

茨城県立医療大学大学院博士論文

前十字靭帯再建後の患者に対する

装着型動作支援ロボット

単関節 HAL (Hybrid Assistive Limb<sup>®</sup>) の応用

相馬裕一郎

茨城県立医療大学大学院保健医療科学研究科博士後期課程

保健医療科学専攻

2024年3月

目次	
要旨	7
第1章	
序論	9
1.1. 研究背景	9
1.1.1. 膝前十字靭帯損傷の疫学	9
1.1.2. 膝前十字靭帯再建術と治療成績	9
1.1.3. 膝前十字靭帯損傷の神経生理学的障害	10
1.1.4. 膝前十字靭帯再建術後のリハビリテーション	11
1.1.5. 膝前十字靭帯再建術後の神経筋機能障害に対する介入エビデンス	12
1.2. ロボットスーツ (Hybrid assistive Limb: HAL)	13
1.2.1. 研究開発の経緯	13
1.2.2. 単関節 HAL (single joint hybrid assistive limb)	14
1.2.3. 期待される効果と介入仮説	15
1.3. 本論文の構成	17
1.4. 倫理的配慮	17
第2章	
第1研究 膝前十字靭帯再建術後患者に対する HAL を用いたトレーニングの安全性と実行可能性の検討	18
2.1. 目的	18
2.2. 方法	18
2.2.1. 対象患者	18
2.2.2. 選択基準	18
2.2.3. 除外基準	19
2.3. 試験の種類・デザイン	19
2.4. 研究スケジュール	19
2.5. 評価項目	19
2.5.1. 主要評価項目	19
2.5.2. 副次評価項目	20
2.6. HAL を用いたトレーニングの実際	22
2.6.1. 設定方法	22
2.6.2. 本研究プロトコル	24
2.7. 統計解析	26

2.8.	結果	27
2.8.1.	HAL 群介入結果	28
2.8.2.	HAL 群主要評価項目結果	29
2.8.3.	副次評価項目結果	30
2.9.	考察	36
2.10.	第1研究小括	37
第3章		
	第2研究 膝前十字靭帯再建術後患者に対する HAL を用いたトレーニングの 神経生理学的有効性の検討	38
3.1.	目的	38
3.2.	対象解析	38
3.2.1.	表面筋電計を用いた運動中の共収縮の定量的解析	38
3.2.2.	表面筋電計を用いた運動中の筋反応時間・筋出力立ち上がり時 間の評価	38
3.3.	対象	39
3.4.	方法	41
3.4.1.	測定方法	41
3.4.2.	運動課題方法	42
3.4.3.	解析方法	43
3.4.4.	クリニカル DTS EMG のパラメーター, スペック内容	43
3.4.5.	統計解析	43
3.5.	結果	44
3.6.	考察	54
3.7.	第2研究小括	55
第4章		
	総括	56
4.1.	総合考察	56
4.2.	今後の展望	56
4.3.	本研究の限界	56
4.4.	結論	57
第5章		
	謝辞	58
第6章		
	引用文献	59

## 表一覧

- 表 1. 患者内訳結果
- 表 2. HAL 群と Control 群間の各結果比較
- 表 3. HAL 群と Control 群間の各結果比較
- 表 4. 患者内訳結果 (CCI 対象)
- 表 5. 患者内訳結果 (筋反応時間・筋出力立ち上がり時間対象)
- 表 6. 1-3 セッション時の HAL 介入直前 (Pre-HAL) と直後 (Post-HAL) の CCI の変化の差の結果
- 表 7. 一般化線形型混合モデル: CCI/伸展筋力 300deg/s 結果
- 表 8. 一般化線形型混合モデル: CCI/屈曲筋力 300deg/s 結果
- 表 9. HAL 群, Control 群全ての対象筋の反応時間とピーク時間の結果

## 図一覧

- 図 1. ACL 損傷と ACL 再建術のシェーマ図
- 図 2. TKA 術後患者に対する単関節 HAL トレーニング
- 図 3. ACL 損傷患者の神経学的筋機能障害への HAL 介入効果仮説
- 図 4. スポーツ活動レベルの指標である Tegner Activity Scale 評価用紙
- 図 5. HAL 単関節型の構造
- 図 6. HAL 生体電極貼付位置と選択方法
- 図 7. 本研究プロトコル
- 図 8. HAL 実施方法
- 図 9. HAL セッションの一連の流れ
- 図 10. 本研究介入フローチャート結果
- 図 11. HAL 介入前後の各種バイタルサイン結果
- 図 12. HAL 群の Pre-Post 間の膝筋力 LSI 結果
- 図 13. Control 群の Pre-Post 間の膝筋力 LSI 結果
- 図 14. HAL 群, Control 群の Pre-Post 間の H-Q 比率結果
- 図 15. HAL 群, Control 群の膝伸展筋力 LSI 二元配置分散分析結果
- 図 16. HAL 群, Control 群の膝屈曲筋力 LSI 二元配置分散分析結果
- 図 17. EMG 測定プロトコル
- 図 18. CCI 計算式
- 図 19. 刺激(Beep 音)の合図から EMG 信号の開始までのタイムプロット
- 図 20. 1-3 セッション時の HAL 介入直前(Pre-HAL)と直後(Post-HAL)の CCI の変化の差
- 図 21. 1-3 セッション全ての Pre-HAL と Post-HAL の筋反応時間とピーク時間の変化の差の結果

## 略語一覧

ACL; Anterior cruciate ligament: 前十字靭帯

AM 束; Anteromedial bundle: 前内側束

PL 束; Posterolateral bundle: 後外側束

LSI; Limb symmetry index: 対称性指数

NMES; Neuromuscular electric stimulation: 神経筋電気刺激

AMI; Arthrogenic muscle inhibition: 関節原生筋抑制

EMG; Electromyographic: 表面筋電計

HAL; Hybrid Assistive Limb: ロボットスーツ HAL

TKA; Total knee arthroplasty: 人工膝関節全置換術

VM; Vastus medialis: 内側広筋

RF; Rectus femoris: 大腿直筋

VL; Vastus lateralis: 外側広筋

BF; Biceps femoris: 大腿二頭筋

ST; Semitendinosus: 半腱様筋

ROM; Range of Motion: 関節可動域

H-Q 比率; ハムストリング/大腿四頭筋比

CCI; Contraction Index: 共収縮指数

## 博士論文に関連する研究業績

### 投稿論文

- 1) Yuichiro Soma, Hirotaka Mutsuzaki, Tomokazu Yoshioka, Shigeki Kubota, Koichi Iwai, Yukiyo Shimizu, Akihiro Kanamori, Masashi Yamazaki. Muscle Strength and Efficiency of Muscle Activities Recovery Using Single-Joint Type Hybrid Assistive Limb in Knee Rehabilitation after Anterior Cruciate Ligament Reconstruction. *Journal of Clinical Medicine* 12 6117 2023.9.
- 2) Yuichiro Soma, Hirotaka Mutsuzaki, Tomokazu Yoshioka, Shigeki Kubota, Yukiyo Shimizu, Akihiro Kanamori, Masashi Yamazaki. Single-joint Hybrid Assistive Limb in Knee Rehabilitation after ACL Reconstruction: An Open-label Feasibility and Safety Trial. *Progress in rehabilitation medicine* 7 20220036-20220036 2022.
- 3) Yuichiro Soma, Hirotaka Mutsuzaki, Tomokazu Yoshioka, Shigeki Kubota, Yukiyo Shimizu, Akihiro Kanamori, Masashi Yamazaki. Electromyographic examination of knee training using a hybrid assistive limb after anterior cruciate ligament reconstruction: A case report. *Asia-Pacific journal of sports medicine, arthroscopy, rehabilitation and technology* 27 13-18 2022.1.
- 4) Yuichiro Soma, Hirotaka Mutsuzaki, Tomokazu Yoshioka, Shigeki Kubota, Yukiyo Shimizu, Akihiro Kanamori, Masashi Yamazaki. Rehabilitation training using a single-joint type hybrid assistive limb for the knee after anterior cruciate ligament reconstruction: an initial case report indicating safety and feasibility. *Journal of physical therapy science* 33(1) 84-88 2021.1.

## 要旨

### 【背景】

膝前十字靭帯 (Anterior cruciate ligament; ACL) は、大腿骨と脛骨を連結する組織であり、関節を安定化する 4 つの靭帯のひとつである。ACL 損傷は、スポーツ膝傷害のなかでも発生頻度が高く、本邦では年間 2-3 万件発生すると報告されている。ACL 再建後は脊髄-筋-固有感覚障害といった中枢神経系作用の障害に影響を与える可能性が示唆されている。そのため、ACL 再建後、随意筋収縮のフィードバックを行いながら、関節機能トレーニングを実施できる、新しいリハビリテーション方法が必要である。

装着型ロボットスーツ HAL (Hybrid Assistive Limb: HAL) は、微弱な生体電位情報や当該ロボット内部に組み込まれたセンサー情報を処理し、運動意思に応じてリアルタイムに身体動作補助に必要なモータートルクを生成させて身体動作を補助する。装着者の意思によって HAL が駆動すると同時に、装着部位を動かすことになり、筋紡錘からの求心性線維である Ia 求心性線維を介した信号が運動神経、脊髄を経て脳に戻ることであり、脳・神経系と身体と HAL との間でインタラクティブなバイオフィードバックが構成される。

本研究では ACL 再建術後患者を対象とし単関節 HAL を用いた膝関節機能トレーニングを実施し、ACL 損傷特有の神経学的障害を伴う筋機能障害に対して、中枢神経系の作用を介した改善を目指す。まず第 1 研究では、ACL 再建後患者に対して単関節 HAL を用いた膝関節トレーニングを実施し、その安全性と実行可能性を検証するとともに、膝関節筋力に及ぼす影響を調査した。第 2 研究では、第 1 研究と同様に単関節 HAL を用いた膝関節トレーニングを施行し、神経生理学的観点から、表面筋電計を用いて筋活動の動員パターン・協調性及び筋反応性を調査した。

### 【目的】

第 1 研究では、ACL 再建後患者に対して単関節 HAL を用いた膝関節トレーニングを実施し、その安全性と実行可能性を証明するとともに、膝関節筋力に及ぼす影響を考察することを目的とした。第 2 研究では、ACL 再建後患者に対して単関節 HAL を用いた膝関節トレーニングを施行し、表面筋電計を用いて筋活動の動員パターン・協調性及び筋反応性を評価することを目的とした。

### 【方法】

非ランダム化比較試験とし、2018 年 3 月から 2023 年 8 月までの期間に HAL 群と Control 群への介入を実施した。第 1 研究の評価項目は、有害事象、HAL の不具合、膝関節筋力 (Biodex System III, 等速性膝伸展・屈曲筋力, 60・180・300deg/s), その他膝関節機能評価とし、安全性と実行可能性、筋力結果を Control 群と比較することでの有効性の検討を行なった。有効性評価は、1 セッション前と 3 セッション後で実施し、変化の差を求めた。第 2 研究では表面筋電計を用いて共収縮指数である Co-contraction Index (CCI) と、筋反応時間・筋出



力立ち上がりを、HAL 介入の直前と直後で計測し、即時的に変容を認めるか評価した。HAL トレーニングは週 1 回合計 3 セッション、膝関節伸展と屈曲トレーニングを実施した。CCI は内側大腿筋群と外側大腿筋群それぞれを解析対象とし、筋反応時間・筋出力立ち上がり時間の評価は、伸展運動時は内側広筋、外側広筋、屈曲運動時は半腱様筋、大腿二頭筋を対象とした。1-3 セッション全ての HAL 介入の Pre-HAL と Post-HAL の CCI、筋反応時間、ピーク時間の変化の差、また第 1 研究で示された筋力結果に CCI の結果が影響しているかを検証するため、一般化線形混合モデルを使用して解析を行った。

### 【結果】

第 1 研究では、ACL 再建術を受けた 57 例から、除外基準に抵触した 30 例を除外し、HAL 群 18 例、Control 群 9 例を対象とした。明らかな有害事象、HAL の不具合は認めず、HAL 群は伸展筋力結果で全ての角速度で統計学的有意差を認めた。屈曲筋力は角速度 60deg/s と 300deg/s で統計学的有意差を認めた。一方で Control 群は、伸展筋力、屈曲筋力ともに全ての角速度で統計学的有意差を認めなかった。また HAL トレーニングは、膝関節可動域や膝関節機能スコアの結果を有意に改善した。

第 2 研究では、伸展・屈曲動作時、一部を除き、全ての項目で即時的に CCI が減少する傾向を示したものの、統計学的有意差は認めなかったが、効果量は小～中等度の結果を得た。一般化線形混合モデル(CCI/伸展筋力 300deg/s)の結果では、伸展時 CCI(外側筋群)の Post-HAL セッション 3、年齢、性別、競技レベル、体重に統計学的有意差を認めた。また、CCI/屈曲筋力 300deg/s の結果では、屈曲時 CCI(内側筋群)の Pre-Post 評価間セッション 3 との結果に統計学的有意差を認めた。1-3 セッション全ての Pre-HAL と Post-HAL の筋反応時間とピーク時間の変化の差の結果は、統計学的有意差は認めなかったが、効果量は全ての結果で小～大きい結果となり、即時的に早まる傾向を示した。

### 【結語】

単関節 HAL を用いた膝関節トレーニングは、ACL 再建後患者に対して、重篤な有害事象なく安全に実施可能であった。また HAL トレーニングは、筋の協調運動や筋活動の反応時間や活動時間の変容といった神経生理学的機構に影響を与え、筋力や関節機能が改善する可能性があり、ACL 再建後患者に対して有効な神経筋トレーニングとなりうる可能性がある。

## 第1章. 序論

### 1. 1. 研究背景

#### 1. 1. 1. 膝前十字靭帯損傷の疫学

膝前十字靭帯 (Anterior cruciate ligament; ACL) は、大腿骨と脛骨を連結する組織であり、関節を安定化する 4 つの靭帯のひとつである。ACL は前内側線維 (Anteromedial bundle; AM 束) と後外側線維 (Posterolateral bundle; PL 束) とに大きく分けられる。膝伸展時には AM 束が緊張し、屈曲時には PL 束が緊張することで、効率の良い機能分担が行われることで、脛骨の前方への脱臼および回旋不安定性を制御する役割を果たしている<sup>1)</sup>。

ACL 損傷は、スポーツ膝傷害のなかでも発生頻度が高く、本邦では年間 2-3 万件、国外全体では年間 200 万件以上、社会人口 10 万人当たりの件数は 81-85 件発生すると類推されている<sup>2)</sup>。受傷機転として膝の回旋強制によって生じることが多く、膝外反外旋の肢位による直接外傷による回旋強制や、スポーツ時の接触動作、ジャンプ後の着地動作、急激な切り替えしなどの非接触による受傷も特徴的である<sup>2-3)</sup>。

#### 1. 1. 2. 膝前十字靭帯再建術と治療成績

ACL 損傷を放置してスポーツ活動を継続すると、膝関節の機能不全を招き、二次的に半月板損傷、軟骨損傷や変形性膝関節症のリスクを高める結果となる<sup>4)</sup>。したがってスポーツ活動復帰を希望する患者の多くは ACL 再建術の適応となる (図1)。しかし ACL 再建後、自動的に損傷前の身体活動レベルまで改善することは難しく、ACL 再建術を受けたアスリートの 35% は、2 年以内に受傷前のスポーツレベルに復帰できていないと報告されており<sup>5-6)</sup>、さらに再建術を施行されたアスリートの ACL 再建後 5 年以内の再断裂率は 3-22% と報告され、また、非再建靭帯側の損傷率は 3-24% と報告されている<sup>7-8)</sup>。

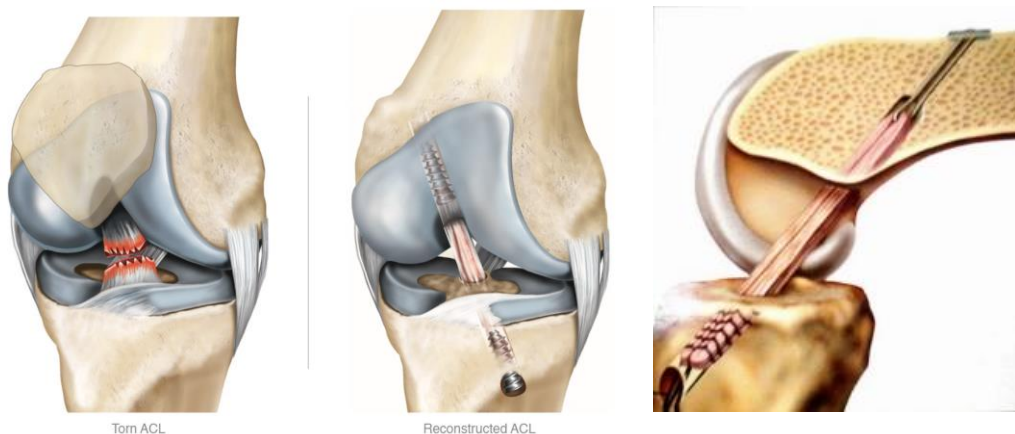


図 1. ACL 損傷と ACL 再建術のシエーマ図<sup>9)</sup>

ACL 損傷後に施行される ACL 再建術は、移植腱として膝屈筋腱の一部を使用し、関節鏡手術にて脛骨と大腿骨の骨孔へ移植し固定する。

### 1. 1. 3. 膝前十字靭帯損傷の神経生理学的障害

ACL損傷のような外傷性関節損傷は、運動不足や廃用によって発生する筋萎縮とは異なり、古典的な筋力強化トレーニングでは十分な筋肉量の回復が難しく、効果的に治療標的をすべき、筋萎縮を誘発する因子が幅広く存在する。ACL損傷後に惹起される形態学的、シグナル伝達経路など、特有の神経学的障害により、神経系と筋組織の結合が解除され、筋線維型の移行(Type1線維からType2線維への移行)、衛星細胞の減少、脂肪組織の沈着など様々な変化が、筋萎縮の改善をより困難な環境へと助長する<sup>10)</sup>。

Konishiらの研究<sup>11-14)</sup>では、ACLに存在する固有受容感覚器が、ACLが断裂することによって求心性インパルスを中枢神経系へ送ることができなくなることで、 $\gamma$ 運動ニューロンへのフィードバックが減少し、最大随意筋出力を発揮するために不可欠であるといわれている $\gamma$ ループの機能異常を引き起こす可能性が考えられると仮説をたて、局所麻酔剤を健常者の膝関節腔内へ注入することにより、人工的にACLを含む膝関節を構成する組織に存在する固有受容感覚器の機能を阻害したうえで、長時間の振動刺激に対する $\alpha$ 運動ニューロンの反応を評価している。その結果、局所麻酔剤を注入された被験者は、ACL断裂患者同様の異常応答を示し、この結果から、ACL断裂のように膝関節周囲の組織からのフィードバック等を欠落させてしまうことが、 $\gamma$ ループの機能を変化させる要因となりうると結論づけている。さらに、ACL再建術を受けた患者の $\gamma$ ループの機能を同様の方法で評価した結果、手術後も $\gamma$ ループの機能異常の存在が認められる結果となったと報告している。このことから、ACLに存在する固有受容感覚器の機能は、ACL再建術を受けたとしても改善されることはなく、手術後も大腿四頭筋の最大随意筋出力が抑制されていることが推測されると提唱している。

また他の報告では、筋力低下について、電気力学的特性の変化から説明しており、筋力低下は、筋量の量的な減少だけでなく、筋が力を生み出す効率の低下によっても引き起こされると提唱されており、筋効率の低下は、神経筋機能や筋の硬さなどの因子と関連していると報告されている<sup>15)</sup>。中川らは、アキレス腱のコラーゲン線維の厚みが、外科的手術介入後の廃用によって減少することを示し、このコラーゲン線維の厚みの減少が引張強度の低下につながると結論づけている<sup>16)</sup>。また、生化学的研究からは、ヒトの外科的手術介入に次ぐ廃用によって、直列弾性成分の筋長変化に対する張力の力学特性に変化があることが報告されており、WidrickとFittsらは、ラットの非加重期間後の筋線維の硬さの減少を報告し、直列弾性成分の剛性が低下すると、収縮張力の骨への伝播効率が低下する可能性があり、その結果筋力が低下し、身体活動に対する反応が遅れる可能性があることを述べている<sup>17)</sup>。これらの研究報告により、廃用後の電気力学的特性の変化が、筋力低下や身体活動の反応遅延に寄与することが推察される。

上述したように、ACL損傷には、神経学的障害を伴う筋萎縮や、固有受容感覚の欠損による神経生理学的障害、さらには、電気力学的特性の変化により、特異的な筋力障害が発生することが考えられる。

#### 1.1.4. 膝前十字靭帯再建術後のリハビリテーション

日本整形外科学会が監修する ACL 損傷診療ガイドラインにおいて、ACL 再建術患者に対する術後リハビリテーションは、術後成績向上のため有用とされ、介入の推奨に対する合意率は 100%となっている<sup>2)</sup>。また Nicky van Melick らが報告している ACL 再建術後のリハビリテーションに関するシステマティック・レビューによれば、ACL 再建術後のリハビリテーションは、時間ベースではなく目標ベースで構成されるべきとされており、患者の最終的な目標に応じて、9-12 ヶ月間継続することが推奨されている<sup>18)</sup>。

ACL 損傷患者に対するリハビリテーションを実施する上で、そのマネジメントの目的の 1 つは膝関節の機能を回復させることにある。この目的を達成するための治療は、患者の特定の障害に的を絞ったものであり、現実的で具体的な目標の設定と、その目標を達成するために対処すべき現在の障害を正確に評価することが鍵となる。典型的な膝関節の機能障害には、様々な程度の筋力障害、動作パターンの変化、膝関節固有感覚の低下、受動的膝弛緩の増大などがあり、これらの障害が寄与することによる膝関節の機能的不安定性の程度は複雑なものとなる<sup>19)</sup>。

ACL 再建術後は、再断裂の危険因子に留意しつつ、安全にスポーツ復帰を目指していく必要がある。ACL 損傷及び再断裂の危険因子に関しては、性別、解剖学的因子、神経筋因子、遺伝的因子、人種、家族歴、スポーツ復帰時期など多くの因子が報告されている<sup>2)</sup>。さらにスポーツ復帰にあたっては、膝関節の安定性、関節可動域の獲得、筋力や各種パフォーマンステスト、歩行動作において、スポーツ復帰している群は、していない群と比べて回復していると報告されている<sup>20-22)</sup>。筋力の回復は、機能的運動獲得の基礎となり、最終的には健側の筋力値と同等に回復した状態でのスポーツ復帰が検討されることが臨床では一般的である。筋力だけでなく、神経筋因子の障害としての神経筋コントロールやバランス障害は、再断裂の危険因子として、動作解析や筋電図解析等の研究で散見される<sup>23)</sup>。これらの障害は非対称性障害として現れ、指標として対称性指数である Limb symmetry index(LSI)を用いて筋力やパフォーマンステストの結果を報告する研究が多い<sup>24)</sup>。スポーツ復帰のタイミングを判断するためには、広範なテストバッテリーを用いるべきであるものの、プレー復帰の構成的妥当性や予測的妥当性が検証されたテストやテストバッテリーはない。しかしながら、少なくとも筋力テストとホップテスト、及び動作の質の測定を含めるべきであるとされ、90%以上の LSI をカットオフポイントとし、ピボット/コンタクトスポーツでは、100%以上の LSI が推奨されている。

#### 1. 1. 5. 膝前十字靭帯再建術後の神経筋機能障害に対する介入エビデンス

ACL 再建後早期の筋萎縮に対する神経筋電気刺激 (Neuromuscular electric stimulation: NMES) は、早期の筋萎縮予防など肯定的な効果が期待される研究が多く認められる。Kazandra Rodriguez らは、ACL に対するリハビリテーションアプローチは、筋の神経学的障害による活性化不全や筋萎縮への考慮が不十分であり、その結果、ACL 再建後の長期的な大腿四頭筋の筋力低下が生じていると述べており、NMES と遠心性筋収縮を利用してタンパク質合成経路を機械的に関与させ、それにより筋力を改善する可能性があるとして報告している<sup>25)</sup>。Bertrand Sonnery-Cottet らのレビュー論文では、神経系の抑制によって引き起こされる大腿四頭筋の最大随意筋出力の低下である、関節原生筋抑制 (Arthrogenic Muscle Inhibition: AMI) に対する治療介入のエビデンスレベルを報告している。ここでは寒冷療法である Cryotherapy と、ハムストリングスの疲労を伴うレジスタンストレーニングが、中等度の質のエビデンスレベルがあるとする一方で、AMI に対する NMES のエビデンスレベルは弱いと位置づけている<sup>26)</sup>。また Draper らは他動的に筋を収縮させる NMES に対し、随意収縮の程度を表面筋電計 (Electromyographic: EMG) と音声を用いて対象者自身にフィードバックをすることで、大腿四頭筋の筋力向上の程度を NMES 群と比較している。その結果、フィードバック群が NMES 群に比べて有意に高い等尺性膝伸展筋力の結果を示し、随意収縮の程度を定量的に知覚できるフィードバック法の利点を強調し、他動的な NMES よりも筋力強化の効果が優れていると結論づけている<sup>27)</sup>。EMG によるバイオフィードバックトレーニングについての他の報告では、ACL 再建後の早期リハビリテーションにおける膝伸展筋力の改善を促進することを報告している<sup>28)</sup>。ただし、これらは ACL 再建後 6 週間までの早期介入効果を観察したものであり、トレーニング方法も随意筋収縮のフィードバックを行うものの、関節運動はほとんど伴わない他動的方法である。

## 1. 2. ロボットスーツ (Hybrid assistive limb: HAL)

### 1. 2. 1. 研究開発の経緯

当該機器の開発経緯として、筑波大学大学院のサイバニクス・システム工学者（筑波大教授，サイバニクス研究センター長，内閣府最先端サイバニクス研究コア研究統括）の山海は，先行研究において，Cybernetics, Mechatronics, Informaticsを中心に構成された人・機械・情報系の融合複合システムを扱うことのできるサイバニクス技術を駆使して，人の動作意思に対応した生体電位信号を用いて人の運動機能を補助する装着型ロボットスーツ HAL(Hybrid Assistive Limb:HAL)の研究開発を行ってきた。人が体を動かそうとする際，その運動意思は微弱なイオン電流として，脳，脊髄，運動神経，筋肉へと伝達され，最終的に筋骨格系が動くことになる。その際，微弱な生体電位信号が皮膚表面で検出される。HALは，この微弱な生体電位情報や当該ロボット内部に組み込まれたセンサー情報（床反力，関節角度，加速度情報）を処理し，運動意思に応じてリアルタイムに身体動作補助に必要なモータートルクを生成させて身体動作を補助する<sup>29)</sup>。HALは身体に密着しているため，装着者の意思によってHALが駆動すると同時に，HALは脚などの装着部位を動かすことになり，筋紡錘からの求心性線維であるIa求心性線維を介した信号が運動神経，脊髄を経て脳に戻ることになる，これによって，【脳→脊髄→運動神経→筋骨格系→HAL】，そして，【HAL→筋骨格系→運動神経→脊髄→脳】という脳・神経系と身体とHALとの間でインタラクティブなバイオフィードバックが構成されることになる。これがサイバニク随意制御である。また，重度の運動機能障害を呈する場合，特に，生体電位信号がまだ検出できないような状態では，サイバニク随意制御が機能しないため，人間の基本運動パターンや動作メカニズムの解析結果を元に準備されたプログラムによってロボットのように動作するサイバニク自律制御が機能する。重心が支持脚にかかっている場合には，支持脚が安全に身体を支持できるような力学的観点からロボットが自律的に支持脚の維持を補助することも実現できる。急性期などに見られる完全に身体が麻痺した状態から回復期に至る過程，あるいは，神経・筋難病疾患における進行過程では，身体の運動機能の状態に応じて生体電位信号の振幅や信号特性なども変化してくるため，サイバニク随意制御とサイバニク自律制御が混在して機能するサイバニクハイブリッド制御は柔軟な対応が可能な治療制御として機能することになる。HALは随意制御から自律制御までを任意に駆使することのできる特徴を有している。当該機器HALに関する基本的な仮説は，「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を用いると，HALの介在によって，HALと人の中枢系と末梢系の間で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神経・筋難病疾患患者の中枢系と末梢系の機能改善を促進することができる」ということである。このような仮説（iBF仮説：interactive Bio-Feedback仮説）に基づき，小動物を用いて神経系と運動系の相互作用の検討を行い，機能的電気刺激を想定してヒト歩行支援へ介入する手法を提案してい

る。その後、ヒトの運動意思の取得に生体電位信号を用いて動作する装着型ロボットである「HAL」を開発した<sup>30)</sup>。さらに、ヒトの随意的な運動意思及び機械系の自律動作を組み合わせるハイブリッド制御を組み込んだ「ロボットスーツ HAL」へと発展し、下肢に障害を持つ被験者を対象として有効性を示してきた<sup>31)</sup>。

### 1.2.2. 単関節 HAL(hybrid assistive limb)

単関節 HAL は膝や肘の屈曲-伸展運動といった単関節の動作の支援を可能にした構造となっている。また、両脚用・単脚用 HAL と同様、パワーユニット、患者に装着させるためのカフ、ベルト、フレーム部、パワーユニットを制御する制御部から構成される。単関節 HAL に関する臨床研究は、筑波大学附属病院で2015年4月より、人工膝関節全置換術(Total knee arthroplasty: TKA)術後の患者に対し、「単関節 HAL を用いた膝関節機能回復治療」の臨床研究が開始されている。共同研究医師の吉岡は、単関節 HAL を用いてリハビリテーションを実施することで、TKA 術後患者が疼痛を伴わずに、膝伸展機能が改善する傾向を示したことを報告している(図 2)<sup>32)</sup>。

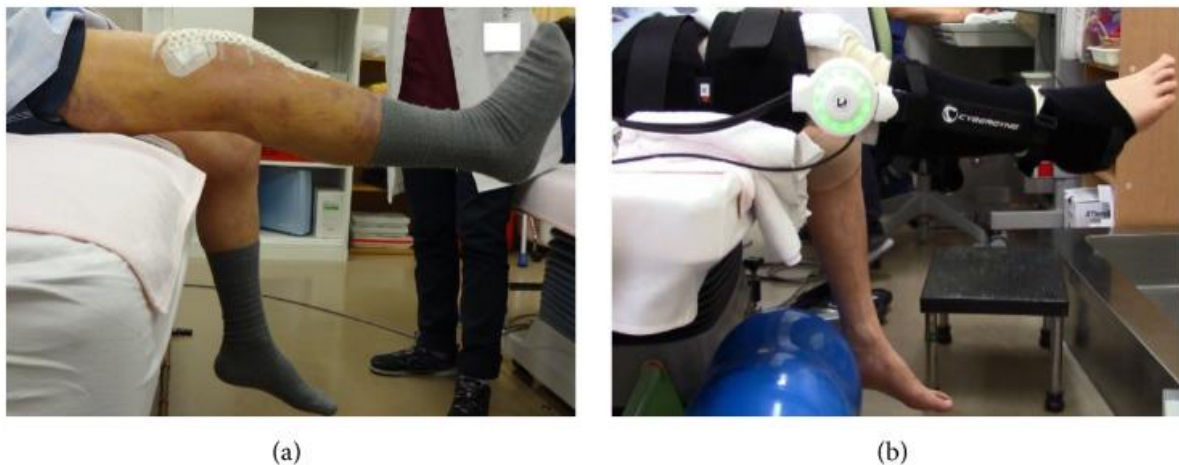


図 2. TKA 術後患者に対する単関節 HAL トレーニング (a)HAL 未装着での膝自動伸展, (b)HAL 装着下での膝アシスト伸展トレーニング<sup>32)</sup>

### 1.2.3. 期待される効果と介入仮説

「1.1.3 膝前十字靭帯損傷の神経生理学的障害」において前述したように、ACL 再建後は脊髄-筋-固有感覚障害といった中枢神経系作用の障害に影響を与える可能性が示唆されている。Kazandra M らの Systematic review 報告によると、脳-脊髄の皮質脊髄路といった神経経路にも影響を与える可能性があり、ACL 再建後の大腿四頭筋の機能障害に効果的に対処するために、神経経路の興奮性を正常化することにリハビリテーション介入の重点を置くべきと報告されている<sup>33)</sup>。

HAL を用いた介入効果については、中枢神経系に影響を与えた可能性があるという報告が多数見受けられる。HAL 介入による(脊髄)運動制御機構への影響に対する報告としては、Dennis Grasmucke らは、HAL が神経学的に制御された随意的な駆動と正常化された運動補助が筋肥大を誘発し、神経活動と特定のタスクの反復実行が学習を促進し、適切な固有受容フィードバックの復唱と再構築につながると提唱している<sup>34)</sup>。また、Seioh Ezaki らの報告では、通常の随意運動のようなフィードバックループを構築することで、随意的な神経筋活動から運動が生成され、さらに感覚が入力される。随意動作を意識することが運動技能の向上に関与することが推察されている<sup>35)</sup>。また HAL は motion support

technologies 理論により適切かつ協調的なバイオフィードバック効果が中枢神経系を介して、運動を実施した筋骨格系に生まれることが考えられている<sup>36)</sup>。このような効果は、通常の随意運動とは異なる点であり、中枢神経系を介したフィードバック効果を得られる利点によって、得られる効果も異なると考えられる。

本研究では ACL 再建術後患者を対象とし単関節 HAL を用いた膝関節機能トレーニングを実施する。前述した吉岡の報告とは異なり、本研究における HAL を用いたトレーニング効果は、除痛を行いつつ、関節可動域の拡大を図るだけでなく、ACL 損傷特有の神経学的障害を伴う筋機能障害に対して、中枢神経系の作用を介した改善を目指すことを想定している(図 3)。



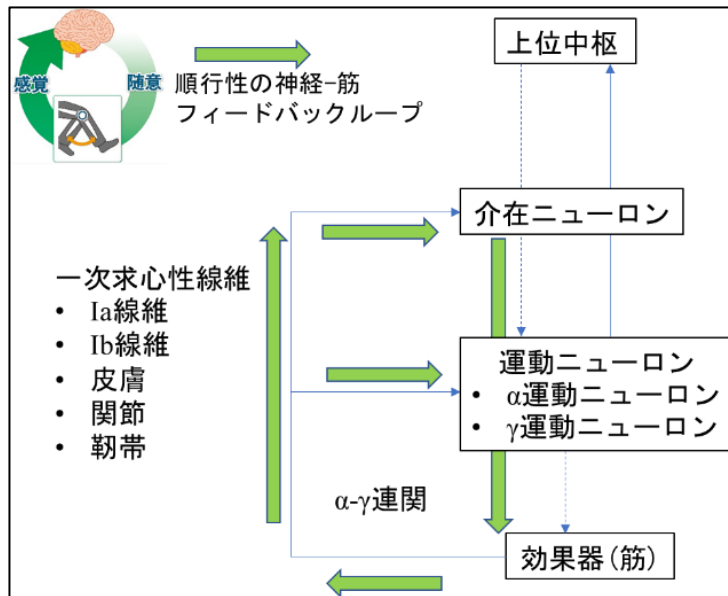


図 3. ACL 損傷患者の神経学的筋機能障害への HAL 介入効果仮説

HAL の関節運動を伴う自動アシスト運動は、順行性の神経-筋フィードバックを与え、感覚受容器/一次求心性線維からの求心性インパルスの伝達が、異常な脊髓反射機構へ働きかける。その結果、 $\alpha$ - $\gamma$  連関などへの作用を通し最大随意筋収縮の改善を促すことを想定している。

### 1. 3. 本論文の構成

本論文は2つの研究で構成される。まず第1研究として、ACL再建後患者に対して単関節HALを用いた膝関節トレーニングを実施し、その安全性と実行可能性を検証するとともに、膝関節筋力に及ぼす影響を調査した。第2研究では、第1研究と同様にACL再建後患者に対して単関節HALを用いた膝関節トレーニングを施行し、神経生理学的観点から、表面筋電計を用いて筋活動の動員パターン・協調性及び筋反応性を調査した。なお、第1研究では博士論文に関連する研究業績の投稿論文1, 2, 4を、第2研究では投稿論文3を引用している。

### 1. 4. 倫理的配慮

筑波大学臨床研究審査委員会の承認を得ており（TCRB18-077）、また茨城県立医療大学倫理委員会にて、研究課題名「前十字靭帯損傷患者に対する装着型動作支援ロボット（単関節HAL：Hybrid Assistive Limb）を用いた膝関節伸展・屈曲訓練の安全性と有効性評価」として承認された（e255）。

## 第2章. 第1研究：膝前十字靭帯再建術後患者に対する HAL を用いたトレーニングの安全性と実行可能性の検討

### 2.1. 目的

ACL 損傷はスポーツ傷害のなかでも頻度が高く，治療として ACL 再建術が行われる。ACL 再建後の筋機能に対し，神経学的障害を伴う筋萎縮や，固有受容感覚の欠損による神経生理学的障害，さらには，電気力学的特性の変化により，ACL 障害後の特異的な筋力障害が発生することが報告されているものの，従来のトレーニング方法は，介入エビデンスとして限定されていると考えられる。これまでの単関節 HAL に関する膝関節機能回復治療の臨床研究は，TKA 術後，高位脛骨骨切り術後患者に対し実施されているが，本研究対象の ACL はこれまでに研究報告がない。

第1研究の目的は，ACL 再建後患者に対して単関節 HAL を用いた膝関節トレーニングを実施し，その安全性と実行可能性を証明するとともに，膝関節筋力に及ぼす影響を考察することを目的とした。HAL の関節運動を伴う自動アシスト運動は，順行性の神経-筋フィードバックを与え，脊髓反射機構を中心に中枢神経系へ働きかけることで最大随意筋収縮の改善を促すという仮説を立て，研究を遂行した。

### 2.2. 方法

#### 2.2.1. 対象患者

本研究は非ランダム化比較試験とし，2018年3月から2023年8月までの期間に HAL 群と Control 群への介入を実施した。両群共に筑波大学附属病院にて ACL 再建術を受けた患者を対象に実施している。

#### 2.2.2. 選択基準

以下の内容を選択基準として設定している。

- 初回片側 ACL 損傷症例（年齢 15 歳以上 50 歳以下）。
- 移植腱として半腱様筋もしくは半腱様筋と薄筋が使用されている。
- 他の研究等に参加しておらず，全研究期間にわたって観察可能なもの。
- 基礎疾患や周術期合併症により HAL の装着および介入が困難でないもの。

### 2.2.3. 除外基準

以下の内容を除外基準として設定している。

- 同一膝において ACL 以外の靭帯を複合的に損傷しているもの。
- 皮膚疾患等により HAL 生体電極を貼付できないもの。
- 臨床試験責任医師または臨床試験分担医師が本試験への参加を不適切と判断したもの。

\*Control 群は選択基準「基礎疾患や周術期合併症により HAL の装着および介入が困難でないもの」、除外基準「皮膚疾患等により HAL 生体電極を貼付できないもの」それぞれ省いたものを基準とした。

### 2.3. 試験の種類・デザイン

非ランダム化比較試験（2019年4月～2022年8月の期間に、筑波大学附属病院で ACL 再建術を受けた患者は全て HAL 群に割付けた。それ以外の期間中の患者は Control 群に割付けた）

非盲検化試験（評価項目は全て同一の理学療法士が実施した）

### 2.4. 研究スケジュール

2018年3月～2023年8月

再建靭帯の緩み、部分断裂、不十分な滑膜被覆といったリスクを回避するため<sup>37-38)</sup>、ACL 再建後 18 週より HAL トレーニングを開始した。

### 2.5. 評価項目

#### 2.5.1. 主要評価項目

- 有害事象
  - ✓ 介入前後でのバイタルサインの変化：血圧・脈拍数・呼吸数・SpO<sub>2</sub>
  - ✓ 手術創の問題，治癒障害の有無
  - ✓ 介入前後での膝関節痛（VAS: Visual Analogue Scale）の変化
- 単関節 HAL の不具合(機器の破損及び原因不明のエラー等)

## 2.5.2. 副次評価項目

### ① 等速性膝伸展・屈曲筋力

測定機器: Biodex System III; Biodex Medical Systems, Sakai Inc., Tokyo, Japan

測定角速度: 60・180・300deg/s

反復回数: 各角速度 5 回

休息时间: 各角速度間で 10 秒

パラメーター: トルクカーブの再頂点を示すピークトルク (Nm) を体重比で示したピークトルク/体重 (Nm/kg)

設定: シートバック角度 85 度で安楽な肢位を取らせ、胸部・骨盤・大腿・下腿を固定する。膝関節可動域範囲は膝関節伸展 0 度から 100 度とし、各角速度で事前に 2-3 回のオリエンテーションを実施し、健側→患側の順番で測定する。

データ算出: 得られたピークトルク/体重 (Nm/kg) から、LSI を用いて算出。健側に対する患側比率;  $LSI = \text{患側} / \text{健側} \times 100$  とし、パーセント (%) 表記した。

### ② 自動・他動関節可動域 (Range of Motion: ROM)

膝関節の屈曲と伸展関節角度を、自動及び他動それぞれ MMI 角度計東大式 300mm (村中医療器株式会社, 大阪, 日本) を用いて測定した。測定肢位はプラットフォーム上端坐位で統一した。

### ③ Pivot shift test

計測肢位: 背臥位

計測方法: 検者の一方の手で下腿を内旋し、膝外反および脛骨の前方押し出しを加えつつ、伸展位から屈曲していく。

判断基準: 膝屈曲 20-30° 付近での脛骨近位外側部の前方亜脱臼感、膝くずれの感じを自覚するものを陽性と判断した。

### ④ Lachman's test

他動的な膝不安定性試験として徒手的に評価した。

計測肢位: 背臥位, 患側膝関節 30 度屈曲位

計測方法: 患側大腿部を検者の一方の手で固定し、他方の手で脛骨近位部を内側から把持する。その後下腿を外旋方向に誘導しながら前方へ引き出す。

判断基準: 健側と比較して可動性が大きく、エンドポイントが無い場合を陽性と判断した。

⑤ Tegner Activity Scale<sup>39)</sup>

スポーツ活動レベルの指標として、評価用紙（図 4）から、0-10 段階で段階付けを行なった。

10. Competitive sports Soccer—national or international level	Recreational sports Jogging on uneven ground $\geq 2$ times weekly
9. Competitive sports Soccer—lower divisions Ice hockey Wrestling Gymnastics	Work Heavy labor (eg, building, forestry)
8. Competitive sports Bandy Squash or badminton Athletics (jumping) Down-hill skiing	4. Recreational sports Bicycling Cross-country skiing Jogging on even ground $\geq 2$ times weekly
7. Competitive sports Tennis Athletics (running) Motocross Handball, basketball Orienteering	Work Moderately heavy work (eg lorry driving)
Recreational sports Soccer Bandy, ice hockey Squash Athletics (jumping) Cross-country track Orienteering	3. Competitive and recreational sports Swimming Walking in rough forest terrain
6. Recreational sports Tennis or badminton Handball or basketball Downhill skiing Jogging, at least 5 times weekly	Work Light labor
5. Competitive sports Bicycling Cross-country skiing	2. Work Light work Walking on uneven ground
	1. Work Sedentary work Walking on even ground
	0. Sick leave or disability pension because of knee problems

図 4. スポーツ活動レベルの指標である Tegner Activity Scale 評価用紙

⑥ Lysholm Knee Questionnaire<sup>39)</sup>

膝関節靭帯損傷患者の総合評価を 100 点満点で行う。

評価項目：跛行， 支持装具， 階段昇降， しゃがみこみ， 歩行・走行・ジャンプ， 大腿四頭筋の萎縮の 6 項目

## 2.6. HAL を用いたトレーニングの実際

### 2.6.1. HAL 設定方法

使用機器：HAL 単関節型タイプ(図 5)

頻度：週 1 回合計 3 セッション

開始前：理学療法士が下肢長，ACL 再健側の最大自動屈曲伸展 ROM を計測

セッティング：患者はプラットフォーム上で座り，大腿・下腿のアタッチメントと足サポートを装着(3-5 分)

可動域範囲：事前に測定している自動 ROM 角度をもとに，伸展角度設定は最大自動伸展の $-5^{\circ}$ ，屈曲は $120^{\circ}$  でそれぞれ設定

生体電極貼付(図 6)：

- 内側広筋(VM:vastus medialis)
- 大腿直筋(RF:rectus femoris)
- 外側広筋(VL:vastus lateralis)
- 大腿二頭筋(BF:biceps femoris)
- 半腱様筋(ST:semitendinosus)

それぞれの筋腹長軸に貼付し，伸展筋(VM, RF, VL)，屈曲筋(BF, ST)から最も波形が大きいものを選択した。

電極貼付位置：膝蓋骨上縁からの高さ 10~15cm

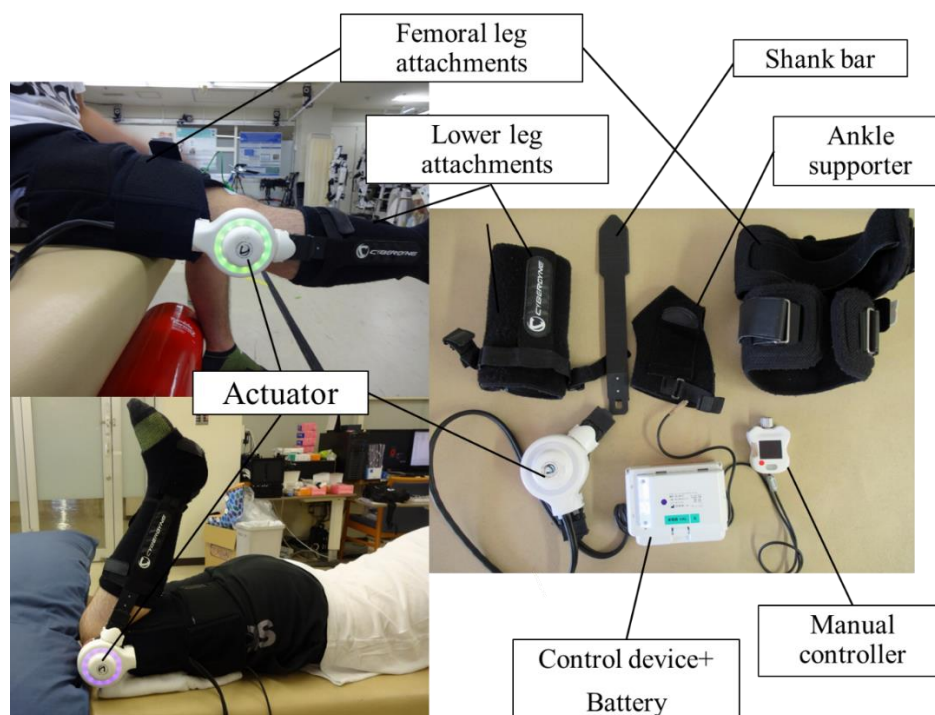


図 5. 単関節 HAL の構造

単関節 HAL のシステムは，アクチュエータ，脚部アタッチメント，手動コントローラ，シャンクバー，足首サポート，制御装置，バッテリーから構成される。

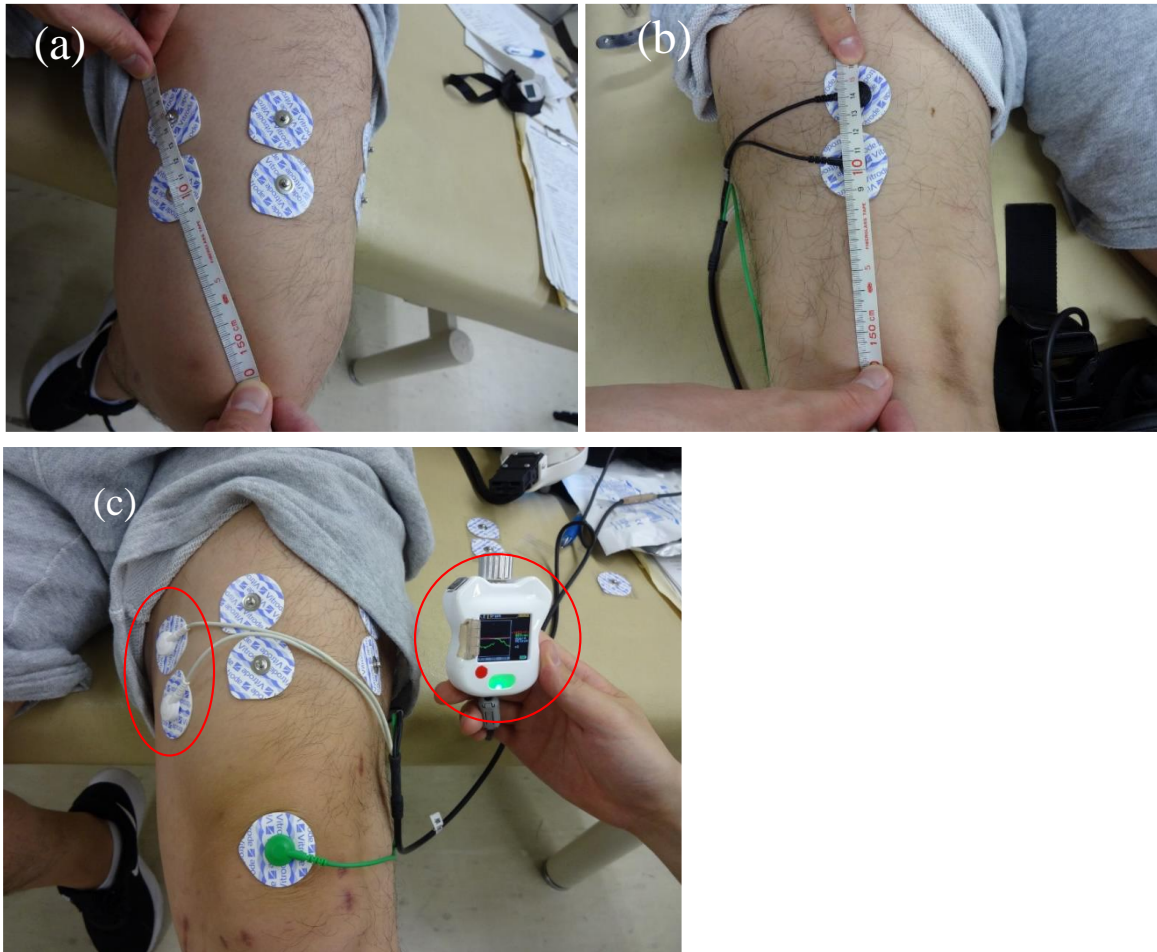


図 6. HAL 生体電極貼付位置と選択方法

(a)伸展筋 (VM, RF, VL), (b)屈曲筋 (BF, ST), (c)生体電極からの筋電位の波形チェック



## 2.6.2. 本研究プロトコル

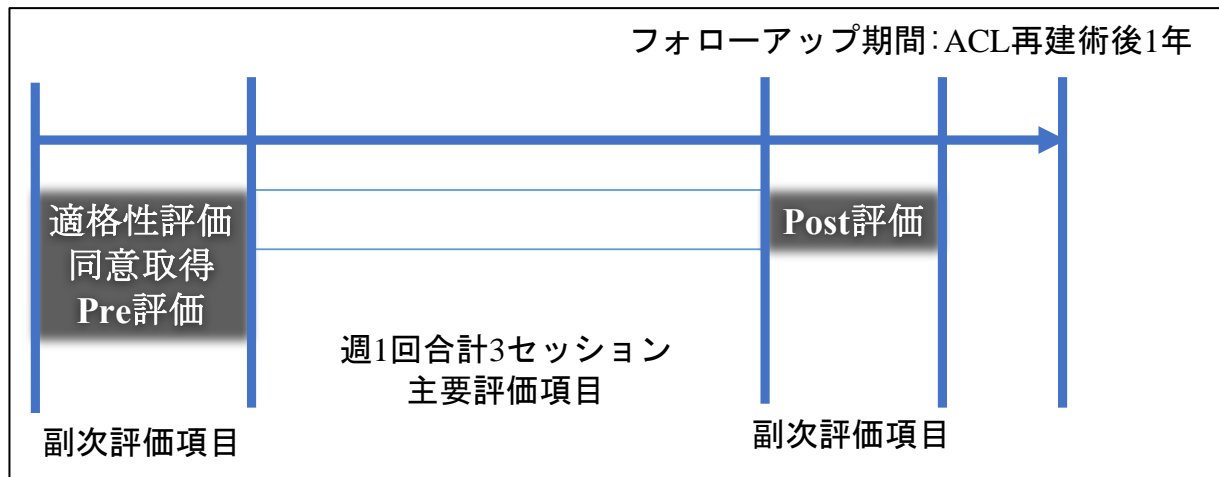


図 7. 本研究プロトコル

図 7 に本研究のプロトコルの概要を示す。

**HAL トレーニング指示:** 理学療法士が患者に口頭で「自身の膝運動と HAL のアシストが同等に感じられる, スムーズな運動」という指示を与え, 事前運動を行いつつ, アシスト量を適宜調整した(最終伸展/屈曲時だけでなく運動全体でアシストを感じられるもの)。

**HAL 実施肢位:** 伸展トレーニング時は, プラットフォーム上端坐位で実施。 屈曲トレーニング時は, プラットフォーム上復臥位で実施した(図 8)。

**HAL トレーニング:** 伸展→屈曲の順番で実施。 10 回を 1 セットとし, 1 セット実施後 5-10 秒程度休憩し合計 5 セット実施した。

**HAL 詳細設定:**

- トルクリミット: 50%で統一
- モード: 伸展時 Auto flexion, 屈曲時 Auto extention
- バランス: 伸展時 伸展 100-屈曲 40, 屈曲時 伸展 40-屈曲 100
- アシスト量: 伸展時 40-60, 屈曲時 10-15

**通常リハビリテーション:** HAL 介入日以外で実施した。

**Control 群トレーニング内容:** HAL 群と同様の課題(伸展→屈曲の順番で実施。 10 回を 1 セットとし, 1 セット実施後 5-10 秒程度休憩し合計 5 セット)を HAL 未装着で実施した。

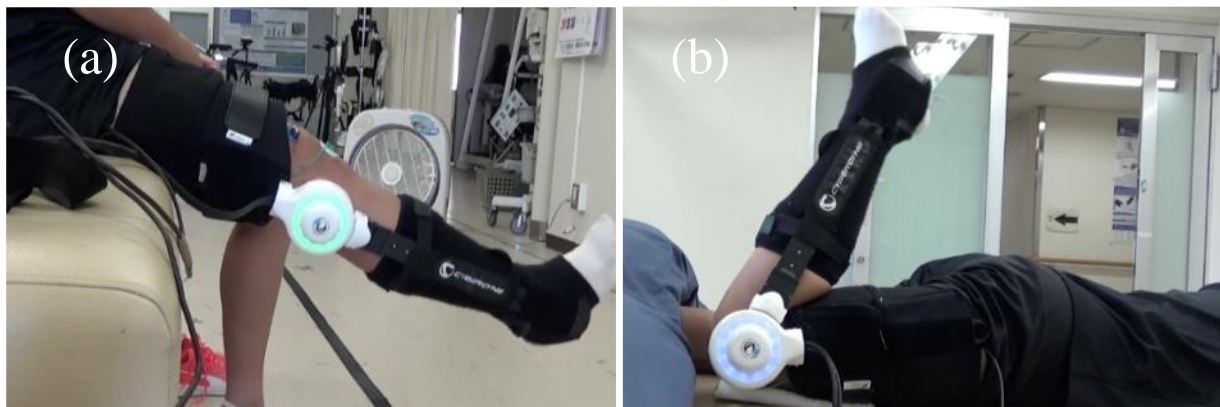


図 8. HAL 実施方法

(a) 単関節 HAL を用いた膝伸展トレーニング, (b)単関節 HAL を用いた膝屈曲トレーニング

(b)



- バイタルチェック
- 電極貼付, HAL装着, セッティング
- ウォーミングアップ
- 膝関節痛評価 (VAS;HAL実施前)
- **膝関節伸展トレーニング**
- 膝関節痛評価 (VAS; 伸展時HAL)
- **膝関節屈曲トレーニング**
- 膝関節痛評価 (VAS; 屈曲時HAL)
- 電極剥離, HAL脱却
- 膝関節痛評価 (VAS;HAL実施後)
- バイタルチェック

図 9. HAL セッションの一連の流れ

HAL 装着・トレーニング・脱着すべてを含め 40-50 分で実施した (図 9)。

## 2.7. 統計解析

- HAL 群と Control 群の患者特性と各群の有意差を、Fisher の正確確立法と独立したサンプルの t 検定を使用して比較を行なった。
- 主要評価項目であるバイタルサイン(血圧・脈拍数・呼吸数・SpO2)、VAS は全てのセッションで記録し、全てのセッションの合計の平均と標準偏差を求めた。
- 副次評価項目である等速性膝筋力は、ピークトルク/体重(Nm/kg)結果から算出した LSI を使用し、Pre-Post 評価間の結果の比較を HAL 群と Control 群共に、対応のある t 検定を用いて、下記の項目の比較を行った。
  - ✓ 等速性膝伸展・屈曲筋力(角速度: 60・180・300deg/sec)
  - ✓ ハムストリング/大腿四頭筋比(H-Q 比率)
- さらに Pre-Post 間の変化率を以下の算出式より求めた; 変化率(%)=(Post 値-Pre 値)/Pre 値×100
- 各測定における HAL 群と Control 群間の差の評価を、Pre 評価値、Post 評価値それぞれ独立したサンプルの t 検定を使用して比較を行なった。さらに Pre-Post 評価間と群間における各角速度の結果を、二元配置分散分析を使用し、反復測定因子の主効果または交互作用が有意水準(p<0.05)を満たすかどうかを検定した。
- また、他の副次評価項目である ROM, Tegner Activity Scale, Lysholm Knee Questionnaire スコアの Pre-Post 評価間の結果の比較を HAL 群と Control 群共に、対応のある t 検定を用いて比較を行った。
- G\*Power software (latest version 3.1.9.7)を用い LSI, ROM, Tegner Activity Scale, Lysholm Knee Questionnaire スコアの Cohen の d における効果量を算出した。
- 統計ソフトは、IBM SPSS Statistics 24 ソフトウェア (IBM Corp, Armonk, NY, USA) を使用し、統計学的有意差は p<0.05 とした。

サンプルサイズに関しては、今回は探索的研究であり、結果で得られた LSI の変化率データ (mean1: -7, mean2: 15,  $\sigma$ =15) を参考に効果量を算出し、Power=0.8, 対象者の比率を 1:2 と設定し、G\*Power を用いてサンプルサイズを算出したところ、7名と13名となった。

## 2.8. 結果

図 10 に本研究の介入フローチャートを示す。研究期間中に当院で ACL 再建術を受けた 57 例から，除外基準に抵触した 30 例を除外し，HAL 群 18 例，Control 群 9 例を対象とした。表 1 に各群の患者特性の内訳を示す。

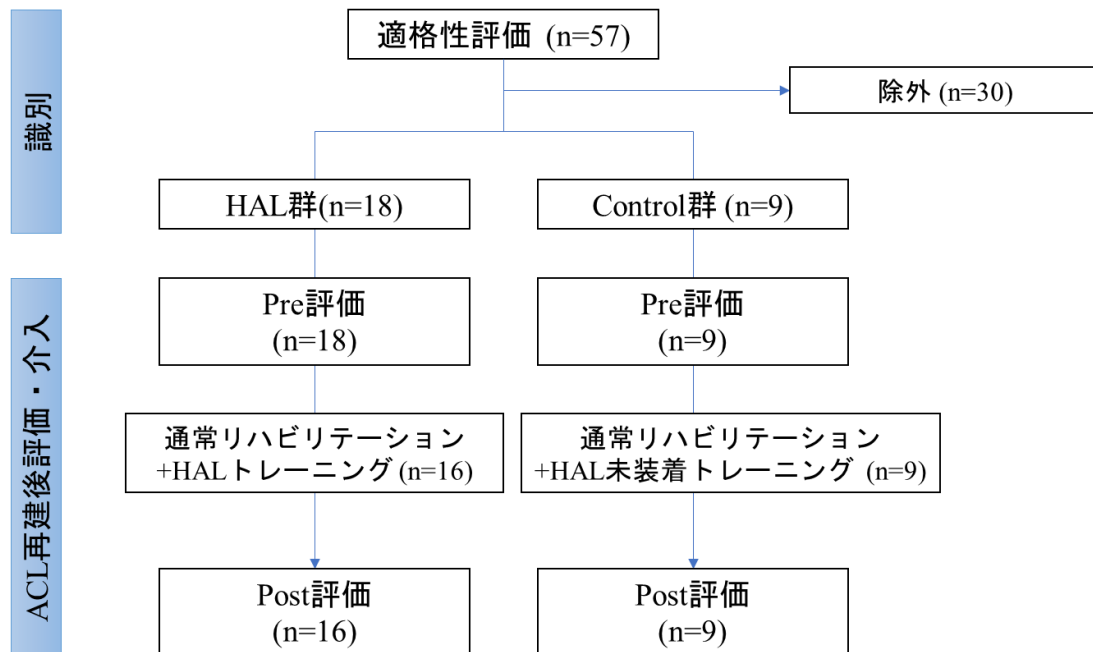


図 10. 本研究介入フローチャート結果

表 1. 患者内訳結果

	HAL 群 (n=18)	Control 群 (n=9)	p 値
年齢 (year)	23.4±7.0	20.2±1.7	0.202
性別 (men/women)	10/8	3/6	0.411
身長 (cm)	168.0±8.9	162.7±10.0	0.205
体重 (kg)	66.7±13.0	64.9±10.7	0.588
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.5±3.5	24.6±4.2	0.655
再健側 (right/left)	6/12	4/5	0.671
採取腱 (Single-bundle/double-bundle)	16/2	9/0	0.520
競技レベル (Competitive/ Recreational)	9/9	8/1	0.088

### 2.8.1. HAL 群介入結果

HAL 群 18 例中 16 例の介入を完遂した。

#### 中途脱落者 2 例

##### 中途脱落者詳細

- A) 被験者が途中でコロナ感染となったため、HAL1 回目介入後中止となった。
- B) 本研究介入前から膝外側腱部分（腓骨頭付近）に違和感があり、HAL 1 回目終了後大事をとって中止したいと、後日本人より申し出あり。HAL による悪化は本人否定される。

#### 再断裂患者 1 例

##### 再断裂者詳細

HAL 終了後 4 か月で再建靭帯側を再断裂。車を降りた際に膝を捻じって再断裂した。

## 2.8.2. HAL 群主要評価項目結果

HAL 介入を実施した 18 例×3 セッション分の各種バイタルサインの平均と標準偏差を算出(うち中途脱落者 2 例は 1 セッション分のみ)した。基準値<sup>40-41)</sup>から大きく逸脱した所見は認めなかった(図 11)。

その他の有害事象である手術創の問題, 治癒障害の有無, 介入前後での膝関節痛の変化, 単関節 HAL の不具合(機器の破損及び原因不明のエラー等)も全例で認めなかった。

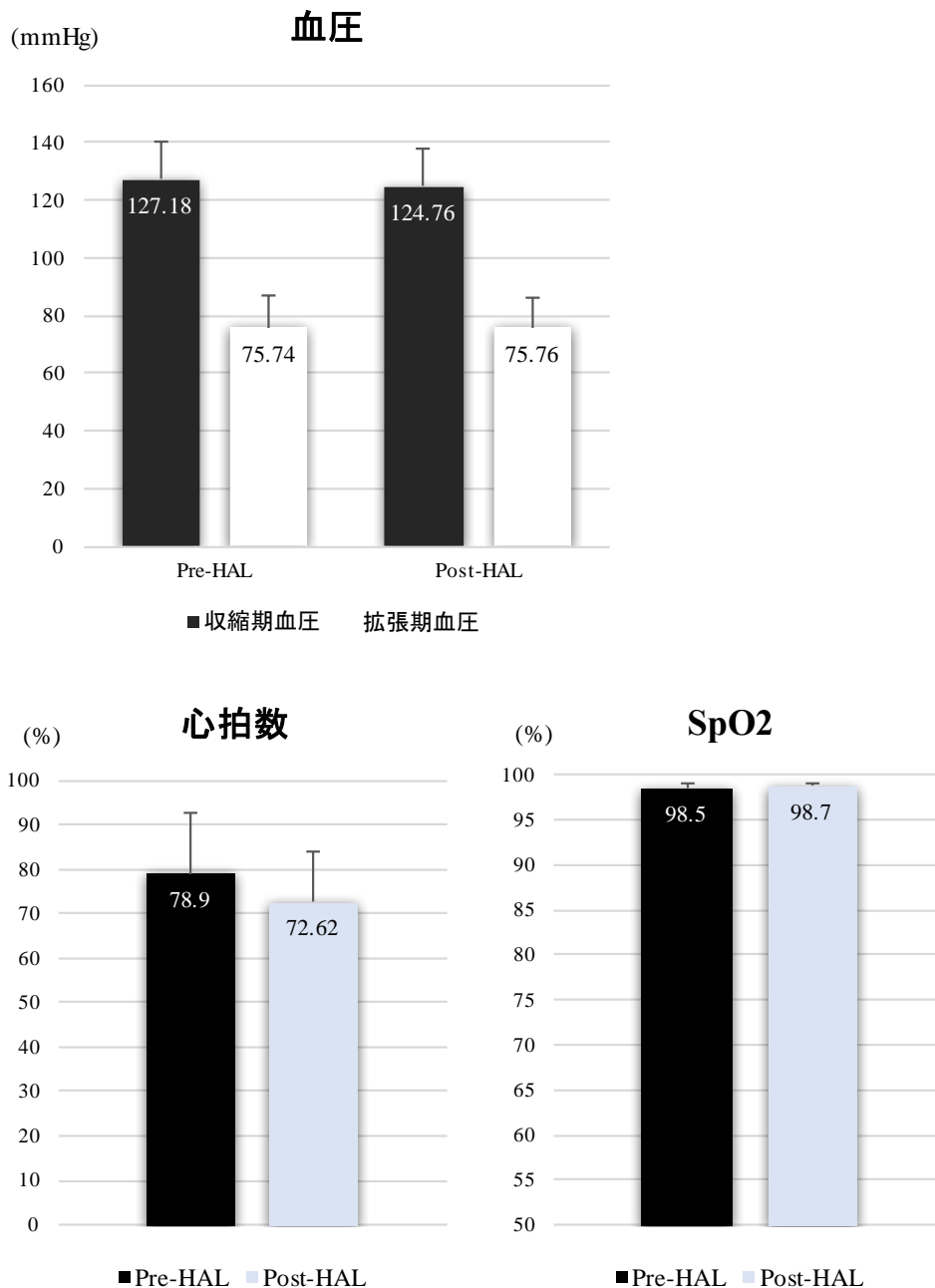


図 11. HAL 介入前後の各種バイタルサイン結果

### 2.8.3. 副次評価項目結果

HAL 群と Control 群の等速性膝筋力の, Pre-Post 評価間の結果を図 12, 13 に示す。HAL 群は伸展筋力結果で全ての角速度で統計学的有意差を認めた(図 12a)。屈曲筋力は角速度 60deg/s と 300deg/s で統計学的有意差を認めた(図 12b)。一方で Control 群は, 伸展筋力, 屈曲筋力ともに全ての角速度で統計学的有意差を認めなかった(図 13a,b)。加えて H-Q 比率の結果は, 両群で統計学的有意差を認めなかった(図 14a,b)。

Pre 評価値, Post 評価値, 変化率, H-Q 比率結果における HAL 群と Control 群間の差の評価結果を, 表 2 に示す。統計学的有意差を認めたのは, 屈曲筋力の変化率 300deg/s ( $p=0.023$ )と, Post 値の H-Q 比率 300deg/s( $p=0.043$ )であった。また統計学的有意差を認めなかったものの, Post 値の屈曲筋力間に  $p$  値:0.052, 大きい効果量(0.865)の結果を認め, 伸展筋力の変化率 300deg/s にて  $p$  値:0.098, 大きい効果量(0.728)を認めた。

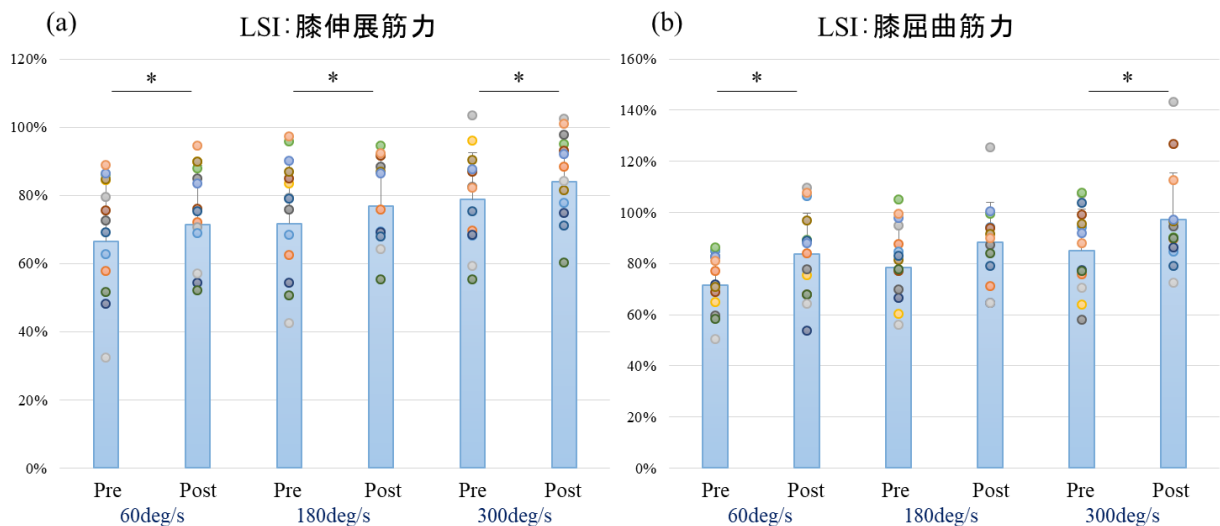


図 12. HAL 群の Pre-Post 間の膝伸展筋力(a)および屈曲筋力(b)LSI 結果

\*  $p < 0.05$

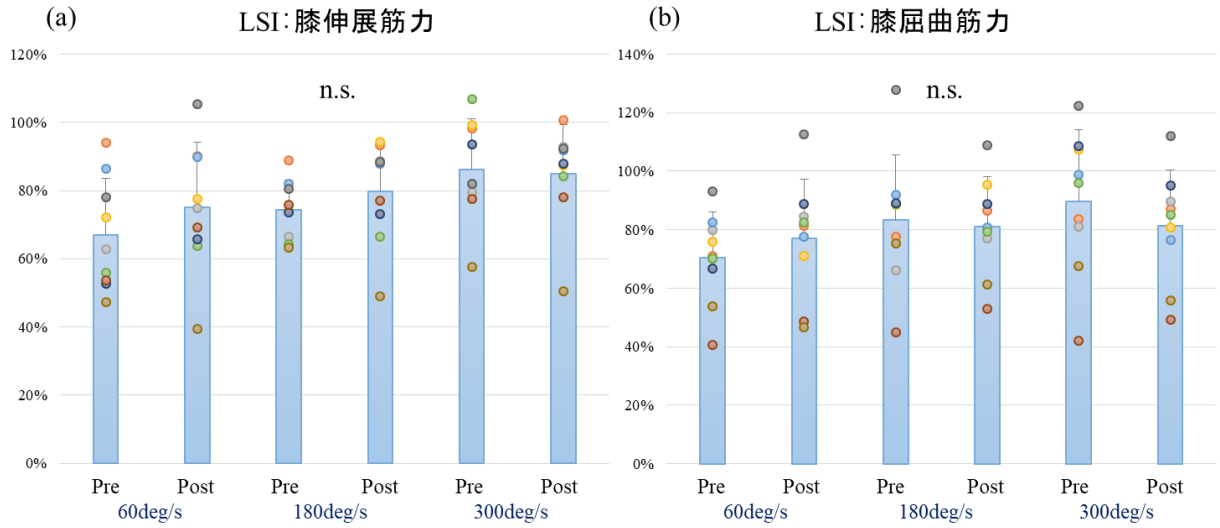


図 13. Control 群の Pre-Post 間の膝伸展筋力(a)および屈曲筋力(b) LSI 結果

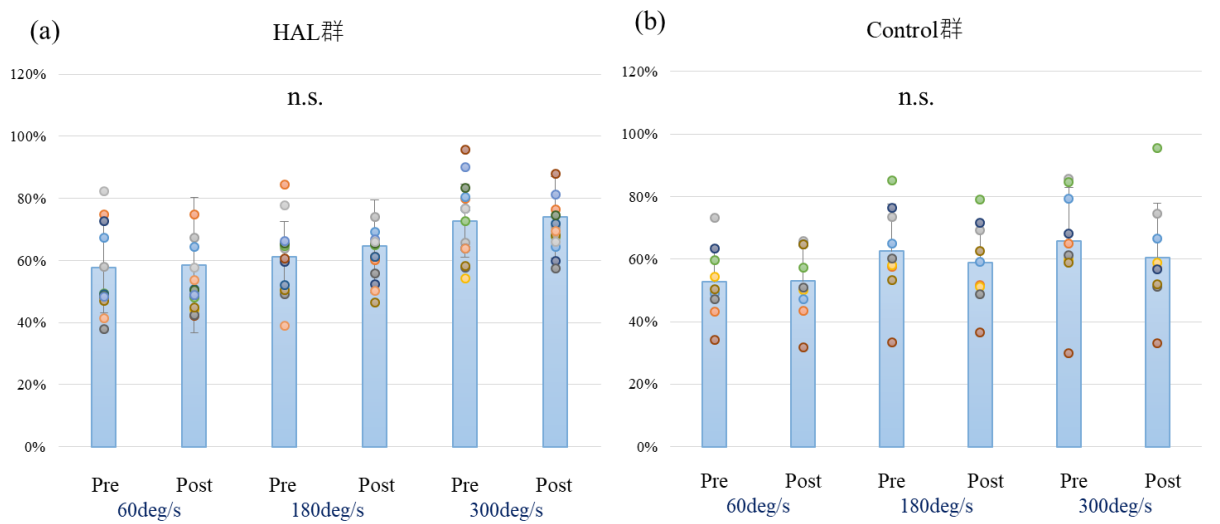


図 14. HAL 群(a), Control 群(b)の Pre-Post 間の H-Q 比率結果



表 2. HAL 群と Control 群間の各結果比較 (Pre 評価値, Post 評価値, 変化率, H-Q 比率)

LSI (%)		HAL 群		Control 群		p 値	効果量 (d)	検出力
		mean	SD	mean	SD			
Pre-伸展筋力	60deg/s	66.6	18.8	67.1	16.5	0.951	0.026	0.050
	180deg/s	71.7	18.9	74.4	8.6	0.635	0.166	0.066
	300deg/s	78.8	13.6	86.3	14.9	0.215	0.532	0.232
Pre-屈曲筋力	60deg/s	71.7	12.0	70.4	15.7	0.638	0.092	0.055
	180deg/s	78.3	17.1	83.3	22.4	0.479	0.263	0.093
	300deg/s	85.2	16.2	89.8	24.3	0.155	0.237	0.085
Post-伸展筋力	60deg/s	71.5	17.4	75.1	19.0	0.638	0.199	0.074
	180deg/s	76.7	14.2	79.8	14.9	0.621	0.212	0.078
	300deg/s	84.1	13.6	85.0	14.4	0.871	0.069	0.053
Post-屈曲筋力	60deg/s	83.6	16.2	77.1	20.2	0.388	0.367	0.135
	180deg/s	88.2	15.7	81.2	16.9	0.315	0.433	0.169
	300deg/s	97.3	18.2	81.3	19.2	0.052	0.865	0.512
変化率 LSI (%)								
伸展筋力	60deg/s	9.98	19.96	12.41	16.50	0.759	0.129	0.060
	180deg/s	12.15	19.59	7.08	15.98	0.519	0.276	0.097
	300deg/s	9.16	14.06	-0.83	13.06	0.098	0.728	0.388
屈曲筋力	60deg/s	17.58	18.29	9.53	15.43	0.277	0.464	0.187
	180deg/s	15.44	34.32	-0.39	14.12	0.204	0.552	0.246
	300deg/s	15.07	24.68	-7.21	14.79	0.023*	1.031	0.659
H/Q 比率 (%)								
Pre-評価	60deg/s	57.8	14.5	52.7	11.6	0.383	0.370	0.136
	180deg/s	61.2	11.2	62.5	15.1	0.812	0.100	0.056
	300deg/s	72.4	11.8	68.8	17.1	0.244	0.499	0.209
Post-評価	60deg/s	58.6	21.8	52.9	11.4	0.478	0.301	0.107
	180deg/s	64.5	14.9	58.9	13.2	0.358	0.396	0.149
	300deg/s	74.0	13.1	60.5	17.3	0.043*	0.905	0.548

\* p<0.05

図 15, 16 に HAL 群, Control 群の膝筋力 LSI 二元配置分散分析結果を示す。図 15(a-c)に各角速度別の膝伸展筋力 LSI 結果を示す。全ての角速度で、統計学的有意差を主効果または交互作用で認めなかった。図 16(a-c)に各角速度別の膝屈曲筋力 LSI 結果を示す。300deg/s で有意確率 0.014 の交互作用を認め、群間と Pre-Post 評価間に交互作用が存在することが示された。

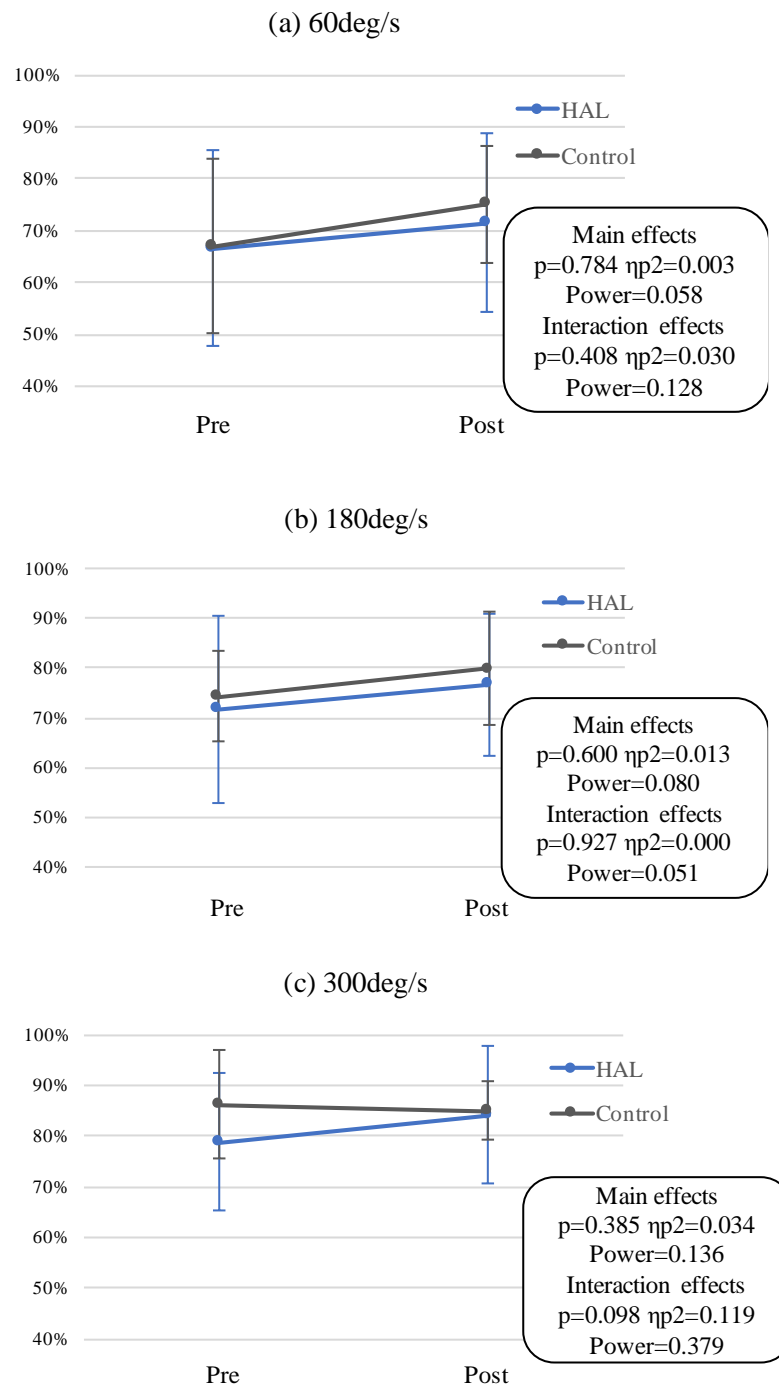


図 15. HAL 群, Control 群の膝伸展筋力 LSI 二元配置分散分析結果  
 (a) 伸展筋力 60deg/s, (b) 伸展筋力 180deg/s, (c) 伸展筋力 300deg/s

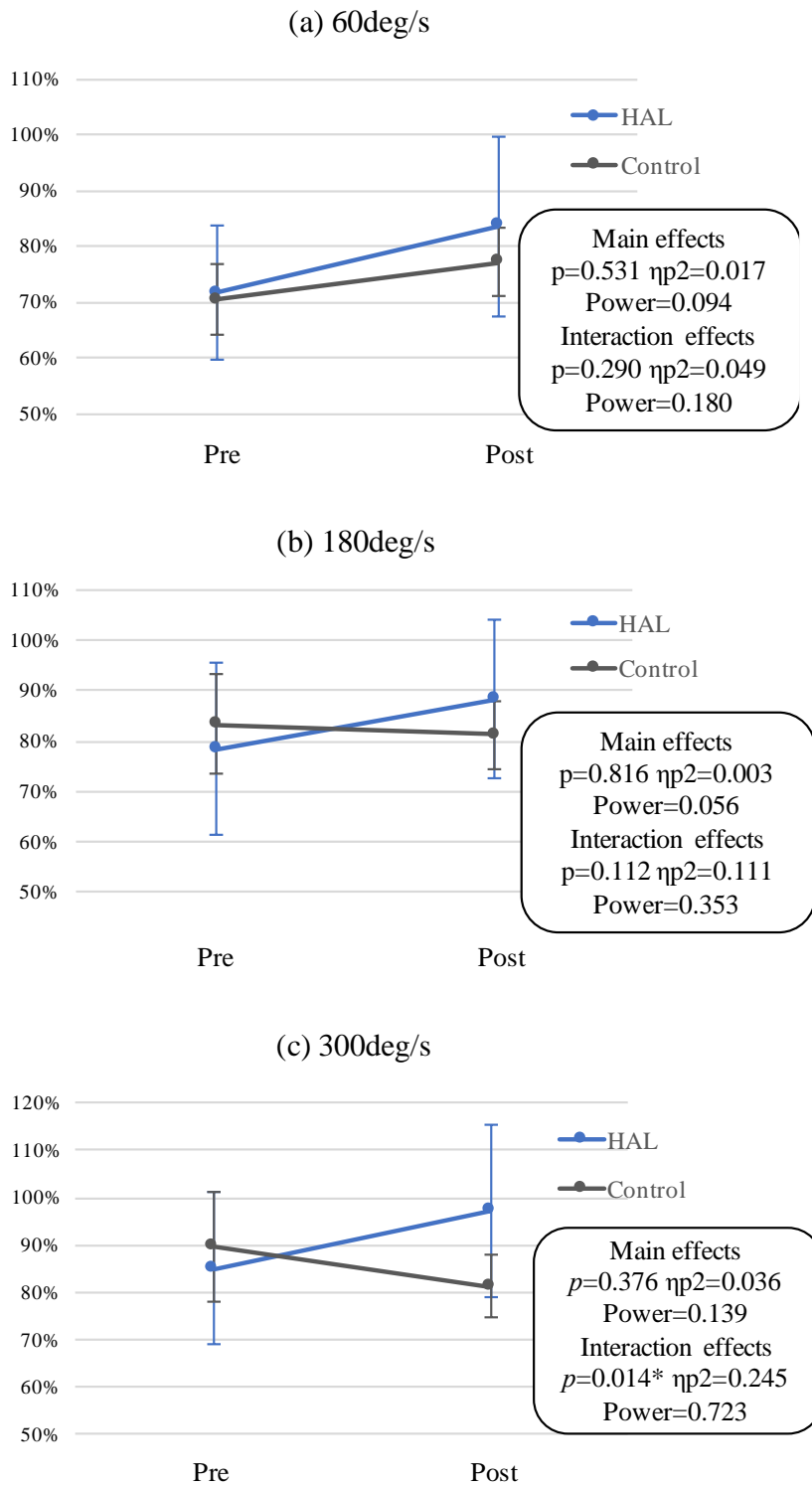


図 16. HAL 群, Control 群の膝屈曲筋力 LSI 二元配置分散分析結果  
 (a)屈曲筋力 60deg/s, (b)屈曲筋力 180deg/s, (c)屈曲筋力 300deg/s  
 \*  $p<0.05$

Pre-Post 評価間における HAL 群と Control 群間の差のその他副次評価結果を、表 3 に示す。膝関節の靭帯障害の有無を評価する Pivot shift test, Lachman's test は両群で Pre-Post 評価時全て陰性であった。ROM に関しては、HAL 群で自動・他動ともに Pre-Post 評価の差に統計学的有意差を認めた一方で、Control 群は全ての ROM の結果で統計学的有意差を認めなかった。Tegner Activity Scale, Lysholm Knee Questionnaire スコアの結果については、HAL 群は Tegner Activity Scale で統計学的有意差を認め、両群で Lysholm Knee Questionnaire スコアに Pre-Post 評価の差に統計学的有意差を認めた。

表 3. HAL 群と Control 群間の各結果比較 (ROM, Pivot shift test, Lachman's test, Tegner Activity Scale, Lysholm Knee Questionnaire スコア)

	HAL 群		p 値	効果量 (d)	Control 群		p 値	効果量 (d)	
	Pre	Post			Pre	Post			
自動 ROM (°)	伸展	-5.3±3.5	-1.9±2.8	0.006*	1.644	-6.3±2.6	-5.3±2.0	0.234	0.500
	屈曲	129.3±5.2	133.7±4.5	0.000*	1.288	130.3±12.5	132.0±5.3	0.613	0.202
他動 ROM (°)	伸展	-2.1±2.6	-0.3±1.1	0.000*	1.633	-1.7±2.0	-1.5±2.1	0.793	0.113
	屈曲	134.7±4.5	139.6±4.8	0.011*	0.761	135.8±12.1	138.3±6.4	0.361	0.410
Pivot shift test	-	-			-	-			
Lachman's test	-	-			-	-			
Tegner activity scale score	5.0±0.8	5.7±0.7	0.001*	1.097	5.1±0.7	6.0±1.4	0.111	0.705	
Lysholm knee questionnaire score	68.9±6.6	82.5±10.4	0.003*	0.918	73.1±10.7	83.1±8.7	0.011*	1.361	

\* p<0.05

## 2.9. 考察

ACL 再建後患者に対して単関節 HAL を用いた膝関節訓トレーニングを実施し、その安全性と実行可能性を証明するとともに、膝関節筋力に及ぼす影響を考察することを目的とし、本研究を遂行した。安全性と実行可能性に関しては、HAL 介入期間中の再建靭帯の再損傷は認めなかったが、フォローアップ期間中に再断裂を生じた患者が発生している。また本研究開始前から認めていた膝関節外側部の痛みを伴っていた患者から中止の要請があった。これらの患者は HAL 介入と直接的な因果関係は極めて乏しく、安全性と実行可能性を否定するものではないと考える。

また本研究では、ACL 再建後の HAL 群と対照群を、等速性膝筋力を含む身体的評価の観点から比較した。HAL 群では、全速度におけるピーク伸展トルクと 60deg/s および 300deg/s におけるピーク屈曲トルクの両方において、HAL 後の LSI が有意に上昇した。さらに、HAL トレーニングは、膝 ROM や膝関節機能スコアの結果を有意に改善することがわかり、筋力回復を促進する安全で効果的なリハビリテーション技術である可能性が示唆された。しかしながら、ACL 再建による回復と HAL 介入の効果を明確に区別すること、つまり純粋な HAL 介入効果を、通常リハビリテーションや自然回復効果と鑑別する必要がある。注目すべきは、HAL 群と Control 群の等速性筋力をすべての速度で比較した独立したサンプルの t 検定で、特に 300deg/s のピーク屈曲トルクに大きな効果が認められたことである。同様に、二元配置分散分析では、300deg/s でのピーク屈曲トルクに有意な交互作用が認められた。さらに、300deg/s でのピーク伸展トルクと全ての屈曲トルクにおける LSI の変化率についても、有意な中等度から大きい効果量が観察された。Control 群では LSI の変化は有意ではなく、HAL 群では 180deg/s を除いて有意であった。これらの結果は、グループ別の分析において、HAL 介入の影響を強調するものである。先行研究では、再建靭帯の神経終末は ACL 再建後最低 18 ヶ月で回復することが示唆されており、このことは再建 ACL を刺激した際に体性感覚誘発電位が検出され、損傷側の膝関節位置感覚の改善が観察されたことで実証されている<sup>42-43)</sup>。片肢ホップテストは、ACL 再建後の神経筋機能の脱落に関する客観的な情報を提供すると考えられる<sup>44-45)</sup>。また他の研究では、180deg/s および 300deg/s での等速性伸展筋力および屈曲・伸展比と、ACL 再建後のホップテストの成績とが相関していたことが報告されている<sup>46)</sup>。これらの結果は、バランスと固有感覚に加えて、移植腱の材質といった他の要因が、等速性伸展および屈曲筋力の非対称性に影響を及ぼす可能性があることを示唆している。一般に、ACL 再建後は、移植片の張力の緩み、部分的な移植腱の断裂、滑膜の不十分な被覆、サイクロプスのような病変など、解剖学的な課題が多発する。また半腱様筋腱自家移植腱が組織学的構造に変化するには、通常、術後少なくとも 12 週間かかる<sup>38)</sup>。HAL は、自発的な駆動と外部機器からの正常化された運動補助を組み合わせた技術を利用しており、固有感覚フィードバックループの基盤を作っている可能性がある。これは、相互抑制、 $\gamma$ -運動および  $\alpha$  運動ニューロンを含む脊髄反射経路の障害を有する患者に特に有益であると考

える。反復課題実行と組み合わせられた神経活動は、適切な固有受容フィードバック学習を促進し、回復または再構築する可能性がある<sup>47-48)</sup>。したがって、本研究では、ACL 再建後 18 週目にプロトコルを開始したにもかかわらず、HAL トレーニングは、筋力回復と活動性において潜在的な効果を示した。この効果は、神経筋協調性の改善、筋 stiffness の改善、脊髄反射経路病変への対応によって達成された可能性がある<sup>14-15, 26)</sup>。

第 1 研究の限界は、第 1 に、サンプルサイズが比較的小さかったことと、比較対照試験が非ランダム化のため、バイアスがかかっている可能性があり、得られた知見の一般化可能性を検証するためにさらなる研究が必要であった。第 2 に、本研究は、有効性に関しては主に身体的評価と等速性筋力に集中しており、超音波画像<sup>49)</sup> や表面筋電図<sup>50)</sup>などの電気生理学的検査は含まれていない。このような神経生理学的な視点は、その影響とメカニズムをより包括的に理解するために重要である。そのため今後の研究では、転帰のより確実な分析を行うために、これらの指標を取り入れることを検討すべきである。また本研究の追跡調査期間は比較的短期間であった。この制限を考慮すると、さらなる研究努力は、ACL 再建後 1~2 年にわたる、より長い追跡調査間隔を含むべきである。そのような調査には、筋力やその後の ACL 損傷の発生率などの変数も含むべきであると考えられる。

## 2.10. 第 1 研究小括

- HAL トレーニングは ACL 再建後患者に対して、重篤な有害事象なく安全に実施可能であった。
- HAL トレーニングにより、筋力や関節機能が改善する可能性が示唆された。
- HAL トレーニングは ACL 再建後患者に対して有効な神経筋トレーニングとなりうる可能性が示唆された。

### 第3章. 第2研究：膝前十字靭帯再建術後患者に対する HAL を用いたトレーニングの神経生理学的有効性の検討

#### 3.1. 目的

第1研究では、HAL トレーニングは、神経生理学的機構に作用して筋力改善に寄与した可能性が示唆された。これは主動筋と拮抗筋の相互的な相反抑制への影響や、一時求心性線維や介在ニューロンへの働きかけによる $\alpha$ 運動ニューロンの活動性の変容( $\alpha$ - $\gamma$  連関)に伴うものと推察している。このような $\alpha$ 運動ニューロンの神経筋活性化は、運動単位の動員様式と発射頻度の調整への影響を与える可能性があり、これらの変容に対する HAL 介入の影響を神経生理学的側面から評価を行い、有効性の検討が必要である。HAL トレーニングが主動筋と拮抗筋の相互的な相反抑制へ与える影響についての仮説は、HAL 介入が、膝関節運動時に脊髄運動制御機構に影響を与え、Ia 群線維を介した抑制性介在ニューロンへの働きかけにより、筋の収縮と伸張のスムーズ化を実現している可能性があり、表面筋電計を用いて拮抗関係にある大腿四頭筋とハムストリングスの筋活動の同時収縮指数を用いた協調性を評価することで、仮説に対する検討を行う。また $\alpha$ 運動ニューロンの神経筋活性化による、運動ニューロンの動員様式と発射頻度の調整への影響については、大腿四頭筋とハムストリングスそれぞれの筋活動において、最大筋活動(運動ニューロン動員の発火頻度)、筋反応時間(運動ニューロン動員の反応性)を評価することで HAL トレーニングの影響を検討する。

第2研究の目的は、ACL 再建後患者に対して単関節 HAL を用いた膝関節トレーニングを施行し、表面筋電計を用いて筋活動の動員パターン・協調性及び筋反応性を評価することである。

#### 3.2. 解析対象

##### 3.2.1. 表面筋電計を用いた運動中の共収縮の定量的解析

痙性疾患、小脳性運動失調、パーキンソン病、脊髄損傷など多くの上位運動ニューロン障害では、主動筋のみの運動が必要なとき(相反抑制運動時)、拮抗筋に対する相反抑制機構が崩壊することにより、過剰な共収縮を引き起こす。このような相反抑制機構の崩壊はスムーズな関節運動を制限する<sup>51)</sup>。このような共収縮指数は Co-contraction Index(CCI)と表され、主動筋と拮抗筋の同時収縮の値として多くの研究報告に用いられており、特定の運動課題時に EMG を用いて、この CCI を評価することが一般的である<sup>52-54)</sup>。

第2研究ではまず、この CCI を用いた主動筋と拮抗筋の同時収縮の値を、HAL 介入の直前と直後で計測し、即時的に変容が与えられるかどうかを評価した。

### 3.2.2. 表面筋電計を用いた運動中の筋反応時間・筋出力立ち上がり時間の評価

第1研究、膝前十字靭帯損傷の神経生理学的障害(1.1.3)で述べたように、ACLの障害によって固有感覚障害が誘発され、種々の機能的問題が引き起こされる可能性がある。Lysholmらの報告では、ACLにおける姿勢制御の重大な欠損と反応時間の延長を示し、この反応時間の延長は、同時発生する固有受容障害の影響を受けている可能性があることが示唆されている<sup>55)</sup>。また他の報告では、視覚刺激後の等尺性膝関節伸展中の電気機械的遅延と反応時間が、ACL再建患者において延長されたことが報告され、視覚刺激に対するこの反応時間には、中枢神経系における処理時間間隔が含まれるとし、これは力の生成過程における神経処理の欠陥、あるいは生理的な末梢筋の変化、またはその両方に起因すると考察されている<sup>14)</sup>。上記のように、ACL障害における筋の反応時間を評価することにより、HAL介入が与える固有感覚障害を含む中枢神経系への作用機序の解明の一助になると考えた。そのため、運動中の共収縮に対する定量的評価(3.2.1)に加え、ここではEMGを用いた時間的要素の解析を実施する。

### 3.3. 対象

共収縮の定量的評価：第1研究で対象となったHAL群のうち、7例目以降の9名に対して測定した。これらは研究者が任意に選択し、EMG測定に同意を得た全ての患者を対象とした。表4に患者内訳を提示する。

筋反応時間・筋出力立ち上がり時間の評価：第1研究で対象となったHAL群のうち、5名に対して測定した。本測定の患者は表4に記載されている番号5-9を対象としている。さらに第1研究で対象とされたControl群のうち、4例に対して同様の測定を実施した。表5に患者内訳を提示する。



表 4. 患者内訳結果 (CCI 対象)

Case no	年齢 (year)	性別	身長 (cm)	体重 (kg)	採取腱	競技レベル
1	20	Female	162	56.6	Double-bundle	Competitive
2	25	Male	176.3	77.4	Single-bundle	Competitive
3	21	Male	178.3	68.0	Double-bundle	Recreational
4	19	Female	155.0	58.4	Single-bundle	Competitive
5	18	Female	151.0	43.2	Single-bundle	Recreational
6	19	Male	184.6	66.2	Single-bundle	Recreational
7	21	Female	165.0	61.9	Single-bundle	Competitive
8	27	Male	172.0	97.0	Single-bundle	Recreational
9	17	Male	169.0	64.0	Single-bundle	Competitive

表 5. 患者内訳結果 (筋反応時間・筋出力立ち上がり時間対象)

	HAL 群 (n=5)	Control 群 (n=4)
年齢 (year)	20.4±4.0	21.3±1.3
性別 (men/women)	3/2	1/3
身長 (cm)	168.3±12.1	159.3±14.0
体重 (kg)	66.5±19.4	63.8±10.6
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.3±5.6	25.3±4.8
再健側 (right/left)	1/4	2/2
採取腱 (Single-bundle/double-bundle)	5/0	4/0
競技レベル (Competitive/ Recreational)	2/3	2/2

### 3.4. 方法

EMG 測定装置は Noraxon 社製（酒井医療株）表面筋電図，クリニカル DTS EMG(Noraxon, Scottsdale, AZ, USA)を用いて計測した。電極は Ag-AgCl ブルーセンサー(直径 1cm)を使用し，2つのセンサーの中心から中心までの距離を 30mm として測定筋に貼付した。事前に皮膚インピーダンスを減らすためアルコールで処理を行った。測定対象筋とブルーセンサーの付着位置の規定は the SENIAM recommendations を基準に付着した<sup>56)</sup>。内側大腿筋群は大腿前面内側の VM と，大腿後面内側の ST を対象とし，外側大腿筋群は大腿前面外側の VL と，大腿後面外側の BF を対象とした。CCI は内側大腿筋群と外側大腿筋群それぞれを解析対象とし，内側大腿筋群は大腿前面内側の VM と，大腿後面内側の ST と設定した。外側大腿筋群は大腿前面外側の VL と，大腿後面外側の BF と設定した。筋反応時間・筋出力立ち上がり時間の評価は，伸展運動時は VM, VL, 屈曲運動時は ST, BF を対象とした。

#### 3.4.1. 測定プロトコル

CCI の評価は，HAL によって即時的に変容が与えられるかどうかを評価するために，HAL 介入の直前(Pre-HAL)と直後(Post-HAL)で運動課題を与え，その運動課題中の CCI を解析した。図 18 は EMG 測定のプロトコルを表したものである。

筋反応時間・筋出力立ち上がり時間の評価に関しても，図 18 に示す EMG 測定プロトコルと同様に実施した。Control 群に関しては HAL 群と同様の運動課題(伸展→屈曲の順番で実施。10 回を 1 セットとし，1 セット実施後 5-10 秒程度休憩し合計 5 セット)を HAL 未装着で実施した。

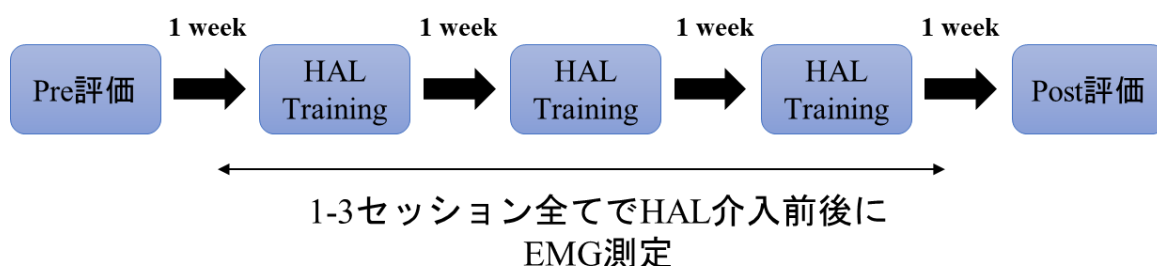


図 17. EMG 測定プロトコル

1-3 セッション全ての HAL 介入の直前 (Pre-HAL) と直後 (Post-HAL) で運動課題を与え，その運動課題中の CCI，筋反応時間，筋出力立ち上がり時間を解析した。

### 3.4.2. 運動課題方法

CCIの運動課題方法は図8のHALトレーニング方法と同様の設定とし、HALを装着しない状態で膝関節運動を実施した。膝伸展運動時は、プラットフォーム上端坐位で実施。膝屈曲運動時は、プラットフォーム上復臥位で実施した。回数は伸展と屈曲それぞれ20回ずつ実施した。運動課題時の関節運動の角速度規定については、統一した速度規定は設けず、「スムーズに膝を曲げ伸ばしできる快適な速度」を全ての被験者に口頭で指示した。

筋反応時間・筋出力立ち上がり時間の運動課題方法は、本研究で使用しているクリニカルDTS EMGに内蔵されているBEEP音を合図に、膝関節の伸展と屈曲運動を実施させた。指示の内容は、「今からランダムで3回電子音を鳴らします。音がなったらできるだけ素早く膝を伸ばす、または曲げてください」と説明した。運動課題中の姿勢は、図8のHAL介入方法と同様の設定とし、HALを装着しない状態で運動を実施した。

### 3.4.3. 解析方法

CCIの計算は、得られたEMGの結果から、波形を全波整流した後に解析を行った。図19にCCIの計算式を示す。ここで、LEMGは活動性の低い筋のEMG信号の正規化された大きさであり、HEMGは活動性の高い筋のEMG信号の正規化された大きさである。運動課題が伸展時と屈曲時に、それぞれ内側大腿筋群と外側大腿筋群の平均振幅から求めた。運動課題中の膝伸展屈曲運動20回のうち、前後の5回を除く10回の運動を解析対象として採用した。10回の運動全ての区間にマーカーを使用して区切り、10回分の平均活動量レポートをかけて平均振幅を算出した。その際に時間軸を100%として時間正規化も行った。区間の設定は、伸展運動は膝関節90度屈曲位をスタートポジションとし、運動開始時点から完全伸展を経由し、再度膝関節90度に戻った時点までを1区間とした。一方で屈曲運動は膝関節10-15度屈曲位をスタートポジションとし、運動開始時点から完全屈曲を経由し、再度膝関節10-15度屈曲位に戻った時点までを1区間とした。伸展と屈曲それぞれの10回分の平均振幅から、時間正規化された0-100%の各時点で平均CCIを計算した。

筋反応時間・筋出力立ち上がり時間の計算は、得られたEMGの結果から、波形を全波整流した後に解析を行った。図20にタイムプロット例を示す。Beep音から筋反応時間の開始時間は、ベースラインより $\pm 2SD$ と定義し、ここからEMG上の最大筋活動(最大振幅)までの時間をピーク時間と定義した<sup>57)</sup>。解析対象は、大腿四頭筋のVMとVL、ハムストリングスのSTとBFの4筋とした。全例の3回実施したBeep音に対する運動課題の2回目を解析対象とした。

#### 3.4.4. クリニカル DTS EMG のパラメーター，スペック内容

周波数帯域：10Hz-500Hz

サンプリング周波数：1500Hz

整流・平滑化：RMS100ms

正規化：事前に最大随意筋力を測定 (%MVC) し，整流・平滑化後に，対象筋全ての正規化を行った。

ソフトウェア：Noraxon 社製，MyoResearch3

#### 3.4.5. 統計解析

1-3セッション全ての HAL 介入の Pre-HAL と Post-HAL の CCI，筋反応時間，ピーク時間の変化の差を，対応のある t 検定を用いて比較を行った。Control 群に関しても，Pre と Post 評価の筋反応時間，ピーク時間の変化の差を，対応のある t 検定を用いて比較を行った。また HAL 群，Control 群全ての項目で Cohen の d における効果量を算出した。また第 1 研究で示された筋力結果に CCI の結果が影響しているかを検証するために，個体差を含む一般化線形型混合モデルを使用して解析を行った。なお対象とした筋力結果は，二元配置分散分析結果で最も Control 群との差が大きかった 300deg/s の伸展と屈曲筋力とした。Cohen の d における効果量算出には，G\*Power software (latest version 3.1.9.7) を用いた。統計ソフトは，IBM SPSS Statistics 24 ソフトウェア (IBM Corp, Armonk, NY, USA) を使用し，統計学的有意差は  $p < 0.05$  とした。

$$CCI = \frac{LEMG}{HEMG} (LEMG + HEMG)$$

図 18. CCI 計算式

ここで，LEMG は活動性の低い筋の EMG 信号の正規化された大きさであり，HEMG は活動性の高い筋の EMG 信号の正規化された大きさである。

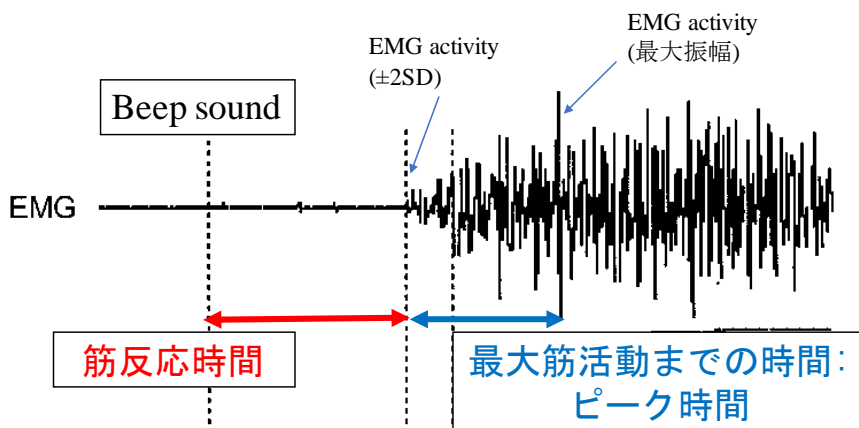


図 19. 刺激(Beep 音)の合図から EMG 信号の開始までのタイムプロット  
筋反応時間の開始時間は、ベースラインより $\pm 2SD$ と定義し、ここから EMG 上の最大筋活動(最大振幅)までの時間をピーク時間と定義した。

### 3.5. 結果

図 21 a に伸展動作課題における、1-3 セッション全ての Pre-HAL と Post-HAL の CCI の変化の差を提示する。外側大腿筋群の 1 セッション時を除き、全ての項目で即時的に CCI が減少する傾向を示したが、統計学的有意差は認めなかった。一方で、効果量は 3 セッション時の内側大腿筋群を除いて小～中等度の結果を得た(表 6)。

図 21 b は屈曲動作課題における、1-3 セッション全ての Pre-HAL と Post-HAL の CCI の変化の差を示したものである。外側大腿筋群の 2 と 3 セッション時を除き、即時的に CCI が上昇する傾向を示したが、伸展動作課題時と同様に統計学的有意差は認めなかった。効果量に関しては上昇したセッション全てで小～中等度の結果を得た(表 6)。

表 7 に一般化線形型混合モデル(CCI/伸展筋力 300deg/s)の結果を示す。Model1-3 において、伸展時 CCI(外側筋群)のセッション 3 時の Post-HAL、年齢、性別、競技レベル、体重に統計学的有意差を認めた。

表 8 に一般化線形型混合モデル(CCI/屈曲筋力 300deg/s)の結果を示す。Model1-2 において、屈曲時 CCI(内側筋群)のセッション 3 時の Post-HAL、Model1-3 において、屈曲時 CCI(内側筋群)のセッション 3 時の Pre-Post 評価間結果に統計学的有意差を認めた。モデル適合度に関しては、補正 AICc, BIC が低い結果が良好とし、左側より良好な適合度の結果順に表示した。

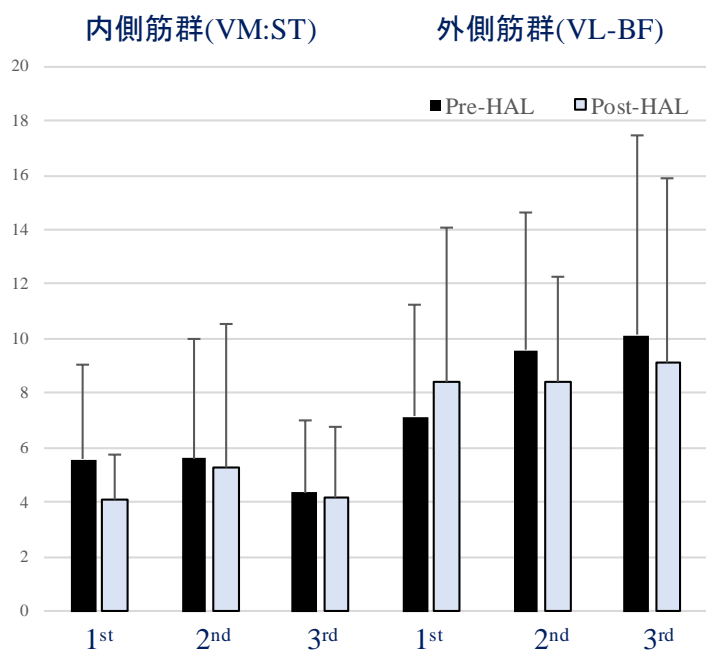


図 20 a. 伸展動作課題における，1-3セッション時の HAL 介入直前(Pre-HAL)と直後(Post-HAL)の CCI の変化の差

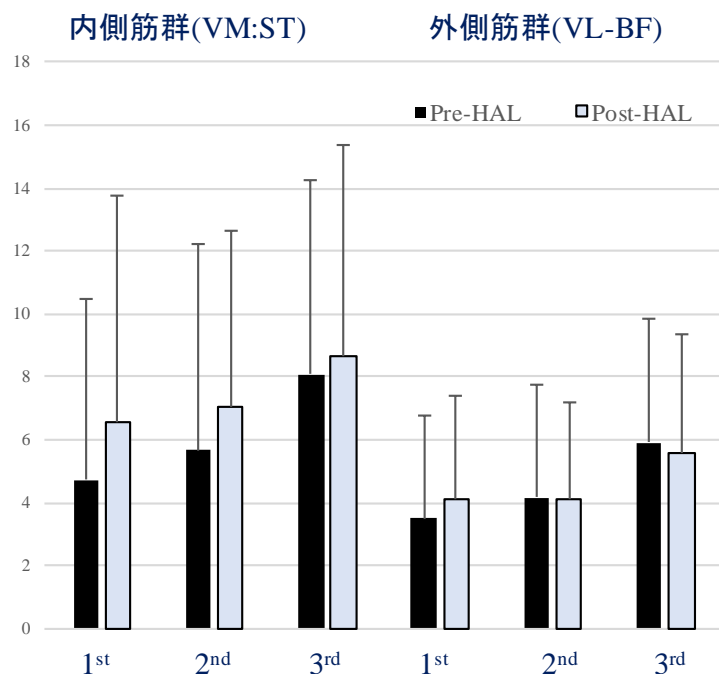


図 20 b. 屈曲動作課題における，1-3セッション時の HAL 介入直前(Pre-HAL)と直後(Post-HAL)の CCI の変化の差

表 6. 1-3 セッション時の HAL 介入直前 (Pre-HAL) と直後 (Post-HAL) の CCI の変化の差の結果

		HAL session 1		HAL session 2		HAL session 3	
		伸展	屈曲	伸展	屈曲	伸展	屈曲
内側筋群 (VM:ST)	Pre-HAL	5.6±3.5	4.7±5.7	5.6±4.4	5.7±6.6	4.3±2.7	8.1±6.2
	Post-HAL	4.1±1.7	6.6±7.2	5.3±5.3	7.1±5.6	4.2±2.5	8.6±6.8
	p 値	0.177	0.103	0.561	0.276	0.814	0.536
	効果量(d)	0.494	0.614	0.202	0.390	0.081	0.216
外側筋群 (VL:BF)	Pre-HAL	7.2±4.1	3.5±3.3	9.6±5.1	4.2±3.6	10.1±7.3	5.9±3.9
	Post-HAL	8.4±5.7	4.1±3.3	8.4±3.9	4.1±3.0	9.2±6.8	5.6±3.7
	p 値	0.161	0.188	0.621	0.961	0.203	0.463
	効果量(d)	0.515	0.480	0.171	0.017	0.462	0.257

表 7. 一般化線形型混合モデル: CCI/伸展筋力 300deg/s 結果

	Model 1		Model 2		Model 3	
	T 値	p 値	T 値	p 値	T 値	p 値
伸展時 CCI(内側筋群) Session3 Post-HAL	0.124	0.904	-0.176	0.864	0.157	0.88
伸展時 CCI(外側筋群) Session3 Post-HAL	-3.071	0.015*	-3.152	0.014*	-3.151	0.016*
屈曲時 CCI(内側筋群) Session3 Post-HAL	1.228	0.254	1.556	0.158	0.793	0.454
屈曲時 CCI(外側筋群) Session3 Post-HAL	-1.411	0.196	-1.292	0.232	-0.139	0.893
年齢	3.911	0.004*	3.660	0.006*	3.64	0.008*
性別	5.256	0.001*	4.727	0.001*	4.299	0.004*
Competitive level	-4.188	0.003*	-3.824	0.005*	-3.429	0.011*
体重	-4.965	0.001*	-4.511	0.002*	-4.407	0.003*
伸展時 CCI(外側筋群) Session3 Pre-Post-HAL	-1.334	0.219				
屈曲時 CCI(内側筋群) Session3 Pre-Post-HAL			-0.580	0.578	-0.765	0.469
モデル適合度						
補正 AICc	23.979		24.933		33.312	
BIC	21.738		22.692		30.203	

AICc: Akaike's Information Criterion Corrected; BIC: Schwarz's Bayesian Information Criterion

\* p<0.05



表 8. 一般化線形型混合モデル: CCI/屈曲筋力 300deg/s 結果

	Model 1		Model 2		Model 3	
	T 値	p 値	T 値	p 値	T 値	p 値
伸展時 CCI(内側筋群) Session3 Post-HAL	-1.355	0.209	-0.712	0.494	-0.802	0.449
伸展時 CCI(外側筋群) Session3 Post-HAL	-1.046	0.351	-1.196	0.295	-1.157	0.329
屈曲時 CCI(内側筋群) Session3 Post-HAL	2.103	0.065	2.370	0.042*	2.161	0.064
屈曲時 CCI(外側筋群) Session3 Post-HAL	-1.288	0.239	-1.521	0.170	-1.276	0.248
年齢					0.391	0.711
採取腱	-1.857	0.126	-1.992	0.107	-1.838	0.155
体重			-1.116	0.316	-0.916	0.426
屈曲時 CCI(内側筋群) Session3 Pre-Post-HAL	-2.640	0.025*	-2.667	0.025*	-2.32	0.047*
モデル適合度						
AICc	18.668		26.858		31.508	
BIC	17.964		25.749		29.902	

AICc: Akaike's Information Criterion Corrected; BIC: Schwarz's Bayesian Information Criterion

\* p<0.05

表 9 に全ての HAL 群と Control 群の全ての対象筋の反応時間とピーク時間の結果を提示する。また図 22 には HAL 群の各対象筋の結果を示す。図 22 a は VM の、1-3 セッション全ての Pre-HAL と Post-HAL の筋反応時間とピーク時間の変化の差の結果である。統計学的有意差は認めなかったが、効果量は全ての結果で小～大きい結果となり、反応時間はセッション 2 で大きい効果量を認め ( $d=1.162$ )、ピーク時間はセッション 1 で大きい効果量を認めた ( $d=0.970$ )。

図 22 b に VL の、1-3 セッション全ての Pre-HAL と Post-HAL の筋反応時間とピーク時間の変化の差を提示する。セッション 2 の反応時間とセッション 1 のピーク時間以外では即時的に早まる傾向を示したが統計学的有意差は認めなかった。効果量は全ての結果で小～大きい結果となり、ピーク時間のセッション 3 で大きい効果量を認めた ( $d=1.056$ )。

図 22 c に ST の、1-3 セッション全ての Pre-HAL と Post-HAL の筋反応時間とピーク時間の変化の差を提示する。セッション 1 のピーク時間以外では即時的に早まる傾向を示したが統計学的有意差は認めなかった。効果量は全ての結果で小～大きい結果となり、反応時間はセッション 1 で大きい効果量を認め ( $d=1.108$ )、ピーク時間はセッション 2 で大きい効果量を認めた ( $d=0.922$ )。

図 22 d に BF の、1-3 セッション全ての Pre-HAL と Post-HAL の筋反応時間とピーク時間の変化の差を提示する。セッション 1 のピーク時間以外では即時的に早まる傾向を示したが統計学的有意差は認めなかった。効果量はセッション 1 のピーク時間以外で小～大きい結果となり、反応時間のセッション 1 で大きい効果量を認めた ( $d=0.947$ )。

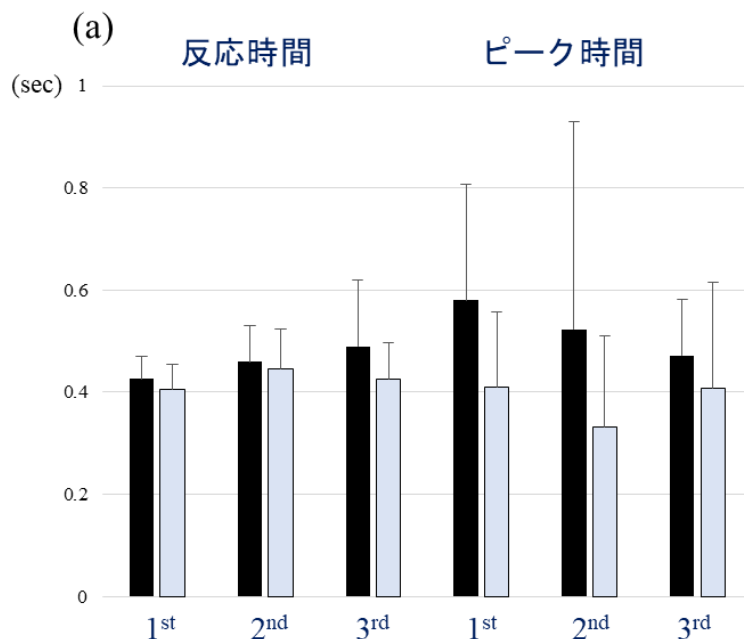


図 21 a. HAL 介入の直前(Pre-HAL)と直後(Post-HAL)の、内側広筋(VM)の反応時間とピーク時間の結果

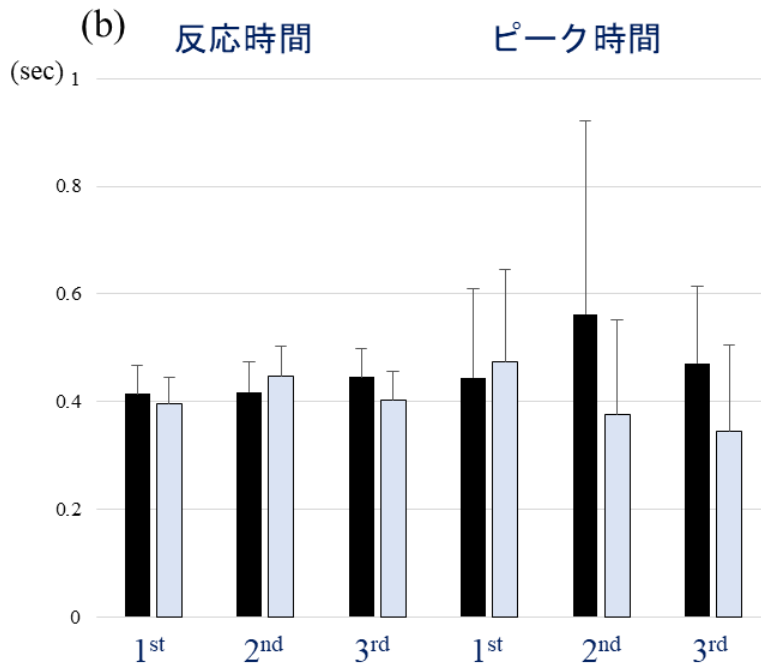


図 21 b. HAL 介入の直前 (Pre-HAL) と直後 (Post-HAL) の、外側広筋 (VL) の反応時間とピーク時間の結果

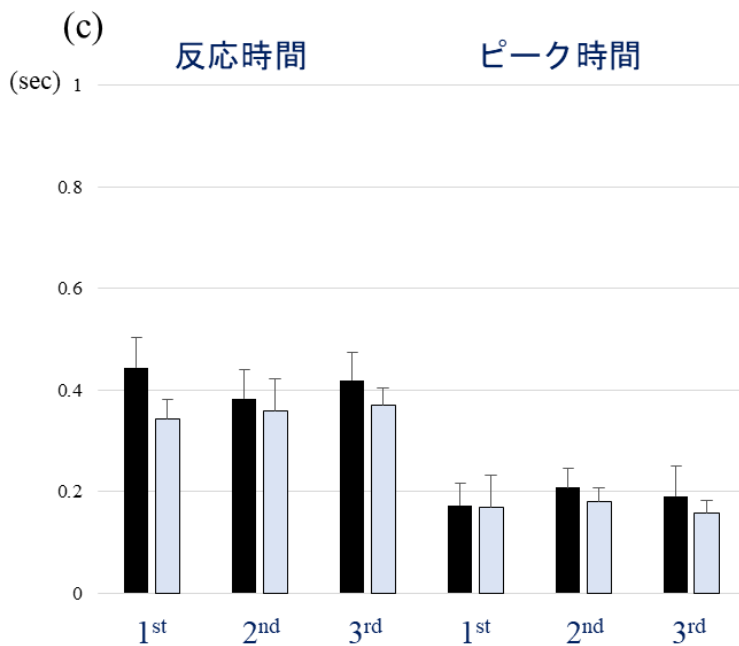


図 21 c. HAL 介入の直前 (Pre-HAL) と直後 (Post-HAL) の、半腱様筋 (ST) の反応時間とピーク時間の結果

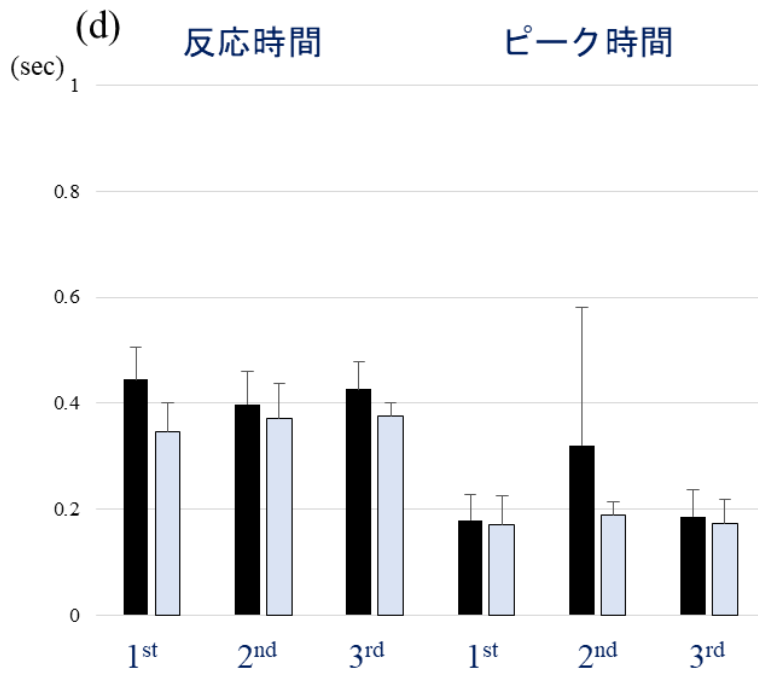


図 21 d. HAL 介入の直前 (Pre-HAL) と直後 (Post-HAL) の、大腿二頭筋 (BF) の反応時間とピーク時間の結果

表 9. HAL 群, Control 群全ての対象筋の反応時間とピーク時間の結果

			HAL 群 (n=5)		p 値	効果 量 (d)	Control 群 (n=4)		p 値	効果 量 (d)
			Pre	Post			Pre	Post		
反応時間	VM	HAL 1	0.426 ±0.048	0.406 ±0.054	0.746	0.317	0.442 ±0.097	0.377 ±0.069	0.445	0.439
		HAL 2	0.460 ±0.083	0.445 ±0.087	0.081	1.162	0.428 ±0.111	0.385 ±0.052	0.458	0.425
		HAL 3	0.490 ±0.145	0.426±0. 08	0.145	0.635	0.366 ±0.106	0.476 ±0.089	0.288	0.644
	VL	HAL 1	0.414 ±0.06	0.395±0. 057	0.60	0.278	0.442 ±0.091	0.385 ±0.062	0.481	0.401
		HAL 2	0.418 ±0.052	0.448 ±0.062	0.837	0.371	0.426 ±0.110	0.385 ±0.043	0.502	0.381
		HAL 3	0.445 ±0.059	0.403 ±0.058	0.762	0.559	0.360 ±0.081	0.468 ±0.096	0.275	0.666
	ST	HAL 1	0.456 ±0.069	0.343 ±0.046	0.421	1.108	0.432 ±0.059	0.384 ±0.047	0.280	0.657
		HAL 2	0.383 ±0.065	0.360 ±0.069	0.100	0.557	0.404 ±0.077	0.409 ±0.102	0.912	0.060
		HAL 3	0.419 ±0.061	0.370 ±0.037	0.892	0.706	0.419 ±0.081	0.327 ±0.087	0.198	0.824
	BF	HAL 1	0.457 ±0.074	0.346 ±0.063	0.550	0.947	0.444 ±0.066	0.382 ±0.046	0.226	0.759
		HAL 2	0.398 ±0.069	0.371 ±0.074	0.054	0.726	0.411 ±0.073	0.417 ±0.094	0.905	0.065
		HAL 3	0.426 ±0.058	0.375 ±0.029	0.783	0.737	0.422 ±0.102	0.343 ±0.069	0.273	0.670
ピーク時間	VM	HAL 1	0.581 ±0.254	0.411 ±0.163	0.163	0.970	0.222 ±0.16	0.167 ±0.092	0.587	0.304
		HAL 2	0.524 ±0.468	0.329 ±0.232	0.202	0.617	0.242 ±0.236	0.215 ±0.102	0.835	0.113
		HAL 3	0.472 ±0.122	0.408 ±0.233	0.398	0.318	0.304 ±0.145	0.296 ±0.206	0.966	0.023
	VL	HAL 1	0.445 ±0.183	0.473 ±0.192	0.105	0.241	0.211 ±0.136	0.146 ±0.088	0.476	0.406
		HAL 2	0.563 ±0.402	0.375 ±0.197	0.110	0.686	0.285 ±0.143	0.329 ±0.107	0.647	0.254
		HAL 3	0.471 ±0.159	0.345 ±0.178	0.141	1.056	0.301 ±0.124	0.167 ±0.066	0.238	0.734

ST	HAL 1	0.167	0.168	0.565	0.019	0.321	0.149	0.302	0.621
		±0.055	±0.074			±0.251	±0.044		
	HAL 2	0.208	0.180	0.205	0.922	0.139	0.140		
		±0.042	±0.032			±0.025	±0.027		
	HAL 3	0.191	0.157	0.177	0.672	0.133	0.143	0.457	0.426
		±0.067	±0.029			±0.033	±0.021		
BF	HAL 1	0.168	0.172	0.498	0.073	0.238	0.243	0.837	0.112
		±0.055	±0.062			±0.210	±0.174		
	HAL 2	0.320	0.189	0.378	0.467	0.258	0.268		
		±0.293	±0.027			±0.180	±0.286		
	HAL 3	0.186	0.174	0.270	0.267	0.390	0.140	0.201	0.817
		±0.057	±0.049			±0.302	±0.042		

---

VM: 内側広筋; RF: 大腿直筋; VL: 外側広筋; BF: 大腿二頭筋; ST: 半腱様筋;  
 HAL1: HAL session1; HAL2: HAL session2; HAL3: HAL session3;

### 3.6. 考察

第2研究では、第1研究でHALトレーニングが、神経生理学的機構に作用して筋力改善に寄与した可能性を示唆した結果に基づき、HAL介入の影響を神経生理学的側面から評価を行い、有効性の検討を追加で行った。

まず主動筋と拮抗筋の相互的な相反抑制への影響や変容に対するHAL介入の影響に対して、拮抗筋に対する相互抑制機構の評価の一つである、CCIを用いて主動筋と拮抗筋の同時収縮の値をHAL介入直前と直後で即時的な変化の差を評価した。結果として伸展動作課題、屈曲動作課題ともに統計学的有意差を認めなかった。一方で効果量は小～中等度の結果を一部認め、伸展動作課題時はHAL介入直後CCIが減少する傾向を示し、屈曲動作課題時はCCIが上昇する傾向を示した。

アスリートにおける過剰な共収縮は、関節運動を妨げ、敏捷性を必要とするパフォーマンスを低下させる可能性がある<sup>58)</sup>。過剰なCCIに関与する要因としては、主動筋におけるIa線維からの相互抑制の低下<sup>59-61)</sup>、拮抗筋の促通入力<sup>62)</sup>などが挙げられる。これらの知見を総合すると、多くの因子が過剰な共収縮を引き起こす可能性がある。一方で、同時収縮が発生する状況は、1)筋張力や関節角を正確に制御するとき、2)高速度や負荷の下で減速するとき、3)把持するときと指摘されている<sup>63)</sup>。

前脛骨筋とヒラメ筋を対象にした研究報告では、CCIにおいて、同じ収縮強度で5%と15%のMVCでIaの相互抑制が確認され、5%および15%MVCでのCCIでは、関節運動中に拮抗抑制が起こる可能性がある。しかし、30%MVCでのCCIでは、Iaの相互抑制が減少し、関節固定が影響を受ける可能性が示唆され、収縮強度と関節トルクを組み合わせると抑制を研究すべきであると述べている<sup>64)</sup>。本研究では、HALトレーニング中や評価時の運動課題中の%MVCを定量的に評価しておらず、また対象としている筋肉も大腿部ではあるものの、HALトレーニング時のアシスト設定による、被験者毎の運動時のCCIのばらつきを助長した可能性があり、さらに個体差の影響を強く受けていることも否定できないと考える。またACL損傷例におけるCCIの経時的な健常値の報告は認められず、筋出力の向上に対するCCIの上昇や減少の関連性についてもさらに検討を行う必要がある。しかしながら、第1研究で改善を認めた300deg/sの膝伸展屈曲筋力に対する、個体差を含む一般化線形混合モデルを用いた解析結果からは、伸展筋力は伸展動作時のCCIと一部統計学的有意差を認め、屈曲筋力は屈曲動作時のCCIと一部統計学的有意差を認めた。この結果からは、CCIの一定の変化が、伸展時はCCI減少(相互抑制の活性)、屈曲時は関節固定制御の安定による角速度の高い筋力の改善に何らかの影響を及ぼしている可能性を示唆している。また伸展筋力は、年齢や性別、体重などの個体要因も強く有意性を示しており、筋力結果に個体間の要因が強く影響される結果となった。

さらに第2研究では、運動中のCCIに対する定量的評価に加え、EMGを用いた時間的要素の解析を実施した。ここでは筋活動の反応時間と、その後の最大

筋活動までの時間(ピーク時間)を計測している。反応時間の延長は、同時発生する固有受容障害の影響を受けている可能性があることを示唆しており、中枢神経系における処理時間間隔が含まれ、これは力の生成過程における神経処理の欠陥、あるいは生理的な末梢筋の変化、またはその両方に起因する可能性がある。結果として、対象症例数が少なかったこともあり、統計学的有意差を認めなかったが、HAL群に関しては、一部中等度から大きい効果量を認める傾向を示し、即時の変容の効果を示す結果となった。本研究の測定条件が反映すると予測される生理学的機構としては、まず筋反応時間は中枢神経系処理過程(脊髄を介した神経伝導・伝達、末梢神経伝達、筋活動電位伝達)を反映している可能性があり、力ピーク時間に関しては運動単位の収縮、筋トルクの骨伝達といった要素を反映している可能性がある<sup>14)</sup>。HALトレーニングは自発的な自動運動と同時に関節トルク運動も行われるため、筋、関節、靭帯などの組織から相互的なフィードバックをトレーニング中に発生することが可能となり、神経生理学的変容と、関節運動による筋骨格系の影響も本結果に相互的に寄与している可能性がある。

### 3.7. 第2研究小括

- ACL再建術後患者に対する膝HALトレーニングは、EMG結果から、主動筋と拮抗筋の協調運動や筋活動の反応時間や活動時間の変容といった神経生理学的機構に影響を与える可能性が示唆された。
- 伸展筋力300deg/sの改善に、伸展時CCI(外側筋群)、年齢、性別、競技レベル、体重の要因が関与している可能性が示唆された。
- 屈曲筋力300deg/sの改善に、屈曲時CCI(内側筋群)の要因が関与している可能性が示唆された。



## 第4章. 総括

### 4.1. 総合考察

本研究は ACL 再建後患者に対して単関節 HAL を用いた膝関節トレーニングを実施し、その安全性と実行可能性を証明した初めての報告である。単関節 HAL を用いた膝関節トレーニングはこれまで主に人工関節置換術後の患者に応用されることがあったが、その有効性は主に疼痛や歩行パターンの変化であり、本研究では ACL 再建後の神経生理学的作用への側面に関する有効性の可能性が示され、単関節 HAL の有効性の新たな視点として、臨床応用への可能性が示されたと考えている。

ACL 再建後の最も重要な要因である、筋力改善に関して、第1研究では、HAL 群は Control 群に比べて、特に 300deg/s のピーク屈曲伸展位トルクに大きな効果が認められた。その効果は従来の限界であった筋力トレーニングとは異なり、神経生理学的側面からのアプローチとして、他のリハビリテーションプログラムに組み込むことで、ACL 再建後のパフォーマンス改善や再断裂予防の向上に寄与する可能性がある。

### 4.2. 今後の展望

総合考察で述べたように、HAL トレーニングが ACL 再建後の神経生理学的作用への側面に関する有効性の可能性が示され、ACL 再建後に生じる筋機能障害に対して効率的に回復の促進を促す、リハビリテーション介入の一手段に成りうる。ただし、これが臨床上意義のある、よりエビデンスの高い研究になりうるためには、長期的なフォローアップが必要である。筋機能障害の効率的な回復は再建後の競技復帰におけるパフォーマンスレベルに影響を与える可能性があり、患者満足度の改善や競技復帰時期の短縮などへつながる可能性がある。また、競技復帰後の再建側、非再建側の ACL 断裂リスクの軽減につながる可能性もあり、これに関しても調査が必要である。

### 4.3. 本研究の限界

第1研究の限界としては、サンプルサイズが比較的小さかったため、得られた知見の一般化可能性を検証するためにさらなる研究が必要である。また HAL 介入期間が、再建術後 18 週目と限定されていることも、第1研究、第2研究を通して介入時期による HAL 介入効果が限定される要因となりうる。ACL 再建術前の介入や、再建術早期の介入など、介入時期に応じてその効果を検証し、最も適切な介入時期や方法を模索する必要がある。

第2研究では、神経生理学的評価が表面筋電図に限定されており、また比較対象や正常値の基準が限定されていることが限界として挙げられる。筋トルクとの比較による電気生理学的遅延の検証や、超音波エコーによる筋の定量的評価との比較など、神経生理学的変容の詳細な追加評価が必要であり、さらに、本研究で実施した CCI は健側もしくは正常値の比較が行えていないため、その評価内容の信頼性も検証が必要である。CCI の解析方法についても検討が必要であ

る。本研究で解析を行った対象の運動は、一定の運動角度や運動範囲ではなく、膝関節運動課題中の初動から最終域全ての範囲を平均化したものであるため、解析対象を細分化するか、等尺性運動時の解析を行うなど、運動角度や速度などの依存性を目的に応じて統一化する必要があったと考えられる。

本研究の HAL トレーニング内容についても検討が必要である。本研究プロトコルでは開放運動連鎖であるオープンキネティックチェーンのみのトレーニング方法ではあるが、ACL 患者に対しては荷重位でのトレーニングも積極的に行う必要があり、閉鎖運動連鎖であるクローズドキネティックチェーンを選択した HAL トレーニング方法も今後検討が必要である。

また本研究の追跡調査期間は比較的短期間であり、ACL 再建後 1~2 年にわたるより長い追跡調査期間を含むべきである。長期的な筋力や神経生理学的評価結果を HAL 群と Control 群で比較することで、競技復帰や再断裂予防等への有効性を証明することが可能となると考える。

#### 4.4. 結論

単関節 HAL を用いた膝関節トレーニングは、ACL 再建後患者に対して、重篤な有害事象なく安全に実施可能であった。また HAL トレーニングは、筋の協調運動や筋活動の反応時間や活動時間の変容といった神経生理学的機構に影響を与え、筋力や関節機能が改善する可能性があり、ACL 再建後患者に対して有効な神経筋トレーニングとなりうる可能性がある。

## 第5章. 謝辞

本研究は、指導教員である茨城県立医療大学医科学センターの六崎裕高教授の指導のもとに行われました。六崎裕高教授には、博士前期課程よりご指導いただき、研究計画から論文作成過程に至るまで、終始的確かつ丁寧なご指導をいただきました。心より感謝申し上げます。

副指導教員である久保田茂希教授には、副指導教員として実際の現場でのご助言、その他にも多くのご指導をいただきました。また岩井浩一特任教授にも博士前期課程から統計解析における多くのご助言をいただきました。先生方の多くのご指導のもと、博士論文まで完成することができ、心より感謝申し上げます。

主査を務めて頂きました水上昌文教授には、審査の調整に加え、博士論文の内容にも的確なご助言をいただきました。中間審査時に頂いた暖かいご助言やお言葉は今後も忘れずに精進していく糧となっております。副査を務めて頂いた青山敏之准教授、唯根弘助教にも的確なご助言をいただきました。外部審査員を務めて頂きました筑波大学整形外科の國府田正雄准教授にもご助言の他、HALに関する論文作成時のご添削もいただきました。ご多忙にもかかわらず、審査をお引き受け頂きました4名の先生方に、深く感謝致します。

また筑波大学医学医療系整形外科の山崎正志教授、吉岡友和准教授、金森章浩講師には、本研究のサポートを常に行っていただきました。心より感謝申し上げます。

最後に本研究に快くご協力いただいた研究参加者の皆様に心より感謝申し上げます。

## 第6章. 引用文献

1. 阿部信寛, 前十字靭帯損傷. 岡山医学会雑誌 第 123 卷 April 2011, pp. 53-55.
2. 日本整形外科学会, 日本関節鏡・膝・スポーツ整形外科学会監修, 前十字靭帯 (ACL)損傷診療ガイドライン 2019.
3. Samuelsson K, Anatomic ACL reconstruction—current evidence and future directions. PhD thesis, Göteborg University, Sweden, 2012.
4. Richard B Frobell, Harald P Roos, Ewa M Roos, Frank W Roemer, Jonas Ranstam, and L Stefan Lohmander. Treatment for acute anterior cruciate ligament tear: five year outcome of randomised trial. *BMJ*. 2013; 346: f232.
5. Ardern CL, Taylor NF, Feller JA, et al. Fifty-five percent return to competitive sport following anterior cruciate ligament surgery: an updated systematic review and meta-analysis including aspects of physical functioning and contextual factors. *Br J Sports Med* 2014;48:1543–52.
6. Ardern CL, Webster KE, Taylor NF, et al. Return to sport following anterior cruciate ligament reconstruction surgery: a systematic review and meta-analysis of the state of play. *Br J Sports Med* 2011;45:596–606.
7. Brophy RH, Schmitz L, Wright RW, et al. Return to play and future ACL injury risk after ACL reconstruction in soccer athletes from the Multicenter Orthopaedic Outcomes Network (MOON) group. *Am J Sports Med* 2012;40:2517–22.
8. Ahldén M, Samuelsson K, Sernert N, et al. The Swedish National anterior cruciate ligament register. A report on baseline variables and outcomes of surgery for almost 18,000 patients. *Am J Sports Med* 2012;40:2230–5.
9. North West Hip & Knee Clinic. Anterior Cruciate Ligament (ACL). <https://www.nw-hip-knee-clinic.com/anterior-cruciate-ligament.html> (2023 年 12 月 1 日検索)
10. Lindsey K. Lepley, Steven M. Davi, Julie P. Burland, and Adam S. Lepley. Muscle Atrophy After ACL Injury: Implications for Clinical Practice. *Sports Health*. 2020 Nov/Dec;12(6):579-586.
11. Konishi Y. et al. Mechanism of quadriceps femoris muscle weakness in patients with anterior cruciate ligament reconstruction. *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports* 12:371-375,2002.
12. Konishi Y. et al. Possible mechanism of quadriceps femoris weakness in patients with ruptured anterior cruciate ligament. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 34(9):1414-1418,2002.
13. Konishi Y. et al. Gamma loop dysfunction in quadriceps on the contralateral side in patients with ruptured ACL. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 35(6):897-900,2003.
14. Konishi, Y.; Aihara, Y.; Sakai, M.; Ogawa, G.; Fukubayashi, T. Gamma loop dysfunction in the quadriceps femoris of patients who underwent anterior cruciate ligament reconstruction remains bilaterally. *Scand. J. Med. Sci. Sports* 2007, 17,

393–399.

15. Kaneko, F.; Onari, K.; Kawaguchi, K.; Tsukisaka, K.; Roy, S.H. Electromechanical delay after ACL reconstruction: An innovative method for investigating central and peripheral contributions. *J. Orthop. Sports Phys. Ther.* 2002, 32, 158–165.
16. Nakagawa Y, Totsuka M, Sato T, Fukuda Y, Hirota K. Effect of disuse on the ultrastructure of the achilles tendon in rats. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1989;59:239–242.
17. Widrick JJ, Fitts RH. Peak force and maximal shortening velocity of soleus fibers after non-weight-bearing and resistance exercise. *J Appl Physiol.* 1997;82:189–195.
18. van Melick N, van Cingel RE, Brooijmans F, Neeter C, van Tienen T, Hullegie W, Nijhuis-van der Sanden MW: Evidence-based clinical practice update: practice guidelines for anterior cruciate ligament rehabilitation based on a systematic review and multidisciplinary consensus. *Br J Sports Med* 2016;50:1506 –1515.
19. Stephanie R. Filday, Hege Grindem. Evidence-based recommendations for the management of anterior cruciate ligament (ACL) rupture *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2019. Feb;33(1):33-47.
20. Sylvia Czuppon, Brad A Racette, Sandra E Klein, Marcie Harris-Hayes. Variables associated with return to sport following anterior cruciate ligament reconstruction: a systematic review. *Br J Sports Med.* 2014 Mar;48(5):356-64.
21. E Herbst, C Hoser, C Hildebrandt, C Raschner, C Hepperger, H Pointner, C Fink. Functional assessments for decision-making regarding return to sports following ACL reconstruction. Part II: clinical application of a new test battery. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2015 May;23(5):1283-91.
22. Stephanie L Di Stasi, David Logerstedt, Emily S Gardinier, Lynn Snyder-Mackler. Gait patterns differ between ACL-reconstructed athletes who pass return-to-sport criteria and those who fail. *Am J Sports Med.* 2013 Jun;41(6):1310-8.
23. Mark V. Paterno, Laura C. Schmitt, Kevin R. Ford, Mitchell J. Rauh, Gregory D. Myer, Bin Huang, and Timothy E. Hewett. Biomechanical Measures During Landing and Postural Stability Predict Second Anterior Cruciate Ligament Injury After Anterior Cruciate Ligament Reconstruction and Return to Sport. *Am J Sports Med.* 2010 Oct;38(10):1968-78.
24. Thomeé, R.; Neeter, C.; Gustavsson, A.; Thomeé, P.; Augustsson, J.; Eriksson, B.; Karlsson, J. Variability in leg muscle power and hop performance after anterior cruciate ligament reconstruction. *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.* 2012, 20, 1143–1151.
25. Kazandra Rodriguez, Steven A Garcia, Cathie Spino, Lindsey K Lepley, Yuxi Pang, Edward Wojtys, Asheesh Bedi, Mike Angelini, Bethany Ruffino, Tyler Bolley, Corey Block, Jessica Kellum, Andrew Swartout, Riann M Palmieri-Smith. Michigan Initiative for Anterior Cruciate Ligament Rehabilitation (MiACLRL): A Protocol for a Randomized Clinical Trial. *Phys Ther.* 2020 Dec; 100(12): 2154–2164.

26. Sonnery-Co et, B.; Saithna, A.; Quelard, B.; Dagge , M.; Borade, A.; Ouanezar, H.; Thauinat, M.; Blakeney, W.G. Arthroscopic muscle inhibition after ACL reconstruction: A scoping review of the efficacy of interventions. *Br. J. Sports Med.* 2019, 53, 289– 298.
27. V Draper, L Ballard. Electrical stimulation versus electromyographic biofeedback in the recovery of quadriceps femoris muscle function following anterior cruciate ligament surgery. *Phys Ther.* 1991 Jun;71(6):455-61; discussion 461-4.
28. Franz Christanell, Christian Hoser, Reinhard Huber, Christian Fink, Hannu Luomajoki. The influence of electromyographic biofeedback therapy on knee extension following anterior cruciate ligament reconstruction: a randomized controlled trial. *Sports Med Arthrosc Rehabil Ther Technol.* 2012 Nov 6;4(1):41.
29. Kawamoto H, Sankai Y, Power assist method based on Phase Sequence and muscle force condition for HAL. *Advanced Robotics*, vol.19, no.7, pp.717–734, 200.
30. Kawamoto, H.; Sankai, Y. Power assist method based on Phase Sequence and muscle force condition for HAL. *Adv. Robot.* 2005, 19, 717–734.
31. Kenia Suzuki, Gouji Mito, Hiroaki Kawamoto, Yasuhisa Hasegawa, Yoshiyuki Sankai: Intention–based walking support for paraplegia patients with Robot Suit HAL, *Advanced Robotics*, Vol.21, No.13, pp.1441–1469, 2007.
32. YoshiokaT, Sugaya H, Kubota S, Onishi M, Kanamori A, Sankai Y, Yamazaki M: Knee-extension training with a single-joint hybrid assistive limb during the early postoperative period after total knee arthroplasty in a patient with osteoarthritis. *Case Rep Orthop* 2016;2016:1–6.
33. Kazandra M. Rodriguez, Riann M. Palmieri-Smith, Chandramouli Krishnan. How does anterior cruciate ligament reconstruction affect the functioning of the brain and spinal cord? A systematic review with meta-analysis. *J sport Health Sci.* 2021 Mar;10(2):172-181.
34. Grasmücke, D. Zierjacks, A. Jansen, O. Fisahn, C. Sczesny-Kaiser, M.; Wessling, M, Meindl, R.C., Schildhauer, 384 T.A., Aach, M. Against the odds: What to expect in rehabilitation of chronic spinal cord injury with a neurologically 385 controlled Hybrid Assistive Limb exoskeleton. A subgroup analysis of 55 patients according to age and lesion level. 386 *Neurosurg Focus* 2017, 42, E15.
35. Ezaki, S.; Kadone, H.; Kubota, S.; Abe, T.; Shimizu, Y.; Tan, C. K.; Miura, K.; Hada, Y.; Sankai, Y.; Koda, M.; Suzuki, 418 K.; Yamazaki, M Analysis of gait motion changes by intervention using robot suit hybrid assistive limb (HAL) in 419 myelopathy patients after decompression surgery for ossification of posterior longitudinal ligament. *Front 420 Neurorobot* 2021, 15, 650118.
36. Kubota S, Abe T, Kadone H, et al. Hybrid assistive limb (HAL) treatment for patients with severe thoracic myelopathy due to ossification of the posterior longitudinal ligament (OPLL) in the postoperative acute/subacute phase: A clinical

- trial. *J Spinal Cord Med.* 2019;42:517–525.
37. Aglietti P, Giron F, Losco M, Cuomo P, Ciardullo A, Mondanelli N: Comparison between single-and double-bundle anterior cruciate ligament reconstruction: a prospective, randomized, single-blinded clinical trial. *Am J Sports Med* 2010;38:25–34.
  38. Goradia, V.K.; Rochat, M.C.; Kida, M.; Grana, W.A. Natural history of a hamstring tendon autograft used for anterior cruciate ligament reconstruction in a sheep model. *Am. J. Sports Med.* 2000, 28, 40–46.
  39. Tegner, Y.; Lysholm, J. Rating systems in the evaluation of knee ligament injuries. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 1985, 198, 43–49.
  40. 日本高血圧学会, 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会編集, 高血圧治療ガイドライン 2019(JSH2019).
  41. 蔵谷範子 (編集): 看護学生のためのバイタルサイン 第2版. メヂカルフレンド社. 2015.
  42. Ochi, M.; Iwasa, J.; Uchio, Y.; Adachi, N.; Kawasaki, K. Induction of somatosensory evoked potentials by mechanical stimulation in reconstructed anterior cruciate ligaments. *J. Bone Jt. Surg. Br.* 2002, 84, 761–766.
  43. Ochi, M.; Iwasa, J.; Uchio, Y.; Adachi, N.; Sumen, Y. The regeneration of sensory neurones in the reconstruction of the anterior cruciate ligament. *J. Bone Jt. Surg. Br.* 1999, 81, 902–906.
  44. Petschnig, R.; Baron, R.; Albrecht, M. The relationship between isokinetic quadriceps strength test and hop tests for distance and one-legged vertical jump test following anterior cruciate ligament reconstruction. *J. Orthop. Sports Phys. Ther.* 1998, 28, 23–31.
  45. Rudolph, K.S.; Axe, M.J.; Snyder-Mackler, L. Dynamic stability after ACL injury: Who can hop? *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.* 2000, 8, 262–269.
  46. Sueyoshi, T.; Nakahata, A.; Emoto, G.; Yuasa, T. Single-leg hop test performance and isokinetic knee strength after anterior cruciate ligament reconstruction in athletes. *Orthop. J. Sports Med.* 2017, 5, 2325967117739811.
  47. Sczesny-Kaiser, M.; Hö en, O.; Aach, M.; Cruciger, O.; Grasmücke, D.; Meindl, R.; Schildhauer, T.A.; Schwenkreis, P.; Tegenthof, M. HAL® exoskeleton training improves walking parameters and normalizes cortical excitability in primary somatosensory cortex in spinal cord injury patients. *J. Neuroeng. Rehabil.* 2015, 12, 68.
  48. Nielsen, J.B. How we walk: Central control of muscle activity during human walking. *Neuroscientist* 2003, 9, 195–204.
  49. Boon, A. Ultrasonography and electrodiagnosis: Are they complementary techniques? *PM R.* 2013, 5, S100–S106.
  50. Serpell, B.G.; Scarvell, J.M.; Pickering, M.R.; Ball, N.B.; Newman, P.; Perriman, D.; Warmenhoven, J.; Smith, P.N. Medial and lateral hamstrings and quadriceps co-

- activation affects knee joint kinematics and ACL elongation: A pilot study. *BMC Musculoskelet. Disord.* 2015, 16, 348.
51. Kagamihara, Y., and Tanaka, R. Disorder of the reciprocal Ia inhibitory pathway in spasticity. In *Recent Advances in Clinical Neurophysiology*. Elsevier Science, 859–862, 1996.
  52. Benjamin G, Scarvell JM, Pickering, MR, et al. Medial and lateral hamstrings and quadriceps co-activation affects knee joint kinematics and ACL elongation: a pilot study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2015;16:348.
  53. Mohr M, Lorenzen K, Palacios-Derflinger L, Emery C, Nigg BM. Reliability of the knee muscle co-contraction index during gait in young adults with and without knee injury history. *J Electromyogr Kinesiol.* 2018;38:17–27.
  54. Knarr BA, Zeni JA, Higginson JS. Comparison of electromyography and joint moment as indicators of co-contraction. *J Electromyogr Kinesiol.* 2012;22:607–611.
  55. Ryan J, Downey, Manelle Merad, Eric J. Gonzalez, Warren E. Dixon. 2017. The Time-Varying Nature of Electromechanical Delay and Muscle Control Effectiveness in Response to Stimulation-Induced Fatigue. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering* 25:9, 1397-1408.
  56. Hermens HJ, Freriks B, Disselhorst-Klug C, Rau G: Development of recommendations for SEMG sensors and sensor placement procedures. *J Electromyogr Kinesiol* 2000;10:361–374.
  57. Francisco Ayala, Mark De Ste Croix, Pilar Sainz de Baranda, Fernando Santonja. Inter-session reliability and sex-related differences in hamstrings total reaction time, pre-motor time and motor time during eccentric isokinetic contractions in recreational athlete. *J Electromyogr Kinesiol.* 2014 Apr;24(2):200-6.
  58. Blackwell and Cole, Wrist kinematics differ in expert and novice tennis players performing the backhand stroke: implications for tennis elbow. *J Biomech.* 1994 May;27(5):509-16.
  59. Nielsen and Kagamihara. The regulation of disynaptic reciprocal Ia inhibition during co-contraction of antagonistic muscles in man. *J Physiol.* 1992 Oct;456:373-91.
  60. Crone, C., and Nielsen, J. Central control of disynaptic reciprocal inhibition in humans. *Acta Physiol. Scand.* 152,351–363,1994
  61. Okuma, Y., Mizuno, Y., and Lee, R. G. Reciprocal Ia inhibition in patients with asymmetric spinal spasticity. *Clin. Neurophysiol.* 113,292–297,2002.
  62. Crone, C., Johnsen, L. L., and Nielsen, J. Reciprocal inhibition in hemiplegic patients—a longitudinal study. *Suppl. Clin. Neurophysiol.* 53, 187–191,2000.
  63. Smith, A. "The coactivation of antagonist muscles." *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology* 59: 733-747,1981
  64. Ryo Hirabayashi, Mutsuaki Edama, Sho Kojima, Masatoshi Nakamura, Wataru Ito, Emi Nakamura, Takanori Kikumoto, Hideaki Onishi. Effects of Reciprocal Ia Inhibition on Contraction Intensity of Co-contraction. *Front Hum Neurosci.* 2019 Jan



11:12:527.