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 26 年度～28 年度　総合研究報告書

研究代表者　　山崎　正志

平成 29(2017)年　3 月

目　　次

Ⅰ．総合研究報告

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----------1

山崎　正志

（資料１） 急性期脳卒中片麻痺患者におけるロボットスーツ HAL を用いた歩行機能回復治療の有効性に関する研究（丸島　愛樹、鶴嶋　英夫、松村　明）----------29

（資料２） 脳腫瘍術後麻痺における HAL 装着リハビリテーションに関する研究（松村　明、中井　啓）----------47

（資料３） 脳卒中急性期患者ならびに脳性麻痺患者に対するロボットスーツ HAL を用いた機能回復アプローチに関する研究　(上野　友之)----------55

（資料４） 重度脊髄障害者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（河本 浩明）----------69

（資料５） 急性期脳卒中患者における拡散テンソルと機能的 MRI による評価と運動機能（松下明、五月女　康作、増本　智彦）----------71

（資料６）脳脊髄疾患患者に機能的磁気共鳴画像法（fMRI）の実現可能性の検証および, HAL 治療中の脳機能の変移　～運動タスクを用いた機能的磁気共鳴画像法（fMRI）～（五月女　康作、松下　明、増本　智彦）----------81

（資料７）自己免疫性中枢神経疾患患者への HAL 使用に関する研究（玉岡　晃、石井　一弘）----------85

（資料８） 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に関する研究-急性および慢性脊髄障害に伴う上下肢麻痺に対する HAL を用いた機能回復治療（安部 哲哉、久保田茂希）----------88

（資料９） 急性期脳卒中患者に対する HAL 訓練前後の TMS-MEP の計測（羽田 康司）----------95

（資料１０） 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（中島　孝）----------96

（資料１１） 脳性麻痺に対して HAL を用いた単回のロボティクストレーニングの即時効果（水上　昌文、永田　博司、河野　豊）----------99

（資料１２） 頚髄損傷四肢完全麻痺患者に対する上肢単関節 HAL を使用した肘関節機能回復治療　（清水 如代）----------105

（資料１３） 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研究（吉岡 友和）----------108

Ⅱ．研究成果の刊行に関する一覧表　----------113

Ⅲ．研究成果の刊行物･別刷　----------119

Ⅰ．総合研究報告

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

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・神経筋疾患による四肢の運動機能障害は、患者の自立度を低下させ、社会・職場復帰を妨げる。ロボットスーツHALは、装着者が意図した運動を補助する装着型ロボットであり、歩行等の運動機能と脳脊髄機能を回復させる効果が期待されている。しかし、脳・脊髄・神経筋疾患に対するHALの適切な取り扱い方法や効果は明らかにされていない。本研究では、HALの機能回復治療の実行可能性、安全性、有効性を評価し、効果的なHALの運用に基づいたHAL治療プロトコルの確立、及び急性期から回復期病院にかけてHALを継続するための地域連携プログラムを構築することを目的とした。同時に、fMRI、経頭蓋磁気刺激－運動誘発電位（TMS-MEP）、筋活動解析、動作解析により、HALが運動障害に加えて脳脊髄の機能回復を促進させる効果を検証した。

平成 26-28 年度の研究実施期間に HAL による機能回復治療を行った症例数は、116 例であった。症例の内訳は、脳疾患：54 例（脳出血 23 例、脳梗塞 17 例、脳腫瘍 3 例、脳性麻痺 7 例、低酸素脳症 1 例、その他 4 例）脊髄疾患例 45 例（後縦靭帯骨化症 9 例、脊髄損傷急性期 4 例、脊髄症慢性期増悪 10 例、脊髄損傷慢性期 8 例、脊髄梗塞 2 例、その他 14 例）神経筋疾患 17 例（C5 麻痺 6 例、腕神経叢損傷 7 例、多発性硬化症 1 例、HTLV-1 関連脊髄炎 1 例、抗 NMDA 脳炎 1 例、脊椎炎 1 例）であった。以下に、各疾患群に対する臨床試験を示す。

① 脳卒中急性期患者に対しては、非ランダム化単群前後比較試験により実行可能性・安全性試験、多施設共同非ランダム化前向き比較対象試験、及び地域連携プロトコルの確立の3つの臨床試験を行った。（資料１，３）

② 脊髄疾患患者に対しては、胸椎後縦靭帯骨化症、脊髄症術後慢性期の再増悪、脊髄損傷急性期患者、頚椎症術後のC5麻痺に対して、HAL治療介入試験を行い、有効性を評価した。（資料８）

③ 脳性麻痺患者に対しては、HAL Sサイズを用いた治療介入試験を行い、将来、小児脳性麻痺患者への治療適応の拡大と、新たなHAL治療の可能性を探索することができた。（資料３，１１）

④ 重症頸髄損傷による四肢麻痺患者に対するHAL治療介入試験では、従来、回復困難とされてきた完全脊髄損傷患者において、治療前に認められなかった完全麻痺状態の筋群の随意収縮運動が可能となり、筋力の増強を促すことができた。（資料１２）

⑤ 神経筋疾患、神経難病疾患に対するHAL治療介入試験では、神経症状の回復、及び悪化予防効果を検証した。（資料７，１０，）

⑥ 脳腫瘍術後の片麻痺対するHALの機能回復治療について検証した。（資料２）

⑦ HALによる機能回復治療における脳脊髄の機能回復メカニズムを検証するために、fMRI、経頭蓋磁気刺激運動誘発電位(TMS-MEP)、筋活動解析、動作解析を行い、脳脊髄機能の回復過程を評価することができた。（資料４，５，６，９）

⑧ HALの治療適応拡大として変形性膝関節症に対する人口膝関節置換術後患者に対してHAL単関節を用いた膝関節進展運動を実施し、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を行った。（資料１３）

⑨ 安全性とプロトコルの実行可能性評価では、有害事象：16 例／117 例（13.8%）（起立性低血圧 2 例、嘔吐 1 例、関節炎 1 例、胸痛 1 例、皮膚障害 11 例）に認めたが、重篤な有害事象は認めなかった。（当総合報告書）

⑩ HAL の機能回復治療の急性期病院と回復期リハビリテーション病院間の地域連携を行い、プロトコルを確立させた。（資料１）

研究期間中に様々な病態に対して HAL の治療介入試験を行うことで、HAL の適切な運用方法、及び治療プロトコルの確立、実行可能性、安全性、有効性の評価、治療適応拡大を実施することができた。また、HAL による治療介入が、身体機能、歩行機能、日常生活動作のみならず、脳脊髄機能に対する即時効果や回復効果を示すことを評価することができた。

研究分担者一覧

○丸島愛樹：筑波大学医学医療系脳神経外科、救急・集中治療科　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：茨城県立医療大学保健医療学部付属病院　准教授
○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：茨城県立医療大学保健医療学部付属病院　講師
○五月女康作：筑波大学サイバニクス研究センター研究員
○井上貴昭：筑波大学医学医療系救急・集中治療科　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リハビリテーション科　准教授
○鶴嶋英夫：筑波大学医学医療系脳神経外科准教授
○中島 孝：国立病院機構新潟病院神経内科副院長
○水上 昌文：茨城県立医療大学保健医療学部理学療法学科　教授
○河野 豊：茨城県立医療大学保健医療学部医科学センター　教授

○増本 智彦：筑波大学医学医療系放射線科 准教授
○吉岡 友和：筑波大学医学医療系整形外科 准教授
○清水 如代：筑波大学附属病院リハビリテーション部　病院講師
○久保田 茂希：筑波大学医学医療系整形外科 助教

研究協力者

○門根秀樹：筑波大学医学医療系　助教
○渡邉大貴：筑波大学医学医療系　研究員
○酒巻真由子：筑波大学医学医療系　技術職員

A．研究目的

労災に伴う脳・脊髄・神経筋疾患による四肢の運動機能障害は、患者の自立度を低下させ、社会・職場復帰を妨げる。ロボットスーツHALは、装着者が意図した運動を補助する装着型ロボットであり、歩行等の運動機能と脳脊髄機能を回復させる効果が期待されている。しかし、脳・脊髄・神経筋疾患に対するHALの適切な取り扱い方法や効果は明らかにされていない。本研究では、HALの機能回復治療の実行可能性、安全性、有効性を評価し、効果的なHALの運用に基づいたHAL治療プロトコルの確立、及び急性期から回復期病院にかけてHALを継続するための地域連携プログラムを構築することを目的とした。同時に、fMRI、経頭蓋磁気刺激－運動誘発電位（TMS-MEP）、筋活動解析、動作解析により、HALが運動障害に加えて脳脊髄の機能回復を促進させる効果を検証した。

当総合報告書では、主要な研究結果である脳脊髄疾患における HAL の実行可能性、安全性、有効性試験の概略を報告する。それらの結果の詳細や、脳脊髄の機能回復効果、HALの適応拡大、地域連携などの研究成果は参考資料に記す。

B．研究方法

対象患者

1）実行可能性と安全性試験
2）有効性試験

期間：2014 年 7 月~2017 年 3 月 31 日

対象：脳・脊髄・神経筋疾患に伴う四肢の運動機能障害を有する患者

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
- 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 assessnment（脳疾患）
  - 肘・膝屈曲進展運動
  - Functional ambulation category (FAC)
  - 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

試験デザイン

１）実行可能性と安全性試験
　　非ランダム化単群前後比較試験
２）有効性試験
　　多施設共同非ランダム化比較対照試験

プロトコル

１）実行可能性と安全性試験

前観察期：

被験者の症状、安静度の指示内容を参考に、臥位によるリハビリテーション、あるいは上肢リハビリテーション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・立位による下肢リハビリテーション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。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：

1 日 1 回 20 分の HAL 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、休息時間は合計 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。

２）有効性試験

HAL 群 (図 1)

・前観察期 (発症後 14 日以内に実施した)

FAC が 1 または 2 になるまでは，通常の理学療法を実施した. FAC が 1 または 2 になり，全ての選択基準に該当する患者で本研究への参加に同意が得られた患者は，電極塗布下の

生体電位信号の検出確認や HAL 装着下にて作動試験を行った．主要及び副次評価項目を評価した．治療期開始の 4 日以内に開始時評価を実施した. (HAL のセッションとは別の日に行った)

・治療期 (発症後 18 日以内に実施した)

HAL 単脚を使用した歩行 20 分間 (1 単位) として週 3 回を 3 週間 (合計 9 回) 実施した．介入以外の理学療法では，歩行に関連する理学療法を行った．歩行に関連する理学療法とは，通常の運動療法 (関節可動域運動，筋力増強運動，持久力増強運動，協調性運動など) に加えて, 随意性促通練習, 下肢ストレッチ, 基本動作練習, 従来の平地歩行練習等とした．介入を含めた理学療法は，1 週間で 16 単位を目標とした．その他の作業療法や言語聴覚療法の介入量や介入内容は規定しなかった．治療期において，中間評価を 2 回実施した．4 回目の HAL 歩行前, 7 回目の HAL 歩行前に，快適歩行速度，歩幅，歩行率，歩容，FAC，下肢 12 段階式片麻痺機能テスト，Brs，バイタルサイン, 修正ボルグスケールを評価した．(HAL のセッション時に行った)．研究の途中で介入を中断した者については，患者の同意が得られた場合に，開始時と終了時のみ評価を実施した．(脱落者の評価)

・後観察期

治療期終了後に主要及び副次評価項目を評価した．治療期終了後 4 日以内に終了時評価を実施した. (HAL のセッションとは別の日に行った)

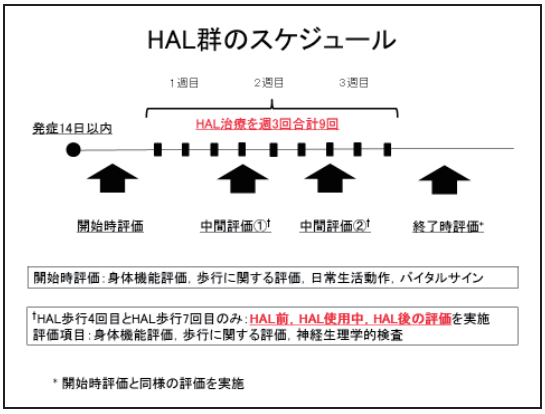


図 1：HAL 群のスケジュール

■ Control 群（通常理学療法群） (図 2)

・前観察期 (発症後 14 日以内に実施した)

FAC が 1 または 2 になるまでは，通常の理学療法を実施した. FAC が 1 または 2 になり，全ての選択基準に該当する患者で本研究への参加に同意が得られた患者は，主要及び副次評価項目を評価した．治療期開始の 4 日以内に開始時評価を実施した．(平地歩行練習のセッションとは別の日に行った)

・治療期 (発症後 18 日以内に実施した)

通常の平地歩行練習を 20 分間 (1 単位) として週 3 回を 3 週間 (合計 9 回) 実施した. 介入以外の理学療法では，歩行に関連する理学療法を行った．歩行に関連する理学療法は，HAL 群と同様である．介入を含めた理学療法は，1 週間で 16 単位を目標とした．その他の作業療法や言語聴覚療法の介入量や介入内容は規定しなかった．治療期において，中間評価を 2 回実施した．4 回目の平地歩行練習前，7 回目の平地歩行練習前に，快適歩行速度，歩幅，歩行率，歩容，FAC，下肢 12 段階式片麻痺機能テスト，Brs，バイタルサイン，修正ボルグスケールを評価した．(平地歩行練習のセッション時に行った)．研究の途中で介入を中断した者については，患者の同意が得られた場合に，開始時と終了時のみ評価を実施した．

(脱落者の評価)

・後観察期

治療期終了後に主要及び副次評価項目を評価した．治療期終了後 4 日以内に終了時評価を実施した．(平地歩行練習のセッションとは別の日に行った)

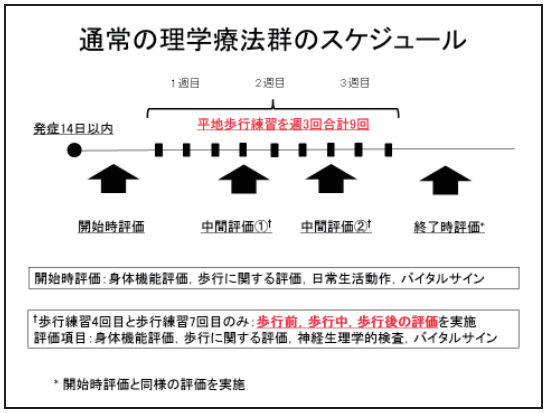


図 2：CON 群のスケジュール

倫理審査と臨床試験登録

1）実行可能性と安全性試験

非ランダム化単群前後比較試験

筑波大学附属病院倫理審査委員会の承認を得て実施した。本研究は臨床試験の登録を行い実施した．（試験 ID:UMIN000014336）

2）有効性試験

多施設共同非ランダム化比較対照試験

筑波大学附属病院倫理審査委員会の承認を得て実施した．本研究は臨床試験の登録を行い実施した．(試験 ID：UMIN000022410)

期待される効果

装着型人支援ロボット HAL を、脳卒中、脳・脊髄損傷、脳・脊髄腫瘍、神経筋疾患などの中枢神経系疾患の急性期や回復期医療において利用する際に期待される医学的、社会的な効果として、

・脳卒中、脳・脊髄損傷、脳・脊髄腫瘍、神経筋疾患に伴う中枢神経障害に対する新たな急性期中枢神経機能回復治療法の開発が期待できる。

・急性期や術後早期からのHALによる治療介入により、中枢神経障害の回復が促進され、入院期間の短縮、後遺症の軽減、要介護者の減少に寄与する。

・入院期間、治療期間の短縮、要介護者の減少により医療費の削減につながる。

・患者の自立度の上昇により介護者の負担が軽減され、自宅生活を送れる患者が増加する。

・進行性の中枢神経系疾患に対しては、HALで補助された能動的反復運動の中枢神経へのフィードバック刺激により、中枢神経障害や四肢機能障害の進行を遅らせる。

・装着型人支援ロボットHALの治験への移行と早期の医療機器申請、革新的医療機器分野における産業創出に寄与する。

C．研究結果

1）実行可能性と安全性試験

平成 26-28 年度の研究実施期間に、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、116 例であった。平成 28 年度は新たに 34 例の HAL 治療介入症例を蓄積した。疾患内訳：

脳疾患：54 例（脳出血 23 例、脳梗塞 17 例、脳腫瘍 3 例、脳性麻痺 7 例、低酸素脳症 1 例、その他 4 例）

脊髄疾患例 45 例（後縦靭帯骨化症 9 例、脊髄損傷急性期 4 例、脊髄症慢性期増悪 10 例、脊髄損傷慢性期 8 例、脊髄梗塞 2 例、その他 14 例）

神経筋疾患 17 例（C5 麻痺 6 例、腕神経叢損傷

7 例、多発性硬化症 1 例、HTLV-1 関連脊髄炎 1 例、抗 NMDA 脳炎 1 例、脊椎炎 1 例）

【主要評価項目】

有害事象：16 例／117 例（13.8%）

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 1 例（脳内出血急性期）

皮膚障害 11 例（脳梗塞急性期 1 例、脊髄疾患 6 例、脳性麻痺 4 例）

プロトコル離脱：5 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 2 例（脳疾患、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：7 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 2 例

尿路感染：脳内出血急性期 1 例

体調不良：脳性麻痺 1 例

（詳細は研究分担者　井上貴昭の報告を参照）

【副次評価項目①】－脳卒中－

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（脳出血 20 例、脳梗塞 16 例）を対象にした研究結果を示す。

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。

平均入院期間：36.0 日

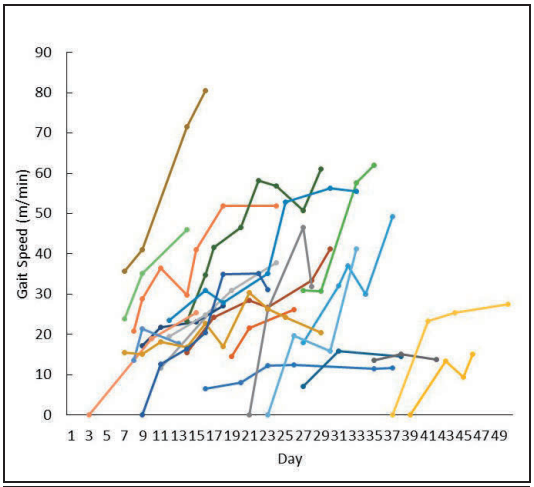
平均 HAL 治療期間：16.8 日

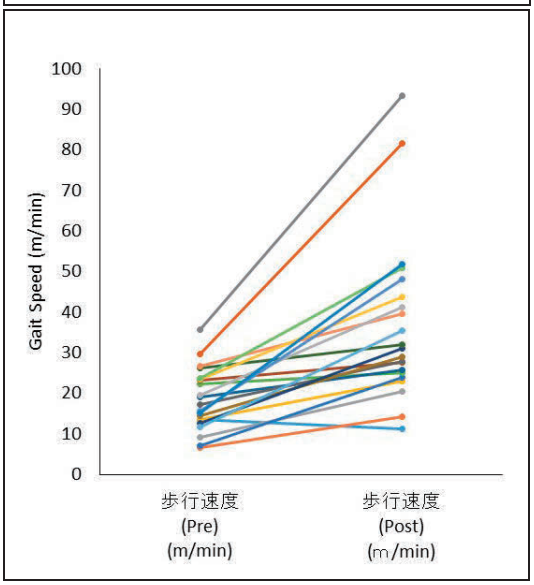
平均 HAL 実施回数：6.5 回

約 3 日に 1 度、HAL 機能回復治療を実施することができた。

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た. 前後比較では, 有意に歩行速度の改善を認めた.





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.

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.

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.

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.

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.

測定項目	N	HAL治療前	HAL治療後	P value	効果量
快適平均歩行速度(m/min)	15	14.8	34.0	p<0.001	1.33
歩幅(m)	12	0.3	0.4	p=0.001	1.33
歩行率(steps/min)	12	63.4	85.4	p=0.001	1.24
FAC(歩行能力評価)	21	0.4	2.1	p<0.001	1.95
NIHSS	21	11.5	7.6	p<0.001	1.38
12グレード片麻痺機能評価	21	4.7	7.5	p<0.001	1.04
Brunnstrom stage	21	3.1	4.1	p=0.003	0.87
FMA	15	52.1	66.1	p=0.001	1.21
Barthel Index	18	19.4	53.1	p<0.001	1.92
FIM-M	12	20.9	45.6	p=0.003	1.43
FIM-C	12	15.3	23.4	p=0.008	1.11
FIM-T	12	36.3	69.0	p=0.003	1.42

HAL機能回復治療の効果量の評価

HALの前後比較による歩行機能, 身体機能, 日常生活動作の改善度が高い評価項目を効果量で判定した. その結果, 歩行自立度（Fanctional ambulation category：以下FAC), 歩行速度, 歩幅, 歩行率, NIHSSスコア, Barthel index, FIMの効果量が高かった.

【副次評価項目②】－脊髄疾患－

1) 胸椎後縦靭帯骨化症(OPLL)による急性脊髄障害に対する後方除圧固定術後の8例では、全ての症例においてWISCIIは改善し、退院時に杖歩行ができる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、歩行率も全例で改善を認めた。有害事象は認めなかった。（参考資料　HAL脊髄　表１）

2)慢性脊髄障害の8例では、急性脊髄障害例と異なり、10m歩行テストで、歩行率の改善は認めなかった症例が認められたものの、全例で歩幅の改善と歩行速度の改善を認めた。有害事象は認めなかった。（参考資料　HAL脊髄　表１）

3) 頚椎術後に発症したC5麻痺の5例および急性脊髄損傷に伴う上肢筋力低下の2例に対する単関節HALを用いた肘関節自動運動の結果では、全症例において単関節HALは安全に実行可能であった。（参考資料　HAL脊髄　表２）

4) 頚椎術後C5麻痺症例において上腕二頭筋および上腕三頭筋からの生体電位の検出は可能で、Hand Held Dynamometer(HHD)による三角筋および上腕二頭筋に対する筋力測定の結果では、訓練を行った上腕二頭筋と同時に三角筋の筋力も経時的に改善した。（参考資料　HAL脊髄　表３）

２）有効性試験

研究実施期間中 (2016年9月21日から2017年3月31日) に本研究の同意が得られた患者は, HAL群で6名, CON群で3名であった. そのうち各群で1名脱落し, 最終的にプロトコルを終了した者は, HAL群で5名, CON群で2名であった. アウトカムについては, 開始時評価と終了時評価の変化量を記載した. 現時点では, 両群の人数が少ないことから統計学的分析は実施しなかった.

【主要評価項目】

FAC (歩行自立度)

HAL群のFACの変化量は全て2.0，CON群は，1.5±0.7 (平均値±標準偏差) であった.

【副次評価項目】

快適歩行速度

HAL群の快適歩行速度の変化量は，0.23±0.14，CON群は，0.33±0.29であった.

歩幅

HAL群の歩幅の変化量は，0.14±0.10，CON群は，0.19±0.08であった.

歩行率

HAL群の歩行率の変化量は，22.9±15.8，CON群は，22.2±29.1であった.

6分間歩行距離

HAL群の6分間歩行距離の変化量は，156.7±82.5，CON群は，136.6±29.1であった.

12段階式片麻痺機能テスト (下肢)

HAL群の12段階式片麻痺機能テスト (下肢) の変化量は，2.4±1.3，CON群は，3.0±1.4であった.

下肢FMA

HAL群の下肢FMAの変化量は，6.2±2.9，CON群の変化量は全て4.0であった.

mRS

HAL群のmRSの変化量は, 0.8±0.8, CON群は, 0.5±0.7であった.

Barthel Index

HAL群のBarthel Indexの変化量は，24.0±18.2, CON群は, 12.5±10.6であった. 両群ともに,【移乗】,【トイレ動作】,【歩行】,【階段昇降】の項目で改善が認められた.

FIM-運動項目

HAL群のFIM-運動項目の変化量は，24．2±11．8，CON群は，14.0±14.1であった．両群ともに,【移乗】,【トイレ動作】,【歩行】,【階段昇降】の項目で改善が認められた.

NIHSS

NIHSSスコアのHAL群の変化量は1.6±0.5，CON群は, 研究前後で変化は認められなかった. (CON群の1名は開始時のNIHSSスコアが0点)

Brs

BrsのHAL群の変化量は0.8±0.4，CON群は，1.5±0.7であった.

麻痺側股関節伸展角度 (立脚期)

麻痺側立脚終期の股関節伸展角度の変化量は, HAL群が10.7±13.2，CON群が6.1±9.4であった. HAL群の方が, 麻痺側立脚終期の股関節伸展角度が増大する傾向を認めた.

麻痺側膝関節伸展角度 (立脚期)

麻痺側立脚終期の膝関節伸展角度の変化量は, HAL群が3.9±7.0，CON群が9.3±6.9であった．CON群の方が，麻痺側立脚終期の膝関節伸展角度が増大する傾向を認めた.

麻痺側股関節屈曲角度 (遊脚期)

麻痺側遊脚中期の股関節屈曲角度の変化量は, HAL群が4.7±7.7, CON群が4.4±1.8であった．両群ともに麻痺側遊脚中期での股関節屈曲角度が増大した.

麻痺側膝関節屈曲角度 (遊脚期)

麻痺側遊脚初期の膝関節屈曲角度の変化量は, HAL群が7.1±5.1，CON群が14.3±1.6であった. CON群の方が, 麻痺側遊脚初期の膝関節屈曲角度が増大する傾向を認めた.

実際の歩行時間

20分間の歩行練習において, 実際に歩行した時間は，HAL群で13.9±2.5分，CON群で9.6±2.0分であった.

実際の歩行距離

20分間の歩行練習において, 実際に歩行した距離は，HAL群で340.0±132.0m，CON群で229.7±119.9mであった.

有害事象：

両群ともに, 臨床上問題となる有害事象は認められなかった.

歩行能力について

主要評価項目であるFACと副次評価項目である6分間歩行距離は，HAL群の方が改善する傾向を認めた．しかし，快適歩行速度や歩幅は，CON群の方が改善する傾向を認め，歩行率は両群間で変わらなかった．

下肢関節角度について

副次評価項目である，歩容については，HAL群の方が，麻痺側立脚終期の股関節伸展角度が増大する傾向を認めた．一方で，麻痺側立脚終期の膝関節伸展角度と麻痺側遊脚初期の膝関節屈曲角度は，CON群の方が増大する傾向を認めた．麻痺側遊脚中期の股関節屈曲角度については，両群ともに増大した．

身体機能について

副次評価項目である，NIHSSスコア，下肢FMA，Brs，12段階式片麻痺機能テスト (下肢) については，両群間で変わらなかった．

ADLについて

副次評価項目である，Barthel IndexとFIM-運動項目については，HAL群の方が改善する傾向を認め，特に【移乗】，【トイレ動作】，【歩行】，【階段昇降】で改善が認められた．mRSは両群間で変わらなかった．

D．考察

脳卒中患者における HAL の前後比較試験において，歩行速度，FAC，NIHSS スコア，Barthel index，Motor FIM の有意な改善と高い効果量を認め，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．これらの結果は，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 歩行機能回復治療の有効性について検証した HAL 群と CON 群（通常理学療法群）の群間比較試験では、主要評価項目の FAC については，HAL 群の方が改善する傾向を認めた． ADL については，Barthel Index で評価できる「できる ADL」，FIM で評価できる「している ADL」ともに HAL 群の方が改善する傾向を認めた．特に，できる・している ADL ともに【移乗】，【トイレ動作】，【歩行】，【階段昇降】の項目で改善が認められた．つまり，起立・歩行動作能力の向上にともない，ADL 能力の向上が認められた．これらは，HAL 機能回復治療の実施により，急性期から起立や歩行に関連する動作の反復が可能であり，起立・歩行能力向上に寄与したと考える．その結果として，これら下肢を使用する動作が自力で可能になり (自身で可能な部分が拡大し)，介助量が軽減したと考える．この結果は，社会的にもインパクトがあり，脳卒中患者の介助量の軽減や介助者負担の軽減につながる可能性がある．

脊髄疾患に関しては、われわれは胸椎 OPLL で歩行困難な症例、及び頚椎 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たした症例に対する 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。特に、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。

脊髄症の術後慢性期に歩行障害の再増悪を来た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。

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。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。
急性期脊髄損傷に関しては、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。また、今回の検討では単関節 HAL 訓練を上肢訓練において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。

安全性と実行可能性の評価では、研究期間中に臨床上問題となる重篤な有害事象は認めなかった。起立性低血圧の 2 例は平成 26 年度の症例であり、平成 27 年度以降は認めておらず、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 11 例に認めているが、脳卒中患者では 1 例と少なく、HAL による機能回復治療中の歩行距離と歩行時間が多い脊髄疾患 6 例と、下肢の内反尖足などの関節変形が強い脳性麻痺患者 4 例に認めており、HAL の長時間の使用や、関節変形を認める症例には注意を要することが明らかとなった。これらの皮膚障害はいずれも軽度であり、皮膚保護材の塗布や経過観察で自然軽快した。研究の進捗と共に、HAL の治療介入技術が進歩し、より安全に配慮した HAL の治療介入ができるようになったと考えられた。

E．結論

当該年度に登録された脳、脊髄、神経筋疾患患者を通して、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。脳卒中患者に対する HAL の前後比較評価では、歩行速度、FAC、NIHSS、mRS、Barthel index、Motor FIM などの評価項目で有意な改善を認めた。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た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、頚椎 OPLL 術後に C5 麻痺を呈した症例と急性期脊髄損傷に対する上肢関節の単関節 HAL を用いた訓練は安全に実行可能であった。

実行可能性試験のデータを基に行った，多施設共同非ランダム化比較対照試験では，HAL の有効性について検証した．HAL 群においては，FAC，6 分間歩行距離，麻痺側股伸展角度，ADL が CON 群に比べて改善する傾向を認めた．今後、さらに症例を蓄積し、HAL 群（HAL 治療＋通常理学療法）と CON 群（通常理学療法）の比較を行い、HAL の有用性を検証するとともに、ランダム化比較試験のプロトコルを作成し、実施する予定である。

F．健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1．論文発表

1. Kawaguchi Y, Matsumoto M, Iwasaki M, Izumi T, Okawa A, Matsunaga S, Chiba K, Tsuji T, Yamazaki M, Fujimori T, Yoshii T, Toyama Y. New classification system for ossification of the posterior longitudinal ligament using CT images. J Orthop Sci. 19(4): 530-536, 2014.

2. Takahashi H, Aoki Y, Kanajima A, Sonobe M, Terajima F, Saito M, Taniguchi S, Yamada M, Watanabe F, Furuya T, Koda M, Yamazaki M, Takahashi K, Nakagawa K. Phosphorylated neurofilament subunit NF-H becomes elevated in the cerebrospinal fluid of patients with acutely worsening symptoms of compression myelopathy. J Clin Neurosci. 21(12): 2175-2178, 2014.

3. Kamiya K, Koda M, Furuya T, Kato K, Takahashi H, Sakuma T, Inada T, Ota M, Maki S, Okawa A, Ito Y, Takahashi K, Yamazaki M. 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]

4. Koda M, Furuya T, Kato K, Mannoji C, Hashimoto M, Inada T, Kamiya K, Ota M, Maki S, Okawa A, Takahashi K, Ishikawa T, Yamazaki M. Delayed granulocyte colony-stimulating factor treatment in rats attenuated mechanical allodynia induced by chronic constriction injury of the sciatic nerve. Spine (Phila Pa 1976). 39(3): 192-197, 2014.

5. Inada T, Takahashi H, Yamazaki M, Okawa A, Sakuma T, Kato K, Hashimoto M, Hayashi K, Furuya T, Fujiyoshi T, Kawabe J, Mannoji C, Miyashita T, Kadota R, Someya Y, Ikeda O, Hashimoto M, Suda K, Kajino T, Ueda H, Ito Y, Ueta T, Hanaoka H, Takahashi K, Koda M. Multicenter prospective non-randomized 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 (Phila Pa 1976). 39(3): 213-219, 2014.

6. 橋本光宏, 山崎正志, 望月真人, 山縣正庸, 池田義和, 中島文毅, 高橋和久. 頚髄症に対する頚椎長範囲前方除圧固定術の 10 年以上の長期成績. J Spine Res 5(2): 162-165, 2014.

7. Koda M, Furuya T, Inada T, Kamiya K, Ota M, Maki S, Okawa A, Takahashi K, Yamazaki M. Granulocyte colony-stimulating factor-mediated neuroprotective therapy for spinal cord injury. Neuroprotection and Regeneration of the Spinal Cord. Pp141-147, 2014

8. Yamazaki M, Takahashi H, Furuya T, Koda M. Neuroprotective therapy using granulocyte colony-stimulating factor for acute spinal cord injury: a multicenter prospective controlled clinical trial. Neuroprotection and Regeneration of the Spinal Cord, pp333-344, 2014

9. 山崎正志. 術後脊髄麻痺への対応―総論 2. . 脊椎脊髄術中・術後のトラブルシューティング第 2 版. Pp62-72, 2014

10. 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. Feb 9:1-7, 2016

11. 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

12. M. Mizukami, K. Yoshikawa, H. Kawamoto, A. Sano, K. Koseki, Y. Asakwa, 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.

13. 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.

14. 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.

15. 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]

16. 門田 領, 望月 眞人, 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

17. 新籾 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

18. 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.

19. 山崎正志. 治療. 頚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，頚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.

20. 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

21. 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

22. 監修　中島孝, ALS マニュアル決定版！PartⅡ(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

23. 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

24. 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

25. 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

26. 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

27. 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

28. 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

29. 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. 2016;11;15(3):273-80

30. Yoshioka T, Sugaya H, Kubota S, Onishi M, Kanamori A, Sankai Y, Yamazaki M. 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.

31. Yoshikawa K, Mizukami M, Kawamoto H, Sano A, Koseki K, Hashizume Y, Asakawa Y, Iwamoto K, Kohno Y, Nagata H, Nakai K,Tsurushima H. Hybrid Assistive Limb enhances the gait functions in sub-acute stroke stage: A multi single-case study, Physiotherapy Practice and Research, vol. 37, no. 2, pp. 91-100, 2016

32. Ikumi A, Kubota S, Shimizu Y, Kadone H, Marushima A, Ueno T, Kawamoto H, Hada Y, Matsumura A, Sankai Y, Yamazaki M: 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].

33. Yuji Suzuki, MD, PhD, Shinya Higuchi, MD, Izumi Aida, MD, Takashi Nakajima, MD, PhD, Tsutomu Nakada, MD, PhD, Abnormal Distribution of GABAA Receptors in Brain of DuchenneMuscular Dystrophy Patients, Muscle & Nerve accepted, 2016

34. Saotome K, Matsushita A, Matsumoto K, Kato Y, Nakai K, Murata K, Yamamoto T, Sankai Y, Matsumura A. A brain phantom for motion-corrected PROPELLER showing image contrast and construction similar to those of in vivo MRI. Magn Reson Imaging 2017;36:32-39

35. Yoshikawa K, Mizukami M, Kawamoto H, Sano A, Koseki K, Sano K, Asakawa Y, Kohno Y, Nakai K, Gosho M, Tsurushima H. Gait training with Hybrid Assistive Limb enhances the gait functions in subacute stroke patients: A pilot study, NeuroRehabilitation, vol. 40, no. 1, pp. 87-97, 2017

36. Watanabe H, Goto R, Tanaka N, Matsumura A, Yanagi H: Effects of Gait Training using the Hybrid Assistive Limb® in Recovery-Phase Stroke Patients: A 2-Month Follow-up, Randomized, Controlled Study. NeuroRehabilitation, 2017 [Epub ahead of print].

37. Kubota S, Abe T, Kadone H, Fujii K, Shimizu Y, Marushima A, Ueno T, Kawamoto H, Hada Y, Matsumura A, Sankai Y, Yamazaki M: Walking ability following Hybrid Assistive Limb treatment for a patient with chronic myelopathy after surgery for cervical ossification of the posterior longitudinal ligament. J Spinal Cord Med, 2017 [Epub ahead of print].

38. Shimizu Y, Kadone H, Kubota S, Ikumi A, Abe T, Marushima A, Ueno T, Endo A, Kawamoto H, Saotome K, Matsushita A, Matsumura A, Sankai Y, Hada Y, Yamazaki M: Active elbow flexion is possible in C4 quadriplegia using hybrid assistive limb (HAL®) technology: A case study. J Spinal Cord Med, 2017 [Epub ahead of print].

39. Kanazawa, Masato ; Miura, Minami ; Toriyabe, Masafumi ; Koyama, Misaki ; Hatakeyama, Masahiro ; Ishikawa, Masanori ; Nakajima, Takashi ; Onodera, Osamu ; Takahashi, Tetsuya ; Nishizawa, Masatoyo ; Shimohata, Microglia preconditioned by oxygen-glucose deprivation promote functional recovery in ischemic rats.. Scientific reports7 (February 14, 2017): 42582

40. 渡邉大貴，丸島愛樹，上野友之，門根秀樹，廣瀬聖一郎，晝田佳世，石川公久，羽田康司，河本浩明，山崎正志，山本哲哉，松村　明：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．国立大学リハビリテーション療法士学術大会誌 38，98-101，2017.

41. 丸島愛樹, 河本浩明, 上野友之, 松下　明, 五月女康作，門根秀樹，渡邉大貴，羽田康司，遠藤　歩，清水如代，晝田佳世，廣瀬聖一郎，石川公久，中井　啓，鶴田和太郎，滝川知司，伊藤嘉朗，鶴嶋英夫，山本哲哉，井上貴昭，山崎正志，松村明：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. 脳卒中, 2017 (印刷中).

42. 上野友之,山崎正志. 我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 29(7): 692-698

43. 松下明, Functional MRI のすすめ. 医学物理　2016;36(2):92-96

44. 久保田茂希，安部哲哉，藤井賢吾，中山敬太，三浦紘世，山崎正志．重度脊髄症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．日本脊髄障害医学会誌, 2016, 29(1): pp38-39.

45. 久保田茂希，安部哲哉，藤井賢吾，門根秀樹，丸島愛樹，松村　明，清水如代，羽田康司，山崎正志．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(7): pp715-722.

46. 久保田茂希，山崎正志．脊髄障害に伴う上肢および下肢麻痺に対する HAL を用いた機能回復治療．整形外科, 2016, 67(8): pp917-922.

47. 遠藤寿子,中島孝,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,最新医学, Volume 72, Issue 3, 461 - 466 (2017.3)

48. 中島孝, パーキンソン病, 総合リハビリテーション, Vol.45 No.3 ,201-207,2017.3.10

49. 中島孝,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, 臨床評価 ,44 巻 4 号 740-746,2017.2

50. 中島孝, HAL 医療用下肢タイプによる歩行運動療法 ,The Japanese Journal of Rehabilitation Medicine Vol.54 No.1,14-18, 2017.1.18

51. 岩田裕美子,齊藤利雄,永山ひろみ,山本洋史,西薗博章,四分一健介,井上貴美子,藤村晴俊,中島孝,脊髄性筋萎縮症Ⅱ型に対する福祉用 Hybrid Assistive Limb を利用した歩行練習が運動機能および Quality of Life に及ぼす効果, 医療, Vol.70No.11, 457-461, 2016.11

52. 中島孝,ALS を含む神経筋疾患におけるロボットスーツ HAL を用いた歩行運動プログラムによる歩行機能改善―Cybernic Neurorehabilitation について,第 7 回ＡＬＳフォーラム記録集,20-22,2016.11

53. 遠藤寿子,中島孝, 歩行障害に対するロボットスーツ HAL,月刊カレントテラピー Vol.34 No.10,73-78,2016.10.1

54. 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 月刊 臨床神経科学, Vol.34No.8, 936-937, 2016.8.1

55. 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 ,29 巻 7 号,707-713,2016.7.25

56. 中島孝,患者の主観評価に基づく難病ケア,快をささえる難病ケアスターティングガイド,医学書院, 編集：河原仁志／中山優季,222-223,2016.7.15

57. 中島孝,難病治療に新たな時代の幕開け,在宅人工呼吸器ケア実践ガイドーＡＬＳ生活支援のための技術・制度・倫理,医歯薬出版株式会社,川口有美子、小長谷百絵編著,162-163,2016.6.25

58. 遠藤寿子,中島孝, パーキンソニズムのリハビリとロボティクス, Monthly Book Medical Rehabilitation　196,2016.5

59. 松下明, fMRI の活用. 情報機構(編)「製品開発のための生態情報の計測手法と活用ノウハウ　ー脳計測・生理計測に基づく客観的な感性評価を商品へ活かすー」情報機構（東京）　2017;35-41

２．学会発表

丸島 愛樹, 河本 浩明, 松下 明, 中井 啓, 五月女 康作, 上野 友之, 山崎 正志, 江口 清, 萩谷 圭一, 水谷 太郎, 石井 一弘, 玉岡 晃, 増本 智彦, 鶴嶋 英夫, 山海 嘉之, 松村 明. ロボットスーツHALによる中枢性運動障害に対する新たな神経機能回復治療法の研究. 第73回日本脳神経外科学会学術集会（2014.10.9-11 東京）シンポジウム発表

藤井賢吾，安部哲哉，中山敬太，坂根正孝，上野友之，久保田茂希，丸島愛樹，山崎正志．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．第 16 回茨城脊髄・脊椎研究会（2014.11.21 つくば）

丸島愛樹、中井啓、松下明、五月女康作、河本浩明、上野友之、酒巻真由子、鶴嶋英夫、伊藤嘉朗、鶴田和太郎、石川栄一、室井愛、松田真秀、阿久津博義、高野晋吾、山本哲哉、水谷太郎、山崎正志、松村明．ロボットスーツHALによる機能回復治療プロジェクト. 第33回筑波脳神経外科研究会（2015.2.1つくば）口演

丸島愛樹、河本浩明、上野友之、遠藤歩、松下明、五月女康作、中井啓、酒巻真由子、藤井賢吾、久保田茂樹、石川公久、伊藤嘉朗、鶴田和太郎、安部哲哉、石井一弘、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．第 4 回いばらき神経・運動機能障害ケア研究会（2015.2.7 つくば）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、遠藤歩、藤井賢吾、門根秀樹、安部哲哉、石井一弘、久保田茂樹、石川公久、酒巻真由子、鶴嶋英夫 、玉岡晃、水谷太郎、松村明、山崎正志．筑波大学ロボットスーツ HAL プロジェクト概要．脳疾患に対する HAL による機能回復治療．第 1 回つくばロボットスーツ HAL シンポジウム（2015.3.19 つくば）口演

中井啓，永田博司，水上昌文，山崎正志，河本浩明，吉川憲一，丸島愛樹，上野友之，松下明，松村明：脳卒中後片麻痺による歩行障害を対象とした Hybrid Assistive Limb (HAL) を用いた介入研究に向けた取り組み. 第 40 回日本脳卒中学会総会.（2015.3.26-29 広島市）ポスター

丸島愛樹，河本浩明，上野友之，松下明，五月女康作，中井啓，山崎正志，水谷太郎，山海嘉之，松村明．ロボットスーツ HAL を用いた脳卒中急性期片麻痺患者に対するニューロリハビリ

テーション．第 40 回日本脳卒中学会総会．（2015.3.26-29 広島市）ポスター

上野友之、丸島愛樹、遠藤歩、廣瀬聖一郎、石浦公久、畫田佳世、山中ひとみ、中井啓、山崎正志、松村明．脳卒中片麻痺患者における急性期早期からの装着型ロボット HAL を用いた昨日回復アプローチ．第 40 回日本脳卒中学会総会．（2015.3.26-29 広島市）ポスター

遠藤歩，上野友之，丸島 愛樹，広瀬聖一郎，畫田佳世，山中ひとみ，石川公久，河本浩明，山崎正志，松村明 : 装着型ロボット HAL を用いた歩行訓練による脳卒中急性期患者の歩容．第 40 回日本脳卒中学会総会．（2015.3.26-29 広島市）口演

畫田佳世，上野友之，遠藤歩，丸島愛樹，廣瀬聖一郎，山中ひとみ，　石川公久，河本浩明，山崎正志，松村明：重度片麻痺患者に対する装着型ロボット HAL を用いた立ち上がり動作へのアプローチ，第 40 回日本脳卒中学会総会．（2015.3.26-29 広島市）ポスター

廣瀬聖一郎，上野友之，遠藤歩，丸島愛樹，畫田佳世，石川公久，山中ひとみ，河本浩明，山崎正志，松村明：脳卒中急性期片麻痺患者における装着型ロボット HAL を使用した歩行練習の即時効果について．第 40 回日本脳卒中学会総会．（2015.3.26-29 広島市）ポスター

山中ひとみ，上野友之，遠藤歩，丸島愛樹，廣瀬聖一郎，畫田佳世，　石川公久，河本浩明，山崎正志，松村明：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 40 回日本脳卒中学会総会．（2015.3.26-29 広島市）ポスター

木村はるみ、丸島愛樹、柳町幸、竹下由希子、崎原ゆかり、佐藤久子、上野友之、鶴田和太郎、松村明、山崎正志．ロボットスーツ HAL による脳卒中急性期機能回復治療の臨床研究における看護師の役割．第 40 回日本脳卒中学会総会．（2015.3.26-29 広島市）口演

柳町幸、丸島愛樹、木村はるみ、竹下由希子、崎原ゆかり、佐藤久子、上野友之、伊藤嘉朗、松村明、山崎正志．ロボットスーツ HAL による臨床研究開始前の不安度が高かった患者に対する看護介入．第 40 回日本脳卒中学会総会．（2015.3.26-29 広島市）ポスター

堂本悟士、丸島愛樹、早川由樹、高坂拓也、佐藤貴弘、菊地雅人、上野友之、水谷太郎、山崎正志、松村明．ロボットスーツ HAL による早期離床を目指した機能回復治療における HCU 看護部の取り組み．第 40 回日本脳卒中学会総会．（2015.3.26-29 広島市）ポスター

Kengo Fujii, Tetsuya Abe, Shigeki Kubota, Keita Nakayama, Kousei Miura, Masataka Sakane, Yoshiyuki Sankai, Masashi Yamazaki．Efficacy of voluntary driven exoskeleton hybrid assistive limb (HAL) in patients with chronic cervical spinal cord injury．6th Annual Meeting of the Cervical Spine Research Society Asia Pacific Section.（2015.3.27 Yokohama）

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）

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

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）2015 年 5 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，渡邉麗子，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 f easibility 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）

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

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

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

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

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、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

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

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 Sociaety Annual meeting 2016 Orland, Florida, USA, Mar 5-8, 2016.

畫田佳世，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 日本脳卒中学会学術集会，2016.4.14-16 (札幌) (ポスター)

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，畫田佳世，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 日本脳卒中学会学術集会, 2016.4.14-16 (札幌) (ポスター)

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 : 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. 第 41 回 日本脳卒中学会学術集会，2016.4.14-16 (札幌) (口演)

腕神経叢損傷に対する上肢単関節 HAL を用いたリハビリテーションの試み.久保田茂希，原友紀，久保匡史，清水如代，山崎正志.第 59 回

日本手外科学会（広島），4 月，2016

Tomoyuki Ueno, Hideki Kadone, Kayo Hiruta, Seiichiro Hirose, Shunsuke Yamauchi, Yukiyo Shimizu, Ayumu Endo, Aiki Marushima, Hideaki Kawamoto, Yasushi Hada, Masashi Yamazaki : A new exercise program using the new exoskeleton robot HAL for acute stroke patients : ISPRM2016(International Society of Physical and Rehabilitation Medicine Annual Meeting) (Kuala Lumpur)2016 年 5 月

Tomoyuki Ueno, Hideki Kadone, Yukiyo Shimizu, Ayumu Endo, Yasushi Hada, Akihito Sano, Masashi Yamazaki : Gait changes in patients with hemiplegia after stroke during walking with a non-actuated locomotor assistive device ACSIVE : ISPRM2016(International Society of Physical and Rehabilitation Medicine Annual Meeting) (Kuala Lumpur)2016 年 5 月

Kayo Hiruta, Tomoyuki Ueno, Hideki Kadone, Shunsuke Yamauchi, Tomoko Hisamatsu, Hiroaki Kawamoto, Aiki Marushima, Kimihisa Ishikawa, Yasushi Hada, Masashi Yamazaki : A study on effectiveness of locomotor training using wearable robot HAL in acute phase stroke patients : ISPRM2016(International Society of Physical and Rehabilitation Medicine Annual Meeting) (Kuala Lumpur)2016 年 5 月

Use of robot suit HAL in rehabilitation of chronic spinal cord injury (Tetraplegia, neurological level C4): a case report. Ikumi A, Kubota S, Shimizu Y, Kadone H, Hada Y, Yamazaki M. 10th International Society of Physical and Rehabilitation Medicine World Congress (ISPRM) (Kuala Lumpur, Malaysia), May 29-June 2, 2016

Hiruta K, Ueno T, Hideki K, Yamauchi S, Hisamatsu T, Yamaguchi A, Hirose S, Shimizu Y, Ishikawa T, Kawamoto H, Marushima A, Hada Y, Yamazaki M.　A study on effectiveness of locomotor training using werable robot HAL in acute phase stroke patients.　The 10th International Society of Physical and Rehabilitation Medicine World Congress (ISPRM) (Kuala Lumpur, Malaysia), May 2016

丸島　愛樹, 上野　友之, 河本　浩明, 羽田　康司，松下　明，中井　啓，山崎　正志. 脳疾患急性期におけるロボットスーツ HAL による歩行機能回復効果に関係する因子の検討. 第 53 回日本リハビリテーション医学会学術集会. 2016-06 国内

上野友之,門根秀樹,清水如代,河本浩明,丸島愛樹,石川公久,羽田康司,山崎正志 : 脳性麻痺患者に対する装着型ロボットＨＡＬを用いた歩行訓練による歩容変化：第 53 回日本リハビリテーション医学会（京都）2016 年 6 月

変形性膝関節症術後患者に対するロボットスーツを用いた膝関節機能回復治療の安全性と実施可能性.菅谷久，吉岡友和，久保田茂希，門根秀樹，清水如代，羽田康司，山崎正志.第 53 回日本リハビリテーション医学会（京都），6 月，2016

上肢単関節 HAL による機能回復治療を行った C4 頚髄損傷四肢麻痺の 1 例.清水如代，久保田茂希, 門根秀樹, 羽田康司, 遠藤歩, 上野友之，河本浩明，丸島愛樹，　山崎正志.第 53 回日本リハビリテーション医学会（京都），6 月，2016

肋間神経移行術が施行された腕神経叢損傷上

位型麻痺に対する上肢単関節 HAL を用いた機能回復治療. 久保田茂希, 清水如代, 原　友紀, 門根秀樹，菅谷　久，吉岡友和，羽田康司,山崎正志.第 53 回日本リハビリテーション医学会（京都），6 月，2016

変形性膝関節症術後患者に対するロボットスーツを用いた膝関節機能回復治療の安全性と実施可能性.吉岡友和，菅谷久，久保田茂希，金森章浩，山崎正志. JOSKAS（福岡），7 月，2016

中井　啓　松下　明　岸本　浩　河野　豊　いかに回復期・障害者等リハビリテーション病棟は患者を受け入れるか.　日本脳神経外科学会第 75 回学術総会（福岡）　2016 年 9 月

松下明，五月女康作，丸島愛樹，上野友之，増本智彦，河本浩明，中井啓，鶴嶋英夫，　羽田康司，山海嘉之，山崎正志，松村明.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. 日本脳神経外科学会第 75 回学術総会（福岡）　2016 年 9 月

上野友之,門根秀樹,清水如代,石川公久,河本浩明,丸島愛樹,鎌田浩史,大戸達之,室井愛,羽田康司,山崎正志,松村明:脳性麻痺患者の歩行獲得に向けた装着型ロボット HAL を用いた歩行訓練:第 44 回日本小児脳神経外科学会（つくば）2016 年 9 月

重度脊髄障害例に対してロボットスーツ HAL を用いた機能回復治療における歩行時筋活動の解析.門根秀樹，久保田茂希，清水如代，安部哲哉，羽田康司，山崎正志.第 34 回日本ロボット学会学術講演会（山形），9 月，2016

Effect of Obligatory Synergy on Gait with Exoskeleton Robot in Hemiplegia. Modar Hassan, Hideki Kadone, Tomoyuki Ueno, Yasushi Hada, Yoshiyuki Sankai, Kenji Suzuki.第 34 回日本ロボット学会学術講演会（山形），9 月，2016

Matsushita A，Hada Y，Saotome K，Masumoto T，Marushima A，Nakai K，Sankai Y，Yamazaki M, Matsumura A.Recovery of motor network in acute stroke: Transcranial magnetic stimulation motor evoked potential and resting state functional MRI. 第 44 回日本磁気共鳴医学会大会（大宮）　2016 年 9 月

丸島愛樹，河本浩明，上野友之，松下　明，五月女康作，中井　啓，羽田康司，門根秀樹，渡邉大貴，鶴嶋英夫，井上貴昭，山崎正志，山本哲哉，松村　明 : 脳脊髄疾患急性期におけるロボットスーツ HAL による機能再生治療. 第 75 回日本脳神経外科学会学術総会，2016.9.29-10.1 (福岡) (口演)

渡邉大貴，丸島愛樹，上野友之，門根秀樹，晝田佳世，廣瀬聖一郎，石川公久，羽田康司，河本浩明，山崎正志，山本哲哉，松村　明 : 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 2 症例の検討. 第 38 回国立大学リハビリテーション療法士学術大会，2016.10.8-9 (沖縄) (ポスター)

門根秀樹，久保田茂希，清水如代，安部哲哉，羽田康司，山海嘉之，山崎正志. 重度脊髄障害例に対するロボットスーツ HAL を用いた機能回復治療の効果の解析　第 31 回日本整形外科学会基礎学術集会（福岡），10 月，2016

久保田茂希，安部哲哉，清水如代，門根秀樹，藤井賢吾，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 を用いた機能回復治療. 第 31 回日本整形外科

学会基礎学術集会（福岡），10 月，2016

ロボットスーツ HAL 単関節タイプを用いた肩肘リハビリテーション－健常者を対象とした安全性，妥当性評価.牧原武史，門根秀樹，大西信三，久保田茂希，羽田康司，清水如代，山崎正志.第 31 回日本整形外科学会基礎学術集会（福岡），10 月，2016

脳性麻痺児に対するロボットスーツ HAL 使用の即時効果.俣木優輝，六崎裕高，鎌田浩史，岩崎信明，水上昌文，竹内亮子，中川将吾，和田野安良，山崎正志.第 31 回日本整形外科学会基礎学術集会（福岡），10 月，2016

藤井賢吾，安部哲哉，船山　徹，野口裕史，中山敬太，三浦紘世，熊谷洋，久保田茂希，山崎正志. ：胸椎 OPLL に伴う重度脊髄障害に対する後方除圧固定術＋ロボット歩行訓練による新たな治療第 25 回日本脊椎インストゥルメンテーション学会（長崎），10 月，2016

小児期の Rotationplasty 症例に対する義足作製・歩行解析. 清水如代, 門根秀樹, 羽田康司, 出井裕司，岸本圭司，久保田茂希，上野友之，山崎正志. 第 32 回日本義肢装具学会学術大会（札幌），10 月，2016

上野 友之, 石川 公久, 清水 朋枝, 鶴巻 俊江, 遠藤 歩, 大戸 達之, 丸島 愛樹, 清水 如代, 門根 秀樹, 羽田 康司. 小児脳性麻痺患者の歩行獲得に向けたロボットスーツ HAL を用いた歩行練習の試み. リハビリテーション・ケア合同研究大会 茨城 2016. 10 月

久保田茂希，安部哲哉，藤井賢吾，清水如代，羽田康司, 山崎正志. ：頚椎術後 C5 麻痺に対する上肢単関節 HAL を用いた機能回復治療　第 51 回日本脊髄障害医学会（幕張），11 月，2016

門根秀樹，久保田茂希，清水如代，安部哲哉，羽田康司，山崎正志. ：重度脊髄障害例に対するロボットスーツ HAL を用いた機能回復治療の歩行時筋活動解析 第 51 回日本脊髄障害医学会（幕張），11 月，2016

清水如代，門根秀樹，久保田茂希，安部哲哉，羽田康司，山崎正志. ：慢性期頸髄損傷四肢麻痺患者に対する上肢単関節 HAL による機能回復治療 第 51 回日本脊髄障害医学会（幕張），11 月，2016

清水如代, 門根秀樹, 羽田康司, 山崎正志. : 成人期脳性麻痺患者に対する HAL を用いた機能回復治療 第 51 回日本脊髄障害医学会（幕張），11 月，2016

久保田茂希, 安部 哲哉, 藤井賢吾, 清水 如代, 羽田 康司, 山崎 正志. 圧迫性脊髄症の術後急性期及び慢性期における HAL を用いた機能回復治療－医師主導型自主臨床試験. 第 51 回日本脊髄障害医学会 2016-11

胸椎後縦靭帯骨化症に伴う重度脊髄障害に対する後方除圧固定術+ ロボット治療.藤井賢吾，安部哲哉，久保田茂希，船山徹，山崎正志.第 51 回日本脊髄障害医学会（幕張），11 月，2016

ショベリング除雪反復動作におけるロボットスーツ HAL の腰部負荷軽減効果.三浦紘世，門根秀樹，安部哲哉，遠藤寛興，村上秀樹，山崎正志.第 51 回日本脊髄障害医学会（幕張），11 月，2016

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.第 51 回日本脊髄障害医学会（幕張），11 月，2016

渡邉大貴，丸島愛樹，上野友之，門根秀樹，五月女康作，松下　明，羽田康司，遠藤　歩，清水如代，晝田佳世，廣瀬聖一郎，中井　啓，河本浩明，鶴嶋英夫，山崎正志，松村　明：ロボットスーツ HAL による機能再生治療の有効性評価．第 5 回日本脳神経 HAL® 研究会．2016.12.17 (京都) (口演)

齋藤和美，　大瀬寛高，河野豊，松下明，中井啓，伊藤達夫，和田野安良
回復期リハビリテーション病院入院中に原発性アルドステロン症が疑われた一例
第 65 回日本リハビリテーション医学会関東地方会（つくば）2016 年 12 月

松下明，中井啓，河野豊. 固縮の見える化による客観的評価の試み.　第 35 回筑波脳神経外科研究会学術集会脳神経外科研究会（つくば）　2017 年 1 月

人工膝関節置換術後急性期におけるロボットスーツを用いた膝関節機能回復治療の安全性と実施可能性.吉岡友和，菅谷久，久保田茂希，金森章浩，山崎正志.第 47 回日本人工関節学会（沖縄），2 月，2017

渡邉大貴，丸島愛樹，河本浩明，上野友之，門根秀樹，五月女康作，羽田康司，山崎正志，山本哲哉，松村　明：急性期脳卒中患者におけるロボットスーツ HAL® を用いた機能回復治療．第 35 回筑波脳神経外科研究会学術集会，2017.2.5 (つくば) (ポスター)

渡邉大貴，丸島愛樹，上野友之，門根秀樹，五月女康作，松下　明，羽田康司，遠藤　歩，清水如代，晝田佳世，廣瀬聖一郎，中井　啓，河本浩明，鶴嶋英夫，山崎正志，松村　明：脳卒中急性期に対する HAL の有効性試験．第 3 回つくばロボットスーツ HAL シンポジウム．2017.2.14 (つくば) (口演)

丸島愛樹，河本浩明，上野友之，松下　明，五月女康作，中井　啓，羽田康司，門根秀樹，渡邉大貴，久保田茂希，清水如代，遠藤　歩，安部哲哉，吉岡友和，石井一弘，玉岡　晃，鶴嶋英夫，井上貴昭，山崎正志，松村　明：筑波大学附属病院における HAL の機能再生治 (研究概要). 第 3 回つくばロボットスーツ HAL シンポジウム．2017.2.14 (つくば) (口演)

上野友之,門根秀樹,清水如代,清水朋江,鶴巻俊江,石川公久,河本浩明,丸島愛樹,鎌田浩史,大戸達之,羽田康司,山崎正志,松村明：脳性麻痺患者に対する HAL 治療の挑戦：第 3 回つくば HAL シンポジウム（つくば）2017 年 2 月

清水　如代.　頚髄損傷患者に対する上肢単関節 HAL 治療の挑戦腕神経叢麻痺に対する HAL 治療の挑戦．第 3 回つくばロボットスーツ HAL シンポジウム（つくば）．2 月，2017

松下明，五月女康作，丸島愛樹，上野友之，増本智彦，河本浩明，中井啓，鶴嶋英夫，　羽田康司，山海嘉之，山崎正志，松村明. 急性期脳卒中患者における病変周囲脳のネットワーク ダイナミクス. 第 46 回日本神経放射線学会（東京）　2017 年 2 月

五月女康作，松下明，丸島愛樹，清水如代，上野友之，羽田康司，鶴嶋英夫，山崎正志，松村明，山海嘉之：慢性脊髄損傷患者におけるロボットスーツ HAL 訓練中の脳活動の変移. 第 46 回日本脳神経放射線学会（東京）　2017 年 2 月

渡邉大貴，丸島愛樹，上野友之，門根秀樹，石川公久，羽田康司，河本浩明，山崎正志，山本哲哉，松村　明 : 急性期脳卒中患者に対するロボットスーツ HAL®による機能改善治療の効果―歩行時の関節角度に着目して―．第 42 回日本脳卒中学会学術集会，2017.3.16-19 (大阪) (口演)

丸島愛樹，上野友之，河本浩明，羽田康司，五月女康作，門根秀樹，渡邉大貴，松下　明，山崎正志，松村　明 : ロボットスーツ HAL 治療介入おける脳卒中急性期の機能再生効果に関する検討．第 42 回 日本脳卒中学会学術集会，2017.3.16-19 (大阪) (口演)

門根秀樹，丸島愛樹，上野友之，渡邉大貴，晝田佳世，廣瀬聖一郎，久松智子，河本浩明，羽田康司，山崎正志 : 急性期脳卒中患者に対してロボットスーツ HAL を用いた機能回復治療における歩容・筋活動の解析．第 42 回 日本脳卒中学会学術集会，2017.3.16-19 (大阪) (口演)

伊藤達夫、河野豊、中井啓、松下明、齋藤和美、大瀬寛高. 脳出血患者のリハビリテーションに対する視床痛の影響について. 第 66 回日本リハビリテーション医学会関東地方会　（新宿区）　2017 年 3 月

重度脊髄症を呈する頚胸椎後縦靱帯骨化症に対してロボットスーツ HAL を用いた機能回復治療を行った 1 例.小林嵩弘，野口裕史，安部哲哉, 船山徹, 熊谷洋, 長島克弥, 三浦紘世，藤井賢吾，山崎正志.第 57 回関東整形災害外科学会（東京），3 月，2017

松下明，五月女康作，丸島愛樹，上野友之，増本智彦，河本浩明，中井啓，鶴嶋英夫，羽田康司，山海嘉之，山崎正志，松村明. 脳梗塞急性期の拡散強調画像と機能的 MRI による脳内ネットワーク所見. 第 42 回日本脳卒中学会学術集会（大阪）　2017 年 3 月

中島　孝. 4th World Centenarian Initiative　第 2回 弘前医療技術イノベーションシンポジウム、「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」（弘前大学医学部コミュニケーションセンター　2016.5.1）

中島　孝.第57回日本神経学会学術大会「HAL 医療用下肢タイプの治験をめぐって」（神戸国際展示場　2016.5.20）

中島　孝.第57回日本神経学会学術大会　シンポジウム講演「神経筋疾患に対するサイバニックニューロリハビリテーション : robot suit HALの臨床」（ポートピアホテル　2016.5.21）

中島　孝.第57回日本神経学会学術大会　教育プログラム「神経・筋難病患者の歩行障害に対するロボットスーツHALの臨床効果について」（神戸国際会議場　2016.5.21）

中島　孝.第53回日本リハビリテーション医学会学術集会「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について」（国立京都国際会館　2016.6.11）

中島　孝.第2回リハビリテーション先端機器研究会「医療機器―HAL医療用下肢タイプによるサイバーニックニューロリハビリテーションについて」（国立京都国際会館　2016.6.12）

中島　孝.東京女子医科大学医学部人間関係教育　医学教養講義「ロボットスーツHALの医療への応用」（東京女子医科大学　2016.6.29）

中島　孝.第7回PADMシンポジウム「ロボットスーツHAL医療用下肢タイプによる歩行運動療法について」（品川インターシティ　2016.7.2）

中島　孝.第26回全国病児保育研究大会inにいがた　「ロボットスーツHAL : おとなから小児への適応にむけて」（朱鷺メッセ新潟コンベンションセンター　2016.7.18）

中島　孝.第7回 ALSフォーラム「ALSを含む神経筋疾患におけるロボットスーツHALを用いた歩行運動プログラムによる歩行機能改善ーCybernic Neurorehabilitationについて」（シェラトン都ホテル東京　2016.7.30）

中島　孝.第27回日本末梢神経学会学術集会「末梢神経・中枢・Hybrid Assistive Limbのinteractive BiofeedbackによるCybernic neurorehabilitationとは何かー治験結果を通して」(大阪国際会議場 2016.8.26)

中島　孝.第6回 レギュラトリーサイエンス学会学術総会「運動機能改善装置の臨床評価指標と実用化における課題ーロボットスーツHALの医療機器承認の経験から」（一橋大学一橋講堂2016.9.10）

中島　孝.次世代AIを考える　意見交換会「AIとウエアラブルロボットと神経可塑性をめぐって　人との接続のために人の主観評価を組み込むために」(神戸臨床研究情報センター　2016.10.3）

中島　孝.平成28年度神経・筋疾患研修会「神経筋難病に対する新たなニューロリハビリテーションについて　HALを用いた歩行運動療法」（国立病院機構柳井医療センター2016.10.21）

中島　孝.第67回佐賀リハビリテーション研究会「ロボットスーツHALの医療機器承認とニューロリハビリテーション」（アバンセ・ホール2016.10.22）

中島　孝.第16回神奈川脳神経科医会学術集会「HAL医療用下肢モデル：現状と未来」（ホテル横浜キャメロットジャパン2016.10.27）

中島　孝.神経内科勉強会「ロボットスーツHAL」（済生会神奈川県病院　2016.10.27）

中島　孝. h World Centenarian Initiative「Cybernic neurorehabilitation using Hybrid Assistive Limb (HAL)for the patients with neuromuscular and cerebrovascular diseases」(JA 共済ビルカンファレンスホール　2016.10.29）

中島　孝.第51回臨床研究教育セミナー「HAL医療用下肢タイプ：現状とこれから」（国立病院機構名古屋医療センター　2016.11.9）

中島　孝.第51回日本脊髄障害医学会「HAL医療用下肢タイプによる歩行運動療法の適応拡大に向けて」（幕張メッセ　2016.11.10）

中島　孝.第40回日本高次脳機能障害学会学術集会「ロボットスーツHALの臨床 : サイバニックニューロリハビリテーションによる運動学習とは何か？」（キッセイ文化ホール2016.11.11）

中島　孝. 2回北海道ロボットスーツHAL研究会「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　検証と課題」（東京ドームホテル札幌　2016.11.12）

中島　孝.第4回日本難病医療ネットワーク学会学術集会「ロボットスーツHALの神経筋難病への適用」（ウィンクあいち　2016.11.18）

中島　孝.医学科3年生臓器別講義「ニューロリハビリテーション」（新潟大学　2016.11.21）

中島　孝.医学科学生講義「最先端ロボットリハビリテーションの臨床ロボットスーツHALによるCybernic Neurorehabilitation」（弘前大学 2016.11.22）

中島　孝.精神・神経疾患研究開発費筋ジストロフィーのエビデンス創出を目的とした臨床研究路体制整備　研究発表会「HAL医療下肢タイプ治験から見た小児へのHALの適用について」（JA共済ビルカンファレンスホール 2016.11.25）

中島　孝.第5回日本脳神経HAL研究会「HAL医療用下肢タイプの治験とその後」（京都大学 2016.12.17）

中島　孝.ひろさきライフ・イノベーションシンポジウム「ＨＡＬ医療用下肢タイプによるサバニックューロリハビテションとは何か 」（アート ホテル弘前シティ　2017.1.15）

中島　孝.第29回宮城県緩和ケア勉強会「緩和ケアとは本来何なのか？〜英国ホスピスから非悪性腫瘍領域まで〜」（ホテルモントレ仙台 2017.1.20）

中島　孝.平成２８年度厚生労働科学研究費&AMED　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　2017.2.4）

中島　孝. AMED成果報告会「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（HALHN01）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」（イイノイホール&カンファレンスセンター　207.2.10）

中島　孝.第3回つくばロボットスーツHALシンポジウム「HAL医療下肢タイプによるサイバニクス治療とは何か　〜治験と今後〜」（筑波大学　2017.2.14）

中島　孝.第62回苫小牧リハビリテーション研究会「ロボットスーツHALによるニューロリハビリテーション(サイバニクス治療)とは何か？」(グランドホテルニュー王子　2017.2.18）

中島　孝.第２回医工連携人材育成セミナー「ＨＡＬ医療用下肢タイプの治験実施とその後について」（伊藤忠メディカルプラザ 2017.2.25）

中島　孝.公明党　厚生労働部会・医療制度委員会ロボット産業振興推進PT合同会議「HAL医療用下肢タイプの医療機器治験の責任医師:治験調整医師から　治療法についての説明と普及に関する課題について」（参議院会館 2017.3.7）

中島　孝.第1回HTLV-1治療研究講演会、第1回スマイルリボン全国大会「ロボットスーツHALのHAMに対する適応拡大治験への参加の御願い」（ホテルグランドアーク半蔵門　2017.3.8）

中島　孝. DIJ Workshop　Humans & Machines in Medical Contexts: Case Studies from Japan「Cybernic treatment using the cyborg-type robot Hybrid Assistive Limb (HAL) to enhance functional regeneration in patients with rare incurable neuromuscular diseases」（上智紀尾井坂ビル　2017.3.31）

Voluntary driven exoskeleton Hybrid Assistive Limb for postoperative therapy of cervical and thoracic ossification of the posterior longitudinal ligament. Fujii K, Abe T, Kubota S, Marushima A, K, Kawamoto H, Sankai Y, Yamazaki M. 8th Annual Meeting of the Cervical Spine Research Society Asia Pacific Section, (Kobe, Japan), March, 2017

Saotome K, Masumoto T, Matsushita A, Marushima A, Kawamoto H, Yamazaki M, Matsumura A, Sankai Y, et al.: Brain activity alteration during the training period of the Hybrid Assistive Limb (HAL) for chronic spinal cord injuries: a task-based fMRI case report. ISMRM 25th Annual Meeting & Ehibition, Honolulu, USA, 2017

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

資料１

急性期脳卒中片麻痺患者におけるロボットスーツHALを用いた歩行機能回復治療の有効性に関する研究

研究分担者
丸島　愛樹　　筑波大学医学医療系　講師
脳神経外科，救急・集中治療科
鶴嶋　英夫　筑波大学附属病院長・医学医療系　准教授
脳神経外科
松村　明　筑波大学附属病院長・医学医療系　教授
脳神経外科
研究協力者
門根　秀樹　筑波大学医学医療系　助教
渡邉　大貴　筑波大学医学医療系　研究員

研究要旨

脳卒中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，後遺症に伴う歩行障害や日常生活動作（Activities of Daily Living；以下，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な問題である．脳卒中患者の歩行や ADL の自立度を高めて，家庭・社会復帰率を高めることが必要である．

ロボットスーツ Hybrid Assistive Limb (以下，HAL) は，装着者の運動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，脳卒中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．

平成 26-28 年の研究期間中に，我々は HAL による脳疾患患者に対する機能回復治療に関する研究を行った．主な研究は，（１）非ランダム化単群前後比較試験による HAL 機能回復治療の実行可能性・安全性試験，（２）多施設共同非ランダム化前向き比較対象試験による HAL 群と通常理学療法群の群間比較試験，（３）HAL 機能回復治療の地域連携プロトコルの確立の 3 つである．

（１）の実行可能性・安全性試験では，HAL の治療プトロコルを確立し，HAL の前後比較による歩行機能，身体機能，日常生活動作の改善を評価し，HAL の効果が高い評価

項目を効果量で判定した．その結果，歩行自立度（Fanctional ambulation category：以下FAC)，歩行速度，歩幅，歩行率，NIHSS スコア，Barthel index，FIM の効果量が高かった．

（２）の有効性試験では，（１）の研究成果に基づいて，主要評価項目は FAC とし，副次評価項目は，歩行速度などの歩行能力評価，下肢の運動麻痺などの身体機能評価，ADL 評価，認知機能評価，有害事象とした．HAL 群は，HAL を使用した歩行と歩行に関連する理学療法を行い，CON 群は，従来の平地歩行練習と歩行に関連する理学療法を週 3 回合計 9 回 (3 週間) 実施した. 結果としては, サンプルサイズは少ないものの, HAL 群の FAC, 6 分間歩行距離, 麻痺側股関節伸展角度, ADL が改善する傾向を認めた． ADL については，HAL 群において「できる ADL」,「している ADL」ともに【移乗】,【トイレ動作】,【歩行】,【階段昇降】の項目で特に改善が認められた．起立・歩行動作能力の向上にともない，ADL 能力の向上が認められた．これらは，HAL 機能回復治療の実施により起立や歩行に関連する動作の反復が可能であり，起立・歩行能力向上に寄与したと考える．

HAL 地域連携機能回復プログラムの構築については，研究のプロトコルを作成し，各施設への HAL の導入や使用方法の指導等を実施し，HAL 地域連携体制を構築することができた．

A．研究目的

脳卒中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 (以下，リハ) を行った後も，後遺症に伴う歩行障害や日常生活動作 （Activities of Daily Living；以下，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な問題である．脳卒中患者の社会・職場復帰率を高めることや脳卒中患者の歩行や ADL 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 Hybrid Assistive Limb (以下，HAL) は，装着者の運動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，脳卒中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．

当総合研究報告書では，これまで実施してきた急性期脳卒中患者に対するHALの機能回復治療の実行可能性と安全性試験，急性期脳卒中患者に対するHALを用いた歩行機能回復治療の有効性，さらに，回復期リハ病院とのHAL地域連携機能回復治療プログラムの構築について報告する．

B．研究方法

【研究 1】

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．
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．

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 assessnment
  - 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)
  - 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

【研究 2】

対象は，脳卒中（脳梗塞，脳出血）に伴う片麻痺により運動機能障害を呈した急性期患者であり，以下の選択基準に該当した者とした．取り込み基準，除外基準は以下の通りである．

○ 取り込み基準

6. 脳卒中 (脳梗塞，脳出血）により片麻痺を呈した急性期患者
7. 年齢が 40 歳から 80 歳である者
8. 発症後 7 日から 14 日以内の者
9. Functional Ambulation Category (以下，FAC) が 1 または 2 である者
10. 研究開始日から入院期間を 3 週間以上確保できる者
11. 発症前に FAC が 4 以上であった者
12. 本人による文書同意が可能な者．(運動麻痺などにより書字が困難な場合は，代筆者を置く)
13. HAL 群では，HAL の装着が可能な者

○ 除外基準

7. 意識障害により指示に従った運動を行うことが困難である者
8. 訓練上問題となる心疾患，筋骨格系などにおける合併症がある者
9. 臨床試験責任医師または分担医師が本試験への参加を不適切と判断した者
10. 磁気刺激，電気刺激などの他のニューロモジュレーション療法を行う者

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

■ FAC (歩行自立度)

○ 副次評価項目

■ 身体機能評価

・National Institutes of Health Stroke Scale (以下，NIHSS) スコア
・ 下肢 Brunnstrom Recovery Stage (以下, Brs)
・下肢 12 段階式片麻痺機能テスト
・下肢 Fugl-Meyer Assessment (以下，下肢 FMA)
・快適歩行速度 (6m 歩行テスト) 歩幅，歩行率，歩容 (動作解析)
・6 分間歩行距離

■ ADL 評価
・modified Rankin Scale (以下，mRS)
・Barthel Index
・Functional Independence Measure (以下，FIM) の運動項目

■ 認知機能評価
・Mini-Mental State Examination (以下，MMSE)

■ 有害事象
■ 入院期間，臨床研究期間，HAL 治療回数
■ バイタルサイン，修正ボルグスケール
■ 神経生理学的検査 (実施可能な施設のみ)
・筋電図

○ 試験デザイン

■ 多施設共同非ランダム化比較試験
・HAL 群：HAL を使用した歩行と歩行に関連する理学療法を行う群 (A 病院)
・通常の理学療法群 (コントロール群：以下，CON 群)：従来の平地歩行練習と歩行に関連する理学療法を行う群 (関連病院 B〜E)

○ 研究プロトコル

■ HAL 群 (図 1)
・前観察期 (発症後 14 日以内に実施した)

FAC が 1 または 2 になるまでは，通常の理学療法を実施した．FAC が 1 または 2 になり，全ての選択基準に該当する患者で本研究への参加に同意が得られた患者は，電極塗布下の生体電位信号の検出確認や HAL 装着下にて作動試験を行った．主要及び副次評価項目を評価した．治療期開始の 4 日以内に開始時評価を実施した．(HAL のセッションとは別の日に行った)

・治療期 (発症後 18 日以内に実施した)

HAL 単脚を使用した歩行 20 分間 (1 単位) として週 3 回を 3 週間 (合計 9 回) 実施した．介入以外の理学療法では，歩行に関連する理学療法を行った．歩行に関連する理学療法とは，通常の運動療法 (関節可動域運動，筋力増強運動，持久力増強運動，協調性運動など) に加えて，随意性促通練習，下肢ストレッチ，基本動作練習，従来の平地歩行練習等とした．介入を含めた理学療法は，1 週間で 16 単位を目標とした．その他の作業療法や言語聴覚療法の介入量や介入内容は規定しなかった．治療期において，中間評価を 2 回実施した．4 回目の HAL 歩行前，7 回目の HAL 歩行前に，快適歩行速度，歩幅，歩行率，歩容，FAC，下肢 12 段階式片麻痺機能テスト，Brs，バイタルサイン，修正ボルグスケールを評価した．(HAL のセッション時に行った)．研究の途中で介入を中断した者については，患者の同意が得られた場合に，開始時と終了時のみ評価を実施した．(脱落者の評価)

・後観察期

治療期終了後に主要及び副次評価項目を評価した．治療期終了後 4 日以内に終了時評価を実施した．(HAL のセッションとは別の日に行った)

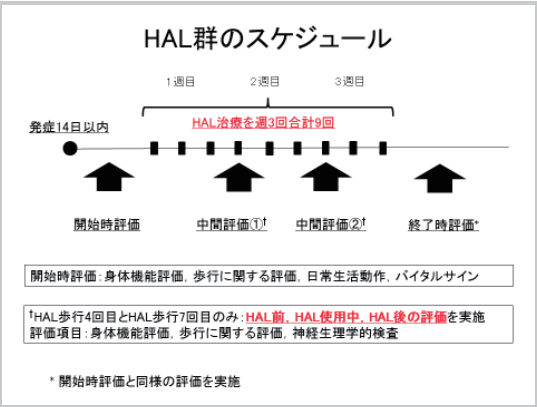


図 1：HAL 群のスケジュール

■ Control 群（通常理学療法群） (図 2)

・前観察期 (発症後 14 日以内に実施した)

FAC が 1 または 2 になるまでは，通常の理学療法を実施した．FAC が 1 または 2 になり，全ての選択基準に該当する患者で本研究への参加に同意が得られた患者は，主要及び副次評価項目を評価した．治療期開始の 4 日以内に開始時評価を実施した．(平地歩行練習のセッションとは別の日に行った)

・治療期 (発症後 18 日以内に実施した)

通常の平地歩行練習を 20 分間 (1 単位) として週 3 回を 3 週間 (合計 9 回) 実施した．介入以外の理学療法では，歩行に関連する理学療法を行った．歩行に関連する理学療法は，HAL 群と同様である．介入を含めた理学療法は，1 週間で 16 単位を目標とした．その他の作業療法や言語聴覚療法の介入量や介入内容は規定しなかった．治療期において，中間評価を 2 回実施した．4 回目の平地歩行練習前，7 回目の平地歩行練習前に，快適歩行速度，歩幅，歩行率，歩容，FAC，下肢 12 段階式片麻痺機能テスト，Brs，バイタルサイン，修正ボルグスケールを評価した．(平地歩行練習のセッション時に行った)．研究の途中で介入を中断した者については，患者の同意が得られた場合に，開始時と終了時のみ評価を実施した．(脱落者の評価)

・後観察期

治療期終了後に主要及び副次評価項目を評価した．治療期終了後 4 日以内に終了時評価を実施した．(平地歩行練習のセッションとは別の日に行った)

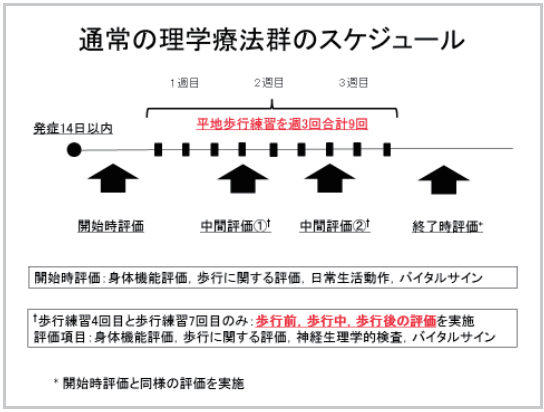


図 2：CON 群のスケジュール

○ 倫理的配慮，説明と同意

本研究は，A 病院の臨床研究倫理審査委員会の承認を得て実施し，参加者へは，研究の内容について口頭および書面で説明し，書面で研究参加への同意を得た．本研究は臨床試験の登録を行い実施した．(試験 ID：UMIN000022410)

○ 統計学的分析

記述統計を実施した．統計ソフトは，IBM SPSS Statistics, Version 23.0 for Microsoft Windows (IBM 社製) を使用した．

【研究 3】

○ HAL 地域連携機能回復プログラムの構築

対象は，A 病院で HAL を使用した歩行と歩行に関連する理学療法を行った者で，回復期リハ病院 B と回復期リハ病院 F に転院した者．取り込み基準としては，年齢を 20 歳から 80 歳へと変更し，その他は研究 1 と同様とした．

○ 主要評価項目

有害事象と研究プロトコルの実現可能性 (6 週間の HAL 治療の完遂率).

○ 副次評価項目

研究 1 の評価に加え，最大歩行速度 (6m 歩行テスト)，Short Physical Performance Battery (SPPB)，Modified Ashworth Scale (MAS) を追加した.

○ 試験デザイン

多施設共同非ランダム化単群前後比較試験

・HAL を使用した歩行と歩行に関連する理学療法を週 3 回 6 週間 (合計 18 回) 行う.

○ 研究プロトコル (図 3)

・前観察期は，研究 1 と同様である.

・治療期 (発症後 18 日以内に実施する)

HAL 単脚を使用した歩行 20 分間 (1 単位) として週 3 回を 6 週間 (合計 18 回) 実施する. 介入以外の理学療法では，歩行に関連する理学療法を行う．その他の作業療法や言語聴覚療法の介入量や介入内容は規定しない．治療期において，中間評価を 2 回実施する．9 回目の HAL 歩行終了後 4 日以内に中間評価①を実施する． (HAL のセッションとは別の日に行う)． また，10 回目の HAL 歩行開始の 4 日以内に中間評価②を実施する． (HAL のセッションとは別の日に行う). 研究の途中で介入を中断した者については，患者の同意が得られた場合に，開始時評価，中間評価，終了時評価を実施する. (脱落者の評価)

・後観察期は，研究 1 と同様である.

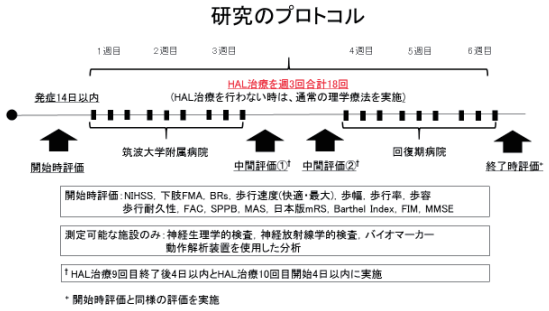


図 3：研究のスケジュール (HAL 地域連携)

○ 倫理的配慮，説明と同意

本研究は，A 病院の臨床研究倫理審査委員会の承認を得て実施し，参加者へは，研究の内容について口頭および書面で説明し，書面で研究参加への同意を得た. 本研究は臨床試験の登録を行い実施した． (試験 ID：UMIN000024212)

○ 統計学的分析

記述統計を実施した．統計ソフトは，IBM SPSS Statistics, Version 23.0 for Microsoft Windows (IBM 社製) を使用した.

C．研究結果

【研究 1】

実施期間（平成 26 年－28 年度まで）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，40 例であった.

疾患内訳：脳卒中総患者数 40 例

・・・脳出血23例，脳梗塞17例

【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

皮膚障害：1例

⇒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：

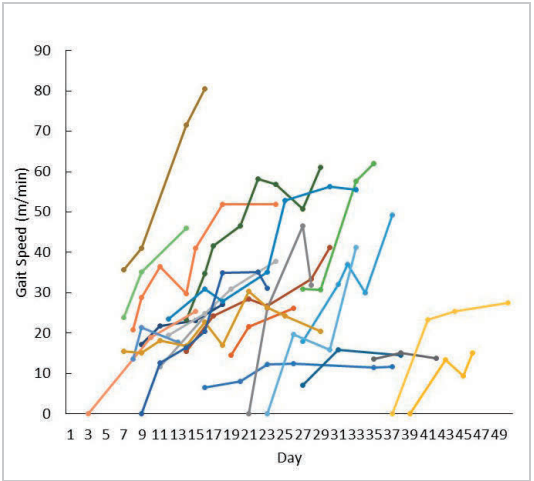
プロトコル離脱：3例
（疲労1例，痛風発作1例，拒否1例））
1回休止：5例（疲労2例，発熱1例，不在1，
他の治療1例）
2回休止：1例（発熱，尿路感染）

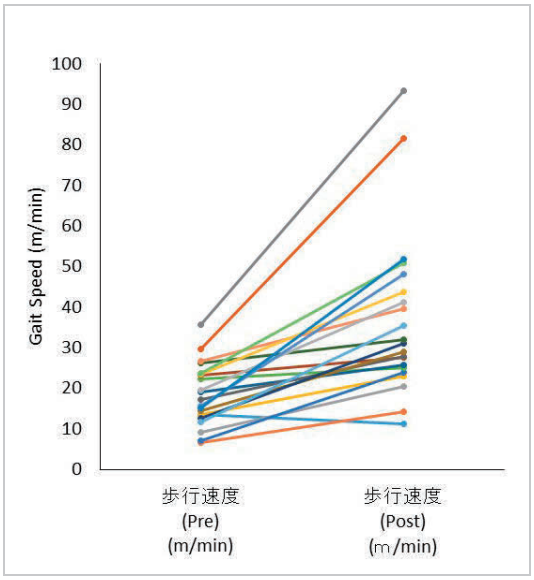
平均入院期間：36.0 日
平均 HAL 治療期間：16.8 日
平均 HAL 実施回数：6.5 回
約 3 日に 1 度，HAL 機能回復治療を実施することができた.

【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た. 前後比較では，有意に歩行速度の改善を認めた.





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.

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.

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.

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.

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.

測定項目	N	HAL治療前	HAL治療後	P value	効果量
快適平均歩行速度 (m/min)	15	14.8	34.0	p<0.001	1.33
歩幅 (m)	12	0.3	0.4	p=0.001	1.33
歩行率 (steps/min)	12	63.4	85.4	p=0.001	1.24
FAC（歩行能力評価）	21	0.4	2.1	p<0.001	1.95
NIHSS	21	11.5	7.6	p<0.001	1.38
12グレード片麻痺機能評価	21	4.7	7.5	p<0.001	1.04
Brunnstrom stage	21	3.1	4.1	p=0.003	0.87
FMA	15	52.1	66.1	p=0.001	1.21
Barthel Index	18	19.4	53.1	p<0.001	1.92
FIM-M	12	20.9	45.6	p=0.003	1.43
FIM-C	12	15.3	23.4	p=0.008	1.11
FIM-T	12	36.3	69.0	p=0.003	1.42

HAL機能回復治療の効果量の評価

HAL の前後比較による歩行機能，身体機能，日常生活動作の改善度が高い評価項目を効果量で判定した．その結果，歩行自立度（Fanctional ambulation category：以下 FAC），歩行速度，歩幅，歩行率，NIHSS スコア，Barthel index，FIM の効果量が高かった．

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．

歩行練習開始に関係する因子

	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．

歩行速度に関係する因子

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グレード片麻痺機能評価 (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

動作解析（歩容）

歩容の動作解析を実施した急性期脳卒中患者 3 名の結果を示す。症例 1 は、54 歳男性、病名は脳梗塞、麻痺側は左である。症例 2 は 46 歳男性、病名は被殻出血、麻痺側は左である。症例 3 は、78 歳女性、病名は脳梗塞、麻痺側は左である。

動作解析は以下の方法で行った。

HAL 介入は発症後急性期（症例 1：発症後 9 日目、症例 2：発症後 12 日目、症例 3：発症

後７日目)から開始し、７回以上実施した(症例１：７回、症例２：７回、症例３：10回)。HAL介入の各回においてHAL装着歩行および非装着歩行で快適歩行速度、歩幅、歩行率および麻痺側下肢表面筋電図を計測した(VICON MXシステムT20sカメラ16台、Delsys Trigno Lab無線筋電計)。筋電図は整流化、移動平均後、サイクル時間正規化を行い、全サイクルの平均を評価した。

HAL装着歩行、HAL非装着歩行において歩行速度は平均28.0、25.5m/分、麻痺側歩幅は36、30cm、非麻痺側歩幅は31、32cm、歩行率は39、38歩/分であった。HAL装着歩行においてHAL非装着歩行と比較して筋活動は大殿筋が立脚期で平均14(9~21)%増大した。大腿四頭筋では2例において減少(-24~-1%)、1例において増大(+20%)した。

症例３について、各セッションでの、HAL装着時、およびHAL非装着時の歩行速度(図１)、歩幅（図2)、立脚遊脚時間比（図3）を示す。

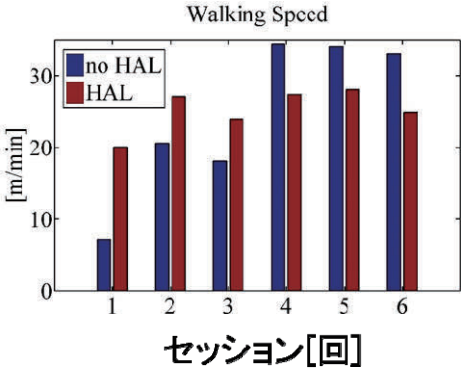


図１　各セッションでの歩行速度（症例３）

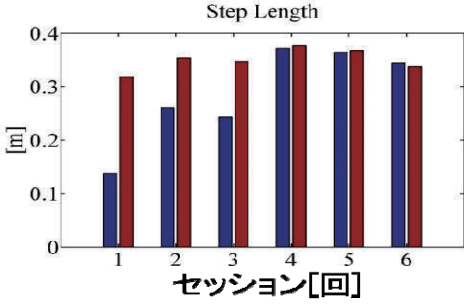


図２　各セッションでの歩幅（症例３）

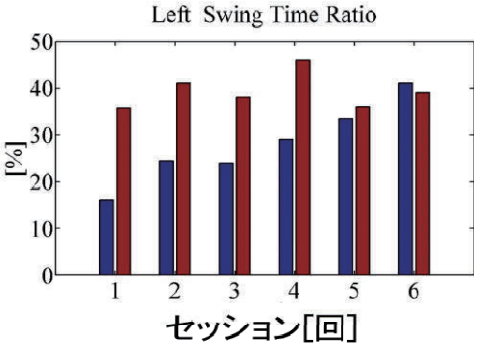


図３　各セッションでの麻痺側遊脚時間比(症例３)

また、HAL装着歩行中、HAL非装着歩行中の麻痺側大腿四頭筋の活動をHAL1回目のセッション（図４)、６回目のセッション（図5）について示す。

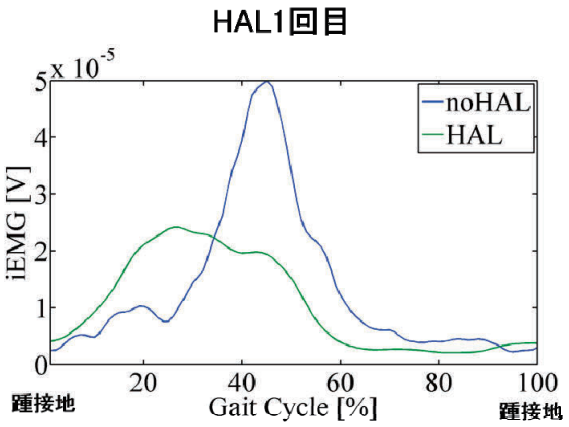


図４　ＨＡＬ１回目のセッションでの歩行中の大腿四頭筋活動（症例３）

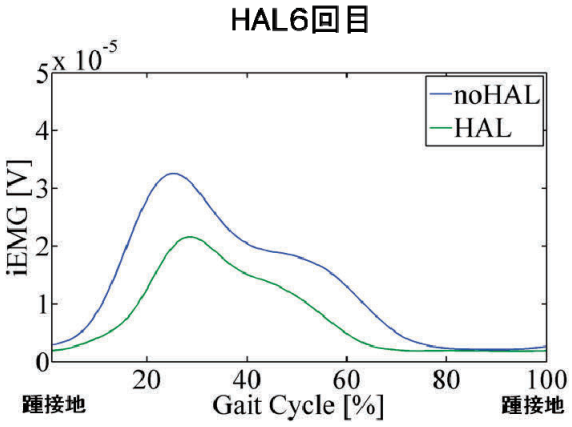


図５　ＨＡＬ6回目のセッションでの歩行中の大腿四頭筋活動（症例３）

これらの結果から、HAL 装着中は平均的に立脚期の大殿筋活動が増加したことで、歩幅・歩行速度が増大した歩容が導かれた可能性が推察された。特に図に示した歩容・筋活動については、HAL を装着することにより、早期から、回復段階をより先取りした歩容・筋活動のパターンによって歩行できることが示された。四頭筋は立脚期の支持の役割がある一方で過緊張は遊脚期のクリアランス不足をもたらす。1 回目において HAL 非装着歩行では、立脚期の活動開始が遅れ膝折れ減少が見られたのちに過剰な活動が発生している。HAL 装着により、より速いタイミングからゆるやかに四頭筋活動が立ち上がり、結果的により少ない筋活動量で滑らかな歩行が可能となっている。6 回目においては、1 回目の HAL 装着歩行と同様のパターンが維持、獲得され、HAL 非装着歩行においてもスムーズな歩行が可能となったと考えられた。

【研究 2】

研究実施期間中（2016 年 9 月 21 日から 2017 年 3 月 31 日）に本研究の同意が得られた患者は，HAL 群で 6 名，CON 群で 3 名であった．そのうち各群で 1 名脱落し，最終的にプロトコルを終了した者は，HAL 群で 5 名，CON 群で 2 名であった．脱落理由について以下の通りである．HAL 群の 1 名は，円背があり HAL の腰部フレームが背中に衝突するために，研究の途中で研究参加の同意を撤回した．CON 群の 1 名は，研究の途中で，回復期リハ病院への転院が決まり，本研究を継続することができなかった．

以下，プロトコルを終了した患者（HAL 群：5 名，CON 群：2 名）の基本属性と患者特性ならびにアウトカムについて記載した（表 1）．アウトカムについては，開始時評価と終了時評価の変化量を記載した．現時点では，両群の人数が少ないことから統計学的分析は実施しなかった．

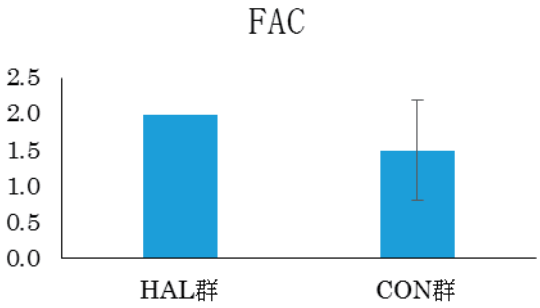
表 1：基本属性ならびに患者特性

		HAL群 (n = 5)	コントロール群 (n = 2)
年齢		60.0 ± 8.4	69.5 ± 4.9
性別	男性	1	1
	女性	4	1
身長 (cm)		153.4 ± 10.1	155.6 ± 9.0
体重 (kg)		50.1 ± 9.6	64.1 ± 0.2
診断名	脳梗塞	4	1
	脳出血	1	1
障害名	右片麻痺	1	1
	左片麻痺	4	1
発症からの期間 (日)		10.0 ± 3.2	12.0 ± 4.2
下肢装具の有無	有	4	0
	無	1	2
歩行補助具の有無	有	4	2
	無	1	0
FAC (登録時)	FAC 1	3	0
	FAC 2	2	2
下肢Brs	Brs Ⅲ	1	1
	Brs Ⅳ	3	0
	Brs Ⅴ	1	1
NIHSS		2.8 ± 1.3	1.0 ± 1.4
MMSE		24.4 ± 3.1	26.5 ± 3.5

平均値 ± 標準偏差, FAC; Functional Ambulation Category, Brs; Brunnstrom Recovery Stage, NIHSS; National Institutes of Health Stroke Scale, MMSE; Mini-Mental State Examination

【主要評価項目】

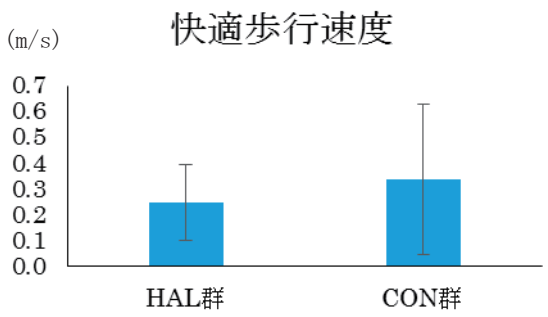
FAC（歩行自立度）



HAL群のFACの変化量は全て2.0，CON群は，1.5±0.7（平均値±標準偏差）であった．

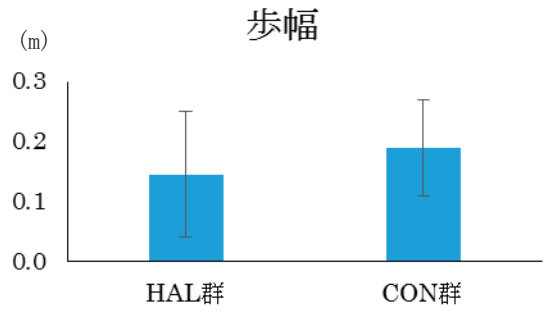
【副次評価項目】

快適歩行速度



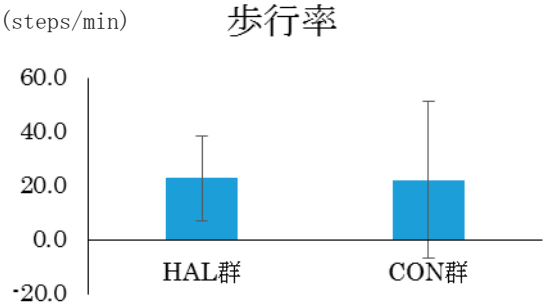
HAL群の快適歩行速度の変化量は，0.23±0.14，CON群は，0.33±0.29であった．

歩幅



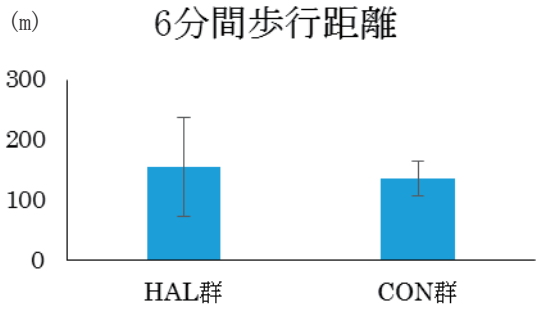
HAL群の歩幅の変化量は，0.14±0.10，CON群は，0.19±0.08であった．

歩行率



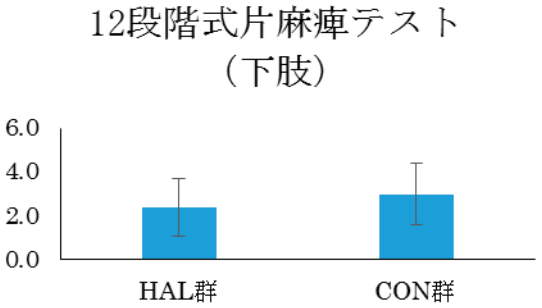
HAL群の歩行率の変化量は，22.9±15.8，CON群は，22.2±29.1であった．

6分間歩行距離



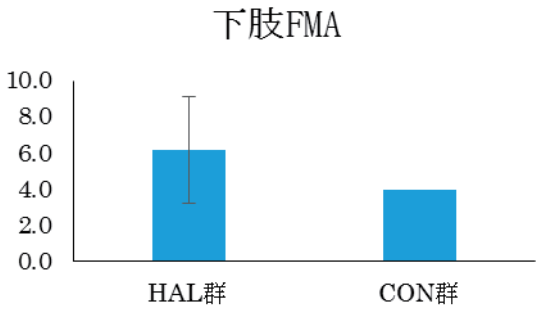
HAL群の6分間歩行距離の変化量は，156.7±82.5，CON群は，136.6±29.1であった．

12段階式片麻痺機能テスト（下肢）



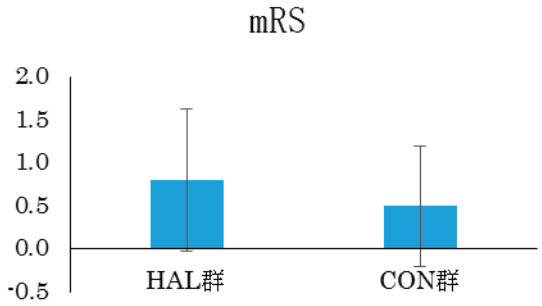
HAL群の12段階式片麻痺機能テスト（下肢）の変化量は，2.4±1.3，CON群は，3.0±1.4であった．

下肢FMA



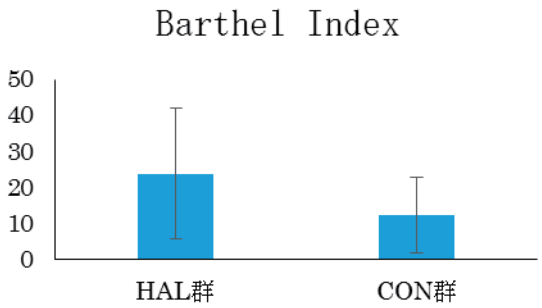
HAL群の下肢FMAの変化量は，6.2±2.9，CON群の変化量は全て4.0であった．

mRS



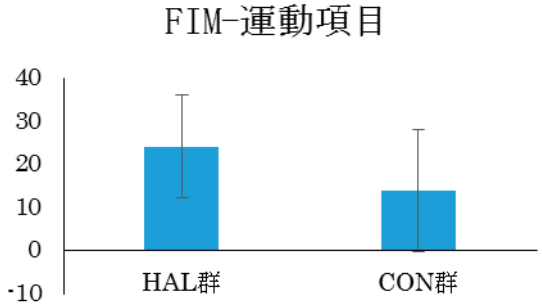
HAL群のmRSの変化量は，0.8±0.8，CON群は，0.5±0.7であった．

Barthel Index



HAL群のBarthel Indexの変化量は，24.0±18.2，CON群は，12.5±10.6であった．両群ともに，【移乗】，【トイレ動作】，【歩行】，【階段昇降】の項目で改善が認められた．

FIM-運動項目



HAL群のFIM-運動項目の変化量は，24．2±11．8，CON群は，14.0±14.1であった．両群ともに，【移乗】，【トイレ動作】，【歩行】，【階段昇降】の項目で改善が認められた．

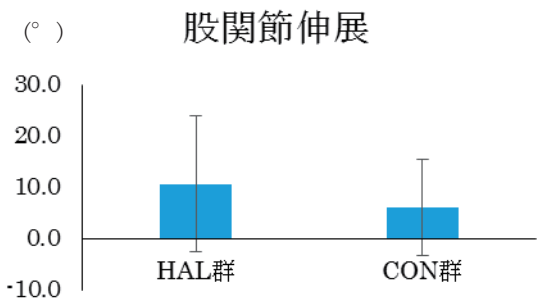
NIHSS

NIHSSスコアのHAL群の変化量は1.6±0.5，CON群は，研究前後で変化は認められなかった．(CON群の1名は開始時のNIHSSスコアが0点)

Brs

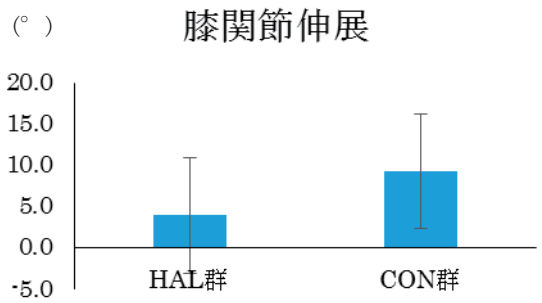
BrsのHAL群の変化量は0.8±0.4，CON群は，1.5±0.7であった．

麻痺側股関節伸展角度（立脚期）



麻痺側立脚終期の股関節伸展角度の変化量は，HAL群が10.7±13.2，CON群が6.1±9.4であった．HAL群の方が，麻痺側立脚終期の股関節伸展角度が増大する傾向を認めた．

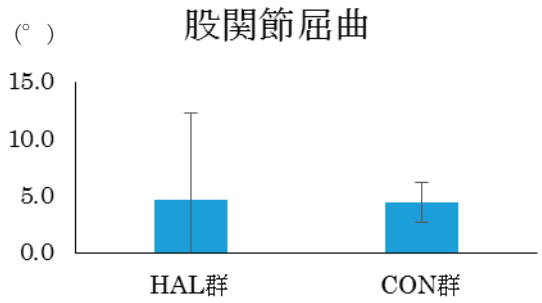
麻痺側膝関節伸展角度（立脚期）



麻痺側立脚終期の膝関節伸展角度の変化量は，HAL群が3.9±7.0，CON群が9.3±6.9であった．CON群の方が，麻痺側立脚終期の膝関節

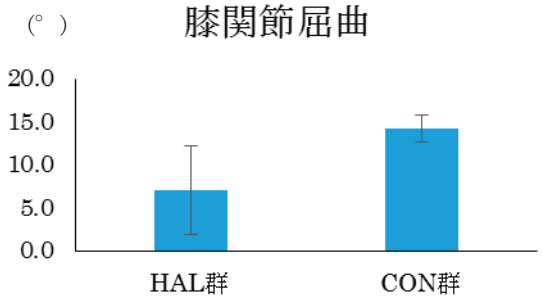
伸展角度が増大する傾向を認めた.

麻痺側股関節屈曲角度 (遊脚期)



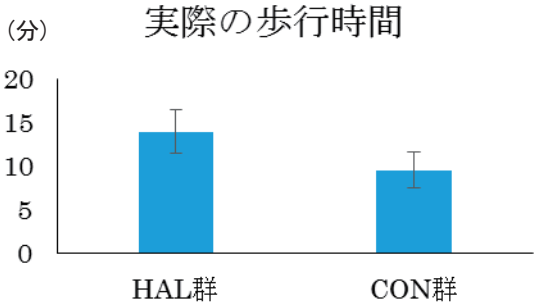
麻痺側遊脚中期の股関節屈曲角度の変化量は，HAL群が4.7±7.7，CON群が4.4±1.8であった．両群ともに麻痺側遊脚中期での股関節屈曲角度が増大した.

麻痺側膝関節屈曲角度 (遊脚期)



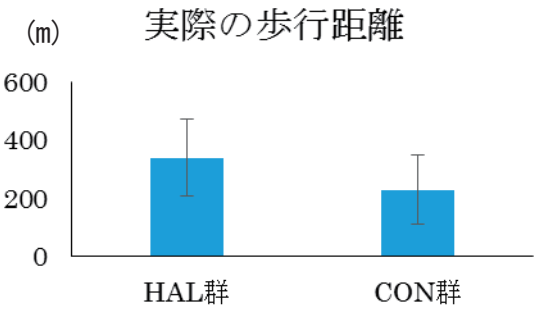
麻痺側遊脚初期の膝関節屈曲角度の変化量は，HAL群が7.1±5.1，CON群が14.3±1.6であった．CON群の方が，麻痺側遊脚初期の膝関節屈曲角度が増大する傾向を認めた.

実際の歩行時間



20分間の歩行練習において，実際に歩行した時間は，HAL群で13.9±2.5分，CON群で9.6±2.0分であった.

実際の歩行距離



20分間の歩行練習において，実際に歩行した距離は，HAL群で340.0±132.0m，CON群で229.7±119.9mであった.

有害事象：

両群ともに，臨床上問題となる有害事象は認められなかった.

実行可能性：

HAL群

プロトコル早期終了：1名

(理由：同意撤回)

1回休止：1名

(理由：体調不良)

CON群

プロトコル早期終了：1名

(理由：回復期リハ病院へ転院)

・入院期間
HAL 群：35.4±7.4 日
CON 群：49.0±14.1 日
(※CON 群の 1 名は，回復期リハ病棟に転棟した後も継続して研究を実施した)

・臨床研究期間
HAL 群：24.0±1.4 日
CON 群：23.0 日

歩行能力について

主要評価項目であるFACと副次評価項目である6分間歩行距離は，HAL群の方が改善する傾向を認めた．しかし，快適歩行速度や歩幅は，CON群の方が改善する傾向を認め，歩行率は両群間で変わらなかった．

下肢関節角度について

副次評価項目である，歩容については，HAL群の方が，麻痺側立脚終期の股関節伸展角度が増大する傾向を認めた．一方で，麻痺側立脚終期の膝関節伸展角度と麻痺側遊脚初期の膝関節屈曲角度は，CON群の方が増大する傾向を認めた．麻痺側遊脚中期の股関節屈曲角度については，両群ともに増大した．

身体機能について

副次評価項目である，NIHSSスコア，下肢FMA，Brs，12段階式片麻痺機能テスト (下肢) については，両群間で変わらなかった．

ADLについて

副次評価項目である，Barthel IndexとFIM-運動項目については，HAL群の方が改善する傾向を認め，特に【移乗】，【トイレ動作】，【歩行】，【階段昇降】で改善が認められた．mRSは両群間で変わらなかった．

【研究 2】

研究実施期間中 (2016 年 9 月 21 日から 2017 年 3 月 31 日) に本研究の対象となった者は 5 名であった．しかし，転院先が関連病院 (B 病院と F 病院) 以外であり，継続した HAL 地域連携機能回復プログラムを実施することができなかった．そのため，HAL 地域連携機能回復プログラムの構築の実現に向け，回復期リハ病院B で回復期脳卒中患者4名にHALを装着し，回復期リハ病院とのHAL地域連携を実施した．

以下，対象となった 4 名の基本属性と患者特性を記載した (表 2)．

表 2：基本属性ならびに患者特性 (n = 4)

年齢		75.5 ± 11.6
性別	男性	2
	女性	2
身長 (cm)		151.3 ± 11.0
体重 (kg)		52.0 ± 10.6
診断名	脳梗塞	3
	脳出血	1
障害名	右片麻痺	1
	左片麻痺	3
発症からの期間 (日)		94.0 ± 24.1
下肢装具の有無	有	2
	無	2
歩行補助具の有無	有	4
	無	0
FAC	FAC 1	1
	FAC 2	2
	FAC 3	1
下肢Brs	Brs Ⅱ	1
	Brs Ⅲ	2
	Brs Ⅳ	1

平均値 ± 標準偏差, FAC; Functional Ambulation Category, Brs; Brunnstrom Recovery Stage

4 名中 3 名は，HAL を 1 回 20 分から 30 分間装着し，起立・歩行練習を実施した．もう 1 名 (Case 3) は HAL を 2 回装着した．

Case 1

Case 1 は，重度の左片麻痺 (下肢 Brs：Ⅱ)，半側空間無視や注意障害などの高次能機能障害を認めた．通常の理学療法では，膝装具，短下肢装具，歩行補助具を使用し約 3m の重度介助歩行 (FAC 1) が可能であった．HAL を

装着することで，麻痺側下肢がアシストされ，連続 20m 程度の反復した歩行練習が可能であった．

Case 2

Case 2 は，軽度の左片麻痺（下肢 Brs：Ⅳ），既往に重度の両変形性膝関節症があり，起立・歩行動作に両膝の痛みが生じていた．通常の理学療法では，膝装具や歩行器を使用し約 2m の軽介助歩行（FAC 2）が可能であったが，疼痛の増強により連続歩行が困難であった．HAL を装着しない起立動作では，膝の痛みは Numerical Rating Scale（以下，NRS）で 4〜5 と中等度の痛みを生じ，歩行時には 9〜10 と強い痛みを生じていた．HAL 装着下での起立動作では，膝の痛みは NRS で 0 と痛みがなく，反復した起立動作が可能であった．しかし，歩行時には右単脚支持期での右膝の外側動揺が強く，HAL の外骨格のフレームと下腿外側課が衝突し，疼痛が出現した．HAL のアライメントの修正やパットの挿入などで対応するも，衝突を防ぐことができず，疼痛も消失しないために歩行練習を中止した．

Case 3

Case 3 は，中等度の左片麻痺（下肢 Brs：Ⅲ），注意障害を認めた．通常の理学療法では，歩行補助具を使用して連続 20m 程度の軽介助歩行（FAC 2）が可能であった．Case 3 は，連続歩行が可能であったため，HAL 装着前後の歩行計測（6m 歩行テスト）も加えて実施した．HAL を装着することで，麻痺側下肢がアシストされ，連続 40m 程度の反復した歩行練習が可能であった．翌日にも同様に HAL を装着し，歩行練習を実施した．

○ 歩行計測（介助歩行）

・HAL 装着 1 回目

HAL 治療前の快適歩行速度は，0.16m/s，歩幅は 0.21m，歩行率は 45.7 steps/min であった．HAL 治療後の快適歩行速度は，0.15m/s，歩幅 0.25m，歩行率は 35.7 steps/min であった．HAL 治療前後の即時効果は認められなかった．

・HAL 装着 2 回目

HAL 治療前の快適歩行速度は，0.17m/s，歩幅は 0.27m，歩行率は 36.1 steps/min であった．HAL 治療後の快適歩行速度は，0.12m/s，歩幅 0.24m，歩行率は 30.7 steps/min であった．

歩行練習の疲労により，介入後の歩行速度は低下した．

Case 4

Case 4 は，中等度の右片麻痺（下肢 Brs：Ⅲ）を呈した症例である．高次脳機能障害は認められなかった．通常の理学療法では，短下肢装具と歩行補助具を使用して連続 30m 程度の監視歩行（FAC 3）が可能であった．Case 4 も HAL 装着前後の歩行計測（6m 歩行テスト）を実施した．歩容としては，麻痺側立脚期での股関節屈曲位が著名であり，体幹の前傾が強い症例であった．また，それに伴い，麻痺側立脚初期では反張膝を呈していた．原因としては，麻痺側股関節の伸展制限，足関節の背屈制限などが考えられた．HAL を装着することにより，麻痺側の反張膝は若干軽減するも，劇的な歩容の改善には至らなかった．また，本人も HAL 装着についてかなり不安な様子であった．

○ 歩行計測（監視歩行）

HAL 治療前の快適歩行速度は，0.18m/s，歩幅は 0.22m，歩行率は 51.2 steps/min であった．HAL 治療後の快適歩行速度は，0.14m/s，歩幅 0.18m，歩行率は 47.6 steps/min であっ

た．HAL 治療前後の即時効果は認められなかった．

4 名のまとめ

今回の HAL 地域連携で HAL の装着を実施した 4 名の中には，重度の片麻痺，半側空間無視や注意障害などの複数の高次脳機能障害を呈する症例が含まれていた．また，下肢の変形が著名であり，荷重時に疼痛を伴う症例も含まれていたが HAL を装着することで，疼痛を軽減でき反復した起立動作が可能であった．HAL を装着することで連続歩行距離が長くなり，反復した歩行練習が可能となった症例も含まれていた．HAL 治療前後の歩行計測については，介入後の疲労により，歩行速度の低下が認められた．

D．考察

研究 1 の実行可能性，安全性試験において，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 年度以降は認めず，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．

副次評価項目では，HAL の前後比較試験において，歩行速度，FAC，NIHSS スコア，Barthel index，Motor FIM の有意な改善と高い効果量を認め，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．これらの結果は，研究 2 の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．

研究 2 では，研究 1 の成果を元に，HAL 歩行機能回復治療の有効性について検証した．脳卒中片麻痺後の歩行障害を始めとする運動障害及び ADL 障害の回復過程の違いを，HAL 群と通常の理学療法群で比較検証した．

主要評価項目である FAC については，HAL 群の方が改善する傾向を認めた．両群ともに，研究終了時には監視歩行以上の歩行能力を獲得することができた．つまり，脳卒中患者の歩行の介助量軽減に寄与することができた．これらは，脳卒中患者の歩行自立度を高めることにつながり，本邦の社会的な問題への解決策の一助となる可能性がある．今後は，症例数を増やすとともに，歩行自立に要する期間や長期効果についての検討が必要であると考える．

ADL については，Barthel Index で評価できる「できる ADL」，FIM で評価できる「している ADL」ともに HAL 群の方が改善する傾向を認めた．特に，できる・している ADL ともに【移乗】，【トイレ動作】，【歩行】，【階段昇降】の項目で改善が認められた．つまり，起立・歩行動作能力の向上にともない，ADL 能力の向上が認められた．これらは，HAL 機能回復治療の実施により，急性期から起立や歩行に関連する動作の反復が可能であり，起立・歩行能力向上に寄与したと考える．その結果として，これら下肢を使用する動作が自力で可能になり（自身で可能な部分が拡大し），介助量が軽減したと考える．この結果は，社会的にもインパクトがあり，脳卒中患者の介助量の軽減や介助者負担の軽減につながる可能性がある．

本研究の 1 回の介入の時間は 20 分間（1 単位）であった．その 20 分間の中で実際に歩行した時間・距離を両群で算出した．実際に歩行した時間（平均）は，HAL 群で約 14 分，CON 群で約 10 分であり，実際に歩行した距離（平

均) は HAL 群で 340m，CON 群で 230m であった．脳卒中治療ガイドライン 2015 では，脳卒中患者の歩行障害に対するリハにおいて，歩行や歩行に関連する下肢訓練の量を多くすることは，歩行能力の改善のために強く勧められている (グレード A)．本研究の介入量については，十分な量が確保できていたかどうかは明らかではない．しかし，介入の内容については，歩行能力向上に寄与する内容であり，特に，HAL 群ではより長い距離を歩行することが可能であった．HAL を使用した歩行は，急性期脳卒中患者の歩行時間や歩行距離を確保できる歩行機能改善治療となる可能性が示唆された．今後は，歩行練習の量のみならず，歩行練習の質についても比較検証していく必要がある．

HAL 地域連携機能回復プログラムの構築については，研究のプロトコルを作成し，各施設への HAL の導入や使用方法の指導等を実施した． B 病院の回復期リハ病棟に入院している脳卒中患者 4 名に HAL を実際に装着し，HAL を用いた歩行練習を実施した．今回，新規で HAL を導入した施設のスタッフは，HAL 熟練のスタッフと一緒に HAL 装着を行うことで，装着時のポイント等を理解することができた．また，実際に HAL を装着している患者は，不安が強いため，十分な説明と同意が必要であり，不安を取り除くような声かけや自信をもってもらえるような治療プログラムの提案が必要であった．これらの HAL 地域連携を通して，HAL 装着適応患者の確立や HAL を操作する側の技量を向上させる必要性が明らかになり，今後の HAL 地域連携機能回復プログラムの構築に必要な基礎資料となった．

E．結論

研究期間中に登録された 40 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，FAC，NIHSS，mRS，Barthel index，Motor FIM などの評価項目で有意な改善を認めた．実行可能性試験のデータを基に，多施設共同非ランダム化比較対照試験を開始し，HAL の有効性について検証した．HAL 群においては，FAC，6 分間歩行距離，麻痺側股伸展角度，ADL が CON 群に比べて改善する傾向を認めた．

HAL地域連携機能回復プログラムについては，研究プロトコルを作成し，HALの操作方法の指導等を行い，回復期リハ病院とのHAL地域連携体制を構築することができた．

資料２

脳腫瘍術後麻痺における HAL 装着リハビリテーションに関する研究

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　茨城県立医療大学付属病院准教授

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、Histrical 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。また，本研究に参加した脳腫瘍術後の２症例を検討した。

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。さらに HAL を使用した症例からは，運動前野症状に対して HAL が有効であ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癒は困難である。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。

また，脳腫瘍患者における、術前より存在する、あるいは術後出現した麻痺についてのリハビリテーション効果は、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。神経機能の予後については、術中運動神経誘発電位や、MRI ガイドナビゲーションにおける錐体路描出、覚醒下手術、術中 MRI 撮像などがもちいられ、温存をはかる工夫が種々なされているが、しかし術後生じた麻痺で回復可能な境界が高強度リハビリテーション、ロボットアシストリハビリテーションによって可能であるならば、手術摘出率の向上、さらには予後向上の一つの転換点となることが推察できる。

そこで本研究では、Glioma 患者に対して、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、維持療法の間に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。また，本研究に参加した脳腫瘍術後麻痺患者２例についても，その効果を検討した。

Ｂ．研究方法

i)　historical control の抽出

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（手術日ー初期治療終了退院）
■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。

ii)症例検討

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 2 例，および，本研究参加した脳腫瘍術後麻痺患者２例について，その結果を検討した。

（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

i)　historical control の抽出

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） 手術日ー退院日	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)症例検討

・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の検討

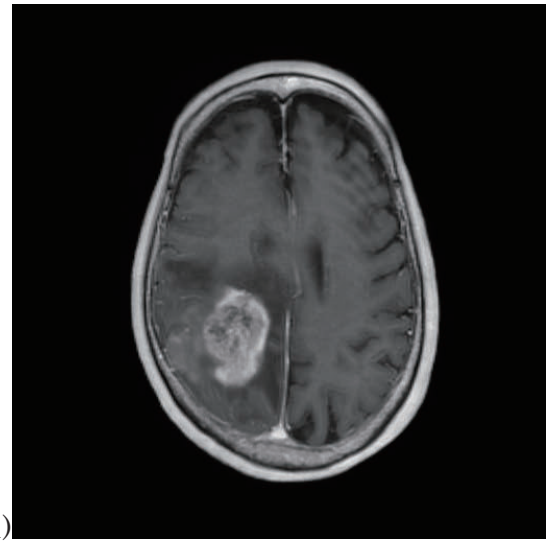
運動障害の有無では、自宅退院率は変化なかった。(74%)一方で、施設療養環境では、外来化学療法が困難となるため、維持化学療法のため自宅介護の努力がなされており介護者の努力のもと、治療のために介護しつつ通院するという症例も見受けられた。

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。

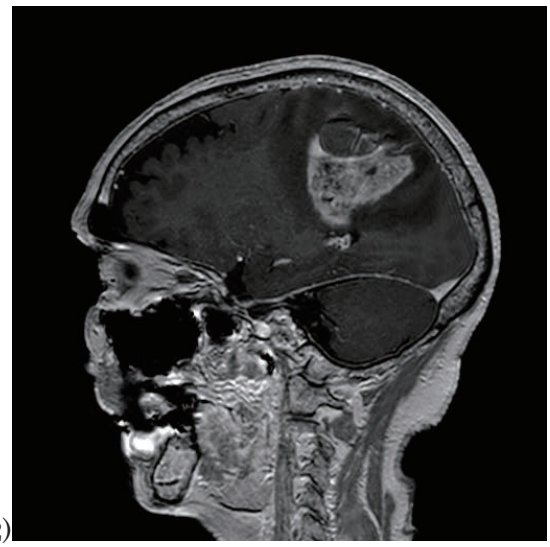
一方で放射線化学療法はほぼ標準治療として、施行されており、この期間はおよそ６週間にわたり、入院で行われていることが多い。術前麻痺からの回復が可能であれば、この時期に回復期リハビリテーションを併用することができれば、有効な可能性があるのではないだろうか。現行の回復期リハビリテーションへの転院は、起算日が手術日となり、放射線化学療法終了時点で、すでにおよそ２ヶ月半が経過しており、３ヶ月以内での受け入れば難しい点が予想され、また、リハビリテーション中は、維持療法としてのテモダール内服が困難であるという問題もある。わずかであるが、今回の検討に、回復期リハビリテーションを先行し、維持療法をその後に行った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

症例１　77 歳女性

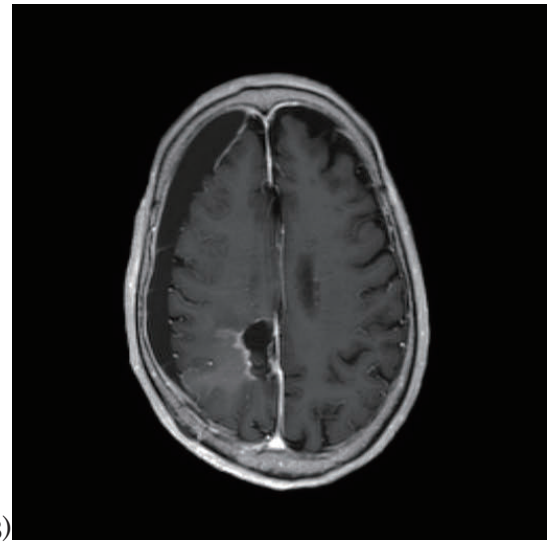
1)



2)



3)



4)

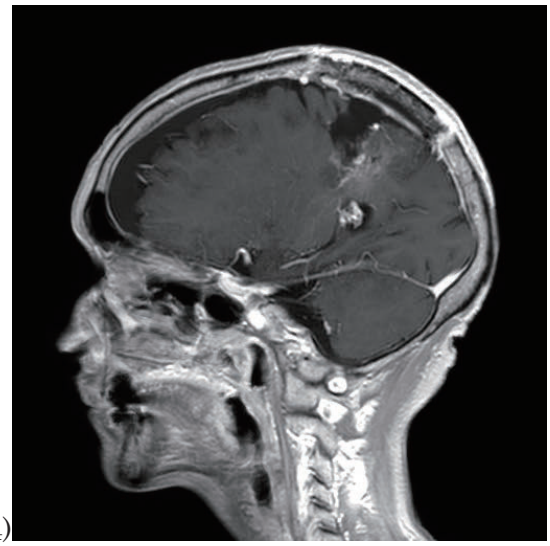


Fig. 1 症例１:右前頭頭頂葉腫瘍　: 1) 術前 Gd 造影 T1 軸断像　2)術前 Gd 造影　矢状断 3) 術後 Gd 造影 T1 軸断像　4) Gd 造影 T1 矢状断像　部分摘出により、造影部分の大部分が摘出されている。

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。

左前頭登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、

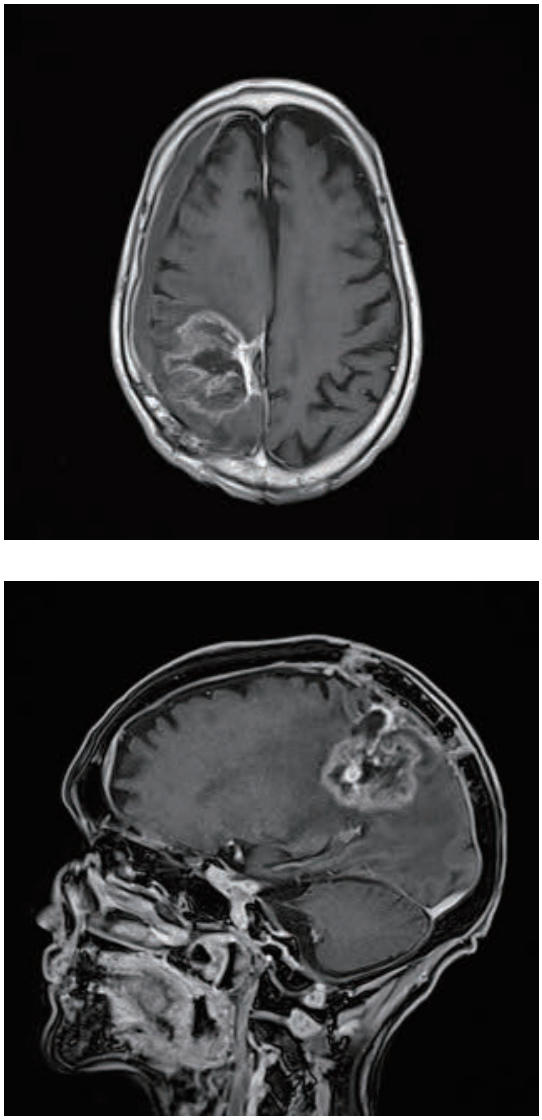


Fig. 2 症例１　術後の状態

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

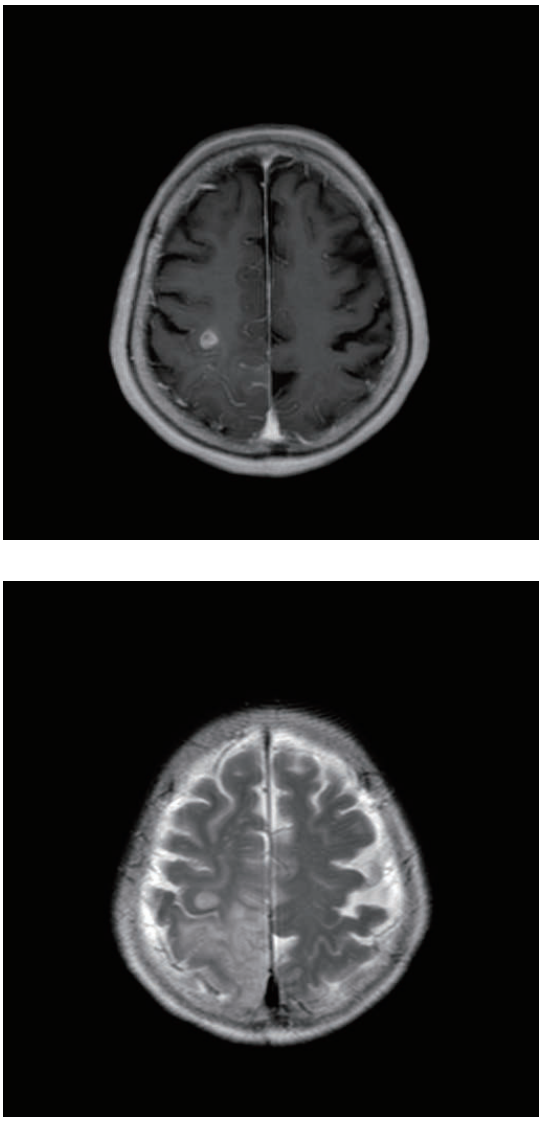


Fig. 3 症例２　右前頭頭頂葉腫瘍

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 は長期画商安静によって、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。

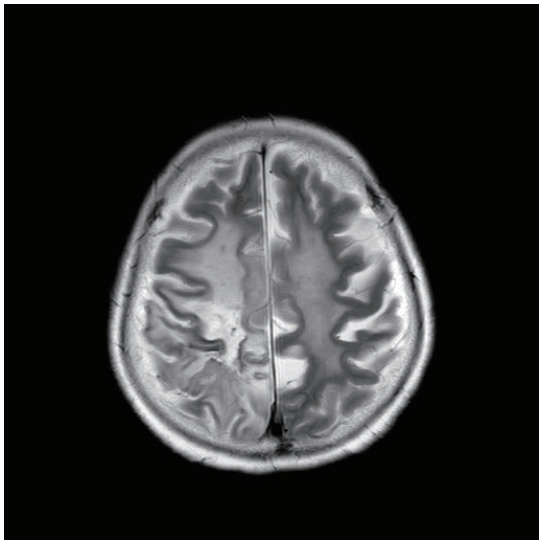


Fig. 4 症例２　周囲浮腫

・本研究に参加した脳腫瘍術後患者の検討

症例３　54 歳男性

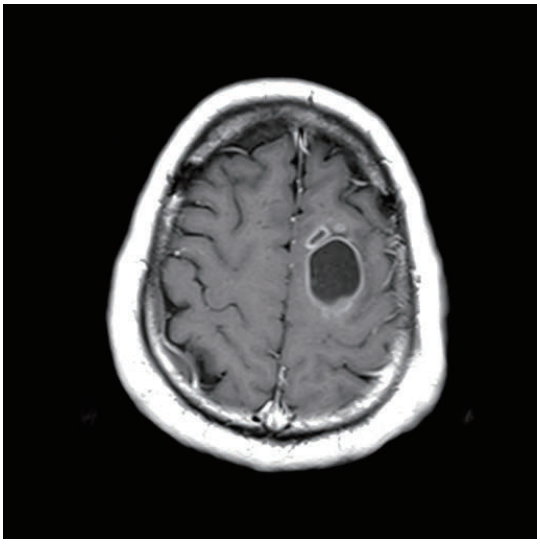


Fig. 5 症例３　術前の前頭葉腫瘍

左前頭葉腫瘍治療にあたり、手術後、HAL 装着リハビリテーション介入を行った。術前の状況は、麻痺あり、前頭葉腫瘍、病理組織診断で WHOIV と診断、術後、後療法とともにリハビリテーションを施行。

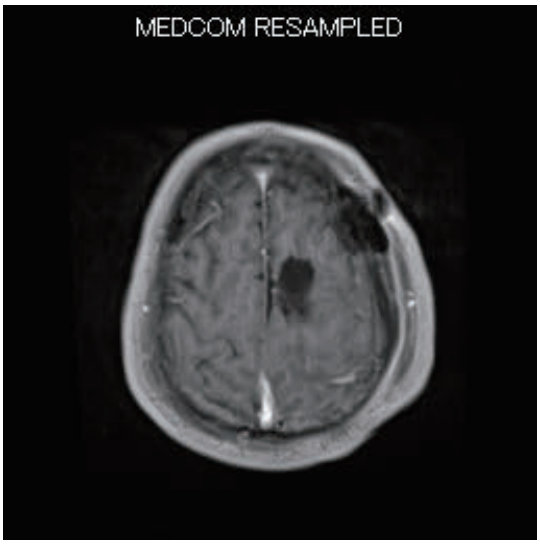


Fig. 6 症例３　術後の状態

前頭葉腫瘍摘出術後。造影領域は切除されている。病変はおもに運動前野に位置し、運動麻痺、失語症状、右空間無視などが出現。

入院期間　115 日、その間 HAL 装着リハビリテーション　4 回を施行。12 Grade test では、1

から２と改善。明らかな有害事象を認めず、経過中にさらに改善傾向となり、2015 年３月現在でもＴ字杖で移動が可能な状態である。

症例４　１６歳女性

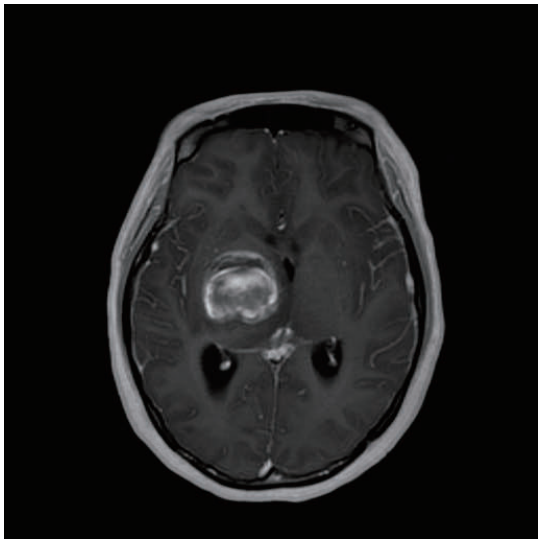


Fig. 7 症例４　術前腫瘍

右基底核に位置する脳腫瘍、閉塞性水頭症を合併し、脳室ドレナージ術を併用した。腫瘍そのものは、生検で診断。腫瘍内出血を併発しており、麻痺が強度であったことから、ベッドサイドで単関節型 HAL を用いたリハビリテーションを左上肢の屈曲伸展に対して、合計４回施行した。

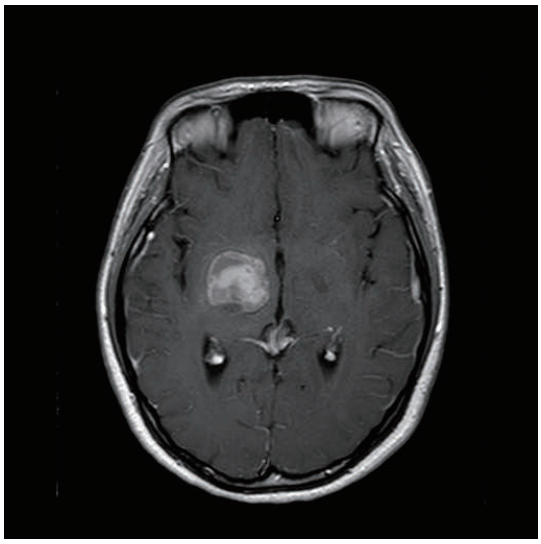


Fig. 8 症例４　周囲浮腫の改善

以後、近医でリハビリテーションを行うこととなり、自宅退院。日常生活ほぼ自立。入院期間５５日、経過中の有害事象なし。

D. 考察

後方視的な検討で、悪性脳腫瘍治療の経過に、強化リハビリテーション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。

検討の結果、

■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う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、後療法の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、強化リハビリテーション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。

本研究参加者のうち, 脳腫瘍術後２例を提示したが、いずれも有害事象をみとめず、遂行可能であった。とくに症例１のごとく、SMA 症候群を呈する可能性のある症例については、とくに回復早期の利用が、治療期間の短縮に有用な可能性が示唆された。

SMA 症候群は筋緊張が維持される一方で、自発運動の低下、対側の失認などをあわせるものですが、数週間以内に粗大な麻痺が改善し、長期経過で完全に症状が消失するとされております。(Bannur U, Rajshekhar V. 2000 Br J Neurosurg)日本大学の深谷先生からは切除範囲と症状についての詳細な検討が報告されており(Acta Neurochir Suppl. 2003;87.)、これらから、良性 glioma の病変部位と、SMA 出現の蓋然性についても予想がある程度可能とされている。それによれば、primary motor cortex 近傍の腫瘍摘出術（ MEP で D wave が 50% 以上残存）を対象として、上前頭回と、AC vertical line との関係で以下の４群に分けた時、

- Group A, above the superior frontal sulcus and posterior to a AC vertical line.
- Group B extended anterior to the AC vertical line
- Group C extended below the superior frontal sulcus .
- Group D extended to both of these two boundaries.

Group D では、術直後より、麻痺、失認症状するものの、 下肢症状は速やかに改善、 上肢巧緻運動障害が１年以上遷延したとのことである。

上肢巧緻運動障害にかんしては、 速やかに改善することが一般的で、

2 of the Group A patients (33%)

2 of the Group B patients (50%)　うち１例が一年以上遷延

3 of the Group C patients (60%)　うち１例が一年以上遷延

ということであるので、Motor cortex が残っていれば永続麻痺や麻痺は多くないといえる。また今回の HAL による歩行訓練を念頭に置くと下肢運動機能はいずれも速やかに改善しており、早期離床のための利用価値はあるように考えられた。

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リハビリテーションが時期としてはふさわしいと推察される。

資料３

脳卒中急性期患者ならびに脳性麻痺患者に対するロボットスーツ 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

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る HAL において、これまで報告のない脳卒中急性期患者、および脳性麻痺患者に対して、系統的な HAL を用いた機能回復アプローチの構築に向け、介入研究を行った。脳卒中急性期患者においては、病態・重症度、回復程度に応じた 5 段階式の治療プログラムを作成し、脳性麻痺患者においては現状利用できる成人用 HAL を用いた歩行プログラムについて、それぞれの実行可能性の検証を行った。

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。急性期からの課題指向型の練習が早期の運動機能の改善に有用である可能性が指摘されており、HAL を用いた運動学習は有効な手段となりえるものと考えられる。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いての 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。

また、脳性麻痺患者においても、歩行に対する課題特異的なトレーニングが歩行機能改善に効果を発揮するとの報告が、近年出されている。特に GMFCS レベルⅠ,Ⅱの児に対するトレッドミル歩行トレーニングは、歩行速度や歩行距離を改善し、さらに GMFCS Ⅰ～Ⅳレベルの対象児に対して lokomat® system を用いた body weght supported treadmill training により、歩行速度の増加が得られることが報告されている。装着型ロボット HAL（Hybrid Assistive Limb）は装着者の筋活動とプログラムされた歩行アルゴリズムを統合して両側股関節、膝関節の運動を個別に適切なトルク量に調整して補助することができる。このため、自立歩行を獲得したことのない脳性麻痺患者においての課題特異的歩行学習においてはきわめて有用な装置であると考えられる。今回、成人で使用されている HAL 医療用下肢タイプを用い、脳性麻痺患者への歩行練習における実行可能性、有効性について探索的に検討した。

B.研究方法

Ⅰ)脳卒中急性期患者に対する HAL を用いた段階式治療プログラム

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、以下のプロトコールを策定し、実施した。（上肢については、ⅱ）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	従命動作が健側にて可能
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ってから、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ってから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
<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。
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)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。

<STEPⅠ>
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
<STEPⅡ>
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
<STEPⅢ>
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、いずれかのみの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-Flx 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
<STEPⅤ>
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

Ⅱ)脳性麻痺患者に対する HAL を用いた歩行練習プログラムに関する検討

成人用 HAL が適合する身長 135cm 以上の歩行器使用にて立位保持が可能であり、歩行への意欲がある脳性麻痺四肢麻痺患者 7 例（平均年齢 18.6 歳（12 歳～26 歳）、男 3 名女 4 名）を対象とした。HAL を用いた歩行練習は、通常のリハビリテーションの際に使用している歩行器（Pacer Gait）もしくは吊り下げ式免荷装置（All-in-One）を使用し、25m の屋内平坦な周回コースにて実施した。HAL 装着前に 6m 歩行テスト計測を行い、HAL 装着後、HAL を装着した歩行訓練を 1 回 40 分間実施し、その後 HAL を取り外したのち、再度 6m 歩行テスト計測を行った。このセッションを週 2 回連続 4 週計 8 回実施した。6m 歩行テスト計測では、HAL 歩行練習時と同様の歩行器、もしくは、つりさげ式免荷装置を使用して実施し、快適歩行速度、歩幅、ケイデンスを計測した。また矢状面からのビデオを撮像し、股・膝関節の稼働角度、体幹角度をビデオから二次元動作解析ソフト DartFishver8.0 にて計測した。
（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

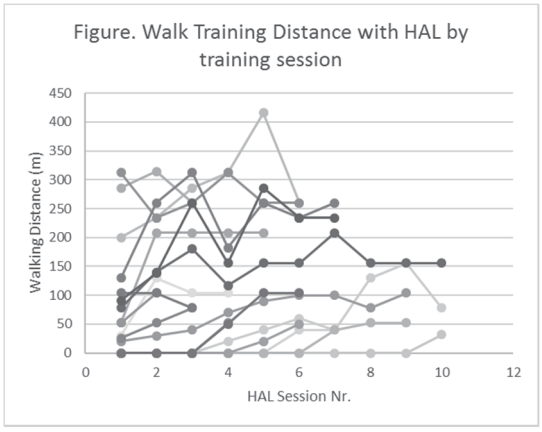
Ⅰ)脳卒中急性期患者に対する HAL を用いた段階式治療プログラム

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。

Table. Patient characteristics

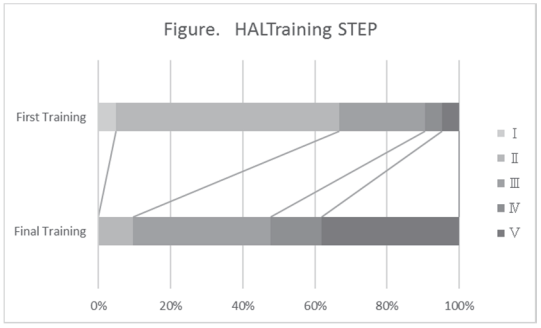
Case	Age (years)	Sex	Type of stroke	Lesion	Side of paresis	Time from onset to inclusion (days)	Hospital Stay (days)	Duration of HAL training (days)	Number of HAL training sessions
1	65	M	H	Putamen	R	20	39	15	7
2	72	F	H	Putamen	L	12	30	16	5
3	83	M	I	C.R.	L	14	39	22	7
4	67	M	H	Putamen	R	5	45	36	10
5	73	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。STEPⅡ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（STEPⅢ以上）が実施可能となった。

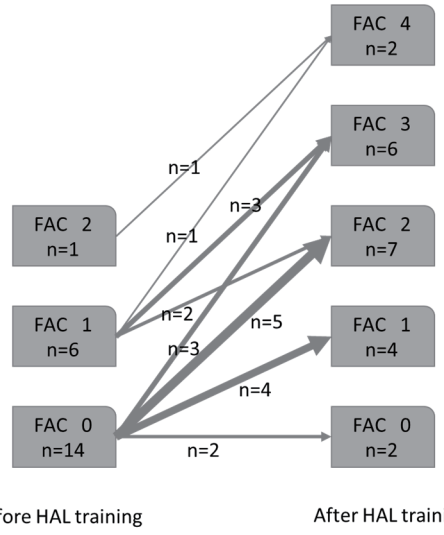


介入前後の Functional Ambulation Category(FAC)12 は以下の通りであ

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 FAC1 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。

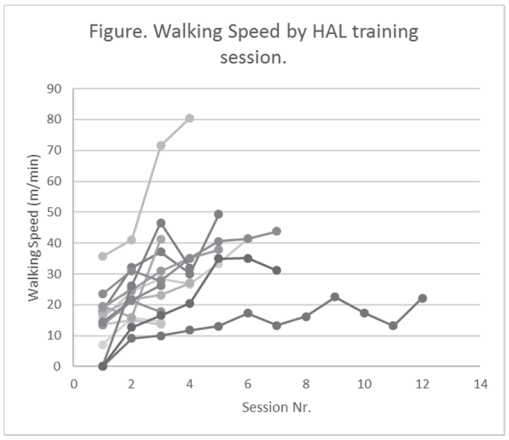
10m 歩行テストにおいても、快適歩行速度の改善が認められ、（介入前 18.7m/min 、介入後 29.6m/min 、p<0.01）、歩行率の改善（介入前 65.9steps/min、介入後 91.6steps/min、p<0.001）が認められた。歩行速度は、おおむね、HAL session を重ねるたびに改善が認められる傾向にあった。

Figure. Comparison of Functional Ambulation Category



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）	
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



ⅱ)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。

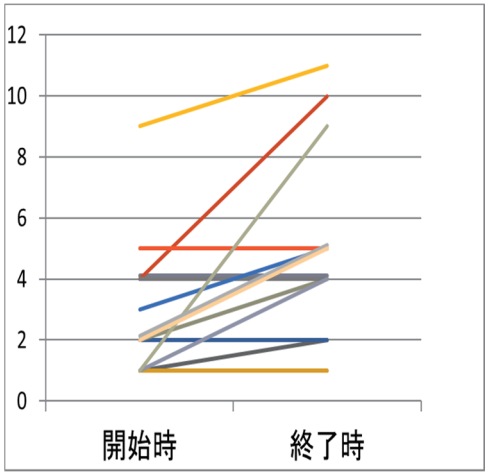
＜患者背景＞

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)	転帰
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・假血)	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(右円蓋部)	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	

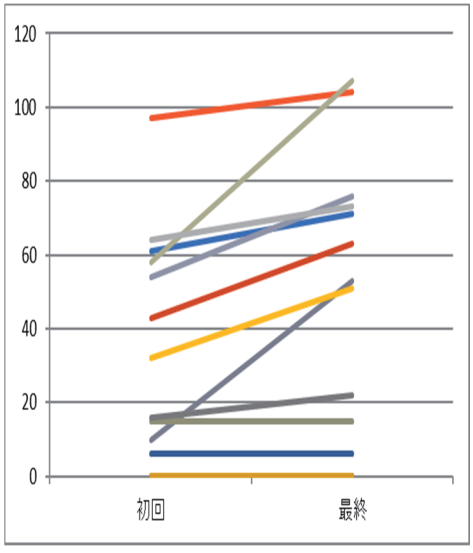
片麻痺 12 グレード評価においては、14 例中 8 例が上肢項目において改善

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。

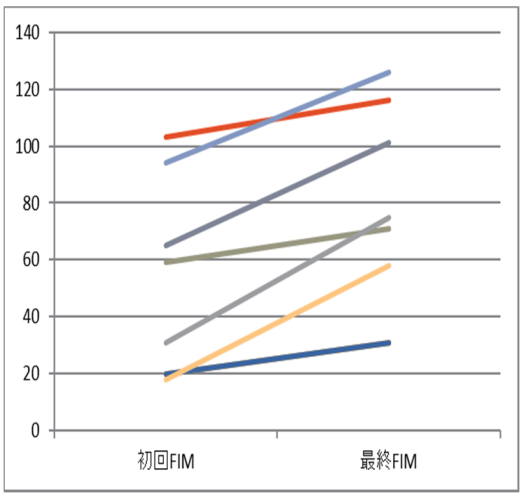
<上肢 12 段階片麻痺スコア>



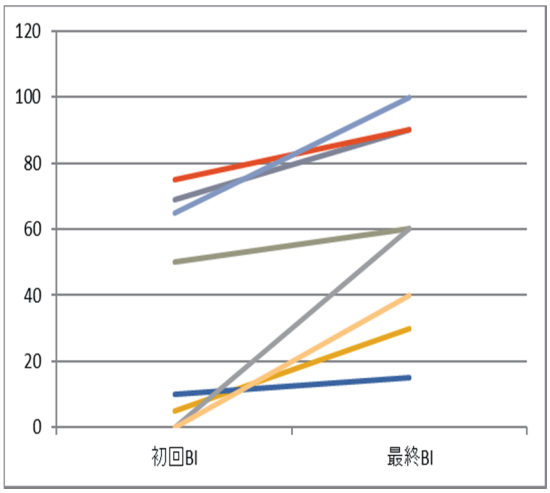
<Fugl-Meyer Assessment Score>



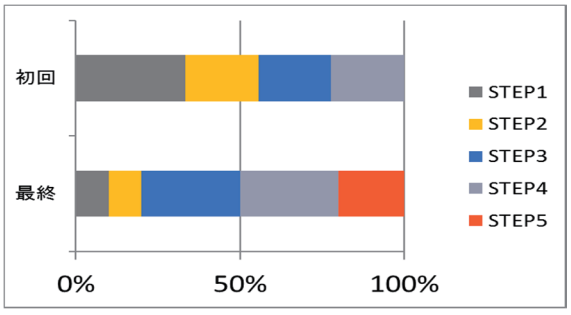
<FIM スコア>



<Barthel Index>

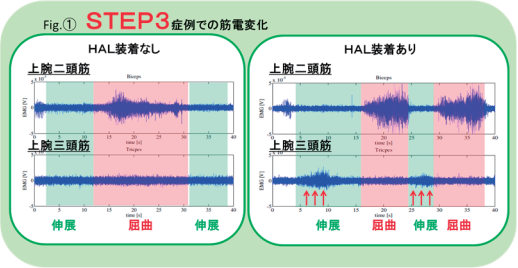


<HAL 介入初回最終の練習内容>

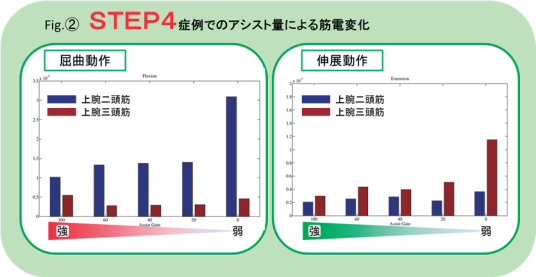


各 STEP での練習時における筋活動の変化について、あわせて検討を行

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。



Ⅱ)脳性麻痺患者に対する HAL を用いた歩行練習プログラムに関する検討

対象患者は、全例が痙直型四肢麻痺であり、GMFCS レベルは、Ⅲが 3 名、Ⅳが 4 名であった（表 1）。BMI が 15.0 以下の 3 例で HAL 装着に際し、骨盤帯、大腿、下腿にウレタン緩衝材を必要とした（fig.1）。また、内反尖足変形の強い 2 例で短下肢装具着用が必要であった。1 例において電極装着

表1.対象患者背景

	性	年齢	身長	体重	BMI	麻痺型	原疾患	GMFCS
Patient 1	F	15	150	26	11.6	痙直型	新生児脳出血	Ⅳ
Patient 2	F	17	149	33	14.9	痙直型	脳室周囲白質軟化症	Ⅳ
Patient 3	F	26	152	46	19.9	痙直型	脳室周囲白質軟化症	Ⅲ
Patient 4	M	22	178	34	10.7	痙直型	厚脳回症	Ⅳ
Patient 5	F	22	150	39	17.3	痙直型	脳室周囲白質軟化症	Ⅲ
Patient 6	M	12	138	36	18.9	痙直型	髄膜瘤・水頭症	Ⅲ
Patient 7	M	16	157	59	23.9	痙直型	脳室周囲白質軟化症	Ⅳ

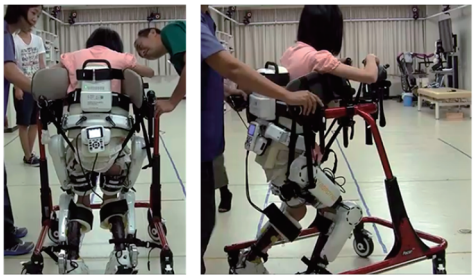


Fig.1 HAL装着の様子
歩行器（Pacer Gait Trainer®）、必要に応じて下肢装具と併用
HALカフ部はウレタン素材にて補填した

部位の発赤を認めたが、そのほか、有害事象の出現なく、全例において規定の 8 回のセッションを完遂することができた。

6m 歩行試験においては、全例において歩行速度の改善が認められた（fig.2）（介入前平均 15.1m/min、介入後平均 26.2m/min、p=0.003）。歩幅については、1 例を除き 6 例において拡大（fig.3）（介入前平均０．25m、介入後平均 0.30m、p=0.028）、全例において歩行率の増加（介入前平均 72.4steps/min、介入後平均 92.6steps/min、p=0.006）が見られた（Fig.4）。

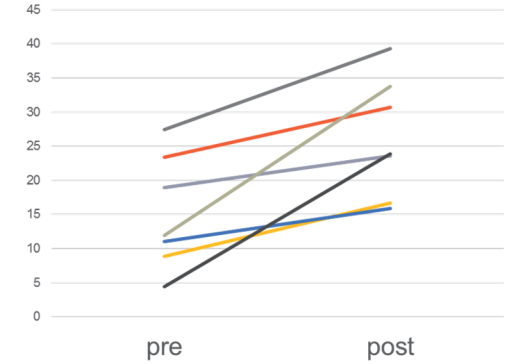


Fig.2 HAL介入前後の6m快適歩行速度比較

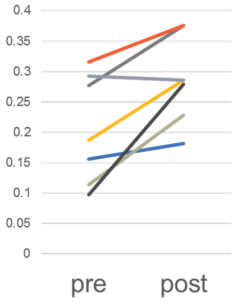


Fig.3 HAL介入前後の歩幅比較

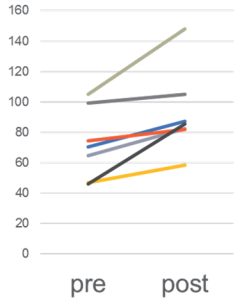


Fig.4 HAL介入前後の歩行率比較

歩容分析では初期接地時における股関節屈曲角度は、もともと 25° を超える過屈曲傾向にあった症例では、減少する傾向にあり（介入前 33.5°、介入後 30.2°）、25° 以下であった症例では、増大する傾向（介入前 12.9°、30.9°）にあった（Fig.5）。一方、初期接地時における膝関節屈曲角度は減少し（介入前 45.8°、介入後 38.2°）、より伸展するようになった（Fig.6）。

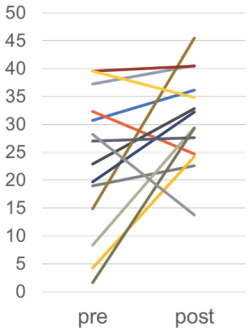


Fig.5 HAL介入前後の初期接地時股関節屈曲角度

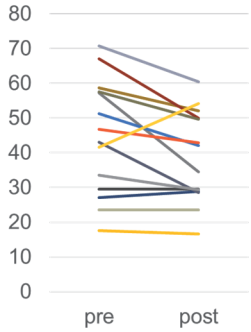
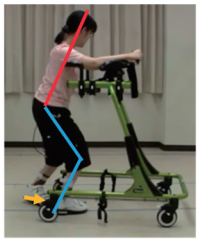


Fig.6 HAL介入前後の初期接地時膝関節屈曲角度

また、体幹前傾の改善が認められた症例もみられた。また内転筋群の緊張が緩和され、はさみ足の改善をみた症例もみられた。



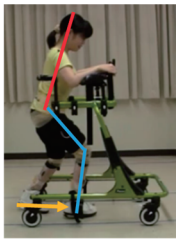


Fig.7 HAL介入前後の歩容変化 介入前（右）に比して介入後（左）においては、骨盤前傾の改善、股関節屈曲角度の増大、膝屈曲角度改善が得られ、歩幅の拡大がみられている

D. 考察

Ⅰ)脳卒中急性期患者に対する HAL を用いた段階式治療プログラム

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。

患者の状態に合わせた本プログラムは、各段階においての安全基準、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 において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、効率的なリハビリテーション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。

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 STEPⅣ、および、STEPⅤ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るべきではあるが、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。

ⅱ)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。

STEPⅠ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。STEPⅢ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、STEPⅢ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、STEPⅣ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、主動作筋の筋活動は、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、主動作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、STEPⅢ・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。

Ⅱ)脳性麻痺患者に対する HAL を用いた歩行練習プログラムに関する検討

痙直型脳性麻痺患者 7 名において、HAL を用いた歩行練習プログラムを実施した。全例においてプログラムの遂行が可能であり、有害事象は認められなかった。全例において、快適歩行速度の改善が認められた。これは、初期接地時における股関節屈曲角度の増加、および、膝関節の過屈曲の改善による歩幅の拡大、および、歩行パターンジェネレーターの賦活による歩行率の改善によるものと考えられる。一般に、股関節屈曲の増大は、膝関節屈曲モーメントの増大に働く。今回、股関節屈曲が増大する一方で、相反して膝関節が伸展傾向に働いたことは、両関節を同時に補助する HAL 特有の歩行パターンの運動学習によるものと考えられる。

一方、全例において GMFCS レベルに変化はなく、日常生活レベルでの

移動能力の改善にまでは至らなかった。今回の介入は合計 8 回 4 週間と限定されたものであった。運動学習の観点からは、より集中的、長期間に実施することでより効果が得られた可能性がある。また HAL の適合サイズにあわせる必要から、実施した年齢が平均 18 歳、最若年者でも 12 歳であった。いずれの症例においても、股関節・膝関節の伸展制限・足関節の背屈制限が見られており、second impairment を生じていたと考えられる。発達の観点からも、より早期からの HAL を用いた歩行練習が開始できれば、より効果的な治療となる可能性が示唆される。

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。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対照群との 2 群比較試験が必要であると考えられる。

また、HAL を用いた歩行訓練は脳性麻痺患者の歩行障害においても実施可能であり、有効な歩行訓練機器となる可能性が示唆された。今後、ボツリヌス療法やバクロフェン髄注療法、神経縮小術や後根切除術と併用することで、より歩行の獲得に有用である可能性があり、より早期からの導入のため小型化が待たれる。

ロボットスーツ HAL は歩行に対する課題指向型運動学習を行う上では大変有用な機械である。一方、課題指向型となるためには、練習の意図を十分に検討し、目的のもとアシスト量の調整が重要である。一機械として使用するにあたり、適切な運用が望まれる。

労災疾病臨床研究事業費補助金
総合研究報告書

資料４

重度脊髄障害者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

研究要旨

HAL（Hybrid Assistive Limb）は人・機械系・情報系を融合複合するサイバニクス技術に基づき装着者の動作意思に対応した生体電位信号を駆使しいて人の運動機能を補助する世界初の機能再生治療用人-ロボット一体化システムである。本研究では、昨年に引き続き 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) は運動意思由来の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。両脚タイプは、下肢外骨格に左右の股関節、膝関節の矢状面運動を実現するアクチュエータを搭載し、各関節の屈曲・伸展筋群の神経筋活動に応じて歩行時の人-機械一体化動作を行う。近年、脊髄障害例や脳血管障害例において HAL 介入後の歩行能力の改善が報告されているが、今後，歩容の運動学的特性を明らかにしていくことで、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、後縦靭帯骨化症 (OPLL) に伴う重度脊髄障害の術後急性期に、HAL を用いた歩行介入を施行した 2 例を対象に歩行解析を行った。

Ｂ．研究方法

術後急性期の HAL を用いた歩行訓練において、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) を用いて歩行計測を行った。動作は、HAL 介入期間の前後で速度、歩幅、歩行率の他、下肢矢状面関節角度について全サイクル・左右の平均を 評価した。筋活動は、HAL 介入の全回において HAL 装着下､および非装着下で計測し、整流化、 移動平均後の値を活動量として、周期ごとの時間正規化を行い、全サイクル・左右の平均を評価した。

症例 1: 70 歳代女性。胸椎 OPLL に対する後方除圧固定術後 15 日目から HAL による歩行介入を開始し、6 週間にわたり計 7 回実施した。10 m 歩行試験 HAL 非装着下で適歩行速度、歩幅、歩行率は HAL 介入前 40 m/min, 0.47 m, 85 step/min, 5 回目では 56 m/min, 0.57 m, 98 step/min と、改善を認めた症例である。0 回目と 5 回目で 3 次元下肢動作計測を実施した。

症例 2: 60 歳代男性。頚椎・胸椎 OPLL に対する後方除圧固定術後 43 日目から HAL による歩行介入を開始し 4 週間にわたり計 10 回実施した。HAL 介入期間前後で HAL 非装着下で快適歩行速度は 7.2 m/min から 30 m/min へと改善した。

C．研究結果

症例 1: 0回目と比較して5回目で遊脚期股関節最大屈曲:+23◦, 膝関節最大屈曲:+14◦, 前遊脚期足関節最大底屈: +13◦ であった。7 回を通してHAL 装着下において HAL 非装着下と比較して最大活動電位は大臀筋: 平均+14 (-28 ～ +63)%, 大腿四頭筋:-13(-37 ～ +26)%、ハムストリングス: +23(-14 ～ +75)%, 前脛骨筋: +11 (-21 ～ +26)%, 腓腹筋: -6(-20 ～ +7)%であった。歩行周期に対する遊脚期の活動割合は大臀筋: -8 (-14 ～ - 4)%, 大腿四頭筋: +2 (-4 ～ +7) %, ハムストリングス: -6 (-13 ～ +3)%, 前脛骨筋: +4 (-3 ～11)%, 腓腹筋: +6 (0 ～ +13)%であった。

症例 2: 下肢関節矢状面角度可動域は股関節で 7◦ → 35◦, 膝関節で 20◦ → 59◦と改善した。大腿四頭筋、大殿筋の立脚期活動量は HAL 装着下において HAL 非装着下と比較し初回で+215%, +67%, 2 回目以降平均-10%, +7%であっ た。

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、HAL 装着歩行下で下肢筋活動が誘発・抑制されたことが歩容の改善につながったと考えられた。

E．結論

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。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関節協調 運動の改善に有効である可能性が推察された。

資料５

急性期脳卒中患者における拡散テンソルと機能的 MRI による評価と運動機能

研究分担者　松下 明　　茨城県立医療大学保健医療学部付属病院講師
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
研究分担者　増本智彦　　筑波大学放射線診断科准教授

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 運動処置）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 運動処置の前後，あるは経過中に拡散テンソル画像，安静時機能的 MRI を撮影し，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, MRI による脳機能の評価と運動機能の回復過程との関連性を検討することを目的とした

初年度では，HAL 運動処置前後で拡散テンソル画像と運動時機能的 MRI，安静時機能的 MRI を撮影し，多面的に検討した。出血による磁場の乱れや，運動時の動きによるアーチファクトなどの問題もあるものの，一部に評価可能な結果を得た。また，安静時機能的 MRI の撮影，解析が可能であることが示された。次年度以降では，それらの結果を踏まえて HAL 運動処置中に複数回の安静時機能的 MRI を撮影し，運動機能指標と関連するネットワークも確認された。

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 運動処置）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，脳機能画像を用いて運動機能に関連した脳機能を，拡散テンソル画像，機能的 MRI を用いて評価することを目的とした。拡散テンソル画像においては，広く利用されている拡散異方性 FA に着目した。また，機能的 MRI においては，臨床でも用いられている運動時の機能的 MRI の他に，近年，急速に開発が進められている安静時機能的 MRI を用いた評価指標の一つである機能的接続性 (functional connectivity; FC)に着目した。回復過程に関連する因子や領域を明らかにすることを目的とするため，これらの指標と運動機能評価との関連性を検討した。

Ｂ．研究方法

Ⅰ) 多面的検討

期間は平成 26 年 10 月～平成 27 年 2 月の５ヶ月間。期間中に急性期脳脊髄疾患で筑波大学附

属病院に入院し，HAL 運動処置を行った 27 例（60.3±14.1 歳；男性 15 名，女性 12 名）から，その前後(Pre and Post)に MRI を撮影でき，かつ，撮影時の動きアーチファクトの影響が少なかった以下の 3 名を対象とした。

Case 1: 43 歳 女性 左前頭頭頂葉 AVM
Case 2: 65 歳 男性 右放線冠 脳梗塞
Case 3: 67 歳 男性 左皮殻 出血

撮影は筑波大学附属病院 Ingenia 3.0T (Philips) を用いた。以下に示す機能画像の他に，T1 強調画像および FLAIR を撮影した。また，運動機能評価として，FIM を用いた前後の比較を行った。

○拡散テンソル画像 (DTI)

解剖学的な結合性を評価するために，15 軸，b=0,1000 の条件で，DTI を撮影した（撮影時間 3 分 40 秒）。解析は症例毎に，Volume-One および dTV を用いて行った。

○運動時機能的 MRI (fMRI)

運動タスクとしては，HAL が補助する関節に合わせて，上肢は肘の屈伸，下肢は膝の屈伸を選択した。25 秒間の安静と 25 秒間の屈伸運動を 4 回繰り返すように指示を行い，その間の fMRI を撮影した（合計 3 分 20 秒）。また，運動の開始と終了を示すために，MRI と同期する自作ソフトウェアを用いて，MRI 室内のスクリーンに指示を投影した。結果の解析は SPM12 を用いて，症例毎に行った。

○安静時機能的 MRI (rsfMRI)

安静時の機能的結合性を評価するために，閉眼安静時の rsfMRI 撮影を約 6 分間行った。解析は，3 症例・前後をまとめて Melodic(FSL) を用いて行った。

II）安静時機能的 MRI による検討（1）

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 セラピーを行い，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 セラピー時の歩行速度（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，多重解析補正（false discovery rate $p<0.05$）を行った上で，有意な FC を示した。

III）安静時機能的 MRI による検討（2）

期間は平成 28 年 9 月～平成 29 年 1 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 運動処置を行い，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 運動処置時の歩行速度（6m 歩行テスト），および，その時点での Brunnstrom stage を用いた。

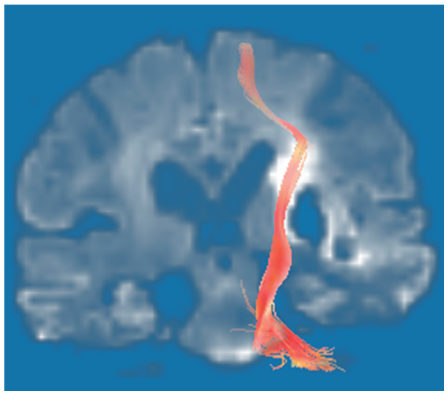
○安静時機能的 MRI (rsfMRI)

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，多重解析補正（false 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。

Pre



Post

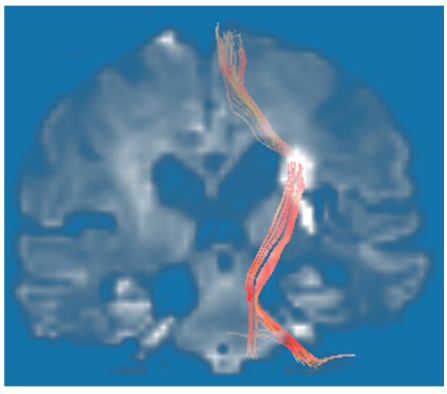


図1　左皮質脊髄路のトラクトグラフィー（Case 3）Pre では，血腫による圧迫により皮質脊髄路の変位が観察されたが，トラクトの描出は良好であった。一方，Post では変位が見られなくなったが，トラクトの描出は不良となった。

C．研究結果

I) 多面的検討

発症から Pre 撮影までは，Case 1,2,3 それぞれ，8 日，6 日，8 日であった。

○運動機能評価

FIM の得点は，Case 1,2,3 それぞれ，37→87, 69→101, 52→63 と，いずれも改善した。

○DTI

Case 1,2 の皮質脊髄路トラクトグラフィーでは，前後で視覚的な差異は認めなかった。しかし，Case 3 においては，Post で描出不良を認めた（図1）。一方，大脳脚部での FA 値の左右差（患側-健側）を前後で比較すると，Post 時に左右差が小さくなっていることが分かった（表1）。

○fMRI

表1　大脳脚部の FA 値の比較

Case	前			後		
	麻痺側FA	健常側FA	差	麻痺側FA	健常側FA	差
1	0.60	0.65	−0.05	0.59	0.60	−0.01
2	0.67	0.72	−0.05	0.52	0.54	−0.02
3	0.57	0.63	−0.06	0.42	0.47	−0.05

Case 1 において，下肢運動（患側右膝の屈伸）時の賦活は両側運動野に見られ，Post 時には患側(左)運動野の賦活が健側(右)に比べて相対的に強くなることが観察された（図２）。上肢運動（患側右肘の屈伸）時も，同様の傾向が見られた。Case 2, 3 では，下肢運動時は同様に患側の運動野の賦活増加と健側の賦活減少を示したが，上肢運動時では賦活が不明瞭であった。

○rsfMRI

Case 1-3 を合わせて独立成分分析による機能的結合性を評価した。最も強い独立成分として，default mode network と考えられる頭頂葉内側と前頭葉・側頭葉を結ぶ経路が検出された（図３）。その他，視覚系や感覚運動系を結ぶ経路なども，それぞれ検出された。

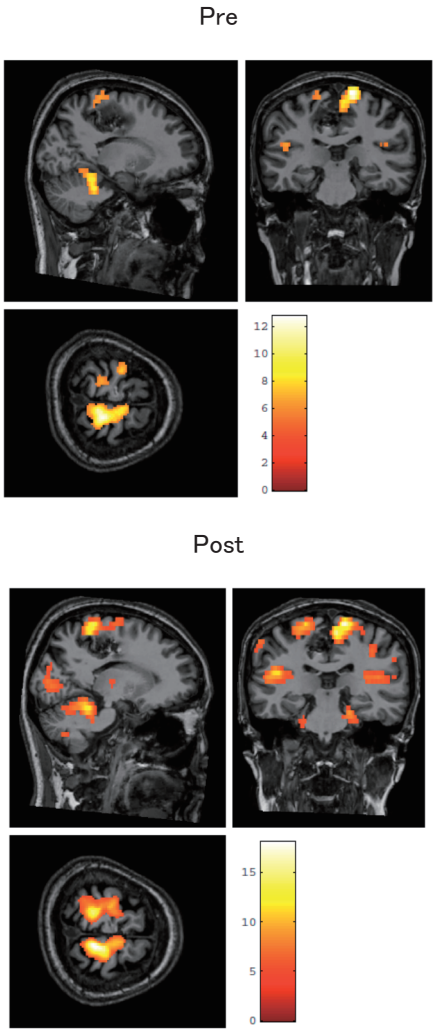


図2　患側 右膝屈伸時の機能的 MRI（Case 1）
Post において，右に比べて，左運動野（患側）の賦活が増加した。

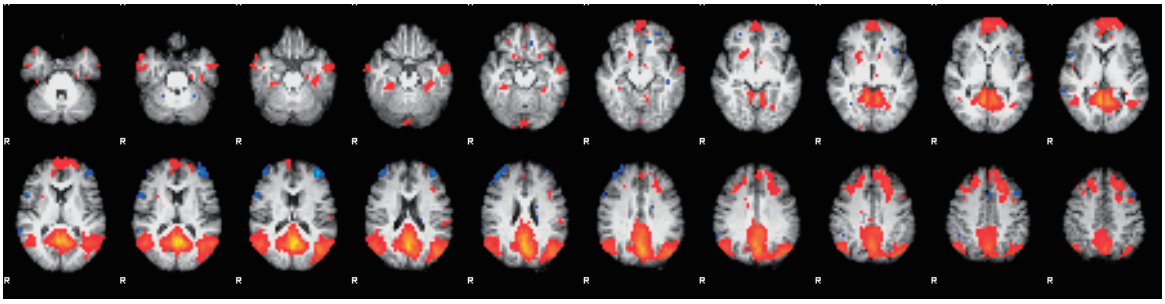


図3　安静時機能的 MRI による Default mode network（Case 1-3）

表 2　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

II)安静時機能的 MRI による検討（1）

対象患者の詳細を表 2 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。いずれも左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 4 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 セラピーが可能で, 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 5 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 5 上段左)。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。

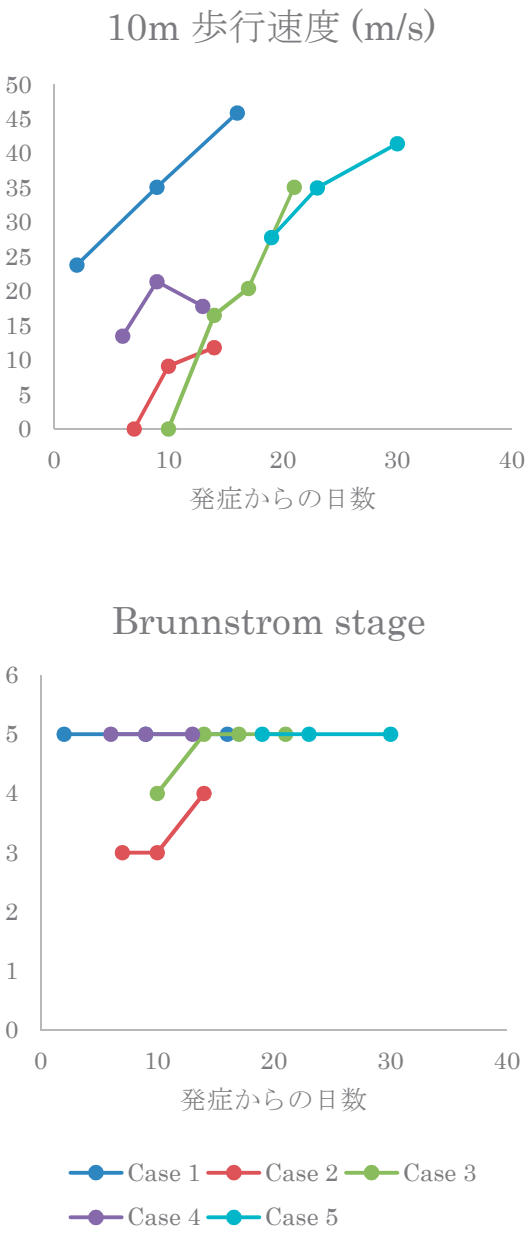


図 4　運動機能評価の推移

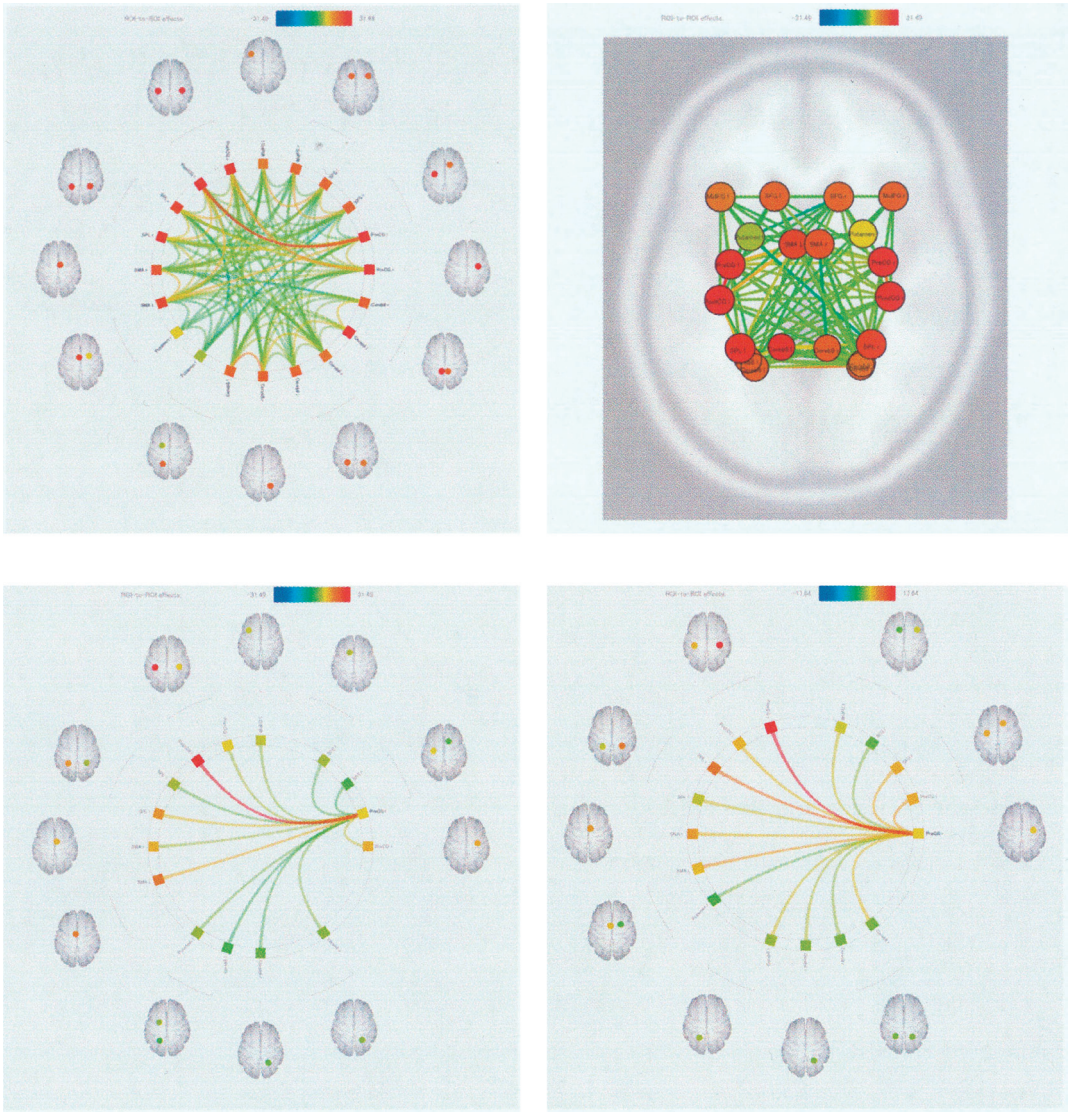


図 5　運動関連領域間の functional connectivity (FC)
上段左）運動関連領域を関心領域(ROI)として，全 5 例の安静時機能的 MRI を元に作成
上段右）ROI の位置を簡易的に頭頂側からの投影図として示す
下段左）左中心前回からのネットワーク
下段右）右中心前回からのネットワーク
　いずれも，多重比較補正(false discovery rate, $p<0.05$)後に有意を示した FC

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 6)。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。

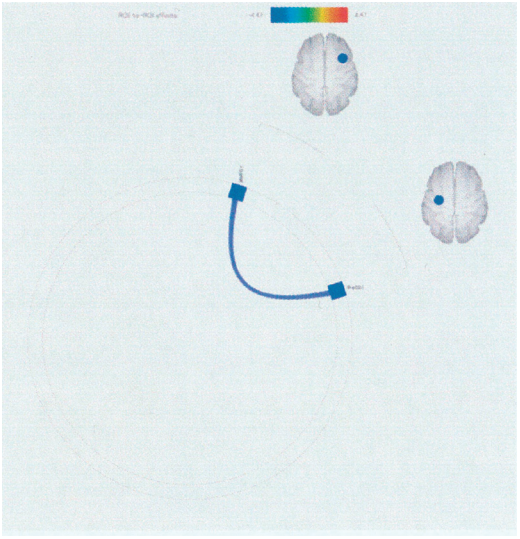
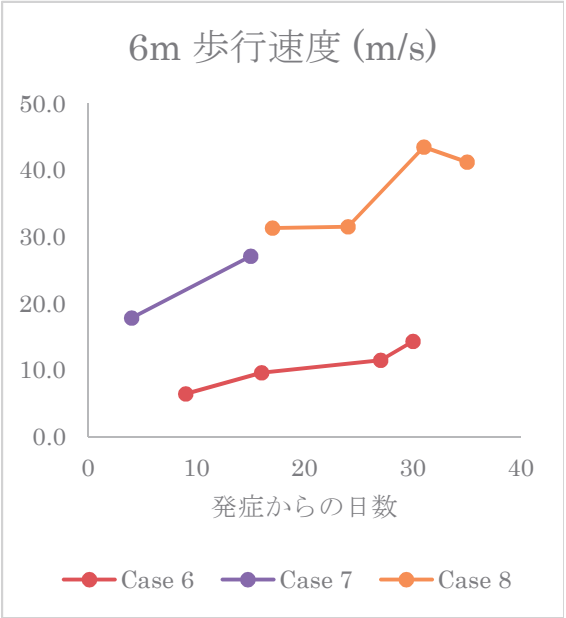


図 6　左中心前回と右中前頭回を結ぶ FC
10m 歩行速度と負の相関を示す
多重比較補正(false discovery rate, p<0.05)を用いた



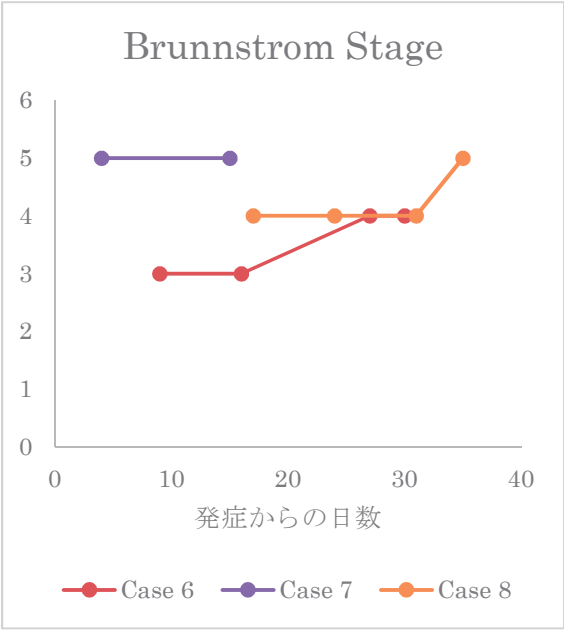


図 7　運動機能評価の推移

III)安静時機能的 MRI による検討（2）

対象患者の詳細を表 3 に示す。対象は 3 名（男性 1 名, 女性 2 名）, 年齢　平均 59. 0 歳（55-67）, 全例脳梗塞。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 7 に示す。6m 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 セラピーが可能で，かつ，6m 歩行速度の計測が可能であった症例であったことから，最終的には stage 4-5 を示した。

○安静時機能的 MRI (rsfMRI)

全 3 例，計 10 スキャン分の rsfMRI に基づい

表 3　患者情報

Case	年齢（歳）	性別	診断	病変部位	症状
6	67	女	アテローム血栓性脳梗塞	右内包後脚	左片麻痺
7	55	男	ラクナ脳梗塞	右基底核～放線冠	左片麻痺
8	55	女	アテローム血栓性脳梗塞	右大脳動脈領域	左片麻痺

た機能的接続性(FC)の計算結果を図 8 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 9)。さらに，中心前回からの FC を左右それぞれに分けて図 3 に示す。それぞれ前頭葉・頭頂葉・被殻・小脳へ正の結合を示す FC を認めた。

続いて，FC の強さと 6m 歩行速度との回帰分析を行った。多重比較補正（false discovery rate $p<0.05$）にて有意であったものは，左補足運動野と右被殻間の FC であった（図 10)。またこの関係は，負の相関を示した。

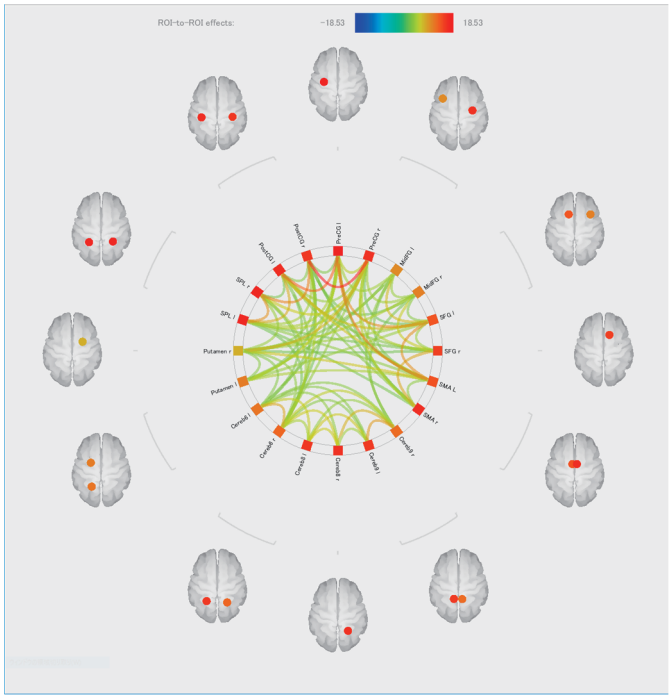


図 8　運動関連領域間の functional connectivity (FC)
運動関連領域を関心領域(ROI)として，全 3 例の安静時機能的 MRI を元に作成した。
いずれも，多重比較補正(false discovery rate, $p<0.05$)にて有意であった FC を示した。

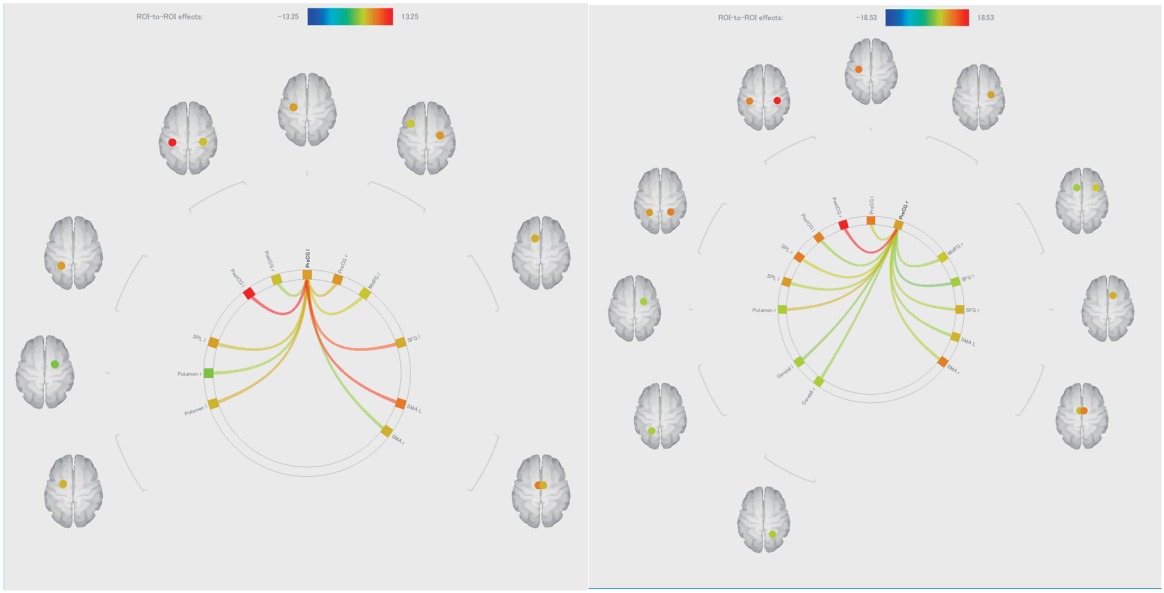


図 9　中心前回からの functional connectivity (FC)
左）左中心前回からのネットワーク　　右）右中心前回からのネットワーク
いずれも，多重比較補正(false discovery rate, $p<0.05$)にて有意であった FC を示した。

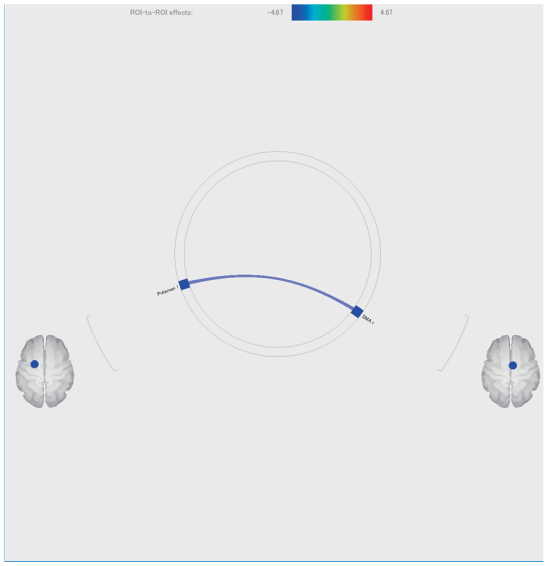


図 10　左（健側）被殻と右（病側）補足運動野を結ぶ FC。6m 歩行速度と負の相関を示した。
多重比較補正(false discovery rate, p<0.05)を用いた。

D．考察

初年度は，急性期脳脊髄疾患患者に対して HAL 運動処置前後に MRI 撮影を行った

Case 3 のトラクトグラフィーでは，症状の改善にもかかわらず，Post で描出が不良となった。出血に隣接するトラクトでは，出血に含まれる鉄分の磁化率効果により，描出が不良になることが知られている。また，出血による磁化率効果は，急性期から慢性期にかけて大きく変化することも知られており，それらの影響と考えられる。fMRI においても同様に，磁化率効果によるアーチファクトを受けるため，出血症例の評価では，出血と評価部位との距離や撮影時期に注意を要すると考えられた。

急性期では，一般に運動タスクなどができない，あるいはできても正確にできないと考えられてきた。そのため，急性期における fMRI の報告は少なく，fMRI 所見の自然経過については詳しく知られていない。一方，回復期リハビリテーションにおける研究では，患側の運動野の賦活の回復と健側の運動野の賦活の減少が，症状の回復に合わせて進むことが知られていた。今回，急性期においても同様の現象が観察されることが分かった。

次年度以降では，安静時機能的 MRI を用い，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と中心後回間のネットワークが強い FC を示した。27 年度では，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が，28 年度では，健側（左）に比べ患側（右）の FC が強く，相反する結果となった。ネットワークの左右差については，有意差検定などを行うと共に，運動機能の回復過程，病変部位，疾患との関連性などを，今後も検討していく必要があると考える。

それぞれ 5 例, 3 例と症例数は少数であったが，症例毎に 2～4 回の撮影を行えたことで，それぞれ 16 回, 10 回の撮影データに基づきネットワークの計算を行えた。それによって，少ない症例数においても運動に関連する想定された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。27 年度では，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。28 年度では，左被殻(健側)と右補足運動野(患側)との FC は，6m歩行速度と有意な負の相関を示した。結果は異なるものの，中前頭回（前運動野）と補足運動野，被殻は，共に運動機能に直接関連している代表的な領域であり, 相互の FC も今回観察されている。FC の左右差の結果と同様に，障害部位による影響や速度以外の回復過程など，何らかの他の要素を考慮する必要があることが示唆される。ま

た，ROI の置き方によっても，対応する領域が異なることも予想され，より小さい領域を対象とした再解析を行うなど，今後もより詳細な検討を継続する必要があると考えている。

今回の結果は，特に重度な場合において，それぞれの領域間に何らかの関連性が強くなる可能性を示した。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。これら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。

歩行運動の制御は複雑であり，特に歩行障害の回復過程ではより複雑な制御が予想される。一方，汎用的な診断ツールとなるためには個々の障害部位に影響されにくい指標も必要である。今回の結果から，今後はより詳細に個々の障害に即した変化を捉える方向と，汎用的な指標とをそれぞれ検討する必要があると考えられた。

初年度から撮影の方法，撮影対象の選定基準，事前準備などを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，五月女康作氏が別に報告している）。今後も，引き続き症例を蓄積し，より詳細な脳機能と運動機能との関連性について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 運動処置を行い，合わせて拡散テンソル画像，運動時機能的 MRI,安静時機能的 MRI を撮影した。また，同時期の運動機能評価を行った。

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，歩行速度と負の相関を示すネットワークが示された。運動機能に対する同ネットワークの役割については，今後もさらなる検討を要する。

資料６

脳脊髄疾患患者に機能的磁気共鳴画像法（fMRI）の実現可能性の検証および，HAL 治療中の脳機能の変移
～運動タスクを用いた機能的磁気共鳴画像法（fMRI）～

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
研究分担者
松下　明　　茨城県立医療大学保健医療学部付属病院講師
研究分担者
増本　智彦　　筑波大学医学医療系放射線科准教授

研究要旨

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）中の脳機能ネットワークの変化を示す手法のひとつとして，当研究グループは，機能的磁気共鳴画像（fMRI; functional MRI）を実施した。平成 26 年度および 27 年度の本研究事業により，急性期患者に対して，入院中に複数回の運動（イメージ）タスク fMRI を取得できる環境を構築することができたため，HAL 治療の前中後に計 3 回または 4 回の fMRI を実施することができ，脳の側性の変化を観察した。また，慢性期患者に対しては，それに加えて HAL 治療の即時効果を検証するために，数例において HAL 治療直前と直後の fMRI を取得することもでき，同じく脳の側性の変化について観察した。

Ａ．研究目的

fMRI は被験者の脳活動に関連した血流動態を視覚化する方法であり，他の類似の手法に比べて高分解能に捉えることができる。また，手足の運動や視覚刺激などの「タスク」と呼ばれる作業を被験者に指示して実行してもらうことも特徴のひとつである。

脳脊髄疾患患者に対して HAL 治療の継続効果に伴う脳機能の変移を示す手法のひとつとして，当研究グループは HAL 治療の前中後に複数回の運動（イメージ）タスク fMRI を試みた。しかしながら，通常の臨床検査を行っている当該附属病院において，HAL 治療期間（2～4 週間）中に，急性期患者を含む患者に対して複数回の MRI の検査枠を確保し，安全かつ確実に fMRI を実施することは容易ではない。

そこで本研究では，平成 26 年度においては，HAL 治療を受ける急性期および慢性脳脊髄疾患患者において治療中に複数回の fMRI を行うための実現可能性の検証を行い，問題点を洗い出した。さらに，平成 27 年度においては，その問題点を解決するための環境構築に取り組むと同時に，fMRI データの蓄積を開始し，平成 28 年度においては，数週間にわたる断続的な HAL 治療の効果（継続効果）および単発 HAL 治療前後の即時的な効果（即時効果）による脳機能ネッ

トワークの変化を捉えるための fMRI の検証を行った。

B．研究方法

【脳脊髄疾患患者への fMRI の実施】

平成 26 年度においては，HAL 治療前後に計 2 回 MRI を撮像した。患者登録時に MRI 検査室に連絡し，fMRI 検査枠の調整を行った。また，HAL 治療終了時に同じく検査枠の調整を行った。そのとき，検査を行うことができなかった原因および，検査を実施できたものの完遂できなかった原因を検証して，平成 27 年度にはそれらの原因を排除できる体制を敷き，さらに HAL 治療の前後計 2 回だけでなく，HAL 治療中にも 1 または 2 回の撮影を行うことで，より詳細な脳機能の変化を捉えることができる環境を構築したと同時に fMRI データを蓄積した。

【HAL 治療の継続効果と即時効果による脳機能ネットワークの変化】

平成 28 年度においては，急性期および慢性期脳脊髄疾患において，数週間の HAL 治療中に複数回の fMRI を安全かつ安定的に取得した。さらに，単発 HAL 治療の直前と直後で fMRI を取得して，即時的な脳機能ネットワークの変化も併せて観察した。すべての MRI 検査において使用した MRI 装置は，PHILIPS 社製 3 テスラ装置である。また，fMRI ではブロックデザインを用いて，上肢または下肢の麻痺側の運動または運動イメージタスクを用いた。画像解析には，MATLAB および SPM12 を用いた。詳細な撮像条件，タスク内容および解析方法は単年度報告書に記載した。

運動（イメージ）タスク中の脳機能マップを取得し，左右の中心前回をマスクしたときの下肢または上肢の賦活領域のボクセル数としてSPM12によって表記されるクラスターに含まれるボクセル数（K_E）をカウントした。そのときの側性指数 LI は次の式で表される。

LI =(Affected - Unaffected)/(Affected - Unaffected)

Affected : 運動側の対側半球における賦活ボクセルのカウント数

Unaffected : 運動側の同側半球における賦活ボクセルのカウント数

である。LI は運動側の対側半球のみが賦活した場合には 1.0 となり, 対側および同側が同程度賦活した場合には 0, さらに運動側と同側のみが賦活した場合には-1.0 となる。なお，健常者においては，LI は通常 1.0 となる。

（倫理面への配慮）

学内倫理委員会に実験について申請承認を得て、被検者の同意を得た後に施行した。

C．調査結果

【脳脊髄疾患患者への fMRI の実施】

HAL 治療への患者登録後に MRI 検査室と fMRI 検査枠を調整する流れでは，HAL 治療前の短い期間中に fMRI を取得することは運用上非常に困難であった。そのため，fMRI を取得することなく HAL 治療が始まってしまったケースが多発した。また，急性期患者においては，意識レベルが低く，fMRI を行っても運動タスクを実行できない，または意図せず頭部が動いてしまい検査を完遂することができないケースも多発した。そのため平成 27 年度には以下の 4 点を変更したことで，HAL 治療の前後に加えて治療期間中にも 1〜2 回の計 3〜4 回の fMRI を実施することが可能となった。

(ア) **週 2 回の専用撮影枠を確保**；専用撮影枠を週 2 枠確保して HAL 治療前中後に体系的に fMRI を取得する。

(イ) **ED チューブの変更**；院内で使用する ED チューブを非磁性体の製品に変更する

(ウ) **事前にタスク説明**；撮影前にタスクを十分に説明する場（ex.病室ベッドサイド）を設ける。またその時点で理解が乏しいと判断したときには実施を断念することもムダな撮影を減らす

(エ) **タスクの追加**；頭部の動きが少ないタスクに追加する

【HAL 治療の継続効果と即時効果による脳機能ネットワークの変化】

1.　継続効果に伴う側性指数 LI の変化

急性期脳梗塞および慢性期脊髄損傷患者に対して HAL 治療中に複数回の運動タスク fMRI を施行した。また，HAL 治療による即時的な脳機能の変化を観察するために，腕神経損傷および黄色靱帯骨化症患者（いずれも術後）に対して，HAL 治療の直前と直後で運動タスク fMRI を施行した。いずれにおいても，中心前回の一次運動野において片側下肢または上肢の運動タスクを行ったときに，両側性な賦活であった脳活動が，対側半球優位な活動に変化していく様子を，側性指数を用いて示した。

D．考察

平成 26 年度から取り組んできた HAL 治療中の脳機能の変移を捉えるため，急性期および慢性期患者に対して安全かつ効率的に複数回の fMRI を施行するため実現可能性の検証にまず取り組んだ。日常的に臨床 MRI 検査を行っている当該附属病院 MRI 室において，HAL 治療中に 1 人の患者に対して複数回の fMRI を行うことは容易ではなかったが，急性期疾患を対象としたことに起因する問題点や適切な検査環境を整えたことによって，HAL 治療の継続効果と即時効果に伴う脳機能の変移の一片を fMRI で観察することができるようになってきた。

本研究のプロトコルではすべての患者に対して，HAL 治療のみならず，従来リハビリテーションや他の治療も並行して行われている。そのため，HAL 治療期間中に得られた継続効果として示された fMRI の結果は，HAL 治療特有の変化とは言い難く，HAL 治療を含めた包括的な結果である。そこで，本研究では HAL 治療の即時効果として，少ない症例数ではあるが，HAL 治療の直前と直後で fMRI を取得して，HAL 治療によって短時間の間に変化した脳機能を観察することも行った。さらに，今回は主に中心前回における一次運動野の賦活領域に着目し，両側半球において賦活されたボクセル数から側性指数 LI を算出することで，脳活動の側性変移を観察した。

HAL 治療の継続効果に伴う脳活動の側性指数 LI は，今回対象とした急性期脳梗塞および慢性期脊髄損傷の症例において，いずれも増加し 1.0 に近づいていった。健常者においては，LI は通常 1.0 になることを加味すると，HAL 治療を含めた包括的な治療によって，随意的な運動が促進されたことで，本来の対側半球の下肢領域に収束していく脳活動に変移していったと言える。これは，HAL 治療前には同側半球の一次運動野における抑制および代償性の活動が徐々に消失していく過程を見ているのかも知れない。

また，別の症例ではあるが，HAL 治療の直前と直後で得られた fMRI からも同じ傾向が観察された。言うまでもなく，継続効果とは即時効果の積み重ねであり，HAL 治療直後に起きた即時効果が時間とともに減衰し，次の HAL 治療によってまた持ち上げられる過程を辿ることが予想される。上記でも述べたように数週間に及ぶ本プロトコルで得られた複数回の fMRI の継続効果の結果は HAL 治療単独の結果とは言い難いが，HAL 治療の直前と直後で得られた即時効果を示す fMRI の結果は HAL 単独の結果と言える。同症例における結果でないことと，疾患が限局されているため本結果の理解には注意が必要であるが，本研究で得られた運動タスク fMRI の結果は，HAL 治療による単発もしくは複数回の継続的な随意運動の促進によって，脳の可塑性が促進されて脳機能ネットワークが再構築されていく過程の一片を表している可能性があると考える。

今後，運動機能を司る視床や小脳などの他の領域との関係を検証することが重要であり，そ

れによって，HAL 治療による脳機能の変化と運動機能との関係を引き続き解明していく。

Ｅ．結論

ロボットスーツ HAL 治療中の脳機能ネットワークの変化を捉えるための fMRI 検査の実現可能性を検証し，適切な検査環境の構築を試みた。それによって，HAL 治療による経時的および即時的な脳機能ネットワーク変化を観察することができた。

資料７

自己免疫性中枢神経疾患患者への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

自己免疫性中枢神経疾患の下肢運動障害に片脚用HALおよび両脚用HALを用いた歩行プログラムと薬物治療を併用し、または単独でHALを実施し、下肢運動機能の改善効果を明らかにする。急性期患者に治療後、HAL 訓練を実施し、著しい下肢運動機能改善、ADL 改善が認められた。一方、慢性期の運動障害患者では、症例により機能改善効果に差が見られた。自己免疫性中枢神経疾患にHALを使用した経験は少なく、症例を蓄積し、HAL歩行訓練の効果が期待できる症例（因子）を明らかにすることは重要と考える。

Ａ．研究目的

多発性硬化症（MS）、視神経脊髄炎、ANCA関連血管炎などの自己免疫性延髄および脊髄疾患では急性期治療が優先されるためリハビリテーション介入が遅れることも多い。しかも増悪・寛解を繰り返すため、増悪時に救出的にHALを適時使用することで、機能障害の進行が軽減され、機能の速やか回復が期待できる。また感覚障害を伴うことの多く、通常のリハビリテーション効果も限定的である場合が多い。これら自己免疫性中枢神経疾患における片脚医療用HAL や両脚医療用 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視点からも重要である。本研究では自己免疫性延髄・脊髄疾患で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

非ランダマイズ化単群無対照研究で前観察期、治療期（HALを装着して治療プログラムを実施）、後観察期、追跡調査期で実施した。HAL装着による動作確認を行うために前観察期を設定した。同意を得られた被験者に適格性を確認し、前観察期（最大 7 日間）に登録する（1 次登録）。本研究では下肢リハビリテーションが中心になったので、単脚あるいは両脚医療用 HAL を使用した。HAL により動作ができない場合及びその他検査途中で不適格が判明した場合は試験対象から除外、中止とし、その後の所定の検査及び評価実施は不要にした（前観察期中止例）。前観察期間終了後、最終的な適格性が確認できた被験者を対象とし、治療期を開始する（2 次登録）。

治療期開始時に評価（治療期初回評価）を行った後、急性期のため、入院期間が短く、原因疾患治療に時間を割かれるため、1 日 20 分（リハビリテーションにおける 1 単位）の治療プログラムを基準に設定し、1-3 日間隔で入院期間中に継続した。但し、最大 4 週間までとした。従来のリハビリテーションを含む治療を妨げないため、併用リハビリテーションは行わなかった。

最終治療プログラム時、あるいは終了後 3

日以内に、評価（治療期終了評価）を行った。

最終治療プログラムから 1 週間以内に、有効性及び安全性を検討するため後観察期の評価を行った。後観察期の 4 週後に、追跡調査を行い有害事象の発現状況を確認した。

前観察期に神経学的所見、既往症、合併症などを勘案し、選択基準に合致し、除外基準に抵触しないことを確認した。

評価項目は自動的・他動的関節可動域、身体機能評価として徒手筋力テスト（manual muscle testing: MMT）と 12 グレード法、筋緊張評価スケール(Modified Ashworth Scale: MAS)を施行した。歩行機能評価として 10m 歩行テスト（歩行速度、歩数、歩行率）や 2 分間歩行を調べた。ADL・自立度評価として modified Rankin Scale (mRS), Barthel index (BI), Functional. Independence. Measure (FIM), Fugl-Meyer Assessment (FMA), ASIA score を測定し、精神・認知機能検査として、やる気スコアなどを調べた。原則として、同一被験者の評価は同一の評価者（理学療法士、作業療法士、または医師）が行った。治療期は初回、その後 1 週間毎、および最終に上記項目を評価した。また、安全確保や有害事象チェックのため、血圧・脈拍数・呼吸数・心電図モニター・SpO2 を計測した。治療プログラム前後で自動的・他動的関節可動域、徒手筋力テスト（MMT）、ADL 評価（Barthel index）などを行った。

（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法の実行可能性、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

多発性硬化症(MS)、視神経脊髄炎(NMO)、HTL-I 関連脊髄炎(HAM)、ANCA 関連血管炎の４疾患、各１名に HAL の治療プログラムを行った。慢性期での HAL 効果を調べるために、54 歳女性 MS による対麻痺患者と 58 歳女性 HAM による対麻痺患者で、HAL 訓練の効果を歩行速度の改善率=(1—HAL 前//HAL 後) X 100%、同様に歩行率の改善率で求めた。結果は MS 患者で歩行速度の改善率 -12.3％、歩行率の改善率 -7.7%であった。HAM 患者で歩行速度の改善率 11.8%、歩行率の改善率 18.6%であった。一方、急性期での HAL 効果として、53 歳女性 NMO による対麻痺患者でステロイドパルス療法後に、76 歳男性 ANCA 関連血管炎による右延髄内側症候群による左片麻痺患者でステロイドパルス療法後に HAL 歩行訓練を実施した。結果は NMO で歩行速度の改善率 174%、歩行率の改善度 57%で、右延髄梗塞で歩行速度の改善率 20.1%、歩行率の改善度 6.9%であった。

D．考察

自己免疫性中枢神経疾患に対し、下肢用 HAL の効果を検討した報告はない。慢性期２次進行型 MS の患者で HAL 訓練を 8 回施行した効果は認められなかった。HAM の患者では HAL 訓練８回後の評価で歩行速度、歩行率の軽度改善がみられた。両患者は自己免疫性脊髄疾患の慢性期で痙性が強く、関節可動域も狭かったが、HAL 訓練による改善効果に差を認めた。この効果の違いを明らかにすることは HAL 効果が期待できる症例（因子）を見極めるために重要であると考える。

また、急性期 NMO や ANCA 関連血管炎による急性期右延髄内側梗塞患者では HAL 訓練により、歩行速度、歩行率と顕著に改善し、ADL 改善もみられた。非ランダマイズ化単群無対照研究であるので、自然軽快なのか HAL の効果であるのかは慎重に検討すべきであろう。今後は実施症例数を増やし、通常リハビリテーショ

ン群と比較検討する必要がある。

E．結論

歩行障害を呈した自己免疫性中枢神経疾患に片脚または両脚医療用 HAL の歩行プログラムを実施した。重篤な有害事象は起きなかった。HAL 訓練の効果は様々であったが、概ね急性期での HAL 訓練は効果が期待できると思われる。今後も症例を蓄積し、急性期での HAL 訓練の介入時期や、慢性期での HAL 訓練の効果が期待できる症例を明らかにし、関連因子の解析を行う必要があると考える。

資料８

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に関する研究

急性および慢性脊髄障害に伴う上下肢麻痺に対する HAL を用いた機能回復治療

研究分担者
安部哲哉　筑波大学医学医療系整形外科　講師
研究分担者
久保田茂希　筑波大学臨床医学系　運動再生医療学講座　助教

研究要旨

胸椎後縦靭帯骨化症(OPLL)による急性脊髄障害に対する後方除圧固定術後の 8 例（症例 1-8)、脊髄症や脊髄損傷の術後長期経過で徐々に歩行障害が増悪し、新たな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た慢性脊髄障害の 8 例（症例 9-16)、頚椎術後に発症した C5 麻痺の 5 例 5 肢(症例 17-21)、および急性脊髄損傷に伴う上肢筋力低下の 2 例 (症例 22-23)に対して、装着型ロボット Hybrid Assistive Limb (HAL)を用いた機能回復治療を行い、その効果を評価した。胸椎 OPLL による急性脊髄障害の 8 例は、後方除圧固定術後に通常のリハビリテーションに加えて、1 回 60 分、計 10 回の両脚用 HAL を用いた歩行訓練を行った。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。頚椎手術後の慢性脊髄障害の 8 例は、外来通院で週 1 回 60 分、計 10 回の歩行訓練を行い、全例で経時的な歩幅の改善と歩行速度の改善を認めた。C5 麻痺症例および急性期脊髄損傷による上肢筋力低下の 7 症例は、単関節 HAL を用いた肘関節の自動運動を行った。上腕二頭筋と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 は全例で可能であった。

本研究の結果から、胸椎 OPLL の急性脊髄障害の術後および術後の慢性増悪例の脊髄障害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、頚椎術後に C5 麻痺を呈した症例と急性期脊髄損傷による上肢の筋力低下に対する単関節 HAL を用いた肘関節運動は安全に実行可能であり、今後さらに有用性を検討できると考える。

Ａ．研究目的

当院では平成 26 年度より、胸椎後縦靭帯骨化症(OPLL)の急性脊髄障害で歩行困難となった症例の術後および脊髄症術後に慢性増悪した脊髄障害症例に対して、ロボットスーツ Hybrid Assistive Limb (HAL)を用いた歩行リハビリテーションを行ってきた。平成 27 年度より頚椎術後に両側 C5 麻痺を呈した症例に対する単関節 HAL を導入し、平成 28 年本年からは新たに急性頚髄損傷による上肢筋力低下を呈した症例に単関節 HAL を導入してきた。

本報告の目的はそれらの症例の臨床経過を検討することである。

Ｂ．研究方法

1．対象

胸椎後縦靭帯骨化症(OPLL)による急性脊髄障害で対麻痺となった 8 例（症例 1-8）、脊髄症や脊髄損傷の術後長期経過で徐々に歩行障害が増悪し、新たな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た慢性脊髄障害の 8 例（症例 9-16）、頚椎術後に発症した C5 麻痺の 5 例 5 肢(症例 17-21)、および急性脊髄損傷に伴う上肢筋力低下の 2 例(症例 22-23)である。

2．検討項目

胸椎 OPLL による急性脊髄障害で対麻痺となった 8 例は後方除圧固定術後に、両脚用 HAL を用いた歩行リハビリテーションは、初回に両下肢用 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 分で、胸椎 OPLL の急性脊髄障害の症例は術後に坐位と立位が約 2 分可能となった段階で週 2-3 回、頚椎術後の慢性脊髄障害症例に対しては週 1 回、理学療法士 2 名と医師 1 名の付き添い下で計 10 回実施した。頚椎術後の慢性脊髄障害の 8 例は外来で同様に実施した。

C5 麻痺症例と急性期頚髄損傷の症例は，上腕二頭筋および上腕三頭筋から生体電位を検出して単関節 HAL による肘関節自動運動訓練を行った。頻度は週に 2-3 回、10 回とした。

胸椎後縦靭帯骨化症(OPLL)による急性脊髄障害の 8 例と頚椎術後の慢性脊髄障害の 8 例の評価項目は、HAL を用いた歩行訓練の導入時と終了時に 10m 歩行テスト[1] (HAL なしで行った快適歩行状態で 10m 歩行に要する時間と歩数を計測)を、歩行速度、歩幅、歩行率、The walking index for SCI Ⅱ (WISCIⅡ) [2]、発生した有害事象とした。

C5 麻痺症例と急性期頚髄損傷症例に関しては、上肢の単関節 HAL 導入初回および最終回に徒手筋力検査および Hand Held Dynamometer(HHD)による三角筋と上腕二頭筋の筋力測定と有害事象発生の調査を行った。

Ｃ．研究結果

1) 胸椎後縦靭帯骨化症(OPLL)による急性脊髄障害に対する後方除圧固定術後の 8 例の結果を表 1 に示す。全ての症例において WISCIⅡは改善し、退院時に杖歩行ができるまで歩行能力

が回復した。また、10m 歩行テストにおける歩行速度、歩幅、歩行率も全例で改善を認めた。有害事象は認めなかった。

2)慢性脊髄障害の 8 例の結果を表 1 に示す。急性脊髄障害例と異なり、10m 歩行テストで、歩行率の改善は認めなかった症例が認められたものの、全例で歩幅の改善と歩行速度の改善を認めた。有害事象は認めなかった。

3) 頚椎術後に発症した C5 麻痺の 5 例および急性脊髄損傷に伴う上肢筋力低下の 2 例に対する単関節 HAL を用いた肘関節自動運動の結果を表 2, 3 に示す。全症例において単関節 HAL は安全に実行可能であった。

頚椎術後 C5 麻痺症例において上腕二頭筋および上腕三頭筋からの生体電位の検出は可能で、Hand Held Dynamometer(HHD)による三角筋および上腕二頭筋に対する筋力測定の結果では、訓練を行った上腕二頭筋と同時に三角筋の筋力も経時的に改善した（表 2)。

表 1. 胸椎の急性脊髄障害例および頚椎の慢性脊髄障害例に対する両脚用 HAL の効果

	胸椎の急性脊髄障害例	頚椎の慢性脊髄障害例
年齢	44 歳-77 歳(平均 60.9 歳)	58 歳-78 歳(平均 68.6 歳)
性別	男性 4 例、女性 4 例	男性 7 例、女性 1 例
術後 HAL 導入までの期間	27.5(日) ± 14.1(日)	80.4(月) ± 58.3(月)
The walking index for spinal cord injury II (WISCI II)		
術前	8.6 ± 4.4	18.8 ± 1.6
退院時	14.6 ± 4.2	18.8 ± 1.6
10m 歩行テスト 歩行速度(m/分)		
HAL 導入時	21.2 ± 10.5	48.1 ± 18.4
HAL 終了時	50.7 ± 14.2	57.4 ± 15.8
10m 歩行テスト 歩幅(m/歩)		
HAL 導入時	0.34 ± 0.10	0.46 ± 0.10
HAL 終了時	0.47 ± 0.11	0.51 ± 0.10
10m 歩行テスト 歩行率(歩/分)		
HAL 導入時	52.0 ± 21.5	101.2 ± 22.0
HAL 終了時	101.0 ± 19.7	109.5 ± 15.6
有害事象	全例なし	全例なし

表 2. 頚椎術後 C5 麻痺症例に対する肘関節 HAL の効果

	C5 麻痺症例
年齢	60 歳-74 歳 (平均 67.4 歳)
性別	男性 4 例、女性 1 例
術後/受傷から HAL 導入までの期間	11.4(日) ± 5.7 日
HHD	
三角筋 (初回)	4.4 ± 3.2
三角筋 (最終)	11.6 ± 8.1
上腕二頭筋 (初回)	8.3 ± 3.2
上腕二頭筋 (最終)	10.7 ± 4.5
有害事象	全例なし

表 3. 急性脊髄損傷症例に対する肘関節 HAL の効果

	症例 23	症例 24
年齢・性別	50 代男性	70 代男性
疾患	外傷性頚髄損傷	外傷性頚髄損傷
手術		椎弓形成術
術後/受傷から HAL 導入までの期間	受傷 10 日	術後 14 日
徒手筋力検査　HAL 導入時→終了時	Deltoid 1→3 Biceps　4→4	Deltoid 1→1 Biceps　1→1
退院までの期間	受傷 16 日	
有害事象	なし	なし

D．考察

脳卒中や脊髄損傷後の慢性期に外骨格型の装着型ロボットスーツ HAL の有用性が報告[3-5]されている。今回の研究では、さらに頚髄や胸髄レベルの急性脊髄障害に対する術後や頚椎手術後の慢性脊髄障害に対して、ロボットスーツ HAL を用いたリハビリテーションが機能回復効果を示すことが明らかとなった[6-9]。 Sakakima ら[10]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。OPLL 患者は高度肥満を合併した患者が数なくないため、急性の対麻痺を生じた場合、術後早期から歩行訓練を自力で行うことができない問題があった。また、OPLL 患者は術後合併症で麻痺の増悪し、歩行訓練の開始時期が遅れることも少なくない。

ロボットスーツ HAL は、装着者の随意的な四肢の筋収縮で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、四肢運動をコンピューター制御アシストする装着型の人支援ロボットである。脳卒中や脊髄損傷後の慢性期に 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[3, 4]。

ロボットスーツ HAL を急性期・亜急性期の脊髄障害の機能回復治療へ導入した報告[11]はまだ少ないが、筑波大学附属病院の臨床研究審査委員会の認可を得て、我々は平成 26 年度から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臨床研究を行なってきた。急性脊髄障害に関しては、平成 26 年度から 28 年度までの結果から、ロボットスーツ HAL を用いた機能回復訓練は安全に実施可能であり、歩行機能を早期に改善する可能性が示された[6, 7]。また、慢性障害においても回復が認められる症例があることが知られている[12]が、ロボットスーツ

HAL を用いた機能回復訓練で、歩幅と歩行速度を改善することにより、日常生活における ADL の改善効果が期待できることが示された[8]。頚椎術後に発症した C5 麻痺および急性脊髄損傷に伴う上肢筋力低下の症例では、全症例で単関節 HAL を用いた肘関節自動運動訓練が安全に実行可能で、Hand Held Dynamometer(HHD)による三角筋および上腕二頭筋の筋力は経時的に改善した。頚椎術後に発生する C5 麻痺に関しては，原因が脊髄髄節レベルの障害と神経根障害の両方に原因があると言われている[13-14]。発生メカニズムが複雑で不明な点もあるが、現在有効な治療のない本病態に対して、今回我々は新たに急性期脊髄損傷に伴う髄節障害による上肢筋力低下症例に対しても導入した。HAL を用いることで自然経過より早期の機能回復が得られる可能性に期待して、その効果について検討したいと考えている。

E．結論

本研究の結果から、胸椎 OPLL の急性脊髄障害の術後および術後の慢性増悪例の脊髄障害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、頚椎術後に C5 麻痺を呈した症例と急性期脊髄損傷による上肢の筋力低下に対する単関節 HAL を用いた肘関節運動は安全に実行可能であり、今後さらに有用性を検討できると考える。

参考文献

1. Van Hedel HJ, Wirz M, Curt A. Improving walking assessment in subjects with an incomplete spinal cord injury: responsiveness. Spinal Cord 44:352–356, 2006

2. Ditunno JF, Ditunno PL. Walking index for spinal cord injury (WISCI II): scale revision. Spinal Cord 39:654–656, 2001

3. Kawamoto H, Kiyotaka K, Yoshio N, et al. Pilot study of locomotion improvement using hybrid assistive limb in chronic stroke patients. BMC Neurol. 13:141, 2013

