

博士論文

歩行自立が困難な脳卒中者に対する
ハイブリッドアシスト付き歩行支援ロボットを用いた
新たなリハビリテーション戦略の探求

令和6年9月

広島大学大学院人間社会科学研究科

人間総合科学プログラム

瀧 慎伍

目次

第1章 序論

1-1 背景	2
1-2 先行研究の概要	6
1-3 本論文の問題意識	20
1-4 本論文の目的	20
1-5 本論文の構成	21

第2章 ハイブリッドアシスト付き歩行支援ロボットを用いた歩行トレーニングが脳卒中者の歩行自立度に与える影響 —無作為化比較試験を対象としたシステマティックレビュー— (研究1)

2-1 はじめに	23
2-2 方法	24
2-3 結果	32
2-4 考察	39

第3章 ハイブリッドアシスト付き歩行支援ロボットを用いた歩行トレーニングの効果に影響する脳卒中者の特徴 —過去起点コホート研究— (研究2)

3-1 はじめに	41
3-2 方法	41
3-3 結果	44
3-4 考察	50

第4章 脳卒中者に対する反復末梢磁気刺激とハイブリッドアシスト付き歩行支援ロボットの複合的介入の効果 —過去起点コホート研究— (研究3)

4-1 はじめに	52
4-2 方法	56
4-3 結果	58
4-4 考察	64

第5章 総括

5-1 各研究の要約	66
5-2 学術的貢献	67
5-3 実践的貢献	68
5-4 本研究の限界	69
5-5 今後の展望	70
謝辞.....	72
参考文献.....	73

第1章 序論

要旨

脳卒中者の歩行自立度の改善は、退院後の生活を送る上で重要な課題である。加えて、脳卒中の罹患率は高齢者に多く、超高齢社会が進む本邦においても医療・介護に大きな影響を与えることが懸念される。歩行自立度の改善を目的とした従来のリハビリテーションでは、長下肢装具などの下肢装具が使用されてきた。一方で、近年は歩行支援ロボットを用いた歩行トレーニングも普及してきており、その効果に関するエビデンスが報告されている。しかし、歩行支援ロボットの種類や特徴は多岐にわたり、対象者の選択基準は明確にされていない。また、臨床の現場では歩行支援ロボットを用いた歩行トレーニングの効果に影響する特徴をもつ脳卒中者が存在し、歩行自立が困難な患者に遭遇する。そのため、その特徴を明らかにし新たなリハビリテーション戦略を構築する必要がある。そこで、本論文では特徴的な制御機構を有するハイブリッドアシスト付き歩行支援ロボットに注目し、歩行自立が困難な脳卒中者に対するハイブリッドロボットを用いた新たなリハビリテーション戦略の探求を目的とする。

1-1 背景

本邦は、深刻な超高齢社会に陥っている。総務省統計局が2022年に公表している「人口推計」によると、本邦の総人口は12年連続で減少しており、15歳未満および生産年齢にあたる15～64歳の割合は2022年に過去最低値を示している。その一方で、総人口に占める65歳以上の割合は毎年増加しているとともに、2022年には過去最高値を示している（総務省統計局2022）

（図1-1）。超高齢社会の進行は、医療・介護人材の不足や社会保障制度の財政の不足といった医療・介護分野に影響を与えている。

超高齢社会に陥っている本邦において、脳卒中は高齢者に多く発症し今後の増加が懸念される疾患である。脳卒中は、脳の一部の血流が失われたときに起こり、脳内の細胞が血液から必要な酸素と栄養を得ることができず、細胞が死に至る疾患である。その結果、脳に永続的なダメージを与え、長期的な障害を引き起こし、死に至ることさえある。脳卒中の病型は発症機序により虚血性脳卒中と出血性脳卒中の大きく2種類に分けることができ、発症部位や発症機序によりさらに細分化される（図1-2）。脳卒中の発症時年齢は脳梗塞75.6歳、脳出血70.6歳であるとされる（脳卒中データベース）（図1-3）。

脳卒中は、重度の後遺症やそれに伴う要介護状態といった身体に対し重大な影響を与える点で問題視されている。脳卒中の後遺症には、運動障害や感覚障害、言語障害、摂食・嚥下障害、注意機能障害や遂行機能障害などの高次脳機能障害があり、発症部位や程度により症状の種類や重症度が異なるとされる。これらの後遺症が重度となることで、セルフケアなどの日常生活動作

（Activity of daily living（ADL））に支障をきたし、他者からの介護を必要とする状態（要介護状態）に至る。厚生労働省の調査によると、要介護状態に至る主な原因疾患の第2位は脳卒中であり、介護度が重度とされる要介護4、5に至る原因疾患の第1位である（厚生労働省、2022）

（表1-1）。

脳卒中者が退院後の生活を送る上で大きな課題となるのは、歩行自立度の低下である。前述した後遺症のうち運動障害や感覚障害は脳卒中者の64%でみられる（Patel et al., 2006）。運動障害は歩行などの身体活動に影響し（Cho et al., 2014）、急性期脳卒中者の半数以上が歩行機能の低下による歩行自立度の低下をきたす（Jørgensen et al., 1995）。また、歩行自立度の改善が得られても監視下での外出に制限される（Lord et al., 2005）。脳卒中者の歩行自立度の改善は、セルフケアや社会参加型のライフスタイルを維持するために不可欠である（Von et al., 2006）。

以上のことから、脳卒中者の増加は介護認定者数の増加を招き、それは社会保障給付費の増加に直結する。その結果、社会保障制度の財政の不足による入院期間の短縮や社会保障サービス・介護者不足等に影響を与えるため問題視されている。そして、脳卒中者の歩行自立度の改善はその者の人生だけでなく、医療・介護現場にも大きな影響を与えるため重要な課題である。

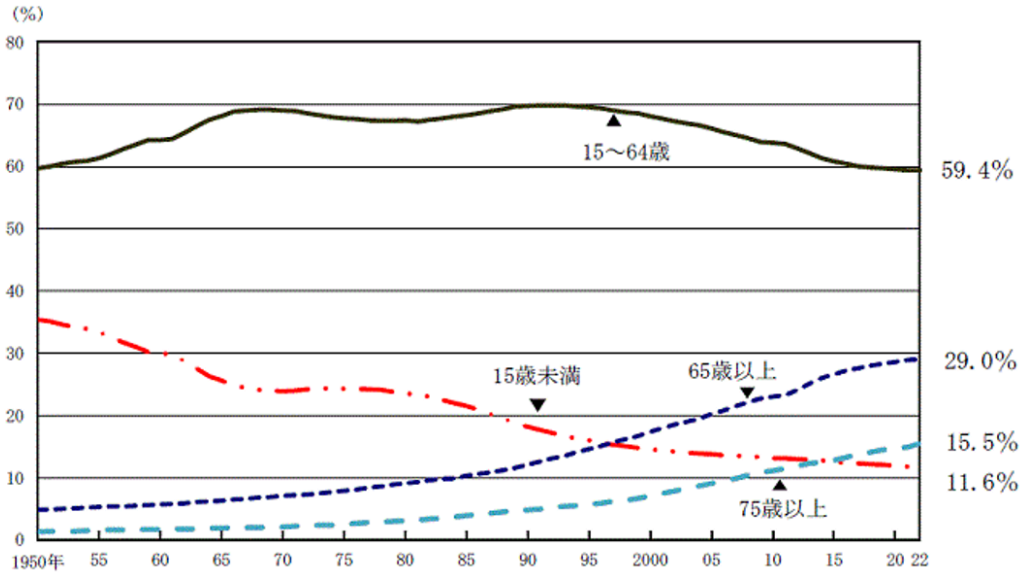


図 1-1 年齢区分別人口の割合の推移 (1950年～2022年)

総務省統計局

人口推計 (2022年 (令和4年) 10月1日現在) 結果の要約

<https://www.stat.go.jp/data/jinsui/2022np/index.html>

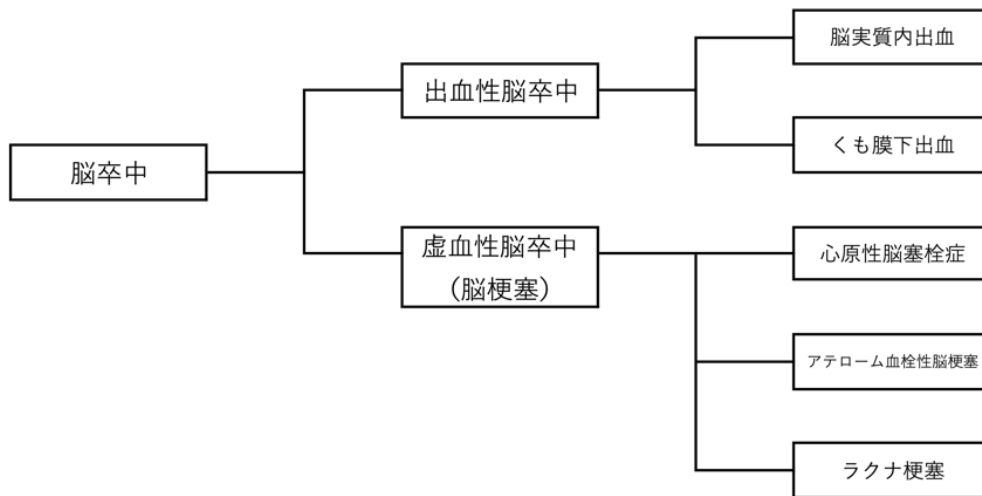


図 1-2 脳卒中の病型分類

一般社団法人 日本脳卒中学会

<https://www.jsts.gr.jp/common/overview.html>

(閲覧日 2024年3月22日)

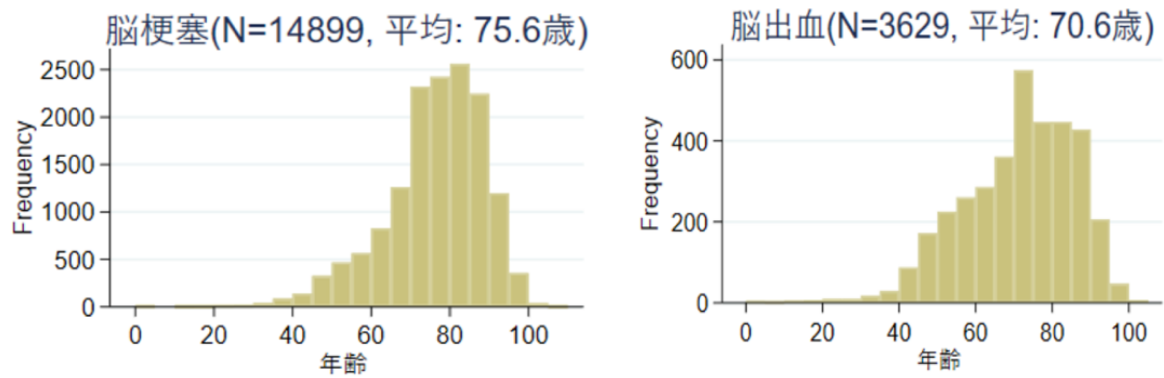


図 1-3 発症時年齢 (2022 年)

日本脳卒中データバンク

日本脳卒中データバンク報告書 2022 年

https://strokedatabank.ncvc.go.jp/f12kQnRl/wp-content/uploads/日本脳卒中データバンク報告書 2022年_FIX.pdf

(閲覧日 2024 年 1 月 25 日)

表 1-1 現在の要介護度別にみた介護が必要となった主な原因（上位3位）

（単位：%）

2022(令和4)年

現在の介護度	第1位		第2位		第3位	
総数	認知症	16.6	脳血管疾患（脳卒中）	16.1	骨折・転倒	13.9
要支援	関節疾患	19.3	高齢による衰弱	17.4	骨折・転倒	16.1
要支援1	高齢による衰弱	19.5	関節疾患	18.7	骨折・転倒	12.2
要支援2	関節疾患	19.8	骨折・転倒	19.6	高齢による衰弱	15.5
要介護	認知症	23.6	脳血管疾患（脳卒中）	19.0	骨折・転倒	13.0
要介護1	認知症	26.4	脳血管疾患（脳卒中）	14.5	骨折・転倒	13.1
要介護2	認知症	23.6	脳血管疾患（脳卒中）	17.5	骨折・転倒	11.0
要介護3	認知症	25.3	脳血管疾患（脳卒中）	19.6	骨折・転倒	12.8
要介護4	脳血管疾患（脳卒中）	28.0	骨折・転倒	18.7	認知症	14.4
要介護5	脳血管疾患（脳卒中）	26.3	認知症	23.1	骨折・転倒	11.3

注:「現在の介護度」とは、2022(令和4)年6月の要介護度をいう。

厚生労働省

IV介護の状況

出展：<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-tyosa/k-tyosa22/dl/05.pdf>

1-2 先行研究の概要

1-2-1 ヒトの発達による歩行の獲得

歩行の自立とは他者の介助がなく、一人で歩くことができる状態である。歩行の自立を判断する指標としてリハビリテーションの分野では、日常生活動作の評価法である **Functional Independence Measure (FIM)** や脳卒中者の歩行自立度を評価する **Functional Ambulation Category (FAC)** が使用されている。FIM では 50m を介助なく補助具を使用して歩くことができれば「修正自立」とし、補助具なく歩くことができれば「完全自立」と判定される。また FAC では、15m 程度の平地を自立して歩くことができれば「平地歩行自立」とし、不整地、階段、斜面を問わず、自立して歩行が可能であれば「歩行自立」と判定される。つまりいずれの評価も、歩行の自立の判定はある一定の距離を介助なく歩けることが基準となっている。したがって、これらの指標を基準とするならば、歩行の自立は他者の介助なく一人で歩けることであるといえる。

しかしながら、歩行の自立は上記指標のように単純ではなく、多くの要素を考慮し判断をしている。歩行の自立の判定要素 (図 1-4) として、2つの自立に関連する要素と、1つの要因に関連する要素がある。運動能力 (体力要素) 的自立には、筋力や持久力、知覚、協調性・バランスの要素が関連する。認知能力的自立には、視力・聴覚障害や高次脳機能等の要素が関連する。さらに歩行能力要因には、歩幅・歩調や速度、歩行パターンなどの要素が関連している。歩行の自立には、これらの要素を考慮し、歩行条件・自立性生活範囲を決定することが望ましいとしている (植松ら, 2005)。これらの要素の中でも、歩行能力要因は高度な神経機構により制御される構造ではあるが、ヒトの発達の段階で自然に獲得していくものである。

独立二足歩行は乳児が多様な姿勢を介し、一定の年齢に達すると獲得するとされ、4つの時期を経ると報告されている。乳児期は寝返り、座位、四つ這い、立位などの多様な姿勢を介し、直立での移動である独立二足歩行 (独立歩行) の獲得に至る。乳児が最初の独立歩行を見せる年齢は、9.27 から 14.89 ヶ月齢の幅をもち (Adolph, 1995)、それまでに (1) 原始歩行期、(2) 姿勢制御発達期、(3) 独立歩行の開始期を経て、(4) 成人型歩行期へ移行していく。(Taga, 1997)。

(1) 原始歩行期では、身体を支えて立たせた状態で、リズム生成系が原始歩行の基本パターンを生成する。腰、膝、足首の動きは同期しており、動的自由度の凍結 (freezing) といわれる。この時期は姿勢制御系が未発達なため、ほとんどリズム生成系に影響しないとされる。

(2) 姿勢制御発達期では、姿勢制御系が発達し、伸筋と屈筋の同時興奮によって静的な姿勢の保持を行う時期である。関節角の自由度を凍結することで立位姿勢の安定性を獲得し、静的自由度の凍結といわれる。この時期は、姿勢制御系の発達を優先するためリズム生成系は抑制され、原始歩行は消失する。

(3) 独立歩行の開始期では、リズム生成系と姿勢制御系が相互に作用し始める時期である。姿勢制御系が姿勢を確保しながら、徐々にリズム生成系が姿勢制御系を抑制していくことで、関節角の自由度が解放され独立歩行が現れる時期である。(2) の時期で凍結された静的自由度が解放される (静的自由度の解放 (freeing))。

(4) 成人型歩行期は、(3) までの時点で獲得された独立歩行が正常歩行に移行していく時期である。(3) の時期ではまだ動的自由度の凍結により腰、膝、足首の動きは同期しており、タイミングよく地面を蹴ることができないため小刻み歩幅である。しかし、(2) の時期より同期

された腰，膝，足首の動きを解除することで，各関節の動きが次第に独立していき，複雑な筋活動パターンをもつ成人型の歩行へ移行していく（動的自由度の分化）．これらは複雑な神経機構で制御されており，次項でそれらの神経機構を述べていく．

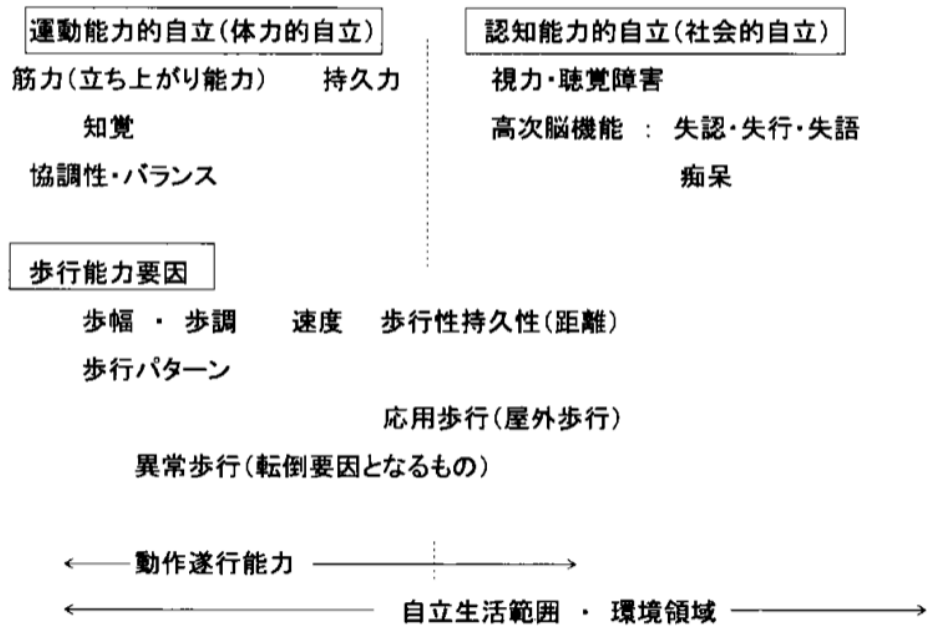


図 1-4 歩行の自立の判定要素（植松ら, 2005 を引用）

1-2-2 自立した歩行を実現する歩行パターンを生成する神経機構

我々の自動的でリズムカルな歩行パターンは、脊髄内にある周期的な筋活動を発生させる機構により生成されると考えられている。この機構は中枢パターン発生器（central pattern generator (CPG)）と呼ばれ、中枢からの指令もしくは末梢からの感覚入力がなくとも活動し、歩行中の筋活動の基本的なパターンの発生に大きな役割を担っているとされる。CPGが作動することにより屈筋・伸筋に作用する運動神経細胞が興奮し、歩行が実行される。このようにCPGは自動的に歩行運動を遂行することを可能にするが、その一方で必要に応じて上位中枢からの入力や末梢からの感覚情報により、調整されるとも考えられている。

歩行に関係する上位中枢は人類が二足歩行を獲得する過程において発達し、大きく3つのプロセスに分けて考えられている（高草木, 2007）。その3つとは、CPGを制御し歩行開始と速度調整に関わる脳幹、感覚情報を受けて歩行運動の調整に関わる小脳、視覚情報をもとに踏み出しの位置の定位などに関わる大脳皮質である。以下に3つのプロセスについて解説する。

1つ目の脳幹には歩行を誘発する機能が存在する（Davis et al., 1996）。中脳歩行誘発野（midbrain locomotor region (MLR)）はその一つであり、歩行開始に関与し、脊髄に対して遠心性に出力する。また、視床下部にも視床下部歩行誘発野（subthalamic locomotor region (SLR)）が存在し、各歩行誘発野からの出力がCPGなどの歩行パターンの生成系や筋緊張制御系を駆動して歩行を誘発する。筋緊張制御系は筋緊張の促通系と抑制系があり、延髄網様体路を介して脊髄内の介在細胞や運動細胞に作用し、骨格筋の収縮に寄与することで筋緊張を調整する（図 1-5）。

2つ目の小脳は感覚器からのフィードバックに応じたタイミングや強度の微調整に関わると考えられている。小脳には背側脊髄小脳路を介し関節覚（角度や位置）等の体性感覚と腹側脊髄小脳路を介しCPGの活動に関する情報が入力（フィードバック）される。そして、入力されたそれらの情報を統合することで大脳皮質内の運動関連領域で企画された動作と実際の動作との誤差が補正される。加えて、小脳虫部では姿勢バランスの調整、小脳半球中間部は立脚と遊脚の位相、小脳半球外側部は視覚誘導性の運動調整に関与する。

3つ目の大脳皮質は視覚情報をもとに運動を制御すると考えられている。大脳皮質は視覚情報から得られた障害物の情報をワーキングメモリとして貯蔵し、それらの情報をもとに運動を制御すると考えられている。また、大脳皮質は歩行の発動系にも関与していると考えられており、体性感覚や視覚・聴覚情報等を統合する頭頂葉、歩行の企画・準備に関与する運動前野や補足運動野、随意運動の指令を出す一次運動野がその役割を担っている（Mihara et al., 2012）（図 1-6）。このように脊髄から大脳皮質までの多くかつ複雑な神経系が歩行に関係し、各領域が役割を持ち、ネットワークを構築することで協調的な歩行システムが成立している。

歩行時の脳活動は、歩行速度や環境に応じて変化する。先行研究では、健常人のトレッドミル上での歩行時において、一次運動野の内側と補足運動野を中心とした大脳皮質の活動が上昇することを報告している（Miyai et al., 2001）。その順序として、歩行の準備期から補足運動野が先行して活動し、トレッドミルの加速時に、運動前野や前頭前野の活動および一次感覚運動野の活動がみられる。特に速い速度の歩行や走行でみられるが、障害物を回避するような場合でも運動前野や前頭前野の活動がみられる。また定常速度での歩行を続けると大脳皮質の活動は感覚運動野に収束し、全般的な大脳皮質の活動は低下する（Suzuki et al., 2004; Suzuki et al., 2008）。したが

って、歩行開始や速度変化などの環境変化への適応的調整には前頭葉領域が関与し、定常速度での自動的な歩行には、CPGを含む皮質下レベルの制御がより重要となると示唆されている。以上のように、人間は基本となる自動的でリズムカルな歩行を脳幹やCPGが制御し、外部環境の変化への対応や随意的な歩行を大脳皮質-基底核-視床ループが制御することで、歩行を階層的に制御し、高度な歩行を実現し、自立した歩行を獲得している。

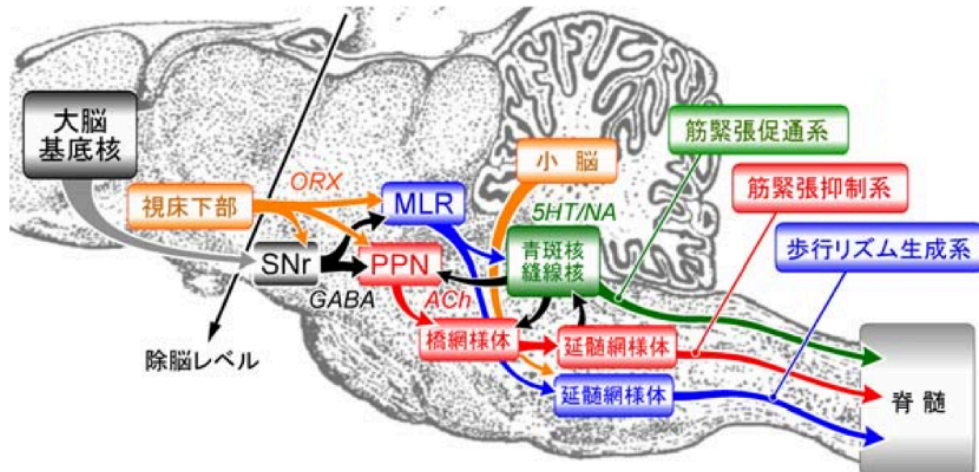


図 1-5 筋緊張制御系と歩行制御の神経機構（高草木, 2007 より引用）

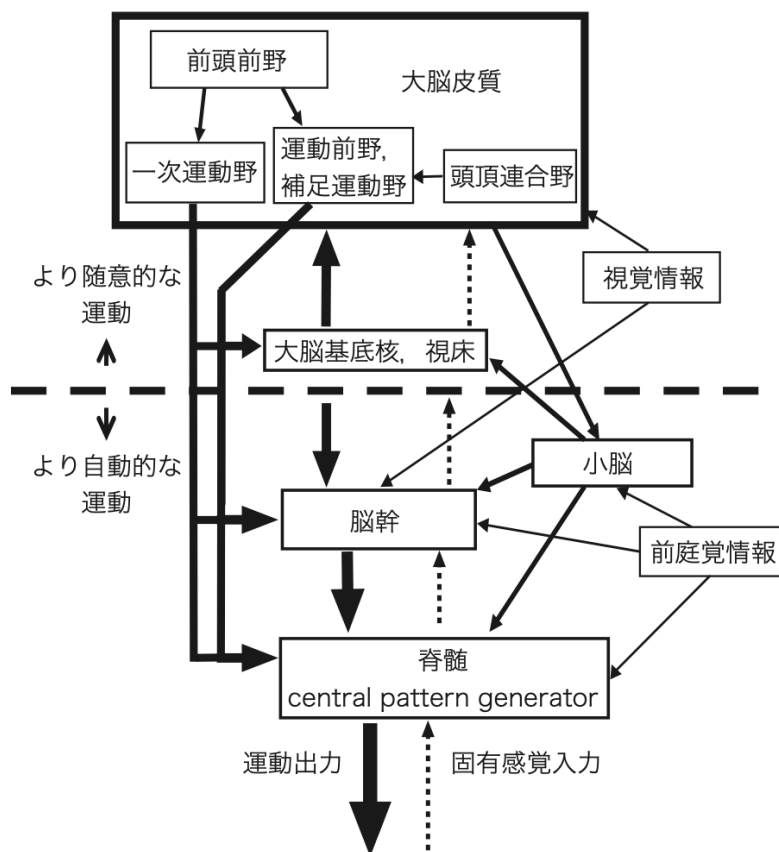


図 1-6 歩行・姿勢制御に関わる神経機構（Mihara et al., 2012 より改変して引用）

1-2-3 脳卒中者の歩行自立度の低下のメカニズム

随意的な歩行に必要な四肢の随意運動は皮質脊髄路と呼ばれる錐体路系が主の経路となっている。皮質脊髄路は一次運動野から下降し、放線冠、内包後脚、中脳大脳脚、橋底部を通過し延髄錐体に至る。そして、皮質脊髄路は延髄錐体で同側に下行する前皮質脊髄路と錐体交差した後に反対側へ下行する外側皮質脊髄路に分かれ、同側および反対側の脊髄前角細胞に至る長い神経線維である。前皮質脊髄路は主に同側の体幹筋を制御し、外側皮質脊髄路は主に四肢の筋を制御するとされている。

運動麻痺は錐体路上の損傷により随意運動に障害をきたした結果とされている。脳卒中者の多くは錐体路の損傷により片側優位の中枢性運動麻痺を呈し、筋緊張および運動パターンの異常に伴う筋出力低下を特徴とする随意運動の機能低下をきたす(久保田, 2007)。中枢性運動麻痺の特徴である筋出力低下と巧緻性の欠如のメカニズムについてモデル(望月, 2007)(図 1-7)で示す。健常者の場合、筋出力を発揮する際には複数の一次運動野の運動ニューロンの神経活動が脊髄運動ニューロンにて加算され、最終的に主動筋と拮抗筋に同程度の神経活動が伝わるため、協調的な収縮を得ることができる(図 1-7A)。一方で、脳卒中者でみられる中枢性運動麻痺では、脳卒中により一次運動野の運動ニューロンからの神経活動の一部が欠損し(黒線部分)、その結果脊髄運動ニューロンの興奮性が変化し、筋レベルでは主動筋と拮抗筋の収縮のバランスが崩れ、随意運動が阻害され(図 1-7B)、運動麻痺が出現する。片側優位の運動麻痺を呈する脳卒中者の多くは大腦と小脳を仕切るように存在する小脳テントのより大腦側(テント上)の病変を呈しており、随意運動に加えて歩行に関連する内外部の情報の統合や歩行の準備・プログラムの生成、運動指令の発令等の領域も影響を受けることで歩行障害を呈する。

歩行では錐体外路系が姿勢制御に重要な役割を果たす。上記の錐体路系とは別の経路に錐体外路系と呼ばれる経路があり、網様体脊髄路や前庭脊髄路が該当する。前述したように脳幹の中脳や橋は歩行パターンを生成するが、延髄網様体はそれらの基盤となる筋緊張や姿勢変化を生成するとされる(Habaguchi et al., 2002; Drew et al., 1990)。延髄網様体には大腦皮質からの豊富な投射を受けており、網様体脊髄路を介して体幹・四肢の筋緊張や姿勢変化を制御していると考えられている。加えて、前庭脊髄路は外側前庭神経核から起始し、内耳の前庭器官からの情報に基づき、姿勢変化に対し抗重力筋(四肢の伸筋)を興奮させることで姿勢制御に寄与している(Lund et al., 1968; Grillner et al., 1970)。錐体外路系による姿勢変化や筋緊張の制御が歩行の安定性に関与しており、脳卒中が好発する内包や被殻といったテント上病変では、しばしば錐体路系と同時に錐体外路系も損傷を受けることがあり、伸張反射(筋が急激に伸ばされた(伸張)際にダメージを避けるために筋肉を収縮して保護する無意識の反応(反射))の亢進により異常な筋緊張が生じる痙性や姿勢制御の障害も併発するとされる。

これまで述べてきた歩行パターンの生成機構や錐体路系による随意運動の制御、錐体外路系による姿勢変化や筋緊張の制御のいずれかが障害を受けることで歩行自立度の低下をきたすと考えられる。脳卒中が好発する内包や被殻といったテント上病変では、錐体路系に障害を受けるため病変側とは対側の運動麻痺が出現し、いわゆる片麻痺歩行と呼ばれる正常歩行とは逸脱した非対称性の歩行を呈し、錐体外路系の障害を併発することで痙性や姿勢制御も歩行に影響をきたす。また、小脳や脳幹といったテント下の病変では、失調症状と呼ばれる筋緊張の調整に障害を呈

し、姿勢制御の異常や歩行パターンの逸脱といった症状を呈する。これらの症状は、歩行自立度の低下をきたす要因となる。

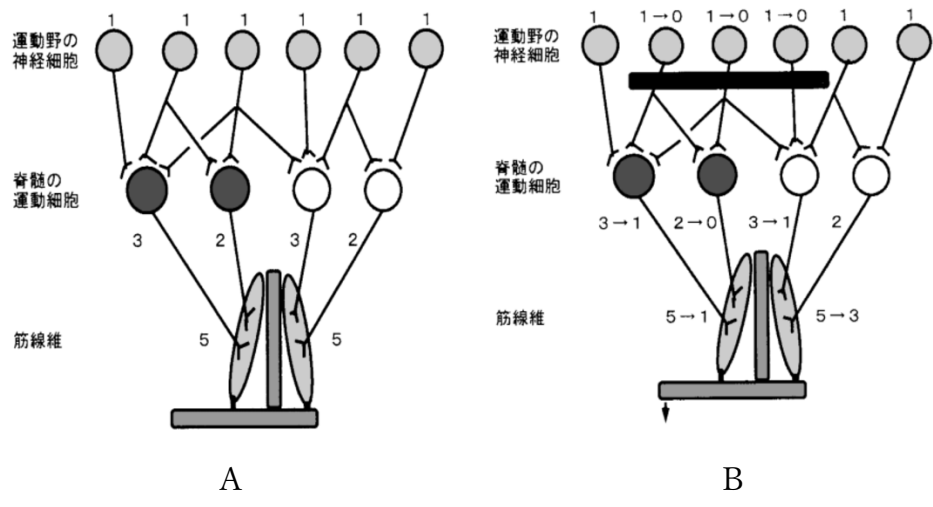


図 1-7 中枢性運動麻痺のモデル図 (望月, 2007 を改変して引用)

1-2-4 脳卒中者の歩行自立度の改善に関わる神経機構の回復メカニズム

脳卒中者の歩行自立度の改善に関わる神経機構の回復に脳の「可塑性」が関与する。脳の「可塑性」は“脳卒中などにより損傷した部位以外の部位が損傷した部位の脳機能を代替すること”

(小山, 2015) とされる。サルを使った先行研究では、体性感覚野領域の可塑性について特定の手指への集中的な課題により、その手指に関わる体性感覚野領域の拡大と別の手指の領域の縮小が観察されたと報告されている (Jenkins et al., 1990) 。また、一次運動野については、手指や前腕への課題により一次運動野の手指・前腕領域の拡大が観察されたと報告されている (Nude et al., 1996) 。また、人を対象とした研究では、慢性脳卒中者の覚醒時の健側上肢の使用を制約し、患側上肢を使用するようなりハビリテーション (現在の非麻痺側上肢抑制療法 (constraint-induced movement therapy)) を実施した前後での運動誘発電位を観察した結果、その振幅の増大と電位を発生する大脳皮質領域が拡大したと報告されている (Liepert et al., 1998) 。

脳の可塑性は長期にわたる新たな神経ネットワークの構築によるものであるとされている。新たな神経ネットワークの構築に不可欠であるシナプス結合の可塑性では、正常では利用されていないシナプス連絡の顕在化 (unmasking) による機能回復と軸索の神経側芽形成 (sprouting) による修復と考えられている (Kass et al., 1991; 川平ら, 1995) 。Unmasking は通常抑制されている神経細胞同士が神経伝導路として働く作用である。この現象は神経損傷により神経細胞同士の抑制が減弱し、シナプスの伝導効率が向上することで顕在化する。この作用は神経損傷直後から数時間で発現するとされる。一方で Sprouting は神経細胞が損傷された際に新たな神経路を形成しネットワークを構築する現象とされる。この現象は神経細胞が損傷した際にその近傍の軸索から神経側芽が生じて起こるとされ、損傷後 2 週間後から始まり、1 ヶ月前後が最も発生数が高いとされる。これらの 2 つの現象が新しい神経ネットワークを構築し、運動に関連する領域の可塑性が高められることにより、随意的な歩行に影響を与える下肢の運動麻痺の回復に繋がると考えられている。

1-2-5 歩行自立度の改善を目的とした運動療法

これまで述べてきたように、脳の可塑性には運動が重要であり、運動 (トレーニング) には 3 つの原則があり、その中に特異性の原則がある。トレーニングの 3 原則には過負荷の原則、可塑性の原則、特異性の原則があり、Roux の法則 (Roux, 1895) に基づいて発展した考え方だとしている (船渡, 2011) 。その中でも特異性の原則について、人間の身体は、その身体にかかる要求やストレスに応じて特別に適応するというものであると述べられている (Pearson et al., 2000) 。つまり特定の運動能力を向上させるためには、その運動に即した課題を実施することが必要であり、歩行自立度の改善を図るためには、歩行トレーニングが必要である。

脳卒中者の歩行トレーニングでは、集中的かつ反復可能な課題指向型のトレーニングが推奨されている。神経回路の形成強化に重要とされるシナプスの結合の可塑性 (神経の可塑性) には、Hebb 則と呼ばれる原則がある。本原則では、ある細胞間で、繰り返しあるいは絶え間なく刺激を受けることにより、成長過程あるいは代謝変化が一方あるいは両方の細胞に起こり、細胞間の伝導効率が增加する (Hebb, 1949) とされ、集中的かつ反復的な課題の重要性が古くから言われている。脳卒中の治療指針である「脳卒中治療ガイドライン 2021」 (ガイドライン 2021) でも、頻回な歩行トレーニングやトレッドミルを使用した歩行トレーニングについて、妥当性が高

く、無作為化比較試験（Randomized Controlled Trial（RCT））などによる高いエビデンス（推奨度 A，エビデンスレベル高）を示している（表 1-2）（日本脳卒中学会 脳卒中ガイドライン委員会, 2021）。これらのトレーニングは課題指向型アプローチと呼ばれ，“集中トレーニング，可変練習，断続的なフィードバックを含む運動学習と運動制御の原則を適用する，高度に個別化された対象者中心のリハビリテーションアプローチを反復した課題（Almhdawi et al., 2016）”と定義されている。運動学習は“巧みな課題遂行の能力を永続する変化に導くような実践あるいは経験に関係する一連の過程”とされ，脳の可塑性に重要な過程である。課題指向型アプローチの効果を検討したメタアナリシス（French et al., 2016）では，標準的な訓練と比較し，6分間歩行テストで測定した歩行距離や FAC，立位バランス，ファンクショナルリーチ距離，各種の指標をまとめた下肢機能を，を改善させることが報告されている。また，他の先行研究では上肢への課題指向型アプローチを意識したトレーニングを実施した結果，両側の海馬，感覚野，運動野に両側対称な灰白質の質量の増加を認めたと報告しており（Gauthier et al., 2008），脳の可塑性が得られたことを示唆している。以上のことから，集中的かつ反復可能な課題指向型のトレーニングである課題指向型アプローチは，神経の可塑性および脳の可塑性を得るために効果的であるといえる。

課題指向型アプローチには，適切な補助によって得られる運動・感覚刺激による適切な運動制御が重要である。リハビリテーション効果は運動出力の結果で得られる感覚入力に影響を受けるとされ，適切な運動出力により得られる感覚入力の反復が適切な運動出力の定着を促し，適切な運動制御に繋がることを示している。前述した運動学習の過程では，内部モデルと呼ばれる運動制御モデル説が提唱されている。内部モデルはある運動を企図した際の脳内で計画される適切な運動出力を調整する過程とされ，順モデルと逆モデルに区別される。順モデルは一次運動野から筋肉に送信された運動司令の遠心性コピーから運動の結果（感覚フィードバック）を予測する運動制御モデル（Wolpert, 1996）である。一方で逆モデルは望ましい運動結果から，それを実現するために必要な運動指令を計算する運動制御モデル（Kawato, 1987）とされる。そして，適切な運動・感覚刺激による適切な運動制御を得るためには，リハビリテーション指導者の適切な補助が重要であると感覚運動制御モデル（図 1-8）で示されている（Reinkensmeyer et al., 2004）。以上のことから，適切な補助による適切な運動制御に基づいた運動学習が課題指向型アプローチによる脳の可塑性を得るために重要である。

臨床現場において運動麻痺を有する脳卒中者への標準的なリハビリテーション（ニューロリハビリテーション）として，下肢装具を使用した歩行トレーニングが推奨されている。これまで述べてきた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，評価方法，治療法はニューロリハビリテーションという分野で確立されており（道面, 2013），脳卒中者の標準的なリハビリテーションとなりつつある。ニューロリハビリテーション分野での脳卒中者への歩行トレーニングでは，下肢装具のうち膝や足関節の機能を補完・代替し適切な補助を提供する目的で長下肢装具（図 1-9）が多く使用されている。長下肢装具の効果については，膝・足関節の固定または制動により，（1）発症早期からの立位・歩行練習による ADL の改善（Sato et al., 2022），（2）関節の固定による静的立位バランスの向上（Ota et al., 2019），（3）歩行時の左右非対称性の改善（Boudarham et al., 2013），（4）麻痺側下肢の筋活動の促進（大鹿ら, 2017），（5）倒立振り運動によるエネルギーコスト

の軽減 (Kuo et al., 2007) の 5 つ効果が報告されている。また、ガイドライン 2021 でも表 1-3 に示すようにエビデンスが公表されており、下肢装具を使用した歩行トレーニングが推奨されている。

その一方で、長下肢装具を使用した歩行にはいくつかの課題がある。長下肢装具を使用した歩行トレーニングは徒手的な介助で行うため、(1) 運動量の提供に関する限界 (De Leon et al., 1998)、(2) 介助者側の因子による影響 (高島ら, 2017)、(3) 関節自由度の制限等の課題が報告されている。(1) 運動量については、先行研究で神経損傷後の残存神経回路の結合性に影響を与える (Murphy et al., 2009; Edgerton et al., 2004) とされ、歩数の量が多いほど運動能力の改善に繋がる (De Leon et al., 1998) ことが報告されている。しかし、臨床場面において徒手的な介助歩行で提供できる運動量に限界がある。(2) 介助者側の要因については理学療法士としての経験年数が挙げられており、正常運動出力へ導くための理学療法士の補助技能についての課題が示されている。(3) 関節自由度の制限については、下肢の支持性 (体重を支える力、安定性) を得ることを目的とした膝や足関節の固定または制動により、関節運動の自由度は制限され、いわゆる正常歩行とは異なる歩容となる課題がある。その課題を解決する策として、歩行支援ロボットの普及が進んできている。

表 1-2 推奨される歩行障害に対する歩行訓練

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none">1.歩行機能を改善させるために、頻回な歩行訓練を行うことが勧められる (推奨度 A, エビデンスレベル高)2.亜急性期において、バイオフィードバックを含む電気機器を用いた訓練や部分免荷トレッドミル訓練を行うことは妥当である (推奨度 B, エビデンスレベル高)3.歩行可能な発症後早期脳卒中患者に対して、歩行速度や耐久性を改善するためにトレッドミル訓練を行うことが勧められる (推奨度 A, エビデンス レベル高)4.歩行ができない発症後 3 ヶ月以内の脳卒中患者に対して、歩行補助ロボットを用いた歩行訓練を行うことは妥当である (推奨度 B, エビデンスレベル中)5.下垂足を呈する脳卒中患者に対して、歩行機能を改善するために機能的電気刺激を行うことは妥当である (推奨度 B, エビデンスレベル高) |
|---|

(脳卒中治療ガイドライン 2021 を改変して引用)

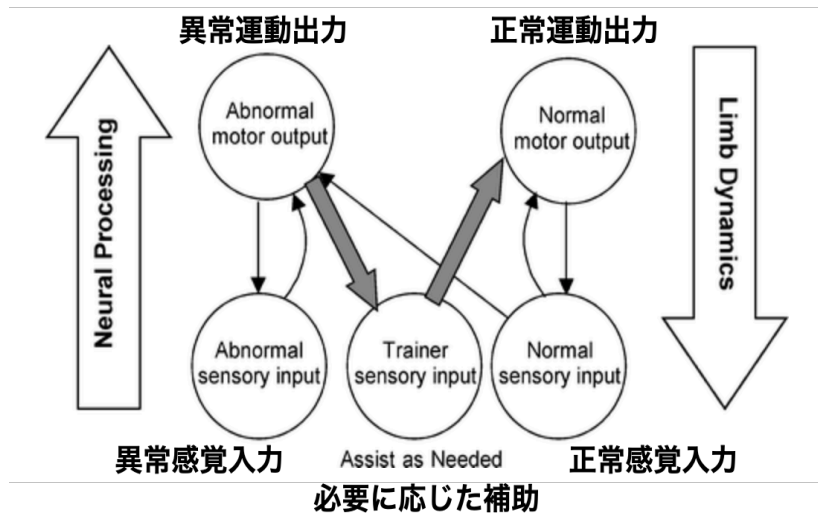


図 1-8 感覚運動制御モデル (Reinkensmeyer, 2004 を改変して引用)



図 1-9 長下肢装具
日本支援工学理学療法学会 (2021)
「長下肢装具」

出展 : <https://www.jptsat.jspt.or.jp/useful-information/useful-information-708/>
(閲覧日 2024 年 1 月 25 日)

表 1-3 推奨される歩行障害に対する装具療法

- 1.脳卒中片麻痺で膝伸展筋筋力もしくは股関節周囲筋筋力が十分でない患者に対して、歩行機能を訓練するために長下肢装具を使用することは妥当である。
(推奨度 B, エビデンスレベル低)
- 2.脳卒中片麻痺で内反尖足がある者に対して、歩行機能を改善させるために短下肢装具を使用することは妥当である (推奨度 B, エビデンスレベル高)

(脳卒中治療ガイドライン 2021 を改変して引用)

1-2-6 ハイブリッドアシスト付き歩行支援ロボットを用いた歩行トレーニングの有効性

リハビリテーション分野における歩行支援ロボットはロボット系治療器具の人間装着型ロボットに分類される。経済産業省のロボット政策研究会では、「センサー」、「知能・制御系」および「駆動系」の3つの要素技術があるものを「ロボット」と定義している。リハビリテーション分野で使用されるロボットには「ロボット系治療器具」という呼称を用いており、(1) 人間装着型ロボット、(2) 生活支援ロボット、(3) 遠隔操作ロボットの3つに分類している。その中でも歩行支援ロボットは、人間装着ロボットに分類され(陳, 2018)、立位での実践的な歩行機能の回復を目的とした装置であり、体幹の姿勢保持と両下肢の駆動機構をもつものが多いとされる(榊ら, 2006)。

歩行支援ロボットは End-effector system (エンドエフェクタシステム) (図 1-10) と Exoskeleton system (外骨格型システム) (図 1-11) の2つのシステムに大別される。エンドエフェクタシステムは、四肢の最も遠位部に作用して運動を発生させる構造となっており、関節を固定するフレームはなく、四肢の動きはフットプレートとハンドルを使用して生成される(Freivogel et al., 2008; Hesse et al., 2010; Hesse, 2000)。一方で外骨格型システムは、ロボットと装着者の関節の運動軸と運動面を揃えるための外骨格フレームがあり、各関節は事前にプログラムされた軌道を使用して誘導される構造となっている(Chen et al., 2013)。

歩行支援ロボットは様々な特徴を有し、これを用いた歩行トレーニングは神経可塑性を高める。歩行支援ロボットの特徴として、(1) 発症早期からの歩行練習が安全に実施できる(Schröder J et al., 2019)、(2) 関節の自由度の調整が可能であるため、正常歩行に近い歩容を引き出すことができる(Kawamoto et al., 2013)、(3) 制御された反復的で課題特異的な刺激を与えることができる(Baronchelli et al., 2021)、(4) 定量的なフィードバックを与えることができる(Chen et al., 2013)、(5) 再現性が高く介助者側の因子の影響を受け難い点が挙げられる。脳卒中者を対象とした歩行支援ロボットに関するシステムティックレビュー(Mehrholz et al., 2017)では、歩行支援ロボットを用いた反復歩行運動が神経の可塑性を高めると報告されている。加えて、ガイドライン 2021でも歩行が困難な脳卒中者に対する歩行支援ロボットの使用は妥当であり、観察研究などによる強いエビデンスがある(推奨度 B, エビデンスレベル中)と公表している(日本脳卒中学会 脳卒中ガイドライン委員会, 2021)。以上のことから、これらの特徴をもつ歩行支援ロボットは装着者に反復的で課題特異的な刺激と定量的な感覚入力を与え、神経可塑性を高めることができると考えられる。

歩行支援ロボットの一種である Hybrid Assistive Limb®は、唯一のハイブリッドアシスト付き歩行支援ロボット(ハイブリッドロボット)である。Hybrid Assistive Limb®(HAL®)(CYBERDYNE 株式会社)は人が装着することにより身体機能を補助、拡張、改善することを目的とした装着型のロボットである。その独自の特徴は、装着者の意思に基づいた動きをロボットの動きに変化させることができる随意制御機構である(山海ら, 2017)。これは人が身体を動かす際に脳から神経を介し、筋肉へと伝わる生体電位信号(Bio-electrical Signals (BES))と呼ばれる電氣的な信号を皮膚表面から生体センサーで読み取ることで実現される。HAL®はその基本的な原理をそのままに、その用途に合わせ、(1) 下肢タイプ、(2) 単関節タイプ、(3) 腰タイプの3つに分類される。その中でも(1) 下肢タイプが歩行支援ロボットに該当し、外骨格型システムに分類され、2種類のタイプがある。2種類のタイプとは後述する保険診療が認めら

れる疾患に対し使用する医療用下肢タイプと医療用と同様の機能を有し非保険診療下で使用する自立支援用下肢タイプ（図 1-12）である。加えて、この歩行支援ロボットの特徴は、前述した随意制御と内蔵されたプログラムに基づく自動制御の 2 つの制御機構を組み合わせた（ハイブリッドな）アシスト機構を有する点である。従来の歩行支援ロボットは内蔵されたプログラム内の動作に基づき、装着者の意思は考慮されないため、装着者は受動的なアシストを受けていた。一方、HAL®では生体電位信号を読み取り、装着者自身の意思に基づく能動的なアシストを受けることができる。この特徴を有する歩行支援ロボットは HAL®のみであり、HAL®は現存する唯一のハイブリッドロボットといえる。

ハイブリッドロボットは歩行自立度の改善に対し有効とされている。現在、ハイブリッドロボットである HAL®の医療用下肢タイプは、8 つの緩徐進行性の神経・筋疾患（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）に有効性が認められ、保険診療が可能となっている。上記疾患に対し、1クール5週間で計9回（1回あたり装着脱を含めた60分の歩行トレーニング）としたプロトコルで実施をすることで、2分間での歩行距離やケイデンスの改善が報告されている（Nakajima et al., 2021）。また、脳卒中者の歩行自立度への効果もいくつか報告されている。その効果とは、脳卒中者の最大および快適歩行速度の向上による社会的有用性（Yoshikawa et al., 2017）や歩行自立度を指標とした実用歩行の獲得（Taki et al., 2020）、その実施可能性（信頼性と安全性）である（Wall et al., 2015）。以上のことから、ハイブリッドロボットを用いた歩行トレーニングは反復的かつ定量的な運動制御による課題指向型のトレーニングを提供し、脳卒中者の歩行自立度の改善の効果とその安全性が示されている。

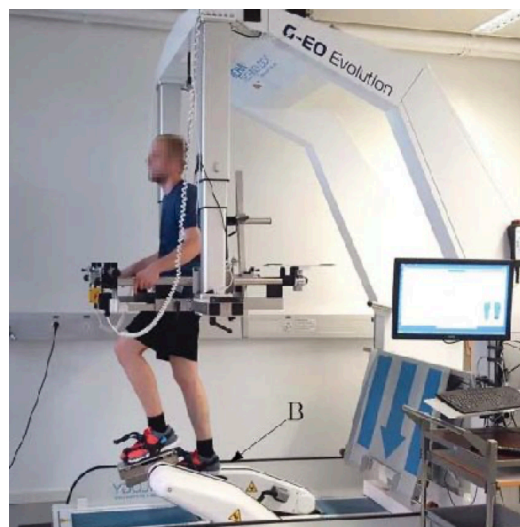


図1-10 G-EO system

Reha Technology AG (2012)

「G-EO system」

出典：https://www.researchgate.net/figure/G-EO-system-end-effector-gait-rehabilitation-robot-with-visual-biofeedback-for-volitional_fig1_308134219

（閲覧日：2024年1月6日）



図 1-11 ウェルウォーク WW-2000

トヨタ自動車株式会社 (1937)

「ウェルウォーク WW-2000」

出典：<https://global.toyota/jp/newsroom/corporate/30609537.html>

(閲覧日：2024年1月6日)



図 1-12 HAL®自立支援用下肢タイプ

CYBERDYNE 株式会社 (2004)

「HAL®自立支援用下肢タイプ Pro (JP モデル)」

出典：<https://www.cyberdyne.jp/products/fl05.html>

(閲覧日：2024年1月6日)

1-3 本論文の問題意識

しかしながら、臨床現場ではハイブリッドロボットを用いた歩行トレーニングでは歩行自立度の改善に効果を示さない脳卒中者に遭遇し、それを解決する新たなリハビリテーション戦略は検討されていない。これまで述べたように、歩行支援ロボットは適切な補助による反復的で課題特異的な刺激と定量的な感覚入力が提供できる点で脳の可塑性を促し、歩行自立度の改善を図れることが期待される。一方で、RCTでは従来の歩行トレーニングと比較して実施直後とその6ヶ月後での歩行能力の変化に差はなかったと報告もされている (Wall et al., 2020)。また、別の研究では重度脳卒中者への早期歩行トレーニングでの使用に関する安全性を示している一方で、歩行能力・歩行自立度に改善を示さなかったと報告されている (Yokota et al., 2023)。このように、歩行自立度の改善が得られない脳卒中者が存在する点で、脳卒中者への歩行支援ロボットを用いたリハビリテーション戦略に関して、新たな視点が必要である。

ハイブリッドロボットを用いた新たなリハビリテーション戦略が探求されていないことで、脳の可塑性を引き出せない可能性がある。脳梗塞発症後のほぼ数週以内には組織的な修復が生じ、この動的再構築の時期には治療的介入に鋭敏に反応する。そのため、適切なリハビリテーションの実施により脳の可塑性への相乗効果の付与が期待されている (Nudo et al., 1996)。これについては、脳梗塞発症後の初期2~3週以内のリハビリテーションによる早期介入が運動野の可塑的再組織化を最大限に引き出すとされている。一方で発症1カ月以後からの遅延介入では手の運動野支配領域の萎縮が生じてしまうことが明らかにされている (Barbay et al., 2006)。つまり、より早期の適切なリハビリテーション戦略による介入が脳の可塑性に相乗効果を与える点で重要であり、新たなリハビリテーション戦略が探求されていないことで発症早期の大切な時期での脳の可塑性を引き出せない可能性がある。

ハイブリッドロボットを用いた新たなリハビリテーション戦略は探求することは、前述した時期での脳の可塑性を最大限に引き出すことができる可能性がある。その結果、歩行自立が困難な脳卒中者の歩行自立度の改善に寄与すると考えられる。以上のことから、ハイブリッドロボットを用いた新たなリハビリテーション戦略を探求することは重要な課題である。

1-4 本論文の目的

本論文の目的である歩行自立が困難な脳卒中者に対するハイブリッドロボットを用いた新たなリハビリテーション戦略の探求には、適切な対象者・治療法の選択のためにハイブリッドロボットの効果に影響を与える脳卒中者の特徴を明らかにする必要がある。現状、ハイブリッドロボットを用いた歩行トレーニングでは適切な対象者・治療法の選択のための適応基準等のプロトコルは確立されておらず、その適応となる対象者の特徴はほとんど検証されていない。つまり、不適応となる特徴も明らかにされていないと言える。過去のシステムティックレビューでも“特定のロボットが効果的に作用する脳卒中者の特徴を特定することに焦点を当てるべき” (Calabro et al., 2021) と警鐘を鳴らしている。

ハイブリッドロボットを用いた歩行トレーニングの適応基準は脳卒中者の歩行自立に影響する因子が関係する可能性がある。今回ハイブリッドロボットを用いた歩行トレーニングの対象となる脳卒中者は、歩行トレーニングの開始時点で多くの場合に歩行ができないもしくは多くの介助を要している。つまり、潜在的に歩行自立度の改善を阻害する特徴をもつといえる。それらの特

徴がハイブリッドロボットを用いた歩行トレーニングの効果に影響する可能性がある。そのため、脳卒中者の歩行自立度に影響する特徴に着目することが、ハイブリッドロボットを用いた歩行トレーニングの適応および不適応となる患者の抽出につながると考えられる。

本論文は、歩行自立が困難な脳卒中者に対するハイブリッドロボットを用いた新たなリハビリテーション戦略の探求を目的とする。歩行自立が困難な脳卒中者に対し、新たなリハビリテーション戦略を創出することで多くの脳卒中者の歩行自立度の改善につながる可能性がある。また、今後深刻化する超高齢社会の中で新たなリハビリテーション戦略の確立により脳卒中者の歩行自立度を改善する可能性を高めることが、医療・介護が抱える問題の解決の一助につながると考えられる。

1-5 本論文の構成

本論文の目的を達成するために、下記の3つの研究課題を設定して検証および検討を行う。本稿の第1章では序論として研究の目的や論文の構成について述べた。第2章ではハイブリッドロボットを用いた歩行トレーニングによる歩行自立度の改善の効果に関するシステマティックレビューを行う。第3章ではハイブリッドロボットを用いた歩行トレーニングの効果に影響する脳卒中者の特徴を明らかにする。第4章ではハイブリッドロボットを用いた歩行トレーニングによる歩行自立度の改善の効果に影響する特徴をもつ脳卒中者を対象とし、ハイブリッドロボットと反復末梢磁気刺激との併用による新たなリハビリテーション戦略の効果について検討する。最後の第5章では3つの研究課題を総括する。

第2章 ハイブリッドアシスト付き歩行支援ロボットを用いた歩行トレーニングが脳卒中者の歩行能力に与える影響 無作為化比較試験を対象としたシステマティックレビュー（研究1）

要旨

研究1では、信頼性の高い研究デザインで実施された論文を対象としたシステマティックレビューを実施し、脳卒中者に対する Hybrid Assistive Limb® (HAL®) を用いた歩行トレーニングの有無と歩行自立度の改善との関連性を示すエビデンスを評価することを目的とした。研究デザインは、無作為化比較試験（Randomized Controlled Trial (RCT)）を対象としたシステマティックレビューであり、PubMed, the Cochrane Library, Physiotherapy Evidence Database (PEDro), Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL)より、対象となる論文を検索した。その結果、特定された308編の論文のうち3編の論文が抽出された。3編の論文は、患者の属性が一貫しておらず、その結論も異なっていた。研究1の結果から、脳卒中者の歩行自立度の改善に対するHAL®の有効性を支持する強力なエビデンスは得られなかった。一方で、ベースライン時の運動麻痺の重症度や歩行自立度がHAL®を用いた歩行トレーニングの効果に影響を与える可能性が示唆された。

Taki S, Iwamoto Y, Imura T, et al. Effects of gait training with the Hybrid Assistive Limb on gait ability in stroke patients: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. J Clin Neurosci. 2022, 101, 186–192.

