

【雑誌】

Takumi Taketomi, Yoshiyuki Sankai	Stair Ascent Assistance for Cerebral Palsy with Robot Suit HAL	proceedings of the International Symposium on System Integration (SI International 2012, SII2012)		331-336	2012
Ryotaro Sabe, Tomohiro Hayashi, Yoshiyuki Sankai	Visual Feedback System Showing Loads on Handrails for Gait Training	proceedings of the International Symposium on System Integration (SI International 2012, SII2012)		337-342	2012
Hayato Koba, Kinichi Nakata, Yoshiyuki Sankai	Noise-Resistant Vascular Parameter Identification for Artery Testing	proceedings of the International Symposium on System Integration (SI International 2012, SII2012)		498-503	2012
Alexsandr Igoevitch Ianov, Hiroaki Kawamoto, Yoshiyuki Sankai	Wearable Parallel Processing Based High-Resolution High-Speed Electroencephalogram Monitoring Integrated System	proceedings of the International Symposium on System Integration (SI International 2012, SII2012)		186-191	2012
IKEDA Takahiro, MATSUSHITA Akira, SAOTOME Kosaku, HASEGAWA Yasuhisa and SANKAI Yoshiyuki	Pilot study of floor-reactive-force generator mounted on MRI-compatible lower-extremity motion simulator	The 2012 IEEE/RSJ International Conference on Intelligent Robots and Systems (IROS2012)		311-316	2012
長谷川泰久, 田山宗徳, 齊藤壮文, 長谷川誉晃, 山海嘉之	アクティブエアマットによる支援機器の親和性の改善	日本ロボット学会誌	Vol.30 No.8	759-766	2012
武富卓三, 山海嘉之	ロボットスーツHALによる脳性麻痺患者の歩行支援に関する研究	生体医工学	50(1)	105-110	2012
林 知広, 岩月 幸一, 長谷川 真人, 田上 未来, 山海 嘉之	自力運動困難な麻痺患者に対するロボットスーツを用いた新しい随意運動訓練—重度脊髄損傷患者への臨床適用—	生体医工学	Vol. 50 , No. 1	117-123	2012
佐邊綾太郎, 林知広, 山海嘉之	視覚情報提示による手すりへの依存荷重フィードバックシステムの開発	日本機械学会論文集(C編)	Vol. 78, No.792	3000-3012	2012

【雑誌】

Alexsandr.Igorevitch Ianov, Hiroaki Kawamoto, Yoshiyuki Sankai	Development of Hybrid Resistive-Capacitive Electrodes for Electroencephalogram and Electrooculogram	IEEJ Transactions of Sensors and Micromachines	Vol. 133, No. 3	57-65	2013
鍋島厚太, 河本浩明, 山海嘉之	装着型歩行補助ロボットのリスク分析と安全性試験法	日本ロボット学会誌	Vol.30, No.7-8	8-14	2012
Alexsandr Igorevitch Ianov, Hiroaki Kawamoto, Yoshiyuki Sankai	Development of a Capacitive Coupling Electrode for Bioelectrical Signal Measurements and Assistive Device Use	Proceedings of the 2012 ICME International Conference on Complex Engineering		593-598	2012
Kanako Yamawaki, Ryohei Ariyasu, Shigeki Kubota, Hiroaki Kawamoto, Yoshio Nakata, Kiyotaka Kamibayashi, Yoshiyuki Sankai, Kiyoshi Eguchi, and Naoyuki Ochiai	Application of Robot Suit HAL to Gait Rehabilitation of Stroke Patients: A Case Study	Lecture Notes in Computer Science, Springer	Volume 7383	184-187	2012
山海嘉之, 桜井尊	福祉ロボットにおけるテレロボティクス	日本ロボット学会誌	Vol.30, No.6	595-598	2012
山海嘉之, 桜井尊	サイバニクスを駆使したHAL(Hybrid Assistive Limbs)最前線	分子脳血管病	Vol.11, No.3	25-34	2012
五十嵐直人, 鈴木健嗣, 川本浩明, 山海嘉之	下肢運動状態の認知を支援する着用型発光センサスーツ	情報処理学会論文誌	53(4)	1234-1245	2012
原大雅, 山海嘉之	3次元骨格系モデルによる腰部支援用HALの動作支援評価	生体医工学	50(1)	111-116	2012
中川正法	Charcot-Marie-Tooth病 1.病態・治療。	最新医学 別冊 新しい診断と治療のABC75。末梢神経障害		152-160	2012
中川正法	Charcot-Marie-Tooth病に対する治療の進歩	Annual review 神経	III (8)	211-222	2013
RYOMA MORIGAKI, YOSHIN OBU NAKAGAWA	Choroid plexus papilloma in a girl with hypomelanosis of Ito	J Neurosurg Pediatrics 10	10	182-185	2012

【雑誌】

福田邦明,中川義信	重症心身障害児（者）における粗大運動能と死亡原因の 関係について	脳と発達	第45巻 第 1号	38-43	2013
中川義信,齋藤哲夫	シンポジウム 重症心身障害児（者）福祉の現状と今後 の展望—児童福祉法改正がもたらす影響—	国立医療学会誌 医療	Vol.66,No.9	495-497	2012
前島伸一郎, 大沢愛子, 西尾大祐, 平野恵健, 木川浩志, 武田英孝	長下肢装具の可能性 ロボットスーツHALの脳卒中片 麻痺への応用	日本義肢装具学会誌	29 (1)	46-50	2013
Maeshima S, Osawa A, Nishio D, Hirano Y, Kigawa H	Approaches to hip fractures in convalescent rehabilitation wards –Consideration of length of stay, number of sessions, and discharge destination	Japanese Journal of Comprehensive Rehabilitation Science	3	72-77	2012
西尾大祐, 前島伸一郎, 大沢愛子, 平野恵健, 皆川知也, 木川浩志, 丸山仁司	回復期リハビリテーション病棟における脳卒中患者の早 期在宅復帰を促進するための課題と対策	理学療法科学	27	297-301	2012
大沢愛子, 前島伸一 郎, 棚橋紀夫	脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血後の言語性記憶の特徴	Jpn J Rehabil Med	49	625-630	2012
Maeshima S, Osawa A, Miyazaki Y, Takeda H, Tanahashi N	Functional outcome in patients with pontine infarction after acute rehabilitation	Neurol Sci	33	759-764	2012
松田純	在宅医療における医療倫理—尊厳死法と事前指示	薬局	2012年8月 号, Vol.63,No.9	29-35	2012
松田純	ドイツにおける患者の事前指示の法制化と医師による自殺 幫助をめぐる議論	生命倫理研究資料集(富山大学)	VI	4-18	2012
松田純	生の自由を支える事前指示—ドイツにおける事前指示 の法制化と医師による自殺幫助をめぐる議論のなかから	難病と在宅ケア	2012年5月 号, Vol.18,No.2	17-21	2012
松田純	応用倫理学から具体倫理学へ—対人援助職との研究連携 のなかから	文化と哲学（静岡大学哲学 会）	第29号	15-23	2012
松田純	豊胸用シリコン・スキャンダルに揺れる欧州医療機器規制	静岡大学人文社会科学部『人 文論集』	63号（2）	1-11	2012
松田純	医療による願望実現	倫理学年報（日本倫理学会）	第61号	64-67	2012

【雑誌】

ラジ・クリスティアン・シュ タイネック (著), 松田純, 小椋宗一郎 (訳)	日本における「インフォームド・コンセント」——文化比 較を超えて	生命倫理研究資料集 (富山大学)	VI	49-77	2012
松田純 (訳)	医師による患者の自殺幫助と積極的臨死介助についてのド イツの医師へのアンケート調査～病院勤務医と開業医の各 分野を反映した無作為抽出調査の結果～アレンスバッハ世 論調査研究所2010年7月	生命倫理研究資料集 (富山大学)	VI	101-116	2012
松田純 (訳)	ドイツ第三次世話法改正 2009年6月18日制定. 7月29日 公布. 9月1日施行	生命倫理研究資料集 (富山大学)	VI	117-119	2012
松田純 (訳)	対麻痺 患者のためロボットスーツ	(Die Welt, 2012.9.10) http://life-			2012
松田純	薬剤師の“臨床倫理” 科学知と人文知の統合を「医薬ジャー ナル」編集長VISITING (349)	医薬ジャーナル	2012年12月 号,	150-157	2012
松田純	革新的医療機器のグローバルな展開～ロボットスーツと日 本再生戦略～	静岡大学 国際交流センター ニュース	第13号Vol.13	1	2012
Inoue M, Kojima Y, Mima T, Sawamoto N, Matsuhashi M, Fumuro T, Kinboshi M. Koganemaru S, Kanda M, *Shibasaki H.	Pathophysiology of unilateral asterixis due to thalamic lesion.	Clin Neurophysiol.	123(9)	1858-1864	2012

V. 研究成果の刊行物・別刷

V. 小脳障害の治療

ロボット工学の臨床応用

ロボットスーツ HAL の医学応用

Point

- あらゆる運動障害はバイオメカニクスによる研究が可能であり、小脳機能障害はフィードフォワードコントロールの障害といえる。
- 小脳機能研究とロボット工学研究により、装着型ロボットを使った運動失調症治療モデルを提案することができる。
- 歩行不安定症はさまざまな原因で起きる。現在、神経・筋難病による歩行不安定症の治療として、Hybrid Assistive Limb (HAL) 医療機器下肢モデルが有効かどうかの治験が行われている。
- HALの動作原理は、装着者の運動意図を皮膚表面の生体電位変化より推測して制御するサイバニック随意制御 (CVC) と HAL のセンサーの情報から HAL に記憶された運動パターンを参照して制御するサイバニック自律制御 (CAC) のハイブリッドメカニズムに基づいている。これは適合する他の装着型ロボットとは異なる特徴である。
- 医薬品、医療機器治験のエンドポイントには客観評価だけでなく、患者の主観評価としての「患者の報告するアウトカム評価 (PRO)」を入れる必要がある。
- HAL 医療機器による治療技術はエンハンスメント技術を応用しているが、人の適応概念に基づく治療技術であり、超治療 (beyond therapy) ではない。

