

脳卒中急性期に対するロボットスーツ HAL による介入試験

丸島 愛樹^{1,2)} 河本 浩明³⁾ 上野 友之^{4,5)} 松下 明^{1,3)} 五月女康作^{1,3)} 門根 秀樹^{3,5)}
 渡邊 大貴^{1,5)} 羽田 康司^{4,5)} 遠藤 歩⁴⁾ 清水 如代^{4,5)} 晝田 佳世⁴⁾ 廣瀬聖一郎⁴⁾
 石川 公久⁴⁾ 中井 啓¹⁾ 鶴田和太郎¹⁾ 滝川 知司¹⁾ 伊藤 嘉朗¹⁾ 鶴嶋 英夫¹⁾
 山本 哲哉¹⁾ 井上 貴昭²⁾ 山崎 正志^{4,5)} 松村 明¹⁾

要旨：脳卒中急性期において、ロボットスーツ HAL が効果的な病態を把握するために、HAL 介入試験のプロトコルの実行可能性と安全性を評価するとともに、HAL による介入効果を検証した。
【方法】脳卒中急性期患者 36 例に対し、HAL の段階的治療プログラムの実行可能性と安全性、および身体機能、日常生活動作の評価を行った。**【結果】**HAL 介入前後において、歩行速度、12 段階片麻痺機能評価、NIHSS、Barthel index、motor FIM の有意な改善を認めた。それらは、HAL による歩行動作介入の開始と、25 m/min 以上の歩行速度の獲得に有意に関係していた。**【考察と結語】**脳卒中急性期において、HAL による段階的治療プログラムを安全に実行することができた。身体機能と日常生活動作の評価は、HAL による立位・歩行介入の効果を評価するうえで、有用であった。

Key words: Robot Suit HAL, stroke, functional recovery program

はじめに

脳卒中に伴う運動機能障害は、寝たきりの原因の第 1 位であり、後遺症に伴う日常生活動作(activity of daily life: ADL)の低下は、家庭復帰、社会復帰を妨げる。このことは、少子高齢化社会の日本において労働力人口の低下、要介護者の増加、介護者負担の増大を招くほか、入院期間の延長、医療費の増大など、社会的問題となっている。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課題である。

ロボットスーツ HAL(以下、HAL)は、装着者の運動意図に応じて皮膚表面から検出される微弱な生体電位信号を基に、人と一体となって身体の動き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。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で、その運動出力を変えることができる。HAL により

補助された運動変化は、感覚系を介して中枢神経へフィードバックすることで、中枢神経系(脳、脊髄)―末梢系(神経、筋)―HAL の間で双方向性のフィードバックが促されることにより機能改善効果があると考えられており、Interactive Bio-feedback 仮説と呼ばれる(Fig. 1)。

近年、脳卒中維持期、回復期、急性期の患者に対して HAL を用いた実行可能性、安全性、有効性試験の報告が HAL 両脚タイプ中心になされている¹⁻⁶⁾。一方、HAL には両脚タイプのほかに、単脚、単関節タイプがあり、疾患部位に応じた適用が可能であり、運動機能回復が動的に変化していく急性期では、運動機能の回復状態に合わせたタイプ別の適用が望ましいと考える。

本研究では、様々な病態、症状、重症度の異なる脳卒中急性期の患者に対し、HAL(単関節・単脚・両脚)を用いて、集中治療室のベッド上から一般病棟、HAL 専用治療室に至るまで介入治療を行う HAL の段階的機能回復治療プログラムを開発し、プロトコルの実行可能性と安全性を評価した。その結果から、HAL が脳卒中急性期のどのような病態に効果的であるか検証した。

対象と方法

対象は、脳卒中(脳出血、脳梗塞)により片麻痺を来した急性期の患者 36 例で、脳出血 20 例(皮質・皮質下 1

¹⁾筑波大学医学医療系脳神経外科

²⁾同 救急・集中治療科

³⁾筑波大学サイバニクス研究センター

⁴⁾筑波大学医学医療系リハビリテーション部

⁵⁾同 整形外科

(2016 年 10 月 31 日受付, 2016 年 12 月 20 日受理)

doi: 10.3995/jstroke.10522

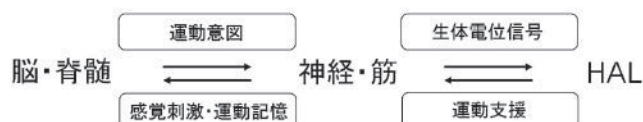


Fig. 1 Interactive Bio-feedback 仮説

例, 被殻 15 例, 視床 4 例), 脳梗塞 16 例(皮質・皮質下 5 例, 放線冠 5 例, 内包後脚 4 例, 脳幹 2 例)であった。集中治療室のベッド上では HAL 単関節を用いた能動的な関節運動を, 臥位, もしくは端座位で行った。通常の理学療法で立位動作が可能になった後に, HAL 単脚, もしくは HAL 両脚による立位動作を開始し, その後, 歩行治療プログラムへ移行した。病態に合わせて適切な HAL(単関節・単脚・両脚)を用いる段階的機能回復治療プログラムを実施し, プロトコルの実行可能性と安全性, および運動神経機能評価, 日常生活動作評価を行った(Fig. 2)。

評価項目は以下の通りである。

身体機能: 徒手筋力テスト(MMT), Brunnstrom stage (BRs), 12 段階片麻痺機能評価, Fugl-Meyer assessment (FMA), 10 m 歩行(歩行速度, 歩幅, 歩行率), 歩容評価, NIHSS。

ADL: modified Rankin Scale(mRS), Barthel index(BI), motor Functional Independence Measure(motor FIM)。

有害事象, 研究プロトコルの実行可能性, 入院期間, HAL 治療期間・治療回数。

結 果

HAL 実施部位は, 上肢 14 例, 下肢 30 例(上下肢 8 例)であり, 30 例の下肢麻痺に対しては, 身体機能の重症度に合わせて, 5 例に立位動作介入を行い, 12 例は立

位動作から歩行動作に移行し, 13 例は歩行動作介入を行った。

1. 実行可能性と安全性

プロトコルの早期終了は 2 例(疲労 1 例, 痛風発作 1 例)であった。1 回休止は 6 例(疲労 2 例, 発熱 1 例, 不在 1 例, 胸痛 1 例, 他の治療 1 例), 2 回休止は 1 例(発熱, 尿路感染)であった。有害事象は 5 例に認め, 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)であり, 全例で安静や経過観察で改善し, 臨床上問題となる有害事象はなかった。平均入院期間は 36.0 日, 平均 HAL 治療期間は 16.8 日, 平均 HAL 実施回数は 6.5 回であり, 週に 2~3 回の頻度で HAL を実施することができた。

2. HAL による機能回復治療の前後比較評価

様々な重症度の患者に対して HAL の介入治療を行い, 実施回数とともに歩行機能が改善された。HAL 介入前後の歩行速度の変化では, HAL 開始前 18.4 m/min, HAL 終了時 37.0 m/min であり, 有意に歩行速度が改善した($p=0.003$) (Fig. 3)。特に, 運動麻痺が軽度から中等度で, 重度の感覚障害がない患者の歩行速度改善効果は高かった。一方で, 歩行速度の改善が遅い症例が重度の運動感覚障害を持つ患者で認められたが, HAL の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。その他の評価項目の HAL 介入前後比較では, 12 段階片麻痺機能評価(HAL 前: HAL 後 = 6.2 : 8.6, $p=0.002$), NIHSS(HAL 前: HAL 後 = 8.9 : 5.2, $p=0.002$), mRS(HAL 前: HAL 後 = 4.4 : 3.6, $p<0.001$), Barthel index(HAL 前: HAL 後 = 25.5 : 64.5, $p<0.001$), motor FIM(HAL 前: HAL 後 = 25.0 : 50.6, $p=0.01$)と有意に改善した。

関節運動(HAL単関節)→立位→歩行(HAL単脚、両脚)



Fig. 2 HAL による段階的機能回復治療プログラム

3. HAL による歩行動作介入の開始に関する因子の検討

HAL による歩行動作介入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 (Table 1)。研究終了時に、HAL による立位動作介入のみを行った患者と、歩行動作介入が可能であった患者を比較すると、NIHSS 平均 8.4 点、12 段階片麻痺機能評価平均 5.6 と、症状が軽度の症例群は、急性期病院において HAL による歩行動作介入が可能であった。一方、NIHSS 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

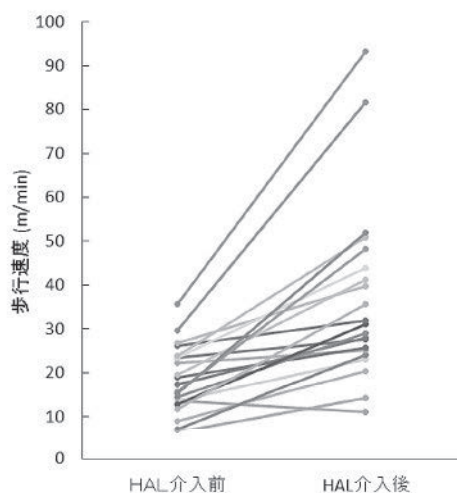


Fig. 3 HAL 介入前後の歩行速度の変化

Table 1 HAL による歩行動作介入に関する因子

	立位介入 (n=9)	歩行介入 (n=21)	p value
年齢(歳)	69.5	61.7	0.225
男性(n%)	7(46.7)	8(53.3)	0.393
研究期間(日)	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 段階片麻痺機能 評価(0-12)	1.8	5.6	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

おいては、急性期病院入院中は立位動作介入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。

4. HAL 治療後の歩行速度に関する因子の検討

25 m/min 以上の歩行速度獲得に関連する因子としては、研究開始時の NIHSS、12 段階片麻痺機能評価、感覚障害、Barthel 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 (Table 2)。研究終了時に、25 m/min 以上の歩行速度を獲得できた症例と、25 m/min 未満であった症例を比較すると、研究開始時の NIHSS 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、Barthel 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 平均 13.1 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、Barthel 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 25 m/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。

考 察

本研究では、様々な重症度の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、段階的機能回復治療プログラムが実施できた。ベッド上の臥

Table 2 HAL 終了時の歩行速度に関する因子

	25 m/min 未満 (n=5)	25 m/min 以上 (n=16)	p value
年齢(歳)	63.0	59.9	0.63
研究期間(日)	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(0-100)	45.8	63.7	0.003

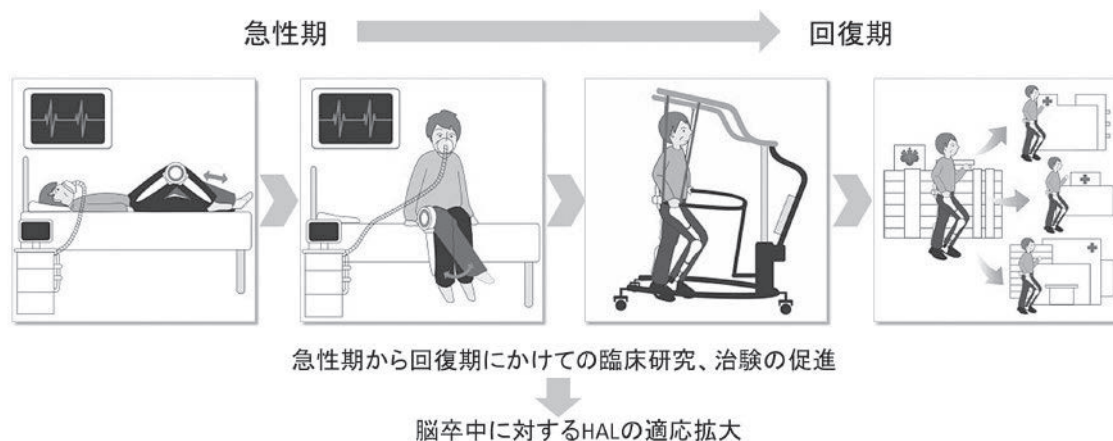


Fig. 4 急性期から回復期にかけての HAL による機能回復治療プログラムの地域連携

位から端座位における HAL 単関節を用いた関節運動、その後の HAL 単脚もしくは両脚を用いた立位、歩行動作は、歩行能力を始めとした身体機能と日常生活動作の改善を加速させたと考えられた。適切な歩容動作を獲得するために、麻痺の重症度や歩行能力に合わせて HAL のアシスト量やアシストレベルを設定することは、HAL の操作者である医師やセラピストの重要な役割であった。今後は、HAL を効果的に使用するために、HAL 装着者の歩行能力の段階に合わせて適切な設定で HAL を使用するためのプロトコルの策定が必要である。

HAL の段階的機能回復治療プログラムの実行可能性試験では、2 例のプロトコル早期終了があったが、その他の症例ではプロトコルを完遂できた。また、安全性の評価では、臨床研究初期の頃に起立性低血圧を 2 例で認めたが、特に、長期臥床例、糖尿病合併例など起立性低血圧起こす可能性のある患者では、通常の理学療法によりヘッドアップティルト試験や坐位、立位時の血圧変動の評価などを十分に行ってから、HAL の介入を実施する必要がある。その他の有害事象として、HAL の電極接地部の圧迫痕を 1 例に認めたが、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が、固定用ベルトと電極の位置関係の確認、適切な HAL の装着が必要である。これらに注意することで、脳卒中急性期の HAL の治療プログラムは安全に実行可能であると考えられた。

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、mRS、Barthel index、motor FIM の有意な改善を認め、HAL による治療は、自然経過と通常理学療法の効果とともに、機能回復を加速させたと考えられた。これらの評価項目は、HAL の歩行動作介

入の開始や、歩行速度に関連しており、比較対照試験のプロトコルデザインの構築のために有用であった。今後は急性期脳卒中に対する比較研究試験を行う必要があり、また、回復期病院において継続した HAL による治療連携プログラムを構築し、急性期から回復期にかけて効果を検証する必要がある (Fig. 4)。

結 語

脳卒中急性期患者に対する HAL の段階的機能回復治療プログラムの実行可能性と安全性が示された。身体機能と日常生活動作の評価は、HAL による立位・歩行介入の効果を評価するうえで、有用であったとともに、急性期病院における HAL の役割、回復期病院との HAL の治療連携の必要性を明確にできた。

謝 辞

本研究の実施にご尽力下さいました技術職員の酒巻真由子氏と伊藤由美子氏に感謝申し上げます。

本研究は平成 26～28 年度、厚生労働省労災疾病臨床研究事業費補助金事業の支援により行った。

著者は日本脳卒中学会への COI 自己申告を完了しており、本論文の発表に関して、開示すべき COI はない。

参考文献

- 1) Kawamoto H, Kamibayashi K, Nakata Y, et al: Pilot study of locomotion improvement using hybrid assistive limb in chronic stroke patients. BMC Neurol 13: 141, 2013
- 2) 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 95: 2006–2012, 2014
- 3) M. Mizukami, K. Yoshikawa, H. Kawamoto, A, et al: Gait training of subacute stroke patients using a hybrid assistive limb: a

pilot study. Disabil and Rehabil Assist Technol 12: 197–204, 2017

- 4) 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, 429–433, 2016

- 5) Ueba T, Hamada O, Ogata T, et al: Feasibility and safety of

acute phase rehabilitation after stroke using the hybrid assistive limb robot suit. Neurol Med Chir (Tokyo) 53: 287–290, 2013

- 6) Nilsson A, Vreede KS, Häglund 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 11: 92, 2014

Abstract

Clinical study of robot suit HAL for patients with stroke in the acute phase

Aiki Marushima, M.D., Ph.D.,^{1,2)} Hiroaki Kawamoto,³⁾ Tomoyuki Ueno, M.D.,^{4,5)}
Akira Matsushita, M.D.,^{1,3)} Kosaku Saotome, M.S.,^{1,3)} Hideki Kadone, Ph.D.,^{3,5)}
Hiroki Watanabe, M.S.,^{1,5)} Yasushi Hada, M.D., Ph.D.,^{4,5)} Ayumu Endo, M.D.,⁴⁾
Yukiyo Shimizu, M.D.,^{4,5)} Kayo Hiruta,⁴⁾ Seiichiro Hirose, Ph.D.,⁴⁾ Kimihisa Ishikawa,⁴⁾
Kei Nakai, M.D., Ph.D.,¹⁾ Wataro Tsuruta, M.D., Ph.D.,¹⁾ Tomoji Takigawa, M.D., Ph.D.,¹⁾
Yoshiro Ito, M.D., Ph.D.,¹⁾ Hideo Tsurushima, M.D., Ph.D.,¹⁾ Tetsuya Yamamoto, M.D., Ph.D.,¹⁾
Yoshiaki Inoue, M.D., Ph.D.,²⁾ Masashi Yamazaki, M.D., Ph.D.,^{4,5)} and Akira Matsumura, M.D., Ph.D.,¹⁾

¹⁾Department of Neurosurgery, Faculty of Medicine, University of Tsukuba

²⁾Department of Emergency and Critical Care Medicine, Faculty of Medicine, University of Tsukuba

³⁾Center for Cybernetics Research, University of Tsukuba

⁴⁾Department of Rehabilitation, Faculty of Medicine, University of Tsukuba

⁵⁾Department of Orthopaedic Surgery, Faculty of Medicine, University of Tsukuba

We evaluated the feasibility and safety protocol of the HAL intervention study to analyze the clinical condition that HAL was effective in the acute phase of stroke, and tested an intervention effect by the HAL. Method: A feasibility and safety as well as physical function and the activities of daily living in the stepped functional recovery program of HAL was evaluated for the 36 patients with stroke in the acute phase. Results: In the comparison between before and after HAL intervention, walking speed, 12-grade hemiplegia functional tests, NIHSS, Barthel index, and motor FIM showed a significant improvement. They were significantly associated with the initiation of the ambulation activity intervention by HAL, and the acquisition of walking speed 25 m/min or more. Discussion and Conclusion: A feasibility and safety of the stepped functional recovery program by HAL was proved in an acute stroke. Physical function and activities of daily living were useful in evaluating an intervention effect of stand- and ambulation- activity by HAL.

Key words: Robot Suit HAL, stroke, functional recovery program

脊髄硬膜動静脈瘻を発症した慢性期脊髄損傷患者に対する HAL による機能回復治療

山内駿介*, 清水如代*, 門根秀樹**, 久保田茂希***, 羽田康司*, 山崎正志***

*筑波大学附属病院リハビリテーション科, **筑波大学附属病院未来医工融合研究センター,

***筑波大学医学医療系整形外科

【緒言】

脊髄硬膜動静脈瘻（以下 SDAVF）は緩徐に進行するため診断が困難であり，治療後も重篤な脊髄症状を呈することが多い²⁾。

今回，我々は 20 年来の慢性期脊髄損傷後に生じた SDAVF の術後症例に対して Hybrid Assistive Limb（以下 HAL）による介入を行い，経過が良好であったため報告する。

【症例】

40 代男性．約 19 年前に第 1 腰椎の破裂骨折を受傷し，脊髄損傷に伴う不全対麻痺を呈していた．受傷後数年は，下肢装具とロフトストランド杖を使用して歩行可能であったが，約 10 年前から徐々に筋力の低下を自覚しており，その後はほとんど歩行をしていなかった．ADL は車椅子で自立しており，研究職として勤務をしていた．2～3 ヶ月おきに，前医を定期受診していた．

半年ほど前より尿意が曖昧となり筋力低下を自覚していたが，完全対麻痺となったため 1 ヶ月前に前医を受診．脊髄空洞症が疑われ，当院脳外科に紹介となった．血管造影検査において SVDAVF の診断となり，シャント術が施行された．術後にリハビリテーションも開始された．術後 2 週間で退院し，その後は週 1 回の外来通院を継続していた．麻痺は徐々に改善したが，術後 3 ヶ月以降は頭打ちとなったため，術後半の時点で，HAL の介入を予定した（表 1）．介入前の歩行能力は，両長下肢装具及び両ロフトストランド杖を使用して近位監視下で数 m 程度可能であった．

HAL の歩行練習を週 1～2 回，計 10 回行った．前半 5 回は，週 1 回の通常理学療法と HAL を併用したが，後半 5 回は，通常理学療法は行わず，HAL のみの介入とした．

介入時間は HAL の装着・脱着，評価及び歩行訓練時間約 20 分を含む約 1 時間とした．装着に関しては補助員を含む 3 人で行い，時間短縮に努めた（図 1）．HAL には転倒防止装置がないため，歩行中は免荷機能式歩行器（All in One）を使用して安全面に配慮した．介助者は歩行器を牽引せずに，本人の快適速度にあわせる形とした．

Functional improvement therapy for spinal dural arteriovenous fistula using HAL for a patient with chronic spinal cord injury

S. Yamauchi, et al.

Key words : spinal dural arteriovenous fistula（脊髄硬膜動静脈瘻），spinal cord injury（脊髄損傷），hybrid assistive limb（HAL）

表 1 神経症状の推移（ASIA; American Spinal Injury Association, AIS; ASIA Impairment Scale）

	術前	術後1ヵ月	術後3ヵ月	HAL介入前 術後6ヵ月	HAL介入後 術後9ヵ月
ASIA運動スコア	3	10	14	14	16
右神経学的レベル	Th10	L3	L3	L3	L3
左神経学的レベル	Th10	Th10	L2	L2	L2
AIS	A	A	A	A	A



図 1 HAL 介入状況

HAL の設定は，生体電位を検出して両股関節・膝関節の屈曲伸展をサポートする CVC モードで行った．介入前後には 10m 歩行テストを行い，3 次元動作計測装置（VICON MX）および無線表面筋電計測装置（Delsys Trigno）を同期して歩行計測を行い MATLAB 8.2（Mathworks）を用いて概形波形の処理を行った．画像解析ソフト（Dart fish 8.0）を用いて，荷重応答期の膝屈曲角度を求めた．機能的な評価として American Spinal Injury Association（ASIA）下肢スコアを用いた．筋電図の貼付部位は Surface Electromyography for the Non-invasive Assessment of Muscle（SENIAM）が推奨する位置を参考に両側の大殿筋，大腿四頭筋に貼付した．バンドパスフィルタ処理後，整流化および移動平均平滑化を行った．立脚期・遊脚期は 3 次元動作計測装置を用いて同定した．

【結果】

有害事象なく，10 回の HAL 介入を完遂した．10m 歩行速度の改善を認めた（13.0m/min → 28.9m/min）（図 2）．右下肢は荷重応答期の膝屈曲角度が軽減したため（図 3），膝折れのリスクが軽減したと判断し，第 5 回介入後に長下肢装具から短下肢装具へと変更した．

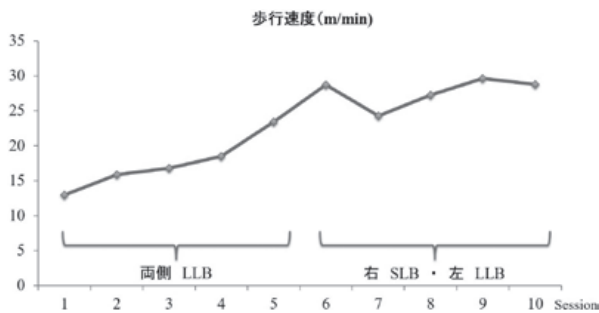


図2 歩行速度の推移 (LLB; Long Leg Brace 長下肢装具 SLB; Short Leg Brace 短下肢装具)

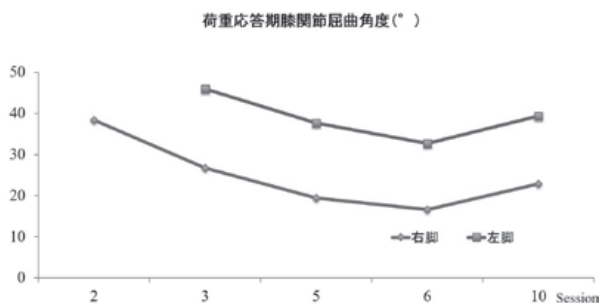


図4 荷重応答期膝関節屈曲角度 荷重時の膝折れ角度が軽減している

介入前には両側大殿筋、左大腿四頭筋には、歩行周期にあった筋活動は認められなかったが、最終評価時には、右の大殿筋の立脚期における筋活動が見られたことに加え、両大腿四頭筋は歩行周期に応じた律動性がみられた (図4)。ASIA 運動スコア (14 点→16 点) と改善を認め、最終評価時には、両口フストランド杖と右短下肢装具、左長下肢装具を使用して 100 メートル程度の歩行が可能となり、10 年来行っていなかった自宅での歩行を再開できるまでに達した。

【考察】

SDAVF は稀な疾患であり診断が難しく症状が増悪することが多い。そのため早期診断・治療が歩行機能を改善させるために重要である³⁾⁴⁾。

HAL は微弱な生体電位を感知し、股関節・膝関節の随意運動を補助することが可能である¹⁾。膝伸展筋力不全の患者に対する歩行訓練では、膝折れの危険があることから膝を固定して歩行訓練を行うのが一般的であるが、HAL 装着時には、随意筋活動にあわせたアシストにより膝折れを抑制しながら歩行が可能となる。本症例では、筋活動の増加とともに荷重応答期の膝関節屈曲角度も減少し、歩行周期に応じた筋活動を引き出した可能性がある。

HAL による機能訓練は脊髄損傷を始めとして、さまざまな神経筋疾患に対して効果が報告されている⁵⁾⁶⁾。本症例は術後に麻痺の回復が見られ、かつ頭打ちとなった状態で介入を行った。シャント術により血行動態が安定したことが麻痺の改善につながったと考えられるが、SDAVF に伴う麻痺の増悪がおこる前の歩行機能よりも改善を認めたことより、慢性期脊髄損傷に伴う不全対麻痺患者に対する HAL による歩行訓練の有

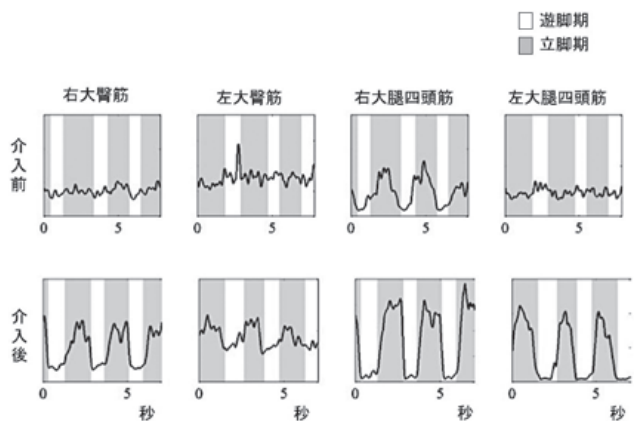


図3 歩行時筋活動：初回介入前 (上段)，最終評価時 (下段)

用性が示唆された。

【結語】

慢性期脊髄損傷症例に発症した SDAVF の術後に対して HAL による介入を行った。歩行速度、ASIA の改善を認めたことに加え、歩行周期に応じた右大殿筋、両大腿四頭筋の筋活動が得られた。SDAVF による麻痺の増悪前の歩行能力よりも改善したため、慢性期脊髄損傷患者の治療としての HAL の可能性が示唆された。

【文献】

- 1) Kawamoto H, Sankai Y. Power assist method based on phase sequence and muscle force condition for HAL. Adv Robot 2005; 19: 717-34
- 2) Marcus J, Shwarz J, Singh IP, et al. spinal dural arteriovenous fistulas : a review. Curr Atheroscler Rep 2013; 15(7): 335-335
- 3) Ofra Y, Yovchev I, Hiller N, et al. Correlation between time diagnosis and rehabilitation outcomes in patients with spinal dural arteriovenous fistula. J Spinal Cord Med 2013; 36(3): 200-6
- 4) Prieto R, Pasucual JM, Gultierrez R, et al. Recovery from oaralegia after the treatment of spinal dural arteriovenous fistula : case report ant review of the literature. Acta Neurochir (Wien) 2009; 151(11): 1385-97
- 5) Sczesny-kaiser M, Hoffken O, Aach M, et al. HAL (R) exoskeleton training improves walking parameters and normalizes cortical excitability in primary somatosensory cortex in spinal cord injury patients. J Neuroeng Rehabil 2015; 12: 68-68
- 6) Wall A, Borg J, Susanne P, et al. Clinical application of the Hybrid Assistive Limb (HAL) for gait training a systematic review. Front Syst Neurosci 2015; 9: 48-48

利益相反：無

変形性膝関節症治療におけるロボットスーツHAL単関節型の応用

Clinical application of robot suits hybrid assistive limb-single joint for the treatment of osteoarthritis of the knee

吉岡友和^{1,2} 久保田茂希^{1,2} 菅谷 久^{1,2} 門根秀樹^{2,3} 金森章浩² 山崎正志²

Key words

- ▶変形性膝関節症(osteoarthritis of the knee)
- ▶ロボットスーツHAL単関節型(robot suits hybrid assistive limb-single joint ; HAL-SJ)
- ▶膝関節自動伸展不全(knee extension lag)

はじめに

人工膝関節全置換術(total knee arthroplasty ; TKA)は変形性膝関節症(osteoarthritis of the knee ; 膝OA)に対する一般的な術式であり、良好な関節可動域(range of motion ; ROM)の獲得は、臨床成績に影響を及ぼす要因の1つである¹⁾。これまでの研究成果から、TKAは人工股関節全置換術(total hip arthroplasty ; THA)と比較して疼痛改善効果は同等であるものの、関節機能やROM、生活の質(quality of life ; QOL)の改善効果は劣ることが示唆されている²⁾。膝のROMはTKA後1カ月で術前と比べて、屈曲・伸展ROMともいったん低下し、術後12カ月で回復するとされ、伸展ROM低下の理由として膝関節伸展機構への手術侵襲による大腿四頭筋機能不全や術後疼痛の可能性が示唆されている³⁾。さらに、膝関節伸展ROMの低下は大腿四頭筋への負荷増大、歩行速度の低下、脚長差による歩容異常など、関節機能と患者満足度の低下と有意に相関することが明らかとなっている^{3),4)}。

手術によって獲得した膝関節他動伸展ROM(一般的には伸展0°)を、自動伸展時においても疼痛

なく保持しながら実施可能な関節機能改善治療法は現在のところ存在しない。TKA後に膝関節自動伸展不全(extension lag ; EL)を遷延させないための新たな治療戦略の構築が必要である。この問題を解決するために、TKA後急性期患者に対してロボットスーツの動作支援下に膝関節伸展運動を実施したので、その詳細を報告する[変形性膝関節症術後患者に対する装着型動作支援ロボット(単関節HAL : Hybrid Assistive Limb)を用いた膝関節伸展機構早期機能回復治療の実施可能性および安全性に関する評価試験 : UMIN000017012]。

ロボットスーツHALについて

ロボットスーツHAL(Hybrid Assistive Limb[®], CYBERDYNE社)は、筑波大学システム情報系で開発された装着型動作支援ロボットである。HALは、装着者の皮膚表面に貼付された電極から検出される生体電位信号(bio-electrical signals ; BES)を解析しながらパワーユニットを制御して、必要に応じて装着者の動作を支援することが可能である⁵⁾。装着者の運動意図に基づいて動作支援を行うサイバニック随意制御(Cybernic Voluntary Control ; CVC)システムとHAL内部のセンサー信号処理に基づいて、HALが自分自身を制御するサイバニック自律制御(Cybernic Autonomous Control ; CAC)システムの2つのハイブリッド制御システムによって装着者の動作を支援する^{6),7)}。

1 ロボットスーツHAL単関節型

膝関節に装着するタイプであるHAL単関節型

- 1 YOSHIOKA Tomokazu, KUBOTA Shigeki, SUGAYA Hisashi : 筑波大学医学医療系運動器再生医療学寄附講座
- 2 YOSHIOKA Tomokazu, KUBOTA Shigeki, SUGAYA Hisashi, KADONE Hideki, KANAMORI Akihiro, YAMAZAKI Masashi : 筑波大学医学医療系整形外科
- 3 KADONE Hideki : 筑波大学附属病院未来医工融合研究センター

〔膝タイプ(HAL-single joint : HAL-SJ)〕は、大腿前面(膝伸筋群)と後面(膝屈筋群)に貼付された電極から得られたBESや角度センサーからの情報を解析しながら、膝関節の伸展・屈曲運動をリアルタイムにアシストすることが可能である。その構造は、大腿部と下腿部に装着するアタッチメントとサポーターを連結するように膝関節外側部にパワーユニットが位置する(図1)。パワーユニットは、有線接続されているコントロールボックス(HAL-SJを制御)(図2)を介し、設定を調節して各種情報を表示するハンディタイプのコントロー

ラー(図3)に接続されている。質量は1.8kg、駆動する膝関節ROMは0～120°、駆動部であるパワーユニットの最大トルクは約24Nm、定常的に連続出力可能な定格トルクは約12Nmとされている。HAL-SJのパワーユニットによって出力されるアシストトルクは、大腿前面(膝伸筋群)・後面(膝屈筋群)から得られた、①BESの発生量、②得られたBESの伸展・屈曲信号バランス(0～100%)、③アシストゲイン(BESの発生量に対するアシストトルクの調整：0～100まで設定可能で100が最大のアシスト)、④トルクリミット(最大トルク＝

図1 ロボットスーツHAL単関節型〔膝タイプ(HAL-SJ)〕

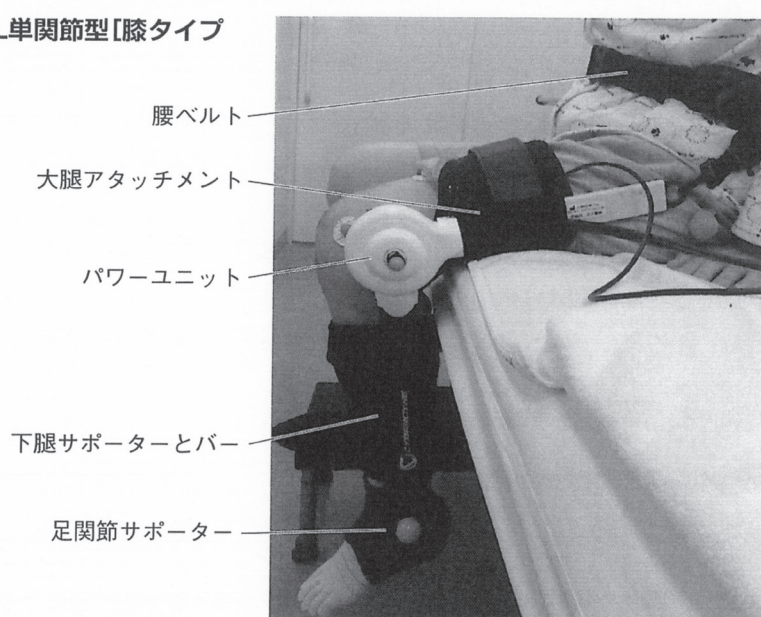


図2 HAL-SJを制御するコントロールボックス

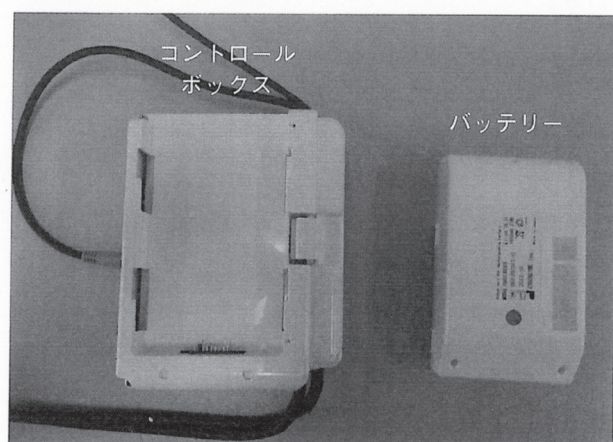
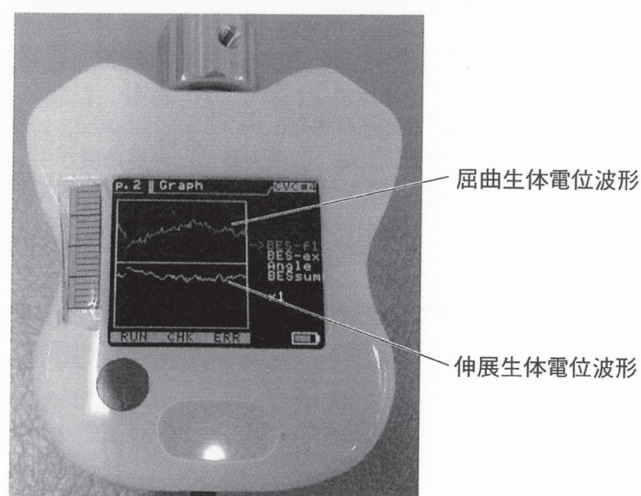


図3 コントローラー

プログラム設定を調節し、各種情報が表示される。



100%)により決定され、操作者がコントローラで調節可能なパラメータは②～④である。

② HAL-SJの制御

HAL-SJには3つの制御モードが搭載されており、各々、①標準的なサイバニック随意制御モード(CVC-Standard)、②アシストトルク変化が緩やかなサイバニック随意制御モード(CVC-Gentle)、③自動伸展・屈曲型サイバニック随意制御モード(CVC-AutoExt/AutoFlx)である。

CVC-Standardモードでは、膝関節伸筋・屈筋のBES強度に基づいてアシストトルクを制御する。CVC-Gentleモードは、出力されるアシストトルクの変化がCVC-Standardモードよりも緩やかな制御モードである。CVC-AutoExt/AutoFlxモードについても、基本的な原理はCVC-Standardモードと同様であるが、本モードは伸展または屈曲BESのどちらかを一定の値としてHAL-SJが自動的に膝関節伸展または屈曲する制御モードである。

本研究では、TKA後急性期における膝関節自動伸展ROMの改善を目的に、患者(装着者)の運動意図(膝関節を伸展しようとする随意運動)に基づいてHAL-SJが動作支援を行うよう、CVC-AutoFlxモード[膝屈曲の信号を一定の値として自動的に屈曲する制御モードであり、膝伸展を脱力すると屈曲側にアシストトルクが発生して訓練開始肢位(膝屈曲90°)に自動的に戻るため、座位での膝伸展に特化した動作支援が可能]を採用し、各種設定は伸展・屈曲信号バランスを屈曲40%、

伸展100%、アシストゲインは患者のELが最小となる状態に応じて20～50にその都度調整を行い、トルクリミットは50%とした。

対象

2015年4月15日、筑波大学附属病院臨床研究倫理審査委員会(H26-219)の承認を得、膝OAの診断に対してTKAを行う患者を対象に前向き研究を開始した。患者選択基準と除外基準を表1,2に示す。

方法

① HAL-SJ治療プログラム

HAL-SJ治療プログラムは以下の5期に分け実施した⁸⁾。

①手術前観察期(入院日～手術日)：術前に患者の大腿周径径と下腿長を測定し、HAL-SJを用いた訓練が正しく実施できるよう患者の身体のサイズにHAL-SJをフィッティングした(図4)。大腿四頭筋(内側広筋、大腿直筋、外側広筋)を触知し、それぞれの筋腹の長軸方向にBESを検出するための電極を貼り付けた。患者に大腿四頭筋を収縮させるよう膝関節伸展運動を指示し、それぞれの筋肉で検出されるBESの最も振幅が大きい筋肉を用いて(図5)、術後に実施する膝関節伸展運動のシミュレーションをHAL-SJ動作支援下を実施した。患者は座位で下肢は自然下垂とし、足部が床面に届かないように椅子の高さを調節した。

表1 選択基準

- ・当科に入院している患者
- ・片側のみの手術を行った患者
- ・術後5～7日で術側膝関節の最大膝自動伸展角度が手術終了時に麻酔下で測定した最大膝他動伸展角度に達していない患者
- ・体重：40～100kg、身長：150～190cmでありHAL-SJの装着が可能な患者
- ・全研究期間にわたって観察可能であること

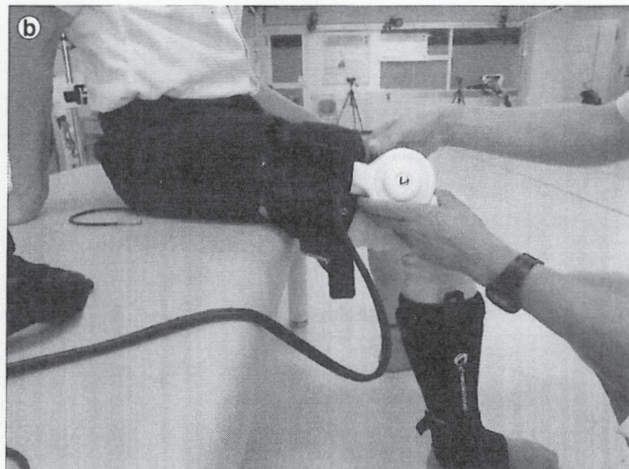
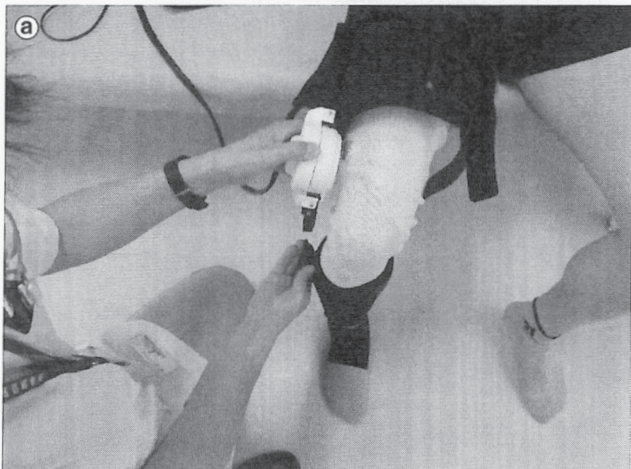
表2 除外基準

- ・手術部以外の変形性関節症・脊椎症、側弯症など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-SJの装着が困難と判断される患者
- ・基礎疾患または周術期合併症によりHAL-SJの装着および訓練が困難と判断される患者
- ・訓練上問題となる出血傾向や骨粗鬆症などの合併症がある患者
- ・皮膚疾患などにより、HAL-SJの生体電極を貼付できない患者
- ・本研究の開始12週以内に他の研究などに参加していた患者
- ・臨床試験責任医師または臨床試験分担医師が本研究への参加を不適切と判断した患者

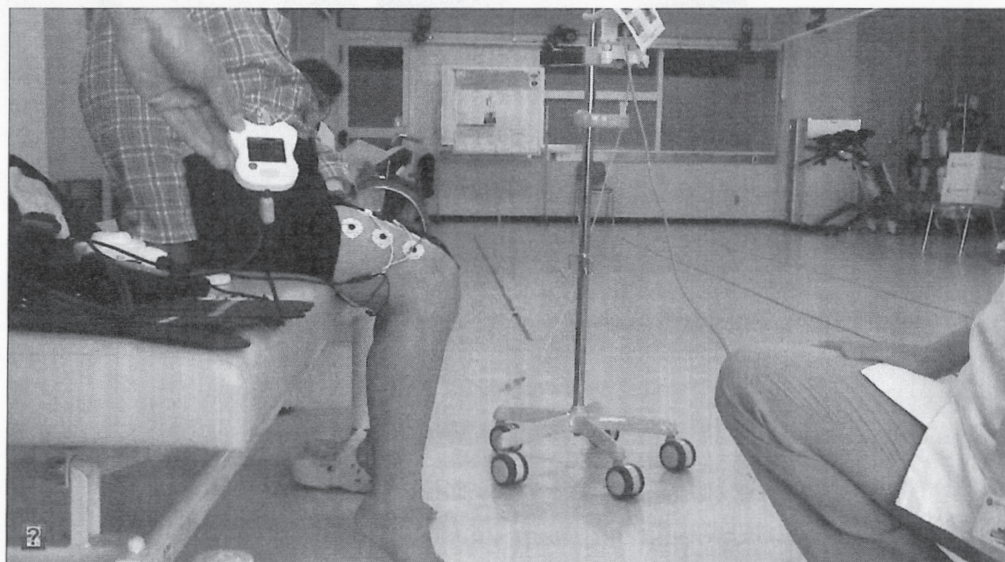
図4 HAL-SJフィッティング(術前)

a: 下腿長から下腿バーの長さを決定し、パワーユニットに連結する。

b: 膝関節を屈曲伸展させ、パワーユニットを軸に関節がスムーズに動くことを確認する。

**図5 大腿四頭筋の生体電位探索(術前)**

術前から大腿四頭筋の
電位探索評価を行う。



②手術期(手術日): TKAは術者、機種(Vanguard®, Zimmer Biomet社), 術式(正中縦皮切, 内側傍膝蓋骨アプローチ, modified gap technique, posterior-stabilized type)を使用し, 大腿骨・脛骨コンポーネントはセメント固定, 膝蓋骨は非置換)を同一として実施した(図6)。

③手術後観察期(術後1～7日目): 術翌日から全荷重を許可し, 理学療法士によるリハビリテーション(座位・立位歩行訓練, ROM訓練, 筋力維持強化訓練)を開始した。退院日まで週5日(月～金), 40分間のリハビリテーションを実施した。持

続的他動運動(continuous passive motion; CPM)訓練は, 術後2日で関節内ドレーンを抜去した後に1日1時間で開始し, 退院時まで毎日実施した。術後7日目に大腿直筋の筋腹の長軸方向にBESを検出するための電極を貼り付け(図7a), 患者に大腿四頭筋を収縮させるよう膝関節自動伸展運動(図7b)を指示し, シミュレーションを行った。

④HAL-SJ治療期(術後8日目～退院日): 通常のリハビリテーションに加えてHAL-SJによる動作支援下に膝関節伸展訓練を座位にて10回/1セット, 計5セット週2回の頻度で実施した(図8)。

図6 症例

76歳，男性。

a, b：術前。

b：術前他動最大伸展(覚
醒下)。屈曲拘縮あり。

c, d：術後。

d：術直後他動最大伸展
(麻酔下)。伸展0°を術
中獲得。

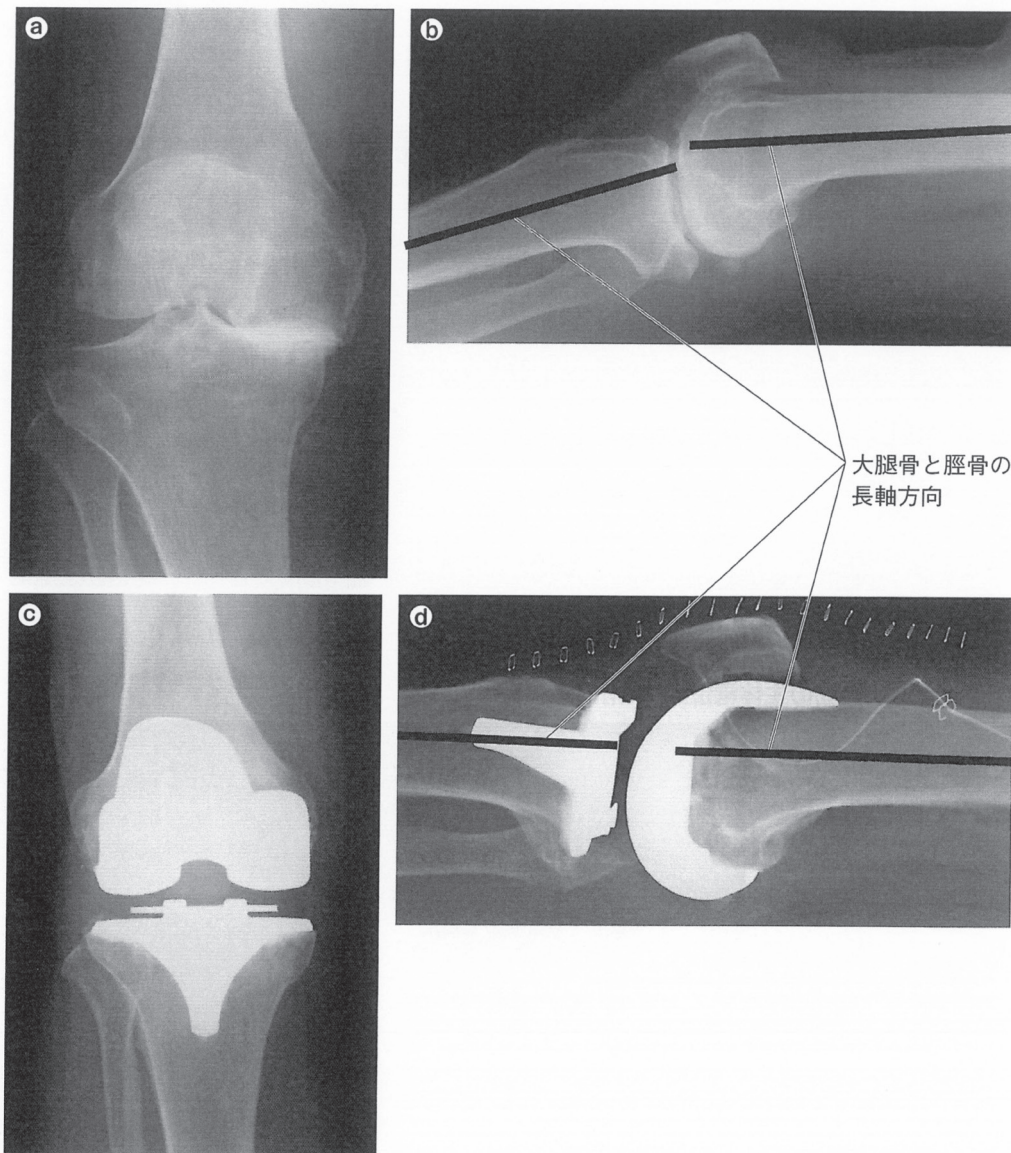
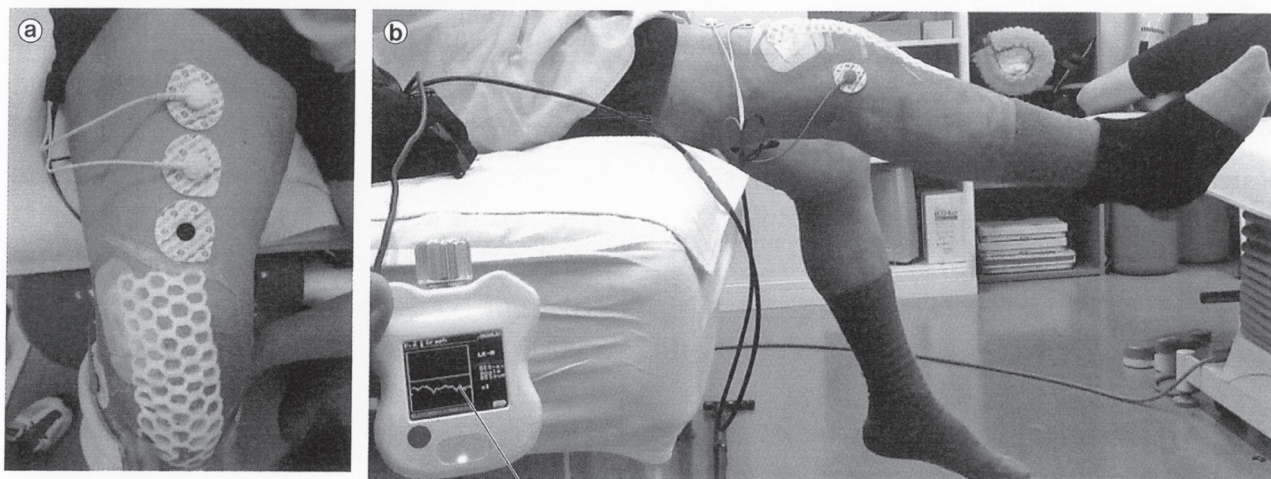


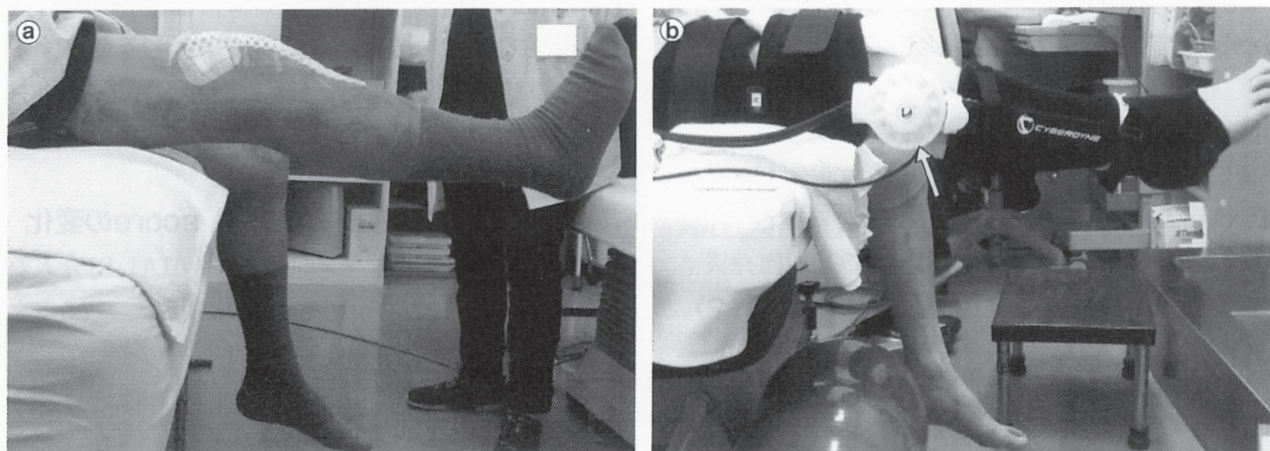
図7 生体電位信号(BES)の検出

a：大腿直筋にBES検出のための電極を貼り付ける。電極は手術創部を避けて貼り付ける。

b：膝自動伸展で緑色の生体電位波形を確認する。



膝伸展生体電位波形

図8 膝関節伸展訓練**a**：膝自動伸展運動。**b**：HAL-SJ動作支援下膝自動伸展運動。BESの発生状態が伸展優位である場合、緑色に発光(状態によって発光色が異なる)する(矢印)。

⑤HAL-SJ治療後観察期(退院日～HAL-SJ治療終了後3カ月目)：HAL-SJ介入終了後1・3カ月時に外来にて治療後評価を行った。

2 評価法

評価項目は、安全性と実施可能性を評価するために、有害事象発生の有無、HAL-SJ装着(2名で実施)を含む訓練実施時間、訓練実施回数、術後在院日数、HAL-SJ介入前後での膝関節痛(visual analogue scale：VAS)を比較するとともに、自動伸展運動(10回/1セット、計5セット)(**図8a**)とも比較した。

有効性の評価として、EL(他動時－自動時最大膝伸展角度)、等尺性膝伸展筋力をHAL-SJ介入前後で比較するとともに、術前、初回介入直前(術後7日目)、介入終了後1・3カ月で比較した。

統計解析はIBM® SPSS® statistics version21(IBM社)を用いて、2群比較(対応のあるt検定)、多重比較(一元配置分析)を行い、有意水準5%未満を有意差ありとした。

ROMの計測は日本整形外科学会、日本リハビリテーション医学会の測定法に準じ、ゴニオメーター(東大式)450mmを用いて、大転子、膝関節外顆、足関節外果を指標⁹⁾に下垂座位で測定した。

等尺性膝伸展筋力は下垂座位で股関節と膝関節をそれぞれ90°とし、下腿遠位部にμTas F-1 hand-held dynamometer(アニマ社)を当て測定した。

臨床成績は日本整形外科学会変形性膝関節症治療成績判定基準(JOA score)¹⁰⁾で、術前とHAL-SJ介入終了後1・3カ月で評価した。

結果

2016年5月までに14例が患者登録し、4例が術後7日目に深部静脈血栓症(deep vein thrombosis；DVT)の診断でHAL-SJ介入前に除外となり、計10例にHAL-SJ介入を実施した。介入開始後の途中脱落例はゼロ、追跡率は100%であり、患者詳細は平均年齢72.3±6.0歳、男性4例、女性6例、平均body mass index(BMI)は25.5±1.9、全例内反膝、術前の膝関節ROMは自動(他動)運動18.3±10.5°～119.4±12.0°(9.0±6.8°～126.0±14.2°)であった。重篤な有害事象の発生はなく、HAL-SJ装着を含む訓練実施時間は19.3±7.3分、HAL-SJ実施回数は平均2.9回、術後在院日数は19.5±1.6日であった。

1 HAL-SJ介入前後での膝関節痛の変化

HAL-SJ介入前後での膝関節痛の変化を**図9**に示す。いずれの回でもHAL-SJ介入前と比較し、介入後で膝関節痛は軽減していたが、統計学的有意差はなかった。膝自動伸展を行った直後とHAL-SJ動作支援下に膝伸展運動を行った直後と比較すると、いずれの回でもHAL-SJ動作支援下

に膝伸展運動を行った直後のほうが膝関節痛は低値であったが、統計学的有意差はなかった(図10)。

② HAL-SJ介入前後でのELの変化

HAL-SJ介入前後でのELの変化を図11に示す。いずれの回でも介入直後にELは改善し、2・3回目の介入ではそれぞれ、 $9.6^{\circ} \rightarrow 6.4^{\circ}$ 、 $9.0^{\circ} \rightarrow 5.3^{\circ}$ と統計学的に有意に改善した。経時的変化では、HAL-SJ初回介入直前(術後7日目)でELは 10.3° と最大となり、その後の経過では徐々に改善し、HAL-SJ介入終了後3カ月時には 3.6° と初回介入直前と比較し、統計学的に有意に改善した(図12)。

③ HAL-SJ介入前後での等尺性膝伸展筋力の変化

等尺性膝伸展筋力はHAL-SJ介入前後で変化はなく(図13)、経時の変化では術前が18.5kgと最も高値であり、初回介入直前には著しく低下するものの経時的に回復し、HAL-SJ介入終了後3カ月時には18.2kgと術前と同レベルまで回復した(図14)。

④ HAL-SJ介入前後でのJOA scoreの変化

JOA scoreは術前平均59.5点が、HAL-SJ介入終了後1・3カ月で、それぞれ平均70.5点、77.5点と改善した。

図9 HAL-SJ介入前後での膝関節痛の変化

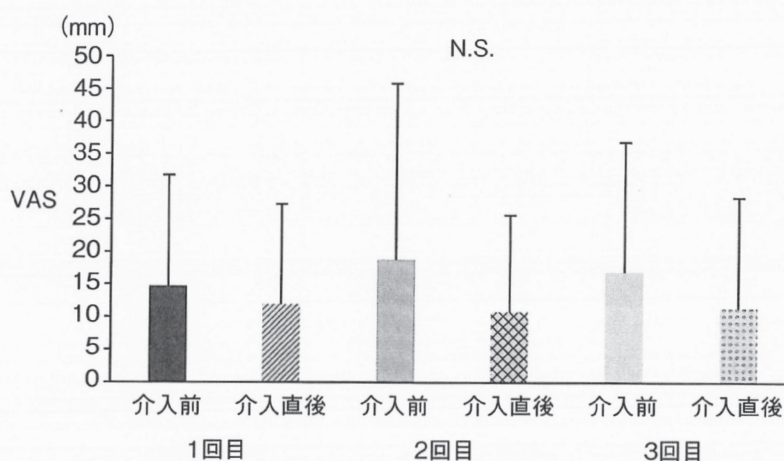


図10 膝関節痛

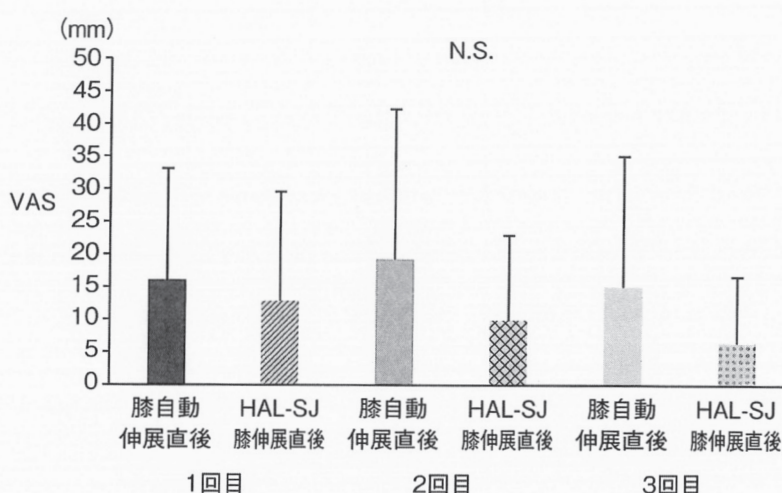


図11 HAL-SJ介入前後での膝関節自動伸展不全(EL)の変化

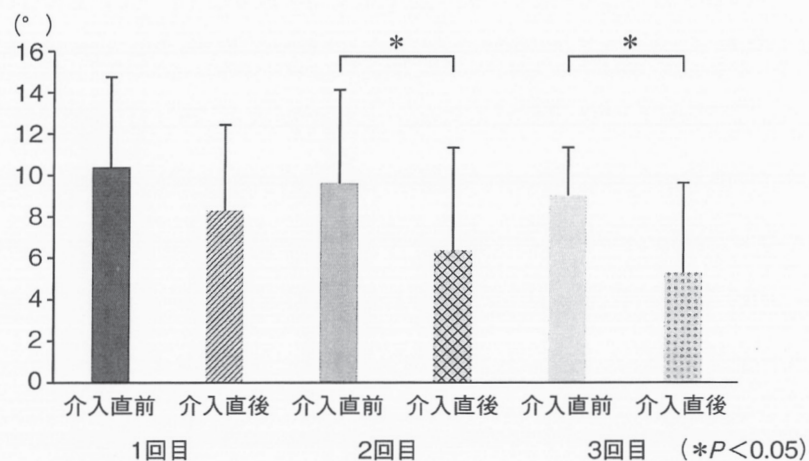


図12 ELの経時的变化

さらに、EL改善の意義を評価するために他動伸展と自動伸展それぞれの改善可動域をHAL介入前後で評価した。

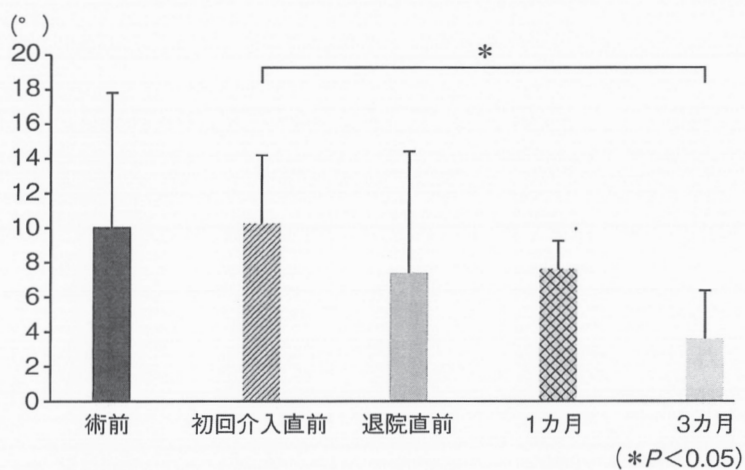


図13 HAL-SJ介入前後での等尺性膝伸展筋力の変化

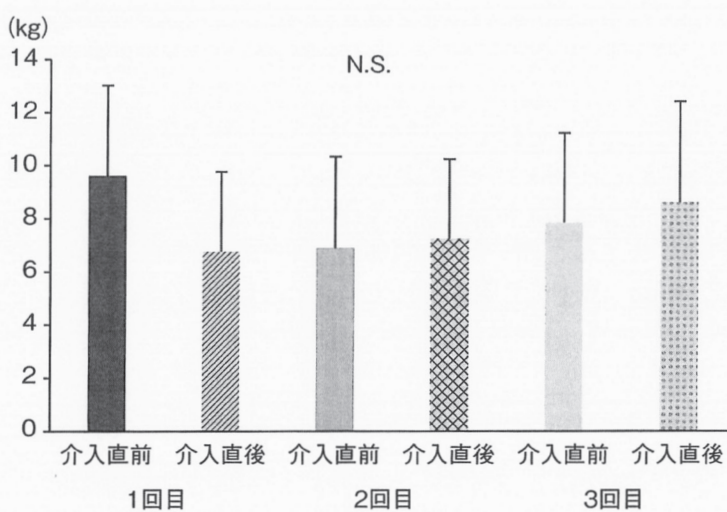
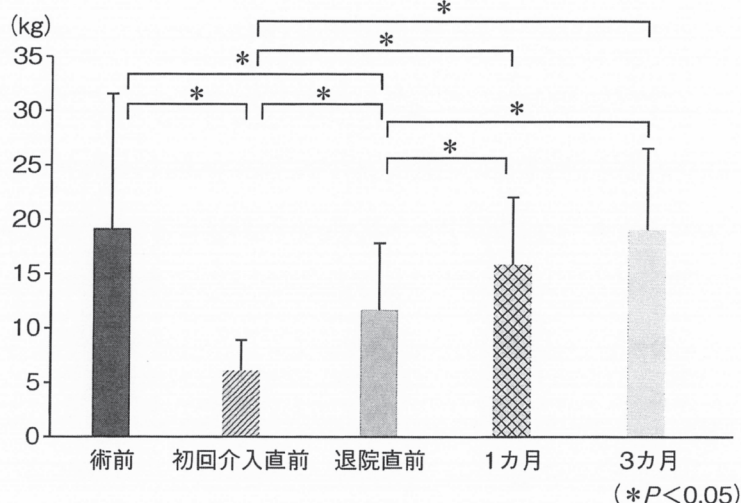


図14 等尺性膝伸筋力の経時的変化



考察

手術創治癒障害や感染，途中脱落となるような重篤な有害事象の発生がなかったこと，HAL-SJの装着を含めた訓練実施時間が平均19分であったこと（運動器リハビリテーションの1単位実施時間20分に相当）から，本法の安全性と実施可能性が示された。

1 実施回数

実施回数は本研究では入院期間中のみの週2回（初回は術後8日目）の設定としたため，術後在院日数との関係から平均実施回数は2.9回であった。より早期に開始することや退院時期を遅らせること，介入頻度を増すことで実施回数を増やすことは可能であるが，効率的に有効性を得るための最適プログラムを構築することが重要と考えている。

2 BESの検出

HAL-SJではBESを検出するために皮膚表面に電極を貼り付けることが必須である。TKAの場合，膝蓋骨近位にまで皮切が及ぶが，手術創を避けてその近位でも大腿四頭筋からBESを検出することは可能であった。手術侵襲が加わった急性期においても運動器疾患である膝OAでは神経難病などとは異なり，大腿四頭筋それぞれの筋腹上で比較的容易にBESの検出が可能であることは，本法を実施する前提として重要である。

3 膝伸展運動時の疼痛の軽減

VASがHAL-SJ介入後に軽減傾向であり，さらに自動膝伸展運動後よりも低値であったことも本法の術後急性期における安全性を示唆する。VASが低値となった機序は不明であるが，HAL-SJによる動作支援の効果が考えられる。従来から行われている理学療法士による自動介助運動との相違点は，HAL-SJでは患者が膝関節を伸展（大腿四頭筋を筋収縮）しようとした際に発現するBESをHAL-SJが検出し，膝伸展運動を患者の運動意図に基づいて同時に支援する（synchronize）ことである。

一方，理学療法士による自動介助運動では，文字通り理学療法士が患者への声かけや誘導を行いながら膝関節の自動伸展を介助する方法である。HAL-SJではBESを基に前述したいくつかのパラメータを調節することで動作支援を調節し，理学療法士は経験や機能解剖学的知識に基づいて患者とコミュニケーションしながら運動支援を行う。どちらの方法が疼痛を増強させずにより効果的な機能改善を得ることができるか，今後比較検証を計画している。

4 有効性評価

有効性評価として，ELは2・3回目の介入前後で統計学的に有意な改善を認め，その改善効果は自動伸展可動域により優位（data not shown）であった。これはHAL-SJによるELの改善は他動伸

展可動域に自動伸展可動域が近付くことを意味し、適切な手術によって術中に確実に膝完全伸展を得ることが重要であることを示唆している。同時に測定した等尺性膝伸展筋力の増加がわずかであったことから、筋力増強効果によるELの改善とは考えられず、その作用機序を神経生理学的な観点から検証する必要がある。

また、EL、等尺性大腿四頭筋力ともに経時的には回復していくため、今後はこれまで行われてきたリハビリテーション(自動運動、自動介助運動、他動運動)との比較で早期機能改善効果に差があるのか、中長期的になんらかの相違点があるのか、臨床的意義のある有効性を指標として比較検証が必要である。

5 TKA後の膝関節伸展機能回復

TKA後急性期においては、手術侵襲に伴う膝関節の腫脹や疼痛のため十分な膝関節伸展運動を実施することはときに困難である^{3),11),12)}。TKA後患者の膝関節機能および患者満足度が低下する原因の1つが膝関節伸展不全^{3),4)}であるにもかかわらず、これまでは日本人の生活様式(正座など)から深屈曲をいかに獲得するかに主眼を置いた術式の開発やリハビリテーションの工夫がなされてきた。HAL-SJは患者自身が発現するBESを基に、膝自動伸展運動をリアルタイムに動作支援しフィードバックすることで、神経筋促通や運動学習効果が期待される新しい膝関節伸展機能回復治療法となりうる。

本研究の限界として、関節可動域角度の計測精度が挙げられる。皮膚表面上からの骨性ランドマークを指標とした計測であり、特に肥満患者では骨と皮下組織の距離が遠いことから、再現性のある計測をどのように実施するかは課題である。また、EL改善角度の臨床的意義を明確に定義する必要がある。

おわりに

本研究の結果からHAL-SJによる膝関節自動伸展の動作支援は、TKA後急性期において安全に実施可能であり、有効性として膝関節痛の増強なくELの即時的改善効果が期待できる。今後は、その作用機序を明らかにするとともに、より効果的にHAL-SJを活用するための使用法(プログラム設定、頻度、回数)を探索しながら、臨床的に意義のある有効性を検証するために従来のリハビリテーションとの比較研究が必要である。

文 献

- 1) Chiu KY, Ng TP, Tang WM, et al. Review article : knee flexion after total knee arthroplasty. J Orthop Surg (Hong Kong) 2002 ; 10 : 194-202.
- 2) de Beer J, Petrucci D, Adili A, et al. Patient perspective survey of total hip vs total knee arthroplasty surgery. J Arthroplasty 2012 ; 27 : 865-9.
- 3) Zhou Z, Yew KS, Arul E, et al. Recovery in knee range of motion reaches a plateau by 12 months after total knee arthroplasty. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2015 ; 23 : 1729-33.
- 4) Mizner RL, Petterson SC, Snyder-Mackler L. Quadriceps strength and the time course of functional recovery after total knee arthroplasty. J Orthop Sports Phys Ther 2005 ; 35 : 424-36.
- 5) Kawamoto H, Sankai Y. Power assist method based on phase sequence and muscle force condition for HAL. Adv Robot 2005 ; 19 : 717-34.
- 6) 新宮正弘, 江口 清, 山海嘉之. バイオフィードバックを用いたポリオ経験者の筋神経系制御能力の改善とロボットスーツHALによる麻痺肢動作支援. 日本機械学会論文集 C編 2010 ; 76 : 3630-9.
- 7) 中島 孝. 神経・筋難病患者が装着するロボットスーツHALの医学応用に向けた進捗, 期待される臨床効果. 保健医療科 2011 ; 60 : 130-7.
- 8) Yoshioka T, Sugaya H, Kubota S, et al. Knee-Extension Training with a Single-Joint Hybrid Assistive Limb during the Early Postoperative Period after Total Knee Arthroplasty in a Patient with Osteoarthritis. Case Rep Orthop 2016 ; 2016 : 9610745.
- 9) Lenssen AF, van Dam EM, Crijns YH, et al. Reproducibility of goniometric measurement of the knee in the in-hospital phase following total knee arthroplasty. BMC Musculoskelet Disord 2007 ; 8 : 83.
- 10) Okuda M, Omokawa S, Okahashi K, et al. Validity and reliability of the Japanese Orthopaedic Association score for osteoarthritic knees. J Orthop Sci 2012 ; 17 : 750-6.
- 11) Mistry JB, Elmallah RD, Bhave A, et al. Rehabilitative Guidelines after Total Knee Arthroplasty : A Review. J Knee Surg 2016 ; 29 : 201-17.
- 12) Pua YH. The Time Course of Knee Swelling Post Total Knee Arthroplasty and Its Associations with Quadriceps Strength and Gait Speed. J Arthroplasty 2015 ; 30 : 1215-9.

脊椎脊髄疾患に対するロボットスーツHALを用いた機能回復治療

Functional improvement treatment using robot suits Hybrid Assistive Limb®(HAL®) for spinal disorders

清水如代¹ 門根秀樹² 久保田茂希³ 安部哲哉⁴ 上野友之¹ 羽田康司¹ 山崎正志⁴

Key words ▶ロボットスーツHAL®(robot suits HAL ; hybrid assistive limb®)
▶動作解析(motion analysis) ▶運動学習(motor learning)

はじめに

医療従事者とエンジニアとの連携による医工連携技術により開発された、歩行支援ロボットを用いたりハビリテーションが注目されている。

歩行支援ロボットの草分け的な存在として知られるLokomat®(Hocoma社)や、パートナーロボットGEAR(トヨタ自動車社)は据え付け型歩行ロボットであり、トレッドミルと付随した免荷装置および足圧・角度センサによる受動歩行を行うことができる。また、装着型ロボットには、外骨格型のReWalk™(ReWalk Robotics社)や内側系機構のWPAL(アスカ社)があり、関節角度センサや傾きセンサを用いて歩行支援をする¹⁾。

ロボットスーツ“Hybrid Assistive Limb®”(HAL®, CYBERDYNE社)は、筑波大学で開発された外骨格型の装着型支援ロボットで、医療機器として認可された初のロボットである。

本ロボットの特徴的な点は、装着者の神経筋由来の生体電位を感知する点にある。

HAL®には、足圧センサ、関節角度センサに加え前述した生体電位センサがある。装着者の運動意図は、神経・筋活動関連電位である生体電位信号として現れる。HAL®が信号を感知し、股関節・膝関節のパワーユニット(関節角度センサおよびアクチュエータ)が作動し関節運動を補助する(図1, 2)。生じた関節運動により中枢神経系にフィードバックがかかるというinteractive bio-feedback理論(図2)を基にしたロボットである。関節運動が起こらない程度の微弱な神経筋活動であっても感知し、関節角度センサに先行して、装着者の意図をとらえることができる生体電位センサをもつことが、HAL®の最大の特徴といえる。

生体電位センサは股関節屈曲・伸展、膝関節屈曲・伸展の4本からなり、股関節屈曲用センサは大腿直筋近位や大腿筋膜張筋に相当する部位に、股関節伸展用センサは大殿筋に相当する部位に貼付する。膝関節屈曲用センサはハムストリングスに、膝関節伸展用センサは大腿四頭筋に貼付する。図3に表面電極貼付部位の一例を示すが、実際は装着者により適宜調整をする。

HAL®には、①両脚タイプ、②単脚タイプ、③単関節タイプ(肘を対象とした上肢タイプと下肢タイプ)、④腰タイプがある(図4)。脊椎脊髄疾患では、主に両脚タイプと単関節タイプを使用する。

筑波大学附属病院は平成26年(2014年)、院内に「未来医工融合研究センター(Center for Innovative Medical and Engineering ; CIME)」という産学連携の臨床研究を支援する部門を設置し

- 1 SHIMIZU Yukiyo, UENO Tomoyuki, HADA Yasushi : 筑波大学附属病院リハビリテーション部
- 2 KADONE Hideki : 筑波大学附属病院未来医工融合研究センター
- 3 KUBOTA Shigeki : 筑波大学医学医療系運動器再生医療学
- 4 ABE Tetsuya, YAMAZAKI Masashi : 筑波大学医学医療系整形外科

図1 Hybrid Assistive Limb®(HAL®)

HAL®は、生体電位の感知および関節角度センサ、足圧センサにより、股関節・膝関節のパワーユニット(アクチュエータ)が作動し関節運動を補助する機構のあるロボットである。

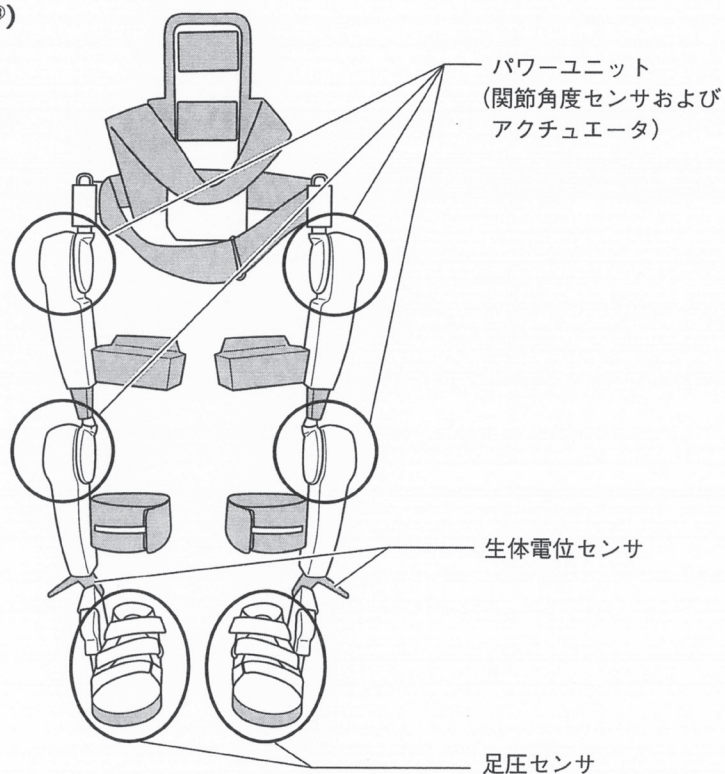
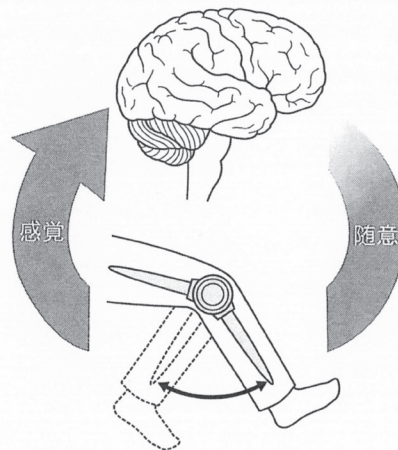
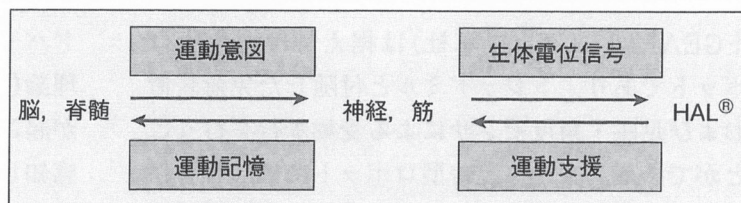


図2 Interactive bio-feedback理論のシエマ



た。113m²からなる歩行訓練室(図5)があり、同室にはモーションキャプチャーシステム(VICON MX T20Sカメラ16台, VICON社)を設置し、ワイヤレス筋電センサ(DELSYS Trigno™, DELSYS社)と同期した動作解析を行うことができる。同

システムを用いてHAL®による治療効果を評価している。

本稿では、当院における脊椎脊髄疾患に対するHAL®を用いた機能回復治療について概説する。

図3 表面電極貼付部位

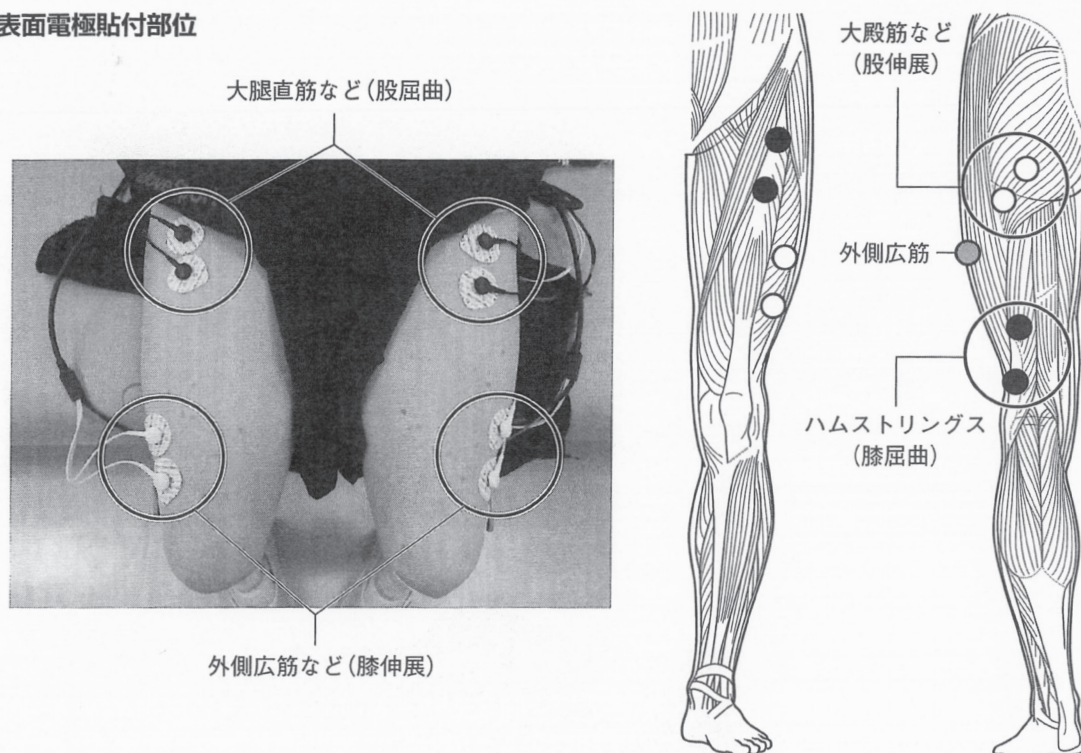


図4 各種HAL®

- a: 両脚タイプ。
- b: 単脚タイプ。
- c: 上肢単関節タイプ。
- d: 下肢単関節タイプ。
- e: 腰タイプ。

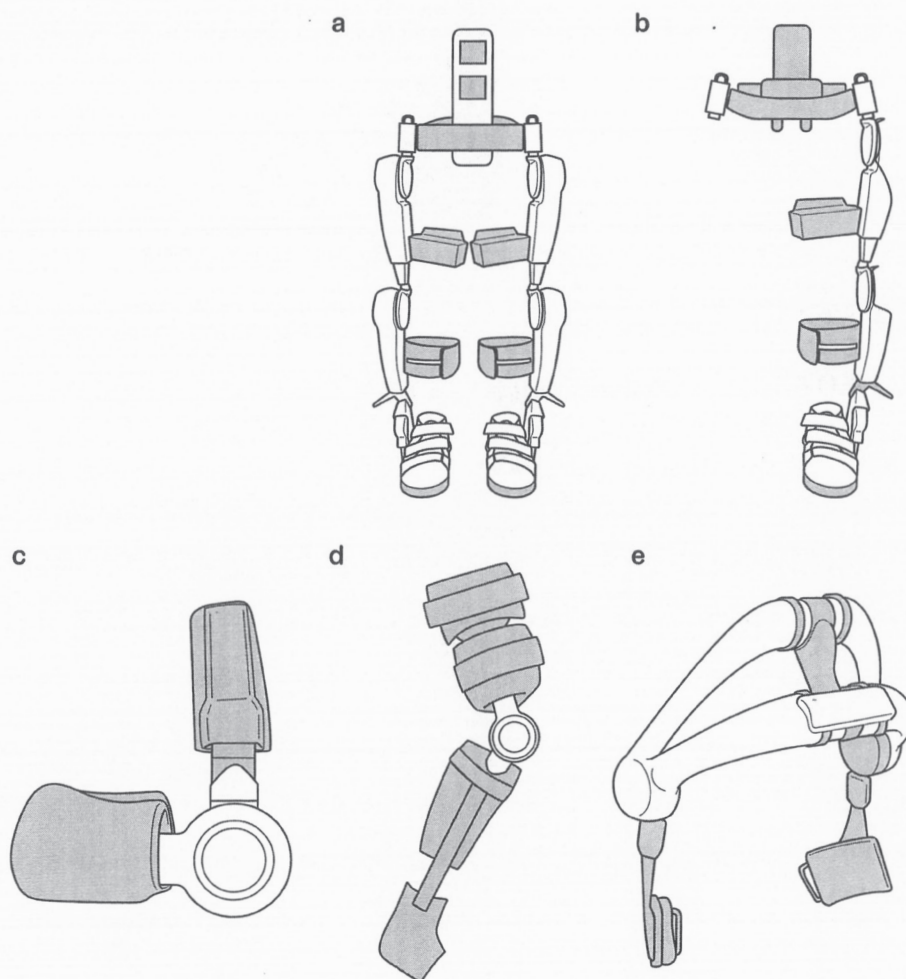


図5 未来医工融合研究センター (CIME)

113m²からなる歩行訓練室に、モーションキャプチャーシステム(VICON MX T20S カメラ16台)を設置し、それと同期記録が可能なワイヤレス筋電センサ(DELSYS Trigno™)を用いた動作解析を行うことができる。

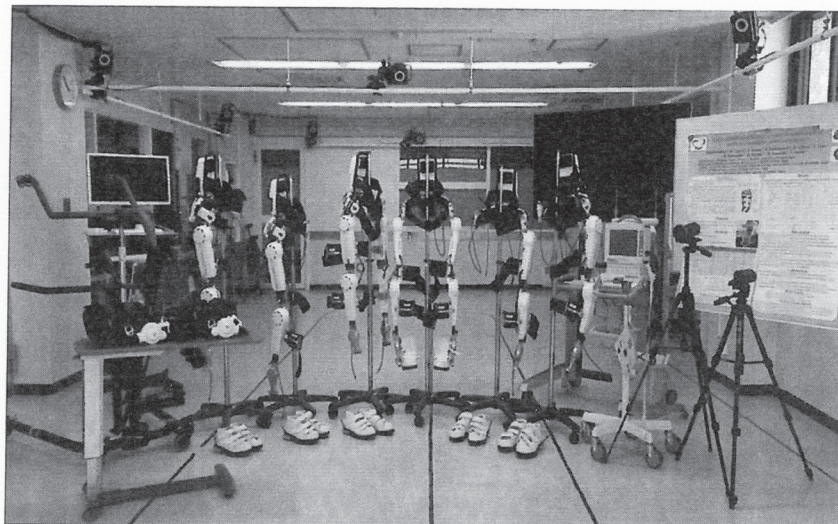


図6 上肢単関節HAL®

すべての機構がテーブル1台の上に収まり携帯性に優れている。



表1 筑波大学附属病院においてHAL®治療を行った脊椎脊髄疾患の内訳

疾患	両下肢(例)	上肢単関節(例)	下肢単関節(例)
脊髄症術後急性期	8	6	1
脊髄症術後慢性期	8		
脊髄損傷	8	4	1

筑波大学における脊椎脊髄疾患に対するHAL®治療

筑波大学では、2009年から脳血管障害患者や脊髄損傷患者に対してHAL®を用いた歩行訓練を行い、実行可能かつ有効であることを報告した^{2,3)}。その経験を基に2014年からは、術後急性期および慢性期の脊髄症、また脊髄損傷患者に対してHAL®を用いた機能回復治療を行っている^{4)~6)}。脊髄障

害患者の多くは両下肢に運動障害をもつため、当院では両脚タイプを使用している。また、単関節タイプは携帯性に優れており(図6)、術後早期ベッドサイドでの使用が可能である。表1に当院でのHAL®治療例の内訳を示す。

筆者ら⁷⁾は、2014年4月～2016年5月までに経験した術後急性期脊髄症患者6名および慢性期脊髄症患者5名について、全10回のHAL®介入プロトコールにより、歩行速度、歩幅歩行率が経時的な

改善を示したことを報告した。術後急性期での介入は、手術療法による効果とHAL®治療による効果とが混在していると考えられるため、HAL®単独での効果を論じることが難しい。しかし術後早期で、筋収縮は得られるが関節運動や立ち上がり困難な症例に対して、HAL®を用いた起立訓練や歩行訓練は早期リハビリテーションとして有効である可能性があるため、当院では積極的に行っている。

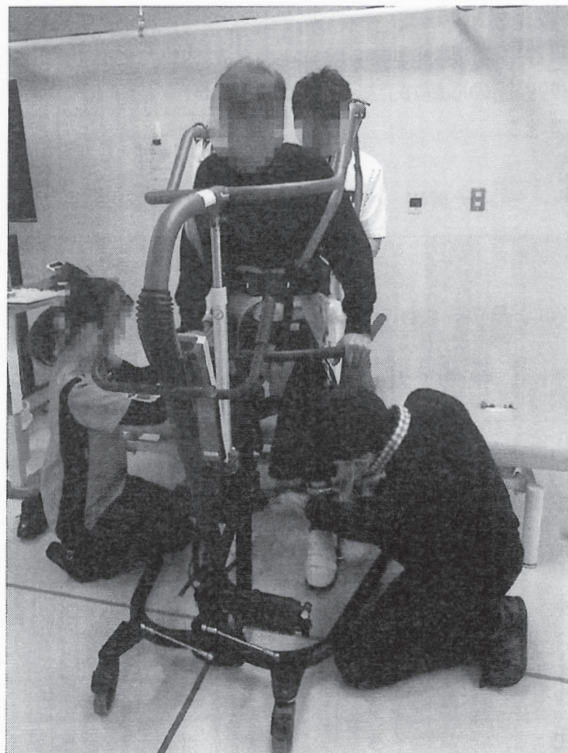
■ 両脚タイプを用いたHAL®治療の実際

HAL®には転倒予防機構はないため、装着時および歩行時は転倒防止のため吊下型免荷式歩行器(All-in-one, Ropox社)を利用している。装着肢位は立位または座位で、後方に1名、左右に各1名の3名で装着を行い、およそ2～3分を要する(図7)。

歩行時は、前方から歩行器を誘導する者、後方あるいは側方で手のひらサイズのコントローラを操作する者、前述したモーションキャプチャーや表面筋電図を確認する者など3名以上のチームで行う。

図7 装着の実際

装着時は吊下型免荷式歩行器(All-in-one)を利用し、後方に1名、左右に各1名の3名で装着を行う。



HAL®治療の基本プログラムは、急性期入院例では週に2～3回、慢性期外来例では1～2週に1回の合計10回としている。1回に要する時間は、動きやすい服装への更衣、HAL®電極装着、評価のための表面筋電図装着、介入前後の歩行計測などを含めて60～80分であり、HAL®を装着して歩行する時間は休憩を含めて30分程度である。介入前、休憩時、介入後には血圧、脈拍、酸素飽和度といったバイタルサイン測定に加えて、自覚的運動強度(修正Borg scale)⁸⁾(表2)を測定して疲労度を確認し、過負荷とならないように注意をしている。

■ 【症例1】両脚タイプ

40歳台、男性。研究職。

● 病歴

18年前に第12胸椎(T12)椎体骨折に伴う胸髄損傷[残存高位第12胸髄, American Spinal Injury Association(ASIA) Impairment Scale C]の既往あり。日常生活は車椅子で自立していた。歩行訓練は受傷後数年間のみ行っていた。

6カ月前に尿意が消失、徐々に麻痺が増悪し完全対麻痺を呈したため、当院紹介となった。脊髄

表2 修正Borg Scale
(自覚的運動強度)

0	何も感じない
0.5	非常に弱い
1	かなり弱い
2	弱い
3	ちょうどよい
4	ややきつい
5	きつい
6	
7	かなりきつい
8	
9	
10	非常にきつい

動静脈瘻と診断され、シャント術を施行された。

●経過

運動麻痺は術後6カ月までは緩徐に改善を認めていたが、その後は頭打ちとなった。

平行棒内で両長下肢装具を使用し、理学療法士の重介助による歩行訓練がやっとの状態であったが、歩行訓練を継続したいという強い希望があり、HAL®による歩行訓練を開始した。HAL®介入前後の筋力の推移を表3に示す。

表3 【症例1】徒手筋力テスト推移
HAL®介入後に右優位に筋力が改善した。

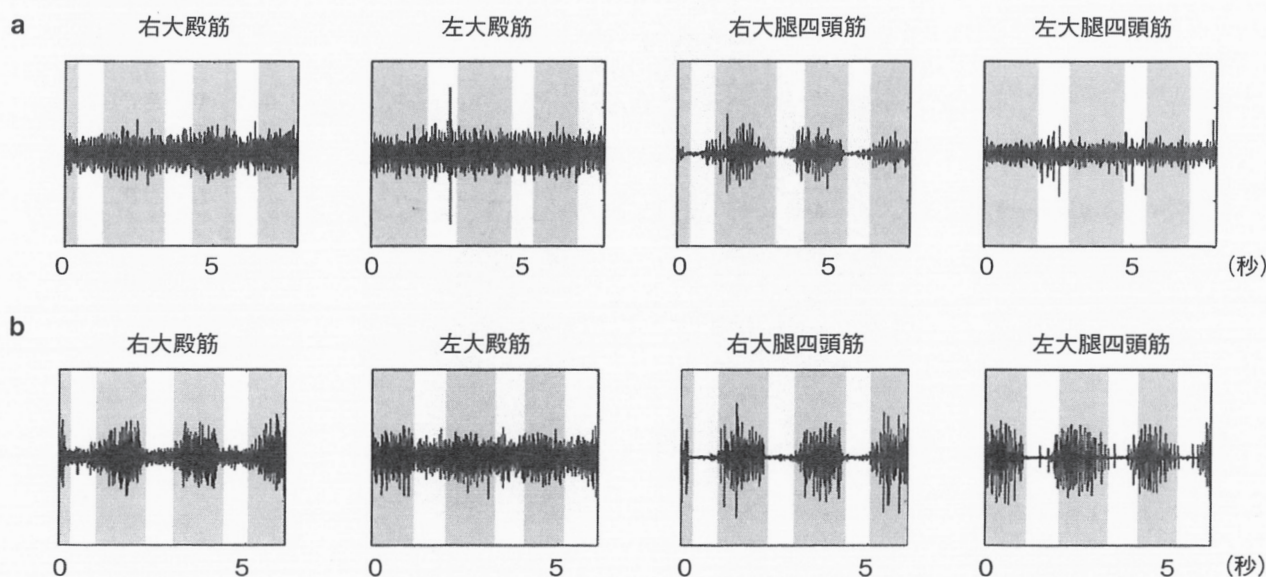
	HAL®前		HAL®後	
	右	左	右	左
股関節屈筋	4	4	5	4
股関節伸筋	1	0	2	1
膝関節屈筋	2	2	2	2
膝関節伸筋	4	2	5	2

図8 【症例1】HAL®介入前後の表面筋電図

介入前の大殿筋は両側とも収縮せず、左側の大腿四頭筋の筋収縮は歩行時には確認できなかったが、10回終了時の筋電図検査では、右の大殿筋および左の大腿四頭筋の収縮が立脚時に周期的にみられた。

a: HAL®介入前。

b: HAL®最終時。



●HAL®介入

HAL®による歩行訓練を10回行った。初回介入前の歩行計測では、両側とも大殿筋の筋収縮は明らかでなかった。また、麻痺の強い左側では歩行時の大腿四頭筋の筋収縮は確認できなかった。10回終了時の筋電図検査では、介入前にはみられなかった右の大殿筋および左の大腿四頭筋の収縮が、立脚時に周期的にみられるようになり(図8)、快適歩行速度も50.0m/分から58.5m/分と増大した。

●結果

最終的に、脊髄動静脈瘻に伴う麻痺を呈する前よりも歩行能力は上がり、両Lofstrand杖および右短下肢装具、左長下肢装具で屋内歩行が可能となった。

●考察

本症例は、脊髄動静脈瘻の術後に血行動態が安定したことによる麻痺の回復に加え、膝・股関節伸展といった運動意図を感知したうえでアシストが加わることで、主に立脚期の膝・股関節伸展筋の周期的な活動がみられるようになったと考えた。

頸髄損傷患者に対する 上肢単関節HAL®治療の実際

頸髄損傷に伴う四肢麻痺患者では、日常生活動作(activities of daily living; ADL)に制限が生じる。麻痺の回復は困難なことが多く、リハビリテーションは残存能力を生かし、ADLを獲得することが目的となる。しかし、麻痺肢の回復は患者の求めるところであり^{9~11)}、生活の質(quality of life; QOL)に大きくかわる。

上肢単関節HAL®は肘機能の再建を目的としたロボットであり、微小な筋活動に伴う生体電位を感知して肘屈曲伸展をアシストすることが可能である。

当院で経験した2例の頸髄損傷四肢麻痺症例について述べる。

1 【症例2】上肢タイプ①¹²⁾

19歳、男性。通信制高校3年生。

●病歴

4年前に柔道で頸椎脱臼骨折(C3/4)を受傷。慢性期頸髄損傷(残存高位C4, ASIA Impairment Scale A)。随意筋活動は両側の僧帽筋のみで、頭

部コントロール式電動車椅子駆動自立のほかはADL全介助であった。

●HAL®介入

肘関節運動訓練を1回30分、左右各肢10回ずつ実施した。介入前後に、表面筋電図評価を行った。介入前の表面筋電図検査では、両僧帽筋の他の筋には、随意活動はみられなかった(図9a)。右肘屈曲用電極は右僧帽筋に、右肘伸展用電極は左僧帽筋に設置して開始した(図10)。第6回終了後の表面筋電図検査で、右上腕二頭筋の随意収縮を確認し(図9b)、その後は右上腕二頭筋活動による右上肢HAL®を実施した。右全10回介入後には、右上腕二頭筋の随意収縮が可能となった。左上肢HAL®も同様に実施し、介入後には両上腕二頭筋の随意収縮がみられ、10m程度の普通型車椅子自走が、ゆっくりとではあるが可能となった。

●考察

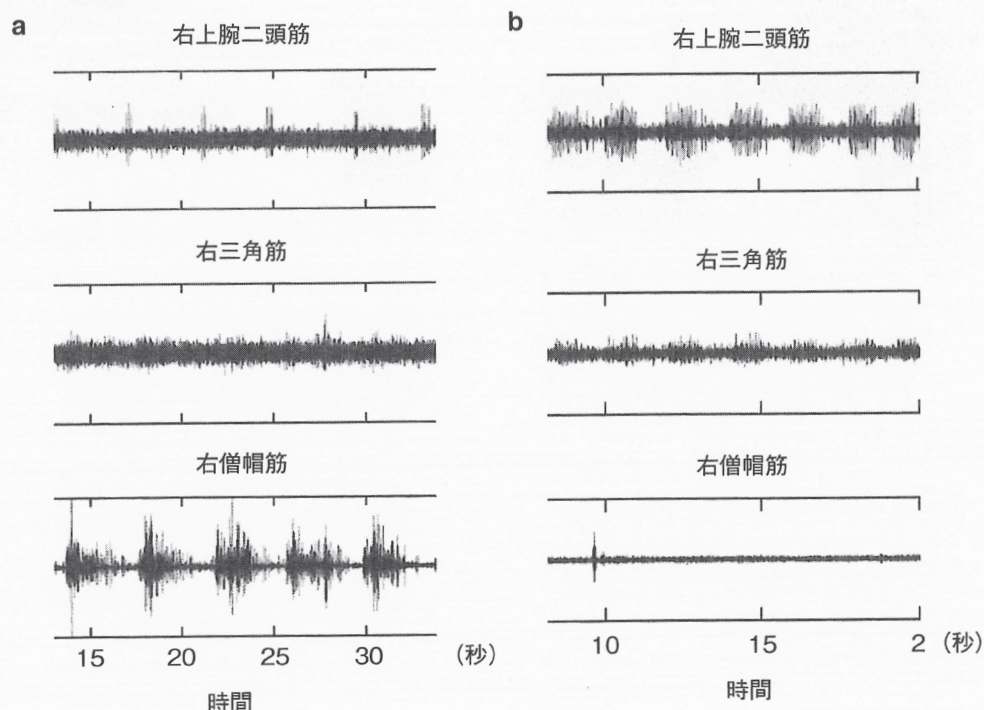
高位頸髄損傷患者にとって重要な残存筋である僧帽筋を、随意的に収縮することによる肘屈曲動作の反復が運動学習となり、視覚的および肘関節の固有感覚のフィードバックがかかったと考えられる。HAL®を用いた随意的肘屈曲動作が、肘屈

図9 【症例2】HAL®介入前後の表面筋電図

介入前の表面筋電図検査では、両僧帽筋の他の筋には随意収縮は見られなかったが、第6回終了後の表面筋電図検査で、右上腕二頭筋の随意収縮を確認した。

a: HAL®介入前。

b: 6回終了時。



曲筋の随意収縮に寄与したと考えた。

②【症例3】上肢タイプ②

19歳，男性。通信制高校3年生。

●病歴

3年前に柔道で頸椎脱臼骨折(C5/6)を受傷。慢性期頸髄損傷(残存高位C6，ASIA Impairment Scale B)。受傷後早期は上腕三頭筋の随意収縮がみられなかったが，3年時に随意収縮を確認できた。その後3カ月間で肘伸展可動域は除重力位で左-45°，右-60°まで改善したが，頭打ちとなったためHAL®介入した。

●HAL®介入

伸展角度の大きい左側から，上腕三頭筋を肘伸展のトリガーとして肘伸展訓練を行った(図11)。肘関節運動訓練を1回30分，左右各肢10回ずつ実施した。左10回終了後には両側の肘の完全伸展が

可能となった(図12)。表面筋電図検査では，HAL®介入前には肘伸展時の最終域に上腕二頭筋との共収縮を認めたが，HAL®介入後には共収縮は軽減し，第10回時には肘完全伸展が可能となった(図13)。

●考察

HAL®が上腕三頭筋の収縮を感知して肘伸展を補助することにより，自動では肘伸展制限のある本症例において，肘完全伸展が可能となった。表面筋電図の結果によると，肘屈曲筋である上腕二頭筋と上腕三頭筋との共収縮が，肘最大伸展を制限していた可能性がある。上腕三頭筋をトリガーとした肘完全伸展訓練によるフィードバック効果により，訓練をしていなかった反対側の右肘までも自動完全伸展が可能となったと考えた。

図10 【症例1】HAL®装着時

HAL®初回は，右肘屈曲用電極は右僧帽筋に，右肘伸展用電極は左僧帽筋に設置して開始した。



図11 【症例3】HAL®装着時

HAL®装着時は完全肘伸展が可能である。

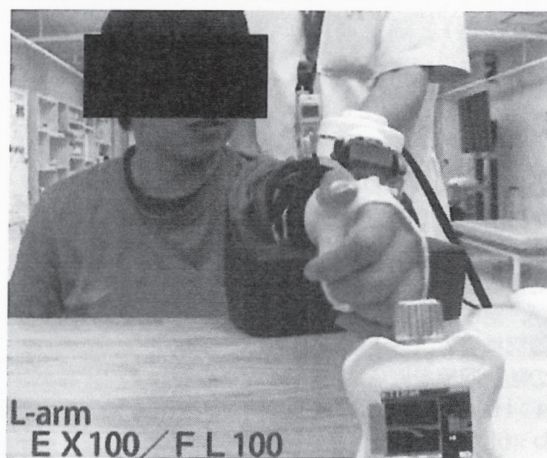


図12 【症例3】左最大肘伸展角度の推移

左肘伸展角度は徐々に改善し，10回終了後には完全伸展が可能となった。

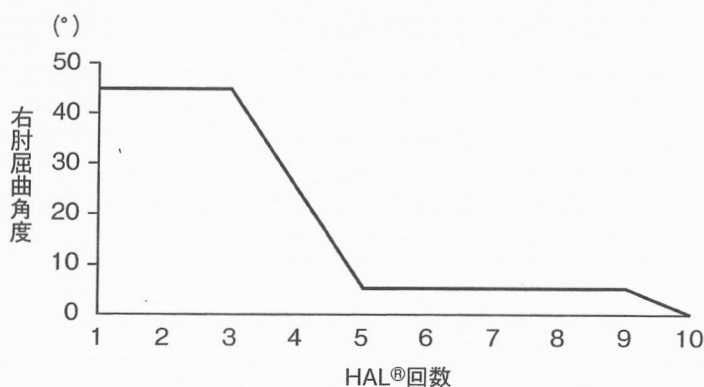
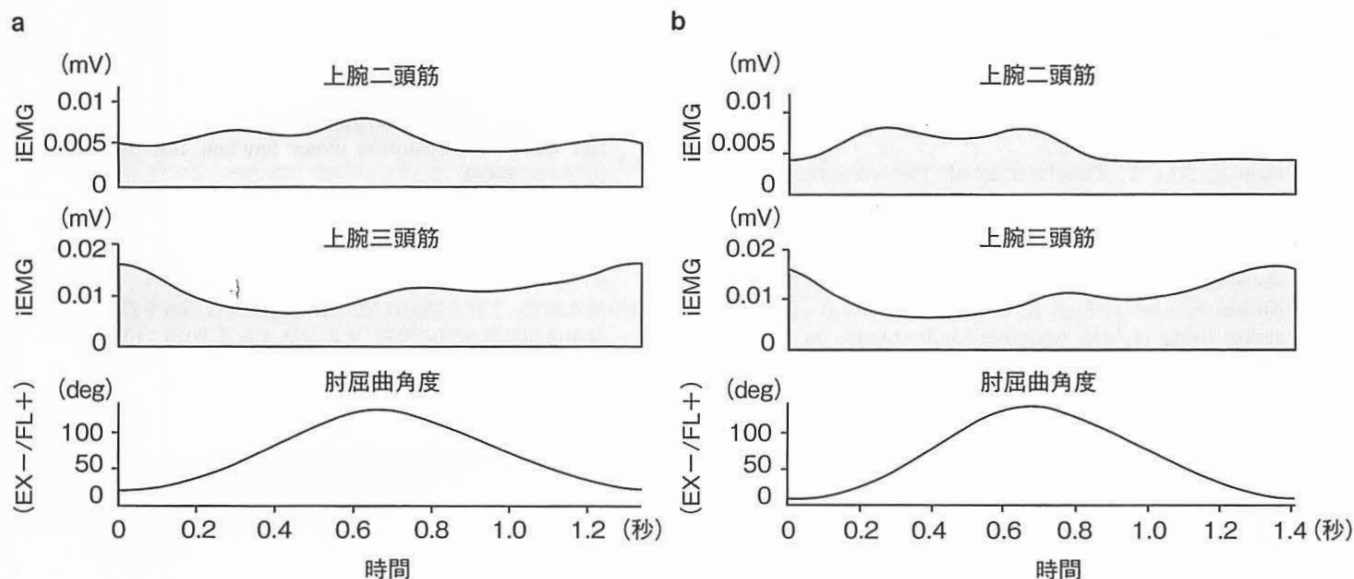


図13 【症例3】HAL®介入前後の表面筋電図検査

HAL®介入前(a)には肘伸展時最終域に上腕二頭筋と上腕三頭筋の共収縮を認めたが、HAL®介入後(b)には共収縮は軽減し、第10回時には肘完全伸展が可能となった。



脊髄損傷患者に対するHAL®による機能回復治療

麻痺患者のリハビリテーションは、機能代償型と機能回復型に大別される。特に高位頸髄損傷では、ほぼすべてのADLに介助を要するため、顎操作式電動車椅子の駆動訓練や環境調整が重要となる。単関節HAL®は機能回復型に相当する。運動学習には、正常に近い特異的な活動を随意的に行うこと、集中し動作を繰り返すことが必要とされる¹³⁾。

HAL®には、随意運動を感知し関節運動を補助することによる運動学習効果があり、本稿で提示した症例の筋活動改善に寄与したと考えられ、脊髄損傷患者の麻痺域の機能回復治療法としての有効性が示唆された。

また、特に完全麻痺を呈する脊髄損傷患者は、麻痺について回復が困難であるという告知を受ける。ショックから否認、混乱の段階を経て受容へと進むとされるが、麻痺を受容するということは

簡単ではない。

麻痺に伴う関節拘縮、骨粗鬆症、褥瘡などを予防し、心血管系、消化器系機能を維持するためには、リハビリテーションが重要である¹⁴⁾。

そのためには、モチベーションをいかにして保つかということも重要であり、HAL®をはじめとしたロボットを利用することが、その役割の一端を担う可能性がある。

現場における医工連携

ロボットの開発は工学系技術者によって行われるが、われわれ医療者はロボットの特性を理解し、どういった患者に必要なかを適切に判断する責任がある。医療現場においてどのような必要があるかということを技術者に伝え、多分野でディスカッションすることで真に必要な技術が生まれると考えられる。医工連携を担う医療者として、臨床的な視点を養うことが重要であることを再確認し、本稿の結びとする。

- 1) 上野友之, 山崎正志. わが国におけるリハビリテーションロボットの現状. 脊椎脊髄ジャーナル 2016 ; 29 : 692-8.
- 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) 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 : 1080-7.
- 4) Fujii K, Abe T, Kubota S, et al. 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 ; [Epub ahead of print].
- 5) Kubota S, Abe T, Fujii K, et al. 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 ; doi:10.4172/2165-7939.S7-003.
- 6) Ikumi A, Kubota S, Shimizu Y, et al. Decrease of spasticity after hybrid assistive limb® training for a patient with C4 quadriplegia due to chronic SCI. J Spinal Cord Med 2016 ; [Epub ahead of print].
- 7) 久保田茂希, 安部哲哉, 藤井賢吾, ほか. 圧迫性脊髄症の術後急性期および慢性期におけるロボットスーツHALを用いた機能回復治療 - 医師主導型自主臨床試験. 脊椎脊髄ジャーナル 2016 ; 29 : 715-22.
- 8) Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. Med Sci Sports Exerc 1982 ; 14 : 377-81.
- 9) Anderson KD. Targeting recovery : priorities of the spinal cord-injured population. J Neurotrauma 2004 ; 21 : 1371-83.
- 10) Jackson A, Zimmermann JB. Neural interfaces for the brain and spinal cord-restoring motor function. Nat Rev Neurol 2012 ; 8 : 690-9.
- 11) Collinger JL, Boninger ML, Bruns TM, et al. Functional priorities, assistive technology, and brain-computer interfaces after spinal cord injury. J Rehabil Res Dev 2013 ; 50 : 145-60.
- 12) 清水如代. 上肢単関節HALによる機能回復治療を行ったC4頸髄損傷四肢麻痺例の検討. オルソタイムズ 2016 ; 10(3).
- 13) Daly JJ, Ruff RL. Construction of efficacious gait and upper limb functional interventions based on brain plasticity evidence and model-based measures for stroke patients. ScientificWorldJournal 2007 ; 7 : 2031-45.
- 14) Karimi MT. Evidence-based evaluation of physiological effects of standing and walking in individuals with spinal cord injury. Iran J Sci 2011 ; 36 : 242-53.

ロボットスーツ HAL[®]による機能再生治療を行った

急性期脊髄梗塞症例の検討

- 1) 筑波大学大学院 人間総合科学研究科 脳神経外科
- 2) 筑波大学医学医療系 脳神経外科
- 3) 筑波大学医学医療系 救急・集中治療部
- 4) 筑波大学医学医療系 リハビリテーション科
- 5) 筑波大学附属病院 未来医工融合研究センター
- 6) 筑波大学附属病院 リハビリテーション部
- 7) 筑波大学システム情報系 サイバニクス研究センター
- 8) 筑波大学医学医療系 整形外科

渡邊大貴¹⁾ 丸島愛樹^{2,3)} 上野友之⁴⁾ 門根秀樹⁵⁾ 廣瀬聖一郎⁶⁾ 晝田佳世⁶⁾
石川公久⁶⁾ 羽田康司^{4,5)} 河本浩明⁷⁾ 山崎正志⁸⁾ 山本哲哉²⁾ 松村明²⁾

Key words : ロボットスーツ HAL[®], 急性期脊髄梗塞, 歩行練習

【はじめに】

脊髄梗塞は脳梗塞に比べると稀な疾患ではあるが、対麻痺や歩行障害により日常生活動作能力の低下や歩行能力の低下を引き起こす^{1,2)}。これらの障害に対して機能改善を目標に、より早期から積極的な治療やリハビリテーションを実施することは重要である。

近年、医療工学の進歩によりロボット技術を応用した歩行練習が一部の臨床に導入³⁾されており、我々も脳卒中片麻痺患者に対してロボットスーツ Hybrid Assistive Limb[®] (サイバーダイン株式会社製)、(以下、HAL) を使用した歩行練習の効果について検証してきた^{4,5)}。しかし、急性期脊髄梗塞患者に対する HAL による歩行の機能再生治療効果についての報告はない。そこで今回、急性期脊髄梗塞に対して HAL 治療 (HAL 両脚型を使用した歩行) の効果を歩行能力および歩行時の関節角度に着目して検証したので、若干の考察を加えて以下に報告する。

【対象】

2014 年 7 月から 2016 年 6 月の期間に筑波大学附属病院に入院し、HAL 装着適格基準 (表 1) に該当し、本研究への参加に同意が得られた急性期脊髄梗塞患者 1 例とした。

表 1. HAL 装着適格基準

- ①意識障害等がなく、簡単な指示に従える者
- ②骨関節系に重度の変形がない者
- ③皮膚疾患がなく、電極貼付が可能な者
- ④重度の心疾患等により練習に制限がない者
- ⑤HAL の装着が可能な者

HAL, Hybrid Assistive Limb

【症例紹介】

62 歳の男性、診断名は脊髄梗塞 (Th11-12)、腰痛を主訴に発症、その後下肢の脱力と感覚障害が出現、歩行困難となり入院となった。入院前の ADL は全自立であった。通常リハに加えて、発症後 8 日目より HAL 治療を開始し発症後 23 日まで合計 7 回実施した。発症後 32 日目に回復期リハ病棟に転院となった。

【方法】

入院中は通常のリハに加えて、HAL 治療 (HAL 両脚型を使用した歩行) を 1 回 20 分間、週 2~3 回の頻度で実施した。本研究においては、両脚型の

HAL を使用し、歩行練習中は転倒予防のために免荷機能付き歩行器オールインワン (Ropox A/S 社製) を併用した (図 1, 2)。

評価指標は American Spinal Injury Association (ASIA) Impairment Scale (以下, AIS), Lower-Extremity Motor Scores (LEMS), Walking Index for Spinal Cord Injury (WISCI II), 快適歩行速度 (m/min), 歩幅 (m), 歩行率 (steps/min), 歩行時の股関節と膝関節の関節角度とし、各評価は HAL 治療開始前 (開始時評価) と HAL 治療終了後 (終了時評価) に実施した。歩行時の下肢関節角度の評価はビデオカメラにて側方から撮影し、Dartfish 8 TeamPro Data (ダートフィッシュ・ジャパン株式会社製) により歩行中の股関節と膝関節の屈曲と伸展の最大角度を算出した。

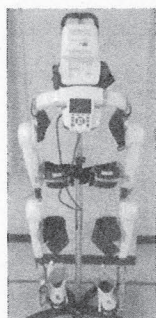


図 1

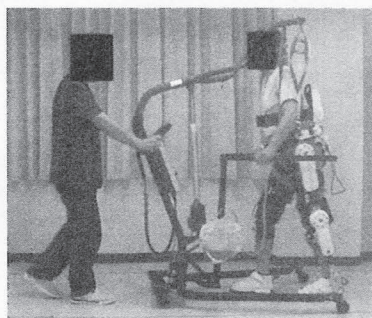


図 2

図 1. 両脚型のロボットスーツ HAL®

図 2. HAL®と免荷機能付き歩行器オールインワンを併用して歩行している様子

【倫理的配慮】

本研究は、筑波大学附属病院臨床研究倫理審査委員会の承認を得て実施した。また、研究の参加者に対して、事前に研究の趣旨と内容および調査結果の取り扱い等に関して口頭及び書面で説明し、書面にて研究参加についての同意を得た。

【利益相反】

過去 1 年間における報告すべき利益相反はない。

【結果】

患者特性およびベースラインデータについては表 2 に示した。各評価結果を開始時評価→終了時評価

の順で以下に記載する (表 3)。

AIS は D→D, LEMS は 39→43, WISCI II は 5→18, 快適歩行速度は 18.53 m/min→39.97 m/min, 歩幅は 0.30 m→0.40 m, 歩行率は 60.24 steps/min→97.93 steps/min, 立脚終期の股関節伸展角度は右 $-12.1^{\circ} \rightarrow 4.5^{\circ}$, 左 $-7.6^{\circ} \rightarrow 4.6^{\circ}$, 立脚中期の膝関節伸展角度は右 $-8.1^{\circ} \rightarrow -6.8^{\circ}$, 左 $6.7^{\circ} \rightarrow -9.4^{\circ}$ となり、左右の股関節伸展角度の増大や左の反張膝が消失した (図 3~6)。

HAL 治療中の歩行距離 (平均値 $\pm$ 標準偏差) は 399 ± 88 m であり、転倒を生じることなく、急性期から積極的に反復した歩行が可能であった。



図 3

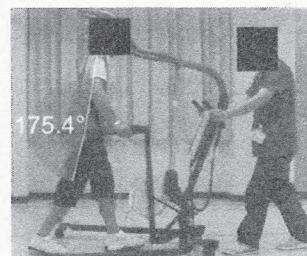


図 4

図 3. HAL 治療開始前の右股関節伸展角度

図 4. HAL 治療終了後の右股関節伸展角度

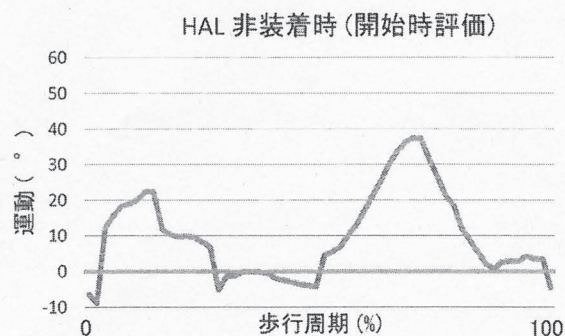


図 5. HAL 治療開始前の左膝関節角度

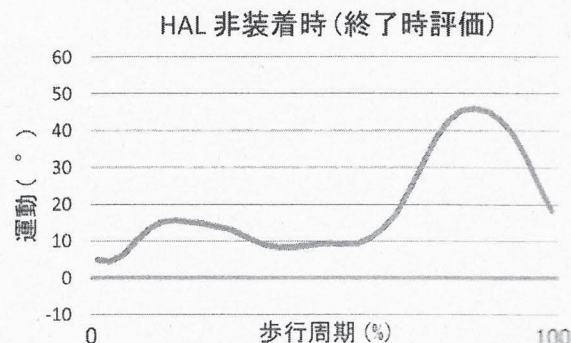


図 6. HAL 治療終了後の左膝関節角度

【考察】

急性期脊髄梗塞に対し HAL 治療の効果を歩行能力および歩行時の関節角度に着目して検証した。その結果、歩行能力の向上と歩行時の股関節伸展の最大角度の増大や反張膝が消失した。これは、HAL を使用することにより外骨格による支持や立脚・遊脚に応じたアシストが受けられ、異常歩行になりにくい環境で反復した歩行練習の実施が可能であったためであると考ええる。また、免荷機能付き歩行器オールインワンを併用し、転倒を予防しながら積極的な歩行練習を反復できたことも、歩行能力向上に寄与したと考える。

前述したように、急性期脊髄梗塞患者に対する HAL 治療の効果についての報告はない。そのため、従来から実施されている治療（歩行練習）と本研究の結果を直接比較することはできない。しかし、先行研究において亜急性期脊髄損傷患者に HAL を使用した治療（HAL + トレッドミル歩行）を実施し、その効果を報告しているものが 1 つある。Cruciger ら⁹⁾は、亜急性期脊髄損傷患者 1 症例に対して HAL とトレッドミルを組み合わせた歩行練習を実施し、運動機能や歩行能力の改善を報告している。この症例では発症後 77 日目より HAL 治療を開始し、合計 12 週間と長期的な介入を実施している。その結果、AIS は C→D へ改善、WISCI II は 8→18 への改善を報告している。本研究においては、発症後 8 日目より HAL 治療を開始し、より急性期の時期から積極的な介入を実施した。その結果、先行研究同様に急性期脊髄梗塞患者においても運動機能の改善に加えて、歩行自立度や歩行速度の改善を認めることができた。しかし、本研究においては回復期リハビリ病棟への転院の都合上、HAL 治療は 2~3 週間で終了となり、長期的な介入は実施できなかった。HAL 治療の期間や頻度、適応時期については、今後検証していく必要がある。これらを実現するためには、急性期から回復期にかけて継続して HAL 治療を実施することができる体制作りや回復期リハビリ病棟との連携が必要である。急性期の時期から反復した歩行が実施できるような環境を整え、かつ異常歩行にならないように積極的な歩行を実施することが重要である

と考える。HAL や免荷機能付き歩行器オールインワンの利用はこれらの一助となる可能性があり、理学療法士は適応患者を見極め、適切な介助（アシスト）のもと歩行練習を実施する必要がある。

本研究の限界としては、対象者が急性期脊髄梗塞患者であり、自然治癒について否定できないことである。また、入院中は HAL 治療に加えて通常リハを実施していたため、通常リハによる効果も考えられる。今後は、コントロール群（HAL 治療を実施しない群）との比較研究が必要である。

【結語】

急性期脊髄梗塞患者に対する HAL の利用は、有用な治療法の一つとなる可能性が示唆された。

【謝辞】

本研究の遂行にあたり、多大なご尽力を賜りました酒巻真由子氏と伊藤由美子氏に心より感謝申し上げます。

本研究は平成 26-28 年度、厚生労働省労災疾病臨床研究事業費補助金事業の支援により実施した。

【文献】

- 1) Sandson TA, Friedman JH: Spinal cord infarction: report of 8 cases and review of the literature. *Medicine*. 1989; 68: 282-292.
- 2) Salvador de la Barrera S, Barca-Buyo A, et al.: Spinal cord infarction: prognosis and recovery in a series of 36 patients. *Spinal Cord*. 2001; 39: 520-525.
- 3) 上野友之, 山崎正志: わが国におけるリハビリテーションロボットの現状. *脊椎脊髄ジャーナル*. 2016; 29: 692-698.
- 4) Kawamoto H, Kamibayashi K, et al.: Pilot study of locomotion improvement using hybrid assistive limb in chronic stroke patients. *BMC Neurology*. 2013; 13: 141.
- 5) Watanabe H, Tanaka N, 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.

- 6) Cruciger O, Tegenthoff M, et al.:
Locomotion training using voluntary driven
exoskeleton (HAL) in acute incomplete SCI.
Neurology. 2014; 83: 474.

トピックス

ロボットスーツ HAL による神経難病のリハビリテーション

遠藤 寿子* 中 島 孝**

要 旨

ロボットスーツ HAL は、生体電位駆動型の装着型ロボットであり、治験において緩徐進行性の神経・筋難病 8 疾患に対する HAL による歩行運動療法の有効性が証明され、新規の医療機器として承認され、2016 年 9 月より HAL 医療用下肢タイプの運用が開始された。HAL を安全に、より効果的に使用するためには、HAL の動作原理を理解し、添付文書や適正使用ガイドを参照しながら適切に使用する必要がある。また、将来的には治療薬との複合療法により、効果を最大化していくことが期待される。

ロボットスーツ HAL

ロボットスーツ HAL (以下 HAL) は、筑波大学山海嘉之教授が、Cybernetics, Mechatronics, Informatics を融合したサイバニクス (Cybernetics) に基づいて開発した生体電位駆動型の装着型ロボットである¹⁾。2015 年 11 月 25 日に医療機器として製造販売承認を取得し、2016 年 4 月 25 日に世界で初めて一般の公的医療保険の償還価格が決定した。現時点で保険適応となる対象疾患は緩徐進行性の神経・筋難病である脊髄性筋萎縮症 (SMA)、球脊髄性筋萎

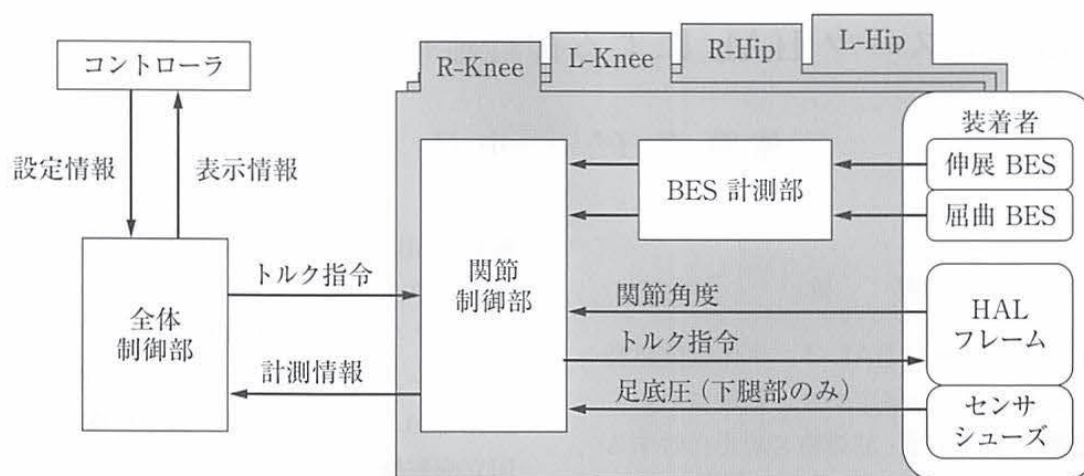
縮症 (SBMA)、筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、シャルコー・マリー・トゥース病 (CMT)、遠位型ミオパチー、封入体筋炎 (IBM)、先天性ミオパチー、筋ジストロフィーの 8 疾患であり、2016 年 9 月 2 日から国立病院機構新潟病院と国立病院機構徳島病院で HAL 医療用下肢タイプによる治療が開始された。HAL は身体に装着することによって装着者の身体運動を支援する機器である。装着者が筋肉を動かそうとしたとき、脳から脊髄～運動ニューロンを介して筋肉に神経信号が伝わり、筋骨格系が動作する。このとき、微弱な生体電位信号が皮膚表面に現れる。HAL がこれまで開発されてきた他の外骨格ロボットと異なるところは、角度センサや足底荷重センサ、体幹絶対角度センサに加えて、この生体電位信号をロボット制御するための情報として利用していることである (図 1)²⁾。生体電位信号を利用しない他の外骨格ロボットにおいては、非装着時の運動機能改善効果は証明されていない。HAL では関節運動が開始される前に装着者が意図した運動を補助することで、現代のニューロサイエンスに基づく効果的な運動学習が可能となる³⁾。

HAL の制御システムは、装着者の運動意図により生じた生体電位信号をもとに、運動前に動作し始め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を参照し、生体電位信号が不十分でも運動を完成させるサイバニック自律制御 (cybernetic autonomous control: CAC)、装着者に重さを感じさせないサイバニックインピーダンス制御 (cybernetic impedance control: CIC) により構成されている。このような制御によって、装着者は HAL の重さを感じるこ

* 国立病院機構新潟病院 神経内科

** 同 副院長

キーワード: Hybrid assistive limb, サイバニクス治療, Cybernetic treatment, 医療機器, 医師主導治験

図1 HALの制御機構（文献²⁾より引用）

機器に内蔵された角度センサ、足底荷重センサ、体幹絶対角度センサから得られた情報と、装着者の皮膚表面に貼り付けられた電極を通して得られた生体電位信号の情報とを用いて支援動作を決定し、状態に応じて各関節に配置されたパワーユニットを駆動させることで装着者の下肢関節動作をアシストする。

なく、自らが意図した運動を実現し、効率的に繰り返すことができる。山海はかねてより、「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と人の中枢神経・末梢系の機能改善が促進される」という仮説（interactive bio-feedback: iBF 仮説）を提唱してきた。このサイバニクス技術を利用した随意運動回復治療をサイバニクス治療（cybernetic treatment）と、山海と中島は表現している（図2）⁴⁾。

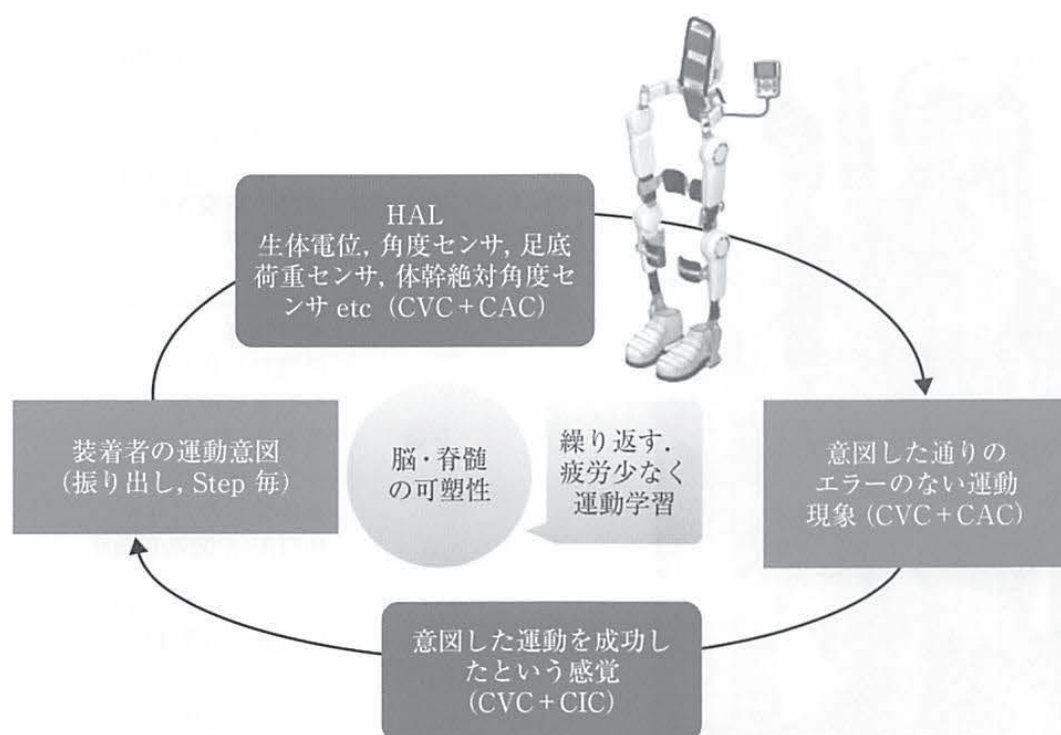
NCY-3001 試験（治験）の概要

ロボットスーツ HAL の歩行改善効果や安全性を検証するための治験が、「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）」（治験調整医師 中島 孝）として、2013年3月6日から2014年8月8日まで行われた。対象は18歳以上のSMA, SBMA, 下肢症状が緩徐進行性のALS, CMT, 遠位型ミオパチー, 先天性ミオパチー, 筋ジストロフィー, 封入体筋炎

と臨床診断された歩行不安定症であり、2群で合計30例（A群：15例, B群：15例）に対し実施された。無作為化比較対照クロスオーバー試験であり、専用ホイストを使用した歩行プログラムを9回行う治療期1と、HALと専用ホイストを使用した歩行プログラムを行う治療期2とし、A群（治療期1→2）とB群（治療期2→1）のクロスオーバー比較によって、治療期1と治療期2の治療効果を検証した。主要評価項目として2分間歩行テスト、副次評価項目として10m歩行テスト、患者自身による主観的歩行評価（patient reported outcome measure）などが実施され、同時に安全性評価が行われた。

2分間歩行テストにおけるクロスオーバー解析での治療効果は、HAL群の効果が対照群に比較し10.066%高く、HAL群で治療効果が確認された。また、10m歩行テストにおいては歩行速度とケイデンスの改善を認めた。

治験中に重大な不具合および重大な有害事象は認められなかった。HALとの因果関係が否定できないと評価された軽微な有害事象としては、筋肉痛（13.3%）、接触性皮膚炎（10.0%）、擦過傷（6.7%）などが見られた²⁾。

図2 サイバニックニューロリハビリテーション (文献⁶⁾より引用)

装着者の運動意図に基づき、HAL が動作することで脳活動と正しい運動現象を疲労なく繰り返すことができ、そこに意図した通りのエラーのない運動が成功したという感覚（報酬系）が合わさることで、神経可塑性を促進する運動プログラム学習が可能となる。

ロボットスーツ HAL による 歩行運動療法の実際

HAL 医療用下肢タイプを臨床利用するには正しい使用法で患者に合った調整を行う必要がある。このため、まず HAL の使用を開始する前に、取り扱う担当者は全員、CYBERDYNE 社が実施する安全使用講習を修了する必要がある。HAL の適正使用の観点から治療の責任者は医師であり、担当する医師が安全使用講習を修了することは必要条件である⁵⁾。

HAL 使用方法の注意点としては、第 1 に着脱および使用時には患者に頼らない転倒防止策を併用して転倒を防止する必要がある。転倒防止策を怠ると、重篤な健康被害につながりかねない。当院では図 3 のように、移動型ホイストや天井走行型リフト、免荷式トレッドミルなどを使用して歩行運動療法を行っているが、これ

らにより HAL 使用中の転倒は 100% 予防できる。HAL の使用にはこれらの設備が必須である。

禁忌・禁止事項として、① 体重、大腿長、下腿長、腰幅など身体サイズが本装置に合わない者、ならびに体に大きな変形があるなどの理由によって HAL の装着が困難な者、② 立位・歩行練習の実施が適切ではないなど、医師が不適当と判断した者、③ 皮膚の疾患などにより電極の貼り付けができない者がある。HAL を安全に効果的に使用するためには、フィッティングできない患者に使用してはならないと規定している。

効果的に HAL を使用するためには、使用頻度についても注意が必要である。治験において、同じ回数であっても実施間隔が長い場合に効果が得られない傾向があったため、週 2 回以上の頻度での使用が推奨されている。高頻度が推奨

図3 当院における HAL リハビリテーションの実例



免荷式トレッドミルと HAL を併用し、転倒を予防しながら歩行訓練を行っている。また、ディスプレイや鏡などを使用することで視覚フィードバック効果も期待できる。

されるが、患者が疲労を感じた場合は休息日を入れたり、他のプログラムを入れたりして、患者の体調に応じた歩行プログラムのスケジュールを調整する。当院では週3～5回の間で調整している。

上記以外にも HAL を効果的に使用するためのコツが多くあり、HAL を実際に使用する際には添付文書や「HAL 医療用下肢タイプ適正使用ガイド」を参照し、国立病院機構新潟病院や国立病院機構徳島病院などが実施している所定の研修を受け、内容を十分に理解したうえで適正に使用することが重要である。

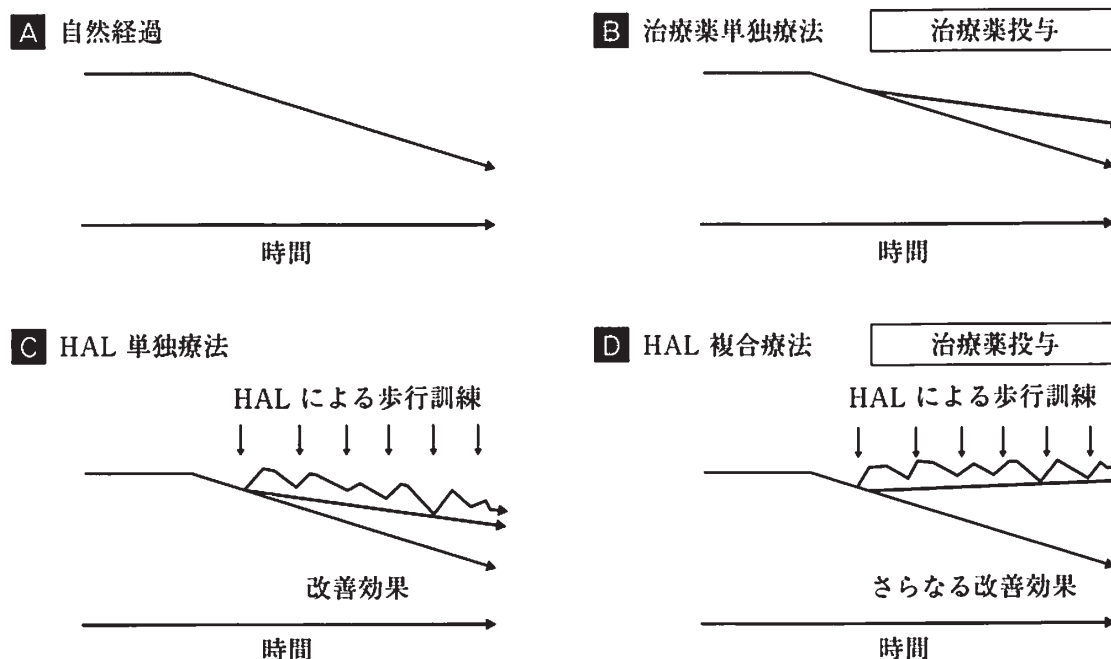
表1 HAL の効果が期待される疾患一覧

主な 病変部位	原因疾患
脳	脳血管障害 パーキンソン病関連疾患 脊髄小脳変性症 脳性麻痺 水頭症
脊髄	脊髄損傷 後縦靱帯骨化症 脊髄血管障害 脊髄炎 多発性硬化症 家族性痙性対麻痺 HTLV-1 関連脊髄症
末梢神経	ギラン・バレー症候群 慢性炎症性脱髄性多発神経炎 シャルコー・マリー・トゥース病 筋萎縮性側索硬化症 脊髄性筋萎縮症
筋肉	多発筋炎・皮膚筋炎 筋ジストロフィー 先天性ミオパチー 遠位型ミオパチー

ロボットスーツ HAL の今後

現在、HTLV-1 関連脊髄症や遺伝性痙性対麻痺などの痙性対麻痺による歩行障害を来す疾患を対象に、「希少性神経・筋難病疾患の進行抑制治療効果を得るための新たな医療機器、生体電位等で随意コントロールされた下肢装着型補助ロボット (HAL-HN01) に関する医師主導治験 - HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) 等の痙性対麻痺症による歩行不安定症に対する短期の歩行改善効果についての多施設共同無作為化比較対照並行群間試験 (NCY-2001 試験)」(治験調整医師 中島 孝) が進行中である。HAL は神経・筋に起因するあらゆる歩行障害に対して歩行改善効果が期待され (表1)¹⁾、今後も適応拡大を目指していく。

HAL の短期的な歩行機能改善効果は NCY-

図4 HALの治療効果の想定 (文献¹⁾より引用)

HALによる歩行訓練で歩行障害の進行を緩やかにすることが期待される(C)。しかし、病気の進行を止めることはできないため、将来的には治療薬とHALの複合療法(D)により効果的な歩行機能の改善が期待できる。

3001試験で証明されたが、今後はHALの長期的な効果を検証していく必要がある。進行性である神経・筋難病疾患では、根本的な治療法がない現状においては、いかに機能を維持していくかが重要である。HALの長期的な効果としては図4Cが期待されるが、SMAやSBMAの患者がHALリハビリテーションを定期的に継続することによって、HALの歩行運動療法の開始前よりも歩行機能が改善し、維持できている症例を多数経験している。今後さらに症例を蓄積し、HALリハビリテーションの長期的な効果について検証していく必要がある。また近年、幹細胞、iPS細胞などによる再生医療、筋ジストロフィーに対するリードスルー療法やエキソスキッピング治療、HAMに対する抗CCR4抗体など新しい治療法の開発も活発に行われており、将来的にはそれらの治療法とHALによる歩行運動療法との複合療法(図4D)によって効果を最大化していくことが期待

される。

文 献

- 1) 中島 孝: 機能障害: 装着型ロボット応用の現状と展望. 治療 95: 2088-2093, 2013.
- 2) HAL 医療用下肢タイプ添付文書, 2016年2月15日作成 (第1版). <https://www.cyberdyne.jp/products/pdf/HT010910A-U01_R1.pdf>
- 3) 中島 孝: その他: ロボットスーツ “HAL-HN01 (医療用 HAL)”. 医学のあゆみ 249: 491-492, 2014.
- 4) 中島 孝: ロボットスーツ HAL による歩行改善効果の可能性. 日医新報 4691: 50-51, 2014.
- 5) HAL 医療用下肢タイプ適正使用ガイド, 2016年5月6日 (第2版). <https://www.cyberdyne.jp/products/pdf/HT010911A-U01_R2.pdf>
- 6) 中島 孝: ニューロサイエンスの最新情報 ロボットスーツによる神経機能回復メカニズム. Clin Neurosci 34 (8): 936-937, 2016.

Hybrid Assistive Limb (HAL) for Rare Neuromuscular Diseases

Hisako Endo, Takashi Nakajima

Department of Neurology, Niigata National Hospital

パーキンソン病

Parkinson's disease

中島 孝¹⁾

Key Words HAL, サイバニクス治療, BWSST, BWSOT

パーキンソン病におけるリハビリテーションの重要性

パーキンソン病 (Parkinson's disease) は代表的な指定難病であり、日本では100~150人/10万人と推定されている。一般的に、50~65歳の発症年齢が多いとされる¹⁾。常染色体優性または劣性遺伝病による若年性パーキンソン病があり40歳未満の発症者に対しても対応が必要である。パーキンソン病は高齢になると発病率が増加する。さらに、高齢者で未診断、未治療のパーキンソン病患者が多いため、人口構成の高齢化に伴い今後大きな社会問題となる。このため、パーキンソン病のリハビリテーションは専門的なリハビリテーションとしてだけでなく、高齢者一般の運動機能障害者のリハビリテーションとしての重要な要素となる。

パーキンソン病治療薬に対する効果はほとんどないが、進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症、多系統萎縮症などといったパーキンソン症状を起こす疾患群は高齢障害者群の中に潜在している神経疾患である。これらもまた、パーキンソン病のリハビリテーション技術を準用しながら対応する必要のある疾患群である。

本稿では、パーキンソン病に焦点をしぼり運動障害改善の観点で解説を行う。

パーキンソン病の病態生理
—手続き学習機能の障害

パーキンソン病の症状は本稿で述べる運動症状と非運動症状(表)に大きく分けることができる。パーキンソン病では α シヌクレイン蛋白の異常に

伴い、レビー小体が黒質や青斑核のドパミン産生神経細胞に出現し、神経細胞死を起こしてくる。そのため、ドパミンの欠乏によって起きる脳内の機能不全が、運動症状出現のメカニズムである。レビー小体は脳の広い部位の神経細胞に分布すること、末梢の自律神経にも及び、交感神経節前線維の障害も起こすことが、非運動症状の原因ともいえる。非運動症状(表)はリハビリテーションの阻害因子となる。レビー小体の分布によっては、認知症症状が先行し、その後運動機能障害が続く場合は、レビー小体型認知症と呼ぶ。

パーキンソン病の運動症状を理解する際に「大脳基底核→視床→大脳皮質運動野」の神経路は重要である²⁾。大脳基底核は視床下核、淡蒼球内節、淡蒼球外節、線条体からなる(図1)。大脳基底核からの神経路は非運動野にも投射しており、これもさまざまな非運動症状(表)を起こしうる原因と考える。

大脳基底核は図1のような回路により運動調節機能として意図した運動を選択・促進する機能と同時に、競合する運動を抑制する機能があり、そのバランスをとっている。このため、大脳基底核機能の異常による運動障害は、大きく2つに分かれる。すなわち運動過多を特徴とするハンチントン病ともう1つは本稿のテーマである運動減少を特徴とするパーキンソン病である。

パーキンソン病では、運動の自動性が失われてしまうことが本質である。つまり、ある運動を行う際には、複数の関節運動を同時に遂行することが必要であるが、パーキンソン病ではそれが困難

1) 国立病院機構新潟病院神経内科：〒945-8585 新潟県柏崎市赤坂町3番52号
Takashi Nakajima, MD : Department of Neurology, Niigata National Hospital, NHO

表 パーキンソン病の非運動症状の概略

認知機能・精神症状
幻覚
抑うつ、アパシー
アンヘドニア（無快楽）
不安
認知機能障害
睡眠障害
日中の過度の眠気
レム睡眠行動障害
下肢静止不能症候群
現実的な夢
入眠障害・途中覚醒
感覚障害
嗅覚・味覚障害
痛み、しびれ
複視、眼がぼやける
色彩感覚障害
自律神経障害
起立性低血圧
便秘
頻尿
性機能障害
発汗異常
その他
疲労
体重減少

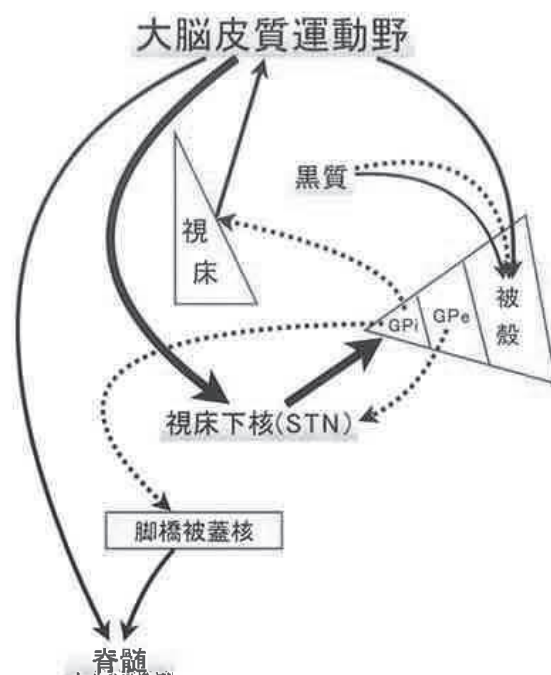


図1 単純化した大脳基底核-視床-大脳皮質回路
GPI：淡蒼球内節で大脳基底核の出力部の1つ、
GPe：淡蒼球外節で大脳基底核内部回路の1つ。点線の矢印は抑制経路、太字の矢印は興奮性経路を示す。太字の矢印は大脳皮質から視床下核に投射し淡蒼球内節に至る経路で、ハイパー直接路と呼ぶ。被殻は大脳基底核の入力部であり、尾状核とあわせて線条体と呼ぶ。

となる。これは十分に習熟した運動を自動的に行うことの障害、手続き学習機能の障害といわれる。

パーキンソン病の運動障害と歩行障害の特徴

パーキンソン病の運動障害を症候学的にみると、初発症状として診断的に意味のある、①4-6 Hzの安静時振戦は、運動時に減少または消失するため、運動障害という側面ではあまり問題とはならない。運動障害として重要な症状は、②運動を開始することができない無動（akinesia）、③運動の大きさや速度が低下する動作緩慢（bradykinesia）、④他動的な動きに対する抵抗が増大する筋強剛（rigidity）である。次に重要なものは、⑤姿勢の異常による前傾姿勢と姿勢反射障害、⑥各種の歩行運動障害である。

通常、歩行時にヒトは各関節を意識的に随意運動させるのではなく、左右の各関節を歩行パターンに基づき自動的に行うが、パーキンソン病ではそれが障害され歩行障害となる。具体的に歩行障害パターンとしては、無動の表現型としてのすく

み足（start hesitation）、動作緩慢の表現型としての小刻み歩行がある。すくみは歩き始めの一步が出ない、目標場所への到達間際や狭い通路で一步が出ない、方向転換しようとするときに起きる現象であり、動作緩慢とは区別すべきである。すくみは手の動作や発話の開始の際にもみられる。矛盾性運動（kinésic paradoxale）とは逆説歩行ともいうが、無地の道では足がすくみ歩けないが、横縞があればこれをまたいで歩ける現象で、視覚的 cue によって一時的に無動が改善する現象である。このため、パーキンソン病では平地歩行より階段昇降が上手な場合がある。またパーキンソン病では加速歩行、突進歩行がありえる。通常、歩行評価はスピード、歩行率（ケイデンス）、歩幅と歩行持久力を示す2分間または6分間歩行距離などで評価するが、すくみや加速歩行があるパーキンソン病では一元的な歩行評価が困難である。

運動療法の視点でのパーキンソン病の薬物治療とその他治療法

ドパミンの前駆体であるレボドパと脱炭酸酵素

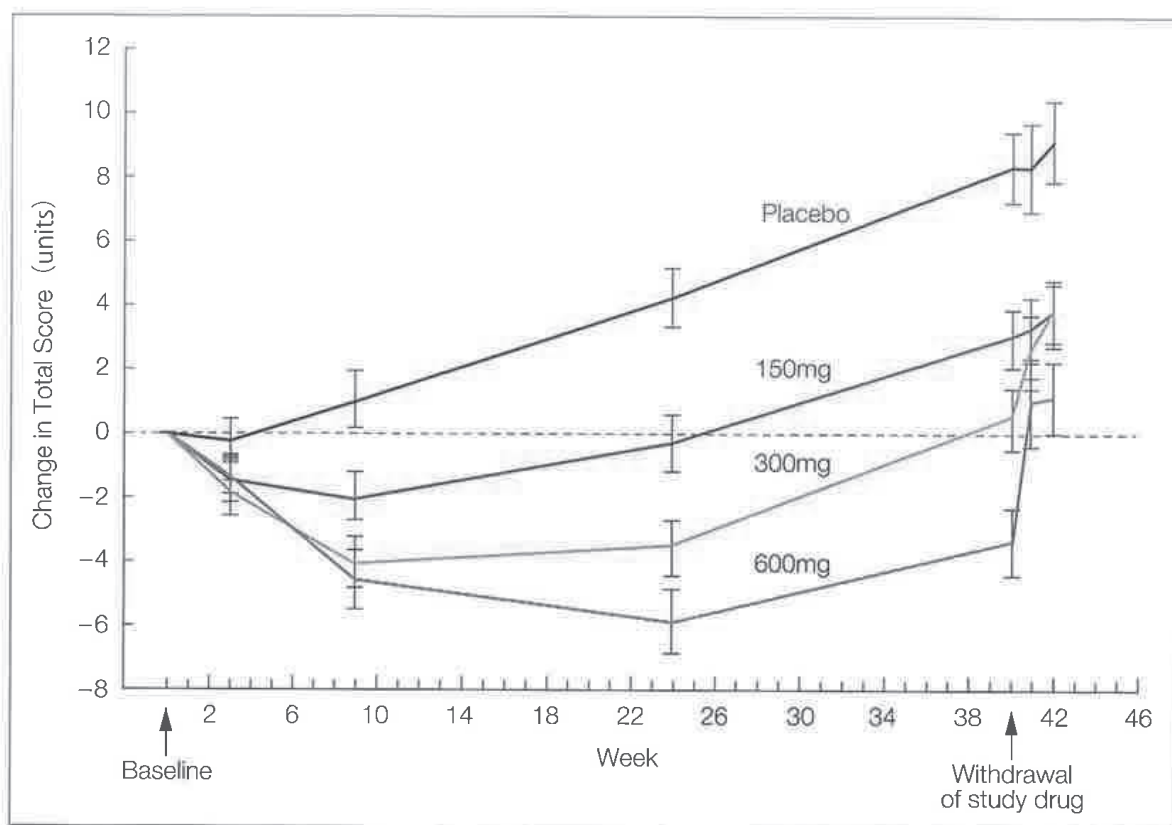


図 2 UPDRS トータルスコアのベースラインからの変化 (文献⁴⁾より引用)

プラセボ群は 42 週まで一貫して悪化している。レボドパ群は用量依存的に改善し、レボドパ中止 2 週後の 42 週では過去投与されたレボドパ容量に依存して UPDRS の値がよい。

UPDRS : Unified Parkinson's Disease Rating Scale

阻害剤との合剤 (carbidopa+levodopa 製剤) は基本的な薬剤であるが、長らく運動合併症の発生という懸念で、使用開始や増量をなるべく遅らせるべきだとの見解があった。パーキンソン病治療ガイドライン 2011³⁾では、この考え方は否定されている。レボドパなどの薬物治療の開始を遅らせることにより神経変性が予防されるエビデンスはなく、むしろ運動症状は悪化することから、薬物による治療開始を遅らせる必要はないとされている。

有名な Earlier vs Later L-DOPA (ELLDOPA) study⁴⁾では初期のパーキンソン病に対してプラセボとレボドパ (carbidopa+levodopa) 150 mg, 300 mg, 600 mg/日による治療を 40 週間行い、その後 2 週間治療薬を中止してパーキンソン病統一スケール (Unified Parkinson's Disease Rating Scale; UPDRS) の運動症状を比較した試験では、中止後もレボドパ 600 mg 群で最も改善しており、レボドパによる治療を遅らせる利点は確認されなかった (図 2)⁴⁾。同時に行われたドパミントランスポートイメージングの β -CIT SPECT 検査では運

動機能の一番よいレボドパ 600 mg 群で集積が低下しており、黒質のドパミン産生神経細胞変性の程度と UPDRS による運動機能評価は相関しないことがわかった。この ELLDOPA study の意味は、薬物療法であれ、運動療法であれ、運動機能を高めておくことが、ドパミン産生神経細胞の変性によって起きる大脳基底核機能の異常より運動機能の決定要因として重要であるということである。

現在推奨されるパーキンソン病の薬物療法は早期から、十分に運動症状を改善させるために、十分量の薬物療法を行う考え方である³⁾。しかし、一方で、十分なパーキンソン病治療薬を投与すると、進行期にジスキネジア (dyskinesia) とウェアリングオフ (wearing off) などの運動合併症が起きて問題となる。

ウェアリングオフとは進行期においてパーキンソン病治療薬の効果持続時間が短縮する現象である。次の内服時間まで効果が持続しない問題である。効果がある時間帯をオン時間、ない時間帯をオフ時間という。オフ時間の問題として、さらに

off-period ジストニアがある。これは早朝の服薬前に起きることが多いが、日中のオフ時間に起きることもある。持続性の筋収縮が起こり、足関節は固定して動かせず、足趾の底屈を呈し、痛みを伴い歩行が障害される局所的ジストニアである。ウェアリングオフと間違われる現象は、オンオフ現象 (on-off phenomena) である。これは薬剤の内服のタイミングにかかわらず、急にパーキンソン病治療薬の効果がなくなり、再内服しなくても勝手に治療効果が戻る現象のことで、ウェアリングオフ現象が急激に起きた場合にオンオフと勘違いしてはならない。

ウェアリングオフ現象があるため、パーキンソン病治療薬を増量していくと、部分的に症状は改善するが、peak-dose ジスキネジアが起きる。これは治療薬の効果がでているオン時に現れ、治療薬の血中濃度の最も高い時期に、顔面、舌、頸部、四肢、体幹に舞踏運動、バリズム、ジストニアなどが出現することを指す。Diphasic ジスキネジアとは治療薬の血中濃度の上昇期と下降期に二相性に出現し、オン時の間は消失する場合に使う用語である。

運動合併症の予防と改善のための薬物治療—CDS

進行期における運動合併症を予防または治療する方法は持続的ドパミン受容体刺激 (continuous dopaminergic stimulation ; CDS)⁵⁾ である。レボドパの分割投与が最初に試みられたが、その後カベルゴリン、プラミペキソール徐放錠、ロピニロール徐放錠など長時間持続的に作用する内服薬の開発や持続的経皮吸収するロチゴチンの開発が行われた。

パーキンソン病の薬物治療をリハビリテーションの側面からみると、早期にレボドパ (レボドパ・カルビドパ製剤など) を使用開始し、300 mg/日まで増量し、運動機能障害を悪化させないようにする。次に、その後の運動合併症を予防する意味で、CDS 概念⁵⁾により、十分量の治療薬投与を追加していく。ロチゴチンパッチは接触性皮膚炎の問題、カベルゴリンは嘔気症状と心臓弁膜症の副作用、プラミペキソール徐放錠とロピニロール徐放錠は突発性睡眠などの副作用による自動車運転制限の問題が起きることから、日常生活や忍容

性から適切な薬剤選択を行い、レボドパと CDS 治療でほぼ満足のいく日常生活動作 (activities of daily living ; ADL) を達成させる。次に、catechol-O-methyltransferase (COMT) 阻害薬 (エンタカポン)、モノアミン酸化酵素 B (monoamine oxidase B ; MAO-B) 阻害薬 (セレギリン) なども CDS 概念の下で適宜併用する。空腸投与用レボドパ・カルビドパ水和物配合剤としての経腸液を専用ポンプで経皮内視鏡的胃空腸瘻 (percutaneous endoscopic gastrojejunostomy ; PEG-J) チューブを介して持続投与する方法は他の薬剤がほぼ不要となることから CDS 概念での治療法として画期的である。

薬物治療を安定化させるもう 1 つの方法は、パーキンソン病では淡蒼球内節や視床下核のハイパー直接路で異常な過剰活動が起きているため (図 1)、この異常興奮している 2 つの神経核の活動をちょうどいいレベルに調節するために最適な電気刺激を与える視床下核または淡蒼球内節の脳深部刺激療法 (deep brain stimulation ; DBS) である。DBS により、パーキンソン病治療薬の必要性が低下すると同時に、ウェアリングオフの改善が期待できる。

リハビリテーションの観点からのパーキンソン病治療のポイントは、運動機能を高め、進行期にも運動合併症を起こしにくくするために、早期から十分量のパーキンソン病治療薬を CDS 概念で行うことである。ある程度限界がきた段階で、空腸投与用レボドパ・カルビドパ水和物配合剤を導入するための PEG-J を作るのか、DBS を行うための定位脳手術を行うのかの判断は大変悩ましい。

パーキンソン病の運動療法の考え方

リハビリテーション医は、廃用症候群に対するリハビリテーションアプローチは日常生活での運動習慣付けによって予防治療できると考えがちだが、パーキンソン病患者の場合は、最初から、無動、寡動、筋強剛、歩行障害という運動障害要因が多いため、廃用症候群の予防も容易ではない。パーキンソン病の UPDRS などの臨床重症度は、 β -CIT データが示すように⁴⁾、ドパミン産生神経細胞変性の程度とは相関せず、そのときどきの運動機能レベルが低いとさらに、運動機能が低下していく特徴がある。このため、パーキンソン病に

おける専門的なリハビリテーション医療では、まず第1に、運動機能レベルを向上させることが重要になる。生活に使う運動スキルを再学習することに成功できれば、この悪循環を断ち切れるという発想が重要になる。

パーキンソン病では、大脳基底核障害により、手続き学習機能が障害されていることは前述した通りである。パーキンソン病患者の生活においては、意識的に運動を組み立てていくのではなく、一連の運動を何も考えずに、自動的に行えるような運動スキルの再習得が必要となる。その方法は運動学習であり、練習量と課題達成度は学習曲線 (learning curve) を描く。パーキンソン病の運動学習ではつかれない限り、高頻度で行い、学習曲線を最大化することが最初のポイントとなる。そのため有効な方法は3~4週間の短期集中リハビリテーションプログラムである⁶⁾。その後は、メンテナンス的リハビリテーションプログラムを週1回などで行っていく。当院では医療保険制度での難病リハビリテーション料を使って、週1回の集団リハビリテーションで機能維持を行っている⁷⁾。

マンツーマン方式の4週の短期集中リハビリテーションプログラムとして、発話・発声に対する Lee Silverman Voice Treatment (LSVT)-LOUD と四肢の運動治療プログラムとしての LSVT-BIG がある。外的 cue を用いたり、発声の大きさ、運動の大きさを患者にフィードバックして感覚を修正していくアクティブな運動学習であり、パーキンソン病の発声・運動療法として無作為化比較試験 (randomized controlled trial; RCT) でよい成績も出ている⁸⁾。

パーキンソン病における歩行運動療法

パーキンソン病において、歩行運動スキルを再学習するためには、専門的なリハビリテーションプログラムとして、快適な歩行運動療法を可能にする必要がある。パーキンソン病における歩行運動療法に対しても、脊髄障害に対する先行研究から⁹⁾、免荷式トレッドミル歩行トレーニング (body weight supported treadmill training; BWSTT) と免荷式床上歩行トレーニング (body weight supported overground training; BWSOT) が試されてきた。両者とも免荷装置が使われるが、パーキンソン病

の歩行運動療法の場合は、転倒防止目的が重要である。免荷装置により完全に転倒防止ができ、パーキンソン病患者がもつ転倒不安から解放され、歩行運動学習に集中することが可能となる。免荷量は最終的にゼロに近く設定する。

歩行障害のある患者の歩行運動学習の際に2つの問題がある。1つは、疾患のため、セラピストの支援があっても、正確な歩行運動パターンを実行することはきわめて困難なことである。この問題解決は歩行補助ロボットによる歩行訓練で解決できる可能性がある。もう1つは、歩行障害患者はすぐに、筋疲労と全身の疲労のため、歩行運動が嫌になり継続できないことである。2つ目に関して、BWSTT を使用すると、電気式トレッドミルは使用者の歩行運動に必要なエネルギー消費のかなりの部分を軽減することができるため、長時間疲労現象を起こさず、歩行運動療法を継続することができる長所がある。

BWSTT を使うことで、パーキンソン病患者であっても疲労現象を軽減することができ、歩行運動学習により長時間専念することができる。さらに、トレッドミルに免荷ホイストを使うことで転倒予防だけでなく、前傾姿勢が改善される長所がある。このため BWSTT は歩行運動療法としてパーキンソン病に対しても大変期待されてきた。Cochrane Database でもパーキンソン病に対するトレッドミルを使った歩行運動療法はエビデンスレベルの高い治療法となっている¹⁰⁾。パーキンソン病の歩行障害に対する効果は歩行スピードとストライド長で有意な改善を認めたが、歩行率 (cadence) と歩行距離は有意ではなかった。

正確な歩行運動パターンをパーキンソン病患者に学習してもらうために、歩行訓練用ロボットとトレッドミルによる歩行運動療法の比較試験が行われているが、現時点では有意な結果は得られていない¹¹⁾。

サイバニクス治療：パーキンソン病への新たな歩行運動治療

サイバニクス (cybernetics) は cybernetics, mechatronics, informatics を融合した、機器と人の身体/脳がリアルタイムに情報を交換して人を支援する技術概念である。山海嘉之はそれに基づいて生体電位駆動型装着型ロボット、皮膚表面に出現する

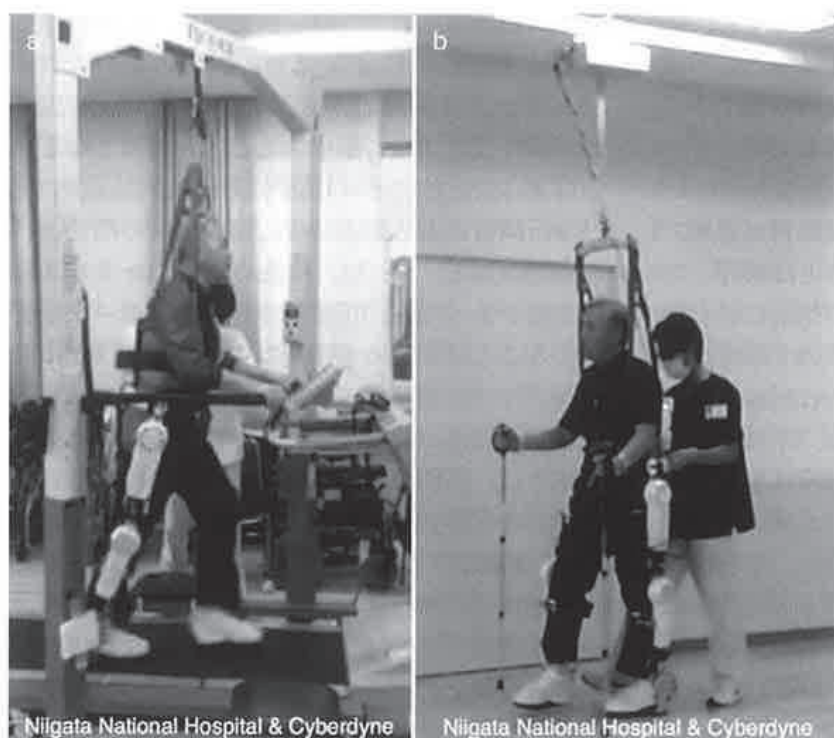


図 3 免荷装置を使った歩行運動療法

- a : 免荷式トレッドミル歩行トレーニング (Body Weight Supported Treadmill Training ; BWSTT) にロボットスーツ HAL を装着して行っている様子。
- b : 免荷式床上歩行トレーニング (Body Weight Supported Over-ground Training ; BWSOT) に HAL を装着して行っている様子。

運動単位電位 (motor unit potential ; MUP) から装着者の運動意図を解析し、各種センサー情報と運動パターンのデータベースを参照し、適切なモータトルクで随意運動を増強する hybrid assistive limb (HAL) を発明した。HAL は随意運動意図に基づき動作するサイバニック随意制御 (cybernic voluntary control ; CVC) が使われており、前述の歩行訓練用ロボットにない特徴がある。さらに、HAL は内部の運動データベース (起立、歩行、走行など) 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 (cybernic autonomous control ; CAC)、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 (cybernic impedance control ; CIC) からなるハイブリッド制御により構成される。

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し、生体電位に応じたトルクを出力しようとするため、随意運動意図に基づく運動発現を得ることができる。CAC により歩行などの誤りのない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 には脳活動と運動現象を正しく反復して行わせることでの神経可塑性を促進する運動プログラム学習効果があると考えられている。HAL を装着し、電極で結ぶことで、HAL と人との間に、HAL を使用して、装着者の運動意図に基づいて、誤りの少ない正確な歩行運動を疲れなく繰り返すことで神経可塑性を促し、HAL を脱いだ後に歩行改善が得られる。Hebb 理論、Edelman の神経グループ選択理論に対応しているため、サイバニクス治療 (cybernic treatment) と呼んでいる (図 3a, b)。

脳血管障害、脊髄損傷をはじめ、本稿の主題のパーキンソン病を含め随意運動障害を来すあらゆる疾患は、根治療法の開発のみならず、随意運動機能回復に関する治療法確立が重要な課題であり、特に歩行機能障害に対してサイバニクス治療が期待される。

HAL 医療用下肢タイプ (HAL-ML05) は、医師主導治験 (NCY-3001 試験) の結果 (治験調整医師 中島孝) に基づき、2015 年 11 月 25 日に厚生労働省が医療機器製造販売承認した。2016 年 4 月にロボットを用いた歩行運動処置治療として世界で初めて、公的医療保険での償還が可能となり、同年 9 月より初めて下記の指定難病 8 疾患に対し

て治療が開始された。現在の適応疾患は治験が行われた脊髄性筋萎縮症 (spinal muscular atrophy ; SMA), 球脊髄性筋萎縮症 (spinal-bulbar muscular atrophy ; SBMA), 筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis ; ALS), シャルコー・マリー・トゥース病 (Charcot-Marie-Tooth disease ; CMT), 筋ジストロフィー, 遠位型ミオパチー, 先天性ミオパチー, 封入体筋炎である。NCY-3001 試験は運動単位 (脊髄運動ニューロン, 運動神経および支配筋の構成体) が傷害される 8 疾患 (神経・筋疾患) を 1 グループとして行った検証試験である。神経・筋疾患は痙性, 固縮, 失調という要素を配慮する必要がなく HAL からみて同様に扱える疾患群と考えられた。治験の 24 例のクロスオーバー法の検定 (9 回-9 回) では, HAL 治療と通常の歩行運動療法が比較され, 2 分間歩行テストの距離で HAL 治療に 10.066% ($p=0.0369$) の上乗せ改善効果があった。通常歩行運動療法のみでも 9.297% 改善したため, 対象患者は通常歩行運動療法も十分に行われていない状態であることがわかった。HAL 治療単独では 24.874% の改善効果を認めた (添付文書)¹²⁾。2 分間歩行テストおよび歩行率に有意な改善効果を認めた。

現在, 運動単位より上位の病変に基づくヒト T 細胞白血病ウイルス (human T-cell leukemia virus type 1 ; HTLV-1) 関連脊髄症 (HTLV-1 associated myelopathy ; HAM) など痙性対麻痺に対する NCY-2001 試験 (治験調整医師 中島孝) が適応拡大目的で行われている。今後, パーキンソン病に対する治験準備もすすめられている。動作緩慢だけでなく, すくみやウエアリングオフなどの要素をどのように臨床評価すべきか検討中である。薬剤, 核酸医薬, 抗体医薬, 幹細胞などと HAL との複合療法 (combined therapy) も期待できる。HAL 医療用下肢タイプを用いたサイバニクス治療は, エビデンスを固めることで, パーキンソン病を含むすべての歩行機能障害に対する主流の治療法となると思われる。

おわりに

現時点でのエビデンスからは, パーキンソン病の歩行運動療法は十分で積極的な CDS 概念での薬物治療の下で, 短期集中リハビリテーションプ

ログラムとして行うべきである。その際にトレッドミルによる歩行運動療法は標準的な方法として日本に取り入れていくべきである。また, LSVT-BIG などの方法も導入していくとよい。HAL 医療用下肢タイプによるパーキンソン病の歩行運動療法も期待されるが, 現在, 治験は準備中であり, 今後のエビデンス作りが待たれている。

謝辞: 2015 (平成 27) 年度 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の成果による。

文献

- 1) 神経変性疾患領域における基盤的調査研究班. パーキンソン病, 診断・治療指針 (医療従事者向け) 2017
<http://www.nanbyou.or.jp/entry/314> (2017 年 2 月 13 日アクセス)
- 2) Wichmann T: 大脳基底核. Kandel ER (ed): カンデル神経科学. pp963-978, MEDSi, 2014
- 3) 日本神経学会: パーキンソン病治療ガイドライン 2011
<https://www.neurology-jp.org/guidelinem/parkinson.html> (2017 年 2 月 13 日アクセス)
- 4) Fahn S, Oakes D, Shoulson I, et al: Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med* **351**: 2498-2508, 2004
- 5) Stocchi F, Ruggieri S, Brughitta G, et al: Problems in daily motor performances in Parkinson's disease: the continuous dopaminergic stimulation. *J Neural Transm* **22** (Suppl): 209-218, 1986
- 6) Comella CL, Stebbins GT, Brown-Toms N, et al: Physical therapy and Parkinson's disease: a controlled clinical trial. *Neurology* **44** (3 Pt 1): 376-368, 1994
- 7) 猪爪陽子, 近藤隆春, 羽崎恵子, 他: 神経難病ケアの取り組み—パーキンソン病を中心として. *IRYO* **60**: 162-166, 2006
- 8) Ebersbach G, Ebersbach A, Edler D, et al: Comparing exercise in Parkinson's disease—the Berlin LSVT®BIG study. *Mov Disord* **25**: 1902-1908, 2010
- 9) Wernig A, Nanassy A, Muller S: Laufband (treadmill) therapy in incomplete paraplegia and tetraplegia. *J Neurotrauma* **16**: 719-726, 1999
- 10) Mehrholz J, Kugler J, Storch A, et al: Treadmill training for patients with Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev*: CD007830, 2015
- 11) Picelli A, Melotti C, Origano F, et al: Robot-assisted gait training versus equal intensity treadmill training in patients with mild to moderate Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *Parkinsonism Relat Disord* **19**: 605-610, 2013
- 12) サイバーダイン: HAL 医療用下肢タイプ添付文書. 2016
https://www.cyberdyne.jp/products/pdf/HT010910A-U01_R1.pdf (2017 年 2 月 13 日アクセス)

Session 1 基調講演

HAL 医療用下肢タイプによる サイバニックニューロリハビリテーションとは何か

Cybernic neurorehabilitation using HAL medical model: Effect of cybernic walk treatment

中島 孝

Takashi Nakajima

独立行政法人国立病院機構新潟病院

Niigata National Hospital, National Hospital Organization



1. 医療用HALの位置付け

ロボットスーツHAL (Hybrid Assistive Limb) 医療モデルの治験結果の一部、今後の展望、そしてHAL医療用下肢タイプによるサイバニックニューロリハビリテーションの意味についてお話しします。この技術を発明したのは筑波大学大学院教授の山海嘉之先生です。サイバニクス (cybernetics) 技術により、人の身体／脳と接続し、リアルタイムに情報を交換して、人を支援する生体電位駆動型の装着型ロボットを開発しました。山海先生は、研究室で作った装置を病院で使えるよう開発するため、CYBERDYNE株式会社を設立されました。HALの特許は国に帰属するそうです。

山海先生は、障害、高齢化（エイジング）に対して人類はいかに立ち向かっていくのか、それを工学でいかに対応できるのかを検討される中で、サイバニクス技術、HALの役割を描かれています。この医学的な臨床効果や性能、使用方法を追求するのが私の役割です。他社製品で類似の形をしたもので「福祉用の装具であって医療機器ではない」製品もありますが、HALは医療機器としての性能、効能があるわけです。

2. サイバニックニューロリハビリテーションの原理

2.1 実際の症例から

頸椎ヘルニアで重篤な不全四肢麻痺になったケースを紹介します。3年前に手術を受けてようやく歩けるようになりましたが、3年間歩行練習をしてきましたがこれ以上良くなりませんでした。

HALを使ったサイバニクス治療 (cybernic treatment) とは、歩行パターンをロボットによってしっかり調整されながら、本人の随意運動意図によって脚を振り出し、歩く際の支援を繰り返されることによって行います。トレッドミルを使うと疲れることなくプログラムを行えます。床の上でも行います。安全のため必ずホイストを使います。約9～10回このプログラムを行うと、まず歩行スピードが速くなっていることが容易にわかります。歩行率 (cadence)、歩幅も良くなっています。よく見ると痙性も良くなっています。質的に改善していることがわかると思います。その後、7カ月後に経過を見たところ、少し歩行が悪くなっていたのです。もう1回行ったらまた非常に良くなりました。この患者さんは、初回は44%スピードが改善し、2回目は34%改善しています。さらに続けて行くと良いと思われます。

2.2 HALの動作メカニズム

HALの動作原理は3つに分けることができます。1つはサイバニック随意制御 (cybernic voluntary control : CVC) といって、皮膚表面から motor unit potentials (運動単位電位) を生体電位信号として検出、分析し、随意運動意図に翻訳するものです。もう1つは、サイバニック自律制御 (cybernic autonomous control : CAC) で、理想的な歩行のパターン、起立のパターン、場合によっては走るパターンに基づく制御です。ここにスポーツのトレーニングのようなプログラムを入れることも将来可能です。もう1つはHALを外した後にきちんと運動学習効果が残らないといけません。HALを装着したためにおきる質量中心のずれや、慣性モーメントのずれを補正し、重さを感じさせない、サイバニックインピーダンス制御 (cybernic impedance control : CIC) が必要です。通常の機器は必ず操縦桿やコントローラーやキーボードがあります。これはサイバネティクス (cybernetics) によって作られているからです。一方で、山海先生が提唱するサイバニクスという概念は、機器を動かすときにキーボードや操縦桿

を不要とするというものです。人と機器がケーブルでつながれます。人が脚を動かすとHALの脚も同じように動く、脚を動かさなくてもHALに運動意図を伝えられればHALの脚は動く、これがサイバニクスです。これを装着することでサイバニクス治療が可能になります。

サイバニック随意制御を示すビデオです。この方はまったく立ち上がれない、歩けない、SMA2型 (spinal muscular atrophy II : 脊髄性筋萎縮症2型) の患者さんです。車椅子サッカーのためにHALの脚を付けてボールを蹴りたいのですが、生体電位信号の出し方を数回練習しただけで、私の手元にボールの軌道を調整することができるようになりました。これはサイバニック随意制御の性能を良く表しています。

2.3 サイバニクス治療における運動学習原理

随意運動障害の治療は非常に重要ですが、今まであまり研究されてきませんでした (Fig. 1)。現代の脳神経科学を基礎に、新たな理論を取り入れ、方法を開発していこうと、サイバニクスを取り入れたわけです。HALは装着者の運動意図に

Fig. 1 随意運動障害の治療

運動プログラム理論～ニューロリハビリテーション

1. 古くからある方法、現代の脳神経科学を基礎にしていない

- 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通法)
- 脳性麻痺モデルから導かれたBobath法

2. 新しい理論と方法：現代の脳神経科学を基礎にする

- 促通反復療法 (川平法)
- 機器を使った方法
 - TES/FES, rTMS
 - サイバニクス (Cybernetics)

運動プログラム理論 (Bernstein, 1967)

理想的な脳・神経・筋系における、再プログラミングがどうすれば可能か？



ニューロリハビリテーションの原則

1. 必須条件：施行・反復 - 成功感覚 - 報酬・報酬の予想
2. 対応する複数の脳領域が正確な随意運動により活性化する

基づいて脚を振り出すことができます (Fig. 2). HALのいろいろなセンサーと生体電位信号を使い、理想的な歩行運動にします。これは装着者が意図した通りのエラーのない歩行運動現象です。すると装着者は「成功した」という報酬感覚を持ちます。モーターのトルクでアシストしているので、疲労が少なく運動学習を繰り返すことができ

ます。また、脚を振り出す前に報酬が予測されます。このように運動系と感覚系の間のフィードバックループが使われることから、山海先生は“interactive Bio-Feedback”と呼んできました。

この原理はある程度古典になりますが、2つの理論に基づきます (Table 1)。1つはEdelmanの“The theory of neural group selection”で、例え

Fig. 2 サイバニクスによる随意運動障害の治療 (Cybernetic treatment)

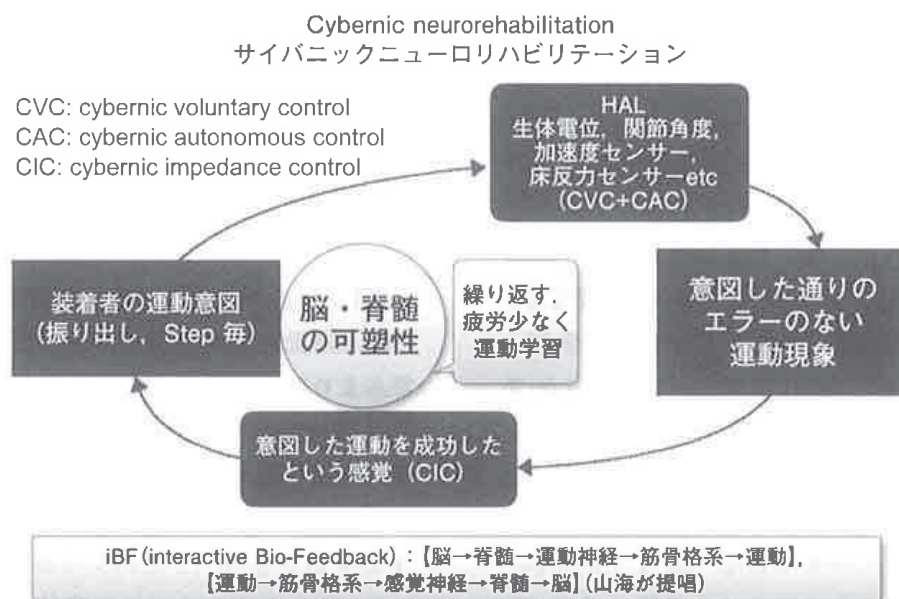
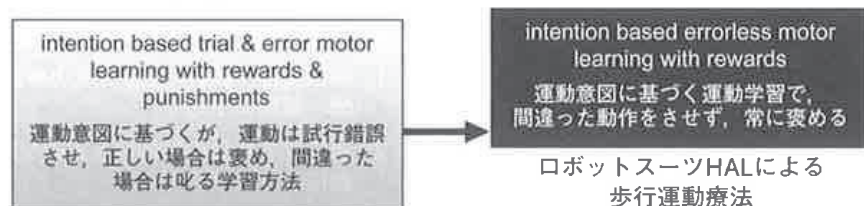


Table 1 Motor learning 運動学習

- * The Theory of Neural Group Selection : Neural Darwinism
活動性の高いネットワークが選択される。不適切な可塑性の獲得により、異常運動 (異常な筋緊張, ジスキネジア) が発現する (by Edelman in 1978).
- * ヘブの法則 (Hebbian theory) : 脳のシナプス可塑性についての法則。ニューロン間の接合部であるシナプスにおいて、シナプス前ニューロンの繰り返し発火によってシナプス後ニューロンに発火が起こると、そのシナプスの伝達効率が增強される。また逆に、発火が長期間起こらないと、そのシナプスの伝達効率は減退する。



ば脳卒中におけるぶんまわし歩行や、痙性斜頸にしても、人は悪い運動パターンを容易に習得してこれを強化してしまう。間違った動作をすることになってしまうのです。もう1つは「ヘップの法則」と言いますが、繰り返せば繰り返すほど、そのシナプス結合が強化されるというものです。この2つの理論によって成り立っています。

通常の行動科学的なリハビリテーション原理は“intention based trial & error motor learning with rewards & punishments”です。つまり、正しい運動動作をした被験者に対しては褒め、間違ったら叱るという運動学習をさせてきました。しかし、これはpunishmentsをかけることで、実は神経学習として、脳にマイナス効果を与えていたわけです。私たちは、必ず成功するerrorlessのmotor learningをHALのサイバニック自律制御によって実現して、それをintention basedで行う。そして必ず成功しますから報酬系が働き動機づけられる。“Intention based errorless motor learning with rewards”という概念に到達しました。これがサイバニックニューロリハビリテーションです。

3. サイバニクス治療の検証のための治験

このサイバニクス治療の臨床効果を治験で証明するために、まず、痙性のない重篤な麻痺を来すグループ、運動単位の病気（運動単位とは脊髄運動ニューロンと運動神経・筋からなる単位で、その病気を神経・筋疾患という）を選びNCY-3001試験として行い、次に、痙性のある疾患群としてNCY-2001試験を開始しました。その後、失調、固縮、片麻痺などについても検証試験が必要ですが、この2つを押さえればおそらく基本を押さえたことになります。

NCY-3001試験では、8疾患を対象とし、合計30例を全国で試し、2分間歩行テストを主要評価項目としました。FASは24例となりました。通

常、神経・筋疾患は進行・悪化しますが、HALを定期的・間欠的に使うことで悪化スピードを緩和できるという仮説をたて、短期の治験期間では有意な改善効果を得られることを証明しました(Fig. 3) *¹。

HAL医療用下肢タイプは神経・筋疾患で動作するように作られたので、筋萎縮でCT画像所見から筋がほとんど見えない患者にも使えるようになり、神経・筋疾患だけでなく、急性期の脳梗塞や重篤な脊髄損傷などの運動単位電位が出にくい病態でも使用可能となりました。現在、長期試験の準備をしています。長期フォローしているのは2分間歩行テストの距離です。治験で改善効果を認め、2カ月程度おくとやや悪化しましたが、また繰り返すことによってさらに良くなりました。この方は22回繰り返したところで歩行の状態はピークに達しています。運動学習としてここでプラトーに達したわけです。この病気は進行性の神経・筋疾患ですから、毎回使用して改善効果を認めながらも徐々に悪化していきました。しかし、このケースでは2年半、最初のベースラインよりも良い状態を維持することができました。

HALは2015年11月25日、治験を行った対象疾患の歩行機能の改善効果から、HAL医療用下肢タイプとして医療機器承認されました。2016年4月から保険適用になりましたが、実際のレンタル開始は9月となりました。

4. HALとの複合療法 (combined therapy)

進行性難病に対して原因療法として医薬品を開発しても、それだけでは運動機能が改善するとは思いません。同時にHALでニューロリハビリテーションを行う、最終的にはこれを合わせて複合療法(combined therapy)として効果を高めることを考えています。球脊髄性筋萎縮症(spinal-bulbar

*¹ 中島 孝. 難病 (HAMを含む) に対するHAL医療モデルを用いた多施設共同医師主導治験. 脊椎脊髄ジャーナル. 2016; 29(7): 707-13.

Fig. 3 NCY-3001 試験：希少神経・筋疾患の歩行機能が低下した患者に対する歩行機能治療効果

2012年～2014年度(当初計画→達成・成功)「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治験(NCY-3001試験)」おもに脊髄運動ニューロンより下位病変に対する治験:iBFの証明に有利

○ 治験届け2013年1月4日付け(治験調整医師 中島孝)

○ 対象疾患:18才以上の脊髄性筋萎縮症(SMA), 球脊髄性筋萎縮症(SBMA), 下肢症状が緩徐進行性のALS, シャルコー・マリー・トゥース病(CMT), 遠位型ミオパチー, 先天性ミオパチー, 筋ジストロフィー, 封入体筋炎および同等なもの。(8疾患, 指定難病)

○ 二群で合計30例→FAS24例

○ 主要評価項目:2分間歩行テスト

○ 副次評価項目:10 m歩行テスト, 患者自身による主観的歩行評価(Patient reported outcome measure) など

○ 安全性評価

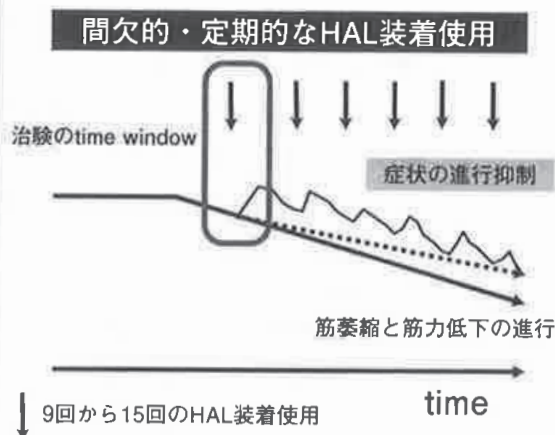
○ 多施設共同治験の実施施設:NHO新潟病院, NHO刀根山病院, 国立精神・神経医療研究センター, NHO徳島病院, NHO医王病院, 京都府立医科大学, 自治医大病院, 東京女子医大病院, 筑波大学, 9施設

○ 実施状況:2013年3月6日に最初の被験者同意取得, 2014年8月8日後観察期終了, 視覚的歩行評価中央委員会, 症例検討会を行った。

○ 希少疾病用医療機器指定:2014年12月→優先審査対象

○ 2015年2月25日に治験総括報告書完成(署名)。2015年3月25日に薬事申請(サイバーダイナミクスから製造販売承認申請)→2015年11月10日薬事・食品衛生審議会 医療機器・体外診断薬部会→承認可という審議結果→2015年11月25日承認

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下肢装着型ロボット, HAL神経・筋難病下肢用モデル(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」という仮説の下で, 本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。



muscular atrophy: SBMA) のHALのデータが少し出てきました。HALによるニューロリハビリテーションプログラムを長期に行うと, 進行性の難病でもHALを併用すると, どんどん良くなっていく可能性があると思われます。複数回行うことで, 2分間歩行テストでは最初の9回で20%の上昇, 次の9回を合わせるとトータルで39%向上しています。この改善は主にcadenceの改善でしたが, 歩幅も同時に少し良くなっています。

5. 添付文書の内容

HAL医療用下肢タイプの添付文書です(https://www.cyberdyne.jp/products/pdf/HT010910A-U01_R1.pdf)。「警告」があり, そこに, 「着脱および使用時には, 患者に頼らない転倒防止策(例えばホイスト等)を併用して転倒を防止すること」となっていることに注意します。転倒防止機能は

現在のHALにはありません。生体電位すなわち運動単位電位の変化と各関節の動きをリアルタイムに計算するだけでCPUは目一杯と思われます。転倒を予防するような小脳機能を入れるには, さらにスパコンレベルの新たなチップを入れる必要があると思われますが, 今後の開発課題として興味深いと思います。

禁忌項目から言えることは, サイズの合わない患者に装着してはいけない, 皮膚表面の電極を張りつける部位は皮膚疾患がないこと, それから歩行運動療法が対象となる患者に対してのみHALを使っていたきたいということです。

今回の適応症は8疾患しか許可されていません。もう1つ重要なことは, 週に2回以上使っていたきたいと書いてあります。治験データ, コントロール, 有効性, HALの歩行プログラムの間隔などが示されていますが, 1週間に1回, 1週間以上あけた人は改善がありません。改善があるの

は、間隔が2～3日くらいの間です。HALの効果には使用頻度依存性があります。コントロール群にはまったく使用頻度依存性の改善傾向はありません。

6. 神経・筋疾患に関するメカニズム

神経・筋疾患の臨床効果のメカニズムの考え方を述べます。運動ニューロン疾患では、脊髄運動ニューロンが傷害を受けても上位運動ニューロンからのinput刺激は減らないのだと思います。それで傷害を受けた脊髄運動ニューロンは過剰な興奮で早く死滅してしまうと考えています。HALを使うことによって、上位運動ニューロンからの刺激の強さを調整し、傷害が強い脊髄運動ニューロンの刺激は少なく、傷害の程度の少ない脊髄運動ニューロンに対しては十分なinputを与えるように作り替えるのではないかと考えています^{*2}。これによって、傷害された脊髄運動ニューロンのサバイバルが伸びると同時に、筋力や筋持久力などの機能が高まるのではないかと思います。今後、画像医学、電気生理学、病理学的な検証ができれば最高です。

7. 小児での使用

小児の使用については、治験では18歳以上でしたが、体のサイズがHALと合えばよいと判断され、当局と話し合い、年齢制限はありません。現在、Sより小さな患者さんが使えるSSモデルをCYBERDYNE株式会社が開発中です。小児の場合はアセントが重要です。幼稚園の手帳のようなものを作ったり、山海先生の承諾を得てシールを貼らせていただいたりして、1号機ですが、SMA2型で歩行器歩行の方がHALで歩行プログラムを行うと、最終日にはかなり改善し、SMA3型へ改善することの目処が付きました。

他にもう1つ重要な点は、HAL医療用下肢タイプは福祉モデルと違って、DBS (deep brain stimulation: 脳深部刺激療法装置) や心臓ペースメーカー、バクロフェン髄注ポンプ、ICD装置などと併用が可能です。DBSで治療中のパーキンソン病の患者さんがHALを着けて歩行がどう変わったか、ということも試みています。これは小刻み歩行が良くなっているという画像です。

添付文書だけではなく、当局から、適正使用ガイドを作り、それを治験調整医師が監修すると同時に関連学会が監修しなさいと指導され、多施設共同治験の成果として、標準化できるマニュアルを作りました (https://www.cyberdyne.jp/products/pdf/HT010911A-U01_R2.pdf)。HALは装着しにくいのではないかと懸念も示されましたが、実際には治験では平均5分半程度で装着できました。基本的にHALは立位装着です。ハーネスを着けて、ホイストで立たせて、後ろから着けます。HALを着けている間に疲れるとHALの治療効果が期待できなくなります。

8. 症例提示

8.1 HAMに対する治験

現在、痙性対麻痺の1つの典型として、HAM (HTLV-1関連脊髄症) に対して治験を行っています。これは劇的なビデオです。ほとんど寝たきりだったHAMの患者さんがHALをたった5回使うことによってスタスタと歩けるようになりました。これは単なる転倒防止用のホイストです。NHKワールドニュースに出ましたので、海外から注目されています。

8.2 脳卒中片麻痺

この方は片麻痺で、脳卒中後のリハビリでなんとか歩行は再獲得できたのですが、歩幅が非常に小さくなっています。HALを着けてサイバニク

^{*2} 中島 孝。ニューロサイエンスの最新情報 ロボットスーツによる神経機能回復メカニズム。Clinical Neuroscience, 2016; 34(8): 936-7.

ス治療を行うと、歩幅が改善し非常にきれいに歩行を繰り返すことができます。10 m歩行テストで前後を比較します。治療前では非常に歩幅が狭い歩行をしています。治療後は歩幅が非常に良くなっています。同時に、歩行スピードも良くなっています。この場合はcadenceが良くなったわけではなくて、歩幅が良くなっています。ですから、疾患によって、病変によって、HALの効果発現は異なっている可能性があります。

8.3 パーキンソン病に対する複合療法

パーキンソン病で薬物療法を行っている方の複合療法です。H&Y (Hoehn & Yahrの重症度分類) 5度のほとんど寝たきりで歩けなくなった人の歩行運動療法では、ホイストを着けて歩いてもらいます。これでなんとか歩けるわけですが、さらにHALを着けて歩いていただくと、治療前後で非常に歩行スピードが良くなります。Cadenceも歩幅も良くなります。前後の画像をフュージョンさせてわかることは、HALの使用の後、姿勢が改善しているのがわかります。前傾姿勢が改善しています。重篤なパーキンソン病では日内変動が強いので、今後、治験のプロトコール確定まで準備が必要かと思っています。

8.4 急性期脳卒中と脊髄損傷に対する展望

また、脳卒中と脊髄損傷の急性期治療をどう考えるのかということですが、急性期で歩けない人がHALを使うと早く歩けるようになる。もっと頻繁にHALを使えば、もっと早く、もっと良い歩き方に到達できるかもしれないというのが基本的なスキームです。

9. まとめ

私たちは、幼少時に機器とともに成長します。玩具とともに人間の神経系は成長するのです。道具として玩具を使い、有用性を確認し、神経系が発達していきます。楽しく遊び、成長発達します。そして、言語を獲得して、さらにエピソード記憶も獲得しますから、物語を作れるようになります。期待や不安、挫折なども生まれます。しかし、どんなに絶望していても人生の物語を書き換えられれば、人は再生できるのです。

ロボットスーツHALは、成長しきった大人でも、患者さんでも、もう一度神経系の可塑性を賦活化できるように作られたと考えています。幼少時、玩具という機器とともに脳神経系が成長発達したように、成人においてはHALを使うと可塑性を高めることができると考えています。道具や機器と人との関係性は、私たちはすでに実は生まれながらのサイボーグなのだということをEdinburgh大学の哲学者のAndy Clarkが述べています。

現在治験が終わって、神経・筋疾患に対して検証され、保険が適用されましたが、HALは、今後、あらゆる歩行運動障害に対する主流の治療法になると思われます。その検証のために、将来いろいろな疾患に対してグローバルな治験が必要だと思います。皆さんの応援をぜひお願いします。

もう1つのキーワードは、核酸医薬、抗体医薬、それから今注目されている幹細胞とHALの複合療法です。これは今後とても有望な治療になりますので、そういった形の共同研究ができればよいと思っています。

3

HAL 医療用下肢タイプによる
歩行運動療法

Cybernic Walk Treatment Using HAL Medical Type

中島 孝*

Takashi Nakajima

Key words: HAL (Hybrid Assistive Limb) / サイバニクス治療 (cybernic treatment) /
ニューロリハビリテーション / 医療機器 / 医師主導治験

要旨

新医療機器を健康保険適用とするためには、治験で効能・効果と安全性を検証し、医療機器製造販売承認を受ける必要がある。HAL 医療用下肢タイプは、医師主導治験において、希少神経筋 8 疾患を対象として、歩行運動療法の短期有効性と安全性が検証され、2016 年 9 月から健康保険で使用可能となった。HAL 使用の歩行運動療法（サイバニクス治療）は随意運動意図を装着者から生体電位として読み取り errorless 学習を達成するニューロリハビリテーションである。添付文書、適正使用ガイド、安全使用講習などを受けた医療従事者により長期有効性を含む使用成績調査が行われている。適応拡大治験が実施されており、今後複合療法も期待される。

HAL の医療機器承認

1. 医療機器承認のための治験制度

日本の医療現場で、機器を医療保険適用とするためには、医療機器製造販売承認を得る必要があり、新医療機器の場合は治験で効能・効果を証明する必要がある。

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（ICH-E9）を用いて、標準的な方法すなわち ICH E6 Good Clinical Practice（GCP）に従い行う。GCP はわが国で法令として翻訳され、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（厚生省令第二十八号）」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（厚生労働省令第

三十六号）」で定められ、ISO14155:2011 が反映されている。治験に慣れた医師により、患者が真に望む主要評価項目を設定し、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）。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る¹⁾。2015 年からは、希少性でなくても、疾患に重篤性があり、治療薬・機器に画期性・高い有効性があり、日本で先駆けて早期開発する意思がある場合は優先的に審査される先駆け審査指定制度が開始された。

2. HAL の治験、医療機器承認、
適応拡大治験

HAL 医療用下肢タイプは HAL 福祉用とは異なり、神経筋疾患、急性期の脳血管障害や重篤な脊髄損傷でも動作するように新たに開発された^{1, 2)}。2013 年 3 月から 2014 年 8 月まで「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

* 国立病院機構新潟病院
〒945-8585 新潟県柏崎市赤坂町 3-52
E-mail: nakajima-md@mqb.biglobe.ne.jp

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) で、神経筋疾患、すなわち筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis : ALS)、脊髄性筋萎縮症 (spinal muscular atrophy : SMA)、球脊髄性筋萎縮症 (spinal and bulbar muscular atrophy : SBMA)、遠位型ミオパチー、シャルコー・マリー・トゥース病 (Charcot-Marie-Tooth disease : CMT)、封入体筋炎、筋ジストロフィー、先天性ミオパチーの 8 疾患を対象に有効性と安全性を検証した治験が行われ、その結果、2015 年 11 月 25 日、HAL 医療用下肢タイプとして承認され、2016 年 4 月に上記の 8 種類の神経筋疾患に健康保険が適用され、2016 年 9 月から使用が可能となった。2014 年 8 月から「希少性神経・筋難病疾患の進行抑制治療効果を得るための新たな医療機器、生体電位等で随意コントロールされた下肢装着型補助ロボット (HAL-HN01) に関する医師主導治験—HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) 等の痙性対麻痺症による歩行不安定症に対する短期の歩行改善効果についての多施設共同無作為化比較対照並行群間試験 (NCY-2001 試験)」が、主に、HAM などの脊髄障害に対する適応拡大治験として開始されている。2016 年 10 月から脳卒中回復期に対して HAL 医療用下肢単脚タイプの治験を筑波大学のグループが中心となり開始した。

新たな随意運動治療法

1. HAL の主要な構造・機能とは

サイバニクス (cybernetics) により、HAL は操縦装置によらず人と一体となり動作する機器として開発された。サイバニクスとは cybernetics, mechatronics, informatics を融合した、装置と人を

直接接続し、リアルタイムに情報を交換することで人を支援する技術として山海嘉之が提唱した技術概念である。装着者の皮膚表面に出現する運動単位電位 (motor unit potential : MUP) を運動意図情報のある生体電位信号として検出・解析し、装着者と HAL が一体となり動作する。歩行運動パターンを各種センサ情報から解析し、正常歩行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アシストすることで意図した正常歩行を実現する²⁾。

HAL の制御は下記の 3 種類がハイブリッドされ行われる。CVC : サイバニック随意制御 (cybernetic voluntary control)、CAC : サイバニック自律制御 (cybernetic autonomous control)、CIC : サイバニックインピーダンス制御 (cybernetic impedance control) である。CIC とは、装着者が HAL の重さを感じず、歩行中に両下肢の固有感覚をリアルタイムに感じるための制御である。HAL を装着した運動学習効果が脱いだ後に維持されるため常に動作している。CVC は装着者の随意運動意図に基づき、パワーユニットのトルク量を調整するもので、実際の歩行では自動的に HAL 内部の運動データベースを参照し、正しい歩行運動パターンを完成させる CAC が同時に作動する。しかし、十分な生体電位計測ができない場合は関節ごとに CVC を OFF にすることができる。片麻痺患者に対しては、健側の CVC、CAC を OFF にすることができる。

2. 今までの随意運動回復療法

随意運動障害をきたす病気として、脳血管障害、脊髄損傷、多発性硬化症、HTLV-1 関連脊髄症 (HTLV-1-associated myelopathy : HAM)、パーキンソン病、脊髄小脳変性症、ALS、SMA、筋ジストロフィーなど、さまざまな疾患がある。今まで、これらの機能回復治療法の研究開発は不十分だっ

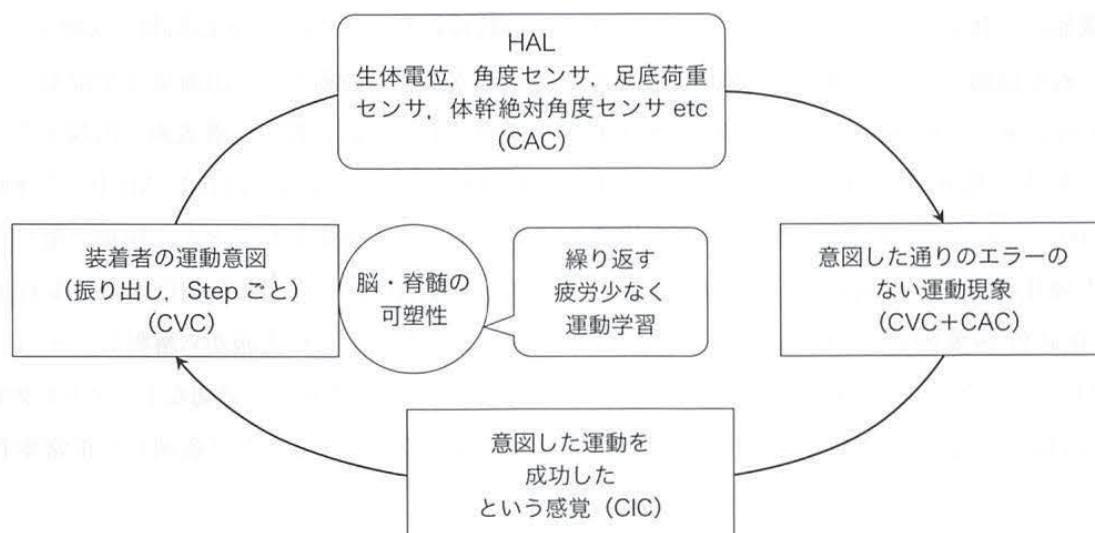


図1 サイバニクス治療(cybernic treatment)の機序

た。伝統的な神経機能回復療法として脳卒中モデルを基にした反射階層理論 (Brunnstrom 法)、ポリオモデルを基にした PNF 法 (固有受容性神経筋促通法)、脳性麻痺モデルから導かれた Bobath 法などがあるが、十分とはいえなかった。現代のニューロサイエンスに基づく治療法はニューロリハビリテーションといえ、促通反復療法 (川平法) があり、サイバニクスを用いた方法が可能となった²⁾。

3. HAL による方法

ニューロリハビリテーションの原則として重要な条件は、被験者が運動意図に基づき、正しく動作を反復し、運動の成功感覚が報酬となり、反復する際に、報酬が予測されることである。複数の脳領域が随意的に活性化することになる。この徒手的な方法が、促通反復療法 (川平法) である。HAL を用いるとさらに合理的に行うことができる。脚を振り出そうとすると、図1のように CVC により随意運動意図は運動現象よりも早期に検出され、運動意図に基づく運動発現が得られ、同時に CAC により誤りのない正確な歩行動作パターンが起きる。これにより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する。パワーユ

ニットのトルクにより疲労感が起きにくく、反復学習が行える。繰り返すことで、脳活動と運動現象を疲労なく誤りなく反復でき、報酬系も合わさることで神経可塑性を促進する運動プログラム学習といえ、サイバニックニューロリハビリテーションといえる^{3,4)}。山海は以前から iBF 仮説 (interactive Bio-Feedback hypothesis) として提唱してきたが、治験により検証できたので、この療法をサイバニクス治療 (cybernic treatment) と呼び始めている。

HAL の添付文書と適正使用ガイドおよび今後

1. HAL の臨床効果と安全性

治験総括報告書のデータを基に、HAL 医療用下肢タイプの添付文書⁵⁾が作成され、それに加え、実際の多施設共同治験で使われた教育研修資料と経験を基にして、適正使用ガイド⁶⁾が作成された。

HAL 医療用下肢タイプの臨床効果は前述の神経筋 8 疾患を対象とした治験で検証された。今まで、神経筋疾患は歩行運動療法を体系的に行ってこなかったが、ホイストで転倒予防し歩行運動療法 (対照群) しただけでも改善を認める。さらに、

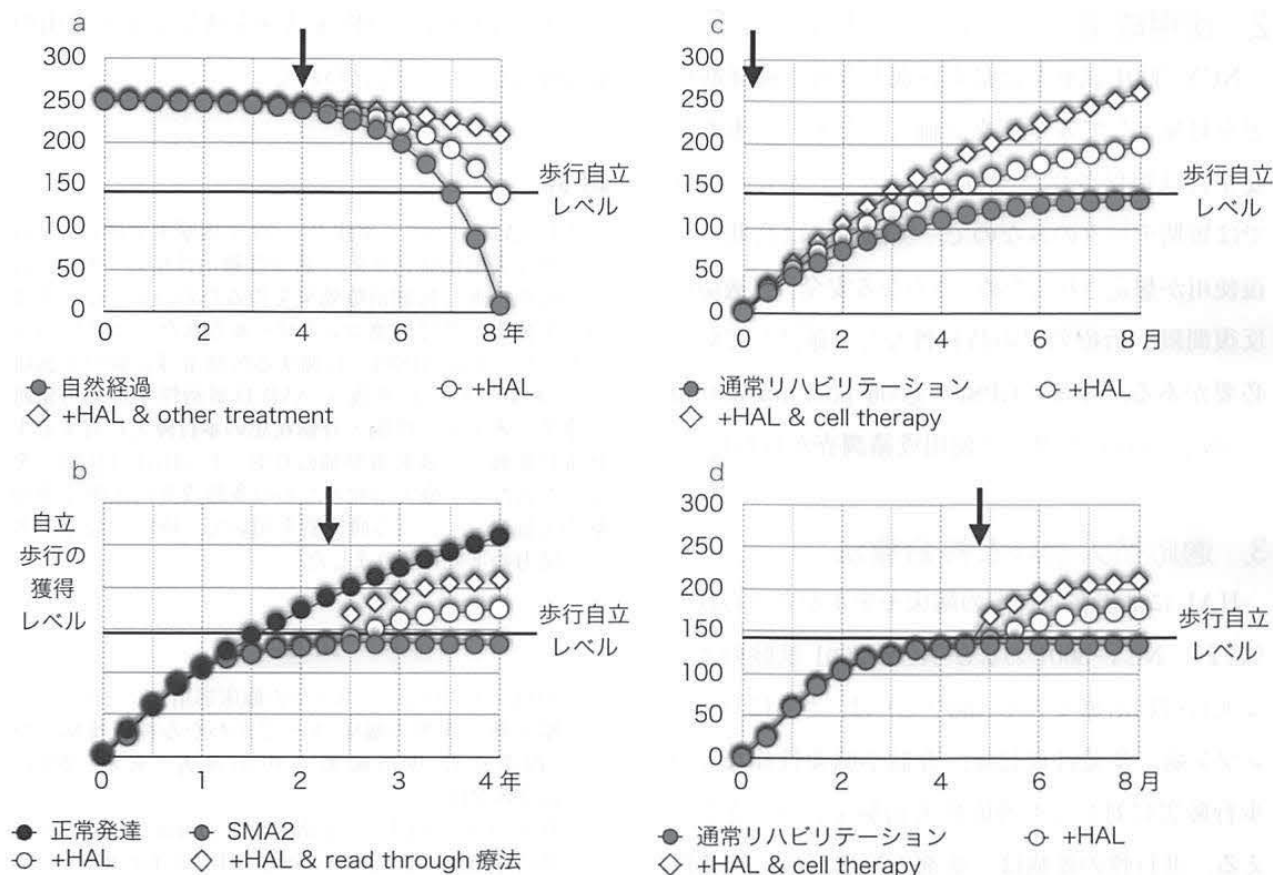


図2 サイバニクス治療を使った臨床モデルの想定図

↓はサイバニクス治療の開始タイミングを示す。

a: 進行性難病のモデルで、自然経過では悪化するが、発症直後からサイバニクス治療を開始すると進行スピードが遅くなる。さらに、抗体医薬、酵素置換療法、遺伝子治療などの治療法を疾患に合わせ複合療法として行うことで、悪化スピードをさらに軽減できる。

b: 成長期に HAL を使うと SMA2 では歩行を獲得できないが、サイバニクス治療を早めに開始することで歩行が可能になる。さらに、read through 療法のような遺伝子治療を複合療法として行うことで転帰を改善できる。

c: 急性期の脳血管障害または脊髄損傷モデルで通常のリハビリテーションプログラムでは歩行自立に至らないケースでも、発症早期からサイバニクス治療を行うことで歩行自立が可能になる。さらに、幹細胞治療などを複合療法として行うことではるかによい機能改善を示せる。

d: c の慢性期の例。通常のリハビリテーションプログラムでプラトーレベルまで達していても、サイバニクス治療を組み合わせることで転帰が改善する。幹細胞治療も複合することでさらに転帰が改善する。

1 回 20~30 分の HAL 医療用下肢タイプを使った歩行運動療法を 3 週間程度の間に 9 回行うことで、対照群と比較した上乗せ効果としてさらに約 10% の有意な改善効果が検証できた。2 分間歩行距離を主要評価項目としており、歩行スピードと歩行の持久力が改善したと考えている。また、歩行率 (cadence) も有意に改善した⁵⁾。臨床効果は頻度依存性であり、短期の臨床効果を得るためには週 2 回以上の使用を推奨している。他の疾患群についての複数の治験が現在進行中である。

NCY-3001 試験において、HAL と明らかに因果関係のある有害事象すなわち副作用は、電極との接触による接触性皮膚炎、紅斑、皮膚の剥離、カフとの擦れによる擦過傷、背部が接触したための背部痛があった。他に、筋肉痛、四肢痛、関節痛などがあったが、対照歩行プログラムとの大きな差はなく、自然経過や貼付薬の使用などで速やかによくなるものばかりだった^{3, 5)}。

2. 使用成績調査と長期臨床試験

NCY-3001 試験では最も脆弱とされる神経筋疾患を対象として安全性を評価したため、基本的な安全性は担保されたと考えている。しかし、治験では短期データのみなので、実臨床では長期の反復使用が想定されるため、さらなる安全性、適切な反復間隔、治療効果の持続性などを確認していく必要がある。今後、GPSP (good post-marketing study practice) に基づく使用成績調査が行われる。

3. 適応拡大治験と複合療法

HAL には現在 4 種類の臨床モデルが考えられる (図 2)。NCY-3001 および NCY-2001 試験のような進行抑制治療モデル (図 2-a) は、さらにパーキンソン病、多発性硬化症、脊髄小脳変性症などの歩行障害に対しても適応拡大治験を行うべきと考える。進行性の難病は、薬剤、核酸医薬、抗体医薬、間葉系幹細胞や iPS などと HAL との複合療法 (combined therapy) がきわめて有望と思われる (図 2-a の複合療法モデル)。脳性麻痺や SMA 2 型に対しては発達治療モデル (図 2-b) が対応する。急性期の脊髄損傷や脳卒中に対しては急性期治療モデル (図 2-c)、慢性期の脳梗塞では既存治療でプラトーに達したことが証明できれば回復期や慢性期再治療モデル (図 2-d) が可能である。

今後、治験などの検証試験を通して臨床利用の幅が広がっていくと思われる。

謝 辞

本研究は、すべて、平成 24～26 年度厚生労働省、難治性疾患等実用化研究事業、「希少性難治性疾患—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の実施研究」、および平成 27 年度～AMED 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」による研究費を用いて、研究開発分担者等の協力の下で行われました。

文 献

- 1) 中島 孝：ロボットスーツの臨床応用。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 (西澤正豊 専門編集)。中山書店、東京、2015：pp235-241
- 2) Wall A, Borg J, Palmcrantz S : Clinical application of the Hybrid Assistive Limb (HAL) for gait training—a systematic review. Front Syst Neurosc 2015 ; 9 : 48
- 3) 中島 孝：難病 (HAM を含む) に対する HAL 医療モデルを用いた多施設共同医師主導治験。脊椎脊髄ジャーナル 2016 ; 29 : 707-713
- 4) 中島 孝：ロボットスーツによる神経機能回復メカニズム。Clinical Neuroscience 2016 ; 34 : 936-937
- 5) HAL 医療用下肢タイプ添付文書。Available from URL : http://www.cyberdyne.jp/products/pdf/HT010910A-U01_R1.pdf
- 6) HAL 医療用下肢タイプ 適正使用ガイド。Available from URL : https://www.cyberdyne.jp/products/pdf/HT010911A-U01_R2.pdf