

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^{1) 9)}, 林 健太郎²⁾, 竹内亮子^{3) 4)}, 小森隆司¹⁾, 高橋 均⁴⁾, 柿田明美⁴⁾,
渡部和彦⁵⁾, 新井信隆⁶⁾, 吉田眞理⁷⁾, 小柳清光⁸⁾, 中野今治²⁾

都立神経病院 ^{1)検査科病理, 2)脳神経内科, 新潟大学脳研究所 ^{3)神経内科, 4)病理学分野, 都医学研 ^{5)運動・感覚システム研究分野, 6)神経病理解析室, 7)愛知医科大学加齢医学研究所 神経病理, 8)信州大医学部神経難病学, 9)都立北療育医療センター 神経内科}}}

【要旨】 意思伝達不能となったALS例の特徴は？

ALS剖検560例中に対象は15例(2.7%)

臨床像

- ❖ 家族性/が遺伝子変異例が5例(33.3%)、TDP-43/ユビキチン陽性封入体を有する孤発例が10例(66.7%)
- ❖ 発症2年以内に呼吸器を装着した例が多い
- ❖ 認知機能障害を疑う症例は2例

病理像: 共通性と多様性があり、蓄積蛋白の違いでは分類できず

一次運動野と関連する領域に病変

- ❖ 高度な運動ニューロン変性に加えて中脳・橋・延髄と脊髄の高度萎縮、脳幹被蓋、脊髄側索と前側索の高度な線維脱落、淡蒼球・黒質の変性が全例にあり
- ❖ 大脳白質のグリオーシスは中心溝の領域から始まる可能性
- ❖ 視覚路、マイネルト核は全例保たれる傾向
- ❖ 脊髄後索、小脳出力系、大脳白質の病変は症例ごとに異なる

【目的】

外眼筋も含めた全随意筋が完全麻痺し、意思伝達不能(意思伝達能力 stage V [1]、totally locked-in state)となった ALS 症例の臨床病理学的特徴を明らかにする。

【方法】

日本国内の3カ所の脳研究機関のALS剖検560例の臨床記録から、経過中に酸素欠乏、顕著な血圧低下がなかったstage Vの症例を抽出して、臨床経過、病変分布を観察解析した。

【対象: 15例(2.7%) 臨床経過のまとめ(表1)】

- ❖ 男9例、女6例
- ❖ 発症年齢: 13~82歳、平均54.9歳
- ❖ 罹病期間: 22~312ヵ月、平均114.1ヵ月(9年6ヵ月)
- ❖ 発症から呼吸器装着までの期間: 5~56ヶ月、平均17.1ヵ月
2年以内が14例、4年8ヵ月が1例
- ❖ 侵襲的陽圧補助換気(TPPV) 14例、非侵襲的陽圧換気(NPPV) 1例、
- ❖ 発症からstage Vまでの期間: 11~120ヵ月、平均64.4ヵ月(5年4ヵ月)
- ❖ 認知機能障害が疑われる病歴を有する: 2例

【病理所見のまとめ(表2)】

1. 蓄積蛋白

- 1) TDP-43/Ubiqutin: 孤発性 10例(症例1~10)、66.7%
- 2) SOD1: 孤発性 2例、家族性 1例の3例(症例11~13)、20%
- 3) FUS: 家族性 2例(症例14, 15)、13.3%

2. 共通所見

- 1) 高度な上位・下位運動ニューロン変性(図1, 2)
- 2) 脳幹と脊髄が高度萎縮: 脳幹被蓋、脊髄側索と前側索の高度な線維脱落(図1, 2)
- 3) 黒質・淡蒼球・視床下核の変性(図3)
- 4) 視覚路、マイネルト核は保たれる傾向

3. 多様な所見

- 1) 脳重が1000 g未満: TDP-43の5例、FUSの1例
❖ 認知症が疑われた2例のほか、認知症を疑う症状がなかった例(罹病期間10年以上)
- 2) 大脳白質グリオーシスが中等度以上: TDP-43の8例、FUSの1例(図4)
- 3) 海馬支脚の変性: TDP-43の5例に中等度以上、2例に軽度、SOD1・FUS例になし
- 4) 脊髄後索変性: TDP-43の3例、SOD1陽性の3例、FUS陽性の1例(図2)
- 5) 小脳出力系変性: TDP-43の7例、SOD1の2例、FUS陽性の1例
- 6) 小脳入力系: FUSの1例
- 7) 感覚系のいずれの部位に中等度以上変性: TDP-43の7例、SOD1の3例、FUSの1例
- 8) 聴覚系のいずれの部位に中等度以上変性: TDP-43の6例、SOD1の3例、FUSの1例

【表1. 臨床経過】

症例	発症年齢	性	罹病期間	遺伝子変異	初発症状	運動障害以外の症状	発症からの期間(月)			死因
							人工呼吸器	完全四肢麻痺	Stage V	
1 (Ni)[2]	73	M	6y6m		首の重さ	-	5		29	心停止
2 (Ai)[3]	58	M	7y10m		両上肢	-	8		29	肺炎
3 (Neu)	52	F	13y5m	NE	上肢	-	12	25	76	肺炎
4 (Neu)[4]	64	M	4y9m	NE	上肢	-	12	33	56	肺炎
5 (Ai)[3]	58	M	11y5m		下肢近位部	-	12		60	心不全、腎不全
6 (Neu)[4]	60	M	9y9m	NE	上肢	-	15	31	81	大腸癌
7 (Ai)[3]	54	M	12y		両側手	初期から強制泣き、自律神経障害	22	36	97	肺炎
8 (Ni)	53	F	10y		舌が重い	-	56	120	120	突然死
9 (Ni)	82	F	1y10m		構音障害と食べにくさ	強制泣き笑、文字盤と呼吸器を拒否的	4*	8	11	肺炎
10 (Ni)[5]	62	F	8y8m		下肢	眼球は動くが文字盤困難、眼瞼スイッチ使えず	12	34	37	肺炎
11 (Ni)[2]	61	M	2y5m	NE ¹	上肢近位筋	感覚障害、尿閉	5	6	28	肺炎
12 (Neu)[6]	38	F	8y10m	SOD1	下肢	自律神経障害	8	9	36	突然死
13 (Neu)*[7]	57	M	10y8m	SOD1	嗄声	自律神経障害	21	45	84	大腸癌
14 (Neu)*[8]	13	F	26y	FUS	下肢	-	18	18	120	肺炎
15 (Neu)*[9]	39	M	8y6m	FUS	下肢	-	24	66	102	肺炎

(施設記号)、*家族性、\$SOD1免疫染色で陽性構造あり、*NPPV、他はTPPV、NE: not examined、空白: 記載なし
124 SOD1遺伝子変異: 症例12 p.V118L、症例13 p.C146R、FUS遺伝子変異: 症例14 p.K510M、症例15 p.P525L

【表2. 病理所見】

症例	脳重	蓄積蛋白	大脳皮質		運動系			眼球運動関係		脳幹網様体		黒質・基底核				脊髄後索関連			小脳系						感覚系			視覚系		聴覚系		その他													
			前頭葉皮質	側頭極	海馬支脚	一次運動野	錐体路	舌下神経核	脊髄前角	滑動眼または神経核	上丘	内側縦束	橋	延髄	脊髄前側索	黒質	淡蒼球	視床下核	線索体	クラーク柱	中間根帯	脊髄小脳路	小脳皮質	齒状核	上小脳脚	赤核	核下オリブ	橋核	中小脳脚	内側毛帯	一次感覚野	脊髄視床路	視床VPM	視索	外側膝状体	視放線	鳥距野	核上オリブ	外側毛帯	前交連	基底核	マイネルト			
1	1395	TDP-43		-												NE																													
2	1100	Ubiquitin							NE																																				
3	783	TDP-43																																											
4	1190	TDP-43																																											
5	920	TDP-43														NE																													
6	1050	TDP-43		-																																									
7	1040	TDP-43																																											
8	930	TDP-43														NE																													
9	960	TDP-43														NE																													
10	610	TDP-43																																											
11	1260	SOD1		-																																									
12	1019	SOD1		-																																									
13	1170	SOD1		-																																									
14	715	FUS		-																																									
15	1233	FUS		-																																									

■ 高度、■ 中等度、■ 軽度、■ なし、■ NE 標本なし、または確認できず
 ■ 梗塞、出血、循環障害等のために評価不能 *後索は軽度、**後索は中等度

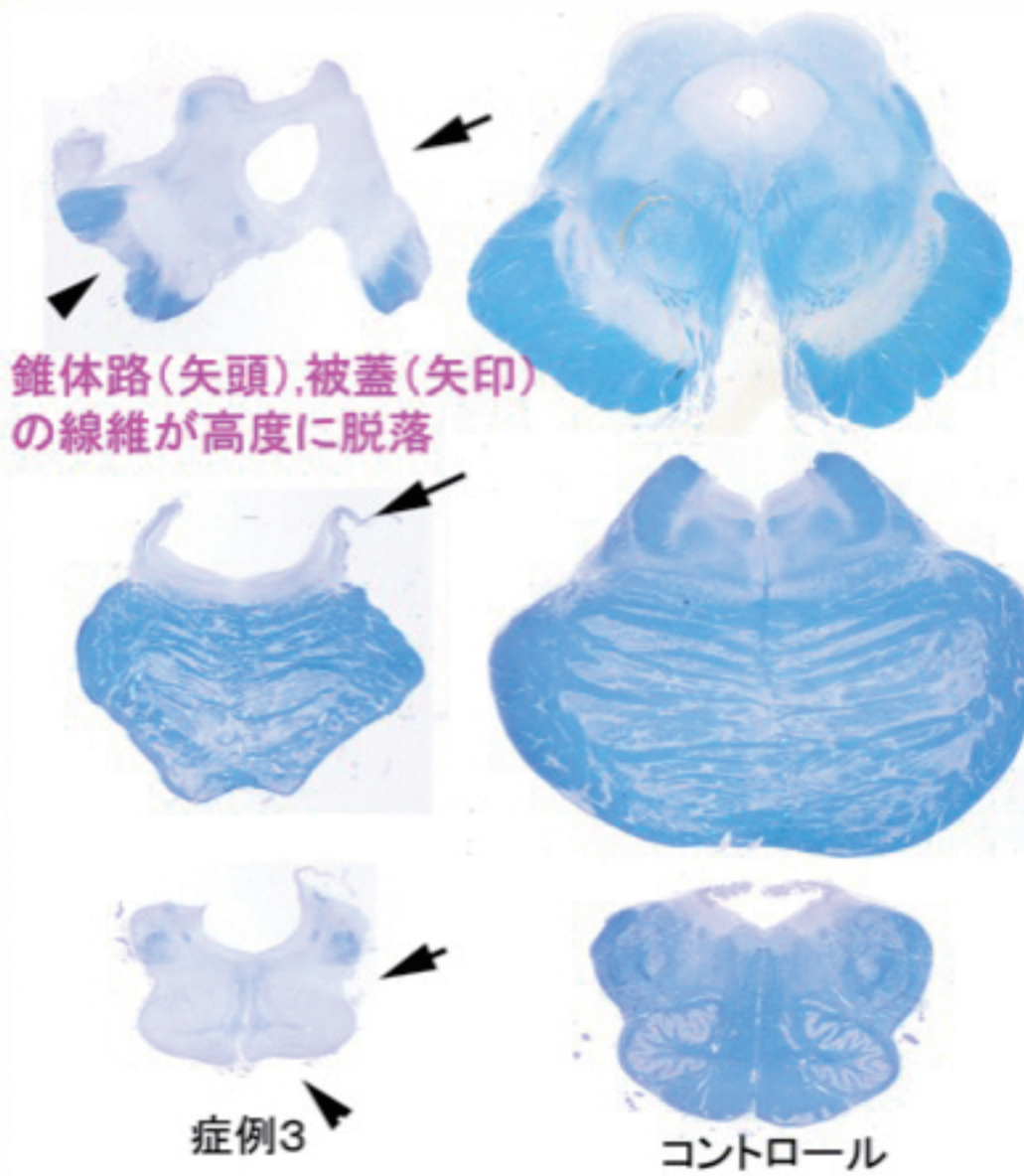


図1. 高度に萎縮した脳幹(KB染色、同倍率)

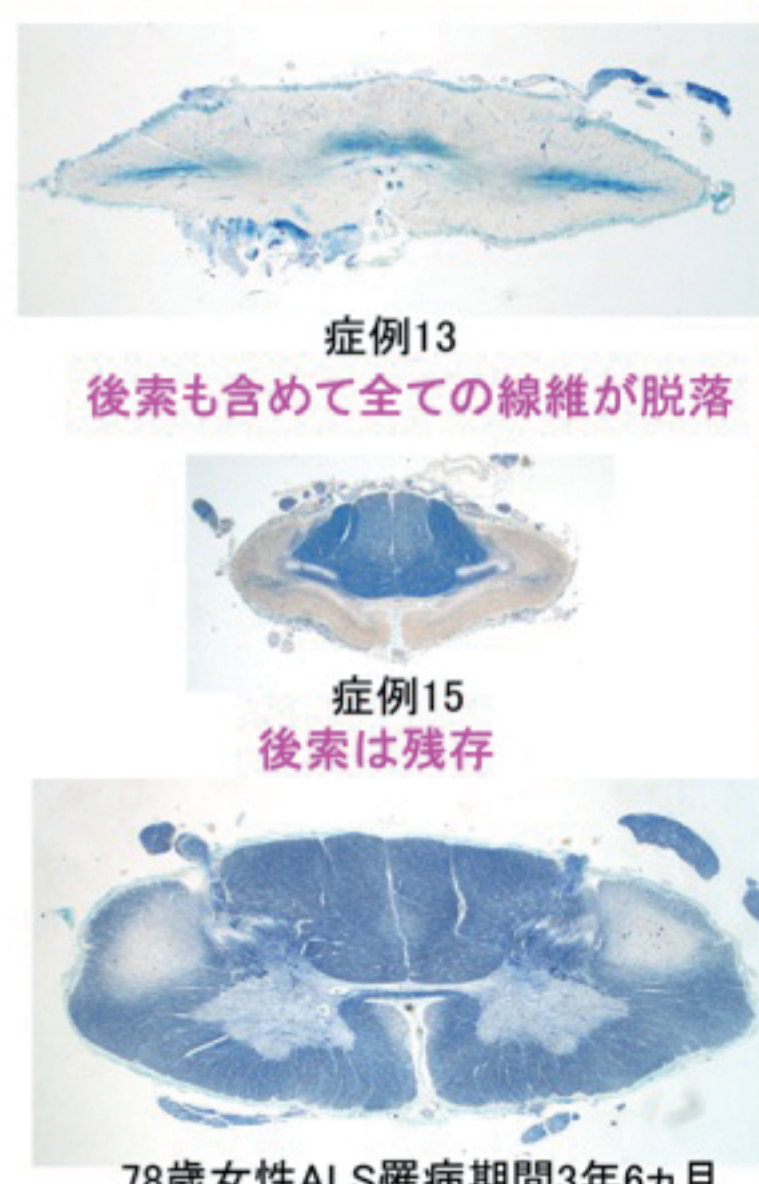


図2. 高度に萎縮した脊髄(頸髄、KB染色、同倍率)

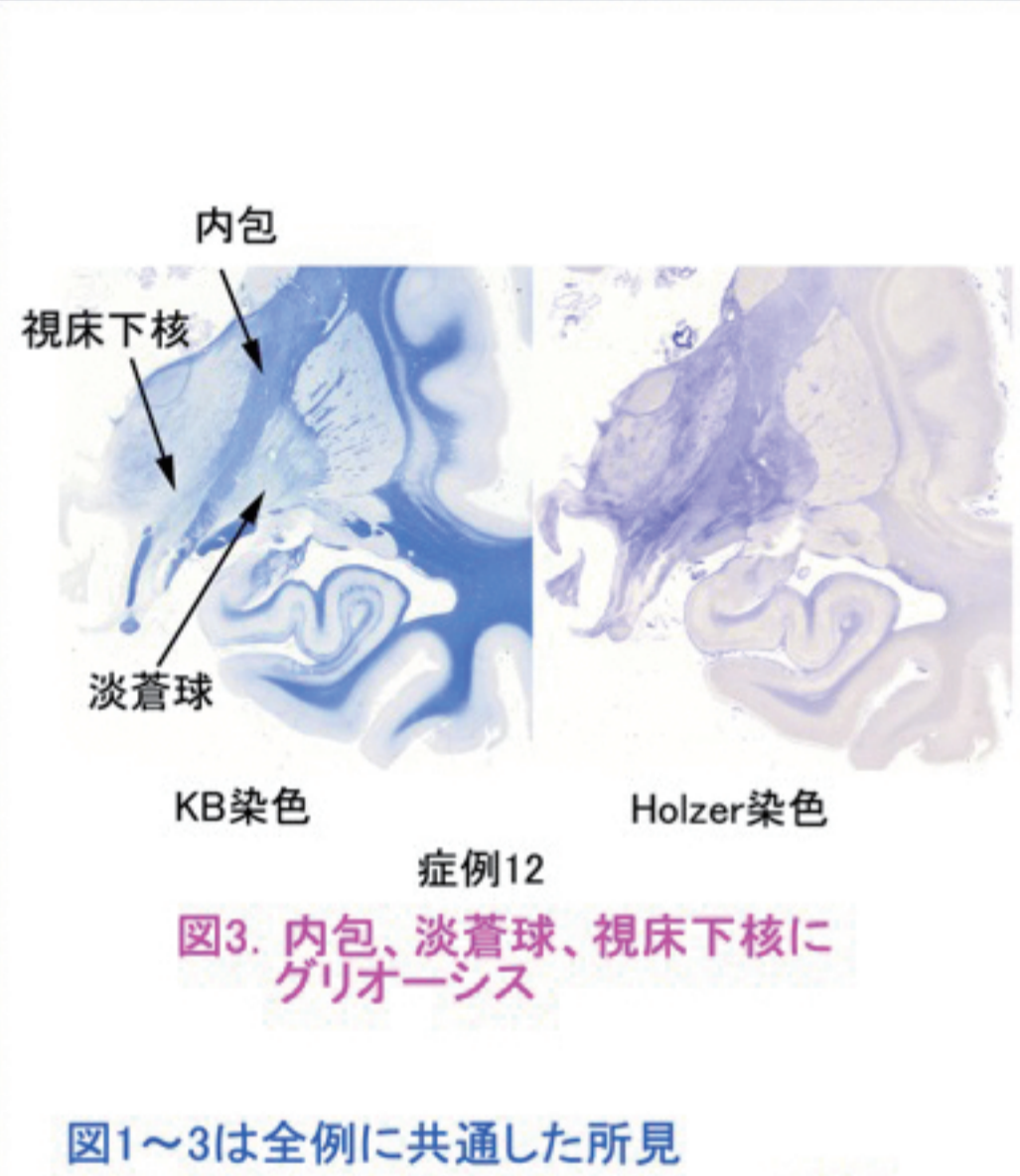


図3. 内包、淡蒼球、視床下核にグリオーシス
 図1~3は全例に共通した所見 とくに脳幹と脊髄の所見はstage Vの特徴

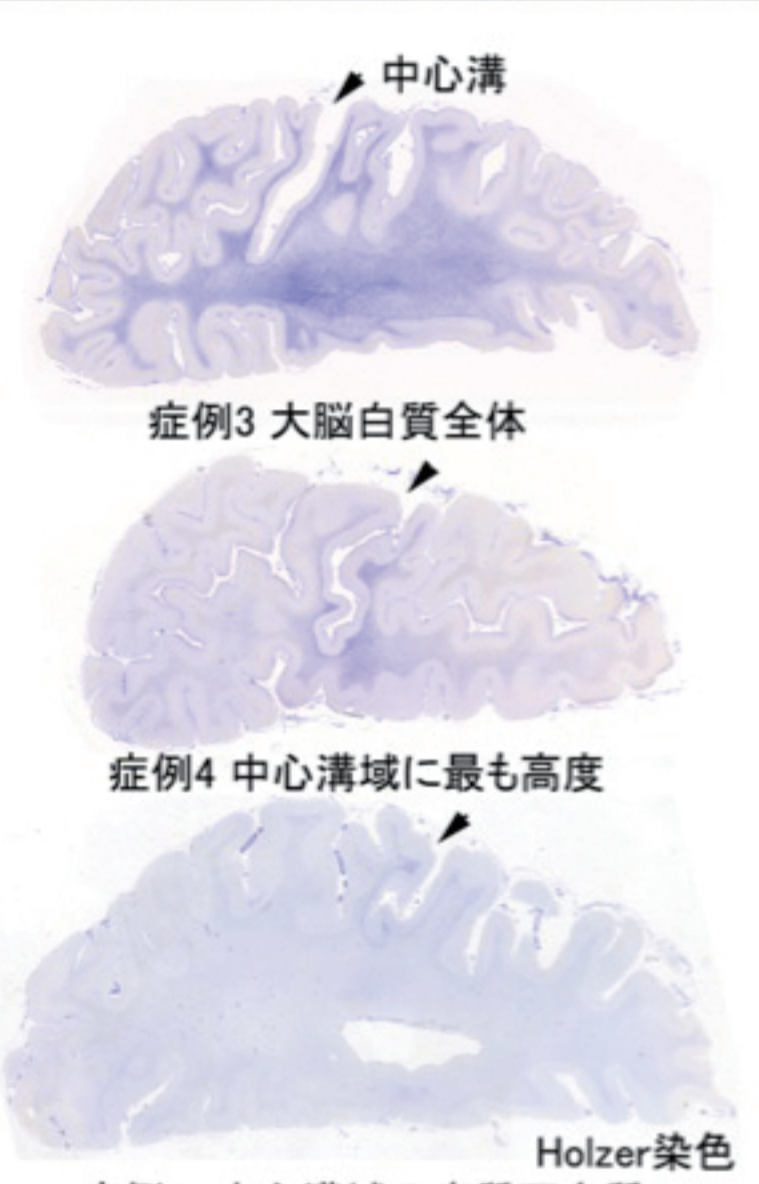


図4. 大脳白質のグリオーシスの程度は多様: 中心溝域から始まるのか

【考察】

- I. Stage VのALS: 意思伝達が出来ないという点で臨床的に特異な一群で進行が早い
 - ◇ 本報告の施設(Neu)の7例を対象を含む先の報告[1]と生存例も加えた解析でも進行が速いことがstage Vへの進展因子 [10]。
 - ◇ 本報告で新たに検討した8例でも1例以外は人工呼吸器装着は2年以内
- II. Stage V 7例の既報: 新たな8例も同様 ⇒ 病変分布には共通性
 - ◇ Stage Vの例は、中脳・橋・延髄すべての脳幹被蓋の高度な変性が特徴、罹病期間の長さや病変が運動ニューロンを超えて拡大する事は関連しない、また一次運動野と関連する領域に拡大する可能性。Stage IV以下にも病変拡大例はある(望月ら、2012神経学会総会)。高度な大脳白質病変は7例中2例のみ。
 - ◇ 視覚路、辺縁系(嗅覚路)などは保たれる傾向(小柳ら、2012神経学会総会)[11]。
- III. 高度な大脳白質病変は既報7例中2例のみ、しかし新たな8例中に5例にあり
- IV. 脊髄後索、小脳系変性等は症例により異なる ⇒ 病変分布には多様性
- V. 広汎型ALS [3]
 - ◇ 人工呼吸器を長期間使用した症例で見られる運動ニューロン系をこえた臨床病理像

【結論: Stage VのALS】

- ◇ 発症2年以内に呼吸器を装着した急速進行例が多い。
- ◇ 家族性/遺伝子変異例とTDP-43/ユビキチン陽性封入体を有する孤発例。
- ◇ 全例で高度な運動ニューロン変性と広汎な変性を呈す。
- ◇ 病変分布には共通性と多様性があり、蓄積蛋白の違いでは分類できず。

【文献】

1. 林健太郎ほか. 臨床神経 2013;53:98-103
2. Takeda S et al. Acta Neuropathol 1994;88:193-200
3. 吉田眞理. Clin Neurosci 2008;26:289-291
4. Hayashi H and Kato S. J Neurol Sci 1989;93:19-35
5. Nishihara Y et al. Neuropathology 2009;29:689-696
6. Shimizu T et al. Neurology 2000;54:1534-1537
7. 林健太郎ほか. Neuropathology 2013;31(Suppl):93
8. Mochizuki Y et al. J Neurol Sci 2012;323:85-92
9. Mochizuki Y et al. Neuropathology in press
10. 中山優季ほか. 臨床神経 2013;53:1396-1398.
11. 小柳清光ほか. 臨床神経 2013;53:1399-1401.

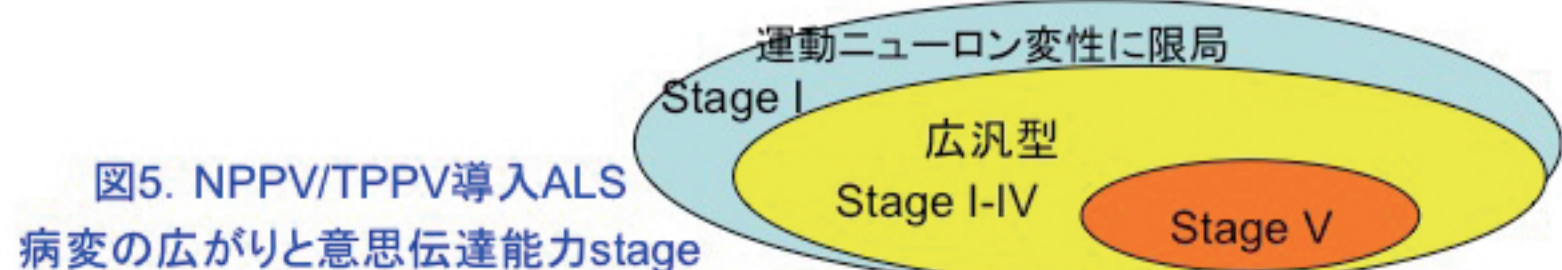


図5. NPPV/TPPV導入ALS 病変の広がりと思伝達能力stage

日本神経学会
 COI 開示
 筆頭発表者: 望月 葉子
 演題発表に関連し、開示すべきCOI関係にある企業などはありません。

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 TDP-43所見

望月葉子^{1) 6)}, 林 健太郎²⁾, 本間 琢^{1) 7)}, 小森隆司¹⁾, 渡部和彦³⁾, 新井信隆⁴⁾,
小柳清光⁵⁾, 中野今治²⁾

都立神経病院 ^{1)検査科病理, 2)脳神経内科, 都医学研} ^{3)運動・感覚システム研究分野, 4)神経病理解析室,}
^{5)信州大医学部神経難病学, 6)都立北療育医療センター} 神経内科, ^{7)日本大学医学部病理学分野}

【要旨】Type 1でも広汎型ALSになり、海馬は保たれる一群の症例がある

全随意筋が麻痺して意思伝達不能なtotally locked-in state [1](意思伝達能力stage V [2])となったsALS 3例の病変とpTDP-43陽性構造の所見を検討した。

臨床経過

◇ 発症年齢は各々52、60、64歳、罹病期間は13年5ヶ月、9年9ヶ月、4年9ヶ月で、上位運動ニューロン徴候が乏しく、経過が早かった。なお、認知症はなかった。

病理所見

- ◇ 全例で上位・下位運動ニューロンが高度に変性した**広汎型ALS** [3]。
- ◇ 症例1は歯状回顆粒細胞にpTDP-43陽性の神経細胞質内封入体(NCI)を有したNishihiraらのALS分類[4]type 2。ALS-D病変があり、大脳皮質にNCIと少量のTDP-43陽性変性神経突起(DN)があるtype B [5]。
- ◇ 症例2と3はNishihiraらのtype 1の所見だが、運動ニューロン以外の部位にもNCIが出現、海馬は保たれ、大脳皮質の神経細胞脱落は軽度でNCIは少数。しかし、大脳白質には中心溝域中心にグリオーシスあり。

【はじめに】

外眼筋も含めた全随意筋が麻痺して意思伝達不能なtotally locked-in state (意思伝達能力stage V [2])となったALS例は、病理学的に運動ニューロンを超えた広範囲な変性を呈する事が知られている[1]。

このうち、FUS 遺伝子変異例については、広汎な病変を呈し、その病変分布とFUS陽性構造は変異による違いがある可能性が報告されている[6-8]。

しかし、意思伝達不能になったsALSにおけるTDP-43病変についての報告は、脳萎縮が高度な1例のみ[9]である。われわれは、本年の神経学会でstage VになったALS例の病変には共通性と多様性があり、sALS例で大脳皮質・白質病変が軽度な症例があることを報告した[10]。これらのsALS例を報告する。

【目的】

当院のsALSでtotally locked-in state (stage V)にいたった3例のsALS例の病変とpTDP-43陽性構造の所見を検討する。

【臨床経過】

症例	発症年齢(歳)	死亡年齢(歳)	性別	初発症状	上位運動ニューロン徴候*	発症からの期間(月)					罹病期間	死因
						気管切開	人工呼吸器	完全四肢麻痺	眼球運動障害	Stage V		
1	52	66	F	右上肢脱力: 近位優位	膝蓋腱反射亢進	12	12	25	14	76	13年5ヶ月	肺炎
2	60	69	M	左肩から手の脱力	下肢腱反射軽度亢進	13	15	31	18	81	9年9ヶ月	大腸癌
3	64	69	M	右上肢挙上しにくい	四肢腱反射軽度亢進	11	12	33	33	56	4年9ヶ月	肺炎
平均	58.7	68.0				12.0	13.0	29.7	21.7	71.0	9年4ヶ月	

*上位運動ニューロン徴候: 3例とも2年目以降は四肢腱反射減弱から消失

乏しいUMN徴候

進行が早い

- ◇ 症例2と3はHayashi & Kato [1]の各々case 1、2
- ◇ 3例に意思伝達可能な間に認知症を疑う症状なし

【神経細胞脱落とグリオーシスの分布】

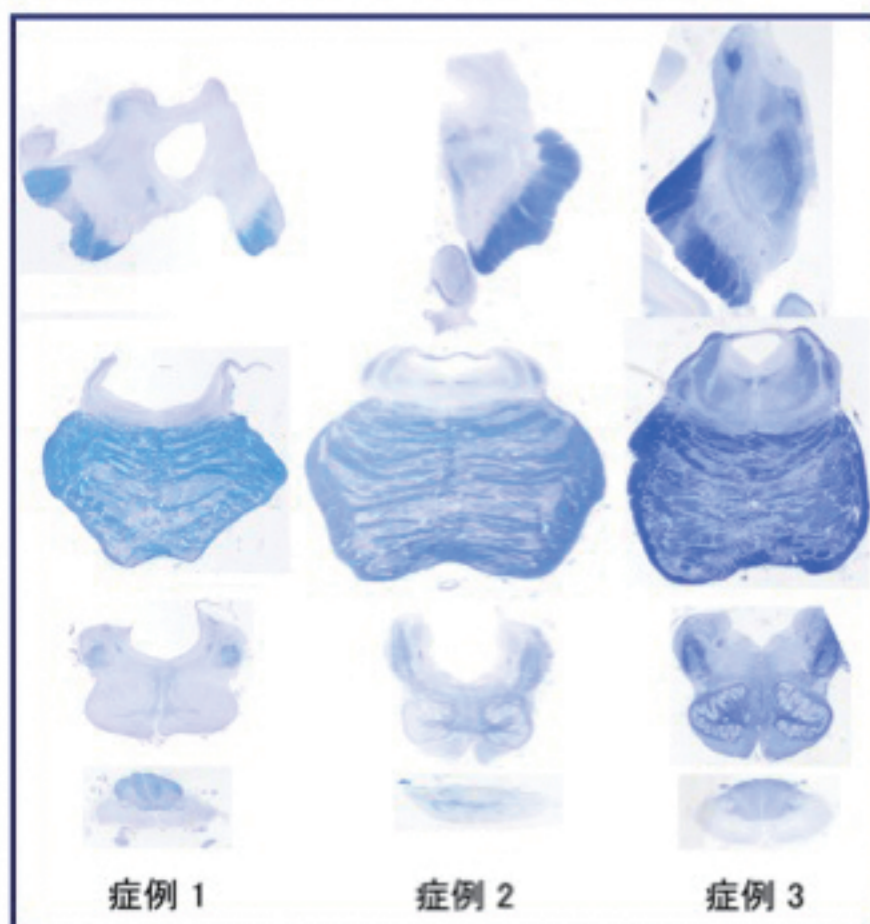
症例	脳重	大脳皮質			運動系			眼球運動関係			脳幹網様体			黒質・基底核					
		大脳白質	前頭葉皮質	側頭極	海馬支脚	一次運動野	錐体路	舌下神経核	脊髄前角	滑動眼または滑車神経核	上丘	内側縦束	橋	延髄	脊髄前側索	黒質	淡蒼球	視床下核	線条体
1	783																		
2	1050																		
3	1190																		

症例	脊髄後索関連			小脳系					感覚系			視覚系			聴覚系		その他							
	クラーク柱	中間根帯	脊髄小脳路	小脳皮質	歯状核	上小脳脚	赤核	核下オリーブ	橋核	中小脳脚	内側毛帯	一次感覚野	脊髄視床路	視床VPM	視索	外側膝状体	視放線	鳥距野	核上オリーブ	外側毛帯	前交連	基底核	マイネルト	
1																								
2																								
3																								

■ 高度、■ 中等度、■ 軽度、■ なし、■ NE 標本なし

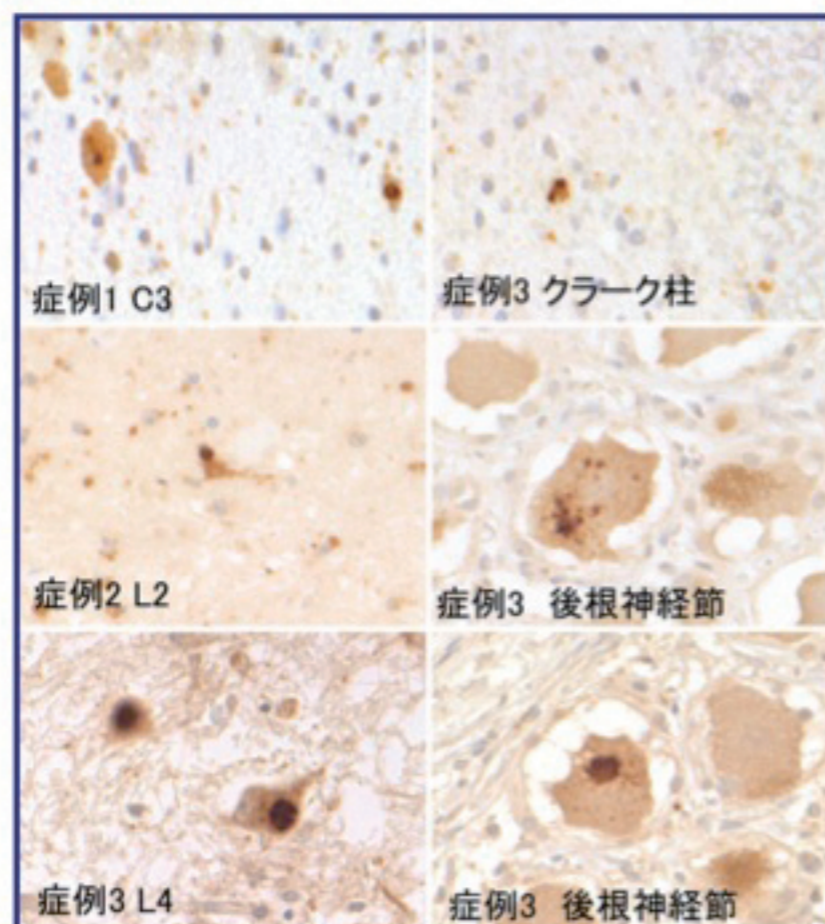
- ◇ 高度な運動ニューロン変性に加えて中脳・橋・延髄と脊髄の高度萎縮、脳幹被蓋、脊髄側索と前側索の中等度から高度な線維脱落、淡蒼球・黒質、小脳出力系、脊髄後索関連の変性が全例にあり、広汎型ALS [3]の所見
- ◇ 視覚路、マイネルト基底核は全例保たれる傾向

【高度萎縮した脳幹と脊髄】



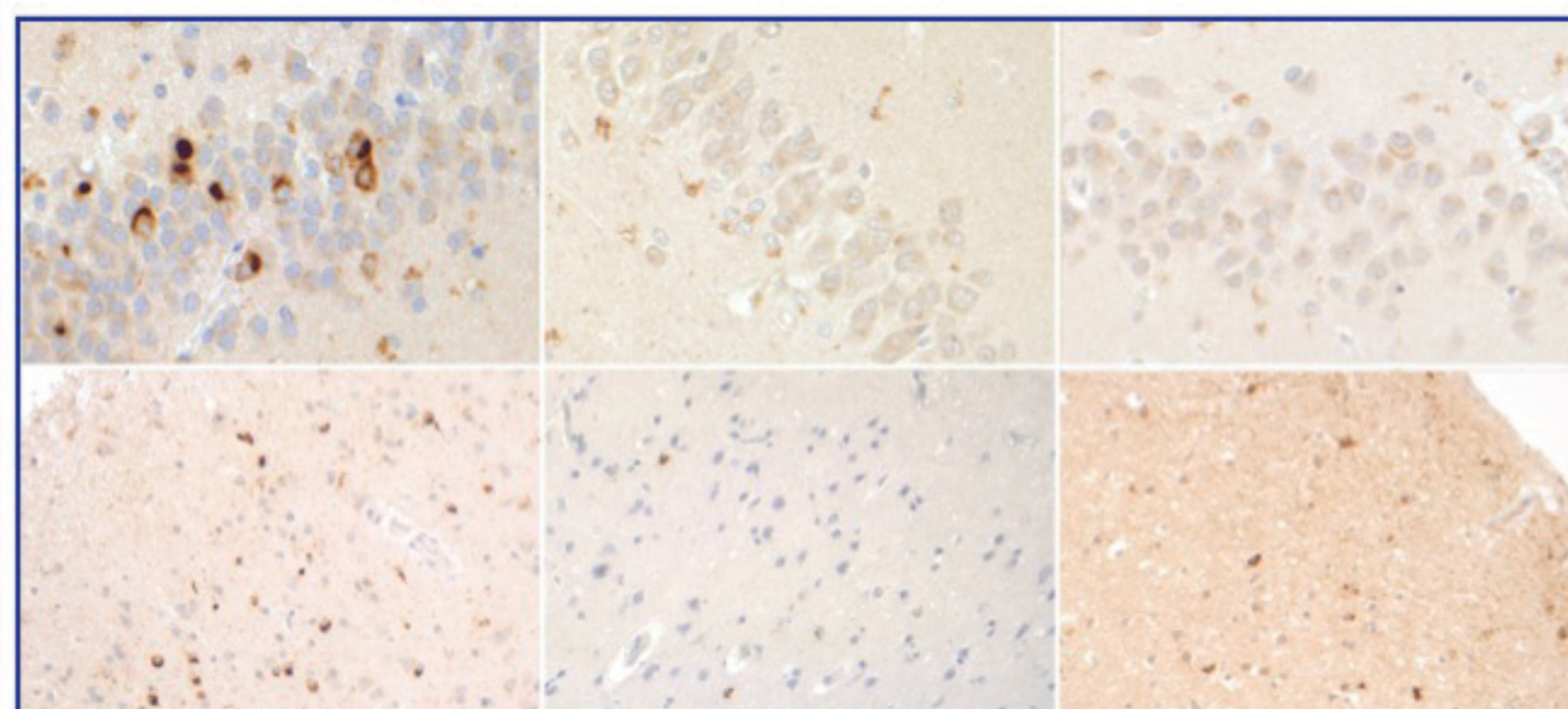
- ❖ 錐体路と脳幹被蓋の線維、脊髄の後索以外の線維が高度に脱落、後索中間根帯に変性、罹病期間が最短の症例3の脳幹被蓋は他の2例よりも保たれている
- ❖ 前角の残存神経細胞は萎縮してごく少数だが、skein-like/round inclusionあり、後根神経節細胞にもNCI

【脊髄にpTDP-43陽性NCI】



- ❖ 症例1は大脳白質のグリオーシスは高度で広範囲
- ❖ 中心溝を中心にグリオーシスが出現のよう、TDP-43でGCIが出現

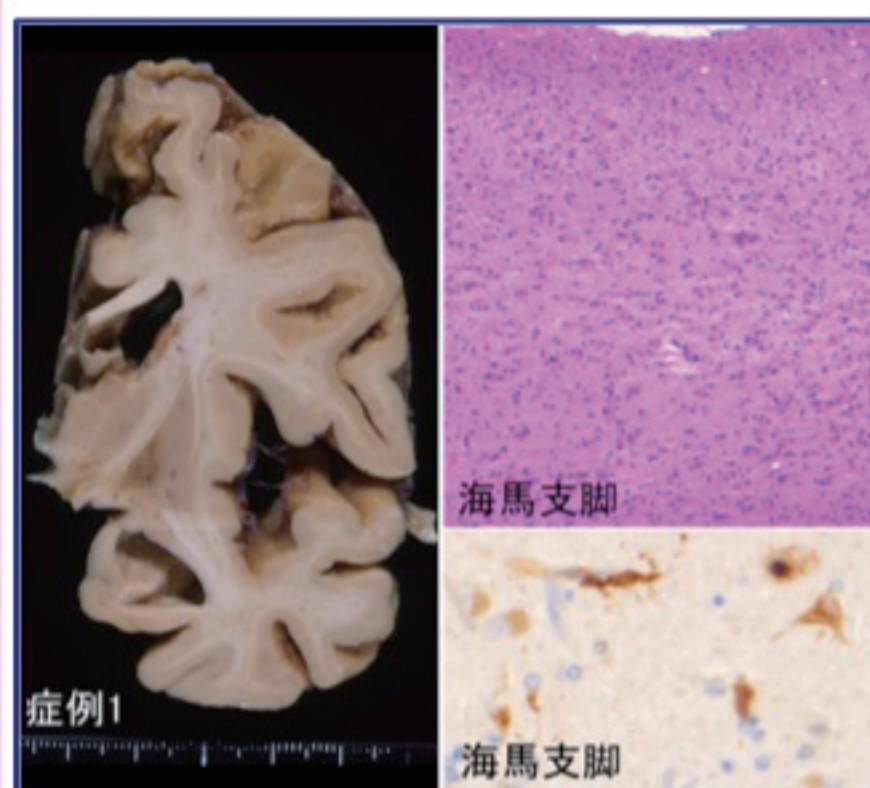
【Nishihiraらのtype 1の2症例で、皮質のpTDP-43陽性NCIは少数】



Nishihira らの分類	症例1 Type 2	症例2 Type 1	症例3 Type 1
病変タイプ	Type B	Type B	Type B

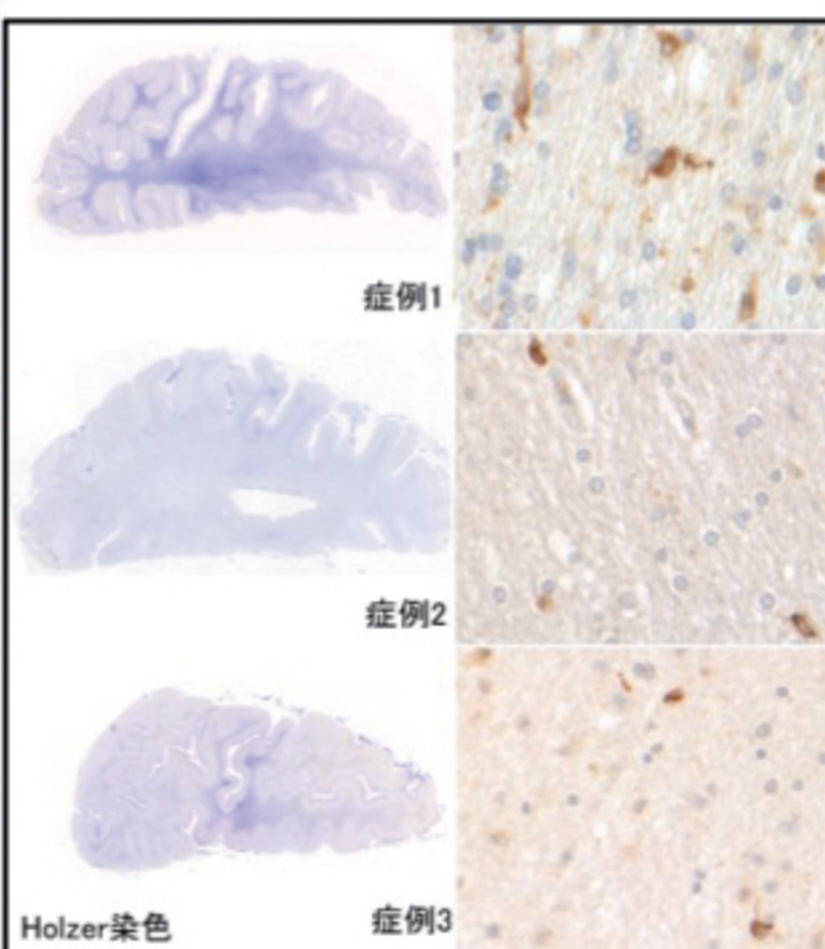
- ❖ 症例1は歯状回顆粒細胞にNCIがあるtype 2で、側頭葉新皮質にはNCIが比較的表層に多く出現、DNIは少数でtype B
- ❖ 他の2例は歯状回顆粒細胞にNCIがないtype 1で、側頭葉新皮質のNCIはごく少数

【症例1はALS-D病変あり】



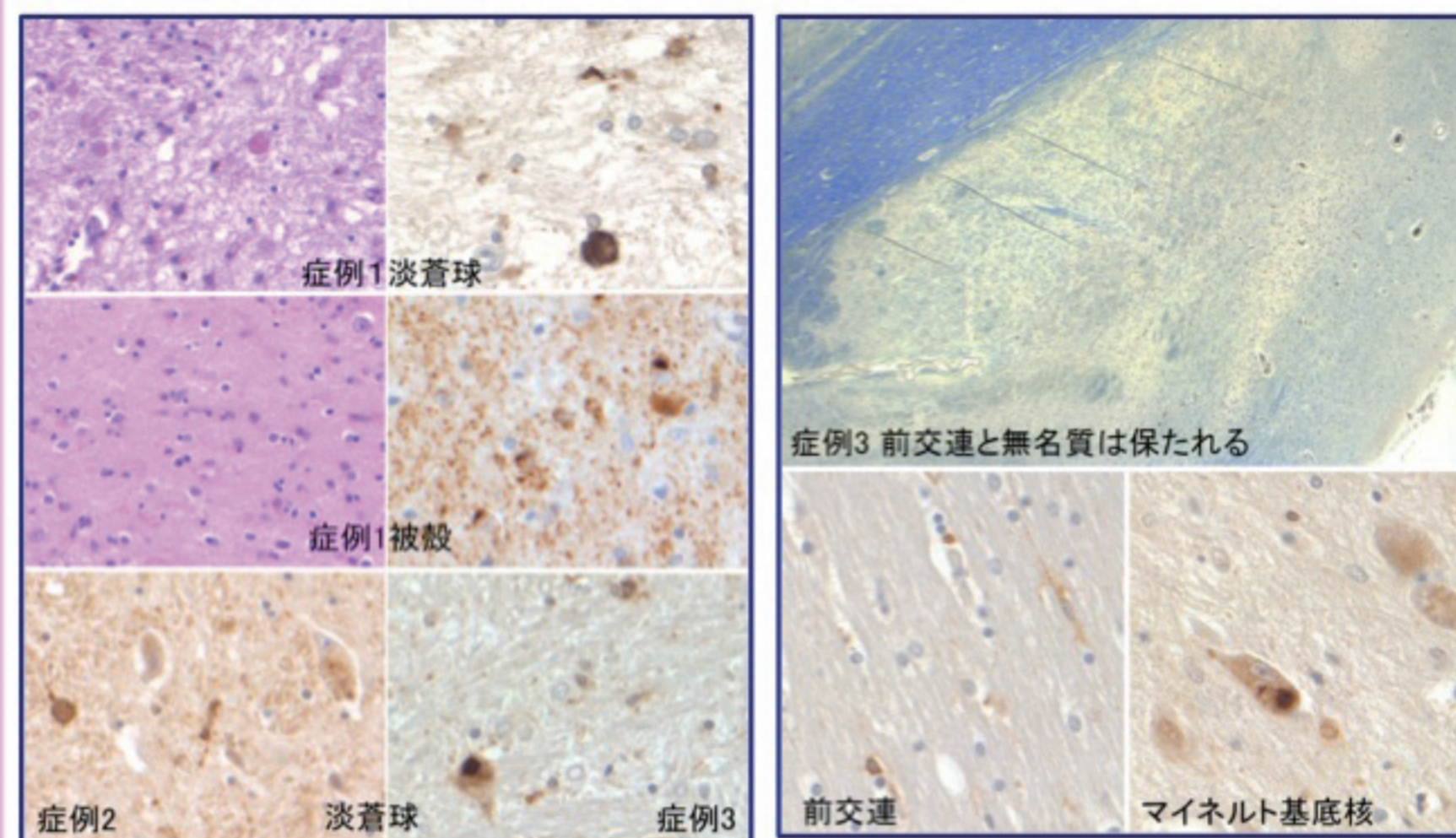
- ❖ 症例1には前頭葉・側頭葉の萎縮、海馬支脚にグリオーシス、pTDP-43でNCIとDNが出現
- ❖ 他の2例の大脳萎縮は症例1よりも軽度、海馬支脚のグリオーシスはない

【白質のグリオーシス部にGCI】



- ❖ 症例1の大脳白質のグリオーシスは高度で広範囲
- ❖ 中心溝を中心にグリオーシスが出現のよう、TDP-43でGCIが出現

【症例1の被殻にのみドット状陽性】 【保たれた部位にもNCI,GCI】



- ❖ 症例1の被殻は淡蒼球よりも神経細胞脱落とグリオーシスは軽度だが、pTDP-43でドット状に陽性、他の2例では少数のNCI、GCIのみ
- ❖ 症例2、3では脳幹で比較的保たれる上オリブ核にもNCI
- ❖ 症例2では小脳プルキンエ細胞にもNCIが数個

【まとめ・考察】

- I. 意思伝達能力stage V (totally locked-in state)になった3例のsALSの病変分布とpTDP-43所見を検討した。
- II. 臨床経過は、3例は同様に、発症から人工呼吸器装着まで約1年、完全四肢麻痺まで3年以内と進行が早く、認知症がなかった。ただし、症例1と2はstage V以降それぞれ7年、3年経過だが、症例3はstage VIになった直後に死亡
- III. 病変分布は3例とも運動ニューロン系をこえた広汎型ALS、pTDP-43でも広範囲にNCI、GCIが出現
 - I. 症例1はALS-D病変があり、NishihiraらのALS分類[4]type 2: Nishihiraら[9]の症例と同様だが、被殻のTDP-43の所見は異なる
 - II. 症例2、3はNishihiraらのALS分類type 1: type 1でも広汎型ALS(広範囲にpTDP-43陽性NCI出現)になる一群があり、海馬は保たれ、大脳皮質のpTDP-43陽性NCIは少ない
 - III. 症例3の脳幹被蓋は他の例よりも保たれるが、大脳白質のグリオーシスは症例2よりも高度: 本例のみstage VIになった直後に死亡しており、脳幹被蓋の変性はstage V以降に進行する可能性が考えられる
 - IV. 保たれる前交連、マイネルと基底核にもpTDP-43でNCI、GCIが出現: 運動ニューロン系をこえて変性するのはpTDP-43の出現以外にも要因はある可能性、病変分布は一次運動野と関連する領域

【結論】

- ❖ 意思伝達不能状態になったsALS例は高度な運動ニューロン変性と広汎な変性を呈し、pTDP-43陽性NCI、GCIが広範囲に出現する。
- ❖ 歯状回顆粒細胞にpTDP-43陽性NCIが出現しないtype 1でも広汎な変性を呈する症例がある

【文献】

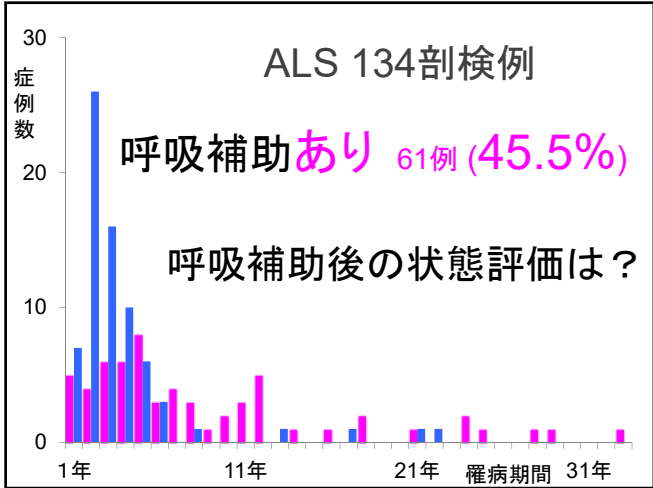
1. Hayashi H, Kato S. J Neurol Sci 1989;19-35
2. 林健太郎ほか. 臨床神経学 2013;53:08-103
3. 吉田眞理. Clin Neurosci 2008;26:289-291
4. Nishihira Y et al. Acta Neuropathol 2008;116:169-182
5. Mackenzie IR et al. Acta Neuropathol 2011;122:111-113
6. Tateishi T et al. Acta Neuropathol 2010;119:355-364
7. Mochizuki Y et al. J Neurol Sci 2012;323:85-92
8. Mochizuki Y et al. Neuropathol in press
9. Nishihira Y et al. Neuropathol 2009;29:689-69
10. 望月葉子ほか. 第55回日本神経学会学術大会 P-074-9. 2014.5.23

ステージ分類と
病理をふりかえることで
みえてきたこと

公開セミナー2:
意思伝心: 伝えあい続けるために...

望月葉子
東京都立北療育医療センター 神経内科
東京都立神経病院 検査科病理
第19回日本難病看護学会学術集会

1



4

ALS
筋萎縮性側索硬化症

2

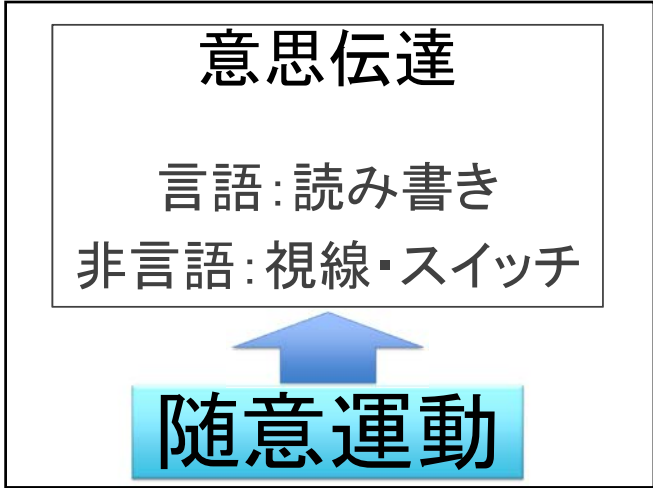
stage I	文章	意思伝達 能力評価
stage II	単語	
stage III	yes/no	
stage IV	yes/no?	
stage V	不能: 随意運動消失	

5

ALSFRS-R
revised ALS functional rating scale

重症度5度 = 最重症
= 生命維持装置装着

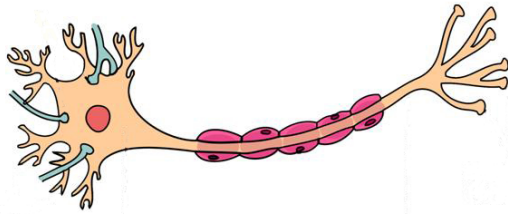
3



6

ALS

運動ニューロン疾患



7

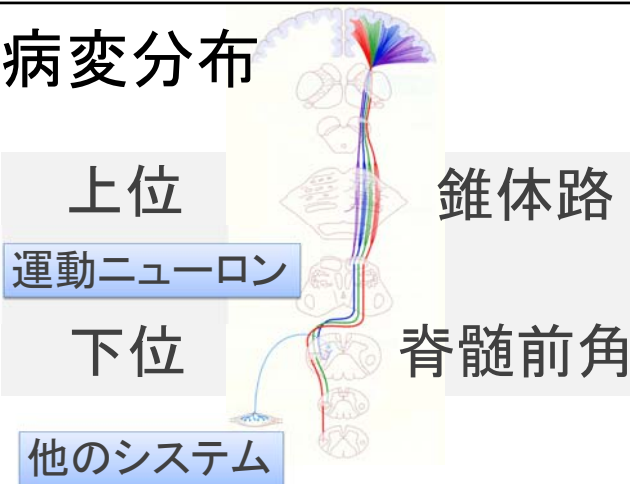
病理解剖

死因

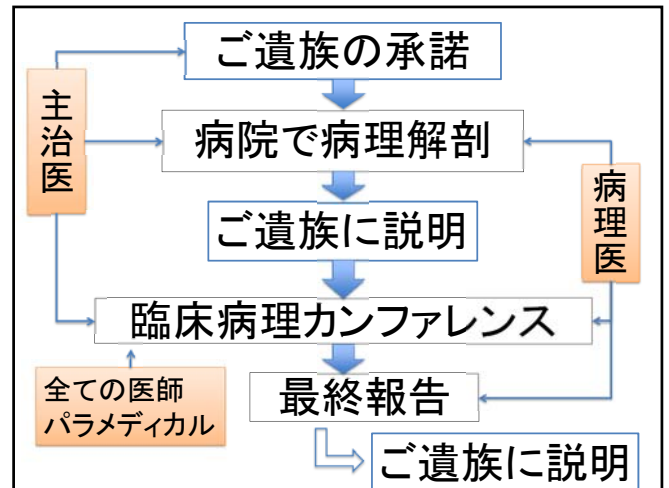
病気の状況: 神経病理

10

病変分布

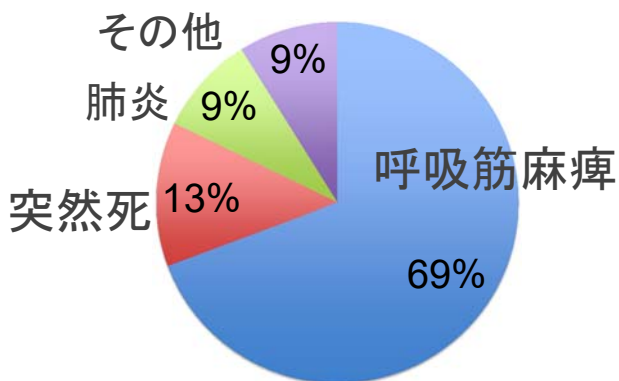


8



11

死因



9

臨床病理カンファレンス

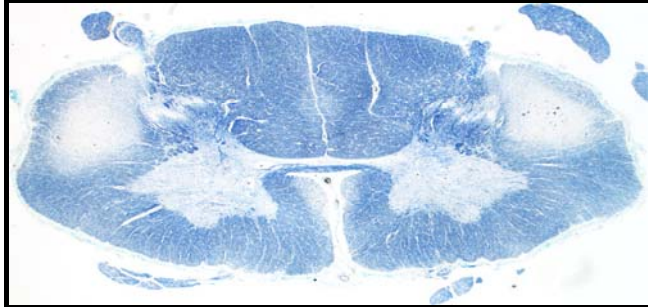
1. 臨床経過・検査所見を呈示
2. 臨床診断と病理検索事項確認
3. 病理所見を呈示
4. 臨床症状と病理所見の対応、死因を検討

フィードバック

臨床: 医療・介護

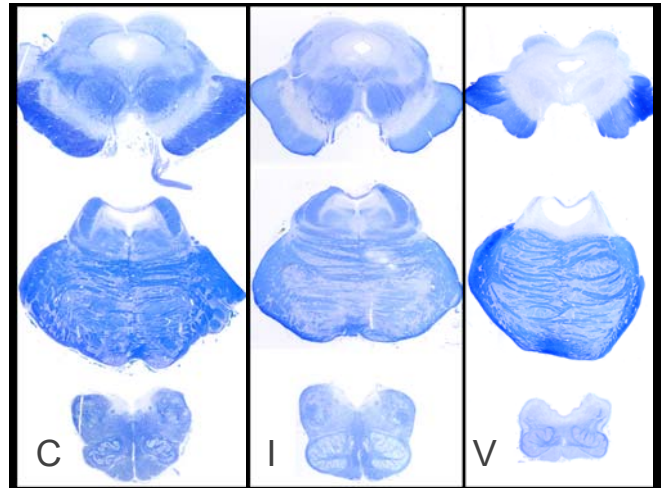
研究

12

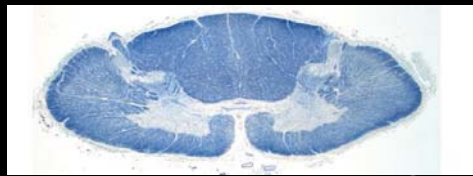


ALS 呼吸補助なし 罹病期間 42ヵ月

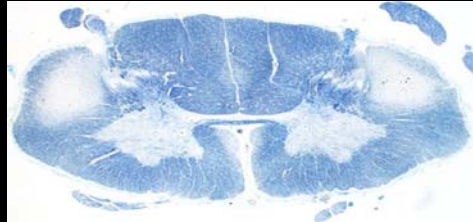
13



16



ALS TIV Stage I, 28年



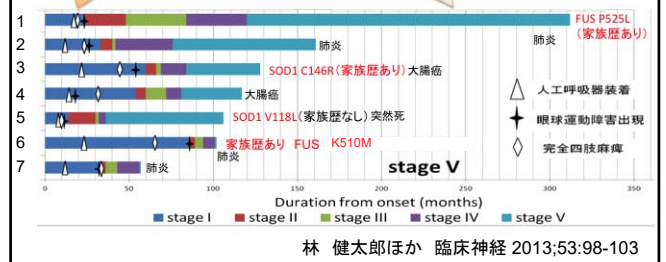
ALS 42ヵ月

14

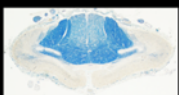
Stage V (Totally locked-in state)

人工呼吸器装着までの期間が短い

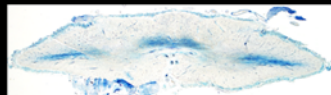
家族性ないし遺伝子変異例が多い



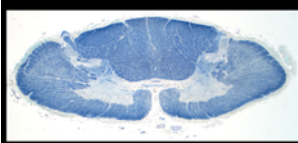
17



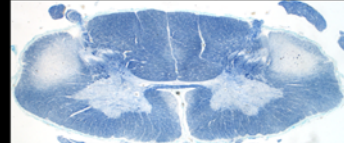
Stage V, 26年



Stage V, 11年



Stage I, 28年



42ヵ月

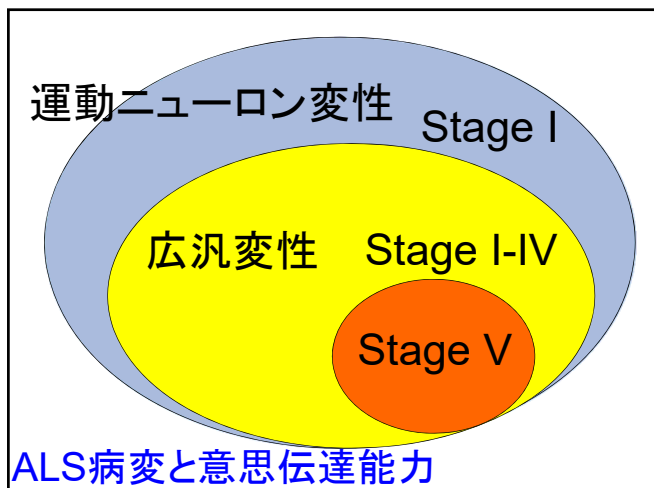
15

Stage Vの症例は広汎型

Stage	I	II	III	IV	V
運動系	軽度	中等度	高度	高度	高度
淡蒼球	軽度	中等度	高度	高度	高度
視床下核	軽度	中等度	高度	高度	高度
黒質	軽度	中等度	高度	高度	高度
小脳系	軽度	中等度	高度	高度	高度

病変: 軽度 (yellow), 中等度 (orange), 高度 (red)

18



19

謝辞

東京都立神経病院
小森隆司検査科部長
磯崎英治副院長
中野今治院長

20

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

林健太郎¹⁾、望月葉子²⁾ 8)、竹内亮子³⁾ 4)、小森隆司²⁾、高橋均⁴⁾、柿田明美⁴⁾、渡部和彦⁵⁾、関絵里香⁶⁾

新井信隆⁶⁾、小柳清光⁷⁾、清水俊夫¹⁾、長尾雅裕¹⁾、磯崎英治¹⁾

1) 都立神経病院 脳神経内科、2) 検査科病理 3) 新潟大学脳研究所 神経内科、4) 新潟大学脳研究所 病理学分野

5) 東京都医学総合研究所 運動システム研究分野、6) 神経病理解析室 7) 信州大学医学部 神経難病学、8) 都立北療育医療センター 神経内科

要旨

意思伝達能力 stage VとなったALS例の大脳病変について 免疫組織学的に検討した。

- ◆ Stage VとなったALS例は大脳萎縮の程度に差異があり、蓄積蛋白の量では萎縮の程度は分類できない。しかし蓄積蛋白ごとに病変分布に特徴がある。
- ◆ Nishihira らの提唱したType 1例⁸⁾もstage Vとなりうる。大脳病変はtype 2がより広汎高度。

全11例を脳重 1000 g未満 (A群)、1000 g以上 (B群)に分けて検討。

➡ A群は大脳病変が広汎高度。A群で海馬歯状回にNCIのある症例が多く、B群は少ない傾向がみられた。

蓄積蛋白ごとの特徴

- TDP-43 Type 1例もstage Vとなるが、大脳病変はtype 2例でより広汎高度。
- FUS 海馬歯状回のNCIは大脳病変と関連がない可能性。
- SOD1 大脳病変は軽度。

目的

意思伝達能力stage V¹⁾例の大脳を免疫組織学的に検討し、その共通性と多様性について明らかにする。

方法

全11例 男 6例、女 5例)

都立神経病院、新潟大学脳研究所のALS例の臨床記録から、経過中に酸素欠乏、顕著な血圧低下がなかったstage Vの症例を抽出した。

脳重 1000 g未満 A群
1000 g以上 B群
の2群に分けて臨床経過、病変分布、および免疫組織学的にNCI (Neuronal cytoplasmic inclusion)の分布と程度について観察解析した。

Clinical and pathological characteristics

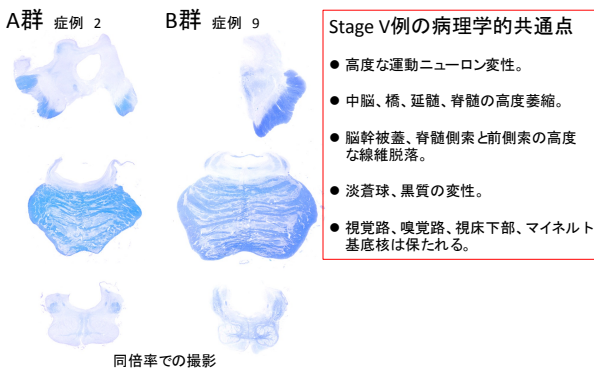
Patient/Reference	Sex	Brain weight (g)	Protein	Disease duration (m)	TPPV (m)	Complete tetraplegia (m)	Ophthalmoplegia (m)	Stage V (m)	Pathological characteristics																
									Dentate granule cells	White matter atrophy	Frontal cortex	Temporal cortex	Subiculum	Occipital cortex	Substantia nigra	Globus pallidus	Subthalamic nucleus	Striatum	Dentate nucleus	Inferior olivary nucleus	Pontine nucleus				
A群	1 ⁷⁾	F	715	FUS	312	18	18	120	-	++	-	++	++	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2 ³⁾	F	783	TDP-43	161	12	25	14	76	+	+++	-	++	++	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	3 ⁵⁾	F	610	TDP-43	104	12	34	33	37	+	++	-	++	++	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	4	F	930	TDP-43	120	56	120	120	120	+	+++	-	++	++	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
B群	5 ³⁾	M	1233	FUS	102	24	66	86	102	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	6	M	1260	SOD1	29	5	6	19	28	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	7 ⁴⁾	M	1170	SOD1	128	21	45	52	84	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	8 ³⁾	F	1019	SOD1	106	8	9	11	36	-	++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	9 ²⁾	M	1050	TDP-43	117	15	31	18	81	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	10 ²⁾	M	1190	TDP-43	57	12	33	33	56	-	++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	11	M	1395	TDP-43	78	5	?	11	29	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

※ TPPV: tracheostomy positive pressure ventilation F: female M: male m: month

- A群、B群ともに経過中明らかな認知症はみられなかった。
- A群、B群の臨床像に明かな差はなかった。

- A群では歯状回顆粒細胞にNCIを持つ症例の割合が多く、大脳病変も広汎高度
- 後頭葉は変性が軽度であるがNCIは出現している
- 大脳病変はNCIの分布と量が病変を反映している

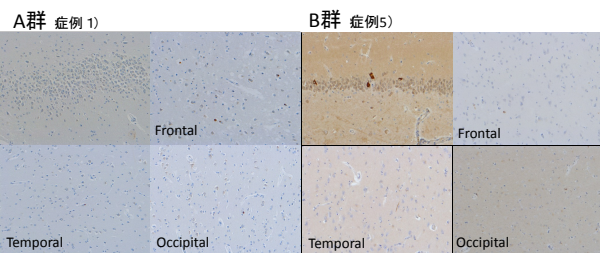
全例で脳幹の所見は共通



Stage V例の病理学的共通点

- 高度な運動ニューロン変性。
- 中脳、橋、延髄、脊髄の高度萎縮。
- 脳幹被蓋、脊髄側索と前側索の高度な線維脱落。
- 淡蒼球、黒質の変性。
- 視覚路、嗅覚路、視床下部、マイネルト基底核は保たれる。

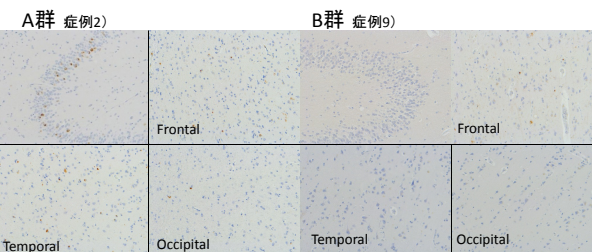
FUS 海馬歯状回にNCIがない症例で、病変が広汎高度



- A群例 (症例1)は海馬歯状回にNCIの見られない例だが前頭葉、側頭葉、にNCIがみられる。
- B群例(症例5)は海馬歯状回にNCIのある症例だが、前頭葉、側頭葉にはNCIがみられない。しかし後頭葉にNCIがみられる。

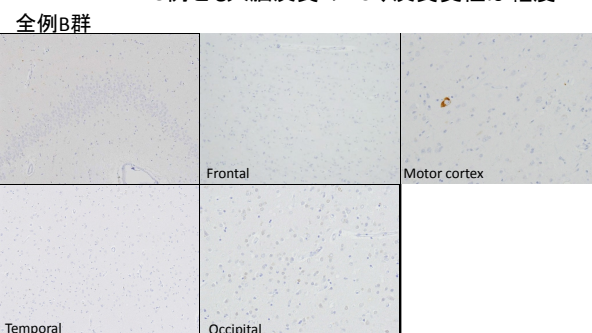
➡ TDP-43とは逆の傾向を示している。

TDP-43 Type 2の症例で病変が広汎高度の傾向



- A群は全例歯状回顆粒細胞にNCIのある症例 (type 2)。
- 海馬、側頭葉にNCIが多数。
- 前頭葉にも中等量、後頭葉にも少数ながら出現する。
- 白質病変も中等度～高度。

SOD1 3例とも大脳皮質のNCI、皮質変性は軽度



- 運動野にNCIが少数出現するが、海馬歯状回を含めその他の部位には、ほぼ見られない。

結果 考察

- ◆ A群の大脳病変は広汎高度であり、B群では軽度であった。一方脳幹、延髄、脊髄病変は共通していた。

➡ Stage Vに至る主な病理学的背景は大脳でなく脳幹脊髄にある。

- ◆ 大脳病変の高度な例、軽度な例があり、SOD1は全例軽度、FUS、TDP-43ではNCIの分布、程度が病変を反映していた。

- ◆ TDP-43陽性例ではtype 2は大脳においても病変分布が広汎高度で、NCIも多数出現していた。

➡ 一方、歯状回顆粒細胞にNCIのない症例 (type 1)でも病変分布は運動ニューロン系をこえて広汎となり、stage Vまで進行する。しかしtype 2と比べると大脳病変は限局する傾向がある。

- ◆ FUS変異例では大脳萎縮と歯状回顆粒細胞のNCIに関連がない可能性がある。

- ◆ SOD1変異例は大脳萎縮が軽度にとどまる可能性がある。

結語

- ◆ Stage Vに至ったALS例の大脳萎縮は軽度の例と高度の例がある。蓄積蛋白の量では萎縮の程度は分類できない。しかし蓄積蛋白ごとに病変分布に特徴がある。

- TDP-43 Type 1例もstage Vとなるが、大脳病変はtype 2例でより広汎高度。
- FUS 海馬歯状回のNCIは大脳病変と関連がない可能性。
- SOD1 大脳病変は軽度。

- ◆ Type 1例も病変は運動ニューロン系を超えて広汎型となりstage Vとなりうる。しかしtype 2よりも大脳病変の分布は限局している傾向がみられた。

参考文献

- 1) 林健太郎、望月葉子、中山優希ら 臨床神経 2013; 53: 98-103.
- 2) Hayashi H, Kato S. J Neuro Sci 1989;93:19-35.
- 3) Shimizu T, Kawata A, Kato S, et al. Neurology 2000;54:1534-1537.
- 4) 林健太郎、小出玲爾、本間琢ら. Neuropathology 2011;31(Suppl):93.
- 5) Mochizuki Y, Kawata A, Maruyama H, et al. Neuropathology 2014;34:504-509.
- 6) Nishihira Y, Tan C-F, Toyoshima Y, et al. Neuropathology 2009;29:689-696.
- 7) Mochizuki Y, Isozaki E, Takao M, et al. J Neuro Sci 2012;323:85-92.
- 8) Nishihira Y, Tan C-F, Onodera O, et al. Acta Neuropathol 2008;116:169-182.

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

SATテクノロジー・ショーケース2016

■ はじめに

産総研では「ブレインマシン インターフェース (BMI/BCI)」の技術を用いて、発音・発話や書字などのコミュニケーションが困難な重度運動機能障がい者の意思伝達支援として、脳波による意思伝達装置「ニューロコミュニケーター」(以下NCと略)の実用化開発を行っている。この技術では、ユーザーは、モニタに表示された絵カードの選択肢のうち、自分の選びたい選択肢に注意を向けた際の事象関連電位を解読することでメッセージを作る。ところで本システムのオリジナル版(場所配置方式)では、8種類のメッセージの選択肢をモニタ上に並べて表示するため、ユーザーは選択する絵カード毎に視線を移動する必要がある。しかし、動眼が困難な患者の場合、本方式は適用が困難である。

そこで我々は、近年、そのような患者の利用を想定して、モニタの中央に1種類ずつ経時的に選択肢を提示する新しい方式(紙芝居方式)を導入した。本方式では、ユーザーの視線上に、選択肢(介護についての8種類のメッセージとともにそのイメージイラストを背景に使用)が表示されるようモニタを設置することで動眼が困難な患者でも使用することができる。ただし、選択肢のある場所を記憶すれば良い場所配置方式と比べ、紙芝居方式では絵カードごとにその内容を識別する必要があり、認知的な負荷が大きくなる。そこで、本研究では、認知的負荷の高い紙芝居方式でも集中力やモチベーションが持続するように、選択肢である介護メッセージの背景画像をユーザーの好みの絵柄に変更するというアイデアを試作開発に取り入れた。この視覚刺激提示手法は、ユーザー(及びその脳)の関心度が高い絵柄を用いることで、事象関連電位の強さや解読精度の高さはそのまま(もしくは増強された状態で)で、ユーザーがより装置の利用に積極的になれるという仮説に基づいている。今後の高度化開発に本格導入するにあたり、性能とユーザービリティについて評価可能なプラットフォームの開発と、実証実験が必要である。

■ 研究開発内容

本システムは、ヘッドギア、パソコン、モニタの3点から構成されている。モニタには、「寝返り」、「吸引」、「歯磨き」など、療養生活に関連した8種類のメッセージの絵カードが経時的に提示される。本研究では、8種類のうち、1種類をターゲット刺激(課題実施直前にモニタ画面を通じて被験者に提示)、それ以外の7枚をノンターゲット刺激とし

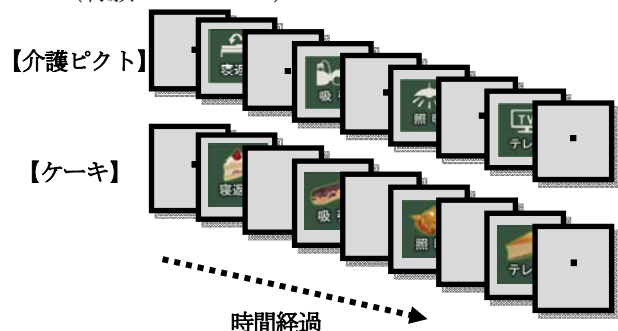
て設定し、ユーザーは、脳波計搭載のヘッドギアをかぶり、ターゲット刺激の提示回数を頭の中でカウントする作業を行うように指示された。各絵カードの1回当たりの提示時間は250ミリ秒間とし、375ミリ秒のブランク後別の絵カードを提示した。絵カードは、メッセージとともに、各メッセージを連想させる「介護ピクト」以外に、「車」、「ケーキ」といったメッセージとは直接関連のない絵柄を合わせた2種の絵カードセットを刺激種とした。

健常者2名を対象とした予備実験の結果、紙芝居方式による刺激提示によっても、従来の場所配置方式(健常者23名で96%)以上の解読精度であった。また、メッセージに付記した絵柄の影響は、介護に関連したものとそれ以外のものでは、解読精度に差異が認められなかった。また、事象関連電位は、「介護ピクト」以外の、被験者の関心の高い絵柄でターゲットとノンターゲットとの差異が明瞭の場合もあり、絵柄によって集中力・注意力の維持向上ができる可能性が考えられた。

このように、脳波BMI技術において、メッセージを伝達する際には、必ずしもそのメッセージに関連のある絵柄を使用するのではなく、ユーザーの興味や関心によってカスタマイズし、より快適に楽しくメッセージを伝達できる可能性が示された。今後は、患者を対象とした臨床実験を重ね、多様な対象者とニーズに応じた意思伝達装置の実用化開発をすすめていきたいと考えている。

■ 取得もしくは出願中の知財

- ・取得特許「意思伝達支援装置及び方法」(特許番号5472746)
- ・取得特許「意思伝達支援装置及び方法」(特許番号5544620)
- ・特許出願「序列化装置、序列化方法及びプログラム」(特願2012-040913)



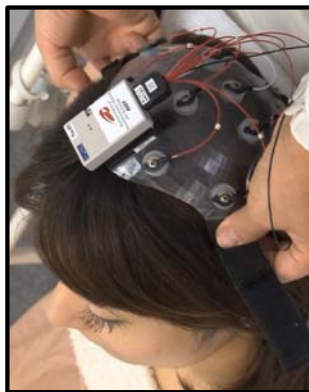
代表発表者 **中村 美子(なかむら よしこ)**
 所属 **国立研究開発法人 産業技術総合研究所
 人間情報研究部門 ニューロテクノロジー研究グループ**
 問合せ先 **〒305-8568 茨城県つくば市梅園 1-1-1 中央第2
 TEL: 029-860-5143 FAX: 029-862-6524
 E-mail : yoshiko.nakamura@aist.go.jp**

■キーワード: (1)脳波
 (2) Brain-Machine Interface(BMI)
 (3)意思伝達装置
 ■共同発表者 **長谷川 良平(はせがわ りょうへい)**

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の効果について～



1) 背景と目的

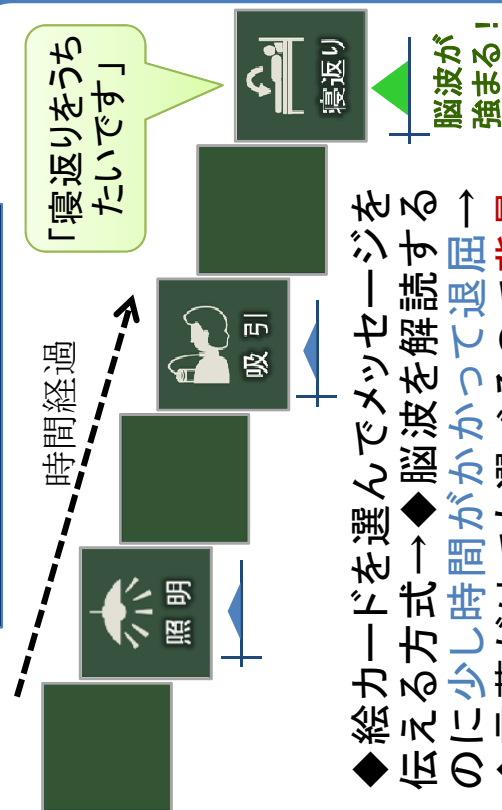


◆話したり、書いたり
することができない
難病患者さん達の気
持ちは伝える装置を
作りたい!



脳波による意思伝達装置
ニューロコミュニケーション®
ベスト産業実用化賞@SAT 2013

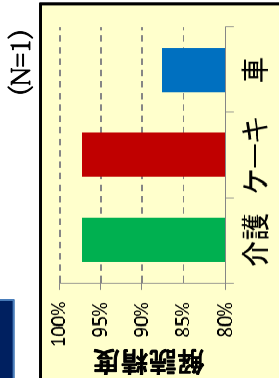
2) 開発の内容



◆絵カードを選んでメッセージを伝える方式 → ◆脳波を解読するのに少し時間がかかって退屈 → ◆言葉だけでも選べるので背景画像は好きなものに変更してみた。

3) 予備実験結果

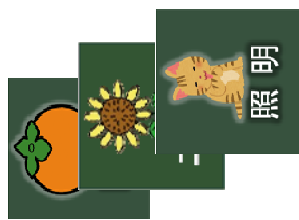
背景を「関心のある画像」に変更した例



◆関心度が高い絵柄を背景にすれば、**解読精度は高いままで楽しさが増す**ことを少数の健常者で確認。

	見分け易さ	楽しさ	解読精度
◆オリジナル(介護)	◎	△	○
◆関心有り(ケーキ)	△	◎	○
◆関心無し(車)	△	△	△

4) 今後の方針



◆多様な背景データベースを準備し、どんなユーザーでも楽しく使って解読精度も良い背景を選べるようにする(健常者実験)。
◆試作した刺激提示手法やデータベースの効果を、患者さん対象の実験で検証する。

脳波 BMI 技術を用いた認知機能評価/訓練システムの開発

Development of EEG-based Brain-Machine Interface (BMI) Techniques for Cognitive Function Evaluation/Training System

中村美子^{*1}, 長谷川良平^{*1}
Yoshiko NAKAMURA^{*1}, Ryohei P. HASEGAWA^{*1}

^{*1}National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST), 1-1-1 Umezono, Tsukuba

1. はじめに

発表者らの研究グループでは「ブレイン-マシン インターフェイス (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」の開発を行っている (2010年、試作開発の成功をプレス発表。以下NCと略)。この装置は、ユーザーの認知過程、特に選択的注意を反映する事象関連電位に着目した脳内意思解読によって、パソコン画面上に並べられた複数の絵カード (それぞれメッセージを含有) のうちから1つを選ぶことができるシステムである⁽¹⁾。現在、本システムの実用化をめざした高度化開発を行っているが、臨床現場における実証実験の際、運動機能に選択的な障害を持つとされる進行性神経難病の患者であったとしても、高齢化や長期の寝たきり生活等の影響によって、認知機能の低下を思わせる事例が少なからずあった。そこで本研究では、ニューロコミュニケーターの適合性の評価基準の候補の一つとして、残存運動機能を十分使えない重度患者をも対象とした、脳波による認知機能測定システムの試作開発を行った。

2. 研究開発内容

2.1 脳波 BMI 技術を用いた認知機能評価システムの概要

このシステムは、認知課題遂行中の脳波解読精度に着目した認知機能評価システムである。装置はNC同様、脳波計測用ヘッドギア、実験制御およびデータ解析用ノートPC、そして被験者用サブモニタから構成される (図1左下)。本システムでは、メッセージを並べて表示するオリジナル版とは異なり、8種類の絵カード (例えばESPカードのような単純図形) をモニタ上に1種類ずつ経時的に提示する (図1上)。各絵カードの1回当たりの提示時間は250ミリ秒間とし、250ミリ秒もしくは375ミリ秒のブランク後、別の絵カードを提示する。8種類の絵カードのうち、1種類は「ターゲット」 (課題実施直前にサブモニタ画面を通じて被験者に提示)、それ以外の7種類を「ノンターゲット」として設定する。8種類の刺激の提示順は擬似ランダムとし、一巡した段階を「1ブロック」とすると、9ブロック連続で刺激提示を繰り返す。その間、被験者はターゲット刺激の提示回数を頭の中でカウントする (場合によってはボタン反応も併用する)。上記を基本的な実験手続きとしつつ、オリジナルの絵カードを10×10のマスキング上に100区画に分割した区画のうち、何%かをランダムにシャッフルすることで刺激のあいまいさの程度をあげ、課題の難易度を調整できるようにもした。

認知機能の評価指標としては、脳波データに対するパターン識別によって、ターゲットの解読精度 (具体的には1回の実験セッションにおいて8ゲーム中何ゲームでターゲット

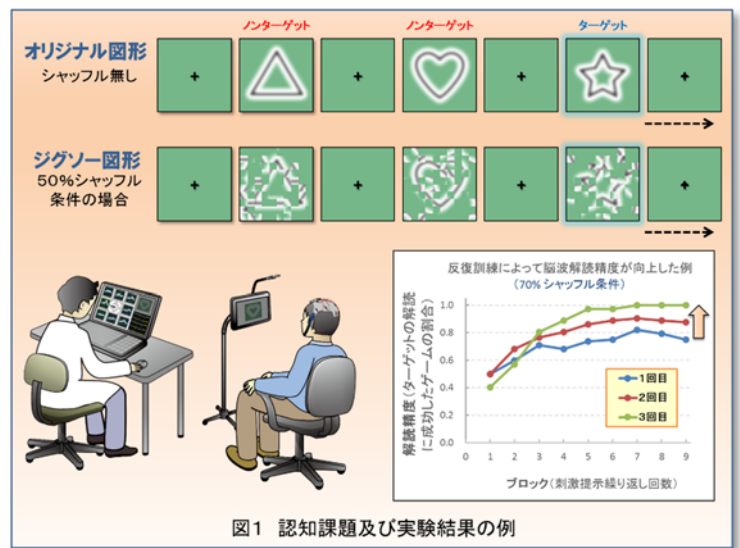


図1 認知課題及び実験結果の例

を解読できたか) について、最終結果に加えて途中過程 (ブロックごと) における推移も解析可能とした。

2.2 訓練スケジュールと予備実験の結果例

上記の評価方法において、各被験者の解読精度のベースラインを確認した後、日々の訓練によって解読精度が一定の基準 (例えば75%以上) になるまでシャッフル0%条件による実験を継続する。基準に達した場合にはシャッフル率を徐々に上げ (0%→40%、あるいは40%→70%等)、より高難度の認知課題を遂行できるように訓練を実施するという手順を用いることとした。図1右下に示した予備実験例では、実験を繰り返すごとに解読精度が上昇していることがわかる。

2.3 今後の展開

まずは複数名の健常者 (60歳未満の成人) を対象として本システムでの実験を行い、0%シャッフル条件でのベースラインの範囲を特定し、解読精度や訓練による効果を確認する。その後、運動機能障がい者や高齢者など認知機能低下のリスクのある方々に対して適用を進めていく。なお、視覚刺激に対しては例示した単純図形以外にも被験者の好みに合わせて用いることも検討中である。また、視覚刺激のみならず、聴覚等其他の感覚モダリティについても提示できるようにシステムを拡張中である。さらに、すでに開発が終わったボタン式の課題を日常的な訓練で用いた効果も検討中である。

3. 参考文献

(1) 長谷川良平:「脳波BMI技術を用いた実用的意思伝達システム」電子情報通信学会誌, Vol. 95, No. 9, pp. 834-839 (2012)

科学研究費助成事業（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研究**

平成 25～28 年度 研究成果報告書
（課題 25293449）

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
難病ケア看護プロジェクト

〒183-8526 東京都世田谷区上北沢 2-1-6
TEL 03-6834-2290 FAX 03-6834-2291

