

CCR6 の発現, およびイオノマイシン + PMA 刺激による IFN γ , IL4, IL9, IL17 産生細胞もそれぞれフローサイトメーターにて測定した.

(倫理面への配慮)

本研究は個人の情報は決して表に出ることがないように細心の注意を払い, プライバシーの保護には十分に配慮した.

C. 研究結果

CD4 陽性細胞中では, HAM において CD4T_{em} の割合が HC よりも有意に低かった (HAM 12.7 \pm 4.0, HC 17.6 \pm 3.3, p=0.0055). CD4T_{em} は HC よりも高い傾向にあった (HAM 53.0 \pm 14.9, HC 41.3 \pm 15.0, p= 0.096). 一方 CD4Naive は HAM で低い傾向であった (HAM 30.1 \pm 16.1, HC 38.5 \pm 15.3, p=0.22). CD8 陽性細胞中では, CD8Naive は HAM で有意に低かった (HAM 7.3 \pm 5.8, HC 35.8 \pm 22.2, p=0.00038). また T_{em} も HAM では有意に HC よりも高かった (HAM 55.5 \pm 14.4, HC 38.8 \pm 18.1, p=0.020). さらに T_{em}RA は有意に HC よりも高く (HAM 33.1 \pm 17.2, HC 22.5 \pm 13.7, p=0.040), CD8T_s も HC より有意に高かった (HAM 53.1 \pm 18.3, HC 26.4 \pm 15.2, p=0.0039). ケモカインレセプターでは, CD8 陽性細胞中の CXCR3 陽性細胞が HAM では有意に HC よりも低かった (HAM 14.4 \pm 13.2, HC 34.1 \pm 14.0, p=0.0034). サイトカイン産生能では, 今回検討した範囲では有意差のあるものはなかった. 他の中樞神経炎症性疾患との同時比較でも, HAM では CD4T_{em} の増多や naiveT 細胞の減少が明らかであった.

D. 考案

今回の検討では HAM では NaiveT 細胞の減少や T_{em}, T_{cm}, CD8T_{em}RA 増加など, 慢性的な免疫活性化状態であることが確認されたが, 他の炎症性中枢神経疾患ではあまり活性化は明らかでなかった. また抑制性 CD8 細胞の増多や CXCR3 陽性細胞増多などもみられ, HAM の特殊性が推測された.

E. 結論

HAM 患者では CD4, CD8 それぞれにおいて T 活性化状態にあることが確かめられた. 今後は各種治療との反応性と末梢血 T 細胞サブセットの関連性についても検討課題である.

F. 健康危惧情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

1) Cui YW, Kawano Y, Shi N, Masaki K, Isobe N, Yonekawa T, Matsushita T, Tateishi T, Yamasaki R, Murai H, Kira J: Alterations in chemokine receptor expressions on peripheral blood monocytes in multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *Clin Exp Neuroimmunol* 4: 201-205, 2013.

2) Matsushita T, Tateishi T, Isobe N, Yonekawa T, Yamasaki R, Murai H, Kira J: Characteristic cerebrospinal fluid cytokine/chemokine profiles in neuromyelitis optica, relapsing remitting or primary progressive multiple sclerosis. *PLoS ONE* 8(4): e61835, 2013.

3). Ainiding G, Kawano Y, Sato S, Isobe N, Matsushita T, Yoshimura S, Yonekawa T, Yamasaki R, Murai H, Kira J: Interleukin 2 receptor α chain gene polymorphisms and risks of multiple sclerosis and neuromyelitis optica in southern Japanese. *J Neurol Sci* 337: 147-150, 2014

4) Cui YW, Kawano Y, Yamasaki R, Shi N, Masaki K, Isobe N, Yonekawa T, Matsushita T, Tateishi T, Hayashi S, Kira J: Decreased CCR2 and CD62L expressions on peripheral blood classical

monocytes in amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Exp Neuroimmunol* 5: 92-96, 2014

5) Niino M, Mifune N, Kohriyama T, Mori M, Ohashi T, Kawachi I, Shimizu Y, Fukaura H, Nakashima I, Kusunoki S, Miyamoto K, Yoshida K, Kanda T, Nomura K, Yamamura T, Yoshii F, Kira J, Nakane S, Yokoyama K, Matsui M, Miyasaki Y, Kikuchi S: Apathy / depression, but not subjective fatigue, is related with cognitive dysfunction in patients with multiple sclerosis. *BMC Neurology* 14: 3, 2014

6) Kira J, Itoyama Y, Kikuchi S, Hao Q, Kurosawa T, Nagato K, Tsumiyama I, von Rosenstiel P, Zhang-Auberson L, Saida T: Fingolimod (FTY720) therapy in Japanese patients with relapsing multiple sclerosis over 12-months: results of a phase 2 observational extension. *BMC Neurology* 14: 21, 2014.

7) Yoshimura S, Isobe N, Matsushita T, Masaki K, Sato S, Kawano Y, Ochi H, Kira J: Genetic and infectious profiles influence cerebrospinal fluid IgG abnormality in Japanese multiple sclerosis patients. *PLoS One* 9: e95367, 2014.

2. 学会発表
国際会議

1) NMO & Related Disorders. ECTRIMS. 2013.10.2~5

2) "Westernization" of Multiple Sclerosis in Japan: Genetic and Environmental Backgrounds Underlying The Rapid Changes in Epidemiological and Clinical Features of Multiple Sclerosis in Japanese.

DFG-JSPS Symposium Shared Pathway in CNS Disorders 2014.6.30~7.2 ミュンヘン

3) Peripheral blood T cell alterations in myelitis with various causes. PACTRIMS 2014 2014.11.6~8 Taipei
国内会議

1) グリアネットワーク分子を標的とした脱髄性疾患の病態. 大阪・紀和神経免疫研究会. 2013/10/25

2) Modulation of EAE in an atopic diathesis animal model. 55 回日本神経学会学術大会 2014.5.21~24 福岡

3) The Peripheral Blood T-cell Subset Dynamics of Oral Fingolimod (FTY720)-Treated Multiple Sclerosis Patients. 55 回日本神経学会学術大会 2014.5.21~24 福岡

4) Modulation of experimental autoimmune encephalomyelitis in an atopic diathesis animal model. 第 26 回日本神経免疫学会 2014.9.4~6 石川

5) The peripheral blood T-cell subsets dynamics of oral fingolimod(FTY720) treated multiple sclerosis(MS) patients 第 26 回日本神経免疫学会 2014.9.4~6 石川

6) Atopic diathesis model mice express tactile allodynia with glial inflammation in spinal cord. 第 43 回日本免疫学会学術集会 2014.12.10~12.12 京都

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

HAM に対する新規治療戦略—ポリ硫酸ペントサン療法の開発に向けて

研究分担者 氏名 : 中村龍文

所属機関 : 長崎国際大学 人間社会学部・社会福祉学科

職名 : 教授

研究要旨 :

平成 25 年度は HTLV-I 関連脊髄症 (HAM) 患者に対するポリ硫酸ペントサンナトリウム (NaPPS) による治療を試み、その有効性を検討した結果、本治療によって痙縮の改善を基盤とした歩行時間の短縮などの下肢運動機能の改善が得られた。さらに血清可溶性 VCAM-1 (sVCAM-1) の有意な上昇がみられ、10m 歩行時間短縮率と血清 sVCAM-1 上昇率とは中等度の正の相関を示した。このことにより HAM に対する NaPPS 治療効果は上昇した血清 sVCAM-1 が生物学的アンタゴニストとして機能し、また NaPPS が元来持っている血流改善作用と相まって、HTLV-I 感染細胞の脊髄内浸潤の抑制に起因している可能性が考えられた。平成 26 年度は、これらの成績を踏まえ、本薬剤による第 II 相臨床治験を立案し、本治験を開始した。

A. 研究目的

HTLV-I 関連脊髄症 (HAM) に対して現在主に施行されている副腎皮質ホルモン剤やインターフェロン α といった免疫修飾療法には、その長期間に亘る使用において多くの問題点があり、それに代わる治療法の開発が切望されている。平成 25 年度は 50 年以上に亘り抗血栓薬および抗高脂血症薬としての有効性と安全性が確認されているポリ硫酸ペントサンナトリウム (NaPPS) による治療を試み、その有効性と安全性を検討した結果、本治療によって痙縮の改善を基盤とした歩行時間の短縮などの下肢運動機能の改善が得られた。さらに血清可溶

性 VCAM-1 (sVCAM-1) の有意な上昇がみられ、10m 歩行時間短縮率と血清 sVCAM-1 上昇率とは中等度の正の相関を示した。このことにより HAM に対する NaPPS 治療効果は上昇した血清 sVCAM-1 が生物学的アンタゴニストとして機能し、また NaPPS が元来持っている血流改善作用と相まって、HTLV-I 感染細胞の脊髄内浸潤の抑制に起因している可能性が考えられた。平成 26 年度は、これらの成績を踏まえ、本薬剤による HAM に対する新規治療法を開発を目指して、第 II 相臨床治験を立案し、本治験を開始した。

B. 研究方法と結果

1) 平成 25 年度：

12 名の HAM 患者に対して NaPPS を週 1 回、8 回投与し、以下の結果を得た。

1) Modified Ashworth scale による下肢痙縮の評価では、投与前 9 例で認められた痙縮は 2 例で 2 段階、6 例で 1 段階の改善を示した。これを基盤として、歩行/階段降時間が有意に改善した。

2) 末梢血 HTLV-I プロウイルス量では有意な減少は得られなかった。

3) しかし、血清可溶性接着分子の解析では sICAM-1 値が増加傾向を示し、sVCAM-1 値は有意に増加した。

4) 10m 歩行時間の短縮率と血清 sVCAM-1 の増加率は正の相関を示した。

5) APTT の一過性の軽度の上昇以外、重篤な有害事象の発現は認められなかった。

以上より、HAM に対する NaPPS 治療効果は上昇した血清 sVCAM-1 が生物学的アンタゴニストとして機能し、また PPS が元来持っている血流改善作用と相まって、HTLV-I 感染細胞の脊髄内浸潤の抑制に起因している可能性が考えられた。

2) 平成 26 年度：

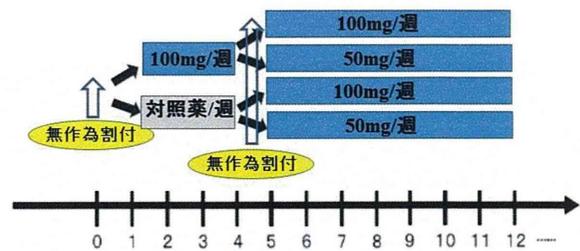
平成 25 年度の成果を踏まえ、HAM 患者を対象とした第 II 相臨床試験を立案し、本試験を開始した。

1) 試験デザイン：図 1 参照。

対照薬比較試験期間：初回投与時より 4 週間、NaPPS100mg/日又は対照薬を毎週 1 回、上腕皮下に投与。

用量反応試験期間：5 回目投与時より 8 週間、NaPPS100mg/日又は 50mg/日を毎週 1 回、上腕皮下に投与。

図 1. 試験デザイン



2) 評価・観察項目：図 2 参照。

1. 有効性の評価：

1) 神経学的所見；①運動機能障害度 ②痙縮 ③クローヌス 他

2) 歩行テスト；①10m歩行時間 ②6分間歩行距離（含2分間歩行距離） ③Time Up & Go

3) ウイルス学的評価（血清および髄液）：

HTLV-I プロウイルス量、HTLV-I 抗体価

4) 免疫学的評価（血清および髄液）：

1. 末梢血：

リンパ球幼若化試験

2. 血清および髄液：

① サイトカイン；

IFN- γ 、IL-4

② ケモカイン；

CXCL10、CCL2、CXCL9、CXCL11

③ 可溶性 IL-2R

④ 可溶性接着分子；

sVCAM-1、sICAM-1

⑤ ネオプテリン

5) 電気生理学的評価：

H/M 比、中枢運動神経伝導速度、F 波

6) 膀胱機能検査：

N-QOL スコア、OABSS スコア

2. 安全性の評価：

有害事象の確認

投与終了後4週を観察期間とした。

図2. 評価・観察項目

	対照薬比較試験期間												両薬剤比較試験期間												観察期間		
	スクリーニング	0週		1週		2週		3週		4週		5週		6週		7週		8週		9週		10週		11週 (最終投与)		12週	
		前	投与後	前	投与後	前	投与後	前	投与後	前	投与後	前	投与後	前	投与後	前	投与後	前	投与後	前	投与後	前	投与後	前	投与後	入院	退院
入院/外来		入院1日目	入院2日目	外来	外来	外来	外来	外来	入院1日目	入院2日目	外来	外来	外来	外来	外来	外来	外来	外来	外来	外来	外来	外来	外来	外来	外来	入院	退院
神経学的所見	・運動機能障害度評価(運動機能障害度スコア)	●	●						●									●							●	●	
	・両側屈肘、肘内反肘、握力、歩行状態、コロンス	●	●						●									●							●	●	
下肢運動機能評価	・10m歩行時間	●	●						●									●							●	●	
	・6分間歩行距離(2分間歩行距離)	●	●						●									●							●	●	
	・アップアンドゴーテスト	●	●						●									●							●	●	
血液生化学的評価	・HbA1c値	●	●						●									●							●	●	
	・中枢神経系障害	●	●						●									●							●	●	
	・末梢神経障害	●	●						●									●							●	●	
	・尿	●	●						●									●							●	●	
免疫学的検査	・HTLV-I抗体	●	●						●									●							●	●	
	・HTLV-I抗体	●	●						●									●							●	●	
ウイルス学的検査	・末梢血HTLV-Iプロウイルス量	●	●						●									●							●	●	
	・末梢血HTLV-I抗体	●	●						●									●							●	●	
	・末梢血HTLV-I抗体	●	●						●									●							●	●	
	・末梢血HTLV-I抗体	●	●						●									●							●	●	
	・末梢血HTLV-I抗体	●	●						●									●							●	●	
免疫学的検査	・末梢血リンパ球増殖試験(PHA response)	●	●						●									●							●	●	
	・末梢血リンパ球増殖試験(PHA response)	●	●						●									●							●	●	
	・末梢血リンパ球増殖試験(PHA response)	●	●						●									●							●	●	
	・末梢血リンパ球増殖試験(PHA response)	●	●						●									●							●	●	
	・末梢血リンパ球増殖試験(PHA response)	●	●						●									●							●	●	
	・末梢血リンパ球増殖試験(PHA response)	●	●						●									●							●	●	
	・末梢血リンパ球増殖試験(PHA response)	●	●						●									●							●	●	
	・末梢血リンパ球増殖試験(PHA response)	●	●						●									●							●	●	
	・末梢血リンパ球増殖試験(PHA response)	●	●						●									●							●	●	
	・末梢血リンパ球増殖試験(PHA response)	●	●						●									●							●	●	
	・末梢血リンパ球増殖試験(PHA response)	●	●						●									●							●	●	
	・末梢血リンパ球増殖試験(PHA response)	●	●						●									●							●	●	
	・末梢血リンパ球増殖試験(PHA response)	●	●						●									●							●	●	
	・末梢血リンパ球増殖試験(PHA response)	●	●						●									●							●	●	
	・末梢血リンパ球増殖試験(PHA response)	●	●						●									●							●	●	
	・末梢血リンパ球増殖試験(PHA response)	●	●						●									●							●	●	
	・末梢血リンパ球増殖試験(PHA response)	●	●						●									●							●	●	
	・末梢血リンパ球増殖試験(PHA response)	●	●						●									●							●	●	
	・末梢血リンパ球増殖試験(PHA response)	●	●						●									●							●	●	
	・末梢血リンパ球増殖試験(PHA response)	●	●						●									●							●	●	
	・末梢血リンパ球増殖試験(PHA response)	●	●						●									●							●	●	
	・末梢血リンパ球増殖試験(PHA response)	●	●						●									●							●	●	
	・末梢血リンパ球増殖試験(PHA response)	●	●						●									●							●	●	
	・末梢血リンパ球増殖試験(PHA response)	●	●						●									●							●	●	
	・末梢血リンパ球増殖試験(PHA response)	●	●						●									●							●	●	
	・末梢血リンパ球増殖試験(PHA response)	●	●						●									●							●	●	
	・末梢血リンパ球増殖試験(PHA response)	●	●						●									●							●	●	
	・末梢血リンパ球増殖試験(PHA response)	●	●						●									●							●	●	
	・末梢血リンパ球増殖試験(PHA response)	●	●						●									●							●	●	
	・末梢血リンパ球増殖試験(PHA response)	●	●						●									●							●	●	
	・末梢血リンパ球増殖試験(PHA response)	●	●						●									●							●	●	
	・末梢血リンパ球増殖試験(PHA response)	●	●						●									●							●	●	
	・末梢血リンパ球増殖試験(PHA response)	●	●						●									●							●	●	
	・末梢血リンパ球増殖試験(PHA response)	●	●						●									●							●	●	
	・末梢血リンパ球増殖試験(PHA response)	●	●						●									●							●	●	
	・末梢血リンパ球増殖試験(PHA response)	●	●						●									●							●	●	
	・末梢血リンパ球増殖試験(PHA response)	●	●						●									●							●	●	
	・末梢血リンパ球増殖試験(PHA response)	●	●						●									●							●	●	
	・末梢血リンパ球増殖試験(PHA response)	●	●						●									●							●	●	
	・末梢血リンパ球増殖試験(PHA response)	●	●						●									●							●	●	
	・末梢血リンパ球増殖試験(PHA response)	●	●						●									●							●	●	
	・末梢血リンパ球増殖試験(PHA response)	●	●						●									●							●	●	
	・末梢血リンパ球増殖試験(PHA response)	●	●						●									●							●	●	
	・末梢血リンパ球増殖試験(PHA response)	●	●						●									●							●	●	
	・末梢血リンパ球増殖試験(PHA response)	●	●						●									●							●	●	
	・末梢血リンパ球増殖試験(PHA response)	●	●						●									●							●	●	
	・末梢血リンパ球増殖試験(PHA response)	●	●						●									●							●	●	
	・末梢血リンパ球増殖試験(PHA response)	●	●						●									●							●	●	
	・末梢血リンパ球増殖試験(PHA response)	●	●						●									●							●	●	
	・末梢血リンパ球増殖試験(PHA response)	●	●						●									●							●	●	
	・末梢血リンパ球増殖試験(PHA response)	●	●						●									●							●	●	
	・末梢血リンパ球増殖試験(PHA response)	●	●						●									●							●	●	
	・末梢血リンパ球増殖試験(PHA response)	●	●						●									●							●	●	
	・末梢血リンパ球増殖試験(PHA response)	●	●																								

E. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Nakamura H, Takahashi Y, Yamamoto-Fukuda T, Horai Y, Nakashima Y, Arima K, Nakamura T, Koji T, Kawakami A. Direct infection of primary salivary gland epithelial cells by HTLV-I that induces the niche of the salivary glands of Sjögren's syndrome patients. *Arthritis Rheumatol.* 2015;in press.

2) Nakamura T, Satoh K, Nakamura H, Yamasaki H. Intracellular cyclic adenosine monophosphate regulates the efficiency of intercellular transmission of human T-lymphotropic virus type I. *Clin Exp Neuroimmunol.* 2014;5:209-215.

3) Nakamura T, Satoh K, Fukuda T, Kinoshita I, Nishiura Y, Nagasato K, Yamauchi A, Kataoka Y, Nakamura T, Sasaki H, Kumagai K, Niwa M, Noguchi M, Nakamura H, Nishida N, Kawakami A. Pentosan polysulfate treatment ameliorates motor function with increased serum soluble vascular cell adhesion molecule-1 in HTLV-1 associated neurologic disease. *J Neurovirol.* 2014;20:269-277.

4) Nakamura T, Matsuo T, Fukuda T, Yamato S, Yamaguchi K, Kinoshita I, Matsuzaki T, Nishiura Y, Nagasato K, Narita-Masuda T, Nakamura H, Satoh K, Sasaki H, Sakai H, Kawakami A. Efficacy of prosultiamine treatment in patients with HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis: results from an open-label clinical trial. *BMC Med.* 2013;11:182.

5) Nakamura T. Prosultiamine treatment as new therapeutic strategy in HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Clin Exp Neuroimmunol* 2013; 4:259-260

6) Takamori M, Nakamura T, Motomura M. Antibodies against Wnt receptor of muscle-specific tyrosine kinase in myasthenia gravis. *J*

Neuroimmunol 2013;254:183-186.

7) Nakamura H, Horai Y, Tokuyama A, Yoshimura S, Nakajima H, Ichinose K, Yamasaki S, Nakamura T, Hayashi T, Kawakami A. HTLV-I virological and histopathological analysis in two cases of anti-centromere antibody-seropositive Sjögren's syndrome. *Mod Rheumatol.* 2013;23:133-139.

8) 中村龍文: 痙性対麻痺 (HAMを含む)。今日の治療指針: 897-899, 2015, 医学書院。

9) 中村龍文: HTLV-I関連脊髄症。今日の神経疾患治療指針 (第2版): 415-418, 2013, 医学書院。

2. 学会発表

(国内学会)

1) 中村龍文: HTLV-I関連脊髄症に対する新しい治療戦略の開発に向けて。合同シンポジウム「感染と神経免疫」、第19回日本神経感染症学会/第26回日本神経免疫学会 合同学術集会、2014年9月、石川。

2) 中村龍文、松尾朋博、福田 卓、酒井英樹、佐藤克也、川上純: HTLV-I 関連脊髄症 (HAM) に対する経口プロスルチアミン療法の有効性。第54回日本神経学会学術集会、2013年5月、東京。

3) 中村龍文、佐藤克也、福田 卓、川上 純。ポリ硫酸ペントサン治療による HAM 患者下肢運動機能改善と血清 sVCAM-1 値の関係。第25回日本神経免疫学会学術集会、2013年11月、山口。

(国際学会)

1) Tatsufumi Nakamura. Perspectives of HAM/TSP treatment. XII International Symposium of HTLV-I in Brazil. Dec, 2014, São Paulo, Brazil.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得：
 - 1) HTLV-I 関連脊髄症の予防または治療剤 特許出願中、(日本)特願 2013-538578、(米国) 14/351, 242、(欧州)12840392. 0.
 - 2) 排尿障害の予防・治療剤(特許出願中、特願 2011-269262、PCT/JP2012/067984).
2. 実用新案登録 : なし。
3. その他

家族内発症患者と孤発発症患者の比較検討を通じて HAM の病態を明らかにする研究 —急速進行する HAM 患者の臨床経過の特徴—

研究分担者 氏名 : 高嶋博
所属機関 : 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科神経内科・老年病学
職名 : 教授

研究協力者 氏名 : 松浦英治
所属機関 : 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科神経内科・老年病学
役職 : 講師

研究要旨： HTLV-1 関連脊髄症（HAM/TSP）の発症を促進する因子として HLA や遺伝子多様な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 発症因子発見につながる臨床的特徴を明らかにすることとした。比較検討するために 124 例の孤発性 HAM 患者の臨床情報を解析し、家族性 HAM と比較した。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、さらに家族例のなかでは兄弟発症例よりも親子発症例のほうが発症年齢が低かった。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、発症後、急速進行の経過を取る例は家族例で 10%前後だったのに対して孤発例は 28%であった。HAM の急速進行例は男女を通じて若年層から存在し、年齢とともに徐々に増え、特に高齢男性が急速に進行する割合が高いことが明らかとなった。男女の HAM 患者の発症年齢の比較からは女性への水平感染を示唆する所見はえられなかった。

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）

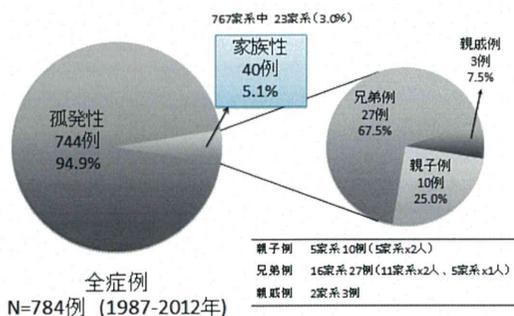
の臨床情報を検討する。家族性 HAM の臨床的特徴は鹿児島大学に入院した孤発性 HAM124名の臨床データと比較する。

(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

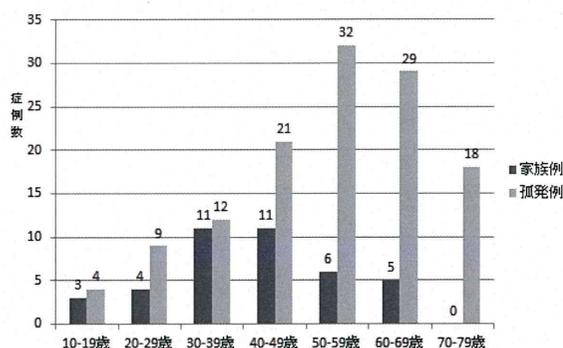
結果1: 家族性HAMの頻度



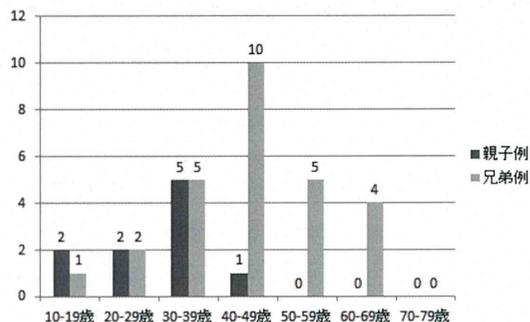
結果2: 患者背景の違い

	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



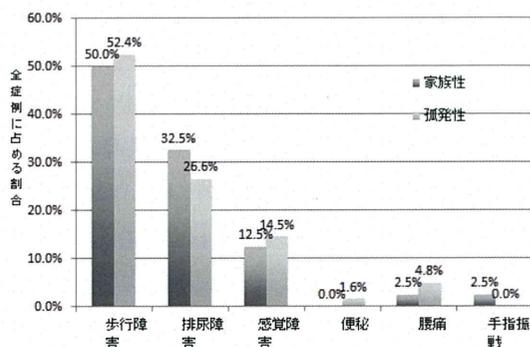
結果4: 親子例は兄弟例よりも発症年齢が低い



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 ³) (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 OMDS 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。

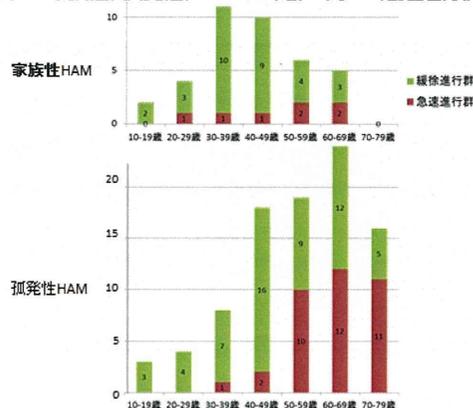
結果 8: 急速に進行する患者の割合

	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

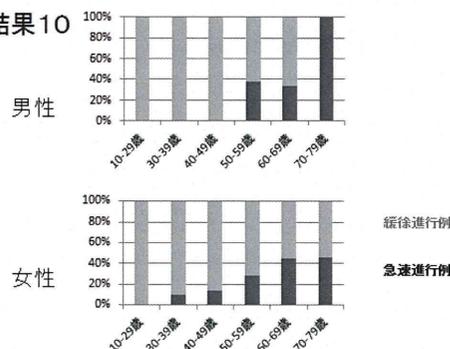
その結果年齢依存性に急速進行例が増えることがあきらかとなった。

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。

結果 10



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 ⁴ 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
ネオプテリン (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なかったが、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大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. 健康危惧情報

