

神経・筋疾患を原因とする歩行障害に対するロボット・リハの治療効果

研究分担者 高田信二郎 独立行政法人国立病院機構徳島病院整形外科・リハ科

研究要旨

歩行障害を来した神経・筋疾患患者に対してロボットスーツ HAL 福祉用を用いたロボット・リハを実施して、その治療効果を解析した。第1症例は、57歳、女性、脊髄性筋萎縮症(Kugelberg-Wellander)患者、第2症例は、54歳、女性、筋強直性ジストロフィー患者であった。ロボット・リハは、ロボットスーツ HAL 福祉用を用いて、40分間の歩行訓練を実施した。いずれの症例も、歩行訓練前に比べて歩行速度、歩幅、歩数を指標とした歩容の改善をみた。本研究は、ロボットスーツ HAL 福祉用を用いたロボットリハは、神経・筋疾患を原因とする歩行障害を改善する効果のあることを明らかにした。

共同研究者

足立 克仁（国立病院機構徳島病院内科）

橋口 修二（同神経内科）

植村 直子（同リハビリテーション科）

岡本 和久（同上）

川道 幸司（同上）

藪田 英吾（同上）

横瀬 崇光（同上）

澤田 侑貴（同上）

島村麻木子（同上）

宮脇 鈴子（同上）

ロボットスーツ HAL 福祉用を用いた歩行訓練は、転倒予防を充分実施しながら、40分間の訓練を実施した。

歩行解析は、ビデオ撮影を用いた歩容分析と、3軸加速度計を用いて実施した。加速度を計測機器は、ワイヤレス型3軸加速度計 MVP-RF80 (MicroStone 株式会社製)を用いた。身体重心に近い第三腰椎棘突起直上に電極を貼付した。3軸加速度計は、前後、上下、左右方向の加速度を振幅波形として表すことができる。その最大振幅、振幅数をロボットスーツ HAL 福祉用を用いた歩行訓練前後で比較した。

これらの測定項目は、HAL 装着前後の10m歩行を実施して比較検討した。

（倫理面への配慮）

本研究への参加者は、全て匿名化を行い、個人情報保護を行う。研究の遂行に際し、ヘルシンキ宣言を遵守する。

A. 研究目的

本研究は、神経・筋疾患を原因とする歩行障害に対してロボットスーツ HAL 福祉用を用いたロボット・リハを実施し、その治療効果を検証するものである。

B. 研究方法

対象は、神経・筋疾患患者2例であった。第1症例は、57歳、女性、脊髄性筋萎縮症(Kugelberg-Wellander)患者であり、第2症例は、54歳、女性、筋強直性ジストロフィー患者であった。第1症例は、歩行にさいして2本のLofstrand杖を要した。第2症例は、無杖歩行が可能であった。

C. 研究結果

いずれの症例も、ロボットスーツ HAL 福祉用を用いた歩行訓練は、訓練前に比べて、歩行速度、歩幅、歩数が増加した(表1、2)。さらに、訓練後には、最大振幅数、周波数の増大をみた(表3-6)。

表 1. 第 1 症例における治療前後における歩行速度、歩幅、歩数の変化.

	治療前	治療後
歩行速度 (m/s)	20.9±0.92	31.4±0.21
歩幅 (cm)	42.1±0.42	49±0.28
歩数 (step/min)	49.6±2.90	64.1±0.07

表 2. 第 2 症例における治療前後における歩行速度、歩幅、歩数の変化.

	治療前	治療後
歩行速度 (m/s)	55.8±0.14	58.7±2.33
歩幅 (cm)	51.4±0.49	52.8±1.13
歩数 (step/min)	108.6±1.34	111.1±2.61

表 3. 第 1 症例における治療前後における歩行中ピーク周波数（角速度）の変化.

周波数(mHz)	治療前	治療後
左右	0.793	0.549
上下	0.793	0.549
前後	0.397	0.549

表 4. 第 2 症例における治療前後における歩行中ピーク周波数（角速度）の変化.

周波数(mHz)	治療前	治療後
左右	1.709	1.892
上下	0.916	0.977
前後	0.916	0.977

表 5. 第 1 症例における治療前後における歩行中ピーク周波数（加速度）の変化.

周波数(mHz)	治療前	治療後
左右	4.395	4.882
上下	1.709	1.892
前後	1.770	1.892

表 6. 第 2 症例における治療前後における歩行中ピーク周波数（加速度）の変化.

周波数(mHz)	治療前	治療後
左右	0.397	0.549
上下	3.387	3.926
前後	0.214	1.009

D. 考察

神経・筋疾患は、下肢および体幹筋力低下を主因として歩行障害を呈することが多い。歩行障害に対しては、リハビリテーションを集中的に実施する。

本研究では、ロボットスーツ HAL 福祉用を用いた歩行訓練を 40 分間実施した。その結果、本来の歩行パターンを回復して、歩行速度、歩数、歩幅、最大振幅数、周波数を指標とした歩容の改善をもたらした。この即時効果の機序は、今後、明らかにすべき課題である。今後、神経・筋疾患患者の歩行障害に対して、高い治療効果を担保するロボット・リハの開発を達成する所存である。

E. 結論

神経・筋疾患を原因とする歩行障害に対するロボットスーツ HAL 福祉用を用いた治療効果は、歩行速度、歩幅、歩数、最大振幅数、周波数の増大であった。これら変化は、歩容の説明した。

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

1) Takata S: Longitudinal overgrowth following circumferential periosteal removal of femur of developing rat. ASBMR 35th Annual Meeting, Baltimore, Maryland, USA, October 4-7, 2013.

2) 高田信二郎、宮崎達志、江西哲也、佐藤紀、高橋光彦、稲次正敬、稲次美樹子、稲次圭：筋強直性ジストロフィー患者における骨代謝の特性。第50回日本リハビリテーション医学会学術集会。平成25年6月13日から15日。東京都

3) 高田信二郎、宮崎達志、江西哲也、佐藤紀、高橋光彦、稲次正敬、稲次美樹子、稲次圭：デュシェンヌ型筋ジストロフィー患者における骨代謝の特性。第50回日本リハビリテーション医学会学術集会。平成25年6月13日から15日。東京都

4) 宮崎達志、東田栄子、高田信二郎、植村直子、川道幸司、小守いつみ、宮脇鈴子、島村麻木子：ボツリヌス療法における筋痙縮治療効果の客観的指標-超音波Elastographyによる筋硬度測定の臨床応用-。第50回日本リハビリテーション医学会学術集会。平成25年6月13日から15日。東京都

5) 高田信二郎、宮崎達志、佐藤紀、江西哲也、高橋光彦：多発性骨髄腫における身体各部位の骨密度の特徴。第50回日本リハビリテーション医学会学術集会。平成25年6月13日から15日。東京都

6) 高田信二郎、宮崎達志、高橋光彦、佐藤紀、江西哲也：ラット大腿骨骨幹部骨膜の全周性切除がもたらす長径過成の機序解明。第50回日本リハ

ビリテーション医学会学術集会。平成25年6月13日から15日。東京都

7) 佐藤 紀、高田信二郎、合田有一郎、江西哲也、東野恒作、高橋光彦、加藤真介：がん患者のリハビリテーションにおける骨転移検索の実態調査。第50回日本リハビリテーション医学会学術集会。平成25年6月13日から15日。東京都

8) 江西哲也、佐藤紀、東野恒作、高橋光彦、高田信二郎、加藤真介：がんのリハビリテーションを実施した患者の在宅復帰要素の検討。第50回日本リハビリテーション医学会学術集会。平成25年6月13日から15日。東京都

9) 高田信二郎、宮崎達志、東田栄子、橋口修二、足立克仁：デュシェンヌ型筋ジストロフィー患者における骨代謝の特性。第67回国立病院総合医学会。平成25年11月8日から9日。金沢市

10) 高田信二郎、宮崎達志、東田栄子、橋口修二、足立克仁：筋強直性ジストロフィー患者における骨代謝の特性。第67回国立病院総合医学会。平成25年11月8日から9日。金沢市

11) 高田信二郎、川道 幸司、植村 直子、宮崎達志、東田 栄子、橋口 修二、足立 克仁、西庄 俊彦、宮城 亮、島谷 佳光、西野 一三：肢帯型筋ジストロフィー合併した大腿部高分化型脂肪肉腫の1例。第67回国立病院総合医学会。平成25年11月8日から9日。金沢市

12) 高田信二郎：活性型ビタミンD。第15回日本骨粗鬆症学会シンポジウム9。平成25年10月13日。大阪市

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

Rimmed vacuole 型遠位型ミオパチー（DMRV）における筋力低下の長期経過に関する研究

研究分担者 田中恵子 金沢医科大学神経内科 教授

研究要旨

Distal myopathy with rimmed vacuoles (DMRV)は、特徴的な筋障害分布を呈する比較的まれな疾患であり、その自然経過は充分知られていない。そこで、長期の経過が観察可能であったDMRV 5例について、各筋群での筋力の評価を、GNE 遺伝子変異部位の差異および発症年齢別に比較検討した。本症で障害の強い筋群である、上腕二頭筋・手関節屈筋群、大腿屈筋群・大腿内転筋・前脛骨筋の筋力はいずれの症例でも進行性に低下するのに対し、大腿伸筋群の筋力が保たれるパターンは、遺伝子変異部位別、発症年齢別にも差がなく比較的一定であり、他の要因に起因する特徴と考えられた。

A. 研究目的

Distal myopathy with rimmed vacuoles (DMRV)は、特徴的な筋障害分布を呈する比較的まれな疾患であり、その自然経過は充分知られていない。そこで、長期にわたり筋力低下の推移を観察可能であった自験例について GNE 遺伝子変異部位および発症年齢別に、各筋群の筋力低下の推移を検討した。

B. 研究方法

発症時 25 歳～36 歳の孤発例で女性 2 名、男性 1 名、および発症時 31 歳～32 歳で同胞発症のある女性 2 名について、初診時から最終外来診察日までの期間（10 年から 19 年）に施行された同一検者による四肢各筋群の徒手筋力テストの結果を、0～5 の各段階で評価し、経過年数毎にその推移を比較した。さらに、GNE 遺伝子の変異部位による差異（V572L および D176V ホモ接合の各 1 例間、D176V compound heterozygote の 3 例間）、また 20 歳代発症群と 30 歳代発症群の差異についても検討した。

（倫理面への配慮）

筋力評価は各受診時の診療行為として行い、結果についてはその都度受診者にフィードバックを行った。評価結果の公表は、本人が特定できない形になることを伝え、文書による同意を

得た。

C. 研究結果

GNE mutation の組み合わせにかかわらず、大腿四頭筋は長期経過の間、筋力が保たれていた。D176V/Y675C compound heterozygote の 1 例のみ、発症 6 年後から大腿伸筋群の筋力低下が見られ、大腿屈筋群が比較的長期間保たれる特異な伸展様式が見られた。

発症から 10 年間の経過を比較したものでは、

1) V572L homozygote vs D176V homozygote については、V572L 例で筋力低下の経過が全体に緩徐で、三角筋・大胸筋・上腕三頭筋が保たれる傾向が見られた。2) compound heterozygote の 3 例については、重症・軽症の差があるものの、D176V/Y675C compound heterozygote の 1 例以外は、筋群の障害進行過程は同様であった。3) 20 歳代発症・30 歳代発症の群では、筋障害の進行過程に明らかな差は見られなかった。

D. 考察

DMRV は特異な筋障害分布を呈するが、その理由は不明である。今回の検討でも、GNE 遺伝子変異部位や発症年齢による筋障害進展パターンには明らかな差異はなく、疾患そのものの未知の要因によると考えられた。

E. 結論

DMRV 5 例の各筋群での筋力低下の進行過程には個体差があるものの、上肢の筋力低下は三角筋・大胸筋・上腕三頭筋が保たれ、その他の筋群は緩徐に低下がみられた。下肢は、大腿屈筋群・大腿内転筋および前脛骨筋が早期から障害され、筋力低下の速度も速い傾向が見られた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 原 賢寿, 豎山 真規, 鈴木 直輝, 柴野 健, 田中 恵子, 石黒 英明 両側腓腹部に局限した非進行性神経原性筋萎縮症を呈した孤発例の 1 例 臨床神経, 53 : 551-554, 2013
2. H. Sakamoto, M. Hirano, M. Samukawa, S. Ueno, S. Maekura, H. Fujimura, M. Kuwahara, Y. Hamada, C. Isono, K. Tanaka, S. Kusunoki, Y. Nakamura. Details of treatment-related difficulties in men with anti-N-methyl D-aspartate receptor encephalitis. Eur Neurol 2013, 69;21-26
3. M. Tanaka, K. Park, K. Tanaka
Reduced fingolimod dosage treatment for patients with multiple sclerosis and lymphopenia or neutropenia
Mult Scl J 2013;19 1244-1245
4. Y Hachiya, R Miyata, N Tanuma, K Hongou, K Tanaka, K Shimoda, S Kanda, A Hoshino, Y Hanafusa, S Kumada, E Kurihara, M Hayashi : Autoimmune neurological disorders associated with group-A beta-hemolytic streptococcal infection Brain Devel 35(7):670-674, 2013
5. S Tetsuka, K Tominaga, E Ohta, K Kuroiwa, E Sakashita, K Kasashima, T Hamamoto, M Namekawa, M Morita, S Natsui, TMorita, K Tanaka, Y Takiyama, I Nakano, H Endo

Paraneoplastic cerebellar degeneration associated with an onconeural antibody against creatine kinase, brain-type

J Neurol Sci 335 (2013) 48-57

6. S. Nagayama, Y. Gondo, S. Araya, N. Minato, M. Fujita-Nakata, M. Kaito, M. Nakanishi, K. Tanaka, H. Yamaya, H. Yokoyama, K. Nakamichi, M. Saijo, K. Okamoto, Y. Toyoshima, A. Kakita, M. Matsui. Progressive multifocal leukoencephalopathy developed 26 years after renal transplantation. Cli Neurol Neurosurg 115(2013)1482-1484
7. 田中恵子 自己免疫性脳炎・脳症 免疫性神経疾患ハンドブック 楠進編集、南江堂 p。306-314, 2013
8. 田中恵子 悪性腫瘍に伴う神経系障害 内科学第 10 版 矢崎義雄 総編集 朝倉書店 p. 2256-2258, 2013
9. 田中恵子 多発性硬化症 今日の治療と看護 改定第 3 版 永井良三/大田 健 編集, 南江堂 2013 pp. 744-747
10. 田中恵子 傍腫瘍性神経症候群 今日の神経疾患治療指針 水澤英洋, 鈴木則宏, 梶 龍 兒, 吉良潤一, 神田 隆, 齋藤 延人 編 医学書院 2013 pp. 521-526

2. 学会発表

1. K Tanaka, et al. Effects of the CSF from anti-NMDAR encephalitis patient on the cultured neurons. 65th AAN Annual Meeting San Diego 2013. 3. 16-23
2. K. Tanaka et al. Immunological profiles of the CSF from the anti-NMDA receptor encephalitis patient
World Cong Neurol 2013. 9. 26 Wien

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

遠位型筋ジストロフィ (LGMD2B) と球脊髄性筋萎縮症 (BSMA) への HAL 使用に関する研究

研究分担者 玉岡晃 筑波大学医学医療系 神経内科学 教授

研究要旨

球脊髄性筋萎縮症 (SBMA) 患者、遠位型ミオパチー (LGMD2B) 患者に対し、HAL 神経・筋難病下肢用モデル (HAL-HN01) を用いた歩行プログラムを 40 分、9 回施行し、介入前後での歩行、日常生活動作などを比較した。2 症例とも 2 分間歩行、10m 歩行で改善がみられたが、Barthel index は変わらなかった。また、HAL-HN01 装着による有害事象は認められなかった。今後、hoist のみの歩行プログラムを行い、HAL の有用性を明らかにしたい。

共同研究者

石井一弘 (筑波大学 神経内科学)

江口 清、上野友之、石川公久、岩淵慎也、廣瀬聖一郎、遠藤悠介、晝田佳世、松原真由 (筑波大学 リハビリテーション部)

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、適切に筋収縮を補助することで、筋萎縮と筋力低下の疾患の進行が抑制される」との仮説の下で、本治験では緩徐進行性の対象患者が HAL-HN01 を短期間、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ことを目的とした。

B. 研究方法

治験課題名「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比較対象クロスオーバー試験」の治験実施計画書に従った。対象は希少性神経・筋難病疾患における歩行不安定症を有する患者を対象にした。選択基準を満たし、除外基準に当てはま

らない患者を選んだ。評価項目は有効性評価項目の主要評価項目として 2 分間歩行テストを副次評価項目として 10m 歩行テスト、患者自身による主観的歩行評価、医療従事者による歩行評価、徒手筋力テスト、ADL 評価 (Barthel index)、HAL-HN01 の使用に関する操作者評価を行った。安全評価項目として、有害事象の発生状況、HAL-HN01 の不具合等の発現状況、体重、血圧、脈拍、12 誘導心電図検査、HAL-HN01 の動作モニタリング (エラー履歴) をモニターした。

hoist のみ (治療期 1) と HAL-HN01、hoist 同時使用 (治療期 2) を (またはその逆を) 順に施行し、各治療期前後で各評価因子を比較する。歩行プログラムは来院 1 回 40 分で、各治療期 9 回の来院で行う。選択基準、除外基準および中止基準、同意説明文書、使用機器概要、治験スケジュール概要等の詳細は治験実施計画書および各種手順書の通りに行った。

当院では球脊髄性筋萎縮症 (SBMA) 患者 1 例、遠位型ミオパチー (LGMD2B) 患者 1 例が選択基準を満たし、除外基準に抵触せず、また患者本人から同意が得られた。

(倫理面への配慮)

HAL-HN01, 治験実施計画書 NCY-3001 は筑波大学附属病院 医薬品等受託研究審査委員会で審議され、平成 25 年 (2013 年) 7 月 16 日に整理番号: 医-07 で承認された。

C. 研究結果

2次登録後の割り付けで当院2症例はB群になった。BSMAの患者は治験開始時、軽度介助が必要で歩行時姿勢基礎体力、運動耐久性が低かった。治療期2（HAL + hoist）のデータのみであるが、2分間歩行：前 30.46m，後 28.61m，で、10m歩行：前 14.89 秒（20 歩），後 13.15 秒（20 歩）で共に改善がみられた。Barthel index は 55 点→55 点と変化なかった。また車いすへの移動が顕著に改善し、移動項目での FIMM score で 3 点から 5 点に改善した。途中、感染性胃腸炎による下痢、脱力などの体調不良による訓練延期が1週間あった以外は問題なかった。

遠位型ミオパチーの患者は治験開始時、杖歩行可能なレベルであった。こちらも治療期2（HAL + hoist）のデータだけであるが、2分間歩行：前 59.68m，後 75.80m，で、10m歩行：前 8.88 秒（13 歩），後 7.64 秒（13 歩）で共に改善がみられた。Barthel index は 85 点→85 点と変化なかった。来院4回頃から訓練終了後に“頭で考えていた歩行と実際の歩行が乖離してしまい、歩きづらくなった”や“HAL 訓練により今までの歩行イメージが変容したようで、頭が混乱していて、転倒しそうになる”などの訴え、実際に自宅で転倒したそうである。2例とも重篤な有害事象はみられなかった。

D. 考察

当院の2症例とも近位筋の筋力低下が著明で足の振り出しで躯幹を使う、いわゆるトレンドンブルグ歩行であったが、HALによる訓練を開始することで、下肢屈筋群を有効に使う歩行に変化し、歩行時の骨盤動揺も少なくなり、歩容が改善した。この歩容改善効果はHAL訓練後も持続していた。

神経・筋疾患患者では、筋力低下を補うために独自の歩容を獲得し、歩行速度低下、ケイデンス（歩行率）低下などの歩行の質が落ちるが、

HAL 装着による訓練を行うことで骨盤動揺を抑え、股関節屈曲を促すなどの歩行姿勢の改善が認められた。これらの効果はHALが筋力低下に伴って生じる（運動、姿勢の）代償性変化を抑制したためと考える。即ちHALによる身体自由度を制限し、適切なアシストを加え、従来の正しい歩行、姿勢を再学習させことにより得られた効果であると思われる。BSMAの患者では1週間の訓練中止により、一時的な歩行姿勢の悪化がみられている。歩容の改善効果を長期間維持させるには、定期的なHALによる訓練が必要であろう。現在、治療期1を施行中であり、hoistのみでの各指標を比較、評価することが重要である。

HAL-HN01装置の面で筋電図モニターがHAL本体の後面についており、歩容と筋電図の両方を同時に観察し、解析することが困難な点を改良して欲しい。iPad大の携帯型モニターに歩行状態と筋電図を同時にモニターできるような工夫を希望する。ADL改善評価について、現行のBarthel indexでは検出できない変化があり、これを正確に定量的に評価する別の指標が必要であろう。

E. 結論

球脊髄性筋萎縮症（SBMA）患者、遠位型ミオパチー（LGMD2B）患者の2例でHAL-HN01とhoistを用いた歩行プログラムを行った。2例とも2分間歩行、10m歩行で改善がみられた。今後、hoistのみの歩行プログラムを行い、プログラム前後で評価し、HAL装着による歩行改善効果を明らかにしたい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Yamamoto F, Yamaguchi T, Tamaoka A. Case report; a case of anti-glutamate receptor antibody positive limbic encephalitis with positive various autoantibodies. *Nihon Naika Gakkai Zasshi*. 2013, 102(8):2057-9.

Iwata A, Nagata K, Hatsuta H, Takuma H, Bundo M, Iwamoto K, Tamaoka A, Murayama S, Saido T, Tsuji S. Altered CpG methylation in sporadic Alzheimer's disease is associated with APP and MAPT dysregulation. *Hum Mol Genet*. 2014, 23(3):648-56.

Akamatsu M, Takuma H, Yamashita T, Okada T, Keino-Masu K, Ishii K, Kwak S, Masu M, Tamaoka A. A unique mouse model for investigating the properties of amyotrophic lateral sclerosis-associated protein TDP-43, by in utero electroporation. *Neurosci Res*. 2013, 77(4):234-41.

Hosokawa M, Arai T, Yamashita M, Tsuji H, Nonaka T, Masuda-Suzukake M, Tamaoka A, Hasegawa M, Akiyama H. Differential diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis from Guillain-Barré syndrome by quantitative determination of TDP-43 in cerebrospinal fluid. *Int J Neurosci*. 2013. [Epub ahead of print]

Hosaka A, Araki W, Oda A, Tomidokoro Y, Tamaoka A. Statins reduce amyloid β -peptide production by modulating amyloid precursor protein maturation and phosphorylation through a cholesterol-independent mechanism in cultured neurons. *Neurochem Res*, 2013; 38(3):589-600.

Baba O, Yamagata K, Tomidokoro Y, Tamaoka A, Itoh H, Yanagawa T, Onizawa K, Bukawa H. Neuroleptic Malignant Syndrome in a Patient with Tongue Cancer: A Report of a Rare Case. *Case*

Rep Dent. 2013;2013:542130. Epub 2013 Jun 18.

山口哲人、石井一弘、河野 豊、玉岡 晃：歩行開始困難を認めた Orthostatic tremor の 75 歳男性例. *運動障害* 23(1):15-20, 2013.

Egawa N, Kitaoka S, Tsukita K, Naitoh M, Takahashi K, Yamamoto T, Adachi F, Kondo T, Okita K, Asaka I, Aoi T, Watanabe A, Yamada Y, Morizane A, Takahashi J, Ayaki T, Ito H, Yoshikawa K, Yamawaki S, Suzuki S, Watanabe D, Hioki H, Kaneko T, Makioka K, Okamoto K, Takuma H, Tamaoka A, Hasegawa K, Nonaka T, Hasegawa M, Kawata A, Yoshida M, Nakahata T, Takahashi R, Marchetto MC, Gage FH, Yamanaka S, Inoue H. Response to Comment on "Drug Screening for ALS Using Patient-Specific Induced Pluripotent Stem Cells". *Sci Transl Med*. 2013, 5(188):1881.

Tamaoka A. Fall Risk and Fracture. Falls and fractures in patients with neurological disorders. *Clin Calcium*. 2013, 23(5):679-85.

Nakamagoe K, Fujizuka N, Koganezawa T, Yamaguchi T, Tamaoka A. Downbeat nystagmus associated with damage to the medial longitudinal fasciculus of the pons: a vestibular balance control mechanism via the lower brainstem paramedian tract neurons. *J Neurol Sci*. 2013 May 15;328(1-2):98-101.

2. 学会発表

竹田まどか、保坂 愛、山口哲人、柴垣泰郎、茂木誠司、林 太智、山内孝義、石井亜紀子、玉岡 晃：嚥下障害で発症した Sjögren 症候群合併封入体筋炎の 1 例. 第 803 回日本内科学会関東地方会（東京），2 月 8 日，2014.

寺田 真、中馬越清隆、高橋幸利、玉岡 晃 持続する頭痛、悪心を呈し、抗グルタミン酸受容体抗体を伴う辺縁系脳炎の 45 歳女性例. 第 803 回日本内科学会関東地方会（東京），2 月 8 日，2014.

柳葉久実、寺田 真、石井一弘、西田雄亮、俣木健太郎、山崎正志、玉岡 晃：下肢の脊髄性ミオローヌスにて発症

した特発性脊髄ヘルニアの1例。第602回日本内科学会関東地方会（東京），12月14日，2013。

梶 有貴，御子柴卓弥，大石悠太，北原多佳子，甘利 悠，小林裕幸，徳田安春，辻 浩史，平井彰子，玉岡 晃：小脳失調定状を主徴とした椎骨動脈解離による延髄外側梗塞の1例。第602回日本内科学会関東地方会（東京），12月14日，2013。

塩谷彩子，石井一弘，佐藤泰樹，野口雅之，玉岡 晃，斉藤祐子：姿勢時振戦，運動失調を主徴とし，MRIにて両側中小脳脚の以上を呈し，辺縁系に多数の各内封入体を認めた脆弱X関連振戦/運動失調症候群の74歳男性例。日本神経病理学会関東地方会（東京），12月7日，2013。

寺田 真，石井一弘，玉岡 晃：重症筋無力症に対するciclosporine投与中に悪性リンパ腫の発現をみた42歳男性例。第31回日本神経治療学会総会（東京），11月21日，2013。

保坂孝史，宮本良平，白木乃江瑠，玉岡 晃：外傷後の頭蓋底骨折により嚥下障害を主とする頸静脈孔症候群を来した1例。第601回日本内科学会関東地方会（東京），11月9日，2013。

山本詞子，詫間 浩，江部厚子，林 孝典，玉岡 晃：顕微鏡的多発血管炎に伴った限局性肥厚性硬膜炎の1例。第199回茨城県内科学会（水戸），10月27日，2013。

山本詞子，中馬越青隆，山口哲人，玉岡 晃：書字障害を主症状とした抗リン脂質症候群の42歳女性例。第600回日本内科学会関東地方会（東京），10月12日，2013。

保坂孝史，山口哲人，石井一弘，福島 敬，今村俊彦，発覚高裕，玉岡 晃：免疫不全状態で発症した結核性髄膜炎と考えられる1例。第18回日本神経感染症学会（宮崎），10月11日，2013。

玉岡 晃：アルツハイマー病の抗体療法 シンポジウム2「神経疾患における抗体療法」、第18回日本神経感染症学会（宮崎），10月11日，2013。

Nakamagoe K, Fujimiya M, Koganemaru T, Shimizu K, Fujizuka N, Tamaoka A: Study of vestibular dysfunction in frontotemporal lobar degeneration. J Neurol Sci 333 (2013):e292-e357. WCN 2013 (Wien)

寺田 真，北本昂大，川堀友美，中馬越青隆，玉岡 晃：

副甲状腺機能亢進症を合併し，非空嚥性てんかん重責の鑑別を要したCreutzfeldt-Jakob病の62歳女性例。第599回日本内科学会関東地方会，9月14日，2013。

儘田直美，詫間 浩，中馬越青隆，山本詞子，玉岡 晃：小脳生運動失調と口蓋振戦を呈し，MRIにて下オリーブ核の異常と小脳萎縮が認められた56歳男性例。第206回日本神経学会関東・甲信越地方会（東京），9月7日，2013。

山本詞子，渡辺詩絵菜，横山泰久，栗田尚樹，高岩直子，吉田佐好子，玉岡 晃：馬尾症候群を呈した血管内悪性リンパ腫の一例。第598回日本内科学会関東地方会（東京），7月21日，2013。

寺田 真，石井一弘，豊島モナミ，蔵田 泉，玉岡 晃：対光近見反射解離を呈し，神経サルコイドーシスが疑われた13歳男性例。第597回日本内科学会関東地方会（東京），6月8日，2013。

