

アクチュアル
脳・神経疾患
の
臨床 **NEXT**

神経疾患治療 ストラテジー

既存の治療・新規治療・今後の治療と考え方

総編集●辻 省次
専門編集●祖父江元

Actual Approach to
Neurological Practice

中山書店

序

神経疾患は治らないという固定観念が続いた時代があった。しかし、この20年間をみると神経疾患の治療は大きく変化した。

特に免疫性神経疾患、てんかん、頭痛などでは分子病態の理解が進むにつれて、有効性に優れた多くの新薬が次々に開発されてきており、一部では、病態の中心を担う分子を標的とする *disease modifying therapy* (DMT) としての位置付けも可能な薬剤が出現してきている。また、パーキンソン病やアルツハイマー病についてもドパミン系やアセチルコリン系の補充療法に加えて新しい考え方の治療薬が開発され、脳深部刺激療法 (DBS) は症例により大きな効果が期待できるようになってきている。脊髄性筋萎縮症 (SMA) などでは、SMN 遺伝子の機能を補う核酸治療により劇的な効果を得ることも可能になり、脳梗塞についても直接作用型経口凝固薬 (DOAC) や t-PA、血管内治療デバイスの出現などで治療の体系そのものが大きく変化してきている。われわれは、これらの治療の進展による大きな恩恵を被っているが、さらに、これらの治療の進展を通してそれぞれの疾患の病態理解も進んできている。

しかし一方では解決すべき課題や、今までにない治療モダリティの開発の進展、さらには治験そのものの考え方にも若干の変化がみられてきており、神経疾患治療の考え方が重要になっている。例えば現在使用されている既存の治療についても、適応範囲、治療目的、その効果をどう期待したらよいのかなどは必ずしも明確にはなっていない。また特に神経変性疾患を中心に、まだ十分な成功例のない DMT の開発をどう進めるのか、慢性期や高齢者の治療をどう考えるのか、今後の新たな方法やモダリティによる治療の展開にどう対応したらよいのか、さらには創薬に向けた治験やレギュラトリーサイエンスそのものの考え方をどう進化させていくのか——われわれは、次の時代の治療の発展を見据えて、疾患の予防という視点を見据えて、さらには日常の診療に直接影響するインパクトを見据えて、神経疾患の治療に取り組むことが改めて問われている。

本書は「治療」という観点を軸にして神経疾患を考えるという意図で企画されたもので、現在行われている治療法の紹介とともに、開発中あるいは今後開発されると考えられる治療の戦略やその考え方も含めた構成となっている。わが国の各領域のエキスパートに執筆をお願いしており、神経疾患の治療あるいはその開発についての新たな流れを汲み取っていただければと考える。本書が、今日の日常診療から明日の治療開発までの幅広い領域に関わっておられる読者の皆様にとって、神経疾患の治療について改めて考えていただく糧になれば望外の喜びである。この難しい課題によく対応し、簡潔にかつわかりやすくまとめたいただいた各執筆者に改めて感謝の意を表したい。

2017年8月

名古屋大学大学院医学系研究科神経変性・認知症制御研究部

祖父江 元

Contents

はじめに

神経疾患治療の考え方	祖父江元	2
------------	------	---

I. 神経疾患の治療法

薬物療法

神経伝達物質補充療法—パーキンソン病などを中心に	森 聡生, 波田野琢, 服部信孝	8
神経伝達物質補充療法—認知症などを中心に	榊田道人, 勝野雅央, 祖父江元	13
免疫修飾治療	松井 真, 中西恵美	20
酵素補充療法	西野一三, 山口浩司	27
分子標的治療—脱髄疾患を中心に	荒木 学, 山村 隆	38
分子標的治療—てんかんを中心に	金星匡人, 大野行弘, 池田昭夫	47
神経内科領域チャネル病の治療	上野未貴, 本村政勝	56
抗酸化療法	中野由美子, 阿部康二	64
抗血小板療法, 抗凝固療法	中村麻子, 矢坂正弘	75
ボツリヌス治療	武内俊明, 梶 龍兒	85
抗菌薬治療	亀井 聡	94
グリオーマに対する抗腫瘍薬治療	大岡史治, 夏目敦至, 若林俊彦	104
自律神経症候の薬物治療	渡辺宏久, 中村友彦, 祖父江元	111
精神症候の薬物治療	平野光彬, 藤城弘樹, 尾崎紀夫	120
高齢者薬物療法の注意点	富本秀和, 石川英洋	128
食事・栄養指導	片多史明	138

運動療法・リハビリテーション

サイバニクス治療—HAL 医療用下肢タイプの現状と今後	中島 孝	150
CI 療法	花田恵介, 道免和久	158
理学療法, 作業療法	寶珠山稔	166
言語療法	坪井 崇	175
芸術療法と音楽療法	平山正昭	182

Contents

次世代型リハビリテーション	宮井一郎	187
神経疾患・認知症に対する運動療法・予防	島田裕之	195
神経難病の緩和ケア	西澤正豊	201
血液浄化療法と免疫グロブリン大量静注療法	鈴木秀和, 楠 進	207
磁気刺激療法・電気けいれん療法		
磁気刺激療法	松本英之, 宇川義一	217
電気けいれん療法	本橋伸高	226
呼吸管理	成田有吾, 中井三智子	232
外科的治療		
脳深部刺激療法	前澤 聡, 中坪大輔	242
脳深部刺激療法のパーキンソン病への効果	斎木英資	252
迷走神経刺激療法	國井尚人, 川合謙介	263
血管内治療	山田清文, 吉村紳一	270

II. 今後の治療法への展開

遺伝子・核酸治療

遺伝子治療	中森雅之, 望月秀樹	280
核酸治療	永田哲也, 吉岡耕太郎, 横田隆徳	288
再生医療・iPS細胞を用いた細胞移植治療	森実飛鳥, 高橋 淳	297

治療法開発に向けて

神経疾患治療薬開発の動向—神経疾患のレギュラトリーサイエンスの現状と今後

	佐久嶋研	309
新規治療の開発と承認, 治験のデザインと実施に向けて	中村治雅	321
神経変性疾患の DMT	橋詰 淳, 祖父江元	329
認知症の DMT	岡澤 均	336
モデル動物から治療へ	上村紀仁, 高橋良輔	343

III. ここが知りたい—今後の治療開発に向けて

神経治療薬開発におけるレジストリ・コホート研究の意義	熱田直樹, 祖父江元	350
筋ジストロフィーの核酸治療		
デュシェンヌ型筋ジストロフィーのエクソン・スキップ治療	溝部吉高, 青木吉嗣, 武田伸一	356
福山型筋ジストロフィーのアンチセンス核酸治療	戸田達史	362
iPS細胞でのドラッグスクリーニング	伊藤卓治, 岡田洋平	368
HGF と ALS 治療	青木正志	380
自己骨髄間葉系幹細胞移植治療	本望 修	387
アルツハイマー病における抗体療法	嶋田裕之, 森 啓	392
BMI	里宇明元	400
神経変性疾患の蛋白質伝播・プロパゲーションに対する治療	長谷川成人, 亀谷富由樹	407
基質合成抑制療法	崎山快夫	413
TTR 四量体安定化薬	関島良樹	418
化学シャペロン療法	檜垣克美, 難波栄二	424
磁気けいれん療法	鬼頭伸輔	430
糞便微生物移植療法	南木康作, 金井隆典	435
脊髄性筋萎縮症のアンチセンス核酸医薬治療	佐橋健太郎, 祖父江元	441

索引	445
----	-----

【読者への注意】

本書では、医薬品の適応、副作用、用量用法等の情報について極力正確な記載を心がけておりますが、常にそれらは変更となる可能性があります。読者には当該医薬品の製造者による最新の医薬品情報（添付文書）を参照することが強く求められます。著者、編者、および出版社は、本書にある情報を適用することによって生じた問題について責任を負うものではなく、また、本書に記載された内容についてすべてを保証するものではありません。読者ご自身の診療に応用される場合には、十分な注意を払われることを要望いたします。

中山書店

執筆者一覧（執筆順）

祖父江元	名古屋大学大学院医学系研究科 神経変性・認知症制御研究部	夏目敦至	名古屋大学大学院医学系研究科脳神経外科
森 聡生	順天堂大学大学院医学研究科脳神経内科	若林俊彦	名古屋大学大学院医学系研究科脳神経外科
波田野琢	順天堂大学大学院医学研究科脳神経内科	渡辺宏久	名古屋大学脳とこころの研究センター
服部信孝	順天堂大学大学院医学研究科脳神経内科	中村友彦	名古屋大学大学院医学系研究科神経内科 / 名古屋大学医学部附属病院検査部
梶田道人	名古屋大学大学院医学系研究科神経内科	平野光彬	名古屋大学大学院医学系研究科精神医学
勝野雅央	名古屋大学大学院医学系研究科神経内科	藤城弘樹	名古屋大学大学院医学系研究科精神医学
松井 真	金沢医科大学神経内科学	尾崎紀夫	名古屋大学大学院医学系研究科精神医学
中西恵美	金沢医科大学神経内科学	富本秀和	三重大学大学院医学系研究科神経病態内科学
西野一三	国立精神・神経医療研究センター 神経研究所疾病研究第一部	石川英洋	三重大学大学院医学系研究科神経病態内科学
山口浩司	国家公務員共済組合連合会大手前病院 神経内科	片多史明	亀田総合病院神経内科
荒木 学	国立精神・神経医療研究センター 多発性硬化症センター	中島 孝	国立病院機構新潟病院神経内科
山村 隆	国立精神・神経医療研究センター 神経研究所免疫研究部	花田恵介	兵庫医科大学病院リハビリテーション部
金星匡人	和歌山県立医科大学神経内科 / 京都大学大学院医学研究科臨床神経学 / 大阪薬科大学薬品作用解析学	道免和久	兵庫医科大学リハビリテーション医学教室
大野行弘	大阪薬科大学薬品作用解析学	寶珠山稔	名古屋大学脳とこころの研究センター
池田昭夫	京都大学大学院医学研究科 てんかん・運動異常生理学講座	坪井 崇	名古屋大学大学院医学系研究科神経内科
上野未貴	国立病院機構長崎医療センター神経内科	平山正昭	名古屋大学大学院医学系研究科 医療技術学専攻
本村政勝	長崎総合科学大学工学部工学科 医療工学コース	宮井一郎	社会医療法人大道会森之宮病院 神経リハビリテーション研究部
中野由美子	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 脳神経内科学	島田裕之	国立長寿医療研究センター 老年学・社会科学 研究センター予防老年学研究部
阿部康二	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 脳神経内科学	西澤正豊	新潟大学名誉教授 / 新潟大学脳研究所フェロー
中村麻子	国立病院機構九州医療センター 脳血管・神経内科	鈴木秀和	近畿大学医学部神経内科
矢坂正弘	国立病院機構九州医療センター 脳血管・神経内科	楠 進	近畿大学医学部神経内科
武内俊明	徳島大学大学院医歯薬学研究部 臨床神経科学（神経内科）	松本英之	日本赤十字社医療センター神経内科
梶 龍児	徳島大学大学院医歯薬学研究部 臨床神経科学（神経内科）	宇川義一	福島県立医科大学医学部神経内科学講座
亀井 聡	日本大学医学部内科学系神経内科学分野	本橋伸高	同愛記念病院神経科・精神科
大岡史治	名古屋大学大学院医学系研究科脳神経外科	成田有吾	三重大学医学部附属病院神経内科 / 三重大学大学院医学系研究科看護学専攻

中井三智子	鈴鹿医療科学大学看護学部看護学科	溝部吉高	国立精神・神経医療研究センター 神経研究所遺伝子疾患治療研究部
前澤 聡	名古屋大学脳とこころの研究センター / 名古屋大学大学院医学系研究科脳神経外科	青木吉嗣	国立精神・神経医療研究センター 神経研究所遺伝子疾患治療研究部
中坪大輔	名古屋大学大学院医学系研究科脳神経外科	武田伸一	国立精神・神経医療研究センター 神経研究所遺伝子疾患治療研究部
斎木英資	公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院 神経内科	戸田達史	東京大学大学院医学系研究科神経内科学
國井尚人	東京大学医学部附属病院脳神経外科	伊藤卓治	愛知医科大学医学部内科学講座（神経内科）
川合謙介	自治医科大学医学部脳神経外科	岡田洋平	愛知医科大学医学部内科学講座（神経内科）
山田清文	兵庫医科大学脳神経外科	青木正志	東北大学大学院医学系研究科神経内科
吉村紳一	兵庫医科大学脳神経外科	本望 修	札幌医科大学医学部附属フロンティア医学 研究所神経再生医療学部門
中森雅之	大阪大学大学院医学系研究科神経内科学	嶋田裕之	大阪市立大学大学院医学研究科 認知症臨床研究センター
望月秀樹	大阪大学大学院医学系研究科神経内科学	森 啓	大阪市立大学大学院医学研究科 脳血管内治療・頭蓋底外科病態学寄附講座
永田哲也	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 脳神経病態学分野（神経内科）	里宇明元	慶應義塾大学医学部 リハビリテーション医学教室
吉岡耕太郎	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 脳神経病態学分野（神経内科）	長谷川成人	公益財団法人東京都医学総合研究所 認知症・高次脳機能研究分野
横田隆徳	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 脳神経病態学分野（神経内科）	亀谷富由樹	公益財団法人東京都医学総合研究所 認知症・高次脳機能研究分野
森実飛鳥	京都大学 iPS 細胞研究所臨床応用研究部門	崎山快夫	自治医科大学附属さいたま医療センター 神経内科
高橋 淳	京都大学 iPS 細胞研究所臨床応用研究部門	関島良樹	信州大学医学部内科学（三） 脳神経内科、リウマチ・膠原病内科
佐久嶋研	独立行政法人医薬品医療機器総合機構 PMDA	檜垣克美	鳥取大学生命機能研究支援センター 遺伝子探索分野
中村治雅	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臨床研究支援室	難波栄二	鳥取大学生命機能研究支援センター 遺伝子探索分野
橋詰 淳	名古屋大学大学院医学系研究科神経内科	鬼頭伸輔	東京慈恵会医科大学精神医学講座
岡澤 均	東京医科歯科大学難治疾患研究所 難治病態研究部門神経病理学分野	南木康作	慶應義塾大学医学部消化器内科
上村紀仁	京都大学大学院医学研究科臨床神経学	金井隆典	慶應義塾大学医学部消化器内科
高橋良輔	京都大学大学院医学研究科臨床神経学	佐橋健太郎	名古屋大学大学院医学系研究科神経内科
熱田直樹	名古屋大学大学院医学系研究科神経内科		

神経疾患治療の考え方

なぜ今、神経疾患治療ストラテジーなのか

神経内科は、以前は、守備範囲の疾患の数が多い割に治療薬が乏しく、治らない疾患を診断して経過をみるだけの科とも思われていた時代があった。これは特に神経変性疾患を中心に多くの疾患の病態解明や治療開発が遅れていた時代が長く続き、そのイメージがこのような印象を与えていたと考えられる。しかし今や、神経内科の多くの疾患は、それぞれ特異的で有効な治療法が開発されてきており、神経疾患の治療という点では劇的な変化を遂げている。多くの神経疾患が治せる時代に入ったといっても過言ではないと考えられる。免疫性神経疾患、脳卒中、頭痛、てんかん、パーキンソン病などでは、新しい考え方の新薬が次々に出現しており、特にこの10年ほどの間にこれらの疾患の治療体系が大きく変化してきているといってもよい。アルツハイマー病などの認知症についても補充療法的な対症治療薬が使われるようになってきている。

しかし、一方では、神経疾患治療は、その目覚ましい進展とともに、解決すべきあるいは対応すべき課題も見えてきている。アルツハイマー病や筋萎縮性側索硬化症（ALS）や脊髄小脳変性症（SCD）などの神経変性疾患では、病態を変化させるような根本治療法である *disease modifying therapy*（DMT；疾患修飾療法）の開発に至っていないという状態が依然としてあり、これをどう解決していくのか。人口の高齢化に伴う神経疾患の患者数の増加と病像の変化や予後の変化に対応して、治療や予防の観点からどう対処していくのか。brain machine interface（BMI）やロボットスーツなど、患者の活動度を大きく変えうる機器が開発・実用化されているが、実臨床の中でこれらをどう活用していくのか。創薬・治験促進に向けて日常臨床からの患者登録レジストリや疾患コホートの利活用なども進められており、実臨床に根ざすリアルワールドエビデンスをどう作っていくのか。さらに、アンチセンスオリゴヌクレチド（ASO）などの核酸治療や遺伝子治療や再生・細胞治療などの新たな方法論に基づく治療法が開発が進んできており、今後の治療体系がさらに進化する可能性を秘めている。

このような中で、今一度、神経疾患の治療について、既存の治療・新規治療・今後の治療を考えてみる良い機会ではないかと考えられる。今までは、疾患を起点として治療を考える立場が多かったが、治療が何を目的にして何を解決しようとしているのかを、治療を起点にして、改めて考えてみるということが今問われているのではないかと考える。

神経疾患治療を実践するうえでの重要な視点

神経疾患の治療を実践するうえでの重要な視点や重要な課題について項目をあげながら考えてみたい。これらのポイントは本書の各項目に沿ってさらに具体的に議論されているので、ぜひ読み取っていただきたい。

●すでに導入されている既存の治療について、何を目的に、どこまでの治療効果を期待するのか

たとえば脳梗塞急性期については、発症 4.5 時間以内の t-PA 静注療法が広く使われている。また、血管内治療デバイスによる血行再建術も広く行われるようになってきている。早期リハビリテーションの積極的な導入とともに、磁気刺激療法、ロボット支援なども行われてきており、自己骨髄幹細胞治療も注目されている。また、脳塞栓の予防ではワルファリンに代わって直接作用型経口抗凝固薬（DOAC）の使用が急速に広がってきている。これらの有効な使用には、救急体制、病院内の連携、リハビリテーション体制などのシステム連携が重要であり、脳卒中治療ガイドライン（2015）が重要な基準となっている。

すでに導入されている既存の治療については、適用範囲や長期予後との関連において、日常の実臨床からの有効性や有害事象のデータの蓄積は大変重要である。たとえば、ロボットスーツ HAL が認可され、実臨床で使われ始めているが、認可された ALS、球脊髄性筋萎縮症（SBMA）、筋ジストロフィーなどの 8 対象疾患のうち、どの疾患のどの症候にどう使用するとよいのかは、今後の実臨床の中で明らかにすることが重要である。

有効性に関する製造販売後研究も開始されている。たとえば、わが国発の ALS 治療薬として、2015 年にエダラボンが認可され、使用されている。認可の根拠となったのは、第 III 相試験で、半年間のエダラボン投与による ALSFRS-R（ALS の重症度スケール）低下量の有意な抑制が示されたことである。しかし、エダラボンが長期的な患者生存期間を延長するのか、病態の進行にどれくらいの有効性をもたらすのかは、患者にとっては大変重要な点であるが、実は不明である。現在、市販後調査の中でこれを長期にわたって検証するための研究が進められている。

これらは一部の例を示したものであるが、薬剤の適応範囲や進行や生存期間などに対する有効性などについては、前述のように、製造販売後の実臨床のデータが実は大変重要である。これを検討するための方法論は、現在、必ずしも確立されていないが、今後、既存の治療薬・治療法についてもできればこのようなデータの蓄積を行っていくことが望まれる。またさらに、治療ガイドラインなどに逐次反映されていくことが望まれる。

I. 神経疾患の治療法

運動療法・リハビリテーション

サイバニクス治療

HAL 医療用下肢タイプの現状と今後

対象とする主な神経疾患

脊髄性筋萎縮症，球脊髄性筋萎縮症，ALS，シャルコー・マリー・トゥース病，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，痙性対麻痺，脳血管障害

シリーズ関連書籍

小脳

ALS

脳血管障害

神経難病

Point

- 一つの運動ニューロンの支配筋線維と運動ニューロンの構成体は運動単位 (motor unit) と呼ばれ，運動単位自体が変性する疾患を神経筋疾患 (neuromuscular disease) という。
- 神経筋疾患領域では，どのような運動療法に有効性があり，安全であるかの結論はでていなかった。
- 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グループ選択理論とヘッブ則 (Hebbian theory) に対応しており，装着者の運動意図に基づいて，誤りのない正確な歩行運動を疲れなく繰り返すことに装着者が集中することで，神経可塑性を促し，HAL を脱いだ後に歩行改善が得られる。
- 随意運動障害を来すあらゆる神経疾患，神経筋疾患は，原因に基づく治療法の開発のみならず，運動機能回復に関する治療法が重要であり，サイバニクス治療が期待される。

神経筋疾患における機能再生と運動負荷

随意運動は生きるために必須の機能であり，脊髄と脳幹の運動ニューロンを中枢神経系が制御することで行われる。一つの運動ニューロンの支配筋線維と運動ニューロンの構成体は運動単位 (motor unit) と呼ばれる¹⁾ (1-A)。運動ニューロンの支配する筋線維数は身体部位により差がある。中枢神経系はこの運動単位を制御し，効果器 (effector) として，随意的な筋出力を制御する。筋出力は筋自体の特性，運動単位活動の頻度，および動員される運動単位の数により調整される。

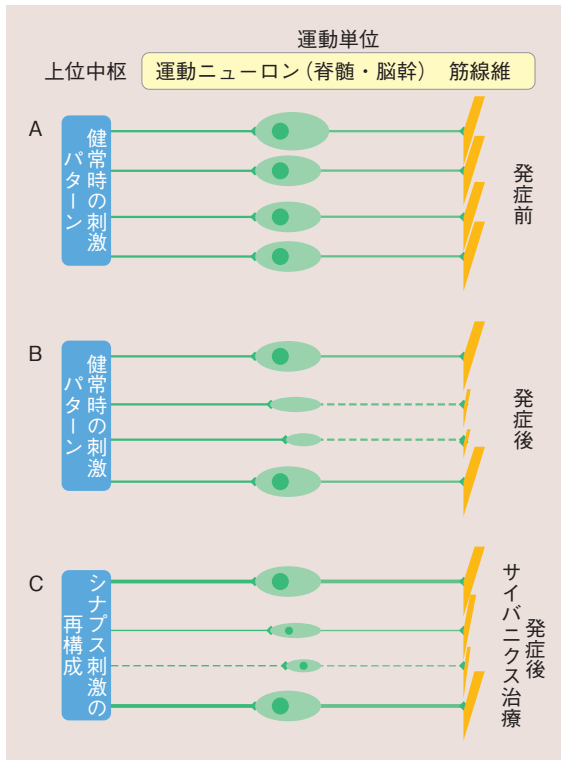
運動単位自体が変性する疾患は，神経筋疾患 (neuromuscular disease) と呼ばれ²⁾，希少疾患として，脊髄性筋萎縮症 (spinal muscular atrophy: SMA) 球脊髄性筋萎縮症 (spinal and bulbar muscular atrophy: SBMA)，筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis: ALS)，シャルコー・マリー・トゥース病 (Charcot-Marie-Tooth

disease: 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，封入体筋炎などが代表的といえる。いずれも進行性の筋力低下が特徴であり，いくつかは原因に基づく治療法が研究されてきたが，依然として，完全治癒は望めない。疾患の進行により四肢の随意運動は障害され，日常生活は不便になり，立位・歩行が不能になることで，最終的に寝たきりに至る。

この転帰を変えるために，神経筋疾患に対して，強い筋収縮を短時間行う筋力トレーニング (strength training)，弱い筋収縮を長期間行う持久力トレーニング (endurance training)³⁾，またはポリオのような運動ニューロン疾患に対応した固有受容器神経筋促通法 (proprioceptive neuromuscular facilitation technique) などの機能回復訓練⁴⁾ の有効性のみならず，過負荷による害が問題にならないかなど，さまざまに議論がなされてきたが⁵⁾，結論に至らなかった^{6,7)}。

神経筋疾患の進行に伴って，筋力が低下すると，筋力を保つために中枢神経系は脊髄運動ニューロンに対するシナプス刺激を，疾患発症前

1 運動単位に対するシナプス刺激の再構成モデル



1つの運動ニューロンと筋線維から成る構成体は運動単位と呼ばれ、随意運動の効果器である。

A：健康時。

B：神経筋疾患が発症すると脊髄運動ニューロンに対するシナプス刺激を増大させ筋力を維持しようとする。その結果、傷害を受けている運動単位ほど過活動により変性が進む。

C：サイバニクス治療を行うことで、中枢からのシナプス刺激は再構成され、より健康な運動単位には強く、より傷害を受けているものには弱く調整される。

の様式で単に増加させる可能性がある(1-B)。各運動単位に対する上位の中枢の刺激強度が運動単位の変性の程度に対応して調整されれば、筋出力や筋持久力は最高になる可能性がある(1-C)。そうすれば、症状が改善すると同時に、運動ニューロンの変性スピードも軽減できる可能性がある。

このように、効果器の出力が最適となるように、上位の中枢機能の神経可塑性を実際に起こす治療法は、機能回復のためのニューロリハビリテーション技術といえる。後述するサイバニクス治療は1-Cを実現しうる機能再生治療として原因に基づく治療法、再生医療との複合療法として使うことができる。さまざまな中枢神経レベルの神経可塑性が起きることで、脊髄損傷、脳血管障害、パーキンソン病(Parkinson disease)、多発性硬化症などのあらゆる神経疾患に対する機能回復治療としても有効になるに違いない。

神経疾患、神経筋疾患における今までの歩行運動療法

慢性進行性の神経筋疾患や神経疾患に対しては、廃用症候群の予防が重要と考えられている。一般に廃用予防に関するリハビリテーションアプローチは日常生活における運動習慣づけによって容易に予防できると考えられがちだが、神経疾患、神経筋疾患においては、廃用予防は不可能である。これらの疾患では歩行運動スキルが失われ、正しい歩行運動そのものができないため、自ら強化することができないからである。歩行運動スキルを再学習するためには、専門的なリハビリテーションプログラムが必要であるが、それ自体が機能回復療法と同一といえる。

一般に、歩行障害患者の歩行運動再学習には3つの必要条件がある(2)。第一に、学習効果を上げるためには、完全に転倒予防することで、安心して集中して歩行運動療法に専念すること。第二に、通常は筋疲労と全身の疲労のため、短時間で運動学習が嫌になり継続できないとい

2 歩行運動再学習のための 3 つの必要条件と各種歩行運動療法

必要な条件	歩行運動療法の方法		
	徒手的歩行練習	BWSOT, BWSTT	サイバニクス治療
① 転倒せず、安心感で運動学習に集中すること	転倒の危険性がある、不安感	危険性なく安全に集中可能	BWSTT, BWSOT の併用により、危険性なく安全に集中可能
② 筋疲労、運動疲労が起きず運動学習を反復・継続すること	難易度が高い場合、すぐに疲労し、継続が困難となる	BWSTT では電動トレッドミルが筋疲労を抑制し、長時間継続可能	HAL のアシストで筋疲労、運動疲労は起きにくい。トレッドミル併用でさらに軽減し、長時間継続可能
③ 誤りのない運動学習をすること	対応できない	対応できない	CAC で最適な歩行運動パターンで学習可能

通常の理学療法による徒手的歩行運動療法、免荷式トレッドミル歩行トレーニング（BWSTT）と免荷式床上歩行トレーニング（BWSOT）によるもの、HAL[®]を使用したサイバニクス治療を対比する。

CAC：サイバニック自律制御。

う問題の解決が必要であること。第三に、疾患のため患者はセラピストの支援があっても、徒手的練習では正確な歩行運動パターンを遂行することがきわめて困難であり、試行錯誤の中で、間違った歩行運動パターンを学習する危険が多いことから、常に正しい歩行パターンを必要としていることである。

脊髄障害患者に対する先行研究⁸⁾から、神経疾患、神経筋疾患に対して、免荷式トレッドミル歩行トレーニング（body weight supported treadmill training：BWSTT）と免荷式床上歩行トレーニング（body weight supported overground training：BWSOT）が試されてきた（2）。免荷装置は下肢の支持性を補うために使われ、転倒防止が重要であり、完全に転倒防止できることで、患者は不安から解放され、歩行運動学習に集中することが可能となる。これで第一番目のポイントをクリアできる。免荷量は最終的にはゼロに近く設定する。第二番目に関して、BWSTT の電気式トレッドミルは使用者の歩行運動に必要なエネルギー消費のかなりの部分を軽減することができるため、疲労現象を起こさず、長時間歩行運動療法を継続することができる（2）。前傾姿勢も改善される。このため、BWSTT は神経筋疾患、神経疾患の歩行運動療法として大変期待されてきた。Cochrane Database でもトレッドミルを使った歩行運動療法は、エビデンスレベルが評価され続けてい

る⁹⁾。

サイバニクス治療——新たな歩行運動治療

サイバニクス（Cybernetics）は Cybernetics, Mechatronics, Informatics を融合した機器と人の身体／脳がリアルタイムに情報を交換して人を支援する技術概念である¹⁰⁾。筑波大学の山海はそれに基づいて皮膚表面に出現する運動単位電位（motor unit potential：MUP）から装着者の運動意図を解析し、各種センサー情報と運動パターンのデータベースを参照し、適切なアシストトルクで随意運動を増強するサイボーグ型ロボット HAL[®]（Hybrid Assistive Limb[®]）を発明した。HAL 医療用下肢タイプのアシストトルクの決定は以下のハイブリッド制御、すなわちサイバニック随意制御（cybernetic voluntary control：CVC）、サイバニック自律制御（cybernetic autonomous control：CAC）、サイバニックインピーダンス制御（cybernetic impedance control：CIC）（3）により行われている¹¹⁾。

CIC により装着者は固有感覚に基づき身体感覚情報をリアルタイムに感じることができる。CVC により、随意運動意図を生体電位により実際の運動現象よりも早期に検出し、生体電位に応じたトルクを出力しようとするため、随意運動意図に基づく運動発現を得ることができる。また CAC により歩行などの誤りのない正

3 HAL 医療用下肢タイプのハイブリッド制御の構成要素とアシストトルクの決定メカニズム

ハイブリッド制御の構成要素	アシストトルクの決定方法（動作メカニズム）
サイバニックインピーダンス制御（CIC）	HAL による運動時に質量、慣性モーメントのずれを補正し装着者に重さを感じさせず、自分の脚で歩いている感じにする
サイバニック自律制御（CAC）	関節角度、床反力センサー情報などを分析し、内部の歩行パターンを参照し誤りの少ない歩行を実現
サイバニック随意制御（CVC）	皮膚表面の運動単位電位計測から、運動意図を推測し、各関節の動きをアシストする。筋収縮にかかわらず動作する

