

り、障害者政策の中で様々な方策を組み合わせることで疾患の進行を抑制する対象者であることを医療介護行政すべての関係者が認識しておく必要がある。

B. 研究方法

医療用 HAR の利用者として想定される神経難病の患者について、医療等社会保障制度に関する文献等を用いて、課題と対策を探る。

（倫理面への配慮）

文献等による調査のため、倫理的問題は特に発生しない。

C・D. 研究結果および考察

（1）難病患者に対する医療

医療については、難病対策要綱に基づく医療費助成を経て、2014年5月に「難病の患者に対する医療等に関する法律」及び「児童福祉法の一部を改正する法律」が成立し、平成2015年1月1日から新たな医療費助成制度が実施された¹¹⁾。高額な薬剤を用いた治療でも、本法により、経済的な負担が最小化される。

新制度では、都道府県等が指定した医療機関等（※指定医療機関）が行う医療に限り、指定難病患者及び小児慢性特定疾病患者は助成を受けることができる。

指定医療機関の指定を受けるためには、知事（所在地が政令市にある小児慢性特定疾病医療機関にあっては、政令市長）への申請の手続きが必要になる。

臨床調査個人票（002. 筋萎縮性側索硬化症（新規））¹²⁾ については、過去6か月間で一番悪い状態の内容を記載するが、症状進行のスピードが、急速進行と想定される場合は、詳記により、前倒しの対応が可能となるよう配慮する。また、TDP-43 遺伝子検査や認知行動障害に関する検査についても異常があればその旨を記載し、早期からの支援の助けとする。実施の場合、

異常の有無について結果を記載しないと、自治体担当者から記載せよとの依頼がある場合もあるが、個人情報保護の観点から指定医が全部を記載しない場合もあり得る。なぜなら、一般に神経難病領域においては、遺伝カウンセリング、相談支援等、必ずしも療養支援の体制が整っていない憂いがあるからである¹³⁾。

早期診断早期治療が難病の進行を抑制しうるとすれば、疑い例に対する確定診断としての遺伝子検査の可能性や、家族性が疑われる未発症者への発症前遺伝子検査の可能性もあろうが、研究目的であっても施設を限って懇切丁寧に実施してゆくべきである。

なお、現在、HAL に関しては、厳密なプロトコルのもとで、臨床試験が進められており、憂いはない。

（2）障害者総合支援

平成24年6月に成立した「障害者の日常生活及び社会生活を総合的に支援するための法律」（障害者総合支援法）では、制度の谷間のない支援を提供する観点から、障害者の定義に「難病等（治療方法が確立していない疾病その他の特殊な疾病であって法令で定めるものによる障害の程度が厚生労働大臣が定める程度である者）」が追加された¹⁴⁾。また、児童発達支援等の児童通所支援についても、同様の改正が行われた。

難病の患者に対する医療等に関する法律および児童福祉法の一部改正法（2015年1月1日施行）が成立したことに伴う指定難病及び小児慢性特定疾病の対象疾病の検討を踏まえ、障害者総合支援法の対象となる難病等の範囲を検討するため、「障害者総合支援法対象疾病検討会」が設置（2014年8月）され検討を行っている¹⁵⁾。

指定難病の要件は、次の5要件であるが、障害者総合支援法の対象疾病については指定難病の基準を踏まえつつ、福祉的見地より、対象となる要件等を検討し、⑤のみを要件としている。

- ①発病の機構が明らかでない
- ②治療方法が確立していない
- ③患者数が人口の 0.1%程度に達しない
- ④長期の療養を必要とするもの
- ⑤診断に関し客観的な指標による一定の基準が定まっていること

第 1 次対象疾病 について、当面の 130 疾病に、遠位型ミオパチー、シャルコー・マリー・トゥース病等が新たに加わり 153 疾病に拡大した。

医療費助成の対象患者は、指定難病の患者であって症状の程度が重症度分類等で一定以上の者、もしくは高額な医療を継続することが必要な者となっているが、障害者総合支援法においては、特定の疾病名に該当すれば、障害福祉サービスを利用するための「障害支援区分」の認定を受けることが可能である。障害者総合支援法の対象疾病については、指定難病における「重症度分類等」は適用しない。

(3) 障害者の権利に関する条約（：障害者権利条約）（Convention on the Rights of Persons with Disabilities）2014 年 10 月 31 日

障害者権利条約は、障害者の人権及び基本的自由の享有を確保し、障害者の固有の尊厳の尊重を促進することを目的として、障害者の権利の実現のための措置等について定める条約で、2014 年 2 月 19 日に効力を発生した¹⁶⁾。主な内容は、(1)一般原則（障害者の尊厳、自律及び自立の尊重、無差別、社会への完全かつ効果的な参加及び包容等）、(2)一般的義務（合理的配慮の実施を怠ることを含め、障害に基づくいかなる差別もなしに、すべての障害者のあらゆる人権及び基本的自由を完全に実現することを確保し、及び促進すること等）、(3)障害者の権利実現のための措置、(4)条約の実施のための仕組み、となっている。

特に第 25 条は、障害を理由に、適切な保健サービスが受けられない差別を避けるために重要である。「第二十五条 健康 締約国は、障害

者が障害に基づく差別なしに到達可能な最高水準の健康を享受する権利を有することを認める。締約国は、障害者が性別に配慮した保健サービス（保健に関連するリハビリテーションを含む。）を利用する機会を有することを確保するための全ての適当な措置をとる。」

医療分野における不均等待遇の禁止規定においては、障害又は障害に関連する事由を理由とする以下の行為が該当する。

1) 医療の提供を拒むこと、医療の提供に当たって条件を付すこと

2) 一般に提供されるインフォームドコンセントなしに医療を提供すること。他者と同質・平等な医療を保障するという観点からインフォームドコンセントなしに強制的に医療を行うこと

3) 在宅医療の提供等、地域で生活しながら医療が受けられるための合理的配慮を提供することなしに、入院を強制すること。

また、コミュニケーションが制約されるならば、障害者の日常生活や社会生活は極めて困難に陥る。障害者権利条約は、あらゆる生活分野や社会活動における差別を禁止する総則規定の適用が想定されている。

内閣府の障害者政策委員会では、障害者権利条約および、「障害を理由とする差別の解消の推進に関する法律」（いわゆる「障害者差別解消法」）施行は 2016 年 4 月 1 日）の実効性を担保するため、基本方針を検討している。神経難病患者は、特にコミュニケーション支援をはかり、差別が起こらないように前もって対策を練る必要がある。

「意思の表明に当たっては、具体的場面において、社会的障壁の除去に関する配慮を必要としている状況にあることを言語（手話を含む。）のほか、点字、拡大文字、筆談、実物の提示や身振りサイン等による合図、触覚による意思伝達など、障害者が他人とコミュニケーションを

図る際に必要な手段により伝えられる。また、障害者からの意思表示のみでなく、知的障害や精神障害（発達障害を含む。）等により本人の意思表示が困難な場合には、障害者の家族、介助者等、コミュニケーションを支援する者が本人を補佐して行う意思の表明も含む。なお、意思の表明が困難な障害者が、家族、介助者等を伴っていない場合など、意思の表明がない場合であっても、当該障害者が社会的障壁の除去を必要としていることが明白である場合には、法の趣旨に鑑みれば、当該障害者に対して適切と思われる配慮を提案するために建設的対話を働きかけるなど、自主的な配慮に努めることが望ましい¹⁷⁾。

神経難病患者の自己決定を尊重し、尊厳ある生活の続行をはかるには、コミュニケーション支援が重要であり、診断の初期から各種資源の積極的活用が必須である^{18)~20)}。とりわけ、HAL スイッチ（仮称）への期待は大きく、一日も早い製品化が待たれる。

文献（アクセスは、いずれも 2015 年 2 月）

1) http://www.nanbyou.or.jp/pdf/3628_01.pdf
および、

https://dbcentre3.jmacct.med.or.jp/jmacctr/App/JMACTRE02_04/JMACTRE02_04.aspx?kbn=3&seqno=3962#essentialinformation

2) 團野浩『詳説 薬機法 第 3 版 薬事法から医薬品医療器機法へ』、66-67、ドーモ、2015 年 2 月

3) http://www.nibio.go.jp/part/promote/orphan_support/kisyoyiyaku-hyo2.html

4) 厚生科学審議会疾病対策部会第 36 回難病対策委員会資料「難病対策の改革に係る進捗状況について」2015 年 2 月 17 日

<http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10601000-Daijinkanboukouseikagakuka-Kouseikagakuka/0000074415.pdf>

5) 中島孝「ロボットスーツ HAL の医学応用、HAM の歩行改善効果と治験に向けた準備について」厚生労働省健康局、HTLV-1 対策推進協議会、2014 年 3 月 13 日

<http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10901000-Kenkoukyoku-Soumuka/0000040500.pdf>

中島孝志、川口有美子 対談「ロボットスーツ HAL®は医療をどう変えるのか」週間医学界新聞、第 3111 号 2015 年 2 月 2 日

http://www.igaku-shoin.co.jp/contents/picture/paper/nwsppr/n2015dir/n3111dir/n3111_01.html

6) 山海嘉之「重介護ゼロ社会を実現する革新的サイバニックシステム」

<http://www.jst.go.jp/impact/program05.html>

<http://www8.cao.go.jp/cstp/sentan/kakushintekikenkyu/9kai/purezen2.pdf>

7) 泉 眞樹子：医療費における自己負担と医療アクセス —保険給付と高額療養費、難病対策その他の公費医療—、レファレンス 平成 22 年 9 月号、国立国会図書館、2010

<http://www.ndl.go.jp/jp/diet/publication/refer/pdf/071605.pdf>

8) 泉 眞樹子：難病対策の概要と立法化への経緯：医療費助成と検討経緯を中心に、調査と情報、第 823 号、国立国会図書館、2014

http://dl.ndl.go.jp/view/download/digidepo_8559886_po_0823.pdf

9) 伊藤道哉：神経内科における保険診療の課題と対策、臨床神経、第 53 巻、923-925、2013

10) 最近の孤発性 ALS 原因遺伝子研究例として、Elizabeth T. Cirulli, David B. Goldstein et al. Exome sequencing in amyotrophic lateral sclerosis identifies risk genes and pathways. Published online February 19 2015

doi:10.1126/science.aaa3650

わが国でも、新規 ALS 治療薬の開発には様々な OPTN 変異トランスジェニックマウスを使用

きる可能性があることが夙に示唆されており、今後の研究が期待される。

11) 難病法（難病の患者に対する医療等に関する法律）

http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/nanbnan/

難病の患者に対する医療等に関する法律施行令
（平成二十六年十一月十二日政令第三百五十八号）

<http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000065036.pdf>

難病の患者に対する医療等に関する法律施行規則（平成二十六年十一月十二日厚生労働省令第二百一十一号）

<http://law.e-gov.go.jp/htmldata/H26/H26F19001000121.html>

<http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000065046.pdf>

12) 臨床調査個人票

http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/2_7.pdf

13)

http://www.neurology-jp.org/guidelinem/gdgl/sinkei_gdgl_2009_02.pdf

吉田邦広 他、神経内科専門医の遺伝子診断に対する意識調査、臨床神経, 53: 337-344, 2013.

「多忙な診療の中では遺伝子検査の説明や検査結果告知後の心理的支援が困難であり、ガイドラインレベルの遺伝子診断は、ごく限られた施設でしか実践できないと感じる医師も多かった。現状では、より専門的な遺伝子医療施設も許容量が限られるため、われわれ神経内科医には日常診療での遺伝子診断に際して、より専門的な施設へ依頼すべき患者・家族を的確に見極めることが求められる。その端的な例が非発症者の遺伝子診断であり、あるいは患者・家族に遺伝子検査結果の受容困難が予測されるばあいである。現在、神経学会ガイドラインは学会のホームページからアク

セスできるようになり、一段と参照しやすくなった。今後、ガイドラインの理念を実現するためには、神経内科医の啓発とともに遺伝カウンセリングをより手軽に提供できる環境作りが重要である。」

14) 「難病患者等に対する障害支援区分認定。認定調査員マニュアル。医師意見書記載の手引き 別冊 市町村審査会委員マニュアル」平成26年（2014年）4月。厚生労働省社会・援護局障害保健福祉部

http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/hukushi_kaigo/shougaihashukushi/hani/dl/index-03.pdf

15)

<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000060419.html>

http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-12601000-Seisakutoukatsukan-Sanjikanshitsu_Shakaihoshoutantou/0000063284.pdf

16)

http://www.mofa.go.jp/mofaj/gaiko/jinken/index_shogaisha.html

17) 障害を理由とする差別の解消の推進に関する基本方針（案）2014年11月10日
http://www8.cao.go.jp/shougai/suishin/seisaku_iinkai/k_18/pdf/s1.pdf

18)

http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/hukushi_kaigo/shougaihashukushi/yogu/index.html

19) 「重度度障害者用意思伝達装置」導入ガイドライン～公正・適切な判定のために～【平成24-25年度改定版 <http://www.resja.or.jp/com-g/>

20) 平成25年度厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業（身体・知的等障害分野））

「音声言語機能変化を有する進行性難病等に対するコミュニケーション機器の支給体制の整備に関する研究」 総括・分担研究報告

<http://rel.chubu-gu.ac.jp/ca-research-2013/>

E. 結論

目下、医師主導治験が進められている HAL は、指定難病の患者にとり、難病法のもとでの経済負担の軽減策の範囲で活用でき、かつ、障害者総合支援法様々な方策を組み合わせることで疾患の進行を抑制するデバイス、コミュニケーションツールとして活用の対象となる。

研究2 HAL スイッチ（仮称）の普及に関する研究

A. 研究目的

HAL スイッチ（仮称）が及ぼす社会的影響について、医療・生命倫理教育の観点から考察する。Totally locked in state（TLS）を恐れて、人工呼吸療法を中止して欲しいという意向を持ち、中止の意向を書面にすることで自らの死を主治医や医療者に委ねようとする場合に、新たな意思疎通の方法が実用化されることで、TLS を回避し、最期までコミュニケーションを保つことができる可能性を伝え、実際に HAL スイッチを使用することで、人工呼吸療法中止の意向が変更される可能性もあると考えられる。

そこで、本研究では、事前指示による筋萎縮性側索硬化症（ALS）患者の人工呼吸療法中止の問題に関し、HAL スイッチという画期的デバイスの登場が、患者・家族に及ぼす影響を直接に調査する前段階として、看護学生等に対する講義と講義後の意識調査によって、HAL スイッチが人工呼吸器中止の意思決定に及ぼす影響について考察する。

研究の背景

伊藤道哉は、仙台市重度障害者コミュニケーション支援機関検討委員会委員長として、全国初の行政主導第3セクター方式の仙台市重度障害者コミュニケーション支援センターの創設にかかわった。センターは、仙台市障害者支援セ