山本詞子，渡辺詩絵菜，横山泰久，栗田尚樹，高岩直子，玉岡 晃：馬尾症候群を呈した血管内悪性リンパ腫の一例。第198回茨城県内科学会（水戸），6月8日，2013。

松村えりか，山口哲人，富所康志，石井亜紀子，玉岡 晃：関節拘縮を主症状とし，骨格筋にアミロイド沈着を認めたALアミロイドーシスの68歳男性例。第205回日本神経学会関東・甲信越地方会，6月8日2013。

山本詞子，石井一弘，鶴田和太郎，中居康展，玉岡 晃：硬膜動脈瘤破裂と診断し血管内治療を施行した4症例の臨床的検討。第54回日本神経学会学術大会（東京），5月29日，2013。

塩谷彩子，有馬邦正，杠 岳文，村山繁雄，玉岡 晃，齊藤祐子：双極生感覚障害が神経変性疾患に先行する一群の存在について。第54回日本神経学会学術大会（東京），5月29日，2013。

中馬越青隆，藤塚 捺，小金澤貞史，清水彩音，玉岡 晃：非認知症高齢者の前庭機能に対する生理的加齢の影響。第54回日本神経学会学術大会（東京），5月29日，2013。

寺田 真，石井亜紀子，中馬越青隆，詫間 浩，富所康志，石井一弘，渡邊雅彦，玉岡 晃：封入体筋炎患者における骨格筋に対する自己抗体の検討。第54回日本神経学会学術大会（東京），5月29日，2013。

石井一弘，根本清貴，増本智彦，玉岡 晃：有機ヒ素化

合物曝露による脳容積変化の検討. 第54回 日本神経学会学術大会（東京）, 5月29日, 2013.

渡邊雅彦, 玉岡 晃: パーキンソン病の運動症状類型と気分障害. 第54回 日本神経学会学術大会（東京）, 5月29日, 2013.

詫間 浩, 赤松 恵, 山下雄也, 岡田拓也, 石井一弘, 榊和子, 郭 伸, 榊 正幸, 玉岡 晃: マウス胎仔電気穿孔法による in vivo TDP-43 遺伝子導入と封入体形成の検討. 第54回 日本神経学会学術大会（東京）, 5月29日, 2013.

徳田直美, 保坂孝史, 塩谷彩子, 保坂 愛, 中馬越青隆, 富所康志, 詫間 浩, 渡邊雅彦, 玉岡 晃: 抗 MuSK 抗体陽性重症筋無力症の臨床的検討. 第54回 日本神経学会学術大会（東京）, 5月29日, 2013.

富所康志, 石井一弘, 玉岡 晃: Alzheimer 病患者脳における毒性A β コンフォマーの同定. 第54回 日本神経学会学術大会（東京）, 5月29日, 2013.

保坂 愛, 嶺岸正治, 玉岡 晃, 荒木 亘: アミロイド β 蛋白によるBACE1の発現亢進. 第54回 日本神経学会学術大会（東京）, 5月29日, 2013.

石井亜紀子, 吉田瑞子, 大越教夫, 玉岡 晃: ラット骨格筋の実験的筋再生過程における水溶性フラレンの効果 (第2報). 第54回 日本神経学会学術大会（東京）, 5月29日, 2013.

保坂孝史, 徳田直美, 詫間 浩, 石井亜紀子, 渡邊雅彦, 石井一弘, 玉岡 晃: 脊髄硬膜動脈瘤の5症例の検討. 第54回 日本神経学会学術大会（東京）, 6月1日, 2013.

山口哲人, 石井一弘, 金澤智美, 徳田直美, 塩谷彩子, 玉岡 晃: Blake's pouch cyst 2症例の臨床的特徴の検討. 第54回 日本神経学会学術大会（東京）, 6月1日, 2013.

白岩伸子, 星野幸子, 玉岡 晃: リウマチ性多発筋痛症の臨床経過. 第54回 日本神経学会学術大会（東京）, 6月1日, 2013.

山本詞子, 詫間 浩, 蔵田 泉, 石井亜紀子, 玉岡 晃, 楠 進: 慢性リンパ性白血病に合併したIgM パラプロテイン血症を伴うニューロパチーの1例. 第596回日本内科学会関東地方会（東京）, 5月11日, 2013.

野原誠太郎, 石井亜紀子, 寺田真, 保坂孝史, 塩谷彩子, 詫間浩, 富所康志, 上野友之, 玉岡晃: ジスフェルリノパチー-3

家系6症例の臨床的検討. 日本内科学会学術総会（東京）, 4月12日, 2013.

徳田直美, 石井亜紀子, 朴 要俊, 玉岡 晃, 相山 仁, 中井 啓, 中居康展: 高度の腰部脊柱管狭窄症を伴い, 緩徐進行性の脊髄障害を呈した終糸動脈瘤の67歳女性例. 第595回日本内科学会関東地方会（東京）, 3月9日, 2013.

寺田 真, 石井一弘, 豊島モナミ, 蔵田 泉, 玉岡 晃: 対光近見反射乖離を呈し, 神経サルコイドーシスが疑われた13歳男性例. 第197回茨城県内科学会（水戸）, 3月9日, 2013.

山口哲人, 石井亜紀子, 清水達也, 大滝 優, 松田真秀, 里見介史, 玉岡 晃: 軟膜生検により診断した primary diffuse leptomeningeal gliomatosis の61歳女性例. 第204回日本神経学会関東・甲信越地方会（東京）, 3月2日, 2013.

山口哲人, 詫間 浩, 石井亜紀子, 玉岡 晃: 多彩な棘入時・安静時電位および運動単位波形を呈した多発筋炎の45歳男性例. 第594回日本内科学会関東地方会（東京）, 2月9日, 2013.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

Charcot-Marie-Tooth 病 (CMT) の治療、評価とリハビリテーションに関する研究

研究分担者 中川正法 京都府立医科大学北部医療センター教授・病院長

研究要旨

Charcot-Marie-Tooth 病 (CMT) は、臨床的・遺伝的に多様な疾患であり、未だ有効な治療法はない。今回、アスコルビン酸投与が軸索機能に及ぼす変化とその意義について検討した。対象は、当科にてアスコルビン酸投与 (20/kg/日) を、1年間以上継続し、投与前、投与後 12 週間、48 週間 (1 年) の 3 回の QTRAC ソフトウェアを用いた軸索興奮性測定が遂行できた CMT 1A 患者 8 名 (男性 3 名、女性 5 名、平均 49.9 歳)。軸索興奮性測定では、投与前、必要刺激強度の増大と電気緊張閾値法 (Threshold electrotonus) では大きな閾値変化 (fanning-out) と K⁺チャネルの機能の亢進の所見を認めた。60 歳未満 (4 人)、60 歳以上 (4 人) のサブグループでの検討では、前述の必要刺激強度の増大の改善、電気緊張閾値法で認めた投与後の fanning-out の程度の変化は 60 歳以上の症例により強くみられることがわかった。アスコルビン酸治療は主に高齢の CMT1A 患者の軸索機能を変化させる可能性があるが、その変化の意義は現時点では不明であった。

共同研究者

滋賀 健介 (京都府立医大医学教育・講師)
水田依久子 (京都府立医大経内科・医師)
能登 祐一 (京都府立医大神経内科・助教)
辻 有希子 (京都府立医大神経内科・医師)
高嶋 博 (鹿児島大神経内科・教授)
橋口 昭大 (鹿児島大神経内科・医師)

