

茨城県立医療大学大学院博士論文

脳卒中片麻痺者に対する Hybrid Assistive Limb
(HAL)のリハビリテーション効果に関する研究

吉川憲一

茨城県立医療大学大学院博士後期課程保健医療科学研究科

保健医療科学専攻

2017年7月

目次

第1章 序論	5
1.1. 研究背景	5
1.1.1. 脳卒中のリハビリテーションの現状	5
1.1.2. ロボットを用いたリハビリテーションの出現	5
1.1.3. Hybrid Assistive Limb [®] とは	6
1.1.4. HALによる介入効果検証のための適切な介入時期	7
1.2. 研究の意義と目的	8
1.3. 本論文の構成	8
1.4. 研究の倫理的配慮	8
第2章 HAL 歩行トレーニングの効果探索（第1研究）	9
2.1. はじめに	9
2.2. 方法	9
2.2.1. 対象者の適用基準と除外基準	9
2.2.2. 対象者のプロフィール	10
2.2.3. 研究プロトコル	11
2.2.4. 評価項目	11
2.2.5. 介入開始の基準	12
2.2.6. HALを用いた歩行トレーニングの方法	12
2.2.7. 通常理学療法	13
2.2.8. 解析	13
2.3. 結果	14
2.3.1. 最大歩行速度	14
2.3.2. 平均歩幅	15
2.3.3. 歩行率	16
2.3.4. その他の副次評価項目	17
2.4. 考察	18
第3章 HAL 歩行トレーニングの効果：非ランダム化比較試験（第2研究）	20
3.1. はじめに	20
3.2. 方法	20
3.2.1. 対象者	20
3.2.2. 主要評価項目	20
3.2.3. 副次評価項目	20
3.2.4. HAL 介入時のアシスト設定	21
3.2.5. 介入開始の基準	21

3.2.6. 介入方法	21
3.2.7. 統計解析	23
3.3. 結果	24
3.3.1. 対象者の背景情報	24
3.3.2. HAL 介入中の有害事象	26
3.3.3. 各評価項目の変化量	27
3.3.4. 効果出現に要する介入期間	29
3.4. 考察	31
3.4.1. 歩行速度と歩行持久性の改善効果について	31
3.4.2. その他の評価項目について	31
3.4.3. HAL 介入の有効な介入期間と回数について	32
3.4.4. HAL のアシスト設定について	32
3.4.5. 介入開始基準の適切性について	33
第 4 章 HAL 歩行トレーニングによる歩容改善効果の検証 (第 3 研究)	34
4.1. はじめに	34
4.2. 方法	36
4.2.1. 評価項目	36
4.2.2. 解析方法	38
4.3. 結果	39
4.3.1. HAL 介入中と HAL 非装着での歩行速度の比較	39
4.3.2. 各変数の変化量の群間比較	40
4.4. 考察	45
4.4.1. HAL 介入は速度依存型トレーニングではない	45
4.4.2. 単脚支持性と歩行速度の改善	45
4.4.3. 両脚支持期の変化と HAL の足部機構	46
4.4.4. 平均歩幅と歩行率について	47
第 5 章 総合考察	48
5.1. 総合考察	48
5.2. 理学療法への提言	49
5.3. 本研究の新規性	49
5.4. 本研究の限界と今後の展望	50
第 6 章 謝辞	51
第 7 章 参考文献	52

略語一覧

略語	正式名称
RAGT	Robot Assisted Gait Training
HAL	Hybrid Assistive Limb
HT	HAL Training
RCT	Randomized Control Trial
FAC	Functional Ambulation Category
CVC	Cybernic Voluntary Control
CAC	Cybernic Autonomous Control
MWS	10m 最大歩行速度 (Maximum Walking speed)
2MD	2 分間歩行テストによる歩行距離 (2 minutes walking Distance)
BBS	Berg Balance Scale
FMA-LE	Fugl-Meyer Motor Assessment for Lower Extremity
FIM	Functional Independence Measure
SWS	10m 快適歩行速度 (Self-selected Walking Speed)
HT-WS	HT 実施中の歩行速度 (HAL training Walking Speed)
P-SS	麻痺側単脚支持時間割合 (Paretic Single limb support time ratio)
N-SS	非麻痺側単脚支持時間割合 (Non-paretic Single limb support time ratio)
P-DS	麻痺側前方の両脚支持時間の割合 (Paretic Double limb support time)
N-DS	非麻痺側前方の両脚支持時間の割合 (Non-paretic Double limb support time)
SS-AR	単脚支持時間の非対称性 (Single limb support time asymmetry ratio)
DS-AR	両脚支持時間の非対称性 (Double limb support time asymmetry ratio)

博士論文に関連する研究業績

1. 投稿論文

- 1) Yoshikawa K, Mizukami M, Kawamoto H, Sano A, Koseki K, Hashizume Y, Asakawa Y, Iwamoto K, Kohno Y, Nagata H. Hybrid Assistive Limb enhances the gait functions in sub-acute stroke stage: A multi single-case study. *Physiotherapy Practice and Research*. 2016; 37(2): 91-100.
- 2) Yoshikawa K., Mizukami M., Kawamoto H., Sano A., Koseki K., Sano K., Asakawa Y., Kohno Y., Nakai K., Gosho M., Tsurushima H. Gait training with Hybrid Assistive Limb enhances the gait functions in subacute stroke patients: A pilot study. *NeuroRehabilitation*. 2017; 40(1): 87-97.
- 3) 吉川憲一, 水上昌文, 佐野歩, 古関一則, 浅川育世, 菅谷公美子, 前沢孝之, 田上未来, 海藤正陽, 坂上由香. ロボットスーツ HAL を用いた脊髄損傷不全麻痺者に対する継続的歩行練習の効果. *理学療法科学*. 2014; 29(2): 165-71.

2. 学会発表

- 1) 吉川憲一, 水上昌文, 佐野歩, 古関一則, 佐野久美子, 浅川育世, 永田博司, 河野豊, 大瀬寛高. 回復期脳卒中片麻痺者に対する装着型ロボットスーツによる歩行能力改善効果. *理学療法学 (43) Suppl No 2 (第 51 回日本理学療法学会大会 抄録集)*: 2016. p. 1011.
- 2) 吉川憲一, 水上昌文, 佐野歩, 古関一則, 橋爪佑子, 浅川育世, 岩本浩二, 永田博司, 大瀬寛高, 他. 回復期後期における脳卒中片麻痺者に対する装着型ロボットスーツによる歩行能力改善効果. *理学療法学(42) Suppl No 2 (第 50 回日本理学療法学会大会 抄録集)*: 2015. p. 0151.

第1章 序論

1.1. 研究背景

1.1.1. 脳卒中のリハビリテーションの現状

脳卒中は全世界で身体障害の主要な要因となっており¹⁾、本邦においても要介護となる原因疾患として最大の割合²⁾を占めている。脳卒中の発症は増加し続けており、世界中で2秒に1人の発症があるとされる³⁾。脳卒中発症当初は60%以上が歩行障害を呈し、発症後3か月でも20%は車いす移動を強いられる⁴⁾。脳卒中片麻痺者にとって歩行能力はADLやQOLに直結する移動手段であり^{5, 6)}、脳卒中片麻痺者に対する理学療法を実施する上で歩行獲得は主要なゴールの1つであると言える。これまで、歩行障害に対する様々なリハビリテーションアプローチが講じられてきた。従来から取り入れられてきた代表的な歩行機能獲得のためのトレーニングとして、神経発達学的アプローチ、杖や下肢装具を用いたトレーニングなどが挙げられる。課題特異的トレーニングは、神経可塑性や身体機能の回復の観点から、推奨されるアプローチであり⁷⁻⁹⁾、体重免荷装置付きのトレッドミルトレーニング、機能的電気刺激と歩行トレーニングの併用など種々の課題特異的トレーニングがリハビリテーションの場に取り入れられている。しかしながら、神経可塑性や運動学習の観点から、身体機能回復のためのトレーニング方法は更なる発展の可能性が示唆されており、新しいトレーニング方法の開発が必要であると考えられている^{10, 11)}。さらに、本邦では回復期リハビリテーション病棟に入院できる日数上限を180日と定めており、効果的かつ効率的なトレーニング方法を開発することは、リハビリテーション医療の発展において必須である。

1.1.2. ロボットを用いたリハビリテーションの出現

脳卒中片麻痺者に対する歩行獲得のための代表的なプログラムの1つとしてRobot Assisted Gait Training（以下RAGT）が挙げられるが、エビデンスレベルは現在のところB「有効である可能性がある」に留まっている⁸⁾。エビデンスの根拠となっているシステマティックレビュー¹²⁾では、発症3か月以内の亜急性期では通常理学療法の実施よりも、通常理学療法とRAGTを合わせて実施することが歩行自立度の改善に寄与すると報告されている。一方、このシステマティックレビューの著者らは、歩行自立度の改善に寄与するという結論を裏付けるためには、歩行速度・歩行持久性に代表される歩行能力の改善効果や介入に必要な頻度や期間を明らかにするために更なる研究が必要であると結論付けた。また、このシステマティックレビューのメタア

ナリシスに取り込まれた 23 の試験において介入に使用されたロボットは、Lokomat¹³⁾が 13 試験、Gait Trainer¹⁴⁾が 8 試験であり、この 2 つのロボットを用いた研究が大半を占めている。前者は予めプログラムされた運動を他動的に行うものであり、後者は 2 枚のペダルの上に左右それぞれの足を乗せた上で歩行に似た運動を行わせるロボットである。最近では、これらのようなロボットを、すでに従来のものであると述べる研究者も増えてきている¹⁵⁻¹⁷⁾。上述のとおり、従来のロボットは亜急性期までの脳卒中患者に対しては恩恵を与える可能性があるが、他動的な運動をすることで正しい運動方向を得ることができても運動を学習するために患者が努力する機会を損なうといった意見もある¹⁷⁾。Reinkensmeyer は、より良い課題設定のためにはロボットのアシストトルクは可変であり、患者が最も障害されている部分を助けるようすべきであると述べており^{18, 19)}、中枢神経系の再構築のためには、患者に合わせた課題レベルの調節や患者の随意性を活かすための要素を盛り込んだ新たな介入方法やデバイスの開発が必要であるとされている^{10, 17, 20, 21)}。

1.1.3. Hybrid Assistive Limb[®]とは

Hybrid Assistive Limb[®] (以下 HAL)は装着型のロボットスーツであり筋電位、足圧分布、関節角度といった患者の随意性を感知し、リアルタイムな情報を基に、自動介助的に股関節・膝関節の運動がアシストされることで正常に近い歩容を反復・継続することが可能である。装着者本人の随意性に応じたアシストを可能とする HAL の制御メカニズムは、中枢神経系の再構築のための新たなデバイスとなる可能性を秘めており、従来のロボットとは一線を画す^{17, 20, 21)}。HAL の詳細な制御機構については既に報告されており²²⁻²⁴⁾、HAL を用いた歩行トレーニング(HAL Training; 以下 HT)の安全性も脊髄損傷、脳卒中などの運動機能障害者を対象とした研究で既に報告されている^{20, 22, 25, 26)}。

脳卒中片麻痺者に対する報告において、Kawamoto らは慢性期脳卒中片麻痺者に対して HT を実施した結果、歩行速度の増大、バランス能力の改善、歩行率減少および歩幅増大を認めたとしている²²⁾。また、Watanabe らによるランダム化比較試験(Randomized Controlled Trial; 以下 RCT)では、発症から 50 日程度経過した回復期脳卒中片麻痺者 22 例(介入群 11 例, 対照群 11 例)に対し、HT または通常の歩行トレーニングが 1 日に 20 分、週に 3 回、計 12 回実施された。介入前後で歩行自立度、歩行速度、バランス機能、下肢の運動機能、下肢筋力などを評価した結果、交互作用を認めしたのは歩行自立度(Functional Ambulation Category, 以下 FAC)のみであり、これは従来のロボティクス歩行トレーニングのシステマティックレビューで、Mehrholz らが得た

結論（上述）と同様，歩行自立度の改善に寄与する歩行能力（歩行速度，歩行持久性）の有意な改善を認めないという結果であった．

歩行速度や歩行持久性は，脳卒中片麻痺者の歩行能力を測る代表的な指標である．歩行速度は ADL や QOL に直結するとされ^{5, 6, 27, 28)}，比較試験や臨床での効果測定のために広く用いられている²⁹⁾．脳卒中片麻痺者に対する HT の歩行速度ならびに歩行持久性の改善効果は未確立であり²⁰⁾，HT の有効性を検証するためには歩行速度と歩行持久性の改善効果を明らかにすることが必須である．さらに，限りある入院期間において HT が効率的な介入かどうかを見極めるためには，有効な介入期間や介入回数を検証することも必要であると考えられる．

1.1.4. HAL による介入効果検証のための適切な介入時期

脳卒中発症後 3～6 か月間は，運動麻痺の劇的な回復が生ずる期間とされている^{4, 30-33)}．しかし，脳卒中亜急性期は，回復の個人差が大きいことが広く知られており³⁴⁾，麻痺の重症度³³⁾，発症初期の ADL レベル^{4, 31, 35-37)}，年齢³⁸⁻⁴⁰⁾が回復に関連していることがわかっている．また，脳卒中の回復過程において，脳が代償的に活性化する部位は，脳損傷の部位や大きさに依存して，両側脳，障害脳，同側脳と症例によって異なる^{41, 42)}．本邦の脳卒中ガイドライン⁴³⁾によれば，急性期でのリハビリテーションの病棟体制，開始時期，実施期間，1 日の実施時間なども機能予後に関連があるとしている．しかしながら，急性期の病棟体制は病院によって異なり⁴⁴⁾，発症から回復期病棟へ転棟・転院する時期も患者個人でばらつきが大きいことが大規模調査や個別の研究から明らかとなっている⁴⁵⁻⁴⁷⁾．

以上のように，亜急性期の脳卒中患者の機能回復には，様々な要因が絡み合っており，回復期病棟へ入院した脳卒中患者に対して，入院初期からの介入試験を実施する場合には，多施設かつ大規模な試験を設定する必要があると考えられる．前述のシステマティックレビュー²⁰⁾の著者は，回復期の脳卒中患者の自然回復は他の健康状態（health problem）と同様に RCT をより挑戦的（more challenging）なものとすると述べている．

以上より，本研究では歩行能力自体の改善状況をモニターし，ベースラインを定義したのちに介入を実施することで，実質的な介入効果を明らかにする試みを行った．

1.2. 研究の意義と目的

HALのリハビリテーション機器としての有効性の検証は、HALのような新技術の普及と新たな理学療法体系を切り開くためにも意義があると言える。

本研究では通常リハビリテーションによる歩行能力の回復割合が、別に定める基準を満たすほぼ定常状態に達した事を確認し、HALによる介入を実施する新たなプロトコルで、HALによる歩行能力改善効果を明らかにするとともに、歩行能力改善が何によりもたらされるかについて検討することを目的とした。

1.3. 本論文の構成

本論文は前記の目的を達成するための三つの研究で構成する。まず、第1研究として、新たに開発した介入試験プロトコルにおける、HAL歩行トレーニング(HAL Training; HT)の効果ならびに採用すべき評価項目を探索的に検討した(第2章)。次に、第2研究ではHTによる歩行速度改善効果を対照群との比較によって明らかにするとともに、効果を得るために必要な期間・実施回数を検討した(第3章)。第3研究では歩行速度改善の要因を歩容の変化に着目して検討した(第4章)。

1.4. 研究の倫理的配慮

本研究は、茨城県立医療大学倫理委員会の承認(受付番号:502, 644, 迅速審査:57)を得て実施した。研究協力者には、研究の目的、方法、研究への参加の拒否や途中辞退の権利について文書にて説明を行い、書面により同意を得た。

また、本研究は臨床試験登録システム(UMIN-CTR)に登録の上実施された(UMIN 000012760)。

第2章 HAL 歩行トレーニングの効果探索（第1研究）

2.1. はじめに

脳卒中片麻痺者の歩行速度の改善は QOL・ADL に直結するとされている^{5, 6)}。脳卒中片麻痺者の歩行速度が低下する要因は、下肢機能の程度⁴⁸⁾やバランス機能⁴⁹⁾といった身体機能のみならずトレーニング期間や日常生活における歩行経験などの影響も受けるとされている^{50, 51)}。

第1研究では、歩行速度改善の程度が一定の条件（後述）を満たした時点をプラトーに達した時点と定義し、この時点を介入開始時点とすることで歩行速度改善の対象者間のばらつきを抑えることができるのではないかと考えた。この時点からの HT 介入による歩行速度上乘せ効果の検証、介入開始時期が妥当であるかの探索、歩行率・平均歩幅および身体機能の変化を確認し、比較試験に繋がる評価項目を検討することを目的とした。

2.2. 方法

2.2.1. 対象者の適用基準と除外基準

対象者は 2013 年 10 月から 12 月までに A 病院回復期リハビリテーション病棟に入院し、以下の基準を満たした者とした。

・適用基準

対象者の適用基準は、初回発症の脳梗塞または脳出血の片麻痺患者であること、HAL が装着可能な体格（身長 150～185cm、体重 40kg～80kg）であること、研究協力の同意が得られた者とした。

・除外基準

くも膜下出血、理学療法実施に高いレベルのリスク管理を必要とする合併症等（重度の心疾患、制御不能な重度の高血圧、重度の慢性呼吸器疾患、重度の糖尿病、重度の感覚性失語、重度の意識障害、重度の認知障害、重篤な感覚失語、神経筋疾患、顕著な運動失調を有する者など）、下肢における重度の整形外科疾患や著明な関節可動域制限を有する、院内および屋外を自立して歩行可能な者を除外とした。また、介入開始時点において、杖と歩行補助具なしで歩行自立に至った者は除外とした。

2.2.2. 対象者のプロフィール

上記の適応・除外基準を満たした4例（26～73歳）が対象となった。性別は男性3例，女性1例，麻痺側は左右2例ずつ，脳梗塞が1例，脳出血が3例，発症から入院までの日数は108日から160日であった（表1-1）。

表 1-1 対象者の背景情報

	年齢	性別	病型	麻痺側	体重 (kg)	発症から入 院の期間 (日)	発症から介入開 始までの期間 (日)
Case 1	73	男	脳梗塞	右	73.8	35	108
Case 2	48	男	脳出血	右	72.5	39	115
Case 3	58	男	脳出血	左	73.4	30	129
Case 4	26	女	脳出血	左	51.4	48	160

2.2.3. 研究プロトコル

入院後、通常の理学療法によって主要評価項目の値が改善し、徐々にその変化率が収束して後述の基準を満たしたことを確認した後に、HT 介入を実施し効果を探るため、ABA 法によるシングルケースデザインを採用した。最初の A 期（以下 A1 期）は後述の HT 介入の開始基準を満たすためのベースライン期間と位置づけ、2 回目の A 期（以下 A2 期）は介入操作撤回後の期間である。A1 期・A2 期ともに通常理学療法は 60 分以上を実施した。

介入期間（以下 B 期）には HT を実施した。1 回の HT は、休憩時間を控除した積算の実歩行時間で 20 分以内とした。なおこの期間の通常理学療法は 40 分とした。B 期は 5 週間、週 5 回とし、対象者の体調や祝日による休みなどを考慮し、介入回数が合計 20 回以上（最大 25 回）で介入完遂とした。

2.2.4. 評価項目

主要評価項目は 10m 最大歩行速度（Maximum Walking speed; 以下 MWS）⁵²⁾とし、当院へ入院してから毎週測定した。

副次評価項目として、毎週の MWS 計測時に歩数をカウントし、平均歩幅および歩行率を算出した⁵³⁾。以下の項目は B 期の介入開始および終了時点で計測した項目である。歩行持久性の指標として 2 分間歩行テストによる歩行距離（2 minutes walking Distance; 以下 2MD）^{54,55)}を、歩行自立度の指標として Functional Ambulation Category (以下 FAC)⁵⁶⁾を、バランス機能の指標として Berg Balance Scale (以下 BBS)^{57,58)}を、運動麻痺の重症度の指標として Fugl-Meyer Motor Assessment for Lower Extremity (FMA-LE)⁵⁹⁾を、日常生活動作（Activities of Daily Living; 以下 ADL）の指標として Functional Independence Measure (以下 FIM) の運動項目の合計を測定した。加えて、本邦で歩行速度の指標として MWS に次いで用いられる 10m 快適歩行速度（Self-selected Walking Speed; 以下 SWS）も他の B 期の介入開始・終了時点で測定値を評価した。

MWS の計測には 16m 歩行路（3m の加速区間、10m の計測区間、3m の減速区間）を用い、デジタル式ストップウォッチにより計測し、3 試行のうちの最速値を採用した。

2MD は理学療法室内に 40m の周回歩行コースを設定し、合図とともに 2 分間の歩行を実施し、2 分間の歩行距離を、ロータリー型距離計測機により測定した。なお、歩行速度は本人による任意の一番歩きやすい速度とした。

2MD の計測課題中において、MWS の歩行路のスタートラインから開始し、MWS と同様に中間 10m の所要時間をストップウォッチで計測し、SWS を求めた。

2.2.5. 介入開始の基準

対象者は、入院後理学療法処方が行われた後、週に1度 MWS の計測を実施した。

MWS の週ごとの計測値は、個人内の変動を考慮し、当該週・前週・前々週の3週間の平均値を当該週の平滑化値として採用し、前週からの改善率をモニターした。連続する3週間の平滑化値の改善率が、10%未満、5%未満、5%未満の条件を満たした時、歩行能力の改善が定常状態に達したと判断し、介入期間（B期）を開始した。

2.2.6. HAL を用いた歩行トレーニングの方法

介入は Cyberdyne 株式会社製ロボットスーツ HAL 福祉用単脚モデルを使用し、吊り上げ装置付き歩行器（All-In-One Walking Trainer, Ropox A/S, Næstved Denmark）を転倒予防目的に使用した。HT 中は装着者の随意的な筋収縮にともなう生体電位信号をトリガーとして股・膝関節のアシストトルクを制御するモード（Cybernic Voluntary Control mode, 以下 CVC モード）を主に用いた。歩行開始にあたり、HAL のアシストレベル、アシストバランスを以下の手順で最適に設定した。介入の初回はアシストレベル（Low, Middle, High, Max の4段階で、各段階内を10段階に設定）を Middle の10に設定し、座位での膝伸展運動や立位での屈伸運動・足踏み運動を NO TASK（生体電位にのみ追従するモード）および STAND モード（立上がりや立位保持用に制御するモード）も併用した。この際、アシストレベルが大きすぎると、HAL によるアシストが不随意の細かいクローヌス様の屈伸運動を繰り返す現象（以下、HAL クローヌスと呼ぶ）を生じることがある。この場合は、HAL クローヌスが発生せずにアシストが発揮されるレベルまでアシストレベルを小さく設定した。さらに、立位での屈伸運動や歩行時において「アシストが強すぎる（弱すぎる）」といった対象者の訴えにより適宜アシストレベルを調整した。アシストレベルは適正と考えられるが、良好な歩容が得られないケースの場合（例：共同運動パターンによる努力性の振り出しまたは立脚支持を呈するケースなど）、アシストバランスの調整により屈曲または伸展のどちらか一方へのアシストの比率を小さく（または大きく）することで良好な歩容を目指した。本研究における良好な歩容とは、左右の下肢の振り出しが円滑であること、立脚支持が時間的対称であること、左右の歩幅が対称であること、歩調が一定していることを指す。HAL の足関節軸は底屈または背屈を制動することはできないため、背屈運動が困難で降り出し時に足尖が床に接触して円滑な振り出しを妨げる場合には、HAL の専用靴の中で装着可能なプラスチック製短下肢装具を装着した。

HTは、ロボットスーツ HAL 福祉用の安全講習受講済みで、HAL の使用経験が 2 年以上の理学療法士 2 名により実施した。理学療法士は「なるべく頑張って歩いてください」と対象者に指示し、歩行を開始した。歩行開始後、対象者の歩行が安定したことを確認した後、理学療法士は歩行器を誘導する速度を速め、HAL のアシストを受けて良好な歩容を維持できる範囲における最大速度でのトレーニングを実施した。

2.2.7. 通常理学療法

通常理学療法プログラムは HAL を含めロボットを利用したプログラムの実施は不可とした。その他のプログラムについては制限を設けず、プログラムは、理学療法士を含む医療チームによる定期的なカンファレンスで設定された目標を達成するために実施された。対象者毎に平地歩行練習、屋外歩行練習、トレッドミル歩行練習、不整地歩行練習、階段昇降練習、関節可動域練習、筋力増強維持練習、平衡機能練習（座位、立位）、基本動作練習、床上での姿勢保持・動作練習、ADL 動作練習（トイレ、入浴、ベッドサイドなど）、自転車エルゴメータ、各種物理療法、職場復帰のための練習などを必要に応じて実施した。

2.2.8. 解析

データの水準、勾配、切片変化の観点から各期間の間での変化を、グラフの目視により総合的に判定した。最小二乗法加速減線を各期の次の期まで延長し目視判定の補助とした。さらに、目視による判定を補助する目的でノンパラメトリックの Kruskal-Wallis 検定を用い、全期の変化を推量するために系列依存を配慮して有意水準は 1%未満とした。解析には SPSS.ver22 を用いた。

MWS、歩行率、平均歩幅以外の評価指標は介入期（B 期）前後の推移を確認した。

2.3. 結果

発症から介入開始までの日数は 108～160 日（16 週目～23 週目）であった（表 1-1）. HT の介入回数は Case 1 が 23 回，Case 2 が 24 回，Case 3 が 24 回，Case 4 が 22 回であった.

2.3.1. 最大歩行速度

図 1-1 に全症例の MWS の推移，各期の加速減線（実線）とそれを次期へ延長した線（点線）を示す. グラフ目視による A1 期から B 期への変化を分析した結果，case1 で微増，case2, 3, 4 で明らかに増大を認めた. B 期から A2 期の変化を分析した結果，case1, 2 では減少し，case3, 4 では増大傾向であった.

統計的手法による結果では，case2, 3, 4 は有意な変化を認め($p<0.01$)，A1 期から B 期へのグラフ目視による分析の結果を支持する結果を得た.

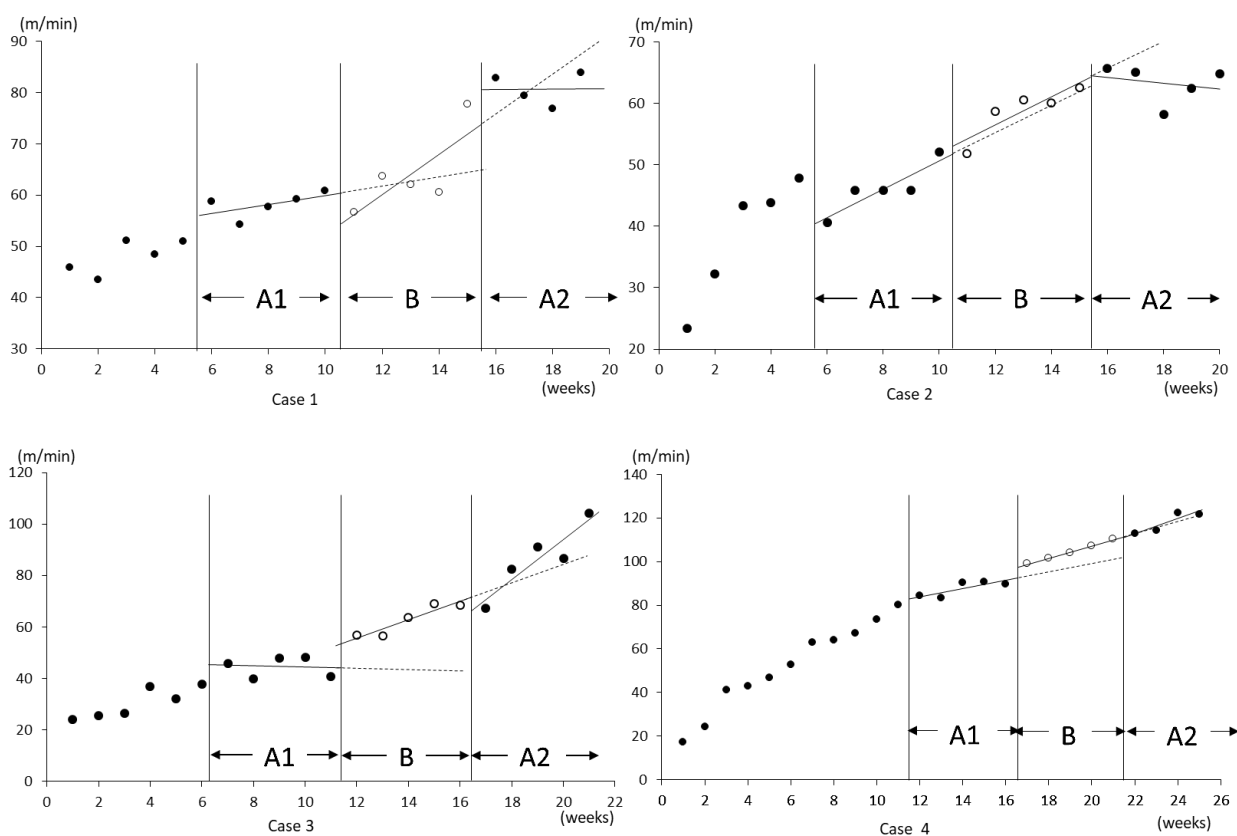


図 1-1 最大歩行速度の推移と加速減線

2.3.2. 平均歩幅

図 1-2 に全症例の平均歩幅の推移，各期の加速減線（実線）とそれを次期へ延長した線（点線）を示す．グラフ目視による A1 期から B 期への変化を分析した結果，case1, 2, 4 で増大．Case3 は減少を認めた．B 期から A2 期への変化を分析した結果，Case1, 2 では B 期で増大した値をそのまま維持し，case3, 4 では増大した．

統計的手法による結果では，全例で有意な変化を認め($p<0.01$)，A1 期から B 期へのグラフ目視による比較の結果を支持する結果を得た．

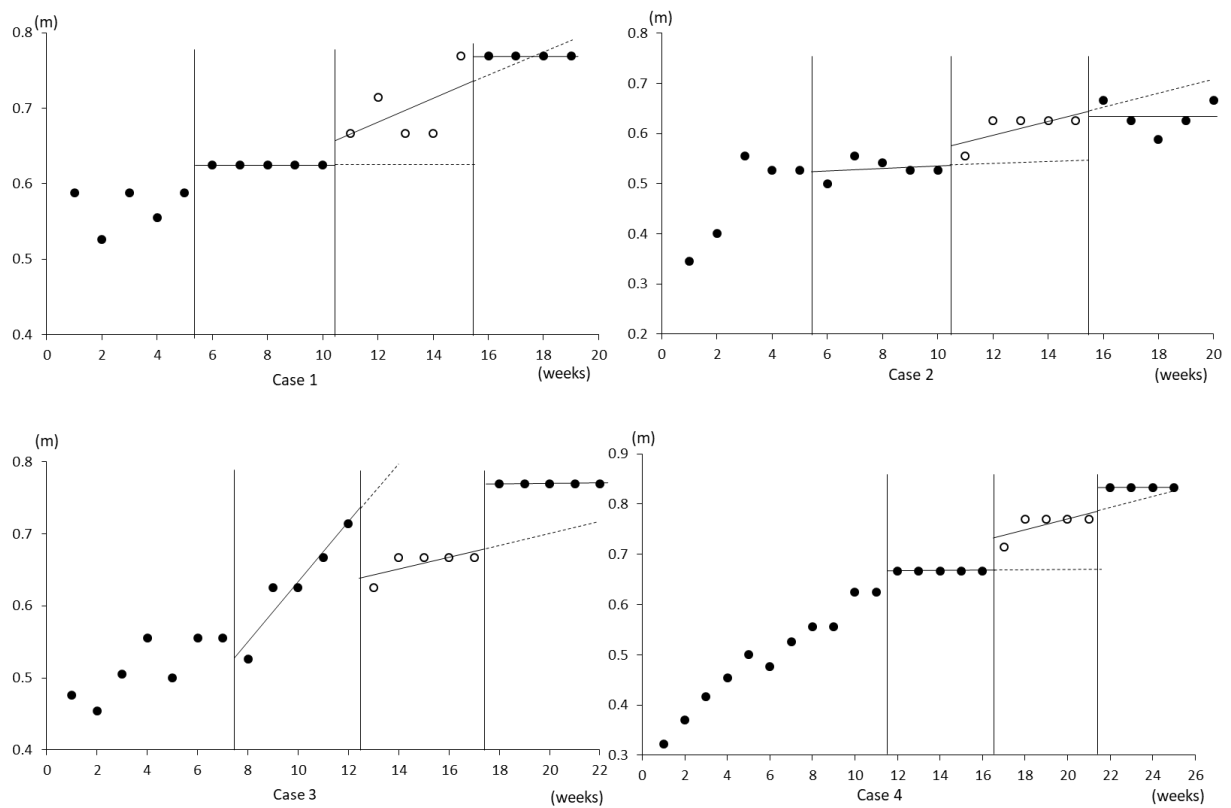


図 1-2 平均歩幅の推移と加速減線

2.3.3. 歩行率

図 1-3 は全症例の歩行率の推移および、各期の加速減線（実線）とそれを次期へ延長した線（点線）を示す。グラフ目視による A1 期から B 期への変化を分析した結果、case 3 でのみ明らかに増大し、Case 1, 2 は減少傾向、case 4 は不変であった。B 期から A2 期への変化を分析した結果、Case1 でのみ増大し、その他は不変と判定した。

統計的手法による結果では、case 1 でのみ有意な変化を認め($p<0.01$)、A1 期から B 期へのグラフ目視による比較の結果を支持する結果を得た。

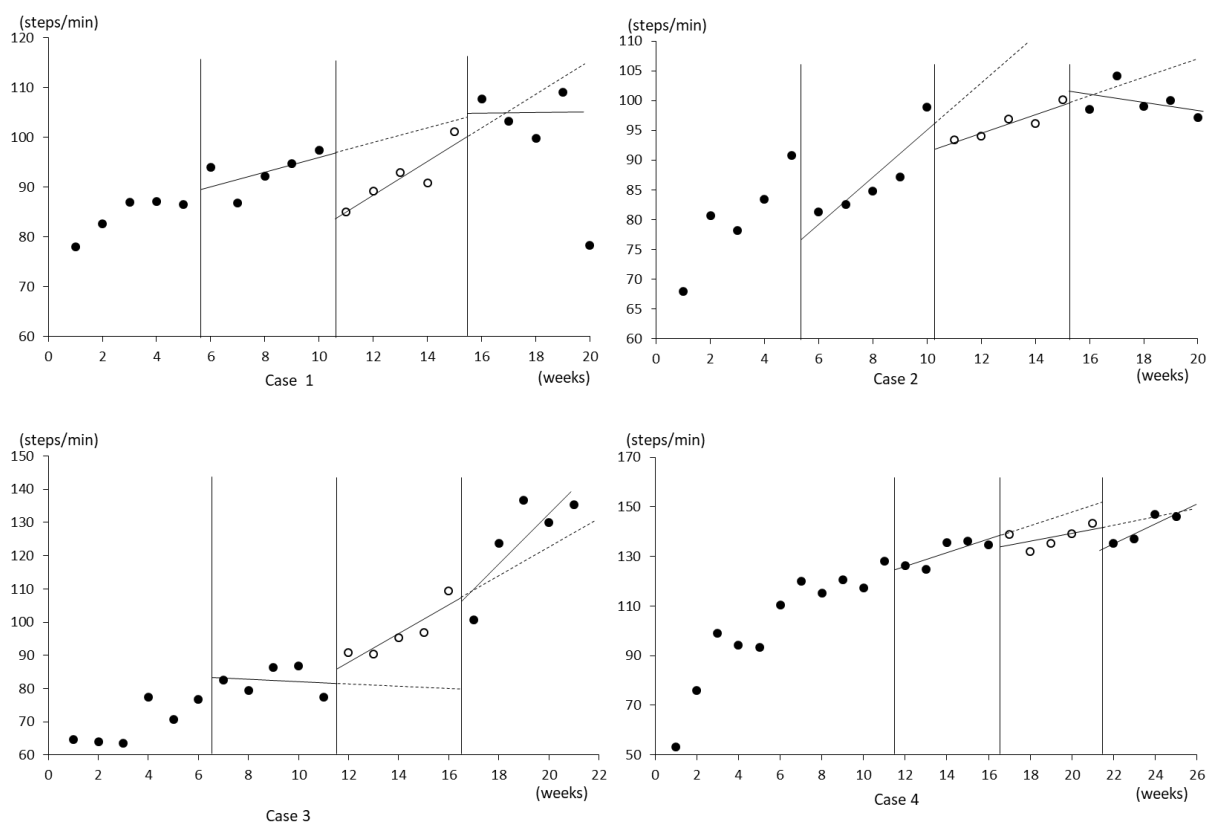


図 1-3 歩行率の推移と加速減線

2.3.4. その他の副次評価項目

表 1-3 に B 期開始時と終了時の推移と変化量を示す。SWS は全例で著明に増大（+12.0m から+20.4m/分）を，2MD は全例で増大（+16.9m から+34.6m）を，FAC は B 期中に 3 例が改善（3 例とも+1 点，1 例は変化なし）を，FMA-LE は B 期中に 3 例が僅かに改善（+1 点から+2 点，1 例は変化なし）を，BBS は B 期中に全例で増大（+1～+8 点）を認めた。

表 1-3 B 期開始時と終了時の各副次評価項目の差分

	SWS (m/分)		2MD (m)		FAC (点)		FMA-LE (点)		BBS (点)		FIM運動 (点)	
case 1	35.2	49.7	73.7	105.0	3	4	25	27	48	56	77	79
		(+14.5)		(+31.3)		(+1)		(+2)		(+8)		(+2)
case 2	41.4	53.3	77.4	94.2	3	4	20	20	50	53	83	88
		(+12.0)		(+16.9)		(+1)		(±0)		(+3)		(+5)
case 3	36.5	57.0	72.5	107.1	3	4	30	32	48	52	73	80
		(+20.4)		(+34.6)		(+1)		(+2)		(+4)		(+7)
case 4	71.9	85.0	148.5	178.2	5	5	23	24	55	56	85	86
		(+13.0)		(+29.7)		(±0)		(+1)		(+1)		(+1)

括弧内は変化量を示す

2.4. 考察

介入期（B期）において3例でMWSの増大を認め、1例は微増した。ベースライン期（A1期）では最大歩行速度の改善率がほぼプラトーに達していたことから、B期における増大は通常理学療法とHTの併用による歩行速度増大の上乗せ効果であると考えた。

また、B期中ではMWSの増大に加え明らかな平均歩幅の変化を認めた。平均歩幅が増大した3例のうち2例は歩行率が減少傾向を示し、平均歩幅が減少した1例は歩行率の増大を認めた。対象者毎に変化の様式は異なるものの平均歩幅と歩行率の増減といった歩容の変化がみられた。以上からHTが歩容の変化を与えた可能性があると考えた。

副次評価項目については、FMA-LEを除き一定の改善を認めたため、比較試験に用いる評価項目として有用であると考えた。FMA-LEの介入前後の変化は僅かであったが、各対象者のB期開始時期は発症から4か月以上が経過しており、この時期における運動麻痺の改善は発症から3か月の劇的な変化に比べれば少ないことが過去の研究からも明らかとなっている^{31, 32)}。原はSwaneらによる脳卒中発症後の経時的な運動麻痺回復中枢神経再組織化のステージ理論³²⁾を引用したうえで、以下のように述べている。「発症から3か月までは皮質脊髄路の興奮性を高めることで、麻痺の回復を促進する時期（1st stage）となる。3か月以降は皮質脊髄路の興奮性に依拠せず、皮質間の新しいネットワークの興奮に依拠する時期（2nd stage）である。この時期は皮質間の抑制が解除される（disinhibition）ことにより生じる回復メカニズムが機能し、代替出力としての皮質ネットワークの再組織化がなされ、残存する皮質脊髄路の機能効率を最大限に引き出す中枢指令として機能する。このdisinhibitionのメカニズムは6か月までには消失するために、再組織を促すリハビリテーションプログラムをこの時期までに検討し成果を引き出すことが求められる⁶⁰⁾」。このような事実を鑑みれば、本研究の介入期間前後のFMA-LEの変化量が微量であったのは、原が述べる1st stageで通常理学療法を受けたことによって下肢の運動麻痺の改善が一定に達した後にHT介入の開始となったからであると考えられる。したがって、FMA-LEの結果は個人差の大きい麻痺の回復程度のばらつきを抑えるために設定した本研究の介入開始基準は妥当であると考えた。

また、対象者4例の介入は、脳卒中発症後16週から22週の時点で開始されたことを確認した。脳卒中片麻痺者の歩行能力を1週毎に計測してどの時点からプラトーになるかを検証した研究は皆無である。しかし、Kollenら⁶¹⁾の研究によれば、脳卒中片麻痺者の快適歩行速度と最大歩行速度を発症から

毎週計測した結果をみると、最大歩行速度が18週からほぼプラトーに達したことが読み取れる。さらに、Kwakkelら⁶²⁾の報告では、脳卒中片麻痺者に対する上下肢の強度トレーニングのRCT試験を実施し、評価指標の1つである最大歩行速度が発症から20週以降は改善が見られなかったことが結果から読み取れる。これらの先行研究の結果と比較しても、ほぼ同等の時期に歩行速度が定常状態となっていることがわかり、歩行能力の回復率が低下しほぼ定常状態となった時点からHALの介入を試み、歩行能力改善の上乗せ効果を検証するという本研究の目的を達成するためのベースラインを判定する基準として、十分妥当であったものとする。

以上により、第1研究における評価項目、介入開始時期の決定方法を採用し、介入群（以下HAL群）と対照群を設定した比較研究を第2研究として実施した。

第3章 HAL 歩行トレーニングの効果：非ランダム化比較試験（第2研究）

3.1. はじめに

第1研究において、HTの効果測定における歩行速度の有効性、介入時期の適切性について一定の効果が確認できた。そこで、更に症例を重ねるとともに対照群を設けることで、HTの有効性を主に歩行速度の改善効果、次いで歩行持久性の改善効果として確認することを目的とした。併せてHTによる歩行速度および歩行持久性の増大を得るために必要な期間・介入回数についても検討した。

3.2. 方法

3.2.1. 対象者

対象者の適用/除外の基準は第一研究と同一である。第一研究と同じ介入開始基準を満たした段階で、同意を撤回した者、継続的な歩行トレーニングが困難となる疼痛を有する者、心疾患のリスクが顕在化した者、新たなてんかん発作が明らかになった者、強度の易疲労性の訴えがある者、継続的な抑うつがみられた者、装具・歩行補助具を用いないで屋外歩行が自立した者、介入前に退院した者を除外とした。

対象者の割り付けは、2013年10月から2014年6月までに入院した方をHAL群に、その後、途切れなく2014年7月から2015年7月に入院した方を対照群とした。本研究のデザインと対象者の流れを図2-1に示す。

3.2.2. 主要評価項目

最大歩行速度 (Maximum Walking Speed; MWS)を入院時から介入終了時まで毎週計測した。

3.2.3. 副次評価項目

2分間歩行テストによる2分間歩行距離(2 Minutes walking Distance; 2MD)、快適歩行速度 (Self-selected Walking Speed; SWS)、FAC、BBS、FMA-LE、Functional Independence Measure (FIM)とした。

SWSと2MDは介入開始時から終了時まで1週毎に計測を実施した。その他の副次評価項目は、介入開始時および終了時に評価を実施した。

2 分間歩行テストの計測課題中において、MWS の歩行路のスタートラインから開始し、MWS と同様に中間 10m の所要時間をストップウォッチで計測し、SWS を求めた。

3.2.4. HAL 介入時のアシスト設定

HT 介入中に改善すべき歩容を認めた場合には、良好な歩容が得られるよう HAL のアシスト調整を行い、良好な歩容を得られたかどうか、HAL のアシスト調整について留意した内容を、可能な限り記述的に記録した。

3.2.5. 介入開始の基準

第 1 研究と同様の基準で実施した (2.2.5.を参照)。

3.2.6. 介入方法

HAL を用いた歩行トレーニング (HT) については第 1 研究と同じである (2.2.6.を参照)。

対照群については、HAL 介入期間に相当する期間においても、通常理学療法を 1 日あたり 60 分以上実施した。通常理学療法の内容は、第 1 研究で示した通りである (2.2.6.を参照)。

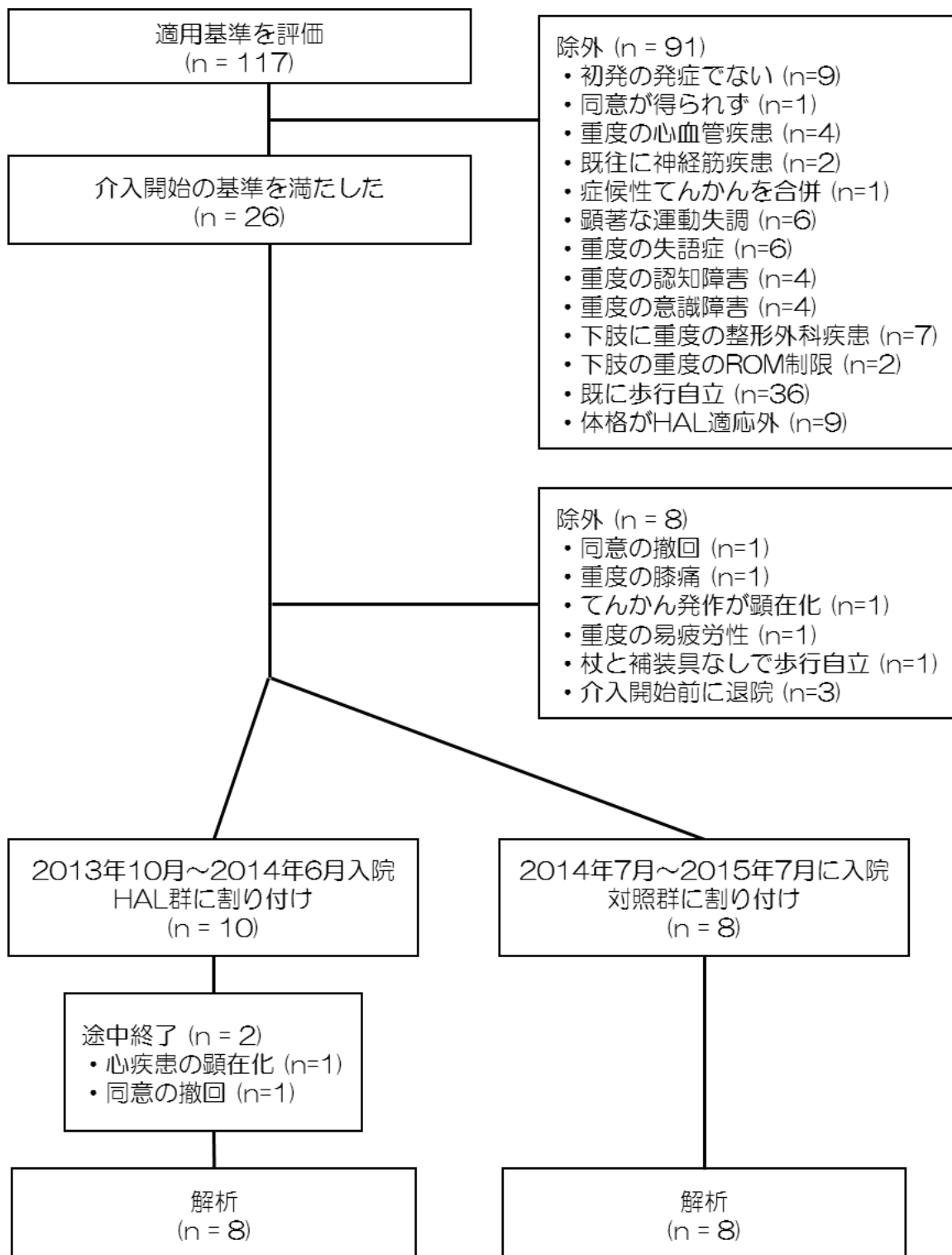


図 2-1 本研究の流れ

3.2.7. 統計解析

対象者の年齢，性別，発症から介入開始までの日数，麻痺側，介入期間について，HAL 群と対照群との差を確認した．性別，麻痺側については Fisher's exact test を用い，その他については unpaired t test を用いた．

HT の効果判定のため主要評価項目および副次評価項目について，介入開始時値から介入終了後の変化量に対する，群とベースライン値をモデルに含めた共分散分析（Analysis of covariance; ANCOVA）を用いた．

また，HAL 群における MWS，SWS，2MD の値の増大が介入開始から何週間で得られたかを以下の解析にて判定した．介入開始時，1 週後，2 週後，3 週後，4 週後，介入終了時（5 週後）の各 6 時点における反復測定一元配置分散分析（one-way repeated measures ANOVA）を用いた．主効果を確認後に，介入開始時とその他の時点との比較を Dunnett 法による多重比較を用いて実施した．解析には SPSS.ver22 を用いた．

3.3. 結果

3.3.1. 対象者の背景情報

介入期間中に 2 例が早期終了（心疾患の顕在化 1 例，同意の撤回 1 例）し，最終的に HAL 群 8 例，対照群 8 例の計 16 例が解析の対象となった．さらに，介入開始時における対象者の背景項目については，介入開始時における群間の違いがないことを確認した（表 2-1）．また，介入期間における理学療法時間の合計値の平均は，HAL 群では 27.7 ± 1.82 時間，対照群では 32.9 ± 7.42 時間と HAL 群が短い傾向を認めた ($P=0.09$)（表 2-2）．その他の背景情報を対象者毎に表 2-2 に示す．

表 2-1 対象者の背景因子

背景項目	HAL群 (n=8)	対照群 (n=8)	P
年齢	58.6 ± 16.9	62.6 ± 11.5	0.59
性別			1.00
男性 (人)	5	6	
女性	3	2	
発症から介入開始時点まで日数 (日)	132.6 ± 18.5	129.6 ± 23.3	0.78
脳卒中のタイプ			
出血 (人)	5	6	1.00
梗塞	3	2	
麻痺側			1.00
右 (人)	5	4	
左	3	4	
介入期間中の理学療法の量 (時間) ‡HAL 群においては HAL 介入を含む	27.7 ± 1.83 ‡	32.9 ± 7.42	0.09

表 2-2 対象者のその他の背景情報

割り付け	年齢	性別	診断名 ()内は障害部位	障害側	発症～当院入院 までの期間	発症～介入開始 までの期間	入院時	記述的歩行能力(杖等、装具、自立度) 介入開始時	介入終了時	HAL介入 実施回数
	73	男	脳梗塞 (左大脳基底核・放線冠)	右	35	108	四点杖 SHB使用 1人介助(FAC1)	T-cane SHB使用 病棟内自立(FAC3)	T-cane SHB使用 院内自立(FAC4)	23
	48	男	脳出血 (皮質下・前頭葉～頭頂葉)	右	39	115	T-cane SLB使用 1人介助(FAC2)	T-cane, SHB使用 病棟内自立(FAC3)	フリーハンド SLB使用 院内自立(FAC4)	24
	58	男	脳出血 (右被殻)	左	30	129	四点杖 SHB使用 1人介助(FAC1)	T-cane 装具なし 病棟内自立(FAC3)	T-cane 装具なし 院内自立(FAC4)	24
	26	女	脳出血 (左半球頭頂葉～皮質下内 包)	右	48	160	四点杖 SHB使用 1人介助(FAC2)	T-cane SHB使用 屋外自立(FAC5)	T-cane SHB使用 屋外自立(FAC5)	22
介入群	76	男	脳梗塞 (右前脈絡叢動脈領域)	左	49	129	四点杖 SLB使用 1人介助(FAC1)	四点杖 SLB使用 1人介助(FAC2)	四点杖 SLB使用 1人介助(FAC2)	25
	76	男	脳梗塞 (左橋)	右	41	159	T-cane LLB使用 1人介助(FAC2)	T-cane SLB使用 監視(FAC3)	T-cane SLB使用 監視(FAC3)	20
	56	女	脳出血 (左被殻)	右	35	132	四点杖 SLB使用 1人介助(FAC2)	T-cane SLB使用 監視(FAC3)	T-cane SLB使用 病棟内自立(FAC3)	24
	56	女	脳出血 (右被殻)	左	17	129	四点杖 LLB使用 1人介助(FAC1)	T-cane GSデバイス使用 病棟内自立(FAC3)	T-cane SLB使用 病棟内自立(FAC3)	21
	53	男	脳出血 (右視床)	左	40	118	四点杖 SLB使用 1人介助(FAC1)	T-cane SLB使用 監視(FAC3)	T-cane SLB使用 院内自立(FAC4)	-
	74	女	脳梗塞 (左後頭葉・側頭葉・小脳)	右	36	148	四点杖 オルトトップ使用 1人介助(FAC2)	T-cane 装具なし 病棟内自立(FAC3)	フリーハンド 装具なし 病棟内自立(FAC3)	-
	65	男	脳出血 (左前頭頭頂葉)	右	68	121	四点杖 SLB使用 1人介助(FAC1)	T-cane SLB使用 監視(FAC3)	T-cane SLB使用 監視(FAC3)	-
	65	男	脳梗塞 (左内頸動脈)	左	61	119	四点杖 SHB使用 1人介助(FAC1)	T-cane SHB使用 監視(FAC3)	T-cane SHB使用 監視(FAC3)	-
対照群	78	男	脳出血 (右頭頂葉皮質下)	左	46	145	四点杖 SLB使用 1人介助(FAC1)	T-cane SHB使用 監視(FAC3)	T-cane SHB使用 監視(FAC3)	-
	66	女	脳出血 (左視床)	右	37	155	四点杖 SHB使用 1人介助(FAC1)	歩行器 院内自立(FAC4)	歩行器 院内自立(FAC4)	-
	42	男	脳出血 (右視床)	左	52	146	歩行不可 (FAC0)	四点杖 SLB使用 1人介助(FAC2)	四点杖 SLB使用 監視(FAC3)	-
	58	男	脳梗塞 (左放線冠)	右	30	85	T-cane オルトトップ使用 1人介助(FAC2)	フリーハンド オルトトップ使用 院内自立(FAC4)	フリーハンド オルトトップ使用 院内自立(FAC4)	-

3.3.2. HAL 介入中の有害事象

1 例で HAL 機体装着による圧迫により上前腸骨棘付近の疼痛が 1 日程度残存した。明確な発赤等は認めなかった。対象者へ装着感を確認しながら、機体の腰パーツの幅を広げて同部位への圧を解消し、機体と同部位の隙間にはウレタン製のクッションを挿入することで固定性を得た。以上の対処方法で対象者本人の訴えおよび本事象が解消した。

1 例で麻痺側母趾の先端部に靴擦れによる表皮剥離を認めた。母趾の Claw toe を呈していたため、母趾腹側へクッションバーを挿入することで過度の屈曲を抑制し、更に HAL 専用靴のサイズを大きいものに交換した。以上の対処で対象者本人の訴えおよび本事象が解消した。

HAL 群全症例において、深刻な有害事象は認めなかった。

3.3.3. 各評価項目の変化量

主要評価項目および副次評価項目について、それぞれ介入開始時と介入終了時との変化量および調整後変化量の群間差を以下に示す（表 2-3, 図 2-3 から図 2-5）。

MWS は、HAL 群が $11.6 \pm 10.6 \text{m/min}$ 、対照群が $2.2 \pm 4.1 \text{m/min}$ であり、調整後の変化量の群間差は 9.24m/min (95%信頼区間: 0.48, 18.01, $P=0.040$) と HAL 群が有意に大であった（図 2-3）。

SWS は、HAL 群が $11.5 \pm 5.4 \text{m/min}$ 、対照群が $4.0 \pm 4.7 \text{m/min}$ であり、調整後の変化量の群間差は 7.34m/min (95%信頼区間: 1.75, 12.93, $P=0.014$) と HAL 群が有意に大であった（図 2-4）。

2MT は、HAL 群が $21.1 \pm 12.4 \text{m}$ 、対照群が $10.4 \pm 8.9 \text{m}$ であり、調整後の変化量の群間差は 9.46m (95%信頼区間: -1.59, 20.5, $P=0.087$) と HAL 群が有意に大である傾向を認めた（図 2-5）。

