

労災疾病臨床研究事業費補助金

脳脊髄損傷による中枢性運動機能障害に対する  
ロボットスーツ HAL を用いた機能回復治療法の  
有効性試験と地域連携機能回復治療プログラムの  
構築に関する研究

平成 27 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 山崎 正志

平成 28(2016)年 3 月

## 目 次

### I. 総括研究報告

- 脳脊髄損傷による中枢性運動機能障害に対するロボットスーツ HAL を用いた機能回復の有効性試験と地域連携機能回復治療プログラムの構築に関する研究 ----- 1  
山崎 正志

### II. 分担研究報告

1. 脳卒中急性期に対するロボットスーツ HAL による機能回復治療に関する研究 ----- 15  
丸島 愛樹、鶴嶋 英夫
2. 脳腫瘍術後麻痺における HAL の機能回復治療に関する研究 ----- 25  
松村 明、中井 啓
3. 中枢神経疾患における急性期早期からのロボットスーツ HAL を用いた機能回復アプローチに関する研究 ----- 33  
上野 友之
4. 重度脊髄障害例に対するロボットスーツ HAL を用いた機能再生治療の効果の解析 ----- 50  
河本 浩明
5. 急性期脳卒中患者における脳機能ネットワークと運動機能の回復過程 ----- 54  
松下 明
6. 急性期脳脊髄疾患患者に対する機能的磁気共鳴画像法 (fMRI) の実現可能性の検証  
----- 59  
増本 智彦、五月女 康作
7. ロボットスーツ HAL による機能回復治療の安全性及び実行可能性の評価 ----- 63  
水谷 太郎、丸島 愛樹
8. 炎症性脊髄疾患の急性期患者への HAL 使用に関する研究 ----- 68  
玉岡 晃、石井 一弘
9. 後縦靭帯骨化症に伴う上下肢麻痺に対する HAL 訓練に関する研究 ----- 70  
安部 哲哉
10. 急性期脳卒中患者に対する HAL 訓練前後の TMS-MEP の計測 ----- 76  
羽田 康司
11. 脊髄運動ニューロンより上位の中枢病変に対する HAL による歩行改善メカニズム  
に関する研究 ----- 78  
中島 孝
12. 脳性小児麻痺児に対するロボットスーツ HAL の下肢体幹運動機能改善効果に関する  
研究 ----- 81  
水上 昌文、永田 博司
- III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 83
- IV. 研究成果の刊行物・別刷 ----- 85



# I . 総括研究報告書



## 脳脊髄損傷による中枢性運動機能障害に対する ロボットスーツHALを用いた機能回復治療の有効性試験と 地域連携機能回復治療プログラムの構築

研究代表者 山崎 正志  
筑波大学医学医療系 整形外科 教授

### 研究要旨

労災に伴う脳脊髄疾患による片麻痺、対麻痺などの運動機能障害は、急性期治療とリハビリテーションを行った後も、後遺症により患者の自立度を低下させ、社会・職場復帰を妨げる。また、超高齢社会を迎える我が国では、労災による脳脊髄疾患患者の増加が労働力人口を減少させ、国力の低下をまねく深刻な社会問題に直面しており、労災に伴う脳脊髄損傷後の速やかな職場復帰を目指した新たな治療法の確立が急務である。

ロボットスーツ HAL（以下、HAL）は、装着者の意図に応じた筋活動に伴い皮膚表面から検出される電気信号を基に、運動を制御・補助することができる装着型人支援ロボットである。装着者はHALにより補助された随意運動を繰り返すことで、運動機能が回復するとともに、その随意運動刺激が脳脊髄へフィードバックされて、脳脊髄の機能改善効果があると考えられている。ロボット技術を用いた新たな治療法の開発は、脳脊髄疾患による日常生活動作（ADL）の低下、家庭・社会復帰の阻害、要介護者の増加、介護者負担の増大、労働力人口の低下、入院期間の延長、医療費の増大など多くの社会的問題で抱えている我が国にとって、最優先で取り組むべき課題である。

当総括研究報告書では、平成26年7月から平成28年3月までに行われたHALによる脳脊髄疾患急性期の患者に対する機能回復治療に関する実行可能性と安全性試験について報告する。対象患者数は76例（平成26年度27例、平成27年度49例）であった。脳疾患急性期：40例（脳出血20例、脳梗塞16例、脳腫瘍3例、低酸素脳症1例）、脳疾患維持期増悪：8例（脳性麻痺5例、抗NMDA脳炎1例、脳出血1例、脊髄炎1例）、脊髄疾患急性期15例（後縦靭帯骨化症7例、脊髄症3例、脊髄梗塞2例、脊髄腫瘍2例、頸髄損傷1例）、脊髄疾患維持期増悪：10例（後縦靭帯骨化症3例、黄色靭帯骨化症3例、脊髄症1例、頸髄損傷2例、脊髄硬膜動静脈瘻1例）、神経筋疾患：3例（腕神経叢損傷3例）であった。プロトコルに従ってHALの治療プログラムを行い、運動機能評価、画像評価、神経生理学的評価、動作解析評価、日常生活動作評価、アンケート調査を行うとともに、安全性を評価した。全ての疾患群のHALの前後比較評価において10m平均歩行速度、歩幅、歩行率の改善を認め、脳疾患においては、12段階片麻痺機能評価、NIHSSスコア、mRS、Barthel index、Motor FIM、脊髄疾患においては、ASIA機能障害尺度、The walking index for SCI II (WISCI II)の改善を認めた。HALによる機能回復訓練プログラムは、自然回復や通常のリハビリテーションの効果を妨げることなく、機能回復を加速させる可能性が示唆された。また、

HALの適切な取り扱い方法について、歩行能力のステップごとに検証し、HALのアシストバランスはアシストレベルの設定を含めた最適なHALの使用方法を開発することができた。有害事象については、起立性低血圧2例（脳梗塞急性期）、嘔吐1例（脳内出血急性期）、関節炎1例（脳梗塞急性期）、胸痛（脳内出血急性期）、皮膚障害9例（脳梗塞急性期1例、脊髄疾患4例、脳性麻痺4例）の計13例に認められたが、臨床上問題となる有害事象はなく、安静や経過観察により改善した。

これまでの当該研究によるHALの機能回復治療は、様々な脳脊髄疾患に対するHALの安全性、取り扱い法、プロトコルの実行可能性、及び効果について明らかにすることができた。今後は、HALの有効性についての検証を行い、HALが医療現場で効果的に使用できるようなプロトコルの策定を行う。様々な脳脊髄疾患による片麻痺、対麻痺などの運動障害の早期の機能回復、日常生活動作の拡大を目指した研究を継続し、労災疾病と少子高齢化社会が抱える課題の解決に向けたロボット技術を用いた新たな治療法の開発を目指す。

## 研究分担者一覧

- 丸島愛樹：筑波大学医学医療系救急・集中治療部、脳神経外科 講師
- 松村明：筑波大学医学医療系脳神経外科教授、筑波大学附属病院 病院長
- 中井啓：筑波大学医学医療系脳神経外科 講師
- 上野友之：筑波大学附属病院リハビリテーション部 病院講師
- 河本浩明：筑波大学システム情報系 准教授
- 松下明：筑波大学サイバニクス研究センター 助教
- 五月女康作：筑波大学サイバニクス研究センター 研究員
- 水谷太郎：筑波大学医学医療系救急・集中治療部 教授
- 玉岡晃：筑波大学医学医療系神経内科 教授
- 石井一弘：筑波大学医学医療系神経内科 准教授
- 安部哲哉：筑波大学医学医療系整形外科 講師
- 羽田 康司：筑波大学医学医療系 准教授
- 中島 孝：国立病院機構新潟病院神経内科 副院長
- 鶴嶋 英夫：筑波大学医学医療系脳神経外科、つくば臨床医学研究開発機構 准教授
- 水上 昌文：茨城県立医療大学理学療法学科 教授
- 永田 博司：茨城県立医療大学医科学センター神経内科 教授
- 増本 智彦：筑波大学医学医療系放射線科 准教授

## A. 研究目的

労災に伴う脳脊髄疾患による片麻痺、対麻痺などの運動機能障害は、急性期治療とリハビリテーションを行った後も、後遺症により患者の自立度を低下させ、社会・職場復帰を妨げる。また、超高齢社会を迎える我が国では、労災による脳脊髄疾患患者の増加が労働力人口を減少させ、国力の低下をまねく深刻な社会問題に直面しており、労災に伴う脳脊髄損傷後の速やかな職場復帰を目指した新たな治療法の確立が急務である。

ロボットスーツ HAL（以下、HAL）は、装着者の意図に応じた筋活動に伴い皮膚表面から検出される電気信号を基に、運動を制御・補助することができる装着型人支援ロボットである。装着者は HAL により補助された随意運動を繰り返すことで、運動機能が回復するとともに、その随意運動刺激が脳脊髄へフィードバックされて、脳脊髄の機能改善効果があると考えられている。ロボット技術を用いた新たな治療法の開発は、脳脊髄疾患による日常生活動作（ADL）の低下、家庭・社会復帰の障害、要介護者の増加、介護者負担の増大、労働力人口の低下、入院期間の延長、医療費の増大など多くの社会的問題で抱えている我が国にとって、最優先で取り組むべき課題である。

HALは、装着者の意図に応じた随意的な筋活動に伴う生体電位を基に運動を制御・補助することができる装着型人支援ロボットである。装着者はHALにより補助された運動を随意的に変化させることができ、その変化を感じとり中枢神経へフィードバックすることで、HALと人の中枢系と末梢系の間で双方向性のフィードバックが促され、その結果、HALによる介入治療が中枢神経系の機能改善を促進するというInteractive Bio-Feedback理論（iBF理論）に基づいている。

当該研究では、急性期から回復期にかけて継続してHALを用いることで、HALがiBF理論に基づいて中枢神経機能の再構築と回復を促進し、その結果、歩行能力を始めとした身体機能や日常生活動作を改善させるかどうかを検証する。そのために、個々の患者の病態や病状に合わせたHAL（単関節・単脚・両脚）を用いて、集中治療室ベッド上から一般病棟、回復期病院に至るまで、HALによる中枢神経機能回復治療を多部門・多施設間でシームレスに受けられる体制を構築し、中枢神経障害に対する新たな治療プログラムの開発を目指す。平成27年度は26年度に引き続いて、脳脊髄疾患患者に対するHALの機能回復治療法の実行可能性、安全性試験を継続した。その方法、結果、考察について以下の総括報告、及び各研究分担者の報告に記すとともに、今後のHALに期待される効果と、臨床利用に向けての展開について述べる。

## B. 研究方法

### 対象患者

脳・脊髄・神経筋疾患による片麻痺、対麻痺などの運動機能障害を有する患者である。重症病棟（ICU、HCU）、及び一般病棟に入院したものの、もしくはあは外来通院患者とする。

### 患者選択基準

1. 本人、もしくは家族による文書同意が可能な患者。被験者が未成年の場合は、代諾者を置く。麻痺などにより書字が困難な場合は、代筆者を置く。認知症や失語症により本人の意思が確認できないときは、代諾者を置く。
2. ICU、HCU、一般病棟に入院している患者、もしくは外来通院患者。
3. HALの装着が可能な患者。

4. 試験期間中は、試験スケジュールに沿った入院継続、外来通院が可能な患者。

#### 除外基準

1. 意識障害や重度の認知症により指示に従った随意的な四肢の運動を行うことが困難な患者。
2. 変形性関節症、変形性脊椎症、側弯症等の骨格系の変形が高度であり、関節運動を含む訓練あるいは HAL の装着が困難と判断される患者。
3. 訓練上問題となる出血傾向や骨粗鬆症等の合併症がある患者。
4. 皮膚疾患等により、HAL 生体電極を貼付できない患者。
5. 本臨床研究の開始 12 週以内に他の研究等に参加していた患者。
6. 臨床試験責任医師または臨床試験分担医師が本試験への参加を不適切と判断した患者。

#### 主要評価項目

- 有害事象
- HAL と付属機器の不具合
- 研究プロトコルの実行可能性

#### 副次評価項目

- バイタルサインの変化
  - 血圧・脈拍数・呼吸数・心電図・SpO2
- 身体機能評価
  - 自動的・他動的関節可動域
  - 筋緊張スコア (MASS)
  - 徒手筋力テスト (MMT)
  - Brunnstrom stage (BRs)
  - 12 段階片麻痺機能評価
  - Fugl-meyer assessment (脳疾患)
  - 肘・膝屈曲進展運動

- 10m 歩行 (歩行速度、歩幅、歩行率)
  - 歩行動作、歩容評価
  - NIH Stroke Scale (NIHSS)
  - 脳卒中機能評価法 (SIAS)
  - ASIA score (脊髄疾患急性期)
  - 日常生活動作・介護度評価
    - modified Rankin scale (mRS)
    - Barthel index (BI)
    - Functional Independence measure (FIM)
  - 神経生理学的検査
    - 運動誘発電位 (TMS-MEP)
    - 体性感覚誘発電位 (SEP)
    - H 波, F 波
  - 神経放射線学的評価
    - fMRI,
    - DTI (FA 値), Tractgraphy
  - 精神・心理・認知機能評価
    - やる気スコア
    - HDS-R
    - MMSE
    - アンケート
- (期待度、不安度、疲労度、効果、補助)
- 入院期間、HAL 治療期間、治療回数

#### 被験者の同意取得について

研究代表医師又は研究分担医師(以下、研究分担医師等)は本研究に先立ち、文書により被験者と代諾者(被験者が未成年者の場合)に以下の事項を十分に説明する。説明にあたり、研究分担医師等は、同意を得る前に、被験者と代諾者が質問する機会を与え、かつ当該質問に十分に答え、研究に参加するか否かを判断するのに十分な時間を与える。被験者が説明内容を十分に理解したことを確認した上で、本研究への参加について、本人の自由意思による同意を文書により同意書として得る。被験者の同意能力に問題はないが、原疾患の進行などにより書字が困難な場合、被験

者本人が研究参加に同意していることを確認の上、代筆者より文書同意を得る。高次脳機能障害、認知機能障害、失語症などにより本人の意思を確認することが困難な場合は、代諾者に同意を得る。同意書には説明を行った研究分担医師等が日付を記載して、これに署名又は記名捺印する。また、被験者本人(代筆者)は日付を記載して、これに署名する。研究分担医師等は、同意説明文書及び複写式の同意書の写しを被験者本人に手渡し、同意書の原本を実施医療機関にて保存する。

### 研究で利用される機器 HAL について

両脚用 HAL, 単脚用 HAL, 単関節用 HAL  
(全て医療用 HAL)

制御モード:

アシストを行うためには本装置には以下の 3 つの制御モードが搭載されている。

- ・サイバニック随意制御モード (CVC: Cybernic Voluntary Control モード)
- ・サイバニック自律制御モード (CAC: Cybernic Autonomous Control モード)
- ・サイバニックインピーダンス制御モード (CIC: Cybernic Impedance Control モード)

これらのモードは関節ごとに設定可能であり、組み合わせで試用することが可能である。CVCモードでは、生体電位信号の強度に基づいてアシストトルクを制御する。本モードでは、関節ごとに、屈曲、及び伸展方向それぞれに対応した生体電位信号を計測する。CVC モードでは、あらかじめプログラムされた脚の動作パターンに合わせたアシストを行う。動作パターンは動作(立ち上がり～立位保持/立位保持～歩行)ごとに設定されている。CICモードでは、関節の動きに応じた出力(インピーダンス制御)を行う。CVC モード、CAC モードのような積極的なアシストは行わない。

### 試験デザイン

非ランダム化単群無対照研究

### プロトコル

前観察期:

文書同意を得られた被験者を対象とし、被験者としての適格性を確認の上、前観察期(最大 7 日間)に登録する(1 次登録)。また、被験者の症状、安静度の指示内容を参考に、臥位による機能回復治療、あるいは上肢機能回復治療が中心になる場合は HAL 単関節を使用する HAL とし、一方、坐位・立位による下肢機能回復治療が中心になる場合は HAL 医療用(単脚あるいは両脚)を使用する HAL とする。これに従って、HAL 装着による動作確認テストの可否を確認する(「11.2.1 HAL 単関節の動作確認テスト」、「11.2.2 HAL 医療用(単脚・両脚)の動作確認テスト」参照)。HAL による生体電位が検出できない、もしくは動作ができない場合は、その後の所定の検査及び評価実施を一時的に中止とするが、経過中に神経症状の改善等により、HAL による生体電位や運動が検出できたときは、実行可能性と安全性の試験を再開することとする。

治療期:

治療期開始時に評価(治療期初回評価)を行った後、HAL を使用し、1 日 1 回 20 分の治療プログラムを 1-3 日間隔で、集中治療室(ICU、HCU)、及び一般病棟に入院している間、継続する。

治療プログラム (HAL 単関節)

治療プログラム(HAL 単関節)とは、ウォーミングアップ、HAL 単関節を使用した関節可動域練習、クールダウンの時間を含めた合計 20 分間の練習と定義する。

3 分程度ウォーミングアップを行い、関節可動域練習を開始する。練習後は、クールダウンとして、四肢・体幹のストレッチ等を行う。なお、被験者の状態に応じて休息をとることができるが、休憩時間

は合計 10 分を超えないようにする。

治療プログラム (HAL 単脚、両脚)

治療プログラム(坐位・立位)とは、ウォーミングアップ、HAL 医療用(単脚・両脚)を使用した坐位・立位練習、クールダウンの時間を含めた合計 20 分間の練習と定義する。

3 分程度ウォーミングアップを行い、必要に応じて免荷装置(All in One)を装着し、坐位・立位練習を開始する。練習後は、クールダウンとして、四肢・体幹のストレッチ等を行う。なお、被験者の状態に応じて休息をとることができるが、休息時間は合計 10 分を超えないようにする。

後観察期：

最終治療プログラムから 1 週間以内に、後観察期の評価を行う。

### 終了基準、中止基準

HAL による治療中に、中枢神経機能や運動機能の改善により HAL による治療介入を必要としないレベルまで身体機能や日常生活動作が改善したと研究代表者、研究分担者、もしくは主治医が判断した時、もしくは退院時を治療期の終了時期とする。また、原疾患の悪化や合併症などにより、HAL による治療の継続が困難な状況になったときは、それらが改善するまでの間、HAL による治療を中止とする。

### 倫理面への配慮

本研究は、筑波大学附属病院倫理審査委員会に承認された臨床研究である。また、UMIN 登録 UMIN000014336 [脳卒中、脳脊髄損傷、脳脊髄腫瘍、神経筋疾患による中枢性運動機能障害]として登録された臨床研究として行った。

## C. 研究結果

実施期間 (倫理審査承認日から 2015 年 3 月 31 日まで) に、重症病棟 (ICU, HCU)、及び一般病棟において HAL による中枢神経機能回復治療介入を行う目標登録症例数は、76 例であった。

疾患内訳：

**脳疾患急性期：40 例** (脳出血 20 例、脳梗塞 16 例、脳腫瘍 3 例、低酸素脳症 1 例)

**脳疾患維持期増悪：8 例** (脳性麻痺 5 例、抗 NMDA 脳炎 1 例、脳出血 1 例、脊髄炎 1 例)

**脊髄疾患急性期 15 例** (後縦靭帯骨化症 7 例、脊髄症 3 例、脊髄梗塞 2 例、脊髄腫瘍 2 例、頸髄損傷 1 例)

**脊髄疾患維持期増悪：10 例** (後縦靭帯骨化症 3 例、黄色靭帯骨化症 3 例、脊髄症 1 例、頸髄損傷 2 例、脊髄硬膜動静脈瘻 1 例)

**神経筋疾患：3 例** (腕神経叢損傷 3 例)

### 【主要評価項目】

有害事象：13 例

起立性低血圧 2 例 (脳梗塞急性期)

嘔吐 1 例 (脳内出血急性期)

関節炎 1 例 (脳梗塞急性期)

胸痛 (脳内出血急性期)

皮膚障害 9 例 (脳梗塞急性期 1 例、脊髄疾患 4 例、脳性麻痺 4 例)

プロトコル逸脱・早期終了：4 例

疲労 1 例 (脳梗塞急性期)

痛風発作 1 例 (脳梗塞急性期)

拒否 1 例 (脊髄疾患)

病状の悪化 (悪性脳腫瘍 1 例)

プロトコルの一時休止：6 例

1 回休止 5 例

疲労：脳内出血急性期 2 例

胸痛：脳内出血急性期 1 例

不在：脳内出血急性期 1 例

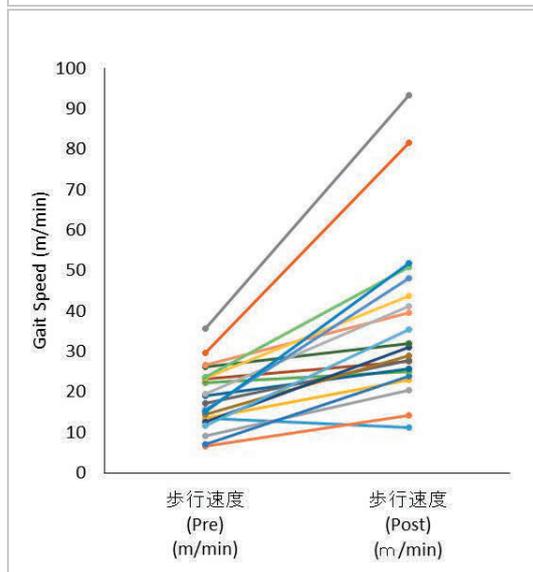
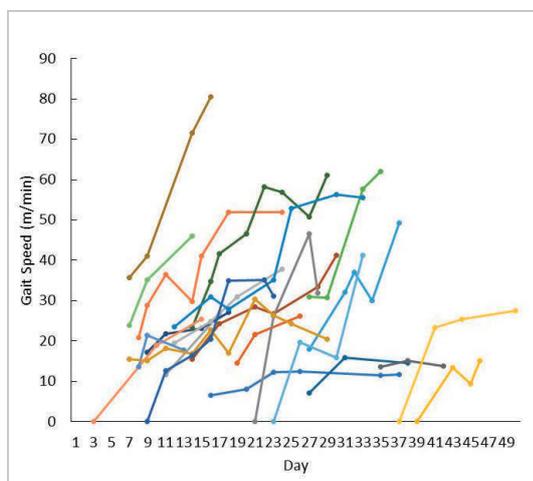
他の治療：脳内出血急性期 1 例)  
2 回休止 1 例  
尿路感染：脳内出血急性期 1 例)

(詳細は研究分担者の報告を参照)

【副次評価項目】

脳卒中急性期患者の歩行速度の変化

歩行速度の解析では、HAL による介入の経過と共に歩行速度の改善を認める。前後比較では、有意に歩行速度の改善を認めた。



HALの前後比較試験において、歩行速度、12 段階片麻痺機能評価、NIHSSスコア、mRS、Barthel index、Motor FIMは有意に改善し、HAL による治療は、自然経過と通常のリハビリテー

ションの効果と共に、機能回復を加速させた。

	HAL前	HAL後	p value
Gait Speed	18.4	37.0	0.003
12-grade scale (hemiplegia function test)	6.2	8.6	0.002
NIHSS	8.9	5.2	0.002
mRS	4.4	3.8	0.0001
Barthel index	25.5	64.5	0.00002
Motor FIM	25.0	50.6	0.01

(詳細は研究分担者の報告を参照)

脊髄疾患 (OPLL)

では、胸椎OPLL症例において、JOAスコア、WISCI IIは改善し、退院時に杖歩行可能まで歩行能力が回復した。また、10m歩行テストにおける歩行速度、歩幅、歩行率は導入前後で改善を認めた。有害事象は認めなかった。また、OPLL術後患者に対するHALによる機能回復治療について、2本の症例報告論文が受理された。(詳細は分担報告者の報告、及び添付の論文を参照)

	症例1	症例2	症例3	症例5
年齢・性別	40代男性	60代女性	60代女性	50代男性
責任レベル	T10/T11	T4/5	T2/3	T2/3
手術	T8-L3 後方除圧固定術	T1-9 後方除圧固定術	C3-T6 後方除圧固定術	C3-T6 後方除圧固定術
術後HAL導入まで	25日	44日	12日	41日
術後退院まで	47日	73日	42日	73日
頸椎JOAスコア (11点満点)	1.5→5.5	5.5→6.5	5.5→6.5	4.0→4.0
術前→退院時				
WISCI II	13→16	13→19	8→13	13→19
術前→退院時				
10m歩行テスト 歩行速度(m/分)	21.1→53.7	16.0→31.8	5.9→46.6	21.6→50.7
HAL導入時→終了時				
10m歩行テスト 歩幅(m/歩)	0.48→0.60	0.22→0.24	0.30→0.47	0.33→0.43
HAL導入時→終了時				
10m歩行テスト 歩行率(歩/分)	43.9→89.6	43.8→77.9	19.5→100.1	65.9→116.6
HAL導入時→終了時				
有害事象	なし	なし	なし	なし
特記事項		術後一過性麻痺増悪あり		術後一過性麻痺増悪あり

HAL 単脚、単脚、両脚による関節、立位、歩行練習のプログラムの確立

<STEP I：膝関節屈曲進展運動>

床上において、単関節 HAL を膝関節に装着し、膝関節の屈曲伸展運動を行う。

<STEP II：立ち上がり練習>

、麻痺肢に単脚 HAL を装着し、さらに、吊り下げ式免荷装置 All-in-One を装着して、実施した。主に、端坐位から立位への立ち上がり練習を行う。

<STEPⅢ：麻痺肢の踏み出し>

STEPⅢにおいては、麻痺肢の踏み出しに重点を置き、立位から股関節を屈曲し、遊脚初期をコントロールすることを主眼においた練習を行う。

<STEPⅣ：麻痺肢の振り出し>

STEPⅣにおいては、踏み出した麻痺肢を、さらに膝を伸展させる遊脚中期以降の動作コントロールを主眼に練習を行う。また、立脚期における麻痺肢の膝伸展も可能としていく。

<STEPⅤ：麻痺肢の蹴り出し>

STEPⅤにおいては、股関節を伸展させたポジションをとり、立脚終期からの地面を蹴り出す動作のコントロールを主眼に練習を行う。

(詳細は研究分担者の報告を参照)

筋電図評価：大殿筋、大腿二頭筋、腸腰筋、大腿四頭筋の筋電位がHALによる立位・歩行訓練により出現、増大してくる経過を確認することができた。また、HAL装着下と非装着下の比較において、HAL装着下において、立位・歩行時に同筋群の筋電位が検出され、HALは患者の意思に伴う自発的な立位・歩行練習を可能にしていることを明らかにした。

歩容評価：全患者のビデオによる歩容評価歩行時の立脚相と遊脚相のバランスの改善を確認した。

fMRI：HAL治療前後において、麻痺側運動野の活動性の上昇と非麻痺側運動野の活動性低下を認め、HALは障害された脳活動の増加と、対側の過活動に伴う半球間抑制を抑制していることを示した。

TMS-MEP：HAL治療経過において、MEP波形が検出されてくる過程を明らかにした。

入院期間：41.6 日

HAL 治療期間：20.0 日

HAL 実施回数：7.2 回

## D. 考察

主要評価項目においては、全症例において、臨床上問題となる有害事象は認めなかった。HALによる早期離床、歩行練習による起立性低血圧は平成 26 年度 2 例あったが、平成 27 年度は認めなかった。通常リハビリテーションによる座位、立位試験にて、血圧の変動、起立性低血圧の有無を評価してから、HALによる立位・歩行練習を実施することを徹底した成果である。皮膚障害は、HAL やベルト、カフ、電極、靴と皮膚の擦過、圧迫などにより生じた、皮膚の発赤、擦過傷、内出血であった。それらは皮膚被覆材の塗布や経過観察にて改善した。これらの安全性評価は、様々な疾患、病態、重症度の脳脊髄疾患患者に対する HAL の利用の際に注意すべき点として、今後の臨床研究に有用な成果となった。

副次評価項目においては、脳脊髄疾患患者に対する HAL の前後比較評価において、歩行速度、歩幅、歩行率、12 段階片麻痺機能評価、NIHSS スコア、mRS、Barthel index、Motor FIM、JOA スコア、WISCI II などの改善を認めた。これらの成果は、脳脊髄疾患の急性期において、自然経過と通常のリハビリテーションの効果を阻害することなく、歩行や身体機能、日常生活動作の回復を加速させたと考えられた。また、今後計画している比較対照試験のプロトコルデザインの構築のために重要なデータとなった。

HALの取り扱い法については、上肢に対するHALの利用法と、下肢に対するHALの使用について、5段階に分けたHALの運用方法と達成目標を作製したことで、共通したHALの運用方法を確立することができた。この成果は、今後、HALが国内、海外で普及した際に、使用指針として活用できる。

歩容と筋電位評価においては、モーションキャプチャーと筋電計により、リアルタイムな運動評価を全症例に対して行ったことで、HALが適切な関節運動や歩行をどのように改善させてアシストさせているのかを明らかにすることができた。特に、HAL装着下とHAL非装着下での歩容と筋電位の評価は、HALが関節運動や歩行の際に直接身体に及ぼしている効果を評価することができる有用な評価法であった。

fMRIとTMS-MEPによる評価は、HALによる脳脊髄の回復過程を生理学的及び神経放射線学的に評価できる手法として、初期利用経験を蓄積することができた。脳脊髄障害の回復過程を可視化できる手法として注目される。

今後は、HALの有効性について、コントロール群（通常リハビリテーション群）との比較対照試験を実施する予定である。また、引き続き、feasibility and safety studyにより、HALによる機能回復治療が、運動機能の改善、及び、脳脊髄の可塑性により障害された脳脊髄の神経回路の再構築・再生を促進していることを検証する。HALの使用法の標準化を行い、その普及に努める予定である。また、急性期病院入院期間中には十分な歩行練習ができない患者に対する、回復期病院におけるHALの継続利用のために地域連携を促進する。

これまでの当該研究によるHALの機能回復治療は、様々な脳脊髄疾患に対するHALの安全性、取り扱い法、プロトコルの実行可能性、及び効果について明らかにすることができた。

様々な脳脊髄疾患による片麻痺、対麻痺などの運動障害の早期の機能回復、日常生活動作の拡大を目指した研究を継続し、労災疾病と少子高齢化社会が抱える課題の解決に向けたロボット技術を用いた新たな治療法の開発が必要である。

## E. 結論

当該年度に登録された76症例により、HALによる機能回復治療の安全性、プロトコルの実行可能性、及びHALの前後比較試験による有効性を評価することができた。病態に合わせた適切なHALの機能回復治療のプロトコルを作成し、HALの取り扱いを標準化することができた。HALによる機能回復の課程とそのメカニズムを、動作解析、筋電位評価、fMRI、TMS-MEPにより明らかにすることができた。

様々な脳脊髄疾患による片麻痺、対麻痺などの運動障害の早期の機能回復、日常生活動作の拡大を目指したHALの研究を継続し、労災疾病と少子高齢化社会が抱える課題の解決に向けたロボット技術を用いたHALによる新たな治療法の開発を目指す。

## F. 健康危険情報

該当なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Kengo Fujii, Tetsuya Abe, Shigeki Kubota, Aiki Marushima, Hiroaki Kawamoto, Tomoyuki Ueno, Akira Matsushita, Kei Nakai, Kosaku Saotome, Hideki Kadone, Ayumu Endo, Ayumu Haginoya, Yasushi Hada, Akira Matsumura, Yoshiyuki Sankai, Masashi Yamazaki. The voluntary driven exoskeleton Hybrid Assistive Limb (HAL) for

- postoperative training of thoracic ossification of the posterior longitudinal ligament: a case report. *J Spinal Cord Med.* Feb 9:1-7, 2016
2. Kubota S, Abe T, Fujii K, Marushima A, Ueno T, et al. (2016) Improvement of Walking Ability Using Hybrid Assistive Limb Training in a Patient with Severe Thoracic Myelopathy caused by Ossification of the Posterior Longitudinal Ligament - A Case Report. *J Spine S7*: 003.2016
  3. M. Mizukami, K. Yoshikawa, H. Kawamoto, A. Sano, K. Koseki, Y. Asakawa, K. Iwamoto, H. Nagata, H. Tsurushima, K. Nakai, A. Marushima, Y. Sankai, A. Matsumura, Gait training of subacute stroke patients using a hybrid assistive limb: a pilot study, *Disability and Rehabilitation: Assistive Technology*, Mar 26, pp. 1-8, 2016.
  4. Maki S, Koda M, Ota M, Oikawa Y, Kamiya K, Inada T, Furuya T, Takahashi K, Masuda Y, Matsumoto K, Kojima M, Obata T, Yamazaki M. Reduced Field-of-View Diffusion Tensor Imaging of the Spinal Cord Shows Motor Dysfunction of the Lower Extremities in Patients with Cervical Compression Myelopathy. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2015 Aug 13. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 26274528.
  5. Koda M, Mannoji C, Inada T, Kamiya K, Ota M, Maki S, Takahashi K, Yamazaki M, Aramomi M, Ikeda O, Furuya T. Neurological deterioration induced by sitting in patients after cervicothoracic posterior decompression with instrumented fusion surgery for ossification of the longitudinal ligament: two cases reports. *BMC Res Notes*. 8: 133, 2015.
  6. Koda M, Furuya T, Okawa A, Aramomi M, Inada T, Kamiya K, Ota M, Maki S, Ikeda O, Takahashi K, Mannoji C, Yamazaki M. Bone union and remodelling of the non-ossified segment in thoracic ossification of the posterior longitudinal ligament after posterior decompression and fusion surgery. *Eur Spine J*. 2015 Mar 26. [Epub ahead of print]
  7. 門田 領, 望月 真人, 相庭 温臣, 国府田 正雄, 山崎 正志. 長範囲 Hybrid 頸椎前方固定術の ACDF 椎間に使用した自家骨と PEEK ケージの差の検討. *J Spine Res* 6(7): 1119-1122, 2015
  8. 新野 正明, 石川 哲大, 萬納寺 誓人, 國府田 正雄, 古矢 丈雄, 山崎 正志. 頸椎前方椎弓根螺子固定術の実際. *整形・災害外科* 58(4): 401-408
  9. 山崎正志. 難治性脊椎疾患に対する治療: 最近の診断・治療の進歩と脊髄再生の臨床試験. *日整会誌* 89(4): 236-246, 2015.
  10. 山崎正志. 治療. 頸椎症性脊髄症診療ガイドライン, 日本整形外科学会診療ガイドライン委員会, 頸椎症性脊髄症ガイドライン策定委員会編, 南江堂, 東京, pp49-76, 2015.
  11. 山崎 正志. ロコモティブシンドロームを構成する疾患 脊椎疾患 頸椎椎間板ヘルニア. *日本医師会雑誌* 144(1): S157-S159, 2015
  12. 遠藤寿子, 中島孝, ロボットスーツ HAL○R (Hybrid Assistive Limb) でロコモに挑む, *VIVA!ORTHO*, No.2, P 8, 2016 年 2 月
  13. 監修 中島孝, *ALS マニュアル決定版! Part II* (月刊「難病と在宅ケア」編集部編), 日本プランニングセンター, 2016 年 2 月, 1-418
  14. 中島孝, 希少性神経・筋疾患治療のための HAL-HN01 医師主導医療機器治療の実施研究, *臨床評価*, Vol.43, No.2, 429-433, Jan 2016

15. 中島孝,患者が輝きを手にするナラティブの書き換え,考える人,No.55,38-41, 2016
  16. 中島孝,神経・筋疾患治療のための医療機器 HAL-HN01 医師主導治験の実施研究—Cybernic neurorehabilitation へ,Biophilia 電子版 14,第 4 巻 第 2 号,21-28, 2015.7.10
  17. 中島孝, ロボットスーツの臨床応用,すべてがわかる神経難病医療 アクチュアル脳・神経疾患の臨床, 中山書店,235-241,2015.6.10
  18. 中島孝,私の 1 本 ALS ケアのすべてが描かれた音楽映画, 日本医事新報,No.4753, 77,2015.5.30
  19. 池田哲彦,遠藤寿子,中島孝,Orthopaedic Forum 整形外科領域における様々な話題 リハビリロボットの現状,Locomotive Pain Frontier, 4 巻 1 号,52-54, 2015
  20. Saotome K , Matsushita A, Nakai K, Kadone H, Tsurushima H, Sankai Y, Matsumura A. Quantitative Assessment of Head Motion toward Functional Magnetic Resonance Imaging during Stepping. Magn Reson Med Sci. Nov 6. 2015[Epub ahead of print]
  21. Ouchi R, Saotome K, Matsushita A, Suzuki K. Development of an MRI-powered robotic system for cryoablation. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 1186-9. 2015
2. 学会発表
1. Mizukami M., Yoshikawa K., Kawamoto H., Sano A., Koseki K., Asakawa Y., Iwamoto K., Nagata H., Nakai K., Marushima A., Sankai Y., Matsumura A. Effect of Gait Training with an Exoskeleton Robotic Device on Hemiplegic Patients in the Recovery Stage. World Confederation for Physical Therapy Congress 2015(WCPT) 2015.5.1-4 (シンガポール) (口演)
  2. 丸島 愛樹,上野 友之,遠藤 歩,中井 啓,松下 明,五月女 康作,河本 浩明,山崎 正志: ロボットスーツHALによる機能回復治療における身体機能評価方法の検討 第52回日本リハビリテーション医学会学術集会 2015.5.28-30 (新潟) (ポスター)
  3. 俣木優輝, 上野友之, 遠藤歩, 坂根正孝, 丸島愛樹, 山崎正志, 羽田 康司: 胸椎後縦靭帯骨化症の術後にロボットスーツ HAL を用いた症例の歩容変化: 第 52 回日本リハビリテーション医学会 (新潟) 2016 年 6 月
  4. 加々井祐太, 上野友之, 山中ひとみ, 日浅健太, 河本浩明, 丸島愛樹, 山崎正志: 脳卒中急性期片麻痺患者に対する単関節型 HAL の上肢への使用経験: 第 5 回ロボットリハビリテーション・ケア研究大会 (静岡) 2015 年 7 月
  5. 青木麻美, 上野友之, 晝田佳世, 山内駿介, 河本浩明, 門根秀樹, 丸島愛樹, 山崎正志: 脳卒中急性期患者における装着型ロボット HAL を使用した歩行練習における効果の検討: 第 5 回ロボットリハビリテーション・ケア研究大会 (静岡) 2015 年 7 月
  6. 上野友之, 丸島愛樹, 門根秀樹, 河本浩明, 晝田佳世, 山内駿介, 渡邊麗子, 清水如代, 羽田康司, 山崎正志: 脳梗塞急性期患者におけるロボットスーツ HAL を用いた 5 段階式歩行練習アプローチ: 第 31 回義肢装具学会学術集会(横浜)2015 年 10 月
  7. 丸島 愛樹, 河本 浩明, 松下 明, 上野 友之, 五月女 康作, 中井 啓, 門根秀樹,

- 伊藤 嘉朗, 鶴田 和太郎, 遠藤 歩, 羽田 康司, 滝川 知司, 鶴嶋 英夫, 水谷 太郎, 山崎 正志, 山本 哲哉, 松村 明: 脳脊髄疾患急性期に対するロボットスーツHALによる機能回復治療 -A feasibility and safety study- 第74回日本脳神経外科学会学術総会 2015.10.14-16 (札幌) (口演)
8. 久保田茂希, 丸島愛樹, 安部哲哉, 藤井賢吾, 俣木優輝, 中山敬太, 河本浩明, 萩野谷歩, 遠藤歩, 上野友之, 羽田康司, 菅谷久, 吉岡友和, 山海嘉之, 山崎正志. 重度歩行障害を呈する胸椎後縦靭帯骨化症に対するロボットスーツHALを用いたリハビリテーションの影響. 第30回日本整形外科学会基礎学術集会 (富山)、2015年10月
  9. 久保田茂希, 安部哲哉, 藤井賢吾, 中山啓太, 三浦紘世, 山崎正志. 胸椎後縦靭帯骨化症に伴う重度脊髄症を呈するロボットスーツHALを用いたリハビリテーション. 第50回日本脊髄障害医学会 (東京)、2015年11月
  10. Kubota S, Abe T, Marushima A, Fujii K, Nakayama K, Miura K, Shimizu Y, Sugaya H, Yoshioka T, Sankai Y, Yamazaki M. A new rehabilitation technique using the robot suit HAL for patients with severe myelopathy due to thoracic ossification of posterior longitudinal ligament (OPLL). ORS: Orthopaedic Research Society Annual meeting 2016 Orlando, Florida, USA, Mar 5-8, 2016.
  11. Kengo Fujii, Tetsuya Abe, Shigeki Kubota, Keita Nakayama, Kousei Miura, Yoshiyuki Sankai, Masashi Yamazaki: Efficacy of Voluntary Driven Exoskeleton Hybrid Assistive Limb (HAL) in Patients with Chronic Cervical Spinal Cord Injury. 31st Annual Meeting of the Cervical Spine Research Society European Section (CSRS-ES), (London, UK) ,5月, 2015
  12. 藤井賢吾, 安部哲哉, 久保田茂希, 門根秀樹, 山海嘉之, 山崎正志. 脊柱靭帯骨化症に伴う上肢および下肢麻痺に対するHALリハビリテーション 【脊椎靭帯骨化症に関する調査研究】 【後縦靭帯骨化症の病態解明・治療法開発に関する研究】 平成 27 年度第 2 回班会議 (東京), 11月, 2015
  13. 丸島愛樹, 河本浩明, 松下明, 五月女康作, 中井啓, 上野友之, 羽田康司, 門根秀樹, 遠藤歩, 清水如代, 藤井賢吾, 安部哲哉, 藤井圭吾, 石井一弘, 久保田茂樹, 石川公久, 酒巻真由子, 伊藤由美子, 鶴嶋英夫, 玉岡晃, 水谷太郎, 山海嘉之, 松村明, 山崎正志: ロボットスーツ HAL による機能回復治療プロジェクト、脳疾患に対する臨床研究 第2回つくば HAL & CIME シンポジウム 2015.12.11 (口演)
  14. 藤井賢吾, 安部哲哉, 久保田茂希, 丸島愛樹, 中山敬太, 三浦紘世, 長島克弥, 中井啓, 松下明, 河本浩明, 門根秀樹, 五月女康作, 酒巻真由子, 清水如代, 羽田康司, 上野友之, 俣木優輝, 遠藤歩, 萩野谷歩, 山海嘉之, 山崎正志. : 脊椎・脊髄疾患に対する HAL の臨床研究 第2回 HAL・CIME シンポジウム(東京)、12月、2015
  15. 五月女康作, 松下明, 丸島愛樹, 河本浩明, 上野友之, 増本智彦, 松村明: 亜急性期脳卒中に対するリハビリテーション効果を検証するための fMRI 撮影の実現可能性の検証 第43回日本放射線技術学会秋季学術大会, 平成 27 年 10 月 8 日~10 日, 金沢

16. Akira Matsushita, Kousaku Saotome, Aiki Marushima, Tomoyuki Ueno, Tomohiko Masumoto, Hiroaki Kawamoto, Kei Nakai, Hideo Tsurushima, Masashi Yamazaki, Yoshiyuki Sankai, Akira Matsumura. Diffusion tensor image and functional MRI during robot rehabilitation for acute cerebrovascular disease. Asian Oceanian Congress of Neuroradiology, Fukuoka, Nov. 5-7, 2015
  
17. 松下明, 五月女康作, 増本智彦, 丸島愛樹, 中井啓, 鶴嶋英夫, 上野友之, 河本浩明, 山海嘉之, 山崎正志, 松村明. 急性期・周術期における拡散テンソル画像・機能的MRIの変化とpitfall. 日本CI学会, 東京, 2016年1月29-30日
  
18. 松下明. HALによる脳脊髄の機能回復効果の評価法. 第2回つくばHAL & CIMEシンポジウム, 東京, 2015年12月11日

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得：  
なし
2. 実用新案登録：  
なし
3. その他：  
なし



## Ⅱ. 分担研究報告書



## 脳卒中急性期に対するロボットスーツHALによる 機能回復治療に関する研究

### 研究分担者

丸島 愛樹 筑波大学医学医療系 講師

救急・集中治療部、脳神経外科、未来医工融合センター

鶴嶋 英夫 筑波大学医学医療系 准教授

脳神経外科、つくば臨床医学研究開発機構、未来医工融合センター

### 研究要旨

脳疾患に伴う運動機能障害は、現在行われている急性期治療とリハビリテーションを行った後も、後遺症に伴う日常生活動作（ADL）の低下により、家庭・社会復帰を妨げる。少子高齢化社会の日本では、労働力人口の低下、要介護者の増加、介護者負担の増大の他、入院期間の延長、医療費の増大など社会的問題である。脳疾患患者の社会・職場復帰率を高めることと、高齢者の自立度を高めて家庭復帰率を高めることが必要である。

ロボットスーツ HAL は、装着者の意図に応じた筋活動に伴い皮膚表面から検出される電気信号を基に、運動を制御・補助することができる装着型人支援ロボットである。装着者は HAL により補助された随意運動を繰り返すことで、運動機能が回復するとともに、その随意運動刺激が脳脊髄へフィードバックされて、脳の機能改善効果があると考えられており、脳疾患急性期から回復期にかけてのロボット技術を用いた新たな機能回復治療法として期待されている。

我々は、平成 26 年 7 月からロボットスーツ HAL) による脳脊髄疾患急性期の患者に対する機能回復治療に関する研究を開始した。当該の分担研究報告書では、脳疾患患者における HAL による機能回復治療プロトコルの実行可能性と安全性試験の経過を報告する。対象患者数 36 例であり、その内訳は、脳出血 20 例、脳梗塞 16 例であった。プロトコルに従って HAL の治療プログラムを行い、運動神経機能評価、画像評価、神経生理学的評価、動作解析評価、日常生活動作評価、アンケート調査を行うとともに、安全性を評価した。脳卒中（脳梗塞、脳出血）による片麻痺患者においては、14 例が上肢麻痺に対して HAL 単関節による機能回復治療を行い、30 例が下肢麻痺に対して立位、歩行動作の治療を行った（上下肢に行った患者 8 例）。HAL の前後比較試験において、歩行速度、12 段階片麻痺機能評価、NIHSS スコア、mRS、Barthel index、Motor FIM は有意に改善し、HAL による治療は、自然経過と通常のリハビリテーションの効果と共に、機能回復を加速させ、臨床上問題となる有害事象は認めなかった。HAL による機能回復治療において、歩行練習の開始に関係する因子として、研究開始時の NIHSS スコアと 12 段階片麻痺機能評価による重症度が有意に関係した。また、歩行速度に関連する因子としては、研究開始時の NIHSS スコア、12 段階片麻痺機能評価、感覚障害、Bartel index、FMA による重症度評価が、研究終了時の歩行速度に有意に関係した。重度の感覚障害を持つ

患者は、麻痺の改善を認めても歩行速度の改善効果は低かったが、HALの運動支援のみならず、外骨格として正しい歩行動作・歩容を支援する効果は、脳卒中急性期から適切な歩容による歩行練習を可能にした。脳疾患、特に脳卒中急性期患者に対するHALによる機能回復治療の前後比較試験において、実行可能性と安全性が確立され、脳卒中急性期における適切なHALの運用と様々な脳卒中の病態、症状におけるHALの効果が明らかにされた。これらの成果は、今後計画している比較対照試験のプロトコルデザインの構築のために重要なデータとなった。

## A. 研究目的

脳疾患に伴う運動機能障害は、現在行われている急性期治療とリハビリテーションを行った後も、後遺症に伴う日常生活動作（ADL）の低下により、家庭・社会復帰を妨げる。少子高齢化社会の日本では、労働力人口の低下、要介護者の増加、介護者負担の増大の他、入院期間の延長、医療費の増大など社会的問題である。脳疾患患者の社会・職場復帰率を高めることと、高齢者の自立度を高めて家庭復帰率を高めることが必要である。

ロボットスーツ HAL は、装着者の意図に応じた筋活動に伴い皮膚表面から検出される電気信号を基に、運動を制御・補助することができる装着型人支援ロボットである。装着者は HAL により補助された随意運動を繰り返すことで、運動機能が回復するとともに、その随意運動刺激が脳脊髄へフィードバックされて、脳の機能改善効果があると考えられており、脳疾患急性期から回復期にかけてのロボット技術を用いた新たな機能回復治療法として期待されている。

当該臨床研究では、様々な病態、症状、重症度を持つ脳卒中急性期患者に対し、適切なHAL（単関節・単脚・両脚）を用いて、重症病棟（ICU、HCU）ベッド上から一般病棟、HAL治療専用ルームに至るまで、HALによる機能回復治療プログラムを実施し、その実行可能性と安全性を評価した。

## B. 研究方法

対象患者は、脳卒中（脳出血、脳梗塞）

により半身の運動感覚障害を来した急性期の患者であり、重症病棟（ICU、HCU）、及び一般病棟に入院したものとした。

患者選択基準、除外基準は下記の通りである。

### 患者選択基準

1. 本人による文書同意が可能な患者。被験者が十分な同意能力を持っているが、原疾患などにより書字が困難な場合は、被験者本人が試験参加に同意していることを確認の上、代筆者より文書同意を得ることとする。
2. 同意取得時、満 16 歳以上の患者。16-20 歳の未成年者は代諾者の同意も得る。
3. ICU、HCU、もしくは一般病棟に入院している患者
4. 体重が 40-100kg、身長が 150-190cm であり、HAL の装着が可能な患者。但し、身長に関しては範囲外であっても、身体サイズが合えば装着が可能な患者とする。
5. 試験期間中は、試験スケジュールに沿った入院継続が可能な患者。

### 除外基準

1. 意識障害や重度の認知症により指示に従った随意的な四肢の運動を行うことが困難な患者。
2. 変形性関節症、変形性脊椎症、側弯症等の骨格系の変形が高度であり、関節運動を含む訓練あるいは HAL の装着が困難と判断される患者。

3. 訓練上問題となる出血傾向や骨粗鬆症等の合併症がある患者。
  - Barthel index (BI)
  - Functional Independence measure (FIM)
4. 皮膚疾患等により、HAL 生体電極を貼付できない患者。
  - 神経生理学的検査
    - 運動誘発電位 (TMS-MEP)
    - 体性感覚誘発電位 (SEP)
    - H 波、F 波
5. 本臨床研究の開始 12 週以内に他の研究等に参加していた患者。
  - 神経放射線学的評価
    - fMRI,
    - DTI (FA 値) , Tractography
6. 臨床試験責任医師または臨床試験分担医師が本試験への参加を不適切と判断した患者。
  - 精神・心理・認知機能評価
    - やる気スコア
    - HDS-R
    - MMSE
    - アンケート  
(期待度、不安度、疲労度、効果、補助)

当該臨床研究の主要及び副次評価項目は以下の通りである。

主要評価項目

- 有害事象
- 研究プロトコルの実行可能性

副次評価項目

- バイタルサインの変化
  - 血圧・脈拍数・呼吸数・ECG・SpO2

- 身体機能評価
  - 徒手筋力テスト (MMT)
  - Brunnstrom stage (BRs)
  - 12 段階片麻痺機能評価
  - Fugl-meyer assessment
  - 肘・膝屈曲進展運動
  - 10m 歩行 (歩行速度、歩幅、歩行率)
  - 歩行動作、歩容評価
  - NIH Stroke Scale (NIHSS)
  - 脳卒中機能評価法 (SIAS)
- 日常生活動作評価
  - modified Rankin scale (mRS)

- 入院期間、HAL 治療期間・治療回数

### C. 研究結果

実施期間 (2014 年 7 月 25 日から 2016 年 3 月 31 日まで)に、集中治療室 (ICU, HCU)、及び一般病棟において HAL による機能回復治療を行った脳卒中患者の症例数は、36 例であった。

疾患内訳：総患者数 36 例  
(脳出血20例、脳梗塞16例)

HAL実施部位内訳：総数22部位  
上肢14例、下肢30例 (上下肢8例)

30例の下肢麻痺に対しては、麻痺の重症度に合わせて、5例に立位訓練を行い、

12例は立位訓練から歩行訓練に移行し、13例は歩行訓練を行った。

### 【主要評価項目】

有害事象：5例

起立性低血圧：2例

胸痛：1例

嘔吐：1例

関節炎：1例

圧迫痕(左大腿部内側電極接地部)

⇒安静や経過観察で改善。

臨床上問題となる有害事象なし

実行可能性：

プロトコル早期終了：2例

(理由：疲労1例、痛風発作1例)

1回休止：6例

(理由：疲労2例、発熱1例、不在1例、胸痛1例、他の治療1例)

2回休止：1例

(理由：発熱、尿路感染)

平均入院期間：36.0日

平均 HAL 治療期間：16.8日

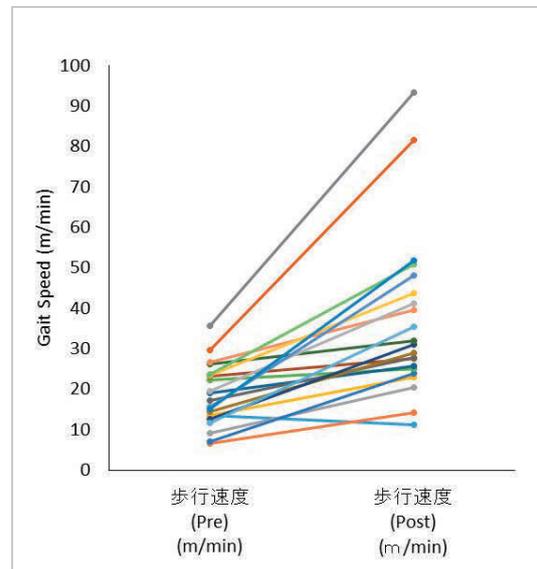
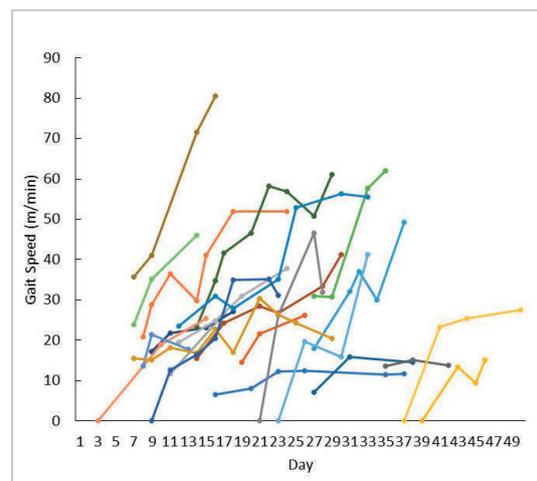
平均 HAL 実施回数：6.5回

約3日に1度、HAL 機能回復治療を実施することができた。

### 【副次評価項目】

#### 歩行速度

歩行速度の解析では、HALによる介入の経過と共に歩行速度の改善を認める。前後比較では、有意に歩行速度の改善を認めた。(p=0.003)



#### 12段階片麻痺機能評価

片麻痺の重症度を12段階で評価した12段階片麻痺機能評価では、HALの前後で有意に片麻痺の改善を認めた。(p=0.002)

## NIHSSスコア

脳卒中の重症度判定に用いるNIHSSスコアでは、HALの前後で有意に片麻痺の改善を認めた。(p=0.002)

## mRS

日常生活動作(ADL)、予後の指標として用いるmodified Rankin Scale (mRS)では、HALの前後で有意に片麻痺の改善を認めた。(p=0.0001)

## Barthel index

日常生活動作(ADL)の指標として用いるBarthel indexでは、HALの前後で有意に片麻痺の改善を認めた。(p=0.00002)

## Motor FIM

運動機能の日常生活動作(ADL)の指標として用いるMotor Functional Independence Measure (Motor FIM)では、HALの前後で有意に片麻痺の改善を認めた。(p=0.01)

	HAL前	HAL後	p value
Gait Speed	18.4	37.0	0.003
12-grade scale (hemiplegia function test)	6.2	8.6	0.002
NIHSS	8.9	5.2	0.002
mRS	4.4	3.8	0.0001
Barthel index	25.5	64.5	0.00002
Motor FIM	25.0	50.6	0.01

## 歩行練習開始に関係する因子の検討

HALによる機能回復治療において、歩行練習の開始に関係する因子として、研究開始時のNIHSSスコアと12段階片麻痺機能評

価による重症度が有意に関係した。(p=0.004, p=0.009)

研究終了時に、立位練習のみを行った患者と、歩行練習が可能であった患者を比較検証すると、NIHSSスコア：平均8.4点、12段階片麻痺機能評価：平均5.6の症状が軽度の症例群は、急性期病院においてHALによる歩行練習が可能であった。一方、NIHSSスコア：平均14.1点、12段階片麻痺機能評価：平均1.8の症状が重度の症例群においては、急性期病院入院中は立位練習までで終了することがあり、回復期病院においても継続したHALによる治療が必要と考えられた。

	立位訓練 (n=9)	歩行訓練 (n=21)	P value
年齢 (yr)	69.5	61.7	0.225
男性 (n/%)	7 (87.5)	8 (50.0)	0.393
研究期間 (day)	20.3	20.5	0.556
HAL実施回数 (回)	6.4	5.8	0.663
NIHSS score (0-42)	14.1	8.4	0.004
12グレード片麻痺機能評価 (0-12)	1.75	5.625	0.009
感覚障害 (1-4)	2.5	1.9	0.079
失語症 (1-4)	1.8	1.4	0.328
HDS-R (0-30)	19.6	21.3	0.565
MMSE (0-30)	17.4	20.4	0.437
mRS (0-6)	4.5	4.4	0.784
Barthel index (0-100)	10.8	27.5	0.098
mFIM (0-91)	17.0	26.7	0.249

## 歩行速度に関係する因子の検討

歩行練習に関連する因子としては、研究開始時のNIHSSスコア、12段階片麻痺機能評価、感覚障害、Bartel index、FMAによる重症度評価が、研究終了時の歩行速度に有意に関係した。

研究終了時に、25m/min以上の歩行速度を獲得できた症例と、25m/min以下であった症例を比較検証すると、研究開始時のNIHSSスコア：平均7.7点、12段階片麻痺機能評価：平均7.6点、感覚障害：平均1.9点、Bartel index：平均40.0点、FMA：平均63.7点

の神経症状が軽度、もしくはADLが高い患者群では、高い歩行速度を獲得できた。一方で、研究開始時のNIHSSスコア：平均713.1点、12段階片麻痺機能評価：平均2.1点、感覚障害：平均2.5点、Bartel index：平均18.0点、FMA：平均45.8点の神経症状が重度、もしくはADLが低い患者群の歩行速度は25m/min以下であり、回復期病院における継続したHAL治療が必要であると考えられた。

HAL終了時歩行速度	Less than 25m/min (n=5)	More than 25m/min (n=16)	P value
年齢 (yr)	63.0	59.9	0.63
研究期間 (day)	20.5	18.0	0.53
HAL実施回数 (回)	6.2	5.3	0.38
NIHSS score (0-42)	13.1	7.7	0.01
12段階片麻痺機能評価 (0-12)	2.1	7.6	0.001
感覚障害 (1-4)	2.5	1.9	0.03
失語症 (1-4)	1.6	1.4	0.36
HDS-R (0-30)	20.3	21.2	0.71
MMSE (0-30)	19.1	21.0	0.54
mRS (0-6)	4.5	4.2	0.16
Barthel index (0-100)	18.0	40.0	0.03
mFIM (0-91)	22.4	34.4	0.33
FMA(D-100)	45.8	63.7	0.003

#### D. 考察

主要評価項目の有害事象では、平成 26 年度に起立性低血圧を 2 例で認めたが、平成 27 年度は認めず、より安全な HAL の臨床研究が実施できた。その他の有害事象として、HAL の電極接地部の圧迫痕を 1 例に認めた。HAL の電極接地の部分に、下肢を固定するベルトが当たって、歩行練習により擦れたためと考えられる。軽度の圧迫痕と発赤であり、経過観察で改善した。固定用ベルトと電極の位置関係の確認、適切な HAL の装着により、その後の再発は認めなかった。

副次評価項目においては、HAL の前後比較試験において、歩行速度、12 段階片麻痺機能評価、NIHSS スコア、mRS、Barthel

index、Motor FIM の有意な改善を認め、HAL による治療は、自然経過と通常のリハビリテーションの効果と共に、機能回復を加速させたと考えられた。HAL による機能回復治療において、歩行練習の開始に関係する因子として、研究開始時の NIHSS スコアと 12 段階片麻痺機能評価による重症度が有意に関係した。また、歩行速度に関連する因子としては、研究開始時の NIHSS スコア、12 段階片麻痺機能評価、感覚障害、Bartel index、FMA による重症度評価が、研究終了時の歩行速度に有意に関係した。これらの評価は、今後計画している比較対照試験のプロトコルデザイン構築のために重要なデータとなった。

重度の感覚障害を持つ患者は、麻痺の改善を認めても歩行速度の改善効果は低かったが、HAL の運動支援のみならず、外骨格として正しい歩行動作・歩容を支援する効果は、脳卒中急性期から適切な歩容による歩行練習を可能にした。

平成 27 年度までの脳卒中急性期患者に対する HAL の臨床研究により、HAL の安全性と適切な運用方法が確立された。今後は、コントロール群（通常リハビリテーション群）との比較研究試験を行う予定である。また、回復期病院において継続した HAL による治療が必要な患者群も明らかとなったため、回復病院との HAL の連携を継続する予定である。

#### E. 結論

当該年度に登録された 36 症例の脳卒中患

者を通して、HAL による機能回復治療の安全性、プロトコルの実行可能性が評価された。HAL の前後比較評価では、歩行速度、12 段階片麻痺機能評価、NIHSS、mRS、Barthel index、Motor FIM などの評価項目で有意な改善を認めた。また、歩行練習開始や HAL 終了時に獲得可能な歩行速度の評価において、急性期病院における HAL の役割を明確にできた。これらの成果は、今後の HAL の比較対照試験のプロトコルデザインの構築に有用なデータとなった。また、回復期病院との連携の必要性を明確にできた。

## F. 健康危険情報

総括研究報告書に記入

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1)M. Mizukami, K. Yoshikawa, H. Kawamoto, A. Sano, K. Koseki, Y. Asakawa, K. Iwamoto, H. Nagata, H. Tsurushima, K. Nakai, A. Marushima, Y. Sankai, A. Matsumura, Gait training of subacute stroke patients using a hybrid assistive limb: a pilot study, Disability and Rehabilitation: Assistive Technology, Mar 26, pp. 1-8, 2016.

2)K. Fujii, T. Abe, S. Kubota, A. Marushima, H. Kawamoto, T. Ueno, A. Matsushita, K. Nakai, K. Saotome, H. Kadone, A. Endo, A. Haginoya, Y. Hada, A. Matsumura, Y. Sankai, M. Yamazaki, The voluntary driven exoskeleton Hybrid Assistive Limb (HAL) for postoperative training of thoracic ossification of the posterior

longitudinal ligament: a case report, The Journal of Spinal Cord Medicine, 09 Feb 2016

3) S. Kubota, T. Abe, K. Fujii, Marushima A, T. Ueno, A. Haginoya, A. Endo, H. Kadone, H. Kawamoto, Y. Shimizu, Y. Hada, A. Matsumura, Y. Sankai, M. Yamazaki, Improvement of walking ability using Hybrid Assistive Limb training in a patient with severe thoracic myelopathy caused by ossification of the posterior longitudinal ligament. A case report. Journal of Spine, S7-003, 2016.

4) Saotome K, Matsushita A, Nakai K, Kadone H, Tsurushima H, Sankai Y, Matsumura A. Quantitative Assessment of Head Motion toward Functional Magnetic Resonance Imaging during Stepping. Magn Reson Med Sci. Nov 6. 2015[Epub ahead of print]

### 2. 学会発表

Mizukami M., Yoshikawa K., Kawamoto H., Sano A., Koseki K., Asakawa Y., Iwamoto K., Nagata H., Nakai K., Marushima A., Sankai Y., Matsumura A. Effect of Gait Training with an Exoskeleton Robotic Device on Hemiplegic Patients in the Recovery Stage. World Confederation for Physical Therapy Congress 2015(WCPT) 2015.5.1-4 (シンガポール) (口演)

俣木優輝, 上野友之, 遠藤歩, 坂根正孝, 丸

島愛樹, 山崎正志, 羽田 康司: 胸椎後縦靱帯骨化症の術後にロボットスーツ HAL を用いた症例の歩容変化: 第 52 回日本リハビリテーション医学会 (新潟) 2016 年 6 月  
加々井祐太, 上野友之, 山中ひとみ, 日浅健太, 河本浩明, 丸島愛樹, 山崎正志: 脳卒中急性期片麻痺患者に対する単関節型 HAL の上肢への使用経験: 第 5 回ロボットリハビリテーション・ケア研究大会 (静岡) 2015 年 7 月

青木麻美, 上野友之, 晝田佳世, 山内駿介, 河本浩明, 門根秀樹, 丸島愛樹, 山崎正志: 脳卒中急性期患者における装着型ロボット HAL を使用した歩行練習のおける効果の検討: 第 5 回ロボットリハビリテーション・ケア研究大会 (静岡) 2015 年 7 月

上野友之, 丸島愛樹, 門根秀樹, 河本浩明, 晝田佳世, 山内駿介, 渡邊麗子, 清水如代, 羽田康司, 山崎正志: 脳梗塞急性期患者におけるロボットスーツ HAL を用いた 5 段階式歩行練習アプローチ: 第 31 回義肢装具学会学術集会 (横浜) 2015 年 10 月

丸島 愛樹, 河本 浩明, 松下 明, 上野友之, 五月女 康作, 中井 啓, 門根秀樹, 伊藤 嘉朗, 鶴田 和太郎, 遠藤 歩, 羽田 康司, 滝川 知司, 鶴嶋 英夫, 水谷 太郎, 山崎 正志, 山本 哲哉, 松村 明: 脳脊髄疾患急性期に対するロボットスーツ HAL による機能回復治療 -A feasibility and safety study- 第 74 回日本脳神経

外科学会学術総会 2015.10.14-16 (札幌)  
(口演)

丸島愛樹、河本浩明、松下明、五月女康作、中井啓、上野友之、羽田康司、門根秀樹、遠藤歩、清水如代、藤井賢吾、安部哲哉、藤井圭吾、石井一弘、久保田茂樹、石川公久、酒巻真由子、伊藤由美子、鶴嶋英夫、玉岡晃、水谷太郎、山海嘉之、松村明、山崎正志: ロボットスーツ HAL による機能回復治療プロジェクト、脳疾患に対する臨床研究 第 2 回つくば HAL & CIME シンポジウム 2015.12.11 (口演)

藤井賢吾, 安部哲哉, 久保田茂希, 丸島愛樹, 中山敬太, 三浦紘世, 長島克弥, 中井啓, 松下明, 河本浩明, 門根秀樹, 五月女康作, 酒巻真由子, 清水如代, 羽田康司, 上野友之, 俣木優輝, 遠藤歩, 萩野谷歩, 山海嘉之, 山崎正志.: 脊椎・脊髄疾患に対する HAL の臨床研究 第 2 回 HAL・CIME シンポジウム(東京)、12 月、2015

久保田茂希, 丸島愛樹, 安部哲哉, 藤井賢吾, 俣木優輝, 中山敬太, 河本浩明, 萩野谷歩, 遠藤歩, 上野友之, 羽田康司, 菅谷久, 吉岡友和, 山海嘉之, 山崎正志. 重度歩行障害を呈する胸椎後縦靱帯骨化症に対するロボットスーツ HAL を用いたリハビリテーションの影響. 第 30 回日本整形外科学会基礎学術集会 (富山)、2015 年 10 月

Kubota S, Abe T, Marushima A, Fujii K,

Nakayama K, Miura K, Shimizu Y, Sugaya H,  
Yoshioka T, Sankai Y, Yamazaki M. A new  
rehabilitation technique using the robot suit  
HAL for patients with severe myelopathy due  
to thoracic ossification of posterior longitudinal  
ligament (OPLL). ORS: Orthopaedic Research  
Society Annual meeting 2016 Orland, Florida,  
USA, Mar 5-8, 2016.

五月女康作, 松下明, 丸島愛樹, 河本浩明,  
上野友之, 増本智彦, 松村明: 亜急性期脳  
卒中に対するリハビリテーション効果を検  
証するための fMRI 撮影の実現可能性の検  
証 第 43 回日本放射線技術学会秋季学術  
大会, 平成 27 年 10 月 8 日~10 日, 金沢

Akira Matsushita, Kousaku Saotome, Aiki  
Marushima, Tomoyuki Ueno, Tomohiko  
Masumoto, Hiroaki Kawamoto, Kei Nakai,  
Hideo Tsurushima, Masashi Yamazaki,  
Yoshiyuki Sankai, Akira Matsumura. Diffusion  
tensor image and functional MRI during robot  
rehabilitation for acute cerebrovascular disease.  
Asian Oceanian Congress of Neuroradiology,  
Fukuoka, Nov. 5-7, 2015

松下明, 五月女康作, 増本智彦, 丸島愛樹,  
中井啓, 鶴嶋英夫, 上野友之, 河本浩明,  
山海嘉之, 山崎正志, 松村明. 急性期・周  
術期における拡散テンソル画像・機能的  
MRI の変化と pitfall. 日本 CI 学会, 東京,  
2016 年 1 月 29-30 日

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

## 脳腫瘍術後麻痺における HAL の機能回復治療に関する研究

研究分担者 松村 明 筑波大学附属病院長・医学医療系 教授  
研究分担者 中井 啓 筑波大学医学医療系脳神経外科 講師

### 研究要旨

脳腫瘍患者の運動麻痺に対して HAL 装着が有用であるかを検討するため、Historical data の取得検討および、初期治療後に回復期リハビリテーションを施行した症例について後方視的に検討した。軽症、良性は自宅へ、悪性は病状の悪化から、その中間程度の病状、症状患者においては、HAL リハビリテーション可能な時期を1-2月の間有する可能性が示唆された。

### A. 研究目的

高齢化、在宅介護促進のため、脳神経外科領域においても、術後早期の段階で、回復期リハビリテーションへの速やかな移行の重要性が増している。脳血管障害や、廃用症候群を中心とした疾患については早期リハビリテーションが有用である。

一方、中枢神経腫瘍、とりわけ浸潤性の高いグリオーマについては、通常治療の初期段階で手術摘出が行われる。その概念は **Maximum Safe reduction** と言われ、可能な限り神経機能に障害を及ぼさない範囲のみの摘出をおこなうというものである。したがって、錐体路、言語中枢などはたとえ病変が残存しても、やむを得ない。しかしこの場合、病変は必ず残存し、再発を生じる。画像上の造影病変の摘出率、さらに周囲の腫瘍浸潤を含む脳を摘出することが生命予後に影響することも知られており、現時点では、集学的治療をもってしても、とくに悪性神経膠腫の治療は困難である。現在のところ、悪性神経膠腫では、50代60代に発生する頻度が高い。また症候性てんかんを発症することも多く、抗けいれん薬を内服が必要であり、運転が許可されないなどの事情により、疾病罹患後に復職にいたることは、運動機能、言語機能、高次機能などの点から、極めて困難な状況

である。

このような事情から、現在のところ、脳腫瘍患者における、リハビリテーションの有用性については、分析が十分されておらずその回復経過、程度については未知である。

がんリハビリテーションガイドライン(公益社団法人 日本リハビリテーション医学会・がんのリハビリテーションガイドライン策定委員会 編 金原出版 2013)によれば、中枢神経腫瘍に対するリハビリテーションについては、KPS (Karnofsky Performance Status) FIM (機能的自立度評価法) Barthel Index、さらに生活の質 FACT-Br SF-36,MMSE などによる評価が推奨されており、運動障害に対してはリハビリテーションによって ADL 入院期間、QOL の改善が期待できるとされている。しかしいずれも純実験的研究レベルにとどまっており、メタアナリシスや RCT、比較研究もその希少性により過去の報告は存在しない。

そこで本研究では、Glioma 患者に対して、昨年の報告で示した術前麻痺の有無、術後麻痺の出現、回復過程を明らかにすることを目的とした後方視的解析を継続するとともに、初期治療導入後、維持療法の間一定期間リハビリテーションを回復期で行った症例について検討した。

## B. 研究方法

対象は、2010年から、2014年の5年間に、当院で初回手術加療を行った悪性 Glioma(WHO grade III および IV) 141 症例である。診療録から、以下の項目を抽出した。

■術前：術直後：退院時の麻痺の有無・程度 (MMT)

■手術術式( removal / biopsy )

■病理診断(WHO GRADE 3 OR 4)

■在院日数 (手術日一初期治療終了退院)

■初期治療後の転帰 (自宅、転院)

■術前術後運動麻痺の程度、変化

以上の項目について、組織診断、予後、などから回復予後予測の蓋然性について検証した。

(倫理面への配慮)

本研究は後方視的研究で個人情報を含まない連結不可能匿名化でデータ操作を行った。

## C. 研究結果

対象と検討項目：2010年より2014年までの3年間に当院で初回手術を行った18歳以上の悪性神経膠腫患者は141例、平均年齢59.1歳であった。脳幹グリオーマを除く)男性79例、女性62例、それぞれ平均年齢は58.4歳、61.1歳。外科的介入として、生検が29症例、摘出率は様々であるが、摘出術が112症例に施行されている。WHO grade IV すなわち、Glioblastoma および Glioblastoma with oligoastrocytic component が89例、そのほかの Anaplastic astrocytoma を始めとする Grade III が52例であった。麻痺の有無にかかわらず、ほぼ全例にリハビリテーションが術前スクリーニング、術後維持的リハビリテーションとして介入された。

結果：

全体の、手術入院からの転機では、

- 自宅退院 104 例
- 転院 (急性期、療養) 25 例

- 回復期リハビリテーション転院 11 例
- 運動麻痺の出現を術前から認めた例が 36 例。うち、死亡退院 1 例をのぞき、全例初期治療後に、自宅退院、リハビリテーション転院、ないし緩和的療養目的転院となった。

■ 自宅退院 28/36 例(77%)

■ 急性期・療養転院 6/36 例(17%)

■ 回復期リハ転院 2/45 例(5%)

多少の麻痺があっても自宅に帰る例が多く、維持療法として、テモダールの内服を継続することが標準治療になっていることと、強く関連していると思われた。入院中に記録上麻痺が回復した例が 13 例、一方で術後退院時に麻痺が出現し、残存した例が 21 例存在した。

術後に麻痺が存在した症例が 44 例あり、このうち、術前からのものが 22 例、退院までに運動機能障害が進行した例が、22 例であった。

入院中の変化では、治療前後で改善 不変は少数例にとどまり、とくに WHO4 の悪性脳腫瘍群においては、一時増悪、増悪が大半を占めた。

	麻痺あり n=43	麻痺なし n=98
平均年齢、男女比	63.7 M:F=47:53	57.8 M:F=60:40
WHO grade	III: 21% IV: 79%	III: 44% IV: 56%
Removal / biopsy	removal 74% biopsy 26%	removal 82% Biopsy 18%
転機	自宅 74% 急性期・療養 28% 回復期 4.6%	自宅 74% 急性期・療養 16% 回復期 9%
治療後在院日数 (平均) 手術日一退院日	60 日	57 日

Table 1

手術日から、初期治療終了退院までの日数は、若干麻痺群で長い傾向にあった。

## II)脳腫瘍後療法後、維持療法よりも 回復期リハビリテーションを先行 した症例

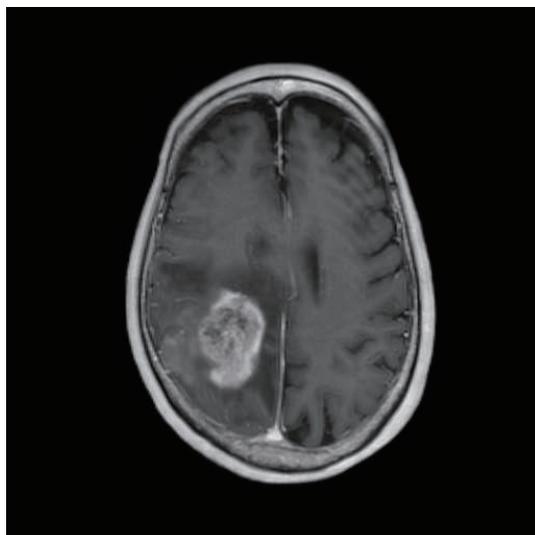
運動障害の有無では、自宅退院率は変化なかった。(74%)一方で、施設療養環境では、外来化学療法が困難となるため、維持化学療法のため自宅介護の努力がなされており介護者の努力のもと、治療のために介護しつつ通院するという症例も見受けられた。

近年の変化としては、術中 MRI および術中蛍光診断、神経電気生理学的モニタ、術前の神経機能画像などにより、術後麻痺出現は減少しており、現在のところ、運動障害の有無については疾病発見時における病変部位、周辺浮腫領域の部位によるところが大きい。

一方で放射線化学療法はほぼ標準治療として、施行されており、この期間はおよそ6週間にわたり、入院で行われていることが多い。術前麻痺からの回復が可能であれば、この時期に回復期リハビリテーションを併用することができれば、有効な可能性があるのではないだろうか。現行の回復期リハビリテーションへの転院は、起算日が手術日となり、放射線化学療法終了時点で、すでにおよそ2ヶ月半が経過しており、3ヶ月以内での受け入れが難しい点が予想され、また、リハビリテーション中は、維持療法としてのテモダール内服が困難であるという問題もある。わずかであるが、今回の検討に、回復期リハビリテーションを先行し、維持療法をその後に行った症例について検討した。

### 症例 1 77 歳女性

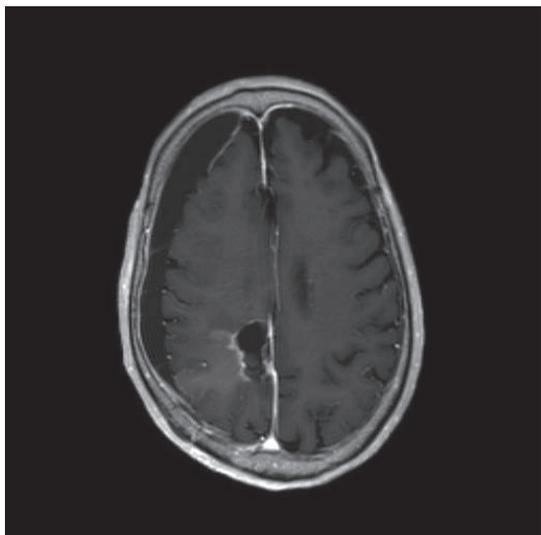
1)



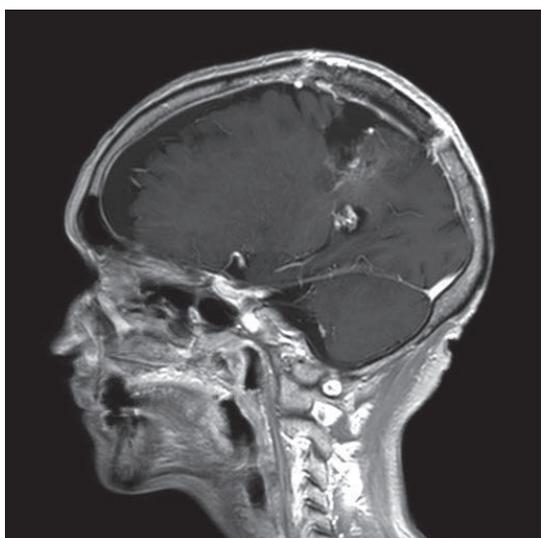
2)



3)



4)



**Fig. 1 症例 1 : 右前頭頭頂葉腫瘍** : 1) 術前 Gd 造影 T1 軸断像 2) 術前 Gd 造影 矢状断像 3) 術後 Gd 造影 T1 軸断像 4) Gd 造影 T1 矢状断像

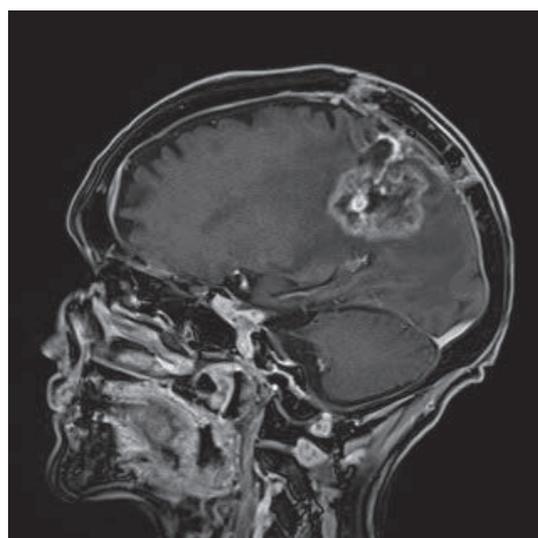
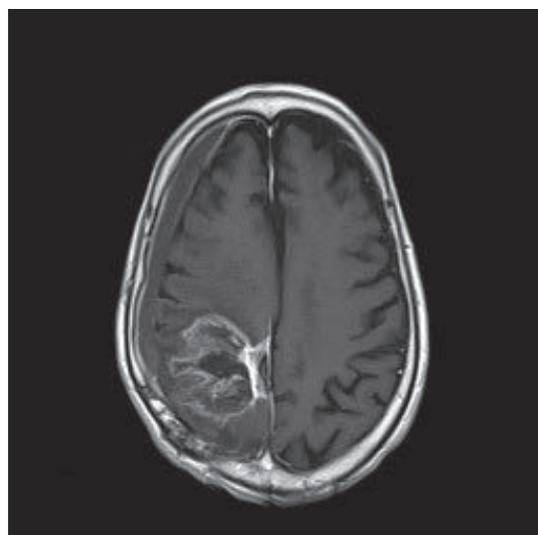
部分摘出により、造影部分の大部分が摘出されている。

既往歴：糖尿病

一連の脳腫瘍に関しては、術前より麻痺あり、周囲浮腫あり。

左前頭頭頂葉腫瘍治療にあたり、部分摘出術施行後、左片麻痺および左半側空間無視が出現。部分摘出術後のうえ、放射線治療およびテモ

ゾロミドによる後療法を施行した。KPS 50% となり、一旦回復期リハビリテーション病院へ転院し、4ヶ月半のリハビリテーションを施行。結果として、介護量の低下および経口摂取量の増加を認めた。mRS 4 KPS 60%であった。自宅に退院したが、日常動作レベルは普遍であり、追加の維持化学療法の適応について、現在のところ明確な指標はなく、検討中である。また、回復期リハビリテーション病院を退院したのち、MRI 検査を撮像すると、以下 Fig. 2 に示すごとく、



**Fig. 2 症例 1 術後の状態**

造影病変は術前と同程度。放射線壊死領域を見ているものと思われるが、通常悪性神経膠腫で

あれば壊死の内部に悪性腫瘍の残存を認めることが多く、再発は治療のいかんにかかわらず、必須である。

10%KPS が向上しはしたものの、必要な介護度はほぼ不変であった。4ヶ月半の入院期間が必要であったことや、維持化学療法が遅れることによる不利益を考慮すると、回復期リハビリテーションでのリハビリテーションの必要性・効果については、有効性の十分な検証が必要である。維持療法を継続しつつ、同等程度のリハビリテーション効果を急性期病院で得ることが制度上可能であれば、治療期間の延長なく、また維持療法が後療法からすぐに開始できると思われた。

## 症例 2 65歳女性

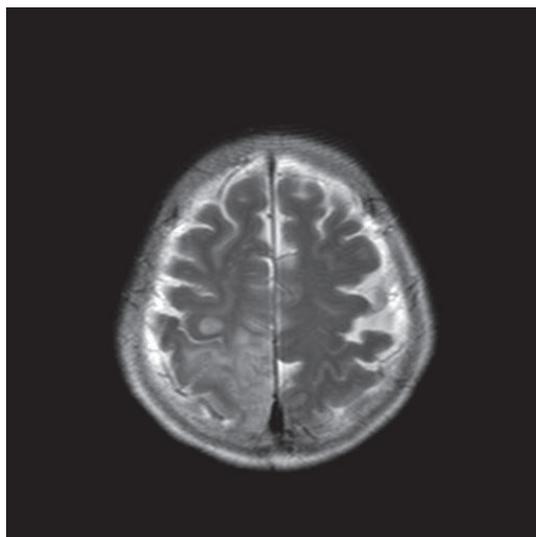
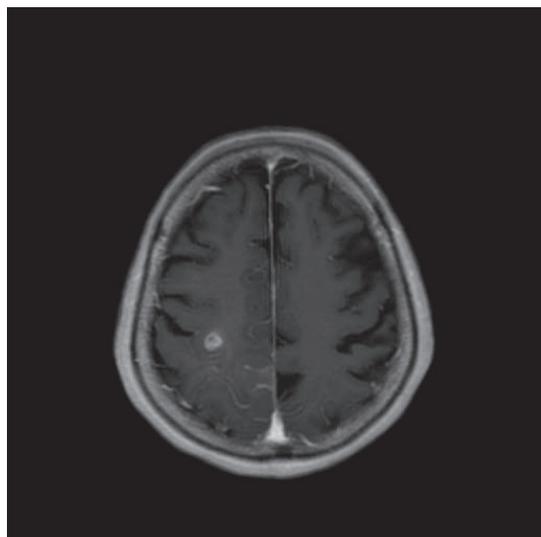


Fig. 3 症例 2 右前頭頭頂葉腫瘍

左下肢の部分痙攣で発症した脳腫瘍患者。発見当初の造影領域は小さかったが、周辺の浮腫ないしは腫瘍浸潤は頭頂葉全体に及ぶものであった。

部分摘出で組織学的診断をおこなった。Anaplastic Astrocytoma WHO grade3 との診断をうけて、放射線治療を術後 10 日目より開始、約六週間で終了。テモゾロミドは休薬。その後、転倒により腰椎圧迫骨折、下腿骨折などを次々と起こし、都度安静、入院を要した。結局、維持療法の開始には、放射線終了後およそ 1 年間 3 ヶ月経過したのちに、周辺の浮腫を低減させる目的で、ベバシツマブ（アバスチン）が使用されている。ADL は長期臥床安静によって、すでに車椅子生活であり、上肢片麻痺も徐々に増悪しつつあり、要介護の生活である。腫瘍そのものというよりは、周囲の浮腫が進行していると考えられる。アバスチンの併用によって一定期間、改善効果がえられる可能性は捨てきれない。しかし高額な薬剤であり、現在の医療制度上は、回復期リハビリテーションでの併用は困難である。

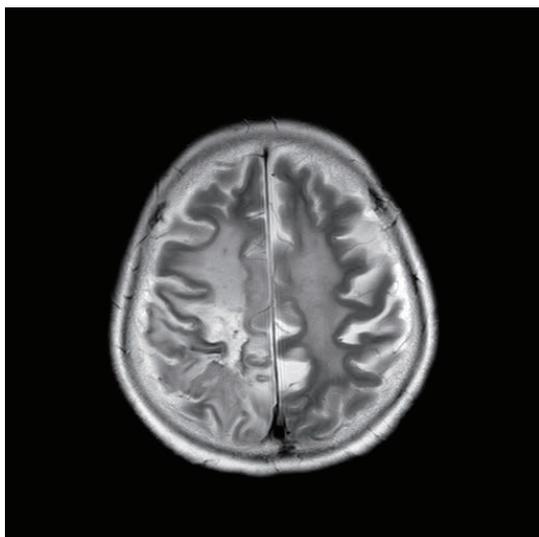


Fig. 4 症例 2 周囲浮腫

#### D. 考察

前回に引き続き、後方視的な検討で、悪性脳腫瘍治療の経過に、機能回復治療の時期を持つことが有効かどうか、治療および効果の面から検討した。

昨年までの結果から、

■ 圧迫や、水頭症、嚢胞体積などが除圧され、症状の改善が得られる場合

■ 手術操作の影響で、術直後の麻痺が早期に改善するもの

■ 錐体路、血管の腫瘍浸潤や術中損傷などにより病状進行や術後に症状が増悪するもの

■ 特異な条件として補足運動野症状として SMA 症候群。

また、リハビリ遂行の条件として、

■ 意識障害、言語障害が、指示を受け入れる程度に軽いこと、

■ 筋力、骨格系などがリハビリテーションに耐えることなどが必要であると考えられた。

一般のがん化学療法においては、WHO の PS で 2 以上が適応とされているが、脳腫瘍においても、実際には、同様の制限がはっきりとはしていないが、患者ごとの症例検討によって、化学療法を施行しない、といった場合も存在する。

そのようなわずかなら例が、今の所回復期リハビリテーションを施行されている症例である。また、本邦の医療制度上の問題点として、回復期リハビリテーションへの移動時期、入院期間が規定されていることが挙げられる。

これらを解決するためには、とくに進行が予想される悪性腫瘍に対するリハビリテーションにおいては、後療法 of 放射線化学療法の時期を有効に活用することが望ましいと考える。すなわち、術後、放射線化学療法の時期に、急性期病院において、機能回復治療プログラムを施行することを可能にすることが、治療の遅延なく、有効な運動機能回復の可能性を引き出すのではないだろうか。

#### E. 結論

脳腫瘍患者の術後麻痺改善に HAL は有用である可能性があるが、そのタイミングが肝要である。患者の選別とともに、放射線治療と同期した術後早期の HAL の介入が時期としてはふさわしいと推察される。

#### F. 健康危険情報

総括研究報告書に記入

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) M. Mizukami, K. Yoshikawa, H. Kawamoto, A. Sano, K. Koseki, Y. Asakawa, K. Iwamoto, H. Nagata, H. Tsurushima, K. Nakai, A. Marushima, Y. Sankai, A. Matsumura, Gait training of subacute stroke patients using a hybrid assistive limb: a pilot study, Disability and Rehabilitation: Assistive Technology, Mar 26, pp. 1-8, 2016.

2) Kengo Fujii, Tetsuya Abe, Shigeki Kubota, Aiki Marushima, Hiroaki Kawamoto, Tomoyuki Ueno, Akira Matsushita, Kei Nakai, Kosaku Saotome,

Hideki Kadone, Ayumu Endo, Ayumu Haginoya, Yasushi Hada, Akira Matsumura, Yoshiyuki Sankai, Masashi Yamazaki. The voluntary driven exoskeleton Hybrid Assistive Limb (HAL) for postoperative training of thoracic ossification of the posterior longitudinal ligament: a case report. J Spinal Cord Med. 2016; Feb 9:1-7. [Epub ahead of print]

3) S. Kubota, T. Abe, K. Fujii, Marushima A, T. Ueno, A. Haginoya, A. End, H. Kadone, H. Kawamoto, Y. Shimizu, Y. Hada, A. Matsumura, Y. Sankai, M. Yamazaki, Improvement of walking ability using Hybrid Assistive Limb training in a patient with severe thoracic myelopathy caused by ossification of the posterior longitudinal ligament. A case report. Journal of Spine, S7-003, 2016.

4) Saotome K, Matsushita A, Nakai K, Kadone H, Tsurushima H, Sankai Y, Matsumura A. Quantitative Assessment of Head Motion toward Functional Magnetic Resonance Imaging during Stepping. Magn Reson Med Sci. Nov 6. 2015[Epub ahead of print]

## 2. 学会発表

M. Mizukami, K. Yoshikawa, H. Kawamoto, A. Sano, K. Koseki, Y. Asakawa, K. Iwamoto, H. Nagata, K. Nakai, A. Marushima, Y. Sankai, A. Matsumura, Effect of Gait Training with an Exoskeleton Robotic Device on Hemiplegic Patients in the Recovery Stage, World Confederation for Physical Therapy, Suntec City, Singapore, May 1-4, 2015.

Akira Matsushita, Kousaku Saotome, Aiki Marushima, Tomoyuki Ueno, Tomohiko

Masumoto, Hiroaki Kawamoto, Kei Nakai, Hideo Tsurushima, Masashi Yamazaki, Yoshiyuki Sankai, Akira Matsumura. Diffusion tensor image and functional MRI during robot rehabilitation for acute cerebrovascular disease. Asian Oceanian Congress of Neuroradiology, Fukuoka, Nov. 5-7, 2015

丸島 愛樹、上野 友之、遠藤 歩、中井 啓、松下 明、五月女 康作、河本 浩明、山崎 正志：ロボットスーツ HAL による機能回復治療における身体機能評価方法の検討 第 52 回日本リハビリテーション医学会 学術集会 2015.5.28-30 (新潟) (ポスター)

丸島 愛樹、河本 浩明、松下 明、上野 友之、五月女 康作、中井 啓、門根秀樹、伊藤 嘉朗、鶴田 和太郎、遠藤 歩、羽田 康司、滝川 知司、鶴嶋 英夫、水谷 太郎、山崎 正志、山本 哲哉、松村 明：脳脊髄疾患急性期に対するロボットスーツ HAL による機能回復治療 -A feasibility and safety study- 第 74 回日本脳神経外科学会 学術総会 2015.10.14-16 (札幌) (口演)

丸島愛樹、河本浩明、松下明、五月女康作、中井啓、上野友之、羽田康司、門根秀樹、遠藤歩、清水如代、藤井賢吾、安部哲哉、藤井圭吾、石井一弘、久保田茂樹、石川公久、酒巻真由子、伊藤由美子、鶴嶋英夫、玉岡晃、水谷太郎、山海嘉之、松村明、山崎正志：ロボットスーツ HAL による機能回復治療プロジェクト、脳疾患に対する臨床研究 第 2 回つくば HAL & CIME シンポジウム 2015.12.11 (口演)

藤井賢吾、安部哲哉、久保田茂希、丸島愛樹、中山敬太、三浦紘世、長島克弥、中井啓、松下明、河本浩明、門根秀樹、五月女康作、酒巻真由子、清水如代、羽田康司、上野友之、俣木優輝、遠藤歩、萩野谷歩、山海嘉之、山崎正志。:

脊椎・脊髄疾患に対する HAL の臨床研究 第  
2 回 HAL・CIME シンポジウム(東京)、12 月、  
2015

五月女康作, 松下明, 丸島愛樹, 河本浩明, 上  
野友之, 増本智彦, 松村明: 亜急性期脳卒中に  
対するリハビリテーション効果を検証するた  
めの fMRI 撮影の実現可能性の検証 第 43 回  
日本放射線技術学会秋季学術大会, 平成 27 年  
10 月 8 日~10 日, 金沢

松下明, 五月女康作, 増本智彦, 丸島愛樹, 中  
井啓, 鶴嶋英夫, 上野友之, 河本浩明, 山海嘉  
之, 山崎正志, 松村明. 急性期・周術期におけ  
る拡散テンソル画像・機能的 MRI の変化と  
pitfall. 日本 CI 学会, 東京, 2016 年 1 月 29-30  
日

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

## 中枢神経疾患における急性期早期からのロボットスーツ HAL を 用いた機能回復アプローチに関する研究

研究分担者 上野 友之 筑波大学附属病院リハビリテーション部 病院講師

### 研究要旨

【はじめに】装着型ロボット HAL は、随意的なわずかな筋収縮に同期して、関節運動を補助・増幅するロボットであり、早期からの運動練習を可能とする。昨年度に引き続き、中枢神経疾患急性期患者において早期からの装着型ロボット HAL を用いた機能回復のための治療プログラム（歩行・上肢）を作成し、その実行可能性、および、有効性について検討した。【方法】麻痺肢の重症度に準じた 5 段階に分類した新たな HAL を用いた歩行プログラムを作成した。中枢神経疾患急性期患者に対し、この HAL を用いた歩行プログラムを通常のリハビリテーションと合わせて実施した。施行前後に撮像したビデオより立ち上がり、および、歩容動作を解析し評価した。また、下肢筋（大殿筋、大腿四頭筋、ハムストリングス、腓腹筋、前脛骨筋など）に表面筋電図電極を貼付し、HAL 装着前後での歩行、立ち上がり動作時の筋活動計測をおこなった。上肢においても、単関節 HAL を用いた治療プログラムを作成した。【結果】HAL を用いた 5 段階の歩行回復のための治療プログラムは、急性期早期から安全に施行することができた。HAL による歩行プログラムにおいて、通常のリハビリテーションで行われる長下肢装具歩行と比して、早期より大腿四頭筋の筋活動を使った歩行練習が可能であった。同プログラム前後において、歩行周期における麻痺側股関節運動範囲の拡大、麻痺側踵接地時の膝伸展角度の増大が認められた。また、歩行非麻痺側立脚時間の減少が認められ、麻痺側非麻痺側の歩行周期の対称化が認められた。あわせて、歩行率の向上・歩行速度の改善が認められた。上肢運動プログラムにおいても、運動イメージをしやすく、重度の麻痺患者においても、使用可能であった。【考察】股関節・膝関節の協調した運動学習の導入が早期から可能であると考えられた。また、麻痺側の生体電位を早期より確認し適切な支援を行うことにより、促通的に歩行機能が改善していくことが示唆された。中枢神経疾患急性期において、HAL を利用しての段階的な機能回復プログラムが可能かつ有効である可能性がある。

## A. 研究目的

近年、脳卒中患者のリハビリテーションについて、より早期から介入することにより、生命予後の改善、および、機能予後の改善につながることを示す報告が、複数なされている。一方で、臨床の場においては、急性期のリハビリテーションについては、量的な議論が中心である。今日、脳卒中後の機能回復メカニズムを説明する神経回路再組織化に関する治験が明らかにされつつある。これらによると、急性期の回復メカニズムは、残存している皮質脊髄路を刺激し、その興奮性を高める（Corticospinal Excitability）ことで麻痺の回復を促進するとされる。そして、その興奮性は急性期から急速に減衰して3ヶ月までには消失するとの報告がある。つまり、急性期において運動麻痺を回復させることができるリハビリテーション介入は、このCorticospinal Excitabilityをいかに刺激できるかにかかっているとと言える。さらに、急性期からの運動麻痺回復のリハビリテーションを阻害するメカニズムとして、ワーラー変性、および、痙縮がある。ワーラー変性は、脳卒中発症第7病日にはすでにMRI拡散強調画像にて病変側大脳脚において高intensity所見として描出されることが明らかにされており、より早期から変性が始まっていることが知られている。リハビリテーションの早期介入が急性期から生じるワーラー変性を阻止しえるか否かは不明であるが、重要な着目点と考える。また、麻痺肢に生じる痙縮は、急性期には生じない。

麻痺肢の不動化、および不使用は、中枢神経の組織転換をもたらし、大脳皮質運動野の委縮へとつながることから、早期からの適切な介入により痙縮を予防することができるとの議論もある。

ロボットスーツ HAL は、皮膚より記録される生体電位に同期した形で関節運動を生み出すメカニズムを持ち、これを使った運動学習では大脳の運動意図に沿った運動を行うことが可能となる。これは、従来のリハビリテーション手法では、不可能であったことであり、新たな運動機能回復アプローチとして注目される。とくに、急性期からの使用は、そのメカニズムからCorticospinal Excitabilityを最大限刺激しうるものと考えられ、麻痺肢の不動化、学習された不使用Learned disuseの阻止に寄与することから、従来のリハビリテーションを超える機能回復が期待される。

一方で、急性期からのHALの使用については経験が少なく、適正なHAL導入条件、方法についても、不明である。とくに、病状が不安定な場合も想定される急性期におけるHAL運用においては、1)安全性の担保、2)効率性、3)汎用性が求められる。このことから、通常リハビリテーションと連携したHALを使用した運動プログラムのロードマップ作成が必要と考えられる。

今回、中枢神経障害急性期患者における使用経験より、その効果および、導入条件、方法について、あわせて検討し、報告する。

## B. 研究方法

中枢神経疾患急性期患者に対し、下肢運動機能障害、もしくは、上肢運動機能障害に対し、通常のリハビリテーションに加え、HAL を用いた運動プログラム介入を行った。

### i)HAL を使用した下肢プログラムのロードマップ

本研究において、HAL を用いた下肢治療プログラムについては、以下のプロトコルを策定し、実施した。(上肢については、iv) を参照。)

- ・運動プログラム開始条件

HAL を用いた運動プログラムの導入開始条件は、表 1. とした。

意識	JCS 0～I-3
血圧	脳梗塞:収縮期200mmHg以下 脳出血:収縮期160mmHg以下
脈拍	120bps以下 重篤な不整脈の出現がない
高次脳機能	従命動作が健側に可能
麻痺肢	麻痺症状の急激な増悪がない 明らかな骨・関節疾患、 皮膚損傷がない

表 1. HAL運動プログラム開始条件

失語、注意障害、失認など、様々な高次脳機能障害が想定されたが、模倣もしくは、口頭指示において屈曲伸展などの動作が健側において可能であった場合には、運動プログラムの遂行は可能であると判断した。また、血圧、脈拍等においては、通常のリハビリテーションの開始基準と同等とした。

- ・運動プログラム

本研究においては、運動機能障害の程度に応じて、5 段階に分類し、それぞれの段

階において、適応、HAL を使用した運動練習の内容、HAL アシスト、到達目標、通常リハビリテーション内容を以下の通り、設定した。

#### <STEP I : 床上単関節練習>

STEP I においては、主に床上において、単関節 HAL を膝関節に装着し、膝関節の屈曲伸展運動を行う。

適応：端坐位維持が困難

(体幹不安定・起立性低血圧など)

HAL 制御：単関節 HAL を使用

- ・仰臥位

膝下に枕をはさみ、膝伸展を中心に施行  
※座位保持装置を使用しての端坐位が可能であれば、HAL 単脚を使用して施行

通常リハビリ：

関節可動域評価、練習

ギャッチアップ、座位練習

ティルトアップ評価、練習

到達目標：

- 1)生体電位の確認
- 2)端坐位の安定化
- 3)起立性低血圧の評価

#### <STEP II : 立ち上がり練習>

STEP II においては、麻痺肢に単脚 HAL を装着し、さらに、吊り下げ式免荷装置 All-in-One を装着して、実施した。主に、端坐位から立位への立ち上がり練習を行う。

適応：

- ・端坐位：10 分間可能（軽介助下）
- ・60° ティルト：血圧低下<10mmHg

HAL 制御：

- ・股関節 伸展：

CAC (STAND モード) より開始  
大殿筋の電位検出となつてから、CVC  
(STAND モード) へ切り替える

・膝関節 伸展 :

CAC より開始

大腿四頭筋の電位検出となつてから

CVC (STAND モード) へ切り替える

リハビリ :

ティルトテーブルでの立位耐久の向上

介助での立ち上がり練習

到達目標 :

1) 立位時、体幹が正中にて安定

2) HAL 装着時、麻痺肢足底全面での接地が可能。HAL 装着立位で麻痺肢での荷重がわずかに可能

3) CVC モードでの立位が可能

十分な大腿四頭筋からの生体電位検出が可能

4) 立ち直りが可能

<STEPⅢ : 麻痺肢の踏み出し>

STEPⅢにおいては、麻痺肢の踏み出しに重点を置き、立位から股関節を屈曲し、遊脚初期をコントロールすることを主眼においた練習を行う。

適応 :

・端坐位 : 20 分間可能

・立位体幹の安定 つかまりにて立位維持可

HAL 制御>

・股関節 : CVC モード

アシスト多め、屈曲バランス (FL10~)

・膝関節 : CVC モード

屈曲バランス (FL5 程度)

・介助 下肢の振り出し

リハビリ :

筋力増強訓練、立位練習、ステップ練習、  
平行棒内介助歩行練習、長下肢装具歩行  
など

到達目標 :

1) 人的介助がなくても、HAL 装着下にて、  
麻痺肢の振り出しが可能

2) 最低限の Toe Clearance が確保できる

<STEPⅣ : 麻痺肢の振り出し>

STEPⅣにおいては、踏み出した麻痺肢を、さらに膝を伸展させる遊脚中期以降の動作コントロールを主眼に練習を行う。また、立脚期における麻痺肢の膝伸展も可能としていく。

適応>

・HAL アシストのみにて、麻痺肢の振り出しが可能

HAL 制御 :

・股関節 :

屈曲バランスのまま

アシストの軽減を図る

(これにより、遊脚期での膝伸展を目指す)

・膝関節 :

Toe Clearance を確保し、

バランスを伸展側へ

(これは、立脚期での膝伸展肢位を可能とする)

通常リハビリ :

筋力増強訓練、立位練習、平行棒内介助  
歩行練習、短下肢装具歩行など

到達目標>

- 1) 踵接地時に膝伸展が可能となる
- 2) 股関節屈曲開始時、より早く膝屈曲が可能となる

確実な Toe Clearance が確保できる

<STEP V : 麻痺肢の蹴り出し>

STEP Vにおいては、股関節を伸展させたポジションをとり、立脚終期からの地面を蹴り出す動作のコントロールを主眼に練習を行う。

適応：

- ・ HAL アシストのみにて、踏み出しが良好
- ・ HAL アシストにて、25m の連続歩行が可能
- ・ 股関節伸展（大殿筋）の生体電位が十分に検出される

HAL 制御：

- ・ 抵抗歩行を取り入れる
- ・ 股関節：  
伸展バランスへ  
アシストの軽減
- ・ 膝関節：  
アシストの軽減

通常リハビリ：

- 筋力増強訓練、応用動作練習
- 杖・装具歩行練習など

到達目標：

- 1) 立脚終期に股関節の伸展が可能となる
- 2) 歩行時の体幹前屈が消失
- 3) HAL アシストなしでの自立歩行獲得

上述の運動プログラムに基づき、通常リハビリテーションは、週 5 回 40 分間、さらに、HAL を使用したプログラムを週 2~3

回 40 分間実施した。

#### ii -1)HAL を使用した運動プログラムの有効性検証 STEP II 実施における筋活動の計測

上述の通り、体幹が不安定であり、端坐位自立が困難な患者においては、HAL 装着下での立ち上がり練習（STEP II）を実施した。症例に応じて、サイバニック自律制御（Cybernic Autonomous Control : 以下 CAC モード）、およびサイバニック随意制御（Cybernic Voluntary Control : 以下 CVC モード）を使用した。股関節・膝関節共に、EX の電位を確認できる場合には、主に CVC モードを使用し、検出困難な場合は、CAC<STAND>モードより開始した。

#### ii -2) HAL を使用した運動プログラムの有効性検証 STEP III 実施における筋活動の計測

STEP III は、体幹機能が安定化し、懸垂式免荷装置（All-in-One）使用下にて立位保持が可能となった患者に対し、歩行練習を開始するプログラムである。通常のリハビリテーションにおいては、この時期においては、重介助下でのステップ訓練、ならびに、長下肢装具装着下での麻痺肢振り出し練習、重介助での歩行練習を行っている。HAL 装着での STEP III 練習時、および、長下肢装具装着での歩行練習において、大腿四頭筋、大殿筋、ハムストリングスの表面筋電図を記録し、各動作時の筋活動について解析を行った。

#### iii)HAL を使用した全運動プログラムでの歩行機能への効果

上述の STEPⅢ~STEPⅤの実施が可能な患者においては、初回歩行プログラム前、および、全運動プログラム終了後に、10mの快適歩行を行い、矢状面よりビデオ撮像した。Dartfish Software Ver8.0(2次元動作解析)を使用し、歩行周期に合わせて股関節・膝関節角度、歩行相時間について、計測を行った。

#### iv)HAL を使用した上肢運動プログラム

上肢運動機能障害患者においては、麻痺側肘に単関節 HAL を装着した上肢運動プログラムを、通常のリハビリテーションに加えて、週に2回程度施行した。

HALを使用した上肢運動プログラムについても、患者の麻痺の程度、回復度合いに応じて、4つに段階を分け、それぞれでのプログラムを以下のように策定して行った。

##### <STEP I >

対象：麻痺側からの肘屈曲、ならびに伸展筋より、生体電位を検出することができない患者

HAL 練習内容：非麻痺側より生体電位を導出し、両側にて肘の屈曲伸展動作を繰り返すタスクを行う。

通常リハ練習内容：他動的関節運動練習、低周波刺激装置による筋収縮促通練習、麻痺側管理指導を行う

##### <STEP II >

対象：伸張反射による生体電位検出が可能な患者

HAL 練習内容：麻痺側の肘屈曲、ならびに伸展筋群に電極を装着し、肘屈曲、もしくは、伸展への随意的な運動イメージにあわ

せ、療法士によるタッピングによる伸張反射により、HAL を駆動させる。

通常リハ練習内容：他動的関節運動練習、低周波電気刺激、基本動作での麻痺側の使用への促し

##### <STEP III >

対象：伸展、屈曲筋群より生体電位が十分に検出が可能な患者

HAL 練習内容：HAL 装着にて、随意アシストされた肘の屈曲伸展動作を繰り返す。屈曲、伸展、いずれかのみを検出であった場合には、検出できない方向には、HAL による自律的なアシストを加えて施行する (Auto-Ex、もしくは、Auto-Fix モードを使用)。

通常リハ練習内容：随意運動介助型電気刺激装置の使用、補助手としての動作指導

##### <STEP V >

対象：十分に、抗重力方向においても、HAL 装着にて運動が可能な患者

HAL 練習内容：コーンの運びなど、応用動作を含めた HAL 装着下での練習を行う

通常リハ練習内容：課題指向型訓練、実用手レベルの上肢機能訓練、手首以下での神経筋促通練習

(倫理面への配慮)

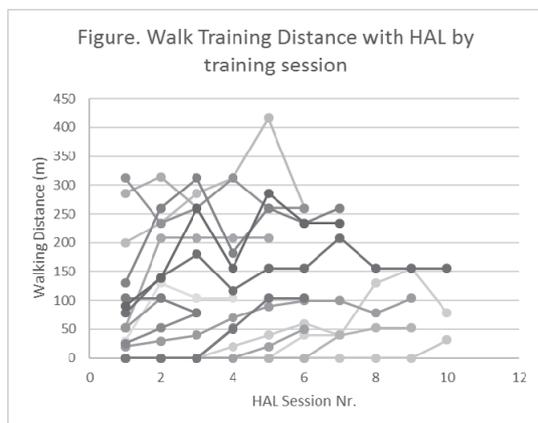
本研究は、院内倫理委員会の認可の元、UMIN 登録 UMIN000014336 [脳卒中、脳脊髄損傷、脳脊髄腫瘍、神経筋疾患による中枢性運動機能障害]として登録された臨床研究として行った。

### C. 研究結果

#### i) HAL を使用した下肢運動プログラムのロードマップ

2014年7月～2016年3月までに入院した中枢神経急性期患者のうち、同プログラムには21名が参加した。原因疾患は、脳梗塞8名、脳出血13名、性比は、男14名、女7名、平均年齢は、66.8歳であった。全例が、回復期リハビリテーション病院へ転院となった。初回介入は、平均10.3病日、入院期間は31.5日、介入期間は18.2日、平均介入回数は、6.3回であった。

Case	Age (years)	Sex	Type of stroke	Lesion	Side of paresis	Time from onset to inclusion (days)	Hospital Stay (days)	Duration of HAL training (days)	Number of HAL training sessions
1	65	M	H	Putamen	R	20	39	15	7
2	72	F	H	Putamen	L	12	30	16	5
3	83	M	I	C.R.	L	14	39	22	7
4	67	M	H	Putamen	R	5	45	36	10
5	73	M	H	Thalamus	R	11	48	35	10
6	55	M	H	Thalamus	L	16	25	7	3
7	79	F	I	Pons	R	13	31	17	6
8	67	F	H	Thalamus	L	13	50	32	9
9	65	M	H	Thalamus	R	6	24	8	3
10	60	F	I	MCA	L	3	21	15	5
11	73	M	I	MCA	L	4	29	22	6
12	72	M	H	Putamen	R	5	37	29	9
13	75	M	I	MCA	R	3	19	14	3
14	75	M	I	MCA	R	8	26	15	6
15	65	M	H	Putamen	L	15	24	8	4
16	58	F	H	Putamen	L	6	17	10	6
17	46	M	H	Putamen	L	12	35	22	7
18	46	M	H	Putamen	R	19	30	8	3
19	73	F	H	Putamen	R	16	29	13	6
20	79	F	I	Thalamus	L	6	32	23	10
21	54	M	I	ACA	L	9	31	15	7
average	66.8					10.3	31.5	18.2	6.3

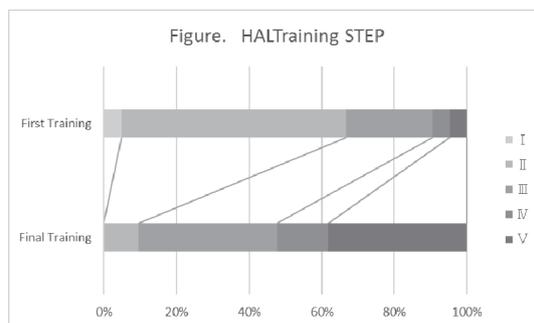


HAL 装着での歩行練習距離は上図の通り

となった。STEP II 以下では、歩行距離は 0 であり、III 以上から歩行練習が可能となった。歩行練習においては、歩容が乱れる、もしくは、自覚的な疲労感を訴えたところで休憩をとり合計 40 分の訓練時間を確保した。

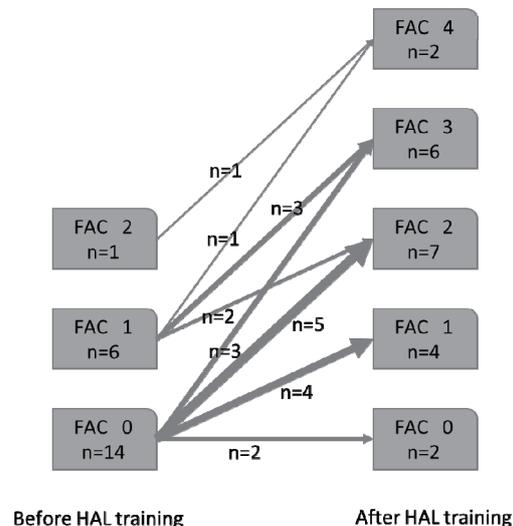
全例において施行中、重篤な有害事象の出現なく、練習を遂行することができた。

初回介入時は、歩行練習が困難な STEP I / II からの開始が 67% であったが、その多くが当院最終介入において歩行練習 (STEP III 以上) が実施可能となった。



介入前後の Functional Ambulation Category (FAC) 12 は以下の通りであった。歩行不能な 14 例 (FAC 0 例) は、2 例が歩行不能のままであったが、そのほかの 12 例は FAC 1 以上となった。また、初回より FAC 1 以上であった症例においては全例において FAC の改善が認められた。

Figure. Comparison of Functional Ambulation Category



なった。



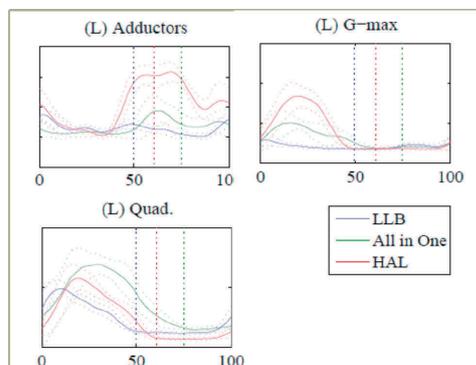
ii -1)HAL を使用した運動プログラムの有効性検証 STEP II 実施における筋活動の計測

体幹機能の回復が不十分である患者においては、HAL、および、懸垂型免荷装置 (All-in-One) を用いた立ち上がり練習 (STEP II) を行った。HAL 装着前の立ち上がり練習では、麻痺側の内転筋の筋活動が認められるものの、大腿四頭筋 (大腿直筋) の筋活動は認められていない。一方、HAL 装着下での立ち上がり練習 (CVC;STAND モード) を実施中に、大腿直筋の筋収縮が認められるようになった。また、非常に微細な筋活動のみであったハムストリングス (半膜様筋) の筋活動の増大が認められた。あわせて、図に示す通り、HAL 装着なしでの立ち上がり練習においては、患側に倒れこむ Pusher 現象が強く認められたものの、

HAL 装着での立ち上がり練習では Pusher 現象が抑制され、麻痺側への荷重が可能と

ii -2) HAL を使用した運動プログラムの有効性検証 STEP III 実施における筋活動の計測

体幹機能が回復した患者に対し、HAL を用いた歩行練習を開始する。この際、通常のリハビリテーションにおいては、長下肢装具 (LLB) を装着し、後方より理学療法士が麻痺肢の振り出しを介助しながら、歩行練習を行う。この際の LLB 歩行練習時 (LLB)、懸垂型免荷装置 (All-in-One) 装着下後方介助による歩行練習、および、懸垂型免荷装置 (All-in-One) 装着下 HAL 装着での歩行練習時の内転筋、大腿直筋、大殿筋の筋活動を以下に示す。



遊脚相においては、HAL 歩行時に内転筋の筋活動が最大となり、長下肢

装具歩行では、ほぼ遊脚相での筋活動は認められない。また、立脚初期においては、HAL 歩行時に大殿筋、および、大腿直筋での筋活動が多く記録される一方、長下肢装具歩行では大腿直筋での筋活動が記録されるのみであった。

### iii)HAL を使用した歩行プログラムでの歩行機能への効果

STEPⅢ以上の歩行練習が可能となり、3回以上の歩行練習が可能であった患者 11 名に対し、矢状面からの 2 次元歩行動作解析を行った。

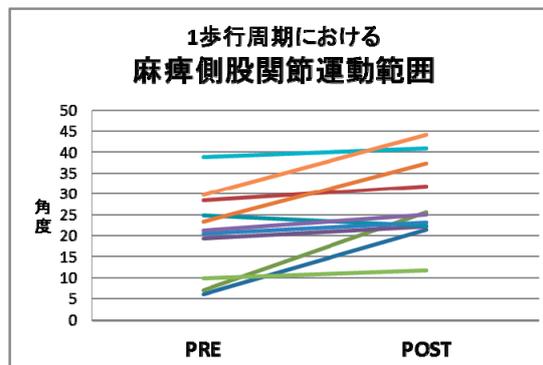
解析を行った患者背景は以下の通りであった。

#### 患者背景

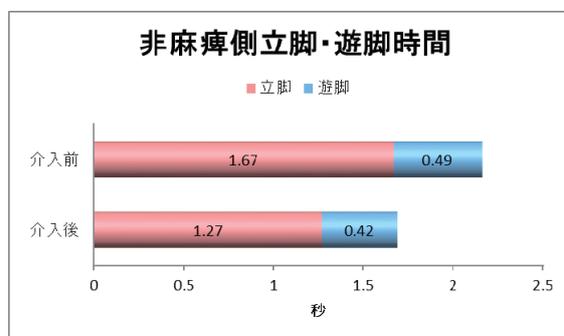
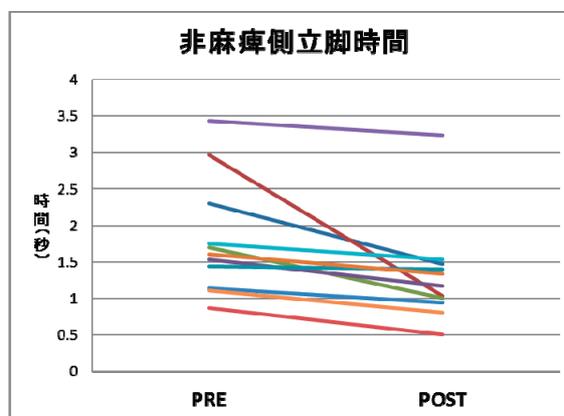
年齢(歳)	64.3 ± 12.3
性別	男7 女4
疾患名	脳梗塞6 脳出血5
麻痺側	右5 左6
HAL開始日(日)	8.1 ± 5.0
HAL介入期間(日)	17.2 ± 6.8
HAL施行数(回)	7.6 ± 3.1

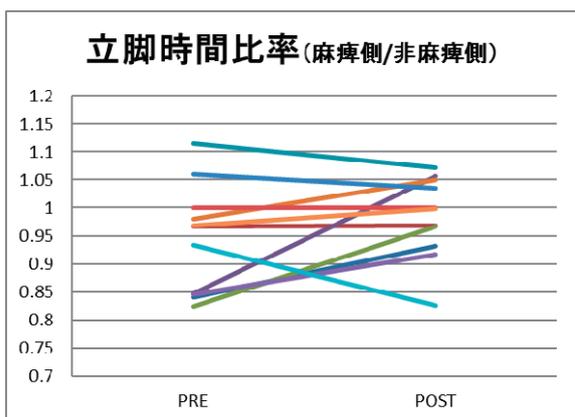
1 歩行周期における麻痺側股関節運動範囲は、歩行プログラム開始前  $21.7^{\circ} \pm 10.0^{\circ}$  に対し、最終評価時において  $26.7^{\circ} \pm 10.0^{\circ}$  と運動範囲の拡大する傾向にあった ( $p=0.10$ )。また、膝関節においては、初期接地時の膝屈曲角度が、歩行プログラム開始前  $16.9^{\circ} \pm 8.8^{\circ}$  に対し、最終評価時において  $12.9^{\circ} \pm 11.4^{\circ}$  と膝は伸展する傾向にあった ( $p=0.18$ )。また、踵離地時の膝屈曲角度は、歩行プログラム開始前  $37.4^{\circ} \pm 16.2^{\circ}$  に対し、最終評価時において  $50.1^{\circ} \pm 9.0^{\circ}$  と膝は屈曲が深くなった

( $p<0.01$ )。



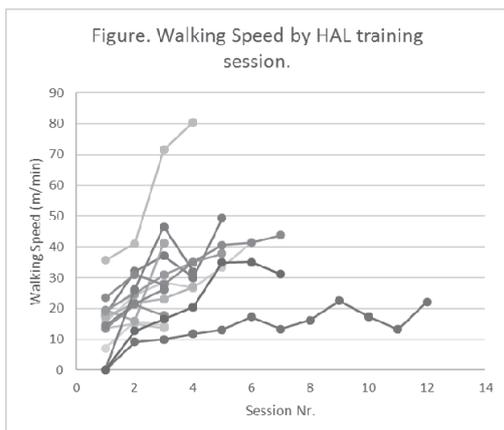
また、歩行周期の解析においては、非麻痺側立脚時間は、歩行プログラム開始前 1.67 秒に対し、最終評価時において 0.49 秒、非麻痺側遊脚時間は、開始前 1.27 秒が、最終評価時 0.42 秒といずれも、短縮を認められた。麻痺側/非麻痺側の立脚時間比は、開始前 0.94 に対し、介入後は 0.98 と、対称化が認められていた。





歩行速度は、グラフに示す通り、おおむね練習ごとに増大する傾向にあった。

指標比較	介入前	介入後	p-value
NIHSS	8.1 ± 7.7	5 ± 5.8	< 0.01
12グレード片麻痺機能検査	中央値7(1-10)	中央値9(6-11)	< 0.01
Barthel Index	24.1 ± 20.7	64.1 ± 13.8	< 0.01
歩行率 (step/min)	65.9 ± 15.0	91.6 ± 27.8	< 0.001
歩行速度 (m/min)	18.7 ± 7.9	39.8 ± 20.9	< 0.01



#### iv)HAL を使用した上肢運動プログラム

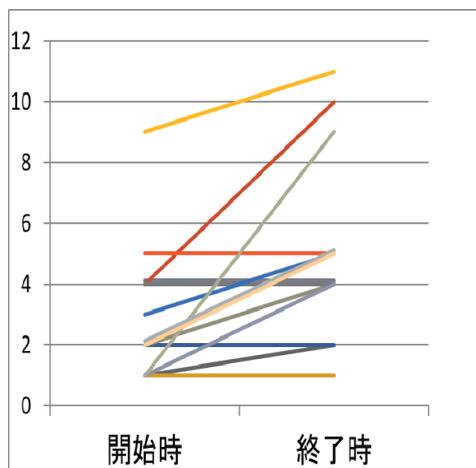
2014年7月～2016年3月までに入院した中枢神経急性期患者のうち、同上肢運動プログラムには14名が参加した。原因疾患は、脳梗塞7名、脳出血7名、性比は、男10名、女4名、平均年齢は56.0歳であった。全例が、回復期リハビリテーション病院へ転院となった。初回介入は、平均14.6病日、介入期間は、11.1日間、平均介入回数は4.6回、介入期間は16.1日であった。

#### <患者背景>

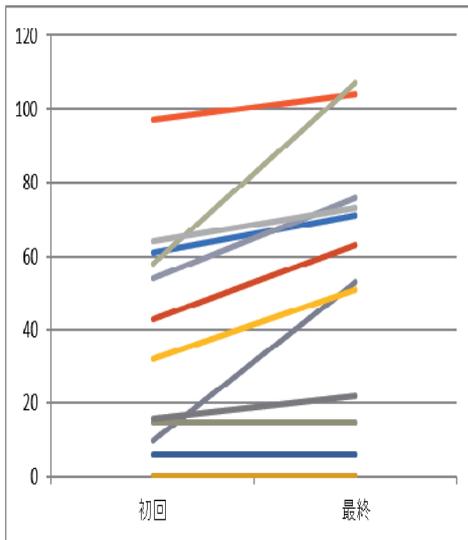
症例	年齢	性別	疾患(部位)	病状	HAL開始までの期間(日)	施行期間(日)	施行回数(回)	転院
1	65	男	脳出血(左被殻)	右片麻痺	20	13	2	転院
2	59	男	脳出血(左被殻)	右片麻痺	13	14	4	転院
3	54	男	脳出血(右被殻)	左片麻痺	23	16	6	転院
4	65	男	脳梗塞(右放線冠)	左片麻痺	8	13	6	転院
5	49	男	脳梗塞(左放線冠・叢)	右片麻痺	6	4	3	転院
6	60	女	脳梗塞(右内包後脚)	左片麻痺	3	18	4	転院
7	73	男	脳梗塞(右被殻)	左片麻痺	3	23	6	転院
8	64	男	脳出血(右被殻)	左片麻痺	3	10	4	転院
9	75	男	脳梗塞(左放線冠)	右片麻痺	9	17	6	転院
10	15	男	脳梗塞(左MCA領域)	右片麻痺	34	21	5	転院
11	58	女	脳出血(左被殻)	右片麻痺	6	10	3	転院
12	12	男	脳出血(右前頭葉)	左片麻痺	3	13	5	転院
13	72	女	脳梗塞(右内包脚)	左片麻痺	22	45	8	転院
14	68	女	脳出血(右被殻)	左片麻痺	3	8	3	転院
平均	56	男10/女4	(左片麻痺8 右片麻痺6)		11.1	16.1	4.6	

片麻痺 12 グレード評価においては、14例中8例が上肢項目において改善を認め、残り6例は不変であった。また、低下した症例は見られなかった。Fugl-Meyer Assessment の上肢項目については、全例において、改善を認めた。日常生活動作指標においては、FIMscore、Barthel Index が全例において改善を認めた。

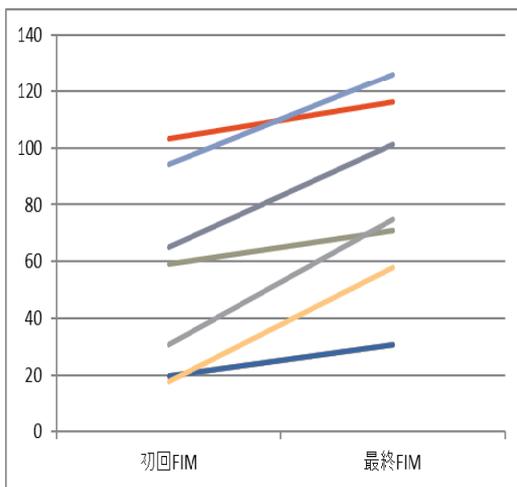
#### <上肢 12 段階片麻痺スコア>



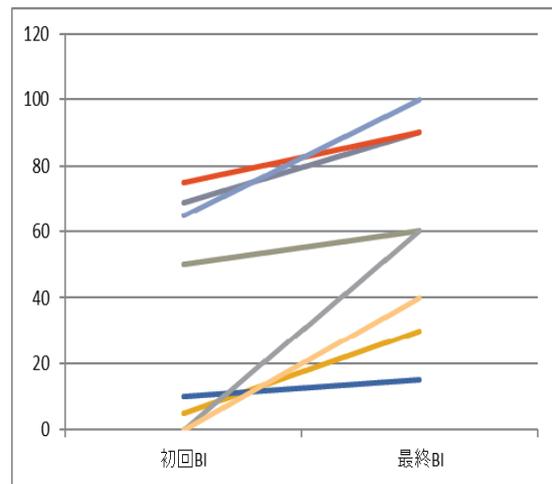
#### <Fugl-Meyer Assessment Score>



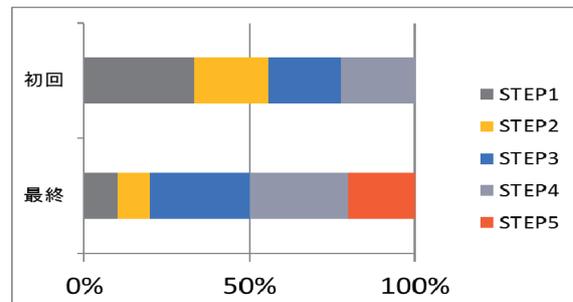
<FIM スコア>



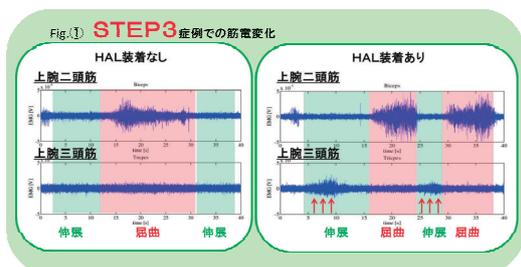
<Barthel Index>



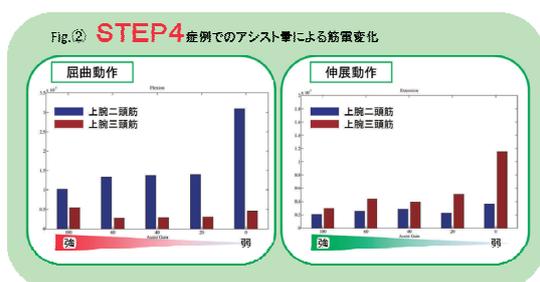
<HAL 介入初回最終の練習内容>



各 STEP での練習時における筋活動の変化について、あわせて検討を行った。HAL 装着なしでの肘屈曲伸展動作を声かけのもと、自動介助、もしくは他動運動を行うも、上腕二頭筋のみしか筋活動は認められていない。一方、HAL 装着下にて同様の練習を行った際には、上腕二頭筋の最大筋電位が増大し、HAL によるアシストが加わったことで肘屈曲角速度の増大が認められた。また、認められなかった上腕三頭筋の筋活動が認められるようになった。



また、上腕二頭筋、上腕三頭筋からの生体電位が確認できた STEP4 の症例に対して、HAL によるアシスト量による筋活動の変化について、表面筋電を用いて検討を行った。主動作筋が上腕二頭筋となる屈曲動作、および、主動作筋が上腕三頭筋となる伸展動作時に、HAL アシストレベルを 0 から、20,40,60,100 として、それぞれお主動作筋、拮抗筋の表面筋電を記録した。HAL によるアシストが少ないほうが、主動作筋の筋電位が高くなる傾向がある一方で、拮抗筋の筋電位も高くなる傾向を認めた。一方で、HAL によるアシストが多い場合には、主動作筋の筋電位は小さくなる一方、拮抗筋筋電位が上昇する傾向が認められた。



#### D. 考察

##### i) HAL を使用した下肢運動プログラムのロードマップ

急性期リハビリテーションにおいては、

刻々と変化する患者の状態に対し、速やかに対応することが必要である。また、病状の不安定な時期でもあり、患者への過剰な負担を避け、安全に遂行できることが重要となる。

昨年より実施してきた HAL を使用した 5 段階式下肢歩行プログラムをさらに深化させて行った。患者の状態に合わせた本プログラムは、各段階における安全基準、および、適応を明確化し、対象患者へ円滑に導入することができた。また、各 STEP におけるの通常リハビリテーションの内容と HAL での練習内容が相互に連携し、効率的な機能回復治療プログラムとなったものと考えられる。

また、入院時からの他職種連携により、速やかにリハビリテーションが開始されるようになり、HAL 治療プログラムは入院後平均 10.3 日、最短症例では発症 3 日より開始が可能となった。より早期からの介入においても、明らかな有害事象の出現なく、遂行できたことから、安全性についても、十分に考慮されたプログラムであったと考えられる。

##### ii -1) HAL を使用した運動プログラムの有効性検証 STEP II 実施における筋活動の計測

体幹機能の十分な回復がない患者においては、立位時や座位時に非麻痺側上下肢で押すことによって麻痺側の方に突っ張って傾き、非麻痺側に戻ることができない状態、いわゆる Pusher 現象が出現することが多

く、リハビリテーションの阻害要因となることが多い。通常のリハビリテーションにおいては、①鏡を正面に置き、姿勢を認知させる②健側上肢を前方のテーブルなどや高い位置にのせて立位練習を行う③点滴棒など、垂直視標に体を合わせる④ティルトテーブルなどで患側骨盤挙上から始めて、徐々に足底接地して健側挙上での保持へと進めるなどの手法がとられるが、是正困難なことが多い。この段階の患者において、HALを用いた立ち上がり練習では、麻痺側外側にHAL支柱がくることもあり、麻痺側への倒れこみがおこりにくいと考えられる。さらに、筋活動の計測において、麻痺側の大腿直筋、ハムストリングスの筋出力が得られやすく、麻痺側の立脚支持の安定化につながり、Pusher現象の是正につながったと考えられる。STEP IIレベルにおいてPusher現象を惹起せずに立ち上がり練習を行うことは、適正な立ち上がり練習が可能となり、運動学習として効率的、効果的であることが示唆される。

## ii -2) HALを使用した運動プログラムの有効性検証 STEP III実施における筋活動の計測

介助下での立位がある程度可能となった患者においては、歩行練習が開始される。通常のリハビリテーションにおいては、長下肢装具を使用し、膝関節の自由度を制限することで、股関節のコントロールを行うことを中心に学習する。この際、膝関節は伸展位を維持するため、療法士は後方より

麻痺側の骨盤を引き上げた上で、股関節屈曲を介助する。一方、HALを用いたSTEP IIIの練習では、股関節、膝関節の2関節を同時に制御することができる。具体的には、股関節屈曲、および、膝関節屈曲により、遊脚初期の姿勢を作ることが可能となるため、骨盤の引き上げ介助は軽減する。この際の筋電図解析において、遊脚相での内転筋の筋収縮の出現、立脚相での大腿四頭筋、大殿筋の筋収縮の増大が認められたことは、より実際歩行の練習に近い筋活動パターンを早期から導出することが可能となったといえる。これは、長下肢装具による過剰な制動がなく、2関節を同時に制御する本来の歩行動作に近い練習が可能であったことに起因すると考えられる。一方で、後方からの療法士の介助も必要であることには変わりないが、つりさげ型免荷装置を使用することで、介助量の軽減につながっていると同時に、HAL装着によって、療法士介助の経験に依存しない歩行練習が可能となっている可能性がある。

## iii)HALを使用した運動プログラムでの歩行機能への効果

全例において、この運動プログラム参加者は、歩行速度、ケイデンス、歩幅の改善が認められた。膝、股関節の可動範囲においても、大きく拡大しており、とくに、立脚終期での股関節の伸展、および、遊脚期での膝関節の伸展が可能となっている。これらは、運動プログラムにおけるSTEP IV、および、STEP Vでの到達目標とする項目であり、それらの改善が、歩幅の拡大、ケ

イデンスの増加、歩行速度の改善につながっていると考えられる。

HAL を使用した運動学習以外のリハビリテーション、もしくは、自然経過での改善も考慮すべきではあるが、各 STEP で認められた効果の延長上に全体での改善が見られたことは、HAL による運動学習効果が効果的に発現できているとも考えられる。厳密には、今後 HAL を使用しない群との比較が必要である。

#### iv)HAL を使用した上肢運動プログラム

単関節 HAL は小型で軽量であり、装着の手間もそれほどかからないことから、ベッドサイドから容易に使用することができ、急性期から導入しやすい利点があった。

STEP I においては、非麻痺側の動きと連動することにより運動イメージを得やすい傾向があり、一部症例では、施行中に麻痺側の随意性の改善が見られた。STEP III においては、筋電のモニタリングを通し、肘関節の分離についてスムーズなアシストが可能であり、また、患者本人にモニタや、HAL 単関節での発光色を注意させることでフィードバック効果が得られた。生体電位を確認することで、通常のリハプログラムに反映させることができ、その情報は通常リハビリテーションにおいても有用であった。とくに、STEP III 症例では、HAL 非装着では導出されない筋電位が、HAL 装着下での自動介助運動において、筋電位が導出される症例を経験した。

また、STEP IV においては、HAL の適正なアシスト量の決定が重要であると考えら

れる。アシスト量を変えた表面筋電の検討では、アシストが過少であると、拮抗筋による共収縮が強くなる傾向にあり、アシストが過剰な場合においても、拮抗筋の共収縮活動が強くなることが観察された。一方で、主動筋の筋活動は、アシストが多いほど、少なくなる傾向も認められた。つまり、拮抗筋の共収縮を抑えつつ、主動筋の筋活動が十分に発揮できるアシスト量が適正と考えられ、HAL のモニター上での観察がより重要と考えられた。

一方、検討課題として、具体的な HAL を使用しての治療方法の検討が必要であり、肩や手との協調性の改善を目指した応用動作としての課題が不十分である印象があった。とくに、中枢部・末梢部の機能訓練や電気刺激を併用した訓練も、今後検討すべきと考えられた。また、STEP III・IV を施行する際の、適切な肢位、運動内容についても、まだまだ検討の余地があった。また、単関節の運動に終始しがちであり、課題が単純でモチベーションにつながらないこと、生活機能の向上に直接つながらないことなどについても、検討が必要である。

#### E. 結論

中枢神経疾患急性期患者においての HAL 運用プログラムを作成し、実行した。重篤な有害事象はなく、安全に実行することができた。策定した運動プログラムは、患者の状態に合わせた HAL 設定、各段階での目標設定、通常リハとの連携を明確にし、安全で効率的、かつ効果的な運用が可

能であった。今後、同プロトコールでの効果を検証していきたい

これまで随意的な筋収縮が全くできない重度の麻痺肢に対して従来のリハビリテーション手法では限界があったものの、HALは運動意図と関節運動をつなげる革新的なロボットであり、単関節運動での随意収縮が困難な重度片麻痺患者においても、HALを使用した運動プログラムにより、随意収縮が促される可能性が示唆された。このため、より早期から介入において、HALは有効な手段の一つになり得るものと期待される。早期からのHAL運用手順、回復過程におけるHAL治療内容についてのプロトコールが完成したことから、今後はその効果検証のための比較試験が必要であると考えられる。

## F. 健康危険情報

総括研究報告書に記入

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Kengo Fujii, Tetsuya Abe, Shigeki Kubota, Aiki Marushima, Hiroaki Kawamoto, Tomoyuki Ueno, Akira Matsushita, Kei Nakai, Kosaku Saotome, Hideki Kadone, Ayumu Endo, Ayumu Haginoya, Yasushi Hada, Akira Matsumura, Yoshiyuki Sankai, Masashi Yamazaki. The voluntary driven exoskeleton Hybrid Assistive Limb (HAL) for postoperative training of thoracic ossification of the posterior longitudinal ligament: a case

report. J Spinal Cord Med. 2016; Feb 9:1-7. [Epub ahead of print]

2) S. Kubota, T. Abe, K. Fujii, Marushima A, T. Ueno, A. Haginoya, A. End, H. Kadone, H. Kawamoto, Y. Shimizu, Y. Hada, A. Matsumura, Y. Sankai, M. Yamazaki, Improvement of walking ability using Hybrid Assistive Limb training in a patient with severe thoracic myelopathy caused by ossification of the posterior longitudinal ligament. A case report. Journal of Spine, S7-003, 2016.

## 2. 学会発表

- 1) 俣木優輝, 上野友之, 遠藤歩, 坂根正孝, 丸島愛樹, 山崎正志, 羽田 康司: 胸椎後縦靭帯骨化症の術後にロボットスーツ HAL を用いた症例の歩容変化: 第 52 回日本リハビリテーション医学会 (新潟) 2016 年 6 月
- 2) 加々井祐太, 上野友之, 山中ひとみ, 日浅健太, 河本浩明, 丸島愛樹, 山崎正志: 脳卒中急性期片麻痺患者に対する単関節型 HAL の上肢への使用経験: 第 5 回ロボットリハビリテーション・ケア研究大会 (静岡) 2015 年 7 月
- 3) 青木麻美, 上野友之, 晝田佳世, 山内駿介, 河本浩明, 門根秀樹, 丸島愛樹, 山崎正志: 脳卒中急性期患者における装着型ロボット HAL を使用した歩行練習における効果の検討: 第 5 回ロボットリハビリテーション・ケア研究大会 (静岡) 2015 年 7 月
- 4) 上野友之, 丸島愛樹, 門根秀樹, 河本浩明, 晝田佳世, 山内駿介, 渡邊麗子, 清水

如代, 羽田康司, 山崎正志 :

脳梗塞急性期患者におけるロボットスーツ HAL を用いた 5 段階式歩行練習アプローチ : 第 31 回義肢装具学会学術集会 (横浜) 2015 年 10 月

5)久保田茂希, 丸島愛樹, 安部哲哉, 藤井賢吾, 俣木優輝, 中山敬太, 河本浩明, 萩野谷歩, 遠藤歩, 上野友之, 羽田康司, 菅谷久, 吉岡友和, 山海嘉之, 山崎正志. 重度歩行障害を呈する胸椎後縦靭帯骨化症に対するロボットスーツ HAL を用いたリハビリテーションの影響. 第 30 回日本整形外科学会基礎学術集会 (富山)、2015 年 10 月

6)五月女康作, 松下明, 丸島愛樹, 河本浩明, 上野友之, 増本智彦, 松村明 : 亜急性期脳卒中に対するリハビリテーション効果を検証するための fMRI 撮影の実現可能性の検証 第 43 回日本放射線技術学会秋季学術大会, 平成 27 年 10 月 8 日~10 日, 金沢

7)丸島 愛樹, 河本 浩明, 松下 明, 上野友之, 五月女 康作, 中井 啓, 門根秀樹, 伊藤 嘉朗, 鶴田 和太郎, 遠藤 歩, 羽田康司, 滝川 知司, 鶴嶋 英夫, 水谷 太郎, 山崎 正志, 山本 哲哉, 松村 明:脳脊髄疾患急性期に対するロボットスーツHALによる機能回復治療 -A feasibility and safety study- 第74回日本脳神経外科学会学術総会 2015.10.14-16 (札幌) (口演)

8)久保田茂希, 安部哲哉, 藤井賢吾, 中山啓太, 三浦紘世, 山崎正志. 胸椎後縦靭帯骨化症に伴う重度脊髄症を呈するロボットスーツHALを用いたリハビリテーショ

ン. 第50回日本脊髄障害医学会 (東京)、2015年11月

9)Akira Matsushita, Kousaku Saotome, Aiki Marushima, Tomoyuki Ueno, Tomohiko Masumoto, Hiroaki Kawamoto, Kei Nakai, Hideo Tsurushima, Masashi Yamazaki, Yoshiyuki Sankai, Akira Matsumura. Diffusion tensor image and functional MRI during robot rehabilitation for acute cerebrovascular disease. Asian Oceanian Congress of Neuroradiology, Fukuoka, Nov. 5-7, 2015

10)丸島愛樹、河本浩明、松下明、五月女康作、中井啓、上野友之、羽田康司、門根秀樹、遠藤歩、清水如代、藤井賢吾、安部哲哉、藤井圭吾、石井一弘、久保田茂樹、石川公久、酒巻真由子、伊藤由美子、鶴嶋英夫、玉岡晃、水谷太郎、山海嘉之、松村明、山崎正志:ロボットスーツ HAL による機能回復治療プロジェクト、脳疾患に対する臨床研究 第2回つくば HAL & CIME シンポジウム 2015.12.11 (口演)

11)藤井賢吾, 安部哲哉, 久保田茂希, 丸島愛樹, 中山敬太, 三浦紘世, 長島克弥, 中井啓, 松下明, 河本浩明, 門根秀樹, 五月女康作, 酒巻真由子, 清水如代, 羽田康司, 上野友之, 俣木優輝, 遠藤歩, 萩野谷歩, 山海嘉之, 山崎正志. : 脊椎・脊髄疾患に対する HAL の臨床研究 第2回 HAL・CIME シンポジウム(東京)、12月、2015

12)松下明, 五月女康作, 増本智彦, 丸島愛樹, 中井啓, 鶴嶋英夫, 上野友之, 河本浩明, 山海嘉之, 山崎正志, 松村明. 急性期・周術期における拡散テンソル画像・機能的

MRI の変化と pitfall. 日本 CI 学会, 東京,  
2016 年 1 月 29-30 日

13) 晝田佳世, 上野友之, 門根秀樹, 山内  
駿介, 久松智子, 河本浩明, 丸島愛樹, 石  
川公久, 羽田康司, 山崎正志: 脳卒中急性  
期患者における装着型ロボット HAL を使  
用した歩行練習における効果の検討: 第 41  
回日本脳卒中学会 (札幌) 2016 年 4 月

14) 山中ひとみ, 上野友之, 羽田康司, 加々

井祐太, 丸島愛樹, 河本浩明, 晝田佳世,  
石川公久, 門根秀樹, 山崎正志: 脳卒中急  
性期片麻痺患者に対するロボットスーツ  
HAL 単関節型の上肢への使用経験: 第 41  
回日本脳卒中学会 (札幌) 2016 年 4 月

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

## 重度脊髄障害例に対するロボットスーツ HAL を用いた機能再生治療の 効果の解析

研究分担者 河本浩明 筑波大学システム情報系 准教授

### 研究要旨

HAL (Hybrid Assistive Limb) は人・機械・情報系の融合複合システムを扱うことのできるサイバニクス技術に基づき人の動作意思に対応した生体電位信号を用いて人の運動機能を補助するサイボーグ型ロボットである。本研究では、HAL の歩行能力改善が認められた重度脊髄障害患者に対して運動学的解析、及び電気生理学的解析を実施し、歩行能力改善の要因を解析した。

### A. 研究目的

ロボットスーツ HAL(Hybrid Assistive Limb)は生体電位信号に基づく運動支援により運動機能の回復を促す効果を有するとされる。近年、脊髄障害例や脳血管障害例において HAL 訓練後の歩行能力の改善が報告されているが、歩容の運動学的変化に関する詳細な報告はほとんどなされていない。HAL を用いた歩行時の動態を解析することで効果の機序や効果のある疾患、症状の解明に寄与することが期待される。今回、胸椎後縦靭帯骨化症(胸椎 OPLL)に伴う重度脊髄障害の術後急性期に、HAL を用いた歩行治療を施行した例を対象に歩行解析を行った。

### B. 研究方法

症例は 70 代女性。胸椎 OPLL に対する後方除圧固定術後 15 日目から HAL を用いた歩行訓練を開始し、計 7 回実施した。10m 歩行試験で快適歩行速度、歩幅、歩行率は HAL 介入前(以下\*0)40m/min、0.47m、85step/min、5 回目(\*5)56m/min、0.57m、98step/min と、改善を認めた症例である。介入前、介入 5 回目で 3 次元下肢動作計測を実施した(VICON MX)。7 回で HAL 装着下および非装着下の下肢表面筋電を計測し(Delsys Trigno)、全サイクル・左

右の平均を評価した。

### C. 研究結果

介入前と比較して介入 5 回目で遊脚期股関節最大屈曲： $+23^{\circ}$ 、膝関節最大屈曲： $+14^{\circ}$ 、前遊脚期足関節最大底屈： $+13^{\circ}$ であった。7 回を通して HAL 装着において HAL 非装着と比較して最大筋活動は大殿筋：平均  $+14(-28\sim+63)\%$ 、大腿四頭筋： $-13(-37\sim+26)\%$ 、ハムストリングス： $+23(-14\sim+75)\%$ 、前脛骨筋： $+11(-21\sim+26)\%$ 、腓腹筋： $-6(-20\sim+7)\%$ であった。歩行周期に対する遊脚期の活動割合は大殿筋： $-8(-14\sim-4)\%$ 、大腿四頭筋： $+2(-4\sim+7)\%$ 、ハムストリングス： $-6(-13\sim+3)\%$ 、前脛骨筋： $+4(-3\sim+11)\%$ 、腓腹筋： $+6(0\sim+13)\%$ であった。

図 1 に HAL 装着と非装着における 1 歩行周分の左右の大腿四頭筋と大臀筋の積分表面筋電位量を示す。

### D. 考察

下肢麻痺患者の歩行において、立脚期の反跳膝、遊脚期の足関節底屈が問題となる。HAL 装着によりこれらに関わる筋活動を緩和させると同時に立脚期に股関節伸展筋を活動させた歩行練習が可能となり、歩容の改善につながったと考えられた。HAL の随意運動支援お

よび骨格支持機能が、脊髄障害例の歩行時間関節協調運動の改善に有効である可能性が推察された。

## E. 結論

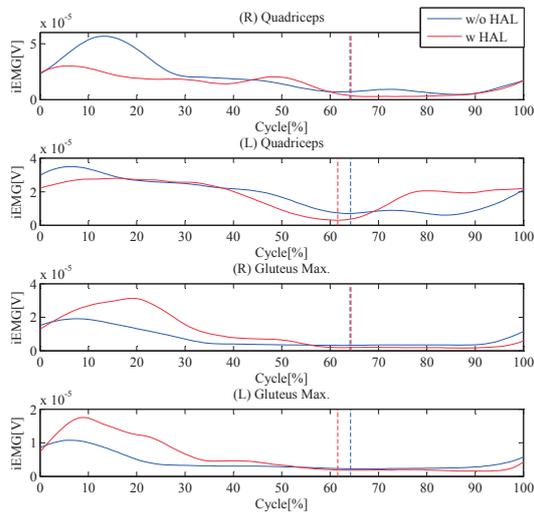


図1 1歩行周期分の大腿四頭筋、及び大臀筋の筋活動

HALの歩行能力改善が認められた重度脊髄障害患者に対して運動学的解析、及び電気生理学的解析を実施し、歩行能力改善の要因を検討した。今後は症例数を重ね、歩行能力改善の運動学的要因を検証していく。

## F. 健康危険情報

総括研究報告書に記入

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) M. Mizukami, K. Yoshikawa, H. Kawamoto, A. Sano, K. Koseki, Y. Asakawa, K. Iwamoto, H. Nagata, H. Tsurushima, K. Nakai, A. Marushima, Y. Sankai, A. Matsumura, Gait training of subacute stroke patients using a hybrid assistive limb: a pilot study, Disability and Rehabilitation: Assistive Technology, Mar 26, pp. 1-8, 2016.

2) K. Fujii, T. Abe, S. Kubota, A. Marushima, H. Kawamoto, T. Ueno, A. Matsushita, K. Nakai, K. Saotome, H. Kadone, A. Endo, A. Haginoya, Y. Hada, A. Matsumura, Y. Sankai, M. Yamazaki, The voluntary driven exoskeleton Hybrid Assistive Limb (HAL) for postoperative training of thoracic ossification of the posterior longitudinal ligament: a case report, The Journal of Spinal Cord Medicine, 09 Feb 2016

3) S. Kubota, T. Abe, K. Fujii, Marushima A, T. Ueno, A. Haginoya, A. End, H. Kadone, H. Kawamoto, Y. Shimizu, Y. Hada, A. Matsumura, Y. Sankai, M. Yamazaki, Improvement of walking ability using Hybrid Assistive Limb training in a patient with severe thoracic myelopathy caused by ossification of the posterior longitudinal ligament. A case report. Journal of Spine, S7-003, 2016.

## 2. 学会発表

1) M. Mizukami, K. Yoshikawa, H. Kawamoto, A. Sano, K. Koseki, Y. Asakawa, K. Iwamoto, H. Nagata, K. Nakai, A. Marushima, Y. Sankai, A. Matsumura, Effect of Gait Training with an Exoskeleton Robotic Device on Hemiplegic Patients in the Recovery Stage, World Confederation for Physical Therapy, Suntec City, Singapore, May 1-4, 2015.

2) 丸島 愛樹、上野 友之、遠藤 歩、中井 啓、松下 明、五月女 康作、河本 浩明、山崎 正志：ロボットスーツ HAL による機能回復治療における身体機能評価方法の検討 第52回日本リハビリテーション医学会 学術集会 2015.5.28-30 (新潟) (ポスター)

3) 加々井 祐太、上野 友之、山中 ひとみ、日浅 健太、河本 浩明、丸島 愛樹、山崎 正志：脳卒中急性期片麻痺患者に対する単関節型 HAL の上肢への使用経験：第5回ロボットリハビリテーション・ケア研究大会 (静岡) 2015年7月

- 4)青木麻美, 上野友之, 晝田佳世, 山内駿介, 河本浩明, 門根秀樹, 丸島愛樹, 山崎正志: 脳卒中急性期患者における装着型ロボット HAL を使用した歩行練習における効果の検討: 第5回ロボットリハビリテーション・ケア研究大会 (静岡) 2015年7月
- 5)上野友之, 丸島愛樹, 門根秀樹, 河本浩明, 晝田佳世, 山内駿介, 渡邊麗子, 清水如代, 羽田康司, 山崎正志: 脳梗塞急性期患者におけるロボットスーツ HAL を用いた5段階式歩行練習アプローチ: 第31回義肢装具学会学術集会 (横浜) 2015年10月
- 6)久保田茂希, 丸島愛樹, 安部哲哉, 藤井賢吾, 俣木優輝, 中山敬太, 河本浩明, 萩野谷歩, 遠藤歩, 上野友之, 羽田康司, 菅谷久, 吉岡友和, 山海嘉之, 山崎正志. 重度歩行障害を呈する胸椎後縦靭帯骨化症に対するロボットスーツ HAL を用いたリハビリテーションの影響. 第30回日本整形外科学会基礎学術集会 (富山), 2015年10月
- 7)五月女康作, 松下明, 丸島愛樹, 河本浩明, 上野友之, 増本智彦, 松村明: 亜急性期脳卒中に対するリハビリテーション効果を検証するためのfMRI撮影の実現可能性の検証 第43回日本放射線技術学会秋季学術大会, 平成27年10月8日~10日, 金沢
- 8)丸島愛樹, 河本浩明, 松下明, 上野友之, 五月女康作, 中井啓, 門根秀樹, 伊藤嘉朗, 鶴田和太郎, 遠藤歩, 羽田康司, 滝川知司, 鶴嶋英夫, 水谷太郎, 山崎正志, 山本哲哉, 松村明: 脳脊髄疾患急性期に対するロボットスーツ HAL による機能回復治療 -A feasibility and safety study- 第74回日本脳神経外科学会学術総会 2015.10.14-16 (札幌) (口演)
- 9)Akira Matsushita, Kousaku Saotome, Aiki Marushima, Tomoyuki Ueno, Tomohiko Masumoto, Hiroaki Kawamoto, Kei Nakai, Hideo Tsurushima, Masashi Yamazaki, Yoshiyuki Sankai, Akira Matsumura. Diffusion tensor image and functional MRI during robot rehabilitation for acute cerebrovascular disease. Asian Oceanian Congress of Neuroradiology, Fukuoka, Nov. 5-7, 2015
- 10)丸島愛樹, 河本浩明, 松下明, 五月女康作, 中井啓, 上野友之, 羽田康司, 門根秀樹, 遠藤歩, 清水如代, 藤井賢吾, 安部哲哉, 藤井圭吾, 石井一弘, 久保田茂樹, 石川公久, 酒巻真由子, 伊藤由美子, 鶴嶋英夫, 玉岡晃, 水谷太郎, 山海嘉之, 松村明, 山崎正志: ロボットスーツ HAL による機能回復治療プロジェクト、脳疾患に対する臨床研究 第2回つくば HAL & CIME シンポジウム 2015.12.11 (口演)
- 11)藤井賢吾, 安部哲哉, 久保田茂希, 丸島愛樹, 中山敬太, 三浦紘世, 長島克弥, 中井啓, 松下明, 河本浩明, 門根秀樹, 五月女康作, 酒巻真由子, 清水如代, 羽田康司, 上野友之, 俣木優輝, 遠藤歩, 萩野谷歩, 山海嘉之, 山崎正志.: 脊椎・脊髄疾患に対する HAL の臨床研究 第2回 HAL・CIME シンポジウム(東京), 12月, 2015
- 12)松下明, 五月女康作, 増本智彦, 丸島愛樹, 中井啓, 鶴嶋英夫, 上野友之, 河本浩明, 山海嘉之, 山崎正志, 松村明. 急性期・周術期における拡散テンソル画像・機能的 MRI の変化と pitfall. 日本 CI 学会, 東京, 2016年1月29-30日
- 13)齊藤香, 丸島愛樹, 木村はるみ, 菊地雅人, 酒巻真由子, 伊藤由美子, 伊藤嘉朗, 河本浩明, 山崎正志, 松村明: 退院後アンケートからみえるロボットスーツ HAL の脳卒中急性期介入試験における患者に対する看護師の関わり, 第41回日本脳卒中学会総会, 札幌市, 北海道, 2016年4月14日~4月16日.
- 14)丸島愛樹, 木村はるみ, 齊藤香, 丸島愛樹, 菊地雅人, 酒巻真由子, 滝川知司, 鶴田和太郎, 河本浩明, 山崎正志, 水谷太郎: 出血後

うつ状態にある患者のロボットスーツ HAL  
による臨床研究参加時の看護について, 第 41  
回日本脳卒中学会総会, 札幌市, 北海道, 2016  
年 4 月 14 日～4 月 16 日.

15)丸島愛樹, 河本浩明, 上野友之, 羽田康司,  
松下明, 五月女康作, 門根秀樹, 水谷太郎, 山  
崎正志, 松村明: 卒中急性期に対するロボッ  
トスーツ HAL による介入試験, 第 41 回日本  
脳卒中学会総会, 札幌市, 北海道, 2016 年 4  
月 14 日～4 月 16 日.

16)晝田佳世, 上野 友之, 門根秀樹, 山内駿  
介, 久松智子, 河本浩明, 丸島愛樹, 石川公  
久, 羽田康司, 山崎正志: 脳卒中急性期患者  
における装着型ロボット HAL を使用した歩  
行練習における効果の検討, 第 41 回日本脳卒  
中学会総会, 札幌市, 北海道, 2016 年 4 月 14  
日～4 月 16 日.

17)山中ひとみ, 上野友之, 加々井佑太, 日浅  
健太, 門根秀樹, 河本浩明, 羽田康司, 石川  
公久, 丸島愛樹, 山崎正志: 脳卒中急性期片  
麻痺患者に対する装着型ロボット HAL の上  
肢への使用経験, 第 41 回日本脳卒中学会総会,  
札幌市, 北海道, 2016 年 4 月 14 日～4 月 16  
日.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

## 急性期脳卒中患者における脳機能ネットワークと運動機能の回復過程

研究分担者 松下 明 筑波大学サイバニクス研究センター 助教

### 研究要旨

急性期脳脊髄疾患患者に対してロボットスーツ HAL を用いた機能回復治療（以下、HAL トリートメント）を行う際に、神経機能の回復過程を明らかにすることは、HAL の介入方法や適応の検討、およびその効果を示す上で重要な要素と考えている。本研究では、HAL トリートメントを行う脳卒中患者を対象に、その経過中に安静時機能的 MRI を複数回撮影し、また、同時期に計測された運動機能指標と比較することで、脳機能ネットワークと運動機能の回復過程との関連性を検討した。

### A. 研究目的

急性期脳卒中患者の回復過程は、疾患、損傷部位と程度、罹患前の状態などによって、大きく影響を受け、初期には同程度の運動麻痺であっても、その回復過程が一致するわけではない。詳細な神経学的所見に加え、画像診断の進歩によって、損傷部位やその神経学的基盤の理解は深まったが、例えば、利き手交換の判断時期などは、時に難しい判断を要する。このように、回復過程の正確な予測は、より早期から適切な治療を行う上で、大変重要な情報となり得る。本プログラムでは、ロボットスーツ HAL を用いて急性期より介入（以後、HAL トリートメント）を行っているが、同様にその回復経過も様々であり、症状・予後に合わせた、より適切な介入方法の確立が求められている。

本分担研究では、脳機能画像を用いた運動機能に関連した脳機能、特に機能的接続性 (functional connectivity; FC) に着目し、回復過程に関連する因子を明らかにすることを目的とする。急性期卒中患者に対する HAL トリートメントの経過中に安静時機能的 MRI (rsfMRI) の撮影、および運動機能評価を複数回実施し、FC と運動機能評価値との関連性について考察した。

### B. 研究方法

期間は平成 27 年 10 月～平成 28 年 2 月の 5 ヶ月間。期間中に急性期脳卒中（脳梗塞、脳内出血）で筑波大学附属病院に入院し、HAL トリートメントを行い、かつ、脳機能画像撮影、運動機能評価が可能と考えられた症例を対象とした

#### ○運動機能評価

運動機能評価としては、MRI 撮影日に最も近い HAL トリートメント時の歩行速度 (10m 歩行テスト)、および、その時点での Brunnstrom stage を用いた。

#### ○安静時機能的 MRI (rsfMRI)

安静時の機能的接続性 (functional connectivity; FC) を評価するために、閉眼安静時の全脳の rsfMRI 撮影を約 6 分間 (TR 2.5 秒、計 150 スキャン) 行った。撮影は、筑波大学附属病院 Ingenia 3.0T (Philips) を用いた。上記の機能画像の他に、T1 強調画像および FLAIR を撮影した。解析は、Connectivity (CONN) toolbox および SPM12 を用いて、脳活動の経時的相関に基づく FC を計算した。対象とする関心領域 (region of interest; ROI) は運動関連領域とし、従来の研究に基づき設定した。また、この FC の強さ (相関の程度) と運動機能評価値、あるいは発症からの日数との間で回帰分析を行った。なお結果は、多重比較補正 (false

表1 患者別情報

Case	年齢(歳)	性別	診断	病変部位	症状
1	12	男	脳内出血 (AVM)	右前頭葉内側	左片麻痺
2	79	女	脳梗塞	右内包	左片麻痺
3	54	男	脳梗塞	右前頭葉内側	左片麻痺
4	58	女	脳内出血	右被殻	左片麻痺
5	46	男	脳内出血	右被殻	左片麻痺

discovery rate  $p < 0.05$ ) を行った上で、有意な FC を示した。

(倫理面への配慮)

院内倫理委員会にて実験について申請承認を得ている。また、被検者の同意を書面により得て施行した。

### C. 研究結果

対象患者の詳細を表1に示す。対象は5名(男性3名, 女性2名), 年齢 平均49.8歳(12-79), 脳内出血3名(うち, AVMに伴う出血1名), 脳梗塞2名。いずれも右半球の病変による左片麻痺であった。

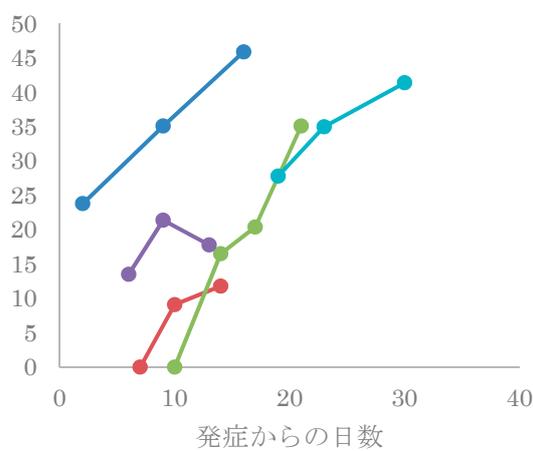
#### ○運動機能評価

評価値の推移を図1に示す。10m歩行速度では、全例、改善傾向を示した。Brunnstrom stageでは、急性期より HAL トリートメントが可能で、かつ、10m歩行速度の計測が可能であった症例であったことから、ほぼ stage 5 を示した。

#### ○安静時機能的 MRI (rsfMRI)

全5例の rsfMRI に基づいた機能的接続性(FC)の計算結果を図2に示す。設定した関心領域(ROI)間相互の有意な FC が多数見られ、特に左中心前回と左中心後回の FC が最も強く、続いて右中心前回と右中心後回の FC が強いという結果であった(図2上段)。さらに、中心前回からの FC を左右それぞれに分けて図2下段に示す。それぞれ前頭葉・頭頂葉・被殻・小脳へ正の相関を示す FC を認めた。

10m 歩行速度 (m/s)



Brunnstrom stage

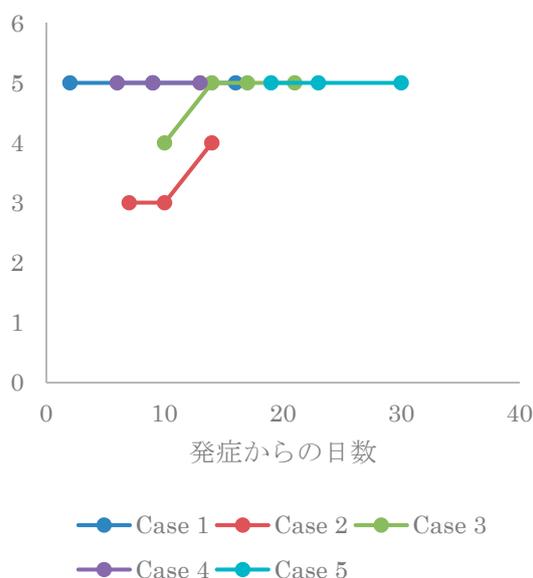


図1 運動機能評価の推移

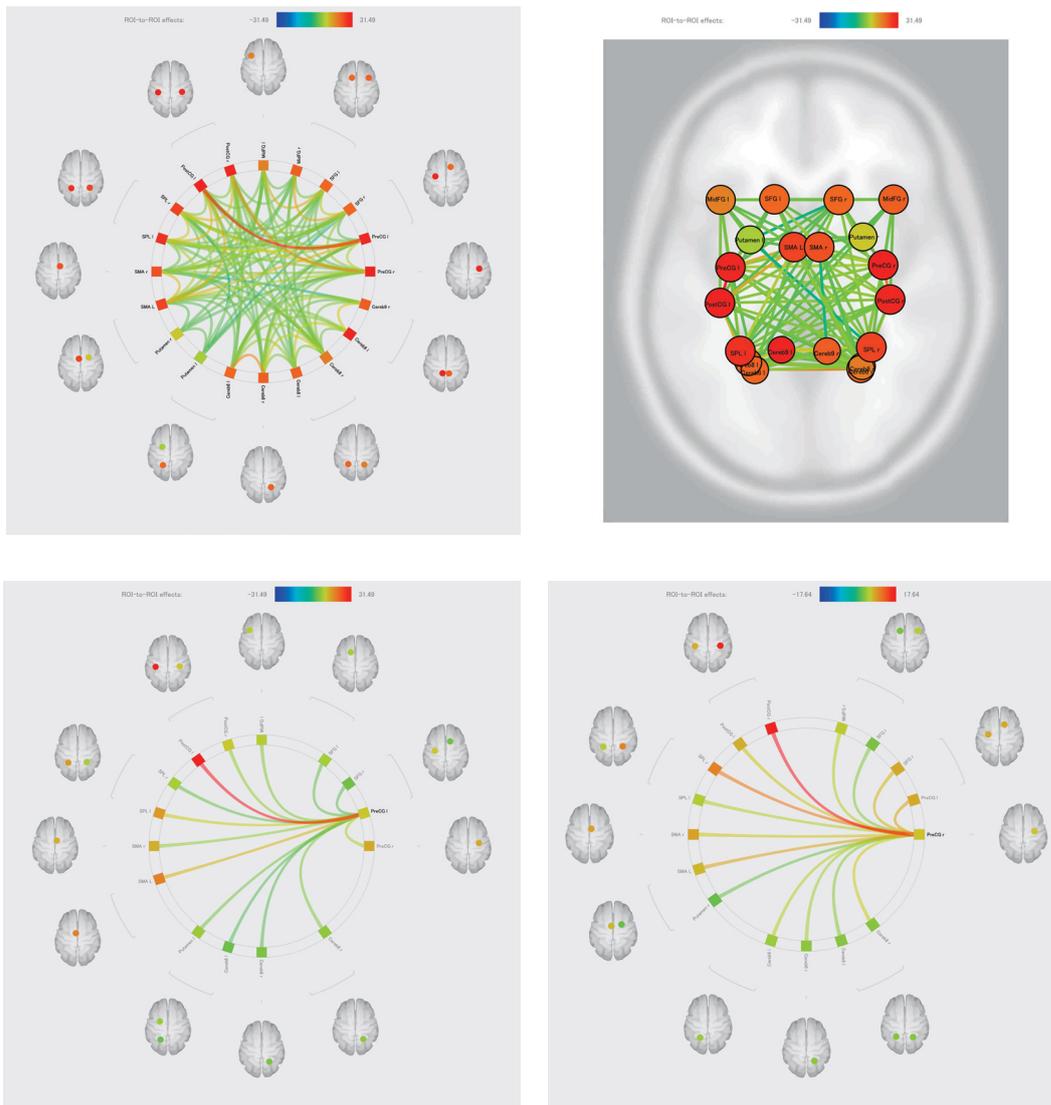


図2 運動関連領域間の functional connectivity (FC)

上段左) 運動関連領域を関心領域(ROI)として、全5例の安静時機能的MRIを元に作成

上段右) ROIの位置を簡易的に頭頂側からの投影図として示す

下段左) 左中心前回からのネットワーク

下段右) 右中心前回からのネットワーク

いずれも、多重比較補正(false discovery rate,  $p < 0.05$ )後に有意を示した FC

続いて、FCの強さを10m歩行速度、Brunnstrom stage、発症からの日数、それぞれ個別に回帰分析を行った。多重比較補正 (false discovery rate  $p < 0.05$ ) にて有意であったものは、10m歩行速度に対して、左中心前回と右中前頭回間のFCであった(図3)。またこの関係は、負の相関を示した。なお、それ以外の組み合わせでは有

意な相関を得られなかった。

#### D. 考察

今回、運動関連領域に絞った解析を行ったところ、両側中心前回を起点としたネットワークなど、複数の相互に接続する有意なネットワークを多数認めた。特に両側それぞれの中心前回

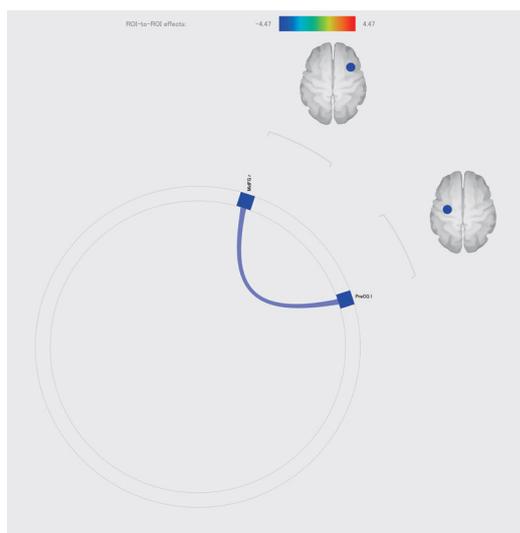


図3 左中心前回と右中前頭回を結ぶ FC

10m 歩行速度と負の相関を示す

多重比較補正(false discovery rate,  $p < 0.05$ )  
を用いた

と中心後回間のネットワークが強い FC を示し、また、患側(右)に比べ健側(左)の FC が強く、麻痺側に一致した合理的な結果と考えられた。全5例と症例数は少数であったが、5例それぞれ3, 3, 4, 3, 3回ずつの撮影を行えたことで、全16回の撮影データが得られ、それらに基づき計算を行えたことで、想定されるネットワークを示すことができたと考えられる。

また、急性期の短期間であったが、運動機能回復に合わせて複数回の撮影を行えたことで、症状の推移に連動した脳活動の変化を捉えることができた。左中心前回(健側)と右中前頭回(患側)との FC は、10m歩行速度と有意な負の相関を示した。中前頭回は前運動皮質の一部を形成しており、今回の結果は、特に重度な場合において、患側の運動に対して患側の前運動皮質と健側の一次運動野に何らかの関連性がある可能性を示した。健側の運動野の活動は、患肢の運動を代償するとも、逆に抑制するとも言われている。今後は、このネットワークの活動が、運動を代償する働きを示すのか、あるいは抑制的

な働きを示すのか、さらには予後との関連性など、より詳細な検討が必要である。

また今回、各症例に共通する結果を示したが、梗塞と出血の違い、病変部位による違い、より詳細な症状との関連性なども、症例の蓄積によって可能になると考える。今年度、撮影の方法、撮影対象の選定基準、事前準備などを昨年度から大きく改善して行ったことで、安定して MRI の撮影を施行できた(この結果は、五月女康作氏が今回、別に報告している)。次年度以降も、引き続き症例を蓄積し、より詳細な解析と検討を継続する。

## E. 結論

急性期脳卒中患者に対して HAL トリートメントを行い、安静時機能的 MRI および運動機能評価を共に複数回行った。運動関連領域間に複数の有意な機能的接続性(functional connectivity; FC)を認め、特に健側(右)中心前回と患側(左)中前頭回との FC は、10m歩行速度と負の相関を示し、運動機能と同 FC 間の関連性を示唆した。

## F. 健康危険情報

総括研究報告書に記入

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Kengo Fujii, Tetsuya Abe, Shigeki Kubota, Aiki Marushima, Hiroaki Kawamoto, Tomoyuki Ueno, Akira Matsushita, Kei Nakai, Kosaku Saotome, Hideki Kadone, Ayumu Endo, Ayumu Haginoya, Yasushi Hada, Akira Matsumura, Yoshiyuki Sankai, Masashi Yamazaki. The voluntary driven exoskeleton Hybrid Assistive Limb (HAL) for postoperative training of thoracic ossification of the posterior longitudinal ligament: a case report. J Spinal Cord Med. 2016; Feb 9:1-7. [Epub ahead

of print]

2) Saotome K, Matsushita A, Nakai K, Kadone H, Tsurushima H, Sankai Y, Matsumura A. Quantitative Assessment of Head Motion toward Functional Magnetic Resonance Imaging during Stepping. Magn Reson Med Sci. Nov 6. 2015[Epub ahead of print]

3) Ouchi R, Saotome K, Matsushita A, Suzuki K. Development of an MRI-powered robotic system for cryoablation. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 1186-9. 2015

## 2. 学会発表

1) Akira Matsushita, Kousaku Saotome, Aiki Marushima, Tomoyuki Ueno, Tomohiko Masumoto, Hiroaki Kawamoto, Kei Nakai, Hideo Tsurushima, Masashi Yamazaki, Yoshiyuki Sankai, Akira Matsumura. Diffusion tensor image and functional MRI during robot rehabilitation for acute cerebrovascular disease. Asian Oceanian Congress of Neuroradiology, Fukuoka, Nov. 5-7, 2015

2) 松下明, 五月女康作, 増本智彦, 丸島愛樹, 中井啓, 鶴嶋英夫, 上野友之, 河本浩明, 山海嘉之, 山崎正志, 松村明. 急性期・周術期における拡散テンソル画像・機能的MRIの変化とpitfall. 日本CI学会, 東京, 2016年1月29-30日

3) 丸島愛樹, 上野友之, 遠藤歩, 中井啓, 松下明, 五月女康作, 河本浩明, 山崎正志: ロボットスーツHALによる機能回復治療における身体機能評価方法の検討 第52回日本リハビリテーション医学会学術集会 2015.5.28-30 (新潟) (ポスター)

4) 五月女康作, 松下明, 丸島愛樹, 河本浩明, 上野友之, 増本智彦, 松村明: 亜急性期脳卒中に対するリハビリテーション効果を検証するためのfMRI撮影の実現可能性の検証 第43回日本放射線技術学会秋季学術大会, 平成27年10月8日~10日, 金沢

5) 丸島愛樹, 河本浩明, 松下明, 上野友之, 五月女康作, 中井啓, 門根秀樹, 伊藤嘉朗, 鶴田和太郎, 遠藤歩, 羽田康司, 滝川知司, 鶴嶋英夫, 水谷太郎, 山崎正志, 山本哲哉, 松村明: 脳脊髄疾患急性期に対するロボットスーツHALによる機能回復治療 -A feasibility and safety study- 第74回日本脳神経外科学会学術総会 2015.10.14-16 (札幌) (口演)

6) 丸島愛樹, 河本浩明, 松下明, 五月女康作, 中井啓, 上野友之, 羽田康司, 門根秀樹, 遠藤歩, 清水如代, 藤井賢吾, 安部哲哉, 藤井圭吾, 石井一弘, 久保田茂樹, 石川公久, 酒巻真由子, 伊藤由美子, 鶴嶋英夫, 玉岡晃, 水谷太郎, 山海嘉之, 松村明, 山崎正志: ロボットスーツHALによる機能回復治療プロジェクト、脳疾患に対する臨床研究 第2回つくばHAL & CIMEシンポジウム 2015.12.11 (口演)

7) 藤井賢吾, 安部哲哉, 久保田茂希, 丸島愛樹, 中山敬太, 三浦紘世, 長島克弥, 中井啓, 松下明, 河本浩明, 門根秀樹, 五月女康作, 酒巻真由子, 清水如代, 羽田康司, 上野友之, 俣木優輝, 遠藤歩, 萩野谷歩, 山海嘉之, 山崎正志.: 脊椎・脊髄疾患に対するHALの臨床研究 第2回HAL・CIMEシンポジウム(東京), 12月, 2015

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## 急性期脳脊髄疾患患者に対する機能的磁気共鳴画像法 (fMRI) の 実現可能性の検証

研究分担者 増本 智彦 筑波大学医学医療系 放射線診断 准教授  
研究分担者 五月女 康作 筑波大学サイバニクス研究センター 研究員

### 研究要旨

急性期脳脊髄疾患患者に対してロボットスーツ HAL を用いた治療 (以下, HAL 治療) の効果を示す手法のひとつとして, 当研究グループは HAL 治療の前後に運動タスクを用いた機能的磁気共鳴画像 (fMRI; functional MRI) を実施する。しかし, 平成 26 年度では登録された約半数の患者にしか fMRI を実施することができず, また実施できても治療前しか実施できなかった症例が多く, その原因は患者登録後または退院決定後に直ちに緊急検査枠を確保することの難しさにあった。また実施できても頭部の動きにより解析結果の信頼性が下がった症例を多く経験した。そこで今年度は急性期脳脊髄疾患患者に対して fMRI 施行数を増やすための改善に取り組み, 実施数を飛躍的に向上することができた。

### A. 研究目的

急性期脳脊髄疾患患者に対して HAL 治療の効果を示す手法のひとつとして, 当研究グループは HAL 治療前後に fMRI を積極的に実施して HAL 治療による脳機能の変化を捉えることに取り組んでいる。しかしながら, マヒや意識レベルの低下を来す急性期の患者に対して fMRI を正確に行うことは容易ではなく急性期であるがゆえ問題を抱えていることを平成 26 年度に報告した; ①安静にしていられない②指示を理解できない③入院および退院のタイミングで装置の run time (空き時間) を確保できない。

そこで今年度は, ①タスクの変更②HAL-MRI 専用枠の確保, の 2 点に取り組み HAL 治療の効果をも fMRI で体系的に評価することができる検査体制の構築を図った。

### B. 研究方法

#### 1. 運動イメージタスクの導入

従来の運動タスク (膝 or 足関節の曲げ伸ばし) を行った結果頭部の動きが顕著であったことから, 昨今ニューロリハビリテーションとして注目されている運動イメージタスクを取り入れた。

運動イメージの対象部位は足関節とした。この時, まず被験者が効果的にイメージできるための運動イメージ fMRI 用動画選定スタディを行った。対象は健常ボランティア 11 名 (28.1±4.4 歳; 男性 6 名, 女性 5 名, 全員右利き) で, 右足関節運動を 4 方向 (頭尾, 尾頭, 外内, 内外方向) から撮影した動画をそれぞれ 7 回ずつ見せながらどの方向の動画がイメージをしやすかったか反応時間を計測した。また, 計測と同時に fMRI も撮像した。1 回の計測と撮像はいずれも 25 秒間で計測の間には同じく 25 秒間の rest を設けた。Rest 中も fMRI は撮像し続けた。被験者は実際には足関節を動かすことなく, 動画に映し出される足を自分の足だと思い, 同じ運動をイメージできた時に予め渡しておいたボタンを押す。これを 7 セット繰り返した。7 回の計測のうち, 最初の 3 回は練習と位置づけ, 残り 4 回の計測における反応時間の平均値を比較した。

#### 2. 運動イメージ fMRI の実施

HAL-MRI 専用枠として月曜日と木曜日の夕方を確保し, HAL 治療に患者登録後, 最も近い枠で 1 回目 fMRI を実施し, 続いて次の枠で 2 回

目3回目と続けて撮像して、2～3週間に及ぶHAL治療の間に一人の患者に対して最大で計4回のfMRIを撮像することを目標とした。

### C. 調査結果

#### 1. 動画と反応時間

4方向から撮影された動画の内、最も反応時間が早かった動画は右足関節を頭尾方向から撮影した動画で、反応時間は $8.0 \pm 0.5$ 秒であり、他の動画よりも有意に短かった( $p < .05$ ) (図1, 2)。また、7回の計測において、どの動画でも3回目または4回目以降から反応時間がプラトーに達する傾向を認めた。これはイメージタスクを行う際には事前の練習が必要であることを意味している。



図1. 反応時間が早かった頭尾方向の動画

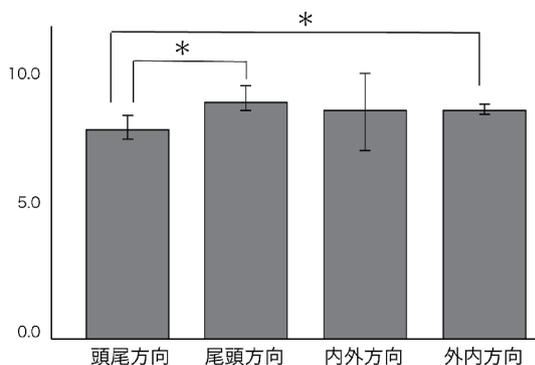


図2. 4動画の反応時間

#### 2. 新検査体制での運動イメージfMRIの実施状況

1.の結果から運動イメージfMRIを実施する前に登録患者には病室のベッド上にて運動イメージの練習を行ってもらった。また撮像前にもMRI寝台上で同じくイメージの練習を行ってから本番のfMRI撮像を行った。動画には反応時間が最

も早かった頭尾方向から撮像された足関節運動を用いた。被験者の利き足に合わせて左右の動画を用いた。

月曜日と木曜日の専用固定枠で運動イメージfMRIを行った結果、対象とした7名全員(計24回)に実施することができ、入院中一人平均3.4回実施することができた。最大で4回/人を目標していたが4回できなかった一番の要因は退院が早まって4回目の予定日より前に退院したからである。昨年度と異なり、HAL治療前後の2回だけでなく、中間にも行ったことで、最低でも3回のfMRIデータを取得することが可能となった。図3に頸髄損傷患者に対するHAL治療の前・中・後のfMRIを示す。運動イメージによって運動野を中心とした賦活領域が、治療回数を重ねるごとに収束していくことが確認できる。

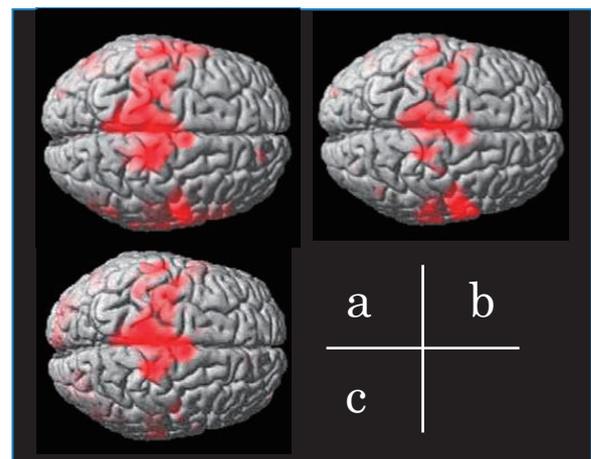


図3. 症例呈示 頸髄損傷患者に対する運動イメージタスクfMRI

a)1回目 b)2回目 c)3回目

#### D. 考察

平成26年度、登録患者に対して十分にfMRIをできなかった大きな理由は患者登録後、及び退院決定後に緊急検査を行うことが難儀であったことである。近年MRI検査の飛躍的な技術発展によりMRI検査の需要は増す一方で、緊急検査としてfMRIを行うことは容易ではない。そして、例え行っても運動タスクによる頭部の動き

によって解析を行うことができる良質な画像を得ることができなかつたことは大きな弊害であった。本年度（平成 27 年度）はそれらを解消すべく、①専用固定枠を設定②運動イメージタスクを導入したことで、急性期患者対象であっても fMRI 実施数を大幅に増やすことができた。またイメージタスクを行う上で、被験者が効果的にイメージできる動画を選定することは非常に重要であり、我々はプレスタディとして動画選定スタディを設けて複数の動画から 1 つをセレクトした。イメージをすることは自己の足の場所を認識し意識する上で重要な役割を果たす。今後、HAL 治療前におけるその能力の残存程度や治療後の回復程度を評価することで HAL 治療の効果を評価することにつなげていく。今回呈示した 1 例の賦活領域の収束パターンは、慢性期患者に対する HAL 治療における運動タスク fMRI でも確認できたパターンであり、HAL 治療を行うことで脳機能の過活動を抑え適切で限局的な賦活を促している可能性がある。しかしながら今後症例を重ねることでこれらは証明されていくものであり、現段階でこの結果が示す意義は明らかになっていない。何れにしてもこのような結果を得るためには fMRI を時期を逃さずに確実に進めていく必要がある。急性期患者に対する fMRI は通常の臨床現場でも実施することが難しく、昨年度に引き続き我々は HAL 治療患者に対して fMRI を行うための実施環境の改善と手法について検討と症例を重ねた。引き続き検討を重ねていく。

## E. 結論

急性期脳脊髄疾患患者に対してロボットスーツ HAL を用いた治療（以下、HAL 治療）の効果を示す手法のひとつの fMRI の実施数を増やすための改善に取り組み、専用固定枠の設置と運動イメ

ージタスクに取り組んだ結果、実施数を大幅に増やすことができた。

## F. 健康危険情報

総括研究報告書に記入

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Kengo Fujii, Tetsuya Abe, Shigeki Kubota, Aiki Marushima, Hiroaki Kawamoto, Tomoyuki Ueno, Akira Matsushita, Kei Nakai, Kosaku Saotome, Hideki Kadone, Ayumu Endo, Ayumu Haginoya, Yasushi Hada, Akira Matsumura, Yoshiyuki Sankai, Masashi Yamazaki. The voluntary driven exoskeleton Hybrid Assistive Limb (HAL) for postoperative training of thoracic ossification of the posterior longitudinal ligament: a case report. J Spinal Cord Med. 2016; Feb 9:1-7. [Epub ahead of print]

2) Saotome K, Matsushita A, Nakai K, Kadone H, Tsurushima H, Sankai Y, Matsumura A. Quantitative Assessment of Head Motion toward Functional Magnetic Resonance Imaging during Stepping. Magn Reson Med Sci. Nov 6. 2015[Epub ahead of print]

3) Ouchi R, Saotome K, Matsushita A, Suzuki K. Development of an MRI-powered robotic system for cryoablation. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 1186-9. 2015

### 2. 学会発表

1) 五月女康作, 松下明, 丸島愛樹, 河本浩明, 上野友之, 増本智彦, 松村明. 亜急性期脳卒中に対するリハビリテーション効果を検証するための fMRI 撮影の実現可能性の検証. 第 43 回日本

放射線技術学会秋季学術大会, 2015 年 10 月 8  
日～10 日, 金沢

2) Akira Matsushita, Kousaku Saotome, Aiki Marushima, Tomoyuki Ueno, Tomohiko Masumoto, Hiroaki Kawamoto, Kei Nakai, Hideo Tsurushima, Masashi Yamazaki, Yoshiyuki Sankai, Akira Matsumura. Diffusion tensor image and functional MRI during robot rehabilitation for acute cerebrovascular disease. Asian Oceanian Congress of Neuroradiology, Fukuoka, Nov. 5-7, 2015

3) 丸島 愛樹、上野 友之、遠藤 歩、中井 啓、  
松下 明、五月女 康作、河本 浩明、山崎 正  
志：ロボットスーツHALによる機能回復治療  
における身体機能評価方法の検討 第52回日  
本リハビリテーション医学会学術集会 2015.  
5.28-30 (新潟) (ポスター)

4) 丸島 愛樹、河本 浩明、松下 明、上野 友  
之、五月女 康作、中井 啓、門根秀樹、伊藤  
嘉朗、鶴田 和太郎、遠藤 歩、羽田 康司、滝  
川 知司、鶴嶋 英夫、水谷 太郎、山崎 正志、  
山本 哲哉、松村 明：脳脊髄疾患急性期に対  
するロボットスーツHALによる機能回復治  
療 -A feasibility and safety study- 第74回日  
本脳神経外科学会学術総会 2015.10.14-16  
(札幌) (口演)

5) 丸島愛樹、河本浩明、松下明、五月女康作、  
中井啓、上野友之、羽田康司、門根秀樹、遠藤  
歩、清水如代、藤井賢吾、安部哲哉、藤井圭  
吾、石井一弘、久保田茂樹、石川公久、酒巻真  
由子、伊藤由美子、鶴嶋英夫、玉岡晃、水谷太  
郎、山海嘉之、松村明、山崎正志：ロボットス  
ーツ HAL による機能回復治療プロジェクト、  
脳疾患に対する臨床研究 第 2 回つくば HAL

& CIME シンポジウム 2015.12.11 (口演)

6) 藤井賢吾、安部哲哉、久保田茂希、丸島愛樹、  
中山敬太、三浦紘世、長島克弥、中井啓、松下  
明、河本浩明、門根秀樹、五月女康作、酒巻真  
由子、清水如代、羽田康司、上野友之、俣木優  
輝、遠藤歩、萩野谷歩、山海嘉之、山崎正志。:  
脊椎・脊髄疾患に対する HAL の臨床研究 第  
2 回 HAL・CIME シンポジウム(東京)、12 月、  
2015

7) 松下明、五月女康作、増本智彦、丸島愛樹、  
中井啓、鶴嶋英夫、上野友之、河本浩明、山海  
嘉之、山崎正志、松村明。急性期・周術期にお  
ける拡散テンソル画像・機能的 MRI の変化と  
pitfall. 日本 CI 学会, 東京, 2016 年 1 月 29-30  
日

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

該当なし

##### 2. 実用新案登録

該当なし

##### 3. その他

該当なし

## ロボットスーツ HAL による 機能回復治療の安全性及び実行可能性の評価

研究分担者 水谷 太郎  
筑波大学医学医療系 救急・集中治療部 教授  
研究分担者 丸島 愛樹  
筑波大学医学医療系 救急・集中治療部 講師

### 研究要旨

ロボットスーツ HAL による脳脊髄疾患に対する臨床研究において、安全性と実行可能性の評価を行った。有害事象は、起立性低血圧 2 例（脳梗塞急性期）、嘔吐 1 例（脳内出血急性期）、関節炎 1 例（脳梗塞急性期）、胸痛（脳内出血急性期）、皮膚障害 9 例（脳梗塞急性期 1 例、脊髄疾患 4 例、脳性麻痺 4 例）の計 13 例に認めた。プロトコル逸脱・早期終了は、疲労 1 例（脳梗塞急性期）、痛風発作 1 例（脳梗塞急性期）、拒否 1 例（脊髄疾患）、病状の悪化（悪性脳腫瘍 1 例）の計 4 例に認めた。臨床研究の一時的な休止は、1 回休止 5 例（疲労：脳内出血急性期 2 例、胸痛：脳内出血急性期 1 例、不在：脳内出血急性期 1 例、他の治療：脳内出血急性期 1 例）、2 回休止 1 例（尿路感染：脳内出血急性期 1 例）の計 6 例に認めた。有害事象については、臨床上問題となるものは認めなかった。起立性低血圧の 2 例は平成 26 年度の症例であり、平成 27 年度は認めておらず、より安全性に配慮した HAL の治療が実施できた。皮膚障害を 9 例に認めているが、その内、脳脊髄疾患急性期の 5 例においては、腸骨稜の HAL と接触部の内出血、大腿内側の電極接地部とベルト部分の圧迫と擦過、下腿の近位側の HAL のカフとの接触部の発赤・内出血・擦過が原因であった。脳性麻痺の 4 例については、下肢の外反や内反変形に伴う HAL との接触が原因であり、大腿内側部、下腿外側腓骨頭、母趾 CM 関節の擦過・表皮剥離、圧迫痕、爪の損傷を認めた。いずれの症例も皮膚保護材の塗布や経過観察で自然軽快した。下肢の変形を伴う症例では、特に HAL との接触による皮膚障害に注意を要すると考えられた。

ペースメーカー装着患者に対する HAL の仕様を検証した。ペースメーカーの感度を調整しながら、HAL のアシストレベルを 0 から最大値まで上げていったが、ペースメーカーに対する干渉は認めなかった。ペースメーカー埋め込み患者に対しては、患者毎に HAL 施行前に干渉試験を行うことで実施可能と考えられた。

## A. 研究目的

脳脊髄疾患急性期では、血圧や脳循環の安定を図るために安静が必要である一方、早期離床と機能回復治療の開始が重要である。当該研究では、脳脊髄疾患急性期や肖像増悪患者に対するロボットスーツ HAL の臨床研究における、安全性、プロトコルの実行可能性を評価する。

## B. 研究方法

筑波大学附属病院で、2014年7月から2016年3月までの行われた HAL の臨床研究における安全性、及びプロトコルの実行可能性について、全症例において検証した。

## C. 研究結果

有害事象：13例

起立性低血圧2例（脳梗塞急性期）  
嘔吐1例（脳内出血急性期）  
関節炎1例（脳梗塞急性期）  
胸痛（脳内出血急性期）  
皮膚障害9例（脳梗塞急性期1例、脊髄疾患4例、脳性麻痺4例）

プロトコル逸脱・早期終了：4例

疲労1例（脳梗塞急性期）  
痛風発作1例（脳梗塞急性期）  
拒否1例（脊髄疾患）  
病状の悪化（悪性脳腫瘍1例）

プロトコルの一時休止：6例

1回休止5例

疲労：脳内出血急性期2例  
胸痛：脳内出血急性期1例  
不在：脳内出血急性期1例  
他の治療：脳内出血急性期1例

2回休止1例

尿路感染：脳内出血急性期1例

有害事象については、臨床上問題となるものは認めなかった。起立性低血圧の2例は平成26年度の症例であり、平成27年度は認めておらず、より安全性に配慮した HAL の治療が実施できた。

皮膚障害を9例に認めているが、その内、脳脊髄疾患急性期の5例においては、腸骨稜の HAL と接触部の内出血、大腿内側の電極接地部とベルト部分の圧迫と擦過、下腿の近位側の HAL のカフとの接触部の発赤・内出血・擦過が原因であった。脳性麻痺の4例については、下肢の外反やない内反変形に伴う HAL との接触が原因であり、大腿内側部、下腿外側腓骨頭、母趾 CM 関節の擦過・表皮剥離、圧迫痕、爪の損傷を認めた。いずれの症例も皮膚保護材の塗布や経過観察で自然軽快した。下肢の変形を伴う症例では、特に HAL との接触による皮膚障害に注意を要すると考えられた。

ペースメーカー埋め込み患者に対する対応

ペースメーカー装着患者に対する HAL の仕様を検証した。ペースメーカーの感度を調整しながら、HAL のアシストレベルを0から最大値まで上げていったが、ペースメーカーに対する干渉は認めなかった。ペースメーカー埋め込み患者に対しては、患者毎に HAL 施行前に干渉試験を行うことで実施可能と考えられた。

## D. 考察

当該臨床研究において、臨床上問題となる有害事象なく、臨床研究を継続できた。HAL による早期離床、歩行練習による起立性低血圧は平成26年度2例あったが、平成27年度は認めなかった。通常リハビリテーションに

よる座位、立位試験にて、血圧の変動、起立性低血圧の有無を評価してから、HALによる立位・歩行練習を実施することを徹底した成果である。

皮膚障害は、HAL やベルト、カフ、電極、靴と皮膚の擦過、圧迫などにより生じた、皮膚の発赤、擦過傷、内出血であった。それらは皮膚被覆材の塗布や経過観察にて改善した。脳性麻痺患者では、下肢の変形により HAL との接触部分が多くなり易いので注意を要する。

プロトコルの早期終了については、悪性脳腫瘍患者に対しては、術後早期の ADL 改善効果を認めた。しかし、経過中に病状の悪化のため、継続が困難となり終了となった。脳脊髄の悪性腫瘍患者に対しては、最終的には病状の悪化が予期されるため、術後早期に ADL を回復させて、家庭・社会復帰を支援するプログラムが必要であると考えられた。

ペースメーカー埋め込み患者に対する HAL の使用方法を確立することができたため、今後も患者毎に安全性を評価した後に、実地可能であると考えられた。

## E. 結論

脳脊髄疾患急性期、及び病状悪化の患者に対する HAL による機能回復治療の安全性、プロトコル実行可能性を評価した。臨床上問題となる有害事象は認めず、臨床研究の継続は可能であった。疾患、神経症状、身体機能、重症度等に合わせて、有害事象、休止、プロトコル離脱が発生しないような配慮を要する。また、患者の病状や心理状態を常に把握して、一時休止やプロトコル早期終了を検討することも必要である。

## F. 健康危険情報

総括研究報告書に記入

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) M. Mizukami, K. Yoshikawa, H. Kawamoto, A. Sano, K. Koseki, Y. Asakawa, K. Iwamoto, H. Nagata, H. Tsurushima, K. Nakai, A. Marushima, Y. Sankai, A. Matsumura, Gait training of subacute stroke patients using a hybrid assistive limb: a pilot study, Disability and Rehabilitation: Assistive Technology, Mar 26, pp. 1-8, 2016.

2) K. Fujii, T. Abe, S. Kubota, A. Marushima, H. Kawamoto, T. Ueno, A. Matsushita, K. Nakai, K. Saotome, H. Kadone, A. Endo, A. Haginoya, Y. Hada, A. Matsumura, Y. Sankai, M. Yamazaki, The voluntary driven exoskeleton Hybrid Assistive Limb (HAL) for postoperative training of thoracic ossification of the posterior longitudinal ligament: a case report, The Journal of Spinal Cord Medicine, 09 Feb 2016

3) S. Kubota, T. Abe, K. Fujii, Marushima A, T. Ueno, A. Haginoya, A. End, H. Kadone, H. Kawamoto, Y. Shimizu, Y. Hada, A. Matsumura, Y. Sankai, M. Yamazaki, Improvement of walking ability using Hybrid Assistive Limb training in a patient with severe thoracic myelopathy caused by ossification of the posterior longitudinal ligament. A case report. Journal of Spine, S7-003, 2016.

### 2. 学会発表

Mizukami M., Yoshikawa K., Kawamoto H., Sano A., Koseki K., Asakawa Y., Iwamoto K., Nagata H., Nakai K., Marushima A., Sankai Y., Matsumura A. Effect of Gait Training with an Exoskeleton Robotic Device on Hemiplegic Patients in the Recovery Stage. World Confederation for Physical Therapy Congress 2015(WCPT) 2015.5.1-4 (シンガポール) (口演)

丸島 愛樹、上野 友之、遠藤 歩、中井 啓、  
松下 明、五月女 康作、河本 浩明、山崎 正  
志：ロボットスーツHALによる機能回復治療  
における身体機能評価方法の検討 第52回日  
本リハビリテーション医学会学術集会  
2015.5.28-30（新潟）（ポスター）

俣木優輝、上野友之、遠藤歩、坂根正孝、丸島  
愛樹、山崎正志、羽田 康司：胸椎後縦靱帯骨化  
症の術後にロボットスーツ HAL を用いた症例  
の歩容変化：第 52 回日本リハビリテーション  
医学会（新潟）2016年6月

加々井祐太、上野友之、山中ひとみ、日浅健太、  
河本浩明、丸島愛樹、山崎正志：脳卒中急性期  
片麻痺患者に対する単関節型 HAL の上肢への  
使用経験：第 5 回ロボットリハビリテーショ  
ン・ケア研究大会（静岡）2015年7月

青木麻美、上野友之、晝田佳世、山内駿介、河  
本浩明、門根秀樹、丸島愛樹、山崎正志：脳卒  
中急性期患者における装着型ロボット HAL を  
使用した歩行練習における効果の検討：第 5  
回ロボットリハビリテーション・ケア研究大会  
（静岡）2015年7月

上野友之、丸島愛樹、門根秀樹、河本浩明、晝  
田佳世、山内駿介、渡邊麗子、清水如代、羽田  
康司、山崎正志：脳梗塞急性期患者におけるロ  
ボットスーツ HAL を用いた 5 段階式歩行練習  
アプローチ：第 31 回義肢装具学会学術集会（横  
浜）2015年10月

丸島 愛樹、河本 浩明、松下 明、上野 友之、  
五月女 康作、中井 啓、門根秀樹、伊藤 嘉朗、  
鶴田 和太郎、遠藤 歩、羽田 康司、滝川 知  
司、鶴嶋 英夫、水谷 太郎、山崎 正志、山本

哲哉、松村 明：脳脊髄疾患急性期に対するロ  
ボットスーツHALによる機能回復治療 -A fe  
asibility and safety study- 第74回日本脳神  
経外科学会学術総会 2015.10.14-16（札幌）  
（口演）

丸島愛樹、河本浩明、松下明、五月女康作、中  
井啓、上野友之、羽田康司、門根秀樹、遠藤歩、  
清水如代、藤井賢吾、安部哲哉、藤井圭吾、  
石井一弘、久保田茂樹、石川公久、酒巻真由子、  
伊藤由美子、鶴嶋英夫、玉岡晃、水谷太郎、山  
海嘉之、松村明、山崎正志：ロボットスーツ  
HAL による機能回復治療プロジェクト、脳疾  
患に対する臨床研究 第 2 回つくば HAL &  
CIME シンポジウム 2015.12.11（口演）

藤井賢吾、安部哲哉、久保田茂希、丸島愛樹、  
中山敬太、三浦紘世、長島克弥、中井啓、松下  
明、河本浩明、門根秀樹、五月女康作、酒巻真  
由子、清水如代、羽田康司、上野友之、俣木優  
輝、遠藤歩、萩野谷歩、山海嘉之、山崎正志。：  
脊椎・脊髄疾患に対する HAL の臨床研究  
第 2 回 HAL・CIME シンポジウム(東京)、12  
月、2015

久保田茂希、丸島愛樹、安部哲哉、藤井賢吾、  
俣木優輝、中山敬太、河本浩明、萩野谷歩、遠  
藤歩、上野友之、羽田康司、菅谷久、吉岡友和、  
山海嘉之、山崎正志。重度歩行障害を呈する胸  
椎後縦靱帯骨化症に対するロボットスーツ  
HAL を用いたリハビリテーションの影響。第  
30 回日本整形外科学会基礎学術集会（富山）、  
2015年10月

Kubota S, Abe T, Marushima A, Fujii K,  
Nakayama K, Miura K, Shimizu Y, Sugaya H,  
Yoshioka T, Sankai Y, Yamazaki M. A new  
rehabilitation technique using the robot suit HAL

for patients with severe myelopathy due to thoracic ossification of posterior longitudinal ligament (OPLL). ORS: Orthopaedic Research Society Annual meeting 2016 Orland, Florida, USA, Mar 5-8, 2016. なし

五月女康作, 松下明, 丸島愛樹, 河本浩明, 上野友之, 増本智彦, 松村明: 亜急性期脳卒中に対するリハビリテーション効果を検証するための fMRI 撮影の実現可能性の検証 第 43 回日本放射線技術学会秋季学術大会, 平成 27 年 10 月 8 日~10 日, 金沢

Akira Matsushita, Kousaku Saotome, Aiki Marushima, Tomoyuki Ueno, Tomohiko Masumoto, Hiroaki Kawamoto, Kei Nakai, Hideo Tsurushima, Masashi Yamazaki, Yoshiyuki Sankai, Akira Matsumura. Diffusion tensor image and functional MRI during robot rehabilitation for acute cerebrovascular disease. Asian Oceanian Congress of Neuroradiology, Fukuoka, Nov. 5-7, 2015

松下明, 五月女康作, 増本智彦, 丸島愛樹, 中井啓, 鶴嶋英夫, 上野友之, 河本浩明, 山海嘉之, 山崎正志, 松村明. 急性期・周術期における拡散テンソル画像・機能的 MRI の変化と pitfall. 日本 CI 学会, 東京, 2016 年 1 月 29-30 日

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他

## 炎症性脊髄疾患の急性期患者への HAL 使用に関する研究

研究分担者 玉岡 晃  
筑波大学医学医療系 神経内科学 教授  
研究分担者 石井一弘  
筑波大学医学医療系 神経内科学 准教授

### 研究要旨

炎症性脊髄疾患の急性期に両脚用 HAL を用いた歩行プログラムとステロイド治療を併用し、HAL の運動機能改善効果を明らかにする。炎症性脊髄疾患の急性期に両脚用 HAL を使用した経験はなく、症例の蓄積が必要である。

### A. 研究目的

多発性硬化症、視神経脊髄炎、脊髄サルコイドーシスなどの炎症性脊髄疾患の急性期では、2～3週もの間、ステロイド投与などの薬物治療が中心になりリハビリテーション介入が遅れることも多い。また、高率に感覚障害を伴うため通常のリハビリテーション効果も限定的であることが多い。しかも増悪・寛解を繰り返すため、増悪時に救出的に適時使用することで、機能障害が軽減されることが期待できる。従って、これら炎症性脊髄疾患の急性期における両脚医療用 HAL (HL01) の効果を確認することは、運動機能障害や日常生活動作低下予防の観点から重要である。本研究では炎症性脊髄疾患の急性期で HAL (HL01) を使用し、身体機能や日常生活動作を改善させるかどうかを検証することを目的とした。

### B. 研究方法

急性期の炎症性脊髄疾患に薬物治療と併用して HAL の運動機能改善効果ならびに日常生活動作改善効果を評価した。昨年度、視神経脊髄炎の患者を施行したが、本年度は本研究に参加基準を満たす患者がいなかった。引き続き、研究への参加を奨励する。

(倫理面への配慮)

課題「中枢性運動機能障害に対する装着型人支援ロボット HAL を用いた中枢神経機能回復治療の実行可能性、安全性に関する評価試験」は筑波大学附属病院 医薬品等受託研究審査委員会で審議され、承認された。

### C. 研究結果

昨年度、HAL 治療プログラム研究に参加した視神経脊髄炎患者はその後も有害事象なく、かつ運動機能は良好に回復している。

### D. 考察

脊髄炎症性疾患の急性期での HAL の効果を検討した報告はない。実施症例を増やし、薬物治療のみの症例と比較検討する必要がある。炎症性脊髄疾患患者の参加を今後も募る。

### E. 結論

高度歩行障害を呈した NMO 患者の急性期に両脚医療用 HAL の歩行プログラムを実施し、両下肢運動機能改善に著明な効果を認めた。その後、重篤な有害事象は起きなかった。炎症性脊髄疾患の急性期での HAL 使用経験を蓄積する必要がある。

### F. 健康危険情報

総括研究報告書に記入

**G. 研究発表**

該当なし

**H. 知的財産権の出願・登録状況**

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

## 後縦靭帯骨化症に伴う上下肢麻痺に対する HAL 訓練に関する研究

研究分担者 安部哲哉 筑波大学医学医療系 整形外科 講師

### 研究要旨

昨年度に引き続き、術前に歩行困難であった胸椎後縦靭帯骨化症(OPLL)に対する後方除圧固定術後の1例(症例5)、OPLLによる脊髄症に対する術後に歩行障害の再増悪を来した4例(症例6-9)、および頸椎術後にC5麻痺を発症した2例2肢(症例10-11)に対して、Hybrid Assistive Limb (HAL)を用いた訓練を導入した。胸椎 OPLL の症例では通常のリハビリテーションに加えて、両下肢 HAL を用いた歩行訓練を1回60分、週2-3回行った。症例5においても症例1-3同様に歩行速度と1分あたりの歩数は改善し、Walking index for SCI IIも著明に改善した。脊髄症術後慢性期に歩行障害の再増悪を来した症例に対しては、外来通院で週1回60分を計10回、両下肢 HAL を用いた歩行訓練を行った。全例で経時的な歩幅の改善とそれに伴う歩行速度の改善を認めた。C5麻痺症例に関しては、肘関節に対する単関節 HAL による自動運動訓練を行った。上腕二頭筋および三頭筋の表面筋電図は全例で検出可能であり、肘関節に対する単関節 HAL による訓練は全例で可能であった。本研究の結果から、胸椎 OPLL の術後および脊髄症慢性増悪例に対するロボットスーツ HAL を用いた歩行訓練は、歩行能力の改善に有効であることが示唆された。また、頸椎術後にC5麻痺を呈した症例に対する単関節 HAL を用いた肘関節訓練は安全に実行可能であり、今後さらに効果の検討が必要である。

### A. 研究目的

脳卒中後や脊髄損傷後の慢性期に有用性が報告[1-3]されているロボットスーツ Hybrid Assistive Limb (HAL)を、昨年度より胸椎後縦靭帯骨化症(OPLL)で歩行困難な症例に対して用いてきた。また、頸椎 OPLL 術後に両側 C5 麻痺を呈した症例に対して単関節 HAL を導入し訓練を行ってきた。本年度は胸椎後縦靭帯骨化症(OPLL)で歩行困難な症例および頸椎 OPLL 術後に C5 麻痺を呈した症例に対する HAL 訓練の症例を追加するとともに、脊髄症に対する術後慢性期に歩行障害の再増悪を来した症例に対して適応を試みたので、それらの症例における効果および経過を報告する。

### B. 研究方法

#### 1. 対象

2015年の1年間に筑波大学附属病院で胸椎 OPLL に対する後方除圧固定術後にロボットスーツ HAL を用いた歩行訓練を行った新たな1症例(症例5)、脊髄症術後の慢性期に歩行障害が再増悪し、画像上脊髄圧迫所見を認めず脊髄萎縮および脊髄変性を歩行増悪の主因と診断し、HAL を用いた歩行訓練を行った4症例(症例6-9)、および頸椎 OPLL 術後に C5 麻痺を呈した2例(症例10-11)である。

#### 2. 検討項目

胸椎 OPLL の症例5に関しては、症例1-3と同様、術後に離床が可能となった段階で両下肢

用 HAL のフィッティングと椅子からの立ち上がり動作を確認した。転倒予防にハーネス付き歩行訓練器 (All-in-One Walking Trainer; Healthcare Lifting Specialist, Denmark) を用いた。1 周 28m の平地コースで HAL による歩行訓練を行った。1 回の訓練は HAL の脱着と休憩時間を含めて 60 分とした。訓練の頻度に関しては、胸椎 OPLL 症例に対しては週 2-3 回、脊髄症の術後に歩行障害の再増悪を来した症例に対しては週 1 回とし、理学療法士 2 名と医師 1 名の付き添いの元で最大 10 回実施した。

C5 麻痺症例に対しては、肘関節に単関節 HAL を導入し、上腕二頭筋および上腕三頭筋に電極を添付し生体電位を検出し、肘関節の運動を行った。頻度は週に 2-3 回、10 回までとした。

評価項目は、胸椎 OPLL 症例および歩行障害の再増悪症例に関しては、HAL 導入時と終了時に HAL を外した状態で行った 10m 歩行テスト [4] (快適歩行状態で 10m 歩行に要する時間と歩数を計測) における歩行速度、歩幅、歩行率、ASIA 機能障害尺度 [5]、The walking index for SCI II (WISCI II) [6]、発生した有害事象とした。

C5 麻痺症例に関しては、徒手筋力検査および発生した有害事象を評価した。

### C. 研究結果

1) 胸椎 OPLL 症例のまとめを表 1 に示す。

症例 5 においても症例 1-3 と同様に WISCI II は改善し、退院時に杖歩行可能まで歩行能力が回復した。また、10m 歩行テストにおける歩行速度、歩幅、歩行率は導入前後で改善を認めた。有害事象は認めなかった。

2) 脊髄症に対する術後慢性期に歩行障害の再増悪を来した症例 6-9 のまとめを表 2 に示す。10m 歩行テストにおいて、症例によっては歩行

率の改善は認めなかったものの、全例で歩幅の改善とそれに伴う歩行速度の改善を認めた。有害事象は認めなかった。

3) 頸椎 OPLL 術後 C5 麻痺症例 10-11 のまとめを表 3 に示す。

上腕二頭筋および上腕三頭筋からの生体電位の検出は全症例において可能で、肘関節 HAL によるトレーニングが実行可能であった。に対する干渉は認めなかった。ペースメーカー埋め込み患者に対しては、患者毎に HAL 施行前に干渉試験を行うことで実施可能と考えられた。

## D. 考察

HALの急性期・亜急性期への導入や、脊椎術後早期への導入の報告は少ない[7-8]。本研究において、われわれは胸椎 OPLL で歩行困難な症例および頸椎 OPLL 術後に C5 麻痺を呈した症例に対する HAL 訓練、ならびに脊髄症に対する術後慢性期に歩行障害の再増悪を来した症例に対する HAL 訓練が安全に実施可能であり、脊髄症の改善に有効であることを示した。

ロボットスーツ HAL は、装着者の随意的な四肢の運動に伴い皮膚表面から検出される生体電位信号と足底センサーからの信号を基に、コンピューター制御された関節外側アクチュエーターによって四肢運動をアシストすることができる装着型人支援ロボットである。脳卒中や脊髄損傷の慢性期に HAL を用いた研究では、HAL により補助された反復運動が運動機能を改善させることが示されている[1, 2]。

Sakakima ら[8]は、胸椎 OPLL の 1 例に両下肢用 HAL を用い、術後早期の導入が歩行機能の改善に効果があったことを報告しているが、われわれは麻痺および歩行障害の程度がより重度の症例で機能回復効果を示すことができた。さらに胸椎 OPLL は術後の動的要素によっても麻痺が発生する危険性があり、症例 5 でも術後に両下肢麻痺の増悪で 3 週間の安静臥床を要したにもかかわらず、その後の HAL による歩行訓練を約 1 か月行って杖歩行で退院できたことは極めて臨床的経過が良好であったと言える。今回の検討からは、より早期に HAL を用いた歩行訓練を導入することが、重度 OPLL で歩行困難となった患者の歩行機能の回復に良い影響をもたらす可能性が示唆された。

訓練回数が彼らより少なくとも歩行能力の回復を認めたことから、OPLL による重度脊髄症で下肢麻痺を呈した症例に対して、術後早期の HAL 訓練の導入が機能回復に重要であることが示唆された。

脊髄症の術後慢性期に歩行障害の再増悪を来した症例においても、10 回の HAL 訓練前後で歩行速度の改善を認めたことは新しい知見であり、脊髄障害後の萎縮を背景とした歩行障害に対しても HAL 訓練の効果があることが示唆された。

HAL による四肢運動機能の回復効果に関して今後さらなる検証が必要であるが、現時点でわれわれは生体内のフィードバック効果であると考えている。Barbeau ら[9]は Locomotor training における足底接地や体幹保持動作といった求心性の感覚入力機能が機能回復に重要であることを報告しているが、HAL 訓練の効果も、本人の随意動作が HAL 訓練によって増幅・補助されることによって生じる感覚フィードバックが、中枢神経系および末梢神経系に作用することで、可塑性の残っていた中枢神経の機能回復が得られた可能性がある。Belda-Lois ら[10]もロボットを用いたニューロリハビリテーションの分野における運動学習の重要性を報告している。また、HAL 訓練は All-in one Walking Trainer と組み合わせて用いることで、理学療法士および介助者における介助負担量も減少するとともに、患者にとって安全でかつ十分な訓練量を確保することが可能であったことを明らかにできた。

C5 麻痺に関しては、まだその原因に諸説あるが、髄節レベルの脊髄障害と神経根障害の両方と考えられる[11-12]。治療法に関して有効な報告はまだないが、HAL 訓練により自然経過より早い回復が得られる可能性がある。今回の検討では単関節 HAL 訓練を安全に行えることが確認できた。

いずれの症例も同様な症例に対する HAL 訓練を併用しないリハビリテーションのみの群をコントロール群とした比較・検討試験を検討し、HAL 訓練の効果を実証したいと考える。

## E. 結論

重度胸椎 OPLL の術後および脊髄症に対する術後慢性期に歩行障害の再増悪を来した症例に対するロボットスーツ HAL を用いた歩行訓練は、歩行能力の改善に有効であることが明らかとなった。また、頸椎 OPLL 術後に C5 麻痺を呈した症例に対する肘関節の単関節 HAL を用いた訓練は安全に実行可能であった。今後さらに HAL 訓練の効果の検証を進める必要がある。

## 参考文献

1. Kawamoto H, Kiyotaka K, Yoshio N et al. Pilot study of locomotion improvement using hybrid assistive limb in chronic stroke patients. *BMC Neurol.* 2013; 13:141.
2. Kubota S, Nakata Y, Eguchi K et al: Feasibility of rehabilitation training with a newly developed wearable robot for patients with limited mobility. *Arch Phys Med Reha* 2013; 94:1080-1087
3. Arch M, Cruciger O, Sczesny-Kaiser M et al: Voluntary driven exoskeleton as a new tool for rehabilitation in chronic spinal cord injury: a pilot study. *The Spine J.* 2014; 14: 2847–2853.
4. Van Hedel HJ, Wirz M, Curt A. Improving walking assessment in subjects with an incomplete spinal cord injury: responsiveness. *Spinal Cord* 2006; 44:352–356.
5. Piepmeier JM, Jenkins NR. Late neurological changes following traumatic spinal cord injury. *J Neurosurg* 1988; 69:399–402.
6. Ditunno JF, Ditunno PL. Walking index for spinal cord injury (WISCI II): scale revision. *Spinal Cord* 2001; 39:654–656. □
7. Cruciger O, Tegenthoff M, Schwenkreis P, Schildhauer T et al. Locomotion training using voluntary driven exoskeleton (HAL) in acute incomplete SCI. *Neurology.* 2014; 83:474–4.
8. Sakakima H, Ijiri K, Matsuda F et al. A newly developed robot suit hybrid assistive limb facilitated walking rehabilitation after spinal surgery for thoracic ossification of the posterior longitudinal ligament: A case report. *Case Reports in Orthop.* 2013; 2013:621405.
9. Barbeau H. Locomotor training in neurorehabilitation: emerging rehabilitation concepts. *Neurorehabil Neural Repair.* 2003; 17:3–11.
10. Belda-Lois M, Horno D, Bermejo-Bosch I, Moreno C, Pons L, Farina D, et al. Rehabilitation of gait after stroke: a review towards a top-down approach. *J Neuroeng Rehabil. BioMed Central Ltd;* 2011 Dec 13; 8:66.
11. Imagama S, Matsuyama Y, Yukawa Y et al: C5 palsy after cervical laminoplasty; a multicenter study. *J Bone Joint Surg.* 2010; 92-B:393-400
12. Hashimoto M, Mochizuki M, Yamazaki M et al: C5 palsy following anterior decompression and spinal fusion for cervical degenerative diseases. *Eur Spine J.* 2010; 19(10):1702-10

## F. 健康危険情報

総括研究報告書に記入

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Kengo Fujii, Tetsuya Abe, Shigeki Kubota, Aiki Marushima, Hiroaki Kawamoto, Tomoyuki Ueno, Akira Matsushita, Kei Nakai, Kosaku Saotome, Hideki Kadone, Ayumu Endo, Ayumu Haginoya, Yasushi Hada, Akira Matsumura, Yoshiyuki Sankai, Masashi Yamazaki. The voluntary driven exoskeleton Hybrid Assistive Limb (HAL) for postoperative training of thoracic ossification of the posterior longitudinal ligament: a case report. J Spinal Cord Med. 2016; Feb 9:1-7. [Epub ahead of print]
2. Kubota S, Abe T, Fujii K, Marushima A, Ueno T, Haginoya A, Endo A, Kadone H, Kawamoto H, Shimizu Y, Hada Y, Matsumura A, Sankai Y, Yamazaki M. Improvement of walking ability using Hybrid Assistive Limb training in a patient with severe thoracic myelopathy caused by ossification of the posterior longitudinal ligament. A case report. J Spine 2016. [in Press]

### 2. 学会発表

1. 久保田茂希, 丸島愛樹, 安部哲哉, 藤井賢吾, 俣木優輝, 中山敬太, 河本浩明, 萩野谷歩, 遠藤歩, 上野友之, 羽田康司, 菅谷久, 吉岡友和, 山海嘉之, 山崎正志. 重度歩行障害を呈する胸椎後縦靭帯骨化症に対するロボットスーツ HAL を用いたリハビリテーションの影響. 第 30 回日本整形外科学会基礎学術集会 (富

山)、2015 年 10 月

2. 久保田茂希, 安部哲哉, 藤井賢吾, 中山啓太, 三浦紘世, 山崎正志. 胸椎後縦靭帯骨化症に伴う重度脊髄症を呈するロボットスーツ HAL を用いたリハビリテーション. 第 50 回日本脊髄障害医学会 (東京)、2015 年 11 月
3. Kubota S, Abe T, Marushima A, Fujii K, Nakayama K, Miura K, Shimizu Y, Sugaya H, Yoshioka T, Sankai Y, Yamazaki M. A new rehabilitation technique using the robot suit HAL for patients with severe myelopathy due to thoracic ossification of posterior longitudinal ligament (OPLL). ORS: Orthopaedic Research Society Annual meeting 2016 Orland, Florida, USA, Mar 5-8, 2016.
4. Kengo Fujii, Tetsuya Abe, Shigeki Kubota, Keita Nakayama, Kousei Miura, Yoshiyuki Sankai, Masashi Yamazaki: Efficacy of Voluntary Driven Exoskeleton Hybrid Assistive Limb (HAL) in Patients with Chronic Cervical Spinal Cord Injury. 31st Annual Meeting of the Cervical Spine Research Society European Section (CSRS-ES), (London, UK) ,5 月, 2015
5. 藤井賢吾, 安部哲哉, 久保田茂希, 門根秀樹, 山海嘉之, 山崎正志. 脊柱靭帯骨化症に伴う上肢および下肢麻痺に対する HAL リハビリテーション 【脊椎靭帯骨化症に関する調査研究】 【後縦靭帯骨化症の病態解明・治療法開発に関する研究】平成 27 年度第 2 回班会議 (東京), 11 月, 2015
6. 藤井賢吾, 安部哲哉, 久保田茂希, 丸島愛樹, 中山敬太, 三浦紘世, 長島克弥, 中井啓, 松下明, 河本浩明, 門根秀樹, 五月女康作, 酒巻真由子, 清水如代, 羽

田康司, 上野友之, 俣木優輝, 遠藤歩,  
萩野谷歩, 山海嘉之, 山崎正志. : 脊椎・  
脊髄疾患に対する HAL の臨床研究 第  
2 回 HAL・CIME シンポジウム(東京)、  
12 月、2015

7. 丸島愛樹、河本浩明、松下明、五月女康  
作、中井啓、上野友之、羽田康司、門根  
秀樹、遠藤歩、清水如代、藤井賢吾、安  
部哲哉、藤井圭吾、石井一弘、久保田茂  
樹、石川公久、酒巻真由子、伊藤由美子、  
鶴嶋英夫、玉岡晃、水谷太郎、山海嘉之、  
松村明、山崎正志 : ロボットスーツ HAL  
による機能回復治療プロジェクト、脳疾  
患に対する臨床研究 第2回つくばHAL  
& CIME シンポジウム 2015.12.11 (口  
演)

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
該当なし
2. 実用新案登録  
該当なし
3. その他  
該当なし

## 急性期脳卒中患者に対する HAL 訓練前後の TMS-MEP の計測

研究分担者 羽田康司 筑波大学医学医療系 リハビリテーション科 准教授

### 研究要旨

急性期脳卒中患者に対する HAL 訓練効果を臨床神経生理学的に検証するため、ナビゲーション下経頭蓋磁気刺激 (TMS) による運動誘発電位 (MEP) 計測システムを構築し、HAL 訓練前後での MEP パラメーターの変化について検討した。

#### A. 研究目的

急性期脳卒中患者に対する HAL 訓練効果を臨床神経生理学的に検証するため、ナビゲーション下経頭蓋磁気刺激 (TMS) による運動誘発電位 (MEP) を HAL 訓練前後で計測し MEP パラメーターの変化について検討する。

#### B. 研究方法

TMS ナビゲーター装置を導入し、TMS 刺激装置、筋電計と連動するシステムを構築した。健常者での動作確認を行った後、2015年12月から実際の新被験者2名に対して TMS-MEP の計測を HAL 訓練の前後で行った。

(倫理面への配慮)

事前に IC を取得し、研究開始後も本人の申し出により自由に中止できるようにした。

TMS-MEP 計測中の体調変化有無の確認も頻回におこなった。

#### C. 研究結果

急性期脳卒中患者に対してナビゲーションシステムを利用して安定した TMS-MEP が測定可能であった。2例中1例では発症直後に見られた非麻痺側下肢 MEP 潜時と波形の不安定性が改善し、麻痺側下肢の MEP 振幅の増加が見られた。

#### D. 考察

急性期脳卒中患者の脳機能変化に関する報告は少ない。今回見られた MEP パラメーターの変化が HAL の効果であるかどうか、HAL を使用しない症例も含めて検討する必要がある

#### E. 結論

急性期脳卒中患者の HAL 訓練前後の TMS-MEP 計測システムを構築し、被験者に対する運用を2015年12月から開始し、HAL 訓練に伴う脳卒中急性期のダイナミックな MEP 変化を記録することができた。

#### F. 健康危険情報

総括研究報告書に記入

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Kengo Fujii, Tetsuya Abe, Shigeki Kubota, Aiki Marushima, Hiroaki Kawamoto, Tomoyuki Ueno, Akira Matsushita, Kei Nakai, Kosaku Saotome, Hideki Kadone, Ayumu Endo, Ayumu Haginoya, Yasushi Hada, Akira Matsumura, Yoshiyuki Sankai, Masashi Yamazaki. The voluntary driven exoskeleton Hybrid Assistive Limb (HAL) for postoperative training of thoracic ossification of the posterior longitudinal ligament: a case report.

J Spinal Cord Med. 2016; Feb 9:1-7. [Epub ahead of print]

2)S. Kubota, T. Abe, K. Fujii, Marushima A, T. Ueno, A. Haginoya, A. End, H. Kadone, H. Kawamoto, Y. Shimizu, Y. Hada, A. Matsumura, Y. Sankai, M. Yamazaki, Improvement of walking ability using Hybrid Assistive Limb training in a patient with severe thoracic myelopathy caused by ossification of the posterior longitudinal ligament. A case report. Journal of Spine, S7-003, 2016.

## 2. 学会発表

1)俣木優輝, 上野友之, 遠藤歩, 坂根正孝, 丸島愛樹, 山崎正志, 羽田 康司: 胸椎後縦靱帯骨化症の術後にロボットスーツ HAL を用いた症例の歩容変化: 第 52 回日本リハビリテーション医学会 (新潟) 2016 年 6 月

2)上野友之, 丸島愛樹, 門根秀樹, 河本浩明, 晝田佳世, 山内駿介, 渡邊麗子, 清水如代, 羽田康司, 山崎正志: 脳梗塞急性期患者におけるロボットスーツ HAL を用いた 5 段階式歩行練習アプローチ: 第 31 回義肢装具学会学術集会 (横浜) 2015 年 10 月

3)久保田茂希, 丸島愛樹, 安部哲哉, 藤井賢吾, 俣木優輝, 中山敬太, 河本浩明, 萩野谷歩, 遠藤歩, 上野友之, 羽田康司, 菅谷久, 吉岡友和, 山海嘉之, 山崎正志. 重度歩行障害を呈する胸椎後縦靱帯骨化症に対するロボットスーツ HAL を用いたリハビリテーションの影響. 第 30 回日本整形外科学会基礎学術集会 (富山), 2015 年 10 月

4)丸島 愛樹, 河本 浩明, 松下 明, 上野 友之, 五月女 康作, 中井 啓, 門根秀樹, 伊藤 嘉朗, 鶴田 和太郎, 遠藤 歩, 羽田 康司, 滝川 知司, 鶴嶋 英夫, 水谷 太郎, 山崎 正志, 山本 哲哉,

松村 明: 脳脊髄疾患急性期に対するロボットスーツ HAL による機能回復治療 -A feasibility and safety study- 第 74 回日本脳神経外科学会学術総会 2015.10.14-16 (札幌) (口演)

5)丸島愛樹, 河本浩明, 松下明, 五月女康作, 中井啓, 上野友之, 羽田康司, 門根秀樹, 遠藤歩, 清水如代, 藤井賢吾, 安部哲哉, 藤井圭吾, 石井一弘, 久保田茂樹, 石川公久, 酒巻真由子, 伊藤由美子, 鶴嶋英夫, 玉岡晃, 水谷太郎, 山海嘉之, 松村明, 山崎正志: ロボットスーツ HAL による機能回復治療プロジェクト、脳疾患に対する臨床研究 第 2 回つくば HAL & CIME シンポジウム 2015.12.11 (口演)

6)藤井賢吾, 安部哲哉, 久保田茂希, 丸島愛樹, 中山敬太, 三浦紘世, 長島克弥, 中井啓, 松下明, 河本浩明, 門根秀樹, 五月女康作, 酒巻真由子, 清水如代, 羽田康司, 上野友之, 俣木優輝, 遠藤歩, 萩野谷歩, 山海嘉之, 山崎正志.: 脊椎・脊髄疾患に対する HAL の臨床研究 第 2 回 HAL・CIME シンポジウム(東京), 12 月、2015

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## 脊髄運動ニューロンより上位の中樞病変に対する HAL による 歩行改善メカニズムに関する研究

研究分担者 中島孝 国立病院機構新潟病院 副院長

### 研究要旨

脊髄運動ニューロン以下の病変部位を共通とする神経筋疾患に対する HAL 使用歩行運動プログラムの有効性が脊髄運動ニューロンより上位を病変部位とする疾患群において同様のメカニズムで起きているのか検討する必要がある。NCY-3001 試験の歩行 speed の改善は主に歩行率の改善であることが報告されているが、脊髄障害では歩幅の改善であることが示された。HAL 歩行プログラムは神経筋疾患および脊髄障害では有効性の詳細メカニズムが異なっている可能性がある。

### A. 研究目的

脊髄運動ニューロン以下の病変が共通部位である神経筋疾患に対する HAL 医療用下肢モデルを使用した歩行運動プログラムの有効性と安全性に関する医師主導治験 (NCY-3001 試験) で有効性と安全性が検証され、歩行スピードの改善は cadence の改善がそのメカニズムに関係していると考えられた。脊髄運動ニューロンより上位の中樞を病変部位とする疾患群においてもロボットスーツ HAL の歩行障害の改善効果のメカニズム、病態生理を解明することは、今後さらに有効性を高める歩行プログラムを構築するために必要である。脊髄障害患者に対して、NCY-3001 試験と同様の方法により解析した。

### B. 研究方法

患者は 39 才女性、椎間ヘルニア (C5/6) による重度のミエロパチーの術後。20 才代に左手のしびれ、自然寛解。+10 年、外傷なく、突然両下肢の動きが不良、次第に、ほとんど歩行不能、左手のグーパーもしにくい。+3 ヶ月、椎間ヘルニア (C5/6) による重度のミエロパチーと診断され手術 (ASF)。直後に歩行はかなり改善。その後は改善なく両下肢の痙性、両足のクローヌス、左足引きずり歩行、左下肢痙性が継続。+3 年、当院

にて、19 日間入院、HAL-FL05 装着使用歩行運動療法実施 1 回 30 分、10 回 (週 3 回~5 回) 施行し 10m 歩行テストで前後評価した。

(倫理面への配慮)

通常臨床のデータをもちいて後ろ向き解析をした。データの利用に関するインフォームドコンセントを行った。

### C. 研究結果

HAL 歩行プログラム前の 10m 歩行テストでの歩行速度 (m/s)、歩行率 (cadence, step/s)、歩幅 (m/step) はそれぞれ、0.661, 2.116, 0.313 であり、10 回後では 0.770, 1.771, 0.435 とそれぞれ改善率 (%) は 16%, -16%, 39% だった。また、歩容は前では左不全麻痺で左下肢の痙性歩行だったが、痙性歩行が改善し、左右のバランスと歩幅が改善した。NCY-3001 試験の歩行 speed の改善は主に歩行率の改善であることが報告されているが、脊髄障害では歩幅の改善であることが異なっていた。

### D. 考察

HAL を脱いだ後に歩行改善が得られる学習メカニズムは、Hebb 理論、Edelman の神経グループ選択理論に対応しているため、Cybernic

neurorehabilitation と呼んでいる。脊髄運動神経以下の病変では上位の機能が変わることで cadence が改善し、上位の病変部位をしめす脊髄障害では、下位の機能改善として、歩幅が改善し、上位の機能改善としては痙性の低下が歩幅の改善に繋がっていると考えられた。

## E. 結論

HAL 歩行プログラムは神経筋疾患および脊髄障害に対して有効であるが、そのメカニズム、病態生理は異なっている可能性が示唆された。

## F. 健康危険情報

総括研究報告書に記入

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. 遠藤寿子,中島孝,ロボットスーツ HALoR (Hybrid Assistive Limb) でロコモに挑む,VIVA!ORTHO,No.2,P8,2016年2月
2. 監修 中島孝, ALS マニュアル決定版! Part□(月刊「難病と在宅ケア」編集部編),日本プランニングセンター,2016年2月,1-418
3. 中島孝,希少性神経・筋疾患治療のための HAL-HN01 医師主導医療機器治験の実施研究,臨床評価, Vol.43,No.2,429-433,Jan 2016
4. 中島孝,患者が輝きを手にするナラティブの書き換え,考える人,No.55,38-41, 2016
5. 中島孝,神経・筋疾患治療のための医療機器 HAL-HN01 医師主導治験の実施研究—Cybernic neurorehabilitation へ,Biophilia 電子版 14,第4巻 第2号,21-28, 2015.7.10
6. 中島孝, ロボットスーツの臨床応用,すべてがわかる神経難病医療 アクチュアル脳・神経疾患の臨床, 中山書店,235-241,2015.6.10
7. 中島孝,私の1本 ALS ケアのすべてが描かれた音楽映画, 日本医事新報,No.4753, 77,2015.5.30

8. 池田哲彦,遠藤寿子,中島孝,Orthopaedic Forum 整形外科領域における様々な話題 リハビリロボットの現状,Locomotive Pain Frontier, 4巻1号,52-54, 2015

## 2. 学会発表

1. 第38回厚生科学審議会疾病対策部会難病対策委員会,「希少神経難病における新規医療機器による治療法の開発研究の必要性と進捗結果:ロボットスーツHAL-HN01に関する医師主導治験の実施研究」(労働委員会会館 2015年4月21日)
2. 第56回日本神経学会学術大会,ホットトピックス「ロボットスーツHALの治験結果と今後の適応に向けて」(朱鷺メッセ 2015年5月20日)
3. 神経再生・ロボットリハビリ シンポジウムin KYOTO,「神経難病に対するHAL-HN01の臨床応用について—サイバニクスによる随意運動の改善治療とは?」(京都ブラントンホテル 2015年6月5日)
4. 第11回医療機器レギュラトリーサイエンス研究会,「ロボットスーツHALの多施設共同医師主導医療機器治験の実施—サイバニクスによる随意運動治療効果の検証」(産業技術総合研究所 臨海副都心センター 2015年6月19日)
5. 第9回Motor Control研究会,「役に立つモーターコントロール:HALをめぐって サイバニクスによる随意運動学習から意思伝達」(京都大学時計台講堂国際交流ホール 2015年6月27日)
6. 第15回CRCと臨床試験のあり方を考える会議2015inKOBE,「ロボットスーツがもたらす医療応用の可能性:HAL-HN01の多施設共同医師主導治験の実施経験から」(神戸国際展示場 2015年9月13日)
7. 第9回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres,「神経疾患におけるニューロリハビリ

- テーション：ロボットスーツHALの臨床」  
(品川プリンスホテル 2015年10月16日)
8. 平成28年度 新規研究開発領域 人間を中心  
に考えた超スマート社会の実現 第2回  
検討ワークショップ,「ロボットスーツHAL  
の治験—新医療技術開発における新たな健  
康概念と主観評価アウトカムに関する研究  
領域について」(国立研究開発法人科学技術  
振興機構 東京本部 2015年10月16日)
9. 革新的医療技術創出拠点プロジェクト統合  
戦略会議(難病),「希少難治性脳・脊髄疾  
患の歩行障害に対する生体電位駆動型下肢  
装着型補助ロボット(HAL-HN01)を用い  
た新たな治療実用化のための多施設共同医  
師主導治験の実施研究」(日本医療研究開発  
機構 2015年11月10日)
10. 第50回日本脊髄障害医学会「脊髄損傷治療  
の未来 ロボットスーツHALを用いたサイ  
バニックニューロリハビリテーションとは  
何か」(グランドプリンスホテル高輪) 2015  
年11月20日
11. 第33回日本神経治療学会総会 PMDAセッ  
ション「ロボットスーツ HAL-HN01の希少  
疾病用医療機器医師主導治験について」(名  
古屋国際会議場 2015年11月26日)
12. 第二回再生医療とリハビリテーション研究  
会「サイバニックニューロリハビリテーシ  
ョンへ：HAL-HN01治験等から見える展望」  
(稲盛会館 2015年12月5日)
13. 平成27年度HTLV-1関連疾患研究領域研究  
班合同発表会「希少難治性脳・脊髄疾患の  
歩行障害に対する生体電位駆動型下肢装着  
型補助ロボット(HAL-HN01)を用いた新  
たな治療実用化のための多施設共同医師主  
導治験の実施研究」(東京大学 2016年2月6  
日) 演者：遠藤
14. 3rd World Centenarian Initiative 「Cybernic  
nerurorehabilitation using Hybrid Assistive  
Limb (HAL) for the patients with  
neuromuscular disease」(千里ライフサイエン  
スセンター 2016年2月19日)
- H. 知的財産権の出願・登録状況  
無し

## 脳性小児麻痺児に対するロボットスーツ HAL の下肢体幹運動機能改善効果に

### 関する研究

研究分担者 水上 昌文 茨城県立医療大学理学療法学科 教授  
研究分担者 永田 博司 茨城県立医療大学医科学センター 教授

#### 研究要旨

脳性まひ児8例を対象に、単回のロボットスーツ HAL 装着歩行練習による短期的効果の検討を実施した。その結果、歩行速度、歩幅、歩行率は8例中4例で改善を認め (ns)、一歩行周期中の単脚支持時間割合、立脚中期の膝伸展角度は有意な改善を示し ( $p < 0.05$ )、HAL 装着歩行練習による下肢体幹運動機能改善を示唆する結果が得られた。

#### A. 研究目的

2014年に改訂された脳性麻痺リハビリテーションガイドラインでは運動障害への機能回復治療としてロボットなどの機器を用いることについて新たに言及されており(推奨グレードB)、小児神経領域においてもロボティクス介入が注目されている。歩行支援ロボットとして国内ではロボットスーツHAL® (Hybrid Assistive Limb) 福祉用(以下、HAL)が知られており、神経難病や脳卒中患者に対してその効果が報告されている。しかしながら、脳性麻痺児・者に対しHALを使用した報告は少ない。今回、11~19歳の脳性麻痺児・者8名に対してHALの単回装着を実施し、歩行パラメータの変化、対象者の主観的評価について探索的に検討した。

#### B. 研究方法

2016年2月~3月にかけて当院通院中の脳性麻痺患者8名へのHAL装着を実施した(男4名、女4名、平均年齢 $14.6 \pm 2.3$ 歳、身長 $146.9 \pm 7.5$ cm、体重 $39.3 \pm 6.9$ kg)。重症度はGMFCS (Gross Motor function Classification System) レベルII; 2名、III; 5名、IV; 1名であった。使用したHALは両脚用Sサイズで

あり、制御モードは、CVC (Cybernic Voluntary Control) モードを使用し、アシストトルクは最適値に調整した。HALを装着しての歩行は対象者に応じて10~20分、50~200m程度実施した。歩行機能の比較には、HAL装着前、装着中、装着後の10m歩行から歩行速度 (m/min)、歩幅 (cm)、歩行率 (step/min) を算出した。また、矢状面から撮影した歩行動画より1歩行周期中の単脚支持時間の割合(%), 肩峰、大転子、膝外側裂隙、外果を支点とした立脚中期における股関節、膝関節角度( $^{\circ}$ )を算出した。HAL前後における歩行パラメータの比較には対応のあるt検定を用いた。さらに、HAL装着後に対象者の主観的評価を聴取した。

#### C. 研究結果

HAL使用前→HAL装着後の歩行速度は $43.4 \pm 21.8 \rightarrow 45.5 \pm 24.4$  m/min, 歩幅は $44.5 \pm 12.3 \rightarrow 48.1 \pm 9.6$  cm, 歩行率は $98.6 \pm 39.6 \rightarrow 91.3 \pm 37.8$  step/min, 1歩行周期中の単脚支持期の割合は $67.6 \pm 11.5 \rightarrow 73.1 \pm 6.4$  %, 立脚中期での右股関節角度は $149.5 \pm 15.7 \rightarrow 138.4 \pm 15.2$   $^{\circ}$ , 右膝関節角度は $135.2 \pm 11.9 \rightarrow 140.5 \pm 9.3$   $^{\circ}$ であった。介入前後を比較すると4名で歩行速

度, 歩幅, 歩行率が向上し ( $p=0.49, 0.25, 0.33$ ), 6名で単脚支持期の割合が増加 ( $p=0.04$ ), 5名で股関節・膝関節角度が拡大した ( $p=0.09, 0.04$ )。HAL装着後の主観的評価は, 「足が軽くなった」, 「楽に歩ける」などHALを使用した歩行介入に対し肯定的な感想が聴取された。

#### D. 考察

HALを使用した歩行介入により, 脳卒中患者では歩行速度の改善, 脊髄損傷不全麻痺者では左右への重心移動練習となることが報告されている。今回使用したHAL機体は, 成人用のSサイズであり, 必ずしも対象者の体格に適合したものではなかった。にも関わらず, 単回, 10~20分の短時間のHALを用いた歩行介入により, 単脚支持期の延長, 膝伸展角度の拡大など歩行関連機能が有意に改善することが明らかとなり, 脳性麻痺児に対するロボティクスの機能回復治療の有効性が示唆された。

#### E. 結論

脳性まひ児の下肢体幹運動機能障害に対する機能回復治療の手段として, ロボットスーツHALの有効性が示唆された。HAL小児用の早期の開発が待たれる。

#### F. 健康危険情報

総括研究報告書に記入

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

M. Mizukami, K. Yoshikawa, H. Kawamoto, A. Sano, K. Koseki, Y. Asakawa, K. Iwamoto, H. Nagata, H. Tsurushima, K. Nakai, A. Marushima, Y. Sankai, A. Matsumura, Gait training of subacute stroke patients using a hybrid assistive limb: a pilot study, Disability and Rehabilitation: Assistive Technology, Mar 26, pp. 1-8, 2016.

##### 2. 学会発表

M. Mizukami, K. Yoshikawa, H. Kawamoto, A. Sano, K. Koseki, Y. Asakawa, K. Iwamoto, H. Nagata, K. Nakai, A. Marushima, Y. Sankai, A. Matsumura, Effect of Gait Training with an Exoskeleton Robotic Device on Hemiplegic Patients in the Recovery Stage, World Confederation for Physical Therapy, Suntec City, Singapore, May 1-4, 2015.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

### Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表



研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
山崎正志	治療	日本整形外科学会診療ガイドライン委員会, 頌椎症性脊髄症ガイドライン策定委員会編	頌椎症性脊髄症診療ガイドライン2015改訂第2版	南江堂	東京	2015	pp49-76
監修 中島孝	ALSマニュアル決定版! Part II	月刊「難病と在宅ケア」編集部編	ALSマニュアル決定版! Part II	日本プランニングセンター	千葉	2016	1-418
中島孝	ロボットスーツの臨床応用	専門編集: 西澤正豊 総編集: 辻省次	アクチュアル脳・神経疾患の臨床 すべてがわかる神経難病医療	中山書店	東京	2015	235-241

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Maki S, Koda M, Ota M, Oikawa Y, Kamiya K, Inada T, Furuya T, Takahashi K, Masuda Y, Matsumoto K, Kojima M, Obata T, Yamazaki M.	Reduced Field-of-View Diffusion Tensor Imaging of the Spinal Cord Shows Motor Dysfunction of the Lower Extremities in Patients with Cervical Compression Myelopathy.	Spine	[Epub ahead of print]	PubMed ID: 26274528	2015
Koda M, Mannoji C, Inada T, Kamiya K, Ota M, Maki S, Takahashi K, Yamazaki M, Aramomi M, Ikeda O, Furuya T.	Neurological deterioration induced by sitting in patients after cervicothoracic posterior decompression with instrumented fusion surgery for ossification of the longitudinal ligament: two cases reports.	BMC Res Notes.	8	133	2015
Koda M, Furuya T, Okawa A, Aramomi M, Inada T, Kamiya K, Ota M, Maki S, Ikeda O, Takahashi K, Mannoji C, Yamazaki M.	Bone union and remodelling of the non-ossified segment in thoracic ossification of the posterior longitudinal ligament after posterior decompression and fusion surgery.	Eur Spine J.	24	2555-2559	2015
門田 領, 望月 眞人, 相庭 温臣, 国府田 正雄, 山崎 正志	長範囲Hybrid頌椎前方固定術のACDF椎間に使用した自家骨とPEEKケーjの差の検討.	J Spine Res	6(7)	1119-1122	2015
新野 正明, 石川 哲大, 萬納寺 誓人, 國府田 正雄, 古矢 丈雄, 山崎 正志	頌椎前方椎弓根螺子固定術の実際.	整形・災害外科	58(4)	401-408	2015
山崎正志	難治性脊椎疾患に対する治療: 最近の診断・治療の進歩と脊髄再生の臨床試験.	日整会誌	89(4)	236-246	2015
山崎正志	ロコモティブシンドロームを構成する疾患 脊椎疾患 頌椎椎間板ヘルニア.	日本医師会雑誌	144(1)	S157-S159	2015

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年	
M. Mizukami, K. Yoshikawa, H. Kawamoto, A. Sano, K. Koseki, Y. Asakawa, K. Iwamoto, H. Nagata, H. Tsurushima, K. Nakai, A. Marushima, Y. Sankai, A. Matsumura	Gait training of subacute stroke patients using a hybrid assistive limb: a pilot study	Disability and Rehabilitation: Assistive Technology		[Epub ahead of print]	PubMed ID: 27017889	2016
Fujii K, Abe T, Kubota S, Marushima A, Kawamoto H, Ueno T, Matsushita A, Nakai K, Saotome K, Kadone H, Endo A, Haginoya A, Hada Y, Matsumura A, Sankai Y, Yamazaki M.	The voluntary driven exoskeleton Hybrid Assistive Limb (HAL) for postoperative training of thoracic ossification of the posterior longitudinal ligament: a case report.	J Spinal Cord Med.		[Epub ahead of print]	PubMed ID: 26856189	2016
S. Kubota, T. Abe, K. Fujii, Marushima A, T. Ueno, A. Haginoya, A. End, H. Kadone, H. Kawamoto, Y. Shimizu, Y. Hada, A. Matsumura, Y. Sankai, M. Yamazaki.	Improvement of walking ability using Hybrid Assistive Limb training in a patient with severe thoracic myelopathy caused by ossification of the posterior longitudinal ligament-A case report.	Journal of Spine			S7-003	2016
遠藤寿子,中島孝	ロボットスーツHAL(Hybrid Assistive Limb) でロコモに挑む	VIVA!ORTHO	2	8		2016
中島孝	希少性神経・筋疾患治療のためのHAL-HN01医師主導医療機器治験の実施研究	臨床評価	43(2)	429-433		2016
中島孝	患者が輝きを手にするナラティブの書き換え	考える人	55	38-41		2016
中島孝	神経・筋疾患治療のための医療機器HAL-HN01医師主導治験の実施研究—Cybernic neurorehabilitationへ	Biophilia 電子版14	4(2)	21-28		2015
中島孝	私の1本 ALSケアのすべてが描かれた音楽映画	日本医事新報	4753	77		2015
池田哲彦,遠藤寿子,中島孝	Orthopaedic Forum 整形外科領域における様々な話題リハビリロボットの現状	Locomotive Pain Frontier	4(1)	52-54		2015

#### IV. 研究成果の刊行物・別刷



文献アブストラクトCD-ROM付

# 頸椎症性脊髄症 診療ガイドライン

2015

改訂第2版

監修

日本整形外科学会 日本脊椎脊髄病学会

編集

日本整形外科学会診療ガイドライン委員会  
頸椎症性脊髄症診療ガイドライン策定委員会



南江堂



## 監 修

日本整形外科学会  
日本脊椎脊髄病学会



## 編 集

日本整形外科学会診療ガイドライン委員会  
頰椎症性脊髄症診療ガイドライン策定委員会

### ■ 診療ガイドライン2015 (第2版) 策定組織 ■

#### <日本整形外科学会>

理事長 岩本 幸英 九州大学大学院 教授

#### <日本整形外科学会診療ガイドライン委員会>

担当理事 水田 博志 熊本大学大学院 教授  
委員長 内尾 祐司 島根大学 教授

#### <頰椎症性脊髄症診療ガイドライン策定委員会>

委員長	加藤 義治	東京女子医科大学 教授	責任者, 総括
委員	金谷 幸一	船橋総合病院 副院長	疫学, 自然経過, 病態担当
	筑田 博隆	東京大学 講師	診断担当
	渡辺 雅彦	東海大学 教授	診断担当
	松本 守雄	慶應義塾大学 教授	治療担当
	山崎 正志	筑波大学 教授	治療担当
	小田 剛紀	住友病院 部長	予後担当
アドバイザー	市村 正一	杏林大学 教授	

#### <査読委員> (五十音順)

石井 賢	岩波明生	小田剛紀
加藤義治	金谷幸一	柴 正弘
筑田博隆	辻 崇	中村雅也
細金直文	松本守雄	村田泰章
山崎正志	和田圭司	和田啓義
渡邊航太	渡辺雅彦	

# 目次

前文	1
1 目的	1
2 頰椎症性脊髄症の概念	1
3 改訂版の文献検索および選択の方法	2
4 クリニカルクエスチョンと推奨Grade	4
5 まとめ	5
第1章 疫学・自然経過	7
CQ 1. 頰椎症性脊髄症の疫学は明らかであるか	9
CQ 2. 頰椎症性脊髄症の自然経過は進行性に悪化するか	10
CQ 3. 頰椎症性脊髄症は生命予後に関係するか	12
第2章 病態	13
CQ 1. 頰椎症性脊髄症の発症に脊柱管狭窄は関与するか	16
CQ 2. 頰椎症性脊髄症の発症に動的因子（不安定性）は関与するか	18
CQ 3. 高齢者の頰椎症性脊髄症にみられる臨床的な特徴はあるか	20
第3章 診断	23
CQ 1. 頰椎症性脊髄症の臨床症状に特徴はあるか	27
CQ 2. 神経学的所見から頰椎症性脊髄症の高位診断は可能か	29
CQ 3. 頰椎症性脊髄症の重症度を表す評価法はあるか	32
CQ 4. 頰椎症性脊髄症の単純X線像に特徴はあるか	34
CQ 5. 頰椎症性脊髄症のMRIに特徴はあるか	36
CQ 6. 脊髄造影検査は頰椎症性脊髄症の診断に有用か	39
CQ 7. 電気生理学的検査は頰椎症性脊髄症の診断ならびに脊髄機能評価に有用か	41
CQ 8. 頰椎症性脊髄症と鑑別すべき疾患とその鑑別点はあるか	43
CQ 9. 腰部脊柱管狭窄症との合併例の臨床症状に特徴はあるか	46
第4章 治療	49
CQ 1. 各種保存療法は有効な治療法であるか	51

<b>CQ</b> 2.	代替医療(鍼, 灸, マッサージ, 整体, カイロプラクティック)は有効か	54
<b>CQ</b> 3.	保存療法に合併症はあるか	55
<b>CQ</b> 4.	手術療法の適応は明らかか	56
<b>CQ</b> 5.	前方法(前方除圧固定術)か後方法(椎弓形成術)かの選択基準は明らかか	59
<b>CQ</b> 6.	各種前方法の選択基準は明らかか	61
<b>CQ</b> 7.	各種後方法の間に成績の差はあるか	65
<b>CQ</b> 8.	前方除圧固定術の合併症として注意すべきものはあるか	67
<b>CQ</b> 9.	後方法の合併症として注意すべきものはあるか	70
<b>CQ</b> 10.	前方除圧固定術の長期手術成績は安定しているか	73
<b>CQ</b> 11.	後方除圧法の長期成績は安定しているか	75

## 第 5 章 予 後 ..... 77

<b>CQ</b> 1.	自然経過例と保存療法例の予後に差があるか	79
<b>CQ</b> 2.	保存療法と手術療法の予後に差があるか	81
<b>CQ</b> 3.	術前の症状で予後(手術効果)を予測できるか	83
<b>CQ</b> 4.	術前の画像所見で予後(手術効果)を予測できるか	85
<b>CQ</b> 5.	術前または術中の電気生理学的検査で予後(手術効果)を予測できるか	88
<b>CQ</b> 6.	前方法と後方法の予後(中長期成績)に影響する因子はあるか	91
<b>CQ</b> 7.	手術療法の後療法で予後が変わるか	94
<b>CQ</b> 8.	手術療法後に頸椎の可動域はどうなるか	96

## 第 6 章 今後の課題 ..... 99

1	疫学・自然経過	99
2	病 態	99
3	診 断	99
4	治 療	100
5	予 後	100

索 引	103
-----	-----

## 治療

## はじめに

頸椎症性脊髄症の発症因子として圧迫因子（静的因子）と動的因子の関与が歴史的に着目されており、これに付随する脊髄内血行障害、細胞障害などが関与していることは疑いの余地が少ない。したがって治療方法についても圧迫因子と動的因子の除去が主な方法としてとられてきている。頸椎症性脊髄症に対する保存療法として、薬物療法（消炎鎮痛薬、ビタミンB<sub>12</sub>、筋弛緩薬、抗不安薬、プロスタグランジン製剤、ステロイドなど）、装具療法（カラーによる頸部外固定）、頸椎牽引療法、日常生活における頸部姿勢のアドバイスなどの生活指導が行われてきている。しかし何もしないよりも短期的に効果があるのか、長期的な予防効果があるのか、エビデンスとして明らかになっているとはいえない。保存療法に関して、現時点でエビデンスレベルの高い研究はごくわずかしか行われていない。その意義を明らかにするには、プロトコルを確立したうえで、まずは短期成績、次いで長期成績を患者立脚型評価法を用いた研究デザインにより前向きに確認していく必要がある。

一方、保存療法が奏効しない進行性脊髄症は手術適応と考えられる。手術療法の成績の現状については後述するが、わが国には服部法（Z形成、小山正信ほか：中部整災誌 1973；16：792-794）に端を発し、平林法（片開き式、平林 洵：手術 1978；32：1159-1163）、黒川法（棘突起縦割式、黒川高秀ほか：別冊 整形外科 1982；2：234-240）に代表される椎弓形成術の発展の経緯がある。椎弓形成術は長期成績も安定した確立された術式であり、現在も頻用されている。また、最近では術後の軸性疼痛軽減を目的として白石法（Shiraishi T：J Neurosurg 2002；96（1 Suppl）：122-126）に代表される項部筋温存手術や、C2およびC7棘突起の温存手術が行われている。一方、前方法についても多椎間手術でなければ安定した成績が報告されている。ただし、これらの術式が椎弓切除術と比較して真にすぐれていることを証明した質の高い論文はない。

軽症例についての適切な手術時期のコンセンサスはまだ得られていない。罹病期間、年齢、術前重症度、外傷歴などが手術結果に影響を及ぼすといわれているが、現時点で十分なエビデンスがあるとはいえない。術後にいわゆるC5麻痺のような上肢症状悪化例を時に経験するが、術後上肢麻痺の病態や危険因子についてもいくつかの説がある。その予防法についても予防的椎間孔拡大術が有効であるとの報告があるが、まだ十分なエビデンスがあるとはいえない。従来より、特に多椎間に狭窄がみられる症例や発育性脊柱管狭窄がベースにあるが前方からの圧迫因子が強い場合などにおいて、前方法と後方法いずれがよいかという議論がある。後方法については、わが国で椎弓切除術が採用されることはほとんどなくなっているが、欧米の認識ではまだ椎弓形成術と椎弓切除術との間に差があるかどうか、懐疑的な意見もある。日本人の頸椎症性脊髄症患者で重度の後弯例は多くないが、ど

の程度の頸椎後弯までなら後方法で対処できるのか、明確になっていない。

手術成績を論ずるのにわが国ではJOAスコアを用い、欧米ではその変法やNurickの分類(Nurick S: Brain 1972; 95: 87-100)が頻用されるなど、統一した評価法が使用されていないことも問題である。近年、患者立脚型の評価の重要性が認識され日本整形外科学会でもJOACMEQが開発され、評価に用いられるようになっていく。

ある治療法が他の治療法よりもすぐれていることを証明するためには、妥当性、信頼性が証明された評価基準を使用したRCTが理想的であるが、手術療法では現実的に質の高い研究デザインを組むことが困難である。現段階までで発表された論文のほとんどがcase seriesである。したがって、各治療法に関するクリニカルクエスチョンに対する本章での記述は、現段階でおおよそ示唆される事実は何か、エビデンスとするには何が足りないのか、という内容のものが多く、長期成績も主にcase seriesからの記述となる。逆に、これを土台にしてわれわれの問題意識を再喚起し、今後新しい研究デザインを組んでいくための基礎資料となることを期待している。

なおCochrane Database of Systematic Reviewsでは“Surgery for cervical radiculomyelopathy”という題で1項目取り上げられており(Fouyas IP et al: 2001; (3): CD001466)、手術のリスクを超える有効性を証明した質の高い研究がまだない、とのみ記載されている。これはRCTがほとんど行われていないためである。

## 本章のまとめ

初版では1992～2003年までの治療に関する文献480編から、EV level 6以上のもの、および症例数が多く研究デザインの整ったEV level 7のものを選択し、英文論文36編、和文論文15編を採用した。今回の改訂版ではクリニカルクエスチョンは初版をほぼ踏襲し、新たに2004～2009年までに採用した67文献をもとにクリニカルクエスチョンに対するサイエンティフィックステートメントを作成した。

その結果、頸椎症性脊髄症の保存療法について、軽症の脊髄症では装具や持続牽引療法が短期的には有効であることが、中等度の推奨Gradeでエビデンスがあることがわかったが、通常問題となる進行性の頸髄症に対してどこまで保存的に加療することができるかを明らかにすることはできなかった。頸椎前方除圧固定術の長期成績は安定しているが、多椎間手術では移植骨やプレート・スクリューの脱転などの合併症が問題である。また、特に脊柱管狭窄例では長期経過後の固定隣接椎間障害が課題であることが明らかとなった。椎弓形成術の長期成績も安定しているが、椎弓切除術と比べて何がすぐれているのか、十分なエビデンスが示されていないことが判明した。いわゆるC5麻痺、軸性疼痛が短期的な問題点としてあるが、予防的椎間孔拡大術や項部筋温存手術で軽減できる可能性が示唆されている。

現在、JOACMEQをはじめとした患者立脚型評価法が取り入れられるようになっており、また多施設研究などの報告も散見されるようになっていくことから、今後エビデンスレベルのより高い研究が報告されてくるものと考えられる。

## 要約

Grade C	頰椎持続牽引療法は軽症例に対し短期的には有効な治療法である。
Grade I	頰椎間欠牽引療法についてはエビデンスがなく、その意義については今のところ不明である。
Grade B	装具療法は軽症例に対し短期的には有効である。
Grade I	薬物療法が脊髄症状に対しどの程度有効であるかについては、まだ十分なエビデンスがない。

## 背景・目的

重症および進行性の脊髄症に対しては手術が第一選択とされることが多く、各種保存療法の意義は不明のままであり、今後もレベルの高い研究デザインで検証することは困難と思われる。しかし対象を軽症例に絞った場合には牽引療法の有効性、持続効果を検証できる可能性がある。

## 解説

## 1 頰椎牽引療法

軽症の頰椎症性脊髄症 (JOA スコア 13 点以上) に対し Good Samaritan 法による持続牽引を行った群と手術群 (前方法と椎弓形成術が混在) の成績を比較した報告がある (EV level 6<sup>1)</sup>)。対象に OPLL と頰椎椎間板ヘルニアも含まれていることが問題であるが、全体として牽引療法でも改善はあったものの手術群が改善率ではやや上回っていた。追跡期間にばらつきがあり、評価法、経過中に手術を要した保存例などが明らかでないため、この論文をもって牽引療法の有効性を肯定も否定もできない。また軽症例に対する手術の妥当性について肯定も否定もすることはできない。今後の課題として、理想的には妥当性、信頼性のある評価法をもって軽症例の定義をさらに明確にしたうえで、RCT による検討を行う必要がある。

## 2 装具療法

頰椎症性脊髄症発症の機序の1つとして動的因子の関与が論じられている。動的因子を除去すれば治療効果があると予想され、少なくとも軽症例に対しては装具療法が有効である可能性があるが、ほとんど実証されていない。JOA スコアが 10 点以上の頰髄症 52 例 (頰椎症は 39 例) に対する装具療法の短期的な有効性が報告されており (EV level 7<sup>2,3)</sup>)、手術を必要としない軽症群があることを示唆しているが、長期的な持続効果、早期手術との比較など、いまだ明らかになっていない。

Cochrane review には脊髄神経根症の systematic review があり、治療に関する

採用文献としてはレベルが最も高い。13,209編の文献中、基準を満たした論文はわずか2編である。しかも頸髄症に関する文献が1編しかないため、systematic reviewとはいえEV levelは4というべきであろう（EV level 4<sup>4</sup>）。頸椎装具、非ステロイド性抗炎症薬（nonsteroidal antiinflammatory drugs：NSAIDs）および生活指導を組み合わせた保存療法について、49例の頸髄症の2年間の追跡では手術療法群と保存療法群に差がなかったとしている。ただし母集団が軽症であり調査期間が短いため、これをもって手術の意味がないとはいえない。しかし軽症例に対しては保存療法（装具、NSAIDs、生活指導）が短期的には有効であることを示すものといえよう（EV level 4<sup>5</sup>）。

以上は、牽引療法、装具療法単独での保存療法に関する論文を取り上げてきたが、論文中には各種保存療法をまとめて保存療法群として報告している論文が少なくない。そのような論文をまとめてここでレビューする。

23例に薬物療法を含む各種保存療法を行い、20例に手術を行った結果、約1年後では手術療法のほうが結果がよかったという controlled clinical trialがある（EV level 5<sup>6</sup>）。一方、持続Glisson牽引、装具、ギブスベッド、Crutchfield牽引による保存療法を受け1年以上経過観察できた64例の case seriesで、軽症例では良好な機能回復とその維持が獲得できる可能性を報告している（EV level 7<sup>7</sup>）。ただし後ろ向き研究であるために、経過中に手術となった症例が含まれていない可能性があるなど母集団に問題が残る。逆に、保存療法（一部未治療患者を含む）の短期成績では、一部に保存療法に反応するものもあるが悪化するもののほうが多かったことより、早期手術を勧めている報告もある（EV level 7<sup>8</sup>）。

### 3 薬物療法

消炎鎮痛薬、筋弛緩薬、ステロイドなどは頸椎症による痛みや痙性麻痺に対し保険適用があるが、本症に伴う麻痺、しびれに薬物単独でどの程度の有効性があるのかを明らかにした文献がない。保険外適用ではあるが、リマプロストアルファデクス経口剤（プロスタグランジンE<sub>1</sub>製剤）を軽症例に使用し、JOAスコア、10秒テスト、重心動揺性の改善を認めたとする報告がある。ただし、コントロールの設定もなくエビデンスレベルが高いとはいえない（EV level 7<sup>9</sup>）。薬物療法については、プラセボの設定や薬剤間の差をみたRCTもないことから、今後再調査を必要とする。

## 文献

- 1) 西山隆之, 鷺見正敏, 片岡 治ほか：頸部脊髄症軽症例の手術治療成績：保存療法による成績との比較検討。整形外科 1999；50（2）：133-136
- 2) Matsumoto M, Toyama Y, Ishikawa M et al：Increased signal intensity of the spinal cord on magnetic resonance images in cervical compressive myelopathy. Does it predict the outcome of conservative treatment? Spine 2000；25（6）：677-682
- 3) 松本守雄, 石川雅之, 千葉一裕ほか：〔脊椎外科最近の進歩〕頸髄症保存療法例におけるMRI所見と治療成績との関連。臨整外 1999；34（4）：537-542
- 4) Fouyas IP, Statham PF, Sandercock PA：Cochrane review on the role of surgery in cervical spondylotic radiculomyelopathy. Spine 2002；27（7）：736-747

- 5) Kadanka Z, Bednarik J, Vohanka S et al : Conservative treatment versus surgery in spondylotic cervical myelopathy : a prospective randomised study. *Eur Spine J* 2000 ; 9 (6) : 538-544 ; discussion 545-546
- 6) Sampath P, Bendebba M, Davis JD et al : Outcome of patients treated for cervical myelopathy. A prospective, multicenter study with independent clinical review. *Spine* 2000 ; 25 (6) : 670-676
- 7) Nakamura K, Kurokawa T, Hoshino Y et al : Conservative treatment for cervical spondylotic myelopathy : achievement and sustainability of a level of “no disability”. *J Spinal Disord* 1998 ; 11 (2) : 175-179
- 8) 吉松弘喜, 永田見生, 後藤博史ほか : 過去3年間における頸椎症性脊髄症の非手術症例の検討. *整外と災外* 2000 ; 49 (4) : 1006-1010
- 9) Sugawara T, Hirano Y, Higashiyama N et al : Limaprost alfadex improves myelopathy symptoms in patients with cervical spinal canal stenosis. *Spine* 2009 ; 34 (6) : 551-556

## 代替医療 (鍼, 灸, マッサージ, 整体, カイロプラクティック) は有効か

## 要約

Grade I

代替医療が有効であるエビデンスはない。

## 背景・目的

各種の代替医療が頸椎症性脊髄症に対しても行われているが、有効性に関する検証がなされていないのが現状である。さらに、カイロプラクティックで行われるような頸椎の他動運動は本症に対しては有害となる危険性がある。以上のような背景をもとに代替医療に関する文献的レビューを行う。

## 解説

今回検討した文献には代替医療の有効性を取り上げたものはなかった。わが国で代替医療の有効性を検証することは現時点では不可能に近い。一方で代替医療により麻痺や疼痛が悪化するケースがある (EV level 9<sup>1)</sup>)。整体治療後に脊髄障害に由来する麻痺を生じた症例の報告もある (碓井 正：ペインクリニック 1997；18 (8)：1169-1170)。また、脊椎マニピュレーションによって引き起こされた神経障害についてのレビューには、カイロプラクティックによって椎骨動脈損傷、脊髄麻痺などの重篤な合併症が生じたとの報告が記載されている (EV level 9<sup>1)</sup>)。わが国では論文の形になっているものが少ないため、合併症の実態が依然として明らかでないのが現状である。全国調査を行えば、ある程度の実態が明らかになる可能性はあるが、代替医療を行っている当事者が医師ではないために、合併症発症率まで明確にすることは不可能といわざるを得ない。

## 文献

- 1) 古川哲雄：カイロプラクティックによる神経障害. 神経内科 2008；68 (1)：60-66

## 要 約

Grade I

保存療法に伴う合併症に関して、実態は不明である。

## 背景・目的

牽引を行う際の頸椎のポジションについては一般に、強い後屈位を避けること、重量過多にせず、患者の様子を十分観察しながら行うよう注意が必要である。また、効果のないまま漫然と行うことも避けるべきである。保存療法を行う際の注意点や合併症の内容を提示できれば臨床的意義が深い。

## 解 説

保存療法（持続牽引、装具、NSAIDs、生活指導）の成績を報告した論文には、頸髄損傷発生のような重篤な合併症を報告したものは見当たらない。おそらくは、持続牽引も装具療法も頸椎のポジションに十分注意を払うことのできる報告者が治療を行い、その成績を発表してきたものと考えられる。外来での介達牽引は一般に広く行われている治療であるが、合併症の発症率、重症度を大規模に調査した論文はない。ただし牽引による麻痺悪化例の case report がある（清水敬親ほか：東日臨整外会誌 1993；5：514-518）。装具をつけて足元が見えにくくなり転倒するケースも予想されるため、大規模な cohort study が必要かもしれない。薬物療法については当然副作用がありうるが、頸髄症に限った研究がない。ダントロレンナトリウムのような強力な筋弛緩薬を本症に使用する場合の副作用の実態を調査する必要があるかもしれない。

保存療法そのものによる合併症ではないが、保存療法に抵抗性で麻痺が進行性の脊髄症患者に漫然と保存療法を続けると、麻痺が重度となり、適切な手術時期を逸する可能性がある。このような症例では良好な術後成績は期待できない。どのタイミングで保存療法を限界と判断し手術療法を勧めるべきかについて、一定の判断基準を明確にする必要がある。

## 要約

Grade B	軽症例にはまず保存療法を試みてもよい。
Grade C	進行性あるいは長く持続する脊髄症，軽症でも保存療法で効果がなく脊髄圧迫の強い青壮年者は手術適応である。
Grade C	高齢者でも周術期合併症に注意すれば手術適応となる。

## 背景・目的

手術適応を明確化できるガイドラインが強く望まれており，文献的レビューから手術適応をどこまで明文化できるかを調査する。

## 解説

歩行障害，字が書きにくい，ボタンをかけにくいといった手の巧緻運動障害などの脊髄症状があり，しかも進行性であれば手術適応とされている。麻痺の程度が軽い場合には，保存療法か手術療法か意見の分かれる場合が多いが，一般に，高齢者では保存療法が選択されることが多く，若年者では機能障害が軽くとも手術を勧める場合が少なくない。強いしびれも手術適応となりうるが，数値化できないため明確な指標を確立できていない。保存療法の期間についてもコンセンサスがなないが，手術の成績不良因子は脊髄症が発生してからの罹病期間が長いこと（EV level 6<sup>1,5)</sup>，EV level 7<sup>2~4,6)</sup>，重症例であり（EV level 7<sup>4,7)</sup>，漫然と保存療法を続けることには反対意見が多い。

近年の人口高齢化を反映して，高齢者の頸椎症性脊髄症の手術成績，適応についての報告が，特にわが国から多くなされている。改善率は非高齢者と同等とする報告が多いが（EV level 6<sup>8,9,11,12)</sup>，EV level 7<sup>10)</sup>，非高齢者より劣るとの報告もある（EV level 6<sup>14)</sup>，EV level 7<sup>13,15)</sup>。高齢患者では高血圧，糖尿病，心疾患，脳血管障害，消化器疾患などの術前の合併症が多いとする報告が多い（EV level 6<sup>8,11,12,14,17,18)</sup>，EV level 7<sup>10,16)</sup>。術後合併症の調査では，高齢者群において，せん妄の発生頻度が非高齢者群に比して高かったとする報告が多い（EV level 4<sup>19)</sup>，EV level 6<sup>18,20)</sup>。しかし，多くの報告で後遺症が残るような重篤な合併症の発生や死亡例は認めなかった（EV level 6<sup>9,11,17,18,20)</sup>，EV level 7<sup>10)</sup>。高齢患者では，術前に心電図異常，肺機能指標（%VC，FEV<sub>1.0</sub>）の低下，腎機能指標（クレアチニンクリアランス）の低下などの合併症を伴うことが多いが，注意して手術を行えば，高齢者といえども頸椎症性脊髄症に対する手術は可能であるとの意見が大多数である。高齢者頸椎症性脊髄症に対する手術のタイミングとしては，脊髄症が増悪して歩行障害が顕著になる前に手術を行うべきとの意見が多い（EV level 6<sup>8,9,21)</sup>，EV level 7<sup>4,10)</sup>。術式に関しては，後方法が主に行われているが（EV level 6<sup>17,18,21)</sup>，

**EV level 7<sup>10, 15)</sup>**), 前方法の有用性を主張している論文もある (**EV level 6<sup>9, 12)</sup>**). 今回渉猟し得た論文のほとんどは, 実際に手術療法を受けた高齢者の患者を対象に解析を行っている. しかし実際の臨床の場では, 重篤な合併症, 高度の認知症のために当初より手術の対象にならない高齢者の頸髄症患者が相当数いると思われる. このような症例の予後, 手術リスクについても今後の重要な検討課題である. また, 高齢者の定義については各報告ごとに異なり, 65歳以上 (**EV level 7<sup>15)</sup>**), 70歳以上 (**EV level 6<sup>9, 21)</sup>**), 75歳以上 (**EV level 6<sup>11, 12, 18, 21)</sup>**) および80歳以上 (**EV level 6<sup>8, 17)</sup>**, **EV level 7<sup>10)</sup>**) を高齢者として検討している.

保存療法と手術療法を比較したエビデンスレベルの高い論文は少ないが, 「CQ1: 各種保存療法は有効な治療法であるか」でその内容についてすでに述べたように, 軽症例ではまず保存療法を試みてもよいという報告も多い (**EV level 4<sup>19, 22)</sup>**, **EV level 7<sup>23)</sup>**). しかし保存療法の長期成績が判明しておらず, 仮に当初保存療法が奏効したとしても, のちに悪化して手術が必要になるのであれば結果的に罹病期間を延ばすことになり, 長期的にみれば治療成績を落とす可能性が指摘されている (**EV level 5<sup>24)</sup>**, **EV level 7<sup>25)</sup>**).

四肢麻痺が進行して歩行障害が明らかである場合には, 手術が必要であることに異論はないであろう. しかし, コンセンサスの得られた手術適応はまだないのが実態である. 今後保存療法の効果, 持続期間, 限界, 手術療法の効果と合併症, 成績不良因子を1つひとつ解明し, それらを組み合わせて明確な手術適応を確立する必要がある.

