

令和 6 年 4 月 9 日現在

機関番号：82404

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K19404

研究課題名（和文）遷延性意識障害の潜在的残存機能評価に基づくリハビリテーション手法の開発

研究課題名（英文）Development of the novel rehabilitation and evaluation method in patients with disorder of consciousness

研究代表者

高村 優作（Yusaku, Takamura）

国立障害者リハビリテーションセンター（研究所）・研究所 運動機能系障害研究部・研究員

研究者番号：20846175

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：頭部外傷後などに、視覚・聴覚・触覚や侵襲刺激に対して持続的かつ再現可能性のある意図的/自発的な行動応答が3長期的にみられない状態は遷延性意識障害(PVS)として定義される。一定数がPVSから何らかの意思表示や刺激への応答が確認できる最小意識状態(MCS)に回復するが、双方の明確な判断は困難を極める。本研究では、PVS症例の潜在的残存機能の適切に把握するため、ヘッドマウントディスプレイ内蔵型視線計測装置による視線計測および脳波の活用を試みた。これらを用いた評価では、通時的分析により脳波活動の変化と視線探索量の増大を観察された。本研究成果は、将来的にこれらの評価精度を向上させる可能性がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

遷延性意識障害、これはいわゆる植物状態ともいえる症状です。意識状態が残っているか否か、また回復するか否かを把握することは困難を極めます。そこで本研究では、視線計測と脳波という客観的指標によって、こうした状態を捉える可能性について模索しました。本研究を通じて将来的には、現在よりも詳細な理解が可能となり、精密なりハビリテーション医療の確立が可能となると考えています。

研究成果の概要（英文）：Persistent disorder of consciousness (PDOc) is defined as the absence of reproducible responses to visual, auditory, tactile, and nociceptive stimuli following brain injury. A certain number of patients with DoC recover to the minimally conscious state (MCS), which is defined as the state of being able to respond to stimuli in a reproducible manner. However, it is difficult to unambiguously assess whether patients are in MCS or PVS and to predict recovery. Our research aimed to develop a more valid assessment using a head-mounted display with eye-tracking and electroencephalogram (EEG). Through diachronic analysis, we observed that EEG changes are related to the exploratory area of the eye movement. These results have the potential to improve the accuracy of the assessment and quality of medicine in the future.

研究分野：リハビリテーション科学

キーワード：遷延性意識障害 HMD-Eyetracking EEG脳波

1. 研究開始当初の背景

意識障害とは意識レベルが抑制された医学的状态を指し、植物状態(Vegetative state : VS)や最小意識状態(Minimally conscious state : MCS)は急性および可逆的または慢性的および不可逆的であり得る意識障害である(Bernat 2006)。主に、交通事故による外傷や脳卒中、低酸素脳症などの結果生じる場合が多く、本邦においても交通事故後の重度後遺障害者数は年間 1800 人程度とされる(独立行政法人自動車事故対策機構 2019)。

VS は視覚・聴覚・触覚や侵襲刺激に対して持続的かつ再現可能性のある意図的 / 自発的な行動応答が見られない状態と定義され(Owen 2008)、頭部外傷後 3 か月以上の期間にわたって、持続的に植物状態を継続した患者は、遷延性意識障害 (Persistent vegetative status : PVS)と診断される。一定数が PVS から何らかの意思表示や外部からの刺激への応答が確認できる MCS に回復するとされるが、PVS と MCS の間の明確な判断や診断は困難を極め、40%以上の誤診率があることが報告されている(Andrews 1996)。

この一因として、遷延性意識障害症例の潜在的残存機能を適切に把握する方法が確立されていないことが挙げられる。临床上での意識状態の標準的な評価は、ベッドサイドの行動評価、院内観察、Coma recovery scale revised (CRS-R)や Japan coma scale、東北療護センター遷延性意識障害度スコア(藤原 他 1997, 2000)であり、患者のわずかな動きや眼球運動、表情の変化等の観察、移動や摂食、排せつ、コミュニケーション状態の評価を中心とした定性的評価である。しかし、そこに意図や明確かつ再現性のある刺激応答性が含まれるかどうかを判断することは、経験豊富な医療スタッフであっても難しい。

従って、効果的に対象者の意図や刺激応答性を評価・分析するための定量的評価手法の開発は診断精度向上に繋がるとともに潜在的残存機能の適切な把握に繋がりにリハビリテーションの手がかりになると言える。適切な潜在的残存機能の把握は、対象者へのケアや家族の関わり方の指針立てにも繋がりに、PVS から MCS に改善するためのリハビリテーション方法の確立において有用な病態推定および効果検証のツールとなる可能性がある。

2. 研究の目的

本研究では、新たな評価システムの開発として画像提示時の視線計測に着目している。遷延性意識障害例に対する、標準的な臨床評価と非接触型視線計測装置と評価の有用性は過去にも示されている(Ting et al 2014)。しかし、非接触型計測装置は臥床状態での評価が難しく、姿勢の制約から適応困難となる症例も多い。本研究では近年、開発されているヘッドマウントディスプレイ内蔵型視線計測装置を使用することでより適応範囲が広く効果的な計測が可能とする。また、臨床評価と視線計測に加えて临床上で良く使われる脳波や MRI 計測による残存する脳機能を推定することで潜在的残存機能を精度良く把握可能であると考え。本研究で実施する眼球運動計測や脳波解析は、申請者が先行して実施してきた高次脳機能障害についての研究の知見 (Takamura et al. Brain 2016) 意識障害症例を対象とした視覚情報処理に関する神経科学的知見に立脚したものであり、MRI や脳波データに基づく脳内ネットワーク分析をもとに意識障害症例の病態基盤に迫る試みは、学術的にも極めて意義深いと考える。

3. 研究の方法

本研究では、Head mount display (HMD)と Eye tracking device および Virtual reality 環境を用いた視線計測システムの構築を試みた。これは通常の Eye tracking device では、暗黙的前提として、常に画像呈示ディスプレイに対して頭部を定位し視線を向けるプロセスが必要であり、当該症例群にとっては困難を極める。この問題に対して、HMD で計測される頭部位置 (慣性センサ) をもとに、Virtual 空間上で常に対象者の正面に画像呈示を行うことで身体的制約から解放する方法論を開発することを試みた。

次に、脳波についてである。脳波は先行研究によって臨床的に有用であることが既に知られている (Sitt et al., Brain 2016; Engmann et al., Brain 2018; Chennu et al., Brain 2018 etc)。本研究では、これらの研究で有力視されているパラメータを使用した。具体的には、Power spectrum density (PSD Delta / Theta / Alpha)、Permutation entropy (PE Theta)、weighted phase lag index (wPLI alpha)、weighted symbolic mutual information (wSMI theta)。その上で、遷延性障害例に対して経頭蓋直流電気刺激を用いて、その脳波および視線計測上の変調効果について分析を行った。また、TMS-EEG の有用性も報告されているが、刺激位置同定機器は高価であり臨床導入が困難であるため、Motion capture system を用いた定位システムの開発を試みた。これは、頭部座標系・刺激位置座標系・ワールド座標系の座標変換とランダム刺激法 (van de Ruit et al 2016) により皮質運動領域をマッピングするものである。

4. 研究成果

Head mount display (HMD)とEye tracking deviceおよびVirtual reality環境を用いた視線計測システムの構築を行うことが出来た(Takamura et al., INPS 2023; Ohashi, Takamura, Kawashima., ICVR 2023)。健常者を対象とした実験では、これまでの研究と同様の左右反転画像(Ohmatsu, Takamura Cortex 2019)を用いた検証を行った。これは、意識障害例でも視野障害や空間無視などの症状を合併している可能性が高く、意識障害による眼球運動の問題であるのか、知覚・認識レベルの問題に起因する眼球運動の問題であるのかについて分離して評価を行うためである。開発したデバイスによる眼球運動および注視パターンは先行研究同様の結果が得られ、左右反転することによって空間上にあるサリエントな場所に注意が向くという結果が得られた(図1)。また、眼球運動にはパラメータとして注視点と瞳孔径がある。瞳孔径は覚醒度のバイオマーカーでもあるが、自己に関連した画像では瞳孔径が大きい、つまり自己に関連する画像は覚醒度に影響を及ぼす可能性が示唆された。これは、意識障害者が鏡(つまり自己顔)を見たときに眼球運動が増加するという結果とも符合しており、自己関連画像の使用は意識障害の定量化に有用である可能性がある。

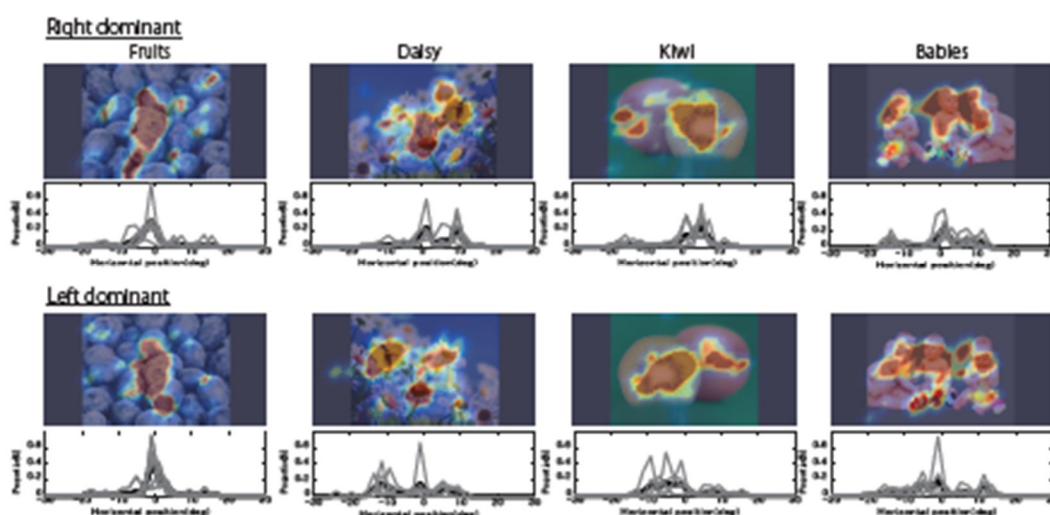


図1 visualization of the mean visual search pattern across all subjects.

また、脳波と視線計測、経頭蓋直流電気刺激を用いた研究をおこなった。行動評価および EEG の結果では、MCSに見られる特徴とPVSに見られる特徴が混在していた。視線計測上では、自己関連画像呈示時に眼球運動距離がやや大きく、一定程度意識が残存している可能性が示唆された。刺激位置は、最も有力な手法である左背外側前頭前野(Left dorsolateral prefrontal cortex)を検討したが(Thibaut et al., 2015; 2019)、頭部外傷の場合には、脳損傷領域が当該領域付近にあるケースが多いことも加味し、両側運動皮質(Straudi et al., BrainSci 2019)を行った。その結果、右半球の帯域活動増加と左半球の帯域活動増加が見られた。また、右半球ならびに前頭頂正中領域の帯域のコネクティビティ増加も観察された。当該領域は非損傷領域であるとともに、後者はDefault mode networkに該当する領域でもあることから、自己関連画像への反応性の高さとも矛盾しない結果であった。更に視線計測結果も連動して、改善を認めていた。最後にTMSを用いた手法である。本手法では、健常者および運動障害を伴う症例を対象とした、運動野マッピングを行いその検証を行った(高村 第51回日本臨床神経生理学学会学術大会 2021)。その結果、運動機能に応じたホットスポット位置の導出が可能であることが分かった。この結果は、将来的にEEGや既述のニューロモジュレーション手法と組みあわせることで、より詳細な評価に基づく意識障害への精密な介入手法に繋がる可能性がある。

最後に本研究では開始時より、感染症の世界的流行により研究計画の変更を余儀なくされた。また、感染症が収束に向かう中でも対象症例の重症度の高さから病院への立ち入り等に関して非常に厳しく、健常者や低リスクの対象者を中心とした研究成果に留まった。一方で、開発した評価システムは国内および国際学会において発表を行うことができた。現在は、論文投稿中であり今後の社会実装にむけて進めていきたい。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 0件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 高村 優作, 大松 聡子, 大橋 勇哉, 河島 則天	4. 巻 55
2. 論文標題 眼球運動モニター	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 理学療法ジャーナル	6. 最初と最後の頁 899-905
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11477/mf.1551202399	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 高村優作
2. 発表標題 磁気刺激位置と運動誘発電位の対応づけによる大脳皮質運動野の機能局在マッピング - 刺激位置ナビゲーションによる高精度・短時間計測システムの構築 -
3. 学会等名 第51回日本神経生理学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takamura Y, Abe H, Seki S, Muraishi K, Kawashima N
2. 発表標題 Neurophysiological mechanisms of recovery after bilateral motor cortex transcranial direct current stimulation in a patient with persistence minimally conscious state: a case report.
3. 学会等名 American Congresss of Rehabilitation Medicine meeting at Rehabweek 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Takamura Y, Ohashi Y, Ohmatsu S, Kawashima N
2. 発表標題 Novel Evaluation Tool for Arousal, Awareness and Spatial Attention in Patients with Neuropsychological Disorders using Head Mounted Display with Eye Tracking.
3. 学会等名 The International Neuropsychological Society Meeting 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Ohashi Y, Takamura Y, Kawashima N
2. 発表標題 Novel Evaluation Tool for Visuospatial Neglect by using eye tracker-implemented head mount display.
3. 学会等名 15th International Conference on Virtual Rehabilitation (国際学会)
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 高村優作	4. 発行年 2022年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 10
3. 書名 神経理学療法学 第三版(分担)	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------