

診断アプローチの進歩

個人の生活の質 QOL と PRO 評価とは何か？

大生定義・中島 孝

Question & Answer

- Q QOLとは何ですか？ 評価できるものなのですか？
- A 自分自身の“こうありたい”という状態と現状認識のギャップと捉えることもでき、その含む範囲は広い。評価尺度は多くあり、適切に選択すれば研究・臨床に活用できる。

KEYWORD 生活の質(QOL)評価、健康関連 QOL、PRO(patient reported outcome)、EQ-5D、SEIQoL

健康関連 QOL から PRO 概念へ (大生定義)

健康状態のアウトカムと健康関連 QOL

疾病は教科書的には5あるいは6D(Death, Disease, Discomfort, Disability, Dissatisfaction, Destitution: 死, 疾患あるいは病い, 不快, 能力障害, 不満足, 貧困)を招来するとされるが、難病(原因不明で、治療方法が未確立であり、生活面で長期にわたり支障が生じる疾病のうち、がん、生活習慣病を除くもの)ではもっと重要なアウトカムは、患者が生活をどう捉えているか、すなわち生活の質 QOL であることは自明であろう。QOLとは何かについては拙著^{1,2)}を参考にしたいが、自分自身の“こうありたい”という状態と現状認識のギャップと捉えることもできる。その含む範囲は図1³⁾にあるように広いこともあり、医薬品・医療機器の臨床評価などには扱いやすい健康関連 QOL が使われてきた(SF-36, EQ-5D など)。その評価項目は患者・家族・専門家などの話から、研究者が分析・吟味を重ねて決

定していく。通常多項目を含む、プロフィール型が使われる(SF-36 など)、また、パーキンソン病や ALS(筋萎縮性側索硬化症)など特定の疾患向けに作成された疾患特異的な評価尺度と、いろいろな疾患に広く使われる包括的尺度がある。包括的尺度の中には効用値と呼ばれるような、患者が健康状態の価値づけを1つの数字で表す選好による尺度もある(EQ-5D など)。

PRO(patient reported outcome)への移行の背景

近年は、医薬品・医療機器臨床評価の分野などで、従来の客観的な有効性や安全性に加えて、医師など治療者の印象を介さない、患者の主観的評価(評価尺度には妥当性・信頼性が担保されているもの)が重要とされるようになり、米国FDAではPRO(patient reported outcome)の配慮なしに薬剤などの臨床効果判定は難しいとの流れになっている。なおPROは広い概念で、健康状態、自覚症状、健康関連 QOL、治療へのアドヒアランスや満足感などの項目が含まれる。

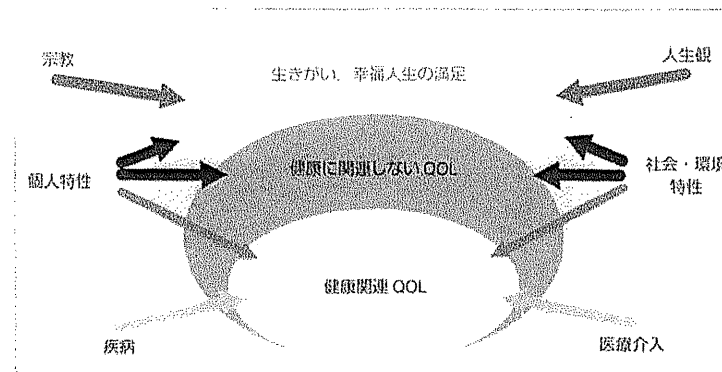


図1 健康関連 QOL の概念図(文献3より)

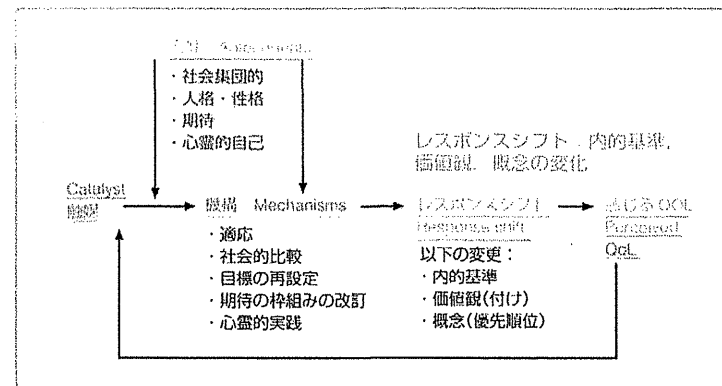


図2 レスポンスシフト理論モデル(文献4より)

患者自身の健康認識に基づく SEIQoL (Schedule for the Evaluation of Individual Quality of Life)

本来 QOL というのは、全く個人的なもので、主観的な「QOL」の認識は個人により、あるいは同一人でも、人生のいろいろな時期や病状の認知の状況により変化しうるのである。測定にはその考慮が必要となるのだが、多くの使用され

ている方法は、客観性や一般性を重視して、一定の質問表などを使って、患者中心ではない、ある程度枠組みを作ってきた。そのため、時間的な変容や個々の差異をどう扱うかが大変大きな課題であった。患者さんに、ある身体機能に重みがある健康関連 QOL のスケールの上ではスコアがどんどん落ちていくのだが、患者さんの実感の QOL はそうではないということがよく現場で見られていた。これに呼応しているのが個人別 QOL であり、その一つの方法が SEIQoL (Sched-

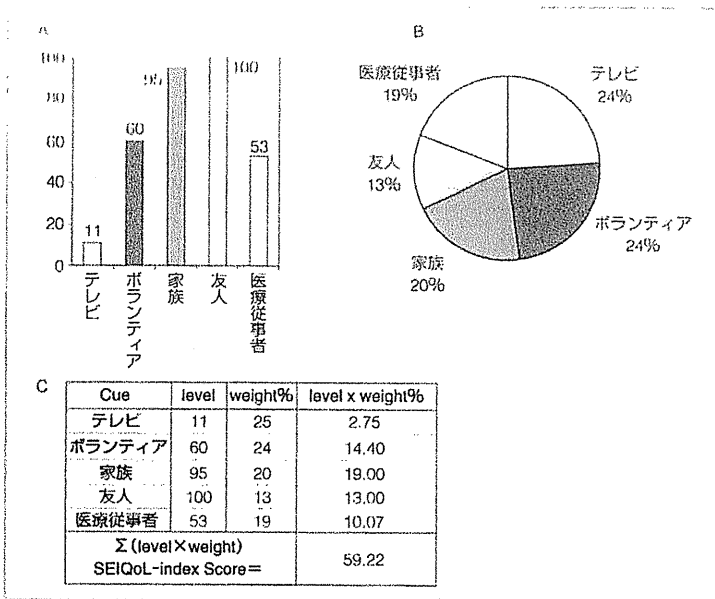


図3 長期入院中のデュシェンヌ型筋ジストロフィー患者のSEIQoL-DWの実際
自分にとって重要な生活領域(Cue)を半構造化面接法で引き出し、それに対して、うまくいっているか・満足しているかをVASで評価する(A)。人生におけるそれぞれの重要度をカラーディスクを使って重み付ける(B)。レベルを重み付けて総和にしたものが、SEIQoL-indexスコアであり(C)、その方が感じている全体的QOL値(0-100)である。本人はテレビというCueをパソコンやテレビなどの生活領域と意味づけているが、満足できていない。しかし彼にとって、重要度は24%と高い。環境制御装置やスイッチ作りなどのケアの工夫によってこの領域のレベルが向上すれば、この患者のQOLはすぐに向上するとケアスタッフは理解した(中島 孝提供)。

ule for the Evaluation of Individual Quality of Life: シーコールと読む) (<http://seiqol.jp/>) (図3に方法を概略)。患者のQOLは図2⁹⁾にあるように、生物学的な効果以外に、患者の適応や姿勢あ

るいは周囲の状況により評価が変化していくことがあり、これをレスポンスシフトと呼ぶ。これに対してSEIQoLで描写できる可能性がある。

患者自身による健康認識に基づくSEIQoL (中島 孝)

Case

気管切開人工呼吸療法、PEGを行い、24時間他人介護の在宅ALS症例
患者: 50歳代、男性。

現病歴および症状: 左足の筋力低下で発症。2年半後、非侵襲換気療法(NPPV)およびPEG栄養を開始。3年半後、気管切開下人工呼吸器療法に移行し、現在7年目である。嚥下障害のため経口摂取は不可能で、四肢麻痺状態。発話不能だが、口文字、透明文字板、特殊な意思伝達装置用センサーで電子メールなどが可能。介護保険、要介護5、

身体障害者手帳、1種1級、障害者総合福祉法、障害程度区分6(重度訪問介護)を利用し、独居で24時間他人介護されている。

EQ-5DとSEIQoLとの比較から見えるもの

厚生経済学は個人の幸福を効用値(utility)として算出する際に、完全な健康状態の認識を1、死を0とし、時間得失法、標準賭博法または視覚アナログ尺度(VAS)により計測する⁹⁾。ALSの本Caseを講習会⁹⁾で提示(参加者は医療福祉従事者38人、その他25人)し、ロールプレイ法で主観的な健康状態をVAS(100を健康状態とする)で計測した(図4a)。参加者の価値感の多様性や認識法の乱れのため、値は正規分布しない。次に、EQ-5D(EuroQoL)により、計量心理学的に標準化された変換テーブルを使い、効用値(この方法ではQOLと同義と考える)を測定する。EQ-5Dは事前に決められた5分野(移動の程度、身の回りの管理、ふだんの活動、痛み/不快感、不安/ふさぎ込み)を自分で3段階評価する。値(EQ-5D index)の分布は正規分布に近くなるが、極端に低く、マイナスの効用値すなわち、死より悪い状態としても評価される(図4b)。標準化に利用

された国民集団は、本Caseのような患者を、死に近いか、死より悪い状態の患者と認識しているからだ。難病患者、障害者は適切な支援や医療によって、症状コントロールされ適応できるとresponse shift現象が起き、過去認識や自己認識が変わり意欲的に生きられるが、健康人は重篤な病気を不安に感じ、忌避したいという意識を持っているからだ。

一方で、患者自身が考える重要な5分野を自己評価するSEIQoL-DWを使って計測すると、正規分布となる。SEIQoL-indexの平均値は52.99となり(図4c)、患者自身の56.1に近似した。実際に生きている重篤な難病患者は、重要な生活項目を固定せずダイナミックに変え、人生を肯定的に生きており、SEIQoLでは他者をもこれを代理評価できる可能性を示した。

今後に向けて

難病患者(家族)は、病気自体によるストレスと健康概念からくる文化的・社会的文脈での二重のストレス状況に陥る。患者のQOLはPROの一つであり、患者を取り巻く状況・人間関係と、患者の考え方・価値観との相互関係・作用により変化する構成概念(construct)である。この理解

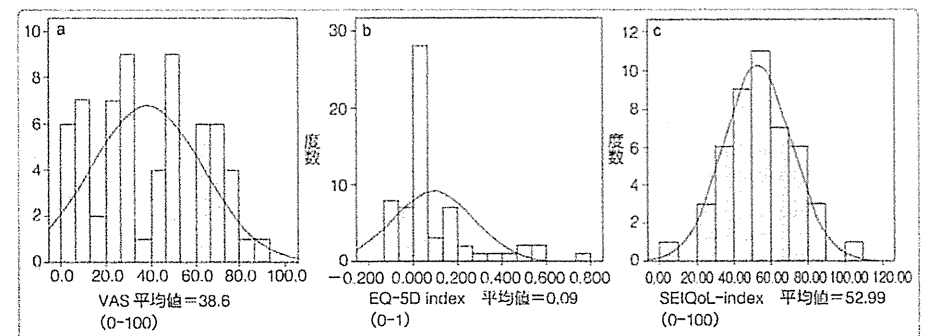


図4 ALS患者のQOLについての63人による代理評価複数の方法での分布の比較。a: VAS, b: EQ-5D index, c: SEIQoL-index

に基き、自己、その主治医、難病患者、家族、適切な
な支援により、QOL向上が可能になるとする。こ
ろ、この難病ケアの当事者があり、高齢者医療
や緩和ケアの向上も同様である。

参考文献

- 1) 大井定夫：パーキンソン病患者のQOL。日本臨床 62：1696-1699, 2001.
- 2) 大井定夫：神経疾患とQOL。パーキンソン病と認知症 卒中会誌、Medical Practice 26：1970-1979, 2009.
- 3) 加藤俊一：いかにせQOLか。池田直己、他(編)：臨床のためのQOL評価ハンドブック、p5。医学書院、2001.
- 4) Sprangers MA, et al：Integrating response shift into health-related quality of life research；a theoretical model. Soc Sci Med 48：1507-1515, 1999.
- 5) 中島孝：医療におけるQOLと緩和についての誤解

- 3) 加藤俊一、池田直己、池田直己、他(編)：パーキンソン病と認知症 卒中会誌、Medical Practice 26：1970-1979, 2009.
- 6) 旧厚生労働省難治性疾患等克服研究事業「患者および患者支援団体等による研究支援体制の構築に関する研究」橋本操班 分担研究報告、井手直子；多職種を対象とした患者主体のQOL測定法(SEQoL-DW)のセミナーの実施、2012

お問い合わせ
立教大学社会学部
〒171-8501 東京都豊島区西池袋3-34-1
Tel: 03-3985-1665 Fax: 03-3985-2833

なかじま たかし
独立行政法人国立病院機構 新潟病院
〒945-8585 新潟県柏崎市赤坂町3-52
Tel: 0257-22-2126 Fax: 0257-24-9812

medicina 神経内科の最新情報
2014年7月号 [Vol.51 No.7]

特稿 **神経診察 そのポイントと次の一手**

不随意運動 部位とパターンをどう診るか／運動失調症候の診かた／Parkinson症状 症状のパターンと鑑別のポイント

【起立・歩行】
起立・歩行障害 注目すべき歩き方・姿勢とその原因

【感覚系】
感覚障害 しびれ、感覚低下などの診かた

【自律神経系】
血圧調節障害 低血圧を伴う疾患とその鑑別／排尿障害 診察の進め方と評価／便秘・排便障害 その病態と診断

【その他】
失神 てんかんとう見分けか？原因疾患は？／てんかん てんかんであることをどう見極める？ 鑑別は？／頭痛 神経診察が特に役立つ頭痛とその症候の診かた／栄養障害の診かたと栄養管理／廃用症候群 臨床医に必要な知識とは？

園特集の理解を深めるための26題
問題
解答

園座談会
内科医が行う神経診察 “苦手”を攻略するコツと考え方
山崎正永、高橋博一、堀尻俊明、川越正平

園総論
神経診察の流れとポイント／病歴聴取のポイント／家族歴と遺伝相談／全身診察法／救急場面の神経診察／高齢者の神経診察

園各論
【高次脳機能】
意識障害とせん妄 意識のない患者からどう情報を得るか？ 注目すべき病歴、症候、バイタルサインは？／認知症 本心に認知症か、その原因疾患は？／失語・失認・失行 診察の進め方と留意点

【脳神経系】
視覚症状 視野異常、眼球運動障害・複視の診かた／めまい、ふらつき、めまいの診かた／摂食・嚥下障害、構音障害 診察の進め方とスクリーニング、検査

【運動系】
筋力低下・麻痺 反射も含めて／筋萎縮 特徴的な所見と検査／

医学書院 〒113-8719 東京都文京区本郷1-28-23
【販売部】TEL: 03-3817-5657 FAX: 03-3815-7804
E-mail: sd@igaku-shoin.co.jp http://www.igaku-shoin.co.jp 振替: 00170-9-96693

病状コントロールの進歩

パーキンソン病と関連症状コントロール
ウェアリングオフ現象に対する continuous dopaminergic stimulation

大田健太郎・池田哲彦

Question & Answer

Q1 ドパミンアゴニストの徐放剤、エンタカポン、セレギリンを使用しても off 症状が取れない時は、どのような方法がありますか？

A1 off 症状の時に使用するアポモルヒネ(商品名アポカイン[®])は、自己注射を行うことができるドパミンアゴニストです。インスリンと同じく、本人もしくは介護者が使用可能です。

【キーワード】アポモルヒネ、ウェアリングオフ現象(G1)、CDS(G2)、ドパミンアゴニスト

患者：70歳、女性。
病歴：62歳パーキンソン病発症。発症後8年目の某日、朝、内服薬を飲み忘れて動けなくなり、翌日の朝に発見された。
家庭環境：独居。介護者は独身の息子のみで、遠距離通勤者(4時間/日)。
神経学的所見：on時(ヤールⅢ)；寡動、すくみ足、前傾姿勢、姿勢保持障害を認めた。右足関節が底屈(ジストニア)、off時(ヤールⅤ)：ほぼ無動無言、右足のジストニアがさらに悪化。

経過と考察：当初ロビニロール3mg/日(分3)が投与されていたが、ウェアリングオフ現象(G1)が残存したのでロビニロール徐放剤4mg/日に切り替えたところ、ウェアリングオフ現象は消失。介護環境が不良で、offの存在が致命的になる状況下においてはCDS(G2)の概念を持って治療に当たり、off時の短縮に努めるべきである。右足のジストニアにはA型ボツリヌス毒素を筋肉注射し、改善を認めた。歩行障害の治療は複合的なアプローチが重要である。

患者：82歳、女性。
病歴：17年の経過を持つパーキンソン病。発症13年頃ウェアリングオフ現象(G1)が著明になる。発症16年目、off時に腹痛が発症。
家庭環境：独居だが、介護者がすぐ近くに住んでいる。ヘルパーが毎日出入りしている。
神経学的所見：on時(ヤールⅣ)：小声症、寡動、すくみ足、前傾姿勢、姿勢保持障害を認めた。手押し車で歩行可能。off時(ヤールⅤ)：ほぼ無動無言、腹直筋が引きつって痛みあり。

考察：プラミベキソール3.0mg/日をプラミベキソール徐放剤3.0mg/日に変更するとoff時の症状が改善した。腹直筋の緊張に伴う腹痛はoff時に出現するジストニアと考えられ、疼痛時にアポモルヒネを投与するよう指導したところ改善を認めた。不随意運動が起きる時はどのタイミングで起きるのかを見定め、off時に起きるならば持続的ドパミン受容体刺激(CDS: continuous dopaminergic stimulation, G2)の概念に基づき徐放剤の変更後アポモルヒネの導入を推奨すべきである。

神経・筋難病疾患の呼吸ケアの進歩

遠藤寿子・中島 孝

Question & Answer

- ⑥ 神経難病における呼吸ケアで留意することは？
- ⑦ ケアチームを作り、呼吸症状の視察とともに早期から肺活量と咳機能の評価を行い、適切な時期に咳介助やNPPV(非侵襲的陽圧換気療法)を導入し、肺・胸郭コンプライアンスの維持、気道の清浄化を成功させると同時に、心理サポートを行う。

キーワード 包括的呼吸ケア、肺・胸郭コンプライアンス、気道清浄化、MAC、NPPV、CPF

Case

呼吸数増加を認め、NPPVを早期に導入したALS症例

患者：71歳、男性。

現病歴：69歳時に右上肢の筋力低下を自覚し、発症から4カ月後に当科を初診、ALS(筋萎縮性側索硬化症)と診断した。リハビリテーションを行いながら外来通院を継続し、発症1年後の%FVC(努力性肺活量)は103.1%、CPF(咳の最大流量)は440l/分、呼吸数は16回/分であった。徐々に四肢筋力低下は進行したが、独歩可能な状態であった。発症2年後の%FVCは72.2%、CPFは360l/分であったが、安静時

の呼吸数が24回/分と増加しており、痰の咯出困難を訴えたため、ご本人に説明・同意取得後に夜間NPPVとMAC(機械による咳介助、G1)を導入した。発症から2年2カ月後に食事中にむせ、誤嚥性肺炎を発症し、呼吸不全に陥ったが、抗菌薬投与、NPPVとMACによる呼吸ケアを行い、肺炎は軽快した。肺炎発症時、%FVC16.9%、CPF235l/分まで低下していた。その後、経鼻内視鏡を使い、胃瘻造設し、24時間NPPV(非侵襲的陽圧換気療法)をしながら自宅療養が可能となった。

神経・筋難病疾患における包括的呼吸ケアの意味と重要性

近年、神経・筋難病の呼吸ケアは医療機器の発達とともに目覚ましい進歩を遂げ、QOLや生命予後にも影響を与えている。神経・筋難病疾患において適切な呼吸ケアの実施は、在宅療養を継続

するための重要な因子であり、その成功のために、熱意と経験のある医師、看護師、理学療法士、臨床工学技師などのチームが必要である。しかし、常にベストの職種を組み合わせでチーム医療ができるわけではなく、各職種が役割の範囲を広げ調整しながら、呼吸不全症状を緩和し、患者(家族)の満足度と生きる意欲を高められれば、結

果的に転帰が改善する。

神経筋疾患での呼吸ケアのポイントは、呼吸筋疲労へのサポートのための人工呼吸器の早期導入としてのNPPVと、排痰能力の低下からくる呼吸器感染症の予防と治療のための気道の清浄化の2つである。神経筋疾患の慢性呼吸不全は、呼吸器内科領域のCOPDなどとは全く異なる対応が必要である。

本稿では、ALS(amyotrophic lateral sclerosis)とDMD(Duchenne muscular dystrophy:デュシェンヌ型筋ジストロフィー)との相違についても論じ、総合診療医が在宅や急変時に病院で診療する際のポイントをまとめた。

各疾患の呼吸不全の特徴

DMDにおける呼吸不全

DMDでは進行性の呼吸筋力低下を中心に、さらに胸郭や脊柱の変形・拘縮なども加わり、拘束性換気障害による慢性呼吸不全が特徴である。呼吸ケアのポイントは、呼吸リハビリと早期のNPPV導入により、呼吸不全の進行を抑制することである。CPF(咳ピークフロー)(後述)が低下すると、肺炎や無気肺などが生じやすくなるため、排痰能力をどう維持し、機械的に補うことができるかがポイントとなる。進行期でも喉頭咽頭機能が比較的保たれるDMDは、24時間のNPPV管理が必要な時期に経口摂取が可能で、一時的にベンチレーターを外しても舌咽頭呼吸(glossopharyngeal breathing:GPB、G2)で換気できる場合が多い。胃瘻造設は摂食障害に対して行うのではなく、栄養管理上必要なら行う。

ALSにおける呼吸不全

ALSも進行性の呼吸筋力低下により拘束性換気障害をきたすが、球麻痺・仮性球麻痺を伴う点がDMDと大きく異なる。進行が遅いこともALSの呼吸ケアの導入が難しい理由である。呼吸不全を早期に診断することは、NPPVの導入時期の決定を含めた疾患全体の治療方針に関わるため重要であり、ALSの診断がついた時点から、定期的にVC(肺活量)とCPF測定を行う。球麻痺・仮性球麻痺が高度であると、唾液の垂れ込みや誤嚥により気道を清浄に保てなくなり、気道内圧の上昇から換気量が低下するだけでなく、肺炎・無気肺に至る。換気量が低下するとマスクのずれなどによる低酸素血症のリスクが高くなり、NPPVの継続がますます困難となるので、効率の良い排痰のために、気管切開下陽圧換気(tracheostomy positive pressure ventilation:

G1: 咳介助

G1 MAC (mechanical assisted coughing: 機械による咳介助)

Mechanical insufflation-exsufflation: MI-Eとは、強制的な吸気(陽圧)による肺を拡張した後、瞬間的に呼気(陰圧)にシフトすることで気道から高い呼気流速を発生させ、咳を増強することで、痰の排出を促進し、気道を清浄化、無気肺を治療することができる。その装置として、カファリスト*がある。呼気(陰圧)にタイミングを合わせて胸部や腹部を圧迫し、さらに流速を高めるために徒手介助を併用するとよい。カファリスト*は2010年度より、在宅療養中の神経・筋疾患で人工呼吸器を使用していれば保険適応(排痰補助装置加算)となっている。

G2: 舌咽頭呼吸

G2 舌咽頭呼吸(glossopharyngeal breathing: GPB)少量の空気を舌や咽頭を使って飲み込むように肺に送り込む方法で、回復して空気を飲み込む動作がカエルのどの動きに似ていることから、カエル呼吸とも呼ばれる。呼吸筋力が低下していても喉頭咽頭機能が保たれていれば可能な呼吸法である。DMD患者は練習すると可能となるが、通常ALS患者はできない。

TPPV)が必要となる。気管切開後もMACを継続すると同時に、気管カニューレからの吸引を行う。カニューレ内吸引孔から低置持続吸引を行う終日持続的喀痰吸引システム(<http://nambyocare.jp/research/topics1/topics1.html>)が、喀痰吸引回数の減少に役立つ。

MSA(multiple system atrophy: 多系統萎縮症)の呼吸ケア

MSAでは睡眠時無呼吸症候群や喉頭喘鳴などのSBD(sleep breathing disorder: 睡眠呼吸障害)が高率に合併する。高度なSBDを認める場合にはNPPVや気管切開術を行う必要があるが、喉頭蓋基部の可動性が増し、吸気時に喉頭蓋が気道奥に引き込まれる現象、Floppy epiglottis(FE)を認める場合は、NPPVで逆に気道閉塞が増悪するので、気管切開を検討する。MSAにおける突然死は、上気道閉塞以外の機序も推測されており、NPPVや気管切開術では完全に防ぐことはできない。

神経・筋疾患の呼吸機能の評価と対策

VCの測定とNPPVの導入

呼吸筋障害の早期診断やベンチレータ導入時期

G3 最大強制吸気量(maximum insufflation capacity: MIC)
 自分自身で複数回の吸気をためるか、救急蘇生バッグ加圧による吸気介助により、肺活量以上に肺に空気を送り込み、秒息溜め(air stacking)ができる吸気量のこと。肺・胸郭コンプライアンスや喉頭・咽頭機能の総合的な指標となる。MICが多いと咳能力に訴わすことができる。

決定には、VCやFVCが有用であるが、神経筋疾患ではマウスピースではなく、フェイスマスクを使用して測定する。閉塞性障害がなければ、両者は同一である。仰臥位で測定することにより、睡眠時の低換気を予測することができる。ガイドラインにおいては、DMDでは%VC 40%以下、ALSでは%FVC 50%以下がNPPVの導入の目安であるが、これらの検査値がNPPV導入基準に達していなくても、夜間の低酸素血症、睡眠障害、日常動作時の息切れ、呼吸数の増加などの呼吸症状が出現した場合には、早期にNPPVを導入する。導入初期には、NPPVを夜間行うことで呼吸筋疲労が改善し、NPPVを使用していない日中の呼吸状態の改善を得られる。

CPFとMACの導入

神経・筋疾患では咳の機能が低下し、排痰の効率が低下すると、気道を清浄に保てなくなり、呼吸器感染症のリスクが高くなるため、患者の咳能力を評価することが重要である。CPFは喘息診療に使用するピークフロー計にフェイスマスクをつけて、最大強制吸気量(maximum insufflation capacity: MIC, G3)まで吸気した後、肺内の空気を、咳をするように一気に呼出し、測定したものである。CPFが270 l/分未満で低下すると、感染時に増加した気道の分泌物の排出が困難となり、160 l/分未満では平常時でも排痰が不十分となるため、徒手による咳介助や機械による咳介助(MAC)が必要となる。このため神経・筋疾患では、呼吸機能評価として必ず実施する。

神経・筋疾患における呼吸リハビリテーションとは何か

神経・筋疾患における呼吸リハビリテーションの主な目的は、肺・胸郭のコンプライアンスの維持、肺胞換気の維持、排痰介助などによる気道の

清浄化により無気肺や気道感染症、窒息を予防することである。適切な呼吸リハビリテーションが成功すると、心理的にもサポートが得られる。四肢関節も運動を長期間行わない場合に関節拘縮をきたすように、肺・胸郭も十分な深吸気を行ってないとコンプライアンスの低下をきたすため、アンビューバックなどを使い、強制吸気にて肺を他動的に最大伸展させる必要がある。また、肺胞換気の維持にはNPPVが役立つ。気道の清浄化の保持にはMACが有効である。

誤嚥性肺炎の呼吸ケア

神経・筋病では嚥下障害を伴うことが多く、誤嚥性肺炎を発症する危険性が高い。DMDやALS以外の神経難病においても、誤嚥性肺炎などで一時的に呼吸不全に陥った場合、MACやFiO₂を調整できるNPPVを適切に導入することにより、救急入院しても、気管挿管を回避し救命できる。誤嚥性肺炎発症時の適切な呼吸ケアは、神経難病患者のQOLや生命予後の改善につながる。



1) 日本神経学会, 日本小児神経学会, 国立精神・神経医療研究センター(監修): デュシェンヌ型筋ジスト

- ロフィー診療ガイドライン2014. 南江堂, 2014.
 <DMDの診療で遭遇する多様な医療課題について、EBMに基づいてQ&A方式でまとめている>
 2) 日本神経学会(監修): 筋萎縮性側索硬化症診療ガイドライン2013. 南江堂, 2013.
 <ALSの診療で遭遇する多様な医療課題について、EBMに基づいてQ&A方式でまとめている>
 3) 日本神経治療学会治療指針作成委員会(編): 標準的神経治療-重症神経難病の呼吸ケア・呼吸管理とリハビリテーション. 神経治療学30(2): 191-212, 2013.
 <神経難病の呼吸障害に対する診療指針について、各疾患別にまとめられている>
 4) 石川悠加(編): これからの人工呼吸 非侵襲的陽圧換気療法NPPVのすべて. 医学書院, 2008.
 <NPPVを含む呼吸ケアについて、基礎からわかりやすく解説している>
 5) 中島孝. 他: ALSの在宅NPPVケア. 日本在宅医学雑誌12(2): 158-168, 2011.
 <診断から心理サポートまでALSの包括的ケアについて述べられている>
 6) 中島孝. 他: 筋ジストロフィー診療の現状 診断から治療まで(その2)(症状コントロールと包括的ケア). 超音波検査技術35(4): 433-445, 2010.
 <筋ジストロフィー診療の主に症状コントロールについて、包括的に述べられている>
 7) 中島孝. 他: 筋ジストロフィー診療の現状-診断から治療まで(その1)(症状から検査へ). 超音波検査技術34: 688-689, 2009.
 <筋ジストロフィーの症状や必要な検査についてまとめられている>

えんどう ひさこ・なかじま たかし
 独立行政法人国立病院機構新潟病院神経内科
 〒945-8585 新潟県柏崎市赤坂町3-52
 Tel: 0257-22-2126 Fax: 0257-24-9812

精神科の薬がわかる本 第3版

梶井昭男

●A5 頁236 2014年
 定価: 本体2,000円+税
 (ISBN978-4-260-02108-1)

好評の定番書、3年ぶりの改訂。精神科の薬を取り巻く環境の変化や新薬を、著者の臨床実践を基に追加。今改訂の目玉は、①処方薬依存として社会問題にもなっているベンゾジアゼピン系薬物の依存への具体的対応策、②10年ぶりに出た新しい認知症治療薬、③アルコール依存症に対するまったく新しい作用機序の薬。それぞれの薬の特徴や、患者さんの生活を踏まえた副作用への効果的な対処法をわかりやすく紹介する。

難病の画期的治療法、HAL-HNOIの開発における哲学的転回

中島孝

まったく新しい医薬品や医療機器の開発は一人の患者の疾患の転帰を変えるだけでなく、患者の生活を変え、周りの人々の生活も変え、社会全体をも変える力がある。発明、イノベーションを行う担当者自身は思い描いたこの新たな世界に一気に駆け上がろうとするが、その際に使えるのは旧来の言葉とシステムでしかなく、苦勞しながら螺旋階段を一步一步歩むほかない。新しい技術を現代の社会システムに適合させるために使えるのは旧来の方法しかないのである。

治療法が新しい概念に基づく画期的なものであるほど、感動と共に世界に存在することが可能なはずなのだが、斬新であるほど、社会的承認のプロセスは容易ではなく、その治療法は本来何なのかを古い言葉で説明しなくてはならない。新しい治療技術の効果と安全性を評価するためには、新しい認識論や新しい方法論でおこなう必要があるにもかかわらず、古い基準と言葉で評価しなければならぬのである。このため、医学、工学だけではなく、人文社会学など

の多分野の研究者集団が研究に参画し、プロジェクトを構成する必要性がでてくる。

科学技術の革新

先行する米国の巨大科学プロジェクトの成功事例として、マンハッタン計画が参照され、戦争遂行のための挙国一致政策によってのみ、科学技術は最高に発展できると誤解されることが多い。一方でアポロ計画により、未知への探検が競争という極限状態より技術革新の観点からすくれていることをNASAは示している。我々は、真の技術革新は競争によって促進されるという説をとらない現代社会における技術革新の最前線は、治療法が確立されず、社会生活上も大変な疾患群の研究すなわち難病研究にあると考える。そこにあるゆるな叡智を結束することで、科学は変革され進歩できる。

米国の巨大科学プロジェクトは多分野の専門家の連携チーム (multidisciplinary team) を基本とするが、責任が水平的に分散され

る問題を補うために、プロジェクトリーダーに強い権限、責任、予算をあたえ、評価によりフィードバックするシステムを作った。縦割りのな専門家集団の長に強力なリーダーシップを渡したのではない。このような巨大プロジェクト推進方法を保健医療生命科学分野に導入したのが、米国のNIH (National Institutes of Health) である。ここでは、NIH主導治療とコンセンサス会議などを通して、数々の難病に関する画期的治療法の開発研究や社会化が行われている。

NIHが教えるもの

米国の厚生省 (Health and Human Service) に所属する医師、生命科学者達と米国の軍医と軍事医療科学者が一体となって、軍事目的ではなく、アメリカが世界のリーダーとして存在するために、世界規模の医療研究をおこなう巨大な研究所群と病院がNIHである。NIHとは研究費の採択分配・評価機構であると同時に、研究実践組織の集合システムであるが、その一つに、NLM (米国立医学図書館) がある。地下に施設を展開し、本としての所蔵をめざすのではなく、古代から現代までのあらゆる医学情報やゲノム・蛋白・病原菌、微生物など生物体 (biome) の情報と関連情報をデータ化し、最新のインフォマティクスで閲覧可能な状態として提供している。中央に位置する病院はクリニカルセンターと呼ばれるが、通常の医療を行う病院ではなく、臨床試験・治療を実施するための病院で、プロジェクトに合致する患者、正常者が比較対照群間試験、コーホート研究などのためにリクルートされる。多種多様な基礎研究所がその周りをとりかこみ、臨床研究のための基礎研究を行っている。臨床試験・治療のための生命医学倫理学研究の多くは近くのジョー

ジタウン大学ケネディ研究所で行われる。NIHはさらに、組織の内部だけでなく、外部の研究所、病院に研究プロジェクトを公募し資金援助している (extramural program)。

研究者になろうとした人生の前半に、米国の資金によりNIHで二年半にわたり研究プロジェクトに参加した。そこでの経験が今研究代表者として行っている「厚生労働省難病治療疾患等実用化(実用)研究事業」希少性難病治療疾患神経・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-HNOI)」に関する医師主導治療の実施研究」の推進にこれほどまで役立つとは思わなかった。

ロボットスーツHALの治療

ロボットスーツHALはHybrid Assistive Limbの略であり、外骨格型 (exoskeleton type) の装着型ロボットである。後半に詳細を解説するが、生体電位駆動型であることが特徴である。筑波大学のサイバニクス研究センターの山海嘉之教授が一九九一年から研究に着手し発明したもので、関連する特許は固に属している。この機器は、医療機器として構想されたが、人のエンハンスメント技術と理解され、義足などの補装具と理解されたりすることがある。

医療機器とは、「人若しくは動物の身体の診断、治療若しくは予防に使用され、または人若しくは動物の身体の構造若しくは機能に影響を及ぼすことが目的とされ、機械器具等(医療用品、歯科材料、衛生用品など)である」と薬事法で定められている。ロボットスーツHALはクラス2と位置づけられるが、HALのように新規の機器の場合は薬事申請のために、法に基づく臨床試験すなわち

治療をおこなう必要がある。

Code EG

現代における治療はグローバリズムの下で、医薬品の許認可のための科学 (regulatory science) を共通化するためにICH、すなわち日米EU医薬品規制調和国際会議 (<http://www.ich.org>) で作成したガイドラインに基づいて行われている。ICHのガイドラインにかかれたコードであるEG Good Clinical Practice (GCP) が翻訳され、一九九七年に、日本の薬事法に適合させた「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(厚生省令第二十八号) が施行された。これはGCP省令といって、日本の治療の実施形式を法的にさだめた。

難病患者、障がい者、差別された民族、捕虜などの「生きるに値しない生命 (Lebensunwertes Leben)」とされた人々は集中キャンプでナチスにより無駄に人生をおわらせられる必要はなく、医学実験に参加させることで人類にとり有意義に生命を終えることができる」と主張したドイツ医師達の考えは否定された。ニュルンベルク医師裁判では多くの医師が死刑とされた。

これを踏まえて、ニュルンベルク綱領、ヘルシンキ宣言で人体実験、臨床試験に対するGCPがつくられたが、その原点におかれているのは、臨床試験の適否は人類にとってよいか否かの客観判断以上に、被験者自身がその医学実験が自分にとってよいかどうか主観的に決めるべきであるという原則である。被験者が難病患者であらうと、死に傾いている人であらうと、死刑囚であらうと、それは変わらない。その手続きとして現代の臨床試験ではCode EG GCPが

定められたのである。これによるものは単なる臨床試験ではなく、治療とよばれる。治療では、標準手順書、治療薬概要書(または治療機器概要書)治療実施計画書を事前に作成し、治療審査委員会で承認後、十分に説明を受けた被験者が自由な意思で文書により同意し、治療が開始される。治療はモニタリングされるだけでなく、第三者から監査され、さらに、許認可当局も監査をおこなうという手順をとる。このようにすることで、科学性と倫理性が十分ある臨床データが得られ、医薬品・医療機器は承認申請が可能となる。

医師主導治療

企業主導では希少難病などの分野で多額の費用がかかる治療に消極的であることなどを理由に、公的資金による治療を前提として、二〇〇三年薬事法の改正で医師自身が自ら治療を主導することが可能になった。企業依頼者ではなく、自ら治療を実施する者として、治療責任医師が、GCP省令を遵守し、各種の手順書と治療実施計画書を作成し、院内治療審査委員会に諮り、治療計画を届けるもので、多施設共同治療の場合はさらに治療調整医師をおく。資金提供者が国になることで、米國で行われているNIH主導治療と同様な治療が日本で可能になったわけである。未承認の薬物・機械器具の提供を受けて治療を行うことで、収益目的ではなく、疾患専門医が患者さんの真に望むアウトカムを主要評価項目として、治療プロトコールを作成できる可能性が生まれた。患者主体の治療という概念を理想とするのが医師主導治療なのである。

サイバネティクスからサイバニクスへ

ウイナーとフォン・ノイマンは二人とも、戦争協力者として技術革新プロジェクトに参加した数学者であるが、正反対の考え方をしていた。

フォン・ノイマンはゲーム理論を築き、医療分野で医療経済学、医療アウトカム研究、医療倫理学に利用されている。「不確実性下にある個人は、期待効用を最大化するように意思決定し、行動する」と考える期待効用理論により、医療経済における効用値 (utility) の考え方が提案された。この効用値概念をQOL (生活の質) とすること、一般的に保健医療福祉従事者の考えているQOL概念を変質させると同時に、医療倫理学も変えてしまった。たとえば、三人の遭難者(患者)がいるのに、二人乗りの救命ボートが一隻しか供給されない場合にだれを救命するのが倫理的か、経済的か、というような使われ方をする。つまり、そのような場合に、どの人を救うのが倫理的に正しい判断なのか、効用値からみて分配的正義があるのかを議論するのである。ゲーム理論の特徴は、ゲームの構成要素を変えたり、参加者自体を変えたり、ルールそのものを変えたりして、解決しようとしなが、本来、現実に必要なものは、座席を二人から三人に改造することができるかどうかの能力であり、もう一隻の舟を至急調達できるかどうかであり、それができなければイノベーションを行えばよいはずなのだが、ゲーム理論ではそのような解決方法を一切とらない。主体は変化しないまま、意思決定し最高のゲームをおこなうよう振る舞うものと考ええる。ウイナーはこのゲームの理論と正反対に、参加者自身を制御・変

化させる理論として、サイバネティクス理論をうち立てた。現代の新幹線が目的通り定時運行できるのも、人工衛星を予定した静止軌道にのせるのも、ハイブリッドカーがエンジンと電気モータを組み合わせて、思い通り動くのもサイバネティクスによる制御技術があるからである。百科全書的な広い知識の下で、あらゆる生命体、神経系、社会システム、機器の動的な制御についての学問が再構築された。サイバネティクスの語幹に「サイバー」操舵」を当てたのは、人の意図にしたがって機器システムを制御する技術と考えたからだ。

サイバニクス (Cybernetics) とはHALの基本的な原理として山海嘉之教授が、サイバネティクスにさらにメカトロニクスとインフォマティクスを加えて発展させた用語である。人が機器を操作するのはサイバネティクスだが、サイバニクスでは、機器は人に装着することで、人の動きと協調して共に動き、機器を操作する操縦桿やキーボードはない。人と機器は電線で直接結ばれ、機器と信号交換をリアルタイムでおこない自分の意思通りに機器と体が動くのである。それがサイバニクスである。

サイバニクスによる随意運動障害治療

随意運動は人が内的環境を自ら整え、主体的に生きていく際に重要な機能である。たとえば、人は水が飲みたいときに随意的に必要な量の水を飲めなければ、生体の恒常性は維持できなくなり生存できなくなる。

随意運動障害を来す病気は様々であり、脳血管障害、脊髄損傷、パーキンソン病、アルコール性脳症、多発性硬化症、HAM (HTLV-1関連脊髄症)、脊髄小脳変性症、筋萎縮性側索硬化症、脊髄性筋萎縮

症、筋ジストロフィー等あらゆる神経・筋難病が含まれる。難病はもちろん、高齢そのものも随意運動機能障害の原因であり、随意運動障害の克服は高齢化社会の重要な課題である。医学研究者はこれらの病気を根本的に治す治療を開発研究しようとしてきたが、成功せず、完全に治療できなくても症状を改善する治療を研究すれば良いのだが、その研究は十分になかった。その結果、随意運動障害には介護で対応するのが良いということになってしまった。これに対する技術革新が今まで不十分だったというのが我々の基本的認識である。

現在、随意機能の回復プログラムとして、脳卒中モデルを基にした反射階層理論 (Brunstrom)、ポリオモデルを基にしたPNF、固有受容性神経筋促進法)、脳性麻痺モデルから導かれたBobath法などがハビリア室で提供されている方法だが、十分とはいえない。なぜなら、これらには、現代の脳神経科学の進歩が反映されておらず、実証研究も十分でないからである。随意運動障害の治療としては、神経細胞・線維の再生医療とシナプスネットワークの再構築治療の両者が必要となるが、麻痺が高度でなければ、シナプスネットワークの再構築そのものが重要となる。

現在革新的な方法として促進回復療法(川平法)が開発されている。それは、シナプスネットワークを再構築するために、運動意図と意図された運動現象の対応を繰り返し反復させる実践的プログラムである。しかし、徒手的には単関節随意運動しか実施できない問題がある。日常生活の随意運動は本来多関節運動であり、随意意図意図と多関節による複雑な運動現象全体を失敗することなく反復させるためには徒手的には難しく、HALのような機器が必要なので

ある。歩行障害を例とすれば、歩行周期に合わせた左右の股関節、膝関節の動きは複雑な多関節運動であり、それと歩行意図の組み合わせを反復的に繰り返す必要がある。サイバニクス技術により開発されたHALを使うことで、このような多関節運動に対するシナプスネットワークが再構築できると考えた。HALの医療機器治療とそれを現象レベルで検証することが目的である。

サイバニクスの原理に基づくHAL

装着者の随意運動意図と併りに、左右の脚の多関節を同時に動かせるのがHAL下肢モデルの特徴であるが、そのメカニズムは機器と人を一体としたハイブリッドメカニズムにより構成されている。これが(HAL: Hybrid Assistive Limb)と命名された所以である。HALは生体電位から人の随意運動意図をDecodeし、各種のセンサー情報も加えて、装着者の運動意図を推測する。また、機器と人の力を連携して随意運動を制御するメカニズムも実装されている。そのために、三種の制御方法がとられている。生体電位などに基づき装着者の随意運動意図により制御されるサイバニック随意制御(CVC: Cybernic Voluntary Control)、HAL内部の多関節随意運動のデータベース(例、起立、歩行、走行等)を参照し、生体電位信号が不十分でも随意運動を完成させるサイバニック自律制御(CAC: Cybernic Autonomous Control)、装着者にHALの重さを感じさせない、サイバニックインピーダンス制御(CIC: Cybernic Impedance Control)である。サイバニック随意制御を使い、随意運動の開始タイミングと目的軌道を機器が推測し、サイバニック自律制御があることで、随意運動障害があっても目的とする随意運動を遂行できる

のである。HAL福祉モデルの総重量は二キログラムであり、一つの関節にはそれなりの重量があるが、サイバニックインピーダンス制御により質量と慣性モーメントに対する補正が入るため、装着者は運動時に各関節のHALの荷重を意識せず、自分の体の一部として感じる事が可能となる。

HAL医療モデルと複合療法

HALは機能増強モデル、災害対応モデル、手指モデル、サイバニックレッグ(義足、義手)など多様なモデルが開発されているが、医学的にHALは人の機能と構造を変える医療機器として、シナプスネットワークの再構築などの神経筋の可塑性(Neuromuscular plasticity)を促進する機器として使うことができる。HALが動作すると、運動神経から筋の興奮は最小限にまで下がるため、病気の神経・筋システムにおいて過剰で有害な活動を抑制することができる。このため運動神経・筋の保護効果が期待される。運動を繰り返すことで廃用性筋萎縮の治療効果も期待できる。

当初、筋ジストロフィー患者、脊髄性筋萎縮症患者、筋萎縮性側索硬化症患者などにHAL福祉用を装着したところ、動作しないことが判明した。HAL福祉用の生体電位の解析メカニズムは比較的健全な神経・筋システムをもつ装着者が想定されており、性能がいくつかなかったのである。そこで、医療機器モデルのHAL-HNOIでは神経・筋難病患者に特徴的な微小でまばらな生体電位信号に対しても動作することを目標に開発された。これによりHAL医療機器モデルはあらゆる随意運動機能を障害する疾患に対して適合すると同時に国際的な医療機器としての規制に対応したものとされた。

昨年EJUで医療機器としての承認がえられた。

現在日本では、一八歳以上の脊髄運動ニューロンより下位が傷害された神経・筋難病(脊髄性筋萎縮症、球脊髄性筋萎縮症、下肢症状が緩徐進行性のALS、シャルコー・マリイ・トゥース病、遠位型ミオパチー、先天性ミオパチー、筋ジストロフィー、封入体筋炎および同等なもの)による歩行不安定症に対して、HAL-HNOIを使った歩行プログラムにより、短期的歩行改善効果が得られるか、有効性と安全性を検証するために、「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-HNOI)」に関する医師主導治療(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-301)試験、治療調整医師中島孝)が行われており、今後、治療総括報告書の完成が待たれている。さらに、脊髄運動ニューロンより上位の疾患群に対する治療も準備されている。HAL単独治療としてだけでなく、核酸医薬、抗体医薬、幹細胞治療などとHALとの複合療法(combined therapy)により有効性をさらに高めることが最終的目標と考えている。HAMにおける抗CCR4抗体療法、デュシエンヌ型筋ジストロフィーのエクソンスキップ治療、ポンベ病治療における酵素置換療法との複合治療はすぐにも期待できると思われる。

サイバニックインターフェース

HAL-HNOIのもつ微小でまばらな生体電位信号から随意意図を検出する機能をモーターク発生ユニットから独立させたデバイスサイバニックインターフェースという。その技術から、筋萎縮性

側索硬化症、脊髄性筋萎縮症、筋ジストロフィー、脊髄損傷など四肢麻痺患者用の意思伝達装置に接続するためのサイバニックスイッチが開発され、実用化に向けた準備を行っている。病気の進行が高度になり筋収縮が消失しても、患者に随意性があれば、生体電位信号のみで、意思伝達装置用スイッチが動作するものである。変位や微妙な位置合わせが不要であり、その部位での病気の進行を抑制できる可能性も期待される。

臨床評価と健康概念

WHO憲章前文(一九四八)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、社会的に完全に良い状態(wellbeing)と定義され、現代のあらゆる治療はこの健康概念に基づいて行われている。二〇〇三年に、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、Beyond therapy(超治療)が作成された。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、エンハンスメントテクノロジー、願望実現医療、トランスヒューマニズム、Euphantics(人間改造学)などがそこに含まれる。

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という問題がおきる。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。

二〇一一年にBMJにおいて「我々はこのように健康を定義すべ

ブライオリタイゼーション、認識フレームを変えたりフレミングなどのメカニズムがおき、同じ事象に対しても評価を変化させるレスポンスシフト現象をおこす。このためPROの変化を有効性評価にすることは十分科学研究されてこなかった。治療で最初にレスポンスシフトとして認識されたのは、プラセボ効果であり、このため主観評価法はいく加減なものと考えられ、一度は棄てられてしま

った。PROは患者の代表的構成概念であり、実体(ready entity)、物自体ではない。構成概念(construct)とは人の考えによって心に作られる知覚、意味であり、医療における概念のほとんどは、実は生物学的実体ではなく、構成概念であり、構成概念の改善が医療の成功不成功を左右する。このことはほとんど知られていないのが残念である。たとえば、医療に関係する、幸福、QOL、終末期、セクハラ、医療過誤というのはほとんど構成概念なのである。結局、医療の質は患者の構成概念による評価によって決定されるが、現代医療においても、患者の構成概念、PROはレスポンスシフトをおこすいい加減なものという印象を持たれ続けてきた。しかし、人の構成概念を組み替える能力、すなわち、時の流れの中での事象に対する構成概念に相当するナラティブ(言葉自体としてのディスコースと物語が一体となったもの)を書き換える能力は人が病氣・障がいと主体的に適応して生きていく際に必要な能力であり、それが減弱した場合に支援が必要なのである。人の心に、今までは異なった価値観や意味が再構成されていく中で人は難病や障がいを克服して生きていけるのである。レスポンスシフトとはナラティブの書き換えによっておきる現象といえるが、これを患者ができるようにする医療

「何か?」という論文が発表され健康定義の変更が議論された。そこでは、WHOの完全なwellbeing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、疾患や障がいに適応するための支援そのものを意味することになる。HALはこの健康概念における治療に対応しており、超治療ではなく、患者が主体的に適応することを促進するのである。これを証明するために、客観的に改善を証明するだけでなく、患者自身の主観的評価を向上すべきだという考え方が、臨床評価としての患者の報告するアウトカム(PRO: Patient reported outcome)評価である。

患者報告アウトカム

HALもPROを向上することが目標とされる。このような健康概念と治療概念に基づいて診療を行えば、どんな難病でも、治らない疾患であっても、患者・家族の喪失感をサポートして新たに生きることを支援できると考えられるからだ。PROとは臨床に必要な患者さんの主観評価のことで、医療従事者による評価、客観評価ではない究極のアウトカムである。従来からいわれているQOLは生活に関するPROと概念整理されるにいたった。治療では本来、治療効果を客観的指標だけでなく、PROにより評価すべきである。しかし、主観的評価を採用すると、時間経過により、人は評価尺度自体を変えたりキャリアプレーション、価値判断の優先順位を変えたり

は質が高いとされる。HALを装着して歩行プログラムが成功すると患者は笑顔になる特徴があるが、HALを使った治療プログラムにおいてもPROの評価研究を同時にすすめている。

機器・道具・人間

「道具(機器)を使う人間」として人は存在している。人は生まれると、言語を獲得する前から、道具やおもちゃで遊びはじめ、楽しみ、発達し、機器や道具の有用性に気づき発達する。人は親や他者とのコミュニケーションを通して言語を使い始め、自らも「意味を紡ぎ出し、物語を作っていく人間」として、期待、不安、達成感、挫折、振り返り、物語の書き換え、喪失や再生の中で生きていく。機器を使うことは、言語を使うことと同じくらい、人にとって、自然な能力なのである。

医療においては、医薬品だけでなく、機器、人工臓器等が使われるが、機器と人間はどのような関係性で結ばれ、機器は、病氣や個人の一生に対して、また、人類全体に対して、どのような影響をあたえるのだろうか。医療において、機器を使う目的と安全性をどのように考えていけばよいのか。それを判断するために医療機器治療は重要なのである。

機器の使用の例として、人工呼吸器は高度な集中治療として使われてきたが、技術革新により、集中治療室などの特殊な環境でなくても安全に使える個人用高機能ポータブル人工呼吸器の開発と普及が行われると、医療技術自体が、お仕着せで過剰なものと考えられる方がでてきた。実はこのような問題がおきるのは、人工呼吸器に關して、臨床評価方法についての研究も、治療も一切行われてこな

かったからなのである。

リハビリテーション技術においても、「機械を使ったりハビリアプログラムが普及すれば理学療法士は解雇されるのではないか」「リハビリとは人間のなアブローチであり、非人間的な機械を導入することはよいリハビリではない」「人間にとって重要なことは自然と共に自然に生きることにあり、人工的に機械に支えられて生きることは良くない」というような新ラダイト運動ともいえる発言が出たりする。

治らない進行性の疾患に対する治療やリハビリテーション医療は無意味という考え方は現代のアカデミアでの主流な感情であり、それが同時に根治療法以外の難病分野の症状改善治療研究をばばんできた。機器の使用もまたしかりである。

リハビリテーション医療の「可」とは再びという意味であり、本来どんな疾患、どんな障がい、どんな老化であっても、自己を否定しなくなるような絶望の中から、人が再び甦って生きることがを支援することである。新たな健康概念から見ても、患者がどんな疾患であっても、生物学的に新たな内的環境に主体的に適応して生きるために、医薬品や医療機器を使い、心と体を蘇らせ生きられることを支援することが医療だと考えており、その中でHAL/HNOI開発を進めている。

医療、医療機器開発と医療の世界提供へ

ロボットスーツHAL医療機器治療は、難病に対する治療として、日本からはじまったが、それは、医療的に重要であるだけでなく、科学技術革新の最前線を難病医療におくことが技術開発戦略として

もつとも優れていると考えたからだ。患者数は少ないが、きわめて困難な難病治療研究からはじめることで、高齢者医療においても治療法開発をすすめられ、世界の人に共通の課題を克服できるのである。病気の治療研究により、人と人は国境を越えて、普遍的に助け合える。日本はこのような立ち位置をとり成果を上げること、世界から高く評価され友人を増やすことが可能になるだろう。もちろん経済活動もともなう。この国際化のためには、普遍的な身体を共有しているといっても、異なった歴史、社会、法、倫理、経済の環境の下で、共有できる医薬品・医療機器を作り、臨床評価する必要がある、そこで人文社会哲学者を含む研究体制が必要になるのである。

関連文献

- (一) 中島孝、ロボットスーツ「HAL/HNOI」(医療用HAL)、医学のあゆみ 249 (5) : 13924-13925, 2014
- (二) 中島孝、ロボットスーツHALによる歩行改善効果の可能性、日本医学新報 469 : 81-9, 2014
- (三) 中島孝、医療におけるOLEと緩和についての誤解を解くために、医療ジャーナル、47 (4) : 1167-1174, 2011
- (四) 中島孝、神経・筋神経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、保健医療科学 80 (2) : 130-137, 2011

(なかじま たかし、医師/国立病院機構新潟病院)

セッション2 脊髄損傷および難治性疾患に対する革新的リハビリ法の開発

脳、脊髄、神経・筋疾患に対するHAL®の医療応用の基本戦略 — 医師主導治験の経験から —

Basic strategy for HAL® medical application in physician-initiated, GCP-regulated clinical studies for brain, spinal cord, neuro-muscular disorders

中島 孝

Takashi Nakajima

独立行政法人国立病院機構新潟病院

Niigata National Hospital, National Hospital Organization



1. HAL®の特徴：

生体電位信号を利用する

医師主導治験からみたHAL® (Hybrid Assistive Limb®) の医療機器開発の全体像について、脳、脊髄、神経・筋疾患に対する医療応用の基本戦略という形で私の考えを話します。現在実施中の難病の医師主導治験データは示せないため、その点をご容赦ください。

HAL®の性能を示す動画では、サッカー選手が普通なら持てない重い鉄骨を持ち上げており、HAL®には身体機能を増強するという特徴が明らかです。他国で開発されてきている exoskeleton suit (外骨格スーツ) との違いは、HAL®は軍事を志向しておらず、医療、福祉、探検、災害などを目的とされる点といわれていますが、一番重要な相違点は、HAL®だけが、装着者の生体電位信号 (bioelectric signals) を利用して駆動することです。他の類似品は生体電位信号を利用できません。この特徴が後述のNMPやiBFに関連する医療応用上のHAL®の大きなアドバンテージです。

2. HAL®を成立させる二つの技術：

CVCとCAC

HAL®は二つの技術によって作られています。一つは生体電位信号を暗号解読して装着者の運動意図を推測する研究、もう一つはその情報を基に、人の力と連携して装着されている機械自体が機械を制御する研究、この二つによって成り立っています。メカニズム的には、装着者の運動意図に基づく cybernic voluntary control (CVC) と、HAL®自身の自律制御による cybernic autonomous control (CAC) によって成立しています。

「サイバニック (cybernic)」とは、「サイバニクス (cybernetics)」の形容詞型であり、この用語は、山海嘉之教授 (筑波大学) がつくりました。Norbert Wienerという米国の数学者は機械と人間の制御理論としてサイバネティクス (cybernetics) をつくったのですが、それにメカトロニクスを加え、人間自身をモーターで動かし、電線で人間と機械をつなぎ、直接人間の生体電位信号で機械を制御するという意味を加えたのが、サイバニクス (cybernetics + mechatronics + informatics) です*1。

この概念は医療応用、特に、随意運動の改善治

療に、重要な鍵となる後述のNMPやiBFを支えるものです。それから、HAL®はあらゆる関節に作ることが可能で、単関節モデル、単脚モデル、両脚モデル、腰モデルがあり、最近では手指モデルなど、様々なモデルが作られ、あらゆる部位での随意運動の治療に役立つ可能性があります。

3. HAL®の医学的効果のメカニズム

HAL®の医学的な効果とそのメカニズムはまだ完全に証明されたわけではなく推測段階です。治験でそれの一つずつ実証していこうとしています。

神経可塑性の促進、運動神経・筋の保護効果、廃用性筋萎縮の治療、この三つが現在想定されているHAL®の臨床効果の大きな特徴です。HAL®を単独で使い、まず、単独で有効性を評価していくことが非常に重要ですが、それと同時に、薬剤、核酸医薬、抗体医薬、幹細胞などの複合療法にすることが近未来の治療になると思います。脊髄損傷に対しても、幹細胞とHAL®の複合療法は大変に期待できます。ある時点でスタートできると思いますが、いつになるかはまだわかりません。

最終的に、HAL®は neuro-muscular plasticity (NMP) を増強すると私は考えています。同様の意味で、山海先生は10年以上前から interactive Biofeedback (iBF) という言葉を使っています。

4. HAL®の臨床的有効性が想定される対象

HAL®の有効性については、ambulation disability すなわち歩行不安定症を起こす疾患群に対する歩行改善効果としての臨床的有効性が想定されています (Table 1)。現在我々は、最も困難な、神経・筋疾患である SMA (Spinal Muscular Atrophy: 脊髄性筋萎縮症)、ALS (Amyotrophic Lateral Sclerosis: 筋萎縮性側索硬化症)、SBMA (Spinal-Bulbar Muscular Atrophy: 球脊髄性筋萎縮症)、遠位型ミオパチー、シャルコー・マリー・

トゥース病、筋ジストロフィーなどの18歳以上の患者に対して治験を行っています (後述)、ここでは脊髄運動ニューロンよりも下位の病変に対するHAL®の有効性が想定されています。さらに、運動ニューロンより上位の病変であればあるほど高い有効性が示せるのではないかと考えています。つまり、脳、脊髄、神経・筋の病変によるあらゆる歩行不安定症に対してHAL®の有効性は期待できると思っています。脊髄損傷は運動ニューロンより上位のもの (錐路病変) と下位のもの (馬尾病変など) がありますが、HAL®は両者に大変により適応ではないかと考えます。

5. 現在実施中のHAL-HN01治験

5.1 HAL-HN01治験「NCY-3001試験」の進捗

現在実施中の治験はNCY-3001試験といえます (Fig. 1)。「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)」というタイトルです。

昨年 (2013年) 1月届出を受理されて、3月に当院で2症例を開始、現在国立病院機構4病院を含む全国9病院で多施設共同治験を設定し、患者が組み入れられており、2014年3月末までに30症例が二次登録を終える予定です。患者団体にもご協力いただいで進めています。本年7月31日に全てのデータ収集が終わり、データ固定後に解析プロセスに入ります。

5.2 治験機器HAL-HN01の特徴

HAL-HN01はEUで認可された機器の基になっている治験機器で (Fig. 1 右上)、その特徴は、神経・筋疾患患者に特徴的な微弱でまばらな生体電位信号を検出して処理が可能であることです。脊髄の運動ニューロンが障害されたポリオ患者

*1 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. 2013; 95(12): 2088-93.

Table 1 歩行不安定症を起こす疾患群と HAL-HN01 の臨床的有効性 (想定)

HAL-HN01 hypothetical efficacy and ambulation disability disorders

疾患群・病態 Disease group	代表される疾患名 Disease name	疾患のレベル Level of lesion	HAL-HN01 の 有用性 (想定) HAL-HN01 efficacy (hypothetical)
神経・筋疾患 Neuromuscular disease	脊髄性筋萎縮症 (SMA), 筋萎縮性側索硬化症 (ALS), 球脊髄性筋萎縮症 (SBMA), 筋ジストロフィー (Muscular dystrophy), 遠位型ミオパチー (distal myopathy), シャルコー・マリー・トゥース病 (GMT) など	Below motor neuron	○
感染症 Infection	ポリオ (polio myelitis)	運動ニューロンより下位の病変	○
免疫神経疾患 1 Neuroimmunological 1	ギラン・バレー症候群 (GBS), CIDP		
免疫神経疾患 2 Neuroimmunological 2	多発性硬化症 (MS), NMO		
神経変性疾患 Neurodegenerative	パーキンソン病関連疾患 (PD), 脊髄小脳変性症 (SCD), 遺伝性脊性対麻痺症 (Hereditary Spastic Paraplegia)		
脳血管障害 CVD	脳梗塞 (infarction), 脳内出血 (hemorrhage), くも膜下出血 (SAH)		
感染症 Infectious	脳炎後遺症 (encephalitis), HAM	Above motor neuron	○
周産期障害・先天代謝異常症 Birth defect, Metabolic	脳性麻痺 (cerebral palsy), ウィルソン病 (Wilson's disease), ポンペ病 (Pompe disease)	運動ニューロンより上位の病変	
その他脳疾患 Other brain diseases	脳腫瘍 (brain tumor), 脳挫傷 (brain injury), 正常圧水頭症 (INPH)		
脊髄障害 Spinal cord diseases	脊髄損傷 (injury), 脊髄腫瘍 (tumor), 脊髄血管障害 (vascular), HAM		



H24年～厚生労働省難治性疾患等克服研究事業
「希少性難治性疾患—神経・筋類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」中島 孝

の足から出ている生体電位信号は非常に低電位で、電位がまばらですが、そこには本来、運動意図が隠されています。それをどうやって暗号解読し、随意運動意図に信号を変換するかという研究が難しかったのですが、それが成功したのです (Fig. 1 右上)。

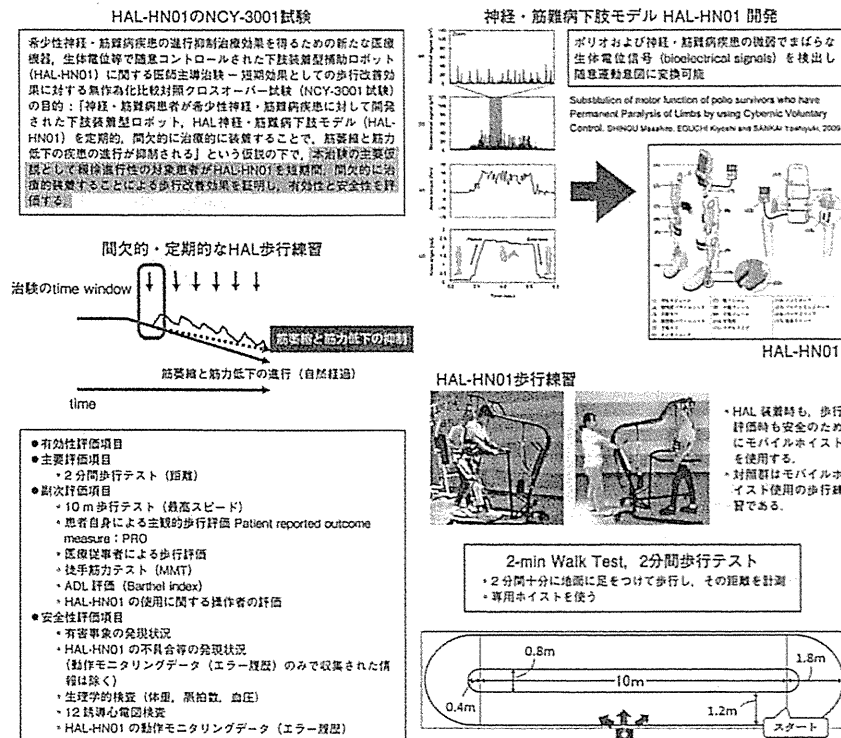
これと似た仕組みを HAL-HN01 に入れることに成功しました。これにより、骨格筋の CT スキャンでは筋肉がほとんど写らない患者にも使えるようになったのです。

5.3 治験組み入れ対象と基準

現在治験中の疾患は非常に難しい脊髄の運動ニューロンより下位の病変による疾患群で、18歳以上の脊髄性筋萎縮症、球脊髄性筋萎縮症、下肢症状が緩徐進行性の ALS、シャルコー・マリー・トゥース病、遠位型ミオパチー、先天性ミオパチー、筋ジストロフィー、封入体筋炎などによる歩行不安定症です。(Table 1)。

つかまったり、歩行器、ホイストなど補装具をつけてようやく 10 m 歩ける患者、すなわち歩行不安定症患者が HAL-HN01 による歩行練習に

Fig. 1 HAL-HN01 の NCY-3001 試験



よって HAL-HN01 を脱いだ後で、どのくらいよく歩けるかを 2 分間歩行テストで証明します (Fig. 1 下)。

5.4 主要仮説

この治験の主要仮説は (Fig. 1 左上), 緩徐進行性の患者が HAL-HN01 を定期的、間欠的に治療的装着することによる歩行改善効果を証明し、有効性と安全性を評価するというものです。

長期的には、少しよくなって、また病気の進行とともに悪くなっていく、全体像として、病気の

進行をゆっくり抑えてくれるということです (Fig. 1 左上)。長期の治験は現状では実施できないので、まず短期試験として行うわけです。

5.5 有効性評価項目

有効性の主要評価項目は 2 分間歩行テストです (Fig. 1 下), HAL-HN01 を使わない状態で転倒予防のホイストだけ使用し、2 分間どれだけ歩けるようになったか、距離を前後評価します。副次評価項目には、10 m 歩行での最高歩行スピードも入れていますし、患者の主観的な歩行評価

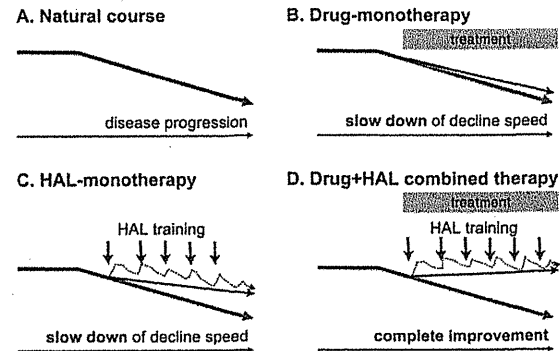
(PRO) も入れています (Fig. 1 下)。

治療では、前後の比較ではなく、ホイストだけによる歩行訓練 (対照治療) と HAL-HN01 を使った歩行訓練の、2つの治療の有効性の比較のため、前後を変えた2群間の無作為化比較対照クロスオーバー試験をデザインしました。主要評価項目は2分間歩行テストですが、このようなサーキットでどれだけ歩く距離が伸びるかを2つの治療法で比較します (Fig. 1 右下)。

6. 進行性疾患に対する複合的治療法の開発戦略の一般論

ここで、進行性疾患に対する治療開発戦略について、普遍化した様々なパターンを示します (Fig. 2 A, B, C, D)。まず、natural course (自然経過) として歩行障害が進行するなど徐々に悪化していく病態に対して (A)、治療薬による monotherapy (単独療法) として、悪化の速度を緩めるなどの何らかの効果が認められ (B)、さらに、HAL[®] による monotherapy で効果があれば (C)、最終的には、それらを組み合わせた複合療法、combined multi-modality therapy (D) によりさらによい臨床改善効果が得られるのではないかと考えています。

Fig. 2 Clinical study strategy for incurable progressive diseases



脊髄損傷や脳血管障害などの急性疾患に対しては (Fig. 3), 例えば通常のリハビリでは歩けないという場合に (通常リハビリのみ), HAL[®] を使ったリハビリテーションを組み合わせると歩けるようになり (+HAL 低頻度使用), HAL[®] の使用法をさらに工夫すれば、さらに早く上手に歩けるようになる (+HAL 高頻度使用) と考えられます。回復の早さだけでなく、到達度も高くなるといった概念的なシミュレーションモデルを考えています。

7. 小児に対する適応を得るために

もう一つは、小児の成長発達曲線にいかにして HAL[®] の臨床効果を上乗せするかということを考えています。まず、お座りができて、そして歩行していく発達過程において、例えば脊髄性筋萎縮症の2型: SMA2 では成長しても歩行はできませんが、適切な時期に HAL[®] による立位と歩行練習を入れると SMA2 から SMA3 に conversion, すなわち歩行が獲得できるのではないかと考えています。

この場合、4歳、5歳といった小児が積極的に HAL[®] を好きになってトレーニングしていくことが重要で、治療参加に対する小児の「アセント」(賛意) を得るための工夫を開発しています (Fig. 4)。子供の被験者が HAL[®] にシールを貼ったり、

Fig. 3 急性期疾患でのシミュレーション (想定) 脳血管障害、脊髄損傷モデル

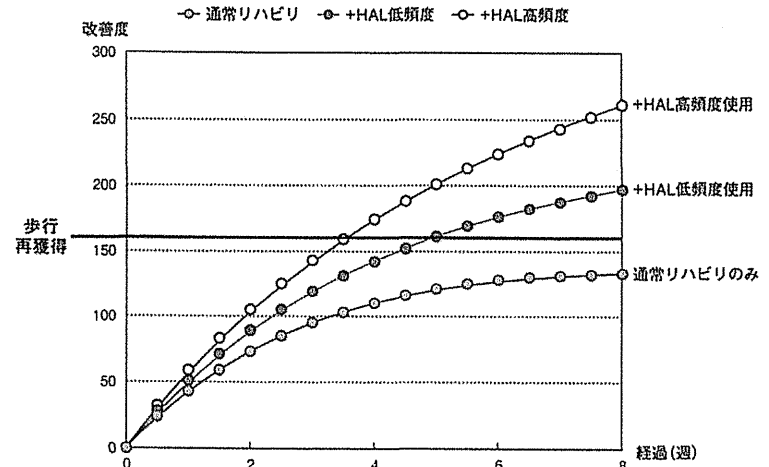


Fig. 4 就学前の小児の治療・臨床試験参加に対する工夫、アセント

- 参加意欲を高め、プロトコル通りすめられるために、常に工夫する。
- ◆小児を尊重した会話を継続的におこなう。
- ◆一応、ひらがなと絵、写真によるアセント文書の作成を試みた。
- ◆HAL 小児用にシール貼付を許可、点灯する色を本人の好みの色にした。
- ◆毎回の治療プログラム進捗管理にキャラクターを利用。
- ◆両親、姉妹、親戚が好意的に治療を促されるように努力する。
- ◆小児科専門の PT、発達を考慮したプログラムを実施しながら常に改良する。

Figure 4 illustrates the efforts and assent for pre-school children's treatment and clinical trial participation. It includes several components:

- Top Left:** A list of strategies to increase participation and improve protocol adherence, such as using child-friendly communication and character-based progress management.
- Top Right:** Images of a child using HAL and a character-based progress management chart.
- Bottom Left:** A grid showing the progress of the child's treatment over time.
- Bottom Right:** A photograph of a child sitting in a wheelchair.

毎回、好きなキャラクターの参加確認シールを貼ってもらったりするのですが、こうしたことは小児患者のアセント上とても大切だと思っています。

8. 脊髄障害におけるHAL[®]の臨床的有用性の例

8.1 HTLV-1関連脊髄症 (HAM)

本日の会にふさわしい脊髄障害におけるHAL[®]の臨床的有用性の例を次に示します。

HTLV-1関連脊髄症 (HAM) という難病があり、これは脊髄の炎症による脊髄障害です。この病気は、HTLV-1感染症による成人T細胞白血病 (ATL) の分布と一致して、日本、カリブ海沿岸諸国、南アメリカ、南インド、イラン内陸部、アフリカなどで発症しており、この分布は縄文時代にさかのぼる人類の交流の歴史と一致するので、16世紀の大航海時代にアフリカからもたらされたのではなく、もっと昔からある疾患だと考えられます。

このウイルス (HTLV-1) により一部の患者が脊髄症を起こすことがわかっていて、脊髄性の対麻痺になります。歩行障害が強くなって進行すると寝たきりになります。治療には、このウイルスの活動性を停止すると同時に、歩行機能を回復させることの両者が必要なわけです*2。

8.2 症例1

これは60歳代のHAMの女性で、ほとんど寝たきりになってしまっていて、ホイストでつり上げるとようやく何とか歩ける状態でした。HAL[®]福祉用をつけて、1日1回の5回の歩行練習でたちどころに歩行能力はよくなりました。これはチャンピオンデータですが、10m歩行テスト、2分間歩行テストの両者で大変によい成績を示しました。NHK国際放送が目撃して、ビデオ編集し海外で放映してくださいました。HAL[®]福祉用の歩行練習の前

後を見ると劇的に歩行機能が改善しています。

しかし、この一例の劇的映像があっても、対照と比較した比較データがなければ、許認可当局は承認しません。科学的な手続きでの治験が必要なのです。治験になれば、医療機器モデルのHAL-HN01を使うことができ、幅広い患者層で有効性を示せる可能性が高まります。

8.3 症例2

こちらは別の患者です。この方もHAM (HTLV-1関連脊髄症) つまり、脊髄障害です。HAL[®]福祉用でトレーニングをしていくと、かなり速いスピードで歩けるようになってきました。どうしてかと聞いたところ、足の痙攣、突っ張り感が改善していると言われました。Clonusという、足を他動的に背屈するとカタカタ屈曲反復する不随意運動の持続時間が短くなっているということがわかってきました。

今の日本のHAM患者はリハビリを行っている方が少ないようですが、ホイスト練習だけでもリハビリをすることは重要であり、その練習は薬事法下の治験ではなく、倫理指針下の臨床試験として行い、データ収集も始めています。

9. HAMに対するHAL-HN01の治験計画

本年 (2014年) 中にはHAM (HTLV-1関連脊髄症) に対するHAL-HN01の無作為化比較対照並行群間試験の治験の届出を出そうと考えています。HAL-HN01の歩行練習とホイストの歩行練習で比較します。それだけだと患者は参加してくれませんが、後半にはHAL[®]福祉モデルによる歩行練習も行おうという形を考えています。当局と治験相談すると同時に、さらに国際的な連携もとうとを考えています。

10. 医学のブレイクスルーと新たな健康概念の提唱

そしてもう一つ、医学のブレイクスルーについて考えています。“Beyond therapy”すなわち「超治療」という概念がありますが、HAL[®]による回復は「超治療」なのでしょうか。つまり、人体改造学、超人類学 (transhumanism) ということになるのかどうか考えました。いつも私たちは正常になろうと努力していますが、正常とは一体何でしょうか。正常に戻すことをtherapy、正常以上にするとbeyond therapyとされていますが、これはWHOの健康概念に依存した考え方です。私たちは、障害者や高齢者医療では正常概念を考え直す必要があると思っています。

つまり、WHOではcomplete well-being、完全なよい状態 (健康) を正常としています。complete well-beingにならなくても、私たちは「社会的、身体的、感情的な問題に直面した時に、自ら適応して自ら管理する能力」を高められれば、健康増進になると思うわけです。

つまり、人工透析をしても長生きして元気であれば、腎機能は正常にならなくても、健康だと言えるのではないのでしょうか。当然、車椅子で長生きして元気であれば健康だということになります。こういった概念に変えていくべきではない

かということが、BMJに掲載された論文で提言されています*3。私は、HAL[®]による治療はbeyond therapyではなく、この新しい健康概念によく適合した治療法なのではないかと思っています。

11. まとめ：世界共通の課題を克服する

生体電位駆動型装着ロボットHAL[®]を用いた運動機能回復訓練は、エビデンスを固めることで、今後、歩行不安定症 (ambulation disability) に対する主流の治療法になり得ると考えます。現在、神経・筋障害に対して治験が行われています (NCY-3001試験)。今後脊髄症に対する治験 (NCY-2001試験) も準備されています。HAL[®]が他の装着型ロボットと異なる点は、生体電位駆動による随意制御と自律制御を組み合わせて、人の目的動作を支援することで随意運動を改善する脳、神経・筋の可塑性 (NMP) を促進する効果が期待できるということです。

病気は世界の人に共通の課題です。脊髄損傷も神経・筋障害もそうです。それを解決することで人間は進歩します。諦めずに解決しようとすることです。その時に普遍的に人と人は国境を越えて助け合えるわけです。今後、あらゆる疾患に対してHAL[®]を用いた治療研究、治験、臨床試験を実施していきたいと考えています。

* * *

*3 Huber M, Knottnerus JA, Green L, van der Horst H, Jadad AR, Kromhout D, Leonard B, Lorig K, Loureiro MI, van der Meer JW, Schnabel P, Smith R, van Weel C, Smid H. How should we define health? *BMJ*. 2011; 343: d4163.

*2 中島 孝, 遠藤寿子, 池田哲彦. 12. ロボットスーツHAL. *Journal of Clinical Rehabilitation*. 2013; 22(8): 792-7.

ロボットスーツ “HAL-HN01(医療用HAL)” Robot suit “HAL-HN01”

筑波大学サイバニクス研究センターの山海嘉之教授は、Cybernetics, Mechatronics, Informaticsを融合したサイバニクス(Cybernetics)技術を用いてヒトの身体/脳とリアルタイムに情報を交換して人を支援する生体電位駆動型の装着型ロボット、すなわち皮膚表面に表れる生体電位信号(bioelectrical signals)から装着者の随意運動意図を解析し、各種センサー情報と運動パタンのデータベースを参照し、適切なモータトルクで随意運動を増強する装置を発明し、HAL(Hybrid assistive limb)と命名した。最初の試作機は1995年にHAL-1としてつくられ、健常人用のHAL-5が2005年に完成した。このモデルには健康なヒトの身体機能を増強する特徴があり、普通はもち上げられない重い物を持ち上げることができる。HAL技術を使った義足(Cybernetic leg)や補装具は有望と思われるが、医学応用としてのHALは患者の脳・神経・筋の可塑性(neuromuscular plasticity)を促進し治療効果を得ることをめざしている。つまり脳・脊髄・運動神経・筋の障害からくる歩行障害に対して患者がHALを装着して定期的に歩行練習を行うことで、HALを脱いだ後の歩行改善効果が期待されている。山海はIBF仮説(Interactive Bio-Feedback hypothesis)、すなわち“動作意思を反映した生体電位信号によって動作補助を行うロボットスーツHALを用いると、HALの存在によりHALとヒトの中樞系と末梢系の間で人体内外を經由してインタラクティブなバイオフィードバックが促され、高齢化に伴い増加してくる脳・神経・筋系の疾患患者の中樞系と末梢系の機能改善が促進されるという仮説”を提唱している。

HALの基本機能は装着者の随意運動意図に基づき動作する。サイバニック随意制御(Cybernetic Voluntary Control: CVC)。HAL内部の運動データベース(例:起立、歩行、走行などを参照し、生体電位信号が不十分でも運動を完成させるサイバニック自律制御(Cybernetic Autonomous Control: CAC)。装着者に重さを感じさせない。サイバニックインピーダンス制御(Cybernetic Impedance Control: CIC)により構成されている¹⁾。

● HAL-HN01の特徴

HAL[®]下肢用(medical)(図1)はサイバティン株式会社が開発・製造されており、そのなかで、HAL-HN01

IBF仮説、神経・筋病、サイバニックインターフェース、サイバニックスイッチ

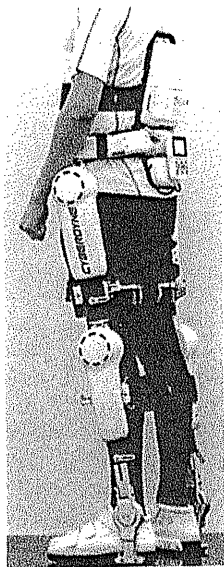


図1 HAL[®]下肢用 medical
(ヨーロッパ用, http://www.cyberdyne.jp/products/LowerLimb_medical.html)

は神経・筋難病疾患などにおける特徴的な生体電位信号(運動単位として微弱でまばらな電位)の検出・処理機能が実装され、筋萎縮が高度な患者が使用するための強度と構造を有している。もっとも難易度の高いと思われる神経・筋難病疾患に適合させることで、脳卒中や脊髄損傷を含むあらゆる脳・脊髄・神経・筋疾患による歩行不安定症(ambulation disability)に対応した(表1)。これは医療機器品質保証のための国際標準規格ISO13485に基づき製造され、同様のモデルはEUの医療機器としてのCE0197を取得し(2013年8月)、ドイツで脊髄損傷に対する労災保険適用を受けている(図1)。

● HAL-HN01の日本での治療

厚生労働省難治性疾患克服研究事業として、薬事法、ICH-GCPに基づく、医療機器治療を多施設共同治験として“希少性神経・筋難病疾患の進行抑制治療効果を得

医工学／神経内科学／リハビリテーション医学

表1 歩行不安定症の原因疾患、病変レベルと想定されるHALの臨床的有用性

原因疾患	病変レベル	HALの有用性
神経・筋疾患	脊髄性筋萎縮症、ALS、球脊髄性筋萎縮症、筋ジストロフィー、遠位型ミオパチー、シャルコー・マリー・トゥース病など	運動ニューロンより下位の病変
感染症	ポリオ	
免疫神経疾患1	ギラン・バレー症候群、CIDP	
免疫神経疾患2	多発性硬化症、NMO	
神経変性疾患	パーキンソン病関連疾患、脊髄小脳変性症、遺伝性理性対麻痺症	
脳血管障害	脳梗塞、脳内出血、くも膜下出血	運動ニューロンより上位の病変
感染症	脳炎後遺症、HAM	
周期期障害・先天性代謝異常症	脳性麻痺、Wilson病、Pompe病	
その他疾患	脳腫瘍、脳挫傷、正常圧水頭症	
脊髄障害	外傷性脊髄損傷、脊髄血管障害、HAM	

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一短期効果としての歩行改善効果に対する無作為比較対照クロスオーバー試験:NCY-3001試験が2013年3月から行われており、2014年度中に終了予定である。治療目的は、緩徐進行性の希少性神経・筋難病患者の歩行不安定症がHAL-HN01を短期間、間欠的に治療的装着することで改善するという有効性と安全性を評価することである。対象患者の疾患例としては、脊髄性筋萎縮症、球脊髄性筋萎縮症(SMA)、下肢症状が緩徐進行性の筋萎縮性筋硬化症(ALS)、シャルコー・マリー・トゥース病(CMT)、遠位型ミオパチー、肩入体筋炎、先天性ミオパチー、筋ジストロフィーおよび診断が確定していないが、上記病態として同等とみなされるものである²⁾。

● サイバニックインターフェース (Cybernetic interface)

サイバニックインターフェースとは、HAL-HN01のもつ微小でまばらな生体電位信号から随意意図を検出する機能をモータトルク発生ユニットから独立させたデバイスのことをさす。その技術からALS、SMA、筋ジストロフィー、脊髄損傷など四肢麻痺患者用の意思伝達装置に接続するためのCybernetic Switch(サイバニックスイッチ)が開発され、実用化に向けた準備を行っている。病気の進行が高度になり筋収縮が消失しても、患者に随意意思さえあれば、生体電位信号のみで意思伝達装置用のスイッチが動作するものである。変位や微妙な位置合

わせが不要であり、その部位での病気の進行を抑制できる可能性も期待される。

● 治療モデル

HALによる治療をhuman enhancement技術と考え、transhumanism概念からbeyond therapy(超治療)とするのは妥当ではない。IBF仮説に基づいて装着患者がダイナミックに病態と外界に対して適応する際に必要なneuromuscular plasticityを促進する医療技術と考えている。この意味でHALは正常・異常の健康概念からではなく、ヒトの適応概念に基づき構築され、2011年に[BAM]誌で提唱されたあらたな健康概念³⁾、健康とは社会的・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³⁾に対応している³⁾。

● 謝辞:本稿は、H24、H25年度、厚生労働省難治性疾患等克服研究事業「希少性難治性疾患—神経・筋難病疾患の進行抑制治療効果を得るための新たな医療機器、生体電位等で随意コントロールされた下肢装着型補助ロボット(HAL-HN01)に関する医師主導治験の実施研究」の成果の一部である。

- 1) 中島 孝: 保健医療科学, 60(2): 130, 2011.
- 2) 中島 孝: 治療, 95: 2088, 2013.
- 3) Huber, M. et al.: BAM, 26: 343: d1163, 2011.

● 中島 孝/国立病院機構新潟病院

ロボットスーツ HAL による歩行改善効果の可能性

国立病院機構新潟病院副院長

中島 孝

随意運動障害の改善

随意運動障害をきたす病気には脳血管障害、脊髄損傷や神経・筋難病があり、根治療法の開発のみならず、ambulation disorder (歩行不安定症) の治療方法を研究する必要がある。

随意運動は人が内的環境を自ら整え、主体的に生きる際の重要な機能であり、その治療法として、脳卒中モデルをもとにした反射階層理論 (Brunnstrom, 1970)、ボリオモデルをもとにした固有受容性神経筋促進法 (PNF)、脳性麻痺モデルから導かれた Bobath 法などが古くからあるがエビデンスは十分ではない。新しい理論と方法に促進回復療法 (Kawahira, 1997)、機器を使った方法に TES/FES (治療的/機能的電気刺激) や、本稿で扱う筑波大学の山海嘉之教授の提唱する cybernetics (サイバニクス) がある。サイバニクスでは運動プログラム理論 (Bernstein, 1967) で想定された理想的な神経・筋系の再プログラミングを現実に行うことができる可能性がある。

サイバニクスとは何か？

サイバニクスは cybernetics, mechatronics, informatics を融合し、装置と人の身体、脳がリアルタイムに情報交換して人を支援する技術概念であり、それに基づく装置が、生体電

位駆動型装着型ロボット、すなわち皮膚表面に表れる生体電位信号 (bioelectric signal) から装着者の随意運動意図を解析し、各種センサー情報と運動パターンのデータベースを参照し、適切なモータトルクで随意運動を増強する HAL (hybrid assistive limb) である。補装具としての HAL は健康な人の身体機能を増強する特徴があり、普通は持ち上げられない重い物を持ち上げることができる。

山海は iBF 仮説 (interactive bio-feedback hypothesis) すなわち、“動作意思を反映した生体電位信号によって動作補助を行うロボットスーツ HAL を用いると、HAL の介在により、HAL と人の中樞系と末梢系の間で人体内外を経由してインタラクティブなバイオフィードバックが促され、脳・神経・筋系の疾患患者の中樞系と末梢系の機能改善が促進されるという仮説” を提唱しており、そこから HAL による随意運動回復訓練が考えられた。脳・脊髄・運動神経・筋の障害から来る歩行不安定症に対して、患者が HAL を装着して定期的に歩行練習を行うことで、HAL を脱いだ後の歩行改善効果 (neuromuscular plasticity) が期待されている。

HAL の動作メカニズムと実装

HAL は、装着者の随意運動意図に基づき動

作するサイバニクス随意制御 (CVC)、HAL 内部の運動データベース (例：起立、歩行、走行など) を参照し生体電位信号が不十分でも運動を完成させるサイバニクス自律制御 (CAC)、装着者に重さを感じさせないサイバニクスインピーダンス制御 (CIC) により構成されている¹⁾。

HAL[®] 下肢用 (NON-MEDICAL) と HAL[®] 下肢用 (MEDICAL) はサイバダイン株式会社で開発・製造されており、前者は日本国内の医療または福祉施設で利用することができる。後者は、神経・筋疾患などで特徴的な生体電位信号 (運動単位として微弱でまばらな電位) の検出・処理機能が実装され、最も難度の高いと思われる疾患に適合させることで、脳卒中や脊髄損傷を含む脳・脊髄・神経・筋疾患によるあらゆる歩行不安定症に対応している。医療機器品質保証のための国際標準規格 ISO 13485 に基づいて製造され、EU の医療機器としての CE0197 を取得している (2013 年 8 月)¹⁾²⁾。

HAL の臨床応用と今後

脳卒中片麻痺患者に対して、HAL 下肢用 (NON-MEDICAL) の臨床研究が行われ、10m 歩行テストでスピード、ケイデンスの有意な改善効果が認められた³⁾。ドイツでは不全脊髄損傷に対する、HAL 下肢用 (MEDICAL 欧州モデル、HAL-ML05) を使った歩行練習によって歩行改善効果が得られ、労災保険適用が認められた²⁾。

日本でも同様のモデルを使用して、厚生労働省難治性疾患等克服研究事業において、薬事法に基づく多施設共同医療機器治験「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

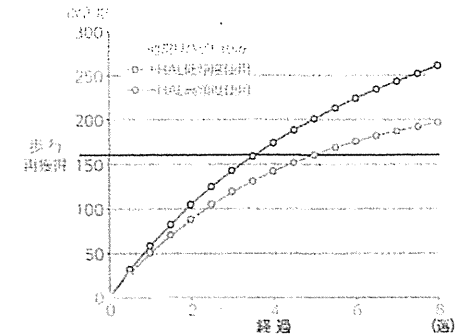


図1 HALを使った回復曲線の想定 (脳血管障害、脊髄損傷モデル)

図は通常リハビリでは歩行を再獲得できないが、HALを使えば使うほど、より早期に歩行が再獲得できる可能性を示すシミュレーション例

験」が2013年3月から行われている。

この目的は緩徐進行性の希少性神経・筋難病患者の歩行不安定症が短期間、間欠的に HAL-HN01 を治療的装着することで改善するという有効性・安全性を検証することである。対象疾患例としては、脊髄性筋萎縮症、球脊髄性筋萎縮症、下肢症状が緩徐進行性の ALS、シャルコー・マリー・トゥース病、遠位型ミオパチー、封入体筋炎、先天性ミオパチー、筋ジストロフィーおよび診断が確定していないが、上記病態と同等とみなされるものである²⁾。

脳血管障害や脊髄損傷など急性疾患では図1のように、通常リハビリでは歩行再獲得が不可能であっても、HALを使えば使うほど、歩行が早期に再獲得できる可能性がある。進行性の病態に対して、薬剤と HAL を複合療法 (combined therapy) として使うことで、さらなる改善を得られる可能性がある²⁾。

◎文献

- 1) 中島 孝; 保健医療科. 2013;60(2):130-7.
- 2) 中島 孝, 他; 治療. 2013;95(12):2088-93.
- 3) Kawamoto H, et al; BMC Neurol. 2013;13:141.



なかじま・たかし

1983年 新潟大学医学部卒
 1983～1984年 新潟大学附属病院 非常勤医員(内科)
 新潟大学脳研究所神経内科研究員
 1985～1991年 新潟大学大学院医学博士課程
 1987～1989年 米国NIH Fogarty Visiting Fellow,
 Biological Psychiatry Branch, NIMH
 1991年 新潟大学医学部大学院卒、医学博士
 1991～2003年 国立療養所新潟病院 神経内科医長、
 放射線科医長、
 臨床研究部脳症生理研究室長(併任)

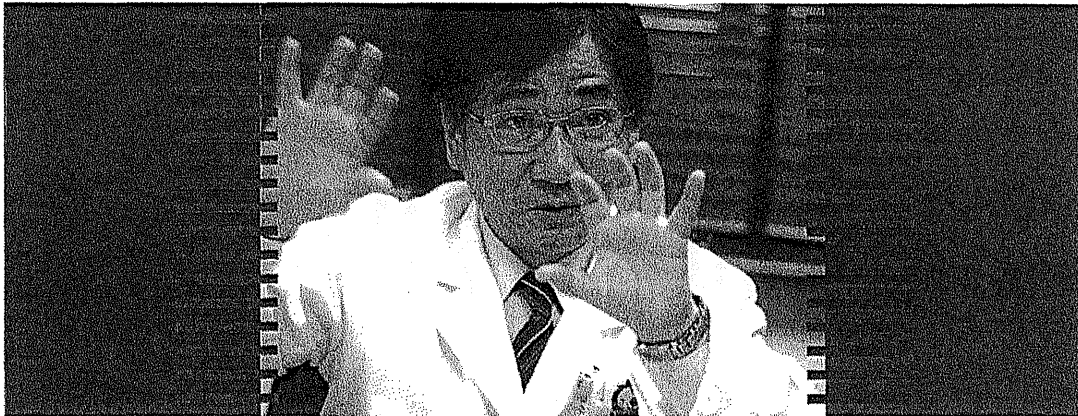
2001～2004年 厚生労働省薬事・食品衛生審議会専門委員(非常勤)
 2004年～ 国立療養所新潟病院(現・国立病院機構新潟病院)副院長
 新潟大学脳研究所非常勤講師
 独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)専門委員

[専門分野] 神経内科学、遠伝子伝達、認知症の臨床診断、QOL研究、脳卒中、痙攣
 [学会認定医・専門] 日本神経学会専門医、日本内科学会認定医、日本認知症学会専門医、
 臨床神経専門医
 [学会活動] 日本神経学会代議員、日本在宅医療学会評議員、神経看護学会、日本脳卒
 中学会、日本リハビリテーション医学会会員、新潟脳学会世話人兼副会長、
 Neurology 定章SPECT 研究会世話人、日本松子俊出と治療学会評議員

Precursor

先駆者

独立行政法人 国立病院機構 新潟病院
 副院長
中島 孝



ロボットスーツで挑む 神経難病のエキスパート

世界初のサイボーグ型ロボット「HAL」。このロボットスーツに国内の臨床分野でいち早く注目し、神経・筋疾患患者のリハビリテーションサポートへの応用を目指す医師がいる。国立病院機構新潟病院副院長の中島孝氏。昨年から多施設での共同治験がスタート、今年末には結果が出る見込みだ。あらゆる神経難病に目を向け、リハビリテーション医療にも変革をもたらそうとしている。聞き手：ドクターズマガジン編集部

