

でも、客観的な真理とは限らないことを、日常生活でコンピュータに頼りがちな私たちはつい忘れてしまう。第三は、ハサン・エラヒの苦難とは、結局のところ、肌の色が浅黒くムスリム風の名前を持つ人々への差別的取り扱いに起因している点だ。個人情報の収集と利用は、その行動パターンや医療情報などを含む身体的特徴によって人々を分類することに通じている。そして、社会において分類が必要となる理由は、グループごとに異なった扱いをするためだ。こうした選別は先入観に基づいた格付けとなることで、容易に社会的差別の強化につながっていく。

## 5 医療情報とリスクの医学

個人情報の利用と社会的差別の関わりを、オスカー・H・ガンジーJrは、監視とプライバシーの問題を扱った先駆的著作『個人情報と権力』(原著1993年)<sup>[31]</sup>のなかで、ミシェル・フーコーの用語を援用して、先端技術による監視データの蓄積が社会的差別を生み出していく「一望監視装置による選別(パノプティック・ソート)」と表現している。とりわけ、社会的差別にさらされやすい特質を持った個人(例えばカミングアウトしていないゲイ)にとっては、個人情報が簡単に網羅的に収集されて検索可能となっている事態は脅威となり得る。逆に言えば、個人情報がとりまとめられて一本化されていないということ自体が、個人がさまざまな別個のコミュニティに所属して、社会的差別から逃れた匿名性を維持し、個人の内面性を守ることに繋がるともいえる。

なお、一望監視装置(パノプティコン)とは、18世紀にジェレミー・ベンサムが考案した監獄の設計であって、中央の監視塔の周りを円形に独房が取り囲んでいるものだ。塔の中は独房からは見えにくくなっており、一人でも多数の囚人の全員を効率的に監視できるシステムである。ミシェル・フーコーは、この装置が見られているという自己意識を通じて規範を内面化するシステムを純粹に表現していることを指摘し、それを近代社会における監視の権力の象徴として用いた<sup>[32]</sup>。

マーク・ポスターは、このフーコーの議論をさらに拡張して、『『コミュニケーションの回路』やそれが作りだすデータベースは、一種の<超パノプティコン>を構築している<sup>[33]</sup>とした上で、超パノプティコンは「プライバシーの侵害とか、中心化された個人への脅威とかではなく、個人の多様化<sup>[34]</sup>によって、付加的な情動的自己(のちにハガティとエリクソンがデータ・ダブルとなづけたもの)を作り出していると主張している。

また、現代社会における個人情報の収集と利用が、フーコーの言う意味での人々への監視(surveillance)という権力となり、さらにパノプティック・ソートにつながることを強調して、ロジャー・クラークは「データヴェイランス(dataveillance)」と表現している。データヴェイランスとは、直接的に身体を対象とする監視ではなく、主として情報通信技術を用いながら、一人あるいは多数の人々の行動やコミュニケーションを調査・監視しデータ収集する技術を意味している<sup>[35]</sup>。一望監視装置のような身体的監視からデータヴェイランスへの変容は、医療情報の分野でも生じている事態であり、そこには近代医学における「リスクの医学」の誕生が密接に関わっている。

表 11-1 『リスク化される身体』<sup>[36]</sup>より引用

	従来の臨床医学	リスクの医学
支配的な知識体系	生物医学	疫学, 統計学
疾病の捉え方	正常と異常の二分法	正常と異常は連続的
介入の目標	疾病の治療	リスクの監視と 疾病の予防
病因に関する理論	特定病因論	多因子的, 確率論的病因論
病因の場所	心身の内部の異物	心身内部に加えて, 環境要因, ライフスタイル
対象	個人としての病人	人口集団, 数値的データ
疾病の代表例	(急性) 感染症	生活習慣病
担い手	医師	医療関連職のチーム
方法	生物医学的治療 (薬物、外科治療など)	健康増進(ヘルスプロモーション) によるライフスタイルの変更
結果のアセスメント	医師	管理者、統計学者
介入の場所	入院施設としての病院	クリニック, コミュニティ(地域)
クライアントの役割	受動的な患者	健康増進の主体

リスクの医学とは、1970年代から近代医学の中ではっきりとした姿を現し始めた医学のタイプであって、臨床医学としての従来の医学とは区別されるいくつかの性質を持っている(表11-1)。とくに大きな違いは、従来の医学が患者個人を対象として、その病気の治癒を目標としていたのに比べて、リスクの医学では、集団を疫学的に検討することで病気のリスクを明確化し、病気を予防することを

目指している点だ。こうして統計的な手法でリスク計算を行うためには医療情報の集積したデータベースが必要となる。

このリスクの医学の一つの起源は18世紀に見いだされる<sup>[37]</sup>。当時の西ヨーロッパを中心に成立し始めた近代的な中央集権の国民国家は、統治の対象となる国民の人口を徴兵と徴税を支える国力と見なして、すべてを数え上げようとした。イアン・ハッキングは、こうして人間を人口集団として把握する知としての統計学の始まりを当時の官製統計にみている。

ナポレオン後の平和が訪れた時期に、ヨーロッパ諸国は、社会生活と行政の全てについての統計を集めて公刊するための役所を作った。これらの国々は、情報を一か所に集めて配布するための新しい制度を作ったのである。こうして1820年から1840年にかけての、<印刷された数字の洪水>が始まった<sup>[38]</sup>。

出生、死亡、婚姻に限定されていたこうした統計は、19世紀に入ると拡大され、病気や犯罪のような社会的逸脱についても数え上げが行われるようになった。例えば、19世紀半ばには、「医学とは一つの社会科学である」という言葉で知られるプロイセンのルドルフ・ウィルヒョウが、貧困者にチフスが多いというデータをだしている<sup>[39]</sup>。

次の段階として、20世紀半ば頃からは、当初は病人や貧困者に限られていた医学的調査による医療情報の収集は、こんにちでの健康診断のように健常者にまで広がっていった。この状況を、社会学者のデイヴィッド・アームストロングは、「監視医学 (surveillance medicine)」と名付けている。それは、「病理的部位を見つけることではなく、監視というプロセスにその中心的努力を向けている新しい医学モデル」<sup>[40]</sup>であるという。それは、病者の身体の内부를監視しようとするのではなく、健常者の身体を健康診断として常時観察し、病者が病気になる以前の異変をリスクとして察知しようとし、身体だけでなくライフスタイルや環境要因なども記録と追跡の対象としようとする医学を意味している。

こうした経過をたどって、統計学的な研究手法 (公衆衛生学) が、リスクの医学として近代医学の大きな部分を占めることになったのである。情報通信技術の上昇とともにデータヴェイランスの比重が大きくなりつつあるリスクの医学の下で、選別・振り分け (ソート) はどのような姿を取るだろうか。

本章が、プライバシーという概念を再構成しつつ、身体に関わるさまざまな

データや日常生活の中での一つひとつの行動が、監視され、記録され、収集され、分析されつつある現状を問い直すための一助となることを願う。

## おわりに 情報・医療・権力

個人情報をめぐる諸問題という医療情報と権力の現代的位相を検討する中で、本章は以下の点を明らかにした。

1. 従来の医療倫理・生命倫理の枠組みでは、医療情報は医療者患者関係でのインフォームド・コンセントの前提条件と位置づけられていた。
2. 従来のプライバシー権は「放っておいてもらう権利」として、個人の私的空間や親密圏を保護し内面の平安を保つ権利であった。
3. 現代社会の医療情報は、医師というよりも、コンピュータ (管理者) によって管理され、個人の身体外にある分身 (データ・ダブル) として扱われる。
4. したがって、従来の医療倫理・生命倫理やプライバシー権の考え方で、現代社会の医療情報の問題を扱うことは困難である。
5. こんにちのプライバシー権は、個人の情報の流通をコントロールする権利とされているが、これから医療情報を含む個人情報を実質的に保護するためには、プライバシー権のあり方を再検討していく必要がある。
6. こんにちの医療情報は、20世紀半ばから広がったリスクの医学と結びついており、医療者患者関係を基盤とした臨床医学とは異なる医療実践として、その社会的影響を探求する必要がある。
7. こんにちの個人情報の収集と分析は、18世紀の中央集権国家が作成した官製統計に由来し、情報通信技術の上昇とともに、行動やコミュニケーションを監視するデータヴェイランスとなっている。
8. 個人の情報を監視する権力は、人々を選別振り分けして、それぞれに異なった扱いをする。このことは、社会的差別や格付け (パノプティック・ソート) につながる危険がある。

最後に紹介しておくべきことがある。それは、ナチスドイツによる「ユダヤ人」絶滅計画が、ある意味では、個人情報の収集とそれに基づく格づけや選別が極限にまで行き着いた事例だったことだ。ナチスドイツがその絶滅作戦の基礎として

用いた正確な「ユダヤ人」名簿がどのように作られたかを調査したエドウィン・ブラックは次のように述べている。

ドイツ IBM は、人種絶滅の自動機械化というかつて行われたことのないことを、自社のスタッフと設備を用いて設計・実行し、ヒトラーの第三帝国がそれを達成するのに必要不可欠であった技術的支援を提供したのである。2000 台を越えるそのような機械がドイツ全土に出荷され、さらにヨーロッパのドイツ占領地域全域に数千台が出荷された。カード選別機システムがすべての主要強制収容所に確立された。人々はあちらからこちらへ運ばれ、システムティックに死の強制労働に投じられ、死ぬとその遺体は冷酷な自動機械化システムにより番号を登録された<sup>[41]</sup>。

ナチスドイツが、「ユダヤ人」絶滅計画を開始する以前から、肉体的あるいは精神的に劣等であるとされた人々に対する強制的断種や安楽死を行っていたことが知られている。これらは遺伝衛生裁判所によって優生学に基づいて裁定されたが、その判断根拠となったのは「全国の病院・医院、医師、保険会社から集めた統計データやその他の情報」<sup>[42]</sup>であった。しかも、ていねいなことに、「典型的な福祉書類用紙の左下端に沿って縦に印刷された注意書きにはしばしば、情報は『パンチカード局』によって処理されると記されていた<sup>[43]</sup>という。医療情報は、人々の健康な生活を守る手助けをするだけでなく、特定の集団の効率的な大量殺戮のためにも利用することができる。医療情報と権力という問題を倫理的に考察するには、この歴史的事実を出発点としなければならない。

当時のパンチカードによるカード選別システム(ホレリス)と現代社会でのビッグデータ処理を行うスーパーコンピュータの間には、その情報処理・検索能力において、紙飛行機とジェット旅客機ほどの懸隔がある。だが、そうした情報処理技術の飛躍的な進展に比較して、それを操作している私たち人間の価値観や社会システムは、良い方向にどれだけ変化したのだろうか。

[京都大学大学院医学研究科准教授]

#### [引用文献・参考文献]

[1] この事件については、森健、2012『ビッグデータ社会の希望と憂鬱』河出文庫（第6章）

- で紹介されている。朝日新聞 2012 年 7 月 17 日朝刊。
- [2] カルチュア・コンビニエンス・クラブ株式会社 HP (2012 年 10 月 1 日改訂版)、2013 年 1 月確認。
- [3] 美馬達哉、2012『リスク化される身体 現代医学と統治のテクノロジー』青土社。
- [4] 日本診療情報管理学会編、2010『診療情報学』第 11 章「診療情報に関連した用語について」医学書院。
- [5] ビーチャム、T.、チルドレス、J.、立木教夫、足立智孝訳、2009『生命医学倫理』麗澤大学出版会（原著第 5 版）。
- [6] フェイドン、R.、ビーチャム、T.、酒井忠昭、秦洋一訳、1994『インフォームド・コンセント—患者の選択』みすず書房（原著 1986 年）、103-107 頁。
- [7] 日本医学ジャーナリスト協会編、2003『患者の権利宣言と医療職の倫理綱領集』興仁舎。
- [8] ロスマン、D.、酒井忠昭監訳、2000『医療倫理の夜明け 臓器移植・延命治療・死ぬ権利をめぐる』晶文社（原著 1991 年）、206 頁。
- [9] 日本医学ジャーナリスト協会編、前掲書。
- [10] Oken, D., 1961 "What to tell cancer patients: A study of medical attitudes." *JAMA*, vol.175, pp.1120-1128.
- [11] Novack, D.H., Plumer, R., Smith, R.L., Ochitill H., Morrow, G.R., Bennett, J.M., 1979 "Changes in physicians' attitudes toward telling the cancer patient" *JAMA*, vol.241, pp.897-900.
- [12] 勝村久司、2002『患者と医療者のためのカルテ開示 Q&A』岩波ブックレット。
- [13] ライアン、D.、田島泰彦、小笠原みどり訳、2011『監視スタディーズ』第 8 章、岩波書店（原著 2007 年）、第 8 章。
- [14] Warren, S.D. & Brandeis, L.D., 1890 "The right to privacy" *Harvard Law Review* vol.4, pp.193-220.
- [15] 堀部政男、1988『プライバシーと高度情報化社会』第 2 章、岩波新書。
- [16] Westin, A., 1967, *Privacy and freedom*, Atheneum, NY, p.7.
- [17] Haggerty, K. D. and Ericson, R.V., 2000. "The surveillant assemblage" *British Journal of Sociology*, 51 : 605-622, p.611.
- [18] 阪本俊生、2009『ポスト・プライバシー』青弓社。
- [19] 外務省ホームページ (<http://www.mofa.go.jp/mofaj/gaiko/oeed/privacy.html>)、2013 年 1 月確認。
- [20] レッシング、L.、山形浩生、柏木亮二訳、2001『CODE インターネットの合法・違法・プライバシー』翔泳社（原著 1999 年）。
- [21] JIPDEC 編、2012『プライバシー・バイ・デザイン—プライバシー情報を守るための世界的新潮流』日経 BP 社。
- [22] 城田真琴、2012『ビッグデータの衝撃—巨大なデータが戦略を決める』東洋経済新報社、21 頁。
- [23] Gills, J., 2012 "Computational social science" Making the links, *Nature*, vol.488, pp.448-450.
- [24] 日経 BP ムック、2012『一冊でわかるビッグデータ』日経 BP 社。
- [25] カルテが紙だった時代では、特定の病気の患者群や特定の治療を受けた患者群を入院・外来のカルテの山から見つけ出し、そこから必要な情報を取り出すことは医学研究科の大学院生たちが手作業で行い、たいへん手間のかかるものだった。
- [26] <http://kazemiru.jp/> 2013 年 1 月確認。

- [27] Hasan Elahi, "You Want to Track Me? Here You Go, F.B.I." *The NY Times Sunday Review* (2011, 11 March). 同じ内容はTEDカンファレンスでのプレゼンされた ([http://www.ted.com/talks/lang/ja/hasan\\_elahi.html](http://www.ted.com/talks/lang/ja/hasan_elahi.html)). 2013年1月確認.
- [28] ベル, G., ゲメル, J., 飯泉恵美子訳, 2010『ライフログのすすめ』ハヤカワ新書 (原著2009年).
- [29] <http://trackingtransience.net/> 2013年1月確認.
- [30] バラバシ, A=L, 青木薫監訳, 2012『バースト! 人間行動を支配するパターン』NHK出版 (原著2010年), 290-294頁.
- [31] ガンジー Jr. O., H., 江夏健一監訳, 1997『個人情報と権力—統括選別の政治経済学』同文館 (原著1993年).
- [32] フーコー, M., 田村俣訳, 1977『監獄の誕生—監視と処罰』新潮社 (原著1975年).
- [33] ポスター, M., 室井尚, 吉岡洋訳, 2001『情報様式論』岩波書店 (原著1990年), 205頁.
- [34] 同書214頁.
- [35] Clarke, R., 1988 "Information technology and dataveillance" *Commun. Association for Computing Machinery* 31, pp.498-512. (<http://www.rogerclarke.com/DV/CACM88.html> に全文掲載. 2013年1月確認).
- [36] 美馬達哉, 2012『リスク化される身体』青土社, 47頁.
- [37] これは, フーコーが「(人口の) 生政治」と名付けていたものである (フーコー, M., 渡辺守章訳, 1986『性の歴史1 知への意志』新潮社 (原著1976年)).
- [38] ハッキング, I., 石原英樹, 重田園江訳, 1999『偶然を飼いなす—統計学と第二次科学革命』木鐸社 (原著1990年), iv頁.
- [39] 市野川容孝, 2012『ヒューマニティーズ 社会学』第2章『医療社会学の系譜』岩波書店.
- [40] Armstrong, D., 2002, *A new history of identity: A sociology of medical knowledge*, Palgrave, p.109.
- [41] ブラック, E., 宇京頼三監修, 2001『IBMとホロコースト—ナチスと手を結んだ大企業』柏書房 (原著2001年), 16-17頁. ちなみに, 囚人用に用いられたパンチカードは, 絶滅収容所のあったアウシュビッツの印刷所で作成されていたという (同書381頁).
- [42] 同書106頁.
- [43] 同書108頁.

機能障害

# 装着型ロボット応用の現状と展望

中島 孝\* 遠藤寿子 池田哲彦

国立病院機構新潟病院神経内科 \*副院長

## フレイマリオンにおけるポイント

HAL® (Hybrid Assistive Limb®) に代表される生体電位駆動型の装着型ロボットを使用した運動機能回復訓練は、エビデンスを固めることで、今後、歩行不安定症に対する主流の治療法になり得る。2008年からHAL®福祉用が利用可能となり、現在、神経・筋難病に対してHAL®-HNO1 (医療機器モデル) の治験が行われている。HAL®が、融合するほかの装着型ロボットと異なる点は、生体電位駆動による随意制御と自律制御を組み合わせて人の目的動作を支援することであり、これにより人の随意運動を改善する神経可塑性を促進する効果が期待される。

HAL®の医療応用は新たな健康概念(BMJ2011)に基づく治療技術であり、超治療 (beyond therapy) ではない、歩行不安定をきたす疾患の治療は、今後、薬剤、核酸医薬、抗体医薬、幹細胞、iPS細胞などとHAL®との複合療法が期待される。医薬品、医療機器治験の臨床評価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)」が重要である。

## I ロボットスーツHAL®の誕生

筑波大学のサイバニクス・システム工学者の山海嘉憲は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。そして、人の皮膚表面の生体電位から随意運動をコードする信号をとりだし、それと装着ロボット内部のセンサーによる加速度、関節角度、床反力情報をリアルタイムに情報処理し、必要なモータトルクを発生させ、筋群をアシストし、随意運動を増強する生体電位駆動型の装着型ロボットとして完成させ、HAL® (Hybrid Assistive Limb®) と命名した。HAL®の運動制御は機械と生体の一体的な運動を目標とするハイブリッドメカニズムで構成され<sup>1)</sup>、装着者の運動意図に基づき生体電位信号によって制御するサイバニクス随意制御 (cybernetic voluntary control: CVC) と、記録された起立、歩行などの動作パターンを参照し、

HAL®自身が自律制御を行うサイバニクス自律制御 (cybernetic autonomous control: CAC) が組みあわせり利用者をアシストする。また、装着者がHAL®の各関節の重さを感じないようなサイバニクスインピーダンス制御 (cybernetic impedance control: CIC) がリアルタイムに動作している。

このサイバニクス制御により【脳→脊髄→運動神経→筋骨格系→HAL®】および【HAL®→筋骨格系→運動神経→脊髄→脳】という、脳・神経系とHAL®との間でインタラクティブなバイオフィードバックが構成される (iBF仮説: interactive Bio-Feedback仮説, 山海嘉憲による)。このメカニズムは、装着者の運動意思によってHAL®が駆動すると骨格筋内の筋紡錘の緊張が低下し、Ia求心性ニューロンの信号変化が起き、骨格筋の伸張反射が低下する。その際に、随意運動に対応する生体電位が減少すれば、HAL®の補助は減少し、目的運動は停止してしまいが、実際には、筋緊張が低

下したまま随意運動が低下しないフィードバックがかかる。筋緊張が抑制された状態で随意運動を反復することで随意運動機能が促進すると考えられる。このためHAL®を用いたあらゆる運動練習は、廃用症候群の予防のみならず、中枢神経レベルで、随意運動の促進効果としての有効性が示されると考えられている。

HAL®の下肢モデルはHAL®福祉用として、2008年からレンタルが開始され、PL法の下で、現在日本国内の160の医療施設、福祉施設で約400台が患者や利用者の歩行訓練に使用されている (図1)。ISO (国際標準化機構) のなかに医療ロボット委員会ができ、HAL®福祉用は生活支援ロボットの国際安全規格を満たすことから、ISO/DIS13482を取得している (2013年2月)。



図1 HAL®福祉用を用いた歩行訓練の状況  
転倒予防のために移動型ホイスで体を支え、HAL®装着歩行訓練を行っている。

## II 医療機器としてのHAL®の機能

日本では、薬事法により医療機器とは「人若しくは動物の疾病の診断、治療若しくは予防に使用されること、又は人若しくは動物の身体の構造若しくは機能に影響を及ぼすことが目的とされている機械器具等であって政令で定めるものをいう」と定義されている。現段階で、HAL®は人の構造と機能を変える医療機器として使うことができると考えられ、その効果として、①神経可塑性の促進、②運動神経・筋の保護効果、③廃用性筋萎縮の治療効果が想定されている。HAL®は医療機器として承認を得ることで、診療報酬の適用を目指している。そのためには疾患や疾患群にあわせた

開発研究と承認のための検証試験、治験が必要である<sup>2)</sup>。わが国では、2013年3月から厚生労働省難治性疾患等克服研究事業において、後述のNCY-3001試験が10施設の多施設共同治験として行われている<sup>2~4)</sup>。

これに先行して、HAL®医療モデル (国内では治験中のHAL-HNO1が対応) はすでに、医療機器の品質保証のための国際標準規格であるISO13485 (2013年1月)、およびEUの医療機器の認証であるCE0197 (2013年8月) を取得し、ドイツ国内で脊椎損傷に対する労災保険の適用が認められた。

## III 医療モデルHAL®-HNO1の期待される治療効果

HAL®の医療機器としての治療効果は、疾患によって起きる歩行不安定症 (walking instability) に対する改善や歩行機能の再獲得に対する支援と考えている。歩行不安定症とは新たに定義された

概念<sup>3)</sup>であり、疾患、外傷、加齢にかかわらず、歩行が安定しない状態を指す (表1)。ほとんど歩行不能状態といえるものから、何とか歩けるものも含まれるが、歩行スピード、歩行持久力の低下

表1 歩行不安定症を引き起こす疾患分類と代表的疾患名

歩行不安定症を引き起こす疾患群	代表される疾患名
神経・筋疾患	脊髄性筋萎縮症, ALS, 脊髄性筋萎縮症, 筋ジストロフィー, 遠位型ミオパチー, シャルコー・マリー・トゥース病など
神経変性疾患	パーキンソン病関連疾患, 脊髄小脳変性症, 遺伝性遠位対麻痺症
脳血管障害	脳梗塞, 脳内出血, クモ膜下出血
感染症	ポリオ, 脳炎後遺症, HAM
免疫性神経疾患	多発性硬化症, NMO, ギラン・バレー症候群, CIDP
周期障害・先天性代謝異常症	脳性麻痺, ウィルソン病, ボンベ病
その他の脳疾患	脳腫瘍, 脳挫傷, 正常圧水頭症
脊髄障害	外傷性脊髄損傷, 脊髄血管障害, HAM

だけでなく、転倒リスクも伴う病態である。歩行不安定症の悪化は歩行不能状態であり、歩行再獲

得のための治療法が必要となる。

歩行不安定症では、10m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。このような患者群に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®非装着時の歩行が改善すると証明することが、HAL®の医療機器としての主要なアウトカムと考えている。そのために、現在行っているNCY-3001試験に限らず、ほかの対象疾患・病態に対応したプロトコルを作成し、試験を実施し、改善効果や悪化抑制効果を検証することができると考えている。

## IV HAL®の治療ストラテジー

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あり、その際にHAL®を使用することで、容易に運動学習ができると考えられる。つまり、薬剤、遺伝子治療、幹細胞・iPS細胞治療などと

HAL®との複合治療(multi-modality combined therapy)により有効性を高めることが最終的目標である(図2)。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やボンベ病治療における酵素補充療法(BRT)との複合治療はすぐにも実用化が期待できる。

## V 各疾患におけるHAL®による治療

### ① 脳卒中

脳卒中急性期、亜急性期、維持期のいずれの時期においても歩行再獲得のためにHAL®を使うことは有用である。脳卒中中の片麻痺に対する歩行訓練のポイントは、麻痺肢の随意性の再獲得であるが、早期に立位させないと、健側を含め、両下肢は廃用性筋萎縮に陥ってしまう。しかし、早期の立位を行うためには、膝関節と足関節を固定する長下肢装具の装着が必要であり、患側膝の随意性が悪化するという欠点があった。また、麻痺肢の痙性を高めず、随意性が出るまでまつ方法では長期臥床による廃用症候群になる欠点があった。

HAL®のCACモードを患側に適応し早期に立位・歩行を開始し、随意性を高めるために、タイムリーにCVCモードを追加すれば、片麻痺患者に対する理想的な歩行の再獲得訓練ができ、すでに、個別の有効例が報告されている。今後、急性期、亜急性期における検証試験が必要である。

維持期において、機能改善がもはや得られないと思われる状態の脳卒中片麻痺患者に対してHAL®福祉用を用いた臨床試験が行われた。その結果、16回のHAL®歩行訓練により、10m歩行テストにおけるスピード、ケイダンスの有意な改善効果が認められた。機能的歩行分類(FAC)で歩行

