

消化器

消化器系障害の重篤度については、原則として、下表に掲げられた臨床検査値、症状等によりグレード分けを行う。

副作用のグレード	グレード1	グレード2	グレード3
悪心、嘔吐	悪心(嘔気)	嘔吐 <sup>#1</sup>	—
下痢	軟便、泥状便	グレード3に該当しない水様便	脱水、電解質異常を伴う水様便
消化管出血	便潜血(+)	ショック及びヘモグロビン低下(8.0g/dl以下)を伴わない血便、吐血、下血(メレナ)	ショック又はヘモグロビン低下(8.0g/dl以下)を伴う血便、吐血、下血(メレナ)
口腔内の異常	自覚的な口腔内の不快感 (例)口唇乾燥感、口内不快感、口内しびれ感、口内苦味感、舌しびれ感、舌異常感	潰瘍性口内炎	—
	客観的な炎症等を伴う口腔内の異常 <sup>#1</sup> (例)口角炎、口唇炎(口唇小水疱)、口内炎(口腔のあれ、歯肉痛)、舌炎(舌発疹、舌のあれ、舌痛)、舌苔、黒舌、歯肉肥厚		
食道の異常	自覚的な食道の不快感 (例)つかえ感、食道閉塞感	客観的な炎症、潰瘍等を伴う食道の異常 <sup>#2</sup> (例)食道炎、食道潰瘍	
嚥下障害	—	嚥下困難	嚥下不能
胃腸の異常	自覚的な胃腸の不快感 (例)胸やけ、消化不良、胃もたれ感、胃部不快感、腹部不快感、腹鳴、食欲不振	—	—
痛み	グレード2に該当しない耐えられる程度の又は治療を要しない程度の胃痛、腹痛	せん痛(胃痙攣、腹部痙攣、腸痙攣)	—
炎症	胃炎、腸炎、大腸炎 <sup>#3</sup> 直腸炎(直腸粘膜浮腫、直腸粘膜刺激) <sup>#1</sup>		
潰瘍	びらん	胃潰瘍、十二指腸潰瘍、出血性潰瘍、小腸潰瘍、大腸潰瘍 <sup>#2</sup>	消化管穿孔
腸管麻痺	便秘 <sup>#1</sup>		麻痺性イレウス
肛門の異常	自覚的な肛門の不快感 (例)肛門部痛、肛門部不快感、肛門部違和感、肛門そう痒	—	—
	客観的な炎症等を伴う肛門の異常 <sup>#1</sup> (例)肛門周囲炎(肛門のただれ、肛門のびらん)、痔出血、痔脱出		
膵臓障害	アミラーゼ値異常のみ	グレード3に該当しない膵炎	膵壊死、出血性膵炎
その他の症状等	吃逆(しゃっくり)、口渇(口内乾燥感)、げっぷ(おくび、あい気)、結腸粘膜色素沈着、鼓腸、放屁、硫黄臭、排便回数増加(便秘、排便切迫、しぶり)	—	—
	唾液腺炎、便失禁 <sup>#1</sup>		

注1) グレード1か、グレード2かの判断は、担当医師等の判断によるものとする。

注2) グレード2か、グレード3かの判断は、併発する下痢、消化管出血、嚥下障害等の臨床症状の程度により分類する。

注3) 胃炎、腸炎、大腸炎の表現は、客観的な炎症の有無にかかわらず、嘔吐、胃痛、腹痛、下痢等の臨床症状を総括して使用される場合が多い。これらの重篤度分類は、嘔吐等の臨床症状の程度により分類する。

循環器

循環器障害の重篤度については、原則として、下表に掲げられた臨床検査値、症状等によりグレード分けを行う。

副作用のグレード		グレード1	グレード2	グレード3	
血圧の異常	低下	収縮期血圧 (mmHg) 症状	90未満～80以上	80未満	
	上昇	立ちくらみ、起立性めまい、起立性低血圧	血圧上昇 (血圧異常上昇、急激な血圧上昇)、 高血圧	脈拍触知不能	
循環障害		—	—	ショック、チアノーゼ 末梢循環不全	
心拍数 (1分)	頻脈	—	110以上130未満	130以上	
	徐脈	—	50未満40以上	40未満	
不整脈	動悸、不整脈 (心電図が未測定のもの)		—	—	
	上室性期外収縮 心室性期外収縮 (単発性)		上室性頻拍 心室性期外収縮 (二連発) 二段脈	心室性期外収縮 (多源性) (二連発以上) 心室頻拍 (六連発以上) 心室細動 Torsades de pointes	
	一度房室ブロック (房室伝導時間延長)		心房細動 (発作性を含む) 心房粗動 発作性頻脈	—	
	—		二度房室ブロック、 房室解離、洞停止、 脚ブロック、 (心室内ブロック) (心室内伝導障害) 結節性調律、心室調律	三度房室ブロック (完全房室ブロック) 心停止 (心拍動停止) Adams-Stokes症候群	
心電図異常		P波消失 PR・PQ延長	ST上昇、ST低下、 T波逆転、T波平低化、 U波出現、QT延長、 QRS幅拡大	—	
心不全様症状		—	浮腫 (全身・末梢)	心不全 (うっ血性心不全) 右心不全 左心不全 (心臓喘息) 急性心不全 心拡大 (心胸比増大)	
参考	心筋収縮力		60% ≧ 左室駆出率 > 50%	50% ≧ 左室駆出率 > 40%	40% ≧ 左室駆出率
	心拍出量 (心係数)		—	2.5 l/min/m <sup>2</sup> ≧	2.2 l/min/m <sup>2</sup> ≧
	肺毛細管圧 (肺動脈収縮期圧) (mmHg)		20以上～30未満	30以上～40未満	40以上
	呼吸困難 (「呼吸器」の重篤度分類基準参照)		息切れ HJ分類II度	労作時の呼吸困難 HJ分類III度～IV度	安静時の呼吸困難 HJ分類V度
虚血性心疾患様症状		胸部不快感 胸内苦悶感 胸部圧迫感 胸痛、狭心痛 (狭心様疼痛)、心筋虚血、冠不全 <sup>a)</sup>	—	狭心症悪化 狭心症発作 (同誘発) 心筋梗塞 (冠動脈血栓症) 心筋壊死	
心筋・心膜・心内膜障害		—	心膜炎 心膜浸出液貯留 心内膜炎 心筋障害 <sup>a)</sup>	心筋炎 心筋線維症	
血管障害		血管痛	血管攣縮 間欠性跛行 動脈硬化症 レイノー様症候群 <sup>a)</sup> (壊疽を伴わないもの)	壊疽 血管炎 血栓性静脈炎 血栓症 動脈血栓・静脈血栓 血栓塞栓 肺塞栓 (梗塞) 脳塞栓 (梗塞) 腸間膜塞栓	
その他の症状		顔面潮紅 (ほてり)、 熱感、灼熱感、のぼせ	—	—	

