

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ることがわかり、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。24 例の短期間の 9 回使用における HAL 治療（サイバニクス治療）と通常の歩行運動療法のクロスオーバー法の検定で比較され、2 分間歩行テストの距離で HAL 治療に 10.066%（ $p=0.0369$ ）の上乗せ改善効果があった。通常歩行運動療法のみで 9.297%改善し HAL 治療単独で 24.874%の改善効果を認めた。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可能か研究する必要がある。

（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

初年度において、企業の使用成績調査に対して医学専門家としてアドバイスをとおこない、使用成績調査のデータ収集項目に反映させた。

2 年度以降は、それを評価した上で、研究者主導の診療録に基づく後ろ向きおよび前向き観察研究を独自で計画した。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した。

HAL 医療用下肢タイプが筋ジストロフィー、先天性ミオパチーなどにも適応となっており、共通したデータ収集・解析が可能であるため、二年目の 2019 年 1 月に当研究班と厚生労働科学研究費難治性疾患等政策研究事業「筋ジストロフィーの標準的医療普及のための調査研究」班の合同プロジェクトとして行うことになった

た。共通で使える観察研究プロトコールに変更し、EDCを設計し、中央モニタリングをすることとした。

C．D．研究結果・考察

初年度は、企業の使用成績調査のプロトコール作成支援をおこなった。その中で患者の日常生活上のベネフィットに関してQOL等のデータ収集としてEQ-5Dだけでなく、期待損失度を評価する日本語版DRSを導入した。PMDAの審査過程で要求されている、過負荷に伴う筋障害、過用性筋力低下などの有害事象のリスク、クレアチンキナーゼ（CK）の上昇がおきるかどうかを検証する様にした。

2年度以降は、研究者主導での観察研究を検討した。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ことにした。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ことにした。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した。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こととした。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た。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。

2年度に上記のプロトコールとEDCを完成させ、順次、倫理委員会承認を得て、多施設共同の観察研究プロトコールを完成させた。自施設から上記症例データを蓄積し開始し、最終年度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。

データ収集と同時に、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

製造販売企業が行う使用成績調査に対して医学専門家として、アドバイスを行う必要があるが、さらに、企業主導では行えない、薬剤と医療機器の複合療法などの項目ではが十分できないことがあきらかとなった。そのため、研究者主導で、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と考えられた。

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. 第8回日本ニューロリハビリテーション学会学術集会、「HAL医療用下肢タイプの治験とその後—機能再生治療」（富山国際会議場 2017年4月22日）

2. 第59回日本老年医学会学術集会「Cyborg型ロボットHALの適応と効果—今後のパーキンソン病への適応拡大に向けて」（名古屋国際会議場 2017年6月15日）

3. 第59回日本小児神経学会学術集会「HAL医療用下肢モデルによる神経筋疾患等に対するサイバニクス治療とは何か?」（大阪府立国際会議場(グランキューブ大阪) 2017年6月15日）

4. 第26回日本神経学会中国・四国地区生涯教育講演会「HAL医療用下肢タイプを使用したサイバニクス治療について: 神経筋疾患から脳血管障害まで」（高知市文化プラザ かるぼーと 2017年6月24日）

5. 8th J-CAN2015, 「HALの神経変性および神経・筋疾患に対する臨床応用」（ベルサール八重洲 2015年8月29日）

6. WCN2017 京都 「CYBERNIC TREATMENT WITH THE CYBORG-TYPE ROBOT HAL: ENHANCING FUNCTIONAL REGENERATION IN PATIENTS WITH RARE INCURABLE NEUROMUSCULAR DISEASES」（国立京都国際会館 2017年9月16日）

7. 第76回日本公衆衛生学会総会「重度身体障害者(ALS,筋ジストロフィーなど)のコミュニケーション支援の取り組み」（かごしま県民交流センター 2017年11月2日）

8. 第35回日本神経治療学会総会「運動ニューロン疾患に対する新たな歩行運動療法としてのサイバニクス治療」（ソニックシティ 2017

年 11 月 17 日)

9. 日本医工学治療学会第 34 回学術大会「HAL の医師主導治験からみた展望:サイバニクス治療と機能再生」(大宮ソニックシティ 2018 年 3 月 18 日)

10. 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る - 」(2018 年 4 月 14 日 立教大学池袋キャンパス)

11. 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))

12. 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ー現状と今後」(2018 年 5 月 25 日 さっぽろ芸術文化の館)

13. 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)

14. 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)

15. 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)

16. 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)

17. 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 とサイバニクス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)

18. 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)

19. 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)

20. 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)

21. 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」(2018 年 10 月 8 日 バイオジ

エン・ジャパン本社)

22. 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)

23. 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)

24. 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)

25. 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)

26. 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)

27. 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)

28. 日本医学会総会 2019 中部 HAL セッション柱 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)

29. 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)

30. 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ーその仮説と臨床試験(治験)をめぐるー」(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)

31. 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)

32. 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)

33. 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) 34. 日本神経治療学会優秀演題「脊髄性筋萎縮症

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
「神経変性疾患領域における基盤的調査研究」
総合分担研究報告書

患者の歩行機能に対するヌシネルセン及びcyb
org 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)35. 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1
1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