イノベーションをもたらした「HAL」との遭遇

Endless学会(日本神経学検出・評価学会)、物理工学、理学、医学と多岐にわたるネットワークによって、血栓溶解剤(Thrombolysis)を抽出し、治療することを目的にできた学会である。2002年、神経内科医長だった中島孝氏は、この学会(当時)は研究意欲である人物と出会った。筑波大学の山海英之教授だ。

山海氏は筑波大学大学院工学研究科出身(工学博士)で、ロボットやサイボグに魅せられ、いまやロボット研究の第一人者として押しも押されぬ存在。その山海氏が、医学分野に関心を寄せ、Endless学会に参加していた。その時中島氏は、山海氏が「HAL」の研究していることはまだ知らなかった。

「私の専門は神経内科ですが、脳卒中医療から脳病医療、さらには遠伝子医療までと非常に広い分野をカバーしていました。私はそれら全部に最先端治療を対応させたくて、Endless学会にも参加し、そこで出会ったのが山海教授でした。会うなりたちまち意気投合し、交流を深めていきました」

2004年、山海氏はベンチャー企業のサイバードデザイン株式会社を設立し、HALを発売する。HALとはHybrid Assistive Limbから名付けられたロボットスーツ。手足を動かさずとも

するときに発生する非常に微弱な生体電位信号を読み取り、パワーユニットが装着者の動作に沿ってサポートする。筋力が低下した高齢者への運動補助器具として現在は実用化。身体障がい者への臨床応用も期待されている。

神経難病を持つ患者へのサポート、リハビリに役立つと直感した中島氏は当時、厚労省難病治療学座研究事業の「特定疾患患者の生活の質(QOL)の向上に関する研究」の主任研究者となっていた。そして、HALを使っている神経・筋難病患者のリハビリテーションは有効か、模索が始まった。

試行錯誤の末、筋肉がほとんどない筋萎縮症の患者が、HALのパワーユニットで下肢を動かせるようになった。「その瞬間、イノベーションが起きたと思えました。そして、それはすぐのスタートでもありました」

筋シストロフィー等の神経・筋疾患は、筋萎縮の重症化、壊死を主病変とし、進行性の筋力低下をみる遺伝性の疾患。当初、中島氏は生体電位が微弱すぎて読み取れないと諦めかけていた。

「筋肉がほとんどなくとも皮膚表面からマイクロボット単位の電位が発生していました。それでも、皮膚表面からいらいらした微弱な電位が拾える」とを確信したんです」

多施設共同治験でデータの信頼性・妥当性を高める

昨年の3月、HALの医療機器適用の承認を受けるため、中島氏が治験調整医師となっており、臨床治療が始まった。HALにはnon-invasiveと医療機器モデルの2種類がある。日本で実用化されているのは、前者だけ。医療機器モデルは、EU(欧州連合)で認められおり、ドイツではすでに骨髄損傷に対する歩行治療として労務保険の適用が認められているのだ。

「日本では何百台もnon-invasiveモデルのHALの服用がレンタルをされて稼働しています。雇用症候群の方には非常に効果的ですが、筋肉や運動ニューロンに病気を持つ患者にはそのままで動かないのです」

治験に使われているHALはHAL1は、新たに開発された特別製で医療機器モデルに対応する。さらに多施設共同治験を行っており、国立病院機構新潟病院のほか、国立病院機構4病院、国立精神・神経医療研究センター、4大学病院でも治療中だ。

「一つの病院で理想的な治療データを集めると、操作する人の固有のクセが入ったり、プロトコル以外のノウハウがどこかで調整されてしまう可能性があります。多施設共同治験にすれば実

際の臨床使用に近くなっておりデータの信頼性と安全性が高まります。無意識で起きる背後に隠れたノウハウを回避するために、多施設で治療をやるべきです」

中島氏はインタビュウ中に分厚い本のような治療のプロトコルを取材陣に貸してくれた(写真)。

「3回改訂して、ようやく最終版です。ここには標準手順がいろいろ書かれています。これがなければ、まったく内容が統一できないのです。今回のような標準法に基づいて治療では、さらに手順書通りにプロトコルを実施していることをモニタリングし、監査できるように確保します」

治療としてHVA、HNO1が使えれば例数は30例。30例で有効性と安全性をまとめ、医療機器として申請する予定だ。今年3月には全症例の2次登録が終わり、7月には全ての治療が終了、12月に治験最終報告書を出せるという。

「研究開発直後からHALによって人の随意運動に改善が見られることが分かってきました。それを治療で証明するのがHVA、HNO1が脳や脊髄に変化を起しているように、シナプスネットワークが適応化されるという仮説を立てています。HVA使用後に即時改善効果があり、その繰り返しで病気の筋肉自体も変わっていく。神経筋疾患では

病気の悪化するスピードがゆっくりになるようです。検証はこれからです」

中島氏は、HALでさらに先の将来を見つめる。

「HAL」というのは、機械と人間の力を融合して人間自身を豊かにするテクノロジーです。このHALの概念で、あらゆる医療機器も変革したいと思っています。山海教授と協力して画期的な人工呼吸器も実現できるでしょう。ドラえもんのようにね。医療倫理学によって医療内容を変えるのではなく、インハーシオンによって医療倫理を変えたい。最終的には医学体系自体を変えていきたいですね」

患者主観評価の採用へ科学的道筋づくり

中島氏は、神経障害患者のQOL研究についての第一人者でもある。

「QOLについては以前は様々な解釈がありました。現在はPRO(Patient Reported Outcome)患者さんの生活に対する主観的な報告だとされています。治療において重要な有効性評価指標になっているのに、患者さんの声に耳を傾けない医師がいるのはなぜでしょうか。それは医師が悪いのではなく、実はPROについての十分な研究がないためなのです」

「哲学者、人文社会学者、経済学者、生物学者、医師などあらゆる業種の人たちをまとめて治療チームの運営ができる人材を育てなくばいけません」

そこで重要なのが大学院教育の内容だ。中島氏の母校である新潟大学医学部・脳研究所と連携し、常勤医として勤務しながら大学院(入学(社会人入学)でできる仕組みを展開している。臨床研修、臨床研究を行いながら、専門医と学位(医学博士)の両方を取得できる。学内と学外が区別されないよう、大学と病院間を行き来し、卒業証書や授業料も学内の大学院生とまったく同じだ。中島氏が研究指導者となりロボットスーツの研究も学位論文にできるのだ。

「ガイドラインやマニュアルを遵守して患者さんを診る専門医はもうろん必要ですが、未知の事象に対して解決方法を作り出せる医師がいなくてはなりません。新たな医学問題など未知の事象が起きたときに新たな治療法を作ることができなくては困ります。つまり、現代では、単にEBMの実践能力ではなく、EBMの内容を変え、新たに作り上げる能力こそ必要なのです」

この様な方向に、大学院教育の目的を捉えなおし、未知の事象に対応できる若手医師を育成すること。それが中島氏の現在の目標だ。

PROを有効性評価指標に採用する科学的道筋づくりが全世界で始まり、中島氏もその流れに入っている。

「主観評価研究ではレスポンスシート現象。つまり患者さん自身が評価基準を変えてしまうことの研究が重要で、やっとそのメカニズムが分かってきました。主観評価が医療に取り入れられると、患者さんは笑顔で病院から帰ることができるのです。患者さんの笑顔がOutcomeにするように対応する。各々の医療をこのように全部組み換えれば、医療設備は回轉できます。今の医療は医師や看護師不足、医療費の不足から起きているのではなく、ただ空回りしているだけなのです」

国立病院機構新潟病院には、DNAシーケンサーが導入され、中島氏もこの装置で臨床遺伝を研究している。

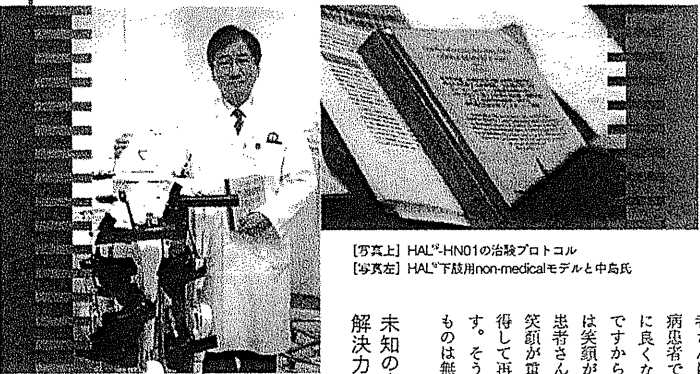
「これらの医療は、EBM(Evidence Based Medicine)から、IBM(Individual Based Medicine)に向かおうとしています。Evidenceは重要ですが、Evidenceが無いものを切り捨てることがあってはいけません。Evidenceというものは、策劃傾向に関する事実ではなく、それ以外を切り捨てる、個人を否定することになります。IBMを取り入れるという意味は、まず、遺伝学的で生物学的な個性に基づいてテーラーメイド・メディスン、さらにパーソナライズド・カリブ海などに発症例がある。

HAL。プラスアルファ複合療法をフィールドのメインに

中島氏は、HAM(HIV-1-associated myopathy)というウイルス性神経難病の臨床研究にも注目している。HIV1関連神経症は、成人T細胞白血病の原因ウイルスのヒトリンパ球白血病ウイルス1型(HLV1)感染者の一部に見られ、慢性進行性の両下肢麻痺や排尿排便障害を起す。日本で最初に発見され、全国で108万人が感染していると推定されている。大半は発症せず、ウイルスはリンパ球に潜在感染し、母乳や性交渉によって伝播しながら人類とともに生存する。海外では、イラン、南米、カリブ海などに発症例がある。

「難病治療研究の国際化を考えています。日本の製薬企業が「出口」に対するモノクローナル抗体を開発し、治せる可能性が出てきたのです。HALと抗体医薬を合わせた複合療法で、進行を抑えるだけでなく、麻痺まで治せる可能性が想定できるようになりました。今後DNA治療とHAL、酵素置換療法とHAL、幹細胞治療とHALなど、複合療法を、将来私のフィールドのメインにしたいと思っています」

日本の神経・筋難病医療に大変革をもたらそうとしている中島氏。その目は日本にとどまらず世界を見据え、邁進し続けている。



【写真上】 HAL[®]-HN01の治療プロトコル
【写真左】 HAL[®]下肢用non-medicalモデルと中島氏

「医療者を行うということなのです」
PRO重視の医療としてのNBM(Narrative-based Medicine)「物語に基づいた医療を築く」ければ、最新のIBMになる」と確信する中島氏。この病院で実践していることとしている。

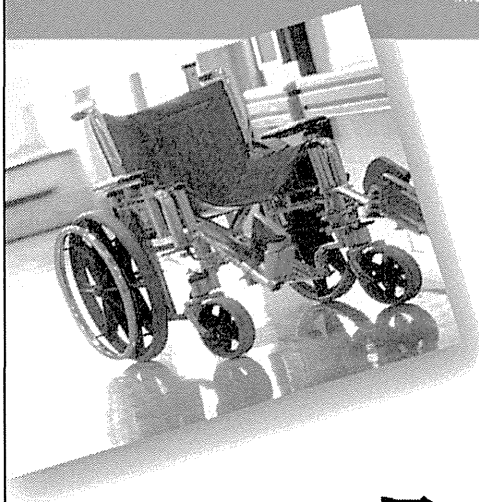
「患者さんに笑顔で接すれば、複雑な主観的症候は単純化され、症状コントロールも容易になります。高齢者の患者さんは多いですが、慢性疾患患者、難病患者ですから、治療によって客観的に良くなるという確証はありません。ですから、Outcomeを良くするために患者さんが病気に適応していく際には笑顔が重要で、患者さんや家族は納得して再び前向きに生きていけるのです。そうすると医療訴訟で見当違いなものも無くなります」

未知の事象にも解決力をもつ医師の育成

「残念ながら、最近の新しい医療器械、医療機器のほとんどは欧米で開発されたものです。日本の貿易赤字の解消にこそ、日本発の新薬や医療機器を開発すべきなのです。そのとき必要なのが、治療のPRO(プリンシパル・インベスティゲーター

V. 資 料

平成 26 年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業
新規薬剤・機器の研究開発を必要とする難治性神経・筋疾患患者におけるナラティブに基づく
難治性疾患データベースと臨床評価法に関する研究班



病名を越えて経験や情報を分かちあうためには・・・

難病の

障害を考える

研究集会

平成 26 年 **10 月 24 日 (金)**

フクラシア浜松町 会議室 BC

東京都港区浜松町 1-22-5 浜松町センタービル 6 階 (旧佳友生命浜松町ビル)
・ JR[浜松町]駅から徒歩 1 分
・ 都営大江戸線[大門]駅から徒歩 2 分
・ 東京モノレール[浜松町]駅から徒歩 2 分

開場 12:30

挨拶 厚生労働省健康局疾病対策課

橋本 操 NPO 法人 さくら会理事長・研究代表者

■ 第一部 講演・質疑応答 13:00~14:00

「難病と障害 当事者運動のこれから (仮題)」

立岩 真也

立命館大学大学院先端総合学術研究科 教授

■ 第二部 難病の障害を考えるパネルディスカッション 14:10~16:30

司会: 立岩真也・川口有美子 コメンテーター: **藤岡 毅** (弁護士)

織田 友理子

NPO 法人 PADM (遠位型ミオパチー) 患者会 代表代行

白井 誠一郎

DPI 日本会議常任理事

中西 正司

DPI 日本会議常任理事

水谷 幸司

一般社団法人日本難病・疾病団体協議会 事務局長

* 橋本班分担研究者との意見交換後に会場を交えてディスカッションします。

定員 **100 名**

裏面の FAX 用紙又はメールにて
10 月 20 日までにお申込み下さ
い。当日参加も受け付けますが、
御入場いただけないこともあり
えますので、ご承知ください。

