

第 51 回先進医療技術審査部会からの照会事項に対する回答

先進医療技術名：骨髄由来単核球細胞を用いた脊髄損傷に対する治療

2017年2月3日

所属・氏名：北野病院 鈴木 義久

1. 脊髄損傷にかかる神経学的評価および介入後の follow up はこれを専門とする脳神経外科または整形外科が関与することが必須と考える。様式 9 号ではこの要件は協力医療機関においては満たすが、申請医療機関においては形成外科単科での実施体制となっており、(申請医療機関においての)実施体制の見直しが必要である。

【回答】

ご指摘ありがとうございました。

実施体制を見直し、日本整形外科学会専門医、日本整形外科学会認定脊椎脊髄病医、日本脊椎脊髄病学会指導医の太田雅人医師（当該診療科経験年数：23年）を加えました。

2. 実施計画書においては、事前照会事項に対応され、対象患者を受傷後 4 週間および受傷後 8 週間と修正されているが、届出書において本修正内容が反映されておらず、実施計画書と齟齬のある記載が見られるので修正を要する。

【回答】

ご指摘ありがとうございました。

P8 5. 被験者の適格基準及び選定方法 選択基準の(2)について下記のように修正しました。

(2) 受傷後 3 週から 5 週および 7 週から 9 週の患者

3. 実施計画書においてリハビリテーションに関する規定はないが、受傷後のリハビリテーションの質や強度は、脊髄損傷後の機能予後に影響を及ぼす要素であり、試験計画においても介入後のリハビリテーションについて標準化が必要と考える。

【回答】

ご指摘頂きましたように脊髄損傷患者のリハビリテーションは予後改善に非常に重要であると考えております。

試験実施計画書の P18 9.4.5 支持療法において、リハビリテーションプログラムは、「脊髄損傷リハビリテーション標準化マニュアル」に基本従い、個々の患者ごとに最適な方法を選択して作成することとし、試験実施計画書の 27. 付録 別紙 3 として「脊髄損傷リハビリテーション標準化マニュアル」を付けました。

4. リハビリテーションの効果もさることながら、被験者の意欲も試験結果に影響を及ぼす可能性があり、「うつ」などの精神的評価も加える必要があると考える。

【回答】

ご指摘の通り、リハビリテーションに対する意欲は試験結果に影響を及ぼしますので、9.6 中止の判断基準に「うつ状態によりリハビリテーションに支障が及ぶため試験継続困難と医師が判断した場合」を追加しました。

「うつ」の診断がなされた場合、もしくは、「うつ」の傾向が現れた場合は、精神科を受診し評価を受けます。一方、家族には当初から機能予後について説明して患者をサポートしてもらうように出来るだけ理解を得るようにします。

5. Zone of partial preservation (ZPP)は自然回復が期待しうる領域であり、本試験において ZPP の評価は必須であると考えます。また、ZPP の評価は試験結果およびその解釈に影響を及ぼしうることから、その評価の妥当性と第三者性を担保する必要があります。

【回答】

「ZPP については、本プロトコル治療を実施する者とは異なる第 3 者評価者が評価する」とし、試験実施計画書の P8 5.1.4 脊髄損傷の神経学的分類に追記しました。

以上

先進医療審査の事前照会事項(中村技術専門委員)に対する回答1

先進医療技術名：骨髄由来単核球細胞を用いた脊髄損傷に対する治療

2017年3月21日

所属・氏名：北野病院 鈴木 義久

1. リハビリテーションの重要性にご理解いただき良かったと思いますが、内容的には不十分です。

リハビリテーション内容には、その麻痺の状況にも寄りますが少なくとも以下の種類が考えられます（他の種目を否定するものではありません）。

1 基礎訓練：筋力強化 持久力強化など

2 機能訓練：呼吸訓練、座位訓練、移乗訓練、立位訓練、歩行訓練、入浴訓練、排便・排尿訓練、食事訓練、作業療法など

3 ADL サポート：車椅子訓練など

4 障害予防：褥瘡予防、拘縮予防、うつ熱予防など

5 その他 筋肉電気刺激など

上記には、理学療法士や作業療法士が直接指導する訓練の他、自主訓練があります。

今回、ご提示されたのは 主に ADL サポート訓練と筋力強化になっていますが、量に関する検討・記載がありません。これらの種類と量について、実施機関の間で統一することは難しいかもしれませんが、少なくともこれらの内容とその実施時間について、リハビリテーションを担当する病院間で手順の共通理解とその実施記録が必要です。そうすることによって最終結果として、必要なリハビリテーションの内容と量が推定できる可能性や、サブ解析で脊髄治療の効果判定をサポートするような結果が得られる可能性もあるかもしれません。

いずれにしろリハビリテーションとして提供される内容と量に関する病院間の理解（手順書）と記録が必要ですのでご対応ください。

【回答】

ご指摘いただきありがとうございます。

滋賀医科大学整形外科医学講座教授・リハビリテーション部長の今井晋二医師に依頼し、滋賀医科大学及びその関連病院で実際に行われているリハビリテーション治療を「骨髄単核球細胞を用いた脊髄損傷に対する治療」の対象患者に各病院で実際に行い得る治療としてまとめました。実施機関の間で出来るだけ統一可能なようにリハビリテーション量に関する検討も行いました。

本研究は受傷後4, 8週の症例を対象としています。受傷後4, 8週に単核球移植が行われた後のリハビリテーションの標準化について以下に記述します。

Confidential

1. 総論（標準化された脊髄損傷リハビリテーション）

1-1.

全身状態や脊椎の状態にもよるが、通常は受傷後2週～6週程度で坐位の訓練を開始します。その際、脊椎の安定性に応じて体幹装具、すなわちフィラデルフィア装具あるいは胸腰椎装具などを装着します。ギャッチベッドを用いて15度～30度より開始して角度を少しずつ上げていきますが、必ず医療スタッフの監視下で血圧・脈拍・自覚症状などをチェックしながら行います。特にC5から6以上の脊髄損傷患者では起立性低血圧が頻発するので腹部圧迫帯を装着した方が良いことがあります。下位胸椎以下の脊髄損傷患者では短期間に坐位耐久性を獲得できますが、T5から6以上の脊髄損傷患者では繰り返しの訓練によって次第に症状は軽減するものの、慢性期に至っても時々症状が出現することがあります。坐位の時間延長に伴う尾骨部や坐骨結節の褥瘡が発生しやすくなるので注意を要します。この頃から車椅子乗車を開始します。この時期に機能予後について詳しい説明を本人に行います。

【期間】

急性期治療が落ち着いてから以降、6カ月まではいわゆる、回復期病院でリハビリテーションを行います。ST、OT、PTによる訓練を、1単位20分として合計5～6単位/日の訓練量で行います。（個別の単位については、損傷レベル別の各論に記載する）

1-2. ADLの援助

安静臥床中でも自助具や機器の利用も含めて、患者が行えそうな身の回り動作については本人の意思を確認しながら行えるように援助します。対麻痺では上肢が使えるので、臥床した状態でも環境整備と部分介助で、食事や整容など一部の身の回り動作が可能になるようリハビリテーションを進めます。頸髄損傷にはタッチセンサーや呼吸センサーによるナースコールや環境制御装置が有用になることがあります。

2. 各論（機能予後別に標準化されたりハビリテーション）

脊髄損傷のリハビリでは損傷レベルに一致した残存機能の評価と予想される障害に応じてリハビリプログラムが異なります。

2-1. C3レベル

【作動筋力と到達可能な ADL 目標】

C3 レベルの脊髄損傷では 顔面筋・舌・胸鎖乳突筋僧帽筋が残存機能の中心筋力となります。これらを使って頸部の屈曲・回旋・肩甲骨の挙上が可能になるようリハビリテーションを進めます。可能になる ADL としては基本的に全介助になるのでコンピューター入力装置を使って意思伝達が可能になるようリハビリテーションを進めます。

チンコントロールの車椅子での移動が可能になるようリハビリテーションを進めます。マウススティックチンコントロール電動車椅子が可能になるようリハビリテーションを進めます。C3 レベルの脊髄損傷では、人工呼吸器が必要になるでしょう。車イスも標準型ではなく、リクライニングタイプの車イスや環境制御装置が必要になることがあります。これらの装置の操作を介護者にしてもらえるように、介護指導も行います。

【リハビリテーションの種類と量】

球麻痺は出現しないものの、人工呼吸器や気切の影響で嚥下機能低下は必発であり、これに対して ST が、間接嚥下訓練から直接嚥下訓練を行います。最終的に経口で摂取可能な最大栄養量に至るまで訓練を行います。これには 1 単位 20 分として 2～3 単位/日の訓練量を要します。足りない栄養分は、NG チューブからの補給になりが、栄養士・看護師から家族への介護指導を要します。

人工呼吸器の合併症予防目的で PT による呼吸リハビリテーションを要します。しかし、自力体位交換が不可能ですので、介護者への介護指導となります。自力体位交換の指導は褥瘡予防と拘縮予防の管理に直結しますので PT は同様にこれを介護者へ指導します。これには 1 単位 20 分として 1～2 単位/日の訓練量を要します。

上肢の筋力の回復は期待できませんが、排便や入浴の介護方法について、OT は看護師と共同して介護者へ指導します。完全麻痺では、2 人介助による、いわゆる平行移乗になりますが、不全麻痺で体幹と下肢の維持が可能な場合は、1 人介助による、いわゆる対面移乗になります。OT は、最終的なトイレ移乗や入浴介助方法を評価し、これを病棟に般化します。これには 1 単位 20 分として 1～2 単位/日の訓練量を要します。

2-2. C4 レベル

【作動筋力と到達可能な ADL 目標】

C4 レベルの脊髄損傷では C3 レベルと同じく顔面筋・舌・胸鎖乳突筋僧帽筋が残存機能の中心筋力となります。これに加えまして呼吸が可能になるようリハビリテーションを進めます。可能になります ADL としては、基本的には全介助であります。しかし会話が可能でかつ、チンコントロール電動車椅子での移動が可能になるようリハビリテーションを進めます。筋力につきましては、肩・

肘の筋力が出現した場合には、装具を用いて食事など一部の動作が介助下で可能になるようリハビリテーションを進めます。

装具を使つては、まずマウススティックもしくはチンコントロール電動車いすの操作が可能になるようリハビリテーションを進めます。介助用車椅子、環境制御装置をすることもあります。ポケット付き手背側副子、BF0 (Balanced forearm orthosis)、スプリングバランサーを用いて残存機能の回復に努めます。

【リハビリテーションの種類と量】

嚥下機能回復訓練については、C3 に準じますので、ST が C3 麻痺と同様に 1 単位 20 分として 2～3 単位/日の訓練量を行います。

人工呼吸器が離脱、もしくは部分的に離脱できるようになることがあります。これに対して PT による呼吸リハビリテーションを要します。これには 1 単位 20 分として 2～3 単位/日の訓練量を要します。

OT の訓練については、C3 麻痺に準じ、1 単位 20 分として 1～2 単位/日の訓練量を要します。

2-3. C5 レベル

【作動筋力と到達可能な ADL 目標】

C5 レベルの脊髄損傷では三角筋と上腕二頭筋の自動運動が可能になってきます。これらを使って肩関節の屈曲伸展位外転及び維持関節の屈曲が可能になるようリハビリテーションを進めます。可能になります ADL としては、大部分が介助下ですか、食事、整容、平地での普通型車椅子の駆動が可能になるようリハビリテーションを進めます。

実用的には電動車椅子による移動が中心になりますので、これが可能になるようリハビリテーションを進めます。装具につきましてはポケット付き手背側副子、BF0 (Balanced forearm orthosis) を用いて手指の動きを介助します。また、ハンドルリムの工夫で普通型車いすでの移動が可能になるようリハビリテーションを進めます。

【リハビリテーションの種類と量】

C5 麻痺では、ST の関与する部分は減少します。人工呼吸器や気切などの急性期治療の影響で廃用性嚥下機能低下が、残存する場合は、直接嚥下訓練を行うこともあります。これには 1 単位 20 分として 1～2 単位/日の訓練量を要します。

上肢の筋力が一部可能ですので、OT による訓練が増します。肩に加えて肘に屈筋筋力が出現した場合、ハンドルリムの工夫で普通型車いすでの移動が可能になることがあります。これは患者にとって最大の福音で、これが望める場合、OT の訓練については、1 単位 20 分として 2～3 単位/日の訓練量に増加します。

OT の訓練が上肢の筋力の回復に費やせるので、排便や入浴の移乗方法について、PT が担当します。不全麻痺で体幹と下肢の維持が可能な場合は、1 人介助による、いわゆる対面移乗になります。PT は、最終的な移乗方法を評価し、こ

れを病棟に般化します。

2-4. C6 レベル

【作動筋力と到達可能な ADL 目標】

C6 レベルの脊髄損傷では上記に加えまして橈側手根伸筋が残存筋力に加わりますので、手関節の背屈が可能になります。可能になります ADL としては、中等度の介助から一部介助を目指してリハビリテーションを進めます。すなわち自己導尿、ベッドと車椅子の間の移乗、特殊便座での排便などが可能になるようリハビリを進めます。

自助装具でカスタマイズした自動車運転などが可能になるようリハビリを進めます。装具としましてはフレクサーヒンジスプリントや RIC スプリントを導入して手関節の動きを出します。母指の短対立装具よって書字が可能になるようリハビリテーションを進めます。

【リハビリテーションの種類と量】

C6 麻痺では、ST の関与する部分は減少します。

C6 レベルでの脊髄損傷では上肢・手指伸筋が可能になるので、テノデーシス効果を利用した手指機能の回復が望めます。OT の関与する訓練が増加します。フレクサーヒンジスプリントや RIC スプリントの作成、調整から訓練を遂行します。自助具を用いてスプーンなどが使用になることもあり、これが望める場合、OT の訓練については、1 単位 20 分として 3～4 単位/日の訓練量に増加します。

上肢伸展筋力が十分確保されれば、プッシュアップにより車椅子からベッドにスライディングボード用いた移乗の自立が図れることがあります。これが望める場合、PT の訓練については、1 単位 20 分として 2～3 単位/日の訓練量に増加します。

2-5. C7 レベル

【作動筋力と到達可能な ADL 目標】

C7 脊髄損傷では上記に加えまして上腕三頭筋橈側手根屈筋、指伸筋などが残存筋力に加わります。可能になる運動としましては、肘関節伸展、手関節屈曲、MP 関節伸展などが可能になるようリハビリテーションを進めます。

可能になります ADL としては一部介助からほぼ全自立を目指します。具体的にはプッシュアップ、様々な場所での車椅子移乗が可能になるようリハビリを進めます。段差や坂道の車椅子操作が可能になるようリハビリテーションを進めます。一般洋式トイレでの排便が可能になり、入浴なども可能になるようリハビリを進めます。装具としましてはユニバーサルカフ、それから各種フォルダを使って色んな所での動作を可能にします。通常、ゴム巻きハンドリムを使った普通型車椅子の駆動が可能になるようリハビリテーションを進めます。

【リハビリテーションの種類と量】

C7 麻痺では、ST の関与する部分は減少します。

上肢・手指屈筋が可能になるので、更に巧緻な手指機能の回復が望めます。OT の関与する訓練が増加します。自助具なしでスプーン、食器操作が使用になることもあり、これが望める場合、OT の訓練については、1 単位 20 分として 3～4 単位/日の訓練量に増加します。

