

美馬達哉

Spike-timing dependent plasticity (STDP) ヒ

トでの連動性対刺激による可塑性を中心に

医学のあゆみ. 244(7). 2013: 603-608.

野冨一平、美馬達哉

脳機能可塑性

臨床神経生理学 41(3). 2013: 134-142.

美馬達哉

長ループ反射 (Long-loop reflex)

Clinical Neuroscience 31(8). 2013: 949-951.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

HAM 患者を対象とした臨床試験における有効性評価指標に関する研究

研究分担者 山野嘉久 聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター 准教授

研究要旨

HAM は進行性の痙性対麻痺を主徴とする、機能予後の悪い神経難病である。ADL 低下の主因となる下肢の運動障害に対し、“ロボットスーツ HAL” の有効性が報告され、実用化に向けた治験を計画中であるが、これまで HAM に関する客観的かつ定量的な下肢運動機能評価の指標のエビデンスが乏しい。本研究では、これまで使用されてきた HAM の臨床的評価指標を比較検討し、臨床試験における客観的かつ定量的な指標として、2 分間歩行テスト（2minWT）および 10m 歩行テスト（10mWT）が特に有用であると考察した。さらに、HAL の臨床試験では専用ホイスト装着時の運動評価が必要であるため、将来の治験の準備に向け、まずはホイスト歩行での 2minWT および 10mWT を含めた下肢運動機能評価指標のデータ収集・解析を行うことが求められる。そこで本研究では、「HAM 患者を対象とした専用ホイスト装着歩行プログラムによる歩行改善効果に関するベースライン対照多施設共同探索試験」のプロトコールを作成し、倫理委員会での承認を進めた。このように本研究では、HAM を対象とした HAL の治験を実施するために必要不可欠である、臨床的な有効性評価指標に関する基盤情報の整備を進めた。

共同研究者

井上永介（北里大学薬学部臨床統計学）
渡辺 敏（聖マリアンナ医科大学リハビリ部）
森尾裕志（聖マリアンナ医科大学リハビリ部）
佐藤知雄（聖マリアンナ医科大学難治研）
八木下尚子（聖マリアンナ医科大学難治研）
新谷奈津美（聖マリアンナ医科大学難治研）

A. 研究目的

ヒト T 細胞白血病ウイルス（HTLV-1）の感染者は全国で約 108 万人存在し、感染者の一部に難治性の HTLV-1 関連脊髄症（HAM）あるいは成人 T 細胞白血病（ATL）を発症することから、その対策は我が国の厚生行政の上でも重要課題である。HAM は進行性の痙性脊髄麻痺を特徴とする極めて深刻な難治性疾患で、有効な治療法がなく、患者の生活の質（QOL）は大きく損なわれており、患者の QOL 改善に結びつく革新的な新規治療法開発の要望が強い。HAM 患者にお

いて下肢運動機能障害は QOL 低下の主要因であり、その改善は患者の QOL 向上のための最大の難題である。最近、本研究班によって、我が国で開発された先進医療機器“ロボットスーツ HAL” の HAM 患者における有用性が学会報告されており、その実用化は HAM 患者の歩行障害や ADL の飛躍的な改善に結びつくことが期待される。HAL が HAM の新規治療法として承認されるためには、治験の実施が必須であるが、HAM は希少難病であり、欧米先進国における患者が少なく、臨床試験における下肢運動機能の有効性評価指標に関するエビデンスに乏しい。また HAL の臨床試験を実施するためには、転倒予防などの安全性の確保が必要であり、ROPOX ALL IN ONE TM（以下、専用ホイスト）の使用が求められる。そのため、HAL の試験をデザインするためには、専用ホイストを装着して歩行した際の情報も必要である。そこで本研究では、HAM に対する HAL の実用化を目指して、

医師主導治験のプロトコール作成、PMDA との事前面談や対面助言に向けた準備として、HAM の歩行機能に関する臨床的な有効性評価指標に関する研究を実施した。

B. 研究方法

(1) HAM の臨床的評価指標のまとめ

HAM 患者における臨床的評価指標として過去に用いられてきた指標について、臨床試験における「主要評価項目」としての適切性について検討するために、それぞれの特徴についてまとめた。

(2) プロトコール作成

HAM 患者に対して、HAL 神経・筋難病下肢用モデル (HAL-HN01) の有効性を検証する治験を将来実施するうえで必要となる、専用ホイスト装着歩行プログラムによる歩行改善効果に関するデータを収集、分析するための臨床研究の企画、プロトコール作成に参加した。

(倫理面への配慮)

「HAM 患者を対象とした専用ホイスト装着歩行プログラムによる歩行改善効果に関するベースライン対照多施設共同探索試験」は、国立病院機構新潟病院の倫理委員会で平成 25 年 12 月 27 日に承認され (番号 123)、現在、聖マリアンナ医科大学の生命倫理委員会に審査を申請中である。

また患者の臨床情報に関する研究は、聖マリアンナ医科大学の生命倫理委員会ですでに承認されている。(HAM 患者を対象とした予後因子及び治療有効性に関する後ろ向き研究: 承認年月日: 平成 24 年 12 月 13 日、承認番号 2254 号)、(HAM の有効性評価指標に関する前向き多施設共同研究: 承認年月日: 平成 26 年 1 月 14 日、承認番号 2560 号遺 123)。

いずれの研究も、同意書を用いて不利益や危

険性の排除などに関するインフォームドコンセントを行う。また患者情報は、個人情報管理者が連結可能匿名化により番号化する為、データの解析においては提供者を特定できないようにして、患者の人権擁護に十分な配慮を尽くす。

C. 研究結果

(1) HAM の臨床的評価指標のまとめ

これまでの HAM 患者を対象とした臨床試験の文献を参考として、臨床的な適切さ、客観性、定量性、数値の連続性、感度、測定の容易さなどの観点から評価し、表 1 にまとめた。

(2) プロトコール作成

「HAM 患者を対象とした専用ホイスト装着歩行プログラムによる歩行改善効果に関するベースライン対照多施設共同探索試験」の内容について議論し、有効性評価項目 (主要評価項目、副次評価項目)、選択基準、除外基準、中止基準、スケジュール等の内容を決定して、プロトコール作成を完了した。本試験は研究代表者の所属する国立病院機構新潟病院の倫理委員会で平成 25 年 12 月 27 日に承認され (番号 123)、それを受け、平成 26 年 1 月に聖マリアンナ医科大学の生命倫理委員会に審査を申請した。当施設では来年度から本研究を実施する予定である。

D. 考察

(1) HAM の臨床的評価指標のまとめ

臨床試験における評価指標としては、臨床的な適切さ、客観性、定量性、数値の連続性、感度、などが重要と考えられる。測定の容易さについては、日常診療においては非常に重要であるが、臨床試験においては重要度が低くなると考える。HAM の主な症状として、歩行障害、排尿障害、排便障害、感覚障害、などが挙げられるが、歩行障害はほぼ全例認められるのに対して、排尿・排便障害は 8~9 割程度、感覚障害は

6割程度と全例に認められないため、HAMのADLを障害している主要症状である歩行障害のレベルについては、これまでもHAMの臨床試験における重要な評価項目として使用されてきた。このように、臨床的な適切さという意味で、HAMの臨床試験における評価において、歩行障害レベルの評価指標を選択することは優先度が高いと考えられる。

HAMの歩行障害レベルの評価指標としては、納の運動障害重症度(OMDS)、EDSS、IPEC1、10m歩行テスト(10mWT)、2分間歩行テスト(2minWT)などがこれまで使用されている。いずれも客観的で定量的であるが、OMDS、EDSS、IPEC1は重症度が段階的に分割されているので、これらの尺度では重症度の小さな変化が見落とされることがあり、すなわち感度が低いという欠点がある。その点、10mWTと2minWTはHAM患者の歩行状態を定量的・連続的に示すことができる。また変化量・変化率は医師・患者双方にとって解釈の容易な数値で、完全に客観的である。ただし、状態が悪い患者にとっては測定することが大きな負担となる(測定できない患者も存在する)。反復測定を行えばさらなる負担となる。また、測定にある程度のスペースと時間が必要となるため、他の指標と比べ測定は容易ではない。これら測定の容易さに関する欠点を考慮しても、HAM患者の歩行状態を感度良く連続変数として定量的に反映することができる10mWTと2minWTは、臨床試験における評価指標として適切だと考えられる。また、連続変数であるため、生物統計学的な解析にも使用しやすく、これまでHAMの臨床試験で生物統計学的な根拠に基づいてカットオフ値や必要症例数を設定して実施されたものは存在せず、10mWTと2minWTを用いることでそのようなアプローチが可能になると考えられる。このように10mWTと2minWTはHAMの臨床試験における臨床的評価指標として、臨

床的な適切さ、客観性、定量性、連続性、感度などの点で優れており、HAM患者を対象とした臨床試験における評価指標としても有用と考えられた。

(2) プロトコール作成

歩行機能評価の際には、転倒予防などの安全性の確保のために専用ホイストを使用する。歩行機能評価に関して、海外の論文を含めて標準化されたものは10mWTと2分間歩行テスト(2minWT)である。10mWTでは、可能な限り早い速度で歩行した時間を測定し、歩行速度を評価する。2minWTでは歩行距離が評価されるが、一時的な歩行中断などの休み時間も加味されるので、歩行速度だけでなく、運動持続能力や耐久力も同時に反映される。歩行機能の評価には、歩行速度に加えて、運動持続能力や耐久力も同時に反映する2minWTがより適切な評価項目であると判断し、主要評価項目として設定した。

副次的評価項目として、歩行速度の改善を反映する評価指標として10mWTを設定した。納の運動障害重症度(OMDS)は既に確立したHAMの重症度スケールとして使われているため設定した。下肢機能に影響を与えるHAMの重要な臨床症状であり、歩行距離、歩行速度の改善効果のメカニズムに直接関連する下肢の痙性を評価するため、痙性(Modified Ashworth scale: MAS)評価および下肢クローヌス持続時間(SCATS Clonus scale)を設定した。MMTは特別な機器を用いることなく、非侵襲的に筋力を評価することが可能であり、Barthel indexは代表的なADL評価方法であるため設定した。本臨床試験を実施して、専用ホイストによる2minWTと10mWTのデータを収集して解析することで、将来のHAM患者に対するHALの治験では、生物統計学的な根拠に基づいてカットオフ値や必要症例数を設定して実施することが

可能と考える。

E. 結論

本研究では、HAM に対する臨床的な有効性評価指標の検討を行った。HAM の ADL 低下の主因となる下肢運動機能低下に関する評価指標として、特に客観性、定量性、連続性、感度などに優れ、かつ歩行速度、運動持続能力や耐久力も反映する 2minWT を主要評価項目とし、歩行速度の改善を反映する 10mWT を副次的評価項目とした。ホイスト試験においてこれらの情報を収集・解析することで、これまで存在しなかった HAM の定量的な運動機能評価指標を確立するとともに、臨床試験における生物学的根拠に基づいたカットオフ値や必要症例数の設定などを実施し、HAL をはじめとする新規治療法承認に向けた準備を整えていきたい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ando H., Sato T., Tomaru U., Yoshida M., Utsunomiya A., Yamauchi J., Araya N., Yagishita N., Coler-Reilly A., Shimizu Y., Yudoh K., Hasegawa Y., Nishioka K., Nakajima T., Jacobson S., Yamano Y. Positive feedback loop via astrocytes causes chronic inflammation in virus-associated myelopathy. *Brain*, 136(9) : 2876-2887, 2013.
- 2) Sato T., Coler-Reilly A., Utsunomiya A., Araya N., Yagishita N., Ando H., Yamauchi J., Inoue E., Ueno T., Hasegawa Y., Nishioka K., Nakajima T., Jacobson S., Izumo S., Yamano Y. CSF CXCL10, CXCL9, and Neopterin as Candidate Prognostic Biomarkers for HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis. *PLoS Negl Trop Dis.*, 7(10): e2479, 2013.
- 3) Ishihara M., Araya N., Sato T., Tatsuguchi A., Saichi N., Utsunomiya A., Nakamura Y., Nakagawa H., Yamano Y., Ueda K. Preapoptotic protease calpain-2 is

frequently suppressed in adult T-cell leukemia. *Blood*, 121(21): 4340-4347, 2013.

- 4) Grassi MF, Olavarria VN, Kruschewsky Rde A, Silva MT, Yamano Y., Jacobson S, Taylor GP, Martin F, Galvão-Castro B. Utility of HTLV proviral load quantification in diagnosis of HTLV-1-associated myelopathy requires international standardization. *J Clin Virol.* 58(3): 584-6, 2013.
- 5) 山内淳司、八木下尚子、安藤仁、佐藤知雄、新谷奈津美、Ariella, Coler-Reilly、今井直彦、中澤龍斗、佐々木秀郎、柴垣有吾、安田隆、力石辰也、木村健二郎、山野嘉久. Human T-lymphotropic virus type 1 感染者における腎移植の影響. *日本臨床腎移植学会雑誌* 1(1), 55-60, 2013.
- 6) 山野嘉久、佐藤知雄、宇都宮與. 白血病 非定型白血病および特殊型 HTLV-1 関連脊髄症 (HAM). 別冊日本臨牀 新領域別症候群シリーズ 血液症候群 (第 2 版), 23(III) : 195-199, 2013.
- 7) 山野嘉久、佐藤知雄 HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の病態・治療とバイオマーカー *日本臨牀*, 71 (5) :870-875, 2013.
- 8) 宇都宮與, 山野嘉久. 慢性型 ATL の自然寛解後に HTLV-1 関連脊髄症を発症した症例. *血液フロンティア*, 23(3): 5-10, 2013.
- 9) 山野嘉久. 希少な慢性進行性の神経難病 HAM における治療有効性評価モデルの探索. *臨床評価* 別冊, 41(3):504-508, 2014.

2. 学会発表

国際学会

- 1) Yamano Y., Sato T., Ando H., Araya N., Yagishita N., Yamauchi J., Coler-Reilly A., Utsunomiya A., Jacobson S., Izumo S. CXCL10 and Neopterin in cerebrospinal fluid are Candidate Prognostic Biomarkers for HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis. The 16th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, 26-30 June, 2013, Montréal, Canada.
- 2) Sato T., Ando H., Tomaru U., Yoshida M., Utsunomiya A., Yamauchi J., Araya N., Yagishita N., Coler-Reilly A., Jacobson S., Yamano Y. Virus-induced CXCL10-CXCR3 positive feedback loop via astrocytes is critical for maintaining chronic inflammatory lesions in HAM/TSP. The 16th International Conference on

- Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, 26-30 June, 2013, Montréal, Canada.
- 3) Coler-Reilly A., Hashimoto M., Yagishita N., Sato T., Ando H., Yamauchi J., Araya N., Kimura M., Yamano Y., Takata A. Nation-wide epidemiological study in Japan on HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis using HAM-net, a novel patient registration system. The 16th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, 26-30 June, 2013, Montréal, Canada.
- 4) Yamano Y., Sato T., Coler-Reilly A., Ando H., Araya N., Yagishita N., Yamauchi J., Utsunomiya A., Jacobson S., Izumo S. CXCL10, CXCL9 and Neopterin in cerebrospinal fluid as Candidate Prognostic Biomarkers for HAM/TSP. The 16th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, 26-30 June, 2013, Montréal, Canada.
- 5) 山野嘉久, 山内淳司, 新谷奈津美, 安藤仁, Ariella Color-Reilly, 八木下尚子, 宇都宮與, 佐藤知雄. HAM における抗 CCR4 抗体製剤の有用性に関する検討, 第 25 回日本神経免疫学会学術集会, 2013 年 11 月 27~29 日 (29 日), 山口県 (下関市) [海峡メッセ下関]
- 6) 山野嘉久, Ariella Coler-Reilly, 八木下尚子, 佐藤知雄, 新谷奈津美, 橋本充代, 木村美也子, 高田礼子. HAM 患者登録システム (HAM ねっと) の構築による疫学調査と満足度調査の概要報告, 第 34 回日本臨床薬理学会学術総会, 2013 年 12 月 4~6 日 (6 日), 東京都 (千代田区) [東京国際フォーラム].
- H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

国内学会

- 1) Yamano Y. Development of novel molecular targeted therapies for HAM/TSP. 第 6 回 HTLV-1 研究会・シンポジウム/第 3 回 HTLV-1 国際シンポジウム 2013 年 8 月 23 日・24 日・25 日 東京都 (港区).
- 2) 佐藤知雄、新谷奈津美、安藤仁、Ariella Coler-Reilly、山内淳司、八木下尚子、山野嘉久. HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の治療標的としての CCR4+CD4+T 細胞. 第 6 回 HTLV-1 研究会・シンポジウム 2013 年 8 月 23 日・24 日・25 日 東京都 (港区).
- 3) Coler-Reilly A.L.G., Hashimoto M., Yagishita N., Sato T., Ando H., Yamauchi J., Araya N., Kimura M., Yamano Y., and Takata A. The "HAM-net" HAM/TSP Patient Registration System and its Applications: A Sampling of Epidemiological Findings in Japan. 第 6 回 HTLV-1 研究会・シンポジウム 2013 年 8 月 23 日・24 日・25 日 東京都 (港区).
- 4) 山野嘉久. HAM についての総論, 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業「希少性難治性疾患—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

