

報告

子宮頸がんとヒトパピローマウイルス

札幌医科大学医学部 産婦人科学講座

教授 齋藤 豪

第91回北海道医学大会総会

常任理事・学術部長 渡邊 直樹

今年度は、北海道大学 玉木長良医学研究科長を会頭とし、39の分科会が参加して第1回北海道医学大会が開催された。

10月1日（土）の総会では、北海道医師会賞ならびに北海道知事賞贈呈式、各科トピックス、特別講演などがあった。

今回は、各科トピックス、特別講演の講師の諸先生にお願いし、寄稿していただいた。

◆各科トピックス

1 「子宮頸がんとヒトパピローマウイルス」

札幌医科大学医学部産婦人科講座

教授 齋藤 豪

座長 北海道大学医学研究科生殖内分泌・腫瘍学

教授 櫻木範明

2 「臨床における最近の筋弛緩薬使用の変化－筋弛緩薬の薬効動態の解析と特異的筋弛緩回復薬の臨床応用－」

旭川医科大学麻酔・蘇生学講座

教授 岩崎 寛

座長 札幌医科大学医学部内科学第一講座

教授 篠村恭久

3 「損傷した靭帯・軟骨の再生－北大が提唱する手術治療イノベーション－」

北海道大学医学研究科運動機能再建医学

教授 安田和則

座長 旭川医科大学整形外科講座

教授 松野丈夫

4 「新たなアフェシスを求めて」

社会医療法人北楡会札幌北楡病院

理事長 米川元樹

座長 北海道医師会

常任理事 渡邊直樹

◆特別講演

「文科省橋渡し研究支援推進プログラムの切り拓く日本の新規医療技術開発体制－アカデミアR&Dパイプラインネットワークの形成－」

財団法人先端医療振興財団

臨床研究情報センター長 兼 研究事業総括

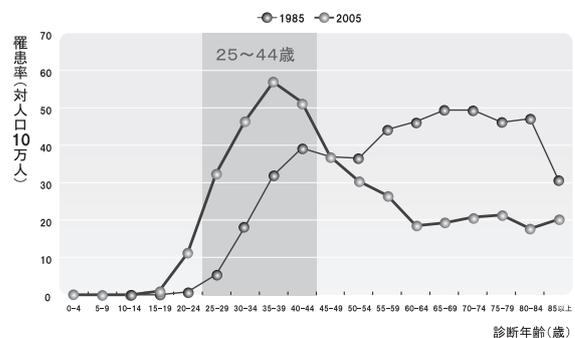
京都大学名誉教授 福島雅典

座長 第91回北海道医学大会会頭 玉木長良



齋藤教授

子宮頸癌は女性の悪性腫瘍の中では4番目に頻度が高い腫瘍である。子宮頸癌の罹患率・死亡率とも近年大きな変化はないが、日本における年代別の子宮頸癌罹患率（図1）では、今から約25年前はピークが60歳台にあったが、2005年では25-44歳へとピークがシフトしている。この20-40代という年代は女性の妊娠・出産の時期と重なっており、子宮頸癌に罹患することにより、子宮を摘出しなければならないことになると、その次の世代へも影響、すなわち少子化問題とも密接に関係する問題となる。



国立がんセンターがん対策情報センター 地域癌登録全国推計によるがん罹患データ(1990年～2005年)

図1 日本における年代別子宮頸癌罹患率

子宮頸癌とHPV (human papilloma virus)

子宮頸がんの原因因子としてのHPVに関しては、1983年ドイツのzur Hauzenらのグループにより子宮頸がん組織からHPVが検出されたことに始まる。その後の研究により子宮頸がんの前駆病変である子宮頸部上皮内腫瘍(cervical intraepithelial neoplasia: CIN) にほぼ100%にHPVが検出することが示された。1980年代になりHPVのDNA構造がすべて明らかにされ、遺伝子構造の一部であるE6とE7遺伝子

から作り出される2つのウイルス蛋白が極めて重要な作用を有することが明らかとなった。当時は様々な臓器のがん抑制遺伝子が次々と明らかにされていたが、E6蛋白がゲノム守護神とも呼ばれるp53蛋白と結合しその機能を失わせること、E7蛋白がやはりRb蛋白と結合することが示されたのである。

HPVは100以上の“型（タイプ）”が報告されているが、このうち、約30～40のタイプが性行為を通じて性器周辺に感染する。このうち疫学的にがんに関連が示されるhigh risk型HPVが長期間感染することで子宮頸癌が発生する。high risk型HPVの中でも子宮頸癌の約70%は、HPV16型または18型が原因と考えられている。また、発癌性はないが、尖圭コンジローマの90%以上は、HPV6型または11型が原因であるという報告がある(表1)。性交渉に伴うHPV感染自体は非常にありふれており、本邦のあるデータによると14～19歳の36%、20～24歳の34%がHPV陽性である。また、男女ともに80%が少なくとも1回のHPV感染既往があると推定されている。

表1 HPV = Human Papillomavirus

- ・100以上の“型（タイプ）”
- ・皮膚に疣贅を引き起す皮膚型と、性器周辺に感染する粘膜型（約40種類）に大別
- ・発癌性のある高リスク型と、良性腫瘍を引き起す低リスク型
 - －高リスク型：16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、68型など
 - －低リスク型：6、11型など
- ・子宮頸癌の約70%は、HPV16型または18型が原因
- ・尖圭コンジローマの90%以上は、HPV6型または11型が原因

白澤浩. VIRUS REPORT 2008;5(1):40-48 より改変

東京都幼小中高心性教育研究会（都性研）が、1981年以来、3年ごとに都内各校、各学年の男女500人以上の児童・生徒を対象にして実施してきた性意識・性行動の実態調査によると、近年、初交年齢は低年齢化の傾向が続いており、この調査によると高校3年生までに約半数の生徒が初交をすましている。このことが子宮頸がん発症年齢の若年化の一因であると考えられている。実際、Onukiらの報告¹⁾では、日本人の健康女性におけるHPVの検出状況は、25歳以下では25～35%の女性がHPVに感染しているとされている(図2)。

ハイリスクHPVと子宮頸癌

図3は、日本における発がん性HPVの遺伝子型の検出率を調べた結果である。日本でも他の各国と同様にHPV16型と18型が最も多く検出されている。日本においては海外とは少し異なり、HPV52型、58型の占める割合が高くなっているのが特徴である²⁾。図4は日本人（東京都内の病院受診例）の子宮頸がん患者における発がん性HPVの遺伝子型の

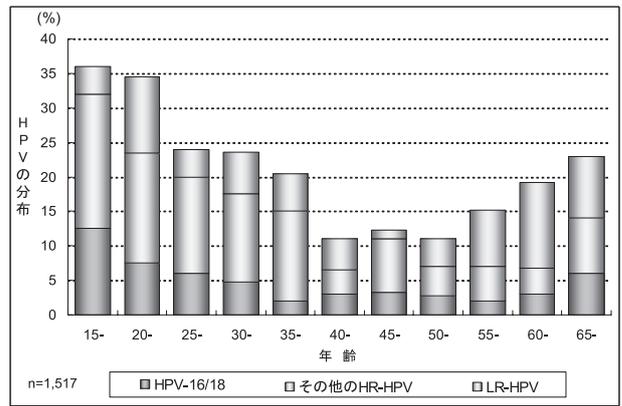


図2 日本人の健康女性におけるHPVの検出状況
Onuki M et al. Cancer Sci. 100, 1312-1316, 2009より作図

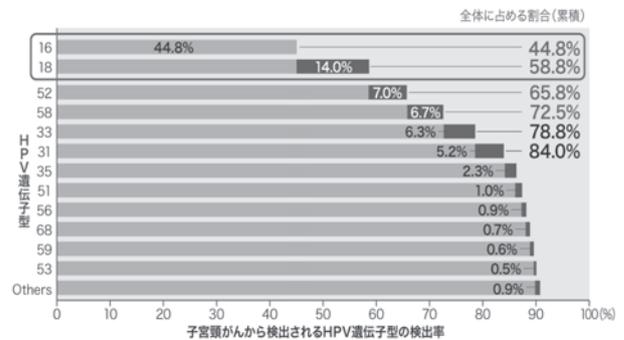


図3 日本における子宮頸がんに関連する発がん性HPVの遺伝子型
Mura S et al. Int J Cancer. 119:2713-2715, 2006より作図

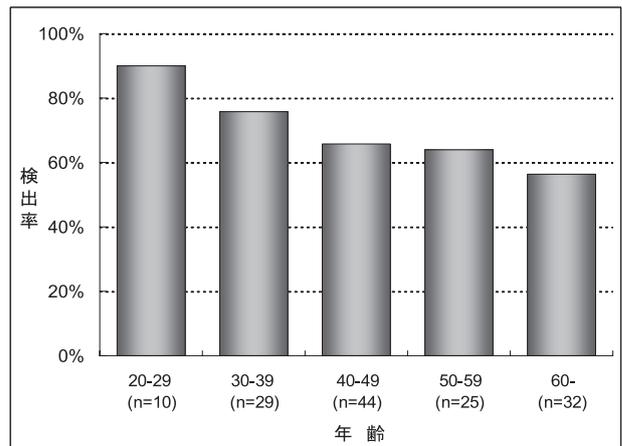


図4 日本人子宮頸がん患者におけるHPV-16/18の年齢別検出率
Onuki M et al. Cancer Sci. 100, 1312-1316, 2009より作図

検出率を、年齢別に調べた結果である。20代、30代においてはHPV18型の占める割合が多く、16型と併せると80%になることが分かる。日本人全体の検討では、HPV16型・18型の占める割合は約60%との報告もあるが、本報告では20代、30代の若年層ではそれよりも高い割合となっている。MichelleらはHPV16型、HPV18型、その他のハイリスクHPVを経過観察した場合、HPV16、18型は他のハイリスクHPVと比較して高度異形成の発生率が高まると報告してい

る。

子宮頸癌の早期発見と検診

通常、発がん性HPVの感染から子宮頸がん発症までには数年から数十年かかると言われている。この間、子宮頸部の細胞は異形成（がんになる前の状態）となり、この段階で病変を発見することが可能である。従って、定期的な子宮がん検診の受診が、子宮頸がんの早期発見のために重要であることは言うまでもない。しかし、子宮頸がんを予防するためにはワクチン投与だけではなく、検診による予防ももちろん見逃すことができない。本邦での子宮がん検診実施における問題点は受診率が20%程度と、欧米諸国の80%程度と比較して極端に少ないことである。特に高罹患率である若年者の受診率が少なく、低罹患率の高齢者（60歳以上）の繰り返し受診が多いため、がん発見率がどんどん低下している。平成22年度よりHPVのPCRによる測定が健康保険で認可されたが、今後は細胞診とHPV測定の組み合わせで、正診率の向上と受診間隔の延長により受けやすい子宮がん検診を目指し受診率の向上を図る必要がある（図5）。

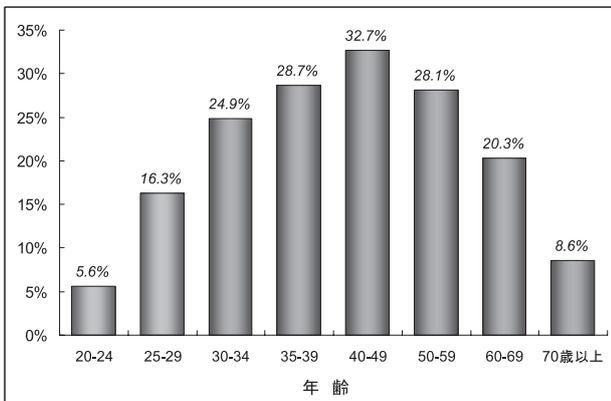


図5 子宮頸がん検診の年代別受診状況

子宮頸癌ワクチンの導入

2009年10月、わが国においてもついにHPVの感染を予防するワクチンが正式承認され、2011年1月より中学1年生から高校1年生の年齢に相当する女子に対して公的助成制度が導入され、該当者は無料で接種することが可能になった。このことにより、子宮頸がんの発生原因であるHPVの60~70%を占める16型および18型の感染を防ぐことが可能になり、このワクチン接種と従来からの子宮頸がん検診の両方を押し進めることにより、わが国において、子宮頸がんの発生を限りなくゼロに近づける展望が開けてきた（図6）。現在日本で認可されているHPV感染予防ワクチンはGSK社が販売している2価ワクチンとMSD社が販売している4価ワクチンがあるが、前者はHPV16/18に対するワクチンであり、後者はHPV16/18に加え尖圭コンジローマの主要な

