

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）基盤研究 B  
平成 25 ~ 28 年度 研究成果報告書（課題 25293449）

# 病態生理に基づく革新的な 意思伝達手段の開発と 長期経過追跡による適応評価研究

研究代表者 中山 優季

平成 29（2017）年 3 月



## はじめに

---

本冊子は、平成 25 年度～平成 28 年度科学研究費補助金基盤研究 (B)「病態生理に基づく革新的な意思伝達手段の開発と長期経過追跡による適応評価に関する研究」の研究成果を纏めたものです。

難攻不落とよばれる筋萎縮性側索硬化症における意思伝達の維持を目指して、前身の平成 22 年～24 年度科学研究費補助金基盤研究 (B)「筋萎縮性側索硬化症患者の病態生理に基づく革新的な意思伝達手段の開発に基づく研究」の成果を基盤に、看護と脳科学、臨床神経、そして病理が一つのチームとして、分野横断的な研究活動を推進して参りました。

一例、一例の方への意思伝達支援を通じた継続的なかわりは、在宅人工呼吸療養が長期化することによるさまざまな恩恵とともに、日々のケアの大切さを教えていただきました。

TLS (Stage V) で、保たれる神経路の探索において、視覚路の発見、その病理所見と一致した神経学的な検査所見の一致により、Brain Machine Interface (BMI) は、視覚刺激が有用ではないかとの提言につながっております。

まだ、TLS (Stage V) の方との意思疎通という点においては、道半ばではありますが、臨床神経・神経病理を基盤とした新たな看護ケア開発へつながる本研究成果をまとめることで、「意思を伝えたい」療養者と「わかりたい」支援者に、明日への希望を届けられればこの上ない喜びです。

平成 28 年 3 月

研究代表者 中山 優季 (公財 東京都医学総合研究所 難病ケア看護プロジェクト)



11) ALS patients with ability to communicate after long-term mechanical ventilation have confined degeneration to the motor neuron system	／望月 葉子.....	78
12) A Japanese familial ALS patient with autonomic failure and a p.Cys146Arg mutation in the gene for SOD1 (SOD1)	／林 健太郎.....	82
13) Clinicopathological characteristics of patients with amyotrophic lateral sclerosis resulting in a totally locked-in state (communication Stage V)	／林 健太郎.....	87
<b>2. 主な学会発表等</b>		
1) 筋萎縮性側索硬化症療養者における意思伝達の状況と症状出現に関する研究-3年間の追跡より-	／中山 優季.....	101
2) ALS 在宅人工呼吸療養者に生じた陰性徴候・随伴症状の出現傾向に関する研究	／中山 優季.....	105
3) 筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 療養者における生体信号を用いた意思伝達装置の導入検討時の意思伝達状況	／中山 優季.....	107
4) ALS 長期在宅人工呼吸療養者 (Long Term Mechanical Ventilation, LTMV) における呼吸管理の課題	／中山 優季.....	110
5) 意思伝達能力ステージ進行要因の検討：在宅人工呼吸療法実施中の筋萎縮性側索硬化症患者の随伴症状の比較より	／中山 優季.....	112
6) 意思伝心：伝えあい続けるために・・・	／中山 優季.....	115
7) ALS 在宅人工呼吸療養者の長期経過における随伴症状	／中山 優季.....	117
8) ALS 在宅人工呼吸療養者の長期経過における課題	／中山 優季.....	118
9) Comparison of Communication Ability Stage with Adverse Clinical Signs in Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) on Tracheostomy Invasive Ventilation (TIV)	／中山 優季.....	121
10) Relationship between Adverse Clinical Signs and progression of Communication impairment in Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) on Tracheostomy Invasive Ventilation (TIV)	／中山 優季.....	122
11) Respirator-aided long-term survival cases of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) with communication abilities, motoneuron system-confined degeneration, and scanty TDP-43 aggregation --- a subgroup of ALS?	／望月 葉子.....	123
12) 意思伝達不能状態 (stage V) となった筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の臨床病理学的検討	／望月 葉子.....	124
13) 意思伝達不能状態 (stage V) となった孤発性筋萎縮性側索硬化症 (sALS) の組織像と DP-43 所見	／望月 葉子.....	126
14) ステージ分類と病理をふりかえることでみてきたこと	／望月 葉子.....	128
15) 意思伝達不能状態 (意思伝達能力 stage V) となった筋萎縮性側索硬化症 (ALS) における大脳病変の免疫組織学的検討	／望月 葉子、林 健太郎.....	132
16) 脳波による意思伝達装置の高度化開発：脳の関心度を高める刺激提示手法の導入	／中村 美子、長谷川 良平.....	133
17) 運動機能が極度に低下した患者さんを対象とした脳波による意思伝達装置の開発～紙芝居方式でメッセージの選択肢を提示する場合の背景画像効果について～	／長谷川 良平.....	134
18) 脳波 BMI 技術を用いた認知機能評価/訓練システムの開発	／中村 美子、長谷川 良平.....	135





科学研究費助成事業  
(科学研究費補助金)

成果報告書



# 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 29 年 3 月 31 日現在

機関番号：82609

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2013～2016

課題番号：25293449

研究課題名（和文）病態生理に基づく革新的な意思伝達手段の開発と長期経過追跡による適応評価研究

（英文） **Development of an innovative communication support device for amyotrophic lateral sclerosis based on the underlying pathophysiology and long-term follow-up assessment of its applicability**

研究代表者 中山 優季（NAKAYAMA YUKI）

公益財団法人東京都医学総合研究所・運動・感覚システム研究分野・プロジェクトリーダー

研究者番号：00455396

## 研究成果の概要（和文）：

本研究の目的は、筋力低下による構語障害などによって、コミュニケーション障害を来す筋萎縮性側索硬化症（ALS）患者が、「完全閉じ込め状態」にならない、意思伝達方法を開発し、長期的経過追跡と適応評価による有用性の検討を行うことである。

そのために、看護・技術・神経生理・神経病理の4つのチームによる研究を推進した。

3年間の成果としては、以下の8点に集約された。1) 意思伝達の程度に基づく、5段階のステージ分類を作成し、統一の評価尺度とした2) ステージVの意思伝達障害予測因子として、発症2年以内の気管切開人工呼吸器の装着と眼球運動障害があることを見出した。3) 意思伝達に影響を与える要因として、合併症や随伴症状の総称として、adverse clinical signsを提唱し、ケアの重要性を指摘した。4) 生体信号を用いた意思伝達装置は、早めの導入が必要であることを指摘した。5) 脳画像評価において、上部延髄被蓋部長とステージ関連検討し、Stage V（TLS）に特徴的な変化は中脳水道周囲灰白質（PAG）の萎縮であることを見出した。6) StageVのSEPとVEPの評価により、進行期では、運動ニューロン系以外に多系統に変性が及んだ結果、体性感覚路と聴覚路が障害される一方、視覚路には変性が及びにくいことを見出した。7) StageIで約30年経過した長期例は、病理学的に運動ニューロンにほぼ限局した変性で、TDP-43陽性封入体がまれであるという特徴があり、StageVには、蓄積タンパクによらない、大脳萎縮の程度や病理像の多様性を指摘した。8) StageVの保存神経路には、視覚・嗅覚路があること、さらに、神経路の変性メカニズムとして、軸索内のpTDP-43が神経機能に重大な障害を惹起している可能性や非リン酸化mTORの活性が関与していることが示唆された。

## 研究成果の概要（英文）：

Many patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS) experience severe dysarthria and communication difficulties because of muscle weakness and atrophy. The objective of this study was to develop a new ALS communication device that helps prevent patients from entering a totally locked-in state (TLS) and to evaluate its

applicability during long-term follow-up.

The study team consisted of 4 groups of researchers that addressed the topics of nursing care, technology development, neurophysiology, and neuropathology.

Significant progress was made as a result of this 3-year project. First, we developed a 5-stage classification system (Stage I to Stage V) based on the level of communication and used it throughout the project as a standard assessment tool. Second, we identified tracheostomy for mechanical ventilation within 2 years of disease onset and ocular motility disturbance as key prognostic factors for Stage V communication difficulty. Third, we developed the concept of “adverse clinical signs” to delineate a group of conditions that compromise effective communication. These clinical signs underscore the importance of nursing care in supporting patients’ communication capabilities. Fourth, we found that assistive communication devices that rely on biological signals should be introduced in the early stages of disease. Fifth, brain imaging studies of the relationship between the tegmentum and communication stages showed that atrophy of the periaqueductal gray matter is typically associated with Stage V disease (TLS). Sixth, evaluation of somatosensory and visually evoked potentials in Stage V patients suggested that the visual pathway is less prone to degeneration than somatosensory and auditory pathways in advanced ALS patients, who have damage to a variety of neural systems, including the motor neurons. Seventh, TAR DNA-binding protein 43 (TDP-43)-positive inclusions were rarely observed in patients who remain at Stage I for approximately 30 years. Their pathology mostly consisted of motor neuron degeneration. Among Stage V patients, however, there was a wide continuum of cerebral atrophy and pathology not attributable to the accumulation of aggregated proteins. Finally, we found that visual and olfactory pathways are generally preserved in Stage V patients. Axonal accumulation of phosphorylated TDP-43 and activation of non-phosphorylated mechanistic target of rapamycin (mTOR) possibly cause severe neural damage.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：看護学・地域,難病看護学

キーワード：筋萎縮性側索硬化症,神経科学,難病看護学,意思伝達支援,生体信号

## 1. 研究開始当初の背景

筋萎縮性側索硬化症（Amyotrophic Lateral Sclerosis、以下 ALS）では、人工呼吸器装着長期経過例のおよそ 13%（川田ら、2003）の症例で、随意運動が全く消失し、現在の補助手段では意思伝達不能（完全閉じ込め症状態：totally locked-in state、TLS）になる。どのような症例が TLS になるのかや TLS における意思伝達の可能性については、いまだ不明である。近年、種々のブレイン・マシン・インターフェース（Brain-Machine-Interface、以下 BMI）など、生体信号を用いた意思伝達手段の開発と実用化の為に研究がなされているが、いまだ実用化には、至っていない。

BMI 装置の実用化に向けた最大の難点は、他に意思伝達手段のない療養者から発信される信号の正当性の評価が困難ということであるといえる。

これに対し、我々は、分野横断的な研究チームによる取り組みを開始し、意思伝達の程度に基づくステージ分類の考案(林ら,2013)をはじめ、ALS の多様性を明らかにする研究を重ねてきた。

しかし、未だ難攻不落と言われる ALS の原因究明や TLS の状態における意思伝達の維持には至っていない。

ALS 療養者の意思伝達障害は、眼球運動の可否だけでなく、情動・自律運動障害や随意筋障害に続く続発性の障害（Adverse clinical signs）、など、様々な症状に影響を受ける場合があるため、一例ごとの臨床経過を踏まえた詳細な検討（目的とする部位の検出および適応状態）、続発的な障害や合併症への対処（看護ケア）が欠かせないといえ、経過追跡による適応評価が必要不可欠であるといえる。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、以下の 3 点である。

- (1) 対象の病態生理を基盤とした入力方法の工夫と、各種生体信号を捉える意思伝達装置の開発・改良。
- (2) 長期的経過追跡と適応評価による有用性の検証。
- (3) 医学的エビデンスと患者報告アウトカム (Patient Reported Outcome, PRO) に基づく、看護支援方法の開発を目指す。

## 3. 研究の方法

研究 A：ALS 患者に対する生体信号を用いた意思伝達手段の開発・実用化に関する研究

(1) 意思伝達に影響を及ぼす症状(Adverse clinical signs)の出現傾向と意思伝達ステージの進展との関係

A 病院在宅人工呼吸療法施行中の療養者について、経年調査を継続し、臨床経過、意思伝達手段の変遷、意思伝達に影響を及ぼす全身症状について収集した。特に、意思伝達に影響を及ぼす症状(11 症状)を Adverse clinical signs と命名し、出現傾向ならびに、意思伝達ステージ進展に影響する因子についてロジスティック回帰分析を用いて解析した。

(2) 生体信号を用いた意思伝達装置の試用と看護支援

① 試用経過追跡調査の対象に対して、意思伝達手段の変遷に応じた支援及び生体信号装置(MCTOS、心語り)の試用と看護支援を行い、各機器での正答率の推移を収集した。

② 重度運動障害者を対象とした「ニューロコミュニケーター」の訪問モニター実験を実施し、在宅環境における使用への改良を図った。

研究 B： 適応評価に関する研究

(1) 中枢感覚機能・脳機能等の神経学的評価

① Stage V の 7 例について、体性感覚誘発電位(SEP)、視覚誘発電位(VEP)、聴性脳幹反応(ABR)を測定し、比較検討した。

② ALS 35 例、全て呼吸器装着例に対して、コミュニケーションステージ分類を行い、頭部 MRI 検査した。延髄上部長を水平断および矢状断で計測した。水平断では腹側背側に分けて計測し、矢状断で全長を計測した。またステージ V に至った 5 例に対して、その症例のステージ I であった時期の MRI 脳幹を同様に計測し、また形態的特徴について解析した。

(2) 脳の診断・脳病変の定量による病理学的検討

① ALS 病変の多様性に関する研究

ALS 剖検症例の臨床記録を調査して意思伝達能ステージ分類をし、神経病理学的に、各部位の神経細胞脱落とグリオーシスの程度、免疫染色による神経細胞質内封入体の出現について半定量的に評価を

し、病変分布について検討した。そして、意思伝達能力の程度と病変の拡がりについて検索した。

②Stage V で、保たれている神経経路が有るのかに関する研究：7例の TLS-ALS 剖検例の脳と脊髄を神経病理学的に検索した。

次に、Stage V で、なぜ視覚路と嗅覚路が保たれるのか、疾患特異的蛋白であるリン酸化(p)TDP-43 が神経細胞の軸索を伝わって進展するのか、またその微細形態の特徴について、sALS19例、対照3例を神経病理学的に検討した。

さらに、Stage V でも保たれる神経路の保存メカニズムを知る目的から、細胞の蛋白合成系に深く関与する mammalian target of rapamycin (mTOR) の活性化について、まず、sALS 運動ニューロンにおける変化を検索した。mTOR はセリン-スレオニンキナーゼの一種であり、リン酸化されると S6K1 を活性化し、活性化された S6K1 は S6 リボソーム蛋白をリン酸化し、リボソーム活性を高め、蛋白合成を活発化させる。本研究では非リン酸化 mTOR と、活性化型のリン酸化 mTOR(p-mTOR) について、sALS 患者 10 名と対照 6 例の腰髄を免疫染色し、定量的に検討した。

なお、本研究では、前身の研究班で考案した、「意思伝達能力の程度に基づくステージ分類」(林ら、2013) (stage I: 文章にて意思表出が可能、stage II: 単語のみ表出が可能、stage III: yes/no のみ表出が可能、stage IV: 残存する随意運動はあるが、yes/no の確認が困難なことがある、stage V: 全随意運動が消失して意思伝達不能な状態、すなわち TLS) に、基づいて分析を行った。

#### 4. 研究成果

(1)意思伝達に影響を及ぼす症状(Adverse clinical signs)の出現傾向と意思伝達ステージの進展との関係

2013 年~2016 年にかけて、計 45 例の ALSTIV 在宅人工呼吸療養者の経年調査を行った。2013 年は、29 例が HMV の実施中で、その後 16 例が追加され、8 名死亡、4 名長期転院による打ち切りがあり、2016 年は、34 例であった。

45 名は、男性 28 (65.9%) 女性 17 (34.1%) 名

で、発症時年齢平均 54.2±12.6 歳 (27 歳~74 歳) 罹病期間 139.1±92.1 ケ月 (25~426 ケ月)、人工呼吸期間 99.4±70.44 ケ月 (10~306 ケ月) であった。

開始時のステージは、Stage I が 13 名(44.8%)、II~IV11 名(37.9%)、V5 名 (17.2%) であった。(2013 年計 29 名)

4 年間の追跡によるステージの変化を不変・悪化・変動に分けると、不変が 30 名 (1 回のみ 10 名含む) (66.7%)で、I が 21 名、II、III 各 1 名、IV が 2 名、V が 5 名、悪化が 13 名(28.9%)で、II,III への悪化が各 3 名、IV が 4 名、V が 3 名であった。期間中ステージが変動したのは 2 名(4.4%)であった。(図 1)

図 1 対象のステージ分類



対象の意思伝達手段について、①発語 (口の動き含む) ②筆談・指さし③透明文字盤④アイコンタクト⑤意思伝達装置の実施の有無を経年的に調査した。(表 1)

Stage I で不変の 21 名とそれ以外 20 名(Stage V で不変の 5 名を除く)で、意思伝達手段の数を比較すると、Stage I で不変(維持)群は、平均 3.05 種類に対して、それ以外(悪化)群は、1.20 種類と少なかった(p>0.001)。

表 1 対象の意思伝達手段

	2013 n=29	2014 n=29	2015 n=35	2016 n=34
①発語・口の動き	4 (13.8%)	6 (20.7%)	7 (20.0%)	5 (14.7%)
②筆談・指さし	1 (3.4%)	1 (3.4%)	5 (14.3%)	2 (5.9%)
③透明文字盤	18 (62.1%)	18 (62.1%)	23 (65.7%)	22 (64.7%)
④アイコンタクト	22 (75.8%)	23 (79.3%)	26 (74.3%)	26 (76.5%)
⑤意思伝達装置	14 (48.3%)	14 (48.3%)	18 (51.4%)	18 (52.9%)

次に、意思伝達に影響を及ぼす症状(Adverse clinical signs)として、中耳炎・血圧変動・低体温・舌肥大・胆石・高血糖・肺炎・尿管結石・尿路感染・排尿障害・褥瘡の計 11 症状について出現傾向を観察した。

これら 11 症状について Stage I で不変(維持群)とそれ以外(悪化群)についての出現傾向の比較を示した。(表2)

2 群間で中耳炎と低体温、尿管結石、排尿障害において差があり、いずれも、悪化群に多く出現していた(p<0.05,  $\chi^2$  二乗検定)。

**表2 Adverse clinical signs の出現傾向**

	Stage I維持群	II以上・悪化群	p値
中耳炎	3 14.3%	12 60.0%	0.045*
血圧変動	2 9.5%	7 35.0%	0.067
低体温	1 4.8%	6 30.0%	0.045*
舌肥大	3 14.3%	5 25.0%	0.454
胆石	5 23.8%	5 25.0%	1
高血糖	2 9.5%	3 15.0%	0.663
肺炎	7 33.3%	4 20.0%	0.484
尿管結石	1 4.8%	6 30.0%	0.045*
尿路感染	2 9.5%	7 35.0%	0.067
排尿障害	7 33.3%	15 75.0%	0.001*
褥瘡	0 0.0%	3 15.0%	0.107

維持か悪化を目的変数として、さらに、性と発症年齢を調整し、差のあった Adverse clinical signs を説明変数としたロジスティック回帰分析を行った結果、中耳炎が、(14.566,95%1.254-169.254,p<0.05)で、ステージの悪化に影響を与えることが明らかとなった。(表3)

意思伝達において、耳の聞こえは、重要であり、今後、中耳炎に対してのケアの在り方について、検討していくことが課題となった。

**表3 ステージ悪化に影響を与える要因 (ロジスティック回帰分析による)**

	Exp	95%CI		p値
性	0.982	0.112	8.609	0.987
発症年齢	1.070	0.988	1.159	0.099
中耳炎	14.566	1.254	169.248	0.032
低体温	9.696	0.419	224.344	0.156
排尿障害	4.713	0.848	26.197	0.077
尿管結石	0.972	0.035	27.273	0.987

(2)生体信号を用いた意思伝達装置試用と看護支援

### ①生体信号装置の試用と看護支援

生体信号装置試用調査対象は、14 例で、介入時点のステージは、I 8 名、II 1 名 III 3 名、IV 1 名、V 1 名であった。各対象の経過と意思伝達手段の変遷について経過図を作成した。また、各ステージに応じた意思伝達支援ならびに、看護支援を行った。

試用対象機器の経験者数は、生体反応 (MCTOS, テクノスジャパン社製) 8 名、脳血流 (心語り) 12 名、Brain Machine Interface (BML産総研または、国立障害者リハビリテーションセンター開発中) 10 名で、三種類すべての体験者は、6 名であった。

生体信号を用いた意思伝達装置の試用経過は、第一期と大きな変化はなく、文章や単語レベルの表現が可能であるステージ I・II では、脳波を用いた BMI 装置の正答率は、80%以上で、使用感は良好である反面、yes/no のみ表出可能なステージ III 以降では、BMI 装置への、対象者の集中の維持が課題となった。

脳血流を用いた心語りは、ステージ III 以降の対象においても 6~7 割の正答率を示した。平成 27 年度からは 2 チャンネルで、脳血流を出力できるようになり、検出感度は、上がったが、モデルデータの作成や判別線の選択が非常に複雑になった。

これら生体信号装置を使用する際の看護の役割として、1. 安楽に試行が行えるためのケア、2. Adverse clinical signs に対する日常ケア、3. 早期にかつ継続的に練習可能となるような、適切な導入時期の見極めに関するケアがあげられた。

### ②脳波による意思伝達装置の開発・実用化

2012 年 2 月以降、実験に参加したのべ 20 名の実験データに関して、被験者側の要因との関連で脳波解読精度に差があるかどうかを調べた。一般的に、このようなターゲットの位置でフラッシュがなされた時に、特に強い脳波の変化(事象関連電位)が生じることがわかっているが、個人差が大きいと言われている事象関連電位を素早く正確に検出に対応できるように、本システムではパターン識別技術を導入した。具体的には各ピクトグラム 15 ずつフラッシュさせるゲームを 8 ゲーム行う実験セッション

ョンを行い、交差検証法（各ゲームのターゲットが何かを残りのゲームで得たデータに対する判別モデル式で予測）の手続きによって被験者ごとに脳波解読精度を求めた。その結果、被験者内要因のうち、特に年齢（60歳を区切り）及び、本実験の前に実施したターゲットのフラッシュ回数の脳内でのカウントの可否、という2通りの方法で被験者を2群に分類した。各要因に関してそれぞれターゲット解読精度を群間比較したところ、年齢の要因はほとんど影響がなかった一方、カウントの可否は大きく解読精度に影響した。

本研究によってターゲットカウント能力がニューロコミュニケーターの適合判断に役立つことがわかった。今後、多くの重度患者においてカウント能力に代表される認知機能を維持する試みが重要である。

### (3) 中枢感覚機能・脳機能等の神経学的評価

#### ① ステージ別感覚機能異常の推移

SEPは7例中4例においてN20、N30が消失していた。また7例中3例のいは、中枢伝導時間の遅延を認めていた。VEPについては、7例中1例において消失していたが、6例においては皮質成分はよく保たれており、左右差も認めなかった。ABRについては、逆に1例のみI波を認めたが、他の6例ではABRは消失していた。

TLS（意思伝達機能 stage V）にあるALS患者では、神経生理学的に高率に中枢体性感覚路および中枢聴覚路は障害を受けるが、中枢視覚路は比較的保たれやすい。ただしABRの消失については、I波からでないことが多く、滲出性中耳炎の影響は否定できない。しかしながら、これらの結果は、神経病理学的な先行研究の結果とよく一致するものであり、進行期ALS患者では、運動ニューロン系以外に多系統に変性が及んだ結果、体性感覚路と聴覚路が障害される一方、視覚路には変性が及びにくいと考えられる。TLSにおけるコミュニケーション手段の開発には、体性感覚刺激よりも視覚刺激を有用であることを示唆する。

#### ② ステージ別頭部画像所見の推移

ステージVにいたる症例でもそれ以前の段階で

は中脳被蓋の萎縮は軽度で、中脳被蓋の萎縮が高度になってはじめてステージVになること以前の研究でしめた。一方延髄上部はステージV以前でステージVに将来進行する例ではステージIの段階から萎縮していた。また解剖学的に脳幹の萎縮部位を検討した。結果、最もTLSに特徴的な変化は中脳水道周囲灰白質(PAG)の萎縮であった。また延髄から中脳に至る部位の背側、いわゆる脳幹網様体の属する部位の萎縮も著明であった。また1例だけではあるが、PAGと線維連絡する脳幹モノアミン系神経集合部位が高信号変化しており、PAGの変化が経シナプス性に変化を拡大する可能性を示唆した。

ステージが進行するといずれも萎縮が進行する。星印はステージVになった5例がステージIの段階で行ったMRIでの計測値の平均値を示す。延髄上部ではステージVになる以前から萎縮が著明である。一方中脳被蓋はステージVになってはじめて萎縮が高度になる。下表は計測値。モノアミン系ニューロン(左の薄い赤)部分が高信号化している(矢印)。

#### (4) 病変の拡がりの程度と、ステージV（全随意筋麻痺、TLS）で保たれる神経路に関する病理学的検索

##### ① ステージ別病変の拡がりに関する病理学的検討

StageIで約30年と長期間経過した3例は、病理学的に運動ニューロンにほぼ限局した変性で、TDP-43陽性封入体がまれであるという特徴を明らかにし、臨床病学的にALSのサブグループである可能性を指摘した。

StageVの広汎な変性を呈した孤発3症例では、歯状回顆粒細胞にTDP-43陽性封入体があるNishihiraらのALS分類 [Acta Neuropathol 2008;116:169] type 2であった1例、顆粒細胞に封入体がないtype 1が2例あり、StageVにも異なる2群がある可能性を報告した。(2014 神経病理ポスターPDF)

Stage Vとなった11例の検討では、発症から2年以内に気管切開して呼吸器を装着する症例が多く、その後の進行も早い特徴があった。神経病理学的には非常に高度な運動ニューロン変性に加えて、黒質、淡蒼球、視床下核、脳幹網様体、小脳出力系の変性

と視覚路が保たれる点が共通しており、脳内蓄積蛋白 (TDP-43、FUS、SOD1) の種類によらなかった。大脳には萎縮がある例とない例があった。TDP-43蓄積例では、海馬歯状回顆粒細胞に神経細胞質内封入体 (NCI) がある Nishihira らの type 2 例で大脳皮質にも広範囲に NCI と神経細胞脱落があった。Type 1 例の大脳皮質の NCI は少数であった。FUS 蓄積例では歯状回顆粒細胞に NCI が無い例で大脳皮質に広範囲に NCI と神経細胞脱落がみられた。また、SOD1 例では大脳皮質は比較的保たれているという特徴があることを明らかにした。

## ②ステージVで保たれる神経経路の検索

(1)TLS-ALS でも、視神経から視索、外側膝状体、視放線、鳥距野に至る視覚路と、嗅球から扁桃体などの辺縁系を含む嗅覚路が極めて良く保たれている事を見出した。

(2)軸索内の pTDP-43 は、顔面神経核、舌下神経核の神経細胞、および前角細胞の軸索で見られ、顆粒網状と塊状の2形態を示した。軸索内 pTDP-43 封入体は臨床経過が比較的短い症例でのみ見られた。赤核では神経細胞を取り巻く軸索末端に pTDP-43 がみられ、pTDP-43 に取り巻かれた神経細胞では核内の TDP-43 が消失していた。これらの所見は、軸索内の pTDP-43 が神経機能に重大な障害を惹起している可能性を示唆している。

(3)腰髄前角細胞における非リン酸化 mTOR の陽性率は sALS 群と対照群で有意な差を認めなかったが、p-mTOR の陽性率は sALS 群で優位に低下 ( $p \leq 0.01$ ) していた。この結果は、ALS の運動ニューロンでは mTOR の活性化が不十分であるために蛋白合成が充分に行われず、細胞死が惹起されている可能性を示唆している。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)  
[雑誌論文] (計 14 件)

1. Hayashi K, Mochizuki Y, Takeuchi R et al. Clinicopathological characteristics of patients with amyotrophic lateral sclerosis resulting in a totally locked-in state (communication Stage V). *Acta Neuropathologica Communications*. 査読有, 2016 4;107. DOI 10.1186/s40478-016-0379-3
2. Hayashi K, Mochizuki Y, Koide R, et al. A Japanese familial ALS patient with autonomic failure and a p.Cys146Arg mutation in the gene for SOD1 (SOD1). *Neuropathology* · April 2016, 査読有 DOI: 10.1111/neup.12303
3. Mochizuki Y, Hayashi K, Nakayama Y, Shimizu T, Kamide M, Ogino M, Komori T, Hasegawa M, Isozaki E, Nakano I. ALS patients with ability to communicate after long-term mechanical ventilation have confined degeneration to the motor neuron system. *J Neurol Sci* 2016;363:245-8. 査読有
4. Nakayama Y, Shimizu T, Mochizuki Y, Hayashi K, Matsuda C, Nagao M, Watabe K, Kawata A, Oyanagi K, Isozaki E, Nakano I. Predictors of impaired communication in amyotrophic lateral sclerosis patients with tracheostomy invasive ventilation. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*, 17(1-2):38-46, 査読有, 2015; Doi10.3109/21678421.2015.1055276.
5. Oyanagi K, Mochizuki Y, Nakayama Y, Hayashi K, Shimizu T, Nagao M, Hashimoto T, Yamazaki M, Matsubara S, Komori T. Marked preservation of the visual and olfactory pathways in ALS patients in a totally locked-in state. *Clinical Neuropathology*, 査読有, 2015; 34(5):267-74.
6. Oyanagi K, Yamazaki M, Hashimoto T (他 3 名). Hippocampal sclerosis in the parkinsonism-dementia complex of Guam: quantitative examination of neurons, neurofibrillary tangles, and TDP-43 immunoreactivity in CA1. *Neuropathology*, 査読有, 2015; 35, 224–235
7. Shimizu T, Bokuda K. Complex fasciculation potentials in amyotrophic lateral sclerosis. *US Neurology*, 査読有, 2015; 11(1):53-56.
8. 中山優季. 難病療養者とロボットがともに生きていく上での難病看護の役割. 日本難病看

護学会誌,20(2),107-109, 2015

9. Takeda T, Uchihara T, Nakayama Y, (他 6 名). Dendritic retraction, but not atrophy, is consistent in amyotrophic lateral sclerosis-comparison between Onuf's neurons and other sacral motor neurons. Acta Neuropathologica Communications. 査読有,2014 Jan 27;2(1):11.
  10. Shimizu T, Fujimaki Y, Nakatani- Enomoto S, (他 4 名). Complex fasciculation potentials and survival in amyotrophic lateral sclerosis. Clin Neurophysiol 査読有,2014; 125(5): 1059-1064.
  11. Mochizuki Y, Kawata A, Hashimoto T, Akiyama H, Kawakami H, Komori T, Oyanagi K, Mizutani T, Matsubara S. An autopsy case of familial amyotrophic lateral sclerosis with FUS R521G mutation. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener 査読有,2014;15:305-308
  12. Mochizuki Y, Kawata A, Maruyama H, Homma T, Watabe K, Kawakami H, Komori T, Mizutani T, Matsubara S. A Japanese patient with familial ALS and a p.K510M mutation in the gene for FUS (FUS) resulting in the totally locked-in state. Neuropathology 査読有,2014;34:504-509
  13. 中山優季, 松田千春, 小倉朗子, 原口道子, 望月葉子, 中村美子, 長谷川良平: 重度運動障がい者における脳波計測による意思伝達装置「ニューロコミュニケーター」を用いた意思伝達の有用性と看護支援に関する研究、日本難病看護学会誌、査読有、17(3)、2013、187-204
  14. 林健太郎, 望月葉子, 中山優季, 清水俊夫, 川田明広, 長尾雅裕, 水谷俊雄, 松原四郎: 侵襲的陽圧補助換気導入後の筋萎縮性側索硬化症における意思伝達能力障害—stage 分類の提唱と予後予測因子の検討、臨床神経、査読有、53(2)、2013,98-103
- [学会発表] (計 73 件)
1. 中山優季. シンポジウム療養者と看護者の人
- 生を豊かにする. 第 6 回日本在宅看護学会学術集会, シンポジウム 2, (2016.11.20 招聘) 東京都
  2. 中山優季. シンポジウム筋萎縮性側索硬化症患者の地域呼吸ケア体制の構築における看護の役割. 第 58 回日本呼吸療法医学会, (2016.7.17 招聘) 愛知県
  3. 中山優季, 松田千春, 原口道子. 筋萎縮性側索硬化症療養者における生体信号装置を用いた意思伝達支援. 第 36 回日本看護科学学会学術集会, (2016.12.11) 東京都
  4. 清水俊夫, 林健太郎, 長尾雅裕, 中山優季, 望月葉子, 木田耕太, 小柳清光, 小森隆司, 川田明広, 磯崎英治. 完全閉じ込め状態に至った筋萎縮性側索硬化症患者の中枢体性感覚路の生理学的・放射線学的・病理学的検討. 第 46 回日本臨床神経生理学会学術大会, 郡山, 2016
  5. 清水俊夫, 中山優季, 望月葉子, 林健太郎, 木田耕太, 木村英紀, 長尾雅裕, 川田明広, 磯崎英治, 小柳清光. 完全閉じ込め状態にある筋萎縮性側索硬化症患者における中枢感覚機能の評価. 第 57 回日本神経学会学術大会, 神戸, 2016 (5)
  6. 中山優季, 清水俊夫, 松田千春, 原口道子, 林健太郎, 長尾雅裕, 望月葉子, 小柳清光. 筋萎縮性側索硬化症におけるコミュニケーションステージ進行に影響を与える要因. 第 57 回日本神経学会学術大会, 神戸, 2016 (5)
  7. 長谷川良平: つくば発! 脳科学を応用したイノベーション技術の開発 ~ 難病患者の意思伝達支援から判断力を鍛える脳トレシステムまで ~、つくば学園ロータリークラブ (招待講演)、2016.3.23 茨城
  8. 中村美子, 長谷川良平: 脳波による意思伝達装置の高度化開発 ~ 脳の関心度を高める刺激提示手法の導入 ~、SAT2016 テクノロジー・ショーケース、2016.2.4 茨城
  9. 長谷川良平, 中村美子: ニューロコミュニケーターによる脳情報活用サービスの構築、SAT2016 テクノロジー・ショーケース、2016.2.4 茨城

10. 長谷川良平、中村美子：簡易版ニューロコミュニケーターの開発、第15回産総研・産技連LS-BT合同研究発表会、2016.2.2 茨城
11. 長谷川良平：脳波BMI技術を用いた認知機能評価/訓練システムの開発、つくば医工連携フォーラム2016、2016.1.22 茨城
12. 中村美子、長谷川良平：脳波BMI技術による意思伝達装置の開発とその普及戦略、つくば医工連携フォーラム2016、2016.1.22 茨城
13. Nakayama Y、Shimizu T、Matsuda C、Haraguchi M、Mochizuki Y、Hayashi K、Nagao M、Kawata A、Oyanagi K：Relationship between adverse clinical signs and progression of communication impairment in patients with amyotrophic lateral sclerosis on tracheostomy invasive ventilation、26th International Symposium on ALS/MND (国際学会) 2015.12.11.Mariot Grandrakes,Orlando, USA
14. 長谷川良平：脳波リアルタイム解読による科学的「テレパシー」技術の開発～難病患者の意思伝達支援からマーケティング応用まで～、産総研コンソーシアム名古屋工業技術協会 平成27年度第2回研究会(招待講演)、2015.12.8 愛知
15. 藤村友子、長谷川良平：脳情報を活用するニューロテクノロジーの開発、平成27年度九州・沖縄産業技術オープンデー(招)、2015.12.2 佐賀
16. 清水俊夫、高田和子、長岡詩子、市原典子、石田千穂、中山優季：筋萎縮性側索硬化症患者における必要エネルギー量の推定、第33回日本神経治療学会総会、2015.11.28 愛知
17. 中山優季：ともに考える意思決定、第13回国立病院看護学会(招待講演)、2015.11.28 千葉
18. 中村美子、長谷川良平：脳波による意思伝達装置「ニューロコミュニケーター」の実用化に向けた取り組み、第30回リハ工学カンファレンス in おきなわ、2015.11.13 沖縄
19. 清水俊夫、中山優季、望月葉子、林健太郎、木田耕太、木村英紀、長尾雅裕、川田明広、磯崎英治、小柳清光：完全閉じ込め状態にある筋萎縮性側索硬化症患者におけるSEPとVEPの乖離、第45回日本神経生理学会学術集会、2015.11.5 大阪
20. 中山優季、松田千春、原口道子、小倉朗子：ALS在宅人工呼吸療養者の長期経過における随伴症状、第25回日本呼吸ケアリハビリテーション学会、2015.10.16 千葉
21. 中村美子、長谷川良平：脳波による意思伝達装置の開発-継時的標的選択課題方式で観察される事象関連電位の特徴、第38回日本神経科学大会、2015.7.28 兵庫
22. 中山優季、井村保、仁科恵美子、今井啓二：はじめが肝心・意思伝達支援、第20回日本難病看護学会学術集会、2015.7.24 東京
23. 中山優季：難病療養者とロボット(機械)が、ともに生きていく上での難病看護の役割、第20回日本難病看護学会学術集会(招待講演)、2015.7.24 東京
24. 中山優季、原口道子、松田千春、板垣ゆみ、小倉朗子：ALS在宅人工呼吸療養者の長期経過における課題、第20回日本在宅ケア学会、2015.7.18 東京
25. 林健太郎、望月葉子、竹内亮子、小森隆司、高橋均、柿田明美、渡部和彦、関絵里香、新井信隆、小柳清光、清水俊夫、長尾雅裕、磯崎英治：意思伝達不能状態(stage V)となった筋萎縮性側索硬化症(ALS)における大脳萎縮の免疫組織学的検討、第56回日本神経病理学会学術研究会、2015.6.3~5 福岡
26. 近藤円香、長尾雅裕、川田明広、磯崎英治：多系統萎縮症(MSA-CとMSA-P)間における脳幹萎縮の程度と臨床経過の検討、第56回日本神経学会学術大会、2015.5.23 新潟
27. 長谷川良平：ニューロサイエンスからニューロテクノロジーへ～ニューロコミュニケーターを用いた脳情報の解読と活用～、第35回日本脳神経外科コンgres総会(招待講演)、2015.5.9 神奈川
28. 長谷川良平：脳波計測による意思伝達装置

- 「ニューロコミュニケーター」の開発 ～ BMI 技術を応用したハイテク福祉機器としての実用化を目指して ～、電子情報通信学会平成 26 年度信越支部第 8 回講演会（招待講演）、2015.1.28 新潟
29. Nakayama Y, Matsuda C, Shimizu T, Mochizuki Y, Hayashi K, Nagao M, Kawata A, Oyanagi K, Nakano I : Comparison of communication ability stage with adverse clinical signs in patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS) on Tracheostomy Invasive Ventilation (TIV)、25th International Symposium on ALS/MND 一般示説、2014.12.5~7 ブリュッセル、ベルギー
  30. Mochizuki Y, Hayashi K, Nakayama Y, Shimizu T, Kamide M, Ogino M, Komori T, Isozaki E, Nakano I : Respirator-aided long-term survival cases of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) with communication abilities、 motoneuron system-confined degeneration、 and scanty TDP-43 aggregation---a subgroup of ALS?, 25th International Symposium on ALS/MND 一般示説、2014.12.5~7 ブリュッセル、ベルギー
  31. Hayashi K, Mochizuki Y, Nakayama Y, Nagao M, Shimizu T, Komori T, Arai N, Nakano I : Cerebral lesions of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) patients in communication stage V: Totally locked-in state、25th International Symposium on ALS/MND 一般示説、2014.12.5~7 ブリュッセル、ベルギー
  32. 中山優季, 林健太郎, 川田明広, 望月葉子, 中野今治 : 意思伝達能力ステージ進行要因の検討：在宅人工呼吸療法実地中の ALS 患者の随伴症状の比較より、第 32 回日本神経治療学会総会、2014.11.20~22 東京
  33. 木田耕太, 清水俊夫, 今村和広, 川田明広, 中野今治 : 筋萎縮性側索硬化症 (ALS) における胃瘻造設術の方法とその安全性について、第 32 回日本神経治療学会総会、2014.11.20~22 東京
  34. 本間武蔵, 長尾雅裕 : マイボイス (自己音声保存と再生) 導入課題と普及の現状～150 例の振り返りから～、第 2 回日本難病医療ネットワーク学会学術集会、2014.11.14.15 鹿児島
  35. 小柳清光 : 筋萎縮性側索硬化症 (ALS) : 脊髄前角細胞のリン酸化 TDP-43 と蛋白合成系、第 5 回日本神経病理学会 中国・四国地方会 (招待講演)、2014.11.2 島根
  36. 長谷川良平, 中村美子, 藤村友美 : 脳波によるロボットアバターの遠隔操作システムの開発、第 7 回通信行動工学研究会、2014.10.30 東京
  37. 中山優季, 松田千春, 原口道子, 小倉朗子 : ALS 長期在宅人工呼吸(LTMV)における呼吸管理上の課題、第 24 回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会、2014.10.24~25 奈良
  38. Nakamura Y, Hasegawa R.P : Development of Neurocommunicator、 a mobile BMI/BCI system for communication aid、 17th World Congress of Psychophysiology、2014.9.23~27 広島
  39. 中村美子, 中山優季, 松田千春, 長谷川良平 : シールド機能つきヘッドギアを使用した実用化 BMI としてのニューロコミュニケーター、第 37 回日本神経科学大会、2014.9.1~3 横浜
  40. 中山優季, 望月葉子 : 公開セミナー2 意思伝心：伝いあい続けるために、第 19 回 日本難病看護学会学術集会、2014.8.29~30 広島
  41. 鈴木絵美, 山崎大介, 浅川美果, 上原弥生, 小柳清光 : 筋萎縮性側索硬化症の脊髄運動神経細胞における mTOR の活性化に関する観察、第 55 回日本神経病理学会総会学術研究会、2014.6.5~7 東京
  42. 望月葉子, 川田明広, 丸山博文, 川上秀史, 小森隆司, 中野今治 : FUS R521C 変異を伴った家族性筋萎縮性側索硬化症(fALS)の 1 剖検例、第 55 回日本神経病理学会総会学術研究会、2014.6.5~7 東京
  43. 望月葉子, 林健太郎, 本間琢, 小森隆司, 渡部和彦, 新井信隆, 小柳清光, 中野今治 : 意思伝達不能状態 (totally locked-in state) となった孤発性筋萎縮性側索硬化症の組織像と TDP-43 所見、第 55 回日本神経病理学会総会

- 学術研究会、2014.6.5~7 東京
44. 林健太郎、本間琢、望月葉子、長尾雅裕、川田明広、小森隆司、川上秀史、丸山博文、中野今治：SOD1 遺伝子 L126S 変異を伴う家族性筋萎縮性側索硬化症 (FALS) の母娘例見、第 55 回日本神経病理学会総会学術研究会、2014.6.5~7 東京
  45. 木田耕太、清水俊夫：運動ニューロン興奮性増大は ALS 病態の本質か？—Fasciculation の電気生理学—、第 55 回日本神経学会学術大会、シンポジウム (招待講演)、2014.5.21~24 福岡
  46. 長尾雅裕、渡部和彦、松原四郎：AMBRA1 の ALS 脊髄での分布について、第 55 回日本神経学会学術大会、2014.5.21~24 福岡
  47. 林健太郎、望月葉子、中山優季、清水俊夫、長尾雅裕、川田明広、中野今治：意思伝達不能状態 (stage V) となった筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の脳萎縮と臨床像、第 55 回日本神経学会学術大会、2014.5.21~24 福岡
  48. 木村英紀、清水俊夫、木田耕太、山崎寿洋、中野今治：筋萎縮性側索硬化症患者における F 波振幅：正中神経、尺骨神経間での比較検討、第 55 回日本神経学会学術大会、2014.5.21~24 福岡
  49. 川田明広、平井健、木田耕太、林健太郎、長尾雅裕、清水俊夫、林秀明、中野今治：進行期の筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 患者にも適応できる新しい運動機能評価スケール、第 55 回日本神経学会学術大会、2014.5.21~24 福岡
  50. 平井健、川田明広、木田耕太、長尾雅裕、清水俊夫、中野今治：筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 患者の人工呼吸器使用による生命予後への影響、第 55 回日本神経学会学術大会、2014.5.21~24 福岡
  51. 望月葉子、林健太郎、竹内亮子、小森隆司、高橋均、柿田明美、渡部和彦、新井信隆、吉田眞理、小柳清光、中野今治：意思伝達不能状態 (stage V) となった筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の臨床病理学的検討、第 55 回日本神経学会学術大会、2014.5.21~24 福岡
  52. 中山優季、松田千春、原口道子、小倉朗子：筋萎縮性側索硬化症療養者における意思伝達の状況と症状出現に関する研究 -3 年間の追跡より-、第 33 回日本看護科学学会、日本看護科学学会抄録集、2013.12.7 大阪
  53. 本間武蔵、長尾雅裕：マイボイスの活用事例と品質向上、第 1 回日本難病医療ネットワーク学会学術集会、2013.11.8 大阪
  54. 中山優季：シンポジウム神経難病患者の生活機能回復看護を考える、日本ヒューマン・ナース研究学会第 9 回学術集会プログラム・抄録集 (招待講演)、2013.10.26 東京
  55. 中山優季、松田千春、原口道子、小倉朗子、村田加奈子：ALS 在宅人工呼吸療養者に生じた陰性徴候・随伴症状の出現傾向に関する研究、第 23 回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会、日本呼吸ケア・リハビリテーション学会誌 23 巻 suppl, pp128、2013.10.10 東京
  56. 中山優季、谷口珠美、松田千春、川田明広、菊池豊、笥慎治、谷口亮一、内原俊記：筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 療養者における括約筋機能の評価に関する研究 2、第 20 回日本排尿機能学会、2013.9.20 静岡
  57. 中山優季、松田千春、原口道子、小倉朗子、村田加奈子：筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 療養者における括約筋随意収縮の評価に関する研究、第 19 回大腸肛門機能障害研究会、プログラム抄録集 p33、2013.9.7 東京
  58. 原口道子、中山優季、松田千春、小倉朗子、長沢つるよ、板垣ゆみ、清水俊夫：筋萎縮性側索硬化症療養者に対する外来看護機能の構造化、第 18 回日本難病看護学会、2013.8.24 東京
  59. 松田千春、中山優季、原口道子、板垣ゆみ、小倉朗子：ALS 人工呼吸療養者の臨床経過における口腔の問題の変化と従来の ALS 以外の症状との関係性に関する検討、第 18 回日本難病看護学会、2013.8.24 東京
  60. 中山優季、松田千春、原口道子、小倉朗子、望月葉子、長尾雅裕、清水俊夫：筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 療養者における生体信号を用いた

- 意思伝達装置の導入検討時の意思伝達状況、第18回日本難病看護学会、2013.8.24 東京
61. 松田千春、中山優季、原口道子、板垣ゆみ、小倉朗子：ALS 人工呼吸療養者の臨床経過における口腔の問題の変化と従来の ALS 以外の症状との関係性に関する検討、第18回日本難病看護学会、2013.8.24 東京
  62. 長尾雅裕、本間武蔵：認知症をとまなう ALS の介護負担、第18回日本難病看護学会、2013.8.24 東京
  63. 清水俊夫：ALS における NPPV の意義と成功のコツ、第35回日本呼吸療法医学会学術総会（招待講演）、2013.7.20 東京
  64. 中山優季：ALS におけるコミュニケーション障害の予測因子、シンポジウム S(4)17、ALS におけるコミュニケーション障害とその対策：完全閉じ込め状態への挑戦、第54回日本神経学会学術大会（招待講演）、2013.6.1 東京
  65. 長尾雅裕：Totally locked-in state 患者の脳と脊髄における障害部位と保全部位：完全閉じ込め状態への挑戦、第54回日本神経学会学術大会（招待講演）、2013.6.1 東京
  66. 小柳清光：ALS におけるコミュニケーション障害の臨床像；意思伝達の可能性にむけた完全閉じ込め状態（TLS）の臨床像：完全閉じ込め状態への挑戦、第54回日本神経学会学術大会、プログラム抄録集 289（招待講演）、2013.6.1 東京
  67. 長谷川良平：ALS 患者におけるコミュニケーション戦略：BMI の現状と展望、第54回日本神経学会学術大会（招待講演）、2013.6.1 東京
  68. 清水俊夫：神経難病における在宅栄養管理；ALS 患者の在宅ケア・終末期ケアを中心として、第54回日本神経学会学術大会（招待講演）、2013.6.1 東京
  69. 望月葉子、林健太郎、中山優季、清水俊夫、上出正之、小森隆司、松原四郎、水谷俊雄：約30年意思伝達可能であった呼吸器装着した孤発性筋萎縮性側索硬化症2例の臨床病理、第54回日本神経学会学術大会、プログラム抄録集、459、2013.5.31 東京
  70. 林健太郎、清水俊夫、藤巻由実、木田耕太、山崎寿洋、松原四郎：筋萎縮性側索硬化症における横隔神経 M 波振幅と生命予後との関連、第54回日本神経学会学術大会、2013.5.29~31 東京
  71. 長尾雅裕、渡部和彦、松原四郎：XIAP は ALS 運動神経内封入体に存在する、第54回日本神経学会学術大会、2013.5.29 東京
  72. 望月葉子、川田明広、橋本智代、秋山治彦、川上秀史、小森隆司、小柳清光、水谷俊雄、松原四郎：FUS R521G 変異を伴った家族性筋萎縮性側索硬化症の1剖検例、第54回日本神経病理学会総会学術研究会、2013.4.26 東京
  73. 林健太郎、望月葉子、中山優季、上出正之、清水俊夫、小森隆司、松原四郎：経過5年で呼吸器装着し、全経過33年間意思伝達が良好に保たれた筋萎縮性側索硬化症（ALS）の1剖検例、第54回日本神経病理学会総会学術研究会、2013.4.25~26 東京
- 〔産業財産権〕
- 取得状況（計1件）
- 名称：筋肉運動センサ、意思伝達装置、意思伝達方法  
 発明者：内原俊記・中山優季・寛慎治・本間武蔵  
 権利者：（公財）東京都医学総合研究所  
 種類：特許  
 番号：特許第5961338号  
 取得年月日：2016  
 国内外の別：国内
- 〔その他〕
- ホームページ等  
 都医学研難病ケア看護データベース  
<http://nambyocare.jp>

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

中山優季（NAKAYAMA YUKI）

公益財団法人東京都医学総合研究所・運動・感覚システム研究分野・副参事研究員

研究者番号：00455396

(2)研究分担者

小柳清光 (OYANAGI KIYOMITSU)

信州大学・医学部・教授

研究者番号：00134958

清水俊夫 (SHIMIZU TOSHIO)

公益財団法人東京都医学総合研究所・運動・感覚システム研究分野・研究員

研究者番号：50466207

長尾雅裕 (NAGAO MASAHIRO)

公益財団法人東京都医学総合研究所・運動・感覚システム研究分野・研究員

研究者番号：60466208

長谷川良平 (HASEGAWA P RYOHEI)

独立行政法人産業技術総合研究所・ヒューマンライフテクノロジー研究部門・研究グループ長

研究者番号：00392647

望月葉子 (MOCHIDUKI YOKO)

公益財団法人東京都医学総合研究所・運動・感覚システム研究分野・研究員

研究者番号：80267054

(3)連携研究者

松田千春 (MATSUDA CHIHARU)

公益財団法人東京都医学総合研究所・運動・感覚システム研究分野・研究員

研究者番号：40320650

小倉朗子 (OGURA AKIKO)

公益財団法人東京都医学総合研究所・運動・感覚システム研究分野・主席研究員

研究者番号：60321882

小森隆司 (KOMORI TAKASHI)

公益財団法人東京都医学総合研究所・脳発達・神経再生研究分野・研究員

研究者番号：90205526



# II

## 分担研究報告



# 1. 脳波による意思伝達装置の臨床応用

長谷川 良平（支援技術開発）

## 研究開始当初の背景

産総研では、重度運動機能障がい者の生活のコミュニケーションを支援する手段として、脳と機械を直結する Brain-Machine Interface (BMI) 技術を用いた脳波による意思伝達装置「ニューロコミュニケーター®」の試作開発を行っている（2010年3月にプレス発表）。このシステムは、ユーザーの選択的注意を反映する「事象関連電位」を独自に開発した小型の脳波計測システムと脳内意思解読手法によって高速・高精度で検出することが可能である。この装置を用いれば、ユーザーがパソコン画面上に並べられた複数の絵カードのうちのどれを選んだかを約5秒で解読できる。また、選ばれた絵カードに関連したメッセージは、CGアバターによって人工音声とセリフ（画面上の文字）によってわかりやすく表出される。

## 研究の目的

本研究では、想定ユーザーを対象とした臨床実験によって装置の簡便性や脳波解読精度の向上につながる改良を進めつつ、装置への適合性に関わる被験者側要因を解明する。

## 研究の方法

2012年2月以降、実験に参加したのべ23名の重度運動機能障がい者（多くはALS患者）の実験データに関して、被験者側の要因との関連で脳波解読精度に差があるかどうかを調べた（所属組織の人間工学実験委員会において実験計画書が承認済み）。

実験の手続きとして、ベッド上の被験者にヘッドギアを装着し、小型のパソコンモニターを見てもらった。その画面上にメッセージの候補と関連付けられた8種類の絵カードを並べ、実験直前、選ぶべき絵カード（ターゲット）を教示した（1回の解読を「ゲーム」と呼ぶ）。各ゲームでは、8種類の絵カードを擬似ランダムな順でフラッシュさせた（「これかな」という文字の一瞬表示）。一般的に、このようなターゲットの位置でフラッシュがなされた時に、特に強い脳波の変化（事象関連電位）が生じることがわかっているが、個人差が大きいと言われている事象関連電位を素早く正確に検出に対応できるように、本システムではパターン識別技術を導入した。具体的には各ピクトグラム15ずつフラッシュさせるゲームを8ゲーム行う実験セッションを行い、交差検証法（各ゲームのターゲットが何かを残りのゲームで得たデータに対する判別モデル式で予測）の手続きによって被験者ごとに脳波解読精度を求めた。（図1）

## 研究成果

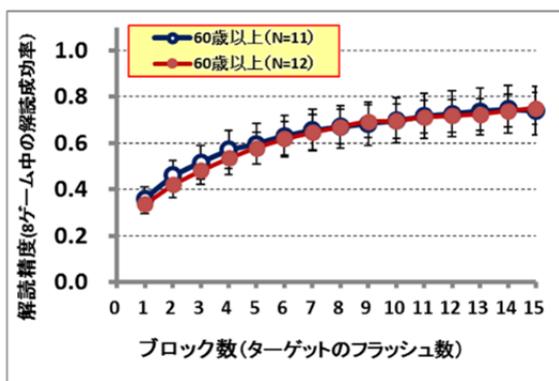
本研究では、被験者内要因のうち、特に年齢（60歳を区切り）及び、本実験の前に実施したターゲットのフラッシュ回数の脳内でのカウントの可否、という2通りの方法で被験者を2群に分類した。各要因に関してそれぞれターゲット解読精度を群間比較したところ、年齢の要因はほとんど影響がなかった一方、カウントの可否は大きく解読精度に影響した。

本研究によってターゲットカウント能力がニューロ

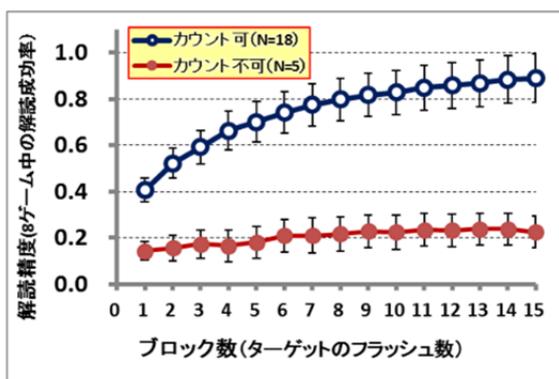
コミュニケーターの適合半断に役立つことがわかった。  
今後、多くの重度患者においてカウント能力に代表される認知機能を維持する試みが重要である。

図1 脳波解読精度に影響を及ぼす要因の探求

(A) 年齢による差 (60歳を区切りとして)



(B) ターゲットフラッシュのカウントの可否



## 2. 人工呼吸器装着患者における画像・認知機能面の評価

長尾 雅裕 (臨床神経)

### 研究開始当初の背景

ALS は進行すると全ての随意筋が障害されコミュニケーション不能になる場合 (完全閉じ込め状態) がある。全ての ALS 症例がそうなるわけではないが、どの患者が将来完全閉じ込め状態になるか知る方法があれば、とりわけコミュニケーション手段の導入には有用である。というのは、どのコミュニケーション手段にも訓練期間が必要であり、訓練には相互で理解を確認できる必要があるからである。完全閉じ込め状態からコミュニケーション手段を選択することも不可能ではないが、極度に難易度の高い問題となるからである。

### 研究の目的

本研究は画像的な完全閉じ込め状態の特徴を明らかにすることを目的としている。大脳萎縮に関しては同じ完全閉じ込め状態であっても個人差が非常に大きく、ほぼ正常に見える症例から後頭葉以外は高度の萎縮をきたしている例まであることから、脳幹に注目し、脳幹病変に完全閉じ込め状態に特徴的な異常があるかどうかを明らかにする。

### 研究の方法

ALS35 例、全て呼吸器装着例に対して、コミュニケーションステージ分類を行い、頭部 MRI 検査した。延髄上部長を水平断および矢状断で計測した。水平断では腹側背側に分けて計測し、矢状断で全長を計測した (図 1)。またステージ V に至った 5 例に対して、その症例のステージ I であった時期の MRI 脳幹を同様に計測し、また形態的特徴について解析した。

### 研究成果

**結果：**ステージ V にいたる症例でもそれ以前の段階では中脳被蓋の萎縮は軽度で、中脳被蓋の萎縮が高度になってはじめてステージ V になること以前の研究でしめした。一方延髄上部はステージ V 以前でステージ V に将来進行する例ではステージ I の段階から萎縮していた (図 2)。また解剖学的に脳幹の萎縮部位を検討した。結果、最も TLS に特徴的な変化は中脳水道周囲灰白質 (PAG) の萎縮であった (図 3)。また延髄から中脳に至る部位の背側側、いわゆる脳幹網様体の属する部位の萎縮も著明であった。また 1 例だけではあるが、PAG と線維連絡する脳幹モノアミン系神経集合部位が高信号変化しており、PAG の変化が経シナプス性に変化を拡大する可能性を示唆した (図 4)。

**考察：**例外なく、四肢麻痺は眼球運動障害に先行するため、眼球運動障害の完成がステージ V と平行することは容易に想像できる。中脳萎縮により眼球運動障害が完成することが TLS となることが推定される。しかし、中脳萎縮で最も顕著な部位は PAG である。PAG は情緒、自律神経系と運動系を結び付ける Greater limbic system 都よばれる神経ネットワークの中核にあり、この PAG 障害から TLS は ALS にはない内蔵運動神経を含めた様々な症状をきたしうると推定される。今後 TLS の脳幹萎縮の特異性について他の変性疾患との比較も大事であると考えている。

図1 中脳、及び上部延髄の計測部位。左矢状断、右軸断。

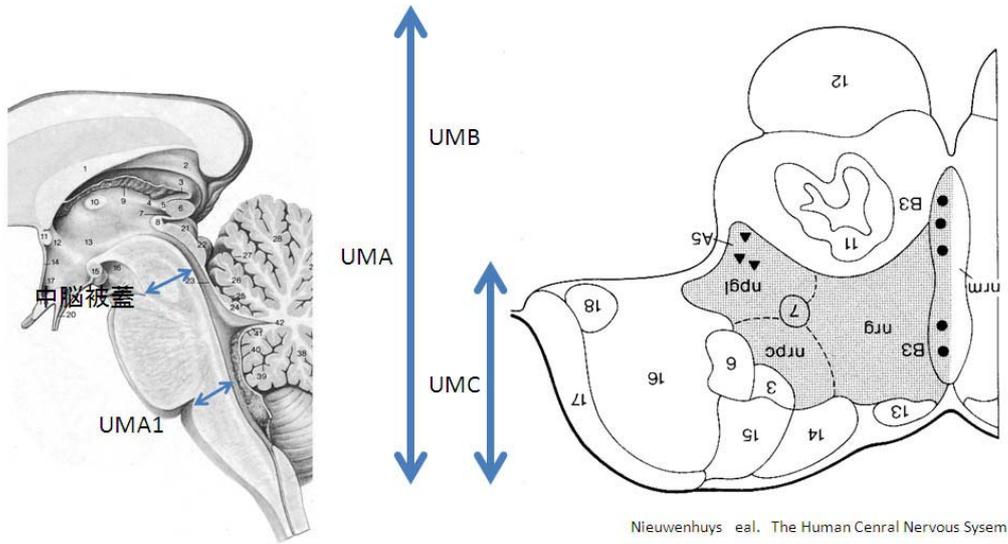
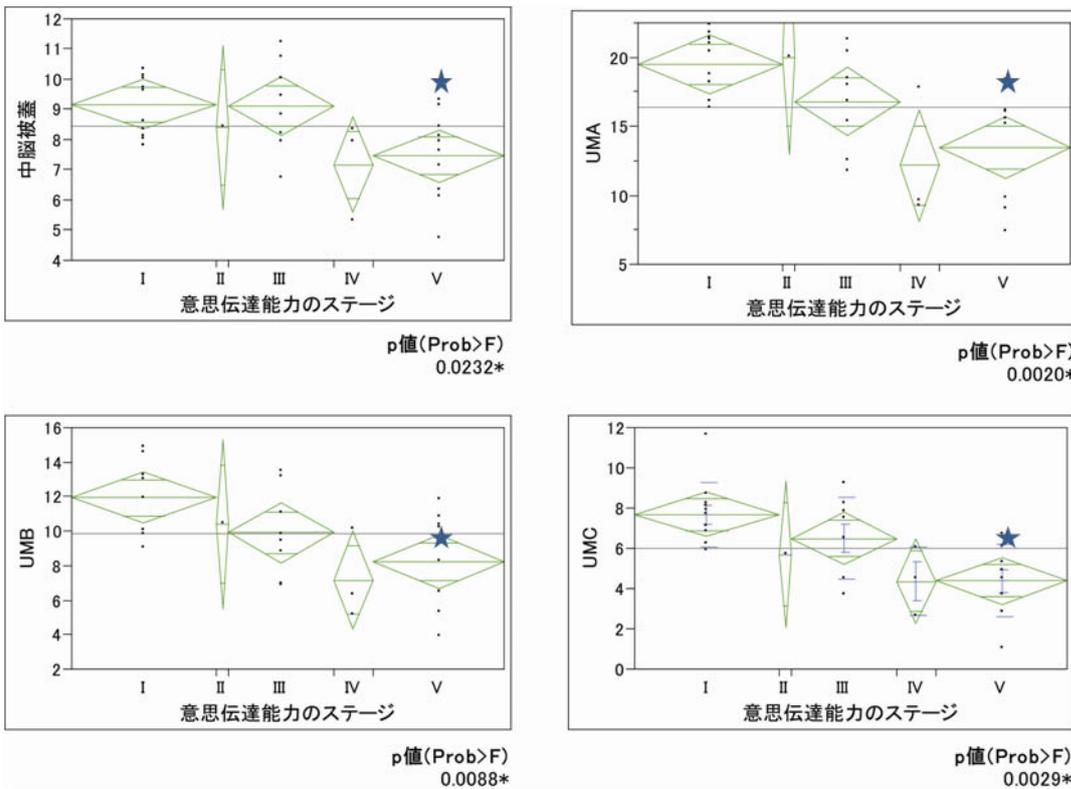


図2 意思伝達のステージと中脳被蓋、上部延髄の計測。

ステージが進行するといずれも萎縮が進行する。星印はステージ V になった 5 例がステージ I の段階で行った MRI での計測値の平均値を示す。延髄上部ではステージ V になる以前から萎縮が著明である。一方中脳被蓋はステージ V になってはじめて萎縮が高度になる。下表は計測値。



- 中脳被蓋 10.7+0.4(I)
- UMA(延髄上部) 17.8+4.8(I)
- UMB(延髄上部腹側) 9.9+3.0(V)
- UMC(延髄上部背側) 75.+1.8(I-L)
- UMA1 13.3+1.3

図3 ALS と TLS(ステージ V)の脳幹の比較。

脳幹背側は中脳から延髄まで萎縮が著明で橋が背側に露出している(矢印)。とくに中脳水道周囲灰白質 (PAG) (青線)の萎縮が顕著である。

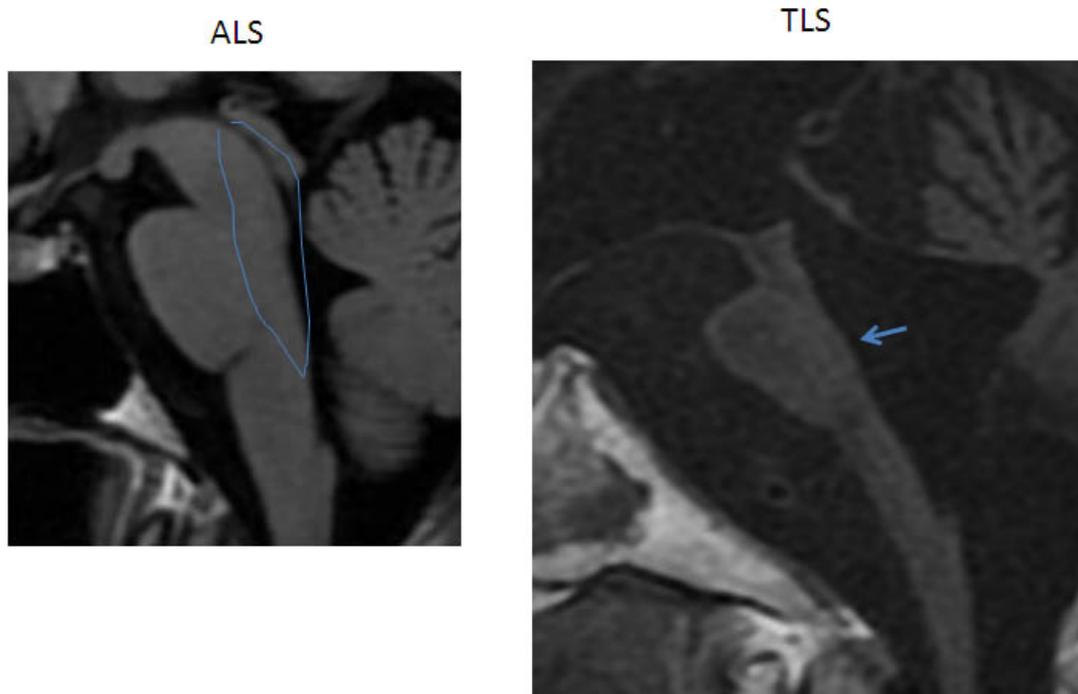
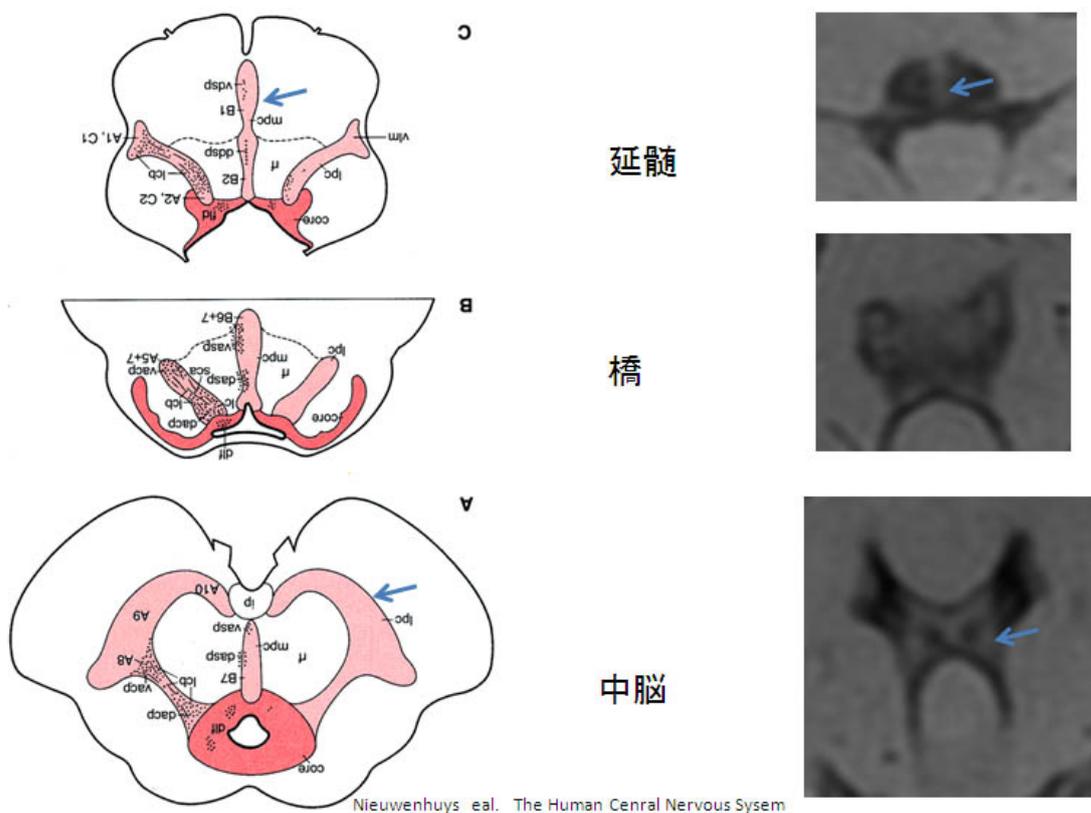


図4 TLS (ステージ V) の延髄軸断。

モノアミン系ニューロン(左の薄い赤)部分が高信号化している(矢印)。



Nieuwenhuys et al. The Human Central Nervous System

### 3. 人工呼吸器装着患者における神経生理学的評価

清水 俊夫（臨床神経）

#### 研究開始当初の背景

筋萎縮性側索硬化症（amyotrophic lateral sclerosis；ALS）は、人工呼吸器装着後に四肢筋麻痺・球麻痺のみならず外眼筋麻痺が出現し、その後意思伝達機能が低下ないしは消失する症例があり、患者の「生活の質（QOL）」の維持・向上に大きな障壁となる。意思伝達機能ステージ分類におけるステージVは、完全閉じ込め状態（totally locked-in state；TLS）に相当するが、どのような症例が TLS になるのか、また TLS へと進展する徴候はなにかを明らかにすることは、brain machine interface（BMI）を導入する上で有益であると思われる。

#### 研究の目的

TLS を含めた人工呼吸器装着 ALS 患者において、中枢感覚機能の評価を行う。これまで呼吸器装着後の様々なステージにおいて体性感覚誘発電位の皮質成分が低下・消失することを報告してきたが、今回は TLS 症例において体性感覚誘発電位のみならず、聴性脳幹反応、視覚誘発電位を測定し、中枢感覚機能のうち、どの機能が残存しているかを検討する。

#### 研究の方法

対象は、人工呼吸器装着（tracheostomy invasive ventilation；TIV）下にあり、意思伝達機能が消失した TLS 状態（意思伝達機能 stage V）にある ALS 患者 7 例（男性 1 例、女性 6 例）。発症年齢は平均 52 歳（32～68 歳）、検査時平均年齢 62 歳（37～87 歳）、平均罹病期間 10.1 年（5.0～18.5 年）、平均呼吸器装着期間 8.3 年（3.4～16.0 年）であった。全例、眼球運動・四肢運動機能は消失しており、コミュニケーションは不可能であった。また高度球麻痺により全例胃瘻から経管栄養を施行中であった。6 例が孤発例であり、1 例は家族歴および SOD1 遺伝子異常を有していた。

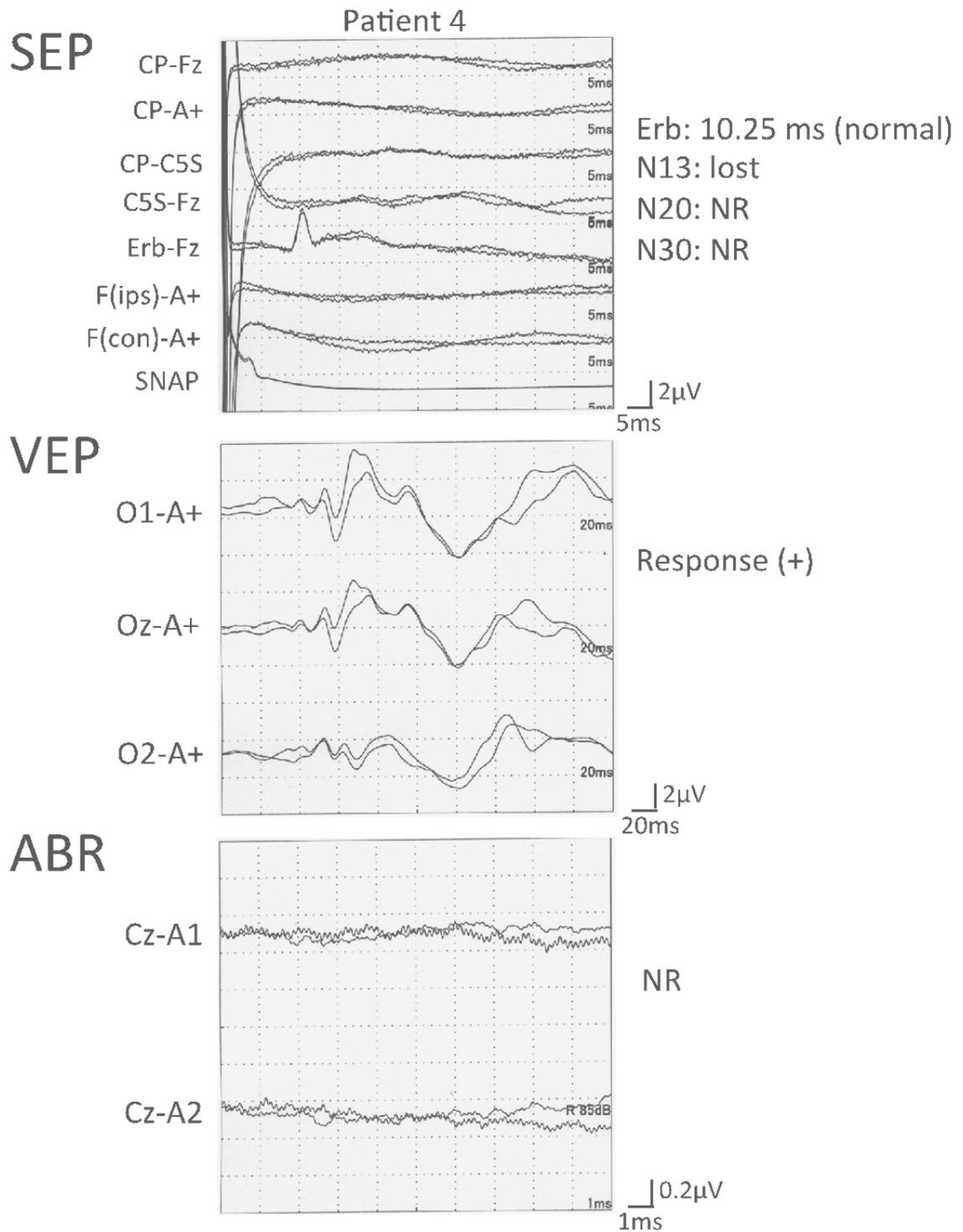
方法は、(1) 体性感覚誘発電位（SEP）：正中神経を手首にて電気刺激した（持続時間 0.2ms の矩形波、刺激強度 8～11mA、刺激頻度 5Hz、1000 回加算）。電極は、Erb 点、Fz、CP、C5S、F3、F4、A+におき、Erb 電位、N11、N13、N20、N30、中枢伝導時間（N13peak-N20peak）を評価した。(2) 視覚誘発電位（VEP）：閉眼状態にて一側視野をフラッシュ法にて光刺激した（刺激強度 500～1000Lx、刺激頻度 1Hz、200 回加算）。電極は、Oz、O1、O2、A+におき、N1、P1 の皮質成分の有無を検討した。(3) 聴性脳幹反応（ABR）：一側耳を純音にて音刺激した（刺激強度 85dB、刺激頻度 10Hz、1000 回加算）。電極は、Cz、A1、A2 におき、I～V 波の出現の有無を検討した。

#### 研究成果

**結果（図 1）**：SEP は 7 例中 4 例において N20、N30 が消失していた。また 7 例中 3 例のいは、中枢伝導時間の遅延を認めていた。VEP については、7 例中 1 例において消失していたが、6 例においては皮質成分はよく保たれており、左右差も認めなかった。ABR については、逆に 1 例のみ I 波を認めたが、他の 6 例では ABR は消失していた。

**考察**：TLS（意思伝達機能 stage V）にある ALS 患者では、神経生理学的に高率に中枢体性感および中枢聴覚路は障害を受けるが、中枢視覚路は比較的保たれやすい。ただし ABR の消失については、I 波からでないことが多く、滲出性中耳炎の影響は否定できない。しかしながら、これらの結果は、神経病理学的な先行研究の結果とよく一致するものであり、進行期 ALS 患者では、運動ニューロン系以外に多系統に変性が及んだ結果、体性感覚路と聴覚路が障害される一方、視覚路には変性が及びにくいと考えられる。TLS におけるコミュニケーション手段の開発には、体性感覚刺激よりも視覚刺激を有用であることを示唆する。

図1 Totally locked-in state にある ALS 患者の SEP, VEP, ABR。



## 4. ステージVの病理像の多様性

望月 葉子 (病理)

### 研究開始当初の背景

運動ニューロン疾患といわれる ALS であるが、神経病理学的には運動ニューロンを超えた病変がみられる症例が知られている。しかし、病変拡大の特徴や臨床経過との関連は明らかではない。臨床的には人工呼吸器を装着後に長期間症状が進行しない症例がある一方、症状が進行して意思伝達不能になる症例があり、経過は一様ではない。

### 研究の目的

ALS 症例における、中枢神経病変の拡がりの多様性の有無を明らかにし、意思伝達障害の程度との関連を明らかにする。

### 研究の方法

ALS 剖検症例の臨床記録を調査して意思伝達能ステージ分類をし、神経病理学的に、各部位の神経細胞脱落とグリオーシスの程度、免疫染色による神経細胞質内封入体の出現について半定量的に評価をし、病変分布について検討した。そして、意思伝達能力の程度と病変の拡がりについて検索した。

### 研究成果

ステージIで約30年と長期間経過した3例は、病理学的に運動ニューロンにほぼ限局した変性で、TDP-43 陽性封入体がまれであるという特徴を明らかにし、臨床病的に ALS のサブグループである可能性を指摘した。(JNS 論文掲載、PDF 提出済み)

ステージ V の広汎な変性を呈した孤発3症例では、歯状回顆粒細胞に TDP-43 陽性封入体がある Nishihira らの ALS 分類 [Acta Neuropathol 2008;116:169] type 2 であった1例、顆粒細胞に封入体がない type 1 が2例あり、ステージ V にも異なる2群がある可能性を報告した。(2014 神経病理ポスターPDF)

ステージ V となった11例の検討では、発症から2年位内に気管切開して呼吸器を装着する症例が多く、その後の進行も早い特徴があった。神経病理学的には非常に高度な運動ニューロン変性に加えて、黒質、淡蒼球、視床下核、脳幹網様体、小脳出力系の変性と視覚路が保たれる点が共通しており、脳内蓄積蛋白 (TDP-43、FUS、SOD1) の種類によらなかった。大脳には萎縮がある例とない例があった。TDP-43 蓄積例では、海馬歯状回顆粒細胞に神経細胞質内封入体 (NCI) がある Nishihira らの type 2 例で大脳皮質にも広範囲に NCI と神経細胞脱落があった。Type 1 例の大脳皮質の NCI は少数であった。FUS 蓄積例では歯状回顆粒細胞に NCI がいない例で大脳皮質に広範囲に NCI と神経細胞脱落がみられた。また、SOD1 例では大脳皮質は比較的保たれているという特徴があることを明らかにした。(2016 Acta Neuropathol Commun 論文掲載)。

## 5. 完全閉じ込め状態 (ステージV) ALS 患者 脳で保全される神経経路の神経病理学的検討

小柳 清光 (病理)

### 研究開始当初の背景

平成 27 年時点で日本に 90 名程度おられるという完全閉じ込め状態 (totally-locked in state:TLS) の筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis:ALS) 患者さんとコミュニケーションを取ることは全く不可能である。この TLS 状態は、患者さん本人にとっても、周囲のご家族や医療関係者にとっても耐えがたい苦痛であり苦悩であると想像される。この状態を打破し TLS-ALS 患者さんとコミュニケーションをとるための方法を開発し確立することは、医学的にも社会的にも喫緊の課題である。

このことに関連して、TLS-ALS に関する過去の神経病理学的報告は「TLS-ALS で障害されている部位」の報告に限られており、「TLS-ALS 患者さんとのコミュニケーションを目的とした、脳神経系の保存部位」についての報告は全く無かった。

### 研究の目的

TLS-ALS 患者さんとコミュニケーションを取るために、どんな方法が想定できるのか、そのための病理学的な基盤、すなわち「TLS-ALS 患者さんでも、保たれている神経経路があるのか」を検索し、保たれる神経経路があったとして、「なぜそれが保たれるのか」を明らかにする。

### 研究の方法

臨床的および病理学的に ALS と診断された、ALS 患者さんおよび対照例の剖検脳および脊髄を神経病理学的に検索する。

(1) TLS-ALS でも保たれている神経経路が有るのかに関する研究：7 例の TLS-ALS 剖検例の脳と脊髄を神経病理学的に検索した。

(2) TLS-ALS 患者でなぜ視覚路と嗅覚路が保たれるのか、孤発性(s)ALS 病変の進展・拡散メカニズムを解析する目的から、疾患特異的蛋白であるリン酸化(p)TDP-43 が神経細胞の軸索を伝わって進

展するのか、またその微細形態の特徴について、sALS19 例、対照 3 例を神経病理学的に検討した  
(3) TLS-ALS でも保たれる視覚路と嗅覚路の保存メカニズムを知る目的から、細胞の蛋白合成系に深く関与する mammalian target of rapamycin (mTOR) の活性化について、まず、sALS 運動ニューロンにおける変化を検索した。mTOR はセリン-スレオニンキナーゼの一種であり、リン酸化されると S6K1 を活性化し、活性化された S6K1 は S6 リボソーム蛋白をリン酸化し、リボソーム活性を高め、蛋白合成を活性化させる。本研究では非リン酸化 mTOR と、活性化型のリン酸化 mTOR(p-mTOR)について、sALS 患者 10 名と対照 6 例の腰髄を免疫染色し、定量的に検討した。

### 研究成果

(1) TLS-ALS でも、視神経から視索、外側膝状体、視放線、鳥距野に至る視覚路と、嗅球から扁桃体などの辺縁系を含む嗅覚路が極めて良く保たれている事を見出した。

(2) 軸索内の pTDP-43 は、顔面神経核、舌下神経核の神経細胞、および前角細胞の軸索で見られ、顆粒網状と塊状の 2 形態を示した。軸索内 pTDP-43 封入体は臨床経過が比較的短い症例でのみ見られた。赤核では神経細胞を取り巻く軸索末端に pTDP-43 がみられ、pTDP-43 に取り巻かれた神経細胞では核内の TDP-43 が消失していた。これらの所見は、軸索内の pTDP-43 が神経機能に重大な障害を惹起している可能性を示唆している。

(3) 腰髄前角細胞における非リン酸化 mTOR の陽性率は sALS 群と対照群で有意な差を認めなかったが、p-mTOR の陽性率は sALS 群で優位に低下 ( $p \leq 0.01$ ) していた。この結果は、ALS の運動ニューロンでは mTOR の活性化が不充分であるために蛋白合成が充分に行われず、細胞死が惹起されている可能性を示唆している。

