

自家嗅粘膜移植による損傷脊髄機能再生法

岩月 幸一¹⁾

要旨：われわれは2001年にCarlos Limaらによってはじめられた嗅粘膜移植法を2008年から日本で開始し、2011年までに4例施行している。4例中2例で米国脊髄損傷協会ASIA motor scoreの改善をみとめ、また随意性の筋電図の発現をみとめている。うち1例で下肢筋においてMotor evoked potential (MEP)の発現をみとめている。2011年12月に国の先進医療の認可を受け、有効性の確認と本法の更なる改良に向けての新しい臨床研究を開始するところである。嗅粘膜は脊髄損傷の修復機転に寄与すると考えられている神経幹細胞と嗅神経鞘細胞をふくみ、神経ネットワークの再構成の場を提供しうる。

(臨床神経 2013;53:1180-1182)

Key words：嗅粘膜, 脊髄損傷, 再生医療

生来脊髄は軸索伸長に拒絶的であり、すでに瘢痕組織化している完全脊髄損傷においては、軸索伸長のための足場を作ることが再生に必要である¹⁾。嗅粘膜中には神経細胞を補填しうる神経幹細胞と神経軸索伸長作用を有する嗅神経鞘細胞が存在し、また嗅粘膜中で神経再生が活発におこっていることから、嗅粘膜自身が神経軸索再生の足場として有用であると考えられる²⁾。ラットをもちいた基礎的研究でもその有効性が確認されており³⁾、嗅粘膜は慢性期脊髄損傷に対する理想的な移植片であると考えられている⁴⁾。

完全対麻痺の脊髄損傷慢性期患者に対する自家嗅粘膜移植法は、2001年にポルトガルはリスボンのEgas-Moniz病院でLimaらによってはじめられた⁴⁾。嗅粘膜は頭蓋外において唯一生理学的条件下で神経再生がみとめられる部位であり²⁾、脊髄損傷の修復機転に寄与すると考えられている神経幹細胞と嗅神経鞘細胞を含んでいる⁵⁾。とくに患者自身の鼻腔において内視鏡的に採取されうる自己移植片であることから、拒絶反応や倫理的問題が俎上にあがらない。

脊髄損傷に対し患者の嗅粘膜そのものを移植する嗅粘膜移植法は、現在脊髄損傷後6ヵ月以上を経過した慢性期患者に対し、損傷部位の髄内瘢痕組織を摘出した後に、自家嗅粘膜を内視鏡下に摘出細切し、脊髄瘢痕組織摘出腔に移植するものである。瘢痕組織の摘出は正常脊髄組織を障害しないように部分的におこなうが、損傷部位の吻側尾側では、正常脊髄との神経架橋のため充分な後正中溝の開放を必要としている⁴⁾。Limaらは、年齢19～37歳の男性17名、女性3名の合計20名の両下肢完全運動麻痺の脊髄損傷慢性期患者に自家嗅粘膜移植を施行し、集中的なリハビリテーションを施行している。術後12～45ヵ月(平均27.7ヵ月)の観察期間で、ASIA(American Spinal Injury Association)分類において6名がAからCへ、3名がBからCへ、そして2名がAからBへと

回復し、15名で下肢筋電図における随意性の収縮がみられ、さらに5名で膀胱機能検査上の改善もえられたと報告している。嗅覚については全症例で回復をみており、95%で2ヵ月以内に回復している。有害事象については、3名で皮下髄液の貯留をみとめたが、経過観察あるいは簡単な縫合処置で回復している。1名で術後1年を経過した時点で過敏性腸炎がみられ、5年間継続したと報告している。これは内臓性神経因性疼痛と考えられている。また1名でMRSAによる細菌性髄膜炎を併発し、バンコマイシンなどの化学療法で治癒したが、ASIA分類でBからAへと悪化。2ヵ月後ふたたびBへと回復している⁴⁾。

Detroit Medical Centerのチームは嗅粘膜移植を受けた38名の患者と、受けていない22名の脊髄損傷患者に同様のリハビリをおこない、統計学的な有意差にはいたらなかったものの運動機能については非移植群で27%に改善がみられたのに対し、移植群で58%にみとめられたと報告している(2008年7月のThe 26th Annual National Neurotrauma Society Symposium)。

われわれは2002年から自家嗅粘膜移植による損傷脊髄機能再生法の開発として臨床研究を施行している。対象基準は、脊髄損傷後6ヵ月以上が経過し、年齢40歳以下のFrankelまたはASIA分類A、Bにおける下肢完全運動麻痺で、MRI画像における損傷部位の長さが3cm以内、また鼻腔に感染症をみとめないものとしている。2010年4月までに自家嗅粘膜移植を施行した患者は4名である。2008年2月7、8日に2例、2009年7月17日に1例、2010年3月19日に1例、両下肢完全運動麻痺を呈する胸髄損傷患者に対し、自家嗅粘膜移植術を施行した(Table 1)。これら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みとめていない。有害事象として嗅覚低下や、頭痛および脊損

¹⁾ 大阪大学脳神経外科〔〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-2〕
(受付日：2013年5月31日)

Table 1 Summary of demographic and clinical characteristics of 4 patients with olfactory mucosa autografts (OMA).

Case No. Grade	Age at OMA (years)	Sex	Months Post-SCI	SCI Level	Length of Lesion (cm)	AIS
1	40	Male	300	T4-5	2.2	A
2	19	Female	30	T7-9	2.3	A
3	26	Male	17	T12	1.55	A
4	36	Male	36	T7-8	2.94	A

Abbreviations: SCI, spinal cord injury; T, thoracic; AIS, ASIA Impairment Scale.

領域の痛みが出現した症例もあるが、いずれも重篤にいたらずに回復しており、研究の継続に影響を与えるような安全性の問題は発生していない。評価検査項目の一つである筋電図測定では、4例中1例で下部腹直筋、傍脊柱筋と大腿筋膜筋膜張筋で筋電図波形が出現し、別の1例では下部腹直筋の筋電図波形の出現をみとめている。またもう1例では大腿四頭筋で筋電図波形の出現をみとめている。これらの結果より自家嗅粘膜移植法は、2011年末国の先進医療の認定を受けている。

Limaらは嗅粘膜移植と同時に、長期にわたるリハビリテーションの重要性を強調している。嗅粘膜移植単独またはリハビリテーション単独では回復を期待できず、骨格筋、血管さらに神経の再構築のためのリハビリテーションが必要であるとしている。どのようなリハビリテーションが理想的であるかはまだ不明としながらも、とくに重力をかけた歩行リハビリテーションが重要で、これを BIONT (Brain-initiated overground nonrobotic/nonweight supported training) として提唱している⁴⁾。

嗅粘膜は、細胞、軸索伸長因子、再生のための足場という3因子を兼ね備えており、現在のところ理想的な移植材料の一つと考えられる。また移植によって獲得される神経系の再

構築は生来のものではなく、骨格筋、血管そして神経ネットワーク構築の remodeling が必要であり、そのためのリハビリテーションが移植と並んで重要であるといえよう。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) Samadikuchaksaraei A. An overview of tissue engineering approaches for management of spinal cord injuries. *J Neuroeng Rehabil* 2007;4:15.
- 2) Farbman AI. Developmental biology of olfactory sensory neurons. *Semin Cell Biol* 1994;5:3-10.
- 3) Iwatsuki K, Yoshimine T, Kishima H, et al. Transplantation of olfactory mucosa following spinal cord injury promotes recovery in rats. *Neuroreport* 2008;19:1249-1252.
- 4) Lima C, Escada P, Pratas-Vital J, et al. Olfactory mucosal autografts and rehabilitation for chronic traumatic spinal cord injury. *Neurorehabil Neural Repair* 2010;24:10-22.
- 5) Murrell W, Féron F, Wetzig A, et al. Multipotent stem cells from adult olfactory mucosa. *Dev Dyn* 2005;233:496-515.

Abstract**Olfactory mucosa autograft for chronic complete spinal cord injury**Koichi Iwatsuki, M.D., Ph.D.¹⁾¹⁾Neurosurgery, Osaka University Medical School

The efficacy of olfactory mucosa autograft (OMA) for chronic spinal cord injury has been reported. New activity in response to voluntary effort has been documented by electromyography (EMG), but the emergence of motor evoked potential (MEP) reflecting electrophysiological conductivity in the central nervous system, including the corticospinal pathway after OMA has not been clarified. We report the emergence of MEPs after OMA. Methods: Four patients, 3 men and 1 woman, were enrolled. The mean age of the cases was 30.3 ± 9.5 years (range, 19 to 40 years). All 4 cases were American Spinal Injury Association (ASISA) grade A. The mean duration from injury to OMA was 95.8 ± 68.2 months (range, 17 to 300 months). Samples of olfactory mucosa were removed, cut into smaller pieces, and grafted into the sites of spinal cord lesions after laminectomy. Improvements in ASIA grade, variations in ASIA scores, EMG, SSEP, and improved urological function were evaluated as efficacy indicators. Results: There were no serious adverse events in this series. In 2 of the 4 cases, an improvement in motor function below the level of injury was recognized. The emergence of MEP was recognized in the latter case at 96 weeks after surgery.

(Clin Neurol 2013;53:1180-1182)

Key words: olfactory mucosa, spinal cord injury, regenerative medicine