注: グレード1か、グレード2かの判断は、担当医師等の判断によるものとする。

精神神経系

精神神経系障害の重篤度については、原則として、下表に掲げられた状態等に応じ、自覚的か・他覚的か、周囲のコントロールができるか否か、介助が必要か否か、一過性か持続性か、可逆性か非可逆性か等を勘案してグレード分けを行う。

副作用のグレード		グレード1	グレード2	グレード3
精神的活動と行動異常	気分の高揚又は不安定	自覚的な気分の高揚又は不安定  (例) 情緒不安定, 気分動揺, 感情易変, 神経過敏, 過敏性, いらいら感, 不機嫌, 不安(感), 焦燥感, 多弁, 気分高揚, 陽気, 多幸症(多幸感)	グレード1の状態が他覚的にも認められ, 行動の異常を伴うもの  (例) 躁うつ・躁状態, 躁転, 攻撃性, 刺激興奮, 興奮, 易刺激性, 不穏, 焦燥多動, 徘徊, 衝動行為, 抑制欠如, 感情失禁	グレード2のうち, 症状が重く, コントロール困難なもの
	気分・意欲・行動の低下	自覚的な気分や意欲の低下感  (例) 意欲減退, 鈍重, 無気力, 無気力感, 気力低下状態, 無欲状態, 頭がぼーとする, ぼんやり, 夢のような状態, 集中力低下, うつ状態, 抑うつ(状態), 憂うつ, メランコリー	グレード1の状態が他覚的にも認められるもの	グレード2のうち, 症状が重く, コントロール困難なもの  (例) 自殺念慮・企図抑うつ性昏迷
	精神病様症状	—	一過性の錯覚・幻覚・せん妄(夜間譫妄等)	持続する錯覚・幻覚・せん妄, 錯乱, 妄想
	知的精神機能の障害	自覚的な知的能力の低下  (例) 物忘れ, 記憶力・記銘力の減退	他覚的に認められる知的能力の低下  (例) 前向健忘, 逆向健忘	グレード2のうち, 症状が重く持続するもの  (例) 痴呆
意識の障害	自覚的な意識の障害  (例) 眠気, もうろう感, 覚醒困難, 覚醒遅延, 酩酊感, 残眠感, 後睡眠, 鎮静, 過度鎮静, 悪夢, 多夢	他覚的にも認められる意識の障害  (例) 傾眠, 嗜眠, うとうと状態, もうろう状態, 意識混濁, 一過性の意識喪失, 失神, 見当識障害, 見当識喪失	グレード2のうち, 症状が重く持続するもの  (例) 昏睡 持続する意識喪失	
運動障害	協調運動	自覚的な協調運動の障害  (例) ふらつき, めまい, 眩暈, ふらふら(感)	他覚的にも認められる協調運動の障害  (例) 運動失調, 協調運動障害	グレード2のうち, 症状が重く日常生活上重大な支障となり介助を必要とするもの
	歩行	—	他覚的に認められる歩行の障害  (例) すくみ足, 歩行障害, 歩行困難, 失調歩行, 歩行異常	グレード2のうち, 症状が重く日常生活上重大な支障となり介助を必要とするもの  (例) 歩行不能
	筋力・麻痺	—	他覚的に認められる筋力の低下及び障害  (例) 筋緊張低下, 筋脱力, 筋力低下, 不全麻痺	グレード2のうち, 症状が重く日常生活上重大な支障となり介助を必要とするもの  (例) 顔面麻痺, 四肢麻痺, 片麻痺, 単麻痺
	筋痛・関節痛	耐えられる程度の又は治療を要しない程度のもの  (例) 関節痛, 筋肉痛, 背部痛, 腰痛, 項部痛, 頸部痛	症状が重く持続するもの	—
	錐体外路症状 不随意運動	一過性の軽度の不随意運動  (例) 一過性の振戦(四肢振戦, 手指振戦), 手のふるえ, ふるえ	不随意運動が持続し, 神経症状として把握が可能なもの  (例) 粗大な又は持続する振戦, 口周囲の不随意運動, 顔面チック, 舌突出, 仮面様顔貌, シスキネジア, 運動過多, アカシジア, 多動, パーキンソン症候群(同症状, 同様症状, 同症状の増悪)	グレード2のうち, 症状が重く日常生活上重大な支障となり介助を必要とするもの

副作用のグレード		グレード1	グレード2	グレード3
運動障害 (続き)	筋緊張	自覚的な筋緊張異常 (例) 怠動, 動作緩慢, 肩凝り, 前傾前屈姿勢, 下肢のつっぱり感	筋緊張の程度が強く, 神経症状として把握が可能なもの (例) 顔面・口周囲緊張, 筋緊張亢進, 固縮, 筋強剛, 筋強直, 筋硬直, 筋痙直, 頸部〔四肢〕強直, 体のこわばり	グレード2のうち, 症状が重く日常生活上重大な支障となり介助を必要とするもの
	言語障害	自覚的な言語障害 (例) 舌(口)のもつれ, 舌の運動障害	他覚的にも認められる言語障害 (例) 構音障害, 構語障害	グレード2のうち, 症状が重く日常生活上重大な支障となり介助を必要とするもの (例) 失語症
	眼球運動障害	—	一過性の眼球運動障害 (例) 眼球偏位, 眼球回転発作, 眼球側方発作, 眼球挙上, 眼振, 複視	グレード2のうち症状が重く持続するもの
	反射	反射の減弱 (例) 腱反射減弱, 反射運動能力低下	反射の病的亢進, 反射の消失	病的反射の出現 (例) バビンスキー反射
痙攣	自覚的なもの (例) 身ぶるい	局所の痙攣 (例) 攣縮, 筋れん縮, 頸部・顔面の攣縮, 上肢の伸展, 筋痙攣	全身的な痙攣 (例) 全身痙攣, てんかん発作, てんかん様発作, 間代性痙攣, 強直性痙攣, 痙攣発作, 痙攣の誘発, 後弓反張	
感覚器機能障害	聴覚障害	自覚的な聴覚障害 (例) 耳鳴, 耳閉塞感	客観的に認められる一過性の聴覚障害 (例) 聴力減退, 聴力低下	非可逆性の聴覚障害 (例) 非可逆性難聴, 聾(完全に聞こえない状態)
	視覚障害	自覚的な視覚異常 (例) 羞明, 視力減退感, 閃光感, 霧視, 視調節障害	客観的に認められる一過性の視覚障害 (例) 一過性視力低下, 一過性色覚異常	非可逆性の視覚障害 (例) 視神経炎, 失明, 視野障害
	嗅覚障害	一過性の嗅覚障害 <sup>a</sup> (例) 嗅覚異常, 異臭感	—	非可逆性の嗅覚障害 (例) 嗅覚脱失
	味覚障害	一過性の味覚障害 <sup>a</sup> (例) 舌異常感, 味覚異常, 味覚減退	—	非可逆性の味覚障害 (例) 味覚脱失
	知覚(感覚)障害	一過性の知覚(感覚)障害 <sup>a</sup> (例) 四肢等のしびれ, 舌のしびれ, 口唇部のしびれ感, 耳痛, 知覚(感覚)変容, 知覚(感覚)減退	—	非可逆性の知覚(感覚)障害 (例) 知覚(感覚)脱失
	末梢神経(神経障害)	一過性の神経痛	持続する神経痛	グレード2のうち症状が重く日常生活上重大な支障となり介助を必要とするもの (例) ギラン・バレー症候群, 多発性神経炎, 末梢神経炎, ミオパシー
依存性	—	軽い精神依存性があり用量増加傾向(耐性出現傾向)の認められるもの	身体依存性, 離脱症状(禁断症状)が認められるもの	
その他	あくび, 脳貧血様症状, 浮動感, 不安定感, 頭痛, 頭重(感), 頭部圧迫感, 違和感, 身体異常感, 疲労感, 全身倦怠感, 脱力感, 不快感, 気分不快	嚥下困難(嚥下力低下)流涎	嚥下不能, 悪性症候群, 悪性高熱, 脳症・白質脳症, 髄膜炎・髄膜炎様症状, 脳血管障害(脳出血, 脳梗塞等)	

