

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む）

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

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)
分担研究報告書

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	(公財) 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	(公財) 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(ON)が支配する外肛門括約筋を通し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 ON 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形態学的、免疫組織化学的に明らかにする。正常対照 5 例、ALS 剖検例 11 例(早期例 6 例および進行期例 5 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 fluorescent scanning microscopy にて高解像度でデジタル画像化したのち、同標本を KB 染色し bright-fields scanning microscopy にてデジタル画像化した。KB 染色を加えることにより ON や前角細胞群の境界・辺縁の同定が容易になり、また細胞周囲長、面積の同定が可能となった。正常で核内に存在する TDP43 は ALS の前角細胞の一部で核内、細胞質に顆粒状沈着をきたし、リン酸化されて細胞質に封入体を形成し一部線維状の構造となって p62 陽性像を呈した。ON では、神経細胞脱落は正常対照と比較し軽度から中等度にとどまったものの、他の前角細胞群では高度であった。いずれの領域においても封入体が形成されない神経細胞では神経突起の消失傾向がみられたが、ON では全体として有意な神経細胞萎縮はとらえられず、一方大型の前角運動神経細胞群の細胞ではその萎縮が特に目立っていた。

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(ALS)の進行期にも外肛門括約筋とそれを支配する Onufrowicz 核(ON)が残存することに注目し、それを通し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。この手法の確立と並行し、ON 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。

B. 研究方法

ALS11 例(早期例 6 例(発症 1 年未満)、進行期例 5 例(発症から 5 年以上経過))および正常対照 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 TDP43 抗体(mouse monoclonal 1: 500/Alexa 488), 抗 TDP43 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。なお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のち、同標本を KB 染色した。KB 染色標本を light-fields scanning

microscopy にてデジタル画像化した。

ON および前角細胞群 2 領域（背外側運動神経群(DL)とその他の前角細胞群(OAH))の 3 領域について、それぞれの神経細胞形態変化（神経細胞周囲長、神経細胞面積、円指数）、細胞数、封入体病理を観察した。円指数(CI)は、 $(\text{周囲長}/2\pi)/((\text{面積}/\pi)^{1/2})$ で算出される、形の凹凸の程度を表したもので、正円では 1 となり、凹凸が大きくなると多形のものほど大きくなる。

（倫理面への配慮）

この分担研究はヒト剖検脳を用いており、研究者が所属する施設の運営委員会の承認のもとに計画され、遂行されている。

C. 研究結果

①ON および前角細胞群の同定：蛍光染色のみでは境界の同定が困難であった細胞群の同定が KB 染色を加えることにより容易になった(図 1)。また細胞一つ一つの周囲長や面積の測定が簡便になった(図 2)。

②形態・細胞病理観察：KB 染色による形態観察、免疫組織化学蛍光像による細胞病理観察が、同じ細胞で施行可能となった(図 2)。

③Sudan-black の前処理：自家蛍光を有するリポフスチンの除去は、脊髄運動神経細胞内の細胞質内封入体の観察に有用であった。

④ON の神経細胞病変：ALS 進行例では細胞数が正常の約半数に減少、封入体も散見されたが、神経細胞周囲長の変化や面積縮小化はなかった(表 1)(図 3、5)。ただし早期例において有意な円指数低下がみられ、突起が早期から消失傾向を示すことが示唆された。

⑤前角の神経細胞病変：早期例でも細胞数が著減しており、DL(大型の運動神経細胞群)では封入体が形成されない神経細胞ではその小型化(周囲長および面積の低下)が目立ち、突起も消失傾向を示した。小型の運動神経細胞が多い OAH では残存した神経細胞は大型のものが多かった(表 1)(図 4、5)が、同様に突起の消失傾向がみられた。

⑥封入体・細胞病理：細胞質の Nissl 顆粒は ALS 例で消失傾向がみられた(図 5)。封入体

について、非リン酸化 TDP43 が主体の顆粒状沈着とリン酸化 TDP43 も陽性を示す糸くず様/円形の細胞質内封入体の 2 種に大別可能であった。糸くず様/円形封入体を有する神経細胞においては正常の核 TDP 染色像はほぼ失われていたが、顆粒状沈着を呈する細胞では核内にも顆粒状の TDP 沈着を残す例が多かった(図 4)。

