

平成30年度 技術交流助成 成果報告（海外留学）

氏名 長嶋 雅子



留学先名称 Eberhard Karls University Tuebingen
Psychiatry and Psychotherapy,
Psychophysiology and Optical Imaging科

留学期間 平成28年5月20日～平成30年4月30日

1. 留学中に実施した研究テーマ

注意欠如/多動症の治療法に成りうる近赤外線スペクトロスコピーを用いた Neurofeedback 法の開発

- a. 参照チャネルの設定
- b. 関心領域の違いによる Neurofeedback の効果の違い
- c. ストレスに対する Neurofeedback の効果

2. 留学期間中の研究成果

【背景】

注意欠如/多動症（ADHD）は多動性・衝動性・不注意を中核症状とする先天的な脳機能障害である。治療には、心理学社会的治療や薬物療法がある。薬物治療は30%の患者に効果がないことが報告されており、また副作用もあり、内服を中断しなければならない症例も少なくない。そのため新たな治療法の成立が必要とされている。

Neurofeedback は ADHD の新たな治療法に成りうるかとされている。Neurofeedback とは、対象となる児や成人の脳活動を脳機能イ

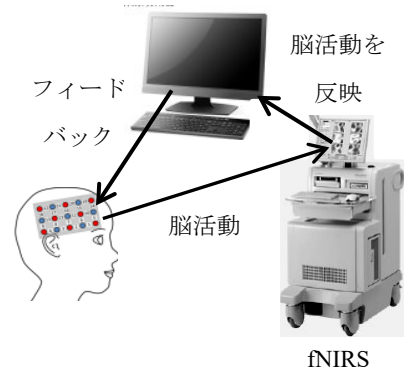


図1. Neurofeedback の仕組み

メージングで計測しながら課題を行う。そして脳活動の状態を対象者にフィードバックしながら、注意機能に関する脳活動を自身で調整することを促進させる治療法である(図1)。日本ではADHDに対するNeurofeedback法を研究している施設はまだ僅かである。留学先であるドイツにあるチュービンゲン大学はこのNeurofeedbackに関する研究を最先端で行っている。Neurofeedback法を学ぶために、Ann-Christine Elis先生の研究室に2年間留学した。

Neurofeedbackに使用する脳機能イメージングには、脳波、筋電図、磁気共鳴断層撮影法(fMRI)、近赤外線スペクトロスコーピー(fNIRS)がある。脳波によるNeurofeedbackが始めに発展したが、現在はfMRIやfNIRSによるNeurofeedbackの方がよりよいと報告されている。なぜなら、脳波が脳表全体、筋電図が筋全体に焦点をあてるのに比べ、fMRIやfNIRSの方が、焦点をあてる脳の部位をより詳細に決められるからである[1]。Marxらは、fNIRSによるNeurofeedbackが脳波や筋電図を用いたNeurofeedbackよりも効果が早くであることを報告した[2]。また、fNIRSは、非侵襲的で、低拘束であり、体動にも耐えうる脳機能イメージング法である。多動や衝動の強い小児を含めたADHDでも計測が行えるため、fNIRSが最もADHDの新しい治療法に成りうるかと考え、fNIRSによるNeurofeedbackについて研究をすることとした。

Neurofeedbackのデザインは既報告によって、訓練を行う頻度や関心領域(Region of Interesting ; ROI)が異なる。そのため、まだADHDの治療法としては確立していない。ADHDに関するNeurofeedbackの研究では、前頭葉の一部である下前頭回(Inferior Frontal Gyrus ; IFG) [3]や背外側前頭前野(Dorsolateral Prefrontal Cortex; DLPFC)をROIにした報告[2,4]が散見される。IFGは注意機能や抑制機能などの実行機能を有する重要な領域の1つである。DLPFCもまた注意機能、抑制機能やワーキングメモリーなど実行機能を有する重要な領域の1つである。ADHDはこれらの領域の機能不全といわれていることから、研究においてこれらをROIとすることが多い。

しかし、どちらをROIにした方がよりADHD症状の改善に効果があるかは現時点では報告がない。そのため、IFGとDLPFCのどちらをROIにしたほうがより効果的なNeurofeedback法となるのかを明らかにすることを研究の最終目的とした。

《研究1. 参照チャンネルの設定》

fNIRS、fMRIを用いたNeurofeedbackを行うときには、体動などによるアーチファクトを取り除くために、ROIの脳活動量とROI以外のチャンネルの脳活動量を平均化したものの差分を計測し、対象者にフィードバックをかけている。

fMRI は脳の全領域の脳活動を計測するため、その平均化した差分が得られやすいが、fNIRS は脳表のプローブをあてた部分の CH 数のみ計測するため、平均化した差分が得られにくい。さらに今回の研究では、脳内にあるいくつかの脳神経回路のうち、比較する IFG と DLPFG は同じ脳神経回路上にあり[5]、その 2 つを ROI として効果の比較するため、微細な変化量の比較になる可能性が考えられた。つまり、ROI 以外のチャンネルを全て選択して脳活動量を平均すると、比較する 2 つのうち対象にならない ROI の脳活動量も含むことになり、2 つの ROI の変化量が微細になった際に、正確な変化量が得られない確率が高い。そこで我々は、従来の方法ではなく、2 つの ROI と違う脳神経回路で、かつ fNIRS で計測可能な部分に参照チャンネル (reference channels; REF) を別に設けて、ROI と REF を比較することを考えた。この REF の設定は、世界で初めての考えである。

【方法】

健康成人 19 名を対象とした。REF の候補を抽出するために、前頭葉機能課題である Stroop 課題を選択し、fNIRS 計測を行った。Stroop 課題を選択したのは、IFG、DLPFG を含む前頭葉の脳活動が上昇することが知られているため、Stroop 課題中に脳活動が上昇しない部分が、IFG と DLPFG とは異なる脳神経回路であり、REF の候補になると考えたからである。

- Stroop 課題 (The Stroop Color Word task)

Stroop 課題は congruent conditions ブロックと incongruent conditions ブロックの 2 つから構成される。2 ブロックとも黒の背景に書かれた文字の色を答える。congruent conditions ブロックでは、文字の色と書かれている色の名前が同じになっている (例: 緑色で「緑」と書かれた文字が表示される)。incongruent conditions ブロックでは、文字の色と書かれている色の名前が異なっている (例: 緑色で「赤」と書かれた文字が表示される) [6]。

- fNIRS

fNIRS は、ETG-4000 (株式会社日立メディコ、千葉) を用いた。fNIRS は、頭部表面から近赤外光を照射し、Beer-Lambert 法を用いて[7] 頭蓋骨を経て大脳皮質を通過減衰した信号強度から oxyHb、脱酸素化ヘモグロビン(deoxygenated hemoglobin、deoxyHb)、それらの和となるトータルヘモグロビン(total hemoglobin、totalHb)の濃度 (単位は millimolar·millimeter (mM·mm)) の定量が可能である。本研究では、より変動幅が大きく、ノイ

ズに耐えうる oxyHb 値を使用した。近赤外光は、半導体レーザー2波長の 695 nm と 830 nm の光を用いた。fNIRS のプローブは 52 チャンネルのものを使用し、対象者の前頭葉から側頭葉の一部を覆う様に設置した (図 2)。

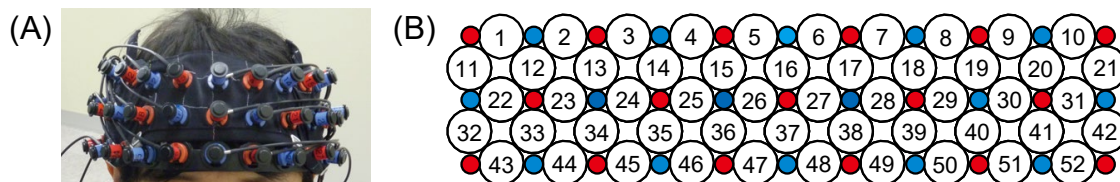


図 2. fNIRS プローブ (A) 対象者への装着の様子、(B)全 52CH を設置する。赤点から光を照射し、青点から頭蓋骨を経て大脳皮質を通過減衰した信号が得られる。

【結果】

一次味覚皮質

(Brodmann

area43; BA43)で

あるチャンネル

(CH)22 ($p > 0.9$)と

31 ($p > 0.9$)、側頭

葉にある海馬後支

脚野(Brodmann

area48; BA48)で

ある CH33 ($p > 0.7$)

と 41 ($p > 0.6$)で一

番活性が低かつ

た。一方で IFG で

ある CH13 ($p =$

0.003) と DLPFG

である CH 3,4,7,8

($p \leq 0.01$)では活性が見られた (表 1)。

表 1. 結果

Brain area	Brodmann area	Channel (CH)	p 値
一次味覚皮質	43	22	0.921
		31	0.989
海馬後支脚野	48	33	0.746
		41	0.647
DLPFC	9	3	0.01
		4	<0.001
		7	<0.001
		8	0.001
IFG	44	13	0.003
		19	0.06
	45	24	0.02
		29	0.051

【考察】

IFG と DLPFG で活性がみられたことから Stroop 課題は適切に前頭葉を活性化
する課題であったと判断した。Jung らは BA43 と BA48 は DLPFC と IFG と同
じ脳神経経路上にないことを報告している[5]。このことから BA43 と BA48 に
属し、fNIRS で計測できる CH22、31、33、41 を REF と設定した。

《研究 2. 関心領域の違いによる Neurofeedback の効果の違い》

研究 1 の結果から BA43 と BA48 に属する CH22、31、33、41 を REF として、IFG と DLPFG をそれぞれ ROI に設定した。研究 2 では、ADHD 症状の改善に対して IFG と DLPFG のどちらがより Neurofeedback の効果があるか比較することを目的とした。

【方法】

各 ROI の Neurofeedback の効果を比較するのに、Go/Nogo 課題と N-back 課題を Neurofeedback の前後で行い、その行動解析及び fNIRS 計測の O₂Hb の変化量を比較する。Go/Nogo 課題も N-back 課題も実行機能課題といわれ、前頭葉を活性化させることが知られている。Go/Nogo 課題では DLPFG よりも IFG がより活性すると言われ、N-back 課題では IFG よりも DLPFG がより活性すると言われている。今回 IFG と DLPFG について検討するため、この 2 つの課題を選択した。Go/Nogo 課題と N-back 課題を行う順番はカウンターバランスをとった。Neurofeedback には、前述のように、いろいろなデザインがある。今回は 2 週間に 8 回、1 回 32 分間行うデザインとした。これは Hudak ら[8]や Alegria ら[3]の研究で結果がでていたデザインを参照した (図 3)。

● Go/Nogo 課題

Go/Nogo 課題は抑制機能を計測する課題として使われている。Go ブロックと Nogo ブロックの 2 つから構成されている。2 つのブロックともスクリーンに 16 文字のアルファベットが提示される。Go ブロックでは、文字が提示されたらできるだけ早くボタンを押すように指示される。Nogo ブロックでも同様に文字が提示されたらボタンを押すように指示されるが、「N」が提示されたときのみボタンは押してはいけない。「N」の出現はブロックの 30% である。この Nogo ブロックにおける脳活性の変化、反応時間(reaction time; RT)、誤反応率 (Commission error)、無反応率 (Omission error) を計測する。各ブロックは 30 秒毎に 4 回ずつ繰り返される。

● N-back 課題

N-back 課題はワーキングメモリーを計測する課題として使われている。本研究では 0-back ブロック、1-back ブロック、3-back ブロックの 3 ブロックで構成した。0-back ブロックでは、スクリーンにアルファベットが提示されたらできるだけ早くボタンを押すように指示される。1-back ブロックでは、前と同じ

アルファベットが現れたらボタンを押すように指示される（例：A、B、Bの順で表示されたら2回目のBでボタンを押す）。3-backブロックでは、3つ前と同じアルファベットが現れたらボタンを押すように指示される（例：A、B、C、Aの順で表示されたら2回目のAでボタンを押す）。各ブロックにおける脳活性、反応時間(reaction time; RT)、正解率を計測する。各ブロックは38秒毎に3回ずつ繰り返される。1-backブロック、3-backブロックでは、11刺激がボタンを押す対象となるようにした。一般的に3-backブロックではなく2-backブロックが使用されることが多いが、今回は3-backブロックを選択した。これは難易度を上げることにより、脳活性量をより上昇させようと考えたためである。

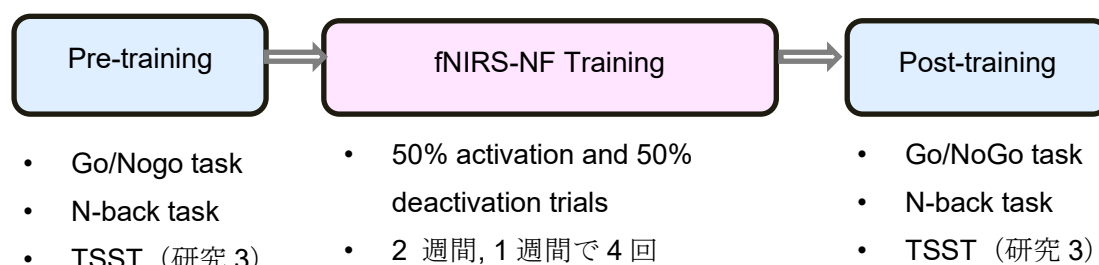


図 3. 研究 2、3 の計画

Neurofeedback は Feedback Block と Transfer Block の 2 種類の Block からできている。Feedback Block はスクリーンに表示される課題を対象者が行い、その時の対象者の脳活動に応じてスクリーン上の対象物（本研究では黒丸●を使用）が画面上を移動することで対象者にフィードバックを行う。この対象物は、対象者の ROI の脳活動が REF の脳活動に比べて 50%以上活発になったときに画面の上方向に上昇（activation）し、リラックスし、ROI の脳活動が低下すれば下方向に下降していく（deactivation）。1 Block は 12 刺激でできおり、対象者には 12 刺激中 6 刺激で対象物を上昇させるように、また残りの 6 trials はリラックスして対象物を下降させるように指示した。Transfer Block は、スクリーン上にフィードバックを示す対象物が現れず（本研究では黒丸●）、対象者にその対象物を上昇させるか下降させるかイメージしてもらう。これは実際の社会でも自分でコントロールができるようにするためのトレーニングを意味している。（図 4）

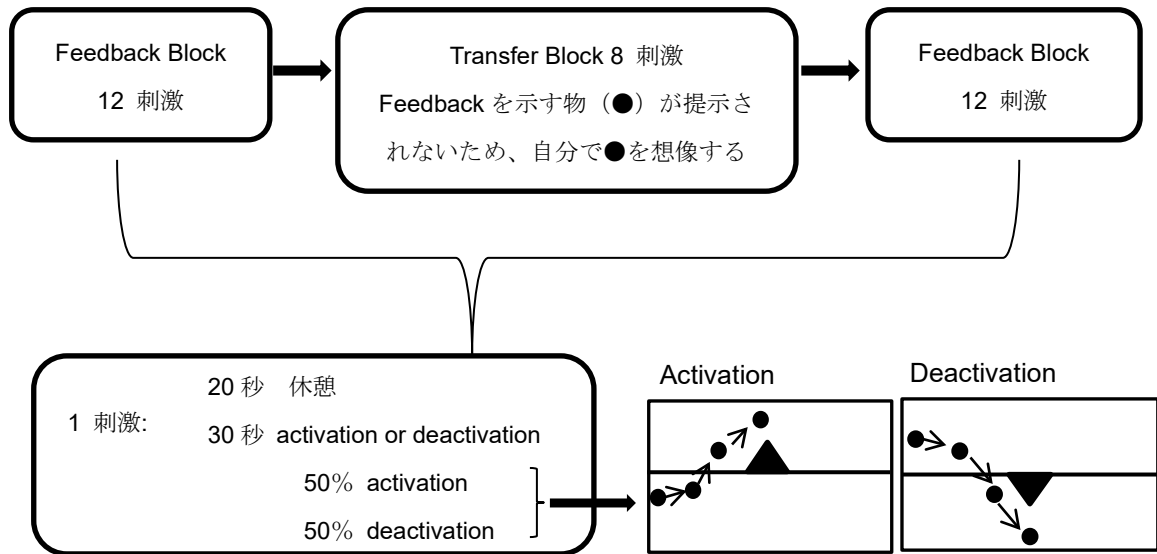


図 4. Neurofeedback のプロトコール

対象者は衝動性が強い成人 60 人と設定した。Adult ADHD Self Report Scale (ASRS) を用い、19 点以上を対象とした[9]。また過去に精神疾患を疑うエピソードを持つ成人は除外した。この除外には、不安についての 40 項目に 4 段階で答える State-Trait Anxiety Questionnaire (STAI)、うつを評価するのに広く使われている 21 項目を 4 段階で答える Beck Depression Inventory (BDI)、既往歴および生活習慣についての 21 項目に答える Screening questions を用いた。ROI を IFG に設定した IFG 群、DLPFC に設定した DLPFC 群、前頭葉以外の他チャンネルに設定したプラセボ群である Sham 群、それぞれ 20 人ずつ計測し、解析を行うこととした。各群への割り当ては、二重盲検で行った。

【経過】

実際にプログラムを起動させると、Neurofeedback に問題が生じた。Feedback Block において、PC モニターに表示した、脳活動の変化により動くはずの黒丸がモニターの最上または最下に移動したまま上下に変動しなくなったのである。この異常はアーチファクトにより同様のことが起こることが時々あるが、今回は 1block のほぼ全ての刺激において生じた。これは、ROI と REF が近くにあるため (図 5)、on time で行う ROI と REF の脳活動の差分計算に不具合が生じた際に起こると考えた。

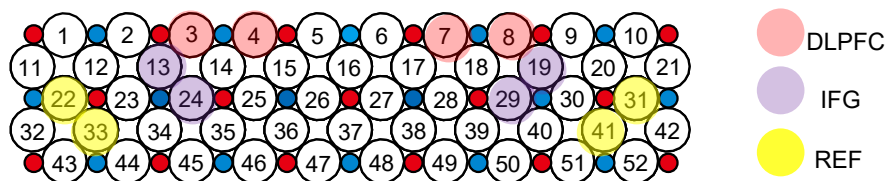


図 5. 本研究での ROI と REF の CH 設定

対策として、まずプローブの場所を確認すること（Montreal Neurological Institute (MNI) 座標系を用いた[10])、また ROI と REF の差分計算を刺激毎に 3 パターンでおこなっていたところを 8 パターンに増やし対応した。その結果、問題は解決できた。この問題解決までに何度も試行錯誤を繰り返し、非常に時間を要した。

私の留学期間では 8 名の計測が終了した。倫理関連書類が倫理委員会で認証されるのに時間を要し（ドイツでは認定に半年以上かかることが普通と言われ、日本の倫理委員会の早さに感動した）、その後研究 1 を行い、本研究では上記の問題解決に時間を要したことで大幅に研究の進行が遅れた。この遅れに対して非常にストレスを感じたが、この解決までの過程において、どのように考えて解決していくかを学ぶとても良い機会となった。また、リクルートにおいて、衝動性が強い成人のうち、精神疾患を疑うエピソードを持たない人は 15 名に 1 名程であり、少なさに驚いた。これは、地域による偏りもあるとは思いますが、衝動性をもつことにより社会で過ごしにくさをそれぞれ感じて生活し続けていることが影響しているのではないかと考えた。私は日本では小児 ADHD を対象とした研究をしており、小児 ADHD でも精神疾患を二次障害として発症する症例を見てきたが、今回のリクルートに比べると少なかった。今回初めて成人対象にリクルートしたため、このことは新たな発見となりとても刺激的だった。

予定人数の計測が私の留学期間中では終わらなかったため、私の帰国以降は共同研究として、同僚が引き続き計測を行うことになった。60 名の計測が終わったら解析を行う。

上記のとおり留学前に私は小児 ADHD を対象に fNIRS による研究を行っていた。その経験と留学で学んだ Neurofeedback を融合させ、日本では、今後、小児 ADHD を対象とした Neurofeedback の研究を展開していきたいと考えている。現在、同僚に教えてもらったプログラムを基に小児 ADHD 用のプログラム作成を行っているところである

《研究 3. ストレスに対する Neurofeedback の効果》

ADHDはストレスと強い関係があり、ADHDの人の方がADHD症状を持たない人よりもストレスを感じやすいことが報告されている[11]。しかし、Neurofeedbackのストレス軽減への効果についての研究は今までされたことがない。そこで、研究3をストレスに対するNeurofeedbackの効果を評価することを目的に行った。

【方法】

Neurofeedbackの前後でストレス課題であるTSST (Trier Social Stress Test) を行った。各ROIのNeurofeedbackの効果を比較するのに、fNIRS計測のO₂Hbの変化量と脈拍の変化量で評価した。ROIは研究2と同様にIFGとDLPFGに設置し、プラセボ群も設けた (図3)。対象者は研究2と同様で、各群20人とした。

● TSST

TSSTはストレスを対象者にかけてその際の脳活性と脈拍の変化を計測する。親切な面接官が対応するブロックと怖い面接官が対応するブロックで構成される。最初に親切な面接官とインタビューを行い、続けて数字の音読、その後ある数字から13ずつ引き続ける暗算を行う。その後、親切な面接官から怖い面接官に変わり、同様に暗算を行う。この際、部屋は暗くし、面接官は一切笑顔を見せず、友好的でない態度をとる。また対象者に視線を合わせ続けるように指示し、計算を間違えた際には「止め。最初から。」と厳しい口調で言う。暗算は計算40秒間その後20秒間の休憩をするブロックを6ブロック行う。脳活性はfNIRS O₂Hbで評価した。(図6)

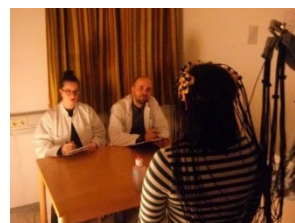


図 6. TSST の様子

【経過】

研究2と同様、私の留学期間中では8名の計測が終了した。私の帰国以降は共同研究として、同僚が引き続き計測を行っている。60名の計測が終わったら解析を行う。

3. その他と謝辞

このドイツ、チュービンゲンでの留学経験で得たものは計り知れません。研究のみならず全てが刺激的で学びでした。留学前、英語の勉強で精一杯でドイ

ツ語の勉強まで手が回らない状態で、ドイツでの生活基盤を作ることは容易ではありませんでした。ドイツ語やドイツシステムに対する無知から、突然起こった珍事件も数え切れません。しかし、素敵な出逢いの数々、強いリーダーシップのボス、優しい配慮をくれる同僚や友達に恵まれ、毎日がとても充実したものになりました。彼らには感謝してもしきれません。今回の留学生活は、私の世界観を変え人生を深いものにさせてくれ、一生の宝になりました。

「個人の自立」が文化の軸であるドイツでは、初心者であろうと何であろうと自分なりの根拠、理由とともに意見を述べます。その結果、議論が進み、皆が納得して新しいものが生まれている、という印象がありました。私は **Neurofeedback** の初心者でわからないことだらけでしたが、ミーティングの時に「あなたはどうしたいの？」と常に求められ、稚拙であったかもしれない私の意見ですら尊重されました。ミーティングの度に緊張しましたが、日本では上司の考えに甘えることが多かった自分にとって、とてもよい訓練になりました。自分なりに必死に発言した甲斐があつてか、帰国前、ドイツの同僚に、この2年間で私が積極的になったと言ってもらえたことはとても嬉しいことでした。

私の研究は思うようには進みませんでした。 **Neurofeedback** は想像以上に複雑で繊細だったからです。何度も失敗を繰り返した上に、私が技術的なことを理解するのに時間もかかり、言葉の壁も低くはなく、多々勘違いして遠回りもしました。ドイツ語が使えず、リクルートから対象者への説明まで同僚にしてもらい、おんぶに抱っこでした。それでも積極的に助けてくれた同僚たちにやはり感謝が堪えません。

私が所属した研究室は、医師、心理士、解析者、プログラマー、計測者などが一緒に所属していました。ひとつの研究テーマにつき、ボスが各職種から万遍なくスタッフを抽出し、多職種で構成されるチーム単位で研究が遂行されていました。スタッフひとりひとは横断的に複数のチームに関与し、複数の研究が同時進行していました。皆で幅広い知識を共有しており、問題点があると、チーム構成員以外でも、すぐに誰とでも直接話し合えました。そしてわからないところを手取り足取り教えてもらえました。これは医工連携がうまく機能している素晴らしさだと思いました。私も自分の研究以外にも参加させてもらい、初めての経験がたくさんできたことはとても幸せでした。

苦労が多かった研究の一方で、チュービンゲンでの日常は、壮大な自然や優しい人々に囲まれ、とても素敵なものでした。ドイツでは日曜日は飲食店以外すべて閉店しています。そのため家族や恋人、友達と1日かけてハイキングしたり、川辺を散歩したりとゆったり過ごしていました。家族のお祝い事があれば、親戚から友達まで集まりパーティをするようでした。日本でこのような休日を過ごしてこなかった私にはとても新鮮で、家族の時間の大切さを感じました。

また、言語についてもいろいろと考えさせられました。ドイツでは大学進学者は英会話が必須だそうで、同僚や友達はとても流暢に私と英語で話してくれました。その流暢さに驚き、日本の英語教育について考えました。街中のお店は多くがドイツ語でのやりとりで、公共料金などの手紙はすべてドイツ語で困りました。そんな私に同僚や友達は **google** 翻訳を使ったり、写真で示してくれたりといろいろなツールを使って教えてくれました。できないことがあればいろいろな方法で代用することを身につけられたと思います。そして、言語が伝わらなくても気持ちは伝わるということを何度も経験し、人種が違って心は何よりも大切ということに変わりはないのだと強く感じました。

他にも文化の違いは多くありました。これらに触れることで、自分の考えがとても広がり深くなりました。そして異文化に触れることの大切さをとても感じました。これを今後、日本での生活に活かし、伝えていきたいと強く思います。

研究だけでなく生活のことから楽しいイベントも含めて、たくさんの刺激を受け、私の留学はとても充実したものになりました。本当に素敵な研究室、そして素敵な街のチュービンゲンにいられて幸せでした。日本小児神経学会雑誌である「脳と発達」から寄稿依頼があり、この留學生活からの学びを内容とさせていただきます（脳と発達 2019;51;150）。多くの方から反響をいただきとても嬉しかったです。

今後は、学んだ **Neurofeedback** を日本で小児 **ADHD** を対象に、**ADHD** の治療法として確立できるかを評価していきたいとします。そしてドイツ文化で学んだ「自立」の精神を大切にしながら、国際社会で生きていくために必要なことを自分が関わる人に伝え、より日本が活躍できるように貢献していきたいとします。

最後になりますが、2年間、かけがえのない経験となったこの留学を支えてくださった公益財団法人中谷医工計測技術振興財団様、たくさんの方々に心より感謝致します。本当にありがとうございました。



1.仕事後にボスの **Ann-Christine Elis** 先生（左から 2 番目）と同僚と近くの公園でリフレッシュしました。ドイツの夏は日の入りが遅いので、夜遅くまで楽しめました。

2.秋にぶどうの収穫に合わせてワインを楽しむ祭が開催されます。同僚と一緒に美味しいワインをたくさん飲みました。



3.チュービンゲンを流れるネッカー川に大きないかだを浮かべて食事を楽しむことができます。皆でディナーを楽しみ、素晴らしい時間と思い出になりました。

【引用文献】

1. Gevensleben, H., et al., *Neurofeedback in attention-deficit/hyperactivity disorder - different models, different ways of application*. *Front Hum Neurosci*, 2014. **8**: p. 846.
2. Marx, A.M., et al., *Near-infrared spectroscopy (NIRS) neurofeedback as a treatment for children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)-a pilot study*. *Front Hum Neurosci*, 2014. **8**: p. 1038.
3. Alegria, A.A., et al., *Real-time fMRI neurofeedback in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder*. *Hum Brain Mapp*, 2017. **38**(6): p. 3190-3209.
4. Barth, B., et al., *Near-Infrared Spectroscopy based Neurofeedback of Prefrontal Cortex Activity: A Proof-of-Concept Study*. *Front Hum Neurosci*, 2016. **10**: p. 633.
5. Jung J., et al., *The structural connectivity of higher order association cortices reflects human functional brain networks*. *Cortex*, 2016.
6. Scarpina, F. and S. Tagini, *The Stroop Color and Word Test*. *Front Psychol*, 2017. **8**: p. 557.
7. Cope, M., Delpy, D. T. Reynolds, E. O., Wray, S., Wyatt, J., van der Zee, P., *Methods of quantitating cerebral near infrared spectroscopy data*. *Adv Exp Med Biol*, **222**: 183-9, 1988.

8. Hudak J., et al, *Functionally disconnected: A look at how study design influences neurofeedback data and mechanisms in attention-deficit / hyperactivity disorder*. PloS one. 2018;13(8):e0200931.
9. Kessler, R.C., et al., *The World Health Organization Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS): a short screening scale for use in the general population*. Psychol Med, 2005. **35**(2): p. 245-56.
10. Brett, M., et al., *The problem of functional localization in the human brain*. Nat Rev Neurosci, **3**(3): 243-9, 2002.
11. Lackschewitz, H., G. Huther, and B. Kroner-Herwig, *Physiological and psychological stress responses in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD)*. Psychoneuroendocrinology, 2008. **33**(5): p. 612-24.