

図4 *In vivo* イメージング法による腫瘍増殖比較(EL4/Gax-Luc細胞)  
 a: EL4/Gax-Luc細胞投与4日目から20日目までのbLF投与群および対照群の発光強度を示した。赤実線(R): EL4/Gax-Luc bLF投与群(n=8)。青実線(B): EL4/Gax-Luc対照群(n=8)  
 b: 細胞投与9日目および20日目における*in vivo*イメージング写真をそれぞれ示した。  
 c: 細胞投与20日目における発光強度を示した。赤棒(R): EL4/Gax-Luc bLF投与群(n=8)。青棒(B): EL4/Gax-Luc対照群(n=8)

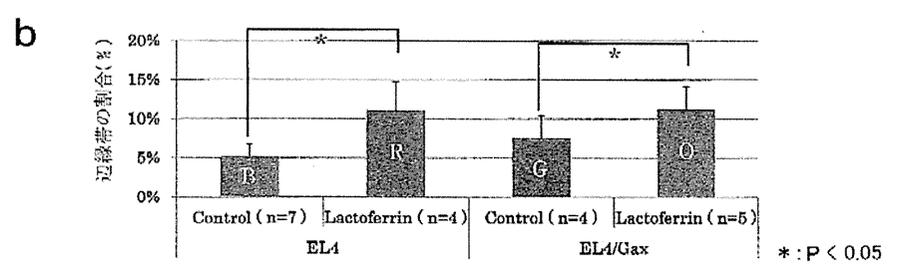
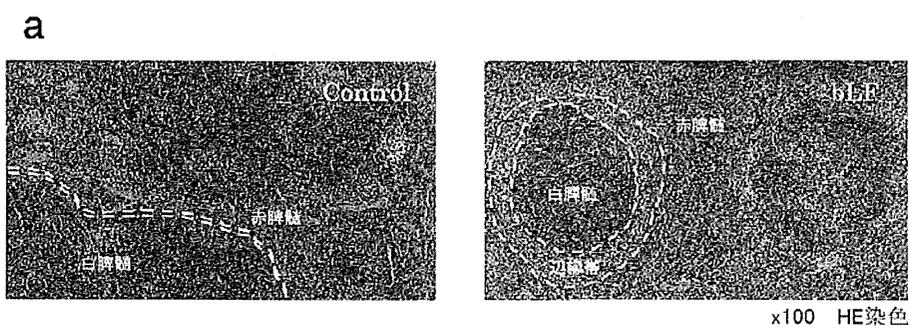


図5 ヘマトキシリン・エオジン(HE)染色法による脾臓の形態比較  
 a: EL4およびEL4/Gax細胞投与マウス脾臓のHE染色写真を示した。写真左: EL4/Gax対照群マウスの脾臓。写真右: EL4/Gax bLF投与マウスの脾臓。  
 b: 脾臓全体に対する辺縁帯の占める面積の割合を示した。青棒(B): EL4-Luc対照群(n=7)。赤棒(R): EL4-Luc bLF投与群(n=4)。緑棒(G): EL4/Gax-Luc対照群(n=5)。橙棒(O): EL4/Gax-Luc bLF投与群(n=5)

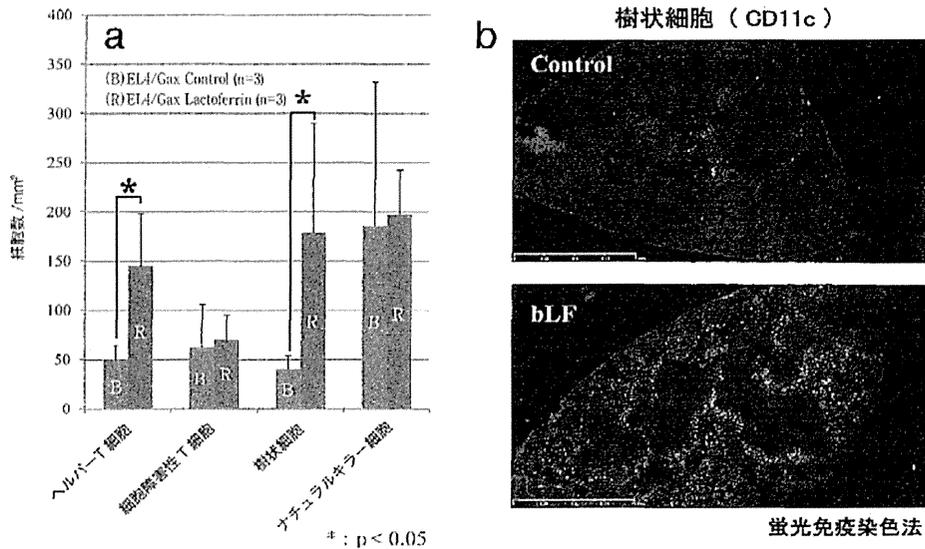


図6 蛍光免疫染色による脾臓内免疫細胞数の比較

- a: マウス脾臓中での各免疫担当細胞(ヘルパーT細胞・細胞障害性T細胞・樹状細胞・ナチュラルキラー細胞)の発現数を1mm<sup>2</sup>当たり換算した。青棒(B): EL4/Gax 対照群, 赤棒(R): EL4/Gax bLF 群
- b: 樹状細胞(CD11c)での蛍光免疫染色写真。写真上: EL4/Gax 対照群脾臓。写真下: EL4/Gax bLF 群脾臓