その他の項目では有意な差を認めなかった。

表 2-3 各評価項目の介入前後値と調整後の変化量

評価項目		HAL群 (n=8)	対照群 (n=8)	調整後変化量 95%信頼区間	P
MWS (m/min)	介入開始時	49.8±20.1	47.9±24.9		
	介入終了時	61.4±26.6	50.1±25.0		
	変化量	11.6±10.6	2.2±4.1	9.24 (0.48, 18.01)	0.040 *
SWS (m/min)	介入開始時	38.6±17.2	36.6±20.3		
	介入終了時	50.0±20.3	40.6±20.6		
	変化量	11.5±5.4	4.0±4.7	7.34 (1.75, 12.93)	0.014 *
2MT (m)	介入開始時	78.9±33.3	69.7±33.9		
	介入終了時	100.1±40.6	80.1±38.3		
	変化量	21.1±12.4	10.4±8.9	9.46 (-1.59, 20.5)	0.087
FAC	介入開始時	3.1±0.8	3.1±0.6		
	介入終了時	3.5±0.9	3.4±0.5		
	変化量	0.4±0.5	0.3±0.5	0.13 (-0.40, 0.65)	0.614
FMA	介入開始時	23.8±3.7	22.9±7.4		
	介入終了時	24.5±4.3	23.6±6.9		
	変化量	0.8±1.5	0.8±1.2	0.03 (-1.45, 1.52)	0.965
BBS	介入開始時	46.4±6.6	43.8±9.8		
	介入終了時	48.8±7.8	43.8±8.4		
	変化量	2.4±3.4	0.0±2.9	2.65 (-0.84, 6.13)	0.125
FIM	介入開始時	76.6±9.0	69.1±11.9		
	介入終了時	79.5±8.1	71.5±11.6		
	変化量	2.9±2.7	2.4±2.6	1.13 (-1.90, 4.17)	0.434

* $P < 0.05$

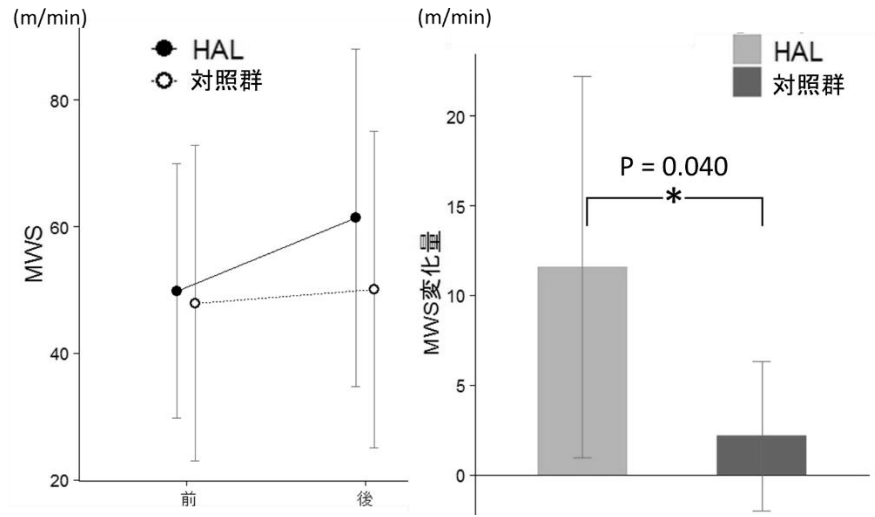


図 2-3 MWS の介入前後の推移（左図）と変化量（右図）

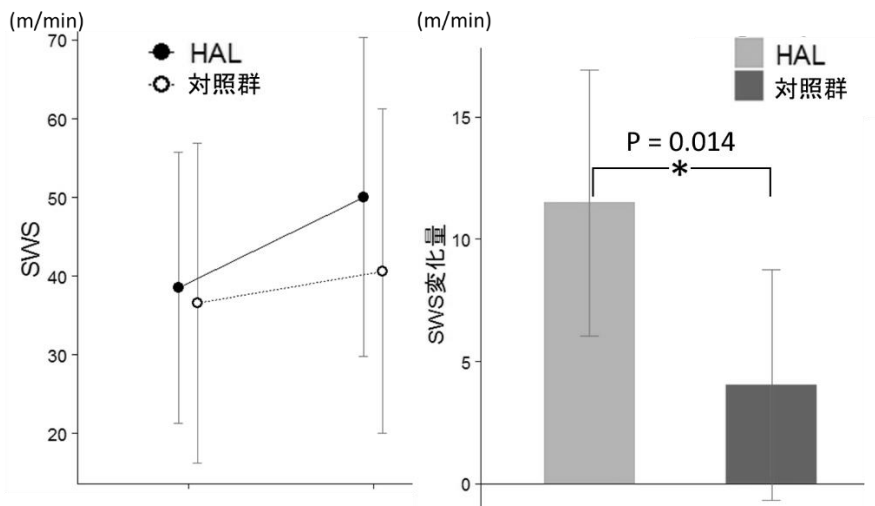


図 2-4 SWS の介入前後の推移（左図）と変化量（右図）

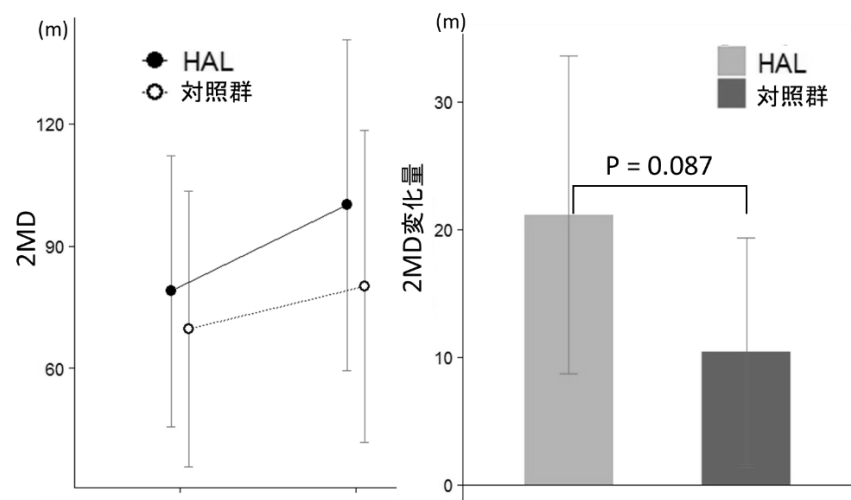


図 2-5 2MD の介入前後の推移（左図）と変化量（右図）

3.3.4. 効果出現に要する介入期間

MWS では、介入開始からの経過週の要因において主効果を認めた($F(2.1, 14.7) = 6.2, P = 0.010$)。多重比較によれば、介入開始時から3週後以降の時点との有意な増大を認めた。介入開始時と3週後の差は平均で $9.4 \pm 9.2 \text{m/min}$ ($P=0.003$) であり、以降同様に4週後は $9.3 \pm 10.8 \text{m/min}$ ($P=0.003$)、5週後は $11.6 \pm 10.6 \text{m/min}$ ($P<0.001$) であった(次ページ図 2-6A)。

SWS では、介入開始からの経過週の要因において主効果を認めた($F(5, 35) = 16.2, P = 0.000$)。多重比較によれば、介入開始時と2週後以降の時点との有意な増大を認めた。介入開始時と2週後の差は平均で $8.1 \pm 4.6 \text{m/min}$ ($P<0.001$) であり、以降同様に3週後は $12.2 \pm 4.3 \text{m/min}$ ($P<0.001$)、4週後は $9.5 \pm 6.9 \text{m/min}$ ($P<0.001$)、5週後は $11.5 \pm 5.4 \text{m/min}$ ($P<0.001$) であった(次ページ図 2-6B)。

SWS では、介入開始からの経過週の要因において主効果を認めた($F(5, 35) = 13.0, P = 0.000$)。多重比較によれば、介入開始時から2週後以降の時点との有意な増大を認めた。介入開始時から2週後の差は平均で $12.3 \pm m$ ($P=0.002$) であり、以降同様に3週後は $18.1 \pm 10.6 \text{m}$ ($P<0.001$)、4週後は $18.0 \pm 12.5 \text{m}$ ($P<0.001$)、5週後は $21.1 \pm 1 \text{m}$ ($P<0.001$) であった(次ページ図 2-6C)。

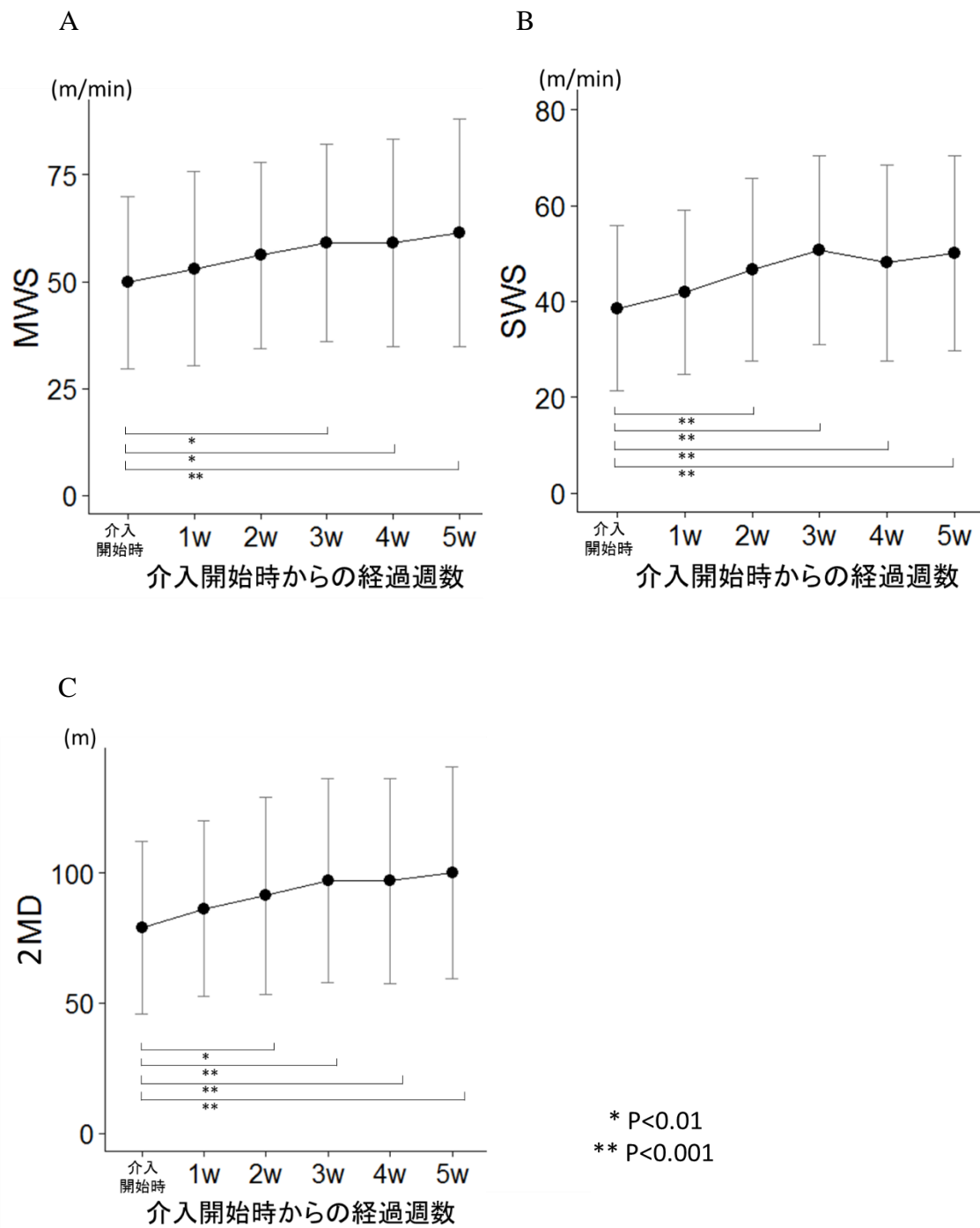


図 2-6 介入期間中の HAL 群における MWS・SWS・2MD の推移
(順に図 A, 図 B, 図 C)

3.4. 考察

3.4.1. 歩行速度と歩行持久性の改善効果について

HAL 群は対照群に比べ介入期間中において、SWS と MWS とともに有意に増大し、通常理学療法のみを実施するよりも、HT と通常理学療法の併用が歩行速度の改善に寄与したことが明らかとなった。脳卒中片麻痺者の歩行速度の改善は、患者の活動・参加に直結するとされている^{5, 6, 63}。佐直らの報告では、在宅脳卒中患者の MWS が 60m/min 以上では政党・組合など地域の集會に出席していたことが分かっている⁶³。HAL 群の介入前後の平均は、この水準を超えた。さらに、Perry らによる SWS の分類によれば、屋外でも独歩可能かどうかの水準は 48m/min となっており^{5, 6}、HAL 群はこの水準を超えた。以上より、HAL 群の示した歩行速度の改善は社会的に意味のあるものであったと考えた。

2MD は、群間の比較において HAL 群の増大傾向に留まった。介入前後の変化量は HAL 群では 21.1m、対照群では 10.4m となり、対照群でも一定の改善を認めた。Patterson らの報告によれば、脳卒中片麻痺者の歩行持久性は、麻痺側および非麻痺側の下肢筋力や有酸素性能力と関連があることが示されており⁶⁴、通常理学療法で行われた歩行トレーニングや筋力トレーニングによって対照群も歩行持久性が改善し、HAL 群の変化量との差が小さくなった可能性があると考えた。今回の結果が有意傾向に留まったのは少ないサンプル数も影響したことが考えられるが、HT と通常理学療法の併用による歩行持久性の一定の改善効果を示す結果であると考えた。

3.4.2. その他の評価項目について

歩行自立度、運動麻痺の重症度、バランス機能、ADL 等は介入期間中に両群に有意な変化量の差を認めなかった。Swayne ら^{32, 60}による脳卒中発症後の経時的な運動麻痺回復中枢神経再組織化のステージ理論では、麻痺の回復は発症から 3 か月までに消失し、それ以降は 3 か月をピークに、皮質間の新たなネットワークの興奮性に依拠する時期であるとされ、この時期は 6 か月で消失するとされている。したがって、FMA の変化は少なかったと思われる。バランス能力は歩行速度の決定因子と考えられており^{51, 65, 66}、BBS は HAL 群でのみ平均値の増大を認めた。しかし、群間では有意な差を認めなかった。BBS は天井効果を生ずることが知られており⁶⁷、実際に対象者は両群ともに介入開始時から比較的高い得点を有していた。天井効果によってバランス能力の変化を検出しきれず、小さいサンプル数では群間の有意な差が得られなかったものと考えた。ADL の指標である FIM は、両群とも平均約 2 点の

改善を認めた。退院に近く，歩行移動以外の ADL に即したプログラムを実施していた影響と考えた。

3.4.3. HAL 介入の有効な介入期間と回数について

MWS では介入開始から 3 週後，SWS および 2MD では 2 週後以降において介入開始時からの有意な増大を認めた。介入開始時から 3 週後において 3 つの測定項目すべてにおいて有意な増大を認めたことが明らかとなった。さらに，脳卒中片麻痺者の SWS については臨床的に意義のある最小変化量 (Minimal clinical important difference; MCID) が報告されている。脳卒中片麻痺者の SWS の MCID は 3 つの報告がなされており，それぞれ $0.13\text{m/s}^{68)}$ ， $0.16\text{m/s}^{69)}$ ， $0.19\text{m/s}^{70)}$ (順に 7.8, 9.6, 11.4m/min) である。最大の MCID である 11.4m/min を超えたのは，介入開始から 3 週後であった。従って，HT と通常理学療法の併用による有効な効果を得るためには，少なくとも 3 週間，12～15 回の実施が必要であることが分かる。

脳卒中片麻痺者の歩行トレーニングの効果に関するシステマティックレビュー⁷⁾では，歩行能力の改善には歩行トレーニングを週に 3～5 回の実施で 4～12 週 (平均 7 週) を要するとされている。また，Schwartz ら⁷¹⁾は Lokomat や Gait-trainer などの従来型のロボットを用いた RAGT に関する 16 編の研究の結果を総括し，効果を得たという報告の多くは合計で最低 20 回・4 週間必要であったとしている。以上から，本研究の結果は，HT と通常理学療法の併用が従来のトレーニングよりも短期間に効果を得られることを示唆したものと考えた。Watanabe ら²⁶⁾による回復期早期の脳卒中片麻痺者に対する HT の効果を検証した RCT では，HT を週に 3 回計 12 回の実施に留まっていたため，歩行速度で有意な改善が確認できなかった。これは回復期早期の介入であり，測定のばらつきも予想され，サンプル数が少なかった可能性もあるが，本研究の結果を鑑みると HT 実施の頻度を増やすことで更なる効果量を得られた可能性があると考えられることができる。

3.4.4. HAL のアシスト設定について

HAL のアシスト設定については，ある程度の熟練が必要との声が多い。本研究では，方法に示した通りの手順で良好な歩容を得ることができた。ただし，HT 中の膝折れや HAL クローヌスを生じさせないようにした上で対象者の意見を聴取しながらアシストレベルを微調整しても，歩容に応じてアシストバランスの調整を要する場面が見られた。この調整は，主に 4 種類の歩容異常に対するものであった。

一つ目はアシストレベルが適正であるにも関わらず、歩行中常に体幹屈曲位（前傾位）となってしまう例である。この場合股関節のアシストバランスを伸展優位に設定することで、体幹が直立位に近づき胸を張って歩くことが可能となった。

二つ目は HAL のアシストを調整しても、振り出しの際に伸展パターンからの分離運動が困難なために膝伸展位をとってしまう例である。この場合、対象者には振り出しの際は力を抜くよう指示するとともに、HAL のアシストによる遊脚期の膝屈曲の感覚を意識しやすくするように膝関節のアシストバランスを屈曲優位に設定した。振り出し時の膝屈曲運動が円滑となるにしたがい、徐々にアシストバランスを 0 へ近づけていった。

三つ目は、体幹を後方に反って全身を伸びあがらせるよう努力性の振り出しを行う例である。股関節を軸とする振り子運動を意識づけるために、股関節のアシストバランスを屈曲優位に設定した。

四つ目は、振り出しは円滑だが立脚時に膝折れを認め、膝関節のアシストレベルをそれ以上大きくすると HAL クローヌスを生ずるという例である。ハムストリングスの緊張が高い症例であり、膝関節のアシストバランスを伸展優位に設定することで良好な歩容を得られた。

3.4.5. 介入開始基準の適切性について

本研究では、両群ともに脳卒中発症後から平均約 19 週の時点で介入が開始されたことを確認した。前記のとおり、Kollen ら⁶¹⁾や Kwakkel ら⁶²⁾の報告と比較しても、ほぼ同等の時期に歩行速度が定常状態となっていることがわかり、歩行能力の回復率が低下しほぼ定常状態となった時点から HAL の介入を試み、歩行能力改善の上乗せ効果を検証するという本研究の目的を達成するためのベースラインを判定する基準として、十分妥当であったものとする。

第4章 HAL 歩行トレーニングによる歩容改善効果の検証（第3研究）

4.1. はじめに

第2研究では HAL 群における歩行速度改善効果や歩行持久性改善効果の可能性を確認した。しかしながら、本研究の HT は良好な歩容を維持できる範囲でできるだけ速く歩行するといった介入方法であり、懐疑的にみれば HT が単に速度依存型の歩行トレーニングであったと疑うこともできる。速度依存型の歩行トレーニングとはトレッドミルや平地にて可能な限り速い速度で歩行を行う方法である。速度依存型の歩行トレーニングはエビデンスが確立されており^{8, 72-74)}、単に歩行速度を改善させることのみを焦点を絞ればこのトレーニングでも達成可能と考えられる。そこで、HAL 群における介入期間中の毎週の SWS の測定値と HT 実施中の歩行速度 (HAL training Walking Speed; HT-WS) を比較することで、HT が速度依存型のトレーニングであったのかどうかを確認する必要があると考えた。

HT が速度依存型トレーニングに当たらないとすれば、HAL 群の歩行速度増大効果は何によってもたらされたのか。第1研究では歩行速度の増大に伴い、歩容の変化が生じていた。したがって、脳卒中片麻痺者の最大の特徴とも言える一側性麻痺による歩容がどのように変化したのかに着目し、HAL 群の歩行速度の増大に寄与したかどうかを確認すべきだと考えた。脳卒中片麻痺者の大部分は非麻痺側と比較して麻痺側単脚支持時間の短縮および非麻痺側単脚支持時間の延長の双方が組み合わさることで非対称性が引き起こされる⁷⁵⁻⁷⁸⁾。こうした非対称性は歩行速度と負の相関を示すことが報告されている^{76, 79, 80)}。更には、脳卒中片麻痺者の歩容の非対称性の程度は、運動障害や代償機構の程度を理解するために、歩行速度よりも関連性が高いとの報告もある⁸¹⁻⁸³⁾。加えて、歩容が改善することでエネルギーコストが低下し、歩行持久性が向上することは、脳卒中片麻痺者に対する下肢のボツリヌス療法や下肢装具療法を用いた研究で徐々に明らかにされている^{84, 85)}。

歩行対称性のパラメータには、時間因子 (Temporal asymmetry) と距離因子 (Spatial asymmetry) による歩行非対称性の指標がある。脳卒中片麻痺者の約 60% が、時間因子による歩行非対称性を有するとされ^{76, 80)}、時間因子の非対称性は Swing time⁸⁶⁻⁸⁹⁾、Single limb support time⁸⁸⁾、Stance time^{76, 90)}、Double support time⁷⁶⁾⁷⁴⁾ の各パラメータがしばしば用いられる。これらのパラメータを使用して非対称性を示すためには、各パラメータを用いて行う計算手法がいくつか提案されている⁷⁶⁾。Patterson らは 161 例の脳卒中片麻痺者を対象に、Symmetry ratio, Symmetry index, Log trans transformation of the symmetry ratio,

Symmetry angle といった計算手法を用い、それぞれの相関係数は $r=0.97$ 以上と非常に高い相関を示すことを明らかにした上で、個々の計算手法に特異性はなく計算の手順や解釈の容易さから Symmetry ratio の使用を推奨している^{76, 83)}。一方、距離因子による歩行非対称性は脳卒中者の 33% から 49% と、時間因子による非対称性よりも発生頻度が低い⁸³⁾。さらに、距離因子による非対称性のパラメータとしてしばしば使用される Step length asymmetry はばらつきが大きいといった報告⁹⁰⁾や一貫性がない⁹¹⁾とされている。距離因子の歩行非対称性をより深く理解するためには、更なるバイオメカニカルな解析手法による研究が望まれている⁸³⁾。したがって、脳卒中片麻痺者の歩行非対称性を観察するためには時間因子による非対称性を観察すべきであると考えられる。

以上より、第 3 研究ではまず HT が速度依存型トレーニングであるか否かを確認し、次いで時間因子によるパラメータを用いて HAL 群と対照群を比較することで HT による歩容の改善効果を明らかにすることを目的とした。

4.2. 方法

対象者，介入プロトコル，SWS 測定の方法は第 2 研究と同一である．

4.2.1. 評価項目

評価項目は HT-WS，1 歩行周期に占める麻痺側単脚支持時間割合（Paretic Single limb support time ratio; 以下 P-SS），非麻痺側単脚支持時間割合（Non-paretic Single limb support time ratio; 以下 N-SS），麻痺側前方の両脚支持時間の割合（Paretic Double limb support time; 以下 P-DS），非麻痺側前方の両脚支持時間の割合（Non-paretic Double limb support time; 以下 N-DS），単脚支持時間の非対称性（Single limb support time asymmetry ratio; 以下 SS-AR），両脚支持時間の非対称性（Double limb support time asymmetry ratio; 以下 DS-AR），平均歩幅（MWS 測定時と SWS 測定時），歩行率（MWS 測定時と SWS 測定時）とした．

HT-WS は HT 実施中の歩行をビデオカメラ (Sony HDR-CX 390, Tokyo, Japan; sampling rate 30 Hz) を用いて矢状面の動画から解析を実施した．ビデオ撮影は，SWS 計測日の前後 2 日以内実施し，介入開始時から 1 週毎に計測を実施した．録画した動画は 2 次元動作解析ソフト Frame DIAS-V (DKH 東京) を使用して解析し，麻痺側接地時点のフレームから次の麻痺側接地までのフレームを 1 歩行周期として，3 から 7 歩行周期分の時間と距離から速度を算出し，平均値を代表値として用いた．

P-SS, N-SS, P-DS, N-DS は SWS 計測時の動画を解析して算出した．図 3-1 は矢状面からの歩行周期中の各イベントと対応するパラメータを図示したものである．動画は矢状面および前額面から撮影され，録画した動画は 2 次元動作解析ソフトを使用して解析された．非麻痺側の足部離地時点から接地時点までの時間を麻痺側単脚支持時間，麻痺側の足部離地時点から接地時点までの時間を非麻痺側単脚支持時間，麻痺側の足部接地時点から非麻痺側の足部離地時点までを麻痺側前方の両脚支持時間，非麻痺側の足部接地時点から麻痺側の足部離地時点までを非麻痺側前方の両脚支持時間とした．各時間が麻痺側接地時点から次の麻痺側接地までの 1 歩行周期に占める時間の割合を算出し，上述の順に P-SS, N-SS, P-DS, N-DS とした．この計測は 3 歩行周期分を実施し，平均値を代表値とした．

SS-AR および DS-AR は SWS 測定中の動作解析から得られた麻痺側単脚支持時間と非麻痺側単脚支持時間から，以下の計算式にて算出した．算出された比は 1 より大きくなるほど左右非対称である^{76, 92, 93)}．

$$[SS-AR] = [N-SS] / [P-SS]$$

$$[DS-AR] = [N-DS] / [P-DS]$$

歩行率と SL は，SWS の 10m 計測区間における歩数をカウントして算出した．

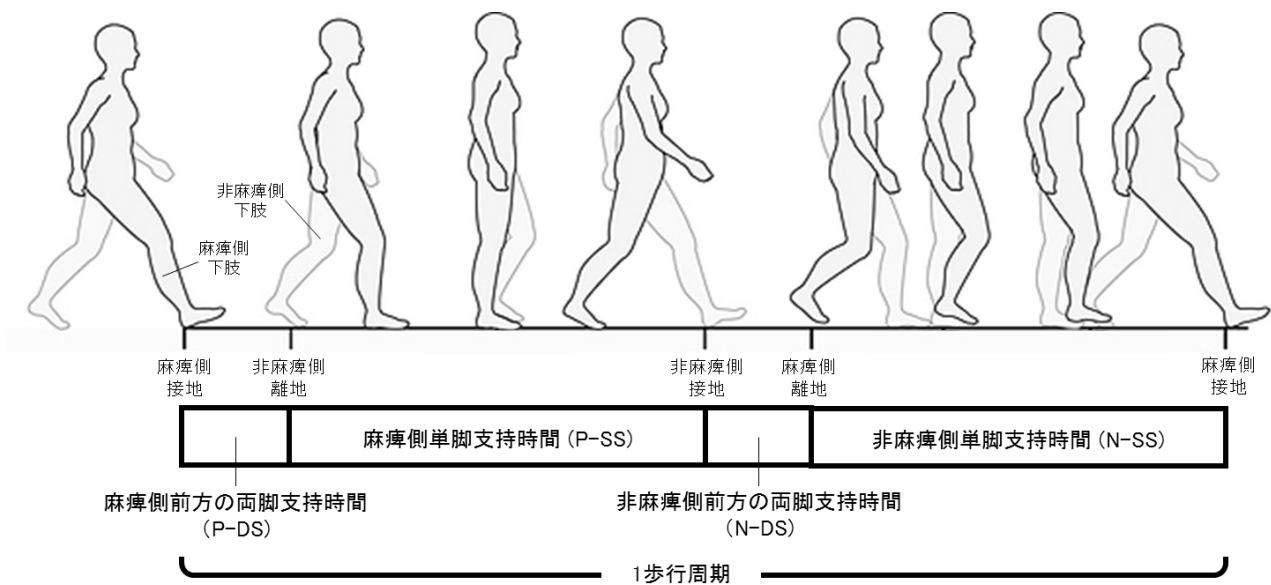


図 3-1 歩行周期中の各変数（括弧内が変数）
 (Neumann⁹²⁾による図を日本語に修正し追記)

4.2.2. 解析方法

HAL 群における各週の SWS および SWS 計測日と同時期の HT-WS の比較するために、介入開始 1 週後、2 週後、3 週後、4 週後、介入終了時（5 週後）の各 5 時点の要因および群の要因における反復測定二元配置分散分析（Two-way repeated measures ANOVA）を用いた。交互作用および歩行条件（HAL 群の SWS と HT-WS）の主効果の有無を確認し、交互作用を認めた場合には単純主効果を確認した。その後、Bonferroni 法による多重比較で各週における SWS と HT-WS を比較した。

歩行中の各相の割合 P-SS, N-SS, P-DS, N-DS および、それぞれの非麻痺側と麻痺側の比である SS-AR, DS-AR の 6 指標は、それぞれ介入開始時から介入終了後の変化量に対する、群（HAL 群と対照群）と介入開始時の値をモデルに含めた共分散分析（Analysis of covariance; ANCOVA）を用いた。解析は SPSS ver 22.0 を使用し、有意水準は 5%未満とした。

4.3. 結果

4.3.1. HAL 介入中と HAL 非装着での歩行速度の比較

一例について 5 週間時点のデータに欠損が出たため、HAL 群は 7 例のデータを用いて解析した。なお、HT-WS の測定において HT-WS の歩行条件の違いによる有意な主効果を認めた ($F(1, 6)=18.71, P=0.005$)。交互作用は有意な差を認めなかった ($F(1.96, 11.79)=18.71, P=0.071$)。多重比較の結果、介入開始 1 週間後から 5 週間後の全ての時点において HAL 群の SWS の方が有意に大きかった (介入開始から 1 週間後 $P<0.01$, 2 週間後 $P<0.01$, 3 週間後 $P<0.01$, 4 週間後 $P<0.05$, 5 週間後 $P<0.01$) (図 3-2)。

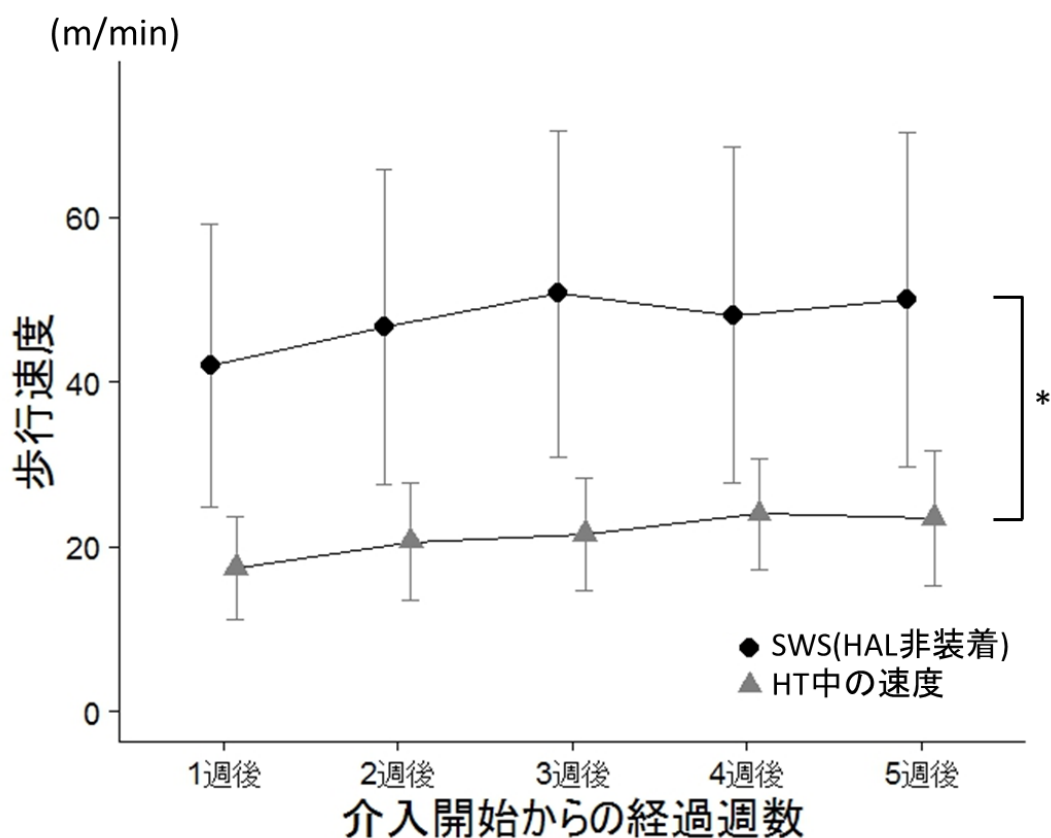


図 3-2 HAL 群における HT 中の歩行速度の推移

4.3.2. 各変数の変化量の群間比較

P-SS の変化量は HAL 群が 0.04 ± 0.07 、対照群が -0.01 ± 0.05 、調整後の変化量の群間差は 0.04 (95%信頼区間：0.01, 0.08, $P=0.029$) と HAL 群に有意な増大を認めた (表 3-1, 図 3-3A)。

N-SS の変化量は HAL 群が 0.03 ± 0.04 、対照群が 0.02 ± 0.04 、調整後の変化量の群間差は 0.02 (95%信頼区間：-0.02, 0.07, $P=0.25$) と群間に有意な差を認めなかった (表 3-1, 図 3-3B)。

表 3-1 P-SS と N-SS の介入前後値と調整後の変化量

評価項目		HAL群 (n=8)	対照群 (n=8)	調整後'変化量の差 95% 信頼区間	P
P-SS	介入開始時	0.24±0.07	0.24±0.08		
	介入終了時	0.28±0.06	0.23±0.09		
	変化量	0.04±0.05	-0.01±0.02	0.04 (0.01, 0.08)	0.029*
N-SS	介入開始時	0.36±0.05	0.33±0.06		
	介入終了時	0.40±0.04	0.35±0.07		
	変化量	0.03±0.04	0.02±0.04	0.02 (-0.02, 0.07)	0.25

* $P < 0.05$

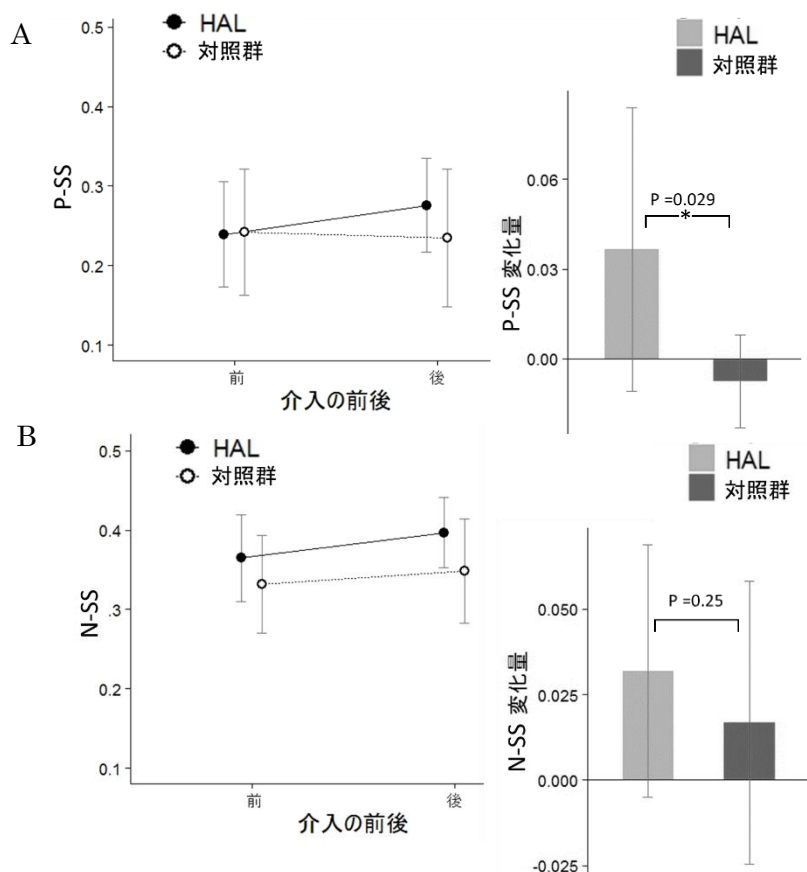


図 3-3 P-SS (A) N-SS (B) の介入前後推移 (左) と変化量 (右)

P-DS の変化量は HAL 群が -0.02 ± 0.02 、対照群が 0.00 ± 0.02 、調整後の変化量の群間差は -0.02 (95%信頼区間: $-0.04, 0.01$, $P=0.12$) と群間に有意な差を認めなかった (表 3-2, 図 3-4A)。

N-DS の変化量は HAL 群が -0.05 ± 0.09 、対照群が -0.01 ± 0.04 、調整後の変化量の群間差は -0.05 (95%信頼区間: $-0.12, 0.02$, $P=0.18$) と群間に有意な差を認めなかった (表 3-2, 図 3-4B)。

表 3-2 P-DS と N-DS の介入前後値と調整後の変化量

(平均値±標準偏差)

評価項目		HAL群 (n=8)	対照群 (n=8)	調整後'変化量の差 95% 信頼区間	P
P-DS	介入開始時	0.15±0.04	0.16±0.03		
	介入終了時	0.13±0.05	0.16±0.02		
	変化量	-0.02±0.02	0.00±0.02	-0.02 (-0.04, 0.01)	0.12
N-DS	介入開始時	0.24±0.11	0.26±0.14		
	介入終了時	0.19±0.07	0.26±0.14		
	変化量	-0.05±0.09	-0.01±0.04	-0.05 (-0.12, 0.02)	0.18

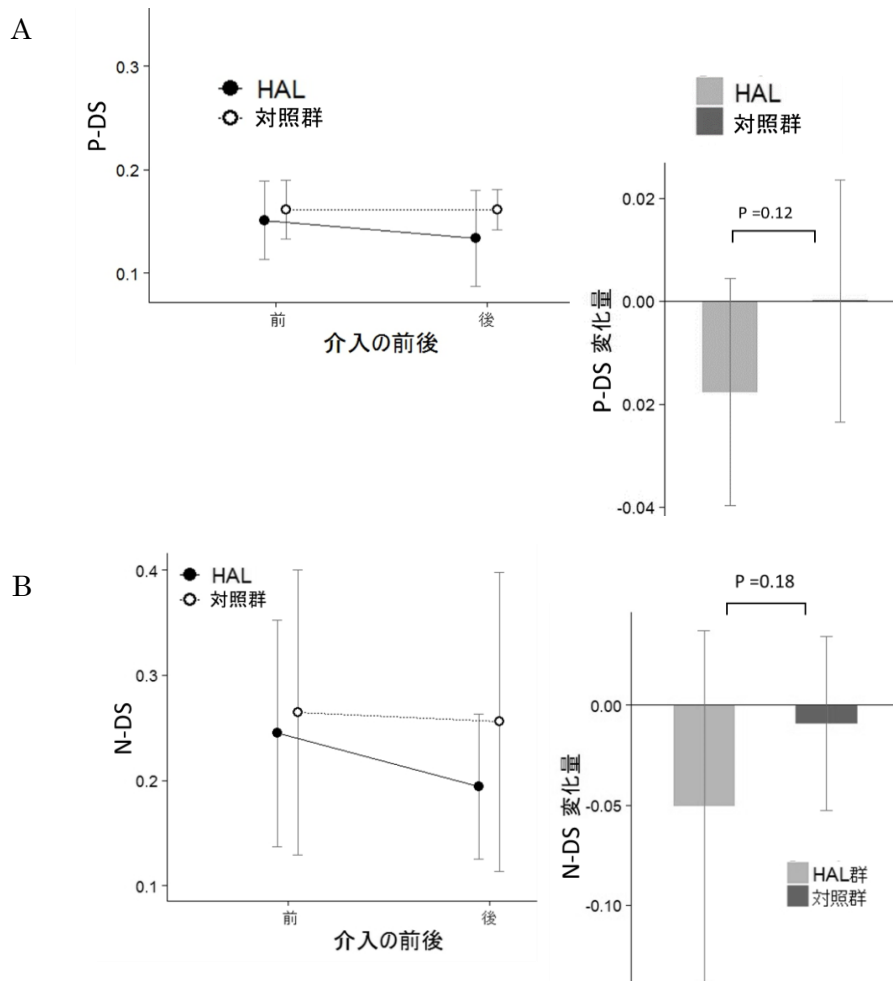


図 3-4 P-DS (A) N-DS (B) の介入前後推移 (左) と変化量 (右)

SS-AR の変化量は HAL 群が -0.12 ± 0.26 ，対照群が 0.18 ± 0.02 ，調整後の変化量の群間差は -0.28 (95%信頼区間： $-0.58, 0.01$ ， $P=0.057$) と群間に有意な傾向であった（表 3-3，図 3-5A）。

DS-AR の変化量は HAL 群が -0.14 ± 0.81 ，対照群が -0.09 ± 0.48 ，調整後の変化量の群間差は -0.06 (95%信頼区間： $-0.71, 0.58$ ， $P=0.83$) と群間に有意な差を認めなかった（表 3-3，図 3-5B）。

表 3-3 SS-AR と DS-AR の介入前後値と調整後の変化量

(平均値±標準偏差)

評価項目		HAL群 (n=8)	対照群 (n=8)	調整後変化量の差 95%信頼区間	P
SS-AR	介入開始時	1.60±0.30	1.50±0.45		
	介入終了時	1.48±0.21	1.67±0.55		
	変化量	-0.12±0.26	0.18±0.27	-0.28 (-0.58, 0.01)	0.057
DS-AR	介入開始時	1.68±0.80	1.71±0.99		
	介入終了時	1.54±0.52	1.62±1.02		
	変化量	-0.14±0.81	-0.09±0.48	-0.06 (-0.71, 0.58)	0.83

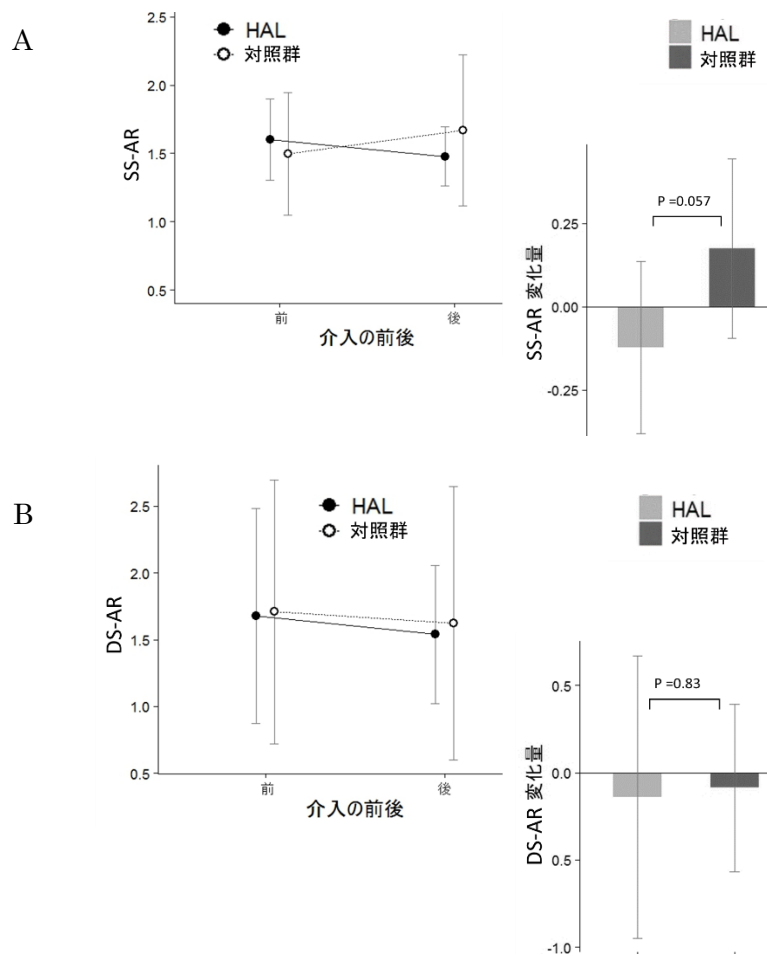


図 3-5 SS-AR (A) DS-AR (B) の介入前後推移 (左) と変化量 (右)

MWS 時の平均歩幅の変化量は HAL 群 0.07 ± 0.06 , 対照群 0.00 ± 0.02 , 調整後変化量の群間差 0.06 (95%信頼区間: $0.02, 0.11$, $P=0.008$) と HAL 群の有意な増大を認めた (表 3-4, 図 3-6A).

SWS 時の平均歩幅の変化量は HAL 群が 0.07 ± 0.05 , 対照群が 0.02 ± 0.04 , 調整後変化量の群間差は 0.05 (95%信頼区間: $0.00, 0.10$, $P=0.037$) と HAL 群の有意な増大を認めた (表 3-4, 図 3-6B).

表 3-4 MWS および SWS 時の平均歩幅の介入前後値と調整後の変化量

評価項目		HAL群 (n=8)	対照群 (n=8)	調整後変化量の差 95%信頼区間	P
平均歩幅 at MWS (m)	介入開始時	0.49 ± 0.12	0.46 ± 0.15		
	介入終了時	0.56 ± 0.17	0.47 ± 0.17		
	変化量	0.07 ± 0.06	0.00 ± 0.02	$0.06 (0.02, 0.11)$	0.008^{**}
平均歩幅 at SWS (m)	介入開始時	0.44 ± 0.13	0.42 ± 0.15		
	介入終了時	0.51 ± 0.15	0.44 ± 0.16		
	変化量	0.07 ± 0.05	0.02 ± 0.04	$0.05 (0.00, 0.10)$	0.037^*

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

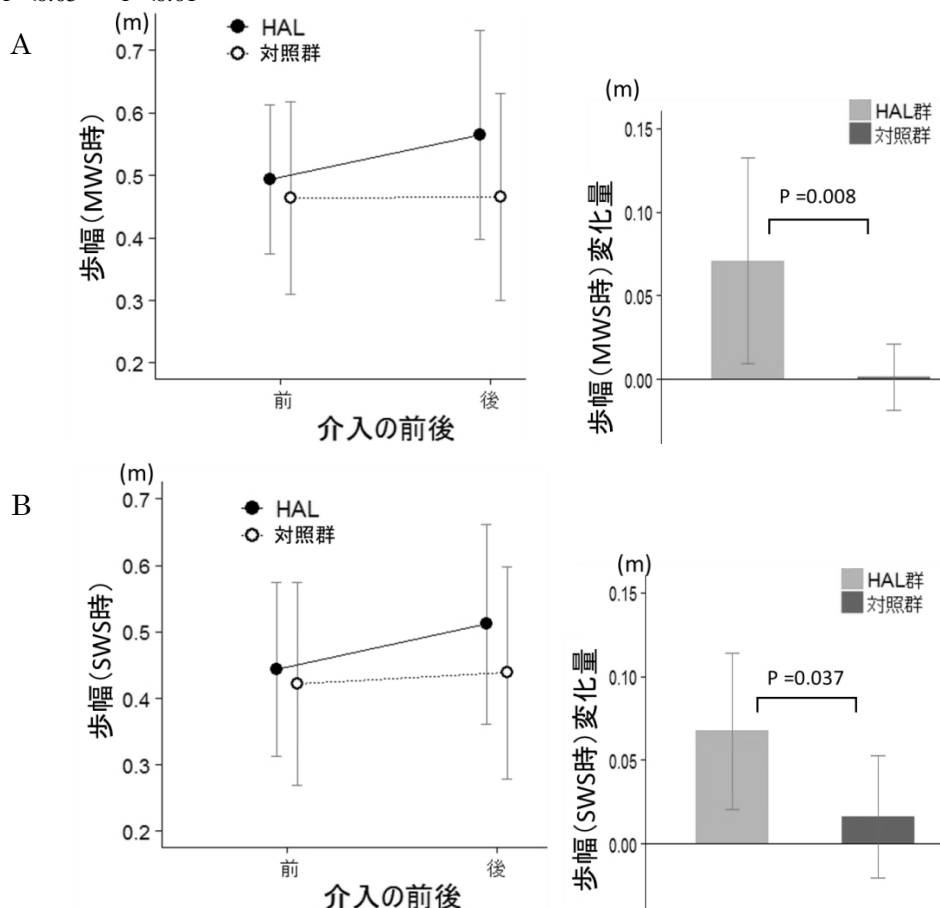


図 3-6 MWS 時の平均歩幅 (A) と SWS 時の平均歩幅 (B) の介入前後推移 (左) と変化量 (右)

MWS 時の歩行率の変化量は HAL 群 7.1 ± 10.7 , 対照群 4.6 ± 5.00 , 調整後変化量の群間差 $2.43(95\% \text{信頼区間} : -6.85, 11.71, P=0.581)$ と群間に有意な差を認めなかった (表 3-5, 図 3-7A).

SWS 時の歩行率の変化量は HAL 群が 11.8 ± 3.1 , 対照群が 9.0 ± 7.9 , 調整後変化量の群間差は $2.78(95\% \text{信頼区間} : -3.83, 9.38, P=0.380)$ と群間に有意な差を認めなかった (表 3-5, 図 3-7B).

表 3-5 MWS および SWS 時の歩行率の介入前後値と調整後変化量

評価項目		HAL群 (n=8)	対照群 (n=8)	調整後変化量の差 95% 信頼区間	P
歩行率 at MWS (歩/min)	介入開始時	98.5±20.7	100.5±37.1		
	介入終了時	105.6±21.6	105.1±36.9		
	変化量	7.1±10.7	4.6±5.00	2.43 (-6.85, 11.71)	0.581
歩行率 at SWS (steps/min)	介入開始時	84.4±17.9	84.7±26.5		
	介入終了時	96.2±19.2	93.7±29.0		
	変化量	11.8±3.1	9.0±7.9	2.78 (-3.83, 9.38)	0.380

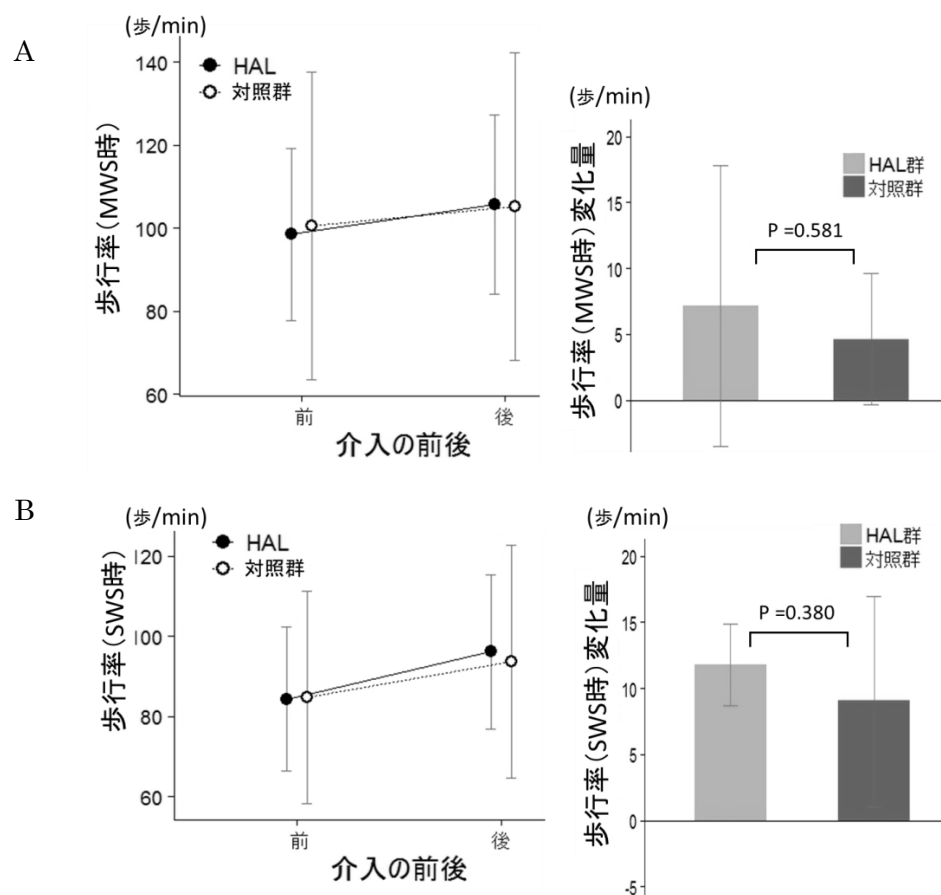


図 3-7 MWS 時の歩行率 (A) と SWS 時の歩行率 (B) の介入前後推移 (左) と変化量 (右)

4.4. 考察

4.4.1. HAL 介入は速度依存型トレーニングではない

介入期間中の HT 実施中の歩行速度は HAL 非装着での SWS よりも遅いことが明らかとなり，HT は速度依存型のトレーニングではないことが明らかとなった．浅川ら⁹⁴⁾は，HAL を装着して歩行が可能である運動機能障害者 45 例（脳血管疾患 26 例，脊椎疾患 17 例，その他 2 例）に対し，HAL 装着下（初回装着時）と HAL 非装着での歩行速度を比較した結果，HAL 装着での歩行速度が有意に減少していたことを報告しており，本研究の結果も浅川らの報告を支持する結果となった．

4.4.2. 単脚支持性と歩行速度の改善

P-SS は HAL 群において有意に増大し正常歩行（1 歩行周期中 38～40%⁹⁵⁾）に近づいたことが明らかとなった．Kim らは床反力垂直成分の左右非対称性と単脚支持時間の左右非対称性は有意に相関し，P-SS が N-SS よりも小さい場合，麻痺側では GRF が小さくなることを報告した⁹⁶⁾．これは，麻痺側立脚支持による姿勢制御が困難となるため，非麻痺側下肢を正常より速く振り出すといった脳卒中片麻痺者に特有の代償動作により麻痺側単脚支持時間が短縮することを示していると考えられている^{83, 88, 96)}．したがって，HAL 群における P-SS の有意な増大は，歩行時の麻痺側単脚支持性の増大を示唆する結果であったと考える．SS-AR は，HAL 群の増大傾向に留まったが，脳卒中片麻痺者に対する HT には P-SS 増大による SS-AR（歩行対称性）の改善効果を有する可能性を示唆する結果であると考えた．

また，脳卒中片麻痺者は麻痺側の底屈活動や底屈モーメントといった単脚支持性に関わる筋活動が低下し，歩行推進力が減少するとされている^{95, 97, 98)}．さらに，床反力の積分値が歩行速度と相関するとの報告もあり⁹⁹⁾，P-SS 増大が示す麻痺側単脚支持性の増大は，HAL 群の推進力の増大を示す結果であると推測され，これが HAL 群の有意な歩行速度増大とへと繋がったと考えた．P-SS の増大は SS-AR の改善傾向（歩行対称性改善の可能性）に繋がったと考えられ，このような歩容の改善が歩行時におけるエネルギーコスト低下につながり^{84, 85)}，HAL 群の歩行持久性改善の傾向といった結果を得たものと推測した．

N-SS は両群に変化の差はなかったが，両群において増大を認め正常歩行（1 歩行周期中 38～40%⁹⁵⁾）に近づいていることが分かった．

4.4.3. 両脚支持期の変化と HAL の足部機構

P-DS と N-DS は HAL 群で減少し、対照群ではほぼ変化を認めなかった。双方とも HAL 群では正常歩行の両脚支持時間割合（1 位歩行周期中 10%～12%⁹⁵⁾）に近づいたが、P-DS、N-DS、DS-AR は群間で有意な差を認めなかった。一般に脳卒中片麻痺者では N-DS が正常歩行よりも延長し、P-DS は短縮するとされている^{83, 100, 101)}。介入開始時の N-DS と P-DS を正常歩行の両脚支持時間割合（10～12%）と比較すると、両群ともに N-DS は正常の倍を超える値であり、P-DS は両群ともほとんど短縮は見られなかった。したがって、本研究の対象者は N-DS の延長に関わる両脚支持期の機能不全を呈していたと考えられる。

では、なぜ介入後に HAL 群の N-DS が十分に減少しなかったのか。HAL の足関節機構と HT 介入中の HAL 設定から考察する。正常歩行中では、両脚支持期における後方の下肢は、立脚後期から前遊脚期と呼ばれる時期に相当し、推進力の増大と遊脚に向けた膝関節屈曲を開始する役割を担う⁹⁵⁾。この時期は、まず下腿三頭筋などの遠心性・等尺性収縮により足関節は安定した状態で背屈位となり、続いて踵を挙上し前足部を接地した状態でバランスを保持しながら体重心は後方の下肢から前方の下肢へと急速に移動する。体重心の前方移動と合わせて、足部のプッシュオフによってすばやく前方に振り出された下肢は、前方の床で荷重応答し、次の両脚支持へと移行する⁹⁵⁾。脳卒中片麻痺者は立脚後期やプッシュオフ時における足関節周囲の仕事量の減少により、麻痺側下肢から非麻痺側下肢への体重心の移動効率が低下し、結果として本研究の対象者のように N-DS は遷延することとなる^{83, 86, 97)}。HAL 福祉用の足関節は底背屈が自由となっており固定による制動はできない。したがって、HT 中は遊脚時の足関節背屈が困難で床と足尖が接触し躓いてしまうことを避けるため、専用靴内に挿入可能なプラスチック製短下肢装具にて底屈を制動する必要があった。装具装着による背屈制限によって立脚後期の背屈が制限されるため¹⁰²⁾、HT 中は立脚後期から前遊脚期の足関節背屈運動が制限されていた可能性があり、この時期の適切な足関節運動を学習できず、N-DS の十分な減少と DS-AR の改善へ至らなかったのではないかと推測した。

以上により、HT 中は前遊脚期の十分な足関節背屈に続くプッシュオフが不十分となり、麻痺側の円滑な振り出しに繋がっていなかった可能性があった。しかし、円滑な振り出しには遊脚前期における足関節の機構だけでなく、股関節屈筋の筋活動や膝関節屈曲が円滑に行われることが複合的に関わっている¹⁰³⁻¹⁰⁵⁾。HAL 群における介入終了時の P-SS（麻痺側遊脚時間に相当）は正常歩行（38～40%）と変わらない値であり、更に N-DS の減少は HAL 群の方が大きかったことから、HAL による股関節・膝関節のアシストにより、麻

痺側下肢の振り出し運動や円滑な前方への体重心の移動を学習する効果があった可能性は否定できない。HT中には対象者から「振り出しが軽い」というコメントが多く聞かれていることも事実である。HALは2016年から、医療用下肢タイプのリース販売が開始されたが、医療用下肢タイプの足関節は底屈制動の範囲を微調整することが可能であり、本機器を用いたHTによって更なる歩容の改善が得られるかどうか、将来の研究によって確認が必要である。

4.4.4. 平均歩幅と歩行率について

HAL群は対照群よりもMWS計測時およびSWS計測時ともに平均歩幅の著明な増大を認め、歩行率ではMWS・SWS共に両群ともに増大し変化量に差を認めなかった。以上によりHAL群の歩行速度改善が平均歩幅の増大によって得られたことが明らかとなった。麻痺側の推進力が障害されると、非麻痺側の遊脚が早期接地につながり¹⁰⁶⁾、その結果、非麻痺側の歩幅が短縮する⁸³⁾。本研究では、HAL群のP-SSの有意な増大は非麻痺側の歩幅増大を裏付けるものと考えられ、結果的に平均歩幅が増大したと考えられる。この結果は、慢性期脳卒中片麻痺者に対するHTの効果を報告したKawamotoら²²⁾が得た結果を支持するものである。

第5章 総合考察

5.1. 総合考察

本研究は、通常リハビリテーションによる歩行能力の回復割合がほぼ定常に達した事を確認した後に HAL による介入を行うといった新たな介入プロトコルで、HAL による歩行能力改善効果を明らかにすることを目的とした。

第1研究（第2章）および第2研究（第3章）においては、通常理学療法のみの実施よりも HT と通常理学療法の併用による明らかな歩行速度増大効果を確認し、次いで歩行持久性増大効果の可能性を示唆する結果を得た。第3研究（第4章）では麻痺側単脚支持性の改善ならびに歩行対称性改善効果の可能性を示唆する結果を得た。歩行速度・歩行持久性といった歩行能力の改善は、麻痺側単脚支持性や歩行対称性の改善による歩行推進力の増大によってもたらされたものと考えられる。脳卒中患者が退院後の地域生活で求められる歩行能力とは、様々な活動やコミュニティへの参加を考慮すれば、屋外での歩行移動が可能となるかどうかにか懸かっていると云っても過言ではない。脳卒中患者の歩行速度や歩行持久性の改善は、外出頻度を増やし、QOL を高めることが報告されている^{5,6)}。したがって、回復期脳卒中片麻痺者に対する HT と通常理学療法の併用は歩行能力改善効果を有し、社会生活の改善に寄与するトレーニングであると考えた。

脳卒中後の神経可塑性や運動学習のためには他動的に単純に反復して動かすよりも、トレーニング中に対象者の随意性が伴うことが重要であるとされている^{17, 107)}。HAL がアシストする関節トルクは、対象者が発する筋電位の大きさに応じてセラピストがリアルタイムにその場での段階的な調整が可能であり、正常に近い歩行を保ちながら対象者の努力の度を調整することができる。反復運動と随意性の関与は、運動学習のための重要な要因であり^{10, 17, 107, 108)}、HT は荷重感覚のフィードバックと HAL に誘導される正常に近い歩容の随意的な反復練習になっていたと考えられ、HT による運動学習効果によって歩容の変化が生じたと考えられる。

回復期脳卒中片麻痺者に対する速度依存性の高強度の歩行トレーニングの歩容改善に関する効果は一貫しておらず、通常の歩行トレーニングに比べても歩容の変化はあまりないといった報告¹⁰⁹⁾や歩幅が減少し歩行率が增大するが歩行速度が減少するといった報告もある^{109, 110)}。旧来のファシリテーションテクニックの概念では、過剰努力による動作練習は異常な動作学習を誘発しかねないといった示唆があった事実を鑑みれば、本研究において HT と

通常理学療法の併用により歩行速度・歩行持久性のみならず歩容改善の可能性を示した点は意義深い結果であったと考える。

5.2. 理学療法への提言

第 2 研究にて本研究の介入プロトコルによる HT と通常理学療法の併用によって有効な効果を得るために 3 週間かつ 12~15 回の実施回数を要することが明らかとなった。この結果をシステマティックレビュー⁷⁾で報告された脳卒中片麻痺者の歩行トレーニングによる歩行能力改善に要する頻度・期間（週 3~5 回で 4~12 週：平均 7 週）、ならびに従来型のロボットを用いた RAGT に関するレビュー⁷¹⁾にて報告された歩行能力改善に要した回数・期間（最低 20 回・4 週間）と比較すると、HT と通常理学療法の併用が従来のトレーニングよりも短期間に効果を望める可能性を示唆している。リハビリテーションによる成果を短期間に挙げられれば、入院在院日数の減少など患者側・医療側にとっても利益は大きい。

将来的には、HAL に限らず様々なロボットデバイスによる RAGT を病期・重症度に応じて積極的に選択し、患者毎に最善のトレーニングを行うことが可能となるかもしれない。理学療法士にとってロボットは療法のツールであり、ロボットと患者の間に立って、患者の障害像に見合った最善の RAGT を設定・提供するための知識・技術が求められる。

5.3. 本研究の新規性

現在のところ、脳卒中片麻痺者に対する RAGT が歩行速度・歩行持久性の改善効果を有するといった明確なエビデンスはない¹²⁾。また、従来型 RAGT に関する研究において、歩容を評価項目とする報告は極少数であり、歩容の明らかな改善が得られるというエビデンスも無い^{12, 20, 29)}。HT の有効性についても同様である²⁰⁾。本研究では、HT による歩行速度・歩容の改善効果を明らかにした点で新規性がある。さらに、通常リハビリテーションによる歩行能力の回復割合がほぼ定常に達した事を確認した後に HAL による介入を行うといった新たな介入プロトコルを用いるという点においても新規性を有すると考える。

5.4. 本研究の限界と今後の展望

本研究は主要評価項目の検定力検定を実施しておらず、非ランダム化かつ少ないサンプル数の結果であり、結果の解釈・一般化には潜在的なリスクを有すると考えられる。本研究では HAL 群と対照群の介入時間を統制し、HT と通常理学療法の併用が通常理学療法のみの実施よりも有効であることを示したが、HT の更なる有効性を示すためには、対照群における通常の歩行トレーニングの時間を統制して比較試験を行うことで確認する必要がある。今後は本研究の結果を踏まえて、ランダム化かつ多施設による通常の歩行トレーニングとの比較試験を実施予定である。

今回は、HAL の脳卒中片麻痺者に対する有効性を客観的指標で明らかにすることを第一目的としたが、HAL 介入は、より早期（特に脳の再構築が劇的に行われる発症 3 か月以内）に実施した方が患者・医療者にとっても利益が大きいのであろうことは容易に推測できる。理想的には、弛緩性の運動麻痺によって自力で麻痺側下肢への荷重が困難な時期からであっても、左右への荷重をトリガーとした他動的な歩行アシストを可能とする **Cybernic Autonomous Control (CAC)** モードを利用することは患者の運動量の確保・早期の麻痺の回復に役立つ可能性がある。HAL 装着中は CAC モードであっても電極を貼付することで筋電位を検出することが可能であり、麻痺側の下肢筋に随意的筋収縮が出現した段階では CVC モードによる歩行トレーニングを実施し、麻痺の回復に応じた歩行の課題難易度設定を行うことができるであろう。今後はこのような介入の実現性を確認するための研究も必要と考える。

第6章 謝辞

本研究は指導教員である水上昌文教授，副指導教員 茨城県立医療大学理学療法学科 浅川育世教授の指導のもとに行われました。

水上昌文教授には修士課程から博士課程における研究を進めるにあたり，指導教員として長期間，熱心にご指導を賜り，感謝の意を申し上げます。また，審査員をお引き受け下さり，本論文への貴重なご助言，ご指摘を頂きました茨城県立医療大学理学療法学科 富田和秀教授，茨城県立医療大学医科学センター 岩崎信明教授，茨城県立医療大学理学療法学科 橘香織准教授，筑波大学附属病院脳神経外科 丸島愛樹先生に深く感謝致します。

筑波大学医学医療系臨床医学・臨床疫学研究室 五所正彦先生には，統計手法に関する貴重なご指導およびご助言を頂きました。ここに深く感謝の意を表します。

茨城県立医療大学医科学センター 河野豊教授には，対象者の医学的管理など臨床場面においてご協力して頂いたことに深く感謝致します。

茨城県立医療大学付属病院リハビリテーション部理学療法科の皆さんには，評価・測定，介入等にご協力いただき深く感謝致します。特に同科理学療法士の佐野歩先生，古関一則先生にはデータ管理・動作解析等で大変なご協力をいただき一層の感謝の意を表します。

さらには，快く，介入・測定にご協力して頂いた多くの患者様に厚く御礼申し上げます。

最後に，本論文を完成させるにあたり，常に明るく見守ってくれた家族に心より感謝致します。

第7章 参考文献

- 1) Feigin V. L., Lawes C. M., Bennett D. A., Barker-Collo S. L., Parag V. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol.* 2009; 8(4): 355-69.
- 2) 厚生労働省. 平成 25 年度 国民基礎調査の概況. 2013.
- 3) 小川彰. 脳卒中治療ガイドライン 2015. *medicina.* 2016; 53(2): 206-08.
- 4) Jorgensen H. S., Nakayama H., Raaschou H. O., Olsen T. S. Recovery of walking function in stroke patients: the Copenhagen Stroke Study. *Arch Phys Med Rehabil.* 1995; 76(1): 27-32.
- 5) Schmid A., Duncan P. W., Studenski S., Lai S. M., Richards L., Perera S., Wu S. S. Improvements in speed-based gait classifications are meaningful. *Stroke.* 2007; 38(7): 2096-100.
- 6) Perry Jacquelin, Garrett Mary, Gronley Joanne K., Mulroy Sara J. Classification of Walking Handicap in the Stroke Population. *Stroke.* 1995; 26(6): 982-89.
- 7) Peurala S. H., Karttunen A. H., Sjogren T., Paltamaa J., Heinonen A. Evidence for the effectiveness of walking training on walking and self-care after stroke: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Rehabil Med.* 2014; 46(5): 387-99.
- 8) Langhorne Peter, Bernhardt Julie, Kwakkel Gert. Stroke rehabilitation. *The Lancet.* 2011; 377(9778): 1693-702.
- 9) Langhorne P., Coupar F., Pollock A. Motor recovery after stroke: a systematic review. *Lancet Neurol.* 2009; 8(8): 741-54.
- 10) Bowden M. G., Woodbury M. L., Duncan P. W. Promoting neuroplasticity and recovery after stroke: future directions for rehabilitation clinical trials. *Curr Opin Neurol.* 2013; 26(1): 37-42.
- 11) Krakauer John W, Carmichael S Thomas, Corbett Dale, Wittenberg George F. Getting Neurorehabilitation Right What Can Be Learned From Animal Models? *Neurorehabilitation and neural repair.* 2012; 26(8): 923-31.
- 12) Mehrholz Jan., Elsner Bernhard., Werner Cordula., Kugler Joachim., Pohl Marcus. Electromechanical-assisted training for walking after stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 7: Cd006185.
- 13) Colombo G., Joerg M., Schreier R., Dietz V. Treadmill training of paraplegic patients using a robotic orthosis. *J Rehabil Res Dev.* 2000; 37(6): 693-700.
- 14) Hesse S, Sarkodie-Gyan Th, Uhlenbrock D. Development of an advanced mechanised gait trainer, controlling movement of the centre of mass, for restoring gait in non-ambulant subjects-weiterentwicklung eines mechanisierten gangtrainers mit steuerung des massenschwerpunktes zur gangrehabilitation rollstuhlpflichtiger patienten. *Biomedizinische Technik/Biomedical Engineering.* 1999; 44(7-8): 194-201.
- 15) Federici Stefano, Meloni Fabio, Bracalenti Marco, De Filippis Maria Laura. The effectiveness of powered, active lower limb exoskeletons in neurorehabilitation: A systematic review. *NeuroRehabilitation.* 2015; 37(3): 321-40.

- 16) Louie D. R., Eng J. J. Powered robotic exoskeletons in post-stroke rehabilitation of gait: a scoping review. *J Neuroeng Rehabil.* 2016; 13(1): 53.
- 17) Pennycott Andrew, Wyss Dario, Vallery Heike, Klamroth-Marganska Verena, Riener Robert. Towards more effective robotic gait training for stroke rehabilitation: a review. *J Neuroeng Rehabil.* 2012; 9: 65.
- 18) Reinkensmeyer David J, Aoyagi Daisuke, Emken Jeremy L, Galvez Jose A. Tools for understanding and optimizing robotic gait training. *J Rehabil Res Dev.* 2006; 43(5): 657.
- 19) Reinkensmeyer David J, Patton James L. Can robots help the learning of skilled actions? *Exercise and sport sciences reviews.* 2009; 37(1): 43.
- 20) Wall Anneli, Borg Jörgen, Palmcrantz Susanne. Clinical application of the Hybrid Assistive Limb (HAL) for gait training—a systematic review. *Frontiers in Systems Neuroscience.* 2015; 9: 48.
- 21) Dobkin Bruce H. Motor rehabilitation after stroke, traumatic brain, and spinal cord injury: common denominators within recent clinical trials. *Current opinion in neurology.* 2009; 22(6): 563.
- 22) Kawamoto H., Kamibayashi K., Nakata Y., Yamawaki K., Ariyasu R., Sankai Y., Sakane M., Eguchi K., Ochiai N. Pilot study of locomotion improvement using hybrid assistive limb in chronic stroke patients. *BMC Neurol.* 2013; 13: 141.
- 23) Suzuki Kenta., Mito Gouji., Kawamoto Hiroaki., Hasegawa Yasuhisa., Sankai Yoshiyuki. Intention-based walking support for paraplegia patients with Robot Suit HAL. *Advanced Robotics.* 2007; 21(12): 1441-69.
- 24) Kawamoto Hiroaki., Taal Stefan., Niniss Hafid., Hayashi Tomohiro., Kamibayashi Kiyotaka., Eguchi Kiyoshi., Sankai Yoshiyuki., editors. Voluntary motion support control of Robot Suit HAL triggered by bioelectrical signal for hemiplegia. *Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), 2010 Annual International Conference of the IEEE;* 2010: IEEE.
- 25) Nilsson A., Vreede K. S., Haglund V., Kawamoto H., Sankai Y., Borg J. Gait training early after stroke with a new exoskeleton—the hybrid assistive limb: a study of safety and feasibility. *J Neuroeng Rehabil.* 2014; 11: 92.
- 26) Watanabe H., Tanaka N., Inuta T., Saitou H., Yanagi H. Locomotion Improvement Using a Hybrid Assistive Limb in Recovery Phase Stroke Patients: A Randomized Controlled Pilot Study. *Arch Phys Med Rehabil.* 2014; 95(11): 2006-12.
- 27) A Miller Patrkia, Julie Moreland, J Stevenson Ted. Measurement properties of a standardized version of the two-minute walk test for individuals with neurological dysfunction. *Physiotherapy Canada.* 2002; 54(4): 241-48.
- 28) 及川 真人, 久保 晃. 地域在住脳卒中片麻痺者の屋外活動可否を決定する要因. *理学療法科学.* 2015; 30(6): 843-46.
- 29) Geroin Christian, Mazzoleni Stefano, Smania Nicola, Gandolfi Marialuisa, Bonaiuti Donatella, Gasperini Giulio, Munari Daniele, Sale Patrizio, Waldner Andreas, Spidalieri Raffaele. Systematic review of outcome measures of walking

- training using electromechanical and robotic devices in patients with stroke. *Journal of rehabilitation medicine*. 2013; 45(10): 987-96.
- 30) Hara Yukihiko. Brain Plasticity and Rehabilitation in Stroke Patients. *Journal of Nippon Medical School*. 2015; 82(1): 4-13.
 - 31) Jørgensen Henrik S, Nakayama Hirofumi, Raaschou Hans O, Vive-Larsen Jørgen, Støier Mogens, Olsen Tom S. Outcome and time course of recovery in stroke. Part II: Time course of recovery. The Copenhagen Stroke Study. *Arch Phys Med Rehabil*. 1995; 76(5): 406-12.
 - 32) Swayne Orlando Bc, Rothwell John C, Ward Nick S, Greenwood Richard J. Stages of motor output reorganization after hemispheric stroke suggested by longitudinal studies of cortical physiology. *Cerebral Cortex*. 2008; 18(8): 1909-22.
 - 33) Jørgensen Henrik S, Nakayama Hirofumi, Raaschou Hans O, Vive-Larsen Jørgen, Støier Mogens, Olsen Tom S. Outcome and time course of recovery in stroke. Part I: Outcome. The Copenhagen Stroke Study. *Arch Phys Med Rehabil*. 1995; 76(5): 399-405.
 - 34) Hillis A. E., Tippett D. C. Stroke Recovery: Surprising Influences and Residual Consequences. *Adv Med*. 2014; 2014.
 - 35) Suzuki Eiji ., Majima Mitsuru., Tsurukawa Toshihiro., Imasuzuki Taro. A Case-mix Study of Stroke Patients in the Post Acute Stage. *Jpn J Rehabil Med*. 2004; 41(8): 540-47.
 - 36) Ween Jon Erik, Alexander Michael P, D'esposito Mark, Roberts Mary. Factors predictive of stroke outcome in a rehabilitation setting. *Neurology*. 1996; 47(2): 388-92.
 - 37) Stineman Margaret G, Granger Carl V. Outcome, Efficiency, and Time-Trend Pattern Analyses for Stroke Rehabilitation1. *American journal of physical medicine & rehabilitation*. 1998; 77(3): 193-201.
 - 38) Prabhakaran S., Zarahn E., Riley C., Speizer A., Chong J. Y., Lazar R. M., Marshall R. S., Krakauer J. W. Inter-individual variability in the capacity for motor recovery after ischemic stroke. *Neurorehabil Neural Repair*. 2008; 22(1): 64-71.
 - 39) Tokunaga Makoto, Watanabe Susumu, Nakanishi Ryoji, Yamanaga Hiroaki, Yonemitsu Hiroyuki, Mita Shuji, Terasaki Tadashi, Hirata Yoshifumi, Yamaga Makio. The influence of stroke type, gender, and age on FIM improvement. *Japanese Journal of Comprehensive Rehabilitation Science*. 2014; 5: 136-40.
 - 40) Kugler C., Altenhoner T., Lochner P., Ferbert A., Hessian Stroke Data Bank Study Group A. S. H. Does age influence early recovery from ischemic stroke? A study from the Hessian Stroke Data Bank. *J Neurol*. 2003; 250(6): 676-81.
 - 41) Ward N. S., Cohen L. G. Mechanisms underlying recovery of motor function after stroke. *Arch Neurol*. 2004; 61(12): 1844-8.
 - 42) 井上 勲. 運動機能回復を目的とした脳卒中リハビリテーションの脳科学を根拠とする理論とその実際. *相澤病院医学雑誌*. 2010; 8: 1-11.

- 43) Shinohara Y, Ogawa A, Suzuki N, Katayama Y, Kimura A: Japanese guidelines for the management of stroke 2009. Kyowa-kikaku. Tokyo, 2009, pp 283-86.
- 44) 永谷 元基, 林 尊弘, 松本 大輔, 近藤 克則. 急性期脳卒中患者における Stroke Unit Index と Functional Independence Measure (FIM)-多施設データベース研究. 総合リハビリテーション. 2015; 43(4): 349-57.
- 45) Jeong S, Inoue Y, Kondo K, Matsumoto D, Shiraishi N. Formula for predicting FIM for stroke patients at discharge from an acute ward or convalescent rehabilitation ward. Japanese Journal of Comprehensive Rehabilitation Science. 2015; 5(2014): 19-25.
- 46) 斎藤 潤, 永田 智子, 木佐 俊郎, 酒井 康生, 小野 恵司. 急性期病院と回復期リハビリテーション病棟間の脳卒中地域連携パスと転帰に影響する因子の検討. リハビリテーション医学. 2010; 47(7): 479-84.
- 47) 前島伸一郎, 大沢愛子, 石原正一郎, 佐藤章, 棚橋紀夫. 急性期病院の立場からみた脳卒中地域連携クリティカルパスと回復期リハビリテーション. 脳卒中. 2010; 32(4): 357-64.
- 48) 阿部長, 柴田元, 大塚裕美, 白水京子. 慢性期脳卒中片麻痺患者における下肢筋力強化訓練の歩行速度に及ぼす影響. 理学療法学. 1991; 18(5): 529-33.
- 49) Wolf Steven L, Catlin Pamela A, Gage Katherine, Gurucharri Karen, Robertson Renee, Stephen Kathleen. Establishing the reliability and validity of measurements of walking time using the Emory Functional Ambulation Profile. Physical Therapy. 1999; 79(12): 1122-33.
- 50) 鈴木堅二, 中村隆一, 山田嘉明, 工藤浩一, 宮秀哉, 半田健壽, 若山由香利. 脳卒中片麻痺患者の最大歩行速度の決定因 歩行訓練期間の影響. リハビリテーション医学. 1994; 31(5): 339-45.
- 51) 鈴木堅二, 中村隆一, 山田嘉明, 半田健壽, 若山由香利. 脳卒中片麻痺患者の最大歩行速度と立位バランス. リハビリテーション医学. 1992; 29(7): 577-80.
- 52) Suzuki K., Imada G., Iwaya T., Handa T., Kurogo H. Determinants and predictors of the maximum walking speed during computer-assisted gait training in hemiparetic stroke patients. Arch Phys Med Rehabil. 1999; 80(2): 179-82.
- 53) 内山 靖, 小林 武, 潮見 泰藏. 臨床評価指標入門—適用と評価のポイント. 2006;
- 54) 山本 撰, 宮崎 貴明, 近野 一浩, 藤谷 順子. 脳卒中片麻痺者の実用歩行耐久性の評価. 理学療法科学. 1995; 10(1): 7-10.
- 55) Finch E, 望月 久, 新田 收, 佐藤 政広, 仙波 浩幸, 中俣 修. リハビリテーション評価ガイドブック: 帰結評価の考え方と進め方. ナップ 2004;
- 56) K Holden Maureen, M Gill Kathleen, R Magliozzi Marie, John Nathan, Linda Piehl-Baker. Clinical gait assessment in the neurologically impaired reliability and meaningfulness. Physical Therapy. 1984; 64(1): 35-40.
- 57) Berg Katherine, Wood-Dauphine Sharon, Williams Ji, Gayton David. Measuring balance in the elderly: preliminary development of an instrument. Physiotherapy Canada. 1989; 41(6): 304-11.

- 58) Berg K, Wood-Dauphinee S, Williams J. I. The Balance Scale: reliability assessment with elderly residents and patients with an acute stroke. *Scand J Rehabil Med.* 1995; 27(1): 27-36.
- 59) Fugl-Meyer A. R., Jaasko L., Leyman I., Olsson S., Steglind S. The post-stroke hemiplegic patient. 1. a method for evaluation of physical performance. *Scand J Rehabil Med.* 1975; 7(1): 13-31.
- 60) 原寛美. 脳卒中運動麻痺回復可塑性理論とステージ理論に依拠したリハビリテーション (<特集> ニューロリハビリテーションの進歩). *脳神経外科ジャーナル.* 2012; 21(7): 516-26.
- 61) Kollen Boudewijn, Kwakkel Gert, Lindeman Eline. Hemiplegic gait after stroke: is measurement of maximum speed required? *Arch Phys Med Rehabil.* 2006; 87(3): 358-63.
- 62) Kwakkel Gert, Wagenaar Robert C, Twisk Jos W, Lankhorst Gustaaf J, Koetsier Johan C. Intensity of leg and arm training after primary middle-cerebral-artery stroke: a randomised trial. *The Lancet.* 1999; 354(9174): 191-96.
- 63) 佐直 信彦, 中村 隆一, 細川 徹. The relation between walking function and daily life activities of stroke patients at home. *リハビリテーション医学.* 1991; 28(7): 541-48.
- 64) Patterson Shawna L, Forrester Larry W, Rodgers Mary M, Ryan Alice S, Ivey Frederick M, Sorkin John D, Macko Richard F. Determinants of walking function after stroke: differences by deficit severity. *Arch Phys Med Rehabil.* 2007; 88(1): 115-19.
- 65) 川村淳一郎, 田代勝範, 池畑雅啓, 脇田昌明, 橋口伸吾, 田代なお子, 染海王, 日高道生, editors. 脳卒中片麻痺患者におけるトイレ動作・トイレ移乗と Berg Balance Scale の関連. 日本理学療法学会第 46 回日本理学療法学会; 2011: 公益社団法人 日本理学療法士協会.
- 66) Richards Cl, Malouin F, Dumas F, D Tardif: Gait velocity as an outcome measure of locomotor recovery after stroke. In: Craik R, CA O, editors. *Gait Analysis: Theory and Applications.* Mosby, St Louis, 1995, pp 355-64.
- 67) Salbach Nancy M, Mayo Nancy E, Higgins Johanne, Ahmed Sara, Finch Lois E, Richards Carol L. Responsiveness and predictability of gait speed and other disability measures in acute stroke. *Arch Phys Med Rehabil.* 2001; 82(9): 1204-12.
- 68) Bohannon Richard W, Andrews A Williams, Glenney Susan S. Minimal clinically important difference for comfortable speed as a measure of gait performance in patients undergoing inpatient rehabilitation after stroke. *Journal of physical therapy science.* 2013; 25(10): 1223.
- 69) Tilson Julie K, Sullivan Katherine J, Cen Steven Y, Rose Dorian K, Koradia Cherisha H, Azen Stanley P, Duncan Pamela W. Meaningful gait speed improvement during the first 60 days poststroke: minimal clinically important difference. *Physical Therapy.* 2010; 90(2): 196-208.
- 70) Fulk George D, Ludwig Miriam, Dunning Kari, Golden Sue, Boyne Pierce, West Trent. Estimating clinically important change in gait speed in people with stroke

- undergoing outpatient rehabilitation. *Journal of Neurologic Physical Therapy*. 2011; 35(2): 82-89.
- 71) Schwartz Isabella,Meiner Zeev. Robotic-assisted gait training in neurological patients: who may benefit? *Annals of biomedical engineering*. 2015; 43(5): 1260-69.
 - 72) Laufer Yocheved, Dickstein Ruth, Chefez Yael,Marcovitz Emanuel. The effect of treadmill training on the ambulation of stroke survivors in the early stages of rehabilitation. *J Rehabil Res Dev*. 2001; 38(1): 69-78.
 - 73) Pohl Marcus, Mehrholz Jan, Ritschel Claudia,Rückriem Stefan. Speed-Dependent Treadmill Training in Ambulatory Hemiparetic Stroke Patients A Randomized Controlled Trial. *Stroke*. 2002; 33(2): 553-58.
 - 74) Dobkin Bruce H, Plummer-D'amato Prudence, Elashoff Robert, Lee Jihey,Group Sirrows. International randomized clinical trial, stroke inpatient rehabilitation with reinforcement of walking speed (SIRROWS), improves outcomes. *Neurorehabilitation and neural repair*. 2010; 24(3): 235-42.
 - 75) Balasubramanian Chitralakshmi K, Neptune Richard R, Kautz Steven A. Variability in spatiotemporal step characteristics and its relationship to walking performance post-stroke. *Gait & posture*. 2009; 29(3): 408-14.
 - 76) Patterson K. K., Gage W. H., Brooks D., Black S. E.,Mcilroy W. E. Evaluation of gait symmetry after stroke: a comparison of current methods and recommendations for standardization. *Gait Posture*. 2010; 31(2): 241-6.
 - 77) Van Den Brand R., Heutschi J., Barraud Q., Digiovanna J., Bartholdi K., Huerlimann M., Friedli L., Vollenweider I., Moraud E. M., Duis S., Dominici N., Micera S., Musienko P.,Courtine G. Restoring voluntary control of locomotion after paralyzing spinal cord injury. *Science*. 2012; 336(6085): 1182-5.
 - 78) Goldie Patricia A, Matyas Thomas A,Evans Owen M. Gait after stroke: initial deficit and changes in temporal patterns for each gait phase. *Arch Phys Med Rehabil*. 2001; 82(8): 1057-65.
 - 79) Alexander Lisa D, Black Sandra E, Patterson Kara K, Gao Fuqiang, Danells Cynthia J,Mcilroy William E. Association between gait asymmetry and brain lesion location in stroke patients. *Stroke*. 2009; 40(2): 537-44.
 - 80) Patterson K. K., Parafianowicz I., Danells C. J., Closson V., Verrier M. C., Staines W. R., Black S. E.,Mcilroy W. E. Gait asymmetry in community-ambulating stroke survivors. *Arch Phys Med Rehabil*. 2008; 89(2): 304-10.
 - 81) Allen Jessica L, Kautz Steven A,Neptune Richard R. Step length asymmetry is representative of compensatory mechanisms used in post-stroke hemiparetic walking. *Gait & posture*. 2011; 33(4): 538-43.
 - 82) Bowden Mark G, Balasubramanian Chitralakshmi K, Neptune Richard R,Kautz Steven A. Anterior-posterior ground reaction forces as a measure of paretic leg contribution in hemiparetic walking. *Stroke*. 2006; 37(3): 872-76.

- 83) Nadeau Sylvie. Understanding Spatial and Temporal Gait Asymmetries in Individuals Post Stroke. *International Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*. 2014; 02(03).
- 84) Thijssen Dick H, Paulus Rebecca, Van Uden Caro J, Kooloos Jan G, Hopman Maria T. Decreased energy cost and improved gait pattern using a new orthosis in persons with long-term stroke. *Arch Phys Med Rehabil*. 2007; 88(2): 181-86.
- 85) Tok Fatih, Balaban Birol, Yasar Evren, Alaca Rdván, Tan Arif Kenan. The effects of onabotulinum toxin A injection into rectus femoris muscle in hemiplegic stroke patients with stiff-knee gait: a placebo-controlled, nonrandomized trial. *American journal of physical medicine & rehabilitation*. 2012; 91(4): 321-26.
- 86) Chen G., Patten C., Kothari D. H., Zajac F. E. Gait differences between individuals with post-stroke hemiparesis and non-disabled controls at matched speeds. *Gait Posture*. 2005; 22(1): 51-6.
- 87) Patterson K. K., Gage W. H., Brooks D., Black S. E., Mcilroy W. E. Changes in gait symmetry and velocity after stroke: a cross-sectional study from weeks to years after stroke. *Neurorehabil Neural Repair*. 2010; 24(9): 783-90.
- 88) Von Schroeder Herbert P, Coutts Richard D, Lyden Patrick D, Billings E, Nickel Vernon L. Gait parameters following stroke: a practical assessment. *J Rehabil Res Dev*. 1995; 32: 25-25.
- 89) Roth Elliot J, Merbitz Charles, Mroczek Kenneth, Dugan Sheila A, Suh W Warren. Hemiplegic gait: Relationships between walking speed and other temporal parameters. *American journal of physical medicine & rehabilitation*. 1997; 76(2): 128-33.
- 90) Hsu A. L., Tang P. F., Jan M. H. Analysis of impairments influencing gait velocity and asymmetry of hemiplegic patients after mild to moderate stroke. *Arch Phys Med Rehabil*. 2003; 84(8): 1185-93.
- 91) Balaban B., Tok F. Gait disturbances in patients with stroke. *PM R*. 2014; 6(7): 635-42.
- 92) Lewek Michael D, Bradley Claire E, Wutzke Clinton J, Zinder Steven M. The relationship between spatiotemporal gait asymmetry and balance in individuals with chronic stroke. *Journal of applied biomechanics*. 2014; 30(1): 31-36.
- 93) Lewek M. D., Randall E. P. Reliability of spatiotemporal asymmetry during overground walking for individuals following chronic stroke. *J Neurol Phys Ther*. 2011; 35(3): 116-21.
- 94) 浅川育世, 水上昌文, 居村茂幸, 岩本浩二, 菅谷公美子, 吉川憲一, 佐野歩, 古関一則. 歩行能力障害者に対するロボットスーツ HAL® の初回装着時効果. *理学療法科学*. 2013; 28(2): 221-25.
- 95) Perry Jacquelin, Burnfield Judith M., 武田 功, 弓岡 光徳. ペリー歩行分析 : 正常歩行と異常歩行 原著第 2 版. 医歯薬出版 2012;
- 96) Kim C Maria, Eng Janice J. Symmetry in vertical ground reaction force is accompanied by symmetry in temporal but not distance variables of gait in persons with stroke. *Gait & posture*. 2003; 18(1): 23-28.

- 97) Chen G., Patten C. Joint moment work during the stance-to-swing transition in hemiparetic subjects. *J Biomech.* 2008; 41(4): 877-83.
- 98) Peterson Carrie L, Cheng Jing, Kautz Steven A, Neptune Richard R. Leg extension is an important predictor of paretic leg propulsion in hemiparetic walking. *Gait & posture.* 2010; 32(4): 451-56.
- 99) Awad L. N., Reisman D. S., Kesar T. M., Binder-Macleod S. A. Targeting paretic propulsion to improve poststroke walking function: a preliminary study. *Arch Phys Med Rehabil.* 2014; 95(5): 840-8.
- 100) Balasubramanian C. K., Bowden M. G., Neptune R. R., Kautz S. A. Relationship between step length asymmetry and walking performance in subjects with chronic hemiparesis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2007; 88(1): 43-9.
- 101) De Quervain InÈs a Kramers, Simon Sheldon R, Leurgans Sue, Pease William S, Mcallister David. Gait Pattern in the Early Recovery Period after Stroke*. *The Journal of Bone & Joint Surgery.* 1996; 78(10): 1506-14.
- 102) 櫻井愛子, 山本澄子, 田澤英二. 短下肢装具の背屈制動機能が片麻痺者の歩行に与える影響. *理学療法学.* 2005; 32(7): 406-15.
- 103) George-Reichley Debra G, Higginson Jill S. Potential muscle function during the swing phase of stroke gait. *Journal of applied biomechanics.* 2010; 26(2): 180-7.
- 104) Hutin Emilie, Pradon Didier, Barbier Franck, Gracies Jean-Michel, Bussel Bernard, Roche Nicolas. Lower limb coordination patterns in hemiparetic gait: factors of knee flexion impairment. *Clinical biomechanics.* 2011; 26(3): 304-11.
- 105) Neptune Rr, Zajac Fe, Kautz Sa. Muscle force redistributes segmental power for body progression during walking. *Gait & posture.* 2004; 19(2): 194-205.
- 106) Olney Sandra J, Richards Carol. Hemiparetic gait following stroke. Part I: Characteristics. *Gait & posture.* 1996; 4(2): 136-48.
- 107) Lotze M., Braun C., Birbaumer N., Anders S., Cohen L. G. Motor learning elicited by voluntary drive. *Brain.* 2003; 126(Pt 4): 866-72.
- 108) Levin Mindy F, Weiss Patrice L, Keshner Emily A. Emergence of virtual reality as a tool for upper limb rehabilitation: incorporation of motor control and motor learning principles. *Physical Therapy.* 2015; 95(3): 415.
- 109) Bayat Roain, Barbeau Hugues, Lamontagne Anouk. Speed and temporal-distance adaptations during treadmill and overground walking following stroke. *Neurorehabilitation and neural repair.* 2005; 19(2): 115-24.
- 110) Kuys Suzanne S, Brauer Sandra G, Ada Louise. Higher-intensity treadmill walking during rehabilitation after stroke is feasible and not detrimental to walking pattern or quality: a pilot randomized trial. *Clinical rehabilitation.* 2011; 25(4): 316-26.