

学位論文要旨 (Summary of the Doctoral Dissertation)	
学位論文題目 (Dissertation Title)	脳波ニューロフィードバック技術の応用機器開発と検証
氏名(Name)	小田一之
<p>脳波は頭皮上から観察される陰性電位を持つ電圧信号であり、δ (1-4Hz), θ (4-8Hz), α (8-13Hz), SMR (13-15Hz), Low β (15-20Hz) High β (20-30Hz) など脳波周波数バンドの power 値や含有率(脳波全体における各周波数バンドの比率)が一般に観察されるものである。脳波は導出される脳領野を覆う頭皮上の位置により地域差を有するため、導出部位についても国際 10-20 という規格により規定されている。</p> <p>ニューロフィードバック(NFB)は、脳波信号を用いた行動療法の1つとされ、自身の脳波を脳波周波数バンドにより可視化し、自身で脳波をコントロールする神経療法である。</p> <p>NFBは多くの臨床応用が検討されている。対象疾病は慢性疼痛をはじめ ADHD・鬱、精神疾患などの比較的治療が困難な症例など多岐にわたっている。しかしながら有効にこの療法を実現するためには、4つの課題がある。</p> <p>課題1は脳波電極設置困難さの克服である。NFBは脳神経の可塑性に影響を与える療法とされており、神経ネットワーク育成を自ら意欲的に進める療法のため、発達障害であればその発症年齢に近いほど療育効果は高いと予想されるが、小児が家庭で毎日、簡易に装着し活用できる仕様を備えることが望ましい。そこで、2極ゲル電極仕様脳波ヘッドバンドを開発し、子どもイベントで試行検証した結果、5歳以上30名の小児の自発的利用を得て脳波信号を確認することができた。記録された脳波分析により、β波等に年齢依存的な左脳化傾向を認め、先行知見との整合性確認を得た。</p> <p>課題2はNFB対象の脳波導出部位確定補方法である。療法頻度や長期利用の観点から自宅で容易に脳波電極装着を実施する必要があり、自身で装着が可能な額からの導出を検討する必要がある。額内において、脳波波形の地位差があることが本研究により判明し、通常導出部位として選定される頭頂部位との比較から最も適正な導出部位を選定した。続いて頭頂部導出と額最適部位導出のNFB時における脳波ネットワーク解析(主成分分析に基づく Pascual-Marquiら開発の sLORETA 解析法)により額部の脳波の変動がどのような脳波ネットワーク起因するものかを解析した。21名の一般公募による被験者(男性 33.9\pm9.8)の協力結果から頭頂部におけるNFBの有用性を証明した。</p> <p>課題3は、NFB療法で導出およびセルフコントロールする脳波周波数バンド(療法対象脳波周波数)の選定方法である。先行研究においてNFB療法対象脳波周波数は多様で統一されていない。同一の疾病であっても様々な脳波周波数バンドが選定されNFBが実施されている。患者の病態に起因しパーソナライズされた周波数バンド決定がなされている。そこで、この決定方法をより論理的に行うため、健常者と患者との基礎律動の比較から療法対象脳波周波数の決定を行うことが必要であると考えた。本研究においては、脳波基礎律動評価プログラムを作成し、健常者の脳波基礎律動データを収集した。脳波基礎律動評価プログラムは7つのstageから構成されている。開眼stage、閉眼stage、0Backstage、Rest1stage、2Backstage、Rest2stage、Heeling Picturestageである。開眼と閉眼にお</p>	

る α 波の変動(α ブロッキング、気分障害患者の変動抑制傾向)や、0Backは集中、2Backは一時記憶タスク、Heeling Pictureはデフォルトモードネットワークを想定し考案した。また、stage終了時のRest stageはリカバリーを評価するものである。脳波基礎律動評価プログラム実行時のトポグラフ解析による優位変動部位およびネットワーク解析により、本プログラムの予備検討として有用性確認を得た。一般公募89名(男性24名 女性65名 平均 24.6 ± 10.5)の被験者を対象に脳波基礎律動脳標準プログラムを実施し、データベース化した。課題2で得た額部最適測定部(左右)を脳波導出部位とし、脳波基礎律動評価プログラム各stageの脳波各周波数バンドpower値および含有率に対し有意差検定を実施した。その結果、 α power値は閉眼時2.52倍増、 θ power値は0Back時に比して2Back時に1.67倍増加を認め、臨床尺度との相関性も確認することができた。脳波測定時に心療内科臨床尺度として使用される4つの質問紙(CSI (CENTRAL SENSITIZATION INVENTORY) BPI-J (Japanese Brief Pain Inventory) RQ (Relationship Questionnaire)、POMS2 (Profile of Mood States 2))の回答を得て、脳波データとの相関性を解析した。

課題4はNFBのスコア化である。心理療法の継続には報酬としてのスコアが必要である。スコア算出方法を考案し、課題3で用いた質問紙との相関からスコア算出方法を検討した。

以上の検証は、小児から高齢期までの患者により自宅で自ら取り扱う長期療法が想定されるNFBの普及促進に貢献する可能性がある。今後慢性疼痛をはじめ、鬱や発達障害などの精神疾病領域の臨床データとの比較により、病態の把握や利用効果の判定が本標準データ比較により明らかになること、慢性疾患患者の治療意欲(アドヒアランス)向上にこの定量可視化が役立つこと、等が期待される。

<h2>学 位 論 文 要 旨</h2> <p>(Summary of the Doctoral Dissertation)</p>	
学位論文題目 (Dissertation Title)	Applied equipment development and verification of electroencephalogram neurofeedback technology
氏 名 (Name)	Oda Kazuyuki
<p>electroencephalogram (EEG) is a voltage signal with negative potential observed on the scalp, EEG power value (δ [1-4 Hz], θ [4-8 Hz], α [8-13 Hz], SMR [13-15 Hz], Low β [15-20 Hz] High β [20-30 Hz]) and content rates (ratios of each frequency band in the entire brain wave) are commonly observed. Since EEGs have regional differences depending on the position on the scalp that covers the brain area from which they are derived, the extraction site is also regulated by the international 10-20 standard.</p> <p>Neurofeedback (NFB) is considered to be one of the behavioral therapies using EEG signals, and is a neurotherapy that visualizes one's own EEG by EEG frequency bands and controls the EEG by oneself. NFB is being investigated for many clinical applications. The target diseases are wide-ranging, including chronic pain, ADHD, and depression.</p> <p>However, several problems have been pointed out in order to realize this therapy effectively.</p> <p>Task 1 is overcoming the difficulty of electroencephalogram electrode placement. NFB is considered a therapy that affects the plasticity of the cranial nerves, and because it is a therapy that actively promotes the development of neural networks, it is expected that the closer the age of onset to a developmental disorder, the greater the therapeutic effect. However, it is desirable to have specifications that can be easily worn and used at home every day. Therefore, we developed an electroencephalogram headband with bipolar gel electrodes, and as a result of trials and verifications at children's events, we were able to confirm electroencephalogram signals in 30 children aged 5 and over who voluntarily used it. Analysis of the recorded electroencephalogram revealed an age-dependent left-brain tendency in β waves, etc., confirming consistency with previous findings.</p> <p>Task 2 is an EEG derivation site confirmation method for NFB subjects. From the viewpoint of therapy frequency and long-term use, it is necessary to easily attach EEG electrodes at home, and it is necessary to consider derivation from the forehead that can be attached by oneself. This study revealed that there is a difference in the position of the electroencephalogram waveform within the forehead, and the most appropriate lead-out part was selected by comparing with the parietal part, which is usually selected as the lead-out part. Next, EEG network analysis (sLORETA analysis method developed by Pascual-Marqui et al. based on principal component analysis) during NFB of parietal region derivation and forehead optimal region derivation, what kind of EEG network is caused by the fluctuation of the EEG in the forehead region. was analyzed. The</p>	

usefulness of NFB in the parietal area was proved from the cooperative results of 21 subjects (male 33.9 ± 9.8) recruited from the general public.

Task 3 is a method of selecting an EEG frequency band (EEG frequency targeted for therapy) to be derived and self-controlled in NFB therapy. In previous studies, the EEG frequencies targeted for NFB therapy are diverse and not standardized. Even for the same disease, various electroencephalogram frequency bands are selected and NFB is performed. A personalized frequency band determination is made due to the patient's pathology. Therefore, in order to make this determination method more logically, we thought that it was necessary to determine the electroencephalogram frequency for therapy from a comparison of the basic rhythms of healthy subjects and patients. In this study, we created an electroencephalogram basic rhythm evaluation program and collected electroencephalogram basic rhythm data from healthy subjects. The EEG basic rhythm evaluation program consists of 7 stages. Eyes open stage, eyes closed stage, 0Backstage, Rest1stage, 2Backstage, Rest2stage, Healing Picture stage. It was devised based on the assumption that 0Back is a concentration task, 2Back is a temporary memory task, and Healing Picture is a default mode network. Also, REST stage at the end of stage evaluates recovery. The usefulness of this program was confirmed as a preliminary study by visualizing dominant fluctuation regions and networks by topographic analysis during the execution of an EEG basic rhythm evaluation program. An EEG basic rhythm brain standard program was implemented for 89 subjects (24 men, 65 women, average 24.6 ± 10.5) from the open recruitment, and a database was created. Using the forehead optimally measured parts (left and right) obtained in Task 2 as EEG derivation parts, a significant difference test was performed for each EEG frequency band power value and content rate of each stage of the EEG basic rhythm evaluation program. As a result, the α power value increased 2.52 times when the eyes were closed, and the θ power value increased 1.67 times during 2 Back compared to 0 Back, confirming the correlation with the clinical scale. Four questionnaires (CSI (CENTRAL SENSITIZATION INVENTORY), BPI-J (Japanese Brief Pain Inventory), RQ (Relationship Questionnaire), POMS2 (Profile of Mood States 2)) used as psychosomatic medical clinical scales were obtained during EEG measurement. Then, we analyzed the correlation with EEG data.

Task 4 is NFB scoring. Continuation of psychotherapy requires a score as a reward. We devised a score calculation method and examined the score calculation method based on the correlation with the questionnaire used in Task 3.

The above verification may contribute to the spread of NFB, which is assumed to be long-term home therapy. In the future, comparison with clinical data for psychiatric diseases such as depression and developmental disorders, including chronic pain, will clarify the understanding of the pathology and judgment of the effect of use by comparing this standard data. Visualization is expected to help.

(様式 9 号)

学位論文審査の結果及び最終試験の結果報告書

山口大学大学院創成科学研究科

氏 名	小田 一之
審 査 委 員	主 査：小柴 満美子
	副 査：江 鐘偉
	副 査：陳 献
	副 査：森 浩二
	副 査：古賀 毅
論 文 題 目	脳波ニューロフィードバック技術の応用機器開発と検証 (Applied equipment development and verification of electroencephalogram neurofeedback technology)
【論文審査の結果及び最終試験の結果】	
<p>痛覚変調性疼痛や鬱、発達障害などの難治性中枢神経系疾患を対象とする在宅治療具技術、ニューロフィードバックの開発を目指した一般研究協力者を対象とする前臨床研究報告である。ニューロフィードバックは、患者が自らの脳波活動を把握し能動的に制御することで中枢神経の自己成育を促す療育法で、自身による治療具の装着と長期継続的なシステム活用を仕様に要する。ニューロフィードバック法の一つとして、自身の脳波を視覚化させ同イメージの任意制御を訓練することで神経発達や神経症状改善を目指す療育システム開発における試作および検証を行った。緻密な装着と操作を要する脳波計を核に、慢性疾患療育法として家庭で簡易かつ再現的治療・療育機能性を満たす患者自身のオペレーション・システム・デザインを目指して段階的に進めた次の4課題の取り組みを報告した。</p> <p>課題1は、現代の社会問題となっている発達障害の療育開発ニーズを背景に、こどもが自主的に装着し利用することのできる療育法として地域マスコットを活用した試作を行い、市民・市行政の協力の下に一般児童イベントで検証を行った。30名以上の自発利用を受けることができ、仕様上の利用時ログ解析から脳波周波数帯指標であるβ波の年齢依存的な左脳優位化などの発達度診断指標の示唆を得た。さらに目標とするニューロフィードバック診断のためにはニューロフィードバックでない参照標準タスクの整備・同比較検証が解放の鍵となることが示唆された。</p> <p>課題2は、心理病因説が示唆される慢性疼痛、痛覚変調性疼痛等を対象とする自宅利用可能なニューロフィードバック臨床技術の開発を目指し、一般の研究協力者が自身で鏡を見ながら再現定位的に脳波プローブを装着し機能的信号を取得することができる額部位置の最適化を探索した。装着は困難だが他所先行研究報告の参照箇所である右頭頂部 C4 チャンネルとの相関性を手掛かりに、脳波電極配置基準・国際 10-20 法の Fp2 チャンネルより側</p>	

(様式 9号)

方領域の EEG6 と名付けた特定部位の優位性を、臨床脳波計参照の下に脳領域間ネットワークモデルを仮定するイメージングの確認を併い示唆した。

次なる課題 3、4 は、課題 1 で示唆されたニューロフィードバックと続くその再現的療育効果を支援する一連の標準タスクデザインおよび脳波診断術の対象周波数の最適化を、一般協力者を対象として精神疾患や慢性疼痛診断で利用される診断尺度との相関分析を併い探索し、診断尺度との有意な相関性評価を踏まえた前臨床試験のデータベースを整備した。

課題 3 では、課題 2 の検証技術を発展させ、多数の研究協力者データに基づく脳波基礎律動とみなすデータベース試作を目指し、脳波神経ネットワーク分析を併い確認を行った。

さらに、課題 4 ではニューロフィードバックにおける各利用者の状態を基盤に共通に調節される有効な基準指標の探索を行い、課題 3 の検証で活用した診断尺度との相関性評価により試作・検証を報告した。

本審査会ならびに公聴会において、主に、臨床応用を目指す本医工学技術における精度・信頼性要件、背景領域で共有される学術的検証項について、博士論文の充実をはかる議論・意見が成された。発表者は前臨床検証段階の振り返りと到達内容・意義の整理、今後目指す臨床医学検証への準備に足る知見と課題の纏めを行った。

以上より本研究は独創性、信頼性、有効性、実用性ともに優れ、博士（工学）の論文に十分値するものと判断した。

論文内容及び審査会、公聴会での質問に対する応答などから、最終試験は合格とした。

なお、主要な関連論文の発表状況は下記のとおりである。(関連論文 計 4 編)

- 1) Kazuyuki Oda , Ricki Colman , Mamiko Koshiha, Simplified Attachable EEG Revealed Child Development Dependent Neurofeedback Brain Acute Activities in Comparison with Visual Numerical Discrimination Task and Resting, Sensors, 22(19), 7207, 2022 年 9 月発行
- 2) Kazuyuki ODA, Mamiko KOSHIBA *, Nobuyoshi KOIWA, Optimization of EEG targeted forehead site for neurofeedback to relieve stressor and chronic pain, Stress Brain and Behavior, e022006, Vol.2 (2022), <https://doi.org/10.34417/sbb.2.1.35>
- 3) K Oda, M Koshiha, THE RESEARCH FOR DIAGNOSIS OF STRESS USING TGI TECHNIQUE. 28th Multidisciplinary International Neuroscience and Biological Psychiatry Conference, P34-35, 2021 年 5 月発行
- 4) Kazuyuki ODA , Nobuyoshi KOIWA , Mamiko KOSHIBA, EXPLORATION AND VERIFICATION OF EEG-TARGETED FOREHEAD REGIONS FOR NEUROFEEDBACK TO RELIEVE A STRESSOR, CHRONIC PAIN, 16th Regional "Stress and Behavior" ISBS Regional Conference, P18-19, 2022 年 9 月発行