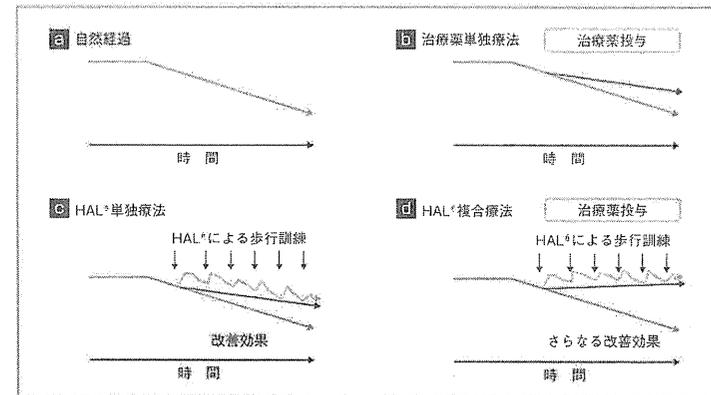


図2 進行性の歩行不安定症に対する治療のストラテジー  
 a) 進行性疾患の自然経過、時とともに歩行症状が悪化する。b) 薬物療法単独での一定の効果。c) HAL®による歩行訓練による効果。d) HAL®と薬物療法との複合療法によりさらに改善効果が増す。

障害が重度な群では改善効果がより著しかった<sup>5)</sup>。

### ② 神経・筋疾患

2013(平成25)年3月より、薬事法の下で、「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)(治験調整医師 中島 孝)」が、18歳以上の脊髄性筋萎縮症、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、遠位型ミオパチー、シャルコー・マリー・トゥース病、筋ジストロフィーなどの緩徐進行性の神経・筋疾患患者に対して、医師主導治験として開始されており、結果がまたれる<sup>2~4)</sup>。これにより運動ニューロンより下位の神経・筋の進行性疾患に対するHAL®の有効性が証明されれば、HAL®の疾患対象は著しく広がると思われる。

### ③ ミエロパチー

脊髄損傷によるミエロパチーの治療は、随意性

がまったく回復せず完全対麻痺になる患者に対して、早期の立位・歩行訓練をHAL®により行うことができるかを検証する試験が必要であるが、すでに、ドイツでは大学労災病院(Bergmannsheil病院、ボーフム市)においてSchildhauerらが、脊髄損傷の不全対麻痺患者に対して、HAL®を用いた歩行訓練による歩行改善効果を証明し、労災保険による支払いが承認された(2013年8月)。今後、脊髄損傷治療においては幹細胞治療との複合療法が有望となる可能性が高い。

HTLV-1関連脊髄症(HAM)はミエロパチーによって、歩行障害、感覚障害、自律神経障害が起きる進行性の難病である。HAMはHTLV-1キャリア、成人T細胞白血病(ATL)と一致して分布し、日本、カリブ海沿岸諸国、南アメリカ、アフリカ、南インド、イラン内陸部のように移民を介して、ヨーロッパ諸国、アメリカ合衆国などでも患者が発生しており、治療法の開発研究は世界的な課題である。

HAMの治療のポイントは、脊髄の炎症のコントロールとミエロパチーに対する歩行リハビリテーションおよび痙性のコントロールである。し

かし、HAMの機能回復プログラムに関する研究はなされてこなかった。現在、HAL<sup>®</sup>を使った歩行訓練で明らかな改善効果が個別例で報告されており<sup>6)</sup>、今後の検証試験が期待される。

#### ④ HAL<sup>®</sup>技術を使ったほかの応用分野

HAL<sup>®</sup>・サイバニクス技術により、全身の運動器に対してさまざまな医療応用が可能である。そのいくつかを紹介する。

サイバニック・レッグは切断肢に対して連続装着可能な知能化された義足といえる。HAL<sup>®</sup>の技術が使われており、単なる受動的な義肢ではなく、

大腿部切断であっても、装着者の随意意思によって脚の曲げ伸ばし、立ち上がり、座り、歩行、階段の上り下りを可能とすることが目指されている。

生体電位スイッチ(サイバニック・スイッチ、HAL<sup>®</sup>スイッチ)は、脊髄完全損傷による完全な四肢麻痺やtotally locked in stateとされるALSなどで随意運動が一切できなくなった状態に対して使い、皮膚表面からの生体電位を検出し、随意性が電気的に判別できれば、スイッチとして意思伝達装置に接続することができる。このコミュニケーションツールも準備が進められている。

## VI HAL<sup>®</sup>の治療概念—倫理と患者による主観評価(PRO)—

WHO憲章前文(1948年)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、社会的に完全によい状態(well-being)と定義され、あらゆる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「バイオテクノロジーと幸福の追求」で、beyond therapyがテーマとなった<sup>7)</sup>。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)などがそこに含まれるとされた<sup>8)</sup>。

HAL<sup>®</sup>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という問題が起きる。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も規制対象となり、HAL<sup>®</sup>を用いた治療が困難になる可能性がある。2011年にBMJに、「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、健康の定義の変更が議論されている<sup>9)</sup>。ここでは、WHOの完全な“well-being”という概念はもはや科学概念としての健康定義としては使用不能であり、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の新たな健康概念では、「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」と定義しようとする。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、疾患や障害に適応するための支援そのものを意味することになり、HAL<sup>®</sup>はこの健康概念における治療に対応しEuphenicsではない。そのため、あらゆる医薬品、医療機器は客観的に改善を証明するだけでなく、患者自身の主観的評価を向上すべきだという考え方が、臨床評価としての患者の報告するアウトカム(patient reported outcome: PRO)評価であり、HAL<sup>®</sup>もPROを同時に向上することが目標とされる<sup>10)</sup>。

謝辞：本研究は平成25年度、難治性疾患克服研究事業の研究成果の一部である。

### 参考文献

- 1) Suzuki K, Mito G, Kawamoto H, et al: Intention-based walking support for paraplegia patients with Robot Suit HAL. *Advanced Robotics*, 21:1441-1469, 2007.
- 2) 中島 孝: 神経・筋疾患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, 2011.
- 3) 中島 孝: ロボット工学の臨床応用。小脳と運動失調—小脳はなにをしているのか—, 西澤正豊(専門編集), 中山書店, 東京, 249-261, 2013.
- 4) 中島 孝: ロボットスーツHAL開発の進捗。脊髄性筋萎縮症診療マニュアル, SMA診療マニュアル編集委員会(編), 金芳堂, 京都, 119-125, 2012.
- 5) Kawamoto H, Kamibayashi K, Nakata Y, et al: Pilot study of locomotion improvement using hybrid assistive limb in chronic stroke patients. *BMC Neurol*, 13(1):141, 2013.
- 6) 中島 孝, 遠藤寿子, 池田哲彦: ロボットスーツHAL. *J Clin Rehabil*, 22(8):792-797, 2013.
- 7) President's Council on Bioethics: Beyond therapy. *Biotechnology and the Pursuit of Happiness* [online], 2003. <http://bioethics.georgetown.edu/pcbe/reports/beyondtherapy/index.html>.
- 8) Lederberg J: Molecular biology, eugenics and euphenics. *Nature*, 198:428-429, 1963.
- 9) Huber M, Knottnerus JA, Green L, et al: How should we define health? *BMJ*, 343:d4163, 2011.
- 10) 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*, 47(4):1167-1174, 2011.

## 新たな医療の構築を地域で目指す —病院のイノベーション・挑戦

国立病院機構新潟病院 副院長

中島 孝 (神経内科医)

現代医療の科学モデルは根拠に基づく医療 (EBM) である。すなわち、臨床試験 (治験) により何らかのアウトカムの改善が確率的に証明された治療法を、インフォームド・コンセントの下で患者が自己決定し、多専門職種が協働するクリティカルパスにより、最短経路で安全かつ効率的な医療を提供するものである。しかし、このモデルは本当に正しいのだろうか？

現代ではこのモデルを使い、「健康」を目指す医療を頑張っている。病院を訪れる、高齢者、慢性疾患患者、進行期のがん患者、難病患者、認知症患者などの混乱が起きている。「健康概念」による臨床アウトカム評価に基づく、どんなに熱心に診療をしても、治らない患者は常に悪化評価される。これが医師や看護師の燃え尽き現象の原因となっており、その結果、そのような患者は十分に説明を受けた上で「死を選ぶ」か、「延命治療を選ぶ」か、自己決定すべきであり、自己決定能力がなくなる前に事前にそれを意思決定しておくべきという考えに至る。人は生まれたときに将来 100% 治らない難病になり、死ぬことが定められているのは、自明であるにも関わらず死の自己決定の必要があるのだろうか。

現代医療では、この様な解決困難な問題が起きますと、倫理問題や法的問題とするが、本来、混乱が起きないように、医療モデル自体を科学的に変更・改善すべきなのではないだろうか。

治せる病気は予防と早期治療原理で直ちに治し、残った治らない病気、進行期のがん、非がんの難病、慢性呼吸不全、認知症、慢性小児疾患、筋ジストロフィー、重症心身障害児者などに対しては、病氣と共に歩む患者と家族を地域の中で支えていく原理を、新たな医療モデルとして、医学教育、研修に取り込み、病院で実践することが必要である。多専門職種でおこなう症状コントロールは、もちろん、さらに、新たな治療薬、医療機器を作りあげる研究・治験に取り組みべきである。その根底にあるのはどんな病氣になっても、人が「今を生きる事」を放棄するのではなく、肯定して生きられるサポートを成功させる事である。小児から高齢者まで、どんな年齢にあっても、どんな病氣と共にあっても、死を迎えるまで、人は変化し成長発達できるはずで、その中で、「喪失から再生へのケア」を実践すべきである。

当院ではこのため、臨床研修、卒後教育だけでなく、全職種が臨床研究を行っている。その頂点として、2013年3月から希少性難病に対する新規の医師主導治療を開始した。全職員に対する教育・研修プログラムを作るだけでなく、医師などは、常勤でありながら、地域の大学の大学院課程を履修できるようにした。既存のクリティカルパス、マニュアル、ガイドラインをコンプライアンス良く実践するだけでなく、新たな課題設定のもとで、それらを作り直していくために、大学院レベル以上の問題解決能力と学術

能力が必要だからである。

この様なことを推進するためには、病院事業をどんな災害や危機から強くし、患者と職員を同時に守ることが必須になる。病棟はすべて新築し直し、完全な免震病棟として、屋上階に非常用機械室を設置し、主要エネルギー源は重油でも都市ガスでもなく、液化石油ガスにした。診療情報の電子カルテ化の際に、情報ネットワークにおける設備の二重化に対して中央化無停電電源装置によるバックアップを行った。この様な徹底したサポートによって、常に、職員は患者、家族に笑顔で対応できる。

現代医療は EBM の下で、集団において統計的有意な治療法のみを提供し、個別性を否定し、個人の満足が得られていない事が問題である。一方、現代において、イノベーションしようとしている医療の形は、新たな健康概念 (BM2012) の下で、個人の生物学的・遺伝学的特性に基づくテーラーメイド医療とナラティブ (語り) に基づく医療を合体させた「個人に基づく医療 (Individual based Medicine)」である。どんな患者でも、どんな時でも、患者の主観的な臨床評価としての「患者の報告するアウトカム (PRO: Patient reported outcome)」を向上できる医療を目指し、患者・家族と職員の両者の満足度を高められる病院を作り上げたいと思っている。是非、これに賛同する皆さん、医師と共に新たな医療を地域で構築し、実践したい。

## 12. ロボットスーツ HAL

中島 孝, 遠藤寿子, 池田哲彦 国立病院機構新潟病院神経内科

キーワード ロボットスーツ HAL HAM 脊髄症 神経難病

### 症例紹介

65歳, 女性. 10代に歩行障害で発症し, 後にHAM (HTLV-1-associated myelopathy; HTLV-1関連脊髄症)と診断された. 症状は, 痙性歩行であり, 徐々に進行し, 最近ではつかり歩行がやっとならなくなった.

冬期間, 大雪のため, 外出で歩行しなかったため, 症状がさらに急速に悪化し, 立位もできず, ほとんど寝たきりになり受診した. 歩行改善が可能かどうか, 精査とリハビリテーション(以下リハ)目的にて, X年3月13日, 入院した. 所見は両下肢の痙性が強く, 痙性不全対麻痺だった. 頻尿や便秘等の自律神経症状は強くなく, 明らかな感覚障害を認めなかった. 理学療法の歩行プログラムとして, 移動型ホイスドによる立位・歩行練習とロボットスーツ HALを用いた歩行練習を導入した.

### 機器・用具の導入

#### (1) ホイスド, リフトシステムの導入

最初, 平行棒, 歩行器による歩行を検討したが, 立位での不安, 恐怖感や痙性のために足関節が十分に床につかない等の問題があり, 安全な立位訓練のために, 移動型ホイスド(mobile hoist)である All-in-One ([http://www.healthcarelifting.com.au/products2\\_walker.php](http://www.healthcarelifting.com.au/products2_walker.php))を導入した. 立位と歩

行の恐怖心を緩和するために, 免荷して, 立位と歩行を試みた(図1a). 尖足歩行のパターンは変えられなかった. 初日の10m歩行は68.9秒で45歩であった.