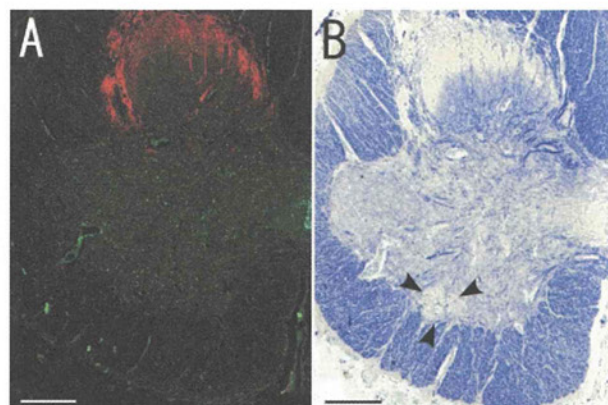


図 1: ALS 例における(A)仙髄断面免疫組織化学および(B)KB染色。免疫組織化学では同定困難なONがKB像で明瞭に同定可能。Bars 500 μm

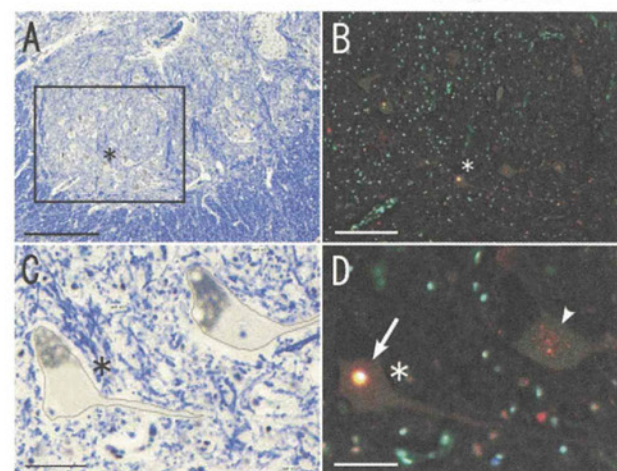


図 2: (A)背外側運動神経群(DL) KB 染色、(B)Aの免疫組織化学蛍光像、(C)同域拡大KB像(計測後)、(D)同域免疫組織化学蛍光像。(A) Bar 500 μm 、(B) Bar 200 μm 、(C、D) Bars 50 μm 。* は同じ細胞を示す。矢印：円形封入体、矢頭：非リン酸化 TDP43 顆粒状沈着

