

令和 5 年 6 月 9 日現在

機関番号： 3 2 6 6 1
研究種目： 奨励研究
研究期間： 2021 ~ 2021
課題番号： 2 1 H 0 4 3 0 3
研究課題名 ALSに対する下肢サイバニック訓練（HAL）と栄養療法の併用による新たな治療戦略

研究代表者

杉澤 樹（SUGISAWA, Tatsuki）

東邦大学・その他部局等・作業療法士

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 420,000 円

研究成果の概要： 本研究の目的は、装着型ロボットスーツHybrid Assistive Limbを使用したサイバニック動作システム訓練（サイバニック訓練）と運動後に必須アミノ酸を摂取する栄養療法の併用が、筋萎縮性側索硬化症（ALS）の身体機能・栄養状態・骨格筋量に与える影響を評価することである。
サイバニック訓練（30分程度・中等度の運動強度）は、トレッドミルを使用し全9回実施した。栄養療法はリハたいむゼリー（クリニコ社）を使用した。
ALS患者12名に実施した結果は、訓練前後における身体機能、呼吸機能、筋肉量に有意な変化は認めなかったが、左下腿周径のみで有意な改善を認めた（ $p < 0.05$ 、効果量0.6）。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、進行が早く治療法が確立されていないALS患者に焦点を当て、かつ最先端であるロボットスーツHALを用いたリハビリテーションを試みた点で社会的意義は高いと思われる。

また、ALSは筋萎縮が出現するだけでなく、基礎代謝量の亢進、嚥下障害による食事摂取量の減少などにより病初期より体重減少が生じる。そのため、体重・骨格筋量の維持、筋萎縮予防として十分なエネルギー量の摂取が重要となる。摂取エネルギー量を維持したうえで、運動後の必須アミノ酸を含む栄養補助食品の摂取し骨格筋量の変化を評価したことは、今後のALSに対するリハビリテーションを実施するうえでの栄養管理の一助に繋がることが期待される。

研究分野： リハビリテーション

キーワード： 筋萎縮性側索硬化症 ロボットスーツ リハビリテーション 栄養 トレッドミル

1. 研究の目的

(1) 研究開始の当初の背景

近年、リハビリテーション医学では、様々なデジタルツールが開発され、リハビリテーション練習支援ロボットが導入されるようになった。神経・筋疾患に罹患した症例においては、歩行練習支援ロボットである HAL (Hybrid Assistive Limb / CYBERDYNE 社) が積極的に利用され、装着しての歩行トレーニングが注目されている。

HAL は下肢に対する装着型ロボットスーツで、装着者の意思に沿った動きをアシストする機能を有している。そのため、HAL の装着により下肢に対するトレーニング負荷が軽減され、罹患筋に対する筋力維持、歩行能力の改善の効果が期待されている。

筋萎縮性側索硬化症 (Amyotrophic Lateral Sclerosis : ALS) は、四肢の筋力低下を主症状とし、生命予後は 20 - 48 ヶ月¹⁾と非常に進行が速い神経難病であり、未だに効果的な治療法は確立されていない。生命予後は、Body mass index (BMI) や体重の減少率²⁾、ALS 機能評価スケールの低下率と強く相関し³⁾、発症早期からの積極的な栄養管理やトレッドミルによる歩行トレーニングが推奨されている⁴⁾。

また、ALS は進行に伴い四肢の筋萎縮が出現するとともに、呼吸機能障害による大量のエネルギー消費、基礎代謝量の亢進、嚥下障害による食事摂取量の減少が出現し、病初期より筋萎縮や体重減少が生じる²⁾。そのため、体重の維持、骨格筋量の維持、筋萎縮の予防として十分なエネルギー量の摂取したうえで、筋肉の合成促進や分解抑制の効果がある必須アミノ酸 (Branched Chain Amino Acids: BCAAs) を運動後に摂取する事が骨格筋量の維持につながるのではないかと予想した。

(2) 研究の目的

本研究の目的は、装着型ロボットスーツ Hybrid Assistive Limb を用いたサイバニック動作システム訓練 (サイバニック訓練) と栄養療法の併用が、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の身体機能・栄養状態・骨格筋量に与える影響を評価することである。

これらの考察より、HAL を用いた下肢サイバニック動作システム訓練 (サイバニック訓練) と運動後の積極的な BCAAs 摂取による栄養療法の併用が、体重や骨格筋量の減少、身体機能、身体活動量の低下を予防できるのではないかと考えた。

(3) 研究の方法

本研究では、HAL を装着しトレッドミルを使用して実施するサイバニック動作システム訓練 (運動強度は中等度に設定) と運動後に BCAAs を摂取する栄養療法の併用が ALS の身体機能・栄養状態・骨格筋量に与える影響を評価することとした。

本研究では、歩行能力が維持されている ALS 患者を対象にサイバニック訓練と栄養療法の併用を実施した。サイバニック訓練 (図 1) は、HAL を装着し、トレッドミルを使用した歩行訓練を全 9 回実施し、運動時間は 30 分程度 (休憩を含む) 運動強度は中等度 (修正 Borg3 ~ 5 程度) となるよう設定した。訓練では、対象者の下肢の疲労度、呼吸状態、酸素飽和度、呼吸困難感をモニタリングし、呼吸困難感が修正 Borg 5 以上となった場合は休憩をとり、運動強度を下げて対応した。

栄養療法は BCAAs を含むゼリータイプの栄養補助食品 (リハたいむゼリー/クリニコ社) を使用し、運動後 30 分以内に摂取した。また、骨格筋量の測定は InBody S10 (インボディ・ジャパン社) を使用した。

評価項目は下記項目とし、サイバニック訓練の開始前後で評価を実施した。

身体機能：2 分間歩行距離、10m 歩行速度、膝伸展筋力

呼吸機能：%肺活量、%努力性肺活量、1 秒率

ADL：Functional Independence Measure

筋肉量：筋肉量 (四肢・両下肢)、骨格筋量、Skeletal Muscle Index (SIM)

その他：下腿周径 (両側)、ALS 機能評価スケール

開始前の栄養評価スケールは下記スケールを使用した。

栄養評価スケール：Geriatric Nutritional Risk Index、controlling nutritional status、Mini Nutritional Assessment-Short Form



図1 下肢サイバニック動作システム訓練

統計解析ソフトウェアは SPSS Statistics 28 を使用した (優位水準は $p = 0.05$)。正規性を確認し、正規分布に従う場合は対応のある t 検定、正規分布に従わない場合は Wilcoxon 符号順位検定で解析した。

2. 研究成果

ALS 患者 12 名にサイバニック訓練と栄養療法の併用を実施した（表 1）。サイバニック訓練前後における身体機能の結果を表 2、表 3 に記載した。訓練前後における体重、血清アルブミンデータ、栄養評価スケールに変化は認めなかった。

12 名のデータを解析した結果、サイバニック訓練前後における身体機能、呼吸機能に変化は認めず、骨格筋量（開始前 20.8 kg、終了時 20.9 kg）、SMI（開始前 6.2 ± 1.2 kg、終了時 6.1 ± 1.2 kg）であった。下腿周径では左下肢（開始前：31.0 cm、終了時：31.8 cm）で有意な改善を認めた（ $p < 0.05$ 、効果量 0.6）。

全症例 (n = 12)	
性別、男性/女性 (n) [%]	8 (66.7)/4 (33.3)
年齢	
発症時年齢 [歳 (mean ± SD)]	57.4 ± 9.0
開始時年齢 [歳 (mean ± SD)]	62.1 ± 8.9
発症部位、上肢/下肢 (n) [%]	3(25.0)/9(75.0)
トレーニング期間 [日 (mean ± SD)]	38.6 ± 15.9
血液データ	
血清アルブミン [g/dl (mean ± SD)]	4.31 ± 0.3
栄養スクリーニング	
GNRI (n) [%]	
栄養リスクなし (98以上)	10 (83.3)
軽度栄養リスク (92-98未満)	2 (16.7)
CONUT (n) [%]	
正常 (0-1点)	10 (83.3)
軽度異常 (2-4点)	2 (16.7)
MNA-SF (n) [%]	
栄養状態良好 (12-14点)	7 (58.3)
低栄養のおそれあり (8-11点)	5 (41.7)

BMI : Body Mass Index, GNRI : Geriatric Nutritional Risk Index, CONUT : controlling nutritional status, MNA-SF : Mini Nutritional Assessment-Short Form

* : 体重 (kg) ÷ 身長 (m) の二乗で計算

全症例 (n = 12)	開始前	終了時	P値	d / r
身体機能				
2分間歩行距離 [m (mean ± SD)]	104.8 ± 37.6	112.1 ± 41.5	0.11	0.5
10m歩行速度 [m/s (median, range)] ^a	0.93 (0.37)	0.98 (0.61)	0.61	0.15
膝伸展筋力				
右下肢 [N (mean ± SD)]	143.8 ± 55.2	154.8 ± 74.9	0.34	0.29
左下肢 [N (mean ± SD)]	120.6 ± 52.0	134.7 ± 74.7	0.30	0.32
ADL				
FIM [点 (median, range)] ^a	122.0 (7)	120 (0.5)	0.07	0.52
呼吸機能				
%VC [% (mean ± SD)]	93.9 ± 13.6	91.6 ± 13.1	0.09	0.55
%FVC [% (mean ± SD)]	95.3 ± 14.1	94.1 ± 14.4	0.39	0.26
FEV _{1,0} [% (mean ± SD)]	78.8 ± 5.8	78.0 ± 6.1	0.53	0.19
重症度				
ALS機能評価スケール [点 (mean ± SD)]	39.2 ± 5.9	39.2 ± 5.3	1.0	0

d : Cohens'd (標準偏差を基準としたコーエンの標準効果量), r : 効果量, ADL : Activities of Daily Living, FIM : Functional Independence Measure, VC : vital capacity, FVC : Forced Vital Capacity, FEV_{1,0} : Forced expiratory volume in 1second %, ALS : Amyotrophic lateral Sclerosis

* : Wilcoxon符号順位検定で解析

全症例 (n = 12)	開始前	終了時	P値	d / r
下腿周径				
右下肢 [cm (median, range)] ^a	32.0 (7.3)	32.0 (6.4)	0.44	0.22
左下肢 [cm (median, range)] ^a	31.0 (7.6)	31.8 (6.8)	0.04	0.6
筋肉量				
四肢 [kg (mean ± SD)] ^b	17.6 ± 4.3	17.4 ± 4.3	0.08	0.56
右下肢 [kg (median, range)] ^a	6.63 (2.8)	6.57 (2.8)	0.07	0.51
左下肢 [kg (median, range)] ^a	6.58 (2.7)	6.70 (2.8)	0.35	0.27
骨格筋量 [kg (median, range)] ^a	20.8 (6.1)	20.9 (5.9)	0.11	0.46
SMI [kg/m ² (mean ± SD)] ^c	6.2 ± 1.2	6.1 ± 1.2	0.08	0.56

d : Cohens'd (標準偏差を基準としたコーエンの標準効果量), r : 効果量, SMI : Skeletal Muscle Index

a : Wilcoxon符号順位検定で解析, b : 両上肢と両下肢の筋肉量の合計, c : 四肢の筋肉量 (kg) ÷ 身長 (m) の二乗で計算

< 引用文献 >

- 1) Chio A, Logroscino G, Hardiman O, et al. Prognostic factors in ALS: A critical review. Amyotroph Lateral Scler. 2009; 10: 310-323
- 2) Shimizu T, Nagaoka U, Nakayama Y, et al. Reduction rate of body mass index predicts prognosis for survival in amyotrophic lateral sclerosis: a multicenter study in Japan. Amyotroph Lateral Scler. 2012; 13: 363-366
- 3) Kimura F, Fujimura C, Ishida S, et al. Progression rate of ALSFRS-R at time of diagnosis predicts survival time in ALS. Neurology. 2006; 66: 265-267
- 4) Sanjak M, Bravver E, Bockenek WL, et al. Supported treadmill ambulation for amyotrophic lateral sclerosis: a pilot study. Arch Phys Med Rehabil. 2010; 91:1920-1929

主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Morioka Harumi, Murata Kiyoko, Sugisawa Tatsuki, Shibukawa Mari, Ebina Junya, Sawada Masahiro, Hanashiro Sayori, Nagasawa Junpei, Yanagihashi Masaru, Hirayama Takehisa, Uchi Masayuki, Kawabe Kiyokazu, Ebihara Satoru, Murakami Yoshitaka, Nakajima Takashi, Kano Osamu	4. 巻 61
2. 論文標題 Effects of Long-term Hybrid Assistive Limb Use on Gait in Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 1479 ~ 1484
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.8030-21	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Morioka Harumi, Hirayama Takehisa, Sugisawa Tatsuki, Murata Kiyoko, Shibukawa Mari, Ebina Junya, Sawada Masahiro, Hanashiro Sayori, Nagasawa Junpei, Yanagihashi Masaru, Uchi Masayuki, Kawabe Kiyokazu, Washizawa Naohiro, Ebihara Satoru, Nakajima Takashi, Kano Osamu	4. 巻 99
2. 論文標題 Robot-assisted training using hybrid assistive limb ameliorates gait ability in patients with amyotrophic lateral sclerosis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Neuroscience	6. 最初と最後の頁 158 ~ 163
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jocn.2022.02.032	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Morioka Harumi, Hirayama Takehisa, Sugisawa Tatsuki, Hanashiro Sayori, Yanagihashi Masaru, Nakajima Takashi, Kano Osamu	4. 巻 104
2. 論文標題 Robot Assisted Rehabilitation Ameliorates Gait Ability in Amyotrophic Lateral Sclerosis Patients	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Archives of Physical Medicine and Rehabilitation	6. 最初と最後の頁 e50 ~ e51
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.apmr.2022.12.146	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

研究組織（研究協力者）

氏名	ローマ字氏名
海老原 覚	(EBIHARA SATORU)
狩野 修	(KANO OSAMU)