

ピン刺激と擦過刺激が可能な MRI 対応感覚刺激装置の開発*

村田 耕一^{*1}, 松下 明^{*2}, 五月女 康作^{*2}, 河本 浩明^{*3}, 山海 嘉之^{*3, *4, *5}

Development of an MR-compatible sensory stimulation device which provides pin and brush stimulations

Koichi MURATA^{*1}, Akira MATSUSHITA, Kousaku SAOTOME, Hiroaki KAWAMOTO and Yoshiyuki SANKAI

^{*1} Graduate School of Systems and Information Engineering, University of Tsukuba
 1-1-1, Tennodai, Tsukuba, 305-8573, Japan

Received 14 October 2013

Abstract

In order to evaluate sensory disturbance, a subjective method is performed, in which the patient answers orally to the given stimulation. On the other hand, fMRI is a technique for observing brain activity. Therefore fMRI can be used for objective evaluation of sensory disturbance. The purpose of this study is to develop an MR-compatible device which provides both pin and brush stimulations to the surface of the human skin, and to confirm the feasibility of the device by the evaluation of the basic operations and the fMRI trial. The developed device consists of both an MR-compatible stimulator placed inside the MRI room and a driver placed outside the MRI room. The tube-rod mechanism is adopted for power transmission from the driver to the stimulator. For the evaluation of the basic operations, we measure both the pressing force and the period of the pin stimulation, and the stimulation position of the brush stimulation. For the fMRI trial, the MR-compatibility test is performed, and pin and brush stimulations are provided to the hand of a healthy subject. As a result, the standard deviations of the pressing force, period, and position were less than 0.1 N, less than 1.0 ms and less than 0.1 mm. These results were smaller than the standard deviations of manual stimulation by human. Also, MR-compatibility of the device was verified experimentally. Finally, both pin and brush stimulations activated the somatosensory areas. In conclusion, we developed an MR-compatible device which provides both pin and brush stimulations, confirming the feasibility of the device.

Key Words : Stimulation device, Mechanism, MR-compatibility, fMRI, Brain, Medical and welfare assistance

1. 緒 言

感覚障害とは、中枢または末梢の神経が障害を受け、症状として、しびれや痛み、感覚鈍麻、知覚過敏などが現れる障害である。感覚障害を検査する方法として知覚検査が存在する。この検査は、医師が患者の触覚や痛覚などに感覚刺激を与え、患者が感じるか否かを答えるものである。そのため、知覚検査による感覚障害の部位や程度の診断結果は、患者の主観的判断に大きく影響される。主観的評価に加え客観的評価が可能となれば、より詳細な診断に役立つと考えられる。

触覚や痛みを客観的に捉える方法の一つとして機能的核磁気共鳴画像法 (functional magnetic resonance imaging : fMRI) が用いられている(Disbrow, et al., 1998, Petra, et al., 2006)。fMRI は、脳の血流変化から脳活動を計測するものであり、全脳を非侵襲かつ高い空間分解能で計測できるため脳活動を調べる研究において広く利用されている。末梢に感覚刺激を与えた際には大脳の体性感覚野が賦活することが知られている。末梢に感覚刺激を与えた際の脳活動を fMRI で計測することにより感覚障害の客観的評価が可能になると考えられる。感覚刺激に

* 論文 No.13-00750 [DOI: 10.1299/transjsme.2014d0028]

^{*1} 学生員, 筑波大学大学院 システム情報工学研究科 (〒305-8573 茨城県つくば市天王台 1-1-1)

^{*2} 筑波大学 サイバニクス研究コア

^{*3} 正員, 筑波大学 サイバニクス研究コア

^{*4} 正員, 筑波大学 システム情報系

^{*5} 正員, 筑波大学 サイバニクス研究センター

E-mail: murata@golem.kz.tsukuba.ac.jp

対する脳活動を調べた先行研究(Yetkin, et al., 1995, Christopher, et al., 2000, Iannetti, et al., 2003)では MRI 検査室内で末梢への感覚刺激を手動で与えている。この方法では、刺激を与えるタイミングや継続的に刺激を与える際の刺激の位置や強度、頻度などを常に一定にすることが困難であり、刺激を与える人の手技に依存する問題がある。自動化された機械を用いて感覚刺激を与えることにより、この問題を解決できると考えられる。しかし、MRI 検査室内は高磁場環境下であるため、金属材料や磁性体を含んだ機器類の使用は厳しく制限されている。

これまでに、この制約に対処し、MRI 検査室内での使用を可能にした感覚刺激装置が研究開発されている(Dresel, et al., 2008, Graham, et al., 2001, Montant, et al., 2009)。知覚検査では、ピンでつつく刺激や筆で擦る刺激がよく用いられるため、本研究では、それら二つの刺激に着目する。MRI 検査室内で使用可能な装置の中では、フィラメントでつつく刺激装置(Dresel, et al., 2008)と、ブラシでこする刺激装置(Graham, et al., 2001)があるものの、他にこのような装置はほとんど見受けられない。さらにこれらのフィラメントやブラシによる装置は、一種類の感覚刺激を目的としたものであり、一つの装置で複数の異なる種類の感覚刺激が可能な装置はない。従来の知覚検査では、どの感覚神経が障害を受けているかを検査するために異なる種類の感覚刺激を与えている。これを考慮すると、MRI 検査室内においても同様に複数の異なる種類の感覚刺激を与えることが望ましい。

そこで、本研究では MRI 検査室内で安定した感覚刺激を与えるために、ピン刺激と擦過刺激が可能な MRI 対応感覚刺激装置を提案・研究開発し、刺激の強度、頻度、および、位置のそれぞれのばらつきに関する基本性能評価実験を行うとともに、本装置が MRI 検査室内で使用可能であること、および、本装置を用いた刺激によって体性感覚野が賦活することを fMRI 撮影試験により確認することを目的とする。

2. 感覚刺激装置

2・1 システム構成

MRI 検査室内は高磁場環境下であるため、アクチュエータや制御回路、コンピュータなどの磁性体や導体を MRI 検査室内に持ち込むことは厳しく制限されており、この制約を考慮して装置を開発する必要がある。本研究で提案・開発した感覚刺激装置の概観を図 1 に、システム構成を図 2 に示す。本装置は MRI 検査室内で使用される刺激装置 (Stimulator) と MRI 検査室外で使用し刺激装置を駆動させる駆動装置 (Driver) の二つの装置で構成されている。刺激装置は図 3 に示すように人の前腕または手に装着され、高磁場環境下である MRI 検査室内で使用される。そのため、刺激装置の大部分は、樹脂などの非磁性体かつ絶縁体で構成されている。駆動装置は高磁場環境でない MRI 検査室外に設置して使用されるため、磁性体や導体であるアクチュエータや制御回路は、駆動装置に組み込まれている。駆動装置から刺激装置への動力伝達には、蛇管ロッド機構を用いる。蛇管ロッド機構は、チューブ内に柔軟性のあるロッドを通し、そのロッドを押し引きすることにより動力伝達を行う機構である。この機構は樹脂材料のみで構成できるため、高磁場環境下で使用することが可能である(岸他, 2009)。駆動装置は制御回路内のマイクロコントローラによって制御されている。制御に必要なパラメータは、マイクロコンピュータとシリアル通信でつながったパーソナルコンピュータ (Personal Computer : PC) から送信されている。駆動装置は、MRI から出力される撮影のタイミングを示す信号を取り込んでいるため、撮影タイミングや撮影回数を取得できる。これにより MRI と同期して装置を駆動させることができるため、一定時間の刺激を与える際の開始時と終了時の制御が可能となる。

安全への配慮として、本装置が想定しない動作を行った場合、装置操作者が停止スイッチを押すことによりアクチュエータへの電源供給を遮断し、すみやかに停止可能な構成とした。

2・2 刺激モジュール

本刺激装置は、ピン刺激モジュール (Pin Stimulation Module) と擦過刺激モジュール (Brush Stimulation Module) の二つのモジュールにわかれている。本節では、これらについて説明する。

2・2・1 ピン刺激モジュール

ピン刺激モジュールの構成を図 4 に示す。動力伝達にはチューブとロッド各 1 本ずつで構成される蛇管ロッド機構を 1 セット用いた。動力部には直動アクチュエータ (ELS4XD020M-KD-A, オリエンタルモータ) を使用し

ている。直動アクチュエータのテーブル (Table of Linear Actuator) を駆動させることにより、チューブ内のロッドを押し引きし、刺激先端部分を駆動させ皮膚に刺激を与えることができる。蛇管ロッド機構のチューブの長さは約 6 m であり、チューブには外径 5 mm 内径 2 mm の摩擦係数の小さい PTFE チューブ、ロッドには適度な柔軟性と入手の容易さから直径 1.5 mm のアクリル樹脂ロッド (GCK-60E, 三菱レイヨン) を用いた。刺激先端部分は、図 5 に示すように容易に付け替え可能な構造となっており、刺激内容にあわせてピンと筆を自由に変更可能な構成となっている。さらに、刺激先端部分に力センサ (Flexi Force, Tekscan) を内蔵しており、刺激先端部分が皮膚に接触したか否かがセンシング可能である。力センサの一部には金属が用いられているが、先行研究において既に MRI 検査室内で用いられ問題のなかったものを使用した (Asha, et al., 2003)。

装置の誤操作によって、被験者に対して刺激先端部分を過度に押し付けてしまう可能性がある。これを防ぐために、図 6 に示すように直動アクチュエータのテーブルが、刺激先端部分を被験者に過度に押し付けてしまう領域に入らないように、機械式ストップ (Mechanical Stopper) が取り付けられている。

2・2・2 擦過刺激モジュール

擦過刺激モジュールの構成を図 7 に示す。擦過刺激モジュールは、刺激ユニット (Stimulation Unit) を直線運動させることで擦過刺激を実現する。駆動対象である刺激ユニットは摩擦力が大きいため、1 セットの蛇管ロッド機構で押し駆動させることが難しい。そこで、蛇管ロッド機構を 2 セット用いて駆動対象の両側からロッドを引くことにより刺激ユニットの駆動を実現した。駆動部にはタイミングベルトとステッピングモータ (CMK264AP-SG7.2, オリエンタルモータ) を用い、ステッピングモータを駆動させることで 2 本のロッドを同時に押し引きした。刺激ユニットの位置のセンシングのために二相の光学式リニアエンコーダを実装した。リニアエンコーダは、赤色 LED、フォトトランジスタ、光ファイバ (SH-3001-A, 三菱レイヨン) で構成されている。赤色 LED とフォトトランジスタは駆動装置内にあり、MRI 検査室内に存在するものは非磁性体の光ファイバのみであるため、本モジュールに実装したリニアエンコーダは高磁場環境下である MRI 検査室内で使用可能である。

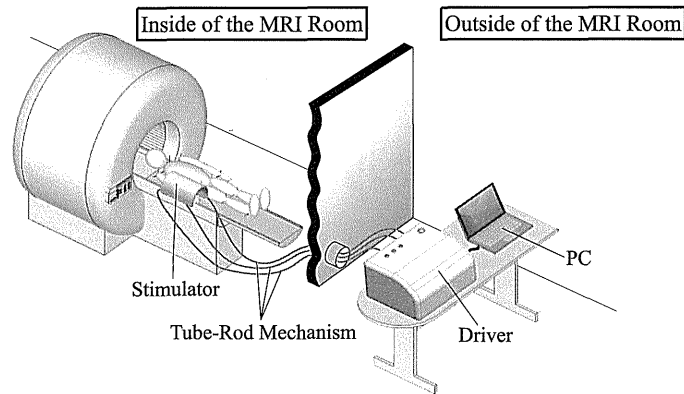


Fig. 1 Overview of the sensory stimulation device composed of an MR-compatible stimulator and a driver. The stimulator is placed inside the MRI room and the driver is placed outside the MRI room. The tube-rod mechanism is adopted for the power transmission from the driver to the stimulator.

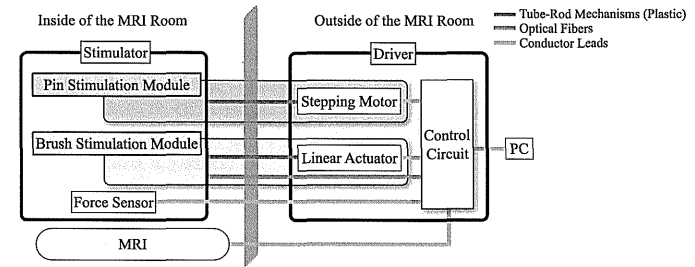


Fig. 2 System configuration of the sensory stimulation device. The driver is controlled by PC. The driver receives the MRI scan signal. Since MRI uses a high magnetic field, components using magnetic and metallic materials: a motor, an actuator, and a control circuit are included in the driver.

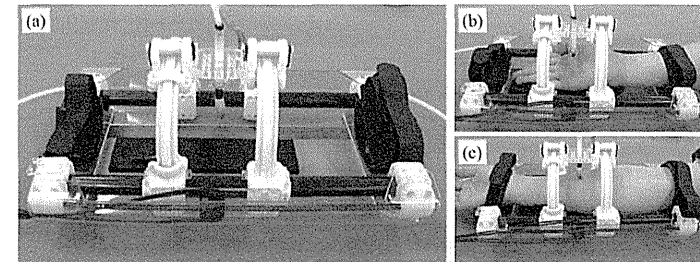


Fig. 3 MR-compatible stimulator composed of nonmagnetic materials. The stimulator applies pin or brush stimulation to a hand or an arm. (a) Overview of the stimulator. (b) Pin stimulation to a hand. (c) Brush stimulation to an arm.

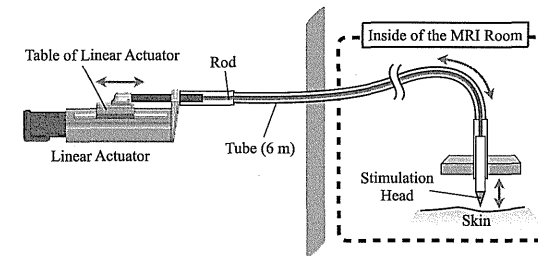


Fig. 4 Configuration of the pin stimulation module. By reciprocating the table of the linear actuator, the stimulation head is pushed to human skin and pulled through the rod in the tube repeatedly.

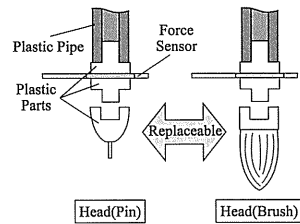


Fig. 5 Configuration of the stimulation head. The stimulation head has an easily replaceable structure. Moreover the force sensor is attached for detecting contact of the stimulation head and human skin.

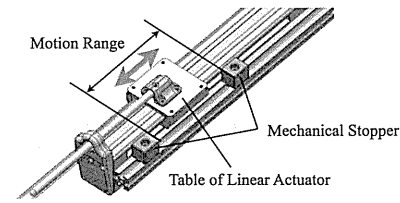


Fig. 6 Diagram showing mechanical stoppers of the linear actuator. The mechanical stoppers are attached for preventing the table of linear actuator from moving out of motion range.

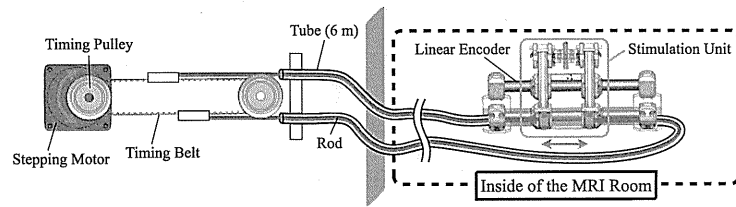


Fig. 7 Configuration of the brush stimulation module. The stepping motor drives 2 rods in the tubes at a time, and the stimulation unit is driven linearly. The position of the stimulation unit is detected by the linear encoder.

3. 基本性能評価実験

開発した感覚刺激装置の刺激の性能を検証するために、ピン刺激と擦過刺激の基本性能評価実験を行う。本実験では、刺激の強度や頻度、位置のばらつきに関して、本装置による刺激のばらつきが人による手動刺激のばらつきよりも小さいことを確認する。また、ピン刺激については、試験内容や個人に合わせて強度や頻度を調節するため、それらが調節可能かどうかについても確認する。

本実験は、高磁場でない環境で刺激装置と駆動装置の間隔を約 6 m 離して設置して行われる。比較対象である手動刺激の実験協力者は、成人男性 5 名である。実験協力者には事前に実験内容を十分に説明し、同意を得た。

3.1 実験方法

3.1.1 ピン刺激の強度制御実験

ピン刺激は、皮膚表面をピンでついで与える刺激である。装置による刺激の場合は、図 8 に示す実験系を用いる。実験時の初期状態として、ピン刺激モジュールの刺激先端部分とフォースゲージ (ZP-50N, IMADA) の計測部分を 10 mm 離して固定する。この状態でピン刺激モジュールを駆動し、刺激先端部分がフォースゲージを押す力をサンプリング周波数 1 kHz で計測する。ここで、直動アクチュエータの往復運動のストロークを L_{stroke} 、初期状態における刺激先端部分と刺激を受ける表面との間の距離を $L_{interval}$ とおく。式 (1) に示すように L_{stroke} から $L_{interval}$ を引いたものを L_{diff} とする。本実験系では $L_{interval}$ は 10 mm である。

$$L_{diff} = L_{stroke} - L_{interval} \quad (1)$$

人による手動刺激の場合は、図 9 に示すようにフォースゲージの計測部分にピン刺激を行い、装置による刺激の場合と同様にフォースゲージが押された力を計測する。手動刺激を行う実験協力者には、強度と頻度の目標値を提示する。強度に関しては、計測前に実験協力者がフォースゲージの出力波形を見ながら、力の波形の最大値が目標値に近づくように練習する。頻度に関しては、メトロノームを用いる。

ピン刺激の強度を表す押し付け力は、図 10 に示すフォースゲージで計測した力の波形の最大値とする。装置による刺激では、直動アクチュエータを往復運動させ、周波数は 3 Hz とし、ストローク L_{stroke} は 12-24 mm の間を 2 mm 刻みで変化させる。人による手動刺激では、3 Hz の周波数で、1 N, 3 N, 5 N の 3 段階の強度で刺激するように指示をする。装置と人の場合ともに、30 秒間 3 セット分を合わせた押し付け力の平均値 μ_f と標準偏差 σ_f を計測する。

3.1.2 ピン刺激の頻度制御実験

本実験では、ピン刺激の強度制御実験と同様の実験系を用いる。刺激の頻度としてピン刺激の周期を計測する。1 周期は、図 10 に示すフォースゲージで計測した力の波形において、ある刺激の立ち上がりから次の刺激の立ち上がりまでの時間とする。装置による刺激では、直動アクチュエータを往復運動させ、ストロークは固定し、周波数は 1-5 Hz の間を 1 Hz 刻みで変化させる。人による手動刺激では、3 N の強度で、1 Hz, 3 Hz, 5 Hz の 3 種類の周波数で刺激するように指示をする。装置と人の場合ともに、30 秒間 3 セット分を合わせた周期の平均値 μ_p と標準偏差 σ_p を計測する。

3.1.3 擦過刺激の位置精度実験

擦過刺激は、筆などで皮膚表面を擦る刺激である。擦過刺激の刺激位置の計測は、図 11 に示す実験系で行い、装置、および、人による擦過刺激動作をビデオカメラ (HDR-700V, Sony) を用いて撮影する。装置による刺激の場合は、刺激先端が装着される刺激ユニットの位置変化を定規を用いて計測する。手動刺激の場合は、刺激先端部分の位置変化を同様に計測する。常に同じ範囲を刺激しているかどうかを調べる指標として、擦過刺激の往復運動のストロークを用いる。ストロークは、往復運動のピークの位置の差から求める。装置と人の場合ともに周波数は 0.5 Hz とし、ストロークは 20 mm, 40 mm, 60 mm の 3 種類で実験を行う。それぞれの場合において、30 秒間 3 セット分を合わせたストロークの平均値 μ_s と標準偏差 σ_s を計測する。

3.2 実験結果

3.2.1 ピン刺激の強度制御実験

直動アクチュエータの往復運動 1 Hz, 3 Hz, 5 Hz のそれぞれにおける L_{diff} と押し付け力の平均値 μ_f の関係を図 12 (a) に示す。それぞれの周波数のデータを線形近似すると、相関係数 r の値は、1 Hz の時は 0.990, 3 Hz の時は 0.996, 5 Hz の時は 0.995 であった。本装置による刺激と人による手動刺激の押し付け力の平均値 μ_f と標準偏差 σ_f の関係を図 12 (b) に示す。人による刺激の場合は、押し付け力の平均値 μ_f が大きくなるにつれてばらつきを表す σ_f も大きくなっているが、装置による刺激の場合は、ばらつき σ_f は平均値 μ_f に依存せずほとんど変化していない。さらに、人による手動刺激の押し付け力のばらつき σ_f は 0.18 N 以上であるのに対して、本装置による刺激のばらつき σ_f は、すべて 0.1 N 未満である。ゆえに、本装置による押し付け力のばらつきは、人の手動刺激のものよりも小さいことが確認できた。

3.2.2 ピン刺激の頻度制御実験

直動アクチュエータの周波数と刺激先端部分の周波数の関係を図 13 (a) に示す。刺激先端部分の周波数は計測した周期より求めた。図 13 (a) において、計測データの線形近似を行うと相関係数 r の値は 0.999 であった。本装置による刺激と人による手動刺激の周期の平均値 μ_p と標準偏差 σ_p の関係を図 13 (b) に示す。人による刺激の場合は、周期の平均値 μ_p が大きくなるにつれてばらつきを表す σ_p も大きくなっているが、装置による刺激の場合は、ばらつき σ_p は平均値 μ_p に依存せずほとんど変化していない。さらに、人による手動刺激の周期のばらつき σ_p は 7.0 ms 以上であるのに対して、本装置による刺激の強度のばらつき σ_p は、すべて 1.0 ms 以下である。ゆえに、本装置による周期のばらつきは、人の手動刺激のものよりも小さいことが確認できた。

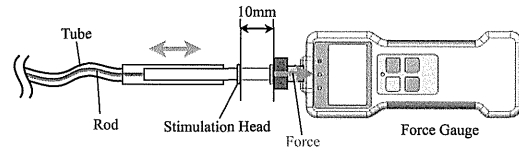


Fig. 8 Diagram showing the experimental system for measuring the pressing force and the period of the pin stimulation by the developed device. The pin stimulation is applied to the force gauge by the device.

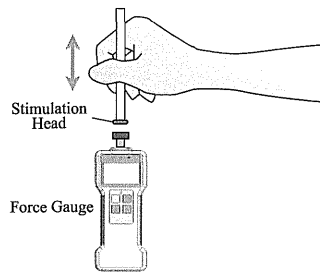


Fig. 9 Diagram showing the experimental system for measuring the pressing force and the period of the manual pin stimulation by participants. Participants apply pin stimulation to the force gauge and are given the reference of the pressing force and the period.

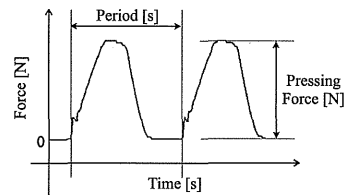


Fig. 10 Method for measuring the pressing force and the period. The pressing force is the maximum value in a wave. The period is the time from the rise of a wave to the rise of a next wave.

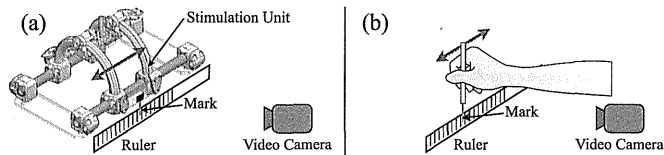


Fig. 11 Diagram showing the experimental system for measuring the position of the brush stimulation. The motion of the mark is taken with a video camera. The position of the mark is measured by using the ruler in the picture. (a) The stimulation by the developed device. (b) The manual stimulation by participants.

3・2・3 擦過刺激の位置精度実験

本装置による刺激と人による手動刺激のストロークの平均値 μ_s と標準偏差 σ_s の関係を図 14 に示す。人による手動刺激の場合のストロークのばらつき σ_s は 0.7 mm 以上であるのに対し、装置による刺激の場合のばらつき σ_s はすべてのストロークにおいて 0.1 mm 未満である。ゆえに、本装置によるストロークのばらつきは、人の動刺激よりも小さいことが確認できた。

3・3 考察

ピン刺激の強度制御実験において、図 12 (a) より相関係数 r は最も小さいもので 0.990 であり、すべての周波数で L_{diff} と押し付け力の平均値 μ_f に、ほぼ線形の関係が認められる。このことより、直動アクチュエータのストロークである L_{stroke} を変化させることで、押し付け力を線形に調節可能である。また、ピン刺激の強度に関して、本装置は人の手動刺激よりもばらつきが小さい安定した刺激が可能であることが示された。なお、本実験では、 L_{diff} は直動アクチュエータのストローク L_{stroke} から、初期状態における刺激先端部分と刺激を受ける表面との間の距離 $L_{interval}$ を引いた値とした。これはチューブ内でロッドが座屈している長さであり、そのロッドの復元力が刺激先端部分での出力になっていると考えられる。皮膚に刺激を与えた際には、皮膚の弾性により L_{diff} が変化するが、一定距離沈み込むとそれ以上は沈み込まない状態となり、本実験で行ったフォースゲージに当てている状態と同様であると考えられる。したがって、本実験系は、装置が出力する刺激の性能を評価する方法として妥当であると考えられる。ピン刺激の頻度制御実験では、図 13 (a) より相関係数 r は 0.999 であり、本装置におけるピン刺激の頻度は 1~5 Hz の間で線形に調節可能である。また、ピン刺激の頻度に関して、本装置は人の手動刺激よりもばらつきが小さい安定した刺激が可能であることが示された。擦過刺激の位置精度実験では、擦過刺激の位置精度に関して、本装置は人の手動刺激よりもストロークのばらつきが小さい安定した刺激が可能であることが示された。以上より、基本性能評価実験では、本装置は刺激の強度、頻度、および、位置のそれぞれのばらつきが、人による手動刺激のばらつきよりも小さく、安定した刺激が可能であることを確認した。ゆえに、本装置を用いることにより、同じ被験者で日異なる場合や別の被験者の場合においても人の手技や手動刺激による不安定なばらつきに依存せず、安定した刺激が可能となる。このことは、今後、複数の被験者で感覚障害の客観的手法を開発していくうえで重要であると考えられる。

4. fMRI 撮影試験

3章の基本性能評価実験では、開発した感覚刺激装置における刺激の強度、頻度、および、位置のばらつきが、人による手動刺激のばらつきより小さいことを確認した。本章の fMRI 撮影試験では、MRI 対応性試験、および、脳活動撮影試験により、本装置の存在や動作が MRI 撮影画像に影響を与えないこと、および、本装置を用いた刺激により体性感覚野が賦活することを確認する。

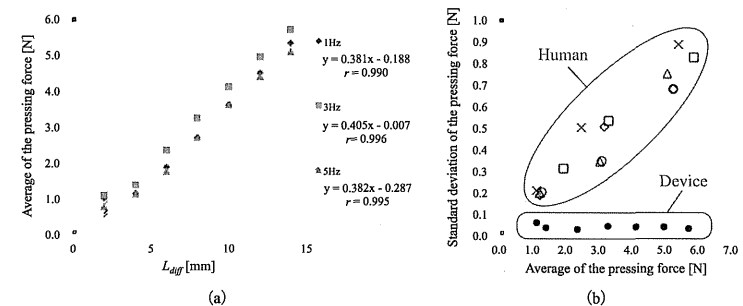


Fig. 12 Results of the pressing force control experiment. (a) The relationship between the L_{diff} and the average of the pressing force in the pin stimulation of 1Hz, 3Hz and 5Hz by the developed device. (b) The relationship between the average of the pressing force and the standard deviation of the pressing force in the pin stimulation by human and the developed device.

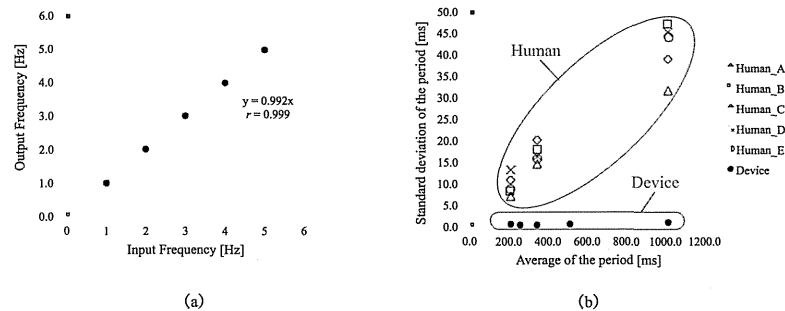


Fig. 13 Result of the frequency control experiment. (a) The relationship between the input frequency and the output frequency of the pin stimulation by the developed device. (b) The relationship between the average of the period and the standard deviation of the period in the pin stimulation by human and the developed device.

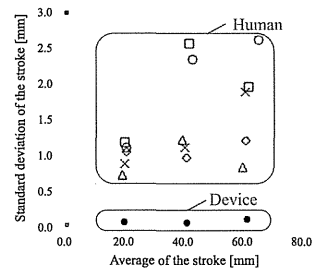


Fig. 14 Results of the position accuracy experiment. The relationship between the average of the stroke and the standard deviation of the stroke in the brush stimulation by human and the developed device.