ンターウエルポート仙台を窓口としており、東日本大震災直後のオープン以来規模拡大に努め、平成24年度は、ALS患者34名等に、のべ508件の訪問支援活動を行うにいたっている。仙台市重度障害者コミュニケーション支援センターでは、月曜日から金曜日、午前8時30分から午後5時まで。年末年始および祝日は除き、重度コミュニケーション障害者への支援を行っている。さらに、2011年4月～2014年7月末の訪問実績は、スイッチ関連515件、意思伝達装置関連180件、メンテナンス2012件等であった。HAL技術を利用して開発された、生体電位スイッチ（サイバニック・スイッチ、HALスイッチ）は、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も、皮膚表面からの生体電位が検出され、随意性が電氣的に判別できれば、意思伝達装置に接続使用することができると期待されており、今後、HALスイッチの普及、メンテナンスに仙台市重度障害者コミュニケーション支援センターのシステムを活用する準備を進めている。

TLSに関するコミュニケーション支援は、脳波や、聴覚刺激など様々な試みがなされているが(Daniele De Massari, Carolin A. Ruf et al : Brain communication in the locked-in state. Brain 2013; 136; 1989-2000)、HALスイッチの簡便さ、正確さには遠く及ばないと考えられる。

ALS等重症神経難病患者の意思を最大限尊重するには、コミュニケーション障害が進行する前に、様々なツール、デバイスを活用する支援を開始し、障害の進行を先取りした支援を最期まで提供続けることが重要である。

B. 研究方法

ALS等重度障害者のコミュニケーション支援にあたる可能性のある情報工学系学生、ケアを担当する可能性のある看護学生等に講義等を行

い、学生の生命倫理観・死生観を調査した。筆者らは、事前指示書による呼吸療法中止の意思表示をしている ALS モデルケースと、人工呼吸療法的一般論としての中止の可否について、ALS を専門とする神経内科医と、生命倫理に詳しい法律家への調査を行ってきた。その成果を生命倫理教育に活かすべく、ALS のコミュニケーション支援に関する知識を有する情報工学の学生(n=85) 2011 年 3 月～12 月、看護学生(n=106) 2013 年 7 月、医学部医学科学生(n=88) 2012 年 5 月および 2013 年 7 月に対し、いずれも同意（調査回答をもって同意とみなす）を得て、任意性を担保した調査を実施した。

調査へのプロセス

1) <モデルケース> の提示

筋萎縮性側索硬化症（ALS）等のいわゆる神経難病は、根治療法のない進行性疾患である。そのため病状の変化に応じてどのような医療・ケアを受けるかを、その都度決定していく必要がある。その際、患者自身が病状進行を想定して、今後に希望する医療・ケアに関し、あらかじめ口頭や文書等で意思表示をしておきたいという意向を示す場合がある。モデルケースとして以下を提示した。

「照川貞喜氏は 1940 年の生まれで千葉県在住の男性です。49 歳のとき筋萎縮性側索硬化症（ALS）と診断を受け、人工呼吸器を装着し約 20 年在宅療養を行っています。これまで自伝的な著書を出版し、患者会の役員を務めるなど、積極的に活動を行ってきました。

照川氏がかねてから「家族や友人、医療スタッフらとの意思疎通があつてこそ、人間らしく生きられる」と考え、意思疎通が全くできなくなったら「人工呼吸器を外してほしい」と願っていました。妻、長男、長女、次男の全員が照川氏の考えを深く理解し、家族全員の署名も添えて、2008 年 4 月、主治医に、『私の要望書』として提出しました。

主治医は、本人の意思を何度も確認し、家族にも一人ひとり面談した上で、病院の倫理委員会に『私の要望書』ならびに家族の署名を提出して、「コミュニケーションが完全に取れない状況が続いたら、人工呼吸器を外せるか否か」についての判断を求めました。病院の倫理委員会は 1 年以上も慎重な議論を重ねた後、「照川さんの意思を尊重しないことが倫理に反する」（委員長）として本人の希望する「栄光ある撤退（人工呼吸器を外して死亡すること）」を受け入れました。しかし病院長は「人工呼吸器を外すことは、自殺幇助や殺人の罪に問われる可能性が高い」としてこの決定容認を拒否しました。現在わずかに動いていた右頬も動かなくなりつつあり、コミュニケーションをとることが非常に困難になっています。

（<モデルケース> として実名をお出しすることについて、ご本人の同意を得ています。）

以上を提示するとともに、筆者らが、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患治療研究事業「特定疾患患者の自立支援体制の確立に関する研究」（研究代表者 今井尚志）の事前指示検討ワーキンググループにおいて、ALS 患者の意向の尊重とケア（事前指示）に関する検討を行い、2011 年 3 月中間報告書をまとめたこと、その中間報告でとりあげた、事前指示の定義、メリット・デメリットを講義した。

2) モデルケース等に関する VTR の視聴

NHK クローズアップ現代「私の人工呼吸器を外してください」～「生と死」をめぐる議論」2009 年 2 月放送、NHK スペシャル「命をめぐる対話～暗闇の世界で生きられますか」2010 年 3 月放送、TBS スペース J「依頼された死」1994 年 11 月放送の視聴および、積極的安楽死、自殺ほう助の世界情勢について補足の説明を行った。

3) 神経内科医・法律家への調査結果の講義

板井 孝彦郎、伊藤 博明 伊藤道哉 他：筋萎縮性側索硬化症患者の意向の尊重とケア（事

前指示)に関する検討 中間報告書。(厚生労働省「特定疾患患者の自立支援体制の確立に関する研究」事務局(宮城県亘理郡山元町)、1-47, 2011)に基づき、神経内科医および生命倫理に詳しい法律家に対して行った第2次調査の結果について講義を行った。概要は以下の通りである。

「事前指示と生命維持治療の中止等あり方に関する調査」(第2次調査)に協力可能と回答され、調査票送付先を記載された①医師125名、②法律家・法学者等に関しては日本生命倫理学会の第三分野(法律学、経済学、その他関連領域)の会員100名とした。調査票は2011年8月に郵送し、8月末日を期限として無記名で返信とした。結果は、選択肢のある回答については単純集計した。法律家のモデルケースについての質問は、医師からアドバイスを求められた想定での記述回答であるが、その内容を筆者らが肯定的あるいは否定的と判断して分類したものを集計した。

アンケート調査票は医師125名、法律家・法学者等100名に送付され、有効回答はそれぞれ60名(48%)、17名(17%)であった。

モデルケースについて人工呼吸療法を中止するとの医師の回答は17名(28.3%)、中止せず維持するは38名(63.3%)であった。一方、一般論について人工呼吸(換気)療法中止可能とする医師の回答は40名(66.7%)、中止せず維持するは、14名(23.3%)であり、モデルケースと一般論で回答が逆転した。医師のモデルケースに対する回答と、一般論に対する回答について、統計的に明らかな有意差があった($p<0.001$)。

法律家・法学者等の、モデルケースに対するアドバイスで、人工呼吸(換気)療法中止可能とするものは70%、中止せず維持すべきは18%であり、モデルケースに対する医師の回答と大きくかい離しており、むしろ医師の一般論に対

する回答に類似していた。

なお、一般論については、医師と法律家・法学者等の回答は同傾向であり、両者の回答を合わせた全回答では、人工呼吸療法中止可能とする回答51名(68.0%)、中止せず維持が17名(22.7%)、その他7名(9.3%)であった。

アンケート調査では、人工呼吸(換気)療法中止について、医師回答で、モデルケースで中止せず維持するが約7割、一般論で中止するが約7割と、モデルケースと一般論で回答が大きく異なった。一方、医師、法律家・法学者等とも、一般論として、中止を可とするものが約7割、不可とするものが約2割であった。このかい離の理由の一つとしては、医師の場合、実際に自分が主治医になる、ということと比べ、一般論では、そのかわり合いが低く、言い換えれば距離感(当事者性)により選択が異なっていると思われた。ただし法律家のモデルケースについての回答は、医師からアドバイスを求められた想定での記述回答の内容を筆者らが分類したものであり、明確な選択肢があった訳ではないので質的に異なる点に留意すべきである。調査票送付先(調査対象者)は本調査の内容に比較的関心の高いと思われる対象(者)が意図的に選択されており、明らかなバイアスが存在している。また、分析対象者は少数で、かつ法律家の回答率が低いことを考慮すると、今回の結果を医師一般、法律家・法学者一般に当てはめて考えることは慎重であるべきと思われる。

また法的整備が行われたならば、それで単純に人工呼吸(換気)療法中止が可能であり、この問題が解決するという訳ではなく、現場で「中止する」負担は何ら解消しないと指摘する意見もあった。この意見は、医師の回答で、モデルケースの場合と、一般論の間で回答の選択が異なっていた理由と関連したものと推察した。「あらゆる手段を講じてコミュニケーションが取れない状態」であっても「人としての尊厳」

があり、何ら人工呼吸（換気）療法の中止の理由とはならないという意見もあり、あらためて個別性の高い問題であることを認識させられた。」等の記述があった旨の解説を行った。

4) 事前指示に関する現状についての講義

平成 25 年 3 月実施、厚生労働省「人生の最終段階における医療に関する意識調査」の概要を講義した。

一般国民の約 7 割が事前指示書（自分で判断できなくなった場合に備えて、どのような治療を受けたいか、あるいは受けたくないかなどを記載した書面）の考え方に賛成しており、医療福祉従事者では 7～8 割とさらに高くなっている。実際に事前指示書を作成している人は少ない。事前指示書の作成に「賛成」と回答した者のうち、一般国民 3.2%、医師 5%、看護師、施設介護職員とも 3.5%にとどまる。

事前指示書に従った治療を行うことを法律で定めることの賛否は、一般国民の 5 割以上が法制化に消極的であり、医療福祉従事者はさらに高く、中でも医師は 7 割以上が消極的である。

一方、ALS における事前指示は、一般国民に比較して割合が高いことを、伊藤道哉が日本 ALS 協会の委託を受け、東北大学医学系研究科倫理委員会の承認のもとで実施した「日本 ALS 協会会員対象「事前指示」に関する調査」をもとに解説した。

2008 年 2 月、600 名の日本 ALS 協会患者会員に調査票を送付し、無記名回答・郵送回収した（有効回答率 38%）。228 名の属性は、男 70%、女 30%、平均年齢 62.6±10.3 歳。栄養管理について事前指示を行っている者は 93 人（40.8%）で、内訳は経管 10 人（4.4%）、胃ろう 82 人（36.0%）。呼吸療法の開始について事前指示を行っている者は 93 人（40.8%）で、内訳は、鼻マスクによる非侵襲的人工呼吸療法の開始 18 人（7.9%）、気管切開による陽圧式人工呼吸療法の開始 76 人（33.3%）。呼吸療法の中止につ

いて事前指示を行っている者は 25 人（11.0%）で、内訳は、鼻マスクによる非侵襲的人工呼吸療法の中止 8 人（3.5%）、気管切開による陽圧式人工呼吸療法の中止 17 人（7.5%）。コミュニケーション手段の確保について何らかの事前指示を行っている者が 29 人（12.7%）であった。

5) BMI (Brain Machine Interface) の技術革新に関する講義

現在は「あらゆる手段を講じてでもコミュニケーションが取れない状態」が、将来には解消しうる可能性を考慮すべきであり、また、その可能性を考慮して人工呼吸（換気）療法を中止しない可能性について、BMI 研究の最先端について、伊藤道哉：「ロボットスーツ HAL で培った『サイバニクス技術』を活用した神経筋難病患者のための新しい機器操作インターフェースデバイスの普及に関する研究」「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）に関する医師主導治験の実施研究」総括・分担報告書 111-116、2013」等により講義した。あわせて HAL スイッチのデモンストラクションを報道した NHK の番組の VTR を視聴させた。

6) モデルケース等に関する質問票による調査の実施

人工呼吸（換気）療法の中止の違法性について、モデルケース、一般論に分けて質問し、判断の理由を記載させた。

（倫理面への配慮）

個人情報保護に関する法規に則り、実施した。学生に関する調査は、同意（調査回答をもって同意とみなす）を得て、任意性を担保した調査を実施した。

C. 研究結果

情報工学を専攻する学生（回収率 70.6%）で

は、モデルケースで、医師が呼吸療法を中止することについて違法は 29%、違法でない 71%、一般論では、違法 34%、違法でない（違法性阻却可能）57%、その他 9%であった。

看護学生（回収率 99%）では、モデルケースで、医師が呼吸療法を中止することについて違法は 42%、違法でない 58%、一般論では、違法 38%、違法でない（違法性阻却可能）62%であった。

モデルケースについて、情報工学系学生と、看護学生の回答には、相違があり（ χ^2 検定、 $p < 0.001$ ）、看護学生のほうが、違法と回答する割合が高い。また、一般論についても、同様に看護学生のほうが、違法と回答する割合が高い（ χ^2 検定、 $p = 0.041$ ）。

なお、医学生の場合、患者の事前指示書で、医師が自殺援助を行うことについて、99%が違法と回答した。

D. 考察

平成 25 年 3 月実施、厚生労働省「人生の最終段階における医療に関する意識調査」施設長調査における「終末期医療の決定プロセスに関するガイドライン」を参考にしている割合は約 2 割で、施設介護職員がもっとも高かった。一方、ガイドラインを知らないと回答した者は医師 3 割、看護師 4 割、介護職 5 割であった。学会等のガイドラインを参考にしている割合は約 2 割で、医師がもっとも高かった。一方、ガイドラインを知らないと回答した者は医師 3 割、看護師 4 割、介護職 5 割であった。

このような状況であればこそ、現任の医療者・介護者に対する研修では不十分で、次世代を担う学生の生命倫理・医療倫理教育が重要である。今回、学生を対象に、事前指示による筋萎縮性側索硬化症患者の生命維持治療中止に関する調査研究、生命維持治療中止法制化に関する研究の成果を講義し、学生の意識を調査した。

大沢らの調査では、「自分の家族が ALS で意識があるのに外部とコミュニケーションが取れない完全な閉じ込め状態 TLS (totally locked-in state) になったら死なせてほしいという要望書を書いた場合、約 80%の学生は人工呼吸器の取り外しに同意」（大沢聖子、青木伸一郎、海老原智康 他：ALS 患者の人工呼吸器取り外しを例とした歯科学学生の生命倫理教育—シネメデュケーションと SGD による試み—、日大口腔科学 38、101-109、2012）した。

しかし、筆者の調査では、たとえ本人の事前指示書があっても、情報工学系学生の約 3 割、看護学生の約 4 割が、人工呼吸器の取り外しを違法と判断した。大沢らの結果と、筆者の意識調査の違いについては、「人工呼吸（換気）療法の中止について、神経内科医師回答で、モデルケースで中止せず維持するが約 7 割、一般論で中止するが約 7 割と、モデルケースと一般論で神経内科医の回答が大きく異なる」という調査結果の認識と、TLS にならないための BMI 研究の進歩、就中 HAL スイッチの知識の有無の違いが影響を及ぼしていると考えられる。大沢らの研究では、現場の神経内科医が、モデルケースと一般論で違った判断をしていることを歯学部学生について伝えていない。また、BMI 研究ましてや HAL スイッチについては言及していない。