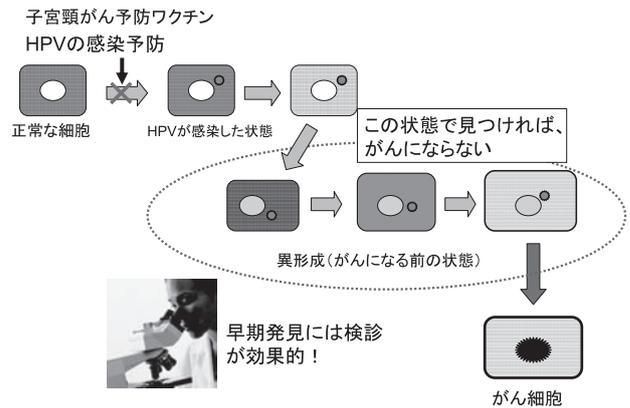


図6 子宮頸がんは早期発見と予防が可能

ウイルスであるHPV6/11に対しても効果を有する。

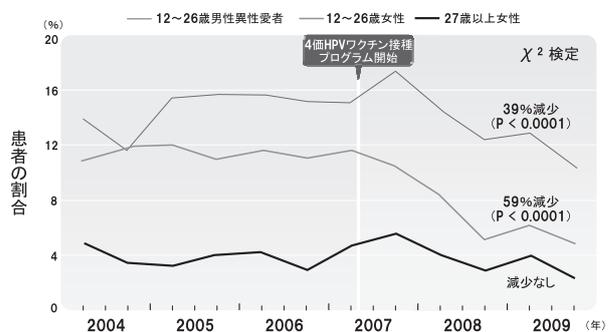
HPVワクチン接種プログラムの影響

オーストラリアでは2006年6月に4価HPVワクチン承認され、2007年4月より12~13歳女性への定期接種プログラムが学校プログラムとして開始されている³⁾。2007年7月からは13~26歳女性へのキャッチアップ接種プログラムが開始された（表2）。

表2 オーストラリアにおける国家予防接種プログラム

プログラム概要	
2006年6月	4価HPVワクチン承認
2006年11月	政府が100%国費負担による4価HPVワクチン接種プログラムの実施を決定（世界初）
2007年4月	12~13歳女性への定期接種プログラム開始（学校プログラム）
2007年7月	13~26歳女性へのキャッチアップ接種プログラム開始（2009年12月まで限定）
※ 現在は2価HPVワクチンも接種プログラムの対象	
接種率（Victoria州）	
女子高校生	71~79%（3回接種） （学校プログラム登録システム '07）
18~28歳女性	74%（1回接種） （電話調査 '09）69%（2回接種） 56%（3回接種）

Julia M L Brotherton et al. Lancet. 2011;377:2085-2092.



【施設】 オーストラリア各地の8つのセクシャルヘルス専門施設
 【期間】 2004年1月~2009年12月
 【対象】 12~26歳女性（HPVワクチン接種プログラム対象）、27歳以上女性、12~26歳男性（男性異性愛者・同性愛者）
 【方法】 新規患者に占める尖圭コンジローマの割合を6ヶ月毎に調査、HPVワクチン接種プログラム開始前後でその割合を比較

Failey CK, et al. Sex Transm Infect. 2009;85(7):499-502.

図7 オーストラリア予防接種プログラムによる新規尖圭コンジローマ患者数減少

図7は年度ごとに対象年齢の尖圭コンジローマの罹患率を表したものであるが、ワクチン開始後より12～26歳女性および12～26歳男性において、4価HPVワクチン接種プログラム実施後に尖圭コンジローマの患者割合が低下した。ワクチン接種は女性に対して行われているが、女性の罹患率が低下するのに伴って、パートナーである男性の罹患率も低下したものと考えられている⁴⁾。また最近、子宮頸癌の前癌病変である頸部異形成の罹患率もワクチン接種年齢層で減少していると言う報告もあり⁵⁾、今後ワクチン接種により子宮頸癌の罹患率が減少することが間違いなく実現すると思われる。

文 献

1. Onuki M, Matsumoto K, Satoh T, Oki A, Okada S, Minaguchi T, Ochi H, Nakao S, Someya K, Yamada N, Hamada H, Yoshikawa H. Human papillomavirus infections among Japanese women: age-related prevalence and type-specific risk for cervical cancer. *Cancer Sci.*;100:1312-6. 2009
2. Miura S, Matsumoto K, Oki A, Satoh T, Tsunoda H, Yasugi T, Taketani Y, Yoshikawa H. Do we need a different strategy for HPV screening and vaccination in East Asia? *Int J Cancer.* 2006; 119:2713-5.
3. Brotherton JM, Fridman M, May CL, Chappell G, Saville AM, Gertig DM. Early effect of the HPV vaccination programme on cervical abnormalities in Victoria, Australia: an ecological study. *Lancet.* 2011;377:2085-92.
4. Fairley CK, Hocking JS, Gurrin LC, Chen MY, Donovan B, Bradshaw CS. Rapid decline in presentations of genital warts after the implementation of a national quadrivalent human papillomavirus vaccination programme for young women. *Sex Transm Infect.* 2009; 85:499-502.
5. Brotherton JM, Fridman M, May CL, Chappell G, Saville AM, Gertig DM. Early effect of the HPV vaccination programme on cervical abnormalities in Victoria, Australia: an ecological study. *Lancet.* 2011; 377:2085-92.

臨床における最近の筋弛緩薬使用の変化

—筋弛緩薬の薬効動態の解析と特異的筋弛緩回復薬の臨床応用—

旭川医科大学 麻酔・蘇生学講座

教授 岩崎 寛



岩崎教授

薬物動態の解析の進歩および臨床麻酔応用により麻酔管理中の非脱分極性筋弛緩薬の使用方法が変化してきている。特に、非脱分極性筋弛緩薬ロクロニウムは迅速な効果発現に加えて代謝産物が薬効を有さないことから筋弛緩モニターに加えて効果部位濃度を意識した持続投与法が臨床にて定着してきている。この方法の要点について解説するとともに、近年臨床に導入された筋弛緩回復薬スガマデクスについて言及する。この筋弛緩回復薬スガマデクスはこれまでの筋弛緩拮抗薬として臨床使用されてきた抗コリンエステラーゼ薬のように間接的に非脱分極性筋弛緩薬に拮抗するのではなく、ロクロニウムに直接に作用し、包接することにより筋弛緩効果に拮抗するという全くこれまでと異なる作用による薬理作用にて筋弛緩拮抗を発揮する。これまでの拮抗薬の抗コリンエステラーゼ薬と異なり、付随するムスカリン作用も無く、深い筋弛緩状態からの拮抗も可能となった。このような状況で現在、手術中の麻酔管理に於ける筋弛緩薬の使用状況も大きく変化してきている。以上の点に注目して近年の臨床麻酔の変遷について解説する。

1. 残存筋弛緩は術後呼吸器合併症の危険因子である

残存筋弛緩は術後の呼吸器合併症、嚥下障害および気道閉塞の発生に関わる重大な問題である。再挿管や動脈血酸素飽和度などを指標に術後の重篤な呼吸器合併症は術後の約0.8%に認められ、特にtrain-of-four ratio (TOF比)0.7未満が大きな危険因子であることが分かった¹⁾。また、呼吸器合併症を胸部

写真で肺炎もしくは無気肺を呈した場合はTOF比0.7未満で有意に多く発生している²⁾。加えて、残存筋弛緩は嚥下障害と上気道閉塞も重要に関わり、TOF比0.8でも舌根部の気道径はコントロールに比較して有意に狭く上気道閉塞が生じる可能性があることが示唆されている³⁾。従って、近年は筋弛緩からの適切な拮抗はTOF比0.9以上とされている。

2. 従来の筋弛緩拮抗薬が抱える問題点

従来の筋弛緩拮抗薬である抗コリンエステラーゼ薬は循環変動などの問題以外にTOF比0.9以上に回復するには時間を要するという点である。TOFカウント1～4の筋弛緩状態の時にネオスチグミン70ug/kgを投与し20分後のTOF比を見た研究ではT4再出現時でも27%がTOF比0.9に達していなかった⁴⁾。さらに、T1再出現時の投与であればTOF比0.9%未満が65%も存在する。また、筋弛緩薬の効果は身体部位によっても異なる。我々は筋弛緩モニター下で、下肢でのTOF比が0.25～0.7に回復した際にネオスチグミンを投与して上肢のTOF比が0.9までに回復するまでに時間を検討すると上肢のTOF比0.9にまで回復するには時間が掛かることが分かった。また、ネオスチグミンはTOF比がある程度回復した段階で投与すると再度筋弛緩程度が強くなるという奇異性の筋弛緩増強作用が見られる⁵⁾。

3. 新しい筋弛緩薬スガマデクス

スガマデクスはTOFカウント1～2というロクロニウムでの深い筋弛緩状態からも迅速に回復させることが知られている。T1が10%程度の深い筋弛緩状態において、エドロフォニウム、ネオスチグミンとスガマデクスを比較すると、TOF比0.9までに回復するまでの時間を検討すると、TOF比が0.9以上に回復した患者はエドロフォニウム、ネオスチグミンでは見られなかったが、スガマデクスでは全例回復した⁶⁾。このようにスガマデクスは深い筋弛緩状態からの回復が得られた。しかし、推奨量よりも少ない量のスガマデクスが投与される投与20～30分後に再度筋弛緩が増強されることがあることが注意点である⁷⁾。特にベクロニウムではこの再度の筋弛緩増強現象に留意すべきである。

4. 緊急時のスガマデクス

我々麻酔科医が筋弛緩薬投与後に最も懸念をするのは、筋弛緩薬投与後の換気も出来ない、気管挿管もできない事態（CVCI）である。このようなCVCIに成ったときにはこれまでの抗コリンエステラーゼとスガマデクスの効果が検討されている⁸⁾。するとロクロニウム1.2mg/kg投与3分後にスガマデクス2～16mg/kg投与し、TOF比0.9までに回復するまでの時間を検討すると、スガマデクス16mg/kgは平均1.3分と極めて短時間であった。このように、スガ

マデクスは筋弛緩状態からの迅速かつ確実な回復が期待され安全で、安心な手術環境が提供可能となった。

5. 今後の課題

スガマデクス投与後に術後出血などにより再手術が必要となり、再度筋弛緩薬が投与する場合の筋弛緩効果に与える影響である。これまでにスガマデクス投与5分という極めて短時間後に於ける再度のロクロニウムはやや多くの投与量が必要となり、筋弛緩効果発現が遅くなることも示されている⁹⁾。腎不全などの臓器障害に於けるスガマデクスの作用遷延などの可能性なども含めて今後更なる臨床的検討が必要である。

文 献

1. Murphy GS et al: Anesth Analg 2008, 107(1), 130
2. Berg H et al: Acta Anaesth Scand 1997, 41(9), 1095
3. Eikerman M et al: AM J Respir Crit Care Med 2007, 175(1), 9
4. Krikegaard H et al: Anesthesiology 2002, 96(1), 45
5. Caldwell JE et al: Anesth Analg 1995, 80(6), 1168
6. Sacan O et al: Anesth Analg 2007, 104(3), 569
7. Duvaldestin P et al: Anesth Analg 2010, 110(1), 74
8. Puhlinger FK et al: Anesthesiology 2008, 109(2), 188
9. Cammu G et al: Br J Anaesth 2010, 105(4), 487

損傷した靭帯・軟骨の再生： 北海道大学が提唱する手術イノベーション

北海道大学 大学院医学研究科 運動機能再建医学

教授 安田 和則



安田教授

はじめに

関節を構成する軟骨や靭帯はスポーツや事故等の原因でしばしば損傷を受け、関節機能の障害を惹起する。関節は運動や動作の「要」であり、その障害は人間が人間らしく生きることの「質」(QOL)を低下させる。したがって先進国では、関節の障害の治療は国家的問題と認識されている。軟骨や靭帯組織は下記の特異性を有し、他の組織と大きな差異を有する。第一に、これらの組織においては多量の細胞外マトリクスの中に少数の固有細胞が散在する構造を有し(図1)、細胞ではなく細胞外マトリクスがその組織の固有の機能を担っている。第二に、これらの組織には極めて高い荷重や衝撃が与えられる。第三に、軟骨では組織中に血管が全くなく、靭帯・腱ではこれが乏しい。第四に、組織に自己修復能・

