

令和 2 年 5 月 28 日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09485

研究課題名(和文) 難治性重症心不全患者におけるロボットスーツHALを用いた革新的治療の開発

研究課題名(英文) Development of the innovative treatment using a robot suit HAL in patients with refractory severe heart failure

研究代表者

小池 朗 (Koike, Akira)

筑波大学・医学医療系・教授

研究者番号：60234655

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：健常者を対象として、腰用HALを使用した状態とHALを使用しない状態でスクワット運動を施行し、腰用HALが呼吸循環系に与える影響を検討した。HALなし運動に比してHALあり運動では、スクワット運動中の酸素摂取量が有意に低値を示し、腰用HALによる負荷軽減効果が示された。慢性心不全患者を対象として、腰用HALを用いた立ち座り運動療法群と、HALを用いない立ち座り運動療法群の2群にランダムに分け、運動療法介入前後における身体機能を比較した。HALあり群でのみ、膝伸展筋力の有意な改善が得られた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本邦では心移植に至る症例が極めて少ないことから、医療経済面からも、慢性心不全患者に対する運動療法が注目されている。本研究により、慢性心不全患者の運動療法に腰用HALを用いることで下肢筋力の改善が得られることが示された。近年フレイル(筋力低下)を合併した心不全患者が増加しており、フレイルは予後不良と関連づけられている。フレイルを合併した心不全症例に対する運動療法の介入の重要性は今後増すことが確実視されており、腰用HALの活用が大いに期待される。

研究成果の概要(英文)：We investigated whether motion assistance from HAL during squat exercise could effectively reduce the cardiopulmonary burden in healthy subjects. The oxygen uptake at the end of exercise were significantly lower when HAL was used, demonstrating that the lumbar-type HAL significantly reduces cardiopulmonary burden during squat exercise in healthy subjects. Chronic heart failure patients were randomly assigned to sit-to-stand exercise with HAL or to sit-to-stand exercise without HAL. Only in the HAL group, the knee extension strength significantly improved.

研究分野：循環器内科学

キーワード：慢性心不全 心臓リハビリテーション ロボットスーツ

1. 研究開始当初の背景

本邦の疫学調査によると、国内の慢性心不全患者数は現在 100 万人前後、年間の心不全入院患者数は約 21 万人と推測されているが、高齢化にともない、これらの患者数は近年増加傾向にある。心不全患者の再入院率は高く、心不全で入院した患者の約 26% が 1 年以内に心不全の増悪をきたし再入院を余儀なくされるとの報告もみられる。一方、心不全が心機能・呼吸機能・腎機能、骨格筋機能・交感神経系、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系の異常から構成される複合的な症候群であることが近年明らかにされていることから、心不全の治療戦略は、心機能改善や心負荷軽減等の心臓のみに焦点を当てた治療から、それ以外の臓器や神経体液性因子の改善を目指した治療にシフトしつつある。こうした背景において、最近循環器領域において極めて注目されている治療の 1 つが運動療法を主体として心臓リハビリテーション（心リハ）である。

心機能低下が契機となって生じた骨格筋量減少とそれに伴う筋力低下が、心不全患者の重要な徴候の一つである。筋力低下は、体動時息切れ、易疲労感、活動度低下、食欲不振、低栄養状態、QOL の低下をもたらし、これらが複合的・相互的に自律神経バランスを悪化させ、更には心機能にも悪影響を及ぼす悪性サイクルが生じる（図 1）。この悪性サイクルを断ち切るひとつの有力な手段が運動療法による骨格筋の量的・質的な改善である。心不全患者に対する運動療法が、心不全による再入院率を低下させ、QOL も改善し、更にはその生命予後も改善することはエビデンス的に確立されている。筑波大学附属病院においても、応募者が中心となって 2013 年から心不全患者の運動療法を開始し、その実施症例数は年々急速に増加している。一方で、運動療法が順調に施行し得ない重症の心不全症例が数多く存在する。心不全に対する両心室ペースティングなどの高度な治療方法が進歩し、生命予後が改善したことも、重症心不全の患者数の比率が増加する一因となっている。こうした症例は入院期間が長期化し、再入院率も高いため、医療経済的にも看過できない状況になっている。

近年身体機能を補助・改善させるサイボーグ型ロボットスーツ（HAL）が、本課題の連携研究者である筑波大学サイバニクス研究センターの山海嘉之教授によって開発された（図 2）。本装置は、随意筋の筋電位を感知し、外骨格となるパワーユニットが随意筋の運動をアシストする。われわれは、自力歩行が困難な難治性の重症心不全症例に対して、HAL を用いた安全かつ適切な下肢の運動療法の開発が可能であると考え、さらにはこの運動療法が心不全治療の新たな一手段に発展させることができるのでは、という着想に至った。

2. 研究の目的

心不全患者に対する運動療法は、心不全による再入院率を低下させ、QOL や生命予後も改善することがエビデンス的に確立されているが、現実的には運動療法を順調に施行し得ない重症の心不全症例が多く存在する。近年身体機能を補助・改善させるサイボーグ型ロボットスーツ（HAL）が筑波大学で開発され、脳・神経系の疾患や筋疾患の革新的治療手段として世界的に注目されている。本研究では、自力歩行が困難な難治性の重症心不全症例の重症度、骨格筋機能、運動能、QOL、予後を改善すべく、世界初の HAL を用いた新たな治療方法を確立することを目的とする。

3. 研究の方法

研究 1: 健常者の自転車こぎ運動における両脚用 HAL の有用性の検討

1) 対象

健常ボランティア 10 例（35.4 ± 11.9 歳）を対象とした。対象者の身長と体重はそれぞれ、176.1 ± 6.5 cm と 66.4 ± 11.5 kg であった。健常者の定義としては、病歴、心電図検査、その他一般的な検査により心疾患を認めない者とした。

2) 心肺運動負荷検査（Cardiopulmonary Exercise Testing: CPX）

CPX は座位自転車エルゴメータ（Strength Ergo 8; 三菱電機エンジニアリング株式会社）を用いて行った。1 セッション当たりのプロトコールは、安静座位 3 分間の後、回転数は 50 rpm で一定に保ち、負荷量を 3 分間ごとに 0 ワット、40 ワット、80 ワットと増量する漸増的多段階負荷法を用いた。各被験者は、両脚用 HAL を装着した状態（HAL あり）と、HAL を装着しない状態（HAL なし）でそれぞれ 1 セッションずつ、計 2 セッションの CPX を施行した。対象 10 例のうち 5 例は最初に HAL あり運動、次に HAL なし運動の順番で実施し、残りの 5 例は最初に HAL なし運動、次に HAL あり運動の順番で実施した。2 つのセッションは同一日には実施せず、1 週間程度の間隔をあけて実施した。安静時から運動負荷終了時まで、呼気ガス分析装置（AE310S; ミナト医科学株式会社）を用いて、酸素摂取量等の呼気ガス指標を連続的に測定した。呼気ガス指標の値は、各運動ステージの 3 分間の、それぞれ最後の 1 分間の平均値とした。運動中は心電図の連続的記録による心拍数測定と、1 分ごとのカフ式非観血的血圧測定を行い、有意な ST 低下、

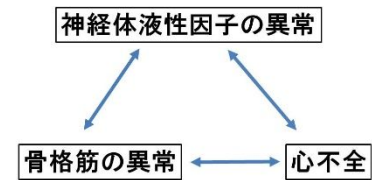


図1: 骨格筋の異常は心機能・神経体液性因子と相互に関連し、心不全症候群において重要なファクターとなっている



図 2 : HAL の使用例

血圧低下、胸痛などの負荷中止基準が出現しない限り運動プロトコルを続行した。各セッション終了時には自覚的運動強度を6~20の数値で表したボルグ指数の確認を行った。

研究2： 健常者のスクワット運動における腰用 HAL の有用性の検討

1) 対象

健常ボランティア 12 例 (33.2±11.2 歳) を対象とした。対象者の身長と体重はそれぞれ、169.5±9.5 cm と 59.1±8.3 kg であった。健常者の定義としては、病歴、心電図検査、その他一般的な検査により心疾患を認めない者とした。

2) 心肺運動負荷検査 (Cardiopulmonary Exercise Testing: CPX)

CPX は 3 分間のスクワット運動を、腰用 HAL を装着した状態と HAL を装着しない状態でそれぞれ 1 セッションずつ、計 2 セッション実施した。1 セッション当たりのプロトコルは、安静座位 3 分間の後、3 分間のスクワット運動とした。スクワット運動は、立位から膝関節 90 度屈曲位まで腰を降ろし、再び立位へと戻る動作を 1 回として、1 分間に 20 回のペースで行った。対象 12 例のうち 6 例は HAL あり運動の後に HAL なし運動を行い、残りの 6 例は HAL なし運動の後に HAL あり運動を実施した。2 つのセッションは 30 分間の休憩をはさんで実施した。