## 文 献

- 1) Wang YL, Tsau JC, Huang MH : The prognosis of patients with cervical spondylotic myelopathy. *Kaohsiung J Med Sci* 1997 ; 13 (7) : 425-431
- 2) Ebersold MJ, Pare MC, Quast LM : Surgical treatment for cervical spondylitic myelopathy. *J Neurosurg* 1995 ; 82 (5) : 745-751
- 3) Heidecke V, Rainov NG, Marx T et al : Outcome in Cloward anterior fusion for degenerative cervical spinal disease. *Acta Neurochir (Wien)* 2000 ; 142 (3) : 283-291
- 4) Tanaka J, Seki N, Tokimura F et al : Operative results of canal-expansive laminoplasty for cervical spondylotic myelopathy in elderly patients. *Spine* 1999 ; 24 (22) : 2308-2312
- 5) 内田研造, 前沢靖久, 久保田力ほか : 高齢者(70歳以上)の頸椎疾患 : 疫学, 病態及び治療上の問題点, 高齢者における頸椎症性脊髄症の手術適応. *西日脊椎研会誌* 2001 ; 27 (1) : 52-55
- 6) 田中純一, 関 直樹, 時村文秋 : 高齢者頸椎症性脊髄症に対する頸部脊柱管拡大術の成績に影響を与える要因. *整形外科* 1998 ; 49 (4) : 387-390
- 7) Hamburger C, Buttner A, Uhl E : The cross-sectional area of the cervical spinal canal in patients with cervical spondylotic myelopathy. Correlation of preoperative and postoperative area with clinical symptoms. *Spine* 1997 ; 22 (17) : 1990-1994 ; discussion 1995
- 8) 永島英樹, 山根弘次, 西畑貴子ほか : 80歳以上の頸椎症性脊髄症に対する手術成績. *中部整災誌* 2007 ; 50 (5) : 921-922
- 9) 橋本光宏, 望月真人, 相庭温臣 : 高齢者頸髄症の病態と前方除圧固定術の治療成績. *中部整災誌* 2007 ; 50 (5) : 919-920
- 10) 二之宮謙一, 芝啓一郎, 植田尊善ほか : 80歳以上の頸椎症性脊髄症に対する観血的治療の臨床成績と周術期合併症の検討. *日脊髄障害医学会誌* 2006 ; 19 (1) : 96-97
- 11) Holly LT, Moftakhar P, Khoo L et al : Surgical outcomes of elderly patients with cervical spondylotic myelopathy. *Surg Neurol* 2008 ; 69 (3) : 233-240

- 12) 谷口慎一郎, 谷 俊一, 牛田享宏ほか: 後期高齢者(75歳以上)の頸椎症性脊髄症における単椎間前方除圧固定術施行例の検討. 中部整災誌 2008; 51(3): 511-512
- 13) 大堀靖夫, 朝妻孝仁, 市村正一ほか: 頸椎症性脊髄症に対する片開き式脊柱管拡大術の成績不良例の検討. 臨整外 2000; 35(3): 167-170
- 14) 田口敏彦, 河合伸也, 金子和生ほか: 高齢者(70歳以上)の頸椎疾患: 疫学, 病態及び治療上の問題点, 高齢者頸椎症性脊髄症の手術的治療, 手術治療選択のタイミング. 西日脊椎研会誌 2001; 27(1): 72-75
- 15) 湯川泰紹, 飛田哲朗, 伊藤圭吾ほか: 高齢者頸椎症性脊髄症の手術成績—非高齢者との比較—. 日脊髄障害医学会誌 2006; 19(1), 92-93
- 16) Razack N, Greenberg J, Green BA: Surgery for cervical myelopathy in geriatric patients. Spinal Cord 1998; 36(9): 629-632
- 17) 泉文一郎, 住田忠幸, 真鍋英喜ほか: 80歳以上の高齢者頸髄症に対する頸椎椎弓形成術の術後成績. 臨整外 2008; 43(7): 705-708
- 18) 伊藤圭吾, 湯川泰紹, 堀江裕美子ほか: 高齢者頸椎症性脊髄症における術前危険因子. 日脊髄障害医学会誌 2006; 19(1): 82-83
- 19) Kadanka Z, Bednarik J, Vohanka S et al: Conservative treatment versus surgery in spondylotic cervical myelopathy: a prospective randomised study. Eur Spine J 2000; 9(6): 538-544; discussion 545-546
- 20) 丹野隆明, 安宅洋美, 品田良之ほか: 高齢者における頸椎症性脊髄症の特徴および脊柱管拡大術の成績. 整形外科 2006; 57(12): 1557-1562
- 21) 曾雌 茂, 茶藪昌明, 井上 雄ほか: 高齢者頸部脊髄症に対する脊柱管拡大術の手術成績. 東日整災外会誌 2006; 18(1): 20-23
- 22) Fouyas IP, Statham PF, Sandercock PA: Cochrane review on the role of surgery in cervical spondylotic radiculomyelopathy. Spine 2002; 27(7): 736-747
- 23) Nakamura K, Kurokawa T, Hoshino Y et al: Conservative treatment for cervical spondylotic myelopathy: achievement and sustainability of a level of "no disability". J Spinal Disord 1998; 11(2): 175-179
- 24) Sampath P, Bendebba M, Davis JD et al: Outcome of patients treated for cervical myelopathy. A prospective, multicenter study with independent clinical review. Spine 2000; 25(6): 670-676
- 25) 吉松弘喜, 永田見生, 後藤博史ほか: 過去3年間における頸椎症性脊髄症の非手術症例の検討. 整外と災外 2000; 49(4): 1006-1010

## 前方法（前方除圧固定術）か後方法（椎弓形成術）かの 選択基準は明らかか

### 要約

Grade B	固有脊柱管前後径が12または13 mm以下の多椎間狭窄例で頸椎前弯が保持されている場合では後方法（椎弓形成術）を選択することが多い。
Grade C	固有脊柱管前後径が広く、脊髄圧迫部位が1～2椎間で頸椎後弯変形の場合は前方法（前方除圧固定術）を選択することが多い。
Grade I	発育性脊柱管狭窄があって、かつ強い前方圧迫因子や後弯変形の症例に対しては、前後合併手術、後方除圧固定術（後方インストゥルメンテーション使用）あるいは長範囲前方除圧固定術などの選択肢がある。

### 背景・目的

多椎間狭窄例に対しては、主因が前方圧迫のため前方法が合理的であり、特に後弯例では後方除圧の効果に限界があるという意見と、後方要素の関与、多椎間の手術範囲の限界、後療法の簡便さ、合併症の頻度などから後方法を勧める意見とがあり、前方法と後方法の優劣が不明のままである。また、前後合併手術や長範囲前方除圧固定術などの術式の報告もある。近年の頸椎インストゥルメンテーション手術手技の進歩により、後方除圧に後方インストゥルメンテーション固定を加える後方除圧固定術も選択肢になっている。

### 解説

脊柱管前後径が12または13 mm以下の多椎間狭窄例に対する前方法（前方除圧固定術）と後方法（椎弓形成術）の成績を比較した論文では、脊髄症の改善に関しては両者に差がないが、前方法で隣接椎間障害が生じやすく、さらに、移植骨の脱転など合併症の頻度が高いことから椎弓形成術を推奨する報告が多い（EV level 6<sup>1-3</sup>）。一般に、軸性疼痛、可動域低下については椎弓形成術が劣るという報告がある（EV level 6<sup>4</sup>）。ただし3椎間以上では逆に前方法で可動域減少が57%と椎弓形成術の38%減少よりも大きい（EV level 6<sup>1</sup>）。なお椎弓切除は前方法に比して成績が劣るとされている（EV level 5<sup>5</sup>、EV level 6<sup>6</sup>）。

前向きに前方除圧固定術と椎弓形成術を比較した検討では、術後2年の経過観察時において両者とも十分な脊髄症の改善が得られていたが、完全回復する率および自覚症状の改善は前方法が勝り、安全性や手術時間を含む技術的な面では後方法がすぐれていたとしている（EV level 5<sup>7</sup>）。

一方、頸椎前弯位が保持されていない例を対象とする調査では、椎弓形成術による脊髄症の改善が前方法に比して劣るとされる（EV level 6<sup>8</sup>）。

脊柱管狭窄がありかつ前方からの圧迫因子が強い症例、後弯変形の症例に対しては、前後合併手術を選択している施設もある（EV level 7<sup>9</sup>）。また、後方除圧固定

術(後方インストゥルメンテーション使用)を選択し, 脊髄症の改善は良好であったとの報告もある (EV level 6<sup>8, 11</sup>, EV level 7<sup>10</sup>). 限られた施設からではあるが, 将来的に隣接椎間障害が予測される椎間も手術範囲に含めた長範囲前方除圧固定術を選択し, 術後中長期的にも成績は良好との報告がある (EV level 7<sup>12</sup>).

わが国では手技が簡便で術後管理も容易な椎弓形成術が広く普及しており, 事実, 大部分の症例は後方法で対応可能である. ただし, 椎弓形成術では対応できない例が存在することも事実である. 特に, 発育性脊柱管狭窄と強い前方圧迫因子の合併, 後弯変形を有する例に対していかなる術式を選択すべきかについては, 今後の大きな検討課題である.

## 文献

- 1) Edwards CC 2nd, Heller JG, Murakami H : Corpectomy versus laminoplasty for multilevel cervical myelopathy : an independent matched-cohort analysis. Spine 2002 ; 27 (11) : 1168-1175
- 2) Yonenobu K, Hosono N, Iwasaki M et al : Laminoplasty versus subtotal corpectomy. A comparative study of results in multisegmental cervical spondylotic myelopathy. Spine 1992 ; 17 (11) : 1281-1284
- 3) 小松原悟史, 小西 明, 今井 健ほか : 頸椎症性脊髄症に対する術後成績. 中四整外会誌 2005 ; 17 (2) : 257-263
- 4) Wada E, Suzuki S, Kanazawa A et al : Subtotal corpectomy versus laminoplasty for multilevel cervical spondylotic myelopathy : a long-term follow-up study over 10 years. Spine 2001 ; 26 (13) : 1443-1447 ; discussion 1448
- 5) Mahale YJ, Silver JR, Henderson NJ : Neurological complications of the reduction of cervical spine dislocations. J Bone Joint Surg Br 1993 ; 75 (3) : 403-409
- 6) Yonenobu K, Fuji T, Ono K et al : Choice of surgical treatment for multisegmental cervical spondylotic myelopathy. Spine 1985 ; 10 (8) : 710-716
- 7) 折井久弥, 四宮謙一 : 頸椎症性脊髄症に対する術式選択 : 前方除圧固定術 vs 椎弓形成術. 別冊整形外科 2006 ; 50 : 48-52
- 8) 谷口慎一郎, 谷 俊一, 牛田享宏ほか : 頸椎アライメントが前弯位でない頸椎症性脊髄症に対する手術療法 : 前方法と後方法の術後成績の比較. 中部整災誌 2004 ; 47 (4) : 687-688
- 9) O'Shaughnessy BA, Liu JC, Hsieh PC et al : Surgical treatment of fixed cervical kyphosis with myelopathy. Spine 2008 ; 33 (7) : 771-778
- 10) 萩原伸英, 高橋 淳, 平林洋樹ほか : 不安定性を伴う頸髄症に対するインストゥルメンテーションを用いた後方固定術の成績. 中部整災誌 2008 ; 51 (4) : 801-802
- 11) 和田栄二, 田中健一郎, 佐藤克平ほか : 後弯を伴った頸部脊髄症例に対する椎弓形成術 (RLR) と椎弓根螺子固定併用手技. 中部整災誌 2004 ; 47 (4) : 683-684
- 12) 池永 稔, 四方實彦, 田中千晶 : 頸椎症性脊髄症に対する腓骨を用いた多椎間前方固定術. 脊椎脊髄神手術手技 2004 ; 6 (1) : 53-55

## 要約

Grade I	1～2椎間の前方除圧固定術では、プレートを併用することにより頸椎前弯が維持される可能性がある。
Grade C	長範囲（特に3椎体以上の亜全摘）の前方除圧固定術ではプレートを併用しても移植骨、プレートの脱転が生じやすい。
Grade I	頸椎後弯変形に発育性脊柱管狭窄を伴う例に対して、自家腓骨を用いる長範囲前方除圧固定術や corpectomy と discectomy を組み合わせる hybrid 法が選択されることがある。
Grade I	種々のケージが局所骨、人工骨などと組み合わせて使用され、採骨の負担を軽減あるいは省略できる可能性がある。

## 背景・目的

頸椎前方除圧固定術は、脊髄への前方圧迫要素を直接除き、さらに障害脊髄高位に固定を加えることにより脊髄を保護できる。反面、手術の難度が高く、移植骨の脱転、脊柱管狭窄例での隣接椎間障害などの問題点を有する。

近年は、プレート、ケージなどの前方インストゥルメンテーションの進歩が著しく、新たな術式も次々に報告されており、各種前方法の成績を比較検討する。

## 解説

1～2椎間の前方除圧固定術では、プレートを併用することにより頸椎前弯が維持されとの報告がある (EV level 5<sup>1)</sup>)。一方、長範囲（特に3椎体以上の亜全摘）の前方除圧固定術にプレートを併用する術式では、移植骨、プレートの脱転が生じやすい (EV level 6<sup>2,3)</sup>)。

症例報告が大部分であるが、プレートの脱転に伴う食道穿孔や気道閉塞の合併症の報告が散見される (EV level 7<sup>4)</sup>, EV level 8<sup>5)</sup>)。なかには術後長期間経過した例での食道穿孔の報告もある (石井啓介ほか：中部整災誌 2009；52 (5)：1103-1104, 池野嘉信ほか：日臨外会誌 2011；72 (3)：647-651)。これらは特殊な例と考えられるが、やはりプレート固定に伴う合併症として無視はできない。

プレートの併用については最終的には術者が判断することになるが、1～2椎間の前方除圧固定術ではプレートを使用している施設が多く (EV level 9<sup>6)</sup>)、一方、長範囲（特に3椎体以上亜全摘）では、プレートの使用は慎重であるべきとの意見が多い (EV level 6<sup>2,3)</sup>)。

脊柱管狭窄例に対して前方法を行うと、隣接椎間障害として脊髄症が再悪化し、再手術を要する例もある。このため、発育性の脊柱管狭窄が多いわが国では前方法が避けられる傾向があり、後方法を選択する施設が多い。

これに対して、将来的に隣接椎間障害の発生が危惧される高位も手術の範囲に含めて、長範囲の除圧固定を自家腓骨を用いて行い、良好な成績の報告もある (EV level 7<sup>7)</sup>). ただし、術後の外固定としてハローベスト固定を長期間使用する必要があり、患者の負担が大きい。

一方、最近では、必要な高位だけ corpectomy を行い、discectomy と組み合わせて長範囲の除圧固定を行う hybrid 法 (EV level 7<sup>8)</sup>), 椎体後方を温存する長範囲除圧固定の報告もある (EV level 4<sup>9)</sup>). 長範囲の corpectomy が必要な後縦靭帯骨化症とは異なり、頸椎症性脊髄症では hybrid 法は有効な術式となる可能性がある。

発育性脊柱管狭窄がない2椎間病変に対する corpectomy と2椎間 discectomy の比較(両者とも骨移植+プレート固定併用)では、脊髄症の改善には差がないが、手術時間、出血量、術後のアライメントの保持に関して2椎間 discectomy のほうがすぐれているという報告がある (EV level 6<sup>10)</sup>).

頸椎後弯変形で前方からの脊髄圧迫が著しい例では、前方法が選択されることが多いが、移植骨の安定性を得るためには、前方単独に固執せず後方インストゥルメンテーション固定を追加すべきとの意見があり、実際の成績も良好である (EV level 6<sup>11)</sup>). ただし前後合併手術は患者の負担が大きいため、術後管理、特に抜管までの時間がどの程度延びるか、術後の頸部痛が前方単独手術に比べてどの程度増すのかなどのエビデンスをはっきりさせたいうえで適応を議論する必要がある。

チタンケージやPEEKケージなどの新しい前方インストゥルメンテーションが次々に開発され、その報告も多い (EV level 6<sup>12)</sup>, EV level 7<sup>13~16)</sup>). 利点としては、腸骨から tri-cortical bone を採骨する必要がなく、症例によっては局所骨で対応が可能である。さらに、自家骨、同種骨を使用せず、 $\beta$ -TCP などの人工骨をケージ内に充填することで、良好な成績が得られたとの報告もある (EV level 2<sup>18)</sup>, (EV level 4<sup>17)</sup>, (EV level 7<sup>19)</sup>).

また、自家骨・同種骨を用いずにHAスペーサーのみを移植することで、良好な骨癒合が得られたとする報告もある (EV level 7<sup>20, 21)</sup>). 一方では、人工骨のみの移植では骨癒合率が低いとの報告もある (EV level 7<sup>22)</sup>).

電気生理学的検査で責任高位を決定し、必要最小限の選択的前方除圧固定を行うことで、椎弓形成術と同等の成績が得られたとの報告がある (EV level 6<sup>23)</sup>).

わが国ではまだ認可されていないが、欧米では人工椎間板が使用されている (EV level 2<sup>24)</sup>, EV level 7<sup>25)</sup>). また、斜方向のアプローチで除圧を行い、固定術を加えない術式も報告されている (EV level 7<sup>26~28)</sup>).

近年の脊椎インストゥルメンテーション手術の進歩に伴い、上記のように新たな前方法の術式が次々に報告されている。しかしながら、その適応に関して、エビデンスレベルの高い研究は少ない。今後は、各種前方法の成績および合併症を詳細に検討し、手術適応を明確にする必要がある。

## 文献

- 1) 鷺見正敏, 土井田稔: 頸椎前方プレートによる多椎間固定術: 固定隣接椎間における動的脊柱管狭窄因子の防止. 脊椎脊髓神手術手技 2003; 5 (1): 43-48
- 2) Sasso RC, Ruggiero RA Jr, Reilly TM et al: Early reconstruction failures after multilevel cervical corpectomy. Spine 2003; 28 (2): 140-142
- 3) Daubs MD: Early failures following cervical corpectomy reconstruction with titanium mesh cages and anterior plating. Spine 2005; 30 (12): 1402-1406
- 4) 薄井勇紀, 三澤弘道, 吉村康夫ほか: 3椎間以上の頸椎前方除圧固定術の中期成績. 整形外科 2005; 56 (4): 379-382
- 5) 宮本 真, 湯川尚哉, 辻 裕之ほか: 頸椎前方固定術後, 気道狭窄をきたした1症例. 日気管食道会報 2004; 55 (4): 330-333
- 6) Pickett GE, Van Soelen J, Duggal N: Controversies in cervical discectomy and fusion: practice patterns among Canadian surgeons. Can J Neurol Sci 2004; 31 (4): 478-483
- 7) 池永 稔, 四方實彦, 田中千晶. 頸椎症性脊髄症に対する腓骨を用いた多椎間前方固定術. 脊椎脊髓神手術手技 2004; 6 (1): 53-55
- 8) Ashkenazi E, Smorgick Y, Rand N et al: Anterior decompression combined with corpectomies and discectomies in the management of multilevels cervical myelopathy: a hybrid decompression and fixation technique. J Neurosurg Spine 2005; 3 (3): 205-209
- 9) Ying Z, Xinwei W, Jing Z et al: Cervical corpectomy with preserved posterior vertebral wall for cervical spondylotic myelopathy: A randomized control clinical study. Spine 2007; 32 (14): 1482-1487
- 10) Oh MC, Zhang HY, Park JY et al: Two-level anterior cervical discectomy versus one-level corpectomy in cervical spondylotic myelopathy. Spine 2009; 34 (7): 692-696
- 11) Gok B, Sciubba DM, McLoughlin GS et al: Surgical treatment of cervical spondylotic myelopathy with anterior compression: a review of 67 cases. J Neurosurg Spine 2008; 9 (2): 152-157
- 12) Auguste K, Chin C, Acosta F et al: Expandable cylindrical cages (ECC) in the cervical spine: a review of 22 cases. J Neurosurg Spine 2006; 4 (4): 285-291
- 13) Shad A, Leach JC, Teddy PJ et al: Use of Solis cage and local autologous bone graft for anterior cervical discectomy and fusion: early technical experience. J Neurosurg Spine 2005; 2 (2): 116-122
- 14) Söderlund CH, Pointillart V, Pedram M et al: Radiolucent cage for cervical vertebral reconstruction: a prospective study of 17 cases with 2-year minimum follow-up. Eur Spine J 2004; 13 (8): 685-690
- 15) Nakase H, Park YS, Kimura H et al: Complications and long-term follow-up results in titanium mesh cage reconstruction after cervical corpectomy. J Spinal Disord Tech 2006; 19 (5): 353-357
- 16) Kulkarni AG, Hee HT, Wong HK: Solis cage (PEEK) for anterior cervical fusion: preliminary radiological results with emphasis on fusion and subsidence. Spine J 2007; 7 (2): 205-209
- 17) Dai LY, Jiang LS: Anterior cervical fusion with interbody cage containing  $\beta$ -tricalcium phosphate augmented with plate fixation: a prospective randomized study with 2-year follow-up. Eur Spine J 2008; 17 (5): 698-705
- 18) Cho DY, Lee WY, Sheu PC et al: Cage containing a biphasic calcium phosphate ceramic (Triosite) for the treatment of cervical spondylosis. Surg Neurol 2005; 63 (6): 497-503, discussion 503-504

- 19) 金 明博, 馬場一郎, 富田誠司ほか: チタン製シリンダー型ケージと $\beta$ -リン酸三カルシウム顆粒を使用した頸椎前方固定術 自家腸骨移植は必要か? 別冊整形外科 2006; 50: 87-90
- 20) 末綱 太: 頸椎前方固定における HA スペース: 骨癒合と後療法について. 整外最小侵襲術誌 2005; 37: 33-38
- 21) Bruneau M, Nisolle JF, Gilliard C et al: Anterior cervical interbody fusion with hydroxyapatite graft and plate system. Neurosurg Focus 2001; 10 (4): E8
- 22) Ramzi N, Ribeiro-Vaz G, Fomekong E et al: Long term outcome of anterior cervical discectomy and fusion using coral grafts. Acta Neurochir (Wien) 2008; 150 (12): 1249-1256
- 23) 牛田享宏, 谷 俊一, 谷口慎一郎: 術中電気診断法に基づいた単椎間頸椎前方除圧固定術の中期成績: 椎弓形成術との比較検討. 臨整外 2006; 41 (4): 423-430
- 24) Riew KD, Buchowski JM, Sasso R et al: Cervical disc arthroplasty compared with arthrodesis for the treatment of myelopathy. J Bone Joint Surg Am 2008; 90 (11): 2354-2364
- 25) Heidecke V, Burkert W, Brucke M et al: Intervertebral disc replacement for cervical degenerative disease: clinical results and functional outcome at two years in patients implanted with the Bryan cervical disc prosthesis. Acta Neurochir (Wien) 2008; 150 (5): 453-459
- 26) Chibbaro S, Mirone G, Makiese O et al: Multilevel oblique corpectomy without fusion in managing cervical myelopathy: long-term outcome and stability evaluation in 268 patients. J Neurosurg Spine 2009; 10 (5): 458-465
- 27) Kiris T, Kilinçer C: Cervical spondylotic myelopathy treated by oblique corpectomy: a prospective study. Neurosurgery 2008; 62 (3): 674-682
- 28) Rocchi G, Caroli E, Salvati M et al: Multilevel oblique corpectomy without fusion: our experience in 48 patients. Spine 2005; 30 (17): 1963-1969

## 要約

## Grade C

各術式間に脊髄症状の改善度に明らかな差があるとはいえない。C7 棘突起温存選択的除圧術や選択的椎弓形成術は術後軸性疼痛の軽減に有用である可能性がある。

## 背景・目的

わが国を中心に椎弓形成術が、post-laminectomy membrane, postoperative kyphosis 防止という理念のもとに行われているが、椎弓切除術（固定術併用も含める）と手術成績に差があるのか、いまだに議論がある。また近年では術後軸性疼痛の軽減を目的としてC7 棘突起を温存した除圧範囲の短縮や、選択的椎弓形成術をはじめとする項部筋を温存する術式が広まりつつあるが、これらの方法により軸性疼痛の軽減および従来法と同等の脊髄症状の改善が得られるかどうか検証する必要がある。

## 解説

前方法か後方法かの選択については、「CQ5：前方法（前方除圧固定術）か後方法（椎弓形成術）かの選択基準は明らかか」で述べた。後方各術式についての議論は、椎弓切除術、外側塊スクリュー（lateral mass screw）を併用した椎弓切除術あるいは椎弓形成術、そして椎弓形成術との間に差があるかどうかである。さらに椎弓形成術には多くの変法があり、それらの術式間について差があるのかも不明である。

椎弓切除術と椎弓形成術の間に成績に差があるかどうかのメタアナリシスでは、71 の case series から 2,000 例以上を拾い上げたが、後ろ向き研究、非対照試験、あるいは非無作為化試験ばかりであった（EV level 6<sup>1)</sup>）。また、神経症状の改善度には差がなく、可動域制限についても固定術を併用する椎弓切除術との間に差がなかった（EV level 6<sup>1)</sup>）。このレビューでは post-laminectomy membrane という用語は概念ばかりであって、実際に存在するのまったく根拠がないとも述べられている。棘突起縦割法 50 例と桐田-宮崎法 30 例とを比較した研究があるが、結論を導けるものではなかった（EV level 6<sup>2)</sup>）。椎弓形成術 10 例と外側塊スクリューによる固定を併用した椎弓切除術 13 例との比較では、偽関節、採骨部痛、感染などの合併症の頻度の差から、椎弓形成術が優れていた（EV level 6<sup>3)</sup>）。

椎弓形成術には、大きく分けて棘突起縦割法と片開き法があり、スペーサー使用の有無、その種類もさまざまであるが、各術式間の成績、合併症などに差があるかどうかを高いエビデンスレベルで検証した論文はなかった。

一方、術後の軸性疼痛の軽減を目的に C2 あるいは C7 棘突起を温存し、選択的に

椎弓形成術を行う方法が報告されている。C7棘突起および同付着筋群を温存した片開き式拡大術23例とC7棘突起を切除した従来のC3-C7片開き式拡大術84例を比較検討したところ、術後1年経過時における臨床成績に有意差はなかったが、C7棘突起温存例に強度の頸部痛が生じた例がなかったとする報告がある (EV level 6<sup>4)</sup>)。また、34例の選択的除圧を行った群と従来のC3-C7片開き式脊柱管拡大術を行った21例の臨床成績を比較した結果、術後1年時の改善率には有意差を認めなかったが、局所症状スコアは選択群が有意に良好であったとする報告がある (EV level 6<sup>5)</sup>)。198例の頸部脊髄症に対して、単椎弓形成術あるいはskip laminoplastyを行ったcase seriesでは、JOAスコアが術前11.3点から術後14.8点に改善し、軸性疼痛、C5麻痺がそれぞれ2%であったと報告されている (EV level 7<sup>6)</sup>)。近年新たな低侵襲後方手術として内視鏡下椎弓切除術が行われるようになってきているが、内視鏡下椎弓切除術34例、椎弓形成術30例を比較した報告では、改善率は有意差を認めなかったが、手術時間、出血量、入院期間、術後の頸部愁訴は前者で少なかったとする報告がある (EV level 6<sup>7)</sup>)。

このように選択的椎弓形成術や内視鏡下手術は術後の軸性疼痛の軽減が得られ、かつ従来法と同等の脊髄症状の改善が得られるようである。しかし、患者立脚型アウトカム評価を用いたエビデンスレベルの高い比較試験、長期追跡調査などは現時点では報告されておらず、今後の課題である。

## 文献

- 1) Ratliff JK, Cooper PR : Cervical laminoplasty : a critical review. J Neurosurg 2003 ; 98 (3 Suppl) : 230-238
- 2) 畑山明広, 小熊忠教, 種市 洋ほか : 頸椎椎弓形成術の術後成績 : 桐田-宮崎法と棘突起縦割法の比較検討. 日パラプレジア医会誌 2000 ; 13 (1) : 66-67
- 3) Heller JG, Edwards CC 2nd, Murakami H et al : Laminoplasty versus laminectomy and fusion for multilevel cervical myelopathy : an independent matched cohort analysis. Spine 2001 ; 26 (12) : 1330-1336
- 4) 池上仁志, 田中 恵, 山本謙吾ほか : 頸椎 laminoplasty の術後 axial pain の検討—C7棘突起温存の意義—. 東日整災外会誌 2006 ; 18 (4) : 421-425
- 5) 辻 崇, 朝妻孝仁, 増岡一典ほか : 頸椎症性脊髄症に対する選択的椎弓形成術-局所除圧術の根拠. 別冊整形外科 2006 ; 50 : 79-83
- 6) 谷戸祥之, 白石 建, 加藤匡裕ほか : 頸部脊髄症に対する選択的椎弓形成術. 整外最小侵襲術誌 2008 ; 48 : 15-20
- 7) 中川幸洋, 吉田宗人 : 頸部脊髄症に対する内視鏡下椎弓切除術—従来法との比較—. 整外最小侵襲術誌 2008 ; 48 : 48-54

## 前方除圧固定術の合併症として 注意すべきものはあるか

### 要約

#### Grade C

移植骨の脱転，偽関節，採骨部痛，軸性疼痛，術後C5麻痺，反回神経麻痺（嗄声），食道瘻，椎骨動脈損傷，プレート・スクリュー固定を使用した場合の脱転・破損などがある。

#### Grade I

長範囲（特に3椎体以上の亜全摘）のプレート固定併用前方除圧固定術では，移植骨の脱転が高率に生じる。

### 背景・目的

多椎間固定では移植骨に関連した合併症が問題となる。また，食道瘻や反回神経麻痺など前方法特有の合併症も知られており，実態を明らかにしておく必要がある。

### 解説

移植骨については脱転，偽関節が問題となり，脱転については椎体亜全摘法で21例中3例に脱転（EV level 6<sup>1)</sup>），多椎間前方法41例中10例，うち4例で神経症状の悪化を伴ったという報告がある（EV level 6<sup>2)</sup>）。偽関節については23例中6例という報告もある（EV level 6<sup>3)</sup>）。海外からの報告では，偽関節の発生は他家骨とプレートを使用した症例ではほとんどなかったのに対し，自家骨単独では111例中17例という報告がある。プレートを 사용하지 ない自家骨での手術例では，採骨部痛か軸性疼痛のため術後に鎮痛薬を要する率が高くなっている（EV level 6<sup>4)</sup>）。また頻度は少ないが，嗄声，嚥下障害，食道瘻が報告されている（EV level 6<sup>2)</sup>，EV level 7<sup>19)</sup>）。

自家骨にプレートを併用する術式に関しては，1椎体の亜全摘では移植骨の脱転は少ないが，多椎間手術例，特に3椎体以上の亜全摘では脱転・破損が7例中5例（71%）と高率に発生したとの報告がある（EV level 7<sup>18)</sup>）。チタン製ケージにプレートを併用する術式でも同様の報告があり（EV level 6<sup>17)</sup>，EV level 7<sup>13)</sup>），1椎体亜全摘での脱転は15例中1例（7%）であったのに対し，2椎体以上の亜全摘では8例中6例（75%）と高率であった（EV level 7<sup>17)</sup>）。多椎間前方手術例では後方インストゥルメンテーション固定を併用することで，移植骨やインプラントに関する合併症が少なくなるとの意見が多い（EV level 6<sup>9)</sup>，EV level 7<sup>17, 18)</sup>）。

C5麻痺については，削り幅20 mmで19%，15 mmで2%と幅広く開削すると高率に発生するという報告がある（EV level 7<sup>5)</sup>）。一方，1ないし2椎間の前方法201例では1例もC5麻痺が発生しなかったのに対し，3椎間以上の多椎間前方法362例中18例（5.0%）にC5麻痺が発生したとの報告がある（EV level 7<sup>14)</sup>）。同様の結果は海外からも報告されており，C5麻痺の発生は1～2椎間の前方法で4.6%，3椎

間以上の多椎間前方法で12.5%であった (EV level 6<sup>15</sup>).

軸性疼痛は前方法のほうが椎弓形成術よりは少ない (15%対45%) という報告がある (EV level 6<sup>3</sup>). 合併症とはいえませんが, 出血量は前方法で多いという報告もある (EV level 6<sup>3</sup>). 前方法は欧米では頸椎症性脊髄症に限らず神経根症例, 椎間板変性に起因する疼痛例に多く行われているため, 頸椎前方手術という観点から合併症を見直すと, スクリュー脱転の問題, 喫煙の影響 (EV level 6<sup>6</sup>) など別の問題が出てくるが今回は割愛した. なお5椎間固定に絞った case series の報告では, 31例中3例が3週間以内に死亡 (ただし死因は肺梗塞, 不整脈, 腹部大動脈破裂), 3例の移植骨脱転, 髄液漏など, 25%の合併症率が報告されている (EV level 6<sup>7</sup>). また, 3椎間以上固定例で可動域制限による支障が大きくなることが報告されている (EV level 7<sup>8</sup>).

自家腸骨・腓骨に代わり, X線透視型ケージ (PEEKケージ, PLLAケージ) を使用する前方法の成績が報告されている (EV level 7<sup>11, 12</sup>). 術後の成績は安定しており, 特に採骨に伴う合併症が自家骨に比して少ないという報告が多い. わが国ではまだ認可されていないが, 人工椎間板を使用して合併症が少なく良好な成績が得られたという海外からの報告がある (EV level 6<sup>10</sup>).

米国のグループが1997~2006年までの10年間に行った前方法 (椎体亜全摘) 手術1,560例を対象に合併症の調査を行っている (EV level 7<sup>16</sup>). 症例を頸椎症性脊髄症に限定した解析ではないが, 貴重なデータベースである. 術後30日以内での死亡率は1.6%, 合併症の発生率は18.4%と高率であった. 特に80歳以上の高齢者, 1型糖尿病患者, 米国麻酔科学会術前状態分類がclass 3以上, 3椎体亜全摘以上の長範囲手術例, 6時間以上の手術時間を要した例では, 合併症の発生率が高かった. 特に, 3椎体以上の長範囲手術例では, 再手術率が1.9%, 移植骨の脱転が5.4%であった. わが国ではこのような大規模なデータベースに基づく解析は現在までのところ行われていない. 今後, 頸椎症性脊髄症に絞ってこのような調査ができれば, より有益な情報が得られると思われる.

## 文献

- 1) Yonenobu K, Fuji T, Ono K et al : Choice of surgical treatment for multisegmental cervical spondylotic myelopathy. Spine 1985 ; 10 (8) : 710-716
- 2) Yonenobu K, Hosono N, Iwasaki M et al : Laminoplasty versus subtotal corpectomy. A comparative study of results in multisegmental cervical spondylotic myelopathy. Spine 1992 ; 17 (11) : 1281-1284
- 3) Wada E, Suzuki S, Kanazawa A et al : Subtotal corpectomy versus laminoplasty for multilevel cervical spondylotic myelopathy : a long-term follow-up study over 10 years. Spine 2001 ; 26 (13) : 1443-1447 ; discussion 1448
- 4) Shapiro S, Connolly P, Donaldson J et al : Cadaveric fibula, locking plate, and allogeneic bone matrix for anterior cervical fusions after cervical discectomy for radiculopathy or myelopathy. J Neurosurg 2001 ; 95 (1 Suppl) : 43-50
- 5) 薄井勇紀, 三澤弘道, 吉村康夫ほか : 3椎間以上の頸椎前方除圧固定術の中期成績. 整形外科 2005 ; 56 (4) : 379-382
- 6) Sasso RC, Ruggiero RA, Reilly TM et al : Early reconstruction failures after multilevel cervical corpectomy. Spine 2003 ; 28 : 140-142

- 7) Daubs MD. Early failures following cervical corpectomy reconstruction with titanium mesh cages and anterior plating. *Spine* 2005 ; **30** (12) : 1402-1406
- 8) Nakase H, Park YS, Kimura H et al : Complications and long-term follow-up results in titanium mesh cage reconstruction after cervical corpectomy. *J Spinal Disord Tech* 2006;**19**(5) : 353-357
- 9) Gok B, Sciubba DM, McLoughlin GS et al : Surgical treatment of cervical spondylotic myelopathy with anterior compression : a review of 67 cases. *J Neurosurg Spine* 2008 ; **9** (2) : 152-157
- 10) Saunders RL : On the pathogenesis of the radiculopathy complicating multilevel corpectomy. *Neurosurgery* 1995 ; **37** (3) : 408-412 ; discussion 412-413
- 11) Ikenaga M, Shikata J, Tanaka C et al : Radiculopathy of C-5 after anterior decompression for cervical myelopathy. *J Neurosurg Spine* 2005 ; **3** (3) : 210-217
- 12) Greiner-Perth R, ElSaghir E, Böhm H et al : The incidence of C5–C6 radiculopathy as a complication of extensive cervical decompression : own results and review of literature. *Neurosurg Rev* 2005 ; **28** (2) : 137-142
- 13) Hilibrand AS, Fye MA, Emery SE et al : Impact of smoking on the outcome of anterior cervical arthrodesis with interbody or strut-grafting. *J Bone Joint Surg Am* 2001 ; **83-A** (5) : 668-673
- 14) Saunders RL, Pikus HJ, Ball P : Four-level cervical corpectomy. *Spine* 1998 ; **23** (22) : 2455-2461
- 15) Okamoto A, Shinomiya K, Furuya K : Reduced neck movement after operations for cervical spondylotic myelopathy. *Int Orthop* 1995 ; **19** (5) : 295-297
- 16) Shad A, Leach JC, Teddy PJ et al : Use of Solis cage and local autologous bone graft for anterior cervical discectomy and fusion : early technical experience. *J Neurosurg Spine* 2005 ; **2** (2) : 116-122
- 17) Söderlund C, Pointillart V, Pedram M et al : Radiolucent cage for cervical vertebral reconstruction : A prospective study of 17 cases with 2-year minimum follow-up. *Eur Spine J* 2004 ; **13** (8) : 685-690
- 18) Heidecke V, Burkert W, Brucke M et al : Intervertebral disc replacement for cervical degenerative disease : clinical results and functional outcome at two years in patients implanted with the Bryan cervical disc prosthesis. *Acta Neurochir (Wien)* 2008 ; **150** (5) : 453-459
- 19) Boakye M, Patil C, Ho C et al : Cervical corpectomy : complications and outcomes. *Neurosurgery* 2008 ; **63** (Suppl 2) : 295-302

## 要 約

Grade C	術後 C5 麻痺が 5% 前後発生する。
Grade C	軸性疼痛が術後新たに発生する頻度は 10~20% と報告されているが、施設間で差がある。
Grade C	選択的椎弓形成術は軸性疼痛の発生を軽減できる可能性がある。

## 背景・目的

インフォームド・コンセントにおいて、起きうる合併症についての説明責任が重くなっている現状であるが、具体的な頻度など内容が提示できればより有益である。そのために過去の報告をまとめておくことは意義がある。

## 解 説

## 1 C5 麻痺

術後に上肢近位筋の筋力低下が発生することがあり、その発生頻度や機序を明らかにしておくことが必要である。採用文献のいくつかには C5 麻痺についての報告が含まれている (EV level 6<sup>4)</sup>, EV level 7<sup>1~3,5)</sup>。また、1986~2002 年までの国内外の文献の systematic review では、施設間で差があるものの平均 4.6% で発生、前方法と後方法で有意差なしという概要であった。発生機序については、神経根障害説と脊髄障害説があるが、まだ結論は出ていない (EV level 5<sup>6)</sup>。

また、除圧範囲を限定する選択的椎弓形成術では C5 麻痺の発生が少ない傾向にある (EV level 7<sup>7)</sup>。一方、予防的椎間孔拡大術により C5 麻痺発生が有意に少なかったとする報告もあるが (EV level 7<sup>8)</sup>、C5 麻痺予防に向けてこれらの方法に関する今後のさらなる研究が必要である。

## 2 脊髄症の悪化

手術に起因する脊髄症の重篤な悪化の報告は採用文献にはない。しかしながら術後に麻痺の悪化が判明したケースが過去に皆無であったとはいえ、術後血腫によるものを含め詳細が明らかでない。今後の検討が必要である。

## 3 軸性疼痛

後方法術後に頸部や肩周辺の疼痛が増強することが報告されている。正確な頻度、予防法についてはさまざまな意見がある。軸性疼痛については、術後 6 ヶ月以上経過した縦割式 173 例で 15% が悪化、21% が逆に改善していた (EV level 7<sup>9)</sup>。術前軸性疼痛のなかった 137 例では 10% で新たに出現していたが、大部分は軽度

であった。前方法と比較した報告では、片開き式24例中40%（母集団：41例）と前方法の15%に比して高かった（EV level 6<sup>4)</sup>）。片開き式椎弓形成術72例、前方法26例での比較調査では、椎弓形成術では軸性疼痛は、術前19例から術後43例に増加していた（EV level 6<sup>10)</sup>）。このように術後一定頻度で発生することは事実である。術後可動域制限が大きいことと軸性疼痛が関連するという報告もある（EV level 7<sup>11)</sup>）。一方、最近では軸性疼痛軽減を目的とした選択的椎弓形成術も行われるようになった。単椎弓形成術72例およびskip laminoplasty 109例の報告では、軸性疼痛の発生率は1.5%ときわめて低かった（EV Level 7<sup>7)</sup>）。その他、C2あるいはC7棘突起温存手術で軸性疼痛が従来法より少なかったとする報告が多い（EV level 6<sup>12, 14)</sup>、EV level 7<sup>13)</sup>）。また片開き式椎弓形成術で蝶番側の深層伸筋を温存して、C3-7左開放（37例）、C3-6左開放（31例）、C3-6右開放（23例）を行い比較した報告では、JOAスコアの改善率には有意差がなく、軸性疼痛はC3-6群でC3-7群より有意に少なく、術後1ヵ月～1年の経過では疼痛の左右差はみられなかったとしている（EV level 7<sup>13)</sup>）。

術後早期の外固定除去、運動療法開始が軸性疼痛の軽減に有効であったとする報告もある（EV Level 6<sup>15)</sup>）。

#### 4 その他の合併症

その他、椎弓形成術に特有の合併症としてはスペーサーの脱転、椎弓再閉鎖などがあるが、その頻度については今回の検討では明らかにできなかった。一方、椎弓形成術特有のものではないが、硬膜損傷（髄液漏出）、術後の肺塞栓、感染などが問題となる。参考までに、日本脊椎外科学会（現・日本脊椎脊髄病学会）による全国的な脊椎手術調査が行われている（山本博司：日脊椎外会誌1999；10：332-339）。頸椎症性脊髄症に限定した調査結果は明らかになっていないが、「頸椎症性脊髄症を含む狭窄症」において、4,762例中249例に合併症が生じており、術中神経合併症11例、術中神経以外合併症26例、術後神経合併症40例、術後神経以外合併症172例という結果であった。

## 文献

- 1) Dai L, Ni B, Yuan W et al : Radiculopathy after laminectomy for cervical compression myelopathy. J Bone Joint Surg Br 1998 ; 80 (5) : 846-849
- 2) Uematsu Y, Tokuhashi Y, Matsuzaki H : Radiculopathy after laminoplasty of the cervical spine. Spine 1998 ; 23 (19) : 2057-2062
- 3) Satomi K, Nishu Y, Kohno T et al : Long-term follow-up studies of open-door expansive laminoplasty for cervical stenotic myelopathy. Spine 1994 ; 19 (5) : 507-510
- 4) Wada E, Suzuki S, Kanazawa A et al : Subtotal corpectomy versus laminoplasty for multilevel cervical spondylotic myelopathy : a long-term follow-up study over 10 years. Spine 2001 ; 26 (13) : 1443-1447 ; discussion 1448
- 5) Satomi K, Ogawa J, Ishii Y et al : Short-term complications and long-term results of expansive open-door laminoplasty for cervical stenotic myelopathy. Spine J 2001 ; 1 (1) : 26-30
- 6) Sakaura H, Hosono N, Mukai Y et al : C5 palsy after decompression surgery for cervical myelopathy : review of the literature. Spine 2003 ; 28 (21) : 2447-2451

- 7) 谷戸祥之, 白石 建, 上田誠司ほか：選択的椎弓形成術. 整・災外2007；50 (9)：985-989
- 8) Komagata M, Nishiyama M, Endo K et al：Prophylaxis of C5 palsy after cervical expansive laminoplasty by bilateral partial foraminotomy. Spine J 2004；4 (6)：650-655
- 9) Yoshida M, Tamaki T, Kawakami M et al：Does reconstruction of posterior ligamentous complex with extensor musculature decrease axial symptoms after cervical laminoplasty? Spine 2002；27 (13)：1414-1418
- 10) Hosono N, Yonenobu K, Ono K：Neck and shoulder pain after laminoplasty. A noticeable complication. Spine 1996；21 (17)：1969-1973
- 11) Kawaguchi Y, Matsui H, Ishihara H et al：Axial symptoms after en bloc cervical laminoplasty. J Spinal Disord 1999；12 (5)：392-395
- 12) 加藤相勲, 中村博亮, 小西定彦ほか：頸椎選択的椎弓形成術におけるC2, C7棘突起付着筋群温存の意義. 整・災外2007；50 (9)：977-983
- 13) 細野 昇, 坂浦博伸, 向井克容ほか：頸椎椎弓形成術後の軸性疼痛. 臨整外2005；40 (11)：1225-1230
- 14) 池上仁志, 田中 恵, 山本謙吾ほか：頸椎 laminoplasty の術後 axial pain の検討—C7棘突起温存の意義—. 東日整災会誌2006；18 (4)：421-425
- 15) 廣津匡隆, 安松英夫, 丸山裕之ほか：頸椎椎弓形成術後の早期運動療法の検討. 整外と災外2005；54 (2)：220-224

## 要 約

## Grade C

長期手術成績は比較的安定しているが、隣接椎間障害が問題となることがある。特に脊柱管狭窄例では隣接椎間障害により脊髄症の再悪化が起きることがある。

## 背景・目的

わが国では脊柱管が狭い症例が多いことから、後方法が選択されることが多いのが実情であろう。しかし、前方からの脊髄圧迫の強い症例や頸椎後弯変形の症例のなかには、後方法による脊髄除圧には限界があり、前方からの除圧が必要な例が存在する。したがって、前方法の成績と問題点を整理しておくことには大きな意義がある。

## 解 説

前方除圧固定術後10年以上経過観察できた100例中9例で再手術 (EV level 7<sup>1)</sup>), 5年以上では106例中17例で再手術 (EV level 7<sup>2)</sup>), 16年以上追跡できた33例 (うち頸椎症は21例) では5例に再手術が行われていた (EV level 7<sup>3)</sup>). 原因は脊柱管狭窄 (12ないし13 mm 以下) を基盤とした固定隣接椎間障害であったという点で一致していた (EV level 7<sup>4)</sup>). なお参考までに頸椎椎間板ヘルニアに対する1椎間の前方除圧固定術後10年以上経過42例でも平均11年 (6~16年) で4例に隣接椎間障害に対する再手術が行われていた (EV level 7<sup>5)</sup>).

上記の結果から、脊柱管狭窄を伴う頸椎症性脊髄症に対しては前方法が避けられる傾向にあり、わが国の多くの施設で後方法が選択されているのが実情である。頸椎アライメントが前弯であれば後方法の成績は良好である。しかし、後弯変形があり前方からの脊髄圧迫が著しい例では、後方法による脊髄除圧には限界がある。このような例に対しては前方からの脊髄除圧が必要となる。わが国のいくつかの施設では、将来的に隣接椎間障害の発生が懸念される高位も含めた自家腓骨を用いる長範囲前方除圧固定術が行われている (EV level 6<sup>6)</sup>, EV level 7<sup>7)</sup>). この術式では後弯変形であっても脊髄除圧が可能であり、術後長期的にも隣接椎間障害に基づく脊髄症の再悪化のリスクを回避できるとされる。

## 文献

---

- 1) 田口敏彦, 河合伸也, 金子和生ほか: 頸椎症性脊髄症の再手術例の検討. 西日脊椎研究会誌 1998 ; 24 (1) : 61-63
- 2) Baba H, Furusawa N, Imura S et al : Late radiographic findings after anterior cervical fusion for spondylotic myeloradiculopathy. Spine 1993 ; 18 (15) : 2167-2173
- 3) 戸山芳昭, 平林 尚, 平林 洌: 頸椎症性脊髄症に対する前方除圧固定術の長期成績. Orthopaedics 1997 ; 10 (6) : 117-125
- 4) 望月真人, 後藤澄雄: 頸椎症性脊髄症に対する前方除圧固定術の長期成績. 脊椎脊髄ジャーナル 1997 ; 10 (9) : 803-807
- 5) 山崎 伸, 国分正一, 佐藤哲朗: 頸椎症性脊髄症の長期成績: 頸部椎間板ヘルニアによる脊髄症の前方除圧固定術の長期成績. 脊椎脊髄ジャーナル 1997 ; 10 (9) : 797-801
- 6) Goto S, Mochizuki M, Kita T et al : Anterior surgery in four consecutive technical phases for cervical spondylotic myelopathy. Spine 1993 ; 18 (14) : 1968-1973
- 7) Ikenaga M, Shikata J, Tanaka C : Long-term results over 10 years of anterior corpectomy and fusion for multilevel cervical myelopathy. Spine 2006 ; 31 (14) : 1568-1574

## 要約

Grade C

椎弓形成術の長期成績は安定している。

## 背景・目的

30年以上前に、椎弓切除術に代わる術式としてわが国で開発された椎弓形成術は、当初再狭窄が危惧されたが、安定した長期成績が明らかとなっている。しかしその成績のエビデンスレベルについても再検討しておく必要がある。

## 解説

片開き式（いわゆる平林式）51例（追跡率56%、OPLLを含む）5年以上経過例の報告では、長期成績は全般的には安定している。ただし術後上肢麻痺は6例で発生しており（全例徒手筋力テストで4以上に回復）、65歳以上で改善率が劣っていた（EV level 7<sup>1,2)</sup>。棘突起縦割法（いわゆる黒川法）56例（追跡率79%、うち頸椎症33例）5年以上経過例の報告では、可動域が30~50%に低下するとともに椎間不安定性が解消したことが報告されている（EV level 7<sup>3)</sup>。運動機能の再悪化は頸椎以外のさまざまな原因が主因であり、頸椎症性脊髄症による悪化は1例と手術効果が良好に維持できていた（EV level 7<sup>3)</sup>。同じ施設の10年以上の成績でも、頸椎症25例（追跡率57%）でほぼ同様の結果であり、良好な成績が長期間維持できていることが報告されている（EV level 7<sup>4)</sup>。山口大式のZ形成では36例の10年以上（追跡率不明）の成績が報告されており、平林式改善率に基づく5段階評価で良以上72%、可動域は約4割減少していた（EV level 7<sup>5)</sup>。同施設での78例の2年以上（追跡率78%）でも同様の結果であった（EV level 7<sup>6)</sup>。片開き式29例（追跡率78%）の5年以上長期経過後に半数で若干の成績低下があり、彎曲指数低下例でやや劣るなど、術前の頸椎アライメントが成績に影響するという報告がある（EV level 7<sup>7)</sup>。片開き式脊柱管拡大術を行った頸椎症性脊髄症27例の平均14年間の追跡調査では、JOAスコアで術後3年まで改善、5年以降にやや悪化するも最終追跡時改善率は55.7%であった。最終的にJOAスコアが1点以上悪化した症例は8例（30%）であった。頸椎の可動域と前弯の減少も調査時に認められた（EV level 7<sup>8)</sup>。

また79例の頸椎症性脊髄症に対する棘突起縦割法椎弓形成術の術後5年以上の成績についてSF-36を含むアウトカムを調査した研究では、すべてのSF-36尺度で50点を下回り、国民標準値を下回った。また、頸部痛がある患者はJOAスコアとSF-36の各尺度が低いという結果であった（EV level 7<sup>9)</sup>。一方、skip laminoplastyの中長期成績を検討した報告では、頸椎症性脊髄症19例の平均5年10ヵ月の調査時、JOAスコアは術前平均9.6点が平均14.1点と改善しており、頸椎

アライメントおよび可動域は術前・調査時に有意差がなく、軸性疼痛の visual analogue scale は術前平均 3.0 が平均 0.9 と減少していた (EV level 7<sup>10</sup>)。

以上のように、わが国で開発された椎弓形成術の長期成績については多くの報告がある。大半は EV level 7 の報告ではあるものの、本術式は長期間の効果を維持できることは明らかであり、本術式の長期成績は安定していると考えられる。しかし、患者立脚型アウトカム評価を用いた研究では、国民標準値までの回復が困難であることも示された。また軸性疼痛の緩和を目的とした選択的除圧でも長期の脊髄症状改善効果が期待される。今後もこのような多方面からの評価により、椎弓形成術の長期成績がさらに詳細に検討されることが望まれる。

## 文献

- 1) 西 幸美, 平林 洌, 藤村祥一: 片開き式頸部脊柱管拡大術の長期成績: その意義と問題点. 臨整外 1992; 27 (3): 263-270
- 2) Satomi K, Nishu Y, Kohno T et al: Long-term follow-up studies of open-door expansive laminoplasty for cervical stenotic myelopathy. Spine 1994; 19 (5): 507-510
- 3) 星野雄一, 黒川高秀, 町田秀人: 頸部脊柱管拡大術の長期成績: 棘突起縦割法椎弓形成術の長期成績. 臨整外 1992; 27 (3): 257-262
- 4) Seichi A, Takeshita K, Ohishi I et al: Long-term results of double-door laminoplasty for cervical stenotic myelopathy. Spine 2001; 26 (5): 479-487
- 5) 李 鄭林: 山口大式頸椎椎弓形成術及び長期成績. 山口医 1999; 48 (3): 79-83
- 6) Kawai S, Sunago K, Doi K et al: Cervical laminoplasty (Hattori's method). Procedure and follow-up results. Spine 1988; 13 (11): 1245-1250
- 7) Kimura I, Shingu H, Nasu Y: Long-term follow-up of cervical spondylotic myelopathy treated by canal-expansive laminoplasty. J Bone Joint Surg Br 1995; 77 (6): 956-961
- 8) Chiba K, Ogawa Y, Ishii K et al: Long-term results of expansive open-door laminoplasty for cervical myelopathy-average 14-year follow-up study. Spine 2006; 31 (26): 2998-3005
- 9) 大山素彦, 吉川一郎, 渡邊英明ほか: 頸椎棘突起縦割法椎弓形成術の術後5年以上の成績—無記名アンケートによる評価. 整形外科 2008; 59 (5): 465-468
- 10) Kato M, Yato Y, Ueda S et al: Middle- or long-term results of skip laminoplasty for cervical spondylotic myelopathy. J Spine Res 2008; 19 (3): 550-554

アクチュアル  
脳・神経疾患  
の  
臨床

すべてがわかる  
**神経難病医療**

著者 西澤正豊  
編集 中山書店

Actual Approach to  
Neurological Practice

中山書店

## V. 神経難病のリハビリテーション

## ロボットスーツの臨床応用

## Point

- 日本で、新医療機器を臨床利用するためには、GCP 省令に基づく無作為化比較対照試験等による治験を行う必要がある。
- 神経難病の治療においては根治療法の治療開発研究のみならず、歩行などの随意運動の治療研究が重要である。
- 随意運動治療は古いリハビリテーション手技ではなく、現代の脳神経科学に基づく方法によって確立すべきであり、サイバニクス技術により作られたロボットスーツ HAL は装着者の脳・神経・筋の可塑性を促進するため、新たな随意運動改善治療として期待されている。
- 神経難病治療においては、薬剤、抗体医薬、核酸医薬、幹細胞、iPS などの治療と HAL の治療を組み合わせる複合療法が考えられる。
- 脊髄運動ニューロンより下位を障害する疾患群に対して開発された HAL-HN01 の生体電位検出インターフェースを使うことで意思伝達スイッチに応用可能性があり期待できる。

## 医療機器の臨床応用ための治験の必要性

医療現場で機器を使うためには、生産物賠償責任保険（Product Liability 保険）がカバーする必要がある。さらに、標準的な治療法として医療保険適用とするためには、福祉機器ではなく、医療機器として認められる必要がある。日本では、「医療機器とは、人若しくは動物の疾病の診断、治療若しくは予防に使用されること、又は人若しくは動物の身体の構造若しくは機能に影響を及ぼすことが目的とされている機械器具等（再生医療等製品を除く）であって、政令で定めるものをいう。」<sup>\*1</sup>と規定されている。新医療機器は、対象、効能（性能）効果、安全性を検証するために法律で定められた臨床試験すなわち治験に基づいて医療機器製造販売承認申請を行い認めてもらう必要がある。

治験は ICH（日米 EU 医薬品規制調和国際会議）<sup>\*2</sup>によって定められた臨床試験統計学、倫理学、標準化方法に従うが、その体制は ICH E6 Good Clinical Practice（GCP）で定められ翻訳され「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（厚生省令第 28 号）」となっている。医療機器治験では「医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令（厚生省令第 36 号）」に定められ、ISO14155:2011 を反映した改正が行われている。主に希少難病などの分野で、企業は治験に消極的なため、医師が企業から薬物・機械器具の提供を受けて治験を行うことが 2003 年の改正で可能となった（医師主導治験）。治験に慣れた医師により難病患者が真に望む主要評価項目を設定できるようになった。希少難病分野の医薬品・医療機器開発を支援する希少疾病用医薬品・

\* 1

「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」（薬機法）第 2 条第 4 項。

\* 2

ICH : International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (日米 EU 医薬品規制調和国際会議)

希少疾病用医療機器指定制度があり、優先審査、優遇措置が受けられる。2014年11月に、薬事法は「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」(略称：医薬品医療機器法、薬機法)に変わった。

上記の関連省令を遵守し治験は行われ、対象疾患、病態に対する使用法、有効性と安全性から成る治験結果は治験総括報告書としてまとめられる。国際誌で治験結果を公表するためには事前に、国際医学雑誌編集者会議(International Committee of Medical Journal Editors：ICMJE)のリコメンデーションに従う必要がある。

### 随意運動の改善治療

随意運動障害を来す病気として、脳血管障害、脊髄損傷をはじめ、神経難病として、多発性硬化症、HAM (HTLV-I associated myelopathy：HTLV-1 関連脊髄症)、パーキンソン病、脊髄小脳変性症、筋萎縮性側索硬化症、脊髄性筋萎縮症、筋ジストロフィー等さまざまな疾患がある。これらの根治療法の開発のみならず、随意運動機能に対する治療法確立が重要な課題であり、特に歩行能力の障害に対しては ambulation disorder (歩行不安定症) に対して治療方法を研究する必要がある。

随意運動は人が内的環境を自ら整え、主体的に生きていく際に重要な機能であり、それが障害された場合の治療法として、脳卒中モデルを基にした反射階層理論<sup>\*3</sup>、ポリオモデルを基にした PNF (proprioceptive neuromuscular facilitation：固有受容性神経筋促通法)<sup>\*4</sup>、脳性麻痺モデルから導かれた Bobath 法<sup>\*5</sup> などがあるが現代の脳神経科学に基づいているとはいえない。新しい理論と方法として、促通反復療法<sup>\*6</sup> があり、機器を使う方法として本稿で扱う筑波大学の山海嘉之教授の提唱する Cybbernetics (サイバニクス) がある<sup>1)</sup>。

### 随意運動障害治療に対するサイバニクスの利用——ロボットリハビリテーションの可能性

サイバニクスは Cybernetics, Mechatronics, Informatics を融合した、装置と人の身体/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。

山海はそれに基づいて生体電位駆動型装着型ロボット、すなわち随意運動意図に対応して皮膚表面に出現する motor unit potential を生体電位信号 (bioelectric signal) として検出し、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、適切なモータトルクで随意運動を増強する HAL<sup>®</sup> (Hybrid Assistive Limb<sup>®</sup>) を発明した。HAL は、装着者の随意運動意図に基づき操作する、サイバニック随意制御 (Cybernetic Voluntary Control：CVC)、HAL 内部の運動データベース (例、起立、歩行、走行等) を参照し、生体電位信号が不完全でも正しい運動パターンを完成させる サイバニック自律制御 (Cybernetic Autonomous Control：CAC)、装着者

\* 3

Brunnstrom S. Movement Therapy in Hemiplegia：A Neurophysiological Approach. New York：Harper & Row；1970.

\* 4

Knott M, Voss DB. Proprioceptive Neuromuscular Facilitation：Patterns and Technique. New York：Harper & Row；1956.

\* 5

Bobath B. Adult Hemiplegia：Evaluation and Treatment. 2nd ed. London：Heinemann Medical Books；1978.

\* 6

Kawahira K, et al. Improvements in limb kinetic apraxia by repetition of a newly designed facilitation exercise in a patient with corticobasal degeneration. *Int J Rehabil Res* 2009；32：178-183.

に HAL の重量を感じさせない、サイバニックインピーダンス制御 (Cybernic Impedance Control : CIC) により構成されている<sup>23)</sup>。

HAL を使うと運動プログラム理論\*<sup>7)</sup>の理想的な脳・神経・筋系再プログラミングを現実に行える可能性がある<sup>1)</sup>。HAL の 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し、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。CAC により歩行などの正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 には人の身体機能を増強する特徴だけでなく、脳活動と運動現象を正しく反復して行わせることにより神経可塑性を促進する運動プログラム学習効果がある。山海は以前から、iBF 仮説 (interactive Bio-Feedback hypothesis) すなわち、「動作意思を反映した生体電位信号によって動作補助を行う装着型ロボットスーツ HAL を用いると、HAL の介在により、HAL と人の中枢系と末梢系の間で人体内外を経由してインタラクティブなバイオフィードバックが促され、脳・神経・筋系の疾患患者の中枢系と末梢系の機能改善が促進されるという仮説」を提唱している。脳・脊髄・運動神経・筋の障害からくる歩行不安定症に対して、患者が HAL を装着して定期的に歩行練習を行うことで、HAL を脱いだ後の歩行改善効果が期待される。

## ロボットスーツ HAL-HN01

HAL-HN01 はサイバーダイン株式会社で HAL 福祉用<sup>4)</sup>とは別に開発・製造されている治験モデルであり、医療機器品質保証のための国際標準規格 ISO13485 に基づき製造され、同様のモデルは EU の医療機器としての CE0197 を取得し (2013 年 8 月)、ドイツで脊髄損傷に対する労災保険適用を受け、実際に臨床利用が開始されている<sup>2)</sup>。HAL-ML5<sup>5)</sup> は欧州でのその商品名である。これは神経・筋難病疾患等における特徴的な生体電位信号 (運動単位として微弱でまばらな電位) の検出・処理機能が実装され、筋萎縮が高度な患者が使用するための強度と構造を有している。最も難易度の高いと思われる神経・筋難病疾患で動作することで、脳卒中や脊髄損傷を含むあらゆる脳・脊髄・神経・筋疾患による歩行不安定症に対応可能と思われる。

## HAL による歩行改善治療プログラム

HAL 福祉用<sup>4)</sup>や医療用の HAL-ML5<sup>5)</sup>を用いて脳卒中片麻痺患者に対して臨床研究が行われ、歩行改善効果が認められている。ドイツで不全脊髄損傷に対して<sup>6,7)</sup>、HAL-ML5 を使った歩行練習により歩行改善効果が得られている。

厚生労働省難治性疾患実用化研究事業 (2012 年度～2014 年度)において、多施設共同医師主導治験として「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

\* 7

Bernstein NA. The Coordination and Regulation of Movements. Oxford : Pergamon Press ; 1967.

### point

HAL には神経可塑性を促進する学習効果がある

## 1 HAL-HN01 が有効性を示すと想定される疾患群

疾患群・病態	代表される疾患名	疾患のレベル	HAL-HN01 の有用性 (想定)
神経・筋疾患	脊髄性筋萎縮症 (SMA), ALS, 球脊髄性筋萎縮症 (SBMA), 筋ジストロフィー (muscular dystrophy), 遠位型ミオパチー (distal myopathy), シャルコー・マリー・トゥース病 (CMT) など	運動ニューロンより下位の病変	○
感染症	ポリオ (polio myelitis)		
免疫神経疾患 1	ギラン・バレー症候群 (GBS), 慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー (CIDP)		
免疫神経疾患 2	多発性硬化症 (MS), 視神経脊髄炎 (NMO)		
神経変性疾患	パーキンソン病 (PD) 関連疾患, 脊髄小脳変性症 (SCD), 遺伝性痙性対麻痺症 (hereditary spastic paraplegia)		
脳血管障害 (CVD)	脳梗塞 (infarction), 脳内出血 (hemorrhage), くも膜下出血 (SAH)	運動ニューロンより上位の病変	○
感染症	脳炎後遺症 (encephalitis), HAM		
周産期障害・先天代謝異常症	脳性麻痺 (cerebral palsy), ウイルソン病 (Wilson disease), ポンペ病 (Pompe disease)		
その他脳疾患	脳腫瘍 (brain tumor), 脳挫傷 (brain injury), 正常圧水頭症 (iNPH)		
脊髄障害	脊髄損傷, 脊髄腫瘍, 脊髄血管障害, HAM		

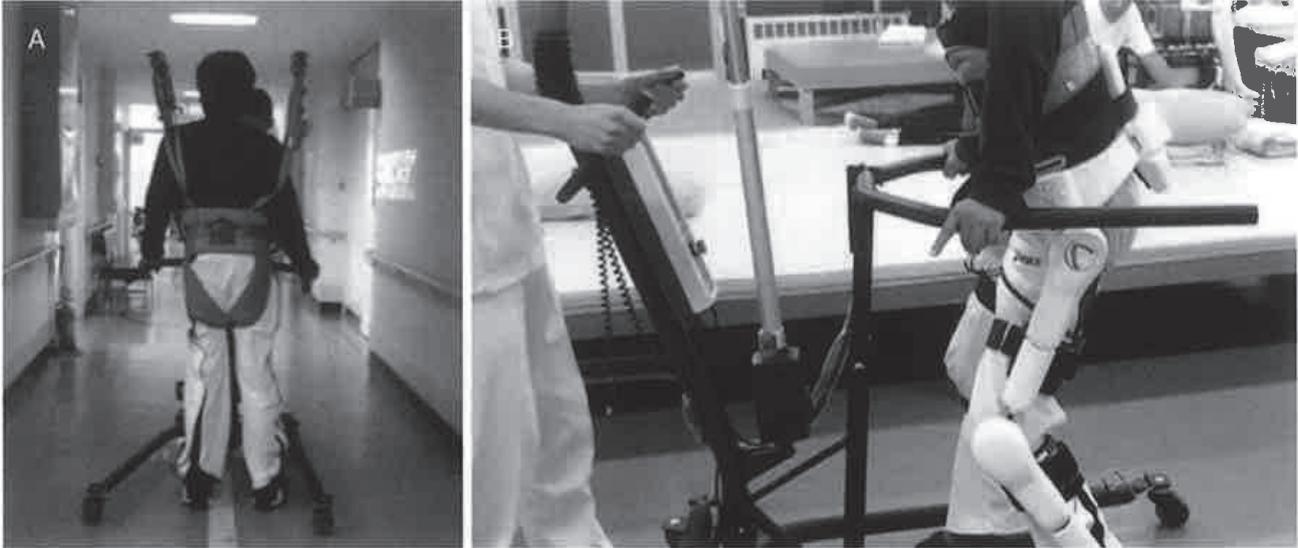
(中島孝, 臨床評価 2014<sup>8)</sup> より)

装着型補助ロボット (HAL-HN01) に関する医師主導治験「短期効果としての歩行改善効果に対する無作為化比較対照クロスオーバー試験: NCY-3001 試験」が行われた。目的は緩徐進行性の希少性神経・筋難病患者の歩行不安定症が HAL-HN01 を短期間、間欠的に治療的装着することで改善するという有効性と安全性を評価することである。対象疾患は、脊髄運動ニューロンより下位病変に基づく神経・筋疾患であり、脊髄性筋萎縮症、球脊髄性筋萎縮症、下肢症状が緩徐進行性の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), 遠位型ミオパチー, 封入体筋炎, 先天性ミオパチー, 筋ジストロフィーおよび同等とみなされるものである<sup>8)</sup>。

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、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 2014 年 9 月から開始した。対象疾患には HAM だけでなくその他の原因によって起きた慢性単相性痙性対麻痺症による歩行不安定症として遺伝性痙性対麻痺, 外傷性脊髄損傷なども含まれている。今後, 多発性硬化症, 視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica: NMO), パーキンソン病などのあらゆる歩行不安定症に対する比較対照試験を計画中である。

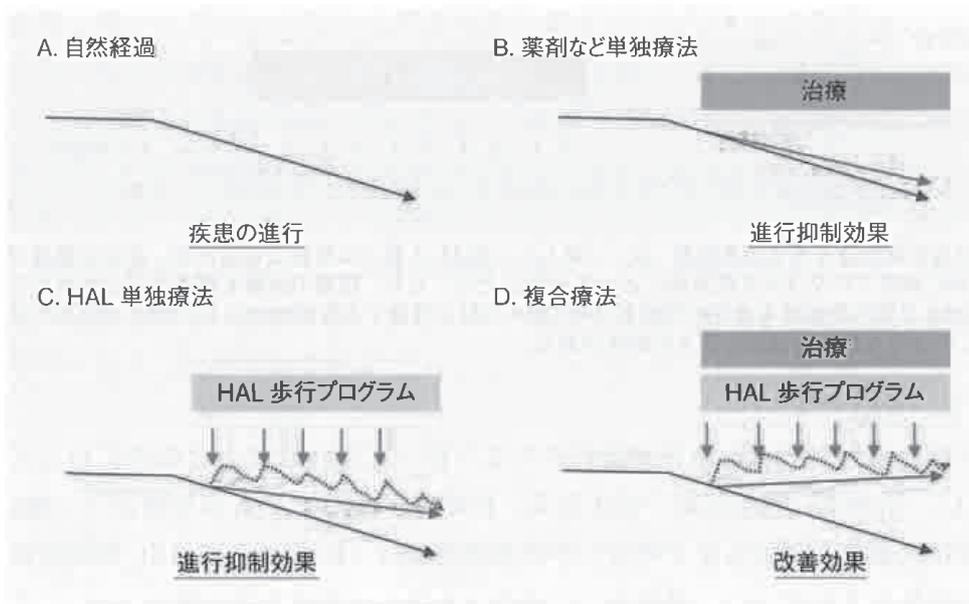
歩行リハビリテーションは日本において理学療法士の介助か, 平行棒内で

**2** ホイストを装着した歩行訓練



写真のような移動型ホイストは転倒を予防し、安全管理のために歩行訓練の際に装着するとよい (A)。天井走行型のホイスト、リフトシステムも利用可能である。HAL と移動型ホイストを同時に装着した歩行訓練の例 (B)。

**3** 進行性疾患に対する治療開発戦略のパターン



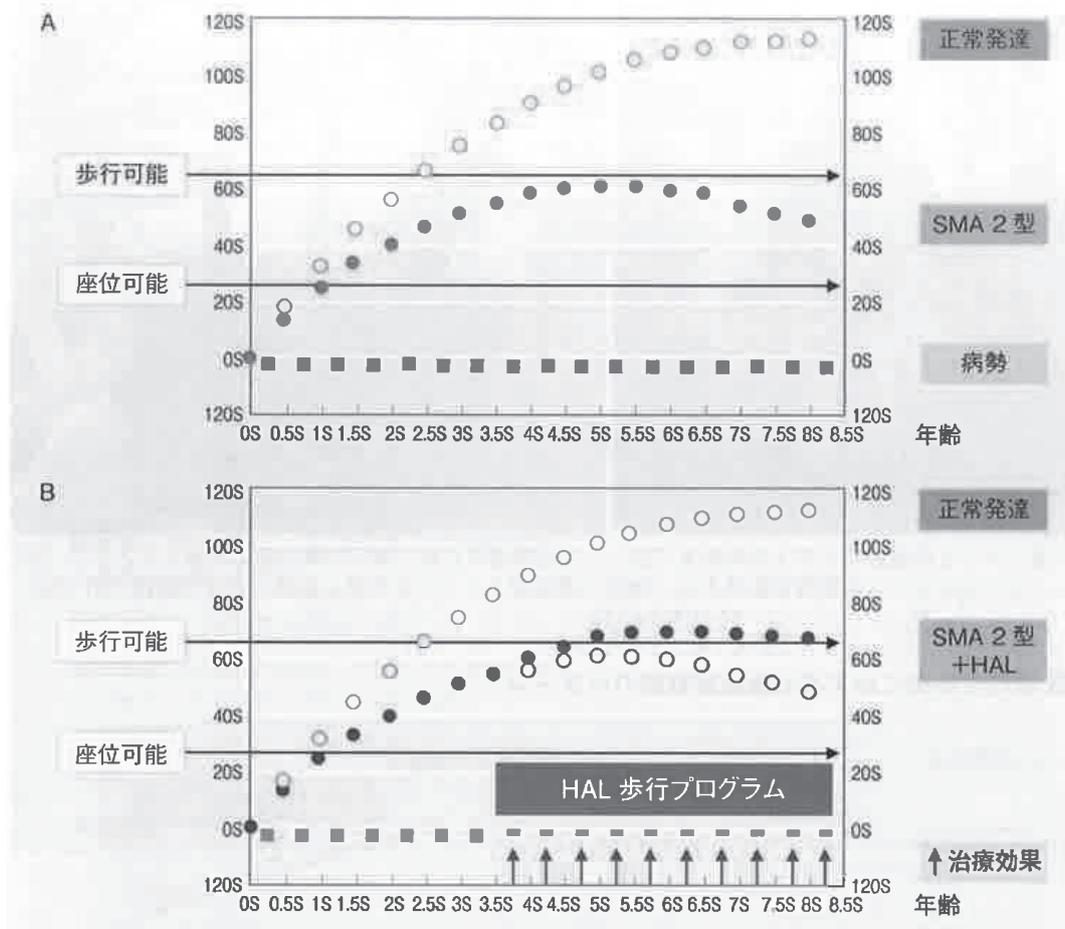
神経難病の自然経過 (A)、薬剤などの単独療法 (B)、HAL 単独療法 (C) を示す。複合療法 (D) により改善効果はさらに期待できる。赤線 (→) は治療によって変化した経過を示す。

行われることが多いが、ホイストによって安全性を確保したうえで、HAL を使用する歩行治療プログラムはあらゆる疾患に応用可能と考えられる (1, 2)。

**HAL との複合療法**

神経難病のような進行性の病態に対しては、短期的な改善効果または長期的な進行抑制効果が期待されるが、薬剤と HAL とを複合療法 (combined therapy) として使うことでさらに改善を得られる可能性がある。進行性疾患に対する治療開発戦略について、想定するさまざまなパターンを示す (3)。

## 4 脊髄性筋萎縮症 (SMA) 2 型への HAL の臨床効果 (仮説)



小児における正常発達を示す成長曲線 (A) に対して、SMA 2 型では座位は可能だが、歩行は獲得できない。HAL 歩行プログラムを成長期において行うことで、もし、疾患の病勢を弱めることが成功できれば、SMA 2 型の患者でも歩行が可能となり SMA 3 型に改善する可能性がある。HAL 小児用モデルによりこのような仮説が検証できる可能性がある。

自然経過として歩行障害が進行するなど徐々に悪化していく病態に対して (A)、治療薬 (核酸医薬、抗体医薬、幹細胞、iPS) による単独療法として、悪化の速度を緩めるなどの何らかの効果があり (B)、さらに HAL 単独療法で効果があれば (C)、最終的にはそれらを組み合わせた複合療法 (D) によりさらにより臨床改善効果が得られると考えられる。脊髄損傷や脳血管障害などの急性疾患に対しては、たとえば通常のリハビリでは歩けないという場合に、回復の早さだけでなく、到達度も高くなるといったシミュレーションモデルが考えられる<sup>8)</sup>。

脳性麻痺や脊髄性筋萎縮症などの神経筋疾患などでは、小児の成長発達曲線にいかにして HAL の臨床効果を上乘せするかということが重要である。座位ができ、そして歩行獲得していく発達過程において、たとえば脊髄性筋萎縮症の 2 型 (SMA 2) は成長しても歩行できないが (4-A)、適切な時期に HAL による歩行プログラムで歩行可能になれば、SMA 2 からより軽症な SMA 3 に変化させたと考えられる (4-B)。この場合、4 歳、5 歳の小児が積極的に HAL を用いて歩行訓練する必要がある、HAL 小児モデルだけでな

## サイバニックインターフェース

HAL-HN01 のもつ微小でまばらな生体電位信号から随意意図を検出する機能をモータートルク発生ユニットから独立させたデバイスのことを指す。ALS、SMA、筋ジストロフィー、脊髄損傷など四肢麻痺患者用の意思伝達装置に接続するための Cybernic Switch (サイバニックスイッチ) が開発され、実用化に向けた準備が行われ

ている。病気の進行が高度になり筋収縮が消失しても、患者に随意意思さえあれば、生体電位信号のみで、意思伝達装置用のスイッチが動作する。姿勢や微妙な位置合わせが不要であるだけでなく、過剰な神経筋活動を抑制できるので、局所での病気の進行を抑制できる可能性も期待される<sup>8)</sup>。

く、小児の「アセント」(賛意)を得るためのプレパレーションプログラムが必要である<sup>8)</sup>。

## 倫理的な視点と治療概念と今後

HAL による治療を human enhancement 技術と考え、Transhumanism 概念に基づく Beyond therapy (超治療) とするのは妥当ではない。iBF 仮説に基づいて、装着患者がダイナミックに病態や外界に対して適応する際に必要な脳・神経・筋の可塑性を促進する医療技術と考えている。この意味で HAL は、正常・異常の健康概念からではなく、人の適応概念に基づき構築され、2011 年に *British Medical Journal* で提唱された新たな健康概念、「健康とは社会的、身体的、感情的問題に直面したときに適応し自ら管理する能力」に対応している。

希少性難病は世界の人に共通の課題であり、それを解決することで、他の医学分野も同時に進歩する。また、人と人は普遍的に時空を超え疾患を超えて助け合うことが可能である。

(中島 孝)

## 文献

- 1) 中島孝, ロボットスーツ HAL による歩行改善効果の可能性, 日本医事新報 2014 ; 4691 : 50-51.
- 2) 中島孝, ロボットスーツ “HAL-HN01 (医療用 HAL)”, 医学のあゆみ 2014 ; 249 (5) : 491-492.
- 3) Suzuki K, et al. Intention-based walking support for paraplegia patients with Robot Suit HAL. *Advanced Robotics* 2007 ; 21 (12) : 1441-1469.
- 4) Watanabe H, et al. Locomotion improvement using a hybrid assistive limb in recovery phase stroke patients : A randomized controlled pilot study. *Arch Phys Med Rehabil* 2014 ; 95 (11) : 2006-2012.
- 5) Nilsson A, et al. Gait training early after stroke with a new exoskeleton--The hybrid assistive limb : A study of safety and feasibility. *J Neuroeng Rehabil* 2014 ; 11 : 92.
- 6) Cruciger O, et al. Locomotion training using voluntary driven exoskeleton (HAL) in acute incomplete SCI. *Neurology* 2014 ; 83 (5) : 474.
- 7) Aach M, et al. Voluntary driven exoskeleton as a new tool for rehabilitation in chronic spinal cord injury : A pilot study. *Spine J* 2014 ; 14 (12) : 2847-2853.
- 8) 中島孝, 脳, 脊髄, 神経・筋疾患に対する HAL<sup>®</sup> の医療応用の基本戦略—医師主導治験の経験から, 臨床評価 2014 ; 42 (1) : 31-38.

## Reduced Field-of-View Diffusion Tensor Imaging of the Spinal Cord Shows Motor Dysfunction of the Lower Extremities in Patients with Cervical Compression Myelopathy

Satoshi Maki M.D.<sup>1</sup>, Masao Koda M.D., PhD<sup>1</sup>, Mitsutoshi Ota M.D.<sup>1</sup>, Yoshihiro Oikawa M.D., PhD<sup>1</sup>, Koshiro Kamiya M.D.<sup>1</sup>, Taigo Inada M.D.<sup>1</sup>, Takeo Furuya M.D., PhD<sup>1</sup>, Kazuhisa Takahashi M.D., PhD<sup>1</sup>, Yoshitada Masuda PhD<sup>2</sup>, Koji Matsumoto<sup>2</sup>, Masatoshi Kojima<sup>2</sup>, Takayuki Obata M.D., PhD<sup>3</sup>, Masashi Yamazaki M.D., PhD<sup>4</sup>

1. Department of Orthopaedic Surgery, Chiba University Graduate School of Medicine, Japan

2. Department of Radiology, Chiba University Hospital, Japan

3. Center for Charged Particle Therapy, National Institute of Radiological Sciences, Japan

4. Department of Orthopaedic Surgery, Faculty of Medicine, University of Tsukuba

Address correspondence and reprint requests to Satoshi Maki M.D., Department of Orthopaedic Surgery, Chiba University Graduate School of Medicine, 1-8-1 Inohana, Chuou-ku, Chiba 260-8670, Japan; E-mail: makisatoshi@hotmaill.com TEL: +8143-226-2117 FAX: +8143-226-2116

The manuscript submitted does not contain information about medical device(s)/drug(s).

Initiative for Accelerating Regulatory Science in Innovative Drug, Medical Device, and

Regenerative Medicine the Ministry of Health, Labour and Welfare, National Mutual Insurance

Federation of Agricultural Cooperatives and The General Insurance Association of Japan grant

funds supported this work. No relevant financial activities outside the submitted work.

**Study Design.** Cross-sectional study.

**Objective.** To quantify spinal cord dysfunction at the tract level in patients with cervical compressive myelopathy (CCM) using reduced field-of-view (rFOV) diffusion tensor imaging (DTI).

**Summary of Background Data.** Although magnetic resonance imaging (MRI) is the standard used for radiological evaluation of CCM, information acquired by MRI does not necessarily reflect the severity of spinal cord disorder. There is a growing interest in developing imaging methods to quantify spinal cord dysfunction. To acquire high-resolution DTI, a new scheme using rFOV has been proposed.

**Methods.** We enrolled 10 healthy volunteers and 20 patients with CCM in this study. The participants were studied using a 3.0 T MRI system. For DTI acquisitions, diffusion-weighted spin-echo rFOV single-shot echo-planar imaging was used. Regions-of-interest (ROI) for the lateral column (LC) and posterior column (PC) tracts were determined based on a map of fractional anisotropy (FA) of the spinal cord and FA values were measured. The FA of patients with CCM was compared with that of healthy controls and correlated with Japanese Orthopaedic Association (JOA) score.

**Results.** In LC and PC tracts, FA values in patients with CCM were significantly lower than in healthy volunteers. Total JOA scores correlated moderately with FA in LC and PC tracts. JOA subscores for motor dysfunction of the lower extremities correlated strongly with FA in LC and PC tracts.

**Conclusions.** It is feasible to evaluate the cervical spinal cord at the tract level using rFOV DTI. Although FA values at the maximum compression level were not well correlated with total JOA scores, they were strongly correlated with JOA subscores for motor dysfunction of the lower

Copyright © 2015 Wolters Kluwer Health, Inc. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

extremities. Our findings suggest that FA reflects white matter dysfunction below the maximum compression level and FA can be used as an imaging biomarker of spinal cord dysfunction.

Key Words: diffusion tensor imaging; reduced field-of-view; magnetic resonance imaging; cervical spondylotic myelopathy; ossification of the posterior longitudinal ligament; fractional anisotropy; cervical disc herniation; atlantoaxial dislocation; spinal cord; corticospinal tract

Level of Evidence: 4

### **Mini Abstract**

We evaluated functional disturbance in patients with cervical compressive myelopathy (CCM) using reduced field-of-view diffusion tensor imaging. Fractional anisotropy correlated strongly with gait disturbance in patients with CCM. Fractional anisotropy reflects white matter dysfunction and can be used as a biomarker of spinal cord dysfunction at the tract level.

### **Key Points**

- It was feasible to evaluate the cervical spinal cord at the tract level using reduced field-of-view diffusion tensor imaging.
- Fractional anisotropy correlated strongly with gait disturbance in patients with cervical compressive myelopathy.
- Fractional anisotropy reflects white matter dysfunction below the level of maximum compression and can be used as an imaging biomarker of spinal cord dysfunction.

Copyright © 2015 Wolters Kluwer Health, Inc. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

## INTRODUCTION

Cervical compression myelopathy (CCM), including cervical spondylotic myelopathy, ossification of longitudinal ligament, and cervical disc herniation is a major cause of spinal cord disorder. Primarily, physical examination and imaging modalities including plain radiography, computed tomography (CT), and magnetic resonance imaging (MRI) are used to evaluate CCM clinically. MRI is the standard radiological evaluation of CCM, because it can reveal the degree of spinal cord compression and signal intensity changes in the spinal cord, neither of which can be obtained by plain radiographs or CT.<sup>1-2</sup> However, the information acquired by MRI does not necessarily reflect the severity of spinal cord disorder.<sup>3</sup> For example, it remains controversial whether there is significant correlation between intramedullary intensity changes obtained by T2-weighted MRI and severity of myelopathy symptoms. Therefore development of new imaging methods that can indicate the degree of spinal cord damage is under intense exploration.

Diffusion Tensor Imaging (DTI) can provide microstructural information about the spinal cord. Fractional anisotropy (FA) is derived from the diffusion matrix and represents the degree of anisotropy of a diffusion process. DTI has been used to evaluate patients with cervical spondylotic myelopathy.<sup>4-12</sup> DTI provides quantitative diffusion parameters. However, DTI has not been extensively used to evaluate specific spinal tract damage in patients with cervical spondylotic myelopathy because of the relatively lower spatial resolution limited by the achievable signal-to-noise ratio in previous studies.<sup>4-8</sup> A new method for reduced field-of-view (rFOV) has been proposed. The new rFOV diffusion method uses a spatially selective 2D echo-planar RF excitation pulse and a 180° refocusing pulse to reduce the FOV in the phase-encode direction, while simultaneously suppressing the signal from fat. This method allows the acquisition of high-resolution diffusion-weighted images and reduces susceptibility

artifacts in the cervical spinal cord.<sup>13-17</sup> Therefore, rFOV DTI is a novel modality that can indicate the degree of spinal cord damage in a tract specific manner.

We sought to quantify spinal cord damage at the tract level in patients with CCM using rFOV DTI.

## **Materials and Methods**

### ***Participants***

All subjects provided written, informed consent prior to taking part in the research, which was approved by institutional review board. We enrolled 10 healthy volunteers and 20 patients with CCM in this study. Potential participants with a history of neurologic injury, spinal surgery or neurodegenerative diseases causing any spinal cord disorder were excluded. Healthy volunteers included 7 men and 3 women with a mean age of  $42.9 \pm 9.2$  years. In the group of patients with CCM, there were 11 men and 9 women with a mean age of  $67.6 \pm 11.3$  years. The clinical diagnoses included 11 patients with cervical spondylotic myelopathy, 6 with ossification of the posterior longitudinal ligament, 2 with cervical disc herniation, and 1 with atlantoaxial dislocation because of rheumatoid arthritis. Those who had a history of neurologic injury, spinal surgery or neurodegenerative diseases causing spinal cord disorder were excluded.

### ***Clinical Evaluation***

We evaluated clinical symptoms using Japanese Orthopaedic Association (JOA) scores. JOA scores are a widely used physician-based functional assessment scale for cervical spine myelopathy.<sup>18-19</sup> (Table 1) We also recorded JOA subscores for motor dysfunction of the lower extremities (LE) and upper extremities (UE). Total score and each domain constituting the JOA

score were assessed by 3 experienced spinal surgeons. If there was a discrepancy of JOA score between the surgeons, the score was determined by majority consensus.

### ***Conventional MRI***

The patients were studied using a 3.0 T MR system (Discovery MR 750, GE Healthcare, Waukesha, WI). An 8-ch head neck spine receiver coil was used. Conventional MRI scans consisted of T1-weighted (T1W) and T2-weighted (T2W) sagittal images, and T2-weighted axial images were also obtained. For sagittal imaging, the acquisition settings were as follows: FOV =  $24 \times 1.0 \text{ cm}^2$ , slice thickness = 3 mm echo time (TE)/time of repetition (TR) = 8.4/500 ms (T1W) and TE/TR = 105/2710 ms (T2W). For axial imaging, the acquisition settings were as follows: FOV =  $16 \times 1.0 \text{ mm}^2$ , slice thickness = 4 mm, TE/TR = 105/4000 ms.

### ***Diffusion Tensor Imaging***

For DTI acquisitions, diffusion-weighted spin-echo rFOV single-shot echo-planar imaging was used, with diffusion gradients applied in 6 noncollinear spatial directions and 1 baseline image with  $b = 700 \text{ s/mm}^2$ . The thickness of each slice was 5 mm and the sequence parameters for DWI were: TE = 74.9 ms, TR = 3000 ms, FOV =  $14 \times 0.3 \text{ cm}^2$ , NEX = 16 and the acquisition data matrix =  $176 \times 44$ . Transverse images covering the cervical spinal cord from C1 to T1 were acquired, each of which was placed at the center of either a vertebrae or intervertebral disc.

### ***Image Analysis***

We quantified diffusion tensor parameters using DTIStudio software (Johns Hopkins Medical Institute, Johns Hopkins University). Regions-of-interest (ROI) for the lateral column (LC) and

posterior column (PC) tracts were determined based on the geometry of the cord on the axial image of the FA map at one slice cephalic to the maximum compression level, and FA values were measured (Fig. 1). We analyzed the correlation between FA values and JOA score (total score and subscore for motor dysfunction of upper and lower extremities). We recorded increased signal intensity (ISI) of the spinal cord based on sagittal T2W images. The morphometry of the spinal cord was analyzed using the anteroposterior diameter at the level of highest compression in axial T2W images.

#### ***Reliability of ROI Measurement for DTI Analysis***

ROI measurements were made by 2 experienced spinal surgeons 2 times at 2-week intervals. Intraclass correlation coefficients (ICC) were used to determine the interobserver and intraobserver reliabilities. We provide 95% prediction limits for the errors in measurements.

#### ***Statistical Analysis***

A Mann–Whitney *U* test was used to compare FA values between patients with CCM and healthy controls, and was also used to compare JOA scores between patients with and without ISI. Correlation between anteroposterior diameters and JOA scores, and correlation between FA and JOA scores were determined using Spearman's correlation coefficient. The ICC values were classified as poor (less than 0.40), fair (0.40–0.59), good (0.60–0.74), and excellent (0.75–1.00).<sup>20</sup>  $P < 0.05$  was considered significant. All the analyses were conducted using JMP version 10.0.2 (SAS Institute, Cary, NC).

## **Results**

### ***Clinical Symptoms***

Copyright © 2015 Wolters Kluwer Health, Inc. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

Seventeen of 20 patients with CCM presented gait disturbance and 15 of 20 patients presented hand clumsiness. The mean total JOA scores and subscores for motor dysfunction of upper and lower extremities in this cohort were 10.7 (range 5.5–17), 2.9 (range 1.0–4.0), and 2.2 (range 1.0–4.0) respectively.

### ***FA Values***

Tract-specific analyses revealed that the FA values in patients with CCM were significantly lower than those in healthy volunteers in both LC and PC tracts. The mean FA values in LC tracts in patients with CCM and healthy volunteers were 0.59 (range 0.40–0.76) and 0.71 (range 0.66–0.75) respectively ( $P = 0.01$ ). The mean FA values in PC tracts in patients with CCM and healthy volunteers were 0.58 (range 0.40–0.82) and 0.72 (range 0.68–0.76) respectively ( $P < 0.01$ ; Table. 2).

### ***Correlation between JOA Score and FA Values***

In patients with CCM, total JOA score moderately correlated with FA values in LC ( $\rho = 0.48$ ,  $P = 0.03$ ) and PC tracts ( $\rho = 0.48$ ,  $P = 0.03$ ). JOA subscores for motor dysfunction of the UE weakly correlated with FA value in PC tracts ( $\rho = 0.23$ ,  $P = 0.32$ ), whereas JOA subscores for motor dysfunction of the UE did not correlate with FA value in LC tracts ( $\rho = 0.16$ ,  $P = 0.50$ ). JOA subscores for motor dysfunction of the LE showed a strong correlation with FA value in LC ( $\rho = 0.76$ ,  $P < 0.01$ ) and PC tracts ( $\rho = 0.74$ ,  $P < 0.01$ ; Fig. 2).

### ***Reliability of ROI Measurement for DTI Analysis***

The ICC value for interobserver reliability of ROI measurements was 0.80 in LC and 0.72 in PC

tracts. The ICC value for intraobserver reliability of ROI measurements was 0.92 in LC and 0.90 in PC tracts. The inter- and intraobserver reliability of tract specific ROI measurements were found to be reliable for analyzing the FA maps of patients with CCM.

### ***Conventional MRI Parameters***

The mean anteroposterior diameter of the spinal cord in patients with CCM was  $4.4 \pm 1.5$  mm at the most apparent cord compression level. The spinal cord diameter weakly correlated with total JOA score ( $\rho = 0.21$ ,  $P = 0.36$ ) and subscores for LE motor dysfunction ( $\rho = 0.35$ ,  $P = 0.13$ ), whereas there was no significant correlation between the spinal cord diameter and subscores for UE motor dysfunction ( $\rho = -0.05$ ,  $P = 0.82$ ; Fig. 3).

Fifteen of 20 patients (75%) showed ISI. The mean total JOA scores in patients with and without ISI were 9.8 (range 5.5–17) and 13.4 (range 12–16) respectively ( $P = 0.013$ ). The mean subscores for motor dysfunction of UE in patients with and without ISI were 2.8 (range 1.0–4.0) and 3.0 (range 2.0–4.0) respectively ( $P = 0.81$ ). The mean subscores for motor dysfunction of the LE in patients with and without ISI were 2.0 (range 1.0–4.0) and 2.9 (range 2.0–4.0) respectively ( $P = 0.051$ ; Fig. 4). There was a significant difference between total JOA scores in patients with ISI and without ISI. Although there was a trend toward lower subscores for LE motor dysfunction in patients with ISI than in those without ISI, this difference was not significant.

## **DISCUSSION**

The present study showed that it was feasible to evaluate specific tracts of the cervical spinal cord of patients with CCM using rFOV DTI. FA values in LC and PC tracts measured using rFOV DTI correlated strongly with severity of gait disturbance. In other words, rFOV DTI can

indicate the degree of damage in the long tracts of the spinal cord. To our knowledge, this is the first report showing correlations between FA of specific spinal cord tracts and severity of myelopathy in patients with CCM.

rFOV DTI of the spinal cord enables the acquisition of high resolution images with which to evaluate specific spinal cord tracts and distinguish white matter from gray matter.<sup>16, 21</sup> DTI analyses of the spinal cord have been applied not only to CCM, but also to demyelinating disease. Naismith et al. evaluated patients with multiple sclerosis and neuromyelitis using DTI. They found correlations with spinal cord tract DTI parameters and specific clinical functions carried by those tracts.<sup>22</sup> Spinal cord morphology is preserved in patients with demyelinating disease, therefore it is easier to evaluate spinal cord at the tract level in patients with demyelinating disease than it is in patients with CCM and compression-induced spinal cord deformity. There have been several reports describing DTI analyses in patients with CCM. Recently, DTI was used to evaluate somatosensory tracts in patients with cervical spondylotic myelopathy (CSM).<sup>10</sup> Patients with abnormal somatosensory-evoked potentials had decreased FA in the dorsal column. However, no investigation of the correlation between DTI parameters and motor/sensory function of the patients was reported. In another recent study, Cui et al. used diffusion tensor tractography to evaluate specific columns in the spinal cord of patients with CSM. They reported FA is significantly lower in the LC and PC, while mean diffusivity, axial diffusivity, and radial diffusivity in the LC and PC are higher in patients with CSM compared with healthy subjects.<sup>11</sup> However, they did not find any correlation between DTI parameters and clinical symptoms. By contrast with earlier reports of DTI of patients with CCM, we report the evaluation of DTI parameters relevant to clinical symptoms in the present study.

Compared with conventional MRI findings such as ISI of the spinal cord and diameter of the

spinal canal, DTI measures FA, which indicates the severity of myelopathy. We found that conventional MRI parameters, including ISI of spinal cord on T2-weighted images and diameter of the spinal canal, had only weak correlations with the severity of myelopathy. ISI on T2W images reflects a variety of pathological changes induced by spinal cord compression including edema, ischemia, necrosis, myelomalacia, and cavitation.<sup>23,24</sup> Association between the presence of ISI and clinical symptoms remains controversial. Some investigators reported that the increased severity of neurological deficits are concomitant with ISI, whereas others noted no correlation between ISI and clinical presentation.<sup>23-27</sup> In the present study, patients with ISI presented lower JOA scores than patients without ISI. However, the presence of ISI is only a qualitative assessment and cannot quantify the severity of myelopathy.

It is well known that a discrepancy exists between the degree of spinal cord compression and the clinical symptoms.<sup>28,29</sup> Although in population studies there is correlation between narrow spinal canal diameter and cervical myelopathy, there is a considerable degree of overlap between the frequency histograms for minimum anteroposterior diameter of the asymptomatic population and those with CSM.<sup>30</sup> The present study also showed only weak correlations between anteroposterior diameter and JOA score. Therefore, spinal cord morphology evaluated by conventional MRI does not necessarily reflect pathology of spinal cord.

Consistent with previous DTI studies of patients with CSM, in the present study we found a decrease in FA at the compression site.<sup>4,6-12</sup> DTI has shown theoretical promise for assessing the integrity of white matter tracts, and decrease in FA is considered to reflect demyelination and axon damage in the spinal cord.<sup>31-33</sup> The lateral corticospinal tract, which is located in the LC, is the principal descending motor fiber tract conducting voluntary movement in the human spinal cord. PC mainly conducts deep sensation including position and proprioception, both of which

are important to coordinate voluntary movement.<sup>34</sup> Therefore, damage to LC and PC tracts, which can be detected by DTI as a reduction of FA, leads to gait disturbance. Reduction of FA at compressed levels showed weak correlation with total JOA scores compared with JOA subscores for LE motor dysfunction. In the JOA score of 17 points, 6 points reflect sensory disturbance assessed by a pinprick test and 3 points reflect bladder function. Because LC and PC tracts do not contribute to sensory disturbance of bladder function, it is reasonable that FA of these tracts is less strongly correlated with total JOA scores. Hand myelopathy reflects not only long tract symptoms, but also segmental and/or radicular symptoms at the lower cervical spine in patients with CCM. Considering a decrease in FA reflects dysfunction, particularly in the white matter, it is reasonable that a reduction of FA in the LC and PC tracts did not significantly correlate with finger disability.

By contrast with conventional MRI findings, DTI successfully revealed a neurological deficit in patients with CCM in the present study. The present results suggest that DTI may become an indispensable diagnostic modality for patients with CCM. A study is currently underway to determine the association between FA and functional outcomes after decompression surgery. This might suggest DTI as a predictor of surgical outcomes, to assist decision making for surgical intervention in patients with CCM.

A major limitation of the present study is the significant difference in age between the healthy volunteers and patients with CCM ( $P < 0.01$ ). FA in the cervical spinal cord decreases with age.<sup>35,36</sup> This may contribute to the significantly higher FA of the spinal cord of healthy volunteers. Therefore, age should be matched in future studies. Another limitation of the present study is the difficulty of defining the ROI in patients with severely compressed spinal cords. Deformity of the spinal cord leads to deviation of specific tracts, possibly reducing the

reproducibility of ROI determination. To reduce this problem, we placed the ROI at one slice cephalic to the level of maximum compression. In patients with CCM having prolonged latency of somatosensory-evoked potentials, FA decreases not only in the compression lesion, but also at the level cephalic to the lesion.<sup>10</sup> We showed high reliability and reproducibility using these strategies.

### **Conclusions**

Using rFOV DTI, it is feasible to evaluate the cervical spinal cord at the tract level. Reduction of FA in LC and PC tracts strongly correlated with the JOA subscore for motor dysfunction of the LE. These findings suggest that FA indicates white matter damage in patients with CCM and is a candidate imaging biomarker for spinal cord impairment.

### **Acknowledgments**

We thank Dr. Sho Takahashi for help with the statistical analysis and Dr. Atsuya Watanabe for assistance by introducing the diffusion-tensor imaging protocol.

### **References**

1. Young WF. Cervical spondylotic myelopathy: a common cause of spinal cord dysfunction in older persons. *Am Fam Physician*. 2000;62:1064–70, 1073.
2. Tracy JA, Bartleson JD. Cervical spondylotic myelopathy. *Neurologist*. 2010;16:176–87.
3. Baron EM, Young WF. Cervical spondylotic myelopathy: a brief review of its pathophysiology, clinical course, and diagnosis. *Neurosurgery*. 2007;60:S35–41.
4. Yoo WK, Kim TH, Hai DM, et al. Correlation of magnetic resonance diffusion tensor imaging

and clinical findings of cervical myelopathy. *Spine J.* 2013;13:867–76.

5. Nakamura M, Fujiyoshi K, Tsuji O, et al. Clinical significance of diffusion tensor tractography as a predictor of functional recovery after laminoplasty in patients with cervical compressive myelopathy. *J Neurosurg Spine.* 2012;17:147–52.

6. Gao SJ, Yuan X, Jiang XY, et al. Correlation study of 3T-MR-DTI measurements and clinical symptoms of cervical spondylotic myelopathy. *Eur J Radiol.* 2013;82:1940–5.

7. Jones JG, Chen SY, Lebel RM, et al. Diffusion Tensor Imaging Correlates with the Clinical Assessment of Disease Severity in Cervical Spondylotic Myelopathy and Predicts Outcome following Surgery. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2013;34:471–8.

8. Uda T, Takami T, Tsuyuguchi N, et al. Assessment of cervical spondylotic myelopathy using diffusion tensor magnetic resonance imaging parameter at 3.0 tesla. *Spine (Phila Pa 1976).* 2013;38:407–14.

9. Wen CY, Cui JL, Liu HS, et al. Is diffusion anisotropy a biomarker for disease severity and surgical prognosis of cervical spondylotic myelopathy? *Radiology.* 2014;270:197–204.

10. Wen CY, Cui JL, Mak KC, et al. Diffusion tensor imaging of somatosensory tract in cervical spondylotic myelopathy and its link with electrophysiological evaluation. *Spine J.* 2014;14:1493–500.

11. Cui JL, Li X, Chan TY, et al. Quantitative assessment of column-specific degeneration in cervical spondylotic myelopathy based on diffusion tensor tractography. *Eur Spine J.* 2014;24(1):41–7.

12. Ellingson BM, Salamon N, Grinstead JW, et al. Diffusion tensor imaging (DTI) predicts functional impairment in mild to moderate cervical spondylotic myelopathy. *Spine J.* 2014;

13. Wilm BJ, Gamper U, Henning A, et al. Diffusion-weighted imaging of the entire spinal cord.

*NMR Biomed.* 2009;22:174–81.

14. Saritas EU, Cunningham CH, Lee JH, et al. DWI of the spinal cord with reduced FOV single-shot EPI. *Magn Reson Med.* 2008;60:468–73.

15. Saritas EU, Lee D, Çukur T, et al. Hadamard slice encoding for reduced-FOV diffusion-weighted imaging. *Magn Reson Med.* 2014;72:1277–90.

16. Xu J, Shimony JS, Klawiter EC, et al. Improved in vivo diffusion tensor imaging of human cervical spinal cord. *Neuroimage.* 2013;67:64–76.

17. Zaharchuk G, Saritas EU, Andre JB, et al. Reduced field-of-view diffusion imaging of the human spinal cord: comparison with conventional single-shot echo-planar imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2011;32:813–20.

18. Yonenobu K, Abumi K, Nagata K, et al. Interobserver and intraobserver reliability of the japanese orthopaedic association scoring system for evaluation of cervical compression myelopathy. *Spine (Phila Pa 1976).* 2001;26:1890–4; discussion 1895.

19. Ono K, Ebara S, Fuji T, et al. Myelopathy hand. New clinical signs of cervical cord damage. *J Bone Joint Surg Br.* 1987;69:215–9.

20. Lachin JM. The role of measurement reliability in clinical trials. *Clin Trials.* 2004;1:553–66.

21. Tang L, Wen Y, Zhou Z, et al. Reduced field-of-view DTI segmentation of cervical spine tissue. *Magn Reson Imaging.* 2013;31:1507–14.

22. Naismith RT, Xu J, Klawiter EC, et al. Spinal cord tract diffusion tensor imaging reveals Disability substrate in demyelinating disease. *Neurology.* 2013;80:2201–9.

23. Morio Y, Yamamoto K, Kuranobu K, et al. Does increased signal intensity of the spinal cord on MR images due to cervical myelopathy predict prognosis? *Arch Orthop Trauma Surg.* 1994;113:254–9.

**Copyright © 2015 Wolters Kluwer Health, Inc. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.**

24. Wada E, Ohmura M, Yonenobu K. et al. Intramedullary changes of the spinal cord in cervical spondylotic myelopathy. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1995;20:2226–32.
25. Takahashi M, Yamashita Y, Sakamoto Y, et al. Chronic cervical cord compression: clinical significance of increased signal intensity on MR images. *Radiology*. 1989;173:219–24.
26. Nakamura M, Fujimura Y. Magnetic resonance imaging of the spinal cord in cervical ossification of the posterior longitudinal ligament. Can it predict surgical outcome? *Spine (Phila Pa 1976)*. 1998;23:38–40.
27. Ratliff J, Voorhies R. Increased MRI signal intensity in association with myelopathy and cervical instability: Case report and review of the literature. *Surg Neurol*. 2000;53:8–13.
28. Fujiwara K, Yonenobu K, Hiroshima K, et al. Morphometry of the cervical spinal cord and its relation to pathology in cases with compression myelopathy. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1988;13:1212–6.
29. Gooding MR, Wilson CB, Hoff JT. Experimental cervical myelopathy. Effects of ischemia and compression of the canine cervical spinal cord. *J Neurosurg*. 1975;43:9–17.
30. Nurick S. The pathogenesis of the spinal cord disorder associated with cervical spondylosis. *Brain*. 1972;95(1):87–100
31. Ito R, Mori S, Melhem ER. Diffusion tensor brain imaging and tractography. *Neuroimaging Clin N Am*. 2002;12:1–19..
32. Bot JCJ, Blezer ELA, Kamphorst W, et al. The spinal cord in multiple sclerosis: relationship of high-spatial-resolution quantitative MR imaging findings to histopathologic results. *Radiology*. 2004;233:531–40.
33. Facon D, Ozanne A, Fillard P, et al. MR diffusion tensor imaging and fiber tracking in spinal cord compression. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2005;26:1587–94.

34. Snell RS. *Clinical Neuroanatomy, 7th edition*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010.

35. Agosta F, Laganà M, Valsasina P, et al. Evidence for cervical cord tissue disorganisation with aging by diffusion tensor MRI. *Neuroimage*. 2007;36:728–35.

36. Vedantam A, Jirjis MB, Schmit BD, et al. Characterization and limitations of diffusion tensor imaging metrics in the cervical spinal cord in neurologically intact subjects. *J Magn Reson Imaging*. 2013;38:861–7.

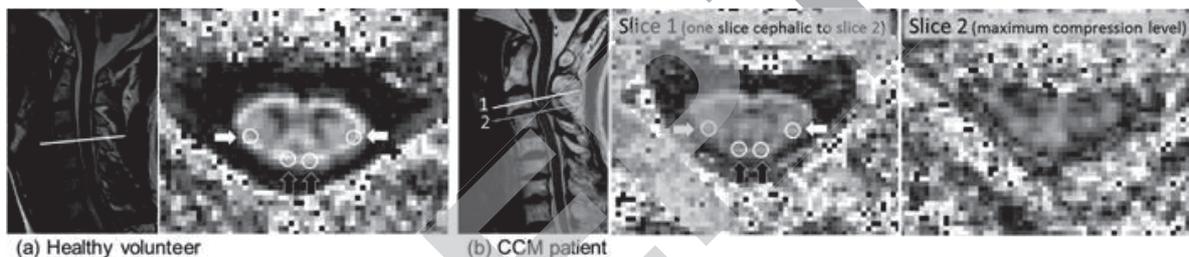


Figure 1. FA maps of (a) a healthy volunteer and (b) a patient with CCM. In the patients with CCM, ROIs were defined on axial images of the FA map at one slice cephalic to the level of maximum compression. ROIs were placed in the lateral columns (the white arrows) and posterior columns (the black arrows).

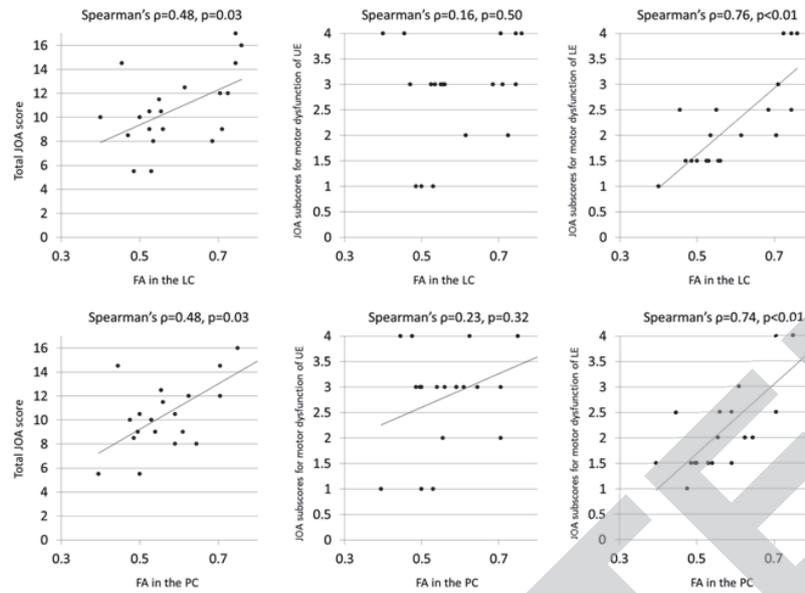


Figure 2. Sum of JOA score (left column), JOA subscore of motor dysfunction of UE (middle column) and JOA subscore of motor dysfunction of LE (right column). FA in the LC is shown in the upper row and FA in the PC is shown in the lower row.

FA: fractional anisotropy, LC: lateral column, PC: posterior column, UE: upper extremity, LE: lower extremity

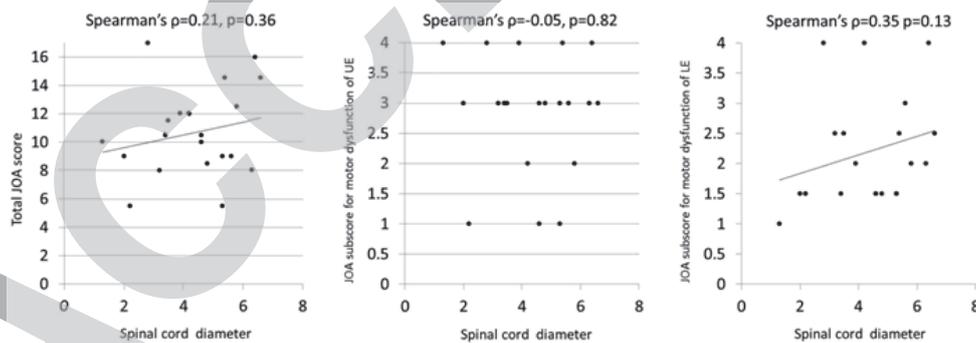


Figure 3. Spearman's correlation between JOA score and spinal cord diameter. The spinal cord diameter correlated only weakly with total JOA score and subscores for motor dysfunction of LE and did not correlate with subscores for motor dysfunction of UE.

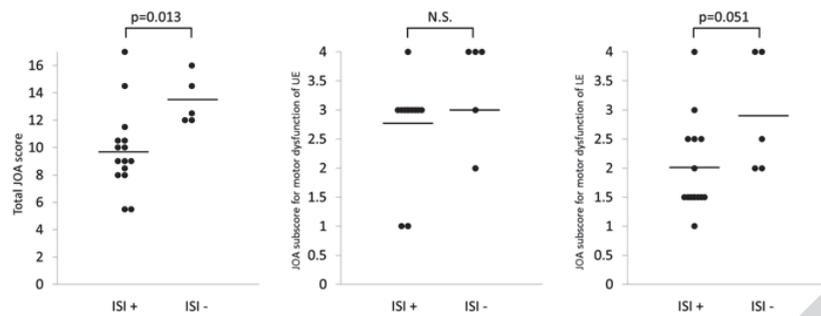


Figure 4. Comparison of JOA scores between patients with and without ISI. There was significant difference in total JOA scores and subscores for motor dysfunction of LE between patients with ISI and without ISI.

ISI: increased signal intensity, N.S.: not significant, UE: upper extremities, LE: lower extremities

Table 1. Japanese Orthopaedic Association Scoring System for Cervical Myelopathy

Function	Grade
<b>Motor function</b>	
<b>Fingers</b>	
Unable to feed oneself with any tableware including chopsticks, spoon, or fork, and/or unable to fasten buttons of any size	0
Can manage to feed oneself with a spoon, and/or fork but not with chopsticks	1
Either chopstick-feeding or writing is possible but not practical, and/or large buttons can be fastened	2
Either chopstick-feeding or writing is clumsy but practical, and/or cuff buttons can be fastened	3
Normal	4
<b>Shoulder and elbow (evaluated by MMT score of the deltoid or biceps muscles, whichever is weaker)</b>	
MMT 2 or less	-2
MMT 3	-1
MMT 4	-0.5
MMT 5	0
<b>Lower extremity</b>	
Unable to stand up and walk by any means	0
Able to stand up but unable to walk	0.5
Needs cane or aid on flat ground	1
Able to walk without support but with a clumsy gait	1.5
Walks independently on flat ground but needs support on stairs	2

Able to walk independently when going upstairs, but needs support when going downstairs	2.5
Capable of fast but clumsy walking	3
Normal	4
<b>Sensory function</b>	
Upper extremity	
Complete loss of touch and pain sensation	0
50% or less normal sensation and/or severe pain or numbness	0.5
More than 60% normal sensation and/or moderate pain or numbness	1
Subjective numbness of slight degree without any objective sensory deficit	1.5
Normal	2
Lower extremity	
Complete loss of touch and pain sensation	0
50% or less normal sensation and/or severe pain or numbness	0.5
More than 60% normal sensation and/or moderate pain or numbness	1
Subjective numbness of slight degree without any objective sensory deficit	1.5
Normal	2
Trunk	
Complete loss of touch and pain sensation	0
50% or less normal sensation and/or severe pain or numbness	0.5
More than 60% normal sensation and/or moderate pain or numbness	1
Subjective numbness of slight degree without any objective sensory deficit	1.5
Normal	2
<b>Bladder function</b>	
Complete retention	0
Severe disturbance (sense of retention, dribbling, incomplete continence)	1
Mild disturbance (urinary frequency, urinary hesitancy)	2
Normal	3

MMT: Manual muscle test.

Table 2. Mean FA values in CCM patients and healthy volunteer

FA value	Controls	CCM patients	p
Lateral column	0.71 (range 0.66–0.75)	0.59 (range 0.40–0.76)	0.01
Posterior column	0.72 (range 0.68–0.76)	0.58 (range 0.40–0.82)	<0.01

FA values in CCM patients were significantly lower than that in healthy volunteers in both LC and PC

Copyright © 2015 Wolters Kluwer Health, Inc. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

CASE REPORT

Open Access

# Neurological deterioration induced by sitting in patients after cervicothoracic posterior decompression with instrumented fusion surgery for ossification of the longitudinal ligament: two cases reports

Masao Koda<sup>1\*</sup>, Chikato Mannoji<sup>2</sup>, Taigo Inada<sup>1</sup>, Koshiro Kamiya<sup>1</sup>, Mitsutoshi Ota<sup>1</sup>, Satoshi Maki<sup>1</sup>, Kazuhisa Takahashi<sup>1</sup>, Masashi Yamazaki<sup>3</sup>, Masaaki Aramomi<sup>1</sup>, Osamu Ikeda<sup>1</sup> and Takeo Furuya<sup>1</sup>

## Abstract

**Background:** We report on Japanese patients who showed neurological deterioration induced by sitting after cervicothoracic posterior decompression with instrumented fusion, but showed immediate neurological recovery after bed rest.

**Case Presentation:** Patients showed incomplete paraparesis caused by the ossification of the posterior longitudinal ligament at uppermost thoracic spine. Cervicothoracic posterior decompression with instrumented fusion was performed. Postoperatively, the patients showed partial paraparesis when they were sitting. They showed rapid recovery from lower extremity paralysis upon lying down. After strict bed rest for one month, those patients showed no apparent development of paralysis during sitting.

**Conclusion:** In patients with postoperative residual anterior spinal cord compression, micromotion might exacerbate neurological symptoms.

**Keywords:** Ossification of the posterior longitudinal ligament, Posterior surgery, Instrumented fusion, Postoperative complication

## Background

Ossification of the longitudinal ligament (OPLL) is one of anterior spinal cord compressive lesions at the uppermost thoracic spine, and is often treated using a posterior approach to decompression because of the anatomical complexity of the upper mediastinum [1]. OPLL patients showing local kyphosis often have a poor surgical outcome after posterior decompression surgery alone [2]. Concurrent instrumented posterior fusion is usually adopted as a stabilization procedure. The rationale for posterior decompression with instrumented fusion surgery (PDF) is to obtain neurological recovery by

immediate stabilization of the spine, even if there is residual anterior compression following the procedure [3-6]. Here we report two cases that showed neurological deterioration induced by sitting after cervicothoracic PDF for OPLL, but showed immediate neurological recovery after bed rest.

## Case presentations

### Case 1

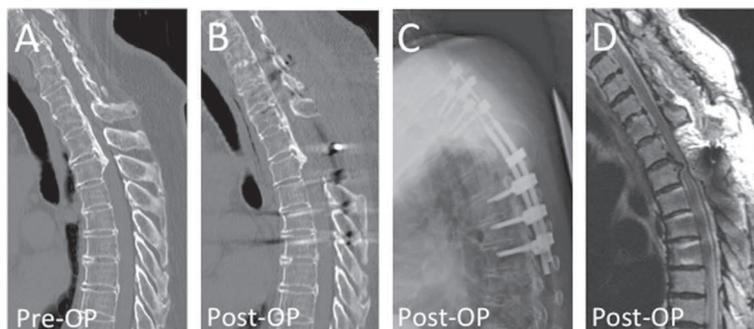
A 71-year-old Japanese woman complained of difficulty walking caused by OPLL at T2-3. C7-T5 PDF surgery was performed (Figure 1A, B, C). Three days after surgery, the patient showed partial paraparesis when she was sitting. Emergent CT and MRI showed no apparent abnormalities (Figure 1D). During those examinations, the patient gradually recovered from lower extremity paralysis. We ordered

\* Correspondence: masaokod@gmail.com

<sup>1</sup>Departments of Orthopedic Surgery, Chiba University Graduate School of Medicine, 1-8-1, Inohana, Chuo-K, Chiba 260-8670, Japan

Full list of author information is available at the end of the article





**Figure 1 Pre- and postoperative images of Case 1.** Pre-operative computed tomography image showed beak-shaped ossification of the posterior longitudinal ligament at T2/3 vertebral level (A). Posterior decompression with instrumented fusion surgery at C7-T5 level was performed (B-D). This patient showed partial paraparesis when she was sitting, but showed immediate neurological recovery after bed rest.

strict bed rest without sitting up for one month. Subsequently, the patient showed no apparent development of paralysis during sitting or using a wheelchair.

**Case 2**

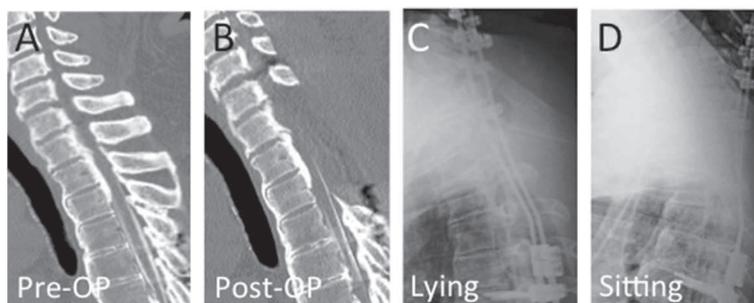
A 37-year-old Japanese man showed partial paraparesis because of OPLL at C3–T3 (worst at T1-2, Figure 2A). The patient underwent PDF surgery at C3–T5. The patient showed incomplete paralysis on sitting, but rapidly recovered after bed rest. An emergent CT-myelogram revealed no apparent abnormalities (Figure 2B). X-ray images obtained when the patient was sitting and lying showed no apparent motion between fused segments (C7-T4 angle was 4° in both lying and in sitting position, Figure 2C and D). We ordered strict bed rest for 3 weeks. Subsequently, the patient showed no apparent development of paralysis during sitting.

**Discussion**

Points in common between the present patients were that there was an anterior spinal cord compressive lesion at the upper thoracic level, that there was residual

anterior spinal cord compression after surgery and the cervical 3.5 mm diameter rods were used at the cervicothoracic region. Previous Japanese reports describing neurological deterioration induced by sitting after cervicothoracic posterior decompression with instrumented fusion for OPLL showed similarities with the present patients [7,8]. Both of the present cases showed rapid neurological deterioration with sitting, followed by rapid recovery on lying down. These lines of indirect evidence lead us to suggest that, even after PDF surgery, there is micromotion at the fused segments. In contrast, no mid- to lower-thoracic OPLL patients showed neurological deterioration at sitting after PDF surgery in our previous series [5,6].

The possible differences between the previous mid- to lower-thoracic OPLL series and the present cases are the difference in the region and the difference of rod diameter, tapered rod (4.5 mm thoracic and 3.5 cervical) for case 1 and 3.5 mm cervical rod for case 2. Upper thoracic spinal cord might be vulnerable for external force because of its specific blood supply [9]; therefore in patients with postoperative residual anterior



**Figure 2 Pre- and postoperative images of Case 2.** Pre-operative computed tomography image showed peak of ossification of the posterior longitudinal ligament at T1/2 vertebral level (A). C3-T5 posterior decompression with instrumented fusion surgery was performed. The patient showed incomplete paralysis on sitting, but rapidly recovered after bed rest. An emergent computed tomographic-myelogram revealed no apparent abnormalities (B). X-ray images obtained when the patient was lying (C) and sitting (D) showed no apparent motion between fused segments.

spinal cord compression at upper thoracic region, the spinal cord might be more vulnerable for micromotion than in the patients of mid- to lower thoracic spinal level.

## Conclusion

In conclusion, we recommend surgeons be alert to the possibility of micromotion after cervicothoracic PDF surgery for OPLL. Thicker or more rigid rods for the PDF surgery may suppress this micromotion.

## Consent

Written informed consent was obtained from both of the patients for publication of this Case Report and any accompanying images. A copy of the written consent is available for review by the Editor-in-Chief of this journal.

## Abbreviations

OPLL: Ossification of the posterior longitudinal ligament; PDF: Ossification of the longitudinal ligament; CT: Computed tomography; MR: Magnetic resonance.

## Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

## Authors' contributions

MK, CM, TI, KK, MO and SM analyzed and interpreted the patient data. KT, MY, MA, OI and TF were major contributors in writing the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

## Acknowledgement

There is no source of funding for all authors.

## Author details

<sup>1</sup>Departments of Orthopedic Surgery, Chiba University Graduate School of Medicine, 1-8-1, Inohana, Chuo-K, Chiba 260-8670, Japan. <sup>2</sup>Chiba Aoba Municipal Hospital, Chiba, Japan. <sup>3</sup>University of Tsukuba, Tsukuba, Japan.

Received: 3 January 2015 Accepted: 31 March 2015

Published online: 09 April 2015

## References

- Miscusi M, Bellitti A, Polli FM. Surgical approaches to the cervico-thoracic junction. *J Neurosurg Sci.* 2005;49:49–57.
- Yamazaki M, Okawa A, Koda M, Goto S, Minami S, Moriya H. Transient paraparesis after laminectomy for thoracic myelopathy due to ossification of the posterior longitudinal ligament: a case report. *Spine.* 2005;30:E343–6.
- Matsumoto M, Chiba K, Toyama Y, Takeshita K, Seichi A, Nakamura K. Surgical results and related factors for ossification of posterior longitudinal ligament of the thoracic spine: a multi-institutional retrospective study. *Spine.* 2008;33:1034–41.
- Matsumoto M, Toyama Y, Chikuda H, Takeshita K, Kato T, Shindo S, et al. Outcomes of fusion surgery for ossification of the posterior longitudinal ligament of the thoracic spine: a multicenter retrospective survey. *J Neurosurg Spine.* 2011;15:380–5.
- Yamazaki M, Mochizuki M, Ikeda Y, Sodeyama T, Okawa A, Koda M, et al. Clinical results of surgery for thoracic myelopathy caused by ossification of the posterior longitudinal ligament: operative indication of posterior decompression with instrumented fusion. *Spine.* 2006;31:1452–60.
- Yamazaki M, Okawa A, Fujiyoshi T, Furuya T, Koda M. Posterior decompression with instrumented fusion for thoracic myelopathy caused by ossification of the posterior longitudinal ligament. *Eur Spine J.* 2010;19:691–8.

- Koga T. Early deterioration after posterior decompression surgery for cervico-thoracic ossification of the longitudinal ligament (in Japanese). *J Japan Soc Spine Surg Rel Res.* 2009;22:889–92.
- Yamaguchi M, Nakamura E, Narusawa K, Shimizu K, Suzuki M, Matsumoto K, et al. Surgical Treatment for Thoracic OPLL: A Report of Two Cases (in Japanese). *Orthop Traumatol.* 2008;57:419–23.
- Jellinger KA. Spinal cord watershed. *Neurology.* 1997;48:1474.

**Submit your next manuscript to BioMed Central and take full advantage of:**

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at  
[www.biomedcentral.com/submit](http://www.biomedcentral.com/submit)



## Bone union and remodelling of the non-ossified segment in thoracic ossification of the posterior longitudinal ligament after posterior decompression and fusion surgery

Masao Koda<sup>1</sup> · Takeo Furuya<sup>1</sup> · Akihiko Okawa<sup>1</sup> · Masaaki Aramomi<sup>1</sup> · Taigo Inada<sup>1</sup> · Koshiro Kamiya<sup>1</sup> · Mitsutoshi Ota<sup>1</sup> · Satoshi Maki<sup>1</sup> · Osamu Ikeda<sup>1</sup> · Kazuhisa Takahashi<sup>1</sup> · Chikato Mannoji<sup>2</sup> · Masashi Yamazaki<sup>3</sup>

Received: 4 August 2014 / Revised: 17 March 2015 / Accepted: 19 March 2015 / Published online: 26 March 2015  
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

### Abstract

**Purpose** The motion at the non-ossified segment of the ossification of the posterior longitudinal ligament (OPLL) is thought to be highly correlated to aggravation of symptoms of myelopathy. The rationale for posterior decompression with instrumented fusion (PDF) surgery is to limit the motion of the non-ossified segment of OPLL by stabilization. The purpose of the present study was to elucidate the course of bone union and remodelling of the non-ossified segment of thoracic OPLL (T-OPLL) after PDF surgery.

**Methods** A total of 29 patients who underwent PDF surgery for T-OPLL were included in this study. We measured the thickness of the OPLLs by determining the thickest part of the OPLL in the sagittal multi-planer reconstruction CT images pre- and post-operatively. Five experienced spine surgeons independently performed CT measurements of OPLL thickness twice. Japanese Orthopaedic Association score for thoracic myelopathy was measured as clinical outcome measure.

**Results** Non-ossified segment of OPLLs fused in 24 out of 29 (82.8 %) patients. The average thickness of the OPLL at its thickest segment was 8.0 mm and decreased to 7.3 mm at final follow-up. The decrease in ossification

thickness was significantly larger in the patients who showed fusion of non-ossified segments of OPLL compared with that in the patients did not show fusion. There was no significant correlation between the clinical outcome and the decrease in thickness of the OPLLs.

**Conclusion** The results of this study showed that remodelling of the OPLLs, following fusion of non-ossified segment of OPLLs, resulted in a decreased OPLL thickness, with potential for a reduction of spinal cord compression.

**Keywords** OPLL · Bone union · Fusion surgery · Remodelling

### Introduction

In recent years, multi-slice computed tomography (CT) has exhibited added advantages for musculoskeletal imaging, including volumetric imaging and the ability to acquire multi-planar reconstructions (MPR). CT MPR images make it possible to obtain a precise observation of fine structures in an arbitrary plane that can be achieved following the acquisition of data from a single scan without the need for gantry angulation. Similarly, CT MPR images have been widely used to assess bony structures in the field of spinal surgery. By the acquisition of CT MPR sagittal images, the precise morphology of ossification of the posterior longitudinal ligament (OPLL) may be assessed, as opposed to via plain radiograms or conventional axial CT images, which have distinct limitations [1, 2]. CT MPR sagittal images of OPLL can reveal a non-ossified segment of the ossification at the thickest segment of ossification foci, even if the ossification seems to be continuous when classified by plain radiogram. The motion at the non-

✉ Masao Koda  
masaokod@gmail.com

<sup>1</sup> Department of Orthopaedic Surgery, Chiba University Graduate School of Medicine, 1-8-1, Inohana, Chuo-Ku, Chiba 260-8670, Japan

<sup>2</sup> Department of Orthopaedic Surgery, Chiba Aoba Municipal Hospital, Chiba, Japan

<sup>3</sup> Department of Orthopaedic Surgery, University of Tsukuba, Tsukuba, Japan

ossified segment of the OPLL is thought to be highly correlated to aggravation of myelopathy [3]. Therefore, posterior decompression with instrumented fusion (PDF) has been indicated as one of the first-line treatment choice for patients with thoracic OPLL (T-OPLL), instead of posterior decompression alone [4]. The rationale for PDF surgery is to limit the motion of the non-ossified segment of OPLL by stabilization [5, 6].

Previous report revealed the bony fusion of non-ossified segment of OPLLs after PDF surgery. Following bony fusion, bone remodelling was also occasionally observed, which resulted in a reduction in the thickness of the ossification and an alteration from a sharp/angular morphology to one that was blunt [7].

The purpose of the present study was to elucidate the course of bone fusion and remodelling of the non-ossified segment of T-OPLL after PDF surgery.

## Patients and methods

### Study design

This was a retrospective cohort study.

### Patient population

This study included patients who underwent PDF surgery for T-OPLL from September 2001 to May 2012 at our institute. A total of 29 patients (male 16 cases, female 13 cases) were included in this study. The average age of patients at the time of surgery was 53.4 years (range 22–74 years). The average number of fused segments was 8.1 (range 5–12 segments). The mean follow-up period was 68.8 months (range 17–147 months).

### Surgical procedure

The patients underwent laminectomy at the spinal cord compression levels followed by posterior instrumented fusion with pedicle screw and rod system. The fused segments were two or three levels above and below the levels of laminectomy. Postero-lateral autologous bone graft was performed with local bone including resected spinous processes and laminae. We applied the posterior in situ fusion without correction of the spinal alignment.

### CT image analysis

We assessed the non-ossified segment of OPLLs and measured the thickness of OPLLs at the thickest segment using pre-operative sagittal MPR images and post-operative follow-up CT scans. The CT images were acquired

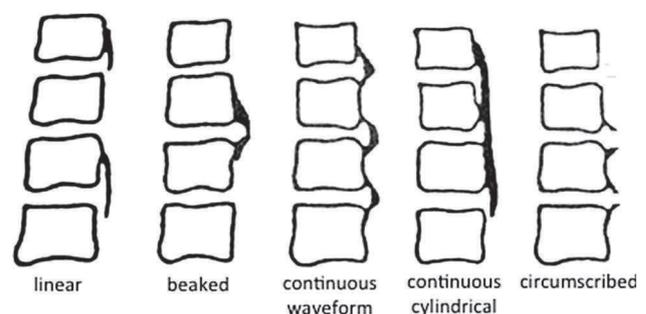
by continuous helical scanning (Aquilion 3; Toshiba Medical Systems, Tochigi, Japan) and sagittal plane reconstructed images were obtained (Vitrea software; Toshiba Medical Systems). Three consecutive sagittal images were acquired at 1 mm intervals, including a mid-sagittal slice; these were analysed for each patient.

Patients' OPLLs were classified into *linear*, *beaked*, *continuous waveform* and *continuous cylindrical* types by their morphology according to the previous reports [8, 9], but with a slight modification; we added the *circumscribed* type, identified when ossification was localised at the level of the disc without continuation between vertebrae (Fig. 1). Non-ossified segment of the ossification foci of the affected PLL was defined as the discontinuation of ossification as detected by CT reconstructed MPR images acquired in the sagittal plane. All patients in this series had non-ossified segment of ossification foci. We measured the thickness of the OPLLs by determining the thickest part of the OPLL in the three sagittal slices acquired during CT scanning. Five experienced spine surgeons independently performed CT measurements of OPLL thickness on 2 separate occasions of which interval was at least 3 days.

### Clinical outcome measure

Our assessments were based on the Japanese Orthopaedic Association (JOA) score for cervical myelopathy, although we excluded the upper extremity motor and sensory functional scores as clinical outcome measures. The maximum JOA score is 11 points (Table 1).

We compared thoracic (T) JOA scores pre- and post-operatively, and the rate of recovery was computed by the following method: obtained points (i.e., post-operative JOA score – pre-operative JOA score)/pre-operative defect points (i.e., maximum score [11 points] – pre-operative JOA score) [10].



**Fig. 1** The classification of thoracic OPLL by its morphology. Patients' OPLLs were classified into *linear*, *beaked*, *continuous waveform* and *continuous cylindrical* types by their morphology according to the previous reports, but with a slight modification; we added the *circumscribed* type, identified when ossification was localised at the level of the disc without continuation between vertebrae

**Table 1** Japanese Orthopaedic Association score for thoracic myelopathy

Lower extremity motor function	
Unable to stand and walk by any means	0
Unable to walk without a cane or other support on a level	1
Capable of walk without support on a level but needs support on stairs	2
Capable of walk with clumsiness	3
Normal	4
Sensory function	
Trunk	
Apparent sensory disturbance	0
Minimal sensory disturbance	1
Normal	2
Lower extremity	
Apparent sensory disturbance	0
Minimal sensory disturbance	1
Normal	2
Bladder function	
Urinary retention or incontinence	0
Sense of retention or dribbling or thin stream or incomplete continence	1
Urinary retardation or pollakiuria	2
Normal	3

### Statistical analysis

Inter-rater reliability and intra-rater reliability were expressed as  $R^2$  value, both of which were assessed by expected mean square method and restricted maximum likelihood method, respectively. Inter-rater and intra-rater reliability determined with  $R^2$  values were classified according to the previous report [11]:  $>0.81$ , almost perfect;  $0.61$ – $0.80$ , substantial;  $0.41$ – $0.60$ , moderate;  $0.21$ – $0.40$ , fair and  $0$ – $0.20$ , slight. Thickness of OPLL was compared between pre-operative and at final follow-up using paired  $t$  test.  $p$  value was determined as significant when it was smaller than  $0.05$ . The correlation between the clinical outcome measure and the change in OPLL thickness was determined by Pearson's correlation coefficient test. The correlation between the follow-up period and the change in OPLL thickness was determined by Pearson's correlation coefficient test. All of the statistical analyses were performed with statistical software JMP version 10 (SAS Institute Japan, Tokyo, Japan).

### Results

The morphology of the ossification was classified as follows: beaked type (5 cases), continuous waveform type (9 cases), continuous cylindrical type (12 cases) and circumscribed type (3 cases). Non-ossified segment of OPLLs

fused in 24 out of 29 (82.8 %) patients over an average duration of 17.2 months (6–36 months) after the surgery. For 3 out of 5 (60 %) patients who exhibited no fusion of their non-ossified segment, the OPLL classification type was *circumscribed*.

Inter-rater reliability was calculated as substantial ( $R^2 = 0.68$ ) and intra-rater reliability was calculated as moderate ( $R^2 = 0.58$ ).

Preoperatively, the average thickness of the OPLL at its thickest segment was 8.0 mm (range 5.6–11.0 mm), decreased to 7.3 mm (range 5.3–9.0 mm) at final follow-up. The average decrease in thickness of OPLL was 0.8 mm (range 0.1–2.7 mm). There was significant difference between pre- and post-operative OPLL thickness (Fig. 1,  $p = 0.004$ ; Fig. 2a–d). The average reduction of OPLL thickness in the patients who showed bony fusion of non-ossified segment was 1.2 mm (0.1–2.7 mm), whereas that in the patients who did not show bony fusion of non-ossified segment was 0.3 mm (0.1–0.5 mm). There was significant difference in reduction of OPLL thickness between the patients with and without bony fusion of non-ossified segment of OPLL ( $p = 0.032$ ). There was no significant correlation between the clinical outcome and the decrease in thickness of the OPLLs. There was also no significant correlation between the follow-up period and the decrease in thickness of the OPLLs.

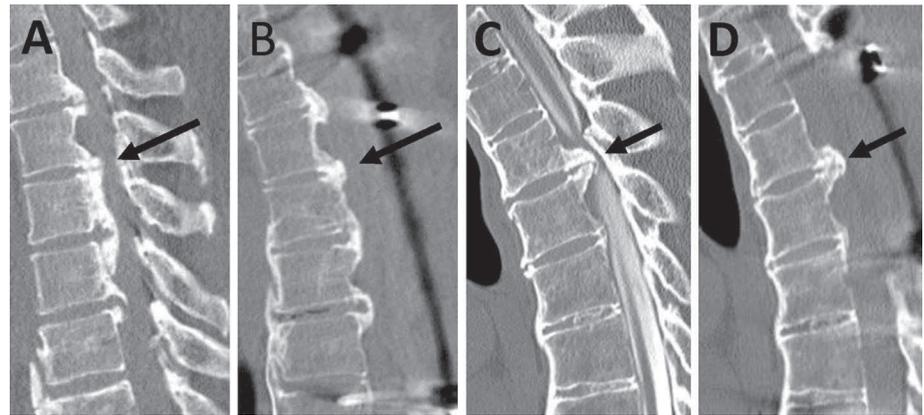
### Discussion

The results of this study showed that remodelling of the OPLLs, following fusion of non-ossified segment of OPLLs, resulted in a decreased OPLL thickness, with potential for a reduction of spinal cord compression.

The precise mechanism underlying the reduction of OPLL thickness after PDF surgery is unclear. Our hypothesis is that the motion at the non-ossified segment stimulates the local thickening of the OPLL, therefore stabilization can reduce the ossification foci, of which mechanism might be similar to the reduction of protruded bony fragments in spinal canal of burst fracture cases after stabilization [12]. The other possible explanation is the pulsation of the thecal sac might reduce the size of ossification foci, of which mechanism is similar to the reduction of ossification of the ligamentum flavum after floating decompression procedure with instrumented fusion [13].

The present results may provide a possible rationale for PDF surgery to reduce the risk of the neurological deterioration by the motion at the residual anterior spinal cord compression by OPLL. In the past it was reported that neurological recovery after PDF surgery is gradual and peaks 9 months, on average, after surgery [14]. Our results

**Fig. 2** Representative cases showing continuous waveform type OPLL (a, b) and beaked type OPLL (c, d). There was non-ossified segment at the thickest segment of OPLL (a, c; arrows). Several years after surgery, fusion of non-ossified segment and decrease in thickness of OPLL was observed (b, d; arrows)



showed that healing of non-ossified segment of OPLLs occurred 17 months, on average, after surgery. OPLL micro-motion after surgery may be a factor that slows neurological recovery.

The clinical significance of the bony fusion of a non-ossified segment of OPLL is still unclear. However, we speculate that motion occurring at a non-ossified segment of OPLL might contribute to repetitive minor damage to the spinal cord which could result in neurological deterioration. Thus, limiting motion in the compressed segment of the spinal cord is crucial for neurological recovery. According to the previous reports, neurological recovery achieved by PDF surgery was equivalent compared with the other surgical procedures, even though the spinal cord compression caused by the OPLL foci still remains after PDF surgery, suggesting that stabilization at the spinal cord compressed site is definitely important [5, 9, 12]. The present study revealed that bone union of the non-ossified segment of the ossification foci after PDF surgery, possibly providing additional stability to compressed spinal cord.

If remodelling is able to reduce the thickness of an OPLL, early fixation surgery can be beneficial for patients who show subclinical, or only mild myelopathy with a thickening OPLL and a disruption at the associated ossification foci. Future investigation is needed to clarify this point.

## Conclusions

Non-ossified segment of OPLLs showed evidence of bony fusion, remodelling, and a decrease in thickness after PDF surgery for T-OPLL.

**Conflict of interest** None.

## References

1. Smith ZA, Buchanan CC, Raphael D et al (2011) Ossification of the posterior longitudinal ligament: pathogenesis, management, and current surgical approaches. A review. *Neurosurg Focus* 30:E10
2. Kawaguchi Y, Matsumoto M, Iwasaki M et al (2014) New classification system for ossification of the posterior longitudinal ligament using CT images. *J Orthop Sci* 19:530–536
3. Fujiyoshi T, Yamazaki M, Okawa A et al (2010) Static versus dynamic factors for the development of myelopathy in patients with cervical ossification of the posterior longitudinal ligament. *J Clin Neurosci* 17:320–324
4. Matsumoto M, Chiba K, Toyama Y et al (2008) Surgical results and related factors for ossification of posterior longitudinal ligament of the thoracic spine: a multi-institutional retrospective study. *Spine* 33:1034–1041
5. Yamazaki M, Mochizuki M, Ikeda Y et al (2006) Clinical results of surgery for thoracic myelopathy caused by ossification of the posterior longitudinal ligament: operative indication of posterior decompression with instrumented fusion. *Spine* 31:1452–1460
6. Matsuyama Y, Sakai Y, Katayama Y et al (2009) Indirect posterior decompression with corrective fusion for ossification of the posterior longitudinal ligament of the thoracic spine: is it possible to predict the surgical results? *Eur Spine J* 18:943–948
7. Kimura H, Fujibayashi S, Takemoto M et al (2014) Spontaneous reduction in ossification of the posterior longitudinal ligament of the thoracic spine after posterior spinal fusion without decompression: a case report. *Spine* 39:E417–E419
8. Sakou T, Hirabayashi K (1994) Modified criteria of patient selection for treatment of ossification of spinal ligaments. Annual report of taskforce of research for ossification of spinal ligaments sponsored by the Japanese Ministry of Health and Welfare, pp 11–14 (in Japanese)
9. Matsumoto M, Toyama Y, Chikuda H et al (2011) Outcomes of fusion surgery for ossification of the posterior longitudinal ligament of the thoracic spine: a multicenter retrospective survey. *J Neurosurg Spine* 15:380–385
10. Hirabayashi K, Miyakawa J, Satomi K et al (1981) Operative results and postoperative progression of ossification among patients with ossification of cervical posterior longitudinal ligament. *Spine* 6:354–364
11. Kudo H, Yokoyama T, Tsushima E et al (2013) Interobserver and intraobserver reliability of the classification and diagnosis for

- ossification of the posterior longitudinal ligament of the cervical spine. *Eur Spine J* 22:205–210
12. Sjöström L, Jacobsson O, Karlström G et al (1994) Spinal canal remodelling after stabilization of thoracolumbar burst fractures. *Eur Spine J* 3:312–317
  13. Miyashita T, Ataka H, Tanno T (2013) Spontaneous reduction of a floated ossification of the ligamentum flavum after posterior thoracic decompression (floating method); report of a case (abridged translation of a primary publication). *Spine J* 13:e7–e9
  14. Yamazaki M, Okawa A, Fujiyoshi T et al (2010) Posterior decompression with instrumented fusion for thoracic myelopathy caused by ossification of the posterior longitudinal ligament. *Eur Spine J* 19:691–698

# 長範囲 Hybrid 頸椎前方固定術の ACDF 椎間に使用した自家骨と PEEK ケージの差の検討

The Difference between Autograft and PEEK Cages Used in Anterior Cervical fusion (ACDF) of Hybrid Anterior Cervical Fusion in More Than 3 levels

門田 領<sup>\*1</sup> 望月 真人<sup>\*1</sup> 相庭 温臣<sup>\*1</sup> 国府田正雄<sup>\*2</sup> 山崎 正志<sup>\*3</sup>

Ryo Kadota<sup>\*1</sup>, Macondo Mochizuki<sup>\*1</sup>, Atsuomi Aiba<sup>\*1</sup>, Masao Koda<sup>\*2</sup>, Masashi Yamazaki<sup>\*3</sup>

## 要 旨

3 椎間以上 Hybrid 法の ACDF に用いた自家骨21例と PEEK ケージ30例の差について検討した。臨床成績からは両者はほぼ同等の材料であるといえるが、固定椎間不動化時期の遅延や固定椎間角度における前弯減少などの点でケージ群が若干劣っていた。PEEK ケージは多椎間頸椎前方除圧固定術においても採骨範囲減少に役立つ便利な材料ではあるが、ダイナミックプレート併用などの手段は必要である。

## Abstract

**Purpose :** To compare autologous bone graft with PEEK cage used for anterior cervical decompression fusion (ACDF) in more than 3 levels anterior cervical fusion (ACF).

**Material and Methods :** Patients who underwent hybrid method ACF in more than 3-levels from 2007 to 2013 were enrolled in this study. In the autologous group there were 21 cases and in the PEEK cage group there were 30 cases. Functional X-ray was taken after three months postoperatively to investigate the period until stabilization and bone union and the change of the fused angle. We also compared blood loss, operating time and clinical recovery rate.

**Results :** There was no difference in the period until union, but the period of stabilization was shorter and the fused angle was more lordotic in the autologous groups ( $p < 0.01$ ). There were no differences between the groups in clinical recovery rate, blood loss and operative time.

**Discussion :** Our results showed the stabilization was due to the property of the PEEK cage that meant bone ongrowth did not occur, and also that there was less of a fused angle in the PEEK cage group.

**Conclusion :** Both groups are almost equal except for the period until union and the fused angle. We concluded that additional use of a dynamic plate was mandatory for PEEK cages used in ACF for more than 3-levels.

**Key words :** PEEK ケージ (PEEK cages), 長範囲頸椎前方固定術 (ACF more than 3-levels), ダイナミックプレート (dynamic plates)

<sup>\*1</sup>沼津市立病院整形外科〔〒410-0302 静岡県沼津市東椎路字春ノ木550〕Department. of Orthopaedic Surgery. Numazu City Hospital

<sup>\*2</sup>千葉大学整形外科

<sup>\*3</sup>筑波大学整形外科

## 目的

われわれはこれまでにダイナミックプレートを用いた Polyetheretherketone (PEEK) ケージを用いた頸椎前方除圧固定術 (Anterior cervical discectomy and fusion : ACDF) の成績について報告してきた<sup>4)</sup>。術後平均1.5年経過での骨癒合は、単椎間 ACDF (ケージ内に骨髓血含浸した  $\beta$ -TCP を充填) では100%であった。われわれの自家骨使用のダイナミックプレート併用単椎間 ACDF の術後平均1年経過の骨癒合率は100%であり<sup>5)</sup>、単椎間固定では PEEK ケージは自家骨と比較しても遜色ない。一方3椎間以上の Hybrid 頸椎前方固定術<sup>2)</sup> (以下 Hybrid 法, Anterior cervical fusion (ACF) と ACDF を組み合わせプレートで固定する術式, 図2 viii 参照) 施行例では ACDF で PEEK ケージを用いた場合、骨癒合率は92%であり単椎間に比較すると骨癒合遅延していた<sup>4)</sup>。今回われわれは3椎間以上 Hybrid 法において ACDF 椎間のスペーサー材料が自家腸骨と PEEK ケージで差があるか比較検討を行ったので報告する。

## 方法

対象：2007年-2013年に3椎間以上の Hybrid 法を施行し術後1年以上経過観察した51症例51椎間を対象とした。但し透析症例は除外した。固定椎間数は3椎間：4椎間=47：4、疾患内訳は CSM：OPLL=36：15であった。Hybrid 固定の ACDF 椎間に自家腸骨を使用した21椎間 (自家骨群) と PEEK ケージを使用した30椎間 (ケージ群) を比較した (各群詳細は図1 i 参照)。各群において、年齢・性別・疾患などの点で差を認めなかった。

研究方法：術後3か月以降に頸椎単純 X 線で前後屈機能射を撮影し、固定椎間の不動化と骨癒合を確認した。撮影のタイミングは術後3か月、6か月、12か月、以降は1年おきである。ただし、ケージ群30症例のうち、1症例は術後の最初のフォローが18か月目、2症例は24か月目であった。インプラントは ABC プレート, CeSpace PEEK ケージ (Aesculap, Tuttlingen) を使用し、ケージ内には自家海綿骨を充填した。

検討項目：

両群において以下を比較検討した。

### i. Demographics

	Spacer material	n	Ave. age	Sex (m : f)	CSM : OPLL	Levels of fusion		Ave. f. u. period
						3-lvls : 4-lvls		
Auto group	Auto iliac crest	21 cases	63 y. o.	16 : 5	16 : 5	21 : 0		4.1 yrs
Cage group	PEEK cage	30 cases	62 y. o.	25 : 5	20 : 10	26 : 4		1.9 yrs

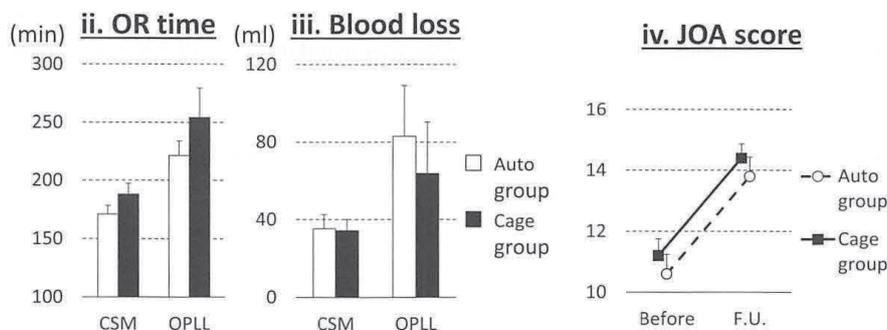


図 1

i-iv : not significant in all data.

iv : recovery ratio : 52.6% and 61.0% for the Auto group and the Cage group, respectively.

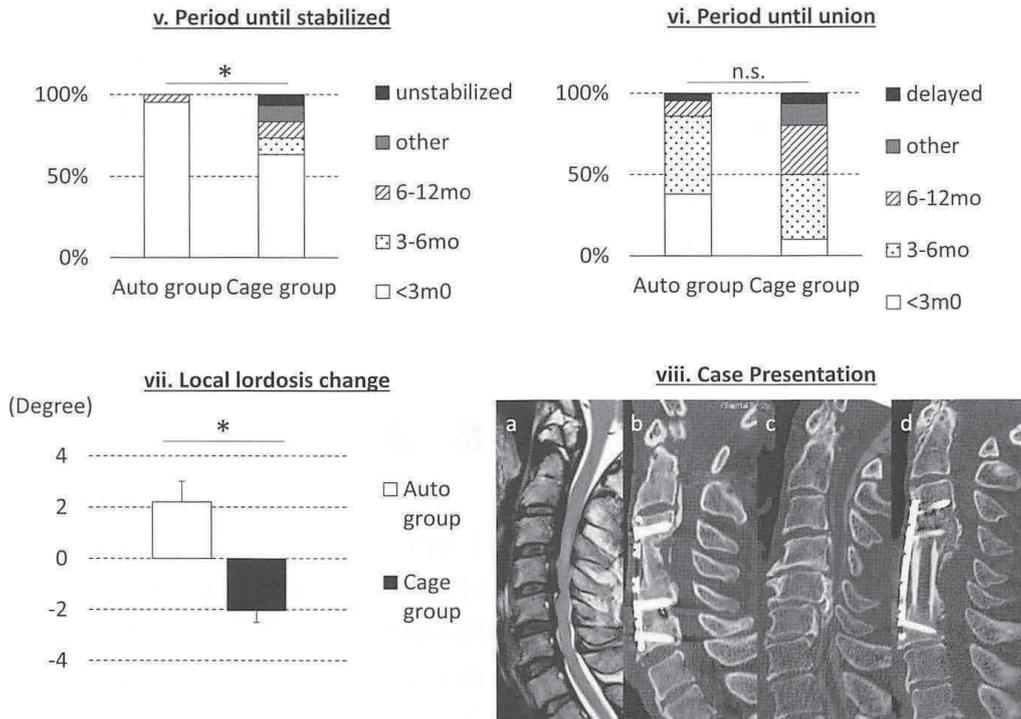


図 2

v-vii : \* :  $p < 0.01$

viii : Case 1 (a, b) : 60 y. o. male OPLL, C3-6 hybrid ACF (C4 ACF with iliac crest and C5/6 ACDF with PEEK cage). a : before op, JOA = 7.5, b : postop 2 yrs, JOA = 17 (R. R. 100%) with complete bony fusion. Case 2 (c, d) : 79 y. o. male OPLL, C3-7 hybrid ACF (C3/4 ACDF with PEEK cage and C5-6 ACF with fibula), OR time : 285min, blood loss : 60ml. c : before op, d : postop 2 yrs, complete bony fusion.

1. 固定椎間不動化時期：固定椎間の棘突起の動きで判定。

2. 骨癒合時期：骨梁の連続にて判定。

3. 固定椎間の前弯角度の変化量：固定椎間の前弯角度をコブ角法にて計測し、最終観察時から術前中間位の値を差し引いた値とした。

4. 頚椎 JOA スコア推移(術前-最終観察時比較)。

5. 手術侵襲：ACDF に要する採骨による影響を調べるために手術時間と出血量について調査した(CSM と OPLL を別に検討)。

統計学的検討は  $\chi^2$  検定, Mann-Whitney's U test と Student t-test を用い、危険率 5 % 未満を有意差ありとした。

## 結 果

1. 固定椎間不動化時期(図 2 v)：術後 3 か月

での不動化は自家骨群では 20 例 (95.2%) で得られていたのに対して、ケージ群では 19 例 (63.3%) に留まっており、有意差を認めた ( $p < 0.01$ )。

2. 骨癒合時期(図 2 vi)：術後 3 か月での骨癒合は自家骨群では 8 例 (38.1%) に対しケージ群では 3 例 (10%)、最終的な骨癒合率は自家骨群 20 例 (95.2%) に対してケージ群では 28 例 (93.3%) であったがともに有意差は認めなかった。

3. 固定椎間の前弯角度の変化量(図 2 vii)：自家骨群では 2.2 度、ケージ群では -2.0 度であり、ケージ群で術後に前弯消失量が多かった ( $p < 0.01$ )。

4. 頚椎 JOA スコア推移(図 1 iv)：両群に差を認めず、同等の改善を示した。

5. 手術侵襲(図 1 ii, iii)：CSM 症例と OPLL 症例のいずれにおいても両群間に手術時間と出血量の差を認めなかった。

症例 1 : 60 歳男性, OPLL C3-6 Hybrid 法 (C4 腸

骨 ACF+C5/6PEEK ケージ使用 ACDF). 術後 6 か月で不動化, 術後 1 年で骨癒合. JOA スコアは術前 7.5 点が最終観察時 17 点に改善した (図 2 viia, b).

症例 2 : 79 歳男性, OPLL C3-7Hybrid 法 (C3/4 PEEK ケージ使用 ACDF+C5-6 腓骨 ACF), 手術時間 285 分, 出血量 60ml. 術後 1 年で骨癒合. (図 2 viic, d).

## 考 察

単椎間 ACDF では PEEK ケージは良好な成績が多く報告されている<sup>1)3)4)</sup>. 一方で, 多椎間の Hybrid 法における ACDF に用いた PEEK ケージと自家骨の差を比較した報告はない. 今回の検討では臨床的な差はないものの固定椎間不動化時期・骨癒合時期がケージ群で遅延し, 固定椎間角度もケージ群が劣っていた. PEEK ケージは皮質骨に近似した Young 率を有しチタンケージに比べ沈下が生じにくい<sup>3)</sup>, 樹脂であるため材料表面での骨伝導能がないために自家骨に比べ癒合面積が少なく, 不動化時期と骨癒合時期の遅れを招いた可能性が考えられる. また局所角度の前弯消失に関しても不動化が遅れた間にケージの沈下が進行したと考えられた.

Ahn らは単椎間 ACDF における自家骨と PEEK ケージを比較し, われわれの結果と同様に PEEK 群において術後の前弯角の減少, 沈下の程度, 骨癒合までの期間の遅延が認められたと報告している<sup>1)</sup>.

また固定椎間数に関する報告では rigid plate 使用での骨癒合率は 1~2 椎間では 90~100% であった一方, 3 椎間では 78% と低下しており<sup>7)</sup>, 今回の検討が 3 椎間以上の多椎間固定であったことも骨癒合遅延の一因と考えられた.

以上より, PEEK ケージを使用する多椎間固定術では骨癒合促進のためダイナミックプレートの併用が重要と考えられる. 今回のわれわれの検討では術式が Hybrid 法でありダイナミックプレート使用が前提となるし, 多椎間に PEEK ケージ使

用し ACDF を行う場合でも全椎間にわたるプレート固定が必要と考えられる. また将来的には材料特性は骨に近似しかつ骨伝導能を有する新素材の登場が期待される. 今回の検討ではケージ使用による採骨範囲縮小の影響は明らかではなかったが, 採骨部痛の一因として操作に伴う腸骨付着筋の剝離が報告されていること<sup>6)</sup>からケージ使用は侵襲軽減に有効と考えられた.

## 結 論

3 椎間以上 Hybrid 法の ACDF に用いた自家骨と PEEK ケージの画像的・臨床的な差について検討した. 臨床成績では両者には差がないが固定椎間不動化時期の遅延や固定椎間角度における前弯減少などの点ではケージ群が劣っていた. PEEK ケージは多椎間頸椎前方除圧固定術において採骨範囲減少に役立つが骨癒合促進のためにダイナミックプレート併用は必要であると考えられた.

## 文献

- 1) Ahn JS, Lee JK, Kim JH : Comparative study of clinical outcomes of anterior cervical discectomy and fusion using autobone graft or cage filled with bone substitute. *Asian Spine Journal*. 2011 ; 5 : 169-175
- 2) Ashkenazi E, Smorgick Y, Rand N et al : Anterior decompression combined with corpectomies and discectomies in the management of multilevel cervical myelopathy : a hybrid decompression and fixation technique. *J Neurosurg Spine*. 2005 ; 3 : 205-209
- 3) Chou YC, Chen DC, Hsieh WA et al : Efficacy of anterior cervical fusion : Comparison of titanium cages, polyetheretherketone (PEEK) cages and autogenous bone grafts. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2008 ; 15 : 1240-1245
- 4) 門田 領, 相庭温臣, 望月真人 : PEEK 製ケージと  $\beta$ -TCP を使用した頸椎前方除圧固定術の検討. *J Spine Res*. 2014 ; 5 : 328
- 5) Mochizuki M, Aiba A, Yamazaki M et al : Clinical outcomes of anterior decompression and arthrodesis with a dynamic cervical plate for cervical myelopathy in elderly patients. *The Journal of the Japanese Society for Spine Surgery and Related Research*, 2008 ; 19 : 534-538
- 6) 雄山博文, 池田 公, 井上茂雄, 他 : 頸椎前方固定術における移植骨採取法. *臨整外*. 2003 ; 38 : 1445-1449
- 7) Rhee JM, Riew KD : Dynamic Anterior Cervical Plates. *J Am Acad Orthop Surg*. 2007 ; 15 : 640-646

## 頤椎前方椎弓根螺子固定術の実際

新 粂 正 明<sup>\*1)</sup> 石 川 哲 大<sup>\*1)</sup> 萬 納 寺 誓 人<sup>\*2)</sup>  
 國 府 田 正 雄<sup>\*3)</sup> 古 矢 丈 雄<sup>\*3)</sup> 山 崎 正 志<sup>\*4)</sup>

**要旨**：頤椎前方椎体切除・固定術（ACCF）では、2椎体以上の切除になると術後の移植骨脱転が大きな問題であった。われわれは2椎体以上の長範囲 ACCF 術後移植骨脱転防止を目的として、頤椎前方椎弓根スクリュー（APS）法を開発し臨床応用してきた。本法では、①斜位透視の使用による最適なスクリュー刺入点の決定、②スクリューを椎弓根内に直接刺入可能、③椎骨動脈、硬膜の位置確認が容易、という特徴があるため、安全にスクリュー刺入が可能である。APSを用いて長範囲 ACCF を施行した36例の成績を検討したところ、脊髄症状の改善は良好であり、椎骨動脈・神経損傷などの重篤な合併症はなく、移植骨やスクリューの脱転は認めなかった。APSを併用することにより移植骨脱転のリスクがほぼなくなり、長範囲 ACCF を選択する上での大きな問題点が解決された。

### はじめに

頤椎前方手術は前方圧迫要素を直接除圧できる優れた手術である。変性椎間を含めて除圧固定を行えば隣接椎間障害による脊髄症状は抑制でき、長期成績は極めて良好と報告されている<sup>1)</sup>。しかし、長範囲の頤椎前方椎体切除・固定術（anterior cervical corpectomy and fusion；ACCF）では、術後移植骨脱転が大きな問題であった<sup>2)~4)</sup>。

われわれは2椎体以上の切除を要する ACCF における移植骨脱転予防として、前方椎弓根スクリュー（anterior pedicle screw；APS）刺入法を考案し、基礎実験および臨床応用を行ってきた<sup>5)~11)</sup>。今回 APS 刺入手技を詳述し、その留意点およびわれわれの臨床成績について述べる。

### I. 手術方針

当科では頤椎前方手術のうち多椎間病変症例では主に ACCF を施行してきた。内固定として1椎体切除ではプレート固定、2~4椎体切除ではAPSを使用している。したがって、APSの主な適応は頤椎後縦靱帯骨化症をはじめとする多椎間前方圧迫病変を有する頤髄症や後弯の頤髄症である。また、脊柱管狭窄を合併する頤椎椎間板ヘルニア症例に対しては、狭窄部位を含めた長範囲 ACCF を適応とする場合があり<sup>12)</sup>、その際もAPSを用いている。しかし、70歳代半ば以降の高齢者、関節リウマチ患者など、骨質が低下している症例

\*1) Masaaki ARAMOMI et al, さんむ医療センター, 整形外科  
 \*2) Chikato MANNOJI, 千葉市立青葉病院, 整形外科  
 \*3) Masao KODA et al, 千葉大学大学院医学研究院, 整形外科  
 \*4) Masashi YAMAZAKI, 筑波大学医学医療系, 整形外科

Procedures and outcomes of cervical anterior pedicle screw fixation

**Key words** : Pedicle screw, Anterior surgery, Corpectomy

や術前呼吸器合併症を有する症例には後方法で対処している。

## II. 手術の実際

### 1. 術前の X 線学的検査および手術計画

ミエロ CT 像は椎弓根の状態の確認や手術計画に有用である。ミエロ CT にて椎弓根径、髄腔の有無を確認し、スクリュー刺入が可能かどうか判断する。また、椎体の切除幅、予定スクリュー長を計測しておく。通常 Luschka 関節内側縁まで切除し、20 mm 程度の除圧幅が望ましい。この手術では術中に刺入スクリューの長さを計測するのは、かなり煩雑なため、術前の作図でスクリューの長さを決定しておく。椎体切除した部位に移植骨を設置した状態を作図し、矢状軸から 50° の角度で椎弓根へスクリュー刺入することを想定してスクリュー長を計測する。実際の手術では、スクリューが多少長くても重要組織に当たらない。また、やや短くて外側塊を貫通しなくても、椎弓根を通過していれば固定力は十分である。通常 34~38 mm の長さの 4.0 mm 径キャニュレインテッドスクリューを使用する。3D-CT angiography や MR angiography など椎骨動脈の左右差や走行異常をチェックしておくことも忘れてはならない。

### 2. 患者の体位と手術スタッフの配置 (図 1)

仰臥位で頭部を Mayfield 型の頭蓋 3 点支持器に固定し、頸部から上背部が手術台から頭側に出るように体位をとる。通常、術者は患者の左側に立ち、左側アプローチで行う。第 1 助手は患者の右側、第 2 助手は患者の頭側、介助看護師は術者と第 2 助手の間に配置する。X 線透視装置は頭側から入れるため、透視を使用する場合は第 2 助手、介助看護師は移動してもらう。左下腿からの腓骨採取の準備をし、麻酔器は患者の右下肢付近へ配置する。挿管チューブおよび蛇腹は一旦頭側へ向かい、頭蓋支持器のアームに沿って患者の右尾側へ向かうようにする。また、全身麻酔では経口挿管が望ましい。経鼻挿管では頭側へ引き上げた挿管チューブによる圧迫で鼻翼を傷めることがあるためである。最後に頸胸部前面はもちろん、後頸

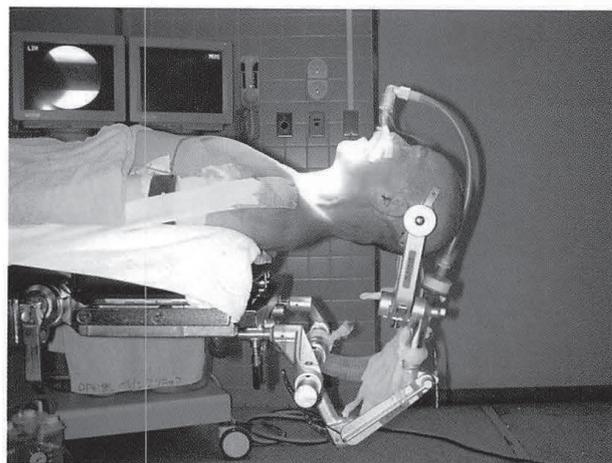


図 1 手術体位

頭部は Mayfield 型頭蓋固定器で固定し、後頸部から上背部まで消毒を行う。麻酔器は尾側へ移動してもらい、頭側から X 線透視装置を入れる準備をする。

部から上背部を含め全周の消毒を行う。

### 3. 手術手技

通常、左側アプローチであり、4 椎間までは横皮切、5 椎間および第 2 頸椎に及ぶ手術では左胸鎖乳突筋内縁に沿った斜皮切としている。頸椎を展開の後、予定した椎体切除を行う。椎体切除幅は術前ミエロ CT にて計画を立てておくが、おおむね 20 mm 程度は必要である。除圧が終了したらスクリュー刺入の準備に移る。斜位透視下に開削椎体の内側壁で椎弓根の位置を確認し、そこをガイドワイヤーの刺入点とする。矢状軸から約 50° の角度で両端を鋭にしたガイドワイヤーを椎弓根内へ刺入する (図 2 A)。刺入時には側面透視下に頭尾方向を確認する。さらに深くガイドワイヤーを刺入して後頸部の皮膚を貫通し、椎弓根内にガイドワイヤーが隠れるまで後方に引き出しておく (図 2 B)。移植骨として採取・採型した腓骨を母床にはめ込み (図 2 C)、逆行性にガイドワイヤーで移植骨を貫通する (図 2 D)。移植骨を開削椎体の右側壁寄りに設置すると、ガイドワイヤーが腓骨の中心部を貫通しやすくなる。また、腓骨をやや回旋させて置くとスクリューヘッドが腓骨の溝に収まるかたちで固定できるため、スクリューが食道に接触することを防止できる。前方

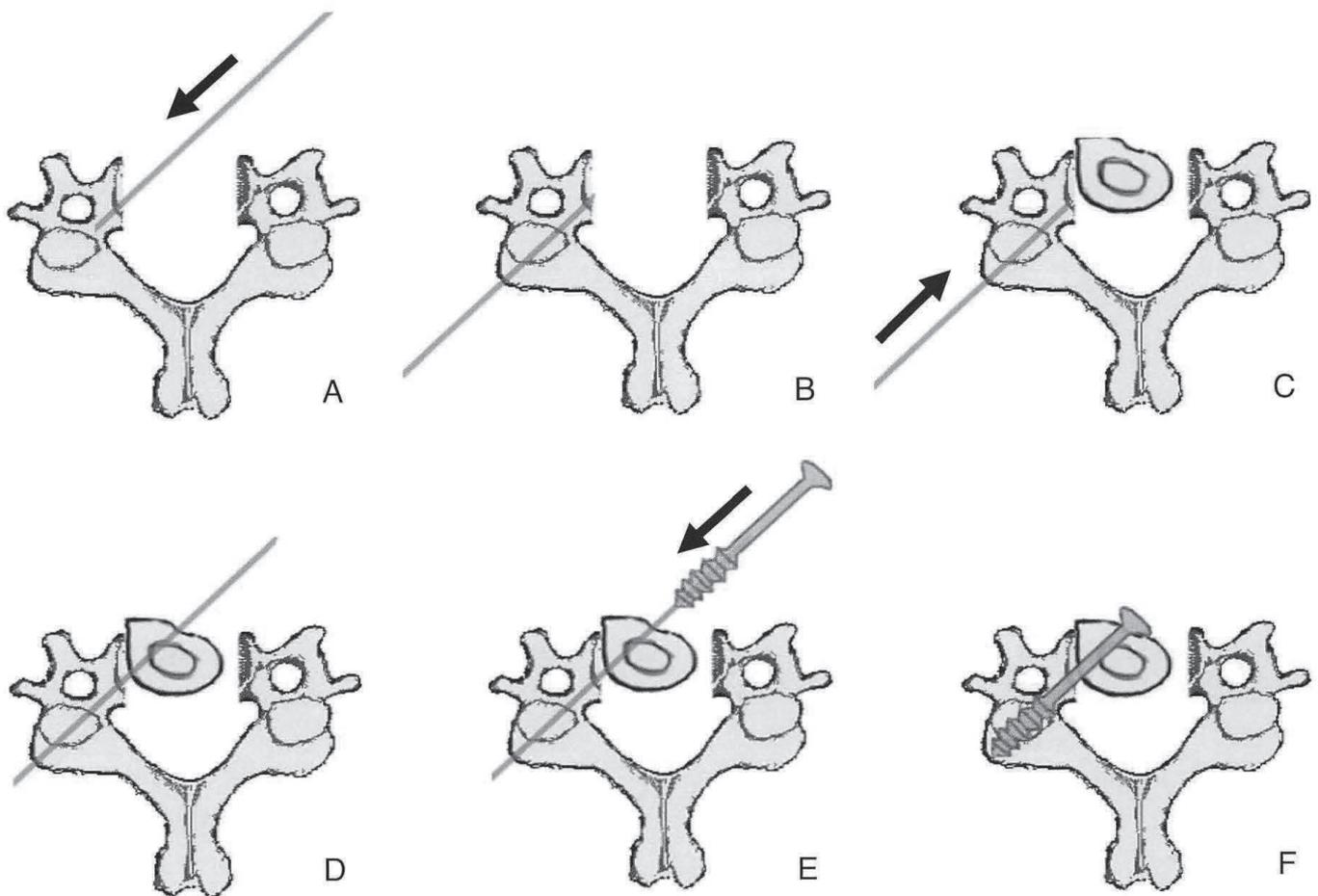


図 2 術式シェーマ〔文献6〕より改変〕

椎体切除後、斜位透視下に椎弓根の位置を確認し、そこをガイドワイヤーの刺入点とする。開削した椎体の内側壁から、両端を鋭にしたガイドワイヤーを矢状軸から約 $50^{\circ}$ の角度で椎弓根へ刺入する(A)。さらに深くガイドワイヤーを刺入して後頸部を貫通し、椎弓根内にガイドワイヤーが隠れるまで後方に引き出しておく(B)。移植骨として採取・採型した腓骨を母床にはめ込み(C)、逆行性にガイドワイヤーで移植骨を貫通する(D)。ドリリングおよびタッピングの後、前方からキャニュレイテッドスクリーを刺入して移植骨を固定する(E・F)。同様の操作を各椎体切除レベルについて行う。

からドリリングおよびタッピングの後、術前計測した長さのキャニュレイテッドスクリーを刺入する(図2E・F)。同様の操作をそれぞれの椎体切除レベルで行い移植骨を固定する。

#### 4. 後療法

術当日抜管して帰室する。術翌日からベッドアップを開始する。術後2日でドレーンを抜去し、フィラデルフィアカラーを装着して離床する。6週後、頸椎ソフトカラーへ変更し、合計8~12週間、頸椎装具を使用している。

### Ⅲ. 当科での臨床成績

当科にてAPSを用いてACCFを施行した36例(男性28例,女性8例,手術時平均年齢は56.1歳)の手術成績を述べる。疾患は頸椎OPLL16例,頸椎症性脊髄症6例などであり,固定範囲は3椎間11例,4椎間21例,5椎間4例であった。刺入したAPSは合計101本であった。

術後CTによるスクリー逸脱の評価では,完全に椎弓根内に刺入されているcorrect placementは101本中99本,98%であった。スクリー径の50%以下の露出であるscrew expo-

sure と、スクリュー径の 50%以上の露出である pedicle perforation は、それぞれ 1 本、1%ずつであった。術中神経血管損傷はなく、経過観察中に移植骨やスクリューの脱転は認めなかった。

術後 2 年以上経過した 29 例の頸髄症 JOA score は術前平均 9.7 点から最終観察時平均 13.9 点に改善し、改善率は平均 60%であった。

合併症としては、術後感染、血腫による麻痺、喀痰による気道閉塞、隣接椎間障害による C8 神経根症、軸性疼痛が各 1 例、C5 麻痺および髄液漏が各 2 例、軽度の採骨部障害が 3 例であった。血腫による麻痺では緊急手術を追加するも軽度の上肢筋力低下が残存した。他の合併症は治癒もしくは回復可能であった。APS に起因する合併症はなかった。

頸椎 X 線前後屈像による棘突起間距離の変化によって骨癒合の有無を判定すると、術後 2 年以上経過した平均 3.7 椎間の固定を行った 29 症例のうち、骨癒合は 21 例、骨癒合率は 72.4%であった。骨癒合に要した期間は平均 15 カ月であった。

術後 6 カ月以降に撮影した頸椎 CT での評価では、29 例全例に移植骨/開削椎体間での骨梁の連

続性が得られていた。すなわち、頭尾側の骨癒合より早く移植骨/開削椎体間での癒合が完成していた。

〔症例〕 41 歳男性

主訴は歩行障害、四肢感覚障害。発育性脊柱管狭窄を伴う頸椎症性脊髄症であり、術前頸髄症 JOA score 11/17 点。C4, 5, 6 ACCF を施行した(図 3-1)。

術後 6 カ月時には頸椎 X 線前後屈像で固定椎間の可動性が軽度残存していた。頸椎 CT では母床/移植骨間の骨梁の連続性は得られていないが、移植骨/開削椎体間では骨梁の連続性を認めた(図 3-2)。

術後 2 年では固定椎間可動性が消失し、骨癒合した。術後頸髄症 JOA score は 15.5/17 点に改善し、改善率(平林)は 75%であった(図 3-3)。

#### IV. 考 察

##### 1. APS の安全性

頸椎椎弓根スクリューではその逸脱による重篤な神経血管損傷の可能性がある、正確なスクリュー刺入が要求される。透視下頸椎後方椎弓根

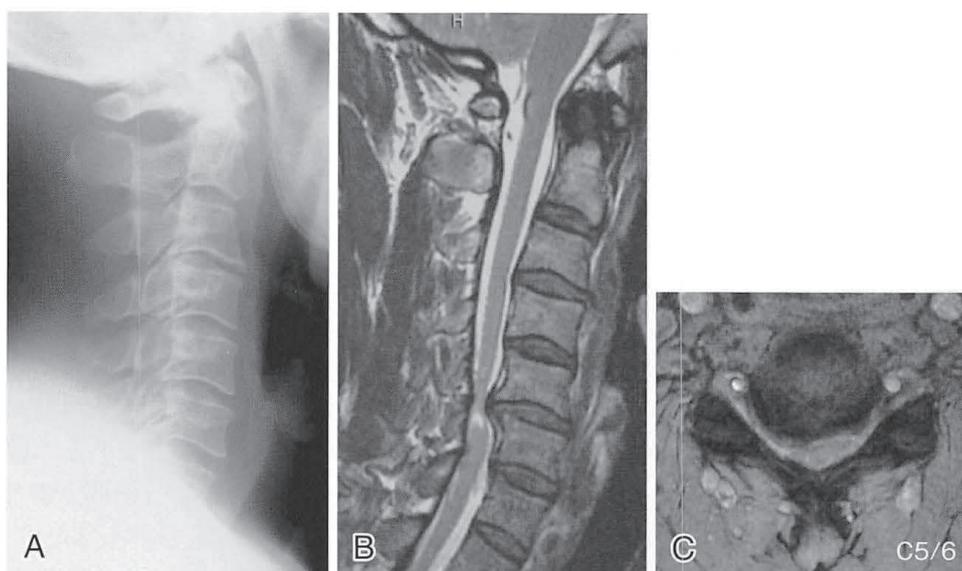
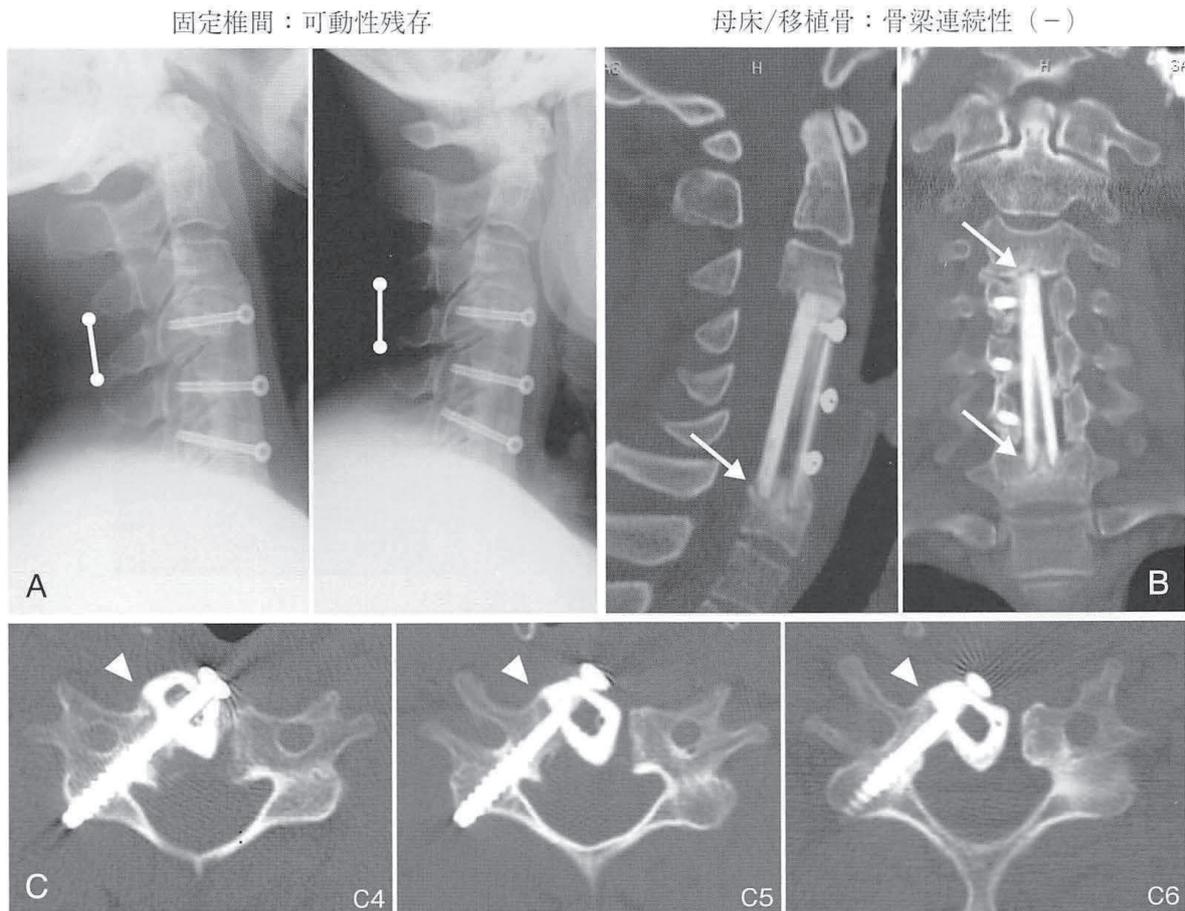


図 3-1 41 歳男性 (術前)

- A X 線側面像。発育性脊柱管狭窄を認めた。
- B MRI T2 強調矢状断像。
- C MRI T2 強調横断像。C5/6 レベルでの脊髄圧迫、髄内信号変化を認めた。



移植骨/開削椎体：骨梁連続性 (+)

図 3-2 41 歳男性 (術後 6 カ月)

- A X線前後屈像。固定範囲内の棘突起間可動性が軽度残存していた。  
 B CT矢状断および冠状断再構築像。母床/移植骨間の骨梁の連続性は得られていなかった (矢印)。  
 C CT横断像。移植骨/開削椎体間では骨梁の連続性を認めた (矢頭)。

スクリュー刺入における椎弓根皮質骨穿破率は 6.7~29.8%と報告されている<sup>13)</sup>。移植骨越しに直接前方椎弓根スクリューを刺入する方法<sup>14)</sup>や後方からの頸椎椎弓根スクリュー<sup>15)</sup>に比べ、本法はガイドワイヤーを直接椎弓根に刺入する direct pedicle insertion 法であり、刺入角度の安全域が広い。本法での皮質骨穿破率は 2%と低率であった (図 4)。

APS 刺入では、①斜位透視の使用による最適な刺入点の決定、②ガイドワイヤー刺入点は開削した椎体の側壁であり、椎弓根そのものであること、③硬膜は術野で直視可能であること、④椎骨動脈はガイドワイヤー刺入方向ではなく刺入点のすぐ外側に存在していることにより、脊髄や椎骨

動脈などの重要組織を損傷する可能性が低い。斜位透視で最適な刺入点を決定し、側面透視下に頭尾側の逸脱に注意すれば、APS は安全に刺入可能である (図 5)。

## 2. APS 固定術後の頸椎アライメントと骨癒合

長範囲 ACCF 後には移植骨の subsidence が起こることが報告されており、それは移植骨やインプラントの脱転の原因になりうる<sup>16)</sup>。自験例でも術後平均 5 mm の subsidence と平均 2.8° の前弯減少を呈していた<sup>10)</sup>。APS は移植骨と切除椎体の椎弓根を固定するのみであり、移植骨と頭尾側母床を固定していない。そのために術後に生じる subsidence を許容できており、移植骨やインプラ

