

H26年度 研究成果の刊行に関する一覧表

【雑誌】

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Eiji Matsuura, Ryuji Kubota, Yuetsu Tanaka, Hiroshi Takashima and Shuji Izumo.	Visualization of HTLV-1 Specific Cytotoxic T Lymphocytes in the Spinal Cords of Patients With HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis.	J Neuropathol Exp Neurol.	74(1)	2-14	2015
高田信二郎	活性型ビタミンD3製剤-骨作用と骨外作用、骨粗鬆症治療薬の位置づけ.	Osteoporosis Japan	Vol. 22, No. 2	123-125	2014
中川正法	レトロウイルス感染症 (HTLV-1とHIV)	化学療法の領域	30(8)	1584-1594	2014
大原 亮, 水野敏樹, 中川正法, 井上治久	幹細胞研究と神経変性	Brain Medical	26(3)	251-258	2014
中川正法	多巣性運動ニューロパチー (MMN)。疫学、症候、経過、予後	Clinical Neuroscience	32(3)	327-329	2014
中川正法	遺伝性ニューロパチー Charcot-Marie-Tooth病	別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ	27	867-873	2014
Noto Y, Shiga K, Tsuji Y, Kondo M, Tokuda T, Mizuno T, Nakagawa M.	Contrasting echogenicity in FDP-FCU: A diagnostic ultrasound pattern in sporadic inclusion body myositis.	Muscle Nerve	49(5)	745-748	2014
Sekiguchi T, Kanouchi T, Shibuya K, Noto Y, Yagi Y, Inaba A, Abe K, Misawa S, Orimo S, Kobayashi T, Kamata T, Nakagawa M. , Kuwabara S, Mizusawa H, Yokota T.	Spreading of amyotrophic lateral sclerosis lesions -multifocal hits and local propagation?	J Neurol Neurosurg Psychiatry	85(1)	85-91	2014
Azuma Y, Tokuda T, Shimamura M, Kyotani A, Sasayama H, Yoshida T, Mizuta I, Mizuno T, Nakagawa M. , Fujikake N, Ueyama M, Nagai Y, Yamaguchi M.	Identification of ter94, Drosophila VCP, as a strong modulator of motor neuron degeneration induced by knockdown of Caz, Drosophila FUS.	Hum Mol Genet.	23(13)	3467-3480	2014

H26年度 研究成果の刊行に関する一覧表

【雑誌】

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Isayama R, Shiga K, Seo K, Azuma Y, Araki Y, Hamano A, Takezawa H, Kuriyama N, Takezawa N, Mizuno T, Nakagawa M.	Sixty Six-Month Follow-up of Muscle Power and Respiratory Function in a Case With Adult-Type Pompe Disease Treated With Enzyme Replacement Therapy.	J Clin Neuromuscul Dis.	15(4)	152-156	2014
Noto YI, Shiga K, Tsuji Y, Mizuta I, Higuchi Y, Hashiguchi A, Takashima H, Nakagawa M, Mizuno T.	Nerve ultrasound depicts peripheral nerve enlargement in patients with genetically distinct Charcot-Marie-Tooth disease.	J Neurol Neurosurg Psychiatry.	Epub ahead of print		2014
中川義信	障害者自立支援法が及ぼした影響	医療	Vol. 68, No. 5	250-254	2014
中川義信	今、医療人・病院に求められているもの	日本病院会雑誌	Vol. 61, No. 10	1224-1234	2014
中山優季, 望月葉子, 逆瀬川道明	意思伝心：伝え合い続けるために・・・	日本難病看護学会誌,	19(2)	150-152	2014
中山優季	米国ALSコンサルトナースの活動に学ぶ	難病と在宅ケア,	20(10)	17-20	2015
中山優季	特集 神経難病ケアのコペルニクスの転換 MDTを育む難病看護	JIM			2015
Mizukami H, Shimizu T, Maki F, Shiraiishi M, Hasegawa Y.	Progression of Intracranial Major Artery Stenosis is Associated with Baseline Carotid and Intracranial Atherosclerosis	Journal of Atherosclerosis and Thrombosis	Epub (ahead) : of-Print.		2014
Imai T, Sakurai K, Hagiwara Y, Mizukami H, Hasegawa Y	Specific needs for telestroke networks for thrombolytic therapy in Japan	Journal of Stroke and Cerebrovascular diseases	23(5)	811-816	2015
Tsuruoka A, Atsumi C, Mizukami H, Imai T, Hagiwara Y, Hasegawa Y	Effects of Edaravone, a Free Radical Scavenger, on Circulating Levels of MMP-9 and Hemorrhagic Transformation in Patients with Intravenous Thrombolysis Using Low-dose Alteplase	Journal of Stroke and Cerebrovascular diseases	23(10)	2894-2899	2014

H26年度 研究成果の刊行に関する一覧表

【雑誌】

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hagiwara Y, Imai T, Yamada K, Sakurai K, Atsumi C, Tsuruoka A, Mizukami H, Sasaki N, Akiyama H, Hasegawa Y	Impact of life and family background on delayed presentation to hospital in acute stroke.	Journal of Stroke and Cerebrovascular diseases	23(4)	625-629	2014
Tsuchiya A, Akiyama H, Hasegawa Y	Spinal sarcoidosis presenting with epiconus syndrome	Internal Medicine	53(21)	2529-2532	2014
Atsumi C, Hasegawa Y , Tsumura K, Ueda T, Suzuki K, Sugiyama M, Nozaki H, Suzuki S, Nakane M, Nagashima G, Kitamura T, Nikaido H, Sasanuma J.	Quality Assurance Monitoring of a Citywide Transportation Protocol Improves Clinical Indicators of Intravenous Tissue Plasminogen Activator Therapy: A Community-based, Longitudinal Study.	Journal of Stroke and cerebrovascular diseases	24(1)	183-188	2015
Maeshima S and Osawa	Our Opinion in Clinical Study	Int J Phys Med Rehabil	Volume 2 , Issue 1	1000e106	2014
前島伸一郎 , 岡本さやか, 園田茂	回復期リハビリテーション病棟からの退院先予測	総合リハビリテーション	42 (7)	647-651	2014
西尾大祐, 前島伸一郎 , 大沢愛子, 平野恵健, 木川浩志, 丸山仁司	転移性脊髄腫瘍による対麻痺患者に対するロボットスーツHybrid Assistive Limb福祉用を用いた理学療法の経験	日本義肢装具学会誌	30 (2)	100-104	2014
松田純	理学療法士に求められる倫理とは——事例に基づく倫理トレーニングと徳の教育	理学療法学	第41 巻第4号	260-265	2014
松田純	神経難病における健康概念と現代医療倫理学	総合診療	第25巻第1号	258-260	2015
松田純	公募シンポジウム 在宅医療と介護の倫理と法——地域医療をどう支えるか	日本生命倫理学会ニューズレター	57	印刷中	2015
*Koganemaru, S., Sawamoto, N., Aso, T., Sagara, A., Ikkaku, T., Shimada, K., Kanematsu, M., Takahashi, R., Domen, K., Fukuyama, H. and Mima, T.	Task-specific brain reorganization in motor recovery induced by a hybrid-rehabilitation combining training with brain stimulation after stroke.	Neurosci Res.	in press		2015
美馬達哉 , 小金丸聡子	回復経頭蓋磁気刺激と運動訓練のハイブリッド法による	神経内科	80	292-298	2014

H26年度 研究成果の刊行に関する一覧表

【雑誌】

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
美馬達哉	「医療専門職論再考 陰謀のセオリーを超えて」	現代思想	42(13)	90-106	2014
Yamauchi J, Coler-Reilly A, Sato T, Araya N, Yagishita N, Ando H, Kunitomo Y, Takahashi K, Tanaka Y, Shibagaki Y, Nishioka K, Nakajima T, Hasegawa Y, Utsunomiya A, Kimura K, Yamano Y.	Anti-CCR4 antibody mogamulizumab targets human T-lymphotropic virus type I-infected CD8+ as well as CD4+ T cells to treat associated myelopathy.	J Infect Dis	211(2)	238-248	2015
Araya N, Sato T, Ando H, Tomaru U, Yoshida M, Coler-Reilly A, Yagishita N, Yamauchi J, Hasegawa A, Kannagi M, Hasegawa Y, Takahashi K, Kunitomo Y, Tanaka Y, Nakajima T, Nishioka K, Utsunomiya A, Jacobson S, Yamano Y.	HLVL-1 induces a Th1-like state in CD4+CCR4+ T cells.	J Clin Invest	124(8)	3431-3442	2014
Suzuki N, Shimizu J, Oka H, Yamano Y, Yudoh K.	Neurological involvement of relapsing polychondritis in Japan: An epidemiological study.	Inflammation and Regeneration	34(4)	206-208	2014
Ishihara M, Araya N, Sato T, Saichi N, Fujii R, Yamano Y, Sugano S, Ueda K.	A plasma diagnostic model of human T cell leukemia virus-1 associated myelopathy Running head: Novel severity grade markers for HAM/TS.	Annals of Clinical and Translational Neurology			2014 in press
Coler-Reilly A, Ando H, Yamano Y.	Positive feedback loop via astrocytes causes chronic inflammation in human T lymphotropic virus type 1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis.	Clinical and Experimental Neuroimmunology	5	108-109	2014

IV. 研究成果の刊行物・別刷

セッション2 脊髄損傷および難治性疾患に対する革新的リハビリ法の開発

脳、脊髄、神経・筋疾患に対するHAL[®]の医療応用の基本戦略 — 医師主導治験の経験から —

Basic strategy for HAL[®] medical application in physician-initiated, GCP-regulated clinical studies for brain, spinal cord, neuro-muscular disorders

中島 孝
Takashi Nakajima

独立行政法人国立病院機構新潟病院
Niigata National Hospital, National Hospital Organization



1. HAL[®]の特徴： 生体電位信号を利用する

医師主導治験からみたHAL[®] (Hybrid Assistive Limb[®]) の医療機器開発の全体像について、脳、脊髄、神経・筋疾患に対する医療応用の基本戦略という形で私の考えを話します。現在実施中の難病の医師主導治験データは示せないため、その点をご容赦ください。

HAL[®]の性能を示す動画では、サッカー選手が普通なら持てない重い鉄骨を持ち上げており、HAL[®]には身体機能を増強するという特徴が明らかです。他国で開発されてきているexoskeleton suit (外骨格スーツ) との違いは、HAL[®]は軍事を志向しておらず、医療、福祉、探検、災害などを目的とされる点といわれていますが、一番重要な相違点は、HAL[®]だけが、装着者の生体電位信号 (bioelectric signals) を利用して駆動することです。他の類似品は生体電位信号を利用できません。この特徴が後述のNMPやiBFに関連する医療応用上のHAL[®]の大きなアドバンテージです。

2. HAL[®]を成立させる二つの技術： CVCとCAC

HAL[®]は二つの技術によって作られています。一つは生体電位信号を暗号解読して装着者の運動意図を推測する研究、もう一つはその情報を基に、人の力と連携して装着されている機械自体が機械を制御する研究、この二つによって成り立っています。メカニズム的には、装着者の運動意図に基づくcybernetic voluntary control (CVC) と、HAL[®]自身の自律制御によるcybernetic autonomous control (CAC) によって成立しています。

「サイバニック (cybernetic)」とは、「サイバニクス (cybernetics)」の形容詞型であり、この用語は、山海嘉之教授 (筑波大学) がつくりました。Norbert Wienerという米国の数学者は機械と人間の制御理論としてサイバネティクス (cybernetics) をつくったのですが、それにメカトロニクスを加え、人間自身をモーターで動かし、電線などで人間と機械をつなぎ、直接人間の生体電位信号で機械を制御するという意味を加えたのが、サイバニクス (cybernetics + mechatronics + informatics) です^{*1}。

この概念は医療応用、特に、随意運動の改善治

療に、重要な鍵となる後述のNMPやiBFを支えるものです。それから、HAL[®]はあらゆる関節に作る事が可能で、単関節モデル、単脚モデル、両脚モデル、腰モデルがあり、最近では手指モデルなど、様々なモデルが作られ、あらゆる部位での随意運動の治療に役立つ可能性があります。

3. HAL[®]の医学的効果のメカニズム

HAL[®]の医学的な効果とそのメカニズムはまだ完全に証明されたわけではなく推測段階です。治験でそれの一つずつ実証していこうとしています。

神経可塑性の促進、運動神経・筋の保護効果、廃用性筋萎縮の治療、この三つが現在想定されているHAL[®]の臨床効果の大きな特徴です。HAL[®]を単独で使い、まず、単独で有効性を評価していくことが非常に重要ですが、それと同時に、薬剤、核酸医薬、抗体医薬、幹細胞などの複合療法にすることが近未来の治療になると思います。脊髄損傷に対しても、幹細胞とHAL[®]の複合療法は大変に期待できます。ある時点でスタートできると思いますが、いつになるかはまだわかりません。

最終的に、HAL[®]はneuro-muscular plasticity (NMP) を増強すると私は考えています。同様の意味で、山海先生は10年以上前からinteractive Biofeedback (iBF) という言葉を使っています。

4. HAL[®]の臨床的有効性が想定される対象

HAL[®]の有効性については、ambulation disability すなわち歩行不安定症を起こす疾患群に対する歩行改善効果としての臨床的有効性が想定されています (Table 1)。現在我々は、最も困難な、神経・筋疾患であるSMA (Spinal Muscular Atrophy: 脊髄性筋萎縮症)、ALS (Amyotrophic Lateral Sclerosis: 筋萎縮性側索硬化症)、SBMA (Spinal-Bulbar Muscular Atrophy: 球脊髄性筋萎縮症)、遠位型ミオパチー、ジャルコー・マリー・

トゥース病、筋ジストロフィーなどの18歳以上の患者に対して治験を行っています (後述)、ここでは脊髄運動ニューロンよりも下位の病変に対するHAL[®]の有効性が想定されています。さらに、運動ニューロンより上位の病変であればあるほど高い有効性が示せるのではないかと考えています。つまり、脳、脊髄、神経・筋の病変によるあらゆる歩行不安定症に対してHAL[®]の有効性は期待できると思っています。脊髄損傷は運動ニューロンより上位のもの (錐体路病変) と下位のもの (馬尾病変など) がありますが、HAL[®]は両者に大変により適応ではないかと考えます。

5. 現在実施中のHAL-HN01治験

5.1 HAL-HN01治験「NCY-3001試験」の進捗

現在実施中の治験はNCY-3001試験といえます (Fig. 1)。「希少性神経・筋難病疾患の進行抑制治療効果を得るための新たな医療機器、生体電位等で随意コントロールされた下肢装着型補助ロボット (HAL-HN01) に関する医師主導治験—短期効果としての歩行改善効果に対する無作為化比較対照クロスオーバー試験 (NCY-3001試験)」というタイトルです。

昨年 (2013年) 1月届出を受理されて、3月に当院で2症例を開始、現在国立病院機構4病院を含む全国9病院で多施設共同治験を設定し、患者が組み入れられており、2014年3月末までに30症例が二次登録を終える予定です。患者団体にもご協力いただいで進めています。本年7月31日に全てのデータ収集が終わり、データ固定後に解析プロセスに入ります。

5.2 治験機器HAL-HN01の特徴

HAL-HN01はEUで認可された機器の基になっている治験機器で (Fig. 1 右上)、その特徴は、神経・筋疾患患者に特徴的な微弱でまばらな生体電位信号を検出して処理が可能であることです。

脊髄の運動ニューロンが障害されたポリオ患者

*1 中島 孝, 遠藤寿子, 池田哲彦. 装着型ロボット応用の現状と展望. 治療. 2013; 95(12): 2088-93.

Table 1 歩行不安定症を起こす疾患群とHAL-HN01の臨床的有効性(想定)

HAL-HN01 hypothetical efficacy and ambulation disability disorders			
疾患群・病態 Disease group	代表される疾患名 Disease name	疾患のレベル Level of lesion	HAL-HN01の 有用性(想定) HAL-HN01 efficacy (hypothetical)
神経・筋疾患 Neuromuscular disease	脊髄性筋萎縮症 (SMA), 筋萎縮性側索硬化症 (ALS), 球脊髄性筋萎縮症 (SBMA), 筋ジストロフィー (Muscular dystrophy), 遠位型ミオパチー (distal myopathy), シャルコー・マリー・トゥース病 (CMT) など	Below motor neuron	○
感染症 Infection	ポリオ (polio myelitis)	運動ニューロンより下位の病変	
免疫神経疾患 1 Neuroimmunological 1	ギラン・バレー症候群 (GBS), CIDP	Above motor neuron	
免疫神経疾患 2 Neuroimmunological 2	多発性硬化症 (MS), NMO		
神経変性疾患 Neurodegenerative	パーキンソン病関連疾患 (PD), 脊髄小脳変性症 (SCD), 遺伝性痙性対麻痺症 (Hereditary Spastic Paraplegia)		
脳血管障害 CVD	脳梗塞 (infarction), 脳内出血 (hemorrhage), くも膜下出血 (SAH)		
感染症 Infectious	脳炎後遺症 (encephalitis), HAM	運動ニューロンより上位の病変	
周産期障害・先天代謝異常症 Birth defect, Metabolic	脳性麻痺 (cerebral palsy), ウィルソン病 (Wilson's disease), ポンペ病 (Pompe disease)	○	
その他脳疾患 Other brain diseases	脳腫瘍 (brain tumor), 脳性傷 (brain injury), 正常圧水頭症 (iNPH)		
脊髄障害 Spinal cord diseases	脊髄損傷 (injury), 脊髄腫瘍 (tumor), 脊髄血管障害 (vascular), HAM		



H24年～厚生労働省難治性疾患等克服研究事業
「希少性難治性疾患—神経・筋難病疾患の進行抑制治療効果を得るための新たな医療機器、生体電位等で随意コントロールされた下肢装着型補助ロボット (HAL-HN01) に関する医師主導治験の実施研究」中島 孝

の足から出ている生体電位信号は非常に低電位で、電位がまばらですが、そこには本来、運動意図が隠されています。それをどうやって暗号解読し、随意運動意図に信号を変換するかという研究が難しかったのですが、それが成功したのです (Fig. 1 右上)。

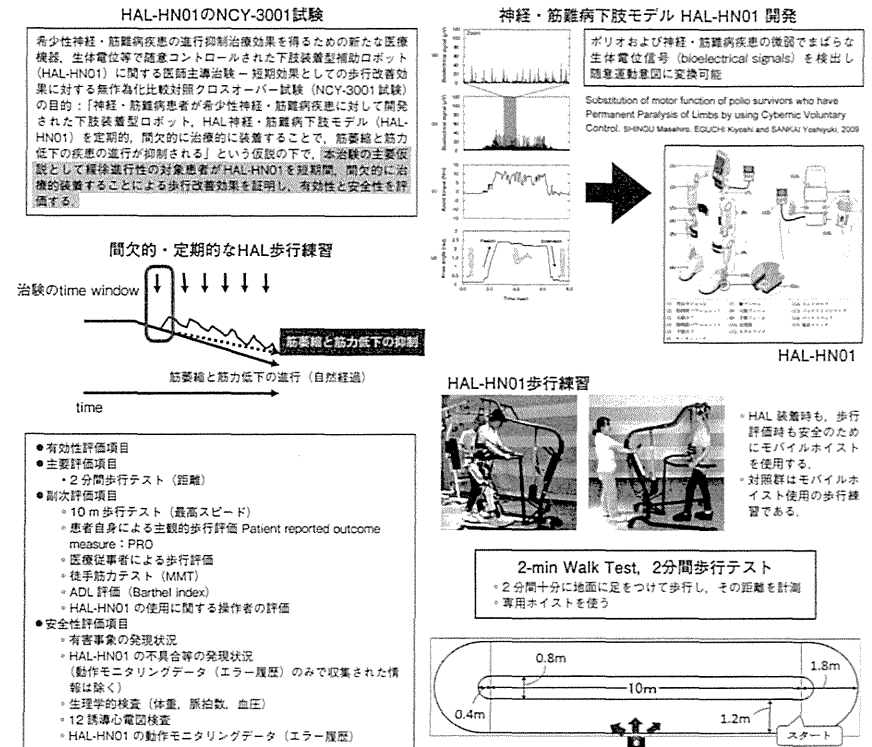
これと似た仕組みをHAL-HN01に入れることに成功しました。これにより、骨格筋のCTスキャンでは筋肉がほとんど写らない患者にも使えるようになったのです。

5.3 治験組み入れ対象と基準

現在治験中の疾患は非常に難しい脊髄の運動ニューロンより下位の病変による疾患群で、18歳以上の脊髄性筋萎縮症、球脊髄性筋萎縮症、下肢症状が緩徐進行性のALS、シャルコー・マリー・トゥース病、遠位型ミオパチー、先天性ミオパチー、筋ジストロフィー、封入体筋炎などによる歩行不安定症です。(Table 1)。

つかまったり、歩行器、ホイストなど補装具をつけてようやく10m歩ける患者、すなわち歩行不安定症患者がHAL-HN01による歩行練習に

Fig. 1 HAL-HN01のNCY-3001試験



よってHAL-HN01を脱いだ後で、どのくらいよく歩けるかを2分間歩行テストで証明します (Fig. 1 下)。

5.4 主要仮説

この治験の主要仮説は (Fig. 1 左上), 緩徐進行性の患者がHAL-HN01を定期的、間欠的に治療的装着することによる歩行改善効果を証明して、有効性と安全性を評価するというものです。

長期的には、少しよくなって、また病気の進行とともに悪くなっていく、全体像として、病気の

進行をゆっくり抑えてくれるということです (Fig. 1 左上)。長期の治験は現状では実施できないので、まず短期試験として行うわけです。

5.5 有効性評価項目

有効性の主要評価項目は2分間歩行テストです (Fig. 1 下)。HAL-HN01を使わない状態で転倒予防のホイストだけ使用し、2分間どれだけ歩けるようになったか、距離を前後評価します。副次評価項目には、10m歩行での最高歩行スピードも入れていますし、患者の主観的な歩行評価

毎回、好きなキャラクターの参加確認シールを貼ってもらったりするのですが、こうしたことは小児患者のアセント上とても大切だと思っています。

8. 脊髄障害におけるHAL[®]の臨床的有用性の例

8.1 HTLV-1関連脊髄症 (HAM)

本日の会にふさわしい脊髄障害におけるHAL[®]の臨床的有用性の例を次に示します。

HTLV-1関連脊髄症 (HAM) という難病があり、これは脊髄の炎症による脊髄障害です。この病気は、HTLV-1感染症による成人T細胞白血病 (ATL) の分布と一致して、日本、カリブ海沿岸諸国、南アメリカ、南インド、イラン内陸部、アフリカなどで発症しており、この分布は縄文時代にさかのぼる人類の交流の歴史と一致するので、16世紀の大航海時代にアフリカからもたらされたのではなく、もっと昔からある疾患だと考えられます。

このウイルス (HTLV-1) により一部の患者が脊髄症を起こすことがわかっていて、脊髄性の対麻痺になります。歩行障害が強くなって進行すると寝たきりになります。治療には、このウイルスの活動性を停止することと同時に、歩行機能を回復させることの両者が必要なわけです*2。

8.2 症例1

これは60歳代のHAMの女性で、ほとんど寝たきりになってしまっていて、ホイストでつり上げるとようやく何とか歩ける状態でした。HAL[®]福祉用をつけて、1日1回の5回の歩行練習でたちどころに歩行能力はよくなりました。これはチャンピオンデータですが、10m歩行テスト、2分間歩行テストの両者で大変によい成績を示しました。NHK国際放送が注目して、ビデオ編集し海外で放映してくださいました。HAL[®]福祉用の歩行練習の前

後を見ると劇的に歩行機能が改善しています。

しかし、この一例の劇的映像があっても、対照と比較した比較データがなければ、許認可当局は承認しません。科学的な手続きでの治験が必要なのです。治験になれば、医療機器モデルのHAL-HN01を使うことができ、幅広い患者層で有効性を示せる可能性が高まります。

8.3 症例2

こちらは別の患者です。この方もHAM (HTLV-1関連脊髄症) つまり、脊髄障害です。HAL[®]福祉用でトレーニングをしていくと、かなり速いスピードで歩けるようになってきました。どうしてかと聞いたところ、足の痙縮、突っ張り感が改善していると言われました。Clonusという、足を他動的に背屈するとカタカタ屈曲反復する不随意運動の持続時間が短くなっているということがわかってきました。

今の日本のHAM患者はリハビリを行っている方が少ないようですが、ホイスト練習だけでもリハビリをすることは重要であり、その練習は薬療法下の治験ではなく、倫理指針下の臨床試験として行い、データ収集も始めています。

9. HAMに対するHAL-HN01の治験計画

本年 (2014年) 中にはHAM (HTLV-1関連脊髄症) に対するHAL-HN01の無作為化比較対照並行群間試験の治験の届出を出そうと考えています。HAL-HN01の歩行練習とホイストの歩行練習で比較します。それだけだと患者は参加してくれませんが、後半にはHAL[®]福祉モデルによる歩行練習も行おうという形を考えています。当局と治験相談すると同時に、さらに国際的な連携もとうとを考えています。

10. 医学のブレイクスルーと新たな健康概念の提唱

そしてもう一つ、医学のブレイクスルーについて考えています。“Beyond therapy”すなわち「超治療」という概念がありますが、HAL[®]による回復は「超治療」なのでしょうか。つまり、人体改造学、超人類学 (transhumanism) ということになるのかどうか考えました。いつも私たちは正常になるうと努力していますが、正常とは一体何でしょうか。正常に戻すことをtherapy、正常以上にするとbeyond therapyとされていますが、これはWHOの健康概念に依存した考え方です。私たちは、障害者や高齢者医療では正常概念を考え直す必要があると思っています。

つまり、WHOではcomplete well-being、完全なよい状態 (健康) を正常としています。complete well-beingにならなくても、私たちは「社会的、身体的、感情的な問題に直面した時に、自ら適応して自ら管理する能力」を高められれば、健康増進になると思うわけです。

つまり、人工透析をしても長生きして元気であれば、腎機能は正常にならなくても、健康だと言えるのではないのでしょうか。当然、車椅子で長生きして元気であれば健康だということになります。こういった概念に変えていくべきではない

かということが、BMJに掲載された論文で提言されています*3。私は、HAL[®]による治療はbeyond therapyではなく、この新しい健康概念によく適合した治療法なのではないかと思っています。

11. まとめ：世界共通の課題を克服する

生体電位駆動型装着ロボットHAL[®]を用いた運動機能回復訓練は、エビデンスを固めることで、今後、歩行不安定症 (ambulation disability) に対する主流の治療法になり得ると考えます。現在、神経・筋難病に対して治験が行われています (NCY-3001試験)。今後脊髄症に対する治験 (NCY-2001試験) も準備されています。HAL[®]が他の装着型ロボットと異なる点は、生体電位駆動による随意制御と自律制御を組み合わせて、人の目的動作を支援することで随意運動を改善する脳、神経・筋の可塑性 (NMP) を促進する効果が期待できるということです。

病気は世界の人に共通の課題です。脊髄損傷も神経・筋難病もそうです。それを解決することで人間は進歩します。諦めずに解決しようとするのです。その時に普遍的に人と人は国境を越えて助け合えるわけです。今後、あらゆる疾患に対してHAL[®]を用いた治療研究、治験、臨床試験を実施していきたいと考えています。

* * *

*3 Huber M, Knottnerus JA, Green L, van der Horst H, Jadad AR, Kromhout D, Leonard B, Lorig K, Loureiro MI, van der Meer JW, Schnabel P, Smith R, van Weel C, Smid H. How should we define health? *BMJ*. 2011; 343 : d4163.

*2 中島 孝, 遠藤寿子, 池田哲彦. 12. ロボットスーツHAL. *Journal of Clinical Rehabilitation*. 2013; 22 (8) : 792-7.

ロボットスーツ HAL による 歩行改善効果の可能性

国立病院機構新潟病院副院長

中島 孝

随意運動障害の改善

随意運動障害をきたす病気には脳血管障害、脊髄損傷や神経・筋難病があり、根治療法の開発のみならず、ambulation disorder (歩行不安定症) の治療方法を研究する必要がある。

随意運動は人が内的環境を自ら整え、主体的に生きる際の重要な機能であり、その治療法として、脳卒中モデルをもとにした反射階層理論 (Brunnstrom, 1970)、ポリオモデルをもとにした固有受容性神経筋促進法 (PNF)、脳性麻痺モデルから導かれた Bobath 法などが古くからあるがエビデンスは十分ではない。新しい理論と方法に促通反復療法 (Kawahira, 1997)、機器を使った方法に TES/FES (治療的/機能的電気刺激) や、本稿で扱う筑波大学の山海嘉之教授の提唱する cybernetics (サイバニクス) がある。サイバニクスでは運動プログラム理論 (Bernstein, 1967) で想定された理想的な神経・筋系の再プログラミングを現実に行うことができる可能性がある。

サイバニクスとは何か？

サイバニクスは cybernetics, mechatronics, informatics を融合し、装置と人の身体・脳がリアルタイムに情報交換して人を支援する技術概念であり、それに基づく装置が、生体電

位駆動型装着型ロボット、すなわち皮膚表面に表れる生体電位信号 (bioelectric signal) から装着者の随意運動意図を解析し、各種センサー情報と運動パターンのデータベースを参照し、適切なモータトルクで随意運動を増強する HAL (hybrid assistive limb) である。補装具としての HAL は健康な人の身体機能を増強する特徴があり、普通は持ち上げられない重い物を持ち上げることができる。

山海は iBF 仮説 (interactive bio-feedback hypothesis) すなわち、“動作意思を反映した生体電位信号によって動作補助を行うロボットスーツ HAL を用いると、HAL の介在により、HAL と人の中枢系と末梢系の間で人体内外を経由してインタラクティブなバイオフィードバックが促され、脳・神経・筋系の疾患患者の中枢系と末梢系の機能改善が促進されるという仮説”を提唱しており、そこから HAL による随意運動回復訓練が考えられた。脳・脊髄・運動神経・筋の障害から来る歩行不安定症に対して、患者が HAL を装着して定期的に歩行練習を行うことで、HAL を脱いだ後の歩行改善効果 (neuromuscular plasticity) が期待されている。

HAL の動作メカニズムと実装

HAL は、装着者の随意運動意図に基づき動

作するサイバニック随意制御 (CVC)、HAL 内部の運動データベース (例：起立、歩行、走行など) を参照し生体電位信号が不十分でも運動を完成させるサイバニック自律制御 (CAC)、装着者に重さを感じさせないサイバニックインピーダンス制御 (CIC) により構成されている¹⁾。

HAL[®] 下肢用 (NON-MEDICAL) と HAL[®] 下肢用 (MEDICAL) はサイバーダイナミクス株式会社で開発・製造されており、前者は日本国内の医療または福祉施設で利用することができる。後者は、神経・筋疾患などで特徴的な生体電位信号 (運動単位として微弱でまばらな電位) の検出・処理機能が実装され、最も難度の高いと思われる疾患に適合させることで、脳卒中や脊髄損傷を含む脳・脊髄・神経・筋疾患によるあらゆる歩行不安定症に対応している。医療機器品質保証のための国際標準規格 ISO 13485 に基づいて製造され、EU の医療機器としての CE0197 を取得している (2013 年 8 月)¹⁾²⁾。

HAL の臨床応用と今後

脳卒中片麻痺患者に対して、HAL 下肢用 (NON-MEDICAL) の臨床研究が行われ、10m 歩行テストでスピード、ケイデンスの有意な改善効果が認められた³⁾。ドイツでは不全脊髄損傷に対する、HAL 下肢用 (MEDICAL 欧州モデル、HAL-ML05) を使った歩行練習によって歩行改善効果が得られ、労災保険適用が認められた²⁾。

日本でも同様のモデルを使用して、厚生労働省難治性疾患等克服研究事業において、薬事法に基づく多施設共同医療機器治験「希少性神経・筋難病疾患の進行抑制治療効果を得るための新たな医療機器、生体電位等で随意コントロールされた下肢装着型補助ロボット (HAL-HN01) に関する医師主導治験一短期効果としての歩行改善効果に対する無作為比較対照クロスオーバー試験：NCY-3001 試

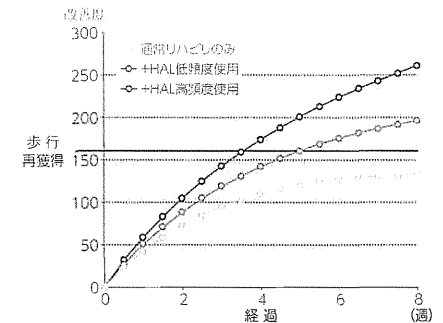


図1 HALを使った回復曲線の想定 (脳血管障害、脊髄損傷モデル)

図は通常リハビリでは歩行を再獲得できないが、HAL を使えば使うほど、より早期に歩行が再獲得できる可能性を示すシミュレーション例

験」が2013年3月から行われている。

この目的は緩徐進行性の希少性神経・筋難病患者の歩行不安定症が短期間、間欠的に HAL-HN01 を治療的装着することで改善するという有効性・安全性を検証することである。対象疾患例としては、脊髄性筋萎縮症、球脊髄性筋萎縮症、下肢症状が緩徐進行性の ALS、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、筋ジストロフィーおよび診断が確定していないが、上記病態と同等とみなされるものである²⁾。

脳血管障害や脊髄損傷など急性疾患では図1のように、通常リハビリでは歩行再獲得が不可能であっても、HAL を使えば使うほど、歩行が早期に再獲得できる可能性がある。進行性の病態に対して、薬剤と HAL を複合療法 (combined therapy) として使うことで、さらなる改善を得られる可能性がある²⁾。

●文献

- 1) 中島 孝: 保健医療科. 2013;60(2):130-7.
- 2) 中島 孝, 他: 治療. 2013;95(12):2088-93.
- 3) Kawamoto H, et al: BMC Neurol. 2013;13:141.

難病の画期的治療法、HAL-HNOIの開発における哲学的転回

中島孝

まったく新しい医薬品や医療機器の開発は一人の患者の疾患の転帰を変えるだけでなく、患者の生活を変え、周りの人々の生活も変え、社会全体をも変える力がある。発明、イノベーションを行う担当者自身が思い描いたこの新たな世界に一気に駆け上がろうとするが、その際に使えるのは旧来の言葉とシステムでしかなく、苦労しながら螺旋階段を一步一步歩むほかない。新しい技術を現代の社会システムに適合させるために使えるのは旧来の方法しかないのである。

治療法が新しい概念に基づく画期的なものであるほど、感動と共に世界に存在することが可能はずなのだが、斬新であるほど、社会的承認のプロセスは容易ではなく、その治療法は本来何なのかを古い言葉で説明しなくてはならない。新しい治療技術の効果と安全性を評価するためには、新しい認識論や新しい方法論でおこなう必要があるにもかかわらず、古い基準と言葉で評価しなければならぬのである。このため、医学、工学だけではなく、人文社会学など

の多分野の研究者集団が研究に参画し、プロジェクトを構成する必要性がでてくる。

科学技術の革新

先行する米国の巨大科学プロジェクトの成功事例として、マンハッタン計画が参照され、戦争遂行のための拳固一致政策によつてのみ、科学技術は最高に発展できると誤解されることが多い。一方でアポロ計画により、未知への探検が戦争という極限状態より技術革新の観点からすぐれていることをNASAは示している。我々は、真の技術革新は戦争によつて促進されるという説をとらない現代社会における技術革新の最前線は、治療法が確立されず、社会生活上も大変な疾患群の研究すなわち難病研究にあると考える。そこにあゆる叡智を集めることで、科学は変革され進歩できる。

米国の巨大科学プロジェクトは多分野の専門家の連携チーム (multidisciplinary team) を基本とするが、責任が水平的に分散され

る問題を補うために、プロジェクトリーダーに強い権限、責任、予算をあたえ、評価によりフィードバックするシステムを作った。縦割りのな専門家集団の長に強力なリーダーシップを渡したのではない。このような巨大プロジェクト推進方法を保健医療生命科学分野に導入したのが、米国のNIH (National Institutes of Health) である。ここでは、NIH主導治療とコンセンサス会議などを通して、数々の難病に関する画期的治療法の開発研究や社会化が行われている。

NIHが教えること

米国の厚生省 (Health and Human Service) に所属する医師、生命科学者達と米国の軍医と軍事医療科学者が一体となつて、軍事目的ではなく、アメリカが世界のリーダーとして存在するために、世界規模の医療研究をおこなう巨大な研究所群と病院がNIHである。NIHとは研究費の採択分配・評価機構であると同時に、研究実践組織の集合システムであるが、その一つに、NLM (米国立医学図書館) がある。地下に施設を展開し、本としての所蔵をめざすのではなく、古代から現代までのあらゆる医学情報やゲノム・蛋白・病原菌、微生物など生物体 (Biome) の情報と関連情報をデータ化し、最新のインフォマティクスで閲覧可能な状態として提供している。中央に位置する病院はクリニカルセンターと呼ばれるが、通常の医療を行う病院ではなく、臨床試験・治療を実施するための病院で、プロジェクトに合致する患者、正常者が比較対照群間試験、コーホート研究などのためにリクルートされる。多種多様な基礎研究所がその周りをとりかこみ、臨床研究のための基礎研究を行っている。臨床試験・治療のための生命医学倫理学研究の多くは近くのジョー

ジタウン大学ケネディ研究所で行われる。NIHはさらに、組織の内部分けだけでなく、外部の研究所、病院に研究プロジェクトを公募し資金援助している (extramural program)。

研究者になろうとした人生の前半に、米国の資金によりNIHで二年半にわたり研究プロジェクトに参加した。そこでの経験が今研究代表者として行っている「厚生労働省難病治療性疾患等実用化(克服)研究事業、希少性難病治療性疾患神経、筋難病疾患の進行抑制治療効果を得るための新たな医療機器、生体電位等で随意コントロールされた下肢装着型補助ロボット (HAL-HNOI) に関する医師主導治療の実施研究」の推進にこれほどまで役立つとは思わなかった。

ロボットスーツHALの治療

ロボットスーツHALは Hybrid Assistive Limb の略であり、外骨格型 (exoskeleton type) の装着型ロボットである。後半に詳細を解説するが、生体電位駆動型であることが特徴である。筑波大学のサイバニクス研究センターの山海嘉之教授が一九九一年から研究に着手し発明したもので、関連する特許は国に属している。この機器は、医療機器として構想されたが、人のエンハンスマント技術と理解されたり、義足などの補装具と理解されたりすることがある。

