

# 脊髄損傷医療と患者の歴史

：臨床試験に関与する患者の出現

細胞医療の時代2018シリーズ

＜第3回 細胞医療への期待と規制＞

2018/5/9 於 東京大学医科学研究所付属病院

立命館大学大学院先端総合学術研究科  
坂井めぐみ

# はじめに



## ■ 自己紹介

## ■ 報告の目的

- 一面的な患者像を問いなおす
- 「患者」「治ること」を再考する
- 患者による評価とは？
- 「患者の知」を歴史的に理解する

# 生命科学研究と患者

- 遺伝病財団によるハンチントン病研究の主導 (Wexler 1996=2003)
- アクトアップ (ACT-UP) によるエイズ治療薬認可への関与 (Epstein 1996)
- 臨床試験への患者参画の推奨 (別府・武藤 2012)
- 市民と科学者が対立を越えて連携する  
citizen-science alliances (Brown 2010)

# 再生医療研究と脊髄損傷者

- 幹細胞研究の進展（1990年代後半～）
- 1992年：ニューロスフィア法確立（Reynolds and Weiss）
- 1996年：成体脳の神経幹細胞の性質が証明（Reynolds et al.）
- 脊髄損傷根本治療の可能性
- 再生医療を推進する患者団体「特定非営利活動法人 日本せきずい基金」が活動を開始（1996年～）

# 日本せきずい基金の活動

- 再生医療研究を推進する患者団体
- 学会を通し研究者と協力関係を構築
- せき損センターの増設を
- 急性期／亜急性期／慢性期
- 臨床試験への関与



**私もママになる!**

脊髄損傷女性の出産と育児

牛山 武久  
古谷 健一  
道木 泰子  
吉水 真理

NPO法人日本せきずい基金

Walk Again 2007 資料 3

**脊髄損傷の実験的治療**

脊髄損傷者、家族、友人、介護者のために  
～臨床試験への参加を考慮している場合  
知っておくべき事項

*An experimental treatment for spinal cord injury  
what you should know if you are considering participation in a clinical trial provided for transition purposes*

**脊損慢性期  
マネジメントガイド**

FINAL CORD  
JURY  
CRONIC

特定非営利活動法人 日本せきずい基金

脊髄損傷者へ最善の治療を  
再生医療のための脊損センター構想

NPO法人日本せきずい基金

**患者が語る  
IPS細胞**

シンポジウム報告書

Walk Again 2009

高橋 和利  
中内 啓光  
高橋 政代  
薄 芳樹  
岡野 栄之

高橋 真理子

NPO法人日本せきずい基金  
2008年10月5日  
東京国際交流館・アラビヤホール  
東京国際交流館・アラビヤホール  
高橋 真理子

NPO法人日本せきずい基金

特定非営利活動法人 日本せきずい基金

**創立15周年記念事業 報告書**

I Walk Again 2014 脊髄再生国際シンポジウム  
慢性期への挑戦

II 日本せきずい基金  
15年の歩み

**脊髄損傷者の  
ウェルビーイング**

QOLの向上のために

Walk Again 2014 脊髄再生国際シンポジウム  
慢性期への挑戦

Walk Again 2014 脊髄再生国際シンポジウム  
慢性期への挑戦

# 臨床試験への期待と牽制？



- 培養自家骨髄間質細胞移植
- 関西医科大学・京都大学
- 2003年12月発表：2004年2月開始予定
- 対象：急性期脊髄損傷

## 時期

## 出来事

2003年12月10日	京都大学と関西医科大学が急性期脊髄損傷者を対象に臨床試験を開始予定（共同通信社）→骨髄間質細胞自家移植
2004年1月18日	せきずい基金と京大・関西医大との第1回懇談会開催
2004年10月16日	せきずい基金による一般公開セミナー開催
2004年11月8日	せきずい基金が「患者への説明・同意文書案」を添削
2004年12月	関西医科大学が臨床試験を倫理委員会に再申請
2005年7月1日	倫理委員会から再承認
2005年7月8日	せきずい基金と京大・関西医大との第2回懇談会開催
2006年	臨床試験の実施（35歳、男性）

# 骨髄細胞で治療

せき髄損傷

京大 関西医大で臨床応用へ

京都大学の井出千束教授と鈴木義久・助教からは、骨髄から採取した細胞を使いせき髄損傷を治療することに成功した。

動物実験で効果を確認、早ければ夏から関西医科大学で臨床に取り組む。せき髄損傷は有効な治療法がないだけに、注目されそうだ。

せき髄を損傷させ足を動かせなくしたマウスに、培養した骨髄間質細胞を注射した。足が動くようになり腰を浮かせて歩けるようになったという。

動物実験の結果を踏まえて、臨床応用を目指す。関西医大の中谷寿男教授が研究チームに参加、二輪車事故などでせき髄損

傷患者が搬送されることの多い救命救急部門が整っている関西医大病院で実施する。細胞培養のク

リーンスルールの整備が終わり次第、治療を実施する予定。具体的治療の手順としては、患者自身の骨髄組織から骨髄間質細胞を取り出して培養し、患者の腰あたりに注射する。

骨髄間質細胞が脳せき髄液中に入り込み、せき髄損傷部分に到達して再生を促す。

国内では毎年約五千人が事故などのためにせき髄を損傷しており、全体では十万人の患者がいるといわれている。今回の成果は千葉市の舞張メッセで開かれている日本再生医療学会で二十四日に発表する。

## 骨髄間質細胞による臨床研究に関する懇談会

2004年1月18日 日本せきずい基金事務局

### 【質問事項】

(順不同、現在までに明らかになったことから)

#### A. [患者の骨髄から骨髄間質細胞を分離→増殖→患者の脳脊髄液に注入する]

- Q1 骨髄液の採取量はどのくらいか。(骨髄移植の場合の採取量は患者の体重kgあたり15~20ml、体重が60kgならば600ml~900ml)
- Q2 骨髄間質細胞の培養法の安全性について。
- Q3 脳脊髄液への注入[腰からくも膜下腔?]は腰椎穿刺と同じだが、注入間質細胞のクリーン度や相性によっては炎症を起こすことがあるか。[通常のくも膜下麻酔・鎮痛の場合でも、髄膜炎やくも膜下腔感染症がある。]
- Q4 培養する場合のGMP(優良製造規範)レベルのクリーン度をクリアできるか。培養細胞を臨床で使用する場合、GMP準拠が必要なのか、望ましいのか、他施設での培養は不可なのか?
- #### B. [骨髄間質細胞を脳脊髄液中に注入しても神経系の細胞に分化しない]
- Q5 「液性の成分」とはどのようなものが想定されているのか。
- Q6 「機能回復」をどのように判定するのか。
- #### C. [移植細胞が時間と共に減少することで、腫瘍化、異常な分化の可能性がほとんどない]
- Q7 安全性に関してサルで確認した方法、内容について。
- Q8 サルでの安全確認のエビデンスは? その論拠がヒトにも妥当することの説明は?
- Q9 免疫不全マウスに移植し、がん化しないこと、中枢神経系内で骨などの細胞に分化しないことを確認する必要があるか。[分化させない間質細胞のままでの注入でも、がん化や異常分化が有り得るのか?]
- #### D. [少数の移植細胞が脊髄損傷部に進入する。これが機能回復の大きな要素かは不明]
- Q10 損傷レベルにより効果にどの程度の差が出ると予測されるか。
- Q11 注入された間質細胞は、まず脳脊髄液の下降流に乗って遊走すると思われる。損傷部位直近への注入でないと、十分効果が現れないのでは? [腰部での注入では大部分がまず下位胸髄以下に遊走する?]
- Q12 移植する場合と同様の規格に調整されたヒト骨髄細胞をサルやラットの脊髄損傷モデル動物に移植して治療効果を示すか。
- Q13 実験モデル動物では鋭利な切断が多いが、実際の患者の脊髄は挫滅タイプ。効果の相違は?

A-Q4 : 培養する場合のGMP(優良製造規範)レベルのクリーン度をクリアできるか。培養細胞を臨床で使用する場合、GMP準拠が必要なのか、望ましいのか、他施設での培養は不可なのか?



研究計画の変更, IRB再申請  
(GMP準拠施設での細胞培養検討)

Q14 動物実験レベルでも、様々な損傷タイプについて比較評価が行われているのかどうか？  
されているとすれば、その事例は？ また成功しなかった事例は？

E. インフォームド・コンセント(IC)には万全を期す。

Q15 倫理委員会に提出したインフォームド・コンセントに関する内容。

Q16 インフォームド・コンセント・フォームは公開できるか。

Q17 インフォームド・コンセントの方法：IC文書を被験者に渡すのか、誰がICを行うのか、  
第1回目は代諾と思われるが、その場ですぐというのではなく、半日ないし1日程度の猶予を確保する  
ことは可能か。

Q18 被験者に伝える予測されるリスクの内容？

Q19 急性期のインフォームド・コンセント取得という困難な課題を一定のモデル化するために、事後、適  
切な段階で、本人が同意した場合、第三者一例えば「基金」などによる当事者聴取は検討できないか。

F: その他

Q20 フォローアップ体制：研究グループにおける脳神経外科医、整形外科医、リハビリ専門医との関わり。

Q21 急性期以降のリハビリをどこでするか、今回被験者の追跡調査の体制。  
〔通常の脊髄損傷医療のプロセスと臨床研究が同時進行する上での課題は？〕

Q22 1例目の結果総括と2例目の実施時期など。

Q23 対象患者：頸髄損傷の下位レベルか、高齢者・未成年者の除外、完全麻痺か不全麻痺

Q24 脳脊髄液は呼吸運動に同期して還流すると言われているが、受傷によって心肺機能が低下することによる影響は？

Q25 メチルプレドニゾンなど急性期治療薬との相互作用は？

Q26 患者の損傷レベル、病態に応じて、治療効果をどのように判定できるのか？

Q27 事後、適切な時期に一般向けの公開セミナーの開催などを検討できるか。

\*  
\*  
\*

E-Q18：被験者に伝える予測される  
リスクの内容？

A：腰椎穿刺という注入  
手技に伴うものやウィ  
ルス感染によるリスク  
程度。細胞注入で予測  
される最悪の状態は、  
何の効果もないこと  
で、注入したことで損  
傷レベルなどがさらに  
悪化するということは  
ない。

専門家



- ウィルス感染によるリスク程度というが、「考え得る炎症」が髄膜炎や脊髄炎である場合、麻痺レベル、知覚レベルは確実に低下すると思われる。その点は考慮されているのか？
- 部分的な再生の仕方によっては、仮に運動機能がある程度改善しても、強い異常疼痛や異常知覚、自律神経過反射が残ったり、強まらないかどうか。その場合「再生は絶対善」ではない。「望まれない再生」のような「中途半端な」再生はないかどうか？

日本せきずい基金事務局, 2004, 『日本せきずい基金ニュース』, No.21, 障害者団体定期刊行物協会.

- 交渉における共通言語 ▶ 「医療の言葉」
- 患者に求められる科学リテラシー
- 生物医学的な専門知識と「患者の知」の交渉、相容れないふたつの知識
- 専門家と患者のリスク認識の違い
- 患者にとっての臨床試験のリスク：「専門家とは異なる視点」で臨床試験を捉えたときに、たちあられてくる
- 脊髄損傷者にとっての臨床試験：現在の生活との関係を考慮したうえで決めること

脊髄損傷者にとって  
「治ること」とは何か？

これまで脊髄損傷者と医療は  
どのように関係してきたの  
か？

# 脊髄損傷の歴史を振り返る



- 明治・大正期
- 戦前・戦中期
- 1945年～1970年代

- 「脊椎斷骨」，「患者ノ生命八数月間」
- 「損傷部以下ノ知覺，運動ヲ損失スルニ至ルベシ」
- 日清・日露戦争による「脊髓銃創」，「脊柱射創」

脊椎斷骨

フラク  
ム、ゼ、ス

ハ隆下メ之ヲ破

徴候一半ハ局部ニアルヲ他ノ斷骨ノ如ク一半

ハ神經ニアリテ脊椎損傷ノ性ト多寡ニ關ス即

其局症ハ疼痛、無力ニメ脊椎ノ形不正トナリ或

ハ其棘狀突起ト椎間孔大ニ隔離シ或ハ脊梁ノ

甲部ハ隆起メ乙部ハ陷凹ス若脊髓ノ逼壓、破裂

メ其機能ヲ障碍スルニ至ルヤ終ニ其損傷部以

下ノ知覺、運動ヲ損失スルニ至ルベシ詳ニ云ハ

ハ其斷骨ノ腰部ニアルヤ軀幹ノ下部、尿生殖器

外科拾要

卷之五

十品

養竹齋藏

明治二十七八年役陸軍衛生事蹟

目次

第四卷 戰傷

第二編 銃創

各論

第六章 脊柱銃創

其一 脊椎銃創

其二 脊髓銃創

甲 頸髓

乙 胸髓

丙 腰髓

第七章 四肢銃創

總論

明治二十七八年役陸軍衛生事蹟

第四卷 戰傷

第二編 銃創

第三編 骨創

附錄 凍傷、風創、肢創

脊髓損傷者 = 短命

左 ウィリアム・クラーク. 拘刺兒僞編, 奥山虎炳閱, 半井成質訳. 外科拾要 三編 卷五. 東京: 和泉屋市兵衛; 1873. p. 14.

右 陸軍衛生事蹟編纂委員会編. 明治二十七八年役陸軍衛生事蹟 第4卷 戰傷 (下). 東京: 陸軍省医務局; 1907. しょうけい館戦傷病者史料館所蔵.<sup>16</sup>

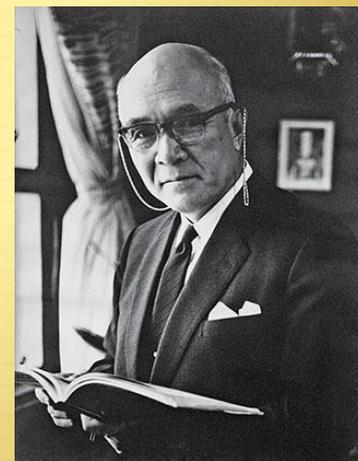
- 1926年：日本整形外科学会創立
- 1932年：「『ミエログラフィ』ト脊髄外科」（第7回日本整形外科学会，東陽一）
- 1935年：「脊髄外科」（第10回日本整形外科学会，前田和三郎・岩原寅猪）
- 1936年：博士論文「鈍力ニヨル脊髄損傷ノ外科的療法」（九州帝大医学部 天児民和）
- 検査，「椎弓截除術」，褥瘡予防



田代義徳（1864-1938）



岩原寅猪（1901-1988）



天児民和（1905-1995）

- 1937年：戦傷病者の医療体制の整備
- 脊髄損傷者は臨時東京第一陸軍病院へ
- 1940年：傷痍軍人箱根療養所の開設
- 臨時東京第一陸軍病院から傷痍軍人箱根療養所へ
- 機能改善手術，合併症治療，物理療法、温泉療法etc…
- 手術＋後療法 ▶ 「軍内治療」



臨時東京第一陸軍病院



1942年頃の傷痍軍人箱根療養所

「臥したものは起し，起きたものは立たせ，立つたものは歩ましめる．ともすれば引込み勝ちとなる患者を鼓舞鞭撻する．今迄眠つてみた患者の闘魂は再び醒め涙ぐましい努力を続ける．かくして起きたものは立ち，立つたものは歩く．精神力こそ更生の原動力であり，軍患者ならではの感を深くするとともにここに軍内治療の眞髓を觀るが如くである」

- 1945年：国立箱根療養所へ改組
- 1949年：労災増加，労災病院の登場
- 病院格差の顕在化

「吾々は当初可成り積極的に椎弓切除，硬膜切開を行つたものであるが手術によつて得たりと感じたことは殆どなく，その結果特殊なものを除いて脊髄損傷は保存的に處置すべきものとの結論にきている」

岩原寅猪. 脊髄損傷の臨床. 東京: 医学書院; 1952. p. 54.

「医師は自信あり気に、きっと治ると言い放った。  
(略) 腰椎の局部麻酔なので意識は終始はっきりとしている。執刀で切り口が開かれる。実際に痛みはそれほどないのだが、初めてのことで恐怖が走る。『これが神経だよ』と執刀医が周囲の医師たちに説明する。とたんに激痛が来る。『さあ、足を動かしてごらん』といわれるが、何のことはない。3時間あまりの手術は終了。その後、ベットにうつ伏せの生活が続く。そのうちに回復して動けるようになるだろうという医師の言葉を信じるしかありませんでした。後で知ったのだが、手術は椎弓切除であった」 (1954年に受傷)

全国脊髄損傷者連合会九州ブロック連絡協議会編. 車イス生活者の戦後50年史  
われら市民めざせ21世紀. 東京: 身体障害者団体定期刊行物協会; 1995. pp. 17-  
19.

- 1950年代後半：リハビリの導入
- 起立・歩行訓練の活発化
- 1959年：「全国脊髄損傷患者療友会」  
設立
- 1964年：東京パラリンピック開催
- 1974年：「全国脊髄損傷者連合会」改称

「当時、車椅子使用よりも歩行訓練が重視されていたので、最初は補助装具はないので、弾力包帯で足に板を付け、その上より包帯でぐるぐる巻き、立つことのみを1週間程繰り返し、装具が出来上がると着用させてもらい、まず松葉杖を持って立つこと。少々下腹を前の方向に向けて立っていなければ、少し腰を引くと即転倒、尻餅をつくこの時の痛さは、目がくらくらと真暗になる程です」（1962年受傷）

全国脊髄損傷者連合会九州ブロック連絡協議会編. 車イス生活者の戦後50年史  
われら市民めざせ21世紀. 東京: 身体障害者団体定期刊行物協会; 1995. p. 40.

医療者：日本家屋特有の段差は自力で乗り越える必要がある。▶社会復帰のための歩行訓練

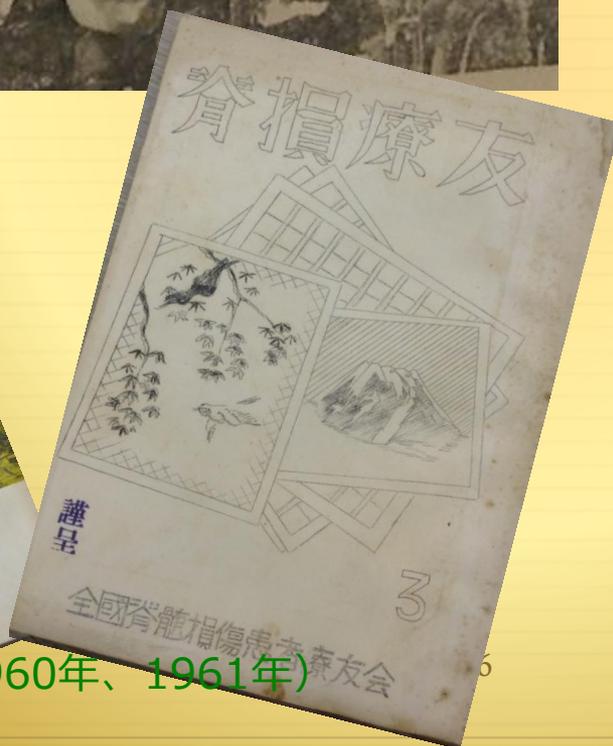
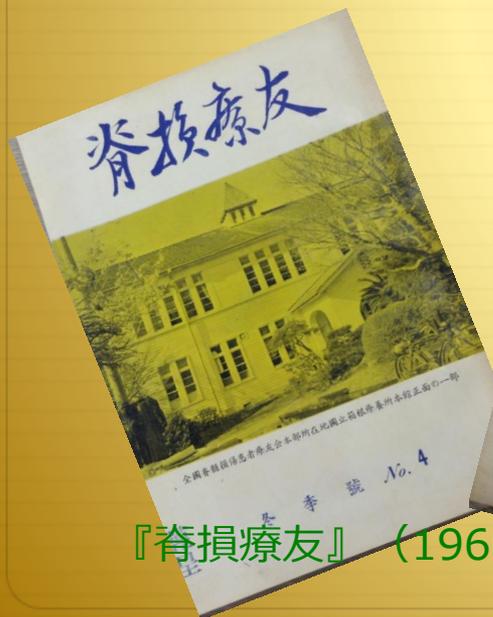
脊髄損傷者：日本家屋では、狭くて歩行訓練が継続できない。▶病院内において、健康を維持するための歩行訓練



松葉杖訓練（1965年頃）



第14回国際ストークマンデビル競技会  
に出場する脊髄損傷者（1965年）



『脊損療友』（1960年、1961年）

# まとめ



- 臨床試験と「患者の知」
- 医療との関係，その歴史
- 「患者の知」を医療に生かす

# 主要参考文献

- 別府宏圀・武藤香織, 2012, 「臨床試験への患者参画」『臨床評価』40(1): 53-70.
- Brown, Phil, Crystal Adams, Rachel Morello-Frosch, Laura Senier and Ruth Simpson, 2010, "Health Social Movements," in Bird, Chloe E., Peter Conrad, Allen M. Fremont, and Stefan Timmermans (eds.), *Handbook of Medical Sociology*, 6th edition, Nashville: Vanderbilt University Press, chap, 22: 380-394.
- Epstein, Steven, 1996, *Impure Science, And the Politics of Knowledge*, Berkeley: University of California Press.
- 坂井めぐみ, 2014, 「臨床試験計画への患者の関与—脊髄損傷者への再生医療に着目して」『Core Ethics』10: 97-108.
- 坂井めぐみ, 2018, 「戦時期日本における脊髄戦傷／損傷の医療史—整形外科と軍陣医療の接点」『日本医史学雑誌』64(1): 35-48.
- Wexler, Alice, 1996, *Mapping Fate, A Memoir of Family, Risk, and Genetic Research*, Berkeley CA: University of California Press. (=2003, 額賀淑郎・武藤香織訳『ウェクスラー家の選択』新潮社.)

29  
PAR AVION

ご静聴ありがとうございました。  
た。



連絡先 [sakaimegumi924@gmail.com](mailto:sakaimegumi924@gmail.com)