

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

**NIRS-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

健常成人 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

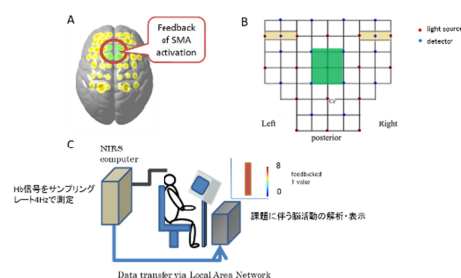
(OMM-3000: 島津製作所製) を用いて、前頭側頭部に配置した 50ch から行った。チャンネル配置は図 1 のように、前頭頭頂葉から 4ch の皮膚血流補正用の狭間隔 ch を含む 50ch で行い、780 nm, 805 nm, 830 nm の 3 波長での計測をもとに、modified-Beer-Lambert 法を用いて

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指示を行った。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。

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

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<sub>後半</sub> > RealFB<sub>前半</sub>) > (ShamFB<sub>後半</sub> >

ShamFB<sub>前半</sub>)}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。

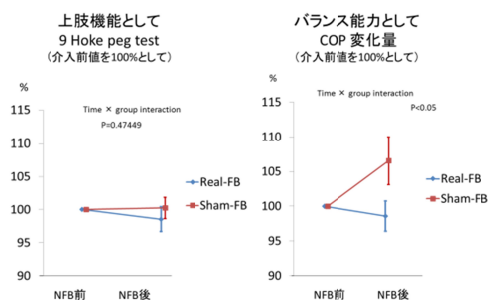
### C . 研究結果

#### 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

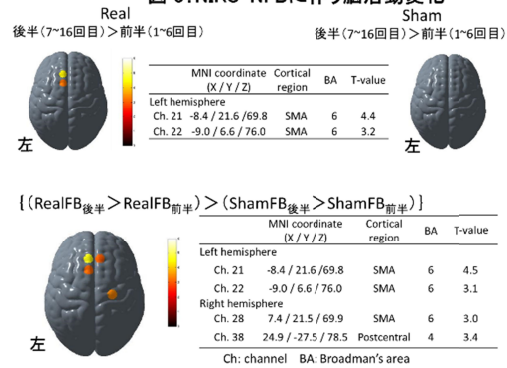


#### 脳活動変化について(図3)

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、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。

また、今回はフィードバックとして提示するバーの高さが両条件間で異なっていた。先行研究などでの知見より、より高いフィードバックは学習の動機づけになる可能性が考えられるが、より低いフィードバックはむしろ学習を阻害する可能性があると考えられる。これらの知見から、本研究における条件間でのフィードバック提示の差異は、バランス改善及び脳活動賦活に対する動機付けになったとは考えにくく、NIRS-NFBの効果が、単純にフィードバックによる動機付け効果ではないということを示唆する所見と考えられた。

#### E．結論

本研究は、運動想像課題などを用いない、NIRS-NFBそのものが、ターゲットとなる大脳皮質活動を変化させることが可能であること、および補足運動野の賦活がバランス能力改善をもたらす可能性があることを示唆するものと考えられた。

NIRS-NFBは対象となる領域によって、様々な症状に応じた選択的なニューロモデュレーションを行うことが可能であり、簡便で汎用性の高いリハビリテーション介入システムとして、今後、様々な症状や疾患に対する幅広い応用が期待される。

#### F．健康危険情報

総括報告にて報告

#### G．研究発表

##### 1. 論文発表

1. Official Japanese Version of the Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale: validation against the original English version. Kashihara K, Kondo T, Mizuno Y, Kikuchi S, Kuno S, Hasegawa K, Hattori N, Mochizuki H, Mori H, Murata M, Nomoto M, Takahashi R, Takeda A, Tsuboi Y, Ugawa Y, Yamamoto M, Yokochi F, Yoshii F, Stebbins GT, Tilley BC, Luo S, Wang L, LaPelle NR, Goetz CG: MDS-UPDRS Japanese Validation Study Group. *Mov Disord Clin Pract* (Hoboken).
2. 神経リハビリテーションにおける近赤外分光法の応用 三原雅史 *Jpn J Rehabil Med* 2014;51:645-649
2. 学会発表
  1. Functional Near-Infrared Spectroscopy (fNIRS) application for neurorehabilitation Mihara M. International conference on Complex Medical Engineering (CME) 2014 台北, 台湾 2014年6月
  2. 光脳機能イメージングがリハビリテーションを変える～NIRSを用いた神経疾患の治療的介入の展望～ 三原雅史 第17回光脳機能イメージング学会 学術集会 東京 2014年7月
  3. パーキンソン病におけるすくみの重症度と関わる脳領域～DTI-MRIを

用いた検討～ 三原雅史, 藤本宏明, 小仲邦, 渡邊嘉之, 望月秀樹 第 29 回 日本大脳基底核研究会 青森, 2014 年 8 月

4. 音大生における音楽家のジストニアの実態調査 小仲邦, 望月秀樹 第 29 回 日本大脳基底核研究会 青森, 2014 年 8 月
5. パーキンソン病のすくみに対する効果的な視覚刺激誘導に関して ～視線分析を用いた解析～ 乙宗宏範, 三原雅史, 上原拓也, 棚橋貴夫, 小仲邦, 望月秀樹 第 37 回日本リハビリテーション医学会 近畿地方会 大阪, 2014 年 9 月
6. 回復期リハビリテーション病院入院中、繰り返す嘔吐を契機に SMA (Superior mesenteric artery syndrome; 上腸間膜動脈) 症候群と診断した一例. 藤本宏明, 畠中めぐみ, 跡地春仁, 長廻倫子, 吉岡知美, 河野悌二, 服部憲明, 矢倉一, 宮井一郎. 第 37 回日本リハビリテーション医学会 近畿地方会 大阪, 2014 年 9 月
7. 音楽家のジストニア 望月秀樹 日本ボツリヌス治療学会第 1 回学術大会 東京, 2014 年 9 月
8. 核酸医薬と抗体療法 望月秀樹 第 8 回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres 京都, 2014 年 10 月
9. リハ臨床における近赤外分光法 (NIRS) の応用 三原雅史 シンポジウム: 新世紀のリハビリテーション-脳科学 2 富山, 2014 年 10 月

10. 臨床応用に向けた近赤外分光法 (NIRS) の進歩 三原雅史 第 15 回 日本脳神経核医学研究会 大阪, 2014 年 11 月
11. パーキンソン病及び関連疾患におけるドパミントランスポーターイメーシングの役割 望月秀樹 第 26 回日本脳循環代謝学会総会 岡山, 2014 年 11 月
12. White matter integrity in the tegmentum area correlates with the severity of freezing of gait. Mihara, M, Fujimoto H, Yokoe M, Konaka K, Watanabe Y, Mochizuki H, 18th international congress of Movement disorder society. Stockholm, Sweden 2014 年 6 月
13. ゲイトジャッジシステムを用いた歩行カンファレンスの有効性 矢倉一, 宮井一郎, 服部憲明, 畠中めぐみ, 河野悌司, 藤本宏明, 吉岡知美, 乙宗宏範, 川口敏和 第 51 回日本リハビリテーション医学会学術集会 名古屋, 2014 年 6 月
14. NIRS を用いたニューロフィードバックによる脳卒中後上肢麻痺改善効果の検討 藤本宏明, 三原雅史, 服部憲明, 畠中めぐみ, 矢倉一, 河野悌司, 河原田倫子, 吉岡知美, 乙宗宏範, 宮井一郎 第 51 回日本リハビリテーション医学会学術集会 名古屋, 2014 年 6 月
15. Large-scale EEG phase synchrony associated with functional recovery after ischemic stroke. Uno Y, Kawano T, Hattori N, Hatakenaka

M, Miyai I, Kitajo K Organization  
for Human Brain Mapping 2014  
Annual Meeting Humburg,  
Germany, 2014 年 6 月

16. NIRS を用いたニューロフィードバックによる脳卒中後上肢麻痺改善効果の検討 藤本宏明, 三原雅史, 服部憲明, 畠中めぐみ, 矢倉一, 河野悌司, 吉岡知美, 長廻倫子, 望月秀樹, 宮井一郎 第 17 回日本光脳機能イメージング学会 東京, 2014 年 7 月
17. White matter integrity in the tegmentum area correlates with the severity of freezing of gait. Mihara M, Fujimoto H, Yokoe M, Konaka K, Watanabe Y, Mochizuki H, 第 37 回日本神経科学大会 横浜, 2014 年 9 月
18. Efficacy and Implications of Selective Class I or II Histone Deacetylase Inhibitors for Ischemic Brain Injury Sasaki T, Choong CJ, Watanabe A, Hirata Y, Sanosaka M, Kitagawa K, Takemori H, Uesato S, Mochizuki H 2014 年米国神経学会年次集会 Baltimore, USA, 2014 年 10 月
19. Facilitating supplementary motor area using near-infrared spectroscopy mediated neurofeedback improves postural stability but not hand dexterity Fujimoto H, Mihara M, Hattori N, Hatakenaka M, Yagura H, Kawano T, Otomune H, Miyai I, Mochizuki H 第 44 回北米神経学会

Washington DC, USA, 2014 年 11 月

20. Phase synchrony of resting state electroencephalography in ischemic stroke: I. Distinct effects of band frequency on various aspects of functional outcome. Kawano T, Hattori N, Uno Y, Kitajyo K, Hatakenaka M, Yagura H, Fujimoto H, Yoshioka T, Nagasako M, Otomune H, Miyai I. 第 44 回北米神経学会 Washington DC, USA, 2014 年 11 月
21. Facilitating supplementary motor area using near-infrared spectroscopy mediated neurofeedback improves postural stability but not hand dexterity. Fujimoto H, Mihara M, Hattori N, Hatakenaka M, Yagura H, Kawano T, Otomune H, Miyai I, Mochizuki H 2014 American Society of Neurorehabilitation Annual Meeting. Washington DC, USA, 2014 年 11 月
22. Less constraint, non-invasive rehabilitation system for patients with neurological disease using functional near infrared spectroscopy (fNIRS). Mihara M, Mochizuki H. 17th annual meeting of American society for experimental neurotherapeutics. Washington DC, USA, 2015 年 2 月  
(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。)

1. 特許取得

「脳活動フィードバックシステム」  
島津製作所 石川亮宏・井上芳浩、  
森之宮病院 三原雅史・宮井一郎：  
出願中

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし



