

## ガイドライン作成に向けた筋強直性ジストロフィー 専門医アンケート調査

研究分担者 松村 剛<sup>1)</sup>

研究協力者 高田博仁<sup>2)</sup>、石垣景子<sup>3)</sup>、小牧宏文<sup>4)</sup>、高橋正紀<sup>5)</sup>

- 1) 国立病院機構大阪刀根山病院医療センター 脳神経内科
- 2) 国立病院機構青森病院 脳神経内科
- 3) 東京女子医科大学 小児科
- 4) 国立精神・神経医療研究センター 小児神経科
- 5) 大阪大学大学院医学系研究科 保健学専攻機能診断科学講座

### 研究要旨

筋強直性ジストロフィーは多臓器障害を伴う全身性疾患で、専門医を核とした集学的医療における診療ガイドラインの意義は高い。現在、本症の診療ガイドラインを日本神経学会で作成中であるが、その基礎資料とする目的で、神経内科および小児神経専門医を対象にアンケート調査した。運動機能障害、心肺機能不全、伝導障害・不整脈、嚥下障害については、6割以上が重要と答えたが、ホルター心電図や睡眠時呼吸検査、嚥下機能評価の定期実施率は半数以下で、関心は高くても手間のかかる検査は実施困難な状況が示唆された。また、本症に特有な低酸素血症・無呼吸、全身合併症を重要としたのは35%未満で、専門領域外の合併症への関心が持ちにくいことが示唆された。呼吸ケア・不整脈治療は小児神経科医で積極的な傾向があり、神経内科では呼吸器装着や経管栄養に否定的な意見も見られた。今回の結果をガイドライン編集委員会と共有し、ガイドラインに反映させていく予定である。

### A. 研究目的

筋強直性ジストロフィー(Dystrophia Myotonica: DM)は、筋強直現象や特徴的な罹患筋分布に加え、全身合併症を有すことから、早期診断、定期的な全身検索・機能評価、専門科(神経内科・小児神経科)を核とした集学的医療が重要だが、DMの生命予後は他の筋ジストロフィーに比べて改善が乏しい。この背景として、専門医でも全身合併症に精通するのは困難なこと、症状の自覚が乏しいことや中枢神経障害のため医療へのコン

プライアンスが低いことなどが挙げられる。DMでも新規治療薬の開発が進みつつあるが、標準的医療の普及は治験遂行の上でも重要である。こうした背景から、現在「筋強直性ジストロフィー診療ガイドライン」を作成中である。実用的なガイドライン作成には診療実態の把握が欠かせず、ガイドラインの有効性評価には、発刊前後の診療実態の比較検討が重要である。このために、神経内科及び小児神経専門医を対象としたアンケート調査を実施した。

## B. 研究方法

対象は 2018 年 2 月末時点の神経内科専門医と小児神経専門医。アンケートは 22 項目 61 設問で構成され、本症の重要な合併症を網羅する内容とし、研究班班員の討論・合議の上作成した。

日本神経学会と日本小児神経学会のご協力を得て、2018 年 2 月末時点の神経内科専門医(5740 件)と小児神経科医(1158 件)にアンケートを郵送、郵送・Web にて回答を収集した。

(倫理面への配慮)

本調査は、国立病院機構大阪刀根山医療センターの倫理審査を受けて実施した。

アンケート調査は、無記名で行い個人の同定につながる情報は収集しなかった。また、回答用紙の同意項目にチェックを入れることで、同意の確認を行った。

## C. 研究結果

アンケートの回答は、1576 通(神経内科医: 1128、小児神経科医: 390、両方 45、不明 13)だったが、216 通で同意設問にチェックが無く、解析対象は 1360 通(神経内科医: 990、小児神経科医: 328、両方 32、不明 10)とした。

関心の高い(非常に重要と考える)症状・合併症としては、運動機能障害、心伝導障害・不整脈、嚥下障害、呼吸不全が 60%を超え、本症では比較的小さい心不全も 60%を超えた。一方で、本症に特徴的な低酸素血症・無呼吸や全身の合併症(耐糖能障害、脂質代謝異常、腫瘍、眼科疾患 etc.)、日中の眠気や疲労は 35%未満であった。

定期的に(年 1 回以上)実施している検査・機能評価では、運動機能評価、12 誘導心電図、血液検査で、関心の低い糖能障害や脂質、内分泌障害等でも実施頻度は高かった。逆に、心伝導障害・不整脈や嚥下障害には関心が高いにもかかわらず、ホルター心電図や嚥下造影・内視鏡検査は定期的には実施しないとの回答が過半数であった。

呼吸ケアについては、神経内科医は小児神経医に比べ人工呼吸管理に消極的な傾向があり、人工呼吸管理は進めない(酸素投与・緩和処置を勧める)、呼吸不全に対する処置はしないとの回答も見られた。

DM に習熟した医師(診療患者数 6 名以上)では、本症の患者に非侵襲的人工呼吸管理を導入するのは他疾患に比べ困難と回答した。

心伝導障害・不整脈についても小児神経医の方が早期に循環器にコンサルトする傾向があり、総合病院でも早期にコンサルトする割合が高かった。

胃瘻造設については、神経内科・小児神経共に過半数が、経口摂取困難・栄養障害が顕在化した段階で造設を勧めるとの回答だったが、神経内科では、胃瘻造設は勧めない原則として経口摂取のみを続けるとの回答もあった。総合病院では早期に造設を勧める傾向が見られた。

耐糖能障害治療は神経内科医の約半数が実施しており、第一選択薬として最も頻度が高いのは DPP4 阻害薬であった。

## D. 考察

DM の診療においては、専門医(神経内科・小児神経医)が核となって、本症の抱える多彩な合併症を関連診療科・機関とも連携して、定期的に評価し、適切な時期から介入を行うことが重要となる。しかし、専門医は自身の専門領域以外には関心を持ちにくい。本症の患者は症状や合併症に無自覚なことが多く、中枢神経障害も伴って、検査や治療の意義を十分に理解できず、消極的な例が多い。他の筋ジストロフィーに比べて DM の生命予後改善が乏しいのは、こうしたことが影響していると思われる。

今回の調査でも、筋ジストロフィーに共通する症状・合併症には関心が高いものの、DM に特有な低酸素血症・無呼吸や全身合併症、DM 患者の訴えとして多い眠気や疲労感への関心は低かった。一方で、定期評価においては、医師の関心度よりも検査にかかる手間が影響している様子がうかがえた。

医療管理でも同様で、神経内科医で人工呼吸管理や不整脈、胃瘻造設について小児神経医より消極的な傾向が見られたこと、多数例を診療する医師の方が非侵襲的人工呼吸管理の導入が困難と回答していることは、患者の症状の自覚が乏しく、検査・治療に対する理解・協力の得にくいことも反映したものである。また、心伝導障害・不整脈や胃瘻では、総合病院で早期に対応する傾向があり、診療科

間の連携しやすさも影響していることが示唆された。

本調査結果はガイドライン編集委員会に報告し、ガイドライン作成に反映させる。さらに、ガイドライン発刊後一定期間を経て、同様の調査を再度実施することで、ガイドラインの有効性評価と改訂のための課題収集につなげたい。

本調査では、多くの専門医にご協力いただいたが、倫理指針の改定により同意確認が取れない回答は解析対象に含めることができず、200件以上が無効回答となってしまった。アンケートの回答自体が、調査協力の意思表示であり、個人情報を含まないアンケート調査で確認欄のチェックがさらに必要かどうかについては疑問が拭えない。

#### E. 結論

神経内科・小児神経専門医を対象に診療実態を調査した。本調査結果をガイドライン作成委員会に提供することで、質の高いガイドライン作成に活用できる。さらに、学会や論文を通じて集学的体制による標準的医療の普及につなげていきたい。

#### 謝辞

本調査に協力いただいた、日本神経学会、日本小児神経学会、神経内科・小児神経専門委の皆様には深謝いたします。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) 松村 剛、高田博仁、石垣景子、小牧宏文、高橋

正紀. 本邦における筋強直性ジストロフィーの診療実態調査 - 専門医対象全国調査 - 臨床神経学 2020; 60(2): 120-129

#### 2. 学会発表

- 1) 松村 剛、高橋正紀、高田博仁、久留 聡、木村 円、小牧宏文、尾方克久、齊藤利雄、石崎雅俊、中村昭則. 筋強直性ジストロフィー診療実態調査. 2018年11月9日 国立病院総合医学会(神戸市)
- 2) 松村 剛、高橋正紀、高田博仁、久留 聡、木村 円、小牧宏文、尾方克久、齊藤利雄、石崎雅俊、中村昭則. 筋強直性ジストロフィーの診療実態 - 専門医対象アンケート結果から -. 2018年11月16日 日本難病医療ネットワーク学会(岡山市)
- 3) Matsumura T, Takahashi MP. Study of medical practices for patients with myotonic dystrophy in Japan -- Nationwide specialists survey. 2019年6月11日 International Myotonic Dystrophy Consortium (Gothenburg, Sweden)

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

## 筋強直性ジストロフィー患者レジストリと全国患者実態調査

研究分担者 高橋正紀<sup>1)</sup>

研究協力者 高田博仁<sup>2)</sup>, 山本理沙<sup>1)</sup>, 久留 聡<sup>3)</sup>, 石垣景子<sup>4)</sup>, 松浦 徹<sup>5)</sup>, 砂田芳秀<sup>6)</sup>, 松村 剛<sup>7)</sup>

- 1) 大阪大学大学院医学系研究科 保健学専攻機能診断科学講座
- 2) 国立病院機構青森病院 脳神経内科
- 3) 国立病院機構鈴鹿病院 脳神経内科
- 4) 東京女子医科大学 小児科
- 5) 自治医科大学 神経内科
- 6) 川崎医科大学 神経内科
- 7) 国立病院機構大阪刀根山病院医療センター 脳神経内科

### 研究要旨

神経筋疾患患者情報登録 Remudy の筋強直性ジストロフィー患者登録を、AMED 研究班などの施行する二次調査への協力や介入研究に関する情報提供を行い、臨床研究へ活用した。また、レジストリ登録者を中心に行った医療・療養に関する網羅的な無記名全国調査結果を解析した。9 割の患者が疲れやすさを訴えていた。成人患者の 1/3 は離職しており、うち半分は病気のためであった。12%の患者が専門医を定期的に受診しておらず、主な理由は距離であった。人工呼吸療法の実施を勧められたが実施しなかった理由として、必要性を実感しないが最も多かった。成人女性患者の 1/4 に不妊治療の経験があり、その 80%は本症の診断前であった。本邦における本症患者の実態や課題が明らかになった。

### A. 研究目的

筋強直性ジストロフィーは成人で最も多い遺伝性筋疾患である。これまで有効な治療がなかったが、海外で企業治験が、本邦においても医師主導治験が大阪大学の望月秀樹により開始されるなど、臨床開発の時代となっている。本症は、筋症状のほかに不整脈、耐糖能異常、脂質異常、白内障、高次機能障害、腫瘍など様々な臓器の症状を伴う全身疾患であり、一般医や様々な専門診療科を受診する機会の多い疾患であるため、標準的治療の確立と、そのツールとしての診療ガイドラインの必要性が高まっている。

希少疾患の臨床開発はその希少性ゆえに様々な困難が予想される。これを解決し、臨床開発を円滑に進めるためにも疫学や自然歴を明らかにすることが重要であり、神経筋疾患の患者登録が国立精神・神経医療研究センターによる神経筋疾患患者情報登録 Remudy として開始された。Remudy は治験・臨床研究の促進に成果を挙げ、ナショナルレジストリとして国際協調に基づく研究にも貢献している。本研究費により Remudy 筋強直性ジストロフィーの患者登録の日常運営がなされているが、臨床研究や患者リクルートについても積極的に活用することを目的とした。

日本神経学会で筋強直性ジストロフィー診療ガイドラインの作成が進んでいることから、2018年度に本症に対する診療の実態について Remudy を活用し患者アンケート調査を行った。今年度、ガイドライン作成に資することを目的に、その結果を詳細に解析した。また、本症の患者が抱える社会的問題、医療提供体制の問題など、難病行政も含め幅広く活用されるデータとすることも目的とした。

## B. 研究方法

Remudy 筋強直性ジストロフィーの患者登録データの症例集積を図るとともに、臨床研究への活用を、AMED の「エビデンス創出を目指した筋強直性ジストロフィー臨床研究」班の施行する二次調査や介入研究に関する協力や情報提供を行った。

2018 年に行った無記名・郵送回収患者アンケート調査の結果を解析した。内容は、デュシェンヌ型筋ジストロフィーのガイドライン作成前に行われた医療者調査や CARE-NMD による患者調査項目を参考にし、本症の重要な合併症を網羅する内容であった。患者調査は、Remudy 登録患者全員に対する郵送と、一部班員施設外来受診患者への配布を行った。

(倫理面への配慮)

患者調査については大阪大学医学部附属病院、医療者調査を代表施設として、それぞれ倫理委員会の承認を得た。また、分担施設でも倫理委員会の承認を受け、アンケートの配布を行った。

患者のアンケート調査は、どちらも無記名で行い個人の同定につながる情報は収集しなかった。また、回答用紙にチェックを入れることで、同意の確認を行った。

## C. 研究結果

本症では糖尿病、脂質異常、肝機能障害を高頻度に認めるが、それらの相互の関係は不明である。Remudy 筋強直性ジストロフィーでは Naarden データセットと呼ばれる推奨項目を網羅し、多くの臨床データも収集しているが、脂質異常についてのデータを収集していない。そこで、AMED の「エビデンス創出を目指した筋強直性ジストロフィー臨床研究」と協力し、二次調査としてデータ収集を行った。

筋強直性ジストロフィーレジストリ登録者を中心に行った、無記名アンケート調査について解析した。症状について、あると答えたものが高い順に、手指の障害(91%)、疲れやすさ(91%)、筋強直現象(90%)、日中の眠気(77%)、嚥下障害(71%)、眼の

見えにくさ(56%)、便秘(51%)、耳の聞こえにくさ(32%)であった

就労については、就労中が 35%、作業所 7%、主婦・家事 8%、就学中 8% で、過去に就労が 37%、就労したことがないが 3% であった。過去に就労していた患者の約半数が離職理由に DM による障害を挙げている。

専門医を定期受診しているのは 87% であり、12% は定期受診しておらず、その理由の約半数は専門医が遠方であると回答していた。

治療に関しては、筋強直に対し薬物治療を受けているのは 6% であった。うち実際の薬物名の記載のあったのは 12 例で、メキシレチンが 5 例と最も多く、そのほかダントロレン、パクロフェン、エペリゾンが各 2 例ずつあった(なお、後 3 者は薬理的に筋強直に対する効果は期待できないと考えられる)。

人工呼吸療法の実施を勧められたが実施しなかった理由として、必要性を実感しないが最も多かった。

不妊治療については、25 歳以上の女性患者のうち 25% は何らかの不妊治療を受けた経験があり、その 8 割以上は DM の診断確定前であった。

## D. 考察

筋強直性ジストロフィーの患者登録については、約 1000 例の症例蓄積があることから、遺伝学的解析、臨床検査、治療に関する解析が可能である。今後、二次調査なども行うことでより詳細な臨床研究への活用が期待される。