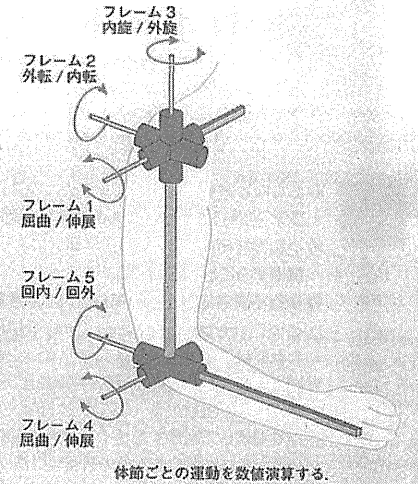
運動制御モデルと運動失調症—フィードフォワード制御と小脳症状

運動失調症の治療技術、症状の緩和技術に関する研究はほとんど行われておらず、運動制御からも十分に研究されてこなかった。人の運動制御に関する代表的理論には反射・階層理論¹⁾と運動プログラム理論²⁾がある。Bernstein は後者を使って、人の運動をシステム工学的にとらえることに成功し、その後、バイオメカニクス (biomechanics) における運動学 (kinematics)、運動力学 (kinetics) および筋の神経制御 (neural control) の研究に発展し (■)、あらゆる運動障害を科学的に分析することが可能となった³⁾。

人の小脳機能をバイオメカニクスで考えると、運動の実行中に運動意図 (intention) と遂行をリアルタイムに比較・補正し、正しく運動意図を実現するためのフィードフォワード補正機能に小脳機能が対応していることがわかる。これは人が外乱に対抗して固視の安定性を確保したり、意図した運動を正確に行ったり、姿勢を保持したりする機能といえ、その機能が低下することで小脳症状が起きる⁴⁾ (■)。

■ バイオメカニクスの3要素—運動学に基づく上腕・前腕モデル

- 人の運動研究—バイオメカニクス (biomechanics) の3要素
- 1. 運動学 (kinematics)
 - 身体の各体節 (segment) を矢状面、前額面、水平面の3軸における変位・並進速度・並進加速度・角度変位・角速度・角加速度の18変数で記述する運動評価
- 2. 運動力学 (kinetics)
 - 筋のエネルギー、仕事、力積、モーメント評価
- 3. 神経制御 (neural control)
 - 筋への運動出力に対する、人の意図と身体感覚入力を組み合わせた複雑な制御



体節ごとの運動を数値演算する。

(Abdullah HA, et al. J Rehabil Res Dev 2007³⁾ より)

■ ロボット工学における小脳機能研究

ロボット工学 (robotics) においては、産業用であれ、ヒト型の biped robot (二足歩行ロボット) であれ、人のバイオメカニクス (biomechanics) からの研究が応用され、ロボットが人から指示された動作や二足歩行を安定して行うために CPU がリアルタイムにロボット関節のアクチュエータトルクを制御する技術研究がなされている。しかし、外乱に対して、意図した運動を正確に行ったり、姿勢を保持したりする人工小脳機能の研究は十分ではない。

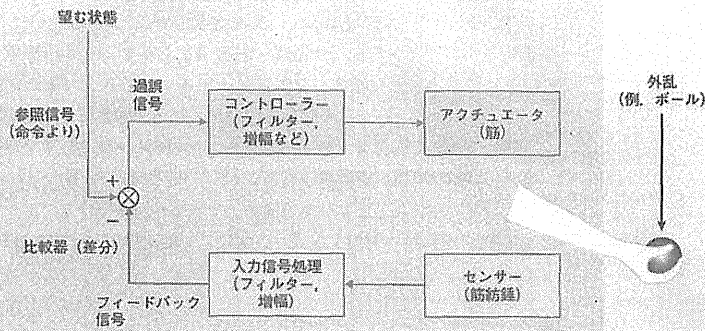
今回、生体電位で駆動する装着型ロボットを用いて小脳症状の治療に応用できるか検討してみたが、装着型ロボットに対して人間の動作は常に外乱であり、ロボットは不安定になるが、人間の動作とロボットの動作を合成し、人間の意図する運動軌道をフィードフォワード補正しながら達成する装着型ロボットは、それ自体が小脳症状を代償している人工小脳機能と考えることができる⁴⁾ (■-B)。

■ 生体電位で駆動する装着型ロボット HAL の独自性

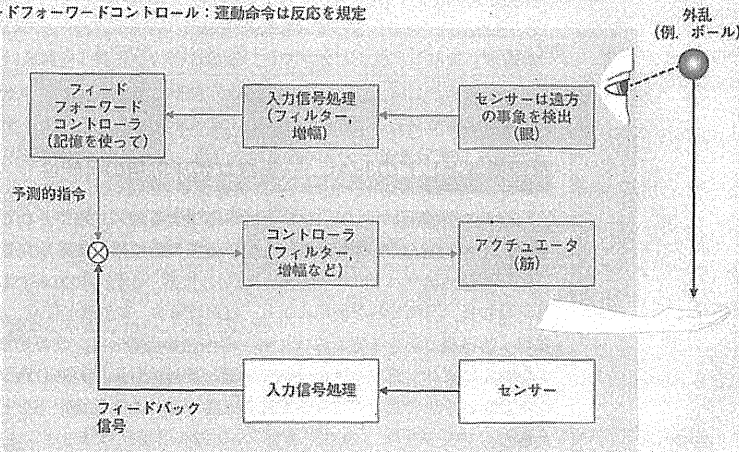
筑波大学のシステム工学者の山海は 1991 年から、Cybernetics, Mechatronics, Informatics を融合したサイバニクス (Cybernetics) 技術を用いて、人とリアルタイムに情報を交換し人を助ける装着型ロボットの開発を行ってきた。人の表面筋電位などの生体電位と装着ロボット内の内部センサーにより測定され

2 フィードバックコントロールとフィードフォワードコントロール

A. フィードバックコントロール：運動命令は望む状態を規定



B. フィードフォワードコントロール：運動命令は反応を規定



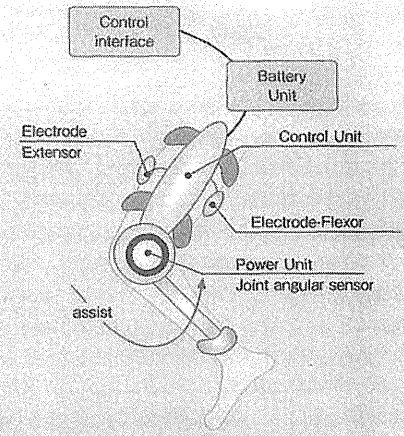
A: フィードバックコントロールでは、望む運動を規定する参照信号に対して、センサーから入力値との差分を比較器が測定し、過誤信号として追加の運動を筋に命令する。動作の遅れが生ずるため、早い動作の場合は、予測した軌道にのらず、ぎくしゃくする。
 B: フィードフォワードコントロールは眼でボールの位置、方向、速度を検出し、ボール軌道に関する記憶を参照しながら、予測的指令を出しながらキャッチする手をコントロールする。フィードバック機構が働く前に以前の情報も使い予測的に動きを計算する。小脳機能障害とはフィードフォワードコントロールができなくなった状態であり、フィードバックコントロールが中心となる。

(Ghez C. et al. Principles of Neural Science, 4th ed, 2000⁴¹ より)

る加速度、関節角度、床反力情報を情報処理しリアルタイムに必要なモータトルクを発生させ、必要な筋群をアシストし、随意運動を増強する装着型ロボットとして完成させ HAL (Hybrid Assistive Limb) と命名した。HAL の運動制御は図 1 に示すような 2 つにより構成されるハイブリッドメカニズムに基

3 HAL の動作原理

- サイバニック随意制御 (cybernic voluntary control: CVC)
 装着者の運動意図や力の大きさを生体電極から生体電位信号を検出してコントロールする。図では屈筋群と伸筋群の生体電極からの信号で屈曲や伸展のパワーユニットトルクが決まるが、実際には人も力を出しており、関節角度・角速度などを測定しながら、関節運動が自然な動きになるようにコントロールされる。
- サイバニック自律制御 (Cybernic Autonomous Control: CAC)
 HAL 自身の自律制御によるもの。例としては、HAL が歩行、立ち上がりなどを検出すると、過去の歩行や立ち上がりのボタンを参照して安定するようにコントロールする。



(Shingu M, et al. Proc. of IEEE International Conference on Robotics and Biomimetics, 2009⁴³ より)

づいている⁵⁶⁾。

医療機器としての HAL — 多様な臨床応用の可能性

一般的に装着型ロボット HAL を医学応用する際に、期待される医学的効果として、① HAL 単関節、単脚モデルの間欠的使用による脳血管障害 (片麻痺) の急性期リハビリテーション期間の短縮、② 長時間装着する知能化された補装具、③ 間欠的な使用により、脳血管障害、変形性関節症、脊髄損傷、神経・筋難病で起きる機能障害に対する、運動機能と筋力改善効果、④ 間欠的な使用により、希少性難病である神経・筋難病性疾患の筋力低下、筋萎縮などによる疾患の進行スピードを抑制する効果または改善効果などが考えられる。

HAL の医療機器としての可能性として最も期待されるのは、疾患の転帰 (outcome) を変えることである。生体側が変わることを証明できれば医学効果として必要十分といえ、単なる増強技術でも補装具でもない、医療機器としての機能が証明できる。そのためには後述の神経可塑性に基づく効果や筋 (神経) の保護効果、悪化抑制を証明する必要がある。これらの HAL の医学応用に対して、疾患や疾患群に合わせた開発研究と、医療機器としての承認のためには臨床試験 (治験) が必要となる⁶⁷⁾。

HAL と薬剤とのコンビネーション治療の可能性

脳、脊髄、神経、筋の領域では、根治療法として開発された薬だけでは運動機能の回復は望めない、運動機能を改善するためには、大脳・小脳・脊髄・

神経・筋の連携した運動再学習が必要で、その際に HAL を使用することが重要と考えられる。つまり、薬剤、遺伝子治療、幹細胞、iPS 細胞などと HAL とのコンビネーション治療で有効性を高めることが最終的な目標といえる。例として、HAL をデュシェンヌ型筋ジストロフィーのエクソスキップ治療とのコンビネーション治療として使ったり、ポンベ病治療における酵素補充療法 (enzyme replacement therapy: ERT) とのコンビネーション治療として使ったりすると、さらに有効性が増加すると思われる。

