

令和元年6月20日現在

機関番号：82609

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2016～2018

課題番号：16H05583

研究課題名（和文）完全閉じ込め症候群の克服を目指す集学的研究：意思伝達手段開発と看護ケア創生

研究課題名（英文）Challenging to conquer Totally Locked-in State in people with ALS Tracheostomy ventilation; Developing an innovate communication support device and nursing care

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

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,300,000円

研究成果の概要（和文）：完全閉じ込め症候群（TLS）での意思伝達維持を目標にブレインマシンインターフェース（BMI）の試用と適応評価を行った。1)ステージV（TLS）患者によるBMIの長期間活用を実証した。2) ALSにおける非運動症状（Non-motor Manifestations）を特定し、出現傾向を明らかにした。3) 正中神経刺激体性感覚誘発電位（SEP）のN20の振幅が大きい者ほど生命予後が悪く、進行速度に影響することを示した。4) ステージが進行する者は呼吸器装着時点で中脳被蓋部の萎縮をきたしていた。5) ステージごとの病理像を比較し、運動神経根局から広汎までの変性程度により意思伝達が規定されうるといえる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

完全閉じ込め症候群（TLS）の存在は、ALS療養が長期化したことで、顕在化されてきたもので、世界で最もALSにおける人工呼吸療法がおこなわれているわが国においてこそ成し遂げられる先駆的な研究課題である。今回、TLSに至る前からのBMI試用により、TLS後にも活用しうることが示したことは、希望につながる成果といえる。また、看護、生理学、画像、病理学による多面的な評価により、ステージ進行の予測因子を明らかにすることは、ケア方策において有用であるとともに、これまで知りえなかったALSの新たな病態解明に寄与する成果となり得る。

研究成果の概要（英文）：In this study, a brain-machine interface (BMI) trial was performed and its indications were assessed with the goal of maintaining communication in Total Locked-in State(TLS). 1) It was verified that stage V (TLS) patients used a BMI for over 27 months. 2) Non-motor manifestations were designated for ALS patients and the trends in their occurrence were revealed. 3) Patients with a larger N20 amplitude for median nerve somatosensory evoked potentials (SEP) had shorter survival, demonstrating that there is a correlation between increased excitability in the sensory cortex and the speed of progression. 4) Advanced stage patients exhibited atrophy of the midbrain tegmentum when started TIV. 5) Comparing the pathological image for each stage demonstrated that communication can be stipulated according to the extent of neurodegeneration other than motor neurons, from localized to widespread.

研究分野：難病看護学

キーワード：筋萎縮性側索硬化症 意思伝達支援 完全閉じ込め症候群 生体信号

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) は、運動神経が選択的に侵される疾患で、通常、呼吸障害により 2~4 年の経過で死亡する神経難病であるが、人工呼吸療法の発展・普及により生命予後が著しく延長した。ALS でのコミュニケーションは、わずかな残存随意筋を用いたセンサー類や比較的麻痺が軽い眼球運動を用いて行われる。ところが、外眼筋麻痺や自律神経障害も起こり、呼吸器装着者の 13% に、完全閉じ込め症候群 (Totally Locked-in State, TLS) すなわち患者の意思を全く忖度できない状況が生じることが知られてきた。TLS は人工呼吸器の使用により生命予後が延長したために生ずる病態であるといえ、ALS への人工呼吸器使用の頻度が高い我が国において先駆的な問題であるといえる。TLS では、意思を表現できないのみならず、外界のどのような刺激を感じ、理解しているかが周囲の者に不明である。従って TLS 患者との意思疎通を図るためには、TLS に至る前からの取り組みが重要である。また、すべての ALS 患者が TLS に至るわけではないことから、TLS に至る要因や予測因子が明らかになれば、ケア方策の立案にとって、有用な情報となりうる。

### 2. 研究の目的

本研究は、完全閉じ込め状態にある筋萎縮性側索硬化症者との意思疎通を図ることを目指し、

- (1) TLS に対する BMI (Brain Machine Interface) の適応と方法を確立する。
- (2) 看護上注意を要する症状 (合併症や非運動症状) に対する看護ケアを検討する。
- (3) TLS に至る要因や予測因子を検討し、病態の全体像に迫ることを目的とした。

### 3. 研究の方法

本研究は、BMI を用いた意思伝達とその看護ケア方法の開発とステージ進行要因の探索による病態解明をめざし、4 つの研究チームを組織し 3 年間の Pro/Retrospective 研究を実施した。

#### 【看護】

#### (1) 意思伝達に影響を及ぼす症状と看護ケア

A 病院在宅人工呼吸療法施行中の療養者について、臨床経過、意思伝達に影響を及ぼす全身症状に関する経年調査を継続し、気管切開人工呼吸 (Tracheostomy Invasive Ventilation, TIV) 前後の臨床症状とステージ進行との関係を検討した。

#### (2) 生体信号を用いた意思伝達装置の試用と看護ケア

市販化されている生体信号を用いた意思伝達装置の定期的な試用を継続し、正答率の推移、試用に対する介護者の思いの変遷から、TLS における状態把握方法を検討した。

#### 【脳科学 (技術)】

#### (1) 脳波 (SSVEP) 方式による意思伝達装置 (B-Assist) の実用化

国立障害者リハビリテーション研究所製の BMI 装置 (B-Assist) の在宅環境下での試用を継続し、有用性と研究者以外での操作の熟達度を評価した。

#### 【臨床神経】

#### (1) 生理学的評価

病初期の生理学的な変化が、生命予後や呼吸器装着後の意思伝達障害を予測する因子となるかどうかを検討するために、ALS 患者 (非 TIV) 145 例において正中神経刺激体性感覚誘発電位 (SEP) の N20 の振幅と生命予後との関連を調査した。

#### (2) 画像評価

ALS-TIV35 例について、意思伝達ステージ分類を行い、頭部 MRI 検査を行った。延髄上部を水平断および矢状断で計測、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、形態的特徴について検討した。

#### 【病理】

#### (1) ALS の連続剖検例の臨床病理学的解析

特に、看護対象者においては、臨床歴との詳細な照合を行った。また、ALS 全剖検例の臨床病理情報の入力を行い、病理学的多様性に関するデータベース作成を目指した。

### 4. 研究成果

4 つの研究チームのそれぞれの成果を統合し、以下の観点から考察を加えた。

#### (1) TLS 期における BMI (Brain Machine Interface) の適応と方法

生体信号を用いた意思伝達装置は、15 例を対象とし、試用を実施した。このうち、本研究期間に、ステージ V (TLS) であった対象 4 例についての臨床および試用の経過を表 1、図 1 に提示する。特に、A は「心語り」での単語発信に挑戦し、B は「B-assist」の長期試用に成功し、父の日のプレゼントを選択することが可能であった。

これらの対象への取り組みにより、以下のことが明らかとなった。ステージ V (TLS) に至る例は、進行が速い。意思伝達ステージ進行の契機は、全身状態の変調による。(意思伝達障害に起因し、異常の早期発見が困難であることも影響する。) 意思伝達維持のために、わずかな動きを利用した工夫に加え、ステージ V に至る前に生体信号装置の紹介をしていた。

ステージ V の状態における Yes-No の確認は、質問の仕方の工夫 (同一設問に対し、答えが逆になる質問をして一貫性の確認をする) や複数の装置の同時計測により、妥当性を確認す

ることにより行った。脳血流の装置は低体温により判定が難しくなり、脳波の装置は、基準電極の位置のずれにより正答率に影響するため、対象の状態把握と環境調整のケアが重要である。

表 1：対象の試用機器

	A	B	C	D
B-assist (脳波)				
心語り (脳血流)				
マクトス (生体電位)				
こころかさね (生体電位)				

