

201122108A

平成23年度厚生労働科学研究費補助金

障害者対策総合研究事業（身体・知的等障害分野）

重度進行性障害者のQOL向上と自立支援に向けた意思伝達装置の開発
と臨床評価に関する研究

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 中山 優季

(財団法人 東京都医学総合研究所)

平成24年3月

平成23年度厚生労働科学研究費補助金障害者対策総合研究事業（身体・知的等障害分野）

重度進行性障害者のQOL向上と自立支援に向けた意思伝達装置の開発と 臨床評価に関する研究

研究代表者 中山 優季

総括研究報告書

目 次

I. 総括研究報告

重度進行性障害者のQOL向上と自立支援に向けた 意思伝達装置の開発と臨床評価に関する研究-----	1
中山 優季	

II. 分担研究報告

1. 括約筋意思伝達の実用化に関する研究-----	9
筧 慎治	
2. 括約筋意思伝達の適応評価に関する研究①-----	13
括約筋の機能維持に関する臨床・看護的検討	
中山 優季, 川田 明広	
3. 括約筋意思伝達の適応評価に関する研究②-----	21
外肛門括約筋の機能維持に関連する病理学的背景の解明	
内原 俊記	

III. 研究成果の刊行に関する一覧表-----	25
--------------------------	----

IV. 研究成果の刊行物・別刷-----	27
----------------------	----

重度進行性障害者の QOL 向上と自立支援に向けた意思伝達装置の開発と臨床評価に関する研究

研究代表者	中山 優季	(財)東京都医学総合研究所 難病ケア看護研究室
研究分担者	寛 慎治	(財)東京都医学総合研究所
	内原 俊記	(財)東京都医学総合研究所 脳病理形態研究室
	川田 明広	東京都立神経病院 脳神経内科
研究協力者	松田 千春	(財)東京都医学総合研究所 難病ケア看護研究室
	武田 貴裕	(財)東京都医学総合研究所 脳病理形態研究室
	小倉 朗子	(財)東京都医学総合研究所 難病ケア看護研究室

研究要旨

進行性の疾患を持つ障害者の自立・自己実現を保障することを目的に、括約筋を用いた意思伝達手段を開発し、その適応評価を行った。初年度は、意思伝達の実用化では、括約筋プローブの改良(適正化)、信号のコード化(既存の意思伝達装置の操作)に取り組んだ。適応評価では、括約筋機能に関する客観的評価方法の確立に向け、第一号機および専用圧トランスジューサーを用いて、随意収縮に関する測定を行った。6例中4例では、随意収縮を捉えることができず、測定精度の問題か、療養者側の随意収縮不能な状態であるかについては、結論が出ず、次年度の課題となった。特に後者では、廃用性の問題も指摘され、早期から使用することでの、バイオフィードバック機構の確立の必要性が示唆された。また、病理学的検討では、前角細胞と比較して、Onuf 核に細胞数が残存し、異常封入体も少なかったことから変性を免れやすい傾向にあることを確認し、今後、動眼神経核との比較を含め、詳細に検討していくこととした。

A. 研究の背景と目的

人と人のかかわりの中で、基本となるものはコミュニケーションといえる。ALS(筋萎縮性側索硬化症)に代表されるような進行性の進行難病で

は、病状によって、構音障害や上肢の運動機能障害が重度となり、会話や書くことによる意思伝達が困難となる場合もある。これを支援し、意思伝達手段を維持し続けることは、人間の尊厳にかかわる重要な支援課題といえる。

これまで、筆者らは、その支援について、「コミュニケーション機能とその代替図」(図1)のように整理をし、言語・非言語の手段を用いて、意思伝達を維持していく重要性について検討を重ねてきた。(日本難病看護学会, 2002)

これらは、その人のできる手段でコミュニケーションをとること、すなわち、拡大・代替コ

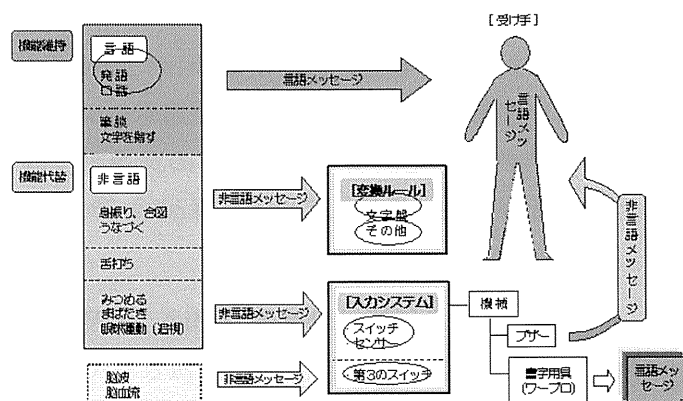


図1: コミュニケーション機能とその代替図

コミュニケーション (Augmentation and Alternative Communication, AAC) (中邑, 2000)に通じるものがあり、現在では、電子機器の技術発達もあり、療養者の残存機能を生かし、コミュニケーション機器を操作することにより、自分の意思を伝えることがかなりの範囲で可能になっている。このコミュニケーション機器の操作を行うためには、いわゆるスイッチやセンサー類（以下、入力手段）の適合支援が必要であり、進行性の重度障害者の場合、一度、適合すれば、よいというものではなく、進行に応じて、適時に繰り返し、適合支援を受けられる必要がある。我々の調査によると、ALS療養者7名、病歴平均15.3年(3.6~31年)の中で、平均4.2回(2~8回)の入力手段の変更をしていた(日本難病看護学会, 2008)。

入力手段の適合支援には、1. 操作部位の選択、2. スイッチ種類、3. スイッチ固定の3要素を適合させる必要がある(南雲, 2008)。操作部位としては、手・足・顔などさまざまな身体部位のうち、押す、握る、引っ張る、触れるなどの動作が可能な部位を選択する。スイッチの種類には、接点式

表1: AAC (Augmentation and Alternative Communication)の種類
※入力システムの一部抜粋

操作方法	作動原理	製品の例
押す(圧迫)	接点式	マイクロライトスイッチ ジェリービーンズスイッチ スペックスイッチ
握る(圧迫)	接点式	グラスプスイッチ
引っ張る(圧迫)	接点式	ストリングスイッチ
曲げる(圧迫)	接点式	フレックススイッチ
触れる(接触)	帯電式(静電気)	ポイントタッチスイッチ
	帯電式	ピンタッチスイッチ
	ひずみ・ゆがみ 空気圧(静電気)	PPS(ピエゾ・ニューマティック) スイッチ
光に近づく、離れる	赤外線反射量	光電スイッチ (ファイバースイッチ)
目を動かす	眼電	網膜電位差スイッチ
息を吹きかける 声を出す	呼吸アンブ	呼吸スイッチ
※生体反応	生体信号 (眼電、筋電、脳波)	マクトス
※生体反応	脳血流	脳血流スイッチ

※いわゆる「生体反応方式」、操作方法は確立していない。

や帯電式などさまざまな物が市販されている(表1)。これらの方法を、身体の各部位にいかにつけるか、また、保持アームやおもりなどを利用し、ずれない工夫を行い、安楽に操作ができるよう支援する必要がある。進行中の療養者では、一見、同じように、固定したつもりでも、操作不能となる場合があり、入力手段の設置は数mm単位の技術を要し、難易度が高い支援の一つであるといえる。

前述したように、進行性の重度障害者の場合、進行に応じて、これらの入力手段の変更を余儀なくされる場合があり、その適合には、肉眼的に確認できる残存随意運動筋の存在は不可欠な要素である。しかし、疾患の進行が進み、眼球運動を含んだ全ての随意筋が障害を受ける場合もあり、意識や知能が保たれながらも意思疎通が不可となる例も少なくなく、喫緊の課題となっている。

この眼球運動を含んだ全ての随意筋の障害を受けた状態をTLS (Totally Locked in State,) (Hayashiら, 2003) とよび、ALSで人工呼吸器装着者のおよそ、15%がこの状態に至る可能性があるといわれている(川田ら, 2008)。

さらに、多系統萎縮症 (multiple system atrophy, MSA) では、身体の可動部位はあっても、失調症状により、実用性のある入力手段の操作に至らない例もあり、意思伝達手段を維持できない療養者が存在している。

これに対して、現在、Brain Machine Interface (BMI) 技術が注目を浴び、事象関連電位p300を用いた方法で意思伝達装置としての実用化に向けた研究が各地で行われている(森2008, 神作2011, 長谷川2011)。

BMI技術の意思伝達手段への応用は、全随意筋麻痺状態での唯一の意思伝達の方法として期待が高いが、設置や操作に高度な専門的技術が必要

であること、ひとつの回答（或いは入力）を得るまでに、数秒ないし数十秒の時間がかかること、また入力するために、注意を向けるため、思考の中断を余儀なくされるなどの課題もある。さらに、開発に多額な費用がかかっており、市販時の価格も当然のことながら高価であることが予測される。

我々は、意思伝達手段の維持が困難となる重度進行性障害者の反応をより簡便に、確実にとらえる手段について、検討を重ねてきた。肉眼的には確認できない微細な筋電図反応をはじめ、どこか一部でも「随意性」を発信できる部位はないか、探索してきた結果、ALSでは、肛門括約筋を支配するOnufrowicz 核が末期まで保たれる（Okamotoら, 1991）ことを着想とし、括約筋に着目することとした。括約筋の運動を導出するプローブ開発を行うことで、他の随意筋を用いた意思疎通が困難な段階でもALS のように括約筋機能が残存していれば、意思疎通が可能で療養の質の向上が期待できる。また、他の随意筋を用いた、意思疎通の可能な段階においても、複数の出力手段を簡便に提供できる点において画期的な方法であるといえる。さらに、既存のロードセル技術を転用することで、脳波や脳血流の検出に必要な高価な実験用具を必要とせず、低コストで確実な反応を得られる点でメリットは大きい。この着想に基づく方法の提案は世界的に見ても類がない。

本研究の目的は、進行性の疾患を持つ障害者の自立・自己実現を保障することを目的に、括約筋を用いた意思伝達手段の開発し、その適応評価を行うことである。

B. 研究方法

本研究は、上記の目的を達成するため、以下の2つの研究を組織して行った。

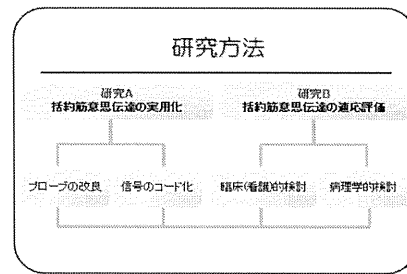


図2：研究方法

研究A：括約筋意思伝達の実用化に関する研究

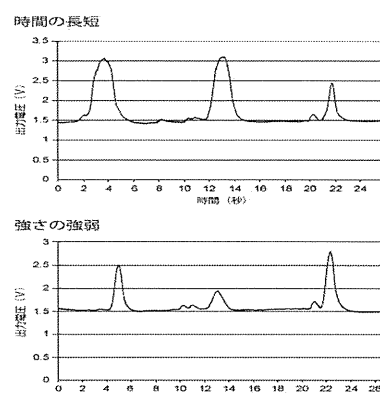
（分担研究者 寛）

括約筋による意思伝達プローブの改良により、1)括約筋を用いた意思伝達プローブの実用化を図るとともに、2)信号のコード化により、意思伝達手段としての実用化を図ることを目的とする。

対象：プローブ改良段階において、装用感調査に協力の得られた健常被験者(6名)

方法：1)括約筋プローブの改良：これまでの先行研究において、プローブに必要な条件として、高感度・安定・安全・衛生面が挙げられた。これらを満たし、特許出願を行ったプローブについて、さらに耐久性、挿入の違和感等からの検討を行い、より快適かつ持続的に用いることのできるプローブに改良する。

2)信号のコード化：先行研究において、患者さんが肛門の収縮力を長くしたり短くしたり(上)



あるいは強くしたり弱くしたり(下)というように様々なパターンの収縮を随意的にコントロールできることが確認された(図3)。

図3：収縮パターン

また、既存の意思伝達装置は、接点信号で、On-Off操作をしており、まずは、括約筋プローブで、On-Off操作を可能とするコード化を行う。

研究B：括約筋意思伝達の適応評価に関する研究（研究代表者 中山、分担研究者 川田・内原）

括約筋を用いた意思伝達が病期全体において有効であるのか、さらには失調や不随意運動を呈するような疾患における括約筋を用いる意思伝達の有効性について検討し、本方法を用いることが効果的である適応病態・状態についてを明らかにすることを目的とする。

1) 括約筋の機能維持に関する臨床・看護的検討

対象：本研究の目的に賛同し、協力の得られたALS及びそのほかの神経筋・神経変性疾患療養者（進行初期・重度進行期各複数名）

方法：

①括約筋機能に関する客観的評価方法の確立：

文献検討、大腸・直腸・泌尿器関係の専門家による意見聴取により、括約筋機能を評価する方法についての検討。

協力の得られた対象について、試作1号機や圧トランスジューサー（スターメディカル社製）を用いた随意収縮圧の測定。

②看護的検討：対象の進行経過・意思伝達手段の変遷過程および、身体的な合併症状、

括約筋プローブ試用時の状況（挿入時違和感の有無）操作状況、試用時の困難点、課題。

長期的には、腹部膨満感等の合併症状の変化等について、試用時及び、遡及・追跡調査を行い、随意運動の進行過程と比較することで、括約筋による意思伝達方法の有効性について検討した。

2) 括約筋の機能維持に関する病理学的検索

対象：正常対照（2例）、ALS進行初期（2例）、ALS進行重度（2例）の剖検（前角細胞及び、仙髄Onufrowicz核部）例

方法：上述部位の組織学的変化をTDP43、FUS、p62等最近同定された関連分子の発現に注目して再検討した。細胞数、萎縮の程度、封入体数などを3者において、比較・検討を行った。

（倫理面への配慮）

本研究の遂行に当たっては、研究協力は、対象者および家族の自由意思に基づく参加を保障するとともに、研究参加者には、説明書・同意書を用い、十分な説明を行い、同意を得る、得られたデータを匿名化すること、など各種倫理規定の遵守において実施した。また、東京都医学総合研究所倫理委員会の承認（No. 23-14）ならびに、都立神経病院倫理委員会の承認（承認番号23-11）を得て行った。

C. 研究結果

各研究課題の結果詳細は、分担研究報告に記載することとし、ここでは、概要を報告する。

研究A：括約筋意思伝達の実用化に関する研究：

1) プローブの最適化：文献検索、専門家意見聴取により、括約筋の解剖学的構造に、男女差・個体差が大きく、単一のプローブでは対応が困難になるかもしれない知見を得た。このため、長さ・基部の太さを可変できるダミープローブを作成し、健常被験者6名（男性4名・女性2名）で、装着感についての調査を行った。

結果は、表2に示す通り、安定保持・逸脱感とともに、性差・個人差があった。安定保持可能な長さ（深さ）という視点から検討すると、1～3cm程度の浅めの場合、特に女性で、男性でも1名に、逸脱感が強いこと、女性では、4～6

cm程度の深さの挿入で、安定感が得られた。男性では、長さの違いによる安定感の違いは特になかった。装着感としては、「全体に材質が硬く、挿入時の違和感があります。長期の装着にはより違和感の少ない材質が必要と思います」「全体的には異物を挿入されているという違和感と不快感がどうしてもぬぐえませんでした。」というもので、改良プローブ（案）としては、a) 全体を細くして、10mmの棒状又は、b) 先端部のみを細く絞って、挿入時の抵抗を抑えることがあげられ、太さについては、検出感度とのトレードオフがあるため、より詳細な検討が望まれた。

表2 ダミープローブでの装着感調査

基部	挿入長さ	男性				女性	
		1	2	3	4	5	6
細 (2.5cm)	1cm	○	○		△	○	○
	3cm	○	○		○	○	
	6cm	×	×		×	△	○
中(3.0cm) ※1号機	1cm	○	○	△	△	△	△
	3cm	○	○	△~×	○	△	△
	6cm	×	×	×	×	△	○
太 (3.5cm)	1cm	○	○		△	△	△
	3cm	○	○		△	×	△
	6cm	×	×		×	×	○

※○許容内, △違和感有, ×苦痛, △逸脱感

2) 信号のコード化

より早い実用化を目指す観点から、既存の意思伝達装置(オートスキャン方式)を操作可能な接点式回路構成とした。

図4に、示す構成で接続することで、市販の意思伝達装置(レッツチャット)が操作可能となった。試用時に、操作不能の場合、その原因を検討するために、アナログ信号を解析ソフト(Data wave shot2000)に、出力できるシステムも存在させ、随意収縮力の検討を同時に行える機構とした。

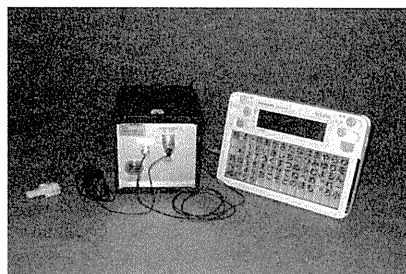


図4: センサーと意思伝達装置との接続

研究 B: 括約筋意思伝達の適応評価に関する研究

1) 括約筋の機能維持に関する臨床・看護的検討

文献検討、専門家意見聴取により、現在、直腸・肛門・泌尿器系の専門施設の間でも、統一した測定・評価方法が存在しているわけではないことが明らかになった。また、基準値についても、それぞれの施設間で差があるなど、本領域は、科学的にも未知なることが多く、個人差が大きいことが確認された。肛門の収縮に関する評価方法は、バルン、センサー(圧トランスジューサー)と電極(筋電)に大別された。まず、6例のALS人工呼吸療養者で、随意的な収縮圧に関する測定を行った。

6例中4例では、随意的な収縮圧の測定が困難であった。この4例は、わずかに残る眼球運動でYes-Noのみを伝えることが可能で、他に手段を持たないほどに進行していた例であった。1例は外痔核による苦痛があり、測定に至らなかった。4例中、触診でも、随意収縮圧を捉えられなかったのは、2例であった。随意収縮圧を捉えられた2例中、1例は、機器操作には、至らなかった。

2) 括約筋の機能維持に関する病理学的検索

ALSの前角細胞では正常では核内にあるTDP43がリン酸化されて細胞質内に陽性の封入体をつくることが知られている。図5は正常のTDPを赤で、リン酸化TDPを緑、病変で陽性となるp62を青で、核をcyanで蛍光4重染色したものであり、細胞質にこれらすべてが陽性とな

る封入体がみられた。一方、外肛門括約筋を支配するOnuf核を観察するために同様に4重蛍光像を撮像した切片を hematoxyline eosin (HE) 染色し同一部位の同一細胞を矢印で示すように同定して観察することに成功した。

外肛門括約筋の機能が保たれていることに対応して、神経細胞が残存しているだけでなく、他の前角細胞にみられるような細胞質封入体にとぼしく、正常と同様に TDP43 が核内に残存している像がみられた。

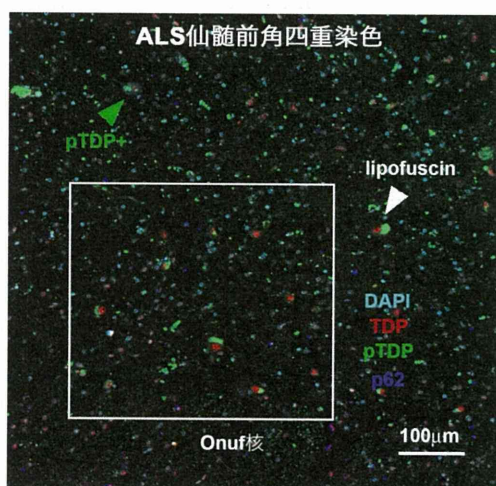


図5：ALS 仙髄前角染色像

D. 考察

1. 適正な括約筋プローブに関する検討

プローブに必要な条件として、高感度・安定・安全・衛生面が挙げられた。

感度については、現在、「ひずみゲージ」を利用し、「てこの原理」を用いて、よりわずかな動きを効果的に増幅させる機構としている。他に意思伝達手段を持たないほどに、進行した対象の場合、触診で感じた収縮圧を拾いきれないこともあった。この原因には、センサー一部が収縮圧を測定する場所に届いていなかったことも考えられ、構造の再検討中である。解剖学的構造に個人差が大きいことから、調整可能な機構を検討している。安定、安全については、基部

による過挿入防止機構を備えている。挿入時の違和感等には、検出力に影響しないほどに、先端部を座薬型にすることを提案している。衛生面の問題は、プロブカバーを用いることで、クリアさせ、経済的にも効率的に反復使用を可能とした。抜本的な課題として、挿入しない機構、表面筋電についての検討を特に、収縮圧を測定できなかった対象について行う必要があるといえた。

2. 括約筋意思伝達の適応に関する検討

6例中4例で、試作第1号機で、収縮力の検出に至らなかった。この原因には、①随意収縮が不可である状態ということと②随意収縮力の検出が不可であったということの2つが考えられる。①と②の識別には、触診による随意収縮圧の確認が有効であり、触診で感知したが、検出できなかった例に対しては、プローブに課題があるといえ、1の検討を踏まえ、効果的な検出方法をより一層、検討していくことが必要である。また、①の状態に、収縮力自体の衰退が予測される例と廃用性の問題（随意収縮の方法がわからない）ことが考えられたが、本年はその鑑別には、至らなかった。よって、微細な収縮力を検出するような客観的な評価方法の確立の必要性と、早期の段階から試用を開始することでのバイオフィードバック機構の樹立の必要性が示唆され、次年度の課題である。

病理学的検索からは、Onuf核が、前角細胞よりも、細胞数が保持され、異常封入体が少ないことが確認された。このことが、外肛門括約筋の機能維持につながっていることの立証や、眼球運動を司る動眼神経核との比較が今後の検討課題である。

E. 結論

進行性の重度障害者の意思伝達手段の維持を

図ることを目的に、肛門括約筋を用いた意思伝達手段の開発とその適用評価を行った。

初年度は、プローブの形状の検討と既存の意思伝達装置への接続を行い、既存装置を操作できる機構とした。また、適応評価においては、6例中4例で、現段階のプローブでの検出が困難であり、より詳細な随意収縮力の測定をもとにした客観的評価方法の確立の必要性ならびに、早期の段階からの導入によるバイオフィードバック機構の確立の必要性が示唆された。病理評価では、Onuf核が変性を免れやすい傾向にあることを確認し、引き続き詳細な検討の必要性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

中山優季, 寛慎治, 内原俊記 : 筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 超進行期に対する意思伝達装置 (スイッチ) 開発, 東京バイオマーカー・イノベーション技術研究組合, 第一回研究フォーラム, 2012. 3. 8, 東京

(発表誌名・巻号・頁・発行年等も記入)

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定含む)

1. 特許取得

国内特許出願「筋肉運動センサ、意思伝達装置、意思伝達方法」H22. 9. 14 [出願番号]2010-205888

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

[引用文献]

日本難病看護学会 : 神経筋難病療養者のコミュニケーション, 平成 14 年度社会福祉・医療事業団助成事業報告書, 2002

中邑 賢龍 AAC 入門, ころりソース出版会, 2000

日本難病看護学会 : 維持伝心, 平成 20 年度福祉医療機構助成事業報告書, 2008

南雲浩隆 : ALS ; 筋萎縮性側索硬化症の作業療法. 身体作業療法クイックリファレンス, 坪田貞子編, 文光堂, 東京, pp127-145, 2008

Hayashi.H, Openheimer.E : ALS patients on TPPV Totally locked-in state, neurologic findings and ethical implications. Neurology, 61, 135-137, 2003

川田明広, 溝口功一, 林秀明 : Tracheostomy positive pressure ventilation (TPPV) を導入した ALS 患者の totally locked-in state (TLS) の全国実態調査、臨床神経学, 48 (7) , 476-480, 2008

森浩一 : 脳波による文字入力, 臨床神経学 26(10)1154-1155, 2008

神作憲司 : BMI による環境制御とコミュニケーションの補助。ヒューマンインターフェース学会誌.13(3) : 15-18, 2011

長谷川良平 : 脳波による意思伝達装置の実用化に向けて : 認知型 BMI「ニューロコミュニケーター」の開発。ヒューマンインターフェース学会誌.13(3) : 141-146, 2011

Okamoto et al. : Light and electron microscopic and immunohistochemical, observations of the Onuf's nucleus of amyotrophic lateral sclerosis Acta Neuropathol 1991:81:610-614

括約筋意思伝達の実用化に関する研究

研究分担者 笥 慎治 (財) 東京都医学総合研究所
研究協力者 遠藤 潔 株式会社ホクヨー
矢吹 匡生 株式会社ホクヨー

研究要旨

進行期 ALS 患者に残存する肛門括約筋の収縮力を意志伝達のインターフェースとして利用するためには、①プローブが安全であること、②装用・使用感がよいこと、③収縮力の検出感度が良いこと、の3つの条件を満たすハードウェアを開発する必要がある。しかし②と③はトレードオフの関係にあり、収縮力の検出感度を追求すればプローブが太くなり、装用感が悪くなる。そこで今年度は開発済みの1号プローブを基準にして、装用感がよく、かつ十分な感度を持つバランスの良い形状を模索した。その結果、1号プローブより太さを約30%細く、長さを50%長くした形状が、所期のバランスに近い条件を満たすことを見出した。

A. 研究目的

本分担研究では、ALS患者でもその収縮機能が残存しやすいとされる肛門括約筋を利用した意志伝達プローブのプロトタイプを改良し、安全性、装用感、検出感度の全ての点で十分な実用性を持つプローブの設計を確定することを目的とする。

ーションに利用するために、収縮力による電圧出力を符号化する方法について検討する。

(倫理面への配慮)

本研究は、(公財)東京都医学総合研究所・研究倫理委員会および東京都立神経病院・倫理委員会で審査を受け、許可を得て行われた。

B. 研究方法

上記目的を達成するため、本研究は以下の2つの項目を実行する。

1) 実用的でバランスの取れた意志伝達プローブの設計の確定

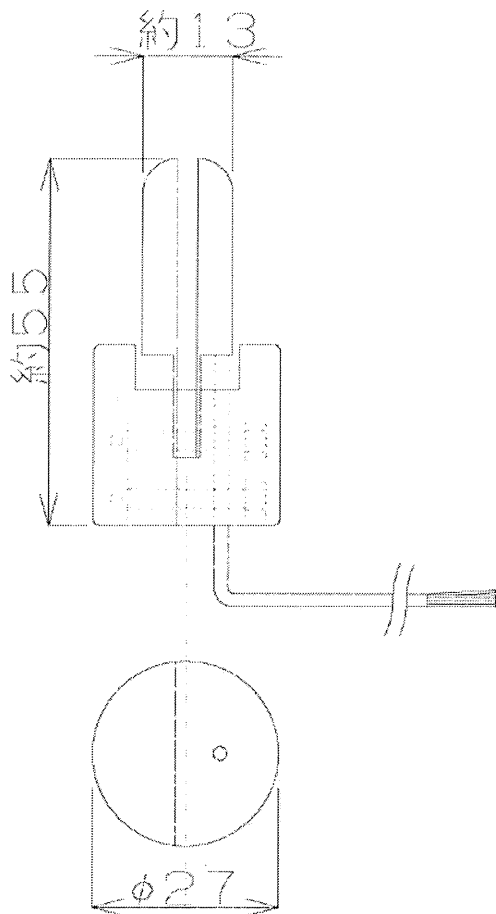
アクリルで様々な基部の太さのダミープローブを作成し、6名の健康被検者(男性4名、女性2名)で実際に肛門に挿入し、違和感および安定感の程度をレポートする。

2) プローブの出力を信号化して意志伝達手段として利用する方法論の確立

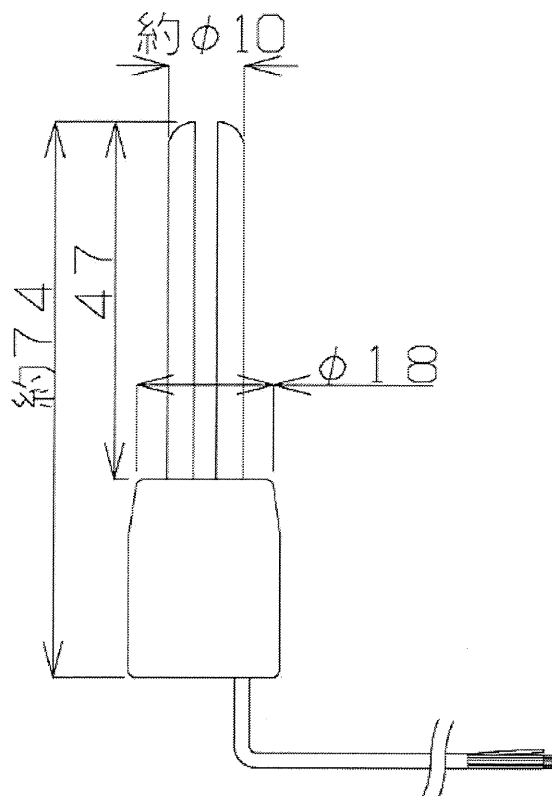
患者の肛門括約筋の収縮を効率よくコミュニケ

C. 研究結果

1) 次ページ上の図に示すのは、プロトタイプの1号プローブの設計図である(上は側面図、下は低面図で単位ミリメートル)。上に突き出した細い部分が検出部で、2枚の板で構成され、間に約2ミリの間隙を挟んで対面する構造となっている。検出部の直径は約13ミリである。この部分を肛門に挿入して肛門括約筋で締め付けると、2枚の板が中央に押され、板の基部に接着されているひずみセンサー(ロードセル)が変形する。変形の結果センサーの電気抵抗が変化し、その結果出力電圧が変化するため、それを増幅器で計測するデザインになっている。この電圧を出力として外部インターフェースに接続し、コミュニケーションに利用する。以上の様なプローブを男性の患者さん1名を含む男性5名および女性2名で



使用してみたところ、女性の被験者2名から基部の太い部分で違和感を感じ、装着感が悪いとの意見が寄せられた。また、脱落し易い感じもあり、検出部の長さ(1号プローブでは約25ミリ)が短すぎるためと推定された。そこで検出部分は同じ直径13ミリで長さが10-60mmで可変であり、さらに基部の太さが3通りに変えられるダミーのプローブをアクリルで作成し、様々な検出部の長さおよび基部の太さを試して装着感の良いサイズを検討した。試した基部の太さは25mm, 30mm, 35mmの3種類、検出部の長さは10mm, 30mm, 60mmの3種類、合計9通りの組合せを試した。その結果、a) 基部は25mmよりさらに細い方が違和感が少ないこと; b) 検出部分の長さは30mm程度が概ね良好であるが、個人差があり、もっと長くても違和感が少ない被験者がいること; c) 検出部の太さ13mmでは違和感を比較的強く感じる被験者がいること: の3点が明らかにな

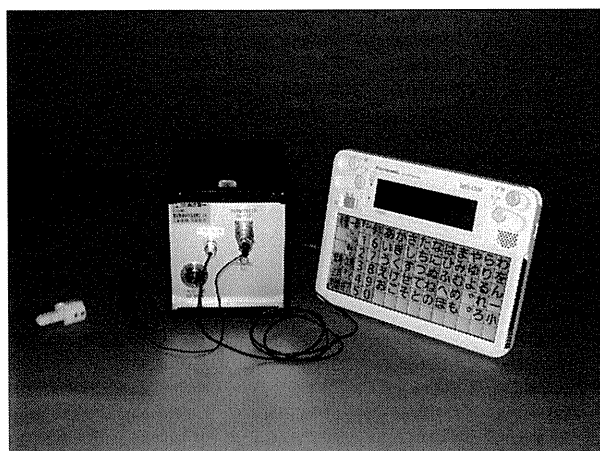


った。この情報を基に、上の図に示す2号プローブの設計図を作成した。このプローブは1号プローブよりも検出部分を3mm細くしている。むやみに細くすることは、構造的に弱い力の検出力が低下するため、この太さに落ち着いた。さらに違和感の原因の一つであった基部の太さを1号プローブよりも9mm細くするとともに、検出部分との境界部分にテーパをつけてさらに太さを絞ることにより装着時の違和感の軽減を図った。さらに検出部分の長さを約20mm長くして、挿入する長さを調節可能とすることにより脱落感の軽減も図っている。平成24年度には、この新しいプローブを試作し、実用化に向けた患者さんでのデータ取得を進めていく予定である。

2) プローブの出力を信号化して意志伝達手段として利用する方法論の確立

研究開始時には一連の収縮からより多くの情報量(単位ビット)を抽出することを考え、収縮の長短、強弱のパターン化によりそれを実現しようと考えた。つまりモールス信号のような信号システムの設計を検討した。しかし、長短にせよ強弱にせよ、複雑なパターンの収

縮を長く、あるいは繰り返し行うのは健康な被検者でも容易でなく、さらにそのパターンを新たに学習することが大きな障害となることが予想された。そこで新たな符号システムの開発をやめ、プローブの電圧出力をデジタルパルスに変換し、既存の意志伝達装置(オースキャン方式)を駆動できるインターフェースを設計・製作した。安定性と安全性を両立させるため原理は単純で、一定閾値以上の収縮力を発揮した場合にトリガー回路を働かせ、5ボルトのTTLデジタルパルスを1個出力するスイッチ機構となっている。下図は、実際に作成したシステムである。左下の白いものが1号プローブ、その右のボックスがアナログ増幅器およびその出力をデジタルパルスに変換するユニット、そしてその右にユニットからデジタルパルスを受けて動作するレツチャットを示している。



このような接続で非常に安定した動作が可能である。なお、今後このシステムを実際の患者さんでテストする際には、患者さんの肛門括約筋収縮力が足りず、操作が上手くいかない場合も想定される。そこでそのような場合に原因を追求できるように、プローブのアナログ出力を同時記録するシステムを追加した。

D. 考察

プローブの形状は挿入の違和感を和らげ、また脱落感を感じさせない程度に挿入の深さを調節することが重要であった。今回の研究では、最大公約数的なサイズを決定することが出来たが、一方で装用感には個人差があるため、実用化に際しては、いくつかのサイズの組

合せから選んで製作するイーजीオーダーシステムを確立する必要があると考えられた。

プローブからの信号を実際の意志伝達に利用する方法として、独自の符号化システムを設計することをあきらめ、既存のコミュニケーション機器に接続して使用する方針に転換した。これにより、患者さんに新たな学習を強いて負担をかけることなく、使い慣れたインターフェースを使い続ける途が開かれた。

E. 結論

感度と装用感のバランスがとれたプローブの形状を確立することができた。平成 24 年度はこの形状を反映させた 2 号プローブを作成し、実際に患者さんに使用していただき、臨床現場での使用に耐えるプローブへと改良を進めて行く。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

中山優季, 寛慎治, 内原俊記: 東京バイオマーカー・イノベーション技術研究組合, 第一回研究フォーラム, 2012.3. 8, 東京

(発表誌名・巻号・頁・発行年等も記入)

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定含む)

1. 特許出願

国内特許出願「筋肉運動センサ、意思伝達装置、意思伝達方法」H22.9.14 [出願番号]2010-205888

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

分担研究報告書

括約筋の機能維持に関する臨床・看護的検討

研究代表者	中山 優季	(財)東京都医学総合研究所 難病ケア看護研究室
研究分担者	川田 明広	東京都立神経病院 脳神経内科
研究協力者	松田 千春	(財)東京都医学総合研究所 難病ケア看護研究室
	小倉 朗子	(財)東京都医学総合研究所 難病ケア看護研究室

研究要旨

進行性の疾患を持つ重度障害者の意思伝達手段を維持することを目的に、括約筋を用いた意思伝達手段を開発し、その適応評価を行った。協力の得られたALS人工呼吸療養者6名に対し、試作1号機の試用と可能な例に対して直腸肛門内圧測定に用いる圧トランスジューサーを用いて随意収縮力の測定を行った。6例中、随意収縮力の測定が可能であったのは、2例、文字入力が可能であったのは1例であった。随意収縮力の測定が不可能だったことには、①随意収縮が不可である状態であったということと②随意収縮力の検出が不可であったということの2つが考えられ、検出方法のさらなる改善が求められた。また、6例の意思伝達障害の程度と括約筋の随意収縮力には、必ずしも関係しているとは限らず、括約筋の随意収縮力自体の衰退が予測される例と廃用性の問題(随意収縮の方法がわからない)があることが示唆された。このため、本試行を定期的に行うことで、括約筋の収縮を意識づけることが期待され、バイオフィードバック機構を確立することが可能となるか、検証していくことが今後の課題である。

A. 研究目的

進行性の疾患を持つ重度障害者の意思伝達手段を維持することを目的に、括約筋を用いた意思伝達手段を開発し、その適応評価を行うことが本研究の目的である。そのために、本年度は、括約筋プローブの試行を通じて、括約筋機能の客観的評価方法の確立および、病歴経過、括約筋機能に關係する機能について調査を行い、その適応を評価することを目的とした。

B. 研究方法

対象：本研究の目的に賛同し、協力の得られたALS療養者6名

方法：

1)括約筋機能に関する客観的評価方法の確立：

①文献検討、大腸・直腸・泌尿器関係の専門家による意見聴取により、括約筋機能を評価する方法についての検討。

②協力の得られた対象について、試作1号機および、1ch圧カトランスジューサー(スターメディカル社製)を用いて、随意収縮圧の測定を行い、その傾向・特徴について検討を行った。

2)看護的検討：①対象の概要：対象の進行経過・意思伝達手段の変遷過程および、身体的な合併症状、

②括約筋機能に関係する項目：排便コントロール状況、便意の有無、いきみ（怒責）の可否、がまんの可否、長期的には、腹部膨満、合併症状の変化等

③括約筋プローブ試用時の状況：（挿入時違和感の有無）操作状況、試用時の困難点、課題。

1)-②の試用時を中心に、遡及・追跡調査を行い、随意運動の進行過程と比較することで、括約筋による意思伝達方法の有効性について検討した。

（倫理面への配慮）

本研究の実施に当たっては、研究協力者は、主治医よりの紹介を原則とし、対象者および家族の自由意思に基づく参加を保障した。研究協力者には、説明書・同意書を用い、十分な説明を行い、同意を得て行った。また、包括的な意思伝達維持支援の中の一方法として、研究を推進することとし、対象者の利益を第一優先となるよう配慮した。さらに、得られたデータの匿名化、個人情報保護についてなど各種倫理規定の遵守において実施した。また、東京都医学総合研究所倫理委員会の承認（No.23-14）ならびに、都立神経病院倫理委員会の承認（承認番号23-11）を得て行った。

C. 研究結果

1)括約筋機能に関する客観的評価方法の確立

①括約筋に関する文献検索・専門家意見聴取

文献検索・専門家意見の聴取（直腸外科医・肛門外科医・泌尿器科医）により、括約筋の解剖学的位置、および構造には、未知なる点が多いことが明らかとなった。すなわち、括約筋が位置するといわれる肛門管の長さには、男性 3.2 cm（1.5～4.2 cm）、女性 2.9 cm（1.8～3.6cm）と性差・個体差が指摘されている（高野 1978）。また、肛門管は、外科的肛門管と解剖学的肛門

管に区分されるが、肉眼的には確認できない部位が目安となっている場合もあり、正確な位置と構造物を規定するのは困難であるとされる。さらに、外肛門括約筋は、深部・浅部・皮下部に区分されるが、実際には、分けがたいとされている。

近年では、解剖学的構造や機能の検索に MRI を用いて断層写真（Frohlich ら 1997）や 3 次元（Rociu ら 2000）で解析をすすめているが、これらにおいても、性差・個体差が指摘され、その差に、体重・身長・性別とは、相関がないとされている。

また、括約筋の電気生理については、これまで針筋電図等の侵襲性により実施が困難であり、なかなか測定されてこなかったが、P.Enck らは、特殊な円柱状の 16 電極を用いて、括約筋の表面筋電図の測定に成功し、性差を明らかにし、排便失禁における骨盤底筋群の役割について、新たな知見をもたらした。（Enck ら 2005 年）

さらに、専門家意見聴取からは、括約筋機能検査でもある直腸肛門機能検査においては、各施設間で、測定方法に違いがあること（圧センサー・圧測定バルーン・筋電図等）、その正常値の範囲にも差があり、専門家間でも、議論の途上であることなどが明らかとなった。本研究では、随意運動をつかさどる外肛門括約筋の運動をより、効果・効率的に検出することが目的であり、そのためには、単に機器操作の可・不可だけでなく、括約筋の収縮に関する客観的な評価方法を確立する必要が高まった。

②括約筋の随意収縮力測定

「括約筋意思伝達の実用化」の中で、随意収縮により、既存の意思伝達装置の入力を可能とする機構を作成した。しかし、入力操作には、一定の習熟が必要であり、随意収縮があっても、

文字入力に至らない場合もあることが想定され、操作時にどの程度の力が生じるかを客観的に測定することとし、モバイル型高絶縁型電圧入力レコーダー(NR-2000, キーエンス社製)を用いて、試作一号機の操作時の電圧を測定することとした。また、より詳細な収縮力を測定するために、直腸・肛門機能検査に用いる 1ch 圧トランスジューサー(スターメディカル社製)を用いて、可能な対象には、随意収縮圧を測定した。なお、圧測定としたのは、試作 1 号機がひずみセンサーを利用したものであること、直腸・肛門検査の中では、確立された方法であること、侵襲の程度が少ないと考えられたためである。

試作第一号機・圧トランスジューサーでの測定結果を表 1, 図 1~5 に示す。

表 1: 測定結果

対象	試作1号機		圧トランスジューサー		
	文字入力	随意収縮	随意収縮	随意収縮圧	静止圧
A	○	○	○	100.5	40
B	×	○	○	10	30
C	×	×	-	-	-
D	×	×	-	-	-
E	×	×	×	測定不可	53
F	×	×	×	測定不可	45.5

注: ○: 操作・検出可能
 ×: 操作・検出不能
 -: 未実施
 圧トランスジューサー単位: mmHg

図 1 : A 氏 ↑ : 収縮の声かけ

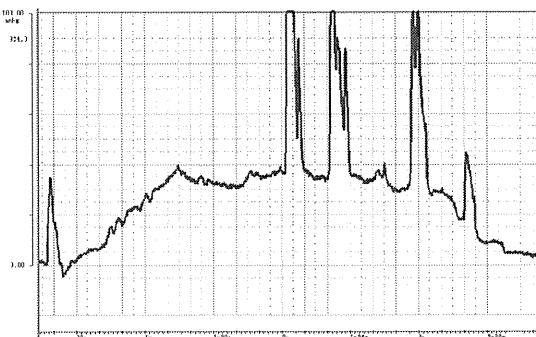
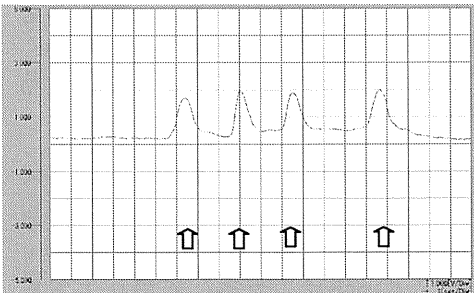


図 2 : B 氏

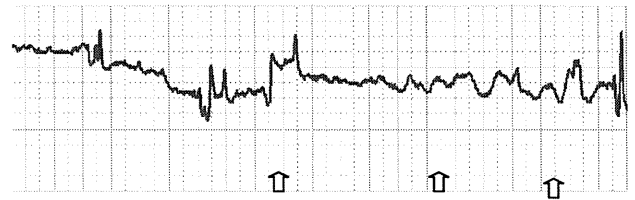
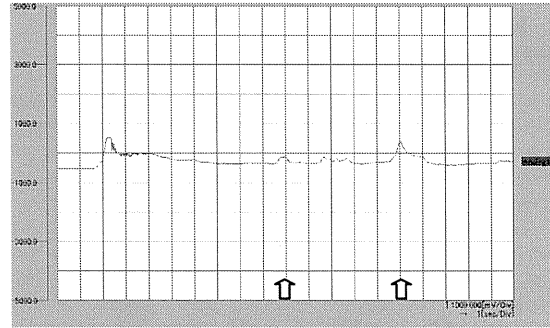


図 3 : D 氏

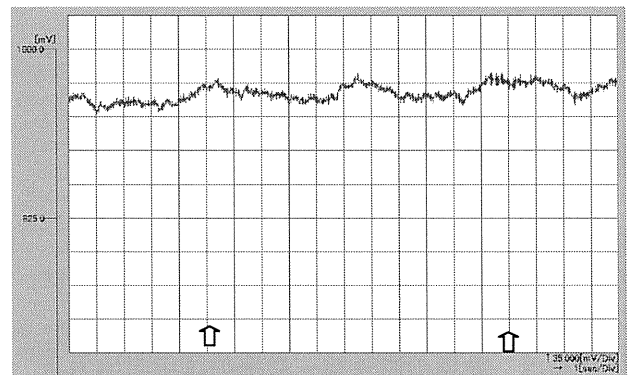


図 4 : E 氏

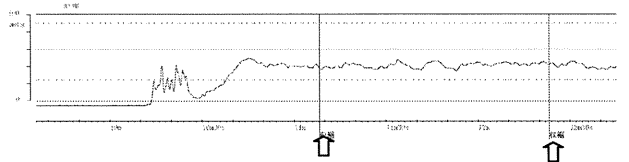
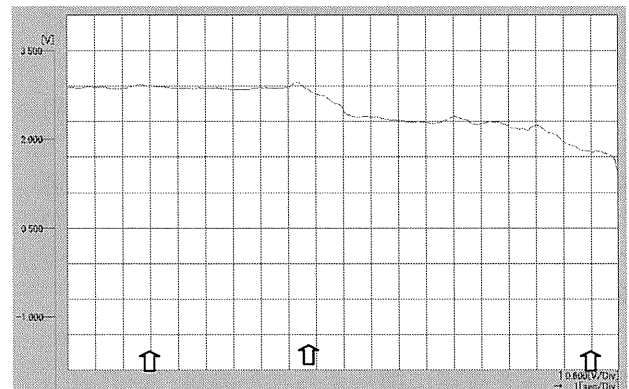
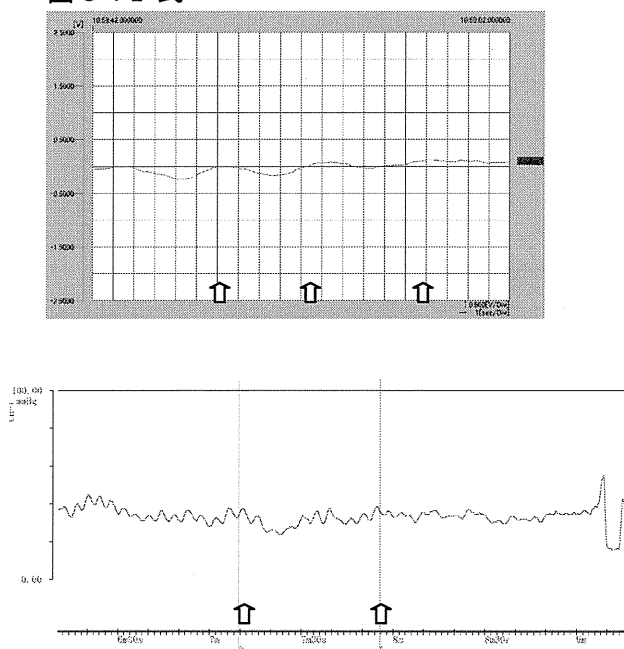


図5：F氏



2) 看護的検討

括約筋プローブ測定の協力対象者について、概要(疾患の進行経過、意思伝達手段の変遷)、試用時の状況、括約筋機能に関する生活状況について、調査し適応について、検討を行った。