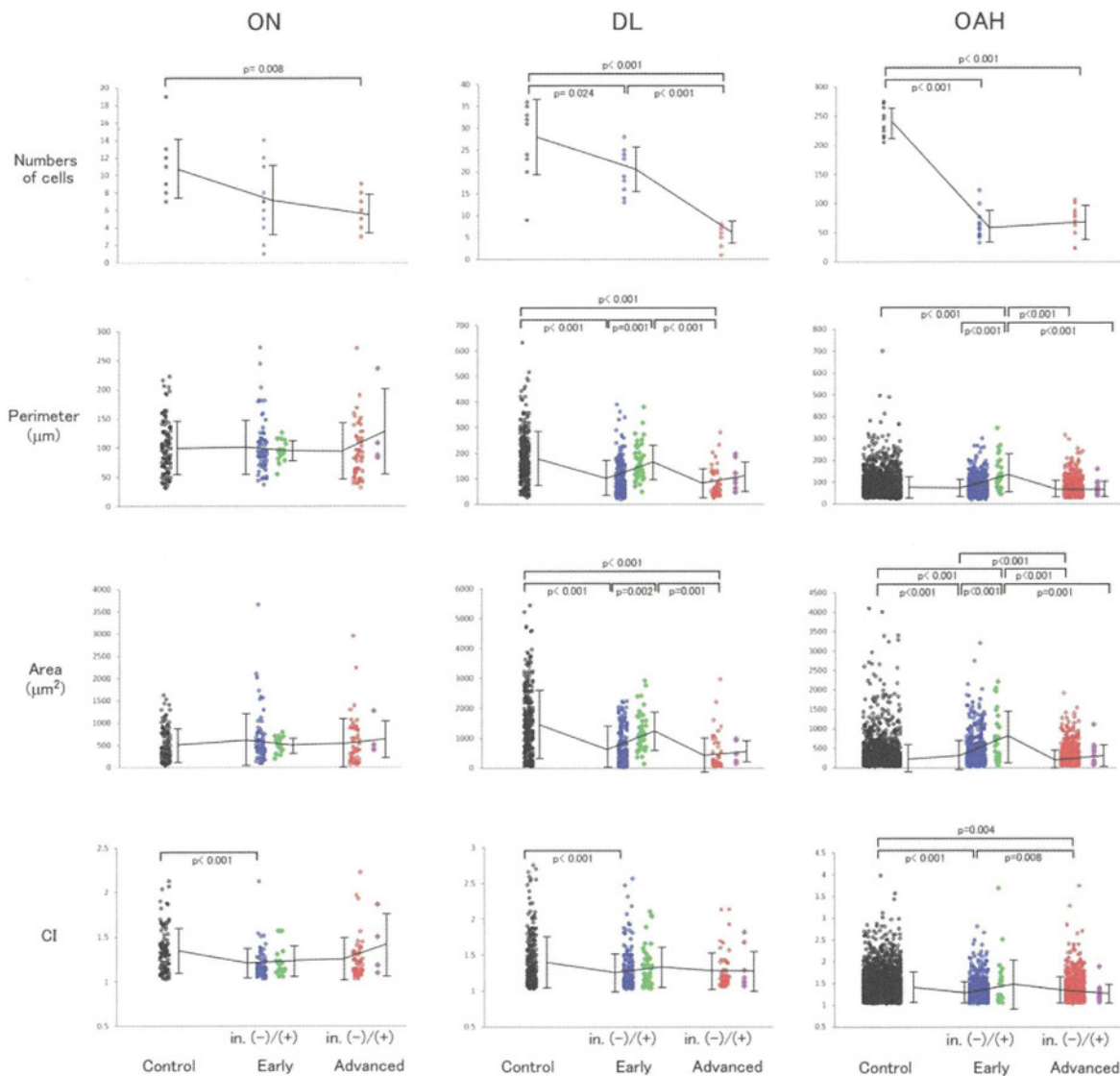


図 6: 各領域における神経細胞内封入体と形態変化の関係

(in.(-): 封入体なし細胞、in.(+): 封入体あり細胞、CI: circularity index(円指数))

D. 考察

1. 免疫組織化学および KB 染色による細胞病理・形態観察

蛍光四重染色法に KB 染色法を加え、これらを高解像度でデジタル画像化し、それぞれを対比することにより、形態変化および細胞病理を個々の細胞レベルで比較観察することが可能になった。他の変性疾患に比して細胞内封入体の出現頻度が少なく、限局的であり、また病変部位におけ

る神経細胞脱落が高度な ALS においては、封入体を有する細胞の形態変化をとらえるには本研究で開発したこの手法が非常に有用であった。

自家蛍光を有するリポフスチンの除去により、豊富なりポフスチンが含有する脊髄の大型運動神経細胞に出現しうる細胞質内封入体の観察が容易になった。

2. ON および前角細胞の形態細胞病理変化

封入体病理と神経突起との関連について、封入体のない細胞では早期で円指数の低下があることから、ALS では早期において神経細胞の突起が消失する可能性、あるいは突起の豊富な神経細胞が初期において脱落する可能性が示唆された(図6)。このことから封入体は突起の形態に関与する可能性、突起の豊富な神経細胞にできやすい可能性がある。

細胞の大きさ(周囲長・面積)との関連については、ON では封入体の有無で大きさに有意な差はなく、DL や OAH では早期においては封入体のある細胞は封入体のない細胞より大型であった。封入体の存在が一定に細胞の大きさに影響するものとは言えないが、ALS 患者において細胞脱落が高度で、変性が進みやすい運動神経群においては、封入体は細胞の大きさを維持することに関与する可能性、細胞自体を大型化させる可能性、あるいは、封入体はサイズの大きな細胞にできやすい可能性が示唆された。

3. ON 変性と臨床所見との関連

ALS の ON において、外肛門括約筋針筋電図で脱神経所見を呈しうる神経細胞脱落はみられうるものの、進行期においてもその脱落・減少は50%以下にとどまり、その機能障害が臨床的に顕在化するといわれる 60~70%以上の神経細胞脱落は観察されなかった。また進行期においても残存神経細胞の萎縮は明らかでなかった。一方 OAH では早期から神経細胞脱落が目立ち、DL でも進行期で高度の神経細胞脱落が観察された(表1)(図5)。これらの違いは臨床的に観察される肢体筋の筋力低下、筋萎縮が経年的に進行することに比し、膀胱直腸機能が ALS 進行例においても保たれることと関連すると思われた。

4. TDP43 細胞内・核内沈着様式

TDP43 の神経細胞内/核内沈着様式について、顆粒状沈着を示す神経細胞の核内 TDP の残存像および糸くず様/円形封入体での核内 TDP43 の脱失像、リン酸化・非リン酸化陽性構造物の生理学・病理学的存在意義の違いなどから、封入体の成長プロセスとして、まず核内 TDP の顆粒状残存と細胞質内への顆粒状沈着から始まり、徐々に核内 TDP43 が脱失、TDP43 の細胞質内凝集とそのリン酸化が進行し、細胞内に一部線維構造様の糸くず様/円形封入体を形成するに至ると思われた(図4)。

5. 他の非変性領域との対比

本研究は脊髄前角内の異なる神経細胞群を比較し ALS の変性過程が細胞群により異なることを明らかにした。この手法をより広い範囲に適用すれば ALS の変性過程を細胞の形態変化からより詳細にとらえることができる。ALS で障害を受けにくい領域の一つに眼球運動関連領域がある。残存した眼球運動機能を利用したコミュニケーション手法の開発も進んでいるものの、外眼筋支配神経核に障害を有する一部の進行例や、大脳白質の海綿状変化を伴う群において眼球運動障害を呈することが知られており、眼球運動関連領域と ON の病理変化との比較がコミュニケーション手法の開発と効率よい利用のために重要と考えられる(1)。今後動眼神経核群と ON との対比を通し、非変性領域におこりうる神経細胞の形態変化、細胞病理を明らかにし、コミュニケーション手法の開発の効率化、患者の QOL 改善につなげることを目指す。

6. 認知機能障害

コミュニケーション手法を確立する際の問題点として、患者の認知機能低下がある。認知症を伴う ALS は全体の約 10~20%あるといわれ、また認知症を呈さないまでも認知機能低下をきたす ALS は全体の 50%にも至るといわれている。我々は ALS 脳の辺縁系(2, 3)や大脳白質病変(1)が臨床症状とどのように関連するかを並行して明らかにしてきた。今回開発した方法を用いて検索範囲をさらに拡大すれば、細胞病理、病変分布と臨床像の相互関係をより明確にできる可能性がある。

E. 結論

ON では神経細胞脱落や残存神経細胞での封入体形成はあるものの萎縮性変化は目立たず、一方で大型の運動神経細胞群では神経細胞脱落および萎縮が高度であった。突起の消失傾向はいずれの領域でも、特に初期において有意差をもって観察された。封入体形成は細胞萎縮や突起の消失に抵抗性を示す可能性があるが、封入体形成に加え、細胞構造変化に関与する別の要因が細胞脱落を助長する可能性がある。今後他の非変性領域との比較から見出される違いを踏まえて病態を理解した上で、コミュニケーション手法の開発に生かし、さらに診断、治療を効率よく行うための手がかりを見つけることを目指す。

F. 健康危険情報

該当情報なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. **Takeda T, Uchihara T, Mochizuki Y, Ishihara A, Nakamura A, Sasaki S, Uchiyama S, Iwata M, Mizutani T** (2012) Supranuclear ophthalmoparesis and vacuolar degeneration of the cerebral white matter in amyotrophic lateral sclerosis: A clinicopathological study. *Amyotroph Lateral Scler* 13:74-83.
2. Nomoto N, Orimo S, **Uchihara T**, Takahashi K, Fujioka T. Lewy pathology in an autopsy case of FTLD-MND with reduced cardiac MIBG uptake and depletion of cardiac sympathetic fibers. *Parkinsonism Relat Disord* (in press)
3. Yamanami-Irioka A, Uchihara T, Endo T, Irioka T, Watanabe M, Kitagawa M, Mizusawa H. (2011) Amnesia in frontotemporal dementia with amyotrophic lateral sclerosis, masquerading Alzheimer's disease. *Case Reports in Neurology* 23:242-247
4. **Takeda T, Uchihara T, Chikugo T, et al** (2007) Preferential involvement of the basolateral limbic circuit in an amyotrophic lateral sclerosis patient. *Eur J Neurol* 14: e5-6
5. **Takeda T, Uchihara T, Arai N, Mizutani T, Iwata M** (2009) Progression of hippocampal degeneration in amyotrophic lateral sclerosis with or without memory impairment: distinction from Alzheimer disease. *Acta Neuropathol* 117: 35-44

2. 学会発表

1. 内原俊記, 中山優季, 武田貴裕, 吉田眞理. 寛慎治 ALSで残存するOnuf核の細胞病理と肛門括約筋を介した意思伝達の試み第53回日本神経学会学術大会 May 23 2012 東京
2. 内原俊記, 武田貴裕, 中山優季, 寛慎治, 吉田眞理 ALS Onuf核の細胞病理の特徴 Fluorescent scanning microscopeを用いた試み第53回日本神経病理学会学術研究会 June 28-30, 2012 新潟
3. 武田貴裕, 内原俊記, 望月葉子, 佐々木彰一, 内山真一郎, 岩田誠, 水谷俊雄. 大脳白質に海綿状態を有する筋萎縮性側索硬化症 第52回日本神経病理学会総会学術研究会 June 2-4, 2011京都
4. 武田貴裕, 内原俊記, 星野岳郎, 河村俊治, 大橋高志. 嗅覚障害を伴うALS例にみられた嗅覚関連領域のTDP陽性病変 第53回日本神経病理学会学術研究会 June 28-30, 2012 新潟

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

Ⅲ. 平成23年度研究報告

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）
平成 23 年度総括研究報告書

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	(公財)東京都医学総合研究所 難病ケア看護研究室
研究分担者	筧 慎治	(公財)東京都医学総合研究所
	内原 俊記	(公財)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	(公財)東京都医学総合研究所 難病ケア看護研究室
	武田 貴裕	(公財)東京都医学総合研究所 脳病理形態研究室
	小倉 朗子	(公財)東京都医学総合研究所 難病ケア看護研究室

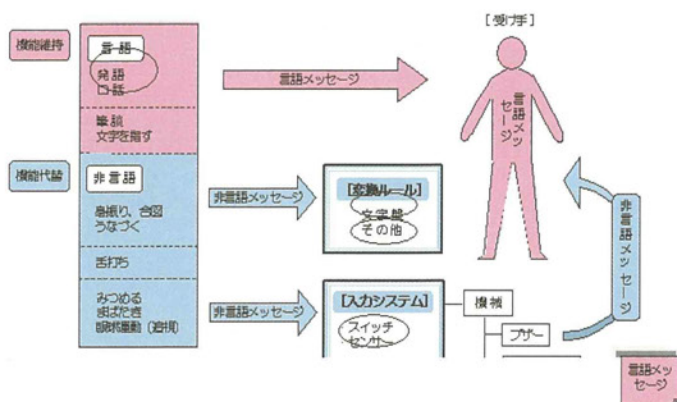
研究要旨

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

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、



病では、病状によって、構音障害や上肢の運動

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、適合支援が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witch種類、3. スwitch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。Switchの種類には、接点式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

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 ジェリービーンスイッチ スペックススイッチ
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	呼気アンプ	呼気スイッチ
※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。

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。

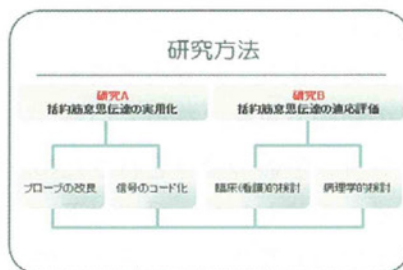


図2：研究方法

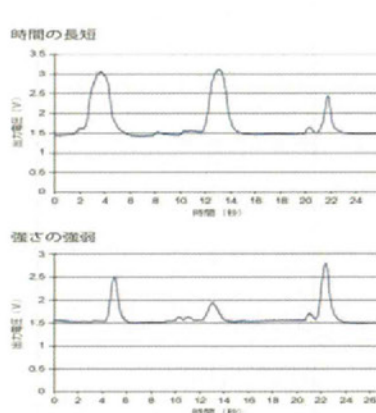
研究A：括約筋意思伝達の実用化に関する研究 （研究分担者 寛）

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、さらに持久性、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）。

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, 研究分担者 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。

G. 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、装用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、4~6cm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。装用感としては、「全体に材質が硬く、挿入時の違和感があります。長期の装用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用感調査

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。



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。

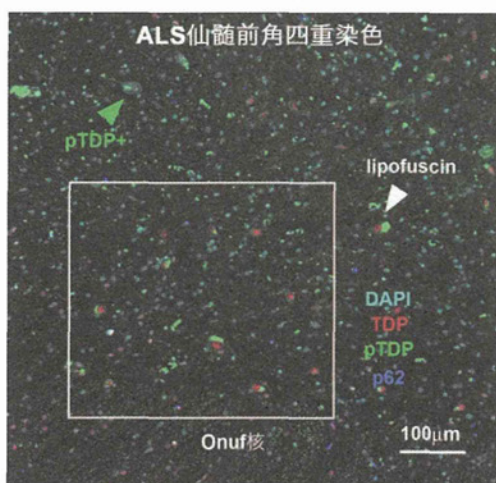
6例中4例では、随意的な収縮圧の測定が困難であった。この4例は、わずかに残る眼球運動でYes-Noのみを伝えることが可能で、他に手段を持たないほどに進行していた例であった。1例は外痔核による苦痛があり、測定に至らなかった。4例中、触診でも、随意収縮圧を捉えられなかったのは、2例であった。随意収縮圧を捉えられた2例中、1例は、機器操作には、至らなかった。

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見られた。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。



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、プロー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、微細な収縮圧を検出するような客観的な評価方法の確立の必要性和、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, 笥慎治, 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]

1. 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
2. 中邑 賢龍 AAC 入門, ころりソース出版会, 2000
3. 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
4. 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
5. Hayashi.H, Openheimer.E: ALS patients on TPPV Totally locked-in state, neurologic findings and ethical implications. Neurology, 61, 135-137, 2003
6. 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
7. 森浩一: 脳波による文字入力, 臨床神経学 26(10)1154-1155, 2008
8. 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
9. 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
10. 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

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）
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	(公財)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	(公財)東京都医学総合研究所 難病ケア看護研究室
	小倉 朗子	(公財)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、試作第一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括約筋機能に關係する項目：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