週間、48 週間 (1 年) の 3 回の QTRAC ソフトウェアを用いた軸索興奮性測定的全プログラムがエラーなく遂行できた CMT 1A 患者 8 名 (男性 3 名、女性 5 名、平均 49.9 歳)。握力を含めた臨床評価と神経伝導検査を併せて行い、投与前後での短期 (投与後 12 週) と長期 (投与後 48 週) での各パラメーター変化を解析する。

(倫理面への配慮)

本研究に関連する計画書が、京都府立医科大学倫理委員会 (学外者を含む) にて承認されている。

A. 研究目的

Charcot-Marie-Tooth 病 (CMT) は、臨床的・遺伝的に多様な疾患であり、有効な治療法は未だない。2004 年に Passage らが CMT1A のマウスモデルに対するアスコルビン酸の治療薬としての可能性を示してから、欧州を中心に CMT1A に対するアスコルビン酸の臨床試験が行われたが、ヒトに対する有効性は未だ証明されていない。今回われわれは、アスコルビン酸投与が軸索機能に及ぼす変化とその意義について検討した。

B. 研究方法

対象は、当科にてアスコルビン酸投与 (20/kg/日) を、1年間以上継続し、投与前、投与後 12

C. 研究結果

投与後 1 年で握力、ONLS に有意な変化は認めなかった。正中神経 CMAP は投与後 1 年の時点で軽度増大があったが、有意差は認めなかった。軸索興奮性測定では、既報告同様、投与前、必要刺激強度の増大と電気緊張閾値法 (Threshold electrotonus) では大きな閾値変化 (fanning-out) と K⁺チャネルの機能の亢進の所見を認めた。投与後短期の評価では、電気緊張閾値法にて、有意差は認めなかったが、投与

前と比較して fanning-out の程度が小さくなった。長期の評価では、Stimulus-response curve において、治療前と比較して必要刺激強度の増大の程度が小さくなる所見を得たが、電気緊張閾値法での fanning-out の程度は投与前よりも大きい結果となった。60 歳未満（4 人）、60 歳以上（4 人）のサブグループに分けた検討では、前述の必要刺激強度の増大の改善、電気緊張閾値法で認めた投与後の fanning-out の程度の変化は 60 歳以上の症例により強くみられることがわかった。軸索興奮性測定における各パラメーターの変化と、臨床・神経伝導検査データとの関連は認めなかった。

D. 考察

今回の検討では、アスコルビン酸治療は主に高齢の CMT1A 患者の軸索機能を変化させる可能性が示された。しかし、その変化の意義は現時点では不明である。60 歳未満の症例では、アスコルビン酸の 1 年間投与では軸索興奮性に変化が少ないことが示された。このことは、アスコルビン酸が軸索障害の進行をある程度抑制している可能性を示唆しているかもしれない。

E. 結論

アスコルビン酸治療は主に高齢の CMT1A 患者の軸索機能を変化させる可能性があるが、その変化の意義は現時点では不明であった。コントロール群としてアスコルビン酸非投与 CMT1A 患者での軸索興奮性測定の時間経過のデータを蓄積し、より長期、そして多数例での検討が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

中川正法。Charcot-Marie-Tooth 病に対する治療の進歩。Annual review 神経。211-222, 2013

中川正法。「Charcot-Marie-Tooth 病の治療戦略」。Brain Medical 25(3):243-250, 2013

中川正法、高嶋 博。「近位筋優位運動感覚ニューロパチーの疾患概念の確立」。神経内科 79(6):726-731, 2013

中川正法。「Charcot-Marie-Tooth 病」。Clinical Neuroscience 31(8):980-981, 2013

2. 学会発表

第54回日本神経学会学術集会

中川正法。教育講演「遺伝子変異 Up date」

中川正法、能登祐一、水田依久子、滋賀健介、高嶋 博、橋口昭大。「遺伝性ニューロパチー75例の臨牀的、遺伝学的研究」

平成25年5月31日（金） 東京国際ホール

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

小児神経領域における HAL の可能性に関する研究

研究分担者 中川義信

国立病院機構四国こどもとおとなの医療センター（国立病院機構香川小児病院）

研究要旨

脊髄性筋萎縮症（SMA）、シャルコーマリーツウス病（CMT）、筋萎縮性側索硬化症（ALS）などの神経原性筋萎縮を来す難治性の希少疾患（神経・筋難病疾患）は進行性・難治性であり、難治性 CIDP（慢性炎症性脱髄性神経炎）、軸索型ギラン・バレー症候群（GBS）なども含め、根本的治療法は成功しておらず、多専門職種ケア（multidisciplinary team care）による QOL の向上が試みられているのみである。いかなる治療も、上記疾患による骨格筋の筋力低下・萎縮の悪化速度を抑制することができないため、緊急に解決すべき課題である。本研究では筑波大学の山海教授が開発した装着型ロボット HAL（Hybrid assistive limb）を用いて小児脊髄性筋萎縮症（SMA）に対するリハビリテーションを行うことで病状の進行を抑制することが可能か否かを検討した。

共同研究者

国立病院機構香川小児病院 小児科医師
桐野友子

患者 D：9 歳男児 患者 C の双子の兄弟。診断名：ミオクロヌスジストニア症候群（瀬川病等を疑い検査を行ったが当てはまらず、上記病名としている。）

A. 研究目的

HAL はすでに多くの神経疾患に対して臨床応用ならびに研究が行われているが、身長の高い小児患者に対しては未だに適用されていない。本研究の目的は体格の劣る小児に関しても HAL が臨床応用可能か否かを検討することである。

B. 研究方法

対象としたのは 9 歳から 18 歳までの 4 名の患者さんである。

患者 A：17 歳男性 診断名：脊髄小脳変性症（遺伝子タイプは確定されていない）

患者 B：18 歳 男性 診断名：対麻痺症候群（遺伝子検査は未だ行われていない）。知能正常。他人の肩に手をかけての歩行は可能。大学進学し ST を目指している。

患者 C：9 歳男児 診断名：ミオクロヌスジストニア症候群（瀬川病等を疑い検査を行ったが当てはまらず、上記病名としている。）

C. 研究結果

障害された骨格筋が出す微小な電位をも検出し病的筋群をアシストする HAL-神経・筋難病小児用モデル（HAL-神経筋疾患型下肢モデル）が開発されれば、適切なアシストにより筋収縮が助けられ、リハビリテーションが可能となる。その結果障害された筋繊維の過疲労が軽減され、神経原性筋萎縮と筋力低下の進行が抑制される可能性が示唆された。

D. 考察

今後対象疾患を広げることにより原因疾患が明らかとなっている症例に対しても HAL を用いた早期からのリハビリテーションが可能になる。早期リハビリで疾患の進行を遅らせることが可能になり、QOL の改善が図られることが期待できる。今後 HAL 導入を前提とした小児例に対する安全・容易に装着、作動させる方法を考案し、装着・

作動マニュアルが必要であると考えられた。

E. 結論

小児用 HAL モデルが開発されれば小児患者に対しても応用可能と考えられたが、そのためには早期よりリハビリ等を導入し、関節拘縮の予防等を含めた準備が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

小林信や，平松公三郎，西本幸弘，會田千重，石田修一，井上美智子，大坂陽子，佐藤智彦，滝澤昇，舟川格，松田俊二，山本重則，横井広道，宮野前健，中川義信，重症心身障害臨床研修検討ワーキンググループ、重症心身障害医療における医師臨床研修および医学部学生実習の実態—アンケート調査から—、国立医療学会誌 医療、Vol.67 No.10、404-410、2013