呼気ガス分析により得られる酸素摂取量等の指標は、安静座位の値は 3 分間の平均とし、運動時の値は 1 分ごとに、45 秒から 60 秒までの 15 秒間の平均とした。心電図、血圧測定および Borg 指数の確認は、研究 1 と同様に行った。

研究3： 心疾患患者に対する運動療法における腰用 HAL の有用性の検討

1) 対象

筑波大学附属病院循環器内科に入院中で、次に示す項目のうちいずれかに該当する慢性心不全患者 25 例を対象とした。

- ・左室駆出率が 40% 以下
- ・脳性ナトリウム利尿ペプチド (Brain Natriuretic Peptide: BNP) が 80 pg/mL 以上
- ・心肺運動負荷検査から得られる最高酸素摂取量が正常値の 80% 以下

2) ランダム化並行群間比較試験

対象患者は腰用 HAL のサポート下で立ち座り運動を行う群 (HAL あり群) と腰用 HAL を用いずに立ち座り運動を行う群 (HAL なし群) に、1:1 の比でランダムに割り付けを行った。

3) 運動療法

HAL あり群に割り付けられた患者は、腰用 HAL のサポート下で、手すりにつかまりながら座位と立位を繰り返す運動を、1 日当たり 5~30 分間程度、計 6~10 日間実施した。HAL なし群に割り当てられた患者は、同様の運動時間と日数で、腰用 HAL を用いない立ち座り運動を行った。心拍数と血圧は運動中 1 分毎に測定し、運動終了時に自覚的運動強度を数値で表した Borg 指数の確認を行った。

4) 評価方法

運動療法の効果判定として運動療法開始時と終了時に、心不全の重症度 (NYHA クラス分類)、血液検査 (BNP)、握力、大腿筋厚、等尺性膝伸展筋力 (ハンドヘルドダイナモメーターを使用)、起立能力 (CS30: 30 秒間で椅子から立ち上がることのできる回数)、10m 歩行速度、6 分間歩行距離、SPPB (Short Physical Performance Battery: 簡便な下肢機能評価) を評価した。また、退院後 1 年間の追跡調査を行い、心血管イベントによる再入院数および死亡数を調査した。

4. 研究成果

研究1： 健常者の自転車こぎ運動における両脚用 HAL の有用性の検討

全例とも、運動中に負荷中止基準に該当するイベントの出現はなく、プロトコルを完遂した。0 ワットの運動において、HAL なしに比して HAL あり運動では、心拍数 (78±11 vs. 81±11 bpm, $p<0.05$) と酸素摂取量 (394±47 vs. 497±88 mL/min, $p<0.01$) が有意に高値を示した。一方、80 ワットの運動においては、HAL なしに比して HAL あり運動では、心拍数 (114±14 vs. 107±14 bpm, $p<0.01$)、収縮期血圧 (155±20 vs. 141±15 mmHg, $p<0.01$)、酸素摂取量 (1232±102 vs. 1147±94 mL/min, $p<0.05$) が有意に低値を示した。また、運動後のボルグ指数も HAL あり運動で有意に低値を示した (13.8±1.1 vs. 12.4±1.3, $p<0.05$)。

研究2： 健常者のスクワット運動における腰用 HAL の有用性の検討

全例とも、運動中に負荷中止基準に該当するイベントの出現はなく、プロトコルを完遂した。心拍数に関して、運動負荷開始後 1 分 (97±12 vs. 93±12 bpm, $p<0.05$)、2 分 (103±15 vs. 98±13 bpm, $p<0.05$) において、HAL なしに比して HAL あり運動で有意に低値を示した。運動中の血圧に関しては、運動開始後 1 分の拡張期血圧以外は、2 つのセッション間に有意差はみられなかった。酸素摂取量に関しては、運動開始後 3 分において、HAL なしに比して HAL あり運動で有意に低値を示した (992±169 vs. 930±207 mL/min, $p<0.05$)。また、運動終了時の Borg 指数に関して、HAL なしに比して HAL あり運動で有意に低値を示した (13.7±0.8 vs. 12.8±1.1, $p<0.05$)。

研究3： 心疾患患者に対する運動療法における腰用 HAL の有用性の検討

対象患者 25 例はランダム化により、HAL なし群 12 例、HAL あり群 13 例に割り付けられた。HAL あり群 13 例の全例において、HAL の使用が原因とみられる有害事象は認められなかった。HAL なし群 12 例のうち、3 例は 6 日間以上の運動療法が実施できずに途中終了となったため、解析から除外した。途中終了例の内訳は、本人の希望による早期の運動療法終了が 1 例、早期退

院による終了が2例であった。以下は、HALあり群13例、HALなし群9例の解析結果を示す。

運動療法実施日数は、HALなし群で 6.8 ± 1.3 日、HALあり群で 7.2 ± 1.5 日で、2群間に有意差はみられなかった。リハビリ期間全体を通した総起立回数はHALなし群で 500 ± 259 回、HALあり群で 629 ± 463 回であり、有意差はみられなかった。

膝伸展筋力は、HALあり群でのみ有意な改善が得られた。体重補正した膝伸展筋力（筋力/体重）の値は、HALあり群では運動療法開始時が 0.30 ± 0.12 kgf/kg、運動療法終了時が 0.36 ± 0.12 kgf/kgであり（ $p < 0.01$ ）、HALなし群では運動療法開始時が 0.34 ± 0.12 kgf/kg、運動療法終了時が 0.35 ± 0.16 kgf/kgであった（ $p = 0.314$ ）。

また、CS-30について、HALあり群でのみ改善の傾向がみられた。HALあり群では運動療法開始時が 5.5 ± 5.1 回、運動療法終了時が 8.2 ± 5.4 回であり（ $p = 0.054$ ）、HALなし群では運動療法開始時が 5.2 ± 4.4 回、運動療法終了時が 8.8 ± 6.9 回であった（ $p = 0.140$ ）。

HALあり群、HALなし群の両群において有意な改善がみられた項目は、BNP、6分間歩行距離、SPPBであった。BNPは、HALあり群では運動療法開始時が 915 ± 615 pg/mL、運動療法終了時が 501 ± 346 pg/mLであり（ $p < 0.01$ ）、HALなし群では運動療法開始時が 489 ± 449 pg/mL、運動療法終了時が 183 ± 141 pg/mLであった（ $p < 0.05$ ）。6分間歩行距離は、HALあり群では運動療法開始時が 187 ± 69 m、運動療法終了時が 255 ± 111 mであり（ $p < 0.01$ ）、HALなし群では運動療法開始時が 179 ± 94 m、運動療法終了時が 237 ± 114 mであった（ $p < 0.05$ ）。SPPBは、HALあり群では運動療法開始時が 6.9 ± 2.4 点、運動療法終了時が 8.7 ± 3.0 点であり（ $p < 0.05$ ）、HALなし群では運動療法開始時が 6.0 ± 3.2 点、運動療法終了時が 8.0 ± 3.0 点であった（ $p < 0.05$ ）。両群で有意な改善が得られたこれらの指標に関して、運動療法介入前後における改善量の群間比較を行ったところ、2群間に有意差はみられなかった。

退院後の追跡調査に関して、退院後1年が経過した症例は、HALなし群が4例、HALあり群が8例であった。HALなし群4例のうち、心不全増悪などの心血管イベントが原因となる再入院数は3例であった。一方、HALあり群8例のうち、心血管イベントによる再入院数は2例であり、うち死亡例は1例であった。

5. 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 Watanabe Hiroki, Koike Akira, Wu Longmei, Kato Hidenori, Konno Hiroto, Sato Akira, Kawamoto Hiroaki, Matsumura Akira, Aonuma Kazutaka, Sankai Yoshiyuki, Ieda Masaki	4. 巻 142
2. 論文標題 Efficacy of Cardiac Rehabilitation with Assistance from Hybrid Assistive Limb in Patients with Chronic Heart Failure: Protocol for a Randomized Controlled Study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cardiology	6. 最初と最後の頁 213 ~ 219
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000500263	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 Watanabe Hiroki, Koike Akira, Pak Yo Joon, Wu Longmei, Kubota Hiroshi, Konno Hiroto, Sato Akira, Kawamoto Hiroaki, Matsumura Akira, Aonuma Kazutaka, Sankai Yoshiyuki, Ieda Masaki	4. 巻 66
2. 論文標題 Effects of a lumbar-type hybrid assistive limb on cardiopulmonary burden during squat exercise in healthy subjects	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Neuroscience	6. 最初と最後の頁 226 ~ 230
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jocn.2019.05.026	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 Pak Yo Joon, Koike Akira, Watanabe Hiroki, Terai Tomoko, Kubota Hiroshi, Takahashi Masahumi, Konno Hiroto, Kato Jo, Nishi Isao, Sato Akira, Kawamoto Hiroaki, Aonuma Kazutaka, Ieda Masaki, Sankai Yoshiyuki	4. 巻 119
2. 論文標題 Effects of a cyborg-type robot suit HAL on cardiopulmonary burden during exercise in normal subjects	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 European Journal of Applied Physiology	6. 最初と最後の頁 487 ~ 493
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00421-018-4040-7	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8件（うち招待講演 0件/うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Kato H, Koike A, Wu L, Watanabe H, Kubota H, Konno H, Nishi I, Kawamoto H, Sato A, Matsumura A, Aonuma K, Sankai Y, Ieda M.
2. 発表標題 Effects of hybrid assistive limb (HAL) on muscle strength in patients with heart failure
3. 学会等名 EuroPrevent (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Pak YJ, Koike A, Watanabe H, Terai T, Kubota H, Takayanagi Y, Takahashi M, Konno H, Nishi I, Kawamoto H, Sato A, Aonuma K.
2. 発表標題 Effects of Cyborg-Type Robot Suit HAL on Cardiopulmonary Burden during Exercise in Normal Subjects.
3. 学会等名 EuroPrevent (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 朴要俊, 小池朗, 久保田浩, 渡邊大貴, 高橋雅文, 近野宏知, 加藤穰, 寺井知子, 河本浩明, 佐藤明, 青沼和隆.
2. 発表標題 健常者におけるロボットスーツHALの呼吸循環系への負荷軽減効果に関する検討.
3. 学会等名 日本心臓リハビリテーション学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Watanabe H, Koike A, Pak YJ, Wu L, Kubota H, Konno H, Sato A, Matsumura A, Aonuma K, Ieda M, Sankai Y.
2. 発表標題 Effects Of A Cyborg-Type Robot Hal During Squat Exercise In Healthy Subjects.
3. 学会等名 American Heart Association (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 渡邊大貴, 小池朗, 朴要俊, 呉龍梅, 久保田浩, 加藤秀典, 佐藤明, 青沼和隆, 家田真樹.
2. 発表標題 Effects of a Lumbar-type HAL on Cardiopulmonary Burden during Squat Exercise in Healthy Subjects.
3. 学会等名 日本循環器学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Wu L, Koike A, Kato H, Watanabe H, Kubota H, Boku Y, Nishi I, Sato A, Aonuma K, Ieda M.
2. 発表標題 Feasibility of Using a Lumber-type Hybrid Assistive Limb (HAL) as a Tool of Exercise Therapy in Patients with Heart Failure.
3. 学会等名 日本循環器学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 加藤秀典, 小池朗, 吳龍梅, 渡邊大貴, 久保田浩, 朴要俊, 西功, 佐藤明, 青沼和隆, 家田真樹.
2. 発表標題 Effects of Hybrid Assistive Limb (HAL) on Muscle Strength in Patients with Heart Failure.
3. 学会等名 日本循環器学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Boku Y, Koike A, Watanabe H, Terai T, Kubota H, Sasajima Y, Takayanagi Y, Takahashi M, Konno H, Nishi I, Kawamoto H, Sato A, Aonuma K.
2. 発表標題 Effects of Cyborg-Type Robot Suit HAL on Cardiopulmonary Burden during Exercise in Normal Subjects
3. 学会等名 日本循環器学会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	佐藤 明 (Sato Akira) (30528469)	筑波大学・医学医療系・准教授 (12102)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	青沼 和隆 (Aonuma Kazutaka) (10375488)	筑波大学・医学医療系・教授 (12102)	
研究 分担者	河本 浩明 (Kawamoto Hiroaki) (00400713)	筑波大学・システム情報系・准教授 (12102)	
研究 分担者	呉 龍梅 (Wu Longmei) (60793528)	筑波大学・附属病院・病院講師 (12102)	
研究 分担者	渡邊 大貴 (Watanabe Hiroki) (00779572)	筑波大学・医学医療系・研究員 (12102)	