

小児科診療 UP-to-DATE

2021年5月18日放送

小児神経筋疾患に対する サイボーグ型ロボット HAL による複合的治療

国立病院機構 新潟病院
院長 中島 孝

私は脳神経内科医ですが、小児神経がご専門で、今は亡き瀬川昌也先生から以前ご指導を受け、現在も大人だけでなく子どもの診療に携わっています。

本日のテーマは神経筋疾患です。運動ニューロンとそれが支配する筋線維を運動単位、**motor unit** と呼び、これが障害される病気を神経筋疾患といいます。小児発症の神経筋疾患は基本的に遺伝性進行性難病で、現在3つの課題があります。

一つは神経病理学者の Ramon y Cajal が約100年前にうち立てたドグマで、中枢神経は一度、障害されると **Regeneration** すなわち再生は不可能で、再ネットワーク化することはできないとする考えです。これを突破するいくつかの分子医学的な進歩があっても、現代でもこのドグマはなお支配的であり、この分野の発展が期待できないと考える原因の一つとなっています。

次に、Francis Crick の分子遺伝学のセントラルドグマです。遺伝情報はゲノムDNAからRNAそして蛋白質に伝わるという考えで、遺伝性疾患治療はゲノムレベルの治療でのみ可能であると結論するものです。しかし、ゲノムへのアプローチでなくても、環境を変えたり、遺伝子発現を調節する方法が実際の医療に導入され、健康保険でも可能になってきました。

神経筋疾患治療の3つの課題

1. Degeneration & Regeneration of the Nervous System, 1928 神経細胞の軸索と樹状突起の成長と再生の泉は一旦、発達が終わると不可逆的に枯れてしまう (Ramon y Cajal, 1852-1934)
 - 神経再生や再ネットワークは不可能
2. 1958年のFrancis H.C. Crickの分子生物学のセントラルドグマ：遺伝情報はDNAからRNAそして蛋白質に伝わる
 - 遺伝性疾患治療はゲノムレベルの治療でのみ可能
3. 健康概念のドグマ, 1948 WHO 「健康状態とは、身体的、精神的および社会的に完全に良好であること (complete well-being) であり、単に病気や病弱ではないことではない」
 - 重篤な障害を持つ治らない病気・不治の病の医療は無駄 (medical futility)

T.Nakajima, 2021

もう一つは、永らく私達は、**complete well-being** が健康でそれを目指すべきという1948年の

WHO 健康概念のドグマにとらわれてきました。治療法がなく、治らず重篤な障害を引き起こす神経筋疾患に対しておきる医療の無駄論議 **medical futility** に大変悩んできました。この 3 つの問題により、この分野の学門の歩みは大変遅かったのではないかと思います。本日はこれを突破できる話ができ、大変嬉しく思っています。

第一に、皆さまに報告すべきことは、**Duchenne 型筋ジストロフィー**で、国立療養所（現在の NHO、国立病院機構）の筋ジストロフィー病棟のケアの下で、死亡時の平均年齢がどんどん延び、40 才まで生きられる方も現れてきたという事実です。この病気は 20 才前後に、呼吸不全や心不全でお亡くなりになる病気なのですが、つまり、遺伝子レベルの治療でなくても、特別支援学校、栄養療法、呼吸不全や心不全治療、多専門職種チームによる総合的なリハビリテーションなどにより環境を変えることで、疾患の転帰を改善することができるということが明らかになったことはすごいことです。

次に、ゲノム DNA に対する治療以上に、アンチセンス核酸医薬の進歩がめざましいことです。脊髄性筋萎縮症 (SMA) では 2017 年にヌシネルセン治療が開始され、成果があがっています。しかし、SMAII を発症後、それだけで、歩行できるようになるかは難しいことなども分かってきました。

次に、DMD におけるエクソンスキップ治療の進歩もめざましく、日本では 2020 年にビルトラルセンが承認されました。残念ながら、発症後の投与で、歩行機能が有意に改善するというエビデンスは得られていません。ここで両者に課題となるのは、運動療法、リハビリテーションの方法です。

私達は、運動機能回復訓練とは、神経可塑性を促進する運動学習プロセスと考えています。ところが Bennett らが 1958 年に提唱したように、神経筋疾患では運動療法を行うと過用（使いすぎ）になり、脆弱な筋線維や運動ニューロンは損傷されるとながら考えられてきました。このため、神経筋疾患に対する運動療法は十分に研究されず、経験的に正しいと言う方法ですら普及してきませんでした。

私達は、どのような運動療法なら過用にならず運動学習が可能か、小児の歩行できない SMAII 型が歩行できる SMAIII 型に改善させるために、成長発達中に核酸医薬と併用して適切に行うことが可能

ゲノムを変えないアプローチ

- Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD) の自然歴を変えた国立療養所 (現NHO) の筋ジストロフィーのケア
- 特別支援学校、栄養療法、NPPVなどの呼吸不全治療、心不全治療、総合的なリハビリテーション (多専門職種チーム: multidisciplinary care team) : 死亡時年齢が40才に至る方も
- アンチセンス核酸医薬による治療の進歩
 - 脊髄性筋萎縮症 (SMA) : ヌシネルセン治療
 - 発症後投与での改善レベルの問題: 歩行できる様になるか
 - DMDにおけるエクソンスキップ治療: ビルトラルセン治療
 - 発症後の治療で歩行が改善するか

T.Nakajima, 2021

神経可塑性と運動学習

- 神経筋疾患では運動療法を行うと過用になり脆弱な筋線維や運動ニューロンは損傷されるという考え (Bennett 1958)
- 適切な運動療法により過用にならず運動学習が可能か: その方法はあるか
- 成長発達段階で適切に行うことで運動学習が強化できるか: 歩行可能になるか: SMAII型からSMAIII型へ
- アンチセンス核酸医薬との複合療法
 - SMAにおけるヌシネルセン、DMDにおけるエクソンスキップ治療と適切な運動療法を複合する

→Hybrid Assistive Limb (HAL)によるサイバニクス治療

T.Nakajima, 2021

かなど研究してきました。本日は、私が治験責任医師となって、医師主導治験を行ったことから、Hybrid Assistive Limb (HAL) によるサイバニクス治療について紹介します。

HAL 医療用下肢タイプは、人の随意的な運動単位電位と理想的な運動現象を基に、インタラクティブバイオフィードバックにより運動学習を行う医療機器です。クレアチンキナーゼ値の上昇をおこさず、歩行運動療法ができる特徴があります。

日本では私の行った無作為化比較対照試験の医師主導治験結果で、2016年に神経・筋8疾患に健康保険が適用されました。初めて神経筋疾患に対する安全な運動療法が開発されたのです。ドイツでは2013年から脊髄損傷に対して労災保険が適用されています。米国FDAは2017年12月脊髄損傷に対して承認、2020年10月神経筋8疾患と脳卒中に対して承認しました。神経筋疾患に承認とはすごいことだと思います。S~Lは医療機器として、身長100cm~150cmの小型モデルは現在福祉用具として使うことができます。

HAL医療用下肢タイプ

- 随意的な運動単位電位と理想的な運動現象をもとに、インタラクティブバイオフィードバックにより運動学習をおこなう医療機器。クレアチンキナーゼ値の上昇をおこさず、歩行運動療法ができる。
- 日本ではNCV-3001試験（医師主導治験、中島孝）の結果、医療機器製造販売承認（2015年11月25日）、2016年4月健康保険適用（神経・筋8疾患）。
- ドイツでは2013年から脊髄損傷に対して労災保険適用
- 米国FDAは2017年12月脊髄損傷に対して、2020年10月神経筋8疾患と脳卒中に対して承認。

S, L, M(身長150~190cm) 2Sタイプ(身長100~150cm)

T.Nakajima, 2021

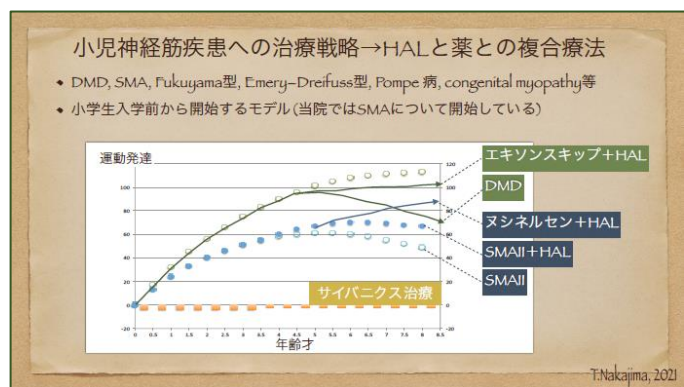
私達は、小児神経筋疾患の治療戦略としてHALと薬との複合療法を考えています。

当初から、DMD, SMA, Fukuyama型, Emery-Dreifuss型, Pompe病, congenital myopathy等の疾患に対して、核酸医薬などの単独治療のみならずHALとの複合療法として使えるはずだと考えています。SMAII型患者にヌシネルセンとHAL、DMDにエクソンスキップ薬とHALという組み合わせです。当院では小児SMAに対して2013年から発明者の筑波大学の山海嘉之教授と共同研究を開始しています。

