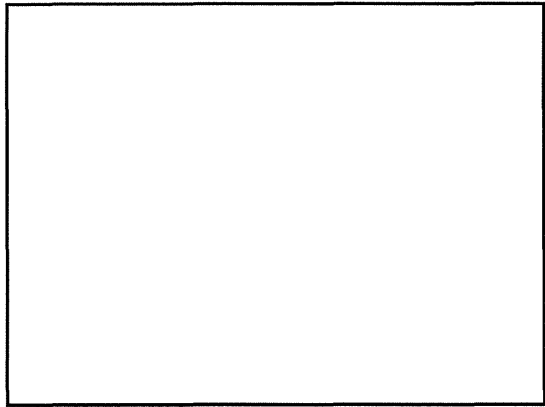


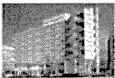
まとめ

- Advanced imaging を使って、PDに対する多くの研究がなされている
- 3T-MRIでの画像所見、特に早期診断に関与する変化を見つけていくのが今後の課題



損傷脳の可塑的变化の評価

大連会 森之宮病院
神経リハビリテーション研究部
服部憲明



20140904 大連大学神経内科放射線科セミナー

損傷脳の可塑的变化

- 成人の脳においても、脳卒中などによる損傷後に機能回復に伴い、遺伝子、分子レベルから形態学的レベルに至るまで、可塑的变化が起こることが明らかになってきた。
- 現在は、この可塑的な変化をいかに促進させることができるかが大きな研究テーマとなっている。
 - 十分な量のリハビリテーション
 - 新しい介入方法
 - Constraint induced therapy (CIT療法)
 - Neuro-modulation
 - 薬剤
 - 経刺激 (反復磁気刺激、電気刺激)
 - ニューロフィードバック

損傷脳の可塑的变化の評価

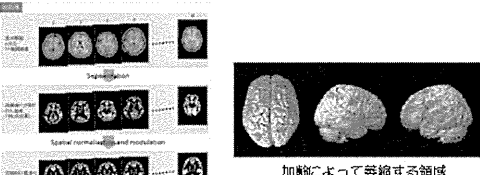
- 臨床研究での評価法
 - 生理学的
 - TMS
 - 神経画像的
 - MRI

MRIで可塑的な変化を捉える

- Modality
 - 形態学的変化
 - 高分解能T1強調画像
 - 拡散テンソル画像
 - 機能的MRI
 - fMRIスベクトロスコピー
 - Perfusion MRI?
- 脳の状態
 - 安静時
 - 課題施行時、刺激を受けている時
- 解析方法
 - ボクセル (3次元での画素) 毎の解析: mass-univariate test
 - ネットワーク解析

可塑的变化を捉える

1) Voxel-based morphometry

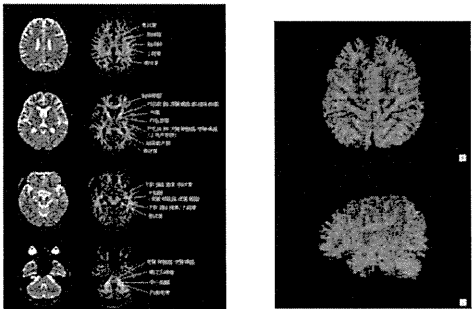


加齢によって萎縮する領域

- ✓ 粗大な病変があると、空間的な標準化が困難。
- ✓ 病変が軽微的に明らかに変化する場合には向いていない。

可塑的变化を捉える

2) 拡散テンソル画像



可塑的变化を捉える 3) 機能的MRI

- 課題に伴う脳活動の変化
 - ボクセル毎の解析: 通常のstatistical parametric mapping (SPM)
 - ネットワーク解析・連関 (connectivity) 解析
 - Effective connectivity: 因果関係あり
 - Dynamic causal modeling (DCM)
 - Psychophysiological interactions (PPI)
 - Structural equation modelling (SEM)
 - Granger causality
 - Graph theory
 - Functional connectivity: 領域 (ボクセル) 間の時系列データの単純な相関を元に解析
 - Seed-voxel correlations
 - Independent or principal component analyses
 - Graph theory
- 安静時の脳活動
 - ネットワーク解析・連関解析
 - Functional connectivityがメイン

脳卒中後の運動機能回復と脳賦活の変化

右脳梗死の脳梗塞 (Branch atheromatous disease)

麻痺手 (左手) の運動に伴う脳賦活

リハビリ前
手の運動領域
3/5

2か月の集中リハビリ

リハビリ前
手の運動領域
4/5

一般的に、機能回復の良好な例では、脳活動パターンは、回復の経路の中で、運動と対応例の一次運動野を中心とした「異常パターン」に近づいていく傾向があると考えられている。

24歳女性 右脳梗塞後遺症 左片麻痺

124日目

154日目

210日目

行進強化

MRI DTI (color map) Diffusion tractography (pyramidal tract)

入院時 (発症2ヶ月) 退院時 (発症6ヶ月)

SIAS-M 1 A (集団運動のみ) 握力 35kg 握力11kg

SIAS-M 3 (足指可能、中等以上のきこらなさ) 握力11kg

介入後の変化
両側脳野運動野の賦活
一次運動野の賦活領域は局所し、やや振側に広がる

1日目 赤
2日目 緑 : few005 of 10

Task-related effective connectivity

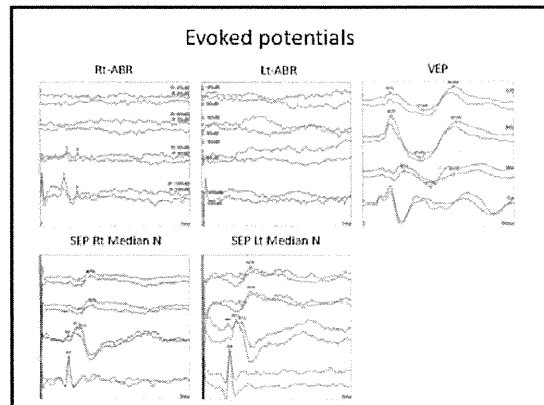
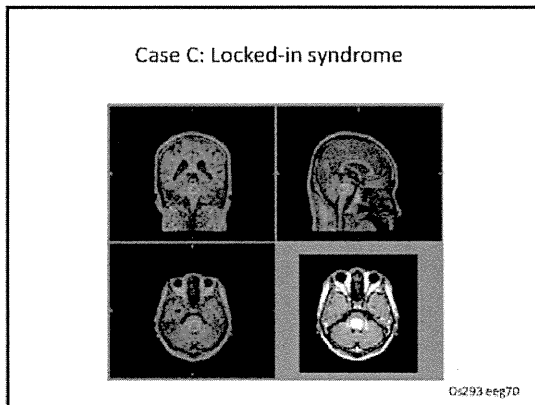
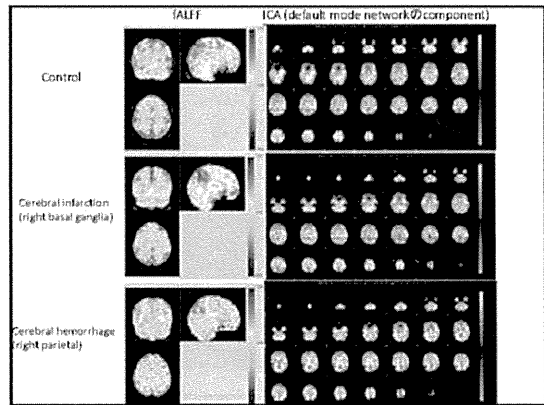
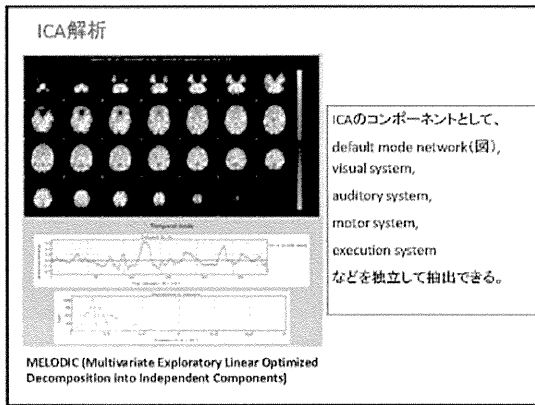
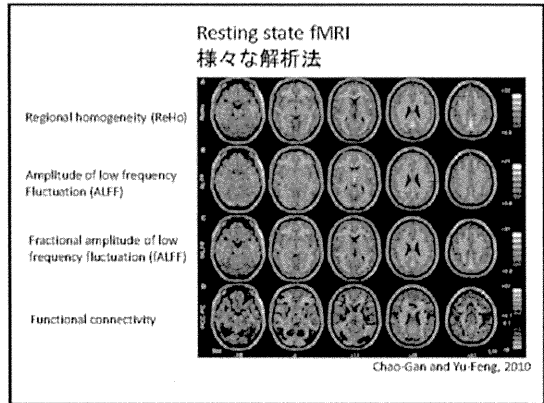
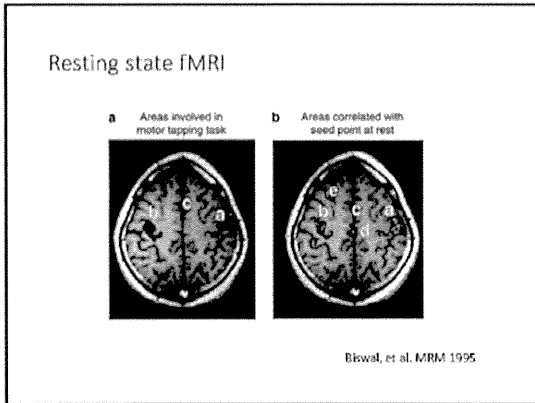
Dynamic Causal Modeling (DCM)

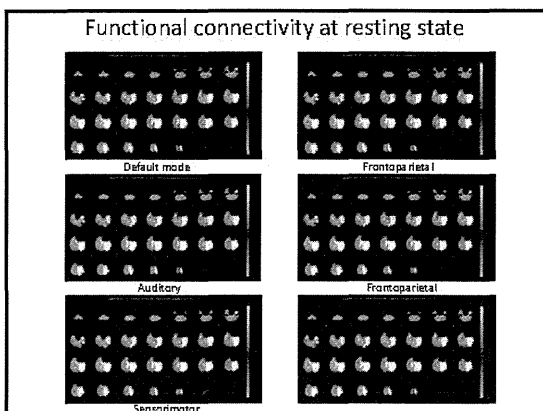
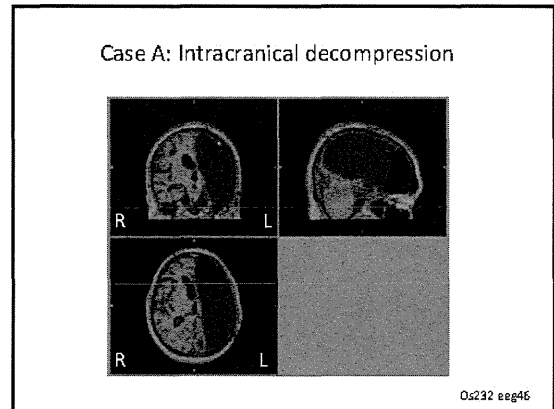
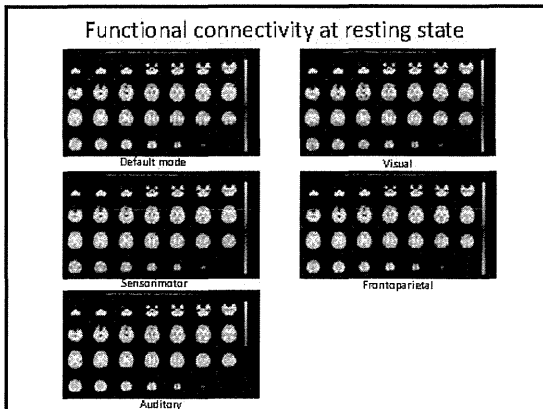
Effective connectivity: 因果関係あり
-> Functional connectivity: 単純な相関関係

Geisler and Risk 2011, Rehme and Geisler 2013

安静時自発脳活動研究の (リハへの) 臨床応用

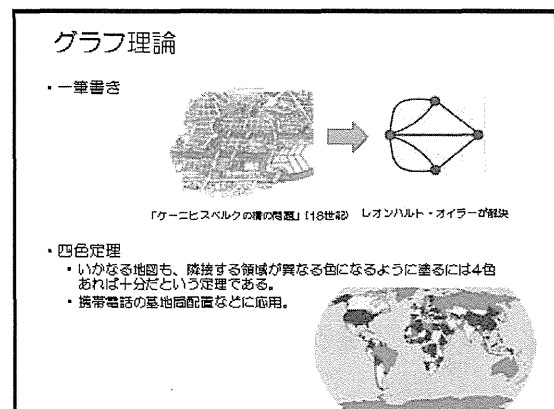
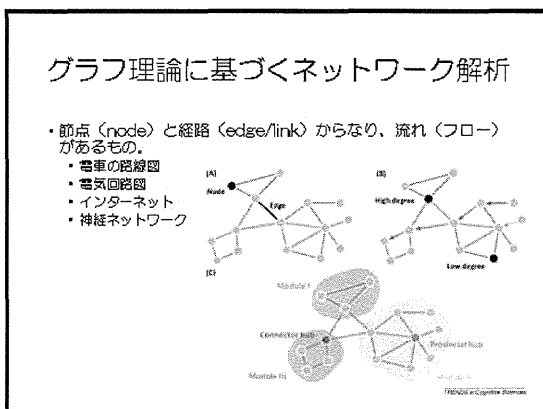
- 測定方法
 - 脳波、MEG
 - MRI (resting state fMRI) rsfMRI
 - fNIRS
 - 電気活動と機能画像の同時計測
- 安静時自発脳活動研究の目指すもの
 - 病態の評価
 - 診察、検査をしなくても障害を把握できるか?
 - 自発活動の揺らぎと症状の変動の関連 (特に高次脳機能)
 - タスクを与えるfMRIを施行しなくても、賦活パターンが予測できるか?
 - 機能回復の予測
 - 自然回復、リハビリ介入効果を予測できるか
 - 安静時の脳活動、connectivityを操作し、機能回復、症状改善を得られるか?





Structural and functional network

- Structural networks
 - 解剖学的な連結 (anatomical connectivity) であり、短時間 (秒〜分) では安定している。しかし、長期的には可変的な変化を来しうる。
 - Edgeは神経細胞の信号や伝達に關する実際の結合 (axonal or synaptic links) を反映している。
 - 手法：拡散テンソル画像、形態画像 (3次元、脳表)
- Functional networks
 - 時系列データから統計的に算出される。resting-state fMRIでは、linear (Pearson) cross-correlationsが一般的に用いられる。
 - 刺激や課題で大きく変化するだけでなく、安静時にもdynamicに変化する。
 - Edgeは解剖学的な連結を表しておらず、解釈には注意が必要。
 - 手法：機能的fMRI



グラフ理論の用語

shortest path
characteristic path length
global efficiency
closeness centrality

modules
modularity
modular structure
modularity

triangle
clustering coefficient
transitivity

hub nodes
betweenness centrality
other centralities

motif
anatomical motifs
functional motifs

degree
degree centrality
participation coefficient
degree distribution

スモールワールド現象

- ミルグラムの実験
 - カンザス州のウィチタに住むさまざまな境遇の被験者60人に手紙を送った。彼らはその手紙をマサチューセッツ州ケンブリッジの特定の住所に住む神学生の裏に転送するように依頼。隠微の実験の結果もあわせ、このようなつながりの輪に入る短い割合の人数は平均すると6であった（「六次の隔たり」(6 Degrees of Separation)）。
- エルデシュ数
 - 数学者ポール・エルデシュと他の数学者との共著関係
- ベーコン指数
 - 世界中の俳優が、映画での共演者、そのまた共演者を通してケビン・ベーコンと何人てつながるか。

スモールワールド ネットワーク

- コーネル大学の二人の心理学者ダンカン・ワッツとスティーブ・ストロガッツが1998年、ネットワーク理論からスモール・ワールド現象を説明(D. Watts, S. Strogatz, "Collective dynamics of small-world networks", Nature 393).

レギュラー スモールワールド ランダム

ランダム性の増加

現実世界の複雑ネットワークの特徴

- フリースケール性
 - 一部のノードが他のたくさんのノードとエッジで繋がっており、大きな次数を持っている（「ハブ」と呼ばれる）一方で、大多数のノードはごくわずかなノードとしか繋がっておらず、次数は小さい。
 - ノードが次数 k を持つ確率 $p(k)$ の確率分布が $p(k) \propto k^{-\gamma}$ のべき乗則になる。
 - 分布の裾野を特徴付ける平均的な尺度（スケール）といったものが存在しない。
- スモールワールド性
 - 任意の2つのノードが、中間にわずかな数のノードを介するだけで接続される。
 - グラフの「平均最短距離」 L がノード数 n の大きさに比べて小さい。距離（任意のノード v_i, v_j 間をつなぐエッジの最小本数 d_{ij} の平均値がそのグラフの平均最短距離。グラフにおいて n が増大したときに L が $\log(n)$ に比例する程度でゆるやかに増加するとき、スモールワールド性があるという。
- クラスタ性
 - あるノードと接続するノードの階層と接続するノードが多く存在する。三角形を構成するエッジが多い。
 - 「クラスタ係数」 C ：任意のノード v_i と v_j 、同じく v_i と v_k が共にエッジで繋がっているような組み合わせの数を N_{ij} 、 v_i, v_j, v_k が三角形で繋がっているような組み合わせの数を N_{Δ} とする、このグラフのクラスタ係数は $C = 3N_{\Delta} / N_{ij}$ と定義。

<http://ja.wikipedia.org/wiki/複雑ネットワーク> 参照

神経ネットワーク解析への応用

- 安静時、課題実行時 ともに解析可能
- 基本的にはedgeには方向性はない (functional connectivity)
- Olaf Sporns, PhD (Indiana University) が大きく貢献

Neuroscience in the Brain

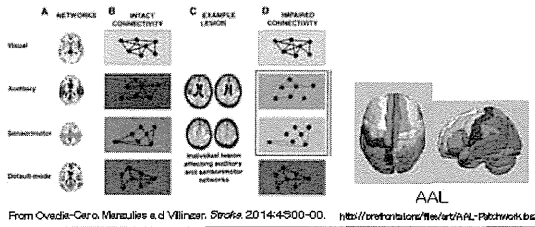
The Human Connectome Project

- The WU-Minn Project
- The Harvard/MGH-UCLA Project

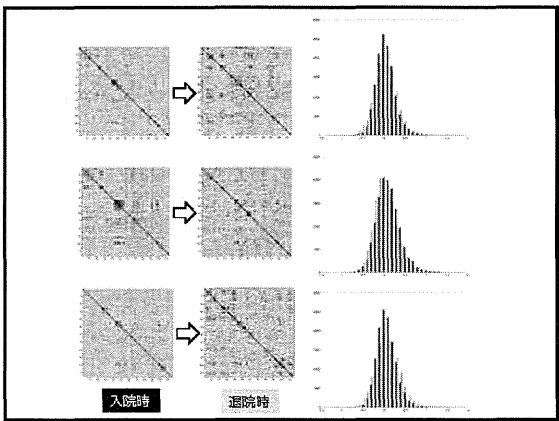
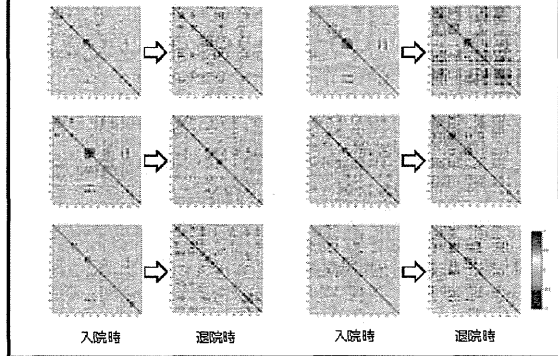
<http://www.neuroscience.elsevier.com/connectome/>

脳卒中への応用の試み

- ・安静時 fMRIデータの収集 (1.5テスラ装置、5分間)
- ・灰白質をAutomated Anatomical Labelling (AAL)で116個の関心領域 (ROI)に分割。
- ・ROI間のfunctional connectivityから隣接行列を作成。

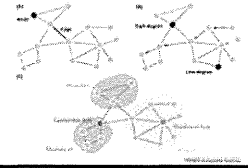


データの横断的・縦断的俯瞰



Graph measures - at network level, selected

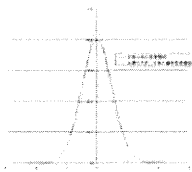
- **Global Efficiency**
 - the average inverse shortest path length in the network (inversely related to the characteristic (average) path length).
- **Local Efficiency**
 - the global efficiency computed on node neighborhoods, and is related to the clustering coefficient. Average shortest path connecting all neighbors of a given node.
- **Betweenness Centrality**
 - Node betweenness centrality is the fraction of all shortest paths in the network that contain a given node. Nodes with high values of betweenness centrality participate in a large number of shortest paths.
- **Average Path Length**
 - the average number of steps along the shortest paths for all possible pairs of network nodes.
- **Clustering Coefficient**
 - the fraction of triangles around a node and is equivalent to the fraction of node's neighbors that are neighbors of each other.
- **Degree**
 - the number of links connected to the node.



他にもModularity, centrality, motif, resilienceなど、多くの指標

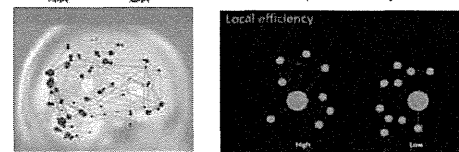
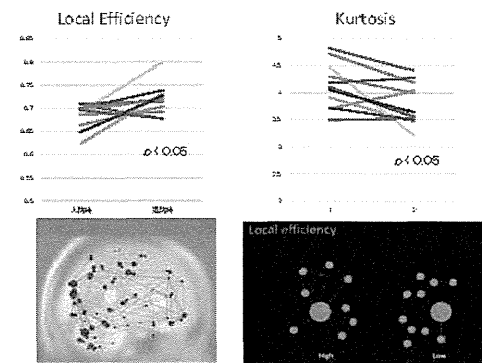
尖度 (Kurtosis)

- ・確率変数の確率密度関数や頻度分布の鋭さを表す数字。
- ・正規分布と比べて、尖度が大きければ鋭いピークと長く太い尾を持った分布を持ち、尖度が小さければより丸みがあったピークと短く細い尾を持った分布であるという事が判断できる。



予備的検討

・回復期リハビリ病棟入院患者11名



脳卒中後の可塑的变化検出のMRI研究の方向性

- ・ 健康人や精神疾患の神経変性疾患を対象として検出してきた脳内神経細胞の過剰な注目の意義
 - ・ 常時の個人差が大きいため
 - ・ 広範囲の脳内領域に分布
 - ・ グループ効果が低い
 - ・ 自然経過で病巣の浸透性が異なっていく
 - ・ 急性期→慢性期
 - ・ Motion artifact, 脳内解剖学的構造の相関
 - ・ 運動誘発的
 - ・ 広範囲にわたるの検出がある
 - ・ ネットワーク解析の有用性
 - ・ 手動での検出：各ノード（クラスター、モジュール、コンポーネントなど）を個別に検出する必要があり、検出可能な領域を決定し、検出していることが困難、可能な場合（グラフ理論など）がある。また、空間的分布を決定、検出可能な領域を同時に検出することが困難。
 - ・ 比較的少ない nodal networks の検出で、検出の広げられやすさの異なるネットワーク
- ✓ 検出可能なネットワークの種類
 - ✓ 高解像度 (3T以上)
 - ✓ 多チャンネルコイル
 - ✓ Multi-band
 - ✓ ...
 - ✓ 「脳内神経細胞」と「神経ネットワーク解析」の組み合わせ
 - ✓ 「脳内神経細胞」と「神経ネットワーク解析」の組み合わせの検出可能なネットワークの種類

近赤外分光法を用いた 神経疾患の治療戦略

大阪大学神経内科
三原雅史

神経疾患による社会・経済的損失

- 脳血管障害
 - 患者数 133万人 (H20)
- 神経変性疾患 (H24: 特定疾患受給者)
 - パーキンソン病 13.9万人
 - 変性小脳萎縮症 2.5万人
- 要介護/支援者
 - 492万人 (H22) うち
 - 21.5% (105万人)が脳血管障害が原因
 - 3.2% (15万人)がパーキンソン病が原因

神経疾患(脳病)介護に関する問題点

- 介護負担が大きい(運動障害・排泄排便障害・認知機能障害などの合併率が高い)
- 長期にわたるケアが必要

今後さらに増加が懸念されるおそれ

- 高齢化による有病率の上昇
- 介護負担の増大/家族兼化による社会資源への依存度の増大
- 残存する福祉財源の中で社会資源整備の遅れ/不足

神経疾患の病態生理と治療戦略

健常者

神経疾患患者

⇒ 脳機能 ↓

神経細胞脱落

↓

神経機能ネットワークの異常

↓

機能障害
(運動機能・高次脳機能など)

このプロセスの
促進が必要

⇒ 脳機能 ↑

神経機能ネットワークの再適合化
(機能的再構成)

↓

機能障害の改善
(運動機能・高次脳機能など)

リハビリテーションによる機能改善

脳損傷後の機能改善は脳活動の変化を伴う

⇒ 機能的再構成

機能的再構成を誘導する
訓練方法/リハビリテーション介入の検討

リスク低減する手技訓練

↑

運動野マップが変化

機能的再構成

↑

アクトグラフ

↑

訓練介入

脳病など

Constraint-Induced Movement Therapy (CIMT法)

Isakawa, Neurologist

- 健常側上肢を抑制
- 患側訓練を促して、麻痺手の使用を強制

◆ 実験的再評価 (EXCITE trial) に
よって慢性期患者への有効性を証明

問題点

- CIMT法の適用になるのは限られた患者のみ
 - 3626名のスクリーニングで222名のみが適格 (EXCITE trial)
- 一般に障害が強い患者では訓練そのものが難しい事が多い
- 訓練を行わないことで、運動野の機能地図が変化する可能性

麻痺した左手の運動野マップの変化

切断された指の領域が他の指の領域に変化

脳病など

“learned non-use” による
機能障害の固定化・悪用の進行

機能画像を用いた新たな治療パラダイム

適切な機能的再構成を誘導することで機能改善を促進する。

Neuromodulation
techniqueの取用

rTMS/DCS

磁気/電気刺激を用いて脳活動を賦活/抑制

Neurofeedback (NFB)

