

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（脳神経内科）

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取得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、本研究で、EDC と中央モニタリングを行う多施設観察研究を開始した。

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取得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、多施設の情報からなるリアルワールドデータを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を取集する。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取集し、疾患別パラメータを検討する。

多施設での研究のため、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。後ろ向きデータ収集についてはオプトアウトを保証し、前向きデータ収集は説明と同意の原則とした。

C. D. 研究結果・考察

H30年度までない、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。R元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た。2020年2月NHO刀根山病院、2020年3月NHO東名古屋病院、2020年3月NHO鈴鹿病院の倫理委員会が承認した。

長期におけるHAL医療用下肢タイプのデータを収集している。今後継続させ、疾患毎の特徴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. 池田哲彦, 中島孝. サイボーグ型ロボットHALによる運動ニューロン疾患治療の進展. 医学のあゆみ, 272(6), 523-527, 2020
2. Takashi Nakajima, Innovative technology, clinical trials, and patients' subjective evaluation: The case of the cyborg-type robot HAL and the treatment of functional regeneration in patients with rare incurable neuromuscular diseases in Japan, Susanne Brucksch, Kaori Sasaki, Health, Technology and Society, Springer Nature, UK, 2020, 出版準備中

2. 学会発表

1. 日本医学会総会2019中部 HALセッション

ン柱4-2-1-2「サイバニクスによる新しい機能再生医療の進歩-医師主導治験の経験から」

(2019年4月28日 名古屋国際会議場)

2. 13th International Society of Physical and Rehabilitation Medicine 「Cybernic treatment using the cyborg-type robot Hybrid Assistive Limb enhanced functional regeneration in patients with neuromuscular and neurological diseases」(2019年6月10日 神戸コンベンションセンター)

3. ITヘルスケア学会第13回学術大会 「Hybrid Assistive Limbによるサイバニクス治療の臨床効果 その仮説と臨床試験(治験)をめぐる」(2019年7月20日 学校法人大阪滋慶学園大阪保健福祉専門学校)

4. 阪神小児神経筋疾患講演会「サイボーグ型ロボットHALのSMAなど神経・筋疾患での臨床効果と複合療法のストラテジー」(2019年7月20日 梅田スカイビル会議室)

5. 希少疾患連絡会「Hybrid Assistive Limbによるサイバニクス治療の臨床効果-その仮説、臨床試験(治験)、神経可塑性の誘導について」(2019年9月13日 東京大学)

6. 日本神経治療学会「医師口演12 リハビリテーション1」(11月6日 パシフィコ横浜)

7. 日本神経治療学会優秀演題「脊髄性筋萎縮症患者の歩行機能に対するヌシネルセン及びcyborg型ロボットHALの治療効果の多施設観察研究」(11月6日 パシフィコ横浜)

8. 国立病院総合医学会ランチョンセミナー「治療可能な神経筋難病～脊髄性筋萎縮症(SMA)に対するHALと核酸医薬との複合療法～」(2019年11月9日 名古屋国際会議場)

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし