってきます。本臨床研究により、慢性期脊髄損傷患者への嗅粘膜移植術とリハビリテーションによる機能回復効果が評価・検証されれば、嗅粘膜移植術のみならず、慢性期脊髄損傷患者への再生医療全般の発展に寄与できるものとなることが期待されると考えております。

用語説明

神経学的レベル：すべての上位レベルが正常であれば、正常の機能を有する最下位レベル。

完全麻痺：神経学的レベルの3 髄節以内で運動感覚機能が残っていない。

一部残存区域：完全麻痺にて神経学的レベルの3 髄節より離れて運動感覚機能の残存を認めた場合。例えば、神経学的レベルがT5であっても、L3に一部残存機能を認める完全麻痺。完全麻痺は神経解剖学的には、横断性に脊髄が損傷を受けていると考えられるが、一部残存区域を認める場合は、残存軸索、再生軸索や軸索側枝による神経支配が残っている。

AIS:

A (完全損傷)：仙髄領域 (S4～S5) に知覚または運動機能が残存していない。

B (不完全損傷)：仙髄領域 (S4～S5) を含む神経学的レベルより下位に知覚は残存しているが運動機能は残存していない。

C (不完全損傷)：神経学的レベルより下位に運動機能は残存しているがKey muscleの半数以上がMMT3未満である。

D (不完全損傷)：神経学的レベルより下位に運動機能は残存しKey muscleの半数以上がMMT3以上である。

E (正常)：知覚・運動機能は正常である。

参考文献

1. Kirshblum S, Millis S, McKinley W, Tulskey D. Late neurologic recovery after traumatic spinal cord injury. Arch Phys Med Rehabil. 2004;85:1811-7.
2. Dietz V, Colombo G, Jensen L. Locomotor activity in spinal man. The Lancet. 1994;344:1260-3.
3. Dietz V, Colombo G, Jensen L, Baumgartner L. Locomotor capacity of spinal cord in paraplegic patients. Ann Neurol. 1995 May;37(5):574-82.

4. Harkema S, Schmidt-Read M, Lorenz D, Edgerton VR, Behrman A. Functional recovery in individuals with chronic incomplete spinal cord injury with intensive activity-based rehabilitation. *Arch Phys Med Rehab.* 2012;93:1508-17.
5. Harkema S, Gerasimenko Y, Hodes J, Burdick J, Angeli C, Chen Y, Ferreira C, Willhite A, Rejc E, Grossman RG, Edgerton VR. Effect of epidural stimulation of the lumbosacral spinal cord on voluntary movement, standing, and assisted stepping after motor complete paraplegia: a case study. *Lancet.* 2011 Jun4;377(9781):1938-47.
6. Wernig A, Müller S. Laufband locomotion with body weight support improved walking in persons with severe spinal cord injuries. *Para.* 1992;30:229–38.
7. Wernig A, Nanassy A, Müller S. Maintenance of locomotor abilities following Laufband (treadmill) therapy in para- and tetraplegic persons: follow-up studies. *Spinal Cord.* 1998;36:744–9.
8. Larson CA, Dension PM. Effectiveness of intense, activity-based physical therapy for individuals with spinal cord injury in promoting motor and sensory recovery: is olfactory mucosa autograft a factor? *J Spinal Cord Med.* 2013;36:44-57.

以上