HAL 神経・筋疾患対応モデル—最初の医療機器モデルの挑戦

HAL の動作メカニズムの研究は生体電位の decode (暗号解読) により、装着者の運動意図を推測する研究と機械と人の力を連携して制御する研究に分けることができる。生体電位としては皮膚表面の電位だけでなく、脳波や脳の近赤外線スペクトロスコピー (near-infrared spectroscopy: NIRS) シグナル変化などを利用する研究も進められている。

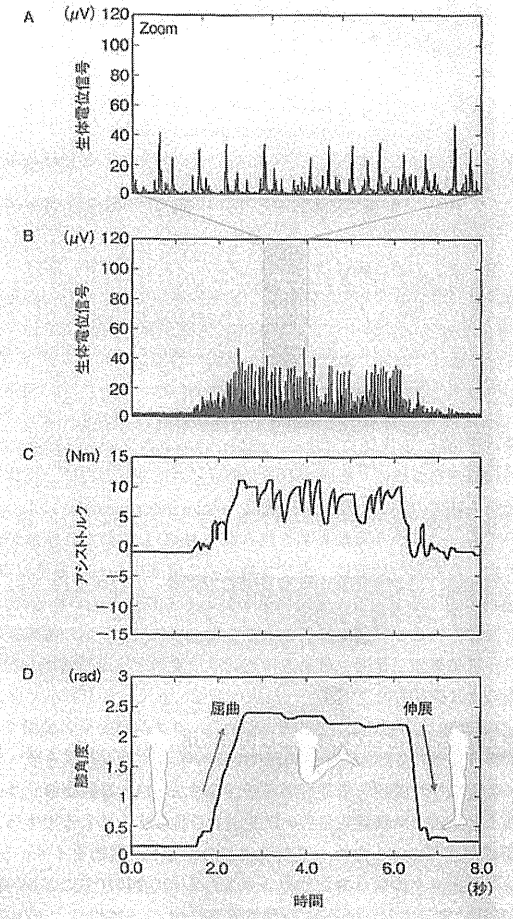
HAL 医療モデルの対象疾患の応用限界点を明らかにする意味で、現在、希少性神経・筋疾患に対する、治験が準備されている。神経・筋疾患として、神経原性筋萎縮症と筋原性の筋萎縮症に対応させるため、生体電位が低電位で発火頻度の少ない運動単位電位 (motor unit potential) によって構成されていても、そこから運動意図を読み取り HAL を制御する技術が新たに開発された。この先行研究は、ポリオ患者の皮膚表面から運動単位電位を検出し、運動意図に基づいて、運動軌道を制御する技術を生み出した。HAL を装着した動きによって発生するさまざまなノイズ、その他の電気製品などによるノイズの下で、神経・筋患者の運動単位電位を検出し意図した運動に変換することに成功した⁸⁾ (図)。

意思伝達装置としての HAL 技術の応用

この微小でまばらな生体電位を検出する HAL 神経筋モデルの計測機能を使うと、神経・筋難病患者の随意運動を推測することができる。実際には筋萎縮が進んでいるため、運動現象がなくても、運動をイメージしただけで、コンピュータのマウスなどのスイッチ操作に変換することが可能である。脊髄損傷、筋ジストロフィー、脊髄性筋萎縮症、筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis: ALS) などの疾患において、四肢麻痺が高度になると意思伝達装置が必要となるが、今までは実際の動きを検出するマイクロスイッチなどを使ってスイッチング操作を行ってきた。

このような状態であっても、この HAL 技術を用いると、生体電位さえ検出できれば、複数のスイッチ操作が可能となる。この研究成果は、2012 年 12 月 2 日の厚生労働省難治性疾患克服研究事業の合同発表会 (中島と橋本班合同) においてサイバーダイン株式会社が発表した。ALS 患者のボランティアが生体電位駆動型の意思伝達装置の実演を行い、商品化に向けて連携していることが公表された。

図 ポリオ患者の運動意図の HAL による読み取り変換



急性灰白髄膜炎 (ポリオ) 後の運動ニューロンの障害による下肢萎縮患者の皮膚表面から検出された生体電位を B に示す。A はその拡大で、この生体電位はまばらで低電位の運動単位電位であることがわかる。被験者の運動意図に対応する下肢の運動軌道 (D) を行うために、被験者は B の生体電位をだし、HAL がそれを C のようにアシストトルクに変換することで HAL の動きが装着者の意図通りとなる。(Shingu M, et al. Proc. of IEEE International Conference on Robotics and Biomimetics, 2009⁸⁾ より)

HAL 下肢医療機器モデルの対象とする病態—歩行不安定症

HAL は福祉モデルとして高齢者の介護リハビリに活用され始めたが、HAL の医療機器としての治療効果は疾患に基づいた歩行不安定症に対する改善効果や歩行機能の再獲得と考え現在治験を準備している。歩行不安定症 (walking instability) とは、疾患、外傷、加齢にかかわらず、歩行が安定しない状態を指し、ほとんど歩行不能状態といえるものから、何とか歩けるもの

図 歩行不安定症の病変部位、病態、および疾患

解剖学的病変部位	脳、脊髄、末梢神経、筋および骨運動器
病態	下肢運動器における ROM (関節可動域) 制限、関節変形、関連する筋群の筋力低下・筋萎縮、歩行パターンの変化、下肢筋トーン異常 (痙攣性またはトーン低下)、両下肢深部感覚障害、姿勢反射障害、小脳機能障害、両下肢運動神経障害、両下肢錐体外路障害、両下肢錐体路障害
疾患	脊髄性筋萎縮症、筋ジストロフィー、運動ニューロン病などの神経・筋疾患、ギラン・バレー症候群、CIDP、CMT などの末梢神経障害、多発性硬化症、脊髄損傷、脊髄血管障害、脳血管障害、頭部外傷、脳腫瘍、脊髄小脳変性症を含む神経変性疾患、脳の周産期障害、脳性麻痺、代謝異常症、中毒、HAM やポリオなどの脳・神経系の感染症

CIDP：慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー、CMT：シャルコー・マリー・トゥース病、HAM：ヒト T リンパ球指向性ウイルス脊髄症。

も含まれるが、歩行スピード、歩行持久力の低下だけでなく、転倒リスクも伴う病態のことを示す。歩行不安定症が悪化すると、歩行不能状態となるため、歩行再獲得のための治療も重要となる。

このような病態では、10 m 移動する場合にも、つかまったり、介助を必要としたり、歩行器やホイストなどの補助具が必要となる。歩行不安定症の病変部位、病態、疾患を図に示した。HAL を一定時間、定期的、間欠的に装着し歩行訓練プログラムを行うことで、HAL 非装着時の歩行不安定症が改善することを証明することが、HAL の医療機器モデルの目標である。

対象疾患および病態について

歩行不安定症を引き起こす疾患は図のように多様であるが、それらすべてに対して、HAL は何らかの医学的改善効果が期待できる。今後、病態を合わせ、随時、臨床試験を行い証明するとよいと思われる。最もハードルが高い疾患群として希少性神経・筋難病性疾患に対する歩行不安定症の改善効果に関して、有効性と安全性を検証するための治験実施プロトコルが作成され、多施設共同治験準備が終了した (2012 年 12 月)。

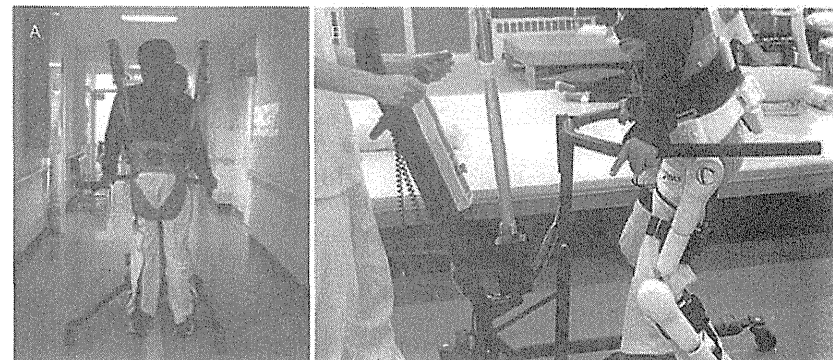
今後、本稿のテーマである、小脳症状を呈する遺伝性脊髄小脳変性症 (SCA3、SCA6 など)、多系統萎縮症、フィッシャー症候群、小脳梗塞、脳性麻痺、脳腫瘍、頭部外傷、炎症、中毒や代謝異常症などに対しても、プロトコルを決めて、HAL 治療プログラムにより臨床的改善効果を示せるか、評価する必要があると思われる。

HAL 装着歩行練習プログラムにおける重要なポイント—改善効果を得るために

一般的に、疾患が何であれ、歩行不安定症に対する HAL 治療プログラムにおける重要なポイントは以下の 2 つであり、この 2 つが満たされていないと HAL による歩行改善効果は得られない。

1. 生体電位電極貼付位置は HAL の取り扱い説明書を参考にするが、各

図 ホイストを装着した歩行訓練



写真のような移動型ホイストは転倒を予防し、安全管理のために歩行訓練の際に装着するとよい (A)。天井走行型のホイスト、リフトシステムも利用可能である。HAL と移動型ホイストを同時に装着した歩行訓練の例 (B)。

関節運動において、拮抗筋の運動として、相反性と特異性があり、電位が最も高い部位を選ぶ。各関節運動を支援するトルクは、適時増やすが、振戦が起きない強さとする。

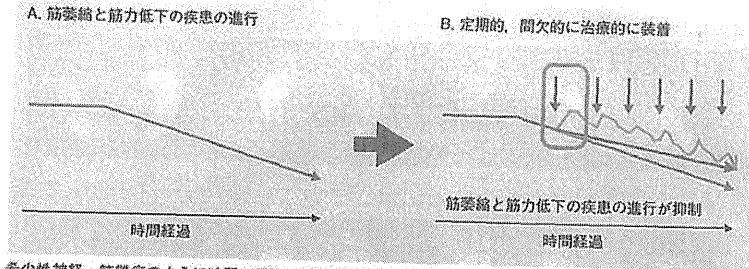
2. 患者の大腿、下腿の長さや HAL の各フレームの長さを正確に合わせることである。

HAL の安全教育講習を受けた理学療法士など医療従事者が、HAL を用いた歩行訓練を行うが、1 回の歩行訓練時間の目安は現在約 40 分間としている。安全管理のために、筆者らは、神経・筋患者の歩行訓練にはホイストを使用し (図)、HAL とホイスト装着後に、頸部の屈伸、側屈、回旋、上肢の軽い介助自動運動、体幹の回旋、側屈および深呼吸などの準備体操で開始する。その後、歩行練習を行い、疲労の訴えに応じて休息を入れ、最後に、クールダウンとして、四肢・体幹のストレッチを行い約 40 分間で終了する。HAL の動作が安定するまで、電極貼付位置の変更やトルクの調整を随時行うと同時に、患者自身も徐々に HAL による歩行に慣れる必要がある。

HAL の臨床効果の特徴

HAL の治療効果は、福祉モデルの経験から、現時点で予想される効果を immediate effect (即時効果) と gradual effect (漸次効果) に分類できる。即時効果は HAL 装着歩行訓練 3 回以内で認め始めるようなものを指す。漸次効果はそれ以降に徐々に起き、9 回程度で完全に明らかになるようなものを指す。運動学習や神経可塑性に基づく効果は即時効果として経験され徐々に増強し、持続性を獲得する。たとえば、脊髄損傷や HAM の患者に対して、HAL を使って歩行訓練することで、痙攣が軽減するとともに足の運びが改善することが経験されており、この機序は何らかの神経可塑性と考えられる。

図7 HAL を短期間、間欠的に治療的装着することによる歩行改善効果（予想）



希少性神経・筋腫病のように時間の経過とともに進行する疾患に対して、青の1のように定期的、間欠的にHALを用いて歩行訓練すると、オレンジの矢印のように改善効果が認められ、結果として病気の進行は赤の線に示されるように抑制されると予想している。治療では長期効果を評価することは困難であり、ピンク（○）に囲まれた短期効果を評価する。

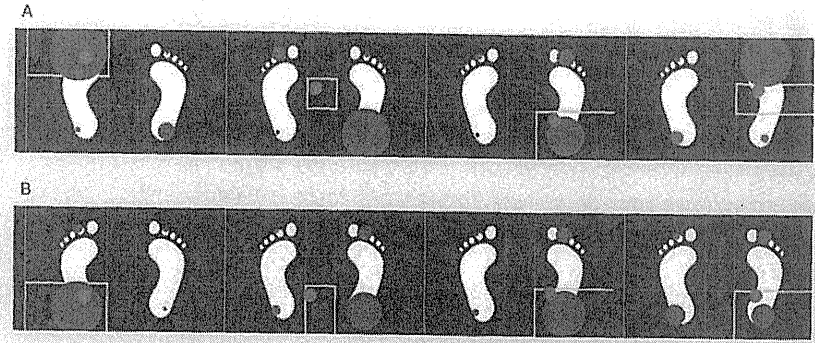
期待される筋の保護効果として起きる神経・筋疾患の悪化抑制効果はゆっくりした現象といえる。さらに、廃用症候群に陥った筋群の筋力増強効果も漸次効果として現れると考えられる。希少性神経・筋腫病性疾患に対するHALの歩行不安定症の治療では「神経・筋疾患患者用に新規に開発された下肢装着型ロボット、HAL 神経・筋腫病下肢用モデル（以下、HAL-HN01）を被験者が定期的、間欠的に治療的に装着し、適切に筋収縮を助けられることで、疾患の進行が抑制されるという」仮説の下で、緩徐進行性の対象患者がHAL-HN01を短期間、間欠的に治療的装着することによる歩行改善効果を証明し、有効性と安全性を評価するとしたが、図のような戦略がとられている⁹⁾（図7）。

歩行不安定症の改善度の臨床評価法

歩行不安定症に対するHALによる治療効果の評価として、歩行スピードの改善効果として、10m歩行テストが使われる。筋の持久力を評価するために、2分間歩行テストを使い、2分間の歩行距離を測定する。これらは、HAL治療効果として歩行不安定症が改善したかどうかの客観的な指標となる。HALによる改善効果はこれらの変化率で評価する。歩行パターンがより適切かどうかを評価するためにRivermead Visual Gait Assessment formも有用と思われる⁹⁾。さらに、多施設で三次元歩行分析が可能であれば、正常歩行データからnormalcy indexを作成し、そこから被験者の歩行パターンをマハラノビス距離を計算して正常からの差として、計測することも有用と思われる¹⁰⁾。

患者の主観的な認識から医療内容を評価する方法。患者の報告するアウトカム（patient-reported outcome: PRO）の治験への導入が推奨されている。FDA（Food and Drug Administration）は2009年に「医療産業向けPRO評価法ガイダンス：医療製品開発における効能文書作成をサポートするための使

図8 正常被験者（A）と脊髄小脳変性症の患者（B）の歩行中の重心移動表示



HALに内蔵された床反力センサーに基づく、歩行中の重心移動表示。

A：正常被験者の歩行時のデータ。小さな赤丸は床反力中心を示し、左前方から右後方、右前方へと重心移動が行われている。
B：皮質小脳型の脊髄小脳変性症の患者のパターンで、歩行中の左右方向の重心移動はあるが、前後方向の移動がほとんどないことが特徴である。

用」(Guidance for Industry, Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims)を公表し、治験の主要評価項目か副次的評価項目のいずれかにPROを入れることを推奨した¹¹⁾。HALの臨床評価においても、歩行の客観評価だけでなく、主観的評価は重要である。なぜなら、歩行の疲労感の改善、足の軽さ、歩行の安心感や楽しさなどは主観的にしか評価できないからである。

小脳失調症による歩行不安定症の改善効果を評価する際には、何らかの重心移動の評価が必要となるが、HALに組み込まれている重心移動の軌跡表示が利用できる可能性もある。図8に正常被験者と脊髄小脳変性症の歩行時のデータを示す。

HAL 使用による副作用など

HAL 福祉モデルは医療機関、福祉施設、HAL-Fitなどで利用されているが、重大な副作用の報告はない。HAL 医療モデルに対する治験においては厳密な有害事象の評価がなされるが、安全教育研修をすませ、使用経験のある指導者とともに医学的な判断で使用すれば安全な使用ができると考えられる。歩行不安定症が対象であるため、転倒によるけがの予防が最も重要で、両上肢の筋力が十分にあり平行棒内で使う場合を除き、原則的にホイスト（図9）やリフトシステムを併用し転倒予防するとよい。

予想される一過性の副作用として今まで、歩行量が著しく少なかった者が急にHAL歩行プログラムを行うと、一過性の骨運動器の痛みが起きうる。もともと、変形性膝関節症、変形性股関節症、先天性股関節脱臼、変形性腰椎症や側弯症などの脊椎の変形がある場合はプログラムを工夫したり、疼痛



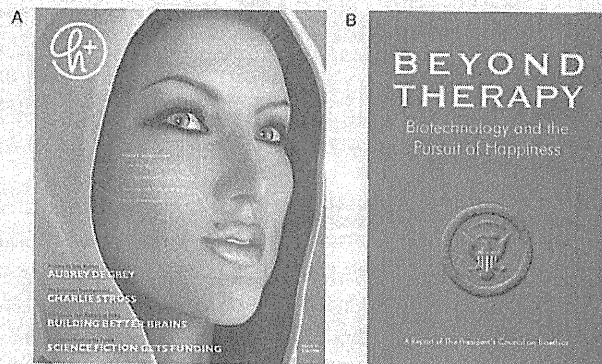
HAL を使う治療概念と倫理・社会面をめぐる研究

WHO 憲章前文 (1948) において、健康とは単に疾患がないとか虚弱でないとかではなく、身体的、心理的、社会的に完全に良い状態 (well-being) と定義され、あらゆる疾患の治療はこの健康概念に基づいて行われている。2003 年のアメリカ大統領生命倫理審議会報告、生命技術と幸福の追求で、Beyond therapy がテーマとなった¹²⁾。Therapy (治療) とは正常に戻すこと、健康にすることであり、Beyond therapy (超治療) とは正常以上にすることで、増強 (エンハンスメント) 技術、願望実現医療、Euphenics (人体改造学)^{13,14)} などがそこに含まれるとされた (図)。

HAL による治療はこの枠組みで分類すると、治療とすべきか、超治療とすべきなのかの問題が起きる。もし仮に、「超治療、人体改造は規制すべき」という立場から、「装着者の筋力を越える力をアシストする」ことを規制対象とすると、神経・筋疾患患者にその人の筋力を越えるアシストを行うことが規制対象とされ、HAL を用いた治療が困難になる問題がある。健康概念を再定義することで、この問題は解決できる。

2011 年に *BMJ* で「われわれはどのように健康を定義すべきか？」という論文が発表され¹⁵⁾、健康の定義が再度議論された。WHO の完全な well-being 概念はもはや科学概念としての健康定義として使用不能であり、高齢化社会での慢性疾患の増加に対応できないとされた。*BMJ* の新たな健康概念は、「社会的、身体的、感情的問題に直面したときに適応し自ら管理する能力」という方向で考えられた。この定義に基づけば、治療とは、正常に戻せるかどうかではなく、疾患や障害に適應するための支援そのものを意味することになる。HAL による治療が、本人にとって必要な治療なら、その人にとってのエンハンスメントは超治療と分類する必要がないと思われる。この意味で、HAL の医療機器研究は人体改造学をめざす研究ではないといえる。

図 1 トランスヒューマニズムと超治療



A: *Transhumanism magazine* 創刊号 (2008 年秋) の表紙。医学やテクノロジーを利用して、人間改造、超人類を目指す学問分野、医療用 HAL の目標はトランスヒューマニズムではない。
B: 2003 年のアメリカ大統領生命倫理審議会報告、生命技術と幸福の追求による、Beyond therapy (超治療) と Therapy (治療) が述べられた¹²⁾。医療用 HAL の治療概念はこの二分法からではなく、新しい *BMJ* の健康概念から導かれる。

HAL の医療機器承認のために—医師主導治験について

Column

治験を多施設共同で実施するためには、治験調整医師、各実施施設の治験責任医師、企業などが GCP (good clinical practice) に基づいて共同する必要がある。日本の GCP は薬事法と GCP 省令によって構成されておりこの理解が必要である。日本の GCP は国際的な ICH-GCP に基づいており、あらゆる臨床試験はこの GCP に基づいて行われるべきだが、GCP をクリアするための必要条件是厚生労働省の「臨床研究の倫理指針」をはるかに超えており、標準手順書の作成と遵守、モニタリング、監査などが必要となる。GCP に基づく臨床試験、すなわち治験を行えば、科学性、倫理性、社会性が保証され、国際的に通用するデータとなる。

医師主導治験においては PMDA (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency: 独立行政法人医薬品医療機器総合機構) との助言相談、院内治験事務局および、開発業務受託機関 (contract research organization: CRO) からの支援が必要である。治験調整医師だけでなく、各実施施設の治験責任医師が GCP 上の「自ら治験をする者」となる。治験届けは治験調整医師が代表して届ける。治験届けを提出する時点で、治験実施施設が GCP システムの監査に耐える体制が必要である。HAL 治験では、さらにリハビリテーション部門の協力や治験機器提供会社の行う HAL 安全使用講習が必要である。

や症状緩和のための理学療法を併用するなどの対応が必要になるかもしれない。

使用上の注意を守らず、下腿フレームや大腿フレーム長が体に適合していないと、圧迫部の局所痛 (local pain) や、下肢の疲れを引き起こす、痛みが起きるだけでなく、HAL による歩行改善効果は得られなくなる。生体電位電極による接触性皮膚炎もありうるので注意して行う。

まとめ—道具・機器と人間

ロボットは機器・道具の一つだが、今まで、人から独立し自律的に動く存在としてとらえられてきた。一方で、装着型ロボットは新しい概念のロボットで、装着者の意思により動くが、不足する部分をロボットが自律的に補い人間に寄り添いながら助ける存在として開発され、医療や介護に適していると考えられる。

人は生まれ、人との関係性の中で、人生の意味を紡ぎ出し、物語を作りながら、振り返りながら人生を歩み、病氣や老化に直面しても物語の書き換えを行っている。人は人間同士の関係だけでなく、道具や機器との関係の中で、脳や心が発達し、人生を楽しみ、機器・道具の有用性を見いだしながら生きている。本稿では機器としての HAL をトランスヒューマニズムや超治療としてではなく、医療機器として使っていくことができることを述べた。このような新たな医療機器の使用が難病疾患の転帰を改善し、医療を変革することができれば幸いである。

(中島 孝)

文献

- 1) Brummstrom S. Movement Therapy in Hemiplegia: A Neurophysiological Approach. 1st edition. New York: Harper & Row; 1970.
- 2) Bernstein NA. The Co-ordination and Regulation of Movements. Oxford: Pergamon Press; 1967.

- 3) Abdullah HA, et al. Dynamic biomechanical model for assessing and monitoring robot-assisted upper-limb therapy. *J Rehabil Res Dev* 2007 ; 44 : 43-62.
- 4) Ghez C, Krakauer J. Chapter 33. The organization of movement. In : Kandel E, et al (editors), *Principles of Neural Science*, 4th edition. New York : McGraw-Hill ; 2000. pp.653-673.
- 5) Suzuki K, et al. Intention-based walking support for paraplegia patients with Robot Suit HAL. *Advanced Robotics* 2007 ; 21 : 1441-1469.
- 6) 中島孝. 神経・筋離病者が装着するロボットスーツ HAL の医学応用に向けた進捗, 期待される臨床効果. *保健医療科学* 2011 ; 60 : 130-137.
- 7) Nakajima T. Neuroethics and QOL Perspectives of Cybernics Technology. Enhancement or Palliation, towards Clinical Trial. In : Sankai Y, et al (editors). *Cybernics Technical Reports, Special Issue on Robotics*. Tsukuba : University of Tsukuba ; 2011.
- 8) Shingu M, et al. Substitution of motor function of polio survivors who have Permanent Paralysis of Limbs by using Cybernic Voluntary Control. In : International Conference on Robotics and Biomimetics, Guilin, China, 2009. pp.504-509.
- 9) Lord SE, et al. Visual gait analysis : The development of a clinical assessment and scale. *Clin Rehabil* 1998 ; 12 : 107-119.
- 10) Romei M, et al. Use of the normalcy index for the evaluation of gait pathology. *Gait Posture* 2004 ; 19 : 85-90.
- 11) 中島孝. 医療における QOL と緩和についての誤解を解くために. *医薬ジャーナル* 2011 ; 47 (4) : 95-102.
- 12) Beyond therapy, Biotechnology and the Pursuit of Happiness [online]. <http://bioethics.georgetown.edu/pcbe/reports/beyondtherapy/index.html>.
- 13) Lederberg J. Molecular biology, eugenics and euphenics. *Nature* 1963 ; 198 : 428-429.
- 14) Transhumanism magazine [online]. <http://hplmagazine.com/magazine/>
- 15) Huber M, et al. How should we define health? *BMJ* 2011 ; 343 : d4163.

Further reading

- Shumway-Cook A, Woollacott MH. *Motor control : Translating Research into Clinical Practice*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006 / 田中繁ほか(監訳). *モーターコントロール—運動制御の理論から臨床実践へ*. 原著第3版. 東京: 医歯薬出版; 2009. *運動障害の症候学と神経リハビリテーションの基礎医学をバイオメカニクスと神経科学から再構成し直した名著*. 神経内科, 脳外科, リハビリテーション科の領域の臨床家, 研究者だけでなく, ロボット研究者の基本的な参考書として, 臨床にも研究にもとても役立つ

12-2 ロボットスーツHALの開発研究の進歩

ロボットスーツ HAL とは何か

SMAなどの神経筋疾患は筋萎縮のために四肢筋力が低下し、それぞれの疾患型（I型からIV型）の特徴に応じた運動機能障害を呈し、進行するとそれぞれ重篤になります。現在、これらに対する根本的治療法の開発は成功しておらず、医師、看護師、リハビリテーション専門職種、栄養士などで構成される多専門職種ケア（multidisciplinary care）によって、症状コントロールのための治療と生活の質（QOL）の向上を目標にしたケアが行われています。

筑波大学のシステム情報工学者の山海教授は、サイバネティクス（Cybernetics）、ロボティクス（Robotics）、インフォマティクス（Informatics）の3つを融合したサイバニクス（Cybernetics）技術を用いて、人の身体/脳とリアルタイムに情報を交換して人を支援する装着型ロボットの開発を行ってきました。人の生体電位（表面筋電図など）と機械のセンサの情報をリアルタイムに処理することで、装着者が行おうとしている運動意図をデコード（暗号解読）し、必要なモータトルクを使って筋をアシストする、随意運動を増強する装着型ロボットを完成させ、HAL（hybrid assistive limb）と命名しました。1999年にHALプロトタイプであるHAL-1が完成し、健常者に使える完成モデルとして図1のHAL-5が2005年に完成しました。



図1 HAL-5

HALの技術は、SMA患者さんを含む人のあらゆる運動支援や運動学習に応用可能と考えられています。HALは、単関節運動から、手指機能、上肢機能、歩行機能といった複合した関節運動を支援することが原理的に可能です。本項では歩行移動機能を中心に現在研究中のHALの機能と応用を紹介します。

HALの構造と動作メカニズム

HALの下肢モデル（両脚モデル）の基本骨格は図2のように、腰部フレーム、大腿カフ、下腿カフ、専用靴によってHALを体に装着します。専用バッテリーを動力源として、コントロールユニットでリアルタイム処理した情報により、股関節と膝関節のアクチュエー

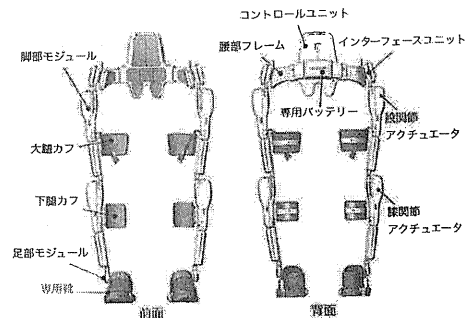


図2 両脚モデル

タが動作し下肢の運動を助けます。アシストトルクのゲインとバランスはインターフェースユニットによって調整します。

HALの動作原理を図3のブロックダイアグラムで簡略化して説明します。人が立ち上がりた、歩行したいと思った瞬間、それに対応した、脳・脊髄の活動が起き、運動神経が興奮し、筋の電位が変化し、そして筋収縮、関節運動が続きます。通常、HALはアシストする関節の屈筋群と伸筋群から生体電位（主に表面筋電図）を捉えられるようになっています。適切な位置に電極を貼ることで、それぞれの関節の運動に対する電位を検出し、その電位の特徴からどのような運動を意図しているかを生体信号処理でデコード（暗号処理）することができます。それに加えて、関節角度情報および床反力センサから得た足の接地状況を踏まえ、データベース化された運動パターンに照らし合わせ、どのようなトルクでアクチュエータをコントロールすればよいかをHALが判断します。

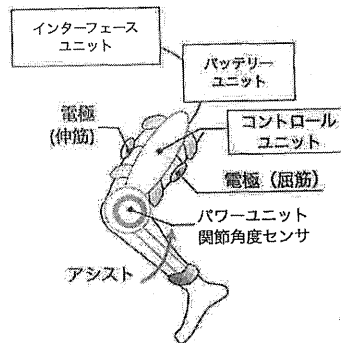


図3 HALの動作原理

HALのコントロールメカニズムは以下2つの技術により構成されるハイブリッドメカニズムです。装着者の運動意図に基づいて制御を行うサイバニック随意制御(CVC: cybernetic voluntary control)と、HALのセンサによる角度情報と床反力情報に基づいてHALがデータベースを参照しながら自分自身を制御するサイバニック自律制御(CAC: cybernetic autonomous control)です。この2つの技術の組み合わせはHALにおいて人と機械とのハイブリッドが成り立つ基盤技術といえ、一種のサイボーグ技術ともいえるかもしれません。

HALをSMA治療に使う

ほとんど実用的に歩行できない人でも、HALを使うと装着時に歩行が可能になる場合があります。そのためには、HALをSMA用に開発していく必要があります。最終的に、使いたい時にHALを装着使用すれば移動能力が高まり、車椅子が不要になればよいと考えますが、現時点では間欠的、定期的な使用によりSMAの自然歴を変容して、筋力低下のスピードをゆっくりさせられるかどうかについての研究を先行させています。

SMAの基本的な病態は脊髄運動神経核、運動神経、筋の進行性の障害です。全身の筋肉が一様に障害されていくわけではありません。一般に神経・筋疾患では大きく障害された筋群、障害の少ない筋群、十分に使える筋群が全身にあると考えます。障害の大きな筋群は、すでにいかなる運動エネルギーも発生させることができない状態であり、HALが100%アシストする必要があります。障害の少ない筋群は無理に使い続けると筋の障害が進行するのではという考え方があり、HALの運動支援により筋に対する負荷を軽減でき、筋の障害を緩和できる可能性があります。神経・筋疾患では日常生活動作が低下することで、全身の運動が低下し、比較的健常な筋群も廃用症候群に陥り、機能が低下する危険性があります。通常の理学療法では、進行性の筋萎縮をきたす病態に対してのリハビリテーションプログラムは大変困難であるとされています。運動を行いながら、同時に筋の運動量を減らすような理学療法プログラムはHALを使わない限り不可能と考えられるからです。

技術的な研究と将来

HALが標準的に行う、各関節に対する運動意図を読み取るための、屈筋群と伸筋群の表面筋電図などの生体電位の電圧がSMA患者さんの罹患筋では大変低下していることが問題です。本来なら、電位は高振幅となっているのですが、筋線維がまばらで、皮膚表面から遠くなるため低下してしまうのです。そのため、生体電極を貼る位置を調整する方法を確立する必要があります。また、SMAのような神経原性神経筋疾患では運動単位(motor

unit)の発火頻度の減少が問題です。この信号処理の検討には、ポリオ後症候群の人に対して、新宮らが開発した方法が大変参考になりました。図4は運動単位が減少し、発火頻度の少ない生体電位信号(a, b)を必要なアシストトルク量へ信号変換処理し(c)、実際の関節運動に(d)反映させる方法を示しています。現在では、神経原性、筋原性の両者に対応できる神経・筋疾患用信号処理法の研究と、実証の準備を進めています。

今回は、下肢機能のうち特に歩行機能を対象とする下肢モデルを開発していますが、上肢や指機能に対してもHALは技術的に同じように対応することができ、研究を行っています。簡単にいえば、上肢や指から生体電位信号を検出し、上肢や手指に装着するかマジックハンドのように使うことで、上肢機能や指機能の障害に対する支援が可能だと考えられます。

現在、下肢モデルはSMA III、IV型の患者さんが主な対象者となると思われます。しかし、将来、小児モデルを開発し、成長発達を考慮できれば、SMAに対する他の画期的薬剤や遺伝子治療などの組み合わせでSMA I、II型の患者さんに対しても発症を抑制し、筋の成長を促進する目的のために、また、進行した病態に対しては萎縮筋を改善させる目的のためにHALは必須の機器となると考えられます。

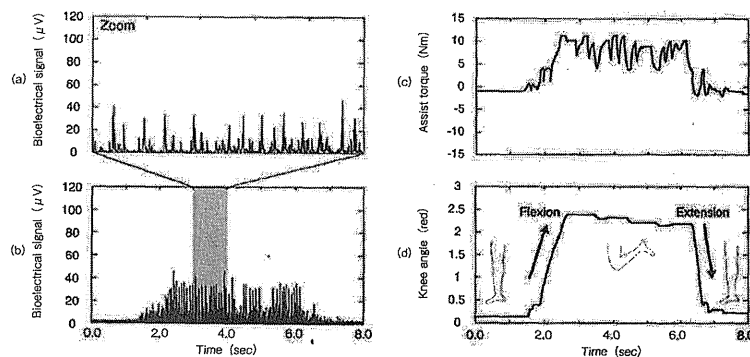


図4 ポリオ患者の表面筋電図の関節運動トルクへの変換

有効性と安全性評価—HALの治験

医療機器としてHALを使う場合には、有効性と安全性を評価するために、わが国の薬事法に基づく臨床試験、治験を行う必要があります。現在、HALは治験の準備を行っています。装着患者に関する組み入れ基準や除外基準を明確にし、標準的な装着プロト

コルを決め、安全性や医学的効果などを確認する治験を行えば、HALは医療機器として承認されることとなります。現在、「SMA患者さんがHAL神経・筋難病下肢用モデル(HAL-HN01)を定期的、間欠的に装着し、適切に筋収縮を助けられることで、筋萎縮と筋力低下の進行が抑制される」という仮説(図5)を考えています。実際の治験では、介助にて歩行が可能な緩徐進行性のSMA患者さんの協力を募り、HAL-HN01を短期間、間欠的に治療的装着することによる短期の歩行改善効果を証明する予定です。同時に、あらゆる有害事象を集め、因果関係の分析を行い、安全性も評価します。短期効果を継続的複数回繰り返すことにより長期効果が得られると考えます。

臨床評価には客観的生理的な評価方法だけでなく、患者さんの報告するアウトカム(patient reported outcome: PRO)も入れ、主観的な満足度も評価する予定です。

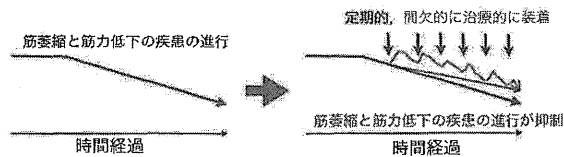


図5 神経筋疾患でのHAL治療効果モデル

倫理哲学的な考察

現代において、人と接続する医療機器として、人工心臓、人工呼吸器、血液透析装置などがありますが、いずれも、社会、心理、倫理的な問題点が議論されています。このため、ハイブリッド技術をもとにした装着型ロボットの医学応用の際にも治験と同時に、倫理哲学的検討を行う必要があります。

▶ダイダロスとイカロス

ギリシャ神話にHALと類似した装着型機器に関する物語が存在します。ダイダロスはクレタ島に誰も脱出できない迷路(Labyrinth)を建築しましたが、自分自身が作った迷路に息子のイカロスとともに閉じ込められ脱出できなくなりそこから脱出するために、膠で固めた羽を作り、それを装着し、飛んで脱出するという物語です。ダイダロスはイカロスに太陽に近づきすぎると膠が溶けて羽が壊れて落下するという忠告をしますが、イカロスは飛び立ってみるとあまりにも楽しくその言葉を忘れ、落下して死んでしまうというものです。これは人の技術の功罪、二面性(dualism)をあらわす物語といえます。いかに良い技術であっても、技術は使われる文脈の中で、有用か危険かが決まってくるということを教えてくれます。

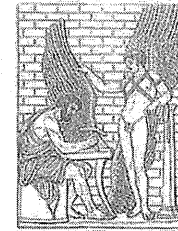


図6 ダイダロスとイカロスの物語のレリーフ (Relief in the Villa Albani in Rome)

http://en.wikipedia.org/wiki/File:Daedalus_und_Ikarus_MK1888.png

▶トランスヒューマニズムと人間改造学

トランスヒューマニズム技術(transhumanism technology)とは正常以上の人機能を目指す技術を意味する言葉であり、人間改造学(euphenics)とも呼ばれています。治療的にはBeyond Therapy(超治療)ともいわれます。トランスヒューマニズムは「現在の人間性(human nature)は応用科学や他の合理的方法で改善できるとし、それにより、人間の寿命を延ばしたり、知的能力や身体能力を向上させたり、精神的状態や情動をコントロールする能力を増進することができる」と定義しています。一般的に、トランスヒューマニズムから受ける印象には劣った人間に対する忌避、蔑視が見受けられ、その考え方は容認できませんが、その個別技術を疾患治療に応用するならば、有益な医療技術と考えられます。つまり、前項と同じく、個別技術自体には善・悪または有益・有害という価値はなく、利用される文脈により評価されるのです。HALの医療応用は失われた運動機能を取り戻し、より主体的に生きるという意味で、治療概念、緩和概念、リハビリテーション概念で理解することができます。

▶医療用と軍事用

Berkeley lower extremity exoskeleton (BLEEX)はHALと極めて類似したロボットスーツですが、兵士が使用する軍事用です。一方で、HALは医療目的や福祉目的で作られました。HALのように患者さんに装着する際は、安全性を含め、より高度な技術が必要です。このため、HALの技術開発では軍事を目指したものよりも高度なものが要求され、今後もHALの技術的優位は揺るがないと思われます。

謝辞:本研究は厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)H17~H19年度「特定疾患患者の生活の質(QOL)の向上に関する研究」、H20~H22年度「特定疾患患者の生活の質(QOL)の向上に関する研究」、H22~H23年度「脊髄性筋萎縮症の臨床実態の分析、遺伝子解析、治療法開発の研究」に関連して行われました。

参考文献

- 1) Okamura J, Tanaka H, Sankai Y: EMG-based Prototype Powered, Assistive System for Walking Aid. In: Proceedings of ASIA'99, pp229-234, 1999
- 2) Hayashi T, Kawamoto H, Sankai Y: Control Method of Robot Suit HAL working as Operator's Muscle using Biological and Dynamical Information. In: Proceedings of the IEEE/RSJ International Conference on Intelligent Robots and Systems (IROS 2005) : pp3063-3068, 2005
- 3) Suzuki K, et al: Intention-based walking support for paraplegia patients with Robot Suit HAL. Advanced Robotics 21 (29) : 1441-1469, 2007
- 4) Shingu M, Eguchi K, Sankai Y: Substitution of motor function of polio survivors who have Permanent Paralysis of Limbs by using Cybernic Voluntary Control. In: Proceedings of the International conference on Robotics and Biomimetics: pp504-509, 2009
- 5) 中島 孝: 神経・筋難病患者が装着するロボットスーツ HAL の医学応用に向けた進捗, 期待される臨床効果. 保健医療科学 60 (2) : 130-137, 2010

(中島 孝)

12-3

ウイルスベクターを用いた治療研究の展開
— SMA に対する遺伝子治療の可能性とその展望 —

1970年代後半からの分子生物学の進歩に伴いヒトゲノム解析が行われ、その後のポストゲノム時代では、遺伝子治療はもはや夢の治療法ではなく、現実の医療現場に登場する治療法であると思われました。しかし、これまでにわが国を含めた世界各国で行われてきた遺伝子治療は、一部優れた治療効果が報告されましたが、多くは当初期待されていたほどの結果が得られませんでした。実際、単一遺伝子の変異によって生じる遺伝性疾患の治療で一定の治療効果のあった疾患は、血友病 B、X 連鎖性重症複合免疫不全症、X 連鎖副腎白質ジストロフィー、重症βサラセミアなどで、すべての遺伝性疾患が現在の遺伝子治療の対象になるにはまだ時間がかかりますが、各疾患の特長を活かせば現在の技術により治療が可能であると考えられています。

SMA における遺伝子治療研究の現状

SMA の原因遺伝子の一つは survival motor neuron 1 (SMN1) 遺伝子であり、その欠失・変異によることがわかっています。一般に遺伝子治療は、欠失または変異した原因遺伝子の正常型を患者さんの体内に導入し、正常な遺伝子を発現させることによって病態が改善することを目指す治療法です。また最近の研究では、ウイルスベクターを用いて原因遺伝子を導入するだけでなく、疾患病態メカニズムの解明から遺伝子修復・修飾作用をもつ核酸分子を導入する方法も開発されています。具体的には、原因遺伝子の変異部周辺の核酸配列に対するアンチセンスオリゴヌクレオチドを用いた治療研究が行われています。この項では、これまでの SMA 遺伝子治療研究で用いられているウイルスベクター開発につ

脊髄性筋萎縮症(SMA)とは

SMAとは

脊髄性筋萎縮症 (spinal muscular atrophy, 以下 SMA と略します) は、脊髄の運動神経細胞 (脊髄前角細胞) の病変によって起こる筋萎縮症であり、運動ニューロン病のひとつです。体幹、四肢の近位部優位に筋力低下と筋萎縮を示します。発症年齢と重症度によってI型からIV型に分類されます。

I型：重症型、急性乳児型、ウェルドニッヒ・ホフマン (Werdnig-Hoffmann) 病

発症は生後6か月まで、生涯坐位保持不可能です。人工呼吸器を使わずに2歳以上生存できることは稀です。

II型：中間型、慢性乳児型、デュボヴィッツ (Dubowitz) 病

発症は1歳6か月まで、生涯起立、歩行は不可能です。乳児期早期に亡くなることはありません。

III型：軽症型、慢性型、クーゲルベルグ・ウェランダー (Kugelberg-Welander) 病

発症は1歳6か月以降、自立歩行獲得しますが、しだいに転びやすい、歩けない、立てないという症状がでできます。後に上肢を挙げることも困難になります。

IV型：成人型

孤発性が多く、20歳以降、老年にかけて発症します。緩徐進行性です。上肢遠位に始まる筋萎縮、筋力低下、線維束性収縮 (※3章15頁 FOOT NOTE)、腱反射減弱を示す場合もあります。症状は徐々に全身に広がり、運動機能が低下します。四肢の近位筋、特に肩甲帯の筋萎縮で初発する場合もあります。



FOOT NOTE

脊髄前角細胞：脊髄の灰白質のうち前方の部分。運動神経細胞です。運動ニューロンの神経細胞体が存在します。一方、後角には触覚、痛覚などの感覚情報が入力します。

発病のメカニズム：下位運動ニューロン病

運動ニューロンは、図1のように、大脳皮質運動野から脊髄に走行する上位運動ニューロンと、脊髄内の前角細胞から走行して、筋肉を支配する下位運動ニューロンがあります。SMAは脊髄前角細胞の変性による筋萎縮と進行性筋力低下を特徴とする下位運動ニューロン病です。

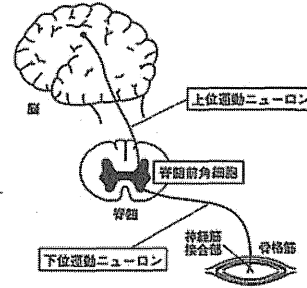


図1 上位運動ニューロンと下位運動ニューロン。運動ニューロンは大脳から脊髄(前角細胞)を介して、骨格筋に走行している。

SMAと遺伝子

小児期発症のSMAの原因遺伝子はSMN1 (survival motor neuron 1) 遺伝子であり、第5染色体長腕5q13に存在し、同領域に向反性に重複した配列のSMN2遺伝子も存在します(図2)。SMN1遺伝子は両親から受け継いだ欠失により発症するケースが多くみられます。SMN1遺伝子の下流にはNAIP (neuronal apoptosis inhibitory protein) 遺伝子が存在します。NAIP遺伝子の欠失を神経細胞に導入すると細胞死が生じたことから、NAIP遺伝子は神経細胞の細胞死を防ぐ役割が推測されます。SMN遺伝子は、RNAスプライシングに関与しています。核内低分子RNA-タンパク質複合体を細胞質内で形作り、核内へ運搬する所に関わっているのです。

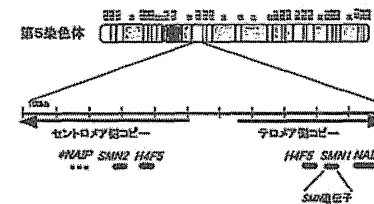


図2 SMAの遺伝子

SMN (survival motor neuron = 運動神経生存) 遺伝子が責任遺伝子である。



FOOT NOTE

スプライシング：細胞内では、遺伝子DNAから前駆体RNAとなり、イントロン部分を取り去り、タンパク質をコードするエクソン部分が結合してmRNAとなってタンパク質が合成されます。前駆体RNAからmRNAになることをRNAスプライシングといいます。

診断の進歩

SMA の遺伝子が明らかになったことにより遺伝子診断が可能になり、臨床症状や経過から SMA の可能性がある場合に、筋電図や筋生検などの侵襲的な検査より優先して実施し、確定診断することが可能になりました。I 型、II 型では 95% 以上、III 型 40 ~ 50% に *SMN1* 遺伝子のエクソン 7, 8 の両者またはエクソン 7 のみの欠失を認めます。

IV 型では、小児期発症の I, II, III 型と同様の *SMN1* 遺伝子変異を示す例もありますが少数であり、他の原因遺伝子の存在が考えられます。I 型の約半数に *NAIP* 遺伝子欠失が同定されますが、これらの例は *SMN* 遺伝子も欠失しています。発症年齢が高くなるほど *NAIP* 遺伝子欠失はみられなくなります。

診断基準, 認定基準

SMA の遺伝子同定のためには明確な診断基準と分類を確立することが必要であるという考えのもとに、1992 年に国際 SMA 協会が組織され、表 1 に示す診断基準が作成されました。2009 年に、わが国の厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）神経変性疾患に関する調査研究班において表 2 のような認定基準が作成されました。

この認定基準は、「脊髄の運動神経細胞（脊髄前角細胞）の病変によって起こる筋萎縮症」として下位運動ニューロン徴候を示し、上位運動ニューロン徴候を示さない症例において、特定疾患としての認定を考えて作成されています。

表 1 脊髄性筋萎縮症の診断基準

包含項目	除外項目
I. 筋力低下 1. 左右対称性 2. 遠位筋より近位筋が優位 3. 上肢より下肢が優位 4. 体幹および四肢	1. 中枢神経機能障害 2. 関節拘縮症 3. 外眼筋、横隔膜、心筋の障害、聴覚障害、著しい顔面筋罹患
II. 脱神経 1. 舌の繊維束性収縮 2. 手の振戦 3. 筋生検：萎縮筋線維の群 4. 筋電図：神経原性変化	4. 知覚障害 5. 血清 CK 値：正常上限の 10 倍以上 6. 運動神経伝導速度：正常下限の 70% 未満 7. 知覚神経活動電位の異常

(国際 SMA 協会報告, 1992 より)

治療と予後

現在、SMA の根本治療法はないため、多くの研究者が研究をしています。現在、SMA では症状に対して医療的対処を行っています。SMA をもつ人は、現在の社会的環境では

日常生活の多くの活動において困難を感じています。高いレベルの教育を受け、収入を得る職業につき、社会的に満足のいく生活を送り、その能力を発揮できる環境を整備していくことが必要です。

SMA の I 型、II 型の患者さんの最大の問題は呼吸器感染や誤嚥に伴う呼吸不全です。人工呼吸器は、近年の進歩によって、コンパクトで便利になり、人工呼吸管理を受けつつ、在宅にて QOL の向上を目指している I 型の患児も増加しています。肺の低換気を示す II 型の患児が、鼻マスクを用いた BIPAP (= NPPV, 8 章 65 頁) の使用で、換気の改善による呼吸不全の治療と予防ができるようになりつつあります。予防接種など、呼吸器感染の予防を積極的にすべきです。

SMA では関節の拘縮に対して予防やリハビリテーションが必要です。II 型では側弯に対して、脊柱癒合術（脊柱固定術）が積極的に行われるようになりました。呼吸器感染時には、カフマシンの使用や、肺の理学的療法によって排痰ドレナージを行います。

I 型、II 型では一人で起立や歩行が不可能であり、車椅子が必要です。しかも、上半身の力がないので必然的に手動ではなく電動の車椅子を必要とします。SMA をもつ子ども達は、3 歳で電動車椅子を安全に動かすことが可能となり、家や外で家族や友達と一緒に活動できるようになります。

SMA の人々をとりまく環境を快いものにして、共に支えあう場をもつために、1999 年 10 月に「SMA (脊髄性筋萎縮症) 家族の会」(<http://www.sma.gr.jp/>) が結成され、全国レベルの活動をしています。

研究の進歩

モデルマウスから *SMN2* のコピー数は SMA の臨床症状を決定することが示唆されました。このことは *SMN2* の up regulation が SMA の臨床症状の軽減化という点で治療の目標になることを示しています。すなわち、*SMN2* を増加させる方向で影響を及ぼす薬物が SMA の本質的な治療薬となりえます。バルプロ酸は遺伝子の翻訳を促進する histone deacetylase inhibitors (HDACIs) として働き、*SMN2* 由来の全長 *SMN* mRNA のレベルを増加させることが推定されます。フェニルブチレートは *SMN2* 遺伝子エクソン 7 のスプライシングパターンを変えて、*SMN2* 由来の全長産物のレベルを増加させます。

ハイドロキシウレアは *SMN2* 遺伝子の発現を増強させて、*SMN* タンパク質のレベルを上げます。これらの臨床試験が欧米を中心に行われています。さらに、SMA の患者さんから得られた線維芽細胞から iPS 細胞が樹立され、iPS 細胞を用いて発症メカニズムの解明やこれらの薬剤の効果を明らかにするように研究の進展があります。

表2 脊髄性筋萎縮症 (SMA) の認定基準

厚生労働省特定疾患治療研究事業(平成21年10月1日制定)による

1. 主要項目
<p>(1) 臨床所見</p> <ul style="list-style-type: none"> ①下記のような下位運動ニューロン症候を認める。 <ul style="list-style-type: none"> 筋力低下 筋萎縮 舌, 手指の線維束性収縮 (fasciculation) 腱反射は減弱から消失 ②下記のような上位運動ニューロン症候は認めない。 <ul style="list-style-type: none"> 痙縮 腱反射亢進 病的反射陽性 ③経過は進行性である。 <p>(2) 臨床検査所見 筋電図で高振幅電位や多相性電位などの神経原性所見を認める。</p> <p>(3) 遺伝子診断 survival motor neuron (SMN) 遺伝子変異を認める。</p>
2. 鑑別診断
<p>(1) 筋萎縮性側索硬化症</p> <p>(2) 球脊髄性筋萎縮症</p> <p>(3) 脳腫瘍・脊髄疾患</p> <p>(4) 頸椎症, 椎間板ヘルニア, 脳および脊髄腫瘍, 脊髄空洞症など</p> <p>(5) 末梢神経疾患</p> <p>(6) 多発性神経炎 (遺伝性, 非遺伝性), 多巣性運動ニューロパチー (multifocal motor neuropathy) など</p> <p>(7) 筋疾患 筋ジストロフィー, 多発筋炎など</p> <p>(8) 感染症に関連した下位運動ニューロン障害 ボリオ後症候群など</p> <p>(9) 傍腫瘍症候群</p> <p>(10) 先天性多発性関節拘縮症</p> <p>(11) 神経筋接合部疾患</p>
3. 診断の判定
<p>上記1の (1) ①②③すべてと (2), (3) の1項目以上を満たし, かつ2のいずれでもない。</p>

(齋藤加代子)

⑥ 外来での診察のポイント

かかと足歩行	脛骨神経の障害から前脛骨筋の筋力低下をきたすため、かかと足で歩行することが困難になる。したがって、外来で靴下を履かせて、つま先を上げて歩行させてみると前脛骨筋の筋力低下がわかりやすい。
足の萎縮	足底筋の萎縮による pes cavus (⑥) を観察する。
深部腱反射	CMT では通常、深部腱反射 (とくにアキレス腱反射) が消失する。

これら3点に注目して診察を行い、疑わしければ次の検査により診断を確定する。

- 電気生理検査を行い、神経伝導速度遅延と時間的分散の脱髄性変化を確認する (⑥)。
- FISH 検査を行い、PMP22 遺伝子の重複を確認する (⑥)。
- pes cavus は緩徐に出現するため、幼少期には明らかでないことが多い。

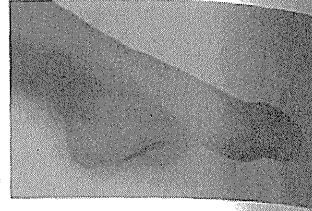
● 下肢萎縮は経年的に進行し、成人期にはシャンパンボトル様と称される大腿下 1/3 の特徴的筋萎縮が出現する。

(藤井克則)

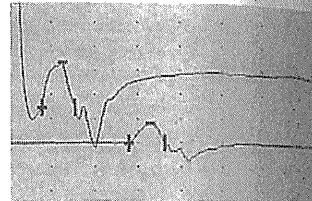
■ 参考文献

- 1) 藤井克則ほか, Charcot-Marie-Tooth 病 1A 型に対する新たな治療法—アスコルビン酸治療の有効性, 小児科臨床 2009 ; 72 : 762-3.
- 2) Gallardo E, et al. Charcot-Marie-Tooth disease type 1A duplication : spectrum of clinical and magnetic resonance imaging in leg and foot muscles. Brain 2006 ;

⑥ 足の萎縮 (pes cavus)



⑥ 電気生理検査 (脛骨神経)



脱髄所見 (時間的分散, 伝導速度遅延) を認める

- 129 : 426-37.
- 3) Passage E, et al. Ascorbic acid treatment corrects the phenotype of a mouse model of Charcot-Marie-Tooth disease. Nat Med 2004 ; 10 : 396-401.

脊髄性筋萎縮症

定義, 概念

● 脊髄性筋萎縮症 (spinal muscular atrophy : SMA) は、脊髄前角細胞の変性によって起こる筋萎縮と筋の脱力を特徴とする常染色体劣性遺伝病である。

- 発症年齢, 臨床経過に基づき, I 型, II 型, III 型, IV 型に分類される (⑥)。
- 線維束性収縮などの脱神経の症状と近位筋優位の骨格筋の筋萎縮を伴った筋力低下の症状を示す。

病態, 臨床像

- 原因遺伝子は 5 番染色体長腕 5q13 に存在する

SMN1 (survival motor neuron) 遺伝子である同領域に向反性に重複した配列の SMN2 遺伝子も存在する。

- I 型から IV 型の臨床的重症度の幅については, SMN タンパク質の発現量, すなわち SMN2 遺伝子がどの程度, SMN タンパク質を産生するかで説明できる。臨床像が軽症の場合, SMN 遺伝子欠失ではなく遺伝子変換により SMN1 遺伝子が SMN2 遺伝子になること, すなわち SMN2 遺伝子の遺伝子産物の量が多くなっている。正常では SMN タンパク質量が 100% であるとすると, SMA I 型は 20%, II 型は 30%, III 型は 40% と考えられ, 臨床症状の重症から軽症の幅を説明するもの

⑥ SMA の分類

型	病名	発症年齢	最高到達運動機能	遺伝
I	Werdnig-Hoffmann 病 急性乳児型 SMA	0~6 か月	never sit	常劣
II	Dubowitz 病 慢性小児型 SMA	<1 歳 6 か月	never stand	常劣
III	Kugelberg-Welander 病 若年型 SMA	1 歳 6 か月~20 歳	stand & walk alone	常劣 まれに常優
IV	成人型 SMA	20 歳<	normal	多くは常優 常優が常劣

常劣: 常染色体劣性, 常優: 常染色体優性。

脊髄性筋萎縮症の臨床像

● Ⅰ型, 急性乳児型, Werdnig-Hoffmann 病

● Ⅰ型が重症で全身性である。妊娠中の胎動が弱い例も存在し、発症は生後 6 か月まで。発症後、運動発達は停止し、体位がたたまず、筋萎縮低下のために体が軟らかいフロリンファントの状態を呈する。肋間筋に対して横隔膜が保持されているため吸気時に腹部が膨らみ、胸部が陥凹する呼吸を示す。支えなしに座ることができず、哺乳困難、下痢、脱肛、呼吸不全を伴う。舌の線維束性収縮がある。深部腱反射は消失。上肢の末梢神経の障害によって、近位脱位と手首が軟らかく屈曲する形の wrist drop が認められる。人工呼吸管理を行わない場合、死亡年齢は平均 6~12 歳あり、24 か月までにほぼ全例が死亡する。

● Ⅱ型, 慢性乳児型, Dubowitz 病

● Ⅱ型は 6 か月まで、支えなしの起立、歩行ができないが、生存が可能である。舌の線維束性収縮、手指の振戦がみられる。腱反射は減弱または消失。次第に側弯が著明になる。Ⅱ型より重症な症例は呼吸器感染に伴って、呼吸不全を呈することがある。

● Ⅲ型, 慢性型, Kugelberg-Welander 病

● Ⅲ型は 6 か月以降、自立歩行を獲得するが、次第に転びやけ、立てないという症状が出てくる。後に、上肢にも問題になる。

● Ⅳ型, 成人発症型

● Ⅳ型以上の発症。小児期や思春期に筋力低下を示す Ⅲ型の小児期型を示すが、成人発症の SMA 患者では側弯は生じない。その型のなかでも臨床的重症度は多様であり、分布は運動器である。

● Ⅰ型からⅣ型までの臨床像を ⑥ に示す。

⑥ 診断

● 遺伝的診断: 近位筋優位の筋力低下, 筋萎縮, 舌・手指の線維束性収縮 (fasciculation), 腱反射減弱・消失などの下位運動ニューロン徴候から SMA を疑う。
● 神経生理機能障害, 関節拘縮症, 外眼筋・横隔膜・

⑥ 脊髄性筋萎縮症の認定診断基準

1. 主要項目

- (1) 臨床所見
 - ① 下記のような下位運動ニューロン徴候を認める。
筋力低下
筋萎縮
舌、手指の線維束性収縮 (fasciculation)
腱反射は減弱から消失
 - ② 下記のような上位運動ニューロン徴候は認めない。
筋萎縮
腱反射亢進
病的反射陽性
 - ③ 経過は進行性である。
- (2) 臨床検査所見
筋電図で高振幅電位や多相性電位などの神経原性所見を認める。
- (3) 遺伝子診断
survival motor neuron (SMN) 遺伝子変異を認める。

2. 鑑別診断

筋萎縮性側索硬化症, 球脊髄性筋萎縮症, 筋萎縮・脊髄疾患, 頸性症, 椎間板ヘルニア, 脳および脊髄腫瘍, 脊髄空洞症, 末梢神経炎, 筋疾患, 感染症に関連した下位運動ニューロン障害, 傍髄腫瘍様群, 先天性多発性関節拘縮症, 神経筋接合部疾患

3. 診断の判定

上記の 1 (1) ①②③すべてと (2), (3) の 1 項目以上を満たし、かつ 2 のいずれでもない。
(厚生労働省難治性疾患克服研究事業 (中野班 2009) より)

- 心筋の障害, 聴覚障害, 著しい顔面筋弛緩, 知覚障害, 血清クレアチンキナーゼ値が正常上限の 10 倍以上, 運動神経伝導速度が正常下限の 70% 以下, 知覚神経活動電位の異常などの所見がある場合, SMA とは考えにくい。
- 筋生検で小徑萎縮筋線維の大集団, 群萎縮 (group atrophy), I 型線維の肥大, 筋電図では高電位で幅が広い giant spike などの神経原性変化を示す。
- SMA において、遺伝子診断は最も広く行われる非侵襲的診断方法である。末梢血リンパ球より