小児へのHALを使った自立歩行を目指すサイバニクス治療の自験例として、歩行器で何とか歩行を試みようとしているSMAII型の5才の女兒を紹介します。

子どもが、HALを使うためには、保護者以上に、本人自身がHALを使った運動学習について積極的である必要があります。つまり、楽しくできるかということです。そのため、本人のアセントが重要で、アセントツールを作ったり、小児のリハビリに慣れたチームを作る必要があります。

当院で、小型HALで歩行練習を1日1回 20~30分を9回行ったところ、11日目には何と、6歩程度ですが、自立歩行ができたのです。これにはびっくりしました。しかし、その後、4年間



HALは商品化されず、利用できず、通常リハビリのみだったのですが、9才になりようやく、ヌシネルセン治療とHALとの複合療法を正式に開始することができました。全身の運動評価尺度のHFMSEが38~41改善、側弯症手術が行われましたが、2MWTすなわち、2分間歩行テストも30m~51mに改善しました。歩行パターンも良くなりました。現在、人数を増やして続けています。また、この複合療法はDMDなどにも導入したいと考えています。

核酸医薬は画期的ですが、そのみで神経ネットワークを新たに再度構築することは無理なようです。それにはHALが必要と私達は考えています。

子どもの身体や運動機能、知能の成長・発達には道具使用だけでなく、玩具で楽しく遊ぶことが必要です。人は言語的な物語的存在である前に、玩具すなわち機械や道具により成長発達するのです。

つまり、機械は体の内部に組み込まれていなくても、脳にはすでに組み込まれていると考えます。これが生まれながらのサイボーグの意味です。病気の発症後、成長発達が終わっていても、神経可塑性を高めるためには、HALのような医療機器を私達は必要と考えています。

現在、HALの小型モデルは福祉用具としてのみ使用可能ですが、医療機器モデルも開発中であり、他の小児神経疾患にも適応拡大治療準備をしているとのこと。HALによるサイバニクス治療を小児で実施可能な施設は限られています。しかし、今後、この分野で必須な治療法として大きく飛躍すると考えています。

小児へのサイバニクス治療の自験例：自立歩行を目指す

子どもが主体的・積極的にHALを使ったサイバニクス治療に参加するため小児を尊重するアセントアセントツールの利用

小型HALで歩行運動
9回 x20~30分

5才 SMA II型の女兒。
歩行器では何とか歩行を試みられる

自立歩行不可能だった5才女兒が11日間後には、歩行器不要で6歩の歩行を試みることが可能になった

T.Nakajima, 2021

小児へのサイバニクス治療の自験例：自立歩行を目指す-2

9才 SMA II型の女兒。4年間
HALは利用できず、通常リハビリのみ

SMN1 Eon7 欠失
SMN2 Eon7 2copy

● 9才になりヌシネルセン治療は開始
● HALとの複合療法を開始

38→43→41 HFMSE
30.66m 51.22m 2MWT (m)
HAL times

側弯症手術

nusinersen

days

T.Nakajima, 2021

人は生まれながらのサイボーグ

● 核酸医薬だけでは限界、神経（筋）ネットワークを新たに又は再度構築していくためにはHALによる複合療法が必要（中島孝 日本内科学会雑誌2018 (107) 507-15)

● こどもの身体や運動機能、知能の成長・発達はおもちゃと遊んだり/道具の使用することより獲得される。人は言語的・物語的存在である前に、機械や道具を使う存在：生まれながらのサイボーグ

● 病気が発症後でも、成人になっても、神経筋、神経可塑性を高めるために、HALの様な医療機器が必要と私達は考えています。

● 現在はHALの小型モデルは福祉用具としてのみ使用可能、現在サイバニクス社の方では医療機器モデルも開発がすすみ、他の小児神経疾患にも適応拡大治療をするという準備がなされているとのことです。

→Hybrid Assistive Limb (HAL)によるサイバニクス治療は現在は限られた施設のみで実施されていますが、今後、小児神経筋疾患領域で必須となるだろう。

Andy Clark, 春秋社刊
生まれながらのサイボーグ

T.Nakajima, 2021

「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>