

Doctoral Dissertation

# 博士論文

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)

2023 月 9 月

(September 2023)

小田一之

(Kazuyuki Oda)

山口大学創成科学研究科

Graduate School of Science and Engineering

Yamaguchi University

## 概要

日本の少子高齢化の現状は短期的に解決することが難しく、15歳から65歳までの人口を指す生産年齢人口は減少し続けている。一方、精神疾患患者は生産年齢人口世代の患者が増大している。治療を担う医療側は医師の働き方改革により効率化を求められている。

そこで、生産年齢人口の効率的な治療を目的として在宅で行う心理療法に期待がかかっている。

本研究において、心理療法の1つであるニューロフィードバックを取り上げ、その在宅での実施に向けて応用機器開発と検証を行った。本研究は前臨床段階として一般協力者計測に基づく試作検証を行った。

ニューロフィードバック（NFB）は、脳波信号を用いた心理療法の1つとされ、自身の脳波を可視化し、この脳波をセルフコントロールする心理療法である。非薬物療法であって神経調節をもたらすことから注目されている。

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・鬱や気分障害など多岐にわたっている。しかしながらこの療法の有効性を確保するためには4つの課題があると考えられる。その解決試行・検証を行った。

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であり、トレーニング頻度が高ければ効果も高いと予想される。家庭で実施できる必要があり、簡易に脳波電極設置が可能であることが求められている。そこで、2極ゲル電極仕様脳波ヘッドセットを試作し、こどもを対象に試行検証した結果、5歳から20歳の30名の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、 $\beta$ 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。

課題2はNFBトレーニング対象の脳波導出部位確定である。脳波は通常頭皮内に導出電極を設置するが、自身で頭皮内に電極設置を行うことは困難である。自宅での容易な脳波電極装着実施のために、額からの導出を検討する必要性がある。額内において、脳波波形の地域差があり、最も適正な導出部位の選定が必要となる。NFBのために通常脳波導出位置とされる頭頂部との相関から最適部位の探査を行った。

続いて頭頂部導出脳波を用いた NFB と額最適部位導出の脳波を用いた NFB 時におけるトポグラフ解析による優位変動部位のマッピング、および、脳波ネットワーク解析を行い、導出部位の違いによる NFB 時の脳内ネットワークの差異を解析した。その結果、額部脳波導出最適部位の候補を見出し、頭頂部導出脳波を用いた NFB と同様のネットワークに作用する可能性を認めた。

課題 3 は、慢性疼痛を対象疾患とする 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（トレーニング対象脳波周波数）バンドの候補となるタスク設定と脳波基礎律動評価、および、心理尺度の相関性探索である。先行研究においても NFB 療法対象脳波周波数は、同一の疾病であっても様々なバンドが選定され統一されていない。患者の病態や状態に応じてパーソナライズされた周波数バンド決定方法を、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将来必要である。本研究においては、多数の健常者データを収集し、高い再現性が見込まれる複数の参照 stage に基づく脳波基礎律動評価プログラム候補の試作を目指した。設定プログラムは課題 1,2 の検証を踏まえ改良した 7 つの stage（開眼、閉眼、0Back、Rest1、2Back、Rest2、Healing Picture）による構成とした。脳波は、開眼閉眼や集中・リラックスなど外部の刺激による変化が起こる。脳波基礎律動評価プログラムは複数の脳波動態に影響を与える刺激を考慮し作成した。無作為に一般公募した 89 名の研究協力者を対象に脳波基礎律動標準プログラム測定を実施し、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 間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。 $\alpha$  Power 値は閉眼時 2.52 倍増、 $\theta$  Power 値は 0Back 時に比して 2Back 時に 1.67 倍増加を認めた。

これらの脳波指標と、慢性疼痛の診断尺度にも利用されることがある心理検査の質問紙スコアとの相関分析により、臨床応用の可能性を検討した。使用した質問紙は CSI（CENTRAL SENSITIZATION INVENTORY）、POMS2（Profile of Mood States 2）などである。その結果、 $\theta$  Power 値の 2 Back/0Back 比率と POMS2 に概ね有意な正の相関傾向を認め、NFB 参照指標候補としての有用性が示唆された。

課題 4 は NFB 時に参照すべきスコア設定についてである。心理療法の継続には報酬としての視覚的なスコア表示が必要である。時間比率スコアと振幅比率スコアの 2 つのスコアを対比し、課題 3 で用いた心理尺度と 2 つのスコアの

相関を分析し、最適スコアの検討を行った。その結果、NFB 時の心理活動に対して、より相関する周波数は SMR 帯である可能性が示唆された。

一般協力者を対象とする本研究において、心理尺度の一部は一般平均値レベルを超えたスコア層を含み、前臨床段階での仮説提示ができた可能性がある。4 つの課題解決を試行し、小児から生産年齢世代に対し、自宅で高い頻度の利用が期待される認知心理トレーニング NFB の実用化に向けた技術要件と有効性評価を示した。

今後は慢性疼痛をはじめ、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、本研究の有効性はさらに評価されることとなる。



## Abstract

Japan's declining birthrate and aging population are difficult to resolve in the short term, and the working-age population, which refers to the population aged 15 to 65, continues to decline. On the other hand, mental illness patients are increasing in the working age population. The medical side, which is responsible for treatment, is required to improve efficiency by reforming the way doctors work.

Therefore, expectations are placed on psychotherapy performed at home for the purpose of effective treatment of the working-age population.

In this study, neurofeedback, which is one of the psychological therapies, was taken up, and applied equipment development and verification were carried out for its implementation at home. In this study, as a preclinical stage, measures were verified based on measurements of general cooperators.

Neurofeedback (NFB) is considered to be one of psychotherapy using electroencephalogram signals, and is a psychotherapy that visualizes one's own electroencephalogram and self-controls the visualized electroencephalogram. It is attracting attention because it is a non-drug therapy and provides neuromodulation. NFB is being investigated for many clinical applications. The target diseases are diverse, including chronic pain, ADHD, depression, and mood disorders. However, we believe that there are four tasks to ensure the effectiveness of this therapy.

Task 1 is overcoming the difficulty of installing electroencephalogram electrodes. NFB is considered to be a therapy that affects the plasticity of the cranial nerves, and is a therapy that actively promotes the development of neural networks, and is expected to be highly effective if the training frequency is high. It is necessary to be able to perform it at home, and it is required that electroencephalogram electrodes can be easily installed. Therefore, we made a prototype of an electroencephalogram headset with bipolar gel electrodes, and as a result of trial verification with children, we were able to confirm the electroencephalogram signals of 30 people aged 5 to 20 years old. Analysis of the recorded electroencephalogram revealed an age-dependent left-brain tendency in  $\beta$  waves, etc., confirming consistency with previous findings.

Task 2 is determining the brain wave derivation part of the NFB training target. For electroencephalography, lead electrodes are usually placed in the scalp, but it is difficult to place the electrodes in the scalp by yourself. There is a need to consider forehead derivation for easy EEG electrode placement at home. There are regional differences in EEG waveforms within the forehead, and it is necessary to select the most appropriate extraction site. For NFB, we explored the optimal site based on the correlation with the top of the head, which is usually the electroencephalogram derivation position. Next, we performed an EEG network analysis

at the time of NFB using the EEG derived from the top of the head and the EEG derived from the optimal forehead region, and analyzed the difference in the brain network during NFB due to the difference in the derivation region. For the second task, we explored the optimal site for deriving brain waves from the forehead, and proved that NFB from the brain waves derived from this site works on the same network as NFB from the brain waves derived from the top of the head.

Task 3 is a method of selecting an electroencephalogram frequency band to be derived and self-controlled in NFB therapy (training target electroencephalogram frequency band). 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 decision is made according to the patient's pathology and condition. In order to make the frequency band determination method more logical, we thought it necessary to determine the electroencephalogram frequency for therapy from the 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 randomly selected subjects. The electroencephalogram basic rhythm evaluation program consists of 7 stages. Eyes open stage, Eyes closed stage, 0Back stage, Rest1 stage, 2Back stage, Rest2 stage, Healing Picture stage. Changes in brain waves occur due to external stimuli such as eye opening and eye closing, concentration, and relaxation. An electroencephalogram basic rhythm evaluation program was created considering multiple stimuli that affect electroencephalogram dynamics. The usefulness of this program was confirmed as a preliminary examination of the dominant fluctuation region and network analysis by topographic analysis during the execution of the electroencephalogram basic rhythm evaluation program. EEG basic rhythm brain standard program electroencephalogram measurements were carried out for 89 subjects recruited from the general public, and a database was created. Using the forehead optimally measured parts (left and right) obtained in Task 2 as electroencephalogram derivation parts, a significant difference test was performed for each electroencephalogram frequency band Power value and content rate of each stage of the electroencephalogram basic rhythm evaluation program. The  $\alpha$  Power value increased 2.52 times when the eyes were closed, and the  $\theta$  Power value increased 1.67 times during 2 Back compared to 0 Back. We examined the possibility of clinical application by analyzing the correlation between the score of the questionnaire used in clinical diagnosis and the electroencephalogram component.

The questionnaires used were mainly CSI (CENTRAL SENSITIZATION INVENTORY), and POMS2 (Profile of Mood States 2).

Task 4 is NFB scoring. Continuation of psychotherapy requires a score as a reward to be visualized. We compared the two scores, the time ratio score and the amplitude ratio score, analyzed the correlation between the questionnaire used in task 3 and the two scores, and examined the optimal score. In results, the frequency band that correlates better with psychological activity during NFB was suggested SMR.

Some of the psychological scales included the data probably above the general average level, which might have provided hypotheses at the preclinical stage. 4 tasks were conducted to demonstrate the technical requirements and effectiveness evaluation for the practical application of cognitive psychological training NFB, which is expected to be used with high frequency at home for children to working-age adults. The technological requirements and effectiveness evaluation for the practical application of NFB are presented.

This research attempted four tasks and realized the possibility of frequent NFB training at home for patients from children to productive age. As a preclinical stage, it was a study within a range that can be resolved as a stage of policy verification based on the general participant study. In the future, the efficacy of this study will be further evaluated by comparing it with clinical data in the area of mental illness such as depression and developmental disorders, including chronic pain.

In the future, the effectiveness of this study will be further evaluated by comparison with clinical data in the area of chronic pain and other mental illnesses such as depression and developmental disorders.

# 用語説明

## NFB ニューロフィードバック Neurofeedback

脳波計とコンピューターと電極を用いるなどして脳波の周波数（要するに脳の活動）の調整を行うバイオフィードバックの一種。スポーツや音楽の能力向上を狙って用いられているほか、自費診療となるが精神医療にも用いられている。

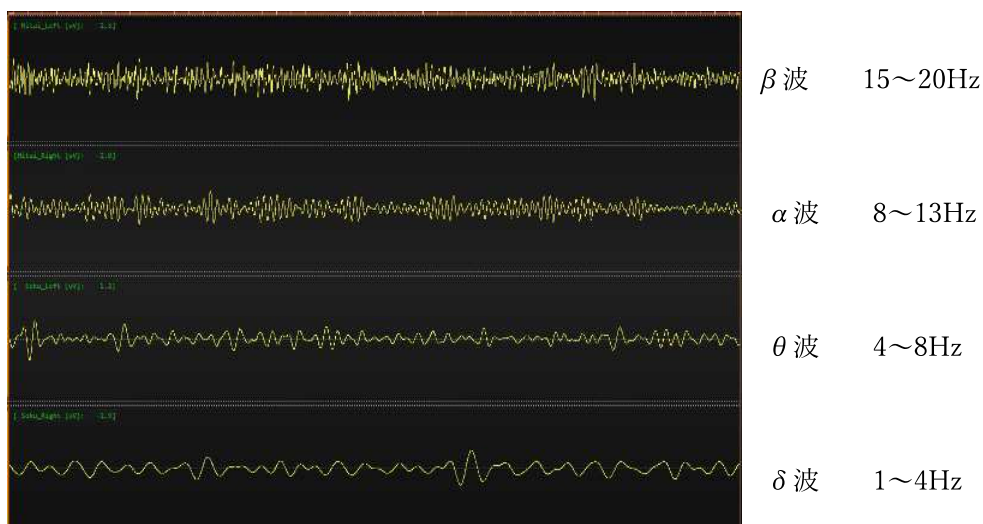
## アドヒアランス

患者が治療方針の決定に賛同し積極的に治療を受けること

## 脳波

1924年ハンス・ベルガーによってヒトの脳での電気現象として脳波が発見された。それから88年が経過した。この間脳波は0.5Hzから30Hzの成分を主体に臨床の場で脳機能の診断に貢献してきた。また、ドーソンの誘発加算法の開発により、体性感覚系、視覚系、聴覚系の神経伝達メカニズムの研究が進んだ。CTやMRIの出現により形態学的な診断から脳波はその役割を譲ったが、てんかん診断など機能面での診断にはなくてはならない手段として今日でも重要な役割を担っている。

$\delta$ （デルタ） $\theta$ （シータ） $\alpha$ （アルファ） $\beta$ （ベータ）の周波数帯域毎に意味があり、脳波全体における各周波数帯の含有率や各周波数帯の変化などを観察する。ニューロフィードバック（本研究開発）においては主にシータ波とベータ波の比率を用いている。



### シータ波

4~8Hz の脳波のことを指し、主に寝入りばなや、麻酔を打たれたときなど、うつらうつらしているときに、海馬周辺より発生する。

### ベータ波

13~30Hz の脳波のことを刺す。起きている時、日常生活の状態。さまざまなことを計算したり考えたり批判したり、判断したり、怒ったり喜んだりしている。注意力が必要な事柄を成し遂げる脳波である。

本研究において、 $\beta$  波を一部3つの帯域に分けて解析している箇所がある。その場合、SMR (13-15Hz)  $\beta 1$  または  $L\beta$  (13-20Hz)  $\beta 2$  または  $H\beta$  (13-30Hz) としている。

### POMS (Profile of Mood States) 2nd edition short、TMD (Total Mood Disturbance) 得点

POMS2short は心理尺度を計測する質問紙。35問の回答より【怒り~敵意】【混乱~当惑】【抑うつ~落込み】【疲労~無気力】【緊張~不安】【活気~活力】【友好】の7尺度と、ネガティブな気分状態を調べる。TMD は標準化された総合的な気分状態得点であり、POMS2short の7つの尺度から算出される。

### CSI (Central Sensitization Inventory)

Central Sensitization は中枢性感作と和訳されており、中枢神経系への不快な外部刺激の繰り返しにより中枢神経が感作され痛みに対する過剰な過敏反応するような状態をさす。CSI は25問の質問で構成される質問紙であり、中枢性感作の診断に使用されているほか、比較検討される健常者のデータも公表されている。

# 目次

<u>概要</u> .....	2
<u>用語説明</u> .....	8
<b>第1章 序論</b> .....	14
<b><u>1.1 背景</u></b> .....	14
<u>1.1.1 心理療法への社会的要求</u> .....	14
<u>1.1.2 心理療法の種類と特徴</u> .....	20
<u>1.1.3 在宅心理療法と医療機関とのデータ共有-患者アンケートを基にした考察</u> ..	22
<u>1.1.4 心理療法とアドヒアランス向上を目的とした医療 Dx</u> .....	24
<u>1.1.5 心理療法における脳波ニューロフィードバック (NFB)</u> .....	25
<b><u>1.2 脳波の起源と脳内ネットワーク</u></b> .....	27
<u>1.2.1 脳波の発生機序</u> .....	27
<u>1.2.2 ポテンシャルフィールド</u> .....	28
<u>1.2.3 脳波の脳内発生起源とネットワーク解析の意義</u> .....	29
<u>1.2.4 ACC PCC TLC 部位の働き</u> .....	30

<b>1.3 脳波計測原理と解析方法</b> .....	<b>31</b>
<u>1.3.1 脳波計の電気回路</u> .....	31
<u>1.3.2 電極と電極間抵抗測定方法</u> .....	32
<u>1.3.3 解析方法</u> .....	33
<u>1.3.4 フィルタ</u> .....	34
<u>1.3.5 FFT および周波数バンド Power 値 含有率</u> .....	35
<u>1.3.6 国際 10-20 法による電極位置</u> .....	36
<u>1.3.7 Alfa Peak Frequency 解析</u> .....	37
<u>1.3.8 脳波ネットワーク解析と電源部位推定</u> .....	42
<u>1.3.9 CPCA による解析タイミング指定</u> .....	44
<b>1.4 NFB の現状</b> .....	<b>45</b>
<u>1.4.1 概要 オペラント条件付け刺激と報酬</u> .....	45
<u>1.4.2 脳内ネットワークの可塑性への影響</u> .....	47
<u>1.4.3 NFB 療法における 4 つの課題</u> .....	47
<b>第 2 章 NFB の課題 1 簡易な電極装着</b> .....	<b>49</b>
<u>2.1 研究背景および目的</u> .....	53

<u>2.2 方法</u> .....	52
<u>2.2.1 研究協力者</u> .....	52
<u>2.2.2 脳波計</u> .....	52
<u>2.2.3 NFB プログラム</u> .....	54
<u>2.2.4 解析</u> .....	57
<u>2.3 結果</u> .....	58
<u>2.4 考察</u> .....	66
<u>第3章 NFB の課題2 額部最適脳波導出部位の根拠</u> .....	68
<u>3.1 研究背景及び目的</u> .....	68
<u>3.2 研究方法</u> .....	69
<u>3.3 結果</u> .....	77
<u>3.4 考察</u> .....	83
<u>第4章 NFB の課題3 想定周波数における脳波基礎律動の心理相 関性</u> .....	87
<u>4.1 研究背景および目的</u> .....	87
<u>4.2 方法</u> .....	89



<u>4.3 結果</u> .....	96
<u>4.3.1 トポグラフ, s LORETA ネットワーク, Power 値比較</u> .....	96
<u>4.3.2 心理尺度との整合</u> .....	104
<u>4.4 考察</u> .....	113
<u>第 5 章 NFB の課題 4 療法のスコア化</u> .....	115
<u>5.1 研究背景および目的</u> .....	115
<u>5.2 方法</u> .....	116
<u>5.3 結果</u> .....	119
<u>5.4 考察</u> .....	122
<u>第 6 章 結論</u> .....	123
<u>参考文献</u> .....	126
<u>謝辞</u> .....	134

# 第 1 章 序論

## 1.1 背景

### 1.1.1 心理療法への社会的要求

国民医療費は平均して上昇を続け、令和 2 年度において 42 兆 965 億円であり、対 GDP 比で 8%である。GDP の伸びなやみと医療費の上昇からその比率も増加している。背景には日本の人口ピラミッドの推移に伴う少子高齢化があり、特に団塊世代が後期高齢者となる 2025 年問題が憂慮されている。

5 歳から 64 歳の人口を示す生産年齢人口は、1995 年をピークに減少しており、令和 4 年の総務省統計によると 7450 万人であり、構成比率は 59.4%である。生産年齢人口およびその構成比率も今後減少していくことが予測されている。日本政府は令和 5 年 6 月に「異次元の少子化対策」として「こども未来戦略方針」を発表し加速度的な対応を実施することを発表した。

一般企業においては、今後の生産年齢人口の推移を見越して、より効率的な業務遂行を検討するに至っている。ロボットをはじめ、人工知能や AI 対話型サービスに期待する傾向にはこのような背景がある。

医療においても同様であるが、医療費の高騰という問題も生じており、より政策的側面をもつ。日本の医療は、戦後感性症対策をメインとして政策がとられてきたため、医師数や看護師数は単位人口当たり欧米に比べて少ないにも関わらず、入院ベッド数が多く、ベッド数を減らすことが医療費抑制につながるという観点から政策がとられ、ベッド数及び病院数ともに減少している。

日本に医療はフリーアクセスといわれ、患者は制限なくどの医療機関でも自由に医療サービスを受けられる。その根幹には優れた医療保険制度があることが知られている。またそもそも医療コストそのものが欧米に比べて安価であるという指摘もなされている(1)。実際に我が国と保険制度がよく似ているドイツと日本の比較において、医療コストにかかわる意識の差や、医療に対するアクセスに対する差を調査したアンケートを示す (Fig1)。アンケートを実施した 2019 年時点はコロナ前であるが、日本人は医療保険料に対する意識を見てもコスト意識が低いことがうかがわれ、医療機関が身近であり、患者からのアクセスが良いことがうかがわれる。利便性の高い低コストの医療を国民が享受してきたことの結果が示されていると考える。

そのような中 2020 年以降の Covid19 の襲来があり医師や看護師の不足や入院ベッドの不足が指摘され、日本のフリーアクセス(2)や医療コスト(3)に対する認識も変化するきっかけとなったと考える。社会全体がインターネットや IoT などによる利便性を

享受した結果医療機関においても同様の利便性向上を求めることとなり、医療機関側もそれに向き合っている。

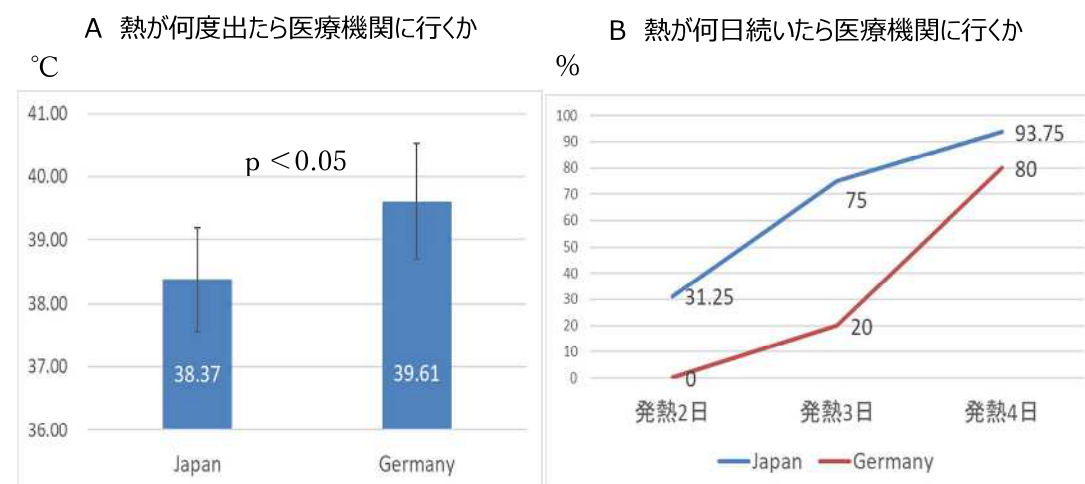
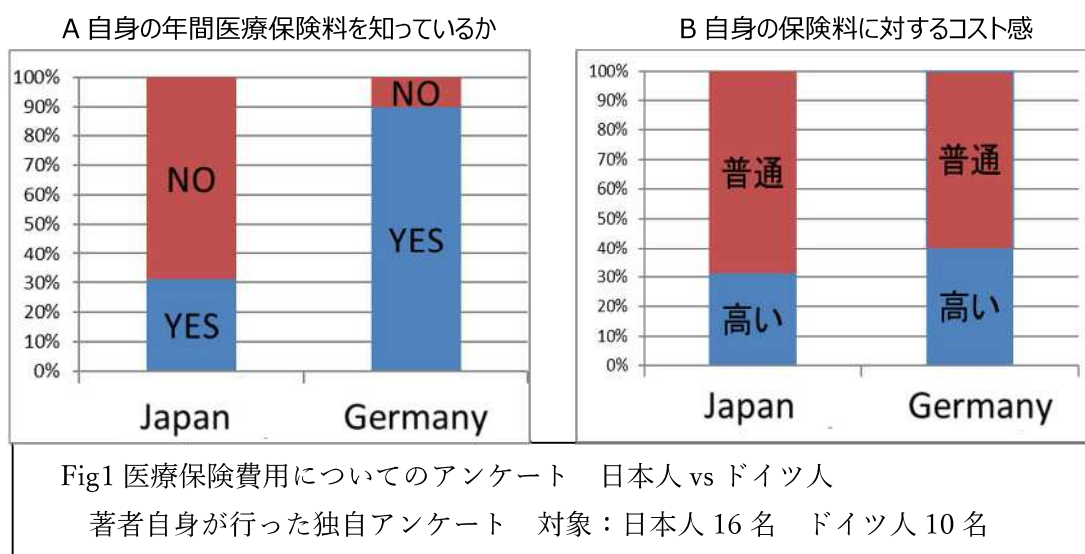


Fig2 医療機関利用の状況  
 著者自身が行った独自アンケート 対象：日本人 16名 ドイツ人 10名  
 A 日本人は平均 38.4°Cの発熱で病院に行くが、ドイツ人は 39.6 度まで行かない。  
 B 日本人は発熱 2 日で 30%が病院に行くが、ドイツ人は 3 日発熱が続いても 20%しか病院に行かない。  
 → 医療に対するコスト意識や病院の利便性などによる意識の差

一方、医師側は 2024 年度より始まる働き方改革により残業規制が入る。一般企業から遅れて施行されるものではあるが、原則 960 時間の残業規制である。月換算だと 80 時間の規制である。令和元年に行われた厚生労働者の調査結果では、大学病院の 46% が、医師に週 80 時間以上の残業をさせており、医療の効率化が急務となっている。960 時間という残業規制時間は、欧米に比べて緩い規制であり、医師の健康はもとより医療事故回避の観点からも今後規制が厳しくなっていくことが予想される。

患者動態も変化している。かつては結核を中心とする感性感症など急性疾患患者を対象とした医療政策がとられていたが、近年生活習慣病を中心とする慢性疾患対応へと変化している。

慢性疾患における傾向は健康志向の高まりによる糖尿病をはじめとする生活習慣病患者の患者伸び率の鈍化と精神疾患患者数の増大である。2020 年の統計によれば精神疾患患者数は 389 万人であり、高齢化による認知症患者数の増大を除けば、2002 年から 2017 年の 15 年において躁鬱を含む気分障害が 32%、神経症性障害が 21%であり、この 2 つで 50%を超える (Fig3 厚生労働省「患者調査 2020」)。

これら精神疾患患者の特徴は、外来患者比率が 93%であることがあげられる (厚生労働省「患者調査 2020」)。つまり精神疾患患者は慢性疾患であり外来患者である。またその数が増加しているということである。これら患者の年齢分布は一般的な慢性疾

患と異なり、生産性を担う生産年齢人口にカウントされる人々が多いということも忘れてはならない (Fig4 参照)。

慢性疾患の外来患者数増大と、効率的な医療ということを背景に在宅医療への期待が高まっている。オンライン診療は2019年から一部の再診に限り導入が認められたが、Covid19の襲来は医療提供者の働き方や安全性などが考慮され現在は初診から認められている。特に精神疾患の患者は外来が多く、効率的な医療という観点からも患者の利便性という観点からもオンライン診療との親和性が高いとされている。

精神疾患の治療は大きく薬物療法と非薬物療法に分けられるが、精神疾患での薬物療法は副作用の懸念から非薬物療法が注目されている。

非薬物療法には、手術を含むインターベンショナル治療、心理療法、物理療法を含むリハビリテーションなどであり、これらが組み合わさることもあるため医師以外の複数のセラピストが治療に参加することが多い。そのため医療多職種が情報を共有して行う集学的治療となることが一般的である。

医療側からの要望として治療方針の決定に供する療法のエビデンスは必須であるばかりではなく、その効果判定として治療効果をスコア化し医療者もしくは患者とも共有する必要があるのである。ところが心理療法においてのエビデンスは質問紙などによる患者の回答がほとんどであり、心理療法が身体の生理学的影響をどのように与え

ているのか、また療法の効果として生理学的数値を論理的に説明する方法は存在する  
 とはいいがたい。

心理療法は、在宅での精神疾患患者に対して有効な手段であり、効率的な医療にも  
 貢献するものである。しかしながらそのエビデンスや治療効果を示すモノサシが社会  
 に存在しない。モノサシとなる客観的生理学的数値を提供することで、治療方  
 針の決定、効率的な医療、治療効果の判定を数値化し集学的医療に貢献すると  
 ともに、医療供給側と患者側とのコミュニケーションを円滑にし、患者の治療  
 意欲をためにより医療費の抑制と患者の社会復帰への貢献が我が国の生産性向  
 上に寄与するものとなる。

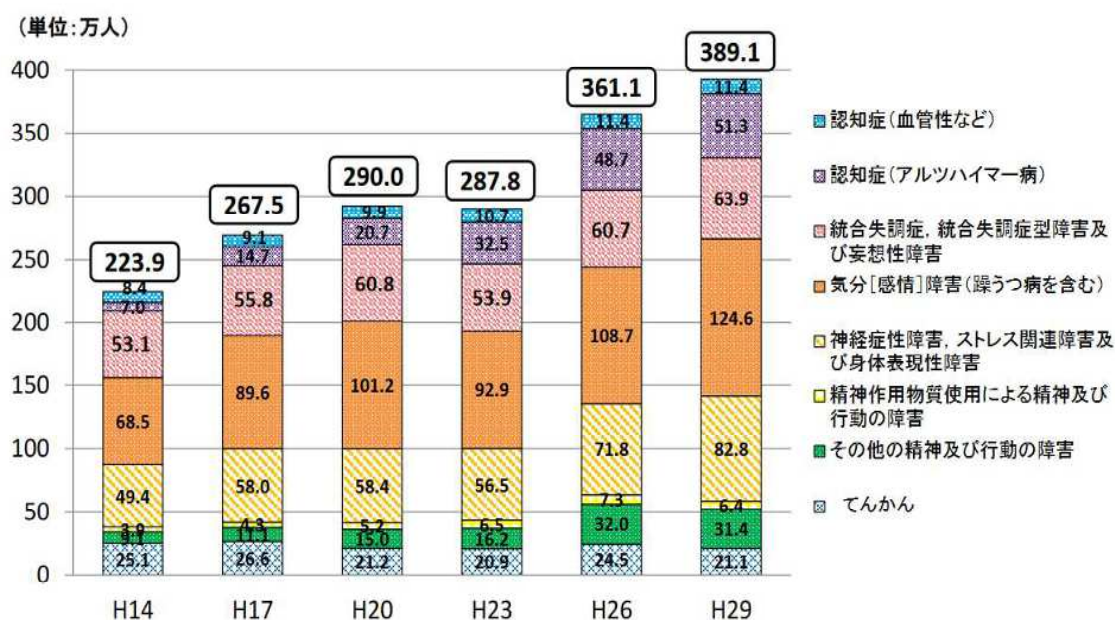


Fig3 精神疾患患者の推移 厚生労働省「患者調査 2020」

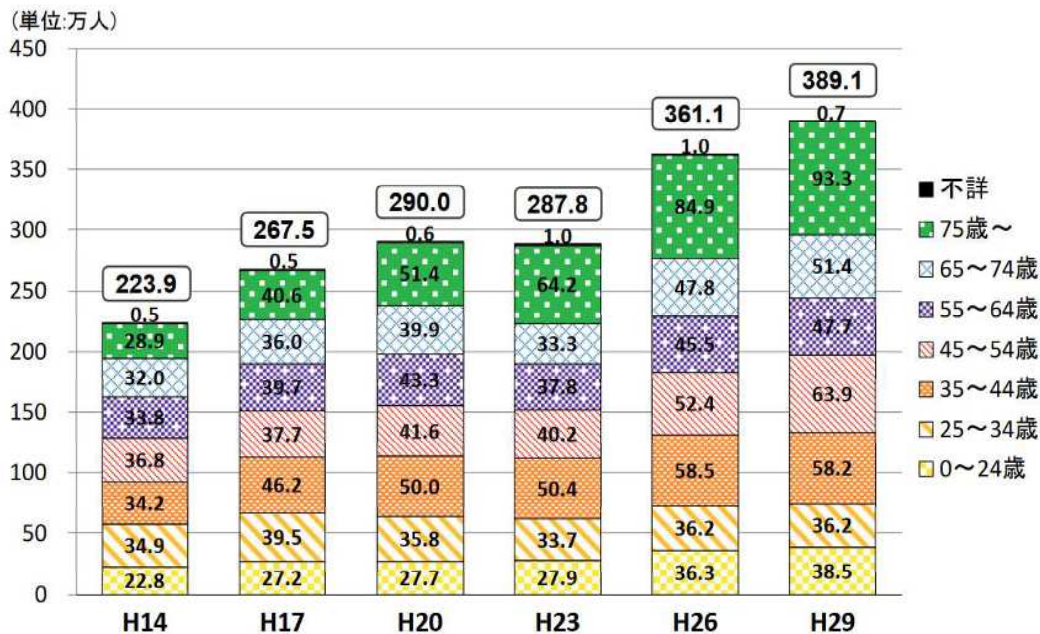


Fig4 精神疾患患者の年代別内訳 厚生労働省「患者調査 2020」

### 1.1.2 心理療法の種類と特徴

本論文においては、心理療法を臨床において病気の治療に用いられる心理療法に限定して論じる。心理療法は、主に対話を用い、精神障害や心身症を呈している人、心理的問題や不適応に陥っている人、種々の困難を抱えている人などの認知・情緒・行動などに働きかけ、そこに適応的な変化を図る療法と定義される。

診療報酬上の定義として入院精神療法と在宅精神療法が定義されている。つまり心理療法は医療行為として認められている。入院精神療法とは「精神面から効果のある心理的影響を与えることにより、対象精神疾患に起因する不安や葛藤を除去し、情緒の改善を図り洞察へと導く治療方法」であり、通院・在宅精神療法とは、「一定の治療計画のもとに危機介入、対人関係の改善、社会適応能力の向上を図るための指示、助



言等の働きかけを継続的に行う治療方法」と定義される（厚生労働省保険局医療課『平成 24 年度診療報酬改定関連通知の一部訂正について』）。

2015 年に公認心理師法が公布され、制度が実施された 2018 以降、国家資格である公認心理師制度が始まり、社会的にも心理療法への期待が高まっている。

心理療法は 1900 年代から 100 年以上の歴史を持ち、無意識を意識する精神分析学、行動を重視する行動療法および認知を重視する認知療法、そして人間の主体性を尊重するヒューマンティクス心理学の 3 つの流れがあるが、それにとどまらず数多くの方法は考案されている。

心理療法は、鬱など精神疾患を担当する精神科が主に行ってきたが、精神的ダメージに起因して生じる内科疾患を対象とする心療内科が設置許可されて以来、心因性の慢性疼痛を担当する整形外科や歯科なども心理療法を処方することが増え、患者の期待も相まって処方頻度が高まっている。

本論文では直接の対象ではないが、将来想定の対象疾患として慢性疼痛(4)を取り上げる。慢性疼痛は 2018 年に ICD11（国際病気分類 WHO, MG30）に登録された。3 か月以上の継続した痛みを慢性疼痛と定義し、国際的に患者統計記録がなされるようになった。国際疼痛学会（International Association for the Study of Pain: IASP）において、慢性疼痛は器質的疼痛、神経障害性疼痛、痛覚変調性疼痛の 3 つの分類が定義され、痛覚変調性疼痛は精神疾患とされる。その治療法においても心理療法は期待さ

れている。慢性疼痛患者は国民の 20%とされ、4 兆円を超える医療費を支出している。患者の 80%が器質的疼痛患者とされる。神経障害性疼痛や痛覚変調性疼痛は患者比率としては小さいものの難治性であり医療費の抑制と効率的な医療が求められている。患者は女性比率が高く、40 代が中心である。つまり他の精神疾患同様に生産年齢の世代が患者として多く、その効率的ケアが求められている。

### 1.1.3 在宅心理療法と医療機関とのデータ共有

#### -患者アンケートを基にした考察-

心理療法の特徴は、副作用の少なさと医療費の抑制があげられる。一方患者は、服薬と異なり、治療に要する（心理療法を実行する）時間を使う必要が生じる。

また本章で述べる著者修士論文先行研究により、心理療法効果に貢献したものと患者の治療意欲が 40%を占めることが仮説とされている。では、患者の治療意欲は何により向上し、時間的拘束を要する心理療法の継続が維持されるのであろうか。

そこで著者は、患者団体の協力を得てアンケートを実施した。

慢性疼痛の患者団体である線維筋痛症友の会の患者 22 名に複数回答有で、オンライン診療を受ける場合、相手の医師に知っていてもraitたい情報を聞いたものである。

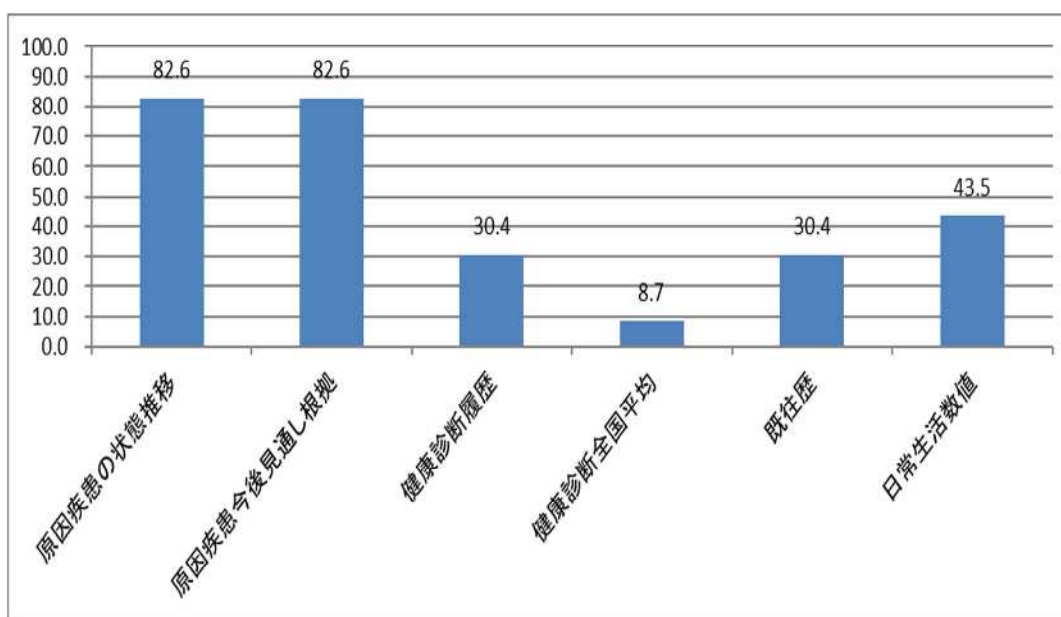


Fig5 線維筋痛症友の会アンケート 著者独自調査 2019

Fig5 の結果から今後の見通しの根拠 82.6%、日常生活数値 43.5%の 3 つに注目したい。

このアンケートにおいて同時に聞いた回答から、これら情報提供により患者の治療意欲が向上することが判明したからである。

日常の患者データを含め、患者が現在の治療継続または治療方法の変更により将来自身の病態がどのように変化する可能性があるのかを論理的に証明すること、その説明により患者の治療意欲が向上することが判明したものである。

この要望に応えるために医療機関で検査する RCT(Random Control Testing) データと自宅などで計測する RWD(Real World Data)の統合データベースから将来予測を可能とする仕組みに可能性を感じている。

#### 1.1.4 心理療法とアドヒアランス

アドヒアランスは医師との話し合いにより治療方針を決定後、その決定を実行する意欲と定義される。心理療法は継続やその実行頻度が効果に影響するため、アドヒアランスが非常に重要である。Fig 5 の結果から患者は、治療方針決定において医師が患者はロジックな決定根拠を求めている。医師との話し合いにおいても医師の診療経験だけではなく統計的論理的な決定を伴うことで患者アドヒアランスが向上し心理療法の効果も上昇する。いわば患者アドヒアランスを目的とした医療Dxにおいてどのようなデータおよびデータ加工が必要であるのかという点を考慮する必要がある。

医療にかかわるステークホルダの関係と各課題につき fig 5 に示す。

精神疾患患者は外来患者が増大しておりその特徴は生産年齢人口にカウントされる年代が多い。外来の増大を受け入れる医療機関及び医師側は、効率的な医療が求められている。費用を担う保険者は医療費抑制のニーズがある。これらを勘案し在宅での心理療法に期待が高まっている。心理療法を有効な手段とするためには患者アドヒアランス向上が不可欠である。なぜならば心理療法の頻度が効果と連動するからである。そのアドヒアランス向上のためには心理療法のエビデンスとなる物差しが必要な状態にある。

適切な心理療法エビデンスを示すモノサシを作ること各医療ステークホルダの要求にこたえていくことが可能である。

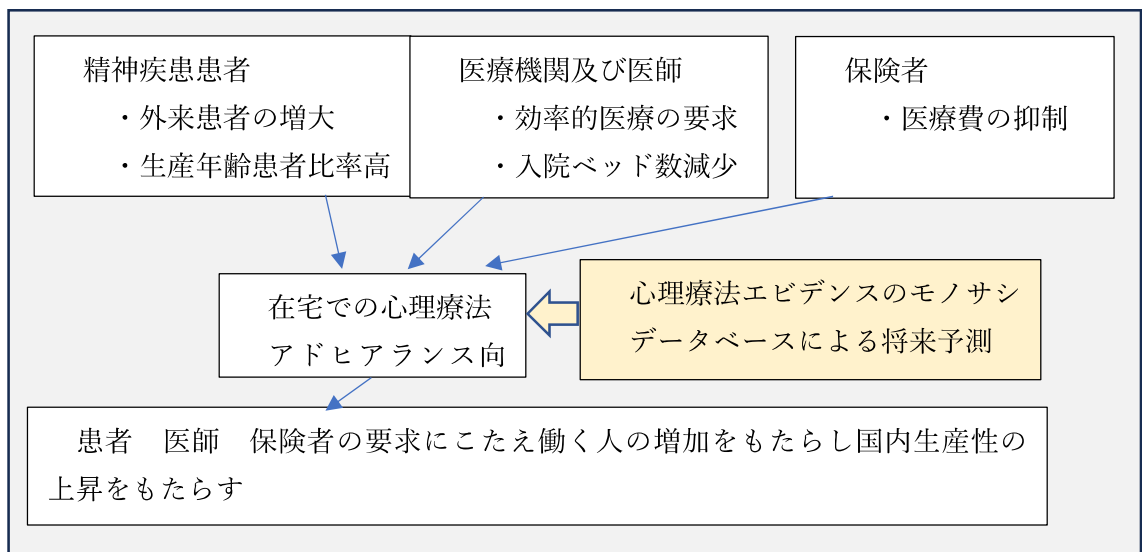


Fig6 在宅心理療法の要望と医療のステークホルダの相関

### 1.1.5 心理療法における脳波ニューロフィードバック（NFB）

心理療法において、生理学と親和性が最も高いものの一つがニューロフィードバック(NFB)(5,6)である。脳波を測定することを前提とした唯一の療法であるからである。

そこで本研究において今回ニューロフィードバックを取り上げ、心理療法スコア化における課題につき検討する。

ニューロフィードバックは、自身の脳波をリアルタイムに可視化し、自身の脳機能をリアルタイムで確認可能な状態において、可視化された自身の脳波をコントロールする訓練である。脳の可塑性に影響を与える心理療法として注目され、臨床でも行われている療法である(7-9)。

Fig7 にニューロフィードバック実施時の写真を示す。自身の脳波を棒グラフなどのコントローラブルなオブジェクトとして示し、患者は可視化された自身の脳波をオブジェクトの変化によりコントロールする療法である。

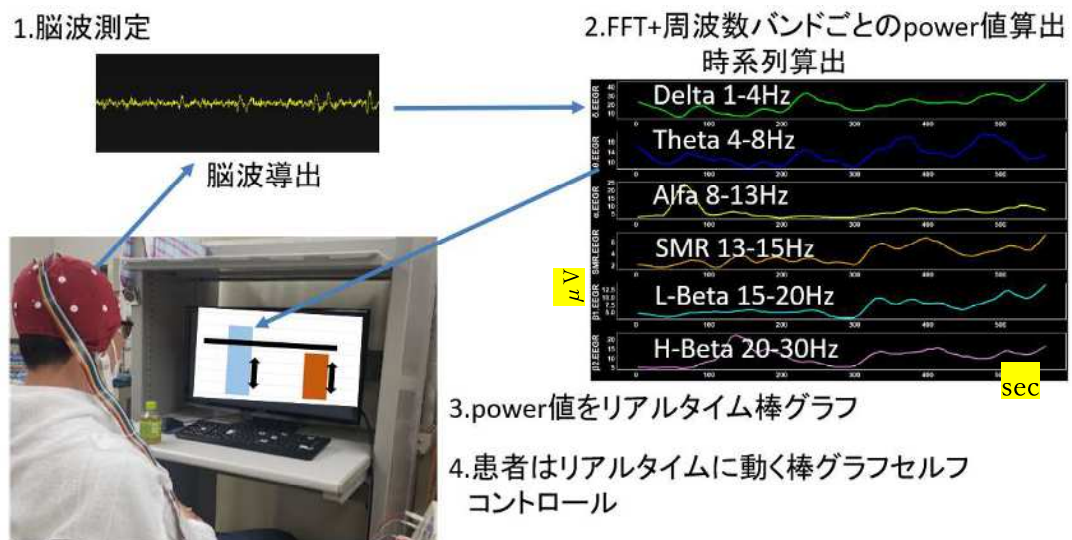


Fig7 ニューロフィードバック実施風景

NFB は 1 ch の脳波をコントロール対象とするため、1 か所の導出脳波を周波数分析し、周波数バンド毎の積分値を算出する。周波数バンドは Fig7 の 2 に示す。周波数バンドのうち 1 つ若しくは 2 つの周波数バンドを選択し、棒グラフなどにより可視化処理を行い患者に提示する。患者は提示された棒グラフの上下を自身でコントロールする。

上位の概念はバイオフィードバックであり、フィードバック対象として心拍数や皮膚温度、筋電図など生理反応全般を含むものであり、そのうち脳波をフィードバック

対象とするものをニューロフィードバックという(10)。ニューロリハビリテーションへの応用も検討されている。

## 1.2 脳波の起源と脳内ネットワーク

### 1.2.1 脳波の発生機序

神経細胞間の信号伝達はシナプスと呼ばれる信号伝達器官により生じる。求心性の神経の場合、(例えば皮膚に痛み刺激を与えた場合など) 伝達する信号は脳に到達するまでに 2 つの中継箇所にあるシナプスを経由する。ちなみに自律神経のように遠心性(脳から心拍数上昇の指令なし)の神経も脳から運動器までの信号伝達に至るまでに 2 つのシナプスによる中継箇所を経由する。

そしてその結果として脳にある 1000 億個の神経細胞が複雑に反応して脳波を発生させている。

脳波発生までの概要機序(11)を単純化し説明する。前述のシナプスを経由した脳への入力シグナルは、脳幹を通り、視床に到達する。視床は、大脳皮質に信号を送る最終的な中継点であり、脳波のペースメーカーとして脳波周波数に大きく影響を与える。視床は、脳神経細胞である大錐体細胞の樹状突起付近にパルス刺激を供給する。このパルスリズムは脳波のリズムに強く影響する。大錐体細胞内はマイナスの電位を帯びているが、このパルス刺激により樹状突起付近がプラス電位を帯び大錐体細胞は双極

子 (Dipole) となる。その結果、大錐体細胞樹状突起付近の細胞外液がマイナス電位となり (この現象を EPSP という)、このマイナス電位の総和が脳波として観察されるのである。1つの脳波電極は6cm四方の総和電位として観察される。

細胞外電位がマイナスであるため脳波は陰性の電位として観察されるのである。

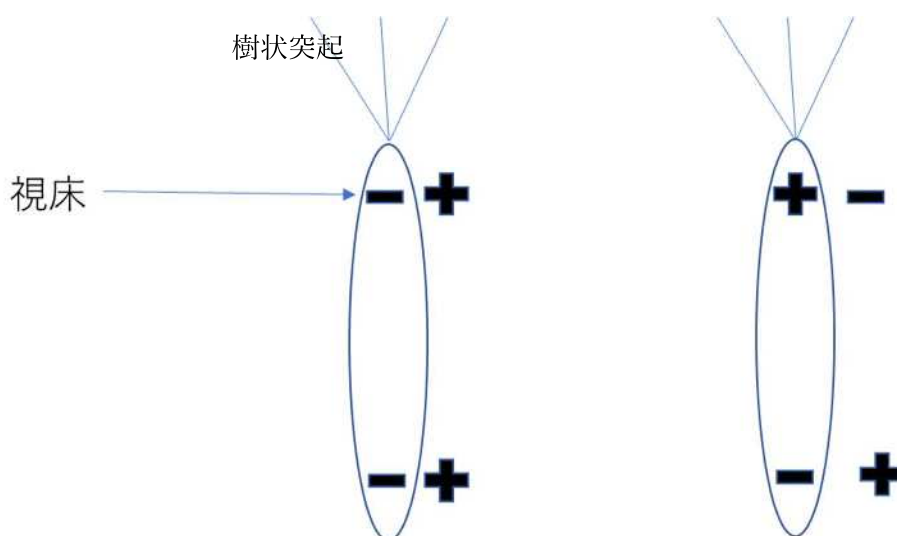


Fig8 大錐体細胞双極子 (Dipole) 形成略図

大錐体細胞は規則正しく樹状突起を頭皮側に向けて存在し視床からの周期的刺激を受けて Dipole を形成する。その結果、細胞外の陰性化生じる。

## 1.2.2 ポテンシャルフィールド

細胞外液電圧の総和である脳波はどのように伝達するのであろうか。電圧の発生には細胞内液と外液の電位差が必要であり、発生した電圧は発生地点から徐々に減衰する。1つの発生起源から徐々に同心円的に (楕円形であることが多い) 減衰していくエリアをポテンシャルフィールドと呼ぶ。脳波においては複数の個所が同期してある



いは連携して活性化するため、複数のポテンシャルフィールドが同時に生じることがある。ポテンシャルフィールドは、脳波の発生に電源部位があるということを示すものである。脳波は頭皮から観察される電位であるため、ポテンシャルフィールドは頭皮を 2 次元上に表現した場合の説明である。この 2 次元上の分布表現において最もよく使用される表現方法はトポグラフという方法で頭皮を 2 次元マップとして脳波電圧の大きさを等高線上に表すものである。

### 1.2.3 脳波の脳内発生起源とネットワーク解析の意義

脳は、大きくは前頭葉、後頭葉、頭頂葉、側頭葉、の 4 つの領域から構成される。近年脳の観察において磁気共鳴画像 (Magnetic Resonance Imaging : MRI) や脳磁図 (Magneto-Encephalo-Graphy : MEG) など空間分解能に優れた装置が一般化したため脳の局在の働きの解明は大きく進んでいる。

またかつてはトポグラフが主流であった表現方法であるが、トモグラフ (断層映像) が描画可能となったことでポテンシャルフィールドの表面的広がりのみならず内部のネットワークが明確になった。電源部位の探査においても脳内の深部への解析が進んだ。脳波はそもそも表面の電位を計測するものであり、深部の情報を計測するものではないが複数の脳波電極から脳内ネットワークをシミュレートしトモグラフを描画する方法が考案されている。中でも s LORETA(12) という方法は多く実績があり後述する本研究においても使用している。

## 1.2.4 ACC PCC TLC 部位の働き

脳の地域性についてはブロードマン（1686-1918）脳地図(13)やペンフィールド（1891-1976）の脳地図(14)などが現在でも使用されている。ブロードマンは多層化された大脳皮質の番地付けを行い、現在でも脳領域表示において使用されている。

ペンフィールドは、大脳皮質中心溝に沿って前側の運動野および後側の感覚野それぞれに体表面各部位の担当部分を脳地図化している。

MRI や MEG またデジタル化された脳波のシステムはよりリアルタイムに空間分解能、時間分解能ともに向上させ、ポテンシャルフィールドの概念を 3 次元にまたりリアルタイムに解明するに至っている。

精神疾患の注目部位として以下 3 つの部位を上げる。第 1 は ACC(anterior cingulate cortex ブロードマン 24 野、25 野、32 野)、次に PCC (Posterior cingulate cortex ブロード 23、31 野)、最後に LTC (lateral temporal cortex ブロードマン 21 野)である。これら部位の働きにと精神の働きの研究が多くなされるに至っている(15)。

ACC は前頭葉 anterior cingulate cortex psychiatry に位置し、情動とかかわる部位であり、発達障害や鬱など精神疾患において中心的に解析されるに至っている場所である(16)。PCC は後頭葉に位置し、脳全体のコンダクタとして機能すると目されている(17)。LTC は側頭葉に位置し、記憶をつかさどる海馬や情動とつかさどる扁桃核を含んでいる(18)。

本研究においては頭皮上の設置された複数のセンサからこれら部位のネットワーク(19)を解析し、脳波の動態とネットワークの関係を明らかにすることで、我々が開発した脳波システムのモノサシとしての機能を検証する。

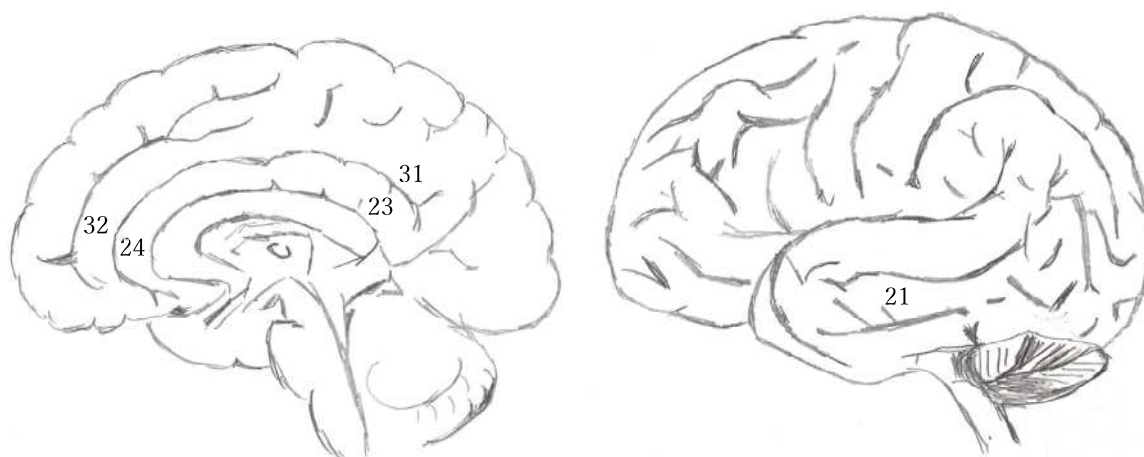


Fig9 ACC PCC LTC のブロードマン脳地図による位置

### 1.3 脳波計測原理と解析方法

#### 1.3.1 脳波計の電気回路

脳波信号の特徴は、通常  $50\mu\text{V}$  以下の微弱電圧信号であって、周波数は  $0.5\text{Hz}$  から  $30\text{Hz}$  を中心とした低周波であることがあげられる。近年  $\gamma$  波という脳波の解析も行われるようになったがそれでも  $100\text{Hz}$  以下の周波数帯域である。

電気計測（電圧の時系列計測）において S/N 比という言葉がある。S は signal であり N は noise である。つまり、計測対象である信号とノイズの比率である。ノイズ

は交流ノイズや他のノイズ源の影響により発生し計測シグナルに混入したノイズである。脳波においてはノイズ定義も通常の電気計測とは異なりその種類が多い。生体内には心電や筋電のように脳波計測時に不必要であっても人間が生きている証として動き且つシグナルを出している他の臓器がある。また瞬きや眼球の動きなどのノイズシグナルを出し瞬きや目の動きましては心臓の動きなどを止めることは不可能でありこれら他臓器から発生するシグナルをいかに除去、分離していくかという点を苦心する必要がある。また、センサと生体の接地面の抵抗によりノイズが混入する。抵抗を下げることへの工夫もあるが、抵抗が下がらない状態でもいかにノイズを除去分離するかという発想もあり両面の発想からノイズ対策は実施されることとなる。

脳波計概要図を以下に示す。

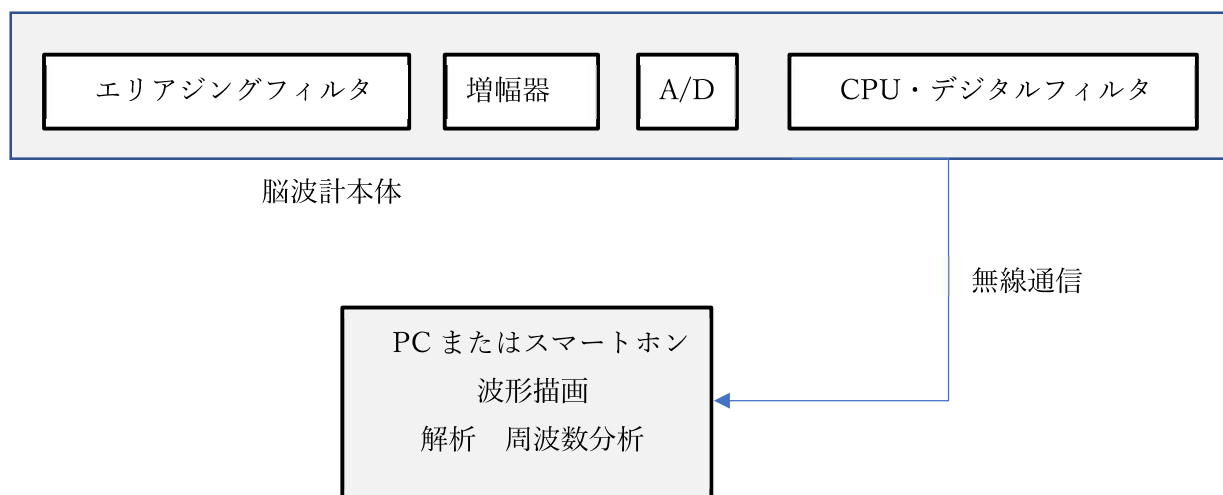


Fig10 脳波計概要構成図

### 1.3.2 電極と電極間抵抗測定方法

皮膚表面の皮脂が抵抗となるためアルコールなどできれいに拭きとる。抵抗の測定は、10Hz のサイン波を印加して測定する。これは脳波の周波数帯に合わせた状況での抵抗値測定を要求しているものである。この抵抗測定方法はわが国でも JIS-T1203 に記載がある。通常はボディアースと各電極間において抵抗を測定する。脳波の解析方法により必要な抵抗数は異なる。脳波の時間波形を解析対象とするもの（誘発電位解析）は 5 k  $\Omega$  以下まで抵抗を下げる必要があり、周波数領域の解析を行う場合（含有率や Power 値解析）であっても 20 k  $\Omega$  以下とすることが望ましい。

### 1.3.3 解析方法

脳波の解析方法は背景脳波の解析と事象関連電位の解析に分けることができる。背景脳波は時系列に脳波波形を観察するものであり、脳波周波数バンドごとの動態を観察するものである。事象関連電位（Event Related Potential）は、あるイベントに関連して生じる時間波形を観察するものである。音刺激や視覚刺激を用いた認知課題や集中課題を行い認知や集中を強いるイベント提示に伴い生じる脳波波形の変化を時間波形から解析するものである。電気刺激により神経線維の評価を行う SEP 以外の P300(positive300)、CNV（contingent negative variation）、MMN（mismatch negativity）など臨床だけではなく人間工学や感性工学などでも多く利用されている。

事象関連電位を行う際にはフィルタによる位相ずれを考慮するため nonfilter で計測することが多く、そのため電極間抵抗を低くして計測する必要性が特に生じる。本研究においては事象関連電位の解析を使用しなかった。

また、19ch 以上の多チャンネル脳波導出からトポグラフあるいはトモグラフを描画する脳波出現の地域性やネットワーク解析を伴う解析と 1 点導出の脳波から周波数分析を行う単チャンネルの解析という分け方もできる。

#### 1.3.4 フィルタ

アナログの脳波計からデジタル脳波計へ変わっていく過程で、フィルタもアナログフィルタからデジタルフィルタへと変わっていった。デジタルフィルタはフィルタ種類、フィルタ次数など簡単に可変可能であり、脳波波形の成形を向上させた。しかしながら解析結果の絶対値を変化させてしまう可能性が指摘され、神経生理学会がフィルタについて詳細規定している。ここで規定されているフィルタへの要求は-3 dB/Oct という規定である。非常に緩やかな減衰フィルタである。先述した事象関連電位の解析に起きて脳波時間波形の振幅やピーク発生時間を msec 単位で計測するため急峻なフィルタを使わないという考慮を要求するものである。

### 1.3.5 FFT および周波数バンド Power 値 含有率

脳波の周波数分析を行う際、各脳波周波数バンドの積分値を時系列に観察する Power 値解析と全脳波積分値に対する各脳波周波数バンドの割合を解析する含有率解析に分かれる。周波数バンドの例を以下に示す。

$\delta$  (デルタ) 0.5—4 Hz

$\theta$  (シータ) 4—8 Hz

$\alpha$  (アルファ) 8-13Hz

SMR (エスエムアール) 13-15Hz

Low $\beta$  (ロウベータ) 15-20Hz L $\beta$  または  $\beta$  1 と記載される

High $\beta$  (ハイベータ) 20-30Hz H $\beta$  または  $\beta$  2 と記載される

最近では  $\gamma$  周波数帯の解析を行う例も多く、100Hz 付近までの高周波を解析する研究もみられるが、本研究においては  $\gamma$  波の解析を行わなかったため、Lowpass 周波数フィルタは 30Hz または 40Hz としている。

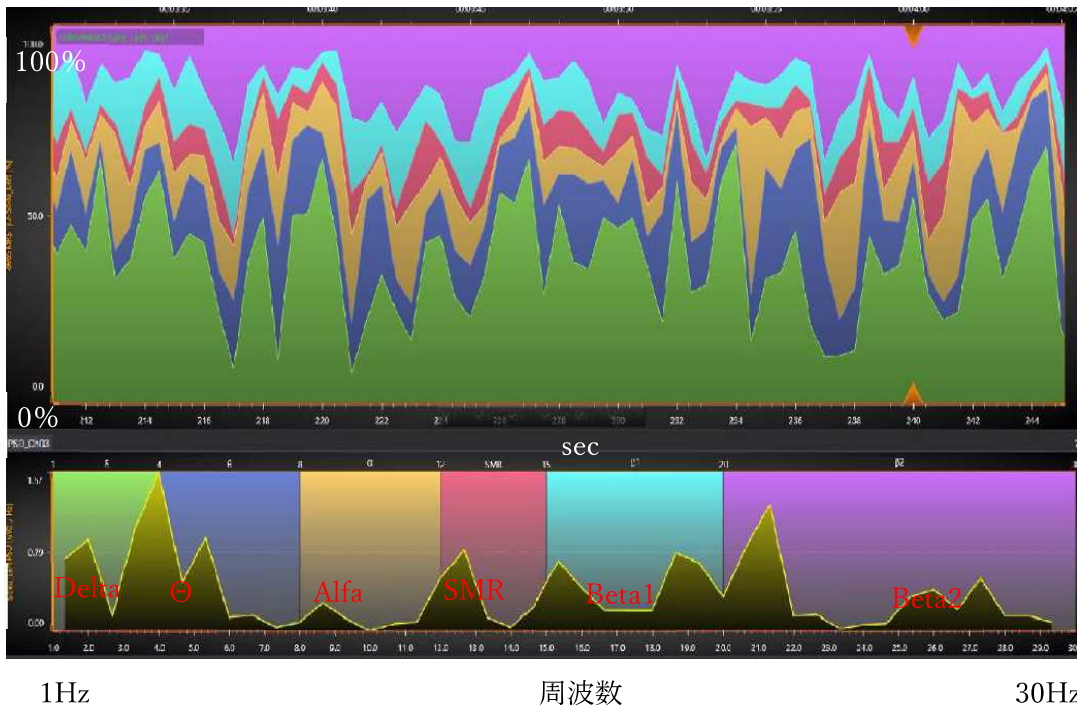


Fig11 脳波のリアルタイム FFT（下）と含有率時系列グラフ（上）の例

### 1.3.6 国際 10-20 法による電極位置

脳の地図に基づいて国際 10-20 法により脳波電極配置図が決められており JIS 1203 もそれに従っている(20)。

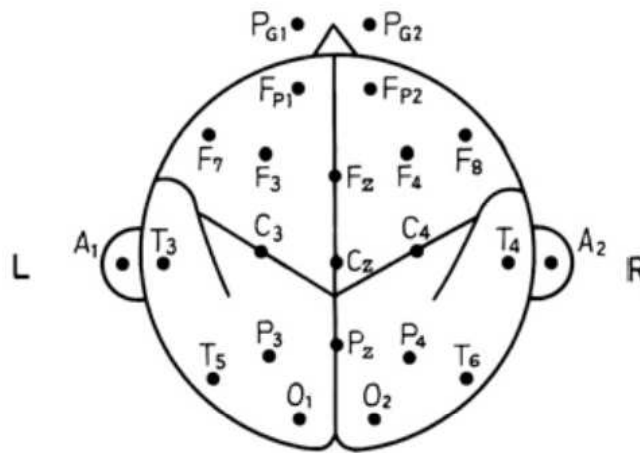


Fig12 脳波の電極配置 国際 10-20 法

脳波計測においては陰性電極をリファレンスと称し、陽性電極を導出電極と称する。



A1 および A2 は両耳の耳たぶ位置を示し、この 2 つがリファレンスである。A1 と A2 を接続して 1 つのリファレンスとして使用することを両耳下接続といい、左右差を観察する場合には両耳下接続を用いる。

導出電極は電極間抵抗が異なると脳波の振幅レベルが異なるため導出電極の統一が必要であり、特にトポグラフやトモグラフを行う際には重要となる。

導出位置は、左脳側が奇数、右脳側が偶数の数値がつけられ、目に近い側から Fp、F、C、P、O というラインで前後方向が指定される。

頭頂部の C3 C4 Cz は、ニューロフィードバックで頻繁に使用される。

### 1.3.7 Alfa Peak Frequency 解析

精神疾患と  $\alpha$  波 (8-13Hz) ピーク周波数である Alfa Peak Frequency(APF)(21)との関係が先行研究にて多く発表されており、NFB によるコントロール対象として APF を検討する必要があると考え予備的に検討したため、ここ序論内で報告する。

APF は、 $\alpha$  周波数帯 (8-13Hz) における最大振幅周波数を連続的にトラッキングし、タスク期間中の平均値や中央値を算出するものである。

APF をセルフコントロールする NFB という仕様に有効性があるのであれば、方法も画一的であり、パーソナライズされた療法のという考え方も不要となる可能性があるためである。また、後述する脳波のノイズ除去という観点からも  $\alpha$  波のみを対象とすることで優位性がある。

APF 解析を用いた先行研究は認知機能(22)との関連や、慢性疼痛との関係(23,24)など多くの目的で使用されているが、脳波導出部位は後頭葉が中心であり、健常者と精神疾患患者の APF 優位差部位も後頭葉である。本論文においては、第 2 章以降論じるが、額部位での脳波導出を目的としており、比較として頭頂部 (C4 位置) 導出脳波および額部脳波の解析を試みた。

研究協力者は 20 代女性 1 名。倫理委員会委員会の承認を経て行った東京医科歯科大学倫理委員会承認番号 D2020-05601)。導出部位は C4 位置として導出し、脳波計測時のサンプリング周波数は 1000Hz で計測した。

実験プロトコルは、開眼および閉眼タスク各 30 秒の後、0Back タスク 60 秒、2Back タスク 60 秒、RECOVER タスクとした。

0Back は、研究協力者の前に設置されたディスプレイにランダムに数字が表示され、指定した数値が表示された場合スイッチ押しをさせるタスクである。集中タスクとされる。2Back は、研究協力者の前に設置されたディスプレイにランダムに数字が表示され、表示された数値が 2 つ前に表示された数値と同じ場合スイッチ押しをさせるタスクである。2 つ数値を覚えさせるタスクでありワーキングメモリタスクとされる。解析には、FFT フレームを 10 秒とし、1 秒毎に周波数分析を実施し、得られた FFT 結果から、 $\alpha$  波の周波数帯域である 8-13Hz のピーク周波数を算出した。APF の解析は、各タスクの最初の 10 秒間を解析から除外して行った(25)。

同時に  $\alpha$  波の power 値も 10 フレーム、1 秒毎に計算した周波数分析結果から算出し比較対象とした。

Fig13 は研究協力者 20 代女性の 1 例である。

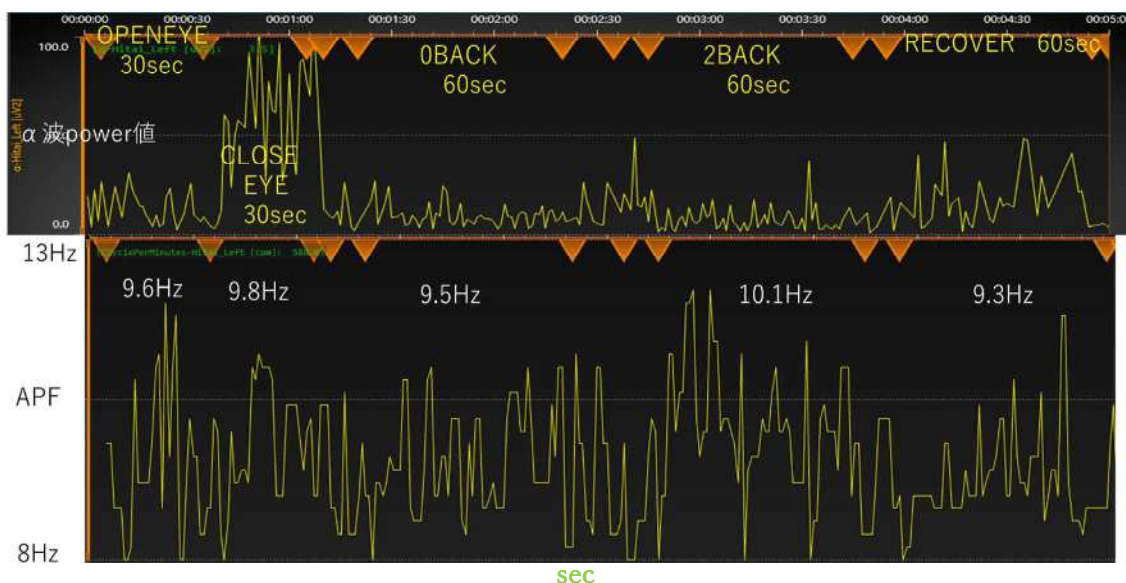


Fig13 APF 解析の一例

上段は  $\alpha$  波 Power 値 下段は APF 時系列波形。橙▼は Stage の始・終時点。  
開眼 閉眼 0Back 2Back Recover の各 stage の解析をおこなった例

Fig13 を見ると、0Back と 2Back において Power 値は変動が見られないが APF には 0Back stage 時平均が 9.5Hz、2Backstage 平均が 10.1Hz であり上昇が見られたが有意差は確認されなかった。

先行研究において、0Back および 2Back を行った際の APF を解析している例がある。0Back に比較して、2Back は難易度が高く難易度が高いほど APF が上昇するという報告であるが、脳波導出位置による違いと推察され、先行研究とおりの結果とはならなかった。ただし、除外した Stage 開始 10 秒に整合性を示唆し、将来検討課題とした。

次に額部導出脳波による APF 解析を行った。Fig14 に脳波測定時のプロトコルと APF 解析の結果を示す。研究協力者は本論文 4 章にて計測した額部脳波データのうち 20 名（男性 10 名、女性 10 名）である。本論文 4 章の目的にて計測した研究協力者データを測定日時の若い順に抽出し、Fp2（額部右側）付近導出データを使用して APF 解析を行った。使用装置は intercross-415（インタークロス株式会社製）、サンプリング周波数 1000Hz で測定した結果である。解析には、FFT フレームを 10 秒とし、1 秒毎に周波数分析を実施し、得られた FFT 結果から、 $\alpha$  波の周波数帯域である 8-13Hz のピーク周波数を算出した。APF の解析は、各タスクの最初の 10 秒間を解析から除外して行った(25)。

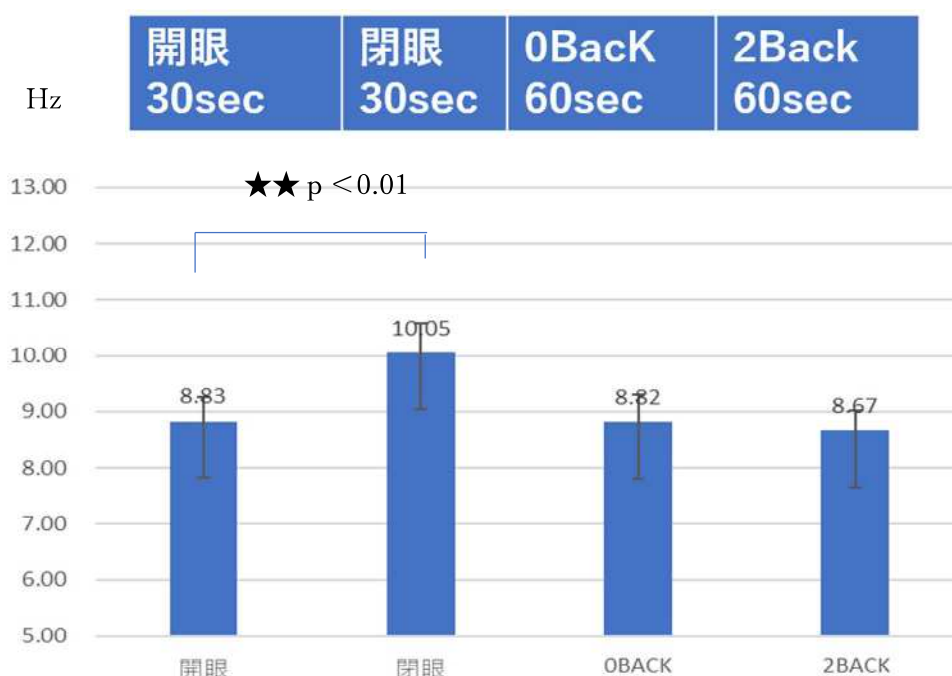


Fig14 APF 解析結果  
 上段：計測プロトコル 下段：APF 解析結果

Fig13 は C4（頭頂部）から導出した  $\alpha$  波 APF 解析例であり、0Back と 2Back タスク時の APF には平均値では差が生じているが有意差が確認できなかった。

Fig14 は、額部からの導出脳波による APF 解析の結果である。0Back および 2Back および開眼時の APF には有意な差が生じなかったが開眼と閉眼の間に有意差を検出する結果となった。

0Back および 2Back タスクは広く使われているタスクであり、APF の解析において後頭部からの導出脳波においてタスク難易度に応じて APF の上昇がみられることが報告されている。2 Back 以外のワーキングメモリタスクを使用しても APF 上昇が起こることも報告されている(22)。

今回目的とする額部導出の脳波においては 0Back および 2Back stage による APF の変化は確認されなかった。4 章にてデータを示すが、額部脳波の Power 値は 0Back stage および 2Back stage においては、開眼時に比べて有意な減少が確認されている。

開眼 stage と閉眼 stage において額部導出脳波 APF は優位に変化した。開眼 stage と閉眼 stage の  $\alpha$  波の変化は、 $\alpha$  ブロッキングと呼ばれてよく知られた現象である。

Fig13 上段のデータで示す通り、 $\alpha$  波は閉眼により大きく Power 値が増大する。しかしながら fig13 の頭頂部の脳波において開眼時と閉眼時に AFP は有意差を持って変化していない。

額部の脳波においては（4章でデータを示す）Power 値の変化も有意差を認め、APF においても有意差を認める結果である。

額部導出脳波の APF 解析は、先行研究による後頭部導出脳波にくらべ変化率が少なく、臨床でもしばしば使用される 0Back および 2Back タスクにおける有意な変化が確認されなかった。

以上のことから本研究においてニューロフィードバックの制御対象として  $\alpha$  波のピーク周波数を採用することは難しいという結論に至った。

しかしながら  $\alpha$  ブロッキング時の変化は額部導出脳波で優位差が出ており、今後 Power 値変化との比較により、より詳細な診断基準となる可能性が残されていると考える。また、Stage 変化直後の時間を対象とする探索も残された課題である(26)。

### 1.3.8 脳波ネットワーク解析と電源部位推定

1.3.3 にて先述した地域性やネットワーク解析を伴う解析につき述べる。

本論文の目的である NFB は、単 ch の脳波導出を行うものであるが、その単 ch の導出脳波が脳内ネットワークとどのような関係で出現したものであるのか、また本論文において後述する脳波測定時のタスクは脳内ネットワークにどのような影響を引き起こすのかなど、基礎的な研究として行う必要があると考え本研究で使用したネットワーク解析につき説明する。

ネットワーク解析を行うためには 19ch 以上の多チャンネル脳波導出を行う必要がある。脳波導出部位は 1.3.6 で説明した国際 10-20 法による。

方法は 2 つである。トポグラフおよびトモグラフである。解析例を Fig15 に示す。

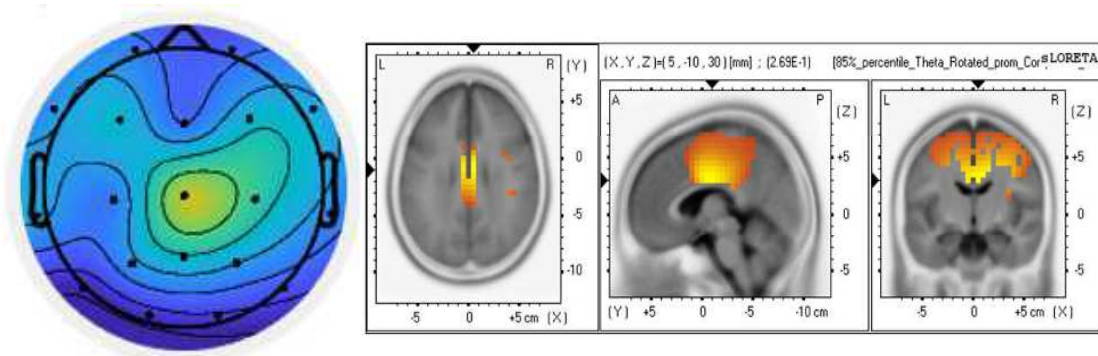


Fig15 脳波によるネットワーク解析例

左:トポグラフ 右:トモグラフ

トモグラフは 19 ch 以上の脳波データによる 2 次元等高線 map である。各周波数バンド Power 値の分布をマッピングする場合や、本研究においては開眼安静時からの変化率をマッピングしたが、いくつかの前処理を施したのちにマッピングするものである。トモグラフは断層図である。MRI 画像と類似しているが、これも 19ch の導出脳波から解析し描画された結果である。ちなみに MRI は脳内血流の分布を視覚化するものであるが、トモグラフは脳波や MEG (脳磁図) の解析で用いられ、神経活動のネットワークを解析するものである。

トモグラフの解析は s LORETA (Standardized low resolution brain electromagnetic tomography) というソフトウェアを今回使用した(12)。1994 年に最初に発表された LORETA から進化を続けており、s LORETA は 6329 の voxel によるシミュレーショ

ンを実現している(27)。voxelは、1.2.1にて先述した大錐体細胞を示し、dipole化した細胞分布をシミュレートするものである。

### 1.3.9 CPCAによる解析タイミング指定

NFBは、脳波周波数バンドの一瞬の変化ではなく、継続した状態の維持をトレーニング目標とする。そこでTOT(28)という考え方がNFBにおいて登場する。

TOTは、Time Of Thresholdの略であり、パーセンタイル値を閾値と設定する。

開眼安静時30秒のstageにおいて、TOT90、TOT40、TOT10のラインをFig16に示す。TOT90は時系列波形において、そのラインの下部に全体波形の90%の時間範囲は含まれるラインを意味する。デジタル脳波計においては、等間隔のサンプリングにより時系列波形が形成されるため、サンプリングポイント数が1:9になるラインということである。つまりTOT50はmedian値となる。NFBの閾値設定によく用いられる。

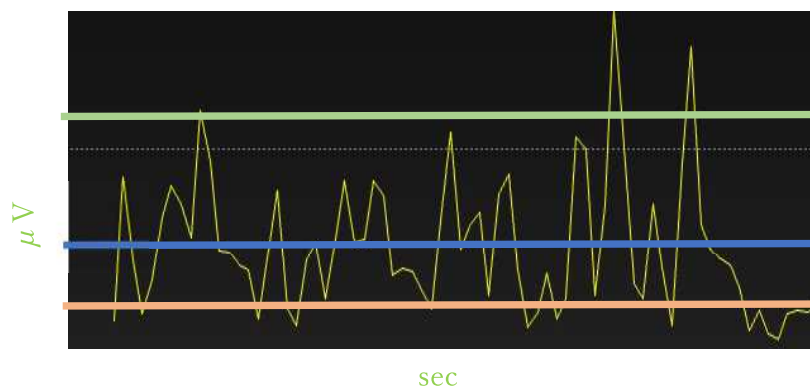


Fig16 TOTの説明図

- |   |       |                       |
|---|-------|-----------------------|
| 緑 | TOT90 | サンプリングポイント全体の90%がライン下 |
| 青 | TOT50 | サンプリングポイント全体の50%がライン下 |
| 橙 | TOT10 | サンプリングポイント全体の10%がライン下 |



本研究において CPCA (Constrained Principal Component Analysis) (29–32) という主成分分析を実施している。特定電極の振幅ピークのタイミングに関連した変動部分を抽出し、この変動部分について Principal Component Analysis (主成分分析) を行い、内在する主成分を計算する方法に使用している。先述の sLORETA を用いたネットワーク解析をする際に、特徴的な脳波の動きが生じている部分を抽出しネットワーク解析を行うためのものである。

