

厚生労働科学研究費補助金

障害者対策総合研究事業

移植治療後の慢性期完全脊髄損傷患者のリハビリテーションと脳機能
再構成および脊髄再生との関連性についての評価法の開発

平成24年度 総括研究報告書

研究代表者 岩月 幸一

研究報告書目次

I . 総括研究報告

移植治療後の慢性期完全脊髄損傷患者のリハビリテーションと脳機能再構成
および脊髄再生との関連性についての評価法の開発 岩月幸一

----- 1

II . 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 5

III . 研究成果の刊行物・別刷 ----- 6

厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業）
（総括）研究報告書

移植治療後の慢性期完全脊髄損傷患者のリハビリテーションと脳機能に
再構成および脊髄再生との関連性についての評価法の開発

研究代表者 岩月 幸一 大阪大学大学院 医学系研究科 講師

【研究要旨】

脊髄損傷に対する有効な神経再生療法は未だなく、残存機能の強化リハビリテーションが現在の唯一の治療法である。当グループは損傷後半年以上経過した慢性期完全脊髄損傷患者に対して自家嗅粘膜移植を行い、一定の機能回復を見た。しかし慢性期では下肢筋肉の委縮による神経栄養因子の枯渇から脊髄前角細胞の変性・下位運動神経の不全が起こり、脊髄(上位)神経軸索再生のみでは十分な機能回復は得られないことが示唆される。また効果的なリハビリテーションプログラム開発には、脊髄の組織的再生や脳の神経活動の機能的回復を継続的に評価する必要がある。本研究では、術前にもリハビリテーションを行い、筋肉由来神経栄養因子の産生と下位運動神経の維持を図る、自家嗅粘膜移植による脊髄神経軸索の再生、術後のバイオフィードバックを用いた随意的筋放電の誘発、長下肢装具およびロボットスーツ HAL 装着による積極的歩行訓練、の一連のプログラムにより、効率的機能再建を目標とする。さらに DTI(Diffusion Tensor Imaging)による損傷脊髄移植部位の組織的再生の可視化、および脳 fMRI による脳神経活動の再構築により機能回復プロセスの客観的指標の開発を目指す。

研究者氏名・所属・職名

吉峰俊樹	大阪大学大学院医学系研究科脳神経外科 教授
梅垣昌士	大阪大学大学院医学系研究科脳神経外科 特任研究員
大西諭一郎	大阪大学大学院附属病院脳神経外科 医員
森脇崇	大阪大学大学院附属病院脳神経外科 医員
田島文博	和歌山県立医科大学リハビリテーション医学 教授
中村健	和歌山県立医科大学リハビリテーション医学 准教授
渡邊嘉之	大阪大学大学院医学系研究科放射線医学 講師

A. 研究目的

脊髄損傷に対する有効な神経再生療法は未だなく、完全脊髄損傷患者においては残存機能の強化リハビリテーションが唯一の治療法である。当グループは損傷後半年以上経過した慢性期完全脊髄損傷患者に対して自家嗅粘膜移植を行い、一定の機能回復を見ているが、慢性期では下肢筋肉の委縮による神経栄養因子の枯渇から脊髄前角細胞の変性・下位運動神経の不全が起こり、脊髄(上位)神経軸索再生のみでは十分な機能回復は得られないことが示唆される。また効果的なリハビリテーションプログラム開発には、脊髄の組織的再生や脳の神経活動の機能的回復を継続的に評価する必要がある。

本申請では慢性期完全脊髄損傷患者に術前・術後に積極的リハビリテーションを導入したうえで嗅粘膜移植を行い、より効率的な下肢機能回復を目指すことを目的とする。

B. 研究方法

本研究では機能保存的リハビリテーション・脊髄神経再生・脳神経機能の変化の観点から、下記 6 つの工程を設ける。

術前に廃用下肢筋のリハビリテーションにより、筋肉由来神経栄養因子の産生と下位運動神経の維持

を図る。自家嗅粘膜移植による脊髄神経軸索の再生。術後のバイオフィードバックを用いた随意的筋放電の誘発。長下肢装具装着による積極的歩行訓練。さらに、これら機能回復のプロセスの客観的指標として、下肢運動指標に加え、新たに DTI (Diffusion Tensor Imaging) で損傷脊髄移植部位の組織的再生を可視化する。脳 fMRI で脳神経活動の再構築を解明する。

(倫理面への配慮)

本研究は、【ヘルシンキ宣言】【臨床研究に関する倫理指針】ならびに本臨床研究実施計画書および同意説明文書を遵守して実施している。

同意説明と同意所得

研究責任医師等は治療に先立ち、未来医療臨床研究審査・評価委員会の承認を得た同意説明文書を用いて文書による同意を得る。同意取得のため研究責任医師等は、治療への参加に関し、被験者に強制するなど不当な影響を及ぼすことのないよう留意する。

本臨床研究への参加は被験者本人の自由意思による同意を、同意書に署名または記名・捺印し、日付を自ら記入することにより取得する。同意取得後、同意書の写し及び同意説明文書を同意者本人に交付する。

同意の撤回

一旦書面による同意を行った被験者であっても、嗅粘膜移植術実施前であればいつでも撤回できる。

臨床研究内容の開示

同意説明を行った患者、または被験者に本臨床研究実施計画書の開示を要求されれば、それに応じるものとする。

同意書および同意説明文書の改訂

研究責任医師等は、研究に継続して参加するか否かについて被験者の意思に影響を与える可能性のある情報や、被験者の同意に関連する新たな情報を入手した場合には、当該情報を直ちに口頭で被験者に伝える。また、情報提供した旨を診療録に記録し、被験者が研究に継続して参加するか否かを確認する。被験者が未成年の場合は、同時に法定代理人に対してもこれを行う。

C. 研究結果

嗅粘膜移植においては脊髄損傷後、骨損傷に対する治療やリハビリテーションを行ったにもかかわらず、6か月後に完全対麻痺を呈する胸髄損傷患者を対象とした。採取可能な嗅粘膜の量が限られているため、損傷部位の長さは3cm 以下である。術後早期から連日リハビリテーションを行うと、4例中2例において6か月後より運動機能の改善がみられ、うち1例では装具を用いた立位保持や歩行器を用いた歩行が可能となった。4名いずれの患者においても「両手を離しての動作が楽になった」、「エレベーターのボタンを押すのが楽になった」、「長時間の坐位での作業が可能となった」など、日常生活上何らかの運動機能改善が自覚された。ASIA Scoringのうち、運動スコアは、1名(case 3)では24週以後50から52に改善し、他1名(case 4)では24週に50から52に、48週で54に改善した。この2症例で随意性の下肢筋収縮による筋電図の発現を認め、さらにCase 4では、経頭蓋磁気刺激によるmotor evoked potentialの下肢からの導出に成功し、慢性期の完全脊髄損傷において、電気生理学的に神経軸索の再建を世界で始めて証明し得た。感覚および膀胱直腸障害においては変化を認めなかった。

D. 考察

移植後のリハビリテーションは、完全両下肢運動麻痺慢性期患者の歩行という、これまでにないリハビリテーションを実施しなくてはならなかった。中枢神経の神経ネットワークの再構築のため、長期間にわたるハードなものとなった。HAL を導入し、検出される生体信号が徐々に下位に延びてくるのにあわせてプログラムを変更することで、科学的リハビリが可能となった。またトレッドミルと免荷装置を併用することで、安全且つ省力的なりハビリが可能となった。さらに初期の段階から患者に歩行を体感させることが可能となり、これは長く単調になりがちなりハビリテーションに対する患者のモチベーションの維持に、大きく貢献したものである。

E. 結論

慢性期完全脊髄損傷患者に対し、嗅粘膜移植と積極的リハビリテーションを行い、一定の機能回復を導き、かつ下肢筋電図の導出に初めて成功した。このことは、損傷後数年以上を経た慢性期脊髄損傷患者の機能再建とQOLの向上に新たな道を拓くものである。

F. 健康危険情報

実施した4例において、これまで当研究と関連があると判断される感染症、悪性新生物の発生を認めていない。有害事象として嗅覚低下や、頭痛および脊損領域の痛みが出現した症例もあるが、

G. 研究発表

1. 論文発表

- 原著 -

Takashi Moriwaki, Koichi Iwatsuki

Intradural extramedullary spinal ependymoma: a case report of malignant transformation occurring
Asian Spine Journal in press

Koichi Iwatsuki

Transplantation of olfactory mucosa as a scaffold for axonal regeneration following spinal cord contusion
in rats

Neuroscience & Medicine(NM) in press

Yu-ichiro Ohnishi, Takamichi Yuguchi, Koichi Iwatsuki, Toshiki Yoshimine.