表 1 HAM の臨床的評価指標の特徴

評価指標	特徴
納の運動障害重症度 (OMDS)	HAM 患者の歩行障害のレベルを簡易に評価するために開発された。患者の状態に応じて 14 段階 (grade 0~13) に点数化する (連続変数ではない)。測定は容易。客観的である。 各 grade の差が均一でなく、例えば grade1 から 4 までの悪化に要する進行度と、grade 4 から 7 への悪化に要する進行度のレベルが異なる。また、grade 1 と 2 の境界が不明瞭である。 HAM の改善・悪化があっても同一 grade にとどまる場合があるので、HAM の改善・悪化が点数に反映されない場合があり、評価指標として感度が低い。国際的にあまり使用されていない。
Modified Ashworth Scale	HAM の痙性による筋緊張、関節の抵抗感や可動性を評価する指標。患者の状態に応じて 5 段階に点数化する (連続変数ではない)。測定は容易。客観的であるものの、実施者によるバラツキが懸念される。補助的な評価指標にとどまる。
下肢のクローヌスの 有無	HAM の痙性によるクローヌスの有無に応じて 3 段階に点数化する (連続変数ではない)。測定は容易。客観的である。部分的な評価であり、補助的な評価指標にとどまる。
VAS による下肢しび れ・疼痛レベルの評価	測定は容易。主観的であるが連続変数として数値化される。 HAM ではこれまでそれほど注目されていなかったが、痛みやしびれが存在する患者はその ADL に与える影響が大きく、本指標は最近の HAM の臨床試験で使用される傾向にある (Martin F et al., 2012)。しかしながら、下肢しびれ・疼痛が存在しない患者が存在する。
VAS による全般的状 態の評価	測定は容易。主観的であるが連続変数として数値化される。 HAM ではこれまで使用されてこなかったが、慢性炎症性疾患である関節リウマチの臨床試験の標準的な評価指標である、アメリカリウマチ学会の定めた ACR Core set において項目の一つとして使用されている。HAM においても、患者の自覚する全般的な変化の評価は重要と考えられ、将来的に検討する価値はある。
N-QOL	夜間排尿障害の影響を 13 問のアンケートで評価する。測定は比較的容易。主観的であるが点数化されている。 これまでの HAM の臨床試験では、排尿障害を評価する指標として国際的に validate された評価指標を用いていないが、N-QOL は国際的に validate された指標である。しかしながら、夜間頻尿が認められない患者が存在するので、全例には適用できない。
感覚障害 (触覚)	感覚障害を、0 : 感覚全く正常、-0.5 : ごく軽度の障害、-1 : 軽度の障害、-2 : 中等度の障害、-3 : 高度の障害、-4 : 感覚全くわからない、の 6 段階に分け、評価した臨床試験がある。測定は比較的容易。主観的である。連続変数では

	ない。HAM 全般の改善度評価にどれくらい貢献するかについては検討された報告がなく不明。
感覚障害 (振動覚)	深部感覚障害を、音叉の振動を自覚できる秒数を測定することによって評価する。測定は容易。主観的である（連続変数である）。HAM 全般の改善度評価にどれくらい貢献するかについては検討された報告がなく不明。
排便障害	排便障害を、0：正常、1：わずかに存在、2：明らかに存在、3：著明に存在、の4段階に分けて評価した臨床試験がある。測定は容易。主観的である。HAM 以外の要素の影響を強く受けるため、HAM に対する治療薬の評価指標として使用することは困難である。
EDSS (Expanded disability status scale)	多発性硬化症 (MS) の機能障害の評価指標として標準化されたもの。歩行障害のレベルと、錐体路機能、小脳機能、脳幹機能、感覚機能、膀胱直腸機能、視覚機能、精神機能、その他の障害レベルを組み合わせで評価する。患者の状態に応じて20段階に点数化する（連続変数ではない）。測定は煩雑。客観的である。MS の臨床試験の評価指標として国際的に汎用されている。HAM の臨床試験でも歩行障害のレベルが使用されることがある (Oh U et al., 2005)。
IPEC 1	ブラジルの研究グループが作成した、HAM の運動障害レベル、感覚障害、排尿障害、排便障害、を全般的に簡易に評価するための指標。測定は比較的容易。客観的な評価と主観的な評価が混在している。各評価項目が簡易すぎて、HAM の改善・悪化が点数に反映されない場合があり、評価指標として感度が低い。HAM の評価指標としての有用性に関する validation はなされていない。
IPEC 2	ブラジルの研究グループが作成した、HAM の運動障害、排尿・排便障害、疼痛のレベルに関して、患者によるセルフアセスメントで評価するもの。測定は容易。主観的である。感度や評価指標としての有用性、設定項目の適切性についての validation がなされていない。
10m 歩行テスト	歩行障害を主徴とする疾患の臨床の評価項目として、汎用性が高い。10m の距離を出来るだけ早く歩行し、歩行に要した時間（秒数）を10m の距離で除することで歩行速度を算出し、それを評価指標として用いる。本指標は、HAM 患者の歩行状態を定量的・連続的に示すことができる。変化量・変化率は医師・患者双方にとって解釈の容易な数値で、完全に客観的である。ただし、状態が悪い患者にとっては測定することが大きな負担となる（測定できない患者も存在する）。
2分間歩行テスト	2分間出来るだけ歩行し、その距離を測定する。本指標は、HAM 患者の歩行状態を定量的・連続的に示すことができる。変化量・変化率は医師・患者双方にとって解釈の容易な数値で、完全に客観的である。また、10m 歩行テストと比較して持久力的な要素が加味される。

IV. 翻譯版權取得資料

われわれはどのように健康を定義すべきか？

Machteld Huber et al., How should we define health? *BMJ* 2011, 343(4163):235-237

〔要旨〕健康が完全に良い状態(Well-being)であるとする WHO の定義は、慢性疾患が増加する現代においては適用できない。Machteld Huber らは「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」の強調へと転換することを提案した。

現在の WHO による健康の定義は 1948 年に定式化されたもので、健康を「単に疾患がないとか虚弱でない状態ではなく、身体的・心理的・社会的に完全に良い状態である」¹と表現している。「健康は疾患がない状態」であるという消極的な概念を打ち破り、身体的・心理的・社会的な領域をも含めている。当時、この定義は大きな広がりを持った野心的なものであったため、独創的なものと見なされた。また、この定義はその後 60 年間たえず批判されてきたものの、1 度も改定されることがなかった。しかし、昨今は批判がさらに強まっており²、高齢化や疾患傾向が変化している現代において、本定義は望ましくない結果を生む可能性すらある。本稿は WHO の「健康」定義の限界をまとめた上で、オランダで開催された保健医療専門家の国際会議³において開発されたもっと有効な提案を示す。

WHO の健康定義の限界

WHO の定義に対する批判の多くは、「完全な」という言葉の絶対性に関するものである。第一の問題は、この「完全な」という言葉が、意図せずして、社会の医療化を助長していく点である。完全なる健康を求めた場合、「われわれの大多数が多くの時を不健康でいることになる」⁴。それゆえ、医療技術や製薬業界が専門家も含めて疾患を定義し直して、医療システムの範囲を拡大することにつながっている。新たなスクリーニング検査技術は疾患につながらないような症状についても異常と判断するし、製薬会社は、以前であれば問題とされないような症状に対しても、薬剤を製造する。また、血圧、脂質量、血糖値などを理由に治療介入される閾値が以前よりも低くなっている。身体的に完全に良い状態である