移動型ホイスドは天井走行型ホイスドと基本的機能は同じであるが, わが国ではほとんどの理学療法室は天井走行型のホイスド設備(<http://www.liko.se/jp/international/Products/Overhead-Lifts/>)を有していないため, 移動型ホイスドを利用する. 移動型ホイスドは設置保管場所が必要になる欠点があるが, 歩行路を自由に設定でき, 歩行の自由度が高まる点や, 傾斜した歩行路を歩かせることができる利点がある. わが国では転倒の危険性がある立位, 歩行訓練の際にも, ホイスドがほとんど使われていないことが問題である. このため, 立位・歩行訓練が十分にできていない. まず, 移動型ホイスドや天井走行型ホイスドを標準的に導入する必要がある.

#### (2) HAL 福祉用の導入

生体電位駆動型の装着型ロボットである HAL (Hybrid Assistive Limb) は現在 HAL 福祉用が利用可能であり, 当院ではホイスドシステムで安全な立位を確保したうえで, 歩行の再獲得練習に有効と考え導入を進めている. 当院では, HAL 福祉用の中で神経・筋疾患でも作動できる研究モデル HAL-HT01 を使用している.

この症例にホイスドで安全管理をし, 本症例にも1回40分程度 HALを用いた歩行練習を導入した(図1b). HAL装着初日は HALに慣れもたら

図1 ホイスドと HAL の導入



a) 初日のホイスド装着歩行では, ホイスドで免荷し, 尖足歩行がやっとならぬ. b) 移動型ホイスドで安全管理し, HAL 装着歩行練習を行った. c) 最終日の10m歩行テストでは時間が短縮しただけでなく, 脚の振り出しが改善し, 痙性が低下し, 足底も床に十分についている.

うため, 単関節運動のみ実施したが, 必ずしも, 股・膝関節屈伸がスムーズに行えず, 本人より「ロボットが勝手に動いていうことをきかない」と言われ, さらに操作者も慣れておらず, 装着, 設定に時間がかかり疲労感を起こさせた. 翌日の10m歩行は16.3秒, 25歩だった.

2日目は単関節運動, 立ち上がり, 歩行を実施した. 装着時間の短縮, トルク・バランス設定の見直しにより, 前回よりはるかに良好な関節運動が可能となり, 立ち上がり, 歩行練習を行うことが可能となった. いずれの動作でも, 患者からは「楽に体が動く」「ロボットが手伝ってくれる」といったような感想が聞かれた. 装着中の歩行は下肢を振り出すことが可能となった. 取り外し後に単関節運動や足踏みテストを行ったところ, 装着前と比較しスムーズな運動が可能であり, 即時効果が見られた.

3日目は単関節運動, 立ち上がり, 歩行を実施. 前回同様, 良好な関節運動が可能で, 歩行練習を中心に行った. HALを用いての歩行練習後の歩行は歩幅の増大が認められた.

4日目は単関節運動を中心に実施し, 異常波形が出現し, 意図しない運動が起きるため, 歩行練習は行わなかった.

5日目は単関節運動, 立ち上がり, 歩行練習を行った. 装着直後に, 前回の異常波形がみられたが, 休息により消失し, 歩行練習を中心に行った. 直後の10m歩行は15.4秒, 22歩だった. 翌日の10m歩行は11.9秒, 21歩とさらに改善を認めた.

#### (3) HAL 歩行練習の評価結果のまとめ

急激な増悪で, 歩行不能な状態になった HAM 患者が16日間の入院中に HALを用いて5回の歩行練習プログラムを行ったところ, 毎回著しい改善を示し, 最終日には自立的な歩行を再獲得することができた. ホイスドで安全管理したうえで10m歩行での必要時間は68.9秒から最終日の11.9秒と飛躍的に改善した. 歩行パターンでは痙性の要素が著しく改善していた(図1c).

#### (4) HAL 使用の注意点

今回, 副作用を全く認めなかった. HAL福祉用は医療機関, 福祉施設, HAL-Fit 等で利用されているが, 重大な副作用の報告はない. 現在, HAL医療モデル(HAL-HN01)に対する治験において厳密な有害事象を評価中である.

基本的に HALは安全使用研修を済ませ, 使用経験のある指導者とともに医学的な判断のもとで使用すれば安全な使用ができる. しかし, 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理学療法士とともに使う場合を除き、原則的にホイストやリフトシステムを併用し転倒予防する。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、圧迫部の局所痛や下肢の疲れを引き起こすので、完全に適合させる。痛みが起きると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得るので注意する。

その他、歩行量が著しく少なかった方が急に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得る。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等の脊椎の変形がある場合はプログラムを工夫したり、疼痛や症状緩和のための理学療法を併用する等の対応が必要である。

#### (5) HAMの治療の概要とHAL歩行練習の位置づけ

HAMは脊髄症により、歩行障害、感覚障害、自律神経障害を引き起こす進行性の難病である。HAMはHTLV-1キャリア、ATLの分布と一致して分布(日本、カリブ海沿岸諸国、南アメリカ、アフリカ、南インド、イラン内陸部等と、移民を介してヨーロッパ諸国、アメリカ合衆国)しており、治療法の開発研究は世界的な課題である。日本では、HTLV-1抗体陽性者が生涯にHAMを発症する可能性は0.25%であり、HTLV-1感染の予防のために1986年11月より日赤血における抗HTLV-1抗体スクリーニングが開始され、2011年より母児間感染を防ぐための全妊婦を対象とするHTLV-1抗体検査が開始された。

HAMの治療のポイントは2つに分かれている。1つは脊髄の炎症の活動性のコントロールであり、インターフェロン $\alpha$ 、副腎皮質ホルモンが使われるが、抗ウイルス療法(抗CCR4抗体を含む)が研究中被である。2つめが脊髄症による運動症状コントロール・リハビリである。これは炎症の非活動期に重要であり、歩行リハビリ、痙性のコントロール、可能なら筋力増強と廃用性筋萎縮に対する治療を行う。

HAMの歩行機能の回復プログラムに関する研

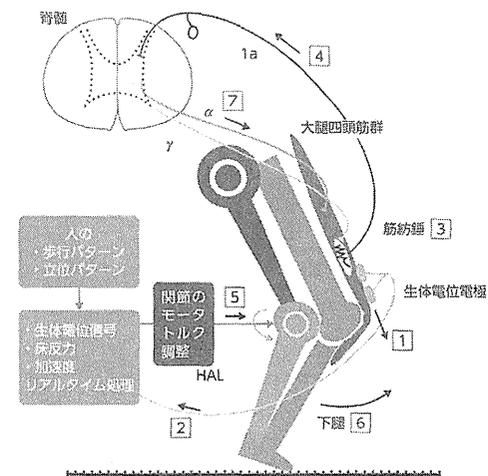
究はされてこなかった。今回の症例のように、痙性歩行に対してはHALによる歩行練習により痙性が軽減できる可能性があり、歩行パターンを想起実行できない状態に対してもHALによる歩行練習で再学習が可能と思われる。さらに、廃用症候群(廃用性筋萎縮)もHALとホイストを使った歩行練習で治療可能と考えられる。このようなプログラムがHAMの非活動期に有効と思われるが、炎症を抑制し、さらなる機能回復を目指すために、HALによる歩行練習プログラムと抗ウイルス薬、抗体薬、抗炎症薬とのcombined therapy(複合療法)を検討すべきである。

#### 医療機器としてのHALの臨床応用について

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。人の表面筋電図等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生体電位駆動型の装着型ロボットとして完成させ、HAL(Hybrid Assistive Limb)と命名した。HALの運動制御は機械と生体の一体的な運動を目標とするHybrid control mechanism(ハイブリッドメカニズム)であり<sup>1)</sup>、装着者の運動意図に基づき制御するCVC(Cybernetic Voluntary Control)と記録された起立、歩行等のパターンを参照し、HAL自身が自律制御を行うCAC(Cybernetic Autonomous Control)が組み合わさっている。他に、装着者がHALの各関節の重さを感じないようにCIC(Cybernetic Impedance Control)が使われている。

これにより、【脳→脊髄→運動神経→筋骨格系→HAL】および【HAL→筋骨格系→運動神経→脊髄→脳】という、脳・神経系とHALとの間でインタラクティブなバイオフィードバックが構成される(iBF; interactive Biofeedback 仮説、山

図2 HALと生体との一体的な運動



①歩行時に下腿を振り出すと、下腿の重みで大腿四頭筋群が伸張すると同時に、②随意運動として大腿四頭筋群由来の生体電位入力が入る。③同時に①の大腿四頭筋群の伸張に伴い、筋紡錘の信号が変化する。④その結果、1aにより脊髄にフィードバックされ伸張反射を起こそうとする。⑤一方で、HAL内部のリアルタイムの処理により、モータで筋緊張が緩まる方向に調整する。⑥一体となったモータトルクと筋緊張により下腿の振り出しは継続されるが、⑦大腿四頭筋群への随意的な運動意図は弱まらな

いまま、伸張反射は低下する。

海嘉之による)と考えられている。このメカニズムは装着者の運動意思によって、HALが駆動すると骨格筋内の筋紡錘の緊張が低下し、1a求心性ニューロンの信号変化が起き、骨格筋の伸張反射が低下する。その際に、随意運動に対応する生体電位が減少すれば、HALの補助は減少し目的運動は停止してしまいが、実際には、筋緊張が低下し、伸張反射が低下したまま随意運動が低下しないフィードバックがかかる。筋緊張が抑制された状態での随意運動を反復することで過剰な筋緊張が低下するような運動学習になると考えられている(図2)。

HALは人の機能と構造を変える医療機器として使うことができ、その効果は、①神経可塑性の促進、②運動神経・筋の保護効果、③廃用性筋萎縮の治療として示されると思われる。

HALの医学応用に対しては、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)が同時に必要となる<sup>2-5)</sup>。2013年3月から厚生労働省難治性疾患等研究事業において、「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):治験調整医師 中島 孝」が10施設の間で行われている。

#### HALと薬剤との複合治療の可能性

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である。つまり、薬剤、遺伝子治療、幹細胞、iPS 細胞等と HAL との複合治療で有効性を高めることが最終的な目標といえる。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やポンベ病治療における ERT との複合治療が期待できる。

### HAL 下肢医療機器モデルが対象とする病態—歩行不安定症

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ている。歩行不安定症(walking instability)は新たに定義された概念であり、疾患、外傷、加齢にかかわらず、歩行が安定しない状態を指す(表)。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である。歩行不安定症が悪化すると、歩行不能となるため、歩行再獲得のための治療が重要となる<sup>4,5)</sup>。

歩行不安定症では、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、歩行器やホイスト等の補助具が必要となる。歩行不安定症の病変部位、病態、疾患を表に示した。HAL を一

■ 表 歩行不安定症を引き起こす病変部位・病態・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
筋力低下・筋萎縮、歩行パターンの変化、下肢筋トーン異常(痙性または低下)、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
疾患名
脊髄性筋萎縮症、筋ジストロフィー、遺伝型ミオパチー、ALS 等の神経・筋疾患、ギラン・バレー症候群、CIDP、CMT 等の末梢神経障害、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、脊髄小脳変性症やパーキンソン病等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 やポリオ等の脳・神経系の感染症

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 の医療機器としての主要なアウトカムである。

### HAL の治療概念と倫理・社会面を巡る研究

WHO 憲章前文(1948 年)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、社会的に完全により状態(well-being)と定義され、あらゆる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<sup>6)</sup>。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)等がそこに含まれるとされた<sup>7)</sup>。

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、「装着者の筋力を超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超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という問題がある。

しかし、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、健康の定義の変更が議論されている<sup>8)</sup>。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」と定義しようとする。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、疾患や障害に適応するための能力に対する支援そのものを意味することになり、HAL はこの健康概念における治療に対応し、Euphenics ではない。

#### 文献

- 1) Suzuki K et al: Intention-based walking support for paraplegia patients with Robot Suit HAL. *Advanced Robotics* 21: 1441-1469, 2007.
- 2) 中島 孝: 神経・筋疾患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* 60: 130-137, 2011.
- 3) Nakajima T: Neuroethics and QOL. Perspectives of Cybernetics Technology, Enhancement or Palliation, towards Clinical Trial. In: *Cybernetics Technical Reports, Special Issue on Robotics*, Sankai Y ed, University of Tsukuba, Tsukuba, 2011.
- 4) 中島 孝: 第 5 章 ロボット工学の臨床応用。小脳と運動失調小脳はなにをしているのか(西澤正豊編), 中山書店, 2013, pp249-261.
- 5) 中島 孝: 12 章-2 ロボットスーツ HAL 開発の進歩。脊髄性筋萎縮症診療マニュアル(SMA 診療マニュアル編集委員会), 金芳堂, 2012, pp119-125.
- 6) Beyond therapy. *Biotechnology and the Pursuit of Happiness* [online]. Available at: <http://bioethics.georgetown.edu/pcbe/reports/beyondtherapy/index.html>.
- 7) Lederberg J: Molecular biology, eugenics and eugenics. *Nature* 198: 428-429, 1963.
- 8) Huber M et al: How should we define health? *BMJ* 343: d4163, 2011.

