

## 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

### (JMA-IIA00433)における部分解析

研究分担者： 中島孝

独立行政法人国立病院機構新潟病院院長

#### 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 2019 年から実施しており、本年度はデータ解析の一つとして、2022 年 7 月 8 日までに EDC (eClinical Base ver.1.12.4) データに記録された自施設データ 92 名を評価した。患者の主観的評価としての日本語版 DRS が測定されていた初回 1 コース後の平均値±標準偏差は 13.8 点±13.1 点 (n=20) であり期待損失感は低かった。

#### 共同研究者

丹野清美 独立行政法人国立病院機構東京  
医療センター 政策医療企画研究部 臨床疫  
学研究室 研究員

渡辺美智子 慶應義塾大学大学院健康マネ  
ジメント研究科 教授

松村剛 独立行政法人国立病院機構大阪刀  
根山医療センター 臨床研究部長

齊藤利雄 独立行政法人国立病院機構大阪  
刀根山医療センター 小児神経内科部長

犬飼晃 独立行政法人国立病院機構東名古  
屋病院 副院長

久留聡 独立行政法人国立病院機構鈴鹿病  
院 院長

諏訪園秀吾 独立行政法人国立病院機構沖  
縄病院脳・神経・筋疾患研究センター セン  
ター長

#### A. 研究目的

HAL 医療用下肢タイプ (以下、HAL) は、  
神経筋 8 疾患 (SMA, SBMA, ALS, CMT, 筋  
ジストロフィー、遠位型ミオパチー、先天性  
ミオパチー、封入体筋炎) に対して行われた  
医師主導治験、NCY-3001 試験 (2013 年～  
2014、治験調整医師 中島孝) 結果に基づき、  
希少疾病用医療機器として医療機器製造販  
売承認 (2015 年)、健康保険適用 (2016 年)  
となった(Nakajima et al. Orphanet J Rare Dis  
(2021) 16:304)。NCY-3001 試験は希少疾病を  
対象としての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 を 9 回使用する短期治療であったため、  
長期使用における使用頻度などの最適パラ  
メータや疾患ごとの長期有効性は示されな

かった。これらの評価を行うためには、省令の下で製造販売企業が行う使用成績調査では不十分で、医療機関の実臨床（リアルワールド）における実施状態の正確な記述と分析が必要である。

患者は HAL によるサイバニクス治療を受けることを、診療の中で、既存データや専門家のアドバイスに基づいて意思決定するため、進行性神経筋疾患においては長期の使用に際して、その治療結果を随時評価していく必要がある。医療者側からの評価では不十分であり、その状況での患者の好みと意向（Patients' preferences & actions）を、患者の主観的な医療内容評価である患者の報告するアウトカム（Patient-reported outcome: PRO）評価として行う必要がある。これは健康概念に由来する効用値(utility)分析とは必ずしも一致しない。つまり、治療のエンドポイントを客観的評価と共に PRO も測定することにより、難病ケアなどの治癒を必ずしも目指せない領域においても、医療介入の効果を科学的に評価することが可能となる(中島孝 医薬ジャーナル 2011)。本研究で使用する PRO は、日本語版 Decision Regret Scale(日本語版 DRS)(Tanno K, 2016.)である。患者の意思決定プロセスにおいて、ある治療を意思決定する際の期待感と治療後に感じられた治療効果の差分である期待損失感（regret:後悔）を評価する 5 項目の質問紙であり、Decision Regret Scale（DRS）としてカナダの Brehaut 等が開発した（Brehaut JC 2003）。測定値は満足感との強い逆相関があり、否定的な方向のみが測定されているわけではない。本研究の目的は、HAL のリアルワールドでの使用実施状況を調査し、長期の有効性および患者の主観的評価の重要性を明らかにし、最適な長期使用法を確立することである。さ

らに今回の分析を通して、データベース構築の重要性と、分析により発展できる可能性を考察する。

## 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（JMA-IIA00433）のデータ解析の一つとして、2022 年 7 月 8 日までに EDC（eClinical Base ver.1.12.4）データに格納された患者の臨床評価項目（9 回を 1 クールとした HAL の実施回数、HAL の実施間隔、2 分間歩行テスト、歩行スピード、cadence 等）および日本語版 DRS 評価を収集、また患者の疾患名、年齢、BMI 等で、EDC に記載不十分な部分は、電子カルテを確認してデータ収集し紐付けた。抽出したデータから、HAL を長期実施した患者の HAL の実施回数と 2 分間歩行テストおよび歩行スピードの状態、また HAL の実施間隔の影響等を検討した。患者の主観的評価である日本語版 DRS は、HAL の実施回数によって変動しているのか、また 2 分間歩行テストによって変動しているのかを調査した。

### （倫理面への配慮）

「人を対象とする医学系研究の倫理指針」に基づき、「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（JMA-IIA00433、倫理審査委員会の初回承認日 2019-05-24）」のデータ解析の一部である。

## C. D. 研究結果及び考察

自施設の全データ 92 名中、日本語版 DRS 測定患者は 20 名、年齢は 10~73 歳(47±21)で、疾患は SMA 6 人、SBMA9 人、ALS に名、先天性ミオパチー1人、筋ジストロフィー2人だった。測定回数にばらつきがあり、各患者の初回測定値の平均値±標準偏差は

13.8 点±13.1 点であった。中央値は 15 点です。日本語版 DRS を 2 回以上測定した患者の中で、日本語版 DRS の上昇変動（悪化）が認められた患者は、BMI が 20 未満の脊髄性筋萎縮症(SMA)患者であった。

さらに、代表事例として、2013 年 5 月から 2018 年 10 月までの間に HAL を 21 クール実施した 73 歳男性（球脊髄性筋萎縮症（SBMA））の 2 分間歩行テスト等の結果は有効性が長期に持続していた。一方で、2014 年 10 月から 2021 年 2 月までの間に HAL 自律支援用モデルを用いて 28 クール実施した 73 歳女性（HTLV-1 関連脊髄症）においても長期の有効性が認められた。開始、5 年 2 ヶ月経過後の日本語版 DRS は 15 点と低値であり、期待損失感（後悔感）が少ないことが示された。

## E. 結論

HAL によるサイバニクス治療は、長期の使用において、HAL 医療用下肢タイプおよび HAL 自律支援モデルにおいて、進行性の難病に対して有効性が示された。日本語版 DRS は、その変動から患者の意思決定の特徴を把握できる可能性が高いと考えられた。使用可能な入力データをさらに充実させることで、進行性難病におけるサイバニクス治療の長期の有効性や安全性を確実に提示することができると思われた。また、それぞれの患者に適した長期の使用方法を明らかにすることができる考える。

## F. 健康危険情報

特記事項なし

## G. 研究発表 (2022/4/1～2023/3/31 発表)

### 1. 論文発表

1. 中島孝. 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-. 医療. 76(2).2022 (accept 2021.10.15)
2. Morioka H, Hirayama T, Sugisawa T, Murata K, Shibukawa M, Ebina J, Sawada M,

Hanashiro S, Nagasawa J, Yanagihashi M, Uchi M, Kawabe K, Washizawa N, Ebihara S, Nakajima T, Kano O. Robot-assisted training using hybrid assistive limb ameliorates gait ability in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Clin Neurosci.* 2022;99:158-63. [https://www.jocn-journal.com/article/S0967-5868\(22\)00085-6/pdf](https://www.jocn-journal.com/article/S0967-5868(22)00085-6/pdf)

3. Morioka H, Murata K, Sugisawa T, Shibukawa M, Ebina J, Sawada M, Hanashiro S, Nagasawa J, Yanagihashi M, Hirayama T, Uchi M, Kawabe K, Ebihara S, Murakami Y, Nakajima T, Kano O. Effects of Long-term Hybrid Assistive Limb Use on Gait in Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Intern Med.* 2022;61(10):1479-84. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9177366/pdf/1349-7235-61-1479.pdf>.
4. Nakatsuji H, Ikeda T, Hashizume A, Katsuno M, Sobue G, Nakajima T. The Combined Efficacy of a Two-Year Period of Cybernic Treatment With a Wearable Cyborg Hybrid-Assistive Limb and Leuprorelin Therapy in a Patient With Spinal and Bulbar Muscular Atrophy: A Case Report. *Front Neurol.* 2022;13:905613. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9263275/pdf/fneur-13-905613.pdf>.
5. Sainouchi M, Tada M, Fitrah YA, Hara N, Tanaka K, Idezuka J, Aida I, Nakajima T, Miyashita A, Akazawa K. Brain TDP - 43 pathology in corticobasal degeneration: Topographical correlation with neuronal loss. *Neuropathology and Applied Neurobiology.* 2022;48(3):e12786.
6. Song D, Takahashi G, Zheng Y-W, Matsuo-Takasaki M, Li J, Takami M, An Y, Hemmi Y, Miharada N, Fujioka T, Noguchi M, Nakajima T, Saito MK, Nakamura Y, Oda T, Miyaoka Y, Hayashi Y. Retinoids rescue ceruloplasmin secretion and alleviate oxidative stress in Wilson's disease-specific hepatocytes. *Human Molecular Genetics.* 2022. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddac080>
7. Takano K, Uchiyama T, Otsuki N, Nishio H, Kubo Y, Arakawa R, Saito T, Takeshima Y, Yuge K, Ikeda T, Kato Z, Nakajima T, Saito K. Effective Valproic Acid Treatment in Motor Function is Caused by Possible Mechanism of Elevated Survival Motor Neuron Protein Related with Splicing Factor

- Gene Expression in Spinal Muscular Atrophy. Tokyo Women's Medical University Journal. 2022;advpub. [https://www.jstage.jst.go.jp/article/twmuj/advpub/0/advpub\\_2021020/\\_pdf](https://www.jstage.jst.go.jp/article/twmuj/advpub/0/advpub_2021020/_pdf).
8. Tanaka H, Shimizu H, Yonemochi Y, Ozawa T, Toyoshima Y, Nakajima T, Kakita A. Fibrodysplasia ossificans progressiva: Histopathological implications of aberrant bone morphogenic protein signaling for CNS dysgenesis. *Neuropathology and Applied Neurobiology*. 2022;48(4):e12805. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/nan.12805> <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/nan.12805>
  9. Nakamori M, Shimizu H, Ogawa K, Hasuike Y, Nakajima T, Sakurai H, Araki T, Okada Y, Kakita A, Mochizuki H. Cell type-specific abnormalities of central nervous system in myotonic dystrophy type 1. *Brain Commun*. 2022;4(3):fcac154. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35770133>
  10. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9218787/pdf/fcac154.pdf>.
  11. Chiaki Yokota, Kenta Tanaka, Katsuhiko Omae, Masatoshi Kamada, Hiroyasu Nishikawa, Masatoshi Koga, Masafumi Ihara, Yasuyuki Fujimoto, Yoshiyuki Sankai, Takashi Nakajima, Manabu Minami, Effect of cyborg-type robot Hybrid Assistive Limb on patients with severe walking disability in acute stroke A randomized controlled study. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1052305723000447>
  12. 清水如代, 中島孝, 羽田康司, 山崎正志. リハビリテーション医学領域におけるロボットの臨床応用-装着型サイボーグ HAL による運動機能改善-, *Current Therapy*, 2023;41(3)
- ## 2. 学会発表
1. 中島孝. Opening Remarks. エフィエント効能効果追加記念WEB講演会. 2022年4月8日, オンライン. (口演)
  2. 中島孝. 生活の質 (QOL) 評価とQOLを高めるケアについて-特に治らない疾患を意識して Quality of life (QOL) assessment and care to improve QOL - especially for incurable patients. 真生会富山病院. 2022年4月21日, オンライン
  3. 中島孝. フレイルフリー社会を目指して-新しい運動療法のイノベーションHAL-. LHS研究所1周年記念ウェビナー. 2022年4月23日, オンライン
  4. 中島孝. HALの最新エビデンスとSMA患者さんでの経験について. 第63回日本神経学会学術大会ランチョンセミナー. 2022年5月20日, 東京, 口演.
  5. 中島孝. 抹消(および中枢)神経障害に対するHALを利用したサイバニクス治療の最前線. 第63回日本神経学会学術大会シンポジウム代謝性・遺伝性末しょう神経障害治療の最前線. 2022年5月21日, 東京, 口演.
  6. Takashi Nakajima. Observational study on nusinersen=cybernic treatment with HAL in patients with SMA. 第63回日本神経学会学術大会一般演題. 2022年5月21日, 東京, 口演.
  7. 中島孝. 技術イノベーションによる医学の革命 装着型サイボーグHALにより運動機能の再生. 第87回日本温泉気候物理医学会総会・学術集会. 2022年6月11日, オンライン
  8. 中島孝. 生活の質 (QOL) 評価とQOLを高めるケアについて-特に治らない疾患を意識して Quality of life (QOL) assessment and care to improve QOL - especially for incurable patients. 真生会富山病院. 2022年6月16日, オンライン
  9. 中島孝. HAL 医療用下肢タイプの最新アップデート. 第59回日本リハビリテーション医学会学術集会. 2022年6月24日, 横浜, 口演
  10. The 13th International Myotonic Dystrophy Consortium Meeting. family day 「もう、治験は始まっている-筋強直性ジストロフィー治療薬開発とこれから」, Innovative motor learning therapy with the wearable cyborg Hybrid Assistive Limb, HAL for neuromuscular diseases, including myotonic dystrophy. 筋強直性ジストロフィー患者会, 2022年6月25日 英語 口演
  11. 中島孝. 生活の質 (QOL) 評価とQOLを高めるケアについて-特に治らない疾患を意識して Quality of life (QOL) assessment and care to improve QOL - especially for incurable patients. 真生会富山病院. 2022年8月25日, オンライン
  12. 中島孝. 最新のALSの治療法・症状コントロール法から病気との付き合い方と向き合い方, 日本ALS協会福島県支部講演会, 郡山市障害者福祉センター. 2022年7月9日 口演
  13. 中島孝. 21世紀フレイルフリーイニシアチブ 再生医療シンポジウム, 神経疾患における機能再生-サイバニクス療法と再生医療/薬物との複合療法, 株式会社 21世紀メディカル研究所. 2022年9月9日, 口演. web

14. 中島孝. 真のQOLとは何かー緩和ケアと医療倫理を奪還するために, 第26回PEG・在宅医療学会学術集会 特別講演2022年9月10日, 東京虎ノ門 共同通信社配信会場, 口演 web
15. 中島孝. SMAにおけるHALリハビリ療法の概要と実践. SMA家族の会. 2022年9月25日, オンライン
16. 中島孝. HAL医療用下肢タイプによる運動学習ー理論から治療へ. リハビリテーション・ケア合同研究大会 苫小牧 2022. 2022年10月1日, 北海道, 口演.
17. 中島孝. 弘前大学医学部 講義 2022年10月11日
18. 中島孝. 新医療機器の実用開発と共に歩む新たな治療のイノベーションと医学の進歩-HAL医療用下肢タイプの実用研究を例にして. ITヘルスケア学会第15回学術大会 教育講演. 2022年10月15日. 千葉. 口演.
19. 中島孝. 神経筋難病患者のQOL評価の誤解を解く, 神経筋疾患政策医療ネットワーク協議会中国四国ブロック研修会, 国立病院機構柳井医療センター, 2022年10月20日 口演. web
20. 中島孝. SEIQoL研修会. 茅ヶ崎介護サービス事業者連絡協議会 2022年11月17日 web
21. 中島孝. HAL医療用下肢タイプを使った運動機能再生の臨床について. 秋田県臨床整形外科医会 運動器疾患/骨・関節フォーラム. 2022年11月19日, オンライン
22. 丹野清美, 中島孝. HAL医療用下肢タイプによるサイバニクス治療の効果と患者の主観的評価-電子カルテデータとEDCデータを使って. 神経変性班班会議. JA共催ビルカンファレンスホール. 2022年12月2日
23. 中島孝. HAL医療用下肢タイプによるサイバニクス治療: digest & update, 日本脳神経HAL研究会. 丸の内ホールコンファレンススクエアM+ (グランド). 2022年12月10日
24. 中島孝. 神経難病における災害医療を考えるWeb Seminar. 2022年12月15日, オンライン
25. 中島孝. 新潟大学医学部医学科講義 2022年12月16日
26. 中島孝. トランスヒューマニズムと医学の発展について. 2022年度第8回EOLC部会. 東京国際フォーラム. 2023年2月24日

## 2. 実用新案登録

該当なし

## 3. その他

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

### 1. 特許取得

該当なし