投与12日目からbLF投与群(12日目, 14日目: 176.0 ± 160.8 mm<sup>3</sup>, 221.1 ± 107.7 mm<sup>3</sup>)が対照群(12日目, 14日目: 351.0 ± 176.3 mm<sup>3</sup>, 392.7 ± 190.6 mm<sup>3</sup>)に比べ有意な腫瘍の増殖抑制が認められた(図2b)。

### 3. In vivo イメージング法による腫瘍増殖の比較

EL4/Gax および EL4 細胞投与4日目から3~5日おきに測定を行った。腫瘍の増殖度合いについては発光量の違いから判断した。EL4-Luc 細胞では20日目においてbLF投与群(1.0 E+9 ± 6.0 E+8 p/sec/cm<sup>2</sup>/sr)と対照群(8.2 E+8 ± 5.8 E+8 p/sec/cm<sup>2</sup>/sr)で有意な差は認められなかった(図3)。それに対しEL4/Gax-Luc 細胞では、細胞投与20日目においてbLF投与群(5.5 E+10 ± 2.5 E+10 p/sec/cm<sup>2</sup>/sr)が対照群(1.2 E+11 ± 4.0 E+10 p/sec/cm<sup>2</sup>/sr)にくらべ有意な腫瘍の増殖抑制が認められた(図4)。

### 4. ヘマトキシリン・エオジン(HE)染色法による形態学的な変化

免疫賦活効果の指標として、脾臓に対しHE染色を行い、bLF投与群と対照群間で形態的な違いが確認できるのかを確認した。脾臓全体に対する辺縁帯の面積の割合がEL4細胞bLF投与群(11.1%)で対照群(5.2%)、EL4/Gax細胞ではbLF投与群(11.2%)が対照群(7.5%)であり、EL4細胞、EL4/Gax細胞ともにbLF投与群が対照群比で有意に辺縁帯の肥大化が確認できた(図5)。

### 5. 蛍光免疫染色による脾臓内免疫細胞の数の比較

bLF投与により辺縁帯が肥大化することが確認できた。そこで辺縁帯でどのような免疫細胞が多く集積しているのかを蛍光免疫染色で調べてみた。細胞障害性T細胞およびナチュラルキラー細胞はbLF投与群(69.8 ± 24.9, 197.5 ± 44.8)と対照群(62.75 ± 43.2, 185.7 ± 146.7)で差は認められなかった。その一方でヘルパーT細胞および樹

状細胞は bLF 投与群(145.0±52.6, 178.4±111.4)が対照群(49.3±15.1, 40.2±13.5)にくらべ有意に細胞数が増加していた(図 6)。

## 考察と今後への展望

Tax を発現する EL4/Gax 細胞由来の腫瘍において、bLF による増殖抑制効果が認められ、さらにヘルパー T 細胞および樹状細胞数が有意に増加することが確認出来た。確かに EL4/Gax 細胞で bLF によりヘルパー T 細胞の発現量が増加したが、細胞性免疫を活性化するヘルパー T 細胞 I 型(Th1)と液性免疫を活性化するヘルパー T 細胞 II 型(Th2)のどちらが多く発現しているかは、本実験からは特定することは出来なかった。過去にマウスに対して bLF を配合した錠菓を摂取させると小腸上皮からインターロイキン 18(IL-18)が誘導され、細胞性免疫が高まること<sup>7)</sup>や C 型慢性肝炎患者に bLF を経口投与することで、末梢血中において Th2 の比率が減少して Th1 の比率が上昇する<sup>8)</sup>という報告もある。したがって本実験でも Th1 の比率が上昇した可能性は充分に考えられる。本研究で用いた Tax 発現 EL4 細胞(EL4/Gax)の同系マウスに移植したこの系は、生体内で Tax 特異的細胞障害性 T 細胞(CTL)が産生されることがすでに報告されている<sup>9)</sup>。筆者らは bLF により細胞性免疫の活性化したこと<sup>8)</sup>、腫瘍増殖の抑制に繋がったと考えている。また bLF の働きとして、自然免疫系細胞であるナチュラルキラー(NK)細胞を活性化するという報告がされている<sup>10)</sup>が、EL4 細胞での bLF 投与による抑制効果は確認出来なかった。これは bLF による NK の活性化が弱かったため腫瘍増殖の抑制までには至らなかったと考えている。本研究では EL4/Gax 細胞マウスの脾臓での NK 細胞数は計測したが有意な差は認められず、また EL4 細胞投与マウスでも同様に有意な差は認められていない。

今後の研究課題として、bLF 投与により Th1 細胞が発現しているのか確かめ、細胞性免疫を活性化させるサイトカインが放出されているのか調

べる。さらに bLF 投与による Tax 特異的 CTL の誘導能と NK 細胞をはじめとする免疫担当細胞の数と活性を計測し、bLF による腫瘍増殖抑制効果のメカニズムを解明していくことが必要である。

HTLV-1 感染が原因で発症する ATL は予後不良の悪性白血病であり、有効な治療法は未だ開発されていない。ATL に対してもこれまで造血幹細胞移植による治療が試みられ、まず自家造血幹細胞移植を併用した大量化学療法に期待が寄せられたが、移植後の高い再発率と免疫力の低下による感染症の合併のため患者の生存期間の延長は得られなかった<sup>11)</sup>。化学療法などの治療とともに、bLF のような副作用のない生理活性物質を併用した感染細胞の拡大阻止を行うことが、今後の ATL 治療に重要であると期待している。また本研究の成果は、現在有効な治療法がない ATL の発症予防法の開発に向けた応用が期待されるだけでなく、ATL 発症に至る長い潜伏期における HTLV-1 の個体内感染動態を明らかにするうえでも重要な知見を提供するものであると考えている。

## 文献

- 1) Poiesz BJ, Ruscetti FW, Gazdar AF, Bunn PA, Minna JD et al. : Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. Proc Natl Acad Sci USA 77 : 7415-7419, 1981.
- 2) Reitz MS, Poiesz B, Ruscetti FW, Gallo RC : Characterization and distribution of nucleic acid sequence of a novel type C retrovirus isolated from neoplastic human T lymphocytes. Proc Natl Acad Sci USA 78 : 1887-1891, 1981.
- 3) Uchiyama T, Yodoi J, Sagawa K, Takatsuki K, Uchino H : Adult T-cell leukemia : clinical and hematologic features of 16 cases. Blood 50(3) : 481-492, 1977.
- 4) Hinuma Y, Nagata K, Hanaoka M, Nakai M, Matsumoto T et al. : Adult T-cell leukemia : antigen in an ATL cell line and detection of antibodies to the antigen in human sera. Proc Natl Acad Sci USA 78(10) : 6476-6480, 1981.
- 5) Watanabe T : HTLV-1-associated diseases. Int J Hematol 66(3) : 257-278, 1997.
- 6) 田中正和, 鄭真美, 長谷川翔, 和田直樹・他 : ウシラクトフェリンによる HTLV-1 抗腫瘍効果. ラクトフェリン 2011. 日本医学館, 2011. p14-20.
- 7) 久原徹哉 : ラクトフェリンによる腸上皮からの IL-18 産生誘導とその意義. 臨床免疫 34 : 376-381, 2000.
- 8) Ishii K, Matshmaru K, Takamura N, Shinohara M,

- Shinohara M et al. : Bovine lactoferrin induces serum IL-18 in patients with chronic hepatitis. *J Med Soc Toho* 51 : 214-221, 2004.
- 9) Furuta RA, Sugiura K, Kawakita S, Inada T, Ikehara S et al. : Mouse model for the equilibration interaction between the host immune system and human T-cell leukemia virus type 1 gene expression. *J Virol* 76 (6) : 2703-2713, 2002.
- 10) Kuhara T, Yamauchi K, Tamura Y, Okamura H : Oral administration of lactoferrin increases NK cell activity in mice via increased production of IL-18 and type I IFN in the small intestine. *J Interferon Cytokine Res* 26 : 489-499, 2006.

国際 HIV 認知症スケールが提案されており、また、複数の検査を組み合わせた「HIV 感染者高次機能検査バッテリー」が厚労省エイズ対策研究事業 NeuroAIDS 研究班で開発され、その有用性が検証されている。

### 治療方針

#### A HIV 感染者の抗レトロウイルス療法

HIV 感染症の治療の原則は抗レトロウイルス療法で、1990 年代に逆転写酵素阻害剤 2 剤とプロテアーゼ阻害剤 1 剤の併用、いわゆる HAART が導入され、その生命予後は劇的に改善し、エイズは死に至る不治の病から長期コントロール可能な慢性疾患へと変貌した。その後も新たな作用機序をもつ薬剤の開発が進み、さまざまな組み合わせの抗レトロウイルス剤による薬物療法 (combined anti-retroviral therapy) が提案されている。また、その開始時期についても、副作用の低減や感染拡大を防ぐ効果を踏まえて、エイズ発症前の無症候性感染性患者においても CD4 + T 細胞数 350-500/ $\mu$ L を目安に早期に開始することが推奨されている。効果の判定は血中 HIV RNA 量、免疫能の回復は CD4 + T 細胞数を指標としている。しかし、現在の抗レトロウイルス療法はウイルスの増殖サイクルを阻害する薬剤であり、寿命の長いメモリー T 細胞に潜伏感染しているウイルスを駆逐することはできず、一生涯服用を続けなければならない。わが国では厚労省エイズ対策研究事業研究班の 2012 年「抗 HIV 治療ガイドライン」でエビデンスに基づいて詳しく解説している。ホームページからダウンロードできる (<http://www.haart-support.jp/>)。

**処方例** 1-3) の組み合わせのうち、いずれかを用いる。

- 1) ストックリン錠 (600 mg) 600 mg  
ソルバダ配合錠 1 錠  
(分 1)
- 2) ストックリン錠 (600 mg) 600 mg  
エブジコム配合錠 1 錠  
(分 1)

- 3) レイアタツツカプセル (150 mg) 300 mg  
ノービア錠 (100 mg) 100 mg  
ソルバダ配合錠 1 錠  
(分 1 食直後)

#### B HIV 脳症の治療

HIV 脳症が HIV-1 の脳への感染が引き起こしている炎症であることを踏まえると抗レトロウイルス療法が原則である。HIV RNA 量の低下と CD4 + T 細胞数の回復に伴い病状や画像所見の改善を得ることができる。しかし、効果が不十分で障害を残して社会復帰できないまま長期生存する傾向にあり、今後、医療体制の整備など社会的対応が必要である。そのためにも脳症の早期発見と効果的な薬剤の選択が重要であるが、十分な効果を得るためには薬剤の中樞神経への移行が重要である。近年、化学構造、薬剤の髄液移行度、臨床的効果を加味した CPE ランク (CNS penetration-effectiveness rank) の概念が提唱され、HIV 脳症の治療薬選択の指標を提供すべく臨床研究が行われている。髄液中 HIV RNA 量の低値との相関が報告されているが、まだ十分なエビデンスは得られておらず、前述のガイドラインにも特に記述はない。表 1 にわが国で承認されている抗レトロウイルス薬の CPE ランクを示す。

#### C 免疫再構築症候群への対応

HIV 感染者にみられる日和見感染症については各疾患に対する十分な化学療法が基本であるが、抗レトロウイルス療法による免疫能の回復もその治療に不可欠である。一方で、抗レトロウイルス療法の効果として、免疫能の急激な回復に伴って免疫再構築症候群が生じる可能性があることを念頭に置く必要がある。特に脳病変は致死的となる場合もあり、中枢神経系の日和見疾患の合併や既往がある患者では、日和見疾患の治療を優先し、抗レトロウイルス療法の待機や中断、あるいはプレドニゾロン 1 mg/kg/日程度の併用による炎症反応抑制が必要となる場合がある。

表1 わが国で承認されている抗 HIV 薬の中枢神経移行 (CPE ランキング)

| 薬剤                              | さわめて良好      | 良好                                                          | やや良好                            | 不良                                          |
|---------------------------------|-------------|-------------------------------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------------|
| ヌクレオシド/ヌクレオチド系逆転写酵素阻害剤 (NRTI)   | ジドブジン (AZT) | アバカビル (ABC)<br>エムトリシタビン (FTC)                               | ラミブジン (3TC)                     | ジダノシン (ddI)<br>テノホビル (TDF)                  |
| 非ヌクレオシド/ヌクレオチド系逆転写酵素阻害剤 (NNRTI) | ネビラピン (NVP) | デラビルジン (DLV)<br>エファビレンツ (EFV)                               | エトラピリン (ETR)                    |                                             |
| プロテアーゼ阻害剤 (PI)                  |             | インジナビル硫酸塩 (IDV)<br>合剤 (ロピナビル・リトナビル) (LPV/r)<br>トナビル (LPV/r) | アタザナビル (ATV)<br>ホスアンプレナビル (FPV) | ネルフィナビル (NFV)<br>リトナビル (rtv)<br>サキナビル (SQV) |
| 侵入阻止剤                           |             | マラビロク (MVC)                                                 |                                 |                                             |
| インテグラーゼ阻害剤 (INSTI)              |             | ラルテグラビル (RAL)                                               |                                 |                                             |

McArthur JC, Steiner J, Sacktor N, et al: Human immunodeficiency virus-associated neurocognitive disorders: Mind the gap. *Ann Neurol*. 2010; 67: 699-714. より抜粋改変)

患者・家族への説明

抗レトロウイルス薬物療法の進歩・普及により HIV 感染症は死に至る不治の病エイズから長期コントロール可能な慢性疾患へと変遷しているが、わが国では日和見感染症で初診という、いわゆる「いきなりエイズ」の症例がしばしば経験されている。診断の遅れは抗レトロウイルス療法の開始の遅れ、ひいては HIV 脳症のリスクの上昇につながっており、HIV 感染の疑いが生じた場合は早期に抗体検査を受ける必要がある。近年は抗レトロウイルス療法により十分にコントロールされている感染者からの性行為による感染リスクは十分に低いことが示され、感染拡大防止の観点からも、無症候感染者への早期の抗レトロウイルス療法開始が勧められている。一方で、よくコントロールされている感染者においても軽微な精神神経障害の頻度は高く、きめ細かい日常行動の観察による神経障害の早期の発見と、きめ細かな薬剤の選択により重症化を防ぎ、社会生活、日常活動を維持していく必要がある。抗レトロウイルス療法の進歩は早く、治療ガイドラインもあわせて改訂されており、常に新しい治療法が受けられる体制を維持していることも大切である。

HIV 脳症の進行により、問題行動や精神認知障害のために服薬の継続が困難となり、予後不良の経過をとることを理解しておかなければならない。

HTLV-I 関連脊髄症

HTLV-I-associated myelopathy (HAM)

中村龍文 長崎大学大学院准教授・先進感染制御学

疾患概念

A 病態

HTLV-I 関連脊髄症 (HAM) は HTLV-I 感染によって惹起される脊髄の慢性炎症性疾患である。病変の主座は下部胸髄の両側側索にある。発症機序としては、脊髄に浸潤してくる HTLV-I 感染 CD4 陽性 T 細胞と、それに対する HTLV-I 特異的 CD8 陽性細胞傷害性 T 細胞との相互作用の結果生じる周囲脊髄組織の破壊、いわゆるバイスタンダーメカニズムが想定されている。発症年齢のピークは 40-50 歳くらいであるが、若年・高齢発症もある。孤発例が多いが、家族内発症も時にみられる。男女比は約 1:2 と女性に多い。HTLV-I の感染経路としては母乳を通しての母子垂直感染が多いが、輸血 (1986

年以降の新たな輸血による発症はなくなっている)や夫婦間感染もある。

### B 経過・予後

基本型は緩徐進行性である。再発・寛解は呈さない。ただ、時に亜急性に進行する例や進行が停止する例がある。

### 症候

神経因性膀胱による排尿障害を伴った痙性対麻痺を呈する。両下肢のつっぱり感などで発症することが多いが、時に排尿障害が先行することもある。両下肢の錐体路徴候としての痙縮、病的反射、クローヌス、痙性歩行を認める。ただし、痙縮の程度にはかなり個人差がみられる。感覚障害は程度は強くはないが、下肢のしびれ感、じんじん感、あるいは痛みなどの感覚異常としての訴えがしばしば認められる。他覚的所見として捉えられないことも少なくなく、また脊髄レベルを伴わないことが多い。自律神経障害として上記排尿障害以外に、頑固な便秘、脊髄レベル以下の発汗低下、勃起障害などがしばしば認められる。時に末梢神経障害を伴うことがある。かなり罹病期間が長い症例でも、上肢については病的反射はみられても機能障害はきたさないことが多い。ぶどう膜炎やシェーグレン症候群 Sjögren syndrome などのほかの炎症性疾患の合併にも留意する必要がある。

### 検査

血清・髄液で抗 HTLV-I 抗体陽性を認める。一般的に血清中での本抗体価は高値を示す。陽性の有無は、特に抗体価が低い場合には、ウエスタンブロット法で確認することが望ましい。末梢血では HTLV-I プロウイルス量が多く (HAM 発症の最大危険因子)、血清可溶性 IL-2 受容体値や髄液ネオプテリン値がしばしば高値を示す。また、末梢血単核球の PHA などのレクチンに対する幼若化試験で刺激指数 (stimulation index ; SI) がしばしば低値を示す。画像検査では、特異的な所見は認められないが、罹病期間の長い症例では胸髄萎縮を認め、また進行の早い例では時

に脊髄腫脹を認めることがある。

### 診断

緩徐進行性の経過で排尿障害を伴った痙性対麻痺を示し、血清・髄液中抗 HTLV-I 抗体陽性で、脊髄圧迫性病変あるいは多発性硬化症などのほかの疾患が除外されるときに確定診断される。比較的急速に進行する例では、抗アクアポリン (AQP)4 抗体を測定し視神経脊髄炎を除外する必要がある。

### 治療方針

HAM の理想的な治療は、末梢血からの HTLV-I の排除であるが、現時点でそのような治療法はない。治療法は確立していないが、治療方針としては「炎症を抑制することによって、その後の進行を抑えること」を目的とする免疫修飾療法が主体となる。加えて、抗痙縮薬や排尿改善薬の投与、さらには筋力低下の予防、筋力維持、そして筋拘縮予防としてのリハビリテーションを対症療法として行う。現在、HAM の活動性の指標となる確固たるバイオマーカーはないが、末梢血 HTLV-I プロウイルス量・可溶性 IL-2 受容体値や髄液抗 HTLV-I 抗体価・ネオプテリン値が高値を示すほど、炎症の活動性が高く、運動機能障害の進行が早いとされ、このような症例に対しては積極的な免疫修飾療法が推奨される。

### A 免疫修飾療法

#### 1. 副腎皮質ステロイド療法

亜急性に経過する例ではステロイドパルス療法が有効な場合がある。

#### ④ 処方例

(内服薬)

プレドニル錠 (5 mg) 30-80 mg (目安として 1-2 mg/kg) 分2 朝・昼食後 1-2 か月連日または隔日投与 (保) 1-2 か月後より 5-10 mg の隔日投与にまで徐々に減量し継続していくが、または 6-12 か月後には中止

(注射薬)

ソル・メドロール注 (500 mg) 1 回 500-1,000 mg ソリク-T3 号または 5% ブドウ糖 500

に混和し、1日1回 点滴静注 3日間連日を1クールとして、必要に応じて数クール施行 **保外**

治療法として、経口プレドニン療法を適宜追加

薬剤の漸減によって、一般的に症状が再度悪化することが多く、長期にわたる治療を必要とする場合が多い。したがって、消化性潰瘍、耐糖能異常、高血圧、骨粗鬆症、精神症状などの重篤な副作用の出現に注意を要する。副作用対策として、消化性潰瘍に対してH<sub>2</sub>受容体拮抗薬、プロトンポンプ阻害薬などを、骨粗鬆症に対してはビスホスホネート製剤やビタミンD製剤などを投与する。また、日和見感染にも注意を要する。

## 2. インターフェロン $\alpha$ 療法

HAMに対する治療薬として唯一、厚生労働省によって認可されている薬剤である。ただし、保険適用がとれているのはスミフェロン<sup>®</sup>のみである。本薬剤は免疫修飾作用に加えて抗ウイルス作用をもっている可能性がある。

### 【処方例】

スミフェロン注バイアルまたはスミフェロン注DS 1回300万IU 1日1回 筋注または皮下注 連日

まずは上記の4週間投与が標準的な治療法である。ただし、症例に応じて投与期間・投与間隔は適宜調整する。投与中止で再度症状が悪化する例も多く、長期に投与(例えば1-2回/週)されている症例も少なくない。副作用については、頻度の多いものとしては発熱、全身倦怠感などの感冒様症状である。これらは一般的に、連日投与の場合1-2週間で消失していくが非ステロイド系消炎鎮痛薬を併用する。骨髄抑制や肝機能障害が起こることがあるので、定期的な血液検査が必要である。自己免疫性肝炎や小柴胡湯投与中の患者には禁忌である。間質性肺炎(特に小柴胡湯併用時)、抑うつ状態といった精神症状、糖尿病、自己免疫疾患などの重篤な副作用の出

現には注意を要する。

## 3. 間欠的ビタミンC大量療法

### 【処方例】

ハイシー顆粒(25%) 140-160 mg/kg 分1-2 食後 3-5日経口投与、2-3日休薬の間欠投与を繰り返す **保外**

休薬期間を設定する理由は、好中球減少症の出現防止のためである。

## B 対症療法

### 1. 痙縮に対して

【処方例】 下記のいずれかを用いる。

- 1) ミオナール錠(50 mg) 150-300 mg 分3 毎食後
- 2) テルネリン錠(1 mg) 3-6 mg 分3 毎食後
- 3) リオレサル錠(5 mg) 15-30 mg 分3 毎食後
- 4) ゲントリウムカプセル(25 mg) 25-75 mg 分2-3 食後

痙縮が強い場合に使用するが、脱力の増悪に注意する。薬物治療抵抗性の場合、リオレサールの体内留置ポンプによる髄腔内持続投与が有効な場合がある。

### 2. 神経因性膀胱に対して

症例ごとに低活動型膀胱、過活動型膀胱、あるいは膀胱排尿筋-尿道括約筋協調不全など、多彩な病型を呈しかつ経過とともに病型が変化するるので、治療にあたっては専門の泌尿器科主治医と連携することが望ましい。薬剤によるコントロール困難な症例も多く、その場合は自己導尿の導入となる。

#### a. 蓄尿障害

頻尿・尿失禁を呈する過活動膀胱には抗コリン薬を使用する。

【処方例】 下記のいずれかを用いる。

- 1) バップフォー錠(10 mg) 10-20 mg 分1 食後
- 2) ステープラ錠(0.1 mg)またはウリトス錠(0.1 mg) 0.2 mg 分2 食後
- 3) ベシケア錠(5 mg) 5 mg 分1 食後
- 4) デトルシトールカプセル(4 mg) 4 mg

分1 食後

- 5) プラタロン錠(200 mg) 600 mg 分3 毎食後  
 6) ボラキス錠(1 mg) 6-9 mg 分3 毎食後  
 7) ベタニス錠(25・50 mg) 50 mg 分1 食後

HAM でしばしばみられる膀胱排尿筋-尿道括約筋協調不全への単独使用は注意を要する。副作用として口渇、便秘などがある。最近、より副作用が少ないとされる  $\beta_3$  作動薬ベタニスが承認を取得している。

#### b. 排出障害

尿道括約筋の過緊張の抑制に  $\alpha_1$  遮断薬を、低活動型の膀胱排尿筋に対してコリン作動薬を使用する。

##### ① $\alpha_1$ 遮断薬

**処方例** 下記のいずれかを用いる。

- 1) ハルナール D 錠(0.2 mg) 0.2 mg 分1 食後 **保外**  
 2) エフランチルカプセル(15 mg) 30-60 mg 分2 食後 **保外**  
 3) フリバス錠(25 mg) 25 mg 分1 食後 **保外**  
 4) ミニプレス錠(0.5 mg) 1.5 mg 分3 食後 **保外**

血圧低下、起立性低血圧、立ちくらみなどに注意する。

##### ② コリン作動薬

**処方例**

ウブレチド錠(5 mg) 5 mg 分1 食後 **保外**

下痢、発汗などに注意する。

#### 患者・家族への説明

- ・絨毯などのちょっとした段差や下り坂でのつまずきに注意することを説明する。
- ・筋力低下の予防、筋力維持、そして筋拘縮予防のためのリハビリテーションの重要性を説明する。
- ・HAM は感染性疾患ではあるが、HTLV-I は空気感染はしないので、通常の社会生活では感染はしないこと、また遺伝性疾患でもないことを説明する。

・HAM は2009年4月から厚生労働省により難病として認定を受けている。難病情報センター(<http://www.nanbyou.or.jp/sikkan/128.htm>)や神経難病ネットワークから情報を得ることができることを説明する。

・HTLV-I 研究班合同委員会が運営者となり、HTLV-I 情報サービスのサイト(<http://www.htlv1joho.org/>)が開設されていて、そのサイトにHAMに関する冊子「HAMと診断された患者さまへ」が掲載されていることを説明する。

・HAM 患者登録システムとして「HAM ねっと」(<http://www.hamtsp-net.com/>)が開設されていることを説明する。

## 化膿性髄膜炎

purulent meningitis

亀井 聡 日本大学医学部主任教授・内科学系神経内科学分野

### 疾患概念

#### A 定義

髄膜炎とは、くも膜・軟膜およびその両者に囲まれたくも膜下腔の炎症を示す。髄膜炎は持続する頭痛と発熱を主徴とし、髄膜刺激症候を認め、髄液細胞数の増加を示す。主な病因として、細菌、結核菌、真菌、ウイルスなどがあるが、一般に、化膿性髄膜炎は細菌性髄膜炎のことを意味し、結核性や真菌性は含まない。

#### B 頻度・病態

本邦における年間の発症頻度は約1,500人(小児が3/4で、成人が1/4)と推定されている。本症の病態は、細菌の直接的侵襲だけでなく、細菌の微小構造物(例えば、細胞壁など)や、産生物(例えば、エンドトキシン)による宿主の免疫応答を介したサイトカイン・ケモカイン・酸化窒素などのカスケードによる炎症過程の亢進が大きく関与する(図1)。これら免疫応答の制御も治療上重要である。本症の感染経路は、①菌血症からの血

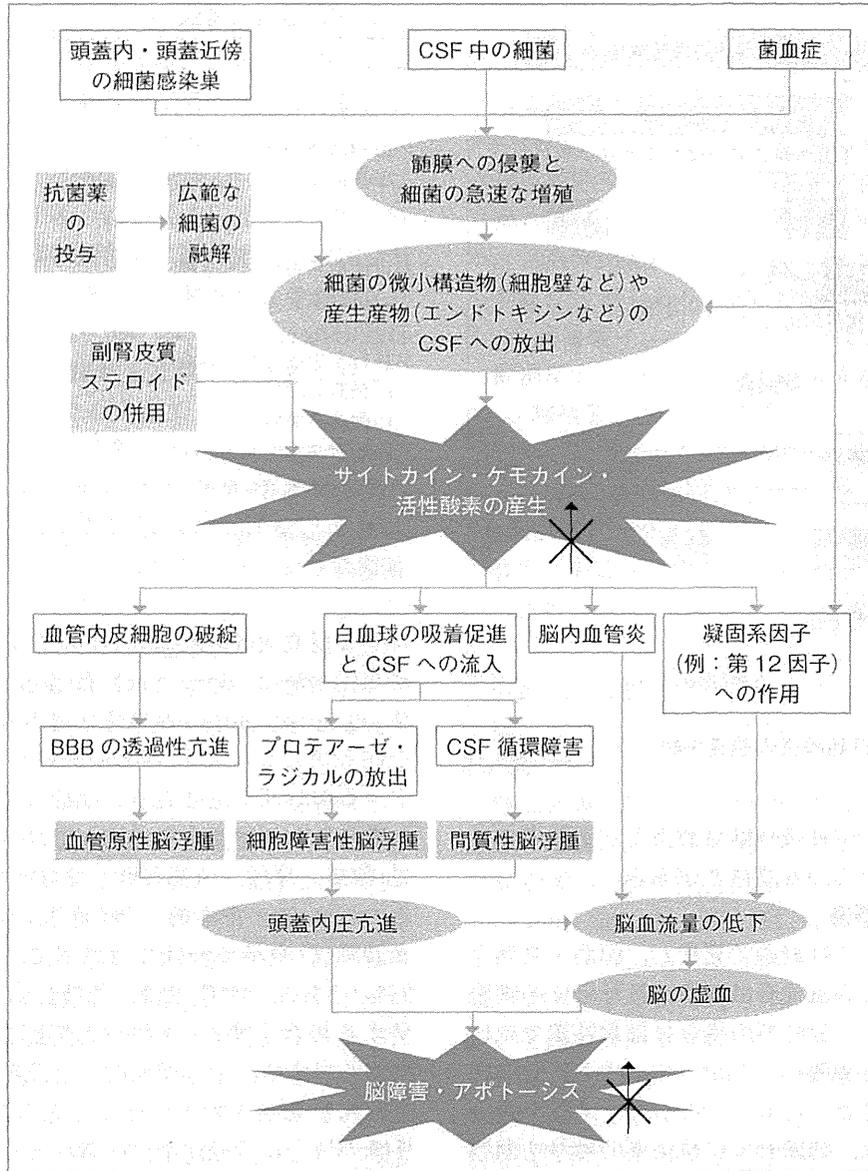


図1 細菌性髄膜炎の病態

CSF：髄液、BBB：血液脳関門。

病原菌が髄膜へ播種し急速な増殖をすると、細菌の細胞壁や膜関連産物(タイコ酸、ペプチドグリカン、エンドトキシンなど)が髄液内へ遊離する。抗菌薬の投与は、細菌壁に作用し急速な菌融解を呈するが、その際に壁産物の放出が増強される。これらの産物は、腫瘍壊死因子(TNF)、インターロイキン(IL)-1 $\beta$ 、IL-6、血小板活性化因子(PAF)、酸化窒素、プロスタグランジンなど炎症性サイトカイン・ケモカイン・活性酸素の産生を惹起する。これらの放出は、脳血管内皮細胞の破綻や白血球の吸着促進受容体を活性化させ、血液脳関門の透過性亢進による血管原性脳浮腫やプロテアーゼやラジカルの放出による細胞障害性脳浮腫を惹起する。さらに、蛋白濃度や細胞数の増加により、粘稠度は上昇し、髄液循環障害を起し間質性脳浮腫が出現する。以上より脳浮腫は増強し、頭蓋内圧亢進を呈する。頭蓋内圧亢進は、髄液循環障害、脳内の虚血、脳の代謝および脳血流の変化をきたし、脳障害やアポトーシスが進行する。一方、末梢血管拡張作用のあるメチエーターを介し血管炎の併発からも脳内の虚血をもたらす。抗菌薬と副腎皮質ステロイドを併用すると、TNF- $\alpha$ やIL-1 $\beta$ のmRNA転写およびプロスタグランジンやPAFの産生を抑制し、脳浮腫を軽減し酸化窒素の産生が抑えられ、結果として脳障害が軽減される。

## 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果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、認知症患者などは治らず、尊厳死論や医療の無駄議論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、その様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、このような解決困難な問題が起きると、倫理問題や法の問題とするが、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。

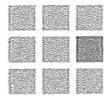
治せる病気は予防と早期治療原理で直ちに治し、残った治らない病気、進行期のがん、非がんの難病、慢性呼吸不全、認知症、慢性小児疾患、筋ジストロフィー、重症心身障害児者などに対しては、病気と共に歩む患者と家族を地域の中で支えていく原理を、新たな医療モデルとして、医学教育、研修に取り込み、病院で実践することが必要である。多専門職種でおこなう症状コントロールは、もちろん、さらに、新たな治療薬、医療機器を作りあげる研究・治験に取り組むべきである。その根底にあるのはどんな病気になるのかも、人が「今を生きる事」を放棄するのではなく、肯定して生きられるサポートを成功させる事である。小児から高齢者まで、どんな年齢にあっても、どんな病気と共にあっても、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験を開始した。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も強くし、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だけでなく、サーバ、ネットワーク、端末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(BMJ2011)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、どんな時にも、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す、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, 最近はつかま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, 移動型ホイストによる立位・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) ホイスト, 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, 移動型ホイスト (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.

移動型ホイストは天井走行型ホイスト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ト設備 (<http://www.liko.se/jp/international/Products/Overhead-Lifts/>) を有していないため, 移動型ホイストを利用する. 移動型ホイスト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, ホイスト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, 移動型ホイストや天井走行型ホイスト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, 当院ではホイスト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.

この症例にホイストで安全管理をし, 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 に慣れてもら

■ 図1 ホイストとHALの導入



- a) 初日のホイスト装着歩行では、ホイストで免荷し、尖足歩行がやっとである。  
 b) 移動型ホイストで安全管理し、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。ホイストで安全管理したうえでの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・リハである。これは炎症の非活動期に重要であり、歩行リハ、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

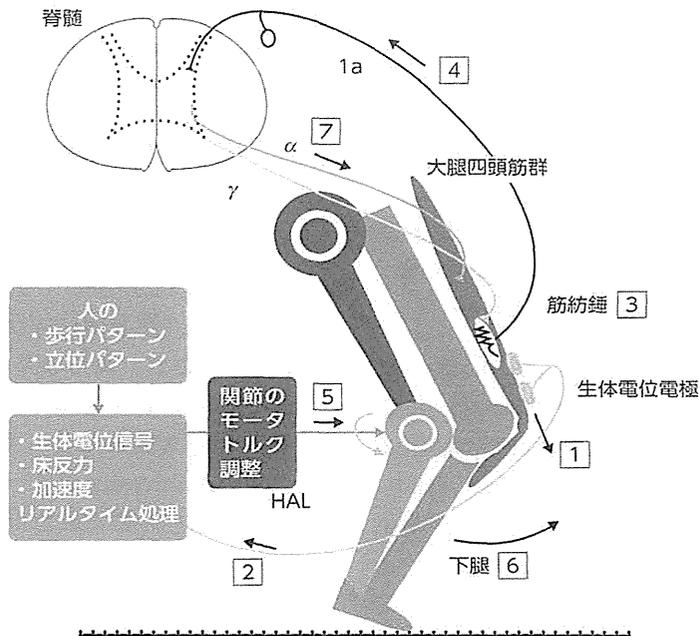
究はされてこなかった。今回の症例のように、痙性歩行に対してはHALによる歩行練習により痙性が軽減できる可能性があり、歩行パターンを想起実行できない状態に対してもHALによる歩行練習で再学習が可能と思われる。さらに、廃用症候群(廃用性筋萎縮)もHALとホイストを使った歩行練習で治療可能と考えられる。このようなプログラムがHAMの非活動期に有効と思われるが、炎症を抑制し、さらなる機能回復を目指すために、HALによる歩行練習プログラムと抗ウイルス薬、抗体薬、抗炎症薬とのcombined therapy(複合療法)を検討すべきである。

### 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随意運動としての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、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うが、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施設の共同で行われている。

### 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キソスキップ治療やポンペ病治療における 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

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—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。

■ 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、遠位型ミオパチー、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 やボリオ等の脳・神経系の感染症 |



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・筋難病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.