注) グレード1か, グレード2かの判断は, 担当医師等の判断によるものとする。

代謝・電解質異常

代謝・電解質異常の重篤度については、原則として、下表に掲げられた臨床検査値、症状等によりグレード分けを行う。

副作用のグレード		グレード1	グレード2	グレード3
血糖異常 (mg/dl)	血糖値 上昇	随時血糖 120～200 又は 空腹時 120～140 食後 160～200	随時血糖 201～300 又は 空腹時 141～200 食後 201～300	随時血糖 301 以上
	症状	—	—	糖尿病性昏睡
	血糖値 低下	69～60	59～51	50 以下
	症状	—	めまい、頭痛、空腹感、 イライラ感、著明な発汗 等の低血糖症状	低血糖性昏睡、痙攣
代謝性 アシドーシス	動脈血 pH	7.35 未満～7.20 以上	7.20 未満～7.15 以上	7.15 未満
	症状	—	—	意識障害、血圧低下、痙攣、呼吸障害(Kussmaul型)
代謝性 アルカローシス	動脈血 pH	7.46 以上～7.50 未満	7.50 以上～7.60 未満	7.60 以上
	症状	—	—	痙攣、テタニー、高血圧、 不整脈
血中カルシウム異常 (mg/dl)	上昇	10.6 以上～12.1 未満	12.1 以上～15.0 未満	15.0 以上
	症状	—	—	意識障害
	低下	8.5 未満～8.0 以上	8.0 未満～6.5 以上	6.5 未満
	症状	—	—	テタニー、血圧低下、不 整脈、精神症状
血清カリウム 異常 (mEq/l)	上昇 <sup>注</sup>	5.0 以上～5.5 未満	5.5 以上～6.0 未満	6.0 以上
	症状	—	—	不整脈、筋麻痺
	低下	3.5 未満～3.1 以上	3.1 未満～2.5 以上	2.5 未満
	症状	—	—	脱力、筋麻痺、不整脈
血清ナトリウム 異常 (mEq/l)	上昇	150 以上～155 未満	155 以上～160 未満	160 以上
	症状	—	—	中枢神経症状 (意識障 害、痙攣)
	低下	135 未満～125 以上	125 未満～115 以上	115 未満
	症状	—	—	精神障害、痙攣、意識障 害、病的反射

注) 腎障害に伴う血清カリウム値の上昇は、「腎臓」の重篤度分類基準によること。

# Ⅲ. 分担研究報告

## 希少疾病に対する医師主導治験における被験者リクルートについて

研究分担者 青木正志 東北大学大学院医学系研究科 神経内科 教授

### 研究要旨

希少疾患（難病）に対する創薬、医療機器、再生医療の開発は、社会から最も切望されている課題の一つである。その治験を担うのは多くの場合は大手製薬企業とは限らず、大学病院や専門病院などのアカデミアが主体となる医師主導治験が選択されることが多い。この場合、元々患者数が少ないために困難である被験者（治験を受ける患者）のリクルートがさらに難しくなるため、対象患者のレジストリの構築などの工夫を行う必要がある。神経・筋難病疾患の進行抑制治療効果を得るための新たな医療機器、生体電位等で随意コントロールされた下肢装着型補助ロボット（HAL-HN01）に関する医師主導治験を開始するに際しては患者会などと協力して治験の被験候補者をリクルートすることが重要な課題である。

### 共同研究者

加藤昌昭（東北大学病院神経内科）

割田 仁（東北大学病院神経内科）

豎山真規（東北大学病院神経内科）

川内裕子（東北大学病院神経内科・徳洲会病院ALSケアセンター）

佐藤裕子（東北大学病院地域医療連携センター）

トリーの状況を検証した。いずれの疾患も「神経・筋難病疾患の進行抑制治療効果を得るための新たな医療機器、生体電位等で随意コントロールされた下肢装着型補助ロボット（HAL-HN01）に関する医師主導治験」の対象疾患となっている。（倫理面への配慮）

患者個人情報は用いないで研究を行った。

### C. 研究結果

遠位型ミオパチーに分類される DMRV はわが国で約 300 名程度の患者しかいない希少疾患であり、これまでに確立した治療法はない。一方で、国立精神神経医療研究センターの西野らが動物モデルにシアル酸を補充することで症状の改善に成功し、治療法の開発が期待されている。シアル酸（N アセチルノイラミン酸）を用いた DMRV に対するフェーズ I 試験（第 1 段階）は東北大学病院にて医師主導治験として行われた。被験者は 6 名であったが、遠位型ミオパチー患者会のメーリングリストのよる呼びかけにて全国から患者を登録してもらうことができた。現在、徐放化製剤および用量を増やした追加フェーズ I 試験を実施中であるが、この場合も患者会のメーリングリストが有効であった。2014 年度はさらに国立精神神経

### A. 研究目的

希少疾患に対する治験はいわゆる大手製薬メーカーが担うとは限らず、医師主導治験あるいはベンチャー企業と大学病院あるいは専門病院の共同開発の形態をとることが多い。この場合、費用の問題もあり、元々患者数が少ないために困難である被験者（治験を受ける患者）のリクルートが、さらに難しくなる可能性が高い。

### B. 研究方法

東北大学病院で施行した縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー（DMRV）に対する医師主導治験（フェーズ I 試験）あるいは同院で現在施行中の筋萎縮性側索硬化症（ALS）に対する肝細胞増殖因子（HGF）治験（フェーズ I 試験）における患者エン