特になし

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 cnull (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 (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

HAM の歩行不安定症に対する歩行改善プログラムの有効性に関する研究

研究分担者 氏名 : 中島孝
所属機関 : 国立病院機構新潟病院
職名 : 副院長

研究協力者 氏名 : 遠藤寿子
所属機関 : 国立病院機構新潟病院神経内科
役職 : 神経内科医師
氏名 : 池田哲彦
所属機関 : 国立病院機構新潟病院神経内科
役職 : 神経内科医長
氏名 : 猪爪陽子
所属機関 : 国立病院機構新潟病院リハビリテーション科
役職 : 理学療法士長

研究要旨：HAM の治療は脊髄の炎症の活動性のコントロールと運動症状コントロール・リハビリテーションにわけられる。いずれにしても、臨床症状の改善効果を評価するためには、HAM における歩行評価方法の確立が必要である。本研究では「HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) 患者を対象とした専用ホイスト装着歩行プログラムによる歩行改善効果に関するベースライン対照多施設共同探索試験」により、HAM 患者のホイストを用いた歩行評価方法を検討した。ホイストを用いることで歩行プログラムを安全に実施することができ、歩行プログラムにより歩行が改善するデータが得られた。十分な歩行練習後はプラトーに達するが、歩行改善効果の前半の推定要因はホイストを用いた立位と歩行に対する慣れ現象、後半は廃用症候群の改善の可能性を考えた。HAM 患者の根本的な機能回復をめざすために、生体電位駆動型のロボットスーツ HAL などを用いて、歩行練習プログラムの改良を行うと同時に、抗ウイルス薬、抗体薬、抗炎症薬との combined therapy (複合療法) も検討すべきである。

A. 研究目的

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、イラン内陸部などと移民を介して、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 抗体検査開始された。

HAM の治療のポイントは二つに分けられる。一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 α 、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）が研究中である。二つ目は脊髄症による運動症状コントロール・リハビリテーションである。薬剤にしてもリハビリテーションにしても、臨床症状の改善効果を評価するためには、HAM における歩行評価方法の確立が必要である。本研究では HAM 患者に対してホイストを使用した歩行訓練の有効性を検討した。

B. 研究方法

HAM 患者に対する、歩行評価（歩行スピード、cadence、歩行持久力）の方法の研究、安全な歩行訓練の方法の研究、test-retest の再現性、再現性ある歩行評価のポイントの研究を行うためのプロトコール（HHH-1001 試験）に基づき、HAM 患者 5 人、に対して、文書による説明と同意を行い、データ収集を行った。

（倫理面への配慮）

臨床試験の倫理指針（厚生労働省H20年7月31日版）および、薬事法、GCP省令にしたがった。国立病院機構新潟病院 平成25年7月第7回倫理委員会にて、当研究に関連する「HTLV-1関連脊髄症（HAM）患者を対象とした専用ホイスト装着歩行プログラムによる歩行改善効果に関するベースライン対照多施設共同探索試験（HHH-1001試験）」は承認された。

C. 研究結果

1. 臨床試験デザインと目的

臨床試験課題名を「HTLV-1関連脊髄症（HAM）患者を対象とした専用ホイスト装着歩行プログラムによる歩行改善効果に関するベースライン対照多施設共同探索試験」とした。

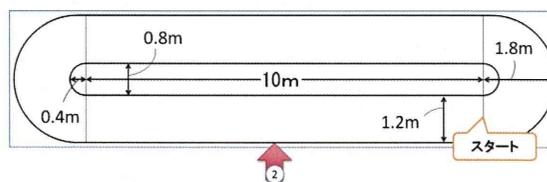
「厚生労働省難治性疾患実用化研究事業、希少性難治性疾患-神経・筋難病疾患の進行抑制治療効果を得るための新たな医療機器、生体電位等で随意コントロールされた下肢装着型補助ロボット（HAL-HN01）に関する医師主導治験の実施研究（研究代表者、中島孝）」と歩行機能評価法は共通するので、同時に、希少性神経・筋難病疾患に対して開発された下肢装着型ロボット、HAL神経・筋難病下肢用モデル（HAL-HN01）が、HTLV-1関連脊髄症（HAM）患者の歩行障害を有意に改善するという仮説を検証する治験に向けた準備としても使える様にした。専用ホイスト装着歩行プログラムによる歩行改善効果に関するデータを収集、分析し、HAM歩行評価、リハビリに関して必要な知見を得られる様にした。

2. 有効性および安全性評価項目

有効性評価項目として、主要評価項目は2分間歩行テストであり、副次評価項目は10m歩行テスト、納の運動障害重症度（OMDS）、痙性（Modified Ashworth scale：MAS）評価、下肢クローヌス持続時間（SCATS Clonus scale）、徒手筋力テスト（MMT）、ADL 評価（Barthel index）とした。安全性評価項目は、有害事象の発現状況、生理学的検査（体重、脈拍数、血圧）とした。

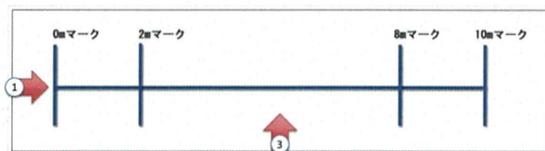
3. 歩行評価方法の実際

2分間歩行テスト（距離）は <http://www.rehabmeasures.org/Lists/RehabMeasures/PrintView.aspx?ID=896> に従って行った。このテストの目的は歩行機能としての歩行耐久性である。歩行路は1週26mの内周と外周の真中を歩く以下を推奨とした。



10m 歩行テスト（スピード）は <http://www.rehabmeasures.org/Lists/Reha>

bMeasures/PrintView.aspx?ID=901に従って行った。このテストの目的は歩行機能としての最高歩行スピードの評価である。歩行路は以下で、2m から 8mまでの 6mの歩行時間から歩行スピードを計算した。