¹ WHO. Constitution of the World Health Organization. 2006. http://www.who.int/governance/eb/who_constitution_en.pdf

² What is health? The ability to adapt [editorial]. *Lancet* 2009;373:781. Jadad AR, O'Grady L. How should health be defined. *BMJ* 2008;337:a2900. Smith R. The end of disease and the beginning of health. *BMJ Group Blogs* 2008. <http://blogs.bmj.com/bmj/2008/07/081richard-smith-the-end-of-disease-and-the-beginning-of-health/>. Larson JS. The conceptualization of health. *Med Care Res Rev* 1999;56:123-36. Health Council of the Netherlands. Publication A10/04. www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/bijlage%20A1004_1.pdf.

³ Health Council of the Netherlands. Publication A10/04. www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/bijlage%20A1004_1.pdf.

⁴ Smith R., *ibid*.

ことが強調され続けた場合、恩恵を受ける人がたった1人にすぎないようにスクリーニング検査や高価な医療を受診する資格を、大きな集団に対して与えてしまう。その結果、医療への依存度と医療リスクを高めることとなる。

第二の問題は、人口統計と疾患の特性が1948年当初から大幅に変化している点である。1948年頃は急性疾患が主な病気であり、慢性疾患は早期の死亡をもたらしていた。その時代においては、WHOの定義は意味のある展開を示していた。その後、栄養面や衛生面の改善等の健康対策や、より強力な治療介入が進んだことにより、疾患パターンは変化した。慢性疾患を抱えたまま生存する人が増えている。インドのスラム街においてさえ、慢性疾患が主な死亡原因となっている⁵。

慢性疾患をかかえながら高齢化することが一般的になり、慢性疾患への対応が医療保険制度における最大の出費となって、制度の持続可能性を圧迫している。こうした状況においては、WHOの定義は慢性疾患患者や障害者を病気と決めつけているため、望ましくない結果が生じている。WHOの定義は、人生のなかで絶えず変化する身体的・感情的・社会的課題に自律的に対応する人間の能力や、慢性疾患や障害を持っていながらも満足感や幸福感を抱く人間の能力を抑え込んでしまうことになる。

第三の問題は、定義の操作(運用)性である。WHOは疾病を分類し、健康、障害、機能、QOLといった諸相を記述する複数のシステムを開発してきた。しかしながら、完全な状態なるものを準拠点と定めることにより、健康の定義が「実用的でないものとなっている。なぜなら、『完全』は操作不可能で測定不可能な概念であるからだ」⁶。

再定式化(reformulation)の必要性

これまでも健康の定義を改定するさまざまな提案がなされてきた。最もよく知られている提案はオタワ憲章⁷である。これは身体的能力とならんで社会や個人の資源(resources)を強調したものである。しかしながら、WHOはこれらの提案を受け入れていない。このような状況ではあるが、現行の定義の限界が保健政策に悪影響を及ぼすことが増えてきている。

⁵ Kanungo S, Tsuzuki A, Deen JL, Lopez AL, Rajendran K, Manna B, et al. Use of verbal autopsy to determine mortality patterns in an urban slum in Kolkate, India. *Bull World Health Organ* 2010; 88: 667-74.

⁶ Jadad AR, O'Grady L., *ibid.*, Smith R., *ibid.*

⁷Ottawa Charter for Health Promotion. www.who.inVhpr/NPH/docs/ottawa_charter_hp.pdf.

[訳注]WHOが1986年に開催した第1回ヘルスプロモーション国際会議で「健康促進(ヘルスプロモーション)に関するオタワ憲章」が採択された。「健康促進とは、人々が自身の健康を管理改善できることの過程である。身体的・精神的・社会的に健全な状態に到達するには、個々人や集団が、望み(aspirations)を明確にし、それを実現し、ニーズを満たし、環境を変え、それにうまく対処していくことができなければならない。……健康とは、身体的な能力とともに社会や個人の資源(social and personal resources)を強調する積極的な構成概念(concept)である。したがって健康促進は、単に健康部門の責任にとどまるものではなく、健康な人生スタイルを超えて、満足すべき状態(幸福)に至るものである(goes beyond healthy life-styles to well-being)」。

例えば、予防プログラムと医療においては、健康の定義によってアウトカムの指標が決まるが、生存年数が伸びることは社会参加よりも重要ではないかもしれないし、対処能力を高めることは、健康の完全な回復よりも、もっと重要で、より現実的であるかもしれない。

健康を再定義すること(**redefining**)は野心的な目標であるが、複雑な困難を伴うものでもある。多くの側面を考慮しなければならないし、多くの利害関係者と協議し、多様な文化を反映しなければならない。今後の科学的・技術的革新をも考慮する必要がある。しかしながら、オランダ会議における専門家による議論では、健康についての現在の静的な定式化を、より動的な定式化に変更することに対して幅広い支持が集まった。具体的には、復元力(**resilience**)、すなわち問題に対処し、その人の統合性とバランスと健やか感(**sense of wellbeing**)を維持したり回復したりする包容力(**capacity**)に基づいた動的な定式である。この会議で好まれた健康観は、「適応し自ら管理する能力(**the ability to adapt and to self manage**)」である。

会議の参加者達はこの新たな定式(**formulation**)を定義(**definition**)と呼ぶべきか否かを問題にした。なぜなら、定義というものは境界の設定と厳密な意味づけに到達しようとする試みを含むものであるからだ。そこで彼らは、健康の定義は、健康についての概念もしくは概念的枠組み(**a concept or conceptual framework**)に置き換えられるべきだと考えた。社会学者のブルーマー(**Blumer**)⁸によれば、一般的な構成概念(**a general concept**)は、見方について一般に合意された方向性を参照点として代表し表現する。けれども、運用される定義も測定目的のようなものとして、実生活において必要なものである。

適応し自ら管理する能力という健康の概念を採用する場合、まず健康を身体的、感情的、社会的の3領域において明確にし特徴づける必要がある。以下、この3領域について、それぞれの例で説明を試みたい。

身体的健康

身体的領域では、健康な生命体は「アロスタシス (**allostasis** 動的適応能)」(環境変化においても生理的恒常性を維持すること)⁹が可能である。身体的ストレスに直面した時、健康な生命体は防御反応を示し、損傷を減少させ、(ストレスに適応した)均衡を維持することができる。もしこの身体的な対処戦略がうまくいかない場合には、ダメージ(またはアロスタティックロード¹⁰)が残り、結果として病い(**illness**)につながる¹¹。

精神的健康

精神的領域では、アントノフスキー (**Antonovsky**) は「首尾一貫性感覚(**sense of**

⁸ Blumer H. *Symbolic interactionism: perspective and method*. Prentice Hall, 1969. ハーバート・ブルーマー『シンボリック相互作用論——パースペクティブと方法』後藤将之訳、勁草書房、1991年

⁹ Schulkin J., *Allostasis, homeostasis, and the costs of physiological adaptation*. Cambridge University Press, 2004.

¹⁰ [訳注]ストレスに対し機能するアロスタシスを制限する因子

¹¹ McEwen BS. Interacting mediators of allostasis and allostatic load: towards an understanding of resilience in aging. *Metabolism* 2003;52(suppl 2):10-6.

coherence: SOC)」を、強い心理的ストレスに対処し、そこから回復させ、心的外傷後ストレス障害(PTSD)を防ぐことに寄与する一要因であるとした¹²。SOCは困難な状況において把握可能感(comprehensibility)、処理可能感(manageability)、有意味感(meaningfulness)を高める主体的能力から構成されている。自己を変化させ管理する能力を高めることが、主観的な満足(wellbeing)を改善し、心と身体の良い相互作用につながる。例えば、慢性疲労症候群の患者に対し認知行動療法を行った報告では、症状と満足(健康)感に改善効果が見られたという。これが脳の灰白質の容量増加につながったという。ただし、両者の因果関係と結合の説明は明確になっていない¹³。

社会的健康

人間の潜在能力を発揮し責任を果たす力、病気があってもある程度自立して自らの生活をコントロールする力、労働等の社会的活動に参画する能力など、社会的領域には健康のいくつかの特徴がある。この領域における健康は機会と制約の動的バランスであって、それは一生を通じて変化し、社会や取り巻く環境の課題といった外的な諸条件に影響されるものとみなされる。病い(illness)に上手に適応することによって、労働し、あるいは社会的活動に参画し、制約されながらも健康であると感じることができるのだ。このことはスタンフォード大学で開発された慢性疾患の自己管理プログラムによる評価法において示されている。慢性疾患患者を広く範囲に調査したところ、病気への対処法を学び生活をより良くマネジメントすることを学んだ患者は、トレーニング終了後に、健康状態についての自己評価を高め、苦痛と疲労の度合いが減り、活力が向上し、社会活動において障害や制約を感じるものが減少したと報告した。その結果、医療費も減少した¹⁴。

もし人が対処法を上手く習得することができたなら、(加齢に伴う)機能低下はQOL感をけっして強く低下させるものではなくなる。これは障害の逆説として知られている現象である¹⁵。

健康の測定

健康のこうした一般的な概念(the general concept)は経営や政策に有効であり、医師が患者と日常的にコミュニケーションを図る際にも役立つ。なぜなら、単に薬で患者の症状を

¹² Antonovsky A. *Health, stress and coping*. Jossey-Bass, 1979. Antonovsky A. The sense of coherence as a determinant of health. In: Matarazzo J, ed. *Behavioural health: a handbook of health enhancement and disease prevention*. John Wiley, 1984:114-29.

¹³ De Lange FP, Koers A, Kaikman JS, Blelbergen G, Hagoort P, Van der Meer JWM, et al. Increase in prefrontal cortical volume following cognitive behavioural therapy in patients with chronic fatigue syndrome. *Brain* 2008;131:2172-80.

¹⁴ Lorig KR, Sobel DS, Stewart AL, Brown BW, Bandura A, Ritter P, et al. Evidence suggesting that a chronic disease self management program can improve health status while reducing utilization and costs: a randomized trial. *Med Care* 1999;37:5-14. Lorig KR, Ritter PL, Gonzalez VM. Hispanic chronic disease self management: a randomized community-based outcome trial. *Nurs Res* 2003;52:361-9.

¹⁵ Von Faber M, Bootsma-van der Wiel A, van Exel E, Gussekloo J, Lagaay AM, van Dongen E, et al. Successful aging in the oldest old: who can be characterized as successfully aged? *Arch Intern Med* 2001;161:2694-700.

治療するだけでなく、医師が患者に説明し、患者をエンパワメントすること(例えば患者のライフスタイルを変えること)に焦点を当てているからである。しかしながら、測定目的や研究、医療的介入などの評価には操作可能な定義(operational definition)が必要である。

そうした測定は、さまざまな操作ニーズを分類して体系化できる、「健康」という枠組みを構成することで、より容易になるであろう。例えば、個々人の健康状態と、さまざまなレベルの人口の健康状態を区別したり、健康の客観的指標と主観的指標を区別することによる体系化である。測定ツールは適応能力や自己管理能力としての健康と関連づけられるべきである。最初の良い操作ツールは、機能状態を評価し QOL 感と健やか感(sense of wellbeing)を測定するための既存のいろいろな方法を含む。WHO は健康状態の諸段階を測る分類システムをいくつか開発している¹⁶。これらは障害や機能、QOL、健康状態などを評価するものである。

プライマリケアにおいては、ダートマス共同研究グループ(COOP)と Wonca(家庭医の国際組織)による、機能状態についてのアセスメントが、個人の主観的な健康状態への洞察を把握するために開発された。これは異なる社会的・文化的環境でも有効とされている。

「COOP/Wonca 健康機能評価チャート」は健康に関する 6 つの異なる次元〔運動能力、感情、日常生活活動、社会活動、健康の回復度、健康状態全般〕を表し、それぞれをポンチ絵で示している¹⁷。それぞれの次元が日常生活を遂行する能力を 1～5 段階で測定している。

このようなツールは、[心身の]機能から、経験された QOL に至るまで、さまざまな局面についての価値ある情報を提供している。けれども、個々人の対処適応能力や、ある人の生理学的な復元力の強さを測るようなツールはほとんどない。健康についての新たな定式はこうした分野の研究を刺激することになるだろう。

結論

環境科学者が地球の健康を、比較的狭い範囲において安定した環境を維持するための複雑なシステムが持つ能力と表現しているように¹⁸、われわれも人間の健康を、適応し自ら管理する能力と定式化することを提案する。この提案は、一群のダイナミックな特徴とさまざまな次元をともなった人間の測定可能な健康を概念化する 21 世紀の新たな出発点になるだろう。この議論は今後も患者や一般公衆を含む、さまざまな関係者を巻き込んで続ける必要がある。

(松田純 訳)

¹⁶ WHO Family of International Classifications (世界保健機関国際分類ファミリー-WHO-FIC) www.who.int/classifications.

¹⁷ Van Weel C, Kanig-Zahn C, Touw-Otten FWMM, van Duijn NP, Meyboom-de Jong B. Measuring functional health status with the COOP/Wonca charts. Northern Centre for Health Care Research, University of Groningen, 1995. www.globalfamilydoctor.com/research/research.asp?refurl=r#R4. Nelson E, Wasson J, Kirk J, Keller A, Clark D, Dittrich A, et al. Assessment of function in routine clinical practice: description of the COOP Chart method and preliminary findings. *J Chron Dis* 1987; 40(suppl 1):55S-63S.

¹⁸ Rockstrom J, Steffen W, Noone K, Persson A, Chapin AS, Lambin EF, et al. A safe operating space for humanity. *Nature* 2009,461.472-5.

V. 研究成果の刊行に関する一覧表

H25年度 研究成果の刊行に関する一覧表

【書籍】

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
中島孝	非ガン患者さんの緩和ケアとQOLを求めて	30年後の医療の姿 を考える会編	メディカルタウンの “看取りのルネサンス”～喪失から再生 への地域ケア共同体 へへ	30年後の医療の 姿を考える会	東京都	2013	27-75
伊藤道哉		伊藤道哉	生命と医療の倫理学 第2版	丸善出版	東京	2013	1-240
伊藤道哉		伊藤道哉	医療の倫理資料集 第2版	丸善出版	東京	2013	1-192
伊藤道哉	ALSをみんなで生きぬく	川口有美子、三神 美和他	生の技法	さくら会	東京	2014	98-130
川口有美子	14歳の看取り一死にゆく人のためにできること	伊沢正名他	特別授業 “死”につ いて話そう (14歳の 世渡り術)	河出書房新社	東京	2013	
川口有美子	難病の現場から見える終末期医療といのちのあり方	浅見昇吾	死ぬ意味と生きる意 味	上智大学新書	東京	2013	
斎藤加代子、久保 祐二	脊髄性筋萎縮症	辻省二総編	すべてがわかるALS・ 運動ニューロン疾患	中山書店	東京	2013	116-124
斎藤加代子	第23章神経筋疾患	内山聖監、原寿 郎・高橋孝雄・細 井創編	標準小児科学第8版	医学書院	東京	2013	671-689
田中恵子	自己免疫性脳炎・脳症	楠 進	免疫性神経疾患ハン ドブック	南江堂	東京	2013	306-314
田中恵子	悪性腫瘍に伴う神経系障害	矢崎義雄	内科学第10版	朝倉書店	東京	2013	2256- 2258
田中恵子	多発性硬化症	永井良三/大田 健	今日の治療と看護 第3版	南江堂	東京	2013	744-747
田中恵子	傍腫瘍性神経症候群	水澤英洋	今日の神経疾患治療 指針	医学書院	東京	2013	521-526
中川正法	Charcot-Marie-Tooth病に対する治療の進歩	鈴木 則宏, 荒木 信夫, 宇川 義一, 祖父江 元, 川原 信隆	Annual review 神経 2013	中外医学社	東京	2013	211-222
松田純		松田純・天野ゆか り・青田安史・宮 下修一	こんなときどうす る? 在宅医療と介 護ケースで学ぶ倫理 と法	南山堂	東京	2014	1-150予 定

H25年度 研究成果の刊行に関する一覧表

【書籍】

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
松田純	遺伝医療と社会—パーソナルゲノムがもたらす新たな課題	松田純・玉井真理子	シリーズ生命倫理学 第11巻 遺伝子と医療	丸善出版	東京	2013	1-24
美馬達哉	医療情報と権力	板井孝壺郎、村岡潔	シリーズ生命倫理学 16	丸善出版	日本	2013	213-233