機能画像法を用いて特定した脳領域を被験者に
提示し、脳活動に即応する刺激

- 高い安全性 (外的刺激を用いない)
- 各患者の病態に応じた適切な介入が可能

機能的再構成の誘導

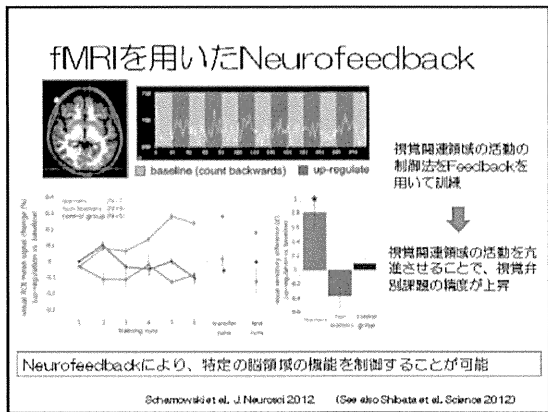
↑

アクトグラフ

↑

訓練介入

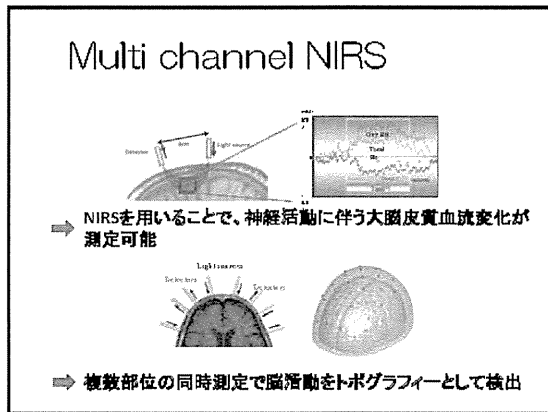
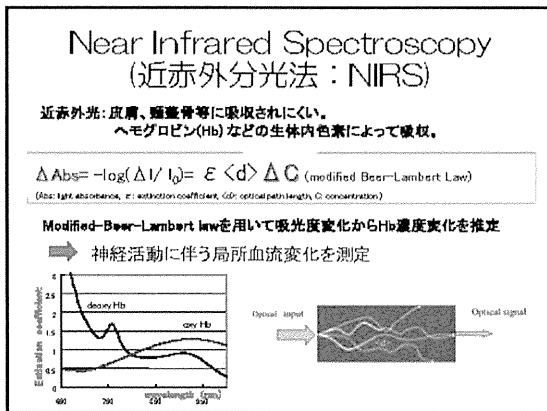
脳病など



- ### ヒトでの非侵襲的脳機能測定
- 脳波 (EEG)
 - 大脳皮質の電気活動を頭皮上から検出する。
 - 脳磁図 (MEG)
 - 神経細胞の電気活動によって誘発される磁場の変化を検出する。
 - PET/SPECT
 - 体外から放射性標識を投与し、脳血流変化を検出する。
 - functionalMRI
 - 脳局所血流の変化に伴うMRI信号の変化 (BOLD信号変化) を検出。
 - Near Infrared Spectroscopy: NIRS
 - 大脳皮質活動に伴う血流変化を検出する。
- 神経活動に伴う局所脳血流変化を検出**

各種脳機能測定法の比較

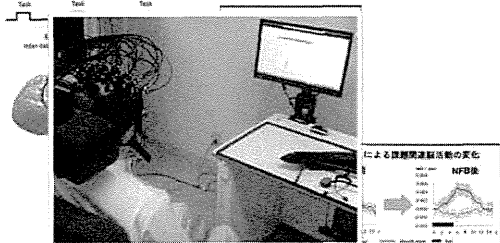
	fMRI	PET	MEG	EEG	NIRS
空間分解能	◎	△	○~◎	△~○	×~△
時間分解能	○	△	◎	◎	○
脳深部の評価	◎	○	△	×	×
携帯性	×	×	×	◎	○
測定中の動きの制限	×	△	×	△	○
安全性	○	○	◎	◎	◎
コスト	△	×~△	×~△	◎	○
定量性	△	◎	×	×	△~○



- ### NIRSの特徴と問題点
- 特徴
 - 被験者の姿勢などに制約が少ない
 - 装置が比較的小さく、ベッドサイドなどでの計測が可能
 - 装着時間が比較的短い
 - 問題点
 - 基底核などの脳深部の活動は測定困難
 - 空間分解能が低い (1~数cm)
 - 脳以外 (皮膚など) の血流変化の影響が混入しやすい
-

Neuromodulation ToolとしてのNIRS

NIRSを用いたNFBシステム



脳卒中後上肢麻痺に対する NIRS-NFB効果の検討

Original Article

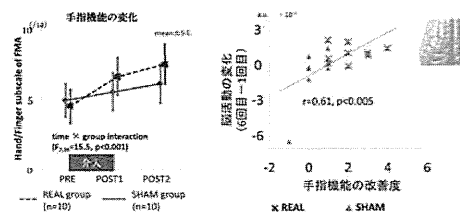
Near-infrared Spectroscopy-mediated Neurofeedback Enhances Efficacy of Motor Imagery-based Training in Poststroke Victims A Pilot Study

Masahito Mihara, MD, PhD; Naoki Hamon, MD, PhD; Megumi Hatakenaka, MD, PhD; Hajime Yagira, MD, PhD; Teiji Kawachi, MD; Tami Hano, MD, PhD; Ichiro Miyai, MD, PhD

- 発症後90日以上上の皮質下脳卒中患者20名(56.6±9.4歳)
- 通常リハに加えて週3回2週間の介入を行った
- 麻痺側手指運動想像中の病変側運動前野活動を用いた
- 実際の脳活動をFeedbackする群(REAL)と無関係なシグナルをFeedbackする群(SHAM)との二群でのRCT