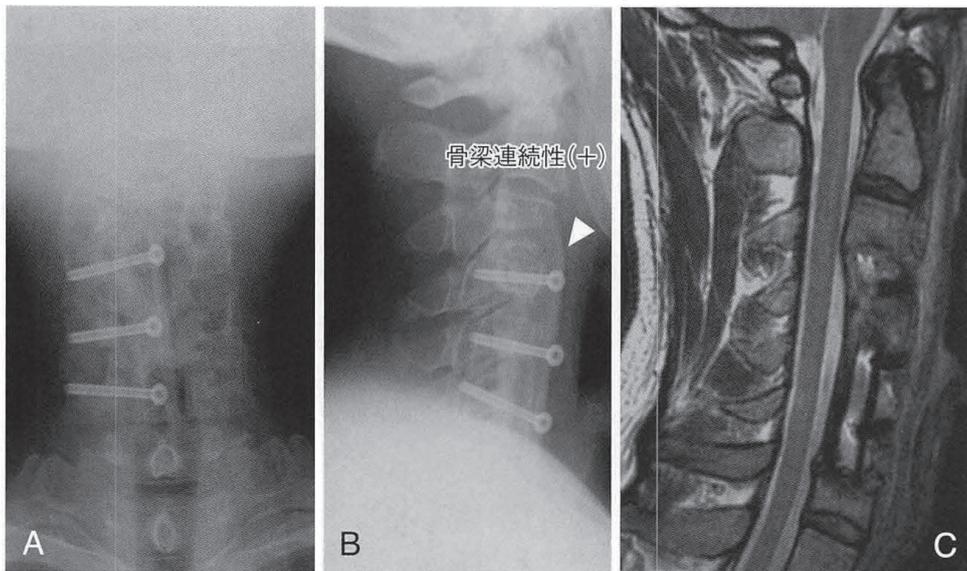


図 3-3 41 歳男性 (術後 2 年)

- A X 線正面像。
- B X 線側面像。母床/移植骨間の骨梁の連続性を認め、骨癒合した。
- C MRI T2 強調矢状断像。脊髓の除圧は良好であった。

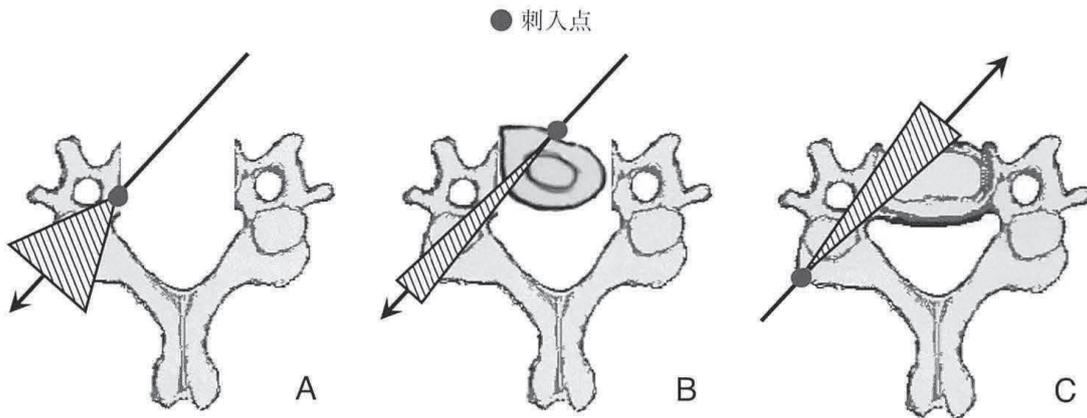


図 4 頚椎椎弓根スクリューにおける刺入安全域の比較

- A 本法 (direct pedicle insertion 法)。刺入点が開削椎体内側壁であり、椎弓根への直接刺入となるため安全域 (斜線部) が広い。
- B APS and plate fixation<sup>14)</sup>。移植骨を貫通して椎弓根へ刺入するため、ガイドワイヤー刺入時の移植骨の移動や刺入角度のずれが椎弓根外逸脱を生じる可能性があり、高度な正確性が要求される。
- C 後方椎弓根スクリュー<sup>15)</sup>。刺入点から椎弓根までの距離が長いので、スクリュー刺入安全域は狭い。

ントの脱転が起こらない一因になっていると考えている。

また、APS ではスクリュー刺入に伴い移植骨を開削椎体側壁へ圧着する力が働く。そのため、

頭尾側母床/移植骨間の可動性が残存している段階でも、移植骨/開削椎体間で早期に骨癒合が完成していた<sup>9)</sup>。すなわち頭尾側母床/移植骨間の骨癒合完成よりも早期に移植骨が脱転するリスクは

なくなっていると言える。頭尾側での骨癒合遷延や骨癒合不全に関しては、母床と移植骨を固定していないことが影響している可能性がある。頭尾側での骨癒合不全を生じても著しい不安定性や著明な骨棘形成、脊髄症再増悪などを呈した症例はなく、術後臨床成績は骨癒合完成例と同様に良好であった。椎体側壁での骨癒合は早期に完成するため移植骨脱転の可能性は極めて少ないが、さらなる経過観察は必要と考えている。

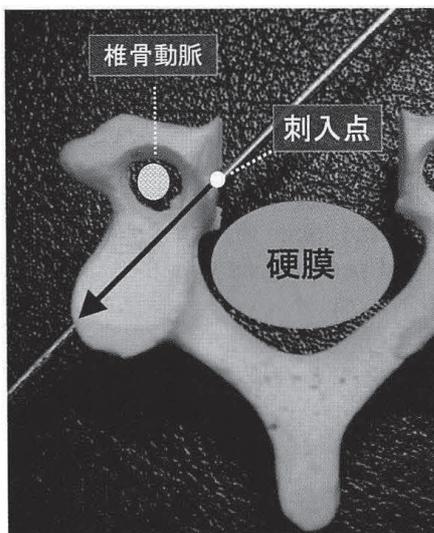


図5 APSの安全性〔文献7〕より改変〕  
椎骨動脈は刺入点の外側に存在し、硬膜は術野で直視可能なため、APSは安全に刺入可能である。

## V. 安全に APS を刺入するためのポイント

### 1. 十分な除圧幅の確保

術中透視および角度計を用いることにより、比較的安全に APS 刺入は可能である。しかし術前計画と実際の刺入角度には 10° 程度の誤差を生じる可能性があり<sup>7)</sup>、安全な APS 刺入には刺入角度の自由度をできるだけ大きくする必要がある。なるべく幅広く椎体を開削し、刺入点を椎弓根へ近づけることにより刺入角度の安全域は広がると考えられ、安全なスクリュー刺入には十分な除圧幅を確保することが必要である (図6 A・B)。

### 2. 刺入点確認透視角度とスクリュー刺入角度の一致

斜位透視により椎弓根の位置を確認し、そこを刺入点とした場合、それと異なる角度にスクリューを刺入すれば当然、椎弓根外逸脱の危険性が高まる。刺入点を確認する際の X 線透視装置の設置角度は、予定しているスクリュー刺入角度 (50°) に一致させる必要がある (図6 C)。

### おわりに

十分な術前計画を立てて手術を行えば APS は安全に刺入可能であり、長範囲 ACCF における移植骨脱転予防に極めて有用な方法である。

(本論文の概要は第 87 回日本整形外科学会学術総

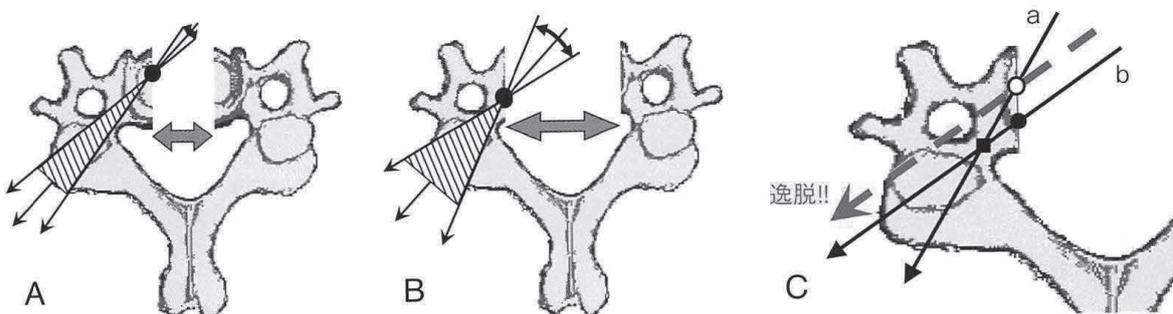


図6 安全に APS を刺入するためのポイント〔文献7〕より改変〕

- A 除圧幅が狭いと刺入点から椎弓根までの距離が長く、刺入角度の安全域は狭い。
- B 幅広く椎体を開削し、刺入点を椎弓根へ近づけることにより刺入角度の安全域は広がる。
- C a 方向の透視で椎弓根 (黒四角) を確認すると、刺入点は白丸になる。b 方向の透視で椎弓根を確認すると刺入点は黒丸になる。a 方向の透視で椎弓根を確認した後、b の角度にスクリューを刺入すると、スクリューは椎弓根を逸脱してしまう。

会にて発表した。)

文 献

- 1) Ikenaga M et al : Long-term results over 10 years of anterior corpectomy and fusion for multilevel cervical myelopathy. *Spine* **31** : 1568—1574, 2006
- 2) Vaccaro AR et al : Early failure of long segment anterior cervical plate fixation. *J Spinal Disord* **11** : 410—415, 1998
- 3) Sasso RC et al : Early reconstruction failures after multilevel cervical corpectomy. *Spine* **28** : 140—142, 2003
- 4) Daubs MD : Early failures following cervical corpectomy reconstruction with titanium mesh cages and anterior plating. *Spine* **30** : 1402—1406, 2005
- 5) Aramomi M et al : Anterior pedicle screw fixation of cervical graft for multilevel cervical corpectomy ; description of a new technique and an in vitro feasibility study. *Proceeding of Cervical Spine Research Society, European Section*, 25, 2004
- 6) Aramomi M et al : Anterior pedicle screw fixation for multilevel cervical corpectomy and spinal fusion. *Acta Neurochir* **150** : 575—582, 2008
- 7) 新靱正明ほか : 頤椎前方椎弓根スクリーを用いた多椎間頤椎前方固定術. *日脊会誌* **20** : 834—840, 2009
- 8) 新靱正明ほか : 前方椎弓根スクリーを用いた多椎間頤椎前方除圧固定術における骨癒合過程と合併症. *J Spine Res* **1** : 1818—1821, 2010
- 9) 新靱正明ほか : 前方椎弓根スクリーを用いた多椎間頤椎前方除圧固定術における骨癒合過程 CT での骨癒合評価. *J Spine Res* **2** : 1658—1662, 2011
- 10) 牧 聡ほか : 前方椎弓根スクリーを用いた多椎間頤椎前方除圧固定術における頤椎矢状面 alignment 変化と移植骨の subsidence. *J Spine Res* **4** : 1486—1489, 2013
- 11) 新靱正明ほか : 頤椎前方椎弓根スクリー (APS). *新 脊椎インストゥルメンテーションテクニカルポイントと合併症対策*, 第 1 版, メジカルビュー社, 27—28, 2014
- 12) Goto S et al : Anterior surgery in four consecutive technical phases for cervical spondylotic myelopathy. *Spine* **18** : 1968—1973, 1993
- 13) Park JH et al : The safety and accuracy of freehand pedicle screw placement in the subaxial cervical spine ; a series of 45 consecutive patients. *Spine* **39** : 280—285, 2014
- 14) Yukawa Y et al : Anterior cervical pedicle screw and plate fixation using fluoroscope-assisted pedicle axis view imaging ; a preliminary report of a new cervical reconstruction technique. *Eur Spine J* **18** : 911—916, 2009
- 15) Abumi K et al : Transpedicular screw fixation for traumatic lesions of the middle and lower cervical spine ; description of the techniques and preliminary report. *J Spinal Disord* **7** : 19—28, 1994
- 16) Thongtrangan I et al : Management of strut graft failure in anterior cervical spine surgery. *Neurosurg Focus* **15** : 1—8, 2003

---

\* \* \*

\* \*

<b>教育研修講座</b>
---------------

## 難治性脊椎疾患に対する治療

### —最近の診断・治療の進歩と脊髄再生の臨床試験—\*

山崎 正志

#### 1. はじめに

近年の脊椎外科領域における診断・治療の進歩は著しい。特に脊椎インストゥルメンテーション手術の進歩により、さまざまな難治性脊椎疾患に対する治療が可能となった。同時に、脊椎外科医に対する社会的ニーズに変化があることも無視できない。医療側、特に大学病院を始めとする大規模な施設では、高難度・高リスク手術が増加する傾向が顕著である。加えて、難治疾患に対する治療の使命がある。一方、患者側は、早期の社会復帰を強く希望するようになっている。また、根治への期待も増している。そのような中で、手術の精度・安全性の向上の工夫が必要であり、新しい医療技術の早期実用化が求められている。本稿では、脊椎外科領域における診断・治療の最近の進歩について、自験例を交えて紹介したい。

#### 2. 手術の精度・安全性向上のための工夫

脊椎インストゥルメンテーション手術の進歩は、強固な固定性の獲得、脊柱アライメントの矯正、保持を可能にした(図1)。上位頸椎では、C1-2 関節貫通スクリュー(Magerl スクリュー)、C2 椎弓根スクリュー、C1 外側塊スクリュー、後頭骨スクリュー、中下位頸椎では、外側塊スクリューや椎弓根スクリューなどがアンカーとして使用されている。インストゥルメンテーションの導入により、術後の外固定が簡略化でき、早期にリハビリテーションを開始できるなどの利点は大きい。反面、スクリュー刺入に伴う椎骨動脈(vertebral artery, VA) 損傷などのリスクが浮上してきた。現在、脊椎外科医に求められていることは、いかに安全・効率的にスクリューを刺入するかであり、そのためには、精度の高い術前プランニングおよび手術手技が必要とされる。

リュー(Magerl スクリュー)、C2 椎弓根スクリュー、C1 外側塊スクリュー、後頭骨スクリュー、中下位頸椎では、外側塊スクリューや椎弓根スクリューなどがアンカーとして使用されている。インストゥルメンテーションの導入により、術後の外固定が簡略化でき、早期にリハビリテーションを開始できるなどの利点は大きい。反面、スクリュー刺入に伴う椎骨動脈(vertebral artery, VA) 損傷などのリスクが浮上してきた。現在、脊椎外科医に求められていることは、いかに安全・効率的にスクリューを刺入するかであり、そのためには、精度の高い術前プランニングおよび手術手技が必要とされる。

#### (1) 三次元 CT 血管造影による動静脈の走行評価

##### 1) 上位頸椎

##### A. 椎骨動脈の骨内走行異常

C2 椎弓根スクリューや Magerl スクリュー刺入に際し、最も注意を要するのは、VA の C2 骨内走行である。VA が内側・背側・頭側に偏位している走行異常(いわゆる high-riding VA) の頻度は 10-20% とされ、決してまれな走行異常ではない<sup>1)-3)</sup>。High-riding VA 例に無造作にスクリューを刺入すると、VA 損傷を来し、最悪の場合は脳幹梗塞を生じて死に至る可能性もある<sup>1)</sup>(図2)。

High-riding VA の術前評価法として、CT あるいは CT angiography (CTA) で 2 mm スライス幅の矢状断像を作製する(図3)。脊柱管内縁から 2 mm 外側のスライスで VA 孔が描出されていると、C2 椎弓根スクリューの刺入はほぼ不可能である<sup>4)</sup>。

**Key words:** Spinal instrumentation, Vertebral artery, Navigation, Neuroprotective therapy, Granulocyte-colony stimulating factor

\*Recent progress of diagnosis and treatment for intractable spinal disorders and clinical trials for spinal cord regeneration

第 87 回日本整形外科学会学術総会(神戸)において、教育研修講演として発表した。

筑波大学医学医療系整形外科。Masashi Yamazaki: Department of Orthopaedic Surgery, Faculty of Medicine, University of Tsukuba

利益相反申告なし

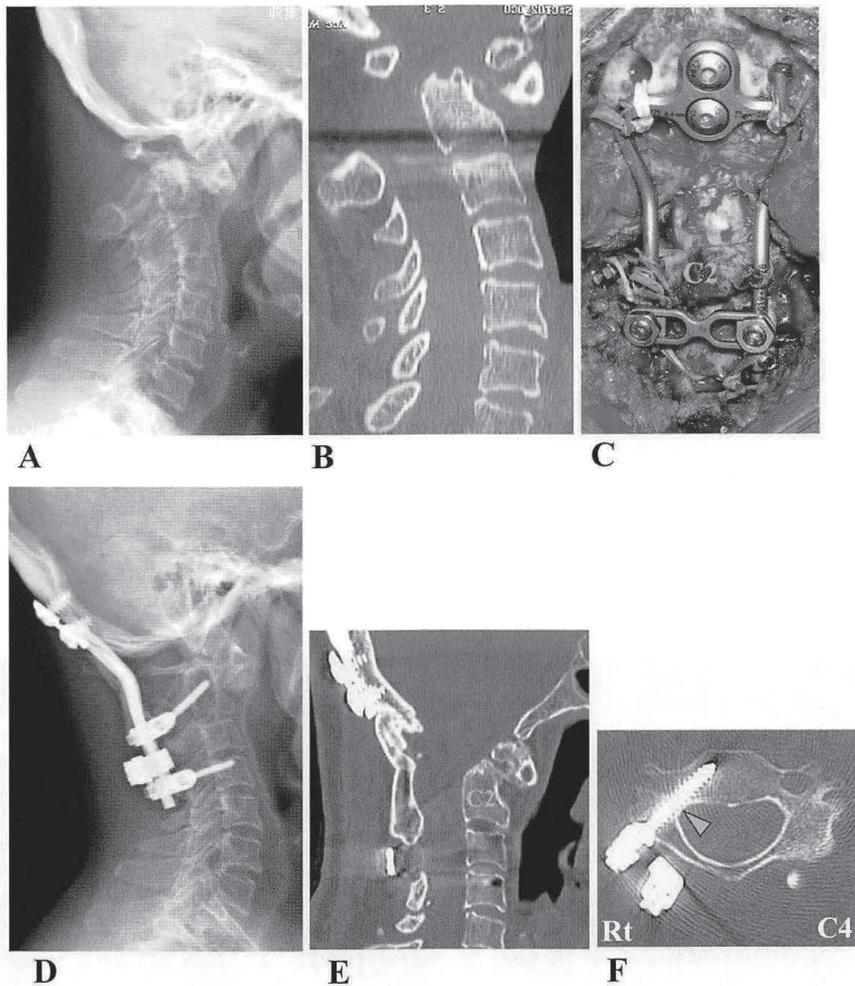


図1 脊椎インストゥルメンテーションを用いて一期的な除圧整復固定が可能であった環軸椎亜脱臼例。60歳台、女性、歯突起骨・環軸椎亜脱臼。術前X線側面像(A)およびCT矢状断像(B)。脊髓はC1後弓とC2歯突起で挟撃され、重度の両上下肢麻痺を呈していた。脊椎インストゥルメンテーションを用いた後方単独の一期的な除圧整復固定を計画した。術中写真(C)。左C2および右C4椎弓根スクリューをアンカーとし、4.75mm径ロッドのシステムを用いて計画どおりにC1後弓切除+後頭骨頸椎後方固定(Occ-C4)が可能であった。術後直後から脊髓症の改善は良好で、外固定なしで社会復帰が可能であった。術後X線側面像(D)、CT矢状断像(E)およびC4高位水平断像(F)。術後も整復が維持され、後頭骨頸椎(C2)間の骨癒合は完成した。右C4椎弓根スクリューは椎骨動脈孔に逸脱することなく正確に刺入されている(矢頭)。

B. 椎骨動脈の骨外走行異常

上位頸椎におけるVAの骨外走行異常としては、persistent 1st intersegmental artery および fenestration が代表的な異常である<sup>2)-7)</sup>。これらの走行異常を有する例では、術野の展開をきわめて慎重に行う必要がある(図4)。

診断には三次元CTA(3DCTA)が有用である。選択的VA造影やMR angiography (MRA)では、血管と隣接する骨要素を描出できないため、VAと脊椎の相互の位置関係を解析することが困難である(図5)。

3DCTAでは、骨性要素とVAの相互関係を詳細に評価できる利点が大きく、上位頸椎インストゥルメンテーション手術の術前プランニングにおいて、その有用性は顕著である<sup>2)-7)</sup>。

2) 中下位頸椎

大部分の例で、VAはC6高位で横突起孔に進入する。しかし、まれにC7高位で横突起孔に進入する例<sup>8)</sup>や、逆に、C4あるいはC5高位で横突起孔に進入する例<sup>9)</sup>も存在する。前者ではC7椎弓根スクリュー刺入のリスクが高くなり、後者ではC5、C6椎弓根スク

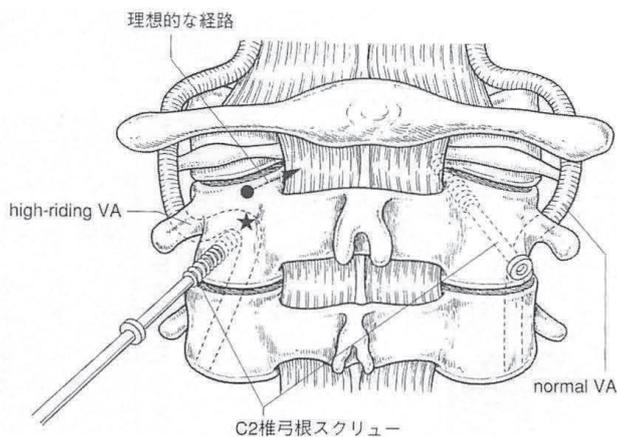


図2 C2 椎弓根スクリュー刺入時の椎骨動脈損傷の危険性. High-riding VA では C1-C2 関節貫通スクリューのみならず C2 椎弓根スクリュー刺入に際しても椎骨動脈損傷(★)の危険性が高まる. [文献1 から一部改変]

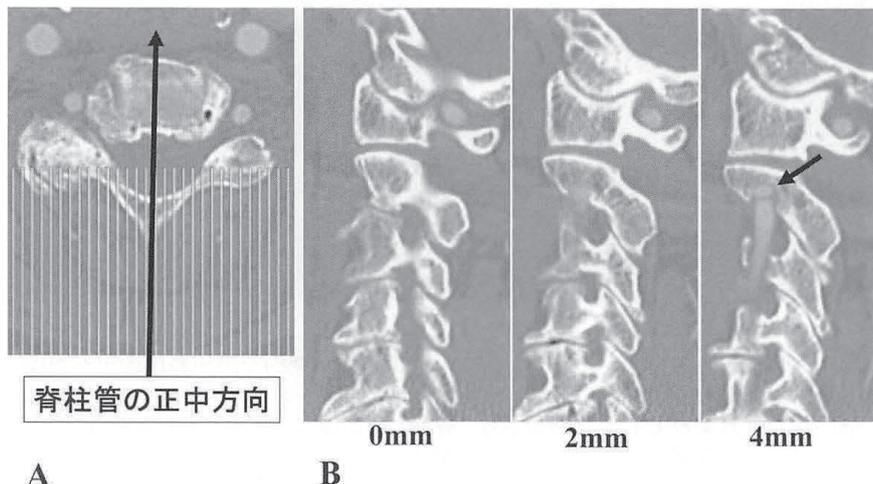


図3 High-riding VA の術前評価方法. CT angiography 矢状断のスライス方向は厳密に正中方向とする(A). 椎管内縁, 2 mm 外側, 4 mm 外側のスライスで評価する(B). 本例では 4 mm 外側で椎骨動脈孔が描出されている(矢印). 2 mm 外側のスライスで椎骨動脈孔が明瞭に描出されている場合は, C2 椎弓根スクリューの刺入はほぼ不可能である. [文献4 から一部改変]

リューが容易に刺入可能であるため, 術式選択にも大きく影響する.

CT の水平断像で, 横突起孔を含んだスライスが作成できれば, 上述の走行異常をある程度はスクリーニングできる. C7 横突起孔は, 通常は VA が通らないため萎縮しているが, これが大きな孔として存在する場合は, VA が C7 から進入している可能性が高い<sup>9)</sup>.

### 3) 胸椎および腰椎

胸椎腰椎領域の腫瘍脊椎骨全摘術を行う際には, 脊椎前方の大血管の走行評価が必要である. 3DCTA 行うことにより, 大動脈と脊椎の位置関係を把握でき

る. さらには, 分節動脈の走行も詳細に評価可能である. 腰椎領域では, 3DCTA の撮影法およびデータ合成を工夫することにより, 大動脈のみならず下大静脈や尿管の走行も描出できる(図6). この情報は, 腰椎前方進入のアプローチに際して, きわめて有用である.

### (2) Image fusion 法による椎骨動脈の描出

腎機能低下例, 透析例など, 造影剤を使用する検査を避けたい例の VA 走行評価に際しては image fusion 法が有用である<sup>10)</sup>. 同一体位で撮影した CT と

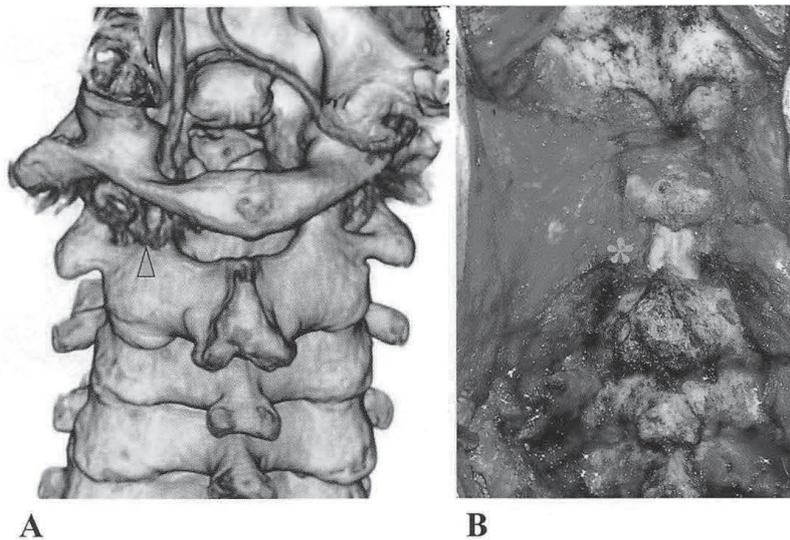


図4 Persistent 1st intersegmental artery 例における術野の展開. 60歳台, 男性, 歯突起骨・環軸椎亜脱臼による脊髄症. C1 後弓切除+後頭骨頸椎後方固定術を計画した. 三次元CT血管造影(3DCTA) (A). 左側の椎骨動脈が persistent 1st intersegmental artery であった(矢頭). 術野展開後の術中写真(B). C1-C2 椎弓間の左側に異常な動脈性の拍動を触知した(\*). 椎骨動脈を損傷しないように慎重に術野の展開を進め, 計画どおりに手術を施行できた.

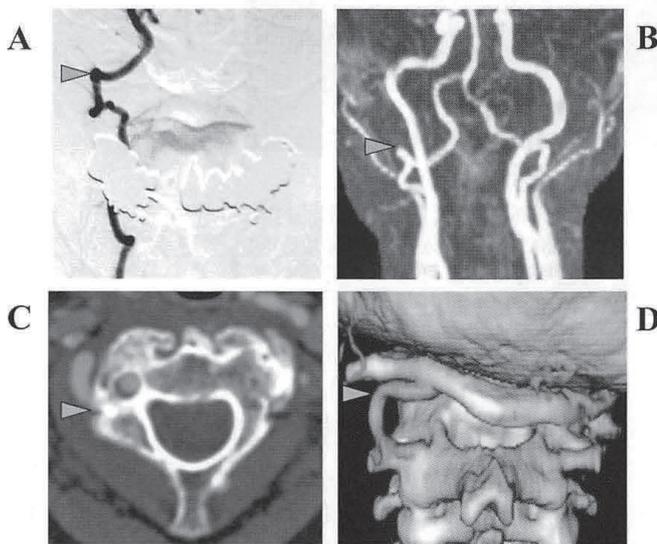


図5 各種検査法による persistent 1st intersegmental artery の描出. 選択的椎骨動脈造影(A), MR angiography (B), CT angiography 水平断像(C)および 3DCTA (D). 矢頭が persistent 1st intersegmental artery の部位に相当する. 3DCTA を用いることで, 椎骨動脈とそれに隣接する脊椎骨要素の相互関係を詳細に描出でき, 正確な診断が可能となった.

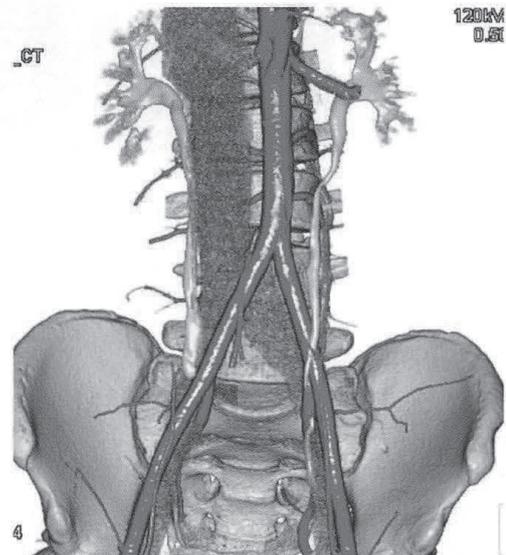


図6 腰椎における 3DCTA 所見. 撮影方法およびデータ合成を工夫することにより, 大動脈(赤色)のみならず下大静脈(青色)や尿管(黄色)の走行も描出できる. 本例に対しては腰椎の腫瘍脊椎骨全摘術を行ったが, 前方進入アプローチに際して, この情報がきわめて有用であった.

MRA のデータを合成して fusion 画像を作成することにより, 3DCTA に匹敵する立体像を得ることが可能である(図7).

(3) 頸椎椎弓根スクリュー(C3-C6)を安全・確実に刺入する工夫

- 1) 水準器付き角度計および外側別皮切
- C3-C6 高位での椎弓根スクリュー刺入の最大の間

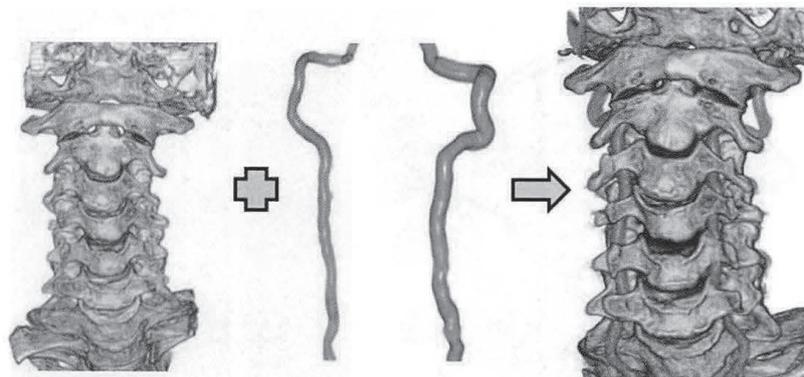


図7 椎骨動脈の fusion 画像(CT+MR angiography). 同一体位で撮影した CT と MR angiography のデータを合成することにより, 3DCTA に匹敵する立体像を作製できる.

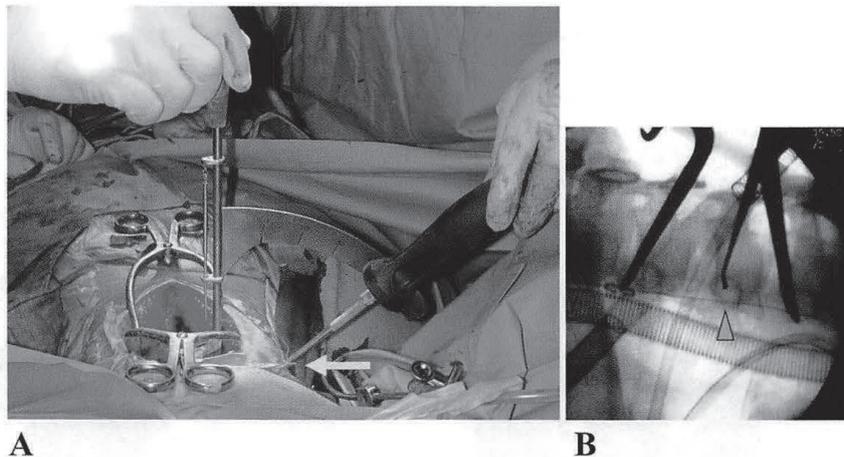


図8 頚椎椎弓根スクリュー(C3-C6)刺入時の工夫. 術中写真(A). 水準器付き角度計を使用し, さらに外側別皮切(矢印)を加えることで刺入角度の精度が増す. 椎弓根の軸射像(B). 水平断面のみならず矢状断面の椎弓根角も考慮して透視装置を操作することで, 正確な椎弓根軸射像(矢頭)を描出できる.

題点は VA 損傷の危険性である. 特に, 椎弓根スクリュー刺入の角度について, 術者の感覚のみに頼る術式では, ある程度の誤差が生じることは避けられない. われわれは, 水準器付き角度計を独自に開発し, 刺入角度の精度向上に努めている<sup>11)</sup>(図8).

正中の皮切のみでは, 頸部の筋肉の抵抗が強く, スクリューを正確な角度で外側に振って刺入することがしばしば困難となる. この問題は, 外側に別皮切を加えることで解決できる<sup>11)</sup>(図8).

#### 2) 正確な椎弓根軸射像描出

椎弓根スクリューの逸脱の原因として, 刺入点不良があげられる. 特に C3-C6 高位では, VA 損傷を恐れるあまり, 刺入点が内側に偏位する傾向がある. C3-C6 椎弓根スクリューの刺入に際して, 刺入点を正

確に定めるためには, 椎弓根の正確な軸射像を描出することが重要である(図8). 透視装置の操作に際しては, 水平断面のみならず矢状断面における椎弓根角も考慮に入れる必要がある<sup>11)</sup>.

#### (4) 三次元実体模型を用いた術前手術シミュレーション, 術中ナビゲーション

脊椎手術に際しては, 局所解剖を立体的に把握していることが重要である. われわれは, 解剖学的な把握が特に重要な頚椎, 胸椎の非定型手術例に際しては, 症例の CT データをもとに三次元実体模型を作製し, 手術プランニング, 手術シミュレーションを行ってきた. さらに, 術中は模型と術野を対比することによるナビゲーションを行い, 手術の精度向上に努めてき

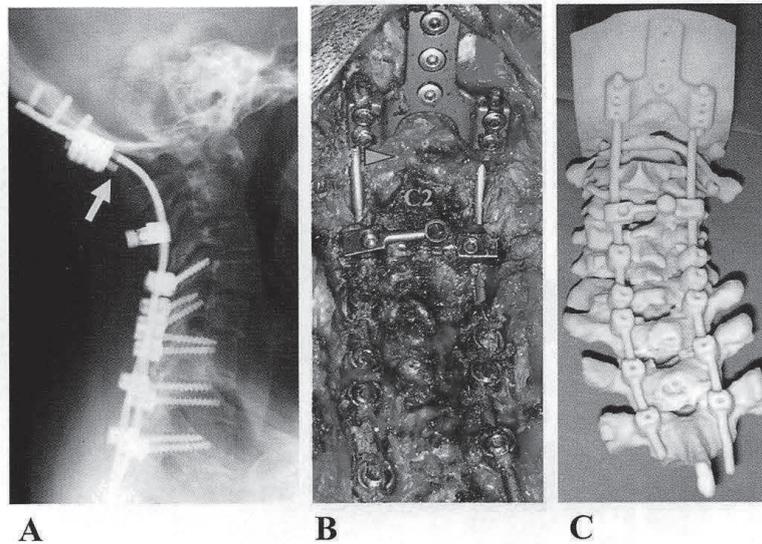


図9 三次元実体模型による術中ナビゲーションが有用であった再手術例. 50歳台, 女性, 関節リウマチに伴う環軸椎垂直脱臼. 後頭骨胸椎後方固定術施行後5カ月でロッドが破損したため再手術を計画. 再術前X線側面像(A). ロッド破損部(矢印). 術中写真(B)および三次元実体模型(C). 瘢痕形成が著しいため, 術野の解剖学的な把握が困難であった. そこで, 術中に三次元実体模型と術野を対比しながら位置関係を把握し, 展開を進めた. 特にC1後弓付近(矢頭)の展開に, 模型による術中ナビゲーションが有用であった.

た<sup>12)-18)</sup>.

三次元実体模型を用いた術前手術シミュレーションにより, 具体的な手術計画を事前に立てることが可能となった. 特に, 脊柱変形例ではインストゥルメンテーションの適合性, 設置方法を事前に検討でき, その有用性を実感した<sup>12), 17)</sup>. また, 三次元実体模型に対して, 実際にドリルを用いて開削操作を行うことにより, 開削箇所と脊髄および神経根との距離感を直感的に把握することが可能となった<sup>12), 14)-18)</sup>.

術中ナビゲーションとしては, 術野と模型を対比することにより, 従来では展開が危険と思われる部位に対しても自信を持って展開を進めることができた. 特に, 小児例, 骨系統疾患例, 外傷後脊柱変形例, 再手術例で瘢痕形成が著しい例の術野の展開では, 模型による術中ナビゲーションがきわめて有効であった<sup>12)-18)</sup> (図9). 椎弓根スクリューの刺入点の同定に際しても, その有用性を実感した<sup>13)-15)</sup>.

### (5) 頸椎前方椎弓根スクリューを用いた長範囲前方除圧固定術の開発

前方除圧固定術は脊髄前方圧迫要素を直接除圧できる優れた術式であるが, 3椎間以上の多椎間手術では移植骨の脱転を生じやすい. 前方プレート固定は2椎

間固定までは有用であるが, 3椎間以上の固定に用いた場合は移植骨の沈み込みを吸収しきれず, 特に尾端が前方に脱転しやすい<sup>19), 20)</sup>. 上記の合併症を考慮してわれわれは, 3椎間以上の固定ではプレートを使用せず, ハローベスト固定を原則として術後8週間行うという後療法を行ってきた<sup>21)</sup>. しかし, 術後長期間のハローベスト固定は患者の負担が大きい. 実際に多くの患者が, 頸椎前方除圧固定術の利点を理解しながらも, ハローベスト固定を避けたいとの理由で前方法を選択できず, 椎弓形成術を選択していた<sup>21)</sup>.

われわれは, この問題点を解決するために, 多椎間前方除圧固定術における移植骨内固定法として前方椎弓根スクリュー法を開発した<sup>19)-21)</sup> (図10). 十分に術前計画を立てて行えば前方椎弓根スクリューは安全に刺入可能である. 前方椎弓根スクリュー法を併用することにより, 多椎間前方固定例においても強固な移植骨の固定が可能であり, 術後にハローベスト固定を併用せずとも長範囲前方除圧固定が可能となっている<sup>19)-21)</sup>.

## 3. 脊髄再生の臨床試験

### (1) 顆粒球コロニー刺激因子を用いた神経保護療法の医師主導型自主臨床試験

顆粒球コロニー刺激因子 (granulocyte-colony stim-

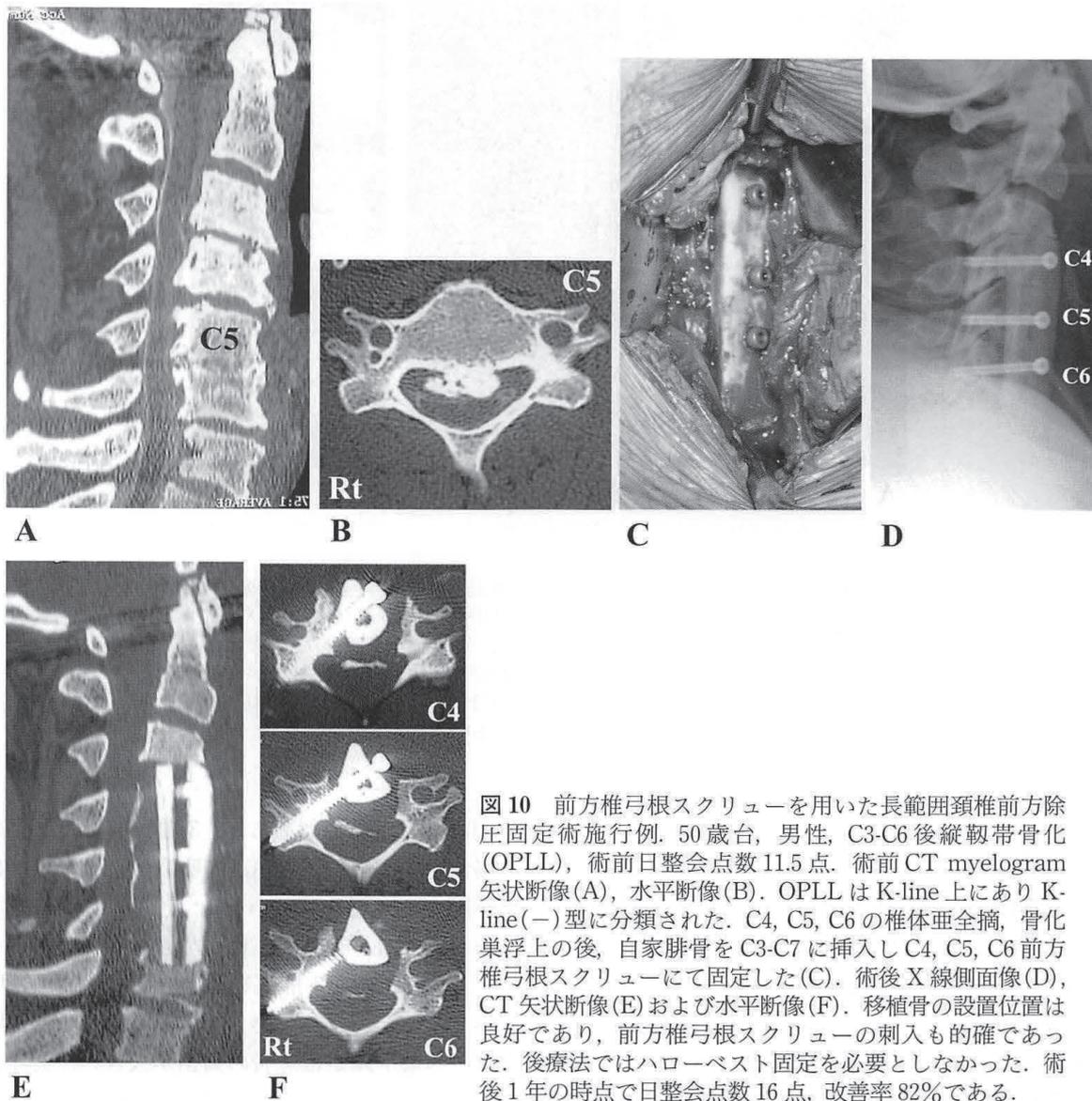


図10 前方椎弓根スクリューを用いた長範囲頸椎前方除圧固定術施行例. 50歳台, 男性, C3-C6後縦靭帯骨化(OPLL), 術前日整会点数11.5点. 術前CT myelogram矢状断像(A), 水平断像(B). OPLLはK-line上にありK-line(-)型に分類された. C4, C5, C6の椎体班全摘, 骨化巣浮上の後, 自家腓骨をC3-C7に挿入しC4, C5, C6前方椎弓根スクリューにて固定した(C). 術後X線側面像(D), CT矢状断像(E)および水平断像(F). 移植骨の設置位置は良好であり, 前方椎弓根スクリューの刺入も的確であった. 後療法ではハローベスト固定を必要としなかった. 術後1年の時点で日整会点数16点, 改善率82%である.

ulating factor, G-CSF)は血球系に作用する増殖因子であり, 顆粒球系細胞の分化・増殖・生存促進などの作用を有する<sup>22)</sup>. 本邦では, 白血球減少症および末梢血幹細胞移植ドナーに対するの投与が臨床的に行われている. 一方, 上記の作用以外に, G-CSFは心筋や中枢神経に対する組織再生能を有することが知られており, 急性心筋梗塞や脳梗塞に対する臨床試験が報告されている<sup>22)</sup>. これらの報告から, われわれはG-CSFが損傷脊髄に対しても神経保護作用を有するという仮説を立てた. そして, この仮説を実証するため, われわれはラットおよびマウスの脊髄損傷モデルにG-CSFの投与を行ったところ, 投与後に後肢機能が有意に改善した. さらにわれわれは, G-CSFの損傷脊髄に対する作用機序について検討を進めた. 現在まで

に得られたデータから, ①G-CSFにより動員された骨髄由来細胞が脊髄損傷部に生着する, ②直接的に神経細胞死を抑制する, ③oligodendrocyteの細胞死を抑制し髄鞘を保護する, ④炎症性サイトカイン(TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ )発現を抑制する, ⑤血管新生を促進する, という効果が明らかとなった<sup>22)-25)</sup>(図11).

これらの根拠からわれわれは, 急性期脊髄損傷患者および圧迫性脊髄症急性増悪患者に対する治療薬としてのG-CSFの安全性, 有効性を証明するための医師主導型自主臨床研究を計画するに至った. 安全性確認を主目的とするPhase I/IIa臨床試験は2008年6月に開始となり, 第1段階のG-CSF 5  $\mu$ g/kg/日の5日間連続投与, 続いて, 第2段階のG-CSF 10  $\mu$ g/kg/日の5日間連続投与を行った<sup>26), 27)</sup>. 結果として, G-CSF



図 11 急性脊髄損傷に対する G-CSF の神経保護効果の機序. ① G-CSF により動員された骨髄幹細胞が脊髄損傷部に生着. ②直接的に神経細胞のアポトーシスを抑制. ③オリゴデンドロサイトの細胞死を抑制し髄鞘を保護. ④炎症性サイトカイン(TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ )発現を抑制. ⑤血管新生を促進. [文献 22 から一部改変]

神経保護療法の安全性が確認され, G-CSF の至適投与量, 投与期間は 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$  の 5 日間連続投与と結論された. この結果を踏まえ, われわれは G-CSF 神経保護療法の有効性評価を主目的とする Phase IIb 臨床試験(多施設前向き比較対照試験)を施行した.

## (2) G-CSF 神経保護療法の有効性

### 1) 急性期脊髄損傷例

G-CSF 投与群では投与後 3 カ月および 1 年の時点で, 対照群に比して有意に運動スコアの増加を認めた<sup>22), 28)</sup>(表 1). このことより, 投与された G-CSF は, 脊髄損傷によって障害された下行性伝導路および節節の細胞に対して神経保護作用を発揮し, 運動系の機能の改善をもたらした可能性が考えられる.

現時点で, 急性期脊髄損傷に対する薬物治療として認可されているのは, メチルプレドニゾロンの大量投与療法のみである. しかし, 近年その効果を疑問視する報告が散見され, さらに呼吸器, 消化器系への副作用が高率に発生するため, 代替薬の必要性が高まっている<sup>22)</sup>. 今回の結果から, G-CSF 神経保護療法が, 急性期脊髄損傷に対する薬物療法として有用である可能性が示された. 今回の試験では, G-CSF 投与に関連した重篤な有害事象の発生はなく, その安全性についてもメチルプレドニゾロン大量投与療法より勝っていると思われる<sup>29)</sup>.

### 2) 圧迫性脊髄症急性増悪例

G-CSF 投与群では投与後 1 カ月の時点での日整会点数の平均改善率が脊髄症例で 29.1%となった. これに対して, 対照群では改善率は横ばいという結果であった<sup>30)</sup>. 両群とも, G-CSF 投与(観察開始)から 1 カ月間は手術を行っておらず, 保存治療を同等に行った. したがって, 今回の結果から, 投与された G-CSF が障害脊髄に対して神経保護作用を発揮し脊髄症を軽減させたと考えられる.

これまでのところ, 脊髄症を改善させるという点でエビデンスが得られている薬物治療はない. 今回の結果から, G-CSF 神経保護療法が, 脊髄症に対する保存治療(薬物療法)として有用な可能性が出てきた. すなわち, G-CSF 療法を導入することにより, 一部の症例では手術を回避できる可能性がある. 合併症に対する治療を手術に先立って行う必要がある例など, 何らかの理由で手術の待機を求められる例では特に有用であろう(図 12).

## 4. おわりに

われわれは, 「石橋を叩いてわたる」という表現があてはまるように, きわめて綿密な術前計画のもとに脊椎インストゥルメンテーション手術を行っている. それは, スクリュー刺入を始めとする手技を正確に行うことが, 手術を成功させる上できわめて重要な位置

表 1 急性期脊髄損傷患者に対する G-CSF 神経保護療法後の運動スコアの変化

		G-CSF 群	対照群	p
全症例 (AIS: A, B, C, D)	受傷時	61.6±27.3 (14-98)	51.3±36.6 (0-97)	0.497
	受傷後 3 カ月	87.7±17.5 (35-100)	63.7±36.5 (0-100)	0.052
	運動スコア 改善点数(点)	26.1±18.9 (1-73)	12.2±14.7 (-7-48)	p<0.01
不全麻痺症例 (AIS: B, C, D)	受傷時	63.6±26.8 (14-98)	65.1±32.6 (7-97)	0.475
	受傷後 3 カ月	90.6±12.3 (51-100)	80.2±26.3 (19-100)	0.417
	運動スコア 改善点数(点)	27.1±18.9 (1-73)	15.1±15.9 (-7-48)	p<0.05

急性期脊髄損傷患者(受傷後 48 時間以内)を G-CSF 群(G-CSF 10 μg/kg/日を連続 5 日間点滴静注)および対照群(G-CSF 投与なし)に振り分けた。

全症例: G-CSF 群 19 例, 対照群 26 例

不全麻痺症例: G-CSF 群 18 例, 対照群 19 例

運動スコア: American Spinal Injury Association (ASIA)スコア(0-100点)

ASIA Impairment Scale (AIS) A: 完全麻痺, B: 感覚のみ残存,

C: 運動不全麻痺 MMT3 未満, D: 運動不全麻痺 MMT3 以上, E: 正常

[文献 22 から一部改変]

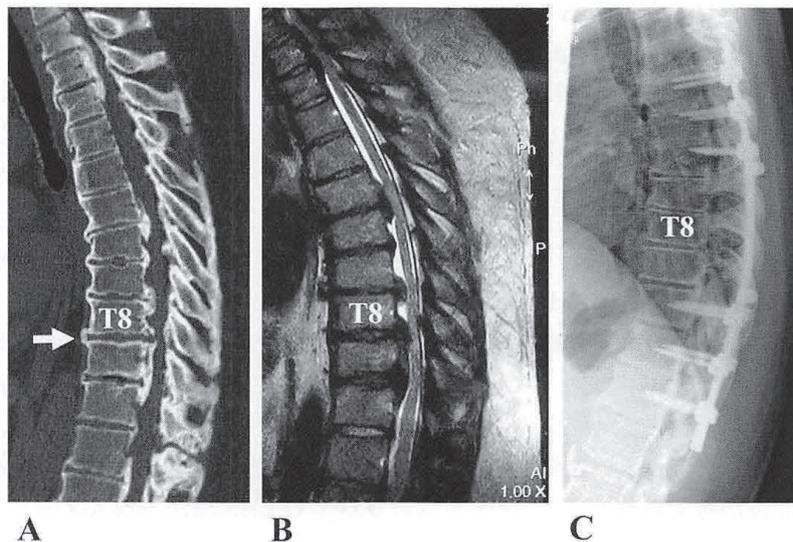


図 12 G-CSF 神経保護療法が有効であった圧迫性脊髄症急性増悪例. 30 歳台, 男性, 胸椎 OPLL, 術前日整会点数 4/11 点. 術前 CT 矢状断像(A)で脊髄最大圧迫高位 T8/9(矢印). 本例は若年発症で, 旺盛な骨化進展に伴い脊髄症が急性に増悪したため早期の手術治療を要した. しかし, 高度肥満(身長 174 cm, 体重 153 kg)のため MRI 検査を行うことができず, 術前検査を進められなかった. G-CSF 神経保護療法を施行することで脊髄症が軽減したため, 3 カ月間の減量を行うことができた(体重 127 kg まで減量). この時点で MRI 検査が可能となり, その所見をもとに後方除圧固定術を施行した. 術前 T2 強調 MRI 矢状断像(B)および術後 X 線側面像(C). 術後 1 年の時点で日整会点数 8/11 点, 改善率 82%である.

を占めているということに加え、血管、神経を損傷した場合に生じる合併症が、きわめて重篤で、絶対に避けねばならないという理由からである。今後とも、さらなる精度・安全性向上のための工夫が必要である。

難治性脊椎疾患の治療を進歩させるには、先端医療技術の導入が不可欠である。G-CSF 神経保護療法は急性期脊髄損傷および圧迫性脊髄症急性増悪患者における脊髄障害を軽減させる効果を有すると考えられ、重度脊髄障害に対する G-CSF を用いた新たな治療法の開発が期待される。

本研究は厚生労働科学研究費補助金および厚生労働省革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業からの補助を受けて行われた。

## 文 献

- 1) 山崎正志. 環軸椎固定: Magerl 法・C1 外側塊スクリュー. 関節外科 2008; 27: 69-80.
- 2) Yamazaki M, Koda M, Aramomi M, et al. Anomalous vertebral artery at the extraosseous and intraosseous regions of the craniovertebral junction: analysis by three-dimensional computed tomography angiography. Spine 2005; 30: 2452-7.
- 3) Yamazaki M, Okawa A, Furuya T, et al. Anomalous vertebral arteries in the extra- and intraosseous regions of the craniovertebral junction visualized by 3D CT angiography: analysis of 100 consecutive surgical cases and review of the literature. Spine 2012; 37: E1389-97.
- 4) 山崎正志. 脊椎外科医が求める CT 画像とその役割について. 日本放射線技術学会雑誌 2011; 67: 69-75.
- 5) Yamazaki M, Okawa A, Aramomi M, et al. Fenestration of vertebral artery at the craniovertebral junction in Down syndrome: a case report. Spine 2004; 29: E551-4.
- 6) Yamazaki M, Koda M, Yoneda M, et al. Anomalous vertebral artery at the craniovertebral junction in a patient with Down syndrome: a case report. J Neurosurg Spine 2004; 1: 1514-7.
- 7) Yamazaki M, Okawa A, Hashimoto M, et al. Abnormal course of the vertebral artery at the craniovertebral junction in patients with Down syndrome visualized by 3-dimensional CT angiography. Neuroradiology 2008; 50: 485-90.
- 8) Yamazaki M, Okawa A, Furuya T, et al. Cervical kyphosis with myelopathy and anomalous vertebral artery entry at C7 treated with pedicle screw and rod fixation. Acta Neurochir (Wien) 2010; 152: 1263-4.
- 9) Yamazaki M, Koshi T, Mannoji C, et al. Traumatic C6-7 subluxation with anomalous course of vertebral arteries treated with pedicle screw/rod fixation. Case report. J Neurosurg Spine 2007; 7: 65-70.
- 10) Kadota R, Yamazaki M, Endo T, et al. Image fusion for preoperative evaluation of vertebral artery in a patient with atlantoaxial vertical subluxation and chronic renal failure. Eur Spine J 2010; 19 Suppl 2: S96-9.
- 11) 山崎正志. 中下位頸椎脱臼骨折の pedicle screw fixation. OS NOW Instruction No. 28, 骨折に対する整復術・内固定術, 安田和則編. 東京: メジカルレビュー社; 2014. p.126-36.
- 12) Yamazaki M, Akazawa T, Koda M, et al. Surgical simulation of instrumented posterior occipitocervical fusion in a child with congenital skeletal anomaly. Spine 2006; 17: E590-4.
- 13) Yamazaki M, Akazawa T, Okawa A, et al. Usefulness of three-dimensional full-scale modeling of surgery for a giant cell tumor of the cervical spine. Spinal Cord 2007; 45: 250-3.
- 14) Yamazaki M, Okawa A, Akazawa T, et al. Usefulness of 3-dimensional full-scale modeling for preoperative simulation of surgery in a patient with old unilateral cervical fracture-dislocation. Spine 2007; 32: E532-6.
- 15) Yamazaki M, Okawa A, Mannoji C, et al. C1 dome-like laminotomy and posterior C1-C2 polyaxial screw-rod fixation for a patient with cervical myelopathy due to retro-odontoid pseudotumor: technical note. J Clin Neurosci 2009; 16: 99-103.
- 16) Yamazaki M, Okawa A, Kadota R, et al. Surgical simulation of circumferential osteotomy and correction of cervico-thoracic kyphoscoliosis for an irreducible old C6-C7 fracture dislocation. Acta Neurochir (Wien) 2009; 151: 867-72.
- 17) Yamazaki M, Okawa A, Fujiyoshi T, et al. Simulated surgery for a patient with NF-1 who had severe cervicothoracic kyphoscoliosis and an anomalous vertebral artery. Spine 2010; 35: E368-73.
- 18) 山崎正志. 胸椎手術における三次元実体模型の有用性: 術前手術シミュレーションおよび術中ナビゲーション. OS NOW Instruction No. 14, 内視鏡・ナビゲーションを併用した脊椎手術: 最新の手術手技の見逃せないポイント, 馬場久敏編. 東京: メジカルレビュー社; 2010. p.102-17.
- 19) Aramomi M, Masaki M, Koshizuka S, et al. Anterior pedicle screw fixation for multilevel cervical corpectomy and spinal fusion: technical note. Acta Neurochir (Wien) 2008; 150: 572-82.
- 20) 新垣正明, 山崎正志. 頸椎前方椎弓根スクリューを用いた多椎間頸椎前方固定術. 日脊会誌 2009; 20: 834-40.
- 21) 山崎正志, 古矢丈雄, 新垣正明他. 頸椎後縦靱帯骨

- 化症に対する手術治療の最新の進歩. 脊椎脊髄 2013; 26: 181-9.
- 22) 山崎正志, 国府田正雄, 古矢丈雄他. 急性脊髄損傷に対する顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)を用いた神経保護療法: 医師主導型自主臨床試験. 日整会誌 2014; 88: 224-9.
- 23) Koda M, Nishio Y, Kamada T, et al. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) mobilizes bone marrow-derived cells into injured spinal cord and promotes functional recovery after compression-induced spinal cord injury in mice. *Brain Res* 2007; 1149: 223-31.
- 24) Kadota R, Koda M, Kawabe J, et al. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) protects oligodendrocyte and promotes hindlimb functional recovery after spinal cord injury in rats. *PLoS One* 2012; 7: e50391.
- 25) Kawabe J, Koda M, Hashimoto M, et al. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) exerts neuroprotective effects via promoting angiogenesis after spinal cord injury in rats. *J Neurosurg Spine* 2011; 15: 414-21.
- 26) Takahashi H, Yamazaki M, Okawa A, et al. Neuroprotective therapy using granulocyte colony-stimulating factor for acute spinal cord injury: a phase I/IIa clinical trial. *Eur Spine J* 2012; 1: 2580-7.
- 27) Sakuma T, Yamazaki M, Okawa A, et al. Neuroprotective therapy using granulocyte-colony stimulating factor for patients with worsening symptoms of compression myelopathy, part 1: a phase I and IIa clinical trial. *Eur Spine J* 2012; 21: 482-9.
- 28) Inada T, Takahashi H, Yamazaki M, et al. Multicenter prospective nonrandomized controlled clinical trial to prove neurotherapeutic effects of granulocyte colony-stimulating factor for acute spinal cord injury: analyses of follow-up cases after at least 1 year. *Spine* 2014; 39: 213-9.
- 29) Kamiya K, Koda M, Furuya T, et al. Neuroprotective therapy with granulocyte colony-stimulating factor in acute spinal cord injury: a comparison with high-dose methylprednisolone as a historical control. *Eur Spine J* 2014 Jun 25. [Epub ahead of print]
- 30) Sakuma T, Yamazaki M, Okawa A, et al. Neuroprotective therapy using granulocyte-colony stimulating factor for patients with worsening symptoms of thoracic myelopathy, a multicenter prospective controlled trial. *Spine* 2012; 37: 1475-8.

生涯教育シリーズ—88

# ロコモティブシンドロームのすべて

[別刷]

Ⅳ ロコモティブシンドロームを構成する疾患

脊椎疾患

頸椎椎間板ヘルニア

山崎正志

# 頸椎椎間板ヘルニア

Cervical disc herniation

山崎正志

Masashi Yamazaki

## 病態, 分類

椎間板線維輪が断裂すると、髄核の脱出、すなわち椎間板ヘルニアとなる(図1, 図2)<sup>1)</sup>。

頸椎椎間板ヘルニアの症状は、椎間板線維輪の断裂による頸椎症状、ヘルニア塊が後外側に突出し神経根を刺激する神経根症(状)、およびヘルニア塊が後正中に突出し脊髄を刺激する脊髄症(状)に分類される。

### 1 頸椎症状

椎間板の最外層には洞脊椎神経が分布しており、線維輪の断裂あるいはヘルニア塊の突出にて刺激を受ける。急性期には激しい頸肩痛が出

現し、頸部運動が著しく制限される。通常、疼痛は1週間以内に軽減し、慢性の後頭・頸部から肩甲・背部にかけてのこり感に移行する。

### 2 神経根症

ヘルニア塊が神経根を圧迫するため出現する(図2)<sup>1)</sup>。通常、一側上肢の当該神経根支配領域への放散痛が生じ、続いて感覚鈍麻、脱力、腱反射低下などの神経脱落症状を呈する。神経学的高位診断は皮膚分節などをもとに決定される。

### 3 脊髄症

ヘルニア塊が脊髄を圧迫するため出現する(図2)<sup>1)</sup>。上肢の疼痛を訴えることは少なく、両手のしびれを訴えることが多い。体幹・下肢の感覚鈍麻を呈する。上肢ではボタンのかけ外しなどの更衣動作、箸使いなどの食事動作、書字動作など手指の巧緻運動が障害される。このような手指における感覚異常、痙性麻痺、手指内在筋の萎縮などの症状は“myelopathy hand”と呼ばれる。下肢では階段昇降が困難、歩容が不安定、段差につまずきやすいといった痙性歩行障害を呈する。

重症になるにつれて頻尿、排尿開始遅延、尿勢低下、残尿感などの排尿障害、および便秘、排便失禁などの排便障害を生じる。

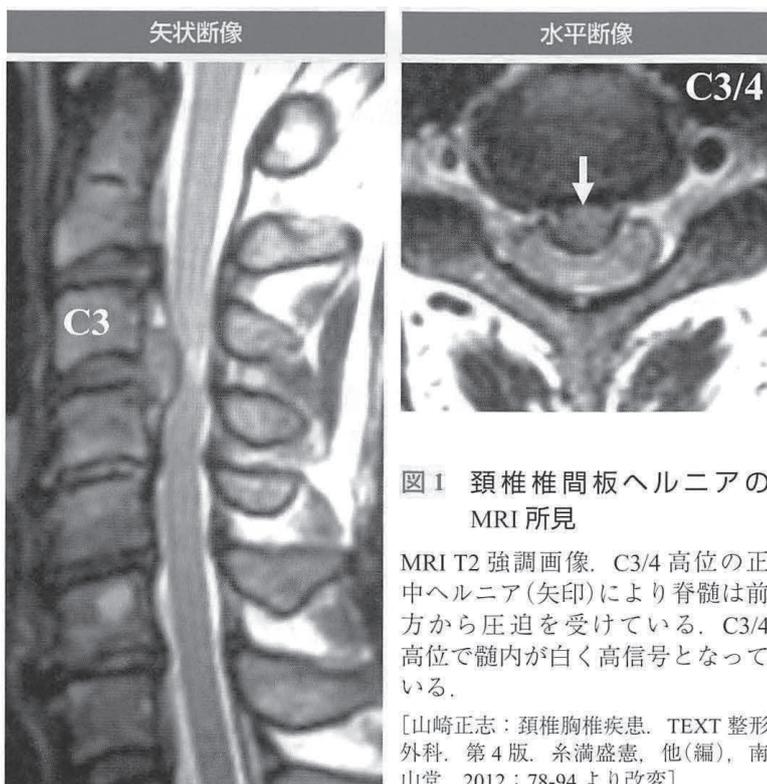


図1 頸椎椎間板ヘルニアのMRI所見

MRI T2強調画像。C3/4高位の正中ヘルニア(矢印)により脊髄は前方から圧迫を受けている。C3/4高位で髄内が白く高信号となっている。

[山崎正志：頸椎胸椎疾患。TEXT 整形外科。第4版。糸満盛憲，他(編)，南山堂，2012：78-94より改変]

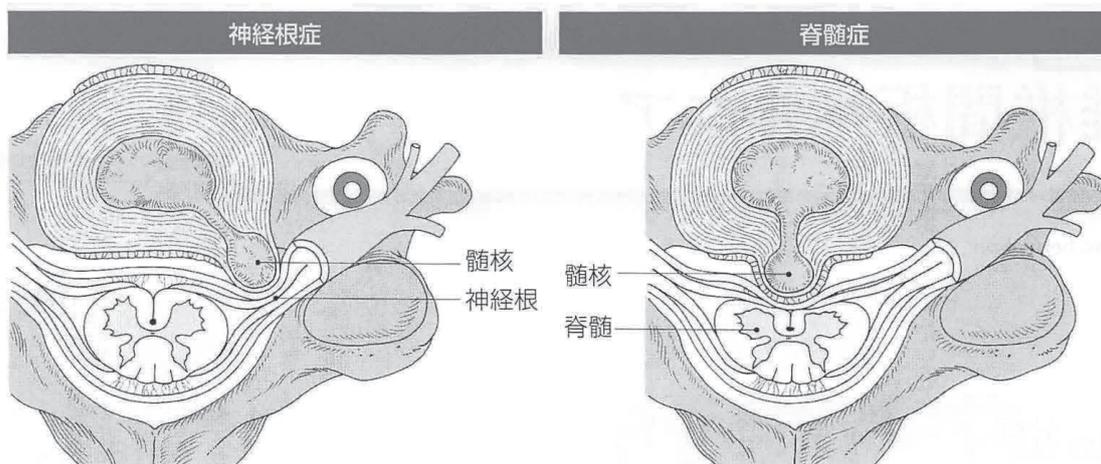


図2 神経根症と脊髄症の発生機序

神経根症は、ヘルニア塊が後外側に突出し、神経根を圧迫するために出現する。脊髄症は、ヘルニア塊が脊柱管内に突出し、脊髄を圧迫するために出現する。

## 診断

### 1 神経学的所見

通常は頰椎症状が先行し、次いで神経根症あるいは脊髄症が比較的急性に出現する。脊髄症では上肢の症状が先に出現し、続いて下肢症状を呈することが多い。

#### a 神経根症

Spurling テストなどの疼痛誘発テストでは、椎間孔が狭窄化し、神経根が刺激されることにより、患側上肢への放散痛が誘発される。神経障害高位に一致して上肢の感覚鈍麻、脱力、筋萎縮、腱反射の低下がみられる(表1)<sup>1)</sup>。

#### b 脊髄症

障害高位以下の腱反射が亢進し、Hoffmann 反射、Wartenberg 反射などの手指の屈筋腱反射が検出できるようになる。下肢のクローヌスが陽性になる。進行例では体幹・下肢の感覚鈍麻が存在する<sup>1)</sup>。上肢の運動障害としては、手指の素早い屈曲・伸展の繰り返し運動が遅くなる。通常、10秒間での繰り返し運動(10秒テスト)を評価する。myelopathy hand では10秒テストが20回以下に減少する。

### 2 画像診断

#### a X 線

ヘルニア発生高位の椎間板腔は狭小化する。頰椎アライメントは直線化、軽度後弯を呈することが多い。脊柱管狭窄、特に固有脊柱管前後径が12mm以下の例では脊髄症を発生しやすく、かつ重症となりやすい。

#### b MRI

T1 強調画像では椎間板と脊髄実質が描出されるため、ヘルニア塊および脊髄圧迫の有無が判別される。T2 強調画像では椎間板、特に髄核は水分を反映して白く強調されるため、新たに発生したヘルニア塊がよく描出される。また、脊髄液が高信号に描出されるため、くも膜下腔圧迫状況が把握可能となる(図1)<sup>1)</sup>。T2 強調画像で脊髄圧迫部位を中心に髄内が白く高信号となっている場合は脊髄の不可逆性変化を示している可能性がある(図1)<sup>1)</sup>。

#### c 脊髄造影

通常、手術を予定している症例の術前検査として行われる。脊髄・神経根の圧迫や狭窄の程度を詳細に描出できる。また、透視所見によって、リアルタイムに動的な像が得られる利点がある。

#### d CT

脊髄造影後のCTでは、くも膜下腔、脊髄が

表1 頸椎椎間板ヘルニアによる神経根症の神経学的高位診断の基準

ヘルニア高位	C4/5	C5/6	C6/7
障害神経根	C5	C6	C7
腱反射	上腕二頭筋腱 減弱・消失	腕橈骨筋腱 減弱・消失	上腕三頭筋 減弱・消失
筋力低下	三角筋 上腕二頭筋	上腕二頭筋 腕橈骨筋	上腕三頭筋
感覚障害	上腕部外側	前腕屈側の橈側から母指、示指掌側	中指掌側

[山崎正志：頸椎胸椎疾患，TEXT 整形外科，第4版，糸満盛憲，他(編)，南山堂，2012：78-94より改変]

明瞭に描出されるため診断価値が高い。

### 3 鑑別診断

頸椎症性神経根症・脊髄症，後縦靭帯骨化症，頸髄腫瘍は各種の画像診断で鑑別できる。

多発性硬化症などの脱髄疾患，筋萎縮性側索硬化症などの運動ニューロン疾患は，頸椎症状を欠くこと，特異な神経症状，画像所見などから鑑別する。一方，ヘルニアとの合併例で鑑別が極めて困難な例も存在する。

胸郭出口症候群，肘部管・手根管症候群などの絞扼性末梢神経疾患では，疼痛誘発テスト(Tinel 徴候等)や神経伝導速度検査が診断の補助となる。

肩・肘の関節疾患では，関節痛，運動障害などにより鑑別しうる。

## 治療

患者の多くは頸椎症状，神経根症の増悪にて来院する。重症の脊髄症の場合を除き，まずは安静，鎮痛薬の投与といった保存的治療を開始するのが原則である。

### 1 保存的治療

疼痛が強い場合は最も楽な位置での安静臥床を指導し，通常は頸椎の後屈位は避ける。続いて，カラーによる頸部の安静，ホットパック，入浴などにより頸肩部を温めることを勧める。軽い前屈位での頸椎牽引は効果があることが多い。薬物療法としては，消炎鎮痛薬，筋弛緩剤，

鎮静薬などを処方する。神経根症で激しい痛みを訴える場合は神経根ブロックなども考慮する。

頸椎症状，神経根症の場合は保存的治療で寛解する可能性が高い<sup>2)</sup>。MRIによる経過観察にてヘルニア塊の消失がみられる場合がある。

### 2 外科的治療

重症の脊髄症，すなわち日常生活動作(ADL)に不自由な手指巧緻運動障害，歩行困難を伴う痙性歩行障害，膀胱直腸障害が明らかな場合は手術適応となる。また，保存的治療に抵抗性の耐えがたい上肢痛を有する神経根症では手術が適応されることがある。

術式として，第一選択は前方除圧固定術である。頸部の前側方から到達し，脊柱管内あるいは椎間孔に逸脱したヘルニア塊を摘出する。次いで骨移植を行い，椎体間固定を図る<sup>3)</sup>。最近ではプレート固定が併用されることが多い。本法では，十分な除圧と椎体間癒合が得られれば当該椎間での再発はない。しかし，長期的には固定隣接椎間の変性，それに伴う神経根症および脊髄症の再発に注意する必要がある。

脊柱管狭窄にヘルニアが合併している症例では，脊柱管拡大を目的とした椎弓形成術，前後合併手術(前方除圧固定術+椎弓形成術)あるいは長範囲前方除圧固定術が選択されることがある<sup>3)</sup>。

神経根症を呈する外側型ヘルニアでは，後方から選択的に神経根の除圧を行う椎間孔拡大術が行われることもある。

### 文献

- 1) 山崎正志：頸椎胸椎疾患，TEXT 整形外科，第4版，糸満盛憲，佐藤啓二，高橋和久，他(編)，南山堂，2012：78-94。
- 2) 宮下智大，山崎正志，大河昭彦，他：頸椎症性神経根症に対する治療，千葉医学2008；84：61-67。
- 3) 相庭温臣，山崎正志，望月真人：中下位頸椎：前方除圧・固定術，山下敏彦(編)，カラーアトラス脊椎・脊髄の外科，中外医学社，2013：184-192。

ORIGINAL ARTICLE

## Gait training of subacute stroke patients using a hybrid assistive limb: a pilot study

Masafumi Mizukami<sup>a</sup>, Kenichi Yoshikawa<sup>b</sup>, Hiroaki Kawamoto<sup>c</sup>, Ayumu Sano<sup>b</sup>, Kazunori Koseki<sup>b</sup>, Yasutsugu Asakawa<sup>a</sup>, Koji Iwamoto<sup>a</sup>, Hiroshi Nagata<sup>d</sup>, Hideo Tsurushima<sup>e</sup>, Kei Nakai<sup>e</sup>, Aiki Marushima<sup>e</sup>, Yoshiyuki Sankai<sup>c</sup> and Akira Matsumura<sup>e</sup>

<sup>a</sup>Department of Physical Therapy, Ibaraki Prefectural University of Health Sciences, Ami, Ibaraki, Japan; <sup>b</sup>Department of Physical Therapy, Ibaraki Prefectural University of Health Sciences Hospital, Ami, Ibaraki, Japan; <sup>c</sup>Faculty of Systems and Information Engineering, University of Tsukuba, Tsukuba, Ibaraki, Japan; <sup>d</sup>Center for Medical Sciences, Ibaraki Prefectural University of Health Sciences, Ami, Ibaraki, Japan; <sup>e</sup>Faculty of Medicine, University of Tsukuba, Tsukuba, Ibaraki, Japan

### ABSTRACT

**Purpose** To determine whether gait training with a hybrid assistive limb (HAL) as an exoskeleton robotic device was safe and could increase functional mobility and gait ability in subacute stroke patients. **Methods** The participants were eight patients with post-stroke hemiparesis whose walking impairment and gait recovery curves had plateaued. The intervention program was gait training using HAL and a walker for 20 min daily 5 days a week for 5 weeks. The 10-m maximum walking speed (MWS), self-selected walking speed (SWS) and 2-min-walk test (2MT) without HAL were used as primary outcome measures to determine the effects of training. The Berg Balance Scale (BBS), Fugl-Meyer Assessment of Motor Recovery after Stroke (FMA) and functional ambulation category (FAC) were assessed as secondary outcomes. These measures were assessed before and after the 5-week intervention program and were analyzed statistically using a paired *t*-test. **Results** All eight participants completed the intervention program with no adverse events. There were significant increases in MWS, SWS and 2MT. BBS, FMA and FAC also increased, but not significantly. **Conclusion** The new HAL exoskeleton robotic device was efficient and safe for improving motor function and gait in patients in the subacute stage after stroke.

### ARTICLE HISTORY

Received 27 April 2015  
Revised 5 September 2015  
Accepted 4 December 2015  
Published online 18 March 2016

### KEYWORDS

Exoskeleton robotic device; hemiplegia; walking ability

### ► IMPLICATIONS FOR REHABILITATION

- Gait training using HAL will improve gait ability of individuals with post stroke.
- The HAL achieve intensive gait training without increase spasticity and abnormal gait pattern.

## Introduction

In recent years, several robotic devices have been developed and used for rehabilitation training of individuals with hemiparesis after stroke.[1] These devices are computer controlled to improve lower limb movement – especially gait. Mehrholz and Pohl, in a systematic review of 18 trials,[2] compared the effects of gait training after stroke in two groups using electromechanical devices. One was an end-effector device in which the patient's feet were placed on foot-plates, the trajectories of which simulated the stance and swing phases during gait training. The other was an exoskeleton device outfitted with a programmable drive or passive elements that moved the knees and hips during the phases of gait. They found significantly higher rates of independent walking with end-effector treatment than with exoskeleton-based training.

The Hybrid Assistive Limb (HAL: Cyberdyne, Tsukuba Japan) is an exoskeleton robotic device that interactively provides motion according to the wearer's voluntary drive.[3] HAL detects either the bioelectric signals generated by the patient's muscle activity or the floor-reaction-force signals caused by the patient's intended weight shift, or both. HAL enables locomotor training by providing motion support in response to the user's voluntary drive, and it has the advantages of both voluntary drive and ambulatory performance. In contrast, other exoskeletal devices subject the user to autonomously generated predefined motion. The HAL assistance mechanism is therefore completely different from those of other exoskeletons. In addition, other exoskeletons are designed for walking on a treadmill; therefore, they provide a simulated gait that differs from that of walking on a flat floor. In contrast, as a wearable system, HAL delivers locomotor training in a real-life

CONTACT Masafumi Mizukami  mizukami@ipu.ac.jp Ibaraki  Prefectural University of Health Sciences, 4669-2 Ami Ami-cho Ibaraki Japan

© 2016 Informa UK Limited, trading as Taylor & Francis Group

ambulatory environment. There have been several studies of the training effects of HAL in chronic spinal cord injury or chronic hemiplegia after stroke. Kubota et al. [4] investigated the feasibility of rehabilitation training with HAL in patients with limited mobility, including those with chronic stroke. They reported significant improvements in gait speed after gait training with HAL. This was the first study to report the effects of HAL training. Kawamoto et al. [5] also investigated the feasibility of HAL training in chronic stroke patients, comparing gait speed improvement between dependent and independent ambulatory groups. They found significant improvements in gait speed after gait training with HAL. Gait speed, cadence and balance improved in dependent ambulators, whereas only balance improved in independent ambulators, after HAL training.

In a study of recovery periods, Nilsson et al. [6] investigated intensive gait training with HAL soon after stroke as part of a regular inpatient rehabilitation program for hemiplegic patients with severely impaired gait. The training was well tolerated, with no serious adverse events, and all patients showed improved walking ability. In addition, Watanabe et al. [7] reported that a HAL gait training program could improve independent walking more efficiently than conventional gait training in hemiplegic patients in the recovery stage. However, these studies have not examined significant changes in objective data such as walking speed. In this early recovery stage, natural recovery occurs with the assistance of routine rehabilitation, and there are few destabilizing factors such as post-stroke depression affecting mobility performance. It is therefore difficult to clarify the intervention effect of HAL training at this stage.

Here, we therefore focused on the late recovery stage in which motor recovery had plateaued. Our aim was to determine whether gait training with HAL was safe and could increase functional mobility and gait ability in patients in the late recovery stage of stroke.

## Methods

### Participants

The participants were post-stroke patients admitted to a recovery-phase rehabilitation ward at the Ibaraki Prefectural University of Health Sciences Hospital between October 2013 and April 2014. The inclusion criteria were (1) hemiparesis resulting from unilateral ischemic or hemorrhagic first stroke; (2) time since stroke onset <6 months; and (3) ability to sit in a wheelchair for at least 30 min. The exclusion criteria were (1) lesion of the cerebellum or brain stem; (2) subarachnoid hemorrhage; (3) inability to receive concurrent physical therapy; (4) severe cognitive dysfunction; (5) severe higher

brain dysfunction; (6) severe sensory aphasia; (7) severe contracture and deformity of the lower limb; (8) a score of 0 on the Functional Ambulation Category (FAC); and (9) inability to fit the size of the robotic orthosis.

Seventeen patients were admitted during the study period. Four were excluded due to physical issues (ataxia, inappropriate size for the orthosis, insufficient endurance and improvement of walking ability), two were excluded because of cognitive problems and one was excluded because the carer decided that the participant should not attend. A total of 10 patients participated in this study.

### Study protocol

Maximum walking speed over 10 m (MWS) was measured once every week from admission onward. [8,9] We then calculated the MWS for (preceding 2 weeks + previous week + present week)/3 to give the moving average data for the present week. These data were then used to calculate the ratio of recovery of MWS compared with that in the previous week. If the recovery ratio of MWS was <10%, <5% and <5% over 3 continuous weeks, a HAL training period was started (Figure 1).

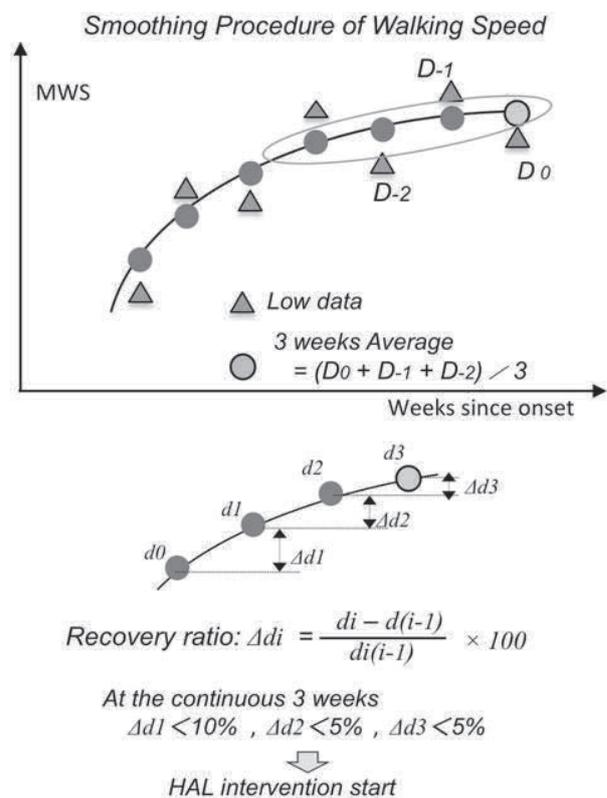


Figure 1. How to decide to start a HAL intervention period.

Hybrid assistive limb (HAL) training was performed for five sessions a week over 5 weeks (excluding holidays or other days on which training could not be given), giving a total of 20–25 sessions. In the training session, patients used the HAL single-leg model on the lower limb of the affected side. They were also placed into the mobile suspension system harness of a walker (All-In-One Walking Trainer, Ropox A/S, Næstved Denmark; Figure 2) to stop them falling. In the gait training with HAL, the physiotherapist kept the walker's speed as fast as possible so as to maintain a good gait pattern uninterrupted by trick movements due to muscle spasticity. The net walking time was 20 min per session. HAL training was conducted by experienced physiotherapists licensed to use HAL. During the HAL training period, patients received their usual 40-min conventional physiotherapy plus the 20 min of HAL training five times a week. Before and after the HAL training period the patients instead received 60 min of conventional physiotherapy five times a week.

Physiotherapists were allocated to three groups, namely, those who performed the conventional physical therapy, those who performed the assessment and those who performed the HAL intervention.

### Assessment

The primary outcome measures were MWS,[8,9] self-selected walking speed over 10 m (SWS) [9] and the



Figure 2. Illustration of training.

2-min-walk test (2MT).[10] These measures were assessed once a week from admission to discharge. Secondary outcome measures were assessed at admission, before the HAL training period and after the HAL training period. These measures were the functional ambulation category (FAC),[11] the lower-extremity score in Fugl–Meyer Assessment of Motor Recovery after Stroke (FMA),[12] the Berg Balance Scale (BBS),[13] step length and cadence during the SWS and the physiological cost index (PCI).[14] For the assessment of walking speed, patients walked along a 16-m walkway. MWS or SWS was measured after the patient had covered half of the required 10-m distance. (The initial 3-m section and the terminal 3-m section were excluded to allow for acceleration and deceleration, respectively.) Step length and cadence were also assessed in the SWS. Patients could use the appropriate walking aids or orthoses, or both, throughout all measurements. MWS was measured in three trials and the data from the fastest trial were used. A therapist supported the subject as necessary. Motor impairment was evaluated with the lower extremity FMA, which is a valid and reliable measure in patients post-stroke. The modified Rankin Scale (mRS) [15] was used at admission to assess stroke severity in general terms. All assessment measures and the times when they were recorded are listed in Table 1.

All primary and secondary outcomes were assessed on a HAL training day but before the HAL was attached. All measurements were done by a physiotherapist member of the assessment group using standardized assessment procedures. The ethics committees of the Ibaraki Prefectural University of Health Sciences approved the study, and written informed consent to participate was given by all subjects or their legal representatives. This study was part of a research project with a protocol registered with the UMIN Clinical Trials Registry (UMIN 000012760).

### Statistical analysis

To evaluate the feasibility of gait training using HAL, we compared the outcome measures between pre- and post-training using a paired *t*-test. The level of statistical significance for all measures was set at  $p < 0.05$ . The effect size (ES)  $\delta = (\mu_1 - \mu_2) / \sigma_1$ , where  $\mu_1$  and  $\mu_2$  are the means at pre- and post-training, respectively, and  $\sigma_1$  is the standard deviation at pre-training.[16] Guidelines for interpreting an effect size are 0.2 for small, 0.5 to 0.6 for moderate, and 0.8 to 1.0 for large changes.[17,18] All statistical analyses were performed with SPSS software version 19.0 (SPSS Inc., Chicago, IL).

**Table 1.** Assessment measures and that timing.

Measure	Abbreviation	On admission	Once a week until HAL start	Pre-HAL period	Post-HAL period
Modified Rankin Scale	<i>mRS</i>	○		○	○
Maximum Walking Speed	<i>MWS</i>	○	○	○	○
Self-selected Walking Speed	<i>SWS</i>	○	○	○	○
2-min-Walk Test	<i>2MT</i>	○	○	○	○
Functional Ambulation Category	<i>FAC</i>	○		○	○
Berg Balance Scale	<i>BBS</i>	○		○	○
L/E score in Fugl-Meyer Assessment of Motor Recovery after Stroke	<i>FMA</i>	○		○	○
Physiological Cost Index	<i>PCI</i>	○		○	○
Cadence		○		○	○
Stride length		○		○	○

**Table 2.** Characteristic of subjects.

Subject	Age	Sex	Diagnosis	Paralysis side	onset to HAL start (day)	onset to Admission (day)	Admission to HAL start (day)	mRS		FAC
								onset	at HAL start	at HAL start
A	73	M	I	Rt	108	35	73	4	3	3
B	48	M	B	Rt	115	39	76	4	3	3
C	58	M	B	Lt	129	30	99	5	3	3
D	76	M	I	Lt	129	49	80	5	4	2
E	26	F	B	Rt	160	48	112	5	3	5
F	76	M	I	Rt	159	41	118	5	4	3
G	56	F	B	Rt	132	35	97	5	4	3
H	56	F	B	Lt	129	17	112	5	3	3
Average	58.6				132.6	36.8	95.9			
SD	16.91				18.52	10.29	17.69			

Diagnosis I: Infarction; B: Bleeding; mRS: modified Rankin Scale; FAC: Functional Ambulation Categories.

## Results

Two of the 10 participants could not complete the predetermined number of sessions (in one case due to lower extremity pain and in the other for personal reasons). Eight participants completed the intervention program with no adverse events. Among these participants, the age was 26–76 years old (58.6 SD 16.91 years old), the period from stroke onset to the start of HAL intervention was 108–160 days (132.6 SD 18.52 days); that from onset to admission was 17–49 days (36.8 SD 10.29 days), and that from admission to the start of HAL intervention was 73–118 days (95.9 SD 17.69). At admission, the mRS score for all eight participants was 4 (Table 2).

Hybrid assistive limb (HAL) treatment increased the MWS from 49.8 SD 20.10 to 61.4 SD 26.64 m/min, the SWS from 38.6 SD 17.21 to 50.0 SD 20.30 m/min and the 2MT from 78.9 SD 33.26 to 100.1 SD 40.58 m. The mean differences in MWS, SWS and 2MT were 11.6 SD 10.62 m/min ( $p=0.018$ ,  $ES=0.58$ ), 11.5 SD 5.43 m/min ( $p=0.001$ ,  $ES=0.67$ ) and 21.2 SD 12.44 m ( $p=0.002$ ,  $ES=0.64$ ). The cadence and stride length also increased, from 84.4 SD 17.92 to 96.2 SD 19.24 steps/min and from 0.44 SD 0.131 to 0.51 SD 0.151 m, respectively. The mean differences in cadence and stride length were 11.8 SD 3.08 steps/min ( $p=0.000$ ,  $ES=0.66$ ) and 0.07 SD 0.050 m ( $p=0.005$ ,  $ES=0.52$ ; Table 3), respectively. The BBS

(46.4 SD 6.57 to 48.8 SD 7.82), FMA (23.8 SD 3.69 to 24.5 SD 4.34), FAC (3.1 SD 0.84 to 3.5 SD 0.93) and PCI (0.68 SD 0.42 to 0.52 SD 0.34 beats/min) also improved, but not significantly (Table 4).

## Discussion

Our results showed that all indices of walking ability were significantly improved, with moderate effect sizes of 0.58 (MWS), 0.67 (SWS) and 0.64 (2MT). Tilson et al. [19] reported that the minimum clinically important difference (MCID) in SWS over 10 m was 0.16 m/s (9.6 m/min) in patients with post-stroke hemiplegia. Perera et al. [20] reported that the MCID according to the effect size was small ( $ES=0.2$ ) at a gait speed of 0.06 m/s (3.6 m/min) and substantial ( $ES=0.5$ ) at 0.14 m/s (8.4 m/min). Our results showed an average improvement of 11.5 m/min ( $ES=0.67$ ) in SWS; this was similar to the moderate effect and MCID in other previous studies. Therefore, we showed here that HAL training was effective in further improving walking ability in patients with post-stroke hemiplegia in whom recovery of walking ability had reached a plateau. On the other hand, the FMA, a functional index that represents the degree of recovery from paralysis, did not improve significantly. HAL gait training provided limited improvement that influenced the FMA scores in patients who

**Table 3.** Comparison of gait ability between pre and post HAL intervention.

Subject	MWS		SWS (m/min)		2MT (m)		Cadence (steps/min)		stride length (m)		FAC		Descriptive walking assessment	
	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	pre	post
A	60.9	77.8	35.2	49.7	73.7	105.0	70.4	84.4	0.50	0.59	3	4	T-Cane, P-AFO independent in ward	T-Cane, P-AFO independent in hospital
B	52.1	62.6	41.4	53.3	77.4	94.2	82.8	90.7	0.50	0.59	3	4	T-Cane, P-AFO independent in ward	No-Cane, AFO independent in hospital
C	40.7	68.3	36.5	57.0	72.5	107.1	76.7	91.2	0.48	0.63	3	4	T-Cane independent in ward	T-Cane, independent in hospital
D	22.5	24.8	15.3	22.5	32.6	48.1	53.6	60.8	0.29	0.37	2	2	Quad cane, AFO with assist	Quad cane, AFO with assist
E	90.2	110.3	73.3	85.0	148.5	178.2	107.9	119.0	0.67	0.71	5	5	T-Cane, P-AFO independent in hospital	T-Cane, P-AFO independent community
F	43.4	36.9	25.5	28.7	62.9	61.9	84.4	97.7	0.30	0.29	3	3	T-cane, AFO with visual assist	T-cane, AFO with visual assist
G	52.7	66.2	51.5	65.9	96.2	127.1	103.1	118.7	0.50	0.56	3	3	T-cane, AFO with visual assist	T-cane, AFO independent in ward
H	36.1	44.2	31.0	38.2	67.9	79.3	96.1	106.9	0.32	0.36	3	3	T-cane, AFO independent in ward	T-cane, AFO independent in ward
Mean	49.8	61.4	38.6	50.0	78.9	100.1	84.4	96.2	0.45	0.51	3.1	3.5		
SD	20.10	26.64	16.87	20.30	33.26	40.58	17.91	19.24	0.131	0.151	0.84	0.93		
	P=0.018		P=0.001		P=0.002		P=0.000		P=0.005		P=0.080			
	ES=0.58		ES=0.67		ES=0.64		ES=0.66		ES=0.52		ES=0.45			

MWS: Maximum Walking Speed; SWS: Self selected Walking Speed; 2MT: 2 Minutes walk Test; FAC: Functional Ambulation Categories; AFO: Ankle Foot Orthosis; P-AFO: Plastic Ankle Foot Orthosis.

started training about 20 weeks after the onset of stroke. Likewise, the BBS, an index of balance function, did not improve significantly, probably due to the ceiling effect.

In our previous study, we found that HAL training enabled the lower extremities to bear more weight during walking, thus improving bilateral symmetry and balance ability in patients with chronic paraparesis due to spinal cord injury.[21] Some studies have reported that balance ability helps greatly to improve walking ability in patients with hemiplegia.[22,23] We need to further analyze the data obtained here to examine the symmetries of gait and weight bearing. Analysis in terms of time and distance factors showed no trend in improvement in walking speed because the factors that could have contributed to the improvement, including extended stride length and increased step rate, varied.

In the HAL training, all patients used a walker with a harness in a mobile suspension system. For many patients walking with the usual T-cane or multi-point cane it was too difficult to operate the cane and swing the leg simultaneously. The continuity of walking was thus broken. The harness walker system, however, enabled patients to walk continuously without risk of falling. Therefore, the use of this system played an important role in enhancing the training effect. In addition, to maximize the assist mechanism of HAL, physiotherapists operated the walker so that patients walked faster than the usual comfortable walking speed. Caputo-Lugo et al. [24] reported that training with a robot that provided an environment in which patients could walk faster than usual without falling improved their walking ability. In conventional training, however, if patients try to walk faster, the associated reaction increases muscle tone, leading to a loss of smooth movement of the lower extremities. Furthermore, reduced knee flexion due to spasticity of the extensor muscles of the knee during the swing phase may cause compensatory abnormal walking patterns such as circumduction gait, or falls from tripping. In contrast, HAL enables the level of assistance with both flexion and extension to be set. Increasing the assist level in knee flexion during the swing phase gives a smooth swing phase, thus increasing the walking speed while maintaining a good walking pattern. This intensive training may have contributed to the improved walking speed in our subjects.

Various issues can confound the results of studies of robotics training in stroke rehabilitation. These issues include rapid spontaneous recovery during the acute phase and the early recovery phase [25–32]; a variety of pathological conditions; and fluctuant factors, such as daily conditions, post-stroke depression and cognitive problems. We should therefore take these issues into

**Table 4.** Comparison of functional ability between pre and post HAL intervention.

Subject	BBS		FMA		PCI (beat/min)	
	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
A	48.0	56.0	25.0	27.0	0.35	0.29
B	50.0	53.0	20.0	20.0	0.23	0.20
C	48.0	52.0	30.0	32.0	0.58	0.30
D	32.0	33.0	23.0	22.0	0.68	0.37
E	55.0	56.0	23.0	24.0	0.86	0.95
F	46.0	42.0	20.0	19.0	0.16	0.36
G	47.0	49.0	28.0	28.0	1.24	0.55
H	45.0	49.0	21.0	24.0	1.24	1.10
Mean	46.4	48.8	23.8	24.5	0.68	0.52
SD	6.57	7.82	3.69	4.34	0.42	0.34
	P = 0.090 ES = 0.36		P = 0.197 ES = 0.20		P = 0.166 ES = -0.36	

FMA: Lower-extremity score in Fugl-Meyer Assessment of Motor Recovery after Stroke; BBS: Berg Balance Scale.

consideration in designing studies of robotics training in stroke rehabilitation. From this perspective, a large sample size is required to show the effects of robotics training in randomized controlled studies. We therefore conducted a pilot study in which the intervention started when recovery of the patients' walking ability with conventional rehabilitation had plateaued. In this design, it was most important to determine when recovery had plateaued. The Copenhagen Stroke Study by Jorgensen et al. [25–27], a representative large-scale study of stroke recovery, showed that neurological recovery plateaued at 11 weeks on average (range: 6.5–13 weeks); recovery of activities of daily living plateaued at 12.5 weeks on average (range: 8.5–20 weeks); and the time required to achieve optimal walking ability was 4–11 weeks. However, walking ability in the recovery phase was only roughly assessed in the Copenhagen study. Smith et al. [28] reported that gait function in patients with hemiplegia plateaued 17 weeks after the onset of hemiplegia. Duncan et al. [29] showed that most of the indices of motor function in patients with post-stroke hemiplegia plateaued 30 days after the onset of hemiplegia. The speed of recovery of motor function in patients with hemiplegia is interactively influenced by a variety of factors and differs according to the severity of the hemiplegia.[30,31] We therefore employed a method in which the plateau of walking ability was determined by each individual patient. This method was challenging, because no criteria were available for determining the plateau. The time when the improvement ratio of walking speed, measured weekly, met arbitrarily set standards was therefore defined as a plateau for determining the starting point of the intervention. Total physiotherapy time with or without HAL intervention was 60 min, and the effects of HAL training were determined by comparison between before and after the intervention period. Therefore, we

believe that our study deserves consideration even though it did not include a control group.

One patient dropped out during the intervention period because of pain that developed in the lower extremity during the HAL sessions. This pain developed mainly in the lateral and medial ankle dorsiflexor muscles. Even when patients are walking at a speed that is beyond their ability, their hip and knee joints can move smoothly when assisted by HAL. In the patient who dropped out of the study, however, overactivity of the muscles around the ankle joints may have occurred in the process of maintaining balance, thus resulting in pain. We should therefore consider this point when using HAL in patients with post-stroke hemiplegia.

The process of recovery from post-stroke paralysis involves an initial flaccid paralysis period, a synergistic movement-predominant period, and then isolation from synergistic movement.[32] Current rehabilitation practice – particularly in physiotherapy to improve walking ability – is to force patients to perform walking training with compensatory walking patterns according to their degree of paralysis. This poses an obstacle to improving walking ability, because it is difficult for patients to break away from deep-seated compensatory walking patterns even after their paralysis starts to improve. HAL can assist movements using very little voluntary muscle activity as a trigger, even in patients with severe paralysis. Therefore, gait training using a combination of HAL and a walker with a harness in a mobile suspension system can be started early, at which stage conventional procedures cannot provide even sufficient standing training in patients with severe paralysis. If walking training with HAL can be started early, patients can improve their ability to walk with a good pattern without having difficulty breaking away from a compensatory walking pattern.

Our HAL-assisted gait training in patients with post-stroke hemiplegia whose walking ability had plateaued further improved their walking ability. In future, we need to perform a controlled study to examine the efficacy of gait training using HAL in this phase.

### Declaration of interest

MM, KY, AS, KK, YA, KI, HN, HT, KN, AM and AM have no conflicts of interest to declare. HK is a founder, shareholder, and an external director of CYBERDYNE Inc. which produces the HAL. YS is a founder, shareholder, and the CEO of CYBERDYNE Inc. This work was supported by Grant-in-Aid for Project Research (1247) from Ibaraki Prefectural University of Health Sciences. We are thankful to party of IPU for their support.

### References

- [1] Pennycott A, Wyss D, Vallery H, et al. Towards more effective robotic gait training for stroke rehabilitation: a review. *J NeuroEng Rehabil.* 2012;9:65.
- [2] Mehrholz J, Pohl M. Electromechanical-assisted gait training after stroke: a systematic review comparing end-effector and exoskeleton devices. *J Rehabil Med.* 2012;44:193–199.
- [3] Suzuki K, Mito G, Kawamoto H, et al. Intention-based walking support for paraplegia patients with Robot Suit HAL. *Adv Robot.* 2007;21:1441–1469.
- [4] Kubota S, Nakata Y, Eguchi K, et al. Feasibility of rehabilitation training with a newly developed wearable robot for patients with limited mobility. *Arch Phys Med Rehabil.* 2013;94:1080–1087.
- [5] Kawamoto H, Kamibayashi K, Nakata Y, et al. Pilot study of locomotion improvement using hybrid assistive limb in chronic stroke patients. *BMC Neurol.* 2013;13:141–148.
- [6] Nilsson A, Vreede K, Haglund V, et al. Gait training early after stroke with a new exoskeleton-the hybrid assistive limb: a study of safety and feasibility. *J NeuroEng Rehabil.* 2014;11:92.
- [7] Watanabe H, Tanaka N, Inuta T, et al. Locomotion improvement using a hybrid assistive limb in recovery phase stroke patients: a randomized controlled pilot study. *Arch Phys Med Rehabil.* 2014;95:2006–2012.
- [8] Wade DT, Wood VA, Heller A, et al. Walking after stroke. Measurement and recovery over the first 3 months. *Scand J Rehabil Med.* 1987;19:25–30.
- [9] Suzuki K, Imada G, Iwaya T, et al. Determinants and predictors of the maximum walking speed during computer-assisted gait training in hemiparetic stroke patients. *Arch Phys Med Rehabil.* 1999;80:179–182.
- [10] Connelly D, Thomas B, Cliffe S, et al. Clinical utility of the 2-minute walk test for older adults living in long-term care. *Physiother Can.* 2009;61:78–87.
- [11] Holden MK, Gill KM, Magliozzi MR. Gait assessment for neurologically impaired patients. Standards for outcome assessment. *Phys Ther.* 1986;66:1530–1539.
- [12] Fugl-Meyer AR, Jaasko L, Leyman I, et al. The post-stroke hemiplegic patient. 1. a method for evaluation of physical performance. *Scand J Rehabil Med.* 1975;7:13–31.
- [13] Berg K, Wood-Dauphinee S, Williams JI. The balance scale: reliability assessment with elderly residents and patients with an acute stroke. *Scand J Rehabil Med.* 1995;27:27–36.
- [14] Rose GK. Clinical gait assessment: a personal view. *J Med Eng Technol.* 1983;7:273–276.
- [15] Shinohara Y, Minematsu K, Amano T, et al. Modified Rankin Scale with expanded guidance scheme and interview questionnaire: interrater agreement and reproducibility of assessment. *Cerebrovasc Dis.* 2006;21:271–278.
- [16] Kazis L, Anderson J, Meenan R. Effect sizes for interpreting changes in health status. *Med Care.* 1989;27:S178–S189.
- [17] Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences.* New York: Academic Press, 1977.
- [18] Tilson J, Sullivan K, Cen S, et al. Meaningful gait speed improvement during the first 60 days poststroke - Minimal clinically important difference. *Phys Ther.* 2010;90:196–208.
- [19] Perera S, Mody S, Woodman R, et al. Meaningful change and responsiveness in common physical performance measures in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2006;54:743–749.
- [20] Yoshikawa K, Mizukami M. Training effect of the robot suit HAL for incomplete spinal cord injured. A single case study design (in Japanese). *J Jpn Med Soc Spinal Cord Lesion.* 2012;25:44–45.
- [21] Kollen B, Port I, Lindeman E, et al. Predicting improvement in gait after stroke: a Longitudinal prospective study. *Stroke.* 2005;36:2676–2680.
- [22] Veerbeek J, Wegen E, Wel B, et al. Is accurate prediction of gait in nonambulatory stroke patients possible within 72 hours poststroke?: the EPOS study. *Neurorehabil Neural Repair.* 2011;25:268–274.
- [23] Capo-Lugo C, Mullens C, Brown D. Maximum walking speeds obtained using treadmill and overground robot system in persons with post-stroke hemiplegia. *J NeuroEng Rehabil.* 2012;9:80.
- [24] Jorgensen H, Nakayama H, Raaschou H, et al. Recovery of walking function in stroke patients: the Copenhagen stroke study. *Arch Phys Med Rehabil.* 1995;76:27–32.
- [25] Jorgensen H, Nakayama H, Raaschou H, et al. Outcome and time course of recovery in stroke. Part I: Outcome. The Copenhagen stroke study. *Arch Phys Med Rehabil.* 1995;76:399–405.
- [26] Jorgensen H, Nakayama H, Raaschou H, et al. Outcome and time course of recovery in stroke. Part II: Time course of recovery. the Copenhagen stroke study. *Arch Phys Med Rehabil.* 1995;76:406–412.
- [27] Smith J, Brotheridge S, Young J. Patterns of hemiparesis recovery in lacunar and partial anterior circulation infarct stroke syndromes. *Clin Rehabil.* 2001;15:59–66.
- [28] Duncan P, Goldstein L, Matchar D, et al. Measurement of motor recovery after stroke. Outcome assessment and sample size requirements. *Stroke.* 1992;23:1084–1089.
- [29] Demain S, Wires R, Roberts L, et al. Recovery plateau following stroke: fact or fiction? *Disabil Rehabil.* 2006;28:815–821.

- [30] Newman M. The process of recovery after hemiplegia. *Stroke*. 1972;3:702–710.
- [31] Werner C, Frankenberg S, Treig T, et al. Treadmill training with partial body weights support and an electromechanical gait trainer for restoration of gait in subacute stroke patients. A randomized crossover study. *Stroke*. 2002;33:2895–2901.
- [32] Brunnstrom S. *Movement therapy in hemiplegia: a neurophysiological approach*. New York: Harper & Row; 1970.

# The voluntary driven exoskeleton Hybrid Assistive Limb (HAL) for postoperative training of thoracic ossification of the posterior longitudinal ligament: a case report

Kengo Fujii<sup>1</sup> , Tetsuya Abe<sup>1</sup>, Shigeki Kubota<sup>1</sup>, Aiki Marushima<sup>2,3</sup>, Hiroaki Kawamoto<sup>4,5</sup>, Tomoyuki Ueno<sup>6</sup>, Akira Matsushita<sup>2,5</sup>, Kei Nakai<sup>2</sup>, Kosaku Saotome<sup>5</sup>, Hideki Kadone<sup>3</sup>, Ayumu Endo<sup>6</sup>, Ayumu Haginoya<sup>6</sup>, Yasushi Hada<sup>6</sup>, Akira Matsumura<sup>2</sup>, Yoshiyuki Sankai<sup>4,5</sup>, Masashi Yamazaki<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Department of Orthopaedic Surgery, Faculty of Medicine, University of Tsukuba, Tsukuba City, Japan, <sup>2</sup>Department of Neurosurgery, Faculty of Medicine, University of Tsukuba, Tsukuba City, Japan, <sup>3</sup>Center for Innovating Medicine and Engineering, University of Tsukuba, Tsukuba City, Japan, <sup>4</sup>Information and Systems, Faculty of Engineering, University of Tsukuba, Tsukuba City, Japan, <sup>5</sup>Cybernic Research Center, University of Tsukuba, Tsukuba City, Japan, <sup>6</sup>Department of Rehabilitation, University of Tsukuba, Tsukuba City, Japan

**Context:** The hybrid assistive limb (HAL) is a wearable robot suit that assists in voluntary control of knee and hip joint motion by detecting bioelectric signals on the surface of the skin with high sensitivity. HAL has been reported to be effective for functional recovery in motor impairments. However, few reports have revealed the utility of HAL for patients who have undergone surgery for thoracic ossification of the posterior longitudinal ligament (thoracic OPLL). Herein, we present a postoperative thoracic OPLL patient who showed remarkable functional recovery after training with HAL.

**Findings:** A 63-year-old woman, who could not walk due to muscle weakness before surgery, underwent posterior decompression and fusion. Paralysis was re-aggravated after the initial postoperative rising. We diagnosed that paralysis was due to residual compression from the anterior lesion and microinstability after posterior fixation, and prescribed bed rest for a further 3 weeks. The incomplete paralysis gradually recovered, and walking training with HAL was started on postoperative day 44 in addition to standard physical therapy. The patient underwent 10 sessions of HAL training until discharge on postoperative day 73. Results of a 10-m walk test were assessed after every session, and the patient's speed and cadence markedly improved. At discharge, the patient could walk with 2 crutches and no assistance. Furthermore, no adverse events associated with HAL training occurred.

**Conclusion:** HAL training for postoperative thoracic OPLL patients may enhance improvement in walking ability, even if severe impairment of ambulation and muscle weakness exist preoperatively.

**Keywords:** Ambulation difficulty, Ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine, Postoperative procedures, Recovery of function, Robotics.

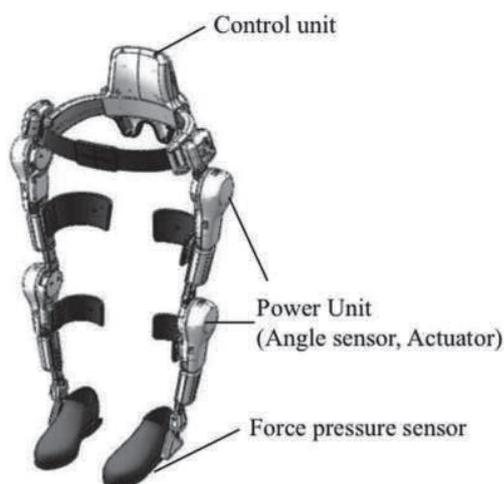
## Introduction

The hybrid assistive limb (HAL) is a wearable robot suit that assists in voluntary control of knee and hip joint motion (Fig. 1). Signals from force-pressure sensors in the shoes and muscle action potentials detected through electrodes on the surface of the skin are processed

through a computer and assisted motions are provided to the patient. Power units on the hip and knee joints on both sides consist of angular sensors and actuators, and the control system consists of a cybernic voluntary control and a cybernic autonomous control subsystem.<sup>1</sup>

HAL has been reported to be useful in the functional recovery of various mobility disorders.<sup>2-5</sup> Studies have shown successful outcomes for mobility disorders in the chronic phase or maintenance phase, but there are

Correspondence to: Kengo Fujii, University of Tsukuba, Department of Orthopaedic Surgery, 1-1-1 Tennodai, Tsukuba-city, 305-8575 Ibaraki, Japan. Email: kengox15feb@tsukuba-seikei.jp



**Figure 1. Voluntarily driven exoskeleton hybrid assistive limb (HAL). The HAL has power units on the hip and knee joints on both sides; the power units consist of angular sensors. In addition, HAL has force-pressure sensors in the shoes.**

few reports on the use of HAL in the acute phase or early postoperative period.<sup>6,7</sup> Therefore, the efficacy of HAL in the acute phase or early postoperative period remains unclear.

In the current case report, HAL training was performed in addition to standard physical therapy, and physical function and walking ability were evaluated before and after HAL training. We report the feasibility, safety and the recovery course of HAL training in the acute phase after surgery for thoracic ossification of the posterior longitudinal ligament (thoracic OPLL). To the best of our knowledge, only one case report has reported on the use of HAL in patients who have undergone surgery for thoracic OPLL.<sup>7</sup> Sakakima *et al.* reported on the feasibility of early HAL training after surgery and its ability to enhance motor recovery of patients with residual paralysis after surgery. Patients with thoracic OPLL commonly present with myelopathy and muscle weakness of the proximal leg muscles, which leads to severe gait impairment.

Herein, we present a postoperative thoracic OPLL patient who showed remarkable functional recovery after training using HAL, although the paralysis was re-aggravated after the initial postoperative rising, requiring 3 weeks of bed rest.

### Case presentation

A 63-year-old woman became aware of sensory abnormality in both legs 2 months before surgery. One month before the surgery, her gait disturbance became pronounced and she required a walking stick. Two weeks before the surgery, paralysis and strong numbness in both legs

suddenly appeared and she was unable to walk. She was taken by ambulance to a local hospital, and incomplete paraplegia caused by thoracic OPLL was diagnosed. She was subsequently moved to our institute for surgery.

The neurologic examination on admission revealed muscle weakness with a manual muscle testing (MMT) score of 3/2 in the iliopsoas muscle and an MMT score of 4/4 in the quadriceps femoris, tibialis anterior, gastrocnemius, and hamstring muscles. The patient had severe sensory disturbance (touch, pain, temperature, and position) and severe numbness in both the legs in the portion below the inguinal region. There was no urinary bladder or bowel function disturbance. The results of the blood and urine tests were normal.

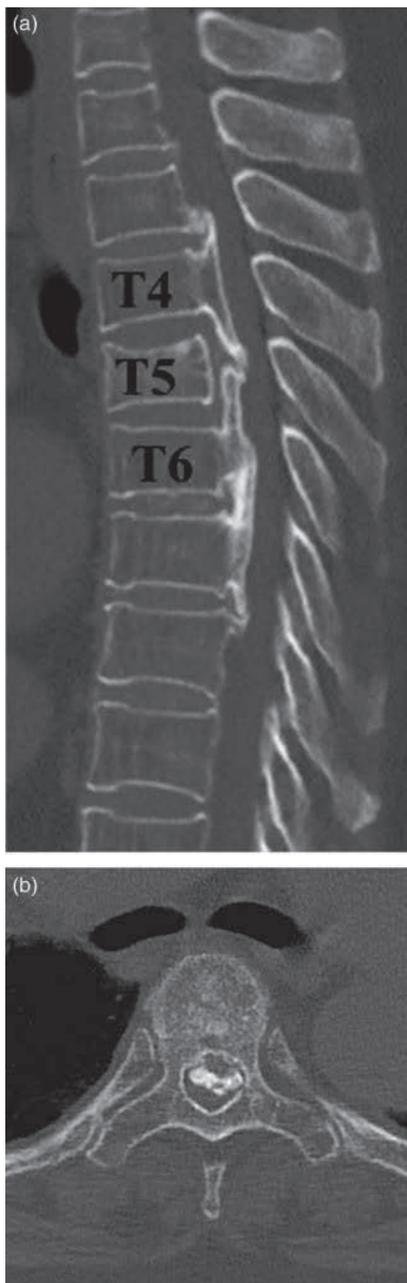
Computed tomography after myelography showed OPLL extending from T3 to T7, discontinuous ossification at T4/5, and vertebral fracture of T5 without posterior wall damage (Fig. 2). Magnetic resonance imaging showed strong anterior spinal cord compression at the T4/5 level, and the caudal portion of the T5 vertebral body showed low intensity on both T1- and T2-weighted images (Fig. 3). The estimated amount of intraspinal canal ossification was 70%.

Preoperative clinical evaluation showed that the Japanese Orthopaedic Association (JOA) score, excluding the upper extremities, was 5.5/11 (0-1, 5-1-3); the spinal cord independence measure score (SCIM-score)<sup>8</sup> was 57 points (self-care: 6/20 points; respiration and sphincter management: 37/40 points; and mobility: 14/40 points); the American Spinal Injury Association (ASIA) impairment scale (AIS) was grade D; the ASIA motor score (lower limb total) was 33 points (right: 18 points; left: 15 points); the ASIA sensory score for light touch was 86 points (right: 43 points; left: 43 points); the Walking Index for Spinal Cord Injury II (WISCI II)<sup>9-11</sup> was 8 points; and the Frankel classification was grade C.

We speculated that intense stress at the discontinuous ossification caused the vertebral fracture and local instability led to the compression of the spinal cord.

Posterior decompression and fusion (laminectomy for T3 to T7, and pedicle screw fixation and posterolateral fusion for T1 to T9) were performed (Fig. 4). The operation took 6 hours and 35 minutes, and the estimated blood loss was 280 mL. Intraoperative ultrasonography showed pulsation of the dural sac and favorable posterior decompression; however, the anterior compression of the OPLL remained. Intraoperative motor-evoked potential monitoring showed no change in amplitude.

The extradural drainage catheter was removed on postoperative day 2 and rehabilitation was started on postoperative day 5. On postoperative day 7, weakness



**Figure 2. A** Sagittal slice, computed tomography (CT) scan of the thoracic spine. Ossification of longitudinal ligament (OPLL) is observed in T3 to T8 level. **B** Axial slice, CT scan of the thoracic spine showing OPLL.

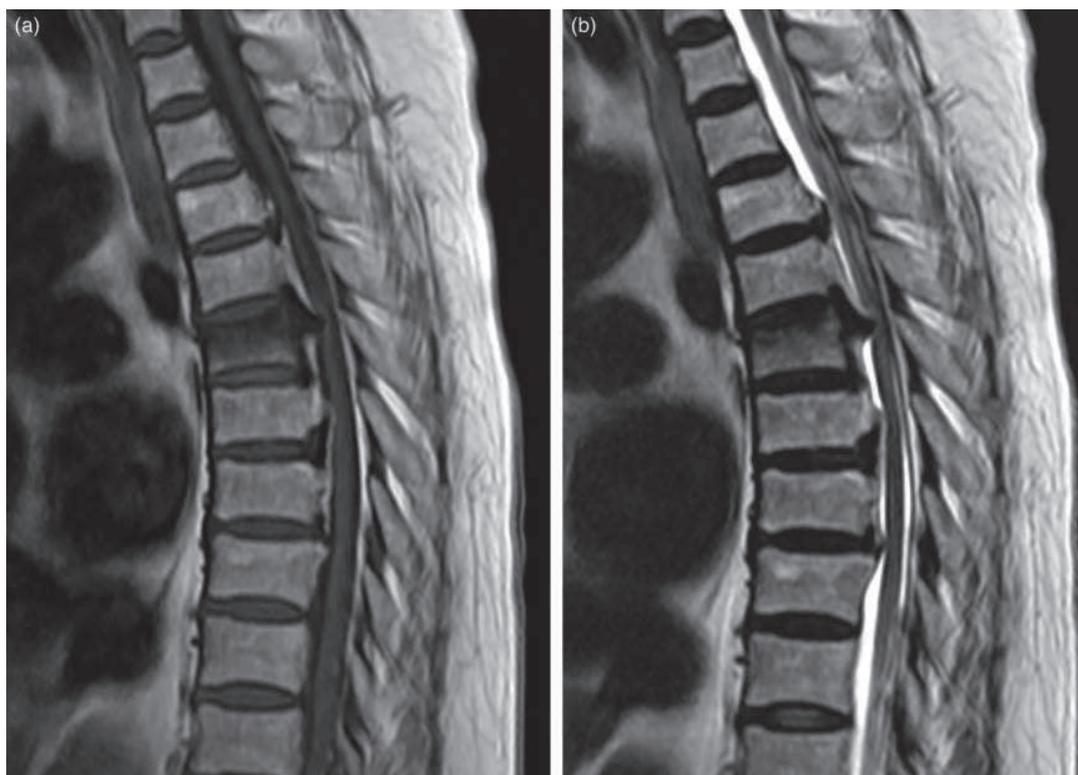
in both the legs suddenly occurred while the patient was undergoing parallel-bar walking training. A neurologic examination revealed muscle weakness with an MMT score of 0-1/0-1 in the iliopsoas, quadriceps femoris, tibialis anterior, gastrocnemius, and hamstring muscles. The sensory disturbance in both the legs also worsened at the same time; however, numbness was slight. Plain radiographs and computed tomography

scans showed appropriate laminectomy and pedicle screw fixation, and magnetic resonance imaging showed that the spinal canal was successfully decompressed and that compressive lesions such as an epidural hematoma were absent. We diagnosed the aggravation of muscle weakness to be due to residual compression from the anterior lesion and microinstability after the posterior fixation and prescribed bed rest for a further 3 weeks. The incomplete paralysis gradually recovered to an MMT score of 3/3, and after resuming rehabilitation, the patient was able to stand and walk again using the parallel bars.

Walking training with HAL started on postoperative day 44 in addition to standard physical therapy. Standard physical therapy was performed every weekday for 40 minutes and consisted of sitting position training and walking training using parallel bars with the assistance of a physical therapist. At the initiation of HAL training, the robot was fitted and sitting/standing motion was confirmed. A walking device (All-in-One Walking Trainer; Healthcare Lifting Specialist, Denmark) with a harness was used for safety, and HAL training consisted of walking on a 28-meter-long circuit several times with the assistance of 2 physical therapists and a doctor. HAL training lasted 60 minutes, including rests and time for attaching/detaching the device, and was performed 2 or 3 times a week. The patient underwent 10 sessions of HAL training until being discharged on postoperative day 73. The results of the 10-m walk test<sup>9</sup> are shown in Table 1. The patient's speed and cadence markedly improved. Clinical evaluation was performed again after the final training session: the JOA score (excluding the upper extremities) was 6.5/11 (1-1, 5-1-3); the SCIM-score improved to 84 points (self-care: 20/20 points; respiration and sphincter management: 39/40 points; and mobility: 25/40 points); the AIS was still grade D; the ASIA motor score improved to 38 points (right: 19 points; left: 19 points); the ASIA sensory score for light touch improved to 86 points (right: 43 points; left: 43 points); the WISCI II score increased to 16 points; and Frankel classification was grade D (Table 2). At discharge, the patient could walk with 2 crutches and no assistance. No adverse events associated with HAL training occurred.

## Discussion

Recently, the feasibility of HAL training for various motility disorders associated with stroke and chronic spinal cord injury has been reported.<sup>2-5</sup> The findings in the current study suggest that HAL training may be useful in the postoperative period of a thoracic OPLL surgery.



**Figure 3.** A Sagittal slice, T1-weighted magnetic resonance imaging (MRI) scan showed vertebral body fracture in T5. B Sagittal slice, T2-weighted MRI scan showed severe compression of spinal cord by OPLL.

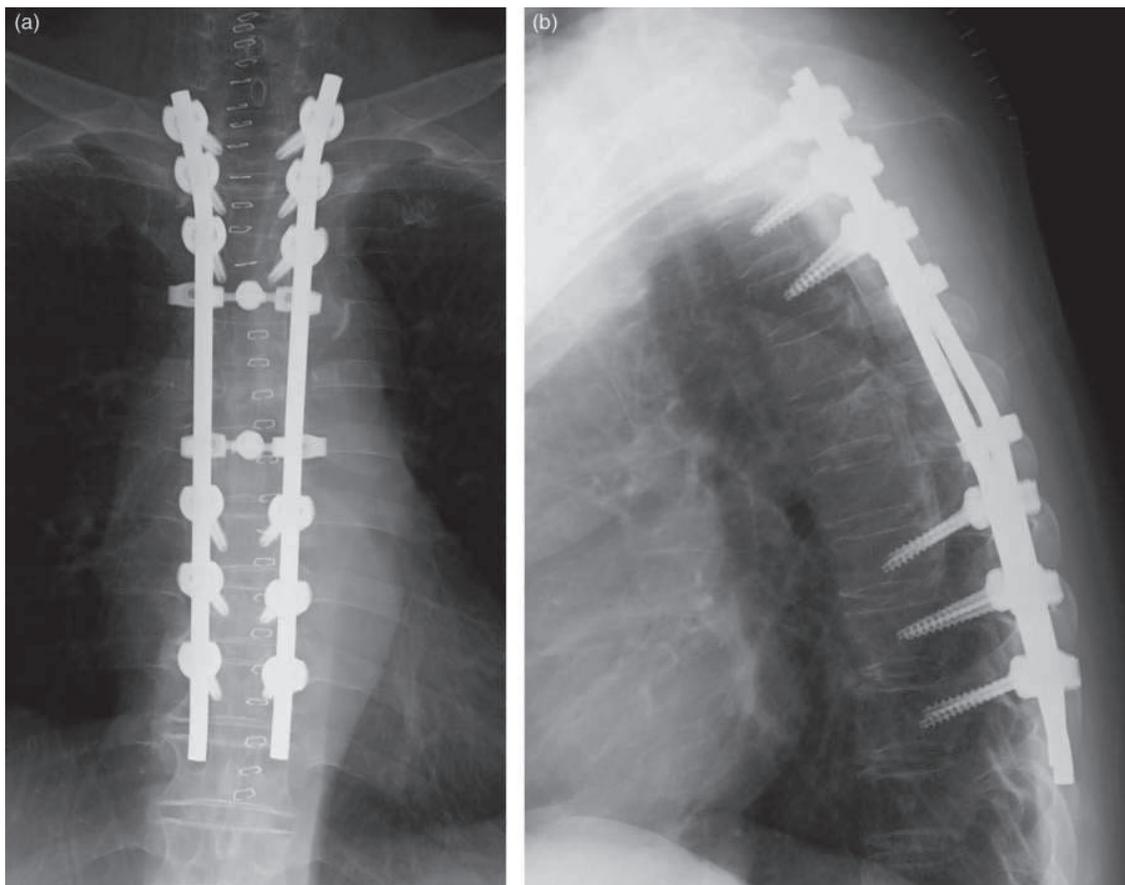
Sakakima *et al.* reported the only other case of HAL training for a postoperative thoracic OPLL patient also with good results.<sup>7</sup> Compared with that case, HAL training was introduced 2 weeks earlier in the patient reported herein. In addition, the WISCI II score before the operation and after the final training was 8 to 16 in the current case and 0 to 8 in the previous case. In brief, the case reported in Sakakima *et al.* showed a more severe gait disturbance. In contrast, our case experienced postoperative aggravation of paraplegia and extra bed rest for 3 weeks. Taken together, these two cases consistently show the safety and feasibility of HAL training in the early postoperative period for thoracic OPLL.

Three possibilities may underlie the improvement in walking ability for postoperative thoracic OPLL patients with HAL training. First, patients practice

walking using voluntary intensions assisted by HAL, which might induce a feedback effect between the central and peripheral nervous systems.<sup>12–14</sup> Barbeau *et al.* has mentioned the importance of sensory inputs in locomotor training with animal and human studies demonstrating that sensory inputs such as maximum weight facilitates proper trunk posture and are essential to maximizing functional recovery.<sup>15–17</sup> Belda-Lois *et al.* have reviewed the “top-down approach” in gait rehabilitation after stroke in which rehabilitation is driven by neural plasticity.<sup>18</sup> In addition, motor learning is an important concept in robotic neurorehabilitation.<sup>19</sup> With HAL training, assisted motion from the patient’s voluntary drive can form the proprioceptive feedback loop; thus, repetitive voluntary training may induce motor learning.<sup>2</sup> Plautz *et al.* revealed in their animal experiments that motor learning is a prerequisite

**Table 1** The results of a 10-m walk test at initial training and final training

	10-m walk test		
	Speed (m/min)	Cadence (steps/min)	Stride (m/step)
At initial training	15.94	43.82	0.22
At final training	31.78	77.86	0.24



**Figure 4.** A AP view, plain radiograph of the thoracic spine, immediately after surgery. Posterior decompression and fusion (laminectomy for T3 to T7 and pedicle screw fixation and posterolateral fusion for T1 to T9) were performed. B Lateral view, plain radiograph of the thoracic spine, immediately after surgery.

**Table 2** The results of the cervical JOA score excluding upper extremity, ASIA classification, ASIA motor score (lower extremity), ASIA sensory score (lower extremity), SCIM-score, WSCI II score, and Frankel classification at pre-op and at discharge

	Cervical JOA score excluding upper extremity	ASIA classification	ASIA motor score (lower extremity)	ASIA sensory score (lower extremity)	SCIM-score	WSCI II	Frankel classification
Pre-op	5.5/11	D	18/15	43/43	57	8	C
At discharge	6.5/11	D	19/19	43/43	84	16	D

factor in driving representational plasticity and that repetitive motor activity alone does not produce functional recovery.<sup>20</sup> This result also supports our hypothesis that assisted voluntary motion with HAL may induce feedback and motor learning, and subsequent functional recovery. Motor learning through neurofeedback has traditionally used electroencephalography.<sup>21</sup> Recently, real-time functional magnetic resonance imaging (rt-fMRI) has been demonstrated to allow for high spatial resolution and imaging of activity across the entire brain within a short time, all done non-

invasively.<sup>22,23</sup> Yang-ten Fang *et al.* have reported that neuroplastic changes and functional recovery induced by robot-assisted therapy in post-acute stroke patients as well as fMRI findings of the brain were related to functional recovery.<sup>24</sup> Therefore, we believe that rt-fMRI may give useful information regarding the mechanism of functional recovery associated with HAL training in the near future. Secondly, similar to other robotic-assisted locomotor training, HAL and the All-in-One Walking Trainer supports standing steadiness and reduces the amount of labor required of the assistant,

especially in patients with muscle weakness in the proximal muscles of the legs.<sup>25</sup> Furthermore, voluntary movement may be difficult for a patient with a paraparesis due to spinal diseases such as OPLL in the acute phase. However, HAL enables one to practice walking in the acute phase of motor function disorder using the wearer's intension. Thus, HAL enables more repeatable, precise, sustainable, and progressive training. Thirdly, training using an advanced robotic device may affect the patient's motivation for rehabilitation. We routinely collect questionnaires including questions on expectation, tiredness, actual feeling of effect, and free comments. Further experience and analysis of such data may reveal the psychological effect of HAL training.

A limitation of the current study is that the remarkable recovery of physical function may have been achieved not only through HAL training but also through the patient's natural postoperative course after decompression as well as through standard physical therapy. Thus, we cannot definitively show the beneficial effects of HAL in the current study. Case control and randomized control studies may clarify the effect of HAL training in the future. However, the previous case report by Sakakima *et al.* and the current report have shown the safety and feasibility of HAL training for patients in the early post-operative period of thoracic OPLL.

The mechanism by which HAL affects the central and nervous system is unclear; however, there have been some reports showing possible favorable change and plasticity of the central nervous system via sensory feedback.<sup>12–21,24</sup> We believe that the best advantage of HAL over normal physical rehabilitation is the extremely synchronized enhancement of voluntary command from the brain to the muscles. HAL enables patients to voluntarily move their legs, even patients with severe muscle weakness; thus, we expect this movement may induce favorable sensory feedback to the central nervous system. Nevertheless, combined evaluation by radiological and neurophysiological assessment over time is necessary to reveal the mechanism of change, and clinical research should be performed including these assessments. Further experience with early HAL training for postoperative patients is needed.

## Conclusion

HAL training for postoperative thoracic OPLL patients may enhance improvement in walking ability, even if severe impairment of ambulation and muscle weakness exist preoperatively. Early commencement of HAL training appears to be effective.

## Acknowledgments

We gratefully acknowledge Mrs. Mayuko Sakamaki for her assistance during training and data collection.

## Disclaimer statements

**Conflicts of Interest** None

**Funding** This work was supported by Industrial Disease Clinical Research Grants of the Ministry of Health Labour and Welfare, Japan (14060101-01).

## ORCID

Kengo Fujii  <http://orcid.org/0000-0003-4450-0819>

## References

- 1 Kawamoto H and Sankai Y. Power assist method based on phase sequence and muscle force condition for HAL. *Adv Robot* 2005; 19(7):717–34.
- 2 Kawamoto H, Kamibayashi K, Nakata Y, Yamawaki K, Ariyasu R, Sankai Y, *et al.* Pilot study of locomotion improvement using hybrid assistive limb in chronic stroke patients. *BMC Neurol* 2013;13:141.
- 3 Kubota S, Nakata Y, Eguchi K, Kawamoto H, Kamibayashi K, Sakane M, *et al.* Feasibility of rehabilitation training with a newly developed wearable robot for patients with limited mobility. *Arch Phys Med Rehabil* 2013;94(6):1080–7.
- 4 Aach M, Cruciger O, Sczesny-Kaiser M, Hoeffken O, Meindl R, Tegenthoff M, *et al.* Voluntary driven exoskeleton as a new tool for rehabilitation in chronic spinal cord injury: a pilot study. *Spine J* 2014;14(12):2847–53.
- 5 Maeshima S, Osawa A, Nishio D, Hirano Y, Takeda K, Kigawa H, *et al.* Efficacy of a hybrid assistive limb in post-stroke hemiplegic patients: a preliminary report. *BMC Neurol* 2011;11:116.
- 6 Cruciger O, Tegenthoff M, Schwenkreis P, Schildhauer T, Aach M. Locomotion training using voluntary driven exoskeleton (HAL) in acute incomplete SCI. *Neurology* 2014;83(5):474.
- 7 Sakakima H, Ijiri K, Matsuda F, Tominaga H, Biwa T, Yone K, *et al.* A newly developed robot suit hybrid assistive limb facilitated walking rehabilitation after spinal surgery for thoracic ossification of the posterior longitudinal ligament: a case report. *Case Rep Orthop* 2013;2013:621405.
- 8 Catz A, Itzkovich M, Agranov E, Ring H, Tamir A. SCIM-spinal cord independence measure: a new disability scale for patients with spinal cord lesions. *Spinal Cord* 1997;35(12):850–6.
- 9 Kim M, Burns A, Ditunno J, Marino R. The assessment of walking capacity using the walking Index for spinal cord injury: self-selected versus maximal levels. *Arch Phys Med Rehabil* 2007;88(6):762–7.
- 10 Ditunno J, Ditunno P, Scivoletto G, Patrick M, Dijkers M, Barbeau H, *et al.* The Walking Index for Spinal Cord Injury (WISCI/WISCI II): nature, metric properties, use and misuse. *Spinal Cord* 2013;51(5):346–55.
- 11 Scivoletto G, Tamburella F, Laurenza L, Torre M, Molinari M, Ditunno J. Walking Index for Spinal Cord Injury version II in acute spinal cord injury: reliability and reproducibility. *Spinal Cord* 2014;52(1):65–9.
- 12 Sinkjaer T, Andersen J, Ladouceur M, Christensen L, Nielsen J. Major role for sensory feedback in soleus EMG activity in the stance phase of walking in man. *J Physiol* 2000;523(3):817–27.
- 13 Kawato M, Furukawa K, Suzuki R. A hierarchical neural-network model for control and learning of voluntary movement. *Biol Cybern* 1987;57:169–85.
- 14 Nudo R. Postinfarct cortical plasticity and behavioral recovery. *Stroke* 2007;38(2):840–5.
- 15 Barbeau H. Locomotor training in neurorehabilitation: emerging rehabilitation concepts. *Neurorehabil Neural Repair* 2003;17(1): 3–11.

- 16 Windhorst U. Muscle proprioceptive feedback and spinal networks. *Brain Res Bull* 2007;73(4-6):155-202.
- 17 Pearson K. Proprioceptive regulation of locomotion. *Curr Opin Neurobiol* 1995;5(6):786-91.
- 18 Belda-Lois J, Mena-del Horno S, Bermejo-Bosch I, Moreno J, Pons J, Farina D, *et al*. Rehabilitation of gait after stroke: a review towards a top-down approach. *J Neuroeng Rehabil* 2011; 8:66.
- 19 Huang V, Krakauer J. Robotic neurorehabilitation: a computational motor learning perspective. *J Neuroeng Rehabil* 2009;6(1):5-13.
- 20 Plautz E, Milliken G, Nudo R. Effects of repetitive motor training on movement representations in adult squirrel monkeys: role of use versus learning. *Neurobiol Learn Mem* 2000;74(1):27-55.
- 21 Ros T, Munneke M, Parkinson L, Gruzelier J. Neurofeedback facilitation of implicit motor learning. *Biol Psychol* 2014;95:54-8.
- 22 Dewiputri W, Auer T. Functional magnetic resonance imaging (fMRI) neurofeedback: implementations and applications. *Malays J Med Sci* 2013;20(5):5-15.
- 23 Weiskopf N. Real-time fMRI and its application to neurofeedback. *NeuroImage* 2012;62(2):682-92.
- 24 Fan Y, Wu C, Liu H, Lin K, Wai Y, Chen Y. Neuroplastic changes in resting-state functional connectivity after stroke rehabilitation. *Front Hum Neurosci* 2015;9:546.
- 25 Nooijen C, Hoeve N, Field-Fote E. Gait quality is improved by locomotor training in individuals with SCI regardless of training approach. *J Neuroeng Rehabil* 2009;6:36.

## Improvement of Walking Ability Using Hybrid Assistive Limb Training in a Patient with Severe Thoracic Myelopathy caused by Ossification of the Posterior Longitudinal Ligament - A Case Report

Shigeki Kubota<sup>1,2</sup>, Tetsuya Abe<sup>2</sup>, Kengo Fujii<sup>2</sup>, Aiki Marushima<sup>3</sup>, Tomoyuki Ueno<sup>4</sup>, Ayumu Haginoya<sup>4</sup>, Ayumu Endo<sup>4</sup>, Hideki Kadone<sup>5</sup>, Hiroaki Kawamoto<sup>6</sup>, Yukiyo Shimizu<sup>4</sup>, Yasushi Hada<sup>4</sup>, Akira Matsumura<sup>3</sup>, Yoshiyuki Sankai<sup>6</sup> and Masashi Yamazaki<sup>2,5</sup>

<sup>1</sup>Division of Regenerative Medicine for Musculoskeletal System, Faculty of Medicine, University of Tsukuba, Ibaraki, Japan

<sup>2</sup>Department of Orthopaedic Surgery, Faculty of Medicine, University of Tsukuba, Ibaraki, Japan

<sup>3</sup>Department of Neurosurgery, Faculty of Medicine, University of Tsukuba, Ibaraki, Japan

<sup>4</sup>Department of Rehabilitation Medicine, University of Tsukuba Hospital, Ibaraki, Japan

<sup>5</sup>Center for Innovating Medicine and Engineering (CIME), University of Tsukuba Hospital, Ibaraki, Japan

<sup>6</sup>Faculty of Systems and Information Engineering, University of Tsukuba, Ibaraki, Japan

### Abstract

The purpose of this study was to report the improvement of walking ability using Hybrid Assistive Limb (HAL) training in a case of severe thoracic myelopathy caused by ossification of the posterior longitudinal ligament (OPLL). The patient received HAL training 2-3 times per week (10 sessions) beginning on the thirteenth postoperative day. The patient's walking ability and lower muscles strength were significantly improved. It suggests that HAL training in the early postoperative phase has the potential to be an effective rehabilitation tool to improve functional ambulation in surgically-treated thoracic OPLL patients with inability of walk.

**Keywords:** Hybrid assistive limb; Ossification of the posterior longitudinal ligament; Rehabilitation

### Introduction

It is estimated that 7,400 people (range 6,000 – 8,900) in Japan have ossification of the posterior longitudinal ligament (OPLL), prevalence of 6.33 per 100,000 people [1]. Because OPLL causes spinal canal stenosis leading to mechanical compression of the spinal cord and nerve roots, clinical symptoms such as motor paralysis of the upper and lower-extremity, pain, sensory disturbance, and urinary disturbance are prevalent in cervical OPLL. Surgical treatment is chosen when there are deficits in finger dexterity, gait disturbance, urinary disturbance, or in cases in which conservative treatment is refractory.

The exoskeleton robot hybrid assistive limb (HAL) (Figure 1) can support the wearer's motion by adjusting the level and timing of the assistive torque provided to each joint according to the surface muscle action potential on the anterior and posterior surface of the wearer's thigh, as well as by using pressure sensors in the shoes [2]. The HAL can appear as an actual motion, and it can enhance the wearer's motion through their muscle action potential. The HAL training, using muscle activity, has the potential to intensify the feedback by inducing an appropriate motion more strongly than other standard robot training

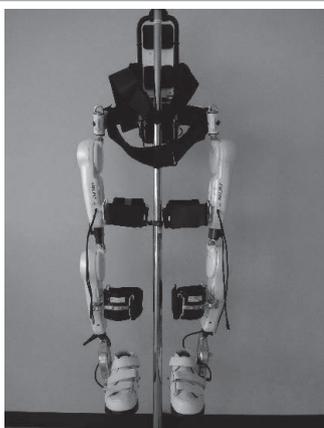


Figure 1: The robot suit HAL®.

[3-6]. Thus, after HAL training, patients with limited mobility can improve their walking abilities. The feasibility of rehabilitation using HAL training has been shown for multiple disorders [7], including training in eight patients with chronic spinal cord injuries [8]. However, for rehabilitation in case of severe thoracic myelopathy caused by OPLL, it is difficult to secure enough training quantity because of the burden on medical therapists. Even if a patient's condition were too severe for medical therapists to provide adequate rehabilitation training, HAL might still make adequate training possible. We report here the improvement of walking ability using the HAL training in a case of severe thoracic myelopathy caused by OPLL.

### Case Report

#### Patient

A 43-year-old man had numbness on the anterior the right femoral region four months prior that prevented him from walking. His paraplegia had progressed rapidly, and he was diagnosed with thoracic OPLL. He scored 3-4 on MMT (Manual muscle testing) for both lower limbs, and had sensory disturbance below the region of the umbilicus. In addition, he had urinary disturbance and the sphincter dysfunction. The CT (computed tomography) myelography and MRI (Magnetic resonance imaging) showed the spinal cord compression extending from T8-T11, and from L1 to L3 (Figure 2). Thoracic level 10/11 was the most affected region, with approximately 80% of the spinal canal occupied by OPLL.

**\*Corresponding author:** Masashi Yamazaki M.D, PhD, Department of Orthopaedic Surgery, Faculty of Medicine, University of Tsukuba, 1-1-1, Tennodai, Tsukuba, Ibaraki, 305-8575, Japan. Tel: +81-29-853-3219; Fax: +81-29-853-3162; E-mail: [masashiy@md.tsukuba.ac.jp](mailto:masashiy@md.tsukuba.ac.jp)

**Received** February 15, 2016; **Accepted** February 25, 2016; **Published** February 27, 2016

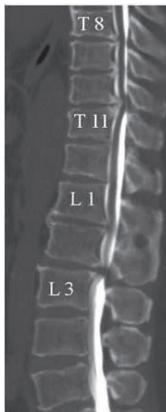
**Citation:** Kubota S, Abe T, Fujii K, Marushima A, Ueno T, et al. (2016) Improvement of Walking Ability Using Hybrid Assistive Limb Training in a Patient with Severe Thoracic Myelopathy caused by Ossification of the Posterior Longitudinal Ligament - A Case Report. J Spine S7: 003.doi:10.4172/2165-7939.S7-003

**Copyright:** © 2016 Kubota S, et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

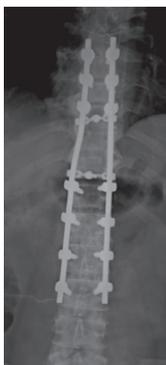
Posterior decompression with instrument fusion using rods surgery was performed from T7 to L3 (Figure 3). The patient was able to sit on the bed by the third postoperative day. Conventional physical training such as sitting exercise on the bed, standing exercise, and gait training with a walking device was started on the third postoperative day, and he was able to move in a wheelchair by the fourth at postoperative day. He started gait training with a walker one week after surgery. After that, he was able to ambulate with a pick up walker under supervision.

### HAL Training

He received additional HAL training 2-3 times per week (10 sessions) starting two weeks after surgery (Figure 4). For safety reasons,



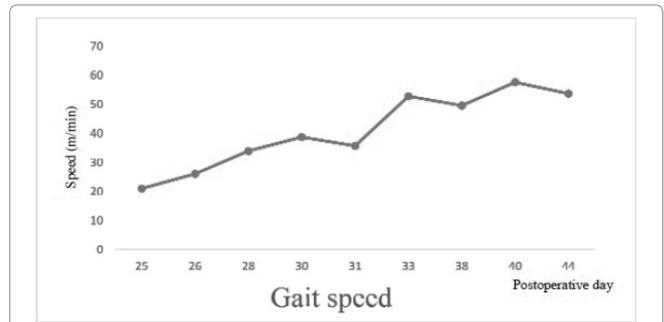
**Figure 2:** The CT myelography shows areas of OPLL extending from T8 to T11 and L1 to L3.



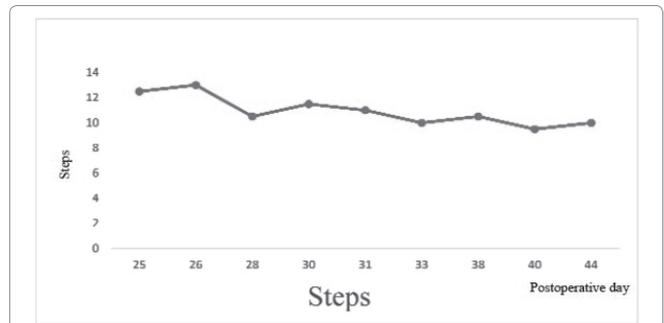
**Figure 3:** A postoperative radiographic image shows a posterior decompression with laminoplasty extending from T7 to L3.



**Figure 4:** Gait training using the robot suit HAL<sup>®</sup> with a walking device and a harness for safety.



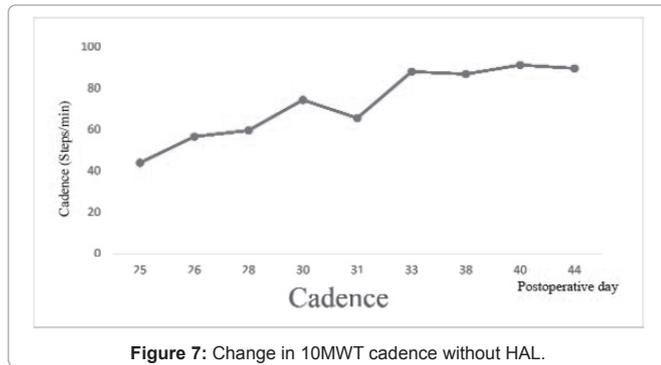
**Figure 5:** Change in 10MWT gait speed without HAL.



**Figure 6:** Change in 10MWT steps without HAL.

a walking device (AllinOne Walking Trainer) with a harness was used. The 60-minute training sessions consisted of single-leg motion, a standing and sitting exercise, and walking on the ground with HAL. Net gait training time was approximately 1520 minutes. Regarding such the HAL training program, we judged the fatigue and physical condition of the case, and we implemented HAL training. Motor weakness of both lower limbs improved to the MMT 4 level within one week. HAL training was finished on postoperative day 44 (7 weeks after surgery). The patient was able to walk 200300 m using crutches bilaterally under supervision by postoperative day 55. He was discharged from our hospital to his home on postoperative day 65 (9 weeks after surgery). Functional ambulation was assessed with the 10-m walk test (10 MWT) and the walking index for spinal cord injury (WISCI) II [9]. In the 10 MWT, the patient was instructed to walk without wearing HAL on a flat surface at a self-selected, comfortable pace. To calculate gait speed (m/s) as a primary outcome, the 10-m walking time was measured using a handheld stopwatch. In addition, the number of steps between the start and finish line was counted, and patient cadence was calculated from the walking time and number of steps. The extent of spinal cord injury was assessed with the ASIA (American Spinal Injury Association) impairment scale (AIS), ASIA score (lower limbs), and JOA (Japanese Orthopaedic Association) score. ADL (Activities of daily living) were assessed with the FIM (functional independence measure) motor score and Barthel index (BI).

Improvements in gait speed, steps, and cadence were observed gradually in the 10 MWT (Figures 5-7). Improvements in WISCI II was observed from level 13 (walker gait) to level 16 (two crutches) before and after the HAL training. The patient improved from 3 to 4-5 on the MMT in both lower limbs. Although we observed no change in AIS as D, improvements in the ASIA score (lower limbs) was observed from 26 to 50. Improvement in the JOA score, FIM motor score, and BI were observed from 1.5 to 5.5, from 44 to 81, and from 60 to 85, respectively (Table 1). No serious adverse events were observed during the rehabilitation training.



**Figure 7:** Change in 10MWT cadence without HAL.

	Baseline (POD13)	after the HAL training (POD47)
WISCI II	13	16
MMT (Lower limbs)	3	4-5
AIS Scale	D	D
ASIA score (lower limbs)	26	50
JOA Score	1.5	5.5
FIM motor score	44	81
BI	60	85

WISCI: Walking Index for Spinal Cord Injury; MMT: Manual Muscle Testing; AIS: American Spinal Injury, Association Impairment Scale; ASIA: American Spinal Injury Association; JOA: Japanese Orthopaedic Association; FIM: Functional Independence Measure; BI: Barthel Index; POD: Postoperative Day.

**Table 1:** Clinical assessment at baseline and after HAL training.

## Discussion

Walking ability and muscle weakness of both legs were significantly improved after surgical treatment combined with HAL training in this case. Sakakima et al. reported that the walking ability of a thoracic OPLL patient with an inability to walk despite multiple surgeries was significantly improved using HAL training [10]. However, it takes a long time for paralysis to resolve before the patient can return home. HAL training has been applied to chronic spinal cord injuries, but there have been no previous reports on the effect of rehabilitation using HAL for severe thoracic spinal cord injuries (myelopathy) due to OPLL in the early phases of rehabilitation after surgical intervention.

Wu et al., reported that robotic resistance/assistance training using the original custom-designed cable-driven robotic gait training system improved gait speed, step length, and walking distance for the six minute walk test in 28 stroke patients with hemiplegia. Assistive training using the cable-driven robot during treadmill exercise might improve the motor learning mechanism. In addition, it was suggested that repetitive stepping assisted by the cable-driven robot might enhance the synaptic efficacy of sensorimotor pathways [11]. We have the impression that larger step length was observed during HAL training than conventional gait training in this case. Therefore, we think that HAL training affected the recovery of the motor function due to the motor learning. We also conjectured that the mechanism of this recovery of functional ambulation, sensory function, and coordination was due to changes in plasticity in the spinal cord and supraspinal centres by the HAL-induced motion, which has favourable feedback effects.

This is the first report that HAL training in the early postoperative phase has potential to improve a patient's mobility in severe thoracic spinal cord injury (myelopathy) due to OPLL with a prior inability to walk. The functional improvement in this case involved other treatment including both surgical treatment and conventional gait training. More patients will be needed to evaluate the isolated effects of HAL training.

This study was conducted with approval of the Ethics Committee of the Tsukuba University Faculty of Medicine.

## Conflict of Interest

A commercial party having a direct financial interest in the results of the research supporting this article has conferred or will confer a financial benefit on 1 or more of the authors. Yoshiyuki Sankai is CEO of Cyberdyne Inc, Ibaraki, Japan. Hiroaki Kawamoto is a stockholder of the company. Cyberdyne is the manufacturer of the robot suit HAL. This study was proposed by the authors. Cyberdyne was not directly involved in the study design; collection, analysis, or interpretation of data; writing the report; or the decision to submit the paper for publication. No commercial party having a direct financial interest in the results of the research supporting this article has or will confer a benefit on the authors or on any organization with which the authors are associated (Shigeki Kubota, Tetsuya Abe, Kengo Fujii, Aiki Marushima, Tomoyuki Ueno, Ayumu Haginoya, Ayumu Endo, Hideki Kadone, Yukiyo Shimizu, Yasushi Hada, Akira Matsumura and Masashi Yamazaki).

## Acknowledgement

We thank Mayuko Sakamaki and Yumiko Ito, Center for Innovative Medicine and Engineering (CIME), University of Tsukuba Hospital, for her excellent technical assistance. This study was supported by the Industrial Disease Clinical Research Grants of the Ministry of Health Labour and Welfare, Japan (14060101-01).

## References

- Iwamoto Y (2013) Jinnaka's text book of orthopaedic surgery. In: Kozo Nakamura (ed.) Ossification of the posterior longitudinal ligament (OPLL), (23rd edn), Nanzando, Tokyo. p: 291-303.
- Kawamoto H, Sankai Y (2005) Power assist method based on phase sequence and muscle force condition for HAL. *Adv Robot* 19: 717-734.
- Colombo G, Joerg M, Schreier R, Dietz V (2000) Treadmill training of paraplegic patients using a robotic orthosis. *J Rehabil Res Dev* 37: 693-700.
- Colombo G, Wirz M, Dietz V (2001) Driven gait orthosis for improvement of locomotor training in paraplegic patients. *Spinal Cord* 39: 252-255.
- Hesse S, Uhlenbrock D, Werner C, Bardeleben A (2000) A mechanized gait trainer for restoring gait in nonambulatory subjects. *Arch Phys Med Rehabil* 81: 1158-1161.
- Hesse S, Werner C, Bardeleben A (2004) Electromechanical gait training with functional electrical stimulation: case studies in spinal cord injury. *Spinal Cord* 42: 346-352.
- Kubota S, Nakata Y, Eguchi K, Kawamoto H, Kamibayashi K, et al. (2013) Feasibility of rehabilitation training with a newly developed wearable robot for patients with limited mobility. *Arch Phys Med Rehabil* 94: 1080-1087.
- Aach M, Cruciger O, Sczesny-Kaiser M, Hoffken O, Meindl RCH, et al. (2014) Voluntary driven exoskeleton as a new tool for rehabilitation in chronic spinal cord injury: a pilot study. *Spine J* 14: 2847-2853.
- Dittuno PL, Dittuno JF Jr (2001) Walking index for spinal cord injury (WISCI II): scale revision. *Spinal Cord* 39: 654-656.
- Sakakima H, Ijiri K, Matsuda F, Tominaga H, Biwa T, et al. (2013) A newly developed robot suit hybrid assistive limb facilitated walking rehabilitation after spinal surgery for thoracic ossification of the posterior longitudinal ligament: a case report. *Case Rep Orthop* 621405.
- Wu M, Landry JM, Kim J, Schmit BD, Yen SC, et al. (2014) Robotic resistance/assistance training improves locomotor function in individuals poststroke: a randomized controlled study. *Arch Phys Med Rehabil* 95: 799-806.

**Citation:** Kubota S, Abe T, Fujii K, Marushima A, Ueno T, et al. (2016) Improvement of Walking Ability Using Hybrid Assistive Limb Training in a Patient with Severe Thoracic Myelopathy caused by Ossification of the Posterior Longitudinal Ligament - A Case Report. *J Spine S7*: 003.doi:10.4172/2165-7939.S7-003

This article was originally published in a special issue, **Spinal Cord Injury Rehabilitation** handled by Editor(s). Dr. Alessandro Landi, University of Rome, Italy

theme

→ ロボットスーツ HAL<sup>®</sup> (Hybrid Assistive Limb) でロコモに挑む

国立病院機構 新潟病院

遠藤 寿子 (神経内科医師) 中島 孝 (副院長)

→ ロコモティブシンドローム (以下ロコモ) とは運動器の機能低下が原因で、日常生活を営むのに困難をきたすような歩行機能の低下、あるいはその危険がある状態を指す。運動器を構成する主要素として、骨、関節軟骨、脊椎の椎間板、筋肉、神経系などがあり、ロコモ対策の基本は、①運動器局所の治療と、②歩行機能の維持・改善とされている<sup>1)</sup>。ロボットスーツ HAL<sup>®</sup> (以下 HAL) は特に神経系に作用して歩行機能を維持・改善することが期待されている。

HALはサイバニクス (cybernetics) を駆使した生体電位駆動型の装着型ロボットである<sup>2)</sup>。サイバニクスとは Cybernetics, Mechatronics, Informatics の一体化を目指した新学術領域であり、HALの開発者である筑波大学教授 山海嘉之によって確立、命名された。ヒトが体を動かそうとする際、その運動意図は微弱なイオン電流として、脳から脊髄、運動神経、筋肉へと伝達される。HALはヒトが歩こうとする運動意図に応じて、皮膚表面から取り出される微弱な生体電位信号と HAL 内部のセンサーによる加速度、関節角度、床反力情報をリアルタイムに情報処理し、必要なモータトルクを発生させ、筋群をアシストし、運動を実現する。その実現された運動は感覚情報と

して中枢神経系へとフィードバックされる<sup>3)</sup>。このように HAL が中枢神経系と筋骨格系を介在することによりインタラクティブなフィードバックが促され、機能改善効果がより高くなると考えられている。

脊髄損傷はロコモに陥る可能性の高い疾患であるが、脊髄損傷の歩行リハビリテーションとしては免荷式トレッドミル歩行トレーニング (body weight supported treadmill training: BWSTT) の有用性が報告されている<sup>4)</sup>。BWSTT ではセラピストがステップングを補助し、健常者の歩行に近い動きを実現することにより、ステップングに伴って喚起される末梢感覚入力を残存する中枢神経に与え、脊髄および脊髄より上位の中枢神経の再組織化を促すと考えられている<sup>5)</sup>。また、受動運動トレーニングに比較し、随意運動トレーニングのほうが大脳一次運動野の再組織化が著明であることがわかっており<sup>6)</sup>、BWSTT と HAL を併用し、運動意図に基づいた歩行動作を繰り返す行うことで、より効果的に歩行機能の再獲得が実現できると考えられる<sup>7,8)</sup>。ドイツではすでに脊髄損傷の患者における HAL による治療に対して公的労災保険の適用が認められている。わが国でも希少性難治性の神経・筋難病疾患患者に対する HAL<sup>®</sup> 医療用の医師主導治験 (治験調整医師: 国立病院機構新潟病院 中島孝) が終了し<sup>3)</sup>、2015年3月25日に新医療機器として薬事承認申請が行われ、同年11月25日に製造販売承認を取得し、2016年1月27日の中央社会保険医療協議会で承認され、2016年4月の掲載を予定している。今後、脊髄損傷の治療としても適応拡大を目指しており、将来的には脊髄損傷に対する細胞移植と HAL の併用療法がより効果の高い治療法として期待される。

## 文 献

- 1) 日本整形外科学会: ロコモティブシンドローム診療ガイド2010. 2010
- 2) 山海嘉之, 他: 分子脳血管病 11: 261-270, 2012
- 3) 中島 孝: 臨床評価 42: 31-38, 2014
- 4) Lam T, et al: Top Spinal Cord Inj Rehabil 13: 32-57, 2007
- 5) 中澤公孝: 国立障害者リハビリテーションセンター研究紀要, 3-7, 2010
- 6) Lotze M, et al: Brain 126: 866-872, 2003
- 7) Aach M, et al: Spine J 14: 2847-2853, 2014
- 8) Wall A, et al: Front Syst Neurosci 9: 48, 2015



当院での福祉用 HAL を使用したリハビリテーションの様子

# 希少性神経・筋疾患治療のためのHAL-HN01 医師主導医療機器治験の実施研究

Investigator-initiated HAL-HN01 clinical study for intractable rare neuromuscular diseases



中島 孝<sup>\*1</sup>

Takashi Nakajima

国立病院機構新潟病院  
Niigata National Hospital, NHO

## 1. HAL<sup>®</sup>開発の基本戦略

私はこの治験の治験調整医師および実施施設での治験責任医師を務めていますので、代表して進捗状況と、現在公表できる結果についてご説明します。HAL<sup>®</sup> (Hybrid Assistive Limb<sup>®</sup>) は、筑波大学の山海嘉之教授がサイバニクス技術を用いて、随意運動を増強する装着型ロボットとして発明しました。知的財産権は国に属していると聞いています。山海教授はサイバーダイン株式会社を設立し、開発・製造しています。

HALは基本的には身体機能増強装置と理解されることが多いのですが、私たちはこのHALを使ってサイバニクスで随意運動障害を治療するという基本戦略を持っています。随意運動障害をきたす病気は、脳血管障害、脊髄損傷をはじめ、難病である多発性硬化症、NMO (Neuromyelitis Optica: 視神経脊髄炎)、HAM (HTLV-1 associated myelopathy: HTLV-1関連脊髄症)、パーキンソン病、脊髄小脳変性症、ALS (amyotrophic lateral sclerosis: 筋萎縮性側索硬化症)、SMA (spinal muscular atrophy: 脊髄性筋萎縮症)、SBMA (Spinal and Bulbar Muscular Atrophy: 球

脊髄性筋萎縮症)、遠位型ミオパチー、シャルコー・マリー・トゥース病、封入体筋炎、筋ジストロフィー、先天性ミオパチーなどいわゆる神経・筋疾患があります。これらについて、根治療法の開発研究は当然重要ですが、それだけでなく随意運動の治療法確立が必要であり、特に歩行障害に対する治療方法を開発する必要があります (Fig. 1)。

## 2. 随意運動障害の改善治療への応用

随意運動障害の改善治療方法として、現代の脳神経科学による方法に基づいて、このHALを使ったサイバニクスが位置づけられると考えました (Fig. 1)。サイバニクスによって運動プログラム理論における理想的な神経・筋系の再プログラミングが可能だと考えるのがinteractive Bio-Feedback (iBF) という仮説で、これに基づいて治験をしました。HALを使う歩行訓練によって、iBFが起き、歩行症状が改善する、これがメインの仮説です。これを希少性神経・筋難病疾患に対して医学的に証明するのが治験ですが、同時にこれは医療機器製造販売承認と医療保険適用のための重要な治験になるわけです (Fig. 2)。ビデオ映像では

\*1 研究代表者兼発表者。

Fig. 1 サイバニクスで随意運動障害を治療：プロジェクトの戦略

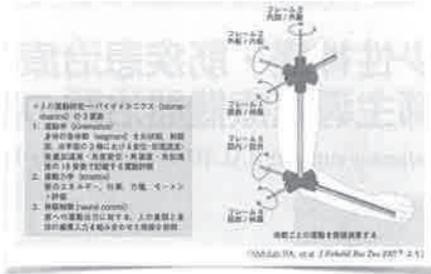
随意運動障害を来す病気：脳血管障害、頭部外傷、腫瘍、脊髄損傷、脳性麻痺を始め、希少難治性疾患

多発性硬化症 (MS)、NMO (視神経脊髄炎)、HAM (HTLV-1 関連脊髄症)、パーキンソン病 (PD)、脊髄小脳変性症、筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、脊髄性筋萎縮症 (SMA)、球脊髄性筋萎縮症 (SBMA)、遠位型ミオパチー、シャルコー・マリー・トゥース病 (CMT)、封入体筋炎、筋ジストロフィー、先天性ミオパチーなど。

- 随意運動は人が内的環境を自ら整え、主体的に生きていく際に重要な機能。
- 根治療法の開発研究だけでなく、随意運動の治療法確立が必要：ニューロリハビリテーション研究
- 歩行の障害に対して Neurological Ambulation Disorder (歩行不安定症) として治療方法を開発する必要がある。

随意運動障害の改善・治療法

1. 古くからある方法：現代脳神経科学に基づいていない、エビデンス不十分
  - 脳卒中モデルを基にした反射階層理論 (Brunstrom, 1970)
  - ポリオモデルを基にした PNF (固有受容性神経筋促進法)
  - 脳性麻痺モデルから導かれた Bobath 法



運動プログラム理論と Biomechanics

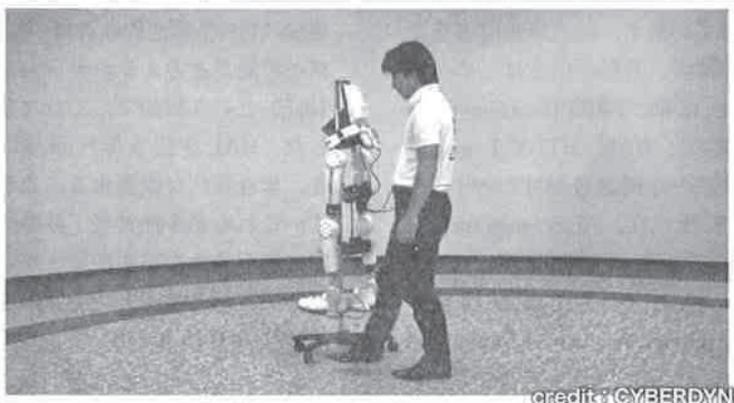
2. 現代脳神経科学に基づく理論と方法
  - 促通反復療法 (Kawahira, 1997)
  - 機器を使った方法
    - TES/FES (治療的/機能的電気刺激)
    - サイバニクス (Cybernetics) が位置づけられる

サイバニクスによって、運動プログラム理論 (Bernstein, 1967) での理想的な神経・筋系における、再プログラミングが可能と考える iBF (interactive Bio-Feedback) 仮説：  
 【運動→筋骨格系→感覚神経→脊髄→脳】、  
 【脳→脊髄→運動神経→筋骨格系→運動】  
 (山海が提唱)

Fig. 2 Cybernetic voluntary control の例

HALを使う歩行訓練により、iBF (interactive Bio-Feedback) がおき、歩行症状が改善する (仮説) ことを、希少性神経・筋難病疾患を対象として医学的に証明する：医療機器製造販売承認と保険適応を行うためGCP下での臨床試験＝治験をおこなう。

Cyberneticsとは cybernetics + mechatronics + informatics で機器と人がケーブルで結ばれ動作し、操縦装置がない。写真は、通常は装着するが Cybernetic voluntary controlにより人の運動意図でHALが動作する実演の例。



credit: CYBERDYNE

HALを装着せず、ケーブルだけで結んでいます。この様に、HALは、生体電位信号、随意運動に応じたMotor unit potential (MUP)を皮膚表面から使って動かします。ですので、運動現象がなくてもHALを動作させることができるということがiBFの大きなポイントになります。

ロボットリハビリテーションとしての随意運動プログラム学習のために必要とされる条件は、身体感覚情報をリアルタイムに感じる固有感覚(HALの機能の3に関連)、自分の随意運動意図に基づく運動発現である運動主体感(HALの機能の1に関連)、複数の筋・関節を用いる合目的動作である複数の脳領域の活動を同期させる神経可塑性、脳活動と運動現象を正しく反復して行わせる異常可塑性の防止があります(HALの機能の2に関連)。これらはHALのそれぞれの機能である1. cybernic voluntary control, 2. cybernic autonomous control, 3. cybernic impedance controlに対応し運動療法と共に、装着者の脳神経系を可塑的に変容させていくことができると考えています(Fig. 3)。

HALを使うことによるiBFによるHAL歩行プログラムは、この様なロボットリハビリテーション

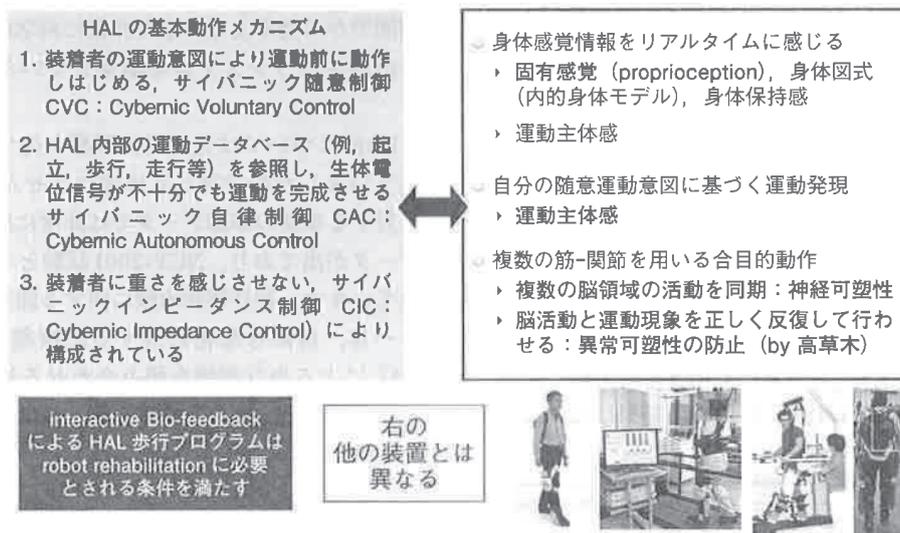
に必要とされる条件を満たしています。他に類似の外骨格ロボットがありますが、それらにはこうした機能が十分になく、HALの優位な機能が理解できると思います。

### 3. 治験・被験機器HAL-NH01の開発

今回、治験機器(被験機器)としてHAL-NH01が作られました。これは神経・筋難病疾患における特徴的な生体電位信号、これはMUPとして、まばらで微小なものを検出するという、それから、筋萎縮が高度な患者が使用するための強度を有しています。これはISO13485に基づき製造され、EUの医療機器認証CE0197を取得し(2013年8月)、欧州ではすでに医療機器として使われています。ドイツでは労災保険で脊髄損傷に対して認可されています。

私たちはHAL-HN01を使って、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、生体電位信号などで随意コントロールされたHAL-HN01に関する医師主導治験、短期効果としての歩行改善効果に対する無作為比較対象クロスオーバー試験を開始したわけで

Fig. 3 Robot rehabilitationとして随意運動プログラム学習のために必要とされる条件(右)とHAL



す。脊髄運動ニューロンより下位の病変に対する治験ということで、脊髄運動ニューロンより上位のところには病変がないので、iBFが起きるどうかの証明に極めて有利な患者群だと考えました。

#### 4. 治験の概要

SMAや筋ジストロフィーなど先ほどの神経・筋疾患に対して、2群で30例、主要評価項目は2分間歩行テスト、このような多施設共同治験として行いました。そして、2014年12月には希少疾病用医療機器として指定してもらいました。

この治験の目的は、神経・筋難病患者が希少性神経・筋難病疾患に対して開発されたHAL-HN01を定期的、間欠的に治療的に装着することで、筋萎縮と筋力低下の疾患の進行が抑制されるだろうという背景仮説のもとで、治験では緩徐進行性の対象患者がHAL-HN01を短期間、間欠的に治療的に装着することによる歩行改善効果を証明し、有効性と安全性を評価するものです。これらの疾患群では時の経過と共に歩行障害は進行するわけですが、HALを使いますと短期的に少し改善しますが、また徐々に悪くなったりしながらも繰り返し使うことで、進行を抑制することが最終的な目的ですが、治験では短期効果を証明する事が目標です。

この治験の結果は、15例がA、B群に組み入れられ、このような疾患群がエントリーされました。それから、FAS (full analysis set)、すなわち最大解析集団は24例として、機器に因果関係のある重篤な有害事象はありませんでした。

#### 5. 医療機器としての製造販売へ向けて

2015年2月に治験総括報告書に署名しましたが、治験調整医師としてこの治験は科学的に成功したと考えています。この治験の結果は論文にて

公表準備中ですので、残念ながら今日は結果の公表はできません。ただ、先日、山海教授と話して、治験の結論に基づいて医療機器の製造販売申請を今月中（2015年3月中）に行うことになりましたので、今日、本治験で得られた結果から、希少性神経・筋難病疾患における歩行不安定症の患者が、短期間、間欠的にHAL-HN01を装着して歩行訓練を行うことで歩行機能の改善が得られること、および、HAL-HN01は高い安全性を備えていることが確認されたという結論はここでご紹介できると思いました。使用目的または効果などの書かれた添付文書も、案を準備しています。

この治験は当局との薬事戦略相談から始まり、患者団体、アカデミアの方々、それから、国立病院機構を含む治験実施施設の協力支援をいただき、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患実用化研究事業があったおかげで実施できたと思っています。

#### 6. 開発戦略と今後の展望

現在、NCY-3001試験の治験総括報告書がまとまりましたが、この間にNCY-2001試験としてHAMなどの痙性対麻痺症の治験を開始しました\*2。それから、NMOに対する準備、PDに対する準備も行っています。問題点を抽出しつつ、短期間でかつ効率よく、また非常に科学的、倫理的な治験を行うシステムを構築しているつもりです。

HAMについては先ほど山野嘉久先生が紹介されていまして詳しくは述べませんが、HAMに対する事前の準備データでは非常に期待できるデータが出ており、NCY-2001試験として現在始めています。神経難病治療に関する開発戦略は、自然な悪化に対する治療薬の投与と、HALによる歩行訓練を組み合わせる複合療法を考えています。例えば抗体医薬、核酸医薬、幹細

\*2 中島 孝. ロボットスーツの臨床応用. アクチュアル神経難病医療. 東京: 中山書店; 2015. V. 神経難病のリハビリテーション; p.235-41.

胞などが関係してきますが、HAMにおいては、抗CCR4抗体とHALの治療プログラムも今後進めていきたいと考えています。

もう1つは、神経難病の患者は、トレッドミルとロボットスーツHALを使いBWSTT (Body Weight Supported Treadmill Training) で安全管理をした歩行プログラムが標準的になる時代を考えています。平行棒内の歩行練習、歩行器の歩行練習はとても危険ですので、こうした方法を標準治療にする考え方をとっています。

パーキンソン病では、重篤な患者、歩行障害が

ある患者が、BWSTTを装着しただけで歩行は少しよくなるのですが、ロボットスーツHALを使うとさらに歩行がよくなります。すくみがなくなって歩行練習ができる。そうすると、HALの使用前後で評価すると、かなり効果があるようにみえます。こういった準備データをもとに治験の最終デザインを組んでいきたいと思っています。

米国やドイツ、イギリスとの国際的共同研究も進めており、今後は世界的にも展開していきたいと思っています\*<sup>3</sup>。

\*                      \*                      \*

---

\*<sup>3</sup> Wall A, Borg J, Palmcrantz S. Clinical application of the Hybrid Assistive Limb (HAL) for gait training—a systematic review. *Front Syst Neurosci.* 2015; 9: 48.

# 考える人



plain living & high thinking

平成15年9月1日第三種郵便物認可 No.55  
平成28年2月4日発行 季刊誌 2016年冬号  
2016 Winter Issue



インタビュー  
澤地久枝  
「命はもろくて  
強いもの」  
高橋源一郎  
岩崎航  
永田淳  
穂村弘  
朝井リョウ

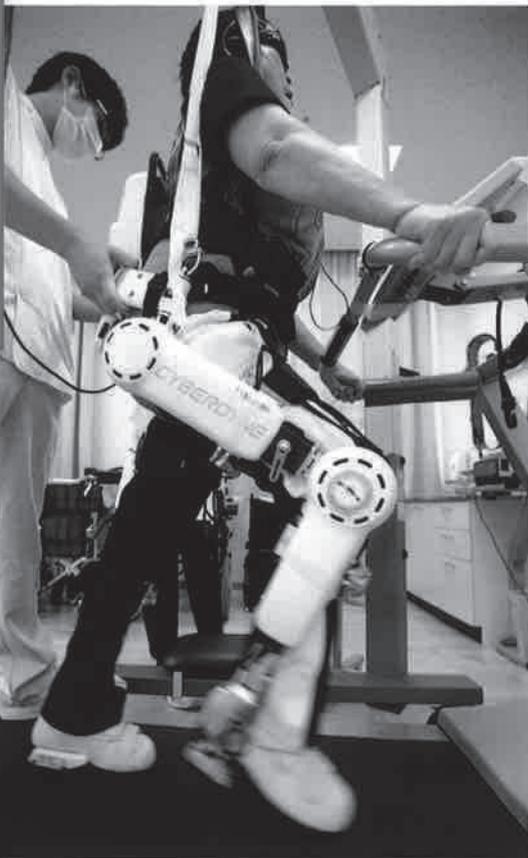
特集

## 病とともに 生きる

新連載  
安藤忠雄  
「だから私は  
木を植える」



好評連載  
若松英輔  
「岡倉天心  
日本近代絵画を創った  
描かぬ巨匠」





# 患者が輝きを手にする ナラティブの 書き換え

AJISをはじめとする難病患者と日々接するなかで、「何歳になろうと、どんな病気で、どんな症状があろうとも、人は死の二秒前まで成長してゆける」と確信するに至った脳神経内科医の三十年の思索の軌跡。

**中島孝**  
interview with Nakajima Takashi

なかしま かし  
国立病院機構新潟病院副院長  
新潟県立大学定修了（医学博士）  
日本国立衛生研究所フェロロ  
1、国立療養所新潟医療センター  
検査室を統括し、H.A.S.I.  
に關する医師主導臨床の実験研  
究発表代表者

菅野健児・撮影  
photographs by Sugano Kenji  
編集室 語・取材・文  
text by Kangaroo

「遭遇できている「患者のナラティブ」に基づく医療」とは何ですか？

中島 人間は、言葉を獲得する前にまず道具と触れ合ふ。道具とともに生きることによって脳が発達して手が動くようになり、足が動く。たとえで言い換えると、赤ちゃんがガラガラ (rattle) で遊ぶうちに神経系が発達し、同時に言語、すなわち意味の世界を獲得していく。次に時間認識が脳に備わる。意味と時間がつながるとナラティブ

(物語)になる。時間があるから期待をし、不安にもなる。時間を経て振り返つて、意味を組み直すことを、「ナラティブの書き換え」というのですが、それができるから人はまた新たに生きようとする。これがまずひとつの人間の存在の見方といえます。そのとき、医療分野を含め世界は構成概念に満ち溢れていることがわかります。多くの人は、世界とは実体、物だと思っている。例えば水があつたら、H<sub>2</sub>Oだと思ふ。だがそれは、「新

潟のおいしい水」かもしれないし、「六甲山のおいしい水」かもしれない。何らかの意味をもった水かもしれないのです。

多くの医療従事者は医療とは実体——手術や薬——だと思つているが、実は意味そのものなのです。実際に医療で対象としているのは幸福、幸せになってほしいのです、患者さんに。それは物ではなく、意味、つまり構成概念ですね。

例えばここに九十歳のお年寄りがいる。内臓も

手足もかなり障害を受けている。その人が、癌になつたとする。外科医は一生懸命手術する。でも手術がうまくいかなくて亡くなることだつてあります。そのときに、意味の世界で見ると二つの評価がある。九十歳で癌で強くて大変な患者さんを、この外科医は頑張って工夫しながら手術してくれたが、失敗をも恐れずに頑張つたという評価の一方で、無駄な手術をした浅はかなドクターだという評価になるかもしれない。要するに医療というのは意味づけなのです。

患者さんは時系列の中で意味づけを変えていく。たとえば、仕事、仕事で生きてきたビジネスマンが難病になる。奥さんは当然ショックを受けるけれど、あるとき、夫が難病になつたおかげで自分のところにやつ戻つてきたと思ふかもしれない。そういう意味づけができた途端、現状が輝いてくる。難病の告知をされた過去さえもプラスに見えてくる。それを意味の再構成 (Meaning re-construction)、ナラティブの書き換えといひます。本言は、どんな事象や事件も、人間社会に起きていることに無駄なものはない。どんな病気で悩んでいても、どんな重篤な症状があるにしても、それを肯定的に捉えられるかどうか。よかつたまでは言わなくてもいい。普通に肯定的に、「ああ、そうなんだね」と捉えられるかどうか。こういうふうに医療従事者と患者さんがギアを入れ換えた途端に、人はいきいきと生きられる様になる

可能性がある。  
——ギアの入れ換えはどのようにすれば？

中島 患者さんはもともとナラティブを書き換える能力を備えている。それは人間に内在する力なのです。一つの事象、一つの事実は、実は複数の意味、つまり最初から複数のナラティブを持つている。それを見出すことは、患者さんが今を生き、過去を再解釈し、希望を持って将来を生きるための力なのです。それがあれば、老化においても、治らない病気においても、その瞬間を生きていける。けれど、ナラティブの書き換えを無理やり起こすことは絶対あり得ない。本人が目づかんで、意味づけをしないと行けないのです。

そのときに医療に何か必要かという、症状のコントロールです。単に痛みのコントロールという狭い領域でなく、いろいろな症状をコントロールする。すると本人は頭が回り始める。振り返ることができる。最初は言葉を見つけれないけれど、誰か聞いてくれる人がいると、患者さんは語り始めるわけです。「それはどういう意味なんですか」と聞くと、さらに深く考えて自己の内面に降りていく。対話の相手は、肯定的に見てくれる人。肯定的というのは、対等に接するということです。重篤な病気で、家族や世間から見捨てられていても我々は肯定的に対等に見る。すると患者さんは笑顔になる。

新潟病院の新病棟は「ことごとおとなのための

医療センター」というのですが、根底にある概念は「生涯発達」で、人間はどんな年齢であつても、どんな症状や病気があつても、死の二秒前まで変化して成長していけるという考え方をす。

これは何と対立するかということ。「人間は目的を持って生まれてきているから、目的を達成できない人間には意味がない」という概念であり、後者の考え方が社会に満ち溢れています。私はその人が人間をダメにし、社会を貧困にし、医療を空回りさせ、元気がない社会にしていると思ふ。絶望のほうが多いから。

——どのようにしてその考えに訴けかけたのですか？

中島 日々、患者さんと出会つているからです。私は最初は研究者でした。大学院の間にアメリカに留学して、NIH (米国立衛生研究所) でトップレベルの研究をしていた。日本に帰つて大学院を修了したときに、患者団体に呼ばれて話をしてくれと言われた。患者さんが幸せになるような秘訣とか、いい話を聞かせてほしいと。でも、そのときは、難病になるとだんだん悪くなつて、口から食べられなくなって経管流動食になつて、呼吸器をつけて……最後は死んでしまうという「ステージ理論」しか持ち合わせていなかった。そんなことを言つても患者さんは元氣にならない。そこでおかしと気づいたので。その解決策をずっと悩んできた。医者になつて。

わかつたのは、二〇〇〇年頃ですね。その前に

も感覚的にはわかっていたので、患者さんは「先生と話す元気になります」と言ってくれるのだけれど、理論としてまとめたのは十二三年前ですかね。やつとギアチェンジするセオリーがわかったのです。

これは世界的な流れでもあります。例えばオランダのマハルト・ヒューバー博士というお医者さんは、健康概念を変えようと呼びかけている。病院に来る患者さんが言う唯一の言葉は「治してください。治りますか」。次にドクターが言う決まり文句は、「歳だから治るわけありません」。それで現代医療は空回りしている。なぜか？ WHO（世界保健機関）の健康の定義を知っていますか？ complete physical, mental and social well-being 完全に良い状態、と書いてある。それが健康だ。それが頭を支配しているから、意識にならなければ治つたことにならないと思ってしまう。

そうではなく、適応する能力こそが健康なんだとヒューバー博士は言います。例えば両足が動かなくなった人は最初パニックになる。しかし、こういう状況に直面した人間が、もう一度その状況に適応できる能力が健康なんだ。それが阻害され、絶望したり、うまくできない時に病気というのだ。では、どうするか？ 両足が動かない状況に適したりハビリをして、電動車椅子や適したデバイスによって、その人が家でも職場でも移

動しようと思える様になれば、完全に歩けなくても、それは医療として成功である、と。医療従事者も心が楽になります。何をやればいいのか明確なのですから。

すべて人間は、いつか一〇〇%治らない病気になるって、一〇〇%死ぬ。そのことだけは絶対的な話です。ただ、いつそれが起きるかわからない。母親のお腹の中で病気になることもあれば、九十九歳まで生きる人もいる。与えられた人生はそれぞれ違つかもしれないけれども、その間にいかにいきいきと生きるのか、それを支援すればいいと頭を切り替えば空回りの医療はなくなる。

たとえば、新鶴病院がマザーホスピタルとして治療を進めるロボットスーツHAL (Hybrid Assistive Limb) の活用もそのひとつです。これがあれば、歩行困難な人が歩みを再び学ぶことができる。機械とともに生きる人生は人工的だという議論がありますが、冒頭申し上げたように人間はもともと言葉を獲得する前から道具とともに脳を成長させてきた。ロボットスーツというのは、それと同じことをしているだけで、機械を使うのは決して悪いことではない。人類の進歩を支えた火も道具ですからね。

「よく言われる『治らない病気を診る』というのは？」  
**中島** 医者や看護師は治る病気を診るのではなく、治らない病気を診るのが本来の仕事。治らないから医者が要る、治らないから看護師が要る。しか

し多くの医療機関や医療従事者は、治せるから医療が成り立つと思っている。それは間違っています。

繰り返すと、人生の目的を自己決定して生まれてきた人は誰かいますかということです。お母さんのお腹の中で、お父さんの精子とお母さんの卵子で生まれて産道を通って来るときに、自己決定して生まれて来る人はいません。ところがみんな思い込んでいます。たとえば、「自分の人生は教師」だ。教師であれば立派だけれども、教師に戻れないのだったら、こんな人生は意味がないとか、自分は尊敬ある人間だから、尊敬を失うんだったら殺してくれとかいうのは、まるで自己決定して生まれてきたみたいですよ。そうではない。

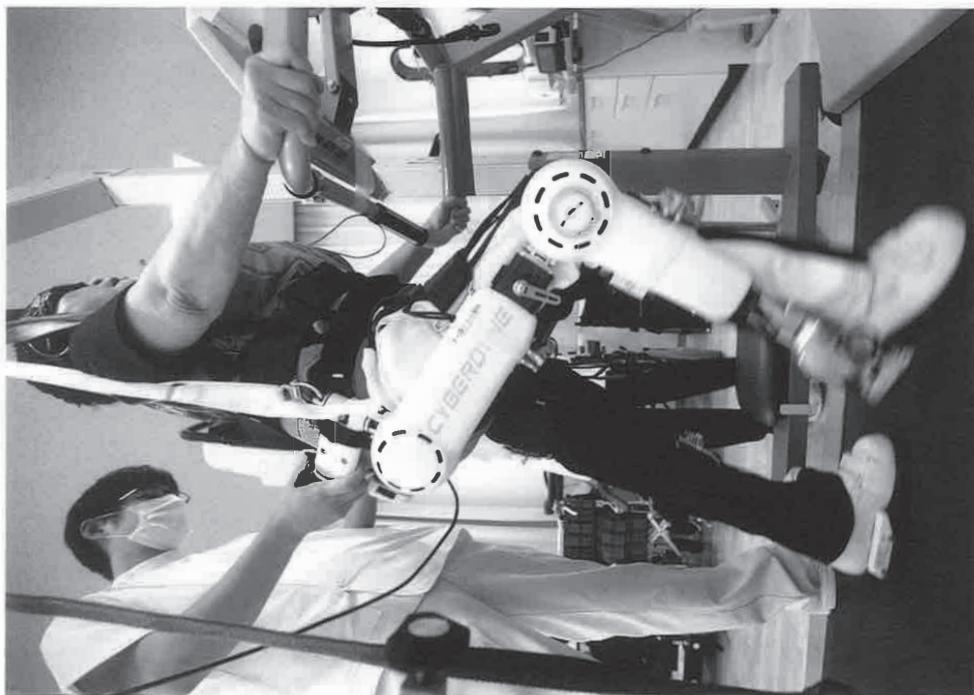
こうした考えに導いてくれたのは患者さんです。患者さんは哲学者です。我々は五時になったらビール飲みに行きたいという欲求を満たそうという人生だけれど、患者さんは自分の努力ではどうにもならない事実、大災害に直面している。そういう超越に直面するのは、ある意味、神の世界に触れているわけです。そこを突き抜けることは悟りの世界です。そういう人たちと我々は対話し、教わる。それを理論化して、新たな難病患者さんや治らない病気の患者さんに、媒介者となって伝えられたいと思っています。

そういう気持ちで接していると、患者さんは自らつかめるようになる。難病の人は、他の人が経験できない新たな体験をしている。未知との遭遇です。

それはある意味で素晴らしい。だから病気とともに生きるの何とも不幸じゃない。多くの人は健康が幸せで病気になることは不幸だと思っている。私から言わせれば全員が病気になる。幸福か不幸

かは、病気とどう対面しているかによって決まる。そのときには必ず他者の援助も必要です。そこで他者と対等の関係性を築く力も、また育めばいい。多くの人は、人の世話になりたくないと言

います。そうじゃない。他者のすばらしさを認め、自分のすばらしさも認め、他者と対等に結び合っているかどうか。そこに個人も社会も幸せになる鍵があるのです。



**HAL Hybrid Assistive Limb**  
体の電位信号から人の隨意運動意図をとらえて、その動作を補助する下肢装着型補助ロボット。歩行困難な人のリハビリを支え、歩行改善・回復効果が期待されている。

# 2

## 神経・筋疾患治療のための医療機器 HAL-HN01医師主導治験の実施研究 —Cybernic neurorehabilitation—

独立行政法人国立病院機構新潟病院 中島 孝

Key words ロボットスーツ / HAL / サイバニクス / リハビリテーション / 医師主導治験

### 1. 新医療機器の臨床利用のための治験

新医療機器の臨床利用のためには、対象、効能効果・臨床性能、安全性を検証するために法律で定められた臨床試験すなわち治験を実施し、その結果に基づいて医療機器製造販売承認申請を行い、標準的な治療法として医療保険適用を承認してもらう必要があります。治験は ICH (日米EU医薬品規制調和国際会議) によって定められた臨床試験統計学、倫理学、標準化方法に従って行われ、その体制は ICH E6 Good Clinical Practice (GCP) で定められ、それを翻訳したものが「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令 (厚生省令第二十八号)」です。医療機器治験では「医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令 (厚生省令第三六号)」に定められ、ISO14155:2011 を反映した改正が行われています。



なかじま たかし  
中島 孝

Author 著者

独立行政法人 国立病院機構新潟病院 副院長 (神経内科)

1983年 新潟大学医学部卒。1985年～1991年 新潟大学大学院医学博士課程 (医学博士)。1987年～1989年 Fogarty Visiting Fellow, Biological Psychiatry Branch, National Institute of Mental Health, National Institutes of Health (USA)。1991年～2003年 国立療養所犀潟病院 神経内科医長、放射線科医長、臨床研究部病態生理研究室長 (併任)。2001年～2004年 厚生労働省薬事・食品衛生審議会 専門委員。2004年～現在 独立行政法人国立病院機構新潟病院 副院長、

新潟大学脳研究所非常勤講師、独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA) 専門委員。  
専門分野: 神経内科学、神経リハビリテーション医学、遺伝子・統計学的診断、QOL/PRO 臨床評価研究、臨床試験デザイン、難病ケア・緩和ケア。所属学会・役職: 日本神経学会 (代議員、専門医、指導医)、日本認知症学会 (専門医)、日本内科学会 (認定医)、日本在宅医療学会 (評議員)、日本脳神経 HAL 研究会 (世話人)、日本リハビリテーション医学会、日本神経治療学会、日本小児神経学会、日本遺伝カウンセリング学会 (臨床遺伝専門医)。新潟病院、治験管理室。



希少難病の分野では、企業は治験に消極的なため、医師が企業から薬物・機械器具の提供を受けて治験を行うことが2003年の改正で医師主導治験として可能となっています。これにより医師が難病患者の真に望む主要評価項目を設定できるようになりました。希少疾病用医薬品・希少疾病用医療機器指定制度があり、優先審査、優遇措置が受けられます。さらに、2014年11月に、薬事法は「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」（医薬品医療機器法、薬機法）に変わりました。

治験結果は治験総括報告書にまとめられますが、国際誌でエビデンスとして公表するためには、国際医学雑誌編集者会議 (International Committee of Medical Journal Editors ; ICMJE) のリコメンデーションに従う必要があります。

## 2. 今までの随意運動の治療

随意運動は人が内的環境を自ら整え、主体的に生きていく際に重要な機能です。随意運動障害を来す病気として、脳血管障害、脊髄損傷を始め、難病に分類される多発性硬化症、HAM (HTLV-1 関連脊髄症)、パーキンソン病、脊髄小脳変性症、筋萎縮性側索硬化症、脊髄性筋萎縮症、筋ジストロフィー等様々な疾患があります。これらの根治療法の開発のみならず、随意運動機能に対する治療法確立が重要な課題であり、とくに歩行能力の障害に対しては Ambulation disorder (歩行不安定症) に対して治療方法を研究する必要があります。

随意運動障害の治療法として、脳卒中モデルを基にした反射階層理論<sup>1)</sup> ポリオモデルを基にした PNF (固有受容性神経筋促通法)<sup>2)</sup>、脳性麻痺モデルから導かれた Bobath 法<sup>3)</sup> などがありますが現代の脳神経科学に基づいていません。新しい理論と方法として、促通反復療法 (川平法)<sup>4)</sup> があり、機器を使う方法として山海嘉之教授の提唱する Cybernetics (サイバニクス) に基づく Cybernetic neurorehabilitation が位置づけられます。

## 3. 新しい随意運動治療：サイバニクスに基づく Neurorehabilitation

サイバニクスは Cybernetics、Mechatronics、Informatics を融合した、装置と人の身体/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す。山海はそれに基づいて生体電位駆動型装着型ロボット、すなわち随意運動意図に



対応して皮膚表面に出現する Motor unit potential を検出し、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、適切なモータトルクで随意運動を増強する HAL (Hybrid assistive limb) を発明しました。HAL は、装着者の随意運動意図に基づき操作する、サイバニック随意制御 (CVC: Cybernic Voluntary Control)、HAL 内部の運動データベース (例、起立、歩行、走行等) を参照し、意図した正しい運動パターンを完成させる サイバニック自律制御 (CAC: Cybernic Autonomous Control)、装着者に HAL の重量を感じさせない、サイバニックインピーダンス制御 (CIC: Cybernic Impedance Control) により構成されています<sup>5)</sup>。

HAL を使うと運動プログラム理論<sup>6)</sup> の理想的な脳・神経・筋系再プログラミングを現実に行える可能性があります。HAL の 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、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ます。CAC により歩行などの正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ます。HAL には人の身体機能を増強する特徴だけでなく、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ります。山海は以前から、iBF 仮説 (interactive Bio-Feedback hypothesis) すなわち、“動作意思を反映した生体電位信号によって動作補助を行う装着型ロボットスーツ HAL を用いると、HAL の介在により、HAL と人の中枢系と末梢系の間で人体内外を經由してインタラクティブなバイオフィードバックが促され、脳・神経・筋系の疾患患者の中枢系と末梢系の機能改善が促進されるという仮説”を提唱しています。脳・脊髄・運動神経・筋の障害からくる歩行不安定症に対して、患者が HAL を装着して定期的に歩行練習を行うことで、HAL を脱いだ後の歩行改善効果が期待されています<sup>7-9)</sup>。

## 4. ロボットスーツ HAL-HN01

HAL-HN01<sup>8)</sup> はサイバーダイナ株式会社で HAL 福祉用とは別に開発・製造されている治験モデルであり、医療機器品質保証のための国際標準規格 ISO13485 に基づき製造され神経・筋難病疾患等における特徴的な微弱でまばらな運動単位電位を検出・処理する機能が実装され、筋萎縮が高度な患者が使用するための強



度と構造を有しています。このモデルはEUの医療機器としてのCE0197を取得し(2013年8月)、ドイツで脊髄損傷に対する労災保険適用をうけ実際にHAL-ML05として臨床利用が開始されています。最も難易度の高いと思われる神経・筋難病疾患で動作することで、脳卒中や脊髄損傷を含むあらゆる脳・脊髄・神経・筋疾患による歩行不安定に対応可能と思われれます。

## 5. HALによる歩行改善治療プログラム

HAL<sup>®</sup>福祉用や医療用のHAL-ML05を用いて脳卒中片麻痺患者に対して臨床研究が行われ、歩行改善効果が認められています<sup>10,11)</sup>。ドイツで不全脊髄損傷に対して、HAL-ML05を使った歩行練習により歩行改善効果が得られています<sup>12,13)</sup> (<http://www.neurology.org/content/83/5/474/suppl/DC1>)。

厚生労働省難治性疾患実用化研究事業(2012年度～2014年度)において、多施設共同医師主導治験として“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-短期効果としての歩行改善効果に対する無作為化比較対照クロスオーバー試験:NCY-3001試験”が行われました。目的は緩徐進行性の希少性神経・筋難病患者の歩行不安定症がHAL-HN01を短期間、間欠的に治療的装着することで改善するという有効性と安全性を評価することです。対象疾患は、脊髄運動ニューロンより下位病変に基づく神経・筋疾患であり、脊髄性筋萎縮症、球脊髄性筋萎縮症(SMA)、下肢症状が緩徐進行性の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、先天性ミオパチー、筋ジストロフィーおよび同等と見なされるものです。

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、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2014年9月から開始しました。対象疾患にはHAMだけでなく、その他の原因によって起きた慢性単相性痙性対麻痺症による歩行不安定症として遺伝性痙性対麻痺、外傷性脊髄損傷なども含まれています。平成27年度から日本医療研究開発機構研究費 難治性疾患実用化研究事業「希少難治性脳・脊髄疾患の歩行障害に対する生体電位駆動型下肢装着型補助ロボット(HAL-HN01)を用いた新たな治療



実用化のための多施設共同医師主導治験の実施研究」に引き継がれました。今後、多発性硬化症、NMO、パーキンソン病などのあらゆる歩行不安定症に対する比較対照試験を計画しており、そのための準備研究を行っています（ビデオ 1,2）。

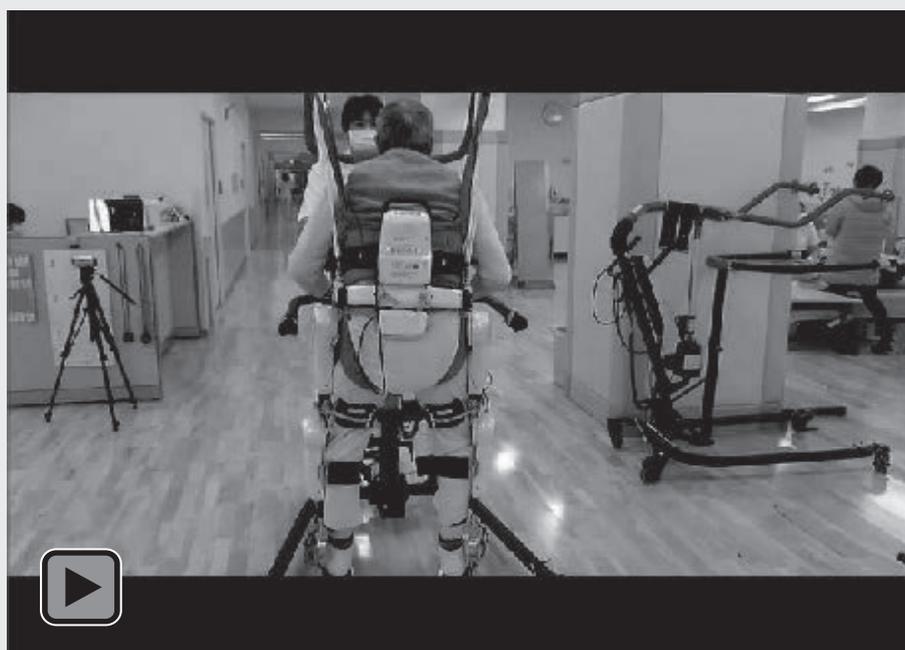
歩行リハビリテーションは日本において介助か、平行棒内で行われることが多いのですが、ホイストによって安全性を確保した上で、HAL を使用する歩行治療プログラムはあらゆる疾患に応用可能と考えられます（写真 1）。

## 6. 今後：治療概念と HAL 複合療法

薬剤と HAL とを複合療法（combined therapy）として使うことでさらに改善を得られる可能性があります。自然経過として歩行障害が進行するなど徐々に悪化していく病態に対して（A）治療薬（核酸医薬、抗体医薬、幹細胞、iPS）による単独療法として、悪化の速度を緩めるなどの何らかの効果があり（B）、さらに、HAL 単独療法で効果があれば（C）、最終的には、それらを組み合わせた複合療法（D）によりさらにより臨床改善効果が得られると考えられます（図 1）。

HAL による治療を human enhancement 技術と考え、Transhumanism 概念に基づく Beyond therapy（超治療）とするのは妥当ではありません。iBF 仮説に基づいて、装着患者がダイナミックに病態や外界に対して適応する際に必要な脳・神経・筋の可塑性を促進する医療技術と考えています。この意味で HAL は、正常・異常の健康概念からではなく、人の適応概念に基づく健康概念により構築され、2011 年に BMJ で提唱された新たな健康概念、「健康とは社会的、身体的、感情的問題に直面したときに適応し自ら管理する能力」に対応しています。

希少性難病は世界の人に共通の課題であり、それを解決することで、他の医学分野も同時に進歩します。また、人と人は普遍的に時空を超え疾患を超えて助け合うことが可能です<sup>14</sup>。



ビデオ1 動画

パーキンソン病における薬物と HAL の複合療法の例、H&Y 5 度の患者で HAL による歩行プログラム（1 回 300m 以上で 6 回／2 週間）で行いました。安全のために移動型ホイストを使用しています。



ビデオ2 動画

移動型ホイストを装着して、前後の歩行スピードと姿勢を重ね合わせ画像で評価しました。明らかに、HAL 歩行プログラム後に前傾姿勢の改善と歩行スピードの改善を認めています。





写真 1

ホイスで転倒予防、免荷して、トレッドミル上でHALを使った歩行プログラムは理想的な歩行プログラムであり、疲労感を最小限にして運動学習が可能です。

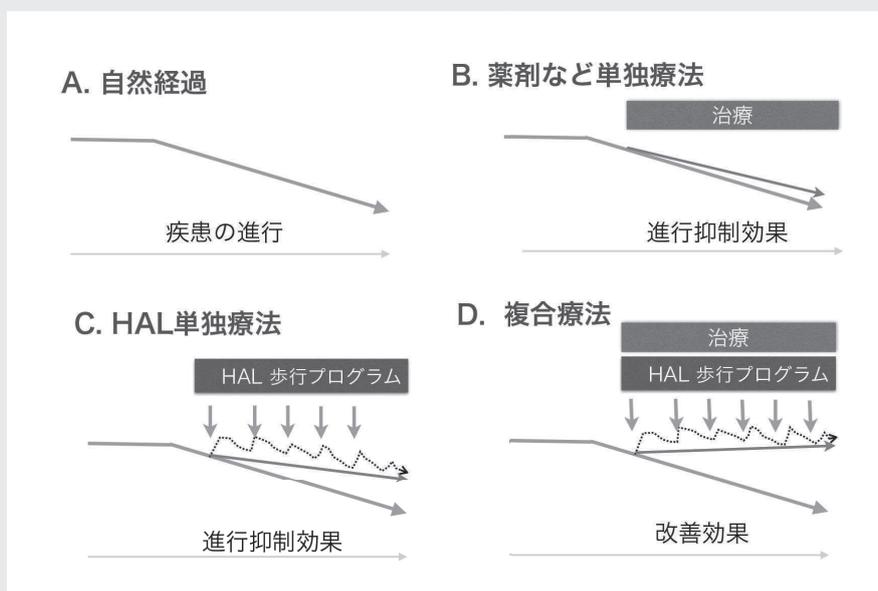
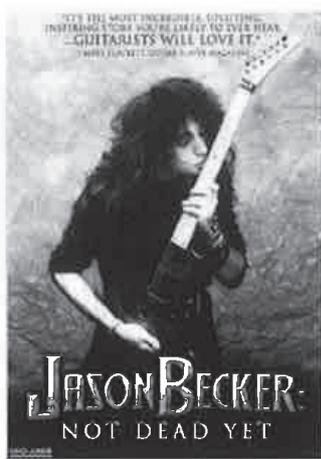


図 1

想定される神経難病の自然経過 (A) 薬剤などの単独療法 (B)、HAL 単独療法 (C) における経過を示します。複合療法 (D) により改善効果はさらに期待できる。赤線は治療によって変化した想定経過を示します。

**【参考文献】**

- 1) Brunnstrom S. : “Movement therapy in hemiplegia: A neuro-physiological approach”, Harper & Row (1970).
- 2) Kott MBS, Voss DB. : “Proprioceptive neuromuscular facilitation”, Harper & Row (1956).
- 3) Bobath B. : “Adult hemiplegia: Evaluation and treatment”, 2nd ed. Heineman Medical Books (1978).
- 4) Kawahira K, Noma T, Iiyama J, Etoh S, Ogata A, Shimodozono M. : Improvements in limb kinetic apraxia by repetition of a newly designed facilitation exercise in a patient with corticobasal degeneration. *Int J Rehabilitation Res*, **32**:178-183, 2009.
- 5) Suzuki K, et al. : Intention-based walking support for paraplegia patients with Robot Suit HAL. *Advanced Robotics*, **21** (29) : 1441-1469, 2007.
- 6) Bernstein NA, : “The co-ordination and regulation of movements”, Pergamon Press (1967).
- 7) 中島孝 : ロボットスーツ HAL による歩行改善効果の可能性. 日本医事新報, **4691**: 50-51, 2014.
- 8) 中島孝 : ロボットスーツ “HAL—HN01 (医療用 HAL)”. 医学のあゆみ, **249** (5) : 491-492, 2014.
- 9) 中島孝 : 脳、脊髄、神経・筋疾患に対する HAL の医療応用の基本戦略—医師主導治験の経験から—. *Clin Eval*, **42** (1) : 31-38, 2014.
- 10) Watanabe H, et al. : Locomotion improvement using a hybrid assistive limb in recovery phase stroke patients: a randomized controlled pilot study. *Arch Phys Med Rehabil*, **95** (11) : 2006-12, 2014.
- 11) Nilsson A, et al. : Gait training early after stroke with a new exoskeleton—the hybrid assistive limb: a study of safety and feasibility. *J Neuroeng Rehabil*, **11**: 92, 2014.
- 12) Cruciger O, et al. : Locomotion training using voluntary driven exoskeleton (HAL) in acute incomplete SCI. *Neurology*, **83** (5) : 474, 2014.
- 13) Aach M, et al. : Voluntary driven exoskeleton as a new tool for rehabilitation in chronic spinal cord injury: a pilot study. *Spine J*, **14** (12) : 2847-53, 2014
- 14) 中島孝 : 難病の画期的治療法 HAL-HN01 の開発における哲学的転回. 現代思想, **42** (13) : 137-145, 2014.



## ジェイソン・ベッカー： Not Dead Yet

2012年製作のアメリカ映画、ジェシー・ヴィレ監督作品。主人公のジェイソン・ベッカーは、1969年カリフォルニア生まれのヘヴィメタルギタリスト、作曲家。筋萎縮性側索硬化症(ALS)の療養をしながら音楽活動を続けている。[<http://jasonbeckerguitar.com>] (Kino Video, 2012年発売)

## ALSケアのすべてが描かれた音楽映画

この映画は日本では2014年11月に封切られ、地域に根ざした映画館で上映されている。観客動員数・興行収入を目指して製作されていないが、ヘヴィメタルのギタリスト、ALSや筋ジストロフィーなどのケア支援者の注目を集めている。

ジェイソン・ベッカーの生い立ちから現在までの状況が、父のナレーションにより進行するドキュメンタリーである。映画はボブ・ディランの『ミスター・タンブリン・マン』で象徴的に始まり、彼の音楽活動が克明に描かれている。彼は、バッハの対位法を理解し、左手だけで演奏ができる超絶技巧を有する稀有なギタリストである。父から音楽の英才教育を受けたが、映画では本人が自らギターにのめり込んでいく様子がわかる。

17歳でマーティー・フリードマンとカコフォニーというバンドを結成、1987年に『スピード・メタル・シンフォニー』というアルバムでデビューした。21歳の時、

“A little ain't enough”の制作中に左手足の筋力低下を発しALSと診断された。栄光を得る寸前に音楽活動中止を余儀なくされ、死んだと思われた。彼は絶望した。一番悪かったのは、病気を告知されギター演奏が不能になった直後である。しかし、支援者と仲間の助けと最新の技術により、四肢麻痺が進行する中で音楽活動を再開し、生氣を取りもどす。

アメリカでは制度的に気管切開・人工呼吸療法の導入は困難だが、家族とともに選択し、不安と問題がある中で、賞賛され、今を生き抜いていく。この映画には、PEG栄養食の工夫、視線を使ったエア文字盤、外出支援、音楽活動など、国を超えたALSケアのすべてが描かれている。彼の最近の作品“Higher”は絶望からの再生の音楽に聴こえる。

### 中島 孝

国立病院機構新潟病院副院長(神経内科)

## リハビリロボットの現状

池田 哲彦\* Tetsuhiko Ikeda 遠藤 寿子 Hisako Endoh 中島 孝\*\* Takashi Nakajima

独立行政法人国立病院機構新潟病院神経内科 (医長\*, 副院長\*\*)

近年注目されている歩行リハビリ用ロボットは、当院などを中心に多施設共同治験も行っているサイバーダイナ社HALが先行している。HALは随意運動意図を反映した運動単位電位を皮膚表面から「生体電位信号」として検出し動作する。本人の「歩く」という意思を反映し動き、その感覚が再度本人に認識されるフィードバック現象が予想されている。それを引き出すために医師、リハビリスタッフのスキルと、患者への適切な指導が必要であるが、従来を超える高いリハビリ効果の可能性がある。HAL歩行改善効果の無作為化比較対照治験 (NCY-2001試験, NCY-3001試験)の報告が待たれている。

近年注目されているリハビリロボットの導入は、2008年10月サイバーダイナ社のロボットスーツHAL<sup>®</sup>レンタル開始以後、画期的な進化をみせている。ロボットの定義は多様であり、文化によって左右され、わが国ではロボットアニメ等の影響が強く、海外ではSF小説や映画に影響されている。「ロボット政策研究会報告書～RT革命が日本を飛躍させる～」(2006年5月ロボット政策研究会)は、「センサー、知能・制御系、駆動系の3つの要素技術を有する、知能化した機械システム」とロボットを定義している。このうち、身体障害者のリハビリで用いることを目的としたロボットは、さまざまに開発され検証されようとしている。歩行支援型以外に上肢動作支援、手指動作支援など多岐にわたっている。歩行リハビリ用のロボットは、わが国では、GCP省令に基づき、当院などを中心に多施設共同治験も行っているサイバーダイナ社のHALが先行している。他に、トヨタ自動車社のリハビリテーション用パートナーロボット「自立歩行アシスト」、本田技術研究所「リズム歩行アシスト」などがある。類似の形状をもつものとしては、海外ではEkso Bionics社「Ekso」、Argo社「ReWalk」、Hocoma社

「Lokomat」なども有名である(図)。それぞれブライツホルン登山やロンドン・マラソンにフルマラソン出場などを引く実績があるが、実際のリハビリでの臨床評価は『Stroke』誌2007年のLokomatを用いた脳卒中リハビリの報告や、『BMC Neurology』誌2013年のサイバーダイナ社のロボットスーツ「HAL」を用いた脳卒中リハビリの報告がある<sup>1,2</sup>。両者とも外骨格装着型の歩行支援型ロボットだが、Lokomatは従来のリハビリとの有意差が出なかったとされる。ロボットリハビリを考える際に、リハビリを含む随意運動トレーニングには何が重要かを再度振り返る必要がある。より効率的で有効な運動学習、すなわち運動トレーニングは、目的動作において必要とされる各々の肢体についての運動意識が必須である。身体感覚と随意運動意図に関連づけられた運動の意識がなければ、リハビリ効果は著しく低くなってしまふ。受動的に動作を繰り返したところで、リハビリ効果は向上しない。HAL以外のLokomatなどの外骨格型ロボットは装着者の運動意図を生体電位からとらず、関節角度変化、床反力センサーなどの機械的なトリガーを基に、設定された歩行パターンに基づき動作するのに対し、HALは

随意運動意図を反映した運動単位電位を皮膚表面から「生体電位信号」として検出し動作(サイバニック随意制御:CVC)し、他のパラメータも参照しながら、歩行パターンによるサイバニック自律制御(CAC)が組み合わさり動作する。このメカニズムは山海嘉之氏が発明したハイブリッド制御であり、国が保有するHALの基本特許である。外骨格自体の重さを感じさせないサイバニックインピーダンス制御(CIC)も組み込まれている。これらの制御により、適応患者さんにHALが正しく装着され動作すると装着者は重さを感じず、歩行疲労感も最小限となる。本人の「歩く」という意思を反映し動き、その感覚が再度本人に認識されるというフィードバック現象がおき、HALを脱いだあとで歩行が改善しているのである。この仕組みは山海嘉之氏が提唱するインタラクティブ・バイオフィードバック(iBF)仮説から説明される。HALの介在により運動現象がよみがえり、脳・神経系と筋骨格系の情報伝達のサイクルとして繰り返されることでリハビリとなる。Lokomatで従来の歩行プログ

ラムとの有意差がなかった背景は、生体電位信号を利用していないためとわれわれは想像している。生体電位を使用しないロボットリハビリでは、装着した時点で動作し容易にみえる。一方、HALは運動への能動的意識が必要であり、それを引き出すためにはHALを使用する医師、リハビリスタッフのスキルと、患者への適切な指導が必要となる。しかし、HALの習熟とともに従来では得られない高いリハビリ効果が達成できる可能性がある。ある患者は、HALのリハビリについて「HALと社交ダンスしているようだ」と表現した。つまり、「歩こうとしなければHALは動かないが、動かそうと力んでもHALは動かず、相手=HALに気持ちを合わせるとはじめて上手に動く」と表現される。この点を十分理解することで、従来のリハビリロボットでは得られなかった随意運動の学習効果(リハビリ効果)を生み出し得る。HALは脊髄損傷でも『Neurology』誌で有効性が報告されている<sup>3</sup>。HAL医療モデル(HAL-HN01)は神経・筋疾患の生体電位信号を検出処理可能とする性能があり、従来

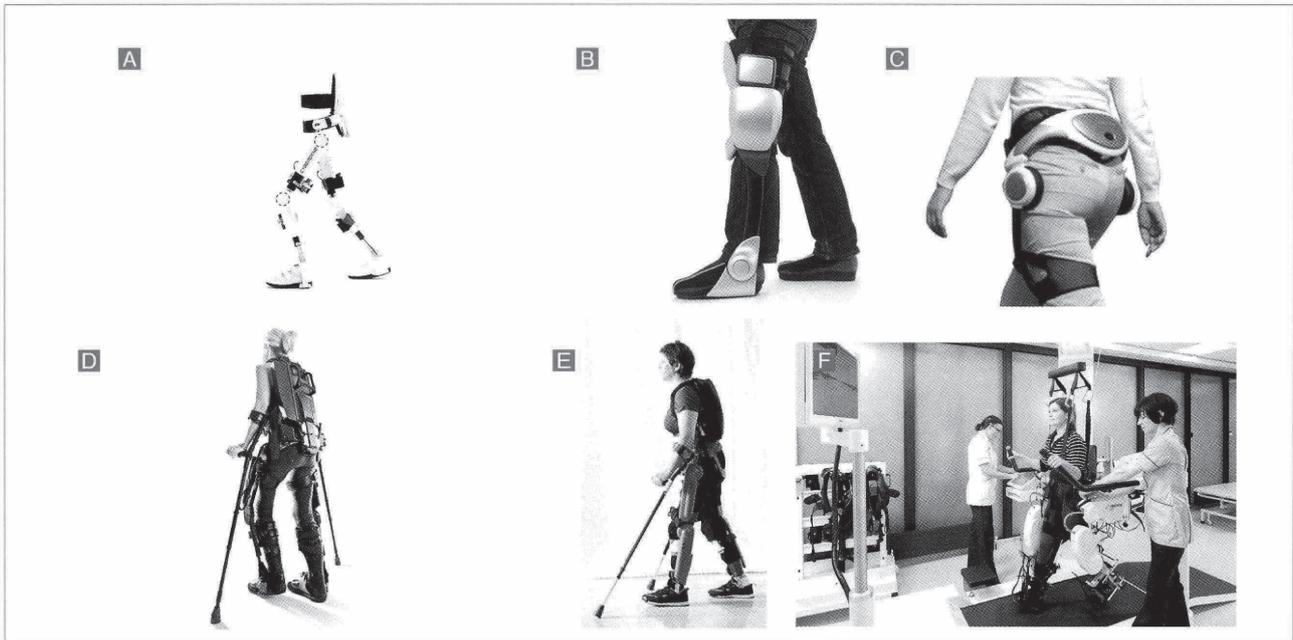


図 歩行リハビリ用外骨格ロボットの種類

- A : サイバーダイネ社ロボットスーツ「HAL」 (<http://www.cyberdyne.jp/images/mv2.jpg>)  
 B : トヨタ自動車社リハビリテーション用パートナーロボット「自立歩行アシスト」 ([http://www2.toyota.co.jp/jp/news/11/11/nt11\\_040.html](http://www2.toyota.co.jp/jp/news/11/11/nt11_040.html))  
 C : 本田技術研究所「リズム歩行アシスト」 (<https://unit.aist.go.jp/is/ci/event/131031/04.pdf>)  
 D : Ekso Bionics社「Ekso」 (<http://www.wired.co.uk/magazine/archive/2012/02/start/step-by-cybernetic-step>)  
 E : Argo社「ReWalk」 (<http://advance.einstein.edu/page.aspx?pid=374>)  
 F : Hocoma社「Lokomat」 (<http://www.hocoma.com/de/partner/klinische-partner/>)

の歩行リハビリと歩行改善効果を比較する無作為化比較対照治験(NCY-2001試験, NCY-3001試験)が行われており, 治験結果の報告が待たれている<sup>4</sup>。

#### REFERENCES

- 1) Husemann B, Müller F, Krewer C, et al. Effects of locomotion training with assistance of a robot-driven gait orthosis in hemiparetic patients after stroke : a randomized controlled pilot study. *Stroke*. 2007 ; 38(2) : 349-354.
- 2) Kawamoto H, Kamibayashi K, Nakata Y, et al. Pilot study of locomotion improvement using hybrid assistive limb in chronic stroke patients. *BMC Neurol*. 2013 ; 13 : 141.
- 3) Cruciger O, Tegenthoff M, Schwenkreis P, et al. Locomotion training using voluntary driven exoskeleton(HAL) in acute incomplete SCI. *Neurology*. 2014 ; 83(5) : 474.
- 4) 中島 孝. 脳, 脊髄, 神経・筋疾患に対するHAL<sup>®</sup>の医療応用の基本戦略—医師主導治験の経験から—. *Clinical Evaluation*. 2014 ; 42(1) : 31.

## Quantitative Assessment of Head Motion toward Functional Magnetic Resonance Imaging during Stepping

Kousaku SAOTOME<sup>1,2\*</sup>, Akira MATSUSHITA<sup>1,3</sup>, Kei NAKAI<sup>3</sup>, Hideki KADONE<sup>1</sup>,  
Hideo TSURUSHIMA<sup>3</sup>, Yoshiyuki SANKAI<sup>1,4</sup>, and Akira MATSUMURA<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Center for Cybernetics Research, University of Tsukuba,  
1-1-1 Tennoudai, Tsukuba, Ibaraki 305-8577, Japan

<sup>2</sup>Graduate School of Comprehensive Human Science Majors of Medical Sciences, University of Tsukuba

<sup>3</sup>Department of Neurosurgery, University of Tsukuba

<sup>4</sup>Graduate School of Systems and Information Engineering, University of Tsukuba

(Received February 4, 2015; Accepted September 15, 2015; published online November 6, 2015)

**Purpose:** Stepping motions have been often used as gait-like patterns in functional magnetic resonance imaging (fMRI) to understand gait control. However, it is still very difficult to stabilize the task-related head motion. Our main purpose is to provide characteristics of the task-related head motion during stepping to develop robust restraints toward fMRI.

**Methods:** Multidirectional head and knee position during stepping were acquired using a motion capture system outside MRI room in 13 healthy participants. Six phases in a stepping motion were defined by reference to the left knee angles and the mean of superior-inferior head velocity ( $V_{mean}$ ) in each phase was investigated. Furthermore, the correlation between the standard deviation of the knee angle ( $\theta_{sd}$ ) and the maximum of the head velocity ( $V_{max}$ ) was evaluated.

**Results:** The standard deviation of each superior-inferior head position and pitch were significantly larger than the other measurements.  $V_{mean}$  showed a characteristic repeating pattern associated with the knee angle. Additionally, there were significant correlations between  $\theta_{sd}$  and  $V_{max}$ .

**Conclusions:** This is the first report to reveal the characteristics of the task-related head motion during stepping. Our findings are an essential step in the development of robust restraint toward fMRI during stepping task.

**Keywords:** head movements, motion, kinesis, magnetic resonance imaging, quantitative assessment

### Introduction

Stepping motion has often been used as the multi-joint leg task in functional magnetic resonance imaging (fMRI).<sup>1-3</sup> This consists of coordinated movements where both legs extend and flex alternately and comprise multi-joint interlocking movements of the hip, knee, and ankle joints. Complex motion activates wide regions of the primary motor cortex, premotor cortex, supplementary motor cortex, and sensorimotor cortex.<sup>4-9</sup> These studies are important as they challenge our understanding of gait control in healthy participants and patients with gait disorders.

fMRI using blood oxygenation level dependence is a common approach to the imaging of regions involved

in cognition and motor control, and is now widely used throughout neuroscience.<sup>10-13</sup> It has advantages over positron emission tomography, single photon emission computed tomography, and near-infrared spectroscopy in that it does not require the administration of a contrast medium, and acquires high-resolution images. In fMRI, the translational and rotational head motion during image acquisition is a major source of motion artifact and makes it very difficult to assess brain activity.<sup>14-17</sup> Past studies have attempted to suppress head motion using restraints, however, these are still challenging.<sup>1,2,18-20</sup> Moreover, a number of strategies using fast acquisition have been developed in recent years.<sup>14,15,21-25</sup> However, these techniques cannot often acquire satisfactory images because of excessive head motion.

To develop the robust restraint for stepping motion toward fMRI, the investigation of the characteristics of

\*Corresponding author, Phone: +81-29-853-5858, Fax: +81-29-853-5852, E-mail: saotome84@gmail.com

head motion during stepping is required. Seto et al. quantitatively showed the amount of head motion during hand and ankle tasks in fMRI in detail.<sup>26</sup> Though head motion tends to increase during multi-joint movement tasks such as stepping than single joint tasks,<sup>1,2,26–29</sup> the quantitative assessment of head motion during stepping has not been investigated. The development of the task-suitable restraint for stepping could be an essential step towards the research of brain function for gait control using fMRI.

Our study measured the head and leg motion (three orthogonal translation directions and three rotations) of healthy participants during stepping, and investigated the relationship between the head position and the knee angle, velocity, using a motion capture system. Measurements were performed in a motion capture laboratory outside the MRI room and used 12 cameras to acquire multidirectional head position and the knee angle data. Our data provide accurate and detailed three-dimensional information for the head positions and knee angles, and reveal the characteristics of head motion.

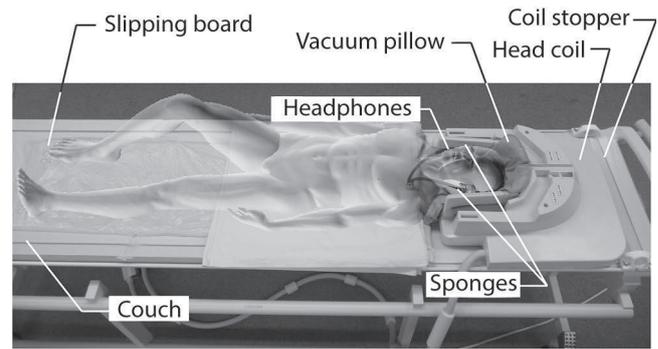
## Materials and Methods

### Subjects

Thirteen young healthy male volunteers participated in this study. The mean  $\pm$  standard deviation of the participants' age was  $23.2 \pm 2.5$  years. Each subject gave written informed consent before entering this study. The protocol was approved by the University of Tsukuba Ethics Committee (No. 745). Prior to participating, volunteers were also screened using checklists. Participants were excluded if they had a history of neurological impairments or physical conditions contraindicative to exercise.

### Experimental setup

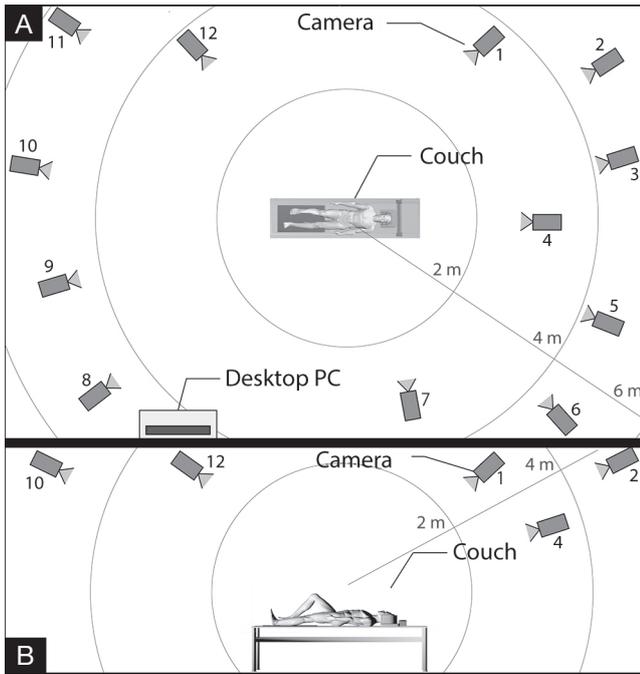
**The couch:** The couch, which was the same shape as the one in the MRI scanner (Philips Medical Systems, Eindhoven, Netherlands), was set up in a motion capture laboratory outside the MRI room (Fig. 1). A 32-channel SENSE head coil was set on the couch, but the anterior part of the head coil was displaced to allow measurement of head position by motion capture. A homemade coil stopper was placed at the top of the head coil to prevent the head coil from sliding. Participants wore socks. A slippery board made of acrylic and wrapped in a polyethylene bag was aligned on the bed so that it would touch the soles during stepping to allow fluid motion of the legs. Participants were positioned on the scanner bed in a supine position and their head was placed in the head coil. The head was restrained using sponges and a beaded vacuum pillow (Tatsuno Cork Industries Co. Ltd., Tatsuno, Hyogo) formed to the shape of each



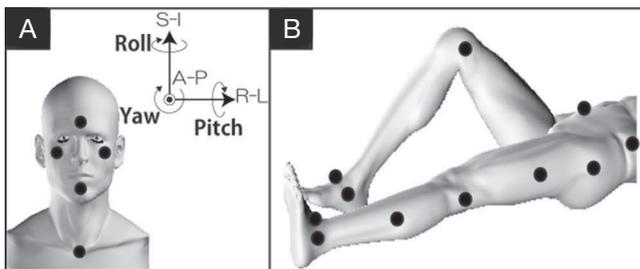
**Fig. 1.** Couch setup. The 32-channel SENSE head coil was set on the couch. The anterior part of the head coil was displaced to measure the head position by motion capture. A homemade coil stopper was placed above the head coil to prevent it from sliding. A slippery board made of acrylic and wrapped in a polyethylene bag was aligned on the bed so that it would touch the soles during stepping to achieve fluid motion of the legs. The participant was positioned on the scanner bed in a supine position and their head was placed in the head coil. The head was restrained using sponges, a beaded vacuum pillow, and magnetic resonance-compatible headphones, which are generally used in most magnetic resonance imaging examinations.

participant's head, and magnetic resonance compatible headphones, which are generally used in most MRI examinations.

**The motion capture system:** The motion of the head and the lower limbs was measured using an MAC3D motion capture system (Motion Analysis, Santa Rosa, California, USA) in a laboratory outside the MRI room. The system consisted of 12 Raptor-4 ( $2352 \times 1728$  pixels) cameras arranged around the couch, and a desktop computer with operating software (Fig. 2). Optical markers were placed on the face of the participant on the middle of the forehead, the right and left cheek bones, and the chin, to compute each three-rotation (roll, pitch, yaw) and three-translation [S-I; superior-inferior, R-L; right-left, and A-P; anterior-posterior of the head (Fig. 3A)]. Markers were also placed bilaterally on the greater trochanter, the lateral epicondyle of the femur, and the lateral malleolus of the fibula to obtain the flexion/extension angle of the knee joint (Fig. 3B). Additionally, a marker was placed on the middle of the clavicles, and six additional markers were also placed on the iliac crest, thigh, medial epicondyle of the femur, shank, medial malleolus, and instep of both legs (Fig. 3B). These were used for supportive purposes in three-dimensional reconstruction of the other markers. The system was calibrated following a standard procedure guided by the software provided by the supplier. After calibration of the camera position and orientation, the residual error in the reconstruction of the three markers on the wand, which was used to collect data for calibration, was

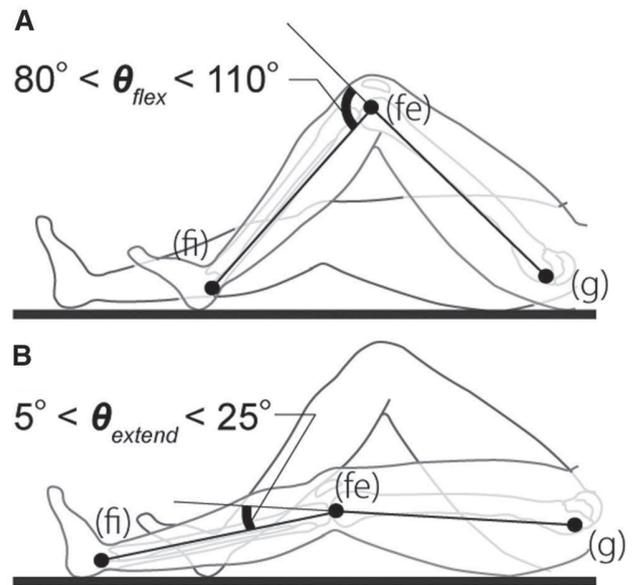


**Fig. 2.** (A) Top view and (B) side view of the motion capture laboratory. The 12 cameras were set around the couch. The desktop computer with operating software was set unobtrusively on the edge of the examination room.



**Fig. 3.** Optical marker positions on (A) the face and (B) the legs. On the face, markers were placed on the middle of the forehead, the right and left cheekbones, and the chin. On the legs, markers were placed bilaterally on the greater trochanter and lateral epicondyle of the femur and the lateral malleolus of the fibula. Additionally, a marker that was used for supportive purposes in the three-dimensional reconstruction of the other markers was placed on the middle of the clavicles, and five additional markers were also placed on the iliac crest, thigh, medial epicondyle of the femur, shank, medial malleolus, and instep of both legs. Each three-rotation (roll, pitch, yaw) and three-translation (S-I; superior-inferior, R-L; right-left, and A-P; anterior-posterior) was defined as shown.

0.539 mm on average with 0.224 mm standard deviation throughout the whole capture area. The system recorded the marker positions at 120 Hz (approximately 8 ms/fr), and the data was calculated in each 56 ms. This is because 56 ms is realistic situation of one slice acquisition for time resolution in typical fMRI sequence.



**Fig. 4.** (A) Flexion target angle ( $\theta_{flex}$ ) and (B) extension target angle ( $\theta_{extend}$ ) of the knee joints.  $\theta$  is defined as the angle between the line connecting the greater trochanter of the femur with the lateral epicondyle of the femur and the line connecting the lateral epicondyle of the femur with the lateral epicondyle of the fibula. (g), the greater trochanter of the femur; (fe), the lateral epicondyle of the femur; (fi), the lateral epicondyle of the fibula.

#### Stepping task

All participants performed stepping in supine position. Participants were instructed as follows: (1) the start position was to entirely extend both legs; (2) the left leg was first flexed; (3) when the knee joint angle ( $\theta$ ) was defined as the angle between the line connecting the greater trochanter of the femur with the lateral epicondyle of the femur and the line connecting the lateral epicondyle of the femur with the lateral epicondyle of the fibula, the flexion target angle of the knee joints ( $\theta_{flex}$ ) was  $80^\circ < \theta_{flex} < 110^\circ$  (Fig. 4A); (4) when one side of the leg started to extend, the other side started to flex; (5) the extension target angle of the knee joints ( $\theta_{extend}$ ) was  $5^\circ < \theta_{extend} < 25^\circ$  (Fig. 4B); (6) this exercise was continued for 30 s after the cue; (7) stepping was performed at approximately 1.67 Hz (100 beats per second), which was given using a metronome; and (8) participants kept their eyes open to concentrate their gaze on a single point on the ceiling during measurement. Before each measurement, participants practiced the above exercise for 30 s. Moreover, participants were instructed to keep their heads as still as possible during the exercise.

#### Data analyses

First, the position of the center of the four markers on the face (middle forehead, right and left cheekbones, and chin), was calculated and used to define the head

position. Using these markers' position, the roll, pitch, and yaw rotation angles of the head was computed, around the S-I, A-P, and P-L axes, respectively (Fig. 3A).

Second, the angles of the knee joints were calculated using the position of the three markers on the legs (greater trochanter of the femur, lateral knee joints, and ankles).

The below five metrics were used to calculate the head motion during stepping: (1) the standard deviation of the head position ( $M_{sd}$ ); (2) the mean of the head velocity ( $V_{mean}$ ); (3) the maximum of the head velocity ( $V_{max}$ ); and (4) the standard deviation of the angle of the knee joints ( $\theta_{sd}$ ).  $M_{sd}$  is described by the formula

$$M_{sd} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (X_i - \bar{X})^2}{N-1}}$$

where  $X_i$  is the head position measurement at a particular time  $i$ ,  $X$  is the mean of the head position measurements in each of the three orthogonal translation directions or rotations, and  $N$  is the number of data points.  $V_{mean}$  was calculated as

$$v = \frac{dX}{dt}$$

$$V_{mean} = \frac{\sum_{i=1}^{N-1} v_i}{N-1}$$

where  $v$  is the velocity of the head and  $t$  is each measurement time.  $V_{max}$  was calculated as

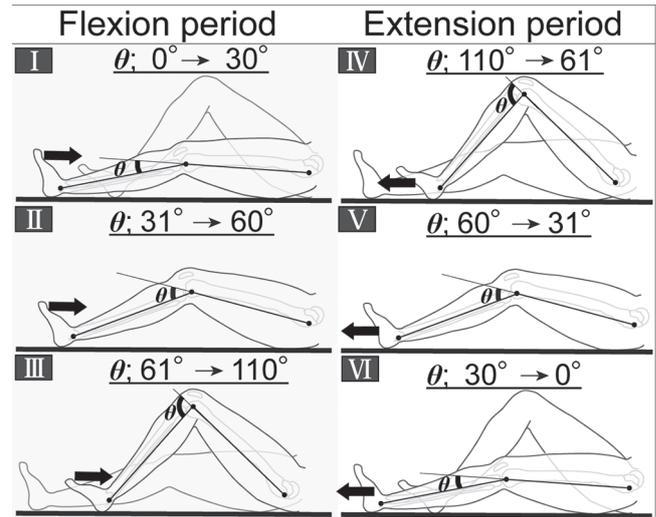
$$V_{max} = |v|_{max}$$

where  $v_{max}$  is the maximum head velocity in each of the three orthogonal translation directions (S-I; superior-inferior, R-L; right-left, and A-P; anterior-posterior).  $\theta_{sd}$  was calculated as

$$\theta_{sd} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (Y_i - \bar{Y})^2}{N-1}}$$

where  $Y_i$  is the angle of the knee joint at a particular time  $i$ , and  $\bar{Y}$  is the mean of all the knee joint angles.  $M_{sd}$  and  $V_{mean}$  were applied to each of the three orthogonal translation directions (S-I, R-L, A-P) and each of the three rotations (roll, pitch, yaw). Additionally, six phases in stepping were defined by reference to the left knee joint angles to interpret the relation between the head velocity and the angle of the knee joint (Fig. 5); (I)  $0^\circ < \theta < 30^\circ$ , which indicates the beginning of flexion; (II)  $31^\circ < \theta < 60^\circ$ ; (III)  $61^\circ < \theta < 110^\circ$ , which indicates the end of flexion; (IV)  $110^\circ < \theta < 61^\circ$ , which indicates the beginning of extension; (V)  $60^\circ < \theta < 31^\circ$ ; (VI)  $30^\circ < \theta < 0^\circ$ , which indicates the end of extension. Then, the  $V_{mean}$  in each of the six phases was calculated.

Statistical analyses were performed using SPSS (IBM Statistical Package for the Social Sciences, version 21.0,



**Fig. 5.** Six phases by reference to the angle of the left knee joint.  $\theta$  shows the angle of the left knee joint. The flexion period consists of phases I, II, and III. The extension period consists of phases IV, V, and VI; (I)  $0^\circ < \theta < 30^\circ$ , indicates the beginning of flexion; (II)  $31^\circ < \theta < 60^\circ$ ; (III)  $61^\circ < \theta < 110^\circ$ , indicates the end of flexion; (IV)  $110^\circ < \theta < 61^\circ$ , indicates the beginning of extension; and (V)  $60^\circ < \theta < 31^\circ$ ; (VI)  $30^\circ < \theta < 0^\circ$ , indicates the end of extension.

Chicago, Illinois, USA). A Mann–Whitney test of three orthogonal translation directions (S-I, R-L, A-P) and three rotations (roll, pitch, yaw) were performed for  $M_{sd}$ . A Mann–Whitney test of the six phases of the knee joint angle was also performed for  $V_{mean}$ . Furthermore, we used the Spearman's correlation coefficient ( $r$ ) to evaluate the correlations between  $\theta_{sd}$  and  $V_{max}$ . The level of statistical significance for all measures was set at  $P < 0.05$ .

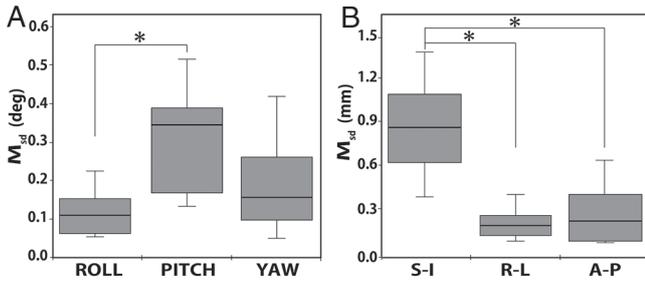
## Results

### *The standard deviation of the head position ( $M_{sd}$ )*

Figure 6A, B are box-and-whisker plots showing the median and interquartile ranges of the standard deviation of the head position ( $M_{sd}$ ) with three rotations (roll, pitch, yaw) and three orthogonal translation directions (S-I, R-L, A-P). Among the three rotations, there was a strong statistically significant difference between roll and pitch ( $P < 0.001$ ), but no significant difference between yaw and the others. Furthermore, among the three orthogonal translation directions, there were also strong statistically significant differences between S-I and the others ( $P < 0.001$ ), respectively, but no significant difference between R-L and A-P.

### *The relationship between the mean of the head velocity ( $V_{mean}$ ) and the phases of knee angle (I–VI)*

Figure 7 is box-and-whisker plots showing the median and interquartile ranges of the mean of the



**Fig. 6.** Box-and-whisker plot of the standard deviation of the head position ( $M_{sd}$ ) with (A) three rotations (roll, pitch, yaw) and (B) three orthogonal translation directions (S-I; superior-inferior, R-L; right-left, and A-P; anterior-posterior). Box-and-whisker plots show the median and interquartile ranges of the  $M_{sd}$ . (A) There was strong statistically significant difference between roll and pitch. (B) There were also strong statistically significant differences between S-I and the others, respectively. Note the difference in vertical scales. \* $P < 0.001$ , Mann–Whitney tests.

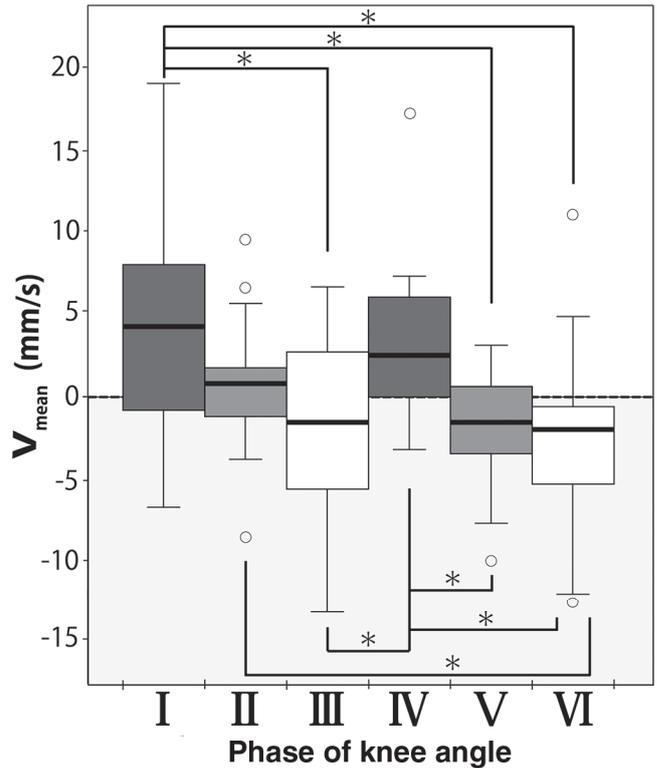
head velocity ( $V_{mean}$ ) with S-I in each phase (I–VI) of knee angle. There were statistically significant ( $P < 0.01$ ) differences between phase I and phases III, V, and VI. There were also statistically significant ( $P < 0.01$ ) differences between phase II and phase VI. There were also statistically significant ( $P < 0.01$ ) differences between phase IV and phases III, V, and VI.  $V_{mean}$  of phase I and phase IV showed a larger positive velocity. However,  $V_{mean}$  of phase III and phase VI showed a larger negative velocity. Thus, the larger positive velocity occurred at the beginning of flexion and the beginning of extension. In contrast, these also showed that a larger negative velocity occurred at the end of flexion and the end of extension.

*The correlation between the standard deviation of knee angle ( $\theta_{sd}$ ) and the maximum of the head velocity ( $V_{max}$ )*

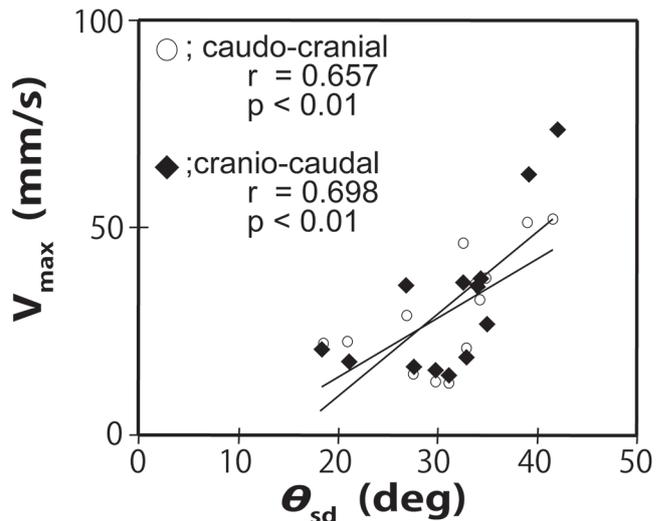
Figure 8 shows the correlations between the standard deviation of knee joint angle ( $\theta_{sd}$ ) and the maximum of the head velocity  $V_{max}$ . There were significant correlations between  $\theta_{sd}$  and  $V_{max}$  for both caudo-cranial and cranio-caudal directions ( $r = 0.657$ ,  $P < 0.01$  and  $r = 0.696$ ,  $P < 0.01$ ). The mean  $\pm$  standard deviations of  $V_{max}$  in the caudo-cranial and cranio-caudal directions were  $34.1 \pm 14.0$  mm/s and  $35.4 \pm 19.1$  mm/s, respectively.

**Discussion**

The measurements were performed in a motion capture laboratory outside the MRI room. Prior to an in-depth discussion of our results, we need to describe the differences between the motion capture laboratory and the actual environment within an MRI scanner. The only notable difference was that there were no loud



**Fig. 7.** Box-and-whisker plot of the mean of the superior-inferior head velocity ( $V_{mean}$ ). Box-and-whisker plots show the median and interquartile ranges of the  $V_{mean}$  in each phase (I–VI) of the left knee angle. There were statistically significant differences between phase I and phases III, V, and VI. There were also statistically significant differences between phase II and phase VI. There were also statistically significant differences between phase IV and phases III, V, and VI. \* $P < 0.01$ , Mann–Whitney tests.



**Fig. 8.** Correlation scatter plot of the standard deviation of left knee angle ( $\theta_{sd}$ ) in the maximum of the head velocity ( $V_{max}$ ). Circles show  $\theta_{sd}$  in the caudo-cranial and diamond shapes show  $\theta_{sd}$  in the cranio-caudal directions. There were significant correlations between  $\theta_{sd}$  and  $V_{max}$  for both caudo-cranial and cranio-caudal directions ( $r = 0.697$ ,  $P < 0.01$  and  $r = 0.723$ ,  $P < 0.01$ ).

sounds emanating from an MRI scanner in the motion capture laboratory. However, the head motion induced by loud sounds is significantly less than the head motion associated with multi-joint leg movements.<sup>30</sup> Regarding other differences, there was little influence on the measurements for the following reasons. In the motion capture laboratory, a couch of the same shape and material as that of an MRI scanner was used. In addition, the same head coil, coil stopper, and restraints as those of an MRI scanner were used. Therefore, similar head motion and stepping motion might be possible within the confines of an MRI scanner.

Head motion is dependent on the task and the subject group in fMRI.<sup>1,26</sup> Seto et al., who investigated the amount of head motion during hand and foot task in stroke subjects and age-matched controls in fMRI, revealed that the head motion in stroke subject with foot task was largest, especially S-I translation. Our result in S-I translation exhibited approximately twice the head motion compared to that of stroke subjects with foot task. Furthermore, all rotation and R-L and A-P translation exhibited the head motion at the same level as that of stroke subjects. Our findings mean that we should pay special attention to suppress the head motion in S-I translation.

Fig. 8 shows  $V_{max}$  during stepping in each 60 ms. If the head velocity is 40.0 mm/s, the head moves 2.4 mm during acquiring an echo in a plane, which is a very short period (approximately 60 ms following generally fMRI echo planar imaging sequences; repetition time (TR)/echo time/image matrix/number of slice/slice thickness = 3000 ms/35 ms/128/40 slices/4 mm). This displacement corresponds to 60% of slice thickness. This means that approximately 60% of the plane excited by the slice selection gradient has deviated from its original position at the echo acquisition time on the sequence. Previous studies, which approached fMRI during multi-joint movements of the legs by using trunk restraints in addition to head restraints, stated that the offset value of motion correction algorithm of the SPM software (Wellcome Department of Cognitive Neurology, Queen Square, London) implemented in the Matlab (MathWorks, Natick, Massachusetts, USA) has to be limited to a range of 2 mm over a period of a TR to justify the effect of their restraints.<sup>1,2,20,27</sup> It is reasonable to refer to this value on the SPM software in the single joint movement, however, it would be enough to refer to only this value in multi-joint movement of the legs. This is because that the problems in huge head motion are not only the misregistration of image voxel locations with brain anatomy but also signal loss in a slice plane leading either to false-positive activation or to false-negative activation.<sup>14,15,31</sup> The motion correction algorithm in the SPM can correct

the volume-by-volume displacement acquired in each TR up to a few millimeters. However, this algorithm cannot correct signal loss occurring during acquiring the echoes in a plane. There are many other motion correction algorithms for slice-by-slice and volume-by-volume, however, none of them can correct signal loss in a plane.<sup>21,22,32–35</sup> Therefore, we should focus on the robust restraint toward fMRI during stepping, which can reduce the head velocity in S-I translation.

The robust restraint against multi-joint movements of the legs is still challenging and should be suiting the characteristics of the task. At the same time, it should be noted that applying excessive pressure on the head could cause severe head pain to the subjects. Some past studies suffered from the head motion associated with the tasks even though they paid close attention to head motion by restraining the head and the trunk.<sup>1,2</sup> Considering this as well as the problem of causing head pain, some methods to exempt or isolate the force reached into the trunk and the head from the legs might be expected and is the topic of our further study.

Furthermore, our results showed that the head moves repeatedly up and down with regularity in association with the knee angle. This finding is supported by Fig. 7. Mostly positive velocities (caudo-cranial) occurred at the beginning of right extension (phase I) and at the beginning of left extension (IV), and mostly negative velocities (cranio-caudal) occurred at the end of left extension (III) and at the end of right extension (VI), and phases with smaller velocities (II and V) occurred between the phases associated with the positive velocities and negative velocities. These mean that the head moved up and down twice in a stepping cycle, which includes an extension and a flexion for each leg. Here we make an observation that the initial extension of the knee and hip of motion of one leg pushed the head upward, and then the head stopped a while, and then the stretching motion of one leg at the end of extension pulled the head down to its original position. In concurrence with one leg started to flex, the other leg just started to extend and then the head moved up and down once again. Noteworthy, it is interesting that there are two phases including smaller head motion in a stepping. By acquiring image data only in these phases using moderated fast acquisition techniques, the data set with minimum motion might be accomplished. In addition, our findings showed that the larger the knee joint motion range, the larger the head velocity in both caudo-cranial and cranio-caudal. It is therefore important that we need to select an adequate task that has the motion range of knee joint as small as the study's objective permits.

Understanding the characteristic of head motion during stepping is essential to build the task-suitable restraints in fMRI. To the best of the authors' knowledge, this is the first report that has quantitatively assessed head motion during stepping in depth. Our future works are the building of the robust restraint and task setting toward fMRI. Then, it could be an essential step toward the investigation of brain function for gait control using fMRI. The limitations of this study are that the measurements were performed outside of an MRI examination room. However, as already described, we assume that similar head motion and stepping motion are possible within the confines of an MRI scanner. Furthermore, only a stepping motion with a single repetition rate as a multi-joint leg movement was performed in this study. Other multi-joint movements and a slower or faster repetition rate might show different results. These cases require further study.

## Conclusion

In this study, the head position and the knee angle during stepping toward fMRI were measured using a motion capture system. All measurements were performed in a motion capture laboratory outside the MRI room to acquire multidirectional head position and knee angle data using a number of cameras. Our results showed the relationship between the head displacement, velocity, and knee angle. During stepping, the superior-inferior translation and pitch rotation were the largest. The mean of the superior-inferior head velocity showed a characteristic repeating pattern associated with the knee angle. There were positive significant correlations between the standard deviation of the knee joint angle and the superior-inferior maximum head velocity. This is the first report that quantitatively assessed the head motion during stepping for fMRI. Our findings might help the building of the robust restraint and the adequate environment against stepping motion to assess brain activity in fMRI.

## Acknowledgments

This work was supported by Japan Society for the Promotion of Science Kakenhi Grant No. 25870090. In addition, this work was supported by the "Center for Cybernetics Research (CCR)—World Leading Human-Assistive Technology Supporting a Long-Lived and Healthy Society" granted through the "Funding Program for World-Leading Innovative R&D on Science and Technology (FIRST Program)" initiated by the Council for Science and Technology Policy (CSTP). Finally, the authors would like to thank the anonymous reviewers for their useful comments.

## Informed Consent and Ethical Approval

The study was performed in accordance with the ethical standards laid down in the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments. Each subject gave written informed consent before entering this study. Details that could disclose the identity of the subjects under study were omitted. The protocol was approved by the University of Tsukuba Ethics Committee (No. 745).

## References

1. Mehta JP, Verber MD, Wieser JA, Schmit BD, Schindler-Ivens SM. A novel technique for examining human brain activity associated with pedaling using fMRI. *J Neurosci Methods* 2009; 179:230–239.
2. Hollnagel C, Brügger M, Vallery H, et al. Brain activity during stepping: a novel MRI-compatible device. *J Neurosci Methods* 2011; 201:124–130.
3. Sahyoun C, Floyer-Lea A, Johansen-Berg H, Matthews PM. Towards an understanding of gait control: brain activation during the anticipation, preparation and execution of foot movements. *Neuroimage* 2004; 21:568–575.
4. Christensen LO, Johannsen P, Sinkjaer T, Petersen N, Pyndt HS, Nielsen JB. Cerebral activation during bicycle movements in man. *Exp Brain Res* 2000; 135:66–72.
5. la Fougère C, Zwergal A, Rominger A, et al. Real versus imagined locomotion: a [18F]-FDG PET-fMRI comparison. *Neuroimage* 2010; 50:1589–1598.
6. Hanakawa T, Katsumi Y, Fukuyama H, et al. Mechanisms underlying gait disturbance in Parkinson's disease: a single photon emission computed tomography study. *Brain* 1999; 122 (Pt 7):1271–1282.
7. Fukuyama H, Ouchi Y, Matsuzaki S, et al. Brain functional activity during gait in normal subjects: a SPECT study. *Neurosci Lett* 1997; 228:183–186.
8. Miyai I, Tanabe HC, Sase I, et al. Cortical mapping of gait in humans: a near-infrared spectroscopic topography study. *Neuroimage* 2001; 14:1186–1192.
9. Miyai I, Suzuki M, Hatakenaka M, Kubota K. Effect of body weight support on cortical activation during gait in patients with stroke. *Exp Brain Res* 2006; 169:85–91.
10. Le Bihan D, Karni A. Applications of magnetic resonance imaging to the study of human brain function. *Curr Opin Neurobiol* 1995; 5:231–237.
11. Soros P, Sokoloff LG, Bose A, McIntosh AR, Graham SJ, Stuss DT. Clustered functional MRI of overt speech production. *Neuroimage* 2006; 32:376–387.
12. Schulz M, Chau W, Graham SJ, et al. An integrative MEG-fMRI study of the primary somatosensory cortex using cross-modal correspondence analysis. *Neuroimage* 2004; 22:120–133.
13. Ogawa S, Lee TM, Nayak AS, Glynn P. Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields. *Magn Reson Med* 1990; 14:68–78.
14. Field AS, Yen YF, Burdette JH, Elster AD. False cerebral activation on BOLD functional MR images: study

- of low-amplitude motion weakly correlated to stimulus. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21:1388–1396.
15. Friston KJ, Williams S, Howard R, Frackowiak RS, Turner R. Movement-related effects in fMRI time-series. *Magn Reson Med* 1996; 35:346–355.
  16. Bhavsar S, Zvyagintsev M, Mathiak K. BOLD sensitivity and SNR characteristics of parallel imaging-accelerated single-shot multi-echo EPI for fMRI. *Neuroimage* 2014; 84:65–75.
  17. Turner R, Howseman A, Rees GE, Josephs O, Friston K. Functional magnetic resonance imaging of the human brain: data acquisition and analysis. *Exp Brain Res* 1998; 123:5–12.
  18. Green MV, Seidel J, Stein SD, et al. Head movement in normal subjects during simulated PET brain imaging with and without head restraint. *J Nucl Med* 1994; 35:1538–1546.
  19. Ruttimann UE, Andreason PJ, Rio D. Head motion during positron emission tomography: is it significant? *Psychiatry Res* 1995; 61:43–51.
  20. Hollnagel C, Vallery H, Schädler R, et al. Non-linear adaptive controllers for an over-actuated pneumatic MR-compatible stepper. *Med Biol Eng Comput* 2013; 51:799–809.
  21. Rotenberg D, Chiew M, Ranieri S, Tam F, Chopra R, Graham SJ. Real-time correction by optical tracking with integrated geometric distortion correction for reducing motion artifacts in functional MRI. *Magn Reson Med* 2013; 69:734–748.
  22. Speck O, Hennig J, Zaitsev M. Prospective real-time slice-by-slice motion correction for fMRI in freely moving subjects. *MAGMA* 2006; 19:55–61.
  23. Fellner C, Doenitz C, Finkenzeller T, Jung EM, Rennert J, Schlaier J. Improving the spatial accuracy in functional magnetic resonance imaging (fMRI) based on the blood oxygenation level dependent (BOLD) effect: benefits from parallel imaging and a 32-channel head array coil at 1.5 Tesla. *Clin Hemorheol Microcirc* 2009; 43:71–82.
  24. Nishimura DG, Irarrazabal P, Meyer CH. A velocity k-space analysis of flow effects in echo-planar and spiral imaging. *Magn Reson Med* 1995; 33:549–556.
  25. Yun SD, Reske M, Vahedipour K, Warbrick T, Shah NJ. Parallel imaging acceleration of EPIK for reduced image distortions in fMRI. *Neuroimage* 2013; 73:135–143.
  26. Seto E, Sela G, McIlroy WE, et al. Quantifying head motion associated with motor tasks used in fMRI. *Neuroimage* 2001; 14:284–297.
  27. Thijs Y, Vingerhoets G, Pattyn E, Rombaut L, Witvrouw E. Does bracing influence brain activity during knee movement: an fMRI study. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2010; 18:1145–1149.
  28. Hajnal JV, Myers R, Oatridge A, Schwieso JE, Young IR, Bydder GM. Artifacts due to stimulus correlated motion in functional imaging of the brain. *Magn Reson Med* 1994; 31:283–291.
  29. Gopinath K, Crosson B, McGregor K, et al. Selective detrending method for reducing task-correlated motion artifact during speech in event-related FMRI. *Hum Brain Mapp* 2009; 30:1105–1119.
  30. Rosenberg DR, Sweeney JA, Gillen JS, et al. Magnetic resonance imaging of children without sedation: preparation with simulation. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36:853–859.
  31. Zeffiro T. Clinical functional image analysis: artifact detection and reduction. *Neuroimage* 1996; 4(3 Pt 3): S95–100.
  32. Biswal BB, Hyde JS. Contour-based registration technique to differentiate between task-activated and head motion-induced signal variations in fMRI. *Magn Reson Med* 1997; 38:470–476.
  33. Muraskin J, Ooi MB, Goldman RI, et al. Prospective active marker motion correction improves statistical power in BOLD fMRI. *Neuroimage* 2013; 68:154–161.
  34. Schulz J, Siegert T, Bazin PL, et al. Prospective slice-by-slice motion correction reduces false positive activations in fMRI with task-correlated motion. *Neuroimage* 2014; 84:124–132.
  35. Wu DH, Lewin JS, Duerk JL. Inadequacy of motion correction algorithms in functional MRI: role of susceptibility-induced artifacts. *J Magn Reson Imaging* 1997; 7:365–370.

# Development of an MRI-Powered Robotic System for Cryoablation

Ryutaro Ouchi<sup>1</sup>, Kousaku Saotome<sup>2</sup>, Akira Matsushita<sup>3</sup> and Kenji Suzuki<sup>4</sup>

**Abstract**— This study proposes a novel MRI-powered robotic system controlled with the magnetic field generated by a magnetic resonance imaging (MRI) scanner. In the proposed system, we use an MRI-powered actuator unit proposed in the previous study and a spherical positioning mechanism. The actuator unit contains a ferromagnetic sphere, which acts as a power source and is used to control the positioning unit inside the MRI environment. These elements enable the development of a remote needle tip positioning system for use within the MRI scanner. Potential applications of the developed system include the automation of procedures during under MRI inspections, especially the cryoablation of breast cancer. In this paper, we report on the performance evaluation and the MR-safety of the proposed system and describe the newly developed spherical positioning mechanism, which can be activated by the actuator units.

## I. INTRODUCTION

Magnetic resonance imaging (MRI) is an imaging technique used for obtaining cross-sectional images of a target. An MRI scanner contains electromagnets, which the scanner can use to control its magnetic field with high accuracy for its imaging process. However, since the MRI delivers high amounts of electromagnetic energy, the use of devices containing magnetic materials is restricted within the MRI room.

On the other hand, the development of MRI-compatible devices have been progressing owing to the wide-spread use of computer-assisted surgery, which uses medical imaging devices such as the ultrasonic scanner, CT, and MRI for building a model of the patient and for navigation during the surgery. For example, G. S. Fischer et al. [1] and A. Krieger et al. [2] investigated MRI-compatible robotic systems for MRI-Guided prostate intervention; T. Aodai et al. [3] developed MRI-compatible manipulum for hand and arm movement; and H. Sajima et al. [4] developed an MR-safe stepping actuator which relies on a pneumatic power source. These systems usually involve placing the end-effector part or the power conversion parts in the MRI room. These parts are all constructed from non-magnetic materials. However, the actuators contain magnetic materials and are placed outside the MRI room. This approach requires long-distance power transmission between the actuator and

<sup>1</sup>Ryutaro Ouchi is with the Graduate School of Systems and Information Engineering, University of Tsukuba, Japan ryutaro at ai.iit.tsukuba.ac.jp

<sup>2</sup>Kousaku Saotome is with the Center for Cybernics Research, University of Tsukuba, Japan saotome at ccr.tsukuba.ac.jp

<sup>3</sup>Akira Matsushita is with the Center for Cybernics Research, University of Tsukuba, Japan akira at ccr.tsukuba.ac.jp

<sup>4</sup>Kenji Suzuki is with Faculty of Engineering, Systems and Informatics, and the Center for Cybernics Research, University of Tsukuba, Japan kenji at ieee.org

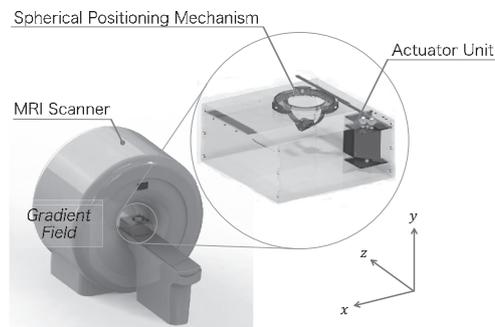


Fig. 1. System Overview: MRI-Powered Robotic System for Cryoablation

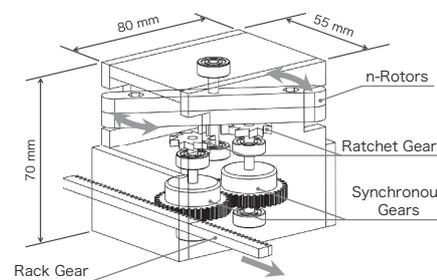


Fig. 2. MRI-Powered Actuator Unit

actuated parts, which increases the system complexity and might compromise the real-world applications.

To overcome this problem, MRI-powered devices are being developed, which utilize the magnetic field operability of the MRI scanner. Dupont et al. [5][6][7] have recently conducted studies where they investigated the possibility of MRI-powered actuators. In these studies, they created a uniaxial actuator based on oscillating rotary movement by using an MRI sequence specifically designed to induce motion on a magnetic sphere.

We also have been developing an MRI-powered actuator unit [8]. This system allows for multiaxial movement using the imaging sequence already available in the MRI system. In this study, we propose a robotic system for needle tip positioning in cryoablation [9] for breast cancer. We also report on performance evaluation regarding the scanned images of the newly developed actuator unit. To achieve this goal, we developed a novel MRI-compatible robotic system including MRI-powered actuator units and a spherical positioning mechanism shown in Fig. 1. We will also report on the development and function of this robotic system.

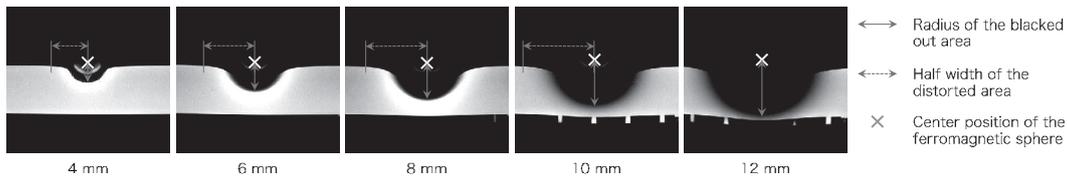


Fig. 3. Images of the Area Affected by the Ferromagnetic Sphere

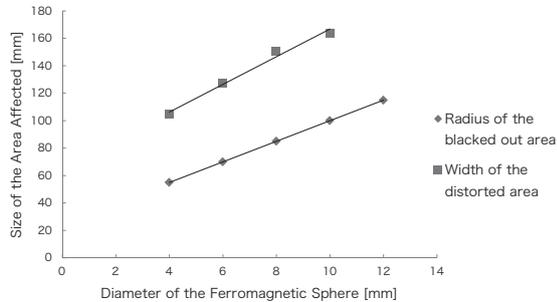


Fig. 4. Size of the Area Affected by the Ferromagnetic Sphere Inside the Gantry

## II. PERFORMANCE EVALUATIONS OF THE ACTUATOR UNIT

Fig. 2 shows the general view of the actuator unit. This unit consists of rotors, ratchet gears, synchronous gears, and a rack gear [8]. Almost all the parts of this actuator are made of non-magnetic materials except for the ferromagnetic sphere embedded in the rotor. In the actuator unit, the pendulum movement of the rotor is converted to translation, which will be the output. The power output of the actuator can be increased by installing additional rotors.

We conducted three experiments to evaluate the actuator unit: (1) determining the imaging area affected by the ferromagnetic sphere, (2) determining the activation area of the actuator unit inside the gantry of the MRI, and (3) testing the power output to verify the performance of the developed MRI-powered actuator unit. The first experiment is designed to investigate the regularity and size of the affected imaging area caused by the ferromagnetic sphere. The results of the first and second experiment can be combined to deduce the feasibility of activating our MRI-powered actuator unit inside gantry. The last experiment will help specify the requirements of the MRI-powered robotic system to be designed based on these actuators.

We conducted all the experiments using the Achieva 3.0T TX (Royal Philips). We set up the experiments using a non-magnetic level gauge to make the surface of an acrylic board parallel to the ground in order to obtain high-accuracy results.

### A. Measurement of the Area Affected by the Ferromagnetic Sphere Inside the Gantry of the MRI

Using a ferromagnetic material inside the gantry of the MRI will affect the imaging measurements, as it causes

distortion in the magnetic field of the MRI. To measure the imaging area affected by the ferromagnetic sphere, we used a cylinder-shaped phantom with a diameter of 400 mm and a height of 125 mm as the imaging target. The ferromagnetic spheres used in this experiment were made of chrome steel (SUS304). The experiment was conducted using five ferromagnetic spheres with diameters of 4, 6, 8, 10, and 12 mm. For each case, the ferromagnetic sphere was placed on top of the phantom, at its center.

As a safety measure against the magnetic force generated on the sphere, we made a holder made of acrylic and resin. The holder consists of two parts: an upper cover and a lower plate. The ferromagnetic sphere is covered with the upper cover and is clamping the lower plate with plastic screws; hence, the sphere is completely enclosed by the holder. By fixing this holder with the ferromagnetic sphere on top of the phantom, we are able to prevent magnetic attraction accidents between the MRI and the ferromagnetic sphere.

The imaging sequence used in this experiment was the T2-weighted Turbo Spin Echo (T2 TSE), which is often used for imaging breast cancer. This sequence is known for its strong tolerance against magnetic susceptibility artifacts.

Fig. 3 shows the images from each case, and Fig. 4 shows the size of the area affected by the ferromagnetic sphere. From the figures, we can infer that the imaging area affected by the ferromagnetic sphere increases linearly with the diameter of the sphere. When using the 12-mm-diameter sphere, distortion area cannot be measured because the area distorted by the sphere is larger than the phantom. From this result, we can infer that installing additional rotors in the actuator unit may cause almost no negative effects to the images.

With regard to the surgical planning, the blacked out area is more problematic than the distorted area. The distorted area can be corrected if we can discover the regularity of it, but nothing can be done to correct the blacked out area of the received images.

### B. Evaluation of the Activation Area of the Actuator Unit Inside the Gantry of the MRI

In MRI imaging, targets are usually set at the center of the gantry of the MRI because imaging around the center of the gantry results in the clearest obtainable images. The use of the MRI-powered actuator unit inside the gantry may cause some artifacts in the images, which can lead to problems when making a surgical plan. Therefore, we conducted an experiment to evaluate the activation area of the

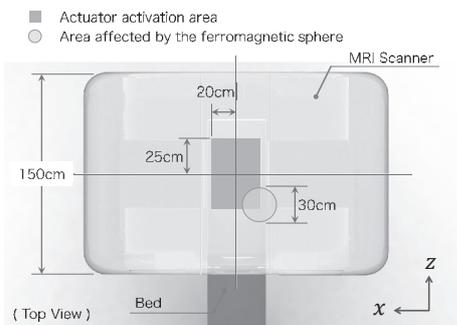


Fig. 5. Combined Result of A and B Experiments

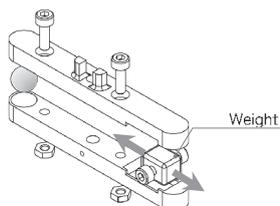


Fig. 6. Construction of the Rotor for Power Output Evaluation

MRI-powered actuator unit. The purpose of this experiment is to evaluate the flexibility of placing the actuator inside the gantry in order to avoid its center.

In this experiment, the activation area on the  $x$ - $z$  plane was evaluated. In the experimental method, activation of the actuator unit was observed while moving the set position away from the center in increments of 5 cm. We first checked the negative direction of the  $z$ -axis and then checked the positive direction of the  $x$ -axis. The last position where the movement of the actuator unit was observed was defined as the end of activation area. The TSE imaging sequence was used to activate the actuator unit.

As a result, we confirmed an activation area of 25 cm in the  $z$ -axis and 20 cm in the  $x$ -axis. Outside the activation area, we observed a phenomenon where the ferromagnetic sphere embedded in the rotor was pulled toward the gantry surface of the MRI. This phenomenon was probably caused by the lack of homogeneity of the magnetic field inside the gantry space.

Fig. 5 shows the top view, which combines both the affected area and the activation area of the ferromagnetic sphere. The pink-colored circle shown in this figure represents the imaging area affected by the 8-mm-diameter ferromagnetic sphere, and the gray-colored area represents the activation area of the actuator using the same sphere. From the figure, it can be deduced that by locating the actuator unit near the edge of activation area, there will be no artifacts in the images generated near the center of the gantry of the MRI.

### C. Evaluation of Power Output of the Actuator Unit

In this experiment, we evaluated the force and torque generated by the ferromagnetic sphere. The results of this

experiment will be used as design criteria in the development of the robotic system for cryoablation.

To evaluate the power output of the actuator unit, we developed a new rotor which contains a movable weight shown in Fig. 6. An actuator unit with vertical spin was used in this experiment to balance the magnetic force acting on the ferromagnetic sphere, the gravity force acting on the counter weight, and the gravity force acting on the sphere and other parts of the rotor. Therefore, by adjusting the position of the weight and observing the position where the magnetic force on the sphere and the total gravity force on the rotor balanced out, we calculated the output force and torque of the actuator unit.

From the obtained results, we found that the force generated by the ferromagnetic sphere is approximately 0.21 N and the torque is  $6.17 \times 10^{-3}$  N·m. The generated force and torque are not very strong but can be increased by installing additional rotors. Therefore, for a specific application, we can calculate the number of rotors required to actuate the target end effector.

## III. APPLICABILITY OF THE SYSTEM TO CRYOABLATION

Cryoablation [9] is a process that uses extreme cold to destroy or damage diseased tissue. By using a special needle to blast high-pressured gas to the targeted area, cancer cells are rapidly frozen and necrotized. Some advantages for cryoablation include the anesthetic effect of freezing, which alleviates pain, and having a small effect on surrounding tissues, making the surgery minimally invasive.

In the current under MRI cryoablation, the MRI operator will first take the MRI images. According to images, the position of the cancer is estimated. Then, the surgeon inserts the needle at the estimated position. MRI imaging is also used to confirm that the needle tip is set to the correct position. In this current method, the bed of the MRI scanner is moved in and out of the gantry between the processes of imaging and needle insertion. This occurs because the space inside the gantry of the MRI scanner is too small for the needle insertion process. Therefore, we propose a system that allows insertion of the needle while inside the gantry to minimize any errors in the process while observing MRI images, with the added benefit to minimizing the time spent on the surgery.

## IV. SPHERICAL POSITIONING MECHANISM

Breast cancer can appear at any position within the breast, and this means that the system for needle tip positioning in this operation has to be capable of freely positioning the needle tip on a half-spherical surface. For this purpose, we propose a spherical positioning mechanism, shown in Fig. 7. The mechanism consists of a gear plate, a needle guide, and sliders. This mechanism makes two types of movement: the gear plate rotates horizontally and the needle guide slides along a curved rail. This mechanism enables the needle tip to be positioned perpendicularly against any half-spherical surface; because of this, the operator can make a needle

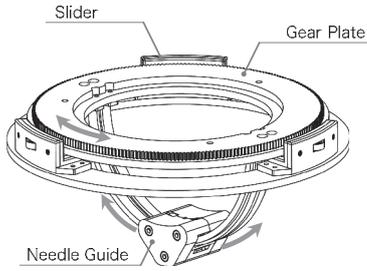


Fig. 7. Spherical Positioning Mechanism

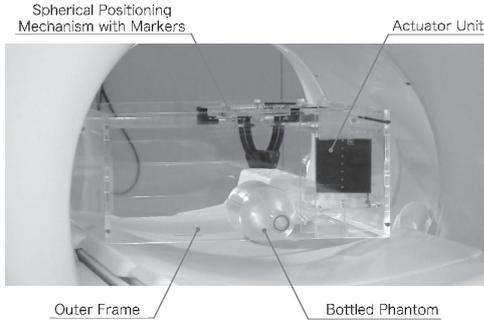


Fig. 8. Experimental Setup and the Actual Robotic System

insertion with minimal injury to the breast. To decrease the friction between moving parts we embedded non-magnetic bearings inside the needle guide and the sliders.

The rack gear of the actuator unit powers the horizontal rotation of this robotic system. The system will employ a wire pulling mechanism to move the needle guide. As the power transmission point of the needle guide will move when the gear plate rotates, we plan to use a slider crank mechanism to move the actuator unit. In this way, the actuator unit will slide in a specific path in accordance with the rotation of the gear plate. This maintains a constant distance between the actuator and the power transmission point: therefore, the rotation of the gear plate will not affect the wire pulling mechanism.

## V. ROBOTIC SYSTEM FOR CRYOABLATION

We developed the prototype system for cryoablation in an MRI environment using multiple actuator units. The system consists of three modules: actuator units to supply power, a spherical positioning mechanism to position the needle tip, and an outer frame.

We conducted an experiment to check the horizontal rotation of the gear plate. From prior investigation, the force needed to activate the needle positioning mechanism was determined to be approximately 0.72 N. Accounting for a safety factor of 2.0, the force needed for this robotic system is 1.44 N. From the power output of the actuator unit, measured in section II-C, seven rotors are needed for this robotic system. Therefore, we constructed an actuator unit with seven rotors and installed it in the robotic system.

Fig. 8 shows the experimental setup of the robotic system. In this experiment, we verified the movement of the complete robotic system by initiating a sequence that causes the rotor to cycle ten times. Before and after making the movement, we captured an image of markers fixed on the gear plate; from the two images, we estimated the rotational angle of the gear plate. We checked the operating accuracy by comparing the actual rotational angle to the theoretical rotational angle, which is estimated from the gear ratio of the system.

As a result, we observed an actual rotational angle of 38.0 deg. Analyzing the video, we found that the rotor stopped twice during the ten cycles. An estimate of theoretical angle of eight cycles is 38.9 deg, which almost matches the actual result. We believe that friction between the constituent parts of the robotic system caused this issue. In future work, we will consider increasing the number of rotor segments and taking some measures to reduce the friction between moving parts.

## VI. CONCLUSIONS

In this paper, we conducted experiments to evaluate the performance of a newly developed MRI-powered actuator unit. We also introduced a novel MRI-powered robotic system for cryoablation within an MRI environment, powered by the developed actuators. From the experiment, we confirmed the potential of the MRI-powered robotic system. The system can be activated without having any blackouts on the center of images, and the power can be increased by installing additional rotors.

For future work, we plan to further study the regularity of the image distortion caused by the ferromagnetic sphere. We are also considering the design of a mechanism that enables movement of the needle guide.

## REFERENCES

- [1] G. S. Fischer, I. Iordachita, C. Csoma, J. Tokuda, S. P. DiMaio, C. M. Tempny, N. Hata, G. Fichtinger, MRI-Compatible Pneumatic Robot for Transperineal Prostate Needle Placement, *IEEE ASME Trans Mechatron*, 13(3): 295-305, 2008.
- [2] A. Krieger, S. E. Song, N. B. Cho, I. Iordachita, P. Guion, G. Fichtinger, L. L. Whitcomb, Development and Evaluation of an Actuated MRI-Compatible Robotic System for MRI-Guided Prostate Intervention, *IEEE ASME Trans Mechatron*, 18(1): 273-284, 2012.
- [3] T. Aodai, S. Toyama, Development of MRI Compatible Manipulandum for Hand and Arm Movement, *Journals of Robotics and Mechatronics*, 21(1): 20-27, 2009.
- [4] H. Sajima, H. Kamiuchi, K. Kuwana, T. Dohi, and K. Masamune, MR-Safe Pneumatic Rotation Stepping Actuator, *Journal of Robotics and Mechatronics*, 24(5): 820-827, 2012.
- [5] P. Vartholomeos, L. Qin, P. E. Dupont, MRI-powered Actuators for Robotic Interventions, *IEEE Int. Conf. Intelligent Robots and Systems*, pp. 689-694, 2012.
- [6] C. Bergeles, P. Vartholomeos, L. Qin, P. E. Dupont, Closed-Loop Commutation Control of an MRI-Powered Robot Actuator, *IEEE Int. Conf. on Robotics and Automation*, pp. 690-695, 2013.
- [7] P. Vartholomeos, C. Bergeles, L. Qin, P. E. Dupont, An MRI-powered and controlled actuator technology for tetherless robotic interventions, *The International Journals of Robotics Research*, 0(0): 1-17, 2013.
- [8] R. Ouchi, K. Saotome, A. Matsushita, and K. Suzuki, Development of MRI-Powered Modular Robotic System, *IEEE Int. Conf. Engineering in Medicine and Biology*, 2533-2536, 2014.
- [9] M. Tozaki, E. Fukuma, Ultrasound- and MRI-Guided Cryoablation for Small Breast Cancer, *Modern Cryosurgery for Cancer*, 511-523, 2012.