

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）

「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

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（進捗）

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、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。実際の臨床において、研究者主導で EDC 化され、多施設で行う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り、HAL 医療用下肢タイプに対して昨年からは実施中である。

A. 研究目的

新医薬品、新医療機器を承認された製造販売企業は、製造販売後調査（使用成績調査など）を行う。その際に、他社の医薬品、医療機器との併用による複合治療の効果判定は通常テーマにできない。HAL と医薬品との複合療法の併用効果の研究は企業の実施する使用成績調査等では基本的に調査不可能である。

一方で、厚労働省令第 116 号「医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令等の一部を改正する省令」（H30 年 4 月 1 日）でリアルワールドデータが活用するため「製造販売後データベース 調査」が新たに定義され、公的データベースを活用することができる道が開かれた。そこで EDC ベースで後ろ向きおよび前向き観察研究リアルワールドデータを用いた研究者主導の観察研究が重要となっている。

HAL 医療用下肢タイプは神経筋 8 疾患脊髄性筋萎縮症(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、筋ジストロフィーを 1 グループとして、医師主導治験 NCY-3001 試験(治験調整医師 中島孝)により承認され診療報酬(J118-4:歩行運動処置(ロボットスーツによるもの)された。NCY-3001 試験は希少疾病用医療機器治験であったことから目標患者数は合計 30 例であり疾患ごとの症例数は少数だった。短期試験であり、長期の使用頻度や有効性評価は分析できなかった。また、疾患修飾薬や核酸医薬などの最新治療法の併用による複合療法の効果を評価することは不可能だった。リルゾール、エダラボン、リュープロレリン、ヌシネルセンなどの疾患別の疾患修飾薬の使用の有無とそのタイミングを含め、HAL の最適な使用頻度など分析をする必要がある。リアルワールドでは、同一集団を無作為化により群に割り付けることは行われな

い。自然な意思決定の中で治療法等の介入が実施された上でアウトカムを観察する非実験データである。このようなデータに対しては対象集団の異質性を適切に考慮した分析を行う必要があり、近年、潜在クラス分析に代表される有限混合分布モデルの適用が注目され

ている。とくに、長期介入における治療効果の時系列推移を追う研究に対しては、個人間の変動が大きくそのパターンの本質的な異質性を仮定したモデルの適用が必要となる。

(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

「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(NCYextended03) JMACCT ID:JMA-IIA00433」として、HAL 医療用下肢タイプの適応疾患である前述の8疾患と診断され、歩行介助又は歩行補助具を要する患者対象とし、実施計画書、説明同意文書、後ろ向きデータ収集はオプトアウト文書、EDC システム構築、中央モニタリングをおこなうことにした。調査項目は、疾患名、発症年齢、罹病期間、実施時年齢、性別、体重、HALを使用した歩行運動療法の実施状況として、使用回数、使用間隔、1回使用時間、歩行距離、併用薬、併用療法をおこなった複合療法のタイミングが収集項目である。アウトカムデータとして歩行速度、10mWT(最高歩行スピード m/秒)と運動持続能力を評価する2分間歩行テスト、2MWT(m)を主要なエンドポイントとして長期の有効性を検討する。他のアウトカムデータとしては徒手筋力テスト(下肢12筋)、日常生活における自立度として Barthel index、患者報告アウトカム(PRO)として、日本語版 DRS を収集する。血中クレアチンキナーゼ値を収集する。解析計画では通常の記述統計の他に、潜在クラス混合モデル分析(LCMM, latent class mixed models 等)を用いて類型化によって改善が顕著なクラス、改善が進まないクラス等の集団を同定し、その背景因子の違いを調べる方法をと

る。データ収集に基づき、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や有効性を最大化するためのパラメータを調査していく。

C. D. 研究結果・考察

実施計画書等の倫理審査(2019/5/24, 2019/9/27)オプトアウトを NHO 新潟病院で終え(2019/10/8)データ収集を開始(2019/10/30)した。NHO 大阪刀根山医療センター (2020/2/26), NHO 鈴鹿病院 (2020/3/11) NHO 東名古屋病院(2020/3/27)の各倫理委員会で承認された。現在(2020年10月28日)登録の進捗は以下の通りである。現在 EDC に症例登録された合計症例数は168例であり、神経変性班の対象疾患群では SMA11例, SBMA21例, ALS6例, CMT4

試験施設名	症例数	SMA	SBMA	ALS	CMT	遠位型ミオパチー	IBM	先天性ミオパチー	筋ジストロフィー	その他
1	118例	9例	12例	3例	4例	5例	0例	4例	18例	63例
2	28例	2例	4例	1例	0例	1例	1例	0例	19例	0例
3	18例	0例	4例	1例	0例	1例	0例	2例	9例	1例
4	4例	0例	1例	1例	0例	0例	0例	0例	2例	0例
	168例	11例	21例	6例	4例	7例	1例	6例	48例	64例

例となっている。

E. 結論

研究者主導で EDC 化され、多施設で行う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り HAL 医療用下肢タイプに対して、昨年からの実施中である。今後、リアルワールドの観察研究における治療効果検証に対してはより発展的な統計解析手法の有用性を示す必要がある。

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. 中島孝. ロボティクス, 特にサイバニクス
を用いた神経筋疾患リハビリテーション. *Jpn
J Rehabil Med.* 57, 409-414, 2020

3. 中島孝. HAL 医療用下肢タイプ等のサイバ
ニックデバイス (単関節タイプ, 腰タイプ,
Cyin) を使用した運動療法. *Journal of
CLINICAL REHABILITATION.* 29(10),992-
1003, 2020(ISSN:0918-5259)

4. 中島孝.筋萎縮性側索硬化症患者とロボッ
トスーツ.脳神経内科,93(3):349-355,2020

5. 中島孝.神経疾患に対する装着型サイボー
グ型ロボット HAL の適応と可能性.*Monthly
Book Medical Rehabilitation.* 256:19-31,
2020

6. Takashi Nakajima *Innovative Technology,
Clinical Trials and the Subjective Evaluation
of Patients: the Cyborg-type Robot and the
Treatment of
Functional Regeneration in Patients with
Rare Incurable Neuromuscular Diseases in
Japan Health, Technology and Society
Springer Nature UK 2021 5 月出版予定*

2. 学会発表

1. 第62回日本小児神経学会学術集会 2020年
9月1日(火)10:00~9月30日(水)
教育講演1,中島孝 サイボーグ型ロボット
HALの小児神経筋疾患に対する臨床複合療
法をめざして—

2. 第61回日本神経学会学術大会2020年9月
1日岡山コンベンションセンター教育コース
EC-14 テーマ:「もっと学びたい!今日から役
立つ神経リハビリテーション」「中島孝 「ロ
ボットスーツ HALの効果—最新情報」

3. 第74回国立病院総合医学会、2020年10月
17日~11月14日シンポジウム 23 中島孝

臨床実践を元に臨床研究・医師主導治験を実施
する力をつけるために医師主導治験を実施し
た立場から—HAL 医療用下肢タイプを例に
4. 第2回:『21世紀 先端医療シンポジウム次
世代医療~今ここにある未来』2020年11月
28日 中島孝 ニューロリハビリテーション、
サイバニクス治療~神経学のフロンティア

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし