

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 7 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2011 ～ 2012

課題番号：23700500

研究課題名（和文）

ニューロフィードバックを応用した新たなリハビリ手法の開発

研究課題名（英文）

Development of Novel rehabilitative intervention using Neurofeedback technique

研究代表者

三原 雅史（Mihara Masahito）

大阪大学大学院・医学系研究科・特任助教

研究者番号：80513150

研究成果の概要（和文）：

本研究では、多チャンネル近赤外分光法（NIRS）を用いたリアルタイム解析システムを構築し、そのシステムを用いて脳卒中後片麻痺患者を対象に、リハビリテーションと組み合わせた際の NIRS を用いたニューロフィードバックの効果を検討する目的で、プラセボ群を用いたランダム化試験を行い、対象脳領域の賦活効果と、麻痺側手指機能回復促進効果を確認し、ニューロフィードバックが安全で侵襲性の低いリハビリテーション手法として有効であることを証明した。

研究成果の概要（英文）：

We developed a neurofeedback system using real-time Near Infrared Spectroscopy (NIRS). Using this system, we evaluated whether NIRS-mediated neurofeedback combined with intensive rehabilitation therapy could augment the functional recovery after stroke. Our findings revealed that the NIRS-mediated neurofeedback can enhance the target cortical activity and augment the recovery of hand motor function. These findings proved the safety of the NIRS-mediated neurofeedback and also suggested its usefulness as the novel rehabilitative intervention.

交付決定額

（金額単位：円）

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|-------|-------------|-------------|-------------|
| 交付決定額 | 3,400,000 円 | 1,020,000 円 | 4,420,000 円 |

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：脳神経科学・融合脳計測科学

キーワード：脳機能操作・ニューロフィードバック

1. 研究開始当初の背景

脳卒中をはじめとする中枢神経損傷は、麻痺などの運動機能障害を合併し、歩行や更衣動作などの日常生活機能の低下によって、介護量の増大、Quality of life(QOL)の低下をもたらし、超高齢化社会を迎えつつある我が国において、医療経済的・社会的にも非常に大きな問題となっている。ヒトでの中枢神経系は機能的再生が困難であり、脳損傷後の機能回復過程においては、残存する脳組織が新たな神経ネットワークを形成し、損傷部位の機能を代償する機能的再構成が重要であるこ

とが明らかになっていた。

局所の脳活動を修飾し、機能的再構成を誘導する可能性のある介入方法として、非侵襲的脳刺激装置である経頭蓋的磁気刺激（TMS）や経頭蓋的直流電気刺激（tDCS）などがリハビリ介入と組み合わせて用いられてきており、有効例も報告されているが、患者個人の病変部位や回復段階の違いによって効果に差があった(Hesse, *et al.*, 2007)。一方、外的な刺激を用いずに脳活動を修飾するための介入方法として、脳活動を逐次的に患者に提示し、患者自身が随意的に脳活動を適

正に変化させるニューロフィードバックと呼ばれる方法が、難治性てんかんや注意欠陥多動症患者の治療に対して試みられており、一定の成果を上げていたことから(Fuchs, *et al.*, 2003, Kotchoubey, *et al.*, 2001)、ニューロフィードバック技術を応用したリハビリテーション手法が安全性が高く、幅広い患者に適応がある治療法として有用と考えられた。

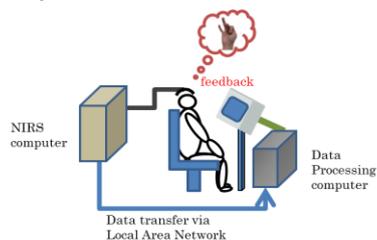
2. 研究の目的

本研究では、非侵襲的脳機能測定法の一つである多チャンネル近赤外分光法 (Near Infrared Spectroscopy: NIRS) を用いてリアルタイムで脳活動情報を解析し、被験者に提示するシステムを開発し、それを用いたニューロフィードバックが、脳卒中後の機能障害に対するリハビリテーション効果を促進させる作用を有するかどうかを検証した。

3. 研究の方法

(1) 近赤外分光法 (NIRS) を用いたリアルタイム脳活動解析システムの構築

右利き健常者 5 名を対象に、島津製作所製近赤外分光装置 (OMM-3000) を用いて、右上肢の手指屈伸運動中の左一次運動野付近の脳活動を測定した。測定は 780 nm, 805 nm, 830 nm の 3 波長を用い、修正 Beer-Lambert 法にて酸素化及び脱酸素化 Hb 濃度の相対変化を計算した。課題としては 5 秒間の右手指屈伸動作を 15 回繰り返す運動課題を行い、直近 20 秒間のデータに対して、two-gamma HRF に基づき予測した信号変化に対する最小二乗法を用いた統計学的推定を逐次行う sliding-windows GLM analysis 法を用い、リアルタイムに脳活動を評価するシステムを構築した。



Design Matrix

Sliding windows GLM analysis

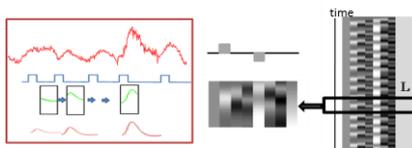


図 1 : NIRS を用いたリアルタイムフィードバックシステムと信号解析アルゴリズム
実際のデータを用いて我々が開発したア

ルゴリズムを用いてリアルタイムに解析した場合と、測定後に Offline でタスクごとの脳活動を解析した場合とを Spearman の相関係数を用いて評価した

(2) 健常者でのニューロフィードバック効果の検証

次に我々は、ニューロフィードバックが、運動想像中の脳活動を高めるのかどうかを健常者において検討した。右利き健常者 21 名に、5 秒間の右手指屈伸動作の想像を 15 回繰り返す課題を行った際に、左 (対側) 運動野近傍の脳活動をフィードバックした場合 (REAL 条件) と、ランダムな値をフィードバックした場合 (SHAM 条件) とで運動想像に伴う大脳皮質活動がどのように変化するかを検討した。

(3) 脳卒中患者における NIRS を用いたニューロフィードバック効果の検討

発症後 12 週間以上を経過した、皮質下病変による初回脳卒中後片麻痺患者 20 名を対象として、通常のリハビリテーションに加えて、ニューロフィードバックを併用した運動想像によるリハビリテーション介入を週 3 回のペースで計 6 回行った。患者群を 2 群に分け、一方には対側運動前野付近の脳活動をフィードバックし (Real-FB 群)、もう一方には脳活動とは無関係な、ランダムな値をフィードバックした (Dummy-FB 群)。両者において、介入前後の運動想像に関わる脳活動変化、および Fugl-Meyer Scale (上肢スコア: 0-66, 手指スコア: 0-14) の変化などを評価した。運動想像を用いたリハ介入としては、ビデオを見ながらの麻痺側上肢の運動想像を約 10 分間行い、その後と同様の運動想像をニューロフィードバック施行下で約 10 分間行うことを 1 セッションとして行った。被験者にはできるだけ一人称的な運動想像を行うように教示し、介入中は表面筋電図を用いて運動想像中の麻痺側筋活動をモニターし、運動想像中の筋活動がないことを確認した。

4. 研究成果

(1) 近赤外分光法 (NIRS) を用いたリアルタイム脳活動解析システムの構築

リアルタイム解析と、offline 解析との比較においては、全被験者において有意な相関関係が認められ、特に酸素化 Hb を用いた信号において高い相関が得られた (図 2)。これらの結果から、酸素化 Hb 信号を指標とした我々のシステムはニューロフィードバックシステムとしての妥当性があると考えられた。

balance recovery in patients with hemiplegic stroke. *Neuroimage 2013 in press*

2. Mihara M, Hattori N, Hatakenaka M, Yagura H, Kawano T, Hino T, Miyai I. Near-infrared Spectroscopy-mediated Neurofeedback Enhances Efficacy of Motor Imagery-based Training in Poststroke Victims: A Pilot Study. *Stroke*. 2013;44(4):1091-8.