医療研究センターで構築している患者登録システム Remudy においても登録者に対して治験の参加を呼びかけている。

ALS も治療法が確立していない難病である。企業による治験も行われているが、東北大学病院では強力な神経再生作用をもつ、HGF を用いた治療法の開発をベンチャー企業と共同で進めている。2011年6月に治験届を提出し、同7月からフェーズ I 試験を開始した。試験開始にあたっては東京で記者会見を行い、情報提供に努めた。開始当初は全国から問い合わせがあったが、その後、患者・主治医からの問い合わせは徐々に少なくなり、エントリーに苦勞している。

#### D. 考察

遠位型ミオパチーあるいは ALS などの進行性難治性疾患に対するロボットスーツ HAL の臨床応用が期待されているが、全国の患者へどのように治験の情報を伝えていくかは重要な問題である。患者会が協力して治験の被験候補者を登録するシステムなどの構築が求められる。

#### E. 結論

「神経・筋難病疾患の進行抑制治療効果を得るための新たな医療機器、生体電位等で随意コントロールされた下肢装着型補助ロボット（HAL-HN01）に関する医師主導治験」を進める上で、さらに広く実用化されるためにも患者会などと協力して治験を進めることが重要な課題である。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

#### 2. 学会発表

青木正志、臨床研究における産官学連携の促進  
アカデミアの立場から、第 12 回瀬戸内国際臨床  
試験カンファレンス、2013年10月5日 愛媛県松  
山市

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし



希少性神経・筋難病疾患の進行抑制治療効果を得るための新たな医療機器、生体電位等で随意コントロールされた下肢装着型補助ロボット（HAL-HN01）に関する医師主導治験—短期効果としての歩行改善効果に対する無作為化比較対照クロスオーバー試験（NCY-3001 試験）

研究分担者 安藤喜仁 自治医科大学内科学講座神経内科学部門 助教

## 研究要旨

本研究は神経・筋難病患者が希少性神経・筋難病疾患に対して開発された下肢装着型ロボット、HAL神経・筋難病下肢用モデル（以下HAL-HN01）を定期的、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、筋萎縮と筋力低下の疾患の進行が抑制されるか否かをその歩行改善効果で証明し、同時に有効性と安全性を評価することが目的である。当院は分担施設として、院内倫理委員会への申請し承認を得たうえで、2例の球脊髄性筋萎縮症患者について試験を開始している。また、1例の肢帯型筋ジストロフィー患者に対して試験参加の同意を得た。

## 共同研究者

森田光哉（自治医科大学神経内科）

大澤かおる（自治医科大学附属病院リハビリテーションセンター）

濱田桂佑（自治医科大学附属病院リハビリテーションセンター）

臼井麻納美（自治医科大学附属病院リハビリテーションセンター）

若松朋恵（自治医科大学附属病院臨床試験センター）

菊池明子（自治医科大学附属病院臨床試験センター）

塚田道代（自治医科大学附属病院臨床試験センター）

短期間、間欠的に治療的に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。

## B. 研究方法

対象となる疾患病態を希少性神経・筋難病疾患における歩行不安定症とする。含まれる疾患例として、脊髄性筋萎縮症、球脊髄性筋萎縮症、下肢症状が緩徐進行性の筋萎縮性側索硬化症、シャルコー・マリー・トゥース病、遠位型ミオパチー、封入体筋炎、先天性ミオパチー、筋ジストロフィー及び診断が確定していないが、上記病態として同等と見なされるもの。

治験デザインは無作為化比較対照クロスオーバー試験である。

本治験は、前観察期、被験者が専用ホイストを使用し歩行プログラムを行う治療期1、移行期、被験者が専用ホイストとHAL-HN01を使用し歩行プログラムを行う治療期2、後観察期より構成され全体のVisit数は24回。

（倫理面への配慮）

治験参加にあたり、HAL-HN01の病状進行抑制の効果があるかどうかの試験であるために効果が認められない可能性もあること、有害事象の

## A. 研究目的

「神経・筋難病患者が希少性神経・筋難病疾患に対して開発された下肢装着型ロボット、HAL神経・筋難病下肢用モデル（以下HAL-HN01）を定期的、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、筋萎縮と筋力低下の疾患の進行が抑制される」という仮説の下で、本治験では緩徐進行性の対象患者がHAL-HN01を

可能性、費用面の本人負担などの説明を確実に  
行い、本人の自由意思での参加、中止が可能で  
あることを明記する。

計画案については当院倫理委員会の審査を経  
て承認されている。

### C. 研究結果

本研究は国立病院機構新潟病院 中島孝医師  
を研究責任者とする医師主導多施設共同研究で  
ある。

研究分担者として、当院では、平成 26 年 1 月  
31 日現在、2 例の球脊髄性筋萎縮症患者に対し  
て実際に HAL-HN01 を装着して試験を進めている。  
1 例は機器使用をしないリハビリである治療期 1  
全 9 回を終了し、機器使用下リハビリ治療期 2  
の 4 回目（全 9 回）を終了している。もう 1 例  
は機器を使用する治療期 1 の 5 回（全 9 回）を  
終了している。

さらに肢帯型筋ジストロフィー患者 1 名に試  
験の説明を行い、参加の同意を得た。

また研究分担医師、共同研究者を対象に行わ  
れる班会議および実施説明会へ適宜出席した。

試験デザインでは外来、入院の両方の形を選  
択できるが、全例外来通院を希望されたため、  
負担軽減費として Visit ごとに交通費を分担金  
から支出している。

最大で 3 名同時にリハビリテーションを行う  
ことが予想されるため、吊り具(ホイスト)を分  
担金で 1 台購入するように申請を行った。

本研究を施行するにあたり、当施設において  
は対象となる症例が相当数あったため、数人か  
ら参加を拒否されたものの、当初予定していた 3  
名の参加登録は問題なかった。また、歩行路の  
設定についても、病院側の協力もよく十分なス  
ペースが確保できたため問題なかった。

しかし、研究の施行においては、今回使用す  
るホイストや治験機器の操作は全く初めてであ  
ったため、治験事務局から担当者（サイバーダ

イン社の作業療法士）を毎回派遣していただく  
ことにより、治験機器の基本操作だけでなく補  
助条件の設定に助言を頂き試験を遂行するこ  
とができた。さらに当施設の作業療法士や看護師  
も徐々に設定などの判断や操作を習熟するこ  
とができてきている。

被験者側の問題として、永続的な障害はない  
ものの、治験機器を初めて使用した際には強い  
疲労感を訴え、回数を経るごとに使用後の疲労  
感は軽減していた。

### D. 考察

当院での研究対象者は当初の予定通り 3 人で  
確定した。

現在の 2 症例については、ともに有害事象、  
プロトコル逸脱もなく順調に進行している。  
評価に際しての計測やビデオ撮影も問題なく行  
われており、今後の 1 例についても引き続き慎  
重に施行していくことが望まれる。

実施施設側の問題として、スタッフの治験機  
器への不慣れについてはいたしかたない面があ  
ると思われる。しかし、事務局からの職員の派  
遣と助言により確実に操作、調整に慣れてきて  
おり今後はよりスムーズに実施できると考えて  
いる。

被験者の疲労については、本試験の直前まで  
少なくとも数年間は連続して 40 分という長時間、  
立位歩行を行った経験がない症例ばかりである  
ので、立位歩行をすること自体がストレスにな  
るものと考えられた。さらに治験機器使用が慣  
れるまで相当にストレスとなりうることに留意  
し、リハビリテーション中の休息を多目にとり、  
初めの数回は visit 間の間隔を広めにとり疲労  
が蓄積しない配慮が必要と考えられた。

### E. 結論

球脊髄性筋萎縮症 2 症例について臨床試験を  
順調に実施出来ている。また肢帯型筋ジストロ

フィー1 症例について試験参加の同意を得た。

試験施行にあたり、これまで以上に被験者の疲労や健康被害に細心の注意を払う必要があると思われた。

**F. 健康危険情報**

なし

**G. 研究発表**

なし

**H. 知的財産権の出願・登録状況**

なし

希少性神経・筋難病疾患の進行抑制治療効果を得るための新たな医療機器、生体電位等で  
随意コントロールされた下肢装着型補助ロボット（HAL-HN01）に関する医師主導治験  
—短期効果としての歩行改善効果に対する無作為化比較対照クロスオーバー試験—  
（NCY-3001 試験）

研究分担者 池田哲彦 国立病院機構新潟病院 神経内科 医長

### 研究要旨

HTLV-1-associated myelopathy :HAM は HTLV-1 抗体陽性者の HAM 発症率は 0.25%（日本）である。HTLV-1 キャリアは世界じゅうに分布しているが、ATL 分布と一致し、特に日本、カリブ海沿岸諸国、南アメリカ、アフリカ、南インド、イラン内陸部などとなっており、先進国で唯一の分布国である日本は、研究で世界をリードする必要がある。日本は 1986 年 11 月～日赤血の抗 HTLV-1 抗体スクリーニングを開始し、2011 年～母児間感染予防のため全妊婦 HTLV-1 抗体検査を開始しているが、今後、数十年間は、HAM の問題が継続するため、治療法の開発研究が必要である。HAM の症状では歩行障害と神経因性膀胱が重要である。このうち痙性歩行は HAL による歩行練習で痙性の軽減可能であるか？、歩行パタンの想起実行が不能である場合、HAL による歩行練習で再学習可能であるか？、廃用症候群に対しては、HAL とホイストの歩行練習で治療可能であるか？、また、病勢のどの時期に有効性が高いのか？などを検討する必要がある。

### 共同研究者

遠藤寿子(国立病院機構新潟病院 治験協力医師  
医員)

中島孝(国立病院機構新潟病院 副院長 研究代  
表者・治験調整医師)

27 才女性、小学生時代より走るのが苦手、徐々に走れなくなる。20 才時に痙性歩行、神経内科にて HAM と診断。母からの母子感染。頻尿。  
Patient 3 50 才女性、Patient 2 の母。歩行障害が悪化し HAM と診断。変形性腰椎症などを合併。

### A. 研究目的

HAM に関する適応拡大のため、医療機器申請時の追加データとして、どのような追加治験をおこなうべきかを、検討する。HAM における有効性評価 1. 主要評価項目の妥当性、2. 統計解析モデルの選定、3. 有意差検定における必要症例数の選定について少数例にて検討する。

### B. 研究方法

対象患者としては、Patient 1 65 才女性、10 代で発症、つかまり歩行がやっとだったが、冬期に歩行能力が急速に悪化し、寝たきりに近くなり、リハビリ目的にて入院。Patient 2

HAL 歩行練習としては、HAL-HT01 (HAL 福祉用の研究モデル)を Cyberdyne Inc. よりレンタルし実施。入院にて一回 40 分 5～7 回程度、ALL in ONE ホイスト使用にて転倒予防、HAL-HT01 を着用、CVC モードで歩行練習を施行。評価指標としては、前後で ALL in ONE ホイスト使用し、2 分間歩行（距離）と 10m 歩行テスト（速度）を測定した。結果の計算処理は、2 分間歩行と 10m 歩行にて、改善率と改善率の標準偏差を計算し前後を比較。上記データを使い、並行群間比較対照試験で、両側検定、 $p < 0.05$  ( $\alpha$  error 0.05) Power 0.8 の際の、1 群の最少症例数を計算しグラフ表示。並行群間試験とクロスオーバー試験の

症例数の検討をした。

（倫理面への配慮）

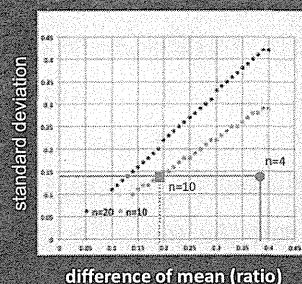
同意取得時、満 18 歳以上の患者として、当院倫理委員会にて承認された説明文書による説明と同意書を取得した。

### C. 研究結果

	2分間歩行テスト(距離)の改善率	10分歩行テスト(スピード)の改善率	HAL歩行練習実施回数	自覚症状
patient 1	0.560	0.370	5回	著明に改善
patient 2	0.380	0.475	7回	かなり改善
patient 3	0.202	-0.085	5回	悪化あり
平均	0.381	0.253		
標準偏差	0.146	0.243		

2 分間歩行は HAM の主要評価項目として妥当であり、副次評価項目を追加修正し、3001 試験の追加試験として行えると考えた。対照群（ホイスト歩行群）における改善率が不明であり、治験における必要症例数を計算のため、ホイストで 2 分間歩行の変化率のデータが必要であると考えた。

並行群間試験の場合のシミュレーション



alpha error 0.05 (=p value), Power 0.8, n=number of each group

### D. 考察

現在行っている、HAL-HN01 治験（3001 試験）に、HAM に適応拡大するための追加試験として、探索的試験を行った。

### E. 結論

3001 試験はクロスオーバー試験であり、治験の準備研究として、6～10 例（一群 3～5 例）の小規模な探索的クロスオーバー試験を行う。関連部局、厚生労働省、PMDA と相談して、2014 年に

HAM に対する HAL-HN01 の追加治験を予定。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

なし

### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## 神経筋疾患において HAL を用いた視覚歩行評価を行う準備に関する研究

研究分担者 石川悠加 国立病院機構八雲病院小児科

### 研究要旨

HAL による歩行の影響を、ビデオにより評価するにあたり、これまでの神経筋疾患における歩行評価のノウハウをふまえた観察を行う。一方、気を付けなければいけない点も、これまでのノウハウで培ってきた事項に配慮する。一方、HAL に特有な評価も今後考える必要がある。それは、HAL がインタラクティブな装置であり、バイオフィードバックの訓練を経て効果を発揮していくという過程があることから、小児用 HAL などを用いた発症早期からの使用により、長期効果の可能性が考えられる点である。HAL を、医療機器として、効果を科学的に評価し、さらに、装置そのものの耐久性、安全使用上の問題点、リスクアセスメント、リスクマネジメントについても事例を集積していく必要がある。

### 共同研究者

理学療法室 三浦利彦

### A. 神経筋疾患の歩行に対するこれまでの治療評価

神経筋疾患において、特に非侵襲的換気療法（noninvasive positive pressure ventilation: NPPV）の普及により、生命予後が改善されただけでなく、それまでの活動性を出来るだけ維持し、在宅生活を選択する患者も増加してきている。このため、神経筋疾患のリハビリテーションは、これらのニーズに応えるため、さまざまなアプローチが求められる<sup>1)</sup>。日常生活様式や身体機能面、運動面から常に発生する変形・拘縮を予測し、二次的障害を防止するために、良質な代償運動や補装具等の生活環境設定などを含めた先行的対応を必要とする。小児用 HAL も作成されたことから、小児期から成人まで、今後 HAL を用いた場合のリハビリテーションの可能性を検討することが考えられる。

神経筋疾患のうち、小児期発症で重症な頻

度の高い Duchenne 型筋ジストロフィーを例に、歩行や変形・関節拘縮を検討すると、歩行可能な時期に、早期より見られるものは下腿三頭筋、ハムストリングス、腸脛靭帯の短縮である。特に近年下肢の手術により明らかになったことは、股関節周囲の筋解離の結果、筋解離を行っていない膝、足関節の拘縮が改善する事があり、この事実から下肢の障害の始まりが股関節周囲筋、特に腸脛靭帯にあると推測され、股関節の屈曲・外転・外旋拘縮、外反膝、膝関節の屈曲拘縮、腰椎前彎の増強をもたらすと考えられている。立位では、股関節伸展筋（大殿筋）の弱化により股関節の拘縮と腰椎前彎が増強すると、体幹が折れ曲がるのを防ぐためには、体幹をさらに後に反り返らせ、重心線を臀部（股関節）の後方にかけてなければならない。ストッキングのように大腿部の筋群を覆っている結合組織（大腿筋膜と腸脛靭帯）が短縮し、筋自体を圧縮する（大腿四頭筋の循環障害を引き起こすコンパートメント症候群にも関与する可能性もある）。これにより開脚歩行となり、膝が内側に

回旋し、さらに股関節屈曲拘縮が進行し、ついには膝関節に屈曲拘縮が生じる。大腿四頭筋の弱화가進行すると、重心線を膝関節の前の方にかけることで姿勢を安定させなければならないが、代償的機構（腰椎前彎、尖足、股関節外転）がこれを可能にする。しかし膝関節の屈曲拘縮によってこの重心線が保てなくなると、尖足の不安定さにより転倒しやすくなったり、立位保持が困難となり、8～12歳（平均9歳）で歩行能力を失う。

歩行や変形・関節拘縮予防の治療的アプローチとしては、これまで、関節可動域運動や伸張運動の徒手理学療法や、スプリント・装具を用いた起立補助具の使用、外科的アプローチが行われてきている。これらの改善効果は、歩行の安定性、歩行の速度、距離、歩容動作などを指標としてきており、HALにおいても同様の評価を行っていく必要がある。

## B. 視覚歩行評価を行うに当たっての準備

HALによる歩行の影響を、ビデオを見て評価するにあたり、これまでの神経筋疾患における歩行評価のノウハウをふまえた観察を行う。歩行が、左右対称であるか、麻痺側または健常側に体重を過重にしていないか、下肢の痙性、歩行速度、歩行のストライド、左右の足の間の幅が増加していないか、歩容、ケイデンス（足の回転数）を確認する。股関節伸展角度の増大、股関節運動角度幅の増大、歩行速度増加、歩幅増加、が認められることは、端的に歩行の改善とみなされる事項である。

一方、気を付けなければいけない点も、これまでのノウハウをふまえて、歩行改善効果があったとして、それは歩くチャンスができただけであったのか、声かけの違いが影響し

ていないか、などである。本人による歩行の主観評価には、疲労、足の軽さ、安定性、安心感、楽しさ、などが挙げられ、それは大変重要な要素であるが、それが、ビデオの歩行動作にもきちんと反映すると良いが、実際は短期間の治験では難しいことがあるかもしれないことを考慮する。

HALに特有な歩行動作の評価の注意点は、正しく歩く（ひざを曲げる）と遅くなることがある。下肢の痙性がある場合には、突っ張って、これまでのように歩いた方が早くなる。しかし、HALで正しく歩くことにより、痙性がとれて、正しく歩きやすくなっていくことも期待される。

また、HALは屈曲と伸展のみの動きのため、内転や外転の障害を持つ患者にとっては、痛みが生じているかもしれない。

## C. HALの特性をふまえた長期効果の可能性

さらに、HALがインタラクティブな装置であり、バイオフィードバックの訓練を経て効果を発揮していくという過程があることから、短期間での効果が発揮されにくい患者もいると考えられる。皮膚で感知される生体電位に現れる意思と動きのずれを教える必要性も生じてくることから、時間をかけた効果の評価も望まれる。また、HALのような機器の活用をみすえていくと、それによるニューロンのサバイバルも重要になってくるといえる。残存した神経・筋のリハビリテーションにおいて、過用の軽減をはかることができることは、課題であり、HALがその選択肢となる可能性がある。筋ジストロフィーにおいては、治療薬が開発された際に、どのようにリハビリテーションをしていくかを考える際に、過用に

より破壊される筋肉を温存できる方法として取り入れることができるかもしれない。

歩行動作だけではわからない部分であるが、実際の使用にあたっては、設定が容易で環境の影響を受けにくい、すなわち本人及び介助者負担軽減につながるかどうか、検討を要する。リスク管理や副作用面にも使用しながら情報を蓄積していく必要がある。

小児用 HAL が開発され、より早期に使うと運動神経が温存されるかもしれないと考えられている。歩行の安全性が高まり、筋破壊をくい止め、本人の動くことへのモチベーションが高まり、生活の選択肢や教育の機会、就労の機会が増えることになるのであれば、コスト効果が十分あると考える。

ドイツでは、下位脊損を中心に、労災保険で使用が認められた機器として使われているとのことで、本邦における神経筋難病での使用との違いを考慮して、慎重に評価する必要がある。

そのためにも、HAL を、医療機器として、効果を科学的に評価し、さらに、装置そのものの耐久性、安全使用上の問題点、リスクアセスメント、リスクマネジメントについても事例を集積していく必要がある。

（文献）三浦利彦、長門五城、田中栄一、他、Duchenne 型筋ジストロフィーの変形・拘縮と ADL 障害. PT ジャーナル 39:713-9, 2005



## PRO (Patient Reported Outcome) のための主観的 QOL 測定法 SEIQoL の 医療従事者への普及についての研究

研究分担者 井手口直子 帝京平成大学薬学部

### A. 研究目的

医療における QOL (生活の質) の重要性は、ますます高まってきている。QOL を評価する指標として、現在は生存年数と生活の質を考慮した「質で調整した生存年：QALY (Quality Adjusted Life Years)」が、医療経済学や薬剤経済学などでよく使われる。医療の効果は、生存年数を延ばすことと生存期間中の健康水準を向上することにより判定されるとする考え方で、QALY は生存年と生活の質 (QOL) を考慮した指標である。そこで QOL をどのような「尺度」で測っていくかが重要である。

