

1. 特許取得

発明者 山海嘉之
発明の名称 義肢装着式動作補助装置及び装
着式動作補助装置

出願人 筑波大学
出願番号 2014-013992

発明者 山海嘉之
発明の名称 装着式動作補助装置
出願人 筑波大学
出願番号 2014-015798

発明者 山海嘉之
発明の名称 動作再現システム及び動作再現
装置
出願人 筑波大学
出願番号 2014-015798

発明者 アンドレイ・ミカイロフ山海嘉之
発明の名称 細胞の生存促進剤
出願人 筑波大学
出願番号 2013-502400

発明者 山海嘉之
発明の名称 移乗補助装置
出願人 筑波大学
出願番号 2013-012866

発明者 山海嘉之
発明の名称 義肢装着型動作補助装置
出願人 筑波大学
出願番号 2013-012867

発明者 山海嘉之
発明の名称 訓練システム
出願人 筑波大学
出願番号 2013-036586

発明者 山海嘉之
発明の名称 屈伸動作支援装置
出願人 筑波大学
出願番号 2013-057198

発明者 山海嘉之
発明の名称 歩行訓練装置及び歩行訓練システ
ム
出願人 筑波大学
出願番号 2013-246259

発明者 山海嘉之
発明の名称 医療用超音波診断訓練システム及
び医療用音波診断訓練方法
出願人 筑波大学
出願番号 2013-246258

発明者 山海嘉之
発明の名称 装着式動作補助装置
出願人 筑波大学
出願番号 2012-037595

発明者 山海嘉之
発明の名称 表示装置型リハビリテーション支援
装置及びリハビリテーション支援装置の制御
方法
出願人 筑波大学
出願番号 2012-040049

発明者 山海嘉之
発明の名称 多自由度補助装置
出願人 筑波大学
出願番号 2012-041567

発明者 山海嘉之
発明の名称 生体信号計測システム、および生体信号
計測方法
出願人 筑波大学

出願番号 2012-043859 該当無し。

発明者 山海嘉之、林知広
発明の名称 歩行訓練装置及び歩行訓練システム
出願人 筑波大学、CYBERDYNE株式会社
出願番号 PCT/JP2012/055223

発明者 山海嘉之
発明の名称 マニピュレーションシステム
出願人 筑波大学
出願番号 2012-142014

発明者 山海嘉之
発明の名称 マニピュレーションシステム
出願人 筑波大学
出願番号 2012-142024

発明者 山海嘉之、脇田 英知、新宮 正弘
発明の名称 発光装置及び装着式動作補助装置
出願人 筑波大学、CYBERDYNE株式会社
出願番号 2012-144224

発明者 山海嘉之、新宮正弘
発明の名称 駆動ユニット及びその駆動ユニットを備えた装着式動作補助装置
出願人 筑波大学
出願番号 2012-199111

発明者 山海嘉之
発明の名称 インターフェース装置及びその制御方法
出願人 筑波大学
出願番号 2012-257387

2. 実用新案登録

該当無し。

3. その他

HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) による痙性対麻痺症に対する生体電位等で 随意コントロールされた下肢装着型補助ロボットによる 訓練効果についての研究

研究分担者 下堂 蘭恵 鹿児島大学リハビリテーション医学 教授

研究要旨

HTLV-1 関連脊髄症では痙性対麻痺によって歩行障害が生じるため、今回、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) による訓練効果を検討する多施設共同研究に参加するとともに、リハビリテーション効果を評価するためにどのような評価が必要か検討を行った。HAM による痙性対麻痺患者に対するホイストを用いた歩行訓練や HAL を用いた歩行訓練は歩行能力の改善に有望と思われ、これらの訓練によって生じる歩行能力の変化を知る事が今後のリハビリ方法の検討に重要と考えられた。

共同研究者

松元秀次（鹿児島大学リハビリテーション科）

衛藤誠二（同上）

緒方敦子（同上）

宮田隆司（同上）

有馬美智子（同上）

中元和孝（同上）

天野夢子（同上）

友永 慶（同上）

安定症に対する短期の歩行改善効果についての多施設共同無作為化比較対照並行群間試験（以下、N C Y-2001 試験）を鹿児島大学の医療チームで実施し、HAM による痙性対麻痺およびその歩行障害に対する HAL を用いた訓練の効果を検討することである。

B. 研究方法

N C Y-2001 試験の実施に関しては多施設共同研究としての治験プロトコルに従って行った。また、リハビリテーションの効果を評価するためにどのような評価が必要か検討した。

（倫理面への配慮）

本研究実施計画については国立大学法人鹿児島大学医学部・歯学部附属病院治験薬等審査委員会の審査を経て承認された(14005, 2014年10月21日承認)。また、研究参加者に対して文書による説明と同意のもとに行われた。

C. 研究結果

鹿児島大学で実施可能なプロトコルとなるように鹿児島大学病院神経内科および治験管理部門と綿密な協議を行い、神経内科から選定条件にあう研究参加者候補の紹介を受け、霧島リハビリテーションセンターで試験を実施する連

A. 研究目的

HTLV-1 関連脊髄症 (HTLV-1 associated myelopathy) では慢性進行性の痙性脊髄麻痺を生じ、多くの患者が歩行障害のために日常生活の制限を余儀なくされている。患者は西日本を中心に HTLV-1 感染者の多い九州・四国、沖縄に多く、歩行障害の進行抑制、改善に期する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 (以下、HAL) による歩行訓練効果への期待も大きい。本研究の目的は「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－HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) 等の痙性対麻痺症による歩行不

携体制を整えた。

今回、2症例について試験を完了し、その他、数名についての治験参加のスクリーニングを終えた。

また HAM 患者の歩行能力の評価、訓練指導のために、歩行周期の中で生じている底屈制動力と関節角度、歩行パターン、足のロッカー機能の働きを知ることが重要と考えられ、ゲイトジャッジシステム® (Wifi コンバータおよびアタッチメントセット、歩行分析計 (MG-M1110-HW および MG-M1110-PC) による評価実施体制を構築した。

D. 考察

HAM による痙性対麻痺患者に対するホイストを用いた歩行訓練や HAL を用いた歩行訓練は歩行能力の改善に有望と思われ、これらの訓練によって生じる歩行能力の変化を知る事が今後のリハビリ方法の検討に重要と考えられた。