試用機器は、対象や介護者の興味・関心、ニーズを総合的に勘案して決定した。

は紹介のみ、は、定期的な試用(練習)のみ、は、定期的な試用(Yes-Noの判断)に至ったものを指す。

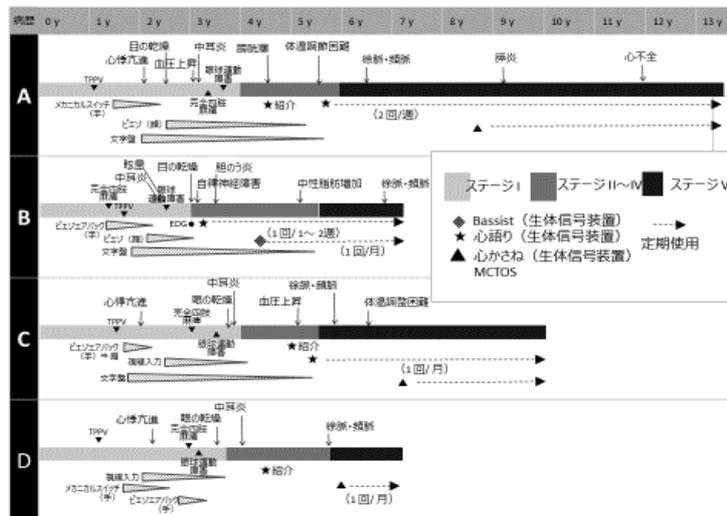


図 1：対象の経過と生体信号装置の変遷

(2) 意思伝達ステージ進行要因の探索

ステージ V (TLS) での意思伝達の可能性を追求するには、ステージ V に至る要因や予測因子の解明が極めて重要である。そこで、その因子を探索した。

正中神経刺激性感覚誘発電位 (SEP) による評価

N20 の振幅と生命予後との関連を調査したところ、N20 が大きい患者 (>8μV) ほど生命予後が悪いという結果が示された(図 2)。さらに subanalysis を行ったところ、下肢発症群で N20 の大きい症例ほど予後が不良であった。大脳感覚野の興奮性を示す範囲が広ければ広いほど進行速度が速いことが示唆された。

頭部 MRI による画像評価

中脳被蓋、延髄上部とも、コミュニケーション障害の重度化により萎縮することが認められた。まず、ステージ I のままで経過する患者では脳幹萎縮はしないのかどうかを検討した。ステージ V に至る患者とステージ I で推移した患者の経時的な中脳被蓋の変化を調べると、どちらのステージでも中脳萎縮が進行することがわかった。しかし、萎縮の速度に違いがあり、ステージ I のまま経過する患者の萎縮の速度は約 1.5 倍遅い(図 3)。

次に、ステージ V にいたった状態で BMI を使用したコミュニケーション確立のアプローチについて脳萎縮の進行から検討した。呼吸器が装着された時点では、ステージ I のまま経過する患者と将来ステージ V に移行する患者では中脳被蓋に萎縮の差がない(図 4)。

これらより、中脳萎縮により眼球運動障害が完成することから、TLS となることが推定される。加えて、中脳萎縮で最も顕著な部位は中脳水道 (PAG) であった。PAG は情緒、自律神経系と運動系を結び付ける Greater limbic system と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た。中脳萎縮は ALS ステージ V に特徴的な所見であろう。

病理学的評価

ステージ V (TLS) に至った例の病理学的解析により、ステージ V では、淡蒼球-黒質-視床下核、脳幹網様体、小脳に共通病変を見出した。

また、長期生存例が蓄積するにつれて、以前には認められなかった耐糖能障害や胸膜の器質化などの合併症がみられるようになり、原病の多様性ととも合併症の多様性も示唆された。特に、肺実質の線維化や肺動脈壁の肥厚などの所見は軽い半面、胸膜の高度の癒着や著しい線維化を伴う慢性膿胸などの胸膜病変を長期人工呼吸器患者剖検例 5 例のうち 2 例に認めた