4. 選択基準

- 1) 本人による文書同意が可能な患者。被験者が十分な同意能力をもって、原疾患の進行などにより書字が困難な場合は、被験者本人が臨床試験参加に同意していることを確認の上、代諾者より文書同意を得ることとする。
- 2) 同意取得時、満 18 歳以上の患者。20 歳未満の未成年者の場合は、本人の記名捺印又は署名に加え、親権者又は後見人による記名捺印又は署名も必要とする。
- 3) HAM を発症してから 2 年以上経過している患者。
- 4) 臨床試験責任医師又は臨床試験分担医師による評価で過去 3 ヶ月間急激な歩行症状の変化がなく、納の運動障害重症度 (OMDS) のグレードに変化がない患者。
- 5) HAM による両下肢障害による歩行不安定症のため、杖、歩行器などを使わず、つかまらず、10m を安全に自立歩行できない患者で、軽介助があるか、つかまるか、歩行器又は移動型ホイストを使うことで、10m 以上歩行が可能な患者 (下肢補装具は必要時使用可)。
- 6) 臨床試験期間中は臨床試験実施スケジュールに沿った外来通院又は入院のいずれかが可能な患者。

5. 主な除外基準 (一部記載省略)

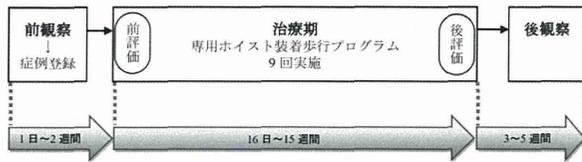
- 1) 労作時呼吸困難、心不全、不整脈、心筋梗塞等によって、歩行訓練が困難と判断される患者。
- 2) 変形性脊椎症、後縦靭帯骨化症、黄色靭帯石灰化症などの脊柱管狭窄症によって脊髄圧迫病変を合併し、歩行訓練が困難と判断される患者。
- 3) 変形性股関節症、変形性膝関節症、コントロール不良の関節リウマチ、側弯症等の骨格系の変形が高度であり、歩行訓練が困難と判断される患者。

6. 歩行プログラム

歩行プログラムとは、ウォーミングアップ、歩行練習、クールダウンの時間を含めた合計 40 分間の歩行練習と定義する。5 分程度ウォーミングアップを行い、歩行練習を開始する。歩行練習後は、クールダウンとして、四肢・体幹のストレッチ等を行う。専用ホイストを使用し、歩行プログラムを実施する。なお、歩行練習中、被験者の状態に応じて休息をとることができるが、休息時間は合計 20 分を超えないようにする。なお、被験者の疲労や不具合の発生等により歩行練習の実施時間が極端に短くなった等、該当被験者に対する歩行プログラムが十分に実施できていないと臨床試験責任医師等が判断した場合、その理由を記録に残した上で該当 Visit の歩行プログラムを無効とし、9 回の歩行プログラムには含まないこととする。歩行プログラムは週 4 回までの実施を可とするが、3 日間以上の連続した実施は不可とする。臨床試験責任医師等は、被験者の筋疲労や筋肉痛等、被験者状態を考慮の上、歩行プログラム実施の頻度を決定する。

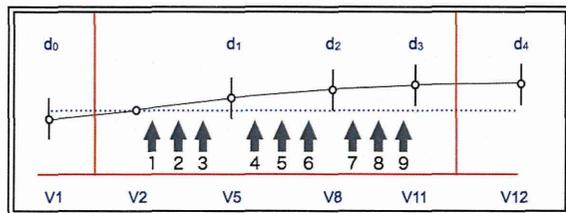
7. スケジュール

下記の様に、前観察期、治療期、後観察期から構成した。

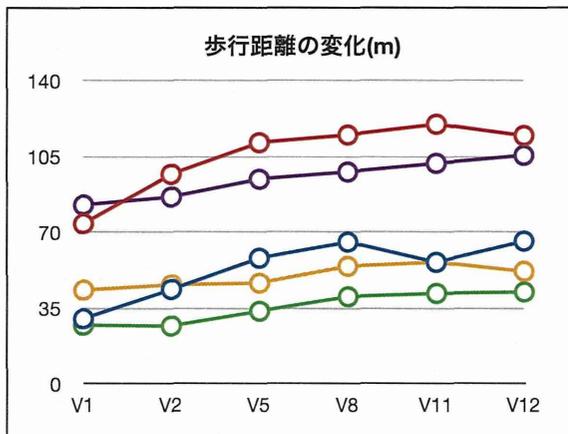


8. 5 症例のデータ

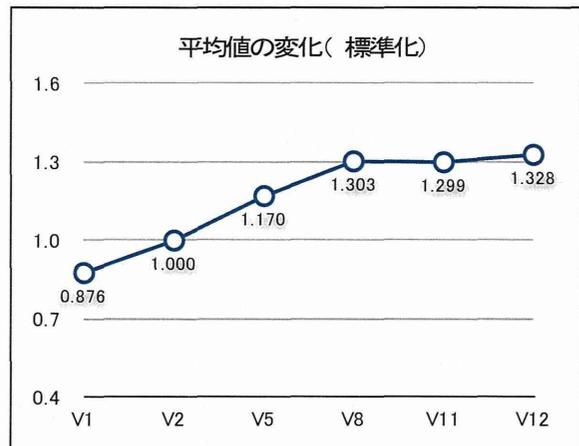
合計 10 症例を目標としたが、Osame grade 6、2 人、Osame grade 5、1 人、Osame grade 4、2 人の 5 症例が進捗した。2 分間歩行テストのデータの概念は以下に示す。



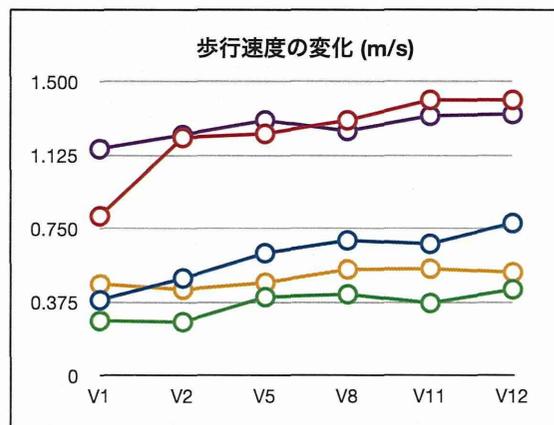
5 症例の 2 分間歩行ホテストの歩行距離の変化は以下の通りである。



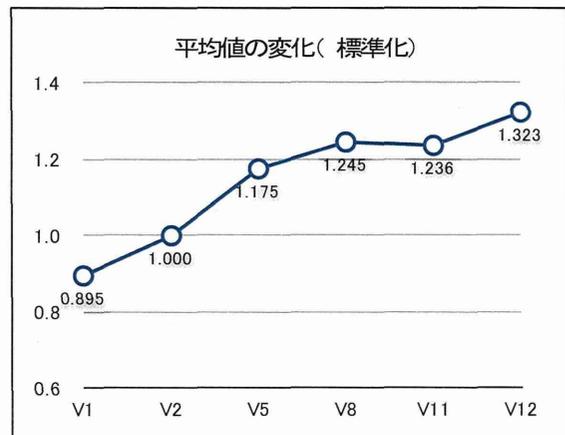
ベースラインを Visit2 とし、標準化した場合の 5 症例の 2 分間歩行テスト歩行距離の平均値の変化は、以下の様な結果であった。