H25年度 研究成果の刊行に関する一覧表

【雑誌】

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
中島孝, 遠藤寿子, 池田哲彦	装着型ロボット応用の現状と展望	治療	Vol. 95, No. 12	2088-2093	2013
中島孝	新たな医療の構築を地域で目指す一病院のイノベーション・挑戦	ドクターズマガジン	No. 169 November 11	2	2013
中島孝, 遠藤寿子, 池田哲彦	12. ロボットスーツHAL	JOURNAL OF CLINICAL REHABILITATION	Vol. 22 No. 8 (8)	792-797	2013
中島孝	「治らない病気」と向き合える「告知」とは	日経ビジネス アソシエ	第12巻第10号 通巻264号, August8	118-119	2013
Christianto A, Watanabe H, Nakajima T, Inazu T.	Idursulfase enzyme replacement therapy in an adult patient with severe Hunter syndrome having a novel mutation of iduronate-2-sulfatase gene.	Clin Chim Acta, Aug 23;423:66-68	Aug 23;423	66-68	2013
中島孝	ロボットスーツHALの医療応用 神経・筋難病患者や高齢障害患者に新たな医療モデルを提供する	CLINIC magazine	No. 529, July7	9-12	2013
Fu YJ, Aida I, Tada M, Tada M, Toyoshima Y, Takeda S, Nakajima T, Naito, H, Nishizawa M, Onodera O, Kakita A, Takahashi H.	Progressive myoclonus epilepsy: extraneuronal brown pigment deposition and system neurodegeneration in the brains of Japanese patients with novel SCARB2 mutations.	Neuropathol Appl Neurobiol.	May 10.	doi: 10.1111/nan.12057. [Epub ahead of print]PMID: 23659519	2013
伊藤道哉	神経内科領域における保険診療の課題と対策	臨床神経	第53巻	923-925	2013
千葉宏毅, 尾形倫明, 伊藤道哉	在宅末期がん患者と主介護者に対する在宅医師の説明内容と看取りに関する研究	第16回日本在宅医学学会大会抄録集		220	2014
遠藤美紀, 佐々木みずほ, 小坂健, 伊藤道哉, 川島孝一郎	介護員によるたん吸引等の医療的ケアが制度化されたことにより、在宅医療を支える人材育成は促進されたのか	第16回日本在宅医学学会大会抄録集		253	2014
川口有美子	「対談 死なせないための、女子会」	現代思想		51-67	2013
川口有美子	在宅で重度障害者と家族を支える介護者に臨む「待ちのケア」	看家広報『はなえみ』	84号	1	2013
川口有美子, 潮谷義子	「これまでの福祉」から「これからの福祉」へ 鍵は「当事者との出会い」「台所感覚」「福祉マインド」	『訪問看護と介護』	第19巻第2号	89-95	2014
川口有美子	「モルヒネの倫理的で慎重な使用の可能性について」	『難病と在宅ケア』	Vol. 20-No. 13		2014
川口有美子, 佐渡島備平	「地球で生きる宇宙飛行士——『宇宙兄弟』はなぜALSを描いたのか？」	SYNODOS			2014

H25年度 研究成果の刊行に関する一覧表

【雑誌】

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nozaki I, Kato-Motozaki Y, Ikeda T, Tagami A, Takahashi K, Ishida C, Komai K. (原著)	Clinical Features in Association with Neurodegenerative Diseases and Malignancies.	Eur Neurol.	71(3-4)	99-105	2013
Nurputra DK, Lai PS, Harahap NI, Morikawa S, Yamamoto T, Nishimura N, Kubo Y, Takeuchi A, Saito T, Takeshima Y, Tohyama Y, Tay SK, Low PS, Saito K, Nishio H.	Spinal Muscular Atrophy: From gene discovery to clinical trials	Ann Hum Genet	77(5)	435-463	2013
Sato Y, Yamauchi A, Urano M, Kondo E, Saito K.	Corticosteroid therapy for duchenne muscular dystrophy: improvement of psychomotor function	Pediatr Neurol	50	31-37	2013
Yamamoto T, Sato H, Lai PS, Nurputra DK, Harahap NI, Morikawa S, Nishimura N, Kurashige T, Ohshita T, Nakajima H, Yamada H, Nishida Y, Toda S, Takanashi J, Takeuchi A, Tohyama Y, Kubo Y, Saito K, Takeshima Y, Matsuo M, Nishio H	Intragenic mutations in SMN1 may contribute more significantly to clinical severity than SMN2 copy numbers in some spinal muscular atrophy (SMA) patients	Brain Dev		in press	
伊藤万由里, 斎藤加代子, 大澤真木子	日本における脊髄性筋萎縮症の臨床実態調査	東女医大誌	83 (臨時増刊)	E52-E57	2013
浦野真理, 斎藤加代子	脊髄性筋萎縮症の遺伝カウンセリング	東女医大誌	83 (臨時増刊)	E651-E655	2013
斎藤加代子, 浦野真理	神経筋疾患における小児医療から成人医療への移行: 遺伝子診断および遺伝カウンセリングを通じた介入	診断と治療	101(12)	1887-1890	2013
齊藤利雄	神経筋疾患による脊柱変形に対する脊椎外科治療アンケート調査	Journal of Spine research	Vol.5 No.1	101-106	2014
齊藤利雄	立ち上がりにくい, ころびやすい7歳男児	脳と発達	Vol.46	3-4	2014

H25年度 研究成果の刊行に関する一覧表

【雑誌】

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
AKIHIRO KITAMURA, TAKASHI NAMEKAWA, KOUSUKE HIRAMATSU, and YOSHIYUKI SANKAI	OPERATING MANIPULATOR ARM BY ROBOT SUIT HAL FOR REMOTE IN-CELL EQUIPMENT MAINTENANCE	NUCLEAR TECHNOLOGY	Vol.184	310-319	2013
Shinichi Tsujimura and Yoshiyuki Sankai	Attachment Design of an Automatic Thrombus Monitoring System Using Multiple Optical Emitters and Detectors for an Extracorporeal Pulsatile Artificial Heart	Proc of The 15th International Conference on Biomedical Engineering(ICBME 2013)		876-879	2013
Harutoshi Sakakima, Kosei Ijiri, Fumiyo Matsuda, Hiroyuki Tominaga, Takanori Biwa, Kazunori Yone, and Yoshiyuki Sankai	A Newly Developed Robot Suit Hybrid Assistive Limb Facilitated Walking Rehabilitation after Spinal Surgery for Thoracic Ossification of the Posterior Longitudinal Ligament: A Case Report	Case Reports in Orthopedics	Volume 2013 (2013), Article ID 621405		2013
Alexsandr Igorevitch Iarov. Hiroaki Kawamoto and Yoshiyuki Sankai	Development of Noise Resistant Hybrid Capacitive- Resistive Electrodes for Wearable Robotics, Computing and Welfare	IROS 2013: IEEE/RSJ International Conference on Intelligent Robots and Systems		4249-4254	2013
白石直人, 山海嘉之	簡便な下肢の動脈硬化スクリーニング指標計測装置の開 発	日本機械学会論文集(C編)	Vol. 79 (2013) No. 804	2694-2703	2013
Naoto Shiraishi, Yoshiyuki Sankai	Pulse Transit Time Measurement Method with Artifact Tolerance for Home Healthcare	proceedings of International Conference on Mechatronics and Automation (IEEE ICMA2013)		908-913	2013
Junji Takahashi, Noel Segura Meraz, Yasuhisa Hasegawa, and Yoshiyuki Sankai	The Discriminant Criteria Detecting Operational Intention from Myoelectricity for Alternative Interface System	Transaction on control and mechanical systems	Vol.2, No.1	13-19	2013