

神経変性疾患のリハビリテーション治療：HAL の活用に関する研究
ALS, SBMA, SMA, CMT における HAL 医療用下肢タイプの長期使用効果についての研究

研究分担者 中島孝 国立病院機構新潟病院 院長（神経内科）

研究要旨

HAL 医療用下肢タイプを使ったサイバニクス治療は神経筋 8 疾患に対して治験が行われ、歩行機能の改善に関する有効性と安全性が認められた。サイバニクス治療は神経可塑性を促し、HAL を脱いだ後に歩行改善が得られる。治験では短期の有効性と安全性が検証されたが、実際の臨床で、長期使用における使用頻度などの最適パラメータと疾患ごとの長期の有効性評価は治験では収集できなかった。この評価を行うためには、医療機関における臨床使用の実態を正確に記述検討し、長期の疾患別データを得て分析する必要がある。HAL の長期使用における有効性を最大化する標準的使用法を確立するためには、疾患別の疾患修飾薬の使用とそのタイミングを含め、HAL の最適な使用頻度およびその他のパラメータを収集し分析する必要がある。これらは企業の行う使用成績調査等では調査不可能であり、本研究の様な診療内容に基づく、リアルワールドデータを用いた観察研究が必要である。

A．研究目的

HAL 医療用下肢タイプは神経筋 8 疾患に対して行われた NCY-3001 試験（2013 年 3 月 6 日～2014 年 8 月 8 日、治験調整医師 中島孝）における短期の有効性および安全性に関する治験データに基づき、希少疾病用医療機器として製造販売承認（CYBERDYNE, INC）された。これにより、脊髄性筋萎縮症（SMA）、球脊髄性筋萎縮症（SBMA）、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、シャルコー・マリー・トゥース病（CMT）、遠位型ミオパチー、封入体筋炎（IBM）、先天性ミオパチー、筋ジストロフィーの神経筋 8 疾患に対して、2016 年 4 月から J118-4：歩行運動処置（ロボットスーツによるもの）として診療報酬化され、HAL 医療用下肢タイプを使用した歩行運動療法が保険適用となった。

NCY-3001 試験は HAL 医療用下肢タイプの希少疾病用医療機器治験であったことから適応疾患ごとの治験症例数が少数であり、かつ HAL 医療用下肢タイプを 9 回使用する短期治験であったため、長期使用における使用頻度などの最適パラメータと疾患ごとの長期の有効性評価は治験では収集できなかった。この評価を行うためには、医療機関における臨床使用の実態を正確に記述検討し、長期の疾患別データを得て分析する必要がある。

近年 ALS に対して臨床症状の進行を緩やかにする複数の疾患修飾薬（リルゾール、エダラボン）が、SBMA に対しては疾患原因となっているアンドロゲン受容体の機能を低下させる疾患修飾薬（リュプロリレン）が、SMA に対しては疾患原因となっている SMN 蛋白 mRNA 発現を制御するアンチセンス核酸治療薬を用いた疾患修飾薬（ヌシネルセン）が承認され使用されている。これらの薬剤と HAL の使用における効果の組み合わせについても検討する必要がある。HAL の長期使用における

有効性を最大化する標準的使用法を確立するためには、疾患別の疾患修飾薬の使用とそのタイミングを含め、HAL の最適な使用頻度およびその他のパラメータを収集し分析する必要がある。薬剤との複合療法の併用効果の研究は企業の行う使用成績調査等では調査不可能であり、本研究の様な診療内容に基づく、リアルワールドデータを用いた観察研究が必要である。

（倫理面への配慮）

薬機法および「人を対象とする医学系研究の倫理指針」に基づく。

B．研究方法

診療録に基づく後ろ向きおよび前向き観察研究とする。HAL を使用した歩行運動療法の実施状況を調査する。対象患者を緩徐進行性の神経・筋疾患により歩行機能が低下した HAL 医療用下肢タイプの適応疾患で、脊髄性筋萎縮症（SMA）、球脊髄性筋萎縮症（SBMA）、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、シャルコー・マリー・トゥース病（CMT）のいずれかと診断され、歩行の介助又は歩行補助具を要する患者とする。HAL を使用した歩行運動療法の実施状況、歩行速度に加えて、運動持続能力や耐久力を評価するため、2MWT と 10mWT を収集項目として設定し、長期の有効性を検討する。日常生活における自立度や患者自身の報告に基づくアウトカムとして、Barthel index や日本語版 DRS を収集する。合わせて、併用薬、併用療法の情報収集により、複合療法のタイミングについて検討する。また、HAL 歩行運動療法時の通常診療において評価される、徒手筋力テスト（下肢 12 筋）、体重、血圧、心拍数、血中クレアチンキナーゼ値を収集し、疾患別パラメータを検討する。EDC を使い、中央モニタリングを行う。統計解析は通常の有効性解析の他、

長期試験なので、時系列解析、潜在クラス分析を加える。

C . D . 研究結果・考察

自施設の症例を基に、上記の観察研究プロトコルを構築し、多施設共同の観察研究プロトコルを完成させた。自施設から上記症例データを蓄積している。H31 年度には研究班を中心に多施設共同観察研究に発展させる。

長期における HAL 医療用下肢タイプの有効性が認められ、さらに疾患毎の特徴をや有効性を最大化するためのパラメータの解析を行っていく予定である。

E . 結論

EDC化され、多施設で行うHAL医療用下肢タイプの長期の観察研究は有用であり、企業の行う使用成績調査では得られない情報収集が可能である。

F . 健康危険情報

特記すべきものなし

G . 研究発表

1 . 論文発表

1. 中島孝,宇津見宏太.運動ニューロン疾患に対する運動学習とリハビリテーション:HAL によるサイバニクス治療.脳神経内科 2019;90(2) :154-160.
2. 中島孝.ロボットリハビリテーションの成果と展望.総合リハビリテーション 2018.11;46 (11) :1033-1037.
3. 中島孝. 遠位型ミオパチーなど神経・筋8疾患に対するサイボーグ型ロボット HAL による保険診療-サイバニクス治療.特定非営利活動法人PADM編,遠位型ミオパチーガイドブック: 特定非営利活動法人PADM; 2018.9.22.p.32-34.
4. 中島孝.神経・筋疾患に対するサイバニクス治療.日本内科学会雑誌 2018.8;107 (8) :1507-1513.
5. 中島孝. 筋萎縮性側索硬化症患者に対する HAL などサイバニクスデバイスの利用. The Japanese Journal of Rehabilitation Medicine2018.7 ; 55(7) : 578-582.
6. 中島孝.サイボーグ型ロボットによるサイバニクス治療 .BIO Clinica2018.7;33(8):25-30

2 . 学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

1. 第一回ヘルスデータアナリティクス・マネジメント研究会「医療機器と福祉機器の臨床評価とは何か? : 治験からリアルワールドエビデンスへ - HAL などサイバニクス

をめぐって - 」(2018 年 4 月 14 日 立教大学池袋キャンパス)

2. 第 9 回日本ニューロリハビリテーション学会 シンポジウム 1「サイバニクス治療 -HAL を使用した運動学習について」(2018 年 5 月 12 日 いわて県民情報交流センター (アイーナ))
3. 第 59 回日本神経学会学術大会「HAL 医療用下肢タイプを使ったサイバニクス治療とは何か-現状と今後」(2018 年 5 月 25 日 さっぽろ芸術文化の館)
4. 第 12 回日本緩和医療薬学会年会「QOL・PRO とは何か? 健康概念に「関連付けられた QOL 評価」と「関連付けられない QOL 評価」法の違い」(2018 年 5 月 27 日 ホテルサンルート有明)
5. 平成 30 年金沢大学十全医学会総会・学術集会「サイボーグ型ロボット HAL による運動機能再生: 治験, 保険診療, 長期使用効果へ」(2018 年 6 月 19 日 金沢大学十全講堂)
6. 第 55 回日本リハビリテーション医学会学術集会「神経疾患、神経・筋疾患等に対するサイバニクス治療-Cyborg 型ロボット HAL の臨床」(2018 年 6 月 29 日 福岡国際会議場)
7. 第 55 回日本リハビリテーション医学会学術集会(第 4 回日本リハビリテーション先端機器研究会合同企画)シンポジウム「HAL 医療用下肢タイプによる機能再生」(2018 年 6 月 30 日 福岡国際会議場)
8. 日本 ALS 協会福島県支部講演会「治らない病気に向き合い 症状を改善するために」(2018 年 7 月 7 日 郡山市総合福祉センター)
9. 第 23 回日本難病看護学会学術集会「難病ケアにおける先端医療ロボットの活用と共生社会 - ロボットスーツ HAL とサイバニクインターフェースが開くもの」(2018 年 7 月 22 日 新潟県立看護大学)
10. 第 182 回東北小児神経学研究会「神経筋疾患から各種神経疾患に対するサイバニクス治療 - HAL 医療用下肢タイプの臨床と今後」(2018 年 8 月 18 日 HUMOS5 仙台)
11. 第 54 回脊髄・末梢神経・筋疾患懇話会「HAL 医療用下肢タイプの現状と今後～神経・筋疾患及び末梢神経性疾患等を中心に～」(2018 年 8 月 24 日 ホテル青森)
12. 第 28 回遺伝医学セミナー「遺伝性神経筋疾患治療の進歩: 遺伝子診断・治療・機能再生治療(HAL を使った)の複合療法へ」(2018 年 9 月 8 日 ホテル阪急エキスポパーク)
13. SMA 家族の会 SMA 評価リハビリ勉強会「SMA 患者さん(子ども)の HAL 使用に

- ついて最新の話題」(2018 年 10 月 8 日
バイオジェン・ジャパン本社)
14. 第一回 Japan SMA Expert Conference
「SMA 患者への新たなリハビリテーションの展望」(英題 New Horizon of SMA Rehabilitation)」(2018 年 10 月 20 日
イイノホール & カンファレンスセンター)
 15. 第 22 回 Neurology SPECT 定量検討会
「サイボーグ型ロボット HAL(Hybrid Assistive Limb)を使用したサイバニクス治療における神経可塑性について」(2018 年 10 月 27 日 ステーションコンファレンス東京)
 16. 第 72 回国立病院総合医学会「多職種連携による臨床開発から普及まで (HAL 医療用下肢タイプと Cyin について)」(2018 年 11 月 9 日 神戸国際会議場)
 17. 東京-モスクワ国際医学フォーラム 2018
「Cybernic treatment using the cyborg-type robot Hybrid Assistive Limb enhanced functional regeneration in patients with rare incurable neuromuscular diseases (nanbyo)」(2018 年 11 月 24 日 政策研究大学院大学)
 18. 済生会神奈川県病院講演会「患者さまと共に難病を乗り越えるーロボットスーツ HAL と SEIQoLー」(2019 年 2 月 15 日 済生会神奈川県病院)
 19. 第 7 回日本脳神経 HAL 研究会「HAL 医療用下肢タイプの今までの治療と今後の複合療法について」(2018 年 2 月 23 日 つくば国際会議場)
 20. SMA Forum in Sapporo 「脊髄性筋萎縮症の病態からヌシネルセン髄注をつかった最新治療とサイボーグ型ロボット HAL との併用療法、その他の疾患への複合療法まで」(2019 年 3 月 12 日 札幌医科大学)

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし