

括約筋プローブスイッチの臨床モニターに関する研究

研究分担者 菊地 豊

公益財団法人 脳血管研究所美原記念病院神経難病リハビリテーション科

研究要旨

外肛門括約筋の筋収縮によるスイッチ入力が筋萎縮性側索硬化症患者のコミュニケーションにおいて実用的な使用可能性を評価することを目的にモニター試験を行った。モニター試験参加者 6 名のうち、プローブを操作できたのは 2 名、実用的なコミュニケーションとして使用可能であったのは 1 名だった。プローブ操作の前提となる残存仙髄機能は病態進行速度の速い症例および MCS 症例では乏しく、臨床的に実用可能な操作性を獲得するには早期からの導入が必要と考えられる。

共同研究者

児玉悦志、塚本拓（公益財団法人 脳血管研究所美原記念病院神経難病リハビリテーション科）、清水みどり（同看護部）、美原盤（同神経内科）

A. 研究目的

外肛門括約筋の筋収縮によるスイッチ入力 ALS（Amyotrophic Lateral Sclerosis）患者のコミュニケーションにおいて実用的な使用可能性を評価することを目的としている。特に、臨床的に導入が期待される四肢の機能が全廃している症例における臨床応用の課題を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

対象：

本モニター試験の目的に同意し、協力の得られた ALS 患者 6 名（平均年齢 63.8 ± 12.3 歳、平均罹病期間 5.0 ± 2.6 年）。

方法：

直腸内に括約筋プローブを挿入し、収縮による波形変化をモニター上で確認を行った。括約筋プローブにより圧変化の確認が行えた患者は、意思伝達装置レッツチャットを括約筋プローブスイッチにより操作を行い、操作性を評価した。

1) 対象者プロフィールの検討

括約筋プローブ操作の可否別にプロフィール

の比較を行った。調査したプロフィールは、年齢、性別、罹病期間（年）、臨床病型、発症から人工呼吸器（TPPV）装着までの期間、初診時 ASLFRS-R（ALS functional rating scale - revised）、 Δ ALSFRS-R（満点から初診時 ALSFRS-R スコアを減算した値を発症から初診時までの期間（月）で除した値、Kimura F, et al.2006, Neurology66, 265-267）、モニター試験時 ALSFRS-R、日常のコミュニケーション手段（CADL）、仙髄機能の代理指標として排便状況および、直腸内診による収縮の有無、下肢の運動機能として下肢 ALSFRS-R（ALSFRS-R の床上動作、歩行、階段昇降の合計点）、および modified Asworth Scale を調査した。

2) 括約筋プローブの主観的評価

モニター参加者のうち、直接感想を聴取できた 2 症例について、モニター試験参加後に以下の質問を行った。質問は①括約筋プローブの操作感、②また使用してみたいか、③どのような状況下になれば使うか、の 3 項目を口頭にて聴取した。

（倫理面への配慮）

本研究の遂行にあたり研究協力は、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

倫理規定を遵守し実施した。また、東京都医学総合研究所倫理委員会（No. 23-14）ならびに、脳血管研究所倫理委員会の承認（No. 580-02）を得て行った。

C. 研究結果

1) プロフィールの比較

①全体像の比較

モニター試験に参加した患者プロフィールを表に示す。6 名中、外肛門括約筋の随意収縮による波形導出が確認出来たのは 6 名中 2 名（操作可能群：症例 E、F）であった。そのうち、レッツチャットを実用的に操作可能であったのは、1 名（症例 F）であった。

波形変化の得られなかった 4 名（操作不可群）は TLS（totally locked-in state）が 2 名、MCS（minimally communication state）が 2 名で、4 名の ALSFRS-R は 0 点であった。

②プローブ操作の可否でみたプロフィール比較

操作可能群に比べ操作不可群では、触診にて外肛門括約筋の収縮を触知することが出来ず、排便状況も軟化剤を使用し排便ないし便失禁状態であった。

罹病期間は操作可能群が 3.1 ± 1.5 年に対し操作不可群が 5.9 ± 2.6 年と長い傾向にあった。 Δ ALSFRS-R は操作可能群が 0.9 ± 0.2 に対し操作不可群が 2.1 ± 1.7 と病態進行速度が速い傾向にあった。

③レッツチャットによるコミュニケーション可否でみた比較

下肢の運動機能では、症例 E が下肢 ALSFRS-R が 10 点に対し症例 F が 4 点と低いのに対し、Modified Asworth Scale は症例 E が 2 に対し症例 F は 0 であった。

2) 括約筋プローブの主観的評価

コメント聴取可能であった実施可能群（E、F）の 2 症例のモニター時コメントを表-2 に示す。

使用感として、2 例とも疲労感なくプローブ操作を行えていた。レッツチャットでの会話が不可であった症例 E は、「おしりで押すタイミングとレッツチャットとのタイミングが合わせにくい」に対し、会話が可能であった症例 F は「問題なくおしりで押せた」と操作の困難さを訴えなかった。また使用してみたいかの問いに、2 症例とも使用を希望していたが、症例 F は「研究協力として使用したい」としていた。どのような状況下であれば使用するか、の問いには症例 E は具体的な状態をイメージ出来ないとし、「お通じに効果があるような気がする」と述べ、意思伝達装置のスイッチとしての機能とは異なる効果を期待していた。症例 F は、「手足が動かなくなったら使うものだと思うが、自分が使うところは想像できない」と、自身が使う状況をイメージするのが困難な様子であった。

D. 考察

1) 括約筋プローブによる意思伝達装置の操作可能条件について

モニター試験に協力した ALS6 名のうち、外肛門括約筋によるセンサー電位の変化を導出可能だったのは 2 名であった。

操作可能であった 2 名の ALS 患者と使用不可であった 4 名の ALS 患者とを比較すると、TLS、MCS の状態ではなく、下肢機能が部分的ないし比較的保たれており、仙髄機能の代理指標とした外肛門括約筋の収縮が触診できること、排便状況は自然排便が可能、罹病期間が短いまたは病態進行が緩やかであった点が挙げられる。このことから、括約筋プローブの操作が行えるには、仙髄機能が残存していることが示唆される。

さらに、括約筋プローブ操作が行えた 2 例のうち、会話可能であった F は対し E に比べ、下肢 ALSFRS-R が低かったのに対し、Modified Asworth Scale でみた筋緊張も低かった。このことから、F は E に比べ上位運動ニューロン障害の

影響が少なかったことが推測される。以上より機器と同調させて括約筋プローブの操作を行うには、下肢 ADL 能力だけでなく、上位運動ニューロン障害が影響していることが示唆される。

一般に、骨格筋の筋収縮は共同筋（synergy）と同時活動する（中村ら、2003）。骨盤底筋群の共同筋を検討したものでは腹横筋、横隔膜、多裂筋が同時に活動することが報告されている（Richardson C, et al. 2002）。

このことから、外肛門括約筋が機能的に活動する前提条件として共同筋の活動が推測される。括約筋プローブ操作が行えるものの、会話までに至らなかった背景として、痙縮の影響により外肛門括約筋を含めた骨盤底筋群と共同筋を協調的な制御が行えていなかった可能性が考えられる。

臨床的に外肛門括約筋による意思伝達手段の獲得が期待されるのは、四肢の随意運動が困難になった段階の ALS 症例が想定されるが、今回のモニター試験対象者で TLS、MCS 症例では外肛門括約筋の収縮を検出することは出来なかった。このことから、四肢機能が全廃した段階で外肛門括約筋による意思伝達手段を使用できるようにするには、少なくとも外肛門括約筋の機能が残存している段階から導入することが必要となる。外肛門括約筋の機能強化・維持を図るトレーニング方法ならびに、トレーニング効果を判定する機能評価方法の開発、ALS における外肛門括約筋の自然歴データの蓄積が今後の課題とされる。

外肛門括約筋のトレーニング方法としては、本モニター試験で使用した括約筋プローブを改良し、圧波形変化により外肛門括約筋の筋収縮をフィードバックするバイオフィードバックが考えられる。また、トレーニング方法の開発にあたっては、外肛門括約筋が機能的に活動できる前提条件を明らかにする必要性があり、仙髄機能の残存機能評価に加え、外肛門括約筋の共

同筋の同定と機能的関連性についての検討、上位運動ニューロン障害の影響の検討が必要と思われる。

2) 括約筋プローブ導入における心理的抵抗感の問題

肛門にプローブを挿入することの心理的抵抗感に対するケア、導入時期についての検討も必要と思われる。

操作可能であった 2 例は、プローブに対し好意的な意見が聞かれており、モニター試験に参加した症例では、肛門に異物挿入することへの抵抗感は少ないように思われた。一方、今回モニター試験の登録段階の説明で試験参加の協力を拒否する理由として、「お尻に物を入れるのは恥ずかしいから」「人にお尻を見せたくない」「まだ、そういうことは考えたくない」などといった意見が聞かれたことから、括約筋プローブ挿入に対する心理的抵抗感があると思われる。また、モニター協力の得られた症例であっても、括約筋プローブがどのような状況下で使用が予想されるのかを具体的に想像すること、患者自身が使用する場面を想像することが困難であった。このことは、仙髄機能が残存する早期からの導入を行う際の障害になることが予想される。仙髄機能が残存している段階では、コミュニケーション障害が軽度ないし、四肢でスイッチ操作が行えており、括約筋プローブを使うことの意義を患者が見出しにくいことが背景として考えられる。症例 E が括約筋プローブに対する期待として述べたように、意思伝達装置の操作以外の医学的ベネフィットを検討の必要性が示唆された。

E. 結論

外肛門括約筋収縮に括約筋プローブ操作は、ALS 患者の意思伝達手段の拡大に有意義と考えられる一方で、プローブ操作が可能であったのはモニター試験に参加した 6 例中 2 名で身体機

能がある程度残存している症例でなければ使用出来ないことが示された。臨床的に使用が期待される MCS、TLS 例が使用するには、身体機能が多く残存している病早期からの導入の必要性が示唆される。括約筋機能の維持を目的としたトレーニング方法の開発、括約筋プローブ導入の際の心理的抵抗感の軽減を図り、早期導入により MCS、TLS 段階で使用可能になるかを検討することが今後の課題といえた。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

菊地豊：脊髄小脳変性症の理学療法の未来像-現象論的段階から実体論的段階への射程. 理学療法 30

(2). 154-166, 2013

2. 学会発表

なし

(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

(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表 - 1：モニター試験参加患者プロフィール一覧

	A	B	C	D	E	F
性別	女性	男性	女性	女性	女性	女性
年齢(歳)	47	54	73	63	81	65
全体像	TLS	TLS	MCS	MCS	歩行可能	車椅子レベル
罹病期間(年)	7.1	6.1	8.1	2.1	2.1	4.2
発症部位	下肢型	下肢型	下肢型	球麻痺型	球麻痺型	下肢型
発症から TPPV装着(年)	1.6	0.7	3.4	0.3*	なし	2.4
初診時ALSFRS-R	38	24	32	11	40	20
ΔALSFRS-R	0.75	3.73	0.55	3.56	0.99	0.74
CADL	不可	不可	Yes-No	Yes-No	筆談	カフ漏れ発声/ 筆談
排便状況	緩下剤使用/ 便失禁	緩下剤使用/ 便失禁	緩下剤使用/ 摘便	緩下剤使用/ 摘便	自然排便	自然排便
直腸内診による収縮 の有無	なし	なし	なし	なし	あり	あり
モニター時 ALSFRS-R	0	0	0	0	31	17
ALSFRS-R下肢機能	0	0	0	0	10	4
Modified Ashworth scale	0	0	0	0	2	0
レッツ・チャット 操作可否	不可	不可	不可	不可	可	可
レッツ・チャット 操作性	—	—	—	—	会話不可	会話可能

TPPV: tracheostomy invasive positive pressure ventilation、ALSFRS-R：ALS functional rating scale -revised、CADL: communication ADL

□*NPPV 装着患者、終日 NPPV (non-invasive positive ventilation) 管理下になるまでの
期間で算出

表 - 2：モニター時コメント

症例	プローブ操作感について	また使用してみたいか	どのような状況下であれば使うか
E	自分が力を入れるタイミングと機械のタイミングが合わないのが難しい。疲れなかった。	機会があったらまた使ってみたい。	病気がどうなるかが分からないので、わからない。お通じがよくなりそうなので使ってみたい。
F	全然疲れない。思い通りにできた。おしりでスイッチを操作できるのが面白い。	研究協力として使ってもよい。	手足が動かなくなったら使うのかもしれないと思うが、自分が使うところは想像出来ない

V. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
中山 優季	医療的ケアの指導 支援－看護師の関 わり－	日本ALS協 会	新ALSケアブッ ク第2版	川島書店	東京	2013	229－244
笥 慎治	小脳の可塑性と運 動学習	西澤正豊	小脳と運動失調 小脳は何をし ているか	中山書店	東京	2013	42-55

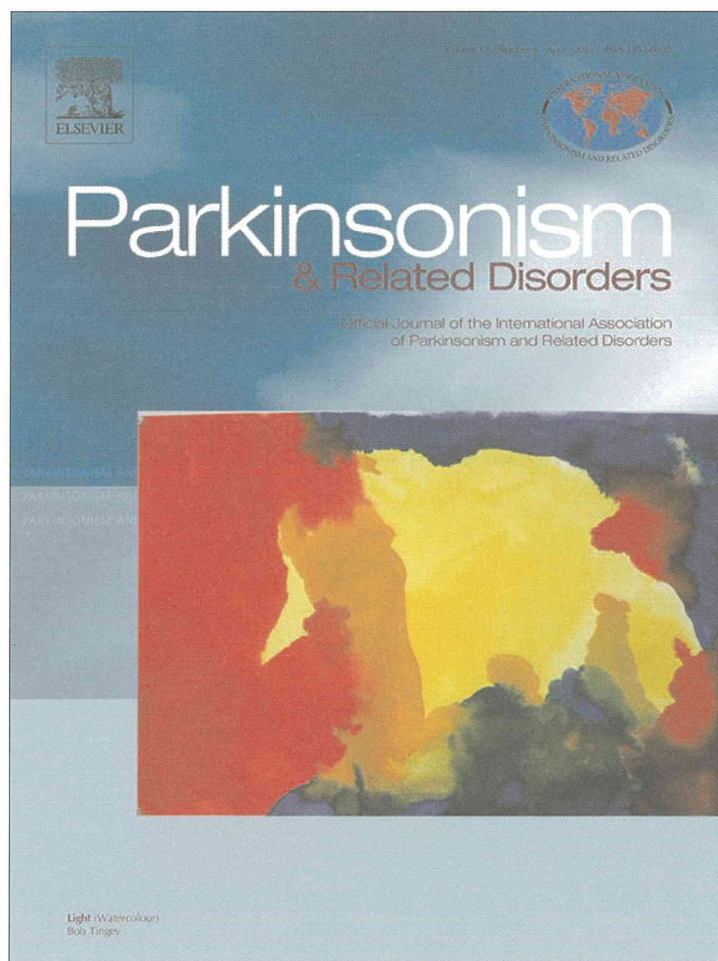
雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Lee J, Kagamihara Y, Tomatsu S, * <u>Kakei</u> <u>S</u>	The functional role of the cerebellum in visually gu ided tracking movement.	Cerebellum	11	426-433	2012
川田 明広	神経難病患者の地域医療ネ ットワーク構築の課題と展 望	ノーマライゼーシ ョン	7月号	22-27	2012
Yamanami-Irioka A, Uchi hara T, Endo T, Irioka T, Watanabe M, Kitagaw a M, Mizusawa H	Amnesia in frontotemporal de mentia with amyotrophic later al sclerosis, masquerading Alz heimer's disease.	Case Reports in Neurology	3	242-247	2011

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）総合研究報告書
V．研究成果の刊行に関する一覧表

Takeda T, Uchihara T, Mochizuki Y, Ishihara A, Nakamura A, Sasaki S, Uchiyama S, Iwata M, Mizutani T	Supranuclear ophthalmoparesis and vacuolar degeneration of the cerebral white matter in amyotrophic lateral sclerosis:	Amyotrophic lateral sclerosis	13巻 1号	74-81頁	2012年
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 and Related Disorders			印刷中

VI. 研究成果の刊行物・別刷



This article appeared in a journal published by Elsevier. The attached copy is furnished to the author for internal non-commercial research and education use, including for instruction at the authors institution and sharing with colleagues.

Other uses, including reproduction and distribution, or selling or licensing copies, or posting to personal, institutional or third party websites are prohibited.

In most cases authors are permitted to post their version of the article (e.g. in Word or Tex form) to their personal website or institutional repository. Authors requiring further information regarding Elsevier's archiving and manuscript policies are encouraged to visit:

<http://www.elsevier.com/copyright>



Letter to the Editor

Lewy pathology in an autopsy case of FTLD-MND with reduced cardiac MIBG uptake and depletion of cardiac sympathetic fibers

Keywords:

Cardiac [^{123}I]meta-iodobenzylguanidine
Incidental Lewy body disease
FTLD-MND
MIBG

Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal lobar degeneration (FTLD) with amyotrophic lateral sclerosis (ALS) have been classified as a FTLD-motor neuron disease (FTLD-MND). Accumulation of TDP-43 is present, which is recognized as a specific neuronal inclusion of FTLD-MND; cardiac [^{123}I]meta-iodobenzylguanidine (MIBG) uptake can assess the function of postganglionic cardiac sympathetic nerve endings. Reduced cardiac MIBG uptake on MIBG myocardial scintigraphy has been reported in patients with Parkinson's disease (PD), dementia with Lewy bodies (DLB), pure autonomic failure (PAF) and α -synuclein-associated PD [1,2]. We encountered a patient of FTLD-MND with reduced cardiac MIBG uptake, autopsy confirmed depletion of cardiac sympathetic fibers with Lewy pathology and FTLD-MND.

A 60-year-old man developed dysarthria, dysphagia, muscle weakness and muscle atrophy in all four limbs. Upper motor neuron signs included a hyperactive jaw jerk and left Babinski sign in the left limbs; deep tendon reflexes were decreased in all four limbs. Lower motor neuron signs included: marked tongue atrophy and fasciculations, dysarthria and muscle weakness and muscle atrophy in all four extremities. Needle EMG showed denervation in the sternocleidomastoid muscle, biceps brachialis, abductor pollicis brevis, quadriceps femoris and tibialis anterior muscles. We diagnosed amyotrophic lateral sclerosis (ALS) based on the revised El Escorial criteria. The patient had no significant family history of ALS or dementia. Fourteen months after the diagnosis, he was admitted to our hospital complaining of dyspnea and dysphagia. He demonstrated cognitive decline (20/30 MMSE) and atrophy of the bilateral temporal lobes on CT (Fig. 1-A). He was diagnosed with FTLD-MND. Eighteen after disease onset, biphasic positive airway pressure support was begun. The patient declined feeding via a nasogastric tube or gastrostomy, and was maintained by intravenous hyperalimentation. MIBG myocardial scintigraphy showed that the early H/M ratio was 1.33, and delayed H/M ratio was 1.28. There were no autonomic symptoms such as bladder dysfunction or orthostatic hypotension but he was constipated. There was no history of tricyclic antidepressants, diabetes, or cardiac disease.

The patient showed no evidence of parkinsonism during the course of his disease. He died of bronchial pneumonia at the age of 62 years. The entire clinical course was two and a half years.

Brain weight was 1615 g. Examination revealed: bilateral temporal atrophy (left > right), hypopigmentation in the substantia nigra (SN) and locus ceruleus (LC) and atrophy of the anterior horn and of anterior root (Fig. 1-B). There was neuronal loss and gliosis in the lower motor neurons and mild neuronal loss in the superficial layers of the cerebral cortex. Neuronal cytoplasm in the spinal anterior horn, hypoglossal nuclei, hippocampal dentate gyri, parahippocampal gyri, cerebral cortex and putamen exhibited phosphorylated TDP (pTDP)-like immunoreactivity (Fig. 1-C). Cystatin-positive Bunina bodies were restricted to the hypoglossal nucleus (Fig. 1-D). Lewy bodies (LB) were abundant in LC and dorsal motor nucleus of the vagus nerve, while only a few threads were found in SN. There were no A β deposits and argyrophilic grains. Tyrosine hydroxylase-positive and neurofilament-positive axons in epicardial nerve fascicles were markedly decreased (Fig. 1-E, F). There were a few Lewy neurites in the epicardial nerve fascicles, where TDP immunoreactivity was absent. Braak NFT staging was less than 2.

Most often, reduced cardiac MIBG uptake is observed in patients with PD, DLB, and PAF [1,2]. Other causes of reduced cardiac MIBG uptake include the use of tricyclic antidepressants, congestive heart failure, and ILBD (incidental Lewy body disease) [2]. The pathology of the present case is consistent with ALS, given the presence of TDP positive inclusions and Bunina bodies. Moreover, this case can be diagnosed with ILBD as well because the patient had no signs or symptoms of parkinsonism but did have constipation and abundant Lewy bodies in LC and dorsal motor nucleus of vagus nerve but not in SN, which is in agreement with PD Braak staging 2 [4].

Druschky et al. reported that only mild reduction of cardiac MIBG uptake (average H/M ratio \pm SD; 1.82 ± 0.27 , mean age 59.1 years) was seen in ALS patients when compared to normal subjects (average H/M ratio \pm SD; 2.16 ± 0.26 , mean age 38 years) [3]. However, they did not exclude patients with concurrent causes of reduced cardiac MIBG uptake. Furthermore, the average age of their ALS group was higher than their controls. It remains to be proved whether patients suffering only from ALS have low cardiac MIBG uptake.

Since cardiac MIBG uptake in the present case was markedly reduced and Lewy body pathology was focused in the brainstem

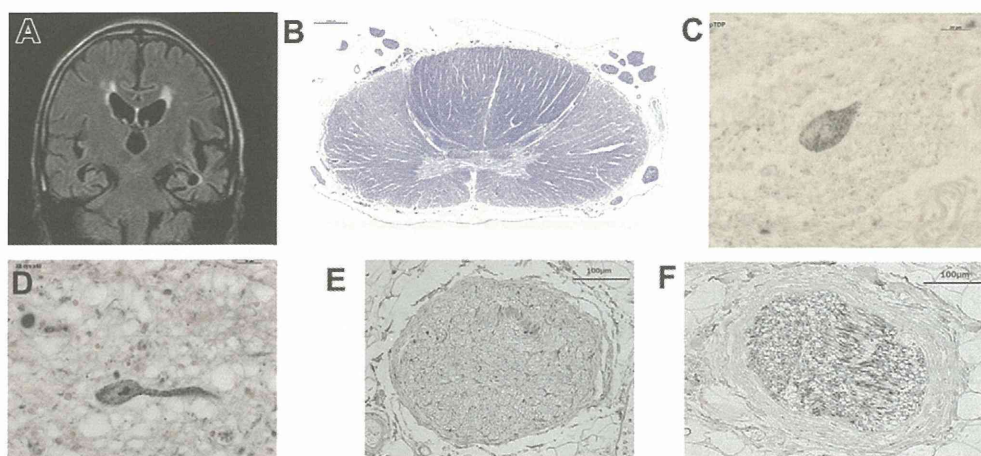


Fig. 1. A: Coronal FLAIR-MRI showed bilateral temporal atrophy. B: K I über-barrera stained section. Spinal cord at mid-thoracic level. Atrophy of the anterior horn and root was noted. C: Neuronal cytoplasm in the spinal anterior horn exhibited phosphorylated TDP (pTDP)-like immunoreactivity. D: Cystatin-positive Bunina body was restricted to the hypoglossal nucleus. E: Tyrosine hydroxylase (TH) immunostaining in FTLD-MND. TH-positive axons in epicardial nerve fascicles were markedly decreased. F: TH in control.

without parkinsonism in life, we conclude that the reduced MIBG uptake could be related to coexisting ILBD. The pathology of the epicardial nerves in this case, i.e., a marked decrease in the numbers of axons and the existence of a few Lewy neuritis sympathetic denervation was not related to ALS.

Fujishiro et al. reported that PD Braak staging 1 and 2, namely ILBD, is associated with moderate cardiac sympathetic denervation [5], which was seen in this case. We therefore theorized that a marked reduction of axons in epicardial nerve fascicles might be related to the coexistent Lewy pathology rather than FTLD-MND.

To our knowledge, this combination is quite rare, thus warranting further investigation of subjects with a similar presentation in order to clarify whether this is a unique pathological feature of FTLD-MND or a coincidental phenomenon.

In cases with MND without clinical signs indicating Lewy body disease but with reduced cardiac MIBG uptake, it is necessary to consider a combination of ILBD and MND.

Competing interests

None.

Acknowledgments

We thank Katherine Regan for her excellent assistance in preparing the manuscript.

References

- [1] Orimo S, Uchiyama T, Nakayama A, Mori F, Kakita A, Wakabayashi K, et al. Axonal α -synuclein aggregates herald centripetal degeneration of cardiac sympathetic nerve in Parkinson's disease. *Brain* 2008;131:642–50.
- [2] Estorch M, Carrió I, Mena E, Flotats A, Camacho V, Fuertes J, et al. Challenging the neuronal MIBG uptake by pharmacological intervention: effect of a single

dose of oral amitriptyline on regional cardiac MIBG uptake. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31:1575–80.

- [3] Druschky A, Spitzer A, Platsch G, Claus D, Druschky K, Hilz MJ, et al. Cardiac sympathetic denervation in early stages of amyotrophic lateral sclerosis demonstrated by 123I-MIBG-SPECT. *Acta Neurol Scand* 1999;99:308–14.
- [4] Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003;24:197–211.
- [5] Fujishiro H, Frigerio R, Burnett M, Klos KJ, Josephs KA, Delle Donne A, et al. Cardiac sympathetic denervation correlates with clinical and pathologic stages of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008;23:1085–92.

Nobuatsu Nomoto*

Division of Neurology, Department of Internal Medicine,
Toho University Ohashi Medical Center, 2-17-6 Ohashi, Meguro-ku,
Tokyo 153-8515, Japan

Satoshi Orimo

Department of Neurology, Kanto Central Hospital, Japan

Toshiki Uchiyama

Laboratory of Structural Neuropathology, Tokyo Metropolitan
Institute of Medical Science, Japan

Kei Takahashi

Department of Pathology,
Toho University Ohashi Medical Center, Japan

Toshiki Fujioka

Division of Neurology, Department of Internal Medicine,
Toho University Ohashi Medical Center, Japan

* Corresponding author. Tel.: +81 3 3468 1251;
fax: +81 3 3468 5082.

E-mail address: nobu@med.toho-u.ac.jp (N. Nomoto)

11 August 2012

ALS等の運動ニューロン障害と意思伝達手段

筋萎縮性側索硬化症 (ALS)

病気について

脳から脊髄まで信号を伝える上位運動ニューロンと、それを受けて脊髄から信号を発し筋肉を収縮させる下位運動ニューロンが選択的にかつ進行性に変性し消失していく原因不明の病気です。

主な症状

筋萎縮と筋力低下が特徴的な病気で、初期には手足がやせたり力が入らなくなります。筋萎縮は徐々に全身に広がり、歩行困難になるほか、言語障害、嚥下障害、呼吸障害に及びます。

原因

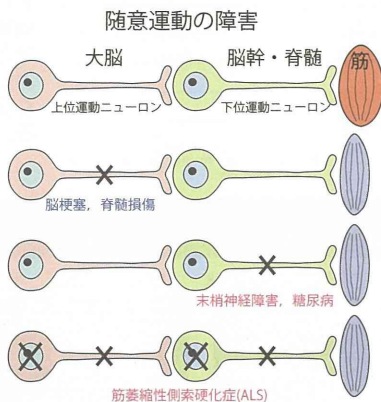
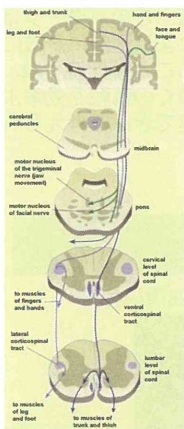
原因はまだ不明で、発病危険因子も有意に相関するものは見だされていません。90～95%は孤発性ですが、5～10%で遺伝性があります。

治療法

根本的な治療法はまだありません。進行を遅らせる薬剤としてリルズールが認可され使用されています。症状の進行は比較的急速であり、個々の症状に応じて日常生活を援助する各種の器具や補助具を用います。筋力低下を少しでも遅らせるためのリハビリテーションが有効です。

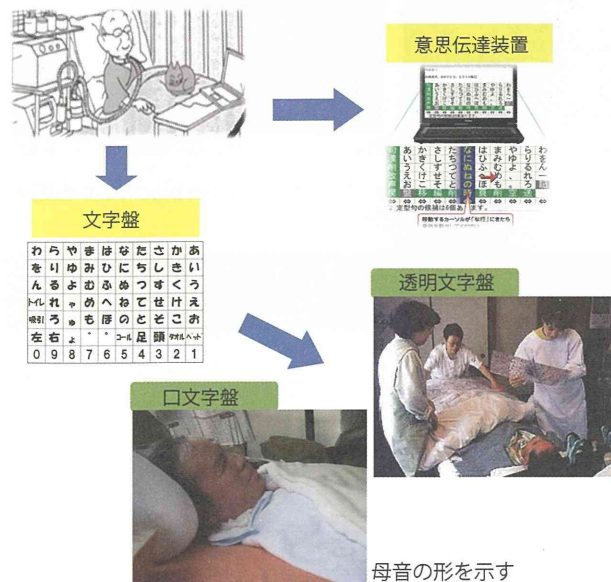
「難病対策ガイドブック」より

運動ニューロンの障害



ALS等の方の意思伝達手段

運動の障害によって、伝えることが難しくなる



医学研ALSプロジェクト

ALS等運動・感覚システム障害の病態解明と看護ケア

運動感覚システム障害の克服

ALS
運動ニューロン疾患
末梢神経障害
ニューロパシー

Basic

細胞・動物モデルの作製、病態解明、治療法開発 渡部 三五

Clinical

電気生理学的解析、高次脳機能評価、病理学的解析 望月・水谷 清水・長尾

Care

ケアシステム指標の開発と評価、新たな看護ケア、技術の開発 小倉 中山



ホーキング博士

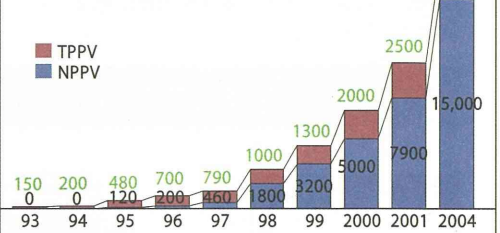
飛行機で海外へ

小学生に向けて講演

在宅人工呼吸装着者数の推移 (全国)

1970's 神経難病領域ではじめて実践

1990 在宅人工呼吸 (Home Mechanical Ventilation) 保険適応



意思伝達支援

さまざまな手段



適合による活用

入力スイッチ



より微細な力で、入力可能

装置の固定 (設置) も重要な支援



残存随意筋の存在が前提

数mmの設置技術が必要

AAC (拡大・代替コミュニケーション)
Augmentation and Alternative Communication

疾患の進行により手段が途絶える可能性がある

全随意筋麻痺 (TLS)

(ALS人工呼吸器装着者 (約1500名) の10～20%)

新たな手段の開発 — 肛門括約筋の利用 —

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
医学研 中山優季・寛慎治・内原俊記

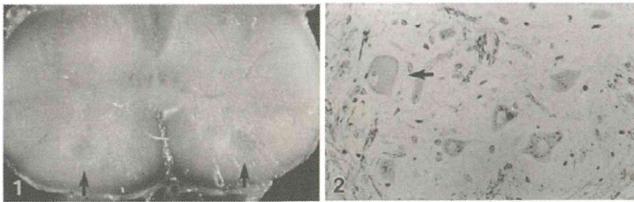


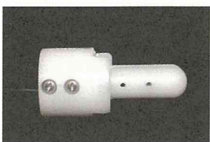
写真1. 第2仙髄横断像: 脊髓前角の腹側にみられる限局性の領域(矢印)がOnufrowicz核にあたる。写真2. 同部位の運動神経細胞は肛門括約筋を支配するが, ALSでは末期まで保たれる点他の運動神経細胞とは異なる(Okamoto et al. Acta Neuropathol 1991;81: 610-614より)。

肛門内の筋力を検出するプローブ開発

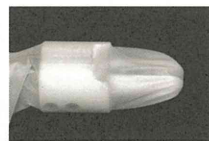
プローブ



断面図



側面図



ゴムサックで保護し衛生的に反復使用

国内特許出願 2010-205888

肛門括約筋スイッチの特徴

	括約筋スイッチ	生体信号 (脳波・脳血流など)
コスト	安価	高価
原理	既存技術の利用/応用	複雑, 新規技術の開発
設置	容易	複雑
出力	安定	状況によって変動
情報量	多い (1bit / 数秒)	少ない (1bit / 数分)
思考中断	なし (考えながら、伝達が可能)	あり (伝達のため思考を中断する必要あり)

簡便・低コストで信頼性の高い手段の提供

市販の意思伝達装置を操作

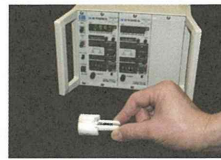


意思伝達装置
(市販品)

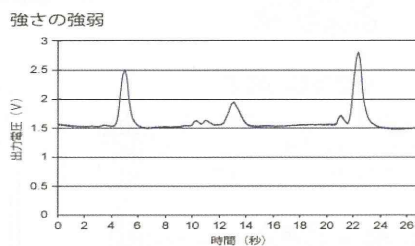
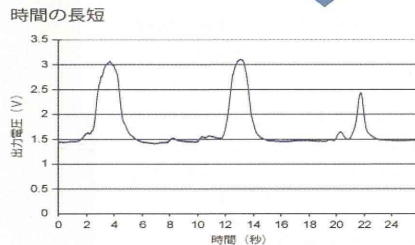
専用アンプ

スイッチ

ALS療養者に対する肛門収縮力の実測例



収縮力を電圧に変換して計測



縦軸は肛門括約筋の収縮力に比例したプローブの出力電圧。横軸は時間。力を入れないベースラインから力を入れるとはっきりとした大きな電圧が生じる。収縮時間の長短(上)や強弱(下)もはっきり判別できる。初めてプローブを使用した患者さんであることを考慮すれば、このパターンは訓練により遥かに多様にできることが期待され、より多くの情報を効率よく伝達できると考えられる。

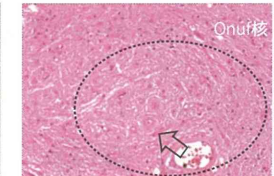
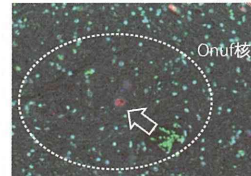
病理学的検討

リン酸化TDP陽性の封入体 (ALS前角、蛍光四重染色)



DAPI: 核
P62: 病変
TDP-43
リン酸化TDP-43

外肛門括約筋を支配するOnuf核は残存し、病的封入体に乏しい



四重蛍光像を撮像した切片をHE染色しOnuf核を同定、同一細胞(矢印)を観察

改善すべき点 1. lipofuscinの自家蛍光(Sudan blackによる処理)
2. Onuf核の同定

ALS/正常対照における仙髄前角細胞数/Onuf核細胞数および封入体数の比較

	片側前角細胞数	前角運動神経細胞の萎縮の程度	前角封入体数	Onuf核細胞数	Onuf核神経細胞の萎縮の程度
コントロール1	56	N	N	9	N
コントロール2	85	N	N	10	N
軽度1	45	N ~ ±	2	5	N
軽度2	35	N ~ +	2	4	N ~ ±
重度1	30	N ~ ++	1	7	N ~ ±
重度2	32	N ~ ++	1	5	N ~ ±

平成 23～24 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 23～24 年度 総合研究報告書

研究代表者 中山 優季（公益財団法人東京都医学総合研究所）
研究分担者 笥 慎治・内原 俊記（公益財団法人東京都医学総合研究所）
川田 明広（東京都立神経病院）
菊地 豊（公益財団法人脳血管研究所美原記念病院）

平成 25 年 3 月