# 「治らない病気」と向き合える「告知」とは

もし、あなたが今、深刻な病気を告知されたらどうなるか。人生に絶望してしまわないか。伝え方1つで患者のその後の人生が変わってしまう「告知」について考えてみよう。

「私たちがいつ何時「治らない病気」に直面するかわかりません。その時、病気を向き合うために大切なことは何でしょうか。」

最も大切なのは、治らない病気を患った時に人生を放棄しないこと。人生を病気にともに暮らしていきけるように、自分の生き方をアレンジすることが重要。とはいえ、多くの人は「もうダメだ」と希望を失います。「これだけ努力してきたのに」と、これまでの人生を否定したり、「きつと間が当たったんだ」と、自分を責めたりします。人生がまだあるのに、治らないと聞いただけですべてを放棄してしまうのです。

「治らない」と考えよう。それと聞かされたら、ガンの場合、現代医療では、腫瘍を完全に切除できなくても、様々な薬を使って、患者に死ぬ前まで「完全に治るのではない」とか「幻想を抱かせてしまふ。けれども、果たしてそれでいいのでしょうか。」

「放薬するのはなぜでしょうか。」「治らない」と考えよう。それと聞かされたら、ガンの場合、現代医療では、腫瘍を完全に切除できなくても、様々な薬を使って、患者に死ぬ前まで「完全に治るのではない」とか「幻想を抱かせてしまふ。けれども、果たしてそれでいいのでしょうか。」

いのでしょうか。

乳がんの場合、完全に腫瘍を取り切らなくても、薬や放射線療法により、今は10年、場合によっては15年も生きられたりします。なのに、「完璧に治さなければ人生に意味はない」と言う人がいる。私は、病気を治る／治らないの発想で捉える必要はないと考えています。治らない可能性が高い場合は、患者には「治らなくても、進行を遅らせたり、症状をコントロールしつつ、人生を工夫して生きられる」と伝えるべきなのです。そう考えると、病気の内容を伝える「告知」の方法が、とて

も重要だということが分かります。同じ病気でも、告知の仕方一つで患者のその後の人生が変わってしまうのです。

「治らない病気を告知する時は、どのように伝えていきますか？」

そもそも、人間は生まれた瞬間に死ぬことが決まっています。それが「生まれる」ということです。そして、人は誰でも最終的に「治らない病気」にかかって死んでいく。「死や病気を、すべての人に起る」とであり、いずれ、その時は来る。「そう考えられるかどうか。ですから告知の際は、まず「これは誰にでも起きることだから、君にとって最悪なことではないんだよ」と伝えるようしています。

病気をコントロールして障害を減らして生きていくことは十分できるわけです。このように、告知がうまくいけば、「むしろ人生を変えられるよい機会」と考えたりもできます。

病気のことを家族に知らせたくない人もいます。その場合、医師は本人の意思を尊重し

て家族に伝えないのでしょうか。

本来、医師が患者を叱つてはいけないのですが、私はそういう場合「人は一人で生きていくわけではなく、人と叱つてしまふ。告げない、本人だけではなく、その人が信頼している人（法的な家族である必要はなく、親しい友人や職場の同僚も含む）と一緒に聞いてもらうのがいいでしょう。本人だけに伝えると、医師の言葉を疑ったり、都合の悪い部分だけを覚えていたりすることがあるからです。最悪、一人で悩んで自殺することも。ですから、告知は、本人が信頼している人に同席してもらい、全く同じ内容を伝えるようにしています。

「余命1年」や「何年生存率」というのは使えますか。

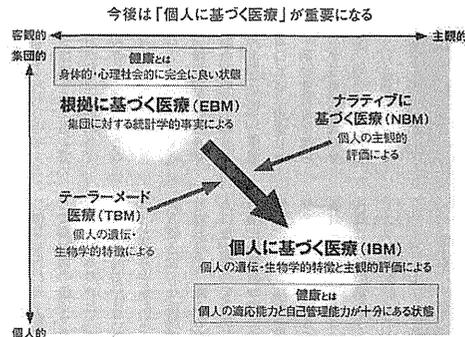
余命は全く当てになりません。余命を伝える場合は、統計的な平均値ではないことをしっかりと理解してもらいます。また、余命は、患者さんに伝えた瞬間に変わります。「余命1年」と聞いた患者が絶望し、食事が取れなくなつて1カ月で亡くなることもあるからです。だから私自身も、余命を聞か

れた時は、「あなたの人生はまだ未定なんです」と一言づつにしています。

現代医療は、高度な技術を追いついていくイメージがありますが、コミュニケーションの重要性も高まっているのでしょうか。

現代医療がこれまで重視していたのは、根拠に基づく医療の「Evidence based Medicine (EBM)」です。これは、医師の個人的な経験や慣習に依存した治療法を排し、科学的に検証された事実や根拠に基づいて医療を実践しようとするもの。この医療は行き着くところ、患者の個別性を無視した究極のマニュアル主義となりますが、現在は、それだけでは足りないということが分かってきました。

「ナラティブに基づく医療」と呼ばれている。患者との対話を通して病気や人生の意思を再構成し、問題を解決していくもので、コミュニケーションを通して、患者は新たな自分を発見します。これができる」と、思



現代の科学的医療は、「根拠に基づく医療 (EBM=Evidence based Medicine)」と呼ばれ、統計学的に有効な治療法のみを提供するもので、個別性を否定していた。一方、これからの医療で必要とされ、研究が進んでいるのは、遺伝学的特性とナラティブ (語り) に基づく医療 (NBM) を取り入れた「個人に基づく医療 (IBM=Individual based Medicine)」である。IBMは、NBM同様、患者の高い満足度が期待できる。



中島 孝志  
Takashi Nakajima

1958年生まれ。米国立衛生研究所FICを卒業。国立精神保健研究所副院長、医薬品医療機器総合機構 (PMDA) 専門委員を兼任。専門は、神経内科学、神経リハビリテーション医学、遺伝子診断、腫瘍ケア、緩和ケアで、診療の傍ら、新根治法の研究を推進している。2013年3月、身体機能補助、増進するロボティクス「HAL」の試験を世界で初めて開始した。

写真：池田 裕

## 論者の推奨

### ジョブズから「生きるとは何か」を学ぶ

[スティーブ・ジョブズ伝説のスピーチ&プレゼン]  
CNN English Express 編集部編 朝日出版社 1050円



ページこそ少ないが、どの本も日本語アプリの創業者、iPhone、iPadの発明者であるスティーブ・ジョブズの思想が込められている。彼の言葉を収録したDVD (対訳付) は、落ち込んだ時、机の上に真実の動機を与えてくれる。彼ほどの才能に恵まれ、インスピレーションにより、富と名声を得た人はいない。しかし、彼は、人生のどん底に落ち、大失敗を、周囲から逃げられ、追放され、死に似た人でもない。彼は自ら心を再構成し、不当に愛しているものを再発見し、花々に勇気と感動を与えるアロタグを作った。製品発表会のプレゼンと伝説のホースマンフォード大学のスピーチから、彼の仕事は単に富の獲得手段ではなく、他者と自らを変え、深めていく旅のものと分る。より哲学的な背景に興味があれば、「種と料理」(宮田出版社)も参考になる。

### SYNODOSとは

戸沢一也と松144が主宰。藤田泰から気鋭の研究者が結集し、現代社会を多角的に探訪する「知」の交流スペース。アカガミク・ジャーナリズムを旗印に、第一線の執筆者たちが集うプラットフォームを創造し、専門的に裏付けられた記事を発信する。  
(http://synodos.jp)

者の医療に対しての満足感も、もちろん高まります。理想は、EBMにNBMなどを取り入れた、個人に基づく医療「Individual based Medicine (IBM)」です。IBMができる病院や医療従事者の数は少ないものの、確実にその数は増えています。



## Idursulfase enzyme replacement therapy in an adult patient with severe Hunter syndrome having a novel mutation of iduronate-2-sulfatase gene



Antonius Christiano<sup>a,1</sup>, Hiromi Watanabe<sup>b,1</sup>, Takashi Nakajima<sup>c</sup>, Tetsuya Inazu<sup>a,d,\*</sup>

<sup>a</sup> Department of Pharmacy, College of Pharmaceutical Sciences, Ritsumeikan University, Kusatsu, Shiga 525-8577, Japan

<sup>b</sup> Department of Clinical Laboratory, Niigata National Hospital, Kashiwazaki, Niigata, Japan

<sup>c</sup> Department of Neurology, Niigata National Hospital, Kashiwazaki, Niigata, Japan

<sup>d</sup> Department of Clinical Research, Saigata National Hospital, Joetsu, Niigata, Japan

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 6 April 2013

Received in revised form 18 April 2013

Accepted 22 April 2013

Available online 30 April 2013

#### Keywords:

Iduronate-2-sulfatase gene

Deletion mutation

Idursulfase enzyme replacement therapy

Glycosaminoglycan

### ABSTRACT

Mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome), a lysosomal storage disorder caused by a deficiency of iduronate-2-sulfatase (IDS), has variable clinical phenotypes. Total by nearly 400 different mutations have been identified in IDS gene from patients with Hunter syndrome. Herein, we reported a patient who has a novel mutation in IDS gene with a severe clinical phenotype. Genetic analysis of the IDS gene revealed a novel 1-bp deletion in position c.1053T in exon 8 and resulting in a frameshift with a premature stop codon. Enzyme replacement therapy (ERT) using idursulfase (Elaprase®) was conducted to the patient and it improved hepatosplenomegaly, white blood cells and platelets number, and decreased the level of urinary glycosaminoglycan. ERT was proved to be effective at least in part in even an adult patient with severe type of Hunter syndrome.

© 2013 Elsevier B.V. All rights reserved.

### 1. Introduction

Hunter syndrome or also known as mucopolysaccharidosis type II (MPS II) (OMIM 309900) is one of the X-linked syndromes [1]. MPS II has high percentage of occurrence in Japan compared with another MPS type [2]. In Japan, estimated birth incidence with MPS II disorder is 1/90,000–1/100,000 [3]. This syndrome is caused by deficiency of iduronate-2-sulfatase (IDS; EC 3.1.6.13) that is involved in the catabolism of glycosaminoglycans (GAGs) and results in recessive lysosomal disorder. The phenotype of the syndrome can be divided based on the degree of severity and the age of onset [1]. Variation in mutations type of IDS gene results in differences in symptoms within patients [4–6]. Progressive somatic and neurological disease is recognized as characteristic of the severe form of this syndrome [7].

Human IDS gene is located in chromosome Xq28. This gene is approximately 24 kb in length with 9 exons [8]. cDNA contains 1650 bp, and encodes 550 amino acids that have similarity with the sulfatase protein family [9]. To date, nearly almost 400 mutations that lead to MPS II have been identified. Approximately 10% of these mutations are large alterations such as complete or partial gene deletions. The rest of these

mutations are identified as small deletions or insertions or single base substitutions (<http://www.hgmd.org>).

Enzyme replace therapy (ERT) using human IDS (idursulfase, Elaprase®) which is produced by recombinant DNA technology in a human cell line is a recently used therapy for Hunter syndrome [7]. Idursulfase has a function to hydrolyze the 2-sulfatase esters of terminal iduronate sulfate residues from the GAGs dermatan sulfate and heparan sulfate in the lysosomes. Studies using a knockout mouse model [10] and in phase I/II clinical trial [11] have demonstrated that this recombinant enzyme activity reduces GAG level. So far the effectiveness of ERT especially in adult patients with severe phenotype has not been reported.

Herein, we identified a novel mutation of IDS gene in a Japanese patient, who possessed characteristics of severe type of Hunter syndrome. Then the effectiveness of ERT in this adult patient with severe phenotype was demonstrated.

### 2. Patient and methods

#### 2.1. Case report

The patient was a 28-year-old Japanese man. His parents were unrelated. At the age of 3, he was noticed with speech delay and hypermovement. At the age of 6, he was diagnosed as having Hunter syndrome at Niigata University Hospital. He has two brothers of which the youngest also suffers from Hunter syndrome. At the age of 19, he was admitted in the intellectual disability ward at Saigata National Hospital. He showed severe phenotype with severe mental retardation, hydrocephalus, short stature, coarse facial features, joint contracture,

Abbreviations: IDS, iduronate-2-sulfatase; ERT, enzyme replacement therapy; ELISA, enzyme linked immunosorbent assay; GAG, glycosaminoglycan.

\* Corresponding author at: Department of Pharmacy, College of Pharmaceutical Sciences, Ritsumeikan University, Kusatsu, Shiga 525-8577, Japan. Tel.: +81 77 561 2561; fax: +81 77 561 5203.

E-mail address: [tinazu@fc.ritsumei.ac.jp](mailto:tinazu@fc.ritsumei.ac.jp) (T. Inazu).

<sup>1</sup> These authors contributed equally to this work.

mitral valve stenosis, respiratory obstruction and hepatosplenomegaly. He could not speak and walk. And from age of 27, he was fed by gastrostomy due to difficulty in swallowing. Guardian wanted the new therapy to be tried on the patient and after obtaining informed consent, ERT with idursulfase (ElaPrase®) was initiated and continued till his death. He died on July, 2009 at the age of 28 due to acute heart failure. Autopsy was not performed.