具体的には TOT 40 ラインを超えた部分のみを Constrained 部分としてその部分のネットワーク解析をすることで、脳波の動きとネットワークの関連を明らかにするためにこの考え方を利用した。

## 1.4 NFB の現状

### 1.4.1 概要 オペラント条件付け刺激と報酬

NFB は、測定された脳波をリアルタイムに棒グラフなどに視覚化し、研究協力者が視覚化された脳波をコントロールする訓練である(33)。脳波の視覚化は、脳波の周波数バンドごとあるいはバンド間演算をもちいて行われる。慢性疼痛の治療として Cz、C4 など頭頂部からの導出脳波をコントロールする療法が多い。

ニューロフィードバックは他の心理療法と同様に効果的な療法頻度を実現するためには自宅で療法を行う必要が生じている。

一方、在宅医療の要望が増大やデジタルヘルスという流れからも在宅での療法への要求が強まっている。患者と医師の距離が変化しても日々の患者状態を把握すること、および薬剤に頼らない治療という面からも日々患者自らが実行できる NFB デバイスが要望されている。

NFB の仕組みはオペラント条件付け(operant conditioning)刺激と報酬の組み合わせで説明される。オペラントは自発的という意味であり、オペラント条件付けとは、報酬や罰に適応して自発的に行動を行うように学習することである。

NFB においては、1.1.5 の Fig7 で示す視覚化された自身の脳波を表現した棒グラフの上下の動きが報酬であり、その報酬を得られる自身の行動を自発的に行うことを学習（トレーニング）することが目的となる。

NFB において棒グラフは強化子（reinforcer）と呼ばれ、直前のオペラント行動の自発頻度を高める刺激をいう。Threshold より脳波の棒グラフの動きがオペラント行動を高めることに作用する療法である。

逆に罰子（punisher）というものもある。これは強化子と逆にオペラント行動の自発頻度を低める刺激をいう。どちらも NFB の報酬である。

また報酬という考え方においてトークンという考え方がある。貨幣、引換券、点数などを集めることによって他の好子と交換できる（交換可能性を持つ）好子をトークンと呼ぶ。たとえば、課題の動作を重ねて行なうと手に入る別の報酬（例えばポイント

ト)によってエサが得られるようにしておくと、動物も人間もこの課題を遂行するようになる。このトークンというものも患者アドヒアランス向上への武器となる可能性があると考えている。

#### 1.4.2 脳内ネットワークの可塑性への影響

なぜ、NFB が有効な療法と考えられているのであろうか。可塑性に影響を与えるということが理由となっている。NFB はオペラント条件付けにより自発的に行動することをトレーニングし、且つ、TOT の考え方に代表されるように持続的な行動を評価するものである。このようなトレーニングの持続が脳の可塑性に作用するということがその理由である。

ニューロフィードバックの上位概念はバイオフィードバックであり、バイオフィードバックはニューロモジュレーションを含むとされる(34)。ニューロモジュレーションは、電気や磁気など物理的な刺激により神経の働きを調整する療法と定義される。つまりは一時的な変化ではなく継続的な神経調節をもたらすことにこの療法の有効性があるということである。

#### 1.4.3 NFB 療法における 4 つの問題点

今まで述べてきたようにニューロフィードバックは療法の有効性が証明されているが、効果的に行うための課題が 4 つあると考えている。課題 1 は、脳波電極設置の簡便性である。継続的な神経調節という観点からは療法頻度が必要である。そのためには自

宅で行う必要があるからである。課題 2 は、上項の延長上にあるが、療法対象の脳波導出位置である。医師や検査技師、心理療法士や作業療法士などのセラピストが患者に脳波電極を設置する場合は、頭皮内の脳波電極が選択可能であるが、療法を行う場合は頭皮内に自身で電極設置することが困難であることから額部において脳波を測定する必要性が生じる。それらを勘案してもっとも最適な脳波導出位置の決定が必要である。

課題 3 は、ニューロフィードバック療法対象脳波周波数バンドの決定である。現在まで多くの先行研究及びシステマティックレビューが発表されているが、定まった療法対象周波数に関する知見はない。つまりこのことはパーソナルな決定方法を要すると考える。それを前提として療法対象脳波周波数バンドの決定方法を予備的に検討する必要がある。

課題 4 は、治療効果の客観化スコアである。療法継続をもたらすアドヒアランスに貢献するものである。客観化数値により療法実施の有効性を示し、その数値をもととして医師と患者が治療方針を決定し患者がそれを実施する礎となるものである。

倫理委員会の承認を受けたのち、これら 3 つの課題解決に向けた前方視研究を行った。次章以降その結果を示す。いずれも前臨床的予備検討として、患者ではなく一般研究協力者を対象に本研究の実施を行うものとした。

## 第2章 NFB の課題 1 簡易な電極装着

### 試作脳波ヘッドバンドによる萩市でのこどもの脳波計測

#### 2.1 研究背景および目的

脳波計は導出チャンネル数 19 以上を要し、測定データからトポグラフやトモグラフの描画を行うことを前提とした装置がスタンダードな脳波計であるが、こどもの脳波や NFB のように日常的に家庭内で簡易測定するには再現的計測技術に問題がある。そこで額で簡便に計測できる脳波ヘッドセットを試作し、こどもを対象に NFB を実施する研究を行った。本章においては簡便な脳波電極設置課題の解決を目的とする。手際よくこどもの脳波を計測するということでその簡便性を証明する。

こどもの脳波計測ニーズとしては発達障害の早期診断という目的がある(35)。人の脳の発達において、集中とリラックスにおける視覚化とこれに伴う介入法の開発は非常に重要となっている(36)。近代の複雑な社会環境において、自己感性制御の適切な機能の獲得が教育上でも必要になってきていると考えられる。

自己感性制御のひとつの新しい方法として、NFB は有効なトレーニング方法である(37)。NFB は、脳波により自身の脳活動を自身で認識することを可能としながら、その情報に基づき感性・脳神経機能制御を行うことができる方法である。NFB は、脳波により自身の脳活動を可視化し、リアルタイムにその活動を視覚あるいは聴覚を通じて確認しながら、その活動を訓練する脳波制御方法である。基礎律動を正確に測定す

ることは NFB を有効に行うためにも必要なことでありそのためにも簡易な脳波測定方法及び装置の開発が待たれている。

その可能性は臨床医学においてこれ迄よく進んで来た。診断のみならず治療にも及んでいる。その一例として、ADHD(38)の小児は $\alpha$ 波が低下していることが報告されており NFB による $\alpha$ 波トレーニングにより、85%から 90%のこどもに効果があることが報告されている(39)。しかしながら NFB は週に 3 から 4 回の療法により効果が得られるとされており、このことは自宅で測定可能な脳波計の普及を社会的に要求することを意味している。日本において、2005 年の発達障害支援法施行以降、発達障害の早期の発見、発達支援、学校教育における支援、就労の支援、発達障害者支援センターの設置などが進んでいる。

2012 年に文部科学省により行われた「通常の学級に在籍する発達障害の可能性のある特別な教育的支援を必要とする児童生徒に関する調査」によると 6.5%の生徒が発達障害の可能性ありと推定されている(40)。その数は過去 10 年で顕著に増加している。

早期発見のために簡単且つスケラブルな神経発達症状バイオマーカーを見つけることが必要である(41)。なぜならば、神経発達症状は行動症状の数か月から数年先行するので行動の特徴のみによる見逃しを回避して早期介入できる可能性があるからである(42)。中でも 2 次障害が問題視されている。2 次障害は発達障害者に対する適切な

支援がなされない場合に生じる更なる適応困難、不登校や引きこもり、反社会的行動等の二次的な問題としての問題行動である(43)。

2次障害を未然に防止する上で、発達障害者を早期に発見し、早期に適切な発達支援につなげていくことが特に重要であり、国及び地方公共団体は、発達障害の早期発見のため必要な措置を講じている（発達障害者支援法第3条第1項）。

厚生労働省は、広汎性発達障害早期発見の方法として、1.5 か月検診時の M-HAT、3 歳児検診時 PARS の普及を図っている。しかしながら、同省が平成 26 年度に行った調査では、乳幼児健診等における両ツールの活用は低調で、普及は進んでいない(40)。この原因は、厚生労働省が進めている発達障害の診断手法が、行動観察を主とする診断であってその観察結果の診断に対し検者の主観を多く含むことから、検診に対する検者側のスキルアップを要する点、労力に対し得られる診断の客観性が乏しいというところあげられている(40)。いっぽう、確かに国際診断基準としても行動観察は重視され、アメリカにおいて自閉症スペクトラム障害（ASD）は生後 2 年以降の行動症状に基づいて診断されている経緯がある(44)。そこで本研究では行動観察以外の定量指標探索を標的とし、NFB 療育の可能性を探る。

こどもに簡易に装着を持続させることができる、簡便なヘッドセットを試作し、NFB システムとの連携にて脳波を測定する。できるだけ短時間に着脱・計測維持可能な脳波電極を試作し検証する。集中・リラックス負荷に対する NFB 脳波の反応を解析

しこどもの成長と脳波の変化を観察し先行研究との比較により脳波データの信ぴょう性を評価する。

## 2.2. 方法

### 2.2.1 研究協力者

研究協力者の詳細を Table1 に示す。研究協力者は男児 8 名、女児 25 名、成人女性 3 名の合計 36 名であった。成人で 30 歳以上であった 2 名および脳波のノイズ判定レベルを超えた 4 名を除外し、30 名の解析を行った。研究協力者の年齢は、平均 9.53 歳 ±3.26 (男性 8 名：平均年齢 7.13 歳 ±1.76、女性 22 名：平均年齢 10.41 歳 ±3.24) であった。

倫理委員会の承認を受け内容を順守し脳波計測を実施した。計測会場は、山口県萩市で開催されたこども対象のイベント内において時実施した。室内イベント会場内の静かな場所を選んで装置を設置し、ゲーム感覚での脳波測定イベントとして研究協力者を集めた。脳波のノイズ判定レベルに関しては後述する。

Table1 研究協力者の詳細		
age	n(f)	n(m)
5	1	3
8		4
7	5	
10	7	1
11	3	
12	3	
15	2	
20	1	

	f	m	total
Average	10.41	7.13	9.53
SD	3.24	1.76	3.26

### 2.2.2 脳波計

脳波の電極ヘッドセットを本研究において試作した。自身で簡便に装着可能である



ことを目的とし、電極ヘッドセットはヘッドバンド形状とし、ヘッドバンド内に 2 か所の導出電極を設置した。2 か所の導出電極は、医療機器として認可され（頭皮脳波用電極届出番号：13B2X10278000001）、電極間抵抗の安定が報告されている GEL 電極(45)とした（intercross-810:インタークロス社製）。簡便性を優先し、リファレンスは左耳片耳としてクリップ式の電極を使用した。アース電極は、右耳にクリップ式の電極を設置した。耳に設置する 2 つ電極は銀塩化銀電極がクリップ内に設置されたものを使用した。試作した脳波ヘッドセットを Fig17 に示す。

ヘッドセット内に設置された導出 2ch は、10-20 法による Fp1 及び Fp2 位置に設置した。ヘッドセットを装着するだけで導出電極は正しい位置に装着され、両耳たぶにクリップ式の電極を設置することで装着が終了し、10 秒から 15 秒程度で装着が可能であった。ヘッドセットには市販の 38g の小型脳波計(intercross-413 インタークロス社製)が設置されており、2つの導出電極と2つのクリップ電極（リファレンス電極及びアース電極）が接続されヘッドセットを設置するのみで脳波計との接続もすべて完了するものとした。

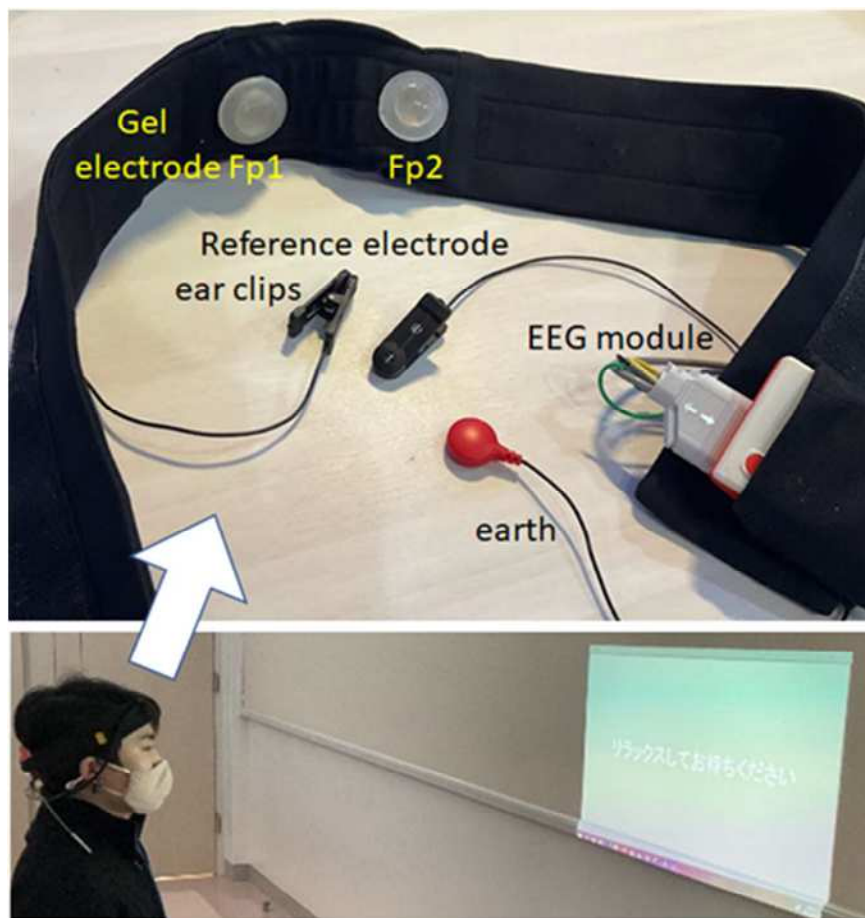


Fig17 試作ヘッドセットと実験風景

小型脳波計は、24bitAD 変換、サンプリング 500Hz とし、Bluetooth により Windows PC に通信し、脳波モニタ Windows 専用ソフトウェアにて Butterworth Filter により、High Pass 2Hz、Low Pass 40Hz のフィルタ処理をして NFB ソフトウェアに送られる。

### 2.2.3 NFB プログラム

実験のプロトコルを Fig.18 に示す。本研究において 3 つの stage、すなわち、0Back stage(46) (47)・REST stage・NFB stage における脳波計測を実施した。こどもの成長に伴う脳波基礎律動の変化として、 $\delta$  波の減少、 $\alpha$  波の上昇、 $\beta$  波の上昇が報告され

ている。我々は、安静時のみではなく集中やリラックスというセルフコントロールの基礎律動変化を計測し、その年齢依存を評価すること、および NFB を最適な方法とすることを目的としてこれら 3 つの stage から構成される実験プロトコルを組んだ。



Fig18 NFB プログラム画面

研究協力者前方の壁面にプロジェクタで投影された画面が指示するとおりプロトコルを実行するように研究協力者に指示した。OBack stage では、座位研究協力者前方に投影 15×15 cm のエリアにランダムに 1～5 の数値が表示される。数値の表示は 0.6 sec 毎に入れかわる。研究協力者は手を開いた状態で待機し、「5」が表示された場合できるだけ早く掌を閉じるよう指示した。OBack stage は集中タスクとして位置づけられる。REST stage は、座位研究協力者前方に投影された画面全体にリラックス画像が表示され、研究協力者は開眼状態で当該画像を視聴する。リラックス画像には OASIS(48)より画像NO1860[Wall2]をリラックス刺激用静止画に採用した。この静止

画は OASIS 画像集内において arousal 評価指数 1.69 で、最も低いことから選定した。

最後は NFB stage である。NFB のトレーニング対象は、座位の研究協力者前方に投影された画面内にイラストが表示され、脳波  $\beta/\theta$  power 値比率の変化によりイラストの大きさが変化する機能とした。NFB に使用するイラストは試験地域、山口県萩市のキャラクターである「萩にゃん」を採用した。このキャラクターは本研究に参加する研究協力者すべてが見知っており、親しみを感じてトレーニングできると想定し採用した。NFB stage において研究協力者毎に 0Back・REST の 2 つの stage 遂行時、1 秒毎に  $\beta/\theta$  power 値比率を算出し、NFB stage 開始前に 0Back stage および REST stage 間の平均値を算出し、Threshold ラインと比較し、Threshold ラインを上回っていた場合に萩にゃんの大きさを変化させ、報酬 reinforcer とした。各ステージは 30 秒とし、stage と stage の間は 5 秒間のインターバル time をもうけた。

研究協力者は最初に実験内容の説明を受け、脳波電極の設置後、椅子に座り、研究協力者の視線の同じ位置になることを考慮された 1 m 前方壁面のプロジェクタ投影画像（約 75×50 cm）を視聴した。画面の文章指示に従い、本実験の 0Back、REST、NFB の 3 つの stage 課題を遂行する。同課題の提示は、自作の Windows プログラム（使用言語 C#）を使用した。

さらに NFB stage 終了後に NFB スコアを表示させた。同スコアの目的は、子どもが将来、NFB を遂行する意欲を維持させるために本研究後の課題としてデザインした。

スコアは、NFB stage における  $\beta/\theta$  Power 値比率の Threshold ライン以上の出現比率とした。

## 2.2.4 解析

取得した脳波データは、1 秒ごとのフレームに分け、各フレーム内に  $80\mu\text{V}$  以上の波形があるフレームを解析から除外しフレームごとに離散フーリエ変換 (discrete Fourier transform: DFT) による周波数分析を行った。Fig18 に示すプロトコルにおいて、

1 つの stage につき 30 フレームの DFT 結果が得られた。DFT 結果から Table2 の周波数バンドごとに Power 値及び含有率を算出した。

Table2 脳波の解析周波数バンド

Band	Range
$\delta$	2~4Hz
$\theta$	4~8Hz
$\alpha$	8~13Hz
$\beta$	13~30Hz

0BACK, REST の各 stage において、stage 内脳波の安定所要時間を確保するため各 stage30 秒間における 20 秒から 30 秒の 10 秒間を解析区間とし、10 個のフレームにおける各周波数バンド Power 値および含有率の平均値及び median 値を算出した。NFB stage は、トレーニング全体の脳活動を反映した解析を行うため、30 秒間の NFB stage 内 5 秒から 30 秒の 25 秒間を解析区間とし、25 個のフレームにおける各周波数バンド Power 値および含有率の平均値及び median 値を算出した。解析区間において  $\pm 80\mu\text{V}$  のノイズ判定により、解析対象フレームが存在しない stage がある研究協力者 66 は、解析対象から外すこととし、その結果 3 名のデータを解析対象から外すこととなった。

統計は直線近似による年齢と脳波各バンドの変化を単回帰分析、3歳から9歳のグループと10歳以上のグループでの2群比較を行い、Wilcoxon signed rank testにより有意差の検定を行った。脳波含有率を用いた解析は、median値を用いると各脳波バンド周波数の積分値合計が100%とならないことから各stage内の平均値を用いた。Power値を用いた解析は各stage内median値を用いた。

## 2.3 結果

1人のオペレーションであっても4時間で36名の脳波計測実施が可能であった。

電極装着から計測終了まで一人あたり平均値で算出すると6分36秒となり、医療現場における脳波測定という点においても許容できるものとなった。

またこどもの成長と脳波の変化という観点でデータをまとめたので以下に報告する。

本研究の研究協力者が健常小児であったが、5歳から20歳まで幅広い研究協力者に適応し、 $80\mu\text{V}$ を閾値として正常な脳波を取得できた。10秒以内に装着可能な脳波電極と簡便なソフトウェアの開発により、小児に対して測定時の負荷を少なくした状態で脳波の計測を行うことができ、測定自体の信憑性を評価することができた。

次に、年齢依存性について評価した。研究協力者をL群（Low Age : age5-9）とU群（Upper Age : age10-20）の2群に分け、各stageにおける含有率を比較した。

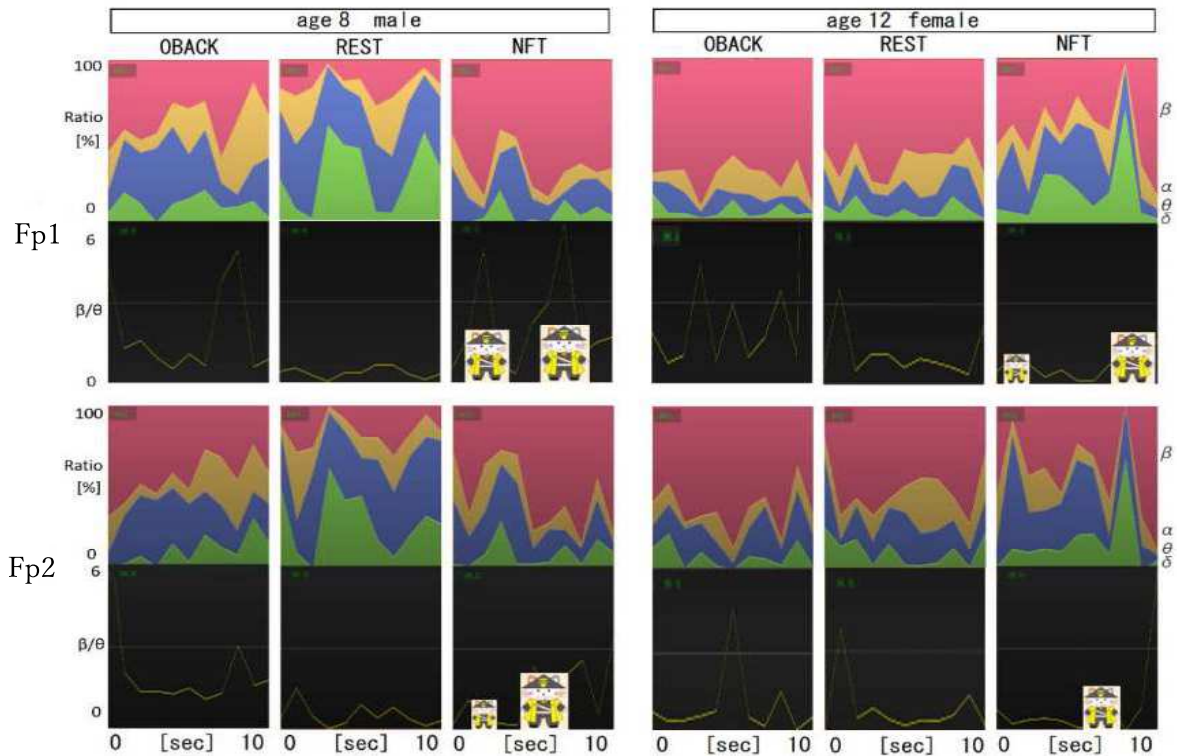


Fig19 脳波解析画面と NFB 画面例

左 8 歳男性のデータ 上段：Fp1 下段：Fp2 データ

上段上画面 含有率時系列描画画面

下画面  $\beta$  Power 値/ $\theta$  Power 値画面

この数値が上昇すると萩にゃんキャラクターが大きくなる

左 12 歳女性のデータ 上段：Fp1 下段：Fp2 データ

上段上画面 含有率時系列描画画面

下画面  $\beta$  Power 値/ $\theta$  Power 値画面

この数値が上昇すると萩にゃんキャラクターが大きくなる

Fig19 において、脳波含率の年齢 L (8 歳男性)、U 2 群 (12 歳女性) の典型例間比

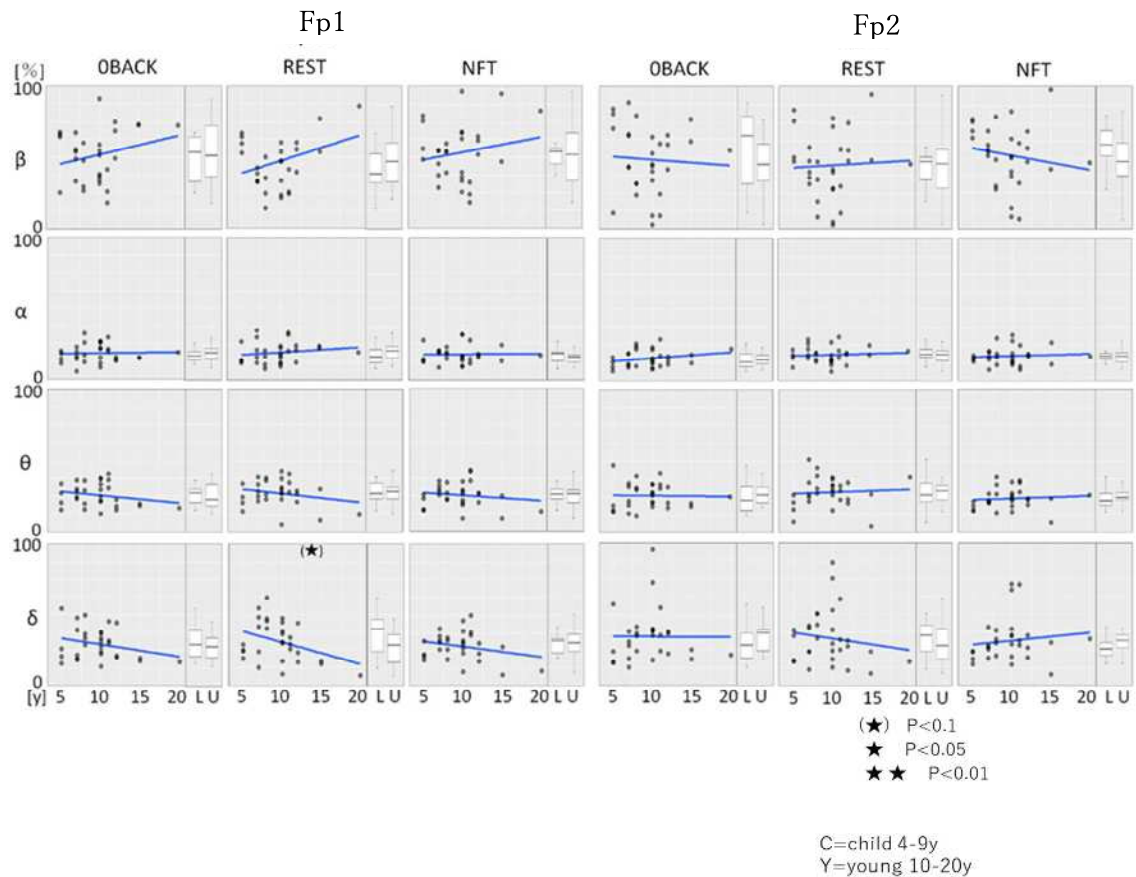
較を示す。線グラフは各 stage における脳波各バンドの含有率 (ピンク= $\beta$ 、黄= $\alpha$ 、

青= $\theta$ 、緑= $\delta$ ) を示す。L 群は REST stage において 0Back stage より  $\beta$  波が減少し、

$\alpha$  波及び  $\theta$  波の含有率が増大、0Back、NFB Fp1、Fp2 において  $\beta$  波の増大が確認さ

れた。

Fig.20 の線グラフ右側の Box Plot 図は L 群と U 群の 2 群比較を示す。U 群において



	Fp1			Fp2		
	OBACK	REST	NFT	OBACK	REST	NFT
beta	0.209	0.121	0.359	0.758	0.805	0.407
alpha	0.842	0.405	0.921	0.216	0.662	0.675
theta	0.230	0.228	0.423	0.911	0.732	0.643
delta	0.169	<b>0.052 (*)</b>	0.187	0.980	0.439	0.515
beta/theta	0.351	0.132	0.301	0.722	0.386	0.710

(\*), bold: nearly  $p = 0.05$ .