5 症例の 10m 歩行テストの歩行速度の変化は以下の通りである。



ベースラインを Visit2 とし、標準化した場合の 5 症例の 10m 歩行テスト歩行速度の平均値の変化は、以下のような結果であった。



D. 考案

5 症例のデータから、HAM 患者のホイストを用いた歩行プログラムにより歩行が改善

することが分かった。しかし、Vist8 と Visit11 に改善変化はなく、十分な歩行プログラムの回数後はプラトーに達する可能性がある。歩行改善効果の前半の推定要因はホイストを用いた立位と歩行に対する慣れ現象、後半は廃用症候群の改善の可能性はある。

HAM 患者に対して、歩行リハビリテーション、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必要があるが、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。

これまでの歩行リハビリテーションは平行棒内の歩行練習や歩行器による歩行練習が行われてきたが、これらは危険が伴い有効性も乏しい。ホイストを用いた歩行プログラムは安全で効果が期待できる歩行プログラムである。

また、痙性歩行に対しては何らかの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）も生体電位駆動型ロボットスーツ 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。

今後は他疾患において有効性が報告されている免荷式トレッドミルや免荷式床上トレーニングに加えて生体電位駆動型ロボットスーツ HAL などを使用する歩行プログラムの効果が HAM 患者にも期待される。

E. 結論

HAM患者においてホイストを利用した歩行プログラムで、歩行機能の改善をみとめ、薬物治療に加え、積極的に歩行訓練を含むリハビリテーションプログラムを併用することがADLの改善や維持に重要と考えた。

F. 健康危惧情報

無し

G. 研究発表

1. 論文発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

1. 中島孝, 客観から主観へ, 総合診療: vol. 25 no3 197, 2015
2. 中島孝, 難病ケアにおけるコペルニクスの転回 臨床評価を患者・家族の主観的評価に変える, 総合診療: vol. 25 no3 206-209, 2015
3. 大生定義, 中島孝, 個人の生活の質 QOL と PRO 評価とは何か?, 総合診療: vol. 25 no3 222-226, 2015
4. 遠藤寿子, 中島孝, 神経・筋難病疾患の呼吸ケアの進歩, 総合診療: vol. 25 no3 238-241, 2015
5. 中島孝, 神経難病患者の生活の質の質評価, 作業療法ジャーナル, 49(1), 14-19, 2015
6. 柳田光利, 桑村良隆, 木下悟, 中島孝, 富沢修一, 小澤哲夫, 2012/2013 シーズンにおけるインフルエンザウイルス A 型流行株に認められた neuraminidase 遺伝子変異とインフルエンザウイルス PCR 検査法の改良, 臨床病理, 第 62 巻第 10 号, 937-941, 2014
7. 中島孝, 難病の画期的治療法 HAL-HN01 の開発における哲学的転回, 現代思想, vol42, 第 13 号, 137-145, 2014
8. 中島孝, 脳, 脊髄, 神経・筋疾患に対する HAL[®] の医療応用の基本戦略—医師主導治療の経験から, 臨床評価, Vol. 42, No. 1, 31-38, 2014
9. 中島孝, ロボットスーツ “HAL-HN01 (医療用 HAL)”, 医学のあゆみ, Vol. 249 No. 5, 491-492, 2014
10. 中島孝, ロボットスーツ HAL による歩行改善効果の可能性, 日本医事新報, No. 4691, 50-51, 2014
11. 中島孝, 26 ロボットスーツ HAL の医療への応用, 人間関係教育と行動科学ブック,

- 東京女子医科大学人間関係教育委員会編, (株)三恵社, 230-239, 2014. 4. 8
12. 中島孝, Precursor 先駆者 ロボットスーツで挑む神経難病のエキスパート, ドクターズマガジン, No. 174 April 4, P22-25, 2014
 13. 中島孝, 遠藤寿子, 池田哲彦, 装着型ロボット応用の現状と展望, 治療, Vol. 95, No. 12, 2013, 2088-2093
 14. 中島孝, 新たな医療の構築を地域で目指すー病院のイノベーション・挑戦, ドクターズマガジン, No. 169 November 11, 2013, P2
 15. 中島孝, 非ガン患者さんの緩和ケアとQOLを求めて, メディカルタウンの“看取りのルネサンス”～喪失から再生への地域ケア共同体へ～, 30年後の医療の姿を考える会 編, 2013, 27-75
 16. 中島孝, 遠藤寿子, 池田哲彦, 12. ロボットスーツHAL, JOURNAL OF CLINICAL REHABILITATION, Vol. 22 No. 8 (8), 2013, 792-797
 17. 中島孝, 「治らない病気」と向き合える「告知」とは, 日経ビジネス アソシエ, 第12巻第10号通巻264号, August 8, 2013, 118-119
 18. Christianto A, Watanabe H, Nakajima T, Inazu T., Idursulfase enzyme replacement therapy in an adult patient with severe Hunter syndrome having a novel mutation of iduronate-2-sulfatase gene., Clin Chim Acta., 2013, Aug 23;423:66-68
 19. 中島孝, ロボットスーツHALの医療応用 神経・筋難病患者や高齢障害患者に新たな医療モデルを提供する, CLINIC magazine, No. 529, 2013, July 7 9-12
 20. Progressive myoclonus epilepsy: extraneuronal brown pigment deposition and system neurodegeneration in the brains of Japanese patients with novel SCARB2 mutations., Fu YJ, Aida I, Tada M, Tada M, Toyoshima Y, Takeda S, Nakajima T, Naito, H, Nishizawa M, Onodera O, Kakita A, Takahashi H., Neuropathol Appl Neurobiol. , 2013 May 10. , doi: 10.1111/nan.12057. [Epub ahead of print] PMID: 23659519, 2014 Aug;40(5):551-63.
2. 学会発表
 1. 日本医工学治療学会第29回学術大会、「シンポジウム1 医工連携によるイノベーションの実例ー薬事承認・保健医療化の実例と課題」(パシフィコ横浜 2013年4月20日)
 2. 福岡 脳・神経HAL研究会、「ロボットスーツHAL医療機器モデルにむけて: 神経筋難病に対する治験準備の経験から」(福岡大学医学部本館 2013年6月13日)
 3. 東京女子医科大学医学部人間関係教育 医学教養講義、「ロボットスーツHALの医療への応用」(東京女子医科大学 2013年7月3日)
 4. 第2回筋ジストロフィー臨床試験ネットワークワークショップ、「ロボットスーツHAL-HN01治験と今後ーplasticityと発達」(横浜ワールドポーターズ 2013年7月27)
 5. 第8回庄内緩和医療研究会、「日本における緩和ケアの誤解を解くためにーQOL、健康、延命、尊厳、痛み、スピリチュアリティとは何かー」(東京第一ホテル鶴岡 2013年8月10日)
 6. 第6回HTLV-1研究会、「HAMの歩行障害に対するロボットスーツHALの治験準備研究と戦略」(東京大学医科学研究所 2013年8月25日)

7. 第4回ALSフォーラム、「ALSケアにおける緩和の考え方」(シェラトン都ホテル東京 2013年8月31日)
8. 患者会対象説明講演会 com-passの会、「ロボットスーツHALの治験参加について」(品川インターシティ 2013年9月14日)
9. 第7回日本緩和医療薬学会、「非がんの緩和ケアーALSチーム医療への参加」(幕張メッセ国際会議場 2013年9月15日)
10. 患者主体のQOL評価法「SEIQoL-DW」を学び、活かす実習セミナー、「主観的評価が医療を変える QOLの新しい実践」(帝京平成大学中野キャンパス 2013年10月27日)
11. 第3回県央緩和ケア研究会、「緩和ケアにおけるQOL評価とその方法」(燕三条地場産業振興センター 2013年11月1日)
12. 柏崎特別支援学校PTA主催講演会、「難病におけるロボットスーツの医療応用」(柏崎特別支援学校 2013年11月9日)
13. 国立精神・神経医療研究センター研修会、「QOL新しい実践SEIQoL-DW」(国立精神・神経医療研究センター 2013年11月17日)
14. 第25回日本生命倫理学会、「新しい医療機器としてのロボットスーツHALー治験プロトコールにおける新たな治験概念とエンハンスメント」(東京大学本郷キャンパス 2013年12月1日)
15. H25難病医療従事者研修会、「患者さんご家族の主観的評価を高める難病ケアと緩和ケア」(ボルファートとやま 2013年12月5日)
16. HAM患者会シンポジウム、「ロボットスーツHALについて」(熱海アカオリゾート ロイヤルウイング 2013年12月8日)
17. 第2回日本脳神経HAL研究会、「神経難病とロボットスーツ」(福大メディカルホール 2013年12月21日)
18. TRI10周年記念シンポジウム、「脳、脊髄、神経・脳疾患に対するHALの医療応用の基本戦略-医師主導治験の経験から」(JA共済ビル カンファレンスホール 2014年1月19日)
19. H25年度 厚生労働省 難治性疾患等克服研究推進事業 研究成果発表会、「運動ニューロン病(SMA, ALS等)に対する治療法の研究-新たな医療機器を目指して」(JA共済ビル カンファレンスホール 2014年1月19日)
20. 新潟県立柏崎特別支援学校校内研修、「新潟病院新病棟の理念と学校に期待すること」(柏崎特別支援学校 体育館 2014年1月27日)
21. 患者主体のQOL評価法「SEIQoL-DW」を学び、活かす実習セミナー、「主観的評価が医療を変える QOLの新しい実践」(九州大学病院コラボステーション 1 視聴覚ホール 2014年2月8日)
22. 難病地域支援ネットワーク研修会、「3回の地震災害の中でおこなった難病ケアのアクションリサーチ-災害時の業務継続性、医療搬送、個別支援計画等の再検討」(シンフォニア岩国 大会議室 2014年2月12日)
23. 第4回北多摩ブロック学術集会、「リハビリテーションの意義と緩和ケア、そしてHAL」(東京 社会医学技術学院 2014年2月16日)
24. 第6回HTLV-1対策推進協議会、「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」(KKRホテル東京 2014年3月13日)
25. NCY2001試験に向けての説明会、「ロボットスーツHALの医学応用について-随

- 意運動機能改善効果をめぐる治療モデルの提唱-」(霧島リハビリテーションセンター 2014年3月20日)
26. 神経内科・難病治療研究センター 合同セミナー、「HTLV-1関連脊髄症 (HAM) におけるロボットスーツHALの臨床応用について-臨床試験等の御紹介」(聖マリアンナ医科大学 別館8階臨床講堂 2014年3月27日)
 27. 第三回さくさべセミナー、QOL、緩和ケア、難病ケア、意思決定理論の誤解を解くために」(さくさべ坂通り診療所 2014年3月29日)
 28. HAMの新薬とロボットスーツによる治療法についての講演会、「HAM歩行障害に対する新しい治療、ロボットスーツHAL-HN01による治験準備について」(鹿児島県民交流センター 2014年4月20日)
 29. 第55回日本神経学会学術大会 ふくおかブレインフェア、「こんなときは神経内科へ行こう (装着型ロボット)」(福岡国際センター 2014年5月23日)
 30. 第55回日本神経学会学術大会 シンポジウム26 身体と機器とのインタラクティブバイオフィードバックに基づく新たなリハビリテーションへ、「ロボットスーツHALによる治療の実際と展望」(福岡国際会議場 2014年5月23日)
 31. 第4回ロボットリハビリテーション研究大会 特別講演、「ロボットスーツHALによるリハビリテーションの臨床応用～サイバニクスによる随意運動機能改善とは何か? HAL-HN01治験のめざすもの～」(札幌コンベンションセンター 2014年7月26日)
 32. 工学的関心に則したロボット倫理学の構築研究会、「難病における画期的治療法の開発における転回 (philosophical revolution) -ロボットスーツ医療機器モデルHAL-HN01治験とは何か」(京都大学吉田キャンパス 2014年8月9日)
 33. 第1回日本HTLV-1学会学術集会、「HAMの歩行不安定症に対する歩行改善プログラムに関する検討」演者: 遠藤寿子 (東京大学医科学研究所 2014年8月23日)
 34. レギュラトリーサイエンス学会第4回学術大会シンポジウム講演、「ロボットスーツHAL-HN01の医師主導治験の経験から」(一橋大学 2014年9月6日)
 35. 第12回三島・北河内地域神経難病医療ネットワーク検討会、「ロボットHALの神経難病患者への医療機器としての応用」(田辺三菱製薬(株)本社 2014年9月13日)
 36. 第1回HAM治療研究研修会 第8回全国HAM患者友の会「アトムの会」全国大会、「HAM歩行障害に対する新しい治療、ロボットスーツHAL-HN01による治験について」(ホテルグランドアーク半蔵門 2014年9月14日)
 37. 日本せきずい基金創立15周年記念 Walk Again2014 脊髄再生国際シンポジウム、「ロボットスーツHALによる随意運動障害治療」(東京国際交流館 2014年9月20日)
 38. HAMの新薬とロボットスーツによる治療法についての講演会、「ロボットスーツHAL-HN01による治験開始についてのお知らせ」(福岡市市民福祉プラザ 2014年9月23日)
 39. 柏崎薬剤師会学術講演会、「パーキンソン病の治療～最新の薬物療法とリハビリテーション～」(柏崎市文化会館 アルフォーレ 2014年9月26日)
 40. 浄福寺市民公開講座、「医師からみた生・老・病・死-病気・老化によって幸せになるということ」(浄福寺 2014年9月28日)
 41. 第1回三ツ郷屋学舎会「これからの地