E. 結論

南九州に在住する HAM 患者が鹿児島大学で NCY-2001 試験を実施する体制を整え、2例について試験を完了し、今後も継続して実施予定である。ホイストや HAL を用いた訓練は歩行能力改善に有望と思われ、その有効性を詳細に検討することが重要で、今後の解析により HAM 患者への有効なリハビリテーションプログラムの確立に繋がる可能性がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

希少性難治性疾患－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

研究分担者 新宮正弘 CYBERDYNE 株式会社 研究員

研究要旨

HAL-HN01 の随意的なコントロール機能によって装着者のアシストを行うためには、装着者となる神経・筋難病患者の微弱な生体電位信号の発生状態を的確に捉えて装着管理を行う事が重要である。本研究では、HAL-HN01 を用いた神経・筋難病患者の治験実施と、当該技術の社会実装に向けた HAL 装着管理技術の研究推進を実施した。

共同研究者

山海嘉之（筑波大学システム情報系教授）

林知弘（CYBERDYNE 株式会社）

鍋島厚太（CYBERDYNE 株式会社）

河本浩明（CYBERDYNE 株式会社）

武富卓三（CYBERDYNE 株式会社）

A. 研究目的

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（以下、HAL）の随意的なコントロール機能によって装着者のアシストを行うためには、装着者となる神経・筋難病患者の微弱な生体電位信号の発生状態を的確に捉えて装着管理を行う事が重要である。本研究では、HAL を用いた神経・筋難病患者の治験実施と、当該技術の社会実装に向けた HAL 装着管理技術の研究推進を目的とする。

B. 研究方法

HAL の生体信号計測技術を用いて神経筋難病患者の生体電子信号の発生状態を調べる。対象者は当該医師主導治験参加者を除いた神経・筋疾患の内、筋収縮がほとんど見られない重度の運動機能麻痺を有する方を対象とする。

（倫理面への配慮）

人支援技術の研究開発の推進には、研究協力者に対する適切な対応が求められる。当該研究

では、厚生労働省の離床研究に関する倫理指針を遵守した。

C. 研究結果

神経・筋難病により筋萎縮が著しく進行し筋収縮がほとんど見られない重度の運動機能麻痺を有する患者 2 名の協力を得て、麻痺肢から随意的な生体電位信号の検出を試みた結果を、計測の様子と共に図 1 に示す。患者#1 は下肢足底部から随意的な信号の発生を確認できた。患者#2 は上肢前腕部から随意的な信号の発生を確認できた。患者#1、#2 は共に外部から筋の収縮が見られない部位であったにも関わらず、随意的な信号の検出が可能であった。この結果より、筋萎縮が著しく進行した四肢であっても患者の随意的な信号を検出で

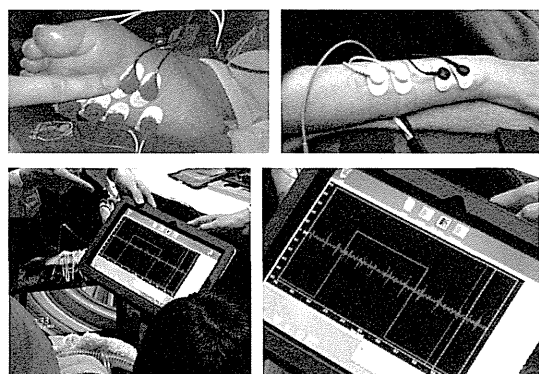


図 1 筋萎縮が進行した四肢の生体信号発生状態計測結果：（左上）患者#1 下肢足底部の計測、（右上）患者#2 上肢前腕部の計測、（左下）患者#1 の信号計測の様子、（右下）患者#1 の足底部から計測された信号の発生状態

きる可能性が示された。

次に、特徴的な生体電位信号の発生状態を示す計測結果の一例を図2に示す。図2（上）のグラフは、振幅は大きいが出現頻度の低い状態であり、神経原性疾患特有の様相を呈している。図2（下）のグラフは、振幅は小さいが比較的出現頻度の高い状態であり、筋原性疾患特有の様相を呈している。

図3は、筋力低下を有する神経筋難病患者の生体信号を用いてHALを作動させている様子を示している。複数部位の信号発生状態を調査し、随意的にコントロール可能な生体信号検出可能部位を特定、その信号を用いて被験者脇に配置したHALの膝関節を随意的に作動させることができた。筋力が低下した患者の生体信号検出可能部位を特定する際には、触診によって微弱な筋収縮発生部位を大まかに特定した後に、複数の電極を貼付して信号発生状態を確認する方法が有効であった。

装着者の身体状態を考慮した装着管理を行いながら、治験は順調に進み、最終的に予定される症例数を完遂することができた。

D. 考察

極度の筋萎縮により運動を発現できない部位からも随意的な信号が検出可能であることは、筋繊維の単縮レベルの信号を皮膚表面から検出している可能性を示唆している。一般的に、筋を収縮させるために運動神経を伝わる活動電位の発生状態と筋収縮力には図4のような関係がある。障害の無い健全な神経・筋の場合、運動神経の発火頻度の増加に伴い発生する筋収縮力は増加し、一定以上の発火頻度に達すると大きな収縮力を発生する強縮状態となる。一方、運動神経に障害があり神経数が減少している場合には、動員できる運動単位が減少し、強縮状態に達するため又は運動に必要な力を発揮するために、残存している神経や筋に通常よりも大きな負担がかかっている

と推察される。運動として現れないレベルの神経-筋活動をHALの計測技術を用いて検出できた本研究結果を逆の視点で捉えたと、アシスト装置を使用した場合は、アシスト装置を使用しない場合に比べて原理的に遙かに小さい負担で目的を達成できることになり、使用者の神経や筋の負担

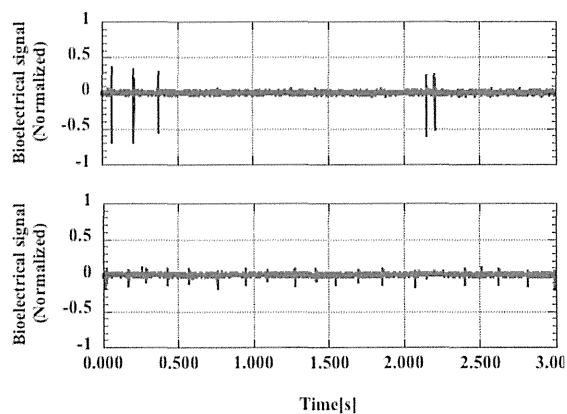


図2 著しく筋萎縮が進んだ四肢の生体電位信号発生状態の計測結果：（上）振幅は大きいが出現頻度の低い信号、（下）振幅は小さいが出現頻度の高い信号

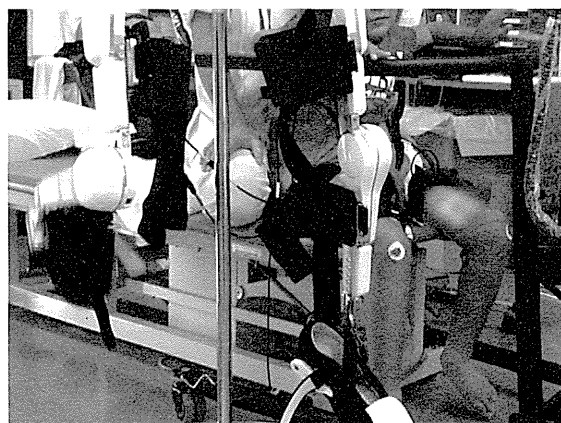


図3 筋力低下を有する神経筋難病患者の生体信号を用いてHALを随意的に作動させている様子（協力： 国立病院機構新潟病院）

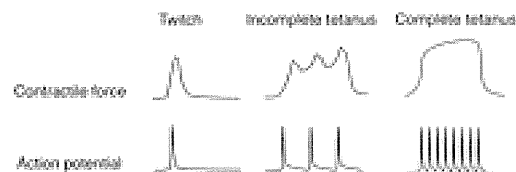


図4 運動神経活動電位の発生状態（発火頻度）と筋収縮力の関係

を軽減できると考えられる。これは、アシスト機器を早期に利用開始することで残された神経や筋の過用を低減させられる可能性を示唆している。

信号を計測する部位や疾患の進行状態によって信号の発生状態が大きく異なることを考慮する事で、HALのアシスト設定を含む装着管理を的確に実施する事ができ、今後の社会実装における装着管理技術の開発に寄与すると考えられる。

E. 結論

本研究では、HALを用いた神経・筋難病患者の治験実施と、当該技術の社会実装に向けたHAL装着管理技術の研究を推進することができた。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

鍋島厚太, 新宮正弘, 河本浩明, 山海嘉之: “装着型歩行補助ロボットのリスク管理方法: ロボットスーツ HAL®福祉用の事例,” 日本ロボット学会誌, Vol. 32, No. 4, pp. 380-385, 2014.

2. 学会発表

鍋島厚太, 新宮正弘, 河本浩明, 山海嘉之: “ISO/DIS 13482 認証による装着型生活支援ロボットの安全性評価,” 第31回日本ロボット学会学術講演会予稿集, 1A3-01, 東京, Sep, 2013.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

該当なし。

2. 実用新案登録

該当なし。

3. その他

意匠権の登録を行った。

登録1485580号

家族性 HAM の臨床経過に関する研究

研究分担者 高嶋博 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科
神経病学講座神経内科・老年病学 教授

研究要旨

HTLV-1 感染による脊髄症；HTLV-1 関連脊髄症（HAM/TSP）の発症因子として HLA や遺伝子多型を含む数々の宿主因子が報告されてきた。これは HAM の発症に遺伝的背景があることを示しており HAM を発症しやすい家系が存在することを意味している。今回我々は、家系内に HAM を複数発症している症例（家族性 HAM）の臨床情報、遺伝情報を検討することで HAM 発症因子を明らかにすることとした。本研究では鹿児島大学で情報が得られる過去の HAM 患者の臨床情報から家族性 HAM の臨床的特徴を解析した。その結果、家族性 HAM は孤発性に発症した HAM（孤発性 HAM）に比べて発症年齢が低く、発症後の経過は急速進行の経過を取らないことがあきらかとなった。この急速進行する HAM の特徴を明らかにするために孤発性 HAM 症例における急速進行例と緩徐進行例の違いを明らかにした。その結果、HAM の急速進行例は男性であることと高齢であることがリスクであることが明らかとなった。年齢別の分析を行った結果、高齢者の筋骨格系の弱さが急速進行を増長しているという可能性や、閉経後水平感染した女性が急速進行しやすいという推察は否定される結果となり非常に興味深い知見が得られた。

共同研究者

松浦英治（鹿児島大学神経内科・老年病学）

野妻智嗣（同上）

出雲周二（鹿児島大学大学院医歯学総合研究科
難治ウイルス病態制御研究疾患センター）

久保田龍二（同上）

松崎敏男（同上）

A. 研究目的

HTLV-1 感染による脊髄症；HTLV-1 関連脊髄症（HAM/TSP）の発症因子として HLA や遺伝子多型を含む数々の宿主因子が報告されてきた。これは HAM の発症に遺伝的背景があることを示しており HAM を発症しやすい家系が存在することを意味している。今回我々は、家系内に HAM を複数発症している症例（家族性 HAM）の臨床情報、遺伝情報を検討することで HAM 発症因子を明らかにすることとした。

B. 研究方法

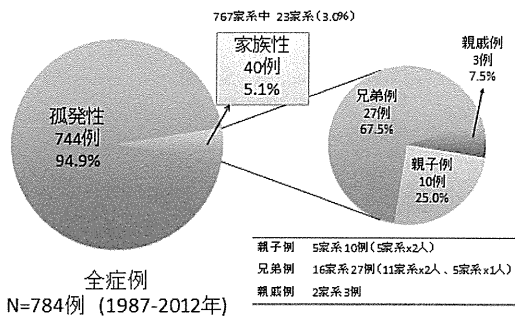
1987 年から 2012 年までに鹿児島大学に登録された 744 例の HAM 患者のうち、家系内に HAM を複数発症している 40 症例（家族性 HAM）の臨床情報を検討する。家族性 HAM の臨床的特徴は鹿児島大学に入院した孤発性 HAM 124 名の臨床データと比較する。

（倫理面への配慮）

本研究は「疫学研究に関する倫理指針」（平成 19 年文部科学省・厚生労働省告示第 1 号）を遵守し、当大学の倫理審査委員会による審査会により承認されている。

C. 研究結果

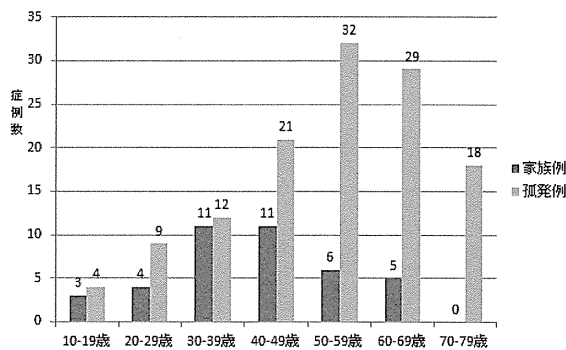
結果1: 家族性HAMの頻度



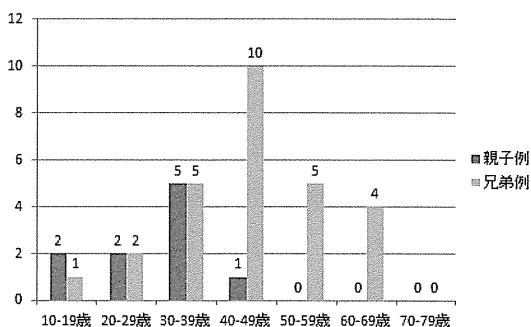
結果2: 患者背景の違い

	家族性 (N=40)	孤発性 (N=124)	P
性別:男性/女性	7/33	31/93	NS
	どちらも女性が多い		
年齢 (mean ± s.d., range)	55.6 ± 13.0 (23-79)	61.8 ± 12.5 (15-83)	0.008
発症年齢 (mean ± s.d., range)	41.3 ± 13.9 (14-65)	51.6 ± 15.9 (13-78)	<0.001
観察期間 (mean ± s.d., range)	14.0 ± 11.4 (1-49)	10.2 ± 9.6 (0-45)	0.026

結果3: 家族性HAMは発症年齢が早い



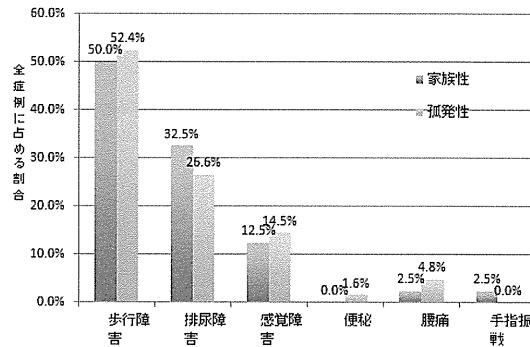
結果4: 親子例は兄弟例よりも発症年齢が低い



家族性 HAM (55.6 才) は孤発性 HAM (61.8 才) に比べて発症年齢が低く、さらに、この傾向は家族性 HAM のうち親子発症例は兄弟発症例よりも低いことが判明した。

家族例と孤発例 HAM の初発症状の違いはなかった (結果5)。

結果5: 初発症状に差はない



検査データでは髄液中の蛋白に差があった (結果6)。

結果6: 検査データの違い

	家族例	孤発例	P
HTLV-1抗体価 (PA法)			
血清 (mean ± s.d., range)	20,787 ± 31,004 (256-131,072) (N=37)	31,009 ± 36,075 (256-131,072) (N=109)	0.126
髄液 (mean ± s.d., range)	2,3085 ± 11,934 (2-65,536) (N=30)	672 ± 1274 (4-8,192) (N=111)	0.439
髄液			
細胞数 (/mm ²) (mean ± s.d., range)	3.0 ± 2.5 (1.0-9.7) (N=25)	5.7 ± 10.0 (1-82) (N=109)	0.199
蛋白 (mg/dl) (mean ± s.d., range)	29.9 ± 9.4 (7-47) (N=22)	42.5 ± 19.3 (18-127) (N=109)	<0.001
ネオプテリン (pmol/ml) (mean ± s.d., range)	83.2 ± 118.1 (3-484.6) (N=18)	38.3 ± 56.8 (4-321.7) (N=35)	0.142

観察期間は家族性 HAM の方が長い (結果1) にもかかわらず家族性 HAM の方が OMSD 平均でみると孤発性 HAM よりも軽症であった (結果7)。

結果7

	家族性 (N=40)	孤発性 (N=124)	P
納の運動機能障害度 mean, median, range	4.4, 4.5 (0-10)	5.3, 5.0 (0-11)	0.084
Grade 6以上	12 (30.0%)	38 (30.7%)	NS
観察期間 (mean ± s.d., range)	14.0 ± 11.4 (1-49)	10.2 ± 9.6 (0-45)	0.026

従来高齢発症 HAM は急速に進行することが経験的に知られており、中川らが行った HAM 患者の臨床症状研究でも指摘されている。このため孤発性 HAM の平均年齢が高いことが高い重症度

に寄与していると考え急速進行する HAM の割合を検討したところ、確かに孤発例 HAM では優位に急速進行例が多いことが明らかとなった。この、年齢と急速進行の関係が家族性に関係なく存在する関連かを検討するために連続入院孤発例 HAM124 症例について急速進行とそれ以外（緩徐進行）に分けて検討した。

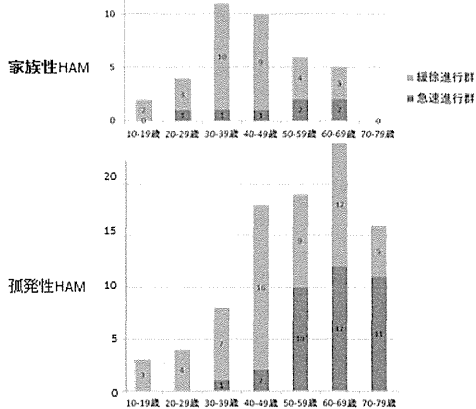
結果8: 急速に進行する患者の割合

	家族性 (N=40)	孤発性 (N=124)	P
急速進行群	4 (10.0%)	35 (28.2%)	0.019
発症から車イスまで (mean ± s.d., range)	18.3 ± 12.3 (7-50) (N=12)	10.0 ± 10.4 (1-45) (N=38)	0.025

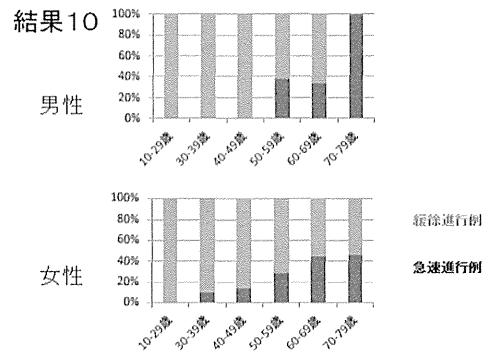
急速進行例: 観察期間2年の間にOMDSで3段階以上進行した症例

その結果年齢依存性に急速進行例が増えることがあきらかとなった。

結果9: 家族性、孤発性、どちらも年齢が高いと急速進行例が多い



従来から、高齢者は筋骨格系が弱いために進行が早く見える、と言う考え方もあったため、この推察が正しいか明らかにするために男女別の検討を行った。その結果、HAM 発症年齢は男性 54.8 才であるのに対して女性は 50.6 才(有意差無し)とむしろ男性の方が高齢で発症していた。