4・1 試験方法

4・1・1 MRI 対応性試験

本装置が MRI 撮影画像に与える影響を調べるために、模擬生体であるファントムを MRI で撮影するファントム実験を行う。画像の S/N 比を撮影画像に及ぼす影響の指標とする。S/N 比の計測にはヘッドコイルと円筒形 MRI 評価用ファントムを用いる。S/N 比は差分法(小倉他, 2003)によって求め、10 回分の平均値をとる。撮影は次に示す 4 種類の条件で順に行う。本装置は前腕、および、手を対象として使用することを想定しているため、装置を設置する条件 (b), (c), (d) では開発した感覚刺激装置をヘッドコイルから 60 cm の位置に設置する。

- ファントムのみ設置
- 本装置をヘッドコイルから 60 cm の位置に設置
- (b) と同位置でピン刺激動作
- (b) と同位置で擦過刺激動作

撮影には、本学の 3.0 テスラ MRI 装置 (Achieva 3.0T TX Release 3.2.1.1, PHILIPS) を用いる。撮影条件は Single shot Echo Planner Imaging 法 (TR : 3000 ms, TE : 35 ms, FA : 90°, Slice thickness : 4 mm) である。

4・1・2 脳活動撮影試験

本試験では、健常者に対してピン刺激試験と擦過刺激試験の 2 種類の試験を実施する。試験協力者は健常な成人男性 1 名である。MRI の使用にあたっては、筑波大学システム情報系研究倫理委員会にて承認された通り、必要な安全確認を行い、試験協力者には試験内容を十分に説明し、同意を得ている。

ピン刺激試験ではピンを用いて 4 Hz でつつく刺激を右手掌に与える。4 Hz の周波数は、同様の刺激に対する脳活動を fMRI で計測した先行研究(Dresel, et al., 2008)と同じである。ピン刺激の強度に関しては、逐次被験者に確認し、被験者にとって痛みを感じない最大の強度となるようにする。刺激先端部分には、直径 1 mm の樹脂丸棒をピンとして用いる。擦過刺激試験ではストローク 60 mm, 周波数 0.5 Hz で筆を往復運動させ、擦る刺激を右手掌に与える。この際、常に筆先が皮膚に接触するように筆の高さを調整する。筆には根元部分の太さが 7 mm, 長さ 25 mm の柔らかい書道筆を用いる。各試験は図 15 に示すように、30 秒間の刺激なしののち 30 秒間の刺激ありを行い、これを 4 回繰り返す。

本試験では、被験者の頭部を MRI 付属のヘッドフォンとスポンジを用いて固定する。体位は仰臥位、右手に刺激装置を装着し、上腕から前腕の下にクッションを敷くことで上肢に無理のない体勢とする。本試験の画像を図 16 に示す。撮影時の使用コイルは 32 チャンネル SENSE Head coil である。撮影方法は全脳に対して機能画像として軸位断 Single Shot Echo Planner Imaging 法 (FOV : 240 mm, Scan matrix : 96, Recon matrix : 128, TR : 3000 ms, TE : 35 ms, FA : 90°, Slice thickness : 4 mm, Number of slice : 40, SENSE factor : 2) を用い、解剖画像として矢状断 T1-3D Turbo Field Echo 法 (FOV : 250 mm, Scan matrix : 228, Recon matrix : 240, TR : 7.4 ms, TE : 3.4 ms, FA : 8°, Slice thickness : 0.6 mm, Number of slice : 301, SENSE factor : 2) を用いる。実験で得られた MR 画像の解析には、SPM8(<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm8/>)を用いる。本試験は、診療放射線技師、ならびに、日常的に MRI を用いて診断を行っている脳神経外科専門医の立会いのもと行われる。

4・2 試験結果

4・2・1 MRI 対応性試験

ファントム実験における S/N 比を表 1 に示す。(a) に対して、(b), (c), (d) では、S/N 比がそれぞれ+3.6, -1.3, -0.8 %変化した。

4・2・2 脳活動撮影試験

ピン刺激試験と擦過刺激試験のそれぞれの場合において FWE (Family-wise Error) による多重比較補正を行った。刺激に対する脳賦活部位を MNI (Montreal Neurological Institute) 標準脳上に重ね合わせ、 $p < 0.05$ を閾値としてその結果を図 17 に示す。本装置を用いてピン刺激と擦過刺激を健常者に与えた結果、左の一次体性感覚野 (Primary Somatosensory Area : SI) と二次体性感覚野 (Secondary Somatosensory Area : SII) の賦活を認めた。

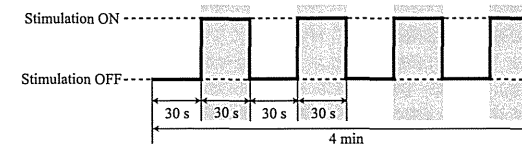


Fig. 15 Stimulation time distribution. The task consists of 30 seconds rest following 30 seconds stimulation. The task is repeated 4 times.

Conditions	SNR
(a) Only phantom	160.1
(b) Installation of the Device	165.9
(c) Pin stimulation	157.9
(d) Brush stimulation	161.4

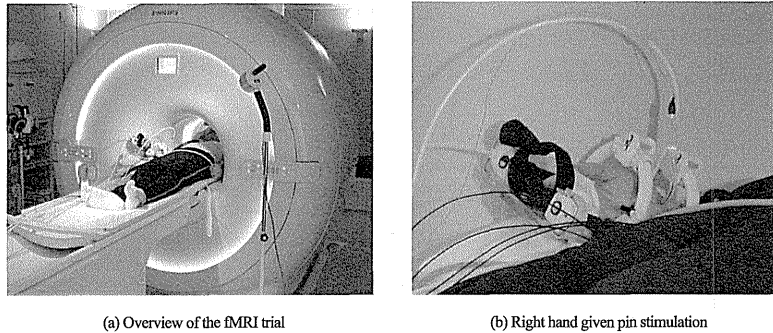
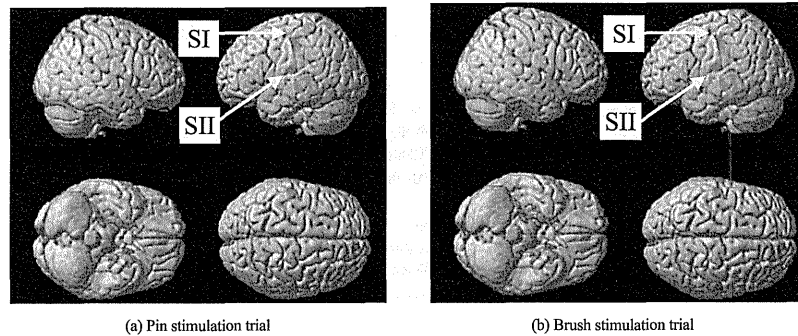


Fig. 16 Stimulation was applied to the right hand of a healthy subject by using the developed sensory stimulation device in MRI

Fig. 17 Brain responses of a subject according to pin stimulation and brush stimulation to the right hand. (Family-wise error corrected $p < 0.05$) Activation of left SI and left SII were observed respectively.

4・3 考察

4・3・1 MRI 対応性試験

ファントム実験の結果より、(a) ファントムのみ設置した場合に対して、(b) 本装置を設置した場合、(c) ピン刺激動作を行った場合、(d) 擦過刺激動作を行った場合では、S/N 比がそれぞれ+3.6、-1.3、-0.8% 変化した。数%程度の S/N 比の変化は、画像上では肉眼で識別することが困難である程小さく、脳活動を計測するうえで問

題にならないと考えられる。以上より、非磁性体で構成された本装置の存在や動作が MRI 撮影画像に与える影響は十分に小さく、本装置は MRI 検査室内で使用可能である。

4・3・2 脳活動撮影試験

これまでの先行研究より感覚刺激を与えた際に大脳の体性感覚野が賦活することは既に知られている。本試験では、開発した装置を用いて過去の知見と同様の部位が賦活するかどうかを調べた。脳活動撮影試験では、開発した感覚刺激装置を用いて健康者に対してピン刺激と擦過刺激を与え、それぞれにおいて体性感覚野の賦活を認めた。ピン刺激を与えた際の脳活動では、細い繊維であるフィラメントによる刺激を手掌に与え脳活動を計測した過去の報告(Dresel, et al., 2008)と同様に、SI, SII が賦活していることを確認した。さらに、本装置ではピン刺激だけでなく擦過刺激も与えることができ、ピン刺激の場合と同様に SI, SII が賦活していることが確認できた。これらより、本装置のピン刺激と擦過刺激は、体性感覚野を賦活させることができる刺激であると考えられる。

5. 結 言

本研究では、MRI 検査室内で安定した感覚刺激を与えるために、異なる種類の感覚刺激であるピン刺激と擦過刺激に対して、一つの装置でこれらの両刺激を与えることのできる MRI 対応感覚刺激装置を提案・研究開発した。基本性能評価実験において、本装置は刺激の強度、頻度、および、位置のそれぞれのばらつきが、人による手動刺激のばらつきよりも小さく、安定した刺激が可能であることを確認した。さらに、fMRI 撮影試験において、MRI 対応性試験、および、脳活動撮影試験より、本装置が MRI 検査室内で使用可能であること、および、本装置のピン刺激と擦過刺激によって体性感覚野が賦活することを確認することができた。

今後は、本装置を用いて、刺激の種類と脳活動の関係を調べ、脳を賦活させるための適切な刺激方法の検討を行うとともに、感覚障害のある方に対して本装置を適用し感覚障害と脳活動の関係を調べる予定である。さらに、本装置による感覚障害の客観的評価手法を開発していく。

謝 辞

本研究の一部は、内閣府最先端研究開発支援プログラム「健康長寿社会を支える最先端人支援技術研究プログラム」の支援により行われた。

文 献

- Asha, B., Daniel, F. K., Alexander, S., Corey, K. and Simon, K. W., Smart Retractor for Use in Image Guided Neurosurgery, Summer Bioengineering Conference (2003), pp.25-29.
- Christopher, I.M., Chantal, E.S., Suzanne, C., Bruce, F., Annette, C.G., Bruce, R.R. and Anders, M.D., Segregation of somatosensory activation in the human rolandic cortex using fMRI, *Neurophysiology*, Vol.84, No.1 (2000), pp.558-69.
- Disbrow, E., Buonocore, M., Antognini, J., Carstens, E. and Rowley, H.A., Somatosensory cortex: a comparison of the response to noxious thermal, mechanical, and electrical stimuli using functional magnetic resonance imaging, *Human Brain Mapping*, Vol.6, No.3 (1998), pp.150-159.
- Dresel, C., Parzinge, A., Rimpau, C., Zimmer, C., Ceballos-Baumann, A.O. and Haslinger, B., A new device for tactile stimulation during fMRI, *NeuroImage*, Vol.39, No.3 (2008), pp.1094-1103.
- FIL, SPM8, SPM, available from <<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm8/>> (参照日 2013 年 9 月 28 日).
- Graham, S.J., Staines, W.R., Nelson, A., Plewes, D.B. and McLroy, W.E., New devices to deliver somatosensory stimuli during functional MRI, *Magnetic Resonance in Medicine*, Vol.46, No.3 (2001), pp.436-442.
- Iannetti, G.D., Porro, C.A., Pantano, P., Romanelli, P.L., Galeotti, F., Cruccu, G., Representation of different trigeminal divisions within the primary and secondary human somatosensory cortex, *NeuroImage*, Vol.19, No.3 (2003), pp.906-912.
- 岸宏亮, 藤江正克, 橋爪誠, 佐久間一郎, 土肥健純, ロッド駆動型多関節術具とこれを用いた MRI 環境対応小型マスタスレーブマニピュレータ, *日本ロボット学会誌*, Vol. 27, No. 6 (2009), pp.652-660.

Murata, Matsushita, Saotome, Kawamoto and Sankai, Transactions of the JSME (in Japanese), Vol.80, No.810 (2014)

- Montant, M., Romaguere, P. and Roll, J.P., A new vibrator to stimulate muscle proprioceptors in fMRI, *Human Brain Mapping*, Vol.30, No.3 (2009), pp.990-997.
- 小倉明夫, 宮井明, 前田富美恵, 福武弘之, 菊元力也, MR 画像の SNR 測定に関する基礎的検討, *日本放射線技術学会雑誌*, Vol.56, No.4 (2003), pp.508-513.
- Petra, S., Chris, G., Jonathan, B., Henry, M., Tim, J., Iain, C., Chas, B. and Irene, T., An fMRI study of cerebral processing of brush-evoked allodynia in neuropathic pain patients, *NeuroImage*, Vol.32, No.1 (2006), pp.256-265.
- Yetkin, F.Z., Mueller, W.M., Hammeke, T.A., Morris, G.L. 3rd, Houghton, V.M., Functional magnetic resonance imaging mapping of the sensorimotor cortex with tactile stimulation, *Neurosurgery*, Vol.36, No.5 (1995), pp.921-925.

References

- Asha, B., Daniel, F. K., Alexander, S., Corey, K. and Simon, K. W., Smart Retractor for Use in Image Guided Neurosurgery, *Summer Bioengineering Conference* (2003), pp.25-29.
- Christopher, I.M., Chantal, E.S., Suzanne, C., Bruce, F., Annette, C.G., Bruce, R.R. and Anders, M.D., Segregation of somatosensory activation in the human rolandic cortex using fMRI, *Neurophysiology*, Vol.84, No.1 (2000), pp.558-69.
- Disbrow, E., Buonocore, M., Antognini, J., Carstens, E. and Rowley, H.A., Somatosensory cortex: a comparison of the response to noxious thermal, mechanical, and electrical stimuli using functional magnetic resonance imaging, *Human Brain Mapping*, Vol.6, No.3 (1998), pp.150-159.
- Dresel, C., Parzinge, A., Rimpau, C., Zimmer, C., Ceballos-Baumann, A.O. and Haslinger, B., A new device for tactile stimulation during fMRI, *NeuroImage*, Vol.39, No.3 (2008), pp.1094-1103.
- FIL, SPM8, SPM, available from <<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm8/>> (accessed on Sep. 28, 2013).
- Graham, S.J., Staines, W.R., Nelson, A., Plewes, D.B. and McLroy, W.E., New devices to deliver somatosensory stimuli during functional MRI, *Magnetic Resonance in Medicine*, Vol.46, No.3 (2001), pp.436-442.
- Iannetti, G.D., Porro, C.A., Pantano, P., Romanelli, P.L., Galeotti, F., Cruccu, G., Representation of different trigeminal divisions within the primary and secondary human somatosensory cortex, *Neuroimage*, Vol.19, No.3 (2003), pp.906-912.
- Kishi, K., Fujie, M., Hashizume, M., Sakuma, I. and Dohi, T., MR-compatible Surgical Support Manipulator System with Rod-driven Instruments, *Journal of Robotics Society of Japan*, Vol.27, No.6 (2009), pp.652-660 (in Japanese).
- Montant, M., Romaguere, P. and Roll, J.P., A new vibrator to stimulate muscle proprioceptors in fMRI, *Human Brain Mapping*, Vol.30, No.3 (2009), pp.990-997.
- Ogura, A., Miyata, A., Maeda, F., Fukutake, H. and Kikumoto R., Accuracy of signal-to-noise ratio measurement method for magnetic resonance images, *Japanese Journal of Radiological Technology*, Vol.56, No.4 (2003), pp.508-513 (in Japanese).
- Petra, S., Chris, G., Jonathan, B., Henry, M., Tim, J., Iain, C., Chas, B. and Irene, T., An fMRI study of cerebral processing of brush-evoked allodynia in neuropathic pain patients, *NeuroImage*, Vol.32, No.1 (2006), pp.256-265.
- Yetkin, F.Z., Mueller, W.M., Hammeke, T.A., Morris, G.L. 3rd, Houghton, V.M., Functional magnetic resonance imaging mapping of the sensorimotor cortex with tactile stimulation, *Neurosurgery*, Vol.36, No.5 (1995), pp.921-925.

Article

Wearable Gait Measurement System with an Instrumented Cane for Exoskeleton Control

Modar Hassan ^{1,*}, Hideki Kadone ², Kenji Suzuki ^{1,2,3} and Yoshiyuki Sankai ^{1,2}

¹ Graduate School of Systems and Information Engineering, University of Tsukuba, Tsukuba 305-8577, Japan; E-Mails: kenji@ieee.org (K.S.); sankai@golem.kz.tsukuba.ac.jp (Y.S.)

² Center for Cybernetics Research, University of Tsukuba, Tsukuba 305-8577, Japan; E-Mail: kadone@ccr.tsukuba.ac.jp

³ Japan Science and Technology Agency, Saitama 332-0012, Japan

* Author to whom correspondence should be addressed; E-Mail: modar@ai.iit.tsukuba.ac.jp; Tel.: +81-29-853-5679; Fax: +81-29-853-5761.

Received: 15 November 2013; in revised form: 31 December 2013 / Accepted: 31 December 2013 /

Published: 17 January 2014

Abstract: In this research we introduce a wearable sensory system for motion intention estimation and control of exoskeleton robot. The system comprises wearable inertial motion sensors and shoe-embedded force sensors. The system utilizes an instrumented cane as a part of the interface between the user and the robot. The cane reflects the motion of upper limbs, and is used in terms of human inter-limb synergies. The developed control system provides assisted motion in coherence with the motion of other unassisted limbs. The system utilizes the instrumented cane together with body worn sensors, and provides assistance for start, stop and continuous walking. We verified the function of the proposed method and the developed wearable system through gait trials on treadmill and on ground. The achievement contributes to finding an intuitive and feasible interface between human and robot through wearable gait sensors for practical use of assistive technology. It also contributes to the technology for cognitively assisted locomotion, which helps the locomotion of physically challenged people.

Keywords: wearable sensors; motion intention; exoskeleton robot; hemiplegia; cane

1. Introduction

Lower limbs exoskeleton robots offer major possibilities for support and rehabilitation of locomotion affected people [1–3]. Active exoskeleton robots can be used to augment human power [1], to support the locomotion of locomotion affected people [2,4,5], and to assist the process of rehabilitation as well [6–9]. Exoskeleton robots act directly on the human body, and are meant to assist human locomotion. Therefore, the design and control of these robots should be completely based on human characteristics, not only from ergonomics perspectives but also from motor control perspective as well. Also, compliance between the control system and different users is important. Thus, it is important to explore various human-machine interfaces and human motion intention estimation techniques, and to develop flexible control systems based on human motor control for the effective and proper use of exoskeleton robots.

For assistance of locomotion affected people outside the laboratory environment, issues of human-machine interfacing, safety, wearability, and feasibility of the system should be considered. This paper addresses the development of a wearable gait measurement system with its underlying human gait characteristics and application to control of exoskeleton robot (Robot Suit HAL [1]). Robot Suit HAL is a wearable powered exoskeleton for support and rehabilitation of motor function in locomotion affected people. In recent studies the feasibility of rehabilitation training with HAL has been verified for stroke and spinal cord injury patients [8], and the locomotion improvement in chronic stroke patients after training with HAL was demonstrated as well [9]. The system in this work is designed for assistance of Hemiplegic persons with the single leg version of Robot Suit HAL. The single leg version is worn around the waist and on the affected leg, with straps around the thigh and shank segments to transfer the assist power to the leg. Power assist is provided through actuators at the hip and knee joints of the robot, while the ankle joint remains passive (Figures 1 and 2 show a person wearing the single leg version of Robot Suit HAL).

Figure 1. Illustration of the measured joint angles in the proposed system, and the concept of synergy based control.

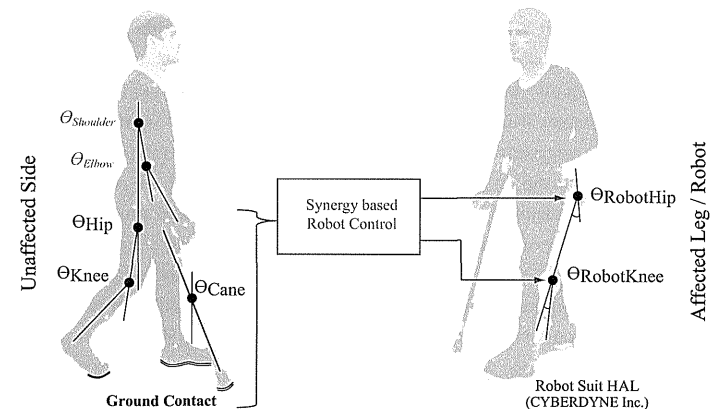
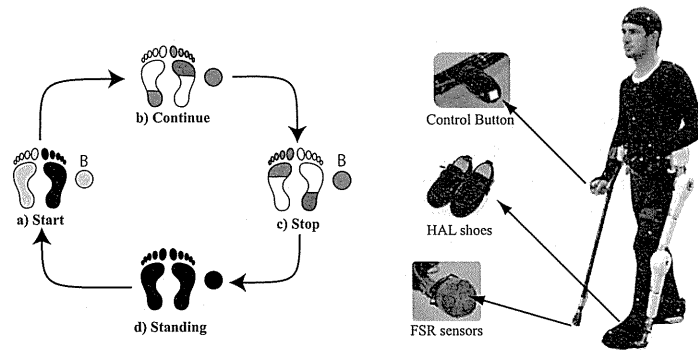


Figure 2. Start, walk and stop support based on ground contact patterns.

In recent years wearable systems for gait measurement and analysis gained significant improvements in feasibility and application [10–15]. These systems use inertial measurement sensors such as gyroscopes, accelerometers, and magnetometers for measuring the motion of limb segments and body parts. Also, force sensors embedded in shoe insole or underneath it are used for measurement of ground reaction forces and center of pressure in stance phases. Wearable sensors installed on the shoes [10–12] enable measurement and analysis of gait variables such as the stride length and width, single and double stance time, foot placement, and gait phases. Other wearable systems comprising inertial motion sensors fixed on lower limb segments [13,14] enable capturing the kinematics of lower limbs such as joints angles and limb orientation during ambulation.

The system we propose in this paper based on wearable technology is intended as an interface for real-time control of an exoskeleton robot by hemiplegic people. For the purpose of exoskeleton control application we consider inertial measurement sensors fixed on lower limb segments and force sensors embedded in the shoe insoles to capture lower limbs kinematics and ground contact information. Also, we consider using an instrumented cane as a mean for motion capture and motion intention estimation. While in other wearable systems the cane is not considered, we propose that in the case of hemiplegia the cane is incorporated in gait and, therefore, can provide valuable information for motion intention estimation and interfacing with an exoskeleton robot.

1.1. Related Work

Few interfaces have been developed for lower limbs exoskeleton robots, with the target pathology being hemiplegia or paraplegia. The bioelectrical signals are reliable information to estimate human motion intention [1]. However, in the case of neuronal injury/dysfunction such as Spinal Cord Injury (SCI) or stroke related paralysis, bioelectrical signals are different from that of healthy people or even not available. Therefore, reference trajectory for the assisted limb(s) needs to be computed, and the motion intention need to be estimated in different ways [2,4,5].

Kawamoto *et al.* [4] developed a control system for single leg version of Robot Suit HAL by using FRF (Floor Reaction Force) sensors to detect the gait phase shifting intended by the user. The readings

from FRF sensors embedded in the shoe insole of the wearer were used to determine the current phase and phase shifting during gait, and the robot is then operated by assembling segments of reference trajectories extracted from healthy people to reconstitute the motion of the impaired limb. The reference trajectories are beforehand adjusted according to the user's physical conditions. More extended work has been realized for the case of paraplegia in [5]. In this work gyroscope, accelerometer and level sensors measure the tilting angle of the user's torso according to his anatomical lateral plane. And this information is also used for detecting the phase sequence intended by the wearer.

Krausser and Kazerooni [2] developed a Human Machine Interface for SCI people with an exoskeleton robot (eLEGS) and two crutches. The user convey his/her intention to the robot using the two crutches to perform Four-Point gait with assistance from the robot and the crutches. The sensor suit comprises load measurement mechanism on the crutches, inertial sensors on the arms, force sensors in the shoe insole, and angle sensors on the robot's actuators. The robot uses hip and knee angle measurements, foot pressure, arm angle, and crutch load to determine the current state and state transition in a state machine controller customized for Four-Point gait.

1.2. Proposal

Human Locomotion Synergies: The methods mentioned previously do not consider human inter-limb synergies in gait. Human gait is not only a function of the lower limbs, but also a coordination between upper and lower limbs as well [16–20], adding to balance and cognitive functions. Research on human locomotion have shown evidence for the existence of a task-dependent neuronal coupling of upper and lower limbs [21,22]. Also, research on inter-limb coordination after stroke [23] indicated that stroke patients in the acute stage have close to normal synergies in the unaffected side, and that synergies in the chronic stage depend on the level of recovery. It was also demonstrated that high functioning stroke patients preserve the ability to coordinate arm and leg movements during walking [24].

Proposed Approach: In this work we propose a system for control of exoskeleton robot by fusing sensory information from upper and lower limbs. We developed a wearable gait measurement system based on inertial measurement sensors and force sensors, and we fuse the sensory information for control of single leg version of Robot Suit HAL in real time. The system is targeted at persons with hemiplegia. In case of Hemiplegia, the person usually uses a cane in the unaffected arm (contralateral to the affected leg) to support body weight and balance [25,26]. Therefore, we propose to utilize an instrumented cane, forearm-type crutch, as a part of the interface with the robot. We equip the cane with motion and force sensors to capture its motion, while it is still supportive for the user's balance and somatosensory as a traditional walking aid.

Instrumented Cane: The cane as a walking aid does not only provide biomechanical support but also an augmentation to somatosensory, and therefore leads to enhanced posture control. John J Jeka [27] showed in a series of studies that "sensory input to the hand and arm through contact cues at the fingertip or through a cane can reduce postural sway in individuals who have no impairments and in persons without a functioning vestibular system, even when contact force levels are inadequate to provide physical support of the body". Jeka's studies [27] were in quiet stance case. However, other studies

showed similar benefits during ambulation. Rumpa *et al.* [28] showed that touch cue through the cane at weight acceptance of the paretic leg provides mediolateral pelvic stability for stroke persons.

The system devised by Krausser and Kazerooni [2] utilized two canes for motion intention estimation. The HMI they developed utilizes the ground contact of the cane and feet to allow four-point gait for paraplegic persons with an exoskeleton robot. Jang *et al.* [29] also explored walking intention estimation with a cane, but rather through motion sensors fixed on the hands (glove module) and contact force between the palm of the hand and the cane's handle. The mentioned examples utilize sensory information through the cane only for estimating the stepping intention. Thus, control of the exoskeleton is step-wise and segmented according to Three-Point or Four-Point gait patterns, considering the case of paraplegia. In the case of hemiplegia, on the other hand, the person has a nearly unaffected side on which he/she uses the cane. Therefore, we consider that the cane in this case could be used in a continuous manner, and could also accommodate the inter-limb synergies as well.

2. Methodology

2.1. Synergy Analysis

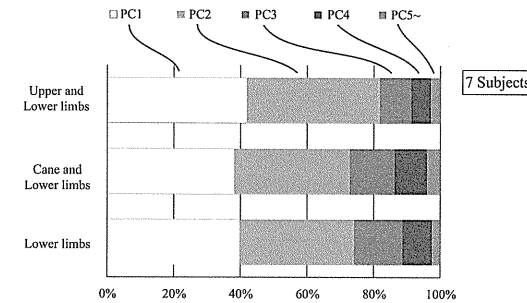
In the proposed system we aim to use the cane to capture the unaffected arm motion, and to utilize it in the human machine interface with the robot based on its coordination with the lower limbs. Therefore, we first conducted an investigation to verify that the cane is incorporated in the joint coordination of upper and lower limbs [30]. In our investigation we asked seven healthy subjects to walk on a treadmill with/without a cane, and captured their kinematics with a 3D-Motion Capture System (see [30] for details). The joint angles and angular velocities of the shoulder, elbow, hip and knee joints for the right and left side limbs, as well as the tilting angle and angular velocity of the cane were computed in the sagittal plane (Figure 1). Three cases were inspected: (i) Joint coupling of the lower limbs; (ii) Joint coupling of the upper and lower limbs; (iii) Coupling of the cane and the lower limbs. We extracted and compared the synergies among the three cases by means of Principal Component Analysis (PCA). The results showed that for each of the three cases the first four synergies (represented by principal components) accounted for about 95% of the data variation (Figure 3). This result indicates that the cane motion falls into the synergies of upper and lower limbs in gait, and thus could be used in a synergy based control approach.

2.2. Motion Intention Estimation

In this work we consider a motion intention estimation method based on synergies of human locomotion. Vallery *et al.* [31,32] suggested a method called Complementary Limb Motion Estimation (CLME). In this method it is possible to compute the reference trajectory for affected limb(s) in real-time from the motion of other healthy (unaffected) limbs and the inter-joint coupling of healthy gait. In our investigation [30] we found that the cane is incorporated into the inter-joint synergies of gait. Therefore, we use the motion of the cane and the unaffected leg (considering the case of hemiplegia) together with the averaged synergies of walking with cane to estimate the motion of the affected leg. In this manner,

the assisted motion will be automatically coordinated with the motion of the healthy leg and the cane (capturing the arm motion).

Figure 3. Group mean ratios of the first 4 principal components to the overall data for three sets of variables: (i) upper and lower limbs; (ii) cane and lower limbs; (iii) lower limbs.



2.3. Start and Stop

Motion intention estimation based on CLME [31,32] generates the reference trajectory for the intended limb(s) based on synergies extracted from continuous walking. However, start and stop motions have different synergies from those of continuous walking. Therefore, it is necessary to provide support for start and stop motions separately, and to switch between start, continuous walking, and stop motions accordingly. Although some researches have shown possible the estimation of gait initiation before heel-off and toe-off [33]. Such studies are based solely on healthy patterns of gait, without consideration of disturbed patterns after pathology. Therefore we decided to build on a more feasible approach for estimation of start and stop intention that depends on the user actively conveying his/her intention. We provide a button on the handle of the cane (Figure 2), close to where the thumb would usually rest, that should be pushed before starting and stopping. Provided that the button is pushed, the system monitors the ground contact pattern on both feet using force sensors embedded in the shoes of Robot Suit HAL, and the cane's ground contact using FSR sensors on the tip of the cane. Start and stop motions are based on segments of trajectories extracted from walking with cane of healthy subjects. The control system switches between assistance of starting, continuous walking, and stopping according to the current gait status, button status, and ground contact patterns (Figure 2). This system will be explained in some more detail in a later section.

3. System Overview

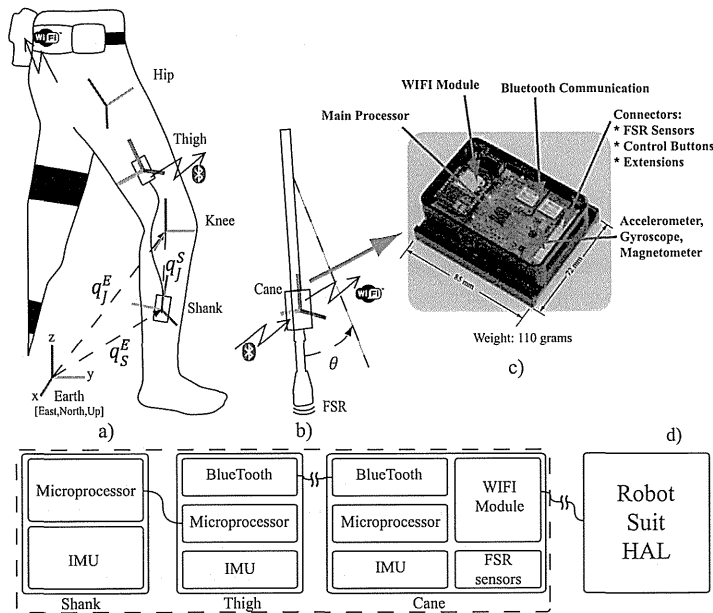
3.1. Wearable System

The motion capture system is currently the most accurate mean for acquisition of human motion. However, systems based on inertial sensors for measurement and analysis of human motion (specially

gait) have been steadily improving [13,14,34]. Using Inertial Measurement Units (IMUs) it is possible to capture the body motion by placing an IMU on each segment and fusing their information.

We developed a wearable gait measurement system based on inertial sensors, force sensors and embedded microprocessors to control exoskeleton robot. The system consists of three IMU modules: two modules fitted on the thigh and shank of the unaffected leg to acquire its motion (Figure 4a), and a main unit fixed on the cane (Figure 4b). Modules on the thigh and the shank acquire the motion (angle and angular velocity) of the hip and knee joints of the unaffected leg. The shank module is connected to the thigh module with wired serial communication, while the thigh module streams motion data from both thigh and shank modules to the main unit on the cane (Figure 4c,d). The module on the cane is the main unit (Figure 4c,d). It receives motion data via bluetooth from the thigh module, acquires the cane's motion (angle and angular velocity) from its own IMU, acquires the ground contact information from force sensors in the shoes of the robot through wireless communication, acquires the cane's ground contact information from FSR sensors, compute the control commands for the robot according to the current status, and stream those commands to the robot via WIFI communication. The force sensors embedded in the shoes consist of floor reaction force sensors under the heel and forefoot for each foot. The sensors provide continuous measurement of the floor reaction forces, and are used together with the FSR sensors on the tip of the cane to monitor the ground contact patterns for start-walk-stop support as well as for modification of control parameters in stance and swing phases (Figure 10).

Figure 4. Wearable system configuration and frame calibration.



3.2. System Calibration

The sensor fusion algorithm for IMU takes readings from 3-axis Gyroscope, 3-axis Accelerometer and 3-axis Magnetometer, and outputs the coordinates of sensor frame relative to reference frame (earth frame) in quaternion form. Performance of the algorithm is described in [35], accuracy; $<0.8^\circ$ static RMS error, $<1.7^\circ$ dynamic RMS error. In order to find the joint coordinates from the sensor coordinates a transformation is needed from the sensor frame to the joint frame. For performing this transformation we followed a procedure similar to that in recent methods [14,34]. The transformation from sensor frame to joint frame is given by Equation (6)

$$q_J^E = q_S^E \otimes q_J^S \quad (6)$$

The quaternions q_J^E , q_S^E and q_J^S represent the orientation of joint frame relative to earth frame, sensor frame relative to earth frame, and joint frame relative to sensor frame, respectively. And operator \otimes is the quaternion multiplication. Therefore, to transform the sensor frame to joint frame we need to find the orientation of joint frame relative to sensor frame q_J^S . To do this we assume an initial position where the joint frame is known relative to earth frame. In our system we consider the initial position as quiet standing with the leg fully extended (leg completely vertical) and the person is roughly facing north. In this pose we assume that the joint frame for both hip and knee joints is identical to earth frame. From this position we can extract the quaternion of joint frame relative to sensor frame as in Equation (7)

$$q_J^S = (q_S^E)^{-1} \otimes q_J^E \quad (7)$$

After calculating q_J^S from the initial position we can use it to find the joint coordinates from the sensors coordinates assuming that the sensor mounting on the limb segment will not change while walking (sensor is attached firmly on the limb segment). We find the knee joint coordinates from the sensor fixed on the shank, and the hip joint coordinates from the sensor fixed on the thigh. Then we extract the joint angles in the sagittal plane since only motion in the sagittal plane is required in our system (the robot only provides assistance in the sagittal plane).

For the cane module this procedure was not required since the module is permanently fixed to the cane and well aligned to its axis. Therefore, just extracting the angle in the sagittal plan from the sensor's frame is adequate to produce the required cane's tilting angle.

3.3. Robot Control

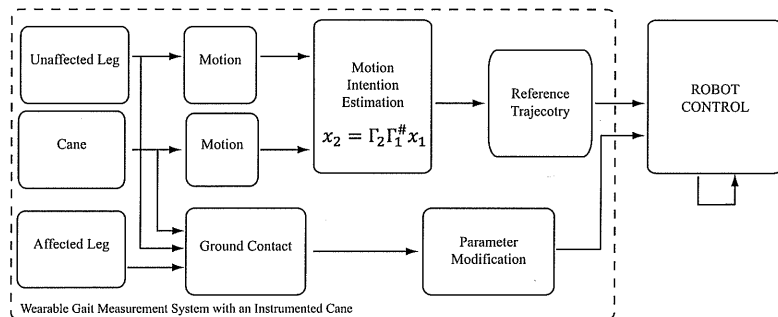
In our work we use the single leg version of Robot Suit HAL. The hybrid control algorithm of Robot Suit HAL [1] consists of a human voluntary control and an autonomous control. The wearer's voluntary muscle activity is obtained from the bioelectrical signals, detected at the surface of the muscles, and then the required assist torque of the actuators is computed from the estimated joint torque. An autonomous control is also implemented based on the pre-determined motion primitives, together with the voluntary control method. In this work we provide the control reference to the robot from the developed wearable measurement system, and the robot's embedded motor control algorithm handles the execution. This modular approach for robot control allows for stacking additional modules of control in the future, allowing the capacity for further considerations such as balance monitoring and head orientation.

Robot control with the developed wearable system will be explained here in detail. The system monitors the status of a start-stop button fitted on the handle of the cane and the ground contact patterns of the feet and the cane to detect start, walk, and stop conditions (Figure 2). We figured the start and stop conditions for this particular version considering the case of left side hemiplegia, where the user would be holding the cane with the right arm (unaffected side), and the robot would be fitted on the left leg (affected side). In this case we consider that the user would typically start with the left leg and the cane, since the right (unaffected) leg is more capable of supporting the body weight and balance requirements for starting. Accordingly, the start assist is triggered when the button is on, the right foot ground contact force is large, and the left foot and cane ground contact forces are small (Figure 2a). Transmission to the continuous walking mode is made at the next heel strike of the assisted leg, a state at which the unaffected leg is near to toe-off, and the cane is at contact with ground or close to it (Figure 2b). From this point assistance would be based on synergies based motion estimation from the cane and unaffected leg. Figure 5 illustrates the signal flow of the control system at this state. Motion of the affected leg's hip and knee joints are estimated from the motion of the cane and the motion of the unaffected leg's hip and knee joints (all motions are angle and angular velocities in the sagittal plane), as in Equation (8)

$$x_2 = \Gamma_2 \Gamma_1^{\#} x_1 \quad (8)$$

where x_2 are the variables to be estimated: affected leg's hip and knee angles and angular velocities, x_1 are the known variables: cane and unaffected leg's hip and knee angles and angular velocities, and $\Gamma_2 \Gamma_1^{\#}$ is the rearranged matrix of the eigenvectors extracted from walking with cane trials of seven healthy subjects [30], and rearranged for estimation of x_2 from x_1 [31]. The estimated trajectories are streamed to the robot, and tracked with the actuators on the robot's hip and knee joints with PD controllers. The ground contact information from the robot's feet are used to modify control parameters in different conditions (Stance, Swing). To stop walking the user pushes the handle button again to release, then at the next heel contact of the unaffected leg (Figure 2c), toe-off of the affected leg, the stop motion would start, leading to quiet standing condition (Figure 2d). This pattern is also based on the stopping motion being supported by the unaffected leg, being more proper for hemiplegic persons.

Figure 5. Schematic diagram of the control system in continuous gait.



4. Experimental Evaluation

We devised various experiments to verify the function and feasibility of the proposed approach and the developed system. We test the system here with healthy subjects to verify its function, and to inspect for needed adjustments before trials with persons with hemiplegia. We asked healthy subjects to walk on a treadmill with the proposed method being implemented with the wearable system and with a 3D-Motion Capture System (MOCAP). Experiments were done with a left leg version of Robot Suit HAL, with the cane being used in the right arm. In treadmill trials we only used the continuous walk support, to avoid any fall risks that could result from using the start and stop support on a treadmill. We evaluated the resulting gait variables for each case and compared the results among the two. Also, we asked one subject to test the wearable system on ground with start and stop support to evaluate the feasibility of those functions as well.

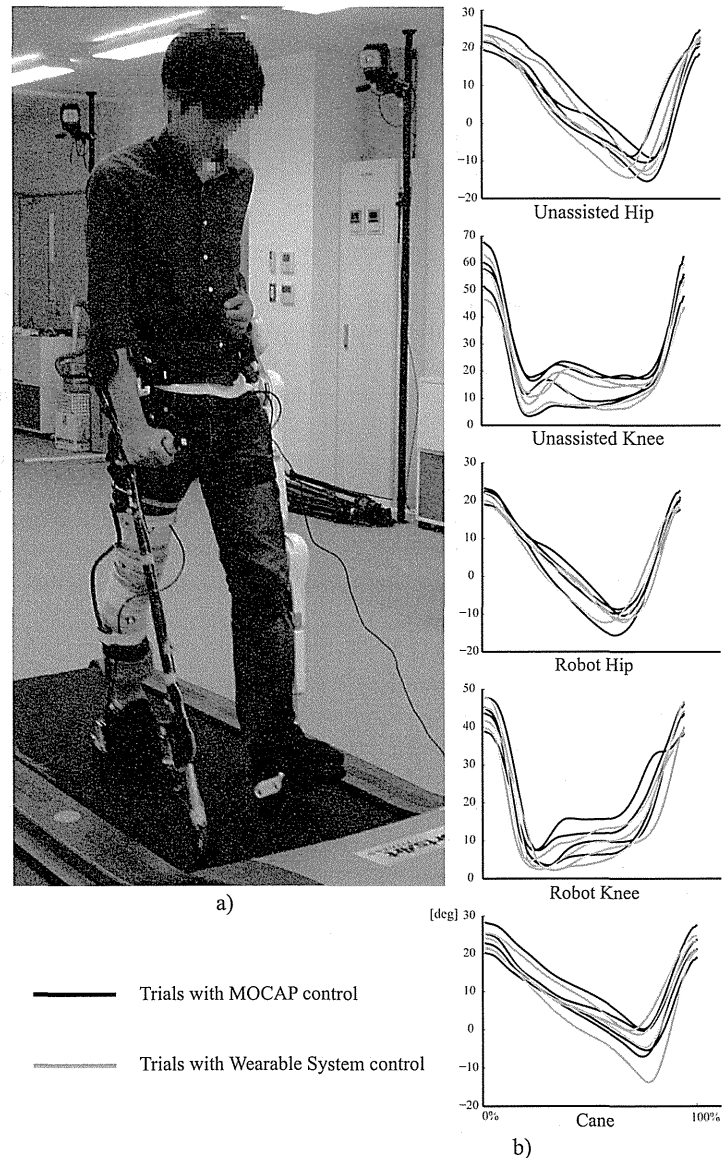
4.1. Subjects

We recruited four healthy male subjects for the experiments. All the subjects participated voluntarily, and neither had any history of locomotion deficits. Subjects had an average age of 26.5 ± 4.5 years, average weight of 62.6 ± 2 kg, and an average height of 172 ± 0.5 cm. All subjects signed a written informed consent, and all procedures were approved by the ethics committee of the University of Tsukuba.

4.2. Experimental Setup and Procedure

The experimental setup for treadmill gait trials is shown in Figure 6a. The motion capture system was used for control and motion capture in the MOCAP trials, and only used for motion capture in trials with the wearable system. All the subjects used the cane in the right arm, and wore single leg version Robot Suit HAL on the left leg. All users used a magnetic safety key attached to the subject's waist and to the treadmill controller, the key will stop the treadmill automatically if a subject lags on the treadmill to avoid falling risk. Also, one of the experimenters constantly watched over the experiment with control over the exoskeleton robot so he could immediately switch the robot to free motion mode, such that it could be easily moved by the subject, in any cases of imbalance. The treadmill speed was set to 1.5 Km/h for all subjects. The length of the cane and the shank and thigh segments of HAL were adjusted to the individual comfort of each subject. Reflexive markers were fitted on the right leg thigh and shank segments, four on each, and the same on robot HAL. Markers were also fixed on the cane to be tracked by the motion capture system. All subjects were introduced to the structure and purpose of the system, and they were all encouraged to modify the cane's motion to reach a gait that is most convenient for them, and each walked at his preferred cadence. Each subject was allowed a test trial of about two minutes to get used to the system, and then we captured 2~3 trials of walking with the system, each for about two minutes.

Figure 6. Experimental setup and average trajectories for all subjects.



4.3. Treadmill Experiments with the Wearable System and with Motion Capture System

For walking trials on the treadmill with the wearable system, the shank and thigh IMU modules were fitted with rubber bands, and the cane's module was fitted on it using a custom made casing. The wearable units were calibrated as in Figure 4. The control system computed the reference trajectory for the left leg (hip and knee joints) using the motion of the right leg (hip and knee joints) and the cane, together with averaged synergies of seven healthy subjects acquired from walking with cane trials [30]. The sensor fusion algorithm was run on each module at 128 Hz. The cane module receives motion data from the thigh module at 128 Hz, and is connected to the robot via wireless network for receiving the ground contact readings and streaming control commands at 32 Hz.

Also, we implemented the control system with a motion capture system MAC3D (Motion Analysis Inc.) for comparison with the wearable system. Using the motion capture system we captured the motion of the subject and the cane at 120 fps. From the frames of the motion capture system we computed the angles and angular velocities of the right leg hip and knee joints, and the cane's angle and angular velocity, all in the sagittal plane. The ground contact was obtained from FSR sensors installed at the tip of the cane and force sensors embedded in the shoes of HAL via wireless communication. The control commands were transmitted to HAL through wireless network every other frame of the motion capture system (60 Hz).

4.4. On-Ground Experiment with Start and Stop Functions

To verify the the function of the entire system with start and stop support, we asked one of the subjects to walk with the system on ground and recorded his motion and feet ground contact from robot HAL. The trajectories for start and stop support were extracted from three healthy subjects walking on ground with cane. The subject performed seven steps including the start and stop steps.

5. Results and Discussion

To verify and evaluate the function of the developed wearable system, and the proposed method in general, we extracted and compared the trajectories and step related gait variables from the walking trials. For each subject we extracted 10 consequent gait cycles from a trial of walking with the wearable system and 10 consequent gait cycles from a trial with the MOCAP system. Steps and gait cycles were marked by identifying heel-strikes of the right and left legs from the ground contact data. We selected the cycles as to avoid having more than 5 missing frames at any point. Then we interpolated any missing frames with cubic interpolation, and smoothed the trajectories with a two-pass, 4th order, zero phase shift, 6-Hz cut-off frequency butterworth filter [36].

Figure 6b shows the average trajectories for a complete gait cycle of measured joint angles. The trajectories shown are the averages of the extracted 10 gait cycles for each trial, with the gait cycle duration normalized for all trajectories to compare range differences and trends in those trajectories. The dark lines represent the trajectories for trials with MOCAP control, and the lighter lines represent the trajectories with wearable system control.

Figure 7. Cadence.

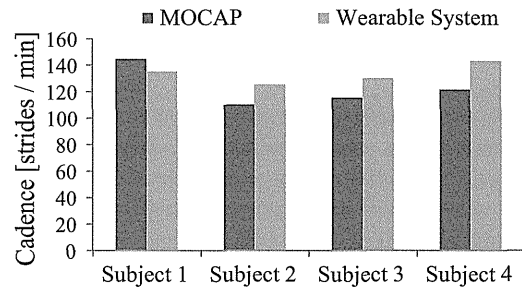


Figure 8. Right and Left Step Lengths.

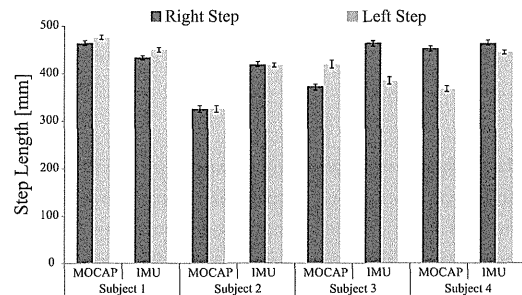
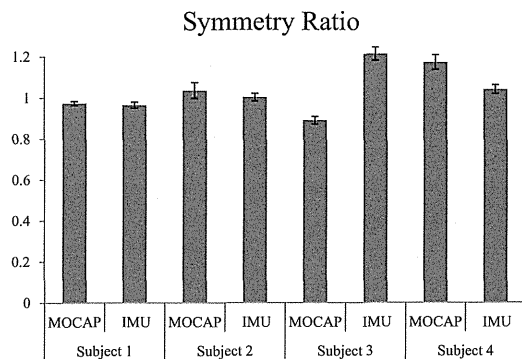


Figure 9. Symmetry Ratio (Right step/left step).



The trajectories show close to normal assisted motion trajectory on the robot's hip and knee joints, compared to that of the unassisted motion on the right leg's hip and knee trajectories. However, the range of motion in the robot's knee was smaller than that on the other side. This observation has several possible underlying causes. One is imperfections in the motion estimation algorithm which is based on linear approximation of the relationships between the variables (PCA) [30]. Another is the change in balance and anatomy resulting from wearing a robot on one side of the body. From the cane's trajectory we note some variation in range between the subjects, as we encouraged subjects to adjust the motion of the cane to reach more comfortable gait.

Figure 10. Start and Stop Support.

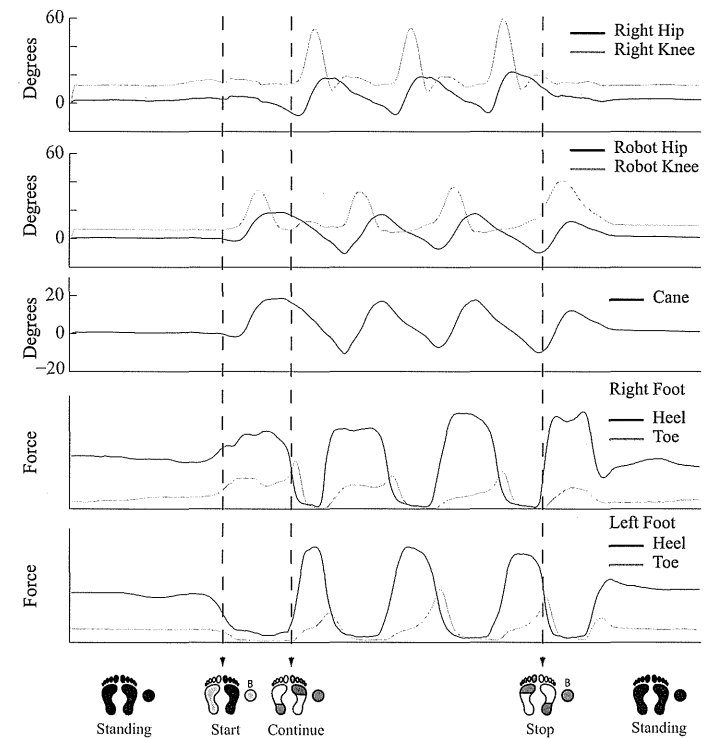


Figure 7 shows the cadence of each trial. Though subjects walked at the same speed on the treadmill, they had different body constitutions and walked at their own preferred cadence. Figure 8 shows the average step length on right and left sides, and Figure 9 shows the symmetry ratio of the trials. Subjects had slightly varying step length between the right and left sides. This is also seen in the symmetry ratio (considered here as the ratio of right step to left step). Figure 9 shows that subjects 1 and 2 achieved close to 1 (more symmetrical gait) ratios for both the wearable system and MOCAP trials, while

subjects 3 and 4 had more varying symmetry ratios, closest to 1 is the wearable system trial of subject 4. We speculate that with the flexibility of the system, users would be able to habituate to it in rather a short while, and achieve more symmetrical gait patterns. We will focus on this issue in future studies to observe the changes in gait patterns with assisted motion over time.

Figure 10 shows the joint trajectories and the ground contact pattern of the gait trial on ground with start and stop support. The trajectories shown from up down are the unaffected leg's hip and knee joints, the robot's hip and knee joints, the cane's tilting angle, the right foot sensors ground contact measurements, and the left foot sensors ground contact measurements. Underneath the trajectories are illustrations of the moments of transition, showing the successful transition from start to walk to stop motions. This experiment represents an aspect of basic locomotion assist such that for a hemiplegic person to start, walk, and stop with support from the exoskeleton robot. We consider that this scenario could also be implemented in robot assisted neuronal rehabilitation for a hemiplegic person. From the experiments we confirmed the feasibility of the developed wearable system for control of an exoskeleton robot with healthy subjects. All subjects used the system successfully and were able to use the wearable system to control the exoskeleton robot by using the instrumented cane as an interface with the robot for continuously and voluntarily guided support. However, we still need to run a pilot test with a hemiplegic person to verify the feasibility with a locomotion affected person. In the near future we look forward to having a pilot test with a hemiplegic person, and getting feedback on needed adjustments to the system. Then we may proceed to patient trials for assist and/or rehabilitation of hemiplegic people.

6. Conclusions

In this work we developed a wearable gait measurement system with an instrumented cane for control of an exoskeleton robot. The system utilizes the upper-lower limb coordination, which produces an assisted motion in harmony with unassisted limbs, and the body motion as a whole. We verified the function of the developed wearable system through trials of walking on treadmill, and comparison with similar trials by using motion capture system. The wearable system holds the advantages of being affordable and versatile for practical use.

By equipping the cane with motion and force sensors we were able to use it to capture the arm's motion, and to use it as an interface with the exoskeleton robot. We consider the instrumented cane also as a tool for gait measurement. It enables capture of the arm motion, and therefore the user intention. Measuring the arm motion directly could be prone to more cycle-to-cycle variation due to absence of the resetting effect of ground contact. The cane on the other hand extends the arm to the ground, which makes it more incorporated in gait, and also enables the benefits of light touch on balance and postural control.

Finding an intuitive and feasible interface between human and robot is essential for practical use of assistive technology. The wearable gait measurement system and robot control system suggested in this work represent a feasible approach for assistance and rehabilitation of locomotion affected people with an exoskeleton robot and an instrumented cane. With the proposed system it is possible to provide assistance in everyday life, and it is also possible to design new rehabilitation programs with consideration of upper-lower limbs coordination for physically challenged people.

Acknowledgments

This study was supported by the “Center for Cybernetics Research (CCR) - World Leading Human-Assistive Technology Supporting a Long-Lived and Healthy Society” granted the “Funding Program for World-Leading Innovative R&D on Science and Technology (FIRST Program),” initiated by the Council for Science and Technology Policy (CSTP).

Conflicts of Interest

The authors declare no conflicts of interest.

References

1. Sankai, Y. HAL: Hybrid Assistive Limb Based on Cybernetics. In *Robotics Research*; Kaneko, M., Nakamura, Y., Eds.; Springer Berlin/Heidelberg: Berlin, Germany, 2011; Volume 66, pp. 25–34.
2. Strausser, K.A.; Kazerooni, H. The Development and Testing of a Human Machine Interface for a Mobile Medical Exoskeleton. In *Proceedings of the IEEE/RSJ International Conference on Intelligent Robots and Systems (IROS), San Francisco, CA, USA, 25–30 September 2011*; pp. 4911–4916.
3. Veneman, J.; Kruidhof, R.; Hekman, E.; Ekkelenkamp, R.; van Asseldonk, E.; van der Kooij, H. Design and evaluation of the LOPES exoskeleton robot for interactive gait rehabilitation. *IEEE Trans. Neural Syst. Rehabil. Eng.* **2007**, *15*, 379–386.
4. Kawamoto, H.; Hayashi, T.; Sakurai, T.; Eguchi, K.; Sankai, Y. Development of Single Leg Version of HAL for Hemiplegia. In *Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), Minneapolis, MN, USA, 3–6 September 2009*; pp. 5038–5043.
5. Suzuki, K.; Kawamura, Y.; Hayashi, T.; Sakurai, T.; Hasegawa, Y.; Sankai, Y. Intention-Based Walking Support for Paraplegia Patient. In *Proceedings of the 2005 IEEE International Conference on Systems, Man and Cybernetics, Waikoloa, Hawaii, USA, 10–12 October 2005*; Volume 3, pp. 2707–2713.
6. Husemann, B.; Muller, F.; Krewer, C.; Heller, S.; Koenig, E. Effects of locomotion training with assistance of a robot-driven gait orthosis in hemiparetic patients after stroke: A randomized controlled pilot study. *Stroke* **2007**, *38*, 349–354.
7. Kawamoto, H.; Taal, S.; Niniss, H.; Hayashi, T.; Kamibayashi, K.; Eguchi, K.; Sankai, Y. Voluntary Motion Support Control of Robot Suit HAL Triggered by Bioelectrical Signal for Hemiplegia. In *Proceedings of the 2010 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), Buenos Aires, Argentina, 31 August–4 September 2010*; pp. 462–466.
8. Kubota, S.; Nakata, Y.; Eguchi, K.; Kawamoto, H.; Kamibayashi, K.; Sakane, M.; Sankai, Y.; Ochiai, N. Feasibility of rehabilitation training with a newly developed wearable robot for patients with limited mobility. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* **2013**, *94*, 1080–1087.

9. Kawamoto, H.; Kamibayashi, K.; Nakata, Y.; Yamawaki, K.; Ariyasu, R.; Sankai, Y.; Sakane, M.; Eguchi, K.; Ochiai, N. Pilot study of locomotion improvement using hybrid assistive limb in chronic stroke patients. *BMC Neurol.* **2013**, *13*, 141.
10. Liu, T.; Inoue, Y.; Shibata, K. A wearable ground reaction force sensor system and its application to the measurement of extrinsic gait variability. *Sensors* **2010**, *10*, 10240–10255.
11. Schepers, H.M.; van Asseldonk, E.H.; Baten, C.T.; Veltink, P.H. Ambulatory estimation of foot placement during walking using inertial sensors. *J. Biomech.* **2010**, *43*, 3138–3143.
12. Kong, K.; Tomizuka, M. Smooth and Continuous Human Gait Phase Detection Based on Foot Pressure Patterns. In Proceedings of the IEEE International Conference on Robotics and Automation (ICRA), Pasadena, CA, USA, 19–23 May 2008; pp. 3678–3683.
13. Dejnabadi, H.; Jolles, B.; Casanova, E.; Fua, P.; Aminian, K. Estimation and visualization of sagittal kinematics of lower limbs orientation using body-fixed sensors. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* **2006**, *53*, 1385–1393.
14. Bergmann, J.; Mayagoitia, R.; Smith, I. A portable system for collecting anatomical joint angles during stair ascent: A comparison with an optical tracking device. *Dyn. Med.* **2009**, *8*, 3.
15. Liu, T.; Inoue, Y.; Shibata, K. Development of a wearable sensor system for quantitative gait analysis. *Measurement* **2009**, *42*, 978–988.
16. Wannier, T.; Bastiaanse, C.; Colombo, G.; Dietz, V. Arm to leg coordination in humans during walking, creeping and swimming activities. *Exp. Brain Res.* **2001**, *141*, 375–379.
17. Balter, J.E.; Zehr, E.P. Neural coupling between the arms and legs during rhythmic locomotor-like cycling movement. *J. Neurophysiol.* **2007**, *97*, 1809–1818.
18. Zehr, E.P.; Balter, J.E.; Ferris, D.P.; Hundza, S.R.; Loadman, P.M.; Stoloff, R.H. Neural regulation of rhythmic arm and leg movement is conserved across human locomotor tasks. *J. Physiol.* **2007**, *582*, 209–227.
19. Dietz, V.; Fouad, K.; Bastiaanse, C.M. Neuronal coordination of arm and leg movements during human locomotion. *Eur. J. Neurosci.* **2001**, *14*, 1906–1914.
20. Zehr, E.P.; Duysens, J. Regulation of arm and leg movement during human locomotion. *Neuroscientist* **2004**, *10*, 347–361.
21. Duysens, J.; de Crommert, H.W.V. Neural control of locomotion; Part 1: The central pattern generator from cats to humans. *Gait Post.* **1998**, *7*, 131–141.
22. Grillner, S. Control of Locomotion in Bipeds, Tetrapods, and Fish. In *Handbook of Physiology, The Nervous System II, Motor Control*; American Physiological Society: Bethesda, MD, USA, 1981; Volume 2, pp. 1179–1236.
23. Milovanovi, I.; Popovi, D.B. Principal component analysis of gait kinematics data in acute and chronic stroke patients. *Comput. Math. Methods Med.* **2012**, doi:10.1155/2012/649743.
24. Stephenson, J.L.; Lamontagne, A.; Serres, S.J.D. The coordination of upper and lower limb movements during gait in healthy and stroke individuals. *Gait Post.* **2009**, *29*, 11–16.
25. Kuan, T.S.; Tsou, J.Y.; Su, F.C. Hemiplegic gait of stroke patients: The effect of using a cane. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* **1999**, *80*, 777–784.
26. Bateni, H.; Maki, B.E. Assistive devices for balance and mobility: Benefits, demands, and adverse consequences. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* **2005**, *86*, 134–145.

27. Jeka, J.J. Light touch contact as a balance aid. *Phys. Ther.* **1997**, *77*, 476–487.
28. Boonsinsukh, R.; Panichareon, L.; Phansuwan-Pujito, P. Light touch cue through a cane improves pelvic stability during walking in stroke. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* **2008**, *90*, 919–926.
29. Jang, E.H.; Cho, Y.J.; Chi, S.Y.; Lee, J.Y.; Kang, S.S.; Chun, B.T. Recognition of Walking Intention Using Multiple Bio/Kinesthetic Sensors for Lower Limb Exoskeletons. In Proceedings of the 2010 International Conference on Control Automation and Systems (ICCAS), Gyeonggi-do, Korea, 27–30 October 2010; pp. 1802–1805.
30. Hassan, M.; Kadone, H.; Suzuki, K.; Sankai, Y. Exoskeleton Robot Control Based on Cane and Body Joint Synergies. In Proceedings of the 2012 IEEE/RSJ International Conference on Intelligent Robots and Systems (IROS), Vilamoura, Algarve, Portugal, 7–12 October 2012; pp. 1609–1614.
31. Vallery, H.; Buss, M. Complementary Limb Motion Estimation Based on Interjoint Coordination Using Principal Components Analysis. In Proceedings of the 2006 IEEE International Conference on Control Applications, 2006 IEEE International Symposium on Intelligent Control Computer Aided Control System Design, Munich, Germany, 4–6 October 2006; pp. 933–938.
32. Vallery, H.; van Asseldonk, E.; Buss, M.; van der Kooij, H. Referencetrajectory generation for rehabilitation robots: Complementary limb motion estimation. *IEEE Trans. Neural Syst. Rehabil. Eng.* **2009**, *17*, 23–30.
33. Rebersek, P.; Novak, D.; Podobnik, J.; Munih, M. Intention Detection during Gait Initiation Using Supervised Learning. In Proceedings of the 11th IEEE-RAS International Conference on Humanoid Robots (Humanoids), Bled, Slovenia, 26–28 October 2011; pp. 34–39.
34. Prayudi, I.; Kim, D. Design and Implementation of IMU-Based Human Arm Motion Capture System. In Proceedings of the 2012 International Conference on Mechatronics and Automation (ICMA), Chengdu, China, 5–8 August 2012; pp. 670–675.
35. Madgwick, S.; Harrison, A.; Vaidyanathan, R. Estimation of IMU and MARG Orientation Using a Gradient Descent Algorithm. In Proceedings of the 2011 IEEE International Conference on Rehabilitation Robotics (ICORR), Zurich, Switzerland, 29 June–1 July 2011; pp. 1–7.
36. Winter, D.A. *Biomechanics and Motor Control of Human Movement*; John Wiley & Sons, Inc.: Waterloo, ON, Canada, 2009.

4 HAM : HTLV-1 関連脊髄症

まつうら えいじ たかしま ひろし
■ 松浦 英治・高嶋 博

鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科
神経病学講座



松浦英治
1994年、鹿児島大学医学部卒業後、
同第3内科入局。2000年、同大学院修
了。2007年、米国NIH・NINDS客員研
究員。2010年、鹿児島大学神経内科助
2014年、同講師。
研究テーマ：HTLV-1 関連脊髄症 (HAM)
趣味：写真、スキー、ガラス磨き

Key words : HTLV-1, HAM, 細胞障害性 T リンパ球

Abstract

HTLV-1-associated Myelopathy (HTLV-1 関連脊髄症: HAM) は、患者の脊髄に浸潤した HTLV-1 感染 CD4 陽性リンパ球が、同じく浸潤してきた細胞障害性 T リンパ球によって攻撃されるといふ、リンパ球間の免疫応答が脊髄炎の主病態と考えられているユニークな炎症性疾患である。感染した CD4 陽性リンパ球は生体の様々な場所に存在するため、ぶどう膜炎や封入体筋炎などの HTLV-1 関連疾患の広がりや説明するものと推察される。

はじめに

—HAM と HTLV-1 ウイルスの疫学—

HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) は、HTLV-1 ウイルス感染者のごく一部に発症するまれな難治性脊髄炎である。HTLV-1 ウイルスのキャリアは 1980 年代の検討により 120 万人と推定されていたが、2007 年には 107.9 万人と推定されており、さほど減少していない事が判明している。キャリアは西日本地方、特に南九州に集積しており、従来 HAM 患者は鹿児島県に突出して多く確認されていたが、2010 年の報告では大都市圏にも HAM 患者が増えていることがわかってきた。HAM 患者有病率は 10 万人あたりおおよそ 3 人程度と推定され、国内に 3,600 名前後の HAM

HTLV-1-associated myelopathy : Eiji Matsuura, Hiroshi Takashima, Department of Neurology and Geriatrics, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences

患者が存在すると考えられる。このその希少性故に HAM の発見以来四半世紀が過ぎた現在も病態研究や治療法の開発研究は思うように進んでいないのが現状である。

HTLV-1 ウイルスは、HAM 以外にも成人 T 細胞白血病 ATL を発症することで知られており、キャリアからの発症率は、日本に於いてそれぞれ 0.25%, 3% 前後とされる。HAM 患者の男女比はおおよそ 1:2.5 と女性が顕著に多い一方、ATL は男性がわずかに多い。HTLV-1 キャリアがどのようにして ATL や HAM になるかははっきりしていないことがキャリアの不安を増長させる一因である。ただ、HAM 患者では、HTLV-1 無症候性キャリアに比して末梢血中の HTLV-1 プロウイルス量が優位に高く、南九州の HAM 患者の検討では中央値の比較では約 10 倍ほどの開きがあることから、プロウイルス量は、HAM 発症に係わる最も強い因子と考えられており、病勢を反映するとの報告もある。

このようななかで HLA をはじめ HAM 発症にかかわる遺伝的因子がいくつか明らかとなってきた¹⁾。また、HTLV-1 Tax は遺伝子の違いによりサブタイプ A と B に別れ、日本では Tax A が HAM 発症に関係することがわかっている。最近では、鹿児島大学 HAM 患者 784 例の検討から、キャリアにとって家族内に HAM 患者がいることは発症のリスクであり、罹患同胞相

対危険率 (λ_s) が 8.3 倍となることが明らかとなった。

1. HTLV-1 感染経路

HTLV-1 は *in vitro* では様々な細胞に感染しうるが、ヒトでは主に CD4 陽性リンパ球に感染している。一部の CD8 陽性リンパ球や単球系細胞、樹状細胞などにもわずかに感染していることも報告されている。このため、HTLV-1 は母児感染や性行為感染により伝播し、近年までの新規感染の多くは母乳栄養による母児感染と考えられる。HTLV-1 感染者が母乳栄養で育てた場合、およそ 20% の子供が感染し、母乳による栄養を 6 ヶ月未満に限定することでその割合を 10% 以下まで減らすことができる。しかし、完全に人工栄養としても 2~3% は感染すると報告されている。性行為でも感染するがほとんどが男性から女性への一方的感染で、結婚後数年で 20% 前後感染するとされる。

2. HAM の検査・抗体価

HAM 患者髄液では細胞数増多や蛋白増加が見られることがあるが、髄液中 HTLV-1 抗体が陽性であることが必須条件である。他にも髄液中ではネオプテリン、IP-10、TNF- α 、IL-6、IFN- γ の上昇が報告されており CNS での炎症を反映していると考えられる。しかし、実際は臨床の場で検査結果から HAM を疑うことはなく、臨床経過・症状で HAM と診断したあとに髄液抗体価が上がっていることを確認する程度である。活動性の指標として使用されてきたのは髄液中ネオプテリン値であり、経験的に 10 pmol/L 以上であると活動性が強いと考えている。また、近年ケモカインの 1 つ CXCL10 (IP-10) も指標として有用であると報告されている。ネ

オプテリンも CXCL10 も脊髄の炎症部位に浸潤する食糸系単核球 (単球・マクロファージなど) により分泌されていると考えられ、局所炎症の結果を反映していると思われる。

HAM 患者の HTLV-1 抗体価は、同じ程度のウイルス量である無症候性キャリアと比べて高い傾向が報告されているものの、末梢血中の抗体価は HAM のなりやすさとか HAM の病勢を直接表すことはなく、治療の評価にも使用しない。現在、HTLV-1 抗体は HAM 発症に関わるような直接的な病的意義があるとは考えられていない。一方、HAM 患者、ATL 患者、キャリア患者でウイルス蛋白に対する抗体価を比較したところ、Env 蛋白に対する抗体価に差はなかったが Tax 蛋白に対する抗体価は HAM 患者で有意に高かったとする報告がある²⁾。HBZ に対する抗原抗体反応は、HAM 患者と ATL 患者、キャリアの 3 群でいづれも認められたものの有意な差はなかったと報告されている¹⁾。

3. HAM の臨床症状

HAM の臨床症状は、①下肢の運動障害、②膀胱直腸障害、③下肢の感覚障害、④下半身の発汗障害、これら 4 つの症状の組み合わせと云える。その臨床経過は、下肢の痙性麻痺で発症し (50%)、徐々に進行し最終的には車いす生活を余儀なくされるものである。カリブ海で発見されていた熱帯性痙性脊髄麻痺 (TSP) と同じ疾患であるため痙性の強い脊髄麻痺と思われるが、必ずしも家族性痙性対麻痺のように痙性が著しいということもなく、経過を通じて軽度から中等度の痙性のまま筋力低下が進行することもあり、左右非対称な筋力低下や ALS 様に顕著な筋萎縮を呈することもある。ただ、下肢の深部腱反射の著明な亢進と、はっきりとしたバビンスキー徴候は全例に認められる。上

身の症状は深部腱反射の亢進以外は見過ごされることが多いがよく観察すると、頸の屈曲や三角筋の軽い筋力低下、傍脊柱筋の筋萎縮が認められることがある。下肢の運動障害とともに膀胱直腸障害が進行し最終的に自己導尿となるが、膀胱直腸障害は運動障害に先だって出現する(30%)ことも多く、長年に渡り切迫性の排尿障害だけを自覚していた患者も少なくない。運動障害、排尿障害に加えて下肢の軽い感覚障害を伴っていることが多い。感覚障害は下半身に限局し、軽度なことが多く、はっきりとしたhypoesthesiaは少なく、じんじん感を自覚していることが多い。しかし背部痛で発症する例や、痙性とともに下肢の痛みが激しい例、坐骨神経痛様症状が顕著な例もある。背部痛・腰痛も典型的なHAMの初発症状の一つであるので注意されたい。ほぼすべての例で下半身の発汗障害を来す患者が見られる。ほとんどのHAMがこれらの症状の組み合わせであるため、HAMを臨床的に診断することはさほど困難ではない。

その他の症状として乾燥性角結膜炎や唾液の分泌障害が認められることが多く、総義歯の患者が散見される。そのためシェーグレン症候群と診断されていることが多い。また、ブドウ膜炎(HTLV-1ぶどう膜炎)を合併していたり、その既往がある場合も少なくない。肺のCTで異常を指摘される場合が多く、軽い肺炎と診断されることがある。

4. 画像検査

画像検査では、病初期において脊髄の異常は基本的に認められないものの、経過とともに胸髄を中心として脊髄全体が萎縮する。急性期にMRIT2WIで高信号を呈する場合があるが頸髄の場合が多く、場合によっては軽い造影効果も

認められる。HAMの患者は脳の深部白質に脳梗塞様の病変を認めることが多いことが報告されていたが⁹⁾、キャリアでも同じくらい異常信号が認められるとする報告⁹⁾もある。

5. 経過

最近我々が行った連続入院HAM症例124例の検討からHAMの経過に関していくつかのことが明らかとなった。平均的には発症後20年でおよそ40%前後の患者が車いす生活を余儀なくされること。また、HAM患者の病状の進行は個人によって異なるが、発症から平均1.5年という短い期間で車いす生活に至る例が28.2%存在した。高齢発症のHAM患者が急速に進行する割合が多いことが報告されていたので、我々は2年間に納の運動障害度スコア(OMDS)で3段階以上増悪した例を急速進行例として検討を加えたところ、HAMは発症年齢が上がれば上がるほど急速進行例が増えることが明らかとなった(図1)。特に50歳以降の発症例では50%前後以上が急速進行した。この急速進行群の検査データを緩徐進行群と比較したところ、髄液中の細胞数や蛋白、髄液中HTLV-1抗体価が上昇していたが、意外なことに血中プロウイルス量は低下していた。

また、家族内にHAM患者がいるキャリアはプロウイルス量が高いことが明らかとなっており、ハイリスクであると考えられていた点を鑑み、家族内にHAMが複数発症しているHAM集積家系を抽出し、その集積家系内HAM患者(家族性HAM)を検討したところ、家族性HAMは鹿児島大学に登録されたHAM784例中40例(5.1%)で40例の内訳は兄弟例が67.5%で親子例が25.0%であった。この家族性HAMを、最近10年間に当科に入院した連続孤発性HAMの症例124人と比較した結果、家族例で

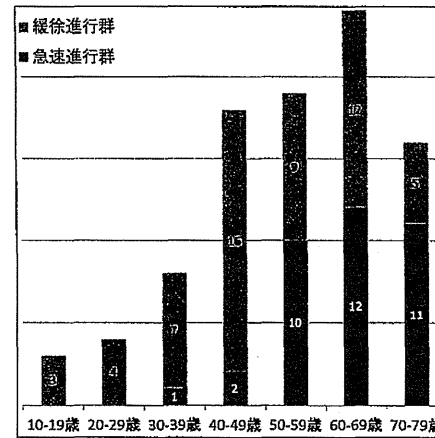


図1 HAM124症例の発症年齢分布
当科に最近10年間に入院した連続孤発性HAM患者124症例の発症分布。2年間にOMDS3段階進行した患者を急速進行例としたとき、急速進行例の割合は年齢とともに上昇。

は、孤発例と比較して、①発症年齢が低く(41.3 vs. 51.6歳, $p < 0.001$)、②急速に進行する例が少なく(10.0% vs. 28.2%, $p = 0.019$)、③観察期間が長いにもかかわらず(14.3 vs. 10.2年, $p = 0.026$)納の運動機能障害度(OMDS)が低く(4.4 vs. 5.3, $p = 0.040$)、④発症から車いす使用に至った期間が長く(18.3 vs. 10.0年, $p = 0.025$)、⑤髄液蛋白が優位に低かった(29.9 vs. 42.5 mg, $p < 0.001$)。一方、初発症状に差はなく、血清・髄液HTLV-1抗体価(PA法)や末梢血HTLV-1プロウイルス量、髄液細胞数・ネオプテリン値には優位差はなかった。家族内HAM発症はリスクであるが、発症した家族性HAM患者のウイルス量は孤発例よりも高くなることはなかったといえる。また、集積家系での臨床症状が孤発例と少し異なることは明らかとなったといえる。

6. HAMの病理

病理像は胸髄を中心とする炎症細胞の脊髄へ

の浸潤であるが、KB染色による検討ではつよい側索の淡明化のほか、後索や前索の淡明化も認められる。側索後索を中心に脊髄全体は萎縮しており、経過の長い患者ではMRIでさえはっきり認められるほどの顕著な脊髄萎縮を来す。臨床的には髄膜炎を来さないが、髄膜炎は肥厚しておりCD4陽性リンパ球、CD8陽性リンパ球が散在性に浸潤している。CD20陽性細胞はほとんど認められない。リンパ球の集積も認められない。脊髄は横断面一面に渡りCD4、CD8陽性リンパ球が浸潤し、活性化マクロファージの浸潤も認められる。しかし浸潤する炎症細胞の割には前角細胞が比較的保たれるのも特徴である。前角細胞に障害が強い場合に、患者は顕著な筋萎縮や急速な筋力低下を呈するのかもしれない。HTLV-1ウイルスの所在に関しては、in situ hybridization ないし in situ PCRを用いた組織学的検討により脊髄に浸潤しているCD4陽性リンパ球がHTLV-1に感染していると報告されている。また、我々は、脊髄に浸潤しているCD4陽性リンパ球の一部がHTLV-1ウイルス蛋白を発現し、CD8陽性リンパ球の多く(10~30%程度)がHTLV-1ウイルス蛋白特異的細胞障害性T細胞(HTLV-1 Tax-specific CTL)であることを免疫組織学で確認している。他に、脊髄ではMRP14ないしMRP8陽性活性化マクロファージないしマクログリア(単核貪食細胞: Mononuclear Phagocytes: MPs)が活動期の病変部のみ浸潤し、慢性期の非活動性病変部のMPsはMRP14やMRP8が発現していなかったことから、CD4陽性リンパ球やCD8陽性細胞障害性リンパ球と同様にMPsが炎症に寄与していると考えられている⁹⁾。

7. その他の病変

唾液腺: HAMではシェーグレン症候群を合併

していることが多いが、乾燥性角結膜炎などとともに腺組織における感染リンパ球浸潤に伴う機能障害と考えられている。HTLV-1 感染シェーグレン患者では、唾液分泌機能に障害はあるも、造影所見で基本的には導管破壊所見がないと報告されている。

肺炎・肺胞炎: HAM 患者やキャリアは微小な肺胞炎を合併していることがあると報告されており、画像検査を用いた報告でも HTLV-1 キャリアでは異常所見がとらえられることが有意に多いことが報告されている。HAM 患者の肺胞洗浄液 (BAL) 中の細胞中に HTLV-1 特異的細胞障害性 T 細胞 (CTL) が末梢血細胞に比べて有意に高い割合で存在していることも報告されている⁷⁾。

筋: HAM 発見間もない 1980 年代から、ジャマイカや鹿児島などの疫学的な検討により多発性筋炎と HTLV-1 の関連が指摘されていた。しかしながら HTLV-1 の関与した筋炎特有の症状がないため疾患概念として成立していない。筋病理学的には脊髄と同様、HTLV-1 は浸潤しているリンパ球だけにしか確認されなかった⁸⁾。我々は同様に封入体筋炎 (sIBM) との関連も疫学的に関連性があることを確認したが、やはり特有の症状ははっきりしなかった。ただ、このとき我々は病理学的検討により HTLV-1 特異的 CTL がある 1 つの筋細胞の周囲を取り囲むように集族しているのを確認しており (図 2), HTLV-1 ウイルス蛋白がその 1 つの筋細胞に発現している可能性を否定しない。筋細胞へ持続的な感染があるかさらに検討が必要である。

大脳: 先に述べたように HAM 患者の頭部 MRI 検査では、白質に信号が認められることが多く、無症候性キャリアでも同じくらいの頻度で認められたとする報告もある。画像上の異常信号は分水嶺領域に多い場合もあれば白質脳症様びまん性に認められることもある。病理学的検討

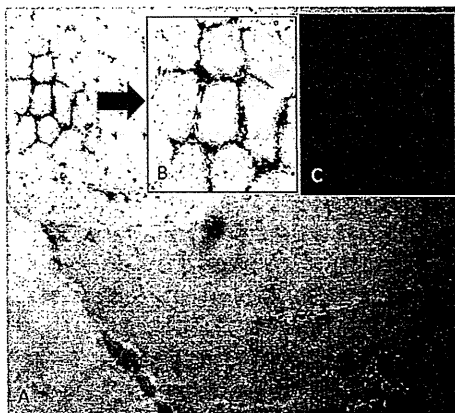


図 2 HTLV-1 陽性封入体筋炎の筋病理
A: CD8 陽性リンパ球が筋に浸潤, B: A の一部拡大像,
C: 中心の筋繊維周囲にのみ浸潤が見られる

では、HAM の大脳病変に浸潤している細胞の種類や割合は、脊髄病変で見られるそれと同じ程度である⁹⁾。また、我々の検討では、HAM の大脳に浸潤する炎症細胞の中に HTLV-1 特異的 CTL を認めている。HTLV-1 は BBB を構成する血管内皮細胞に感染し、BBB の破壊を来すと報告されており⁹⁾、キャリアでも HAM と同じような大脳病変が MRI で検出されることを考えると、HTLV-1 感染リンパ球は HAM 患者のみならずキャリアの時から脊髄に限らず中枢神経系全体に浸潤し、炎症を起こして始めているとも考えられる。

8. HAM の病態と治療

採取直後の末梢血中の CD4 陽性 HTLV-1 感染リンパ球には HTLV-1 ウイルス蛋白 Tax の発現は認められない。しかし HAM 患者の末梢血中には Tax に対する細胞障害性 T 細胞 (HTLV-1 Tax specific CTL) が上昇しており、患者によっては CD8 陽性リンパ球の実に 30% ないしそれ

以上が HTLV-1 特異的 CTL であることもある。このウイルス蛋白特異的 CTL が多数動員され続けていることと、感染者の末梢血中に IgM HTLV-1 抗体が持続的に認められることをあわせて考えると、HTLV-1 は確かに体内のどこかで Tax 蛋白を発現し続けているはずである。しかし、HTLV-1 が生体内でどのように増えているか、どのように発現が制御されているのか未だにはっきりしていない。近年、次世代シーケンサーを用いた解析が進み、生体内のクローン数の変化や HTLV-1 の宿主細胞 DNA への組み込み部位を明らかにする試みが成果を挙げつつある。さらに簡便で早い解析方法が確立されることで HTLV-1 の感染動態が明かとなり、病態に即した新しい治療法の開発につながると期待される。

我々は HTLV-1 Tax 特異的 CTL が脊髄に集族していることを我々は組織学的に確認しており、このことは中枢神経系で HTLV-1 Tax が多量に発現している可能性が高いことを示唆している。HTLV-1 Tax 蛋白は様々な転写因子、抗アポトーシス効果を持つことが知られており、中枢神経系に浸潤した CD4 陽性リンパ球はここで Tax 蛋白を発現し細胞の機能に変化が起きていると考えられる。発現した Tax は、一部は抗原提示細胞 (APC) の働きにより、HTLV-1 特異的 CTL を誘導すると考えられる。また APC 自身も一部は HTLV-1 に感染することも報告されており局所に於いて HTLV-1 の伝播も起きているのかもしれない。そして、この炎症反応の過程で大量の CTL から分泌された IFN- γ は単核貪食細胞 (MPs) の活性化をきたす。活性化した MPs から放出された TNF- α や CXCL10 などのサイトカイン・ケモカインは、それぞれ細胞のアポトーシスを誘導したり、リンパ球や MPs の局所誘導 (CX3CR1, CXCR3 発現細胞など) をすることでさらに炎症を進行させると考えら

れる。これらのサイトカインネットワークを局所で断じることができれば、HAM の脊髄炎症をストップさせることが可能かもしれない。

9. 治療

●リハビリテーション

HAM に対するリハビリテーション療法の効果は顕著で、その他の慢性脊髄麻痺と異なり、かなりの患者で満足が得られる。特に車いすレベルになっていない場合は、筋力トレーニングとともに十分なストレッチを行うことで明らかに患者の ADL の変化がもたらされる。四肢の筋力トレーニングとともに脊柱起立筋をはじめとした体幹および骨盤の筋を意識したトレーニングが重要である。ロボットスーツ (HAL) の治療が始まることで、その効果が期待される。

●ステロイド

一般的にはステロイド療法による治療がなされる。その効果は経験的にかなり有効であるが、全く効果の得られない例も多い。急速に進行する時期にステロイドの点滴治療を行うことは脊髄における炎症を抑える効果があると考えられている。短期のステロイド点滴療法を行ったあとに少量のプレドニゾロン内服を続けることも少なくない。ステロイド内服中止で症状が増悪し、再開で改善したという例もあるが、内服の継続については副作用との兼ね合いで意見が分かれるところである。少なくとも発症してから 10 年以上経過したケースでは、病理学的学的にも脊髄炎症が収束しているのが確認されているので積極的に使用する必要はないと思われる。

●インターフェロン

I 型 IFN が抗ウイルス作用を擁していることはよく知られているが、HAM の治療薬として使われている IFN- α 製剤 (保存適応剤) の効果はそれほど顕著ではない。しかし、近年

HTLV-1 の蛋白発現が一般的な免疫応答細胞とされない間質細胞によって制御されていることが明らかとなり、この機能の一部が IFN によることが報告された。HTLV-1 感染に対する自然免疫反応の今後の研究が待たれる。

● サラゾピリン

サラゾピリンはステロイドとともに髄液ネオプテリンなどの検査データを改善する効果の認められる数少ない薬剤で、現在でも患者に投与することが少なくない。腸管での免疫反応改善や抗炎症効果が HAM の炎症に関わっている可能性も示唆されている。

● ヤクルト 400, 大量ビタミン C,

エリスロマイシン

HAM 患者は NK 細胞活性が低下しておりシロタ菌 (*Lactobacillus casei*, strain shirota) 投与により臨床症状ともに改善したとする報告がある。ビタミン C, エリスロマイシンも 2 割〜3 割の患者で効果があつたと報告されている。

● 抗 CCR4 抗体

ウイルスを減らすことが最も有効な手段であることは間違いないと思われる。効果的な方法がまだ見つかっていないが、近年 ATL 患者に使用され始めた抗 CCR4 抗体は、ATL に使用する濃度の 1,000 分の 1 から 10 分の 1 程度の量でも有効に感染細胞を障害することが *in vitro* の実験で確認されており、HAM 患者に投与する治験が始まっている。

● プロスルチアミン

プロスルチアミンは *in vitro* の実験で感染細胞をより選択的に傷害することが報告されている。患者への投与でも、特に排尿障害に対して改善効果が認められているほか、長期罹患患者においても効果が認められたことが興味深い。その効果の機序に関してはさらに検討が必要であるが、さらに大規模な臨床研究が望まれる。しかし、残念ながらプロスルチアミンは現在製造が

ストップしており手に入れることができず、1 日も早い製造再開が望まれる。

● ミノサイクリン

ミノサイクリンは様々な疾患で microglia の活性化を抑えたり、抗 MMP 作用で細胞浸潤を阻害することが知られている。HAM 患者に於いても MPs の活性化を抑え、単球の TNF- α 発現を抑える他、HTLV-1 感染患者でみられるリンパ球自然増殖 (spontaneous proliferation) も抑え、さらには CTL の IFN- γ 分泌を抑制すると報告された¹⁰⁾。HAM に対する抗炎症薬として望ましい効果が *in vitro* で確認されているが、現在進行中の臨床研究では 100 mg/day 投与でも BBB が破綻しているせいかふらつきを強く訴える患者が散見される。臨床効果の確認は進んでいない。

おわりに

HAM の病態生理の解析は、近年目覚ましく発展する遺伝子解析、免疫学、ウイルス学などの基礎的解析手法を用いることにより今後飛躍的に進歩すると思われる。新しく得られた知見を元にした患者情報解析、病理解析、新しい臨床治験・研究が進むことも同時に期待したい。

文献

- 1) Saito, *et al.* Leuk Res Treatment, 2012(2012): 259045. doi: 10.1155/2012/259045. Epub 2012 Feb 6.
- 2) Lal, *et al.* J Infect Dis, 1994; 169(3): 496-503.
- 3) Aye, *et al.* Acta Neuropathol, 2000; 100: 245-252.
- 4) Nakagawa, *et al.* J Neurovirol, 1995; 1(1): 50-61.
- 5) Morgan, *et al.* AIDS Res Retroviruses, 2007; 23(12): 1499-1504
- 6) Abe, *et al.* J Neurol, 1999; May 246(5): 358-64.
- 7) Kawabata, *et al.* J Med Virol, 2012; 84: 1120-1127.
- 8) Higuchi I, Nerenberg M, Yoshimine K, *et al.* Muscle Nerve, 1992; 15: 43-7.
- 9) Afonso, *et al.* J Immunol, 2007; 179: 2576-2583.
- 10) Enose-Akahata, *et al.* Retrovirology, 2012; 9: 16.
- 11) Enose-Akahata, *et al.* Retrovirology, 2013; 10: 19