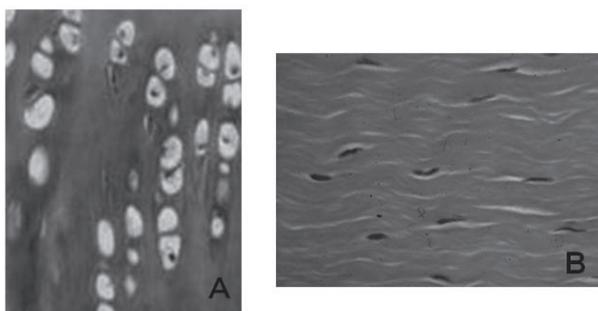


図1

軟骨(A)や靭帯(B)組織は多量の細胞外マトリクスの中に固有の細胞がまばらに存在する構造を有する。この細胞外マトリクスが各組織の固有の機能を担っている。

再生能が極めて乏しい。したがって臨床において、一度損傷・変性したこれらの組織を治療するには、手術的治療を考えざるを得ず、しかもそれとても極めて困難である。本稿では損傷した靭帯・軟骨の手術的治療の現状を紹介すると共に、我々がよりよい治療法の開発を目指してこれまでにやってきた基礎的および臨床的研究成果を紹介する。

1. 損傷した靭帯の治療

1) 靭帯損傷に対する治療の現状

靭帯マトリクスの乾燥重量の約80%はコラーゲンからなり、その約90%は1型コラーゲン、約10%が3型コラーゲンである。その他としてエラスチン、プロテオグリカン、フィブロネクチンを含む。人体に存在する靭帯の中で最も損傷を受けやすいのは、膝関節に存在する内側側副靭帯と前十字靭帯(以下、ACL)である。関節外結合織の中に存在する前者の損傷では保存的治療によって、1型コラーゲンの再生は起こらないものの3型コラーゲン(瘢痕組織)の生成が比較的豊富に起こるため、手術を行わなくても臨床的治癒を期待できる。しかし関節内の空間を走行する後者(ACL)が損傷すると、治癒機転はほとんど起こらない。その結果、膝関節動揺性が増加し、半月板損傷や関節軟骨損傷を二次的に惹起される。従ってACL損傷の治療としては、靭帯再建術が行われている。靭帯再建術の原理は、ACL附着部を通る骨孔を大腿骨および脛骨に作製し、そこへ1本の自家腱を移植することである(図2)。この1束ACL再建術の成績はこの20年間で大きな向上を示したが、「正常な膝を再建する」という治療の最終ゴールから見れば、いまだ不満な点も多く残されている。またスポーツに復帰できるまでの期間に約1年という長期間を要することは、患者にとっては決して満足出来るものではない。そこで我々はこの治療の改良を目指して、以下の研究を行ってきた。

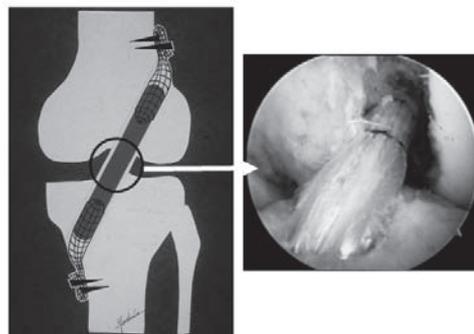


図2

靭帯再建術の原理は、靭帯附着部を通る骨孔を大腿骨および脛骨に作製して、そこへ1本の自家腱を移植することである。移植腱は3~6週で骨孔壁に固着する。

2) 靭帯再建術の本質に関する基礎的解明

我々は次の事実を明らかにした¹⁻⁴⁾。移植された自家腱の内在性線維芽細胞は移植後1週間で疎血性壊死に陥り、2週後より外来性線維芽細胞が移植マトリクス内に侵潤する。この外来性線維芽細胞は本来の内在性線維芽細胞とphenotypeや機能が異なる。侵潤した外来性線維芽細胞は移植されたマトリクスの超微構造を再構築するが、その時産生されるコラーゲンのほとんどが3型である。3型コラーゲンの強度は1型に比べて著しく劣り、その結果、移植された細胞外マトリクスの構造的特性は劣化する。移植マトリクスにかかる負荷が適正でないと、この劣化は増強される。以上の結果は、靭帯再建術の本質は「腱マトリクス移植術」であり、それには2つの意義があることを示している。第一は力学的意義であり、移植したマトリクスによって膝に即時的安定性を与えるための意義である。第二は生物学的意義であり、浸潤する外来性線維芽細胞にその生命活動の「場」を与えるという意義である。従来は前者のみが認識されており、ACL再建術は力学的手術であると考えられてきた。しかし我々の研究により、ACL再建術は同時に生物学的手術であることが示された。そこで我々はこの2つの意義のそれぞれに対して力学的および生物学的戦略を立て、新しい靭帯再建術の開発に取り組んでいる。

3) 新しい靭帯再建術の開発に関する力学的戦略

我々はACLが2本の線維束から構成され、各線維束が膝の屈曲角度に依存して異なる機能を有することを明らかにした⁵⁾。その結果、正常なACLの機能を即時的に有するように腱マトリクスを移植するためには、この2本の線維束の各々を解剖学的に再建すべきであると考え、関節外科的研究を経て解剖学的2線維束再建術と名付けた手術術式(図3)を開発した⁶⁻⁸⁾。現在、この術式に関する多くの国際的追試が行われている⁹⁾。生体力学的追試ではほぼ一致して、この術式で正常な膝関節の安定性が獲得できることが証明された¹⁰⁾。臨床研究でも多くの報告で、2束再建は1束再建より膝関節安定性の獲得が

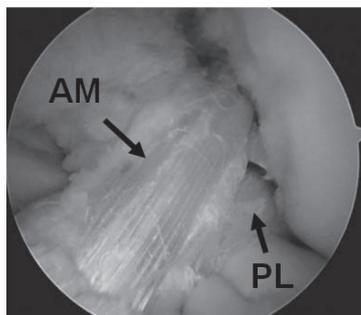


図3 解剖学的2線維束再建術で再建された2本の線維束(AM:前内側線維束, PL:後外側線維束)の関節鏡写真。

有意に優っていた。しかし有意差はなかったとする報告もある。この原因は定かではないが、この手術手技は決して易しいものではないので、世界各国における術者のskillの影響があると考えている。

4) 新しい靭帯再建術の開発に関する生物学的戦略

我々はまず、サイトカインの局所投与が外来性線維芽細胞のマトリクス再生能に与える効果を調べた。その結果、TGF- β 1とVEGFは有効であったが、EGFやPDGF-BBなどは無効であった^{12,13)}。移植腱強度の早期回復に最も効果があったのはTGF- β 1投与であった。しかしサイトカインの直接投与には、関節に与える副作用が危惧される。そこでこれを防ぐために、TGF- β 1を添加した培地で自家滑膜由来幹細胞を培養し、この細胞を移植腱(羊モデル)の周囲に投与したところ、その細胞はマトリクス内へ侵潤し、移植腱強度を早期に回復させた¹⁴⁾。関節症の発生はこの実験期間には認めなかった。臨床応用にはこの細胞治療戦略が有望と考えられた。

5) 我々が目指す新しい靭帯再建術の開発に関する展望

我々が目指す理想的靭帯再建・再生手術治療は上述の力学的戦略と生物学的戦略との融合治療である。すなわち、まず力学的に理想的な腱マトリクス移植手術を行った後、何らかの生物学的治療によってそのマトリクス内に侵潤した細胞の生命活動を制御し、合目的効果の発現を促進させ、確実かつ早期に正常な靭帯機能の再獲得を図ることを企図している。力学的戦略に関しては、即時的に正常な膝安定性の獲得が可能な自家腱マトリクスの移植術式がほぼ完成した。我々が開発した「解剖学的2線維束再建術」は、膝安定性に関する治療成績の向上を通して国民の福祉の向上に貢献している。これは、臨床医としての大きな喜びである。一方、生物学的戦略に関しては、自家滑膜由来幹細胞を用いた細胞療法が有望と考えているが、今後、GLP(Good Laboratory Practice)対応の前臨床試験における有効性(POC)の確立が必要である。

2. 損傷した軟骨の治療

1) 損傷軟骨に対する治療の現状

関節軟骨マトリクスは湿重量当たり20%のコラーゲン(その中の90%がII型、数%がIXおよびXI型)、5%のプロテオグリカン、そして75%の水から構成される。関節軟骨(硝子軟骨)は外傷、疾病、加齢によって高頻度に損傷や変性が生じる組織である。一度関節軟骨の損傷や変性が生じると、それは徐々に進行し、最終的には変形性関節症を惹起する。現在、関節軟骨欠損に対して実際に臨床で行われている骨穿孔術は、軟骨下骨に小さな穴を開け、そこから出血させる事により骨髄から間葉系細胞を遊走せしめ、軟骨を再生させようとする手術である(図4A)。しかし、この方法で再生されるのは線維軟骨であり、

本来の硝子軟骨に比べて長期耐久性が劣るとされている。これまでの医学においては、関節軟骨(硝子軟骨)がin vivoで自然再生することはないと考えられてきた。従って現在、関節軟骨欠損部を硝子軟骨で被覆するための唯一の治療法は、採取の害が比較的小さい大腿骨滑車の辺縁部からプラグ状の自家骨軟骨片を数個採取し、欠損部にモザイク状に移植する手術(モザイク形成術)である(図4B)。しかしこの手術的治療は手術侵襲が大きく、また正常軟骨を犠牲にする事による障害が欠点である。

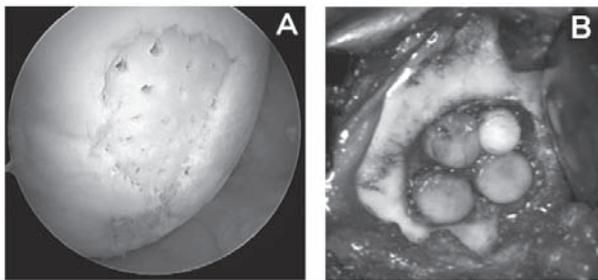


図4 骨穿孔術(A)における軟骨下骨に作製した小穴と、モザイク形成術(B)における移植された自家骨軟骨片。

この欠点を克服するために、現在、世界中で行われている先端的研究戦略は、患者の関節または骨髄から採取した自家軟骨細胞または間葉系幹細胞を数週間培養して軟骨様組織を再生させ、それを二次的に欠損部に移植する戦略である。しかし、1994年のBrittbergらの報告¹⁵⁾以来すでに20年になるが、この治療戦略はいまだ普及には至っていない。近年、この治療戦略には細胞培養に伴う人獣共通感染症や細胞の癌化の危険性や移植軟骨の長期耐久性など、生命科学の本質に係わる問題があることが指摘されている。また2度の外科的手術(細胞採取と移植)、採取部位の障害、4~6週間の関節固定や2~3ヶ月間の免荷の必要性、製品の企業化には多大なコストを要し、したがって治療費は極めて高額なものになることなど、临床上の多くの問題も指摘されている。

2) 新しい治療戦略に関する我々の研究

関節軟骨は本当にin vivoで自然再生しないのであろうか?我々の研究グループは、骨軟骨欠損部へ骨髄からの出血を促すと、そこは間葉系幹細胞を含む血餅で充たされ、線維軟骨が再生するという臨床的事実に着目した。幹細胞に関する研究では、移植細胞の基底にある組織の物理的な性質が、分化の方向や機能に大きな影響を与えることが知られている。そこで我々は、骨軟骨欠損部を充たす骨髄由来の血餅の基底に理想的な性質を持つ何らかの生体材料を埋植すると、間葉系幹細胞を硝子軟骨細胞に分化させることが出来るのではないかと考えた。

この可能性がある埋植用生体材料として、我々は共同研究者である長田とゲンが開発したPAMPS/PDMAAmダブルネットワーク(DN)ゲル¹⁶⁾に着目

した(図5)。このゲルは、硫酸基と高い負電荷を有するpoly-(2-Acrylamido-2-methylpropane sulfonic acid)(PAMPS)ネットワークと、中性で高弾性を有するpoly-(N,N'-Dimethyl acrylamide)(PDMAAm)ネットワークが、独立して一つの空間に存在する特殊な構造を有する。このDNゲルは従来のゲルにはあり得なかった高弾性、高強度を有し、高い生体内安定性を有するBioactiveな生体材料である¹⁷⁻¹⁹⁾。そこで我々は、兎の膝蓋大腿関節大腿骨滑車部に作成した広範囲骨軟骨欠損の基底部に、深さ1-3mmの欠損が残るようにこのDNゲルを埋め込んだところ(図6)、術後4週間でこの欠損部にII型コラーゲンとプロテオグリカンに富む硝子軟骨様組織が再生する(図7)ことを発見した²⁰⁾。DNAマイクロアレイを用いたこの組織の網羅的遺伝子解析の結果は、この組織が遺伝子学的にも硝子軟骨であることを示した²¹⁾。現時点で同定されている腫瘍遺伝子や異常細胞成長遺伝子の発現は認めなかった。この事実はPAMPS/PDMAAm DNゲルが骨軟骨欠損部に硝子軟骨をin vivo自然再生を誘導する機能を有することを示し、また前述した「関節軟骨(硝子軟骨)組織がin vivoで自然再生することはない」という医学上の常識に重大な修正を与えた。

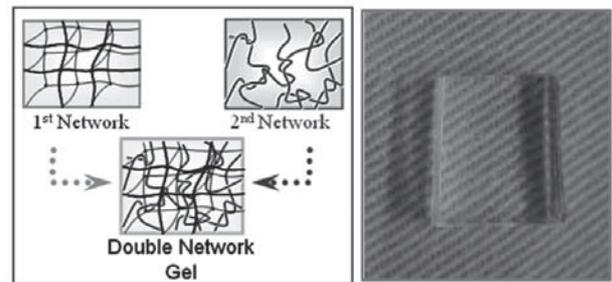


図5 PAMPS/PDMAAmダブルネットワークハイドロゲル。2つのポリマーネットワークが、独立して一つの空間に存在する特殊な構造を有する。

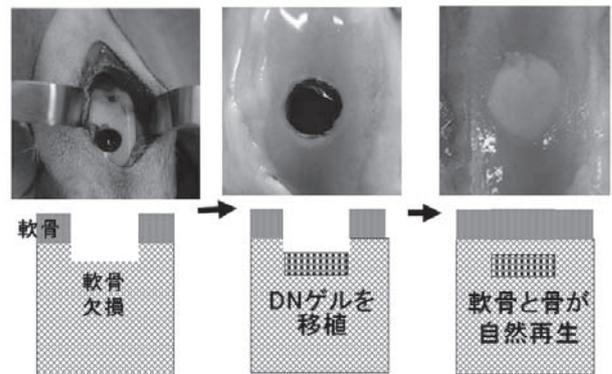


図6 骨軟骨欠損の基底部に、深さ1-3mmの欠損が残るようにPAMPS/PDMAAm DNゲルを埋め込むと、術後4週でこの欠損部に硝子軟骨が再生した。

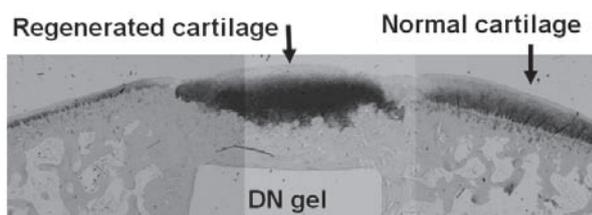


図 7

PAMPS/PDMAAmダブルネットワークハイドロゲルによって誘導されたプロテオグリカンに富む再生硝子軟骨組織(サフラニンO染色)。

3) 機序の解明へ向けての基礎研究

これまでの軟骨原性ATDC5細胞を使ったin vitro研究および兔を用いたin vivo研究によれば、PAMPS/PDMAAm DNゲルが有する軟骨再生誘導能の本質はPAMPSゲルにあり、その機能はPDMAAmゲルが有する軟骨分化促進効果および弾性率増加効果によって増強させられていることが解った^{22, 23)}。さらに関節運動による繰り返し圧縮力と細胞群の基底に存在する高弾性のDNゲルの存在が作り出す力学的環境が、幹細胞を軟骨細胞に分化させる重要な因子であることが解った²⁴⁾。現在、文科省科研費基盤Aなどの支援を受けて、DNゲル埋植による軟骨自然再生誘導効果の総合的な分子メカニズムの解明を集学的に進めている。

4) 臨床応用へ向けての研究の現状

生体材料としてのPAMPS/PDMAAm DNゲルの安全性に関しては、生体材料の安全性評価ガイドライン(厚生労働省)に基づいた埋植試験¹⁹⁾、およびATDC5細胞の培養実験²²⁾で問題を認めなかった。我々の一連のin vivo研究^{20, 25, 26)}は、軟骨損傷の治療医学領域に細胞培養を必要としない「軟骨自然再生の誘導」という新しい次世代治療戦略を提唱した。もしこの戦略が実現すれば、この領域における現在の懸案のほとんどを解決できる可能性がある。今後はGLP対応の評価が必要であり、それには企業との連携が必須である。現在、北海道臨床開発機構の指導を受けてこれを進めている。

文 献

1. Ohno K, Yasuda K, Yamamoto N, Kaneda K, Hayashi K: Effects of complete stress-shielding on the mechanical properties and histology of in situ frozen patellar tendon. *J Orthop Res* 1993; 11:592-602.
2. Tohyama H, Yasuda K: Extrinsic cell infiltration and revascularization accelerate mechanical deterioration of the patellar tendon after fibroblast necrosis. *J Biomech Eng* 2000; 122:594-599.
3. Katsuragi R, Yasuda K, Tsujino J, Keira M, Kaneda K: The effect of nonphysiologically

high initial tension on the mechanical properties of in situ frozen anterior cruciate ligament in a canine model. *Am J Sports Med* 2000; 28: 47-56.

4. Ikema Y, Tohyama H, Nakamura H, Kanaya F, Yasuda K: Growth kinetics and integrin expression of fibroblasts infiltrating devitalized patellar tendons are different from those of intrinsic fibroblasts. *J Bone Joint Surg Br* 2005; 87: 1689-1693.
5. Kurosawa H, Yamakoshi K, Yasuda K, Sasaki T: Simultaneous measurement of changes in length of the cruciate ligaments during knee motion. *Clin Orthop Relat R* 1991; 265: 233-240.
6. Yasuda K, Kondo E, Ichiyama H, Kitamura N, Tanabe Y, Tohyama H, Minami A: Anatomic reconstruction of the anteromedial and posterolateral bundles of the anterior cruciate ligament using hamstring tendon grafts. *Arthroscopy* 2004; 20: 1015-1025.
7. Yasuda K, Kondo E, Ichiyama H, Tanabe Y, Tohyama H: Clinical evaluation of anatomic double-bundle anterior cruciate ligament reconstruction procedure using hamstring tendon grafts: Comparisons among 3 different procedures. *Arthroscopy* 2006; 22: 240-251.
8. Kondo E, Yasuda K, Azuma H, Tanabe Y, Yagi T: Prospective clinical comparisons of anatomic double-bundle versus single-bundle anterior cruciate ligament reconstruction procedures in 328 consecutive patients. *Am J Sports Med* 2008; 36: 1675-1687.
9. Yasuda K, Tanabe Y, Kondo E, Kitamura N, Tohyama H: Anatomic double-bundle anterior cruciate ligament reconstruction. *Arthroscopy* 2010; 26(9): S21-S34.
10. Kondo E, Merican AM, Yasuda K, Amis AA: Biomechanical comparisons of knee stability after anterior cruciate ligament reconstruction between 2 clinically available transtibial procedures: anatomic double bundle versus single bundle. *Am J Sports Med* 2010; 38: 1349-1358.
11. Sakai T, Yasuda K, Tohyama H, Azuma H, Nagumo A, Majima T, Frank CB: Effects of combined administration of transforming growth factor-beta 1 and epidermal growth factor on properties of the in situ frozen anterior cruciate ligament in rabbits. *J Orthop Res* 2002; 20: 1345-1351.

12. Yasuda K, Tomita F, Yamazaki S, Minami A, Tohyama H: The effect of growth factors on biomechanical properties of the bone-patellar tendon-bone graft after anterior cruciate ligament reconstruction. A canine model study. *Am J Sports Med* 2004; 32: 870-880.
13. Yoshikawa T, Tohyama H, Katsura T, Kondo E, Kotani Y, Matsumoto H, Toyama Y, Yasuda K: Effects of local administration of vascular endothelial growth factor on mechanical characteristics of the semitendinosus tendon graft after anterior cruciate ligament reconstruction in sheep. *Am J Sports Med* 2006; 34: 1918-1925.
14. Kondo E, Yasuda K, Katsura T, Hayashi R, Azuma C, Tohyama H: Local Administration of Autologous Synovium-Derived Cells Improve the Structural Properties of Anterior Cruciate Ligament Autograft Reconstruction in Sheep. *Am J Sports Med* 2011; 39: 999-1007.
15. Brittberg M, Lindahl A, Nilsson A, Ohlsson C, Isaksson O, Peterson L. Treatment of deep cartilage defects in the knee with autologous chondrocyte transplantation. *N Engl J Med* 1994; 331: 889-895.
16. Gong JP, Katsuyama Y, Kurokawa T, Osada Y. Double-network hydrogels with extremely high mechanical strength. *Adv Mater* 2003; 15: 1155-1158.
17. Yasuda K, Gong JP, Katsuyama Y, et al, Biomechanical properties of high-toughness double network hydrogels. *Biomaterials* 2005; 26: 4468-4475.
18. Azuma C, Yasuda K, Tanabe Y, et al, Biodegradation of high-toughness double network hydrogels as potential materials for artificial cartilage. *J Biomed Mater Res A* 2007; 81: 373-380.
19. Tanabe Y, Yasuda K, Azuma C, Taniguro H, Onodera S, Suzuki A, et al. Biological responses of novel high-toughness double network hydrogels in muscle and the subcutaneous tissues. *J Mater Sci Mater Med* 2008; 19: 1379-1387.
20. Yasuda K, Kitamura N, Gong JP, Arakaki K, Kwon HJ, Onodera S, et al. A novel double-network hydrogel induces spontaneous articular cartilage regeneration in vivo in a large osteochondral defect. *Macromol Biosci* 2009; 9: 307-316.
21. Imabuchi R, Ohmiya Y, Kwon HJ, Onodera S, Kitamura N, Kurokawa T, Gong JP, Yasuda K: Gene expression profile of the cartilage tissue spontaneously regenerated in vivo by using a novel double-network gel: Comparisons with the normal articular cartilage. *BMC Musculoskelet Disord* 2011; 12: 213(11 pages).
22. Kwon HJ, Yasuda K, Ohmiya Y, Honma KI, Chen YM, Gong JP: In vitro differentiation of chondrogenic ATDC5 cells is enhanced by culturing on synthetic hydrogels with various charge densities. *Acta Biomater* 2010; 6: 494-501.
23. Ogawa M, Kitamura N, Kurokawa T, Arakaki K, Tanaka Y, Gong JP, Yasuda K: Poly (2-acrylamido-2-methylpropanesulfonic acid) gel induces articular cartilage regeneration in vivo: Comparisons of the induction ability between single- and double-network gels. *J Biomed Mater Res A*, In press
24. Arakaki K, Kitamura N, Kurokawa T, Onodera S, Kanaya F, Gong JP, Yasuda K: Joint immobilization inhibits spontaneous hyaline cartilage regeneration induced by a novel double-network gel implantation. *J Mater Sci Mater Med* 2011; 22: 417-425.
25. Kitamura N, Yasuda K, Ogawa M, Arakaki K, Kai S, Onodera S, Kurokawa T, Gong JP. Induction of Spontaneous Hyaline Cartilage Regeneration Using a Double-Network Gel: Efficacy of a Novel Therapeutic Strategy for an Articular Cartilage Defect. *Am J Sports Med* 2011; 39: 1160-1169.
26. Yokota M, Yasuda K, Kitamura N, Arakaki K, Onodera S, Kurokawa T, Gong JP: Spontaneous hyaline cartilage regeneration can be induced in an osteochondral defect created in the femoral condyle using a novel double-network hydrogel. *BMC Musculoskel Disord* 2011; 12: 49(10 pages).

新たなアフレススを求めて

社会医療法人北楡会 札幌北楡病院

理事長 米川 元樹



米川理事長

1. はじめに

アフレススは体外循環を用いて、血液中のある成分を取り除く技術で、幅広い分野で応用されている。わが国では1970年代後半から臨床応用が試みられるようになり、多くの臨床医の努力で治療の有効性が明らかとなり、保険適応疾患が増えてきている。日本アフレスス学会のアンケート調査によると、保険適応はないものの、治療を試みている疾患は少なくない。今回、著者らが新たなアフレススを求めて試みたさまざまな方法を述べるとともに、本邦で試みられている疾患について紹介する。

2. アフレスス技術

アフレススはその分離技術から遠心分離法、膜分離法、吸着法、血球除去法に分けられるが、本邦では膜分離技術が発展してきたため、遠心分離法はあまり用いられていない。また、膜分離法には単純血漿交換法、二重濾過法、冷却濾過法がある。

単純血漿交換法は最も簡単な方法であるが、大量のヒト血漿を用いるのでアレルギー反応やウイルス感染の危険性があり、除去物質を特定できない場合や、疾患が重篤の場合に限定して用いられる。

3. 治療的アフレススの作用機序

作用機序としては直接的効果と二次的効果がある。直接的効果としては免疫関連物質、炎症性物質、代謝性物質、中毒性物質、異常蛋白などの液性因子の除去と、白血球やウイルスなどの細胞除去がある。二次的効果としては免疫能の賦活、幹細胞の末梢への導出、細胞機能の回復、血液粘稠度や循環動態の

改善などがある(図1)。

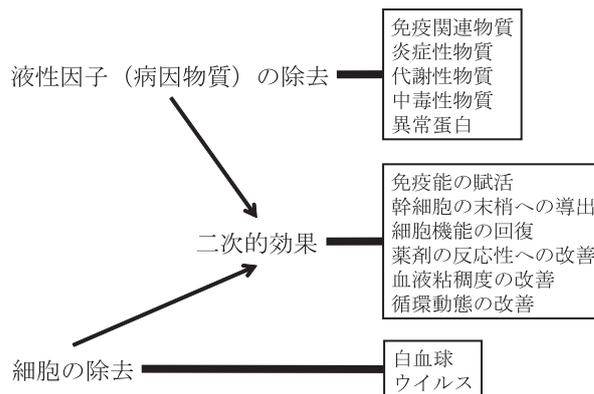


図1 治療的アフレススの作用機序

4. 当院での研究

1) 血漿冷却濾過法

血漿冷却濾過法は血漿分離膜で分離した血漿を冷却し、そこで形成された冷却沈降物(クライオゲル)を血漿分画膜で除去する一種の二重膜濾過で、能勢ら¹⁾により開発された。われわれは本法を肝疾患、膠原病、移植など幅広い領域に積極的に応用してきた。

2) 血漿冷却濾過法の原理

血漿冷却濾過法による蛋白成分除去は二つの異なった原理から成っている。一つは冷却濾過の最も特徴的な原理で、血漿分離膜で分離された血漿が冷却コイルで冷やされるとヘパリン、フィブロネクチン、フィブリノーゲンが複合体となってクライオゲルが形成され、これが血漿分画膜に目詰まりして除去されるものである²⁾。

フィブロネクチンは、血漿型のフィブロネクチンと線維芽細胞が産生する細胞型フィブロネクチンとではサブユニット鎖の大きさが若干異なる。フィブロネクチンのこのような分子多様性はEDA (Extra Domain A)、EDB (Extra Domain B)、IIICSとよばれる三つの領域の完全な、あるいは部分的な欠失により生ずる(図2)³⁾。血漿型フィブロネクチンはこれらの領域を有しないが、細胞型フィブロネクチンはEDA、EDB、IIICSの領域を単独あるいは複数個有しており、その組み合わせにより種々の細胞型フィブロネクチンが存在する。

フィブロネクチンやフィブリノーゲンなどの冷却沈降蛋白は、ヘパリンとの親和性が非常に高い。フィブロネクチンのなかでもEDA(+)フィブロネクチンは血漿型よりもヘパリン結合力が強く、高い冷

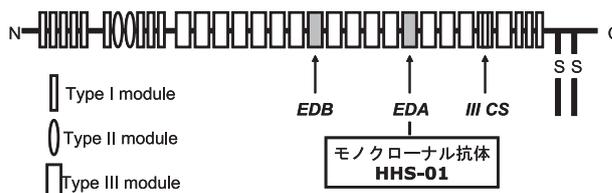


図2 フィブロネクチンの分子多様性

却沈降性があり、またEDA(+)フィブロンネクチンを除去した血漿ではヘパリンを添加してもフィブリノーゲンではゲル化しない⁴⁾。

以上述べたように、血漿冷却濾過法におけるクライオゲル生成にはEDA(+)フィブロンネクチンが必須であり、これがクライオゲルの核となり、フィブリノーゲンや血漿型フィブロンネクチンと複合体を形成し雪だるま状に膨張していく(図3)。

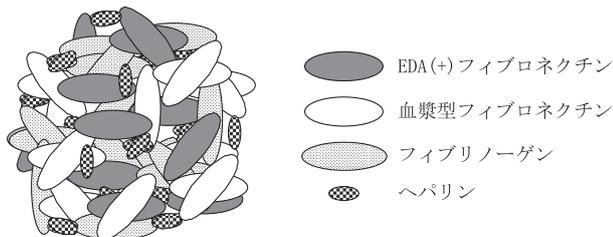


図3 血漿冷却濾過の除去原理

もう一つの除去原理は単純な物理的濾過である。クライオゲルが小さいうちは血漿分画膜のポアサイズは大きいですが、クライオゲルが大きくなって膜に引っかかるようになるとポアサイズが小さくなり、IgG、IgM、IgAなどが高率に引っかかり、二重膜濾過法と同じ物理的濾過となる。

3) 血漿冷却濾過の実際

冷却濾過に必要なシステムは、通常二重膜濾過のシステムに加えて血漿を冷却するためのコイル、冷却装置が必要である(図4)。血漿を冷却するコイルの冷却法には氷水浸漬法、空冷式冷却法、水冷式冷却法、冷却プレート法などがある⁵⁾。

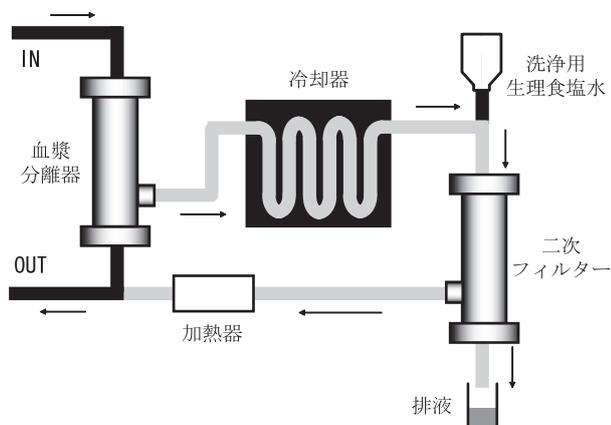


図4 血漿冷却濾過法

氷水冷却法は冷却用コイルと血漿分画膜を直接氷水に浸漬する方法である。本法は何ら特殊な装置を必要とせず非常に簡便で、氷水とポリバケツさえあればどこでもできる。空冷式冷却法や水冷式冷却法は効率が悪い。

冷却プレート方式はペルチェ素子を利用したもので、薄い冷却バッグ(17.5×28cm、容量38mL)を5×5cmのペルチェ素子13個を並べた冷却プレートで両側からサンドイッチ状に挟んで冷却するとい

うものである。冷却効率は非常に良く、電源投入後に約5分でプレートが設定温に達し、ウォーミングアップに時間はかからない。

血漿冷却濾過法では施行中に血漿分画膜が目詰まりを起こすため、濾過圧が上昇したら途中で濾過を中止して血漿分画膜を洗浄し、目詰まりしたクライオゲルを洗い流して膜を再生する必要がある⁶⁾。以上のように、冷却濾過法は通常の二重濾過法に比べて、冷却と二次フィルターの洗浄操作が必要で、われわれはその操作を自動化した全自動クライオフィルトレーションシステムを開発した³⁾。

4) 除去効率

EDA(+)フィブロンネクチンはクライオゲル中に多量に含まれるにもかかわらず、血漿冷却濾過法後の血中濃度があまり低下しない。自己免疫疾患で血漿冷却濾過法施行中の血中濃度の経時変化をみると、途中でEDA(+)フィブロンネクチンの上昇する現象がみられる⁷⁾(図5)。また、ヘパリンを静脈内にone shotして血中EDA(+)フィブロンネクチンの経時変化をみると、one shot後急激に血中濃度は上昇して15~20分で最高値となり、約7倍に達する症例もある⁸⁾。

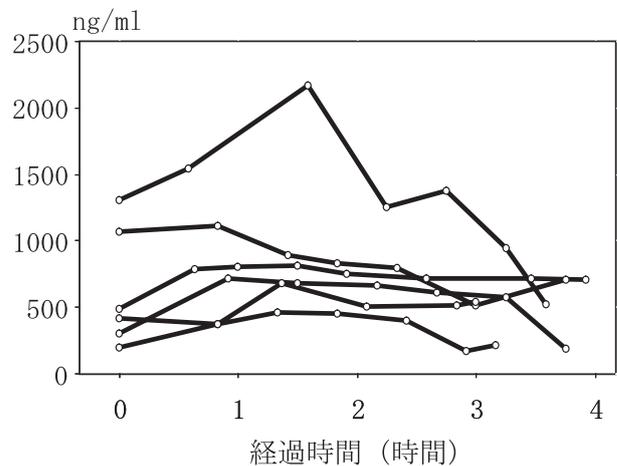


図5 血漿冷却濾過施行中の血漿中EDA(+)-FNの経時変化

この血中濃度の上昇は、血管内皮においてヘパリン様物質と結びついていたEDA(+)フィブロンネクチンがヘパリンの静脈注射で、より親和性の強いヘパリンと結合し血中に遊離してきた結果と推測される。したがって、血漿冷却濾過法はヘパリンを静注してEDA(+)フィブロンネクチンを血中に引き出しながら除去するという特異な除去方法である。血漿冷却濾過法によるEDA(+)フィブロンネクチンのクリアランスは23mL/minで、血漿流量が30mL/minであることを考え合わせると非常に効率良く除去される⁹⁾。動脈硬化や移植後の拒絶などの病的血管内皮にはEDA(+)フィブロンネクチンが集積していると考えられ、血漿冷却濾過は血液浄化のみならず血管内皮の浄化も行っていると言えよう。

5) 血漿冷却濾過法の適用疾患

前述したように血漿冷却濾過法はEDA(+)フィブロネクチンを非常に効率よく除去できるので、クリオグロブリン血症のみならずEDA(+)フィブロネクチン血中濃度の高値の症例が血漿冷却濾過法の適用となる。血中のEDA(+)フィブロネクチンが高値となるのは関節リウマチ、強直性脊椎炎、全身性エリテマトーデス、多発性筋炎、大動脈炎症候群などの自己免疫疾患、多発性骨髄腫、移植腎慢性拒絶などである。とくに関節リウマチ症例では血漿中のEDA(+)フィブロネクチン値が高く、関節痛の変化とよく相関する。またABO不適合腎移植での赤血球型抗体除去、移植腎慢性拒絶などでも有用である。

6) EDA(+)フィブロネクチン選択的吸着カラムの開発

前述の研究の延長で、EDA(+)フィブロネクチンを選択的に吸着するカラムの開発に着手した。多孔質架橋セルロースを担体に、ヘパリンをリガンドとしたヘパリン化セルロースを吸着材として開発し、ヒト血漿を用いて吸着実験を行ったところ、EDA(+)フィブロネクチンと同時にAT IIIも吸着されることが分かった。そこで、ヘパリンが樹脂と結合する部位を変えることによって、EDA(+)フィブロネクチンの吸着率を落とさずに、AT IIIの吸着量を減少する吸着材を開発した。Single passによる吸着性能試験で、EDA(+)フィブロネクチンを選択的に吸着することを確認した¹⁰⁾。

次いでラットを用いた動物実験を行った。まずラットの頸動脈と頸静脈との間にカフテクニックによる外シャントを作成し、反復体外循環を行えるようにした。ラットでアジュバント関節炎を作成した後、吸着材を充填した吸着カラムを用い、3回体外循環治療を行った。その結果、関節炎による下肢容積の増加率上昇が抑制され、引きずり跛行、後方伸展跛行、甲蹴り跛行、懸垂跛行などの跛行の改善がみられた¹⁰⁾。

7) 顆粒球吸着療法の開発

癌の末期になると末梢血の顆粒球数が増加することから、顆粒球を選択的に除去したら病状改善に寄与するのではないかという発想から、顆粒球選択的除去システムの開発を行った。各種の材料の中から、顆粒球は吸着するがリンパ球は吸着しない素材として酢酸セルロースを選択した。酢酸セルロースビーズを充填したカラムを作成し、ビーグル犬で体外循環したところ、顆粒球が選択的に除去された。