2-1 はじめに

第1章の本論文の目的として挙げた“歩行自立が困難な脳卒中者に対するハイブリッドアシスト付き歩行支援ロボット（ハイブリッドロボット）を用いた新たなリハビリテーション戦略の探求”を達成する上で、現段階でのハイブリッドロボットを用いた脳卒中者に対するハイブリッドロボットの使用の有無と歩行自立度の改善との関連性を示すことは一つの課題である。これを示すことで、現時点でのハイブリッドロボットを用いた歩行トレーニングの効果に関するエビデンスを評価することに繋がると考えられる。過去に歩行支援ロボットを用いた歩行トレーニングの有無と脳卒中者の歩行自立度の改善との関連性を示すエビデンスをまとめたシステマティックレビュー（Mehrholtz et al., 2017）が報告されている。しかし、そのレビューでは現存する多種多様な歩行支援ロボットを対象としていたため、ハイブリッドロボットである Hybrid Assistive Limb®（HAL®）単独での効果のエビデンスを示すには至っていない。また HAL®を用いた歩行トレーニングの効果についてのシステマティックレビューは1報のみ存在するが（Wall et al., 2015），このレビューの対象となった7編の論文うち無作為化比較試験（Randomized Controlled Trial（RCT））は1編のみであり、他の6編は観察研究であった。加えてバイアスリスクが未評価であったため、信頼性の高い研究によるエビデンスを示すには至っていない。そこで、第2章では脳卒中者に対する HAL®を用いた歩行トレーニングの有無と歩行自立度の改善との関連性を示すエビデンスを評価するため、信頼性の高い研究デザインでかつ、バイアスリスクを十分に評価したシステマティックレビューの実施が必要である。

脳卒中者に対する HAL®を用いた歩行トレーニングの効果については、従来のリハビリテーションと比較して歩行速度や歩行自立度の改善に有効だと報告されている。脳卒中者に対する従来のリハビリテーションでは、前章で述べたように歩行トレーニング時に長下肢装具を使用しており、様々な効果と課題が報告されている（De Leon et al., 1998; 高島ら, 2017）。一方で近年普及が進んでいる歩行支援ロボットについては、長下肢装具の課題を補う特徴をもつ。特に HAL®は随意制御と呼ばれる他の歩行支援ロボットとは異なる歩行支援機構を有するため、HAL®による誘導・サポートにより装着者の意図した動作を意図したタイミングで表現できる点で、正常な歩行運動パターンの回復に寄与するとされている（Kawamoto et al., 2013）。そのため、従来のリハビリテーションと比較し、歩行自立度の改善に有効であると報告されている（Nam et al., 2019）。その他にも回復期において従来の歩行トレーニングのみを受けた脳卒中者と比較し、HAL®を用いた歩行トレーニングを受けた脳卒中者の実用歩行を獲得する割合が有意に高いという報告もされている（Taki et al., 2020）。

一方で脳卒中者に対する HAL®を用いた歩行トレーニングと従来の歩行トレーニングの効果に差がないという報告もある。先行研究では、脳卒中者に対する HAL®を用いた歩行トレーニングは従来の歩行トレーニングと比較し実施直後とその6ヶ月後で歩行能力の変化に差はなかったと報告されている（Wall et al., 2020）。また、別の研究では、6分間歩行試験と最大歩行速度を指標として、脳卒中者に対する HAL®を用いた歩行トレーニングと従来の歩行トレーニングでの効果を比較したところ、最大歩行速度の改善に差はなかったと報告をしている（Watanabe et al., 2021）。つまり、現状では HAL®を用いた歩行トレーニングの効果について研究間で異なった見解を示しており、脳卒中者に対する HAL®を用いた歩行トレーニングの明確な効果やそのエビデンスには疑問の余地がある。

そこで第2章での目的は、信頼性の高い研究デザインである RCT を対象としたシステマティックレビューを実施し、脳卒中者に対する HAL®を用いた歩行トレーニングの有無と歩行自立度の改善との関連性を示すエビデンスを評価することである。加えて、HAL®を用いた歩行トレーニングの効果に影響を及ぼす脳卒中者の集団属性の特徴を探る。本章で現時点での脳卒中者に対するエビデンスを評価することは、適切な対象者および治療法の選択をする際の判断材料となることに繋がり、本論文の目的を達成する上での一助となると考えられる。

2-2 方法

Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)の記述に基づき、システマティックレビューを実施した。研究1の実施にあたり、このプロトコルを University hospital Medical Information Network (UMIN) (登録番号 UMIN000044414)に登録している。

2-2-1 検索手法と選択基準

研究1では、PubMed, the Cochrane Library, Physiotherapy Evidence Database (PEDro), Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL) で掲載された論文を系統的に検索した。対象は各データベースが開設した日から 2021年3月24日までに掲載された論文とした。研究1の目的に合わせて PICO を検討し、各項目を次のように設定した。対象となる患者または状況 (Participants) は stroke とし、介入 (Intervention) は hybrid assisted limb® (HAL®) とし、対照群 (Comparison) は設定せず、アウトカム (Outcome) は gait とし、対象とする研究デザインを RCT とした。そして、すべてのデータベースで、キーワード、Medical Subjects Headings (MeSH) ターム、個々のデータベースによって提案された検索語、Boolean phrases (and, or, or not で結合された用語) を使用して検索した (表 2-1)。さらに、これらの論文の関連文献を同定するために、ハンドサーチによる検索も実施した。

研究1では選択基準と除外基準を次のように設定した。選択基準は、(1) 出血性または虚血性脳卒中と診断された者である、(2) 歩行能力を改善するために HAL®を用いた歩行トレーニングを受けた者である、(3) 対照群は従来の治療を受けている (例: 通常の理学療法、介助による歩行トレーニングなど)、(4) 無作為化比較試験としてデザインされた研究であるの4つを基準とした。また、除外基準は、(1) 対象者がくも膜下出血と診断されている、(2) HAL®と他の治療法やロボットとの併用による有効性を検討した研究 (例: 機能的電気刺激) の2つの基準とした。

表 2-1 出版された論文の検索に使用した各電子データベースの検索手法

2-1-1 PubMed の検索手法

	Query
#1	<p>((((((((((((Stroke[MeSH Terms]) OR (Stroke[Title/Abstract])) OR (Acute Cerebrovascular Accident[Title/Abstract])) OR (apoplectic stroke[Title/Abstract])) OR (apoplexia[Title/Abstract])) OR (apoplexia cerebri[Title/Abstract])) OR (Apoplexy[Title/Abstract])) OR (brain attack[Title/Abstract])) OR (Brain Vascular Accident[Title/Abstract])) OR (cerebral apoplexy[Title/Abstract])) OR (Cerebral Stroke[Title/Abstract])) OR (Cerebrovascular Accident[Title/Abstract])) OR (Cerebrovascular Apoplexy[Title/Abstract])) OR (Cerebrovascular Stroke[Title/Abstract])) OR (CVA[Title/Abstract])</p> <p>((((((((((((((((((((((((((((Brain Infarction[MeSH Terms]) OR (Brain Infarction[Title/Abstract])) OR (Brain Infarctions[Title/Abstract])) OR (Infarction, Brain[Title/Abstract])) OR (Infarctions, Brain[Title/Abstract])) OR (Infarct, Brain[Title/Abstract])) OR (Infarcts, Brain[Title/Abstract])) OR (Anterior Circulation Brain Infarction[Title/Abstract])) OR (Infarction, Brain, Anterior Circulation[Title/Abstract])) OR (Anterior Circulation Infarction, Brain[Title/Abstract])) OR (Infarction, Anterior Circulation, Brain[Title/Abstract])) OR (Brain Infarction, Anterior Circulation[Title/Abstract])) OR (Venous Infarction, Brain[Title/Abstract])) OR (Brain Venous Infarction[Title/Abstract])) OR (Brain Venous Infarctions[Title/Abstract])) OR (Infarction, Brain Venous[Title/Abstract])) OR (Infarctions, Brain Venous[Title/Abstract])) OR (Venous Infarctions, Brain[Title/Abstract])) OR (Brain Infarction, Venous[Title/Abstract])) OR (Brain Infarctions, Venous[Title/Abstract])) OR (Infarction, Venous Brain[Title/Abstract])) OR (Infarctions, Venous Brain[Title/Abstract])) OR (Venous Brain Infarction[Title/Abstract])) OR (Venous Brain Infarctions[Title/Abstract])) OR (Anterior Cerebral Circulation Infarction[Title/Abstract])) OR (Infarction, Anterior Cerebral Circulation[Title/Abstract])) OR (Brain Infarction, Posterior Circulation[Title/Abstract])) OR (Posterior Circulation Infarction, Brain[Title/Abstract])) OR (Posterior Circulation Brain Infarction[Title/Abstract])) OR (Infarction, Brain, Posterior Circulation[Title/Abstract])) OR (Infarction, Posterior Circulation, Brain[Title/Abstract])</p> <p>((((((((((((Intracranial Hemorrhage[MeSH Terms]) OR (Intracranial Hemorrhage[Title/Abstract])) OR (Hemorrhages, Intracranial[Title/Abstract])) OR (Intracranial Hemorrhage[Title/Abstract])) OR (Hemorrhage, Intracranial[Title/Abstract])) OR (Posterior Fossa Hemorrhage[Title/Abstract])) OR (Hemorrhage, Posterior Fossa[Title/Abstract])) OR (Posterior Fossa Hemorrhages[Title/Abstract])) OR (Brain Hemorrhage[Title/Abstract])) OR (Brain Hemorrhages[Title/Abstract])) OR (Hemorrhage, Brain[Title/Abstract])) OR (Hemorrhages, Brain[Title/Abstract])</p>
#2	<p>((((((((((((((((((((((((((((Brain Infarction[MeSH Terms]) OR (Brain Infarction[Title/Abstract])) OR (Brain Infarctions[Title/Abstract])) OR (Infarction, Brain[Title/Abstract])) OR (Infarctions, Brain[Title/Abstract])) OR (Infarct, Brain[Title/Abstract])) OR (Infarcts, Brain[Title/Abstract])) OR (Anterior Circulation Brain Infarction[Title/Abstract])) OR (Infarction, Brain, Anterior Circulation[Title/Abstract])) OR (Anterior Circulation Infarction, Brain[Title/Abstract])) OR (Infarction, Anterior Circulation, Brain[Title/Abstract])) OR (Brain Infarction, Anterior Circulation[Title/Abstract])) OR (Venous Infarction, Brain[Title/Abstract])) OR (Brain Venous Infarction[Title/Abstract])) OR (Brain Venous Infarctions[Title/Abstract])) OR (Infarction, Brain Venous[Title/Abstract])) OR (Infarctions, Brain Venous[Title/Abstract])) OR (Venous Infarctions, Brain[Title/Abstract])) OR (Brain Infarction, Venous[Title/Abstract])) OR (Brain Infarctions, Venous[Title/Abstract])) OR (Infarction, Venous Brain[Title/Abstract])) OR (Infarctions, Venous Brain[Title/Abstract])) OR (Venous Brain Infarction[Title/Abstract])) OR (Venous Brain Infarctions[Title/Abstract])) OR (Anterior Cerebral Circulation Infarction[Title/Abstract])) OR (Infarction, Anterior Cerebral Circulation[Title/Abstract])) OR (Brain Infarction, Posterior Circulation[Title/Abstract])) OR (Posterior Circulation Infarction, Brain[Title/Abstract])) OR (Posterior Circulation Brain Infarction[Title/Abstract])) OR (Infarction, Brain, Posterior Circulation[Title/Abstract])) OR (Infarction, Posterior Circulation, Brain[Title/Abstract])</p> <p>((((((((((((Intracranial Hemorrhage[MeSH Terms]) OR (Intracranial Hemorrhage[Title/Abstract])) OR (Hemorrhages, Intracranial[Title/Abstract])) OR (Intracranial Hemorrhage[Title/Abstract])) OR (Hemorrhage, Intracranial[Title/Abstract])) OR (Posterior Fossa Hemorrhage[Title/Abstract])) OR (Hemorrhage, Posterior Fossa[Title/Abstract])) OR (Posterior Fossa Hemorrhages[Title/Abstract])) OR (Brain Hemorrhage[Title/Abstract])) OR (Brain Hemorrhages[Title/Abstract])) OR (Hemorrhage, Brain[Title/Abstract])) OR (Hemorrhages, Brain[Title/Abstract])</p>
#3	<p>((((((((((((Intracranial Hemorrhage[MeSH Terms]) OR (Intracranial Hemorrhage[Title/Abstract])) OR (Hemorrhages, Intracranial[Title/Abstract])) OR (Intracranial Hemorrhage[Title/Abstract])) OR (Hemorrhage, Intracranial[Title/Abstract])) OR (Posterior Fossa Hemorrhage[Title/Abstract])) OR (Hemorrhage, Posterior Fossa[Title/Abstract])) OR (Posterior Fossa Hemorrhages[Title/Abstract])) OR (Brain Hemorrhage[Title/Abstract])) OR (Brain Hemorrhages[Title/Abstract])) OR (Hemorrhage, Brain[Title/Abstract])) OR (Hemorrhages, Brain[Title/Abstract])</p>
#4	<p>#1 or #2 or #3</p>
#5	<p>((((((((((((exoskeleton device[MeSH Terms]) OR (exoskeleton device[Title/Abstract])) OR (Device, Exoskeleton[Title/Abstract])) OR (Devices, Exoskeleton[Title/Abstract])) OR (Exoskeleton Devices[Title/Abstract])) OR (Robotic Exoskeleton[Title/Abstract])) OR (Exoskeleton, Robotic[Title/Abstract])) OR (Exoskeletons, Robotic[Title/Abstract])) OR (Robotic Exoskeletons[Title/Abstract])</p>

- #6 HAL[Title/Abstract]
- #7 robot[Title/Abstract]
- #8 Hybrid Assistive Lim[Title/Abstract]
- #9 hybrid assistive limb[Title/Abstract]
- #10 Cyborg[Title/Abstract]
- #11 robotics[Title/Abstract]
- #12 ((automation[MeSH Terms]) OR (automation[Title/Abstract])) OR
(automations[Title/Abstract])
((((((((orthotic devices[MeSH Terms]) OR (orthotic devices[Title/Abstract])) OR
(Device, Orthotic[Title/Abstract])) OR (Devices, Orthotic[Title/Abstract])) OR
#13 (Orthotic Device[Title/Abstract])) OR (Orthosis[Title/Abstract])) OR
(Orthoses[Title/Abstract])) OR (Orthoses[Title/Abstract])) OR
(Parapodium[Title/Abstract])) OR (Parapodiums[Title/Abstract]))
- #14 man - machine systems[Title/Abstract]
((((((((((((self - help devices[MeSH Terms]) OR (self - help devices[Title/Abstract]))
OR (Device, Self-Help[Title/Abstract])) OR (Devices, Self-Help[Title/Abstract])) OR
(Self Help Devices[Title/Abstract])) OR (Self-Help Device[Title/Abstract])) OR
#15 (Assistive Technology[Title/Abstract])) OR (Assistive Technologies[Title/Abstract])) OR
(Technologies, Assistive[Title/Abstract])) OR (Technology, Assistive[Title/Abstract]))
OR (Assistive Devices[Title/Abstract])) OR (Assistive Device[Title/Abstract])) OR
(Device, Assistive[Title/Abstract])) OR (Devices, Assistive[Title/Abstract])
((((((((((((Therapy, Computer-Assisted[MeSH Terms]) OR (Therapy, Computer-
Assisted[Title/Abstract])) OR (Therapy, Computer Assisted[Title/Abstract])) OR
(Computer-Assisted Therapy[Title/Abstract])) OR (Computer Assisted
Therapy[Title/Abstract])) OR (Computer-Assisted Therapies[Title/Abstract])) OR
(Therapies, Computer-Assisted[Title/Abstract])) OR (Protocol-Directed Therapy,
Computer-Assisted[Title/Abstract])) OR (Protocol Directed Therapy, Computer
#16 Assisted[Title/Abstract])) OR (Computer-Assisted Protocol-Directed
Therapies[Title/Abstract])) OR (Protocol-Directed Therapies, Computer-
Assisted[Title/Abstract])) OR (Therapies, Computer-Assisted Protocol-
Directed[Title/Abstract])) OR (Therapy, Computer-Assisted Protocol-
Directed[Title/Abstract])) OR (Therapy, Computer Assisted Protocol
Directed[Title/Abstract]))
- #17 electromechanical[Title/Abstract]
- #18 mechanical[Title/Abstract]
- #19 mechanised[Title/Abstract]
- #20 mechanized[Title/Abstract]
- #21 electro - mechanical[Title/Abstract]
- #22 myoelectric[Title/Abstract]
- #23 #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or
#19 or #20 or #21 or #22
- #24 FAC[Title/Abstract]
- #25 Functional Ambulation Categories[Title/Abstract]
- #26 functional ambulation categories[Title/Abstract]
- #27 ((gait[MeSH Terms]) OR (gait[Title/Abstract])) OR (gaits[Title/Abstract])

(((locomotion[MeSH Terms]) OR (Locomotion[Title/Abstract]))) OR (Activities,
#28 Locomotor[Title/Abstract])) OR (Activity, Locomotor[Title/Abstract])) OR (Locomotor
Activities[Title/Abstract])
#29 ((walking[MeSH Terms]) OR (walking[Title/Abstract])) OR
(Ambulation[Title/Abstract])
#30 #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29
#31 #4 and #23 and #30
#32 #4 and #23 and #30

2-1-2 Cochrane Library の検索手法

	Query
#1	MeSH descriptor: [Stroke] explode all trees
#2	MeSH descriptor: [Brain Infarction] explode all trees
#3	MeSH descriptor: [Intracranial Hemorrhages] explode all trees
#4	#1 or #2 or #3
#5	MeSH descriptor: [Exoskeleton Device] explode all trees
#6	(Cyborg):ti,ab,kw
#7	(robot):ti,ab,kw
#8	(robotics):ti,ab,kw
#9	MeSH descriptor: [Automation] explode all trees
#10	MeSH descriptor: [Orthotic Devices] explode all trees
#11	(man - machine systems):ti,ab,kw
#12	MeSH descriptor: [Self-Help Devices] explode all trees
#13	MeSH descriptor: [Therapy, Computer-Assisted] explode all trees
#14	(electromechanical):ti,ab,kw
#15	(mechanical):ti,ab,kw
#16	(mechanised):ti,ab,kw
#17	(mechanized):ti,ab,kw
#18	(electro - mechanical):ti,ab,kw
#19	(myoelectric):ti,ab,kw
#20	(HAL):ti,ab,kw
#21	(hybrid assistive limb):ti,ab,kw
#22	#5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 #20 or #21
#23	MeSH descriptor: [Gait] explode all trees
#24	MeSH descriptor: [Locomotion] explode all trees
#25	MeSH descriptor: [Walking] explode all trees
#26	(functional ambulation categories):ti,ab,kw
#27	(FAC):ti,ab,kw
#28	#23 or #24 or #25 or #26 or #27
#29	#4 and #22 and #28

2-1-3 Physiotherapy Evidence Database (PEDro)の検索手法

	Query
1.Abstract & Title:	robot
2.Therapy:	neurodevelopmental therapy, neurofacilitation
3.Method:	clinical trial
4.When Searching:	Match all search terms (AND)
1.Abstract & Title:	exoskeleton
2.Therapy:	neurodevelopmental therapy, neurofacilitation
3.Method:	clinical trial
4.When Searching:	Match all search terms (AND)
1.Abstract & Title:	hybrid assistive limb
2.Therapy:	neurodevelopmental therapy, neurofacilitation
3.Method:	clinical trial
4.When Searching:	Match all search terms (AND)
1.Abstract & Title:	HAL
2.Therapy:	neurodevelopmental therapy, neurofacilitation
3.Method:	clinical trial
4.When Searching:	Match all search terms (AND)
Combine all	

2-1-4 Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL)の 検索手法

Query

1.hybrid assistive limb or robot or exoskeleton	TX
And	
2.stroke or cerebrovascular accident or cva	TX
And	
3.gait or walking or ambulation or function or locomotion or mobility	TX

2-2-2 対象論文の選択

対象となる論文の選択プロセスをフローチャート（図 2-1）に示す。PubMed, the Cochrane Library, PEDro, CINAHL の各データベースから 2-2-1 に基づき対象となる論文を検索した。次に、検出された論文の適格性を判断するために検出されたすべての論文のタイトルと抄録を、研究責任者と研究協力者の 2 人がスクリーニングした。最初のスクリーニングプロセスは、選択・除外基準に従って関連性がない、または適切ではないすべての研究を除外することにより、論文の量を絞り込むことを目的とした。併せて重複した論文も削除した。次のプロセスでは、タイトルや抄録に基づいて除外されなかった論文の全文コピーを検索し、それらの論文を選択・除外基準と再度照合した。その際、関連するすべての論文の全文版を研究責任者と研究協力者が評価した。論文の選択プロセスでの意見の相違は、話し合いによって解決した。

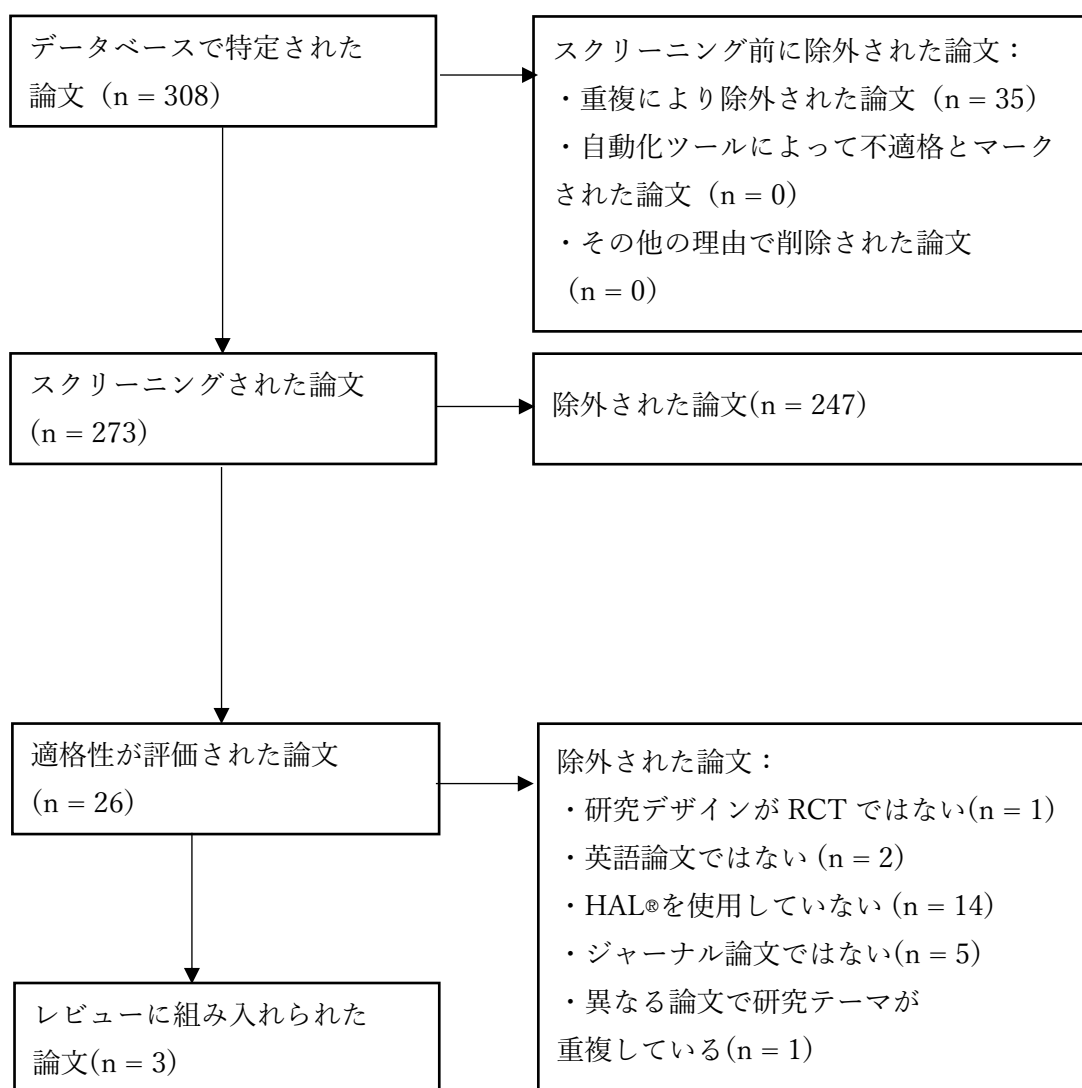


図 2-1 研究 1 のフローチャート

2-2-3 データ抽出プロセス

Microsoft Excel for Mac program (Microsoft 株式会社) を使用してスプレッドシートを作成した。このシートは、参加者や介入方法、アウトカム指標、結果に関するデータを抽出するために使用した。データ抽出では、研究責任者と研究協力者が抽出した論文で報告されている結果について議論・決定した。

2-2-4 バイアスリスクの評価

選択された論文のバイアスリスクは、各論文の信頼性(または内部妥当性)および論文に十分な統計情報が含まれているかどうかを評価した。評価は PEDro スケール (Verhagen et al., 1998) を使用して研究責任者と研究協力者の2名が実施し、評価の結果が一致しない場合は話し合いにより解決した。なお、PEDro スケールは内的妥当性があり、かつ結果を解釈可能にさせるための十分な統計情報を持ち合わせている臨床試験を迅速的に確認するために開発されたチェックリストである。

2-3 結果

2-3-1 研究の選択

2-2-2 の項で述べた研究の選択プロセスに従い、研究1の対象となる論文を選択した(図2-1)。各データベースから308編の論文が検索され、重複により35編の論文が除外されたため273編の論文が一次スクリーニングの対象となった。選択基準・除外基準に基づき一次スクリーニングを行ない247編の論文が除外された。残った26編の論文の全文を確認し、23編の論文を除外した。除外した理由は、(1) 研究デザインがRCTではないため、(2) 英語論文ではないため、(3) HAL®を使用していないため、(4) 原著論文ではないため、(5) 異なる論文で研究テーマが重複しているための5つであった。最終的に研究1には検索された308編の論文のうち、102名が参加した3編の論文が選択された。

2-3-2 研究の特性

選択された3編の論文のサンプルサイズは32~36名で、参加者の平均年齢は55~75歳であった。102名の参加者のうち、82名が介入プロトコルを完了し、42名が通常の歩行トレーニングに加えてHAL®を用いた歩行トレーニングを行い、対象群の40名が通常の歩行トレーニングのみを行った。研究介入を完了した参加者のうち、60.9% (n=50) が男性、39.1% (n=32) が女性であった。3編すべての論文に脳卒中と診断された参加者が含まれており、そのうち42.7% (n=35) は脳出血と診断され、57.3% (n=47) は脳梗塞と診断されていた。また、麻痺側の36.6% (n=30) は患者の右側であり、63.4% (n=52) は左側であった。

選択された3編の論文のうち、2編は脳卒中後の亜急性期(平均で発症後2ヵ月以内)の参加者を含み(Wall et al., 2019; Wall et al., 2020)、もう1編は亜急性期から回復期(平均で発症後4ヵ月以内)の参加者を含んでいた(Watanabe et al., 2014)。研究期間中に報告された脱落者数は4名から10名で、合計20名であった。脱落した理由は、(1) 医学的理由(肺炎や症候性てんかんなど)により歩行トレーニングを継続できなかったため、(2) 介入開始前に歩行能力が選択

基準から逸脱していたため、(3) プロトコル終了前に退院したための3つと報告されていた(表 2-2)

2-3-3 介入プロトコルと設定

HAL®を用いた歩行トレーニングのプロトコルは、選択された3編の論文で少なくとも週3回、4週間実施され、1回あたりのトレーニング時間は20~60分であった。参加者1名あたりの総セッション数は、12回(Watanabe et al., 2014)から16回(Wall et al., 2019; Wall et al., 2020)であった。HAL®の制御モードには、ほとんどの参加者が装着者の生体電位信号(Bio-electrical Signals (BES))を読み取り、装着者の意思のもとで動作支援を制御するCybernetic Voluntary Control (CVC)モードが使用されていた。一方で、BESの検出が困難な参加者に対しては、HAL®専用靴の靴底に取り付けられた圧力センサーから感知された重心移動情報に基づきプログラムされた歩行パターンに従って能動的に足を振り出すCybernetic Autonomous Control (CAC)モードが用いられていた(Kawamoto et al., 2013; Saita et al., 2018)。3編の論文において、HAL®を用いた歩行トレーニングは、Mobile Suspension SystemsとBody Weight Support (BWS)およびトレッドミルを組み合わせて実施された。また、すべてのセッションは、HAL®のライセンスを持つ理学療法士の立会いのもとで実施された(表 2-2)。

2-3-4 バイアスリスクの評価

選択された3つの論文について、PEDroスケールを用いてバイアスリスクを評価した(表 2-3)。3編の論文のうち、1編の論文(Watanabe et al., 2014)ではPEDroスコアが4、残りの2編の論文(Wall et al., 2019; Wall et al., 2020)ではPEDroスコアが5と7であった。

2-3-5 個別研究の結果

選択された3編の論文のすべてにおいて、下肢機能の評価にはFugl Meyer Assessment Lower Extremities (FMA-LE)が用いられ、歩行能力の評価にはFunctional Ambulation Category (FAC)が用いられた(Wall et al., 2019; Wall et al., 2020; Watanabe et al., 2014)。また、歩行持久力の指標として、2分間歩行試験(Wall et al., 2019; Wall et al., 2020)と6分間歩行試験(Watanabe et al., 2014)が用いられていた。FACは、歩行自立度を0(歩行不能)から5(歩行自立)までの6段階で評価する指標とされている(Holden et al., 1986)。FMAは、脳卒中者の運動機能(上肢、下肢)、バランス、感覚、関節可動域、関節痛を測定するものである(Fugl-Meyer et al., 1975)。3編の論文では、FMA-LEを用い、0~34の尺度で採点している。

3編の論文のベースライン時の身体機能を比較すると、1編の論文(Watanabe et al., 2014)が他の2編の論文(Wall et al., 2019; Wall et al., 2020)と比較して、歩行自立度(FAC)が高く、運動麻痺の重症度(FMA-LE)が軽度であった。

3編の論文うち1編の論文(Watanabe et al., 2014)では、脳卒中診断後の亜急性期の参加者を無作為にHAL®を用いた歩行トレーニングを実施する群と従来の歩行トレーニングを実施する群とに割り付け、その効果を比較していた。参加者は各群11名で、FACはHAL®を用いた歩行トレーニングを実施した群で有意な改善($p=0.04$)を示したが、FMA-LEと6分間歩行試験は両群間で有意な改善を示さなかった。著者らは、サンプルサイズ、脳卒中の発症からの期間の違い、

アウトカム評価の盲検化不足など、この研究の限界を指摘していた。一方、他の2編の論文 (Wall et al., 2019; Wall et al., 2020) では、従来の歩行トレーニングに加えて HAL®を用いた歩行トレーニングを受ける群と、従来の歩行トレーニングのみを受ける群の2群を無作為に割り付け、歩行トレーニングの効果を比較していた。その結果、2群間で FAC, FMA-LE, 2分間歩行試験に有意な改善 ($P>0.05$) は認められなかったとしていた (表 2-2)。

表 2-2 選択された論文の要約

筆頭著者	目的	選択基準
Watanabe H, et al., 2014	脳卒中の回復段階にある患者に対する HAL を用いた歩行リハビリテーションの効果を検討し、今後大規模な無作為化比較試験を行うための介入およびアウトカム評価プロトコルの実現可能性を検証すること。	1.片側虚血性または出血性脳卒中による片麻痺がある。 2.脳卒中発症からの期間が6ヵ月未満である。
Wall A, et al., 2019	脳卒中発症6ヵ月後に評価された自己認識機能、障害、回復および自己認識回復に関連する因子を調査することで、脳卒中後の亜急性期での従来の歩行訓練と電気機械支援歩行訓練(ここではHALを用いて実施)を比較して、その長期的効果(脳卒中発症から6ヶ月後)を検討すること。	1.虚血性または出血性脳卒中発症から8週間以内である。 2.片麻痺がある。 3.歩行不能、または歩行に継続的な徒手によるサポートが必要である。 4.監視の有無にかかわらず、5分以上座位姿勢を保つことができる。 5.補助具および/または徒手によるサポートにより、立位で直立できる十分な姿勢制御能力がある 6.インフォームド・コンセントを表明するために、文書および口頭による試験情報だけでなくトレーニングの指示を理解する能力がある。 7.HAL スーツに適合する体格である。
Wall A, et al., 2020	脳卒中後の亜急性期における入院リハビリテーションプログラムの一環として、従来の歩行訓練 (compared to conventional gait training (CGT)) のみと比較して、HAL 訓練を取り入れることの機能と障害に対する潜在的な有益性を評価すること。	1.虚血性または出血性脳卒中発症から8週間以内である。 2.片麻痺がある。 3.歩行不能、または歩行に継続的な徒手によるサポートが必要である。 4.監視の有無にかかわらず、5分以上座位姿勢を保つことができる。 5.補助具および/または徒手によるサポートにより、立位で直立できる十分な姿勢制御能力がある 6.インフォームド・コンセントを表明するために、文書および口頭による試験情報だけでなくトレーニングの指示を理解する能力がある。 7.HAL スーツに適合する体格である。

表 2-2 選択された論文の要約 (続き)

筆頭著者	参加者数	年齢(平均)	性別	疾患名	麻痺側	発症からの日数(日)
Watanabe H, et al., 2014	対象者 n=32 完遂者 n=22	HAL 群: 67	HAL 群: 男性 n = 7 女性 n = 4	HAL 群: 脳出血 n = 5 脳梗塞 n = 6	HAL 群: 左 n = 5 右 n = 6	HAL 群: 58.9±46.5
		対象群: 75.6 標準偏差の 記載なし	対象群: 男性 n = 4 女性 n = 7	対象群: 脳出血 n = 5 脳梗塞 n = 6	対象群: 左 n = 6 右 n = 5	対象群: 50.6±33.8
Wall A, et al., 2019	対象者 n=34 完遂者 n=28	HAL 群: 55 [48;64]	HAL 群: 男性 n = 12 女性 n = 3	HAL 群: 脳出血 n = 4 脳梗塞 n = 11	HAL 群: 左 n = 12 右 n = 3	HAL 群: 31±15
		対象群: 57[49;61.5] 中央値 [四分位範囲]で 表記	対象群: 男性 n = 11 女性 n = 2	対象群: 脳出血 n = 8 脳梗塞 n = 5	対象群: 左 n = 8 右 n = 5	対象群: 35±17
Wall A, et al., 2020	対象者 n=36 完遂者 n=32	HAL 群: 55[48.25;62.5]	HAL 群: 男性 n = 13 女性 n = 3	HAL 群: 脳出血 n = 5 脳梗塞 n = 11	HAL 群: 左 n = 13 右 n = 3	HAL 群: 32±15
		対象群: 57.5 [54.25;60.75] 中央値 [四分位範囲]で 表記	対象群: 男性 n = 13 女性 n = 3	対象群: 脳出血 n = 8, 脳梗塞 n = 8	対象群: 左 n = 8 右 n = 8	対象群: 36±16

表 2-2 選択された論文の要約 (続き)

筆頭著者	ベースラインの機能 (HAL/Control)	介入	頻度 (回/週)	期間 (週間)
Watanabe H, et al., 2014	FAC: $2.0 \pm 1.1 / 2.0 \pm 1.0$ TUG(s): $27.8 \pm 14.3 / 45.8 \pm 25.7$ 6 分間歩行(m): $97.7 \pm 107.6 / 111.3 \pm 138.2$ Short Physical Performance Battery: $2.55 \pm 1.57 / 1.27 \pm 1.67$ FMA-LE: $19.0 \pm 6.3 / 20.8 \pm 5.5$	HAL を用いた 歩行リハビリテーション: 必要性に応じてサスペンション システムとハーネスを使用 する. 従来の歩行リハビリテーション: 患者は必要に応じて装具と 歩行補助具を使用できる.	3	4
Wall A, et al., 2019	FMA-LE: 8[4;14]/7[4;14] FAC: 0[0;1]/0[0;1] 2 分間歩行(m): 4[0;7]/2 [0;13] BBS: 8[5;12]/8[6;14] BI: 35[30;50]/35[30;43] NIHSS: 11[8;13]/11[9;18] 中央値[四分位範囲]で表記	従来の理学療法に HAL を 取り入れたチームによる 電気機械支援歩行訓練.	4	4
Wall A, et al., 2020	FAC: 0[0;1]/0[0;1] 2 分間歩行(m): 4[0;7]/2[0; 13.6] BBS: 8[5.25;12.75]/8[5.25;14.75] BI: 35[30;50]/40[35;45] FMA-LE: 7.5[4;13.5]/7.5[4;17.75] 中央値[四分位範囲]で表記	HAL を用いた 歩行リハビリテーション: トレッドミルと Body Wight Support を併用し, HAL システム の教育を受けた理学療法士 1~2 名が同席して行われた. 従来のチームベースの訓練: エビデンスに基づき脳卒中後の 入院リハビリテーションの最善の 訓練に基づいて実施された.	4	4

表 2-3 各論文の PEDro スケール

PEDro scale	Watanabe H, et al., 2014	Wall A, et al., 2019	Wall A, et al.,2020
1. 適格基準が明記されている.	yes	yes	yes
2. 対象者が無作為にグループに割り付けられていた. (クロスオーバー研究では, 対象者が治療を受けた順序を無作為に割り付けられていた)	yes	yes	yes
3. 割り付けは隠蔽された.	no	no	yes
4. 最も重要な予後指標に関して, ベースライン時の各群は類似していた.	yes	yes	yes
5. すべての対象者に盲検化がされていた.	no	no	no
6. 治療を実施したすべての治療者に盲検化がされていた.	no	no	no
7. 少なくとも一つの主要なアウトカムを測定したすべての評価者に盲検化がされていた.	no	yes	yes
8. 少なくとも 1 つの主要アウトカムの測定値が, 最初にグループに割り付けられた被験者の 85%以上から得られた.	no	no	yes
9. アウトカム測定が可能なすべての対象者が割り付けられた治療または対照条件を受けた. それと異なる場合には少なくとも 1 つの主要アウトカムのデータを "intention to treat "で分析した.	no	no	no
10. 少なくとも 1 つの主要アウトカムについて, グループ間の統計比較の結果が報告されている.	yes	yes	yes
11. 少なくとも 1 つの主要アウトカムについて, 点測定と変動性の測定の両方が報告されている.	yes	yes	yes
合計スコア	4/10	5/10	7/10

2-4 考察

研究1では、信頼性の高い研究デザインであるRCTを対象としたシステマティックレビューを実施し、脳卒中者に対するHAL®を用いた歩行トレーニングの有無と歩行自立度の改善との関連性を示すエビデンスを評価することを目的とした。各種データベースより対象論文を検索・選別した結果、3編が対象となった。3編の論文は歩行自立度を測定するためにFACを使用し、下肢機能を測定するためにFMA-LEを使用していた。3編の論文のうち2編(Wall et al., 2019; Wall et al., 2020)では、HAL®を用いた歩行トレーニングと従来の歩行トレーニングを4週間実施した直後とその6ヵ月後に同じ参加者の歩行自立度を評価しており、2群間で歩行自立度に有意差は認めなかった。一方で、残り1編の論文(Watanabe et al., 2014)では、HAL®を用いた歩行トレーニングが歩行自立度を改善することを示した。歩行自立度に有意差は認めなかった2編の論文は、PEDroスケールを用いて7(Wall et al., 2020)と5(Wall et al., 2019)と評価された。歩行自立度に有意差を認めた1編の質は4と評価された。先行研究では、PEDroスコアが6以上は高品質、4または5は中品質と報告されている(Maher et al., 2003; Wallis et al., 2011)。これを参考にするとスコア4、5の論文(Watanabe et al., 2014; Wall et al., 2019)は中品質、スコア7の論文(Wall et al., 2020)は高品質に該当すると考えられた。以上のことから研究1で選択された論文は、HAL®の効果に関して異なる結論を示した。

研究1の新規性は、脳卒中者に対しHAL®を用いた歩行トレーニングの効果に関するRCTのみを対象とし、信頼性の高い研究によるエビデンスを評価するために実施された最初のシステマティックレビューである点にある。過去にHAL®の論文を対象としたシステマティックレビュー(Wall et al., 2015)が行われており、歩行速度や距離、自立度の改善に対するHAL®の有効性と、患者の年齢や性別、下肢の運動麻痺の重症度に関係なく、専門的な環境で実施できる信頼性が報告されている。しかし、この論文は2-1で触れたように様々な理由から信頼性の高い研究によるエビデンスを示すには至っていない。そこで対照的に、研究1ではRCTのみを対象とし、脳卒中者の歩行自立度に対するHAL®の効果に関するエビデンスをまとめた。つまり、研究1は現存するHAL®に関するRCTのみで構成された、HAL®を用いた歩行トレーニングの効果に関する新規性の高いシステマティックレビューである。

研究1の結果は、ベースライン時の運動麻痺の重症度や歩行自立度がHAL®歩行トレーニングに影響を与える可能性を示唆している。それぞれのベースライン評価において、3編のうち2編の論文(Wall et al., 2019; Wall et al., 2020)の参加者は重度の歩行障害と運動麻痺を有しており、FACとFMA-LEの値も残りの1編の論文(Watanabe et al., 2014)の参加者よりも低く、HAL®を用いた歩行トレーニングによる歩行自立度の改善の効果も小さかった。先行研究では、FMA-LEと移動能力との相関(Chae et al., 1995)や、入院時の歩行障害や下肢の運動麻痺の重症度と歩行能力との関連が実証されている(Jørgensen et al., 1995)。研究1の結果は、これらの結果と一致している。脳卒中者の多くは運動麻痺や異常な筋収縮を有しており(Li et al., 2018)、運動麻痺が重度の場合、運動意図を表すBESの情報を用いて運動を支援する(Kawamoto et al., 2013; Saita et al., 2018)HAL®は、装着者の意図する運動動作を正確に解釈できない可能性が懸念される。このことから、ベースライン時の運動麻痺の重症度や歩行自立度がHAL®を用いた歩行トレーニングの効果に影響を与える脳卒中者の特徴である可能性を示唆している。

第3章 ハイブリッドアシスト付き歩行支援ロボットを用いた歩行トレーニングの効果に影響する脳卒中者の特徴：過去起点コホート研究（研究2）

要旨

研究2では、ハイブリッドアシスト付き歩行支援ロボットである Hybrid Assistive Limb® (HAL®) を用いた歩行トレーニングの効果に影響する脳卒中者の特徴を明らかにすることを目的とした。研究デザインは、過去起点コホートであり、入院中に HAL®を使用した脳卒中者を対象とした。脳卒中者の特徴を抽出するため、研究2では独立変数を先行研究から5つの変数（年齢、脳卒中の重症度（National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)）、運動麻痺の重症度（Brunnstrom recovery stage (BRS)）、脳卒中の発症から HAL®開始までの日数、および認知機能（Functional Independence Measure (FIM) 認知項目の合計点））とし、従属変数を歩行自立度（Functional ambulation category (FAC)）としたロジスティック回帰分析を実施した。ロジスティック回帰分析の妥当性は、Area under the curve (AUC) や混同行列など、いくつかの指標を用いて評価した。ロジスティック回帰分析の結果、年齢、下肢の運動麻痺の重症度（BRS）、および脳卒中の発症から HAL®開始までの日数が、HAL®を用いた歩行トレーニングの効果に有意に影響を与える因子として特定され、精度が高いことを示した。したがって、高齢、下肢の運動麻痺が重度、脳卒中の発症後の HAL®を用いた歩行トレーニングの開始の遅延が、HAL®を用いた歩行トレーニングの効果に影響する脳卒中者の特徴となりうる可能性が示唆された。

Taki S, Imura T, Mistutake T, et al. Identifying the characteristics of patients with stroke who have difficulty benefiting from gait training with the Hybrid Assistive Limb: A retrospective cohort study .Front. Neurorobot. 2024, 18, 1336812.

3-1 はじめに

第2章では、無作為化比較試験（Randomized Controlled Trial（RCT））でデザインされた臨床研究のレビューの結果に基づき、脳卒中者に対する Hybrid Assistive Limb®（HAL®）を用いた歩行トレーニングの効果に対して、ベースライン時の下肢の運動麻痺の重症度や歩行自立度が影響する可能性が示された。一方、現時点で HAL®を含む歩行支援ロボットの効果に影響する脳卒中者の特徴はほとんど検証されておらず、この結果は、HAL®を用いた歩行トレーニングの効果に影響する脳卒中者の特徴を示す手がかりとなり、適応基準を明確にする可能性がある。そこで、第3章ではハイブリッドアシスト付き歩行支援ロボット（ハイブリッドロボット）である HAL®を用いた歩行トレーニングの効果に影響する脳卒中者の特徴を明確にすることを課題とする。

現在、脳卒中者の歩行自立度の改善に影響する特徴は、多くの研究で報告されている。先行研究では、年齢（Carod-Artal et al., 2009）、脳卒中の重症度（National Institutes of Health Stroke Scale（NIHSS））（Koenig et al., 2008）、下肢の運動麻痺の重症度（Brunnstrom recovery stage（BRS））（Jørgensen et al., 1995）、認知機能（Functional Independence Measure（FIM）認知項目の合計点）（Ozdemir et al., 2014）が脳卒中者の歩行自立度の改善に影響する特徴であると報告されている。また、HAL®を用いた歩行トレーニングへの適性については、痛み、コミュニケーション、および視覚・空間機能（Chihara et al., 2016）や急性期での Brunnstrom recovery stage（BRS）を用いた運動麻痺の重症度との関連性を示唆している（Fukuda H., et al, 2008）。

一方、HAL®を用いた歩行トレーニングの効果に影響する脳卒中者の特徴を明確に示した研究はなく、臨床では様々な特徴をもつ脳卒中者に用いられている。HAL®の適応となる患者の特徴が不明確であるため、適応の可否の判断が難しく、経験則で判断をすることも少なくない。研究1で実施した HAL®を用いた歩行トレーニングの効果に関するシステマティックレビュー（Taki et al., 2023）でも、研究間での HAL®の対象となった患者の特徴が異なっていたように、様々な特徴をもつ脳卒中者に使用されている。その結果、研究間での結果や見解が異なっていた。そこで、HAL®を用いた歩行トレーニングの効果に影響する脳卒中者の特徴を明確にすることができれば、早期に歩行自立度の改善の効果が期待できない脳卒中者を選別できると考えた。その結果は脳の可塑性に重要な時期での新たなリハビリテーション戦略に切り替える手がかりとなる可能性があるため、その特徴を明確にすることが重要である。

研究2では、先行研究で報告されている脳卒中者の歩行自立度に影響する特徴と HAL®を用いた歩行トレーニングの効果との関連性を検討する。そして、HAL®を用いた歩行トレーニングの効果に影響する脳卒中者の特徴を明らかにすることを目的とする。特徴を明らかにすることで、ハイブリッドロボットの適正かつ効果的な使用に繋がり、ひいては脳卒中者の歩行予後のさらなる改善に繋がると考えられる。また、その特徴が新たなリハビリテーション戦略の探求の手がかりになると考えられる。

3-2 方法

3-2-1 研究デザイン

荒木脳神経外科病院倫理審査委員会（2021-10）の承認を得て、単一施設での過去起点コホート研究を実施した。研究2の対象者全員から書面による包括的なインフォームド・コンセントを得た。研究2の実施に関する具体的なインフォームド・コンセントは、研究2が適応的な性質を

もつため免除された。すべての対象者に同意を撤回する機会が提供された。研究2はヘルシンキ宣言に従って実施された。

3-2-2 対象者

対象者は、以下の選択・除外基準に基づいて選定された。選択基準は、(1) CTおよびMRIの画像所見に基づき医師から脳卒中の診断を受けた者、(2) 過去6ヶ月以内に脳卒中を発症した者、(3) HAL®を用いた歩行トレーニングを実施した者、(4) 下肢BRSがII~Vと評価された者、(5) 簡単な口頭指示を理解できる者、(6) HAL®による治療を受ける同意を得られた者とした。また、除外基準は、(1) リハビリテーションを実施することが困難である可能性が高いと医師に評価された者、(2) 入院中に新たな脳血管障害や整形外科疾患を発症あるいは受傷した者、(3) 電極を装着できない皮膚疾患を有する者、(4) 発症後、単一施設での一貫したリハビリテーションを受けていない者、(5) 脳卒中の発症前の歩行自立度がFunctional ambulation category (FAC) で3点以下であった者とした。

対象者は、2017年4月から2021年7月までに当施設を入院した運動麻痺を有する脳卒中者とした。倫理審査委員会の承認を得て、2021年8月13日より対象者のデータ閲覧・収集を開始した。その際、特定の個人を直ちに識別できる情報(氏名、住所、カルテ番号など)は使用せず、研究対象者にコードや番号を付与し、仮名に加工して照合表を作成した。照合表は研究責任者が保管し、施設外に持ち出されることはなかった。さらに、研究責任者のみがアクセスすることを許された。

3-2-3 リハビリテーションプログラム

日本の医療保険制度では、脳卒中者に対して医師がリハビリテーションプログラムを処方し、理学療法士や作業療法士、言語聴覚士が1日最大3時間、週7日、個別のリハビリテーションプログラムを組み立てる。リハビリテーションプログラムは、従来の脳卒中者を対象としたプログラムに基づき、対象者の症状や目標に応じて行なった。その内容は、自動または他動的な関節可動域運動、座位・立位トレーニング、膝・足関節装具または足関節装具を用いた歩行トレーニング、階段昇降、日常生活動作(Activity of daily living (ADL)) トレーニング、言語トレーニング、嚥下トレーニング、認知トレーニング、家族や介護者への指導などであった。研究2では、上記のプログラムに組み合わせて、HAL®を用いた歩行トレーニング(休息时间を含む)を1日40分以上、週3回まで行った。HAL®を実施した日は、装具を用いた歩行トレーニングは中止した。HAL®を用いた歩行トレーニングには、HAL®自立支援用下肢タイプ両脚モデル

(CYBERDYNE株式会社)(図1-12)を使用した。HAL®には以下の特徴がある。(1) HAL®は脳から末梢神経に向かう生体電気信号(Bio-electrical Signals (BES))を皮膚表面で感知する。(2) HAL®はこの信号に基づいて、装着者の意図する四肢の動きを判断し、正常な運動パターンを誘発・支援することで応答する。(3) 装着者を正常な歩行運動パターンに導くため、治療の早期段階から適切なタイミングでの動作を表現させ、適切な感覚フィードバックが得られる(Kawamoto et al., 2013; Saita et al., 2018)。HAL®には、第2章で述べたCybernetic Voluntary Control (CVC)モードとCybernetic Autonomous Control (CAC)モードの他にCybernetic Impedance Control (CIC)モードを合わせた3つの制御システムが搭載されている。CVCモードとCACモ

ードは第2章で述べたようにそれぞれ随意制御機構と自動制御機構で装着者の動作を補助する。加えてCICモードでは、HAL®の関節抵抗を減少させることで円滑な関節運動を可能にする。HAL®を用いた歩行トレーニングでは、理学療法士が患者の状態に応じてHAL®の制御システムを選択した。研究2では、麻痺側、非麻痺側ともにCVCモードが主に使用された。

3-2-4 変数

3-2-4-1 アウトカム

機能的アウトカムの評価には歩行自立度の指標であるFAC (Holden et al., 1986) を用い、入院時と退院時の診療記録および病院のデータベースから収集した。

3-2-4-2. 潜在的予測因子

先行研究 (Carod-Artal et al., 2009; Koenig et al., 2008; Jørgensen et al., 1995; Kim et al., 2016; Ozdemir et al., 2001) に基づいて、年齢、脳卒中の重症度 (NIHSS) (Goldstein et al., 1989) , 下肢の運動麻痺の重症度 (下肢BRS) , 脳卒中の発症からHAL®開始までの日数、認知機能 (FIM 認知項目の合計点) (Granger et al., 1993) を潜在的予測因子として選択し、入院時と退院時の診療記録および病院のデータベースから収集した。機能的アウトカムの評価には下肢BRSとNIHSSを用い、ADL能力のアウトカムはFIMを測定した。BRSは上肢、手指、下肢の状態を6段階で評価し、ステージIは弛緩性麻痺、ステージVIは分離運動の可能性を表す。NIHSSは13項目で意識レベル、言語、無視、視野欠損、眼球運動、運動機能、運動失調、構音障害、感覚障害を評価する。FIMは13項目で運動機能を、5項目で認知機能を評価する。すべての臨床評価は、担当療法士によって評価された。

3-2-4-3. 潜在的交絡因子

潜在的交絡因子として、性別、疾患名、麻痺側、脳卒中の発症から入院までの日数、脳卒中の発症からリハビリテーション処方までの日数を診療記録と病院のデータベースから収集した。さらに、HAL®の総使用回数、1週間あたりのHAL®使用頻度、HAL®開始時の下肢装具の種類などのHAL®関連データを収集した。

3-2-5 バイアス

多くの変数が脳卒中者の歩行自立度に影響を与える可能性がある。除外変数バイアスを避けるため、先行研究に基づいてロジスティック回帰分析に含める独立変数を選択した。

3-2-6 データ解析

退院時のFACスコアを用いて、退院時に歩行が自立していた者を自立歩行群 (FACスコア4点以上) , 歩行に介助を要していた者を介助歩行群 (FACスコア4点未満) に分類した。そして、両群のベースライン特性を比較分析した。名義尺度 (性別、疾患名、麻痺側、HAL開始時の下肢装具の種類) の比較にはカイ二乗検定を用いた。またその他の評価指標には、Mann-Whitney U検定を用いた。HAL®を用いた歩行トレーニングの効果に影響する脳卒中者の特徴を明らかにするためにロジスティック回帰分析を用いた。

ロジスティック回帰分析では、独立変数は年齢、脳卒中の重症度 (入院時のNIHSS) , 下肢の運動麻痺の重症度 (下肢BRS) および認知機能 (FIM 認知項目の合計点) , 脳卒中の発症から

HAL®開始までの日数を選択した。また急性期のどの変数が退院時の歩行自立度に影響する因子であるかを同定するために、従属変数を歩行自立度の指標である FAC とし、そのスコアから依存（FAC スコア 4 点未満）と自立（FAC スコア 4 点以上）の 2 値に分類した（Kollen et al., 2006）。ロジスティック回帰分析を行い、p 値とオッズ比（odds ratio (OR)）、95%信頼区間を算出した。歩行自立度の予測変数は、Akaike information criterion (AIC)（Akaike, 1973）を停止規則として用いたステップワイズ変数増加法で選択した。最後に、独立変数の数は 4 以下とした。さらに、独立変数間の多重共線性を評価するために rank-order correlation (rho) を用いた。強い相関 ($\rho \geq 0.7$) が検出された場合、その独立変数は同じロジスティック回帰分析に使用しなかった。ロジスティック回帰分析の妥当性は、Nagelkerke R^2 検定、receiver operating characteristics curve (ROC)、混同行列などのいくつかの指標を用いて評価した（Kubben et al., 2019）。Nagelkerke R^2 検定は 0 から 1 の間の値をとり、1 に近いほど適合度が高いとされている。Area under the curve (AUC) は ROC から推定され、bootstrap resampling（Zemek et al., 2016）を用いて内部検証を行なった。混同行列は、正解率と感度（再現率）、特異度を評価するために用いた。選択した因子のカットオフ値の算出は、FAC を用いて ROC 分析を行った後に Youden Index を用いて決定した。Youden Index は、感度と特異度の関数であり、総合的な診断効果の尺度として一般的に使用されており（Youden, 1950）、この指数の最大値は、最適なカットオフポイントを選択する基準として使用することができる（Powers, 2011）。すべての統計解析は JMP Pro version 16（SAS Institute Japan 株式会社）で行った。P 値 < 0.05 を統計学的有意とした。

3-2-7 サンプルサイズ

多重ロジスティック回帰の独立変数の数は、従属変数のイベント数を 10 で除した値が独立変数の数と定義されているため（Peduzzi et al., 1996）、各群の目標患者数は 50 とした。

3-3 結果

3-3-1 対象者フロー

対象者は、2017 年 4 月から 2021 年 7 月までに当施設に入院・退院した運動麻痺を有する脳卒中者 2074 名であった。対象者を選択・除外基準でスクリーニングした後、82 名の対象者が分析に含められた（図 3-1）。HAL®を用いた歩行トレーニング中に除外された者はなく、対象者の入院日数の平均値は 112.9 日、中央値は 112.5 日であった。

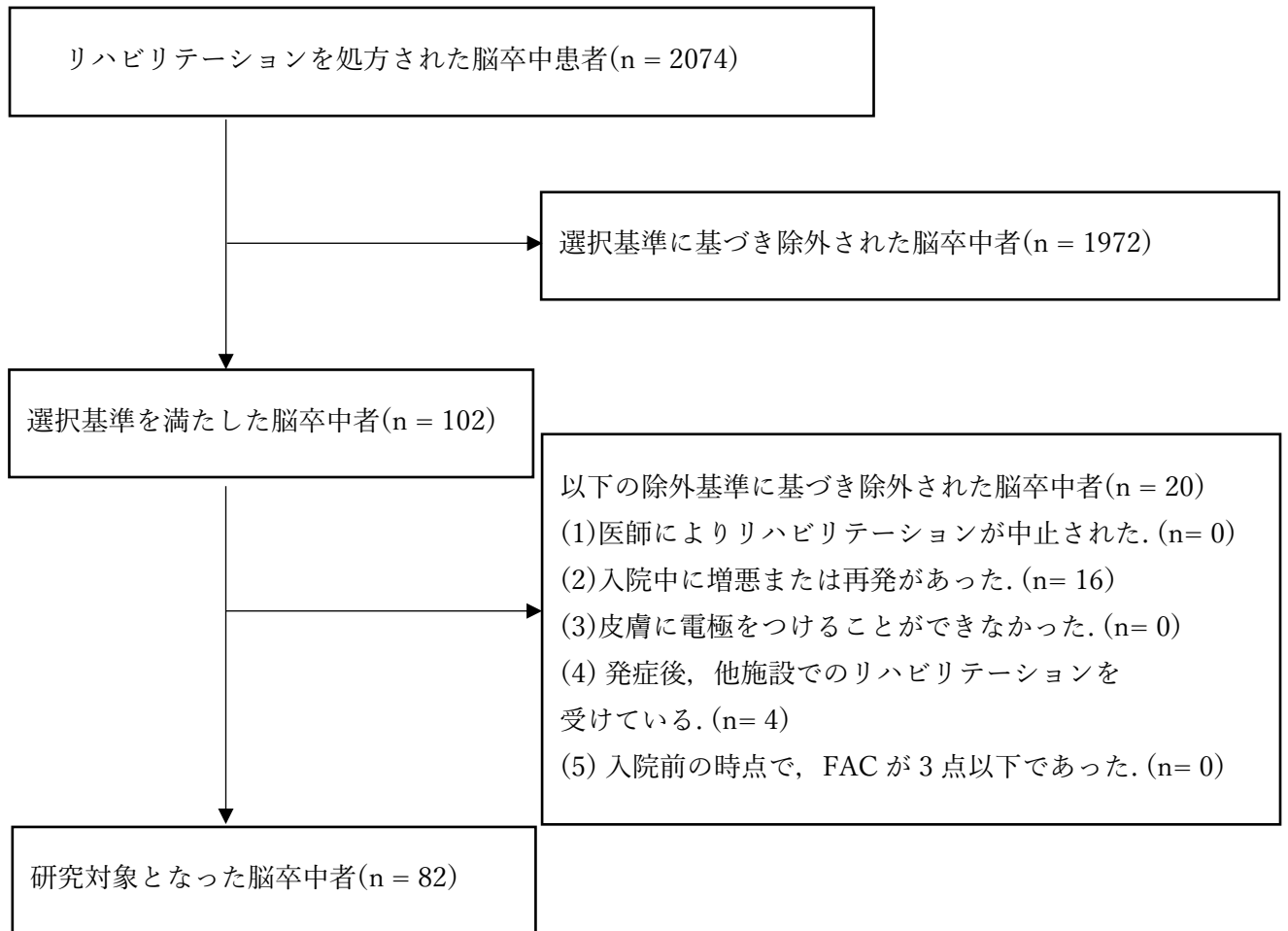


図 3-1 研究 2 のフローチャート

3-3-2 ベースラインの群間比較

82名の対象者のうち、40名が自立歩行群、42名が介助歩行群に分類された。入院時の独立変数の群間比較を表3-1にまとめた。Mann-Whitney U検定により、年齢、入院時のNIHSS、入院時のBRSおよびFIM認知項目の合計点の平均値、脳卒中の発症から歩行トレーニング開始までの日数が群間で有意に異なることが示された ($p < 0.05$)。カイ二乗検定によると、各性別、疾患名、麻痺側に群間で有意差はなかった。

装具の使用状況とHAL®のデータ特性の群間比較を表3-2にまとめた。Mann-Whitney U検定の結果、脳卒中の発症からHAL®開始までの日数（自立歩行群：21.7 (standard deviations (SD) 12.1)、介助歩行群：38 (SD21.2)）は群間で有意差あり ($p < 0.05$)、Mann-Whitney U検定およびカイ二乗検定の結果、HAL®の総使用回数、1週間のHAL®使用頻度、HAL®開始時に使用していた下肢装具の種類は群間で有意差なしであった。

3-3-3 ロジスティック回帰分析

ロジスティック回帰分析に投入する変数の選択にはステップワイズ変数増加法が用いられ、年齢と下肢BRS、脳卒中の発症からHAL®開始までの日数が独立変数として選択された。各独立変数のOR、95%信頼区間、p値は年齢 (OR: 1.08, 95%信頼区間: 1.03-1.14, $p < 0.00$)、BRS (OR: 0.49, 95%信頼区間: 0.30-0.80, $p < 0.00$)、脳卒中の発症からHAL®開始までの日数 (OR: 1.06, 95%信頼区間: 1.02-1.10, $p < 0.00$) となり、いずれも退院時の歩行自立度 (FAC) と有意に関連していた (表3-3)。ROC解析の結果、年齢とBRS、脳卒中の発症からHAL®開始までの日数のカットオフ値は、71歳 (AUC=0.72; $p < 0.00$)、stage II (AUC=0.69; $p < 0.00$)、33日 (AUC=0.76; $p < 0.00$) であった。ロジスティック回帰分析の妥当性を評価するためにNagelkerke R^2 検定が用いられ、我々の計算では0.30という値が得られた。この結果は、適合度が決して高くないことを示唆した。一方で、ROC曲線からAUC値0.86が算出され、bootstrap resampling (モデルを1000回再サンプリングすることで得られている推定値の信頼性を評価する方法) により補正されたAUC値は0.86であった。さらに、混同行列を構築した後、算出された正解率と感度 (再現率)、特異度はそれぞれ0.80、0.80、0.81であり、高い精度が示された。

表 3-1 HAL を用いた歩行訓練を行った対象者のベースライン比較

	介助歩行群 (n = 42)	自立歩行群 (n = 40)	p 値
年齢, 歳(SD)	71.3 (11.8)	63.5 (10.3)	0.00 [†]
性別, 人			0.48 [‡]
男性	23	25	
女性	19	15	
疾患名, 人			0.52 [‡]
脳出血	25	21	
脳梗塞	17	19	
麻痺側, 人			0.84 [‡]
右側	23	21	
左側	19	19	
脳卒中発症から入院までの日数, 日(SD)	1.4 (3.1)	1.2(4.2)	0.74 [†]
脳卒中発症からリハビリテーション開始までの 日数, 日(SD)	1.6 (2.5)	1.9 (4.3)	0.40 [†]
脳卒中発症から歩行訓練開始までの日数, 日(SD)	9.0 (5.6)	6.8 (5.7)	0.01 [†]
入院時の NIHSS, 点[IQR]	13 [8-17]	8 [5-12]	0.00 [†]
入院時の BRS[IQR]	2 [2-3]	3 [2-4]	0.00 [†]
入院時の FIM 認知項目合計点, 点(SD)	14.9 (7.6)	19.8 (7.9)	0.00 [†]

IQR = interquartile range; SD = standard deviations; BRS = Brunnstrom recovery stage (lower limb); NIHSS = National Institutes of Health Stroke Scale; FIM = Functional Independence Measure.

[†] = Mann-Whitney U 検定; [‡] = カイ二乗検定

表 3-2 HAL を用いた歩行訓練を行った対象者の HAL に関わる記録の比較

	介助歩行群 (n = 42)	自立歩行群 (n = 40)	p 値
脳卒中発症から HAL 開始までの日数, 日(SD)	38.0 (21.2)	21.7 (12.1)	0.00 [†]
HAL 総使用回数, 回(SD)	8.5 (5.5)	8.5 (6.2)	0.84 [†]
1 週間での HAL の使用頻度, 回(SD)	2.7 (1.5)	3.4 (2.4)	0.28 [†]
HAL 制御モード, 人			
麻痺側			
CVC	42	40	
CAC	0	0	
CIC	0	0	
非麻痺側			
CVC	42	40	
CAC	0	0	
CIC	0	0	
HAL 開始時の下肢装具の種類, 人			0.90 [‡]
KAFO	27	24	
AFO	5	5	
No use	10	11	

HAL = Hybrid Assistive Limb; KAFO = Knee-Ankle-Foot-Orthosis; AFO = Ankle-Foot-Orthosis.

[†] = Mann-Whitney U 検定; [‡] = カイ二乗検定

表 3-3 退院時の歩行自立度(FAC)と急性期における各変数との関連

独立変数	OR	95%信頼区間	p 値
年齢	1.08	1.03-1.14	0.00
入院時の BRS	0.49	0.30-0.80	0.00
脳卒中発症から HAL 開始までの日数	1.06	1.02-1.10	0.00

BRS = Brunnstrom recovery stage (lower limb); OR = odds ratio; HAL = Hybrid Assistive Limb;
 FAC = Functional ambulation category

3-4 考察

研究2の目的は、HAL®を用いた歩行トレーニングの効果に影響する脳卒中者の特徴を明らかにすることであった。研究2では、HAL®を用いた歩行トレーニングを実施した82名の脳卒中者を対象とした。ステップワイズ変数増加法により歩行自立の予測因子を選択した後、ロジスティック回帰分析により、年齢、下肢の運動麻痺の重症度（BRS）および脳卒中の発症からHAL®開始までの日数が退院時の歩行自立度（FAC）と有意に関連していることが示された。

研究2の新規性はHAL®を用いた歩行トレーニングの効果に影響する脳卒中者の特徴を明らかにした初めての報告である点にある。先行研究では、いくつかの因子（年齢、脳卒中の重症度（NIHSS）、下肢の運動麻痺の重症度（下肢BRS）、認知機能（FIM認知項目の合計点）など）が脳卒中者の歩行自立度に影響を与えることが報告されてきた。一方、HAL®を用いた脳卒中者の歩行自立度へ影響する因子についての報告は僅かであり不明確であった。研究2では、HAL®を用いた歩行トレーニングの効果に影響する脳卒中者の特徴が、年齢、下肢の運動麻痺の重症度および脳卒中の発症からHAL®開始までの日数であることを明らかにした。さらに、これらの特徴のカットオフ値を明らかにし、モデルの精度も高いことを示した。

高齢な脳卒中者の背景には様々な因子が混在し、歩行自立度の改善に影響する可能性がある。高齢者の背景には、加齢に伴う神経筋系の変性（Jang et al., 2011）やサルコペニアの高い有病率（Morley, 2012）の存在が報告されている。また、脳卒中者は高齢であるほど予後が不良であるとも報告されている（Sprigg et al., 2013）。加えて、年齢は脳卒中者の歩行自立度に影響を与える因子と考えられている（Carod-Artal et al., 2009）。したがって、研究2で同定された年齢という脳卒中者の特徴は、先行研究と一致する結果であると考えられる。

脳卒中の発症早期は、機能回復の重要な時期であり、歩行トレーニング開始までの日数は歩行自立度の改善に影響する可能性がある。脳卒中の発症後30日以内は、発症初期の重症度にかかわらず最も劇的な機能回復が起こるとされ（Duncan et al., 1995）、発症早期が脳の柔軟な可塑的变化の時期であることが知られている。加えて、歩行トレーニング開始までの日数は患者の予後に影響する因子として認識されており（Imura et al., 2018）、歩行支援ロボットの効果について検討したメタアナリシスでも、発症早期からの歩行支援ロボットの使用が、自立歩行の獲得の可能性を高めることを示している（Mehrholz et al., 2017）。したがって、研究2で同定された脳卒中の発症からHAL®開始までの日数という脳卒中者の特徴は、これらの既存の知見と一致する。研究2の結果は脳卒中の発症からHAL®開始までの日数が脳卒中者の歩行自立度の改善に対するHAL®を用いた歩行トレーニングの効果に影響することを示唆している。

脳卒中者の多くは運動麻痺や異常な筋収縮を有している。そのため、HAL®の制御機構の一つである運動意図を表すBESの情報を用いて装着者の運動を支援する随意制御では（Kawamoto et al., 2013; Saita et al., 2018）、運動を正確に解釈できない可能性があるとしている（Li et al., 2018）。このことから、研究2でHAL®を用いた歩行トレーニングの効果に影響する特徴として同定された下肢の運動麻痺の重症度はHAL®を使用する上で考慮すべきであると考えられる。以上のことから今回同定した3つの脳卒中者の特徴は既存の研究で報告されている脳卒中者の歩行自立度に影響を与える特徴と一致する知見であった。しかしながら、HAL®を用いた歩行トレーニングの効果に影響する脳卒中者の特徴を初めて報告した点で新規性があり、ニューロリハビリテーション分野での歩行支援ロボットの活用に有用な結果だと考えられる。

第4章 重度脳卒中者に対する反復末梢磁気刺激とハイブリッドアシスト付き 歩行支援ロボットの複合的介入の効果検討：過去起点コホート研究（研究3）

要旨

研究2の結果からハイブリッドアシスト付き歩行支援ロボットである **Hybrid Assistive Limb®** (HAL®) を用いた歩行トレーニングの効果に影響する特徴として下肢の運動麻痺重症度が算出された。そこで研究3では下肢に重度の運動麻痺を有する脳卒中者に対する新たなリハビリテーション戦略として、HAL®と反復末梢磁気刺激（**repetitive Peripheral Magnetic Stimulation** (rPMS)）を併用した歩行トレーニングの効果を検討することを目的とした。研究デザインは傾向スコアによるマッチングを用いた過去起点コホートであり、入院中にHAL®とrPMSを併用した者（rPMS群）とHAL®のみを使用した者（非rPMS群）の退院時の歩行自立度を比較した。その結果、rPMS群と非rPMS群間の退院時の歩行自立度に有意差はなく、歩行自立度の改善に対しHAL®とrPMSの併用効果があるとはいえないとの結論に至った。

4-1 はじめに

第2章ではシステマティックレビューの結果、ハイブリッドアシスト付き歩行支援ロボット（ハイブリッドロボット）である Hybrid Assistive Limb®（HAL®）の効果に下肢の運動麻痺の重症度が影響する可能性が示唆された。また第3章では、HAL®を用いた歩行トレーニングの効果による歩行自立度の改善を見込めない脳卒中者の特徴を検討した。その結果、第2章の結果を支持するとともに、新たに年齢や脳卒中の発症から HAL®開始までの日数もその特徴である可能性が示唆された。そこで、第4章ではリハビリテーションの実施により改善が期待できる運動麻痺に着目し、重度の運動麻痺を有する脳卒中者の歩行自立度の改善を得るための新たなリハビリテーション戦略を検討することを目的とした。

4-1-1 ハイブリッドロボットを用いた歩行トレーニングの効果の限界

HAL®の効果機序は山海が提唱したiBF（Interactive Bio Feedback）に基づくとされる（山海ら、2017）。第1章で述べたように、HAL®は装着者の運動意図に基づき脳から脊髄を介し、末梢神経から筋へ伝達される生体電位信号（Bio-electrical Signals（BES））を読みとり各関節の屈曲または伸展運動を補助する。その結果、HAL®の適切な補助による運動出力とそれに伴う感覚入力があるが脳の可塑性に影響を与えるとされる。また、機械制御であるため一定の動作を任意の時間で反復することが可能であり、ガイドライン2021で推奨される脳卒中後の運動障害に対する課題に特化した訓練量もしくは頻度を増やすことや歩行機能を改善するための頻回な歩行訓練が提供できる。

一方で、HAL®の随意制御は装着者の BES に大きく影響される。HAL®の随意制御モードである Cybernetic Voluntary Control（CVC）モードでの制御は、装着者の発する BES の有無や大きさ、出力のタイミング等に基づき四肢への HAL®によるアシストを制御する機構である。CVC モードはその特性上 BES に依存し大きく影響される。運動麻痺は、脳卒中により一次運動野の運動ニューロンからの神経活動の一部が欠損し、その結果脊髄運動ニューロンの興奮性が変化し、筋レベルでは主動筋と拮抗筋の収縮のバランスが崩れることで出現する（望月、2007）。そのため、運動麻痺ではしばしば BES の異常を示すことが多く、HAL®への影響について先行研究では HAL®の使用に際し重度の運動麻痺が病的な動作を強化する可能性を示唆している（Li et al., 2018）。また、別の研究でも急性期での（National Institutes of Health Stroke Scale（NIHSS）を指標とした神経症状が重症であるほど、HAL®の使用にかかわらず歩行機能の回復が得難いとも報告されている（Wall et al., 2020）。以上のことから、BES に異常を示す重度の運動麻痺を有する脳卒中者では、HAL®単独での歩行トレーニングの効果の限界が示唆される。つまり、HAL®の効果を引き出すためには運動麻痺の改善も必要不可欠であると考えられる。

4-1-2 重度の運動麻痺とは

重度の運動麻痺とは錐体路である皮質脊髄路の損傷により随意運動が重度に障害を受けている状態である。1-2-3でも述べているが、運動麻痺は、筋緊張および運動パターンの異常に伴う筋出力低下を特徴とする随意運動の機能低下をきたす状態である。神経生理学的変化として筋電図を用いた先行研究では、動員される運動単位数とその発火頻度の減少が報告されている（Dattola et al., 1993; Tang et al., 1981）。磁気共鳴画像（Magnetic Resonance Imaging（MRI））を用いた先行研

究では、MRI の一つの手法である拡散テンソル画像（組織内の水分子の微小な動きである「拡散」の三次元的な方向性の定量的画像）の評価にて、錐体路である皮質脊髄路の損傷程度と運動麻痺の重症度に正の相関があることが報告されている（Puig et al., 2017）．さらに脳内の局所神経活動により変化した局所脳血流に伴って変化する信号強度を検出する技術である機能的 MRI（Functional MRI（fMRI））を用いたメタアナリシスでは次の報告がされている．健常者と比較し脳卒中者では両側の運動前野，補足運動野，非損傷側の一次運動野の過活動が観察された（Rehme et al., 2012）．この脳の過活動については別の研究で対側の一次運動野の過活動は同側の一次運動野の活動を抑制する可能性が報告されている（Duque et al., 2005; Murase et al., 2004）．以上のことから重度の運動麻痺とは、皮質脊髄路の重度の損傷により一次運動野の活動の抑制などが要因となり中枢神経系からの遠心性の出力が減少または途絶する．その結果、動員される運動単位数とその発火頻度が著しく減少し、随意運動が重度に障害を受けている状態である．

運動麻痺の回復過程において、皮質脊髄路の興奮性を高めることが重要である．運動麻痺の回復過程については運動麻痺回復のステージ理論が提唱されている（Swayne et al., 2008）．その理論では、脳卒中の発症早期は残存している皮質脊髄路の興奮性を高めることが重要な時期とされる．したがって、皮質脊髄路の損傷により減少している中枢神経系からの遠心性の出力を高め、脳の過活動の状態を改善するアプローチが運動麻痺の回復には必要である．

4-1-3 運動麻痺に対するリハビリテーション

運動麻痺の改善には、発症早期からの様々な手法が用いられる．古くからは神経促通療法（Facilitation Techniques（FT））と呼ばれる手法が用いられてきており、Rood 法、Bobath 法、Brunnstrom 法、Proprioceptive neuromuscular facilitation（PNF）法がこれに該当する．いずれの手法も強い筋から弱い筋に向かい収縮のオーバーフロー（筋収縮の連鎖）を起こさせ、それが筋同士の共同収縮を起こすことで促通や抑制、リラクゼーション効果を生じさせることを目的としている（福井ら, 2006）．一方で FT の効果について、日常生活動作（Activity of daily living（ADL））と歩行能力を基準として他の筋力増強運動や関節可動域トレーニング、動作トレーニングと比較した結果に差はなかったと報告されている（Dickstein et al., 1986; Logigian et al., 1986; Stern et al., 1970; Wagenaar et al., 1990）．また、脳卒中治療ガイドラインにおいてもグレード C1 と公表されており、高いエビデンスは示されていない．

近年では、特定の神経路の強化法として促通回復療法と呼ばれる手法も用いられる．運動麻痺の回復は、強化したい神経路に選択的に興奮を繰り返し伝えることが必要であり、第 1 章で述べた Hebb 則に基づくとされる．促通回復療法はこの原則に基づく手法であり、促通手技と患者が動かそうとする意図とのコンビネーションによって随意運動を実現し、それを集中的に反復することによって必要な神経路の再建と強化（川平, 2010）により運動麻痺の回復を図るとされる．脳卒中者の機能指標である Fugl Meyer Assessment（FMA）の上肢項目と脳卒中者の上肢による物品操作の指標である Action Research Arm Test を指標として、促通回復療法の効果が報告されている（Shimodozono, et al., 2013）．

4-1-4 電気刺激療法

前述した反復的な運動とニューラルモデュレーション（大脳皮質や神経路の特定の領域の興奮水準を調整する手法）との併用療法が運動麻痺の回復に有効であると報告されており

(Shimodozono, et al., 2014) , ニューラルモデュレーションの一つに電気刺激療法がある。

電気刺激療法とは物理療法の一つであり、その電気刺激はその目的に合わせて治療的電気刺激 (Therapeutic electrical stimulation (TES)) と機能的電気刺激 (Functional electrical stimulation (FES)) の2つに分類される。TESは電気刺激を治療として用いる場合の総称とされており、筋力増強や浮腫改善、痙性の抑制、創傷治癒や血流の促進などの治療を目的として使用される。一方でFESは中枢神経・麻痺筋の制御による機能回復を目的として使用される。

電気刺激療法は電気刺激の条件によりその作用が変化する。電気刺激の条件に (1) 電流の強さ, (2) 電流が流れる時間 (パルス幅), (3) 電流あるいは電圧の変化の周期 (周波数) がある (江崎ら, 1995) 。筋収縮を起こすために必要な刺激の強さは電流×時間 (パルス幅) が重要であるとされ、筋収縮が起こらない電流の強さを基電流という。また、基電流以上の強さでパルス幅を延長すると、その長さに応じて筋収縮力は強くなるが、不快感が生じるとされる。周波数はその高さに応じて皮膚の電気抵抗が変化し、高い周波数ほど抵抗が減少するため、不快感が少ないとされる。また、周波数の高さにより収縮する筋線維も変化し、高い周波数では Type II 筋線維 (速筋), 低い周波数では Type I 筋線維 (遅筋) に作用するとされている。以上のことから運動麻痺の回復のために電気刺激療法を実施する際には、これらの条件を考慮する必要がある。

これらの電気刺激療法の中でも FES の一種とされる神経筋電気刺激法 (Neuromuscular electrical stimulation (NMES)) は、脳卒中後の効率的な運動麻痺の回復が期待されるニューラルモデュレーションの一つである。NMESは通電により対象となる筋の支配神経あるいは筋自体の膜電位を脱分極させることで筋収縮を誘導する方法であり (緒方, 2017) , 運動麻痺に対し神経支配筋の筋収縮を目的とした電気刺激と定義されている。ニューラルモデュレーションの一つである NMES が神経および筋に及ぼす効果については中枢神経性のメカニズムがあるとされ、シナプスの伝達効率の増加を基盤とした運動の再学習の促進とされる。先行研究では 25Hz の運動閾値以上の周波数で 30 分間総腓骨神経を刺激することにより、皮質レベルでの神経伝達の変化が生じ、前脛骨筋の運動誘発電位 (motor-evoked potential (MEP)) , 錐体路の評価指標として用いられる) の増加が報告されている (Knash, 2003) 。別の研究でも NMES による運動神経への求心性刺激が、刺激された筋への皮質脊髄投射の興奮性を有意に増加させると報告されており (Kaneko et al., 2014; Ridding et al., 2003) , 中枢神経系の可塑性を促進するとされている。加えて、NMSE のメタアナリシスにて重度の運動麻痺に対する有効性が示唆されており (Kristensen et al., 2022) , FMA の上肢項目において標準治療群と比較し、NMES 実施群で良好な回復が得られたとの報告がされている (Obayashi et al., 2020) 。これらの知見から、NMES は電気刺激により中枢神経系の可塑性を促し、運動麻痺を改善する手法であると考えられる。

しかしながら、NMES は表面電極での電気刺激である特性によりその使用に限界がある。NMES は表面電極からの電気刺激のため、皮膚表面に近い痛覚神経の A δ 線維や C 線維への刺激から生じる疼痛を誘発する可能性がある。これについて先行研究では NMES による電気刺激は皮膚侵害受容器への不可避的な刺激から生じる刺激誘発性疼痛のため、使用場面によっては臨床

的に実用的ではないことがあるとの考えを示している (Han et al., 2006) . そこで研究3では, NMES に変わる手法として侵害受容器を刺激することなく末梢神経筋系を活性化できる反復末梢磁気刺激の活用を提案しており, 以下にその特性を述べる.

4-1-5 反復末梢磁気刺激 (repetitive Peripheral Magnetic Stimulation (rPMS))

反復末梢磁気刺激 (repetitive Peripheral Magnetic Stimulation (rPMS)) rPMS は NMES に変わる新しい手法として期待されている. NMES は通電により対象となる筋の支配神経あるいは筋自体の膜電位を脱分極させる. 一方で rPMS による磁気刺激は, デバイスのコイルから強力なパルス状の磁場を瞬間的に派生させ, 磁気刺激は電磁誘導により生体内に渦電流を誘導し, 神経や筋肉の細胞膜に脱分極を生じさせる刺激方法である (出江ら, 2015) . rPMS は NMES と同様に運動麻痺に対し神経支配筋への刺激や筋収縮を誘発する手法である.

反復的な磁気刺激を与える方法は2種類ある. 反復的な磁気刺激を与える方法には前述した rPMS の他に反復経頭蓋磁気刺激 repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) がある. 経頭蓋磁気刺激 (TMS) は標的となる末梢神経や骨格筋に直接刺激を加える rPMS とは異なり, 特定の脳領域に電磁パルスを治療的に伝達し, 神経組織に電流を誘導する手法であり (Miron et al., 2021) , 運動閾値や MEP の測定に使用されてきた. rTMS はその特性を応用し, 低侵襲的に大脳皮質や皮質下の活動を修飾する技術である. その重篤な副作用としてけいれん発作を発現する可能性が報告されており (日本精神神経学会 反復経頭蓋磁気刺激装置適正使用指針, 公益社団法人日本精神神経学会, 2023) , 脳卒中者に使用する場合に多くの研究で “脳卒中の発症後 6 ヶ月から 1 年を経過している” ことを適応基準に定めている. 一方で rPMS の適応基準には発症時期に関する適応基準は定められておらず, 発症早期からの使用が可能であり, その活用が進んできている.

rPMS は NMES と同様に皮質脊髄路の興奮性を増加させる効果が期待できる. 4-1-2 で述べたように運動麻痺の重症度には皮質脊髄路の損傷およびその活動性が関与し, 発症早期の運動麻痺の回復には皮質脊髄路の興奮性を高める必要がある. 先行研究では, rPMS 実施直後の MEP の増加と一定時間の持続が確認されている. 加えて, 脊椎回路の興奮性は rPMS 後に有意に変化せず, rPMS によって引き起こされる可塑性変化は, 脊髄ではなく運動皮質の伝達効率の変調によって引き起こされると報告されている (Nito et al., 2021) . また, 別の研究では rPMS の適用前後の神経活性化の比較では, 対側運動前野, 対側頭頂皮質, 前帯状皮質の後部 (運動帯状体) における局所的な脳血流の有意に高い増加が報告されている (Struppler, 2007) . 加えて, rPMS により発生した渦電流による末梢からの感覚性求心性神経を介した刺激が, 一次運動野を直接活性化させること (Padel et al., 1991) や脳卒中後の無秩序であった代償的な脳活動をリセットし, 頭頂前野-頭頂葉回路に焦点を当てた活動に変化させること (Struppler et al., 2003) が報告されている. 以上の知見から NMES と同様に中枢神経系の可塑性に対する rPMS の効果が期待される. 歩行自立度が困難な脳卒中者に対する HAL® と rPMS の併用効果を実証できれば, 新たなリハビリテーション戦略を創出する点で意義がある.

rPMS は NMES と比較し, 少ない疼痛刺激で簡便に深部の神経筋組織を刺激することができる. 磁気刺激は電気刺激とは異なり, 電磁誘導を用いた電流を発生させ, 深部の神経筋組織を刺激するため, NMES と比べ皮膚表面に近い痛覚神経の A δ 線維や C 線維への刺激が少なく被験者

の疼痛が少ない。また磁気刺激により疼痛が誘発された場合でも、同強度の NMES と比較して有意に少ない疼痛刺激である (Han et al., 2006) 。加えて、先行研究では痛覚神経の興奮により MEP の減弱が起こると報告されているが (Sasaki et al., 2017) ，磁気刺激は疼痛神経の興奮を誘発しにくいいため脊髄 (Kofler et al., 1998) と大脳皮質 (Valeriani, 2001) による運動ニューロンの抑制を避けることができる。rPMS は NMES とは異なり、使用時に電極等の貼付が不要であり、刺激に用いるコイルを皮膚に接触させる必要がないことから衣服の上から刺激可能である点で、臨床上での使用が簡便である (Beaulieu et al., 2013) 。

以上のことにより研究 3 の目的は、重度の運動麻痺を有する脳卒中者の歩行自立度を改善させるための新たなリハビリテーション戦略の検討である。そこで研究 3 では HAL®を用いた歩行トレーニング効果に影響を与える重度の運動麻痺に対し NMES と同様の改善効果が期待できる HAL®と rPMS を併用した歩行トレーニングの効果を検討する。研究 3 により、HAL®と rPMS との併用効果を実証することで、重度の運動麻痺を有する脳卒中者の歩行自立度の改善を実現する新たなリハビリテーション戦略の創出が期待され、本論文の目的が達成される。

4-2 方法

4-2-1 研究デザイン

日本理学療法学会連合倫理審査委員会の承認 (R05-006) を得て、単一施設による過去起点コホート研究を実施した。全対象者またはその親族から書面によるインフォーム・ドコンセントを得た。本観察研究の実施に関する具体的なインフォームド・コンセントは、研究 3 が適及的な性質をもつため、免除された。すべての対象者に同意を撤回する機会が提供された。研究 3 はヘルシンキ宣言に従って実施された。

4-2-2 対象者

対象者は研究 2 の選択・除外基準に新たな基準を加えて選定した。研究 3 では新たに rPMS を実施するため、選択基準に rPMS による治療の同意が得られた者という基準を追加した。また、rPMS を実施する際の禁忌事項に体内の金属インプラントの挿入があるため、除外基準に体内に人工関節などの金属インプラントがある者という基準を加えた。上記基準に基づき抽出した対象者から先行研究で算出された HAL®を用いた歩行トレーニングの効果に影響する特徴である下肢の運動麻痺の重症度 (Brunnstrom recovery stage (BRS)) のカットオフ値に基づき重度の運動麻痺を有する脳卒中者を抽出した (Taki et al., 2024) 。対象者は 2017 年 4 月から 2023 年 3 月までに荒木脳神経外科病院に入院した運動麻痺を有する脳卒中者とした。倫理審査委員会の承認を得て、対象者のデータ閲覧・収集を開始した。その際、特定の個人を直ちに識別できる情報 (氏名、住所、カルテ番号など) は使用せず、研究対象者にコードや番号を付与し、仮名に加工して照合表を作成した。照合表は研究責任者が保管し、施設外に持ち出されることはなかった。さらに、研究責任者のみがアクセスすることを許された。

4-2-3 リハビリテーションプログラム

リハビリテーションプログラムは、研究 2 と同様に医師の指示を受けた理学療法士、作業療法士、言語聴覚士が 1 日 3 時間以内の個別リハビリテーションプログラムを組み立て、実施した。

4-2-4 標準的な HAL®トレーニングおよび HAL®と rPMS を併用した歩行トレーニングプログラム

4-2-4-1 標準的な HAL®トレーニング

前項の標準的なリハビリテーションプログラムに組み合わせて、研究 2 と同様に HAL®を用いた歩行トレーニング実施した。

4-2-4-2 HAL®と rPMS を併用したトレーニング

前項で述べた標準的なリハビリテーションプログラムと標準的な HAL®トレーニングに加えて rPMS を実施した。rPMS を発生させるデバイスとして反復末梢磁気刺激装置（二相性パルス、パルス幅 350 μ s ; パスリーダー, 株式会社 IGF) (図 4-1) を使用した。パスリーダーに接続された円形コイル（外径 70 mm）を用いた rPMS は、末梢神経電気刺激と同様に筋収縮を誘発することができる。加えて、磁気刺激によって生じる渦電流が皮膚を貫通することなく深部組織を直接刺激するため、電気刺激よりも痛みが少ないとされている (Nito et al., 2021) 。 rPMS を使用したトレーニングは担当する療法士により臥位，座位，立位にて実施された。先行研究では脳卒中者に対し 25Hz 以上の 15 分間の rPMS が皮質興奮性と運動出力を高めるとしている。加えて、この周波数と実施時間がリハビリテーションを促進する効果的な方法である可能性を報告している

(Nito et al., 2021) 。以上の報告に基づき、磁気刺激は 1 回 2 秒間の周波数 30-40Hz の刺激とし、歩行に関連する大腿部（大腿四頭筋，ハムストリングス）または下腿部（前脛骨筋，下腿三頭筋）の筋群の筋腹に直接的に与えた。また頻度は週に 3-5 回，1 回あたり 15 分以上とし，1 つの筋に対して 1 回のトレーニングで少なくとも 100 回の磁気刺激を与えた。



図 4-1 磁気刺激装置 Pathleader (パスリーダー)

株式会社 IGF (2005)

「磁気刺激装置 Pathleader (パスリーダー)」

出典: <https://ifg.jp/products/pathleader/>

(閲覧日: 2024 年 7 月 5 日)

4-2-5 アウトカム評価

診療記録および病院のデータベースから年齢、性別、脳卒中のタイプ、麻痺側、入院時の脳卒中の重症度 (NIHSS) (Goldstein et al., 1989), 退院時の歩行自立度 (FAC) (Holden et al., 1986), 入院時と退院時の下肢の運動麻痺の重症度 (下肢 BRS) および日常生活動作能力 (FIM) (Granger et al., 1993) の合計スコア (運動, 認知, 総合計) の情報を収集した。主要アウトカムを歩行自立度 (FAC) とし, 副次アウトカムを下肢の運動麻痺の重症度 (下肢 BRS) および日常生活動作能力 (FIM) の合計スコア (運動, 認知, 総合計) とした。すべてのアウトカム指標は, 担当療法士によって評価された。

4-2-6 傾向スコアマッチング

傾向スコアマッチングは, 観察研究において準無作為割付の状況を作り出すことで選択バイアスを減少させることができる共変量調整法である (Uswatte et al., 2005)。傾向スコアは次項で述べる 2 群の HAL® を用いた歩行トレーニングに影響する因子である年齢, 下肢の運動麻痺の重症度 (下肢 BRS), 脳卒中の発症から HAL® 開始までの日数を用いて算出し, 2 群をその傾向スコアを用いてマッチングした。マッチングアルゴリズムは, キャリパー(0.2)内で最も近い推定傾向スコアを用いた最近傍 1 対 1 法を選択した (Momosaki et al., 2015; Austin, 2014)。傾向スコアマッチングは JMP Pro version 16 (SAS Institute Japan 株式会社) を用いて行った。

4-2-7 データ解析

HAL® を用いた歩行トレーニングを実施した者を, rPMS の実施の有無により rPMS 使用群 (rPMS 群) と非使用群 (非 rPMS 群) に分けた。そして, 2 群間のベースライン指標とアウトカム指標を比較分析した。2 群間でのベースライン指標の比較は, 傾向スコアマッチング前後での各群の集団属性を比較するために実施した。また 2 群間のアウトカム指標の比較は, HAL® と rPMS との併用有無が歩行自立度の改善に与える効果を明らかにするために実施した。その際, 傾向スコアによるマッチング前後のベースライン指標の名義尺度は Fisher の直接確立法またはカイ二乗検定, その他のベースライン指標は Mann-Whitney U 検定または Wilcoxon の符号順位検定を用いた。また, アウトカム指標では Wilcoxon の符号順位検定を用いた。P 値 < 0.05 を統計学的有意とした。統計学的有意性ととも効果量 r を算出し, 効果量の基準値は 0.1 (小), 0.3 (中), 0.5 (大) とした。さらに, rPMS の実施の有無が脳卒中者の歩行自立度の改善に影響する要因となりうるかを同定するため, 脳卒中者の歩行自立度 (FAC) を従属変数とし, 傾向スコアと rPMS の実施の有無を独立変数とするロジスティック回帰分析を行った。その際, 従属変数の FAC はそのスコアから依存 (FAC スコア 4 点未満) と自立 (FAC スコア 4 点以上) の 2 値に分類した (Kollen et al., 2006)。統計解析は JMP Pro version 16 を用いて行った。

4-3 結果

4-3-1 対象者フロー

選択基準に基づき, 2017 年 4 月から 2023 年 3 月までに当施設に入院・退院した運動麻痺を有する脳卒中者 149 人を研究 3 の対象とした。除外基準に基づき, 39 名の脳卒中者を除外した。さらに, 先行研究で算出されたカットオフ値により, HAL® を用いた歩行トレーニングの効果に影響

響する特徴である重度の運動麻痺を有する脳卒中者 65 人を抽出した (Taki et al., 2024) (図 4-2) .

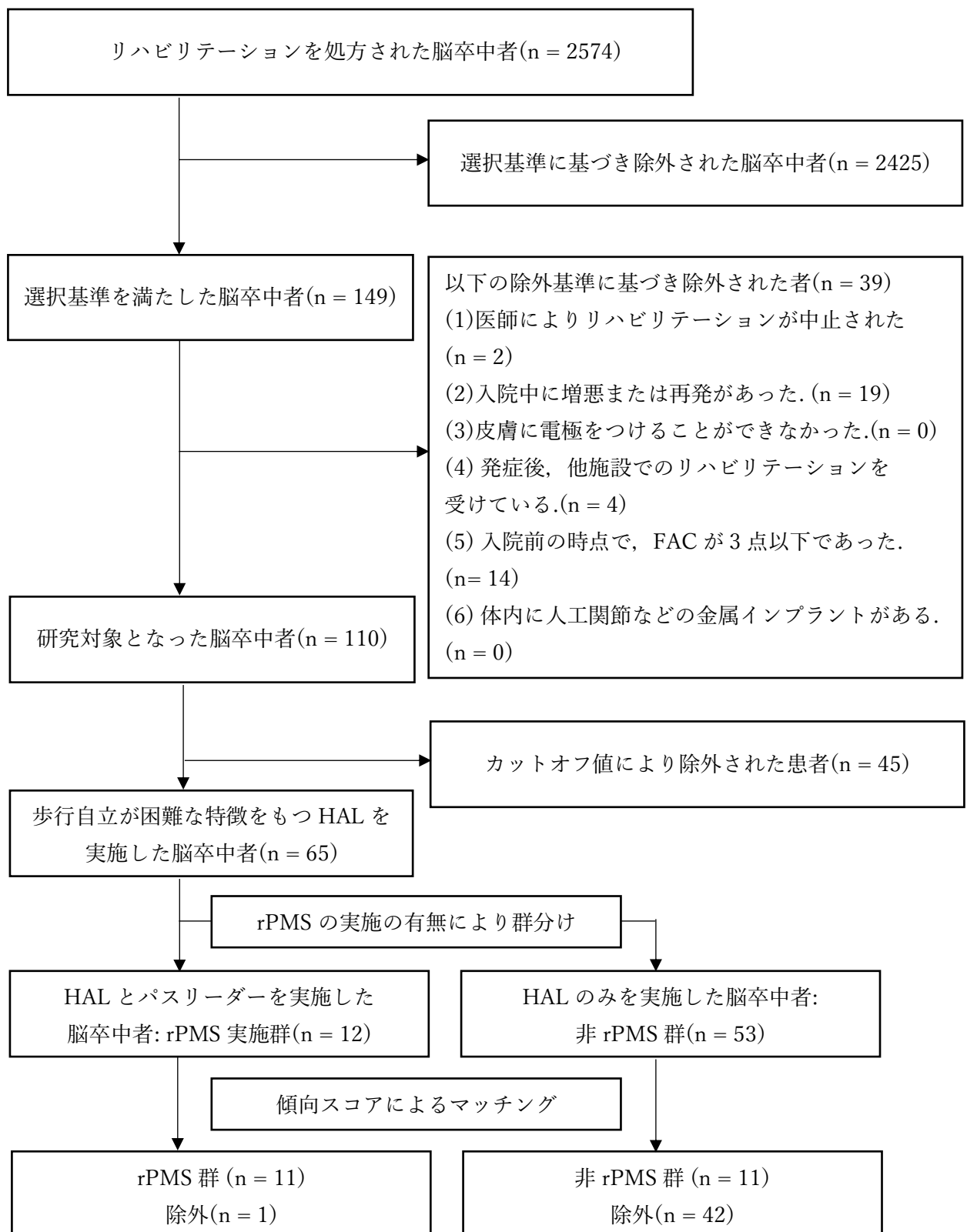


図 4-2 研究 3 のフローチャート

4-3-2 ベースラインの群間比較

rPMS の実施の有無により、12 例を rPMS 群、53 例を非 rPMS 群に分類した。rPMS 群と非 rPMS 群のマッチング前のベースライン指標の比較では、年齢 (rPMS 群: 66.5 歳 (SD10.3) , 非 rPMS 群: 72.2 歳 (SD 10.7) ; $p=0.03$) , 脳卒中の発症から HAL®開始までの日数 (rPMS 群: 48.6 (SD 14.4) , 非 rPMS: 38.0 (SD17.8) ; $P=0.02$) において、Mann-Whitney U 検定に基づく有意差 ($p<0.05$) が認められた (表 4-1) .

4-3-3 傾向スコアマッチングと傾向スコアマッチング後の群間比較

年齢, BRS, 脳卒中の発症から HAL®開始までの日数を独立変数, rPMS の実施の有無を従属変数としてロジスティック回帰分析を行い, 傾向スコアを算出した。算出した傾向スコアに基づき傾向スコアマッチングを行い, rPMS 群と非 rPMS 群のペア (11 組) を算出した (表 4-1) . さらに, これら 11 組のベースライン指標を Wilcoxon の符号順位検定, Fisher の直接確立法を用いて分析した。マッチング後の rPMS 群と非 rPMS 群のベースライン比較では, すべての指標で有意差は認められなかった (表 4-1) . 表 4-2 は, 傾向スコアによるマッチング後に Wilcoxon の符号順位検定を用いて分析したアウトカム指標の群間比較の結果を示したものである。これらの結果から, 各アウトカム指標に有意差はなく, 効果量も低いことが示された。

4-3-4 ロジスティック回帰分析

従属変数を歩行自立度 (FAC) , 独立変数を傾向スコアと rPMS の実施の有無としたロジスティック回帰モデルを実施し, オッズ比 (OR) とその 95%信頼区間 (95% CI) , p 値を算出した。各数値は傾向スコア (OR: 3.13, 95% CI: 0.71-13.74, $p=0.00$) , rPMS の実施の有無 (OR: 0.32, 95%CI: 0.07-1.40, $p=0.13$) であった。これらの結果より, 傾向スコアは歩行自立度の改善に影響を与える有意な因子であったが, rPMS の実施の有無は歩行自立度の改善に影響を与えるほどの有意な因子ではなかった (表 4-3) .

表 4-1 研究対象者のベースラインの比較

	傾向スコアによるマッチング前			マッチング後		
	rPMS (n = 12)	非 rPMS (n = 53)	p 値	rPMS (n = 11)	非 rPMS (n = 11)	p 値
年齢, 歳(SD)	66.5 (10.3)	72.2 (10.7)	0.03 [†]	67.4 (10.4)	67.9 (12.3)	0.97 [§]
性別, 人			0.64 [§]			0.99 [§]
男性	7	27		6	6	
女性	5	27		5	5	
疾患名, 人			0.60 [§]			0.99 [§]
脳出血	8	31		8	8	
脳梗塞	4	22		3	3	
麻痺側, 人			0.90 [‡]			0.99 [§]
右側	6	26		6	6	
左側	6	28		5	5	
入院時の NIHSS, 点(IQR)	11 [7–14]	13 [8–17]	0.06 [†]	13 [7–15]	10 [8–15]	0.97 [§]
入院時の BRS(IQR)	3 [2–5]	2 [2–3]	0.41 [†]	2 [2–4]	3 [2–4]	0.92 [§]
入院時の FIM 運動項目合計点, 点(SD)	24.4 (16.6)	16.6 (6.4)	0.08 [†]	23.3 (16.9)	17.2 (4.3)	0.61 [§]
入院時の FIM 認知項目合計点, 点(SD)	14.0 (6.4)	15.0 (7.7)	0.85 [†]	13.1 (5.9)	16.2 (8.4)	0.32 [§]
入院時の FIM 総合計点, 点 (SD)	38.4 (16.7)	31.5 (12.3)	0.17 [†]	36.4 (15.9)	33.4 (11.1)	0.95 [§]
脳卒中発症から HAL 開始まで の日数, 日(SD)	48.6 (14.4)	38.0 (17.8)	0.02 [†]	46.6 (13.3)	47.5 (15.5)	0.67 [§]

rPMS = repetitive Peripheral Magnetic Stimulation; IQR = interquartile range;

SD = standard deviations; BRS = Brunnstrom recovery stage (lower limb); NIHSS = National Institutes of Health Stroke Scale; FIM = Functional Independence Measure.

[†] = Mann-Whitney U 検定; [‡] = カイ二乗検定; [§] = Wilcoxon の符号順位検定; [§] = Fisher の直接確立法

表 4-2 研究対象者のアウトカムの比較

	rPMS (n=11)	非 rPMS (n=11)	p 値	効果量 (r)
退院時の BRS [IQR]	4.0[4-5]	5.0[4-5]	0.78	0.06
退院時の FIM 運動項目合計点, 点 (SD)	68.6±7.6	67.1±14.0	0.85	0.06
退院時の FIM 認知項目合計点, 点 (SD)	30.1±6.3	32.7±10.7	0.91	0.04
退院時の FIM 総合計点, 点 (SD)	98.7±10.4	99.8±15.0	0.97	0.02
退院時の FAC [IQR]	2.0[2-4]	2.0[2-3]	0.67	0.09

rPMS = repetitive Peripheral Magnetic Stimulation; IQR = interquartile range; SD = standard deviations; BRS = Brunnstrom recovery stage (lower limb); NIHSS = National Institutes of Health Stroke Scale; FIM = Functional Independence Measure.

表 4-3 退院時の歩行自立度(FAC)と傾向スコア, および rPMS の実施の有無との関連.

独立変数	OR	95% 信頼区間	p 値
傾向スコア	3.13	0.71-13.74	0.00
rPMS の実施の有無	0.32	0.7-1.40	0.13

rPMS = repetitive Peripheral Magnetic Stimulation); OR = odds ratio; FAC = Functional ambulation category

4-4 考察

研究3の目的は、重度の運動麻痺を有する脳卒中者の歩行自立度を改善させるための新たなリハビリテーション戦略の検討であった。研究3では新たなリハビリテーション戦略としてハイブリッドロボットであるHAL®とrPMSを併用した歩行トレーニングの効果を検討した。研究3では、HAL®を用いた歩行トレーニングの効果に影響する重度の運動麻痺を有する脳卒中者65名を対象とした。このうち、rPMSの実施の有無でrPMS群と非rPMS群の2群に分け、傾向スコアマッチングにより11組を抽出した。傾向スコアマッチング後にアウトカムの指標である下肢の運動麻痺や日常生活動作能力、歩行自立度を2群間で比較したところ、いずれの指標も2群間で有意差は認められず、効果量も小さかった。また、ロジスティック回帰分析の結果よりrPMSの実施の有無は、歩行自立度の改善に影響を与えるほどの有意な因子ではないことが示唆された。

研究3はrPMSの実施の有無が歩行自立度に与える影響だけでなく、ハイブリッドロボットとの併用効果についても検討した点で新規性がある。rPMSに関する先行研究では、上肢に対する効果を検討した報告が散見されるが(Ke et al., 2022; Krewer et al., 2014; Jiang et al., 2022)、下肢に対する効果を示した十分にデザインされた報告はわずかであり(Beaulieu et al., 2015)、歩行自立度に対するrPMSの効果を検討した研究はほとんどない。また、ハイブリッドロボットと他のデバイスとの併用効果や歩行自立度への寄与を検討した研究はない。研究3では、ハイブリッドロボットであるHAL®とrPMSの併用効果の検討に加えrPMSの実施の有無が歩行自立度に与える影響についてロジスティック回帰分析を行なった。したがって、研究3はrPMSの歩行自立度に対する効果だけでなく、HAL®との併用効果についても検討した先進的な研究であり、貴重なものである。

研究3の結果は、rPMSの実施の有無が下肢の運動麻痺や日常生活動作能力、歩行自立度に影響を与えるほどの因子ではないという結果を示したが、rPMSが脳卒中者の歩行自立度の改善に寄与しなかった理由として、以下の2つの理由が考えられる。第1の理由は、rPMSによる足関節の随意運動の回復の不十分さである。FACには坂道や階段の要素があり、先行研究では、これらの状況下で遊脚期に足関節の背屈(McIntosh et al., 2006; Nadeau et al., 2003)と前脛骨筋活動(Joseph et al., 1967; Lay et al., 2007)の亢進を報告している。表4-2のBRSの結果から、足関節の随意運動が完全には回復していないことが推察された。したがって、歩行自立に極めて重要な因子である足関節の随意運動の回復が不十分であったため、rP両群間でFACの改善に繋がらなかった可能性がある。

第2の理由は、反復末梢磁気刺激装置であるパスリーダーの形状や大きさの特性である。研究3で用いたパスリーダーは臥位や座位、立位といった静的場面での単関節の単純な運動での使用は容易である。しかし、歩行などの動的場面での使用は機器の形状や大きさの特性により制限される。そのため、歩行時の適切なタイミングでの前脛骨筋の筋活動の発現や足関節背屈運動の促進に至らず、運動学習に有効な課題指向型アプローチ(Malouin et al., 1992; Van Peppen et al., 2004)の提供には至らなかったかもしれない。以上の2つの理由の影響により、rPMSの実施の有無は脳卒中者の歩行自立度の改善に影響を与える因子であるとはいえないという結論に至った可能性がある。

第5章 総括

要旨

ハイブリッドアシスト付き歩行支援ロボット（ハイブリッドロボット）を用いた歩行トレーニングは、一部の脳卒中者の歩行自立度の改善に効果を示さない。しかしながら、この問題を解決する新たなリハビリテーション戦略は検討されていない。新たなリハビリテーション戦略を探るため、3つの研究課題を設定した。研究1では、脳卒中者に対するハイブリッドロボットである Hybrid Assistive Limb®（HAL®）を用いた歩行トレーニングの有無と歩行自立度の改善との関連性を示す現段階でのエビデンスを評価した。しかし、対象となった研究間で対象者の属性、HAL®を用いた歩行トレーニングの効果、研究結果が異なっており、明確なエビデンスを示すまでには至らなかった。一方で、ハイブリッドロボットを用いた歩行トレーニングの効果に対する下肢の運動麻痺の重症度の影響が示唆された。研究2では、この点に着目してハイブリッドロボットを用いた歩行トレーニングの効果に影響を与える脳卒中者の特徴を検討した。その結果、年齢、下肢の運動麻痺の重症度、脳卒中の発症から HAL®開始までの日数が示された。下肢の運動麻痺は、神経筋電気刺激法（Neuromuscular electrical stimulation（NMES））による改善が期待される。しかしながら、NMESは皮膚表層の痛覚神経を刺激しやすい点で対象者に不快感を与えやすく、臨床での使用に限界があるとされる。そこで NMESと同様の効果があり、利便性が高く、疼痛が少ない反復末梢磁気刺激（repetitive Peripheral Magnetic Stimulation（rPMS））に着目した。研究3では HAL®を用いた歩行トレーニングでは歩行自立度の改善に効果が期待しにくい脳卒中者を対象とした HAL®と rPMSの併用による新たなリハビリテーション戦略の効果について検討した。その結果、rPMSの実施の有無は歩行自立度の改善に影響を与えるほどの有意な因子ではないことが示された。3つの研究課題から構成される本論文の意義は、ニューロリハビリテーションの分野におけるハイブリッドロボットの効果機序の基礎理論に2つの新たな視点を見出したことである。新たな2つの視点とは、心身機能・身体構造に関連する因子である運動麻痺の重症度と時間的因子である脳卒中の発症からハイブリッドロボットの開始までの日数である。今後の課題はハイブリッドロボットを用いた歩行トレーニングのプロトコルの確立、rPMS以外のデバイスとの併用の検討、高次脳機能障害等の精神機能障害を考慮したハイブリッドロボットを用いた歩行トレーニングの効果の検討である。

5-1 各研究の要約

脳卒中者の歩行自立度の改善は退院後の生活を送る上で重要な課題である。加えて、超高齢社会が進行する本邦においては、脳卒中者の歩行自立度の改善の可否は医療・介護現場に大きな影響を与えると懸念されている。したがって、歩行自立度の改善は脳卒中者に対するリハビリテーションの主要な目標である (Vestling et al., 2003; Lord et al., 2005)。歩行自立度の改善を目的とした従来のリハビリテーションに加え、近年では歩行支援ロボットを用いた歩行トレーニングの普及が進んでいる。歩行支援ロボットを用いた反復的で課題特異的な刺激と定量的な感覚入力により歩行自立度の改善に重要な脳の可塑性を高めることが期待されている。ハイブリッドアシスト付き歩行支援ロボット (ハイブリッドロボット) も歩行支援ロボットの一つであるが、他の歩行支援ロボットとは異なる歩行支援機構を有している。その機構とは、装着者の生体電位信号 (Bio-electrical Signals (BES)) に基づく誘導・サポートにより装着者の意図した動作を意図したタイミングで表現し、正常な歩行運動パターンの回復に寄与する機構である (Kawamoto et al., 2013)。その結果、従来のリハビリテーションと比較して歩行自立度の改善に有効であることが報告されている (Nam et al., 2019)。しかし、ハイブリッドロボット単独での歩行自立度の改善には限界があるものの、それを解決する新たなリハビリテーション戦略は検討されていない。新たなリハビリテーション戦略を探求することは、歩行自立が期待できない脳卒中者の歩行自立度の改善に寄与する可能性があり、多くの脳卒中者の歩行自立を実現するために重要な課題である。本論文では歩行自立が困難な脳卒中者に対するハイブリッドロボットを用いた新たなリハビリテーション戦略を探求することを目的とし、3つの研究課題を行った。

第2章では、研究1として脳卒中者に対するハイブリッドロボットである Hybrid Assistive Limb® (HAL®) を用いた歩行トレーニングの有無と歩行自立度の改善との関連性を示すエビデンスの評価を目的とした。そのため、信頼性の高い研究デザインである無作為化比較試験 (Randomized Controlled Trial (RCT)) を対象とし、バイアスリスクを十分に評価したシステマティックレビューを実施した。本レビューの対象論文を検索・選別した結果、3編のRCTが抽出された。これらの研究では、ベースライン時の運動麻痺と歩行障害の重症度は研究間で異なっており、HAL®を用いた歩行トレーニングの効果も異なる結果を示していた。そのため脳卒中者に対するHAL®を用いた歩行トレーニングの有無と歩行自立度の改善との関連性を示すエビデンスは乏しかった。一方で、ベースライン時の運動麻痺の重症度や歩行自立度がHAL®を用いた歩行トレーニングの効果に影響を与える可能性が示唆された。

第3章では、この可能性を踏まえ、研究2としてHAL®を用いた歩行トレーニングの効果に影響する脳卒中者の特徴を明らかにすることを目的とした。入院中にHAL®を使用した脳卒中者を対象とした。HAL®を用いた歩行トレーニングの効果に影響する脳卒中者の特徴を抽出するため、独立変数を先行研究から選択し、従属変数を歩行自立度 (Functional ambulation category (FAC)) としたロジスティック回帰分析を実施した。その結果、HAL®を用いた歩行トレーニングの効果に影響する脳卒中者の特徴として、年齢、下肢の運動麻痺の重症度、脳卒中の発症からHAL®開始までの日数が示された。この結果は、第2章で示唆された下肢の運動麻痺の重症度とHAL®歩行トレーニングの効果との関連を支持するものであった。

第4章では、研究2でHAL®を用いた歩行トレーニングの効果に影響する特徴として示された重度の下肢の運動麻痺を有する脳卒中者を対象とした。この対象者に対してHAL®と反復末梢磁

気刺激 (repetitive Peripheral Magnetic Stimulation (rPMS)) を併用した新たなリハビリテーション戦略の効果を検討した。対象者を rPMS 群と非 rPMS 群の 2 群に分け、傾向スコアマッチングにより交絡因子の影響を調整し、11 組のペアを抽出した。退院時の運動麻痺の重症度 (Brunnstrom recovery stage (BRS))、日常生活動作能力 (Functional Independence Measure (FIM))、FAC を 2 群間で比較したところ、有意差は認められず、効果量も小さかった。また、ロジスティック回帰分析の結果から rPMS の実施の有無が歩行自立度の改善に影響を与える因子であるとはいえないという結論に至った。

5-2 学術的貢献

本研究ではハイブリッドロボットの効果機序である iBF (Interactive Bio Feedback) 理論に 2 つの新たな視点を見出し、ニューロリハビリテーション分野で学術的貢献を果たしたと考えている。これまで述べてきたように iBF 理論 (山海ら, 2017) については、脳の可塑性に対する以下の効果機序が提唱されている。ハイブリッドロボットは装着者の運動意図を反映した BES を筋表面で読みとることで、その情報に基づき各関節の屈曲または伸展運動を補助する。その装着者の運動意図に基づく適切な補助が、運動時に適切な運動出力とそれに伴う感覚入力を生み出し、脳の可塑性に寄与するとされている。一方で、これまでその適応者の特徴については論じられてこなかった。本研究では心身機能・身体構造に関連する因子である運動麻痺の重症度、そして時間的な因子である脳卒中の発症から HAL® 開始までの日数という 2 つの新たな視点を見出した。以下に本研究の 2 つの学術的貢献を述べる。

学術的貢献の第 1 は、ニューロリハビリテーション分野における脳卒中者に対するハイブリッドロボットを用いた歩行トレーニングの基礎理論において、心身機能・身体構造に関連する因子である運動麻痺の重症度という新たな視点を見出した点である。第 1 章で論じたように適切な補助による適切な運動制御に基づいた運動学習は、脳の可塑性に効果的なリハビリテーション戦略として重要であると考えられている (Reinkensmeyer et al., 2004)。ハイブリッドロボットはその特徴である随意制御機構と機械構造を利用した適切な補助と反復かつ定量的な運動制御により、脳の可塑性に効果的であると考えられてきた。しかし、本研究ではハイブリッドロボットの適応を検討する上で、運動麻痺の重症度を考慮することが重要であるという視点を見出した。BES はハイブリッドロボットの随意制御機構の重要な要素である。運動麻痺が重度である場合、一次運動野の運動ニューロンからの神経活動の一部が失われ、脊髄運動ニューロンの興奮性が変化し、筋レベルでは主動作筋と拮抗筋の収縮のバランスが崩れる (望月, 2007)。その結果、BES が読み取れないあるいは異常な信号を示すことが少なくない。その影響によりハイブリッドロボットによる適切な補助を得られず、iBF 理論に基づく運動出力と感覚入力のサイクルを適切に回すことができなくなり、脳の可塑性が生じにくくなる可能性がある。以上のことからハイブリッドロボットの適応を検討する上で、運動麻痺の重症度を考慮することが重要と考えられる。これはニューロリハビリテーション分野におけるハイブリッドロボットの活用に関与する基礎理論への貢献だといえよう。

学術的貢献の第 2 は、ニューロリハビリテーション分野における脳卒中者に対するハイブリッドロボットを用いた歩行トレーニングの基礎理論において、時間的な因子である脳卒中の発症からハイブリッドロボット開始までの日数という新たな視点を見出した点である。4 章で既述した

ように運動麻痺の回復過程について、運動麻痺回復のステージ理論が提唱されており (Swayne et al., 2008) , 脳卒中の発症早期は残存している皮質脊髄路の興奮性を高めることが重要な時期とされている。一方で脳卒中により大脳半球や皮質脊髄路に損傷を受けることで運動麻痺を生じ、運動麻痺を有する上下肢 (麻痺側肢) の使用頻度が減少することで学習性不使用を引き起こすことが知られている (Wolf, 1989) 。学習性不使用とは麻痺側肢の使用頻度が減少し、麻痺側肢の代償を目的とした非麻痺側肢の使用頻度の増加により麻痺肢を使用しないことを学習してしまう現象である (Taub et al., 2001) 。また、非麻痺側肢の積極的な使用 (興奮性の亢進) は半球間抑制 (片側の大脳半球が活性化すると対側の大脳半球の興奮性が抑制される現象) を引き起こし、運動麻痺を有する上下肢を司る大脳半球や皮質脊髄路の興奮性を抑制する現象も知られている (Asanuma et al., 1962) 。以上のことから、脳卒中の発症早期からの運動麻痺を有する上下肢の積極的なリハビリテーションが重要である。先行研究では感覚入力だけでも半球間抑制を起こすことが報告されており (Palmer, 2012) , 運動麻痺を有する上下肢の随意運動が難しい状況でも、ハイブリッドロボットの補助により運動出力と感覚入力のサイクルを回すことで、運動麻痺を有する上下肢を司る大脳皮質や皮質脊髄路の興奮性を亢進させ、運動麻痺の改善と脳の可塑性に寄与すると考えられる。歩行支援ロボットの効果に関するメタアナリシスでも、発症早期からの歩行支援ロボットの使用が、自立歩行を獲得する可能性を高めることを示している (Mehrholz et al., 2017) 。以上のことから、iBF理論に基づく運動出力と感覚入力のサイクルによる効果に加えて、時間的な因子を考慮することで早期介入により脳の可塑性が得られやすくなるという相乗効果をもたらすことが期待できる。これらのこともニューロリハビリテーション分野におけるハイブリッドロボットの活用に関与する基礎理論への貢献であると考えられる。

5-3 実践的貢献

実践的貢献の第1は、臨床家がハイブリッドロボットである HAL®の適応者の選択時に重要な知見を提供するという点で意義がある。先行研究では、HAL®を用いた歩行トレーニングは年齢、性別、下肢の運動麻痺の重症度にかかわらず、歩行速度と歩行距離を改善させ、歩行自立につながることを示唆されている (Wall et al., 2015) 。しかし、研究2では、HAL®を用いた歩行トレーニングを受けた脳卒中者の退院後の歩行自立度は、年齢、下肢の運動麻痺の重症度、脳卒中の発症から HAL®開始までの日数に影響されることが確認され、これらのカットオフ値も示された。研究2の結果は、特定のロボットが効果的に作用する脳卒中者の特徴を特定することに焦点を当てるべきである (Calabro et al., 2021) という過去のシステマティックレビューでの議論を解決するのに役立つ可能性がある。ハイブリッドロボットの効果に影響する因子に関する情報は、脳の可塑性に重要な時期とされる脳卒中発症後の早期に個人に合わせたリハビリテーション戦略や臨床的な意思決定の基準となる。さらに、HAL®を用いた歩行トレーニングの必要性を判断するための標準化された基準は、その使用を促進するのに役立つと考えられる。

実践的貢献の第2は、ハイブリッドロボットを用いた歩行トレーニングの効果に影響する特徴をもつ脳卒中者に対し、臨床家が新たなリハビリテーション戦略を検討する上での知見を示した点である。先行研究では、脳卒中者に対するハイブリッドロボットを含む歩行支援ロボットを用いた歩行トレーニングの効果が報告されている (Nam et al., 2019) 。一方で、ハイブリッドロボット単独の効果では歩行自立度の改善に限界を示す脳卒中者もいる。それにもかかわらず、ハイ

ブリッドロボットを用いた歩行トレーニングの効果が期待しにくい脳卒中者に対する新たなリハビリテーション戦略に関する報告はなく、脳卒中者の歩行自立度の改善を実現する上での課題となっている。その課題に対して研究3では、ハイブリッドロボットを用いた歩行トレーニングの効果が影響する特徴をもつ脳卒中者に対し、ハイブリッドロボットとrPMSの併用が歩行自立度の改善に効果があるかを検討した。その結果、ハイブリッドロボットとrPMSの併用は、脳卒中者の歩行自立度の改善に影響を与えないという結論に至り、今後のrPMSの活用方法について課題を示した。研究3では新たな戦略の確立には至らなかったものの、このような知見はこれまでの研究になかった。このような知見を提供したことは、ハイブリッドロボット単独の効果が限界を示す脳卒中者に対し、臨床家が新たなリハビリテーション戦略を構築していく上で貢献したといえる。

5-4 本研究の限界

研究の限界の第1は、今回のシステマティックレビューの結果では、ハイブリッドロボットを用いた歩行トレーニングが脳卒中者の歩行自立度の改善に寄与するという明確なエビデンスを示せない点である。研究1では、選択基準を満たして対象となった論文数が3編と少なく、そのうち2編の論文では一部同じ対象者を解析したものであった。また、対象者の属性、ハイブリッドロボットであるHAL®を用いた歩行トレーニングの効果、研究結果が対象となった研究間で異なっていた。その結果、研究1ではHAL®を用いた歩行トレーニングの有無が脳卒中者の歩行自立度の改善に関連するという明確なエビデンスを示すまでには至らなかった。したがって、ハイブリッドロボットを用いた歩行トレーニングの効果と脳卒中者の歩行自立度の改善との関連性を示すエビデンスの構築には、信頼性の高い研究デザインで実施された多くの研究が必要である。

研究の限界の第2は、ハイブリッドロボットやrPMSの設定（強度（アシスト・刺激）、頻度、持続時間）の妥当性である。脳卒中者に対するハイブリッドロボットやrPMSの明確なプロトコルは現時点では存在しない。そのため、本研究でもこれらの機器の各種設定は担当する療法士の臨床経験に基づき行われた。これにより、リハビリテーションプログラムの質の統一化が難しく、本研究における各種設定が結果に影響を与えた可能性がある。したがって、脳卒中者に対するこれらの機器の有効活用の実現には、ハイブリッドロボットやrPMSのプロトコルの開発が必要である。

研究の限界の第3は、一般化の問題である。本研究は単一の施設で行われたものである。これにより病棟での生活や病棟スタッフの日常生活動作（Activity of daily living（ADL））拡大への取り組みの実践状況等の環境的要因、リハビリテーションに関わる療法士の人数、経験年数、備品、提供単位数などのリハビリテーションシステムに関する要因が施設ごとに異なるため、本研究の結果を他の集団に一般化することが難しい可能性がある。このことから、本研究で選択された患者の特徴と歩行自立度との関係性の明らかにすることや新たなリハビリテーション戦略を構築するためには、研究参加者数を増やし、多施設共同研究を実施することで結果を検証する必要がある。

5-5 今後の展望

本論文では、歩行自立が困難な脳卒中者の歩行自立度の改善を達成するために新たなリハビリテーション戦略を探求することを目的とした。目的の達成のため、本論文では3つの研究課題を検討したが、歩行自立が困難な脳卒中者の歩行自立度の改善の実現には至らなかった。倫理的背景から研究デザインやデータ収集が制限されるなかで、より質の高い研究結果を示していくために今後も引き続き以下のような検討課題に取り組まなければならない。

検討課題の第1は、脳卒中者に対するハイブリッドロボットを用いた歩行トレーニングに関するプロトコルを明らかにすることである。本論文では、ハイブリッドロボットを用いた歩行トレーニングの効果に影響を与える脳卒中者の特徴やそのカットオフ値を明らかにした。その一方で、ハイブリッドロボットを用いた歩行トレーニングの効果が十分に発揮できる設定や頻度については明らかにされなかった。先行研究 (Morone et al., 2017; Calabro et al., 2021) でも、その点が指摘されている。設定や頻度等のプロトコルを確立することで、異なる人や場所で開催したハイブリッドロボットを用いた歩行トレーニングの効果を一定の水準に担保することができ、その効果の一般化可能性も高まると考えられる。その結果、歩行自立が困難な脳卒中者の歩行自立度の改善に繋がることが期待される。

検討課題の第2は、5-4でも挙げているが一般化を高めることである。本論文では単施設での効果の検討であるため、実施環境、サンプル数、患者特性に限界がある点でその効果の一般化可能性が不十分である。再現性や一般化可能性が高い研究結果を示していくためには、多施設共同による異なる環境下、多くのサンプル数での効果の検討が課題である。

検討課題の第3は、ハイブリッドロボットを用いた新たなリハビリテーション戦略の検討である。研究3では、ハイブリッドロボットとrPMSを併用する新たなリハビリテーション戦略を検討した。しかし、研究3の結果では、rPMSの使用の有無は歩行自立を獲得した対象者の数をさらに増加させるほどの有意な因子ではない可能性を示し、歩行自立が困難な脳卒中者の歩行自立度の改善には至らなかった。rPMSは新規性が高いデバイスであるが、そのプロトコルは確立されていないため十分な効果を引き出せていない可能性がある。一方で、他のNMES機器は下肢の運動麻痺に効果的であると報告されており (Carrico et al., 2018; Obayashi et al., 2020) 、そのプロトコルも確立されつつある。したがって、歩行自立が困難な脳卒中者の歩行自立度の改善には、ハイブリッドロボットと新たなデバイスとの組み合わせを検討することも必要であると考えられる。

検討課題の第4は、高次脳機能障害等の精神機能障害がハイブリッドロボットを用いた歩行トレーニングの効果に与える影響についてである。精神機能とは、意識、記憶、知覚、思考、感情、意欲、自我意識などの機能を指し、これらの機能が障害されると精神症状として現れ、器質的精神障害に高次脳機能障害が含まれる。本研究では、精神機能障害についてFIMの認知機能項目を指標として解析を行い、ハイブリッドロボットを用いた歩行トレーニングの効果には影響を与えない可能性を示した。しかしながら、FIMの認知項目に反映されない高次脳機能障害については、今回の研究では調査されていない。高次脳機能障害の一つである半側空間無視は、脳卒中者の歩行自立度に与える影響は少ないとされる見解もあるが (Kimura et al., 2019) 、日常生活活動 (Di Monaco et al., 2011; Paolucci et al., 2001) や歩行能力 (Paolucci et al., 2008; Nijboer et al., 2013) の回復過程の阻害因子となりうるとの報告もある。したがって、ハイブリッドロボットを

より効果的に使用する上で高次脳機能障害等の精神機能障害などの要因を含めた検討をすることで、詳細な適応基準の設定が可能となり、歩行自立が困難な脳卒中者の歩行自立度の改善に繋がると考えられる。

謝辞

著者は広島大学大学院人間社会科学研究科博士課程在籍中、本博士論文の作成にあたり多くの方々にご指導ご教示等を賜りました。紙面を借りて皆様に感謝の意を述べたいと思います。

主指導教員である広島大学大学院人間社会科学研究科の田中亮教授には、博士課程の中で多くのご指導とご鞭撻を賜りました。私の研究者としての未熟さゆえに、再三の指導を必要とする場面でも、終始丁寧かつ的確なご指導を賜りました。また、論文の投稿の際には、なかなか採択されず私が不安を感じている中で常に温かい励ましのお言葉をいただき、大変勇気づけられました。ここに深謝の意を表します。

副指導教員である広島大学大学院医系科学研究科の高橋真教授、並びに広島大学大学院人間社会科学研究科の進矢正宏准教授のお二人には、博士論文の作成にあたり、異なる視点からの的確なご指導を賜りました。特に予備審査では、私の博士論文の至らない点に関するご指摘およびご助言を賜り、私の博士論文の完成度を高めることができました。ここに感謝の意を表します。

広島都市学園大学の猪村准教授には、私が博士課程に修学する以前からご厚誼を賜っていただきました。臨床で働いている私に研究に取り組むきっかけを与えてくださり、今日に至りましたのも、猪村准教授のお力添えがあってこそだと感じております。ここに感謝の意を表します。

佐賀大学医学部附属病院臨床研究センターの光武翼准教授には、私の博士論文の計画の段階からその豊富な知識や経験に基づく多くのご助言を賜りました。そのお蔭で本研究を成し遂げることができました。ここに感謝の意を表します。

広島大学大学院の田中研究室の皆様には、多くの面で支えていただきました。同じ研究室で互いに研究課題に取り組み、日々切磋琢磨し合えたことで、大変刺激となり勇気づけられました。ここに感謝の意を表します。

医療法人光臨会荒木脳神経外科病院の診療部ならびにリハビリテーション部には、私が博士課程に修学するにあたり多くの面でご理解とご協力を賜りました。私が研究に取り組むことができたのも、本院における日々の臨床で蓄積された多くの臨床データが得られたからこそだと感じております。ここに感謝の意を表します。

最後に大学院への修学にあたり、温かく見守ってくれた両親、また妻や子供たちはいつもそばに寄り添い励ましてくれ、多くの面で支えてくれました。ここに深謝の意を表します。

参考文献

- Akaike, H. (1973). Information theory and an extension of the maximum likelihood principle. In (pp. 267-281).
- Almhdawi, K. A., Mathiowetz, V. G., White, M., & delMas, R. C. (2016). Efficacy of Occupational Therapy Task-oriented Approach in Upper Extremity Post-stroke Rehabilitation. *Occup Ther Int*, 23(4), 444-456. <https://doi.org/10.1002/oti.1447>
- Armstrong, D. M. (1988). The supraspinal control of mammalian locomotion. *J Physiol*, 405, 1-37. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1988.sp017319>
- Asanuma, H., & Okuda, O. (1962). Effects of transcallosal volleys on pyramidal tract cell activity of cat. *J Neurophysiol*, 25, 198-208. <https://doi.org/10.1152/jn.1962.25.2.198>
- Austin, P. C. (2014). A comparison of 12 algorithms for matching on the propensity score. *Stat Med*, 33(6), 1057-1069. <https://doi.org/10.1002/sim.6004>
- Barbay, S., Plautz, E. J., Friel, K. M., Frost, S. B., Dancause, N., Stowe, A. M., & Nudo, R. J. (2006). Behavioral and neurophysiological effects of delayed training following a small ischemic infarct in primary motor cortex of squirrel monkeys. *Exp Brain Res*, 169(1), 106-116. <https://doi.org/10.1007/s00221-005-0129-4>
- Baronchelli, F., Zucchella, C., Serrao, M., Intiso, D., & Bartolo, M. (2021). The Effect of Robotic Assisted Gait Training With Lokomat® on Balance Control After Stroke: Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol*, 12, 661815. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.661815>
- Beaulieu, L. D., Massé-Alarie, H., Brouwer, B., & Schneider, C. (2015). Noninvasive neurostimulation in chronic stroke: a double-blind randomized sham-controlled testing of clinical and corticomotor effects. *Top Stroke Rehabil*, 22(1), 8-17. <https://doi.org/10.1179/1074935714Z.00000000032>
- Beaulieu, L. D., & Schneider, C. (2013). Effects of repetitive peripheral magnetic stimulation on normal or impaired motor control. A review. *Neurophysiol Clin*, 43(4), 251-260. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2013.05.003>
- Boudarham, J., Zory, R., Genet, F., Vigné, G., Bensmail, D., Roche, N., & Pradon, D. (2013). Effects of a knee-ankle-foot orthosis on gait biomechanical characteristics of paretic and non-paretic limbs in hemiplegic patients with genu recurvatum. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*, 28(1), 73-78. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiomech.2012.09.007>
- Calabrò, R. S., Sorrentino, G., Cassio, A., Mazzoli, D., Andrenelli, E., Bizzarini, E., . . . (CICERONE), I. C. C. o. R. i. N. (2021). Robotic-assisted gait rehabilitation following stroke: a systematic review of current guidelines and practical clinical recommendations. *Eur J Phys Rehabil Med*, 57(3), 460-471. <https://doi.org/10.23736/S1973-9087.21.06887-8>
- Carod-Artal, F. J., & Egido, J. A. (2009). Quality of life after stroke: the importance of a good recovery. *Cerebrovasc Dis*, 27 Suppl 1, 204-214. <https://doi.org/10.1159/000200461>
- Chae, J., Johnston, M., Kim, H., & Zorowitz, R. (1995). Admission motor impairment as a predictor of physical disability after stroke rehabilitation. *Am J Phys Med Rehabil*, 74(3), 218-223. <https://doi.org/10.1097/00002060-199505000-00007>

- Chen, G., Chan, C. K., Guo, Z., & Yu, H. (2013). A review of lower extremity assistive robotic exoskeletons in rehabilitation therapy. *Crit Rev Biomed Eng*, 41(4-5), 343-363.
<https://doi.org/10.1615/critrevbiomedeng.2014010453>
- 陳隆明 (2018). 「各種ロボット系治療器具を用いた整形外科疾患および神経筋疾患の治療」『整形外科』, 37, 442-447.
- Cho, K. H., Lee, J. Y., Lee, K. J., & Kang, E. K. (2014). Factors Related to Gait Function in Post-stroke Patients. *J Phys Ther Sci*, 26(12), 1941-1944. <https://doi.org/10.1589/jpts.26.1941>
- Dattola, R., Girlanda, P., Vita, G., Santoro, M., Roberto, M. L., Toscano, A.,...Messina, C. (1993). Muscle rearrangement in patients with hemiparesis after stroke: an electrophysiological and morphological study. *Eur Neurol*, 33(2), 109-114. <https://doi.org/10.1159/000116915>
- Davis, P. J., Zhang, S. P., Winkworth, A., & Bandler, R. (1996). Neural control of vocalization: respiratory and emotional influences. *J Voice*, 10(1), 23-38. [https://doi.org/10.1016/s0892-1997\(96\)80016-6](https://doi.org/10.1016/s0892-1997(96)80016-6)
- De Leon, R. D., Hodgson, J. A., Roy, R. R., & Edgerton, V. R. (1998). Full weight-bearing hindlimb standing following stand training in the adult spinal cat. *J Neurophysiol*, 80(1), 83-91.
<https://doi.org/10.1152/jn.1998.80.1.83>
- Di Monaco, M., Schintu, S., Dotta, M., Barba, S., Tappero, R., & Gindri, P. (2011). Severity of unilateral spatial neglect is an independent predictor of functional outcome after acute inpatient rehabilitation in individuals with right hemispheric stroke. *Arch Phys Med Rehabil*, 92(8), 1250-1256.
<https://doi.org/10.1016/j.apmr.2011.03.018>
- 道免和久 (2013). 「運動学習とニューロリハビリテーション」『理学療法学』, 40(8), 589-596.
- Dickstein, R., Hocherman, S., Pillar, T., & Shaham, R. (1986). Stroke rehabilitation. Three exercise therapy approaches. *Phys Ther*, 66(8), 1233-1238. <https://doi.org/10.1093/ptj/66.8.1233>
- Drew, T., & Rossignol, S. (1990a). Functional organization within the medullary reticular formation of intact unanesthetized cat. I. Movements evoked by microstimulation. *J Neurophysiol*, 64(3), 767-781.
<https://doi.org/10.1152/jn.1990.64.3.767>
- Drew, T., & Rossignol, S. (1990b). Functional organization within the medullary reticular formation of intact unanesthetized cat. I. Movements evoked by microstimulation. *J Neurophysiol*, 64(3), 767-781.
<https://doi.org/10.1152/jn.1990.64.3.767>
- Drew, T., & Rossignol, S. (1990c). Functional organization within the medullary reticular formation of intact unanesthetized cat. II. Electromyographic activity evoked by microstimulation. *J Neurophysiol*, 64(3), 782-795. <https://doi.org/10.1152/jn.1990.64.3.782>
- Duncan, P. W., Goldstein, L. B., Matchar, D., Divine, G. W., & Feussner, J. (1992). Measurement of motor recovery after stroke. Outcome assessment and sample size requirements. *Stroke*, 23(8), 1084-1089.
<https://doi.org/10.1161/01.str.23.8.1084>
- Duque, J., Hummel, F., Celnik, P., Murase, N., Mazzocchio, R., & Cohen, L. G. (2005). Transcallosal inhibition in chronic subcortical stroke. *Neuroimage*, 28(4), 940-946.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.06.033>

- Edgerton, V. R., Tillakaratne, N. J., Bigbee, A. J., de Leon, R. D., & Roy, R. R. (2004). Plasticity of the spinal neural circuitry after injury. *Annu Rev Neurosci*, 27, 145-167.
<https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.27.070203.144308>
- 江崎重昭, 川村次郎, 本多知行 (1995). 「電気刺激療法」『理学療法学』, 22(6), 404-406.
- Flamand, V. H., & Schneider, C. (2014). Noninvasive and painless magnetic stimulation of nerves improved brain motor function and mobility in a cerebral palsy case. *Arch Phys Med Rehabil*, 95(10), 1984-1990. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2014.05.014>
- Freivogel, S., Mehrholz, J., Husak-Sotomayor, T., & Schmalohr, D. (2008). Gait training with the newly developed 'LokoHelp'-system is feasible for non-ambulatory patients after stroke, spinal cord and brain injury. A feasibility study. *Brain Inj*, 22(7-8), 625-632. <https://doi.org/10.1080/02699050801941771>
- French, B., Thomas, L. H., Coupe, J., McMahon, N. E., Connell, L., Harrison, J., . . . Watkins, C. L. (2016). Repetitive task training for improving functional ability after stroke. *Cochrane Database Syst Rev*, 11(11), CD006073. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006073.pub3>
- 福井圀彦, 木村哲彦, 滝沢茂男. (2006). 「リハビリテーション医学の革新の提案 神経筋促通法の機序の回顧と反省」『バイオフィリア リハビリテーション研究』, 3(1), 27-32.
- 船渡和男 (2011). 「トレーニングとは」北川薫編『健康・スポーツ科学テキスト トレーニング科学』(pp2-17), 文光堂.
- Gauthier, L. V., Taub, E., Perkins, C., Ortmann, M., Mark, V. W., & Uswatte, G. (2008). Remodeling the brain: plastic structural brain changes produced by different motor therapies after stroke. *Stroke*, 39(5), 1520-1525. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.502229>
- Goldstein, L. B., Bertels, C., & Davis, J. N. (1989). Interrater reliability of the NIH stroke scale. *Arch Neurol*, 46(6), 660-662. <https://doi.org/10.1001/archneur.1989.00520420080026>
- GRANGER, C., HAMILTON, B., LINACRE, J., HEINEMANN, A., & WRIGHT, B. (1993). PERFORMANCE PROFILES OF THE FUNCTIONAL INDEPENDENCE MEASURE [Article]. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, 72(2), 84-89.
<https://doi.org/10.1097/00002060-199304000-00005>
- Grillner, S., Hongo, T., & Lund, S. (1970). The vestibulospinal tract. Effects on alpha-motoneurons in the lumbosacral spinal cord in the cat. *Exp Brain Res*, 10(1), 94-120. <https://doi.org/10.1007/BF00340521>
- Habaguchi, T., Takakusaki, K., Saitoh, K., Sugimoto, J., & Sakamoto, T. (2002). Medullary reticulospinal tract mediating the generalized motor inhibition in cats: II. Functional organization within the medullary reticular formation with respect to postsynaptic inhibition of forelimb and hindlimb motoneurons. *Neuroscience*, 113(1), 65-77. [https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(02\)00149-5](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(02)00149-5)
- Han, T. R., Shin, H. I., & Kim, I. S. (2006a). Magnetic stimulation of the quadriceps femoris muscle: comparison of pain with electrical stimulation. *Am J Phys Med Rehabil*, 85(7), 593-599.
<https://doi.org/10.1097/01.phm.0000223239.93539.fe>
- Han, T. R., Shin, H. I., & Kim, I. S. (2006b). Magnetic stimulation of the quadriceps femoris muscle: comparison of pain with electrical stimulation. *Am J Phys Med Rehabil*, 85(7), 593-599.
<https://doi.org/10.1097/01.phm.0000223239.93539.fe>
- Hebb, D. (1949). *The Organization of Behavior*. Wiley, New York: John Wiley and Sons.

- Hesse, S., & Uhlenbrock, D. (2000). A mechanized gait trainer for restoration of gait. *J Rehabil Res Dev*, 37(6), 701-708.
- Hesse, S., Waldner, A., & Tomelleri, C. (2010). Innovative gait robot for the repetitive practice of floor walking and stair climbing up and down in stroke patients. *J Neuroeng Rehabil*, 7, 30.
<https://doi.org/10.1186/1743-0003-7-30>
- Holden, M. K., Gill, K. M., & Magliozzi, M. R. (1986). Gait assessment for neurologically impaired patients. Standards for outcome assessment. *Phys Ther*, 66(10), 1530-1539.
<https://doi.org/10.1093/ptj/66.10.1530>
- 出江紳一, 八島建樹 (2015). 「末梢神経連続パルス磁気刺激の製品化」. *Bio Clinica*, 30, 1169-1173.
- Imura, T., Nagasawa, Y., Fukuyama, H., Imada, N., Oki, S., & Araki, O. (2018). Effect of early and intensive rehabilitation in acute stroke patients: retrospective pre-/post-comparison in Japanese hospital [Article]. *Disability and Rehabilitation*, 40(12), 1452-1455.
<https://doi.org/10.1080/09638288.2017.1300337>
- Imura, T., Nagasawa, Y., Inagawa, T., Imada, N., Izumi, H., Emoto, K., . . . Araki, O. (2015). Prediction of motor outcomes and activities of daily living function using diffusion tensor tractography in acute hemiparetic stroke patients. *J Phys Ther Sci*, 27(5), 1383-1386. <https://doi.org/10.1589/jpts.27.1383>
- Jang, Y. C., & Van Remmen, H. (2011). Age-associated alterations of the neuromuscular junction. *Exp Gerontol*, 46(2-3), 193-198. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2010.08.029>
- Jenkins, W. M., Merzenich, M. M., Ochs, M. T., Allard, T., & Guíc-Robles, E. (1990). Functional reorganization of primary somatosensory cortex in adult owl monkeys after behaviorally controlled tactile stimulation. *J Neurophysiol*, 63(1), 82-104. <https://doi.org/10.1152/jn.1990.63.1.82>
- Jiang, Y. F., Zhang, D., Zhang, J., Hai, H., Zhao, Y. Y., & Ma, Y. W. (2022). A Randomized Controlled Trial of Repetitive Peripheral Magnetic Stimulation applied in Early Subacute Stroke: Effects on Severe Upper-limb Impairment. *Clin Rehabil*, 36(5), 693-702. <https://doi.org/10.1177/02692155211072189>
- Joseph, J., & Watson, R. (1967). Telemetering electromyography of muscles used in walking up and down stairs. *J Bone Joint Surg Br*, 49(4), 774-780.
- Jørgensen, H. S., Nakayama, H., Raaschou, H. O., & Olsen, T. S. (1995). Recovery of walking function in stroke patients: the Copenhagen Stroke Study. *Arch Phys Med Rehabil*, 76(1), 27-32.
[https://doi.org/10.1016/s0003-9993\(95\)80038-7](https://doi.org/10.1016/s0003-9993(95)80038-7)
- Kaas, J. H. (1991). Plasticity of sensory and motor maps in adult mammals. *Annu Rev Neurosci*, 14, 137-167. <https://doi.org/10.1146/annurev.ne.14.030191.001033>
- Kaneko, F., Hayami, T., Aoyama, T., & Kizuka, T. (2014). Motor imagery and electrical stimulation reproduce corticospinal excitability at levels similar to voluntary muscle contraction. *J Neuroeng Rehabil*, 11, 94. <https://doi.org/10.1186/1743-0003-11-94>
- 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 Neurol*, 13, 141. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-13-141>
- Kawato, M., Furukawa, K., & Suzuki, R. (1987). A hierarchical neural-network model for control and learning of voluntary movement. *Biol Cybern*, 57(3), 169-185. <https://doi.org/10.1007/BF00364149>

- 榊泰輔, 蜂須賀研二 (2006). 「歩行支援ロボットの課題と展望」『バイオメカニクス学会誌』, 30(4), 180-183.
- 川平和美 (2010) 『片麻痺回復のための運動療法-促通反復療法「川平法」の理論と実践 第2版』. 株式会社医学書院.
- Ke, J., Wei, J., Zheng, B., Tan, T., Zhou, W., Zou, X., . . . Zhou, X. (2022). Effect of High-Frequency Repetitive Peripheral Magnetic Stimulation on Motor Performance in Intracerebral Haemorrhage: A Clinical Trial. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 31(7), 106446. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2022.106446>
- Kimura, Y., Yamada, M., Ishiyama, D., Nishio, N., Kunieda, Y., Koyama, S., . . . Muroh, Y. (2019). Impact of unilateral spatial neglect with or without other cognitive impairments on independent gait recovery in stroke survivors. *J Rehabil Med*, 51(1), 26-31. <https://doi.org/10.2340/16501977-2503>
- Knash, M. E., Kido, A., Gorassini, M., Chan, K. M., & Stein, R. B. (2003). Electrical stimulation of the human common peroneal nerve elicits lasting facilitation of cortical motor-evoked potentials. *Exp Brain Res*, 153(3), 366-377. <https://doi.org/10.1007/s00221-003-1628-9>
- Koenig, I., Ziegler, A., Bluhmki, E., Hacke, W., Bath, P., Sacco, R., . . . Investigators, V. (2008). Predicting long-term outcome after acute ischemic stroke - A simple index works in patients from controlled clinical trials [Article]. *Stroke*, 39(6), 1821-1826. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.505867>
- Kofler, M., Glocker, F. X., Leis, A. A., Seifert, C., Wissel, J., Kronenberg, M. F., & Fuhr, P. (1998). Modulation of upper extremity motoneurone excitability following noxious finger tip stimulation in man: a study with transcranial magnetic stimulation. *Neurosci Lett*, 246(2), 97-100. [https://doi.org/10.1016/s0304-3940\(98\)00243-2](https://doi.org/10.1016/s0304-3940(98)00243-2)
- Kollen, B., van de Port, I., Lindeman, E., Twisk, J., & Kwakkel, G. (2005). Predicting improvement in gait after stroke: a longitudinal prospective study. *Stroke*, 36(12), 2676-2680. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000190839.29234.50>
- 公益社団法人 日本精神神経学会 ECT・rTMS 等検討委員会 rTMS 適正使用指針作成ワーキンググループ (2023) 「日本精神神経学会 反復経頭蓋磁気刺激装置適正使用指針」.
- 小山哲男 (2015). 「脳の可塑性と皮質の再編成」道免和久編 『ニューロリハビリテーション』 (pp10-22). 株式会社医学書院.
- Krewer, C., Hartl, S., Müller, F., & Koenig, E. (2014). Effects of repetitive peripheral magnetic stimulation on upper-limb spasticity and impairment in patients with spastic hemiparesis: a randomized, double-blind, sham-controlled study. *Arch Phys Med Rehabil*, 95(6), 1039-1047. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2014.02.003>
- Kristensen, M. G. H., Busk, H., & Wienecke, T. (2022). Neuromuscular Electrical Stimulation Improves Activities of Daily Living Post Stroke: A Systematic Review and Meta-analysis. *Arch Rehabil Res Clin Transl*, 4(1), 100167. <https://doi.org/10.1016/j.arrct.2021.100167>
- 久保田競. (2007). 「脳科学の進歩とニューロリハビリテーション」『理学療法』, 24, 1523-1531.
- Kuo, A. D. (2007). The six determinants of gait and the inverted pendulum analogy: A dynamic walking perspective. *Hum Mov Sci*, 26(4), 617-656. <https://doi.org/10.1016/j.humov.2007.04.003>

- Lay, A. N., Hass, C. J., Richard Nichols, T., & Gregor, R. J. (2007). The effects of sloped surfaces on locomotion: an electromyographic analysis. *J Biomech*, 40(6), 1276-1285.
<https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2006.05.023>
- Li, M., Xu, G., Xie, J., & Chen, C. (2018). A review: Motor rehabilitation after stroke with control based on human intent. *Proc Inst Mech Eng H*, 232(4), 344-360. <https://doi.org/10.1177/0954411918755828>
- Logigian, M. K., Samuels, M. A., Falconer, J., & Zagar, R. (1983). Clinical exercise trial for stroke patients. *Arch Phys Med Rehabil*, 64(8), 364-367.
- Lord, S. E., & Rochester, L. (2005). Measurement of community ambulation after stroke: current status and future developments. *Stroke*, 36(7), 1457-1461. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000170698.20376.2e>
- Lund, S., & Pompeiano, O. (1968). Monosynaptic excitation of alpha motoneurons from supraspinal structures in the cat. *Acta Physiol Scand*, 73(1), 1-21. <https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.1968.tb04075.x>
- Malouin, F., Potvin, M., Prévost, J., Richards, C. L., & Wood-Dauphinee, S. (1992). Use of an intensive task-oriented gait training program in a series of patients with acute cerebrovascular accidents. *Phys Ther*, 72(11), 781-789; discussion 789-793. <https://doi.org/10.1093/ptj/72.11.781>
- McIntosh, A. S., Beatty, K. T., Dwan, L. N., & Vickers, D. R. (2006). Gait dynamics on an inclined walkway. *J Biomech*, 39(13), 2491-2502. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2005.07.025>
- Mehrholz, J., Thomas, S., Werner, C., Kugler, J., Pohl, M., & Elsner, B. (2017). Electromechanical-assisted training for walking after stroke. *Cochrane Database Syst Rev*, 5, CD006185.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD006185.pub4>
- Merzenich, M. M., Nelson, R. J., Stryker, M. P., Cynader, M. S., Schoppmann, A., & Zook, J. M. (1984). Somatosensory cortical map changes following digit amputation in adult monkeys. *J Comp Neurol*, 224(4), 591-605. <https://doi.org/10.1002/cne.902240408>
- Mihara, M., Miyai, I., Hattori, N., Hatakenaka, M., Yagura, H., Kawano, T., & Kubota, K. (2012). Cortical control of postural balance in patients with hemiplegic stroke. *Neuroreport*, 23(5), 314-319.
<https://doi.org/10.1097/WNR.0b013e328351757b>
- Miron, J. P., Jodoin, V. D., Lespérance, P., & Blumberger, D. M. (2021). Repetitive transcranial magnetic stimulation for major depressive disorder: basic principles and future directions. *Ther Adv Psychopharmacol*, 11, 20451253211042696. <https://doi.org/10.1177/20451253211042696>
- Miyai, I., Tanabe, H. C., Sase, I., Eda, H., Oda, I., Konishi, I., . . . Kubota, K. (2001). Cortical mapping of gait in humans: a near-infrared spectroscopic topography study. *Neuroimage*, 14(5), 1186-1192.
<https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0905>
- 望月久 (2007). 「脳卒中における機能障害と評価」『理学療法科学』, 22, 33-38.
- Momosaki, R., Abo, M., Watanabe, S., Kakuda, W., Yamada, N., & Kinoshita, S. (2015). Effects of ankle-foot orthoses on functional recovery after stroke: a propensity score analysis based on Japan rehabilitation database. *PLoS One*, 10(4), e0122688. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122688>
- Morley, J. E., Malmstrom, T. K., & Miller, D. K. (2012). A simple frailty questionnaire (FRAIL) predicts outcomes in middle aged African Americans. *J Nutr Health Aging*, 16(7), 601-608.
<https://doi.org/10.1007/s12603-012-0084-2>

- Murase, N., Duque, J., Mazzocchio, R., & Cohen, L. G. (2004). Influence of interhemispheric interactions on motor function in chronic stroke. *Ann Neurol*, 55(3), 400-409. <https://doi.org/10.1002/ana.10848>
- Murphy, T. H., & Corbett, D. (2009). Plasticity during stroke recovery: from synapse to behaviour. *Nat Rev Neurosci*, 10(12), 861-872. <https://doi.org/10.1038/nrn2735>
- Nadeau, S., McFadyen, B. J., & Malouin, F. (2003). Frontal and sagittal plane analyses of the stair climbing task in healthy adults aged over 40 years: what are the challenges compared to level walking? *Clin Biomech (Bristol, Avon)*, 18(10), 950-959. [https://doi.org/10.1016/s0268-0033\(03\)00179-7](https://doi.org/10.1016/s0268-0033(03)00179-7)
- Nakajima, T., Sankai, Y., Takata, S., Kobayashi, Y., Ando, Y., Nakagawa, M., . . . Kawamoto, H. (2021). Cybernetic treatment with wearable cyborg Hybrid Assistive Limb (HAL) improves ambulatory function in patients with slowly progressive rare neuromuscular diseases: a multicentre, randomised, controlled crossover trial for efficacy and safety (NCY-3001). *Orphanet J Rare Dis*, 16(1), 304. <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01928-9>
- Nam, Y. G., Lee, J. W., Park, J. W., Lee, H. J., Nam, K. Y., Park, J. H., . . . Kwon, B. S. (2019). Effects of Electromechanical Exoskeleton-Assisted Gait Training on Walking Ability of Stroke Patients: A Randomized Controlled Trial. *Arch Phys Med Rehabil*, 100(1), 26-31. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2018.06.020>
- 日本脳卒中学会 脳卒中ガイドライン委員会 (2021) 「脳卒中治療ガイドライン」. 協和企画.
- Nijboer, T., van de Port, I., Schepers, V., Post, M., & Visser-Meily, A. (2013). Predicting functional outcome after stroke: the influence of neglect on basic activities in daily living. *Front Hum Neurosci*, 7, 182. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00182>
- Nito, M., Katagiri, N., Yoshida, K., Koseki, T., Kudo, D., Nanba, S., . . . Yamaguchi, T. (2021). Repetitive Peripheral Magnetic Stimulation of Wrist Extensors Enhances Cortical Excitability and Motor Performance in Healthy Individuals. *Front Neurosci*, 15, 632716. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.632716>
- Nudo, R. J., & Milliken, G. W. (1996). Reorganization of movement representations in primary motor cortex following focal ischemic infarcts in adult squirrel monkeys. *J Neurophysiol*, 75(5), 2144-2149. <https://doi.org/10.1152/jn.1996.75.5.2144>
- Obayashi, S., Takahashi, R., & Onuki, M. (2020). Upper limb recovery in early acute phase stroke survivors by coupled EMG-triggered and cyclic neuromuscular electrical stimulation. *NeuroRehabilitation*, 46(3), 417-422. <https://doi.org/10.3233/NRE-203024>
- 緒方徹 (2017). 「骨格筋への電気刺激療法（神経筋電気刺激法：NMES）の筋力増強効果」『*Jpn J Rehabil Med*』, 54, 764-767.
- 大鹿糠徹, 阿部浩明, 関崇志ら (2017). 「脳卒中重度片麻痺患者に対する長下肢装具を使用した二動作背屈遊動前型無杖歩行練習と三動作背屈制動揃え型杖歩行練習が下肢筋活動に与える影響」『*東北理学療法学*』, 29, 20-7.
- Ota, T., Hashidate, H., Shimizu, N., & Yatsunami, M. (2019). Early effects of a knee-ankle-foot orthosis on static standing balance in people with subacute stroke. *J Phys Ther Sci*, 31(2), 127-131. <https://doi.org/10.1589/jpts.31.127>

- Padel, Y., & Relova, J. L. (1991). Somatosensory responses in the cat motor cortex. I. Identification and course of an afferent pathway. *J Neurophysiol*, 66(6), 2041-2058.
<https://doi.org/10.1152/jn.1991.66.6.2041>
- Palmer, L. M., Schulz, J. M., Murphy, S. C., Ledergerber, D., Murayama, M., & Larkum, M. E. (2012). The cellular basis of GABA(B)-mediated interhemispheric inhibition. *Science*, 335(6071), 989-993.
<https://doi.org/10.1126/science.1217276>
- Paolucci, S., Antonucci, G., Grasso, M. G., & Pizzamiglio, L. (2001). The role of unilateral spatial neglect in rehabilitation of right brain-damaged ischemic stroke patients: a matched comparison. *Arch Phys Med Rehabil*, 82(6), 743-749. <https://doi.org/10.1053/apmr.2001.23191>
- Paolucci, S., Bragoni, M., Coiro, P., De Angelis, D., Fusco, F. R., Morelli, D., . . . Pratesi, L. (2008). Quantification of the probability of reaching mobility independence at discharge from a rehabilitation hospital in nonwalking early ischemic stroke patients: a multivariate study. *Cerebrovasc Dis*, 26(1), 16-22. <https://doi.org/10.1159/000135648>
- Patel, M. D., Tilling, K., Lawrence, E., Rudd, A. G., Wolfe, C. D., & McKeivitt, C. (2006). Relationships between long-term stroke disability, handicap and health-related quality of life. *Age Ageing*, 35(3), 273-279. <https://doi.org/10.1093/ageing/afj074>
- Pearson, D., Faigenbaum, A., Conley, M., & Kraemer, W. J. (2000). The National Strength and Conditioning Association's Basic Guidelines for the Resistance Training of Athletes. *Strength Cond J*, 22(4), 14-27
- Peduzzi, P., Concato, J., Kemper, E., Holford, T. R., & Feinstein, A. R. (1996). A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol*, 49(12), 1373-1379.
[https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(96\)00236-3](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(96)00236-3)
- Powers, D.M.W. (2011). Evaluation: From Precision, Recall and F-Score to ROC, Informedness, Markedness & Correlation. *Journal of machine learning technologies*, 2(1), 37-63.
- Puig, J., Blasco, G., Schlaug, G., Stinear, C. M., Daunis-I-Estadella, P., Biarnes, C., . . . Pedraza, S. (2017). Diffusion tensor imaging as a prognostic biomarker for motor recovery and rehabilitation after stroke. *Neuroradiology*, 59(4), 343-351. <https://doi.org/10.1007/s00234-017-1816-0>
- Rehme, A. K., Eickhoff, S. B., Rottschy, C., Fink, G. R., & Grefkes, C. (2012). Activation likelihood estimation meta-analysis of motor-related neural activity after stroke. *Neuroimage*, 59(3), 2771-2782.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.10.023>
- Reinkensmeyer, D. J., Emken, J. L., & Cramer, S. C. (2004). Robotics, motor learning, and neurologic recovery. *Annu Rev Biomed Eng*, 6, 497-525. <https://doi.org/10.1146/annurev.bioeng.6.040803.140223>
- Ridding, M. C., & Uy, J. (2003). Changes in motor cortical excitability induced by paired associative stimulation. *Clin Neurophysiol*, 114(8), 1437-1444. [https://doi.org/10.1016/s1388-2457\(03\)00115-9](https://doi.org/10.1016/s1388-2457(03)00115-9)
- Rådholm, K., Arima, H., Lindley, R. I., Wang, J., Tzourio, C., Robinson, T., . . . Investigators, I. (2015). Older age is a strong predictor for poor outcome in intracerebral haemorrhage: the INTERACT2 study. *Age Ageing*, 44(3), 422-427. <https://doi.org/10.1093/ageing/afu198>
- Roux, W. (1895). *Gesammelte Abhandlungen über Entwicklungsmechanik der Organismen*. Erster Band, Abhandlung I-XII, vorwiegend über Functionelle Anpassung, Leipzig, 458-722.

- 山海嘉之, 桜井尊 (2017). 「機能再生医療～サイバニクス治療の夜明け～」『再生医療』, 16, 10-21.
- Sato, K., Inoue, T., Maeda, K., Shimizu, A., Murotani, K., Ueshima, J., . . . Suenaga, M. (2022). Early Wearing of Knee-Ankle-Foot Orthosis Improves Functional Prognosis in Patients after Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 31(3), 106261. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.106261>
- Shimodozono, M., Noma, T., Matsumoto, S., Miyata, R., Etoh, S., & Kawahira, K. (2014). Repetitive facilitative exercise under continuous electrical stimulation for severe arm impairment after sub-acute stroke: a randomized controlled pilot study. *Brain Inj*, 28(2), 203-210. <https://doi.org/10.3109/02699052.2013.860472>
- Shimodozono, M., Noma, T., Nomoto, Y., Hisamatsu, N., Kamada, K., Miyata, R., . . . Kawahira, K. (2013). Benefits of a repetitive facilitative exercise program for the upper paretic extremity after subacute stroke: a randomized controlled trial. *Neurorehabil Neural Repair*, 27(4), 296-305. <https://doi.org/10.1177/1545968312465896>
- Sprigg, N., Selby, J., Fox, L., Berge, E., Whynes, D., Bath, P. M., & Investigators, E. o. N. O. i. S. (2013). Very low quality of life after acute stroke: data from the Efficacy of Nitric Oxide in Stroke trial. *Stroke*, 44(12), 3458-3462. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.002201>
- Stern, P. H., McDowell, F., Miller, J. M., & Robinson, M. (1970). Effects of facilitation exercise techniques in stroke rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil*, 51(9), 526-531.
- Struppler, A., Binkofski, F., Angerer, B., Bernhardt, M., Spiegel, S., Drzezga, A., & Bartenstein, P. (2007). A fronto-parietal network is mediating improvement of motor function related to repetitive peripheral magnetic stimulation: A PET-H2O15 study. *Neuroimage*, 36 Suppl 2, T174-186. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.03.033>
- Struppler, A., Havel, P., & Müller-Barna, P. (2003). Facilitation of skilled finger movements by repetitive peripheral magnetic stimulation (RPMS) - a new approach in central paresis. *NeuroRehabilitation*, 18(1), 69-82.
- Suzuki, M., Miyai, I., Ono, T., & Kubota, K. (2008). Activities in the frontal cortex and gait performance are modulated by preparation. An fNIRS study. *Neuroimage*, 39(2), 600-607. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.08.044>
- Suzuki, M., Miyai, I., Ono, T., Oda, I., Konishi, I., Kochiyama, T., & Kubota, K. (2004). Prefrontal and premotor cortices are involved in adapting walking and running speed on the treadmill: an optical imaging study. *Neuroimage*, 23(3), 1020-1026. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.07.002>
- Swayne, O. B., Rothwell, J. C., Ward, N. S., & Greenwood, R. J. (2008). Stages of motor output reorganization after hemispheric stroke suggested by longitudinal studies of cortical physiology. *Cereb Cortex*, 18(8), 1909-1922. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhm218>
- Taga, g. (1997). Freezing and freeing degrees of freedom in a model neuro-musculoskeletal system for development of locomotion. XVth Int. Soc. Biomechanics Congress, 47.
- 高草木薫. (2007). 「歩行の神経機構Review」『Brain Medical』, 19(4), 307-315.
- 高島悠次, 阿部浩明. (2018). 重度片麻痺例における急性期からの長下肢装具作製が歩行および階段昇降の予後におよぼす影響. *日本義肢装具学会誌*, 34(1), 52-59.

- Taki, S., Imura, T., Iwamoto, Y., Imada, N., Tanaka, R., Araki, H., & Araki, O. (2020). Effects of Exoskeletal Lower Limb Robot Training on the Activities of Daily Living in Stroke Patients: Retrospective Pre-Post Comparison Using Propensity Score Matched Analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 29(10), 105176. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105176>
- Taki, S., Imura, T., Mitsutake, T., Iwamoto, Y., Tanaka, R., Imada, N., . . . Araki, O. (2024). Identifying the characteristics of patients with stroke who have difficulty benefiting from gait training with the hybrid assistive limb: a retrospective cohort study. *Front Neurobot*, 18, 1336812. <https://doi.org/10.3389/fnbot.2024.1336812>
- Tang, A., & Rymer, W. Z. (1981). Abnormal force--EMG relations in paretic limbs of hemiparetic human subjects. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 44(8), 690-698. <https://doi.org/10.1136/jnnp.44.8.690>
- Taub, E., & Morris, D. M. (2001). Constraint-induced movement therapy to enhance recovery after stroke. *Curr Atheroscler Rep*, 3(4), 279-286. <https://doi.org/10.1007/s11883-001-0020-0>
- Uswatte, G., Taub, E., Morris, D., Vignolo, M., & McCulloch, K. (2005). Reliability and validity of the upper-extremity Motor Activity Log-14 for measuring real-world arm use. *Stroke*, 36(11), 2493-2496. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000185928.90848.2e>
- Valeriani, M., Restuccia, D., Di Lazzaro, V., Oliviero, A., Le Pera, D., Profice, P., . . . Tonali, P. (2001). Inhibition of biceps brachii muscle motor area by painful heat stimulation of the skin. *Exp Brain Res*, 139(2), 168-172. <https://doi.org/10.1007/s002210100753>
- Van Peppen, R. P., Kwakkel, G., Wood-Dauphinee, S., Hendriks, H. J., Van der Wees, P. J., & Dekker, J. (2004). The impact of physical therapy on functional outcomes after stroke: what's the evidence? *Clin Rehabil*, 18(8), 833-862. <https://doi.org/10.1191/0269215504cr843oa>
- Vestling, M., Tufvesson, B., & Iwarsson, S. (2003). Indicators for return to work after stroke and the importance of work for subjective well-being and life satisfaction. *J Rehabil Med*, 35(3), 127-131. <https://doi.org/10.1080/16501970310010475>
- von Bonsdorff, M., Rantanen, T., Laukkanen, P., Suutama, T., & Heikkinen, E. (2006). Mobility limitations and cognitive deficits as predictors of institutionalization among community-dwelling older people. *Gerontology*, 52(6), 359-365. <https://doi.org/10.1159/000094985>
- Wagenaar, R. C., Meijer, O. G., van Wieringen, P. C., Kuik, D. J., Hazenberg, G. J., Lindeboom, J., . . . Rijswijk, H. (1990). The functional recovery of stroke: a comparison between neuro-developmental treatment and the Brunnstrom method. *Scand J Rehabil Med*, 22(1), 1-8.
- 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. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2015.00048>
- Wall, A., Borg, J., & Palmcrantz, S. (2019). Self-perceived functioning and disability after randomized conventional and electromechanically-assisted gait training in subacute stroke: A 6 months follow-up. *NeuroRehabilitation*, 45(4), 501-511. <https://doi.org/10.3233/NRE-192929>
- Wall, A., Borg, J., Vreede, K., & Palmcrantz, S. (2020). A randomized controlled study incorporating an electromechanical gait machine, the Hybrid Assistive Limb, in gait training of patients with severe limitations in walking in the subacute phase after stroke. *PLoS One*, 15(2), e0229707. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229707>

- Wallis, J. A., & Taylor, N. F. (2011). Pre-operative interventions (non-surgical and non-pharmacological) for patients with hip or knee osteoarthritis awaiting joint replacement surgery--a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*, 19(12), 1381-1395. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2011.09.001>
- 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(11), 2006-2012. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2014.07.002>
- Watanabe, H., Tsurushima, H., & Yanagi, H. (2021). Effect of hybrid assistive limb treatment on maximal walking speed and six-minute walking distance during stroke rehabilitation: a pilot study. *J Phys Ther Sci*, 33(2), 168-174. <https://doi.org/10.1589/jpts.33.168>
- Wolf, S. L., Lecraw, D. E., Barton, L. A., & Jann, B. B. (1989). Forced use of hemiplegic upper extremities to reverse the effect of learned nonuse among chronic stroke and head-injured patients. *Exp Neurol*, 104(2), 125-132. [https://doi.org/10.1016/s0014-4886\(89\)80005-6](https://doi.org/10.1016/s0014-4886(89)80005-6)
- Wolpert, D. M., & Miall, R. C. (1996). Forward Models for Physiological Motor Control. *Neural Netw*, 9(8), 1265-1279. [https://doi.org/10.1016/s0893-6080\(96\)00035-4](https://doi.org/10.1016/s0893-6080(96)00035-4)
- Yokota, C., Tanaka, K., Omae, K., Kamada, M., Nishikawa, H., Koga, M., . . . Minami, M. (2023). Effect of cyborg-type robot Hybrid Assistive Limb on patients with severe walking disability in acute stroke: A randomized controlled study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 32(4), 107020. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2023.107020>
- Yoshikawa, K., Mizukami, M., Kawamoto, H., Sano, A., Koseki, K., Sano, K., . . . Tsurushima, H. (2017). Gait training with Hybrid Assistive Limb enhances the gait functions in subacute stroke patients: A pilot study. *NeuroRehabilitation*, 40(1), 87-97. <https://doi.org/10.3233/NRE-161393>
- YOU DEN, W. J. (1950). Index for rating diagnostic tests. *Cancer*, 3(1), 32-35. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(1950\)3:1<32::aid-cnrcr2820030106>3.0.co;2-3](https://doi.org/10.1002/1097-0142(1950)3:1<32::aid-cnrcr2820030106>3.0.co;2-3)
- Zemek, R., Barrowman, N., Freedman, S. B., Gravel, J., Gagnon, I., McGahern, C., . . . Team, P. E. R. C. P. C. (2016). Clinical Risk Score for Persistent Postconcussion Symptoms Among Children With Acute Concussion in the ED. *JAMA*, 315(10), 1014-1025. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.1203>