筋強直性ジストロフィーは筋ジストロフィーの中では最も有病率が多いが、発症年齢・重症度の幅が広くしかも多臓器疾患の特徴を有するうえに、優性遺伝性のため家族集積性が高いため、患者実態の全体像については十分に把握されていなかった。300 名以上という規模の全国調査は本邦では初めてのものである。非常に広範な領域を網羅する質問内容であり、患者の現状についての貴重な基礎資料となるとともに、さまざまな課題も明らかにされたと考える。

## E. 結論

Remudy 筋強直性ジストロフィー患者登録の運営を行った。他の研究班の臨床研究への協力や、ガイドラインのための全国調査を行うことができ、非常に有用であった。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 松村 剛、高田博仁、石垣景子、小牧宏文、高橋正紀. 本邦における筋強直性ジストロフィーの診療実態調査 - 専門医対象全国調査 - . 臨床神経学 2020;60(2):120-129.
- 2) 高橋正紀、山本理沙、久保田智哉、松浦 徹、石垣景子、砂田芳秀、小牧宏文、高田博仁、久留 聡、松村 剛. 本邦における筋強直性ジストロフィーの患者実態調査 - 患者対象全国調査 - . 臨床神経学 2020;60(2):130-136.
- 3) Nakamori M, Panigrahi G, Lanni S, Gall-Duncan T, Hayakawa H, Tanaka H, Luo J, Otabe T, Li J-X, Sakata A, Caron M-Ch, Niraj J, Prasolava T, Chiang K, Masson J-Y, Wold MS, Wang X, Lee MYWT, Huddleston J, Munson KM, Davidson S, Layeghifard M, Edward L-M, Gallon Ri, Santibanez-Koref M, Murata A, Takahashi MP, Eichler EE, Shlien A, Nakatani K, Mochizuki H, Pearson CE. Slipped-CAG DNA binding small molecule induces trinucleotide repeat contractions in vivo. *Nat Genet.* 2020 Feb;52(2):146-159. doi: 10.1038/s41588-019-0575-8.
- 4) Plantie E, Nakamori M, Renaud Y, Huguët A, Choquet C, Dondi C, Miquerol L, Takahashi M, Gourdon G, Junion G, Jagla T, Zmojdzian M, Jagla K. *traightjacket/α2δ3* deregulation is associated with cardiac conduction defects in myotonic dystrophy type 1. *eLife* 2019 Dec 12;8. pii: e51114.
- 5) 中森雅之、高橋正紀 神経筋疾患、新たな治療の時代へ 各疾患の治療の現状 筋強直性ジストロフィー 小児科診療 2020, 83(1) 45-50.
- 6) 高橋正紀 筋強直性ジストロフィーの臨床および病態機序 脳神経内科 2019, 91(4) 436-442

### 2. 学会発表

- 1) Itoh h, Hisamatsu T, Tamura T, Segawa K, Takahashi T, Takada H, Kuru S, Wada C, Suzuki M, Suwazono S, Sasaki S, Okumura K, Horie M, Takahashi M, Matsumura T. Cardiac conduction disorders as markers of cardiac events but not

sudden death in myotonic dystrophy type 1. The 12th International Myotonic Dystrophy Consortium Meeting Jun 11, 2019, Gotenberg, Sweden

- 2) Takahashi M, Matsuura T, Ishigaki K, Sunada Y, Takada H, Kuru S, Matsumura T. Study of care practices for patients with myotonic dystrophy in Japan -- Nationwide Patient Survey. The 12th International Myotonic Dystrophy Consortium Meeting Jun 11, 2019, Gotenberg, Sweden
- 3) Matsumura T, Takahashi M. Study of medical practices for patients with myotonic dystrophy in Japan -- Nationwide specialists survey. The 12th International Myotonic Dystrophy Consortium Meeting Jun 11, 2019, Gotenberg, Sweden
- 4) Ueda Y, Imura O, Shingaki H, Ohno M, Suwazono S, Matui M, Fujino H, Saito T, Matsumura T, Fujimura H, Takahashi M. Pilot study of cognitive-behavioral therapy for myotonic dystrophy type 1 patients by using a biometric information monitor. The 12th International Myotonic Dystrophy Consortium Meeting Jun 11, 2019, Gotenberg, Sweden
- 5) Yamauchi K, Horie R, Kubota T, Matsumura T, Kimura E, Nakamura H, Takahashi M. Registry of myotonic dystrophy in Japan: Current status and genotype-phenotype correlation. The 12th International Myotonic Dystrophy Consortium Meeting Jun 11, 2019, Gotenberg, Sweden
- 6) Matsumura T, Takada H, Iwahashi H, Kubota T, Takahashi M, Matsui M. Incretin secretion is preserved in myotonic dystrophy complicated with diabetes mellitus. The 12th International Myotonic Dystrophy Consortium Meeting Jun 11, 2019, Gotenberg, Sweden
- 7) Horie R, Takada T, Yamauchi K, Kubota K, Matsumura T, Takahashi MP. Glucose intolerance, dyslipidemia and liver dysfunction in myotonic dystrophy. The 12th International Myotonic Dystrophy Consortium Meeting Jun 11, 2019, Gotenberg, Sweden
- 8) Fujino H, Matsumura T, Saito T, Nakayama T,

Takahashi MP, Imura O. Discrepancy between patient and clinician evaluation of symptoms in myotonic dystrophy. The 12th International Myotonic Dystrophy Consortium Meeting Jun 12, 2019, Gotenberg, Sweden

- 9) Kuru S, Matsumura T, Saito T, Suzuki S, Takahashi T, Takahashi M. Respiratory management of patients with myotonic dystrophy in Japan. The 13th International Myotonic Dystrophy Consortium Meeting Jun 13, 2019, Gotenberg, Sweden

- 10) 堀江里歩、久保田 智哉、松村 剛、高田博仁、高橋正紀 患者登録データおよび二次調

査による筋強直性ジストロフィー糖・脂質代謝および肝機能障害の関連性についての検討.  
口頭 第 6 回筋ジストロフィー医療研究会  
2019 年 10 月 11 日 青森

- 11) 藤野陽生、上田幸彦、諏訪園秀吾、松村 剛、高橋正紀、井村 修 筋強直性ジストロフィーにおける認知機能評価バッテリーの提案  
第 6 回 筋ジストロフィーの CNS 障害研究会  
2019 年 12 月 1 日 フクラシア浜松町 東京

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## デュシェンヌ型筋ジストロフィー診療実態調査 専門医アンケート調査ガイドライン前後比較

研究分担者 松村 剛<sup>1)</sup>

研究協力者 小牧宏文<sup>2)</sup>

- 1) 国立病院機構大阪刀根山医療センター 脳神経内科
- 2) 国立精神・神経医療研究センター トランスレーショナルメディカルセンター

### 研究要旨

「デュシェンヌ型筋ジストロフィー診療ガイドライン 2014」の発刊後 4 年を経たことから、神経内科専門医・承認神経専門医を対象とした診療実態調査を行った。発刊前の 2014 年にも同様の調査を実施しており、結果を比較検討した。ガイドラインは利用頻度の高い情報源として支持され、ガイドライン後ではステロイド治療やリハビリテーション、脊椎変形の定期評価などでより積極的な傾向が見られ、呼吸ケア・栄養管理においては有意差を認めた。希少疾病では高いエビデンスが乏しく有用なガイドラインが作成困難との懸念もあったが、エキスパートの推奨を含むガイドラインは診療経験の得にくい希少疾病における重要な標準化医療普及のツールであることが確認された。今回の解析結果はガイドライン改定の参考資料とする予定である。

### A. 研究目的

本邦では、筋ジストロフィー医療は専門病棟と研究班を核とした体制で構築され、呼吸ケアや心筋保護治療などで、著しい生命予後の改善をもたらすなどの成果を挙げてきた。一方、ノーマライゼーション思想の普及により、患者の生活場所は施設(病院)から地域(在宅)に移り、受診機関も多様化している。このため、これまでの集学的医療のノウハウを均霑化するためのツールの必要性が高くなっている。われわれは、本邦の事情に即した標準的医療均霑化のための基本ツールを作成する目的で、「デュシェンヌ型筋ジストロフィー診療ガイドライン 2014」(guideline; GL)を刊行した。この際、GL 発刊前の診療実態を明らかにする目的で、2014 年に全国の神経内科専門医と小児神

経専門医に対しアンケート調査(preGL 調査)を行った。今回、GL 発刊から 4 年以上が経過したため、GL の有効性評価と GL 改訂のための課題検索の目的で、再度同様のアンケート(postGL 調査)を実施し比較検討したので報告する。

### B. 研究方法

PreGL 調査は、日本神経学会と日本小児神経学会の協力をいただき、2014 年 1 月時点の神経内科専門医(Neurologist; N)4,738 名と、小児神経専門医(Child Neurologist; CN)1,073 名に調査を行い、その結果は 2015 年に報告した。PostGL 調査も、両学会の協力を得て 2018 年 10 月時点の N 5,916 名と CN 1,147 名にアンケート(Supplement: Original Questionnaire(Japanese))を送付し、Web または郵送で回答を回収した。アンケート項目は、PreGL 調



査を踏襲し、「利用頻度の高い情報源」の回答選択肢に「診療ガイドライン」を追加、「診療ガイドラインの改定に関して、新たに取り上げる項目などの意見」（自由記載）の設問を追加した以外は変更しなかった。

（倫理面への配慮）

本調査は、国立病院機構大阪刀根山医療センターの倫理審査を受けて実施した。

アンケート調査は、無記名で行い個人の同定につながる情報は収集しなかった。また、PostGL 調査においては、回答用紙の同意項目にチェックを入れることで同意の確認を行った。

### C. 研究結果

アンケートの回収は 1,787 通(N:1,294 名, CN: 455 名, 両方:31 名, 学会名未記入:7 名)で回収率は 25.3%(N: 22.4%, CN: 42.4%)だったが、同意確認設問にチェックがない回答が 410 件あったため、解析対象は 1,377 通(N: 987 名, CN:365 名, 両方:22 名, 学会名未記入:3 名)とした。

利用頻度の高い情報源は、「診療ガイドライン」が 85.8%と高く、「論文」、「教科書」、「専門家の意見、講演、総説」は低下していた。

新しいデュシェンヌ型筋ジストロフィー(DMD)患者が受診した時の対応については、有意差はないものの「自身で診療する」が 33.4%から 37.2%に増加しており( $p=0.149$ )、N(30.8%から 34.7%,  $p=0.160$ )でより顕著だった。

ステロイド治療について、CN では「自身でステロイド治療を行いたい」が 57.6%から 68.2%に増加し、「専門家の指示や助言のもとであれば行ってもよい」が 32.4 から 24.3%に、「行いたくない」が 2.9%から 1.4%へと減少していた( $p=0.269$ )。

リハビリテーションについては、「リハビリテーションは行っていない・勧めていない」が 4.8%から 1.9%に現象( $p=0.072$ )。実施・推奨する項目では、CN で「起立訓練」が 28.8%から 38.3% ( $p=0.089$ )、「咳介助などの呼吸リハビリテーション」が 74.1%から 83.9% ( $p=0.045$ )と増加していた。

非侵襲的人工呼吸管理 (noninvasive positive pressure ventilation; NPPV) は導入経験が 47.6%か

ら 59.6% ( $p=0.005$ ) に有意に増加した。排痰補助装置 (mechanical assisted cough; MAC) の導入経験も 34.5%から 54.4% ( $p<0.001$ ) へと大幅に増加した。

一方、災害対策指導については NIV 導入経験のある医師で「(災害に備えた)準備を必要とする患者の診療を行っていない」と回答した者を除いた対象者のうち、「指導している」と回答したのは 66.0%から 62.5%へと改善は見られなかった。施設別では診療所が 100%で、次いで国立病院機構が 69.6%、総合病院 60.0%、その他 59.1%、大学病院 54.5%と差が見られた。

側弯症手術の認知度は 74.8%から 79.5% ( $p=0.254$ ) と増加し、未成年の患者を診療している医師では、側弯症の評価を「定期的に行っている」が 35.8%から 43.7%に増加し、「行っていない」が 27.6%から 22.8%に減少した。

心筋保護治療で「処方頻度の高い薬剤」は、ACEI が 68.4%から 73.6% ( $p=0.208$ ) へと増加したが、 $\beta$  遮断薬は 60.0%から 60.1%と変化なく、利尿剤は 31.6%から 26.4% ( $p=0.208$ )、ジギタリスも 11.1%から 7.0% ( $p=0.111$ ) と減少していた。

胃瘻造設については、「栄養障害が現れたら早い時期に胃瘻造設を勧める」が 51.6%から 65.7%に増加し、「栄養障害が高度になったら胃瘻造設を勧める」が 34.5%から 24.4%と減少した ( $p=0.021$ )。

キャリアの診療では、「検査が必要なキャリアの診療は行っていない」が PreGL 調査、PostGL 調査ともに 40%近くを占めた。これを除くと、検査を「特に行っていない」は N で 21.9%、CN で 43.0%と N で検査頻度が高かった ( $p=0.005$ )。個別の検査は「血液検査」は N で 74.3%、CN で 47.8%、心機能検査は N が 71.4%、CN が 48.9%、呼吸機能検査は N が 60.0%、CN が 31.5%で、いずれも N の実施率が高かった。

### D. 考察

本 GL は、一般医が DMD 患者の抱える多様な医療的ニーズに適切に対応するための基本的ツールとなることを目的に作成した。GL 作成前には、高いエビデンスの乏しい希少疾病においては、実用的な GL の作成は困難という懸念があった。しかし、

postGL 調査では 85%以上の医師が利用頻度の高い情報源として GL を挙げていた。また、新しい DMD 患者が受診した時に、エキスパートのサポートなしに自身で診療するとの回答が増加しており、診療経験の得にくい希少疾病において、エビデンスとエキスパートの推奨に基づく GL の有用性が示唆された。

本 GL では、海外の care recommendation など踏まえつつ、欧米に比べて普及が遅れているステロイド治療については保険適応の周知と適切な段階での説明と選択機会の保証、変形・拘縮対策では早期からのリハビリテーション導入と脊椎変形の定期評価、適切な段階での整形外科との連携、呼吸ケアでは呼吸リハビリテーションの普及と適切な段階での NPPV 導入と MAC の普及、在宅人工呼吸患者への災害対策指導、心筋保護治療の普及、定期的な嚥下機能評価と適切な栄養管理、キャリアについては加齢と共に発症リスクが上昇することを踏まえた医療管理の必要性などについて推奨を行った。これらの内、ステロイドやリハビリテーション、呼吸ケア、栄養管理等については、有意差を認めたものは少ないものの、ガイドラインで推奨した方向に進傾向が見られた。

一方で、災害対策やキャリアなどは、変化が乏しく、災害対策では地域で在宅医療を支える立場の診療所で 100%であるのに対し、総合病院や大学病院での実施率が低い、キャリアでは高齢化と共に症状が顕在化しやすいことを反映して N の検査実施率が高い等の傾向が見られた。日常診療で直接関わることの少ない領域への関心向上に向けた工夫が必要と思われた。