対象は、前項の試作第一号機の試用の協力者6名で全員ALSでの在宅人工呼吸器装着者である。対象の概要、疾患経過を表2に示す。全員男性で、病歴平均 15.4年(2.6年~30年)であった。気管切開下人工呼吸療養期間は、平均年10.9年(1.1年~20年)であった。

意思伝達状況については、意思伝達装置を用いて、文章で意思伝達が可能なのは、A・Bの2名。全例、文字盤や眼球運動でYes-Noの伝達は可能であるが、限られた者にしか伝わらなかったり、伝達状況に不確実性があるのが、C~Fの4名であった(表2)。

括約筋機能に関する項目では、内診によって、随意収縮を確実に捕えられたのが、A・B・C・Eの4名であった。全例、排便コントロールは、浣腸を用いて行っていた。便意は、ほぼ持っていたが、いきみ(怒責)や排便のがまんについては、普段から行っていない例が多かった。浣腸液を保持できていたのは、A・B・Cの3名であった(表3)。

第一号機プローブ試用評価は、プローブ挿入の苦痛について、5：まったく苦痛でないが4名、1：とても苦痛であるが2名であった。このうち、C氏は外痔核の苦痛があり、試行を中断した。自由に文字入力が可能であったのは、A氏のみであった。試行の疲労度については、5：まったく疲労なし1名、3：中等度3名、1：大変疲労2名であった。

試用の感想としては、A氏は、「使用ごとに、慣れてくる感じがする」というものであったが、B氏は、「肛門に力を入れることに慣れていないので、普段から意識し練習することが大事」、D氏からは、「どうすれば、力が入るかわからなかった」というものであった。また、F氏からは、「車いす上でも使用可能か?」という質問もあった(表4)。

D. 考察

1) 括約筋機能の客観的評価

文献検索・専門家意見聴取から、直腸・肛門外科領域においても、括約筋機能の客観的評価は、その解剖学的位置づけから現在、統一された見解があるわけではないことが明らかとなった。さらに、それぞれの測定における基準値は、施設ごとに異なっている現状がある(山名ら,2000)。本研究の対象者は、全身の運動障害を合わせもち、現在確立されている直腸・肛門機能検査を実施することすら困難な対象である。このことから、本研究の対象である進行性重度障害者の括約筋の機能を客観的に評価する手法が存在しておらず、本研究を推進し、括約筋を用いた意思伝達手法の適応を明らかにしていくには、まずその客観的な評価方法を確立させることの必要性が示唆された。

従来、括約筋の収縮は、ベッドサイドにおいては、触診(内診)でしか、捉えることが難しく、その程度を表現することは困難であった。開発中のプローブ(試作一号機)を操作することで、評価が可能になることが期待されたが、実際には、第一号機で、随意収縮を捉えられたのは、6例中2例にとどまり、より詳細な測定方法での測定が望まれた。このため、測定が可能であった4例に対しては、直腸肛門内圧検査で用いる圧トランスジューサーを用いて測定を行った。この4例では、試作機での測定とトラ

ンスジューサーでの測定に顕著な違いはなかった。両者で、随意収縮が検出されなかったことには、①随意収縮が不可である状態であったということと②随意収縮力の検出が不可であったということの2つが考えられ、①と②の識別には、触診による随意収縮圧の確認が有効であるといえた。触診で収縮を感知したが、測定では、検出できなかったE氏の例を考えると、検出方法に問題があるかもしれず、今後、プローブの改良と症例を蓄積し、検討していくことが必要である。さらに、微細な収縮を捉えるには、筋電図を用いた方法の検討の余地もあり、在宅療養の場での効果・効率的な測定方法を検討していくことが必要である。

2) 括約筋を用いた意思伝達の適応

測定に協力いただいた6例から、括約筋を用いた意思伝達の適応について検討した。対象6例のうち、2例(A・B)は、即時の文章での意思伝達が可能で、4例(C~F)は、極めて重度な意思伝達障害の段階にあたる者であった。全例完全四肢麻痺で、意思伝達状況の差は、眼球運動障害の程度によるものといえるが、その差が括約筋の随意収縮力と一致しているとは限らないことが特徴的であった。6例中4例が随意収縮波形が得られず、5例で文字入力に至らなかったことから、随意収縮が自在にコントロールできない状態に、収縮力自体の衰退が予測される例と廃用性の問題(随意収縮の方法がわからない)があることが示唆された。特に、「方法がわからない」「目の前でグーパーとしてもらえたら、タイミングがわかりやすい」などの感想は、日頃、意識的に括約筋を用いる場面がないことから容易に想像がつく。このため、本試行を定期的に行うことで、括約筋の収縮を意識づけることが期待され、バイオフィードバック機構を確立することが可能となるか、検証していくことが今後の課題といえた。さらに、挿入時の苦痛や試用による疲労感には、意思伝達の重症度や病歴から一定の傾向は見いだせなかった。特に苦痛に関しては、5段階主観評価で、5か1かに割れており、このような個人差が何に起因するのか、継続的かつ症例を重ねて検討していく必要性が示唆された。

E. 結論

括約筋を用いた意思伝達方法の適応を評価す

るために、括約筋の随意収縮力に関する客観的評価方法の確立が示唆され、今年度は、ALS人工呼吸療養者6名に、試作第一号機ならびに、圧トランスジューサーを用いて、随意収縮力の測定を行った。随意収縮圧を測定できたのは、6名中2名で、括約筋での文字入力に成功したのは、1例であった。随意収縮力の低下か検出の方法の問題かを明らかにすること、および、随意収縮力の低下に、廃用性の問題が生じていることが示唆され、定期的な試用を通じバイオフィードバック機構が確立できるか検証していくことが今後の課題であるといえた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

総括報告書に記載

(発表誌名・巻号・頁・発行年等も記入)

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定含む)

1. 特許取得

総括報告書に記載

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

<引用文献>

Birgit Frohlich,Harald Hotzinger:Tomographical Anatomy of the Pelvis,Pelvic Floor,and Related Structures,Clinical anatomy 10,223-230, 1997
Elena Rociu,Jaap Stoker,Marinus J. C. Eijkemans,etal,:Normal Anal Sphincter Anatomy and Age- and Sex-related Variations at High-Spatial-Resolution Endoanal MR

Imaging, Radiology,217,395- 401, 2000

P.Enck,H.Hinninghofen,R.Merletti : The external anal sphincter and the role of surface electromyography,Neurogastroenterol Motil, 17,60~67,2005

山名哲郎,岩垂純一 : 便失禁患者の病態と直腸肛門機能検査,消化器科,31 (4) ,351-358,2000

野呂智仁,前田耕太郎 : 直腸肛門機能検査値の評価に関する検討,日本大腸肛門病会誌,63,6-14,2010

表2: 対象の概要

事例	A	B	C	D	E	F
病歴・経過	病歴11年 初発症状「呂律障害」 4年半後: 気管切開下人工呼吸療法開始 4年7ヶ月後: 在宅人工呼吸療法開始 ADLは全介助で、全身で動く部位、膝、頬、目蓋、眼球のごくわずかな動きのみ	病歴12年 初発症状「手のしびれ」 5ヵ月後 呂律がまわりにくい 10ヵ月後 確定診断 2年4ヵ月後 気管切開 3年1ヶ月 気管切開人工呼吸療法 4年4ヵ月 四肢全廃	病歴24年 初発症状「上肢筋力低下」 3年後: 確定診断 5年後: 経管栄養 6年後: 気管切開人工呼吸療法 6年9ヶ月後: 在宅人工呼吸療法 7年後: 四肢全廃 16年後頃より、全身状態の変調、不快症状出現。意思伝達しにくくなる。	病歴13年 初発症状「呂律障害」 1年後: 確定診断 1年半後: 嚥下障害 胃ろう、気管切開人工呼吸療法開始 1年10ヶ月後: 在宅人工呼吸療法開始 その後も進行し、 8年後: 四肢全廃 10年後: 極めて意思疎通困難	病歴30年 初発症状「歩行障害」 1年後: 上肢筋力低下 2年後: 確定診断 3年後: 杖歩行 4年後: 衣服着脱困難 10年後: 気管切開人工呼吸療法 11年後: 胃ろう 14年後: 喉頭分離術 25年後: パソコン操作困難、文字盤意思伝達困難 28年後: 極めて意思疎通困難	病歴2.6年 初発症状「下肢筋力低下、歩行しにくさ」 3ヶ月後: 確定診断 5ヶ月後: 歩行不能 8ヶ月後 非侵襲的人工呼吸療法 1年3ヶ月後: 四肢全廃 1年5ヵ月: 気管切開人工呼吸療法・胃ろう 2年後: 肩での意思伝達装置操作困難 その後、EOGセンサー利用も、実用性に、乏しく、透明文字盤のみ
眼球運動障害	なし	なし	有: 動きが緩徐、動くときと動かない時がある。随意的な開閉眼は、ほぼなし	有: 動きが緩徐、動くときと動かない時がある。随意的な開閉眼はごくわずか	有: 随意的な動きは、はっきりしない	有: 動きが緩徐、左右の動きごくわずか 随意的な開閉眼が困難

表3: 括約筋機能に関する調査項目

	A	B	C	D	E	F
内診による収縮力	+	+	+	±	+	-
その内容	ゆっくり	センサーの先あたり(第2指)まで入れると、第1指あたりで感じる	ゆっくり	ごくわずか	ゆっくり、第二関節付近で感じる	ごくわずか〜感じない
排便コントロール状況	浣腸(7日~10日に1回)	浣腸(週2回)	浣腸・摘便(排ガス含め、毎日2回)	浣腸	浣腸・摘便(週3回)	浣腸(週2回)
便意有無	有(溜まってきたかんじはあり)	不明(浣腸で出すので不明)	有(特に、腹部膨満感)	不明	不明	有(失禁の感覚の有)
いきみの不可(自覚)	不可	不可	不可	不可	不可	不可
排便のがまん(可・不可)	浣腸液を留めておくこと可	浣腸液を留めておくこと可	浣腸液を留めておくこと可だが、時々、不可もあり		不明	

表4: 括約筋プローブ試用状況

試用内容	A 第一号機プローブ 内圧測定	B 第一号機プローブ 内圧測定	C 第一号機プローブ	D 第一号機プローブ	E 第一号機プローブ 内圧測定	F 第一号機プローブ 内圧測定
使用時の状況	第一号機プローブで、強弱の波形の変化を得る。 内圧測定では、3cm程度の位置で、ピーク圧、律動波あり、声かけに応じた収縮波形を認めた	第一号機プローブで、波形の変化を軽度得る。 内圧測定では、4cm程度の位置でピーク圧、律動波あり 声かけに応じた収縮波形は、わずか	第一号機プローブでは、波形の変化得られず。 外痔核あり、挿入による苦痛があり、中断した。	第一号機プローブでは、波形の変化得られず。	第一号機プローブでは、波形の変化得られず。 内圧測定では、3cm程度の位置でピーク圧、律動波あり 声かけに、小さな山形の収縮波形、ごくわずか	第一号機プローブでは、波形の変化得られず。 内圧測定では、2~3cm程度の位置でピーク圧、律動波あり 声かけに、随意的収縮波形がごくわずか
操作性(本人評価): 5段階の主観評価						
プローブの苦痛(1~5)	5:(苦痛でない)	5:(苦痛でない)	1:(とても苦痛)	5:(苦痛でない)	1:(とても苦痛)	5:(苦痛でない)
操作しやすさ(1~5)	4:(短時間で何度もは難しい)	1:(入力操作に至らない)	0:(操作不可)	0:(操作不可)	0:(操作不可)	0:(操作不可)
文字入力速度(1~5)	5:(疲れしない)	0:(文字入力不可)	0:(文字入力不可)	0:(文字入力不可)	0:(文字入力不可)	0:(文字入力不可)
疲労感	5:(疲れしない)	3:(中程度)	3:(中程度)	1:(非常に疲労)	3:(中程度)	1:(非常に疲労)
試用についての感想	本人の評価(全経過をとおして) 疲労感: まったくなし 違和感: まったくなし ずれ落ちてしまうような感覚: まったくなし <その他> ・使用毎に慣れてくる感じがする ・力の強さを変えることが難しい ・「弱く」と「ふつう」の間の力が一番楽に操作できる ・1秒に1回など、短時間で多く、が最も難しい	肛門に力を入れることに慣れていないので、普段から意識し練習することが必要である。眼の前でグーバーして肛門をしめるタイミングをはかってもらおうと力をいれるタイミングがわかりやすい。 仰臥位よりも完全側臥位をとって、膝を曲げると、肛門に力を入れやすい。	肛門に力を入れる感覚が、わからない。 腹部にガスが貯留し、腹部膨満が顕著であり、苦痛である。毎日浣腸をしている。	「どうすれば、力が入るのかわからなかった」との感想あり。	仰臥位で使用可能なもの側臥位は、本人の力が入りにくいのではないかと(妻)	装着違和感なし。痛みなし。長時間使用可能と感じ、車いすでも使用可能か?との質問あり。 センサーに力を入れることに非常に疲労感があるとのこと。

外肛門括約筋の機能維持に関連する病理学的背景の解明

研究分担者 内原 俊記 (財) 東京都医学総合研究所 脳病理形態研究室
研究協力者 吉田 眞理 愛知医科大学加齢医学研究所
武田 貴裕 (財) 東京都医学総合研究所 脳病理形態研究室

研究要旨

筋萎縮性側索硬化症(ALS)で剖検時残存する Onufrowicz 核が支配する外肛門括約筋を通じたコミュニケーション技法を確立する本研究の中で、残存する Onufrowicz 核の細胞病理が、より変性の目立つ他の前角細胞とどのように異なるかを免疫組織化学的に明らかにする。ALS 剖検例の仙髄を含むホルマリン固定、パラフィン包埋標本を TDP43 (Alexa546), リン酸化 TDP43(Alexa488), p62(Alexa633), DAPI により蛍光四重染色し標本全体を高解像度でデジタル画像化する fluorescent scanning microscopy を用いて正常と比較した。正常で核内に存在する TDP43 は ALS の前角細胞の一部で核内から細胞質へ移行し、リン酸化されて細胞質の封入体を形成し一部線維状の構造をとなつて p62 陽性像を呈することを示した。仙髄前角の腹側の小細胞で上記の細胞病理に乏しい一群が、Onufrowicz 核に対応している可能性がある。しかし前角細胞に豊富なリポフスチン顆粒と蛍光シグナルとの区別や蛍光標本で Onufrowicz 核の同定が困難である。今後 Onufrowicz 核とそれ以外の前角細胞の違いを定量的に検討する為に、リポフスチン顆粒の蛍光を減らす処理や、より確かな Onufrowicz 核の同定法を確立する。

A. 研究目的

随意筋の萎縮と脱力が進行し、コミュニケーション手段が次第に制限される筋萎縮性側索硬化症の進行期にも外肛門括約筋とそれを支配する Onufrowicz 核が残存することに注目し、それを通じたコミュニケーション手法を確立することを本研究は目指している。このシステムの確立と並行し、Onufrowicz 核の神経細胞の変化が ALS で障害される他の下位運動ニューロンとどのように異なるかの比較を通して、ALS の細胞病理を特徴付け、その機能維持に関連する要素を見いだすことをめざす。同一個体の中にみられる変性部位と非変性部位の比較を通して見いだされた違いを診断や治療法の開発に反映させることを目指す。

ALS5 例正常対照 5 例の仙髄を含むホルマリン固定パラフィン標本を autoclave 処理し、抗リン酸化 TDP 抗体(mouse monoclonal 1:500/Alexa 488), 抗 TDP 抗体(rabbit polyclonal Clontech 1:500/ Alexa 546), 抗 p62 抗体(hamster polyclonal, 1:500, Alexa647)で蛍光三重染色し DAPI(1:1000)で核染色した。この四重蛍光染色標本全体を fluorescent scanning microscope (3D-Histech, Hungary)を用いて高解像度(0.2 micron/pixel)でデジタル画像化した後コンピュータ画面上で観察した。

背景のリポフスチンの自家蛍光を減弱させるために一次抗体に incubate 後、Sudan black B 1%に10分間処理した、蛍光色素-二次抗体と反応させてこの処理を行わないものと比較した。

(倫理面への配慮)

B. 研究方法