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. 94:1080-1087, 2013

5. 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. 18:1-7, 2014

6. Fujii K, Abe T, Kubota S, Marushima A, 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. 9:1-7, 2016

7. 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 S7:003, 2016

8. Kubota S, Abe T, Kadone H, et al. Walking ability following Hybrid Assistive Limb treatment for a patient with chronic myelopathy after surgery for cervical ossification of the posterior longitudinal ligament. J Spinal Cord Med. In Press, 2017
9. Shimizu Y, Kadone H, Kubota S, et al. Active elbow flexion is possible in C4 quadriplegia using hybrid assistive limb (HAL®) technology: A case study. J Spinal Cord Med. 29:1-7, 2017
10. 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. 2013:621405, 2013
11. Cruciger O, Tegenthoff M, Schwenkreis P, et al. Locomotion training using voluntary driven exoskeleton (HAL) in acute incomplete SCI. Neurology. 83:474–4, 2014
12. Piepmeier JM, Jenkins NR. Late neurological changes following traumatic spinal cord injury. J Neurosurg 69:399–402, 1988
13. Imagama **S**, Matsuyama **Y**, Yukawa Y, et al: C5 palsy after cervical laminoplasy; a multicenter study. J Bone Joint Surg. 92-B:393-400, 2010
14. Hashimoto M, Mochizuki M, Yamazaki M, et al: C5 palsy following anterior decompression and spinal fusion for cervical degenerative diseases. Eur Spine J. 19:1702-10, 2010

資料９

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准教授　リハビリテーション科

研究要旨

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を検討した。

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、脳卒中急性期患者の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

2015 年 12 月に TMS-MEP 計測・記録システムの運用を開始し、計６名の脳卒中急性期患者の HAL 開始時と終了時の TMS-MEP を健側・患側上下肢で測定した。HAL 訓練開始時に比べ終了時の測定において、より低い TMS 刺激閾値で部位再現性の高い安定した MEP が検出できた。

Ｄ．考察

脳卒中急性期患者では、障害側刺激における MEP は HAL 開始時に比べ終了時でより低い閾値で安定した MEP を誘発可能であり、残存している皮質脊髄路の興奮性変化によるものと考えられたが、これは HAL 訓練を行わない患者でも見られる傾向であると考えられる。今後、HAL 訓練群では非訓練群に比べ MEP パラメーターの変化がより効果的に生じるか検証する必要がある。

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、脳卒中急性期の HAL 訓練に伴う MEP パラメーターを計測した。HAL 訓練終了時には安定した MEP が誘発可能であった。

資料１０

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

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。HAL を痙性対麻痺などの脊髄運動ニューロンより上位の疾患群で使う場合の、有効性を予測する中間評価値の探索的検討と HAL の使用方法の改善方法の検討をおこなった。これにより脊髄運動ニューロンの上位の疾患群で HAL 歩行運動療法の有効性を高められる。

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 医療用下肢タイプ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）で標準的使用方法と有効性と安全性が検証され、歩行持久力の改善と歩行スピードの改善が検証された。労災補償の対象となるような、痙性対麻痺など脊髄運動ニューロンより上位の中枢を病変部位とする疾患群において HAL 治療効果を上げるためのメカニズムとその指標となる中間評価項目について検討する必要がある。初年度は中間評価項目が良くない場合の HAL の調整の仕方について再検討する必要がある。このため、頸部ミエロパチー症例検討（研究 1）と中間評価使用の探索的検討と再調整についての研究（研究 2）をおこなった。

Ｂ．研究方法

研究 1.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。

研究 2.HAL 医療用下肢タイプに類似した性能を持つ HAL-FL05 を使用中の痙性対麻痺症（治験以外の HTLV-1 関連脊髄症、多発性硬化症、脊髄炎患者）の臨床データをカルテから後ろ向きに解析した。2 分間歩行距離をアウトカムにして、約 20 分の HAL 歩行運動療法を 9 回行う前後の改善率（後の 2 分間歩行距離(V9)／前の 2 分間歩行距離(V4)）に反映する中間評価として、約 20 分間の歩行運動療法中の歩行距離が採用できるか探索的検討をおこなった。V2,V3,V4 の HAL 非装着の約 20 分間の歩行運動療法中の歩行距離と V5-V13 の HAL 使用の歩行運動療法中の歩行距離をグラフにして、代表事例を比較した。中間評

価が十分出ない場合の HAL の調整方法についても検討した。

（倫理面への配慮）

匿名化して、通常臨床のデータを用いて後ろ向き解析をした。

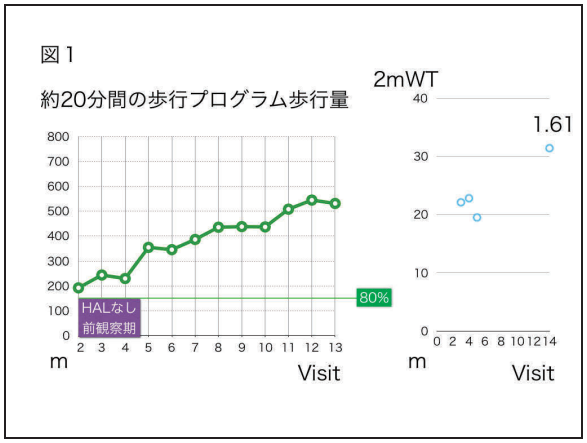
C．研究結果

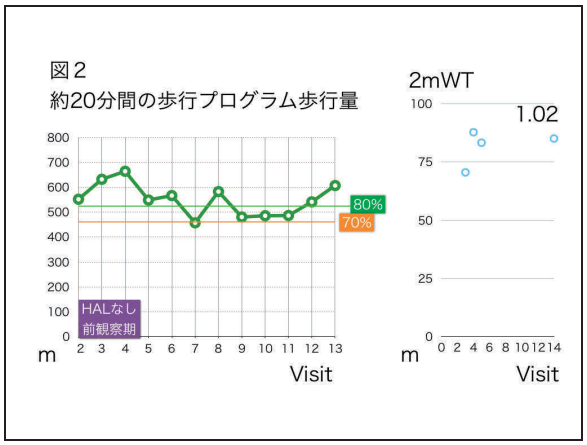
研究１.HAL 歩行プログラム前の 10m歩行テストでの歩行スピード(m/s),歩行率(cadence, step/s),歩幅（m/step）はそれぞれ、0.661, 2.116, 0.313 であり、10 回後では 0.770, 1.771, 0.435 とそれぞれ改善率（%）は 16%, -16%, 39%だった。また、歩容は前では左不全麻痺で左下肢の痙性歩行だったが、痙性歩行が改善し、左右のバランスと歩幅が改善した。NCY-3001 試験の歩行 speed の改善は主に歩行率の改善であることが報告されているが、脊髄障害では歩幅の改善であることが異なっていた。

研究 2.2MWT の V13/V5 の有効性評価の高い代表例（図１）1.61 と低い代表例（図２）1.02 を比較した。約 20 分間の歩行距離の変化は図１では V5 から V13 にかけて順調に距離を伸ばしていた。一方、図２では前観察期の歩行距離の 80%を割り込んだ 4visit があるなど、歩行距離が全く伸びていなかった。この典型例の様に、HAL 歩行運動量の有効性を予測する、中間評価値として、約 20 分間の歩行運動療法における歩行距離は使える可能性が高いと思われた。

もし、中間評価値が順調に距離を伸ばさない場合は、何らかの HAL の調整に問題があると思われる。その場合の再調整のポイントを検討した。①装着方法：All in One などのホイストを使った立位装着で、電極位置が決まっている場合は,5 分以内に作業者二人で装着する。立位練習でない場合は、必ず立位装着で直接歩行練習をおこなう。②サイズ、フィッティング、アライメント調整：脚長に必ずあった HAL を選択し、腰フレームと大腿フレームの接続部を腸骨稜に沿わせ、患者と HAL の股関節軸、膝関節軸を合わせこむ。アライメントは最終的に足部モジュールの内外反軸が床面に対して垂直になるように、体型と HAL を合わせこむ。足部の内外反、内外向きを合わせ、垂れ足の程度または短下肢装具をいれるか入れないかで足関節の固定力を調整する。③電極スクリーニング：装着せず、電極のみ付け、HAL コントローラで電位を読み取る。股関節用電極の装着位置の基本として、屈曲側は大腿直筋、伸展側は大臀筋、膝関節用の屈曲側はハムストリングの大腿二頭筋または半腱様筋、半膜様筋で、膝関節の伸展側は外側広筋または内側広筋などがある。しかし、神経筋疾患患者、痙性対麻痺患者では基本位置にこだわらず、その関節の屈曲伸展運動に対して、相反性に生体電位信号が出るように位置決めをおこなう。その際に、BES 目盛りが２になるように選択し、感度（増幅率）レベルを調整する。痙性対麻痺では A フィルタ、神経筋疾患の場合は B フィルタを使うとよい場合が多い。ホイストを使った立位では、股関節屈曲／伸展：大腿部を上げるまたは脚を前に振る／脚を後ろに蹴り出すまたは脚を後ろに振る、膝関節屈曲／伸展：踵を臀部に付けようとする／床面に足底を軽く付け、立ち上がり動作をイメージする様に膝関節を伸展させる。背臥位、坐位でも試みることができるが最終的に立位で確認する。10 秒程度の脱力の後、3 秒程度の動作と 5 秒程度の脱力を繰り返す。④トルクチューナの設定は BES 目盛りをトルクに変換する係数である。信号目盛り数×トルクチューナの設定×4 がトルクであり、最大トルクは 43m/N なので、通常は信号目盛り 2 の場合はトルクチューナの設定は 5 程度となる。歩行時の脚の状態が脚の動きが軽くなったなどの主観的な感覚で調整する。⑤バランスチューナの設定：伸展動作なのに、屈曲が強い場合などの相反性が悪い場合のバランスを取る際に伸展 1 から 10 まで設定できる。伸展 10 とは屈曲を 10 割減らすと言う意味で、屈曲のトルクはゼロになる。電極スクリーニングで解決

すべき問題が多いが、脳性麻痺などの場合は電極スクリーニングのみでは解決できず、この機能を使う。伸展時の屈曲トルクを落とすために使う。伸展時の伸展トルクはトルクチューナでおこなう。⑥トルクリミット：初期設定は 30%の出力となっている。50%未満では CVC の良さが行かせず、促通効果が望めなくなるので、できる限り上げる。上げるとトルクチューナレベルを下げる必要がでてくる場合がある。クローヌス様動きに対しては、トルクリミットを下げることで押さえられるが、30%以下では促通効果が望めなくなるので、トルクチューナを下げるかトルクチューナを下げてアシスト力が減る場合は、電極位置を再度相反性の高い部位に張り替える。もともと、筋緊張が強い場合は、バランスチューナを使い調整することも検討する。





D．考察

研究 1 で神経筋疾患の様な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、本研究の様な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。

研究２の探索的検討により中間評価値を見いだすことができた。これを使いながら、この中間評価値が妥当であるかさらに、臨床的に評価可能にする。中間評価値が悪い場合の HAL の再調整のポイントを検討した。これにより脊髄運動ニューロンの上位の疾患群で HAL 歩行運動療法の有効性を高められる。

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。

HAL を痙性対麻痺などの脊髄運動ニューロンより上位の疾患群で使う場合の、中間評価値の探索的検討と改善方法の検討により、脊髄運動ニューロンの上位の疾患群で HAL を使用した歩行運動療法の有効性を高められる。

資料１１

脳性麻痺に対してHALを用いた単回のロボティクストレーニングの即時効果

研究分担者
水上　昌文　　茨城県立医療大学保健医療学部理学療法学科教授
永田　博司　　茨城県立医療大学長
河野　　豊　　茨城県立医療大学保健医療学部医科学センター教授

研究要旨

近年，脳卒中患者や脊髄損傷者に対して Hybrid Assistive Limb (HAL)　を用いた robotic-assisted gait training (RAGT) の効果が報告されている。本研究の目的は，脳性麻痺患者を対象に，HAL を用いて単回の RAGT を行い，介入前後における歩行機能の即時効果を検討することである。12 名の脳性麻痺患者を対象とし(平均年齢 16.2 ± 7.3 歳，Gross Motor function Classification System レベルⅠ; 2 名，Ⅱ; 3 名，Ⅲ; 5 名，Ⅳ; 2 名),各対象者に対し HAL を用いた RAGT を 1 回実施した。介入は，対象者の歩行能力に応じて，10～20 分，50～200m の範囲で実施した。測定項目は，HAL 装着前，装着中，装着後の歩行速度，歩幅，歩行率，1 歩行周期中の単脚支持率，立脚期と遊脚期における股関節，膝関節角度とし，HAL 装着前と HAL 装着中，HAL 装着前と装着後の間で比較検討した。その結果，RAGT 前後比較では, 1 歩行周期中における単脚支持率は 64.5±15.8 %から 69.3±12.1 %へ，立脚中期の股関節伸展角度は 149.2±19.0°から 155.5±17.7°，膝伸展角度は 137.6±20.2°から 143.1±19.5°，遊脚中期の膝関節屈曲角度は 112.0±15.5°から 105.2±17.1°へとそれぞれ有意な改善を認めた。また, 遊脚中期における股関節屈曲角度は 137.2±14.6°から 129.7±16.6°へ変化した。一方で，歩行速度(0.8m/s)，歩幅(0.5m)，歩行率(92.4step/min)は，介入前後で変化を認めなかった。以上より，HAL を使用した単回の RAGT により，歩行中の単脚支持率, 股関節・膝関節角度といった歩行機能に即時的な変化を認め, 脳性麻痺に対し HAL を使用した RAGT の有効性が示唆された。

A．研究目的

Cerebral Palsy (CP) の90%以上で歩行障害を認められ, 歩容の異常, 歩行速度および歩行持久性の低下など非効率な歩行を呈する。歩行能力が高いCPほど，日常生活や地域社会における経験値が高いとの報告がある。したがって，リハビリテーションによって歩行能力が改善すると，日常生活における経験値が高まると期待される。

脳性麻痺に対する歩行トレーニングに関して, body-weight supported treadmill training (BWSTT)の効果が歩行速度を指標として報告されている。しかし，重度な歩行障害を有するCPでは，歩行の際のステッピングに徒手介助を要する。また, 歩行中の関節角度や介助量を客観的に設定することは難しい。

今日，ロボットを用いて歩行中のステッピングを自動制御するrobot-assisted gait training (RAGT)RAGTに注目が集まっている。end-effector typeでは, Gait Trainer (Reha-Stim) , LokoHeip(woodway), exoskeleton typeでは, Lokomat® (Hocoma, Volketswil, Switzerland), など様々な歩行支援ロボットが市販されている。脳性麻痺に対してもLokomatを用いたRAGTの効果が報告され，GMFM，歩行速度や歩行持久性，骨盤前傾角度において改善あることが示されている。しかし，Lokomatは下肢関節角度と歩行速度を一定の値に設定したロボットを装着し，トレッドミル上にて歩行する他動的な歩行である。

それに対し、The Hybrid Assistive Limb(HAL，サイバーダイン社) は，装着者の意図による随意的な歩行をアシストすることが可能な新たなロボットである。つまり、股関節と膝関節の屈筋・伸筋の筋電位, および足底の荷重分布，関節の角度情報をもとに，股関節・膝関節のアクチュエータを駆動してトルクをアシストする。HALを用いたRAGTについて，脳卒中や脊髄損傷，膝関節変形症の患者を対象に効果が報告されている。歩行速度, 歩行率, 歩幅, 歩行持久性，バランス機能，FIM，SIASといった評価項目おいて, HALを使用したRAGTの効果が示されている。しかしながら，CPに関してHALを使用したRAGTの効果を検討した報告はない。

そこで，本研究では，装着者の意図による随意的な歩行をアシストするHALを用いたRAGTを脳性麻痺患者に実施し，RAGT前後での歩行機能の変化を比較した。

本研究の目的は，脳性麻痺患者に対し，HALを使用した10-20分の単回のRAGTを実施し，HAL装着前と装着中, HAL装着前と装着後における歩行機能の変化を調べ，脳性麻痺にお

表 1 対象者一覧と属性

Case	Sex	Age	High (cm)	Weight (kg)	Etiology	movement disordor	paralysis	GMFCS	Assistive device	Orthosis
1	M	37	165	51	PVL	spactic	Diplegia	Ⅱ	clutch	AFO
2	M	20	168	64	PVL	spactic	Diplegia	Ⅳ	parallel bars	AFO
3	F	19	152	40	PVL	spactic	Diplegia	Ⅱ	NA	NA
4	M	16	153	49	PVL	spactic	Diplegia	Ⅲ	walker	AFO
5	F	15	143	35	PVL	spactic	Diplegia	Ⅱ	clutch	AFO
6	M	15	141	48	PVL	spactic	Diplegia	Ⅲ	walker	AFO
7	M	15	158	43	PVL	spactic	Diplegia	Ⅲ	walker	AFO
8	M	14	153	37	PVL	spactic	Quadriplegia	Ⅳ	BSwalker	AFO
9	M	12	138	27	PVL	spactic	Diplegia	Ⅲ	walker	AFO
10	F	11	137	35	PVL	spactic	Diplegia	Ⅲ	walker	AFO
11	M	7	132	32		spactic	R hemiplegia	Ⅰ	NA	R AFO
12	M	9	135	28		spactic	R hemiplegia	Ⅰ	NA	R AFO

M male, F female, PVL Periventricular Leukomalacia, GMFCS Gross Motor Function Classification System,N/A not applicable, BS walker body support walker, AFO ankle foot orthosis

けるHALの有効性を検討することである。

B．研究方法

2016 年2 月～2017年3月の間に参加に同意の得られた脳性麻痺患者12名を対象とした（男8 名，女4 名，年齢9-37歳，平均年齢16.2 ± 7.3 歳，身長147.8±12.1 cm，体重40.8±10.8 kg)。重症度は粗大運動能力分類システム(Gross Motor function Classification System : 以下，GMFCS)にてGMFCSレベルⅠが2名，Ⅱが3名，レベルⅢが6名，レベルⅣが1名であった。麻痺のタイプは痙直型両麻痺9名，片麻痺2名，四肢麻痺1名であった。診断名は，10例で脳室周囲白質軟化症（Periventricular Leukomalacia, : 以下，PVL）であった(Table1)。

Methods

使用機体はHAL両脚用Sサイズであり（target 145-165cm），制御モードは，CVC（Cybernic Voluntary Control）モードを使用した。股関節・膝関節の屈曲・伸展バランス，アシストトルクは各症例で最適値に調整した。歩行速度は快適歩行速度とした。HALを装着しての歩行には，免荷機能付き歩行器（All-in-One Walking Trainer; Healthcare Lifting Specialist, Denmark）を用いてハーネスを使用し安全を確保した。歩行器の前後に療法士が付き，前方の介助者は歩行器の方向の修正，後方の介助者はHAL機体骨盤部を保持し，転倒に留意した。HALを用いたRAGTは，対象者の状態に応じて10～20分，50～200m程度実施した。各対象者とも、HALを用いたRAGTを１回実施した。

HAL装着前，装着中，装着後の歩行機能の比較には，10m- walk test（10MWT）からgait speed（m/min）,stride（cm）,cadence（step/min）を算出した。歩行速度は快適速度とした。10MWTの測定が困難な場合はビデオ動画から算出した。また，矢状面から撮影したビデオ動画より，1歩行周期中の単脚支持率(%)，立脚中期・遊脚中期における股関節・膝関節角度を算出した。歩行時には，対象者の肩峰，大転子，膝関節外側裂隙，外果にマーカーを貼付した。HAL装着前後の歩行では，右側の肩峰-大転子-膝関節外側裂隙を股関節角度，大転子-膝関節外側裂隙-外果のなす角度を膝関節角度として歩行時の関節角度を算出した。HAL装着中は，

表2 HAL 装着前と装着中の歩行機能指標の変化

Outcome measurements	before HAL	with HAL	*p-value*
Gait speed (m/s)	0.8 ± 0.4	0.3 ± 0.2	0.00 **
Stride length (m)	0.5 ± 0.1	0.4 ± 0.1	0.03 *
Cadence (step/min)	92.4 ± 35.9	55.1 ± 17.5	0.00 **
Single support phase (%)	64.5 ± 15.8	57.2 ± 15.4	0.16
Hip angle of stance phase(°)	149.2 ± 19.0	153.3 ± 17.7	0.35
Knee angle of stance phase(°)	137.6 ± 20.2	144.8 ± 18.9	0.18
Hip angle of swing phase(°)	137.2 ± 14.6	129.2 ± 13.9	0.21
Knee angle of swing phase(°)	112.0 ± 15.5	117.2 ± 18.6	0.35

*p<0.05, **p<0.01

肩峰-HALの股関節継手ー膝関節継手からなす角度を股関節角度，HALの股関節継手ー膝継手ー足継手からなす角度を膝関節角度として歩行時の関節角度を算出した[Ugbolue)]。動画解析には，DITECT社製のDipp-Motionを使用した。

HAL介入前後の歩行には各対象者に合わせ，独歩(n=3)，ロフストランドクラッチ(n=2)，歩行器(n=6)，平行棒内歩行(n=1)を使用した(table1)。

Statistical analysis

HAL装着前とHAL装着中，HAL装着前とHAL装着後の各測定値について統計処理を行った。Wilcoxon検定を用いて歩行パラメータの変化について統計解析した。結果は平均値を用いて比較検討した。なお，統計ソフトSPSSver. 22.0を使用し有意確率はp = 0.05とした。

倫理的配慮，説明と同意

本研究の内容は，茨城県立医療大学倫理委員会の承認を得て実施した（承認番号682号）。全ての対象者と保護者には事前に口頭と書面にて十分な説明を行い，同意書を得た後に実施した。

C．研究結果

1） HAL装着前とHAL装着中の比較

HALを装着することによりHAL装着前と比較し，歩行速度は0.8±0.4 m/sから0.3±0.2 m/s(p=0.004)，歩幅は0.5±0.1 mから0.4±0.1 m(p=0.03)，歩行率は92.4±35.9 step/minから55.1±17.5 step/min(p=0.003)へと変化し，歩行速度，歩幅，歩行率はHALを装着することにより有意に低下した。

一方で，単脚支持率は64.5±15.8 %から57.2±15.4%(p=0.16)，立脚中期の股関節角度は149.2±19.0°から153.3±17.7°(p=0.35)，膝関節角度は137.6±20.2°から144.8±18.9°(p=0.18)，遊脚中期における股関節角度は137.2± 14.6°から129.2±13.9°(p=0.21)，膝関節角度は112.0±15.5°から117.2± 18.6°(p=0.35)であり，HAL装着の有無による有意差は認めなかった。

2）HALを用いたRAGT前後の比較

HAL装着前と装着後を比較し，歩行速度は0.8±0.4m/sから0.8±0.5 m/s(p=0.39)，歩幅は0.5±0.1 mから0.5±0.1m(p=0.31)，歩行率は92.4±35.9 step/minから92.4±40.0 step/min(p=0.35)であり，HALを用いたRAGT前後で変化は認めなかった。

一方で，単脚支持率は64.5±15.8%から69.3±12.1%(p=0.01)，立脚中期の股関節角度は149.2±19.0から155.7±20.1°(p=0.04)，膝関節角度は137.6 ±20.2°から143.1±19.5°(p=0.02)，遊脚中期における股関節角度は137.2± 14.6°から 129.7±16.6°(p=0.

表 3 HAL 装着前前後の歩行機能指標の変化

Outcome measurements	before HAL	after HAL	*p-value*
Gait speed (m/min)	0.8 ± 0.4	0.8 ± 0.5	0.39
Stride length (cm)	0.5 ± 0.1	0.5 ± 0.1	0.31
Cadence (step/min)	92.4 ± 35.9	92.4 ± 40.0	0.35
Single support phase (%)	64.5 ± 15.8	69.3 ± 12.1	0.01 *
Hip angle of stance phase(°)	149.2 ± 19.0	155.7 ± 20.1	0.04 *
Knee angle of stance phase(°)	137.6 ± 20.2	143.1 ± 19.5	0.02 *
Hip angle of swing phase(°)	137.2 ± 14.6	129.7 ± 16.6	0.14
Knee angle of swing phase(°)	112.0 ± 15.6	105.2 ± 17.1	0.02 *

*p<0.05, **p<0.01

14)，膝関節角度は112.0±15.6°から105.2± 17.1° (p=0.02)であり，HAL装着前後において有意な単脚支持率の増加，立脚中期の股関節伸展角度，膝関節伸展角度の拡大，遊脚中期の膝関節屈曲角度の拡大を認めた。

D．考察

今回，全対象者においてHALが抵抗なく受け入れられた。HALは，装着者の筋活動電位，両足底の荷重分布，股関節および膝関節の角度情報を基に，股関節および膝関節のアクチュエータを制御し，歩行中の関節トルクをアシストする。他の歩行支援ロボットとの比較におけるHALの最大の特徴は，装着者の意図による随意的な歩行をアシストする点であり，この点がLokomatと異なる。

HALを装着することにより装着前と比較し，歩行速度，歩幅，歩行率が有意に低下したのにもかかわらず，正常歩行とは異なり，歩行周期中の単脚支持率や下肢関節角度は維持されていた。Maeshimaらも脳卒中患者に対しHALを用い装着中に歩行速度が低下することを報告している。このことから，HALを装着することにより，歩行運動が制御しやすいゆっくりとした歩行速度であっても，装着者の随意的な筋出力に合わせ，大きな関節角度を生み出すことが可能であったのではないか思われる。加えて，HALの骨盤から足部が一体化した外骨格により単脚支持が安定し，HAL装着時に歩行速度が低下しても単脚支持率は低下しなかった。この歩行速度と関節角度の調整を装着者が随意的にコントロールできる点がHALの特徴であり，随意制御を行わないLokomatとの違いと思われる。

歩行におけるステッピングの反復運動は，脳の可逆性を誘導し機能回復を目指すニューロリハビリテーションである運動学習理論(motor learning theory)と整合する。しかし，運動の前提となる脳の活動強度は，自発的な運動企画，運動実施，フィードバックが組み合わさる条件でのみ増加し，他動的な運動や単なる反復的自動運動では変化しない。

Lokomatは，設定された下肢関節角度にてトレッドミル上を一定速度で歩行する自動歩行介助装置であり，受動的な歩行であると言える。受動歩行では，運動学習理論における装着者が随意的に歩行運動の制御を学習することは困難である。

HALは装着者の自発的な歩行運動企画，歩行運動，結果のフィードバックが可能な歩行支援機器であり，運動学習理論に寄与する。実際，

本研究では，単回の介入にて歩行機能に即時効果を認めた。よって，単回介入であっても脳性麻痺患者の歩行機能に何等かの影響を及ぼしたことが考えられる。

今回は１回のみのHALを用いた介入であったが，HAL装着前後にて，HALの装着中とは逆に，歩行速度に優位差はないにもかかわらず，歩行中の単脚支持率が増加し，立脚・遊脚期の膝関節角度が拡大した。HAL装着により，ゆっくりとした歩行速度の中で大きな関節トルクを生み出し，かつHALの外骨格により単脚支持が安定したことが，HALを取外した直後の歩行における関節角度や単脚支持率に変化を及ぼしたと考える。

HAL装着後の歩行における単脚支持率や膝関節角度の増加について，脳性麻痺では両麻痺であっても麻痺や痙縮の程度に左右差を認めることがあり，立位や歩行に非対称性を認める患者が多い。HALでは，装着者に合わせてアシストトルクや屈曲・伸展バランスを左右別々に調整ができ，より適した介入を行うことができる。

Ｅ．結論

両側下肢痙性を有する脳性麻痺において，HALを使用したRAGTの系統的研究は初めてである。本研究より，単回，10〜20分の短時間のHALを用いた歩行介入において，新たな知見として歩行中の単脚支持率の増加，立脚期・遊脚期における膝関節角度の拡大といった歩行機能に即時効果が見られることが明らかとなり，脳性麻痺に対するHALを用いたRAGTの有効性が示された。この歩行機能改善を定着させるにはトレーニング量が必要と思われ，HALを使用したRAGTを長期的に実施することにより，更なる歩行機能の改善が見られ，先行研究と同様，歩行能力にも改善が期待できると考える。今後は，多くの患者に実施し安全性や長期効果，適応限界を明らかにする必要がある。

資料１２

頚髄損傷四肢完全麻痺患者に対する上肢単関節HALを使用した肘関節機能回復治療

研究分担者
清水　如代　　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

【目的】慢性期頚髄損傷四肢麻痺患者に対し上肢単関節 HAL を用いた治療を行ったため、報告する。

【対象】症例 1：残存高位 C4 の 19 歳男性、症例 2：残存高位 C4 の 75 歳男性、症例 3：残存高位 C6 の 19 歳男性

【方法と結果】症例 1：僧帽筋活動を用いて右肘屈曲訓練を開始したところ 6 回終了後に右上腕二頭筋の随意収縮が出現した。両上肢施行後には、両側とも上腕二頭筋随意収縮が可能となり、普通型車椅子の駆動が可能となった、症例 2：僧帽筋活動を用いて左肘屈曲訓練を開始したところ初回終了後に左上腕二頭筋の随意収縮が出現し、3 回目終了後には両側上腕二頭筋の随意収縮が可能となった。症例 3：上腕三頭筋活動を用いて肘伸展訓練を行ったところ、左 10 回介入後には、両側の上腕三頭筋の MMT が 1 から 2 と改善した。

【考察】単関節 HAL には即時効果および運動学習効果があると考えられ、麻痺域に対する機能回復のための治療法としての有効性が示唆された。

Ａ．研究目的

頚髄損傷に伴う四肢麻痺患者では、日常生活動作に制限が生じる。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、日常生活動作を獲得することが目的となる。

特に高位の頚髄損傷では、機能回復というアプローチよりは環境調整などの社会的なアプローチが重要となる。

Hybrid Assistive Limb（HAL）は、随意的な神経筋活動を感知し、適切なアシストを加えるロボットスーツであり[1]、上肢単関節 HAL は、肘関節機能の回復を目的とする装着型ロボットである。

本研究では、機能回復が困難と考えられている頚髄損傷四肢完全麻痺患者に対し、上肢単関節 HAL を用いた機能回復治療[2]を行ったため報告する。

Ｂ．研究方法

1．対象

頚髄損傷患者 3 名で、症例 1 は慢性期 C4 頚髄損傷（AIS：A）の 19 歳男性、症例 2 は受傷後 1 ヵ月の C4 頚髄損傷（AIS：A）の 75 歳男性、症例 3 は慢性期 C6 頚髄損傷（AIS：B）の 19 歳男性である。

2．方法

表面筋電計 A Trigno Lab wireless EMG system (Delsys)を使用した筋活動評価を行った後に、随意活動の得られる筋をトリガーとして選択し、肘関節運動訓練を 1 回 30 分、一肢あたり 10 回を実施した。経時的に上肢の表面筋電図評価を行った。

倫理面への配慮としては、筑波大学附属病院倫理委員会の承認下に本研究を行い（H26-22）、

研究内容を説明の上、書式による同意を全例で得た。

C．研究結果

症例 1[2]：介入前の表面筋電図検査では、両僧帽筋の他の筋活動は見られなかったため（図 1A）、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。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ため（図 1 B)、その後は右上腕二頭筋活動による右上肢 HAL を実施した。

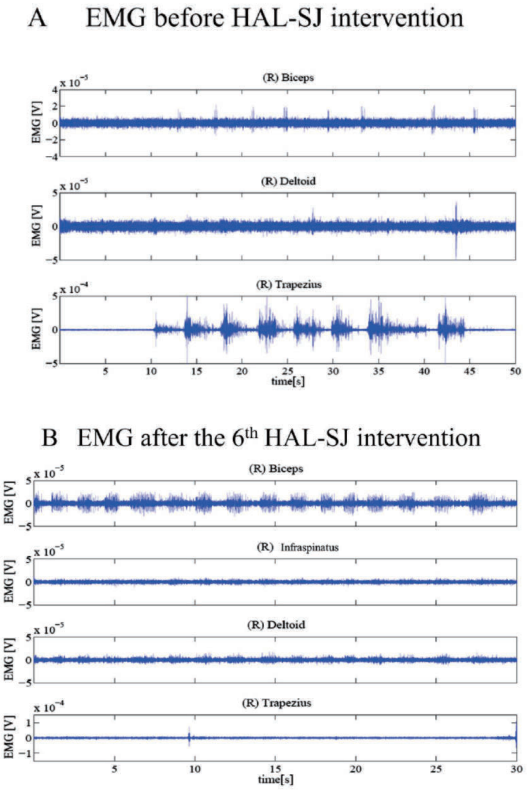


図 1　表面筋電図検査（症例 1）

A 介入前　B 第 6 回介入後　参考文献 2 より

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 程度の普通型車いす自走が可能となった。

症例 2：介入前に両上腕二頭筋活動が見られなかったため、左僧帽筋を用いて左肘屈曲訓練を開始した。初回介入後に、左上腕二頭筋の随意収縮が出現し、第 3 回終了後には、両上腕二頭筋の随意収縮が可能となった。

症例 3：介入前に両上腕三頭筋の収縮が確認できたため、同筋で肘伸展訓練を行った。介入前の除重力位での肘伸展可動域は-45 度であったが、左 10 回終了後には両側の肘の完全伸展が可能となり、両側の上腕三頭筋の MMT が 1 から 2 と改善した。

図2に、第9回介入前後の左肘屈曲伸展角度と表面筋電図検査を示す。介入前後で、肘最終伸展域における上腕二頭筋の共収縮が軽減している。

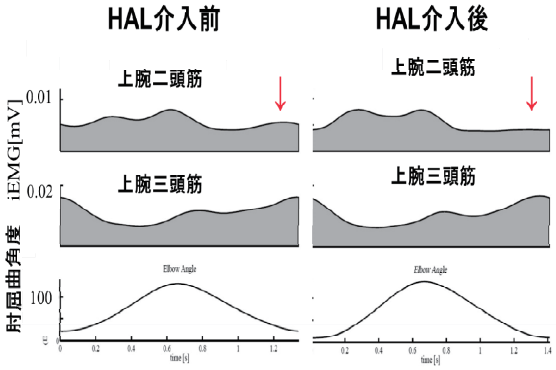


図 2　肘屈曲角度と表面筋電図検査（症例 2）（右第 9 回介入前　左第 9 回介入後）

D．考察

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[3]、単関節 HAL は機能回復型に相当する。麻痺の回復は困難と

考えられる完全四肢麻痺患者であっても、HALと残存筋活動を利用することで、随意的肘屈曲伸展運動が可能となる。3 症例とも、HAL の介入前後で即時的な変化が見られ、片側に対する介入であっても、反対側筋活動の改善もみられ、運動学習効果が筋活動改善に寄与した可能性がある。

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[4]。単関節 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、今回の筋活動改善に寄与したと考えられ、頚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。

E. 結論

頚髄損傷四肢麻痺患者に対して上肢単関節 HAL を用いた肘関節運動回復治療を行った。上肢単関節 HAL の運動学習効果が示唆され、麻痺域に対する機能回復のための治療法としての有効性が示唆された。

資料１３

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実施可能性および安全性に関する研究

研究分担者
吉岡　友和　　筑波大医学医療系　整形外科　准教授

研究要旨

変形性膝関節症術後急性期リハビリテーションにおける装着型動作支援ロボット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と安全性について検討した。人工膝関節置換術後患者 10 名に介入し、実施可能性と安全性が示された。有効性として、疼痛の増強なく膝関節伸展不全の即時的改善効果が示唆された。

Ａ．研究目的

人工膝関節置換術（total knee arthroplasty: 以下、TKA）は変形性膝関節症に対する一般的な術式であり、良好な関節可動域（range of motion: 以下、ROM）の獲得は臨床成績に影響を及ぼす要因の一つである。これまでの研究成果から TKA は人工股関節置換術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、生活の質の改善効果は劣ることが示唆されている。膝 ROM は TKA 後 1 カ月で術前と比べて屈曲、伸展 ROM とも一旦低下し術後 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。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に有意に相関することが明らかとなっている。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ない。TKA 後に膝関節伸展不全（extension lag: 以下、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 HAL（Hybrid Assistive Limb®, Cyberdyne Inc., Tsukuba, Japan）単関節（single-joint: SJ）（以下、HAL-SJ）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（変形性膝関節症に対する装着型動作支援ロボット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）。

Ｂ．研究方法

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、変形性膝関節症の診断に対して TKA を行う患者を対象に前向き研究を実施した。

HAL-SJ 治療プログラムは以下の 5 期に分け実施した。

1. 手術前観察期（入院日－手術日）：術前に患者の大腿周囲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。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に長軸方向に 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生体電位信号（Bio-Electrical Signals: 以下、BES）の最も振幅が大きい筋肉を用いて、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動作支援下に実施した。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。

2. 手術期（手術日）：TKA は術者、機種 (Vanguard, Zimmer Biomet Inc., Warsaw IN, USA)、術式（正中縦皮膚切開、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。

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、関節可動域訓練、筋力維持強化訓練）を開始した。退院日まで週 5 日（月から金）、40 分間のリハビリテーションを実施した。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に長軸方向に BES を検出するための電極を貼り付け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を指示し、シミュレーションを行った。

4. HAL-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。

5. HAL-SJ 治療後観察期（退院日－HAL-SJ 治療終了後 3 ヵ月目）： 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。

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と 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/セット、5 セット）とも比較した。有効性の評価として、EL（extension lag: 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 ヵ月で比較した。統計解析は SPSS statistics version21 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。関節可動域の計側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てゴニオメータ（東大式 450mm）を用いて大転子、膝関節外顆、足関節外果を指標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 (Anima Corp., Tokyo, Japan)をあて測定した。臨床成績は Japanese Orthopaedic Association (JOA)で術前と HAL-SJ 介入終了後 1、3 カ月で評価した。

（倫理面への配慮）

【被験者に対する責務】

研究分担医師等は、HAL の適正な使用方法を被験者に説明し、必要に応じて被験者が HAL を適正に使用しているかどうかを確認した。また、被験者が他の医師により研究を受けている場合には、被験者の同意の下に被験者が研究に参加する旨を当該他の医師に通知した。研究分担医

師等は、被験者に有害事象が生じ治療が必要な場合、その旨を被験者に通知した。実施医療機関の長及び研究分担医師等は、被験者に生じた有害事象に対して適切な医療が提供されるよう、事前に必要な措置を講じた。

【被験者の秘密保護に関する事項】

研究代表医師及び研究分担者は被験者の秘密の保全が担保されるよう必要な措置を講じた。症例報告書などにおける対象被験者に関する記録に関しては被験者識別コードで特定するなど人権保護について十分配慮した。HAL の効果を示すためには、治療中の運動や歩容などを撮影したビデオを提示する必要があり、その際に被験者の姿勢、体型などにより被験者が特定できる可能性がある。また、HAL による治療中の表情の変化を見ることは、精神・心理面における HAL の介入効果を判定するために必要な項目である。そのため、被験者の同意がある場合に限り、被験者を特定し得る個人情報を開示することがある。その際には、できる限り被験者を特定できないよう動画の解像度を落とすなどの工夫を行った。特に、論文や雑誌、インターネット掲載など不特定多数が閲覧しうる情報提供となる場合は、被験者に再度開示する情報について説明し同意を得た。

【被験者に対する補償など】

本研究に起因して、被験者に何らかの健康被害が生じた場合には、実施医療機関は治療その他必要な措置を講じた。本研究による被験者の健康被害に関し、被験者から実施医療機関に対し保障又は賠償の請求があった場合、又はなされる可能性がある場合、実施医療機関は直ちに研究代表医師へ連絡し、両者協力してその解決に当たった。本研究による被験者の健康被害であって、後に賠償責任が生じた場合には、当該賠償責任のある者の責任と負担において賠償を行う。上記補償又は賠償のために保険に加入した。

C．研究結果

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の診断で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） 18.3°±10.5° から 119.4°±12.0°（9.0°±6.8° から 126.0°±14.2°）であった。重篤な有害事象の発生はなく、HAL 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。

HAL-SJ 介入前後での膝関節痛の変化はいずれの回でも 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を比較するといずれの回でも HA-SJ 動作支援下に膝伸展を行った直後の方が膝関節痛は低値であったが有意差はなかった。HAL-SJ 介入前後での EL はいずれの回でも介入直後に改善し、2、3 回目の介入ではそれぞれ、9.6°→6.4°、9.0°→5.3°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、3 ヵ月時には 3.6°と初回介入直前と比較し有意に改善した。等尺性膝伸展筋力は HAL-SJ 介入前後で変化はなく、経時的変化では術前が 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 3 ヵ月では 18.2kg と術前と同レベルまで回復した。JOA スコアは術前平均 59.5 点が、HAL-SJ 介入終了後 1、3 ヵ月で平均 70.5 点、77.5 点と改善した。

D．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。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至適プログラムを構築することが重要と考えている。

HAL-SJ では BES を検出するために皮膚表面に電極を張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膚切開が及ぶが、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変形性膝関節症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。

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）。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 をもとに方法部分で述べ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ニュ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。

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づくことを意味し、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、中長期的に何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。

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り。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一つが膝関節伸展不全[3, 4]であるにも関わらず、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 をもとに膝自動伸展運動をリアルタイムに動作支援、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

動域角度の計側精度が挙げられる。皮膚表面上からの骨性ランドマークを指標とした計側であり、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、extension lag 改善角度の臨床的意義を明確に定義する必要がある。

E．結論

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。

Ⅱ．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
Koda M, Furuya T, Inada T, Kamiya K, Ota M, Maki S, Okawa A, Takahashi K, Yamazaki M.	Granulocyte colony-stimulating factor-mediated neuroprotective therapy for spinal cord injury.	K. Uchida, M. Nakamura, H. Ozawa, S. Katoh, Y. Toyama	Neuroprotection and Regeneration of the Spinal Cord	Springer	東京	2014	141-147
Yamazaki M, Takahashi H, Furuya T, Koda M.	Neuroprotective therapy using granulocyte colony-stimulating factor for acute spinal cord injury: a multicenter prospective controlled clinical trial.	K. Uchida, M. Nakamura, H. Ozawa, S. Katoh, Y. Toyama	Neuroprotection and Regeneration of the Spinal Cord	Springer	東京	2014	333-344
山崎正志	術後脊髄麻痺への対応―総論2	徳橋泰明 三井公彦	脊椎脊髄術中・術後のトラブルシューティング【第2版】	三輪書店	東京	2014	62-72
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，頚椎症性脊髄症ガイドライン策定委員会編	頚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
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
監修　中島孝	ALSマニュアル決定版！PartⅡ	月刊「難病と在宅ケア」編集部編	ALSマニュアル決定版！PartⅡ	日本プランニングセンター	千葉	2016	1-418
中島孝	患者の主観評価に基づく難病ケア	編集：河原仁志／中山優季	快をささえる難病ケアスターティングガイド	医学書院	東京	2016	222-223,
中島孝	難病治療に新たな時代の幕開け	川口有美子、小長谷百絵編著	在宅人工呼吸器ケア実践ガイドーＡＬＳ生活支援のための技術・制度・倫理	医歯薬出版株式会社	東京	2016	162-163
松下明	fMRIの活用	情報機構編	製品開発のための生態情報の計測手法と活用ノウハウ　ー脳計測・生理計測に基づく客観的な感性評価を商品へ活かすー	情報機構	東京	2017	35-41

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
Kawaguchi Y, Matsumoto M, Iwasaki M, Izumi T, Okawa A, Matsunaga S, Chiba K, Tsuji T, Yamazaki M, Fujimori T, Yoshii T, Toyama Y.	New classification system for ossification of the posterior longitudinal ligament using CT images.	J Orthop Sci.	19(4)	530-536	2014
Takahashi H, Aoki Y, Kanajima A, Sonobe M, Terajima F, Saito M, Taniguchi S, Yamada M, Watanabe F, Furuya T, Koda M, Yamazaki M, Takahashi K, Nakagawa K.	Phosphorylated neurofilament subunit NF-H becomes elevated in the cerebrospinal fluid of patients with acutely worsening symptoms of compression myelopathy.	J Clin Neurosci.	21(12)	2175-2178	2014
Kamiya K, Koda M, Furuya T, Kato K, Takahashi H, Sakuma T, Inada T, Ota M, Maki S, Okawa A, Ito Y, Takahashi K, Yamazaki M.	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.		Epub ahead of print	2014
Koda M, Furuya T, Kato K, Mannoji C, Hashimoto M, Inada T, Kamiya K, Ota M, Maki S, Okawa A, Takahashi K, Ishikawa T, Yamazaki M.	Delayed granulocyte colony-stimulating factor treatment in rats attenuated mechanical allodynia induced by chronic constriction injury of the sciatic nerve.	Spine	39(3)	192-197	2014
Inada T, Takahashi H, Yamazaki M, Okawa A, Sakuma T, Kato K, Hashimoto M, Hayashi K, Furuya T, Fujiyoshi T, Kawabe J, Mannoji C, Miyashita T, Kadota R, Someya Y,Ikeda O, Hashimoto M, Suda K, Kajino T, Ueda H, Ito Y, Ueta T, Hanaoka H, Takahashi K, Koda M.	Multicenter prospective non-randomized 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	39(3)	213-219	2014
Aiki Marushima, Yasunobu Nakai, Go Ikeda, Wataro Tsuruta, Hideo Tsurushima, Kensuke Suzuki,Akira Matsumura.	Cerebro-Cardiovascular Risk Factors are Equivalent for Retinal Ischemia and Cerebral Ischemia Patients with Carotid Artery Stenosis.	Journal of Neurological Disorder and Stroke	2	1045	2014
Ikeda G, Tsuruta W, Nakai Y, Shiigai M, Marushima A, Masumoto T, Tsurushima H, Matsumura A.	Anatomical risk factors for ischemic lesions associated with carotid artery stenting.	Interv Neuroradiol.	20	746-754	2014
Hecht N, Marushima A, Nieminen M, Kremenetskaia I, von Degenfeld G, Woitzik J, Vajkoczy P.	Myoblast-mediated gene therapy improves functional collateralization in chronic cerebral hypoperfusion.	Stroke	46	203-211	2015
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

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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
M. Mizukami, K. Yoshikawa, H. Kawamoto, A. Sano, K. Koseki, Y. Asakwa, 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
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.	11;15(3)	273-80	2016
Ikumi A, Kubota S, Shimizu Y, Kadone H, Marushima A, Ueno T, Kawamoto H, Hada Y, Matsumura A, Sankai Y, Yamazaki M.	Decrease of spasticity after hybrid assistive limb® training for a patient with C4 quadriplegia due to chronic SCI.	J Spinal Cord Med.	20	1-6	2016
Yoshioka T, Sugaya H, Kubota S, Onishi M, Kanamori A, Sankai Y, Yamazaki M.	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.	[Epub ahead of print]	PMID: 27774330	2016
Yoshikawa K, Mizukami M, Kawamoto H, Sano A, Koseki K, Hashizume Y, Asakawa Y, Iwamoto K, Kohno Y, Nagata H, Nakai K,Tsurushima H	Hybrid Assistive Limb enhances the gait functions in sub-acute stroke stage: A multi single-case study	Physiotherapy Practice and Research	37(2)	91-100	2016
Saotome K, Matsushita A, Nakai K, Matsumura A, Sankai Y,et al.:	A brain phantom for motion-corrected PROPELLER showing image contrast and construction similar to those of in vivo MRI.	Magn Reson Imag	36	32-39	2016
Watanabe H, Goto R, Tanaka N, Matsumura A, Yanagi H.	Effects of Gait Training using the Hybrid Assistive Limb® in Recovery-Phase Stroke Patients: A 2-Month Follow-up, Randomized, Controlled Study.	NeuroRehabilitation.	[Epub ahead of print]	PMID: 28222558	2017

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kubota S, Abe T, Kadone H, Fujii K, Shimizu Y, Marushima A, Ueno T, Kawamoto H, Hada Y, Matsumura A, Sankai Y, Yamazaki M.	Walking ability following Hybrid Assistive Limb treatment for a patient with chronic myelopathy after surgery for cervical ossification of the posterior longitudinal ligament.	J Spinal Cord Med.	[Epub ahead of print]	PMID: 28424026	2017
Shimizu Y, Kadone H, Kubota S, Ikumi A, Abe T, Marushima A, Ueno T, Endo A, Kawamoto H, Saotome K, Matsushita A, Matsumura A, Sankai Y, Hada Y, Yamazaki M.	Active elbow flexion is possible in C4 quadriplegia using hybrid assistive limb (HAL®) technology: A case study.	J Spinal Cord Med.	[Epub ahead of print]	PMID: 28355990	2017
Yoshikawa K, Mizukami M, Kawamoto H, Sano A, Koseki K, Sano K, Asakawa Y, Kohno Y, Nakai K, Gosho M, Tsurushima H	Gait training with Hybrid Assistive Limb enhances the gait functions in subacute stroke patients: A pilot study	NeuroRehabilitation	40(1)	87-97	2017
Suzuki Y, Higuchi S, Aida I , Nakajima T, Nakada T.	Abnormal Distribution of GABAA Receptors in Brain of DuchenneMuscular Dystrophy Patients	Muscle & Nerve	in press	in press	accepted, 2016
Kanazawa M , Miura M, Toriyabe M, Koyama M, Hatakeyama M, Ishikawa M, Nakajima T, Onodera O, Takahashi T, Nishizawa M, Shimohata T.	Microglia preconditioned by oxygen-glucose deprivation promote functional recovery in ischemic rats	Scientific reports	7	42582	2017
橋本光宏, 山崎正志, 望月真人, 山縣正庸, 池田義和, 中島文毅, 高橋和久	頚髄症に対する頚椎長範囲前方除圧固定術の10年以上の長期成績	J Spine Res	5(2)	162-165	2014
門田 領, 望月 眞人, 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
新籾 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	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　頸椎椎間板ヘルニア.	日本医師会雑誌	144(1)	S157-S159	2015
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―	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
上野友之,山崎正志	我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	29(7)	692-698	2016

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
松下明	Functional MRIのすすめ	医学物理	36(2)	92-96	2016
久保田茂希，安部哲哉，藤井賢吾，中山敬太，三浦紘世，山崎正志.	重度脊髄症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.	日本脊髄障害医学会誌	29(1)	38-39	2016
久保田茂希，安部哲哉，藤井賢吾，門根秀樹，丸島愛樹，松村　明，清水如代，羽田康司，山崎正志.	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	29(7)	715-722	2016
久保田茂希，山崎正志.	脊髄障害に伴う上肢および下肢麻痺に対するHALを用いた機能回復治療.	整形外科	67(8)	917-922	2016
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　月刊臨床神経科学	Vol.34No.8	936-937	2016
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	29巻7号	707-713	2016
遠藤寿子,中島孝	パーキンソニズムのリハビリとロボティクス	Monthly Book Medical Rehabilitation	196	45-50	2016
岩田裕美子,齊藤利雄,永山ひろみ,山本洋史,西薗博章,四分一健介,井上貴美子,藤村晴俊,中島孝	脊髄性筋萎縮症Ⅱ型に対する福祉用Hybrid Assistive Limbを利用した歩行練習が運動機能およびQuality of Lifeに及ぼす効果	医療	Vol.70No.11	457-461	2016
中島孝	ALSを含む神経筋疾患におけるロボットスーツHALを用いた歩行運動プログラムによる歩行機能改善―Cybernic Neurorehabilitation について	第7回ＡＬＳフォーラム記録集		20-22	2016
遠藤寿子,中島孝	歩行障害に対するロボットスーツHAL	月刊カレントテラピー	Vol.34 No.10	73-78	2016
丸島愛樹，河本浩明，上野友之，松下　明，五月女康作，門根秀樹，渡邉大貴，羽田康司，遠藤　歩，清水如代，畫田佳世，廣瀬聖一郎，石川公久，中井　啓，鶴田和太郎，滝川知司，伊藤嘉朗，鶴嶋英夫，山本哲哉，井上貴昭，山崎正志，松村　明	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	脳卒中	(印刷中)	(印刷中)	2017
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	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	日本脊髄障害医学会誌	30(1)	in press	2017
吉岡友和、久保田茂希、菅谷久、門根秀樹、金森章浩、山崎正志	変形性膝関節治療におけるロボットスーツHAL単関節型の応用	関節外科	36(5)	72-81	2017
清水　如代　門根　秀樹　久保田茂希　安部哲哉　上野友之　羽田康司　山崎正志	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	関節外科	36(5)	89-98	2017

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
渡邉大貴，丸島愛樹，上野友之，門根秀樹，廣瀬聖一郎，晝田佳世，石川公久，羽田康司，河本浩明，山崎正志，山本哲哉，松村　明	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	国立大学リハビリテーション療法士学術大会誌	38	98-101	2017
遠藤寿子,中島孝	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	最新医学	72巻3号	461 - 466	2017
中島孝	パーキンソン病	総合リハビリテーション	Vol.45 No.3	201-207	2017
中島孝	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	臨床評価	44巻4号	740-746	2017
中島孝	HAL医療用下肢タイプによる歩行運動療法	The Japanese Journal of Rehabilitation Medicine	Vol.54No.1	14-18	2017

Ⅲ．研究成果の刊行物・別刷

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

Actual Approach to Neurological Practice

総編集●辻　省次
専門編集●西澤正豊

中山書店

中山書店の出版物に関する情報は，小社サポートページを御覧ください。
http://www.nakayamashoten.co.jp/bookss/define/support/support.html



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

2015年6月10日　初版第1刷発行 ©〔検印省略〕

シリーズ総編集 …… 辻　省次

専門編集 …… 西澤正豊

発行者 …… 平田　直

発行所 …… 株式会社 中山書店
〒113-8666 東京都文京区白山1-25-14
TEL 03-3813-1100（代表） 振替 00130-5-196565
http://www.nakayamashoten.co.jp/

本文デザイン …… 藤岡雅史（プロジェクト・エス）

編集協力 …… 株式会社学樹書院

DTP作成 …… 有限会社ブルーインク

装丁 …… 花本浩一（麒麟三隻館）

印刷・製本 …… 図書印刷株式会社

Published by Nakayama Shoten Co., Ltd.　Printed in Japan
ISBN 978-4-521-73447-7
落丁・乱丁の場合はお取り替えいたします

・本書の複製権・上映権・譲渡権・公衆送信権（送信可能化権を含む）は株式会社中山書店が保有します。

・JCOPY ＜(社)出版者著作権管理機構 委託出版物＞
本書の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。複写される場合は，そのつど事前に，(社)出版者著作権管理機構（電話 03-3513-6969，FAX 03-3513-6979，e-mail: info@jcopy.or.jp）の許諾を得てください。

本書をスキャン・デジタルデータ化するなどの複製を無許諾で行う行為は，著作権法上での限られた例外（「私的使用のための複製」など）を除き著作権法違反となります。なお，大学・病院・企業などにおいて，内部的に業務上使用する目的で上記の行為を行うことは，私的使用には該当せず違法です。また私的使用のためであっても，代行業者等の第三者に依頼して使用する本人以外の者が上記の行為を行うことは違法です。

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**

Contents

はじめに

なぜ，神経内科医は神経難病者を地域で支える必要があるのか？……西澤正豊　2

I. わが国における新たな難病対策制度

わが国における難病対策制度の歴史的展開……葛原茂樹　8
新たな難病対策制度の概要……福永秀敏　25
Column 参議院厚生労働委員会に参考人として呼ばれて　26
Column 難病との40年，「一日も早く」治療法を　33
神経難病と社会保障制度……伊藤道哉　35
神経難病と診療報酬……黒岩義之，海野　忍，植松絵里，田中章景　41
神経難病と医療経済学……美原　盤，内田智久　50
難病対策の国際比較……川島〈児玉〉知子，水島　洋　58

II. 神経難病患者・家族へのかかわり

いかに伝えるか―説明と合意形成……成田有吾　66
心理的支援……後藤清恵，中島　孝　76
病期に応じた医療のかかわり……下畑享良，西澤正豊　83
病期に応じた福祉のかかわり……植竹日奈　92
Column「生きる場所」としての福祉制度　96
ディベート 治療の選択と福祉―「人工呼吸器をつけますか？」　99
Column 身寄りのない人を支える　100
Column 医療のかかわり・福祉のかかわり　101
遺伝性神経難病へのかかわり……澤田甚一，狭間敬憲，戸田達史　103

III. 神経難病の医療体制

医療体制……川田明広　110
在宅医療……堀川　楊，竹内亮子　116
レスパイトケア……菊池仁志　127

すべてがわかる神経難病医療
Contents

ディベート 神経難病患者のレスパイト入院は社会的入院か？ 129
Column レスパイト入院における患者・介護者の QOL 131
栄養管理と胃瘻……小森哲夫 133
呼吸管理と在宅人工呼吸器療法……谷田部可奈，川井 充 139
緩和ケアと看取り……荻野美恵子 145
Column 異状死について 147
Column 事前指示または Advance Care Planning（ACP） 148
Column 非がんの緩和ケアにおけるモルヒネの使用 151

IV. 神経難病の看護・介護

神経難病と看護……中山優季 154
神経難病の介護とケアマネジャー……小森哲夫 166
在宅における医療行為と難病ヘルパー……小森哲夫 175
在宅人工呼吸器療法とケア……福留隆泰，松尾秀徳 181

V. 神経難病のリハビリテーション

神経難病のリハビリテーション……小林庸子 188
Column LSVT®（Lee Silverman Voice Treatment）BIG / LOUD 190
脊髄小脳変性症に対する短期集中リハビリテーション……宮井一郎 196
Column 小脳性運動失調の臨床的評価 200
コミュニケーション支援……成田有吾 202
Column 完全閉じ込め状態（TLS） 207
摂食嚥下リハビリテーション……野﨑園子 211
呼吸リハビリテーション……中馬孝容 219
Brain-Machine Interface 研究の臨床応用……神作憲司 226
ロボットスーツの臨床応用……中島 孝 235
Column サイバニックインターフェース 241

VI. 神経難病の地域支援

地域医療ネットワーク……犬塚　貫 244
難病医療コーディネーターの役割……岩木三保，吉良潤一 248
難病相談支援センターの役割……川尻洋美，岡本幸市 254
Column 相談事例（障害年金の申請） 259
Column 難病相談支援センターの全国ネットワーク構築のための試み 262
保健所保健師の役割……小倉朗子 264
神経難病の災害対策―自助……溝口功一 274
Column 人工呼吸器装着者の電源確保対策 277
神経難病の災害対策―共助・個別避難支援計画……和田千鶴，豊島　至 280
神経難病の災害対策―公助……宮地隆史 287

VII. 神経難病患者・家族の自立支援

自立支援に向けた理念……大生定義 298
自己決定と事前指示……伊藤博明 303
Column 日本における神経難病での代理人指名（または代理人同意）型の事前指示の検討 304
Column 医療チーム 306
Column DNAR 307
ディベート 自己決定は「自己」決定か―自由意志をめぐって 309
就労支援……春名由一郎 311
患者会の役割……伊藤たてお，森　幸子，水谷幸司，永森志織 319
Column 日本の患者会 WEB 版 320
Column 難病・慢性疾患全国フォーラム 323
ディベート 難病法と患者会の課題 325
Column ADL と QOL 326
ピア・サポートの研修と今後の課題……武藤香織 328

すべてがわかる神経難病医療

Contents

Topics　神経難病医療の課題と展望

神経難病の地域ケアカンファレンス……阿部康二，太田康之，中村和子 336
就労支援の実際……戸田真里，水田英二 341
遺伝カウンセリング……吉田邦広 345
日本難病看護学会認定 難病看護師……小長谷百絵 350
Column 日本難病看護学会の概要　353
人工呼吸器療法の中止……板井孝壱郎 355
東日本大震災と神経難病……青木正志 362
広域医療搬送……中田勝己，水澤英洋 369
若手神経内科医の難病への取り組み……松井未紗 372
利用できる資源……永森志織，菊地誠志 377
Column 難病患者と身体障害者手帳　380

索引……384

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り，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．」[*1]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）[*2]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*3，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）*4，脳性麻痺モデルから導かれたBobath法*5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*6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Cybernics（サイバニクス）がある[1]．

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®（Hybrid Assistive Limb®）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（Cybernic 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（Cybernic 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[2,3]．

HALを使うと運動プログラム理論*7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[1]．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．

＊7
Bernstein NA. The Co-ordination and Regulation of Movements. Oxford : Pergamon Press : 1967.

point
HALには神経可塑性を促通する学習効果がある

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[4]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[2]．HAL-ML5[5]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[4]や医療用のHAL-ML5[5]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[6,7]，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

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）	運動ニューロンより上位の病変	◎
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）		
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		

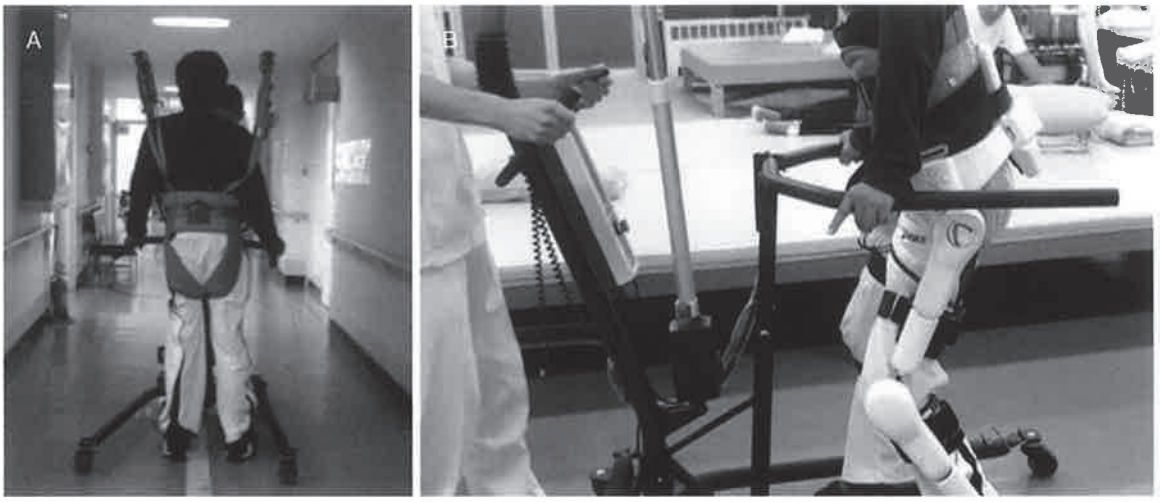
（中島孝，臨床評価 2014[8] より）

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[8]．

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．

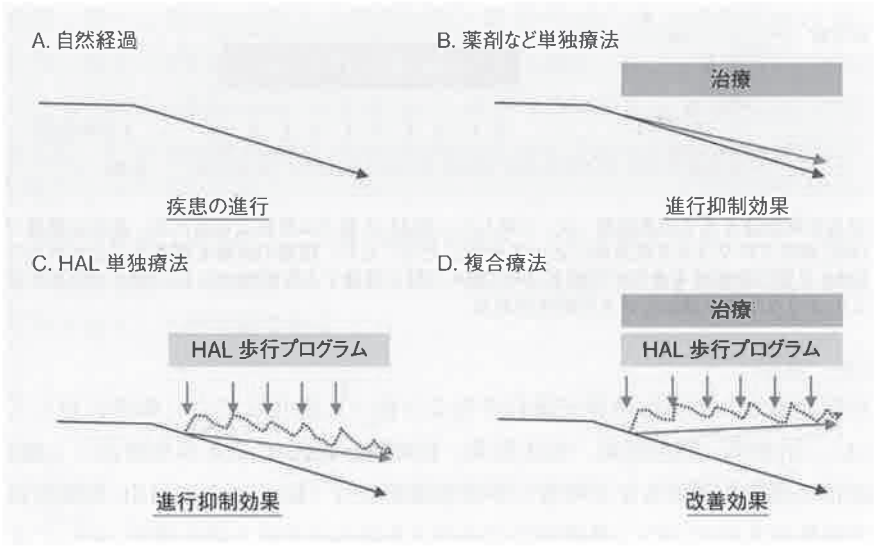
歩行リハビリテーションは日本において理学療法士の介助か，平行棒内で

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



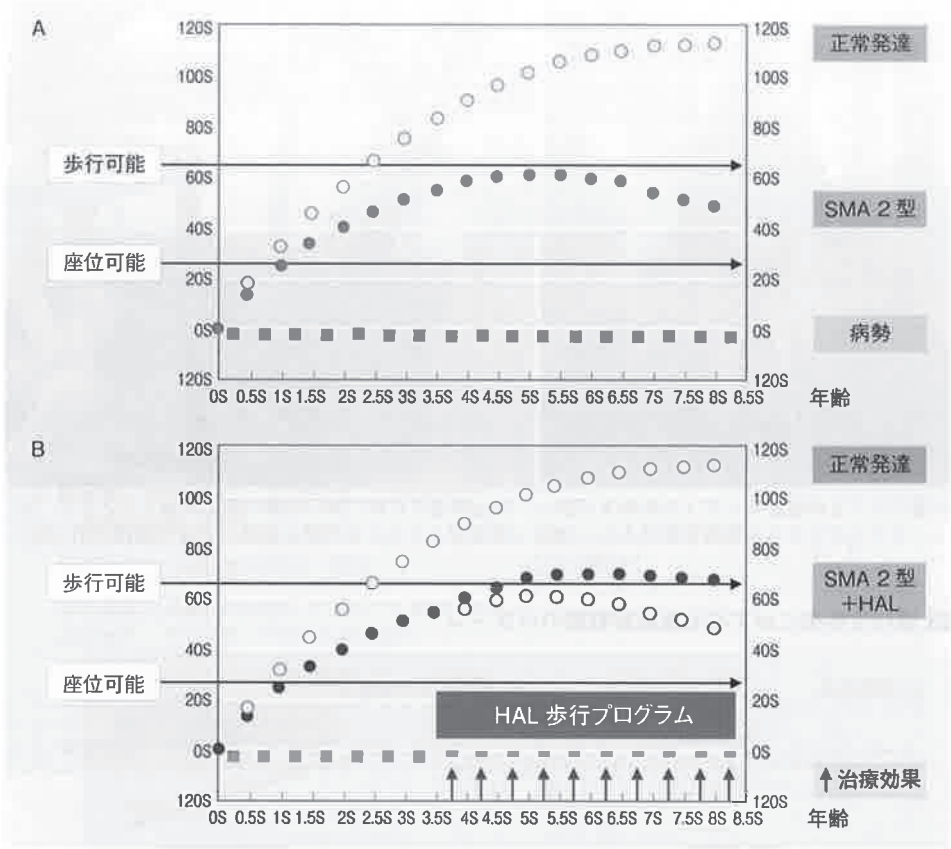
神経難病の自然経過（A），薬剤などの単独療法（B），HAL 単独療法（C）を示す．複合療法（D）により改善効果はさらに期待できる．赤線（→）は治療によって変化した経過を示す．

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）によりさらによい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[8]．

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 の臨床効果を上乗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 SMA3 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り，HAL 小児モデルだけでな

Column

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．姿位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[8]．

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[8]．

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® 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.

Taylor & Francis
Taylor & Francis Group

Disability and Rehabilitation: Assistive Technology

ISSN: 1748-3107 (Print) 1748-3115 (Online) Journal homepage: http://www.tandfonline.com/loi/iidt20

Gait training of subacute stroke patients using a hybrid assistive limb: a pilot study

Masafumi Mizukami, Kenichi Yoshikawa, Hiroaki Kawamoto, Ayumu Sano, Kazunori Koseki, Yasutsugu Asakwa, Koji Iwamoto, Hiroshi Nagata, Hideo Tsurushima, Kei Nakai, Aiki Marushima, Yoshiyuki Sankai & Akira Matsumura

To cite this article: Masafumi Mizukami, Kenichi Yoshikawa, Hiroaki Kawamoto, Ayumu Sano, Kazunori Koseki, Yasutsugu Asakwa, Koji Iwamoto, Hiroshi Nagata, Hideo Tsurushima, Kei Nakai, Aiki Marushima, Yoshiyuki Sankai & Akira Matsumura (2016): Gait training of subacute stroke patients using a hybrid assistive limb: a pilot study, Disability and Rehabilitation: Assistive Technology, DOI: 10.3109/17483107.2015.1129455

To link to this article: http://dx.doi.org/10.3109/17483107.2015.1129455

Published online: 26 Mar 2016.

Submit your article to this journal

View related articles

View Crossmark data

Full Terms & Conditions of access and use can be found at
http://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=iidt20

Download by: [Masafumi Mizukami] **Date:** 27 March 2016, At: 05:19

DISABILITY AND REHABILITATION: ASSISTIVE TECHNOLOGY, 2016
http://dx.doi.org/10.3109/17483107.2015.1129455

Taylor & Francis
Taylor & Francis Group

ORIGINAL ARTICLE

Gait training of subacute stroke patients using a hybrid assistive limb: a pilot study

Masafumi Mizukami[a], Kenichi Yoshikawa[b], Hiroaki Kawamoto[c], Ayumu Sano[b], Kazunori Koseki[b], Yasutsugu Asakwa[a], Koji Iwamoto[a], Hiroshi Nagata[d], Hideo Tsurushima[e], Kei Nakai[e], Aiki Marushima[e], Yoshiyuki Sankai[c] and Akira Matsumura[e]

[a]Department of Physical Therapy, Ibaraki Prefectural University of Health Sciences, Ami, Ibaraki, Japan; [b]Department of Physical Therapy, Ibaraki Prefectural University of Health Sciences Hospital, Ami, Ibaraki, Japan; [c]Faculty of Systems and Information Engineering, University of Tsukuba, Tsukuba, Ibaraki, Japan; [d]Center for Medical Sciences, Ibaraki Prefectural University of Health Sciences, Ami, Ibaraki, Japan; [e]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.

➤ 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.

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

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).

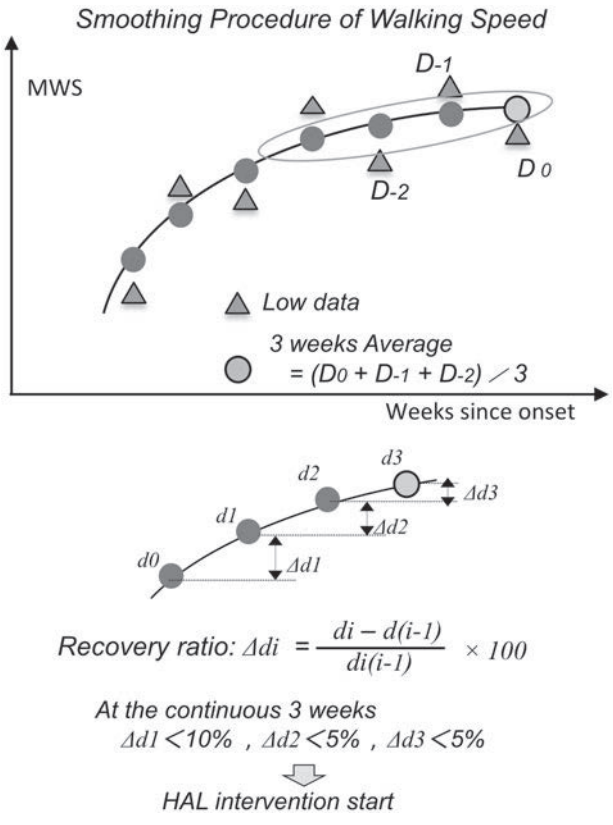


Figure 1. How to decide to start a HAL intervention period.

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 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.



Figure 2. Illustration of training.

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 μ_1 and μ_2 are the means at pre- and post-training, respectively, and σ_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	*mRS*	○		○	○
Maximum Walking Speed	*MWS*	○	○	○	○
Self-selected Walking Speed	*SWS*	○	○	○	○
2-min-Walk Test	*2MT*	○	○	○	○
Functional Ambulation Category	*FAC*	○		○	○
Berg Balance Scale	*BBS*	○		○	○
L/E score in Fugl–Meyer Assessment of Motor Recovery after Stroke	*FMA*	○		○	○
Physiological Cost Index	*PCI*	○		○	○
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 stoke 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.

	MWS		SWS (m/min)		2MT (m)		Cadence (steps/min)		stride length (m)		FAC		Descriptive walking assessment	
Subject	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 Amblation 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. Capo-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.

	BBS		FMA		PCI (beat/min)	
Subject	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		P = 0.197		P = 0.166	
	ES = 0.36		ES = 0.20		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. Cerevrovasc 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.

Research Article

The voluntary driven exoskeleton Hybrid Assistive Limb (HAL) for postoperative training of thoracic ossification of the posterior longitudinal ligament: a case report

Kengo Fujii[1], Tetsuya Abe[1], Shigeki Kubota[1], Aiki Marushima[2,3], Hiroaki Kawamoto[4,5], Tomoyuki Ueno[6], Akira Matsushita[2,5], Kei Nakai[2], Kosaku Saotome[5], Hideki Kadone[3], Ayumu Endo[6], Ayumu Haginoya[6], Yasushi Hada[6], Akira Matsumura[2], Yoshiyuki Sankai[4,5], Masashi Yamazaki[1,3]

[1]Department of Orthopaedic Surgery, Faculty of Medicine, University of Tsukuba, Tsukuba City, Japan, [2]Department of Neurosurgery, Faculty of Medicine, University of Tsukuba, Tsukuba City, Japan, [3]Center for Innovating Medicine and Engineering, University of Tsukuba, Tsukuba City, Japan, [4]Information and Systems, Faculty of Engineering, University of Tsukuba, Tsukuba City, Japan, [5]Cybernic Research Center, University of Tsukuba, Tsukuba City, Japan, [6]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.[1]

HAL has been reported to be useful in the functional recovery of various mobility disorders.[2–5] 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

© The Academy of Spinal Cord Injury Professionals, Inc. 2016
DOI 10.1080/10790268.2016.1142056

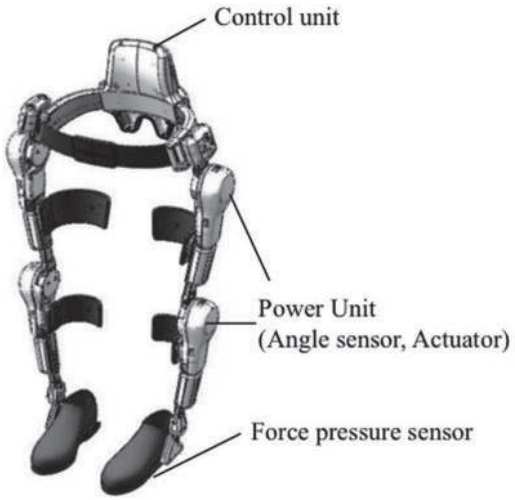


Figure 1. Voluntarily driven exoskeleton hybrid assistive limb (HAL). The HAL has power units on the hip and knee joints on both sides; the power units consist of angular sensors. In addition, HAL has force-pressure sensors in the shoes.

few reports on the use of HAL in the acute phase or early postoperative period.[6,7] 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.[7] 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)[8] 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)[9–11] 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

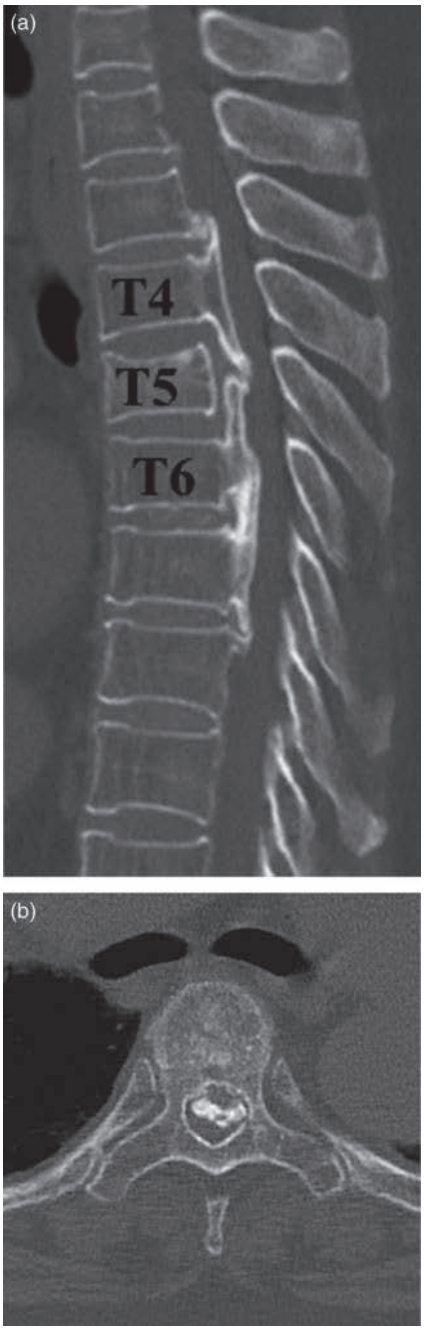


Figure 2. A Sagittal slice, computed tomography (CT) scan of the thoracic spine. Ossification of longitudinal ligament (OPLL) is observed in T3 to T8 level. B Axial slice, CT scan of the thoracic spine showing OPLL.

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[9] 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.[2–5] The findings in the current study suggest that HAL training may be useful in the postoperative period of a thoracic OPLL surgery.

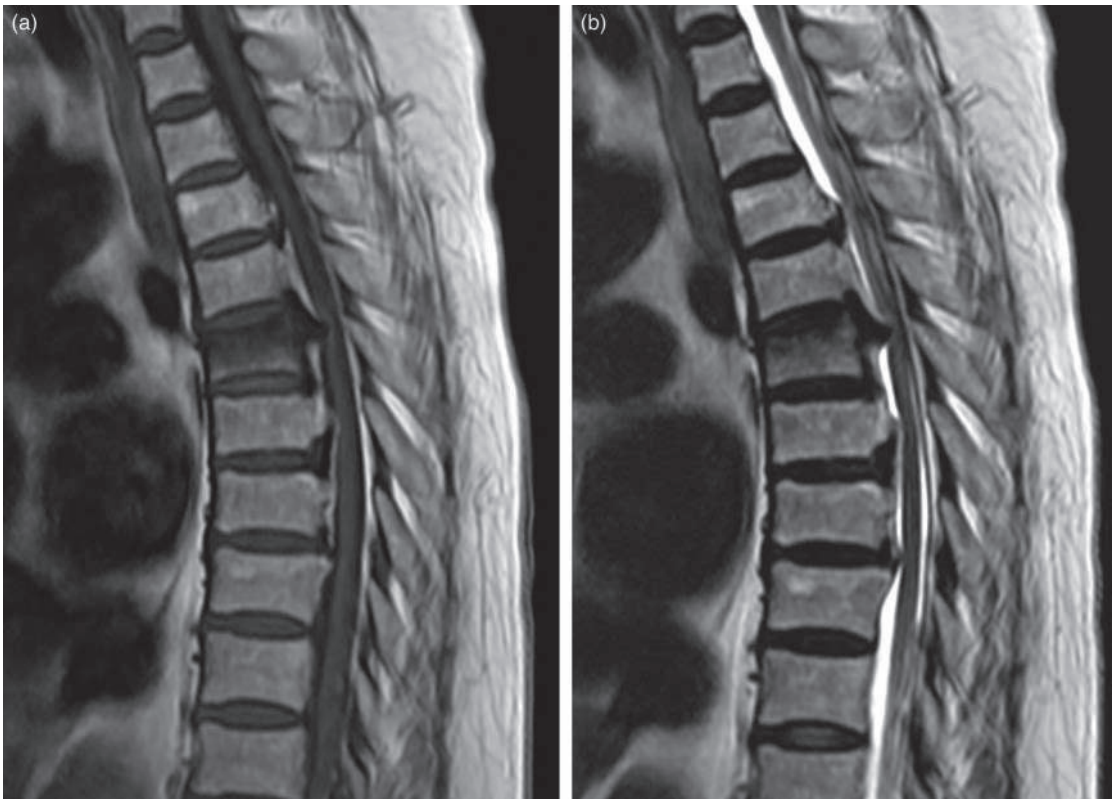


Figure 3. A Sagittal slice, T1-weighted magnetic resonance imaging (MRI) scan showed vertebral body fracture in T5. B Sagittal slice, T2-weighted MRI scan showed severe compression of spinal cord by OPLL.

Sakakima *et al.* reported the only other case of HAL training for a postoperative thoracic OPLL patient also with good results.[7] 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.[12–14] 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.[15–17] Belda-Lois *et al.* have reviewed the "top-down approach" in gait rehabilitation after stroke in which rehabilitation is driven by neural plasticity.[18] In addition, motor learning is an important concept in robotic neurorehabilitation.[19] 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.[2] 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

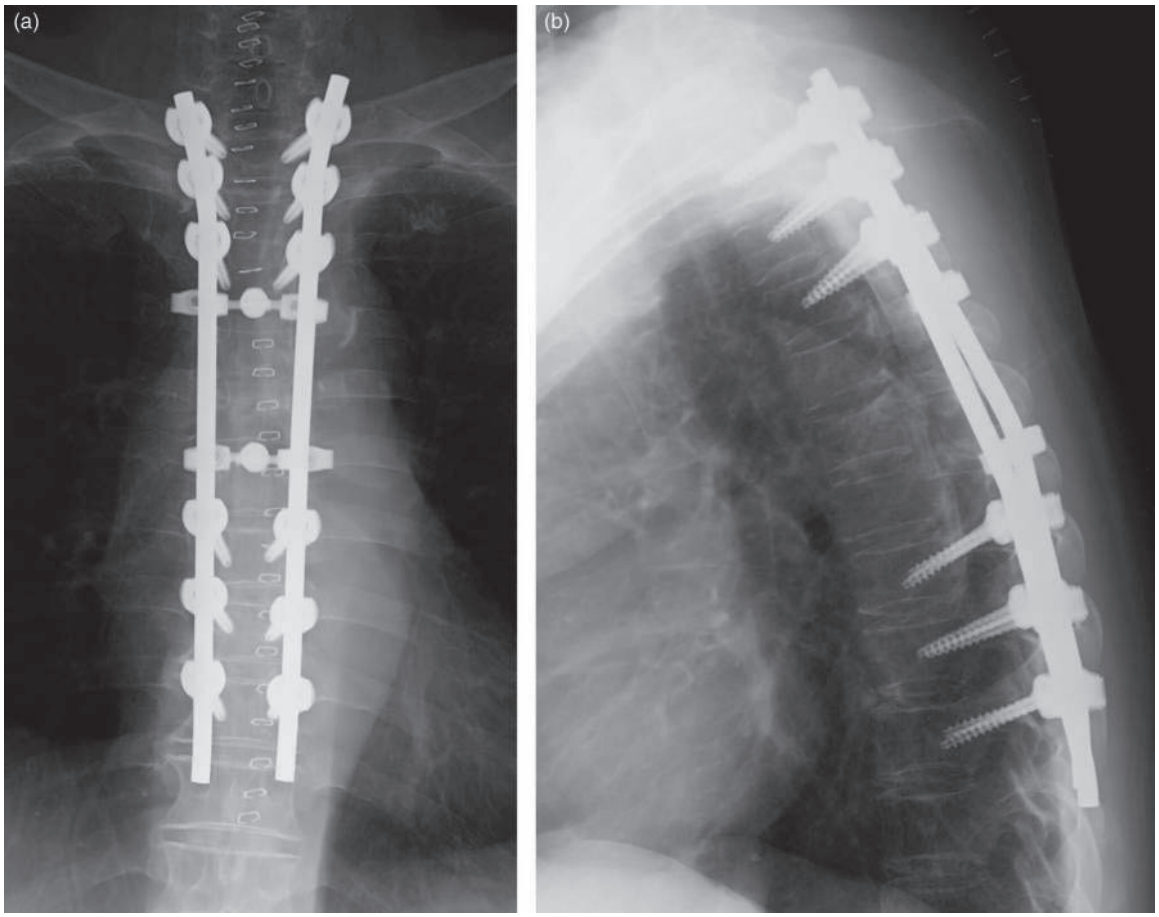


Figure 4. A AP view, plain radiograph of the thoracic spine, immediately after surgery. Posterior decompression and fusion (laminectomy for T3 to T7 and pedicle screw fixation and posterolateral fusion for T1 toT9) were performed. B Lateral view, plain radiograph of the thoracic spine, immediately after 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, WISCI 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	WISCI 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.[20] 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.[21] 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.[22,23] 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.[24] 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.[25] 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.[12–21,24] 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.

Kubota et al., J Spine 2016, S7
http://dx.doi.org/10.4172/2165-7939.S7-003

Spine

Case Report Open Access

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[1,2], Tetsuya Abe[2], Kengo Fujii[2], Aiki Marushima[3], Tomoyuki Ueno[4], Ayumu Haginoya[4], Ayumu Endo[4], Hideki Kadone[5], Hiroaki Kawamoto[6], Yukiyo Shimizu[4], Yasushi Hada[4], Akira Matsumura[3], Yoshiyuki Sankai[6] and Masashi Yamazaki[2,5]

[1]Division of Regenerative Medicine for Musculoskeletal System, Faculty of Medicine, University of Tsukuba, Ibaraki, Japan
[2]Department of Orthopaedic Surgery, Faculty of Medicine, University of Tsukuba, Ibaraki, Japan
[3]Department of Neurosurgery, Faculty of Medicine, University of Tsukuba, Ibaraki, Japan
[4]Department of Rehabilitation Medicine, University of Tsukuba Hospital, Ibaraki, Japan
[5]Center for Innovating Medicine and Engineering (CIME), University of Tsukuba Hospital, Ibaraki, Japan
[6]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 [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.

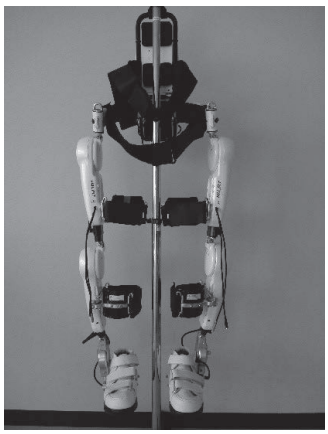


Figure 1: The robot suit HAL®.

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

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, 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).

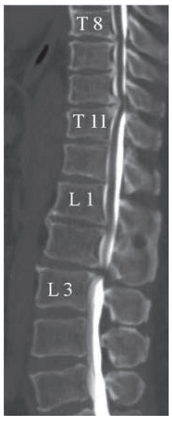


Figure 2: The CT myelography shows areas of OPLL extending from T8 to T11 and L1 to L3.

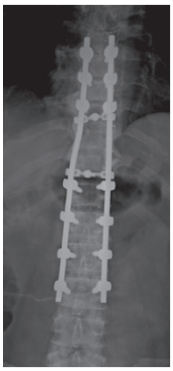


Figure 3: A postoperative radiographic image shows a posterior decompression with laminoplasty extending from T7 to L3.

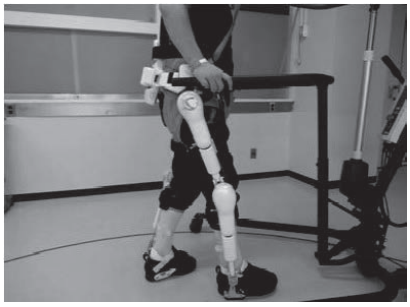


Figure 4: Gait training using the robot suit HAL® with a walking device and a harness for safety.

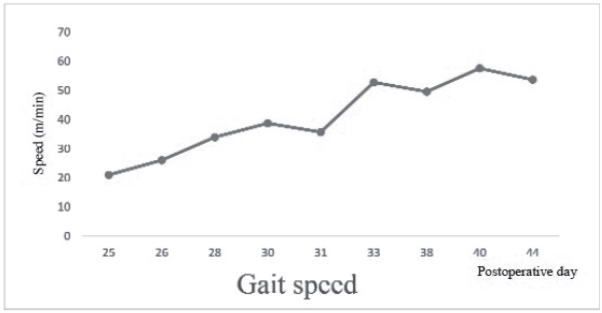


Figure 5: Change in 10MWT gait speed without HAL.

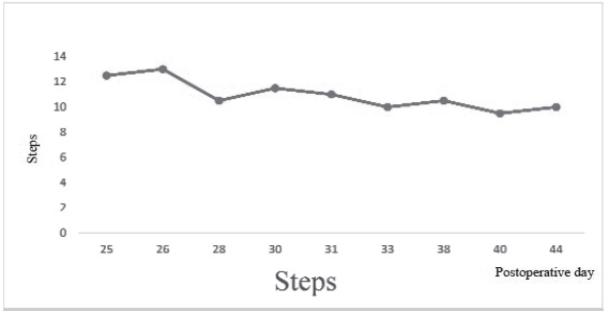


Figure 6: Change in 10MWT steps without HAL.

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.

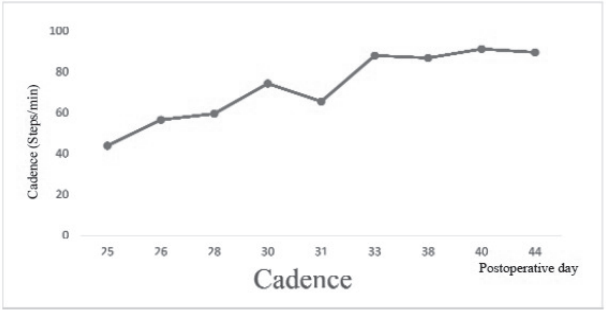


Figure 7: Change in 10MWT cadence without HAL.

	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

1. Iwamoto Y (2013) Jinnaka's text book of orthopaedic surgery. In: Kozo Nakamura (ed.) Ossification of the posterior longitudinal ligament (OPLL), (23rdedn), Nanzando, Tokyo. p: 291-303.
2. Kawamoto H, Sankai Y (2005) Power assist method based on phase sequence and muscle force condition for HAL. Adv Robot 19: 717-734.
3. 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.
4. Colombo G, Wirz M, Dietz V (2001) Driven gait orthosis for improvement of locomotor training in paraplegic patients. Spinal Cord 39: 252-255.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Dittuno PL, Ditunno JF Jr (2001) Walking index for spinal cord injury (WISCI II): scale revision. Spinal Cord 39: 654-656.
10. 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.
11. 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

Magn Reson Med Sci
©2015 Japanese Society for Magnetic Resonance in Medicine

MAJOR PAPER

E-pub ahead of print by J-STAGE
doi:10.2463/mrms.mp.2015-0015

Quantitative Assessment of Head Motion toward Functional Magnetic Resonance Imaging during Stepping

Kousaku Saotome[1,2]*, Akira Matsushita[1,3], Kei Nakai[3], Hideki Kadone[1], Hideo Tsurushima[3], Yoshiyuki Sankai[1,4], and Akira Matsumura[3]

[1]*Center for Cybernics Research, University of Tsukuba, 1-1-1 Tennoudai, Tsukuba, Ibaraki 305-8577, Japan*
[2]*Graduate School of Comprehensive Human Science Majors of Medical Sciences, University of Tsukuba*
[3]*Department of Neurosurgery, University of Tsukuba*
[4]*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 (θ_{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 θ_{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).[1–3] 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.[4–9] 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.[10–13] 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.[14–17] Past studies have attempted to suppress head motion using restraints, however, these are still challenging.[1,2,18–20] Moreover, a number of strategies using fast acquisition have been developed in recent years.[14,15,21–25] 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.[26] Though head motion tends to increase during multi-joint movement tasks such as stepping than single joint tasks,[1,2,26–29] 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 roomand 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.

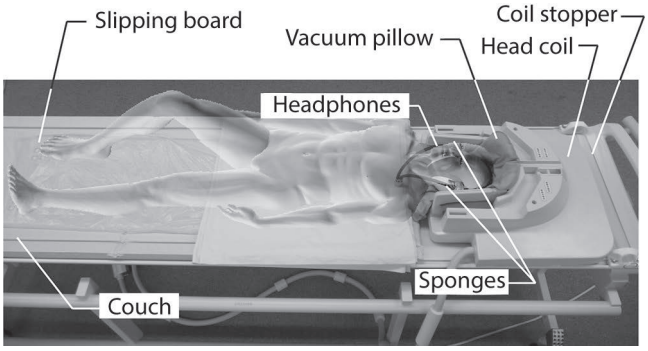


Fig. 1. Couch setup. The 32-channel SENSE head coil was set on the couch. The anterior part of the head coil was displaced to measure the head position by motion capture. A homemade coil stopper was placed above the head coil to prevent it from sliding. A slippery board made of acrylic and wrapped in 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.

Materials and Methods

Subjects

Thirteen young healthy male volunteers participated in this study. The mean ± standard deviation of the participants' age was 23.2 ± 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 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 × 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

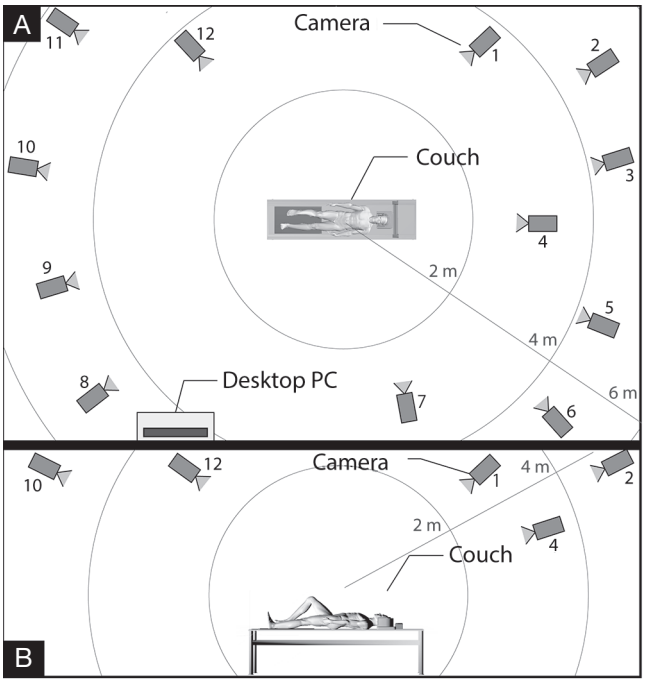


Fig. 2. (**A**) Top view and (**B**) side view of the motion capture laboratory. The 12 cameras were set around the couch. The desktop computer with operating software was set unobtrusively on the edge of the examination room.

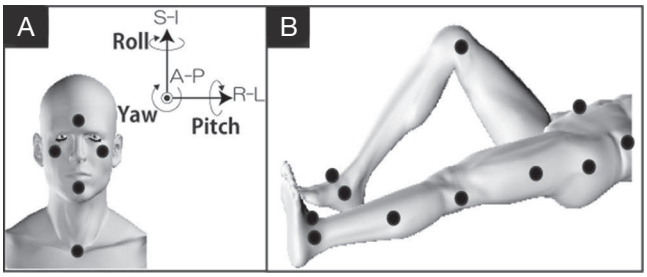


Fig. 3. Optical marker positions on (**A**) the face and (**B**) the legs. On the face, markers were placed on the middle of the forehead, the right and left cheekbones, and the chin. On the legs, markers were placed bilaterally on the greater trochanter and lateral epicondyle of the femur and the lateral malleolus of the fibula. Additionally, a marker that was used for supportive purposes in the three-dimensional reconstruction of the other makers 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.

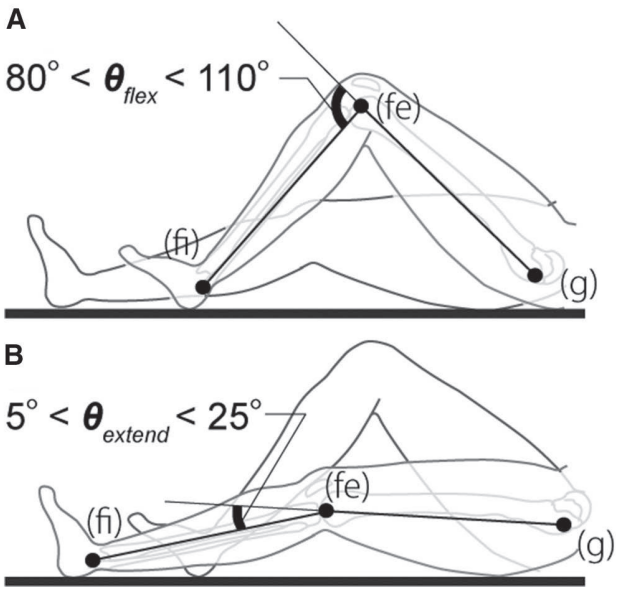


Fig. 4. (**A**) Flexion target angle (θ_{flex}) and (**B**) extension target angle (θ_{extend}) of the knee joints. θ is defined as the angle between the line connecting the greater trochanter of the femur with the lateral epicondyle of the femur and the line connecting the lateral epicondyle of the 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 (θ) 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 (θ_{flex}) was $80° < \theta_{flex} < 110°$ (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 (θ_{extend}) was $5° < \theta_{extend} < 25°$ (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 (θ_{sd}). M_{sd} is described by the formula

$$\mathbf{M}_{sd} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{N}\left(X_i - \bar{X}\right)^2}{N-1}}$$

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). θ_{sd} was calculated as

$$\theta_{sd} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{N}\left(Y_i - \bar{Y}\right)^2}{N-1}}$$

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) $0° < \theta < 30°$, which indicates the beginning of flexion; (II) $31° < \theta < 60°$; (III) $61° < \theta < 110°$, which indicates the end of flexion; (IV) $110° < \theta < 61°$, which indicates the beginning of extension; (V) $60° < \theta < 31°$; (VI) $30° < \theta < 0°$, 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, 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 θ_{sd} and V_{max}. The level of statistical significance for all measures was set at $P < 0.05$.

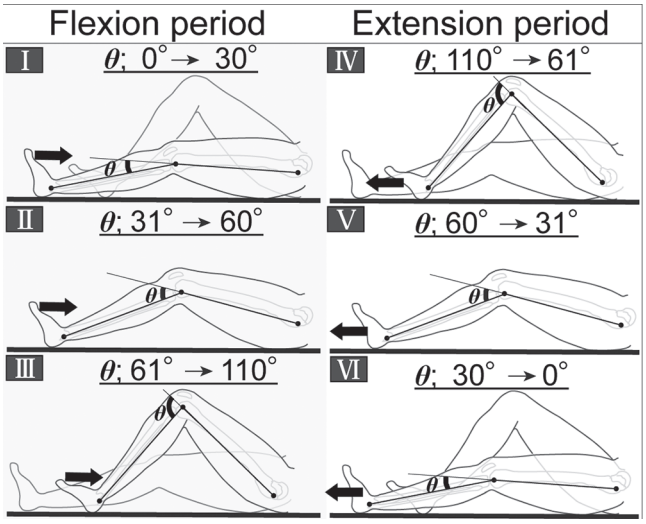


Fig. 5. Six phases by reference to the angle of the left knee joint. θ shows the angle of the left knee joint. The flexion period consists of phases I, II, and III. The extension period consists of phases IV, V, and VI; (I) $0° < \theta < 30°$, indicates the beginning of flexion; (II) $31° < \theta < 60°$; (III) $61° < \theta < 110°$, indicates the end of flexion; (IV) $110° < \theta < 61°$, indicates the beginning of extension; and (V) $60° < \theta < 31°$; (VI) $30° < \theta < 0°$, indicates the end of extension.

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

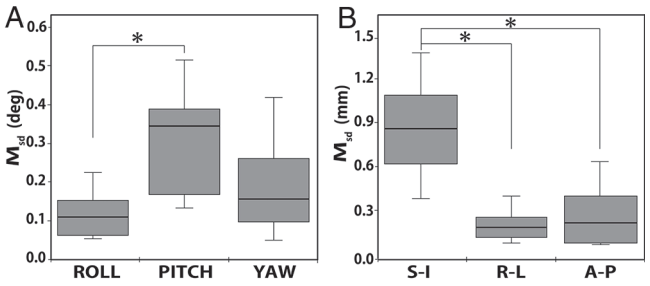


Fig. 6. Box-and-whisker plot of the standard deviation of the head position (M_{sd}) with (**A**) three rotations (roll, pitch, yaw) and (**B**) three orthogonal translation directions (S-I; superior-inferior, R-L; right-left, and A-P; anterior-posterior). Box-and-whisker plots show the median and interquartile 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 (θ_{sd}) and the maximum of the head velocity (V_{max})

Figure 8 shows the correlations between the standard deviation of knee joint angle (θ_{sd}) and the maximum of the head velocity V_{max}. There were significant correlations between θ_{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 ± standard deviations of V_{max} in the caudo-cranial and cranio-caudal directions were 34.1 ± 14.0 mm/s and 35.4 ± 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

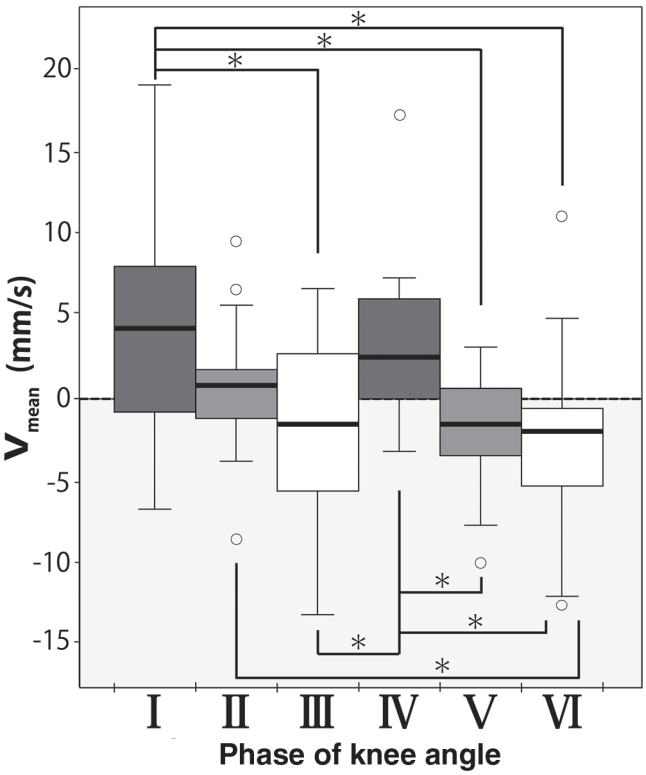


Fig. 7. Box-and-whisker plot of the mean of the superior-inferior head velocity (V_{mean}). Box-and-whisker plots show the median and interquartile ranges of the V_{mean} in each phase (I–VI) of the left knee angle. There were statistically significant differences between phase I and phases III, V, and 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.

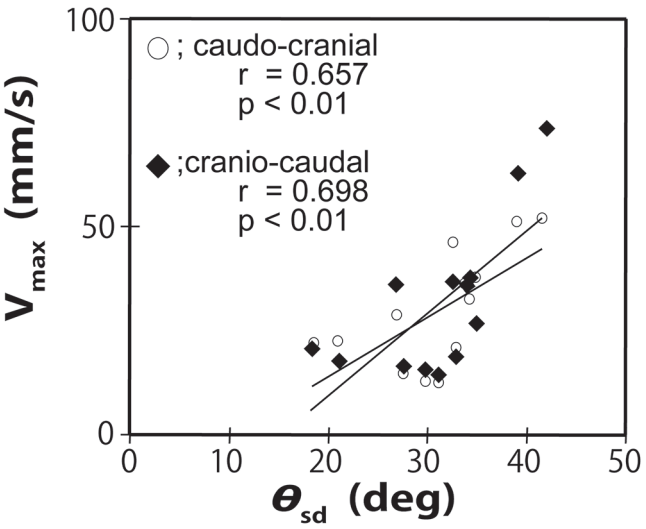


Fig. 8. Correlation scatter plot of the standard deviation of left knee angle (θ_{sd}) in the maximum of the head velocity (V_{max}). Circles show θ_{sd} in the caudo-cranial and diamond shapes show θ_{sd} in the cranio-caudal directions. There were significant correlations between θ_{sd} and V_{max} 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.[30] 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.[1,26] 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.[1,2,20,27] 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.[14,15,31] 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.[21,22,32–35] 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.[1,2] 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 Cybernics 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.



The Journal of Spinal Cord Medicine

ISSN: 1079-0268 (Print) 2045-7723 (Online) Journal homepage: http://www.tandfonline.com/loi/yscm20

Decrease of spasticity after hybrid assistive limb® training for a patient with C4 quadriplegia due to chronic SCI

Akira Ikumi, Shigeki Kubota, Yukiyo Shimizu, Hideki Kadone, Aiki Marushima, Tomoyuki Ueno, Hiroaki Kawamoto, Yasushi Hada, Akira Matsumura, Yoshiyuki Sankai & Masashi Yamazaki

To cite this article: Akira Ikumi, Shigeki Kubota, Yukiyo Shimizu, Hideki Kadone, Aiki Marushima, Tomoyuki Ueno, Hiroaki Kawamoto, Yasushi Hada, Akira Matsumura, Yoshiyuki Sankai & Masashi Yamazaki (2016): Decrease of spasticity after hybrid assistive limb® training for a patient with C4 quadriplegia due to chronic SCI, The Journal of Spinal Cord Medicine, DOI: 10.1080/10790268.2016.1225913

To link to this article: http://dx.doi.org/10.1080/10790268.2016.1225913

Published online: 20 Oct 2016.

Submit your article to this journal

View related articles

View Crossmark data

Full Terms & Conditions of access and use can be found at
http://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=yscm20

Download by: [University of Tsukuba] **Date:** 20 October 2016, At: 03:43

Research Article

Decrease of spasticity after hybrid assistive limb® training for a patient with C4 quadriplegia due to chronic SCI

Akira Ikumi[1], Shigeki Kubota[1,2], Yukiyo Shimizu[3], Hideki Kadone[4], Aiki Marushima[5], Tomoyuki Ueno[3], Hiroaki Kawamoto[6]Yasushi Hada[3], Akira Matsumura[5], Yoshiyuki Sankai[6], Masashi Yamazaki[1,4]

[1]Department of Orthopaedic Surgery, Faculty of Medicine, University of Tsukuba, Ibaraki, Japan, [2]Division of Regenerative Medicine for Musculoskeletal System, Faculty of Medicine, University of Tsukuba, Ibaraki, Japan, [3]Department of Rehabilitation Medicine, University of Tsukuba Hospital, Ibaraki, Japan, [4]Center for Innovating Medicine and Engineering (CIME), University of Tsukuba Hospital, Ibaraki, Japan, [5]Department of Neurosurgery, Faculty of Medicine, University of Tsukuba, Ibaraki, Japan, [6]Faculty of Systems and Information Engineering, University of Tsukuba, Ibaraki, Japan

Context: Recently, locomotor training with robotic assistance has been found effective in treating spinal cord injury (SCI). Our case report examined locomotor training using the robotic suit hybrid assistive limb (HAL) in a patient with complete C4 quadriplegia due to chronic SCI. This is the first report examining HAL in complete C4 quadriplegia.

Findings: The patient was a 19-year-old man who dislocated C3/4 during judo 4 years previously. Following the injury, he underwent C3/4 posterior spinal fusion but remained paralyzed despite rehabilitation. There was muscle atrophy under C5 level and no sensation around the anus, but partial sensation of pressure remained in the limbs. The American Spinal Injury Association impairment scale was Grade A (complete motor C4 lesion).

HAL training was administered in 10 sessions (twice per week). The training sessions consisted of treadmill walking with HAL. For safety, 2 physicians and 1 therapist supported the subject for balance and weight-bearing. The device's cybernic autonomous control mode provides autonomic physical support based on predefined walking patterns.

We evaluated the adverse events, walking time and distance, and the difference in muscle spasticity before and after HAL-training using a modified Ashworth scale (mAs).

No adverse events were observed that required discontinuation of rehabilitation. Walking distance and time increased from 25.2 meters/7.6 minutes to 148.3 meter/15 minutes. The mAs score decreased after HAL training.

Conclusion: Our case report indicates that HAL training is feasible and effective for complete C4 quadriplegia in chronic SCI.

Keywords: Hybrid assistive limb (HAL), Spinal cord injury, Locomotor training, Robotics, Spasticity

Introduction

Rehabilitation robotics emerged in the 1980s with the aim of using robotic technology to assist people with movement dysfunction.[1] Robotic devices have recently been developed for use in clinical settings.

Tefertiller *et al.*[2] reviewed 30 articles (14 randomized controlled trials, 16 nonrandomized controlled trials) that examined the effects of locomotor training with robotic assistance in patients after stroke, spinal cord injury (SCI), multiple sclerosis, traumatic brain injury, and Parkinson's disease. The review supports the conclusion that locomotor training with robotic assistance is beneficial for improving walking function in individuals after stroke and SCI.[2]

The development of main gait training machines followed. These machines either involve an exoskeleton robotic device (e.g. Lokomat®, LOPES exoskeleton

Correspondence to: Akira Ikumi, Department of Orthopaedic Surgery, Faculty of Medicine, University of Tsukuba, 1-1-1, Tennodai, Tsukuba, Ibaraki, 305-8575, Japan. Email: ikumi@tsukuba-seikei.jp

© The Academy of Spinal Cord Injury Professionals, Inc. 2016
DOI 10.1080/10790268.2016.1225913

robot)[3,4] or a robotic device with foot-driven plates (e.g. Gait Trainer GT I®, Haptic Walker).[5,6] The exoskeleton robotic device is equipped with programmable drives or passive elements that flex the knees and hips during the swing phase, whereas with the other type of robotic device, the feet are placed on footplates whose trajectories simulate the stance and swing phases.

Other than robotic gait training and conventional therapy, another treatment approach involves treadmill training with partial body weight support.[7] However, this approach requires considerable involvement of a physical therapist, and generally, 3 therapists are required to induce movement of the paretic leg during the swing phase and to shift the patient's weight onto the stance limb.

The potentially positive common benefits of robotic gait training are that it involves repeatedly undergoing sufficient and accurate training for a prolonged period. Lokomat is the first robotic-driven gait orthosis with electromechanical drives to assist the walking movements of gait-impaired patients on a treadmill by supporting the body weight.[8,9] Husemann *et al.*[10] compared a Lokomat group that received 30 minutes of robotic training with a control group that received 30 minutes of conventional physiotherapy. After 4 weeks of therapy, although there was no significant difference in walking ability between the groups, the walking ability in both groups as expressed by functional ambulation classification was significantly improved. The researchers reported that the Lokomat group demonstrated an advantage for robotic training over conventional physiotherapy in the improvement of gait abnormality and body tissue composition.[10]

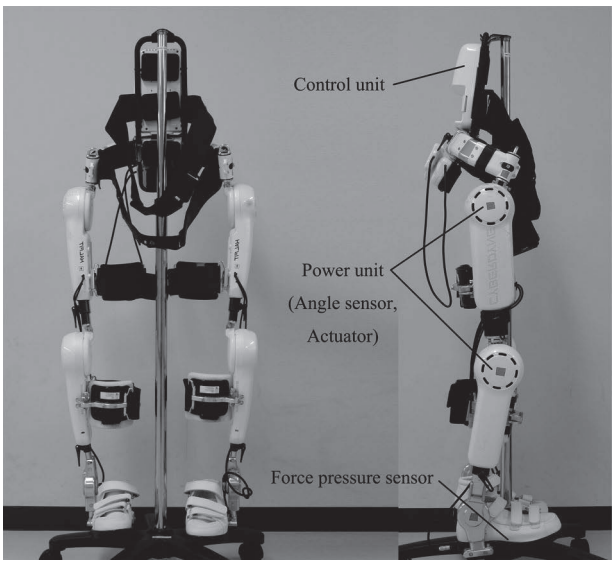


Figure 1. The robotic suit HAL. (Colour online)

However, in a recent randomized controlled study[11] that compared robot-assisted locomotor training with therapist-assisted locomotor training in chronic stroke patients, the results indicated that greater improvements in speed and single limb stance time on the impaired leg were observed in subjects who received therapist-assisted locomotor training. Thus, the usefulness of robot-assisted rehabilitation is controversial.

The hybrid assistive limb® (HAL®; Cyberdyne Inc, Ibaraki, Japan)[12–15] is a wearable robotic 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 (CVC) and a cybernic autonomous control (CAC) subsystem.[12]

HAL has been reported to be useful in the functional recovery of various mobility disorders.[12,16–18] To the best of our knowledge, however, there is no published report to clarify the feasibility of rehabilitation with HAL for a patient with complete quadriplegia. Therefore, the efficacy and safety of HAL for complete quadriplegia remains unclear.

In the current case report, HAL training was performed for a patient with complete quadriplegia after SCI, and efficiency and safety were evaluated. This study was conducted with the approval of the Ethics Committee of the Tsukuba University Faculty of Medicine.

Case presentation

Patient

A 19-year-old man who was injured while participating in judo 4 years previously was diagnosed with a cervical vertebral fracture-dislocation (C3/4). Emergency surgery (posterior spinal fusion) was performed. After surgery, the patient required respiratory care with a ventilator, but at one month postoperatively, he no longer required the ventilator. Complete paralysis and serious sensory dysfunction inferior to the C5 level were present from the time of injury. He continued the rehabilitation during the hospital stay and ambulatory rehabilitation after discharge. In spite of the aggressive rehabilitation, his paralysis had scarcely improved, and he required assistance with all activities of daily living. He was hospitalized in our facility to undergo rehabilitation using the robotic suit HAL.

Physical examination findings on admission indicated that the patient required comprehensive care, including feeding, changing clothes, bathing and egestion. He used the chin-controlled electric wheelchair to move outside. The neurologic examination revealed muscle weakness with a manual muscle testing (MMT) score of 5/5 in the trapezius muscle and an MMT score of 0/0 below the deltoid muscle (C5 level). The patient had severe sensory disturbances below the C5 level. A slight sense of pressure remained in his right upper extremity and both lower extremities, but there was none in other areas. No articular contracture was observed. No urinary bladder or bowel function remained. The results of the blood and urine tests were normal.

The computed tomography (CT) and the magnetic resonance imaging (MRI) immediately after injury showed a C3/4 vertebral fracture-dislocation and interlocking of the right facets. The spinal cord was compressed tightly (Fig. 2). The radiographic findings after surgery showed posterior spinal fusion between C3 and C4. The vertebral dislocation was reduced well (Fig. 3). The CT and MRI findings on admission showed no loosening of the implant and decompression at the injury site of the spinal cord. A signal change (low signal at T1WI and high signal at T2WI) of the spinal cord was observed (Fig. 4).

Clinical evaluation before HAL training showed the following: the American Spinal Injury Association (ASIA) impairment scale (AIS) was grade A (complete motor C4 lesion); the ASIA motor score (lower limb total) was 0 points; the ASIA sensory score for light touch was 62 points (right: 31 points; left: 31 points); the Frankel classification was grade B2; the Spasm Frequency Score was 3 (spasm occurred 1 to 10 times per hour); the Barthel Index was 5/100 points; the Total Functional Independence Measure Score was 53/126 points (motor 18/91 points, cognitive 35/35 points); and the Functional Balance Scale was 0/56 points.

HAL training

The patient received additional HAL training 2 times per week for 5 weeks (10 sessions) in addition to standard physical and occupational therapy. HAL training lasted 60 minutes, including rests and time for attaching/detaching the device. At the initiation of HAL training, the robot was fitted, and the sitting/standing motion was confirmed. The training sessions consisted of treadmill walking with HAL. A body weight support system (945-480 Unweighing System, BIODEX®, Shirley, NY, USA) with a harness was used for safety.

The cybernic autonomous control (CAC) mode provides autonomic physical support based on predefined walking patterns from able-bodied persons. For safety reasons, 2 physicians and 1 therapist supported the subject in balance and weight bearing (Fig. 5).

We evaluated the walking time and distance, the modified Ashworth scale score (mAs)[19] before and after HAL training, and adverse events associated with HAL training.

The time from attaching the device to setting the unweighing system was an average of 10 minutes. Walking distance and time increased from 25.2 meters/7.6 minutes (first session) to 148.3 meters/7.6 minutes (last session) (Figs. 6 and 7). The total mAs score (Score: 0–144; the number of joints: 36) was evaluated before and after HAL training. The score before HAL training was 15.13 ± 2.80 points; after HAL training, it was 5.75 ± 2.38 points. No joint change for the worse after training was observed (Fig. 8). The average number of joints decreased, and the spasticity was 7. The efficiency continued for approximately 30 minutes after HAL training. There were no adverse events requiring discontinuation of the HAL training. A transient blood pressure change (systolic blood pressure <90 or >180) was observed 6 times/10 sessions (0.6 times/session), but the blood pressure returned to baseline after a few minutes of resting.

Discussion

Aach *et al.*[18] demonstrated the clinical potential of HAL training based on voluntary drive in patients suffering from chronic SCI. Fujii *et al.*[20] reported that the training using an advanced robotic device may affect the patient's motivation for rehabilitation based on the analysis of questionnaires from patients undergoing HAL training.

On the other hand, Maeshima *et al.*[16] reported that the HAL suit should not be used in a patient with paralysis severe enough to cause muscle contraction or whose bioelectric signals cannot be sensed. Thus, the use of HAL for patients with severe chronic SCI is still controversial.

In this case, we investigated the feasibility of rehabilitation using a robotic suit HAL for C4 quadriplegia, and confirmed that HAL training could be implemented safely. No serious HAL training-related adverse events occurred. Furthermore, the walking time and distance had increased as the rehabilitation continued, suggesting the learning effect of the HAL training for the patient with complete C4 quadriplegia.

In our case, a certain effect on decreasing the spasticity was also confirmed after HAL training. Spasticity

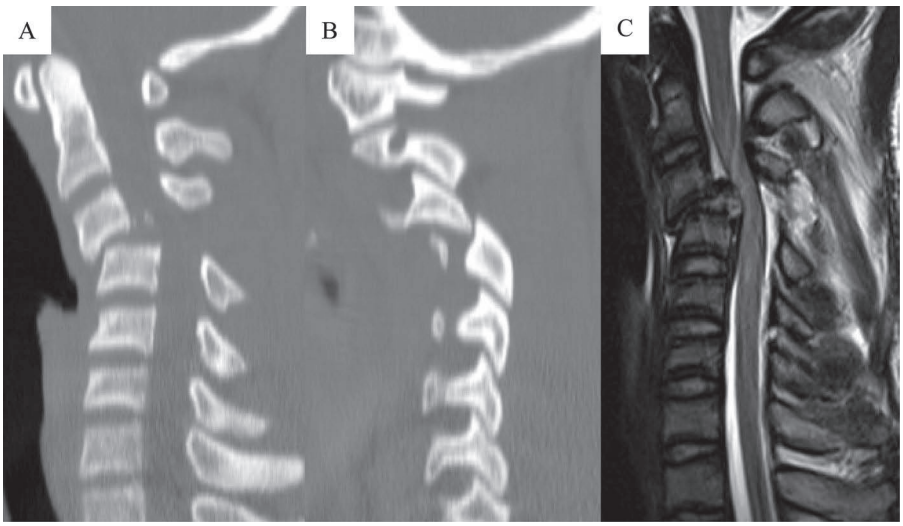


Figure 2. Mid-sagittal (A) and right-lateral (B) reconstruction images of CT and a mid-sagittal view of T2-weighted MR image immediately after injury. The CT images show the cervical vertebral fracture-dislocation at C3/4 (A, B). The MR image shows the compressed spinal cord at C3/4 (C).

was defined as "a motor disorder characterized by velocity-dependent increase in tonic stretch reflexes (muscle tone) with exaggerated tendon jerks, resulting from hyper-excitability of stretch reflexes, as a main component of upper motoneuron syndrome.[21] The spasticity after SCI is a serious hindrance factor at the start of active rehabilitation.[22] The decrease of spasticity is directly linked to the functional improvement of the SCI patient. Powell *et al.* [23] reported the usefulness of combined therapy in transvertebral direct current stimulation (tvDCS) and locomotor training on a robot-assisted gait orthosis (LT-RGO) for spasticity, and Duffel *et al.*[24] reported that robotic locomotor training with anti-spastic medication improves the walking ability by decreasing spasticity. On the other hand, a systematic review found that the effects of robot-assisted therapy on muscle spasticity were inconsistent.[25] Several studies have reported that prolonged passive muscle stretching reduces spasticity.[26–28] Sustained ambulation activity due to HAL training have possibility to effect similar decreasing of spasticity as

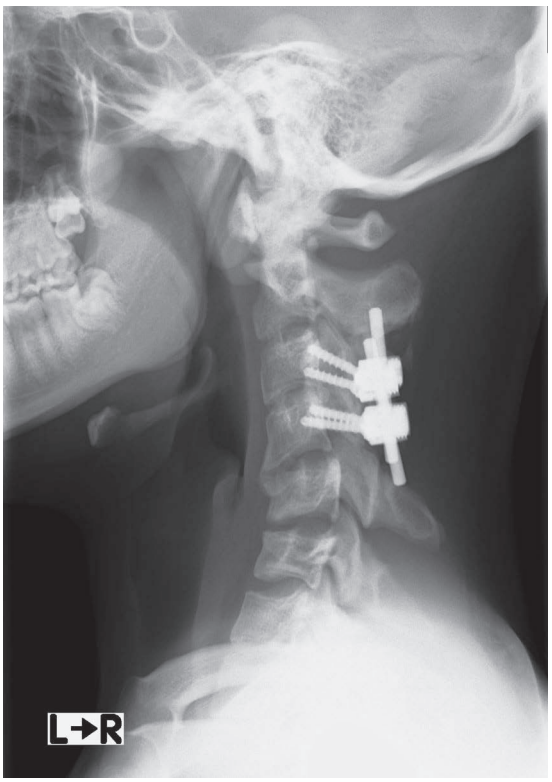


Figure 3. A cervical lateral radiograph 4 years after surgery, showing the completion of C3/4 posterior spinal fusion.

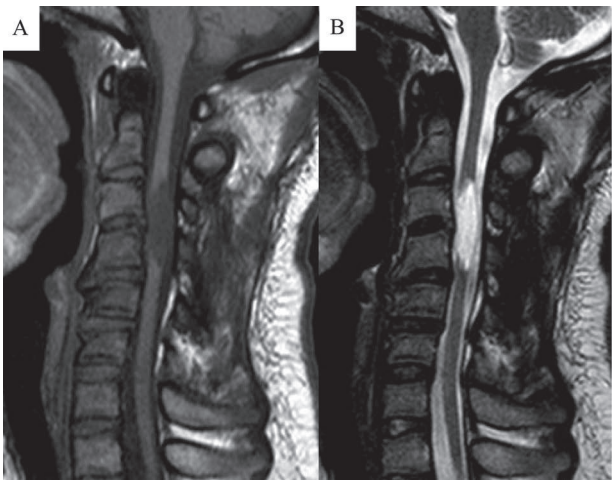


Figure 4. Mid-sagittal T1-weighted (A) and T2-weighted (B) MR images 4 years after surgery. The MR images show the signal changes in the spinal cord at the C3/4 level.

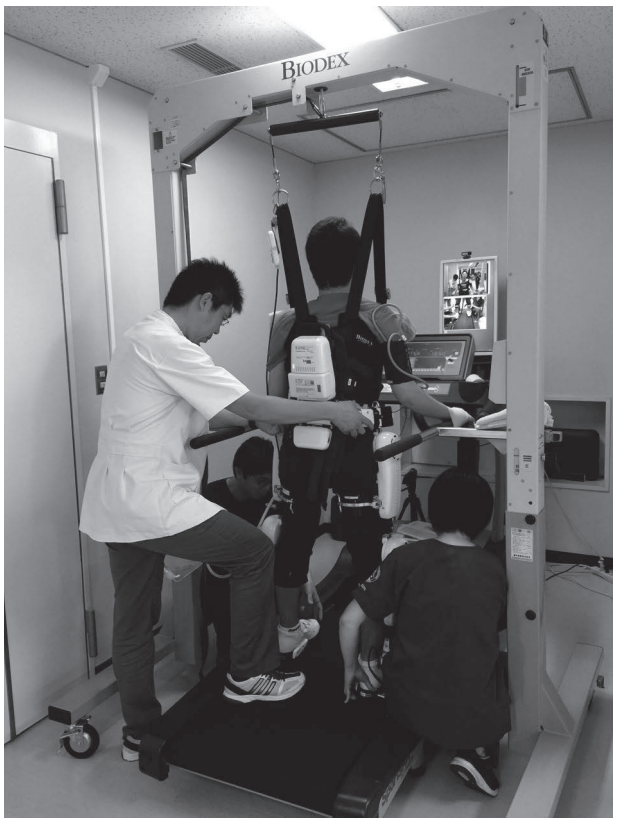


Figure 5. Gait training using the robotic suit HAL with a body weight support system (BIODEX). (Colour online)
2 physicians and 1 therapist support the subject in balance and weight-bearing.

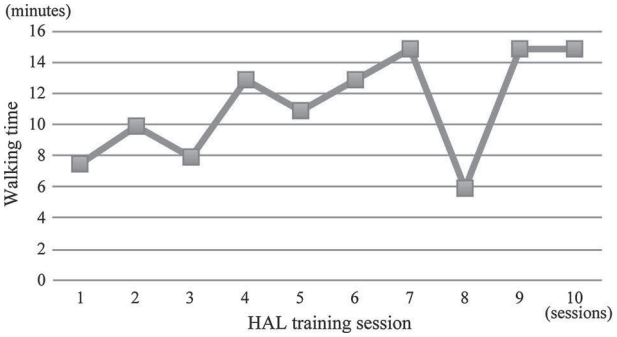


Figure 6. Walking time in each HAL session.

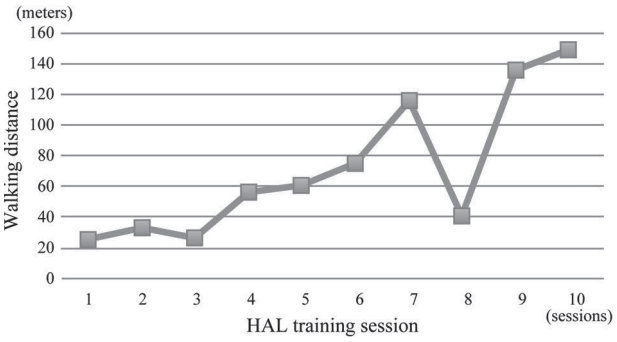


Figure 7. Walking distance in each HAL session.

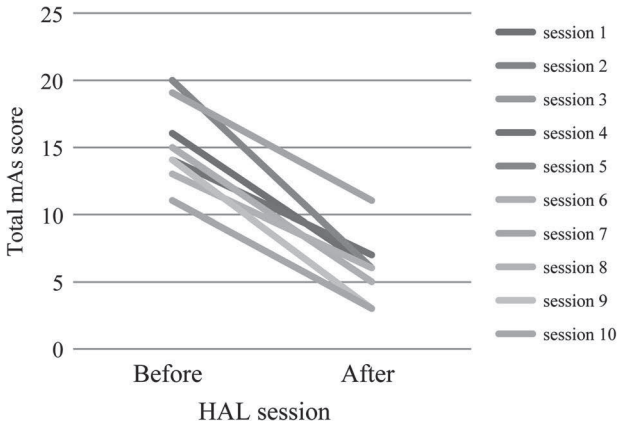


Figure 8. Change in the total modified Ashworth scale score before and after training in each HAL session. (Colour online)

passive muscle stretching. More studies are required in order to verify the availability of HAL training. To the best of our knowledge, however, there has been no report that a single robotic locomotor training decreased the spasticity of patients with SCI. In this meaning, this is the first report that the HAL training has a possibility to decrease the spasticity of patients with SCI, in spite of the fact that the decrease of spasticity in our patient was temporary (lasting approximately 30 minutes after HAL training).

In summary, the HAL training for a patient with complete C4 quadriplegia and chronic SCI decreased the spasticity, indicating the feasibility and efficiency of rehabilitation using a robotic suit HAL for quadriplegia patients.

Acknowledgements

We thank Mayuko Sakamaki and Yumiko Ito, Center for Innovative Medicine and Engineering (CIME), University of Tsukuba Hospital, for their 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).

Disclaimer statements

Contributors None.

Funding None.

Conflicts of interest None.

Ethics approval None.

ORCiD

Akira Ikumi http://orcid.org/0000-0001-6034-1593

References

1 van Vliet P, Wing AM. A new challenge: robotics in the rehabilitation of the neurologically motor impaired. Phys Ther 1991;71(1): 39–47.
2 Tefertiller C, Pharo B, Evans N, Winchester P. Efficacy of rehabilitation robotics for walking training in neurological disorders: a review. J Rehabil Res Dev 2011;48(4):387–416.
3 Colombo G, Joerg M, Schreier R, Dietz V. Treadmill training of paraplegic patients using a robotic orthosis. J Rehabil Res Dev 2000;37(6):693–700.
4 Veneman JF, Kruidhof R, Hekman EE, Ekkelenkamp R, Van Asseldonk EH, van der Kooij H. Design and evaluation of the LOPES exoskeleton robot for interactive gait rehabilitation. IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng 2007;15(3):379–86.
5 Hesse S, Uhlenbrock D, Werner C, Bardeleben A. A mechanized gait trainer for restoring gait in nonambulatory subjects. Arch Phys Med Rehabil 2000;81(9):1158–61.
6 Schmidt H, Werner C, Bernhardt R, Hesse S, Kruger J. Gait rehabilitation machines based on programmable footplates. J Neuroeng Rehabil 2007;4:2.
7 Visintin M, Barbeau H, Korner-Bitensky N, Mayo NE. A new approach to retrain gait in stroke patients through body weight support and treadmill stimulation. Stroke 1998;29(6):1122–8.
8 Lunenburger L, Colombo G, Riener R, Dietz V. Biofeedback in gait training with the robotic orthosis Lokomat. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc 2004;7:4888–91.
9 Neckel N, Wisman W, Hidler J. Limb alignment and kinematics inside a Lokomat robotic orthosis. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc 2006;1:2698–701.
10 Husemann B, Muller F, Krewer C, Heller S, Koenig E. 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):349–54.
11 Hornby TG, Campbell DD, Kahn JH, Demott T, Moore JL, Roth HR. Enhanced gait-related improvements after therapist- versus robotic- assisted locomotor training in subjects with chronic stroke: a randomized controlled study. Stroke 2008;39(6):1786–92.
12 Kawamoto H, Sankai Y. Power assist method based on phase sequence and muscle force condition for HAL. Adv Robot 2005; 19:717–34.
13 Lee S, Sankai Y. Virtual impedance adjustment in unconstrained motion for an exoskeletal robot assisting the lower limb. Adv Robot 2005;19:773–95.
14 Suzuki K, Gouji M, Kawamoto H, Hasegawa Y, Sankai Y. Intention- based walking support for paraplegia patients with robot suit HAL. Adv Robot 2007;21:1441–69.
15 Tsukahara A, Kawanishi R, Hasegawa Y, Sankai Y. Sit-to-stand and stand-to-sit transfer support for complete paraplegic patients with robot suit HAL. Adv Robot 2010;24:1615–38.
16 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.
17 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.
18 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.
19 Bohannon RW, Smith MB. Inter-rater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity. Phys Ther 1987;67:206–7.
20 Fujii K, Abe T, Kubota S, Marushima A, Kawamoto H, Ueno T, *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;Feb 9. [Epub ahead of print]
21 Lance JW. What is spasticity? Lancet 1990;335(8689):606.
22 van Cooten IP, Snoek GJ, Nene AV, de Groot S, Post MW. Functional hindrance due to spasticity in individuals with spinal cord injury during inpatient rehabilitation and 1 year thereafter. Spinal Cord 2015;53(9):663–7.
23 Powell ES, Carrico C, Raithatha R, Salyers E, Ward A, Sawaki L. Transvertebral direct current stimulation paired with locomotor training in chronic spinal cord injury: a case study. NeuroRehabilitation 2016;38(1):27–35.
24 Duffell LD, Brown GL, Mirbagheri MM. Facilitatory effects of anti-spastic medication on robotic locomotor training in people with chronic incomplete spinal cord injury. J Neuroeng Rehabil 2015;12:29.
25 Peter O, Fazekas G, Zsiga K, Denes Z. Robot-mediated upper limb physiotherapy: review and recommendations for future clinical trials. Int J Rehabil Res 2011;34(3):196–202.
26 Pin T, Dyke P, Chan M. The effectiveness of passive stretching in children with cerebral palsy. Dev Med Child Neurol 2006;48(10): 855–62.
27 Stevenson VL. Rehabilitation in practice: spasticity management. Clin Rehabil 2010;24(4):293–304.
28 Tremblay F, Malouin F, Richards CL, Dumas F. Effects of prolonged muscle stretch on reflex and voluntary muscle activations in children with spastic cerebral palsy. Scand J Rehabil Med 1990;22(4):171–80.

Hindawi Publishing Corporation
Case Reports in Orthopedics
Volume 2016, Article ID 9610745, 6 pages
http://dx.doi.org/10.1155/2016/9610745

Case Report

Knee-Extension Training with a Single-Joint Hybrid Assistive Limb during the Early Postoperative Period after Total Knee Arthroplasty in a Patient with Osteoarthritis

Tomokazu Yoshioka,[1,2] Hisashi Sugaya,[1,2] Shigeki Kubota,[1,2] Mio Onishi,[2] Akihiro Kanamori,[2] Yoshiyuki Sankai,[3] and Masashi Yamazaki[2]

[1]*Division of Regenerative Medicine for Musculoskeletal System, Faculty of Medicine, University of Tsukuba, 1-1-1 Tennodai, Tsukuba, Ibaraki 305-8575, Japan*
[2]*Department of Orthopedic Surgery, Faculty of Medicine, University of Tsukuba, 1-1-1 Tennodai, Tsukuba, Ibaraki 305-8575, Japan*
[3]*Faculty of Systems and Information Engineering, University of Tsukuba, 1-1-1 Tennodai, Tsukuba, Ibaraki 305-8577, Japan*

Correspondence should be addressed to Tomokazu Yoshioka; yoshioka@md.tsukuba.ac.jp

Received 5 June 2016; Revised 22 August 2016; Accepted 18 September 2016

Academic Editor: Werner Kolb

Copyright © 2016 Tomokazu Yoshioka et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

The knee range of motion is an important outcome of total knee arthroplasty (TKA). According to previous studies, the knee range of motion temporarily decreases for approximately 1 month after TKA due to postoperative pain and quadriceps dysfunction following surgical invasion into the knee extensor mechanism. We describe our experience with a knee-extension training program based on a single-joint hybrid assistive limb (HAL-SJ, Cyberdyne Inc., Tsukuba, Japan) during the acute recovery phase after TKA. HAL-SJ is a wearable robot suit that facilitates the voluntary control of knee joint motion. A 76-year-old man underwent HAL-SJ-based knee-extension training, which enabled him to perform knee function training during the acute phase after TKA without causing increased pain. Thus, he regained the ability to fully extend his knee postoperatively. HAL-SJ-based knee-extension training can be used as a novel post-TKA rehabilitation modality.

1. Introduction

The knee range of motion is an important outcome of total knee arthroplasty (TKA), a procedure commonly used to treat osteoarthritis of the knee [1]. According to previous studies, the knee range of motion decreases temporarily for approximately 1 month after TKA due to postoperative pain and quadriceps dysfunction following surgical invasion of the knee extensor mechanism. These previous studies have also indicated that this decrease in the knee range of motion correlates significantly with decreases in joint function and the patient's degree of satisfaction [2, 3]. Currently, no joint function exercises intended to maintain the range of passive knee extension obtained through surgery can be performed without pain, even when using active extension. Therefore, a new treatment strategy is needed to prevent the prolongation of extension lag after TKA.

The single-joint hybrid assistive limb (HAL) (HAL-SJ, Cyberdyne Inc., Tsukuba, Japan) is a wearable robot suit that facilitates the voluntary control of knee joint motion (Figure 1). With this suit, signals from muscle action potentials are detected through electrodes on the surface of the skin and processed through a computer, after which the patient is provided with assisted joint motions. The power unit on the knee joint comprises angular sensors and actuators, and the control system comprises a cybernetic voluntary control (CVC) and cybernetic autonomous control (CAC) system [4]. The HAL has been reported to be effective in the functional recovery of various mobility disorders [5–8]. Although studies have reported successful outcomes for acute

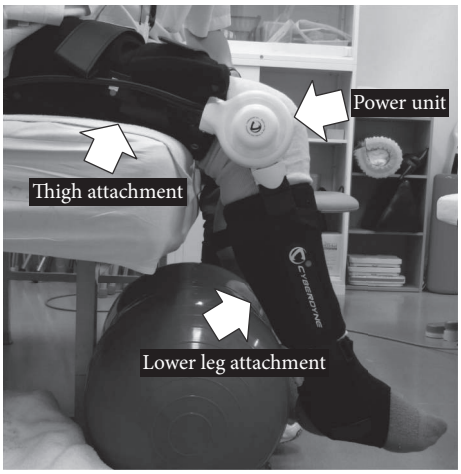
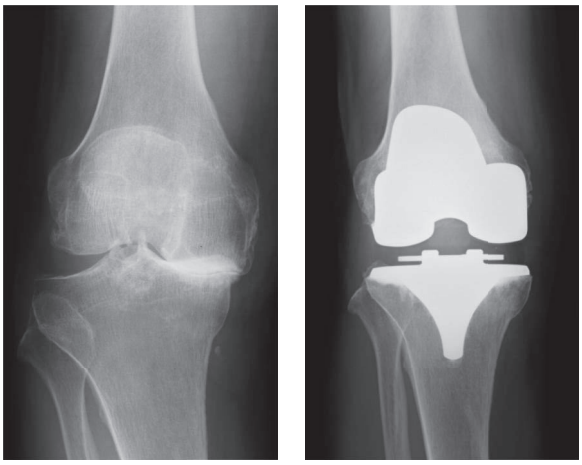


Figure 1: Lateral image of the single-joint hybrid assistive limb on the patient's right knee joint. Thigh and lower leg attachments are adjusted to the patient's body and connected by a power unit.



(a) (b)

Figure 2: Preoperative (a) and postoperative (b) frontal radiographs of the knee.

or chronic mobility disorders, there have been no reports on the use of HAL-SJ for degenerative joint diseases or related postoperative recovery to date. Accordingly, we describe our experience with a HAL-SJ-based knee-extension training program during the acute recovery phase after TKA.

2. Case Presentation

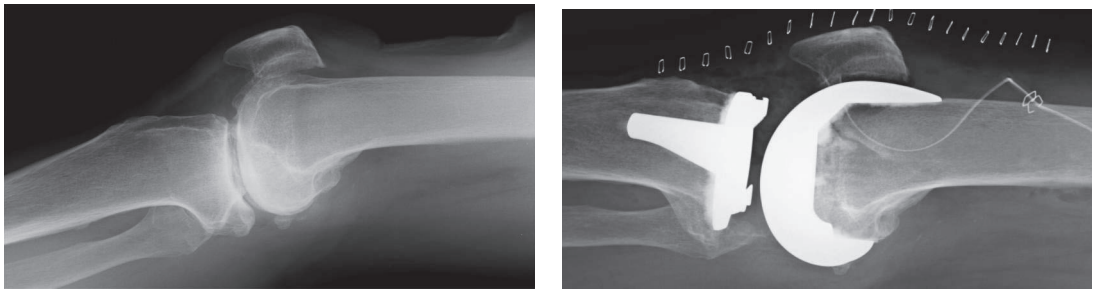
A 76-year-old man underwent right TKA (Vanguard, Zimmer Biomet Inc., Warsaw, IN, USA) for grade 4 (Kellgren-Lawrence scale) osteoarthritis of the knee (Figures 2 and 3). The HAL treatment program was divided into the following five phases.

2.1. Preoperative Observation Phase (Day of Hospital Admission to the Day of Surgery). The patient's thigh circumference and lower leg length were measured preoperatively, thus allowing us to adjust the HAL-SJ to the patient's size to ensure accurate training (Figure 1). We palpated the patient's quadriceps muscles (vastus medialis, rectus femoris, and vastus lateralis) and attached electrodes to each muscle to detect the bioelectric potentials of the long axes along the belly of each muscle. Then, we instructed the patient to perform knee-extension exercises and contract his quadriceps. We asked the patient to simulate the knee-extension training exercises, which were to be performed postoperatively, by performing 10 knee extensions with HAL-SJ assistance; the muscle that exhibited the highest bioelectric potential amplitude was used. The patient sat with his lower leg hanging down naturally, and we adjusted the height of the chair so his feet were not in contact with the floor (Figure 1).

2.2. Surgery Phase (Day of Surgery). TKA was performed through a longitudinal incision with a medial parapatellar approach. We cemented the femoral and tibial components using the modified gap technique and a posterior stabilized-type device.

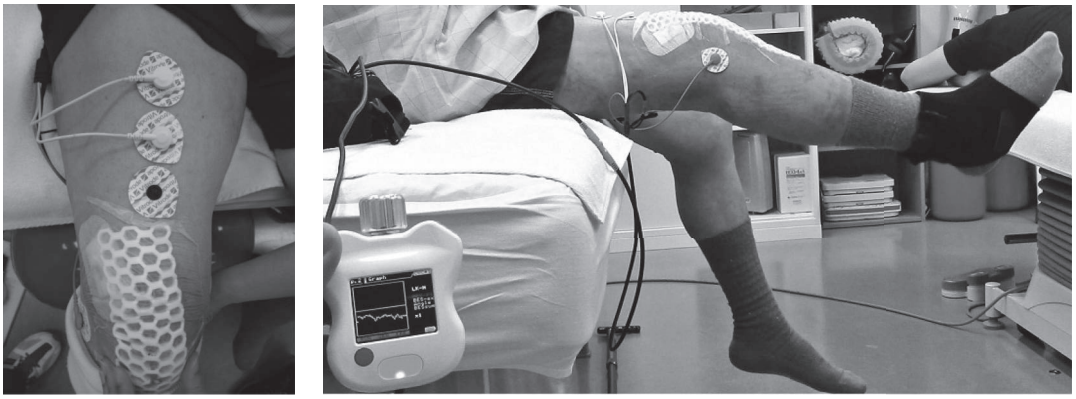
2.3. Postoperative Observation Phase (Postoperative Days 1–7). On the first day after surgery, the patient was able to place full body weight on his leg; subsequently, he began rehabilitation (sitting, standing, and walking training; joint range of motion training; muscle strength maintenance; and muscle strengthening training) under the guidance of a physical therapist. Until discharge, he engaged in rehabilitation exercises for 20–40 min 5 days per week. Continuous passive motion (CPM) training began on the second postoperative day after the intra-articular drain was removed, and it was performed for 1 hour per day until discharge. On the seventh postoperative day, we attached electrodes to the quadriceps muscle again to detect the bioelectric potential along the long axis of the rectus femoris muscle belly (Figure 4(a)). Then, the patient was instructed to perform active knee-extension exercises to contract his quadriceps and thus simulate training with the HAL-SJ (Figure 4(b)).

2.4. HAL-SJ Therapy Phase (Postoperative Day 8 to Discharge). After 1 week of postoperative observation, we confirmed that his general condition had stabilized, and we decided to initiate HAL-SJ therapy. The CVC mode of the HAL-SJ, which was used in this study, can support a patient's voluntary motion according to the voluntary muscle activity and assistive torque provided to the knee joint [7]. This mode also allows the operator to adjust the degree of physical support to achieve patient comfort while gradually reducing support as training progresses. In addition to conventional rehabilitation (Figure 5(a)), the patient also performed HAL-SJ-assisted knee-extension exercises in a seated position at a frequency of 10 exercises/set for 5 sets twice weekly (HAL-SJ range of motion: 0–120°; Figure 5(b)). Training was performed 3 times (postoperative days 8, 10, and 17). The mean duration of a HAL-SJ training session was 26 min, which included the total time for which the HAL-SJ was worn and the duration of training (39, 22, and 17 min on postoperative days 8, 10, and 17, resp.).



(a) (b)

Figure 3: Lateral radiographs of the knee. (a) Preoperative passive knee extension without anesthesia. (b) Passive extension under postoperative anesthesia immediately postoperatively. Full knee extension was restricted preoperatively but it was possible immediately postoperatively.



(a) (b)

Figure 4: Bioelectric potential detection and simulation before single-joint hybrid assistive limb training. Electrodes were attached to the muscle belly of the quadriceps (a), and rectus femoris simulation (b) was performed. Electrodes were placed to avoid surgical wound.

2.5. Post-HAL-SJ Therapy Observation Phase (Discharge to 3 Months after the End of HAL-SJ Therapy). There were no adverse effects related to HAL-SJ training. The patient was able to walk using a T cane, and he was discharged on postoperative day 21. Posttherapy assessments were conducted on an outpatient basis at 1 and 3 months after the end of the third HAL-SJ therapy session.

The following assessments were conducted: extension lag (maximum knee joint extension angle during passive exercise and that during active exercise), knee pain (visual analog scale, VAS), and isometric knee-extension muscle strength (IKEMS) before surgery, before and after HAL-SJ training, and at 1 and 3 months after training ended. The knee range of motion was measured using goniometry at accuracy of up to 1.0°, as goniometric measurements of range of motion have been reported to be more reliable than visual observation [9]. The measurement landmarks were the greater trochanter of the femur, proximal head of the fibula, and lateral malleolus. The maximal IKEMS of the operated leg was assessed while the patient was seated with 90° flexion in the hips and knees. Two measurements were taken using a μTas F-1 handheld dynamometer (Anima Corp., Tokyo, Japan) that was fixed to the chair. Each trial lasted for 3–5 s, with a 30-second rest period between trials. The higher of the two valid measurements was recorded. All measurements were performed by a single trained physical therapist to eliminate interobserver variability.

The extension lag, VAS, and IKEMS results are shown in Table 1. The extension lag was 15° preoperatively; this value decreased gradually over time to 1° at 3 months after therapy, indicating improvement. Comparisons before and after HAL-SJ therapy indicated that the 3 intervention sessions yielded respective improvements of 5°, 9°, and 5°. The VAS decreased from 55 mm before surgery to 17 mm at 3 months after the end of HAL-SJ therapy. Notably, training was not stopped because of increased knee pain from the HAL-SJ intervention. The maximum IKEMS value of 35.2 kgf was recorded before surgery. This value decreased markedly postoperatively and was measured as 18.3 kgf at 3 months after the end of the third HAL-SJ therapy session. Although this final value did not indicate recovery to the preoperative level, our comparison of IKEMS before and after HAL-SJ therapy indicated a slight improvement over the 3 intervention sessions (0.4, 0.0, and 1.8 kgf, resp.).

Clinical outcomes were assessed using the Japanese Orthopedic Association score [10]. The preoperative score of 55 points (pain, walking ability: 15 points; pain, ability to ascend/descend stairs: 5 points; flexion angle: 25 points;

Table 1: Chronological changes in EL, VAS, and IKEMS.

	Preoperative	First HAL-SJ (***POD 8)		Second HAL-SJ (POD 10)		Third HAL-SJ (POD 17)		At discharge (POD 21)	Following the end of the third HAL-SJ	
		*IPO	**IFO	IPO	IFO	IPO	IFO		1 month	3 months
EL (degrees)	15	10	5	12	3	10	5	4	4	1
VAS (mm)	55	28	4	20	20	32	46	40	18	17
IKEMS (kg)	35.2	8.7	9.1	5.6	5.6	10.7	12.5	16.9	16.9	18.3

EL: extension lag; VAS: visual analog scale; IKEMS: isometric knee-extension muscle strength; HAL-SJ: single-joint hybrid assistive limb.
*IPO: immediately before the intervention.
**IFO: immediately following the intervention.
***POD: postoperative day.



(a) (b)

Figure 5: Knee-extension training on postoperative day 8. Active knee extension (a) did not result in full extension, whereas extension with single-joint hybrid assistive limb assistance resulted in full knee extension (b).

swelling: 10 points) improved to 90 points (pain, walking ability: 30 points; pain, ability to ascend/descend stairs: 20 points; flexion angle: 30 points; swelling: 10 points) at 3 months after the end of HAL-SJ therapy.

3. Discussion

The patient's clinical course described herein has yielded two important clinical findings. First, knee-extension training with HAL-SJ, performed as part of the acute phase of post-TKA rehabilitation, resulted in immediate improvements in extension lag. Second, knee-extension training with HAL-SJ could be performed without increased pain.

We will first address the immediate improvement in extension lag. According to a recent review, CPM with a knee-range-of-motion training device commonly used for acute post-TKA rehabilitation resulted in early improvements in the knee flexion range of motion, compared to not using CPM; however, neither the range of active nor that of passive knee extension improved with CPM [11]. Restricted post-TKA knee extension (decreased or poor extension range) has been significantly correlated with decreases in the Oxford Knee Score and clinical outcomes related to standing, as indicated by the Short Form-36 physical component score [2]. Therefore, maintenance of the improved knee-extension range obtained through surgery is extremely important to improving knee function. In the present study, HAL-SJ-based knee-extension training led to an immediate improvement in extension lag even though the quadriceps did not exhibit significant strengthening. This result suggests that this improvement resulted from the facilitation of the muscular and neural functions of the quadriceps by HAL-SJ, which allowed the knee to extend fully because of the presence of a bioelectric potential in the quadriceps and the degree of feedback strength.

As mentioned before, HAL-SJ-based knee-extension training, even during the acute postoperative stage, did not cause an increase in knee pain. Although isometric quadriceps training is performed during the acute post-TKA phase to address decreased or dysfunctional knee extension related to surgical invasion of the knee-extension mechanism, it is difficult for patients to sufficiently perform knee-extension training because of pain and swelling caused by the operation [2, 11, 12]. HAL-SJ-based knee-extension training, however, can be performed during the acute post-TKA phase without increased pain. We believe that this is due to the knee-assistive function of HAL-SJ.

Two case reports on postoperative interventional training using HAL have been published in the field of orthopedic surgery. Both reports described improvements in walking ability when HAL was used in patients with thoracic vertebra ossification of the posterior longitudinal ligament [8, 13]. In contrast, the present study is the first to report on the use of HAL-SJ knee-extension training during the acute phase following TKA for osteoarthritis of the knee.

In conclusion, HAL-SJ-based knee-extension training allows the performance of knee function training during the acute post-TKA phase without causing increased pain, thus maintaining the patient's surgically recovered ability to fully extend the knee. Although inability to fully extend the knee is a cause of reduced knee function and decreased satisfaction in patients after TKA, there is currently no effective modality for the recovery of knee-extension function. Therefore, HAL-SJ-based knee-extension training can be used as a novel post-TKA rehabilitation modality. Reduced medical costs can also be anticipated, as early recovery of knee function would reduce hospital stays and the nursing care burden consequent to improved patient independence. However, the mechanism underlying the immediate improvement in extension lag remains unknown; therefore, further study from a neurophysiological perspective is required.

Ethical Approval

The study was carried out in accordance with the Declaration of Helsinki and within the appropriate ethical framework.

Consent

Written informed consent was obtained from the patient for publication of this case report and any accompanying images.

Competing Interests

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 one of the authors. Yoshiyuki Sankai is CEO of Cyberdyne Inc., Ibaraki, Japan. Cyberdyne is the manufacturer of the robot suit (hybrid assistive limb). 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 (Tomokazu Yoshioka, Hisashi Sugaya, Shigeki Kubota, Mio Onishi, Akihiro Kanamori, and Masashi Yamazaki).

References

[1] K. Y. Chiu, T. P. Ng, W. M. Tang, and W. P. Yau, "Review article: knee flexion after total knee arthroplasty," *Journal of Orthopaedic Surgery*, vol. 10, no. 2, pp. 194–202, 2002.

[2] Z. Zhou, K. S. A. Yew, E. Arul et al., "Recovery in knee range of motion reaches a plateau by 12 months after total knee arthroplasty," *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*, vol. 23, no. 6, pp. 1729–1733, 2015.

[3] R. L. Mizner, S. C. Petterson, and L. Snyder-Mackler, "Quadriceps strength and the time course of functional recovery after total knee arthroplasty," *The Journal of Orthopaedic and Sports Physical Therapy*, vol. 35, no. 7, pp. 424–436, 2005.

[4] H. Kawamoto and Y. Sankai, "Power assist method based on phase sequence and muscle force condition for HAL," *Advanced Robotics*, vol. 19, no. 7, pp. 717–734, 2005.

[5] H. Kawamoto, K. Kamibayashi, Y. Nakata et al., "Pilot study of locomotion improvement using hybrid assistive limb in chronic stroke patients," *BMC Neurology*, vol. 13, article 141, 2013.

[6] S. Kubota, Y. Nakata, K. Eguchi et al., "Feasibility of rehabilitation training with a newly developed wearable robot for patients with limited mobility," *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, vol. 94, no. 6, pp. 1080–1087, 2013.

[7] M. Aach, O. Cruciger, M. Sczesny-Kaiser et al., "Voluntary driven exoskeleton as a new tool for rehabilitation in chronic spinal cord injury: A pilot study," *Spine Journal*, vol. 14, no. 12, pp. 2847–2853, 2014.

[8] K. Fujii, T. Abe, S. Kubota et al., "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*, 2016.

[9] A. F. Lenssen, E. M. van Dam, Y. H. F. Crijns et al., "Reproducibility of goniometric measurement of the knee in the in-hospital phase following total knee arthroplasty," *BMC Musculoskeletal Disorders*, vol. 8, article 83, 2007.

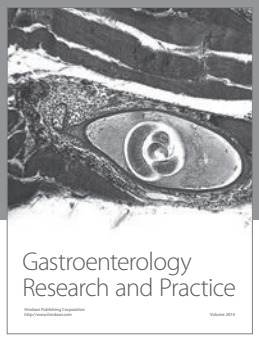
[10] M. Okuda, S. Omokawa, K. Okahashi, M. Akahane, and Y. Tanaka, "Validity and reliability of the Japanese Orthopaedic Association score for osteoarthritic knees," *Journal of Orthopaedic Science*, vol. 17, no. 6, pp. 750–756, 2012.

[11] J. B. Mistry, E. D. Elmallah, A. Bhave et al., "Rehabilitative guidelines after total knee arthroplasty: a review," *Journal of Knee Surgery*, vol. 29, no. 3, pp. 201–217, 2016.

[12] Y.-H. Pua, "The time course of knee swelling post total knee arthroplasty and its associations with quadriceps strength and gait speed," *Journal of Arthroplasty*, vol. 30, no. 7, pp. 1215–1219, 2015.

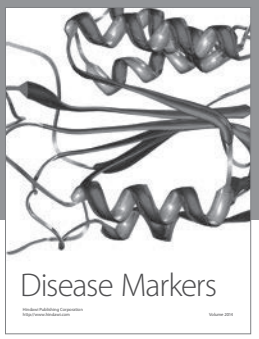
[13] H. Sakakima, K. Ijiri, F. Matsuda et al., "A newly developed robot suit hybrid assistive limb facilitated walking rehabilitation after spinal surgery for thoracic ossification of the posterior longitudinal ligament: a case report," *Case Reports in Orthopedics*, vol. 2013, Article ID 621405, 4 pages, 2013.



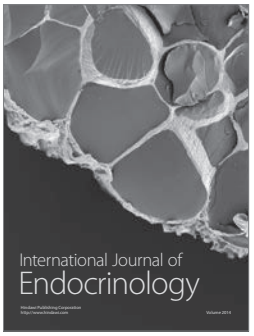








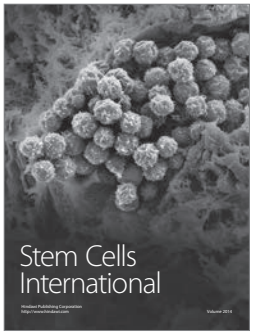


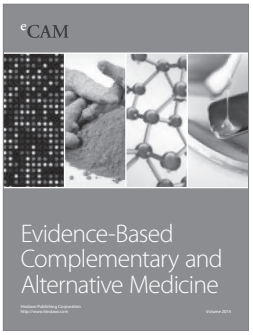




Hindawi
Submit your manuscripts at
http://www.hindawi.com

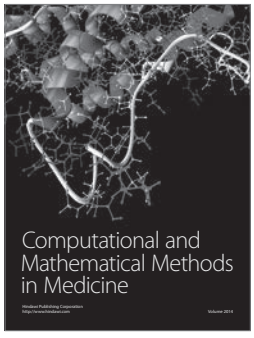


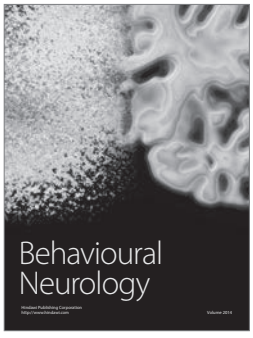





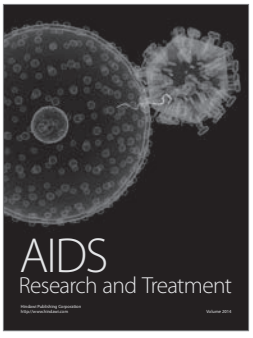


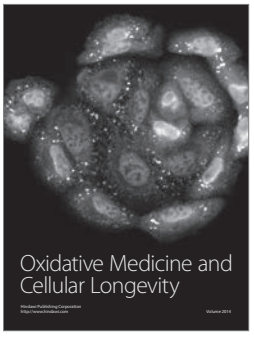












Physiotherapy Practice and Research 37 (2016) 91–100
DOI 10.3233/PPR-160074
IOS Press

Hybrid Assistive Limb enhances the gait functions in sub-acute stroke stage: A multi single-case study

Kenichi Yoshikawa[a,*], Masafumi Mizukami[b], Hiroaki Kawamoto[c], Ayumu Sano[a], Kazunori Koseki[a], Yuko Hashizume[a], Yasutsugu Asakawa[b], Koji Iwamoto[b], Yutaka Kohno[d], Hiroshi Nagata[e], Kei Nakai[d,f] and Hideo Tsurushima[f]

[a]*Department of Physical Therapy, Ibaraki Prefectural University of Health Sciences Hospital, Ami Ibaraki, Japan*
[b]*Department of Physical Therapy, Ibaraki Prefectural University of Health Sciences, Ami Ibaraki, Japan*
[c]*Faculty of Systems and Information Engineering, University of Tsukuba, Tsukuba Ibaraki, Japan*
[d]*Department of Neurology, Ibaraki Prefectural University of Health Sciences Hospital, Ami Ibaraki, Japan*
[e]*Center for Medical Sciences, Ibaraki Prefectural University of Health Sciences, Ami Ibaraki, Japan*
[f]*Faculty of Medicine, University of Tsukuba, Tsukuba Ibaraki, Japan*

Abstract.
BACKGROUND: Hybrid Assistive Limb (HAL) is a new robotics walking training device consisting of a wearable robot that interactively provides motion according to the wearer's voluntary drive. The ability of HAL to enhance walking speed has not been clarified in sub-acute people with stroke, and few studies have focused on changes in walking pattern.
OBJECTIVES: To assess clinical availability of HAL in sub-acute stroke stage, we conduct a multi single-case study.
METHOD: An A-B-A single case study design was used in 4 patients. The intervention was conventional training in period A1 for 5 weeks and period A2 for 4 or 5 weeks and training with HAL and conventional training in period B for 5 weeks. The primary outcomes were maximum walking speed (MWS), cadence, and mean step length assessed each week. The secondary outcomes were Functional Ambulation Category, Berg Balance Scale, Fugl-Meyer Motor Assessment, and asymmetry rate in single-limb support time, as assessed before and after period B.
RESULTS: The significant increases in MWS was found in three patients through period B. The cadence, mean step length, FAC and AR were also increased in one, three, two and two patients, respectively.
CONCLUSIONS: It was found that HAL training of people with sub-acute stroke is an effective walking training to enhance the walking speed with the change of walking pattern in our clinical setting. Further studies are needed including control trials to analyze satirical difference.

Keywords: Hybrid Assistive Limb, robotics walking training, stroke

1. Introduction

Stroke is a major cause of walking disability worldwide [1]. More than 60% of people with stroke have walking disability and approximately 50% find it impossible to walk at disease onset [2]. Improving the walking ability of stroke is therefore an important goal, and various interventions have been tested in the past.

In 2003, Hesse et al. [3] pointed out that automated motor rehabilitation offers a fascinating new perspective on treatment, diagnosis, and interdisciplinary cooperation to the benefit of all participants, although a robot can never replace multi-level interaction between patients and therapist. Since then, research into the

*Corresponding author: Kenichi Yoshikawa, 4733 Ami, Ami-Machi, Inashiki-County, Ibaraki 300-0394, Japan. Tel.: +81 29 888 9216; Fax: +81 29 888 9279; E-mail: yoshikawak@ami.ipu.ac.jp.

ISSN 2213-0683/16/$35.00 © IOS Press and the authors. All rights reserved

effects of robotic rehabilitation of the upper and lower limbs on central nervous disabilities has increased. A systematic review of electromechanical-assisted training for walking after stroke [4, 5] revealed that using electromechanical-assisted gait training devices in combination with physiotherapy increases the chance of regaining independent walking ability in people after stroke.

The Hybrid Assistive Limb (HAL) was developed by Cyberdyne Corporation (Tsukuba, Japan). HAL is a wearable robot that interactively provides motion according to the wearer's voluntary drive [6]. HAL detects the bioelectrical signals generated by the patient's muscle activity or the floor-reaction-force signals caused by the patient's intended weight shifts, or both. HAL enables locomotor training with voluntary drive, and it has the advantages of both voluntary drive and ambulatory performance. Other exoskeletons use autonomously generated predefined motion. In contrast, HAL generates motion in response to the wearer's voluntary drive. The wearer operates HAL by adjusting his or her muscle activity. Thus HAL is able to conduct locomotor training by providing motion support in response to the user's voluntary drive. This assistance mechanism differs completely 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 an actual ambulatory environment. Kubota et al. [7] reported that the gait speed of patients with limited mobility, including people with chronic stroke, increases after gait training with HAL.

A recent randomized controlled trial comparing HAL gait training with conventional gait training showed that participants in the former group were significantly more able to walk independently after training [8]. Watanabe et al. remarked that the optimum duration of rehabilitation, the duration of each training session, the intervention frequency, and the long-term effects of HAL needed to be examined. In a previous unpublished study, we examined the effect of HAL training in people with sub-acute stroke. Motor recovery and walking function were greatly improved in all participants in the early recovery stage. However, improvement rates differed greatly among individuals. Large numbers of participants are therefore needed to detect any statistically significant effects of HAL training in a randomized controlled trial.

We therefore designed an intervention to occur at a time when improvement of walking speed was stable, in the late recovery stage of stroke, to clarify the effects of HAL walking training. We then tentatively evaluated the validity of this design in this pilot study. The first purpose of the study was to use a single case study design to explore the walking speed–enhancing effect of HAL gait training in people with sub-acute stroke whose walking speed had stabilized in the late recovery stage of their disease.

In addition, little has been reported on the effects of HAL gait training on cadence, step length (SL), and walking asymmetry in people with stroke. The second purpose of this study was therefore to examine changes in walking pattern and asymmetry after gait training with HAL.

2. Methods

2.1. Participants

Participants were recruited from an inpatient rehabilitation unit in Ibaraki Prefectural University of Health Sciences Hospital, Japan. All participants were admitted to our hospital between October 2013 and December 2013 through acute care hospitals to receive acute medical care and acute rehabilitation.

Inclusion criteria were diagnosis of first cerebral infarction or cerebral hemorrhage with hemiparesis and, for suitability for HAL, height from 150 to 185 cm and weight from 40 to 80 kg.

Exclusion criteria were high-risk heart disease, uncontrollable or severe high blood pressure, severe chronic respiratory disease, severe diabetes mellitus, severe aphasia, severe cognitive deficit lesion of the cerebellum or brain stem, subarachnoid hemorrhage, a need for severe risk control in physical therapy, severe sensory aphasia, ability to walk independently without cane or orthosis and live in the community, severe contracture and deformities of the lower limb, and use of an active implantable medical device.

The ethics committee of Ibaraki Prefectural University of Health Sciences approved the study, and written informed consent to participate was given by all participants or their legal representatives. This study was part of a research project, the protocol of which was registered with the University Hospital Medical Information Network Clinical Trials Registry (UMIN 000012760).

2.2. Case description

Four patients participated in the study. Table 1 gives the participant profiles in terms of age, sex, weight, side of paresis, time from stroke to admission, and time from stroke to intervention. The first participant (Case 1) was post-left corona radiata infarction. Case 2 was post-right frontal lobe and parietal lobe hemorrhage. Case 3 was post-right putamen hemorrhage, and case 4 was post-right parietal lobe and capsula interna hemorrhage.

2.3. Design

An A-B-A design was used. Maximum walking speed was recorded during the baseline in period A (A1 = before B; A2 = after B). In period A, patients were treated by conventional physical therapy, which included gait training, muscle strength training, range of motion training, up- and downstairs training, and other types of individual training for 60 min 5 days a week for 5 weeks. In period B, patients were given HAL gait training for 20 min and conventional physical therapy for 40 min a day, 4 or 5 days a week (excluding Saturdays, Sundays, and national holidays) for 5 weeks. In all periods, patients were given occupational therapy and speech therapy as needed.

Because of the great degree of functional improvement in the subacute stage after stroke, it is difficult to discriminate between the results of one type of training and those of others. We therefore intervened at a time when the improvement in walking speed was stable. To determine when to start the intervention, we evaluated the patients' walking speed by means of a 10-m walk test every week. The simple moving average (SMA) of walking speed in the preceding 3 weeks was then calculated. To assess the improvement rate, we calculated the change in the rate by dividing the difference between the present SMA and the previous week's SMA by the previous SMA. We intervened at a time when the improvement in walking speed was stable. We defined this as occurring when the change in the rate was less than 10% in the first, second and third week and 5% in the fourth and fifth weeks consecutively. We then monitored whether or not the change in rate was stable for 5 consecutive weeks.

2.4. Intervention

The single-leg version of HAL was placed on the participant's paretic side. To prevent falling, the HAL

Table 1
Participant characteristics, case description and secondly outcomes

	Age	Sex	Type of stroke	Side of paresis	Weight (kg)	Time from stroke to ad (days)	Time from stroke to intervention (days)	Number of training session	FAC			BBS			FMA-LE			AR	
									ad	Start	End	ad	Start	End	ad	Start	End	Start	End
Case 1	73	M	I	R	73.8	35	108	23	1	3	4	37	48	56	22	25	27	2.17 ± 0.59	1.17 ± 0.30*
Case 2	48	M	H	R	72.5	39	115	24	2	4	4	41	50	53	19	20	20	2.03 ± 0.29	1.10 ± 0.02*
Case 3	58	M	H	L	73.4	30	129	24	1	3	4	9	48	52	19	30	32	1.75 ± 0.68	1.25 ± 0.35
Case 4	26	F	H	L	51.4	48	160	22	3	5	5	32	55	56	23	23	24	1.57 ± 0.40	1.37 ± 0.68

Abbreviation: M male, F female, H hemorrhage, I infarct, L left, R right, ad admission to our hospital, FAC Functional Ambulation Category, BBS Bergs Balance Scale, FMA-LE the Lower Extremity part of the Fugl-Meyer Motor Assessment, AR asymmetry ratio, Start Start of period B, End End of period B. * $p < 0.05$.



Fig. 1. Walking training with HAL and a mobile suspension system.

attached to the patient was connected to a mobile suspension system (All-In-One Walking Trainer, Ropox A/S, Næstved, Denmark) without the patient bearing weight (Fig. 1). During the intervention, gait training was implemented at a speed judged by the therapists to be as fast as possible while still maintaining a good gait posture on level ground. Gait training with HAL was done 4 or 5 times a week. One gait training session with HAL took a total of 20 min a day, excluding the device-fitting time and rest time.

During each training session, walking was continuously assisted by HAL, which is a computer-controlled exoskeletal device. The design and control system for HAL have been described in detail elsewhere [9–11, 30]. The exoskeletal frame was fixed to the pelvis and the lower limbs by thigh and lower leg cuffs. Active actuators were installed at the hip joints and knee joints and generated assistive extension or flexion torque of these joints. HAL has two control systems, namely Cybernic Voluntary Control (CVC) mode and Cybernic Autonomous Control (CAC) mode [9]. CVC mode drives the amount and timing of the assistive torque provided to each joint for walking on the basis of bioelectrical signals from the flexor and extensor muscles at the hip and knee [12]. The gain in assistive torque at each joint in response to these bioelectrical signals was controlled by a therapist. The optimal gain and balance of the torque to maintain an appropriate walking pattern were determined by observing the joint trajectories and listening to the patient's comments. If it is difficult for patients to achieve the motion derived from the CVC, the CAC can autonomously generate torque according to the walking pattern by referring to information from the floor reaction force [13]; CAC mode was thus used until the patient became familiar with the CVC.

2.5. Outcome measures

The primary outcomes were maximum walking speed (MWS) [14], cadence, and mean SL, using a 10-m walk test each week. If the participant's Functional Ambulation Category (FAC) [15] was 2, then assistance in the 10-m walk test was needed only to prevent the participant from falling. In every test the physical therapist giving the assistance was different from the one who gave the conventional physical therapy. The evaluator, who was a third person, did not change from admission to discharge. If the FAC was 0 or 1, we waited until the FAC was 2 before we did the 10-m walk test. The time elapsed and number of steps were measured in the intermediate 6 m to allow for acceleration and deceleration. Cadence and mean SL [16] were calculated from the time elapsed and the number of steps in the 10-m section. The best MWS data from three trials were used for the analysis.

The secondary outcomes were the level of independence according to the FAC, the balance function according to the Berg Balance Scale (BBS) [17], motor recovery according to the Lower Extremity part of the Fugl-Meyer Motor Assessment (FMA-LE) [18] and the asymmetry ratio (AR) [19–21] in swing time (equal to single-limb support time). Secondary outcomes were assessed on admission, at the start of period B, and at the end of period B. The evaluator was a different person from the therapist that gave the patient normal physical therapy. AR was evaluated at a self-selected walking speed by motion analysis. Gait motion was captured in the sagittal plane by a video camera (Sony HDR-CX 390, Tokyo, Japan; sampling rate 60 Hz). Motion times were applied to the gait after more than 5 steps from the starting line. The video times were loaded into a computer and used to calculate the single support time (length of time for which one leg was on the ground) in 5 walking cycles by using video editing software (EDIUS Neo 3.5, Grass Valley K.K., Japan).

2.6. Statistical analysis

We defined period A1 as the period of 5 weeks in which the change in improvement rate, as calculated by using the SMA, was less than 10% in the first week and 5% in the subsequent 4 weeks.

MWS, cadence, and SL were plotted on a graph weekly to enable visual analysis [22]. To detect changes in trends between periods A1, B, and A2, changes in plot level during a period, as well as the variability, direction, or slope on the graph, were needed [22]. Least-square lines were also drawn for visual analysis [23].

In addition, non-parametric statistical analyses were done to support the results observed in the graphs. Differences between each period (A1, B, A2) were inferred with the Kruskal-Wallis test.

Serial dependency was also assessed by using an autocorrelation coefficient [24]. Clinical ordinal consecutive data such as those in this report are not independent. Most of the data were autocorrelated ($r > 0.20$). Because autocorrelation increases the probability of type I errors when there is a positive correlation [24], we chose a conservative P value of 0.01 [24, 25].

The differences in AR between the start and end of period B were analyzed by using a Wilcoxon signed-rank test. A P value less than 0.05 was considered statistically significant.

We used SPSS version 21.0 for all statistical analyses.

3. Results

All sessions were held for 20 min and completed safely. The number of sessions per participant ranged from 22 to 24 (Table 1).

Upon visual analysis, the graphs of weekly MWS showed improvement between periods A1 and B in Case

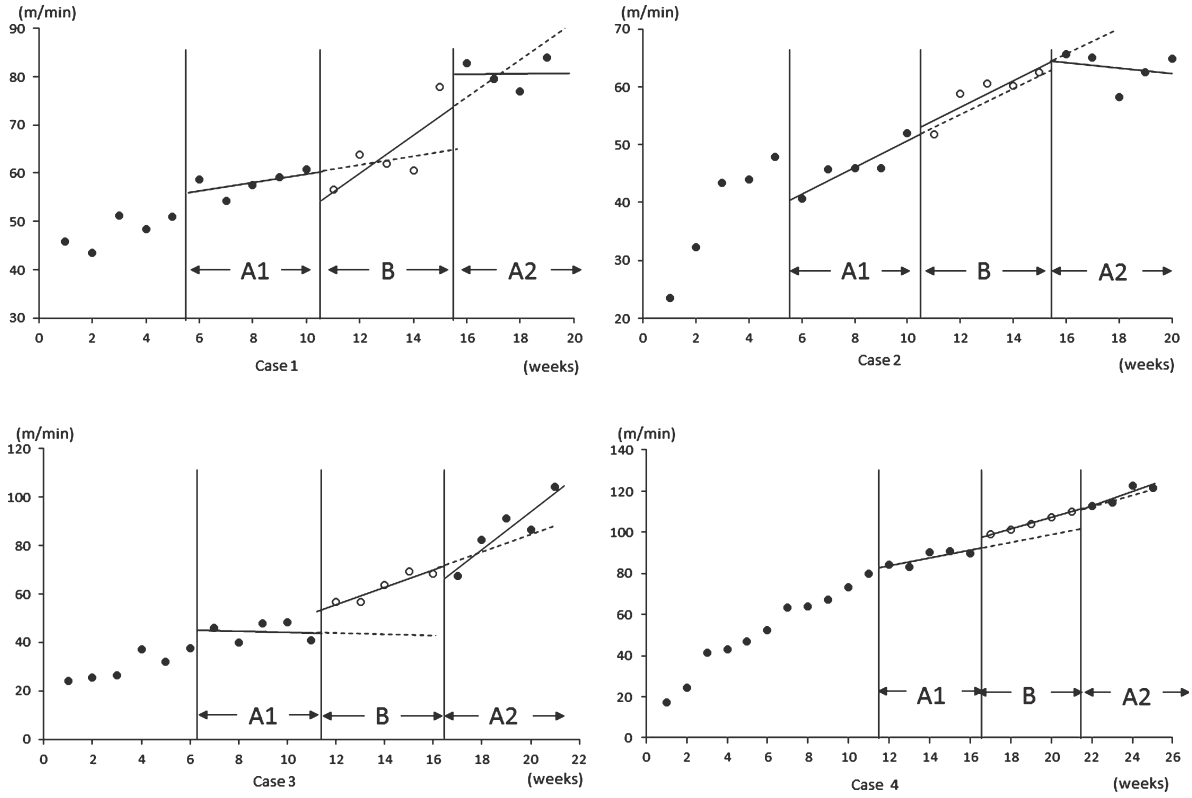


Fig. 2. Walking speeds of 4 participants. Baseline period (A1 and A2): Conventional physical therapy. Intervention period (B): Walking training with HAL and conventional training.

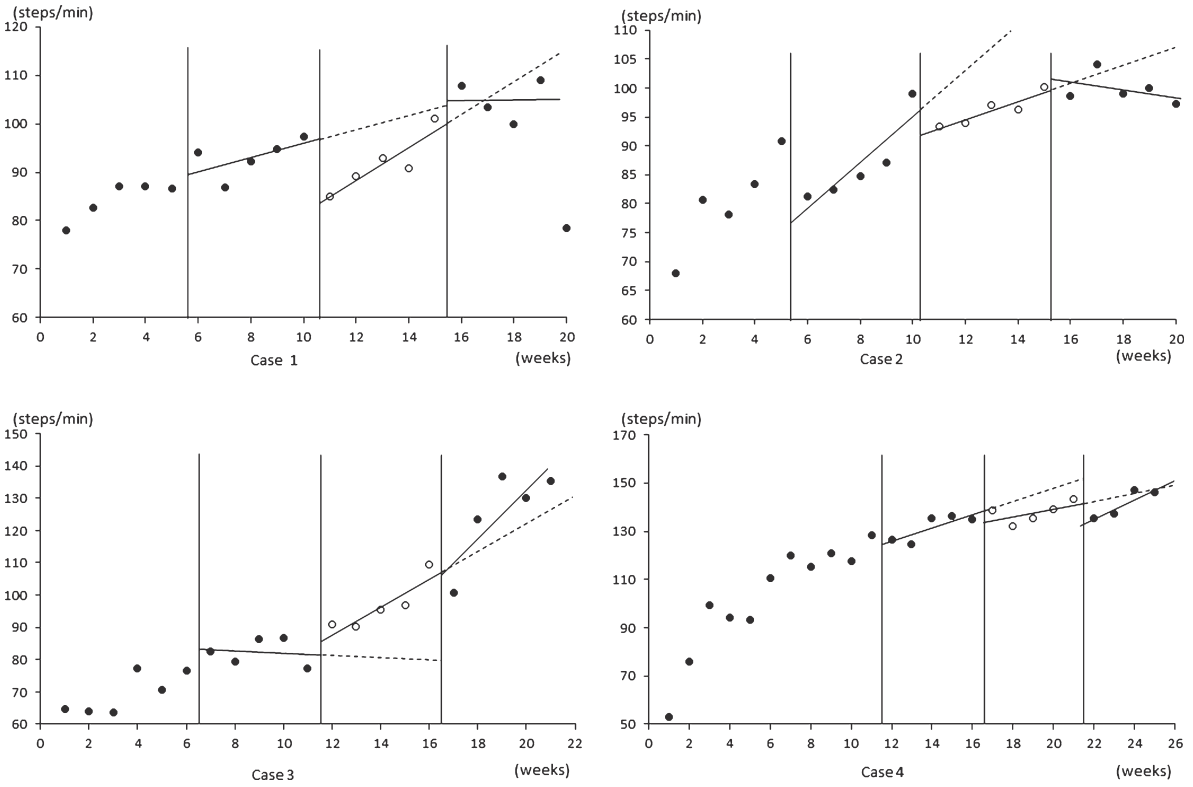


Fig. 3. Cadence in 4 participants. Baseline period (A1 and A2): Conventional training. Intervention period (B): Walking training with HAL and conventional training.

2, 3, and 4 (Fig. 2). The improvement was less clear in case 1. In period A2 the improvement decreased in case 1 and 2 and was constant in case 3 and 4.

The results for the graphs of cadence varied among individuals. There was evident improvement between periods A1 and B in case 3, whereas there was a clear decrease in case 1. There was a continued increase with a slightly smaller slope in period B compared with period A1 in case 2, and virtually no change in case 4 (Fig. 3). In case 1 and 3 the cadence in period A2 was greater than that in period B, whereas in case 4 the cadence was almost unchanged throughout.

The graphs of SL revealed obvious improvement between periods A1 and B in case 1, 2, and 4 (Fig. 4). The graph of SL for case 3 showed a decrease in improvement rate by visual analysis. In period A2 the improvement rate decreased in case 1 and 2 and increased in case 3 and 4.

The results of the non-parametric statistical analyses of MSW supported those of the visual analysis and were as follows: Case 1 to 4, respectively, Kruskal-Wallis $\chi2 = 8.68$, P-value = 0.013; $\chi2 = 9.92$, P-value = 0.0070; $\chi2 = 11.58$, P-value = 0.0031; $\chi2 = 11.57$, P-value = 0.0031. The non-parametric statistical analyses for cadence also supported the visual analysis results and were as follows: $\chi2 = 7.43$, P-value = 0.024; $\chi2 = 7.22$, P-value = 0.027; $\chi2 = 12.02$, P-value = 0.0025; $\chi2 = 4.71$, P-value = 0.095. The non-parametric statistical analyses for SL supported the visual analysis results and were as follows: $\chi2 = 11.79$, P-value = 0.0028; $\chi2 = 10.14$, P-value = 0.0063; $\chi2 = 10.44$, P-value = 0.0054; $\chi2 = 12.69$, P-value = 0.0018.

Table 1 shows the differences in secondary outcomes between the start and the end of period B. FAC improved in case 1 and 2 during period B. FAC in case 4 was 5 at the start of period B. BBS and FMA-LE improved in all participants during period B. AR decreased in all participants and changed significantly in case 1 and 2 ($P < 0.05$).

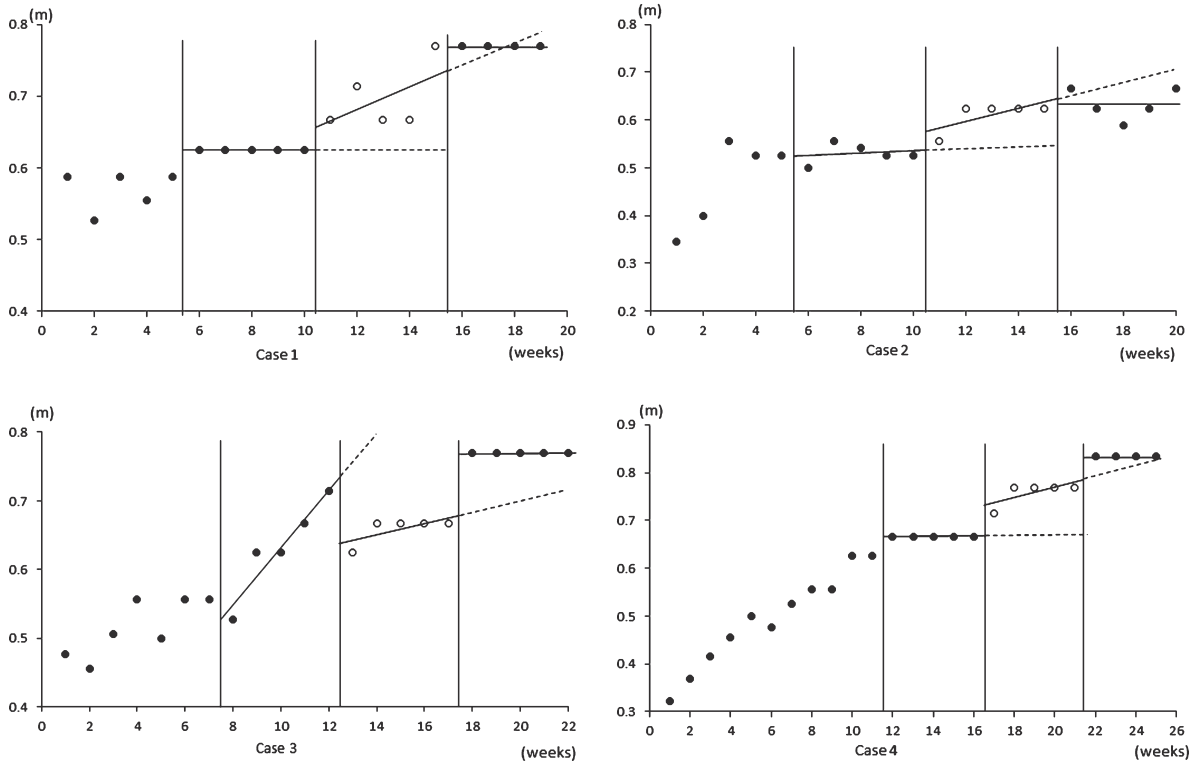


Fig. 4. Step length in 4 participants. Baseline period (A1 and A2): Conventional training. Intervention period (B): Walking training with HAL and conventional training.

4. Discussion

In Japan, it is usual for people with sub-acute stroke that are considered to require more rehabilitation to be transferred to a recovery rehabilitation hospital or unit. In our unpublished pilot study we intervened in the early recovery stage. However, it was difficult to extract the effect of only the HAL training from our results.

Therefore, in this current pilot study we explored the effect of HAL gait training in enhancing walking speed in people with stroke in the late recovery stage. The MWS results clearly showed improvement in period B in case 2, 3, and 4 and a slight improvement in case 1, whereas the participants' MWS values were almost stable in period A1. All participants accordingly started receiving their interventions at more than 100 days. Therefore, we consider that our design, whereby we intervened with HAL when the improvement in walking speed was stable, was reasonable.

Improvements in MWS were caused by an increase in SL in case 1, 2, and 4 and by an increase in cadence in case 3. A recent randomized controlled trial by Watanabe et al. [8] showed a significant difference between a HAL training group and a group receiving conventional training, but only in FAC. We found here that MWS was better in period B than in period A1 in the majority of patients. This difference between the studies may have been caused by the fact that we intervened for longer and more often than in the trial by Watanabe et al., who used HAL for 4 weeks at 3 times a week. However, our number of participants was only small.

In addition, the improvements in MWS in period B were the result of not only an increase in cadence or SL, but also a decrease in the other parameter. For example, in case 1, cadence decreased and SL increased in period B, conversely in case 3 cadence increased and SL decreased in period B. The difference in SL between the HAL group and the conventional group

was not significant in the trials performed by Watanabe et al. However, we found here that the increase or decrease in SL or cadence depended on the individual. In healthy adults, the walk ratio (calculated by dividing SL by cadence) [26] is generally constant; however, because walking speed can be changed, it is affected by SL and cadence speed to the same extent [27, 28]. Furthermore, Suzuki et al. [29] indicated that people with hemiparetic stroke in the recovery stage improved in MWS, with an invariant relationship between stride length and walking rate. Our results suggest that HAL training changed the participants' gait patterns. In fact, our finding that AR decreased in all participants and significantly increased in case 1 and 2 showed that gait symmetry improved. The ability to maintain single-limb support is an important determinant of gait stability [30, 31]. Asymmetry during single-limb support seems to be related to decreased ability to bear weight on the paretic limb [32], and single-support training helps to achieve symmetric gait in people with stroke [33, 34]. Goldie et al. [35] also pointed that increase in single support time on the paretic side is a good indicator of increase in weight bearing on the paretic side, whereas increase in single support time on the non-paretic side is a good indicator of better paretic leg advancement. In addition, training that incorporates active participation whereby the patient voluntarily produces movement, inducing changes in motor performance, cortical activity, and excitability, is considered essential for motor learning of new tasks [36, 37]. Therefore, training with HAL, which interactively provides motion according to the wearer's voluntary drive, may have enhanced walking performance in association with an improvement in walking pattern.

FAC was improved in case 1 and 3. Case 4 already had a perfect FAC score of 5 at the start of period B. BBS in all participants and FMA-LE in 3 participants (excluding case 2) increased; these changes were similar to those in the trial by Watanabe et al. [8].

A limitation of our study was the small number of participants. However, as a feasibility study its aim was to explore the effects of HAL training on walking speed at a time when the improvement in walking speed had stabilized in the late recovery stage, as well as to explore changes in walking pattern and asymmetry. Further studies are needed to explain how HAL training improves walking speed and walking pattern. We intend to use more participants and create a control group that will be treated only with conventional physical therapy and not with HAL training.

The results of this exploratory study suggested that HAL training in people with sub-acute stroke may enhance walking speed in association with an improvement in walking pattern at a time when the rate of improvement in walking speed is stable in the late recovery stage. Further studies with a control group are needed to clarify the effects on walking function.

Acknowledgments

We thank colleagues in Dept. of Physical Therapy, Ibaraki Prefectural University of Health Sciences Hospital and physical therapists in for their help with this study. The authors would particularly like to thank the study participants for their time.

Conflict of interest

Kenichi Yoshikawa, Masafumi Mizukami, Ayumu Sano, Kazunori Koseki, Yuko Hashizume, Yasutsugu Asakawa, Yutaka Kohno, Hiroshi Nagata, Kei Nakai, and Hideo Tsurushima have no competing interests to declare. Hiroaki Kawamoto is a founder, shareholder, and external director of CYBERDYNE Inc., which produces HAL.

Contributors

KY participated in the design of the study, carried out the data collection, analysis and interpretation, drafted and revised the manuscript.

MM participated in the design of the study, collected patient's informed consent and drafted the manuscript.

AS and KK carried out the HAL training.

YH and KI carried out the assessments.

YA participated in the statistical analysis.

HK participated in the design of the study and provided the HAL suits and technical support.

YK, HN, KN and HT participated in the coordination and design of the study, in finalizing the manuscript.

Funding

This work was supported by Grant-in-Aid for Project Research (1247) from Ibaraki Prefectural University of Health Sciences.

References

[1] Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Barker-Collo SL, Parag V. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: A systematic review. The Lancet Neurology 2009;8(4):355-69.

[2] Jørgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, Vive-Larsen J, Støier M, Olsen TS. Outcome and time course of recovery in stroke. Part II: Time course of recovery. The Copenhagen Stroke Study. Archives of Physical medicine and Rehabilitation 1995;76(5):406-12.

[3] Hesse S, Schmidt H, Werner C, Bardeleben A. Upper and lower extremity robotic devices for rehabilitation and for studying motor control. Current Opinion in Neurology 2003;16(6): 705-10.

[4] Mehrholz J, Elsner B, Werner C, Kugler J, Pohl M. Electromechanical-assisted training for walking after stroke. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2013;7: Cd006185.

[5] Mehrholz J, Elsner B, Werner C, Kugler J, Pohl M. Electromechanical-Assisted Training for Walking After Stroke Updated Evidence. Stroke 2013;44(10):e127-e8.

[6] 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 Neurology 2013;13:141.

[7] 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. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation 2013;94(6):1080-7.

[8] Watanabe H, Tanaka N, Inuta T, Saitou H, Yanagi H. Locomotion Improvement Using a Hybrid Assistive Limb in Recovery Phase Stroke Patients: A Randomized Controlled Pilot Study. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation 2014.

[9] Suzuki K, Mito G, Kawamoto H, Hasegawa Y, Sankai Y. Intention-based walking support for paraplegia patients with Robot Suit HAL. Advanced Robotics 2007;21(12):1441-69.

[10] Kawamoto H, Taal S, Niniss H, Hayashi T, Kamibayashi K, Eguchi K, et al. editors. Voluntary motion support control of Robot Suit HAL triggered by bioelectrical signal for hemiplegia. Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), 2010 Annual International Conference of the IEEE; 2010: IEEE.

[11] Kawamoto H, Sankai Y. Power assist system HAL-3 for gait disorder person. Computers helping people with special needs 2002;19-29.

[12] Kawamoto H, Sankai Y. Power assist system HAL-3 for gait disorder person. Computers helping people with special needs: Springer; 2002;196-203.

[13] Kawamoto H, Sankai Y. Power assist method based on phase sequence and muscle force condition for HAL. Advanced Robotics 2005;19(7):717-34.

[14] Suzuki K, Imada G, Iwaya T, Handa T, Kurogo H. Determinants and predictors of the maximum walking speed during computer-assisted gait training in hemiparetic stroke patients. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation 1999;80(2):179-82.

[15] Raphael C, Briscoe C, Davies J, Ian Whinnett Z, Manisty C, Sutton R, et al. Limitations of the New York Heart Association functional classification system and self-reported walking distances in chronic heart failure. Heart (British Cardiac Society) 2007;93(4):476-82.

[16] Aaslund MK, Helbostad JL, Moe-Nilssen R. Walking during body-weight-supported treadmill training and acute responses to varying walking speed and body-weight support in ambulatory patients post-stroke. Physiotherapy Theory and Practice 2013;29(4):278-89.

[17] Berg K, Wood-Dauphinee S, Williams JI. The Balance Scale: Reliability assessment with elderly residents and patients with an acute stroke. Scandinavian Journal of Rehabilitation Medicine 1995;27(1):27-36.

[18] Fugl-Meyer AR, Jaasko L, Leyman I, Olsson S, Steglind S. The post-stroke hemiplegic patient. 1. a method for evaluation of physical performance. Scandinavian Journal of Rehabilitation Medicine 1975;7(1):13-31.

[19] Patterson KK, Gage WH, Brooks D, Black SE, McIlroy WE. Evaluation of gait symmetry after stroke: A comparison of current methods and recommendations for standardization. Gait & Posture 2010;31(2):241-6.

[20] Patterson KK, Gage WH, Brooks D, Black SE, McIlroy WE. Changes in gait symmetry and velocity after stroke: A cross-sectional study from weeks to years after stroke. Neurorehabilitation and Neural Repair 2010;24(9):783-90.

[21] Lewek MD, Bradley CE, Wutzke CJ, Zinder SM. The relationship between spatiotemporal gait asymmetry and balance in individuals with chronic stroke. Journal of Applied Biomechanics 2014;30(1):31-6.

[22] Kratochwill TR, Hitchcock J, Horner R, Levin JR, Odom S, Rindskopf D, et al. Single-case designs technical documentation. What Works Clearinghouse 2010.

[23] Johnson M, Ottenbacher K. Trend line influence on visual analysis of single-subject data in rehabilitation research. Disability & Rehabilitation 1991;13(2):55-9.

[24] Franklin RD, Allison DB, Gorman BS. Design and analysis of single-case research: Psychology Press; 2014.

[25] Sideridis GD, Greenwood CR. Is human behavior autocorrelated? An empirical analysis. Journal of Behavioral Education 1997;7(3):273-93.

[26] Sekiya N, Nagasaki H. Reproducibility of the walking patterns of normal young adults: Test-retest reliability of the walk ratio (step-length/step-rate). Gait & Posture 1998;7(3):225-7.

[27] Sekiya N, Nagasaki H, Ito H, Furuna T. The invariant relationship between step length and step rate during free walking. Journal of Human Movement Studies 1996;30(6):241-57.

[28] Zijlstra W, Rutgers A, Hof A, Van Weerden T. Voluntary and involuntary adaptation of walking to temporal and spatial constraints. Gait & Posture 1995;3(1):13-8.

[29] Suzuki K, Yamada Y, Handa T, Imada G, Iwaya T, Nakamura R. Relationship Between Stride Length and Walking Rate in Gait Training for Hemiparetic Stroke Patients1. American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation 1999;78(2):147-52.

[30] Perry J, Davids JR. Gait analysis: Normal and pathological function. Journal of Pediatric Orthopaedics 1992;12(6):815.

[31] Hendrickson J, Patterson KK, Inness EL, McIlroy WE, Mansfield A. Relationship between asymmetry of quiet standing balance control and walking post-stroke. Gait & Posture 2014;39(1):177-81.

[32] Hsu AL, Tang PF, Jan MH. Analysis of impairments influencing gait velocity and asymmetry of hemiplegic patients after

mild to moderate stroke. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation 2003;84(8):1185-93.
[33] Olney SJ, Richards C. Hemiparetic gait following stroke. Part I: Characteristics. Gait & Posture 1996;4(2):136-48.
[34] Aruin AS, Rao N, Sharma A, Chaudhuri G. Compelled body weight shift approach in rehabilitation of individuals with chronic stroke. Topics in Stroke Rehabilitation 2012;19(6): 556-63.
[35] Goldie PA, Matyas TA, Evans OM. Gait after stroke: Initial deficit and changes in temporal patterns for each gait phase. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation 2001;82(8): 1057-65.
[36] Lotze M, Braun C, Birbaumer N, Anders S, Cohen LG. Motor learning elicited by voluntary drive. Brain 2003;126(4): 866-72.
[37] Pennycott A, Wyss D, Vallery H, Klamroth-Marganska V, Riener R. Towards more effective robotic gait training for stroke rehabilitation: A review. Journal of Neuroengineering and Rehabilitation 2012;9:65.

Magnetic Resonance Imaging 36 (2016) 32–39

Contents lists available at ScienceDirect

Magnetic Resonance Imaging

journal homepage: www.mrijournal.com

A brain phantom for motion-corrected PROPELLER showing image contrast and construction similar to those of in vivo MRI☆

Kousaku Saotome [a,b,*], Akira Matsushita [a,c,1,2], Koji Matsumoto [d,3], Yoshiaki Kato [e,4], Kei Nakai [c,2], Koichi Murata [f,5], Tetsuya Yamamoto [c,2], Yoshiyuki Sankai [a,g,1,5], Akira Matsumura [c,2]

[a] Center for Cybernics Research, University of Tsukuba, 1-1-1 Tennoudai, Tsukuba, Ibaraki 305-8577, Japan
[b] Graduate School of Comprehensive Human Science Majors of Medical Sciences, University of Tsukuba, 1-1-1 Tennoudai, Tsukuba, Ibaraki 305-8577, Japan
[c] Department of Neurosurgery, Faculty of Medicine, University of Tsukuba, 1-1-1 Tennoudai, Tsukuba, Ibaraki 305-8575, Japan
[d] Department of Radiology, Chiba University Hospital, Chiba, Chiba 260-8677, Japan
[e] Diagnostic Imaging Room, Medical Technology Department, Kameda General Hospital, Kamogawa, Chiba 296-8602, Japan
[f] School of Integrative and Global Majors (SIGMA), University of Tsukuba, 1-1-1 Tennoudai, Tsukuba, Ibaraki 305-8573, Japan
[g] Faculty of Engineering, Information, and Systems, University of Tsukuba, 1-1-1 Tennoudai, Tsukuba, Ibaraki 305-8573, Japan

ARTICLE INFO

Article history:
Received 3 July 2016
Revised 6 September 2016
Accepted 5 October 2016
Available online xxxx

Keywords:
Propeller
Phantom
Brain
Motion correction
3-D prototyping technology

ABSTRACT

Purpose: A fast spin-echo sequence based on the Periodically Rotated Overlapping Parallel Lines with Enhanced Reconstruction (PROPELLER) technique is a magnetic resonance (MR) imaging data acquisition and reconstruction method for correcting motion during scans. Previous studies attempted to verify the in vivo capabilities of motion-corrected PROPELLER in real clinical situations. However, such experiments are limited by repeated, stray head motion by research participants during the prescribed and precise head motion protocol of a PROPELLER acquisition. Therefore, our purpose was to develop a brain phantom set for motion-corrected PROPELLER.

Materials and methods: The profile curves of the signal intensities on the in vivo T_2-weighted image (T_2WI) and 3-D rapid prototyping technology were used to produce the phantom. In addition, we used a homemade driver system to achieve in-plane motion at the intended timing. We calculated the Pearson's correlation coefficient (R^2) between the signal intensities of the in vivo T_2WI and the phantom T_2WI and clarified the rotation precision of the driver system. In addition, we used the phantom set to perform initial experiments to show the rotational angle and frequency dependences of PROPELLER.

Results: The in vivo and phantom T_2WIs were visually congruent, with a significant correlation (R^2) of 0.955 ($p < .001$). The rotational precision of the driver system was within 1 degree of tolerance. The experiment on the rotational angle dependency showed image discrepancies between the rotational angles. The experiment on the rotational frequency dependency showed that the reconstructed images became increasingly blurred by the corruption of the blades as the number of motions increased.

Conclusions: In this study, we developed a phantom that showed image contrasts and construction similar to the in vivo T_2WI. In addition, our homemade driver system achieved precise in-plane motion at the intended timing. Our proposed phantom set could perform systematic experiments with a real clinical MR image, which to date has not been possible in in vivo studies. Further investigation should focus on the improvement of the motion-correction algorithm in PROPELLER using our phantom set for what would traditionally be considered problematic patients (children, emergency patients, elderly, those with dementia, and so on).

© 2016 Elsevier Inc. All rights reserved.

☆ Grant support: This study was supported by an Industrial Disease Clinical Research Grant from the Ministry of Health, Labor, and Welfare of Japan (no. 14060101-01). The study was also supported by the Japan Authorize Organization for Magnetic Resonance Technological Specialist (JMRTS).

* Corresponding author at: Center for Cybernics Research (CCR), University of Tsukuba, 1-1-1 Tennoudai, Tsukuba, Ibaraki 305-8577, Japan. Tel.: +81 29 853 5858; fax: +81 29 853 5852.
E-mail address: saotome84@gmail.com (K. Saotome).
[1] Tel.: +81 29 853 5858.
[2] Tel.: +81 29 853 3220.
[3] Tel.: +81 43 222 7171.
[4] Tel.:+81 4 7092 2211.
[5] Tel.:+81 29 853 6246.

http://dx.doi.org/10.1016/j.mri.2016.10.003
0730-725X/© 2016 Elsevier Inc. All rights reserved.

1. Introduction

A fast spin-echo sequence based on the Periodically Rotated Overlapping Parallel Lines with Enhanced Reconstruction (PROPELLER) technique is a magnetic resonance imaging (MRI) data acquisition and reconstruction method for correcting motion during scans [1–3]. Recent advances in motion-correction techniques using PROPELLER have made it possible to reduce artifacts induced by in-plane rotation and translation motion [4–6]. Therefore, PROPELLER has been extensively used in many regions of the body [7–10]. Particularly in the brain, PROPELLER plays an important role in correcting unconscious movements in unsedated pediatric patients, acute stroke patients, and others [11–13].

In previous studies, experiments on the performance of motion-corrected PROPELLER have been attempted using a geometric phantom, which features a simple construction that includes high image contrast [4,5,14]. Although any region of the human body shows complicated image contrast and construction, studies using a phantom that includes image contrasts and construction similar to the target region have not been reported at the time of this study. To verify the capability of motion-corrected PROPELLER in real clinical situations, in vivo experiments have also been attempted. However, such experiments are limited by repeated, stray head motion by research participants during the prescribed and precise head motion protocol of a PROPELLER acquisition [4,6]. Such unsolicited motion has complicated the understanding of the accuracy of the data acquisition method and the motion correction algorithm for PROPELLER. To solve this problem, we need to produce a complex phantom that looks like a brain on a Magnetic Resonance (MR) image and takes this unsolicited motion into account.

Recent advances in 3-dimensional (3-D) rapid prototyping technology have allowed the printing of highly complex structures derived from precise computer data [15–22]. Although this technology has the potential to allow us to develop high-definition MRI phantoms, the field has not been fully developed. We used a 3-D printer to attempt to produce a phantom that shows image contrast and construction similar to the T_2-weighted image (T_2WI) of the brain. In addition, we developed a driver system to move the phantom precisely.

In this paper, we describe the process whereby we created the phantom and calculated the correlation coefficient between the phantom and in vivo MR images. Moreover, we verified the precision of our homemade driver system. We also performed initial experiments on the rotational angle and frequency dependencies of motion-corrected PROPELLER using our phantom and driver system (phantom set).

2. Materials and methods

2.1. Process of creating the phantom

2.1.1. MRI acquisition for the in vivo image

This study was approved by the institutional review board and ethics committee (no. 870) of the University of Tsukuba, and written informed consent to participate in the study was obtained from the research participant. The axial brain T_2WI of a healthy volunteer (36-year-old woman) without any history of severe head trauma or neuropsychiatric disorders was acquired as the in vivo image (Fig. 1). All imaging in this study was performed using an Achieva dStream 3.0 T-TX MRI system (release 5.1.7.0; Philips Medical Systems, Eindhoven, The Netherlands) combined with a 32-channel SENSE head coil. Axial T_2WIs positioned parallel to the intercommissural (AC–PC) line were acquired covering the whole brain using a fast spin-echo sequence (repetition time [TR] = 4500 ms, echo time [TE] = 90 ms, slice thickness = 6 mm, field of view =230 mm, pixel resolution =0.51 × 0.51 mm).

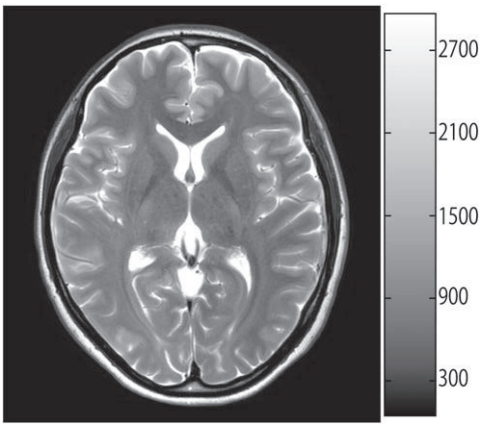


Fig. 1. In vivo T_2-weighted image (T_2WI). The axial brain T_2WI fitting of the intercommissural (AC–PC) line of a healthy volunteer (36-year-old woman) using a fast spin-echo sequence.

2.1.2. Digital imaging and communications in medicine (DICOM) data conversion and printing

Matlab R2015b (MathWorks, Natick, MA, USA) was used to process the DICOM data of the in vivo T_2WI. Fig. 2a shows the profile of the signal intensity of all pixels in the in vivo T_2WI on an x-y plane. Fig. 2b shows the profile curve of the line defined through both posterior limbs of the internal capsules as a typical case. The signal intensity (I) was converted into thickness of the printed layer stack (T) as

$$T = (I_{max} - I)\left\{\left(T_{slice}/T_{layer}\right)/I_{max}\right\}T_{layer} + T_{bottom}$$

where I_{max} is the maximum signal intensity of the in vivo T_2WI, T_{slice} is the slice thickness of the T_2WI, T_{layer} is the thickness of a printed layer, and T_{bottom} is the thickness of the bottom of the phantom. In this study, each value was defined as follows: I_{max} = 2725, T_{slice} = 6 mm, T_{layer} = 0.016 mm, and T_{bottom} = 5 mm. Fig. 2c shows the cross section of the printed layer stack after conversion. Next, the surface configuration of the printed material (indicated by a heavy line in Fig. 2c) was produced to correspond to the configuration of the flipped vertical profile curve shown in Fig. 2b. The converted data were sent to the 3-D printer (Objet Eden350V; Stratasys, Eden Prairie, MN, USA), and printed on plastic (FullCure810 Vero Clear), which has no MR signal. Then, agarose gel was poured; its concentration, T_2-relaxation time, and T_1-relaxation time were 0.4%, 168 ms and 1667 ms, respectively. After enough agarose gel had been poured in to fill the convexo-concave surface of the printed phantom, it was left in the MRI room for 24 h at room temperature to polymerize.

2.1.3. MRI acquisition of the phantom image

The phantom was set in a horizontal position on the head coil. The same image parameters as those for the in vivo image, except for the slice orientation, were used to acquire the T_2WI of the phantom; the in vivo image was acquired on the axial plane. The slice plane was carefully set on the slice position as shown in Fig. 2c. We then calculated the Pearson's correlation coefficient (R^2) between the signal intensities of the in vivo T_2WI and the phantom T_2WI after registration, including rotation and translation, using Matlab R2015b.

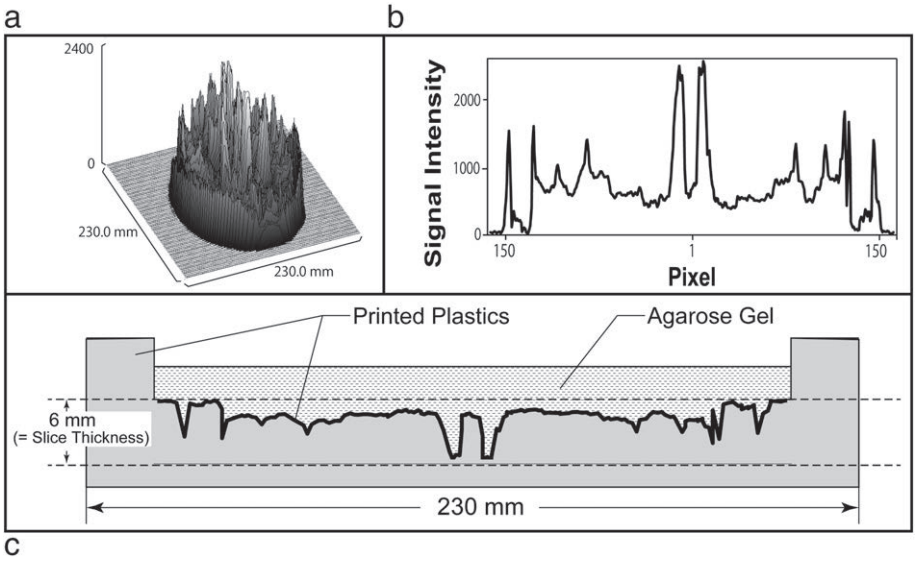


Fig. 2. Phantom design. (a) The profile of the signal intensity of all pixels on an x-y plane in the in vivo T_2-weighted image (T_2WI). (b) Profile curve of the line defined through both posterior limbs of the internal capsule as a typical case. (c) Cross section of the phantom on the line in (b). The signal intensities of the in vivo T_2WI were converted to a depth of 0 to 6 mm by the conversion equation in the text. The heavy line shows the surface configuration of the printed material, which corresponds to the configuration of the flipped vertical profile curve in (b). The gray painted region shows the printed plastics, and the dotted pattern shows the poured agarose gel. The frame was built around the phantom to allow agarose gel to be poured in. The distance between the broken lines was 6 mm, which corresponds to the slice thickness for the T_2WI of the phantom acquisition. The slice position was fitted to this area. The diameter of the phantom is 230 mm.

2.2. Driver system

2.2.1. Structure

We developed a driver system that precisely moves the phantom from outside the MRI gantry. The driver system consists of a supporting table, turntable, and 24 ball bearings ($\varphi = 12$ mm), all made of nonmagnetic materials (Fig. 3a). The diameter of the driver system is 23 cm and can rotate in the head coil. Fig. 3b shows the arrangement of the phantom and driver system in the MRI gantry. The phantom was set securely on the driver system with the vacuumed pillow on the head coil. We marked the side of the turntable every 5° and attached 2 strings to the turntable to rotate it from outside the MRI gantry.

2.2.2. MRI examination for precision

To verify the rotation precision of the driver system, we acquired a T_2WI of the phantom in the pre- and post-rotation positions. At the beginning, the turntable with the phantom was set to zero degree using the turntable marks, and a T_2WI of the phantom was acquired. Next, it was reset to 60° as indicated by the turntable marks, and a T_2WI of the phantom was acquired again. The 60° reset was chosen because in the pre-examination, the maximum limitation angle of the volunteer's head rotation from the face forward to another side was approximately 60° (58°) in the head coil of the MRI system. Therefore, we thought that if we could accurately rotate the phantom to 60° within approximately 1 s, we could also rapidly rotate it to any angle lower than 60° in an equally short time. This examination was repeated 10 times, and the rotation angles of the medial line of the brain in the pre- and post-rotation positions were measured on the T_2WIs to calculate the mean and standard deviation.

2.3. Initial experiment for motion-corrected PROPELLER

Using our phantom set, we performed initial experiments on the rotational angle and frequency dependencies of motion-corrected PROPELLER. All images were acquired using single-slice, coronal, fast spin-echo T_2WI-based PROPELLER with motion correction (eg, MultiVane). The sequence had a TR/TE of 4000/111 ms, field of view of 250 mm^2, slice thickness of 6 mm, resolution of 0.78×0.78 mm^2, 30 turbo spin echo factors, MultiVane percentages of 160%, and total acquisition time of 72 s. Eighteen blades were collected for a single slice (ie, number of TR = 18). The original motion-correction algorithm for the MultiVane sequence (from Philips) was used in the experiments. This sequence included the data acquisition and dead times. The data acquisition time was defined as the time interval for onset of RF pulse, gradient reading, and echo sampling; which was roughly 500 ms. The dead time was defined as the time interval between data acquisition times; this was about 3500 ms, as shown in Fig. 4. The phantom was rotated from zero to any degree once during a dead time in a PROPELLER acquisition without any corrupted blades; the acquired blade data show 2 image groups (zero degree and any degree). Next, the images of a single angle were corrected to another angle by the motion-correction algorithm, with the expectation that the performances of image correspondence by motion correction would differ depending on the rotation angle [2]. On the other hand, when the phantom was rotated once from zero to any degree during the acquisition time, one of the acquired blades suffered from severe corruption. Then, the corrupt data degraded the image quality after correction and it was expected that the adverse implications of corruption would differ depending on the rotation frequency [4,21]. To investigate these 2 dependences described above, reproducibility and precise rotation at the intended timing are essential. We performed the following 2 initial experiments on the rotational angle and frequency dependences of motion-corrected PROPELLER using our phantom set.

2.3.1. Rotational angle dependence

Twelve trials were performed to show the rotational angle dependence. At the beginning of a PROPELLER acquisition, the phantom was set at the zero-degree position, and this position was maintained for the first half of the acquisition (ie, 9 of 18 TRs). When the data acquisition in the ninth TR was finished, the phantom was

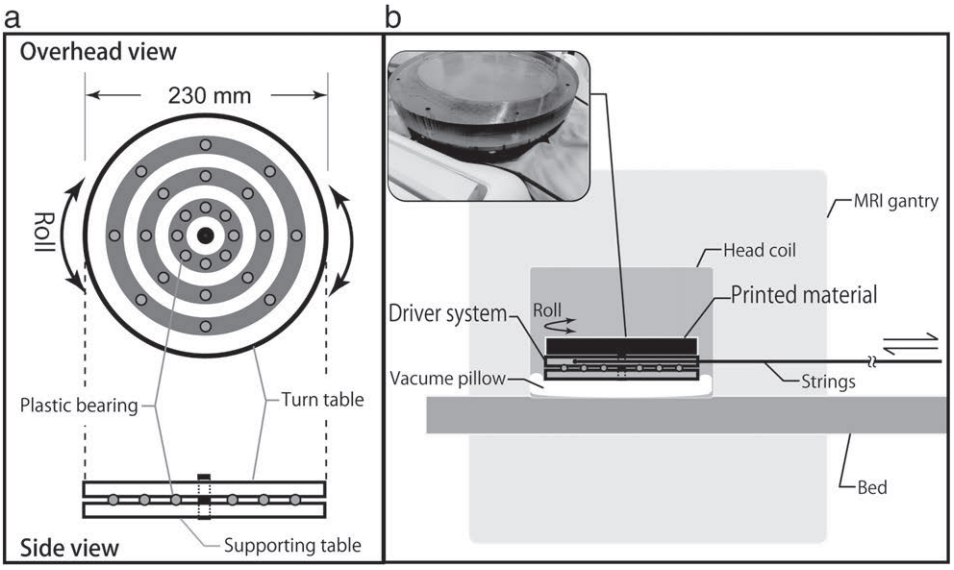


Fig. 3. The homemade driver system. (a) The overhead and side views of the driver system. The diameter of the driver system is 230 mm. It consists of a supporting table, turntable, and 24 ball bearings ($\varphi = 12$ mm) with glycerin, which are made of nonmagnetic materials and able to rotate smoothly. (b) The arrangement of the phantom and the driver system in the MRI gantry. The printed phantom was set firmly on the driver system, which was set on the vacuumed pillow on the head coil. Marks were made every 5° on the side of the turntable, and the 2 strings were attached to the turntable to rotate it from outside the MRI gantry.

then rotated counterclockwise from zero by α degrees (α: 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60) during the dead time of the ninth TR (Fig. 4). The phantom was rotated to each degree by the experimenter when the MRI sound stopped at the beginning of the dead time. Then, the other experimenter confirmed that the phantom had stopped before the next MRI sound. After the rotation, the phantom was maintained at the same position until the end of the acquisition. Then, both images with and without motion correction were reconstructed.

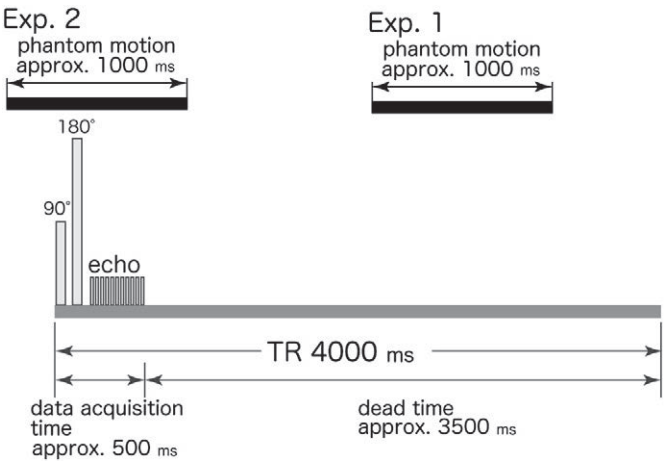


Fig. 4. Timing to rotate the phantom in the initial experiments (experiments 1 and 2) for motion-corrected PROPELLER. This figure shows the simple pulse sequence chart of a single slice fast spin-echo T_2WI-based PROPELLER (TR = 4000 ms). This sequence included the data acquisition and dead times. The data acquisition time is defined as the time interval for onset of RF pulse applying, gradient reading, and echo sampling; it takes about 500 ms. The dead time is defined as the time interval between the data acquisition times; it takes about 3500 ms. In experiment 1, the phantom was rotated clockwise from zero during the dead time for about 1000 ms. On the other hand, in experiment 2, the phantom was rotated during the data acquisition time for about 1000 ms.

2.3.2. Rotational frequency dependence

Nineteen trials were performed to show the rotational frequency dependence. At the beginning of a PROPELLER acquisition, the phantom was set at the zero-degree position. In the first trial, the phantom was kept at the same position throughout the PROPELLER acquisition as a no-motion image. In the second trial, the phantom was rotated once during the first blade acquisition—from zero degree to 30°—and it was maintained at the same position through to the end of the PROPELLER acquisition. In the third trial, the phantom was rotated twice during the first and second blade acquisitions—from zero degree to 30°—and re-rotated from 30° to zero degree, and it was maintained at the same degree position through to the end of the PROPELLER acquisition (Fig. 4). Thus, the number of bipolar motions during the blade acquisitions increased gradually at each trial, and consequently, the phantom was rotated 18 times during all the blade acquisitions in the 19th trial. The experimenter attempted to rotate the phantom about 250 ms before the next MRI sound in the acquisition time, which was guided by sound signals using a metronome. To show if the degree by which the blade data corruption was altered by motion, the correlation coefficient between the T_2WI without motion and each T_2WI with motion was calculated using the same method as that described in Section 2.1.3.

3. Results

Fig. 5a and b shows a photograph of the printed material, and Fig. 5c shows a photograph of the printed material with agarose gel. Fig. 6 shows the T_2WI of the phantom. We can see that the in vivo T_2WI in Fig. 1 and the T_2WI of the phantom were in very good agreement. Fig. 7 is the scatterplot showing the correlation between the signal intensities of the in vivo T_2WI and the phantom T_2WI. There was a significant correlation between these images ($R^2 = 0.955$, $p < .001$). In the experiment on the rotation precision of the driver system, the mean ± standard deviation of the rotation angle of the medial line of the brain was 59.7 ± 0.28°, thus showing high precision as well as accuracy. Furthermore, Fig. 8a-l and a'-l' shows the reconstructed image without and with motion correction,

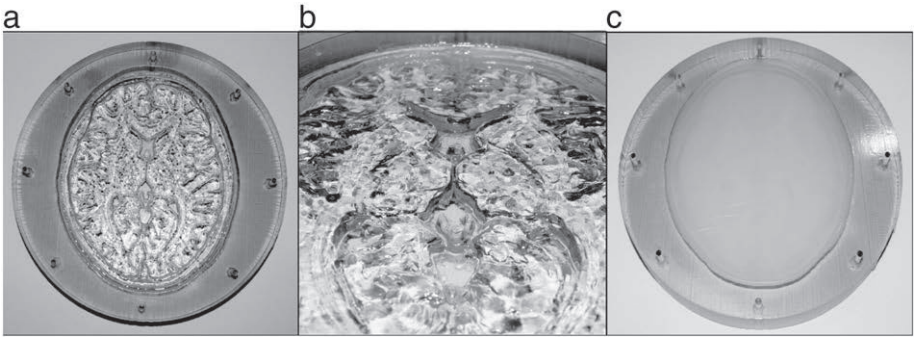


Fig. 5. Photographs of the printed phantom. (a) Without agarose gel; (b) low-angled close-up of center area; (c) with agarose gel.

respectively, in the experiment on rotational angle dependence. Fig. 8a", g" and l" shows the zoomed-in areas from the upper left corners of a', g' and l', respectively. The reconstructed images without motion correction in Fig. 8a-l show the bipolarization at zero and α degrees, respectively. In contrast, the reconstructed images with motion correction in Fig. 8a'-l' show that all the bipolar images were corrected at the zero-degree position in general, but the image discrepancies became increasingly noticeable as the rotational angle became larger. Fig. 9a–r shows each reconstructed image with motion correction, and Fig. 10 shows the correlation coefficient between the T_2WI without motion and each T_2WI with motion with respect to rotational frequency dependence. These results show that the reconstructed images became increasingly blurred by the corruption of the blades as the number of motions increased.

4. Discussion

In this study, we used the profile curves of the signal intensities on the in vivo T_2WI and 3-D rapid prototyping technology to produce a novel phantom for motion-corrected PROPELLER showing image contrasts and construction similar to the in vivo T_2WI. In addition, we used a homemade driver system to achieve the in-plane motion of the phantom at the intended timing, which is considered difficult in in vivo studies. We calculated the correlation coefficient between the in vivo T_2WI shown in Fig. 1 and the phantom T_2WI shown in Fig. 6 and clarified the rotational accuracy of the driver system. The in vivo and phantom T_2WIs showed close congruency, as evidenced by the resulting $R^2 = 0.955$ ($p < .001$). In addition, the driver system worked with objective rotation angles. Moreover, we performed initial experiments showing the rotational angle and frequency dependencies of motion-corrected PROPELLER using our phantom set. The initial experiment on the rotational angle dependence showed image discrepancies among the rotation angles. Furthermore, the rotational frequency dependence showed a graded increase from the adverse effects of the corruption data. Therefore, our phantom set has the potential to investigate the capability of motion-corrected PROPELLER in real clinical situations.

Our process to create the phantom is for a single slice. The motion-correction algorithm works for in-plane motion; therefore, we consider that this single-slice acquisition will play an adequate role in understanding the capability of motion-corrected PROPELLER in-plane [4,6].

Our homemade driver system can perform rotation at the objective angles by virtue of the manual pulling of the two strings attached to the turntable. This means that simple in-plane rotation movement can be implemented to simulate a patient's head rotation. However, for future cases in which complex rotations such as random motion are needed, the driver system needs to be improved to allow automatic operation using an actuator (such as an ultrasonic motor) by receiving the onset signal of each TR from an MR unit. In the present study, the accuracy of the angular velocities was not guaranteed. Particularly in the experiment on the rotational frequency-dependence, the inaccuracy of the angular velocities might have affected the quality of the images after each blade

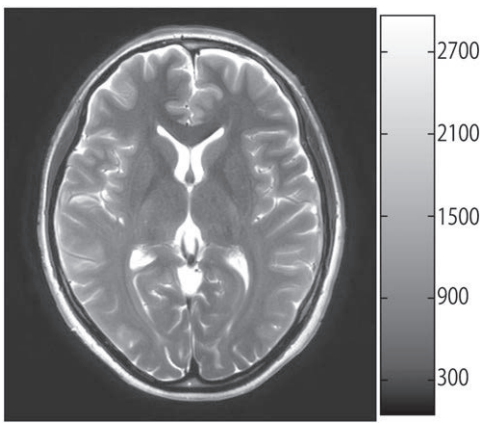


Fig. 6. T_2-weighted image (T_2WI) of the phantom. The image was acquired by using the same image parameters as those of the in vivo T_2WI. This image was in excellent agreement with the in vivo T_2WI (shown in Fig. 1).

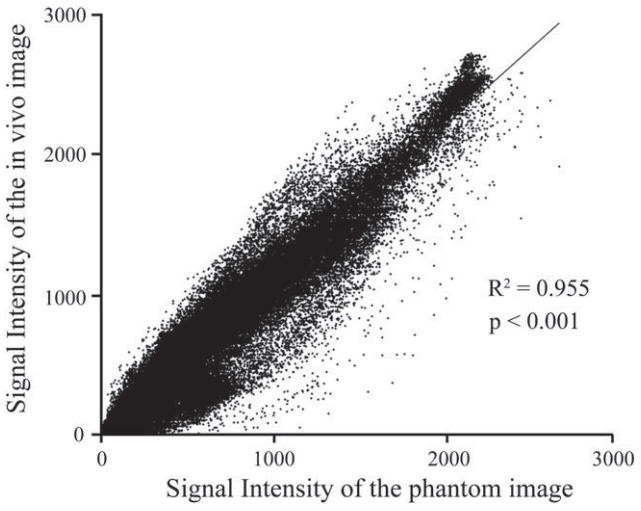


Fig. 7. Correlation between the signal intensities of the in vivo T_2WI and the phantom T_2WI. There was a significant correlation between these images ($R^2 = 0.955$, $p < .001$).

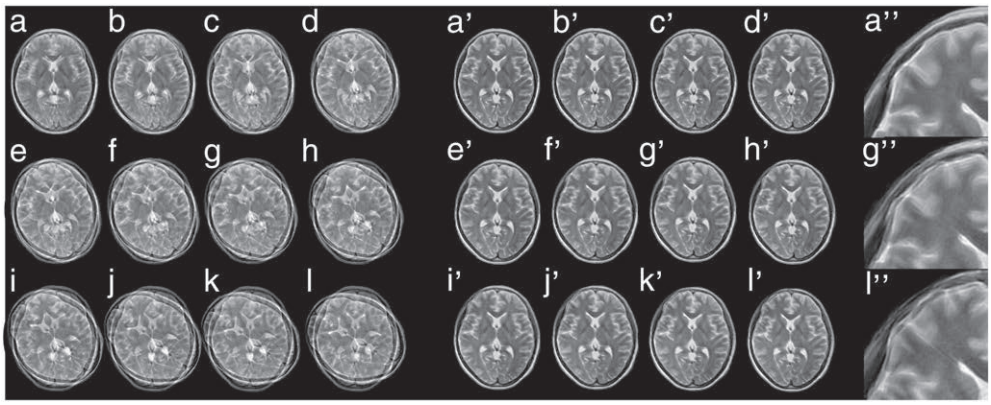


Fig. 8. Results of the rotational angle dependence. (a)–(l) Reconstructed images without motion correction in each 5° rotation: (a) 5, (b) 10, (c) 15, (d) 20, (e) 25, (f) 30, (g) 35, (h) 40, (i) 45, (j) 50, (k) 55, (l) 60°. (a')–(l') Reconstructed images with motion correction in each 5° rotation. (a"), (g"), (l"): zoomed-in areas from the upper left corners of (a'), (g'), and (l'), respectively.

correction. This limitation might be also solved by using the above automatic operation system.

Some methods for developing anatomic structures derived from CT or MRI data of a human subject using 3-D rapid prototyping technology have been suggested by other researchers. Ogden et al. recently examined the factors affecting the dimensional accuracy of 3-D printed material derived from helical CT scan data [21]. Burfeindt et al. recently produced a 3-D-printed breast phantom derived from 3-D T_1-weighted fast field echo MRI data for use in pre-clinical experimental microwave imaging studies [16]. These studies were focused on duplicating the target anatomic structures. In contrast, our method is focused on duplicating the construction and image contrast on an MR image. Therefore, we proposed the following process to create a phantom derived from an in vivo T_2WI: (1) converting the profile curves of the MR signal intensities to the surface configuration of the phantom, (2) printing the plastic phantom, (3) pouring agarose into the phantom. The MRI intensity in a particular voxel depends on the entire content of the corresponding anatomic volume and the sequence that is used. If only a single tissue type is present in the voxel, the signal intensity will be characterized as that tissue type. However, if more than one tissue type is present, the signal will be a combination of the contributions of the different tissues. This is known as the partial volume effect [23]. Therefore, the T_1, T_2, and T_2^* relaxation times of the phantom are different from the in vivo ones although the signal intensities of the phantom T_2WI were almost the same as those of the in vivo T_2WI as shown Fig. 7. As shown in Fig. 6, the partial volume effect between the printed plastic and agarose gives various and consecutive signal intensities. Thus, our novel method allows not only the acquisition of similar image contrasts, but also the presentation of a similar structure to the in vivo T_2WI.

In previous studies, the capabilities of motion-correction algorithms with PROPELLER were investigated using geometric phantoms, which have a simple construction including high image contrast [4,5,14]. These phantoms helped to understand PROPELLER'S capabilities in simulation. In vivo studies have been previously performed in addition to phantom studies to understand PROPELLER'S capabilities in real clinical situations [4,5,14]. However, in vivo studies have the essentially unsolvable problem of the difficulty of ensuring that the volunteer achieves the precise in-plane motion of

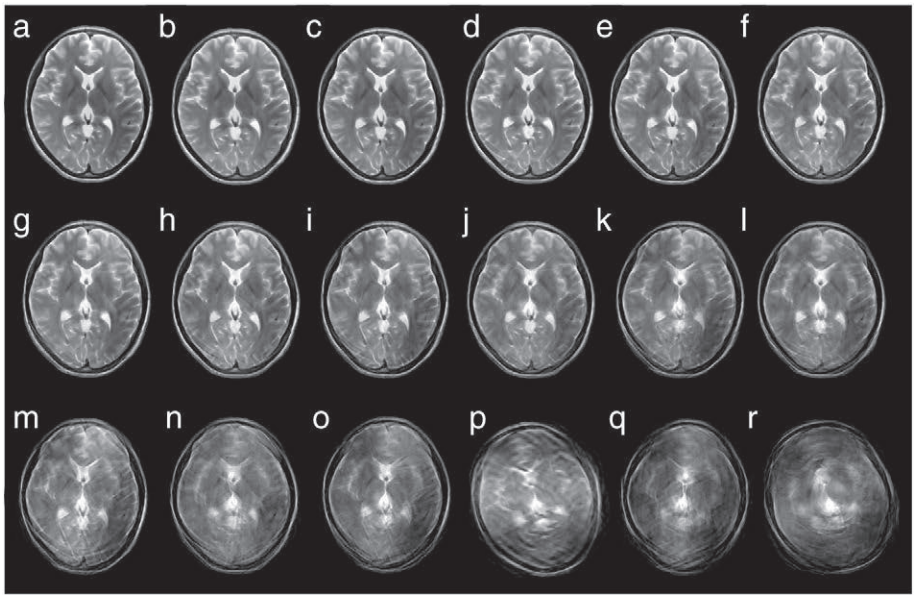


Fig. 9. Results for the rotational frequency dependence. (a)–(r) Reconstructed images with motion correction for each of the 18 rotations.

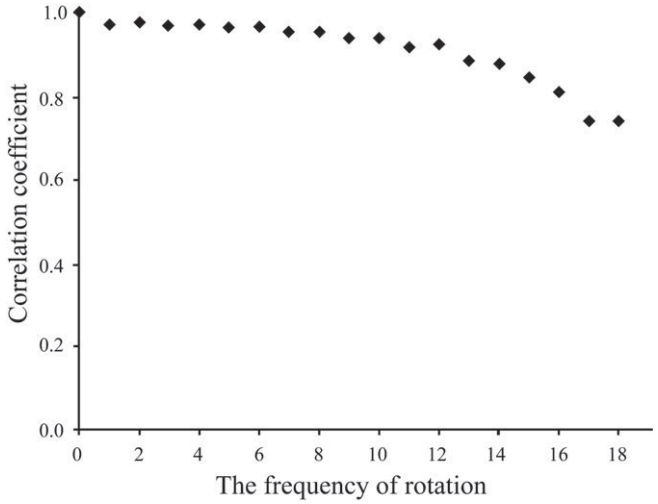


Fig. 10. Correlation coefficients between the T_2WI without motion and each T_2WI with motion in the experiment on rotational frequency dependence.

the head. In past in vivo studies, although the human volunteer was instructed to move his or her head in the scanner to avoid the through-plane motion, there was no way of ensuring an exact movement of the head. If a motion-correction algorithm for PROPELLER was developed based on motion-corrected images with unsolicited motion (such as a through-plane motion), it might be misleading. Liu et al., who recently developed robust reference generation methods to improve PROPELLER reconstruction in both phantom and in vivo experiments, could not obtain desirable results in the in vivo experiments when compared with the phantom experiments [4]. They stated that the volunteer's motion might be insufficient to fully examine their method's performance. They also stated that further systematic clinical studies are warranted to test the method's ability in future studies. The results of our initial experiments using our phantom set showed the motion-corrected images and the correlation coefficients avoiding through-plane motion at the intended timing with the image contrast and construction similar to those of in vivo T_2WI. Namely, our phantom set could perform systematic experiments with a real clinical MR image, which has thus far not been possible in in vivo studies. Thus, our phantom set has the potential to be a powerful tool for future investigations. Further investigations using our phantom set might allow for revision of previous algorithms and development of more robust motion-corrected PROPELLER.

Our process of making a phantom can duplicate not only the brain of a healthy volunteer but also brains with a clinical lesion. Our method requires no change other than selecting a brain T_2WI involving a lesion for the in vivo image. Our method also has the potential to allow comparison of small lesion detectability in some algorithms or among different MRI units. Additionally, although our process showed only the case of T_2WI, theoretically some modifications might be adaptable to a T_1-weighted image and a Fluid Attenuation Inversion Recovery image. For example, as for the phantom of the T_1WI, we select a T_1WI as the in vivo image instead of a T_2WI and, instead of agarose gel, fill the printed material with baby oil or gadolinium diluted with saline, which shows high intensity on T_1WI. Therefore, our novel process of making a phantom might allow for creation of a brain phantom that simulates specific lesions on the image contrasts, which could not be achieved in previous studies. Further investigation should be focused on the improvement of the motion-correction algorithm in PROPELLER using our phantom set for uncooperative patients in emergency situations, unsedated children, or elderly persons, including those with dementia [24–30]. Moreover, the motion-corrected PROPELLER has been used not only generally for the brain but also clinically for the neck, shoulder, abdomen, and others [8–10,31]. In shoulder MRI, which often poses difficulties because of the rise and fall of the patient's breathing, developing an adapted motion-correction algorithm might contribute to detecting the presence of a high signal on the rotator cuff [32]. Our process of making a phantom is adaptable to any region or section of the human body. Therefore, it might be useful to develop a suitable algorithm for multiple target regions in future studies.

5. Conclusions

We developed a phantom set consisting of a printed plastic phantom with agarose and a driver system for motion-corrected PROPELLER. The phantom was produced according to a novel method using a partial volume effect that showed image contrasts and construction similar to the in vivo T_2WI in an MRI. In addition, our homemade driver system achieved precise in-plane motion at the intended timing. Our proposed phantom set could perform systematic experiments with a real clinical MR image, which to date has not been possible in in vivo studies. Therefore, our phantom set might enable further investigation of motion-correction algorithms for PROPELLER. Further investigation should be focused on improvement of the motion-correction algorithm in PROPELLER using our phantom set for what would traditionally be considered problematic patients (children, emergency patients, elderly, those with dementia, and so on).

Acknowledgments

We are grateful to Yoshihiro Ozaki, Tomoyuki Hasegawa, and Hiroki Tsuchiya for assistance with the experiments. Thanks also to Philips Electronics Japan, special application staff, Akira Suwa, Chihiro Naito, and Yukiko Fukuma, for providing information about the PROPELLER technique. We also thank Flaminia Miyamasu and Bryan Mathis (Editor in the Life Sciences [ELS], Medical English Communications Center, University of Tsukuba) for grammatical revision. Finally, we wish to express our appreciation to the Reviewer's insightful comments, which have helped us improve the paper significantly.

References

[1] Forbes KP, Pipe JG, Bird CR, Heiserman JE. PROPELLER MRI: clinical testing of a novel technique for quantification and compensation of head motion. J Magn Reson Imaging 2001;14:215–22.
[2] Pipe JG. Improved in-plane motion correction for PROPELLER MRI. Proceedings of the 9th annual meeting of ISMRM, Glasgow, Scotland; 2001 [Abstract 743].
[3] Pipe JG. Motion correction with PROPELLER MRI: application to head motion and free-breathing cardiac imaging. Magn Reson Med 1999;42:963–9.
[4] Liu Z, Zhang Z, Ying K, Yuan C, Guo H. Improved motion correction in PROPELLER by using grouped blades as reference. J Magn Reson Imaging 2014;39:700–7.
[5] Pipe JG, Gibbs WN, Li Z, Karis JP, Schar M, Zwart NR. Revised motion estimation algorithm for PROPELLER MRI. Magn Reson Med 2014;72:430–7.
[6] Tamhane AA, Arfanakis K. Motion correction in periodically-rotated overlapping parallel lines with enhanced reconstruction (PROPELLER) and turboprop MRI. Magn Reson Med 2009;62:174–82.
[7] Deng J, Miller FH, Salem R, Omary RA, Larson AC. Multishot diffusion-weighted PROPELLER magnetic resonance imaging of the abdomen. Investig Radiol 2006; 41:769–75.
[8] Hirokawa Y, Isoda H, Maetani YS, Arizono S, Shimada K, Okada T, et al. Hepatic lesions: improved image quality and detection with the periodically rotated overlapping parallel lines with enhanced reconstruction technique–evaluation of SPIO-enhanced T2-weighted MR images. Radiology 2009;251:388–97.
[9] Hirokawa Y, Isoda H, Maetani YS, Arizono S, Shimada K, Togashi K. Evaluation of motion correction effect and image quality with the periodically rotated overlapping parallel lines with enhanced reconstruction (PROPELLER) (BLADE) and parallel imaging acquisition technique in the upper abdomen. J Magn Reson Imaging 2008;28:957–62.
[10] Ohgiya Y, Suyama J, Seino N, Takaya S, Kawahara M, Saiki M, et al. MRI of the neck at 3 tesla using the periodically rotated overlapping parallel lines with enhanced reconstruction (PROPELLER) (BLADE) sequence compared with T2-weighted fast spin-echo sequence. J Magn Reson Imaging 2010;32:1061–7.

[11] Chou MC, Huang TY, Chung HW, Hsieh TJ, Chang HC, Chen CY. Q-ball imaging with PROPELLER EPI acquisition. NMR Biomed 2013;26:1723–32.
[12] Forbes KP, Pipe JG, Karis JP, Farthing V, Heiserman JE. Brain imaging in the unsedated pediatric patient: comparison of periodically rotated overlapping parallel lines with enhanced reconstruction and single-shot fast spin-echo sequences. AJNR Am J Neuroradiol 2003;24:794–8.
[13] Forbes KP, Pipe JG, Karis JP, Heiserman JE. Improved image quality and detection of acute cerebral infarction with PROPELLER diffusion-weighted MR imaging. Radiology 2002;225:551–5.
[14] Holmes JH, Beatty PJ, Rowley HA, Li Z, Gaddipati A, Zhao X, et al. Improved motion correction capabilities for fast spin echo T1 FLAIR propeller using non-cartesian external calibration data driven parallel imaging. Magn Reson Med 2012;68:1856–65.
[15] Cao Y, Vacanti JP, Paige KT, Upton J, Vacanti CA. Transplantation of chondrocytes utilizing a polymer-cell construct to produce tissue-engineered cartilage in the shape of a human ear. Plast Reconstr Surg 1997:297–302.
[16] Burfeindt MJ, Colgan TJ, Mays RO, Shea JD, Behdad N, Van Veen BD, et al. MRI-derived 3-D-printed breast phantom for microwave breast imaging validation. IEEE Antennas Wirel Propag Lett 2012;11:1610–3.
[17] Giannatsis J, Dedoussis V. Additive fabrication technologies applied to medicine and health care: a review. Int J Adv Manuf Technol 2007;40:116–27.
[18] Gibson I, editor. Advanced manufacturing technology for medical applications: reverse engineering, software conversion and rapid prototyping. John Wiley & Sons; 2006.
[19] Hopkinson N, Hague R, Dickens P, editors. Rapid manufacturing: an industrial revolution for the digital age. John Wiley & Sons; 2006.
[20] Khalyfa A, Vogt S, Weisser J, Grimm G, Rechtenbach A, Meyer W, et al. Development of a new calcium phosphate powder-binder system for the 3D printing of patient specific implants. J Mater Sci Mater Med 2007;18:909–16.
[21] Ogden KM, Aslan C, Ordway N, Diallo D, Tillapaugh-Fay G, Soman P. Factors affecting dimensional accuracy of 3-D printed anatomical structures derived from CT data. J Digit Imaging 2015;28:654–63.
[22] Weng Y, Cao Y, Arevalo C, Vacanti MP, Vacanti CA. Tissue-engineered composites of bone and cartilage for mandible condylar reconstruction. J Oral Maxillofac Surg 2001;59:185–90.
[23] Gonzalez Ballester MA, Zisserman AP, Brady M. Estimation of the partial volume effect in MRI. Med Image Anal 2002;6:389–405.
[24] Barzo P, Marmarou A, Fatouros P, Hayasaki K, Corwin F. Contribution of vasogenic and cellular edema to traumatic brain swelling measured by diffusion-weighted imaging. J Neurosurg 1997;87:900–7.
[25] Yoshii F, Kozuma R, Takahashi W, Haida M, Takagi S, Shinohara Y. Magnetic resonance imaging and 11C-N-methylspiperone/positron emission tomography studies in a patient with the interval form of carbon monoxide poisoning. J Neurol Sci 1998;160:87–91.
[26] Yagishita A, Nakano I, Ushioda T, Otsuki N, Hasegawa A. Acute encephalopathy with bilateral thalamotegmental involvement in infants and children: imaging and pathology findings. AJNR Am J Neuroradiol 1995;16:439–47.
[27] Arca G, Pacheco E, Alfonso I, Duchowny MS, Melnick SJ. Characteristic brain magnetic resonance imaging (MRI) findings in neonates with tuberous sclerosis complex. J Child Neurol 2006;21:280–5.
[28] Onuma A, Miyabayashi S, Iinuma K, Tada K, Yamada K, Matsuzawa T. Comparative appraisal of CT scan and MRI in the diagnosis of Leigh encephalomyelopathy in two siblings. J Child Neurol 1987;2:324–6.
[29] Otsubo H, Hwang PA, Jay V, Becker LE, Hoffman HJ, Gilday D, et al. Focal cortical dysplasia in children with localization-related epilepsy: EEG, MRI, and SPECT findings. Pediatr Neurol 1993;9:101–7.
[30] Shiomi M. Influenzal encephalopathy. Nihon Rinsho 2003(61 Suppl 2):100–6.
[31] Ciet P, Serra G, Bertolo S, Spronk S, Ros M, Fraioli F, et al. Assessment of CF lung disease using motion corrected PROPELLER MRI: a comparison with CT. Eur Radiol 2016;26:780–7.
[32] Deutsch A, Altchek DW, Veltri DM, Potter HG, Warren RF. Traumatic tears of the subscapularis tendon. Clinical diagnosis, magnetic resonance imaging findings, and operative treatment. Am J Sports Med 1997;25:13–22.

NeuroRehabilitation xx (20xx) x–xx
DOI:10.3233/NRE-161424
IOS Press

Effects of gait training using the hybrid assistive limb® in recovery-phase stroke patients: A 2-month follow-up, randomized, controlled study

Hiroki Watanabe[a], Ryohei Goto[b], Naoki Tanaka[c], Akira Matsumura[d] and Hisako Yanagi[a,*]
[a]*Department of Medical Science and Welfare, Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba, Tsukuba, Japan*
[b]*Department of Primary Care and Medical Education, Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba, Tsukuba, Japan*
[c]*Department of Rehabilitation, Tsukuba Memorial Hospital, Tsukuba, Japan*
[d]*Department of Neurosurgery, Faculty of Medicine, University of Tsukuba, Tsukuba, Japan*

Abstract.
BACKGROUND: Gait training using the Hybrid Assistive Limb® (HAL®) may have beneficial effects on post-stroke gait function and independent walking. However, the long-term and medium-term efficacies of gait training using HAL® in stroke patients remain unclear.
OBJECTIVE: To compare the medium-term efficacy of gait training using a single-leg version of the Hybrid Assistive Limb® (HAL®) on the paretic side with conventional gait training (CGT) in recovery-phase stroke patients.
METHODS: Twenty-four post-stroke participants (HAL® group: $n = 12$, CGT group: $n = 12$) completed the trial. Over 4 weeks, all participants received twelve 20-min sessions of either HAL® (using the single-leg version of HAL® on the paretic side) or conventional (performed by skilled and experienced physical therapists) gait training. Outcome measures were evaluated prior to training, after 12 sessions, and at 8 and 12 weeks after intervention initiation. Functional Ambulation Category (FAC) was the primary outcome measure.
RESULTS: The HAL® group showed significant improvement in FAC after 12 sessions, and at 8 and 12 weeks compared to the conventional group ($P = 0.02$).
CONCLUSIONS: The results suggested that a gait training program based on HAL® may improve independent walking more efficiently than CGT at 1 and 2 months after intervention.

Keywords: Exoskeleton device, rehabilitation, robotics, stroke, walking

Uncorrected Author Proof

1. Introduction

The restoration of independent walking is one of the major goals of post-stroke rehabilitation (Dobkin, 2005). Several studies have investigated the effects of automated electromechanical and robotic-assisted gait training devices for post-stroke improvement

*Address for correspondence: Hisako Yanagi, MD, PhD, Department of Medical Science and Welfare, Faculty of Medicine, University of Tsukuba, 1-1-1 Tennodai, Tsukuba, Ibaraki 305-8577, Japan. Tel.: +81 29 853 3496; Fax: +81 29 853 3039; E-mail: hyanagi@md.tsukuba.ac.jp.

1053-8135/16/$35.00 © 2016 – IOS Press and the authors. All rights reserved

in walking (Geroin et al., 2013; Mehrholz, Elsner, Werner, Kugler, & Pohl, 2013). An exoskeleton, the Robot Suit Hybrid Assistive Limb® (HAL®) has been developed to assist voluntary control of knee and hip joint motion by detecting very weak bioelectric signals on the surface of the skin (Lee & Sankai, 2005). The single-leg version of the HAL® is a new wearable robot for patients with hemiplegia that has the cybernic voluntary control mode and the cybernic autonomous control mode (Kawamoto, & Sankai, 2002; Kawamoto, Hayashi, Sakurai, Eguchi, & Sankai, 2009). The cybernic voluntary control mode provides physical support and actuation according to the operator's voluntary intentions (Suzuki, Mito, Kawamoto, Hasegawa, & Sankai, 2007). The cybernic autonomous control mode can autonomously provide effective physical support based on fundamental motion patterns (Kawamoto, Hayashi, Sakurai, Eguchi, & Sankai, 2009). (Wall, Borg, & Palmcrantz, 2015) reported that gait training using HAL® may have beneficial effects on post-stroke gait function and independent walking. However, well-designed and controlled studies are needed. Because many previous studies did not include control subjects, the benefits of gait training using HAL® in stroke patients require clarification. Therefore, randomized controlled trials are needed to compare the efficacy of HAL®-assisted gait training with conventional gait training (CGT) in terms of the improvement of walking ability in stroke patients.

Our previous study was the first randomized, controlled pilot trial to show the efficacy of gait training using HAL® compared to CGT (Watanabe, Tanaka, Inuta, Saitou, & Yanagi, 2014). However, the long-term and medium-term efficacies of gait training using HAL® in stroke patients remain unclear. Therefore, in this study, we added 2-month follow-up data to compare the medium-term efficacy of gait training using a single-leg version of the HAL® on the paretic side with CGT in recovery-phase stroke patients.

2. Methods

2.1. Participants

Post-stroke patients who were admitted to a recovery-phase rehabilitation ward in Tsukuba Memorial Hospital between February 2013 and December 2013 participated in this study. All patients who participated in the previous study (Watanabe, Tanaka, Inuta, Saitou, & Yanagi, 2014) were included with the addition of two new patients. The final follow-up was conducted in January 2014. The inclusion criteria, exclusion criteria, recruitment and randomization were the same as in our previous study (Watanabe, Tanaka, Inuta, Saitou, & Yanagi, 2014).

In this study the experimental HAL® group was 8 male and 4 female patients (12 total) with a median age of 66.9 ± 16.0 years. 7 of this group had ischemic stroke and 7 had right side paresis. The average time since stroke was 57.0 ± 44.3 days in this group. The control group was 8 male and 4 female patients (12 total) with a median age of 76.8 ± 13.8 years. The average time since stroke in the control group was 48.1 ± 33.3 days. No differences were observed between the groups in either characteristics or baseline clinical data. Patient flow is shown in Fig. 1.

The ethics committees of the University of Tsukuba and of Tsukuba Memorial Hospital approved this study and written informed consent was provided by all of the subjects or their legal representatives. This study is registered in the University Hospital Medical Information Network (UMIN) clinical trials registry in Japan with the registration number UMIN000022335.

2.2. Intervention

HAL® patients performed gait training using HAL® 3 times a week with a total of 12 HAL® training sessions (4 weeks). CGT patients performed CGT 3 times a week with a total of 12 CGT training sessions (4 weeks). The intervention goal and structure in both groups have been described in detail in our previous study (Watanabe, Tanaka, Inuta, Saitou, & Yanagi, 2014).

2.3. Assessment

All measurements were done by physical therapists who were trained to perform standardized assessment procedures. The primary outcome measure was Functional Ambulation Category (FAC). Secondary outcomes measures were maximum walking speed, stride, cadence, 6-min walking distance, timed Up-and-Go test, and Fugl-Meyer Assessment of the lower extremity.

All outcomes were assessed prior to training, after 12 sessions (4 weeks), and at 8 and 12 weeks after intervention initiation. These outcomes were assessed without wearing the HAL® because we wanted to show the effectiveness of the HAL® as

Uncorrected Author Proof

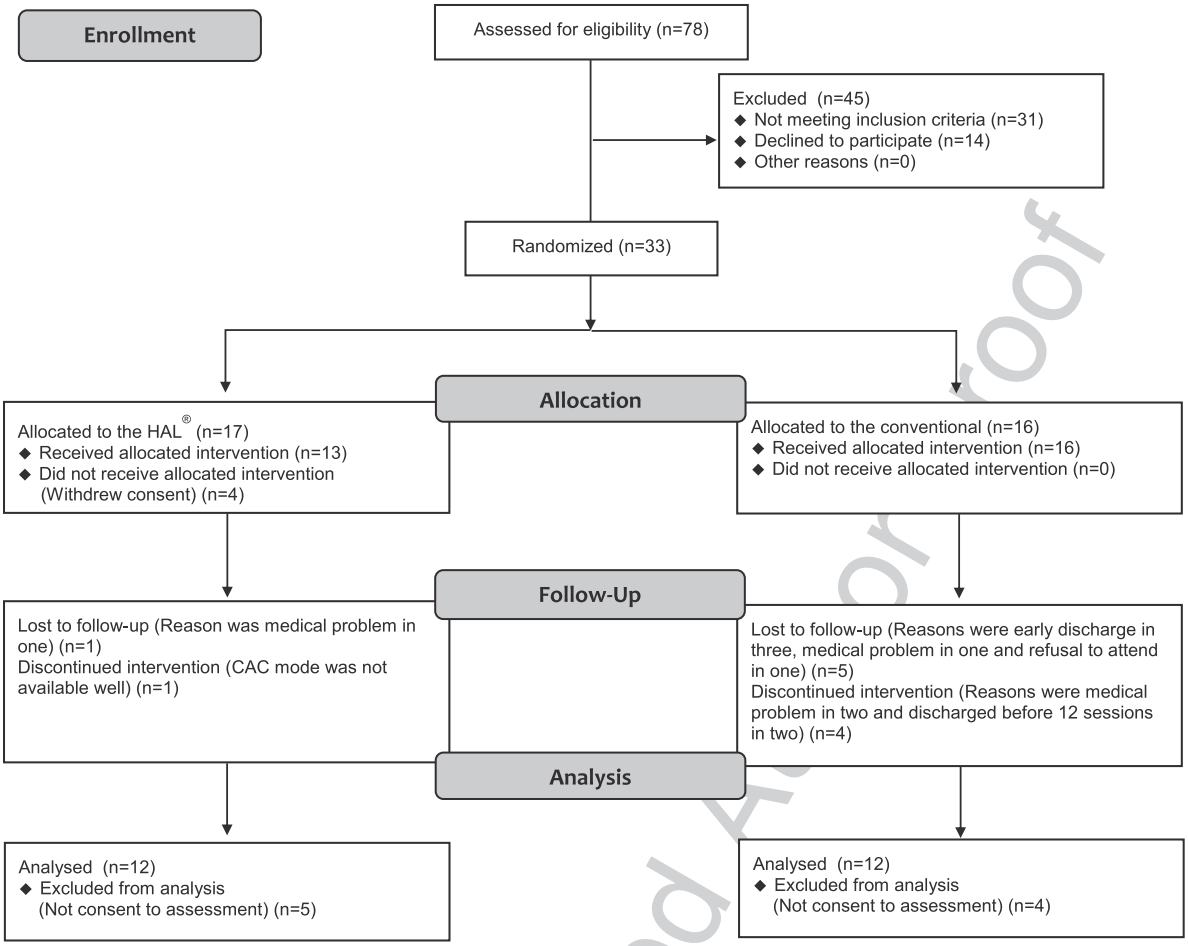


Fig. 1. Flowchart of the study. CAC, cybernic autonomous control.

a rehabilitation device, not as an orthosis for patients with stroke. Participants, therapists, and evaluators were not blinded to the treatment allocation.

2.4. Statistical analysis

The outcome measures in each group were compared prior to training, after 12 sessions (4 weeks), and at 8 and 12 weeks after intervention initiation. Interaction effects of groups (time×effect) were calculated using the mixed-effects model. SPSS version 23.0 was used for all statistical analyses. Statistical significance was set at $P < 0.05$.

3. Results

The HAL® group showed significant improvement in FAC after 12 sessions, and at 8 and 12 weeks post-intervention compared to the conventional group ($P = 0.02$). The interaction effects (time×effect) were significant for FAC. However, the secondary outcome measures did not differ between the two groups (Table 1). Values are expressed as number or mean ± SD.

4. Discussion

The present study is the first randomized controlled trial to compare the medium-term efficacy of gait training using a single-leg version of the HAL® on the paretic side with CGT in recovery-phase stroke patients. The HAL® group showed significant improvement in FAC after 12 sessions, and at 8 and 12 weeks post-intervention compared to the conventional group. The interaction effects (time×effect) were significant for FAC. However, the secondary

Uncorrected Author Proof

Table 1
Differences within groups and differences between groups with a 2-month follow-up

Measures	HAL® Group ($n=12$)				Conventional Group ($n=12$)				P Value [#]
	Pre	4 weeks	8 weeks	12 weeks	Pre	4 weeks	8 weeks	12 weeks	
FAC	2.0 ± 1.0 ($n=12$)	3.0 ± 1.3 ($n=12$)	3.5 ± 1.5 ($n=11$)	3.6 ± 1.7 ($n=11$)	2.0 ± 0.9 ($n=12$)	2.5 ± 1.3 ($n=12$)	2.4 ± 1.5 ($n=7$)	2.7 ± 1.6 ($n=7$)	0.026
Maximal walking speed (m/s)	0.56 ± 0.43 ($n=9$)	0.85 ± 0.43 ($n=8$)	0.83 ± 0.50 ($n=8$)	0.84 ± 0.51 ($n=8$)	0.45 ± 0.53 ($n=11$)	0.61 ± 0.47 ($n=11$)	0.54 ± 0.35 ($n=6$)	0.57 ± 0.41 ($n=6$)	0.975
Stride (m)	0.37 ± 0.16 ($n=9$)	0.44 ± 0.12 ($n=8$)	0.44 ± 0.14 ($n=8$)	0.46 ± 0.15 ($n=8$)	0.29 ± 0.18 ($n=11$)	0.34 ± 0.18 ($n=11$)	0.37 ± 0.18 ($n=6$)	0.36 ± 0.16 ($n=6$)	0.581
Cadence (steps/min)	81.5 ± 36.3 ($n=9$)	108.4 ± 33.2 ($n=8$)	103.6 ± 46.8 ($n=8$)	99.3 ± 40.3 ($n=8$)	75.1 ± 37.1 ($n=11$)	98.7 ± 26.3 ($n=11$)	83.4 ± 16.2 ($n=6$)	88.9 ± 30.2 ($n=6$)	0.844
6-minute walking distance (m)	92.4 ± 104.2 ($n=12$)	156.7 ± 137.8 ($n=11$)	154.3 ± 139.2 ($n=11$)	166.7 ± 143.9 ($n=11$)	106.9 ± 132.6 ($n=12$)	140.8 ± 127.8 ($n=12$)	142.7 ± 102.1 ($n=7$)	131.0 ± 117.6 ($n=7$)	0.810
TUG (s)	33.9 ± 22.4 ($n=9$)	16.7 ± 6.9 ($n=8$)	29.1 ± 39.7 ($n=8$)	23.1 ± 23.9 ($n=8$)	46.6 ± 24.4 ($n=11$)	28.6 ± 17.9 ($n=11$)	31.3 ± 22.3 ($n=6$)	27.3 ± 18.9 ($n=6$)	0.413
LE Fugl-Meyer Assessment	19.5 ± 6.3 ($n=12$)	20.6 ± 6.3 ($n=11$)	18.7 ± 7.0 ($n=11$)	18.7 ± 7.1 ($n=11$)	21.1 ± 5.4 ($n=12$)	22.5 ± 5.7 ($n=12$)	22.7 ± 6.4 ($n=7$)	23.1 ± 6.5 ($n=7$)	0.131

Values are mean ± standard deVation or as otherwise indicated. FAC, Functional Ambulation Category, TUG, timed Up-and-Go test, LE, lower limb. [#] P value for Interaction, mixed-effects model.

outcome measures did not differ between the two groups. The data indicate that gait training using HAL® is beneficial for hemiparetic, non-ambulatory, recovery-phase stroke patients.

A recent Cochrane review (Mehrholz, Elsner, Werner, Kugler, & Pohl, 2013) reported that electromechanical-assisted gait training in combination with physical therapy increased the odds of independent walking in participants (odds ratio: 2.39, 95% confidence interval: 1.67–3.43; $P<0.01$). Our data showed similar findings. The HAL® system enables such a repetitive gait training by providing motion assistance in response to the patient's voluntary drive using an exclusive the cybernic voluntary control and the cybernic autonomous control technology (Lee & Sankai, 2005; Suzuki, Mito, Kawamoto, Hasegawa, & Sankai, 2007; Kawamoto, Hayashi, Sakurai, Eguchi, & Sankai, 2009). This new type of HAL®-assisted gait training might improve independent walking in patients with subacute stroke. (Kawamoto et al., 2013) reported that user control over the amount of assistance provided by HAL® is effected by voluntarily adjusting myoelectric activities. Thus, this mechanism forms a proprioceptive feedback loop that adjusts to each user.

Several studies have investigated the effects of locomotion training using HAL® for stroke patients (Kawamoto et al., 2013; Nilsson, Vreede, Häglund, Kawamoto, Sankai, & Borg, 2014; Watanabe, Tanaka, Inuta, Saitou, & Yanagi, 2014; Mizukami et al., 2016). (Kawamoto et al., 2013) reported that the dependent ambulatory levels (FAC 2-3 with chronic stroke) showed significant differences in comfortable walking speed between before and after a total of 16 HAL® training sessions. The cybernic voluntary control mode was used during HAL® locomotor training in most patients. During locomotor training, the patients walked on a floor and were harnessed in a mobile suspension system. (Mizukami et al., 2016) discussed that the harness walker system enabled patients to walk continuously without risk of falling. Therefore, the use of mobile suspension system played an important role in enhancing the HAL® training effect. In this present study, all subacute stroke patients were classified into the dependent ambulatory levels (FAC 0–3) prior to HAL® training but the cybernic voluntary control mode was available for only ten patients. Thus, two patients use had to the cybernic autonomous control mode to complete locomotion training. Of these, 1 subject exhibited reduced dependence on walking assistance and 1 did

Uncorrected Author Proof

not change. It is still unclear whether gait training using HAL® benefits post-stroke patients who could not use the the cybernic autonomous control mode. Further study is needed to discuss the indications and the efficiency of each mode of HAL® for post-stroke gait training.

Other reports in the literature also detail the usage of a gait trainer in improvement of patient condition after stroke. (Chua, Culpan, & Menon, 2016) evaluated long-term efficacy and suggested that the use of an electromechanical gait trainer in combination with conventional physical therapy was as effective as conventional physical therapy alone for improving ambulation in subacute stroke. (Morone et al., 2012) evaluated the long-term efficacy of robotic gait training in stroke patients at approximately 2 years after hospital discharge. To the best of our knowledge, this is the longest follow-up study reported at this time. In our study, the HAL® group showed greater efficiency in the improvement of independent walking compared with that observed with CGT at 1 and 2 months after intervention. Although this is a short-term result, gait training using HAL® was shown to be superior to CGT in subacute stroke patients. Further study is needed to evaluate longer follow-up periods (months to years) of gait training using HAL®. Such data will allow for comparisons with previously published long-term studies.

There are few limitations in our study. The statistical power was low because of the small number of subjects. In addition, we could not exclude observer bias because the same therapists implemented training and assessment; there was no blinding in the treatment allocation. Furthermore, regarding the sufficient duration and the long-term efficacy of gait training using HAL®, we will attempt to answer these questions in our future investigations.

5. Conclusions

In conclusion, the present study is the first randomized controlled trial with a 2-month follow-up period to compare the medium-term efficacy of gait training using a single-leg version of HAL® on the paretic side with CGT in recovery-phase stroke patients. The results suggested that a gait training program based on HAL® may improve independent walking more efficiently than CGT at 1 and 2 months after intervention. Further study is needed to evaluate the long-term efficacy of gait training using HAL®.

Conflict of interest

None to report.

References

Chua, J., Culpan, J., & Menon, E. (2016). Efficacy of an Electromechanical Gait Trainer Poststroke in Singapore: A Randomized Controlled Trial. *Arch Phys Med Rehabil*, *97*, 683-690.

Dobkin, B. H., (2005). Clinical practice. Rehabilitation after stroke. *N Engl J Med*, *352*, 1677-1684.

Geroin, C., Mazzoleni, S., Smania, N., Gandolfi, M., Bonaiuti, D., Gasperini, G., et al. (2013). Systematic review of outcome measures of walking training using electromechanical and robotic devices in patients with stroke. *J Rehabil Med*, *45*, 987-996.

Kawamoto, H., & Sankai, Y. (2002). Power assist system HAL-3 for gait disorder person. *Proceedings of the 8th International Conference on Computers Helping People with Special Needs (ICCHP 2002)*, 196-203.

Kawamoto, H., Hayashi, T., Sakurai, T., Eguchi, K., & Sankai, Y. (2009). Development of single leg version of HAL for hemiplegia. *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*), 5038-5043.

Kawamoto, H., Kamibayashi, K., Nakata, Y., Yamawaki, K., Ariyasu, R., Sankai, Y., et al. (2013). Pilot study of locomotion improvement using hybrid assistive limb in chronic stroke patients. *BMC Neurology*, *13*, 141.

Lee, S., & Sankai, Y. (2005). Virtual impedance adjustment in unconstrained motion for exoskeletal robot assisting lower limb. *Adv Robot*, *19*, 773-795.

Mehrholz, J., Elsner, B., Werner, C., Kugler, J., & Pohl, M. (2013). Electromechanical-assisted training for walking after stroke. *Cochrane Database Syst Rev*, *7*, CD006185.

Mizukami, M., Yoshikawa, K., Kawamoto, H., Sano, A., Koseki, K., Asakawa, Y., et al. (2016). Gait training of subacute stroke patients using a hybrid assistive limb: A pilot study. *Disabil Rehabil Assist Technol*, *26*, 1-8.

Morone, G., Iosa, M., Bragoni, M., Angelis, D. D., Venturiero, V., Coiro, P., et al. (2012). Who may have durable benefit from robotic gait training?: A 2-year follow-up randomized controlled trial in patients with subacute stroke. *Stroke*, *43*, 1140-1142.

Nilsson, A., Vreede, K. S., Häglund, V., Kawamoto, H., Sankai, Y., & Borg, J. (2014). Gait training early after stroke with a new exoskeleton –the hybrid assistive limb: A study of safety and feasibility. *J Neuroeng Rehabil*, *11*, 92.

Suzuki, K., Mito, G., Kawamoto, H., Hasegawa, Y., & Sankai, Y. (2007). Intention-based walking support for paraplegia patients with Robot Suit HAL. *Adv Robot*, *21*, 1441-1469.

Wall, A., Borg, J., & Palmcrantz, S. (2015). Clinical application of the Hybrid Assistive Limb (HAL) for gait training – a systematic review. *Front Syst Neurosci*, *9*, 48.

Watanabe, H., Tanaka, N., Inuta, T., Saitou, H., & Yanagi, H. (2014). Locomotion improvement using a hybrid assistive limb in recovery phase stroke patients: A randomized controlled pilot study. *Arch Phys Med Rehabil*, *95*, 2006-2012.

Uncorrected Author Proof



The Journal of Spinal Cord Medicine

ISSN: 1079-0268 (Print) 2045-7723 (Online) Journal homepage: http://www.tandfonline.com/loi/yscm20

Walking ability following Hybrid Assistive Limb treatment for a patient with chronic myelopathy after surgery for cervical ossification of the posterior longitudinal ligament

Shigeki Kubota, Tetsuya Abe, Hideki Kadone, Kengo Fujii, Yukiyo Shimizu, Aiki Marushima, Tomoyuki Ueno, Hiroaki Kawamoto, Yasushi Hada, Akira Matsumura, Yoshiyuki Sankai & Masashi Yamazaki

To cite this article: Shigeki Kubota, Tetsuya Abe, Hideki Kadone, Kengo Fujii, Yukiyo Shimizu, Aiki Marushima, Tomoyuki Ueno, Hiroaki Kawamoto, Yasushi Hada, Akira Matsumura, Yoshiyuki Sankai & Masashi Yamazaki (2017): Walking ability following Hybrid Assistive Limb treatment for a patient with chronic myelopathy after surgery for cervical ossification of the posterior longitudinal ligament, The Journal of Spinal Cord Medicine, DOI: 10.1080/10790268.2017.1313932

To link to this article: http://dx.doi.org/10.1080/10790268.2017.1313932

Published online: 20 Apr 2017.

Submit your article to this journal

Article views: 7

View related articles

View Crossmark data

Full Terms & Conditions of access and use can be found at
http://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=yscm20

Download by: [University of Tsukuba] **Date:** 10 May 2017, At: 15:46

Check for updates

Case Report

Walking ability following Hybrid Assistive Limb treatment for a patient with chronic myelopathy after surgery for cervical ossification of the posterior longitudinal ligament

Shigeki Kubota[1,2], Tetsuya Abe[2], Hideki Kadone[3], Kengo Fujii [2], Yukiyo Shimizu [4], Aiki Marushima[5], Tomoyuki Ueno[4], Hiroaki Kawamoto[6], Yasushi Hada[4], Akira Matsumura[5], Yoshiyuki Sankai[6], Masashi Yamazaki[2]

[1]Division of Regenerative Medicine for Musculoskeletal System, Faculty of Medicine, University of Tsukuba, Ibaraki, Japan, [2]Department of Orthopaedic Surgery, Faculty of Medicine, University of Tsukuba, Ibaraki, Japan, [3]Center for Innovating Medicine and Engineering (CIME), University of Tsukuba Hospital, Ibaraki, Japan, [4]Department of Rehabilitation Medicine, University of Tsukuba Hospital, Ibaraki, Japan, [5]Department of Neurosurgery, Faculty of Medicine, University of Tsukuba, Ibaraki, Japan, [6]Faculty of Systems and Information Engineering, University of Tsukuba, Ibaraki, Japan

Context: The hybrid assistive limb (HAL) (the wearable robot) can assist kinesis during voluntary control of hip and knee joint motion by detecting the wearer's bioelectric signals on the surface of their skin. The purpose of this study was to report on walking ability following the wearable robot treatment in a patient with chronic myelopathy after surgery for cervical ossification of the posterior longitudinal ligament (OPLL).

Findings: The patient was a 66-year-old woman with cervical OPLL who was able to ambulate independently with the aid of bilateral crutches. The wearable robot treatment was received once every 2 weeks for ten sessions beginning approximately 14 years after surgery. Improvements were observed in gait speed (BL 22.5; post 46.7 m/min), step length (BL 0.36; post 0.57 m), and cadence (BL 61.9; post 81.6 m/min) based on a 10-m walk test and a 2-minute walk test (BL 63.4; post 103.7 m) assessing total walking distance. The improvements in walking ability were maintained after the wearable robot treatment for 6 months.

Conclusion: We report the functional recovery in the walking ability of a patient with chronic cervical myelopathy following the wearable robot treatment, suggesting that as a rehabilitation tool, the wearable robot has the potential to effectively improve functional ambulation in chronic cervical myelopathy patients whose walking ability has plateaued, even many years after surgery.

Keywords: Hybrid assistive limb (HAL), Ossification of the posterior longitudinal ligament (OPLL), Chronic myelopathy, Wearable robot, Rehabilitation

Introduction

The hybrid assistive limb (HAL) (the wearable robot) can assist kinesis during voluntary control of hip and knee joint motion (Fig. 1). Motion is assisted via the detection of bioelectric signals, through an electrode on the anterior and posterior surface of the wearer's thigh and force-pressure sensors in the shoes, which are processed through a computer.[1] The wearable robot has a hybrid control system comprised of cybernic voluntary control (CVC) and cybernic autonomous control (CAC) systems. The CVC mode of the wearable robot can support the patient's voluntary motion using voluntary muscle activity and the assistive torque provided to the hip and knee joint. The CAC mode can provide physical support autonomously, based on output from force-pressure sensors in the shoes. The feasibility and efficacy of the wearable robot has been shown in the functional recovery of multiple disorders in chronic[2–4] and subacute phases.[5–7]

In the current case report, a patient who had a walking disorder in the chronic phase of myelopathy

Correspondence to: Shigeki Kubota, PhD, Division of Regenerative Medicine for Musculoskeletal System, Faculty of Medicine, University of Tsukuba, 1-1-1, Tennodai, Tsukuba, Ibaraki, 305-8575, Japan. Email: s-kubota@md.tsukuba.ac.jp

© The Academy of Spinal Cord Injury Professionals, Inc. 2017
DOI 10.1080/10790268.2017.1313932

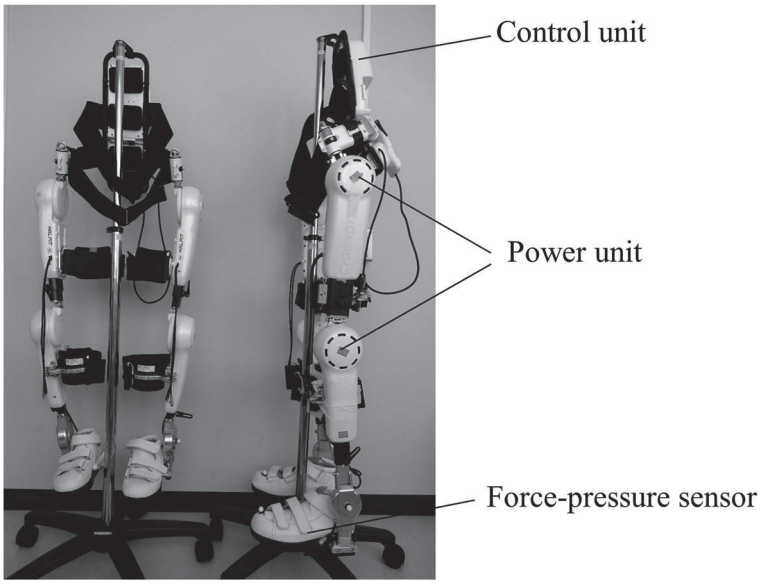


Figure 1 The robot suit HAL®. The wearable robot has a power unit in the hip and knee joints on both lateral sides and force-pressure sensors in the shoes.

after surgery for cervical ossification of the posterior longitudinal ligament (OPLL) received wearable robot treatment. Three similar cases have been reported, but HAL treatment for those patients was provided in the early postoperative period.[8–10] Sakakima *et al.* reported that the walking ability of a thoracic OPLL patient, for whom the outcome of multiple surgeries did not facilitate ambulation, improved with HAL treatment.[8] We have reported that HAL treatment for a postoperative thoracic OPLL patient, in whom reaggravation of paralysis occurred in the sitting position during the postoperative period, improved their walking ability.[9] Furthermore, we reported that HAL treatment, in surgically-treated thoracic OPLL patients with the inability to walk in the early postoperative phase, has the potential to effectively improve functional ambulation.[10] In the present case study, we report on improvements in walking ability following wearable robot treatment of a patient in the chronic phase of myelopathy after surgery for cervical OPLL.

Case report

Patient

A 66-year-old woman, diagnosed with cervical myelopathy due to OPLL 14 years earlier underwent anterior decompression and spinal fusion surgery. Before surgery, her spinal cord was compressed anteriorly by cervical OPLL, and the most stenotic intervertebral level was C5/6 (Figs. 2A and 2B). The preoperative Japanese Orthopaedic Association (JOA) score for cervical myelopathy was 8 out of a total score of 17 (8/17). Immediately after surgery, her myelopathy was slightly recovered and the JOA score increased to 9/17. Two years after surgery, the patient's myelopathy gradually worsened without any apparent cause and decreased to 8/17. Fourteen years after surgery, findings from magnetic resonance imaging (MRI) and computed tomography (CT) scans confirmed the compression of the spinal cord had resolved, but that spinal cord atrophy was present at the C5/6 level (Figs. 2B and 2C). Fourteen years after surgery, the patient wanted to undergo HAL treatment to attempt to improve her ability to walk.

Before wearable robot treatment, the patient scored 3 out of 6 on the bilateral manual muscle tests (MMTs),[11] indicating fair or full motion against gravity, of the iliopsoas, quadriceps femori, hamstring muscles, tibialis anterior, gastrocnemii, and wrist flexors, and scored 4 on the MMTs, good or full motion against gravity and some resistance, of the deltoids, biceps brachii, triceps brachii, and wrist extensors. Numbness in the right lower limb and in the left ulnar nerve was reported by the patient; however, her proprioception in both upper and lower extremities was found to be normal. Using the American Spinal Injury Association (ASIA) impairment scale (AIS),[12] a clinical evaluation showed the patient's grade was D on a scale ranging from grade E (least impaired) to grade A (most impaired). The patient's ASIA motor score (lower extremity) was 30 points (right, 15 points; left, 15 points) out of a total of 50 points and her ASIA sensory score for light touch was 101 points (right, 47 points; left, 54 points)

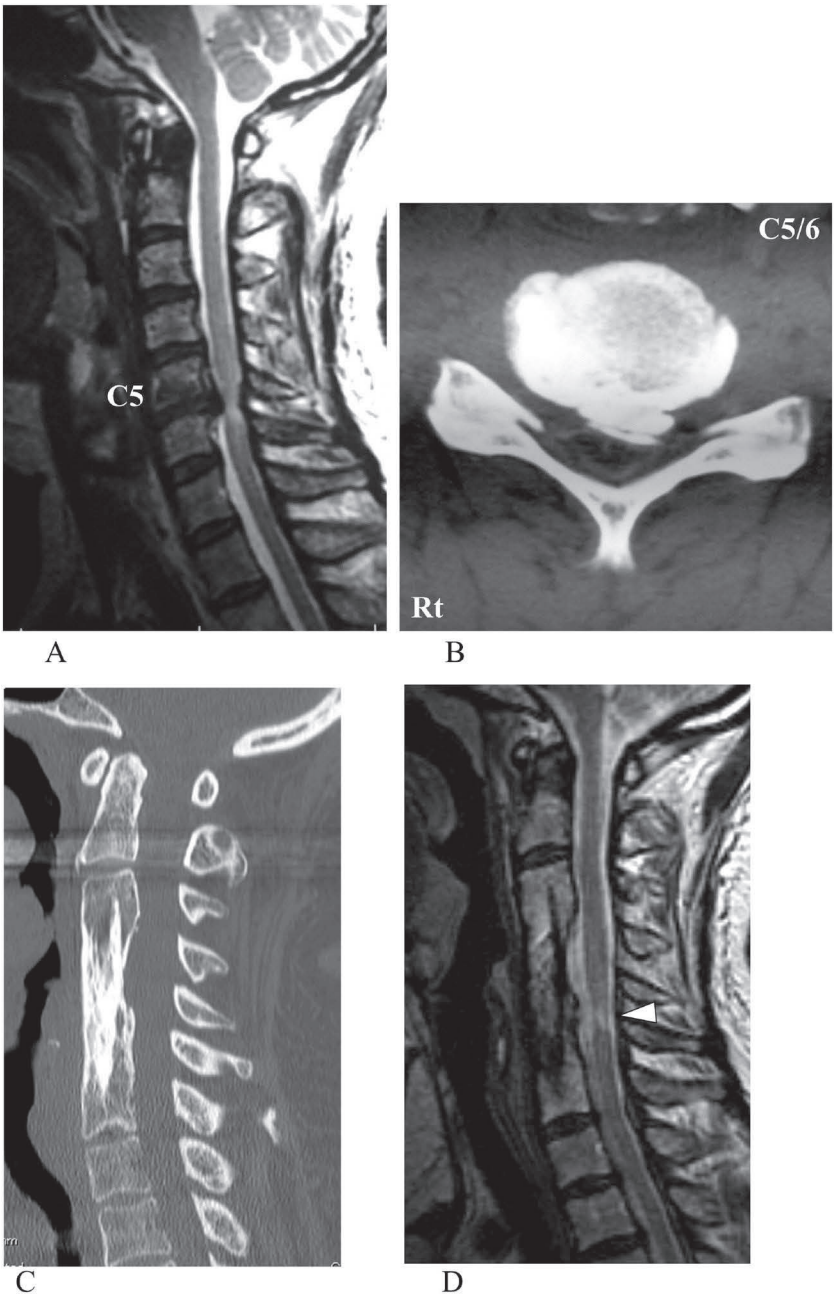


Figure 2 Imaging findings of the cervical spine before and after surgery. (A) Mid-sagittal section of a T2-weighted magnetic resonance image (MRI); (B) an axial section of a computed tomography (CT) myelogram at the C5/6 level before surgery, showing the OPLL that compressed the spinal cord anteriorly. (C) Mid-sagittal CT reconstruction and (D) mid-sagittal section of a T2-weighted MRI 14 years after surgery, showing that the spinal cord compression was resolved but atrophic changes of the spinal cord were present at the C5/6 level (arrowhead).

out of a total 112 points. Based on the Frankel grading classification for spinal injuries on a scale ranging from grade A (complete neurological injury) to grade E (normal motor function), the patient was grade D. Using the Walking Index for Spinal Cord Injury (WISCI) II[13] scale ranging from 0 (inability to walk) to 20 (no walking devices, no braces, no assistance) the patient scored 16 (ambulates with two crutches, no braces and no physical assistance, 10 meters), and using the Functional Independent Measure (FIM)[14,15] motor score based on ADL (activities of daily living), she scored 91 out of 91.

The patient was able to ambulate independently for approximately 300 m outdoors with the aid of bilateral crutches, and was able to walk indoors using props such as a wall or table for support. Although she did

not need supervision during walking with crutches, her gait was unstable and her steps were short. Without the aid of crutches, the patient was not able to ambulate independently due to the high risk of falling.

Functional evaluation

A 10-m walk test and 2-minute walk test were conducted before the period of the wearable robot sessions had begun (baseline) and after it had finished (after training). Initial testing (base line) was performed on the day of the first wearable robot session before starting wearable robot treatment. The final test (after training) was performed on the day of post-evaluation, which was later than the day of the final wearable robot session. The primary outcome was the walking speed (m/minute) of the 10-m walking tests at the initial (baseline) and final (after training) evaluation. The 10 m walking speed and the walking time were measured using a handheld stopwatch. In addition, the number of steps taken between the start and finish line were counted to calculate step length (m). Cadence was calculated based on the number of steps taken over the walking time and converted to steps/minute. During the 10-m walk test; the patient was instructed to walk without the wearing robot on a flat surface at a self-selected comfortable pace. During the 2-minute walk test, the patient was asked to walk for 2 minutes at her chosen maximal pace and the total distance walked was recorded. The 10-m walk test was also performed at each of the wearable robot sessions just before wearing the robot for an additional evaluation.

At every four sessions starting from the first wearable robot session; i.e. at sessions 1, 5 and 9, gait characteristics were measured using a VICON motion capture system (Vicon MX System with 16 T20s cameras; Oxford Metrics Ltd, Oxford, United Kingdom) three times during each of the three session: unassisted gait just prior to treatment with the robot (pre-robot); gait while ambulating with the wearable robot during treatment (robot); and unassisted gait after removal of wearable robot after treatment (post-robot). During these tests, the patient was instructed to walk on a flat surface at a self-selected comfortable pace. While walking with the wearable robot, the patient walked at a self-selected comfortable pace. Auto reflexive markers were attached on the feet following VICON plug-in gait marker placement on the foot; the head of the second metatarsal bone for the toe, lateral malleolus for the ankle and posterior peak of the calcaneus for the heel. Steps were extracted according to heel strikes detected as the lower peaks of the height of the heel markers. Toe lift was computed according to the relative height displacement measured by maximum height minus minimum height of a toe marker for each step and then averaged among the extracted steps. Step length was computed for each step according to the horizontal distance between the position of a heel marker at the moment of a heel strike and the successive heel strike, and then averaged among the extracted steps. Toe lift and step length were computed first separately for the right and left sides and then averaged to obtain a representative value, because our focus was not lateral symmetry. Gait speed and cadence were also computed from the step data for pre-robot and post-robot in the same wearable robot treatment sessions (in the 1st, 5th, 9th sessions). Without the wearable robot the participant walked wearing her own comfortable shoes, and with the wearable robot she walked wearing the shoes of the robot. Since the evaluation of step detection, toe lift and step length depended on relative movement of a marker in each track, the slight differences in the heights of sole and toe cover between these shoes did not affect these evaluation.

Wearable robot treatment

The device used for the research is equivalent to the marketed device that has been given the CE marking certificate (CE0197) for a medical device. In Japan, the device is approved as a medical treatment device used to delay the advancement of slowly progressive rare neuromuscular diseases.

Wearable robot treatment was started approximately 14 years after the patient underwent surgery for anterior decompression and spinal fusion. Upon initiation of the wearable robot treatment, the wearable robot was fitted and sitting and standing mobility was confirmed. The patient received wearable robot treatment once every 2 weeks for ten sessions (Fig. 3). To minimize the risk of falling for the patient, a walking device (AllinOne Walking Trainer; Healthcare Lifting Specialist, Denmark) with a harness was used. The CVC mode for the wearable robot was primarily used with the walking device and harness. Each wearable robot treatment session lasted 60 minutes and included the time taken for attaching/detaching the device, rest, single-leg motion, standing and sitting exercises, and walking on a 25-meter-long circuit several times with the assistance of two therapists and a doctor. One therapist operated the walking device and the other operated the computer. Net gait training time was approximately 15–20 minutes. The walking distance covered by the patient during wearable robot treatment sessions totaled approximately 2,100 m and averaged 210 m per session. Conventional physical therapy in the other



Figure 3 Intervention by the wearable robot with a walking device and a harness for safety.

facilities, such as standing exercises and gait training with a walking device, was not performed concurrently with wearable robot treatment.

Statistical analysis

The toe lift and step length from data of the VICON motion capture system were analyzed by two-factor factorial ANOVA, and then differences among means were analyzed using Bonferroni/Dunn multiple comparison tests.

Results

Improvements in gait speed, step length, and cadence for the 10-m walk test and the total walking distance covered in the 2-minute walk test were observed (Figs. 4A and 4B). The results of the 10-m walk test and 2-minute walk test are shown (Table 1). Although the patient was not able to ambulate independently without the aid of crutches before wearable robot treatment, she was able to ambulate independently without them over a distance of at least 8 m after 10 sessions of wearable robot treatment. The gait speed in the 10-m walk test was 53.4 m/minute after wearable robot treatment for 6 months. Improvements in walking ability were maintained after wearable robot treatment.

From the VICON data, the number of extracted steps were (24, 26, and 16), (38, 66, and 42) and (38, 18, and 42) for (pre-robot, robot, post-robot) for session 1, 5, and 9. While wearing the robot, toe lift and step length increased walking compared with pre-robot walking during the 1st (by 4.3 cm and 2.5 cm respectively), 5th (by 2.9 cm and 7.9 cm), and 9th (by 2.2 cm and 6.0 cm) wearable robot treatment sessions. These immediate effects persisted during walking after robot treatment, and were characterized by the increased toe lift and step length compared with the pre-robot phase in each of the 1st (by 0.2 cm and 3.5 cm), 5th (by 0.8 cm and 7.1 cm), and 9th (by 0.4 cm and 5.1 cm) sessions (Fig. 5A and B). Gait speed and cadence immediately increased from pre-robot to post-robot segments in the same wearable robot treatment session (Figs. 5C and 5D) and in subsequent sessions. Statistical analysis showed significant differences among the sessions ($P < 0.05$ for toe lift, and $P < 0.05$ for step length) and among the robot conditions ($P < 0.05$ for toe lift and $P < 0.05$ for step length). Interaction between the two factors was observed. Multiple comparison tests showed that toe lift was larger in Robot condition compared to Pre-robot ($P < 0.05$) and to Post-robot ($P < 0.05$) and step length was larger in Robot condition compared to Pre-robot ($P < 0.05$) but not compared to Post-robot ($P > 0.05$).

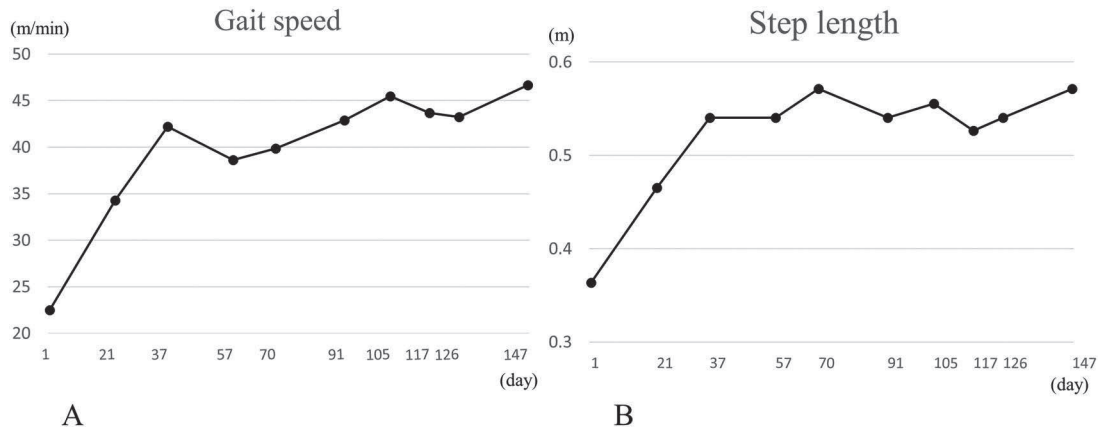


Figure 4 Change in 10-m walk test without wearable robot. (A) Gait speed and (B) Step length.

Table 1 The results of the 10-m walk test, the 2-minute walk test, and the VICON motion capture system at baseline, after the training, and 1, 5, 9 session pre and post wearable robot treatment

	10-m walk test			2-minute walk test	VICON motion capture system			
	Speed (m/min)	Step length (m)	Cadence (steps/min)	Total walking distance (m)	Toe lift (m)	Step length (m)	Speed (m/min)	Cadence (steps/min)
At baseline	22.5	0.36	61.9	63.4	NA	NA	NA	NA
After the training	46.7	0.57	81.6	103.7	NA	NA	NA	NA
1th session pre-robot	NA	NA	NA	NA	0.09	0.57	38.7	68.6
1th session post-robot	NA	NA	NA	NA	0.09	0.60	42.7	70.6
5th session pre-robot	NA	NA	NA	NA	0.11	0.61	41.0	67.2
5th session post-robot	NA	NA	NA	NA	0.11	0.68	53.1	77.3
9th session pre-robot	NA	NA	NA	NA	0.09	0.58	45.0	77.0
9th session post-robot	NA	NA	NA	NA	0.09	0.63	50.9	80.2

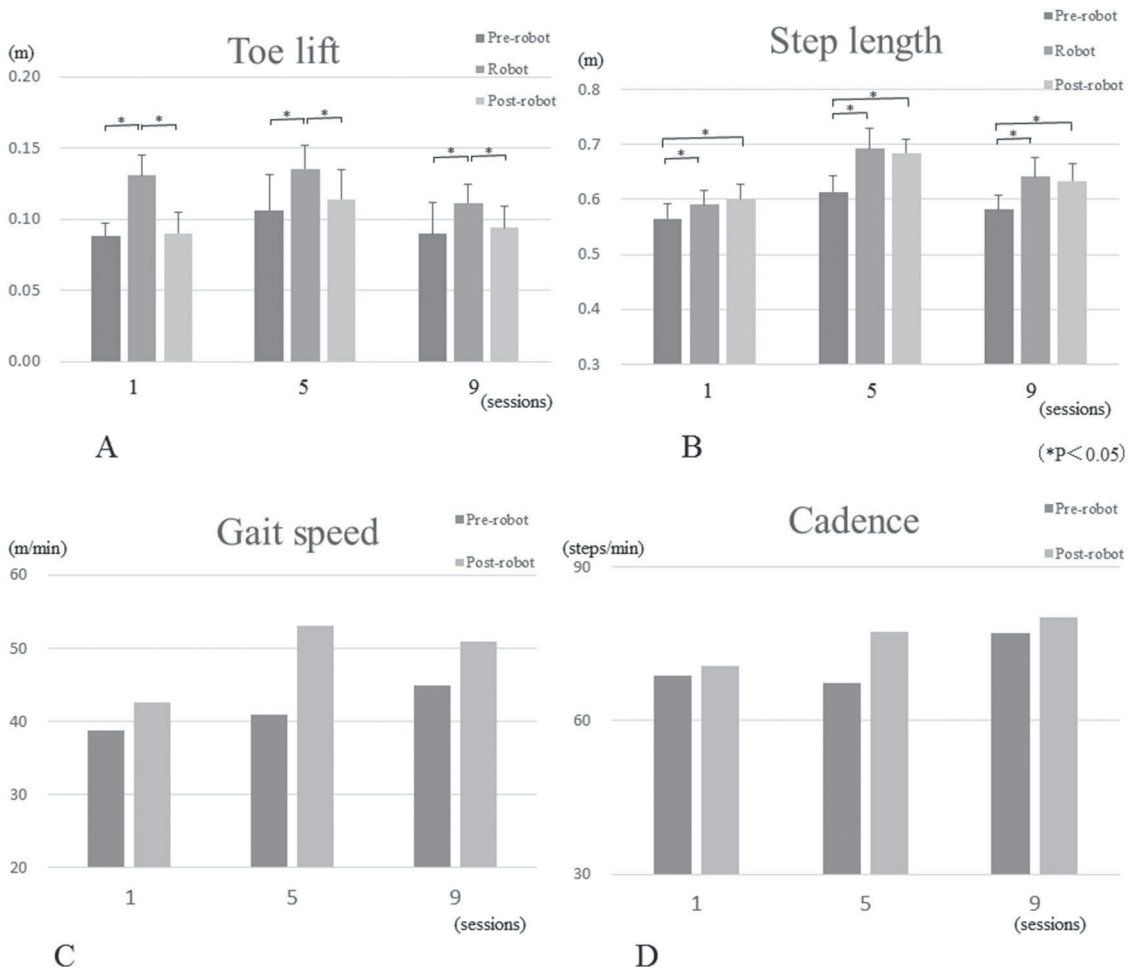


Figure 5 The results of the kinematic motion analysis using the Vicon motion capture system. (A) Toe lift, (B) Step length, (C) Gait speed, and (D) Cadence.

Table 2 The results of the ASIA motor score (lower extremity), ASIA sensory score, Frankel classification, WISCI II, and FIM motor score at baseline and after the wearable robot treatment

	ASIA motor score (lower extremity)	ASIA sensory score	Frankel classification	WISCI II	FIM motor score
At baseline	15 / 15	47 / 54	D	16	91
After the training	18 / 16	47 / 54	D	16	91

The clinical evaluation, performed after the patient's final wearable robot treatment session, revealed the following results: (i) cervical JOA score was 9/17, (ii) AIS was grade D, (iii) ASIA motor score (lower extremity) was 34 points (right: 18 points, left: 16 points), (iv) ASIA sensory score for light touch was 101 points (right: 47 points, left: 54 points), (v) the Frankel classification was grade D, (vi) WISCI II was 16, and (vii) the FIM motor score was 91 (Table 2). This study was conducted with the approval of the Ethics Committee of the Tsukuba University Faculty of Medicine. This study was registered with the University Hospital Medical Information Network (UMIN) Clinical Trials Registry (UMIN000014336).

Discussion

We have presented a case of chronic cervical myelopathy with OPLL pathology in which an improvement in walking ability was achieved following 10 wearable robot physical therapy sessions, even after her walking ability had plateaued for approximately 14 years after surgery. The gait speed post-robot was faster than it was pre-robot (Fig. 5C). We had the impression that the gait speed while wearing the robot was fairly equal to that pre-robot. Therefore, it is difficult to believe that the patient immediately learned a faster gait while wearing the robot. However, because the patient could walk repeatedly with longer step and higher toe lift with the aid of the wearable robot (Figs. 5A and 5B) without the risk of falling, we consider that gait stability might have been improved and led to the faster gait post-robot.

Some of the measurements such as toe lift regressed closer to baseline during the 9th session compared to the 5th session (Fig. 5B). This might have arisen from the assist configuration of HAL in each of the sessions. At the earlier sessions, treatment was configured so that the patient could walk safely using a reciprocal bipedal gait, therefore with larger assistance in flexing of the hip and knee to achieve a higher toe lift. In the middle sessions, treatment was configured to achieve a longer swing motion with longer step, therefore, with increased assistance in the extension motion of the hip and knee. Among the measured sessions, the largest enhancement of step length was observed in the 5th session. Toward the later sessions, assisted configuration was gradually reduced so that the patient could practice walking, gradually increasing reliance on her own ability, smoothness and efficiency while maintaining stability. By this reasoning, the amount of gait change influenced by HAL was considered to gradually decrease toward the later sessions.

Regarding improvement in gait speed and step length after 3 sessions start to plateau, we conjectured as follows. Our patient had a gait posture that was highly influenced by bilateral crutches. However, the gait of the patient changed quickly to a new gait posture during treatment by wearing the robot (longer step, higher toe lift). Therefore, improvement of gait speed and step length were observed especially in early sessions (from session 1 to 3). Later, because the patient became accustomed to her gait posture after wearing the robot after 4 sessions, we consider that the increase of gait speed and step length might have quickly plateaued.

Statistical analysis indicated that the toe lift and the step length significantly increased in the gait with Robot compared to the gait of Pre-robot (Figs. 5A and 5B). It shows that the assisted gait can be characterized by larger foot motion during swing phase. Statistical analysis also indicated that the gait changed significantly in the 5th session compared to the 1st session, and in the 9th session compared to the 5th session, in terms of the toe height and the step length (Figs. 5A and 5B). This might correspond to the above observation for the gait changes of the earlier sessions due to the removal of the crutches and of the later sessions due to the increased reliance on her own walking ability for smoother and more efficient gait. The removal of the crutches contributed to the increase of walking speed while the later changes did not, and therefore the plateau after the 3rd session (Figs. 4A and 4B). The limitation of the statistical analysis has to be noted since, first, there was only one participant in the experiments and, second, the effect of interaction between the session and the robot factors were large.

There have been several reports on robotic physical therapy for patients with chronic spinal cord injury (SCI).[4,16,17] Wirz *et al.* reported that after the robotic-assisted, bodyweight-supported treadmill training with

Lokomat three to five times a week, the 10-m walk test gait speed of 20 patients with a chronic motor incomplete SCI increased by 0.11 ± 0.10 m/s.[16] Labruyère *et al.* compared a robot-assisted gait training (RAGT) group with a strength training group of patients with chronic incomplete SCIs, and reported that mean gait speed improved from 0.62 m/second (37.2 m/minute) to 0.66 m/second (39.6 m/minute) in the RAGT group.[17] Improvement of the gait speed for our case (from 22.5 m/minute to 46.7 m/minute) was higher than the improvement (from 37.2 m/minute to 39.6 m/minute) of Labruyère *et al.* The gait speed of our patient at baseline (22.5 m/minute) was lower than the gait speed of 9 patients of Labruyère *et al.* at baseline (37.2 m/minute). For that reason, we considered that our patient might be easily influenced by gait training including conventional gait training. Therefore, the improvement of gait speed in our patient was higher than that of subjects in the study by Labruyère *et al*. Aach *et al.* showed that the HAL physical therapy, performed five times per week over 90 days, significantly improved walking ability for eight patients with chronic SCI.[4] In particular, the mean (± standard deviation) total walking distance covered during a 6-minute walk test significantly improved from 70.1 ± 130 m to 163.3 ± 160.6 m. Our case also demonstrated that significant improvements in total walking distance occurred during a 2-minute walk test, despite the comparatively reduced frequency of wearable robot physical therapy sessions (once every 2 weeks).

We speculate that the effectiveness of motor learning in relation to walking ability improvements induced by wearable robot treatment is based on the patient's voluntary control. Wu *et al*. reported that locomotor training using a cable-driven robotic locomotor support system improved the walking speed and balance in ten patients with chronic incomplete SCI.[18] Because the cable-driven robotic locomotor system constrains leg movement and allows for variability in leg kinematics during treadmill walking, assistive training is important in motor learning. On the other hand, our wearable robot treatment could induce in real-time voluntary assistive motion via the wearer's voluntary signals (i.e. bioelectrical signals). We consider that sensory feedback was enhanced during walking while wearing the wearable robot because of real-time voluntary assistive motion that promoted superior motor learning effects. We conjectured that the mechanism underpinning the recovery of functional ambulation in this case was based on changes in plasticity of the spinal cord and supraspinal centers by the wearable robot-induced motion, which can facilitate favorable feedback effects.

Further studies are needed to compare the effectiveness of wearable robot treatment and conventional rehabilitation. We consider that the development of training programs according to the indicative disease and a term of disease for wearable robot treatment is necessary. An investigation of the difference in improvement between high-frequency training and low-frequency training with our wearable robot treatment is currently underway. Future studies also should examine the influence of the severity of spinal myelopathy and incomplete spinal cord injury on the effectiveness of wearable robot treatment.

Study limitations

This case study has some limitations. First, this case study could not compare the efficacy of pure wearable robot treatment with conventional rehabilitation (gait training). Second, long-term efficacy of the wearable robot treatment could not be assessed. Third, this case study could not exclude observer bias because the same staff implemented evaluation and treatment.

Conclusion

The wearable robot treatment for chronic cervical OPLL has the potential to improve the ability of a patient to walk, even years after surgery when their walking ability appears to have plateaued. More patients will be needed to evaluate the isolated effects of wearable robot treatment.

Acknowledgment

We thank Mayuko Sakamaki and Yumiko Ito of the Center for Innovative Medicine and Engineering (CIME) at the University of Tsukuba Hospital for their excellent technical assistance.

Conflict of Interest

None

Contributor Statement

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 Cyberdyne. 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, the 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 (Shigeki Kubota, Tetsuya Abe, Hideki Kadone, Kengo Fujii, Aiki Marushima, Tomoyuki Ueno, Yukiyo Shimizu, Yasushi Hada, Akira Matsumura, and Masashi Yamazaki) or on any organization with which the authors are associated.

Funding

This study was supported by the 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
Yukiyo Shimizu http://orcid.org/0000-0001-7491-4516

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 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.
3 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.
4 Aach M, Cruciger O, Sczesny-Kaiser M, Höffken O, Meindl RCh, 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 Nilsson A, Vreede KS, Häglund V, Kawamoto H, Sankai Y, Borg J. Gait training early after stroke with a new exoskeleton--the hybrid assistive limb: a study of safety and feasibility. J Neuroeng Rehabil 2014;2(11):92.
7 Watanabe H, Tanaka N, Inuta T, Saitou H, Yanagi H. Locomotion improvement using a hybrid assistive limb in recovery phase stroke patients: a randomized controlled pilot study. Arch Phys Med Rehabil 2014;95(11):2006–12.
8 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.
9 Fujii K, Abe T, Kubota S, Marushima A, Kawamoto H, Ueno T, *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;9:1–7.
10 Kubota S, Abe T, Fujii K, Marushima A, Ueno T, Haginoya A, *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;S7:003.
11 Sapega AA. Muscle performance evaluation in orthopaedic practice. J Bone Joint Surg Am 1990;72(10):1562–74.
12 Kirshblum SC, Burns SP, Biering-Sorensen F, Donovan W, Graves DE, Jha A, Johansen M, *et al.* International standards for neurological classification of spinal cord injury (revised 2011). J Spinal Cord Med 2011;34(6):535–46.
13 Dittuno PL and Ditunno JF Jr. Walking index for spinal cord injury (WISCI II): scale revision. Spinal Cord 2001;39(12):654–6.
14 Linacre JM, Heinemann AW, Wright BD, Granger CV, Hamilton BB. The structure and stability of the Functional Independence Measure. Arch Phys Med Rehabil 1994;75:127–32.
15 Tsuji T, Sonoda S, Domen K, Saitoh E, Liu M, Chino N. ADL structure for stroke patients in Japan based on the functional independence measure. Am J Phys Med Rehabil. 1995;74(6):432–8.
16 Wirz M, Zemon DH, Rupp R, Scheel A, Colombo G, Dietz V, *et al.* Effectiveness of automated locomotor training in patients with chronic incomplete spinal cord injury: a multicenter trial. Arch Phys Med Rehabil 2005;86(4):672–80.
17 Labruyère R and van Hedel HJ. Strength training versus robot-assisted gait training after incomplete spinal cord injury: a randomized pilot study in patients depending on walking assistance. J Neuroeng Rehabil 2014;11:4.
18 Wu M, Landry JM, Schmit BD, Hornby TG, Yen SC. Robotic resistance treadmill training improves locomotor function in human spinal cord injury: a pilot study. Arch Phys Med Rehabil 2012;93(5):782–9.



The Journal of Spinal Cord Medicine

ISSN: 1079-0268 (Print) 2045-7723 (Online) Journal homepage: http://www.tandfonline.com/loi/yscm20

Active elbow flexion is possible in C4 quadriplegia using hybrid assistive limb (HAL®) technology: A case study

Yukiyo Shimizu, Hideki Kadone, Shigeki Kubota, Akira Ikumi, Tetsuya Abe, Aiki Marushima, Tomoyuki Ueno, Ayumu Endo, Hiroaki Kawamoto, Kousaku Saotome, Akira Matsushita, Akira Matsumura, Yoshiyuki Sankai, Yasushi Hada & Masashi Yamazaki

To cite this article: Yukiyo Shimizu, Hideki Kadone, Shigeki Kubota, Akira Ikumi, Tetsuya Abe, Aiki Marushima, Tomoyuki Ueno, Ayumu Endo, Hiroaki Kawamoto, Kousaku Saotome, Akira Matsushita, Akira Matsumura, Yoshiyuki Sankai, Yasushi Hada & Masashi Yamazaki (2017): Active elbow flexion is possible in C4 quadriplegia using hybrid assistive limb (HAL®) technology: A case study, The Journal of Spinal Cord Medicine, DOI: 10.1080/10790268.2017.1305036

To link to this article: http://dx.doi.org/10.1080/10790268.2017.1305036

Published online: 29 Mar 2017.

Submit your article to this journal

View related articles

View Crossmark data

Full Terms & Conditions of access and use can be found at
http://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=yscm20

Download by: [Yukiyo Shimizu] **Date:** 30 March 2017, At: 16:56

Check for updates

Research article

Active elbow flexion is possible in C4 quadriplegia using hybrid assistive limb (HAL®) technology: A case study

Yukiyo Shimizu [1], Hideki Kadone[2], Shigeki Kubota[3], Akira Ikumi [4], Tetsuya Abe[4], Aiki Marushima[5], Tomoyuki Ueno[1], Ayumu Endo[1], Hiroaki Kawamoto[6], Kousaku Saotome[2], Akira Matsushita [7], Akira Matsumura[5], Yoshiyuki Sankai[6], Yasushi Hada[1], Masashi Yamazaki[4]

[1]Department of Rehabilitation Medicine, University of Tsukuba Hospital, Tsukuba, Ibaraki 305–8576, Japan, [2]Center for Innovative Medicine and Engineering, University of Tsukuba Hospital, Tsukuba, Ibaraki 305–8576, Japan, [3]Division of Regenerative Medicine for Musculoskeletal System, Faculty of Medicine, University of Tsukuba, Tsukuba, Ibaraki 305–8575, Japan, [4]Department of Orthopaedic Surgery, Faculty of Medicine, University of Tsukuba, Tsukuba, Ibaraki 305–8575, Japan, [5]Department of Neurosurgery, Faculty of Medicine, University of Tsukuba, Tsukuba, Ibaraki 305–8575, Japan, [6]Faculty of Systems and Information Engineering, University of Tsukuba, Tsukuba, Ibaraki 305–8573, Japan, [7]Department of Neurosurgery, Ibaraki Prefectural University Hospital of Health Sciences, Inashiki-gun, Ibaraki 300–0331, Japan

Context: Patients with complete quadriplegia after high cervical spinal cord injury are fully dependent with activities of daily living. Assistive technology can improve their quality of life. We examined the use of a hybrid assistive limb for single joints (HAL-SJ) in a 19-year-old man with complete C4 quadriplegia due to chronic spinal cord injury to restore function of active elbow flexion. This is the first report on the use of the HAL-SJ in a patient with spinal cord injury.

Findings: The HAL-SJ intervention for each elbow was administered in 10 sessions. Clinical assessment using surface EMG was conducted to evaluate muscle activity of the trapezius, biceps brachii, infraspinatus, and triceps brachii muscle before, and during the 2nd, 3rd, 6th, and 9th interventions. Surface electromyography (EMG) before intervention showed no contraction in the upper arms, but in the bilateral trapezius. The HAL-SJ used motion intention from the right trapezius for activation. After the 6th and 7th session, respectively, biceps EMG showed that voluntary contraction and right elbow flexion could be performed by motion intention from the right biceps. After the 10th session, voluntary bicep contraction was possible. HAL-SJ treatment on the left elbow was performed using the same protocol with a similar outcome. After completing treatment on both upper extremities, both biceps contracted voluntarily, and he could operate a standard wheelchair for a short distance independently.

Conclusion: HAL-SJ intervention is feasible and effective in restoring elbow flexor function in a patient with C4 chronic spinal cord injury and complete quadriplegia.

Keywords: Hybrid assistive limb for single joint, Spinal cord injury, Complete quadriplegia, Active elbow flexion, Surface electromyography

Introduction

Individuals with complete quadriplegia from high cervical (around the level of C4) spinal cord injury (SCI) have extensive paralysis and are dependent for all aspects of their care, including activities of daily living (ADLs).[1] Neurological recovery, especially for patients with complete SCI, is rare.[2,3] Therefore, these patients' rehabilitation plan should include environmental control systems to compensate for ADL loss.[4,5]

Regaining limb function is consistently reported as high priority by patients with SCI.[6–8] Recently, assistive technology such as functional electrical stimulation (FES)[9–11] and brain computer interface (BCI)

Correspondence to: Yukiyo Shimizu MD, Department of Rehabilitation Medicine, University of Tsukuba Hospital, 2–1-1, Amakubo, Tsukuba, Ibaraki 305–8576, Japan. E-mail: shiniyukig@md.tsukuba.ac.jp

© The Academy of Spinal Cord Injury Professionals, Inc. 2017
DOI 10.1080/10790268.2017.1305036

technology[7,8,12–18] has been developed. The aim of FES is to activate individual paralyzed muscles. BCI enables patients to control assistive devices, such as robotic limbs, by using neural signals recorded directly from the brain. However, those two technologies are still in the research stage. Some types of FES require invasive medical procedures to implant electrodes necessary to activate deep muscle. Large systems are often needed.

Exoskeleton robots are available for therapeutic use, including the InMotion ARM,[19] WOTAS[20] and ReoGo.[21] The In-Motion ARM is a clinical version of MIT-MANUS.[22] However, these are large systems and therefore may be challenging for the user to physically manage. For application in a clinical setting, portable devices are preferable. The Myomo e100[23,24] is a portable upper limb therapeutic robot that has been used for patients with stroke.

The Hybrid Assistive Limb (HAL®) is a portable wearable robot that allows users to produce motion based on their voluntary drive and provides motion support to the lower limbs, of which we have previously reported experiences of its use on the lower extremity.[25–30] The HAL® Single Joint type (HAL®-SJ; Cyberdyne Inc., Ibaraki, Japan) is developed for elbow or knee joint motion support (Fig. 1). A small power unit on the lateral side of the joint consists of angular sensors and actuators, and the primary control system consists of a cybernic voluntary control (CVC), based on the motion intention using the bioelectric signals generated by the patient's muscle activities.[25]

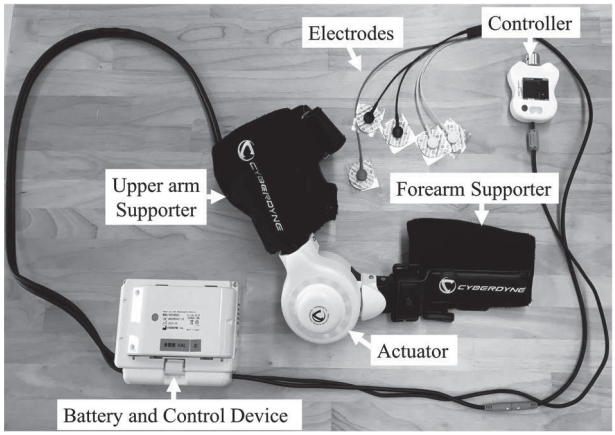


Figure 1 Hybrid assistive limb for single joint (HAL®-SJ). The HAL-SJ for the upper extremity is fitted with an upper arm supporter, forearm supporter, and small power unit placed laterally to the elbow. The power unit consists of angular sensor and an actuator. The controller is handheld and enables visual identification of bioelectric signals of the wearer. The whole system including electrodes for flexion, extension, and reference, and a control unit and battery.

To the best of our knowledge, the HAL-SJ has been utilized in 2 cases: a patient with acute stroke,[31] and postoperatively in a patient with total knee arthroplasty.[32] This is the first report on the use of HAL-SJ for a patient with chronic SCI.

Here, we used functional therapy to restore active elbow flexion using HAL-SJ in a patient with chronic SCI and C4 quadriplegia. We have also reported gait training in the same case using HAL for the lower limb.[30] This is another study on the same patient. This study was conducted with the approval of the Ethics Committee of the Tsukuba University Faculty of Medicine.

Case presentation

Patient characteristics

A 19-year-old man with chronic SCI due to cervical vertebral fracture-dislocation (C3/4) had complete quadriplegia. He presented to our hospital 3 years and 8 months after injury for HAL intervention. His neurological examination before intervention revealed muscle weakness with a manual muscle testing (MMT) score of 5/5 in the trapezius muscle and an MMT score of 0/5 in the deltoid muscle, biceps brachii, supraspinatus muscle, infraspinatus muscle (C5 level), and below. Several months prior, at a previous hospital, FES was performed; motor paralysis was unchanged following FES.

He also had severe sensory disturbances below the neck. A slight sense of pressure remained in his right upper extremity and lower extremities, but no sensation remained in other areas. Articular contracture was not present. No urinary bladder or bowel function remained. Results of the blood and urine tests were normal. He seldom experienced orthostatic hypotension in a sitting position. He had taken antispasmogenic and anticholinergic medications for 3 years after the injury. He required comprehensive care, including feeding, changing clothes, bathing, and egestion. He used a head-controlled electric wheelchair to move independently. Magnetic resonance imaging (MRI) before intervention showed a signal change (high signal at T2WI, low signal at T1WI) of the spinal cord at the level of C3/4 (Fig. 2).

Clinical evaluation before intervention showed the following: grade A (complete motor lesion) on the American Spinal Injury Association (ASIA) impairment scale (AIS), an ASIA motor score (upper and lower limb total) of 0 points, an ASIA sensory score for light touch of 62 points (right: 31 points; left: 31 points), a Barthel Index of 5/100 points, and a Total Functional Independence Measure score of 53/126

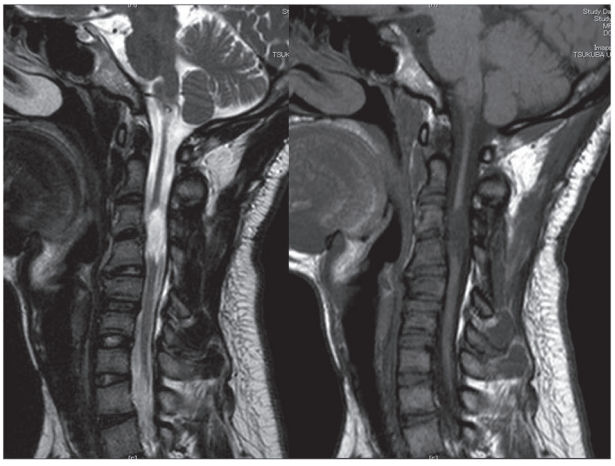


Figure 2 MRI findings before HAL-SJ intervention. Mid-sagittal section of T2-weighted and T1-weighted MR images before HAL intervention. The MR images show the signal changes in the spinal cord at the C3/4 level.

points (motor for wheelchair, 18/91 points; cognitive, 35/35 points).

HAL-SJ intervention

The patient received HAL-SJ intervention (Fig. 3) for the right upper arm 2 times per week for 5 weeks (10 sessions) in addition to standard physical and occupational therapy in the hospital. Physical therapy consisted of range of motion exercise for spasticity and standing exercises for orthostatic hypotension. Occupational therapy consisted of exercise with a portable spring balancer for maintaining a good upper arm position, and neck muscle training. He had undergone similar standard therapy for about 3 years prior to HAL intervention. Each session with the HAL lasted 50 minutes, including rest and the time required to attach and detach the device (5 minutes to attach and 5 minutes to detach). The remaining time was allocated as follows: about 20 minutes for elbow flexion and extension exercise, about 10 minutes for resting, and 10 minutes for evaluation before and after HAL intervention. A medical doctor was on staff and present in case of an emergency, a therapist and a co-operator attached and detached the HAL, and an engineer implemented motion analysis.

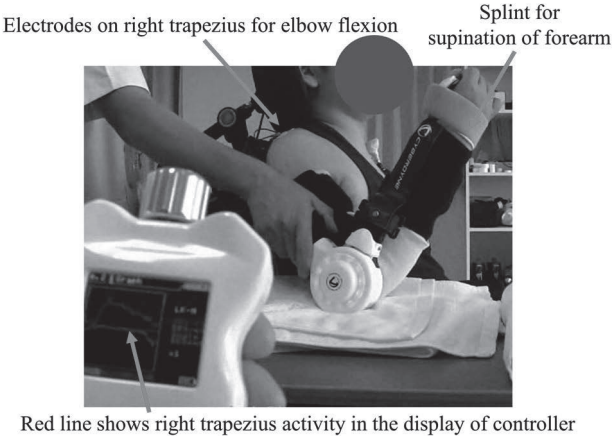


Figure 3 At the first HAL-SJ intervention. During the session, a therapist supported the patient's arm. A cock-up splint was used for maintaining the forearm in supination to align elbow flexion motion with the axis of the biceps muscle contraction. The display of the controller shows bioelectric signals from the right trapezius for elbow flexion as a red line.

A cock-up splint was used to keep the forearm supinated to fit the motion of the HAL-SJ to the axis of the biceps movement.

Twenty weeks after HAL-SJ intervention for the right upper extremity, intervention for the left upper extremity was performed for 12 weeks, once per 1 to 2 weeks (10 sessions) in the outpatient setting.

Clinical Assessment

Clinical assessments were conducted before and after intervention. A Trigno Lab wireless EMG system (Delsys, Massachusetts, USA) was used to evaluate muscle activity of the trapezius, biceps brachii, infraspinatus (ISP), and triceps brachii muscle before and during the 2nd, 3rd, 6th, and 9th intervention. Each muscle's activity was evaluated by the EMG which was collected at 2000Hz and filtered with a 30–400 Hz bandwidth passing filter; an activation envelop was computed by a 200 ms moving window average, using scripts on MATLAB 8.2 (Mathworks, Natick, MA, USA).

Results

Surface EMG before intervention showed no voluntary contraction in the bilateral upper arm, but in the bilateral trapezius (Fig. 4A). Elbow flexion could not be performed using HAL-SJ by placing the electrodes on the right biceps. Therefore, the electrodes for flexion were placed on the right trapezius and, for extension, on the left trapezius. Initially, voluntary right elbow flexion with HAL-SJ was performed by motion intention from the right trapezius in accordance with shoulder elevation. Over time, isometric contraction of the trapezius was performed; therefore, only elbow flexion was performed without shoulder elevation.

After the 6th session, an EMG of the biceps showed voluntary contraction (Fig. 4B). At the same time, the right ISP displayed voluntary contraction separately

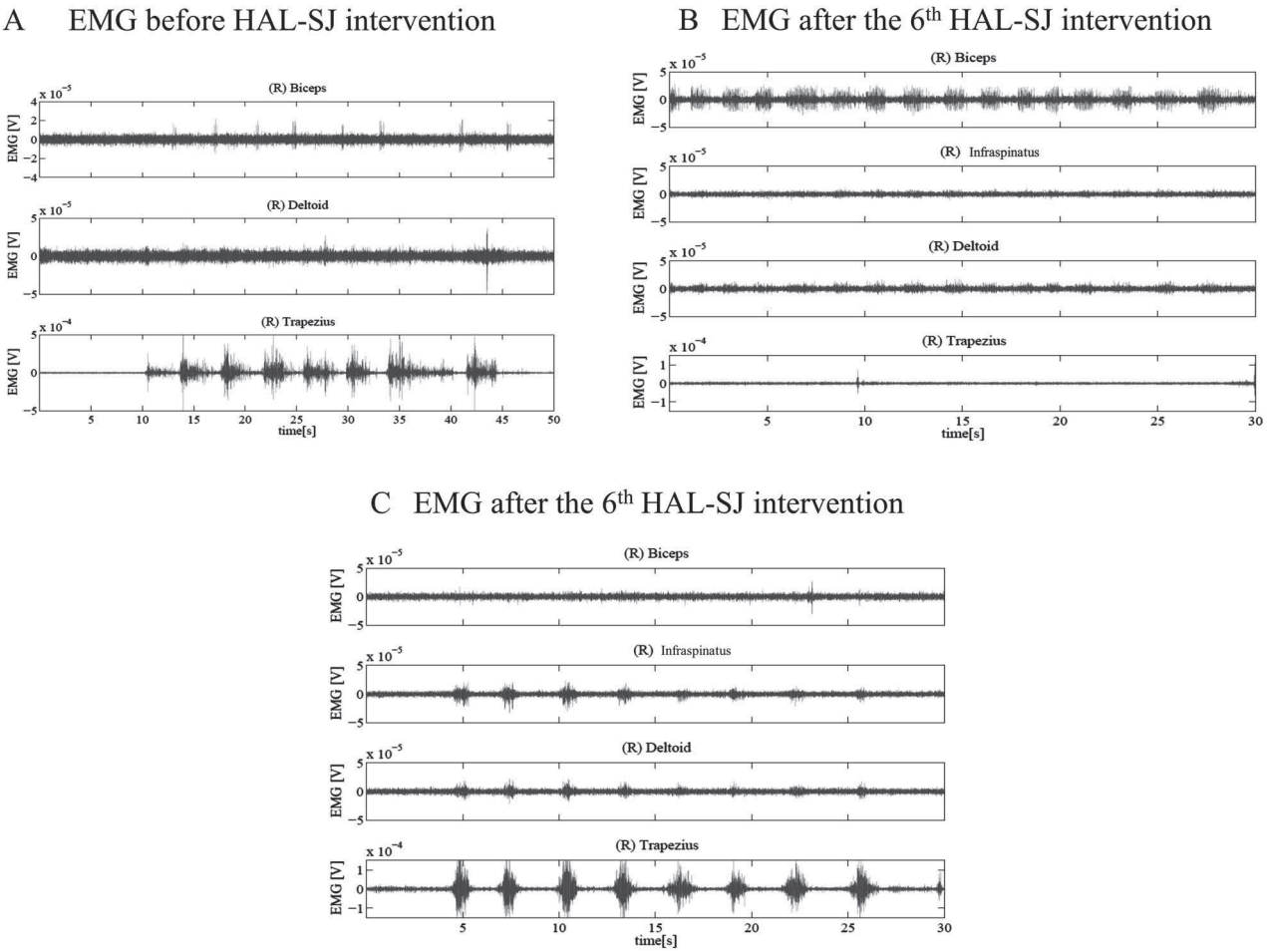


Figure 4 EMG in the right arm before and in the 6th HAL intervention. (A) EMG in the right arm before HAL-SJ intervention on the right side. There were voluntary contractions of the trapezius only. (B) EMG in the right arm after the 6th HAL-SJ intervention on the right side. There were voluntary contractions of the biceps brachii. (C) EMG in the right arm after the 6th HAL-SJ intervention on the right side. There was voluntary contraction of the infraspinatus and trapezius separate from biceps after the 6th HAL-SJ intervention on the right side.

from the right biceps (Fig. 4C). We placed the elbow flexion and extension electrodes on the right biceps and right triceps brachii, respectively, separately from the main HAL-SJ unit, to watch the movement of the HAL-SJ arm; this was done after a routine evaluation to confirm if the HAL could be triggered by the biceps muscle contraction to produce movement (see the linked video).

Right elbow flexion was observed through right biceps brachii contraction (Fig. 5). During the 7th session, voluntary right elbow flexion with HAL-SJ could be performed by placing the flexion electrodes for flexion on the right biceps. After the 10th intervention, he was able to contract the biceps voluntarily.

Following intervention on the right side, he was admitted to the hospital and continued to undergo standard physical and occupational therapy once every 1–2 weeks.

Twenty weeks after beginning intervention on the right side, intervention on the left side was started. At that time, it was difficult for him to voluntarily contract both biceps.

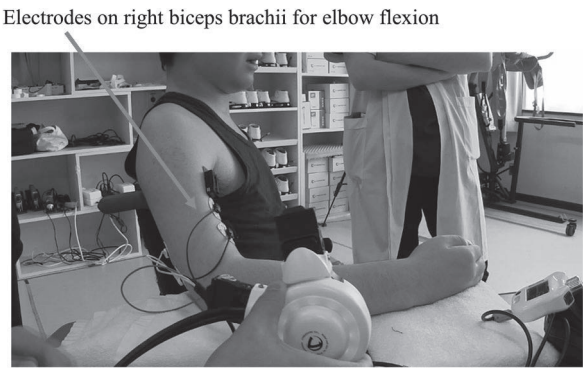


Figure 5 After the 6th HAL-SJ intervention. Electrodes for flexion were placed on the biceps. Elbow flexion was triggered by the right biceps.

Muscle activity before intervention showed bilateral trapezius and left ISP voluntary contraction. During the first session, motion intention for left elbow flexion was taken from the left trapezius. After the 1st session, the muscle activity revealed voluntary contraction of the right biceps, despite only treating the left side.

Before the 2nd session, muscle activity showed voluntary contraction of the left biceps; therefore, the electrodes for flexion were placed on the left biceps. Before the 3rd session, there was no voluntary contraction of the left biceps, and the electrodes for flexion was placed on the left trapezius; however, after the intervention, the left biceps contracted voluntarily. After that, motion intention from the left biceps was used for left elbow flexion in all interventions. While there was only a slight voluntary contraction on the left side after each intervention, voluntary contraction on the right side became stable after each intervention on the left side. The session progression is summarized in Fig. 6. No adverse events associated with HAL-SJ intervention occurred.

On clinical evaluation, Barthel Index and FIM scores remained unchanged. However, an increase in ASIA upper limb score from 0 to 2 was observed, along with an increase in MMT score of the bilateral biceps and bilateral ISP from 0 to 1.

Four months after completion of HAL intervention (1 year after HAL intervention initiation), the patient was able to voluntarily contract the bilateral biceps with right-sided dominance. After completion of HAL intervention, he underwent standard physical and occupational therapy once every 1 to 2 weeks, similar to the second (for the left side) intervention. He drove a standard wheelchair 10 meters by himself using elbow flexion during the clinical evaluation. This was done in the physical therapy room on a slightly uneven surface for about 2 minutes. We considered that this was not a practical setting; however, his progression of elbow flexion was evident.

Discussion

In this study, the HAL-SJ was used to produce active elbow flexion for a patient with complete quadriplegia from chronic SCI. The HAL is a wearable robotic device that can assist with movement according to the wearer's voluntary drive.[26] The HAL- SJ is a portable device, which is convenient for clinical setting use, even for bedridden patients.

The present case used motion intention from the trapezius to produce elbow joint motion; the trapezius is a valuable muscle that remains neurologically intact in a patient with high cervical chronic SCI. He could contract the bilateral biceps voluntarily after HAL-SJ intervention. Voluntary elbow flexion using the HAL-SJ might provide systematic feedback and is considered to have motor learning effects.

Dally and Ruff[12] describe the critical principles of motor learning for central nervous system plasticity as requiring five characteristics: near-normal movements, muscle activation driving movement practice, focused attention, repetition of desired movements, and training specificity. The motion using HAL-SJ, which is derived from volitional contraction of residual neurologically intact muscle, may allow plasticity to occur within the central nervous system.

FES is a type of assistive technology used for rehabilitation.[9–11] This mode was used in the biceps at the previous hospital in our patient; however, there was

		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Right elbow flexion	Pre HAL EMG	Bil.trapezius	Bil.trapezius	Bil.trapezius			Bil.trapezius			Bil.trapezius Rt. Biceps	
	Electrode for elbow flexion	Rt.trapezius	Rt.trapezius	Rt.trapezius	Rt.trapezius	Rt.trapezius	Rt.trapezius	Rt.biceps	Rt.biceps	Rt.biceps	Rt.biceps
	Post HAL EMG	Bil.trapezius	Bil.trapezius	Bil.trapezius			Bil.trapezius Rt. ISP Rt. Biceps			Bil.trapezius Bil. ISP Rt. Biceps	
Left elbow flexion	Pre HAL EMG	Bil.trapezius Bil. ISP	Bil.trapezius Bil. ISP Bil. Biceps	Bil.trapezius Bil. ISP Rt. Biceps			Bil.trapezius Bil. ISP Bil. Biceps			Bil.trapezius Bil. ISP Bil. Biceps	
	Electrode for elbow flexion	Lt.trapezius	Lt. biceps	Lt. trapezius	Lt. biceps	Lt. biceps	Lt. biceps	Lt. biceps	Lt. biceps	Lt. biceps	Lt. biceps
	Post HAL EMG	Bil.trapezius Bil. ISP Rt. Biceps	Bil.trapezius Bil. ISP Bil. Biceps	Bil.trapezius Bil. ISP Bil. Biceps			Bil.trapezius Bil. ISP Bil. Biceps			Bil.trapezius Bil. ISP Bil. Biceps	

Figure 6 A summary of the HAL-SJ intervention. There were stained Red words for the first findings in EMG, or changes in the place of electrodes. *ISP, infraspinatus.

no effect on active elbow flexion. Elbow flexion using the HAL-SJ had both visual and performance feedback, which were reported to be effective for motor learning.[14]

Mateo *et al*.[33] reviewed studies on motor imagery training, mainly grasping, for patients with tetraplegia due to cervical SCI. They state that change in motor performance and brain plasticity reflect functional and structural changes within the central nervous system, enabling the improvement of compensated movements.

In the present case, HAL-SJ intervention resulted in active biceps contraction and might cause functional changes in the central nervous system. Interestingly, after HAL-SJ intervention for the right upper extremity, the bilateral infraspinatus (a shoulder rotator) could be voluntarily contracted and, after intervention for the left upper extremity, the right biceps could be voluntarily contracted. This volitional control of C5 level muscles, paralyzed before HAL-SJ intervention, was substantial to suggest that plasticity occurs within the central nervous system.

There are some limitations in our study. We only evaluated muscle activity through surface EMG and did not measure brain activity. In the future, we intend to evaluate changes in the central nervous system by using near-infrared spectroscopy during HAL intervention or functional MRI before and after HAL intervention.

In this case, we investigated the feasibility of rehabilitation using the HAL-SJ in an individual with C4 quadriplegia, and confirmed that HAL-SJ intervention could be implemented safely and result in positive outcomes. No HAL-SJ intervention-related adverse events occurred.

To our knowledge, there is no report regarding HAL-SJ intervention for patients with SCI. In the current case, voluntary control of the bilateral biceps emerged after HAL-SJ intervention. He had been fully dependent with the exception of locomotion through a head-controlled electric wheelchair before HAL intervention. After the intervention, he was able to actively contract bilateral elbow flexors and drive a standard wheelchair for a short distance; this was not practical ambulation, but did indicate functional improvement.

Conclusion

The HAL-SJ enabled a patient with complete quadriplegia after chronic high cervical SCI to voluntarily contract the bilateral biceps. The HAL-SJ is feasible and effective in restoring elbow flexion allowing for functional enhancement in patients with chronic SCI.

Acknowledgements

We thank Mayuko Sakamaki and Yumiko Ito, Center for Innovative Medicine and Engineering (CIME), University of Tsukuba Hospital, for their excellent technical assistance.

Disclaimer statements

Declaration of Interest None.

Funding This study was supported by the Industrial Disease Clinical Research Grants of the Ministry of Health Labour and Welfare, Japan (14060101-01).

Ethics approval This study was conducted with approval from the Ethics Committee of the Tsukuba University Faculty of Medicine.

Informed consent Written informed consent was obtained from the patient for publication of this case report and accompanying images.

Supplementary material

Supplementary Material for this article available here: 10.1080/10790268.2017.1305036

ORCID

Yukiyo Shimizu http://orcid.org/0000-0001-7491-4516
Akira Ikumi http://orcid.org/0000-0001-6034-1593
Akira Matsushita http://orcid.org/0000-0003-2335-674X

References

1 Memberg WD, Polasek KH, Hart RL, Bryden AM, Kilgore KL, Nemunaitis GA, *et al.* Implanted neuroprosthesis for restoring arm and hand function in people with high level tetraplegia. Arch Phys Med Rehabil 2014;95(6):1201–11.e1
2 Kirshblum S, Millis S, McKinley W, Tulsky D. Late neurologic recovery after traumatic spinal cord injury. Arch Phys Med Rehabil 2004;85(11):1811–7.
3 Lim PA, Tow AM. Recovery and regeneration after spinal cord injury: a review and summary of recent literature. Ann Acad Med Singapore 2007;36(1):49–57.
4 McDonald DW, Boyle MA, Schumann TL. Environmental control unit utilization by high-level spinal cord injured patients. Arch Phys Med Rehabil 1989;70(8):621–3.
5 Craig A, Tran Y, McIsaac P, Boord P. The efficacy and benefits of environmental control systems for the severely disabled. Med Sci Monit 2005;11(1):Ra32–9.
6 Anderson KD. Targeting recovery: priorities of the spinal cord-injured population. J Neurotrauma 2004;21(10):1371–83.
7 Jackson A, Zimmermann JB. Neural interfaces for the brain and spinal cord--restoring motor function. Nat Rev Neurol 2012;8(12):690–9.
8 Collinger JL, Boninger ML, Bruns TM, Curley K, Wang W, Weber DJ. Functional priorities, assistive technology, and brain-computer interfaces after spinal cord injury. J Rehabil Res Dev 2013;50(2):145.
9 Hara Y, Obayashi S, Tsujiuchi K, Muraoka Y. The effects of electromyography-controlled functional electrical stimulation on upper extremity function and cortical perfusion in stroke patients. Clin Neurophysiol 2013;124(10):2008–15.

10 Naito A, Shimizu Y, Handa Y, Ichie M, Hoshimiya N. Functional anatomical studies of the elbow movements. I. Electromyographic (EMG) analysis. Okajimas Folia Anat Jpn 1991;68(5):283–8.
11 Shimada Y, Sato K, Kagaya H, Konishi N, Miyamoto S, Matsunaga T. Clinical use of percutaneous intramuscular electrodes for functional electrical stimulation. Arch Phys Med Rehabil 1996;77(10):1014–8.
12 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.
13 Birbaumer N, Cohen LG. Brain-computer interfaces: communication and restoration of movement in paralysis. J Physiol 2007; 579(Pt 3):621–36.
14 Buch E, Weber C, Cohen LG, Braun C, Dimyan MA, Ard T, *et al.* Think to move: a neuromagnetic brain-computer interface (BCI) system for chronic stroke. Stroke 2008;39(3):910–7.
15 Courtine G, Micera S, DiGiovanna J, del R Millán J. Brain–machine interface: closer to therapeutic reality?. Lancet 2013;381 (9866):515–7.
16 Daly JJ, Wolpaw JR. Brain-computer interfaces in neurological rehabilitation. Lancet Neurol 2008;7(11):1032–43.
17 Dobkin BH. Brain-computer interface technology as a tool to augment plasticity and outcomes for neurological rehabilitation. J Physiol 2007;579(Pt 3):637–42.
18 Cincotti F, Mattia D, Aloise F, Bufalari S, Schalk G, Oriolo G, *et al.* Non-invasive brain–computer interface system: Towards its application as assistive technology. Brain Res Bull 2008;75(6): 796–803.
19 Duret C, Courtial O, Grosmaire AG, Hutin E. Use of a robotic device for the rehabilitation of severe upper limb paresis in subacute stroke: exploration of patient/robot interactions and the motor recovery process. BioMed Res Int 2015;2015:482389.
20 Rocon E, Belda-Lois JM, Ruiz AF, Manto M, Moreno JC, Pons JL. Design and validation of a rehabilitation robotic exoskeleton for tremor assessment and suppression. IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng 2007;15(3):367–78.
21 Bovolenta F, Goldoni M, Clerici P, Agosti M, Franceschini M. Robot therapy for functional recovery of the upper limbs: a pilot study on patients after stroke. J Rehabil Med 2009;41(12):971–5.
22 Krebs HI, Volpe BT, Aisen ML, Hogan N. Increasing productivity and quality of care: robot-aided neuro-rehabilitation. J Rehabil Res Dev 2000;37(6):639–52.
23 Stein J. e100 NeuroRobotic system. Expert Rev Med Devices. 2009;6(1):15–9.
24 Page SJ, Hill V, White S. Portable upper extremity robotics is as efficacious as upper extremity rehabilitative therapy: a randomized controlled pilot trial. Clin Rehabil 2013;27(6):494–503.
25 Kawamoto H, Sankai Y. Power assist method based on Phase Sequence and muscle force condition for HAL. Advanced Robotics. 2005;19(7):717–34.
26 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.
27 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.
28 Fujii K, Abe T, Kubota S, Marushima A, Kawamoto H, Ueno T, *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 2016:1–7. doi:10.1080/10790268.2016.1142056.
29 Fujii K, Abe T, Kubota S, Marushima A, Kawamoto H, Ueno T, Matsushita A, *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 2016:1–7. doi:10.1080/10790268.2016.1142056.
30 Ikumi A, Kubota S, Shimizu Y, Kadone H, Marushima A, Ueno T, *et al.* Decrease of spasticity after hybrid assistive limb® training for a chronic spinal cord injury patient with C4 quadriplegia. J Spinal Cord Med 2016: 1–6. doi:10.1080/ 10790268.2016.1225913.
31 Fukuda H, Morishita T, Ogata T, Saita K, Hyakutake K, Watanabe J, *et al.* Tailor-made rehabilitation approach using multiple types of hybrid assistive limb robots for acute stroke patients: A pilot study. Assist Technol 2016;28(1):53–6.
32 Yoshioka T, Sugaya H, Kubota S, Onishi M, Kanamori A, Sankai Y, *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.
33 Mateo S, Di Rienzo F, Bergeron V, Guillot A, Collet C, Rode G. Motor imageryreinforces brain compensation of reach-to-grasp movement after cervical spinalcord injury. Front Behav Neurosci 2015;9:234.

NeuroRehabilitation 40 (2017) 87–97
DOI:10.3233/NRE-161393
IOS Press

Gait training with Hybrid Assistive Limb enhances the gait functions in subacute stroke patients: A pilot study

Kenichi Yoshikawa[a,*], Masafumi Mizukami[b], Hiroaki Kawamoto[c], Ayumu Sano[a], Kazunori Koseki[a], Kumiko Sano[a], Yasutsugu Asakawa[b], Yutaka Kohno[d], Kei Nakai[d,e], Masahiko Gosho[f] and Hideo Tsurushima[e]

[a]*Department of Physical Therapy, Ibaraki Prefectural University of Health Sciences Hospital, Ami Ibaraki, Japan*
[b]*Department of Physical Therapy, Ibaraki Prefectural University of Health Sciences, Ami Ibaraki, Japan*
[c]*Faculty of Systems and Information Engineering, University of Tsukuba, Tsukuba Ibaraki, Japan*
[d]*Department of Neurology, Ibaraki Prefectural University of Health Sciences Hospital, Ami Ibaraki, Japan*
[e]*Faculty of Medicine, University of Tsukuba, Tsukuba Ibaraki, Japan*
[f]*Department of Clinical Trial and Clinical Epidemiology, Faculty of Medicine, University of Tsukuba, Tsukuba Ibaraki, Japan*

Abstract.
BACKGROUND: The robotic Hybrid Assistive Limb (HAL) provides motion according to the wearer's voluntary activity. HAL training effects on walking speed and capacity have not been clarified in subacute stroke.
OBJECTIVES: To determine improvement in walking ability by HAL and the most effective improvement measure for use in future large-scale trials.
METHODS: Sixteen first-ever hemiplegic stroke patients completed at least 20 sessions over 5 weeks. Per session, the experimental group received no more than 20 min of gait training with HAL (HT) and 40 min of conventional physiotherapy, whereas the control group received at least 60 min of conventional physiotherapy. Primary outcome was maximum walking speed (MWS).
RESULTS: The change in MWS from baseline at week 5 was 11.6 ± 10.6 m/min (HAL group) and 2.2 ± 4.1 m/min (control group) (adjusted mean difference = 9.24 m/min, 95% confidence interval 0.48–18.01, $P = 0.040$). In HAL subjects there were significant increases in Self-selected walking speed (SWS; a secondary outcome) and in step length (a secondary outcome) at MWS and SWS compared with controls.
CONCLUSIONS: HT improved walking speed in hemiplegic sub-acute stroke patients. In future, randomized controlled trials are needed to confirm the utility of HT.

Keywords: Hybrid Assistive Limb, robot-assisted gait training, stroke

1. Introduction

Stroke is a major cause of walking disability worldwide (Feigin, Lawes, Bennett, Barker-Collo, & Parag, 2009). More than 60% of stroke patients have walking disability and approximately 50% find it impossible to walk at disease onset (Jorgensen, Nakayama, Raaschou, & Olsen, 1995). Walking function in stroke patients, including walking speed and gait symmetry, are poorer than in the healthy population (Kollen, Kwakkel, & Lindeman, 2006; Patterson, Gage, Brooks, Black, & McIlroy, 2010a,

*Address for correspondence: Kenichi Yoshikawa, 4733 Ami, Ami-Machi, Inashiki-County, Ibaraki 300-0394, Japan. Tel.: +81 29 888 9216; Fax: +81 29 888 9279; E-mail: yoshikawak@ami.ipu.ac.jp.

1053-8135/17/$35.00 © 2017 – IOS Press and the authors. All rights reserved

2010b; Perry, Garrett, Gronley, & Mulroy, 1995; Suzuki, Imada, Iwaya, Handa, & Kurogo, 1999). Improving the walking ability of stroke patients is therefore an important goal, and various interventions have been tested in the past. In recent years, task-specific training, such as bodyweight-supported treadmill training and a combination of treadmill training and functional electric stimulation, has been recommended from the perspective of recovery of neuroplasticity (Langhorne, Bernhardt, & Kwakkel, 2011; Langhorne, Coupar, & Pollock, 2009; Peurala, Karttunen, Sjogren, Paltamaa, & Heinonen, 2014). However, further training methods need to be developed to promote neuroplasticity and motor learning (Bowden, Woodbury, & Duncan, 2013; Krakauer, Carmichael, Corbett, & Wittenberg, 2012).

Robot-assisted training—a type of task-oriented training—has been developed since the early 2000 s. In a systematic review, Mehrholz, Elsner, Werner, Kugler, and Pohl (2013a, 2013b) reported that patients who receive robot-assisted gait training (RAGT) in combination with physiotherapy after stroke are more likely to achieve independent walking than people who receive gait training without these devices. However, they concluded that this apparent benefit for patients was not supported by the secondary outcomes associated with improvements in walking velocity or walking capacity.

For motor learning of a new task, training that incorporates active participation, whereby the subject voluntarily produces a movement, is thought to be essential for inducing changes in motor performance, cortical activity, and neuroexcitability (Lotze, Braun, Birbaumer, Anders, & Cohen, 2003; Pennycott, Wyss, Vallery, Klamroth-Marganska, & Riener, 2012). However, patient voluntary contribution during most robot-assisted walking has been limited so far, and devices that incorporate active participation are required (Dobkin, 2009; Pennycott et al., 2012).

The Hybrid Assistive Limb (HAL), a robot-assisted training device, was developed by Cyberdyne Corporation (Tsukuba, Japan). HAL is a wearable robot that interactively provides motion according to the wearer's voluntary drive (Kawamoto et al., 2013). Details of the HAL system have been reported in preliminary research (Kawamoto & Sankai, 2002; Kawamoto et al., 2010; Suzuki, Mito, Kawamoto, Hasegawa, & Sankai, 2007). HAL detects the bioelectrical signals generated by the patient's muscle activity or the floor-reaction-force signals caused by the patient's intended weight shifts, or both. HAL enables locomotor training with voluntary drive, and it has the advantages of both voluntary drive and ambulatory performance. Most other exoskeletons use autonomously generated predefined motion. In contrast, HAL generates motion in response to the wearer's voluntary drive. The wearer operates HAL by adjusting his or her muscle activity. Thus HAL is able to conduct locomotor training by providing motion support in response to the user's volition. 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 an actual ambulatory environment. Clinical trials of gait training using HAL (HAL training; HT) for stroke patients have been already conducted in the chronic stage (Kawamoto et al., 2013; Kubota et al., 2013) and during convalescence (Nilsson et al., 2014; Watanabe, Tanaka, Inuta, Saitou, & Yanagi, 2014) and clinical safety has been confirmed in these studies. However, a systematic review of preliminary research on HT alone reported that reliable clinical trials deserving of meta-analysis had not yet been conducted (Wall, Borg, & Palmcrantz, 2015). The trial by Watanabe et al (2014) has been the only randomized controlled trial comparing HT and conventional gait training for 20 min a day, three times a week in a group of 22 stroke patients in the subacute stage. Their evaluation of walking independence, walking speed, balance function, lower limb motor function, and lower limb muscle strength revealed that only walking independence (functional ambulation category; FAC) showed significant improvement. This result was similar to the conclusions of the above-mentioned systematic reviews of RAGT by Mehrholz et al. (2013b).

As Watanabe et al. indicated, the most effective number and frequency of HT training sessions have not yet been established. According to a review of clinical trials of RAGT, however, at least 20 training sessions over 4 weeks have been used in most clinical trials; in two-thirds of the studies in which only 10 to 12 sessions were used, the efficacy of training in the experimental group could not be confirmed (Schwartz & Meiner, 2015). Therefore, it may be possible that the small number of training sessions used in the clinical trials of Watanabe et al. influenced their finding that HT was efficacious only for improving walking independence.

In the subacute stroke phase recovery varies widely among individuals (Hillis & Tippett, 2014) degree of recovery is associated with severity of paralysis (Ward & Cohen, 2004); level of activities of daily

living (ADL) (Jørgensen et al., 1995; Jorgensen et al., 1995; Stineman & Granger, 1998; Suzuki, Majima, Tsurukawa, & Imasuzuki, 2004; Ween, Alexander, D'Esposito, & Roberts, 1996) in the early days after onset; and age (Kugler, Altenhoner, Lochner, Ferbert, & Hessian Stroke Data Bank Study Group, 2003; Prabhakaran et al., 2007; Tokunaga et al., 2014) (although opinion is divided as to whether age is in fact associated with recovery after stroke). Also, in the stroke recovery process, the area activated vicariously by the brain differs depending on the area and volume of cerebral damage (Ward & Cohen, 2004). Stinear, Byblow, and Ward (2014) reported that there is currently no predictive algorithm for the recovery of lower limb function, although recent evidence indicates that assessment of motor-evoked potential and measurement of fractional anisotropy by diffusion tensor imaging could be of some use.

As above, various factors are connected with functional recovery of stroke patients in the subacute phase. Intervention studies during the early period of recovery in stroke patients admitted to convalescent hospitals or wards may need to be multicenter and large-scale. Wall et al. (2015), the authors of the above-mentioned systematic review, pointed out that post-acute studies are challenging and expensive, because they have to consider not only the impact of spontaneous recovery early after the event but also post-acute health problems.

Therefore, to make it easy to find an effect, we intervened with HAL after the recovery rate of walking ability had reached a plateau in standard rehabilitation. The purpose of our study was to determine the improvement effect of HT on walking ability and to work out the most effective measure for use in a later large-scale trial.

2. Method

2.1. Subjects

Subjects were recruited from an inpatient rehabilitation unit at Ibaraki Prefectural University of Health Sciences Hospital, Japan. All subjects were admitted to our hospital between October 2013 and August 2015 through acute care hospitals to receive acute medical care and acute rehabilitation.

Inclusion criteria were diagnosis of first infarction or hemorrhage with hemiparesis and, for suitability for HAL, height from 150 to 185 cm and weight from 40 to 80 kg. Exclusion criteria were subarachnoid hemorrhage; high-risk heart disease; uncontrollable or severe high blood pressure; severe chronic respiratory disease; severe diabetes mellitus; severe consciousness disorder; severe receptive aphasia; severe cognitive deficit; neuromuscular disorder; marked ataxia; severe orthopedic disease of the lower limbs; significant limitation of range of motion of a lower limb joint; other need for severe risk control in physical therapy; judgment by a medical doctor that intervention would be difficult; or class 4 (independent walking inside the hospital) or class 5 (independent outdoor walking) on the Functional Ambulation Categories Classification (FAC). After having obtained the permission of the chief medical doctor treating each subject, we explained the purpose of the study to the patients by document and word of mouth and obtained written consent from all patients or their legal representatives. After having met the criteria for intervention start, subjects who withdrew their consent; had problems with pain during continuous gait training; manifested a risk of heart disease; developed new epileptic seizures; were extremely easily fatigued; were discharged from hospital before the start of intervention; or were able to walk independently outdoors without a cane or orthosis were excluded. This study was not a randomized clinical trial. Subjects admitted between October 2013 and June 2014 were assigned to the intervention group, and those admitted between July 2014 and July 2015 were assigned to the control group. The second period started straight after the first, without pause. The study design is presented in Fig. 1. The ethics committee of Ibaraki Prefectural University of Health Sciences approved the study, which was part of a research project, the protocol of which was registered with the University Hospital Medical Information Network Clinical Trials Registry (UMIN 000012760).

2.2. Decision on intervention initiation time

To determine when to start the intervention, we measured the subjects' 10-m maximum walking speed (MWS) once a week from the time of admission to our hospital onward. To smooth out individual variabilities, the simple moving average (SMA) of walking speed in the preceding 3 weeks was then calculated. To assess the improvement rate, we calculated the change in the rate by dividing the difference between the present SMA and the previous week's SMA by the previous SMA. We intervened at a time when the rate of improvement of MWS was stable.

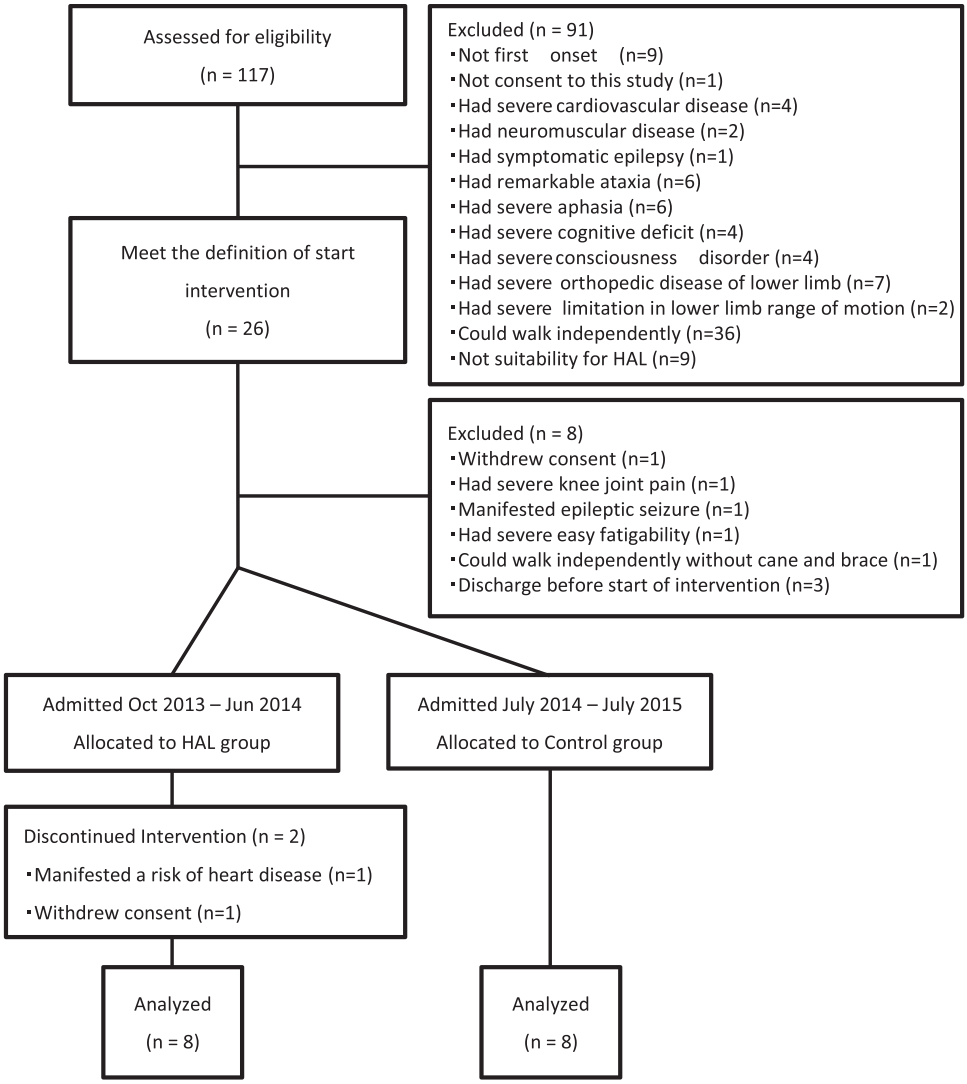


Fig. 1. Flow chart of subject participation.

We defined this as occurring when the change in the rate was less than 10% in the first week and 5% in the second and third weeks consecutively. We then monitored whether or not the change in rate was stable for 3 consecutive weeks. After confirming that this definition had been met, we started the intervention.

2.3. Intervention

The single-leg version of HAL was placed on the subject's paretic side. To prevent falls, the HAL attached to the patient was connected to a mobile suspension system (All-In-One Walking Trainer, Ropox A/S, Næstved, Denmark) without the patient bearing weight (to prevent falls) (Fig. 2). During the intervention, gait training was implemented at a speed judged by the therapists to be as fast as possible while still maintaining good gait posture on level ground. HT was done 4 or 5 times a week for 5 weeks. One gait training session with HAL took no more than 20 min a day, excluding the device-fitting time and rest time. In consideration of variations in the physical condition of the subjects and the occurrence of public holidays, the total number of interventions ranged from 20 to 25. When we had reached this number range, the intervention was considered complete.

During each training session, walking was continuously assisted by HAL. The design and control system for HAL have been described in detail elsewhere (Kawamoto & Sankai, 2002; Kawamoto et al.,



Fig. 2. Walking training with HAL and a mobile suspension system.

2010; Suzuki et al., 2007). The exoskeletal frame was fixed to the pelvis and the lower limbs by thigh and lower leg cuffs. Active actuators were installed at the hip and knee joints and generated assistive extension or flexion torque of these joints. HAL has two control systems, namely Cybernic Voluntary Control (CVC) mode and Cybernic Autonomous Control mode (CAC) (Suzuki et al., 2007). CVC mode drives the amount and timing of the assistive torque provided to each joint for walking on the basis of bioelectrical signals from the flexor and extensor muscles at the hip and knee (Kawamoto & Sankai, 2002). The CAC mode can autonomously generate torque according to the walking pattern by referring to information from the floor reaction force. We used the CVC mode. The gain in assistive torque at each joint in response to these bioelectrical signals was controlled by a therapist so that the walk pattern was as normal and symmetrical as possible. The physical therapists who conducted the HT had attended a class in safe use of the HAL robot suit and had at least 2 years' experience in using HAL. The physical therapist directed the subject to walk with as great an effort as possible at the start of HT. After confirmation that the subject's walking pattern was stable after the start of training, we induced the maximum speed possible at which the patient could maintain a smooth walk with HAL assistance.

During the HT intervention period in the intervention group (HAL group), subjects received no more than 40 min per day of conventional physical therapy and received a total HT walk time of no more than 20 min. In an equivalent period during an intervention period, control group subjects were provided with conventional physical therapy for 60 min or more a day and 5 sessions or more a week for 5 weeks.

2.4. Outcome measures

The primary outcome was Maximum Walking Speed (MWS). The primary outcome was evaluated at the start of intervention, once a week in the intervention period, and at the end of intervention. Time taken to cover the intermediate 10 m of a total distance of 16 m was measured; subjects were allowed 3 m for acceleration and 3 m for deceleration. Time was measured with an electronic stopwatch. Measurement was performed three times and the fastest time used.

Secondary outcomes were the 2-min walk test (2MT), self-selected walking speed over 10 m (SWS), FAC, Fugl-Meyer Assessment of the lower extremity (FMA), Berg Balance Scale (BBS), Functional Independence Measure (FIM), gait asymmetry ratio (AR), cadence at MWS and SWS, and mean step length (SL) at MWS and SWS. Secondary outcomes were evaluated at the start and end of intervention. We set a walk course of 40 m in the physical therapy room to measure 2MT. We started the walk with a signal and measured the distance walked in 2 min by using a digital measuring wheel (DWM-190P, STS Corporation, Nagoya, Japan). Walking speed was self-selected. In the 2MT, subject started from the same starting line as used in the MWS. During the 2MT, we also measured the time taken to cover the intermediate 10 m with a stopwatch, as we had done in the MWS, and calculated the SWS. The evaluator judged FAC by examining the degree of independence in walking during the walk tests. The assessment of the FIM was taken from the latest medical record, which was evaluated regularly by the attending nurse, the charge physical therapist, and an occupational therapist. By using the following formula, AR was calculated from the paretic side single-support time and the non-paretic-side single-support time, which were obtained from the gait analysis during SWS measurement: (Hsu, Tang, & Jan, 2003; Michael D Lewek, Bradley, Wutzke, & Zinder, 2014; Lewek & Randall, 2011; Patterson et al., 2010b).

$$AR = \frac{\text{non-paretic side single support time}}{\text{paretic side single support time}}$$

We videoed subjects with a camera (Sony HDR-CX 390, Tokyo, Japan; sampling rate 30 Hz) for gait analysis from the sagittal plane and the frontal plane. We took the sagittal plane video from a position on the paretic side that was 5 m away from, and at angle to, the course center, such that 5 m of the center of the walk course fitted into the angle of view. The frontal plane video was captured from the right front of the subjects. The videos were analyzed by using two-dimensional movement analysis software (Frame DIAS-V, DKH, Tokyo). The frame numbers of the paretic and non-paretic limb swing phase (as the opposite of the single support time on the other side) from the point of sole off to the point of sole contact were judged and the AR calculated from the two times. This analysis was conducted over 1 min for three gait cycles, and the mean was taken as the representative value. To calculate walking rate and SL, the number of steps in the 10-m measurement section of the MWS or SWS test was counted.

2.5. Statistical analysis

Descriptive statistics are presented as means ± standard deviation (SD) or medians (range: 25% to 75%) or number (%). Differences between the HAL and control groups in terms of subject characteristics at baseline were analyzed by using an unpaired *t*-test or the Wilcoxon's rank sum test, as appropriate, for continuous variables and Fisher's exact test for categorical variables. The change scores at week 5 from baseline in the primary and secondary outcomes were analyzed by using analysis of covariance (ANCOVA), including group as a factor and baseline value as a covariate. All analyses were performed with SPSS version 22.0 (IBM SPSS Statistics version 22.0, USA). Statistical significance was set at $P < 0.05$.

3. Results

One-hundred-seventeen patients were admitted to our rehabilitation hospital post hemiplegic stroke and assessed for eligibility during the test periods. Ninety-one subjects met the exclusion criteria on admission, and eight subjects were excluded after having met the criteria for the start of intervention. Among the 10 subjects allocated to the HAL group, 1 withdrew consent and 1 could not continue rehabilitation because of manifestation of a risk of heart disease. Sixteen subjects were ultimately analyzed (Fig. 2).

All baseline characteristics did not differ significantly between the two groups, although the quantity of standard rehabilitation during intervention in the control group was somewhat larger than that including HT in the HAL group (Table 1).

The change in MWS from baseline at week 5, which was the primary endpoint, was 11.6 ± 10.6 m/min for the HAL group and 2.2 ± 4.1 m/min for the control group; there was a significant difference between the two groups (adjusted mean difference = 9.24; 95% confidence interval (CI) 0.48–18.01; $P = 0.040$) (Table 2). In the group comparison of changes in secondary outcomes, the HAL group had a large and significant increase in SWS (difference = 7.34 m/min, 95% CI 1.75–12.93, $P = 0.014$), SL at MWS (difference = 0.06 m, 95% CI 0.02–0.11, $P = 0.008$), and SL at SWS (difference = 0.05 m, 95% CI 0.00–0.10, $P = 0.037$) (Table 2). In the HAL group, SWS, MWS, and 2MT increased in similar ways during the 5-week intervention period (Fig. 3).

Table 1
Characteristics of subjects at baseline

Characteristics		HAL group ($n = 8$)	Control group ($n = 8$)	*P*
Age		58.6 ± 16.9	62.6 ± 11.5	0.59*
Sex	Male	5	6	1.00†
	Female	3	2	
Time since stroke at the start of intervention (day)		132.6 ± 18.5	129.6 ± 23.3	0.78*
Type of stroke	Hemorrhagic	5	6	1.00†
	Ischemic	3	2	
Side of paresis	Right	5	4	1.00†
	Left	3	4	
Quantity of Physical Therapy during intervention period including HT (h)‡		27.7 ± 1.83‡	32.9 ± 7.42	0.09*

Values are n or mean ± SD. *Unpaired *t* test. †Fisher's exact test. ‡Including HAL training only in HAL group.

Table 2
Differences between groups for all outcomes

Response	Visit	HAL group ($n = 8$)	Control group ($n = 8$)	Diff 95% CI	P
MWS (m/min)	Pre	49.8 ± 20.1	47.9 ± 24.9		
	Post	61.4 ± 26.6	50.1 ± 25.0		
	Diff	11.6 ± 10.6	2.2 ± 4.1	9.24 (0.48, 18.01)	0.040*
SWS (m/min)	Pre	38.6 ± 17.2	36.6 ± 20.3		
	Post	50.0 ± 20.3	40.6 ± 20.6		
	Diff	11.5 ± 5.4	4.0 ± 4.7	7.34 (1.75, 12.93)	0.014*
2MT (m)	Pre	78.9 ± 33.3	69.7 ± 33.9		
	Post	100.1 ± 40.6	80.1 ± 38.3		
	Diff	21.1 ± 12.4	10.4 ± 8.9	9.46 (–1.59, 20.5)	0.087
FAC	Pre	3.1 ± 0.8	3.1 ± 0.6		
	Post	3.5 ± 0.9	3.4 ± 0.5		
	Diff	0.4 ± 0.5	0.3 ± 0.5	0.13 (–0.40, 0.65)	0.614
FMA	Pre	23.8 ± 3.7	22.9 ± 7.4		
	Post	24.5 ± 4.3	23.6 ± 6.9		
	Diff	0.8 ± 1.5	0.8 ± 1.2	0.03 (–1.45, 1.52)	0.965
BBS	Pre	46.4 ± 6.6	43.8 ± 9.8		
	Post	48.8 ± 7.8	43.8 ± 8.4		
	Diff	2.4 ± 3.4	0.0 ± 2.9	2.65 (–0.84, 6.13)	0.125
FIM	Pre	76.6 ± 9.0	69.1 ± 11.9		
	Post	79.5 ± 8.1	71.5 ± 11.6		
	Diff	2.9 ± 2.7	2.4 ± 2.6	1.13 (–1.90, 4.17)	0.434
AR at SWS	Pre	1.60 ± 0.30	1.50 ± 0.45		
	Post	1.48 ± 0.21	1.67 ± 0.55		
	Diff	–0.12 ± 0.26	0.18 ± 0.27	–0.28 (–0.58, 0.01)	0.057
Cadence at MWS (steps/min)	Pre	98.5 ± 20.7	100.5 ± 37.1		
	Post	105.6 ± 21.6	105.1 ± 36.9		
	Diff	7.1 ± 10.7	4.6 ± 5.0	2.43 (–6.85, 11.71)	0.581
Cadence at SWS (steps/min)	Pre	84.4 ± 17.9	84.7 ± 26.5		
	Post	96.2 ± 19.2	93.7 ± 29.0		
	Diff	11.8 ± 3.1	9.0 ± 7.9	2.78 (–3.83, 9.38)	0.380
SL at MWS (m)	Pre	0.49 ± 0.12	0.46 ± 0.15		
	Post	0.56 ± 0.17	0.47 ± 0.17		
	Diff	0.07 ± 0.06	0.00 ± 0.02	0.06 (0.02, 0.11)	0.008**
SL at SWS (m)	Pre	0.44 ± 0.13	0.42 ± 0.15		
	Post	0.51 ± 0.15	0.44 ± 0.16		
	Diff	0.07 ± 0.05	0.02 ± 0.04	0.05 (0.00, 0.10)	0.037*

Abbreviations: MWS, Maximum walking speed; SWS, Self selected walking speed; FAC, functional ambulation categories classification; FMA, Fugl-Meyer Assessment of Motor Recovery after Stroke; BBS, Berg Balance Scale; FIM, Functional independence measure; AR, Asymmetry ratio; SL, Step length. Analyzed by using ANCOVA including group as a factor and baseline as a covariate. *$P < 0.05$, **$P < 0.01$.

4. Discussion

The HAL group had a significantly greater increase in MWS than the control group during the intervention period. Conventional physical therapy plus HT improved MWS more than did conventional physical therapy. SWS also significantly increased. Improvement in walking speed of hemiplegic stroke patients is connected directly to ADL and social participation (Perry et al., 1995; Schmid et al., 2007). The increases in MWS and SWS by HT were socially significant. Therefore, walking speed was found to be effective outcome measure in the design of this study.

Furthermore, we found increases in SL at MWS and SWS with improvement in walking ability. Goldie, Matyas, and Evans (2001) reported that subjects with stroke spent more time in the two double-limb support (DLS) phases and in unaffected single limb support (SLS) than did control healthy subjects. This extended duration contributed to low gait speed; if the goal of treatment is to increase gait velocity and to improve gait pattern, then treatment strategies should be directed toward reducing the two DLS phases and the unaffected SLS. In addition, weight shift to the paretic side is essential in walking, as it allows the non-paretic limb to be moved and, consequently, a step to be taken (Perry & Davids, 1992). The ability to maintain single-limb support is an important determinant of gait stability (Gunes, 2007; Perry & Davids, 1992). Thus,

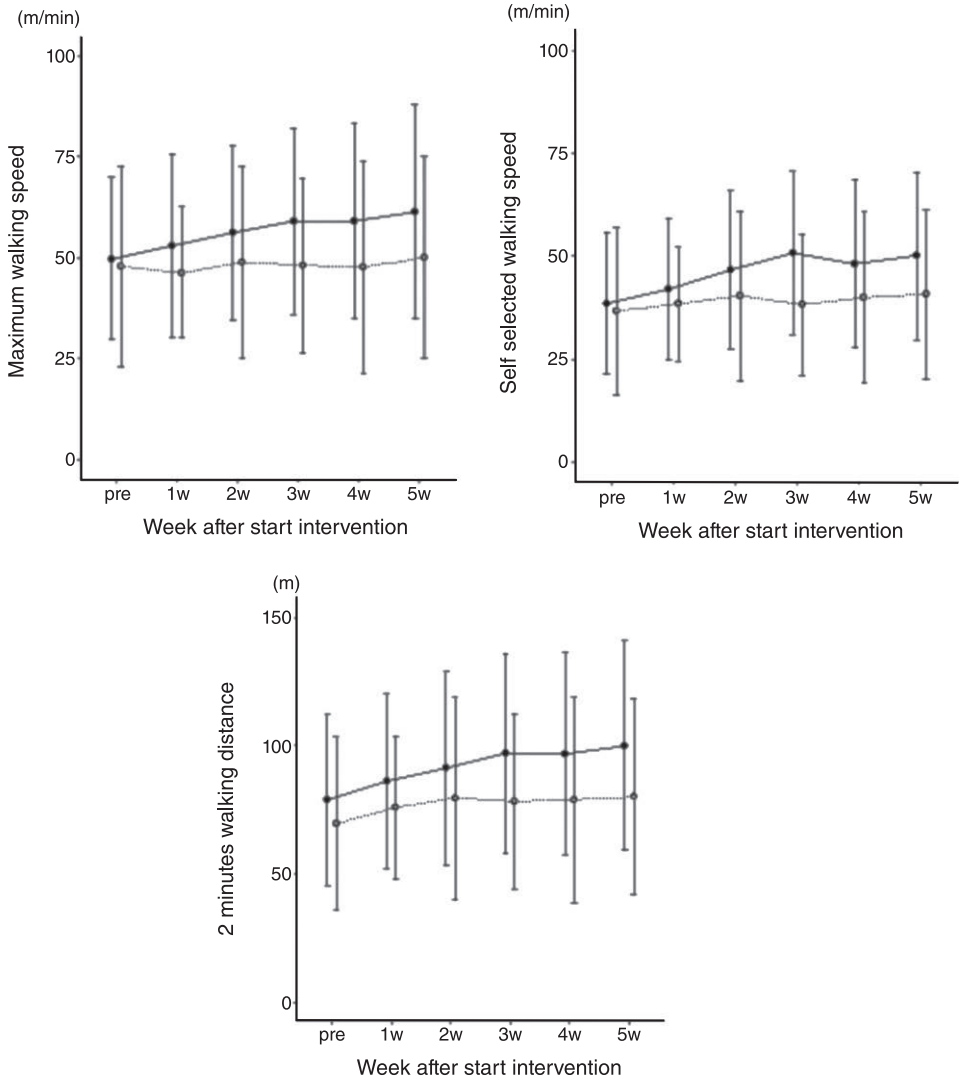


Fig. 3. Transition of primary outcome mean values. Black circles and solid lines, HAL group. White circles and dashed lines, control group. Some values are missing in the control group at 2 weeks ($n = 6$) and 4 weeks ($n = 7$).

single-support stability training helps to achieve more symmetric gait in stroke patients with hemiparesis (Gunes, 2007; Olney & Richards, 1996). Through walking with HAL, wearers are provided assistance to reach near-normal timing in the stance phase and the swing phase. We therefore speculated that SL changed because, through HT, subjects learned a gait pattern that was near normal. In addition, although there was no statistically significant difference in AR between the groups, there was a trend toward improvement of gait asymmetry in the HAL group ($P = 0.057$). The AR result was likely influenced by the small sample size, but in practice the change in AR probably supported the change in gait pattern in the HAL group. Gait asymmetry ratios like the AR have a negative relationship with walking speed (Patterson et al., 2010b; 2008), and the change in walking pattern with HT may have contributed to the increase in walking speed. From the perspective of motor learning, repetitive movement and voluntary exercise are important elements (Dobkin, 2009; Lotze et al., 2003; Pennycott et al., 2012). In HT, the physical therapist can adjust the joint torque, which HAL assists, in real time according to size of the muscle action potential from the subject's muscles. Thus therapists can regulate the degree of effort made by the subjects while they maintain a near-normal walking pattern. Therefore, the change in walking

pattern as a result of changes in SL and AR was considered to result from motor learning effects due to the HT.

Here, we obtained improvements in walking speed by using four or five HT sessions a week for 5 weeks. However, the optimum number and frequency of training sessions for effective HT have not yet been established (Watanabe et al., 2014). Interestingly, the gait function parameters we tested during intervention increased in similar ways during the 5-week intervention period (Fig. 3)—especially in the first 3 weeks (12 to 15 sessions). Therefore, the results of the clinical trials of Watanabe et al. (2014), who found that only walking independence was influenced by HT, may have reflected an insufficient frequency and number of training enforcement sessions. However from our results and those of Watanabe et al., we were not able to extract information on the effects of duration or number of training sessions on walking speed. In a further trial we will need to examine the duration and number of training sessions to determine the maximum cost effectiveness of HT.

We confirmed here that both groups started intervention approximately 19 weeks on average from stroke onset. In preliminary research that measured the maximum walking speed of subjects with hemiplegic stroke every week from onset (Kollen et al., 2006), maximum walking speed was found to reach a plateau from approximately 18 weeks onward. Furthermore, Kwakkel et al. Kwakkel, Wagenaar, Twisk, Lankhorst, and Koetsier (1999), in a randomized clinical trial of intensity training of the upper or lower limbs in stroke patients, reported that, in an intense arm-training group and an intense leg-training group, improvement of maximum walking speed was not found after 20 weeks from stroke onset in either group. We found here that walking speed reached a plateau in our study groups at approximately the same time as in these earlier studies. We therefore consider than the definition of intervention start that we used here was valid as a decision-making tool in individual subjects.

Because we had only a small sample size and our study was not a strictly randomized trial, in future we will need to run a large-scale randomized clinical trial. Despite the small sample size, our results indicated that the improvements we obtained in walking speed and gait pattern by HT were meaningful. We also presented a means of adjusting the time of intervention under particular conditions so as to test each patient effectively.

5. Conclusion

We found here that HT improved walking speed in hemiplegic sub-acute stroke patients. We considered that improvement in walking pattern contributed to the improvement in walking speed. Also, we obtained consistent validation of the selection criteria, the intervention method, and the time of intervention start. In future, randomized controlled trials are needed to confirm the utility of HT.

Contributions

KY participated in the design of the study, performed the data collection, analysis, and interpretation, and drafted and revised the manuscript. MM participated in the design of the study, collected patient's informed consent and drafted the manuscript. AS and KK performed the HT.

KS performed the assessments. MG conducted the statistical analysis and interpretation and edited the manuscript. HK participated in the design of the study and provided the HAL suits and technical support. YA, YK, HN, KN, and HT participated in the coordination and design of the study and in finalizing the manuscript.

Conflict of interest

Kenichi Yoshikawa, Masafumi Mizukami, Ayumu Sano, Kazunori Koseki, Kumiko Sano, Masahiko Gosho, Hiroaki Kawamoto, Yasutsugu Asakawa, Yutaka Kohno, Hiroshi Nagata, Kei Nakai, and Hideo Tsurushima have no competing interests to declare. Hiroaki Kawamoto is a founder, shareholder, and external director of CYBERDYNE Inc., which produces HAL.

Funding

This work was supported by a Grant-in-Aid for Project Research (1247) from Ibaraki Prefectural University of Health Sciences, Japan.

References

Bowden, M. G., Woodbury, M. L., & Duncan, P. W. (2013). Promoting neuroplasticity and recovery after stroke: Future directions for rehabilitation clinical trials. *Current Opinion in Neurology*, *26*(1), 37-42. doi:10.1097/WCO.0b013e32835c5ba0

Dobkin, B. H. (2009). Motor rehabilitation after stroke, traumatic brain, and spinal cord injury: Common denominators within recent clinical trials. *Current Opinion in Neurology*, *22*(6), 563.

Feigin, V. L., Lawes, C. M., Bennett, D. A., Barker-Collo, S. L., & Parag, V. (2009). Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: A systematic review. *Lancet Neurology*, *8*(4), 355-369. doi:10.1016/s1474-4422(09)70025-0

Goldie, P. A., Matyas, T. A., & Evans, O. M. (2001). Gait after stroke: Initial deficit and changes in temporal patterns for each gait phase. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, *82*(8), 1057-1065.

Gunes, Y. (2007). Walking after stroke. *Journal of Physical Medicine and Rehabilitation Sciences*, *1*, 1-8.

Hillis, A. E., & Tippett, D. C. (2014). Stroke recovery: Surprising influences and residual consequences. *Adv Med*, *2014*, 1-10. doi:10.1155/2014/378263

Hsu, A. L., Tang, P. F., & Jan, M. H. (2003). Analysis of impairments influencing gait velocity and asymmetry of hemiplegic patients after mild to moderate stroke. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, *84*(8), 1185-1193. doi:10.1016/s0003-9993(03)00030-3

Jørgensen, H. S., Nakayama, H., Raaschou, H. O., Vive-Larsen, J., Støier, M., & Olsen, T. S. (1995). Outcome and time course of recovery in stroke. Part II: Time course of recovery. The copenhagen stroke study. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, *76*(5), 406-412.

Jorgensen, H. S., Nakayama, H., Raaschou, H. O., & Olsen, T. S. (1995). Recovery of walking function in stroke patients: The Copenhagen Stroke Study. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, *76*(1), 27-32.

Kawamoto, H., Kamibayashi, K., Nakata, Y., Yamawaki, K., Ariyasu, R., Sankai, Y., . . . & Ochiai, N. (2013). Pilot study of locomotion improvement using hybrid assistive limb in chronic stroke patients. *BMC Neurology*, *13*, 141. doi:10.1186/1471-2377-13-141

Kawamoto, H., & Sankai, Y. (2002). Power assist system HAL-3 for gait disorder person *Computers helping people with special needs* (pp. 196-203): Springer.

Kawamoto, H., & Sankai, Y. (2002). Power assist system HAL-3 for gait disorder person. *Computers helping people with special needs*, 19-29.

Kawamoto, H., Taal, S., Niniss, H., Hayashi, T., Kamibayashi, K., Eguchi, K., & Sankai, Y. (2010). Voluntary motion support control of Robot Suit HAL triggered by bioelectrical signal for hemiplegia. Paper presented at the Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), 2010 Annual International Conference of the IEEE.

Kollen, B., Kwakkel, G., & Lindeman, E. (2006). Hemiplegic gait after stroke: Is measurement of maximum speed required? *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, *87*(3), 358-363.

Krakauer, J. W., Carmichael, S. T., Corbett, D., & Wittenberg, G. F. (2012). Getting Neurorehabilitation Right What Can Be Learned From Animal Models? *Neurorehabilitation and Neural Repair*, *26*(8), 923-931.

Kubota, S., Nakata, Y., Eguchi, K., Kawamoto, H., Kamibayashi, K., Sakane, M., . . . & Ochiai, N. (2013). Feasibility of rehabilitation training with a newly developed wearable robot for patients with limited mobility. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, *94*(6), 1080-1087. doi:10.1016/j.apmr.2012.12.020

Kugler, C., Altenhoner, T., Lochner, P., Ferbert, A., & Hessian Stroke Data Bank Study Group, A. S. H. (2003). Does age influence early recovery from ischemic stroke? A study from the Hessian Stroke Data Bank. *Journal of Neurology*, *250*(6), 676-681. doi:10.1007/s00415-003-1054-8

Kwakkel, G., Wagenaar, R. C., Twisk, J. W., Lankhorst, G. J., & Koetsier, J. C. (1999). Intensity of leg and arm training after primary middle-cerebral-artery stroke: A randomised trial. *The Lancet*, *354*(9174), 191-196.

Langhorne, P., Bernhardt, J., & Kwakkel, G. (2011). Stroke rehabilitation. *Lancet*, *377*(9778), 1693-1702. doi:10.1016/S0140-6736(11)60325-5

Langhorne, P., Coupar, F., & Pollock, A. (2009). Motor recovery after stroke: A systematic review. *Lancet Neurology*, *8*(8), 741-754. doi:10.1016/S1474-4422(09)70150-4

Lewek, M. D., Bradley, C. E., Wutzke, C. J., & Zinder, S. M. (2014). The relationship between spatiotemporal gait asymmetry and balance in individuals with chronic stroke. *Journal of Applied Biomechanics*, *30*(1), 31-36.

Lewek, M. D., & Randall, E. P. (2011). Reliability of spatiotemporal asymmetry during overground walking for individuals following chronic stroke. *Journal of Neurologic Physical Therapy*, *35*(3), 116-121. doi:10.1097/NPT.0b013e318227fe70

Lotze, M., Braun, C., Birbaumer, N., Anders, S., & Cohen, L. G. (2003). Motor learning elicited by voluntary drive. *Brain*, *126*(Pt 4), 866-872.

Mehrholz, J., Elsner, B., Werner, C., Kugler, J., & Pohl, M. (2013a). Electromechanical-assisted training for walking after stroke. *Cochrane Database Syst Rev*, *7*, Cd006185. doi:10.1002/14651858.CD006185.pub3

Mehrholz, J., Elsner, B., Werner, C., Kugler, J., & Pohl, M. (2013b). Electromechanical-assisted training for walking after stroke updated evidence. *Stroke*, *44*(10), e127-e128.

Nilsson, A., Vreede, K. S., Haglund, V., Kawamoto, H., Sankai, Y., & Borg, J. (2014). Gait training early after stroke with a new exoskeleton–the hybrid assistive limb: A study of safety and feasibility. *Journal of Neuroengineering and Rehabilitation*, *11*, 92. doi:10.1186/1743-0003-11-92

Olney, S. J., & Richards, C. (1996). Hemiparetic gait following stroke. Part I: Characteristics. *Gait and Posture*, *4*(2), 136-148.

Patterson, K. K., Gage, W. H., Brooks, D., Black, S. E., & McIlroy, W. E. (2010a). Changes in gait symmetry and velocity after stroke: A cross-sectional study from weeks to years after stroke. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, *24*(9), 783-790. doi:10.1177/1545968310372091

Patterson, K. K., Gage, W. H., Brooks, D., Black, S. E., & McIlroy, W. E. (2010b). Evaluation of gait symmetry after stroke: A comparison of current methods and recommendations for standardization. *Gait and Posture*, *31*(2), 241-246. doi:10.1016/j.gaitpost.2009.10.014

Patterson, K. K., Parafianowicz, I., Danells, C. J., Closson, V., Verrier, M. C., Staines, W. R., . . . & McIlroy, W. E. (2008). Gait asymmetry in community-ambulating stroke survivors. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, *89*(2), 304-310. doi:10.1016/j.apmr.2007.08.142

Pennycott, A., Wyss, D., Vallery, H., Klamroth-Marganska, V., & Riener, R. (2012). Towards more effective robotic gait training for stroke rehabilitation: A review. *Journal of Neuroengineering and Rehabilitation*, *9*, 65. doi:10.1186/1743-0003-9-65

Perry, J., & Davids, J. R. (1992). Gait analysis: Normal and pathological function (Vol. 12). NJ: Slack.

Perry, J., Garrett, M., Gronley, J. K., & Mulroy, S. J. (1995). Classification of Walking Handicap in the Stroke Population. *Stroke*, *26*(6), 982-989. doi:10.1161/01.str.26.6.982

Peurala, S. H., Karttunen, A. H., Sjogren, T., Paltamaa, J., & Heinonen, A. (2014). Evidence for the effectiveness of walking training on walking and self-care after stroke: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Rehabilitation Medicine*, *46*(5), 387-399. doi:10.2340/16501977-1805

Prabhakaran, S., Zarahn, E., Riley, C., Speizer, A., Chong, J. Y., Lazar, R. M., ... & Krakauer, J. W. (2007). Inter-individual variability in the capacity for motor recovery after ischemic stroke. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, *22*(1), 64-71.

Schmid, A., Duncan, P. W., Studenski, S., Lai, S. M., Richards, L., Perera, S., & Wu, S. S. (2007). Improvements in speed-based gait classifications are meaningful. *Stroke*, *38*(7), 2096-2100. doi:10.1161/STROKEAHA.106.475921

Schwartz, I., & Meiner, Z. (2015). Robotic-assisted gait training in neurological patients: Who may benefit? *Annals of Biomedical Engineering*, *43*(5), 1260-1269.

Stinear, C. M., Byblow, W. D., & Ward, S. H. (2014). An update on predicting motor recovery after stroke. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, *57*(8), 489-498. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.rehab.2014.08.006

Stineman, M. G., & Granger, C. V. (1998). Outcome, Efficiency, and Time-Trend Pattern Analyses for Stroke Rehabilitation1. *American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation*, *77*(3), 193-201.

Suzuki, E., Majima, M., Tsurukawa, T., & Imasuzuki, T. (2004). A case-mix study of stroke patients in the post acute stage. *Jpn J Rehabil Med*, *41*(8), 540-547.

Suzuki, K., Imada, G., Iwaya, T., Handa, T., & Kurogo, H. (1999). Determinants and predictors of the maximum walking speed during computer-assisted gait training in hemiparetic stroke patients. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, *80*(2), 179-182.

Suzuki, K., Mito, G., Kawamoto, H., Hasegawa, Y., & Sankai, Y. (2007). Intention-based walking support for paraplegia patients with Robot Suit HAL. *Advanced Robotics*, *21*(12), 1441-1469.

Tokunaga, M., Watanabe, S., Nakanishi, R., Yamanaga, H., Yonemitsu, H., Mita, S., ... & Yamaga, M. (2014). The influence of stroke type, gender, and age on FIM improvement. *Japanese Journal of Comprehensive Rehabilitation Science*, *5*, 136-140.

Wall, A., Borg, J., & Palmcrantz, S. (2015). Clinical application of the Hybrid Assistive Limb (HAL) for gait training—a systematic review. *Frontiers in Systems Neuroscience*, *9*, 48. doi:10.3389/fnsys.2015.00048

Ward, N. S., & Cohen, L. G. (2004). Mechanisms underlying recovery of motor function after stroke. *Archives of Neurology*, *61*(12), 1844-1848. doi:10.1001/archneur.61.12.1844

Watanabe, H., Tanaka, N., Inuta, T., Saitou, H., & Yanagi, H. (2014). Locomotion improvement using a hybrid assistive limb in recovery phase stroke patients: A randomized controlled pilot study. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, *95*(11), 2006-2012. doi:10.1016/j.apmr.2014.07.002

Ween, J. E., Alexander, M. P., D'Esposito, M., & Roberts, M. (1996). Factors predictive of stroke outcome in a rehabilitation setting. *Neurology*, *47*(2), 388-392.

生命科学の未来を考える ——— 電子版No.14

Biophilia

季刊 ビオフィリア

【巻頭言】
難病克服を目指すアカデミアの取り組み：シーズ探索から医師主導治験まで　鈴鹿医療科学大学　葛原 茂樹

特集 難病制圧に向けて

難病制圧に向けて―アカデミアにおけるイノベーション創出の現状と展望
国立保健医療科学院健康危機管理研究部　金谷 泰宏

難病新薬が誕生するまで―リンパ脈管筋腫症とシロリムス
新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センター　中田 光

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　独立行政法人国立病院機構新潟病院　副院長　中島 孝

多発性硬化症の新薬の創製をめざして　国立精神・神経医療研究センター神経研究所免疫研究部　山村 隆

遠位型ミオパチーにおける *N*- アセチルノイラミン酸の補充療法
東北大学大学院医学系研究科神経内科　青木 正志

日本発、希少難病ヒト T 細胞白血病ウイルス関連脊髄症に対する革新的治療薬の開発
聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター　山野 嘉久

中性脂肪蓄積心筋血管症―１日でも早くこの難病を克服する―
大阪大学医学部附属病院　循環器内科・大阪大学大学院 CNT 研究室　平野 賢一

ミトコンドリア病 MELAS に対するタウリン補充療法　川崎医科大学神経内科学　砂田 芳秀

重症多形滲出性紅斑の眼後遺症に対する新医療器具の臨床試験　京都府立医科大学　外園 千恵

難病の克服に向けた研究開発の方向性―第10 回科学技術予測調査より―
国立研究開発法人日本医療研究開発機構 / 文部科学省科学技術・学術政策研究所　重茂 浩美
文部科学省科学技術・学術政策研究所　小笠原 敦

【総説】

NBRP「ラット」―遺伝子改変ラットの利用と保存―　京都大学大学院医学研究科附属動物実験施設　庫本 高志

NBRP「ショウジョウバエ」ストックセンター事業の現状と将来　国立遺伝学研究所生物遺伝資源センター　上田 龍

多様な微生物リソースの整備による環境や健康の研究への貢献
理化学研究所バイオリソースセンター微生物材料開発室　大熊 盛也

【NEWS】

ジャパン・バーチャル・ロボティクス・チャレンジへの挑戦
ふくしまの技術を世界に―医療機器への挑戦

【連載】

研究者人生に悔いなし―その１　人生の醍醐味は運まかせにあり　ミシガン大学　倉地 幸徳

海外科学雑誌情報 Silva ScientiaeXXXV「親子のきずな」　順天堂大学大学院医学研究科　久原 孝俊

カメ医療の基礎＜第２回＞カメの臨床検査（前編）　バーツ動物病院　小泉 伊織

2015.vol.4 No.2（電子版）

アドスリー

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へ

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[1]ポリオモデルを基にしたPNF（固有受容性神経筋促通法）[2]、脳性麻痺モデルから導かれたBobath法[3]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）[4]があり、機器を使う方法として山海嘉之教授の提唱するCybernics（サイバニクス）に基づくCybernic 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[5]。

HAL を使うと運動プログラム理論[6]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[7-9]。

4. ロボットスーツ HAL-HN01

HAL-HN01[8] はサイバーダイン株式会社で 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ます。

5. HALによる歩行改善治療プログラム

HAL® 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[10,11]。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[12,13]（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）。

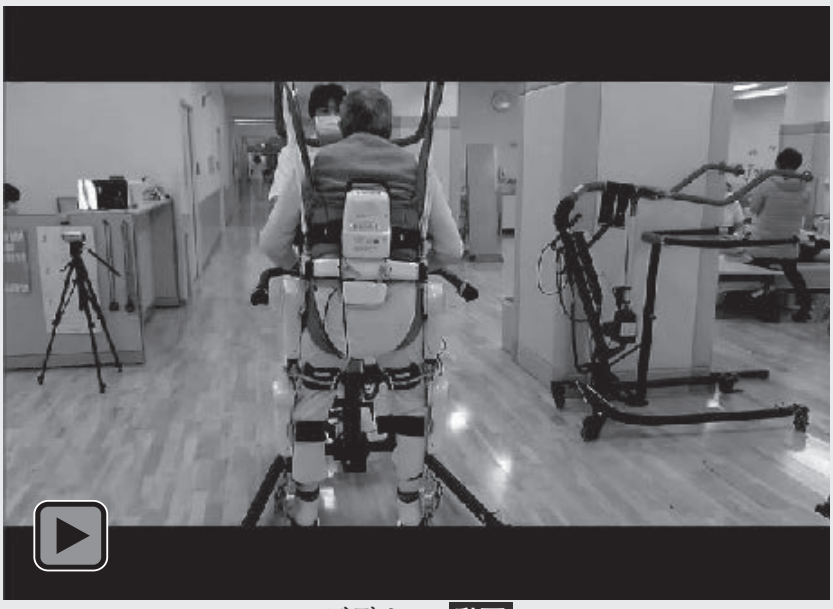
歩行リハビリテーションは日本において介助か、平行棒内で行われることが多いのですが、ホイストによって安全性を確保した上で、HAL を使用する歩行治療プログラムはあらゆる疾患に応用可能と考えられます（写真１）。

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）によりさらによい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[14]。



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

ホイストで転倒予防、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。

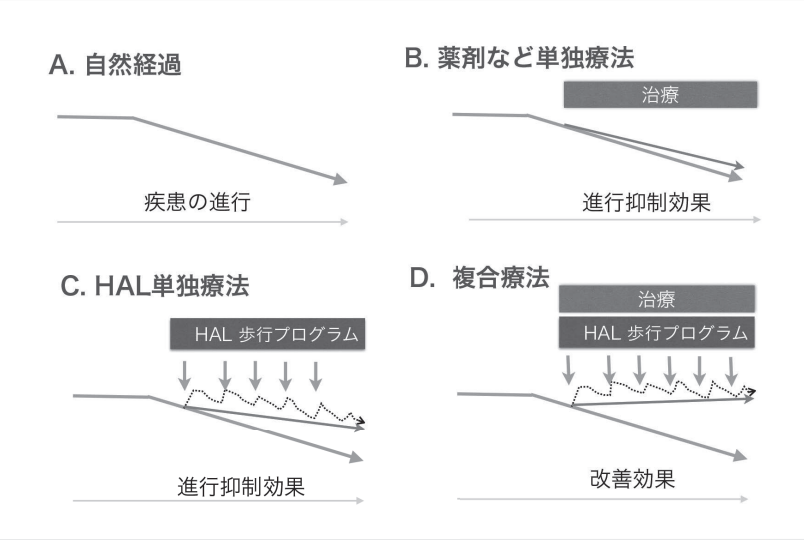


図 1

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ー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.

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ン社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月サイバーダイン社のロボットスーツHAL®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ン社の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Eksо Bionics社「Eksо」，Argo社「ReWalk」，Hocoma社「Lokomat」なども有名である（図）。それぞれブライト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目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年のサイバーダイン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[1,2]。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う。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

Presented by Medical*Online

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[3]。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

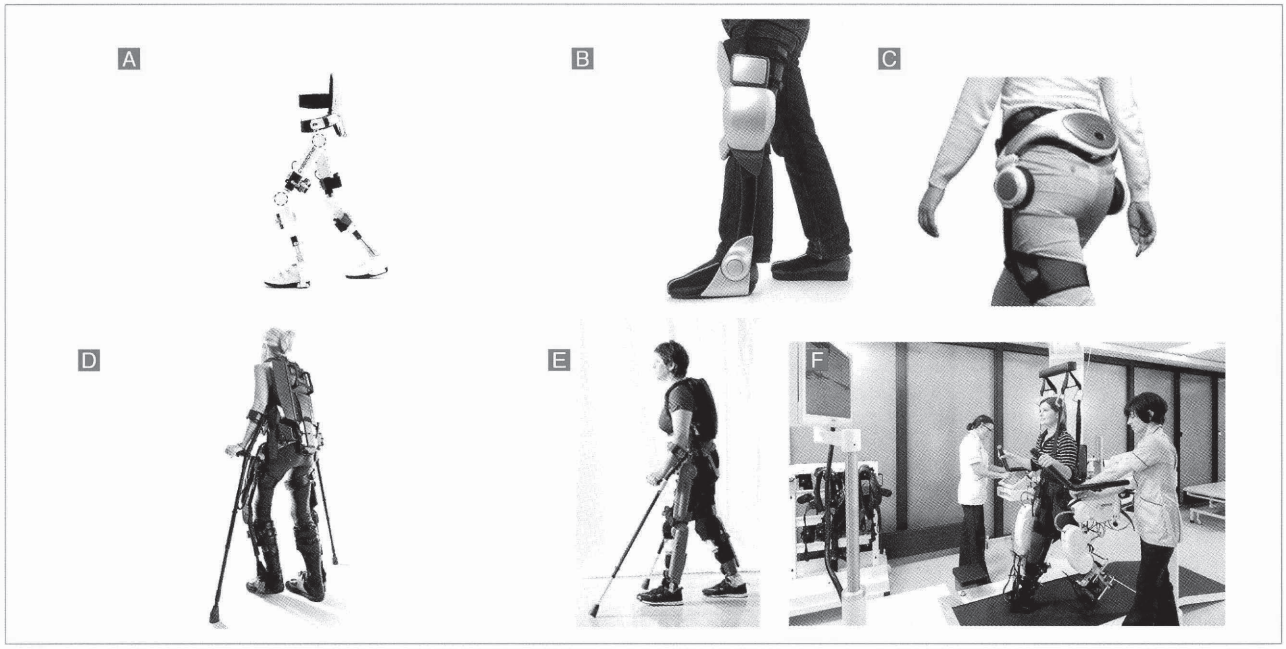


図　歩行リハビリ用外骨格ロボットの種類

A：サイバーダイン社ロボットスーツ「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)
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/)

Presented by Medical*Online

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[4]。

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 ushing hybrid assistive limb in chronic stroke patients. BMC Neurol. 2013 ; 13 : 141.
3) Cruciger O, Tegenthoff M, Schwenkreis P, et al. Locomotion training ushing 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®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.

Presented by Medical*Online

わが国におけるリハビリテーションロボットの現状[*1]

上野　友之[*2]　山崎　正志[*3]

はじめに

昨今，ロボティクス・メカトロニクス技術を用いたリハビリテーション機器の研究開発が国内外で盛んに進められており，新たなロボット機器が続々と登場している．医療や介護分野で使用されるロボットの市場は急速に拡大しており，大手企業の参入も相次ぎ2035年には10兆円規模になると予想されている[6]．わが国ではロボットアニメなどの影響から「ロボット＝万能，自動，自律制御」といったイメージが先行しがちではあるが，そのようなロボットはいまだ存在せず，あくまでユーザーの目的に基づく高機能な道具の1つにすぎない．それぞれの原理，機能，長所，短所を理解して使用することが必要である．ここでは，わが国における歩行支援を目的としたロボット（歩行支援ロボット）について概説する．

Key words
リハビリテーションロボット（rehabilitation robotic device）
歩行支援ロボット（gait assistive robot）
歩行訓練ロボット（gait-training robot）

ロボットとは

ロボットの定義は多様であり，曖昧である．経済産業省のロボット政策研究会報告書（2006年5月）によれば「センサー，知能・制御系，駆動系の3つの要素技術を有する機械システム」とされている[5]．リハビリテーション医療・介護分野においても，さまざまな用途のロボットが登場している．主に目的は3つに大別される．身体機能の維持・向上を目的としたリハビリテーション訓練を支援するリハビリ支援ロボット，特定の動作を自立で行うことが困難な方の動作を支援する自立支援ロボット，および自立動作が困難な被介護者を介護する方の動作を支援する介護支援ロボットである．歩行支援を目的としたロボットに限っても，主に機能改善を目的とする歩行訓練ロボット，機能代償を目的とする歩行介助ロボットに分けられる．また，据置型装置の中で装着して使用する設置型のものと身体に装着して装着者が主体となって移動できる装着型（ウェラブル）のものとに分けることもできる．自立支援ロボットは実生活の中での使用を想定するため，安全性に加えて軽量性，携行性，さらには利用者自身での装着が可能であることが必要となる．現在開発されている自立支援ロボットには，今後実生活での利用を

[*1] Current Status of Rehabilitation Robot in Japan
[*2] 筑波大学附属病院リハビリテーション科〔〒305-8576 つくば市天久保2-1-1〕／Tomoyuki UENO：Department of Rehabilitation, University of Tsukuba Hospital
[*3] 筑波大学医学医療系整形外科／Masashi YAMAZAKI

0914-4412/16/紙：¥500/電子：¥1,200/論文/JCOPY

脊椎脊髄　29(7)：692-698，2016

表 1　わが国における歩行支援ロボットのまとめ

ロボット	Lokomat®	TOYOTA パートナーロボット GEAR	ロボットスーツ HAL®	ReWalk™	WPAL®	HONDA 歩行アシスト	ウォークエイド®	NESS L300™
取り扱い	国内になし Hocoma（スイス）	トヨタ自動車	CYBER-DYNE	安川電機 ReWalk Robotics（イスラエル）	東名ブレース アスカ	本田技研工業	帝人ファーマ Bioness（米）	フランスベッド Innovative Neurotronics（米）
医療機器承認	—	—	クラスⅡ	—	—	—	クラスⅡ	クラスⅡ
一般的名称			生体信号反応式運動機能改善装置				歩行神経筋電気刺激装置	歩行神経筋電気刺激装置
適応	片麻痺・対麻痺	片麻痺	対麻痺・片麻痺	対麻痺	対麻痺	軽度筋力低下	尖足，下垂足	尖足，下垂足
目的	練習支援	練習支援	練習支援	自立支援	自立支援	自立支援	自立支援・練習支援	自立支援・練習支援
支援動作	歩行	歩行	歩行・起立	歩行・起立・着座	歩行・起立・着座	歩行	歩行	歩行
設置/装着	設置型	設置型	装着型	装着型	装着型	装着型	装着型	装着型
駆動部	股・膝	膝	股・膝	股・膝	股・膝・足	股	機能的電気刺激	機能的電気刺激
センサー	足圧，角度	足圧，角度	生体電位，足圧，角度	傾斜，角度	角度	角度	傾斜	足圧
補助装置	専用トレッドミルおよび専用免荷装置	専用トレッドミルおよび専用免荷装置	必要に応じて免荷装置やトレッドミルなど	専用ロフストランド杖	専用歩行器			

目標としているものの，現実的には上記問題から病院・施設内での運用にとどまっているものも多い．

歩行支援ロボットにおける医療機器と福祉機器の扱い

リハビリテーション医療で用いられる機器は，医療機器と福祉機器とに大別される．補装具や車いすは福祉機器であり，低周波治療機器やパラフィン浴・温浴機器などは医療機器に分類される．2014年11月薬事法が「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）」に改正され，医療機器の安全対策強化，医療機器の特性を踏まえた規制が構築された．これによると医療機器は「疾病の診断，治療若しくは予防に使用されること，又は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であって，政令で定めるもの」と定義される，一方，福祉機器は「心身の機能が低下し，日常生活を営むのに支障のある心身障害者や高齢者の自立促進ならびにこれらの者の介護を行う者の負担を軽減するもの」と定義されている．機能改善を目的とした歩行訓練ロボットは医療機器の範疇と考えられ，その目的としての使用には薬機法上の医療機器としての承認が必要となる．医療機器未承認のロボットについては，あくまで装着者の歩行訓練の補助を目的とした福祉機器としての扱いであり，機能改善を目的とする場合には臨床研究での使用に限られる．

歩行支援ロボット

近年，脊髄損傷者や脳卒中者の下肢機能障害に

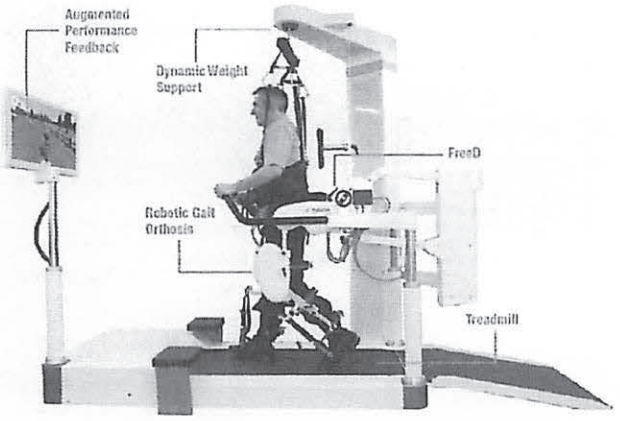


図 1 Lokomat®
Hocoma 社ホームページより〈https://www.hocoma.com/fileadmin/user/Dokumente/Lokomat/bro_LokomatPro_141008_en.pdf〉



図 2 TOYOTA パートナーロボット GEAR
TOYOTA 社ホームページより〈http://www.toyota.co.jp/jpn/tech/partner_robot/family_2.html〉

対し，歩行を支援するさまざまなロボット（表 1）が臨床応用されるようになった．以下，わが国において主に用いられている歩行支援ロボットについて概説する．

1 Lokomat®

Lokomat®（図 1）は脊髄損傷患者の歩行機能回復を目的として開発された設置型歩行訓練ロボットである．Hocoma 社（スイス）から販売され，世界各国に数百台の導入実績があるロボットであるが，わが国における販売代理店はない．2005 年に国立障害者リハビリテーションセンターに研究用機器として本邦初導入された．脊髄損傷者だけでなく脳卒中や脳性麻痺患者の歩行訓練装置としても応用されており，ロボットを用いた歩行リハビリテーション研究としての草分け的存在でもある．体幹をハーネスで吊り下げる懸垂装置とトレッドミルを組み合わせた体重免荷トレッドミルトレーニングを採用している．可動装置に両下肢を固定し，トレッドミルと連動して股関節・膝関節に相当する部位のアクチュエーターが駆動し，左右の下肢の動きが支援される．歩行速度や免荷量，関節可動域，アクチュエーターのアシスト量などが設定可能であり．完全な受動歩行から随意運動までの調節が可能である[11]．最新のモデルでは，骨盤の上下左右の動きへの支援が加わっている[3]．

2 TOYOTA パートナーロボット GEAR (Gait Exercise Assist Robot)

TOYOTA パートナーロボット GEAR（図 2）は藤田保健衛生大学とトヨタ自動車が共同開発した設置型歩行訓練ロボットであり，脳卒中片麻痺患者の効率的な歩行学習を支援することを目的としている．長下肢型ロボット，懸垂型体重免荷装置，トレッドミル，ロボット免荷装置，患者用モニタ，操作パネルから構成される．ロボットの足底部に荷重センサー，膝関節部にモータが搭載され，荷重センサと膝関節角度から歩行周期を判断し，膝関節の屈曲伸展が支援される．膝伸展アシスト，振り出しアシスト，膝屈曲開始タイミング，膝屈曲伸展時間，体重免荷量などの調整が可能であり，常に最適な難易度の練習を提供できる．さらに，前面モニタや音声から常に患者向けのフィードバック提示が可能である[2]．

3 ロボットスーツ HAL®

ロボットスーツ HAL®（Hybrid Assitive Limb；図 3）は筑波大学山海嘉之教授によって研究開発された装着型の歩行支援ロボットである．現在 CYBERDYNE 社によって製造，レンタルされている．対麻痺者を対象とした両下肢タイプのほか，片麻痺者を対象とした単下肢タイプ，膝もしくは肘運動の支援に用いられる単関節タイプ，持ち上げ作業を支援する腰タイプがある．両下肢タイプ，

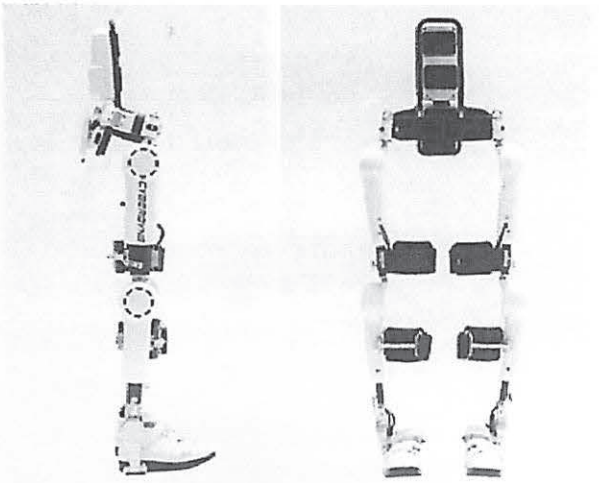


図 3　ロボットスーツ HAL®
CYBERDYNE 社ホームページより〈http://www.cyberdyne.jp/products/LowerLimb_medical_jp.html〉



図 4　ReWalk™
安川電機ホームページより〈https://www.yaskawa.co.jp/newsrelease/product/11027〉

もしくは単下肢タイプは，骨盤帯付き長下肢装具のような外骨格構造を有し，股関節と膝関節に相当する部位にアクチュエーターが搭載され，股・膝関節の屈曲・伸展動作を支援する．センサー機能として，股・膝関節の角度センサー，足底荷重センサー，体幹絶対角度センサーのほか，皮膚表面に電極を貼付し，神経筋由来の電位を取得する．具体的には，股関節制御のために主に大腿直筋・大殿筋，膝関節制御のために大腿四頭筋・ハムストリングス直上の皮膚表面上に電極を貼付する．取得される神経筋由来の生体電位に基づきアシストを行う随意制御（Cybernic Voluntary Control）と，あらかじめ組み込まれたプログラムをもとに角度・荷重センサーから運動を生成する自律制御（Cybernic Autonomous Control：CAC）を備えている[8]．これらのモード，アシスト量，稼働角度は駆動関節ごとに設定が可能である．全く筋収縮がみられない完全麻痺者においては，CAC モードのみでの運用となり受動歩行訓練に近い．一方，少しでも筋収縮が認められる不全麻痺者においては，随意的な筋収縮タイミングに応じた歩行支援がなされる．ロボット自体に自立機構はなく，転倒防止の観点から吊り下げ型免荷装置と併用されることが多い．

医療用 HAL®は，世界初のロボット治療機器として EU での医療機器認証 CE マーキングを取得し，米国においては FDA（米国食品医薬品局）承認申請中である．わが国においては，神経筋疾患に対する治験を経て医療機器として認可され，医療用 HAL®を用いた機能回復治療は 2016 年 4 月より医療保険の対象となった．現時点においては，対象疾患は治験が行われた神経難病 8 疾病〔脊髄性筋萎縮症（SMA），球脊髄性筋萎縮症（SBMA），筋委縮性側索硬化症（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〕に限られる．

4 ReWalk™

ReWalk™（図 4）はイスラエルの Argo Medical Technologies 社（現 ReWalk Robotics 社）が開発した対麻痺者用歩行支援ロボットで，胸髄レベル以下の完全運動麻痺者が日常生活での歩行を行うことを目的としている．歩行アシスト装置としては世界で初めて FDA の個人向け医療機器認可を取得し，製品化された．日本においては 2015 年 6 月より，安川電機を通じて個人販売が開始されている．ReWalk™は HAL®と同様に外側股継手を備えた骨盤帯付き外骨格型のフレーム構造をもつ．腰部の傾きセンサーが検知した体幹の傾きをトリガーとして，両側股関節および膝関節に相



図 5　WPAL
アスカ社ホームページより〈http://www.aska.co.jp/contribution/wpal.html〉



図 6　HONDA 歩行アシスト
本田技研工業ホームページより〈http://www.honda.co.jp/robotics/rhythm/〉

当する部位に搭載されたモータを駆動し，左右交互に下肢を振り出す．手首に腕時計型端末（コミュニケーター）を装着し，起動・終了，および起立・着座・歩行の3つの動作モードの設定を切り替えることができる．ReWalk™自体には自立する機構がないため，立位もしくは歩行中にはロフストランド杖を用いてバランスを保つ必要がある．体幹の前傾を感知して歩行動作を行うため，上肢が十分機能し，体幹のコントロールが良好なことが適応として挙げられ，主に第5胸髄以下の脊髄損傷者が対象となる．ReWalk™には標準的な訓練プロトコールが規定されており，屋内歩行獲得のためのベーシック訓練に合計20時間，屋外歩行獲得のためのアドバンス訓練にさらに20時間が設定されており，ReWalk Robotics 社の研修を受けた者によって行われる[13]．

5 WPAL®

WPAL®（Wearable Power-Assist Locomotor；図 5）は完全対麻痺者に対する歩行支援ロボットであり，より実生活における自立歩行支援目的での使用が想定されている．脚装着部と専用歩行器で構成され，完全対麻痺者の多くは車いすユーザーであることから，脚装着部は車いす上での自己脱着をも可能とするため干渉しやすい骨盤帯と外側股継手をなくし，股継手・支柱・モータなどをすべて両下肢の間に収めた内側系機構が採用されている．両側股関節・膝関節・足関節の合計6個のモータを搭載し，それぞれの屈曲伸展，底屈背屈運動を生成する．専用歩行器にはモータ制御回路やバッテリーが搭載され，安全性を担保するとともに利用者の負担重量が軽減される．専用歩行器に設置されたスイッチにより，利用者1人で起立・着座・歩行などのモードの切り替えが可能である．適応としては，主に第4胸髄から第1腰髄レベルの完全対麻痺で移乗自立程度の上肢筋力を有している者とされている[12]．

6 HONDA 歩行アシスト

HONDA 歩行アシスト（図 6）は本田技研工業が開発した腰部から大腿部に装着する歩行介助ロボットである．バッテリーを含め約 2.6 kg と小型軽量化されており，携行性に優れている．歩行時の股関節の動きを左右のモータに内蔵された角度センサーで検知し，独自の協調制御技術を用いてモータが駆動されることで，立脚期は下肢の蹴り力を支援して歩行の推進力を向上させ，遊脚期は下肢の振り出しを支援する．ある程度の歩行能力を有した患者が対象となり，歩幅の拡大が得られ，歩容の対称化，歩行リズムの改善を促し，より快適に歩行できることを目的としている[9]．

7 歩行神経筋機能的電気刺激装置：ウォークエイド®・NESS L300™・NM-F1®

脳卒中や脊髄損傷などの上位運動ニューロン障害により随意的運動命令が下位運動ニューロンに伝達されず，随意筋収縮ができない状態にある患者に対し，電気的興奮性を保った下位運動ニューロン，およびその支配筋に電気刺激を用いて麻痺

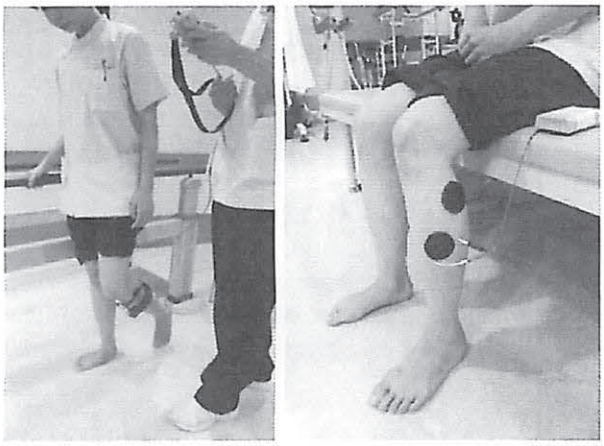


図 7　ウォークエイド®
帝人ファーマ社ホームページより〈http://medical.teijin-pharma.co.jp/zaitaku/product/walkaide/〉



図 8　NESS L300™
フランスベッド社ホームページより〈https://www.francebed.co.jp/brand_site/bioness/l300/〉

筋を収縮させることが可能である．機能的電気刺激（FES：functional electrical stimulation）とは，このような運動麻痺に対し，適切なタイミングにて電気刺激を行い，目的とする動作の再建を図る方法である[10]．わが国においては，歩行機能の改善を目的とした「歩行神経筋機能的電気刺激装置」としてウォークエイド®（図 7），NESS L300™（図 8），NM-F1®が医療機器として認可されている．いずれの機器も総腓骨神経・足底背屈筋群を電気刺激し，遊脚期での足関節の背屈を支援することで下垂足を是正し，足底のクリアランスを確保し，下肢の蹴り出しを改善することを目的としている．ウォークエイド®は，刺激電極をもつ下腿カフ部に傾斜センサーが内蔵され，下腿の傾斜を検知することで歩行サイクルを同定し，遊脚期に電気刺激を行うことにより足背屈筋群を収縮させる．下腿傾斜センサー制御式であるため，カフ部のみの構造となることから特別な靴を用意する必要がなく，裸足でも使用できる[1]．NESS L300™は足底荷重センサーによって足底接地を検知することで歩行サイクル同定するフットスイッチ式で，フットスイッチと刺激装置はワイヤレスで接続される[7]．NM-F1®はフットスイッチ，もしくはトリガースイッチ（歩行介助者など観察者がワイヤレスで操作）を用いて電気刺激のオンオフを切り替える[4]．いずれも小型軽量であり，装着が簡便であること，携行性に優れていることから，歩行の中で短下肢装具の代替として用いられる場合と，リハビリテーション場面での歩行訓練機器として用いられる場合がある．

おわりに

ロボットという言葉からは，なんでも自動でできる夢の機械といったイメージを連想する．しかし，ロボットは，人間が人間の活動支援のためにつくった一つの道具に過ぎない．近年，数多くの歩行支援ロボットが製品化され，また今後さらに多種多様な機能をもった歩行支援ロボットが登場することが想定される．しかし，それらロボットには適応となる疾患や障害が限られ，人間のリハビリテーション療法士のように，どの疾患にも，どんな障害の程度にも，1台のロボットが幅広く対応することはできない．適切なロボットの選定，導入の時期，個々に合わせたセッティング，アシスト量の調整など，取り扱う者の適切な判断が不可欠であり，ロボットを生かすのは操作者の意図次第である．

今後，リハビリテーション医療の場面において，各種ロボットが活躍する時代が来ることは想像に難くない．しかし，ロボットを操る人間の“目”

が重要であることには，今も未来も変わりないといえよう．

文　献

1) Everaert DG, Stein RB, Abrams GM, et al：Effect of a foot-drop stimulator and ankle-foot orthosis on walking performance after stroke：a multicenter randomized controlled trial. *Neurorehabil Neural Repair* **27**：579-591, 2013
2) 平野　哲，才藤栄一，加藤正樹，他：歩行練習ロボット．PT ジャーナル **49**：845-852, 2015
3) Hocoma 社ホームページ．〈https://www.hocoma.com/world/en/products/lokomat/〉（2016 年 5 月閲覧）
4) 伊藤超短波社ホームページ．〈http://www.medical.itolator.co.jp/product/nm-f1/〉（2016 年 5 月閲覧）
5) 経済産業省：平成 18 年ロボット政策研究会報告書．2006
6) 経済産業省・NEDO：平成 22 年ロボット産業将来市場調査．2010
7) 松永俊樹，島田洋一：神経系疾患に対するリハビリテーション工学．MB Med Reha **141**：33-36, 2012
8) 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
9) 大畑光司：「歩行アシスト」を用いたリハビリテーション．Clinical Engineering **25**：149-153, 2014
10) Popović DB：Advances in functional electrical stimulation (FES). *J Electromyogr Kinesiol* **24**：795-802, 2014
11) 西条寿夫，伊佐　正（監），浦川　将（編）：リハビリテーションのためのニューロサイエンス．メジカルビュー社，2015
12) 田辺茂雄，他：脊髄損傷～WPAL®～．MB Med Reha **194**：63-76, 2016
13) 横山　修，山上大亮，丸谷守保，他：脊髄障害の臨床現場での取り組み．臨床リハ　**25**：24-32, 2016

次号予告

脊椎脊髄ジャーナル　Vol. 29　No. 8

Surfer's myelopathy とその周辺

特集にあたって……安城更生病院神経内科　安藤哲朗
神経内科医が経験した surfer's myelopathy……北祐会神経内科病院神経内科　田代　淳
著明な回復をみた surfer's myelopathy の 1 例……名古屋大学医学部神経内科　稲垣智則
膀胱直腸障害を主訴とした surfer's myelopathy の 1 例
……川崎市立川崎病院整形外科　小柳貴裕
Surfer's myelopathy の 1 例……昭和大学藤が丘病院整形外科　瀬上和之，他
Surfer's myelopathy—リハビリテーション医の立場から
……神奈川リハビリテーション病院リハビリ科第一　横山　修
胸椎レベルの脊髄の動的障害……名古屋大学医学部整形外科　安藤　圭
サーフィン中に起きる surfer's myelopathy 以外の脊髄障害
……医療法人社団南洲会勝浦整形外科クリニック　稲田邦匡

Nomade
……北祐会神経内科病院神経内科　田代　淳

イラストレイテッド・サージェリー
上殿皮神経剥離術……釧路労災病院脳神経外科　井須豊彦，他

CaseStudy 脊椎脊髄疾患—神経内科医の眼
……亀田メディカルセンター神経内科　福武敏夫

症例から学ぶ：画像診断トレーニング
……順天堂大学医学部放射線診断学講座　入江隆介，他

編集上の都合により内容が若干異なる場合がありますので，ご了承ください．

医学物理 第36巻 第2号 Jpn. J. Med. Phys. Vol. 36 No. 2: 92–96 (2016)

解説

〈脳を対象とした機能的MR検査特集〉

Functional MRIのすすめ

松下　明*
茨城県立医療大学付属病院神経内科

An Encouragement of Functional MRI

Akira MATSUSHITA*
Department of Neurology, Ibaraki Prefectural University of Health Sciences Hospital

1. はじめに

Functional MRIを臨床の場で撮影したことのある方は，ごく少数だと思われます．どうやって撮影するのか？解析方法は？そもそも役に立つのか？など，その原理は有名ですが，臨床での応用となると日常的に使われていないのが現実です．しかし，MRIで「機能」を見られる数少ない手段ですので，今回，撮影と解析方法の一端をご紹介したいと思います．

ご存じのように，神経血管カップリングの発見により，脳の活動と局所血流量に対応関係があることがわかり，当初はPETを用いて外部刺激に対応する脳機能画像が得られるようになりました．続くBOLD効果の発見により，磁化率効果を用いて局所血流量変化がMRIでも捉えられるようになり，より非侵襲的な計測が可能となりました．その後の高磁場MRIの登場，高速撮影法であるEPIの実装により，広く普及することになります．特に脳科学分野において，今日の発展に大きく寄与してきました．

2. fMRIのタスクの種類別解説

Functional MRIの特徴は，タスクと言われる刺激を行うことです．タスクの種類や，その与え方を工夫することによって，知りたい脳機能をあぶり出すような作業を行います．タスクは，大きく分けると表1のように分類することができます．最もよく用いられているものがblock designあるいはbox car paradigmなどと呼ばれているもので，脳神経外科手術前の運動野・言語野のマッピングなどにも用いられています．神経血管カップリングには脳活動が賦活されてから脳血流が最大になるまでに数秒のタイムラグがあることが知られています．同様に賦活後もゆっくりと脳血流が減少します．また，刺激を連続して加えると脳血流が頭うちしてプラトーを維持するため，ちょうど，刺激を連続して加える状態（オン）と加えない状態（オフ）とに対応するように，少し遅れて脳血流が変化します．この様子がblock状やbox carに見えるため，このように言われています．一方，event-related fMRIと言われるものは，短時間の刺激を数秒から数十秒の間隔を空けて加えます．1つ1つの刺激に対して，少し遅れて脳血流の上がり下がりを生じますが，これを連続して計測することで，刺激に対応する脳血流の変化を捉えます．しかし，EPIにparallel imageなどを併用しても，functional MRIの時間分解能は秒単位です．そのため，刺激と撮影のタイミングとを少しずつずらしながら，同じ刺激を複数回加えて撮影することによって，血流の時間変化を推定するというテクニックが用いられています．ちょうど，心臓のcine-MRIで心拍の複数のフェーズを撮影して，徐々にフェーズの全体像を取得していくことを思い起こしていただくと，イメージしやすいと思います．

また，最近注目されている技術が，resting state fMRI（安静時fMRI）です．機能的結合functional connectivity MRIなどとも呼ばれています．このresting＝安静時とは，block designのオフ（＝restと呼ばれています）からきて

表1　fMRIのタスクの種類

fMRIのデザイン	Block design	Event-related	Resting state
使用するタスクの特徴	何十秒か継続するタスクのオンとオフを数回繰り返す	持続時間の短いタスクを間欠的に，多数回繰り返す	5–10分以上の安静を継続する（閉眼させることが多い）
タスクと脳機能の対応例	指の運動―運動野 しりとり―言語野	物体の写真と顔写真をランダムに表示―顔の認知	閉眼安静―default mode network

* 茨城県立医療大学付属病院神経内科［〒300–0331 茨城県稲敷郡阿見町阿見4733］
Department of Neurology, Ibaraki Prefectural University of Health Sciences Hospital, 4733 Ami, Ami-cho, Inashiki, Ibaraki 300-0331, Japan
E-mail: amatsushita@ipu.ac.jp

います．このタスクの待機状態の脳活動を詳しく調べた結果，特有の低周波成分が発見されました．後に脳の広い範囲に，同期的に，この低周波が観察されること知られるようになり，また，安静時の脳の代謝は，むしろ活動時よりも高い場合もあるため，この広範囲に及ぶ低周波同期が着目されるようになりました．また，主要な活動領域を結んで，default mode networkと命名されてからは，広く知られるようになりました．現在，これまでの賦活そのものを対象とした「領域」の研究から，この賦活を結びつける「ネットワーク」を対象とする研究が主流になりつつあります．Diffusion tensor imageとともに，脳科学だけでなく，精神医学分野など臨床にも応用が始まっています．

3．タスク提示

Functional MRIの撮影は，EPIの連続撮影ですので，最近の高磁場MRIであれば，ほとんど撮影できると思われます．しかし，タスクを行うためには，タスクの内容を決め，撮影との同期をとりながら提示する必要があります．タスクの決定はfMRIにおいて，最重要の検討課題です．この話だけでも紙面をすべて使い切ってしまうため，今回は割愛させていただき，日常的に行っている運動野・言語野マッピング時のタスクを例に，説明させていただきます．

どちらも，タスクデザインとしてはblock designを用いて，例えば手の運動（指のタッピング）あるいは，しりと

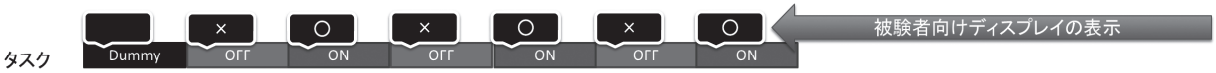


図1　タスクに対応した表示の推移

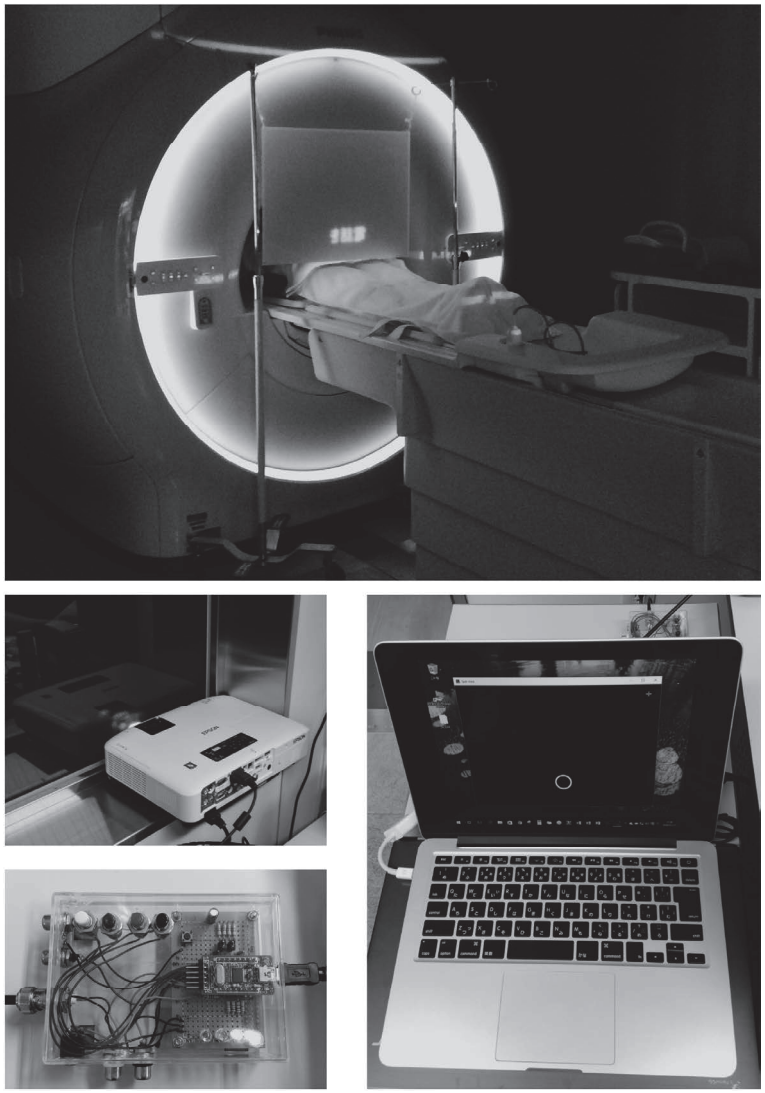
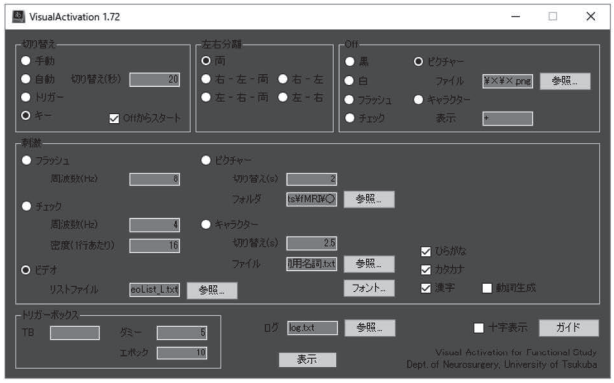
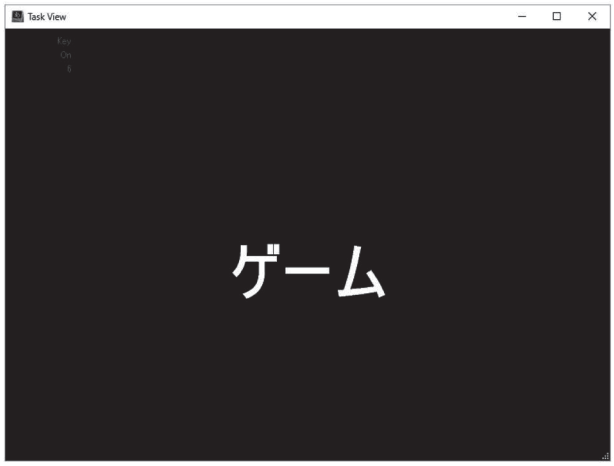


図2　自作のタスク提示システム

りを行うなど，運動あるいは言語の刺激とオフ，つまり安静を繰り返します．具体的には図1のようなイメージです．マイクからヘッドフォンを通して指示することもできますが，一般的には，被験者に視覚情報として与えます．既存のMRI施設では，この画像提示が最初の障壁になります．筑波大学附属病院でも，長年，筆者の自作のシステムを利用してきました（図2）．操作室の窓に設置したプロジェクターから，ボアの入り口に設置した半透明のアクリルボード（近所のホームセンターでカットしてもらいました）に画像を投影します．同様に自作のタスク提示ソフト（図3）と，MRIとPCを同期するためのトリガーボックス（自作）を利用して，ほぼ全自動でタスクを提示しています．しかし，このような特別な装置がなくても，例えばPowerPointを利用して手動で行うことも可能です．そのほかにも，タスク提示用のフリーのソフトウェアとしては，PsychoPyというものが有名で，心理実験用になりますが，日本語の情報も多く見つかります．有償のものでは，Presentation, Prismなどが有名です．専用のトリガーボックスと組み合わせた贅沢な環境が，fMRIの研究施設などにはありますが，病院での導入は難しいかもしれません．しかし最近は，MRI装置メーカーからMRI撮影環境の改善策として，撮影時も患者さんに映像を見せられるオプションが相次いで発表されています．今後は，このような環境を利用することで，より簡便にfMRIが可能になると考えています．



コントロール画面



課題表示画面

図3　タスク提示ソフトウェア

4．解析ソフトの紹介

撮影の後は解析です．これも最近のMRI上位機種には標準で備わっているものが増えました．その解説は各メーカーにお譲りすることにして，今回は，より高度な解析も可能なソフトウェアを紹介したいと思います．有償のものも，たくさん発売されていますが，今回は，フリーのものを中心に紹介します．

まず，解析の全体像をご覧ください（図4）．これから紹介するどの環境でも，基本的には共通の流れです．最初は，DICOMから，各解析ソフトで扱いやすい形に変換するところです．また，DICOMをPCで簡単に見ることができるDICOMビューアも重要です．DICOMビューアとしては，フリーのMRIcro, MRIcroNがお勧めです．MacであればOsiriXという優秀なソフトも利用できます．続いて変換ソフトですが，MRIcroNに付属するdcm2niiguiを使用しています．これによって，DICOMからNIfTi形式に変換されます．この形式は広く普及しており，これから紹介するSPM, FSL, AFNIから利用できます．変換に続いて，複数dynamicの画像が持つ，頭の動き，位置のドリフト，ひずみなどを補正，統一します．続いて，2Dでの撮影のため，1つのdynamic内でもスライスごとに撮影のタイミングが少しずつずれているため，それを補完します．ブロックデザインでは必ずしも必要のない操作ですが，event-relatedやresting stateでは重要な過程です．続いて，解剖画像として，1 mm isovoxel程度のT1-WIと，機能画像との位置補正を行います．脳腫瘍など，大きく脳の偏位や術後の欠損などがある場合，この補正が正しく行えない場合があります．症例ごとに検討する場合は，この過程と，続く標準脳との位置補正の過程を省略します．最後にスムーシングを行い，続く仮説検定に備えます．仮説検定は大きく分けて2種類あるので，それを混同しないことが大切です．第1段階は，BOLD効果（＝血流）の変化とタスクから想定される経時変化とが一致するかを仮説検定します．この結果がよく見かけるfMRIの画像で，目的とする賦活部位を表示できるようになります（図5）．さらに研究分野においては第2段階として，複数の被験者の結果を，ほかの因子などとも絡めて，対象群内の共通点や，複数の群間の差異などを統計学的に解析します．この過程をどのように行うか，詳しいその中身はソフトウェアごとに異なります．その解説を読む機会もあると思いますが，頭が痛くなるような内容です．しかし，基本的なこの流れを忘れないようにすれば，理解も早まると思われます．

また，それぞれの解析ソフトウェアの特徴を表2にまとめました．SPMはMatlabという有償のソフトが必要になりますが，日本語の情報も多く，GUIもあり，比較的始めやすい環境です．AFNIは，非常に多機能な数多くのソフトウェアで構成されています．それらのソフトウェアを順にコマンドを打ち込む形で操作します．非常に自由度が高く，研究向きの環境ですが，慣れるまでは大変苦労します．FSLはその中間にあたる存在で，一部GUIも整備されています．しかしAFNI同様に，LinuxあるいはMacの環境が必要でコマンド（ターミナル）を使用する必要が生じるため，同様に，慣れるまでが大変です．いずれにしても，最終的には目的の結果を，見やすく表示（印刷）することが必要になります．PDF形式を扱える環境（AcrobatやIllustratorなど）があると便利です．

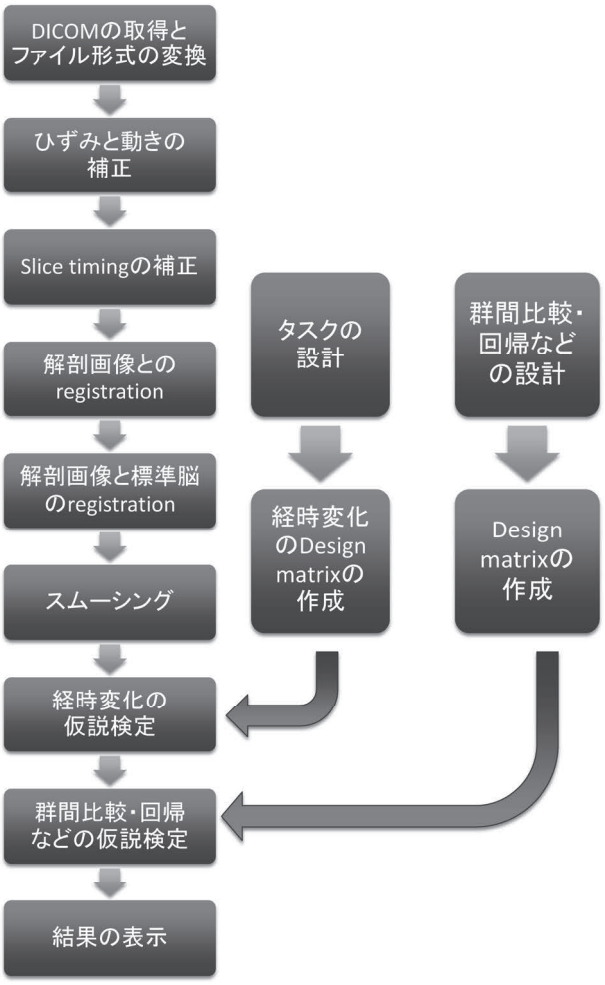


図4　Functional MRI解析の基本的な流れ

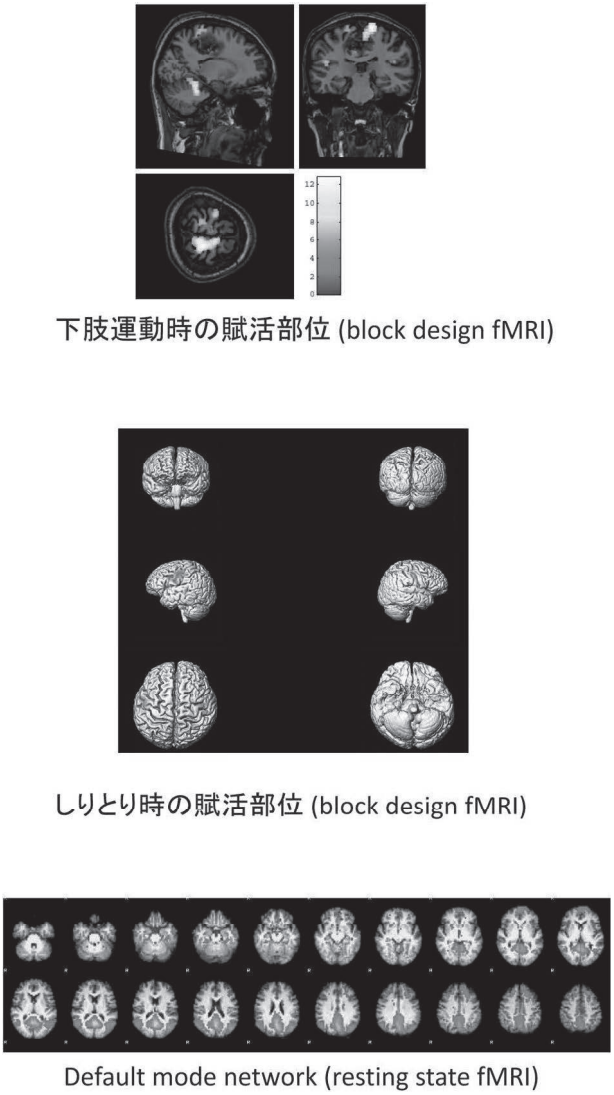


図5　Functional MRIの結果（例）

表2　解析ソフトウェアの特徴

ソフト名	SPM	FSL	AFNI
特徴	GUIが整備され，design matrixの作成も比較的簡単.	GUIの補助があるが，コマンド入力なども必要.	基本的にコマンド入力.
	多数の対象を処理する場合はGUIだけでは不十分.	SPM/AFNIの中間的存在.	機能が豊富・解析の自由度が高い.
	始めやすい.	比較的始めやすい.	敷居が高い.
	日本語の情報が多い.	日本語の情報もある.	日本語の情報は少ない.
OS	Windows, Mac, Linux	Mac, Linux	Mac, Linux
必要な環境	Matlab（有償）	—	—

5. 結 び に

今後は，一般のMRIもMR fingerprintingやSynthetic MRIなどの新しい技術の発達で，より短時間に多くの情報が得られるようになっていきます．その上で，より精細な画像を求めるのか，あるはfMRIなどほかの情報を求めるのかが問われる時代になるかもしれません．この解説だけでは，明日からすぐにfMRIを利用できるわけではありませんが，これまでにない新しい情報を獲る方法として，ぜひ，fMRIという選択肢も考えていただくきっかけになれば幸いです．今後，ホームページ(http://fcmri.info/)などを通じて，より具体的な解析方法などを発信する予定です．

重度脊髄症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

久保田茂希*，安部哲哉**，藤井賢吾**，中山敬太**，三浦紘世**，山崎正志**
*筑波大学医学医療系運動器再生医療学講座，**筑波大学医学医療系整形外科

【緒言】

本邦における後縦靱帯骨化症（OPLL）の患者数は，7400 人（6000 – 8900）と推定されており，その推定有病率は人口 10 万人に対し 6.33 人である [1]．胸椎後縦靭帯骨化症により重度脊髄症を呈し歩行困難となった症例は，術後も麻痺の改善に時間を要するため，長期間のリハビリテーションを必要とする．ロボットスーツ HAL（Hybrid Assistive Limb）は，コンピュータ制御下に，大腿皮膚上の表面電極を介して捕える生体電位としての筋活動電位と，角度センサーで捕えるそれぞれの股関節と膝関節の動き，および床反力センサーで捕える重心の動きにより，装着者の下肢が行う動作を検出しながら，その動作を股・膝関節外側に設置されたアクチュエータで補助することができる外骨格装着型動作支援ロボットである [2]．HAL は，多疾患におけるリハビリテーションに関する実行可能性 [3]，慢性期脊髄損傷対麻痺 [4]，脳血管障害 [5] などにおいて，その有効性が報告されている．本研究では，重度胸椎 OPLL で歩行困難となった症例の術後急性期に HAL を用いたリハビリテーションを導入し，その効果を検討することを目的とした．

【対象と方法】

対象は，重度脊髄症を呈する胸椎 OPLL に対して，後方除圧固定術が施行された 4 例（平均年齢 57.8±10.5）である．術後，平均 27.8 ± 17.1 日から HAL を用いたリハビリテーションを開始した．各症例の HAL を用いた動作訓練直前における歩行状態は，歩行器を用いた監視歩行レベルが 3 例，軽介助を要する歩行器歩行レベルが 1 例であった．HAL を用いた動作訓練は，HAL を装着した状態で免荷式歩行器を併用し，端座位からの立ち上がり訓練と，主に平地歩行訓練を中心に実施した．訓練回数は 1 回約 60 分，週 2-3 回，合計 10 回実施し，1 回の HAL を用いた歩行訓練時間は，適宜休憩を挟み，正味およそ 15-20 分程度であった．評価項目は，HAL 訓練介入前後で HAL を装着しない状態（吊下げ型免荷装置付歩行器使用）で 10-m 歩行テストによる歩行速度，歩幅，歩行率を計測した．また，WISCI（Walking Index for Spinal Cord Injury）II [6] と ASIA（American Spinal Injury Association）の機能障害尺度（AIS：ASIA impairment scale）を HAL 訓練介入前後で比較した．

【結果】

4 例全例で全 10 回の HAL を用いた動作訓練を完遂し，かつ重篤な有害事象は認められなかった．10-m 歩行テストにおける歩行速度，歩幅，歩行率は，経時的に改善を示した（図 1）．HAL を用いた動作訓練の訓練歩行距離は，総距離 1615 ± 408 m，1 回平均 162 ± 40 m であった．WISCI II は，症例 1 で 13（歩行器監視）から 16（両松葉杖自立）レベル，症例 2，4 で 13（歩行器監視）から 19（T 字杖自立）レベル，症例 3 で，8（歩行器軽介助）から 13（歩行器監視）レベルに改善した（図 2）．AIS は，HAL 訓練介入前後でグレード D のまま変化がなかった．症例 1，2 は各々術後 73，78 日で自宅退院し，症例 3，4 は，各々術後 48，77 日にリハビリテーション継続目的に他院へ転院した．

【考察】

Sakakima ら [7] は，術後も麻痺が遷延する重度歩行障害を呈する胸椎 OPLL1 例に対して，術後 8 週から HAL を用いた歩行訓練（週 6 回 8 週間）を実施し，著明な歩行能力と下肢筋力の改善を得ており，HAL を用いた動作・歩行訓練が下肢機能の回復を促通した可能性を報告している．本研究では，両下肢麻痺で歩行困難となった重度脊髄症を呈する胸椎 OPLL4 例に対して，術後 3-4 週のより早期から HAL を用いたリハビリテーションを導入し，比較的短期間で著明な歩行能力の改善を得ることができた．胸椎 OPLL は，術直後のみならず術後の動的要素によっても麻痺が発生する危険性がある．症例 2 では，術後に両下肢麻痺の増悪により 3 週間の安静臥床後に HAL を用いた歩行訓練を約 1 か月間実施したが，最終的に術後 78 日に T 字杖自立歩行レベルで自宅退院できたという経過は極めて良好である．今回の 4 症例における歩行機能の回復機序については，運動麻痺や筋力低下により歩行困難となった状態でも，HAL を用いて下肢運動を補助し，歩行動作の反復運動を行うことで，HAL によって補助された随意動作の感覚フィードバックが中枢神経系に作用し，深部覚や位置覚，脊髄後索路の機能が改善したことで，歩行能力の改善が得られた可能性があると考える．本研究により，重度胸椎 OPLL で歩行困難となった症例に対して，術後より早期に HAL を用いた歩行訓練を導入することで，歩行機能の回復に良好な影響をもたらす可能性が示唆された．しかしながら，本研究は，術後急性期に対するアプローチであり，手術による除圧効果と通常リハビリテーションの効果が混在しているため，純粋な HAL の効果は不明である．

Rehabilitation using robot suit HAL in patients with severe myelopathy due to thoracic ossification of posterior longitudinal ligament
S. Kubota, et al.
Key words : Ossification of Posterior Longitudinal Ligament（後縦靱帯骨化症），Rehabilitation（リハビリテーション），Gait（歩行）

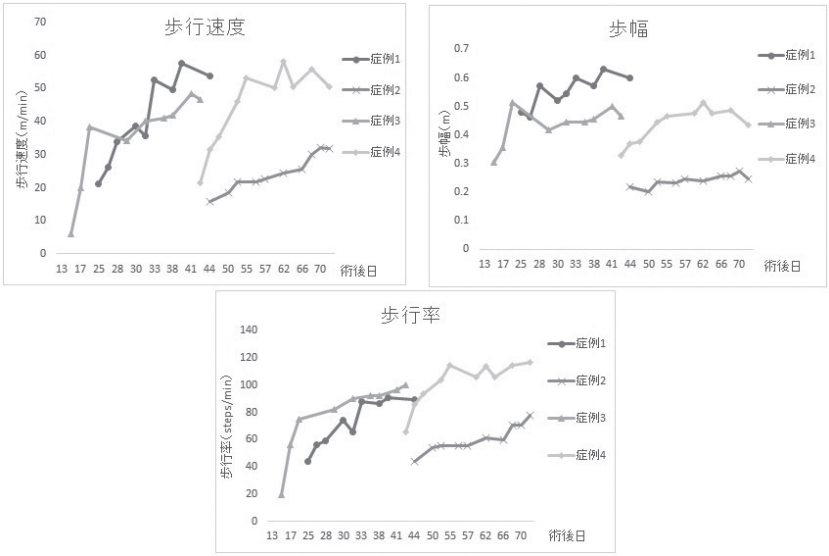


図 1　10-m 歩行テストによる歩行速度，歩幅，歩行率

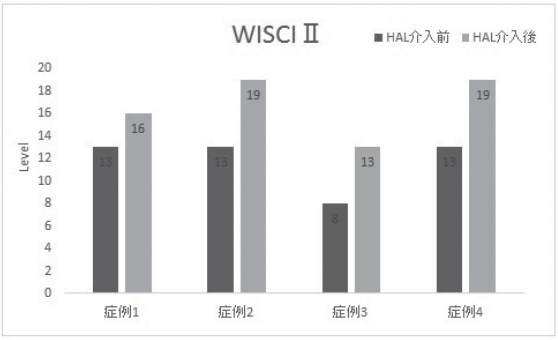


図 2　Walking Index for Spinal Cord Injury（WISCI）II

【結語】

重度脊髄障害を呈する胸椎 OPLL において，術後早期からの HAL を用いた歩行訓練は，実施可能であり，かつ重篤な有害事象はなかった．重度胸椎 OPLL で歩行困難となった症例に対して，術後早期から HAL を用いたリハビリテーションを導入することにより，実用的な歩行を獲得できる可能性が示唆された．今後の課題として，症例数増加と比較対照群の設定が挙げられる．

【文献】

1）岩本幸英：神中整形外科学 下巻．第 23 版　2013; 南山堂 : 291-303
2）Kawamoto H, Sankai Y. Power assist method based on phase sequence and muscle force condition for HAL. Adv Robot 2005; 19: 717-734
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: 1080-1087
4）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. Spine J 2014; 14: 2847-2853
5）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 2014; 2; 11: 92-
6）Ditunno JF, Ditunno PL. Walking index for spinal cord injury（WISCI II）：scale revision. Spinal Cord 2001; 39: 654-656
7）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 Rep Orthop 2013; 2013: 621405-

利益相反：無

特集

脊椎脊髄疾患に対するロボットリハビリテーション

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[*1]

医師主導型自主臨床試験

久保田茂希[*2]　安部　哲哉[*3]　藤井　賢吾[*3]
門根　秀樹[*4]　丸島　愛樹[*5]　松村　明[*5]
清水　如代[*6]　羽田　康司[*6]　山崎　正志[*3]

はじめに

ロボットスーツHAL®（Hybrid Assistive Limb）は，筑波大学で開発されたヒトの動作を支援する外骨格装着型動作支援ロボットである（図1）．HALは，装着者の下肢皮膚表面に貼付された表面電極（図2）から得られた筋活動情報，角度・足圧センサーからの情報を解析しながら，必要に応じた装着者の動作をリアルタイムに補助することが可能である[3,7]．HALを用いた動作訓練では，より望ましい動作のフィードバックにより，脳の可塑性や運動学習の観点から中枢神経系に作用することで訓練効果を高める可能性が期待されている．本稿では，術後急性期および慢性期の脊髄症に対するHALを用いた機能回復治療について概説し，自験例を提示する．

Key words
Hybrid Assistive Limb（HAL）
装着型ロボット（wearable robot）
機能回復治療（functional recovery therapy）

HALの装着・設定および訓練の実際

1 HALの装着

HALの装着は，吊下型免荷式歩行器（All-in-One Walking Trainer，ROPOX，Denmark）（図3）を使用し立位を保持した状態で実施している．装着人数は，後方に1名，左右下肢に1名ずつの計3名で実施している（図4）．筑波大学整形外科で脊椎手術が施行され，比較的重症度が高い術後急性期3名の平均HAL装着時間（各々10回装着）は，136±26秒であった（図5）．なお，装着作業はHALの装着に精通している3名が実施した．

2 HALの設定

HALを装着した動作訓練に際してアシスト量などの設定を調節・決定しなければならない．以下に，筑波大学整形外科でHALを装着した訓練

*1 Clinical Trial of Functional Improvement Therapy Using HAL for Patients with Acute and Chronic Compression Myelopathy

*2 筑波大学医学医療系運動器再生医療学講座〔〒305-8575 つくば市天王台1-1-1〕／Shigeki KUBOTA：Division of Regenerative Medicine for Musculoskeletal System, Faculty of Medicine, University of Tsukuba
*3 筑波大学医学医療系整形外科／Tetsuya ABE, Kengo FUJII, Masashi YAMAZAKI
*4 筑波大学附属病院未来医工融合研究センター／Hideki KADONE
*5 筑波大学医学医療系脳神経外科／Aiki MARUSHIMA, Akira MATSUMURA
*6 筑波大学附属病院リハビリテーション科／Yukiyo SHIMIZU, Yasushi HADA

0914-4412/16/紙：¥500/電子：¥1,200/論文/JCOPY

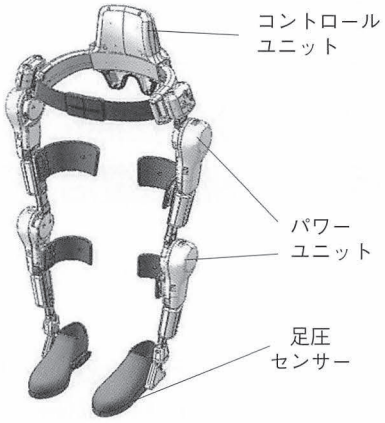


図 1　ロボットスーツ HAL®
コントロールユニット：筋活動電位や荷重信号を解析し，パワーユニットを制御する．
パワーユニット：股・膝関節外側に設置されアクチュエータ，角度センサーを内蔵している．
足圧センサー：靴足底部に設置され，荷重情報を検出する．

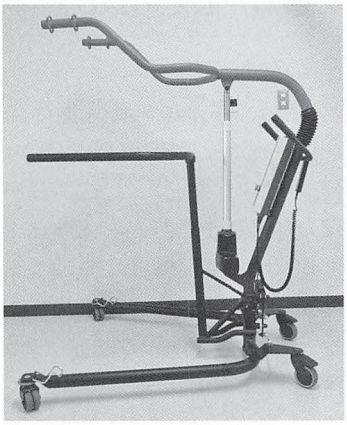


図 3　吊下型免荷式歩行器（All-in-One Walking Trainer）

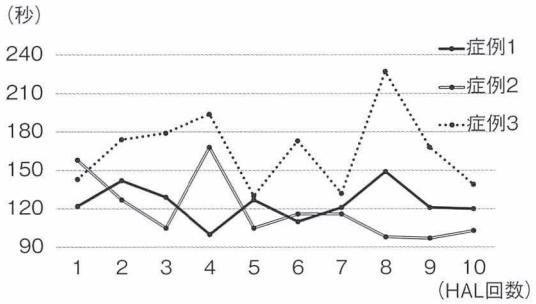


図 5　脊髄症の術後急性期例における HAL 装着時間

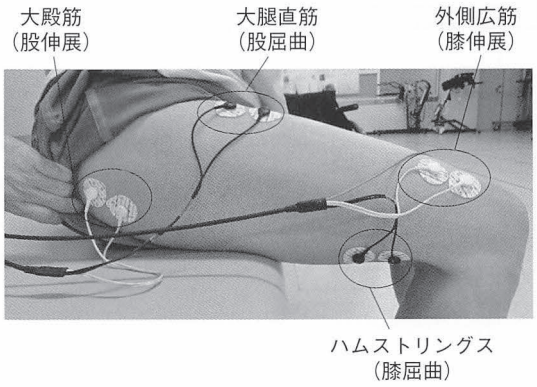


図 2　表面電極の貼付位置

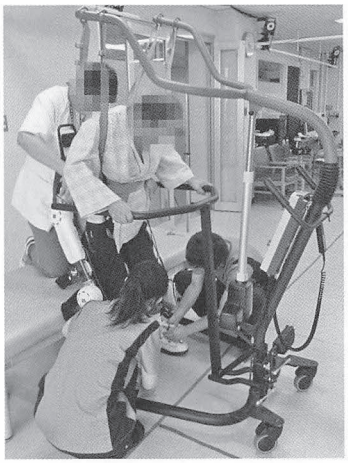


図 4　HAL 装着時のスタッフ配置
後方に 1 名，左右下肢に 1 名ずつ，計 3 名で装着を実施．



図 6　ハンディタイプのコントローラ

で実際に行っている設定について述べる．HALの設定は，ハンディタイプのコントローラ（図 6）を用いて行い，トルクチューナ（アシスト量），バランスチューナ，股・膝関節関節角度範囲が調節可能である．バランスチューナとは，股・膝関節の屈曲・伸展のアシスト量の比率を調整する機能である．股関節内・外転，足関節底・背屈に関しては，専用ネジを用いて徒手的に制御可能である．まずHALを装着し，患者をベッド端座位とし，次にコントローラを使用し膝関節のトルクチューナを入力する．患者に膝関節の屈曲・伸展運動を複数回指示し，関節運動に際しアシスト環境下での運動を体験させ，装着の不具合，適切な関節可動範囲が得られているかを確認し，妥当と思われるアシスト量を決定する．次に，股関節に対してトルクチューナを入力し，立位姿勢をとらせ，その場での足踏み動作を指示し，膝関節同様に妥当と思われるアシスト量を決定していく．適宜休憩を挟み，歩行訓練へと移行する．歩行訓練では，歩行中であってもリアルタイムにアシスト量などの設定を変更できることが特徴である．アシスト量，バランスチューナ調節の例として，歩行観察的観点から遊脚期の下肢振り出し（股関節屈曲）不足が認められれば，われわれは股関節のアシスト量を増加またはバランスチューナを調節しアシスト量の比率を屈曲に対して優位にするなどの対処を行っている．また，膝関節立脚期に膝折れの出現が認められれば，膝関節のバランスチューナを調節し，アシスト量の比率を伸展に優位にするなど立脚期の安定化を図る対処を行っている．

このように，異常歩行の観点からHALを調節し歩行訓練を遂行することは重要であるが，設定した環境下での歩行状態を患者自身にヒヤリングし，その結果を設定に反映することも，訓練量の確保やHALを装着した状態で，より快適な歩行訓練を実施するうえで大変重要であると考える．

3 HAL訓練の実際

われわれは，1周25 m強のトラックを有する居室を利用し，HALを用いた動作訓練を実施している．訓練の実際は，HALを装着した状態で端座位での膝関節屈曲・伸展動作，立ち座り訓練を複数回実施する．吊下型免荷式歩行器，ハーネス併用下に静止立位として，靴底の足圧センサーから得られる重心移動情報をモニターに映し出し，左右前後の重心移動訓練ならびに足踏み訓練を実施したのちに，歩行訓練へと移行している．訓練頻度は，週2〜3回で，合計10回を基本プログラムとしている．動作訓練は1セッション約60分で，医師の立ち会いのもと，常時2〜3名の作業療法士，理学療法士，訓練補助者により，上記の訓練を実施している．訓練は通常のリハビリテーションと同様に適宜休憩を挟みながら実施し，歩行訓練時間は1セッション約15〜20分程度である．訓練ごとに徐々に訓練歩行距離を延長させることを目標の1つとし，訓練を実施している．筑波大学整形外科で実施された脊椎術後急性期6名におけるHALを装着した状態での歩行訓練距離は，1セッション平均154±36 mであった（図 7）．

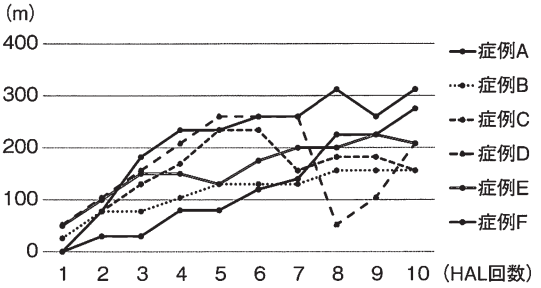


図 7　脊椎術後急性期6名のHAL装着歩行訓練距離

筑波大学における臨床試験のプロトコール

筑波大学整形外科，リハビリテーション科では，2009年から慢性期の脊髄損傷，脳血管障害などを背景とする運動器不安定症に対して，HALを利用した動作訓練を実施し，その実行可能性と有効性を検討してきた[4,5]．2014年からは，主に重度の脊髄症を呈し歩行困難となった後縦靭帯骨化症（ossification of the posterior longitudinal ligament：OPLL）の術後急性期に，通常リハビリテー

表 1　頸椎・胸椎 OPLL の術後急性期における HAL 訓練症例

	症例 1	症例 2	症例 3	症例 4	症例 5	症例 6
年齢・性別	40 歳代・男性	60 歳代・女性	60 歳代・女性	60 歳代・男性	70 歳代・女性	60 歳代・男性
疾患	胸椎 OPLL	胸椎 OPLL	頸椎・胸椎 OPLL	頸椎・胸椎 OPLL	胸椎 OPLL	頸椎・胸椎 OPLL
責任病巣	T10/11	T4/5	T2/3	T2/3	T11/12	T6/7
術式	後方除圧固定術（T7-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（T9-L2）	後方除圧固定術（T2-12）
術前神経症状	両下肢筋力低下，感覚障害	両下肢筋力低下，感覚障害	両下肢筋力低下，体幹・両下肢感覚障害	両下肢筋力低下，左前腕・体幹・両下肢感覚障害	両下肢筋力低下，感覚障害	両下肢筋力低下，体幹・両下肢感覚障害
HAL 導入時期（術後）	13 日	44 日	13 日	41 日	15 日	43 日
座位保持可能時期（術後）	5 日	30 日	7 日	34 日	6 日	15 日
立位保持可能時期（術後）	7 日	36 日	12 日	34 日	6 日	30 日
歩行訓練開始時期（術後）	10 日	36 日	14 日	38 日	6 日	41 日

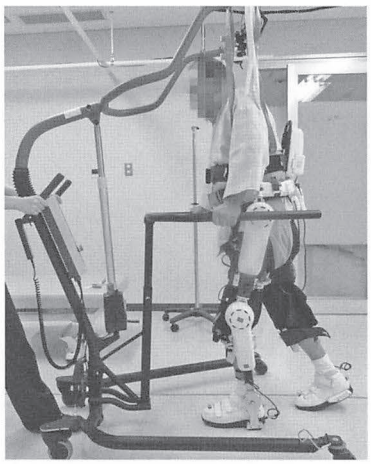


図 8　胸椎 OPLL の術後急性期における HAL を用いた歩行訓練

ション併用下に HAL を用いた入院リハビリテーションを実施している[2,6]．また，術後長期が経過し歩行障害が進行した慢性期脊髄障害例に対して，外来通院により HAL を用いた動作訓練を実施している．2016 年 5 月までに急性期・慢性期脊髄障害 11 例に対して HAL を用いた動作訓練を実施し，重篤な有害事象は発生していない．

1 頸椎・胸椎 OPLL の術後急性期における HAL を用いた動作訓練

筑波大学整形外科，リハビリテーション科では，2014 年 8 月から 2016 年 5 月までに，重度脊髄症を呈する頸椎・胸椎 OPLL に対して後方除圧固定術が施行された 6 例（平均年齢 62.0 歳）において，術後急性期から HAL を用いた動作訓練を開始している（**表 1**，**図 8**）．HAL を用いた動作訓練直前における各症例の歩行状態は，歩行器を用いた監視歩行レベルが 4 例，軽介助を要する歩行器歩行レベルが 1 例，歩行不能レベルが 1 例であった．動作訓練は，吊下型免荷式歩行器を併用し，端座位からの立ち上がり訓練と，主に平地歩行訓練を中心に実施した．訓練回数は上述した通り 1 回約 60 分の訓練を週 2〜3 回，合計 10 回実施した．1 回の歩行訓練時間は，適宜休憩を挟み，正味およそ 15〜20 分程度であった．評価項目は，HAL 訓練介入前後で，HAL を装着しない状態で 10 m 歩行テストによる歩行速度，歩幅，歩行率を計測した．また，Walking Index for Spinal Cord Injury（WISCI）Ⅱ[1]と American Spinal Injury Association（ASIA）の機能障害尺度（ASIA Impairment Scale：AIS）を HAL 訓練介入前後で比較した．

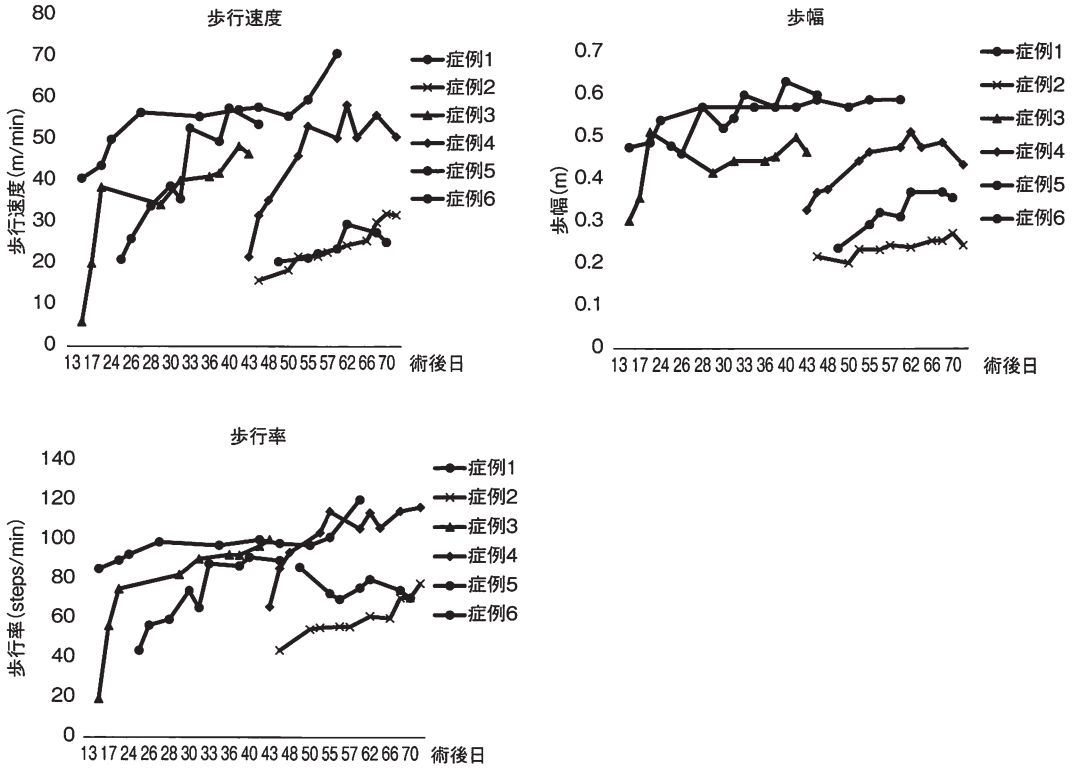


図 9　HAL 訓練による歩行速度，歩幅および歩行率の変化

全例で全 10 回の HAL を用いた動作訓練を完遂し，かつ重篤な有害事象は認められなかった．全例で歩行速度，歩幅，歩行率は，経時的な改善を示した（**図 9**）．WISCI Ⅱは，6 例で各々，症例 1 で 13（歩行器監視）→16（両松葉杖自立），症例 2 で 8（歩行器＋1 名介助）→16（両松葉杖自立），症例 3 で 8（歩行器＋1 名介助）→13（歩行器監視），症例 4 で 13（歩行器監視）→19（T 字杖自立），症例 5 で 9（歩行器監視＋装具）→15（T 字杖自立＋装具），症例 6 で 1（平行棒内歩行 2 名介助，10 m 歩行不可能）→6（歩行器＋装具＋1 名介助）に改善した．AIS は，グレード D のまま変化がなかった．手術による除圧効果，通常リハビリテーション効果が混在しているが，本研究により重度胸椎 OPLL で歩行困難となった症例に対して，術後より早期に HAL を用いた動作訓練を導入することで，歩行機能の回復に良好な影響をもたらし，実用的な歩行能力を獲得できる可能性が示唆された．

症例提示

症例 1

患者：40 歳代，男性

診断：胸椎 OPLL

主訴：歩行障害，両下肢筋力低下

現病歴：手術のおよそ 4 カ月前に右大腿部前外側部にしびれを自覚し，その後，両下肢麻痺（MMT 3～4）が進行し歩行困難となった．肛門括約筋収縮低下による排尿・排便障害が認められ，感覚障害は，臍下以遠に感覚鈍麻が認められた．脊髄造影 CT，MRI にて，C2-3，C4-6，T8-11，L1-3 高位に OPLL を認めた．T10/11 高位が最狭窄部であり，脊柱管占拠率は約 80％であった（**図 10a，b**）．手術は T7-L3 後方除圧固定術が行われた（**図 10c**）．術後 3 日で端座位となり，術後 11 日から歩行器を用いた歩行訓練が開始された．

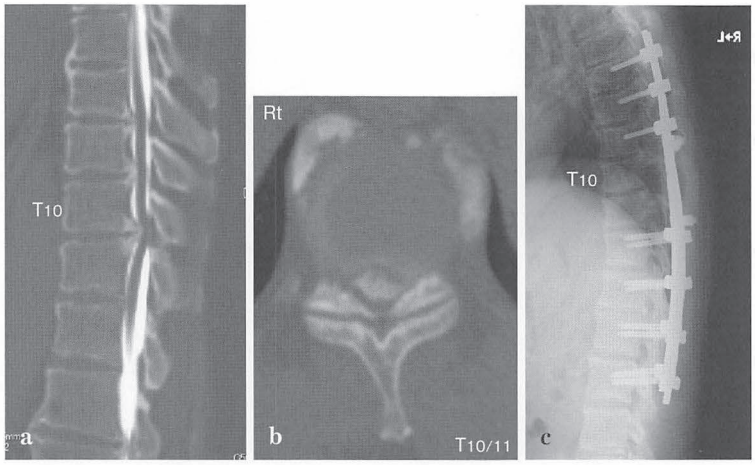


図 10　症例 1 の画像所見
術前脊髄造影後 CT 正中矢状断再構築像（a）および T10/11 高位水平断像（b），術後 X 線側面像（c）．

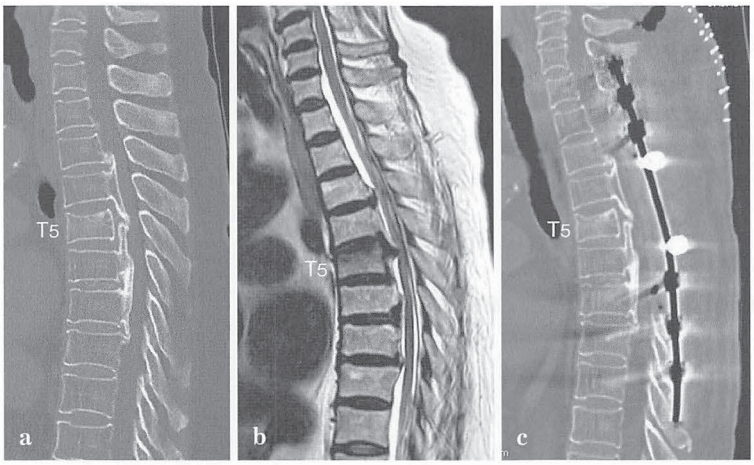


図 11　症例 2 の画像所見
術前 CT 正中矢状断再構築像（a）および T2 強調 MRI 正中矢状断像（b），術後 CT 正中矢状断再構築像（c）．

HAL 訓練：術後 13 日から HAL を用いた動作訓練を開始し，週 2〜3 回，合計 10 回実施した．訓練内容は 1 セッション約 60 分であり，転倒防止のため吊下型免荷式歩行器を併用した状態で，座位姿勢にて膝関節屈曲伸展訓練，立ち座り訓練，歩行訓練を実施した．

結果：HAL を装着した状態での歩行訓練時間は，正味およそ 15〜20 分程度であり，歩行距離は総距離約 2,100 m（1 セッション平均 210 m）程度であった．HAL 介入前後における 10 m 歩行テストによる歩行速度，歩数，歩行率は，各々，21.1→53.7 m/min，0.48→0.60 m，43.9→89.6 steps/min と改善が認められた．WISCI Ⅱは，13（歩行器監視）から 16（両松葉杖自立）へと改善し，下肢 MMT は 3 から 4〜5 へと改善した．ASIA スコア（下肢）は 26 から 50 へ改善した．術後 55 日で，両ロフストランド杖を使用し 200〜300 m の連続歩行が可能となり，術後 65 日で自宅退院した．

症例 2

患者：60 歳代，女性

診断：胸椎 OPLL

主訴：歩行障害，両下肢筋力低下

現病歴：手術のおよそ 2 カ月前に両下肢の感覚障害を自覚した．その後，誘因なく歩行時の不安定感を自覚し，杖を必要とするようになった．手術の 2 週間前に，突如，両下肢の脱力発作で歩行困難となり，救急搬送された．脊髄造影 CT，MRI にて，T5 椎体骨折および T3-7 高位に OPLL を認めた．T4/5 高位で骨化巣は不連続性であり，脊柱

表 2　術後長期が経過した慢性期脊髄障害に対する HAL 訓練症例

	症例 7	症例 8	症例 9	症例 10	症例 11
年齢・性別	70 歳代・男性	70 歳代・男性	50 歳代・男性	60 歳代・女性	50 歳代・男性
疾患	胸椎黄色靭帯骨化症	頸椎 OPLL	頸髄不全損傷	頸椎 OPLL	頸椎 OPLL
術式	椎弓切除術	椎弓切除術	椎弓切除術	前方除圧固定術	後方除圧固定術，前方除圧固定術
HAL 導入時期（術後経過期間）	12 年	3 年 9 カ月	4 年 10 カ月	13 年 6 カ月	1 年 6 カ月
歩行状態	独歩	独歩	独歩	両松葉杖自立	片ロフストランド杖自立

管占拠率は約 70%であった（**図 11a, b**）．手術は T3-7 椎弓切除および T1-9 の後方除圧固定術が行われた（**図 11c**）．術後 5 日で端座位訓練を開始したが，術後 7 日に両下肢麻痺が出現した（MMT 0〜1）．単純 X 線および CT にてインプラント設置に問題は認めず，MRI で硬膜外血腫も認められなかった．

HAL 訓練：3 週間のベッド上安静で麻痺は徐々に回復（MMT 3）したため，術後 44 日から HAL を用いた動作訓練を開始した（週 2〜3 回，合計 10 回）．訓練内容は 1 セッション約 60 分であり，転倒防止のため吊下型免荷式歩行器を併用した状態で，座位姿勢にて膝関節屈曲伸展訓練，立ち座り訓練，歩行訓練を実施した．

結果：HAL を装着した状態での歩行訓練時間は，正味およそ 15〜20 分程度であり，歩行距離は総距離約 1,150 m（1 セッション平均 115 m）程度であった．HAL 介入前後における 10 m 歩行テストによる歩行速度，歩数，歩行率は，各々，15.9→31.8 m/min，0.22→0.24 m，43.8→77.9 steps/min と改善が認められた．WISCI Ⅱは，8（歩行器＋1 名介助）から 16（両松葉杖自立）へと改善し，下肢 MMT は 3 から 4〜5 へと改善した．ASIA スコア（下肢）は 33 から 38 へ改善した．術後 73 日で自宅退院した．

2 術後長期が経過した慢性期脊髄障害に対する HAL を用いた動作訓練

われわれは，術後長期間が経過し，明らかな脊髄圧迫所見がないにもかかわらず歩行障害が出現する（いわゆる脊髄萎縮に伴う）慢性期脊髄障害 5 例に対しても，月 2〜3 回，合計 10 回の HAL を用いた動作訓練を，外来通院にて実施している（**表 2**）．うち 1 例は自宅遠方のため，入院して実施した．症例は，手術が行われた胸椎黄色靭帯骨化症 1 例，頸椎 OPLL 3 例，外傷による C8 頸髄損傷不全対麻痺 1 例（平均年齢 65.8 歳）であり，術後平均 7 年 1 カ月（1.5〜13 年）が経過した慢性期脊髄障害例である．歩行状態は，独歩 3 例，両松葉杖歩行自立 1 例，片ロフストランド杖自立 1 例であった．HAL を用いた動作訓練介入前後で HAL を装着しない状態での 10 m 歩行テストでは，歩行速度平均 10.1±11.3 m/min，歩幅平均 0.07±0.10 m，歩行率平均 9.3±8.6 steps/min の増加が認められ，2 分間歩行テストでは，平均 18.0±15.6 m の延長が認められた．HAL を用いた動作訓練は，慢性期脊髄障害例においても，歩行能力を改善させる可能性があると考える．

おわりに

われわれが進めている臨床試験の結果から，HAL を用いた機能回復治療は，圧迫性脊髄症の術後急性期および慢性期の症例に対して，脊髄障害を軽減し歩行機能を改善させる可能性が示された．また，brain-body interaction，errorless motor learning という HAL 理論が，脊髄症に対しても有効に発揮されていると考えられる．引き続き，HAL 治療の臨床試験を進めるとともに，今後は比較対照群を用いる研究を加えて，その有効性を実証したい．

謝辞

本研究は厚生労働省労災疾病臨床研究事業費補助金の支援により行われた.

文　献

1) Dittuno PL, Ditunno JF Jr：Walking index for spinal cord injury（WISCI Ⅱ）：scale revision. *Spinal Cord* **39**：654-656, 2001
2) Fujii K, Abe T, Kubota S, et al：The voluntary driven exoskeleton Hybrid Assistive Limb（HAL）for post-operative training of thoracic ossification of the posterior longitudinal ligament：a case report. *J Spinal Cord Med* **9**：1-7, 2016
3) Kawamoto H, Sankai Y：Power assist method based on phase sequence and muscle force condition for HAL. *Adv Robot* **19**：717-734, 2005
4) 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
5) 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* **94**：1080-1087, 2013
6) 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* S7：003, 2016
7) Lee S, Sankai Y：Virtual impedance adjustment in unconstrained motion for an exoskeletal robot assisting the lower limb. *Adv Robot* **19**：773-795, 2005

読者の意見（Letters to the Editor）原稿募集

本誌では「読者の意見（Letters to the Editor）」を設けております．読者交流の場として意見交換にご利用いただきたく，下記の要領で編集室宛に原稿をお寄せください．また，読者アンケートを三輪書店のウェブサイト（URL：http://www.miwapubl.com/）で受け付けておりますので，ご協力をお願いいたします．

趣　旨

①掲載論文に対する意見.
②編集方針に対する意見，希望など.
＊①に関しては，著者側からのコメントも掲載いたします.

執筆内容

①本文は図表も含め1,200字以内（文献は3文献以内，写真・図・表は1点以内とし，その数に応じて本文を減じてください）.
②筆者名，所属名を明記してください.
③著者側からのコメントは600字以内.

採　否

編集委員会で決定いたします．不採用の場合は速やかに連絡いたします．また，採否のいかんにかかわらず，原稿は返却いたしません.

そ の 他

・論文掲載後6カ月以内に意見をお寄せください.
・文章は書簡の形式（口語体）としてください.
・原稿は多少の字句の変更をさせていただくことがありますので，ご了承ください.
・採用の場合は掲載誌1部をお送りいたします.

『脊椎脊髄ジャーナル』編集委員会

4 脊髄障害に伴う上肢および下肢麻痺に対するHybrid Assistive Limb(HAL)を用いた機能回復治療*

久保田茂希　　山崎正志**

[整形外科 67巻8号：917～922，2016]

はじめに

ロボットスーツ Hybrid Assistive Limb（HAL）は，当大学で開発されたヒトの動作を支援する外骨格装着型動作支援ロボットである（図1）[1,2]．近年HALは日本，ドイツ，スウェーデンを中心に，運動器不安定症を基礎疾患とする多疾患[3]，脊髄損傷[4～7]，脳血管障害[8～17]，後縦靱帯骨化症（ossification of posterior longitudinal ligament：OPLL）[18]などの症例に対して臨床応用が試みられ，有効性に関する総説[19]にいたるまで報告されている．現在，HALは両脚タイプ，片脚タイプ，単関節タイプ（上肢・膝関節タイプ），腰タイプが存在する．リハビリテーション分野におけるHALの医学的な期待として，HALはコンピュータ制御下に装着者の随意的な動作をリアルタイムに補助支援することが可能である．そのため，HALによる補助は装着者の歩行や動作の筋活動とその変化を強調しながらの運動としてとらえることができ，装着者はその変化に応じた歩行や運動動作が可能となっていると予想される．HALを用いた動作訓練では，より望ましい動作のフィードバックにより，脳の可塑性や運動学習の観点から中枢神経系に対してなんらかの効果が期待され，身体機能を改善させるべく，リハビリテーション訓練効果を高める可能性が期待されている．一方で，重度障害例におけるリハビリテーションでは訓練補助者の負担が大きく，十分な訓練量を確保できない場合でも，吊り下げ型免荷式歩行器併用下でのHALによる動作支援技術により，より充実したリハビリテーションが実施できる可能性が期待されている．

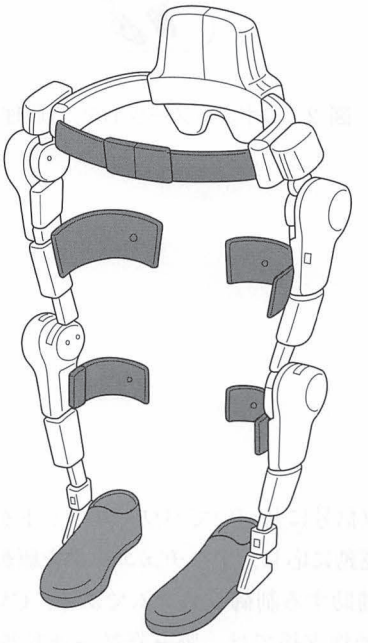


図1．ロボットスーツHAL

Ⅰ．ロボットスーツHALの原理

HALは，コンピュータ制御下にヒトの動作についてのセンシング機能とモーターによるアシスト機能を合わせ持つ装置で，装着者の下肢皮膚に貼付された表面電極からの筋活動の情報や床反力センサーからの荷重情報などを解析しながら，必要に応じた動作の補助を行うことができる（図1）．HALは，随意制御（cybernic voluntary control：CVC）システムと自律制御（cybernic autonomous control：CAC）システムの二つの制御手法を備えている．CVCシステムは，皮膚表面から検出され

Key words：Hybrid Assistive Limb, wearable robot, active assistive exercise

* Functional improvement therapy using Hybrid Assistive Limb（HAL）for patients with upper paralysis and lower paralysis due to myelopathy

** S. Kubota：筑波大学運動器再生医療学寄附講座/整形外科（Division of Regenerative Medicine for Musculoskeletal System, Faculty of Medicine, University of Tsukuba, Tsukuba）；M. Yamazaki（教授）：同大学整形外科．

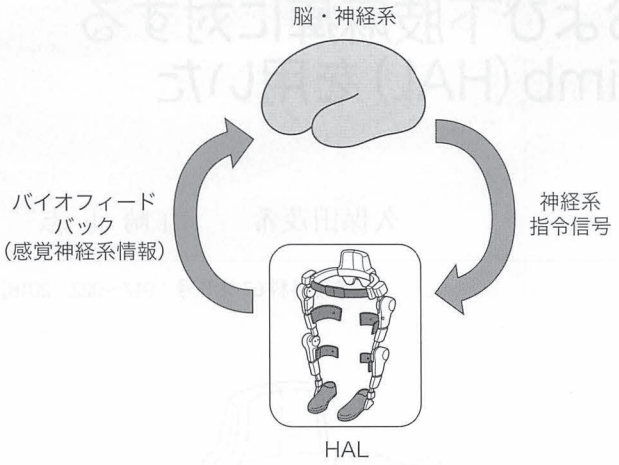


図 2. ロボットスーツ HAL の原理



図 3. HAL の装着．吊り下げ型免荷式歩行器を利用し立位を保持した状態で，主に 3 名の装着補助者によって HAL の装着を実施している．装着時間は 2 分半～3 分程度である．

る生体電位信号に基づいてパワーユニットを制御し，ヒトの随意運動に応じてアクチュエータを駆動し，装着者の動作を補助する制御システムである．CVC システムを用いた動作支援では，脳→脊髄→運動神経→筋骨格系→HAL，そして HAL→筋骨格系→運動神経→脊髄→脳という脳・神経系と身体と HAL との間で，インタラクティブなバイオフィードバックが構成されていると考えられる（図 2）．一方，CAC システムは，床反力センサーから検出された荷重情報に基づき，あらかじめ組み込まれたヒトの歩行運動パターンを用いてアクチュエータを駆動し，装着者の動作を発現させる制御システムである．

Ⅱ．当大学におけるロボットスーツ HAL を用いた臨床研究の実際

当大学では，2009 年から慢性期の運動器不安定症を背景とした多疾患（脊髄損傷，脳血管障害など）患者に対して HAL を利用したリハビリテーションを実施し，その実行可能性と有効性を検討してきた[3]．2014 年からは，主に重度の脊髄症を呈し歩行困難となった術後急性期の OPLL に対して，通常リハビリテーション併用下に HAL を用いた入院リハビリテーションを実施している．ほかに急性期では，脊椎術後に発症した術後 C5 麻痺例に対して，単関節タイプ（上肢タイプ）［以下，上肢単関節 HAL］を用いた上肢訓練を実施している．また，慢性期においては頚髄損傷四肢完全麻痺例，術後長期が経過し歩行障害が進行した慢性期脊髄障害例に対して，外来通院により HAL を用いた動作訓練を実施している．

HAL を用いたリハビリテーションは，1 セッション約 60 分で，医師の立ち会いのもと，常時 2～3 名の作業療法士，理学療法士，訓練補助者により，立ち座り訓練，吊り下げ型免荷式歩行器を併用した平地歩行訓練，またはトレッドミル歩行訓練を実施している．訓練頻度は週 2～3 回で，合計 10 回を基本プログラムとしている．HAL の装着は吊り下げ型免荷式歩行器を使用し，立位を保持した状態で実施している．装着者は後方補助に 1 名，左右下肢に 1 名ずつ配置され，主に 3 名で装着の補助を行っている（図 3）．装着時間は，3 名の装着補助者で 2 分半～3 分程度である．

2016 年 1 月までに 11 例で HAL を用いたリハビリテーションを実施し，重篤な有害事象は発生していない．以下に，2014 年から当大学整形外科において HAL を用いたリハビリテーションを実施している症例を提示

する．

1 歩行困難となった術後急性期胸椎 OPLL 例

当大学整形外科では 2014 年 8 月～2016 年 1 月に，重度脊髄症を呈する胸椎 OPLL に対して後方除圧固定術を施行した 4 例（平均年齢 57.8 歳）において，術後急性期から HAL を用いた動作訓練を開始している（図 4）．HAL を用いた動作訓練直前における各例の歩行状態は，歩行器を用いた監視歩行レベル 3 例，軽介助を要する歩行器歩行レベル 1 例であった．動作訓練は，免荷式歩行器を併用し端坐位からの立ち上がり訓練と，主に平地歩行訓練を中心に実施した．訓練回数は 1 回約 60 分，週 2～3 回，合計 10 回実施し，1 回の歩行訓練時間は，適宜休憩を挟み正味およそ 15～20 分程度であった．評価項目は，HAL 訓練介入前後で HAL を装着しない状態で 10 m 歩行テストによる歩行速度，歩幅，歩行率を計測した．また，Walking Index for Spinal Cord Injury（WISCI）Ⅱ[20]と American Spinal Injury Association（ASIA）の機能障害尺度（ASIA impairment scale：AIS）を HAL 訓練介入前後で比較した．

全例で全 10 回の HAL を用いた動作訓練を完遂し，かつ重篤な有害事象はなかった．HAL を用いた動作訓練の訓練歩行距離は，総距離 1,615±408 m，1 回平均 162±40 m であった．歩行速度，歩幅，歩行率は経時的な改善を示した．WISCI Ⅱは，症例 1 で 13（歩行器監視）から 16（両松葉杖自立）レベル，症例 2，4 で 13（歩行器監視）から 19（T 字杖自立）レベル，症例 3 で 8（歩行器軽介助）から 13（歩行器監視）レベルに改善した．AIS は grade D のまま変化がなかった．症例 1，2 は各々術後 73，78 日で自宅退院し，症例 3，4 は各々術後 48，77 日にリハビリテーション継続目的で他院へ転院した．

Sakakima ら[18]は，術後も麻痺が遷延する重度歩行障害を呈する胸椎 OPLL 1 例に対して術後 8 週から HAL を用いた歩行訓練（週 6 回，8 週間）を実施し，著明な歩行能力と下肢筋力の改善を得ており，HAL を用いた動作・歩行訓練が下肢機能の回復を促通した可能性を報告している．本研究では，両下肢麻痺で歩行困難となった重度脊髄症を呈する胸椎 OPLL 4 例に対して術後 3～4 週のより早期から HAL を用いた動作訓練を導入し，比較的短期間で著明な歩行能力の改善を得ることができた．胸椎 OPLL は，術直後のみならず術後の動的要素によっても麻痺が発生する危険性がある．症例 2 では，術後に両下肢麻痺の増悪により 3 週間の安静臥床後に

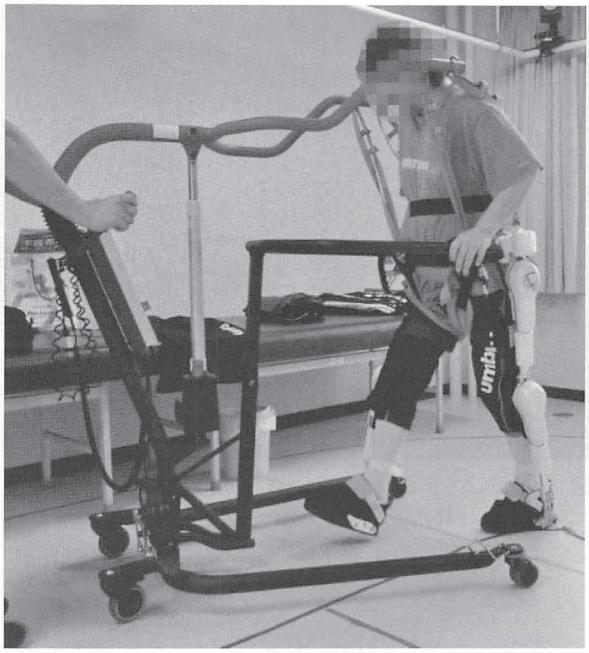


図 4．胸椎 OPLL 例に対する両脚 HAL を用いた歩行訓練

HAL を用いた歩行訓練を約 1ヵ月間実施したが，最終的に術後 78 日に T 字杖自立歩行レベルで自宅退院でき，経過はきわめて良好であった．自験例 4 例における歩行機能の回復機序については，運動麻痺や筋力低下により歩行困難となった状態でも，HAL を用いて下肢運動を補助し歩行動作の反復運動を行うことで，HAL によって補助された随意動作の感覚フィードバックが中枢神経系に作用し，深部覚や位置覚，脊髄後索路の機能が改善したことで歩行能力の改善が得られた可能性があると考える．

本研究により，重度胸椎 OPLL で歩行困難となった症例に対して，術後より早期に HAL を用いた動作訓練を導入することで，歩行機能の回復に良好な影響をもたらし，実用的な歩行能力を獲得できる可能性が示唆された．

2 脊椎術後に発症した両側 C5 麻痺 1 例に対する上肢単関節 HAL を用いた上肢訓練

脊椎術後に突如として C5 領域に運動・感覚麻痺を呈することがある[21]．脊椎術後に発症した両側 C5 麻痺 1 例に対して，上肢単関節 HAL を用いた上肢訓練を実施した（図 5）．症例は，頚椎 OPLL と診断され後方除圧固定術（C3～Th1）を施行した 68 歳，男性である．術後 2 日目に両上肢挙上困難となり，左右上腕三頭筋・上腕二頭筋の筋力は徒手筋力検査（manual muscle test-

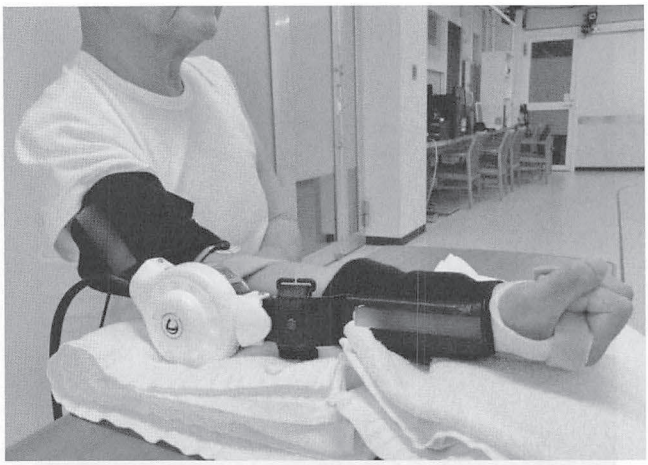


図 5. 両側 C5 麻痺患者に対する上肢単関節 HAL を用いた右上肢訓練

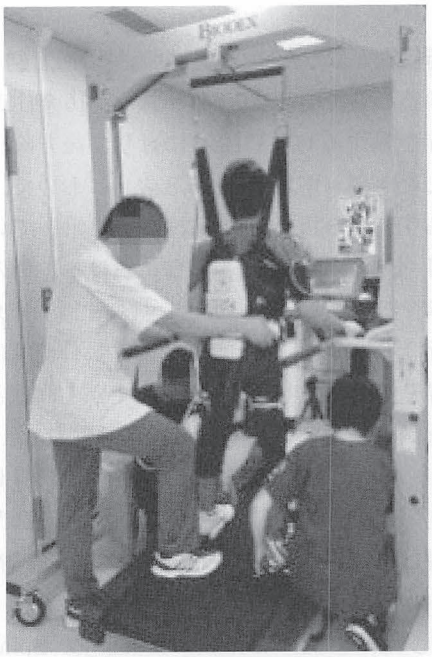


図 6. C4 頚髄損傷完全四肢麻痺者に対する両脚 HAL を用いた歩行訓練（懸垂装置付きトレッドミル併用下）

ing：MMT）で 1 であった．術後 15 日目から左上肢に対して週 2〜3 回，合計 10 回の上肢単関節 HAL を用いた上肢訓練を実施した．さらに，術後 36 日目から右上肢に対しても週 5 回，合計 10 回の上肢単関節 HAL を用いた上肢訓練を実施した．表面電極は左右ともに上腕二頭筋，三頭筋に貼付し，肘関節屈曲・伸展運動を実施した．両側三角筋と上腕二頭筋筋力をハンドヘルドダイナモメータを用いて経時的に計測した．両側上腕二頭筋 MMT 1 の状態から，上肢単関節 HAL は正常に作動し，肘関節屈曲動作訓練を可能とした．

2〜4 週間の上肢単関節 HAL を用いた訓練終了後，両側三角筋・上腕二頭筋の MMT は 1 のまま変化がなかった．ハンドヘルドダイナモメータを用いた筋力検査では，両側三角筋・上腕二頭筋の経時的な筋力増加が認められた．また，上肢単関節 HAL を用いた上肢訓練に起因する重篤な有害事象はなかった．現在，術後 1 年が経過しているが，両上肢の挙上が可能となっている．

3 頚髄損傷完全四肢麻痺 1 例

症例は，15 歳時に柔道練習中に受傷し C4 頚髄損傷（AIS grade A）と診断された 19 歳，男性である．受傷後，下肢麻痺の改善は認められず，受傷 4 年経過時に両脚 HAL を用いた歩行訓練目的に当院に入院となった．

両脚 HAL を用いた歩行訓練は，免荷装置付きトレッドミル併用下に週 2 回，合計 10 回実施した．転倒予防のためハーネスを体幹に装着し，電動車椅子坐位の状態から懸垂装置を利用し 3〜4 名の介助でトレッドミルへ移乗し立位を保持した．懸垂装置立位保持下に，3〜4 名の介助で両脚 HAL を装着した（図 6）．HAL の制御システムは，関節角度情報や足底の荷重情報を検出することにより作動する CAC システムを使用し，大腿皮膚表面に表面電極は貼付しなかった．1 回の訓練時間は 90 分程度であり，歩行訓練時間は休憩を含め 40 分程度で，実際の歩行時間は正味 15 分程度であった．1 回の歩行訓練距離は平均 70（25〜148）m 程度であった．歩行訓練中，起立性低血圧と思われる急激な血圧低下による気分不良感を 2 回認めたが，その時点で訓練自体を中止することなく，坐位安静休憩後に歩行訓練を再開することが可能であった．移乗時の転倒，重篤な起立性低血圧，自律神経過反射などの有害事象はなかった．

重篤な麻痺を呈する C4 頚髄損傷完全四肢麻痺患者に対して免荷装置付きトレッドミル併用下での両脚 HAL を用いた歩行訓練は，中等度の訓練量を確保でき，かつ重篤な有害事象なく実施可能である可能性が示唆された．

4 術後長期が経過し歩行障害が進行した脊髄障害4例

術後長期間が経過して徐々に歩行障害が出現し，脊髄萎縮が進行した4例に対して，月2〜3回，合計10回の両脚HALを用いた動作訓練を外来通院で実施した．症例は，手術が行われた胸椎黄色靱帯骨化症1例，頚椎OPLL 2例，外傷によるC8頚髄損傷不全対麻痺1例であり（平均年齢67.3歳），術後平均9年9ヵ月（3〜17年）が経過した慢性期脊髄障害例である．歩行状態は，独歩3例，両松葉杖歩行自立1例であった．

HALを用いた動作訓練介入前後でHALを装着しない状態で，10 m歩行テスト，2分間歩行テストを実施した結果，いずれの症例においても経時的に歩行能力が改善した．HALを用いた動作訓練は，慢性期脊髄障害例においても歩行能力を改善する可能性が示唆された．

おわりに

当大学整形外科で実施しているHALを用いたリハビリテーションの実際を提示した．本研究により急性期から慢性期における脊髄障害を伴う上肢および下肢麻痺患者に対して，両脚HALまたは上肢単関節HALを用いた動作訓練が重篤な有害事象を発生することなく安全に実施可能であり，かつ効果的なリハビリテーションとなりうる可能性が示唆された．しかしながら，本研究は比較対照群を用いない前後比較介入研究であるため，今後は純粋なHALの訓練効果を調査するために，比較対照群を用いたさらなる追加研究が必要である．また，より効果的にHALを活用するために，その適応となる疾患，病期あるいは病態に応じた使用法を探索し，適切な訓練プログラムを開発することも今後の課題である．

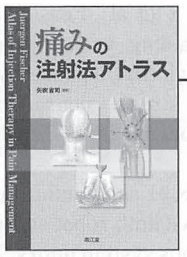
本研究は厚生労働省労災疾病臨床研究事業費補助金の支援により行われた．

文　献

1) Kawamoto H, Sankai Y：Power assist method based on phase sequence and muscle force condition for HAL. Adv Robot **19**：717-734, 2005
2) Lee S, Sankai Y：Virtual impedance adjustment in unconstrained motion for an exoskeletal robot assisting the lower limb. Abv Robot **19**：773-795, 2005
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 **94**：1080-1087, 2013
4) Aach 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. Spine J **14**：2847-2853, 2014
5) Cruciger O, Tegenthoff M, Schwenkreis P et al：Locomotion training using voluntary driven exoskeleton (HAL) in acute incomplete SCI. Neurology **83**：474, 2014
6) Cruciger O, Schildhauer TA, Meindl RC et al：Impact of locomotion training with a neurologic controlled hybrid assistive limb (HAL) exoskeleton on neuropathic pain and health related quality of life (HRQoL) in chronic SCI；a case study. Disabil Rehabil Assist Technol **10**：1-6, 2014
7) Sczesny-Kaiser M, Höffken O, Aach M et al：HAL® exoskeleton training improves walking parameters and normalizes cortical excitability in primary somatosensory cortex in spinal cord injury patients. J Neuroeng Rehabil **12**：68, 2015
8) Maeshima S, Osawa A, Nishio D et al：Efficacy of a hybrid assistive limb in post-stroke hemiplegic patients；a preliminary report. BMC Neurol **11**：116, 2011
9) 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
10) 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
11) 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
12) 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
13) Fukuda H, Morishita T, Ogata T et al：Tailor-made rehabilitation approach using multiple types of Hybrid Assistive Limb robots for acute stroke patients；a pilot study. Assist Technol **28**：53-56, 2015
14) Ogata T, Abe H, Samura K et al：Hybrid assistive limb (HAL) rehabilitation in patients with acute hemorrhagic stroke. Neurol Med Chir (Tokyo) **55**：901-906, 2015
15) Fukuda H, Samura K, Hamada O et al：Effectiveness of acute phase hybrid assistive limb rehabilitation in stroke patients classified by paralysis severity. Neurol Med Chir (Tokyo) **55**：487-492, 2015
16) Yoshimoto T, Shimizu I, Hiroi Y et al：Feasibility and efficacy of high-speed gait training with a voluntary driven exoskeleton robot for gait and balance dysfunction in patients with chronic stroke；nonrandomized pilot study with concurrent control. Int J Rehabil Res **38**：338-343, 2015
17) Chihara H, Takagi Y, Nishino K et al：Factors predicting the effects of hybrid assistive limb robot suit during the acute phase of central nervous system injury. Neurol

Med Chir（Tokyo）**56**：33-37, 2015
18) 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 Rep Orthop. 2013；2013：621405
19) Wall A, Borg J, Palmcrantz S：Clinical application of the hybrid assistive limb（HAL）for gait training；a systematic review. Front Syst Neurosci **25**：48, 2015
20) Dittuno PL, Ditunno JF Jr：Walking index for spinal cord injury（WISCI Ⅱ）；scale revision. Spinal Cord **39**：654-656, 2001
21) Chiba K, Toyama Y, Matsumoto M et al：Segmental motor paralysis after expansive open-door laminoplasty. Spine（Phila Pa1976）**27**：2108-2115, 2002

*　　*　　*



痛みの注射法アトラス

南江堂

●監訳　矢吹省司

■B5判・192頁　2012.12.
ISBN978-4-524-26876-4
定価（本体5,700円＋税）

運動器の痛みに対する注射療法テクニックを簡潔な解説とカラー解剖図で示したビジュアル・テキスト．副作用が少なく即効性のある局所麻酔薬注入の正確な手技と適応，そしてリスクに対する知識，さらに併用療法を解説．刺入点を示すカラー解剖図により，早く，効果的に，そしてリスクの少ない注射療法が容易に理解，習得できる．

Clinical Neuroscience　月刊　臨床神経科学,
Vol.34No.8, 936-937, 2016.8.1

ロボットスーツによる神経機能回復メカニズム

中島　孝（なかじま　たかし）　国立病院機構新潟病院副院長，神経内科

現代脳神経科学に基づく神経機能回復治療法

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（HAM），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，筋ジストロフィーなど様々な疾患がある．これらでは根治療法研究にもかかわらず十分な成果をあげてこられなかっただけでなく，随意運動機能自体に対する機能回復治療法の研究も無視され続けてきたという問題がある．このため，随意運動機能，とりわけ ambulatory dysfunction（歩行機能障害）に対する機能回復治療法の開発は待ちに待ったものといえる．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（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，現代ニューロサイエンスの進歩が十分に反映されていない．ニューロサイエンスに基づく治療法として，促通反復療法（川平法）[1]，機器を使う方法として本稿の cybernics（サイバニクス）がある[2]．

ロボットスーツ HAL による cybernic neurorehabilitation

サイバニクスは cybernetics，mechatronics，informatics を融合した，装置と人（身体/脳）が直接接続され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であり，山海嘉之により提唱された．それに基づくロボットスーツ，外骨格ロボットが，すなわち随意運動意図に対応し皮膚表面に出現する生体電位信号（bioelectric signals）を運動意図情報のある motor-unit potential として検出・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）である．HAL は装着者の随意運動意図に基づき動作する，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（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）によりハイブリッド構成される[2]．

HAL を使うと運動プログラム理論[3]で想定される理想的な脳・神経・筋系の再プログラミングを現実に行える可能性がある．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るし，CVC により随意運動意図を生体電位信号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で成功体験が得られる．CAC により誤りのない正確な歩行動作パターンを実現し，複数の脳領域の活動と複数の筋-関節の動作をリアルタイムに同期させることができる．HAL は人の筋を増強するのではなく，神経可塑性を促進する．HAL 使用の歩行プログラムを繰り返すことは脳活動と運動現象を疲労なく誤りなく反復し，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である（図 1）．山海と筆者は cybernic neurorehabilitation と表現した（図 1）．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・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・末梢系の機能改善が促進されるという仮説」を提唱してきた．中枢および神経・筋疾患による歩行障害に対して，患者が HAL を装着して頻回に歩行プログラムを行うことで，HAL を脱いだ後の歩行改善効果が期待される[2]．

HAL 医療用下肢タイプの臨床試験

Cybernic neurorehabilitation の検証のために，運動単位（motor-unit：脊髄運動ニューロンとそれが支配する筋線維の単位）自体の病気である神経・筋疾患を対象とした臨床試験（NCY-3001 試験）を医療機器 GCP：「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）に基づく治験として行い，その結果を基に医療機器製造販売承認と医療保険適用を得ることを目的とした．神経・筋疾患を対象とすれば，脳・脊髄上位中枢の病変が少ないか，ない（ALS は除く）ことで神経可塑性の関与が容易になると考えられた．運動単位電位自体が異常となる疾患群に対して，生体電位反応式の機器を完成できれば，急性期の脳卒中，脊髄損傷などの高度な錐体路障害にも錐体外路系疾患の固縮・無動にも対応できるのではと考えた[2〜4]．検証範囲を広げる目的でその次に HAM など痙性対麻

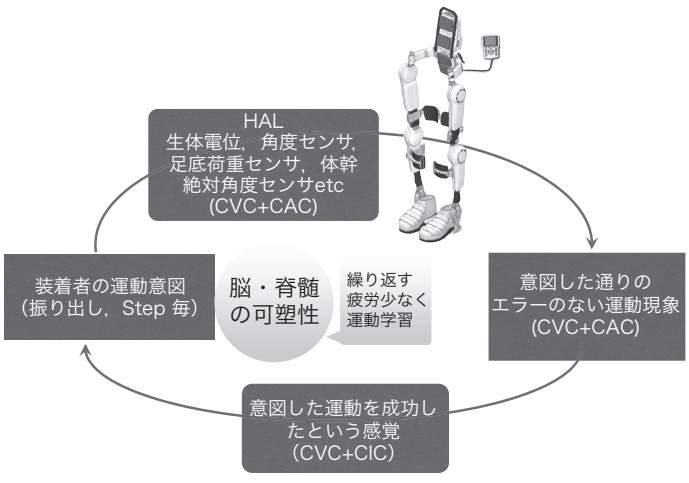


図 1　Cybernic neurorehabilitation

0289-0585/20/￥90/頁/JCOPY

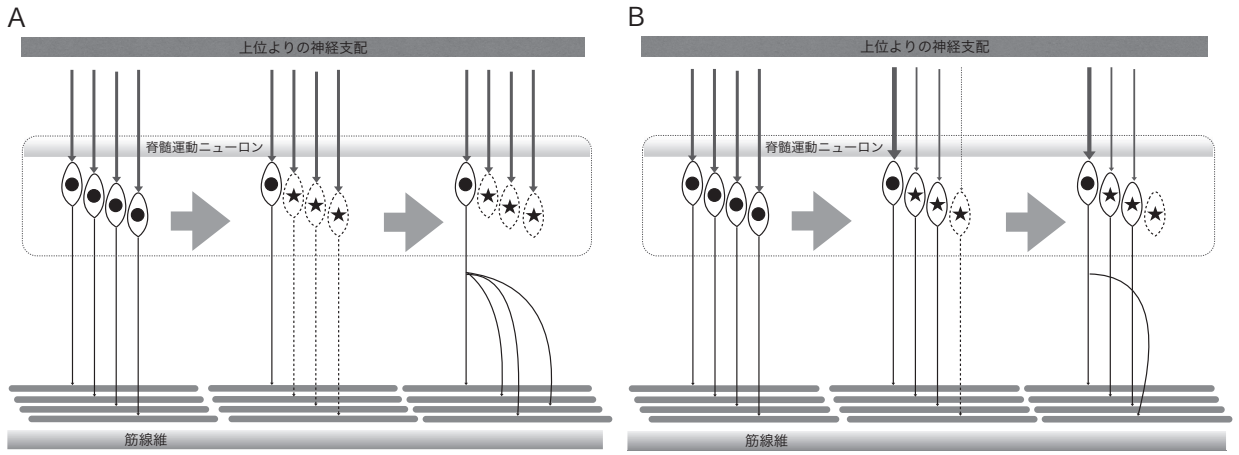


図 2　運動ニューロン疾患での神経再支配の想定（cybernic spinal re-innervation hypothesis）
（破線部は傷害された運動ニューロンと軸索を示す．星印の核も傷害を意味する．）
A）自然経過：高度な脊髄運動ニューロンの病変を持つものも，持たないものも等しく上位運動ニューロンから支配され刺激されると病変の強いものから神経細胞死が加速する．生き残った脊髄運動ニューロンは除神経された筋線維を再支配しようとする．B）HAL 歩行運動プログラムによる改善効果：HAL による歩行運動療法を定期的に行うことで，傷害の強い脊髄運動ニューロンへの上位運動ニューロンへの神経支配の強さを減らしより傷害の少ない脊髄運動ニューロンへの神経支配を増やすように再組織化が起きると，効率が向上し，歩行運動機能が改善するだけでなく，脊髄運動ニューロンの細胞死の速度を遅らせる可能性がある．

痺症の治験（NCY-2001 試験）を行う方針とした[2]．

NCY-3001 試験は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，先天性ミオパチーの 8 疾患に対して，HAL 非装着での 2 分間歩行テストの歩行距離の改善率を主要評価項目として，多施設共同比較対照クロスオーバ試験を行った[5]．HAL 群はホイストと HAL を用い，対照群はホイストのみを用いて 9 回の歩行運動プログラムを行った．30 例が組み入れられ，安全性が評価され，24 例に対して有効性の解析が行われた．2 分間歩行距離は対照群と比べ HAL 群で有意な改善が認められた．10 m 歩行テストで歩行スピードと cadence の改善が認められた．HAL 歩行プログラムの頻度が週 1 回未満の被験者には有効性は認められなかった．治験総括報告書に基づき，2015 年 11 月に HAL®医療用下肢タイプ（CYBERDYNE 社製）が医療機器承認され，2016 年 4 月から 8 疾患に対して医療保険適用となった．

有効性のメカニズムの推測と今後

この cybernic neurorehabilitation のメカニズムを検証できれば，さらによい装置と運動プログラムを作成できるはずである．Edelman は神経グループ選択理論（The Theory of Neural Group Selection：Neural Darwinism）を提唱し，選択される神経ネットワークとは活動性の高いものであり，試行錯誤を行うと不適切な可塑性として異常運動（異常な筋緊張，ジスキネジア）を容易に獲得するので，正しい誤りのない運動学習が必要と考えた[6]．ヘッブの法則（Hebbian theory）は，脳のシナプス可塑性はシナプス前ニューロンの繰り返し発火によるシナプス後ニューロンの発火でそのシナプスの伝達効率は増強され，長期間発火しないと，そのシナプスの伝達効率は減退するという考えである[7]．この二つは cybernic neurorehabilitation の要であり，この考え方に基づいて神経・筋疾患の運動ニューロン疾患における HAL による神経機能回復メカニズムを想定した（図 2）．

神経・筋疾患は治療法がなく，運動単位における変性メカニズムが進行する（図 2 A），cybernic neurorehabilitation のみで進行を完全に止めることはできないが，上位運動ニューロンからの神経支配が再組織化されることで運動単位の病変の進行を遅くできる（cybernic spinal re-innervation hypothesis）[5]と考えられる（図 2 B）．これは想定であり，神経画像，神経生理，神経病理などでの検証が必要である．根治療法としての薬物，抗体医薬，核酸医薬，酵素置換薬，幹細胞などと HAL との複合療法（combined therapy）が期待される．根治療法によっても神経ネットワーク自体の再生は起きないため，cybernic neurorehabilitation の必要性はさらに高まるからである．

文　献

1）川平和美．促通反復療法の理論的背景．片麻痺回復のための運動療法―促通反復療法「川平法」の理論と実際．第 2 版．医学書院；2012．p. 4-25．
2）中島 孝．ロボットスーツの臨床応用．辻 省次，総編集．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；2015．p. 235-41．
3）Bernstein NA. The co-ordination and regulation of movements. Oxford：Pergamon Press；1967.
4）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.
5）Nakajima T, et al. Cybernic neurorehabilitation treatment using Hybrid Assistive Limb improves ambulatory dysfunction in patients with neuromuscular disease, a multicenter randomised controlled crossover trial（NCY-3001）.（in preparation）2016.
6）Edelman GM. Neural Darwinism：selection and reentrant signaling in higher brain function. Neuron. 1993；10：115-25.
7）Hebb DO. The organization of behavior：a neuropsychological theory. New York：Wiley；1949.

特集

脊椎脊髄疾患に対するロボットリハビリテーション

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*

中島　孝**

はじめに：新たな随意運動治療法

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（HAM），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た．

伝統的な神経機能回復療法として，脳卒中モデルをもとにした反射階層理論（Brunnstrom法），ポリオモデルをもとにした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法などがあるが，現代のニューロサイエンスに基づく治療法として，促通反復療法（川平法）[5]があり，ロボット工学の発展に伴いロボットスーツHAL（Hybrid Assistive Limb）を用いた方法が可能となった[6,8]．

本稿では，難病におけるHALを用いた医師主導治験として，神経・筋疾患に対するNCY-3001試験，HTLV-1脊髄症（HAM）など脊髄障害に対するNCY-2001試験を紹介する．

Key words
HAL（Hybrid Assistive Limb）
サイバニックニューロリハビリテーション
（Cybernic Neurorehabilitataion）
医師主導治験（investigator initiated clinical trial）

ニューロリハビリテーションの原則とHAL

あらゆる随意運動機能障害の治療は，運動学習（motor learning）であり，脳・脊髄・末梢神経・筋における可塑性を基礎とする．神経病理モデルでは「一度傷ついたニューロンや神経回路は回復しない」とされるが，現代ニューロサイエンスではこのモデルを超え，ニューロン，シナプス，神経回路のあらゆるレベルで，神経可塑性があることが研究されてきた．

運動機能回復についてのニューロリハビリテーションの必須条件は，装着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が，メカニズムとして重要である．この条件に対応する徒手的な方法が促通反復療法（川平法）であり，外骨格ロボットを利用した方法がHALを用いた方法である．

* Multicenter Randomized Controlled Clinical Trials for HAL Medical Model in the Intractable Diseases Including HTLV-1 Associated Myelopathy

** 国立病院機構新潟病院〔〒945-8585 柏崎市赤坂町3-52〕／Takashi NAKAJIMA：Niigata National Hospital, National Hospital Organization

0914-4412/16/紙：¥500/電子：¥1,200/論文/JCOPY

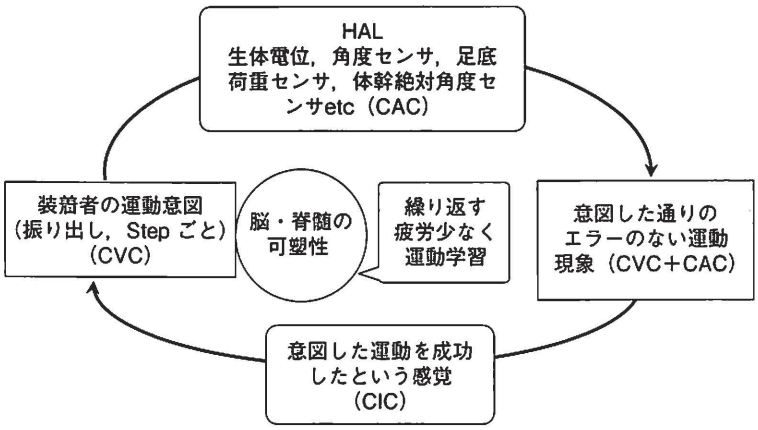


図 1　サイバニックニューロリハビリテーション

HAL とは何か

1 HAL の主要な構造・機能とは

サイバニクスは cybernetics，mechatronics，informatics を融合した，装置と人が直接接続され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．サイバニクスにより HAL は操縦装置によらず人と一体となり動作する．装着者の運動意図によって皮膚表面に出現する生体電位信号を運動意図情報のある運動単位電位（MUP）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[6]．

HAL は腰部フレーム，大腿部のカフ，下腿部のカフ，靴で装着者と固定される．電極としては左右の股関節，膝関節のそれぞれ伸筋側，屈筋側の計 4 個，および左右に 1 個の基準電極の合計 18 個が装着者の皮膚と接続される．HAL は，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，装着者の生体電位信号の情報を用いて状態に応じたトルク量を決定し，外骨格の各関節に配置されたパワーユニットにトルクを発生させ，装着者の下肢関節動作をアシストする．パワーユニットは股関節，膝関節にそれぞれ 1 個の合計 4 個ある．制御は，随意的制御と自律的制御のハイブリッド制御によって，アシストトルクがリアルタイムに決定される．制御モードは下記の 3 種類が搭載されている．CVC：サイバニック随意制御（Cybernic Voluntary Control），CAC：サイバニック自律制御（Cybernic Autonomous Control），CIC：サイバニックインピーダンス制御（Cybernic 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．外骨格ロボットを装着した運動学習効果が脱いだ後に維持されるように，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 が同時に作動しハイブリッド制御となっている．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．

2 HAL によるニューロリハビリテーションとは

上記から，HAL を用いることで理想的なニューロリハビリテーションが行えると考えた．つまり，図 1 のように，CVC で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を実現できる．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[1]，Cybernic Neurorehabilitationと呼べる．山海は以前からiBF仮説（interactive Bio-Feedback hypothesis）として提唱してきた．これを治験により検証できればよいと考えた．Edelmanの神経グループ選択理論（The Theory of Neural Group Selection：Neural Darwinism)[2]とHebbの法則（Hebbian theory)[4]が要となっている．

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使うためには，生産物賠償責任保険（PL保険）がカバーし，さらに医療保険適用とするためには，福祉機器ではなく，医療機器承認が必要である．医療機器は世界各国で定義が異なっている．HALは日本では福祉機器としても使用可能である．

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であって，政令で定めるものをいう」と規定されており，この定義に沿って効能・効果が証明されればHALは医療機器となる．新医療機器の場合は，治験結果に基づいて医療機器製造販売承認を得る必要がある．

治験では，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，標準的方法，すなわちICH E6 Good Clinical Practice（GCP）に従い行う．GCPは翻訳され，「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（厚生省令第三六号)」で定められ，ISO14155：2011が反映されている．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)．これにより，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．2015年から，希少性がなくても，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

2013年3月～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，病変部位として脊髄運動ニューロンより主に下位の疾患群，すなわち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，先天性ミオパチーの8疾患を対象に，有効性と安全性を検証する治験が行われ[7]，その結果2015年11月25日，HAL医療用下肢タイプとして医療機器承認され，2016年4月に上記の8種類の神経・筋疾患に健康保険適用された．

また，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

表 1　治験評価項目（NCY-2001 試験）

■有効性評価項目
●主要評価項目
・2 分間歩行テスト（距離）
●副次評価項目
・10 m 歩行テスト（speed，cadence，step length）
・患者自身による主観的歩行評価（patient reported outcome measure：PRO）
・医療従事者による歩行評価（ビデオによる盲検評価）
・納の運動障害重症度（OMDS）
・痙性（Modified Ashworth scale：MAS）評価
・下肢クローヌス持続時間（SCATS Clonus scale）
・徒手筋力テスト（MMT）
・ADL 評価（Barthel index）
・HAL-HN01 の使用に関する操作者の評価
■安全性評価項目
・有害事象の発現状況
・HAL-HN01 の不具合等の発現状況
・生理学的検査（体重，脈拍数，血圧）
・12 誘導心電図検査
・HAL-HN01 の動作モニタリングデータ（エラー履歴）

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）」として，主に HAM などの脊髄障害に対する適応拡大治験を開始した．2016 年度からは脳卒中慢性期に対して HAL 医療用下肢単脚タイプの治験が筑波大学のグループを中心にして行われる予定である．

治験プロトコールと実際の使用法について

1 対象疾患および病態

NCY-3001 試験の対象疾患は前述の 8 疾患である[3]．NCY-2001 試験で治験中の対象疾患は，HTLV-1 関連脊髄症（HAM）によって生じた痙性対麻痺による歩行不安定症，およびその他の原因によって起きた HAM と同等の慢性単相性痙性対麻痺症による歩行不安定症とした．含まれる疾患例は遺伝性痙性対麻痺と整形外科的に安定して歩行負荷が可能な後縦靭帯骨化症などである．

両試験は共通の組み入れ基準と評価項目からなっている[3]．組み入れ基準は「両下肢障害による歩行不安定症のため，杖，歩行器などを使わず，つかまらず，10 m を安全に自立歩行できない患者で，軽介助があるか，つかまるか，歩行器又は移動型ホイストを使うことで，10 m 以上歩行が可能な患者（下肢補装具は必要時使用可）」である．治験では，このように統計的有意差が得られやすい組み入れ基準が採用された．これより軽症でも重症でも，ホイストの体幹支持で立位姿勢がとれて歩行運動療法が可能であれば，有効性が期待できる．除外基準として，労作時呼吸困難，心不全などによって，歩行訓練が困難と判断される患者が除外されたが，治験でなければ，人工呼吸器を併用している患者群は禁忌ではない．変形性脊椎症，後縦靭帯骨化症，黄色靭帯石灰化症，変形性股関節症，変形性膝関節症，側弯症などの骨格系の変形が高度であり，歩行訓練により症状が悪化すると判断される患者は除外され，整形外科手術で歩行運動負荷をかけてもよい状態にしていることが必要条件である．

2 評価項目と有効性

NCY-2001 試験での評価項目を表 1 に示した．網掛け部以外は NCY-3001 試験と共通である．HAL の主要評価項目は 2 分間歩行テストである．2 分間にどれだけ長く歩行できるかを計測するもので，歩行スピードと持久力を反映する．NCY-3001 試験では全員に専用ホイストを装着して転倒予防を行ったが，NCY-2001 試験では被験者が普段使っている補助具（杖，歩行器）などを使用してもよいとした．歩行路を定め，立ち止まらず，歩行し続けることができるようにした．

2 分間歩行テストは，6 分間歩行テストと比較して集中力が維持できるメリットがあり，治験成功例が多い．相互に相関があり，ADL と相関がある．副次評価項目として，最も早いスピードにおける 10 m 歩行テストが重要である．定常状態になったときの歩行時間と歩数を計測することで，パラメータとして，歩行スピード，cadence（歩行率），平均歩幅を有意差検定する．

NCY-3001 試験の結果，神経・筋疾患において，2 分間歩行テストにおける歩行距離は HAL 使用による上乗せ効果（クロスオーバー法で 10.066%，

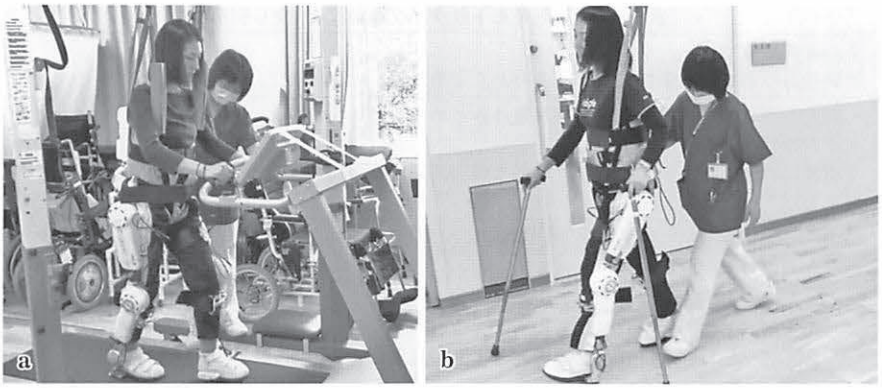


図 2　HAL を使用した歩行運動療法
a：HAL 使用の BWST（Body Weight Supported Treadmill Training）.
b：HAL 使用の BWSOT（Body Weight Supported Overground Training）.

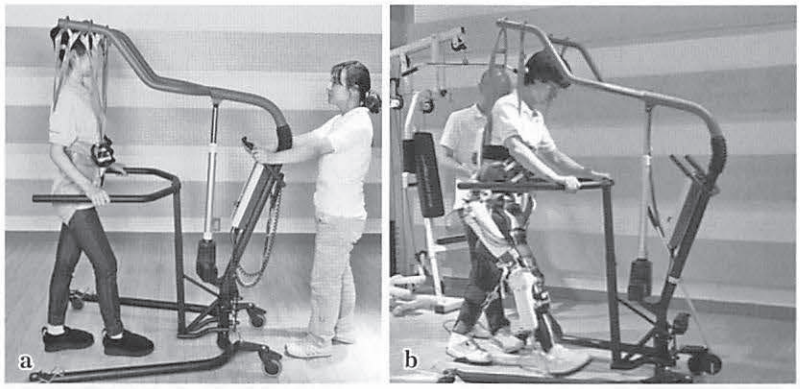


図 3　治験における HAL の歩行運動療法と対照治療
a：移動型ホイストで転倒予防した歩行運動療法（対照治療）.
b：移動型ホイストで転倒予防し HAL を使用して行う歩行運動療法.

p＝0.0369）があることが証明された[3,7]．そのメカニズムは，歩行スピード，持久力，cadence の改善と考えられた．

3 HAL 歩行運動療法と対照治療

HAL には転倒予防機能がないため，着脱および使用時は，患者に頼らない転倒防止策（たとえばホイストなど）を必ず併用して転倒を防止する．ホイストを利用し，立位装着する．歩行運動療法として，BWSOT（Body Weight Supported Overground Training）または BWST（Body Weight Supported Treadmill Training）と HAL を併用する（**図 2**）．HAL が適切に動作しアシストが行われている状態で，最低 20 分以上 30 分程度が 1 セッションとなる．前後に準備運動とクールダウンを入れる．HAL の足底荷重センサが誤作動しない範囲であれば，免荷することも可能である．トレッドミル併用で股関節の伸展がアシストされ，歩行時の疲労度はさらに軽減し，長く歩行プログラムを行える．治験では転倒予防のために専用の移動型ホイストを使い，それを使った歩行運動療法を対照治療とした（**図 3a**）．同じ専用ホイストを使い HAL 歩行プログラムを行った（**図 3b**）．治験では免荷しなかった．

歩行プログラムを始める初回は生体電位スクリーニングを行い調整し，2 回目以降は前回のアシスト設定記録を参考にして毎回の歩行プログラム前に調整する．HAL の装着では，初回以降は電極を貼り付けたところから HAL の装着まで，2

表 2　HAL 医療用下肢タイプ添付文書[3]から引用

7．有害事象

治験における有害事象情報は下記のとおりである．

・重大な不具合および重大な有害事象はみとめられていない．

・その他の不具合・有害事象

治験における有害事象として，本品との因果関係が否定出来ないと評価された軽微な有害事象を以下に示す．

有害事象（主な理由）	発生率（（　）内は件数）
筋肉痛（歩行プログラム又は本品が重かったため）	13.3%（4）
接触性皮膚炎（電極との接触による）	10.0%（3）
擦過傷（カフとの擦れによる）	6.7%（2）
背部痛（歩行プログラム又は背部と本品の接触による）	6.7%（2）
転倒（非使用時の転倒による）	3.3%（1）
挫傷（非使用時の転倒による）	3.3%（1）
四肢痛（歩行プログラムによる）	3.3%（1）
疼痛（歩行プログラムによる）	3.3%（1）
変形性関節痛（歩行プログラムによる）	3.3%（1）
関節痛（歩行プログラムによる）	3.3%（1）
紅斑（電極との接触による）	3.3%（1）
皮膚剝脱（電極との接触による）	3.3%（1）
合計	63.3%（19）

主な理由を“歩行プログラムによる”とした事象については，歩行プログラムにて，長距離を歩行可能になったため，上肢で体幹を支えたため，普段使わない筋肉を使ったため等の理由が含まれる．

人（理学療法士 1 名，HAL テクニシャン 1 名）で 5 分を目標に装着する．10 分以上かかる方法では患者に疲労感が高まり，良い結果を出せない．NCY-3001 試験において装着時間の平均は 5 分 19 秒だった．

治験結果から，添付文書[3]に「治験において，実施頻度が低い場合に効果が得られにくい傾向が見られたことから，週 2 回以上の頻度での使用を推奨する」と記載されている．実際の臨床では，疲れが持ち越されない場合は連日でも可能であるが，週 3〜4 回として，合計 9 回を 1 クールとして，1 クール終了時に効果を確認し追加の継続を行う．

4 副作用について

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，皮膚の剝離，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．ほかに，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（表 2）[3]．

適正使用ガイドの作成と今後

1 適正使用ガイドの作成

治験総括報告書のデータをもとに，HAL 医療用下肢タイプの添付文書[3]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資材と経験をもとにして，適正使用ガイドが作成された．適正使用ガイドは治験調整医師と関連学会により監修され公開される．

2 使用成績調査と長期臨床試験

NCY-3001 試験では，運動負荷に対して最も脆弱とされる神経・筋疾患を対象として有効性と安全性を評価したため，基本的な安全性は担保されている．しかし，9 回の 1 クールのデータしか解析されておらず，実使用ではこれを超える反復使用が想定されるため，長期の安全性，適切な反復間隔，効果の積み重ね，治療効果の持続性などを今後確認する必要がある．心不全の合併例，18 歳

未満での有効性と安全性も評価する必要がある．これらに対する長期臨床研究は，コーホート研究，ケースコントロール研究による観察研究として，GPSP（Good Post-marketing Study Practice）に基づく使用成績調査が行われる．

3 さらなる適応拡大治験と複合療法

HALの有効性検証のために5種類の臨床試験モデルを構想している．1つは，NCY-3001およびNCY-2001試験のような進行抑制治療モデルで，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．2つ目は，進行性の難病に対しては，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）がきわめて有望である（複合療法モデル）．3つ目として，急性期の脊髄損傷や脳卒中に対する急性期治療モデル，4つ目は脳性麻痺や脊髄性筋萎縮症2型に対する発達治療モデルが対応する．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，5つ目としてbaseline control試験による慢性期再治療モデルが可能である．

謝辞

本論文の成果の一部は2015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「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．

文　献（太字番号は重要文献）

1) Bernstein NA：*The Coordination and Regulation of Movements*. Pergamon Press, Oxford, 1967
2) Edelman GM：Neural Darwinism：selection and reentrant signaling in higher brain function. *Neuron* **10**：115-125, 1993
3) HAL医療用下肢タイプ添付文書.〈http://www.cyberdyne.jp/products/pdf/HT010910A-U01_R1.pdf〉
4) Hebb DO：*The Organization of Behavior*：*A Neuropsychological Theory*. Wiley, New York, 1949.
5) 川平和美：第一章 促通反復療法の理論的背景．in 片麻痺回復のための運動療法—促通反復療法「川平法」の理論と実際．第2版，医学書院，2012，pp 4-25
6) 中島　孝：ロボットスーツの臨床応用．西澤正豊（専門編集）：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，2015，pp 235-241
7) Nakajima T, et al：Cybernic neurorehabilitation treatment using Hybrid Assistive Limb improves ambulatory dysfunction in patients with neuromuscular disease, a multicenter randomised controlled crossover trial（NCY-3001）. 2016［in preparation］
8) Wall A, Borg J, Palmcrantz S：Clinical application of the Hybrid Assistive Limb（HAL）for gait training—a systematic review. *Front Syst Neurosc* **9**：48, 2015

ご案内

第7回関東MISt研究会

会　　期　2016年9月10日（土）
会　　場　JPタワーホール＆カンファレンス4階ホール1・2（千代田区丸の内2-7-2 JPタワー・KITTE 4階）
会　　長　宮下智大（国保松戸市立病院脊椎脊髄センター）
演題募集　2016年6月（予定）
参 加 費　1,000円
問 合 せ　第7回関東MISt研究会事務局
国保松戸市立病院脊椎脊髄センター
TEL：047-363-2171（代表）

MB Med Reha No.196：45-50, 2016

特集／パーキンソニズムの診断とリハビリテーション

パーキンソニズムのリハビリテーションとロボティクス

遠藤寿子[*1]　中島　孝[*2]

Abstract　近年，医療分野におけるロボティクスの導入が活発化しており，特に手術領域とリハビリテーション領域においてロボット技術の活用が進んでいる．2015年11月25日，HAL®医療用下肢タイプが新しい医療機器として製造販売承認を取得し，歩行機能改善効果を有するロボットとして，今後，歩行障害の治療において積極的に導入されていくと考えられる．ロボットスーツHALは「人」「機械」「情報」を一体化し，中枢神経系と筋骨格系を介在することで，インタラクティブなフィードバックが促され，機能改善効果を高めるというinteractive Bio-Feedback（iBF）仮説に基づくニューロリハビリテーションの一つである．パーキンソン病においてもHALの有効性が報告されており，今後の適応拡大が期待されている．また，薬物療法や再生医療にロボットリハビリテーションを併用することで，機能改善効果を促進する可能性が高く，効率的に機能改善を促すことができると考えられる．

Key words：HAL（Hybrid Assistive Limb），サイバニクス（cybernics），インタラクティブバイオフィードバック（interactive Bio-Feedback），ニューロリハビリテーション（neuro-rehabilitation），リハビリテーションロボット（rehabilitation robot），パーキンソニズム（parkinsonism）

はじめに

HAL®医療用下肢タイプが2015年11月25日に医療機器の製造販売承認を取得した．緩徐進行性の神経・筋疾患患者を対象とし，間歇的に装着し，生体電位信号に基づき下肢の動きを助けつつ歩行運動を繰り返すことで，歩行機能を改善することを目的とし，装着型ロボットとして初めて医療機器として承認されたのだ．今回，対象となる緩徐進行性の神経・筋疾患は，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疾患であるが，現在，適応拡大を目指してHTLV-1関連脊髄症（HAM）等の主に痙性のある対麻痺症を対象に治験（NCY-2001）が進行中である．ロボットスーツHAL®（以下，HAL）は脳卒中，脊髄損傷についても有効性が報告されており[1]，本邦においても治験の準備が進んでいる．このように中枢神経，末梢神経，筋疾患に由来するいずれの歩行不安定症に対しても歩行改善効果が期待され，将来的にはパーキンソン病関連疾患や脊髄小脳変性症などの神経変性疾患においても治験を実施し，適応拡大を目指していく予定である．

HALをはじめとして，現在，ロボティクスを医療・介護領域に導入する動きが活発化しているが，そのなかでもリハビリテーション（以下，リハ）分野におけるロボティクスの発展は目覚ましく，その有用性が期待されている．

ロボティクスと介護・医療

そもそも「ロボット」とは何であろうか．一般的

[*1] Hisako ENDO，〒945-8585 新潟県柏崎市赤坂町3-52　国立病院機構新潟病院神経内科
[*2] Takashi NAKAJIMA，同病院，副院長

には明確な定義がないのが現状だが，2006年のロボット政策研究会報告書ではロボットを「センサ，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」として定義している．本邦では2015年1月23日に経済産業省によって「ロボットによる新たな産業革命(ロボット革命)」の実現に向けて「ロボット新戦略」が公表された．これによると，「ロボットを活用し，社会課題の解決やものづくり・サービスの国際競争力の強化を通じて，新たな付加価値を生み出し，利便性と富をもたらす社会の実現をめざす」としており，医療・介護の分野においても例外ではない．高齢者人口の占める割合が21%以上を超えた超高齢社会である本邦では，要介護者数も増加の一途を辿り介護分野の労働力不足も深刻化してきているため，介護者支援(移乗支援など)や自立支援(移動支援など)目的の介護ロボットの活用がますます必要とされる．また，歩行障害は単に移動能力の低下のみならず，日常生活動作全体の低下を引き起こす可能性があり[2]，このような要介護となりうる状態，いわゆる「ロコモティブシンドローム」をきたしうる疾患に対して，歩行機能改善を目的としたロボットの開発は注目を浴びており，その先陣をきってHAL®医療用下肢タイプがこの度，新しい医療機器として承認されたことは画期的である．

1．ニューロリハ

ロボットリハを論じるうえで，ニューロリハの概念を再確認しておく必要がある．最近よく用いられるようになったニューロリハという言葉は「神経学的障害や機能喪失を経験した人が知識，スキル，そして最適な身体的，心理的，社会的，経済的機能に必要な支援を獲得する問題解決プロセス」と定義[3]されているが，本邦では道免が「ニューロサイエンスとの関連の研究によって明らかになった脳の理論等の知見を，リハ医療に応用した概念，評価法，治療法，機器など」と定義[1]している．ニューロリハが注目されている背景として，1949年にヘッブが唱えた「シナプス可塑性」の理論が基盤となる「脳の可塑性」が近年の脳機能画像の進歩によって多数示されたことがある[5]．システム工学を仲立ちとして脳科学とリハ医学の融合を試み，運動制御と身体認知を統合的に理解し，真に効果的なリハ法を確立する「脳内身体表現の変容機構の理解と制御」の研究も進められており[6]，今後のリハにおいては「機能を改善する」ために，いかに効果的に「脳・神経系を変化させるか」が重要となる．

2．ロボットリハ

前述したように現在，介護・医療分野のロボット開発が進んでいるが，医療分野においては特に手術領域[7]とリハ領域でのロボティクスの活用が活発である．ロボティクスを利用したリハがロボットリハであり，リハに使用されるロボットをリハロボットと呼んでいる．リハロボットは日常的に装具のように使用する動作支援機器である「機能代償型ロボット」と，運動を補助することで機能改善を促進する「機能改善型ロボット」の大きく2つに分けられる．前者には電子義肢や対麻痺者用歩行補助ロボットWPAL(Wearable Power-Assist Locomotor)[8]などがあり，後者にはHAL®医療用下肢タイプや機能回復型ブレイン・マシン・インターフェース(brain machine interface；BMI)などがある．

機能改善型ロボットは上肢用，手指用，下肢用(主に歩行運動)[9]などがあり，これまで主に脳卒中患者における効果について検討が進められてきたが，その効果は一定ではなく[10]，一概に「ロボットを使用すれば運動機能が改善する」とはいえず，それぞれの機器の特徴を理解し，差別化したうえでの使用・検証が必要である．また，国内外において機能回復型BMIの開発も進んでおり，本邦では医療機器としての製品化，薬事承認に向けてプロジェクトが進行中である[11]．このような状況のなかで，先陣を切って，その有効性が倫理的かつ科学的に証明された機能改善型ロボットが「HAL®医療用下肢タイプ」である．

3．HAL

HALはサイバニクス(cybernics)を駆使した生体信号反応式の装着型ロボットである．サイバニクスとはCybernetics，Mechatronics，Informaticsを中心に脳・神経科学，行動科学，ロボット工学，IT，システム統合技術，運動生理学，心理学，社会科学，倫理，法律などを融合複合した新学術領域であり[12]，HALの開発者である筑波大学 山海嘉之教授によって確立，命名された．サイバニクスではシステムとして人間と機械，情報系が一体化することを目指している．人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．このようにHALが中枢神経系と筋骨格系を介在することで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(interactive Bio-Feedback：iBF仮説)．「人」「機械」「情報」を融合させ，四肢の動きをアシストすることで，脳・神経系への運動学習を促すシステムがHALすなわちHybrid Assistive Limbである．

これまでも「HAL®福祉用下肢タイプ」は多くの病院や施設で使用されてきたが，HAL®福祉用下肢タイプは生活支援ロボットであり，福祉機器に分類される．「HAL®医療用下肢タイプ」は生体信号反応式運動機能改善装置であり，薬事法に基づき2013年3月から2014年8月まで国立病院機構新潟病院(柏崎市)を中心に実施された治験「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)」によって安全性と有効性が検証され，2015年11月25日，新しい医療機器として製造販売承認を取得した．治験では，倫理的かつ科学的に実施し，その信頼性を確保するための基準であるGCP省令が遵守されるため，治験によって収集されたデータは科学的に評価できる最高水準のデータであるといえる．現在の対象疾患は脊髄性筋萎縮症(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疾患であるが，「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)」が現在(2016年1月)進行中であり，HAMをはじめとした痙性対麻痺症への適応拡大が期待されている．今後は脊髄損傷や脳卒中，さらにはパーキンソン病関連疾患や脊髄小脳変性症等に対しても治験を実施し，適応拡大を目指していく(表1)．

4．ロボットリハに求められる条件

HALの機能から，ロボットリハに求められる条件を考察する．HALの基本機能は装着者の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)，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(Cybenic 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(Cybernic Impedance Control：CIC)より構成されている[13]．また，高草木は第4回ロボットリハ研究学会(2014年)の講演において，運動制御や運動学習のメカニズムに基づき，運動機能の

表 1. HALの効果が期待される疾患

疾患群・病態	代表される疾患名	病変レベル	HALの有用性(想定)
神経・筋疾患	脊髄性筋萎縮症，ALS，球脊髄性筋萎縮症，筋ジストロフィー，遠位型ミオパチー，シャルコー・マリー・トゥース病など	運動ニューロンより下位の病変	○
感染症	ポリオ		
免疫神経疾患1	ギラン・バレー症候群，CIDP		
免疫神経疾患2	多発性硬化症，NMO	運動ニューロンより上位の病変	◎
神経変性疾患	パーキンソン病関連疾患，脊髄小脳変性症，遺伝性痙性対麻痺症		
脳血管障害	脳梗塞，脳内出血，くも膜下出血		
感染症	脳炎後遺症，HAM		
周産期障害・先天代謝異常症	脳性麻痺，Wilson病，Pompe病		
そのほか脳疾患	脳腫瘍，脳挫傷，正常水頭症		
脊髄障害	外傷性脊髄損傷，脊髄血管障害，HAM		

(文献21から引用)

表 2. 運動機能の再建に必要な条件

1．身体機能をリアルタイムに脳に刻み込む
運動に伴う固有感覚が特に重要：身体図式
- 身体保持感
- 運動主体感

2．自身の意図に基づく運動発現
- 運動主体感

3．複数の筋-関節を用いる合理的動作
複数の脳領域活動を同期させる：神経可塑性
脳活動にルールを与える：異常可塑性の防止

再建に重要な条件を表2のようにまとめている．

随意運動意図に基づき動作し，装着者に重さを感じさせず，同じ運動を効率的に繰り返し，その運動情報を固有感覚として中枢神経にフィードバックすることができるHALは，これらの運動機能の再建に重要な条件を満たしているといえる．

パーキンソニズムにおけるロボットリハ

パーキンソン病の治療は現在，薬物療法とリハが主流であるが，脳深部刺激療法(deep brain stimulation；DBS)は侵襲型ブレイン・コンピューター・インターフェース(brain computer interface；BCI)として有効な治療法の一つである[14]．

パーキンソニズムの歩行障害に対してはトレッドミル歩行訓練[15]や音楽療法の有効性[16]などが報告されているが，HALを使用した歩行プログラム(図1)も有用である可能性がある．当院において将来的な治験に向けてのパイロットスタディが進められており，その有効性も報告している[17]．図2はパーキンソン病患者におけるHALの歩行プログラム実施前後の歩容を映像解析ソフトウェ



図 1. パーキンソン病患者のHAL®下肢タイプとトレッドミルを併用した歩行リハビリテーションの様子

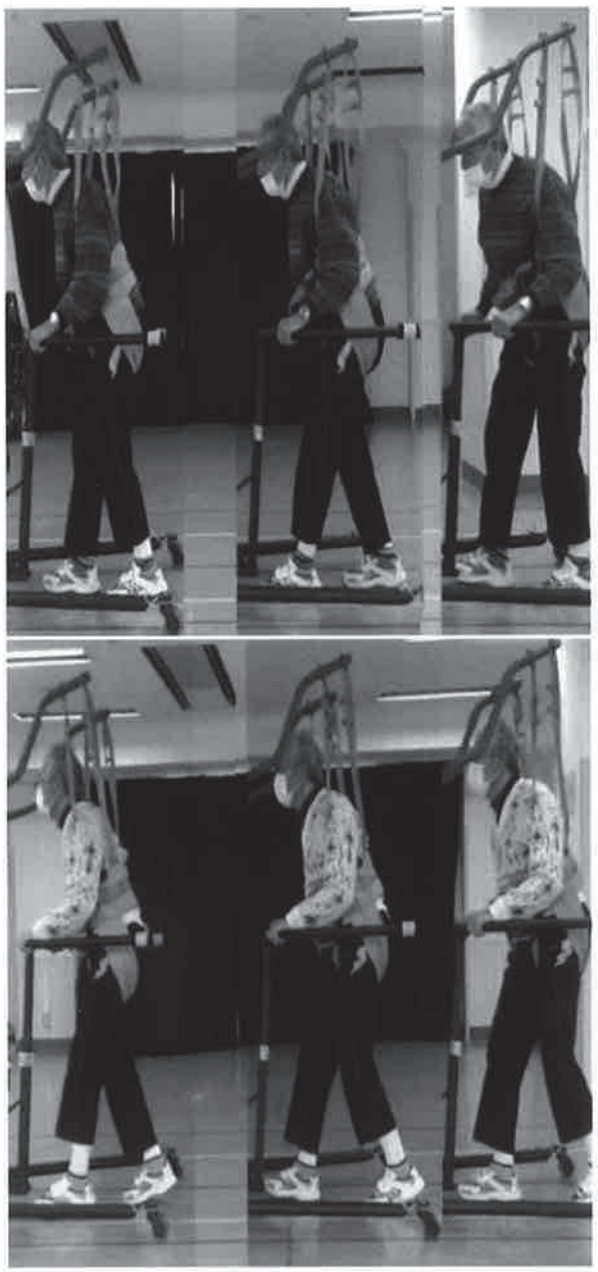


図 2. パーキンソン病の HAL 歩行プログラム前後の比較
上：HAL 歩行プログラム前
下：HAL 歩行プログラム後
歩行スピード：0.356→0.706 m/s　97.8%の上昇
ケイデンス：1.091→1.904(step/s)　74.5%の増加
2 分間歩行テスト(距離)：40.2 m→74.35 m　84.8%の増加

アである DARTFISH を用いて比較したものであるが，HAL による歩行プログラムによって前傾姿勢は改善し，歩幅は大きくなり，歩行速度も速くなっていることがよくわかる(図 2)．しかし，パーキンソン病では wearing-off 現象や on-off 現象など日内変動があり，突進現象を認める症例では必ずしも歩行速度が速ければ良いというわけではなく，今後，有効性を検証する治験においては歩行の評価方法に工夫が必要である．パーキンソン病関連疾患におけるニューロリハの有効性メカニズムについても検証し，より効果的な機能改善型ロボットの開発も待たれる．

これからのリハ

これからも機能改善型ロボットの開発がますます活発化されることが予想され，ニューロリハ分野においてはロボットがなくてはならないものとなる可能性が高い．HAL を開発した CYBERDYNE 社はスーパーコンピューターを開発している PEZY Computing と協力し，「小脳処理機能」や「学習型汎用人工知能」の HAL への適用に向けた共同開発に取り組んでいる[18]．

また，近年，再生医療の発展が目覚ましく，現在は対症療法が主流である神経変性疾患についても根治治療が可能となる未来はそう遠くないと思われる．パーキンソン病については神経系の iPS 細胞を用いた再生医療のなかでも特に研究が進んでおり，ドパミン産生神経細胞における iPS 細胞からの分化誘導技術の確立は完了し，霊長類における前臨床試験もほぼ完了しており，1〜2 年後に臨床応用が開始される予定となっている[19]．

しかし，再生医療が実用化されたとしても，脊髄損傷における細胞移植などの例をみると，細胞移植のみでは機能改善は十分ではない可能性があり，リハによって相乗的に運動機能の改善が見込めるとされている[20]．今後，神経系領域においては薬物と細胞移植とニューロリハを併用するようなアプローチが効果的であると考えられ，それを効率的に行うことができる生体信号反応式の装着型ロボットは今後ますます注目を浴びるであろう．

文　献

1) Wall A, et al：Clinical application of the Hybrid Assistive Limb(HAL)for gait training-a systematic review. *Front Syst Neurosci*, 9：48, 2015.
2) 遠藤寿子，中島　孝：筋萎縮・筋力低下．老年精神医誌，24：251-257，2014.
〈Summary〉老年期全般の筋力低下・筋萎縮をきたす疾患に対するリハの考え方について述べている．
3) National Policy and Strategy for the Provision of Neuro-Rehabilitation Services in Ireland 2011-2015, Department of Health, 2011.
4) 道免和久：ニューロリハビリテーション概論．道免和久(編)，ニューロリハビリテーション，pp. 2-7，医学書院，2015.
5) Nudo RJ, et al：Use-dependent alterations of movement representations in primary motor cortex of adult squirrel monkeys. *J Neurosci*, 16：785-807, 1996.
6) 太田　順：「脳内身体表現の変容機構の理解と制御」パンフレット，2014.〔http://embodied-brain.org〕
7) 安永武史，橋爪　誠：ロボット医療開発とオープンMRI．メディックス，44：4-7，2006.
8) 平野　哲ほか：リハビリテーションにおけるロボットのいま 歩行練習ロボット．理学療法ジャーナル，49：845-852，2015.
9) 池田哲彦ほか：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*，4：52-54，2015.
10) Chang WH, Kim YH：Robot-assisted Therapy in Stroke Rehabilitation. *J Stroke*, 15：174-181, 2013.
11) 里宇明元：脳科学研究戦略推進プログラムにおけるBMI研究．岡野ジェイムス洋尚ほか(編)，脳科学の最前線とリハビリテーション　脳の可塑性と運動，pp. 246-251，医歯薬出版，2015.
12) 山海嘉之，桜井　尊：サイバニクスを駆使したHAL(Hybrid Assistive Limbs)最前線．分子脳血管病，11：261-270，2012.
〈Summary〉HALの開発者によってHALの原理などが解説されている．
13) 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．保健医療科学，60：130-137，2011.
〈Summary〉人-機械によるハイブリッド技術についてまとめており，ロボットリハを進めるうえで重要な考察である．
14) 牛場潤一：BCI．ニューロリハビリテーション概論．道免和久(編)，ニューロリハビリテーション，pp. 272-282，医学書院，2015.
15) Trigueiro LC, et al：Effects of Treadmill Training with Load on Gait in Parkinson Disease：A Randomized Controlled Clinical Trial. *Am J Phys Med Rehabil*, 94：830-837, 2015.
16) Francois C, et al：Musical training as an alternative and effective method for neuro-education and neuro-rehabilitation. *Front Psychol*, 6：475, 2015
17) 高橋　修：症状コントロールの進歩 神経難病リハビリテーションの進歩．総合診療，25：242-245，2015.
18) CYBERDYNE：【ニュース】株式会社PEZY Computingへの業務提携及び出資に関するお知らせ～小脳処理機能と学習型汎用AI(人工知能)の共同開発に向けて～，2015.
19) 科学技術・学術審議会 研究計画・評価分科会 ライフサイエンス委員会 幹細胞・再生医学戦略作業部会：今後の幹細胞・再生医学研究の在り方について，改訂版，2015.〔文部科学省ライフサイエンスの広場：http://www.lifescience.mext.go.jp〕
20) 田代祥一ほか：慢性期脊髄損傷への再生医療応用を目指して　併用療法に関する最近の知見を中心に．総合リハ，43：295-306，2015.
21) 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.

報告

脊髄性筋萎縮症Ⅱ型に対する福祉用Hybrid Assistive Limbを利用した歩行練習が運動機能およびQuality of Lifeに及ぼす効果

岩田裕美子[1)†] 齊藤利雄[2)3)] 永山ひろみ[1)] 山本洋史[1)] 西薗博章[1)]
四分一健介[4)] 井上貴美子[1)2)] 藤村晴俊[2)] 中島 孝[5)]

IRYO Vol. 70 No. 11 (457－461) 2016

要旨 福祉用Hybrid Assistive Limb (HAL) による歩行練習が，運動機能およびQuality of life改善に有効か検討するために，12歳の脊髄性筋萎縮症 (SMA) Ⅱ型男児症例に福祉用HALを用い，2－3カ月間毎週約1時間の歩行練習を1年間に2回行った．第1回目の介入で免荷機能付き歩行器のみで下肢の振り出しが可能となり，第2回目の介入では，運動機能，筋力に変化はなかったが，免荷機能付歩行器のみの歩行練習では最長歩行距離の延長を認めた．2回目の介入途中に病状が悪化したが，介入終了時のSEIQoL-indexは一時的ながら改善した．福祉用HALは，SMAなど神経筋難病患者に対するリハビリテーションの新しい手法として有効である可能性がある．

キーワード 脊髄性筋萎縮症Ⅱ型，Hybrid Assistive Limb (HAL)，Quality of Life (QOL)

緒 言

脊髄性筋萎縮症 (spinal muscular atrophy: SMA) は脊髄前角細胞の変性による筋萎縮と進行性筋力低下を特徴とする運動ニューロン病で，発症年齢，臨床経過により，Ⅰ～Ⅳ型に分類される．SMAⅡ型は起立歩行不可能で，根本治療法は未確立である[1)]．

Hybrid Assistive Limb (HAL) は装着者の意思に応じて関節運動が可能なロボットスーツで[2)]，福祉用HALによるリハビリテーションは，成人脊髄損傷[3)4)]，脳性麻痺[5)]，脳卒中患者への使用[6)7)]などで報告されている．

われわれは，SMAⅡ型症例に対して，福祉用HALによる歩行練習を行った．

対象と方法

対象は，SMAⅡ型男児．介入開始時12歳．身長147 cm，体重36 kg．最高運動発達は座位保持までで歩行能獲得せず．電動車椅子を使用している．

国立病院機構刀根山病院 1）リハビリテーション科，2）神経内科，3）小児神経内科，4）CYBERDYNE株式会社，5）国立病院機構新潟病院神経内科 †理学療法士
著者連絡先：齊藤利雄 国立病院機構刀根山病院 神経内科・小児神経内科 〒560-8552 大阪府豊中市刀根山5－1－1
e-mail：saitot@toneyama.go.jp
（平成28年1月7日受付，平成28年7月15日受理）
Effects of Practice with Hybrid Assistive Limb on Motor Function and Quality of Life in Patient with Spinal Muscular Atrophy
Yumiko Iwata[1)], Toshio Saito[2)3)], Hiromi Nagayama[1)], Hiroshi Yamamoto[1)], Hiroaki Nishizono[1)], Kensuke Shibuichi[4)], Kimiko Inoue[1)2)], Harutoshi Fujimura[3)], and Takashi Nakajima[5)], 1) Department of Rehabilitation, NHO Toneyama National Hospital, Toyonaka, Osaka, Japan, 2) Division of Child Neurology, Department of Neurology, NHO Toneyama National Hospital, Toyonaka, Osaka, Japan, 3) Department of Neurology, NHO Toneyama National Hospital, Toyonaka, Osaka, Japan, 4) CYBERDINE Inc., 5) Department of Neurology, NHO Niigata National Hospital
(Received Jan. 7, 2016, Accepted Jul. 15, 2016)
Key Words: spinal muscular atrophy (SMA) type 2, Hybrid Assistive Limb (HAL), quality of life

第１回目介入：平成25年２月から３月，HAL福祉モデルＳサイズを用いた両下肢単関節運動６回，免荷機能付歩行器併用歩行練習を７回実施した．HALは，装着者の意思に応じ駆動するモードで制御した[8)9)]．

第２回目介入：平成25年12月から平成26年３月に，HAL装着下で免荷機能付歩行器併用歩行練習を，週１回合計９回実施した．介入前後で，Modified Hammersmith Functional Motor Scale for SMA（MHFMS），徒手筋力テスト（MMT），右膝でのHand-held dynamometer（HHD：アニマ社製，ミュータスF-１），HAL非装着で免荷機能付歩行器使用下歩行最長距離を一度測定し，歩行における患者主観的評価Patient reported outcome measure（PRO）[10)]を実施した．また，介入前後と終了７月後でSchedule for the Evaluation of Individual Quality of Life-direct weighting（SEIQoL-DW）[11)]を施行した．

歩行におけるPROは，①楽しさ（想像できる最高に歩行が楽しい状態を100とする），②動かしやすさ（想像できる最高に足が動かしやすい状態を100），③軽さ（想像できる最高に足が軽い状態を100），④疲労度（想像できる最高に強い疲労の状態を100），⑤安全性（想像できる最高に歩行が安定した状態を100）の５つの評価項目を，歩行練習開始前（pre-test），最終評価時（post-test），post-test終了後に介入前の過去の状態を想起し評価した（then-test）．

SEIQoL-DWは日本語版マニュアルに基づき半構造化面接で行った[11)]．個人の生活の質を決定する最も重要な５つの生活の領域（Cue）と満足度（level），各々の領域の相対的な重要性（weight）を掛け合わせ合計し，SEIQoL-indexを求めた．なお，SEIQoL-indexの最高値は100％で，数値が高い方が生活の質が高いと評価する．SEIQoL-DW評価とHAL操作は異なる担当者が継続して行った．

本研究では，HAL装着の歩行練習を試みることに主眼を置き，ゴールは設定しなかった．

本研究施行には，国立病院機構刀根山病院臨床研究審査委員会の承認を得た（承認番号：1337）．本人・家族に説明を行い，文書同意を得た．

結　　果

第１回目介入：拘縮，変形，痩せのため，介入初期は調整に時間を要した．股関節と膝関節屈曲・伸展動作で，電位検出筋のMMTは１から２-/５レベルであったので，HALの電極貼付は，筋収縮を検出しやすい位置に変更し，電極間距離拡大，テーピングによる電極持続的圧迫など工夫した．単関節運動では，患児に運動方向を指示する必要があり，単関節運動と歩行練習では筋収縮の電位検出量が異なったが，いずれの運動もHALのアシストを得，免荷機能付歩行器のみの歩行練習で下肢の振り出しが可能となった．HALを外した直後の関節運動や免荷機能付歩行器での歩行練習や自宅での訓練で，患児は随意的な筋収縮を感じることができ，「動かしやすい，軽い」と，母は「脚を持つと軽く感じた」と感想を述べた．

第２回目介入：介入前後のMHFMSは2/40，MMTは１＋～２-と変化なかった．HHDでは，右膝伸展は介入前後60度10Nと変化はなかったが，右膝屈曲は介入前屈曲検出不可能が，介入後10N検出可能となった．免荷機能付歩行器のみの歩行練習での歩行最長距離は，介入前4 m55 cm，後6 m2 cmと延長した．

PROで，preよりpostが高値となった項目は①楽しさのみであったが，thenよりpostの方が高値であったのは①楽しさ，③軽さ，⑤安全性の３項目であった（図１A）．

患児があげたCueとlevel，weightを図２に示す．２回目のHAL介入中に，体重は36 kgから29 kgに減少，病状進行による呼吸不全のため非侵襲的陽圧換気療法を導入したが，介入後のSEIQoL-indexは83.8％と，介入前81.6％より改善した（図１B）．しかしながら，介入終了後に脊柱固定術を実施するなどさらに病状は進行し，介入終了後７カ月のindexは69.2％となった（図２）．

考　　察

本症例は，第１回目介入で免荷機能付歩行器のみで下肢の振り出しが可能となり，第２回目介入では最長歩行距離の延長，PROの改善，一時的ではあるがSEIQoL-DWの改善を認めた．

HALの運動機能改善効果の仮説として，山海らはインタラクティブバイオフィードバック仮説（http：//www.ccr.tsukuba.ac.jp/index.html）を報告しているが，運動機能改善には，歩行体験・歩行感覚学習効果，視覚的・感覚的フィードバック効果，経験蓄積によるフィードフォワード効果[12)]，神経筋再教育など複合的要因の関連が推測される．回

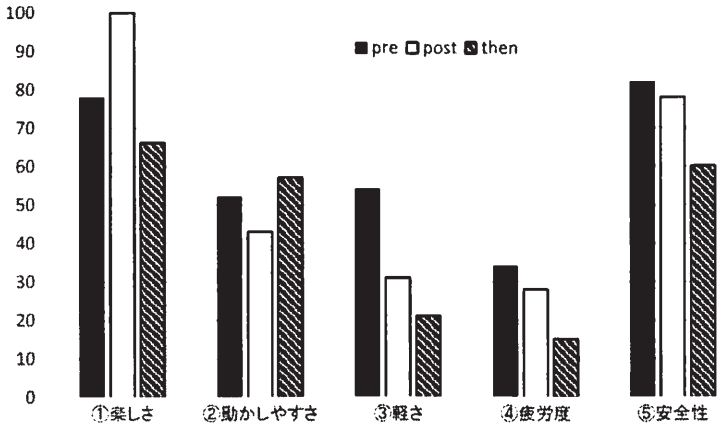


図1A　主観的歩行評価　Patient reported outcome measure（PRO）
pre：pre-test（歩行練習開始前）
post：post-test（最終評価時）
then：then-test　（post-test終了後に介入前の過去の状態を想起し評価）

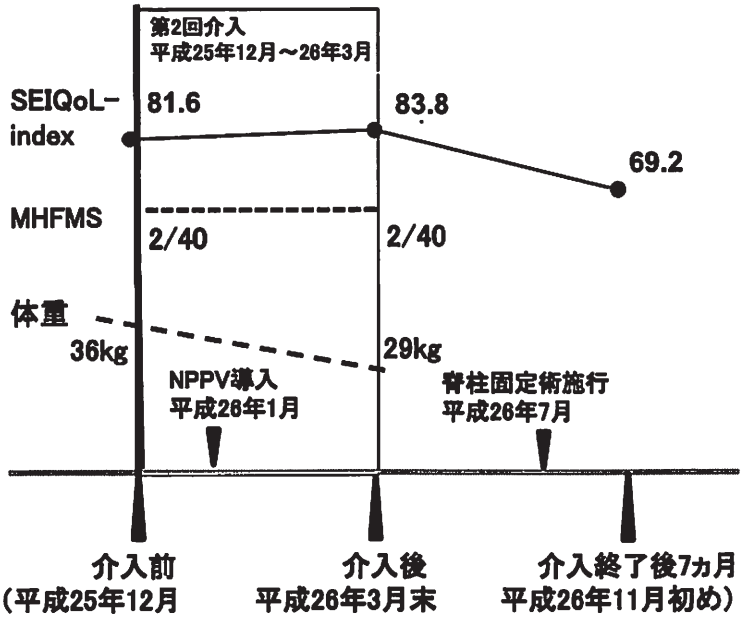


図1B　2回目介入での臨床経過とSEIQoL-index
2回目介入での臨床経過とSEIQoL-indexを示す．MHFMSでの変化はなかったが，介入後のSEIQoL-indexは一時的な改善を認めた．

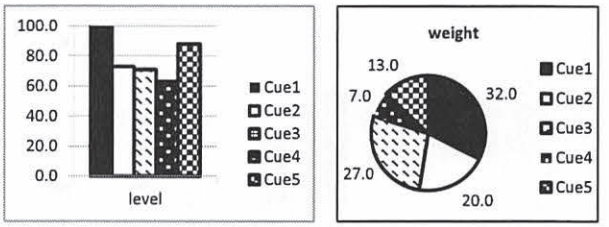
数を重ねる方が運動機能改善はよいとする報告もある[7)13)]．本例も病状進行にかかわらず，第2回介入時の方がHAL装着時の動きはスムーズで，最長歩行距離も延長した．

PROで，「楽しさ」「軽さ」「安全性」の3項目でthenよりpostの方が高値であったが，これは，本人の実感する治療の効果を示す自分の中の判断基準が変化するレスポンスシフトによると考えられる[14)]．また，介入中のSEIQoL-DWの満足度も高かった．HAL使用はCueの項目としてはあげられていないが，患児が使用を熱望していたHALの使用が，患児があげたCueとlevelに影響したと推測する．われわれは，PRO，SEIQoL-DWで，客観的評価だけでなく，主観的評価の重要性を強く感じた．「患者の直接評価を聴く」ということは治療の原点であり，欠くことのできない評価である．

本症例では，介入当初，装着調整に時間を要し，患児の疲労を招いていた可能性がある．患者が

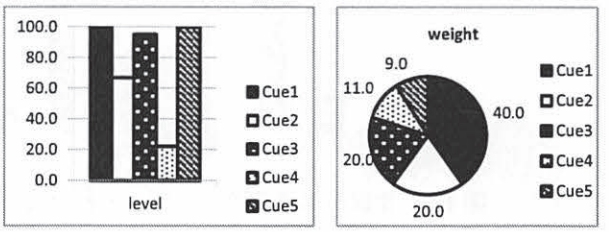
HAL介入前　SEIQoL-index　81.6%

Cue1	周囲の人々（友達，家族，周りの人）
Cue2	車椅子サッカー
Cue3	笑い
Cue4	学校
Cue5	普通に生活できること



HAL介入後　SEIQoL-index　83.8%

Cue1	周囲の人々（友達，家族，周りの人）
Cue2	車椅子サッカー
Cue3	学校
Cue4	体調（食欲不振，NPPV,脊柱変形進行）
Cue5	車椅子



介入終了後7ヵ月　SEIQoL-index　69.2%

Cue1	周りの人たち（先生，親，友人）
Cue2	車椅子サッカーの応援
Cue3	車椅子，周りを支えてくれる物（クッション・呼吸器機器）
Cue4	遊び（ゲーム）
Cue5	体を動かすこと，リハビリ，体関係

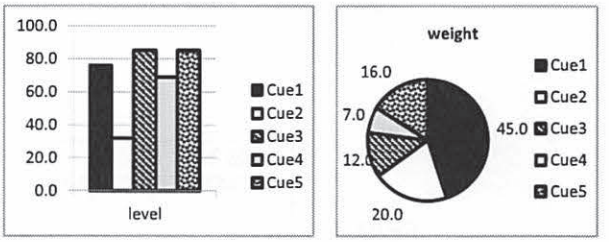


図2　SEIQoL-DW
Cue と level，weight を掛け合わせ合計し，SEIQoL-index を求めた．SEIQoL-index は，数値が高い方が生活の質が高いと評価する．

HALの「動かしにくさ」を訴えた場合，操作者は，HALのフィッティング，操作，疲労など何が原因か判断できる観察能力が必要であり，HALの豊富な臨床経験と知識が求められる．神経筋疾患を対象にした，HAL医療モデルを用いた医師主導治験の結果をうけ，平成27年11月，医療モデルは医療機器として認可された．臨床応用の場が拡大するにつれ，理学療法士の能力研鑽，施設間情報交換も急務となるであろう．

「自身で力を入れて自分で動く」という経験は神経筋疾患患者・家族にとってリハビリテーション継続の大きな動機付けとなる．本症例のような歩行未経験の患児ではなおさらその熱意は大きい．HALによる介入は，二次障害予防，QOL改善のみならず神経筋疾患の筋力低下に対する新しい治療法として期待される．一方，脳血管障害と進行性神経筋疾患では経過も異なり，ゴール設定も大きく変わる．進行性神経筋疾患を対象とした本研究でもゴール設定が困難であったため，歩行練習に主眼を置いた．疾患別のゴール設定，疾患内での介入可能な病状評価などは，今後検討すべき課題である．

謝辞　本研究は平成24-26年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）「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」班の分担研究として実施した．

著者の利益相反：本論文発表内容に関連して申告なし．

[文献]

1）SMA診療マニュアル編集委員会．脊髄性筋萎縮症診療マニュアル．京都：金芳堂；2012：p1-2，72-74，119-25．
2）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歩，期待される臨床効果．保健医療科 2011；60：130-7．
3）林　知広，岩月幸一，長谷川真人ほか．自力運動困難な麻痺患者に対するロボットスーツを用いた

新しい随意運動訓練－重度脊髄損傷患者への臨床応用－．生体医工学 2012；50：117-23.
4）長谷川真人，山海嘉之．ロボットスーツ HAL®福祉用を用いた歩行練習の効果：慢性不全脊髄損傷患者に対する症例研究．理療科 2014；29(1)：151-6．
5）武富卓三，山海嘉之．ロボットスーツ HAL®による脳性麻痺患者の歩行支援に関する研究．生体医工学 2012；50：105-110.
6）Maeshima S, Osawa A, Nishio D et al. Efficacy of a hybrid assistive limb in post-stroke hemiplegic patients: a preliminary report. BMC Neurol 2011；11(116)：1-6.
7）濱田緒美，大川将和．ロホットスーツ HAL®を用いた脳卒中超急性期リハビリテーションの適応と安全性について．臨と研 2012：89：696-701.
8）山海嘉之，桜井尊．サイバニクスを駆使した HAL (Hybrid Assistive Limb) 最前線，分子脳血管病 2012；11：261-70.
9）山海嘉之．ロボット工学とサイバニクス先進リハビリテーション．理療：2012；42(3)：17-23.
10）小林和道．Patient Reported Outcome と新薬開発-患者による直接評価に焦点をあてた新薬の臨床評価-．政策研ニュース 2012；37：1-8.
11）大生定義，中島 孝．SEIQoL-DW 日本語版（暫定版），2007.
12）辻 省次，西澤正豊．小脳と運動失調小脳はなにをしているのか．東京：中山書店；2013：p249-61.
13）好川哲平．ロボットを用いた理学療法の実際医療機関でのロボットスーツ HAL－運用の実際－．理学療法学 2013；40：335-40.
14）鈴鴨よしみ．QOL 評価と心理尺度構成．心理学ワールド；2014：65；16-9.

Effects of Practice with Hybrid Assistive Limb on Motor Function and Quality of Life in Patient with Spinal Muscular Atrophy

Yumiko Iwata[1], Toshio Saito[2)3)], Hiromi Nagayama[1)],
Hiroshi Yamamoto[1)], Hiroaki Nishizono[1)], Kensuke Shibuichi[4)],
Kimiko Inoue[1)3)], Harutoshi Fujimura[3)], and Takashi Nakajima[5)]

Abstract

To analyze the effects on motor function and quality of Life by hybrid assistive limb (HAL) training, we employed an HAL for a 12-year-old boy with spinal muscular atrophy (SMA) type 2. He underwent HAL training with a walker for 2 periods in 1 year, with each practice period consisting of 1 hour of training per week for 2 or 3 months. During the first period, the patient became familiar with walking with a walker. At the end of second period, maximum gait distance became longer than before intervention, however his motor functional scale and manual muscle test results did not change. Although the condition of the patient deteriorated during the second period of HAL training, SEIQoL-index showed transient improvement at the end of the training. HAL training has the possibility to be effective as a new method of rehabilitation for patients with neuromuscular diseases.

❷－2

ALSを含む神経筋疾患におけるロボットスーツHALを用いた歩行運動プログラムによる歩行機能改善 －Cybernic Neurorehabilitationについて

独立行政法人　国立病院機構　新潟病院　副院長

中島　孝

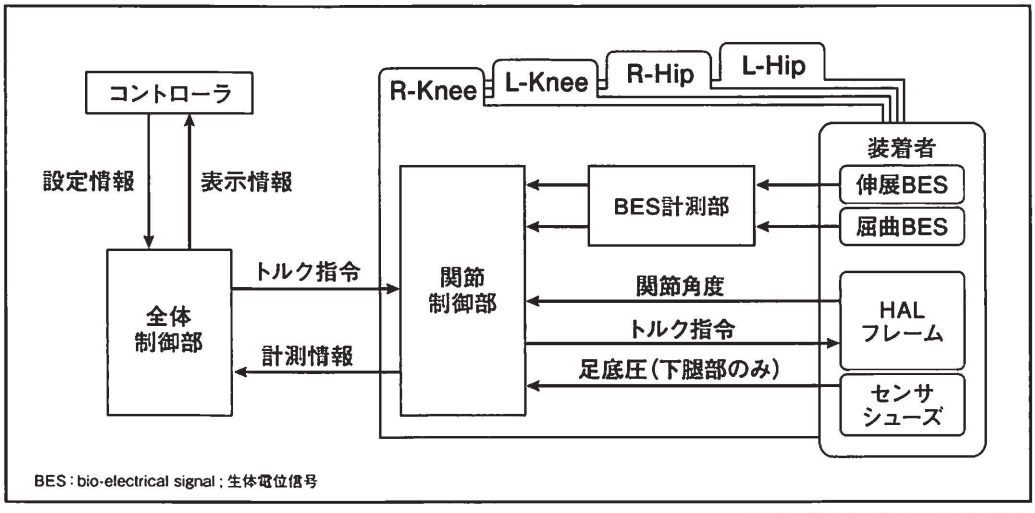
Hybrid Assistive Limb（HAL）は、筑波大学サイバニクス研究センターの山海嘉之教授が、サイバネティクス、メカトロニクス、インフォマティクスを融合したサイバニクス（Cybernics）技術により開発した、人を支援する生体電位駆動型の装着型ロボットである。人の身体／脳とリアルタイムに情報交換を行い、装着者の行おうとしている運動意図に必要なモータートルクを使用して筋をアシストし、随意運動を増強する。神経筋疾患に特徴的な運動単位電位（Motor-unit potential）を皮膚表面から検出可能な医療用下肢タイプが開発されており、わが国では医師主導治験を経て2015年11月、脊髄性筋萎縮症（SMA）、球脊髄性筋萎縮症（SBMA）、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、封入体筋炎における歩行機能障害の歩行治療に使用する医療機器として製造販売承認を受けた。ここでは同治験を主導した立場から、その有用性を紹介する。

1. サイバニクスによる随意運動障害の治療

HAL医療用下肢タイプは両下肢に装着し、電極からの生体電気信号を内部のデータベースを用いながら解析するとともに、床反力センサー、関節角度、体幹絶対角度の情報を統合し、膝関節と股関節において歩行運動をアシストする（**図1**）。従来、こうした運動アシストは脳の電位を計測しなければならないと考えられていたが、皮膚表面から検出される運動単位電位を分析することにより可能としたことがHALの画期的な点である。このHALは補装具や義手などに利用できるほか、キーボードなどの操作端末なしにさまざまな機器操作に利用できる。また、足りない機能を補う補装具としてだけでなく、成長発達、神経可塑性、適応を助けるニューロリハビリテーションへの応用も期待されている。

随意運動障害の治療として、ニューロリハビリテーションには古くからの方法もあるが、それらは現代の脳神経科学を基礎にしていない。現代の脳神経科学を基礎にする新しい理論や方法としては、促通反復療法（川平法）や治療的電気刺激（TES）、機能的電気刺激（FES）、反復経頭蓋磁気刺激（rTMS）などがある。サイバニクスでは障害のある手足の運動をもう一度脳がリプログラミングするにはどうすればよいかを考える。脳・脊髄・神経・筋系のシステムはコンピュータのようにリプログラミングす

図1 HAL医療用下肢タイプの主な動作原理



（HAL医療用下肢タイプ添付文書より引用）

ることはできない。ニューロリハビリテーションの原則に従って、HALは正しい動作を施行・反復し、装着者に成功感覚を報酬として与えるだけでなく、運動するときに報酬を予想させる。それによって対応する複数の脳領域が活性化すれば、ニューロリハビリテーションは成功と言える（図2）。

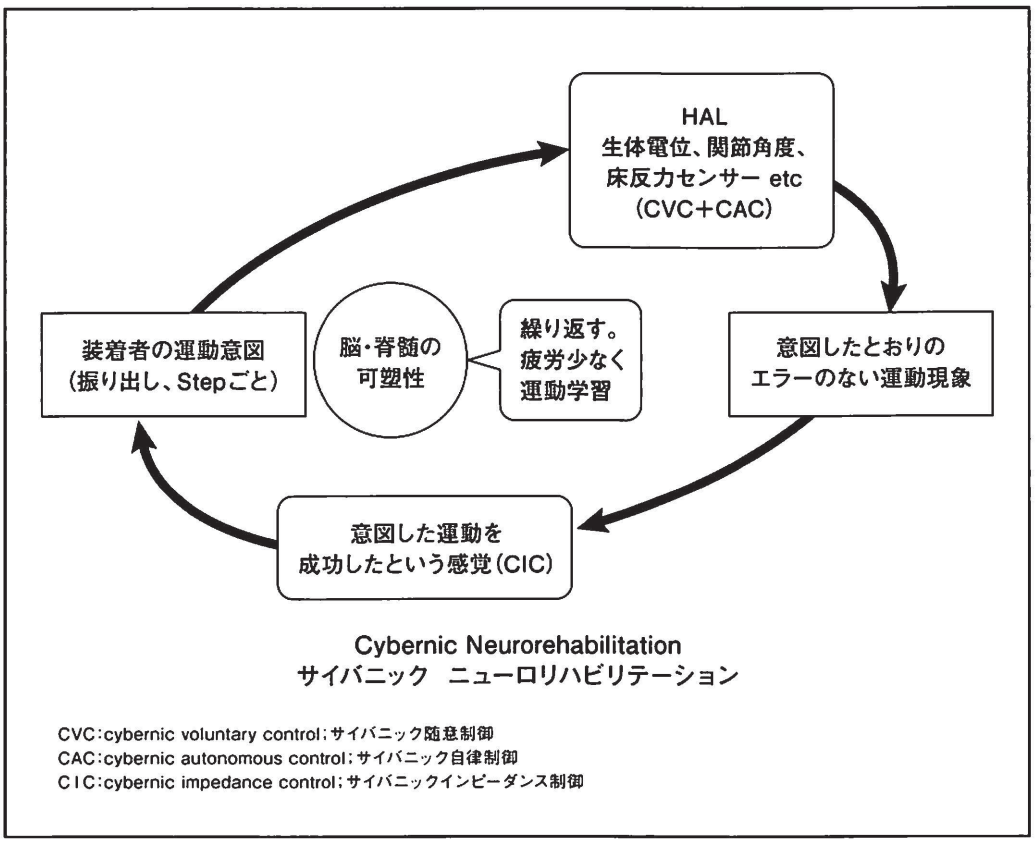
EdelmanがNeural Darwinismと指摘したように、神経系は活動性の高いネットワークが選択されることから、不適切な可塑性の獲得により異常運動が容易に発現する。ニューロン間の接合部であるシナプスにおいて、シナプス前ニューロンの繰り返し発火によりシナプス後ニューロンの発火が起こると、そのシナプスの伝達効率が増強される。また逆に、発火が長期間起こらないと、そのシナプスの伝達効率は減退する（ヘッブの法則）。ロボットスーツHALによる歩行運動療法は、運動意図に基づく適切な運動の反復を少ない疲労で可能にすることが、ニューロリハビリテーションにとって有用と考えられる。

2. HALを用いた新たな治療実用化のための医師主導治験

演者らは2011年からHALの臨床試験準備を開始した。随意運動障害をきたす疾患には、神経・筋疾患のように運動単位自体の疾患のほか、痙性の強い疾患や脳血管障害などもあるが、まずは運動単位の疾患を対象とすることがデバイスの改良にも貢献すると考え、最初はこの痙性や固縮のない群で試行することにした。屈筋群と伸筋群には相反性が必要であるが、痙性や固縮があると、相反性が見られない場合があり、それも機械的に処理する必要が出てくるからである。

対象としたのは、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、封入体筋炎および同等なものの計8疾患である。HALを短期間、間欠的・定期的に9回治療的装着をすることにより、筋萎縮と筋力低下の疾患進行が抑制されるという仮説のもと、その有効性と安全性を無作為化比較対照クロスオーバー試験で検討した。10mを安全に自立歩行できない患者で、軽介助があるか、つかまるか、歩行器または移動型ホイストを使うことで10m以上歩行が可能な患者を組み入れた。患者数は合計30例であったが、最大の解析対象（Full Analysis Set：FAS）は24例であった。主要評価項目は2分間歩行テスト（距離）とし、副次評価項目として10m歩行テスト（最高スピード）、患者自身による主観的歩行評価などを

図2 サイバニクスによる随意運動障害の治療



（提供：中島　孝）

検討した。

その結果、歩行機能改善への有効性と安全性が確認され、HAL医療用下肢タイプは前述の8疾患における歩行機能改善を目的とした使用が承認された。ただし、添付文書でも警告されているとおり、本品に転倒防止機構はないことに注意が必要であり、身体サイズが合わないなど本品の装着が困難な場合や、立位・歩行訓練が不適切な場合は使用できない。なお、試験では実施頻度が低い場合に効果が得られにくい傾向が見られたことから、週2回以上の頻度での使用が推奨されている。

3. まとめ

HAL医療用下肢タイプは現在、神経・筋疾患の長期治療試験として、使用成績調査の準備が進められている。また、同じ適応疾患について、早期から小児期で利用するために小型モデルの開発が進められている。ヒトT細胞白血病ウイルス1型（HTLV-1）関連脊髄症など、痙性対麻痺に対する多施設共同治験が進行中であり、さらに脳血管障害に関する治験も開始予定である。多発性硬化症、パーキンソン病、急性期脳卒中、脊髄損傷などに対する適応拡大治験も実施が期待される。

HAL医療用下肢タイプを装着使用した歩行運動治療法は、脳、脊髄、運動ニューロン、末梢神経、筋肉等の病変レベルにかかわらず、急性期から慢性期までの歩行運動障害に対して、主流の治療法になる可能性がある。今後、エビデンスを固め、適応疾患を拡大していくとともに、他の治療法と併用した複合療法を検討すべきである。

歩行障害に対するロボットスーツHAL

遠藤寿子*1・中島　孝*2

abstract

歩行障害は転倒や骨折のリスクを高め，廃用症候群を続発し，さらなる歩行機能の低下を引き起こす悪循環に陥る可能性がある．ロボットスーツHAL®（以下，HAL）は生体電位駆動型の装着型ロボットであり，この度，治験によってHAL医療用下肢タイプによる歩行運動療法の歩行改善効果が神経筋難病疾患において証明された．HALはニューロサイエンスに基づいた歩行運動療法を実現し，効率的に運動学習を促し，歩行を改善するが，脳，脊髄，末梢神経，筋肉に起因するすべての歩行障害に有効であると考えられる．よって，歩行障害の悪循環を断ち切り，超高齢化社会を迎えた本邦において要介護を予防し得る方法として今後期待される．さらに近年，再生医療の進歩が著しいが，細胞移植などの再生医療とHALによるサイバニックニューロリハビリテーションの複合療法が，神経再生医療の主流となる可能性がある．

I 加齢に伴う歩行の変化

脳の発達に伴って運動機能は発達し，通常1歳6カ月までに安定した二足歩行が獲得される．2～6歳にかけてのバランス保持能力や移動能力は発達の途上であり，5～9歳前後に歩行は成人パターンに到達する[1]．しかし，62歳を過ぎると歩行速度が急激に低下し[2]，30歳で1.4m/秒程であった歩行速度は75歳で0.9m/秒まで低下する．1989年にIrwin Rosenbergは，年齢と関連する筋肉量の低下を「サルコペニア」と提案したが，近年のサルコペニアの定義は「身体的な障害や生活の質の低下，および死などの有害な転帰のリスクを伴う進行性および全身性の骨格筋量および骨格筋力の低下を特徴とする症候群」と概念化され，European Working Group on Sarcopenia in Older People（EWGSOP）が2010年に高齢患者におけるサルコペニアの症例スクリーニングのためのアルゴリズムを示している．そのアルゴリズムによると，まず，歩行速度0.8m/秒をサルコペニアの高リスク者の選定のカットオフ値としており[3]，歩行速度が身体機能の指標となり得る．歩行速度の低下は日常生活動作（ADL）の低下[4]と関連することがわかっており，歩行に影響を及ぼす老化に関連したネガティブな要因としては体力の低下，筋肉量の減少，骨密度の減少，体重の増加，肺機能障害，歩行を制御している中枢神経系の萎縮，感覚機能の低下がある[5]．逆にウォーキングなどの運動習慣は慢性疾患の罹患率の減少，高齢者の身体的自立度の向上と関連することがわかっており，心疾患，脳卒中，高血圧，2型糖尿病，大腸癌や肺癌，骨粗鬆症，うつ病などの発生率を低下させ，認知症の予防にも効果があると報告されている[6]．

日本は世界で類をみない超高齢化社会を迎え，今

*1 国立病院機構新潟病院神経内科
*2 国立病院機構新潟病院神経内科・副院長

表　歩行障害の原因

病変部位	原因疾患
骨・関節	骨折 変形性関節症 関節リウマチ 関節炎 腰部脊柱管狭窄症
脳	脳血管障害 パーキンソン病関連疾患 脊髄小脳変性症 脳炎 脳性麻痺 水頭症
脊髄	脊髄損傷 変形性脊椎症 椎間板ヘルニア 後縦靱帯骨化症 脊髄血管障害 脊髄腫瘍 脊髄空洞症 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	Guillain-Barré症候群 慢性炎症性脱髄性多発神経炎 糖尿病性末梢神経障害 絞扼性神経障害 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 廃用性筋萎縮
循環器	心不全
呼吸器	呼吸不全
血管	閉塞性動脈硬化症

後も高齢化率が上昇し続け，2060年には65歳以上の人口割合が40%に達する見込みである．要介護となる高齢者も増加することが予想されるが，歩行機能を可能な限り維持することが要介護を予防することにつながるといえる．

II　歩行障害の原因

歩行障害は骨・関節疾患，筋疾患，神経疾患，循環器疾患，呼吸器疾患など実にさまざまな原因で生じ得る（表）．また，歩行障害があると活動量が低下し，結果として廃用症候群を生じ，歩行障害をさらに悪化させる可能性がある（図1）ため，その悪循環に陥らないことが重要である．歩行障害の原因によってその悪循環を断ち切る方法は異なるが，骨・関節疾患による歩行障害への介入は手術や疼痛管理が主体となる．また，近年，ロコモティブシンドロームを予防するための筋トレである「ロコトレ」が地域の取り組みとして行われている．関節の変形や疼痛は，後述する神経疾患や筋疾患による歩行障害に対する運動療法の際にも影響を及ぼす可能性があるため，手術や疼痛管理など骨・関節の治療が必要な場合には優先して行う必要があると考えられる．循環器疾患や呼吸器疾患によって生じる歩行障害は主に運動耐容能の低下が原因であり，それらへの介入方法は心臓リハビリテーションや呼吸リハビリテーションに譲る．本稿では以下，神経疾患や筋疾患によって生じる歩行障害に対するリハビリテーションについて述べる．

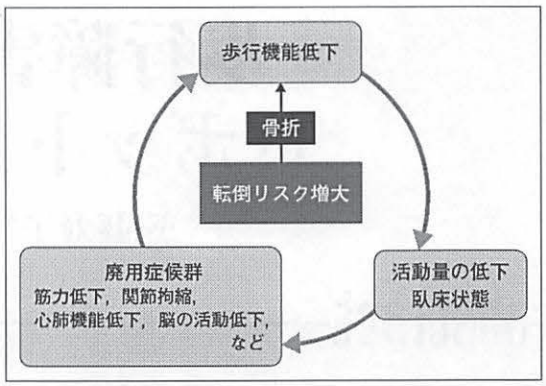


図1　歩行障害の悪循環

III　歩行リハビリテーションの変遷

これまでの歩行障害に対するリハビリテーションはセラピスト介助下の平行棒内の歩行訓練や装具や補助具を使用した歩行訓練などが行われてきた．また，装具や補助具を使用しても安定した歩行の獲得

が困難な場合には早めに車椅子を導入するなど，歩行障害の状態に応じた移動の習得が重視されてきた．

しかし，1990年以降，ネコなどの脊髄損傷動物モデルを用いた研究によって歩行トレーニングにより歩行が大きく改善することが証明され，ヒトにおいても免荷式トレッドミル歩行トレーニング（body-weight supported treadmill training：BWSTT）による歩行の改善が期待された．BWSTTでは立位歩行が不可能な患者であってもセラピストがステッピングを補助することで，トレッドミル上での繰り返しステッピングを実現する．このステッピ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中枢神経の再組織化を促す可能性が想定されたが，2006年に行われた大規模な無作為化比較試験では，BWSTTが他の方法（平行棒内での歩行練習，セラピストの介助による歩行練習など）に比較して特に有効という結果は示さなかった[7]．

また，1999年にはロボット型の歩行トレーニング装置としてLokomat®（Hocoma社，スイス）が開発された．Locomat®は外骨格装具の股関節・膝関節部分に駆動モーターを装備し，プログラムされた通常の歩行パターンに従って各関節の動きをコントロールしている．また，訓練者に運動意図がなくてもロボットが100%ステッピングをアシストする[8]．脳卒中患者におけるLocomat®の歩行改善効果についての検証がこれまで多数行われているが，効果は十分には証明できていないのが現状である[9]．他動的に歩行運動を繰り返しても十分な歩行機能の改善は認められず，歩行改善にどのような運動療法が有効であり得るかを今一度ニューロサイエンスに基づいて考えていく必要がある．

Ⅳ ニューロサイエンスに基づいた運動機能再生システム

適切な運動療法とはどのような運動療法だろうか．近年，ニューロリハビリテーションという言葉が注目されているが，本邦においては道免が「ニューロサイエンスとその関連の研究によって明らかになった脳の理論等の知見を，リハビリテーション医療に応用した概念，評価法，治療法，機器など」と定義[10]している．「脳の可塑性」については，1949年にカナダの心理学者によるD. O. Hebbが「細胞Aの軸索が細胞Bを興奮させるのに十分近くにあり，繰り返しまたは絶え間なくその発火に関与する場合，何らかの成長過程または代謝性変化が一方あるいは両方の細胞に起こる」と提唱した[11]．つまりは，「ニューロンAの発火がニューロンBを発火させると2つのニューロンの結合が強まる」ということであり，シナプス結合が活動依存性に変化することをそのときすでに予想していたのである．近年，「脳の可塑性」は脳機能画像の進歩によって示され，運動学習によって神経が変化することが証明されてきた[12]．そこで，効率的な運動機能再生を目指すのであれば，まずはニューロサイエンスに基づいた運動学習理論を十分に理解し，その理論に基づいた運動療法を行うことが重要である．

運動の仕方についての知識があっても運動学習は達成されず，運動学習には学習したい運動課題を実行した際のフィードバックが重要とされる．フィードバックには内在的フィードバックと外在的フィードバックがある[13]．筋固有感覚や深部感覚などの運動課題を行っている最中に得られる感覚情報が内在的フィードバックであり，筋電信号や力学的信号，セラピストによる声かけ・ハンドリングなどが外在的フィードバックである．これらのフィードバックを処理することで無意識的な認知過程において行われる学習は潜在学習といわれ，誤りを起こさずに実施させる無誤学習（errorless learning），認知課題などを行いながら進める二重課題学習（dual task leaning）が含まれる．

Ⅴ ロボットスーツHAL®の役割

ロボットスーツHAL®（以下，HAL）（図2）は，Cybernics, Mechatronics, Informaticsの一体化を目指したサイバニクス（cybernics）技術を駆使して筑波大学の山海嘉之教授によって開発された生体電位

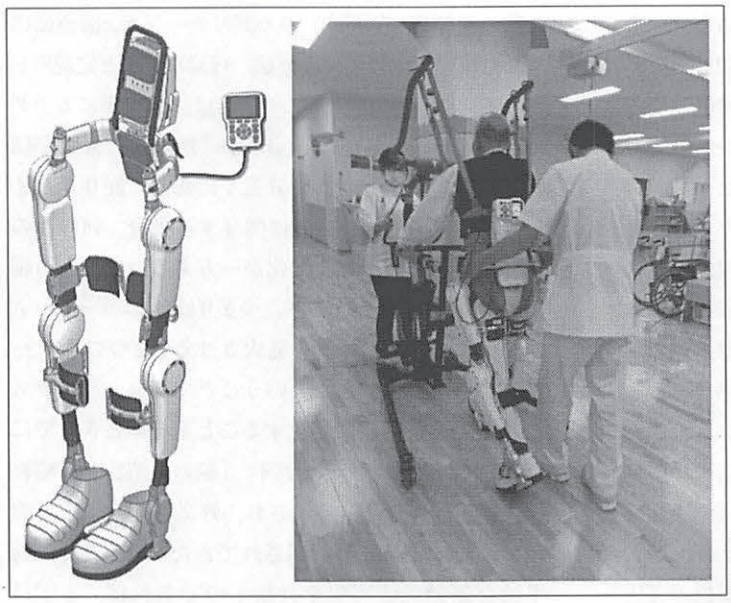


図2
HAL医療用下肢タイプとHALによる歩行運動療法の実際

駆動型の装着型ロボットである[14]．これまで，HALによる歩行運動療法の有効性が脊髄損傷や脳卒中において示されてきた[15]．そして，本邦においては希少性難治性の神経・筋難病疾患患者に対するHAL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，その安全性・有効性が示され，2015年11月に新しい医療機器として製造販売承認を取得した[16]．ドイツでは2013年から脊髄損傷などの対麻痺患者に対して公的労災保険の適用が認められていたが，2016年4月に本邦においてロボット治療として世界で初めて一般の公的医療保険が適用されることになったことは画期的である．現時点では公的医療保険の対象疾患は脊髄性筋萎縮症，球脊髄性筋萎縮症，筋萎縮性側索硬化症，シャルコー・マリー・トゥース病，遠位型ミオパチー，封入体筋炎，先天性ミオパチー，筋ジストロフィーの8疾患であるが，現在，HTLV-1関連脊髄症などの痙性対麻痺に対する治験が進行中であり，脳卒中や脊髄損傷に対する治験も準備中である．

では，HALによる歩行運動療法はなぜ有効なのだろうか．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→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運動単位電位信号と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．HALの制御システムは，装着者の運動意図により運動前に動作し始めるサイバニック随意制御（cybernic 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（cybernic 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（cybernic impedance control：CIC）により構成されており，これらの制御によって実現された運動は感覚情報として筋肉→感覚神経→脊髄→脳へとフィードバックされる．このように，HALが中枢神経系と筋骨格系を介在することで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る（interactive Bio-Feedback：iBF仮説）．このインタラクティブフィードバックによって運動意図に基づき，HALが正しい歩行運動を実現し，その感覚情報がフィードバックされ，運動学習が効率よく行われるシステムは山海・中島らによってサイバニックニューロリハビリテーション

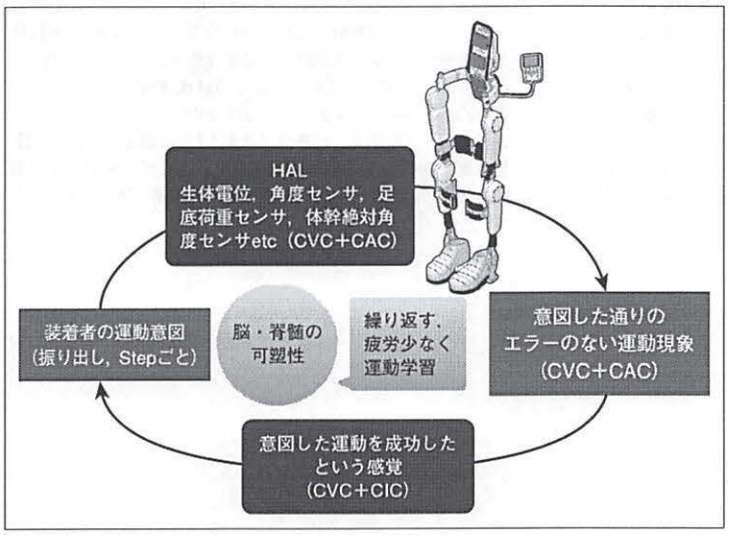


図3
サイバニックニューロリハビリテーション
〔参考文献17）より引用〕

（cybernic neurorehabilitation）と命名され，歩行運動の無誤学習による潜在学習を実現する（図3）[17]．このようにHALによる歩行運動療法を繰り返すことで効率よく歩行機能再生を行うことが可能となるが，このHALによる歩行機能再生システムの原理からすると，脳，脊髄，末梢神経，筋肉に起因するすべての歩行障害に有効であると考えられる．また脳，脊髄，末梢神経，筋肉に起因する歩行障害をHALによる歩行運動療法で克服できれば，歩行障害の悪循環の多くを断ち切ることができる．要介護の原因疾患として脳血管疾患が第一位であり，その他にもパーキンソン病や脊髄損傷などが要介護の原因となることから，それらによる歩行障害を克服し得るHALは要介護が増え続ける超高齢化社会において，重要な役割を果たしていくだろう．また，HALによる歩行機能再生システムは再生医療においてもなくてはならない存在となり得る．再生医療の進歩が目覚ましいが，動物実験では脊髄損傷における細胞移植などの例をみると，細胞移植のみでは機能改善は十分でない可能性があり，リハビリテーションによって相乗的に運動機能の改善が見込めるとされ[18]，細胞移植などによる再生医療とサイバニックニューロリハビリテーションとの複合療法が今後の神経再生医療の主流になることが予想される．

参考文献

1) 中江陽一郎，熊谷公明，栗原まな：小児の歩行の発達 歩行分析システムによる検討．脳と発達 33：299-306, 2001
2) Himann JE, Cunningham DA, Rechnitzer PA, et al：Age-related changes in speed of walking. Med Sci Sports Exerc 20：161-166, 1988
3) Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al；European Working Group on Sarcopenia in Older People：Sarcopenia：European consensus on definition and diagnosis：Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. Age Ageing 39：412-423, 2010
4) Studenski S, Perera S, Patel K, et al：Gait speed and survival in older adults. JAMA 305：50-58, 2011
5) Erin E. Butler, Maurice Druzin, et al：成人期の歩行の調節：妊娠，老化，アルコール依存症．ヒューマンウォーキング 原著第3版．Jessica Rose, James G. Gamble（編）．pp137-154, 医歯薬出版，東京，2009
6) William L. Haskell, et al：健康を目的とした歩行（ウォーキング），ヒューマンウォーキング 原著第3版．Jessica Rose, James G. Gamble（編）．pp155-170，医歯薬出版，東京，2009
7) 中澤公孝：【脊髄損傷のニューロリハビリテーション】免荷式トレッドミル歩行トレーニングの理論と実際．国立障害者リハセ研紀 30：3-7, 2010
8) 中澤公孝：歩行トレーニングの実際，歩行のニューロリハビリテーション 歩行の再獲得をめざした理論と臨床．pp9-134, 杏林書院，東京，2010
9) Chang WH, Kim YH：Robot-assisted Therapy in Stroke Rehabilitation. J Stroke 15：174-181, 2013
10) 道免和久：ニューロリハビリテーション概論，ニューロリハビリテーション．pp1-7，医学書院，東京，2015
11) D. O. Hebb, "The Organization of Behavior：A Neuropsychological Theory," Wiley, New York, 1949
12) Chang Y：Reorganization and plastic changes of the human brain associated with skill learning and expertise. Front Hum Neurosci 8：35, 2014

13) 長谷公隆：臨床的視点からみた運動学習．神経科学の最前線とリハビリテーション 脳の可塑性と運動．里宇明元，牛場潤一（監），pp67-72，医歯薬出版，東京，2015
14) 山海嘉之，桜井 尊：【ニューロリハの最前線】サイバニクスを駆使したHAL（Hybrid Assistive Limbs）最前線．分子脳血管病 11：261-270，2012
15) Wall A, Borg J, Palmcrantz S：Clinical application of the Hybrid Assistive Limb（HAL）for gait training-a systematic review. Front Syst Neurosci 9：48, 2015
16) 中島 孝：希少性神経・筋疾患治療のためのHAL-HNO1医師主導医療機器治験の実施研究．臨床評価 43：429-433，2016
17) 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 34：936-937，2016
18) 田代祥一，里宇明元，岡野栄之ほか：【脊髄損傷-最近の話題】慢性期脊髄損傷への再生医療応用を目指して：併用療法に関する最近の知見を中心に．総合リハ 43：295-306，2015

第41回日本脳卒中学会講演　シンポジウム
◆総　　説◆

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]
渡邉　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

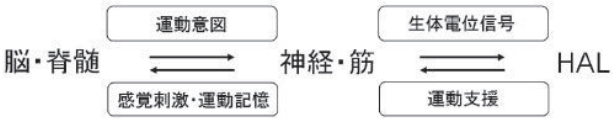


Fig. 1　Interactive Bio-feedback 仮説

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 assessnment（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．



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．

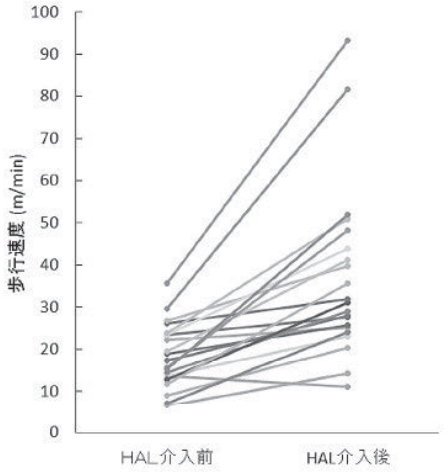


Fig. 3　HAL 介入前後の歩行速度の変化

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，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 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 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

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

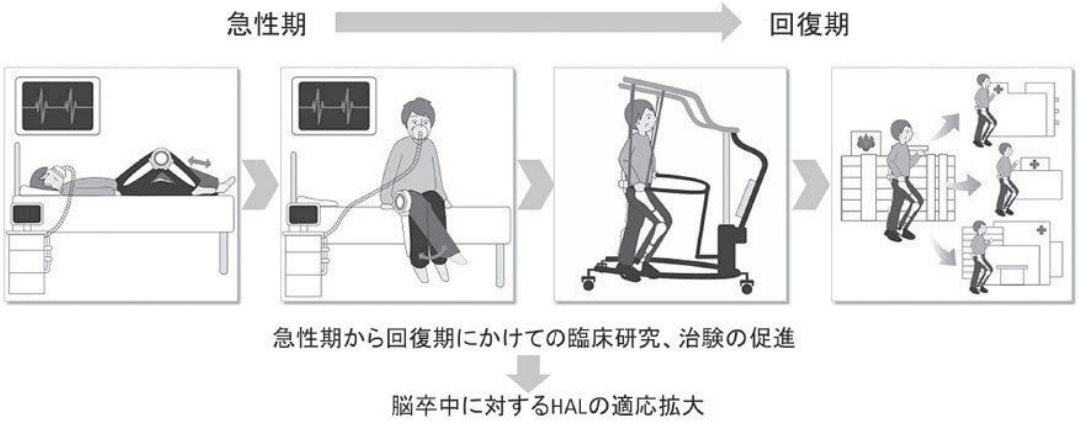


Fig. 4　急性期から回復期にかけての HAL による機能回復治療プログラムの地域連携

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 Assisti 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 Cybernics 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ヵ月おきに，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ヵ月前に前医を受診．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SVADF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か月以降は頭打ちとなったため，術後半年の時点で，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 assitive 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．

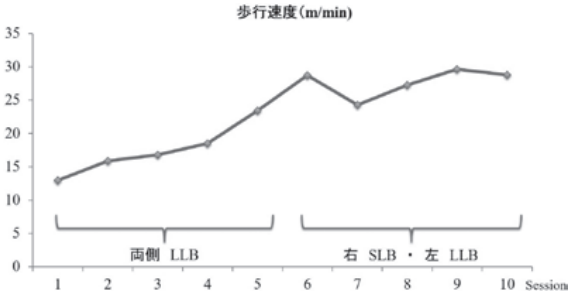


図2　歩行速度の推移（LLB; Long Leg Brace 長下肢装具　SLB; Short Leg Brace 短下肢装具）

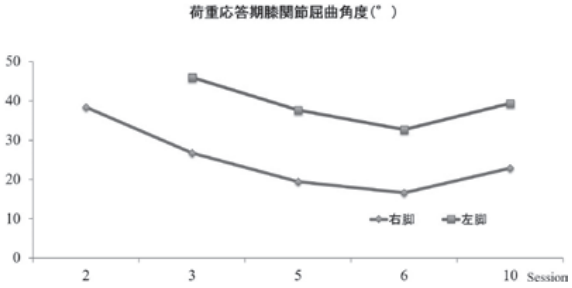


図4　荷重応答期膝関節屈曲角度　荷重時の膝折れ角度が軽減している

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，両ロ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せた可能性がある．

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

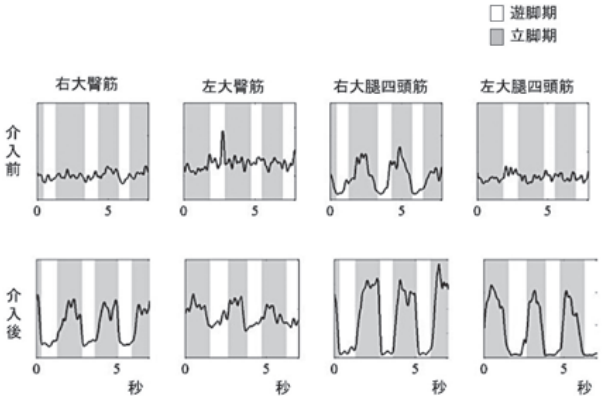


図3　歩行時筋活動：初回介入前（上段），最終評価時（下段）

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）Ofran Y, Yovchev I, Hiller N, et al. Correlation between time diagnosis and rehabilitation outcomes in patients with spinal dural arterivenous fistula. J Spinal Cord Med 2013; 36(3): 200-6
4）Prieto R, Pasucual JM, Gultierrez R, et al. Recovery from oaraolegia after the treatment of spinal dural arterivenous 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 Assisitive 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)]

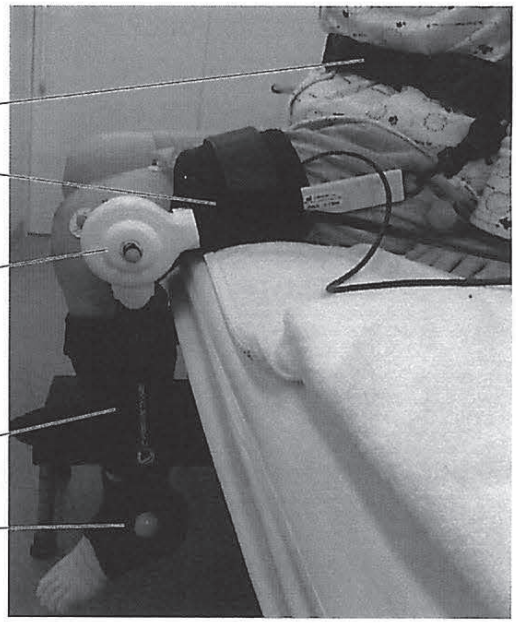


図2 HAL-SJを制御するコントロールボックス

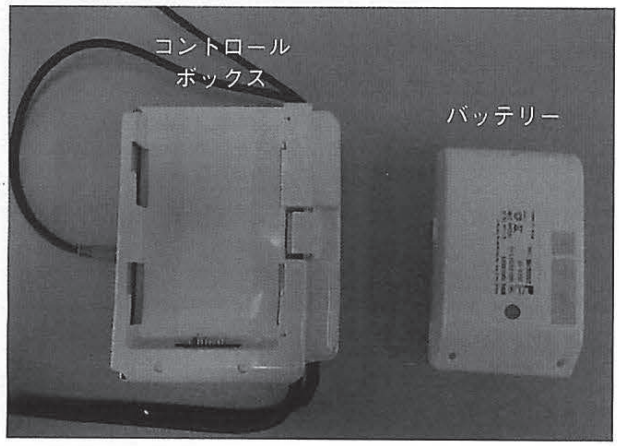
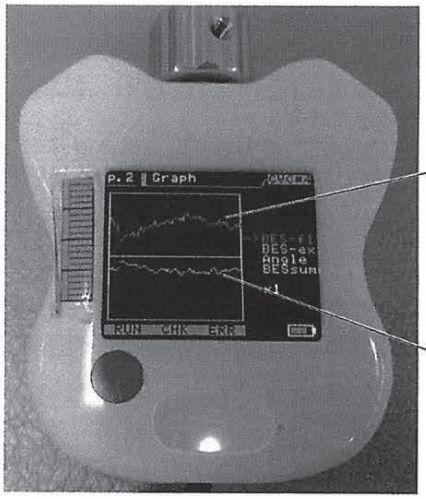


図3 コントローラー

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。

❷ 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

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囲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動作支援下に実施した。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スに動くことを確認する。

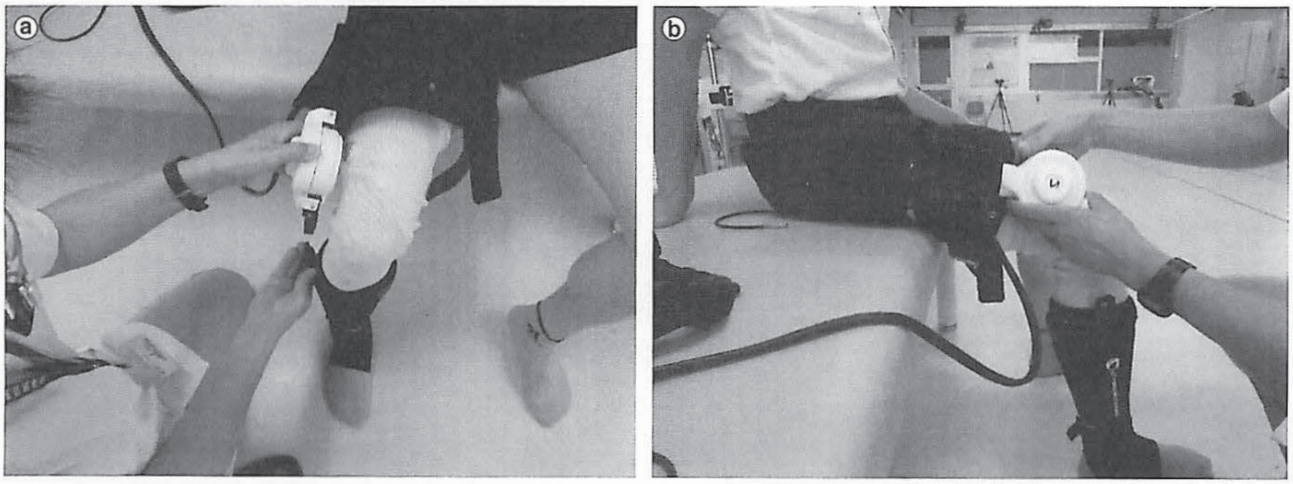
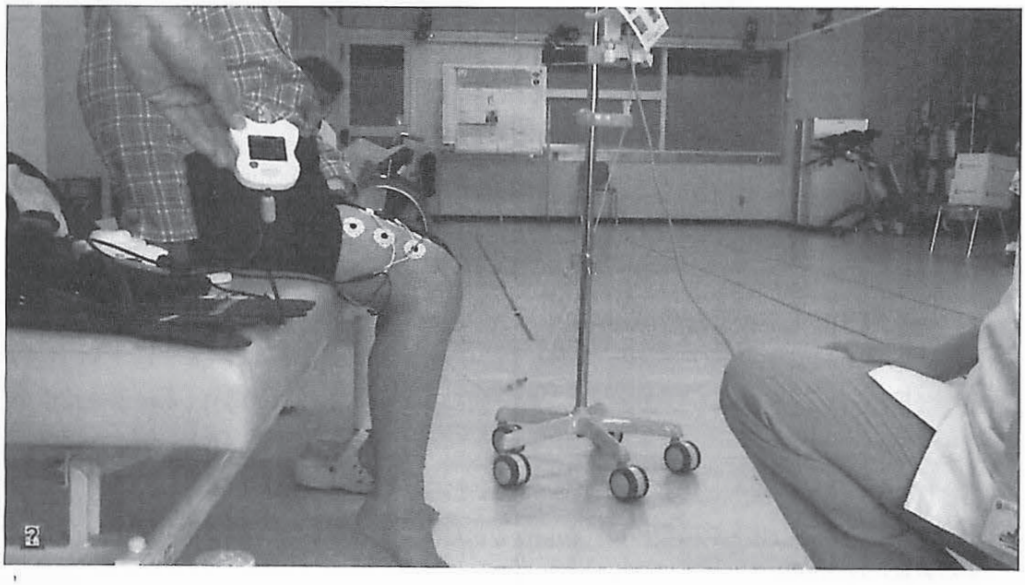


図5 大腿四頭筋の生体電位探索(術前)

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。

④**HAL-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。

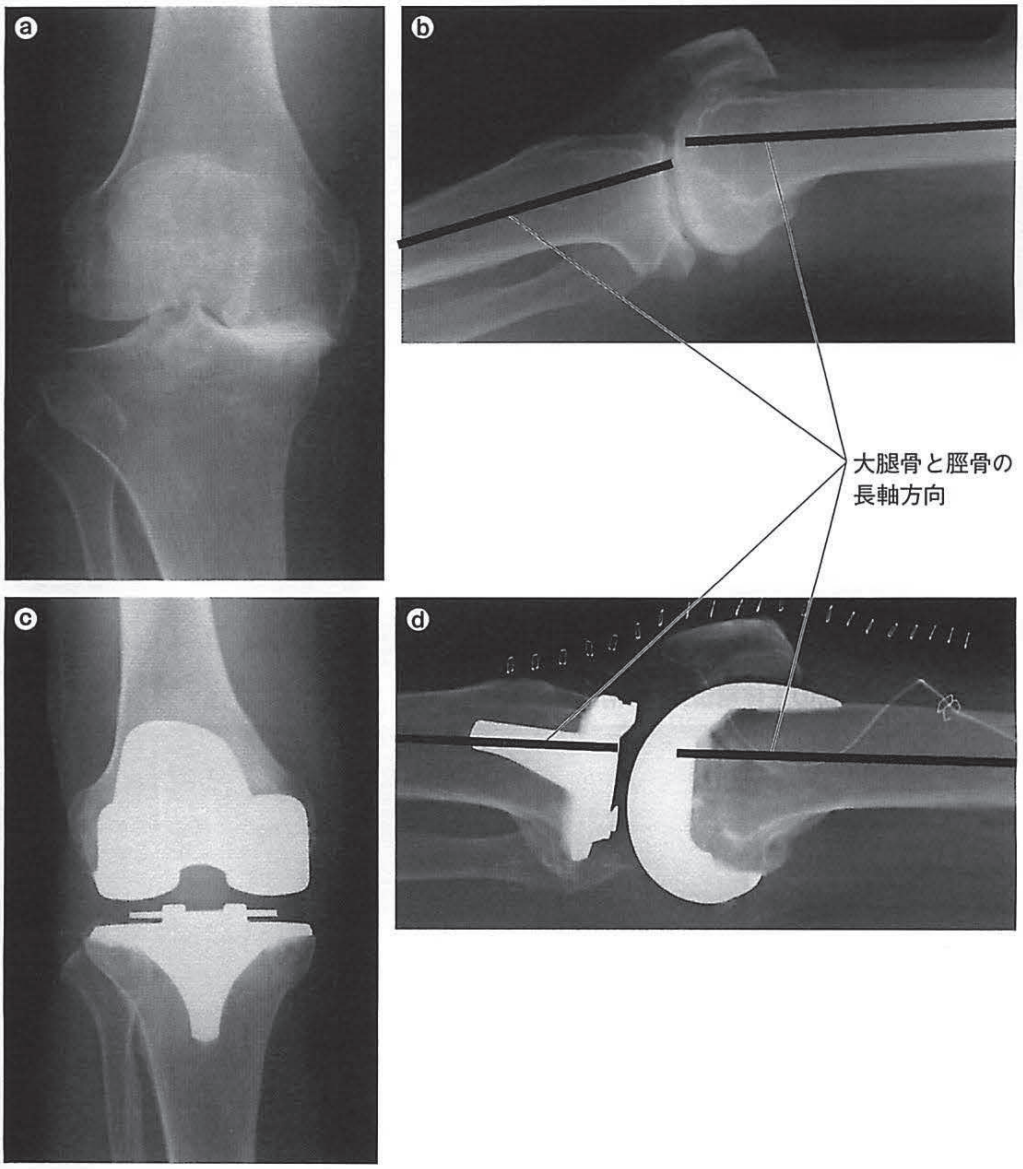


図7 生体電位信号(BES)の検出

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。



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の計側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を比較すると，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°→6.4°，9.0°→5.3°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)**，経時的変化では術前が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カ月時では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

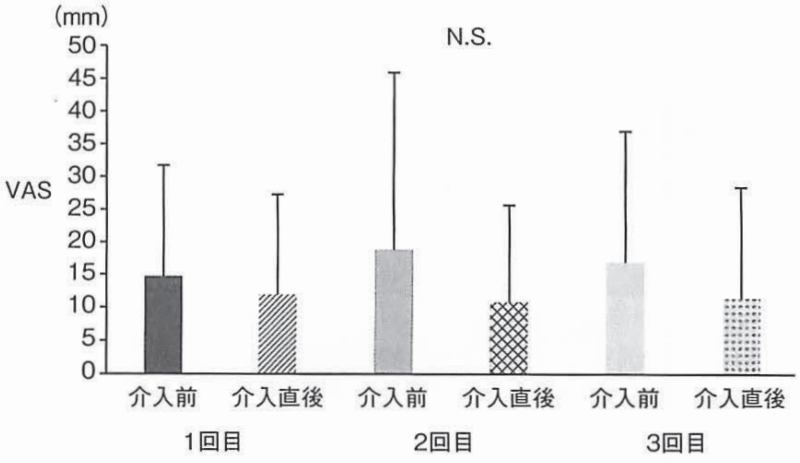


図10 膝関節痛

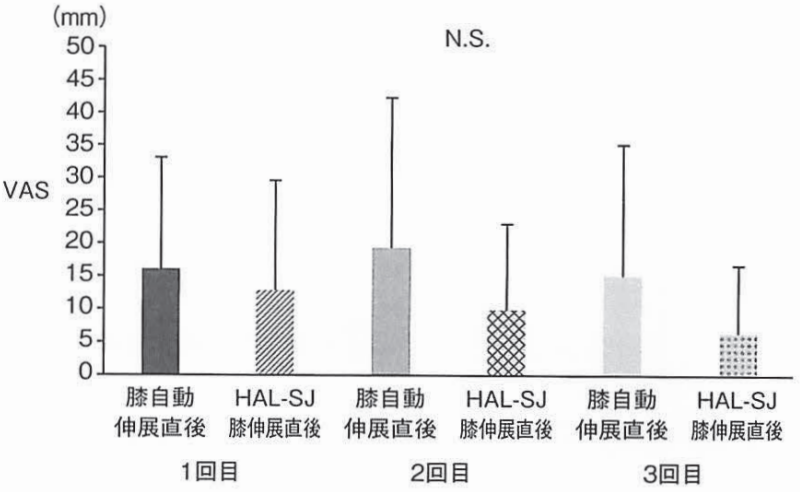


図11 HAL-SJ介入前後での膝関節自動伸展不全(EL)の変化

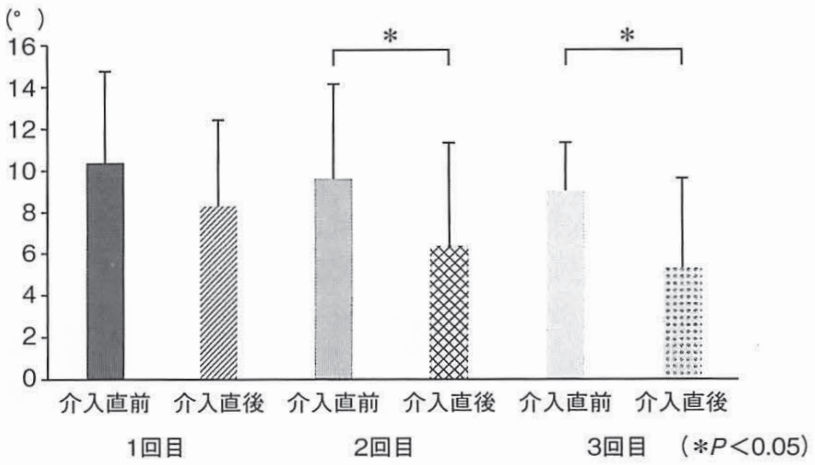


図12 ELの経時的変化

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。

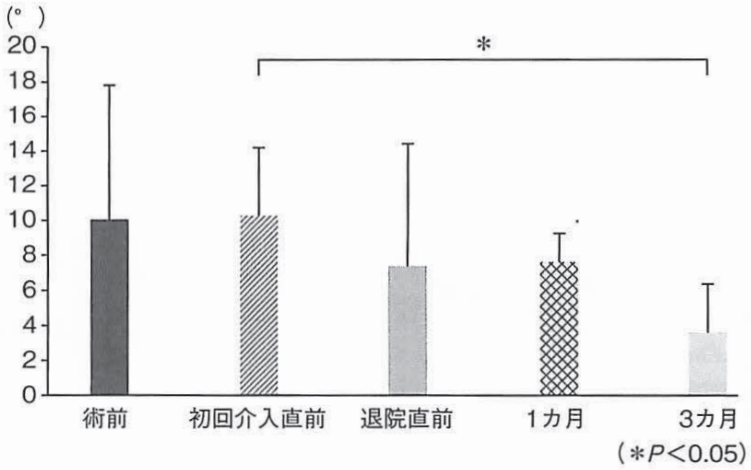


図13 HAL-SJ介入前後での等尺性膝伸展筋力の変化

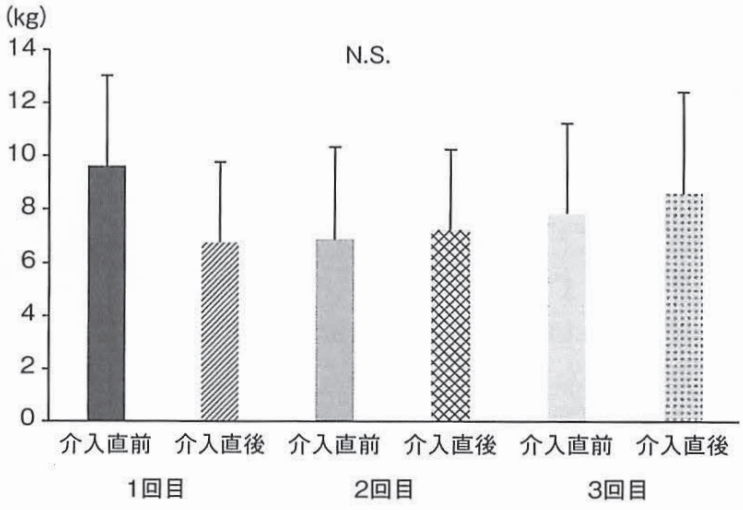
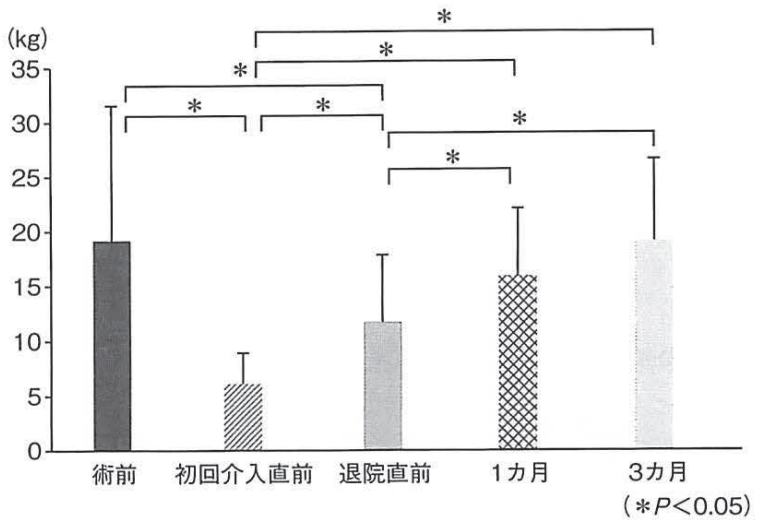


図14 等尺性膝伸展筋力の経時的変化



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至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ニュ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側精度が挙げられる。皮膚表面上からの骨性ランドマークを指標とした計側であり，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, Petruccelli 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　渚，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 assitive 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リ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。

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

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

図1 Hybrid Assitive 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。

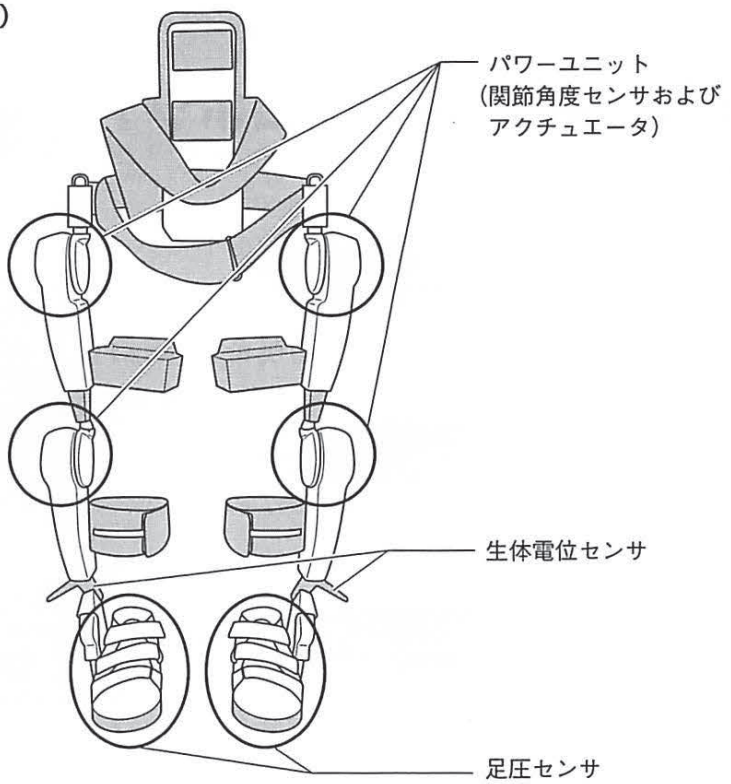
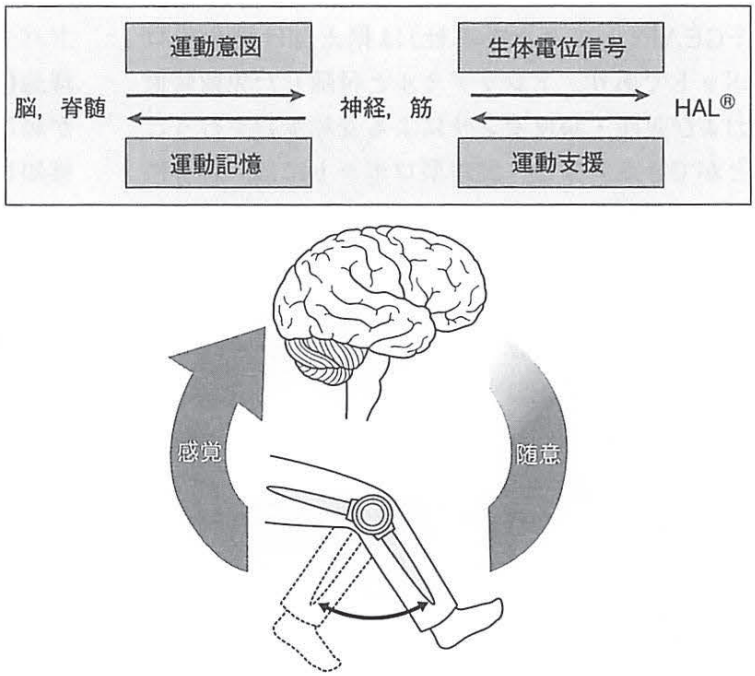


図2 Interactive bio-feedback理論のシェーマ



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

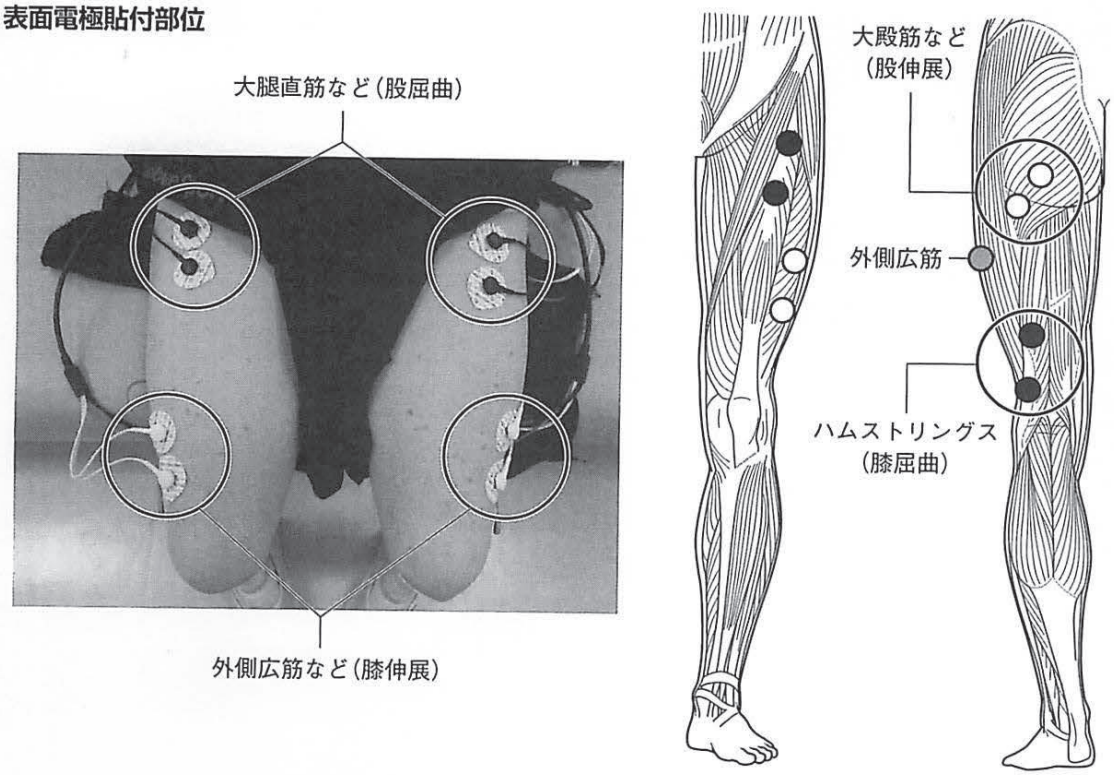


図4 各種HAL®

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。

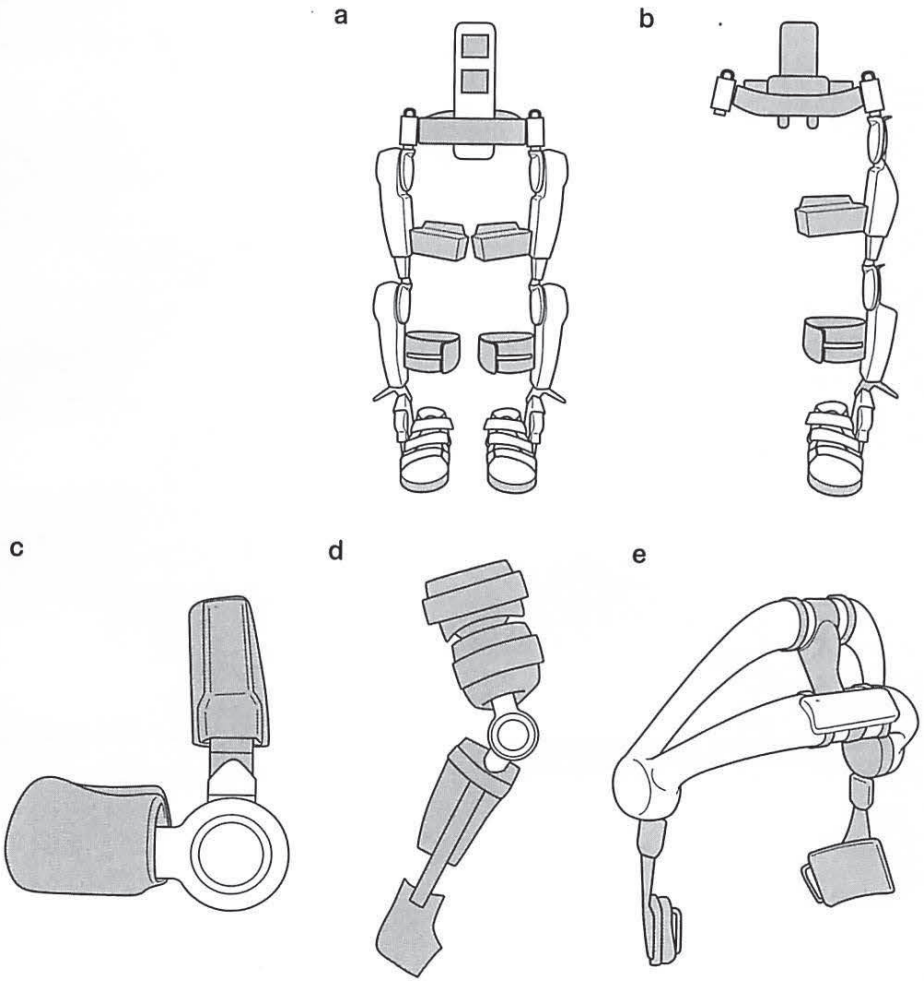


図5 未来医工融合研究センター(CIME)

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。

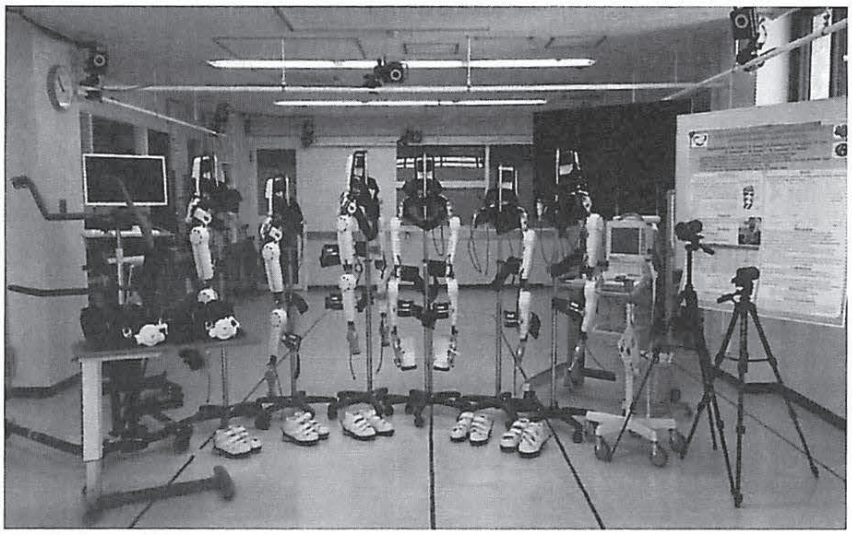


図6 上肢単関節HAL®

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。

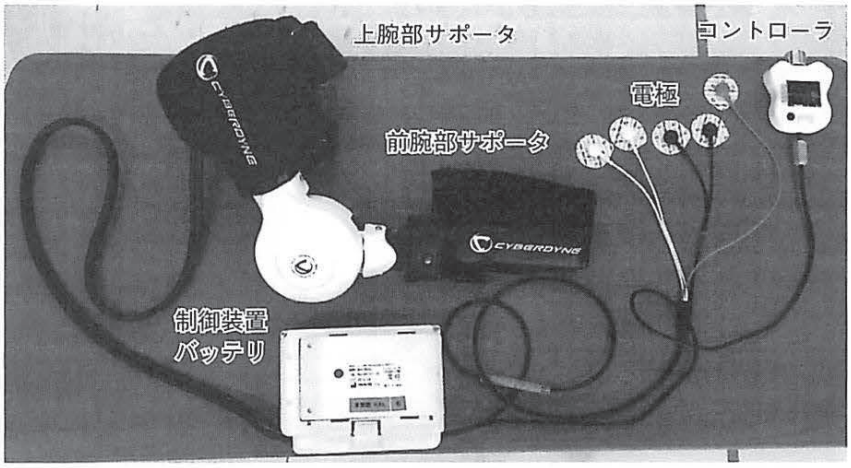


表1 筑波大学附属病院においてHAL®治療を行った脊椎脊髄疾患の内訳

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は難しい。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とみて，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。

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。

1 【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

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。

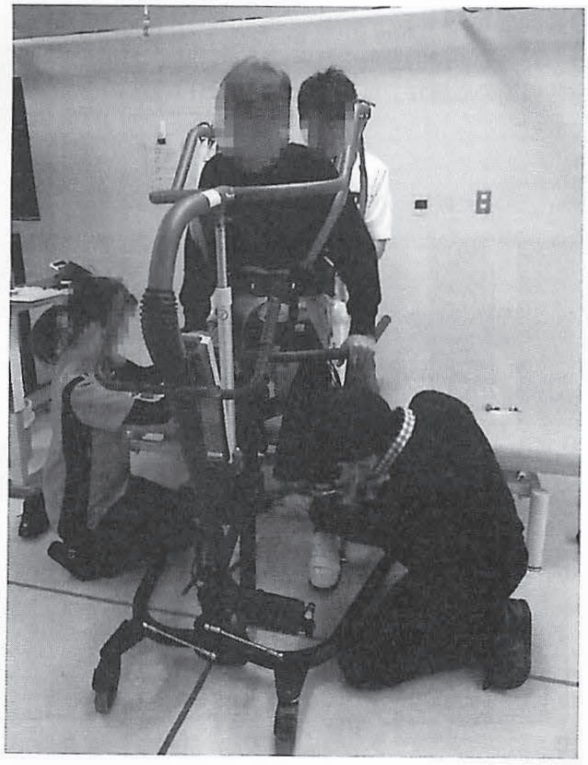


表2 修正Borg Scale (自覚的運動強度)

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

●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

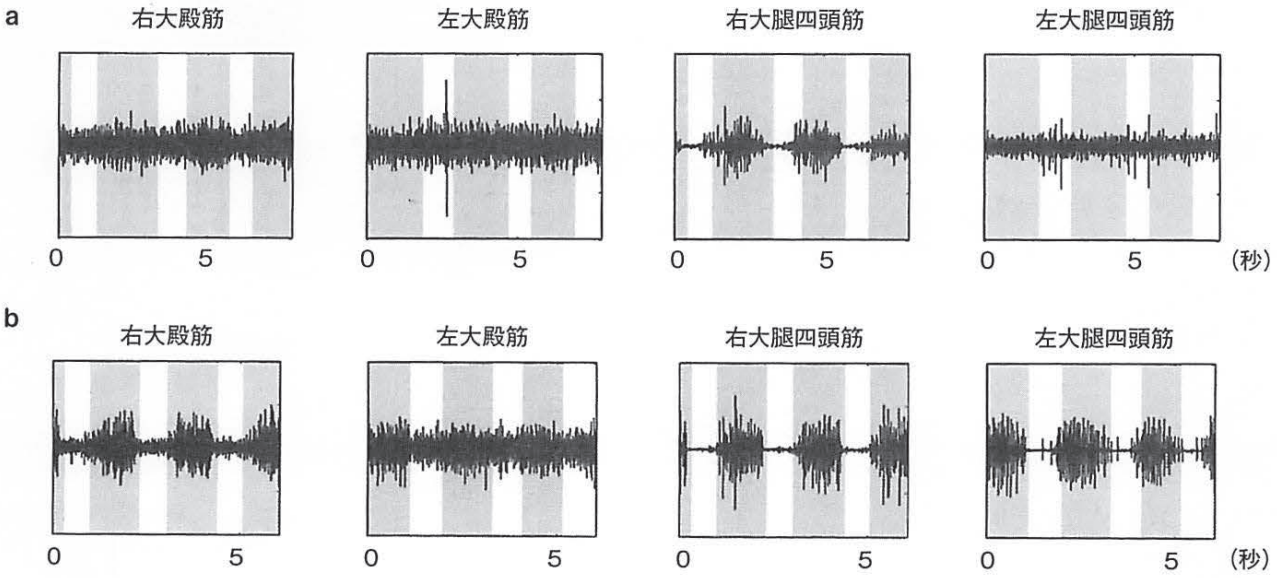
本症例は，脊髄動静脈瘻の術後に血行動態が安定したことによる麻痺の回復に加え，膝・股関節伸展といった運動意図を感知したうえでアシストが加わることで，主に立脚期の膝・股関節伸展筋の周期的な活動がみられるようになったと考えた。

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。



頚髄損傷患者に対する上肢単関節HAL®治療の実際

頚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(qualty of life；QOL)に大きくかかわる。

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例の頚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①[12]

19歳，男性。通信制高校3年生。

●病歴

4年前に柔道で頚椎脱臼骨折(C3/4)を受傷。慢性期頚髄損傷(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

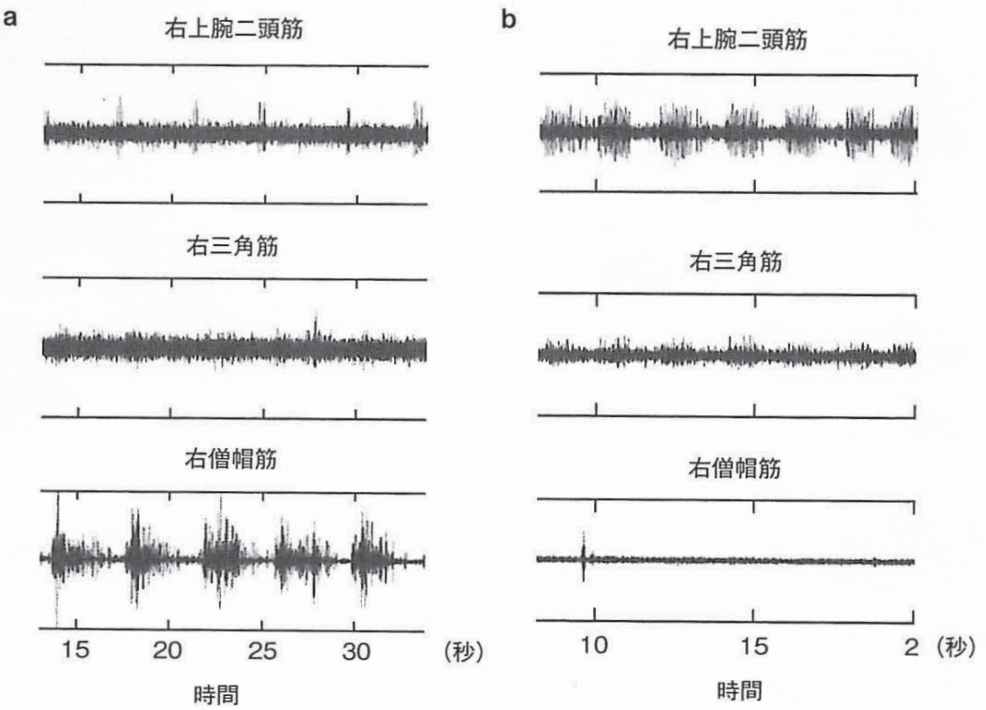
肘関節運動訓練を1回30分，左右各肢10回ずつ実施した。介入前後に，表面筋電図評価を行った。介入前の表面筋電図検査では，両僧帽筋の他の筋には，随意活動はみられなかった**(図9a)**。右肘屈曲用電極は右僧帽筋に，右肘伸展用電極は左僧帽筋に設置して開始した**(図10)**。第6回終了後の表面筋電図検査で，右上腕二頭筋の随意収縮を確認し**(図9b)**，その後は右上腕二頭筋活動による右上肢HAL®を実施した。右全10回介入後には，右上腕二頭筋の随意収縮が可能となった。左上肢HAL®も同様に実施し，介入後には両上腕二頭筋の随意収縮がみられ，10m程度の普通型車椅子自走が，ゆっくりとではあるが可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

●考察

高位頚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年前に柔道で頚椎脱臼骨折(C5/6)を受傷。慢性期頚髄損傷(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。

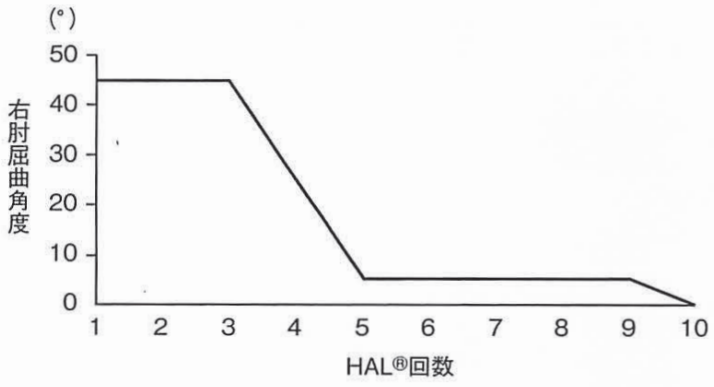
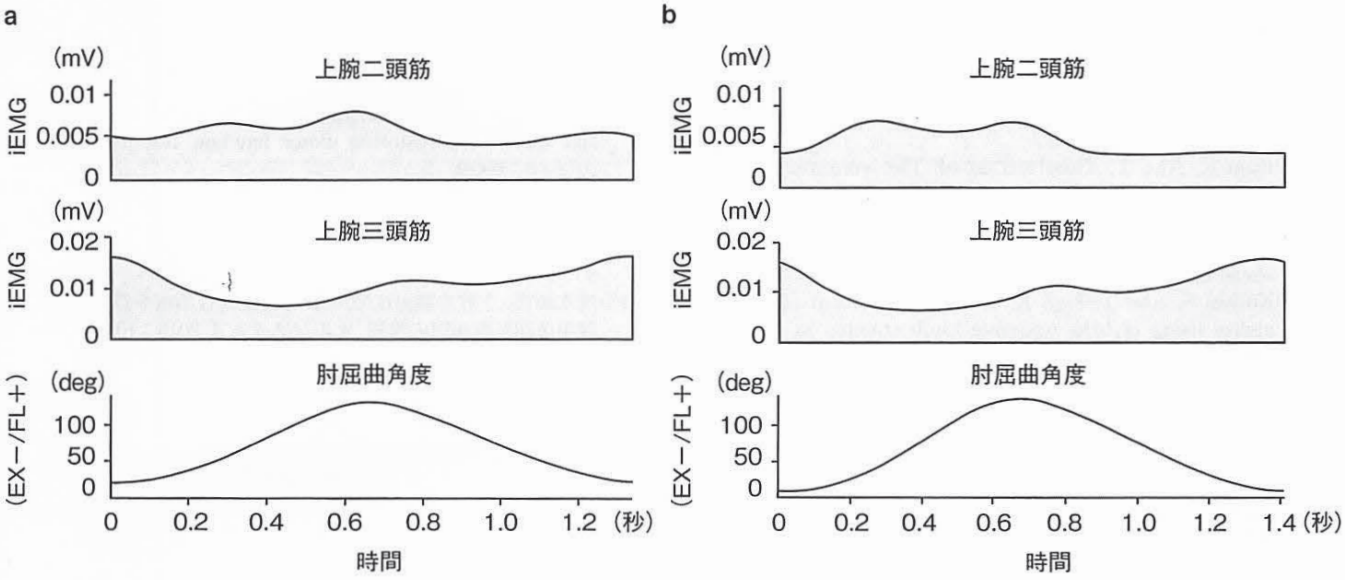


図13 【症例3】HAL®介入前後の表面筋電図検査

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。特に高位頚髄損傷では，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需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。

文　献

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）滑水如代．上肢単関節HALによる機能回復治療を行ったC4頚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.

一般演題 24

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

渡邉大貴[1] **丸島愛樹**[2,3] **上野友之**[4] **門根秀樹**[5] **廣瀬聖一郎**[6] **畫田佳世**[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．

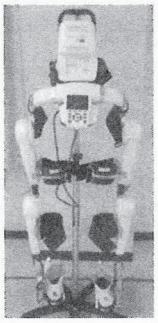


図 1

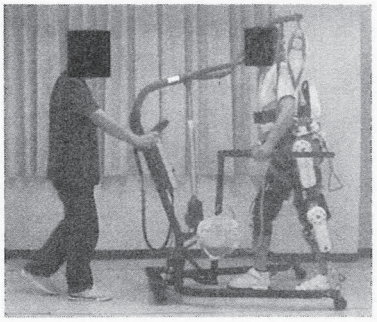


図 2

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° → 4.5°，左−7.6° → 4.6°，立脚中期の膝関節伸展角度は右−8.1° → −6.8°，左 6.7° → −9.4° 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 ± 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

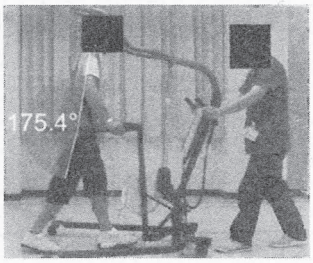


図 4

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

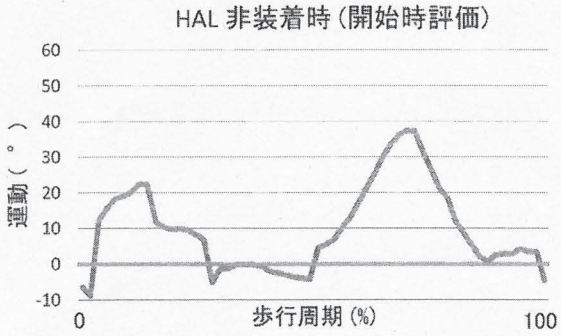


図 5. HAL 治療開始前の左膝関節角度

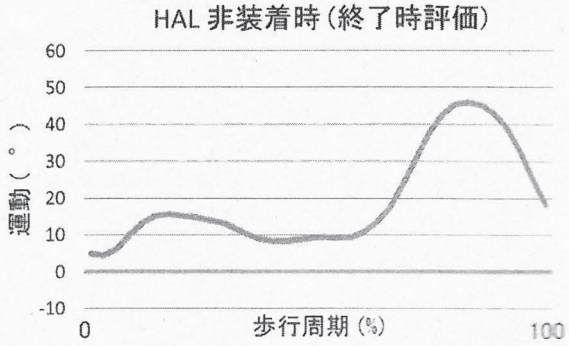


図 6. HAL 治療終了後の左膝関節角度

【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[6]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

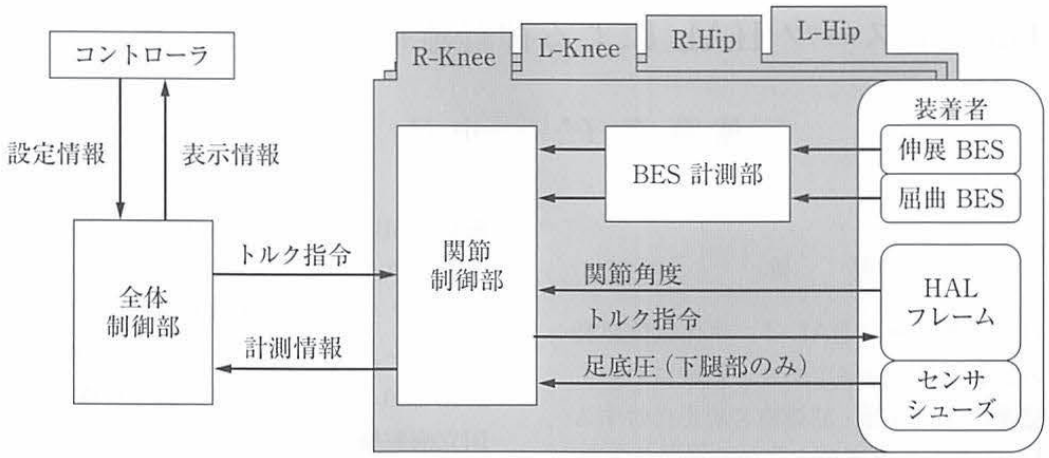
ロボットスーツ HAL（以下 HAL）は，筑波大学山海嘉之教授が，Cybernetics，Mechatronics，Informatics を融合したサイバニクス（Cybernics）に基づいて開発した生体電位駆動型の装着型ロボットである[1]．2015 年 11 月 25 日に医療機器として製造販売承認を取得し，2016 年 4 月 25 日に世界で初めて一般の公的医療保険の償還価格が決定した．現時点で保険適応となる対象疾患は緩徐進行性の神経・筋難病である脊髄性筋萎縮症（SMA），球脊髄性筋萎縮症（SBMA），筋萎縮性側索硬化症（ALS），シャルコー・マリー・トゥース病（CMT），遠位型ミオパチー，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（cybernic 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（cybernic 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（cybernic 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 の重さを感じること

* 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，Cybernic 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（cybernic treatment）と，山海と中島は表現している（図2）[4]．

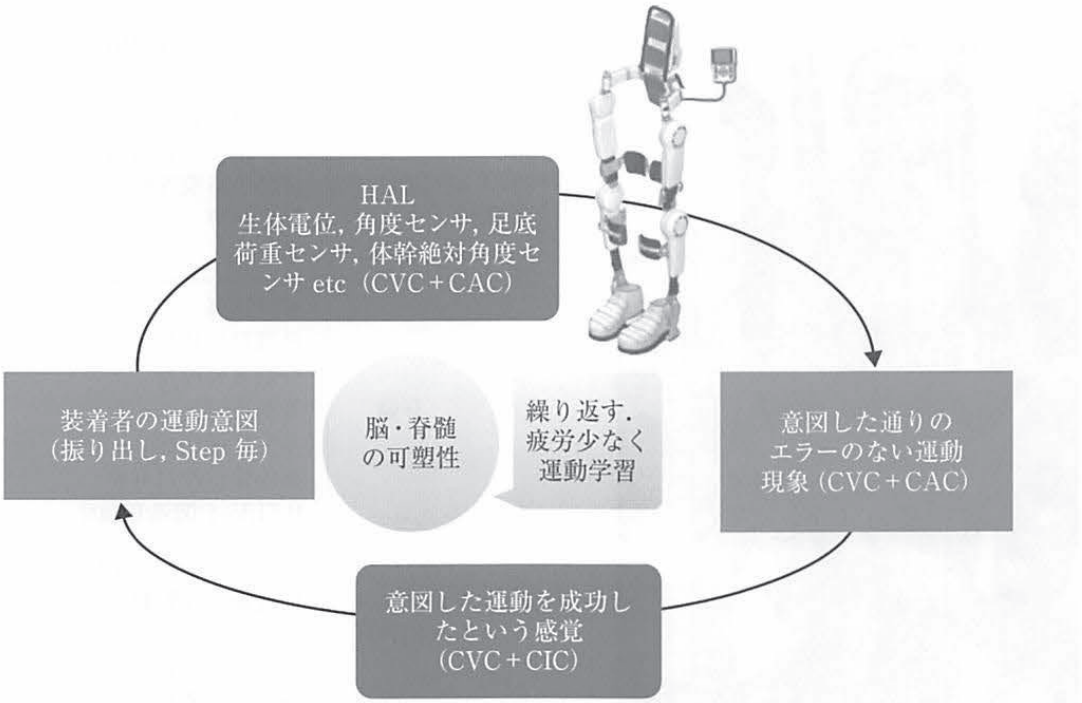
NCY-3001試験（治験）の概要

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

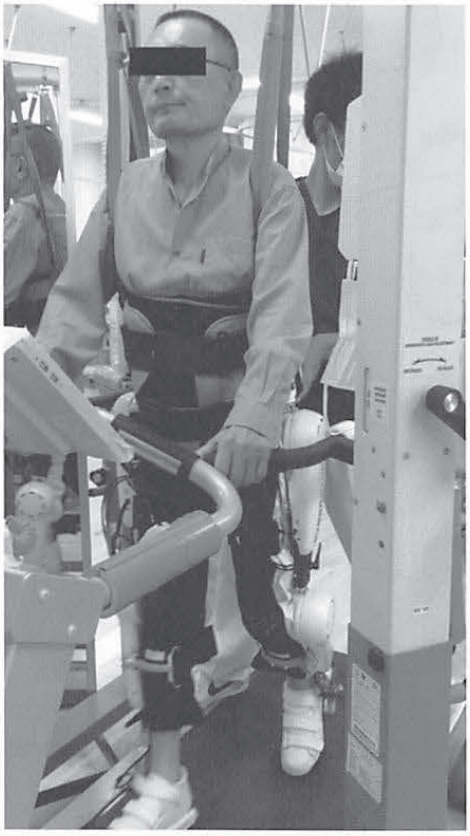
HAL 医療用下肢タイプを臨床利用する際には正しい使用法で患者に合った調整を行う必要がある．このため，まず HAL の使用を開始する前に，取り扱う担当者は全員，CYBERDYNE 社が実施する安全使用講習を修了する必要がある．HAL の適正使用の観点から治療の責任者は医師であり，担当する医師が安全使用講習を修了することは必要条件である[5]．

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際



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

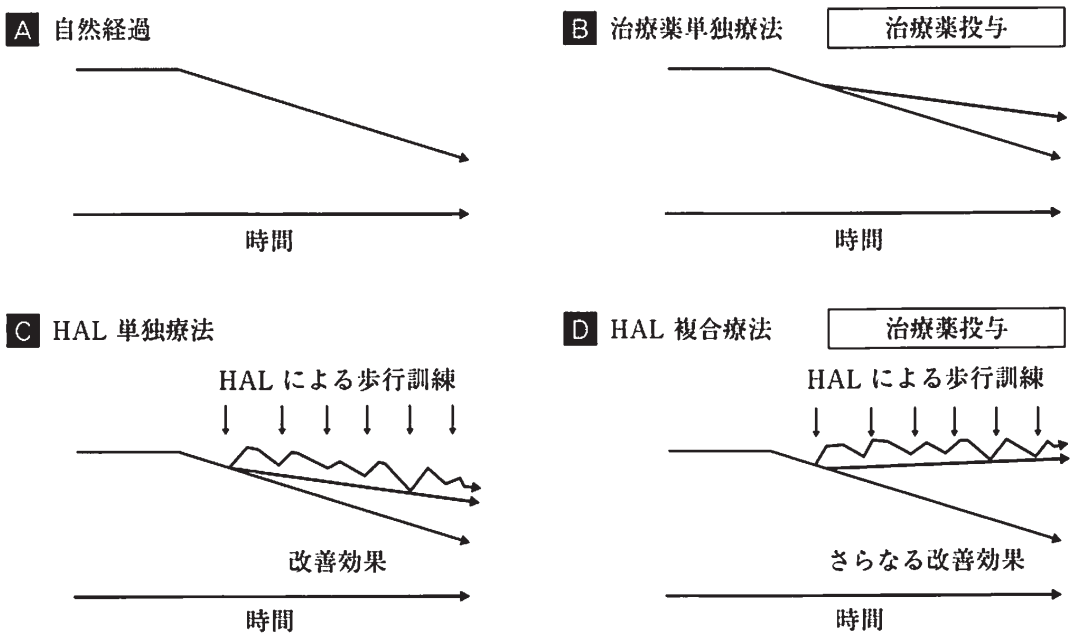
主な病変部位	原因疾患
脳	脳血管障害 パーキンソン病関連疾患 脊髄小脳変性症 脳性麻痺 水頭症
脊髄	脊髄損傷 後縦靱帯骨化症 脊髄血管障害 脊髄炎 多発性硬化症 家族性痙性対麻痺 HTLV-1関連脊髄症
末梢神経	ギラン・バレー症候群 慢性炎症性脱髄性多発神経炎 シャルコー・マリー・トゥース病 筋萎縮性側索硬化症 脊髄性筋萎縮症
筋肉	多発筋炎・皮膚筋炎 筋ジストロフィー 先天性ミオパチー 遠位型ミオパチー

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[11]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ンスキッピング治療，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

臨床評価　44巻4号　2017

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 (cybernics) 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

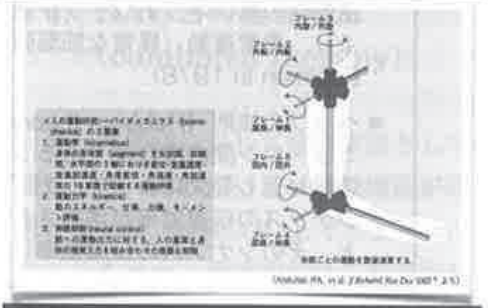
随意運動障害の治療は非常に重要ですが，今まであまり研究されてきませんでした（Fig. 1）．現代の脳神経科学を基礎に，新たな理論を取り入れ，方法を開発していこうと，サイバニクスを取り入れたわけです．HALは装着者の運動意図に

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(Cybernics)

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（Cybernic treatment）

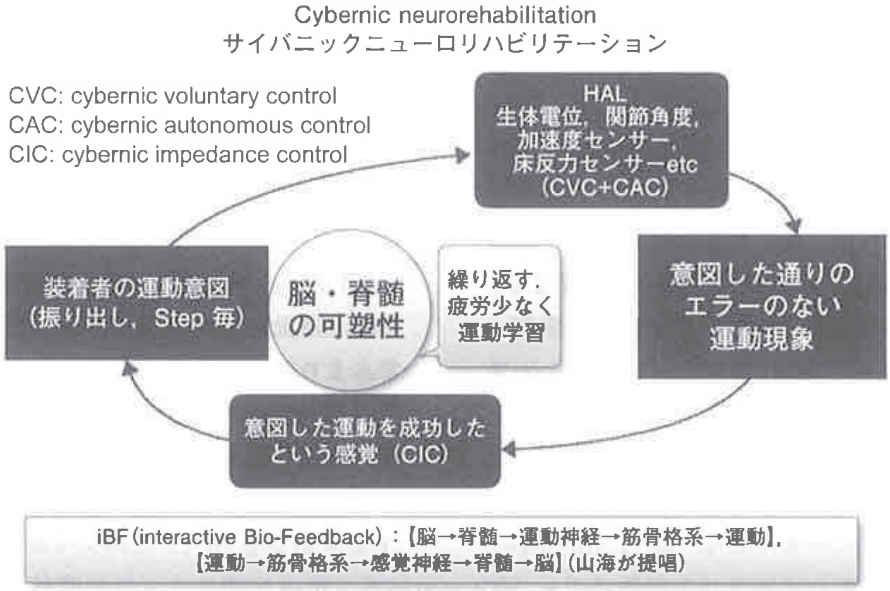
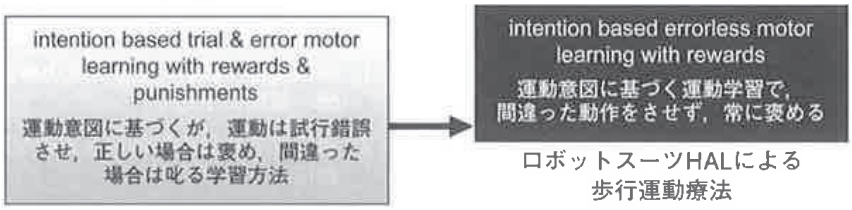


Table 1　Motor learning　運動学習

＊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）．
＊ヘッブの法則（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増強される．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とこうなってしまうのです．もう1つは「ヘッブの法則」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）

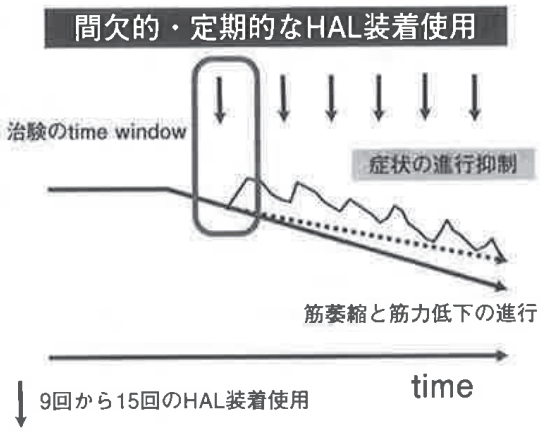
進行性難病に対して原因療法として医薬品を開発しても，それだけでは運動機能が改善するとは思いません．同時にHALでニューロリハビリテーションを行う，最終的にはこれを合わせて複合療法（combined therapy）として効果を高めることを考えています．球脊髄性筋萎縮症（spinal-bulbar

*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，京都府立医大病院，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（サイバーダイン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を使っていただ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回以上使っていただ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う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．それで傷害をう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いう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性がある．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

＊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（cybernics）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（cybernic voluntary control），CAC：サイバニック自律制御（cybernic autonomous control），CIC：サイバニックインピーダンス制御（cybernic 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 mylopathy：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

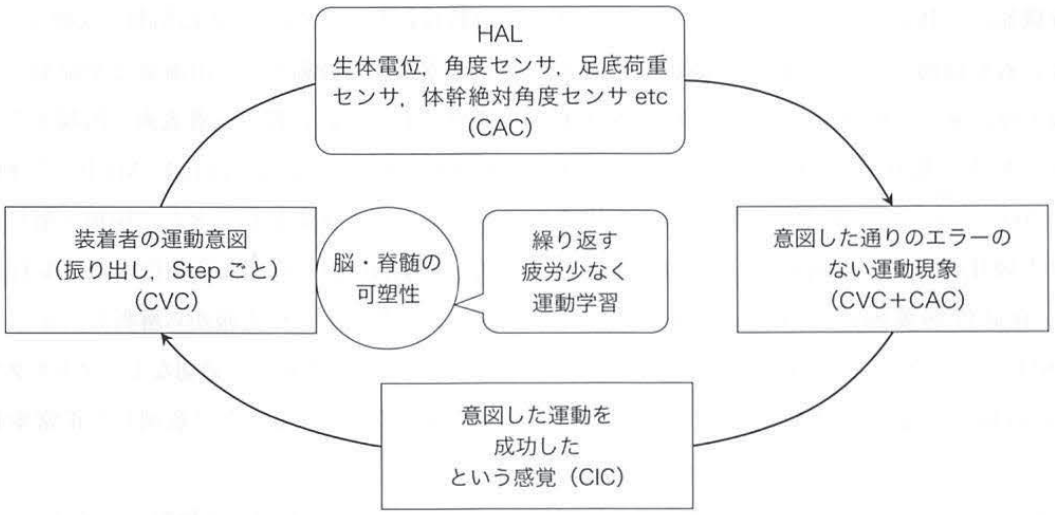


図1 サイバニクス治療(cybernic treatment)の機序

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材と経験を基にして，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，

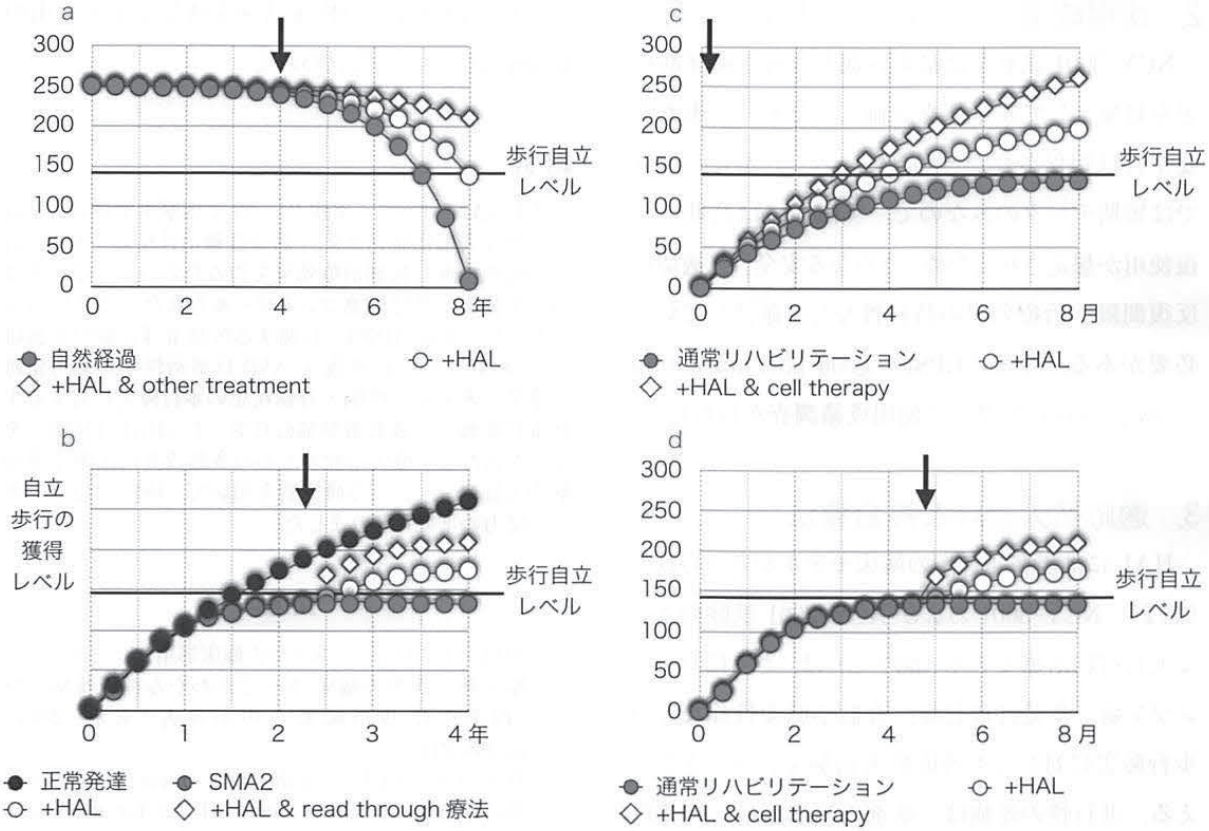


図2　サイバニクス治療を使った臨床モデルの想定図

↓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