#### E. 結論

GL の有効性評価と改定に向けた課題把握を目的として、GL 発刊前後で神経内科・小児神経専門医を対象としたアンケート調査を実施した。GL への関心は高く、標準的医療普及に向けた効果も確認された。一方で、災害対策やキャリアの医療管理などについては変化が乏しく、こうした領域については患者・家族や関連職種へのアプローチも考慮していく必要がある。

#### 謝辞

本調査に協力いただいた、日本神経学会、日本小児神経学会、神経内科・小児神経専門委の皆様へに深謝いたします。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) 松村 剛、小牧宏文. 本邦におけるデュシェンヌ型筋ジストロフィーの診療実態～診療ガイドラインによって何が変わったか～ 臨床神経学 2019; 59 (11): 723-729

##### 2. 学会発表

- 1) 松村 剛、小牧宏文. 筋ジストロフィー医療における診療ガイドラインの有用性 2019年8月2日 日本筋学会学術大会 (東京)
- 2) 松村 剛、小牧宏文. 希少疾病における診療ガイドラインの意義～デュシェンヌ型筋ジストロフィー診療ガイドラインによって何が変わったか～ 2019年11月15日 日本難病医療ネットワーク学会学術集会 (福岡市)

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

##### 3. 特許取得

なし

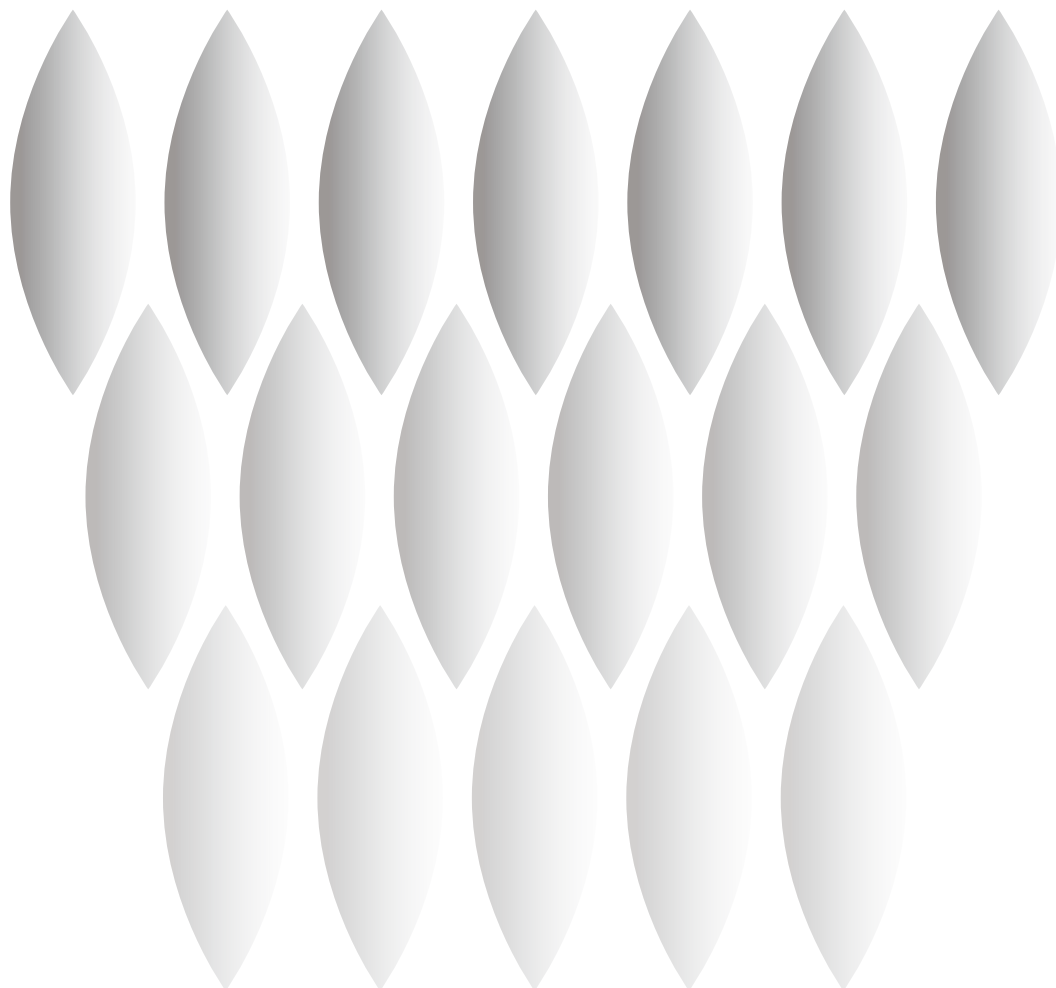
##### 4. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

# デュシェンヌ型筋ジストロフィー(DMD) 診療に関するアンケート



ウェブサイトからも回答できます

スマートフォンをお使いになると便利です。

<https://bit.ly/dmdq2018>



アクセス用QRコード

問い合わせ先・相談窓口

国立病院機構刀根山病院 臨床試験支援・治験管理室

〒560-8552 大阪府豊中市刀根山5-1-1

TEL: 06-6853-2001 FAX: 06-6853-3127

E-mail: [chiken@toneyama.go.jp](mailto:chiken@toneyama.go.jp)

# 「デュシェンヌ型筋ジストロフィーの診療に関する 実態調査」へのご協力をお願い

## はじめに

この説明文書は、「デュシェンヌ型筋ジストロフィーの診療に関する実態調査」へのご協力を  
お願いするものです。この説明文書をよくお読みいただき、本研究の主旨をご理解いただき調  
査に協力いただきますようお願い申し上げます。この研究は厚生労働省の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」班の活動の一環として、国立  
病院機構刀根山病院の臨床研究審査委員会の審査を受け、病院長の許可を受けて実施するも  
のです。

## 目的・意義

本研究は、神経内科・小児神経科の専門医（以下“あなた”と略します）がデュシェンヌ型筋ジ  
ストロフィー（以下“DMD”と略します）について現在行っておられる診療内容をアンケート調査する  
ものです。デュシェンヌ型筋ジストロフィーについては、2014年に、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において「デュシェンヌ型筋ジストロフィー診療  
ガイドライン2014」を発刊しました。ガイドライン発刊前に、今回とほぼ同じ内容の調査をさせて  
いただき、その結果は学会・論文（臨床神経学2015; 55: 637-645）等で発表させていただきました。  
今回、ガイドライン発刊から4年余りを経た段階で、再度同様の調査をさせていただき、ガイド  
ライン刊行の有効性評価や改訂に向けた課題を明らかにしたいと思っています。

## 方法

### 1) アンケート対象者

この調査（アンケート）は、日本神経学会と日本小児神経学会のご協力をいただき、全国の神経内科・  
小児神経科専門医をお願いしております。

### 2) 回答方法

質問用紙に直接記入していただくか、右記に記載のウェブサイトからご回答ください。回答に要する時間  
は5-10分程度です。

最初に、調査に承諾の旨をチェックしていただき、以降の質問にご回答ください。無記名のアンケート  
ですので、お名前などは記入しないでください。

用紙に記入された場合には、同封の料金受取人払いの封筒に入れ、国立病院機構刀根山病院に  
お送りください。

### 3) 研究期間

アンケートの回答期限は2019年1月末日とします。

回収されたアンケートは、国立病院機構刀根山病院にて集計・解析が行われ、保管されます。

## 【予想される利益と不利益】

本研究の成果は、「デュシェンヌ型筋ジストロフィー診療ガイドライン」改訂における基礎資料として活用されます。貴重なお時間をいただき恐縮ですが、ご理解のほどよろしくお願いいたします。

## 【参加は任意です】

この研究への参加は、任意であり、ご協力いただかない場合も何の不利益はありません。なお、無記名のアンケートですので、郵送あるいはウェブサイト入力後は、いただいたデータを削除することができません。

## 【研究に関する情報公開の方法】

この研究が審査された倫理審査委員会の会議の記録の概要は、厚生労働省倫理審査委員会報告システムで公表しております。この研究の結果は、学会や医学雑誌等で発表される予定です。

## 【研究の開示】

あなたが希望される場合は、この試験の独創性の確保に支障がない範囲で研究計画書やその他の資料をご覧になることができます。お気軽に表紙の問い合わせ先までご連絡ください。

## 【個人情報等の取扱い】

無記名アンケートですので、ウェブサイト回答も含め、個人情報は収集しません。どなたのご回答か研究者には全く分かりません。

## 【情報の保管及び廃棄の方法】

この研究で収集した情報は、本研究の結果が医学雑誌等に発表されてから5年間、適切に保管された後に復元できないような形で廃棄します。

## 【研究の資金源および研究に係る利益相反】

この研究は、厚生労働省難治性疾患等政策研究事業の研究費で実施します。担当医師が個人的に利益を受けることはなく、この研究の実施や報告にあたり、個人や組織の利益のために公正な判断を曲げるようなことは一切ありません。

## 【費用について】

アンケートの返送は郵便料金受取人払いですので、特に経済的なご負担はありません。なお、ウェブサイト入力をされる場合に、通信費が必要な場合にはあなたの負担となります。

## ウェブサイトからの回答

こちらのURLからお願いします。

<https://bit.ly/dmdq2018>



アクセス用QRコード

## 研究組織

【研究代表者】（研究全体を統括する研究者）

国立病院機構 刀根山病院 神経内科 松村 剛

【研究責任者】

国立精神・神経医療研究センター 小児神経科 小牧宏文

【研究事務局】（事務的な業務を行う施設）

国立病院機構 刀根山病院 臨床研究部

# デュシェンヌ型筋ジストロフィー(DMD) 診療に関するアンケート

ウェブサイトからも回答できます

スマートフォンをお使いになると便利です。

<https://bit.ly/dmdq2018>



アクセス用QRコード

**同意書** この用紙に記入し、封筒で返送いただく場合は下記にチェックが必要です。

**質問 0** の「はい」に  チェックをしてから **質問 1** 以降の問いにお答えください。

**質問 0** 本研究の主旨を理解し、このアンケートを行うこと、  
その結果を解析し研究に用いることに同意します。

はい

※上記にチェックを入れられなかった場合には、同意されたとみなされないため、  
回答していただいても有効とみなされません。

ご協力いただける場合には、チェックをよろしくお願いいたします。

## 回答方法

もっとも当てはまると思う項目に  をつける質問がほとんどです。

「複数回答可」：「当てはまるものすべて」にチェック。

「単一選択」：最も当てはまるもの「1つのみ」にチェック。

( )の中には直接回答内容を記入ください。

間違っってチェックをつけた場合は二重線で消すか、正しい方を丸で囲んでください。

~~なし~~

なし

あり

あり

**質問 1** DMD患者の診療に主治医として関わったことがありますか？(単一選択)

- 1  現在診療している (以下の質問にもご回答をお願いします)
- 2  過去に診療した (以下の質問は現在診療を行っていると仮定して、ぜひ可能な範囲でお答えください)
- 3  診療したことはない (裏表紙の **質問 16** へスキップ)

**質問 2** DMD患者の診療において、利用頻度の高い情報源を選んでください。  
(複数回答可)

- 1  論文
- 2  診療ガイドライン
- 3  教科書
- 4  専門家の意見, 講演, 総説
- 5  その他 (自由記入)

**質問 3** DMDの確定診断を目的とした遺伝子診断を実施する際に行っている項目を選んでください。(複数回答可)

遺伝子診断を行っていない方は、選択肢5を選んでください。

- 1  自身で遺伝子診断の有益性, 問題点について検査前に説明している
- 2  臨床遺伝専門医または認定遺伝カウンセラーによるカウンセリングを行っている
- 3  本人もしくは代諾者の文書による同意取得を行っている
- 4  上記1, 2, 3のいずれも行っていない
- 5  自施設では遺伝子診断を実施していない

**質問 4** DMDに対するステロイド治療が保険適用であることをご存じですか？  
(単一選択)

- 1  知っている
- 2  知らなかった

**質問 5** DMD患者へのステロイド治療を行いたいと思いますか？(単一選択)

- 1  自身で行いたい
- 2  専門家の指示や助言のもとであれば行ってもよい
- 3  行いたくない
- 4  対象となる(小児)患者の診療を行っていない
- 5  その他 (自由記入)

**質問 6** DMD患者に対し非侵襲的陽圧換気療法(NPPV)の導入, 管理を行ったことがありますか?(単一選択)

- 1  NPPVの導入, 管理を行った経験がある
- 2  NPPVを導入したことはないが, 管理を行ったことがある
- 3  NPPVの導入, 管理を行った経験はない

**質問 7** 在宅DMD患者へ排痰補助装置(カフアシスト®など)の導入, 管理を行ったことがありますか?(単一選択)

- 1  排痰補助装置の導入, 管理を行った経験がある
- 2  排痰補助装置を導入したことはないが, 管理を行ったことがある
- 3  排痰補助装置の導入, 管理を行った経験はない

**質問 8** 人工呼吸器を使用しているDMD患者に対し, 災害に備えた準備を指導していますか?(単一選択)

- 1  指導している
- 2  指導していない
- 3  準備を必要とする患者の診療を行っていない

**質問 9** DMD患者の側弯症に対し, 全脊柱X線撮影などの定期評価を行っていますか?(単一選択)

- 1  定期的に行っている
- 2  不定期に行っている
- 3  行っていない

**質問 10** DMD患者の側弯症に対する外科手術を知っていますか?(単一選択)

- 1  知っている
- 2  知らなかった



**質問 11** DMDキャリアの診療において、どの検査を定期的に行っていますか？(複数回答可)

- 1  血液検査    2  心機能検査    3  呼吸機能検査    4  特に行っていない  
5  検査が必要なジストロフィン変異保有者(保因者)の診療は行っていない  
6  その他(自由記入)

**質問 12** DMD患者の心筋症治療として、処方頻度の高い薬剤を選んでください。(複数回答可)

- 1  ACE阻害薬  
2   $\beta$ 遮断薬  
3  利尿剤  
4  ジゴキシン  
5  その他の心不全治療薬

**質問 13** DMD患者の胃瘻造設についてのあなたのお考えに最も近いものを選んでください。(単一選択)

- 1  栄養障害が現れたら早い時期に胃瘻造設を勧める  
2  栄養障害が高度になったら胃瘻造設を勧める  
3  胃瘻造設は勧めていない、経鼻経管栄養を考慮している  
4  胃瘻造設は勧めていない、原則として経口摂取のみを続けている

**質問 14** あなたがDMD患者に導入するリハビリテーションとして、行っているか、行うよう勧めているものを選んでください。(複数回答可)

- 1  関節可動域訓練  
2  短下肢装具の使用  
3  筋力増強訓練  
4  起立訓練  
5  咳介助などの呼吸リハビリテーション  
6  リハビリテーションは行っていない、勧めていない

**質問 15** 現在主治医として診療しているDMD症例数を、概数でよいのでお答えください。

- 1 0～9歳： (        )名  
2 10～19歳： (        )名  
3 20歳以上： (        )名

**質問 16** DMD患者が受診されたらご自身で診療すると思われますか？(単一選択)

- 1 診療する                  2 専門家の併診, 助言のもとであれば診療してもよい  
3 診療するが, できればたくない                  4 他の医師に紹介する

**質問 17** あなたの医師としての経験年数を教えてください。(単一選択)

- 1 6~10年                  2 11~15年                  3 16~20年  
4 21~25年                  5 26~30年                  6 31~35年  
7 36~40年                  8 41~45年                  9 46年以上

**質問 18** あなたの勤務地を教えてください。

(                  )都・道・府・県

**質問 19** あなたの勤務先の経営形態に最も近いものを教えてください。(単一選択)

- 1 大学病院                  2 国立病院機構                  3 総合病院                  4 医院・診療所・クリニック  
5 上記以外の病院

**質問 20** あなたが所属する学会を教えてください。(複数回答可)

- 1 日本神経学会                  2 日本小児神経学会

**質問 21** DMDの診療に関して, ご意見があれば記入してください。(自由記入)

**質問 22** 診療ガイドラインの改訂に関して, 新たに取り上げるべき項目など  
ご意見があれば記入してください。(自由記入)

質問は以上です。ご協力ありがとうございました。

## 本邦のデュシェンヌ型筋ジストロフィー患者・家族における医療・ケアの実態把握に関する研究

研究分担者 小牧宏文<sup>1)</sup>

研究協力者 竹内芙実<sup>1)</sup>, 松村 剛<sup>2)</sup>

- 1) 国立精神・神経医療研究センター トランスレーショナルメディカルセンター
- 2) 国立病院機構大阪刀根山医療センター 脳神経内科

### 研究要旨

全国のデュシェンヌ型筋ジストロフィー(DMD)患者家族を対象とした医療とケアの実態調査を実施した。1180名にアンケートを送付し、358の有効回答を回収した。本邦のDMD診療ガイドラインの発刊前と比較して、DMDの標準的医療の普及状況に改善が認められた。

### A. 研究目的

DMDは希少疾患であることなどの理由で、疾患に対する認識や医療の内容に格差があることから、医療の均質化は重要な課題の一つである。我々は2012年、DMDにおける医療の標準化に取り組む欧州の研究チーム(CARE-NMD)と共同で、筋ジストロフィー患者登録システム(Remudy)に登録しているDMD患者家族を対象としたアンケート調査を行い、本邦「デュシェンヌ型筋ジストロフィー診療ガイドライン2014」発刊前の医療・ケアの実態調査を行った。今回、診療ガイドライン発刊後の医療・ケアの実態の変化を検討し、診療ガイドライン改訂の参考とするため、本調査を実施した。

### B. 研究方法

2019年1月末時点、RemudyにDMDとして本登録されている患者にアンケートを送付した。前回の調査時の質問内容に加えて、新たな質問項目を設けた。NCNPの倫理審査委員会で承認の得られた説明文書およびアセント文書を研究対象者に送付

し、文書による十分な説明を行った。アンケートの回答は匿名で郵送またはWeb(Survey Monkey)で回収した。

### C. 研究結果

現時点での集計結果の概要を以下に示す。1180名にアンケートを送付し、358の有効回答(回収率30%)が得られた。回答者の90%は家族等と同居しており、施設入所9%、独居1%であった。病期は、無症状期7%、歩行可能初期21%、歩行可能後期7%、歩行不能早期3%、歩行不能I期19%、歩行不能II期31%、行不能III期12%で、前回調査時と同様であった。家族会への入会率は33%で、前回調査時(42%)よりやや低下傾向を認めた。専門病院への通院状況は、回答者の84%は「少なくとも半年に1回」受診しており、距離的な理由等で通院していない在宅患者は少数(4%)で、前回とほぼ同じだった。ステロイド治療について、48%が「現在使用中」で前回調査時(36%)を上回っていた。「未使用」は41%(前回47%)、「中止」12%(13%)であった。リハビリの頻度は

「週 60 分以上」24%(前回 20%)、「週 60 分未満」53%(47%)、「以前受けたことがある」16%(17%)、「今まで受けたことがない」8%(16%)であり、前回調査をやや上まわっていた。治療満足度について、「大変満足」10%(前回 5%)、「かなり満足」42%(36%)、「あまり満足していない」41%(41%)、「全く満足していない」7%(11%)であり、前回よりもやや改善傾向を認めた。新たに追加した質問項目のうち、半数の回答者が小児慢性疾患/指定難病の申請を行っていた。DMD の情報の入手方法は、「通院先の主治医やスタッフに質問する」が最多で(92%)、次いで「Remudy のホームページや Remudy 通信」(80%)、「新聞やテレビのニュース」(39%)であった。

#### **D. 考察**

現時点での有効回答の回収率は 30%で、前回(54%)より低かったものの、全国 43 都道府県の患者家族の調査協力が得られ、多数のコメントも頂き、有

意義であった。現時点での集計結果の概要では、Remudy に登録している DMD 患者家族において、DMD の標準的医療は前回調査時よりも普及しており、治療満足度も改善が認められた。今後も回答の集計を進め、患者の年齢や病期別などでも解析を行い、より詳細な検討を行う必要がある。

#### **E. 結論**

希少疾患領域において、患者登録システムを通じたアンケート調査は全国の患者の医療の実態把握に有用である。今後も、医療の均霑化と向上に向けた取り組みを進めていく必要がある。

#### **F. 健康危険情報**

なし

#### **G. 研究発表**

なし

#### **H. 知的財産権の出願・登録状況**

1. 特許取得:なし、2. 実用新案登録:なし

## 臨床遺伝専門医を対象としたデュシェンヌ型筋ジストロフィー診療に関する アンケート研究

研究分担者 小牧宏文<sup>1)</sup>、竹下絵里<sup>2)</sup>、松村 剛<sup>3)</sup>

- 1) 国立精神・神経医療研究センター トランレーショナル・メディカルセンター
- 2) 国立精神・神経医療研究センター 小児神経診療部
- 3) 国立病院機構大阪刀根山医療センター 脳神経内科

### 研究要旨

「デュシェンヌ型筋ジストロフィー診療ガイドライン 2014」(GL) 発刊前後で、臨床遺伝専門医を対象にデュシェンヌ型筋ジストロフィー (DMD) 診療に関するアンケートを実施し、DMD の遺伝診療に関わる専門医は GL 発刊により増える傾向はなかったが、多くの専門医 GL を参考にした遺伝診療を実施し、発刊前後で DMD 保因者診断に関する対応が変化した。

### A. 研究目的

GL 発刊前に、臨床遺伝専門医を対象に DMD 診療に関するアンケートを実施した。GL 発刊から 5 年経過し、同内容のアンケートを再び実施、GL 出版前後での結果を比較検討する。

### B. 研究方法

日本人類遺伝学会認定の臨床遺伝専門医 1375 名のうち、郵送可能だった 1286 名にアンケートを配布した。回収は、Survey Monkey (電子アンケートシステム)、FAX、郵送のいずれかの方法で行い、集計結果を GL 発刊前と比較した。本研究は、国立精神・神経医療研究センターの倫理委員会の承認(承認番号 A2018-133)を得て実施した。

### C. 研究結果

418 名から回答があり、回収率 32%だった。GL を知っているのは 46%だった。現在 DMD の遺伝診療を行っているのは 28%、過去に診療したことがある

のは 20%であり、GL 発刊前後で変化なかった。現在あるいは過去に DMD の遺伝診療に関わった専門医のうち、遺伝学的検査の検査前説明、臨床遺伝専門医や認定遺伝カウンセラーによる遺伝カウンセリングの実施、本人または代諾者の文書による同意取得については、それぞれ 91%、90%、71%が実施しており、GL 発刊前後で変化なかった。女性保因者への説明は、行っているのは 77%、状況に応じて行うのは 22%で、GL 発刊前後で変化なかった。保因者診断については、自施設で遺伝カウンセリング・検査とも行うのは 43%、遺伝カウンセリングのみ行うのは 50%、遺伝カウンセリング・検査とも他施設に依頼するのは 8%であり、GL 発刊前より自施設で遺伝カウンセリング・検査とも対応する回答が有意に増加した。保因者診断の際に生殖細胞系列モザイクについて説明を行っているのは 87%、行っていないのは 13%であり、GL 発刊前より説明を行う専門医

が有意に増加した。非発症未成年の保因者診断については、年齢に関わらず提案するのは9%、結婚・妊娠を検討する年齢で提案するのは80%、年齢に関わらず提案しないのは11%であり、GL 発刊前後で変化なかった。出生前診断については、自施設で遺伝カウンセリング・検査とも行うのは20%、遺伝カウンセリングのみ行うのは51%、検査のみ行うのは1%、遺伝カウンセリング・検査とも他施設に依頼するのは9%、対応しないのは19%であり、GL 発刊前後で変化なかった。過去1年間にDMDの遺伝診療を行った症例数は5名未満が88%で、より多くの症例に対応しているとの回答の割合もGL 発刊前後で変化なかった。DMDの遺伝診療を行う際にGLを参考しているのは61%、していないのは39%だった。DMDの遺伝診療の依頼に自身で対応するのは35%、専門家の併診・助言もとの対応するのは38%、他の医師に紹介するのは27%で、GL 発刊前後で変化なかった。

#### D. 考察

GL 発刊前後でDMDの遺伝診療に関わる臨床遺伝専門医の数は変化していなかった。臨床遺伝専門医は、それぞれ専門とする遺伝医療の内容が異なるため、GL 発刊によりDMDの遺伝診療に関わる

専門医が増える傾向はなかった。GLを知っているのは約半数で、うち参考になっているのは約6割だった。ただし、GL 発刊後には、DMD 保因者診断の遺伝カウンセリング・検査ともに自施設で行う医師、保因者診断に際し生殖細胞系列モザイクの可能性について説明を行う医師が有意に増え、GL 発刊により一定の影響はあると考えた。

#### E. 結論

DMDの遺伝診療に関わる専門医はGL 発刊により増える傾向はなかったが、専門医の約半数はGLを知っており、うち約6割がGLを参考にした遺伝診療を実施し、特にGL 発刊によりDMD 保因者診断に関する対応が変化した。

#### F. 健康危険情報

該当なし。

#### G. 研究発表

1. 論文発表  
無し
2. 学会発表

日本人類遺伝学会第65回大会(2020年11月)にて発表予定

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得:なし、2. 実用新案登録:なし

## ジストロフィノパチー患者の介護者における健康管理、 介護上の問題に関する調査

研究分担者 石崎 雅俊<sup>1)</sup>

研究協力者 中村昭則<sup>2)</sup>、小林道雄<sup>3)</sup>、上山秀嗣<sup>1)</sup>、前田 寧<sup>1)</sup>、橋口修二<sup>4)</sup>、橋本大哉<sup>5)</sup>、松村 剛<sup>6)</sup>

- 1) 国立病院機構熊本再春医療センター 脳神経内科
- 2) 国立病院機構まつもと医療センター 脳神経内科
- 3) 国立病院機構あきた病院 脳神経内科
- 4) 国立病院機構徳島病院 脳神経内科
- 5) 国立病院機構名古屋医療センター 臨床研究センター統計解析室
- 6) 国立病院機構大阪刀根山医療センター 脳神経内科

### 研究要旨

本研究では、ジストロフィン遺伝子異常を原因としたデュシェンヌ型筋ジストロフィー (DMD; Duchenne muscular dystrophy), ベッカー型筋ジストロフィー (BMD; Becker muscular dystrophy) を対象疾患とする。ジストロフィノパチー女性変異保有者は、一定の割合で骨格筋障害や心筋障害を呈し、症候性となりうることが知られている。特に、変異保有者となりうるジストロフィノパチー患者の母親は、介護者として役割を担うことも多く、その健康管理は重要な問題である。しかし本邦では倫理的側面もあり、多数例を対象とした客観的データは未だ充分ではない。本調査では、ジストロフィノパチー患者の介護者、女性ジストロフィン変異保有者の可能性がある者を対象に多施設にて行う。昨年度は計画立案を行い、各施設での倫理審査の承認を得て、2018年10月1日から調査開始となった。本年度も引き続き各施設で調査を行い、2020年3月31日で調査期間が終了となった。現段階での調査結果と今後の課題について報告する。

### A. 研究目的

本症は X 連鎖性劣性遺伝形式であり、DMD の約 60%、BMD の約 90% が母親からの継承と報告<sup>1)</sup>されている。女性ジストロフィン変異保有者 (保因者) は発症しないと誤解されやすいが、一部骨格筋・心筋障害を有することが知られており、DMD/BMD 女性保因者の症状発現頻度に関する欧州での検討では、骨格筋症状 3-26%、拡張型心筋症は 8-16% と報告<sup>2-4)</sup>されている。若年での心不全死亡例、妊娠、

出産により悪化する例<sup>5)</sup>も報告されており、深刻な問題である。近年、ジストロフィノパチー患者の寿命の延長、在宅療養患者の増加傾向により、変異保有者となりえる介護者としての健康管理は重要な課題である。しかし、本邦では、遺伝性疾患に対する理解不足、国民性、倫理的側面もあり、遺伝的部分に踏み込むことがタブー視される意見が根強い。そのため、女性変異保有者に対する調査はほとんどなされておらず、唯一、NHO 徳島病院のみが継続的に DMD 患者の

母親検診を行い、報告しているのみである<sup>6)</sup>。本研究の目的は、ジストロフィンパチー患者の介護者、女性ジストロフィン変異保有者における介護実態、介護負担、QOL を調査し、健康管理上、介護上の問題点を明らかにすることである。

## B. 研究方法

2018 年度:

・2018 年 4 月～9 月:各施設にて倫理委員会申請、承認を得た。その後、スタートアップミーティングを行った。

・2018 年 10 月 1 日～:各施設にてジストロフィンパチー患者の介護者、女性ジストロフィン変異保有者の可能性がある者を対象に調査を開始した。

2019 年度:

・2019 年 4 月 1 日～2020 年 3 月 31 日:各施設にてジストロフィンパチー患者の介護者、女性ジストロフィン変異保有者の可能性がある者を対象に調査を行った。

## 研究計画・方法

・調査施設

調査実施施設は、NHO 熊本再春医療センター、NHO 徳島病院、NHO 大阪刀根山医療センター、NHO あきた病院、NHO まつもと医療センターの 5 施設にて行う。

・対象

### 1) 選定基準

下記の(1) または (2)を対象とする。

DMD/BMD と診断<sup>a)</sup>された在宅患者の介護経験がある者。(男性、非血縁者も含む。)

または

女性ジストロフィン症と診断<sup>b)</sup>されている者、もしくは遺伝学的にジストロフィン変異保有の可能性がある者。

#### a)DMD/BMD の診断

・筋生検(ジストロフィン染色 or ウェスタンブロッティング法)またはジストロフィン遺伝子検査にて診断された者

#### b) 女性ジストロフィン症の診断

・筋生検(ジストロフィン染色 or ウェスタンブロッ

ティング法)またはジストロフィン遺伝子検査にて診断された者

・家族歴, CK 高値で診断された者

注)

・重症度は問わない(未発症者も含む)

### 2)除外基準

・対象者が未成年 (20 歳未満) である例。

・認知症のために対象者に判断能力がなく、後见人(配偶者、家族、親戚など)の承諾が得られなかった症例。

・研究責任医師、研究分担医師が対象として不適切と判断した例

調査期間

2018 年 10 月 1 日～2020 年 3 月 31 日の 18 ヶ月間

調査項目

・調査票 (1)-対象者が記入:年齢, DMD/BMD 患者との関係, DMD/BMD 患者介護経験の有無, 既往歴, 受療状況, 妊娠・出産歴, 妊娠・出産時の合併症, 自覚症状, 介護期間, 1 日の介護時間, 介護時の睡眠時間, 福祉サービスの内容, 被介護者の ADL, 被介護者の人工呼吸器装着の有無

・調査票 (2-1)-医師が記入:内服歴(ステロイド, ACE-I, ARB,  $\beta$ -blocker など), 現在の運動機能 modified Ranking Scale (mRS), 呼吸, 循環, ジストロフィン症の診断状況, 遺伝子検査の結果, 被介護者の診断

・調査票 (2-2)-医師が記入, 検査結果の添付可 (施行した分のみ転記)

a)身長, 体重, 血圧, 脈拍,

b)神経学的診察血液検査

胸部レントゲン

e)肺機能検査

f)心電図

g)経胸壁心エコー

h)24 時間心電図

i)心臓 MRI

j)骨格筋 CT/MRI

・健康関連 QOL, 介護負担尺度



a)SF-367) (健康関連 QOL)(自己記入式)

b)ZBI-J8) (Zarit Caregiver Burden Interview,  
国際的な介護負担尺度, 自己記入式, 介護者のみ)

検査結果は, 調査用紙に直接記入するか, 各施設の倫理委員会の承認が得られている場合は, 検査結果のコピー添付も可能である。

#### ・倫理的配慮について

研究等の対象とする個人の権利擁護

本研究が患者および家族の不利益とならないよう最大限留意する。特に遺伝性疾患である点に配慮し, 心理的負担がかからないよう最大限配慮する。研究への参加・協力は個人の自由意思に基づき, 参加・協力を拒否した場合であっても不利益を生じない。また研究参加に同意した場合であっても, いつでも取りやめることが可能であり, そのことによって不利益を生じない。本調査は, 匿名調査にて解析をするため患者の権利は保護される。その研究成果の公表に伴い, 同意取得された方には, 希望や必要に応じて同意取得者である研究責任者または研究協力者から遺伝カウンセリングの機会を提供できるものとする。

研究等の対象となる者に同意を得る方法

調査対象と判断された本人に対して本調査について説明すると同時に説明文書・同意書(別に添付)を渡し, 対象者本人の自由意思による同意が得られたときは, 同意書に研究対象者の署名及び同意を得る。同意のとれた症例に対しては同意撤回文書を渡し, それを担当者宛に郵送, もしくはファックスなどで送付すればそれ以上の調査は行わない。同意書はコピーをカルテに添付し, 原本をそれぞれの施設の担当者(医療情報担当者)が保存し, 必要な際には提出できるようにする。また, 本調査により得られた結果を学会, 学術雑誌に公表する場合には, 個人が特定される情報が含まれないよう厳重に注意を払う。

試料・情報、個人情報等の取扱い

本研究ではデータを熊本再春医療センターに収集して解析を行う。研究参加施設では, 個人情報管理者

を置く。各施設から情報を提供する際には, 住所, 氏名, 生年月日などは削除し, 本研究用の番号を付与して個人の特정이できないよう匿名化の措置を行う。研究者用番号と対象者個人を識別するための対応表は, 各施設にて厳重に管理し, 研究期間終了後 5 年間保管する。研究に携わるものは, 個人情報の取扱いに関して「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」, 「個人情報の保護に関する法律」, 「独立行政法人等の保有する個人情報の保護に関する法律」, 「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」等の適用される法令、条例等を遵守する。

#### C. 研究結果

全対象者は 50 例であった (平均年齢 53.7±11.2 歳, 女性 49 例)。その内訳は I 群 (DMD/BMD 患者の介護者でジストロフィン変異保有の可能性あり) 33 例, II 群 (DMD/BMD 患者の介護者でジストロフィン変異保有の可能性なし) 3 例 (母親, 同胞以外 2 例, 遺伝学的に否定 1 例), III 群 (介護者ではないがジストロフィン変異保有の可能性あり) 14 例であった。

(1)DMD/BMD 患者介護者の介護状況, 身体状況について

- ・対象となる介護者は 36 例 (I 群 33 例, II 群 3 例) であり, ジストロフィン変異保有者と診断されている例が 19 例 (遺伝子検査 12 例, CK 高値 or 家族歴 7 例)であった。
- ・被介護者との関係は母親が 80.6%, 同胞女性は 8.3%であった。
- ・被介護者は, DMD 90.9%, BMD 9.1%, 平均年齢 27.3±10.5 歳, 歩行不能 90.9 %, 人工呼吸器使用 (NPPV 60.6%, TPPV 12.1%) であった。
- ・福祉サービスの利用は 84.4%であった。
- ・定期受診なしが, 48.6%であった。
- ・心症状 or 筋症状ありが 48.5% (その中で定期受診なしが 50.0%)であった。
- ・血清 CK 上昇が 75.0% (その中で定期受診なしが 52.8%)であった。
- ・血清 BNP 上昇が 62.5% (その中で定期受診なしが 33.3%)であった。
- ・心エコー異常 (LVEF<50%)が 11.1% (その中で定

期受診なしが0%)であった。

## (2)ZBI-Jを用いた介護負担調査

- ・対象は31例 (I群 29例, II群 2例)であった。
- ・総得点の平均は  $21.8 \pm 14.9$  点であり, 0~30 点が74.2%, 31~60 点が22.5 点, 61~88 点が1 点であった。
- ・ZBI 総得点と介護者の年齢, mRS, 被介護者のADL, 被介護者の人工呼吸器装着の項目とは相関はなかった。
- ・介護者が遺伝子診断にてジストロフィン変異保有者と確定した群では, 未診断群と比較してZBI 総得点が高値の傾向があった( $p = 0.07$ )。
- ・22 の質問において点数高値の質問は, <患者さんがあなたに頼っていると思いますか? >, <患者さんが将来どうなるのか不安に思いますか? >であった。
- ・22 の質問において点数低値の質問は, <自分もとうまく介護できるのと思うことがありますか? >であった。

## (3)SF-36v2 を用いた健康関連 QOL 調査

(評価項目:身体機能, 日常役割機能身体, 身体の痛み, 全体的健康感, 活力, 社会生活機能, 日常役割機能精神, 心の健康)

- ・I 群 (n=30)では, 身体機能, 身体の痛み, 健康感, 社会生活機能にて低値, 精神, 心の健康の項目では国民標準値以上であった。
- ・II 群 (n=3) では, 全項目で標準値以上であった。
- ・III 群 (n=11)では, 全項目で低値であり, I 群と比較しても低値であった。
- ・遺伝子検査にて診断が確定した介護者 (n=11)と被介護者(n=10)の比較では, 全項目で概ね差異はなかった。

## D. 考察

- ・本研究の介護者において, 心症状や筋症状がみられる例, 血清 CK 上昇や血清 BNP 上昇がみられるが, 未受診の方も多くみられた。
- ・介護負担調査では, 大半が介護負担は軽度であったが, 遺伝子診断にて診断確定している例で介護

負担が大きい傾向があった。また自身の介護のことよりも被介護者の将来について不安に感じている傾向があった。

- ・健康関連 QOL 調査では, ジストロフィン変異保有の可能性のある例は介護者, 非介護者に関わらず, 国民標準値より低値であった。
- ・ジストロフィン患者介護者において, 多施設で介護状況・身体状況, 介護負担調査, 健康関連 QOL について詳細に調査を行った。既報告では, ジストロフィン患者介護者全体の同様の調査は散見されるが, 介護者の中でジストロフィン変異の有無, ジストロフィン変異保有者で介護者と非介護者, といった視点で比較検討を行っている報告はない。また本邦では, ジストロフィン患者介護者における調査自体がほとんど行われておらず, 意義のある検討と考えられる。
- ・本研究の問題点として, (1) II 群 (DMD/BMD 患者の介護者でジストロフィン変異保有の可能性なし) の対象例が少なく, ジストロフィン変異保有の有無での比較は困難であった。(2)このような詳細な調査は, 精神障害や知的障害がある方は困難であると考えられる。本研究に参加可能な対象者は, 身体・精神状態が安定している方が多い可能性がある, (3)遺伝子検査を行う契機が, 介護者と非介護者で異なり, 年齢や身体症状などの背景が異なる。といった点があげられる。

## ・今後の予定

以上の研究結果は, 国内に限らず海外でも学会発表を行い公表し, 英文雑誌 (Neurology, Neuromuscular Disorder など) に投稿する。また次回の DMD ガイドライン改訂に反映させる。その後, 啓蒙活動を行い, 一般市民, 患者家族, 医療者へ情報提供することにより, 周囲からのサポートが得られやすくなることが期待される。

今後, 対象施設数を増やし, より多数例での前向きコホート調査を行うためには, 倫理的問題も有することから診察や調査項目について, 吟味する必要がある。また診療実態を把握するために, 精神的な要因で調査困難な介護者に関して, 患者主治医へアンケート

調査を検討する予定である。

各施設での調査結果は、2019年9月30日を期限に定熊本再春荘医療センターで郵送により取りまとめる。研究成果は、国内に限らず海外でも学会発表を行い公表し、英文雑誌 (Neurology, Neuromuscular Disorder など) に投稿する。また本邦初の女性ジストロフィンパチー患者におけるエビデンスを創出し、次回の DMD ガイドライン改訂に反映させる。その後、DMD ガイドライン改訂、論文投稿、講演活動などにより、啓蒙活動を行い、一般市民、患者家族、医療者へ情報提供することにより、周囲からのサポートが得られやすくなることが期待される。

#### E. 研究発表

1. Ishizaki M, Kobayashi M, Adachi K, Matsumura T, Kimura E. Female dystrophinopathy: Review of current literature. *Neuromuscular Disord.* 28(7):527-581, 2018.
2. Kobayashi M, Hatakeyama T, Ishizaki M, Adachi K, Morita M, Matsumura T, Toyoshima I, Kimura E. Medical attitudes survey for female dystrophinopathy carriers in Japan. *Internal Medicine.* 57(16):2325-2332, 2018.
3. Adachi K, Hashiguchi S, Saito M, Kashiwagi S, Miyazaki T, Kawai H, Yamada H, Iwase T, Akaike M, Takao S, Kobayashi M, Ishizaki M, Matsumura T, Mori-Yoshimura M, Kimura E. Detection and management of cardiomyopathy in female dystrophinopathy carriers. *J Neurol Sci.* 386:74-80,2018.
4. Ishizaki M, Kedoin C, Ueyama H, Maeda Y, Yamashita S, Ando Y. Utility of skinfold thickness measurement in non-ambulatory patients with Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscular Disord.* 27: 24-28, 2017.
5. Hori H, Maeda Y, Ishizaki M, Hirahara T, Watanabe M, Yamashita S, Yamashita T, Uchino M, Ando Y. A carrier with de novo Mutation in the dystrophin gene whose myopathic symptoms became seriously progressive after pregnancy and delivery. *Muscle nerve.* 52: 913-4, 2015.
6. Ishizaki M, Fujimoto A, Ueyama H, Nishida Y, Imamura S, Uchino M, Ando Y. Life-threatening arrhythmias an Becker muscular dystrophy family due to the duplication of exons 3-4 of the dystrophin gene. *Internal Medicine.* 54: 3075-3078, 2015.
7. 石崎雅俊, 上山秀嗣, 小林道雄, 足立克仁, 松村剛, 木村 円: 女性ジストロフィン異常症の女性患者, 母親が有する問題について. *難病と在宅ケア* 21: 34-37, 2015.
8. 小林道雄, 石崎雅俊, 足立克仁, 米本直裕, 松村 剛, 豊島 至, 木村 円: ジストロフィン異常症保因者の遺伝カウンセリング・健康管理の実態に関する調査. *臨床神経* 56: 407 - 412,2016.

#### F. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

#### G. 参考文献

- 1) Lee T, Takeshima Y, Kusunoki N, et al. Differences in carrier frequency between mothers of Duchenne and Becker muscular dystrophy patients. *J Hum Genet.* 59:46-50, 2014.
- 2) Politano L, Nigro V, Nigro G, et al. Development of cardiomyopathy in female carriers of Duchenne and Becker muscular dystrophies. *JAMA.* 275:1335-1338, 1996.
- 3) Hoogerwaard EM, Bakker E, Ippel PF, et al. Signs and symptoms of Duchenne muscular dystrophy and Becker muscular dystrophy among carriers in The Netherlands: a cohort study. *Lancet.* 353:2116-2119, 1999.
- 4) Piko H, Vancso V, Nagy B, Ban Z, Herczegfalvi A, Karcagi V. Dystrophin gene analysis in Hungarian Duchenne/Becker muscular dystrophy families - detection of carrier status in symptomatic and asymptomatic female relatives. *Neuromuscul Disord.* 19:108-112, 2009.
- 5) Hori H, Maeda Y, Ishizaki M, et al. A carrier with de novo Mutation in the dystrophin gene whose myopathic symptoms became seriously progressive after pregnancy and delivery. *Muscle nerve.* 52:913-914, 2015.
- 6) 足立克仁 .Duchenne 型筋ジストロフィー女性保因者の症状発現—骨格筋, 心筋と中枢神経— . *医療* 60:603-609,2006.
- 7) Fukuhara S, Ware JE, Kosinski M, Wada S, Gandek B. Psychometric and clinical tests of validity of the Japanese SF-36 Health Survey. *J Clin Epidemiol* 51: 1045-53, 1998.

- 8) Zarit SH, Reever KE, Bach-Peterson J : Relatives of the impaired elderly :Correlates of feelings of burden. Gerontologist 20 :649-655, 1980.

## HAL 医療用下肢タイプの筋ジストロフィー等における 長期使用効果についての研究

研究分担者 中島 孝<sup>1)</sup>

研究協力者 久留 聡<sup>2)</sup>、中村昭則<sup>3)</sup>、饗場郁子<sup>4)</sup>、犬飼 晃<sup>4)</sup>、  
丹野清美<sup>5)</sup>、渡辺美智子<sup>6)</sup>、松村 剛<sup>7)</sup>、中島健二<sup>8)</sup>

- 1) 国立病院機構新潟病院 神経内科
- 2) 国立病院機構鈴鹿病院 脳神経内科
- 3) 国立病院機構まつもと医療センター 脳神経内科
- 4) 国立病院機構東名古屋病院 脳神経内科
- 5) 立教大学 社会情報教育研究センター
- 6) 慶応義塾大学大学院 健康マネジメント研究科
- 7) 国立病院機構大阪刀根山医療センター 脳神経内科
- 8) 国立病院機構松江医療センター 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の保険適用となった。

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。

一方、デュシェンヌ型筋ジストロフィーでは米国でエクソン 51 のスキップ薬であるエテプリルセンが、日本ではエクソン 53 スキッピング薬であるビルテブソ点滴静注 250mg 条件付承認され、EU でリードスルー治療薬のアタルーレンが条件付承認されているが、運動機能の改善効果は明らかにされていない。これらの薬剤は日本ではまだ承認されていない。日本で、承認使用されているプレドニゾロンにおいても運動を回復させる効能は認められていない。薬剤による有効性を明確化するためにも、HAL の歩行運動療法の併用が望まれるが、今までその様なデータは蓄積されてこなかった。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、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。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 大阪刀根山医療センター、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) 第 14 回日本ボンペ病研究会「神経筋疾患におけるサイボーグ型ロボット HAL の臨床効果について」(2019 年 6 月 22 日 東京コンファレンスセンター品川)

- 4) 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)
- 5) 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)
- 6) 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)
- 7) 筋ジストロフィー市民公開講座@新潟「サイボーグ型ロボット HAL と核酸医療などの複合療法によるリハビリテーションについて」(2019 年 10 月 27 日 ANA クラウンプラザホテル新潟)
- 8) 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)
- 9) 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スシネルセン及び 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)
- 10) 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

研究計画書

HAL の標準的長期使用法確立のための多施設共同観察研究・実態調査

国立病院機構新潟病院  
院長 中島 孝

版番号：0.0.5  
作成日：2019年4月19日

～秘密保全～

本文書は、医療機関の長、研究責任医師、研究分担医師、研究協力者及び倫理審査委員会に限定して提供しています。そのため、本文中の内容を公表又は第三者に開示する場合には、事前に研究代表医師の同意を得るようお願いいたします。コピー等による本研究計画書の複製を禁止します。

評価スケジュール

Table with columns for evaluation items and time points (登録時, 1クール前, 1クール目 HAL使用, 1クール後, 2クール前, 2クール目 HAL使用, 2クール後, 3クール以降). Rows include consent, eligibility, HAL usage, and various tests like 2-minute walk test, 10m walk test, etc.

\*1: 登録時点の HAL を使用した歩行運動療法実施の有無は問わない。HAL を使用した歩行運動療法開始後の登録も可とする。登録時点において既に実施している場合は、登録前のデータを診療録より後向きに収集する。  
\*2: 文書同意もしくはオプトアウトによる方法とする。  
\*3: HAL より先行して原疾患に対する疾患修飾薬を投与している場合は、初回投与時点での有効性評価結果 (2MWT、10mWT、徒手筋力テスト、Barthel index) についても可能な限り収集する。  
\*4: HAL による歩行運動療法クール前後に実施された評価項目および、それ以外で追加評価された結果についても可能な範囲で調査する。

略語一覧

Table of abbreviations: 10mWT (10-meter walk test), 2MWT (2-minute walk test), ALS (Amyotrophic Lateral Sclerosis), CK (Creatine Kinase), CMT (Charcot-Marie-Tooth), CRF (Case Report Form), DRS (Decision Regret Scale), EDC (electronic data capture), HAL (Hybrid Assistive Limb), JMACCT (Japan Medical Association Center for Clinical Trials), mRNA (messenger ribonucleic acid), SBMA (Spinal and Bulbar Muscular Atrophy), SMA (Spinal Muscular Atrophy), SMN (Survival Motor Neuron), STROBE (Strengthen the Reporting of Observational Studies in Epidemiology).

目次

Table of contents listing sections like 1. 研究の目的, 2. 研究の背景及び意義, 3. 評価項目, 4. 観察研究対象者及び適格性の基準, 5. 目標症例数, 6. 研究の方法, 7. 統計的事項, 8. インフォームド・コンセントについて, 9. 研究の中止・中断、終了, 10. 観察研究対象者に予測される利益、生じる負担並びに予測されるリスク, 11. 倫理的事項及び要配慮事項, 12. 情報の保管及び廃棄の方法, 13. 品質管理及び品質保証.



13.1.	中央モニタリング、データ管理	14
13.2.	院長への報告内容及び方法	14
14.	研究の実施体制	14
14.1.	研究組織	14
14.2.	相談窓口	15
15.	参考資料・文献リスト	15

**1. 研究の目的**  
医療機関における HAL のリアルワールドでの使用実態を調査し、疾患毎の長期の有効性に関わる疾患修飾薬使用のタイミング、HAL の最適な使用頻度及びその他のパラメータを検討し、長期の有効性を最大化する標準的使用法を明らかにする。

**2. 研究の背景及び意義**

**2.1. 研究の背景**

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された (製造販売業者：CYBERDYNE 株式会社)。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 J1184：歩行運動処置 (ロボットスーツによるもの) として、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 試験は希少疾病を対象とした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、エダラボン等) 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 (リュープロリン酢酸塩) 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 (メシネルセンナトリウム) が承認され使用されている。また、デュシエンヌ型筋ジストロフィーにおいては疾患原因となるジストロフィン遺伝子に対するアンチセンス核酸医薬やリードスルー治療薬などの疾患修飾薬の今後の承認が期待されており、これらの薬剤と HAL の使用との併用効果について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、HAL の使用頻度およびその他のパラメータに疾患修飾薬の使用とタイミングを含め収集し、歩行機能改善効果が最大化するための最適な治療法を分析する必要がある。薬剤と HAL との複合療法の併用効果に関する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。

**2.2. 研究の意義**

HAL 医療用下肢タイプの製造販売業者である CYBERDYNE 株式会社は法令に基づいて使用成績調査を実施しているが、使用成績評価申請目的であるため、疾患修飾薬を使った最適な複合療法に関する検討や、長期使用効果を最大化する標準使用法の検討は行われていない。

先行研究において、「HAL の医療機器としての標準使用法の確立・普及に関する研究」を行い、医療機器レジストリとして EDC システムの構築方法と統計解析方法の研究を行った。これを基に、本研究では疾患毎に長期のデータセットを構築し統計解析できるように新たに組み替え、疾患修飾薬を使った複合療法に関して解析できるようにした。観察研究としての研究計画書、説明同意文書 (オプトアウトを含む) を作成し、倫理審査委員会による審査の後、観察研究としての診療データを基に、分担研究者、協力研究者に依頼し入力を行う。入力データは中央モニタリングを行い科学的な解析に対応するデータの質を担保し、解析計画書に基づく解析の他、post hoc 解析を行う。解析結果を基にして、疾患毎の長期の有効性、複合療法のタイミング、HAL の最適な使用頻度、疾患別パラメータを結論づけ、HAL の標準的長期使用方法を明らかにして、疾患毎の診療ガイドラインに反映させることができる。

**3. 評価**

**3.1. 評価項目**

- HAL を使用した歩行運動療法の実施状況

- 2 分間歩行テスト：2 分間を最速に歩行した歩行距離 (m)
- 10m 歩行テスト：最大歩行速度 (m/s)、その時の平均歩幅 (m/step)、ケイデンス (step/s)
- 徒手筋力テスト (下肢 12 筋)
- Barthel index
- 日本語版 DRS
- 体重
- 血中クレアチンキナーゼ値

**3.2. 評価項目の設定根拠**

HAL の医療機器としての使用実態を調査するため、HAL を使用した歩行運動療法の実施状況を調査する。運動持続能力や耐久力を評価するため 2 分間を最速に歩行した歩行距離 (m)、基本的歩行機能として 10m 歩行テストにおける最大歩行速度 (m/s) とその時の平均歩幅 (m/step)、ケイデンス (step/s) を収集項目とした。前者は 2 分間歩行テストによって、それ以外は 10m 歩行テストによって測定する。日常生活における自立度として Barthel index を、患者自身の報告に基づくアウトカムとして日本語版 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。

**4. 観察研究対象者及び適格性の基準**

**4.1. 観察研究対象者**

緩徐進行性の神経・筋疾患により歩行機能が低下した患者を対象とする。HAL 医療用下肢タイプの適応疾患である緩徐進行性の神経・筋疾患患者とは、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である。

HAL 医療用下肢タイプの適応疾患は上記の 8 疾患であるが、担当医師の判断に基づき通常診療の一環として HAL を使用していれば、上記の適応疾患名として明らかに診断されていない症例であっても対象とする。

**設定根拠：**

HAL の医療機器としての使用実態を調査するため、適応疾患により歩行機能が低下した患者を対象と設定した。本研究は実態調査であるため、適応疾患名として明らかに診断されていない症例であっても担当医師の判断に基づき通常診療の一環として HAL を使用した患者のデータは除外せず収集し適切に分析する。意図的な除外を行わないことで、選択バイアスを回避する。

なお、通常診療で HAL の使用をしておらず、治験データのみ患者は本研究の対象としないが、治験終了後に通常診療で HAL の使用を継続している患者は、通常診療の結果に影響を与えるため本研究の対象とし、治験データを診療録などで確認できる場合はそのデータも収集分析対象とする。

**4.2. 選択基準**

- HAL による治療を少なくとも 1 クール実施し前後評価した患者もしくは実施する予定の患者。
- 本人による文書同意もしくは定められた方法でオプトアウトが可能な患者。  
文書同意取得時に 16 歳以上 20 歳未満の場合は、本人による文書同意に加え、適切な代諾者による文書同意を得る。16 歳未満の場合は、代諾者による文書同意に加え、患者が理解可能な程度のアセント文書によりインフォームド・アセントを得るように努める。  
患者が十分な同意能力をもっているが、原疾患の進行などにより書字が困難な場合は、本人が研究への参加に同意していることを確認の上、立会人を立ち合わせ、代筆による文書同意または代諾者による文書同意を得ることとする。

**4.3. 除外基準**

- 体重、大腿長、下腿長、腰幅など身体サイズが HAL にあわない患者、ならびに体に大きな変形が

- 有るなどの理由により、HAL の装着が困難な患者。
  - 立位・歩行練習の実施が適切ではないなど、医師が不適当と判断した患者。
  - 皮膚の疾患等により電極の貼り付けができない患者。
  - その他、研究責任医師または研究分担医師が観察研究対象者として不適当と判断した患者。
- 上記 (1) から (3) は、HAL 医療用下肢タイプの添付文書の禁忌・禁止事項に該当する。

**5. 目標症例数**

200 例以上  
(2019 年度 60 例以上、2020 年度 140 例以上)

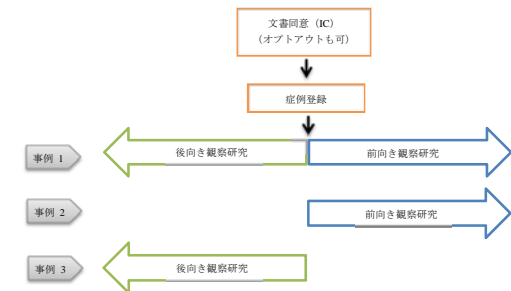
**設定根拠：**

希少難病を対象とする実態調査であり、もともと実施例が限られており、さらに実施期間が限られているため、収集可能な症例数を目標症例数として 200 例を考えた。また、観察研究として症例数が目標症例数よりさらに多くなることは解析精度を高めることになると考えたため 200 例以上とした。

**6. 研究の方法**

**6.1. 研究の種類・デザイン**

前向きおよび後向き多施設共同観察研究



図：研究スケジュール概要

**6.2. 研究の科学的合理性の根拠**

HAL 医療用下肢タイプは希少疾病用医療機器であることから適応疾患ごとの治験症例が限られ、かつ HAL 医療用下肢タイプを 9 回使用する短期間の試験であったため、長期の使用効果に関する実際の治療データの集積と分析が求められている。

HAL の長期有効性を最大化するための、疾患別の最適な使用頻度、疾患別の調整パラメータ、薬剤との複合療法のタイミング等を検討した研究はなく、後向き・前向き研究で情報を分析する。

6.3. 研究対象の医療機器（機能回復訓練用福祉用具を含む）の概要

(1) 研究対象の医療機器

販売名: HAL 医療用下肢タイプ  
一般的名称: 生体信号反応式運動機能改善装置  
詳細は、添付文書、適正使用ガイドを参照のこと。

(2) 研究対象の機能回復訓練用福祉用具

機器名: HAL 自立支援用下肢タイプ (HAL-FL05、HAL-FL06)  
詳細は、取扱説明書を参照のこと。

なお、研究対象の医療機器は両下肢タイプの HAL とする。治験データがある場合は治験モデル（治験機器識別記号: HAL-HN01）も調査対象とする。

6.4. 研究の全般的計画

通常診療の中で、歩行機能を改善するために診療担当医の判断に基づいて両下肢タイプの HAL を使用した歩行運動療法を行っている患者を対象集団とし、HAL や疾患修飾薬などの治療内容を含む診療情報と時系列の歩行機能評価を収集分析する多施設共同観察研究である。後ろ向きおよび前向きデータを EDC に入力収集し、期間内のデータは、診療録より後向きに収集する。実施施設でのバイアスを排除するために、初期内に HAL を使用する患者で、歩行機能評価が行える全症例を収集分析する。前向きデータの収集の場合は、登録日での HAL を使用した歩行運動療法の実施の有無を問わない、データの信頼性を保つために、中央モニタリングをおこなう。HAL の適用となる保険適用病名などの疾患毎のデータを分析すると同時に、潜在クラスに基づく分析等をおこなひ、歩行機能改善効果が最大化する要因を HAL の使用状況や頻度などを分析する。

観察的疫学研究報告の質改善 (STROBE) のための声明および「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針およびガイドライン」を遵守して実施する。

6.5. 研究実施期間及び登録期間

研究期間: 2019年4月～2021年3月 (暫定)  
登録期間: 2019年4月～2021年3月 (暫定)  
調査対象期間: 2016年9月2日～2021年3月 (暫定)

なお、治験終了後に通常診療で HAL の使用を継続している患者で、治験データを診療録などで確認できる場合は治験での HAL 使用開始以降も調査対象期間とする。

6.6. 研究・調査項目

観察研究対象者について、下記の臨床情報を診療録より収集する。

6.6.1. 観察研究対象者登録

すべての観察研究対象者について観察研究対象者識別コードを付与する。観察研究対象者の登録は、EDC を用いて行う。研究責任医師、研究分担医師 (以下、研究責任医師等) は EDC に観察研究対象者の生年月日、性別等の背景情報を入力し、選択基準に合致し、除外基準に抵触しないことを確認する。その後、観察研究対象者識別コードは、観察研究対象者を識別し、対応表に転記し、保管する。EDC に解析に用いる情報のみを入力し、個人を識別できる情報は入力しない。

6.6.2. 観察項目

診療記録より収集する情報は以下のとおりとする。

(1) 観察研究対象者背景

- 観察研究対象者登録時に以下の項目を調査する。
  - 生年月日、性別
  - 疾患名および詳細な病型 (遺伝子型がある場合は記載)、診断根拠 (診断基準による、本人・家族内の遺伝子検査による、その他)
  - 身長、体重 (歩行運動療法開始時点の状態を調査)
  - 歩行に影響する既往歴、合併症 (歩行運動療法開始時点の状態を調査)

版番号: 0.05

作成日: 2019年4月19日

Confidential

- HAL より先行して原疾患に対する疾患修飾薬を投与している場合、治療薬投与開始時の有効性調査結果 (2分間歩行テスト、10m 歩行テスト、徒手筋力テスト (下肢12筋)、Barthel index) (収集可能な場合)

(2) HAL を使用した歩行運動療法の実施状況

HAL による歩行運動療法開始以降の以下の事項について調査する。

- 歩行運動療法実施日
- 診療区分 (入院・外来の別)
- トレッドミルの併用の有無
- 歩行運動療法時の歩行訓練時間 (分)
- 歩行運動療法時の歩行距離 (m)
- 機体情報 (HAL 医療用下肢タイプ、HAL 自立支援用下肢タイプ (HAL-FL05、HAL-FL06))
- 主要な設定項目 (各関節: 感度レベル、トルクリミット)