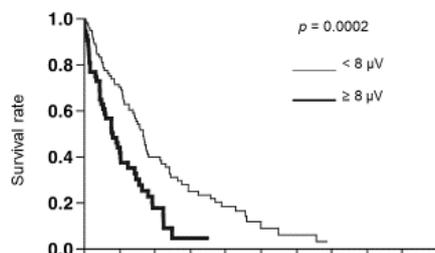


図 2：N20>8μV による生存曲線

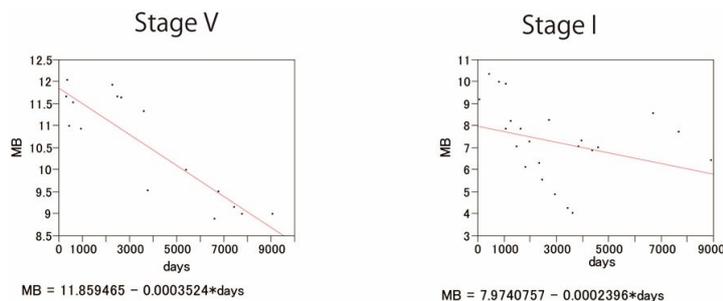


図 3：ステージ V と I 別の中脳萎縮速度

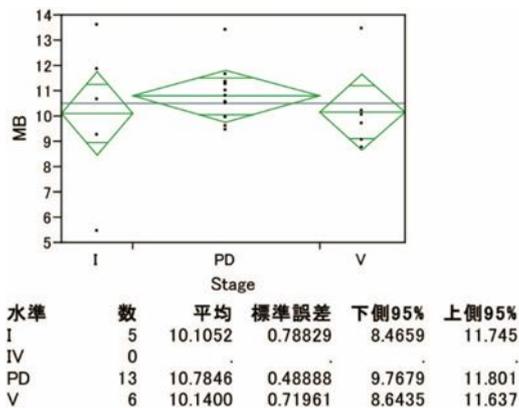


図 4：ステージ V と I 別、パーキンソン (PD) との比較

ことから、臨床経過上で課題となる終末期における気道内圧の上昇は胸膜の高度な癒着による拘束性の障害である可能性が示唆された。

以上より、ステージの進行要因には、運動神経を超えた神経変性の拡がりや長期人工呼吸療法における合併症の多様性が指摘できる。なぜ、中脳をはじめとする領域が変性するのか、また既報告で指摘した Non-Motor Manifestations (非運動症状) と神経変性の関連を検討することにより、明らかとなることが期待され、引き続き分野横断型の本研究を推進していきたい。

## 5 . 主な発表論文等

[ 雑誌論文 ] ( 計 29 件、 主要な 14 件を抜粋 )

1. Okahara Y, Takano K, Nagao M, Kondo K, Iwadate Y, Birbaumer N, Kansaku K. Long-term use of a neural prosthesis in progressive paralysis. *Scientific Reports*, 8, 2018, 査読あり, 10.1038/s41598-018-35211-y
2. Nakayama Y, Shimizu T, Matsuda C, Mochizuki Y, Hayashi K, Nagao M, Kawata A, Isozaki E. Non-Motor Manifestations in ALS Patients with Tracheostomy and invasive ventilation. *Muscle and Nerve*, 57(5), 2018, 査読あり, 735-741, 10.1002/mus.26004
3. Shimizu T, Bokuda K, Kimura H, Kamiyama T, Nakayama Y, Kawata A, Isozaki E, and Ugawa Y. Sensory cortex hyperexcitability predicts short survival in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*, 2018, 査読あり, 10.1212/WNL.0000000000005424
4. Utsumi K, Takano K, Okahara Y, Komori T, Onodera O, Kansaku K. Operation of a P300-based brain-computer interface in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Scientific Reports*, 8, 2018, 査読あり, 1753-1753, 10.1038/s41598-018-20125-6
5. 中山優季, 特集 TLS(完全閉じ込め)にさせない挑戦 Totally Locked-in State の現状と概況. 難病と在宅ケア, 23, 5-9 2017, 査読なし
6. Onishi A, Takano K, Kawase T, Ora H, Kansaku K. Affective stimuli for an auditory P300 brain-computer interface. *Frontiers in Neuroscience*, 11, 2017, 査読あり, 10.3389/fnins.2017.00522
7. Okahara Y, Takano K, Komori T, Nagao M, Iwadate Y, Kansaku K. Operation of a P300-based brain-computer interface by patients with spinocerebellar ataxia. *Clinical Neurophysiology Practice*, 2, 2017, 査読あり, 147-153, 10.1016/j.cnp.2017.06.004
8. Shimizu T, Ishikawa-Takata K, Sakata A, Nagaoka U, Ichihara N, Ishida C, Nakayama Y, Komori T, Nishizawa M. The measurement and estimation of total energy expenditure in Japanese patients with ALS: A doubly labelled water method study. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*, 18, 2017, 査読あり, 37-45, 10.1080/21678421.2016.1245756
9. Warabi Y, Hayashi K, Nagao M, Shimizu T. Marked widespread atrophy of the cerebral cortex and brainstem in sporadic amyotrophic lateral sclerosis in a totally locked-in state. *BMJ Case Reports*, 2, 2017, 査読あり, 147-153, 10.1136/bcr-2016-218952
10. Matsuda C, Shimizu T, Nakayama Y, Haraguchi M, Hakuta C, Itagaki Y, Ogura A, Murata K, Taira M, Numayama, Kinoshita M. Macroglossia in advanced amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle & Nerve*, 54, 2016, 査読あり, 386-390, 10.1002/mus.25058
11. Bokuda K, Shimizu T, Imamura K, Kawata A, Watabe K, Hayashi M, Nakayama Y, Isozaki E, Nakano I. Predictive factors for prognosis following unsedated percutaneous endoscopic gastrostomy in ALS patients. *Muscle & Nerve*, 54, 2016, 査読あり, 277-283, 10.1002/mus.25051
12. Hayashi K, Mochizuki Y, Koide R, Kawata A, Homma T, Shimizu T, Komori T, Isozaki E. A Japanese familial ALS patient with autonomic failure and a p.Cys146Arg mutation in the gene for SOD1 (SOD1). *Neuropathology*, 36, 2016, 査読あり, 551-555, 10.1111/neup.12303
13. Hayashi K, Mochizuki Y, Takeuchi R, Shimizu T, Nagao M, Watabe K, Arai N, Oyanagi K, Onodera O, Hayashi M, Takahashi H, Kakita A, Isozaki E. Clinicopathological characteristics of patients with amyotrophic lateral sclerosis resulting in a totally locked-in state (communication Stage V). *Acta Neuropathologica Communications*, 4, 2016, 査読あり, 107, 10.1186/s40478-016-0379-3
14. 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*, 363, 2016, 245-8, 10.1016/j.jns.2016.02.068

[ 学会発表 ] ( 計 45 件、 主要な 22 件を抜粋 )

1. Nakayama Y, Cazolli PA, Matsuda C, ( 4 名略 ) Comparing Outcomes of Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) Using Tracheostomy Invasive Ventilation (TIV) in

Tokyo, Japan and Ohio, USA. 29 th International Symposium on ALS/MND, 2018

2. Bokuda K, Shimizu T, Morishima R, Kimura H, Kamiyama T, Nakayama Y, Isozaki E. Differences in size of EMG-detected fasciculation potentials between muscles with and without US-detected fasciculations in ALS. 29 th International Symposium on ALS/MND, 2018
3. 清水俊夫, 木田耕太, 森島亮, 上山勉, 木村英紀, 中山優季, 川田明広, 磯崎英治, 宇川義一. 筋萎縮性側索硬化症における体性感覚誘発電位と生命予後の関連: 発症部位による検討. 第 48 回日本臨床神経生理学会学術大会, 2018
4. 中山優季. ALS において侵襲的呼吸補助開始までの体重減少率は進行予測因子となりうるか? 第 59 回日本神経学会学術大会, 2018
5. 清水俊夫, 木田耕太, 中山優季, 松田千春, 原口道子, 川田明広, 磯崎英治. 筋萎縮性側索硬化症患者の診断後の体重減少は, 生命予後を予測するか? 第 59 回日本神経学会学術大会, 2018
6. Takano K, Morita-Hayashi N, Kansaku K. Utility of peripheral visual field in the SSVEP-based brain-computer interface. The 48th Annual Meeting of the Society for Neuroscience.2018
7. 神作憲司. 医療福祉分野における脳情報の利用. 第 13 回 CHIBA NEURORESEARCH MEETING (招待講演), 2018
8. Nakayama Y. Adverse Clinical Signs and Outcomes in Long-term Home Mechanical Ventilation Users with Amyotrophic Lateral Sclerosis. 17th TMIMS International Symposium: International Home Mechanical Ventilation Conference (招待講演)(国際学会), 2017
9. Shimizu T. Nutritional management of ALS patients with non-invasive and tracheostomy-invasive ventilation. 17th TMIMS International Symposium: International Home Mechanical Ventilation Conference (招待講演)(国際学会), 2017
10. 神作憲司. ブレイン - マシン・インタフェースによるコミュニケーションと運動の補助, 第 109 回 ロボット工学セミナー・臨床応用から理解するリハビリテーション・ロボティクス(招待講演), 2017
11. Utsumi K, Okahara Y, Takano K, Komori T, Onodera O, Kansaku K. P300-based brain-machine interface applied to patients with Duchenne muscular dystrophy. Real-time functional imaging and neurofeedback conference 2017 (国際学会), 2017
12. 清水俊夫. 筋萎縮性側索硬化症における体性感覚誘発電位皮質成分の増高は生命予後の予測因子である. 第 47 回日本臨床神経生理学会学術大会, 2017
13. Okahara Y, Takano K, Odaka K, Uchino Y, Odaki M, Iwadata Y, Kansaku K. An SSVEP-based brain-computer interface applied to patients with persistent vegetative state. The 47th Annual Meeting of the Society for Neuroscience (国際学会), 2017
14. 中山優季, 清水俊夫, 松田千春, 原口道子, 川田明広. 侵襲的人工呼吸器装着下の筋萎縮性側索硬化症患者における体重の推移. 第 35 回日本神経治療学会, 2017
15. Shimizu T, Bokuda K, Kimura H, Nakayama Y, Kawata A, Isozaki E, Ugawa Y. Sensory Cortical Excitability AND SURVIVAL PROGNOSIS IN PATIENTS WITH AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS. 第 58 回日本神経学会, XXIII World Congress of Neurology (国際学会), 2017
16. Nagao M, Hayashi K, Shimizu T, Isozaki E, Komori T, Nakayama Y. TOTALLY LOCKED-IN STATE IS ASSOCIATED WITH THE MIDBRAIN ATROPHY. 第 58 回日本神経学会, XXIII World Congress of Neurology (国際学会), 2017
17. Nakayama Y, Shimizu T, Matsuda C, Haraguchi M, Bokuda K, Hayashi K, Nagao M, Kawata A, Isozaki E. Non-motor symptoms during disease progression in ALS patients with tracheostomy and invasive ventilation. 第 58 回日本神経学会, XXIII World Congress of Neurology (国際学会), 2017
18. 高野弘二, 小松知章, 神作憲司. 非侵襲 BMI による環境制御装置の ALS 患者における実証評価. LIFE2017・オーガナイズドセッション「ブレインマシンインターフェースによる機能支援」, 2017
19. 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

20. 松田千春, 中山優季, 原口道子, 板垣ゆみ, 小倉朗子. 筋萎縮性側索硬化症人工呼吸療養者の意思伝達能力障害ステージと合併症との関連. 第 21 回日本難病看護学会, 2016
21. 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, 2016
22. 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, 2016

〔図書〕(計 8 件、主要な 2 件のみを抜粋)

1. 河原仁志, 中山優季編集(編著), 医学書院, 快をささえる 難病ケア スタートینگガイド, 2016, 総ページ数 236
2. 川村佐和子(監修), 中山優季編集(編著), 桐書房, 難病看護の基礎と実践, 改訂版.2016, 総ページ数 287

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)  
取得状況(計 0 件)

〔その他〕

難病ケア看護データベース <https://nambyocare.jp/>

## 6 . 研究組織

### (1) 研究分担者

研究分担者氏名：神作 憲司  
 ローマ字氏名：( KANSAKU, kenji )  
 所属研究機関名：獨協医科大学  
 部局名：医学部  
 職名：教授  
 研究者番号(8桁)：60399318  
 研究分担者氏名：清水 俊夫  
 ローマ字氏名：( SHIMIZU, toshio )  
 所属研究機関名：公益財団法人東京都医学総合研究所  
 部局名：運動・感覚システム研究分野  
 職名：研究員  
 研究者番号(8桁)：50466207  
 研究分担者氏名：長尾 雅裕  
 ローマ字氏名：( NAGAO, masahiro )  
 所属研究機関名：公益財団法人東京都医学総合研究所  
 部局名：運動・感覚システム研究分野  
 職名：研究員  
 研究者番号(8桁)：60466208  
 研究分担者氏名：小森 隆司  
 ローマ字氏名：( KOMORI, takashi )  
 所属研究機関名：公益財団法人東京都医学総合研究所  
 部局名：脳発達・神経再生研究分野  
 職名：研究員  
 研究者番号(8桁)：90205526

### (2) 研究協力者

研究協力者氏名：松田 千春  
 ローマ字氏名：( MATSUDA, chiharu )  
 研究協力者氏名：原口 道子  
 ローマ字氏名：( HARAGUCHI, michiko )  
 研究協力者氏名：林 健太郎  
 ローマ字氏名：( HAYASHI, kentaro )  
 研究協力者氏名：木田 耕太  
 ローマ字氏名：( BOKUDA, kota )  
 研究協力者氏名：高野 弘二  
 ローマ字氏名：( TAKANO, koji )