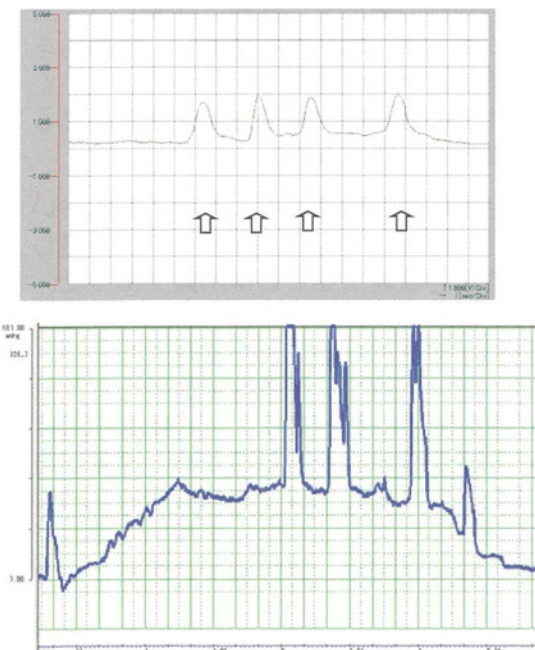


図 2 : B 氏

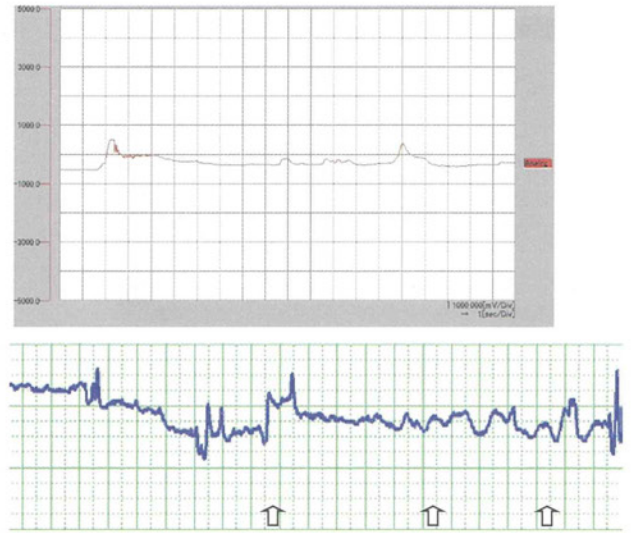


図 3 : D 氏

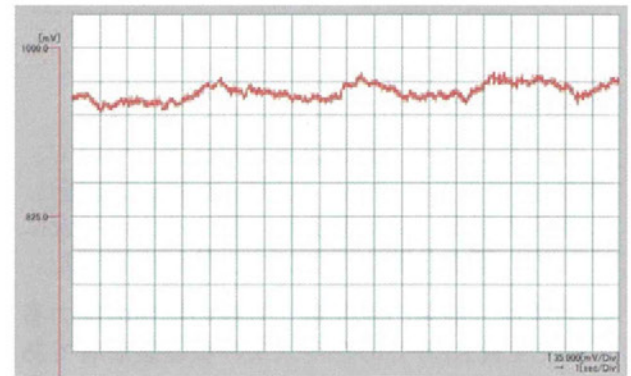


図 4 : E 氏

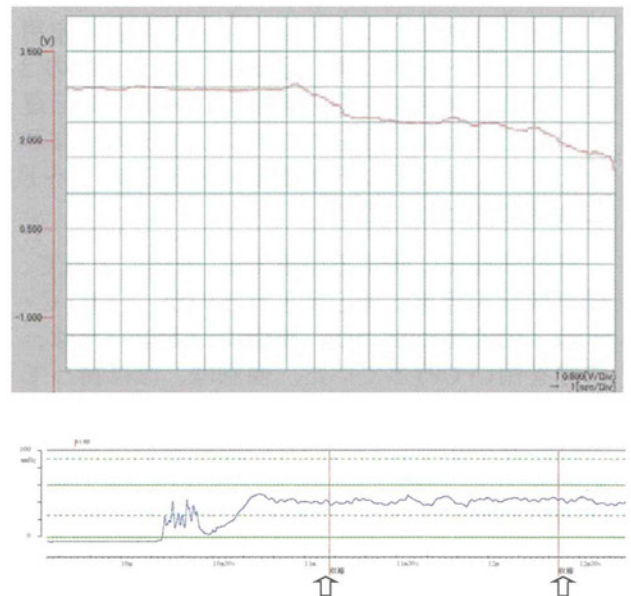
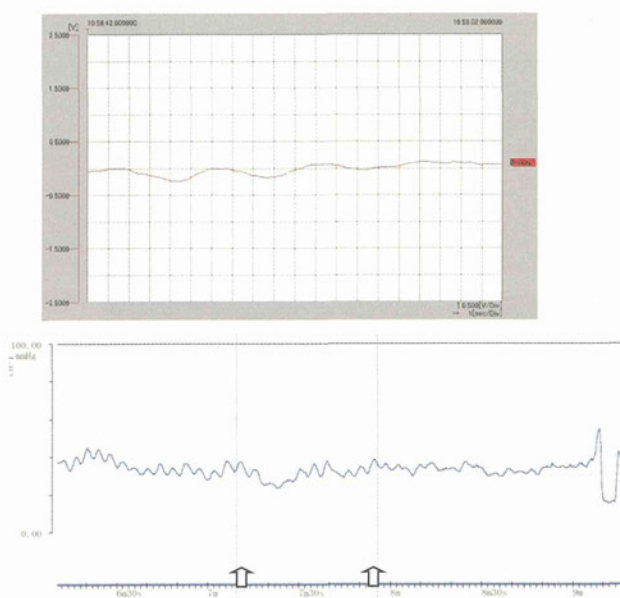


図5：F氏



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らえられたのが、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

ンスユーザ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ない、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