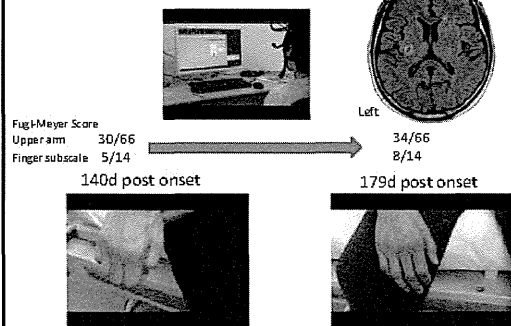
Mihara M et al. Stroke 2013

脳卒中後上肢麻痺に対する NIRS-NFB効果の検討

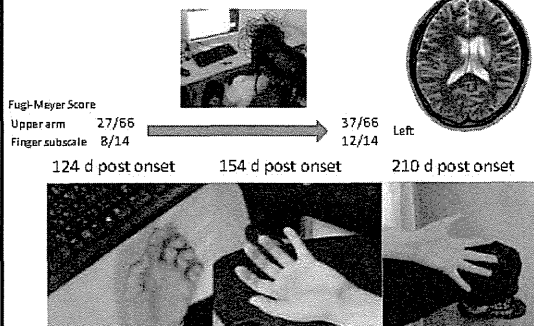


NIRS-NFBによって、上肢機能の改善効果が促進された
手指機能の改善度は介入前後の運動前野活動の変化と相関

64歳男性 左内回～放線冠梗塞 右片麻痺

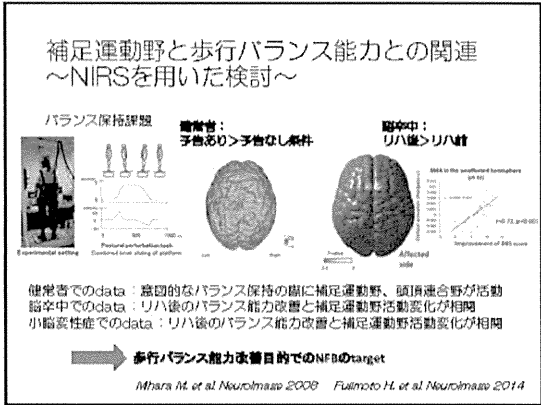
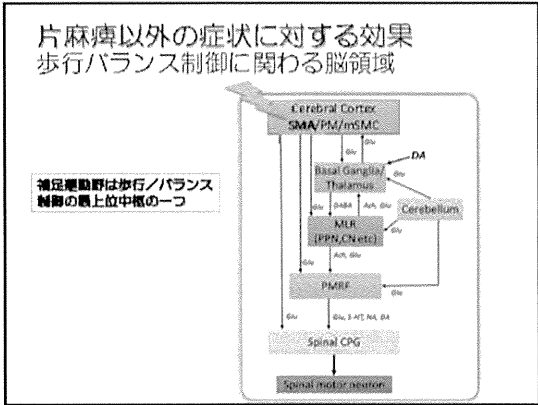


24歳女性 右放線冠梗塞 左片麻痺



各種メディアでも紹介されました





立位バランス障害に対するNeurofeedback ～Preliminary study with healthy subjects～

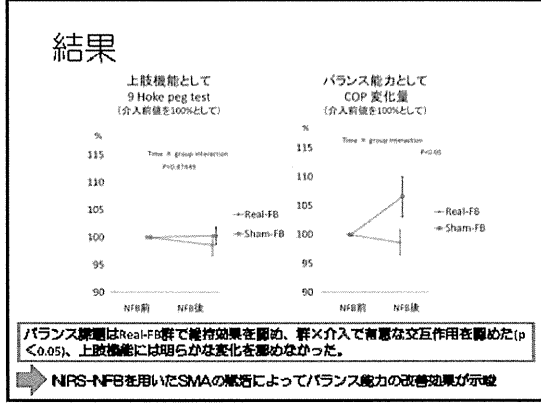
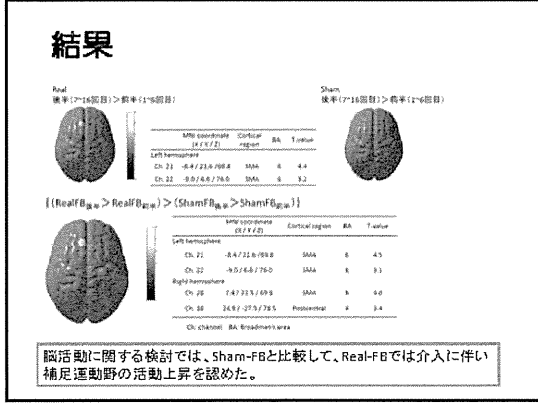
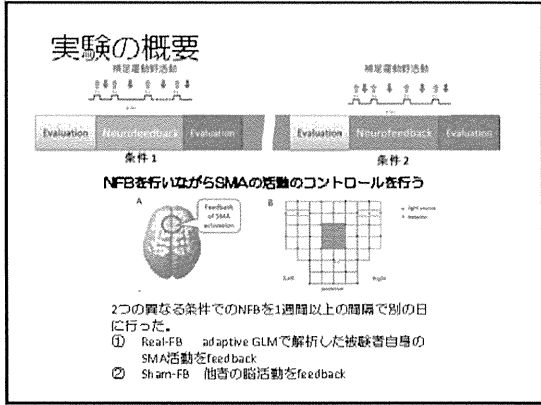
Fujimoto, K. et al. In preparation

目的

NIRSによるNFBシステムを用いて、
① 運動想像などの特定の課題を用いないNFBによっても、脳の機能的修飾が可能かどうか
② ニューロモデュレーションによる補足運動野の賦活が、立位姿勢制御能力に影響を与えるかについて健常者を対象にした基礎的検討を行った。

対象

高次脳機能障害がない、神経疾患の既往がない健康成人 (n = 20, M:F = 7 : 13, 28.1 ± 4.6 years) を対象とした。また、全員が右利きであった。



厚生労働科学研究委託費

「近赤外分光装置によるニューロフィードバック技術を応用した脳卒中及び神経難病の機能改善に寄与する新しいリハビリテーションシステムの開発」 斑 第二回研究会
議

日時：平成 26 年 12 月 3 日 18:00~19:30

場所：大阪大学医学部 臨床棟 6 階階段横セミナー室

参加者名簿：

主任研究者： 望月秀樹 先生

大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学 教授

分担研究者： 三原雅史 先生

大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学 特任助教

分担研究者： 渡邊嘉之 先生

大阪大学大学院医学系研究科 放射線医学 講師

分担研究者： 服部憲明 先生

社会医療法人大道会 森之宮病院 神経リハビリテーション研究部部長

研究協力者： 宮井一郎 先生

社会医療法人大道会 副理事長 森之宮病院 院長代理

研究協力者： 藤本宏明 先生

社会医療法人大道会 森之宮病院 神経リハビリテーション研究部

研究協力者： 権 泰史 先生

大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学 医員

研究協力者： 小仲 邦 先生

大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学 医員

プログラム/抄録

1) ご挨拶 (大阪大学神経内科 望月秀樹先生)

2) 全体の研究計画、現在までの進捗状況について (大阪大学神経内科 三原雅史先生)

本研究の全体計画を三年として、本年は初年度に当たるが、健常データ等を中心に徐々に成果が現れつつあり、現時点での進捗状況としては想定の範囲内である。今後は患者を対象とした臨床研究について、より効率的に症例を増やしていくことで、着実に成果をあげられるようにしたい。また、機能画像などによる客観的評価に関しても本年度より検討が始まっており、今後は臨床症状の改善の客観的指標あるいは適応決定の指標となるようなバイオマーカーとしての確立を目指して、より有機的な連合を図っていきたいと考えている。

3) 脊髄小脳変性症に対する集中リハビリテーションによる運動機能改善と小脳変性・萎縮との関連

(森之宮病院 神経リハ研 服部憲明先生)

本研究でも対象疾患の一つとなっている、脊髄小脳変性症に対するリハビリテーション介入に関連して、VBMやDTI/MRSなどを用いて小脳変性症の集中リハに対する臨床効果と関連する領域について検討した。VBMで小脳の前葉の体積と、リハ後の機能都の間に相関があり、廃用などの他の影響を排した機能状態を反映している可能性があると考えている。また、歩行の改善度と小脳虫部体積の間にも負の相関があった。リハの改善度とVBMdataとの相関は小脳半球で認められたが、やや弱い相関であった。VBMを用いた先行研究では、バランス訓練で、テント上の皮質の増加が報告されており、小脳失調症においてもリハビリテーション/集中訓練は脳の可塑的変化をもたらし、有効性が期待される。

4) 神経変性疾患における画像解析の現状

(大阪大学放射線科 渡邊嘉之先生)

本研究における脳内の機能的構造的な評価方法の検討に関連して、PD/健常者などでの質的客観評価手法としてのメラニンイメージング、QSMなどと、機能的診断手法としてのrsfMRI、DTI、VBMなどを行っている。NFBによる変化など短期的な変化を観察するには、後者の手法を用いて評価する方法が望ましいが、解析方法が確立されていない部分もあり、今後、安定した解析方法の検討なども合わせて行うことが望ましい。NIRS-NFBで

はターゲットの皮質が決まっていることから、経時的解析の手法としては、ターゲットとなっている大脳皮質領域を seed においた ROI 解析をまずは行って行く予定としている。

5) 運動想像を用いたニューロフィードバックの神経変性疾患に対する臨床効果の検討
(大阪大学神経内科 三原雅史先生)

今年度行った検討として、健常者を対象に、NIRS-NFB システムを用いて補足運動野を賦活によることで、バランス能力改善効果が示唆されることを報告した。また、健常者を対象とした検討に加えて、現時点（18 例）での脊髄小脳変性症患者に対する NIRS-NFB の効果に関しても報告を行った。現時点では症例数が少なく、統計学的有意差には至っていないが、NFB 群で機能改善効果がより大きい傾向が認められ、新たな治療法としての有効性が示唆されている。今後は症例を増やして、臨床効果を明らかにするとともに、パーキンソン病/脳卒中などについても検討を重ねていきたいと考えている。

厚生労働科学研究委託費（障害者対策総合研究開発事業）
委託業務成果報告（業務項目）

近赤外分光装置によるニューロフィードバック技術を応用した脳卒中
及び神経難病の機能改善に寄与する新しいリハビリテーションシステム
の開発に関する研究

①NIRS-NFBを用いた新たなリハビリテーションシステムの開発

業務主任者 三原雅史 大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学 特任助教（常勤）

担当研究者 望月秀樹 大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学 教授

研究協力者 藤本宏明 社会医療法人大道会 森之宮病院 神経内科 医員

健康成人 20 名を対象に、補足運動野活動をターゲットにした NIRS-NFB 介入を行い、前後でのバランス能力及び上肢巧緻性を評価した。被験者には補足運動野活動の指標を棒グラフの高さとして提示し、特定課題の教示なしに脳活動を制御できるよう学習を行った。自らの脳活動（Real-FB）および他者の脳活動（Sham-FB）を提示する条件の 2 条件での介入を 1 週間以上の間隔を開けて行った。Real-FB 条件でのみ補足運動野の賦活効果とバランス能力保持効果が認められた。以上より、NIRS-NFB は単独でニューロモジュレーション効果を有すること、および補足運動野の賦活は立位バランス能力に良好な影響をあたえることが示唆された。

A. 研究目的

脳活動をリアルタイムに解析・提示することで脳活動をコントロールするニューロフィードバックは、脳損傷後の機能的回復につながる機能的再構成を誘導する新たな介入手法として注目されている。我々は、脳活動測定技術として、近赤外分光法(NIRS)を用いることで、患者への負担が少なく、装置が小規模で簡便なことから臨床的利便性が高いニューロ

フィードバックシステム（NIRS-NFB）を開発し（Mihara et al. PLoSOne 2012）、運動想像課題を用いた訓練と組み合わせることで脳卒中後上肢麻痺に対する有効性を報告している（Mihara et al. Stroke 2013）。しかし、先行研究では NIRS-NFB と運動想像を用いた Mental Practice を組み合わせた介入を行っていることから、NIRS-NFB によるニューロモジュレーションの効果によって機能改善効果がもた

らされたのか、運動想像による訓練効果が効率化されたことで機能改善効果がもたらされたのかは十分に検討できていなかった。また、上肢麻痺以外の他症状での検討も十分ではなかった。

本研究では、介助量の増大や転倒リスクの増加を引き起こすことで、脳卒中およびパーキンソン病などの神経疾患において、ADLおよびQOL低下の原因となっている歩行バランス障害に着目し、NIR-NFB 介入そのものがこれら歩行バランス障害に対する効果を有するのかどうかについて、健常者を対象に検討を行った。

先行研究では、リハビリテーション後のバランス能力改善と補足運動野活動変化との間に有意な相関があり、また補足運動野などから投射する皮質毛様体路が脳卒中後の歩行能力改善に寄与しているとの報告が見られることから、我々は補足運動野活動をターゲットとしてNIRS-NFB 介入を行った。

B. 研究方法

高次脳機能障害および神経疾患の既往がない健常成人 ($n = 20$, M:F = 7 : 13, 28.1 ± 4.6 years) を対象とした。また、全員が右利きであった。

脳活動測定は NIRS 装置

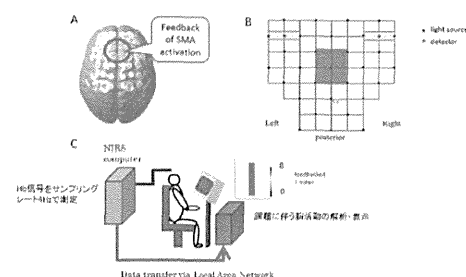
(OMM-3000: 島津製作所製) を用いて、前頭側頭部に配置した 50ch から行った。チャンネル配置は図 1 のように、前頭頭頂葉から 4ch の皮膚血流補正用の狭間隔 ch を含む 50ch で行い、780 nm, 805 nm, 830 nm の 3 波長での計測をもとに、modified-Beer-Lambert 法を用いて

OxyHb と DeoxyHb 由来の信号変化を計測した。

先行研究での知見に従い、脳活動の指標として OxyHb 由来信号を用いた。

リアルタイムでの信号処理に関しては、測定したデータを、LAN を介してデータ処理コンピュータに転送し、信号処理を行った (図 1)。

図1: NIRS-NFBシステムの概要図とチャンネル配置



Feedback: 補足運動野付近に位置するchからのt-valueのうち、最大のを棒グラフの高さとして逐次的に被験者にfeedbackした。

タスクに関連する Hb 信号変化パターンの予測には、2 パラメータガンマ関数を用いた血行動態応答関数

(hemodynamic response function:

HRF) を利用し、直近 20 秒間のデータを逐次的に用いる adaptive GLM (General Linear Model) 解析を行って、リアルタイムでの局所脳活動の推定を行った。

脳由来以外の皮膚血流量変化などの影響を除去するために、狭間隔 4ch の時系列データを用いた主成分分析を行い、第一主成分を regressor としてモデルに組み込んで解析を行った。これらの解析は MATLAB 上のプログラムを用いて行った。

被験者には、5 秒間の task 期間の間ターゲットの脳活動を上昇させ、rest 期間には脳活動をできるだけ上昇させないように脳活動をコントロールするよう教示を行った。Task は 8~15 秒のランダム

な rest 期間をはさみながら 16 回反復した。解析結果は被験者に対して、棒グラフの高さの変化を用いてリアルタイムに提示した。また、被験者は以下に記載する 2 つの異なる条件での NIRS-NFB に参加していただいた。両セッションは 1 週間以上の間隔で別の日に行った。

① Real-FB adaptive GLM で解析した被験者自身の補足運動野活動を feedback

② Sham-FB 他者の脳活動をベースにした解析結果を feedback

補足運動野活動の指標として、図 1 に示す 4ch からの信号を用い、4ch での t-value のうち最大のものを feedback として用いた(図 1)。Sham-FB では、他セッションで測定した他者の脳活動変化をベースにした解析結果を逐次的に提示した。被験者ごとに各条件の順番は変更し、行われている条件に関する情報は被験者には示さなかった。

脳活動の解析として、各被験者の Real-FB および Sham-FB 中の OxyHb 信号変化を用いて、課題に伴う脳活動変化を検討した。

まず、NFB による脳活動コントロール習熟効果を検討するため、各 16 回のタスクを前半 (1~6 回目) と後半 (7~16 回目) に分けて、脳活動コントロールに差があるかどうかを検討した。次に、NFB が脳活動コントロールの習熟に与える影響を検討するため、2 条件間で前半/後半での経時的な脳活動変化の差を比較し、各個人での RealFB 条件で、より経時的な変化が大きかった領域を $\{(RealFB_{後半} > RealFB_{前半}) > (ShamFB_{後半} >$

ShamFB_{前半})} のように検討し、Random-effect model を用いたグループ解析を行った。p<0.05,(FDR-corrected) を有意水準とした。

また、NIRS-NFB がバランス能力を含めた行動学的な指標に影響を与えるのかどうかを検討するために介入前後に下記評価を行った。

バランス能力の指標として、圧センサーシートを用いて開/閉眼での閉脚立位静止状態での足底圧中心位置(center of pressure; COP)の変化をサンプリングレート 50Hz で記録し、開眼/閉眼各条件での 30 秒間の累積移動距離を測定し平均値を用いた。

上肢機能の指標として、非利き手での 9Hole peg test の成績を用いた。十分な練習後に 3 回施行し、平均値を測定した。

これら行動学的指標に関しては、NIRS-NFB 介入による変化が、Real-FB と Sham-FB 間で差があったかどうかを、repeated measures ANOVA を用いて、交互作用をバランス能力と上肢機能でそれぞれ検討した

(倫理面への配慮)

本研究の研究計画は、大阪大学および森之宮病院の両施設の倫理委員会において審査され、承認を得て行われている。

対象被験者に対しては、「臨床研究に関する倫理指針」にのっとり、研究対象者に対する人権擁護上の配慮、研究方法による研究対象者に対する不利益、危険性の排除などを含めた文書による同意説明を行い、文書による同意を得たうえで研究に参加していただいている。

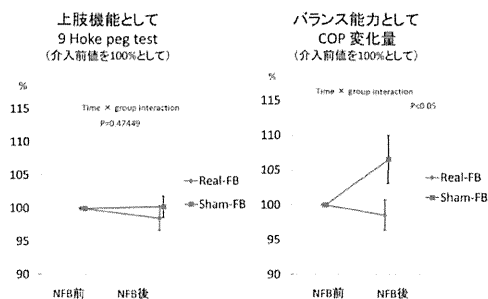
C. 研究結果

行動学的指標の変化について (図2)

バランス能力の指標であるCOP変化量に関しては、Real-FB条件では介入前後で明らかな変化を認めず安定していたが、Sham-FB条件では介入前後でCOP変化量が増加していた。両条件間で介入前のCOP変化量は一定であったが、介入後のCOP変化量はReal-FB条件で有意に少なく、群×介入前後で有意な交互作用を認めた ($F_{1,38}=6.2$; $P<0.05$) ことからReal-FB条件では安定した立位が維持されていることが示唆された。

一方、上肢の巧緻運動に関しては、両群間とも介入前後での変化を認めず、交互作用も明らかでなかった。これらの知見より、補足運動野をターゲットとしたNIRS-NFBはバランス能力に対して良好な影響をあたえる一方で、上肢の巧緻運動などに関しては明らかな影響を与えないことが示された。

図2: 上肢機能/バランス評価

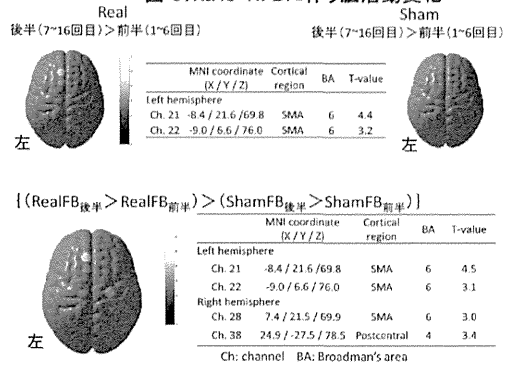


脳活動変化について (図3)

脳活動に関する検討では、Real-FB条件においてセッション後半に左側補足運動野に置いてtask中の脳活動が上昇している知見が得られたが、Sham-FB条件では有意な活動上昇は認めなかった。Real-FB条件とSham-FB条件との比較では

介入に伴い両側補足運動野において、Real-FB条件でセッション後半のtask期間中の活動上昇が顕著であることが示された。フィードバックの大きさそのものは、Real-FB条件と比べて全ての被験者においてSham-FB条件のほうが高かった。Real-FB条件で、セッション後半でのターゲット領域の活動が上昇したことから、NIRS-NFB介入は、運動想像などの随伴課題を必要とせずに、脳活動に対して影響をあたえることができることが明らかになった。

図3: NIRS-NFBに伴う脳活動変化



D. 考察

先行研究では、バランス能力改善に伴って補足運動野の活動が上昇することが報告されているが、本研究では、補足運動野活動を賦活させることでバランス能力の改善が得られ、適切な運動関連部位の脳活動を高めることで、機能を改善させ得るという因果関係が示唆された。

今回、健常者のバランス評価としてCOPの変化量を用いたが、Sham-FB条件前後ではCOPが増加していた。これは集中を要する疲労効果によりバランスが悪化し、Real-FBでCOPが変化しなかったという結果はNFBによりバランス能力を改善させたと考えられる。