そもそも QOL 測定は2つの目的で行われる。ひとつは「医療行為のアウトカム」を測るため、医療者が評価する客観的アウトカムではなく、患者の主観に基づく医療評価である PRO (Patient Reported Outcome：患者が報告するアウトカム) と呼ばれるもので、医薬品の臨床試験でも近年大重視されつつある。本治療でも、PRO を評価に取り入れて実施している。

そして、もうひとつの目的が「緩和ケア・難病ケアのケア目標」としての QOL である。ケアの目標を患者の QOL 向上に置くことは、医療者にとっての指標にもなり得る。ただし、それは患者も医療従事者も納得するものでなくてはならない。特に完治が困難な疾患を持つ難病患者へのケアでは、いかに患者が QOL の

高い療養生活を送れるかが重要なポイントとなる。だからこそ、QOL をどの指標で測定するかが重要になる。今回、患者の QOL の評価法として「SEIQoL (Schedule for the Evaluation of Individual Quality of Life)」に着目した。この方法は昨年度も多職種のセミナーで紹介し、主観的な QOL の視点に立つ事で医療従事者の意識が変容することをデータで証明した。

今回はさらに、医療系の学生にも焦点をあて、多人数でのセミナーとその効果を測定したので報告する。

### B. 研究方法

SEIQoL は、慢性疾患や進行性疾患、終末期医療における医療介入の評価法として、患者の個別性や主体性を重視した、もっとも主観的な QOL 評価の尺度として注目されている。SEIQoL は、QOL が個人的な構成概念であることをベースとし、その人が考える重要な生活領域がうまくいっているか、満足しているかの評価によって構成されるものである。

測定時には、測定者は半構造化面接で、「その人が大切にしている5つのCUE(生活領域)を明らかにする」、「それぞれの満足度・達成度を視覚的に見ていく」、「それぞれの重要度の割合を視覚的に見ていく」という3つの要素を聞き取っていく。

対象者は薬学部の5年生196名および、  
既卒の薬剤師60名である

それぞれ別の日程で、3時間のセミナーを行い、

- ・ QOL の認識についての事前アンケート
- ・ 症例提示、汎用される QOL 質問紙での代理測定
- ・ 主観的な QOL、PRO についてのレクチャー  
難病患者のコメントの紹介
- ・ 再度同じ症例での代理測定
- ・ SEIQoL 測定法の説明と 2 人組での代理測定
- ・ 振り返りと事後アンケート

を行った。

#### 症例について

今回代理評価を行った症例は、55歳男性、ALS(筋萎縮性側索硬化症)で人工呼吸器装着、独居で24時間他人介護、患者会の役員で、すでに数回 SEIQoL の測定に3回協力を頂いている患者の状況を紹介し、参加者はその患者になったつもりで代理評価を行った。

#### 評価の指標として

- 1・参加者の QOL への意識の変化
- 2・汎用される QOL 質問紙の数値のレクチャー前後での変化（学生のみ測定）
- 3・SEIQoL の代理測定の数値のヒストグラムと実際の患者の数値との比較
- 4・セミナー受講者の感想（自由記述含む）を見た。

#### （倫理面への配慮）

症例の患者には本セミナーでの症例紹介について了解を得た。

また、参加者には、データを集積していることを説明し、個人が特定されないことを口

頭と書面で説明し、データを使用してもよいと回答したもののみ集計に用いた。

### C. 研究結果

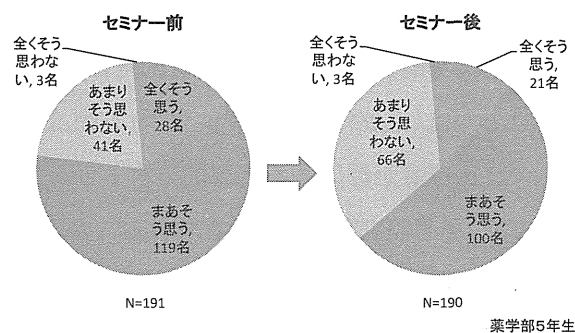
#### 1・参加者の QOL への意識の変化の比較

薬学生グループ、薬剤師グループともに、QOL についての3つの質問を行い、セミナー前後での意識の変化を見た。

①良い医療は費用対効果が高いものだと思うか？

については、学生、薬剤師共に、セミナー後は「全くそう思う」、「まあそう思う」が減少した。学生よりも薬剤師にその傾向が顕著であった。（図1）

#### Q1：良い医療とは費用対効果が高いものであると思うか？（薬学部5年生）



#### Q1：良い医療とは費用対効果が高いものだと思うか？（薬剤師）

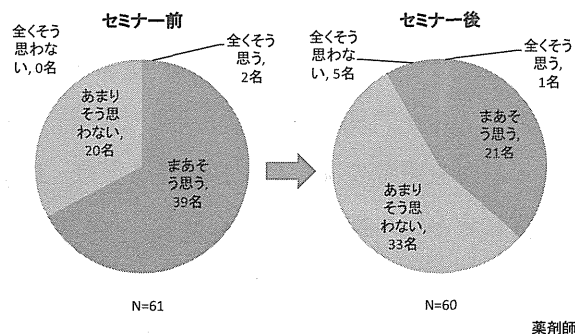


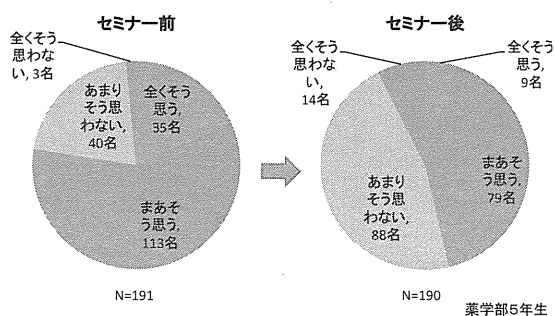
図1) 参加者の意識の変化1

②病状がすすむにつれ患者の QOL は低下する  
と思うか

については「まあそう思う」という回答者が  
学生、薬剤師共に減少した。

(図 2)

Q2:病状が進むにつれ患者のQOLは低下する  
と思うか？(薬学部5年生)



Q2:病状が進むにつれ患者のQOLは低下する  
と思うか？(薬剤師)

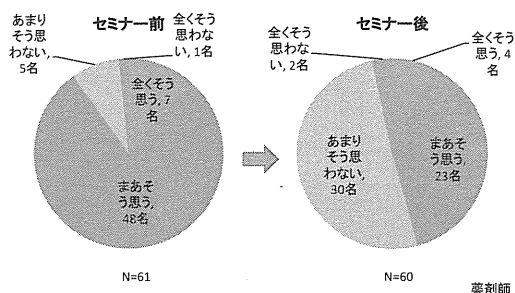
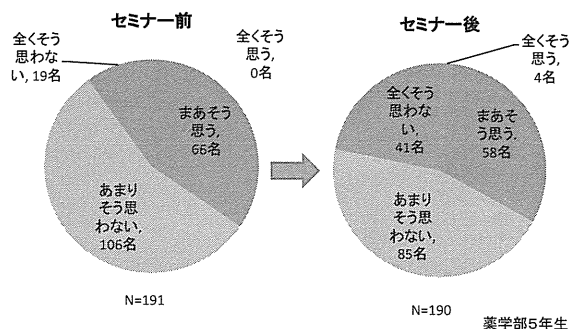


図 2) 参加者の意識の変化 2

③QOL は客観的に測定可能であると思うか  
については、「そう思う」「まあそう思う」が  
学生、薬剤師ともにやや減少した。

(図 3)

Q3: QOLは客観的に測定可能であると思うか？  
(薬学部5年生)



Q3: QOLは客観的に測定可能であると思うか？  
(薬剤師)

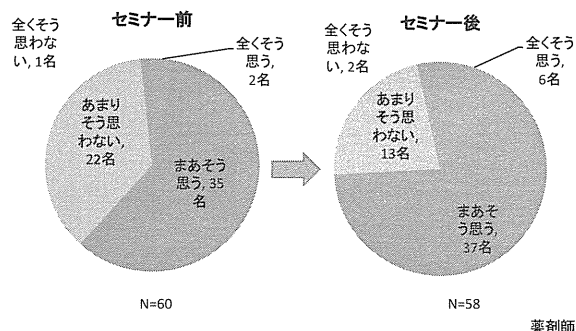
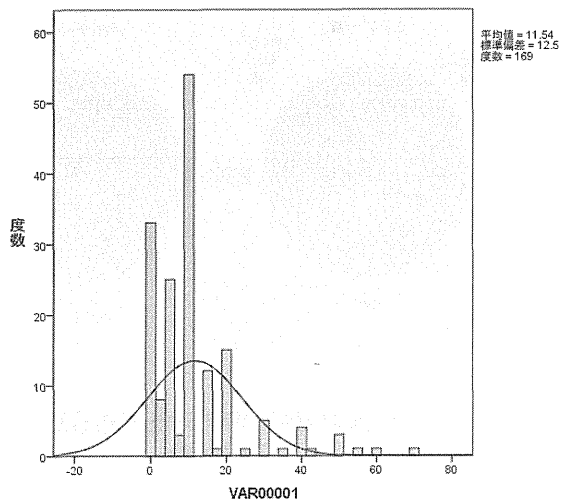


図 3) 参加者の意識の変化 3

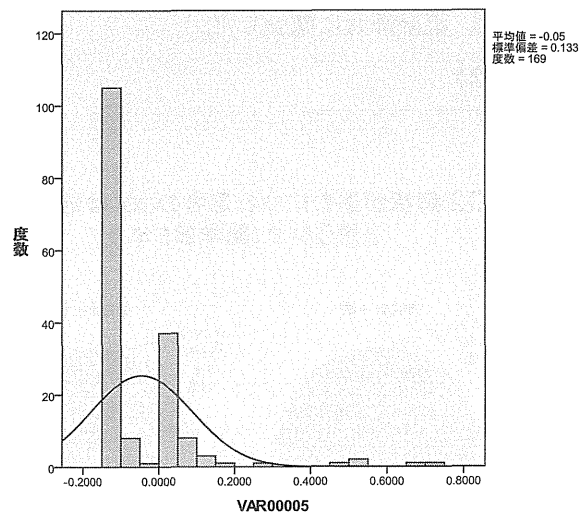
## 2・汎用される QOL 質問紙の数値のレクチャー前後での変化 (学生のみ)

セミナーでは、患者症例が紹介されたのち、その患者になったつもりで、汎用される QOL 評価尺度に記載して数値化を行った。今回用いたのは EQ-5D 日本語版である。EQ-5D では効用値と VAS (Visual Analog Scale) を測定、学生ではその後、レクチャーを挟んで再度同じ患者をイメージして VAS を測定し、レクチャー前と比較した。レクチャー前の代理評価での VAS の平均値は 11.54 であったが、レクチャー後は平均値 25.7 に上昇した。両者の平均値の比較を行ったところ 5%水準

で有意な差があった (Wilcoxon の符号付き順位検定)

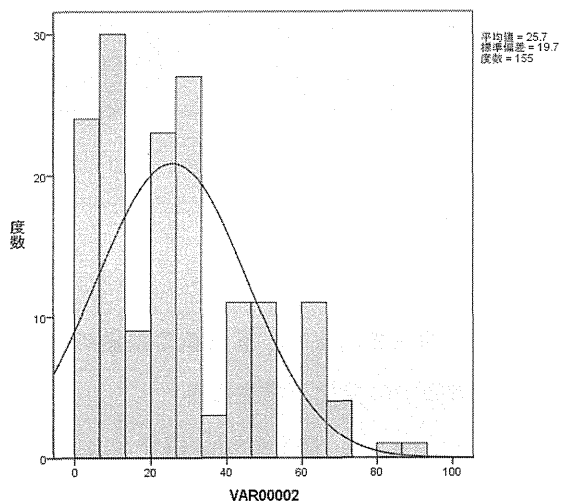


また、主観的 QOL を学ぶ前に測定した EQ-5D の効用値は、学生の平均値が 0.05、薬剤師の平均値が 0.01 という結果であった。

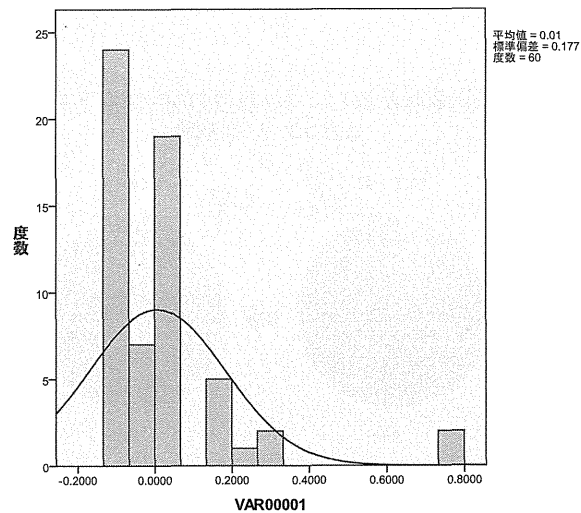


レクチャー前 VAS

↓



EQ-5D 効用値 (学生)



レクチャー後 VAS

EQ-5D 効用値 (薬剤師)

図 4) レクチャー前後の EQ-5D の VAS 比較