

厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患政策研究事業)
神経変性疾患領域の基盤的調査研究 分担研究報告書

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

(JMA-IIA00433)の構築と解析の進捗

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。そこで、HAL 医療用下肢タイプに対して 2019 年から 2022 年 7 月 8 日までに EDC (eClinical Base ver.1.12.4) に記録され、データクリーニングした自施設データ 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。複数回評価された症例についても日本語版 DRS, 2 MWT に関して検討を行った。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今後も本研究を継続する必要がある。

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

難治性の神経変性疾患

(ALS, SBMA, SMA, CMT 等) は運動機能障害の進行が最も重要な臨床症状であるが、今まで、運動機能障害の進行に関する自然歴や治療や運動療法との関連を調査した小児から成人に至るレジストリは構築されていない。この領域において初めて有効な運動療法として、RCT に基づき 2016 年に診療報酬化された HAL 医療用下肢タイプが導入されたが、その長期効果と最近導入されたアンチセンス核酸医薬 (ヌシネルセン) やリポジショニングに成功したリユープロレリンなどの疾患修飾薬を複合した場合の増強効果についてリア

ルワールドでのエビデンス作りを行う必要がある。このため、上記のレジストリを構築して、通常の RCT とは異なる統計解析モデルとして、潜在クラス分析などを医学分野に新規に導入して新たな観察研究を行う必要がある。

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 (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の調査をこころみ、進行性難病においては日本語版 DRS(Decision regret scale)を指標と考えた。

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内まず自施設患者 92 名に関して日本語版 DRS に関して記述統計をおこない、探索的な検討も追加した。

(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)」は倫理審査委員会で初回承認された (2019-05-24)。

C. 研究結果

令和 3 年「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」の制定内容に合わせた改訂を研究計画書、同意説明文書、情報公開文書において実施した。

ADL 評価に FIM も追加できるように研究計画書を改訂し、EDC を改修した。

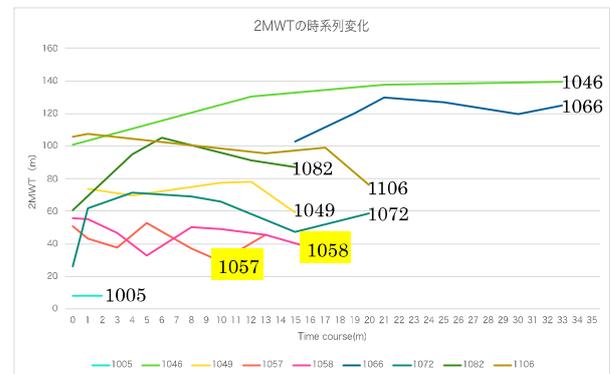
2023 年 3 月 2 日現在 EDC に症例登録された合計症例数は 191 例であり、神経変性班の対象疾患群では SMA11 例、SBMA25 例、ALS7 例、CMT5 例となった。実施施設は自院をいれ 5 施設であり以下の内訳である。

試験施設コード	累積症例数	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	その他疾患
1	118例	9例	12例	3例	4例	5例	0例	4例	18例	63例
2	48例	2例	5例	2例	1例	3例	1例	2例	32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	7例	0例	4例	1例	0例	0例	0例	0例	2例	0例
5	0例	0例	0例	0例	0例	0例	0例	0例	0例	0例
計	191例	11例	25例	7例	5例	9例	1例	8例	61例	64例

自施設の全データの内、データクリーニングが完了していた症例数は92名で、内訳は以下だった。

患者情報		内訳 (人)
年代	10代	4
	20代	0
	30代	2
	40代	3
	50代	5
	60代	4
	70代	2
性別	男性	14
	女性	6
住まい	新潟県内	6
	新潟県外	14
キーパーソン	配偶者	13
	親子関係	7
疾患名	脊髄性筋萎縮症 (SMA)	6
	球脊髄性筋萎縮症 (SBMA)	9
	筋萎縮性側索硬化症 (ALS)	2
	遠位型ミオパチー	0
	先天性ミオパチー	1
合併症	なし	11
	あり	9

その中で、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、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 2 名の脊髄性筋萎縮症(SMA)患者 (ID1058, 1057) で、2 MWT の経過の悪化変動を来していた。



D. 考察

HAL によるサイバニクス治療は、長期の使用において、進行性の難病に対して有効性を評価する際に、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。

E. 結論

「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」

は、現行の難病プラットフォームでは得られない、疾患横断的にまとめられたレジストリであり、有用性がある。また、他の治療法との相互作用を評価できるため使用成績調査とは異なる特徴があり研究の継続が必要である。

F. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表 (2020/4/1～2021/3/31 発表)

1. 論文発表

1. 池田哲彦,中島孝. サイborg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borg型ロボット HAL の適応と可能性 .Monthly Book Medical Rehabilitation. 256:19-31, 2020
6. Takashi Nakajima, Yoshiyuki Sankai, Shinjiro Takata, Yoko Kobayashi, Yoshihito Ando, Masanori Nakagawa, Toshio Saito, Kayoko Saito, Chiho Ishida, Akira Tamaoka, Takako Saotome, Tetsuo Ikai, Hisako Endo, Kazuhiro Ishii, Mitsuya Morita, Takashi Maeno, Kiyonobu Komai, Tetsuhiko Ikeda, Yuka Ishikawa, Shinichiro Maeshima, Masashi Aoki, Michiya Ito, Tatsuya Mima, Toshihiko Miura, Jun Matsuda, Yumiko Kawaguchi, Tomohiro Hayashi,

Masahiro Shingu,Hiroaki Kawamoto. Cybernic treatment with wearable cyborg Hybrid Assistive Limb (HAL) improves ambulatory function in patients with slowly progressive rare neuromuscular diseases: a multicentre, randomised, controlled crossover trial for efficacy and safety (NCY-3001). Orphanet Journal of Rare Diseases.16:304.

2021.July.<https://doi.org/10.1186/s13023-021-01928-9>

7. Nakajima T. (2021) Innovative Technology, Clinical Trials and the Subjective Evaluation of Patients: The Cyborg-type Robot HAL and the Treatment of Functional Regeneration in Patients with Rare Incurable Neuromuscular Diseases in Japan. In: Brucksch S., Sasaki K. (eds) Humans and Devices in Medical Contexts. Health, Technology and Society. Palgrave Macmillan, Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-33-6280-2_11
8. 中島孝.装着型サイborg HAL.MD Frontier-筋ジストロフィー診療の今を考える-.2(1)19-25,2022
9. 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)
10. 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)
11. 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>.
12. 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>.
 13. 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.
 14. 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>
 15. 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.
 16. 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>
 17. 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>
 18. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9218787/pdf/fcac154.pdf>.
 19. 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>
 20. 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.サイボーグ型ロボットHALの小児神経筋疾.第62回日本小児神経学会学術集会 2020年9月1日10:00～9月30日教育講演1,患に対する臨床-複合療法をめざして-
2. 中島孝.ロボットスーツHALの効果-最新情報.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」
3. 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.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

4. 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.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
5. 中島孝.球脊髄性筋萎縮症に対するHAL (Hybrid Assistive Limb) の長期使用における観察研究.第62回日本神経学会学術大会,2021年5月20日,京都.(ポスター発表)
6. Takashi Nakajima Cybernic treatment with wearable cyborg Hybrid Assistive Limb (HAL) for motor neuron diseases(MND) including Amyotrophic lateral sclerosis(ALS).PACTALS 2021 NA GOYA.2021年9月18日,オンライン.(口演)
7. Takashi Nakajima Patients' Subjective Evaluation: The Cyborg-type Robot HAL and the Treatment of Functional Regeneration in Patients with Rare Incurable Neuromuscular Diseases. 4S Annual Meeting. 2021年10月9日.Toronto. オンライン.(口頭)
8. 緩徐進行性神経筋疾患における装着型サイボグHALを使ったサイバニクス治療による歩行機能の改善について:有効性と安全性に関する多施設共同無作為化対照クロスオーバー試験 (NCY-3001) 結果の紹介及び長期効果と安全性についての考え方 令和3年度神経変性班班会議2021年12月3日.オンライン.(口演)
9. Takashi Nakajima Neurofeedback rehabilitation using robot-suits hybrid assistive limb (HAL) .SMART talks.UK& ILELAND 12月7日.オンライン.(口演)
10. 中島孝.Opening Remarks. エフィエント 効果追加記念WEB講演会. 2022年4月8日, オンライン.(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ー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
12. 中島孝. フレイルフリー社会を目指してー新しい運動療法のイノベーションHALー. 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
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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
17. 中島孝. 生活の質 (QOL) 評価とQOLを高めるケアについてー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
18. 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
19. The 13th International Myotonic Dystrophy Consortium Meeting. family day 「もう、治験は始まっているー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
20. 中島孝. 生活の質 (QOL) 評価とQOLを高めるケアについてー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
21. 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
22. 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
23. 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
24. 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
25. 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.
26. 中島孝. 弘前大学医学部 講義 2022年10月11日
 27. 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.
 28. 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
 29. 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
 30. 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
 31. 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
 32. 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+ (グラント) .2022年12月10日
 33. 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
 34. 中島孝. 新潟大学医学部医学科講義 2022年12月16日
 35. 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

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