確な動作パターンがサポートされ、複数の脳領域の活動と複数の筋-関節の動作がリアルタイムに同期される。HAL には脳活動と運動現象を正しく反復して行わせることでの神経可塑性を促進する運動プログラム学習効果があると考えられる。HAL を装着し、HAL と電極で結ぶことで、装着者の運動意図に基づいて、誤りのない正確な歩行運動を疲れなく繰り返すことができ、神経可塑性が促され、HAL を脱いだ後に歩行改善が得られる。これにより、2 の 3 番目の歩行運動学習の要件が満たされた治療法が可能になった。

山海と筆者はこの歩行運動治療を「サイバニクス治療 (cybernic treatment)」と呼んだ。Edelman は神経グループ選択理論 (The Theory of Neural Group Selection: Neural Darwinism) を提唱し、活動性の高い神経ネットワークが神経系に選択されることを述べた。運動学習を試行錯誤により行くと、不適切な異常運動を容易に獲得するので、正しい誤りの少ない運動学習が必要と考えた。繰り返しにより強化が行われるという理論はヘップ則 (Hebbian theory) といい、シナプス可塑性はシナプス前後の繰り返すニューロンの発火でそのシナプスの伝達効率は増強されるという考えである。サイバニクス治療は神経グループ選択理論とヘップ則に対応しており、その検証試験が HAL 医療用下肢タイプの治験（後述の NCY-3001 試験）といえる。随意運動障害を来すあらゆる神経疾患、神経筋疾患は、原因に基づく治療法の開発のみならず、運動機能回復に関する治療法が重要であり、歩行機能障害に対するサイバニクス治療が期待される¹²⁾。

神経筋疾患に対する治験結果

HAL 医療用下肢タイプ (HAL-ML05) の最初の検証試験として、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)、筋ジストロフィー、遠位型ミオパチー、先天性ミオパチー、封入体筋炎の歩行障害に対する治療効果があるかどうか、有効性と安全性について医師主導治験 (NCY-3001 試験) が行われた。本稿はそれを基に執筆されている。また、その結果に基づき 2015 年 11 月 25 日に HAL 医療用下肢タイプは医療機器製造販売承認された。2016 年 4 月にロボットを用いた歩行運動処置治療として世界で初めて公的医療保険が適応され、同年 9 月から治験を行った上記の指定難病 8 疾患に対して治療が開始された。

NCY-3001 試験は運動単位が傷害される 8 疾患 (神経筋疾患) を 1 グループとして行った検証試験である。神経筋疾患は痙性、固縮、失調という要素を配慮する必要がなく HAL からみて同様に扱える疾患群であった。治験の 24 例のクロスオーバー法の検定 (9 回-9 回) では、HAL 治療と通常の歩行運動療法が比較され、2 分間歩行テストの距離で HAL 治療に 10.066% ($p=0.0369$) の上乘せ改善効果があった。通常歩行運動療法のみでも 9.297% 改善したため、対象患者は通常歩行運動療法も十分に行われていない状態であることがわかった。HAL 治療単独では 24.874% の改善効果を認めた¹¹⁾。2 分間歩行テストおよび歩行率 (cadence) に有意な改善効果を認めた。

神経筋疾患における RCT (randomized con-

trolled trial) が成功したことで、有効性・安全性は検証された。サイバニクス治療は²の歩行運動学習の3つの必要条件を満たしていると考えられ、いままで神経筋疾患に対する運動療法は有害なのではといわれてきたが、その考えはあてはまらないことがわかった。さらに、その有効性のメカニズムは中枢からのシナプス刺激が再構成され、より健常な運動単位には強く、より傷害を受けているものには弱く調整されるからと考えられた (1-C)¹³⁾。

神経疾患に対する治験

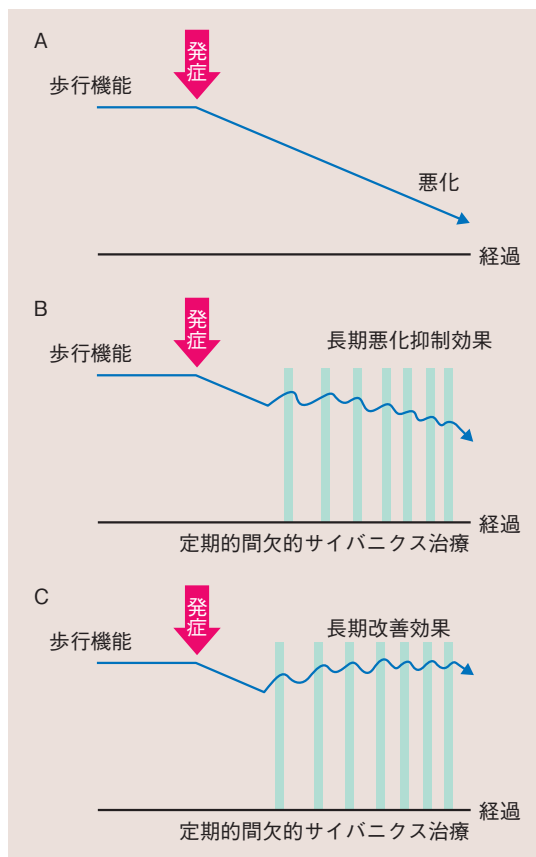
痙性対麻痺

脊髄運動ニューロンより上位の病変に基づく歩行不安定症として2014年8月から「希少性神経・筋難病疾患の進行抑制治療効果を得るための新たな医療機器、生体電位等で随意コントロールされた下肢装着型補助ロボット (HAL-HN01) に関する医師主導治験-HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) 等の痙性対麻痺症による歩行不安定症に対する短期の歩行改善効果についての多施設共同無作為化比較対照並行群間試験 (NCY-2001 試験)」を、主に、HAM や遺伝性痙性対麻痺などの脊髄障害に対する適応拡大治験として開始している。ホイストを使った通常の歩行運動療法と比較して、2分間歩行距離の改善を想定したもので、両下肢の随意性の改善とともに痙性の改善が見込まれている。

脳血管障害による片麻痺

2016年秋から、筑波大学の鶴島らにより、発症5か月までの脳卒中の片麻痺に対する治験 (RCT) を開始した。「脳血管障害による片麻痺患者に対する生体電位等で随意コントロールされた下肢装着型治療ロボット (HAL-TS01) の下肢体幹運動能力改善効果に関する医師主導治験 (HIT-2016 試験)」で、単脚タイプの HAL-TS01 が使われ、通常リハビリテーションと比較して、歩行スピードや歩幅の改善が見込まれている。

4 神経筋疾患、神経疾患の自然経過とサイバニクス治療、複合療法



- A: 自然経過では症状の悪化は免れない。
 B: サイバニクス治療を長期に間欠的に行うことで歩行障害の進行スピードを抑制できる。
 C: 薬剤、抗体医薬、核酸医薬、幹細胞などの治療との複合療法でさらに長期の有効性が向上しうる。

その他

多発性硬化症、視神経脊髄炎、パーキンソン病、脊髄小脳変性症、外傷性の脊髄損傷、急性期脳血管障害に対しても有効性が想定され、RCTの準備が開始されている¹²⁾。それぞれに対して、並行群間試験で有意差が得られるような、至適な組み入れ基準、主要評価項目などの検討が行われている。

HAL と薬剤との複合療法

薬剤、核酸医薬、抗体医薬、酵素置換、幹細胞などと HAL との複合療法 (combined therapy) が今後、最も期待される治療法である。運動機能の改善は、運動意図と運動器を結ぶ神

5 免荷装置と HAL を使った歩行運動療法, サイバニクス治療



A : BWSTT に HAL を装着使用しサイバニクス治療を行っている様子。
B : BWSOT に HAL を装着使用しサイバニクス治療を行っている様子。
BWSTT, BWSOT とはこの状態から HAL を外した状態。

経ネットワークの機能再生によってしか改善を示しえないからである。今まで、有効性評価に失敗してきた治療薬にサイバニクス治療を組み合わせ複合療法とすることで相互の効果が高まると思われる (4-C)。

HAL 医療用下肢タイプの使用方法の実際

サイバニクス治療のためには、使用者は HAL 医療用下肢タイプの安全使用講習会の受講が必須である。さらにその施設の主要メンバーは 5 日間の指導者講習会に参加してサイバニクス治療法の技術を習得する。

使用方法

HAL 医療用下肢タイプの取り扱い説明書、添付文書¹¹⁾ および HAL 医療用下肢タイプ適正使用ガイド¹⁴⁾ を参照し、患者に頼らない転倒防止策 (免荷装置, ホイスト等) を使用する (5-B)。電動式トレッドミルの併用も有効性を高める方法である (5-A)。休息時間を適宜入れ、運動学習に必要な歩行集中時間を合計 20 分以上になるように、歩行運動療法を BWSTT または BWSOT として行う (5-A, B)。免荷量は最終的にゼロでよく、転倒予防機能が重要である。治験のデータから示唆されたよう

に、最初の 9 回は週 2 回以上行う。運動学習の理論から、高頻度の学習が必要であり、週 3～4 回の使用が標準的だが、体の痛みや疲労などが出現した場合は休息日やマッサージなどの日を入れる。9 回使用を 1 クールとして、前後で、2 分間歩行テスト、10 m 歩行テストによる歩行スピード、歩行率、歩幅の計測を行い効果を確認する。何らかの改善が認められたら、1～2 か月程度の休息期間を入れ、長期使用に移行する (4-B)。休息期間中も通常のリハビリや自己トレーニングは重要である。長期使用における確定したプロトコルはまだない。運動学習理論に従い、プラトーまで歩行機能が改善するまでは高頻度にサイバニクス治療を行う。現在、長期の安全性と有効性評価のために使用成績調査が行われている。

装着・調整方法

移動型または天井走行型のホイスト (5-B) を使い立位装着を行う。電極位置が決まっている場合はおよそ 5 分で装着完了させる。フィッティング、アライメント調整のために、脚長に合った HAL を装着し、患者と HAL の股関節軸、膝関節軸を合わせこむ。アライメントは足部モジュールの内外反軸が床面に対して垂直になるようにする。垂れ足の程度または短下肢装具を