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

筋萎縮性側索硬化症（ALS）における fasciculation potential の 出現様式と症状進行速度

研究分担者 中野今治 東京都立神経病院

研究要旨

本医師主導治験の対象疾患の一つである筋萎縮性側索硬化症（ALS）の進行速度にはバラツキが有り、HAL-HN01 の効果判定にはこのバラツキを考慮する必要がある。進行速度を予測するマーカーとして complex fasciculation potential（CFP）の出現頻度が取り上げられている。我々は、ALS 患者において CFP の出現頻度と進行速度および生命予後との関連を検討した。CFP は筋力が正常～軽度低下の筋で、かつ上肢筋での出現率が高かった。

CFP（+）群は（-）群に比して有意に生存期間が短く（log-rank test ; $p=0.0071$ 、Cox ハザード比 2.431）、CFP を示す筋の数が多ければ多いほど進行が速いことが予測された。HAL-HN01 治験への組み入れに当たってはこの点を考慮すべきである。

共同研究者

清水俊夫¹⁾ 藤巻由実¹⁾、榎本雪²⁾、宇川義一²⁾、
松原四郎¹⁾

- 1) 東京都立神経病院 脳神経内科、
- 2) 福島県立医科大学神経内科

A. 研究目的

線維束性収縮（fasciculation）は筋萎縮性側索硬化症（ALS）に特異的とも言える神経所見であり、病態を反映する徴候ととらえられている。線維束性収縮の電氣的現象である線維束自発電位（fasciculation potential ; FP）は診断基準において重要な位置をしめている。実際、新たな診断基準（Awaji 基準）においては診断率を上げる特徴的な所見と見なされており、多相性の複雑な波形をしめす不安定な complex FP（CFP）の診断的意義が強調されている。

下肢装着型補助ロボット（HAL-HN01）治験には ALS 患者の本研究では、ALS 患者の組み入れが予定されているが、できるだけ均質な症例の選択が望ましい。本研究では、CFP の出現が ALS 進行速度の予測因子となるか否かを調べた。

B. 研究方法

対象は、都立神経病院・福島県立医大病院にて revised El Escorial 診断基準で clinically possible 以上の ALS か上位運動ニューロン徴候のない progressive muscular atrophy（PMA）の患者 85 例（男性 41 例、女性 44 例、平均年齢 68 歳、39～88 歳）である。一側の上腕二頭筋（BB）、撓腕手根屈筋（ECR）、第一背側骨間筋（FDI）、内側広筋（VM）、前脛骨筋（TA）、傍脊柱筋（PSM）、上部僧帽筋（TPZ）を被検筋とし、安静時放電の有無を解析した。安静時放電は fibrillation potential（fib）、positive sharp wave（psw）、FP の 3 つに注目した。5 相以上の FP を CFP、4 相未満を simple FP（SFP）とし、施行筋別の FP と CFP の出現頻度、fib/psw との関連、発症部位や筋力との関連を検討した。また endpoint を死亡もしくは人工呼吸器装着時とし、発症から endpoint までの期間と、FP・CFP の出現頻度との関連を Kaplan-Meier 生存曲線、log-rank test および Cox 比例ハザードモデルにて解析した。

検査はすべて ALS の診断および病状評価目的の日常診療行為として行われ、検査の同意はすべての患者から口頭で得た。また本研究は、東京都立神経病院および福島県立医大の倫理委員会の承

認を得て行われた。

C. 研究結果

被検者全体での FP の出現頻度は、FP (-) が 8 例 (9.4%)、SFP のみ (+) が 30 例 (35.3%)、CFP が一筋以上で認められた症例が 47 例 (55.3%) であった。FP の出現頻度は、BB 65%、ECR 53%、FDI 60%、VM 29%、TA 41%、PSM 11%、TPZ 46%、CFP の出現頻度は、BB 40%、ECR 29%、FDI 29%、VM 11%、TA 16%、PSM 2%、TPZ 4%で、FP、CFP とともに上肢に多く認められた。

筋力と自発電位の出現率との関連については、fib/psw はいずれの筋でも筋力低下が強ければ強いほど出現率は増大したが、FP、CFP は筋力が正常～軽度低下の筋において高率に認められ、fib/psw の出現頻度との間に有意差を認めた。FP と CFP は初発部位に依らず上肢に高率に認められた。

CPF なしの群 (47 例) と CFP が一筋でも認められた群 (38 例) との間で生存曲線を比較すると、CFP を認めた群での生命予後が不良であった (log-rank test、 $p=0.0071$ 、Cox ハザード比 2.431、95% CI 1.264-4.853)。Endpoint までの期間は CPF なし 3.1 年 (IQR 1.2~2.6)、有りは 1.5 年 (IQR 1.2~2.6) であった (Mann-Whitney U test、 $p=0.0017$)。CFP が 2 筋以上の群と 1 筋以下の群の間でも同様であった (log-rank test、 $p<0.0001$)。さらに、CFP の数が多いほど予後は不良であり、fib/psw の出現とは独立した現象であった。

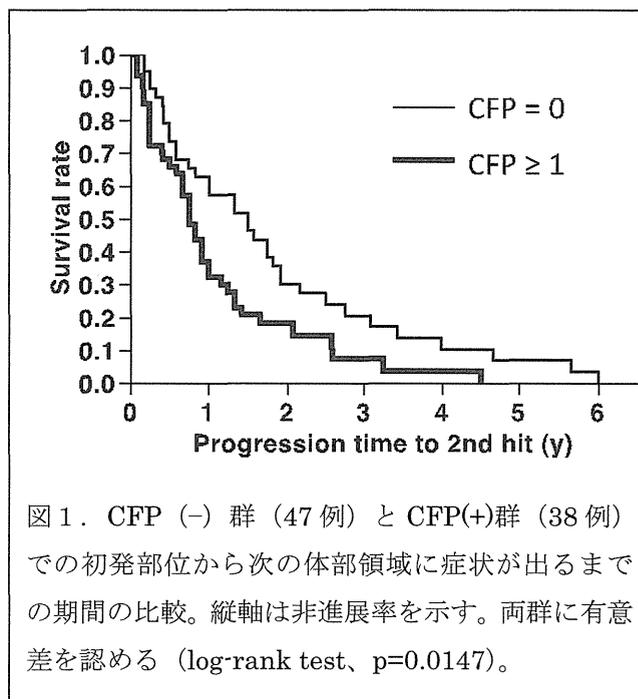


図1. CFP (-) 群 (47 例) と CFP(+)群 (38 例) での初発部位から次の体部領域に症状が出るまでの期間の比較。縦軸は非進展率を示す。両群に有意差を認める (log-rank test、 $p=0.0147$)。

初発部位から次の体部領域へ進展するまでの期間は、CFP (-) 群と CFP (+) 群間において、Kaplan-Meier 曲線において有意差を認め、CFP が多い症例ほど症状の進展が速かった (図1)。

D. 考察と E. 結論

今回の研究で、CFP が生命予後を規定する因子であることがあらためて確認されたこと、また、初発部位から次の体部領域へ進展するまでの期間は、CFP (+) 群の方が (-) 群よりも有意に早く、前者の進行が速いことが示された。筋電図上 CFP の有無が HAL-HN01 のアウトカムに影響してくる可能性があり、ALS 症例の組み入れに当たっては、CFP (+) 群か (-) 群のいずれか一方に絞ることが望ましい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

・ Kobayashi Z, Kawakami I, Arai T, Yokota O, Tsuchiya K, Kondo H, Shimomura Y, Haga C, Aoki N, Hasegawa M, Hosokawa M, Oshima K, Niizato

- K, Ishizu H, Terada S, Onaya M, Ikeda M, Oyanagi K, Nakano I, Murayama S, Akiyama H, Mizusawa H: Pathological features of FTL D-FUS in a Japanese population: analyses of nine cases. *J Neurol Sci.* 2013;335: :89-95
- Tetsuka S, Tominaga K, Ohta E, Kuroiwa K, Sakashita E, Kasashima K, Hamamoto T, Namekawa M, Morita M, Natsui S, Morita T, Tanaka K, Takiyama Y, Nakano I, Endo H: Paraneoplastic cerebellar degeneration associated with an onconeural antibody against creatine kinase, brain-type. *J Neurol Sci.* 2013. doi:pii: S0022-510X(13)02871-2. 10.1016/j.jns.2013.08.022. [Epub ahead of print]
- Tetsuka S, Morita M, Ikeguchi K, Nakano I: Utility of cystatin C for renal function in amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neurol Scand.* 2013;128:386-90. doi: 10.1111/ane.12134. Epub 2013 Jun 27.
- Tetsuka S, Morita M, Iida A, Uehara R, Ikegawa S, Nakano I: ZNF512B gene is a prognostic factor in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci.* 2013; 324:163-6. doi: 10.1016/j.jns.2012.10.029.
- Nakamura R, Atsuta N, Watanabe H, Hirakawa A, Watanabe H, Ito M, Senda J, Katsuno M, Tanaka F, Izumi Y, Morita M, Ogaki K, Taniguchi A, Aiba I, Mizoguchi K, Okamoto K, Hasegawa K, Aoki M, Kawata A, Abe K, Oda M, Konagaya M, Imai T, Nakagawa M, Tsuji S, Kaji R, Nakano I, Sobue G. Neck weakness is a potent prognostic factor in sporadic amyotrophic lateral sclerosis patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013;84:1365-1371. doi: 10.1136/jnnp-2013-306020. Epub 2013 Aug 9.
- Doi Y, Yokoyama T, Nakamura Y, Nagai M, Fujimoto K, Nakano I: How can the national burden of Parkinson's disease comorbidity and mortality be estimated for the Japanese population? *J Epidemiol.* 2011;21:211-6.
- Iida A, Takahashi A, Kubo M, Saito S, Hosono N, Ohnishi Y, Kiyotani K, Mushiroda T, Nakajima M, Ozaki K, Tanaka T, Tsunoda T, Oshima S, Sano M, Kamei T, Tokuda T, Aoki M, Hasegawa K, Mizoguchi K, Morita M, Takahashi Y, Katsuno M, Atsuta N, Watanabe H, Tanaka F, Kaji R, Nakano I, Kamatani N, Tsuji S, Sobue G, Nakamura Y, Ikegawa S. A functional variant in ZNF512B is associated with susceptibility to amyotrophic lateral sclerosis in Japanese. *Hum Mol Genet.* 2011;20:3684-92. doi: 10.1093/hmg/ddr268. Epub 2011 Jun 10.
- Akimoto C, Morita M, Atsuta N, Sobue G, Nakano I. High-Resolution Melting (HRM) Analysis of the Cu/Zn Superoxide Dismutase (SOD1) Gene in Japanese Sporadic Amyotrophic Lateral Sclerosis (SALS) Patients. *Neurol Res Int.* 2011;2011:165415. doi: 10.1155/2011/165415.
- Iida A, Takahashi A, Deng M, Zhang Y, Wang J, Atsuta N, Tanaka F, Kamei T, Sano M, Oshima S, Tokuda T, Morita M, Akimoto C, Nakajima M, Kubo M, Kamatani N, Nakano I, Sobue G, Nakamura Y, Fan D, Ikegawa S. Replication analysis of SNPs on 9p21.2 and 19p13.3 with amyotrophic lateral sclerosis in East Asians. *Neurobiol Aging* 2011;32:757.e13-4. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2010.12.011.
- Asari S, Fujimoto K, Miyauchi A, Sato T, Nakano I, Muramatsu S: Subregional 6-[18F]fluoro-L-m-tyrosine uptake in the striatum in Parkinson's disease. *BMC Neurol.* 2011;11:35. doi: 10.1186/1471-2377-11-35.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

HAL を用いた医師主導治験、主観的評価法の啓発に関する研究 －主観的評価に SEIQoL を用いた考察－

研究分担者 中山優季 公財)東京都医学総合研究所難病ケア看護研究室

研究要旨

PRO (Patient Reported Outcome) の考え方を普及・啓発するために、主観的評価の一手法である SEIQoL に関する研修会の規格化と SEIQoL-DW による経時的な PRO に関する検討を行った。研修会は、データ集計・表示がリアルタイムで行える専用のシステムを開発し、双方向型のスタイルを確立した。ロールプレイを盛り込み、他の健康関連 QOL 指標との比較を体験的に学び、当事者の声を大切にする内容構成により複数回実施し、好評価を得た。HAL 派生技術による意思伝達装置利用者に対する SEIQoL-DW の経時調査からは、不変な Cue と書き換えられる Cue を確認し、進行によっても QOL は低下しないこと、新たな技術の PRO の中で語られることが確認できた。以上より、治験周辺領域の理解が進み、PRO に基づく医療提供の基盤となり、治験のみならず、難病支援全体の向上に寄与できるといった。

共同研究者

井手口直子 (帝京平成大学薬学部)

川口有美子 (NPO 法人 ALS/MND サポートセンター
さくら会研究事業部)

山本晃 (株式会社 R102)

松田千春 (公財) 東京都医学総合研究所)

日)・福岡(平成 26 年 2 月 8 日)の 2 会場にて、「患者主体の QOL 評価法「SEIQoL-DW」を学び、活かす実習セミナー」を開催し、評価を得た。

2. HAL 派生技術による意思伝達装置利用者の SEIQoL-DW 追跡

HAL 技術を用いた意思伝達装置実演者へ、経時的に SEIQoL-DW 面接を行い PRO の経時的変化を検討した。

(倫理面への配慮)

本研究では、薬事法ならびに 1997 年に制定された新 GCP (Good Clinical Practice) の遵守に努めた。作成した文書類は、パスワードでロックし、秘密保持契約に基づき管理した。対象者への面接は、十分な説明を行い文書(入力)による承諾を得て実施した。

A. 研究目的

本治験の副次的評価項目として、PRO (Patient Reported Outcome) が重要視され、VAS による患者の主観的評価を採用している。

今後、治験や医療の中でさらに、PRO を深めていくためには、SEIQoL (The Schedule for the evaluating of the individual Quality ofLife) のような半構成的面接に基づく評価法を医療者と対象者の共通ツールとして活用することが期待される。このため、その概念の普及啓発と利用による経過追跡を本研究の目的とした。

B. 研究方法

1. SEIQoL 研修会の開催による普及啓発

昨年度に引き続き東京(平成 25 年 10 月 27

C. 研究結果

1. SEIQoL 研修会の開催による普及啓発

「患者主体の QOL 評価法「SEIQoL-DW」を学び、活かす実習セミナー」を東京(48 名)・福岡(59 名限定)にて開催した。研修会専用開発された seiqol セミナーシステム(R102 社製、