3. Mihara M, Miyai I, Hattori N, Hatakenaka M, Yagura H, Kawano T, Okibayashi M, Danjo N, Ishikawa A, Inoue Y, Kubota K. Neurofeedback using real-time near-infrared spectroscopy enhances motor imagery related cortical activation. *PLoS One*. 2012;7(3):e32234.

4. Mihara M, Miyai I, Hattori N, Hatakenaka M, Yagura H, Kawano T, Kubota K. Cortical control of postural balance in patients with hemiplegic stroke. *Neuroreport*. 2012;23(5):314-9.

5. Miyai I, Ito M, Hattori N, Mihara M, Hatakenaka M, Yagura H, Sobue G, Nishizawa M; Cerebellar Ataxia Rehabilitation Trialists Collaboration. Cerebellar ataxia rehabilitation trial in degenerative cerebellar diseases. *Neurorehabil Neural Repair*. 2012;26(5):515-22.

6. Hatakenaka M, Miyai I, Mihara M, Yagura H, Hattori N. Impaired motor learning by a pursuit rotor test reduces functional outcomes during rehabilitation of poststroke ataxia. *Neurorehabil Neural Repair*. 2012;26(3):293-300.

7. 宮井 一郎, 三原 雅史, 服部 憲明, 畠中 めぐみ, 河野 悌司, 矢倉 一 リハビリテーションからみた神経回路の可塑性とBMI 脳機能解析と神経リハビリテーション *臨床神経学*(0009-918X)52 巻 11 号 Page1174-1177

8. 三原 雅史, 望月 秀樹パーキンソン病の最新リハビリテーション *Journal of Clinical Rehabilitation*(0918-5259)21 巻 11 号 Page1086-1090

9. 三原 雅史 Real-time NIRS によるニューロフィードバックを用いたニューロリハビリ脳血管病(1346-8995)11 巻 3 号 Page271-277

10. 三原 雅史 Brain-machine interface はどこまで可能か? Real-time NIRS によるニューロフィードバックをもちいた神経リハビリテーション *臨床神経学*(0009-918X)51 巻 11 号 Page924-926

11. 畠中 めぐみ, 服部 憲明, 三原 雅史, 宮井 一郎 SCD の治療 脊髄小脳変性症のリハビリテーション *最新医学*(0370-8241)67 巻 5 号 Page1155-1161

12. 畠中 めぐみ, 三原 雅史, 服部 憲明, 宮井 一郎神経変性疾患のリハビリテーション *医薬ジャーナル*(0287-4741)48 巻 5 号 Page1331-1335

13. 河野 悌司, 畠中 めぐみ, 三原 雅史, 服部 憲明, 日野 太郎, 矢倉 一, 宮井 一郎 神経リハビリテーション 総合リハビリテーション(0386-9822)39 巻 12 号 Page1151-1156

[学会発表] (計 14 件)

1. Fujimoto H, Mihara M, Hattori N, Hatakenaka M, Yagura H, Miyai I. Cortical mechanisms underlying balance recovery in patients with hemiplegic stroke. 42nd Annual meeting of Society for Neuroscience 2012 年 10 月 13 日~17 日 New Orleans, LA

2. Mihara M, Hattori N, Hatakenaka M, Yagura H, Kawano T, Miyai I. Motor imagery-based training with NIRS-mediated neurofeedback enhances post stroke recovery. BMI Osaka 2012, 2012 年 10 月 20 日 大阪

3. Mihara M. Neurorehabilitative intervention with neurofeedback system using functional near-infrared spectroscopy. Shimadzu corp. fNIRS seminar. 2012 年 6 月 13 日 Beijing, China

4. Mihara M, Miyai I, Hattori N, Hatakenaka M, Yagura H, Kawano T, Ishikawa A, Inoue Y, Kubota K. Neurofeedback using real-time near-infrared spectroscopy enhances motor imagery and related cortical activation. 41st Annual Meeting of Society for Neuroscience. 2011 年 11 月 13 日. Washington DC

5. Mihara M, Hattori N, Hatakenaka M, Yagura H, Kawano T, Hino T, Miyai I. Neurofeedback Enhance The Efficacy Of

Mental Practice With Motor Imagery In Post-acute Stroke Victims: A Pilot Study. AHA International Stroke Conference 2012. 2012年2月1日. New Orleans, LA

6. 三原雅史 シンポジウム「神経機能再建：ニューロリハビリテーションの最前線」 NIRSによるニューロフィードバックを用いたニューロリハビリテーション 第38回日本脳卒中学会総会 2013年3月23日 東京

7. 三原雅史, シンポジウム: Brain-machine interface はどこまで可能か?

「Real-time NIRSによるニューロフィードバックを用いた神経リハビリテーション」. 第52回日本神経学会学術大会. 2011年5月18日～20日. 愛知.

8. 三原雅史, real-time NIRSを用いた神経リハビリテーションの可能性. 第2回 NU-Brain シンポジウム. 2011年11月5日. 東京.

9. 藤本宏明, 三原雅史, 畠中めぐみ, 服部憲明, 矢倉一, 吉岡知美, 河野悌司, 望月秀樹, 宮井一郎 脳卒中後の片麻痺患者における立位姿勢バランス能力改善と大脳皮質活動との関連性 第11回 姿勢と歩行研究会. 2013年3月23日 東京

10. 三原雅史, 服部憲明, 畠中めぐみ, 矢倉一, 河野悌司, 日野太郎, 宮井一郎 NIRSを用いたニューロフィードバックによる脳卒中後片麻痺に対する運動想像訓練効果の検討 第53回日本神経学会学術大会 2012年5月23日～25日 東京.

11. 三原雅史, 服部憲明, 畠中めぐみ, 矢倉一, 河野悌司, 宮井一郎, 久保田競. 脳卒中後のバランス能力回復に関与する大脳皮質領域の検討. 第52回日本神経学会学術大会. 2011年5月18日～20日. 愛知.

12. 三原雅史, 服部憲明, 宮井一郎. 近赤外分光法 (NIRS) を用いたニューロフィードバックによる運動想像時の脳活動変化. 第5回 Motor Control 研究会. 2011年6月17日. 愛知.

13. 三原雅史, 宮井一郎 立位歩行能力改善のための Neurofeedback 装置の開発を目指して～小脳変性症患者への短期集中リハに伴う立位関連脳活動の変化を中心に～ 厚生労働省難治性疾患克服研究事業. 希少性難治性疾患患者に関する医療の向上及び患者支援のあり方に関する研究班班会議 2012年12月13日. 東京.

14. 三原雅史, 宮井一郎. 立位歩行能力改善のための Neurofeedback 装置の開発を目指して～立位歩行バランスの評価としての脳機能測定の有用性の検証～. 厚生労働省難治性疾患克服研究事業. 希少性難治性疾患患者に関する医療の向上及び患者支援のあり方に関する研究班班会議. 2011年12月8日. 東京.

〔図書〕 (計2件)

1. Mihara M, Hattori N, Miyai I. Chapter: Applications of Near-Infrared Spectroscopy in Movement Disorders. In book: Neuroimaging of Movement Disorders; 2013, Springer

2. Mihara M, Miyai I, Chapter: Applications of Near Infrared Spectroscopy in Neurorehabilitation. In book: Infrared Spectroscopy - Life and Biomedical Sciences; 2012, InTech.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

三原 雅史 (Mihara Masahito)

大阪大学・大学院医学系研究科・特任助教
研究者番号：80513150