また、男女に於ける急速進行例の割合は、男性 VS 女性 32.3% vs 26.9% (NS) とむしろ男性に急速進行例が多い傾向にあった(有意差無し)。さらに年代別に評価したところ男性高齢者が急速進行する傾向が高いことがあきらかとなった(結果10)。

一方、急速進行する症例の生体サンプルデータの解析結果から急速進行例では髄液中のプロウイルス量が低いことが明らかとなった(結果11)。

結果11 急速進行する例の特徴

	急速進行群	緩徐進行群	P
HTLV-1抗体価 (PA法)			
血清中抗体価 (mean ± s.d., range)	31,894 ± 36,845 (N=34)	30,608 ± 35,965 (N=75)	NS
髄液中抗体価 (mean ± s.d., range)	1,251 ± 1,800 (N=34)	416 ± 852 (N=77)	0.014
Provirus量 (copies/10 ⁶ PBMC) (mean ± s.d., range)	370 ± 327 (N=32)	1,245 ± 2,046 (N=69)	<0.001
髄液			
細胞数 (/mm ³) (mean ± s.d., range)	11.6 ± 16.6 (N=34)	3.2 ± 3.5 (N=75)	<0.001
蛋白 (mg/dl) (mean ± s.d., range)	55.3 ± 24.3 (N=34)	36.7 ± 13.0 (N=75)	<0.001
ネオブレリン (pmol/ml) (mean ± s.d., range)	74.9 ± 107.9 (N=8)	27.4 ± 23.4 (N=27)	0.255

D. 考察

今回の検討では、家族性 HAM の発症が早く、親子発症例の方が兄弟発症例よりも早いことが明らかとなった。家族例の臨床症状に特徴は無かったが、発症年齢に依存すると思われる急速進行例 HAM の存在の割合が低いことから、より若い家族例 HAM グループの重症度スコアは低かったと考えられた。急速進行 HAM は年齢とともに増え、女性よりも男性のほうが、特に男性高齢者においては急速に進行する割合が高いこと

がわかった。

また同時にこの結果は、閉経後の水平感染で女性は HAM を発症しやすいのではないかという疑問、あるいはその水平感染で感染した患者は急速進行例に多いのではないかという疑問に対して部分的に答えを提示したと言える。さらなる詳細な検討が今後必要である。

E. 結論

家族性 HAM は発症が早いものの初発臨床症状や検査データにおおきな違いは無かった。孤発例の年齢別の分析を行った結果、男性の高齢発症 HAM が急速に進行することが判明した。男女の発症年齢に差は無く、急速進行例の割合にも男女差は無かった。これらの結果は高齢者の筋骨格系の弱さが急速進行を増長しているという可能性や、閉経後水平感染した女性が急速進行しやすいという推察を肯定しなかった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Furukawa Y, Hashiguchi T, Minami R, Yamamoto M, Takashima H. Exacerbation of microcytic anemia associated with cessation of anti-retroviral therapy in an HIV-1-infected patient with beta thalassemia. *J Infect Chemother.* 2014 Jun;20(6):387-9.
2. Nozuma S, Matsuura E, Matsuzaki T, Watanabe O, Kubota R, Izumo S, Takashima H. Familial clusters of HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *PLOS ONE.* 2014;9(5):e86144.

3. Ohkawa T, Satake S, Yokoi N, Miyazaki Y, Ohshita T, Sobue G, Takashima H, Watanabe O, Fukata Y, Fukata M. Identification and characterization of GABA(A) receptor autoantibodies in autoimmune encephalitis. *J Neurosci.* 2014;34(24):8151-63.
4. Saito M, Tanaka R, Fujii H, Kodama A, Takahashi Y, Matsuzaki T, Takashima H, Tanaka Y. The neutralizing function of the anti-HTLV-1 antibody is essential in preventing in vivo transmission of HTLV-1 to human T cells in NOD-SCID/ γ cnnull (NOG) mice. *Retrovirology.* 2014;11(1):74.
5. Maeda K, Idehara R, Hashiguchi A, Takashima H. A family with distal hereditary motor neuropathy and a K141Q mutation of small heat shock protein HSPB1. *Intern Med.* 2014;53(15):1655-8.
6. Hashiguchi A, Takashima H et al. Neurofilament light mutation causes hereditary motor and sensory neuropathy with pyramidal signs *J Peripher Nerv Syst.* In press
7. Eiji Matsuura, Ryuji Kubota, Yuetsu Tanaka, Hiroshi Takashima and Shuji Izumo. Visualization of HTLV-1 Specific Cytotoxic T Lymphocytes in the Spinal Cords of Patients With HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2015 ;74(1):2-14.

2. 学会発表

1. エクソーム解析による HAM 疾患感受性遺伝子の探索 Exome sequencing identifies novel

rare variants in HAM/TSP 野妻智嗣, 松浦英治, 久保田龍二, 児玉大介, 松崎敏男, 渡邊 修, 三井純, 石浦浩之, 高橋祐二, 山野嘉久, 森下真一, 辻省次, 出雲周二, 高嶋 博
2014年5月21日 第55回日本神経学会 福岡市

2. 過去10年間に当科に入院したHAM患者144人の筋力低下パターンの検討 松浦英治、野妻智嗣、松崎敏男、渡邊 修、久保田龍二、出雲周二、高嶋 博 2014年5月21日 第55回日本神経学会学術集会 福岡市（ポスター）
3. HTLV-1 関連脊髄症の疾患活動性と発症年齢の関係 —HAM は発症年齢が高いほど急速進行する— 松浦英治, 大窪隆一, 渡邊 修, 高嶋 博 2014年6月14日 第51回日本老年医学会 福岡市（口演）
4. Clinical manifestation and disease course of the patient with HAM/TSP Eiji Matsuura, Satoshi Nozuma, Osamu Watanabe, Hiroshi Takashima 2014年7月10日 13th ICNMD, Nice, France（ポスター）
5. 次世代シーケンサーによるHAM疾患感受性遺伝子の探索 野妻智嗣, 松浦英治, 久保田龍二, 児玉大介, 松崎敏男, 渡邊 修, 三井純, 石浦浩之, 高橋祐二, 山野嘉久, 森下真一, 辻省次, 出雲周二, 高嶋 博 2014年8月23日 第1回HTLV-1学会 東京都（口演）
6. 過去10年間に当科に入院した連続HAM患者の筋力低下パターン 松浦英治、野妻智嗣、松崎敏男、渡邊 修、久保田龍二、出雲周二、高嶋 博 2014年9月6日 第19回神経感染症学会学術集会 金沢市（口演）

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

神経・筋疾患に対するロボットリハの治療効果の検証に関する研究

研究分担者 高田信二郎 独立行政法人国立病院機構徳島病院整形外科・
リハビリテーション科 外科系診療部長

研究要旨

本研究は、ロボットを用いたリハビリテーション（ロボットリハ）が神経・筋疾患を原因とした歩行障害におよぼす治療効果を検証するものである。徳島病院では、神経・筋疾患患者に対するロボットリハは、入院、外来いずれの場合でも、週3回、計9回を1クールとして実施している。ロボットリハの治療効果の検証は、画像解析ソフト、重心動揺計、3軸加速度計を用いて、再現性かつ客観性を有する評価を実施している。研究結果は、ロボットリハは、歩行速度や歩行バランスの改善をもたらすこと、また、その治療効果、ロボットリハ終了後1か月を経過しても維持できることを示した。本研究は、ロボットリハは、神経・筋疾患患者の歩行障害を改善することができ、その治療効果も継続できることが明らかにした。

共同研究者

植村直子（徳島病院リハビリテーション科）

岡本和久（同上）

川道幸司（同上）

島村麻木子（同上）

澤田侑貴（同上）

宮脇鈴子（同上）

藪田英吾（同上）

横瀬崇光（同上）

福祉用[®]を用いて、神経・筋疾患患者の歩行障害におよぼす治療効果を、画像解析および運動機能評価法をもって明らかにするものである。

B. 研究方法

対象は、筋強直性ジストロフィー症（57歳、男性）、筋強直性ジストロフィー症（54歳、女性）、脊髄性筋萎縮症（52歳、女性）、肢帯型筋ジストロフィー症（70歳、女性）、進行性筋萎縮症（57歳、女性）、筋萎縮性側索硬化症（42歳、男性）脳性麻痺（39歳、女性）の計7例であった。対象はすべて原疾患のために歩行障害を呈していた。

ロボットリハは、CYBERDYNE社製ロボットスーツ HAL 福祉用両脚タイプ[®]を用い、入院患者、外来患者ともに、週3回、計9回実施した。1回のロボットリハは、約40間ロボットを装着して歩行訓練を実施する。転倒を回避するために、懸垂型歩行器 All in One[®]を用いた。

歩行における動作解析は、映像解析ソフト（Dartfish 7[®]）、3軸加速度計[®]（Micro Stone社製）で行った。さらに、運動機能評価として、10m歩行テスト（2回測定/平均）、TUG、体幹下肢

A. 研究目的

神経・筋疾患は、その進行とともに平衡機能障害や体幹・下肢筋力低下をもたらして、歩行障害に至る。これまでの伝統的なリハビリテーションでは、一旦、歩行障害に陥った患者の歩行機能改善は困難を極めることが多い。

最近、ロボットを用いたリハビリテーション（ロボットリハ）が全国的に展開されることとなった。ロボットリハは、神経・筋疾患患者の歩行障害を改善することは明らかである。しかし、ロボットリハが歩行障害を改善する機序について十分に解明されていない。

本研究は、CYBERDYNE社製ロボットスーツ HAL

MMT を評価した。これらの評価は、ロボットリハ実施前、ロボットリハ実施直後、ロボットリハ終了後1か月で実施し、各々を比較した。

（倫理面への配慮）

本研究への参加者は、全て匿名化をおこない、個人情報保護を行う。研究の遂行に際してヘルシンキ宣言を遵守する。本研究の実施内容を十分に説明した後、同意を得る。

C. 研究結果

対象である神経・筋疾患7症例全例について、ロボットリハは各患者の運動機能の改善をもたらした。歩行速度、歩幅を増加させた。立位、歩行におけるバランスも改善し、歩容の改善をもたらした。

D. 考察

今回の研究を通じて、ロボットリハは神経・筋疾患の歩行障害を改善することが明らかにすることができた。その機序が明らかになれば、さらにその治療効果を高めることが可能になると考えた。

私どもは歩行障害の評価、ロボットリハの歩行機能の改善効果に際し、画像解析ソフト、3軸加速度計、重心同様計を応用した。その結果、ロボットリハの歩行速度、歩幅が改善すること、歩行と立位バランスを改善することがわかった。

ロボットリハは、神経・筋疾患の運動療法の中で中心的役割を果たすと考えた。私どもは、現在、脳卒中、脊髄損傷を原因とする運動機能障害をロボットリハの治療対象としている。新たなロボットリハの開発、客観的評価方法の開発に注力している。

E. 結論

ロボットリハは、神経・筋疾患を原因とする歩行障害を改善すること、そして、その治療効

果は1か月を経過しても継続する。

F. 健康危険情報

特記すべき事なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

投稿準備中。

2. 学会発表

- 1) 第39回中国四国リハビリテーション医学研究会（平成26年12月22日、岡山県）
- 2) 第6回神経筋政策医療ネットワーク四国ブロック学術集会（平成26年2月22日、徳島県）
- 3) 第3回日本脳神経HAL研究会（平成26年12月27日、福岡県）

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。

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
～小児の神経・筋難病患者の生体電位信号発生状態等に関する研究～

研究分担者 武富卓三 CYBERDYNE 株式会社 研究員

研究要旨

HAL-HN01 の CVC モードを使用するためには、装着者の微弱な生体電位信号の発生状態を HAL が的確に捉えることが重要である。本研究では、小児の神経・筋難病患者に対して生体電位信号の検出可能性、および、信号の活用可能性についての調査を行い、小児への HAL の適用可能性を示す研究を中心に推進した。

共同研究者

山海嘉之（筑波大学システム工学系教授）

A. 研究目的

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（以下 HAL）のサイバニック随意制御（Cybernic Voluntary Control：CVC）モードを使用するためには、装着者の微弱な生体電位信号の発生状態を HAL が的確に捉えることが重要である。本研究では、小児の神経・筋難病患者の生体電位信号の検出可能性、および、信号の活用可能性について調査を行い、小児への HAL の適用可能性を示すことを目的とする。

B. 研究方法

HAL の生体電位信号計測技術を用いて小児の神経・筋難病患者の生体電位信号の発生状態を調べる。対象者は当該医師主導治験参加者を除いた神経・筋疾患を有する患者とする。

試験協力者は脊髄性筋萎縮症 2 型を有する身長 107 [cm]、体重 17 [kg] の 5 歳 11 ヶ月の女兒である。生体電位信号は膝関節屈曲筋群、および、膝関節伸展筋群から各 1 点ずつ計測する。

計測した信号から神経・筋活動の大きさを得るために行う平滑化処理はこれまで開発されてきた生体電位信号処理と同じ手法を用いる。

（倫理面への配慮）

人支援技術の研究開発の推進には、研究協力者に対する適切な対応が求められる。当該研究では、厚生労働省の臨床研究に関する倫理指針を遵守した。

C. 研究結果

図 1 に計測の様子を示す。試験協力者はベッドで端座位となり、観測者から任意のタイミングで出される指示に従って膝関節を屈曲・伸展方向へ動作させた。指示が出されるまでは踏み台を使用し、脱力した状態で待機した。図 2 に生体電位信号の計測結果を示す。膝関節伸展時において、随意筋群である伸筋優位の生体電位信号を得ることができた。膝関節屈曲時においても伸展時と比べ信号強度は弱い、随意筋群である屈筋優位の生体電位信号を得ることができた。図 3 に計測で得た信号を用いて CVC の生成トルクをシミュレーションした結果を示す。膝関節伸展時、膝関節屈曲時において動作方向と同方向のトルクが増加しており、装着者の動作を支援するトルクを生成できることを確認で

きた。

D. 考察

脊髄性筋萎縮症 2 型を有する試験協力者において随意的動作時の生体電位信号を計測できたことから、HAL の生体電位信号計測技術を用いて小児の神経・筋難病患者の生体電位信号発生状態を計測可能であることが示唆された。また、CVC の生成トルクシミュレーションにおいて試験協力者の随意的動作意思と同方向にトルクを生成できたことから、HAL の技術を小児の神経・筋疾患患者へ適用可能であることが示唆された。

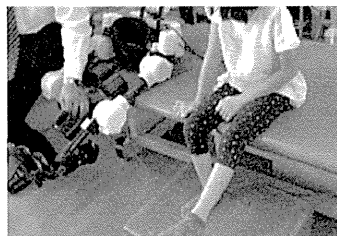
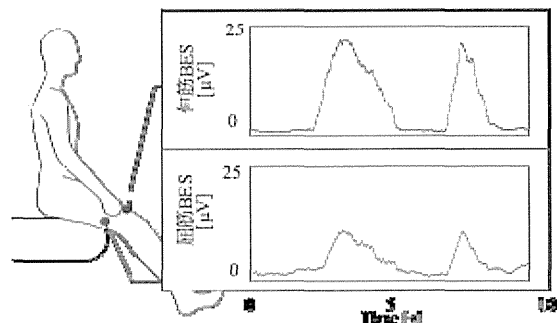
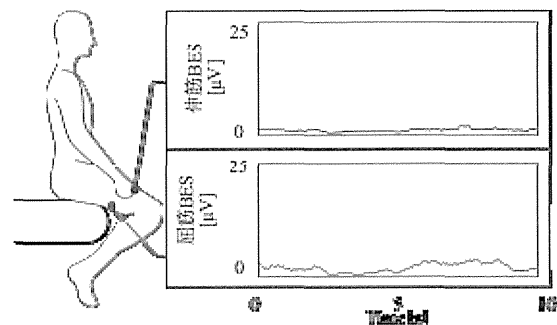


図1 計測の様子



(a) 膝関節伸展時



(b) 膝関節屈曲時

図2 生体電位発生状態計測結果

E. 結論

本研究では、小児の神経・筋難病患者の生体電位信号の検出可能性、および、信号の活用可能性について調査を行い、小児への HAL の適用可能性を示すことができた。当該研究で得られた知見により HAL の対象患者拡大が期待される。

F. 健康危険情報

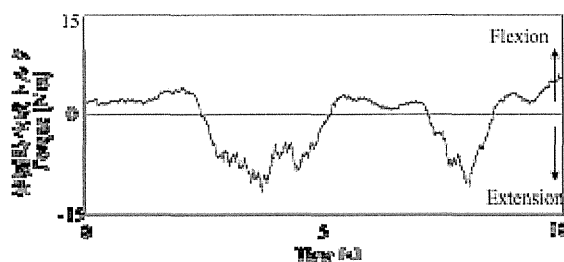
なし

G. 研究発表

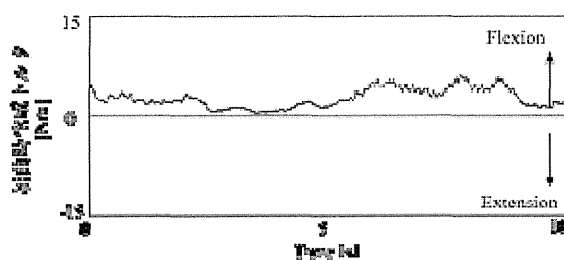
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし



(a) 膝関節伸展時



(b) 膝関節屈曲時

図3 CVC の生成トルクシミュレーション結果

身体関与技術の正当性及び優先順位に関する研究

研究分担者 立岩真也 立命館大学大学院先端総合学術研究科 教授

研究要旨

病は1) 苦痛をもたらす2) 死をもたらすから対処すべきであるが、障害には3) できない4) 異なるという契機があり、個々の身体においてなおしさらによりよくすべきだと必ずしも言えない。1) 2) への対処とともに優先すべきは他で代替できない交信手段獲得のための技術開発である。またエンハンスメントは基本的に正当化されない。

共同研究者

なし

A. 研究目的

研究開発の優先順位と是非について考える必要がある。そのために、障害・病を「なおす」ことさらに（普通より）「よくする」ことがどのようによましいのか、あるいはそうでないのかを考えるべきである。そこで、障害や病と呼ばれるものにどのような契機があるとされていくのか、分けて各々について検討する。