今後、医療倫理・生命倫理教育に当たる教育担当者は、最新の、画期的なコミュニケーション支援の成果についてもアンテナを高くし、ネガティブな誘導を行わないように配慮してゆく必要がある。

E. 結論

神経筋難病患者のための新しい機器操作インターフェースデバイス HAL スイッチの製品化と普及が強く待たれる。TLS にならないための BMI 研究の進歩、就中 HAL スイッチの知識の

有無の違いが、事前指示に基づく、医師による筋萎縮性側索硬化症患者の人工呼吸療法中止についての違法性の判断に影響を及ぼす可能性があると考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

・森谷就慶, 尾形倫明, 伊藤道哉: 国際生活機能分類を用いた精神障害者の就労支援に関する研究. 日本職業・災害医学会会誌、62 巻 4 号 226-232、2014

・千葉宏毅, 尾形倫明, 伊藤道哉、金子さゆり: 在宅末期がん患者と主介護者に対する熟達した在宅医師の初診時の説明内容に関する定性的研究. 日本在宅医学会会誌、16 (1)、21-26、2014

・遠藤美紀, 伊藤道哉、小坂健、武吉宏典、佐々木みずほ、川島孝一郎: 『在宅におけるたんの吸引等サービス提供事業所が行う研修・支援体制と阻害要因に関する実態調査』、公益財団法人在宅医療助成勇美記念財団 2013 年度（前期）一般公募「在宅医療研究への助成」研究報告書、1-23、全 98 頁、2014

・伊藤道哉、日本医師会監修: 「医の倫理」. 全 75 頁、メヂカルフレンド社、2014.

・伊藤道哉: 「重症難病患者の長期療養経済負担軽減のあり方に関する研究」「希少性難治性疾患に関する医療の向上および患者支援のあり方に関する研究」平成 25 年度総括・分担報告書、199-201、2014

・伊藤道哉: 「難病の患者に対する医療等に関する法律案（仮称）への期待と課題」「希少性難治性疾患に関する医療の向上および患者支援のあり方に関する研究」平成 25 年度総括・分担報告書、255-275、2014

・伊藤道哉: 「重症難病患者の長期療養経済負担

軽減のあり方に関する研究」「希少性難治性疾患に関する医療の向上および患者支援のあり方に関する研究」平成 23~25 年度総合研究報告書、260-265、2014

伊藤道哉: 「ロボットスーツ HAL で培った『サイバニクス技術』を活用した神経筋難病患者のための新しい機器操作インターフェースデバイス HAL スイッチ（仮称）の普及に関する社会医学的検討」「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）に関する医師主導治験の実施研究」平成 25 年度総括・分担報告書、101-106、2014

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 年 11 月

伊藤道哉: 「生命と医療の倫理学」改訂第 2 版、丸善出版、2013 年 4 月. 全 240 頁

伊藤道哉: 「医療の倫理 資料集」改訂第 2 版、丸善出版、2013 年 6 月. 全 192 頁、

伊藤道哉: 「ALS をみんなで生きぬく」「生の技法」福祉医療機構助成事業平成 25 年度「難病家族に聞け」報告書、98-103、2014 年 1 月

2. 学会発表

・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、220-220、2014 年 2 月

・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、253-253、2014 年 2 月

・伊藤道哉: どこまで進んだ医療的ケア—ALS 患者等の医療的ケアの普及啓発シンポジウム—、東京、2014 年 1 月

・伊藤道哉：福祉医療機構助成事業「難病家族に聞け」プロフェッショナル向けシンポジウム、東京、2014年1月

・伊藤道哉：生命維持治療中止法制化の影響に関する量的・質的研究. 第51回日本医療・病院管理学会学術総会、京都、2013年9月

・伊藤道哉：神経内科領域における保険診療の課題と対策、第54回日本神経学会学術総会、東京、2013年5月

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

NCY-2001 試験の計画策定のための研究

研究分担者 井上永介 国立成育医療研究センター生物統計室 室長

研究要旨

NCY-2001 試験の計画策定のための研究を行った。対象はHAM患者とその他の慢性単相性痙性対麻痺症患者からなる。結果解釈はHAM層だけで行うことができるように計画した。HHH-1001 試験より2分間歩行テストの変化量、標準偏差、ピアソン相関を推定し、HAMによる改善効果として20%の上乗せを期待した。このもとで、HAM層に必要な患者は全体で30例と得られた。次に、その他層の患者数は介入効果が類似していることをもって設定し、全体で10例と得られた。NCY-2001 試験には全体で40例が必要となり、これは実施可能な患者数であった。

A. 研究目的

本研究班ではHTLV-1関連脊髄症（HAM）等の痙性対麻痺症患者の歩行不安定症に対して下肢装着型補助ロボット（HAL-HN01、以降HAL）の短期歩行改善効果を検証することを目的とした多施設共同無作為化比較試験（NCY-2001）実施を計画している。この試験ではHALを利用した歩行プログラム群とそうでない歩行プログラム群を設け、被験者を無作為に割り付ける。本試験を適切に計画するためには歩行プログラムを受ける患者集団の十分な背景情報が必要である。だが、疾患の希少性およびHALの使用経験がそれほどないことを考慮すると、背景情報は十分に存在するとはいえない。本試験に先行して歩行プログラムの臨床試験（HHH-1001）が行われており、この試験の結果はNCY-2001 試験の計画のために生かすことができると考えられる。

本試験の対象は、HAM患者の集団（HAM層）とHAMと同等の慢性単相性痙性対麻痺症患者の集団（その他層）の2つの集団から成る。主たる統計的推測はこれら2つの層を併合した集団に対して行うものの、HAM層だけに対する推測も行うよう求められている。各層に求められるエビデンスの水準を考慮の上、各層の必要患者数を設計しなければならない。このような臨床試験においては、多重比較の問題に注意して計画す

る必要がある。その他層では統計学的有意差を得ることが可能なほどの患者数は期待できないという問題もある。

そこで、本分担研究では、NCY-2001 試験の計画策定のための研究を行った。大きく2件の研究から成る。必要患者数の設計と意思決定手順（試験結果の解釈手順、方法）の設定である。必要患者数の設計においては、HHH-1001 試験のデータ解析を行って必要患者数の設定に必要な主要評価項目（2分間歩行テスト、以降2MWT）の変化量および標準偏差を推定した。また、2MWTに対する適切な統計解析手法を設定した。次に、異なる2つの層に対して統計的推測・意思決定を行うために、治療効果の類似性という概念を導入した。各層での治療効果が類似していることを厳密に定義し、その基準の達成確率をもとに意思決定手順を構築した。

本分担研究で得られた成果はNCY-2001 試験の実施計画書に反映されている。ただし、医薬品医療機器総合機構（PMDA）との議論をもとに採用されなかった事項もある。それらについては考察で議論していく。

B. 研究方法

HHH-1001 試験の結果を利用する手順を述べる。HHH-1001 試験には合計5例が登録された。ただ

し、本研究実施時には4例のデータが得られており、うち1例はNCY-2001試験の選択基準に該当しないと考えられたため除外した。これら3例で収集されたデータを用いて、各評価項目の記述的要約を行う。必要患者数設計のために2MWTの分散とHALによる介入効果を推測する必要がある。分散はこの記述的要約結果をもとに推測した。HALの介入効果に関しては利用可能なデータが得られていないため、慢性疾患の臨床試験で用いられることが多い20%の上乗せ改善を期待した。

次に、2MWTに対する適切な統計解析手法を検討する。2MWTと別の評価項目として10分間歩行距離がある。10分間歩行距離は対数変換を行うとヒストグラムが正規分布に近い形状になるという報告がある。これら評価項目が意味する違いは距離と速度であることを考えると、2MWTは10分間歩行距離の逆数に相当する。逆数関数と対数関数の形状の類似性から、本研究では2MWTのヒストグラムは左右対称の正規分布に近い形状を示すと期待した。この期待を基に、2MWTに対する適切な解析手法を考える。2MWTは連続値であるから、解析方法として考えられるのは評価時点値のt検定、変化量のt検定、ベースライン値で条件付けた評価時点値の共分散分析である。各検定を行うときに対応する分散は、評価時点値の分散を σ^2 、ベースライン値と評価時点値のピアソン相関を ρ とすると、それぞれ、 σ^2 、 $2\sigma^2(1-\rho)$ 、 $\sigma^2(1-\rho^2)$ となる。共分散分析の分散は ρ に依存せず常に小さくなり、効率よく臨床試験を計画することができる解析手法と言える。ただし、 $\rho=0.9$ などの強い相関がみられる場合には、共分散分析と変化量のt検定はほぼ同等の患者数で臨床試験を計画することができる。HHH-1001試験のデータを利用して ρ を推測し、解析方法を選択する。

ここまでで得られた情報をもとに、HAM層の必要患者数の設計を行う。有意水準を0.05、検出

力を0.9とし、標準的なt分布を利用して計算する。

その他層の必要患者数設計方法を考える。まずは、試験結果の意思決定手順・解釈方法を以下のとおり定める。

1. HAM層とその他層を併合した全体集団において、HALの有効性を検証する。本比較の検証に失敗した場合、以降の手順は行わない。
2. HAM層においてHALの有効性を検証する。同時に、HAM層におけるHALの治療効果が想定したものより小さくないかを評価する。
3. その他層においてHAL治療効果の類似性を評価する。

上記意思決定手順では、本試験の必要患者数設計はHAM層に対して行わなければならないこと、その他層では比較を行わず類似性をもって意思決定を行うこと、に注意する必要がある。ここで、治療効果の類似性は、サブグループ解析を行ってHAM層とその他層の両方でHAL群の介入効果点推定値が対照群のものより大きいこと、と定義する。その他層の患者数は治療効果の類似性を示す確率が0.8を超えるように設計する。前述の方法で得たHAM層の患者数を与えたもとで、類似性を得る確率をコンピュータシミュレーションで求めた。シミュレーション時、その他層に関する情報が得られなかったため、平均、分散、相関、期待する介入効果に関してはHAL群・対照群ともにHAM層と同じものを利用した。また、2MWTの母集団データ分布として正規分布を使用した。

本分担研究では、統計ソフトとしてR version 3.1を利用した。必要患者数の計算においては、サンプルサイズ計算ソフトEast 6.2を利用した。シミュレーション時、正規分布に従う乱数を得る必要があったため、R関数rnormを利用した。（倫理面への配慮）

本分担研究では、倫理面に適切に配慮されたうえで採取されたデータを扱っている。

C. 研究結果

HHH-1001 試験に参加した 3 例の患者のベースライン値はそれぞれ 58.04、33.56、46.50 であった。評価時点値はそれぞれ 56.15、41.79、56.14 であった。ベースライン値と評価時点値の平均値はそれぞれ 46.03 と 51.36 であり、標準偏差はそれぞれ 12.25、8.29 であった。この結果から、対照群ではベースライン値に比べ 2MWT が 10.8%改善する、と見積もった。これにより、HAL 群では 20%の上乗せ改善を期待し、評価時点値平均値が 61.0 であることを期待することになる。2MWT の群間差としては 10 を期待することになる。評価時点値の標準偏差はベースライン値のものに比べ小さいため、評価時点の 1 時点前の値である 12.6 と見積もることにした。

次に、HHH-1001 試験でのピアソン相関係数を推定したところ、0.88 と強い相関が得られた。限られた被験者数の検討であることを考え、この数値よりも保守的な値として 0.8 と見積もることにした。ここまでの計算から、評価時点値の t 検定、変化量の t 検定、ベースライン値で条件付けた評価時点値の共分散分析それぞれに対応する標準偏差は、12.6、7.97、7.56 となる。共分散分析のものが一番小さい。

ここまでの結果をもとにサンプルサイズ計算ソフト East6.2 を用いて HAM 層の必要患者数を見積もると、検出力 0.8、0.85、0.9 でそれぞれ 1 群あたり 10、11、13 例が必要と得られた。少数データの検討であるため検出力は設定した値に一致しておらず、それぞれ 0.820、0.856、0.910 であった。登録後に判明した不適格例などを含め、NCY-2001 試験に必要な HAM 層の患者数は両群で 30 例と得られた。

HAM 層の患者数を 30 例としたもとの、その他層の必要患者数を 5000 回のシミュレーションにより見積もった。その他層を各群 3 例とした場合、HAM 層とその他層で同時に HAL 群の介入効果

が対照群の介入効果を上回る確率は 81%であった。各群 4、5、6 例とした場合ではそれぞれ 84%、88%、90%であり、いずれも 80%を上回った。よって、不適格例などを考慮し、その他層の必要患者数を 5 例（合計 10 例）と見積もった。

D. 考察

ここで行った検討から、NCY-2001 試験の必要患者数は、HAM 層に 30 例（HAL 群・対照群それぞれ 15 例）、その他層に 10 例（HAL 群・対照群それぞれ 5 例）という結果が得られた。この患者数は HAM という疾患の希少性を考慮しても現実的であり、試験を実施可能な数値であると考えられた。また、提案した HAM 層とその他層に対する意思決定手順は、いくつかの注意事項に留意すれば、統計面での問題を引き起こさず臨床的にも合理的であった。したがって、本研究の成果として現実的な試験デザインが得られたと考えられる。

上記結果は限られた患者数（3 例）の計算結果を基にしたものであること、複数の仮定を入れた結果であることに注意しなければならない。本研究で用いた仮定を以下に示す。

1. HAL による上乗せ改善効果を 20%としたこと
2. 2MWT が左右対称の分布になるとしたこと
3. 分散、相関を実際の値より大きくしたこと
4. HAM 層とその他層が均一として類似性のシミュレーションを行ったこと
5. 2MWT ベースライン値と治療介入効果に交互作用はないとしたこと

上記 1. には実際の値よりも大きな値を設定している可能性がある。2. が成立していなくても共分散分析はある程度頑健であることが知られている。3. は保守的に見積もった結果である。4. はその他層に関する情報が皆無であることからこのとおり設定した。5. は PMDA からの照会事項として質問を受けた事項である。確かに 2MWT ベースライン値に関係なく一律の治療効果を設定

しており、その時点では考察が十分ではなかった。NCY-2001 試験の選択基準は適切かつ厳密であり、幅広い患者層を対象としているものではない。実際、HHH-1001 試験では 2MWT のベースライン値が 30～60 の範囲にあり、組み入れる患者の集団を十分絞れていると考えられる。したがって、一律の治療効果を期待し、主たる解析方法を共分散分析としたことは妥当であろう。

本試験の計画のための事前情報は十分ではなかったため、試験途中の情報を利用して計画を見直すことは有用であろう。試験途中の情報は中間解析を行って得る。例えば、計画のおよそ半数の患者（15～20 例程度）で結果が得られたときに中間解析を実施し、データの分布、介入効果、2MWT 平均、標準偏差、相関係数、解析方法など仮定したものの妥当性を確認する。もし計画段階で設定した仮定が妥当でないと判断された場合は、解析方法や必要患者数の再設計を試みる。実際、PMDA 照会事項を基に試験途中での計画変更を念頭に入れた中間解析を計画した。しかし、中間解析そのものの負担などから見送られることとなった。この中間解析が実施されていれば、以降の試験結果に影響を及ぼし、試験結果をゆがめる要因となったであろう。

本試験の統計解析は、まず HAM 層とその他層を併合した全体集団に対して行われ、続いて HAM 層に対して行われる。このことから、本試験の必要患者数は HAM 層で統計学的有意差が得られるよう設計した。これは、HAM 層とその他層を併合した集団に対する統計解析時に検出力が過剰となることを意味する。実際、その時の検出力は 0.98 となっていた。これは臨床的に意味のない介入効果であっても統計的有意差を得てしまうという問題を引き起こす。したがって、全体の解析時に統計的有意差を得たとしても、2MWT に関する介入効果の点推定値を適切に解釈して、結論を導くことが重要である。ただし、全体に対する解析が終わった後は HAM 層に対する解析

が行われる予定である。その際に比較の結果は HAM 層に対して行ったものを重視すれば問題とならないであろう。

その他層の必要患者数は結果の類似性をもとに設計した。本試験では、結果の類似性は HAM 層とその他層の介入効果の大きさを基に定義した。これは介入効果群間差の符号が一致していることに該当し、絶対的な大きさまでは考慮していない。これは本研究の限界である。しかし、ごく限られた数の患者しか試験に組み入れることができない状況であることを考えると、ここでの定義は妥当であると考えられる。

E. 結論

NCY-2001 試験の必要患者数、解析方法、意思決定手順を設計した。HHH-1001 試験の結果および種々の仮定から、HAM 層は合計 30 例、その他層は合計 10 例とすると検出力 0.9 を確保できることが分かった。解析方法としては共分散分析が適切であると考えられた。全体に対する解析においては検出力が過剰となるため、HAL の介入効果を吟味できるよう適切に要約することが重要である。

F. 健康危険情報 特になし

G. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

脳卒中後上肢痙縮に対するボツリヌス治療とその直後からリハビリテーションの併用療法の治療効果に関する研究

研究分担者 梶龍児 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部
臨床神経科学分野 教授

研究要旨

慢性期脳卒中患者の上肢痙縮に対するボツリヌス治療とその直後からのリハビリテーションの併用療法の治療効果に関して検討した。

共同研究者

塚本愛（徳島大学病院神経内科）

武内俊明（徳島大学病院神経内科）

加藤真介（徳島大学病院リハビリテーション部）

佐藤紀（徳島大学病院リハビリテーション部）

（Disability Assessment Scale）、FMA

（Fugl-Meyer Assessment）の上肢に関する項目を測定した。

（倫理面への配慮）

ボツリヌス治療とリハビリテーションの指導は通常の診療行為として行った。個人情報には匿名化を行い、保護した。

A. 研究目的

脳卒中後上肢痙縮に対するボツリヌス治療とその直後からのリハビリテーションの併用療法の治療効果について検討する。

B. 研究方法

対象は2013年1月から2014年1月までに当院に入院した慢性期脳卒中患者のうち上肢痙縮に対しBoNT-A総量200-240単位を投与した23例（男性10例、女性13例、平均年齢63.0±12.6歳（35~79歳）、平均罹病期間7.0±6.2年（1-24年））である。治療筋肉は痙縮の程度や本人の会得希望動作に応じて選択した。

入院期間は1週間で、入院翌日にボツリヌス治療をおこなった。ボツリヌス治療直後から治療筋を収縮させるために、関節可動域訓練を中心に作業療法士と行い、その際に自主訓練方法を指導した。入院期間中には自主訓練を習得できるようにし、退院後も自宅で自主訓練が継続できることを目標にした。

評価方法はボツリヌス治療の前とその1週間後で上肢（肩、肘、手首、手指）のMAS（Modified Ashworth Scale）、DAS

C. 研究結果

23人中22人はいずれかの部位で、MASの低下を認めた。DASのいずれかの項目が改善したのは13人、FMAが1~3点改善したのは12人、FMAが4点以上改善した人は4人であった。

D. 考察

ボツリヌス治療をした筋肉を治療直後に運動させると、シナプス小胞の開口が増加し、ボツリヌス毒素との結合が盛んに生じることで、薬理作用が増強すると考えられる。今回の研究では平均罹病期間が7.0±6.2年（1-24年）と長期間に及んでおり、観察期間は1週間と短期間であったが、ほとんどの例で何らかの効果を認めることができた。DASやFMAが改善したに例はMASの改善例より少なかったが、観察期間を延ばせば、痙縮が低下することにより機能改善を促すようなリハビリテーションも行うことができると考えられる。今後は観察期間を長くし、治療効果を検討したい。

E. 結論

慢性期脳卒中患者の上肢痙縮に対するボツリ
ヌス治療とその直後からのリハビリテーション
の併用療法は有用であると考えられた。

F. 健康危険情報

重篤な副作用なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

多発性硬化症・視神経脊髄炎における身体・認知機能障害の研究 - 下肢装着型補助ロボット HAL 応用の可能性

研究分担者 河内泉 新潟大学脳研究所・神経内科 講師

研究要旨

多発性硬化症 (multiple sclerosis; MS) と視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica; NMO) は中枢神経をおかす二大自己免疫疾患である。本邦の平成 24 年度医療受給者証保持者数は 17,073 人の希少難病である。両疾患とも「炎症」と「神経変性」を 2 大特徴とし、歩行障害をはじめとした身体機能障害や注意力障害をはじめとした認知機能障害の原因となる。1) 既存の自己免疫炎症をターゲットとした疾患修飾薬に加え、2) interactive Bio-Feedback hypothesis を基盤とした下肢装着型装着型補助ロボット (HAL) の combined therapy は、MS・NMO の神経変性病態に対する重要な治療戦略となる可能性を秘めている。一方で、MS・NMO では cognitive fatigue に関連した注意力障害と情報処理速度低下を認めることから、cognitive fatigue に注意した HAL プログラムの立案を行う必要がある。

共同研究者

西澤正豊, 穂苅万李子, 柳川香織
(新潟大学・脳研究所・神経内科)

A. 研究目的

多発性硬化症 (multiple sclerosis; MS) と視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica; NMO) は中枢神経をおかす二大自己免疫疾患である。本邦の平成 24 年度医療受給者証保持者数は計 17,073 人であり、希少難病と位置づけられている。20-30 歳代に多く、その身体・認知機能障害は就学・就労の障壁になる場合があり、国際的にアンメッド・メディカル・ニーズの高い疾患と考えられている。

MS では髄鞘・オリゴデンドロサイト (自己抗原未同定) を標的とし、NMO ではアストロサイトに発現したアクアポリン 4 (aquaporin-4; AQP4) を標的とする自己免疫疾患である。両疾患とも「自己免疫炎症」と、その結果として起こる「神経変性」が病態の主たる 2 大要素と考えられている。「自己免疫炎症」に対しては複数の疾患修飾薬が既に関連されているが、一方、「神経変性」に対しては有効な治療手段

を持たない。このために神経変性病態が主体の進行型 MS の機能予後は極めて不良である。以上から、1) 既存の自己免疫炎症をターゲットとした疾患修飾薬に加え、2) interactive Bio-Feedback hypothesis を基盤とした下肢装着型装着型補助ロボット (HAL) を MS・NMO の神経変性病態に応用する combined therapy は、重要な治療戦略となる可能性を秘めている。そこで本研究では、本邦における MS・NMO の身体・認知機能障害を解析し、HAL プログラムに影響を及ぼすであろう cognitive fatigue を含む認知機能に焦点を置き、両疾患に対する HAL 実用の可能性を検討した。

B. 研究方法

2005 年改訂 McDonald 診断基準を満たす再発緩解型 MS 17 例、寛解期 NMO spectrum disorder (NMOsd) 14 例 (definite NMO 5 例, limited NMO 9 例)、神経疾患の既往のない健康成人 (HS) 37 例を対象とした。

The Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS), BRB-N (Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests) 日本語版を用いて身

体および認知機能を評価した。疾病と社会生活への影響を評価する目的で the Environmental Status Scale (ESS), 抑うつを評価する目的でハミルトンうつ病評価尺度試験 (HDRS) もあわせて検討した。また疲労, 疼痛, 意欲については, それぞれ Fatigue Assessment Instrument (FAI), Brief Pain Inventory (BPI), Apathy Scale (AS) にて評価を行った。

C. 研究結果

1) 身体機能評価と認知機能評価

身体機能に重きを置く EDSS score は, MS で平均 1.9 (SD 1.9), NMO で 3.5 (2.5) であった。認知機能評価では, 集中力と情報処理速度を評価する符号数字モダリティー試験 (SDMT) と聴覚性情報処理速度を評価する連続聞き取り加算試験 (PASAT) および言語性記憶を評価する選択想起試験 (SRT) では, NMO, MS ともに健常者と比較して有意な低下を認めた ($P < 0.05$)。語義刺激における言語流暢性を評価する単語リスト生成試験 (WLG) では, MS のみ健常者より有意な低下を認めた ($P < 0.05$)。

2) 認知機能障害の頻度

BRBN の各項目で健常者スコアの 5% タイル未達の割合は, SDMT で NMO 54%, MS 53%, PASAT3 で NMO 64%, MS 47% であった。また各項目で健常者の 5% タイル未達の項目が 3 つ以上存在するものを認知機能障害ありと判断した場合, MS で 47%, NMO で 57% に認知機能障害を認めた。

3) 抑うつ評価

HDRS 評価で抑うつ傾向を認めた頻度は, MS で 14%, NMO で 9% であった。

4) 認知機能と臨床データとの相関

NMO においては認知機能と罹病期間, PSL 使用量との間に有意な相関を認めなかったが,

SDMT, PASAT, SPART スコアは年齢と負の相関を認めた ($P < 0.05$)。MS においては認知機能と年齢, 罹病期間との間に有意な相関を認めなかったが, SDMT スコアは EDSS と負の相関を認めた ($P < 0.05$)。

脳 MRI T2 強調画像評価では, 大脳白質病変数は NMO で 4.5 ± 5.7 個, MS で 13.0 ± 9.8 個と, MS において有意に多かった ($P < 0.05$)。認知機能の各スコアと大脳病変との関連を検討すると, NMO では大脳病変と認知機能との間に相関はみられなかった。MS では PASAT3, WLG で大脳白質病変数と負の相関を認めた ($P < 0.05$)。

5) 認知機能に影響しうる各因子の検討

認知機能に影響しうる因子について検討すると, NMO 患者において SRT と BPI との間でのみ有意な負の相関を認めた。SDMT と FAI, HDRS, ESS との間に有意な負の相関を認めた。

D. 考察

MS と NMO では視機能や運動機能を含めた身体機能障害が進行する疾患であり, 中でも歩行障害は最も代表的な障害である。欧米の縦断的研究によると MS の全経過では 80% が歩行補助具を必要とするとされている。MS と NMO は若年成人に多い中枢神経系疾患であることから, 歩行障害の克服は, 患者の生活の質, 就労, 就学の向上だけではなく, 社会全体の利益につながると考えられる。

HTLV-1 関連脊髄症を含めた神経・筋難病疾患では, interactive Biofeedback 仮説を基盤にした生体電位駆動型装着型ロボット HAL が神経可塑性を促進させる可能性が指摘されている。MS の歩行障害は, 運動麻痺, 疾患特異的姿勢反射異常, 感覚入力の中枢統合異常が主たる原因と考えられており, HAL の使用により同

システムの神経可塑性が加速すれば、歩行機能の再獲得に有効であることが容易に想定される。

本研究では 1) 記憶力障害を主徴とするアルツハイマー型認知症とは異なり、MS と NMO は注意力・情報処理速度障害をはじめとした軽度の認知機能障害が主徴となること、2) cognitive fatigue の原因となる注意力障害が MS、NMO の約半数に認められることを明らかにした。これまでに福祉型 HAL を用いた研究により、HAL を用いた運動療法では認知機能や疲労が治療効果に影響を及ぼす可能性が指摘されている。以上から、MS と NMO の歩行障害に対する HAL の臨床応用は魅力的なアプローチである一方で、cognitive fatigue に関連する認知機能障害に対応したりハビリプログラムの作成が必要であることが示唆された。

E. 結論

MS と NMO への下肢装着型補助ロボット HAL の応用には、cognitive fatigue をきたす認知機能障害に注意する必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1). 河内泉, 西澤正豊. 多発性硬化症における認知機能障害と神経放射線学的所見. 特集 II 多発性硬化症の認知機能障害. 神経内科 2014;80(5):574-580.
- 2). Yokoseki A, Nishizawa M, Kawachi I. Immune-mediated hypertrophic pachymeningitis: clinical significance of ANCA and granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis). Clinical and Experimental Neuroimmunology 2014;5(3):275-276.
- 3). Kawachi I. Deep grey matter involvement in multiple sclerosis: key player or bystander? J Neurol Neurosurg Psychiatry 2014;85(12):1293.
- 4). 河内泉, 西澤正豊. 慢性髄膜炎と髄膜脳炎. 新しい診断と治療の ABC 82 神経関連感染症 神経 7. 第 3 章神経感染症各論. 最新医学別冊 2014:81-90.
- 5). Kitahara M, Kanazawa M, Hatakeyama M, Yanagimura F, Sakagami T, Kawachi I, Nishizawa M. [A patient with granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis) presenting with diplopia and blepharoptosis: a case report]. Brain Nerve. 2014 Jul;66(7):880-1.
- 6). 横関明子, 河内泉, 西澤正豊. 連載 薬剤師が知っておくべき臓器別画像解析の基礎知識 43. 8. 神経内科学分野. 1) 中枢神経系の炎症性肉芽腫性疾患の画像診断. 医薬ジャーナル 2014;50(7):1693-1696.
- 7). 穂苅万季子, 河内泉, 西澤正豊. 連載 薬剤師が知っておくべき臓器別画像解析の基礎知識 43. 8. 神経内科学分野. 2) 中枢神経系における自己免疫性疾患の画像診断. 医薬ジャーナル 2014;50(8):1895-1899.
- 8). 河内泉, 西澤正豊. 特集: 多発性硬化症と視神経脊髄炎. III. 検査・診断法. 神経放射線学的検査 (MRI). 日本臨床 2014;72(11):1976-1982.
- 9). 河内泉, 西澤正豊. 特集: 多発性硬化症のパラダイムシフト - 病態から治療ま