プッシュアップにより車椅子から移乗の自立が図れることがあります。また、車いす自走で、前輪を持ち上げることにおり、段差を越えることができます。これが望める場合、PT の訓練については、1 単位 20 分として 2～3 単位/日の訓練量に増加します。

2-6. C8～T1 レベル

【作動筋力と到達可能な ADL 目標】

C8 から T1 レベルの脊髄損傷では上記に加えまして 手指の屈筋群と手の intrinsic muscle が残存筋肉に加わり、これによりまして指の屈曲、指の巧緻運動が可能になります。

可能になります ADL としては、普通型車椅子での ADL が上肢装具は一般的に不要になるようにリハビリテーションを進めます。

【リハビリテーションの種類と量】

上肢・手指屈筋に加えて、intrinsic muscle が可能になるので、これが完全回復すれば、いわゆる intrinsic minus の変形から離脱でき、更に巧緻な手指機能の回復が望めます。OT の関与する訓練が増加します。上肢機能の完全回復が望める場合、OT の訓練については、1 単位 20 分として 2～3 単位/日の訓練量を行います。

プッシュアップにより車椅子から移乗の自立できます。また、車いす自走で、前輪を持ち上げることにおり、段差を越えることができます。これらの為、PT の訓練については、1 単位 20 分として 3～4 単位/日の訓練量に増加します。

3. 合併症予防

脊髄損傷の経過では、合併症の有無がその機能予後に大きく影響しますので、特に下記の合併症に注意してリハビリを進めます。

3-1. 呼吸器合併症

最も多い合併症に呼吸器合併症があります。頸髄損傷では肋骨骨折、血胸、気胸を合併することがあります。急性期は肺炎を起こしやすく呼吸不全に起こりやすいので受傷直後から呼吸不全に注意してリハビリを進めます。

【リハビリテーションの種類と量】

呼吸合併症については、PTによる呼吸リハビリテーションがこれを担当します。通常、1単位20分として1～2単位/日の訓練量に増加します。

3-2. 消化器合併症

麻痺性イレウスが生じやすいことはよく知られています。急性期には消化性潰瘍の頻度も多くストレス性と考えられています。頸髄損傷はで消化管穿孔を生じた場合、腹部の所見に乏しく頸部から肩甲帯に関連痛を認めることが多く。これに注意してリハビリを進めます。

【リハビリテーションの種類と量】

消化器症状の管理は排便コントロールと直結しています。通常、病棟看護師がこれを管理していますが、トイレ移乗の訓練は、脊髄損傷のリハビリテーションの中核です。損傷レベルで担当セラピストが変わることがありますが、病棟看護師と連携して、予想される排便時間にトイレ誘導・移乗訓練するなど、排便コントロール方法と病棟と般化します。

3-3. 泌尿器合併症

尿路感染症、特に膀胱炎は高頻度に見られます。しばしば腎盂腎炎を併発します。特に導尿カテーテルでは尿管結石の発生頻度が高く、男性では前立腺炎や精巣上体炎を起こしやすくなります。これに注意してリハビリを進めます。(単位数は、各訓練に含む)

【リハビリテーションの種類と量】

泌尿器科合併症の管理は排尿コントロールと直結しています。通常、病棟看護師がこれを管理し、自力導尿などの指導をします。イレ移乗の訓練は、脊髄損傷のリハビリテーションの中核です。損傷レベルで担当セラピストが変わることがありますが、病棟看護師と連携して、予想される排尿時間にトイレ誘導・移乗訓練するなど、排尿コントロール方法と病棟と般化します。(単位数は、各訓練に含む)

3-4. 褥瘡

脊髄損傷の合併症として大変頻度の高いものに褥瘡があります。受傷直後から慢性期まで発生します。安静臥床期には仙骨部、大転子部、腸骨部、肩甲骨部に好発します。車椅子の乗車時間が長くなってくると坐骨結節部、仙骨部、大転子部などが好発部位になります。褥瘡は一旦生じると治療に多くの時間・費用・労力を費やし機能訓練やADLが制限され、社会生活が阻害されるのでこれに注意してリハビリを進めます。

褥瘡予防はC3～5の上位レベル損傷では体位変換不良・不足に、C6以下の下位レベル損傷では、長時間の坐位などに直結します。損傷レベルで担当セラピストが変わることがありますが、病棟看護師と連携して、予防方法の般化に努

めます。(単位数は、各訓練に含む)

3-5. 痙縮

回復期以降、痙性麻痺に移行した部位の痙攣が異常に強く現れることがあります。一般的に完全損傷よりも不全損傷の方に痙縮が高頻度に現れます。不全痙性麻痺の正確な筋力測定を困難なものにします。高度痙縮は拘縮や痛みなどの合併の原因となります。また、ADL や呼吸睡眠をしばしば阻害します。精神的不安、緊張、疲労、天候の変化、炎症、尿路感染、尿路結石、褥瘡、拘縮、痛みなどの合併症の存在、膀胱や直腸の充満などの因子が痙縮の原因になりますので、これに注意してリハビリを進めます。

【リハビリテーションの種類と量】

上肢、下肢ともに痙性から拘縮に進むことがあるので、損傷レベルで担当セラピストが変わることがありますが、拘縮予防方法の般化に努めます。特に痙性の強い時には、リハ科医師によるボツリヌス注射で痙性をコントロールします。

以上、実施するリハビリテーションの概要を記載した。基本的にはこれにそって実施されるが、実際には個々の患者ごとに実施可能で最適な方法を選択することになる。

先進医療審査の事前照会事項(松山構成員)に対する回答 2

先進医療技術名：骨髄由来単核球細胞を用いた脊髄損傷に対する治療

2017年4月4日

所属・氏名：北野病院 鈴木義久

1. 「第51回先進医療技術審査部会からの照会事項に対する回答」の1において、実施者として整形外科医を加えていらっしゃいますが、やはり、実施責任医師は申請医療機関、協力医療機関問わず、整形外科医あるいは脳神経外科医であるべきだと考えます。どの様にお考えでしょうか。

【回答】

第51回先進医療技術審査部会からの照会事項で「脊髄損傷にかかる神経学的評価および介入後の follow up はこれを専門とする脳神経外科または整形外科が関与することが必須と考える」とのご指摘をいただきましたので、整形外科医に関与していただく体制をとりました。

また、議事録では2名の委員から以下のご指摘をいただいておりますのでそれに従い整形外科専門医である太田医師を入れました。

中村技術専門委員

「治験を受けられた方のフォローアップという点からも、脳神経外科あるいは整形外科の専門医の方が入っているということは、診療科として必要ではないかと考えるところです。」

松山構成員

「その後の適切なリハビリが行えるか、適切な ASIA 分類の診断が行われるかということを考えると、脳神経外科ないし整形外科の専門医の先生が実施体制の中に全く入っていないということは、そもそも論として適正なサイエンスベースで、この技術が保険診療にいくかを審査しなければいけない我々の立場としては、受け入れ難いものであると考えているところです。」

申請医療機関の実施責任医師に関してですが、その役割には、これまでの実施経験に基づいた協力医療機関への技術指導・データの管理・患者受け入れと退院の体制整備等々、診断とリハビリテーション以外の仕事もあります。これまで当該治療実施経験のない医師が申請医療機関の責任者となるのは無理があるかと存じます。

部会での懸念事項は、整形外科専門医である太田医師を加えることで解決できると考えております。ASIA の分類の診断法・ZPP 評価については ASIA

learning center (<http://lms3.learnshare.com/home.aspx>) に詳しく説明されトレーニングまでできるようになっており、どなたでも理解できるように配慮されています。評価にあたってはこのホームページ研修を修了したことを必須条件としています。