## 2.2. Gene mutational analysis

This study was approved by the local Ethics Committees. Written informed consent was obtained from guardian. Genomic DNA was extracted from human blood by Gentra Puregene Blood kit (QIAGEN) according to the manufacturer's instructions. IDS gene analysis was performed on patient using polymerase chain reaction and direct DNA sequence as previously described [5,12], and his medical diagnosis was reconfirmed before ERT.

## 2.3. Idursulfase (ElaPrase®) treatment

Idursulfase (ElaPrase®) was obtained from Genzyme and Shire Human Genetic Therapies (Cambridge, MA, USA). Patient was administered with 0.5 mg/kg idursulfase diluted in saline to a final volume of 100 ml intravenously over 3 hours on a weekly basis.

## 2.4. Measurement of urinary GAG and antibodies

Urinary GAG level was determined as the concentration of uronic acid normalized with creatinine (mg/g creatinine) and was measured using the carbazole reaction method (SRL Medisearch, Tokyo, Japan). Presence of idursulfase antibodies was measured by an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA; Shire Human Genetic Therapies).

## 3. Results and discussion

DNA Sequence analysis showed an emergence of novel mutation in IDS gene. Mutation was identified as c.1053delT in exon 8 (Fig. 1). Exon 8 is considered as a hot spot area from previous studies [12,13]. This mutation resulted in a frameshift in amino acid sequence at position F351L, then changed 7 amino acids followed by termination (Fig. 1). The mutation is very similar to previously reported mutation, which is c.1049delA found in a patient with severe Hunter syndrome. This frameshift mutation also changes 9 amino acids and then termination [14]. Furthermore, since the deletion did not directly change nucleotides such as GT or AG within splice donor or acceptor consensus site, we think exon skipping is unlikely. However we cannot deny the possibility that the deletion may activate a cryptic splice donor or acceptor site hence lead to exon skipping.

Although we could not directly examine the enzyme level and its activity in the patient, its level and activity must be low or very low similar to study conducted by Parkinson et al. [15]. The possible reasons are follows. (1) Predicted product consists of 358 amino acids which lacks approximately 30% c-terminal portion of full IDS including several N-glycosylation sites. N-glycosylation is required for processing and enzyme activity [16], and unglycosylated precursors of lysosomal enzymes are probably misfolded and degraded in the endoplasmic reticulum [17]. Therefore, predicted protein may be unstable and inactive. (2) Putative active site residues were reported to be D45, D46, C84, R88, L135, H138, D334, H335 and L347 [5]. Mutant protein (c959delT; D320fs) similar to our case that lacks latter part of putative active sites was expressed in COS cells and activity was measured, and it was found that its activity was approximately 5% that of control [18]. Furthermore, enzyme activity of another mutant protein (c1201-1202del; V401 fs), which has still catalytic domain, was also measured and proved to be not detectable level [5]. Our mutant protein has still catalytic domain, but its activity must be low. (3) Basal urinary GAG level

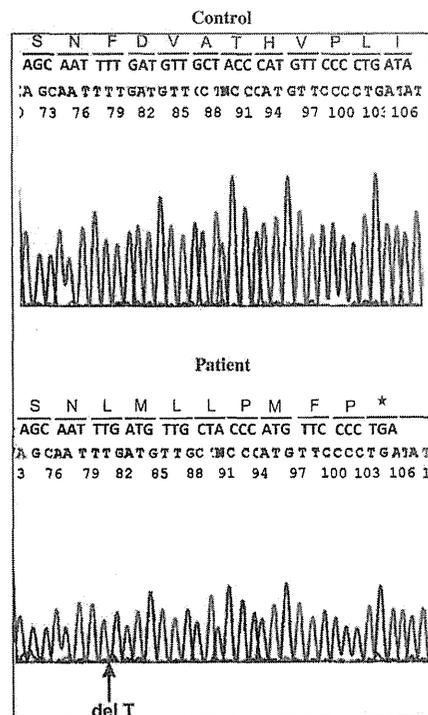


Fig. 1. DNA sequence analysis of the IDS gene. DNA sequence analysis of the IDS gene from control and patient, indicating a deletion of nucleotide T (black arrow) at position c.1053 in exon 8. Amino acids translated from DNA sequence of patient, indicating a frameshift and premature stop codon (star symbol).

from our case was approximately 20 times higher than that of control. Taken together, these observations and a result suggested the enzyme activity in the patient must be low or very low.

After ERT, hepatosplenomegaly was reduced in size observed by physical examination. Concomitant with this observation, the number of white blood cells and platelets was increased, respectively (Fig. 2). The increase seemed to be a consequence of reduced hepatosplenomegaly. Urinary GAG level was elevated before ERT (106.4 mg/g creatinine), however following ERT, its level decreased to approximately 20–30% of the baseline (Fig. 2). Although we could not observe any effects to mental status and joint stiffness, and also could not evaluate other parameters such as 6-minute walk test and percent-predicted forced vital capacity, patient breathing appeared to be more smoothly than before.

The patient experienced mild infusion-related skin reaction (urticaria and erythema) after ERT and it was similar to previously reported [2,11,19–21]. However, when both predonine and hydroxyzine hydrochloride were administered before ERT for a few months, the infusion-related reactions were not observed. ELISA revealed that anti-idursulfase IgG antibody was positive (titer was 20). However antibody later became negative. IgE antibody was not detected in

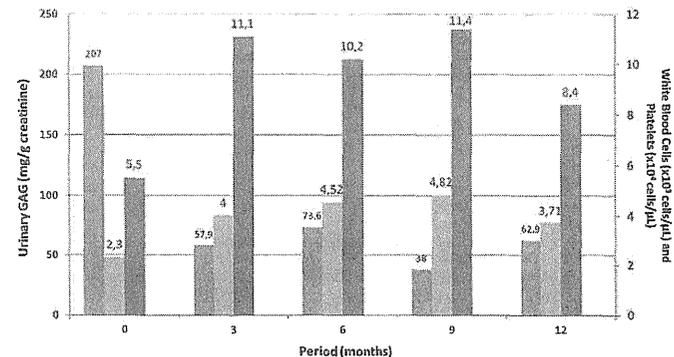


Fig. 2. Measurement of urinary GAG, number of white blood cells and platelets. Assessment of uronic GAG level was conducted every 3 months after ERT with idursulfase (ElaPrase®). Number of white blood cells and platelets was also measured. Urinary GAG (mg/g creatinine); ■, White blood cells ( $\times 10^3$  cells/ $\mu$ L); ■, Platelets ( $\times 10^9$  cells/ $\mu$ L).

this study conducted, in line with result from Muenzer et al. [21]. The patient had shown good tolerance to the infusions so far.

Clinical studies conducted using weekly injections of this enzyme have shown a significant effect on laboratory tests and clinical improvement in young and attenuated or severe phenotype patients [7,20,22–25]. On the other hand, there is an argument that ERT is not beneficial to older patients (5.5–12.5 years old) with severe multisystem impairment [23,25]. In Japan, ERT for severe patient with Hunter syndrome is approved and all costs were covered specifically under the government-sponsored health insurance system. Therefore, we used the ERT for our case. At least in our case, ERT seems to be effective even for an adult patient (28 years old) with severe phenotype. Since no clinical studies of ERT in severe and adult patients with Hunter syndrome have been conducted before, double-blind, randomized, placebo-controlled study may be needed to confirm the significance whether ERT is effective.

## Conflict of interest

The authors report no conflicts of interest.

## Acknowledgments

We thank to Ms. Juliet Makanga for critical reading and Mr. Ohki for technical support.

## References

- [1] Neufeld EF, Muenzer J. The mucopolysaccharidoses. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. The metabolic and molecular bases of inherited disease. 7th. New York: McGraw-Hill; 1995. p. 2465–94.
- [2] Okuyama T, Tanaka A, Suzuki Y, et al. Japan ElaPrase Treatment (JET) study: idursulfase enzyme replacement therapy in adult patients with attenuated Hunter syndrome (Mucopolysaccharidosis II, MPS II). *Mol Genet Metab* 2010;99(1):18–25.
- [3] Ochiai T, Suzuki Y, Kato T, et al. Natural history of extensive Mongolian spots in Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): a survey among 52 Japanese patients. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2007;21:1082–5.
- [4] Kim CH, Hwang HZ, Song SM, et al. Mutational spectrum of the iduronate 2 sulfatase gene in 25 unrelated Korean Hunter syndrome patients: identification of 13 novel mutations. *Hum Mutat* 2003;21(4):449–50.
- [5] Kato T, Kato Z, Kuratsubo I, et al. Mutational and structural analysis of Japanese patients with mucopolysaccharidosis type II. *J Hum Genet* 2005;50(8):395–402.
- [6] Lin SF, Chang JH, Lee-Chen GJ, Lin DS, Lin HY, Chuang CK. Detection of Hunter syndrome (mucopolysaccharidosis type II) in Taiwanese: biochemical and linkage studies of the iduronate-2-sulfatase gene defects in MPS II patients and carriers. *Clin Chim Acta* 2006;369(1):29–34.
- [7] Papadia F, Lozupone MS, Gaeta A, Capodiferro D, Lacialdella G. Long-term enzyme replacement therapy in a severe case of mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome). *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2011;15(3):253–8.
- [8] Wilson PJ, Meaney CA, Hopwood JJ, Morris CP. Sequence of the human iduronate-2-sulfatase (IDS) gene. *Genomics* 1993;17:773–5.
- [9] Wilson PJ, Morris CP, Anson DS, Occhiodoro T, Bielecki J, Clements PR. Hunter syndrome: isolation of an iduronate-2-sulfatase cDNA clone and analysis of patient DNA. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990;87:8531–5.
- [10] Muenzer J, Lamsa JC, Garcia A, Dacosta J, Garcia J, Treco DA. Enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): a preliminary report. *Acta Paediatr Suppl* 2002;91:98–9.
- [11] Muenzer J, Gucavas-Calkoglu M, McCandless SE, Schuett TJ, Kimura A. A phase I/II clinical trial of enzyme replacement therapy with idursulfase in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Mol Genet Metab* 2007;9:329–37.
- [12] Rathmann M, Bunge S, Beck M, Kresse H, Tylki-Szymanska A, Gal A. Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): mutation "hot spots" in the iduronate-2-sulfatase gene. *Am J Hum Genet* 1996;59(6):1202–9.
- [13] Lau KC, Lam CW. Molecular investigations of a novel iduronate-2-sulfatase mutant in a Chinese patient. *Clin Chim Acta* 2008;392(1–2):8–10.
- [14] Valiadaki E, Cooper A, Hepinstall LE, Hatton CE, Thornley M, Wraith JE. Mutation analysis in 57 unrelated patients with MPS II (Hunter's disease). *Arch Dis Child* 1998;79(3):27–41.
- [15] Parkinson E, Muller V, Hopwood JJ, Brooks DA. Iduronate-2-sulphatase protein detection in plasma from mucopolysaccharidosis type II patients. *Mol Genet Metab* 2004;81(1):58–64.
- [16] Millat G, Froissart R, Maire I, Bozon D. Characterization of iduronate sulphatase mutants affecting N-glycosylation sites and the cystein-84 residue. *Biochem J* 1997;326:243–7.
- [17] Tikkanen R, Eronmaa M, Riikonen A, Ikonen E, Peltonen L. Intracellular sorting of aspartylglucosaminidase: the role of N-linked oligosaccharides and evidence of Man-6-P-independent lysosomal targeting. *DNA Cell Biol* 1995;14(4):305–12.
- [18] Villani CR, Daniele A, Balzano N, Di Natale P. Expression of five iduronate-2-sulfatase site directed mutations. *Biochim Biophys Acta* 2000;1501(2–3):71–80.
- [19] Muenzer J, Wraith JE, Beck M, et al. A phase I/II clinical study of enzyme replacement therapy with idursulfase in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Genet Med* 2005;8(4):665–73.
- [20] Wraith JE, Scarpa M, Beck M, et al. Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): a clinical review and recommendations for treatment in the era of enzyme replacement therapy. *Eur J Pediatr* 2007;167(3):267–77.
- [21] Muenzer J, Beck M, Eng CM, et al. Long-term, open-labeled extension study of idursulfase in the treatment of Hunter syndrome. *Genet Med* 2011;13(2):95–101.
- [22] Jones SA, Almasy Z, Beck M, et al. Mortality and cause of death in mucopolysaccharidosis type II—a historical review based on data from the Hunter Outcomes Survey (HOS). *J Inher Metab Dis* 2009;32(4):534–43.
- [23] Hoffmann B, Schulze-Frenking G, Al-Sawaf S, Beck M, Mayatepek E. Hunter disease before and during enzyme replacement therapy. *Pediatr Neurol* 2011;45(3):181–4.
- [24] Muenzer J, Bodamer O, Burton B, et al. The role of enzyme replacement therapy in severe Hunter syndrome—an expert panel consensus. *Eur J Pediatr* 2012;171(1):181–8.
- [25] Gucev ZS, Tasic V. Idursulfate therapy in mucopolysaccharidosis type II: after 2.5 years of treatment—no benefit for older patients with multisystem involvement. *Pediatr Neurol* 2012;46(3):199–200.

# 先端医療最前線

—医療イノベーションで少子高齢化社会に貢献—

画期的な医薬品や医療機器の創造で欧米に後れをとっていると指摘されてきた日本だが、研究開発立国をめざす国の支援も本格化し、医療イノベーションで世界を驚かすときが近づいている。少子高齢化社会に貢献する2つの先端医療技術開発の現場取材した。(編集部)

## CONTENTS

REPORT ① 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	9
国立病院機構新潟病院 中島 孝氏	
● 開発者コメント 病気の人を助けるためにHALの開発は始まった	13
筑波大学大学院・CYBERDYNE株式会社 山海嘉之氏	
REPORT ② 世界初の胎児心電図に挑む 精密なモニタリングで胎児の死亡や脳性麻痺を防ぐ	14
東北大学大学院 木村芳孝氏	
VIEWPOINT アカデミア発 医療イノベーションの現状と課題 暗黒時代を抜けて 新たな行動規範を確立する時期に	18

## Report

### 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

ロボットスーツ『HAL®』(以下HAL)は、筑波大学大学院教授の山海嘉之氏(CYBERDYNE株式会社創業者)が開発した生体電位駆動型の装着型ロボットだ。デモ映像では、HALを装着したサッカー元日本代表の中田英寿氏が、巨大な鉄骨を軽々と持ち上げてみせる。パワー増強機能が明らかだ。このHALを使用して、ALSや筋ジストロフィーなど神経・筋難病疾患を治療する医師主導治験がスタートした。



国立病院機構新潟病院 副院長

## 中島 孝氏

なかじま たかし

1983年新潟大学医学部卒業後、新潟大学附属脳研究所神経内科入局、1987～1989年米国NIH Fogarty Visiting Fellow、2001～2004年厚生労働省薬事・食品衛生審議会専門委員、2004年から独立行政法人国立病院機構新潟病院副院長、医薬品医療機器総合機構(PMDA)専門医委員を併任。

山海氏がCYBERDYNE社を立ち上げ、自らロボット製造に乗り出したことから、中島氏は「臨床に使用可能な安全性が担保できるようになった」と判断し、2008年から難病治療用HALの共同研究を開始した。

まず、HAL福祉モデル(写真1)を病院に導入し、神経・筋難病患者に装着してみたが、筋肉が障害されている患者ほど、動作しなかった。神経・筋疾患患者から出る生体電位は、 $\mu\text{V}$ 単位の極めて微弱で

### 筑波大・CYBERDYNE社と 国立新潟病院などが共同で研究

HALの基本的原理は、装着者の皮膚表面の生体電位を感じて運動意図を読み取り、モーターのトルクを制御するというものだ。すでに福祉用、重労働用、災害対策用の機種が作られている。福祉用HALは、一部の病院、福祉施設で、下肢障害や筋力低下で歩行困難な人のアシストに用いられている。

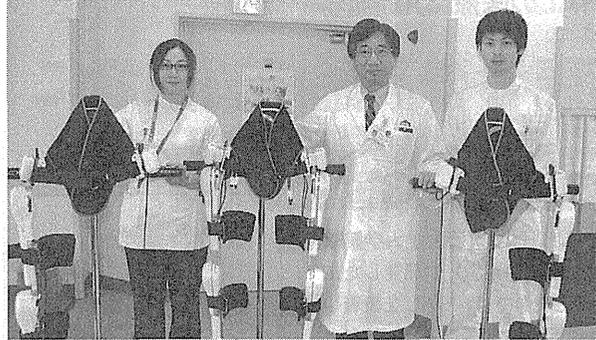
その医療応用の最初のステップとして、昨年度から厚生労働省の難治性疾患克服研究事業「希少性難治性疾患・神経・筋難病疾患の進行抑制治療効果を得るための新たな医療機器、生体電位等で随意コントロールされた下肢装着型ロボット(HAL-HN01)に関する医師主導治験の実施

研究」が進められ、薬事法による医療機器製造販売承認取得をめざしている。治験は2013年3月から国立病院機構新潟病院で開始されたのを皮切りに、今後、全国10カ所での治験実施が準備中である。

研究代表者で治験調整医師を務める中島孝氏(国立病院機構新潟病院副院長)は、「HALの原理を聞いて、単に補装具や身体機能の増強技術ではなく、難病の治療そのものに応用できると直感」し、HAL実用化のめどが立った2004ごろに、山海氏にその構想を伝えた。中島氏は2005～2007年に厚生労働省「特定疾患患者の生活の質に関する研究」の研究代表者となり、HALによる難病治療にさらに強い思いを抱くようになったという。

もともと、医療応用をめざしてい

■ 写真1 HAL福祉モデルとリハビリテーションスタッフ(中央・中島 孝氏)



まばらな信号であるからだ。

2009年に筑波大とCYBERDYNE社は、ポリオ灰白髄炎患者の単関節HALモデルとして使用できる機種を開発する。この機種ではポリオ患者の足から出る微弱な電位から、随意信号を暗号解読する新技術が搭載されていた。ポリオと神経・筋疾患、とりわけ運動ニューロン病は類似しているため、「ポリオ患者が随意にHALを動かした瞬間に、神経・筋難病の

治療も実現できると確信した」と中島氏は振り返る。

医療用HALは補装具ではなく  
治療機器—新たなリハビリ概念へ

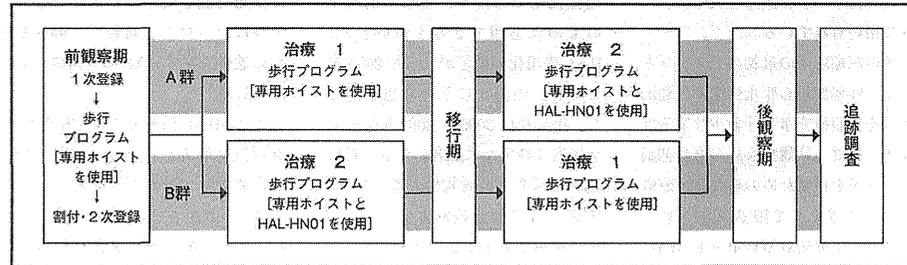
ただ、中島氏がめざす医療用HALは補装具ではなく、HALを外して、歩行などの身体動作ができるように回復させる治療機器だ。HALを利用して、新しい概念のリハビリテーション医療を実現することにある。

当初のHAL開発の課題は、装着者の生体随意信号を基にモーターを制御するため、装着者がロボットスーツに支えられた途端に「楽をしよう」と無意識に随意信号を弱めてしまうことだった。するとHALも動かなくなる。これを克服するための技術や、装着者の運動意図による制御だけでなく、HAL自身の自律制御を複合したハイブリッドメカニズムが開発されたという。随意信号が弱まったも目的運動を行える技術、HAL自身にあらかじめ記憶させた起立や歩行などの運動パターンが起動して制御される。

中島氏は、これらのHALメカニズムが、治療において大きな効果をもたらすと考えている。

「HALの動きで関節運動を助けてくれるため、病気の筋の緊張が過剰にならない。筋が緊張しないにもかかわらず、随意的運動パターンを示す信号は出続ける。筋エネルギー消費は低下し、病気の筋は

■ 図1 治験実施スケジュール



適格性の評価後、被験者はA群、B群に割り付けられ、2つの治療の順序を入れ替え臨床試験を実施する無作為化比較対照クロスオーバー法。

■ 表1 今回の治験(NCY-3001試験)の対象疾患・病態

稀少性神経・難病における歩行不安定症 (18歳以上の脊髄性筋萎縮症、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、遠位性ミオパチー、封入体筋炎、先天性ミオパチー、筋ジストロフィーおよび診断が確定していないが、上記病態と同等とみなされるもの)
--

保護される。つまり、筋疾患においても安全で効果的な運動練習が実施できる」というのだ。

いままで、神経・筋難病患者の運動療法は罹患筋の過剰な負担が起きるため大変難しく、脳卒中のリハビリテーションでは、随意性よりも、筋緊張亢進が起きることが問題だった。HALのハイブリッド制御システムは、その問題を解決する可能性を有している。

中島氏は、実際にHAL福祉モデルを試験的に数例の患者に使用して、その効果を目の当たりにした。

たとえば、HTLV-1関連脊髄症(HAM)の60代女性は、つかまらず歩いてもできなくなって入院したが、HAL福祉モデルによる数日の歩行訓練の後、2分間で90m歩けるようになった。また別の症例では、HAL福祉モデルで7回の歩行訓練の後、足クローヌス検査で、筋緊張低下が確かめられた。

「われわれは、HAL装着による関節運動により、筋から脊髄や脳に信号がフィードバックされ反応が変化する効果、つまり神経可塑性が高められると推定するに至った」

と中島氏は説明している。

将来は再生医療などと  
HALの複合医療も期待される

今回開始された薬事法に基づく医師主導多施設共同治験の概要は図1のとおり、対象疾患は表1のとおりだ。神経・筋難病患者を2群に分け、難病治療用に開発されたHAL-HN01を用いて無作為化クロスオーバー試験を実施。2分間歩行テストなどの客観的評価と患者の主観的な評価、医療従事者の評価などで効果を判定する。両群ともホイスト(吊り下げ器具)歩行練習とHAL+ホ

イスト歩行練習を実施するが(図2)、群ごとにその時期は前後する。HALの治療効果があれば、ホイストだけの歩行練習をした時期とは、歩行改善度が異なっていると想定される。治験では、15例ずつ計30例が登録される予定だ。全国10カ所の治験実施施設で治験が終了するまでには1年以上かかる見込みで、「できれば2014年度中に治験結果をまとめ、薬事申請が行える」と中島氏は期待を示すとともに、「これを突破口として、さまざまな疾患の治療応用を推進していきたい」と続ける。

難病だけでなく、脳卒中急性期医療から廃用性筋萎縮まで、効果が期待できる疾患の幅は非常に広く、まさしく高齢化社会に貢献する医療技術になるかもしれない。病態の1つひとつに効果と安全性を確かめてい

■ 図2 2つの治療法の比較



ホイスト装着歩行練習プログラム (左) と、ホイストとHAL装着歩行練習プログラム (右) を比較する。写真はHAL-HN01ではなく、HAL福祉用。

く必要はあるが、神経・筋離病は最も治療が難しいため、この治験が成功すればHALの医療分野での応用範囲は一気に開ける。

また、「将来的には薬剤、遺伝子治療、幹細胞、iPS細胞などとHALのコンビネーション治療が本命といえるだろう」と中島氏は展望する。

たとえば、幹細胞やiPS細胞で筋肉や神経が再生できても、それにより四肢は随意的に動くわけではなく、新たなシナプスネットワークが必要だからだ。HALによる複合治療が大きな意味を持つことになる。

一方、新しい概念の医療では、倫理的な側面も考えておかねばならない。中田選手が鉄骨を持ち上げたように、HALにはスーパーマンのような Enhancement Technology (増強技術) の側面がある。最近では、Beyond Therapy (超治療) という概念があり、正常な状態以上にする医療の是非が問われたり、それを保険適応すべきか否かが問われたりすることもある。

中島氏は「医療現場においては、HALは決してBeyond Therapyではない。難病患者や高齢障害者は、厳密な意味では正常に戻ることはな

いからだ」と断言する。

続けて「高齢化や慢性疾患の増加が著しい現代では、健康と医療を定義しなおす必要がある」として、「社会的、身体的、感情的な問題に直面したときに適応し自ら管理する能力=健康であり、この能力が損なわれたときに支援するのが医療である」と2011年にBMJ誌に掲載された概念を紹介 (Huber M et al. "How should we define health?" BMJ 2011; 343)。

「HALはまさしくこの健康概念に基づいた医療モデルだ」と位置付けている。

## 開発者コメント

# 病気の人を助けるためにHALの開発は始まった



筑波大学大学院教授  
CYBERDYNE株式会社 CEO  
山海嘉之氏

## HALと人間の脳、神経、筋肉にバイオフィードバックが起きる

多くの方は「HALを医療に応用しようとしている」と誤解されているが、私はもともと病気の治療を目的にHALの研究開発を始めた。

1991年から動物の解剖、実験で脳神経系の活動を分析し、脳神経や筋肉疾患を治す技術開発をめざした。1995年までの基礎研究の段階で、私は「動作意思を反映した生体電位信号に基づいて動くロボットを使うと、ロボットと人間の脳、神経、筋肉の間にインターラクティブなバイオフィードバックが起きて、脳神経・筋の機能が改善するだろう」という仮説を立てた。この仮説を証明するために、1995年から試作機を製作し始めた。最初のHAL 1号機は下肢だけのタイプで、このことから、まず歩行困難な疾患の治療を考えていたことがわかっていただけるだろう。1998年のHAL 3号機の段階で、病気のお客さんにも何とか使えるのではないかと思うようになった。体外に付けたデバイスで人間の関節が正しく動くものなのか、その検証から始めなければならなかった。人に装着

するに当たっては、大学に倫理委員会も立ち上げた。

2010年にHAL福祉用を製品化し、現在、約160の病院、福祉施設で約350体が稼働しているが、今回、ようやく当初の目的であった医療機器に仕上げのための治験に入ることができた。

HALは世の中に存在していない新しいテクノロジーだ。したがって、技術や製品を開発するだけでなく、医学、倫理、法律、知財なども含め、イノベーションを育成、継続する仕組みを整えなければならぬ。まず、サイバニクスという独自の学術領域を立ち上げ、筑波大学を研究と人材育成と委員会を包括した文科省のグローバルCOB拠点に選定していただいた。

## 研究開発の軸を守るため無議決権株式のみで会社設立

その過程で、日本で初めて無議決権株式だけの第三者割当て出資を募り、ベンチャー企業CYBERDYNEも設立した。投資家の意向で研究開発の軸が歪むことがないように考えた仕組みだ。研究の初期段階で多くの大企業と産学連携研究を実施したが、既存企業

はシーズを蓄積しようとはするが、本格的に事業化に取り組みうとはしなかった。かといって大学を中心としたNPOでは事業の継続性が保証されないので、ベンチャーを設立した。

特許権はすべて筑波大学に移譲した。HALは軍事用などを殺傷する目的に転用されてはならない。企業が所有していれば、M&Aがあればそうした倫理が崩れる可能性もある。私が死んだ後も、それは継続されなければならない。また、安易に類似品が作られるようなことがないように、リバースエンジニアリングしにくい技術を採用するとともに、HAL事業は販売ではなくレンタル方式で展開している。

今日の国際社会では、日本はもはや薄利多売のビジネスモデルでは成功しない。安倍内閣も医療関連産業を成長分野の第一に位置付けている。また、国際標準化機構 (ISO) でメディカルロボットの委員会が設立され、私もエキスパートメンバーとなった。HALが登場したためである。すでに福祉用は認証取得したが、世界初の医療ロボットの品質認証を定めるルール作りを進めている。

(談)

1 **Progressive myoclonus epilepsy: extraneuronal brown pigment**  
 2 **deposition and system neurodegeneration in the brains of Japanese**  
 3 **patients with novel *SCARB2* mutations<sup>1</sup>**

4  
 5 **Y.-J. Fu<sup>1</sup>, I. Aida<sup>4</sup>, M. Tada<sup>2\*</sup>, M. Tada<sup>1\*</sup>, Y. Toyoshima<sup>1</sup>, S. Takeda<sup>5</sup>, T. Nakajima<sup>4</sup>, H.**  
 6 **Naito<sup>6</sup>, M. Nishizawa<sup>2</sup>, O. Onodera<sup>3</sup>, A. Kakita<sup>1</sup> and H. Takahashi<sup>1</sup>**

7  
 8 Departments of <sup>1</sup>Pathology, <sup>2</sup>Neurology and <sup>3</sup>Molecular Neuroscience, Brain Research  
 9 Institute, University of Niigata, Niigata, <sup>4</sup>Department of Neurology, Niigata National  
 10 Hospital, Kashiwazaki, <sup>5</sup>Division of Pathology, Niigata Neurosurgical Hospital, Niigata,  
 11 and <sup>6</sup>Department of Psychiatry, Matsuhama Hospital, Niigata, Japan

12  
 13 Footnote: \*These authors contributed equally to this work.

14  
 15 Correspondence: Hitoshi Takahashi, Department of Pathology, Brain Research Institute,  
 16 University of Niigata, 1-757 Asahimachi, Chuo-ku, Niigata 951-8585, Japan. Tel: +81  
 17 25 227 0633; Fax: +81 25 227 0781; E-mail: hitoshi@bri.niigata-u.ac.jp

18  
 19 Keywords: action myoclonus, brown pigment, cerebellar cortex, cerebral cortex,  
 20 neurodegeneration, progressive myoclonus epilepsy, *SCARB2*, seizure

21  
 22 Short running title: *Neuropathology in patients with novel SCARB2 mutations*

23  
 This article has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the  
 copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this  
 version and the Version of Record. Please cite this article as doi: 10.1111/nan.12057

1 **Aims:** Mutations in the *SCARB2* gene cause a rare autosomal recessive disease,  
 2 progressive myoclonus epilepsy (PME) with or without renal failure, the former also  
 3 being designated action myoclonus-renal failure syndrome. Although reported cases  
 4 have been accumulating, only a few have described its neuropathology. We studied two  
 5 Japanese patients with PME without renal failure, in whom the ages at onset and disease  
 6 durations were 45 and 20 years, and 14 and 8.5 years, respectively. **Methods:**  
 7 Sequencing and restriction analysis of the *SCARB2* gene and neuropathological  
 8 examination with immunohistochemistry were performed. **Results:** Gene analyses  
 9 revealed novel homozygous frame-shift and nonsense mutations in the *SCARB2* gene.  
 10 Both cases exhibited deposition of brown pigment in the brain, especially the cerebellar  
 11 and cerebral cortices. Ultrastructurally, the pigment granules were localized in  
 12 astrocytes. Neuronal loss and gliosis were also evident in the brain, including the  
 13 pallido-lusian and cerebello-olivary systems. The spinal cord was also affected. Such  
 14 changes were less severe in one patient with late-onset disease than in the other patient  
 15 with early-onset disease. In brain and kidney sections, immunostaining with an antibody  
 16 against the C-terminus of human *SCARB2* revealed decreased levels and no expression  
 17 of the protein, respectively. **Conclusions:** The frame-shift mutation detected in the  
 18 patient with late-onset disease is a hitherto undescribed, unique type of *SCARB2* gene  
 19 mutation. The present two patients are the first reported to have clearly demonstrated  
 20 both extraneuronal brown pigment deposition and system neurodegeneration as  
 21 neuropathologic features of PME with *SCARB2* mutations.

## 1 Introduction

2 In 1986, Andermann *et al.* [1] first described a disease designated action  
3 myoclonus-renal failure syndrome (AMRF) in four young French Canadian patients.  
4 The disease was considered to be hereditary, and the clinical symptoms included tremor,  
5 action myoclonus, ataxia, dysarthria and generalized seizure, as well as proteinuria and  
6 renal failure; it was of particular interest that the neuropathology in one autopsied  
7 patient featured widespread deposition of abnormal, extraneuronal brown pigment in the  
8 brain, with no neuronal loss or significant gliosis [1].

9       Thereafter, AMRF became recognized as a rare autosomal recessive neurological  
10 disease combined with severe renal dysfunction; neuropathologically, the disease was  
11 characterized by widespread deposition of extraneuronal brown pigment with no evident  
12 neuronal loss or gliosis in the affected brain [2]. Recently, mutations in the gene  
13 encoding the lysosomal membrane protein SCARB2 have been shown to cause the  
14 disease [3, 4]. Moreover, it has become evident that renal failure is not always a key  
15 feature in patients with *SCARB2* mutations [5-7]; the disease condition without renal  
16 failure was referred to as “ progressive myoclonus epilepsy without renal failure” [5].  
17 Therefore, at present, mutations in the *SCARB2* gene can be recognized to cause PME  
18 (PME-SCARB2) with renal failure (AMRF) or without renal failure.

19       Here we describe two Japanese cases showing neurological features of AMRF  
20 and dementia, with details of their genetic and neuropathologic features. Neither patient  
21 had renal failure. Importantly, in both cases, novel homozygous mutations in the gene  
22 responsible for AMRF, i.e. *SCARB2*, were identified, and neurodegenerative changes,  
23 such as neuronal loss and gliosis, were also evident in the brain and spinal cord.  
24

## 1 Materials and methods

### 2 Patients

3 The two Japanese patients we studied died aged 59 years and 28 years after disease  
4 durations of 14 and 8.5 years, respectively. One (case 1) of the affected patients had a  
5 family history, suggesting that the neurological disease occurred as an autosomal  
6 recessive trait (Figure 1). The clinicopathological findings in the other patient (case 2)  
7 have been reported previously [8; unsearchable by PubMed-MEDLINE]. The clinical  
8 features of both cases are described below. This study was conducted with approval of  
9 the Niigata University Institutional Review Board.  
10

### 11 Sequencing and restriction analysis of the *SCARB2* gene

12 Genomic DNA was extracted from frozen kidney sections of cases 1 and 2, and control  
13 subjects with a DNeasy blood and tissue kit (QIAGEN, CA, USA). Primers spanning  
14 the 12 exons and splice junctions of *SCARB2* (NCBI Accession Number NM\_005506)  
15 were designed using Primer3Plus software. Polymerase chain reaction (PCR) was  
16 performed in 20 µl of reaction mixture containing 100 ng genomic DNA, 10x Reaction  
17 Buffer diluted to a 1x concentration (50mM KCl, 10mM Tris (pH 8.3), and 2.5 mM  
18 MgCl<sub>2</sub>; Applied Biosystems, CA, USA), 200 µM dNTPs, 1 unit of AmpliTaq DNA  
19 Polymerase (Applied Biosystems) and 0.4 µM each primer. PCR products were  
20 sequenced on an ABI3730 DNA Analyzer (Applied Biosystems) using the BigDye  
21 Terminator Cycle Sequencing Kit 3.1 (Applied Biosystems). For restriction analyses,  
22 PCR products of exon 11 were digested with BamHI or SfaNI, and the fragments  
23 obtained were analyzed by agarose gel electrophoresis.  
24

## 1 Neuropathological examination

2 As mentioned above, the neuropathological findings in case 2 have been reported  
 3 previously [8]. In case 1, similar procedures were employed for neuropathological  
 4 examination. The brain and spinal cord were fixed with 20% buffered formalin, and  
 5 multiple tissue blocks were embedded in paraffin. Histological examinations were  
 6 performed on 4- $\mu$ m-thick sections using several stains, including haematoxylin-eosin  
 7 (HE), Klüver-Barrera (KB), Holzer, Masson-Fontana silver and PAS (periodic  
 8 acid-Schiff). In addition, in case 2, the autopsy record and histological specimens were  
 9 reviewed carefully and the findings were re-evaluated in comparison with those  
 10 obtained from case 1.

11 Both cases were also investigated immunohistochemically using newly prepared  
 12 4- $\mu$ m-thick sections from the original blocks of selected brain and spinal cord regions.  
 13 These sections were immunostained by the avidin-biotin-peroxidase complex (ABC)  
 14 method using a Vectastain ABC kit (Vector, Burlingame, CA, USA) with  
 15 diaminobenzidine as the chromogen. The immunostained sections were counterstained  
 16 with hematoxylin. The primary antibodies used were rabbit polyclonal antibodies  
 17 against glial fibrillary acidic protein (GFAP) (Dako, Glostrup, Denmark; 1: 1,500) and  
 18 ubiquitin (Dako; 1:800), and mouse monoclonal antibodies against calbindin D-28k  
 19 (Swant, Canton, Switzerland; 1:50), polyglutamine stretches (1C2; Chemicon, Temecula,  
 20 CA, USA; 1,000) and p62 (3/p62 LCK LIGAND; BD Bioscience, San Jose, CA, USA;  
 21 1:200) as well as against several phosphorylated antigens, including neurofilament  
 22 protein (NFP) (SMI31; Sternberger Monoclonals, Baltimore, MD, USA; 1:1000), tau  
 23 (AT8; Innogenetics, Ghent, Belgium; 1:200),  $\alpha$ -synuclein (no. 64; Wako, Osaka, Japan;  
 24 1:10,000) and TDP-43 (pS409/410; Cosmo Bio Co., Ltd., Tokyo, Japan; 1:5,000).

1 In addition, in case 1, several small pieces were cut from the formalin-fixed  
 2 cerebellar and cerebral cortex, and processed for conventional electron microscopy.  
 3 Such an ultrastructural study had already been done in case 2 [8]. In both cases, some  
 4 HE-stained spinal cord sections containing motoneurons with cytoplasmic eosinophilic  
 5 inclusions (described below) were recycled for electron microscopy [9].  
 6

## 7 SCARB2 (LIMP II) immunohistochemistry

8 In both cases, the newly prepared 4- $\mu$ m-thick sections from the kidney, temporal lobe,  
 9 cerebellum and medulla oblongata were similarly immunostained with a mouse  
 10 monoclonal antibody against SCAB2 (LIMP II (D-3); Santa Cruz Biotechnology, Inc.,  
 11 CA, USA; 1:50). This antibody recognizes the C-terminus (amino acids 249-478) of  
 12 human LIMP II. For comparison, newly prepared 4- $\mu$ m-thick section from two control  
 13 subjects without neurological diseases (women aged 64 and 69 years) were similarly  
 14 studied.  
 15

## 16 Results

### 17 Case reports

#### 18 Case 1

19 A 45-year-old Japanese man became aware of difficulty in going up and down the stairs.  
 20 At the age of 48, he consulted a neurologist; tremor was observed in the head, trunk and  
 21 upper extremities. Thereafter, freezing of gait appeared. No rigidity was evident. At the  
 22 age of 49, he began to experience falls. At the age of 51, scanning speech (ataxic  
 23 dysarthria) appeared, and ataxia became evident in the upper and lower extremities.  
 24 <sup>123</sup>I-IMP single-photon emission computed tomography (IMP-SPECT) demonstrated