医療機器とは、「人若しくは動物の疾病の診断、治療若しくは予防に使用され、または人若しくは動物の身体の構造若しくは機能に影響を及ぼすことが目的とされている機械器具等(医療用品、歯科材料、衛生用品など)である」と薬事法で定められている。ロボットスーツHALはクラス2と位置づけられるが、HALのように新規の機器の場合は薬事申請のために、法に基づく臨床試験すなわち

治療をおこなう必要がある。

Code E6

現代における治療はグローバル리즘の下で、医薬品の許認可のための科学 (regulatory science) を共通化するために ICH、すなわち日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (<http://www.ich.org>) で作成したガイドラインに基づいて行われている。ICH のガイドラインにかかれたコードである E6, Good Clinical Practice (GCP) が翻訳され、一九九七年に、日本の薬事法に適合させた「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(厚生省令第二十八号) が施行された。これは GCP 省令といって、日本の治療の実施形式を法的にさだめた。

難病患者、障がい者、差別された民族、捕虜などの「生きるに値しない生命 (Lebensunwertes Leben)」とされた人々は集中キャンプでナチスにより無駄に人生をおわらせられる必要はなく、医学実験に参加させることで人類にとり有意義に生命を終えることができる」と主張したドイツ医師達の考えは否定された。ニュルンベルク医師裁判では多くの医師が死刑とされた。

これを踏まえて、ニュルンベルク綱領、ヘルシンキ宣言で人体実験、臨床試験に対する OIG がつくられたが、その原点におかれているのは、臨床試験の適否は人類にとってよいか否かの客観判断以上に、被験者自身がその医学実験が自分にとってよいかどうか主観的に決めるべきであるという原則である。被験者が難病患者であろうと、死に瀕している人であろうと、死刑囚であろうと、それは変わらない。その手続きとして現代の臨床試験では Code E6 GCP が

サイバネティクスからサイバニクスへ

ウイナーとフォン・ノイマンは二人とも、戦争協力者として技術革新プロジェクトに参加した数学者であるが、正反対の考え方をしていた。

フォン・ノイマンはゲーム理論を築き、医療分野で医療経済学、医療アウトカム研究、医療倫理学に利用されている。「不確実性下にある個人は、期待効用を最大化するように意思決定し、行動する」と考える期待効用理論により、医療経済における効用値 (utility) の考え方が提案された。この効用値概念を QOL (生活の質) とすることで、一般的に保健医療福祉従事者の考えている QOL 概念を変質させると同時に、医療倫理学も変えてしまった。たとえば、三人の遭難者 (患者) がいるのに、二人乗りの救命ボートが一隻しか供給されない場合にだれを救命するのが倫理的か、経済的か、というような使われ方をする。つまり、そのような場合に、どの人を救うのが倫理的に正しい判断なのか、効用値からみて分配的正義があるのかを議論するのである。ゲーム理論の特徴は、ゲームの構成要素を変えたり、参加者自体を変えたり、ルールそのものを変えたりして、解決しようとする。本来、現実に必要なのは、座席を二人から三人に改造することができるかどうかの能力であり、もう一隻の舟を至急調達できるかどうかであり、それができなければインベーションを行えばよいはずなのだが、ゲーム理論ではそのような解決方法を一切とらない。主体は変化しないまま、意思決定し最高のゲームをおこなうよう振る舞うものと考ええる。

ウイナーはこのゲームの理論と正反対に、参加者自身を制御・変

定められたのである。これによるものは単なる臨床試験ではなく、治療とよばれる。治療では、標準手順書、治療薬概要書 (または治療機器概要書) 治療実施計画書を事前に作成し、治療審査委員会承認後、十分に説明を受けた被験者が自由な意思で文書により同意し、治療が開始される。治療はモニタリングされるだけでなく、第三者から監査され、さらに、許認可当局も監査をおこなうという手順をとる。このようにすることで、科学性と倫理性が十分なる臨床データが得られ、医薬品・医療機器は承認申請が可能となる。

医師主導治療

企業主導では希少難病などの分野で多額の費用がかかる治療に消極的であることなどを理由に、公的資金による治療を前提として、二〇〇三年薬事法の改正で医師自身が自ら治療を主導することが可能になった。企業依頼者ではなく、自ら治療を実施する者として、治療責任医師が、GCP 省令を遵守し、各種の手順書と治療実施計画書を作成し、院内治療審査委員会に諮り、治療計画を届けるもので、多施設共同治療の場合はさらに治療調整医師をおく。資金提供者が国になることで、米国で行われている NIDH 主導治療と同様な治療が日本で可能になったわけである。未承認の薬物、機械器具の提供を受けて治療を行うことで、収益目的ではなく、疾患専門医が患者さんの真に望むアウトカムを主要評価項目として、治療プロトコールを作成できる可能性が生まれた。患者主体の治療という概念を理想とするのが医師主導治療なのである。

化させる理論として、サイバネティクス理論をうち立てた。現代の新幹線が目的通り定時運行できるのも、人工衛星を予定した静止軌道にのせるのも、ハイブリッドカーがエンジンと電気モータを組み合わせて、思い通り動くのもサイバネティクスによる制御技術があるからである。百科全書的な広い知識の下で、あらゆる生命体、神経系、社会システム、機器の動的な制御についての学問が再構築された。サイバネティクスの語幹に「サイバー・操舵」を当てたのは、人の意図にしたがって機器システムを制御する技術と考えたからだ。サイバニクス (Cybernetics) とは HAL の基本的な原理として山海嘉之教授が、サイバネティクスにさらにメカトロニクスとインフォマティクスを加えて発展させた用語である。人が機器を操作するのはサイバネティクスだが、サイバニクスでは、機器は人に装着することで、人の動きと協調して共に動き、機器を操作する操縦桿やキーボードはない。人と機器は電線で直接結ばれ、機器と信号交換をリアルタイムでおこない自分の意思通りに機器と体が動くのである。それがサイバニクスである。

サイバニクスによる随意運動障害治療

随意運動は人が内的環境を自ら整え、主体的に生きていく際に重要な機能である。たとえば、人は水が飲みたいときに随意的に必要な量の水を飲めなければ、生体の恒常性は維持できなくなり生存できなくなる。

随意運動障害を来す病気は様々であり、脳血管障害、脊髄損傷、パーキンソン病、アルコール性脳症、多発性硬化症、HAM (HMLV1 関連脊髄症)、脊髄小脳変性症、筋萎縮性側索硬化症、脊髄性筋萎縮

症、筋ジストロフィー等あらゆる神経・筋難病が含まれる。難病はもちろん、高齢そのものも随意運動機能障害の原因であり、随意運動障害の克服は高齢化社会の重要な課題である。医学研究者はこれらの病気を根本的に治す治療を開発研究しようとしてきたが、成功せず、完全に治療できなくても症状を改善する治療を研究すれば良いのだが、その研究は十分になかった。その結果、随意運動障害には介護で対応するのが良いということになってしまった。これに対する技術革新が今まで不十分だったというのが我々の基本的認識である。

現在、随意機能の回復プログラムとして、脳卒中モデルを基にした反射階層理論 (Brunstrom)、ポリオモデルを基にしたPNF (固有受容性神経筋促進法)、脳性麻痺モデルから導かれたBobath法などがリハビリ室で提供されている方法だが、十分とはいえない。なぜなら、これらには、現代の脳神経科学の進歩が反映されておらず、実証研究も十分でないからである。随意運動障害の治療としては、神経細胞・線維の再生医療とシナプスネットワークの再構築治療の両者が必要となるが、麻痺が高度でなければ、シナプスネットワークの再構築そのものが重要となる。

現在革新的な方法として促進反復療法 (川平法) が開発されている。それは、シナプスネットワークを再構築するために、運動意図と意図された運動現象の対応を繰り返し反復させる実践的プログラムである。しかし、徒手的には単関節随意運動しか実施できない問題がある。日常生活の随意運動は本来多関節運動であり、随意運動意図と多関節による複雑な運動現象全体を失敗することなく反復させるためには徒手的には難しく、HALのような機器が必要なのである。

のである。HAL福祉モデルの総重量は一二キログラムであり、一つ一つの関節にはそれなりの重量があるが、サイバニックインピーダンス制御により質量と慣性モーメントに対する補正が入るため、装着者は運動時に各関節のHALの荷重を意識せず、自分の体の一部として感じる事が可能となる。

HAL医療モデルと複合療法

HALは機能増強モデル、災害対応モデル、手指モデル、サイバニックレッグ (義足、義手) など多様なモデルが開発されているが、医学的にHALは人の機能と構造を変える医療機器として、シナプスネットワークの再構築などの神経筋の可塑性 (Neuromuscular plasticity) を促進する機器として使うことができる。HALが動作すると、運動神経から筋の興奮は最小限にまで下がるため、病気の神経・筋システムにおいて過剰で有害な活動を抑制することができる。このため運動神経・筋の保護効果が期待される。運動を繰り返すことで廃用性筋萎縮の治療効果も期待できる。

当初、筋ジストロフィー患者、脊髄性筋萎縮症患者、筋萎縮性側索硬化症患者などにHAL福祉用を装着したところ、動作しないことが判明した。HAL福祉用の生体電位の解析メカニズムは比較的健全な神経・筋システムをもつ装着者が想定されており、性能がおりつかなかったのである。そこで、医療機器モデルのHALHNOIでは神経・筋難病患者に特徴的な微小でまばらな生体電位信号に対しても動作することを目標に開発された。これによりHAL医療機器モデルはあらゆる随意運動機能を障害する疾患に対して適合すると同時に国際的な医療機器としての規制に対応したものととなった。

ある。歩行障害を例とすれば、歩行周期に合わせた左右の股関節、膝関節の動きは複雑な多関節運動であり、それと歩行意図の組み合わせを反復的に繰り返す必要がある。サイバニクス技術により開発されたHALを使うことで、このような多関節運動に対するシナプスネットワークが再構築できると考えた。HALの医療機器治療とはそれを現象レベルで検証することが目的である。

サイバニクスの原理に基づくHAL

装着者の随意運動意図どおりに、左右の脚の多関節を同時に動かせるのがHAL下肢モデルの特徴であるが、そのメカニズムは機器と人を一体としたハイブリッドメカニズムにより構成されている。これが (HAL: Hybrid Assistive Limb) と命名された所以である。HALは生体電位から人の随意運動意図を Decode し、各種のセンサー情報も加えて、装着者の運動意図を推測する。また、機器と人の力を連携して随意運動を制御するメカニズムも実装されている。そのために、三種類の制御方法がとられている。生体電位などに基づき装着者の随意運動意図により制御されるサイバニック随意制御 (CVC: Cybernic Voluntary Control)、HAL内部の多関節随意運動のデータベース (例、起立、歩行、走行等) を参照し、生体電位信号が不十分でも随意運動を完成させるサイバニック自律制御 (CAC: Cybernic Autonomous Control)、装着者にHALの重さを感じさせない、サイバニックインピーダンス制御 (CIC: Cybernic Impedance Control) である。サイバニック随意制御を使い、随意運動の開始タイミングと目的軌道を機器が推測し、サイバニック自律制御があることで、随意運動障害があっても目的とする随意運動を遂行できる

昨年EJUで医療機器としての承認がえられた。

現在日本では、一八歳以上の脊髄運動ニューロンより下位が傷害された神経・筋難病 (脊髄性筋萎縮症、球脊髄性筋萎縮症、下肢症状が緩徐進行性のALS、シャルコー・マリー・トゥース病、遠位型ミオパチー、先天性ミオパチー、筋ジストロフィー、封入体筋炎および同等なもの) による歩行不安定症に対して、HALHNOIを使った歩行プログラムにより、短期の歩行改善効果が得られるか、有効性と安全性を検証するために、「希少性神経・筋難病疾患の進行抑制治療効果を得るための新たな医療機器、生体電位等で随意コントロールされた下肢装着型補助ロボット (HALHNOI) に関する医師主導治療」短期効果としての歩行改善効果に対する無作為化比較対照クロスオーバー治療 (NCT030) 試験) 治療調整医師中島孝一が行われており、今後、治療総括報告書の完成が待たれている。さらに、脊髄運動ニューロンより上位の疾患群に対する治療も準備されている。HAL単独治療としてだけでなく、核酸医薬、抗体医薬、幹細胞治療などとHALとの複合療法 (combined therapy) により有効性をさらに高めることが最終的目標と考えている。HAMにおける抗CCR4抗体療法、デュシェンヌ型筋ジストロフィーのエクソンスキップ治療、ポンベ病治療における酵素置換療法との複合治療はすぐにでも期待できると思われる。

サイバニックインターフェース

HALHNOIのもつ微小でまばらな生体電位信号から随意意図を検出する機能をモータールク発生ユニットから独立させたデバイスをサイバニックインターフェースという。その技術から、筋萎縮性

側索硬化症、脊髄性筋萎縮症、筋ジストロフィー、脊髄損傷など四肢麻痺患者用の意思伝達装置に接続するためのサイバニックスイッチが開発され、実用化に向けた準備を行っている。病気の進行が高度になり筋収縮が消失しても、患者に随意性があれば、生体電位信号のみで、意思伝達装置用スイッチが動作するものである。姿勢や微妙な位置合わせが不要であり、その部位での病気の進行を抑制できる可能性も期待される。

臨床評価と健康概念

WHO憲章前文(一九四八)において、健康とは単に疾患がないとか虚弱でないとかではなく、身体的、心理的、社会的に完全に良い状態(wellbeing)と定義され、現代のあらゆる治療はこの健康概念に基づいて行われている。二〇〇三年に、アメリカ大統領生命倫理審議会報告「生命技術と幸福の追求、Beyond therapy(超治療)が作成された。Therapy(治療)とは正常に戻すこと、健康にすることであり、Beyond therapy(超治療)とは正常以上にすること、エンハンスメントテクノロジー、願望実現医療、トランスヒューマニズム、Euphemics(人間改造学)などがそこに含まれる。

HALによる治療はこの枠組みで分類すると、治療とすべきか、超治療とすべきなのかという問題がおきる。もし仮に、「超治療、人体改造は規制すべき」という立場から、「装着者の筋力を超える力をアシストする」ことを規制対象とすると、神経・筋疾患患者にその人の筋力を超えるアシストを行うことが規制対象とされ、HALを用いた治療が困難になる。

二〇一一年にBMJにおいて「我々はこのように健康を定義すべ

クワイオリタイゼーション、認識フレームを変えるリフレーミングなどのメカニズムがおき、同じ事象に対しても評価を変化させるレスポンスシフト現象をおこす。このためPROの変化を有効性評価にすることは十分科学研究されてこなかった。治療で最初にレスポンスシフトとして認識されたのは、プラセボ効果であり、このため主観評価法はいい加減なものと考えられ、一度は棄てられてしまった。

PROは患者の代表的構成概念であり、実体(real entity)、物自体ではない。構成概念(construct)とは人の考えによって心に作られる知覚、意味であり、医療における概念のほとんどは、実は生物学的実体ではなく、構成概念であり、構成概念の改善が医療の成功不成功を左右する。このことはほとんど知られていないのが残念である。たとえば、医療に関係する、幸福、QOL、終末期、セクハラ、医療過誤というのほとんど構成概念なのである。結局、医療の質は患者の構成概念による評価によって決定されるが、現代医療においても、患者の構成概念、PROはレスポンスシフトをおこすいい加減なものという印象を持たれ続けてきた。しかし、人の構成概念を組み替える能力、すなわち、時の流れの中でその事象に対する構成概念に相当するナラティブ(言葉自体としてのディスコースと物語が一体となったもの)を書き換える能力は人が病氣・障がいによって主体的に適応して生きていく際に必要能力であり、それが減弱した場合は支援が必要なのである。人の心に、今までは異なった価値観や意味が再構成されていく中で人は難病や障がいを克服して生きていくのである。レスポンスシフトとはナラティブの書き換えによっておきる現象といえるが、これを患者ができるようにする医療

さかか?」という論文が発表され健康定義の変更が議論された。そこでは、WHOの完全なwellbeing概念はもはや科学概念としての健康定義として使用不能であり、高齢化社会での慢性疾患の増加に対応できないとされた。BMJの新たな健康概念は「社会的、身体的、感情的問題に直面したときに適応し自ら管理する能力」と定義しようとする。この定義に基づけば、治療とは、正常に戻せるかどうかではなく、疾患や障がいに適応するための支援そのものを意味することになる。HALはこの健康概念における治療に対応しており、超治療ではなく、患者が主体的に適応することを促進するのである。これを証明するために、客観的に改善を証明するだけでなく、患者自身の主観的評価を向上すべきだという考え方が、臨床評価としての患者の報告するアウトカム(PRO: Patient reported outcome)評価である。

患者報告アウトカム

HALもPROを向上することが目標とされる。このような健康概念と治療概念に基づいて診療を行えば、どんな難病でも、治らない疾患であっても、患者・家族の喪失感をサポートして新たに生きることを支援できると考えられるからだ。PROとは臨床に必要な患者さんの主観評価のことで、医療従事者による評価、客観評価ではない究極のアウトカムである。従来からいわれているQOLは生活に関するPROと概念整理されるにいたった。治療では本来、治療効果を客観的指標だけでなく、PROにより評価すべきである。しかし、主観的評価を採用すると、時間経過により、人は評価尺度自体を変えるリキヤリプレーション、価値判断の優先順位を変えるり

は質が高いとされる。HALを装着して歩行プログラムが成功すると患者は笑顔になる特徴があるが、HALを使った治療プログラムにおいてもPROの評価研究を同時にすすめている。

機器・道具・人間

「道具(機器)を使う人間」として人は存在している。人は生まれると、言語を獲得する前から、道具やおもちゃで遊びはじめ、楽しみ、発達し、機器や道具の有用性に気づき発達する。人は親や他者とのコミュニケーションを通して言語を使い始め、自らも「意味を紡ぎ出し、物語を作っていく人間」として、期待、不安、達成感、挫折、振り返り、物語の書き換え、喪失や再生の中で生きていく。機器を使うことは、言語を使うことと同じくらい、人にとって、自然な能力なのである。

医療においては、医薬品だけでなく、機器、人工臓器等が使われるが、機器と人間はどのような関係性で結ばれ、機器は、病氣や個人の一生に対して、また、人類全体に対して、どのような影響をあたえるのだろうか。医療において、機器を使う目的と安全性をどのように考えていけばよいのか。それを判断するために医療機器治療は重要なのである。

機器の使用の例として、人工呼吸器は高度な集中治療として使われてきたが、技術革新により、集中治療室などの特殊な環境でなくても安全に使える個人用高機能ポータブル人工呼吸器の開発と普及が行われると、医療技術自体が、お仕着せで過剰なものと考えられる方がでてきた。実はこのような問題がおきるのは、人工呼吸器に関して、臨床評価方法についての研究も、治療も一切行われてこな

かったからなのである。

リハビリテーション技術においても、「機械を使ったりハビリアプログラムが普及すれば理学療法士は解雇されるのではないか」「リハビリとは人間的なアプローチであり、非人間的な機械を導入することはよいリハビリではない」「人間にとって重要なことは自然と共に自然に生きることであり、人工的に機械に支えられて生きることが良くない」というような新ラッダイト運動ともいえる発言が出たりする。

治らない進行性の疾患に対する治療やリハビリテーション医療は無意味という考え方は現代のアカデミアでの主流な感情であり、それが同時に根治療法以外の難病分野の症状改善治療研究をはばんできた。機器の使用もまたしかりである。

リハビリテーション医療の²⁰⁾とは再びという意味であり、本来、どんな疾患、どんな障がい、どんな老化であっても、自己を否定しなくなるような絶望の中から、人が再び甦って生きることが支援することである。新たな健康概念から見ても、患者がどんな疾患であっても、生物学的に新たな内的環境に主体的に適応して生きるために、医薬品や医療機器を使い、心と体を蘇らせ生きられることを支援することが医療だと考えており、その中でHAL-INNOI開発を進めている。

医薬、医療機器開発と医療の世界提供へ

ロボットスーツHAL医療機器治療は、難病に対する治療として、日本からはじまったが、それは、医療的に重要であるだけでなく、科学技術革新の最前線を難病医療におくことが技術開発戦略として

もつとも優れていると考えたからだ。患者数は少ないが、きわめて困難な難病治療研究からはじめることで、高齢者医療においても治療法開発をすすめられ、世界の人々へ共通の課題を克服できるのである。病気の治療研究により、人と人は国境を越えて、普遍的に助け合える。日本はこのような立ち位置をとり成果を上げること、世界から高く評価され友人を増やすことが可能になるだろう。もちろん経済活動もともなって、この国際化のためには、普遍的な身体を共有しているといっても、異なった歴史、社会、法、倫理、経済の環境の下で、共有できる医薬品・医療機器を作り、臨床評価する必要がある、そこで人文社会哲学者を含む研究体制が必要になるのである。

関連文献

- (1) 中島孝、ロボットスーツ、HAL-INNOI（医療用HAL）、医学のあゆみ 219 (5) : 1392-1395, 2014
- (2) 中島孝、ロボットスーツHALによる歩行改善効果の可能性、日本医事新報 49(5) : 38-49, 2014
- (3) 中島孝、医療におけるQOLと緩和についての誤解を解くために、医薬ジャーナル 47 (4) : 167-174, 2011
- (4) 中島孝、神経・筋難病患者が装着するロボットスーツHALの医学応用に向けた進捗、期待される臨床効果、保健医療科学 60 (2) : 130-137, 2011

(なかじま たかし、医師、国立病院機構新潟病院)

ロボットスーツ “HAL-HN01(医療用HAL)” Robot suit “HAL-HN01”

筑波大学サイバニクス研究センターの山海嘉之教授は、Cybernetics, Mechatronics, Informaticsを融合したサイバニクス(Cybernetics)技術を用いてヒトの身体/脳とリアルタイムに情報を交換して人を支援する生体電位駆動型の装着型ロボット、すなわち皮膚表面に表れる生体電位信号(bioelectrical signals)から装着者の随意運動意図を解析し、各種センサー情報と運動パタンのデータベースを参照し、適切なモータトルクで随意運動を増強する装置を発明し、HAL(Hybrid assistive limb)と命名した。最初の試作機は1995年にHAL-1としてつくられ、健常人用のHAL-5が2005年に完成した。このモデルには健康なヒトの身体機能を増強する特徴があり、普通はもち上げられない重い物を持ち上げることができる。HAL技術を使った義足(Cybernetic leg)や補装具は有望と思われるが、医学応用としてのHALは患者の脳・神経・筋の可塑性(neuromuscular plasticity)を促進し治療効果を得ることをめざしている。つまり脳・脊髄・運動神経・筋の障害からくる歩行障害に対して患者がHALを装着して定期的に歩行練習を行うことで、HALを脱いだ後の歩行改善効果が期待されている。山海はiBF仮説(interactive Bio-Feedback hypothesis)、すなわち“動作意思を反映した生体電位信号によって動作補助を行うロボットスーツHALを用いると、HALの介在によりHALとヒトの中樞系と末梢系の間で人体内外を経由してインタラクティブなバイオフィードバックが促され、高齢化に伴い増加してくる脳・神経・筋系の疾患患者の中樞系と末梢系の機能改善が促進されるという仮説”を提唱している。

HALの基本機能は装着者の随意運動意図に基づき動作する、サイバニック随意制御(Cybernetic Voluntary Control: CVC)、HAL内部の運動データベース(例:起立、歩行、走行など)を参照し、生体電位信号が不十分でも運動を完成させるサイバニック自律制御(Cybernetic Autonomous Control: CAC)、装着者に重さを感じさせない、サイバニックインピーダンス制御(Cybernetic Impedance Control: CIC)により構成されている¹⁾。

● HAL-HN01の特徴

HAL® 下肢用(medical)(図1)はサイバダイナミクス社で開発・製造されており、そのなかで、HAL-HN01

Related words
iBF仮説、神経・筋難病、サイバニックインターフェイス、サイバニックスイッチ



図1 HAL® 下肢用 medical
(ヨーロッパ用, http://www.cyberdyne.jp/products/LowerLimb_medical.html)

は神経・筋難病疾患などにおける特徴的な生体電位信号(運動単位として微弱でまばらな電位)の検出・処理機能が実装され、筋萎縮が高度な患者が使用するための強度と構造を有している。もっとも難易度の高いと思われる神経・筋難病疾患に適合させることで、脳卒中や脊髄損傷を含むあらゆる脳・脊髄・神経・筋疾患による歩行不安定症(ambulation disability)に対応した(表1)。これは医療機器品質保証のための国際標準規格ISO13485に基づき製造され、同様のモデルはEUの医療機器としてのCE0197を取得し(2013年8月)、ドイツで脊髄損傷に対する労災保険適用を受けている(図1)。

● HAL-HN01の日本での治験

厚生労働省難治性疾患克服研究事業として、薬事法、ICH-GCPに基づく、医療機器治験を多施設共同治験として“希少性神経・筋難病疾患の進行抑制治療効果を得

医療用下半身用ロボットスーツ「HAL-HN01」の開発

医療用上半身用ロボットスーツ「HAL-HN01」の開発

表1 歩行不安定症の原因疾患、病変レベルと想定されるHALの臨床的有用性

疾患群・病態	代表される疾患名	病変レベル	HALの有用性(想定)
神経・筋疾患	脊髄性筋萎縮症、ALS、球脊髄性筋萎縮症、筋ジストロフィー、遺伝型ミオパチー、シャルコー・マリー・トゥース病など	運動ニューロンより下位の病変	○
感染症	ポリオ		
免疫神経疾患1	ギラン・バレー症候群、CIDP		
免疫神経疾患2	多発性硬化症、NMO		
神経変性疾患	パーキンソン病関連疾患、脊髄小脳変性症、遺伝性毒性対麻痺症		
脳血管障害	脳梗塞、脳内出血、くも膜下出血	運動ニューロンより上位の病変	○
感染症	脳炎後遺症、HAM		
周期障害・先天代謝異常症	脳性麻痺、Wilson病、Pompe病		
その他脳疾患	脳腫瘍、脳挫傷、正常圧水頭症		
脊髄障害	外傷性脊髄損傷、脊髄血管障害、HAM		

るための新たな医療機器、生体電位等で随意コントロールされた下肢装着型補助ロボット(HAL-HN01)に関する医師主導治験—短期効果としての歩行改善効果に対する無作為比較対照クロスオーバー試験: NCY-3001試験”が2013年3月から行われており、2014年度中に終了予定である。治験目的は、緩徐進行性の希少性神経・筋難病患者の歩行不安定症がHAL-HN01を短期間、間欠的に治療的装着することで改善するという有効性と安全性を評価することである。対象患者の疾患例としては、脊髄性筋萎縮症、球脊髄性筋萎縮症(SMA)、下肢症状が緩徐進行性の筋萎縮性側索硬化症(ALS)、シャルコー・マリー・トゥース病(CMT)、遺伝型ミオパチー、封入体筋炎、先天性ミオパチー、筋ジストロフィーおよび診断が確定していないが、上記病態として同等とみなされるものである²⁾。

● サイバニックインターフェイス (Cybernetic interface)

サイバニックインターフェイスとは、HAL-HN01のもつ微小でまばらな生体電位信号から随意意図を検出する機能をモータトルク発生ユニットから独立させたデバイスのこととをさす。その技術からALS、SMA、筋ジストロフィー、脊髄損傷など四肢麻痺患者用の意思伝達装置に接続するためのCybernetic Switch(サイバニックスイッチ)が開発され、実用化に向けた準備を行っている。病気の進行が高度になり筋収縮が消失しても、患者に随意意思さえあれば、生体電位信号のみで意思伝達装置用のスイッチが動作するものである。姿勢や微妙な位置合

わせが不要であり、その部位での病気の進行を抑制できる可能性も期待される。

● 治療モデル

HALによる治療をhuman enhancement技術と考え、transhumanism概念からbeyond therapy(超治療)とするのは妥当ではない。iBF仮説に基づいて装着患者がダイナミックに病態や外界に対して適応する際に必要なneuromuscular plasticityを促進する医療技術と考えている。この意味でHALは正常・異常の健康概念からではなく、ヒトの適応概念に基づき構築され、2011年に『BMJ』誌で提唱されたあらたな健康概念³⁾。“健康とは社会的・身体的・感情的問題に直面したときに適応し自ら管理する能力”に対応している³⁾。

■謝辞: 本稿は、H24、H25年度、厚生労働省難治性疾患克服研究事業「希少性難治性疾患—神経・筋難病疾患の進行抑制治療効果を得るための新たな医療機器、生体電位等で随意コントロールされた下肢装着型補助ロボット(HAL-HN01)に関する医師主導治験の実施研究」の成果の一部である。

- 1) 中島 孝: 保健医療科学, 60(2): 130, 2011.
- 2) 中島 孝: 治療, 95: 2088, 2013.
- 3) Huber, M. et al.: BMJ, 26: 343: d4163, 2011.

■中島 孝/国立病院機構新潟病院

Exoskeleton Robot Control based on Cane and Body Joint Synergies

Modar Hassan¹, Hideki Kadone², Kenji Suzuki^{2,3}, and Yoshiyuki Sankai²

Abstract—Several methods have been investigated and realized for operation of exoskeleton robots for assistance of human gait. These systems perform motion intention estimation using the bioelectrical signals of muscle activation, body gestures and kinesiological information, or a mixed combination in a hybrid system. For motion intention estimation of the lower limb(s), information of the lower limbs is usually utilized. However, human gait is not only the function of the lower limbs, but also coordination between upper and lower limbs, adding to balance and cognitive functions as well. In this study, we investigate on how to utilize the synergies of upper and lower limbs of human walking in exoskeleton robot control by using the cane (walking aid). We analyse the synergies of human gait with cane in healthy subjects by means of Principal Component Analysis (PCA) in order to investigate the usability of cane for robot-assisted motor rehabilitation. We also implement a semi autonomous control for an exoskeleton robot, single leg version of HAL (Hybrid Assistive Limb) suit, based on the cane and body joint synergies.

I. INTRODUCTION

Several methods of human intention estimation have been investigated and realized for operating of human assistive exoskeleton robots [1], [2], [3], [4], [5]. These methods vary according to the intended assistance level (ex. complete reproduction of movement, support of movement etc.), the level of injury or dysfunction of the patient (ex. muscle weakness, partial or complete paralysis etc.), and the structure of the assistive robot itself.

The biological signals are reliable information to estimate human motion intention. The hybrid control algorithm of 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.

However, in the case of neuronal injury/dysfunction such as stroke related hemiplegia or spinal cord injury, biological signals are different from that of healthy subjects or even not available. Therefore, reference trajectory for the assisted

This study was supported by: the Funding Program for World-Leading Innovative R&D on Science and Technology (FIRST Program)

¹H. Modar is with the Graduate School of Systems and Information Engineering, University of Tsukuba, Ibaraki, Japan modar at ai.iit.tsukuba.ac.jp

²H. Kadone, K. Suzuki and Y. Sankai are with the Center for Cybernetics Research, University of Tsukuba, Ibaraki, Japan {kadone, kenji, sankai} at ccr.tsukuba.ac.jp

³K. Suzuki is also with the Japan Science and Technology Agency, Saitama, Japan kenji at ieee.org

limb(s) needs to be computed, and the motion intention is required to be estimated in different ways[2], [6]. Kawamoto et al. [6] developed a control system for single leg version of HAL [7] by using FRF (Floor Reaction Force) sensors to detect the gait phase shifting intended by the patient. The robot is then operated by assembling segments of reference trajectories to reconstitute the motion of the impaired limb. And more extended work has been realized for paraplegia patients in [2] with the use of body posture information to convey the motion intention of paraplegic patients. For another rehabilitation robot, LOPES, Vallery et al. [8] generated the reference trajectory for the impaired (hemiplegic) limb by utilizing the inter-joint coupling of DoFs in the lower limbs of healthy subjects, and the motion of the healthy limb. By this method they aimed to keep the coordination of the healthy and assisted limbs, and to insure coherency of healthy and assisted limb motion.

In these paradigms, motion information from the lower limb(s) is used for estimation. However, human gait is not only the function of lower limbs, but also a coordination between upper and lower limbs [9], [10], [11], [12], [13]. Ferris et al. [14] suggested using the arms swing to facilitate lower limb muscle activation because of the neuronal coupling between upper and lower limbs in rhythmic locomotion tasks. Stephenson et al. [15] have pointed that high functioning stroke patients preserve the ability to coordinate the motion of upper and lower limbs, and also suggested that the use of sliding handles in gait rehabilitation could be useful. Behrman and Harkema [16] have also shown that reciprocating arm swing in a natural and coordinated form facilitates stepping. The field of robot assisted rehabilitation using exoskeleton robots haven't yet explored the possibilities to incorporate the upper limbs in the control strategy. In this research we aim to investigate on how to utilize the upper and lower limbs synergies of human walking in exoskeleton robot control. We consider the rehabilitation of hemiplegia where the patient have a healthy side and an affected side, and we try to formulate a control system that incorporate the motion of the unaffected arm to provide assistance for the affected leg. Hence we aim not only to encourage the arm swing motion, but also to utilize it in the process of motion intention estimation as a "voluntary" input to the system.

Vallery et al. [8], [3] suggested a method to estimate the motion of impaired limb(s) from the motion of other healthy limb(s) depending on the interjoint synergies extracted from healthy people. This approach can be used to estimate the motion trajectory of the affected (in the case of hemiplegia) from the motion of the arms and the healthy leg. But there are still important events not being detected in this case, which

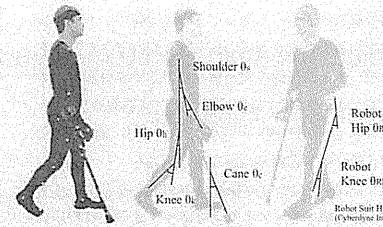


Fig. 1. Measured angles for gait with cane analysis and system implementation.

are the gait phases of the affected leg. The initial contact and Toe-off are especially important since they define the Stance and Swing conditions, which require different control demands from robotics perspective.

Hemiplegic patients use a cane in the healthy arm (contralateral to the affected leg) to support their weight and balance [17], [18], and the cane's motion is in phase with the affected leg. Having a cane, the arm is more significantly incorporated in the coordination of gait, and the movement of cane can be expected to be naturally a part of the above mentioned synergies. Therefore, we propose to use the cane to capture the arm's motion and the ground contact information. For this purpose, we analyze healthy patterns of walking with/without cane by means of Principal Component Analysis (PCA) in order to measure the cane-limb coupling, and the inter-subject similarity of locomotion pattern using the cane. We perform motion intention estimation by using the motion data of one leg together with the movement of the cane to generate the reference trajectory for the contralateral leg. And finally, we examine the proposed method with the single leg version of robot suit HAL [7].

II. ANALYSIS OF JOINT SYNERGIES

In order to investigate the cane movement and the inter-joint coupling with the cane during locomotion, we conducted gait analysis for walking with cane. We recorded gait patterns of seven healthy subjects for walking with/without a cane. 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 (Fig. 1). Three cases were inspected with: (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.

PCA as a method of calculating the optimal linear combinations of a set of variables [19] has been used frequently to approximate the inter-joint couplings, synergies, by linear combinations of Degrees of Freedom [20]. We therefore use PCA in this study to inspect the synergies (represented by principal components) for different sets of variables in the walking trials. We also evaluate the inter-subject similarity in using the cane through a small set of variables.

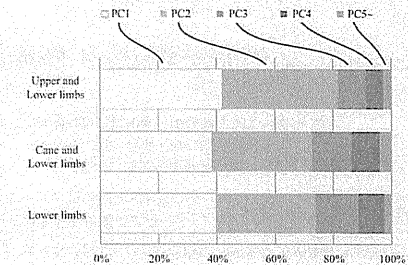


Fig. 2. Group mean ratios of the first 4 principal components to the overall data for each of the three sets of variables.

A. Experimental Setup

a) Data recording: Full body kinematics were recorded at 120Hz with a 3D optical motion capture system (MotionAnalysis Inc.). Infrared reflective markers were fixed on 42 anatomical landmarks on the subject's body, and four markers were fixed on the cane to extract its movement. For the measurement of the cane's contact with ground, three FSR (Force Sensitive Resistor) sensors were fixed on the bottom of the cane to detect its initial contact, full contact, and leaving from the ground. The data from the FSR sensors were transferred to the motion capture system through wireless communication, and synchronized with the motion capture data.

b) Subjects: Seven subjects participated in this experiment. They are males, healthy, without physiological issues of limb coordination. Experiments were done with a written informed consent. Subjects performed two trials of walking on a treadmill each for 20 seconds. The trials were performed at 2 km/h with and without the cane. Subjects were just briefly introduced to the goal of the experiment. All the subjects were right handed, and they all used the cane in the right hand.

c) Data processing: Marker labeling and model linkages were created offline. All marker data was then filtered with a two-pass, 4th order, zero phase shift, 6-Hz cut-off frequency butterworth filter. Missing marker data was interpolated with a cubic spline. Joint angles were calculated from 3D markers coordinates for the flexion and extension in the sagittal plane of the following 8 joints: leg hip, knee, arm shoulder, elbow of both right and left sides. As well as the tilting angle of the cane also in the sagittal plane. Stride cycles were identified from local maxima of the right hip angle. The angle trajectories were normalized to 0 mean and 1 standard deviation and then normalized to their average stride length to exclude step to step variations.

B. Joint-cane coordination

PCA was performed on three sets of variables. Two sets of variables are the joint angles of lower limbs with their derived angular velocities and the joint angles of upper and lower limbs with their derived velocities. The other set of

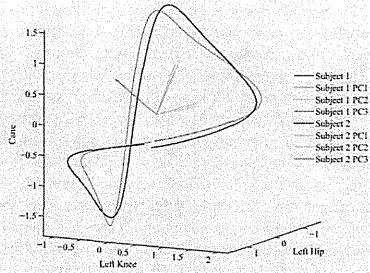


Fig. 3. Trajectories of the Left hip, Left Knee and Cane angles (normalized to 0 mean and 1 standard deviation) for two subjects with their corresponding Principal Component vectors.

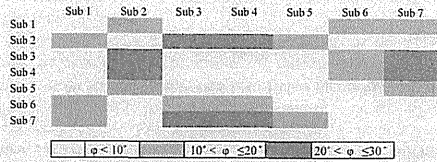


Fig. 4. Angle between the first PCs among the subjects. White, Light gray and Dark gray boxes correspond to angles less than 10° , angles between 10° and 20° , and angles between 20° and 30° respectively.

variables is the joint angles of the lower limbs and the tilting angle of the cane with their derived angular velocities. We investigated the number of Principal Components (PCs) accounting for the major part of data variation extracted from each set of variables among the subjects. The accumulated proportion of the first Principal Components (PCs) that exceeds 95% is considered in this study. The first four Principal Components accounted for more than 95% of the data for all the three sets of variables (Fig.2), except for subjects 5 and 7 while walking with cane, where the percentage of their first four Principal Components was 94.48% and 94.67% respectively, which still represents a major part of the data variation. Although it is difficult to interpret the meaning of Principal Components in this case, it is observed that the cane is well incorporated into the inter-joint synergies in gait.

C. Inter-subject similarity

For evaluating the inter-subject similarity we performed PCA only on the three variables: left leg hip, left leg knee and the cane's tilting angle. We elected these variables since all subjects were right handed and used the cane in the right hand, and patients usually use the cane contralateral to the affected leg [17], [18]. The angle trajectories of the left leg and cane were also considered alone to exclude variations resulting from other variables. We then used the angles between the first principal component vectors among the subjects (illustrated in Fig.3) as a measure of similarity in using the cane [20], [21].

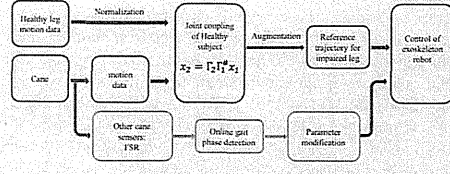


Fig. 5. Functional schematic of the suggested semi-autonomous control system.

The angle between the first PCs of each pair of subjects was less than 9.25 degrees on average. Although it was not consistent among the subjects as can be seen in Fig.4, these low values of the angles between principal components indicate a similar way of using the cane.

III. JOINT SYNERGIES BASED CONTROL

From the gait analysis with cane, we found sufficient coupling between lower-limb motion and cane movement. We therefore propose to use the cane as an interface for the control of an exoskeleton robot in order to support hemiplegia patients while incorporating the arm's motion. We developed a cane equipped with motion and ground contact sensors for controlling the single leg version of HAL suit. We then propose a semi-autonomous control system that consists of three basic blocks as shown in Fig.5.

- 1) Reference trajectory generation for the impaired leg, using the motion data of the cane and the healthy leg, and the coupling of cane-lower limbs of healthy subjects.
- 2) Gait phase detection using the cane's ground reaction sensors.
- 3) Operating the exoskeleton robot using generated reference trajectory, and the detected gait phases.

A. Reference Trajectory Generation

To generate the reference trajectory for the intended limb one approach is to assemble it from segments of normal walk trajectories, and then to scale and synchronize the segments with the subject's intended motion. Another approach is to compute the reference trajectory continuously using the motion of other healthy limbs, and the inter-joint coupling of healthy subjects. Based on the previous analysis, we elect to use the second approach. Hence, we propose to compute the reference trajectory for the intended "hemiplegic" leg from the motion of the cane and the other "healthy" leg. In this manner, the assisted motion will be based on the motion of the healthy leg and the cane (capturing the arm motion) as well.

Implementation is done based on PCA with a method called Complementary Limb Motion Estimation (CLME) suggested in [8], [3]. In this method, the matrix of the principal components (eigenvectors of covariance matrix of the data) is rearranged to solve for some of the variables that are assumed to be unknown, from the remaining known

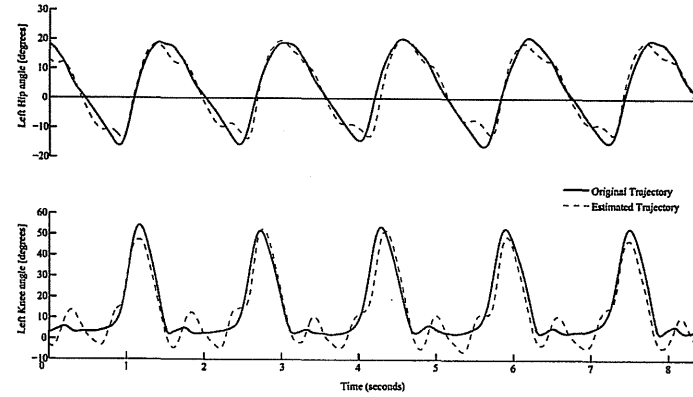


Fig. 6. Estimated angle trajectories of the Left leg hip and knee (red dashed line), and the original trajectories (black continuous line).

variables. When Γ is the matrix of the eigenvectors sorted in descending order in respect to the eigenvalues, then the original data x is mapped to the new coordinates y with the formula:

$$y = \Gamma^T x, \quad (1)$$

where the component y_1 has the maximum variance of the original data, and y_2 is the second, and so on. And since Γ is an orthonormal matrix, then x can be reconstructed from y by:

$$x = \Gamma y. \quad (2)$$

CLME methods suggests that, if $x \in \mathbb{R}^d$, and $y \in \mathbb{R}^p$, $p < d$, and there is a $d - p$ known number of x dimensions that is at least equal to the dimensionality of y . Then Γ can be separated for the known components $x_1 \in \mathbb{R}^{(d-q)}$ and the unknown components $x_2 \in \mathbb{R}^q$ as follows:

$$x_1 = \Gamma_1 y, \quad x_2 = \Gamma_2 y, \quad (3)$$

where $\Gamma_1 \in \mathbb{R}^{(d-q) \times p}$ and $\Gamma_2 \in \mathbb{R}^{q \times p}$ are the corresponding submatrices of Γ . And therefore, the unknown x_2 can be solved from the known x_1 by:

$$x_2 = \Gamma_2 \Gamma_1^{\#} x_1, \quad (4)$$

where $\Gamma_1^{\#}$ is the left pseudoinverse of Γ_1 :

$$\Gamma_1^{\#} = (\Gamma_1^T \Gamma_1)^{-1} \Gamma_1^T. \quad (5)$$

In the case of hemiplegia, the unknown variables are the joint trajectories of the affected leg, and the known variables are the joint trajectories of the cane and the healthy leg. Therefore, we consider the eigenvectors matrix extracted from walking with cane trials, and rearrange this matrix to compute the joint trajectories of the affected leg from the trajectories of the cane and the healthy leg (angles and

angular velocities are both considered). In this way we add the posture of the cane as another variable to the estimation process, which is controlled directly by the arm, and thus conveying the arm's motion together with the healthy leg in the estimation process. To average the model we used the average gait cycle trajectories of all the subjects, we aligned the trajectories to the average mean for each variable among the subjects, and scaled them to the average minimum and maximum values for each variable among the subjects. We created an averaged principal components (eigenvectors) matrix by performing PCA of the concatenated trajectories of all the subjects. After that, we used it to compute the left leg trajectories by using the trajectories of the cane and the right leg (considering the experimental setup in Fig.7). Fig.6 shows the estimation result for the angle trajectories of one subject compared to the original trajectory recorded by the motion capture system.

B. Gait Phase Detection

Identifying the gait phases is important in robot assisted locomotion for detecting the intended motion, and for setting the parameters of the robot actuators according to different gait phases [2], [6]. Since we observed that the cane is incorporated in the inter-limb synergies and can be used in the estimation process, we also propose to detect the gait phases from the cane to provide the user with a simple and intuitive tool for feeding his intention to the robot. A normal gait cycle can be divided into eight gait phases: Initial Contact (IC), Loading Response (LR), Mid-Stance (MSt), Terminal Stance (TSt), PreSwing (PSw), Initial Swing (ISw), Mid-Swing (MSw) and Terminal Swing (TSw)[22]. The goal of gait phase detection is for setting of the controller's parameters of the assistive robot, in which case only detection of stance and swing conditions is important. For this purpose



Fig. 7. System setup for the evaluation experiment.

we fixed three FSR sensors on the bottom of the cane to detect these events, and we simply change the parameters of the controllers according to the current gait phase.

IV. PERFORMANCE EVALUATION

To evaluate the proposed method, we conducted an experiment for walking support with single leg version of robot suit HAL. Robot suit HAL is an exoskeleton type assistive robot that can augment human power and support people with mobility impairment [7], and the single leg version of HAL [6] was originally developed for support of hemiplegia patients.

We have developed a real-time control system for the robot based on the motion capture system. For practical application IMU sensors are used to detect the specific body and cane movement. However, we used the motion capture system MAC3D (Motion Analysis Inc.) for sensing whole body movement in the testing phase. One subject was asked to walk on the treadmill with the HAL suit on his left leg and the cane in his right arm, while reflexive markers were attached on several anatomical landmarks of his body and the cane. (Fig.7).

Using the motion capture system we captured the motion of the subject and the cane at 120 fps. The ground contact was obtained from the FSR sensors installed at the tip of the cane via wireless communication. We developed a control system which computes the reference trajectory for the left leg using the principal components matrix we acquired from the analysis with the motion data of the right leg and the cane at each time frame. We used simple PD controllers for the robot's hip and knee joints to operate the robot suit HAL. The gains of the controllers were tuned in advance for the subject for the stance and swing phases. The control commands are transmitted to HAL through wireless network.

Fig.8 plots from top to bottom the angle trajectories of the right hip and knee angles, the cane's angle trajectory, FSR sensors reading, and then the corresponding hip and knee joints of the robot. Both the hip and knee trajectories were close to natural with good cycle to cycle consistency. There was a small tendency to smaller robot hip flexion and knee

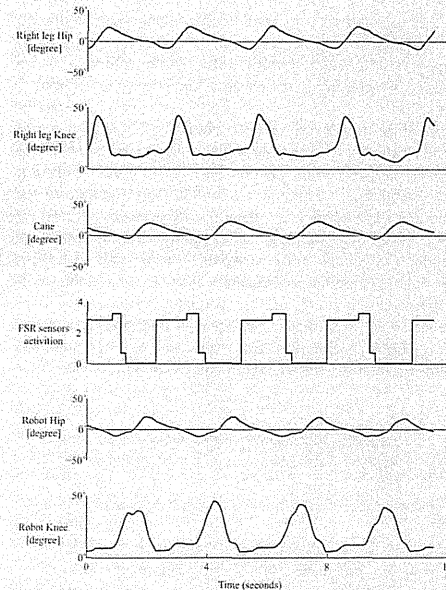


Fig. 8. Signals of the right leg hip and knee angles, cane angle, FSR sensors reading, and the corresponding hip and knee angles operated by robot suit HAL during the experiment.

extension relative to the healthy leg. Overall, we were able to control the robot in real-time according to the subject's intent, based on the movement of the right leg, cane, and cane's ground contact information.

V. DISCUSSION AND CONCLUSIONS

In this study, we proposed a novel method to control an exoskeleton robot by using the coupling of upper and lower limbs in gait by exploiting the cane. The system emphasis on normal motion in the lower limbs and on arms swing as well. We believe that finding an intuitive and feasible interface between human and robot is essential for practical use of assistive technology, as well as insuring the safety and stability of the human end. In the same time, upper and lower limbs coordination should be considered for an overall healthy gait pattern.

From the experimental results, we found that similar synergies represented by Principal Components were responsible for the motion of lower limbs, upper and lower limbs, and the cane and lower limbs. Therefore, we proposed that the cane is used in such a manner that it falls into the inter-joint coordination of human gait, and can capture the arm's motion. Also the angle between the first PCs of the cane

and the contra-lateral leg trajectories was small in average ($< 10^\circ$) which also indicates a similar way of using the cane among the subjects.

In experimental evaluation we verified the system with single leg version of the HAL suit, and we confirmed the applicability of the proposed method. Although the motion capture system is used for sensing the lower limb and cane movement in this study, wearable sensors such as IMUs can be used for practical application. Additionally, we also plan to investigate the usability of the cane in intention estimation of other locomotion tasks. Such as detecting the start and end of walk from body posture and patterns of acceleration and deceleration of the cane, and detecting standing and sitting from body posture and pressure patterns on the tip of the cane.

So far we have only examined the proposed system with one healthy subject. Testing with several healthy subjects should be carried out with qualitative criteria to affirm specific enhancement in the control system from using the cane. Also, a stroke patient depending on the cane to support his body weight and balance might not be able to coordinate the cane well with his gait. However, walking with assistance from the exoskeleton robot should enable the patient to use the cane more freely, and depend less on it to support his weight and balance. Future investigation with actual stroke patients is to address this issue by investigating the intra/inter limb adaptation when using the system, and to verify the usability and benefit of the proposed method for utilizing the upper and lower limb synergies in rehabilitation of hemiplegic patients after stroke.

ACKNOWLEDGMENT

This study was supported by: the Funding Program for World-Leading Innovative R&D on Science and Technology (FIRST Program).

REFERENCES

- [1] T. Hayashi, H. Kawamoto, and Y. Sankai, "Control method of robot suit HAL working as operator's muscle using biological and dynamical information," in *Intelligent Robots and Systems, 2005. (IROS 2005), 2005 IEEE/RSJ International Conference on*, aug. 2005, pp. 3063–3068.
- [2] K. Suzuki, Y. Kawamura, T. Hayashi, T. Sakurai, Y. Hasegawa, and Y. Sankai, "Intention-based walking support for paraplegia patient," in *Systems, Man and Cybernetics, 2005 IEEE International Conference on*, vol. 3, oct. 2005, pp. 2707–2713 Vol. 3.
- [3] H. Vallery, E. van Asseldonk, M. Buss, and H. van der Kooij, "Reference trajectory generation for rehabilitation robots: Complementary limb motion estimation," *Neural Systems and Rehabilitation Engineering, IEEE Transactions on*, vol. 17, no. 1, pp. 23–30, feb. 2009.
- [4] K. A. Strausser and H. Kazerooni, "The development and testing of a human machine interface for a mobile medical exoskeleton," in *Intelligent Robots and Systems (IROS), 2011 IEEE/RSJ International Conference on*, sept. 2011, pp. 4911–4916.
- [5] A. Duschau-Wicke, J. von Zitzewitz, A. Caprez, L. Lunenburger, and R. Riener, "Path control: A method for patient-cooperative robot-aided gait rehabilitation," *Neural Systems and Rehabilitation Engineering, IEEE Transactions on*, vol. 18, no. 1, pp. 38–48, feb. 2010.
- [6] H. Kawamoto, T. Hayashi, T. Sakurai, K. Eguchi, and Y. Sankai, "Development of single leg version of HAL for hemiplegia," in *Engineering in Medicine and Biology Society, 2009. EMBC 2009. Annual International Conference of the IEEE*, sept. 2009, pp. 5038–5043.
- [7] Y. Sankai, "HAL: Hybrid assistive limb based on cybernetics," in *Robotics Research*, ser. Springer Tracts in Advanced Robotics, M. Kaneko and Y. Nakamura, Eds. Springer Berlin / Heidelberg, 2011, vol. 66, pp. 25–34.
- [8] H. Vallery and M. Buss, "Complementary limb motion estimation based on interjoint coordination using principal components analysis," in *Computer Aided Control System Design, 2006 IEEE International Conference on Control Applications, 2006 IEEE International Symposium on Intelligent Control*, 2006 IEEE, oct. 2006, pp. 933–938.
- [9] M. P. Ford, R. C. Wagenaar, and K. M. Newell, "Arm constraint and walking in healthy adults," *Gait & Posture*, vol. 26, no. 1, pp. 135–141, 2007.
- [10] V. Dietz, K. Fouad, and C. M. Bastiaanse, "Neuronal coordination of arm and leg movements during human locomotion," *The European Journal of neuroscience*, vol. 14, pp. 1906–1914, dec. 2001.
- [11] T. Wannier, C. Bastiaanse, G. Colombo, and Dietz, "Arm to leg coordination in humans during walking, creeping and swimming activities," *Experimental brain research*, vol. 141, no. 3, pp. 375–379, 2001.
- [12] J. E. Balter and E. P. Zehr, "Neural coupling between the arms and legs during rhythmic locomotor-like cycling movement," *Journal of neurophysiology*, vol. 97, no. 2, pp. 1809–1818, 2007.
- [13] V. Dietz, "Quadrupedal coordination of bipedal gait: implications for movement disorders," *Journal of Neurology*, vol. 258, pp. 1406–1412, 2011.
- [14] D. P. Ferris, H. J. Huang, and P.-C. Kao, "Moving the arms to activate the legs," *Exercise and Sport Sciences Reviews*, vol. 34, pp. 113–120, 2006.
- [15] J. L. Stephenson, A. Lamontagne, and S. J. D. Serres, "The coordination of upper and lower limb movements during gait in healthy and stroke individuals," *Gait & Posture*, vol. 29, no. 1, pp. 11–16, 2009.
- [16] A. L. Behrman and S. J. Harkema, "Locomotor training after human spinal cord injury: A series of case studies," *Physical Therapy*, vol. 80, no. 7, pp. 688–700, July 2000.
- [17] T.-S. Kuan, J.-Y. Tsou, and F.-C. Su, "Hemiplegic gait of stroke patients: The effect of using a cane," *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, vol. 80, no. 7, pp. 777–784, 1999.
- [18] H. Bateni and B. E. Maki, "Assistive devices for balance and mobility: Benefits, demands, and adverse consequences," *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, vol. 86, no. 1, pp. 134–145, 2005.
- [19] I. Jolliffe, *Principal component analysis*, ser. Springer series in statistics. Springer-Verlag, 2002.
- [20] N. St-Onge and A. Feldman, "Interjoint coordination in lower limbs during different movements in humans," *Experimental Brain Research*, vol. 148, pp. 139–149, 2003.
- [21] E. Batschelet, *Circular statistics in biology*, ser. Mathematics in biology. Academic Press, 1981.
- [22] J. Perry, *Gait analysis: normal and pathological function*. SLACK, 1992.

Stair Ascent assistance for Cerebral Palsy with Robot Suit HAL

Takumi Taketomi and Yoshiyuki Sankai

Abstract—Cerebral palsy (CP) patients require a wheelchair for moving when their lower limbs are severely paralyzed. Wheelchair users have issues moving around due to the lack of optimal infrastructure. We achieved a voluntary walking of a CP patient who uses wheelchair by using our developed hybrid assistive limb (HAL). In addition to voluntary walking, if HAL realizes voluntary stair climbing, it is expected that patients will acquire a wider range of activities than using a wheelchair. This study focuses on stair ascent. The purpose of this study is to propose an automatic control method for stair ascent assistance, and to verify the effectiveness of the proposed method. In this method, a phase of stair ascent is determined by proposed phase determination based on a height of landing area, CoGRF in sagittal plane and lateral plane. Proposed automatic control generates torque for assisting each phase movement during stair ascent. As an experiment, healthy male subject went through a course including flat area and stairs. As a result, we verified that the phase determination could determine the phase during stair ascent and switch between the walking assistance method and stair ascent assistance method. The proposed automatic control generated torque for assisting movement of each phase. We found this proposed method is applicable to for walking and stair ascent assistance.

I. INTRODUCTION

CEREBRAL Palsy (CP) is one of mobility disorders caused by brain damage. Eighty-eight percent of CP patients have spastic [1]. Spastic is divided into 3 groups by paralysis part, hemiplegia, paraplegia and quadriplegia. Paraplegia and quadriplegia patients get paralyzed in their lower limb [2]. When their lower limbs are severely paralyzed, they require a wheelchair for moving. Wheelchair users have issues moving around due to the lack of optimal infrastructure. To acquire the range of their activities, the realization of voluntary walking and stair climbing are extremely important.

We have developed the robot suit Hybrid Assistive Limb (HAL), a cyborg-type robot that can expand and improve human physical capability [3]-[5]. In Previous study, a walking assistance method for a quadriplegia patient was proposed. The proposed method consists of two algorithms. Those are an assistance of voluntary movement in the swing phase and an automatic assistance of weight bearing in the stance phase and gravity compensation in swing phase [5]. As shown in Fig. 1, the method achieved voluntary walking of a

subject who could not walk himself. In addition to voluntary walking, if HAL realizes voluntary stair climbing, it is expected that patient will acquire a wider range of activities than using wheelchair. This study focuses on stair ascent.

The purpose of this study is to propose an automatic control method for stair ascent assistance, and to verify the effectiveness of the proposed method.

II. PHASE DETERMINATION

In previous study, an automatic control method for walking assistance with HAL was proposed. The method consists of two algorithms, that is, gravity compensation in the swing phase, and assistance of weight bearing in the stance phase. The method divided walking cycle into three phases, $L_{st}R_{sw}$, in that phase, the left leg is stance leg and the right leg is swing leg, D_{st} , in that phase, the left leg and the right leg are stance leg and $L_{sw}R_{st}$, in that phase, the left leg is swing leg and the right leg is stance leg. The phase determination method for walking assistance determines the phase based on center of ground reaction force (CoGRF) in lateral plane. As shown in Fig. 2, in the phase determination, stance leg polygon is defined as a rectangle that is made up from four representative floor reaction force (FRF) measuring points.

In that definition, CoGRF in lateral plane calculated as follows.

$$C_x = \frac{f_{il} + f_{hr}}{f_{il} + f_{hl} + f_{ir} + f_{hr}} \quad (1)$$

where C_x is CoGRF in lateral plane; f_{ir} is FRF measured at right toe; f_{hr} is FRF measured at right heel; f_{il} is FRF measured at left toe and f_{hl} is FRF measured at left heel.

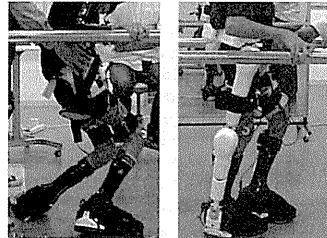


Fig. 1. Realization of voluntary walking. Walking without HAL (left). Walking with HAL (Right). Without HAL, subject could not stand himself. Though, he could walk himself by using HAL.

(2) is phases and those predefined thresholds.

$$Phase = \begin{cases} L_{st}R_{sw} & (C_x < (1 - C_{x_th})) \\ D_{st} & ((1 - C_{x_th}) \leq C_x \leq C_{x_th}) \\ L_{sw}R_{st} & (C_{x_th} < C_x) \end{cases} \quad (2)$$

where $Phase$ is a present phase and C_{x_th} is predefined threshold point of CoGRF in lateral plane.

When $Phase$ transits, assist control switches. The method realized voluntary walking of a subject who could not walk himself.

Unlike normal walking, during stair ascent, swing leg landed on an upper step. As shown Fig. 3, when the landed foot is incompletely touched the step, assume that the polygon is smaller than the area of the sole of the foot. In that case, the phase determination will determine incorrectly the transition from D_{st} to $L_{st}R_{sw}$ or $L_{sw}R_{st}$ on upper step.

Therefore, to determine the phase transition in stair ascent, we propose a phase determination method that is based on height of a landing area, CoGRF of lateral plane, and CoGRF of sagittal plane.

A. Phase Determination based on height of landing area

The proposed phase determination method for stair ascent defines the height as the height from the left ankle to the right ankle. Fig. 4 shows definition of system parameters and variables. Since the height from the step to each ankle is even, the defined height is the same as the height of the step during D_{st} . The height is calculated as follows.

$$h = l_{thigh} \cos(\theta_{abs} - \theta_{hr}) + l_{shank} \cos(\theta_{kr} + \theta_{abs} - \theta_{hr}) - l_{thigh} \cos(\theta_{abs} - \theta_{hl}) - l_{shank} \cos(\theta_{kl} + \theta_{abs} - \theta_{hl}) \quad (3)$$

where h [m] is the height from the left ankle to the right ankle; l_{thigh} [m] is the length of the thigh; l_{shank} [m] is the length of the shank; θ_{abs} [rad] is the absolute angle of the trunk; θ_{hr} [rad] is the angle of the right hip; θ_{kr} [rad] is the angle of the right knee; θ_{hl} [rad] is the angle of the left hip and θ_{kl} [rad] is the angle of the left knee.

The height of landing area is calculated by using (3) at the moment of the phase was transited from a single stance phase to double stance phase. When the height exceeds the predefined threshold, the phase determination determines wearer is climbing up stairs.

B. CoGRF-based Phase determination

The CoGRF-based phase determination has a prerequisite condition, that is, all of representative FRF measuring points are on steps. When the FRF value exceeds a predefined threshold as shown in (4), the determination determines landing.

$$\begin{cases} f_{rh} > f_{th} & (Phase = L_{st}R_{sw}) \\ f_{lh} > f_{th} & (Phase = L_{sw}R_{st}) \end{cases} \quad (4)$$

where f_{th} is a predefined threshold value of FRF.

CoGRF in sagittal plane in the stance leg polygon defined

by the previous study is calculated as follows.

$$C_y = \frac{f_{ir} + f_{il}}{f_{il} + f_{hl} + f_{ir} + f_{hr}} \quad (5)$$

where C_y is CoGRF in sagittal plane.

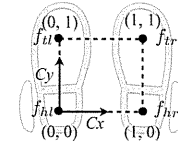


Fig. 2. The definition of stance leg polygon and the coordinate system of CoGRF in the phase determination for walking assistance. Stance leg polygon is defined as a rectangle that is made up from four representative floor reaction force (FRF) measuring points.

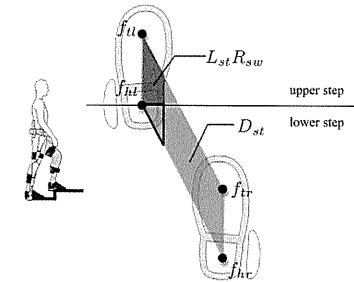


Fig. 3. Example of the incompletely landed foot. When CoGRF in the gray area, the phase is D_{st} . After CoGRF moves in dark gray area, the phase turns into $L_{st}R_{sw}$. The phase determination will determine the phase $L_{st}R_{sw}$ regardless of the phase is D_{st} . The incorrect determination will occur when CoGRF is in the boxed area.

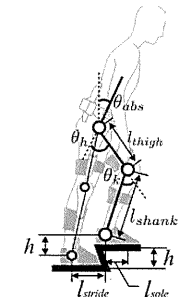


Fig. 4. Definition of system parameters and variables. The flexion direction of each joint angle is set to be positive and each joint angle becomes 0 [rad] in upright posture.

A stride is defined as distance between ankles that is calculated as follows.

Manuscript received September 21, 2012. Part of this work was supported by 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).

All the authors are with Cybernetics Laboratory, Systems and Information Engineering, University of Tsukuba, Ibaraki 305-8573, Japan (e-mail: taketomi@golem.kz.tsukuba.ac.jp; sankai@golem.tsukuba.ac.jp).