Entrapment of the Fifth Lumbar Spinal Nerve by Advanced Osteophytic Changes of the Lumbosacral Zygapophyseal
Joint: A Case Report

Asian Spine Journal. 2012 Dec;6(4):291-3.

doi: 10.4184/asj.2012.6.4.291. Epub 2012 Dec 14.

- 総説 -

Koichi Iwatsuki, Toshiki Yoshimine

Chapter 6 Regenerative Medicine for Spinal Cord Injury Using Olfactory Mucosa Autografts
Springer in press

2. 学会発表

第32回日本脳神経外科コンgres総会 横浜 2012/5/11-13

プレナリー 脊髄脊椎外科の課題 脊髄損傷の再生医療 岩月幸一その他

第27回日本脊髄外科学会 浦安 2012/6/21-22

廃用性筋萎縮は脊髄損傷尾側での運動ニューロン変性を増悪させる

大西諭一郎、岩月幸一、新沢康英、石原正浩、吉峰俊樹

第27回日本脊髄外科学会 浦安 2012/6/21-22

ラット脊髄損傷における軸再生のための足場としての嗅粘膜の有用性

岩月幸一、吉峰俊樹、梅垣昌士、大西諭一郎、森脇 崇

第27回日本脊髄外科学会 浦安 2012/6/21-22

脊髄損傷に対する自家嗅粘膜移植法

岩月幸一、吉峰俊樹、梅垣昌士、大西諭一郎、森脇 崇

Koichi Iwatsuki Olfactory mucosal transplantation in spinal cord injury The annual conference
of neuro spinal surgeons association India 2012/9/13-16

第71回日本脳神経外科学会総会 大阪 2012/10/17-19

シンポジウム 慢性期脊髄損傷に対する自家嗅粘膜移植法

岩月幸一、梅垣昌士、大西諭一郎、森脇 崇、二宮貢士、吉峰俊樹

第 47 回日本脊髄障害医学会 静岡 2012/10/25-6 慢性期脊髄損傷に対する自家嗅粘膜移植法
岩月幸一、吉峰俊樹、梅垣昌士、大西諭一郎、森脇 崇、二宮貢士

3 . 報道実績

見出し：脊髄損傷の再生医療
掲載紙：日本経済新聞 夕刊 1 頁
発刊：2012 年 11 月 20 日（火）

見出し：もう一度、歩きたい～常識覆す 脊髄再生医療～
NHK おはよう日本
平成 25 年 1 月 25 日（金）
URL <http://www.nhk.or.jp/ohayou/marugoto/2013/01/0125.html>

見出し：On His Own Two Feet
NHK world
平成 25 年 2 月 13 日（水）

研究成果の刊行に関する一覧表

【雑誌】

Takashi Moriwaki, Koichi Iwatsuki

Intradural extramedullary spinal ependymoma: a case report of malignant transformation occurring
Asian Spine Journal in press

Koichi Iwatsuki

Transplantation of olfactory mucosa as a scaffold for axonal regeneration following spinal cord contusion
in rats

Neuroscience & Medicine(NM) in press

Yu-ichiro Ohnishi, Takamichi Yuguchi, Koichi Iwatsuki, Toshiki Yoshimine.

Entrapment of the Fifth Lumbar Spinal Nerve by Advanced Osteophytic Changes of the Lumbosacral Zygapophyseal
Joint: A Case Report

Asian Spine Journal. 2012 Dec;6(4):291-3.

doi: 10.4184/asj.2012.6.4.291. Epub 2012 Dec 14.

【書籍】

岩月幸一「脊椎脊髄外科 サージカルテクニック MEDICAL VIEW 頸椎前方固定プレート、椎弓切除」
メジカルビュー社 2012年

【報道実績】

見出し：脊髄損傷の再生医療

掲載紙：日本経済新聞 夕刊1頁

発刊：2012年11月20日（火）

見出し：もう一度、歩きたい～常識覆す 脊髄再生医療～

NHK おはよう日本

平成25年1月25日（金）

URL <http://www.nhk.or.jp/ohayou/marugoto/2013/01/0125.html>