次いで、臨床用の顆粒球吸着カラムを作成し、肝細胞癌、転移性肺癌、転移性肝癌などの9例に週2~3回、15回を1クールとして体外循環治療を行った。臨床効果はいずれもprogressive diseaseで有効ではなかったが、倦怠感や咳嗽、血痰の改善がみられた。最長は503日にわたって治療を継続した転移性肺癌症例で、胸部レントゲン写真では徐々に腫

瘍陰影は増大したものの、治療を中止すると咳嗽が出現し、再開すると咳嗽が軽減し、明らかに症状改善が得られた。また、肝硬変症を合併する肝細胞癌症例では白血球数3,000/ μ l前後が、治療を開始すると4,000/ μ l~5,000/ μ lまで増加した。これは当時測定できなかったのが明らかではないが、顆粒球除去を行うことでGCSFの産生を促進させた可能性があり興味深い。

いずれにしても抗腫瘍効果は明らかではなかったが、腫瘍に随伴する炎症を抑制する作用があると考えられた¹¹⁾。そこで、顆粒球除去の将来的方向性として、ステロイドが効く炎症性疾患(潰瘍性大腸炎、関節リウマチ)やARDSなどに効果があるかもしれないとの結論に達し、これが今日の潰瘍性大腸炎やクローン病などの炎症性疾患に対する白血球除去療法につながっている。

5. 保険適応と新たな試み

1981年に劇症肝炎が保険適応として認められ、その後適応疾患は徐々に増え、血漿交換療法は25疾患、吸着式血液浄化法は3疾患、血球成分除去療法は3疾患、持続緩徐式血液濾過は4疾患に認められている(表1)。しかし、保険収載にはなっていないものの、将来の収載のために試みられている疾患は多い(表2)。拡張型心筋症は現在治験中で、近い将来保険収載が認められると期待されている。また、川崎病や突発性難聴は厚労省に適応拡大の要望を提出している。ANCA関連腎炎、ネフローゼ症候群、Goodpasture症候群、皮膚筋炎などは古くから試みられ有効性は示されているものの、いまだに保険収載には至っていない。新しい試みとしては認知症があり、その効果は興味深い。

表1 保険収載されている疾患

血漿交換療法	
1. 劇症肝炎	21. 急性肝不全
2. 多発性骨髄腫	22. 血友病
3. マクログロブリン血症	23. 中毒性表皮壊死症
4. 薬物中毒	24. スティーブンス・ジョンソン症候群
5. 重症筋無力症	25. 慢性C型ウイルス肝炎
6. 家族性高コレステロール血症	
7. 悪性関節リウマチ	吸着式血液浄化法
8. 全身性エリテマトーデス	1. 肝性昏睡
9. 重度血液型不適合妊娠	2. 薬物中毒
10. 血栓性血小板減少性紫斑病	3. 敗血症性ショック
11. 術後肝不全	
12. ギラン・バレー症候群	血球成分除去療法
13. 天疱瘡	1. 潰瘍性大腸炎
14. 類天疱瘡	2. 関節リウマチ
15. 閉塞性動脈硬化症	3. クローン病
16. 巣状糸球体硬化症	
17. ABO血液型不適合・抗リンパ球抗体陽性の同種移植	持続緩徐式血液濾過
18. 溶血性尿毒症症候群	1. 腎不全
19. 慢性炎症性脱髄性多発性神経炎	2. 重症急性膵炎
20. 多発性硬化症	3. 劇症肝炎
	4. 術後肝不全

表2 試みられている疾患

拡張型心筋症	皮膚筋炎
川崎病	シェーグレン症候群
急性心筋炎	抗GBM抗体胃炎
視神経脊髄炎	血球貪食症候群
認知症	ネフローゼ症候群
傍腫瘍性小脳変性症	ANCA関連腎炎
自己免疫脳症	移植片対宿主病
近縁系脳幹脳炎	ボルフィリン症
突発性難聴	心臓移植後拒絶反応
強皮症	腎移植後巣状糸球体硬化症再発
中枢神経ループス	抗インスリン抗体除去
多発性筋炎	頸動脈狭窄症
Goodpasture症候群	AIDS

6. アフェレシス療法の将来

アフェレシス療法の普及を妨げている最大の問題は、カラムが高価なために保険収載されている疾患が少なく、収載されても回数に制限¹²⁾があることである。今後は小型で安価な装置やカラムを開発することで、保険収載への道は開け、普及にも弾みがつくものと考えられる。わが国では医療費抑制という逆風の中にあっても、新たな適応を模索するエネルギーは衰えていない。それは従来の治療法では治療困難な疾患がまだまだあり、それらにアフェレシス治療を果敢に試みるエネルギーがわが国には存在している。

文 献

1. Malchesky PS, Nosé Y, et al: On-line separation of macromolecules by membrane filtration with cryogelation. Plasma Exchange. 133-139, F.K. Schattauer Verlag., Stuttgart, New York, 1980
2. 米川元樹：血漿冷却濾過の実際. 日本アフェレシス学会雑誌21：156-158, 2002
3. 米川元樹、川村明夫：Cryofiltrationにおける最近の技術的動向. 日本アフェレシス学会雑誌21：20-27, 2002
4. 坂下栄治、小林直之、宮下警一、他：血漿冷却濾過法の選択的物質除去におけるEDA(+)フィブロネクチンの役割. 人工臓器、23：511-517, 1994
5. 米川元樹、久木田和丘、川村明夫、他：血漿冷却濾過法システムにおける冷却法の検討. 薬理と臨床、5：1295-1298, 1995
6. 川村明夫、米川元樹、高橋昌宏、他：血漿冷却濾過法の洗浄方法の改良による除去蛋白質の変化と除去効率. 人工臓器25：688-691, 1996
7. 米川元樹、今 裕史、高橋昌宏、他：免疫複合体疾患におけるEDA(+)フィブロネクチンの変動と血漿冷却濾過法による除去効果. 人工臓器22：220-225, 1993
8. 米川元樹、久木田和丘、高橋昌宏、他：EDA

(+)フィブロネクチンの血中変動に及ぼす体外循環と抗凝固剤の影響. 人工臓器24(3)：770-774, 1995

9. 米川元樹、久木田和丘、目黒順一、他：クリアランスからみた血漿冷却濾過法の除去効果. 人工臓器 23：1003-1007, 1994
10. 米川元樹、川村明夫、坂下栄治：Cryofiltrationの原理に基づいた新たな吸着システム. 人工臓器25：692-696, 1996
11. 米川元樹、久木田和丘、目黒順一、他：Extracorporeal Granulocyte/Lymphocyte Regulation Systemを用いた癌免疫療法の臨床応用. 人工臓器21：1168-1172, 1992
12. 佐中 孜：保険診療請求とアフェレシス. アフェレシスマニュアル改訂第3版：472-476, 秀潤社, 2010

特別講演

財団法人先端医療振興財団

臨床研究情報センター長 兼 研究事業統括

京都大学名誉教授 福島 雅典



福島名誉教授

本日、文科省橋渡し研究支援推進プログラム（以下本プログラム）を紹介させていただく機会を賜りありがとうございます。本プログラムは今年度で終了し、2012年の3月2日と3日に、総括成果報告会を東京で開催します。そこで、日本の大学がどのように生まれ変わりつつあるかを示します。

トランスレーショナルリサーチ—原理と実際

トランスレーショナルリサーチ (TR)、「橋渡し研究」は、基礎研究で得られた成果を臨床にもっていき、つまり新規の医療技術の開発に他なりません。Exitは当局の承認(薬事承認)、保険適用です。First-

in-Man trialでは、動物で得られた、人でも効果がありそうなことを、適切な指標を用いて主張できないといけない。それを根拠として、さらなる臨床開発に進めることになる。まずは代理エンドポイント (surrogate endpoint)、つまりバイオマーカー等、何らかの、効果を代理するような指標で評価する。例えば、がんでは、腫瘍が小さくなれば生存期間も延びるだろうという仮説から、“腫瘍縮小”は典型的な代理エンドポイントです。抗エイズ薬なら、ウィルス抗原P24低下というバイオマーカーで観測できる。より確かな評価指標を開発して、研究を加速しようというのが、2004年にFDAが提唱したクリティカルパス・リサーチです(図1)。TRには、クリティカルパス・リサーチも包含される。しかしながらどのような手法を駆使しても、結局、患者さんにどのような便益があるかを実証しなければならない。それには、少なくとも数年から10年くらいはかかる。一方で、特許には厳しい期限がある。20年経ったら切れてしまいますから、その前に投資した資金を回収しなければならない。最初に事象を発見してそれを論文にする労力を1とすると、実際には臨床に持っていくのにその1,000倍、さらに承認までなら10,000倍とかいわれます。通常の工業製品なら、100倍で製品になる。ライフサイエンスのR&Dが低い成功率で、必要なエネルギーが膨大である所以です。

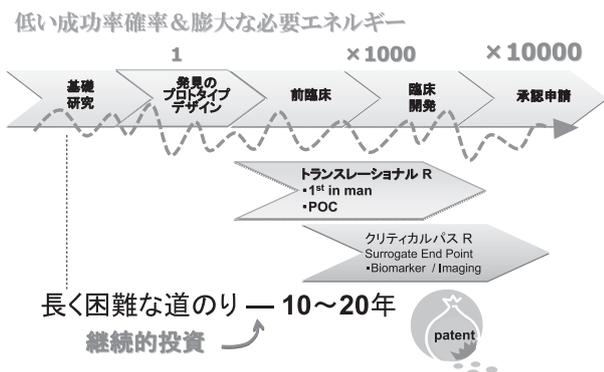


図1 ライフサイエンスR&D
—研究から薬事承認までの道のり—



★有効性・安全性の評価は、承認段階では常に限定的であり、事後的に実地臨床において検証されねばならない。

図2 トランスレーショナルリサーチとクリティカルパスリサーチ、成功の鍵

TRにおけるキーワードは同等性、動物モデルとの近似性が、成功の第一のポイントです(図2)。モデルのcapabilityつまり動物モデルでどれだけヒトの疾患を代理させることができるか、この近似性が高ければ、成功確率は高まります。例えばがんについて言えば、ヌードマウスにヒトの腫瘍を移植すれば、腫瘍自体の性質は非常に近似的なものになるけれども、ホストのほうのレスポンスはない。hostとtumorのinteractionがわからないまま開発を進めることになる。動物モデルがいかに近似していないかの好例です。次に、すべての病気は十人十色だということ。例えばパーキンソン病と言っても、対象疾患の均一性をどれだけ保つことができるか。非常にheterogeneityがあるわけですから、たくさんの中から最も動物モデルに近い患者を選んでsharpな臨床試験をすれば、成功確率は高くなる。こうして臨床試験の場合には、適格規準を定めて、最も臨床試験に適した、安全でしかも疾患のカテゴリーとして可能な限り均一な患者さんたちを対象としますが、いったんreal world、実地臨床となると、とたんに、どうも臨床試験で得られたような効果はないんじゃないか、となる。実際には並存疾患もありうるし、臨床試験とは環境も全て違うわけですから、extrapolation(外挿性)、external validity(外部妥当性)が問題になるわけです。以上の3点が、薬の開発を加速する上で重要なscientificなポイントです。

新規医療技術開発には基盤が必須であって、研究者の個人プレーが通用する世界ではありません。これは事業なのです。ライフサイエンスR&Dのインフラとして必要なものを整理すると、まず科学の基盤、そして診療の基盤、患者さんの数と診療レベル、標準治療に則した、世界のトップレベルの成績を出すstate of the artでなければならない。つまり量・質ともにトップレベルであれば、それだけチャンスは高くなる。当然のことながら、法律が整備されていないから開発が進まないのではない。研究者が法律に基づいて行わないから進まないのです。そして重要なのが知財。大学からなかなかイノベーションが起こらないといいますが、それは知財がきちっと確保されていないからです。本プログラムでは、これら、すべてマインドセットしていただくために、各拠点の先生方とディスカッションを重ねてきました。

要約すると、知財、製剤、臨床試験の3つのハードルということになる。それぞれが法律、特許法、薬事法に対応しています。これらの法律に基づいて仕事をしない限りは徒労になります。

すなわち「医薬品の臨床開発は、そもそも個人の関心・興味に駆動される、いわゆる研究ではない。市販に向けて、国際的に法律に基づいて当局からの承認取得を前提として行う事業かつ法的プロセスである」。事業として行うことですから、強力なマネジメントが必

須です。現代はscience=business、business=scienceという世界です。ですから、基礎研究を行って、何か開発ができそうなものがあるのであれば、直ちに商品のイメージ、つまり世の中の“何の役に立つか？”、製品開発可能なイメージを明確にする。明確にできない場合は研究をすすめて、より明確なイメージにする。最終的には薬事承認を得る。そういう発想ですね。学生あるいは先生方が、どういう利用価値があるかを常に考えていれば、そのうちいろいろイメージが出てくる。そこで、一度企業と相談してみようとなる。秘密保持契約を結んだ上でディスカッションする。そういう手順の前に学会発表したり、論文にしているのはだめです。米国は特許法を改正し、先願主義になりました。よほど今後は、特許化と知財の管理を強化しなければならない。

文科省橋渡し研究支援推進プログラム一目標と達成

薬事承認に向けた臨床開発のキーワードは、ドキュメンテーションとクオリティコントロール。誰がいつ実施しても結果が同じであることの保証。品質保証と信頼性の保証です。

文科省もようやく危機感を感じて、橋渡し研究支援推進プログラムを募集しました(表1)。これが平成19年のことです。ここでは臨床開発にもっていくシーズを各拠点から少なくとも10件出していただいて、各拠点から2件ずつ薬事法に基づいて治験の段

階に移行しなさいと、強い要求をしました(表2)。そこで拠点の整備をしなくてはなりません。知財管理できるようにする、データセンターの機能も要る。製造物、特に細胞製剤をGMPでできるようにする、必要な人材を登用する、すべてを要求したわけです。北海道では3大学が連携し、東北大学、東京大学、京都大学、大阪大学、私どもの先端医療振興財団と九州大学が参加して、拠点形成してきました。このプログラムの実質的なねらいは、①戦略的な特許化や知財管理ができるようにする、②CPCをGMPで運営して確認申請ができるように、細胞製剤の薬事承認がとれるようにする、③スポンサー機能を付与する。つまり大学病院で開発できるようにして、企業と本当の意味での連携ができるようにする。そのためにデータセンターを整備して、臨床研究・臨床試験がきちっと自立的にできるようにする。これらを実現するために、プログラムマネジメントを適用して進捗をチェックし、各拠点に年に2回サイトビジットを行って、その基盤整備状況を確認していった。そして、実際に薬事法に基づいて治験を実施できるかどうかで動作確認できます。私たちも多くのマネジメントツールを開発して、先生方に協力していただきました。さらに、拠点間の情報を共有できるように、ネットワークを形成してきました。整備目標5カテゴリーについて各5項目をあげて、一項目5点満点でトータル25の項目、125点満点。今やほとんどの拠点がほぼ満点になっています。ですからもうテイクオフしたと私どもは認識しています。

求めたマインドセットは、Scientificマインド、Legalマインド、Businessマインド、そしてManagementマインドです。臨床科学は基礎の応用ではない。クリニカルサイエンスは、パラダイムの違う新しいサイエンスです。これをしっかり理解していただいて、推進できるようにする、これが橋渡しの大きな眼目でした。次に、薬事法、GMP/GLP/GCP/GVP等を理解していただいて、実際の現場で法律に基づいて開発実務をやっていただく。知財権、これをどう確保してどう活かすか。実に知財権が充分でないから苦勞するのです。これを次のジェネレーションからはしっかりやっていただいて、大学の負荷をなくさねばならない。そして大学自体も自立経営して、国の予算をあてにせずとも、自立的に開発できるようにしなければなりません。

4年経過して、当初に予定したアカデミアのR&Dのパイプラインは事実上確立しました。国家レベルでそれを俯瞰して、どこに投資すれば、いつまでにどのような新しい技術が開発可能かが一目わかるようになりました。ポートフォリオ戦略を適用することが可能になります。次は、大学病院の先端医療や臨床試験を加速するネットワークを作ることです。先生方の意識がずっと進歩してきて、ここまで来たわけです。これらをさらに進める、将来は大学

表1 TR支援推進プログラム募集要項-1

(平成19年3月)
<p>1. 目的</p> <p>医療としての実用化が見込まれる有望な基礎研究の成果を開発している研究機関を対象に、シーズの開発戦略策定や、薬事法に基づく試験物製造のような橋渡し研究の支援を行なう機関を重点的に整備するとともに、これら拠点の整備状況を把握し、拠点間のネットワーク形成などによりサポートする体制を整備することを目的としています。</p>

表2 TR支援推進プログラム募集要項-2

(平成19年3月)
<p>2. 本事業の概要と審査に際しての基本的考え方</p> <p>.... この事業を通じ、5年間で、1機関あたり有望な基礎研究の成果が、2件ずつ薬事法に基づく治験の段階に移行することを目指します。</p> <p>① 橋渡し研究支援機関の機能強化</p> <ul style="list-style-type: none"> ・候補試験物に合わせた開発戦略の策定の支援 ・戦略的な知的財産の確保・活用の支援 ・データセンター機能 ・非臨床試験、試験物製造等の支援 <p>② 橋渡し研究支援を行なうための人材の確保・登用・育成</p> <p>③ 橋渡し研究支援</p> <p>④ 橋渡し研究支援機関の活動・連携の促進(サポート機関)</p> <p>進捗管理、ネットワーク形成、シーズ情報の収集・提供</p>

は、ロイヤリティ収入で、新しい研究や開発を進められるようになるでしょう。

表3がR&Dパイプラインの全体像ですが、すでに半分の拠点では治験が実施されています。治験をすれば、薬事承認という次のexitが見えてきます。薬事承認される製品が順次出てくると期待できます。R&Dパイプラインは、疾患別にも、品目別にも示すことができます。

最も開発件数の多いのが再生医療関係です。それをポートフォリオ的にまとめると、図2のごとくです。

以上、まとめると、各拠点の整備ができ、国際的なルールに従って、開発ができるようになりました。今後は各拠点の競争と協力の時代に入ります。そこで、国際競争、マネジメント、投資効率がキーワードです。オール北海道拠点の旭川医大が開発しているエキノコッカスに対する診断法、この普及によって、ロシア、中国、モンゴル等々と協力して国際的なネットワークができると期待されます。札幌医大の脳梗塞に対する自己骨髄幹細胞療法が、薬事承認され保険適用された暁には、要介護率を下げるといふ日本の抱える最も重大な課題に、大きな金字塔を打ち建てることのできる。これら再生医療を包括的に推進するにも、やはり、何としても投資効率を考えたマネジメントを強化する必要があります。

マネジメントとはなにか。「マネジメントとは組織をして成果をあげさせるためのツール・機能・機関」であり、組織は自分自身のために存在するのではなく、特定の社会目的のために存在している」(P.F.ドラッカー)

事業とは何か？憲法第25条には、「国は、すべての生活部面について、社会福祉、社会保障および公衆衛生の向上及び増進に努めなければならない」とあり、医療法に、特定機能病院が規定されていて、ここでは、高度の医療を提供し、高度な医療技術の開発及び評価を行ない、それらの研修を行わなければならない、とあります(表4)。大学病院が特定機能病院を標榜する限りは開発と評価は「行わなけれ

ばならない」のです。よって国は、適切に予算措置等を講じなければならない。そして、開発に関しては薬事法の「目的」に、「医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の品質、有効性及び安全性の確保のために必要な規制を行うとともに」云々とあって、「研究開発の促進のために必要な措置を講ずることにより、保健衛生の向上を図る」、と憲法に指示する如くあります(表5)。そして健康保険法には、「適正な医療の効率的な提供を図る観点から評価を行うことが必要な療養」を評価療養として、先進医療、高度医療、医薬品の治験において、混合診療を許しているわけです。

ICH、またGCPガイドラインは、日本・欧州・米国の合意に基づくもので、「This guideline should be followed when generating clinical trial data that are intended to be submitted to regulatory authorities」と指示しています。薬事法に基づいて開発しようが、健康保険法に基づいて保険診療に組み入れてもらうことを目的にしようが、つまり規制当局に出すという意味では、医薬食品安全局に出そうが医政局に出そうが、すなわちregulatory agencyに出す以上は、GCPに従わなければならないというのが、国際的な合意です。

以上、マネジメントは、薬事承認、当局の承認を取るといふゴールに向けて集約していく仕組みと機能であり、それは進化させていかねばならない。今

表4 医療法

<p>第1章 総則</p> <p>第4条の2 病院であつて、次に掲げる要件に該当するものは、厚生労働大臣の承認を得て特定機能病院と称することができる。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 高度の医療を提供する能力を有すること。 2. 高度の医療技術の開発及び評価を行う能力を有すること。 3. 高度の医療に関する研修を行わせる能力を有すること。... <p>第4章 病院、診療所及び助産所</p> <p>第16条の3 特定機能病院の管理者は、厚生労働省令の定めるところにより、次に掲げる事項を行わなければならない。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 高度の医療を提供すること。 2. 高度の医療技術の開発及び評価を行うこと。 3. 高度の医療に関する研修を行わせること。 4. 第22条の2第3号及び第4号に掲げる諸記録を体系的に管理すること。...
--

表3 R&Dパイプライン—対象疾患別—

※先進医療、高度医療、治験を出口とするシーズ			
疾患分類	臨床研究段階	申請準備中／治験届準備中	承認・実施中／被験者登録・承認申請(準備)中
癌	◇◇◇ ☆☆☆	◆	◆☆☆
脳・神経系疾患	○ ☆☆☆	●	◆☆☆
循環器疾患	○○ ◇ ☆☆☆		◆☆☆
骨・関節疾患	○○ ◇◇ ☆☆☆		◆☆☆
眼疾患	○ ☆☆☆	● ◆	
皮膚疾患	○ ☆☆☆	●	
感染症	☆ ☆☆☆		◆☆☆
糖尿病			◆☆☆
その他	○ ☆☆☆	◆	◆☆☆

※がんTRからの継続シーズ

先進医療: 臨床研究段階○ 申請・準備中● 承認・実施中◆
 高度医療: 臨床研究段階◇ 申請・準備中● 承認・実施中◆
 治 験: 臨床研究段階☆ 治験届準備中★ 被験者登録・承認申請(準備)中*

表5 薬事法 ⇒ 国際商品 ICH-GCP

<p>第1章 総則</p> <p>(目的)</p> <p>第1条 この法律は、医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の品質、有効性及び安全性の確保のために必要な規制を行うとともに、指定薬物の規制に関する措置を講ずるほか、医療上特にその必要性が高い医薬品及び医療機器の研究開発の促進のために必要な措置を講ずることにより、保健衛生の向上を図ることを目的とする。</p> <p>第4章 医薬品等の製造販売業及び製造業</p> <p>(製造販売業の許可)</p> <p>第12条～第13条</p> <p>...</p> <p>(医薬品等製造販売業の承認)</p> <p>第14条</p> <p>医薬品(厚生労働大臣が基準を定めて指定する医薬品及び第23条の2第1項の規定により指定する体外診断用医薬品を除く。)、医薬部外品(厚生労働大臣が基準を定めて指定する医薬部外品を除く。)、厚生労働大臣の指定する成分を含有する化粧品又は医療機器(一般医療機器及び同項の規定により指定する管理医療機器を除く。)の製造販売をしようとする者は、品目ごとにその製造販売についての厚生労働大臣の承認を受けなければならない。</p>

までは研究者に任せていたのですが、これを法人として統括し、プロジェクトマネジメントを適用して、戦略的に開発をすすめていくということです。

そして日本全体をネットワーク化してシステムチックに、そしてシナジー効果が出るようにネットワークマネジメントを行う。

法により科学を実践し、科学の進歩により法を改める。このような科学と法のコイン両面の理を我々は学んだのです。

では、特定機能病院としての責務は何か？本プログラムによって、どのような資産と経験が蓄積したか、それを生かしてわが国のアカデミアのR&Dのパイプラインを、責任を持って形成していきましょう。学生にもきちっと教育していきましょう。そこに、コアコンピタンスが生まれる。卓越性、つまり戦略的価値×業務遂行能力、これを各拠点が見極めて、目標を設定し管理をして、成果を評価する、このプロセスこそ、特定機能病院の責務なのです。

臨床科学の原理と方法

その根本はなにか？ scienceです。basic scienceとclinical scienceに帰着します。そこでclinical scienceについて話します。私は「人間の健康に関するあらゆる問題の解決に必要な知識と、新たなそれを生み出す方法の体系」と定義しました。望ましい目標を設定し、それを達成しなければなりません。人間による人間のための、人間の科学。それが臨床科学、目標は患者さんの予後向上です。

そのためには、疾患実体の解明、診断法の開発、そして治療法・予防法・健康法の研究と開発、の3つの座標軸で考える。臨床研究・臨床試験をやっていけばなんとかなるというものではありません。手順があります。まず実態調査をした上で、次に疾患登録レジストリを完成させる。レトロスペクティブ、次いでプロスペクティブに研究をすすめる。リスク因子や予後因子を解析で明らかにする。それで、より検証能の高い臨床試験がデザインできる。

臨床試験やアウトカム研究で評価すべきは、ハードエンドポイント。がんの場合も、その他の重大な致死性の疾患の場合も「生存」です。高血圧や糖尿病だったらイベントの発生、または死亡です。今日本の社会が抱える一番重要な課題は「要介護」をどう減らすかです。要介護率、これを5年、10年というタームで評価していくことは、臨床科学の最重要責務です。

臨床科学においては、原理そのものが、basic researchとは根本的に違う。まずLogicは決定論ではない。確率論的です。ですから確率事象としてしか再現できない。そして忘れてならないことは、患者さん、医師、看護師、それぞれがdecision makingする世界であること。リスク/ベネフィット、それからQOL、そしてコスト/ベネフィット、これらを総

合的に考えて判断する。したがってdecision makingの根拠となるような研究をしないと役に立たない。これが臨床の世界です。それらは、研究の品質管理と信頼性保証、そして被験者の保護と自己決定権の尊重と置き換えることができます。

患者さんはブラックボックス、十人十色でして、例えば、胎児の脳の組織を移植するとパーキンソン病がよくなったとって一世を風靡したことがありましたが、ランダマイズド・トライアルをしたところ結局ネガティブ。それは当然なんです、中絶胎児の脳などは、クオリティコントロールできませんよね。そしてパラメータも客観性に乏しい。抗パーキンソン薬を併用しなければならない。ですから、入力（介入）：probability Aも、出力（臨床効果）：probability Bもバラついてしまう。これではランダム化してもダメですね。19世紀末にジョンズ・ホプキンス大学に内科学の教育体系を確立したウィリアム・オスラーは、臨床を「不確実性の科学」、「確率の技能（アート）」と呼びました。これは今も変わらない。

ですから、新しい治療方法を開発して、それをアウトカムの差、例えば予後の差を検出しようとした場合、疾患範疇の違い、予後因子の違うものが対象の中に潜在していることをよくよく理解しておかねばならない。他に、施設間の差、それから学習曲線もある。単純に治療方法の違いを求めてランダマイズド・トライアルをやっても、背後にこういう要因が潜んでいますから、これらを見極めていないと、いつまでたっても階段を踏み外し続けるということになる。ランダマイズド・トライアルの過去の歴史がそれを示しています。

臨床試験をする上で前提として、施設は全て標準治療を実行しており、state-of-the-artを達成しているということ。臨床的に何が問題かを洞察してそこから仮説を形成してプロトコルを開発すること。プロトコルが全てです。プロトコルのない臨床試験・臨床研究はありえませんし、プロトコルの良し悪しはその研究の成否を決めてしまう。成功の鍵は、right hypothesis、right design、and right practice。そして破壊要因がないこと。医療訴訟に巻き込まれたら、それでおしまい。医師または患者の恣意的な判断が立ち入らないようにしなければならない。その意味で、特に検診のランダマイズド・トライアル等は難しい。患者さんが対照群に割付けられると、例えばPSA検診ですと「なんか不安だからこっそり検査受けちゃおう」ということも起こりうる。臨床試験を適用する世界は、生活する人々を対象とするそれなのです。

プロトコル開発は、臨床家だけでできるものではありません。常に統計家が必須です。症例数の設定や、どういうデザインにしたら仮説を検証できる確率が高まるか、統計家が示してくれます。残念ながら

ら日本の大学では、このような統計家を講座として迎えてきませんでした。橋渡しプログラムでは初年度中にその予算で必ず、生物統計家とデータマネジャー、そして薬事の専門家の雇用を指示しました。

プロトコルが完成すると、CRFに集約されます。調査票です。この段階では、統計家と臨床家に加えてデータマネジャーが必須となります。

CRFはcriticalです。なぜならば、集めたデータをデータベースにして解析できるようにするステップだからです。ここで重要なポイントは、解析に用いるデータと解析に用いないデータを峻別することです。解析に用いるデータは、徹底的に絞り込む。解析には用いないデータ、つまり品質管理上、信頼性保証上必要、医療の質を担保するために必要、そういうものは取ってもいいが、CRFには反映させない。

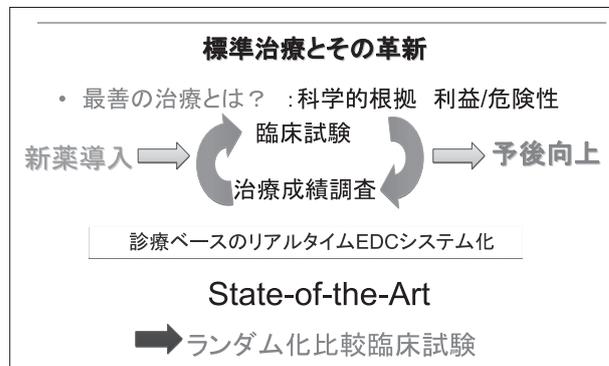
データマネジメントに用いるEDCシステムは、GCP省令で、「電子データの処理システムが、完全性、正確性、信頼性及び意図された性能についての自ら治験を実施するものの要件を満たしていることを保証し、文書化すること」とされています。一言で言えばバリデーションということ、実はこれが非常にたいへんです。本プログラムで使うデータマネジメントシステムはバリデーションしましたが、ドキュメンテーションとしては、トータル100を超える文書数になりました。こうして、信頼性の保証されたデータマネジメントシステム、コンピュータシステムを使ってデータベース化して、そこからデータを解析に持っていく。そのデータが薬事承認の審査に使われるのです。

FDAが毎年受け付けている申請では、電子データが年々伸びて、2010年には85%を超えました。いずれ、これらの全データを統合して解析できるようになる。つまり、臨床試験データは人類の資産なのです。臨床試験のデータを地球規模で統合して解析できるようにする方向で進んでいるのです。ここに乗り遅れた場合には、日本人のデータだけ、全世界のデータに統合されないということになります。私どもも、FDAが指示するCDISC標準に適合した形でデータを出せるように、準備を終えました。

以上をまとめますと、我々は最善の治療を開発して予後向上につなげたい。そのために新しい医薬品・医療技術・医療機器を開発する。安全性・有効性を臨床試験で実証して、薬事承認、保険適用をとる。臨床試験でのideal worldと実地臨床のreal worldは別です。常にアウトカム調査を行って、治療成績が向上するか見ていく必要がある。そのためには、対象とする患者さんのレジストリを作って一括して治療成績を調査する。このサイクルが必要です。究極は、電子カルテから自動的に解析できるシステムの開発で、今、全世界がしのぎを削っています。clinical scienceのパラダイムとダイナミズムは個人個人が興味に基づいて行うbasic researchとは

根本的に違っている、何のために、何をすべきか、何ができると順に考えていくわけで、“私はこれがしたい”という研究エゴの入り込む余地はないのです（表6）。

表6 予後向上のサイクル



再生医療の現実

今、新しい医学の時代に入ろうとしています。世界では約250に達する臨床試験が進行している。大半が自己の骨髄由来の幹細胞で、残りが脂肪組織由来の幹細胞です。他家移植も行なわれるようになっている。ここでは重症下肢虚血と脳梗塞に対する再生医療について紹介します。

北榆病院 堀江卓先生を主任研究者として、下肢血管再生療法のランダムマイズド・トライアルが進行中です。対象はASOとバージャー病、Fontain分類Ⅲ度とⅣ度の慢性重症下肢虚血で、患者さんは日本にほぼ3万人ぐらいいるとされている。Ⅱ度は間歇性跛行、100万人はいる。重症下肢虚血になると、治療しても、結局は1年後には4分の1の人は死亡し、またそれ以上の人たちが下肢切断に至る。このような重症下肢虚血の患者さんに、G-CSFで動員した末梢血幹細胞を移植する方法、または骨髄由来の幹細胞を移植する再生医療が、すでに多くの病院で行なわれています。先端医療センターでは、CD34陽性細胞を分離して、17例に投与しました。Fontaine ⅢかⅣの患者さんで、1年後でも、実に2人を除いて15人がⅠ、Ⅱに改善している。

次は、札幌医大の本望修先生による脳梗塞の再生医療です。脳卒中によるマヒ、もちろんご承知のように重要な要介護の要因です。日本にとって最も重要な問題のひとつと言ってよいかと思えます。本望先生は、この脳卒中の患者さん12人に、自己の骨髄由来の間葉系幹細胞を培養して静脈投与して、要介護レベルは2人を除いて残り10人は5でしたが、8人が自立するところまでいった。これは驚くべき結果でございます。来年にはランダムマイズド・トライアルが始まる。薬事承認されて、保険医療になる日も近い。

では、静注した幹細胞にどうしてそんな効果があるのか？プロセスとして、静注すると疾患部位に幹

細胞が行って、留まる (homing)。そして種々の重要なfactorを出して、異常な炎症を抑えて、正常にregenerateするようにconditioningする。そしてrepairing & regenerationする。

今、疾患の概念は大きく変わろうとしている。ほとんどの難治性疾患を、Disorder of Regenerative Homeostasisとして見直す必要がありそうです。角膜ではstem cell failureという概念でとらえて、治療法が開発されている。

最後に、我々の現実が10年、20年さらに先にどうなるかを考えてみます。100歳以上の人口、今年は4万7千人。女性が圧倒的に多い。日本の直面する最大・最重要問題は、要介護です。本望先生の治療や堀江先生の進められている幹細胞療法を、一刻も早く完成させる必要がある。65歳以上の人は今は4人にひとり。これは、すぐに3人にひとりになる。地域によっては2人に一人。要介護率ゼロ、これが我々の実現すべき社会で、それは活力ある健康長寿の必要条件です。

病気を解明すれば、疾病は征圧される、疾病が征圧されれば、活力ある長寿健康社会になる、ことはそう単純ではない。それぞれパラダイムが全く違う。パラダイムの違いをよく理解して、対策を立てて、実践しないとイケない。

そうしてはじめて正しい投資が可能になる。がんだ、がんだと騒いでいるけれども、がんとの闘いはすでに終わったと見てよい。実は日本全体の社会にとって最も重要なのはアルツハイマー、脳卒中、糖

尿病による失明、透析、そして関節障害。リソースは限られていますから、投入先をよく考えねばならない。実態調査がされていないなら、まずそれを優先しなければいけない。対象となる疾患に対して、それぞれについて、投資戦略マトリックスをよく見て、確実に有効な投資を行なわねばならない。

最も重要なこと

最後に、オルダス・ハクスリー、20世紀を代表する作家のひとりです。1932年に『Brave New World』というクローン社会を描いた小説を発表しています(『すばらしい新世界』角川文庫)。ぜひ読んでいただきたいと思います。我々はいったいどういう社会を作らなくてはならないか、価値観が問われる。今、人々は科学にcommitしてそれをビジネスとして、ビジネスからまた科学へと、ことが進んでいる。実際に我々が考えないとイケないのは、人間の価値と幸福とは何かということではないか?この先、確実に先ほどのような人口構成の社会になってしまいます。その中で我々はどうか、どういう価値観で生きるか、100歳、センテナリアンをどう生き抜くか、幸福とは何か、今から次のgenerationにきちっと伝えられるよう議論を深めましょう。今、この地では、世界最先端の自己幹細胞療法の開発が進んでいる。それらを北海道としてもencourageしていただいて、新しい社会を作るリーダーシップを取っていただきたいと切に願うものがあります。どうもご清聴ありがとうございました。

お知らせ

研修会等への託児サービス併設費用の助成について

当会では、育児中の女性医師などに対し、学習する機会を確保することにより、勤務継続や復職の支援を行うことを目的に、**全道規模の専門医会等**が主催・後援する会議や研修会などにおいて託児サービスを併設した場合の費用として2万円を上限に助成することといたしております。

つきましては、該当の会議、研修会等がございましたら、当会事業第五課までご連絡くださいますようお願いいたします。

助成基準

1. 対象 全道規模の専門医会等が主催・後援する会議、研修会、講演会など
【助成内容】 託児室利用料、保育料、交通費
(遊具・おやつ・おむつ等購入代は対象外)
2. 期間 平成23年4月～平成24年3月実施分
3. 助成額 2万円を限度として実費を助成いたします。
4. 申請方法 領収書の写し等を添付の上、所定の用紙*によりご申請ください。
※ 下記連絡先までご請求願います。

《連絡先》 北海道医師会事業第五課
〒060-8627 札幌市中央区大通西6丁目
TEL 011-231-1434 (直通) FAX 011-241-3090 E-mail: 5ka@m.dou.jp