B. 研究方法

医療社会学・生命倫理学の議論を検討した。また「なおす」ことが必ずしも肯定的に捉えられてはこなかった精神疾患・障害、発達障害についてその当人たちの文章等を収集、考察した。（倫理面への配慮）

掲載情報は公開されている情報に限定した。

C. 研究結果

本研究に関わる範囲において、簡単にすれば、病が避けられるべきだとされるのはそれが1) 苦痛をもたらす、2) 死をもたらすことによる。また障害には、3) できないという契機があり、4) (多数派の人々の状態と) 異なるという契機がある。医療は基本的に1) 2) に対するものであり、まずその限りで正当とされる。

4) が否定的に捉えられるのは他者達にある

価値によるところがある。よって、その事実は考慮されるべきであるが、他者たちの好悪によって身体の状態の保持・変容の是非が判断され介入がなされるべきでないと言える。

3) については、他者の介助や社会環境の整備による機能・手段の代替が比較的容易である場合とそうでない場合とかがある。難しいのはとくに意志伝達において他者がその信号を受信するのが困難な場合である。

D. 考察

以上から、「なおす」ことについて、さらに「よりよくする」ことについて、その必要と優先順位が示される。3) について機能をよりよくすることを、その人自身の身体において、負担とひきかえに獲得させる技術を開発する必要はなく、正当ともされない。4) について、すくなくとも他者が求めることは正当とされない。

E. 結論

身体の苦痛を軽減することがまずなされるべきであり、他者たち・社会が与える苦痛については与える側がまず問題にされるべきである。身体機能については、運動機能全般というより、他で代替できない交信手段の回復改善のための技術開発が優先されるべきである。救命行為の結果としてもたらされる長寿も「エンハンスメント」とは言えないから、エンハンスメントが優先され正当化される理由はない。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 立岩真也 『自閉症連続体の時代』 みすず書房 東京 1-352※単著 2014/08/26
2. 立岩真也 『造反有理——精神医療現代史へ』 青土社 東京 1-434※単著 2013/12/10
3. 立岩真也 『私的所有論 第2版』 生活書院 東京 1-973p. ※単著 2013/05/20
4. 立岩真也 「生命倫理学から生存学へ」 シリーズ生命倫理編集委員会編 『生命倫理のフロンティア』（シリーズ生命倫理・20）丸善 東京 78-96※分担執筆 2013/01/31

2. 学会発表

飽和と不足の共存について」 2012 日本生命倫理学会・大会長講演

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

Rimmed vacuole 型遠位型ミオパチー（DMRV）の筋障害進展様式と 障害筋分布規定因子に関する研究

研究分担者 田中恵子 金沢医科大学神経内科 教授

研究要旨

Distal myopathy with rimmed vacuoles (DMRV)は、UDP-N acetylglucosamine 2-epimerase/N-acetylmannosamine kinase (GNE) 遺伝子に異常を有し、筋組織内のシアル酸含量低下によるシアリル化が障害されていることが明らかになっているミオパチーで、GNE 遺伝子ノックアウトによるマウスモデルが作製されている。DMRV は、進行期まで大腿伸筋群が保たれる特徴的な筋障害分布を呈する。本症の障害進展様式は充分知られておらず、特徴的な筋障害分布を呈する要因は不明である。そこで、長期にわたり筋力低下の推移を観察可能であった症例について、筋障害進展を部位別に検討した。また、際だった筋障害分布を呈する要因を明らかにするため、マウス大腿伸筋群と屈筋群でのシアル酸含量を比較した。

A. 研究目的

DMRV の筋障害進展様式は充分知られていないため、長期経過が観察可能であった DMRV 自験 6 例について、各筋群での筋力の評価を、GNE 遺伝子変異部位の差異および発症年齢別に比較検討した。また、DMRV は GNE 遺伝子変異の結果として、筋組織内のシアル酸含量が低下する。筋障害分布特性との関連を明らかにするため、筋群別にシアル酸含量を比較した。

B. 研究方法

発症時 25 歳～36 歳の孤発例（女 2、男 1）、および発症時 31 歳～32 歳の同胞発症女性 2 名について、初診時から最終外来診察日までの 10 年から 19 年間に施行された四肢各筋群の徒手筋力テストの推移を比較した。さらに、GNE 遺伝子の変異部位による差異（V572L および D176V ホモ接合の各 1 例間、D176V compound heterozygote の 3 例間）についても検討した。

マウスの大腿屈筋群・伸筋群のシアル酸を TBA 法により定量した。

（倫理面への配慮）

評価結果の公表は、本人が特定できない形に

なることを伝え、文書による同意を得た。マウス実験については、当施設の動物実験に関わる倫理委員会の承認を受けた。

C. 研究結果

GNE mutation の組み合わせにかかわらず、大腿四頭筋は長期経過の間、筋力が保たれていた。発症から 10 年間の経過は、V572L homozygote で筋力低下の経過が全体に緩徐であった。

マウス 3 匹の大腿屈筋群・伸筋群、各 triplicate assay の平均で、シアル酸含量は大腿屈筋群で $0.57 \pm 0.09 \mu\text{g}/\text{mg protein}$ 、大腿伸筋群で $0.70 \pm 0.14 \mu\text{g}/\text{mg protein}$ であり、有意差は認めなかった。

D. 考察

DMRV は特異な筋障害分布を呈するが、その理由は不明である。今回の検討でも、GNE 遺伝子変異部位や発症年齢による筋障害進展パターンには明らかな差異は見られなかった。

GNE がシアル酸合成に関わることから、本症では組織内のシアル酸含量が低下しシアリル化

が障害されている。GNE ノックアウトマウスでも、ヒトに生じる DMRV と同様の筋組織変化や筋内シアル酸含量の低下が報告されている。今回は同一個体での部位による差を検討するため、マウス筋を用いて検討したが、大腿屈筋群と伸筋群との間のシアル酸含量に差を認めなかった。ヒトでの検討が必要ではあるものの、DMRV の筋傷害分布の差が、筋組織内のシアル酸含量の高低に影響されている可能性は低いと考えられた。

E. 結論

DMRV では、各筋群での筋力低下の進行過程には個体差があるものの、全例で進行期まで大腿伸筋群の筋力が保たれ、GNE 遺伝子変異部位や発症年齢による差異はなかった。筋障害分布を規定する要因の一つとして、筋によるシアル酸含量の差を想定したが、定量の結果、大腿屈筋群・伸筋群間で有意な差は見られなかった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし