

Paper chase

中国人医師の神経疾患に対する新治療

Nature Vol.437(810-811)/6 October 2005

数千人も患者たちが、北京にある Hongyun Huang のクリニックに治療を求めて殺到している。しかし、欧米の学術誌は彼の成果を掲載するつもりはないようだ。世界中の患者たちから賞賛の声が寄せられている一方で、同業者を納得させることができない状況について、医師本人に David Cyranoski が尋ねた。

ドイツの有名なアーティスト Jörg Immendorff は、自分が数々の話題を世間に振りまくことには慣れていた。それでも、今年3月にドイツで起きた騒動はちょっとしたものだ。彼には神経疾患がある。まだ一般的ではない治療を受けるべく北京へ旅立つとき、彼の主治医は、効果が証明されていない治療を受けることに強く反対した。また新聞各紙は、誤った期待にもとづいた中国への「治療ツアー」の流行を引き起こすおそれがあるとの懸念を報じた。

それでも、彼の決心は変わらなかった。彼の病気は、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) とよばれる進行性の疾患で、緩やかに神経細胞が損なわれ、筋肉のコントロールが失われてゆく。今のと

ころ病気の進行を防ぐ手立てはなく、Immendorff は、症状の緩和につながることも何でも試してみるつもりだった。「自分自身を、実験の一環と考えている」とドイツの新聞に語っている。

彼が向かった先は、北京の朝陽病院にある神経外科医 Hongyun Huang (黄紅雲) の診察室だ。くだんの治療法を開発したのが Huang で、また中絶胎児から抽出した 200 万個の細胞を Immendorff の脳内に注入したのも彼である。2001 年からこれまで、Huang は胎児の鼻腔組織から採取した細胞を用いて、脊髄損傷から多発性硬化症やパーキンソン病などの変性疾患にいたる、多様な神経学的障害を抱える約 600 人の患者の治療を行ってきた。彼は「手術の成功率は高いものの、この治療法はあくまで最後の手段だ。治癒しない疾患は数多くある。だからこそ、新しい方法を探す必要があるのだ」と話す。

Huang の患者の多くが、この一般的とはいえない治療法への賞賛を惜しまない。ところが中国を一步出れば、その手法に対する批判は大きく、Huang が得た結果は症例証拠によって支持されているにすぎないとの反論がある。

こうした見解の相違は、新しい治療法をめぐるある種のジレンマを表している。医学研究者たちは、新しい治療法は厳格な対照群を設定した臨床試験を通じて検討されるべきだと考え、科学的な証拠で裏づけられていない結論

に対しては疑念を抱く。患者からの強力な支持だけでは、新しい手法の有効性を示すには十分ではない。とくに、現状の打開に必死な患者であれば、治療につながりそうなどんな小さな確率にも賭けようとするを考えればなおさらだ。一方で、ある治療法に問題がないと信じている医師にとって、プラセボ (擬薬) 対照試験の実施には倫理上の抵抗感がある。このような状況のなかで、患者たちは板ばさみ状態となる。科学のことはよくわからない、でも、研究が確立されたものかどうかはともかくとして、目の前にあるその治療を受けたいというわけだ。

Huang が過去に対応した患者のうち、約 400 人が脊髄損傷の、約 100 人が ALS の患者だった。治療を受けた患者のなかには、手の動きや指の感覚が改善した、腹部の調子がよくなったとか、呼吸困難が大きく緩和したという者もいる。Huang は、2 万ドル (約 230 万円) かかる彼の手術を受けた、患者全員について症状の改善がみられるわけではないと認めているが、その大半には効果があったと胸を張る。また、重大な副作用は起きていないともいう。結果として、患者のあいだで Huang の評判は高まっている。現在、約 3000 人の中国人と 1000 人ほどの外国人が、この胎児細胞注入手術の順番を待っている。



Hongyun Huang (上の写真) は、胎児細胞を患者の脳内に注入する方法で、脊髄損傷を負う人々の生活の質を改善できるという。

任務遂行中

助手たちが忙しく動きまわる落ち着いた診察室の中で Huang は「なぜ欧米の学術界が自分の存在を認めようとしないのか困惑している」と語った。彼は、すでに9報の論文を国内の学術誌に発表している。そのうち1本は英文の論文だ¹。しかし、臨床上の成功症例の報告にもかかわらず、彼の最近の論文草稿は、*Nature Medicine*、*Science*、*The Lancet*、*The New England Journal of Medicine*、*BMJ* といった一流の国際学術誌に掲載を拒否されたという。Huang は「自分の成果は臨床治療の革命とみなされるべきであり、掲載拒否は、差別以外の何ものでもない」と述べる。つまり、外国の学術誌は中国にどこかの研究者が開発した新しい方法に真剣な目を向けることなどないというわけだ。「もしこれが英国や米国からの報告であれば、既に論文は掲載されているだろう」と Huang は語る。

しかし、この話に関心を寄せる多くの人たちは、そのいい分に異を唱えている。これまで国際会議で数回発表された Huang の研究に関する問題の中心は、結果の評価がむずかしいことにあるというのが大方の見方だ。多くの場合、Huang の得た結果は事例的なものでしかない。Huang はビデオテープを使って、患者ひとりひとりに術後の経過がどうか、患者自身の評価を尋ねている。しかし、こうした患者自身による自己評価は、常に一貫するわけではない。たとえば Immendorff の場合、手術後に手をよく動かせるようになったと本人が感じている、とドイツの新聞は報じた。しかし後になって、Immendorff 本人が「治療の効果は、実際のところ何もなかった」と語っている。

ALS などの疾患の治療に幹細胞を用いようとする提案とは異なり、Huang による細胞注入法は、損なわれた神経組織の置換を意図していない。嗅覚神経鞘細胞 (OEC) を用いて、細胞の成長および分裂を高める成長因子とよばれるタンパク質の産生を導くことで治癒

をうながそうとしているのである。嗅覚系の細胞である OEC は、個体の一生にわたって中枢神経系との新しい連結を生じ続けるという、嗅覚系の独特で、まだ不明な部分が多い能力と関係していると考えられている²。

動物を対象とした研究では、OEC の移植によって損なわれた神経の修復が進むことが示唆されていた。2000年にマドリッド自治大学の神経科学者 Almudena Ramón-Cueto は、OEC 細胞を用いることで、脚に麻痺のあるラットが動けるようになるという実験を行っている³。英国国立医学研究所 (ロンドン) の神経生物学者 Geoffrey Raisman も、同様の結果を得ている。Raisman は1980年代から OEC の研究を行っており、この細胞が、脊髄に損傷のあるラットにみられる呼吸困難を大きく改善することを明らかにした^{4,5}。人間の場合、脊髄損傷の患者で呼吸の問題が生じると、人工呼吸器が必要になることがある。

すべてはビデオに記録

診察室で Huang は、OEC 治療の前後に患者を撮影したビデオを見せてくれた。ある ALS 患者は手術前、ぎくしゃくした動きで前に歩き、松葉づえが必要だった。発話は限られており、聞き取りにくい言葉をもごもごとつぶやいていた。しかし手術から1か月後には、その患者がよどみなく自己紹介しており、何とか立ち上がった後に、松葉づえを使うことなく前方へと歩を進め、その動きは手術前よりなめらかだった。また、10年間にわたってカップを手にとることができなかった別の患者は、手術後にはペンを使って自分の名前を書いていた。

Huang は数人の患者を対象に、米国脊髄損傷学会 (ASIA) と国際パラプレジア学会が作成した試験法を使って改善点を数値評価している。患者の運動能力や軽い接触時や針で刺されたときに感じる能力を測定する ASIA 試験を採用して評価したところ、脊髄損傷患者



への細胞移植後ある程度の改善がみられたと Huang は報告している¹。

この手術を Huang がはじめてから、患者たちによる熱狂的な報告が、ニュース番組やインターネットのディスカッション・グループなどを通して伝えられている。そうした患者の代表ともいべき人物が、米国イリノイ州中東部に住む Donald Debolt だ。彼は、1994年の事故で麻痺を抱えるようになった。本人いわく、2004年の5月の手術以来、現在でも改善は続いている。「つい先日も、11年ぶりに自分でボタンを留めることができるようになった」と Debolt は語る。さらに「腕、背中、腹部における筋肉の成長が高まったことで、妻が私を車いすに乗せたり降ろしたりする際の負担が大きく軽減された」という。

2003年5月に、チアリーディング中の事故で首から下に麻痺が残った Laura Jackson は、手術前には5分以上、自力で呼吸することができなかった。それが現在では、人工呼吸器から2時間も離れられるようになった。また彼女は、わずかながらも胴体を動かすことができるようになり、指先の感覚も戻ってきた。「こうした改善のすべてが治療によるものかと問われれば、答えは『ノー』だが、その大半は治療のおかげ

かという質問には『イエス』と答える」と Laura の父 Daryl は語る。

しかし、すべての患者が満足しているわけではない。転倒して脊髄を痛めるまでベルギー陸軍の少佐を務めていた Francis Catena は、「体の動きと感覚にほどほどの改善はあったものの、受けた治療は苦勞と費用にみあうものではなかった」と語る。タイの自宅に戻った Catena は、北京の施設は衛生的とはいえなかったと不満を漏らした。さらに現在の主治医は、実際に手術が適切に行われたのか疑念を抱いているとも話した。「Huang 医師の手術によって症状はかなり改善した人も実際にこの目で見たが、私の場合は期待が大きすぎた」。

患者の証言記録とビデオテープだけでは、Huang の同業者たちを十分納得させることはできない。Raisman によれば、Huang の研究の根本的な問題は、適切な対照群、または独立したデータ解析の欠如にある。「手術前後の長期間にわたって実験を行い、その際には独立した適切な評価を受ける必要がある。彼の手法は、今日のスタンダードに合致したものとはいえない」と Raisman は語る。

測定は困難

チューリッヒ大学の神経科学者 Martin Schwab も、プラセボ効果を生じかねない反射検査などの主観的要素にたよった手法に評価が委ねられていて、患者を対象とした詳細な定量に欠けるという指摘に同意する。「ビデオテープと事例証拠を、科学的な証拠として受け入れることは到底できない」と Schwab は語る。*Nature Medicine* の編集長 Juan Carlos López は「もし Huang が、磁気共鳴画像法や筋肉活動の電氣的記録を用いることで、神経回路の変化を示すことができれば、それは有力な証拠となりうるだろう」と、いう。「そうすれば、かなり説得力のあるデータとなるはずだ」。

このような研究なくして、Huang の実施する手術がリスクを負うのに値するものかどうかを判断するのはむずか



Huang が、胎児細胞移植手術を行っている朝陽病院 (北京)。

しい。OEC を用いて脊髄損傷の治療を試みた、いくつかの動物実験がすでに論文の形となっているが、ALS や他の神経変性疾患の動物モデルを用いた研究は、まだこの段階まで進んでいないのが現状だ。動物の研究は一般に、人間を対象とした治療の安全性と有効性を見極めるための前提条件となる。さらには、注入された後の細胞の運命には不明な部分が多いので、副作用に関する心配があると Schwab は指摘し、「注入細胞は炎症過程を引き起こすおそれがあり、健康な中枢神経系の組織内でこれが起きた場合は、憂慮すべき結果を招きかねない」と話す。

Huang は、勤務する病院の倫理審査委員会から承認を得たうえで手術を行っていると反論する。また、手術に関する安全性は証明済みだと強調する。ただし、改善の余地があることは認めている。たとえば、彼はこれまで、細胞が拒絶される確率を小さくするために組織の型を一致させる措置を講じていなかったのだ。

しかし、Huang は今は行動の時であり、これ以上動物実験に時間を費やしている場合ではないと反論する。科学的であるか非科学的はさておき、こうした姿勢は患者に強く訴えるところがある。「処理しきれないくらい多くの動物実験が世界中にあふれている。一方で、実際に人間に適用する準備はできている」と Daryl Jackson は語る。

Huang に批判的な人々は、対照群を設けた試験に加えて、組織適合の問題は当初から最優先課題とされるべきだったという。さらに、「Huang の取り組みと、主流の生物医学学界における方法論のあいだで生じるこうしたギャップは、彼の治療法が広く受け入れられ、かつ研究結果が公に掲載されるのをむずかしくさせるだけだ」とも述べる。

Huang は繰り返される掲載拒否に直面して、欧米の研究者たちを説得することはあきらめつつあると話した。そして、原因は自分に対する偏見にあると自分自身にいきかせている。「欧米の研究者たちにとって損だと思う。私の得た結果を信じれば、治療法が劇的に変わるのに」。一方で患者たちは、Huang の論文掲載の可否に関係なく、今日も診察の順番を待ち続けている。■

David Cyranoski は *Nature* のアジア・パシフィック担当記者。追加取材は Sonja Schubert と Quirin Schiermeier (ミュンヘン) による。

1. Huang, H. et al. *Chin. Med. J.* **116**, 1488-1491 (2003).
2. Ramon-Cueto, A. & Valverde, F. *Glia* **14**, 163-173 (1995).
3. Ramon-Cueto, A., Cordero, M. I., Santos-Benito, F. F. & Avila, J. *Neuron* **25**, 425-435 (2000).
4. Li, Y., Field, P. M. & Raisman, G. *Science* **277**, 2000-2002 (1997).
5. Li, Y., Decherchi, P. & Raisman, G. *J. Neurosci.* **23**, 727-731 (2003).