(3) 有効性・安全性評価のための調査項目

HAL による歩行運動療法クール前後に実施された以下評価項目および、それ以外で追加評価された結果についても可能な範囲で調査する。

- 2分間歩行テスト (2MWT)
  - 2分間を最速に歩行した歩行距離 (m) を以下の方法で測定する。2分間十分に地面に足をつけてできるだけ速く歩行し、その測定日、歩行テストに使用した補助具、歩行距離 (小数点以下第2位まで) を調査する。
  - 10m 歩行テスト (10mWT)
    - 10m 歩行テストの歩行路を可能な限り速い速度で歩行し、加速、減速を除いた中間の時間および歩数を計測する (10m 歩行路の場合は中間 6m、16m 歩行路の場合は中間 10m で計測する。歩行路は同一患者では原則変更しない)。歩行テストが成功したうち、一番速い測定結果における最大歩行速度 (m/s)、その時の平均歩幅 (m/step)、ケイデンス (step/秒) を調査する。また、その測定日、歩行テストに使用した補助具を調査する。
    - 徒手筋力テスト (下肢12筋)
    - Barthel index
    - 日本語版 DRS
    - 体重
    - 血中クレアチンキナーゼ値

(4) 併用薬

HAL による歩行運動療法開始以降に投与された原疾患に対する疾患修飾薬、パロフェン糖注、A型ボツリヌス毒素に關し、以下の事項について調査する。

- 薬剤名、投与経路、1日投与量 (単位)、投与期間 (開始日・終了日)

(5) 併用療法

HAL による歩行運動療法開始以降に実施した歩行訓練に關し、実施期間・頻度やその内容等について調査し、記述する。

7. 統計的事項

7.1. 解析対象集団

解析対象集団を以下に定義する。

登録された全ての観察研究対象者を解析対象集団とする。但し、HAL による歩行運動療法のクール前後評価を一度も実施していない観察研究対象者は解析対象集団から除外する。

7.2. 統計解析の方法

終了時点 (終了時解析) およびデータの進捗を確認するために必要時の解析 (中間解析) として、以下の解析をおこなう。有意差検定を行う場合は、顕在する変数間の群間差に関する本研究の目的とする

9

版番号: 0.05

作成日: 2019年4月19日

Confidential

帰無仮説はなく、そのための交絡因子の調整もおこなわず、αの消費が起きないと考え、中間解析と終了時解析におけるαの調整は行わない。特別の目的以外は有意水準をα=0.05として両側検定をおこなう。

全体の解析対象集団 (全体群) に対して、背景因子となる疾患名、年齢、性別、身長、体重などの記述統計をおこなう。離散型データを各群で頻度及び割合を算出し、連続型データは各群で記述統計量 (平均、中央値、標準偏差、95%信頼区間) を記述する。疾患群毎に同様に他の背景因子の記述統計をおこなう。疾患毎に疾患修飾薬などの併用薬剤や、HAL による歩行運動療法開始以降に開始した歩行訓練に關して記述統計をおこなう。全体群および疾患群毎に最初の HAL 使用開始時点でのすべての有効性評価に關して記述統計をおこなう。

HAL 開始時点と baseline、HAL と疾患修飾薬との併用治療開始時点と baseline+1、HAL より先行して疾患修飾薬による治療をおこなっている場合は疾患修飾薬の治療開始時点と baseline-1 として、各ベースライン (baseline、baseline+1、baseline-1) から解析時点までの期間、HAL の使用回数、HAL の使用頻度を全体群、疾患群毎に記述統計をおこなう。

HAL の歩行運動療法の実施状況に關して歩行運動療法回数、頻度、診療区分 (入院・外来の別)、トレッドミル使用の有無、歩行運動療法時の歩行訓練時間 (分)、歩行運動療法時の歩行距離 (m)、機体情報 (HAL 医療用下肢タイプ、HAL 自立支援用下肢タイプ HAL-FL05、HAL-FL06)、主要な設定項目 (各関節: 感度レベル、トルクリミット) に關して、全体群、疾患群の記述統計をおこなう。

有効性評価に關して、各ベースライン (baseline、baseline+1、baseline-1) からの変化量について 2分間歩行距離、最大歩行速度とその平均歩幅、ケイデンスは解析時点に対応ある t 検定をおこなう。有効性評価が最大値を示した時点での各ベースラインとの比較も行う。各ベースラインから最大値に至る経過を記述統計をおこなう。各ベースライン以上であり続けた期間、全期間に対する割合を記述統計をおこなう。徒手筋力テスト、Barthel index、日本語版 DRS には Wilcoxon の順位検定および有意差検定をおこなう。記述統計については同様におこなう。有効性評価に關しては時系列分析など探索的解析を追加する。

潜在クラス分析などの多変量解析モデルを使用し、HAL の長期使用における有効性を最大化する方法を分析する。すなわち、HAL 長期使用において、早期に効果を最大化する方法、ベースライン以上の機能を長期維持する方法、さらに有効性を高める方法などに関し、どのような因子が影響するか、またどの因子がどの値であると最高になるかを分析する。

トレッドミル使用の有無による有効性評価の差、疾患修飾薬の有無による有効性評価の差、外来と入院での有効性評価の差など、有効性評価に影響する要因の可能な分析を Propensity score 調整も加味して探索的に分析する。

上記の解析には欠測値を補完しない方法と科学的に補完した方法を探索的に適用した感度分析を必要時おこなう。全体集団のみならず、疾患集団など部分集団を探索的的におこなって解析する。

8. インフォームド・コンセントについて

8.1. 文書同意により観察研究対象者からインフォームド・コンセントを受けられる場合

8.1.1. 文書同意を取得する手続き

研究責任医師等は研究への登録に先立ち、文書により観察研究対象者に以下の事項を十分に説明する。説明にあたり、研究責任医師等は、同意を得る前に、観察研究対象者が質問する機会を与え、かつ当該質問に十分に答え、本研究に参加するか否かを判断するに十分な時間を与える。

観察研究対象者が説明内容を十分に理解したことを確認した上で、本研究について、本人の自由意思による同意を文書により同意書として得る。

同意取得時に観察研究対象者が 16歳以上 20歳未満の場合、本人による文書同意に加え、代諾者\*による文書同意も必要とする。その場合、同意に關する記録とともに代諾者と観察研究対象者との関係を記載する。

同意取得時に観察研究対象者が 16歳未満の場合は、代諾者\*による文書同意に加え、患者が理解可能な程度のアセント文書によりインフォームド・アセントを得るよう努める。

患者の同意能力に問題はないが、原疾患の進行などにより書字が困難な場合、本人が研究への参加に同意していることを確認の上、立会人\*\*を立ち合わせ、代筆による文書同意または代諾者による文書同意を得ることとする。

10

版番号: 0.05

作成日: 2019年4月19日

Confidential

\*: 代諾者の選定について

次の (1) から (3) に掲げる者の中から、代諾者を選定する。

- (観察研究対象者が未成年者である場合) 親権者又は未成年後見人
- 観察研究対象者の配偶者、父母、兄弟姉妹、子・孫、祖父母、同居の親族又はそれら近親者と考えられる者 (未成年者を除く。)
- 観察研究対象者の代理人 (代理権を付与された任意後見人を含む。)

\*\* : 立会人とは、研究者等から不当に影響を受けることがないよう、当該研究の実施に携わらない者と

同意書には説明を行った研究責任医師等が日付を記載して、これに署名又は記名捺印する。また、観察研究対象者本人 (代諾者) は日付を記載して、これに署名する。研究協力者が補足的な説明をおこなった場合にはその研究協力者も日付を記載して、これに署名又は記名・捺印する。

研究責任医師等は、同意説明文書及び複写式の同意書の写しを観察研究対象者本人に手渡し、原本は診療録もしくは医療機関で定められた保管場所に保管する。

説明文書が改訂された場合は、改訂された説明文書を観察研究対象者に渡し、改訂についての説明を行い、研究参加の継続の意思を確認する。研究責任医師等は、研究の参加に同意した観察研究対象者から同意撤回書または口頭にて、同意の撤回の意思表示があった場合には、撤回の内容に従った必要な措置を講じる。

8.1.2. 同意説明文書の内容

- 研究の名称及び当該研究の実施について研究機関の長の許可を受けている旨
- 研究機関の名称及び研究責任者の氏名 (他の研究機関と共同して研究を実施する場合には、共同研究機関の名称及び共同研究機関の研究責任者の氏名を含む。)
- 研究の目的及び意義
- 研究の方法 (研究対象者から取得された試料・情報の利用目的を含む。 ) 及び期間
- 研究対象者として選定された理由
- 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益
- 研究が実施又は継続されることに同意した場合であっても随時これを撤回できる旨 (研究対象者等からの撤回の内容に従った措置を講じることが困難となる場合があるときは、その旨及びその理由)
- 研究が実施又は継続されることに同意しないこと又は同意を撤回することによって研究対象者等が不利益な取扱いを受けない旨
- 研究に關する情報公開の方法
- 研究対象者等の求めに応じて、他の研究対象者等の個人情報等の保護及び当該研究の獨創性の確保に支障がない範囲内で研究計画書及び研究の方法に關する資料を入手又は閲覧できる旨並びにその入手又は閲覧の方法
- 個人情報等の取扱い (匿名化する場合にはその方法、匿名加工情報又は非識別加工情報を作成する場合にはその旨を含む。)
- 試料・情報の保管及び廃棄の方法
- 研究の資金源等、研究機関の研究に係る利益相反及び個人の収益等、研究者等の研究に係る利益相反に關する状況
- 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応
- 研究対象者等に経済的負担又は謝礼がある場合には、その旨及びその内容

8.2. 個別同意を取得せず情報公開等により拒否する機会を保障する場合

8.2.1. オプトアウトの手続き

本研究は、通常診療データを用いた観察研究であり、侵襲・介入を伴わないため、文書による同意受けることを省略し、研究についての情報を研究対象者に公開し、研究が実施又は継続されることにつ

11

版番号: 0.05

作成日: 2019年4月19日

Confidential

いて、観察研究対象者が拒否できる機会を保障する方法（オプトアウト）によることができる。研究内容の情報は、病院ホームページへの掲載、観察研究対象者が確認できる場所への書面の掲示・備付け等より、研究対象者が容易に知りうる状況に置く。

## 8.2.2. 公開する情報

公開する情報は、以下の内容を含むものとする。

- (1) 試料・情報の利用目的及び利用方法
- (2) 利用する試料・情報の項目
- (3) 利用する者の範囲
- (4) 試料・情報の管理について責任を有する者の氏名又は名称
- (5) 研究対象者の求めに応じて、研究対象者が識別される試料・情報の利用を停止すること及びその求めを受け付ける方法
- (6) 研究計画書及び研究の方法に関する資料を入手又は閲覧できる旨（他の研究対象者の個人情報及び知的財産の保護等に支障がない範囲に限られる旨を含む。）並びにその入手・閲覧の方法
- (7) 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応に関する情報

## 9. 研究の中止・中断、終了

### 9.1. 個々の観察研究対象者での中止について

- 以下の場合、研究責任医師等は当該観察研究対象者の研究を中止する。
- ・ 観察研究対象者より研究中止の申し出があった場合
  - ・ 観察研究対象者が本研究のプロトコル遵守を望まない、あるいは遵守できる状況でない場合
  - ・ 研究責任医師等が医学的理由から本研究を中止する場合

中止事例が発生した場合は、中止理由及び中止の詳細、必要に応じてその後の経過を EDC に入力する。

観察研究対象者が予定していた受診をせず、実施医療機関による連絡が取れない場合、当該観察研究対象者を追跡不能のため、研究を中止したものとみなし、中止理由は追跡不能とする。連絡を取った旨は観察研究対象者の医療記録に記録する。

### 9.2. 研究の変更

研究計画書の変更または改訂を行う場合は、あらかじめ倫理審査委員会の承認を必要とする。

### 9.3. 研究の中止、中断

- 以下の場合、研究を中止する。中止の場合、研究責任医師は研究代表医師及び倫理審査委員会、実施医療機関の長に報告するとともに、観察研究対象者に中止したことを速やかに通知する。
- ・ 研究実施医療機関の倫理審査委員会が研究を継続すべきでないとして判断した場合
  - ・ 研究の倫理的妥当性及び科学的妥当性を損なう事実や情報が得られた場合
  - ・ 研究の実施の適正性及び結果の信頼を損なう情報や事実が得られた場合
  - ・ その他、研究代表医師や研究責任医師が中止を判断した場合

### 9.4. 研究の終了

研究期間終了をもって本研究を終了とする。研究の終了時には、研究責任医師は速やかに研究終了報告書を院長に提出する。ただし、目標症例数に満たなかった場合は、研究期間の延長または統計解析に関する事項の変更等について検討する。

## 10. 観察研究対象者に予測される利益、生じる負担並びに予測されるリスク

### 10.1. 予測される利益

本研究に参加することによる観察研究対象者個人への直接的な利益は生じない。研究の成果は、将来の疾患の治療法の進歩に有益となる可能性がある。

12

版番号：0.0.5

作成日：2019年4月19日

Confidential

## 10.2. 負担並びに予測されるリスク

本研究に参加することによる観察研究対象者に生じる負担並びにリスクはない。

## 11. 倫理的事項及び要配慮事項

### 11.1. 規制要件と倫理

- 本研究では研究計画書および以下のものに従って実施する。
- ・ 世界医師会ヘルシンキ宣言
  - ・ 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針
  - ・ 観察的疫学研究報告の質改善（STROBE）のための声明
  - ・ 個人情報の保護に関する法律

当該研究の実施、研究計画書の作成・改訂および研究責任医師の変更にあたっては、倫理審査委員会の承認後、各実施医療機関の院長の許可を必要とする。

### 11.2. 個人情報等の取扱い

研究に携わる者は、個人情報の取扱いに関して、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守する。調査により得られた情報を取扱う際は、観察研究対象者の秘密保護に十分配慮する。特定の個人を直ちに判別できる情報（氏名、住所、診療録番号等）は利用せず、観察研究対象者識別コードを付与し、対応表を作成する。対応表は研究責任医師が適切に保管し、自施設外に個人を直ちに判別できる情報の持ち出しは行わない。

本研究結果が公表される場合にも、観察研究対象者個人を直ちに判別できる情報を含まないこととする。また、本研究の目的以外に、本研究で得られた情報を利用しない。

### 11.3. 観察研究対象者の費用負担、謝礼

本研究はすべて保険診療の範囲内で行われ、研究期間中の医療費は観察研究対象者の健康保険が適用される。研究に参加することで通常診療に比べ、費用が増加することはない。また、謝礼も発生しない。

### 11.4. 研究資金及び利益相反

厚生労働省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班（神経変性班）（研究代表者 中島健二）」および「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（研究代表者 松村剛）」の両研究班の研究費にて行う。研究者等と本研究の調査対象機器の製造販売業者である CYBERDYNE 株式会社との間において研究の実施および成果に関して利益相反に該当する事項はない。本研究の研究者は、各医療機関の「利益相反マネジメントに関する規約」に従って、臨床研究利益相反委員会に必要事項を申告し、その審査と承認を得るものとする。

### 11.5. 情報公開の方法

研究代表医師は、本研究の概要を公益社団法人日本医師会 治験促進センター臨床試験登録システム（IMACCT）に登録し、研究計画書の変更及び研究の進捗に応じて適宜更新する。また、研究を終了したときは、遅滞なく、当該研究の結果を登録する。

### 11.6. 研究結果の公表

研究代表医師は、研究を終了したときは、遅滞なく、観察研究対象者等及びその関係者の人権又は研究者等及びその関係者の権利利益の保護のために必要な措置を講じた上で、学会発表や論文掲載、公開データベースへの登録等にて当該研究の結果を公表する。

## 12. 情報の保管及び廃棄の方法

対応表および原資料等は実施医療機関にて、収集された情報等は研究代表医師施設にて、当該研究の終了について報告された日から5年を経過した日までの期間保管する。記録を破棄する場合には観察研究対象者のプライバシー保護に配慮する。

13

版番号：0.0.5

作成日：2019年4月19日

Confidential

## 13. 品質管理及び品質保証

### 13.1. 中央モニタリング、データ管理

本研究では、研究代表医師がモニタリング業務を委託しモニタリング業務委託先の担当者は、中央モニタリングおよびデータ管理業務を実施する。

モニタリング業務担当者は、EDC で収集されたデータに基づき中央モニタリングおよびデータ管理を行う。電子症例報告書（eCRF）及びデータ管理ツールとして“e Clinical Base”を用いデータ収集を行う。モニタリング業務委託先によるデータ固定後に、解析責任者に対して固定データが提供される。詳細に関しては、中央モニタリング・データ管理手順書に規定する。

### 13.2. 院長への報告内容及び方法

- 以下の場合に文書にて院長に報告する。
- ・ 研究の倫理的妥当性若しくは科学的合理性を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報であって研究の継続に影響を与えると考えられるものを得た場合
  - ・ 研究の実施の適正性若しくは研究結果の信頼を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報を得た場合
  - ・ 研究を終了（中止）した場合
  - ・ 研究の進捗状況（年に1回）

## 14. 研究の実施体制

### 14.1. 研究組織

- (1) 研究代表医師  
国立病院機構新潟病院 院長 中島 孝  
〒945-8585 新潟県柏崎市赤坂町3番52号  
TEL: 0257-22-2126 FAX: 0257-22-2380  
E-mail: nakajima.takashi.ud@mail.hosp.go.jp  
業務：研究計画書の最終承認を行い、研究全体を統括する。
- (2) 研究実施医療機関・研究責任医師  
別紙参照
- (3) 研究事務局  
国立病院機構新潟病院 事務局 植村 富士子  
〒945-8585 新潟県柏崎市赤坂町3番52号  
TEL: 0257-22-2126 FAX: 0257-22-2380  
業務：本研究全体の進捗管理、調整及び文書の保管を行う。
- (4) EDC設計業務  
公益財団法人神戸医療産業都市推進機構 医療イノベーション推進センター  
責任者：中川 智史  
〒650-0047 兵庫県神戸市中央区港島南町1丁目5番4号  
TEL: 078-303-9106 FAX: 078-303-9094  
業務：症例報告書の設計、データベースの設計、EDCアカウント管理を行う。
- (5) 中央モニタリング・データ管理業務  
アール・シー・アール株式会社  
責任者：平安 亜紀  
〒532-0011 大阪府大阪市淀川区西中島5丁目5番5号 新大阪セントラルタワー  
TEL: 06-6390-3228 FAX: 06-6390-3226  
業務：中央モニタリング・データ管理手順書に基づき業務を行う。

14

版番号：0.0.5

作成日：2019年4月19日

Confidential

### (6) 解析業務

国立病院機構新潟病院  
責任者：中島 孝  
〒945-8585 新潟県柏崎市赤坂町3番52号  
TEL: 0257-22-2126 FAX: 0257-22-2380  
業務：解析計画書の作成、解析計画書に基づく解析の実施及び解析結果報告書を作成する。

### 14.2. 相談窓口

観察研究対象者やその関係者からの相談窓口は、研究責任医師とする。

## 15. 参考資料・文献リスト

1. Wall, A. et al. Clinical application of the Hybrid Assistive Limb (HAL) for gait training—a systematic review. *Front Syst Neurosci.* 2015;9:48.
2. HAL 医療用下肢タイプ 添付文書 [https://www.cyberdyne.jp/products/pdf/HT010910A-U01\\_R1.pdf](https://www.cyberdyne.jp/products/pdf/HT010910A-U01_R1.pdf)
3. HAL 医療用下肢タイプ 適正使用ガイド [https://www.cyberdyne.jp/products/pdf/HT010911A-U01\\_R2.pdf](https://www.cyberdyne.jp/products/pdf/HT010911A-U01_R2.pdf)
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;107(8):1507-1513.
5. 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.

15

版番号：0.0.5

作成日：2019年4月19日

Confidential

## 沖縄型神経原性筋萎縮症における自立支援用ロボットの使用後の期待 損失感と、継続使用における医学的機序に関する研究

研究分担者 谷口雅彦<sup>1)</sup>

研究協力者 中島 孝<sup>2)</sup>、井手 睦<sup>3)</sup>、庄司 紘史<sup>4)</sup>、渡邊 哲郎<sup>5)</sup>、国崎啓介<sup>5)</sup>、久村悠祐<sup>5)</sup>

- 1) 聖マリア病院 外科
- 2) 国立病院機構新潟病院 神経内科
- 3) 聖マリア病院 ヘルスケアセンター リハビリテーション科
- 4) 聖マリア病院 神経内科
- 5) 聖マリア病院 リハビリテーション科

### 研究要旨

ロボット福祉機器「HAL®自立支援用単関節タイプ」は、福祉用具として主に患者さんの機能訓練等の目的で使用されるものである。これまでの我々の研究で、沖縄型神経原性筋萎縮症の一人の患者さんに、単関節用 HAL を上肢に間欠的に装着し機能訓練することにより、HAL を外した後に沖縄三線の演奏がしやすくなるという使用感が得られ、さらに単関節用 HAL を連続4日間、上肢に間欠的に装着し機能訓練することにより HAL を外した後に、握力とピンチ力が改善し、かつその効果がその後約1か月持続することを確認した。これらの結果は、長年の原疾患の進行で劣化していた運動パターンの再学習が行われた可能性、上腕～前腕・手内筋の残存する筋組織を増強させた可能性が示唆され、さらにその効果がその後も一定期間持続したことから、単関節用 HAL 装着によって運動スキルに持続して好影響をもたらす機序が存在する可能性が示唆された。この医学的機序をさらに明確にするために、複数症例で継続して間欠的に装着し、福祉用具として長期間使用の際のデータ蓄積、ならびに傾向の把握と頻度を増やすことによる効果の検討を行った。

### A. 研究目的

日常機能訓練において、単関節用 HAL を使用した機能訓練をおこない、上肢機能の改善に関して、昨年度考察した医学的機序をさらに明確にするために、複数症例で継続して間欠的に装着し、福祉用具として長期間使用した際の上肢機能の観察評価(研究 1、2)、ならびに機能訓練前後における日常活動の経時的調査(研究 3)を行った。

(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

#### 【研究対象者】

沖縄型神経原性筋萎縮症患者 6 名

#### 【目標症例数】

研究 1、2: 日常機能訓練において HAL を一定期間間欠的に装着した際の有効性、安全性調

査;患者 6 名

研究 3: 日常活動における HAL 装着訓練に伴う  
経時的有効性、安全性調査;患者1名

#### 【選択基準】

以下の基準をすべて満たす患者を対象とする。

1. 沖縄型神経原性筋萎縮症患者
2. 年齢が20歳以上の患者
3. 本人よりインフォームド・コンセントを受けることが可能で協力が得られ、研究完遂と経過観察が可能な患者

#### 【除外基準】

以下のうち一つでも該当する患者は、対象として除外する。

1. 活動性の感染患者
2. 悪液質など全身衰弱の状態の患者
3. 上肢用 HAL が装着できない患者(検査不能、皮膚疾患)

#### 【研究方法】

<研究 1>

日常機能訓練において、合計 6 名の患者に単関節用 HAL を装着して機能訓練を行って頂き、期待損失感を評価し、また患者の観察、機能測定  
のデータを収集。

1)単関節用 HAL を左右上肢 20 分×1回、週1  
回、連続 2 ヶ月装着し、各種機能測定を行い、期待  
損失感に関する質問紙への回答を依頼する。

- ・訓練開始前調査(各種機能測定など)
- ・2 か月訓練終了後調査(各種機能測定など)
- ・2 か月間、週に 1 回握力を測定、1 か月毎にピンチ力を測定

<研究 2>

研究 1 と同様の機能訓練において、単関節用  
HAL を左右上肢 20 分×1回、週2回、連続 2 ヶ  
月装着し、各種機能測定を行う。

<研究 3>

代表被検者一人で、日常活動の経時的有効性、  
安全性調査を行う。

- ・単関節用 HAL 装着開始前に日常活動の調査  
の一環とした三線演奏会の実施
- ・上記機能訓練(研究1、研究2)終了後に三線

演奏会の実施

#### C. 研究結果

1. 日本語版 DRS: Decision Regret Scale による  
期待損失感の評価に関して

研究1は平均 7.5 点、研究2は平均 1.7 と期待  
損失感が非常に低い結果であった。

2. 各被検者の観察結果ならびに機能測定デ  
ータに関して

被検者1:63 歳女性(歩行器による歩行)

研究1、研究2ともに日常生活における効果を  
非常に実感するも、疲れるとの実感あり。握力  
は研究1では増減なく(右:12kg→12kg、左:  
11kg→10 kg)、研究2では右は軽度低下し  
(右:14kg→11kg)、左は増減なかった  
(9kg→9kg)。ピンチ力は研究1では右のみ増  
加していたが(+33%)、研究2では両手とも低  
下していた(右:左、-28.5%:-20%)。

被検者2:64 歳女性(車いす移動)

研究1、研究2ともに日常生活における効果を  
あまり実感せず。握力は研究1、2とも両手とも  
増加した(研究1 右:2kg→3kg、左 3kg→4kg、  
研究2 右:2kg→4kg、左 3kg→3.5kg)。ピンチ  
力は研究1では両手とも増加(右:左、+50%:  
+50%)したが、研究 2 では右手は低下(-  
50%)、左手は変化なかった。

被検者3:69 歳男性(車いす移動)

研究1、研究2ともに日常生活における効果を  
実感せず。握力は研究1、研究2ともに殆ど変  
化なかった(研究1 右:2kg→2kg、左  
3kg→3.5kg、研究2 右:2kg→2.5kg、左  
2kg→2kg)。ピンチ力も研究1、研究2いずれも  
両手とも変化なかった。

被検者4:64 歳男性(杖歩行)

研究1、研究2ともにご自身で日常動作におけ  
る効果を実感するも、回数が多くても変化ない  
印象。握力は研究1、研究2ともに増加した(研  
究1 右:21kg→26kg、左 16kg→21.5kg、研究  
2 右:21kg→26kg、左 20kg→27kg)。ピンチ  
力は右手は研究1、研究2ともに変化なかった。  
左手は研究 1 で 1 か月後に増加するものの

(+63%)、2 か月目では前値にもとり、研究2では1 か月後には変化なく、2 か月目に低下していた(-25.4%)。

被検者5:62 歳女性(車いす移動)

研究1、研究2ともに日常生活において非常に効果あるとの実感あり。握力は研究1、2とも著明に増加した(研究1 右:5kg→13kg、左3kg→10kg、研究2 右:7kg→19kg、左4kg→15kg)。ピンチ力も研究1、研究2ともに著明に増加した(研究1 右:左、+350%:+450%、研究2 右:左、+150%:+200%)。

被検者6:61 歳男性(車いす移動)

研究1、研究2とも日常生活における効果を実感するも、疲れやすく、最近病気の進行を自覚しており、昨年より効果少ないとの印象。握力は研究1では右手のみ増加、研究2では右手は低下し、左手は変化なかった(研究1 右:5kg→8kg、左6kg→6kg、研究2 右:6.5kg→4kg、左7kg→7kg)。ピンチ力は研究1では両手ともに2 か月で増加したのに対し、研究2では両手とも低下した(研究1 右:左、88%:39%、研究2 右:左、-50%:-37%)。

3. 代表被検者1名の日常活動の経時的調査に関して

代表被検者(被検者6:61 歳男性)の機能訓練前後における日常活動の経時的調査(日常活動の調査の一環とした三線演奏会の実施)を行う予定であったが、研究期間中に病状の進行(嚙下しにくい、声が出しにくいなど)を認めため、三線演奏が困難となり、2 月の演奏会による評価は中止となった。そこで入院管理下に神経学的評価を実施した。

評価結果:全国を沖縄民謡などのコンサートで回っておられるが、今回、痛み止め服用後、発声・嚙下、指のピンチ力の低下が出現、中止後幾分元に戻ったものの、病状の進行がみられ、進行期の病像として、従来高嶋らが報告している沖縄型神経原性筋萎縮症に矛盾しない結果であった。

#### D. 考察

①本研究では HAL を用いた運動負荷に対する反応(握力およびピンチ力)について、6名の被験者間に共通する傾向は認められなかった。被験者間の病期の差は、その原因として筆頭に挙げうるものである。一方で、「沖縄型神経原性筋萎縮症」の疾患としての独立性への疑問は残る。これがいくつかの類縁疾患の総称である場合には、当然、運動負荷への反応が個体間で異なってくるからである。この点については、より詳細な遺伝子検査を含めた診断プロセスの再考が実施される事に期待したい。

②HAL を用いた運動負荷により握力もしくはピンチ力が低下した被験者については、残存する正常な運動単位が減少している事を反映する過用性筋力低下 Overwork Weakness が生じた可能性も考えられる。運動の Power ではなく Skill を評価する手法を用いれば、別の結果を得る事、すなわち HAL を用いた運動により上肢の Skill が向上する一定の傾向を認める事も期待できると考えている。

#### E. 結論

日常機能訓練を行った患者の日常生活における HAL の効果としては、進行度の違いによって HAL の効果に違いを認め、より重症で日常動作が困難な患者さんほど、HAL による日常機能訓練の効果は低かった。また訓練回数の増加によって疲労感を認める患者さんを複数認めた。

以上から本研究で認められた HAL の効果の機序はこれまで同様「運動パターンの再学習」によるものと考えられ、連続した HAL の装着によって日常生活の質の改善に寄与できる可能性がある一方で、頻回使用による疲労が懸念されることから、進行度別の適性使用が重要であると推察された。

今後、①複数の沖縄方神経原性筋萎縮症患者に対する HAL の長期間(半年間)連続装着での生活の質の改善効果の検討、患者の症状・重症度別の HAL による生活の質の改善効果の検討、HAL による有害事象の有無に関する検証、筋電図による被験筋の活動電位の質と量の解

析等について行う予定である

**F. 健康危険情報等**

特記すべきものなし

**G. 研究発表**

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1) 第 70 回聖マリア医学会学術集会

令和元年 12 月 19 日 ポスター発表

演題名：沖縄型神経原性筋萎縮症における

HAL 自立支援用単関節タイプの使用経験

国崎啓介、泉清徳、谷口雅彦、井手睦、庄司紘

史

**H. 知的財産権の出願・登録状況**

なし