Fig20 脳波と年齢の関係

左 : F p 1 右 : F p 2

各 stage 解析区間の脳波含有率平均値の年齢依存性を示す。

Boxplot は、5-9 歳 = child, 10-20 歳 = young として 2 群比較の図。

下段の表は相関分析の p 値



は、Fp1において、L群と同様の動きを見せたものの、Fp2は同様の動きを顕著に確認できない結果となった。

線形回帰分析において、0Back stage 及び REST stage における Fp1、Fp2 において、年齢の上昇とともに  $\delta$  波含有率の減少、 $\beta$  波含有率の増大傾向がみられたのに対し NFB stage においては Fp1 と Fp2 において傾向に差が生じる結果となった。現在まで REST 時における脳波含有率は、年齢とともに  $\delta$  波含有率が低下し、 $\beta$  波含有率が上昇することが知られている。REST 時において安静脳波の年齢変化という観点から従来研究と同様の結果を得たが、NFB stage においては左右で異なる動きをする可能性が示唆された。

Fig21 において、線グラフは各 stage における、脳波各バンドの Power 値を使用した脳波左右差 (Fp1・Fp2 の差異) の年齢依存を探り、線グラフ右側の Box Plot 図は L 群 (age 5-9 y) と U 群 (age 10-20 y) の 2 群比較を示す。

0Back 時に  $\alpha$  波において、右優位である状態から左右対称の状態に移行する傾向、REST 時において左右対称からやや左脳優位化の傾向を認めた。また  $\beta$  波も同様な年齢依存性の左脳化として、0Back 時と NFB 時に有意な傾向を示唆した。

成長と脳波 Power 値の左右差

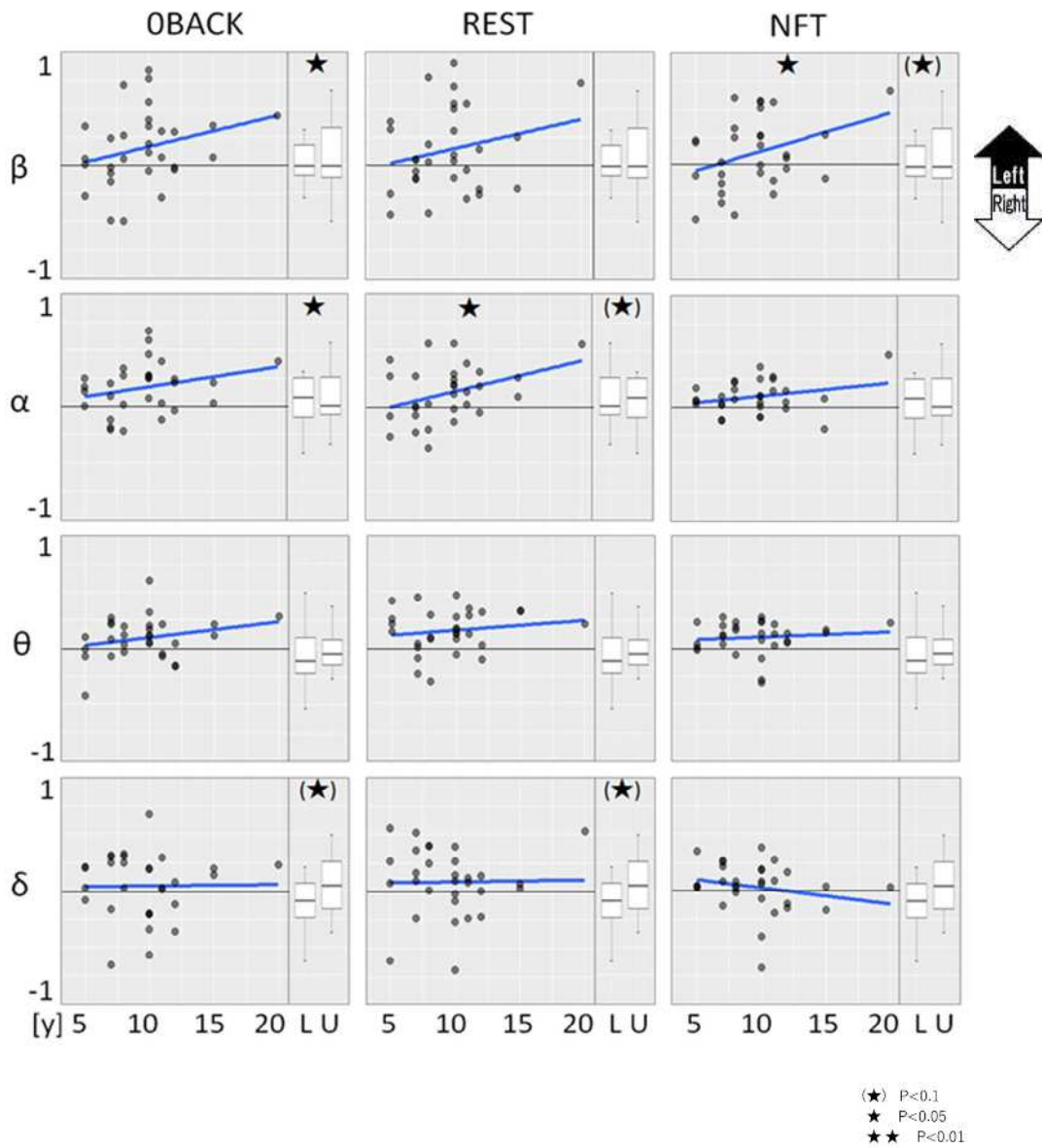


Fig .21 脳波各 stage 内 Power 値における median 値を算出。

左右差算出式： $(Fp1-Fp2) / (Fp1+Fp2)$

成長とともに変化する脳波成分としては、前述 Fig.20 の REST 時における  $\delta$  比率が低くなる先行研究の再現に加え、脳波の左右差が生じることが示された。特に  $\alpha$  や  $\beta$  など高周波成分において年齢依存的に左優位化傾向があることが確認できた。

また 0Back や REST および NFB stage それぞれに異なる変化を見せている。Fig22

に stage 間の比較を示す。

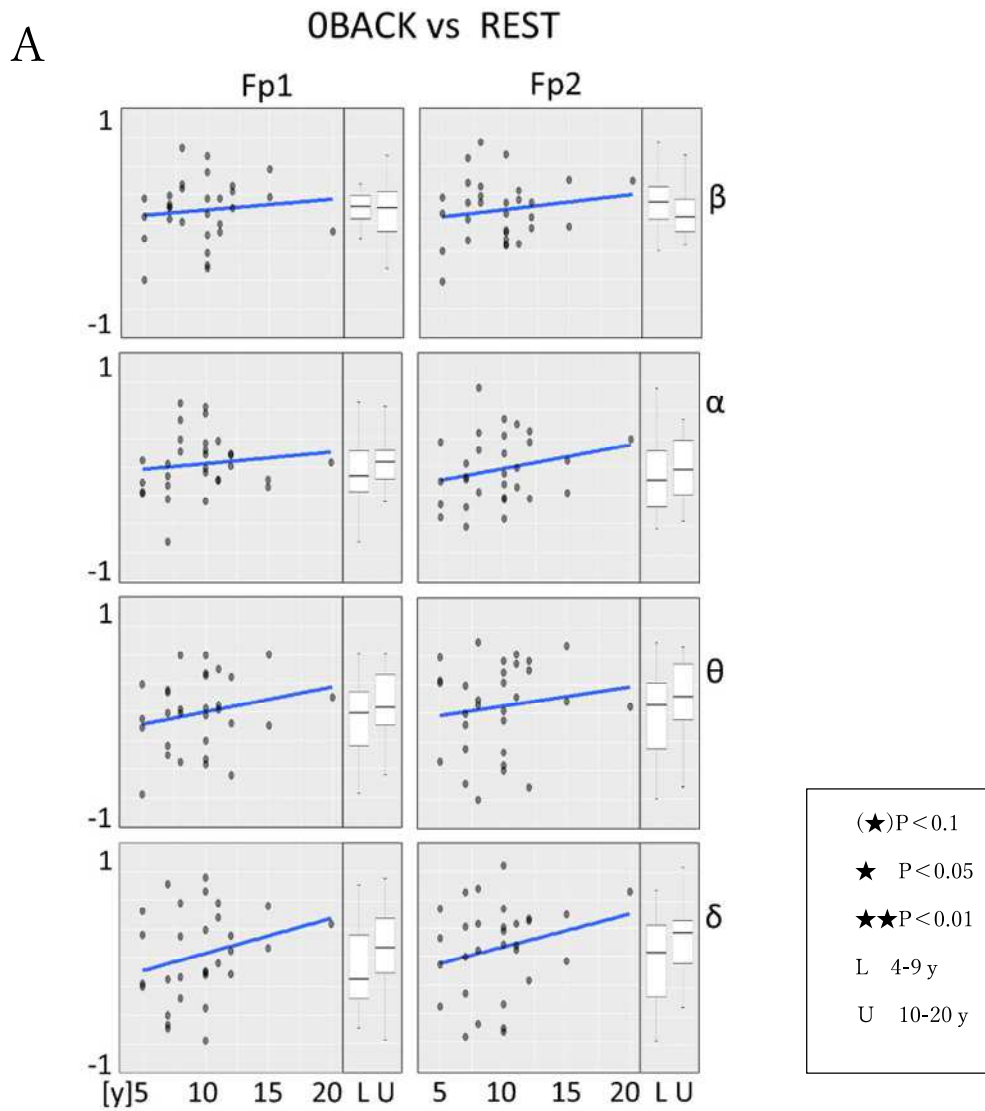


Fig .22A 脳波周波数バンド毎に stage 間比率と年齢の相関

A OBack stage と REST stage

算出式 :  $(0 \text{ Back} - \text{REST}) / (0 \text{ Back} + \text{REST})$

B

NFB vs REST

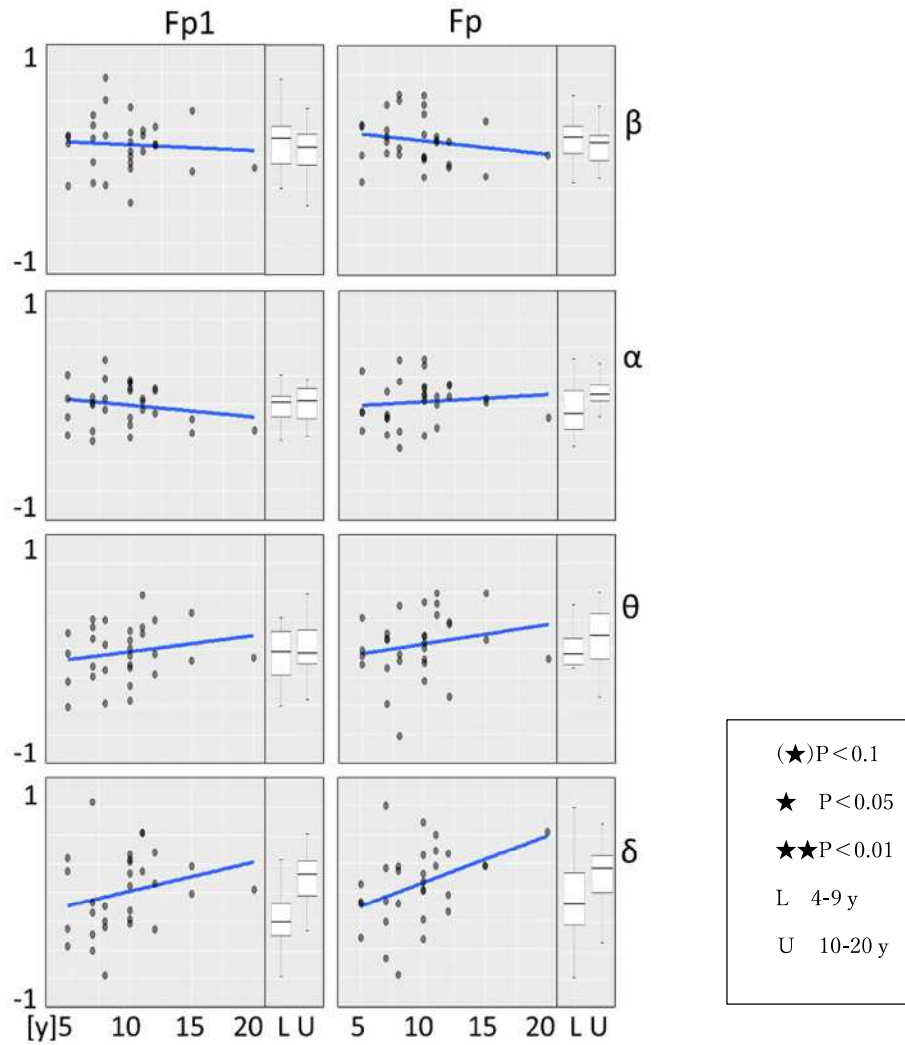


Fig .22B 脳波周波数バンド毎に stage 間比率と年齢の相関  
 B NFB stag と REST stage  
 算出式 :  $(\text{NFB}-\text{REST}) / (\text{NFB}+\text{REST})$

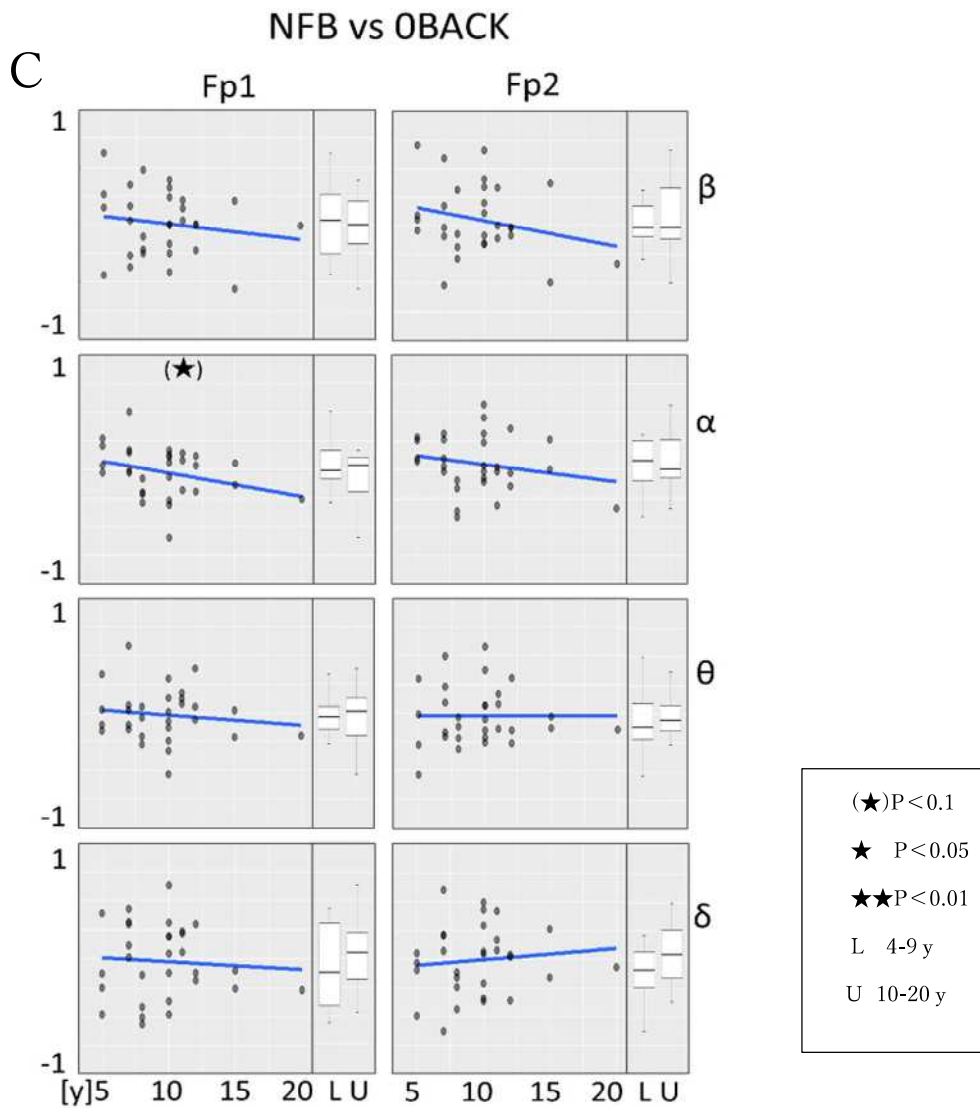


Fig .22C 脳波周波数バンド毎に stage 間比率と年齢の相関  
 C NFB と 0Back  
 算出式 : (NFB-0 Back) /(NFB+0Back)

Fig22C おいて NFB と REST 比率では  $\alpha$  波の傾きに左右差が出ている。また Fig21B においても  $\delta$  波にて傾きの左右差が出ている。このような結果は現在まで報告がなく、0Back や REST など混在させ stage 設計し、脳波を測定した成果であると考えられる。

## 2.4 考察

本実験の目的は、脳波電極着脱困難性の回避である。1人のオペレーションで4時間の計測時間において36人の脳波計測を実現したことから、今回試作したヘッドセットで簡易に脳波電極の設置を実現できたと考える。研究協力者がこどもであったことから(49)、自分で電極設置する方法は取らなかったが、今後自身での電極設置の可否を検討する必要があると考える。このような簡易な脳波計測においてもこどもの脳波 Power 値や含有率は、加齢により変化すること観察された。こどもの成長による脳波の Power 値、含有率の変化や左右差が非常に簡便に確認できた。今回示した脳波データは、こどもの発達を示すものとなった。つまり、本章で示した脳波データが発達障害早期診断の一助となる可能性を示したものといえる。

集中 stage である 0Back タスク stage とリラックスタスクである REST stage を組み合わせた。NFB を  $\beta/\theta$  Power 値比率(50)のトレーニングとして実施したため、0Back は集中 stage であることから  $\beta$  波コントロール、REST は  $\theta$  波コントロールのとして位置づけ、NFB Threshold ライン設定のための stage と仮定していたが、この2つの stage における脳波においても、左右差や加齢による変化に有意差を認めた脳波成分も確認された(51)。

今回 30 名以上のこどもが計測に参加したが、一人も途中で脳波測定や NFB をやめる研究協力者はいなかった。ゲーム感覚で計測を遂行するため考えた NFB スコアがこ

どもにおいてもモチベーションとなっていたことは明らかであった。スコア算出のためにも 0Back stage と REST stage が必要でありこの 2 つの stage が有効であった

(52)。本章においてはこども研究協力者であり、こどもが NFB スコアの高得点をモチベーションに NFB を行ったが、本研究において精神疾患患者が求める NFB スコアとは何かということを考えさせられる結果となった。

課題もある。本研究で試作した脳波電極ヘッドセットはヘッドバンド式であり、Fp1,Fp2 をターゲットとして脳波測定した(53)。測定部位を脳波計測の多彩な目的のために変化させる必要があると考えている。本来定点測定ではなくマルチチャンネルで測定し脳全体のネットワークを問題にするべきである。しかしながら簡便で拘束感の少ない測定や短時間のセッティングや自身で脳波計を設置できる要望から額部分など脳波電極設置部位は限定される。限定された中で脳波のネットワークから目的になった測定部位を無毛部内で探索していく必要がある。今回は、3 歳からのこどもに対し簡便な仕組みを使用し、まったく一人も拒否されることなく脳波測定が遂行できた。1 人の脳波測定オペレーションという状況において 4 時間で 36 人もの脳波測定を実現するシステムを作れたことを報告し、今後前述の課題解決に向けた研究を進めていく。

## 第3章 NFBの課題2 在宅再現的装着システムのデザイン

### -額部最適脳波導出部位の根拠-

#### 3.1 研究背景および目的

ニューロフィードバック(54)は、その効果的試行頻度を考慮すると、週に複数回の施行を数か月続けることとなり自宅で行うことが必要となる。自宅で自身による脳波電極設置を行うことを考慮すると頭皮内の脳波電極設置は難しく、額で脳波計測をする必要に迫られる。一方、在宅医療の要望が増大やデジタルヘルス(55)という流れからも在宅での療法への要求が強まっている。患者と医師の距離が変化しても日々の患者状態を把握すること、および薬剤に頼らない治療という面からも日々患者自らが実行できる脳波計測デバイスが要望されている。

自宅で測定する脳波データを医療データとして認められるレベルまで高めるためには、データの再現性が求められる。最初に検討すべきは脳波電極設置の再現性である。1 つは脳波電極設置時の電極間抵抗の再現性であり、次は電極設置位置の再現性である。どちらも脳波計やファームウェアを含めたソフトウェアにて対処できるものである。しかし額において最も脳波導出に適した場所を探索する必要がある。

脳波は 1.3.6Fig12 で示したとおり国際 10-20(20)法により頭皮内の番地が決められているが、額においても脳波の分布が存在すると考えられる。そこで本章においては、



NFB 標準番地 C4(6)に相関性の高い額部最適部位の探査を目的として2つの実験を行った。

実験1は額部の最適脳波導出部位の探査を目的としたものである。

実験2は、実験1で最適部位とされた額部脳波導出部位とC4導出脳波の脳内ネットワーク比較を行い、実験1で探査した額部最適脳波導出部位の検証を目的としている。実験2においても再検証を目的として、額部複数個所の脳波測定を実施している。

## 3.2 研究方法

**実験1** 研究協力者は健常者男性5名女性1名合計6名（平均38.5歳 SD±11.8）。

額部におけるNFB最適脳波導出部位の選定を目的としたものである。NFBのために導出する部位は、先行研究により国際10-20法のC4(6)位置が多く採用されている。そこで本章においては、C4導出脳波と額部にて最も相関の高い位置を検出し、額部最適部位とすることとした。

額部位7か所およびC4に導出電極を設置した。C4導出は銀皿電極、額部7か所は市販のelectrodeを10mm角にカットし7か所に設置した。電極間抵抗は20kΩ以下として測定した(56)。リファレンスが両耳下接続とした。

電極設置位置をFig23に示す。

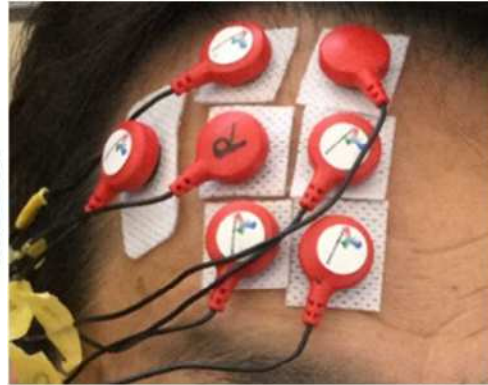
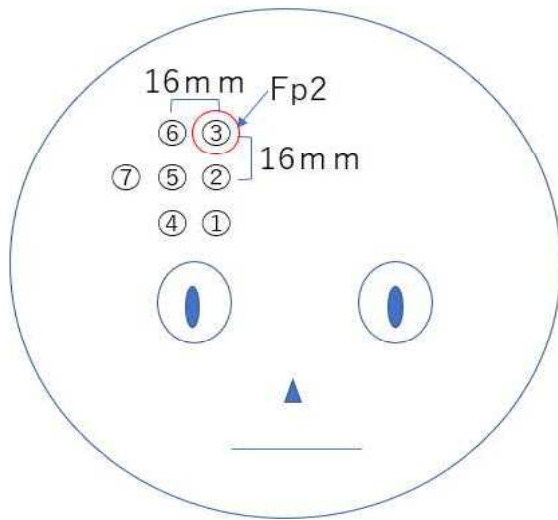


Fig23 額部7か所導出部位

国際10-20法によるFp2をPosition③とし、16mm下部を②さらに16mm下を⑥とした。Position③の16mm右側を⑥、⑥より16mm下部を⑤さらに16mm下を④とした。Position⑤より右に16mmの位置を⑦とした。

脳波計は intercross-415 (インタークロス社製) を用いた。サンプリング周波数 1 k Hz、Highpassfilter2Hz (butterworth4 次) ,Lowpassfilter40Hz (butterworth10 次) とした。研究協力者は脳波電極設置後 15 分の安静時間の後、座位にて前方ディスプレイの「✖」を 30 秒間開眼の状態では安静を保ち注視するよう指示された。

得られた脳波データは周波数分析を行い Table 3 で示す NFB 対象で有効性の高い可能性のある周波数バンド(57)毎に C4 との相関分析を計算した。

Table3 実験 1 対象の脳波周波数バ

EEG Band	Frequency(Hz)
Delta	2-4
Theta	4-8
Alfa	8-13
SMR	13-15
L-Beta	15-20
H-Beta	20-30

得られた 30 秒間の脳波信号は 0.2 秒毎に 1 秒フレームで DFT を算出し、1 秒間の DFT フレームにおいて  $80\mu\text{V}$  を超える信号がある場合ノイズと判定し除外したのち Table1 の周波数バンドごとの時系列波形を作成した。作成された C4 の各周波数バンド波形と額部 7 か所の各周波数バンドの相関(58)を求めた。

**実験 2** 研究協力者は一般公募による男性 22 名である。

年齢の平均は 33.9 歳 (SD $\pm$ 9.8)。

研究協力者は入室後実験内容の説明を受け、同意書サインの上、脳波電極の設置を行った。本研究は倫理委員会の審議・承認を受け、研究協力者の同意を得て行ったものである (倫理委員会 人間総合科学大学 2021年6月2日)。

実験 2 は、実験 1 で探査された脳波導出部位と通常実施される頭皮内導出部位の脳内ネットワーク解析比較することで最適脳波導出部位での NFB 可否を検討することを目的とする。

実験システムを Fig24 に示す。

脳波計を 2 台使用した。脳波計 intercross-415 (インタークロス社製) および Neurofax (日本光電社製) である。intercross-415 は NFB を行うための 8ch 導出可能な脳波計であり、実験 1 で探査した脳波導出最適部位の再確認のため額部 7 か所および C4 位置に電極を接続した。額 7 か所への電極設置を効率化するため Fig24 で示す電極シートを作成して額に設置した。本シートの電極位置は Fig23 と同様である。

Neurofax は、頭皮内 19ch の脳波導出電極を接続した。C4 のみ 2 つの脳波計それぞれに分岐して接続した。

研究協力者の正面位置にディスプレイが設置され、自作視覚刺激ソフトウェアが表示される。研究協力者はディスプレイに表示される指示に従いタスクを迫行する。当該 PC からの同期信号により 2 つの脳波計を同期させてデータ解析を行った。

実験 1 で選定された最適脳波導出による NFB と C4 導出脳波による NFB のネットワーク比較するため頭皮内 19ch から導出される脳波信号による相関分析と sLoreta 解析による電源推定解析を行った。

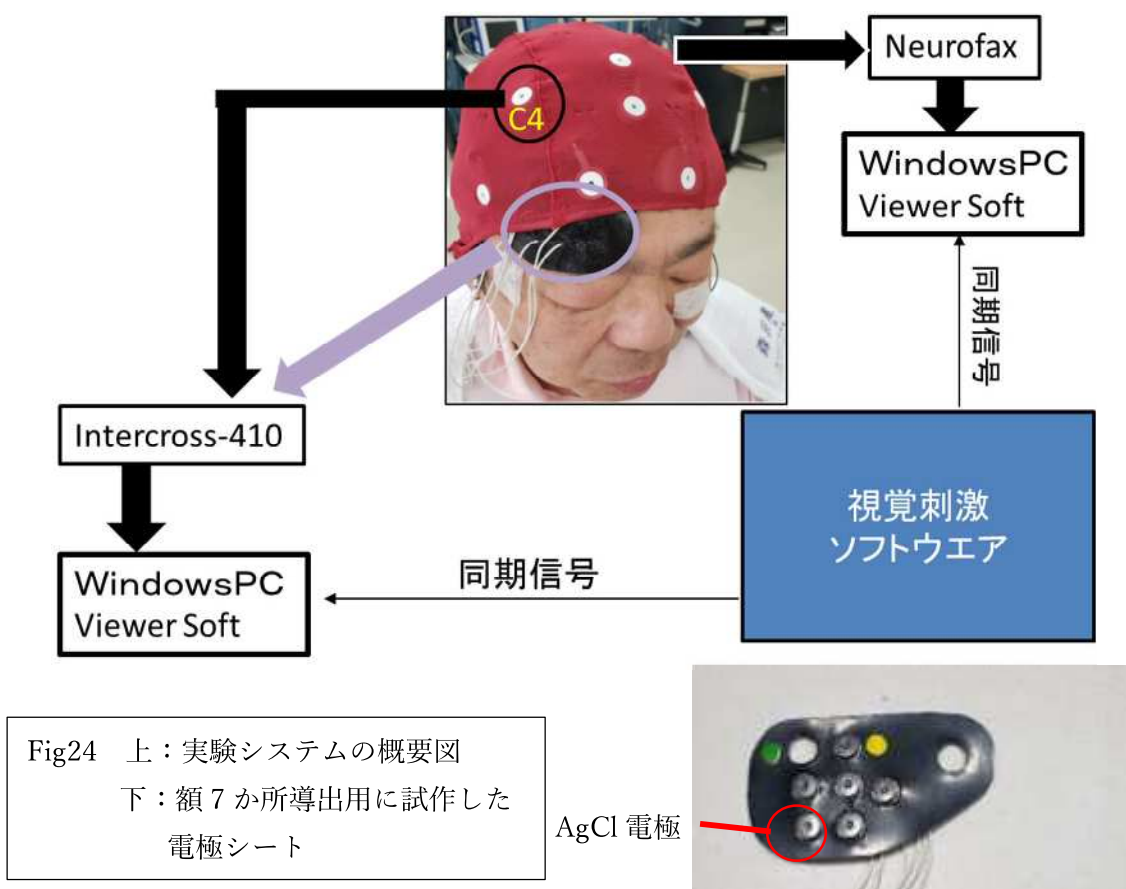


Fig24 上：実験システムの概要図  
下：額 7 か所導出用に試作した電極シート

Neurofax は頭皮からの 19ch 導出脳波電極を接続した。脳波電極は、10-20 法に準拠し、Fp1、Fp2、F7、F3、Fz、F4、F8、T3、C3、Cz、C4、T4、T5、P3、Pz、P4、T6、O1、O2 の位置から導出した。intercross-415 は額部最適部位 1ch を含む 7 か所の導出脳波および C4 導出脳波を接続した。C4 導出脳波は Neurofax と intercross 共通の導出で電極とした両方の脳波計ともレファレンスは両耳下接続とした。

2 つの脳波計は、サンプリング周波数は、1000Hz とし、電極間抵抗をすべての計測チャンネルで 5 k $\Omega$  以下として測定した。2 つの脳波計は後述する視覚刺激ソフトウェアからの同期信号でデータの同期性が担保された形で動作させた。視覚刺激ソフトウェアを開発し脳波計測時の刺激に用いた。脳波刺激ソフトウェアは NFB の閾値算出を目的としたものである。視覚刺激ソフトウェアの内容を Fig25 に示す。

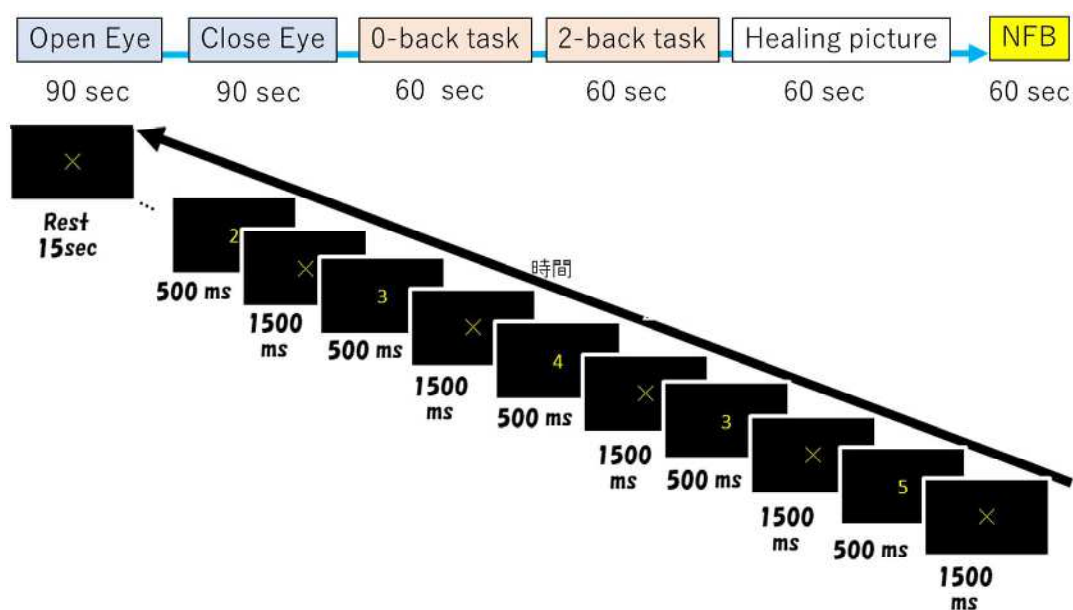


Fig25 上：視覚刺激ソフトウェアの内容

下：Control、0Back、2Back stage 時のタスクを促す数値表示プロトコル

視覚刺激ソフトウェアは開眼(59)・閉眼・0Back(60)・2Back(46)・Healing picture(61)の stage 内容とした。このプロトコルは各周波数バンドに作用する刺激ことを目的としたものである。

安静開眼は 90 秒とし、研究協力者は座位で前方に設置された液晶ディスプレイ画面内に表示された[✖]を安静にみるように指示した。その後 Display からの閉眼指示により研究協力者は閉眼となり、90 秒後音声合図で開眼となる。

その後 25 秒間の 0 Back 説明画面表示後 0Back stage タスクを 60 秒間行う。座位研究協力者前方に設置された液晶ディスプレイ画面内 15×15 cm のエリアにランダムに 1～5 の数値が表示される。数値の表示は 1.5 秒のインターバルをもって 0.5 秒表示される。研究協力者は右手に保持したイベントボタンを「5」が表示されたときにできるだけ早く press する。0Back stage は集中タスクとして位置づけられる。

その後 25 秒間の 2Back 説明画面表示後 2Backstage を 60 秒間行う。座位研究協力者前方に設置された液晶ディスプレイ画面内にランダムに 1～5 の数値が 1.5 秒のインターバルをもって 0.5 秒表示される。研究協力者は、表示された数値が 2 回前に表示された数値と同じであった場合に右手に保持したイベントボタンをできるだけ早く press する。2Back stage はワーキングメモリタスクとして位置づけられる。

10 秒間の安静指示の後、Healing picture stage を開始する。Healing picture stage は、座位研究協力者前方に投影された画面全体にリラックス画像が表示され、研究協力者

は開眼状態で当該画像を視聴する。リラックス画像には2章と同様、OASIS 画像集より画像 NO1860[Wall2]画像をリラックス刺激用静止画に採用した。この静止画は OASIS 画像集内において arousal 評価指数 1.693 であり、最も低いことから選定した。

5 秒間の安静指示の後 NFB ソフトウェアが続いて起動する。NFB は、座位研究協力者前方に画面内に棒グラフが表示される。棒グラフは  $\theta$  波の棒グラフと SMR の棒グラフを表示した。研究協力者毎に開眼・閉眼・0Back・2Back・REST のすべての stage 全体の各平均値を Threshold ラインとし、 $\theta$  波は Threshold ラインを下回るトレーニング、SMR は Threshold ラインを上回るトレーニングを指示した。

視覚刺激ソフトウェアの一連のプロトコルを1研究協力者が2回行う。1つは額脳波導出最適部位による NFB のプロトコルであり、もう1つは C4 脳波導出による NFB のプロトコルである。額導出最適部位 NFB と C4NFB は、研究協力者ごとにランダムな順で実施した。

視覚刺激ソフトウェアは各タスク stage の開始および終了時に PC より TTL 信号を出力する仕組みとなっており、この TTL 信号を2つの脳波計が受信することで2つの脳波計の同期を確保した。

ネットワーク解析には頭皮内 19ch の有意差部位のトポグラフと sLORETA および CPCA による電源推定解析を行った。s LORETA の解析パイプラインを Fig25 に示す。1000Hz サンプリングの脳波振動を 200Hz にダウンサンプリングおよび ICA を用いた

瞬き除去を行い、SMR および  $\theta$  周波数バンドのバンドパスフィルタをかけて時系列波形を得た。トポグラフによる解析は開眼安静時と NFB 時間の SMR および  $\theta$  バンド時系列波形に優位差を検出した部位を描出した。この番地パターン結果を EEG6NFB と C4NFB 時で比較した。電源位置推定解析については解析のパイプラインを Fig26 に示す。200Hz ダウンサンプリングおよび ICA(62)後の SMR および  $\theta$  バンド時系列波形において TOT40 値を閾値とし、ピークを検出した。検出したピークの中から TOT40(63)ラインを上向きに貫いてから下向き貫くまでの時間が 100msec 以上のピークを対象ピークとした。

対象ピーク発生時における sLORETA 解析を行い各周波数バンドの電源位置を推定した。電源推定位置分布パターンを EEG 6 NFB 時と C 4 NFB 時において比較した。

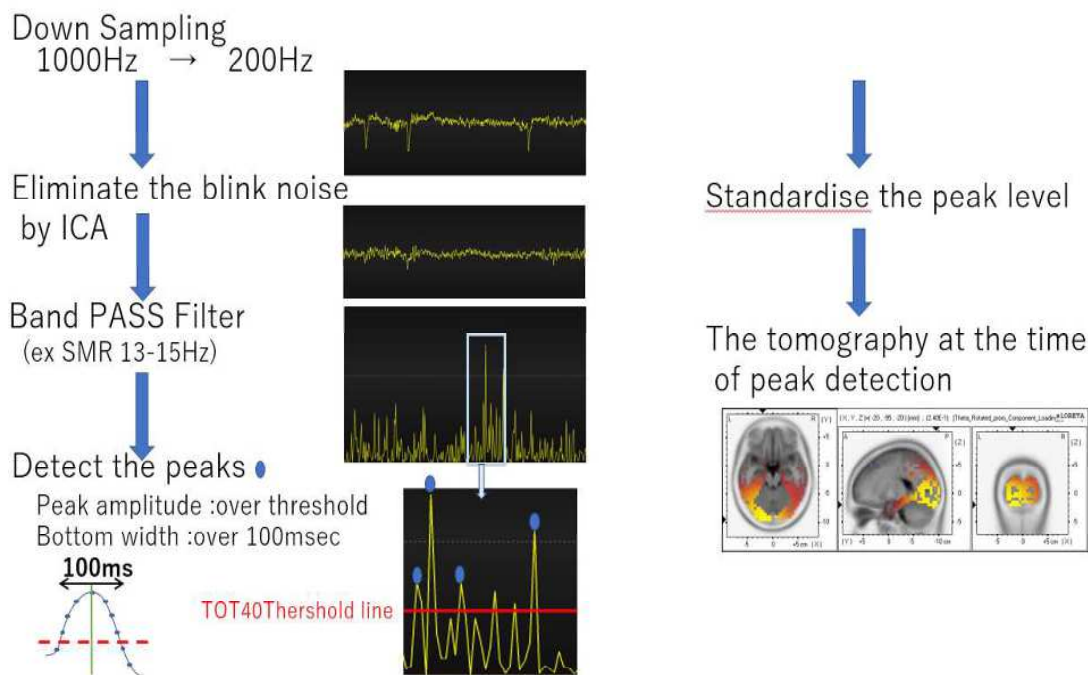


Fig26 s LORETA 解析のパイプライン



### 3.3 結果

**実験 1** 結果を Table4 に示す。0-20 法 Fp2 位置より 1.6 cm 側面にあたる EEG6 位置が、EEG5 および EEG6 との有意差はなかったものの最も C4 位置との相関が高く、この位置を額部脳波導出最適部位と選定した。

実験 2 においても、実験 1 と同様に額 7 か所で測定した脳波と C4 脳波の相関を算出している。Table5 に示す通り、実験 2 においても EEG6 がもっとも相関が高い。実験 2 では、実験 1 で行った安静開眼に加えて 0Back タスクおよび 2Back タスクを行っているため、タスク実行時の相関を合わせて示す。NFB を行う額部脳波最適部位は Table4 および Table5 の結果から EEG6 と決定した。なお、EEG1 の高周波数バンドにおける 2 Back 時の高相関性が示唆され、本研究以降の検証課題とした。

Table4 C4 位置と額部 7 か所の脳波周波数バンド別の相関係数  
 数値は開眼時の脳波周波数バンド Power 値を使用した C4 と額部 7 か所の相関係数。  
 EEG6 との有意差をウィルコクソンの符号順位検定により算出。

	1	2	3	4	5	6	7
Delta	0.151	0.161	0.168	0.242	0.419	0.543	0.404
Theta	0.093	0.129	0.126	0.180	0.381	0.377	0.241
Alfa	0.300	0.338	0.358	0.237	0.522	0.533	0.476
SMR	0.118	0.145	0.178	0.145	0.391	0.416	0.274
Lbeta	0.313	0.329	0.396	0.272	0.527	0.561	0.466
Hbeta	0.221	0.293	0.309	0.243	0.503	0.526	0.395
mean	0.199	0.232	0.256	0.220	0.457	0.493	0.376
SD	0.074512	0.098063	0.096689	0.095065	0.136038	0.130335	0.122314
EEG6との有意差	0.004	0.004	0.009	0.004	0.599		0.24

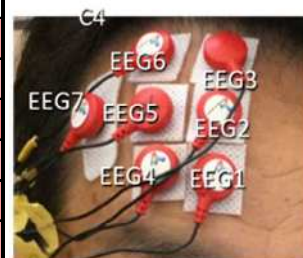


Table5 実験2 各タスク時の C4 と額部 7 か所の脳波周波数バンド別の相関係数

	$\theta(5-8\text{ Hz})$			$\alpha(8-13\text{ Hz})$		
	$\theta$ - EEG7	$\theta$ - EEG6 $\theta$ - EEG5 $\theta$ - EEG4	$\theta$ - EEG3 $\theta$ - EEG2 $\theta$ - EEG1	$\alpha$ - EEG7	$\alpha$ - EEG6 $\alpha$ - EEG5 $\alpha$ - EEG4	$\alpha$ - EEG3 $\alpha$ - EEG2 $\alpha$ - EEG1
開眼安静	0.301696988	0.48665064 0.43483351 0.109458396	0.312866113 0.211807792 0.197533676	0.497757281	0.525717057 0.49139869 0.471636755	0.522542243 0.504501042 0.453289906
0-back task	0.431348832	0.517800435 0.472903483 0.32604807	0.48531392 0.390015977 0.26147555	0.704858587	0.639453146 0.623113171 0.513515566	0.515363872 0.470064301 0.446644861
2-back task	0.57648695	0.677960805 0.730678234 0.311875531	0.572339474 0.609723868 0.429815086	0.303852819	0.387522777 0.375022934 0.30505094	0.253875952 0.37674202 0.457277118
	low $\beta(13-20\text{ Hz})$			high $\beta(20-40\text{ Hz})$		
	low $\beta$ - EEG7	low $\beta$ - EEG6 low $\beta$ - EEG5 low $\beta$ - EEG4	low $\beta$ - EEG3 low $\beta$ - EEG2 low $\beta$ - EEG1	high $\beta$ - EEG7	high $\beta$ - EEG6 high $\beta$ - EEG5 high $\beta$ - EEG4	high $\beta$ - EEG3 high $\beta$ - EEG2 high $\beta$ - EEG1
開眼安静	0.473360999	0.560387945 0.546403957 0.352096795	0.414625696 0.432560546 0.301131013	0.54783699	0.604395373 0.578127956 0.423085999	0.508951645 0.535476191 0.48774017
0-back task	0.307776404	0.375604561 0.359950746 0.089263987	0.223243728 0.166013637 0.286248225	0.274840902	0.353113203 0.307060349 0.269460444	0.236178643 0.22459121 0.25419929
2-back task	0.435226274	0.392388183 0.417660106 0.389759863	0.225919875 0.287733558 0.410740044	0.351870267	0.378092131 0.336323966 0.239239517	0.275182953 0.348155047 0.493261158

## 実験 2

EEG6 と C4 の導出脳波それぞれの NFB においてネットワークに違いがあるかを検証した結果を Fig27 に示す。脳波周波数 SMR バンド (13-15Hz) における開眼安静時に対する NFB 時の変化を 19ch の導出脳波それぞれに算出し、変化率をトポグラフ化したものである。 EEG6 導出脳波による NFB (EEG6NFB) および C4 導出脳波による NFB (C4NFB) を比較した。NFB 時は開眼安静時に比較し、どちらも amplitude が低く (青・紺) になると示唆された。+ (白色) 位置は、導出 19ch の脳波において安静

開眼時と NFB 時で優位差が出た導出部位を示している。SMR において T4 ch の 1 箇所のみ異なる程度で、2つのネットワークパターンに概ね違いはない。

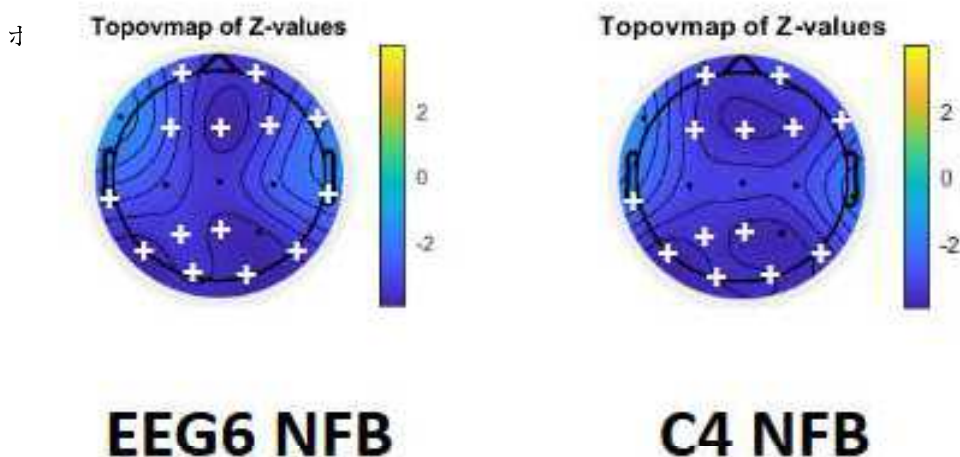


Fig27 SMR バンドのトポグラフ解析

脳波周波数バンド SMR における EEG6NFB と C4NFB の比較

左が開眼時 vs EEG6NFB、右が開眼時 vs C4NFB

+は 19ch 脳波測定各部位における有意差検出部位を示す。

Fig28 は、脳波周波数  $\theta$  バンド (4-8Hz) における開眼安静時と NFB 時の変化を 19ch の導出脳波それぞれに算出し、変化率をトポグラフ化したものである。

EEG6 導出脳波による NFB (EEG6NFB) および C4 導出脳波による NFB (C4NFB) を比較したものである。NFB 時は開眼安静時に比較し、どちらも amplitude が低くなっていることがわかる。+ (白色) 位置は、導出 19ch の脳波において開眼安静時と NFB 時で優位差が出た導出部位を示している。 $\theta$  において 2つのネットワークに違いはない。

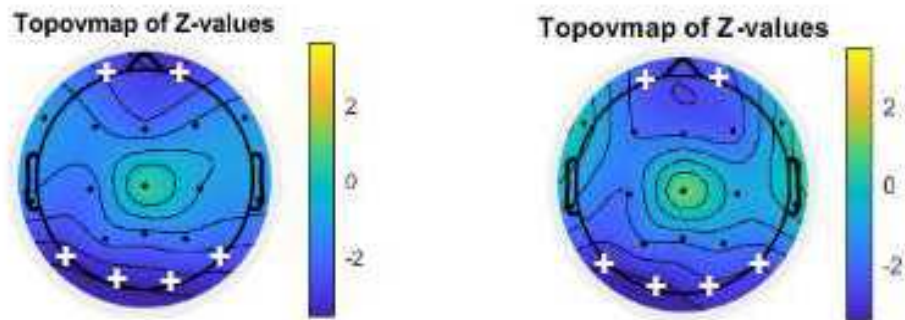


Fig28  $\theta$ バンドのトポグラフ解析

脳波周波数バンド $\theta$ における EEG6NFB と C4NFB の比較

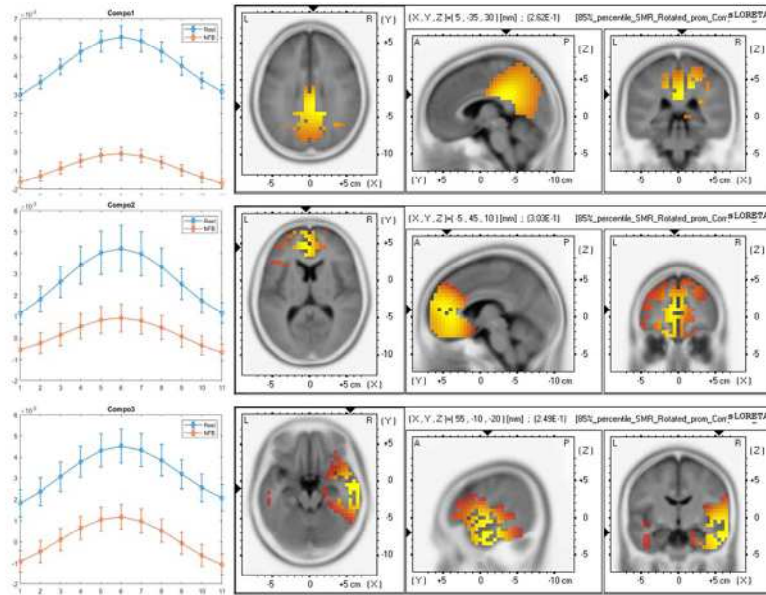
左が開眼時 vs EEG6NFB、右が開眼時 vs C4NFB

+は 19ch 脳波測定各部位における有意差検出部位を示す。

SMR のトポグラフは全体的に amplitude が低くなっている (Fig.27) のに対し、 $\theta$  波では前頭葉部分と後頭葉部分が特に顕著に低くなっている (Fig.28)。周波数バンドにより異なるパターンであるが、EEG6NFB と C4NFB 間のパターンには違いがなく、EEG6 計測値に基づく NFB が C4 計測値に基づく NFB と同様に機能する可能性を示唆している。

次に s LORETA 法に基づくトモグラフの解析結果を示す。Fig29A、および、B は SMR, および、 $\theta$  バンドについて、EG6 と C4 導出脳波をそれぞれ使用し NFB を実施した際の水平断・矢状断・冠状断におけるネットワークパターンを示す。両周波数バンド共、開眼時に対する NFB 時の EEG6 と C4 計測パターンは概ね相似であった。

### EEG6NFB SMRバンドのネットワーク



### C4NFB SMRバンドのネットワーク

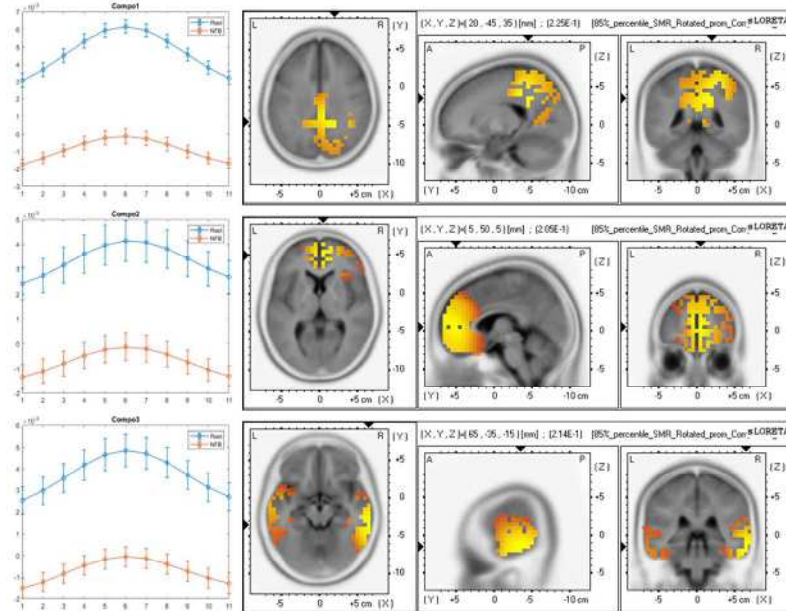


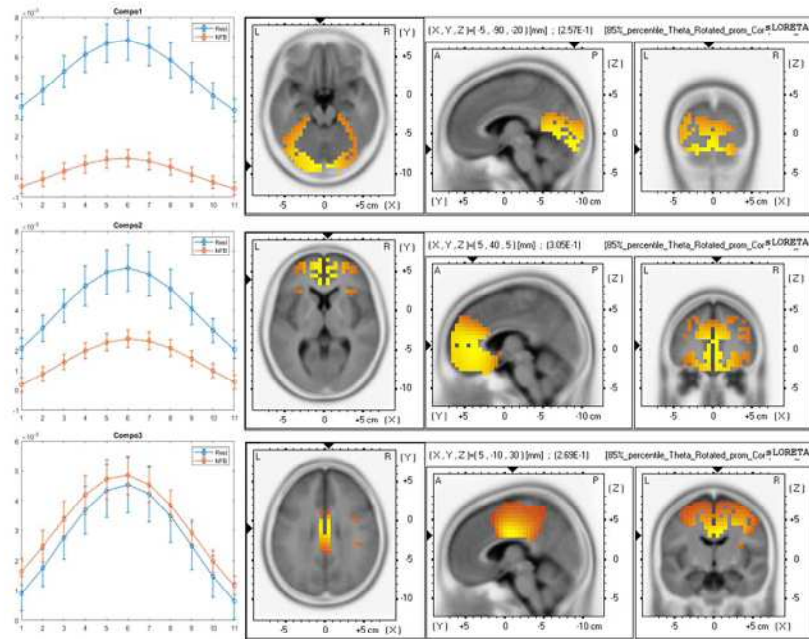
Fig29A 脳波周波数 SMR における s LORETA ネットワークパターンの

EEG6NFB と C4NFB 間の比較

各上段から第 1、第 2、および第 3 主成分。左の線グラフは CPCA により選択されたピーク及び前後の平均及び標準偏差。青は開眼時、橙は NFB 時を示す。



### EEG6NFB $\theta$ バンドのネットワーク



### C4NFB $\theta$ バンドのネットワーク

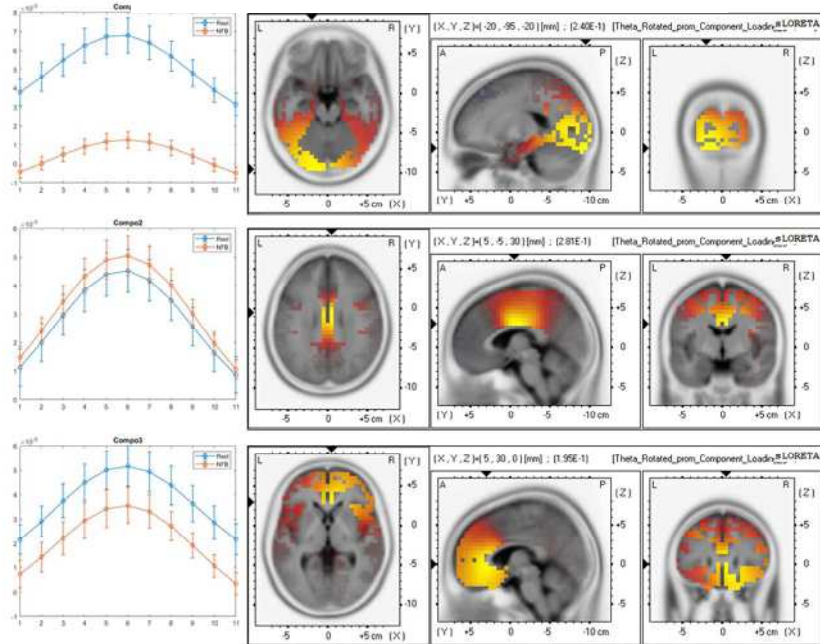


Fig29B 脳波周波数バンド $\theta$ における s LORETA ネットワークパターンの EEG6NFB と C4NFB 間の比較

各上段から第1、第2、および第3主成分。左の線グラフは CPCA により選択されたピーク及び前後の平均及び標準偏差。青は開眼時、橙は NFB 時を示す。

Fig29 において EEG6NFB と C4NFB において第 2 と第 3 の主成分位置が入れ替わっている。このことは脳内のネットワークが同じであってもその部位の強弱が異なることを示している。

以上まとめた結果を Table6 に示す。

Table6 s LORETA EEG6NFB と C4NFB の比較のまとめ

		EEG6 NFB	C4 NFB
SMR	PCC/Pcu	↓↓	↓↓
	rACC	↓↓	↓↓
	LTC	↓↓	↓↓
Theta	PCC/OC	↓↓	↓↓
	rACC	↓↓	↓
	dACC	→	→

### 3.4 考察

NFB で EEG 計測部位とされる C4 にそく相関する額部内の最適部位として、Fp2 の側方 1.6cm の部位である EEG6 が最適部位と選定できた。選定した EEG6 部位と頭頂部 C4 導出 NFB 時ネットワーク解析の結果から、どちらも同様のネットワークが働いていることが示唆された。

額部の NFB において EEG6 をからの導出による NFB が頭頂部 C4 導出の NFB と比較して、同様のネットワークを介している可能性を支持する結果を得た。このことは EEG6NFB が有効な方法であり在宅心理療法としての EEG6NFB 計測の有効性により、家庭で高頻度に簡単に NFB を行うことの可能性を示した。s LORETA による解析から SMR においては第 1～第 3 のネットワークにおいて同じ傾向であったが、 $\theta$  におい

では同じネットワークではあるがその減衰率が異なるネットワークがあることが判明した。このことは NFB においてその目的ネットワークが明確である場合、導出電極部位の指定により、より効率的な療法を実現する可能性を示唆する結果となった。

本実験結果において導出部位によるネットワークに違いがないが、ネットワークに与える影響の強弱が異なることが分かった。 $\theta$  のトモグラフ解析結果から、EEG6NFB において dACC は第 3 主成分であったが、C4NFB においては第 2 主成分となっており、この結果から dACC(64)に強く可塑性を求める療法を行うには頭頂部のほうが効果的であるということが示唆されたかもしれない。

本研究においては EEG6 導出脳波による NFB の検証としてトモグラフ解析を行ったが、療法により影響を与えたいネットワークにより NFB の導出脳波電極位置を変えていくことでより効果的な NFB が実現可能であることが示唆された。

Fig29A および B の NFB 時のネットワーク機能解析に関わる結果をもとに、以下のトモグラフで示した場所と機能を纏め示す (Fig29C)。s LORESTA で示された PCC、ACC、LTC、の SMR に関わる自身の脳活動認知と制御に関わる部位は、いずれも感情に関係がある場所で添付の最近の文献で性的本能・感情障害にも関わることが報告されている(65)。



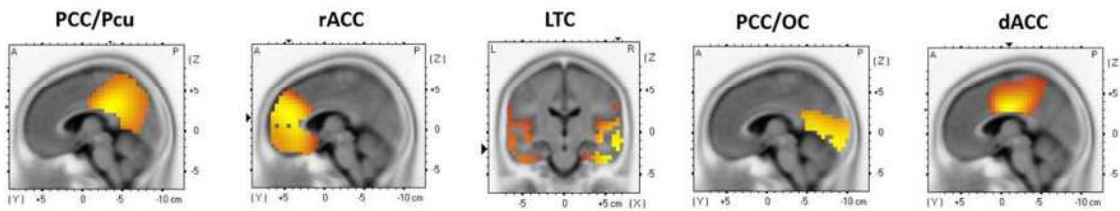


Fig29C s LORETA が描出した脳神経ネットワークパターンに関わる脳領域

#### ACC(66) 前帯状皮質 Anterior cingulate cortex

血圧や心拍数の調節のような多くの自律的機能の他に、報酬予測、意思決定、共感や情動といった認知機能に関わっているとされている。

#### rACC(64) 吻側前側帯皮質 (rostral anterior cingulate cortex)

自律神経および共感や情動にかかわり慢性疼痛に関連している。

#### dACC (67) 背側前部帯状回(dorsal anterior cingulate cortex)

認知制御、身体的痛みを経験している際の不快さに関連している。

#### PCC (68) 後帯状皮質 (Posterior cingulate cortex)

デフォルトモードネットワークを司る。PCC はクリエイティビティーを発揮するとき、イメージーションを膨らませるときの起点となっている。

#### Pcu (69) 楔前部 (Precuneus)

感覚情報を基にした自身の身体のマップがあると考えられている

#### LTC (70) 外側側頭葉(Lateral Temporal Cortex)

DMN(デフォルトモードネットワーク)にかかわるとされ、過去の記憶に基づきシミュレーションの材料を提供するサブシステムとされる。

以上のトモグラフ解析が示唆した NFB に関わる脳機能ネットワークの文献確認により、今後が開発を目指す心理的起因が示唆される慢性疼痛における NFB 治療の標的脳組織を提起した可能性がある(71)。

## 第4章 NFBの課題3 脳波基礎状態

### -想定周波数における脳波基礎律動の心理相関性-

#### 4.1 研究の背景および目的

前章までの研究で額部 EEG 6 導出の新設定により在宅心理療法としての NFB を行うことの有効性を示した。次に NFB 対象の先行知見に基づく脳波周波数バンド決定方法について、その基礎状態の把握が必要である。鬱や慢性疼痛など対象疾患により NFB では、複数のシステマティックレビューが発表されているが、対象周波数バンドは、 $\alpha$ 、SMR、 $\theta$  など多岐にわたっている(7,72)。

NFB は脳の可塑的な変化を誘導すると定義されており、どの周波数バンドを NFB トレーニングすることで有効な可塑的变化を脳にもたらせるかという根本的議論に基づいてトレーニング対象脳波周波数バンドの決定がされる必要がある。

そこで、脳波基礎律動を健常者の心理状態に依存した差異を観察することから始め、その目的に合致した脳波基礎律動測定タスク設計を含む方法の検討を目的とした。

精神疾患患者においてはビック  $\theta$  ( $\theta$  波周波数バンド 4-8 Hz) といわれる  $\theta$  波含有率の健常者に比較しての増大(73)、 $\alpha$  ブロッキングといわれる閉眼による  $\alpha$  波 ( $\alpha$  波周波数バンド 8-13 Hz) の増大、脳波や MRI などを使用した研究から集中タスクにおける脳神経活動の減弱やワーキングメモリ(74,75)の問題などが指摘されている。また

DMN（デフォルトモードネットワーク）(76)について研究も多くなされ脳波との関係についても先行研究が発表されている。これら先行研究を反映した脳波基礎律動の Healthy Control 標準データを作り、今後、患者データ脳波の基礎律動を標準データと比較することにより、NFB 対象周波数バンドと心理相関性の理解が効果的な NFB の実現に寄与すると考えた。

しかしながら NFB 対象周波数が疾病により異なることもあるため、本章においては対象想定疾患を慢性疼痛に限定して、同先行知見で有効性が高い対象周波数につき心理依存的脳波基礎律動の把握を検討する。

慢性疼痛は 2018 年に WHO の国際病気分類である ICD11(77)により定義され国際的な統計に採用される疾病として設定された。慢性疼痛は国際疼痛学会（IASP）により 3 つの分類に定義されている。器質的疼痛(13)、神経障害性疼痛、痛覚変調性疼痛の 3 分類であり、特に痛覚変調性疼痛は精神疾患であることから、NFB をはじめとして多くの心理療法が実施されている。

本研究において慢性疼痛患者の NFB 対象周波数バンド決定と示したが、慢性疼痛患者への NFB 先行研究においても、その療法に採用した脳波周波数バンドはさまざまであり、パーソナライズされた決定であることが伺われる。そこで、脳波基礎律動測定プログラムを作成し、当該プログラム実行時の脳内ネットワーク解析により心理依存性活動評価の妥当性を評価したのち、同計測による標準データベースを作成する。

2つの実験を行い各目的は次の通りである。実験1は、試作した脳波基礎律動評価プログラムによる脳内ネットワーク解析(54)により、EEG6の脳波挙動とネットワークの関係を調査することで脳波基礎律動評価プログラムを評価すること。実験2は脳波基礎律動標準プログラムによる脳波の標準データを作成することである。

## 4.2 方法

**実験1** 研究協力者は倫理委員会承認の後、一般公募で採用された21名（男性33.9±9.8歳、21-47歳）。22名が採用され研究協力者となったがそのうち1名の研究協力者が発汗過多となり脳波へのノイズ混入が多くデータ不採用となったため21名のデータとなった。

Fig30に実験1の実験システム概要図を示す。

脳波基礎律動測定方法の標準化を目的として作成した脳波基礎律動測定プログラムにより生じる脳内ネットワークの計測及び解析を前章を参照した方法で行った。

測定装置は2つの脳波計を使用した。1つはEEG6（Fp2 1.6cm位置）を測定しNFBソフトウェアと接続されるintercross-415（インタークロス社製）。もう1つは19ch導出脳波電極導出を目的としたNeurofax（日本光電社製）である。

intercross-415はNFBを行うための8ch導出可能な脳波計であり、第3章で探査したEEG6から脳波を導出した。脳波電極は、10-20法に準拠し、Fp1、Fp2、F7、F3、

Fz、F4、F8、T3、C3、Cz、C4、T4、T5、P3、Pz、P4、T6、O1、O2 の位置から導出した。2つの脳波計ともレファレンスは両耳下接続とした。2つの脳波計は、サンプリング周波数は1000Hzとし、電極間抵抗をすべての計測チャンネルで5kΩ以下として測定した。

研究協力者の正面位置にディスプレイが設置され、自作脳波基礎律動評価プログラムが表示される。研究協力者はディスプレイに表示される指示に従いタスクを進行する。当該PCからの同期信号により2つの脳波計を同期させてデータ解析を行った。

Fig31 に脳波基礎律動評価プログラムの内容を示す。

Power 値や含有率は、個人間比較のために基礎律動時脳波と刺激時脳波の比を使用する。基礎律動は開眼安静時もしくは開眼安静時および閉眼安静時の脳波から算出される。

しかしながら安静時であっても脳波データのばらつきが生じることがあること、安静時以外の集中や一時記憶などでもその動態が知られており、基礎律動の評価方法を検討する必要にせまられている。そこで Openeye(78)・Closeeye・OBack・2Back・Healing Picture の5つのstageから構成される脳波基礎律動評価プログラムを開発した。本プログラムは各stageの開始時と終了時にTTL信号を出力する使用になっており、当該TTL信号を2つの脳波計がトリガーインとして識別し、データの同期信号とした。

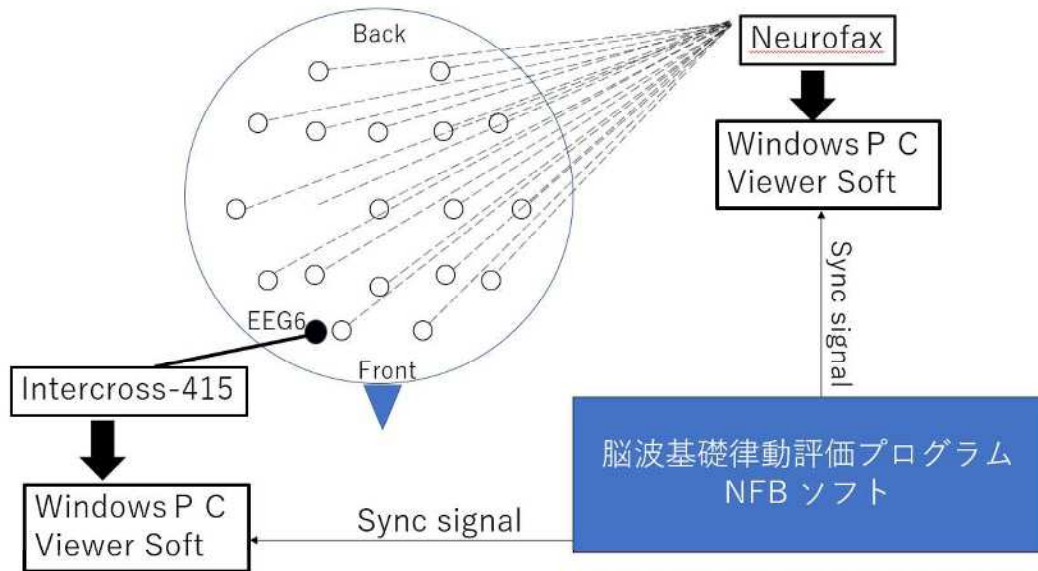


Fig30 実験 1 システム概要

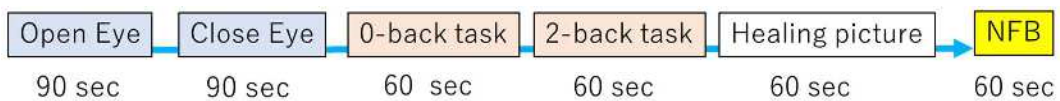


Fig31 脳波基礎律動評価プログラムの内容

脳波基礎律動評価プログラムの各 stage を以下に説明する。

安静開眼は、ベースラインの測定を目的とした。時間は 30 秒とし、ディスプレイ画面内に表示された[✖]を安静に見るように指示される。

安静閉眼は、 $\alpha$  ブロックのデータ取得を目的とした。開眼 stage の後、Display からの閉眼指示により研究協力者は閉眼となり、30 秒後音声合図で開眼となる。

0Back stage タスクが集中による脳波律動の変化を目的とした。時間は 60 秒とした液晶ディスプレイ画面内にランダムに 1~5 の数値が表示される。数値の表示は 1.5 秒

のインターバルをもって 0.5 秒表示される。研究協力者は右手に保持したイベントボタンを「5」が表示されたときにできるだけ早く press することを指示した。

2Back(47,74)タスクはワーキングメモリ作用による脳波基礎律動の変化を目的とした。時間は 60 秒とした。液晶ディスプレイ画面内にランダムに 1~5 の数値が表示される。数値の表示は 1.5 秒のインターバルをもって 0.5 秒表示される。研究協力者は、表示された数値が 2 回前に表示された数値と同じであった場合に右手に保持したイベントボタンをきるだけ早く press することを指示した。

Healing picture stage はデフォルトモード(29,79)の作用による脳波基礎律動の変化を目的とした。時間は 60 秒とした。Healing picture stage は、画面全体にリラックス画像が表示され、研究協力者は開眼状態で当該画像を視聴する。リラックス画像には OASIS(48)より画像NO1860[Wall2]画像をリラックス刺激用静止画に採用した。この静止画は OASIS 画像集内において arousal 評価指数 1.693 であり、最も低いことから選定した

実験においては各 stage のトポグラフ(12)とトモグラフの解析を行った。

トポグラフ解析は、開眼安静時と各 stage との比較から周波数バンド毎に解析した。1000 回のパーミッションテストにより 19ch の脳波導出部位ごとに優位差を検出した。

トモグラフ解析のパイプラインは Fig25 と同様である。1000Hz サンプリングの脳波振動を 200Hz にダウンサンプリングおよび ICA(80)を用いた瞬き除去を行い、周波数



バンドのバンドパスフィルタをかけて時系列波形を得た。本実験で使用した脳波周波数バンドは Table2 と同様である。

実験システムを Fig13 に示す。また脳波基礎律動測定プログラムの画面を Fig14 に示す。

各 stage ネットワークを推定することを目的としてトポグラフ解析を実施した。また、開眼安静時と各 stage との比較から周波数バンドごとに 1000 回のパーミッションテストにより 19ch の脳波導出部位ごとに優位差を検出した。

また、電源位置推定解析については s LORETA 解析を実施した。解析のパイプラインは Fig26 である。200Hz ダウンサンプリングおよび ICA(80)後の SMR および  $\theta$  バンド時系列波形において TOT40 値を閾値とし、ピークを検出した。検出したピークの中から TOT40 ラインを上向きに貫いてから下向き貫くまでの時間が 100msec のピークを対象ピークとした。

電源位置の解析とその電源位置の(81)Prediction Weight 変化が開眼時と 0Back、2Back 時でどのような差であったかを示す解析を行った。

もう 1 つはピークの高さと Predict Weight の相関解析である。CPCA(32,63)で得られたネットワーク解析において第 1 第 2 第 3 の主成分に対して、各 stage の正規化されたピークと Predict Weight の相関を解析することでピークの増減がネットワークとどのようにかかわっているかを推定するため解析を実施した。

実験 2 は、脳波基礎律動測定プログラムにより健常者のデータを収集し、健常者の標準データベースの構築を目的とした。臨床症状との相関を目的として以下質問紙回答と脳波各周波数バンドとの相関を分析した。参加者は倫理委員会承認ののち一般公募で採用された 89 名（男性 24 名 女性 65 名 平均  $24.6 \pm 10.5$ ）。脳波の測定は、導出部位 EEG6 左、EEG6 右とし、脳波基礎律動測定プログラムと接続される脳波計 intercross-416（インタークロス社製）を使用して行った。サンプリング周波数は、1000Hz とし、電極間抵抗をすべての計測 channels で  $5 \text{ k} \Omega$  以下として測定した。

使用したヘッドセットは第 2 章にて試作したものをベースに改良した。改良点は患者自身が装着可能にし、安定して EEG6 に電極設置が可能なようなガイドをつけた。

Fig32 に実験 2 で使用したヘッドセットを、Fig33 に実験 2 にて使用した脳波基礎律動評価プログラムを示す。Fig31 より改良したものとなっている。



Fig32 ヘッドセットと脳波計



Fig33 脳波基礎律動評価プログラム ver2 の内容

改良点は 3 点である。

1 点目は 0Back stage 直後に REST1 (30 秒)、2Back stage 直後に REST2 (30 秒) の 2 つの stage を追加し 7 つの stage としたことである。0Back stage および 2Back stage のリカバリーを観察するための参照 stage を入れる目的である。

2 点目は 0Backstage の数字表示時間の変更である。

0Back stage および 2 Back Stage はディスプレイ画面内にランダムに 1~5 の数値が表示され、研究協力者は右手に保持したイベントボタンを「5」が表示されたときに、および、二つ前に「5」が表示されたときにできるだけ早く press するタスクであるが、数値の表示は 1.8 秒のインターバルをもって 0.2 秒表示に変更し難易度を上げた。

最後は電極間抵抗測定機能の追加である。脳波電極設置の再現性担保のため 20 k Ω 以下の抵抗時にしか脳波基礎律動評価プログラムが開始しない構成とした。

閉眼指示により研究協力者は閉眼となり、30 秒後音声合図で開眼となる。

解析は、Fig32 に示す 7 つの stage において各 stage の最初の 2 秒を解析区間から除外し 0.5sec 毎に 1.5sec フレームで周波数分析をした。1 フレーム内に  $50\mu\text{V}$  を超える信号があった場合、そのフレームを解析から除外することノイズ対策をした。

各 stage 内における Tabel 3 の周波数バンド Power 値の中央値 (median) を算出し、参加者間で平均値とし脳波標準データとした。

脳波標準データにおいて各 stage の各周波数バンド数値は、one way ANOVA、

および Tukey HSD 検定法により有意差検定を行った。

質問紙との相関は、POMS および CSI においては各質問紙合計スコアと脳波標準データとの相関を求めた

質問紙は以下二つを用いた。

CSI (CENTRAL SENSITIZATION INVENTORY)

POMS2 (Profile of Mood States 2<sup>nd</sup> Edition)

## 4.3 結果

### 4.3.1 トポグラフ, s LORETA ネットワーク, Power 値比較

実験 1 の結果として、最初に Fig33 に 19ch の脳波から解析した、開眼 stage と他の stage の脳波 amplitude をマッピングしたトポグラフを示す。開眼時との比較におい

て有意差検出部位を+で示し、黒はプラス側、白はマイナス側の有意差検出部位を示す。脳波周波数バンド毎、タスク stage 毎の解析である。

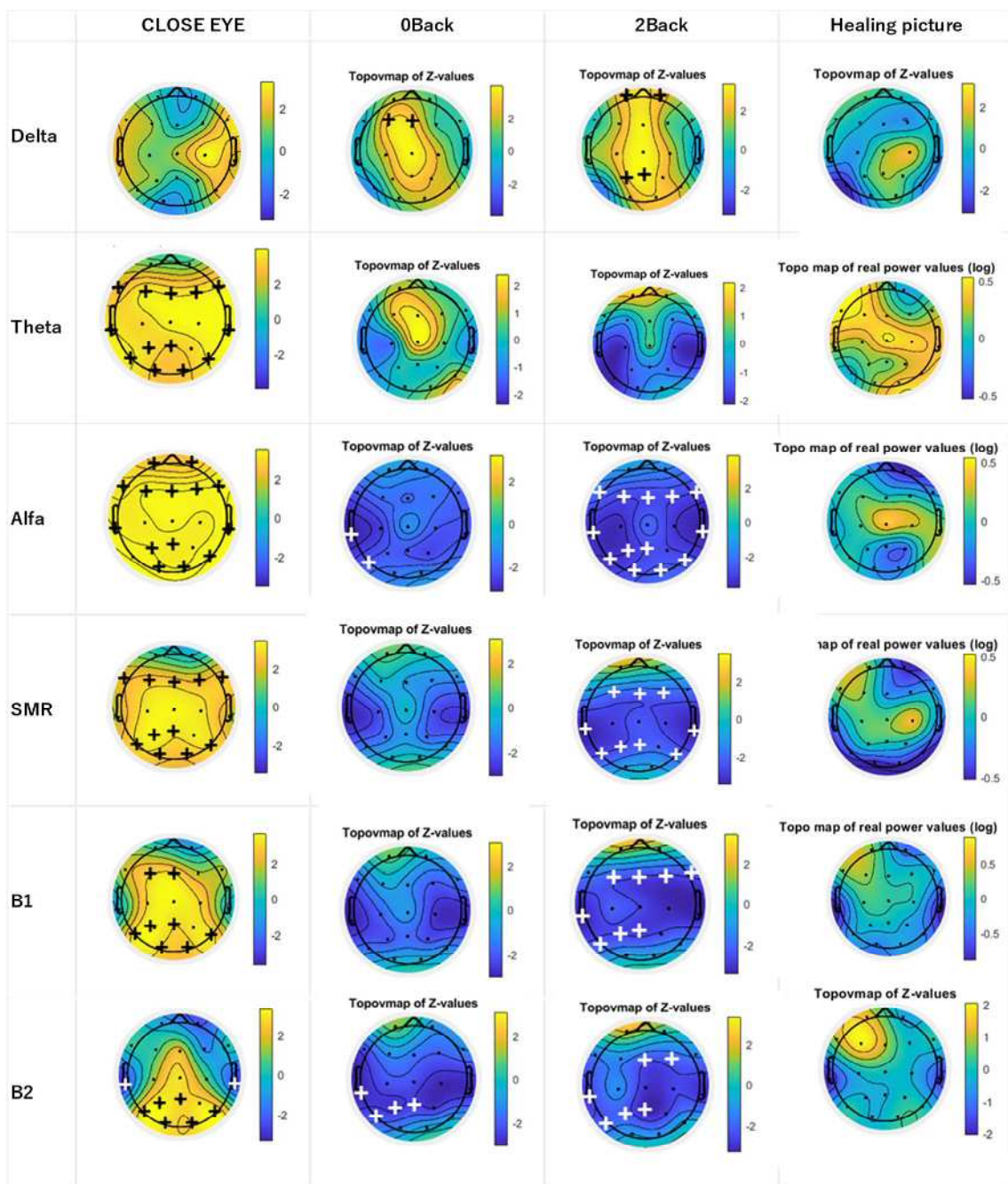


Fig33 stage 毎、脳波周波数バンド毎のトポグラフィパターンの比較  
 開眼からの amplitude 変化率マッピング。+は開眼時との有意差検出位置。  
 (黒+はプラス、白+はマイナス)

開眼 stage において、 $\alpha$  は前頭葉においても顕著な上昇がみられ、他の周波数においては後頭葉における上昇が顕著であることが確認できる。0Back、2Back は  $\delta$  を除き抑制され、0Back よりも 2Back がより抑制が顕著である。0Back および 2Back stage においては  $\alpha$ 、SMR、 $\beta 1$ 、 $\beta 2$  が特に側頭葉における抑制について確認でき、2Back より有意差が高い。その結果、両側頭葉間のネットワーク、あるいは、逆に前頭葉と後頭葉のネットワークが推察される可能性がある。

Fig34 は CPCA にて指定した第 1 または 2 成分のピーク位置での sLORETA である。

0Back および 2Back stage タスク時に計測した脳波 19ch より解析している。

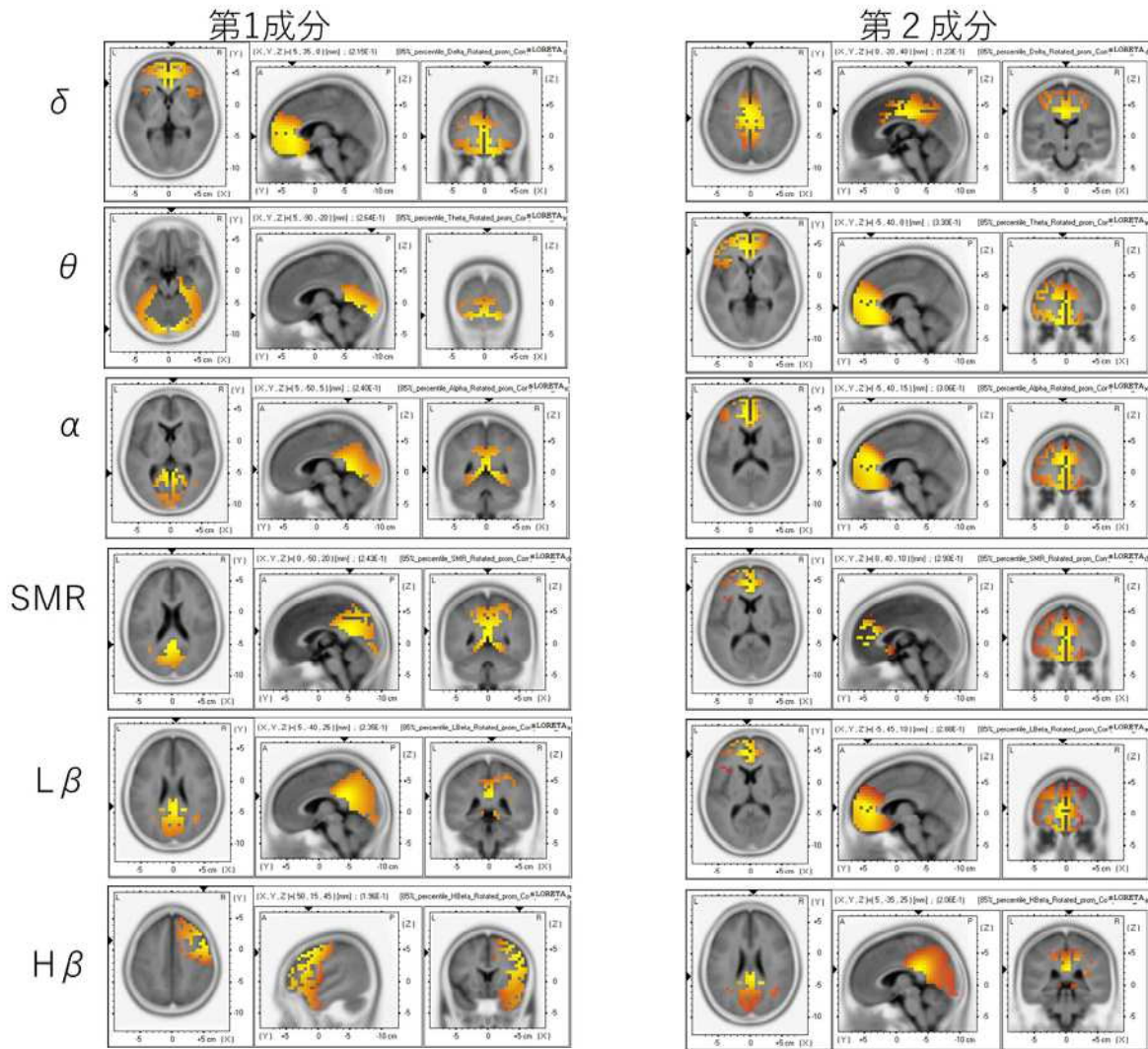


Fig34 sLoreta 法に基づく nBack タスク中の各種周波数バンド波形ピーク位置による電源部位探索結果： CPCA 第 1 および第 2 成分による描出

第 1 成分で PCC、第 2 成分で ACC を主に含む脳領域が、 $\delta$  波および  $\beta 2$  以外共通している。このネットワークに 0Back、2Back が作用していることが先行研究と同様の結果であり、脳波基礎律動の評価としての本プログラムの有効性を示している。



Fig35 は EEG6 脳波の振幅とネットワークの活動度にはどのような関係があるのかを検証するため、Open eye (Oe) および 0Back、2Back stage タスク時のピーク位置を中心とした±5 ポイント（ダウンサンプリングしているため 1 ポイント 200Hz）のピーク amplitude 比較である。縦軸は Prediction Weight で示している。

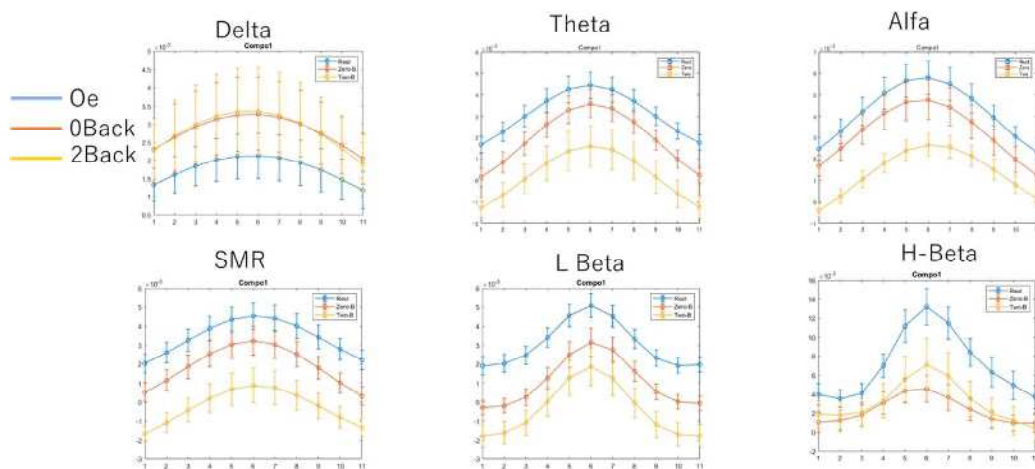


Fig35 Oe (Open eye) 0Back 2Back Stage 時の Prediction Weight とピーク中心の±5 ポイントのグラフ

δ 以外の周波数バンドにおいて開眼時画（青）にもっとも Prediction Weight 値が高く、0 Back より 2Back 時が低い結果となった。

Fig36 は、SMR バンド波形の解析である。SMR 時系列波形において Fig25 の解析パイプラインでピックアップされたピーク（TOT40 ラインを 10mmsec 以上の幅で超えたピーク）の高さを Z score にした数値と ACC および PCC エリアの活動度との相関を見たものである。つまり EEG6 の SMR ピーク値が高いほど ACC の活動度は高いと



ということが示されている。その相関は0.77と非常に高い。PCCエリアにおいても0.57であり優位性が確認できる。

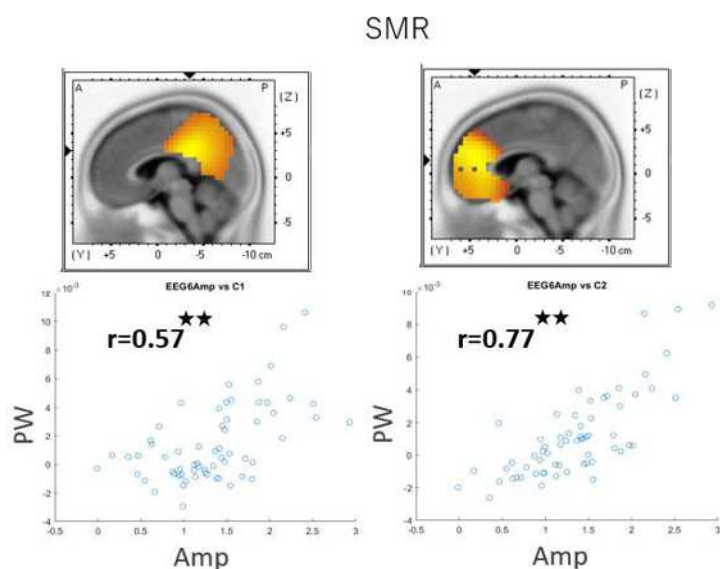


Fig36 SMRバンドの Prediction Weight とピーク amplitude の相関

次に、Fig37は、 $\theta$ バンド波形の解析である。 $\theta$ 波時系列波形においてFig25の解析パイプラインでピックアップされたピーク（TOT40ラインを10mm sec以上の幅で超えたピーク）の高さをZ scoreにした数値とACC(82)およびPCC(83)エリアの活動度との相関を見たものである。つまりEEG6 SMRのピーク値が高いほどACCの活動度は高いということが示されている。その相関は0.68と非常に高い。PCCエリアにおいても0.58であり優位性が確認できる。

額部のピーク高さが特にACCにおいて相関が高く、額でのNFBがACCトレーニングにおいてより有効であることが示されている。

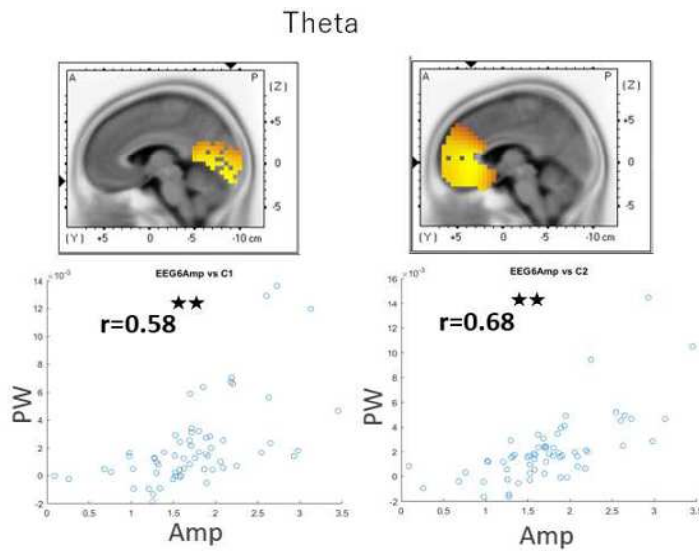


Fig37  $\theta$ バンドの Prediction Weight とピーク amplitude の相関

実験 2 の結果を以下に示す。

Fig38 は 89 名の Power 値の電極間・Stage 間比較データである。

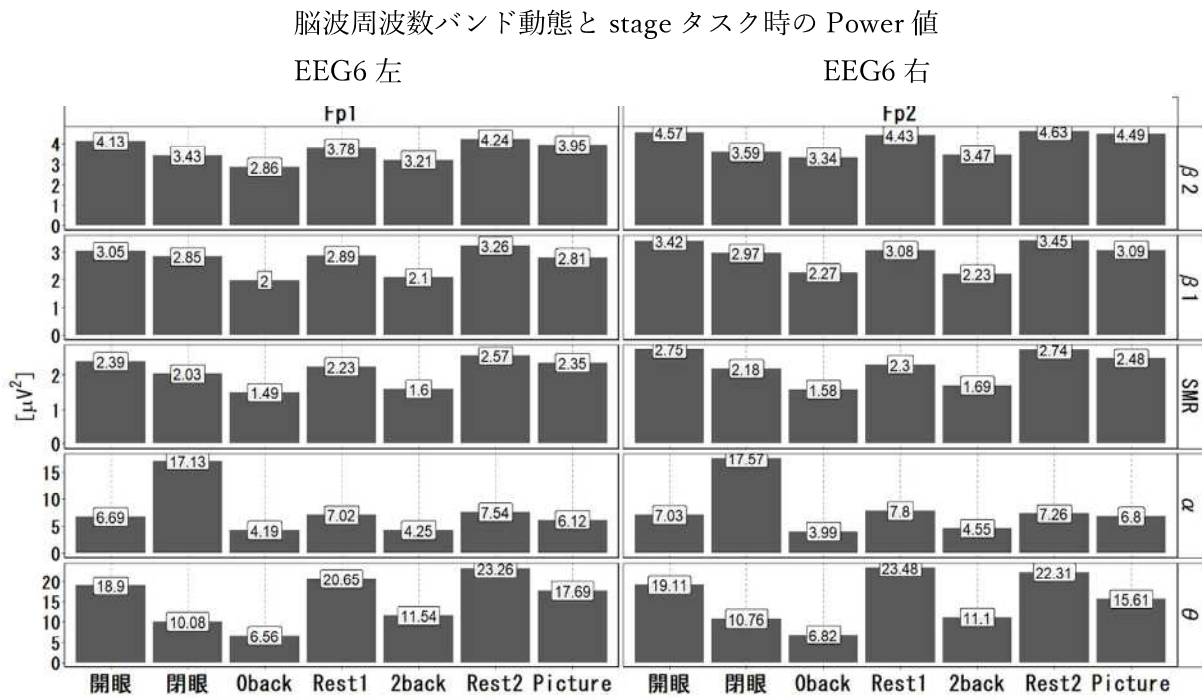


Fig38 Healthy Control89 名 脳波基礎律動“標準”データ Power 値

閉眼による  $\alpha$  波の増大が認められること。0Back や 2Back stage で脳波各成分が抑制されていることなど、ネットワーク解析と同様の結果である。

0Back と 2Back の差において 2Back(84)のほうは抑制されることがネットワーク解析から予想されたが、想定通りの結果とはならなかった。

$\alpha$  の Power 値は閉眼により 2.5 倍に増加

$$\alpha \quad (17.13/6.69+17.57/7.03) / 2 = 2.52 \quad (p < 0.0001 *)$$

$\theta$  の Power 値は 0Back 時に比して 2Back 時に 1.7 倍に増加

$$\theta \quad (11.54/6.56+11.1/6.82) / 2 = 1.69 \quad (p < 0.0001 *)$$

(\* Steel-Dwass's multiple comparison test)

Fig39 は 89 名の Power 値の各脳波周波数含有率データを比較した。

脳波周波数バンド動態と stage タスク 含有率  
EEG6 左 EEG6 右

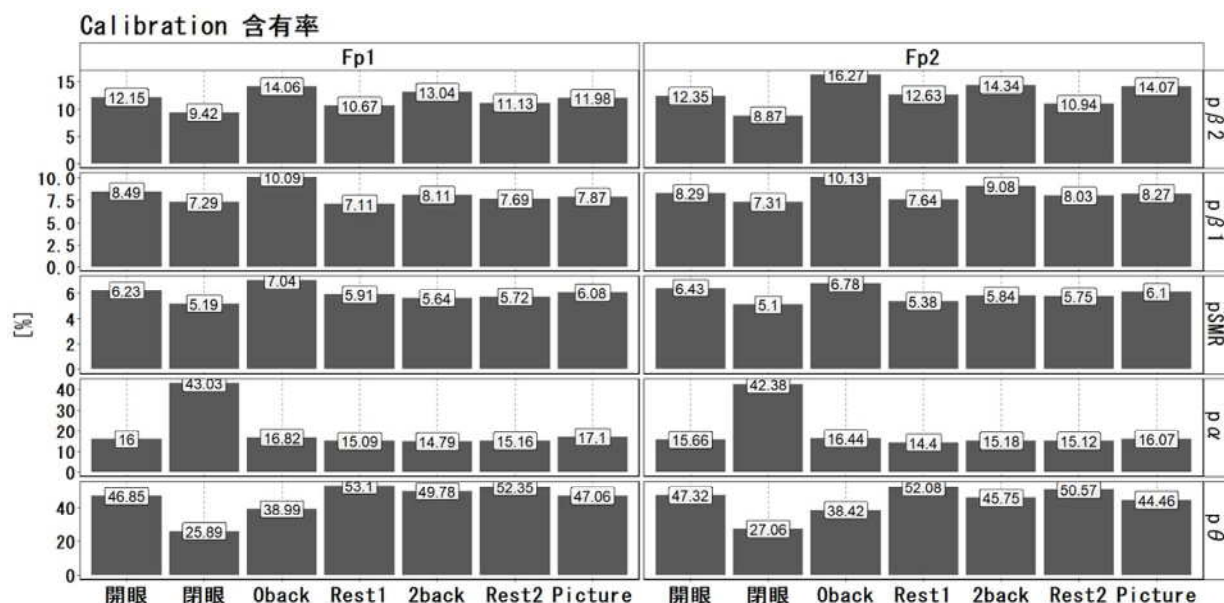


Fig39 Healthy Control 脳波基礎律動標準データ 含有率

### 4.3.2 心理尺度との整合

心理尺度として用いた質問紙との相関解析を示す。用いた質問紙は POMS2 short

(Profile of Mood States 2<sup>nd</sup> Edition) および CSI (CENTRAL SENSITIZATION INVENTORY) (Fig40) である。

#### CENTRAL SENSITIZATION INVENTORY : PART A

以下の項目について右側の選択肢のうち、最も当てはまるものに○をつけてください。

1.眠りから覚めた時に、疲れていてすっきりしない感じがする	まったくない	まれにある	ときどき	頻繁に	いつも
2.筋肉に硬さや痛みを感じる	まったくない	まれにある	ときどき	頻繁に	いつも
3.不安発作がある	まったくない	まれにある	ときどき	頻繁に	いつも
4.歯を食いしばったり、または歯ぎしりをしたりする	まったくない	まれにある	ときどき	頻繁に	いつも
5.下痢や便秘の問題を抱えている	まったくない	まれにある	ときどき	頻繁に	いつも
6.普段の生活での動作を行う上で、助けが必要である	まったくない	まれにある	ときどき	頻繁に	いつも
7.明るい光に過敏である	まったくない	まれにある	ときどき	頻繁に	いつも
8.身体を動かすと、すぐに疲れる	まったくない	まれにある	ときどき	頻繁に	いつも
9.全身のあらゆるところに痛みを感じる	まったくない	まれにある	ときどき	頻繁に	いつも
10.頭痛がある	まったくない	まれにある	ときどき	頻繁に	いつも
11.膀胱の不快感と排尿時の灼熱感の両方、またはいずれか一方を感じる	まったくない	まれにある	ときどき	頻繁に	いつも
12.よく眠れない	まったくない	まれにある	ときどき	頻繁に	いつも
13.集中することが難しい	まったくない	まれにある	ときどき	頻繁に	いつも
14.乾燥肌や痒み、発疹などの皮膚の問題がある	まったくない	まれにある	ときどき	頻繁に	いつも
15.ストレスで身体症状が悪化する	まったくない	まれにある	ときどき	頻繁に	いつも
16.悲しんだり、または憂鬱な気分になる	まったくない	まれにある	ときどき	頻繁に	いつも
17.元気が出ない	まったくない	まれにある	ときどき	頻繁に	いつも
18.首と肩の筋肉が緊張している	まったくない	まれにある	ときどき	頻繁に	いつも
19.顎に痛みがある	まったくない	まれにある	ときどき	頻繁に	いつも
20.香水などのある特定の匂いでめまいや吐き気がする	まったくない	まれにある	ときどき	頻繁に	いつも
21.頻繁に排尿しないといけない	まったくない	まれにある	ときどき	頻繁に	いつも
22.夜に寝ようとする時、あしに不快感や落ち着かない感じを感じる	まったくない	まれにある	ときどき	頻繁に	いつも
23.物事を思い出すことが難しい	まったくない	まれにある	ときどき	頻繁に	いつも
24.子供の頃に心的外傷(トラウマ)を経験した	まったくない	まれにある	ときどき	頻繁に	いつも
25.骨盤周辺に痛みがある	まったくない	まれにある	ときどき	頻繁に	いつも

Fig40 質問紙 CSI

質問紙 CSI(85)は、慢性疼痛において痛覚変調性疼痛を診断する際に臨床で使用されている質問紙である。全 25 問に回答し、「全くない」を 0 点、「まれにある」を 1 点、「ときどき」を 2 点、「頻繁に」を 3 点、「いつも」を 4 点とし、すべての回答を合計したものを CSI スコアとするものである。

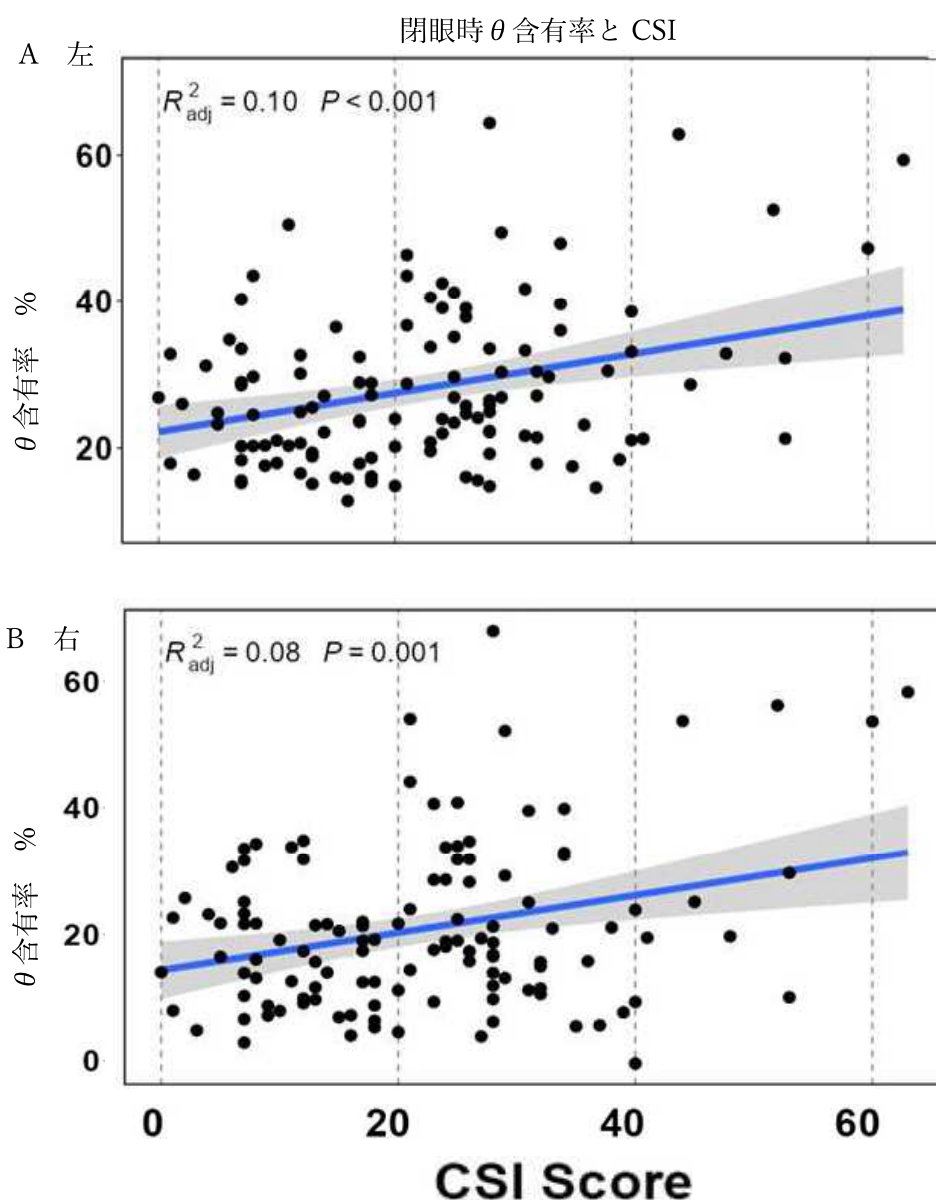


Fig41  $\theta$  波含有率と CSI  
 A EEG6 左  
 B EEG6 右

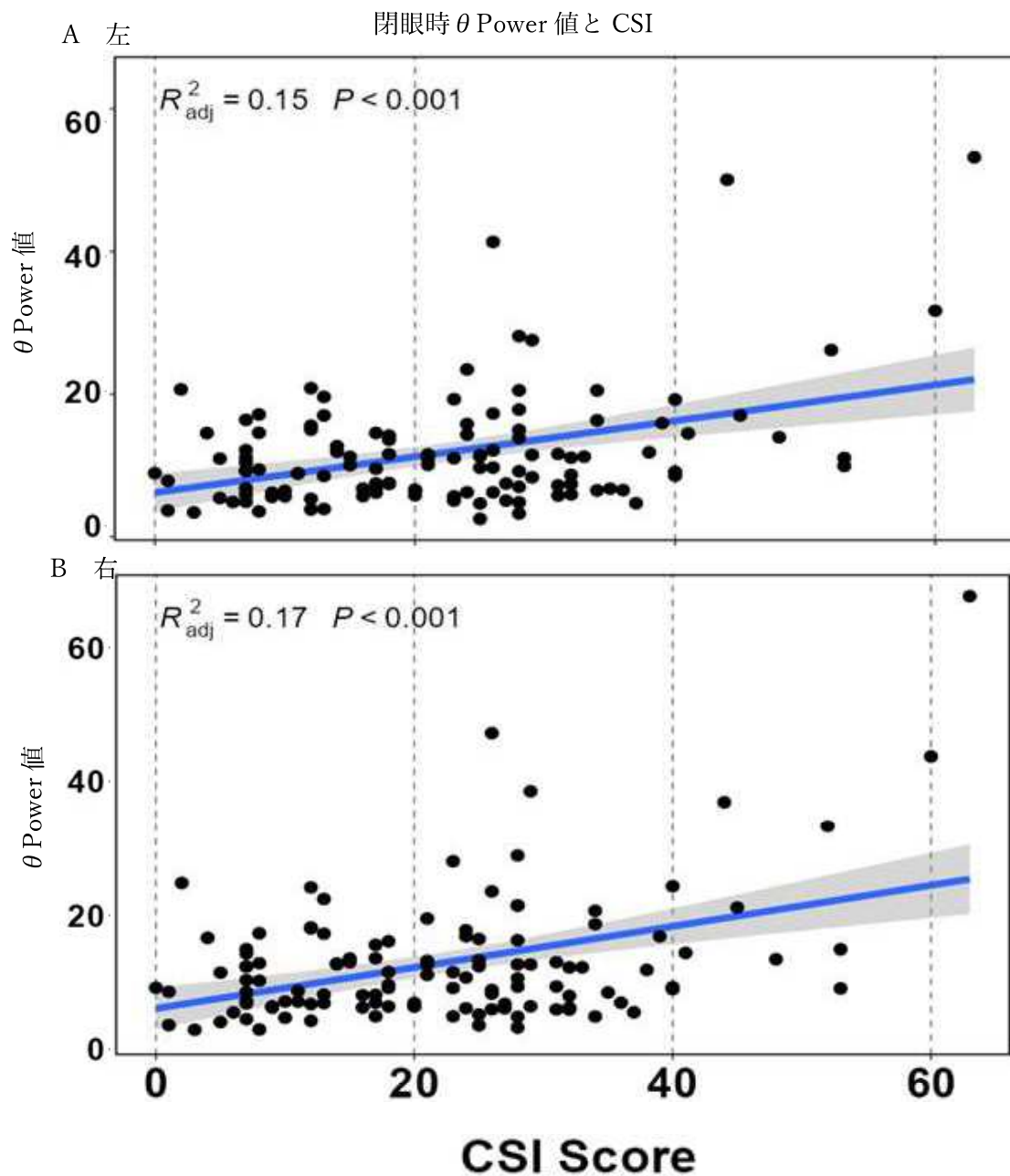


Fig42  $\theta$  Power 値と CSI

A EEG6 左

B EEG6 右

Fig41 及び Fig42 は  $\theta$  波と CSI の関係をプロットしている。 $\theta$  波は比較的個人差が少なく閉眼時の Power 値および含有率とも有意性 ( $p < 0.001$ ) が確認できる。

## 閉眼の $\alpha$ 値と CSI スコア

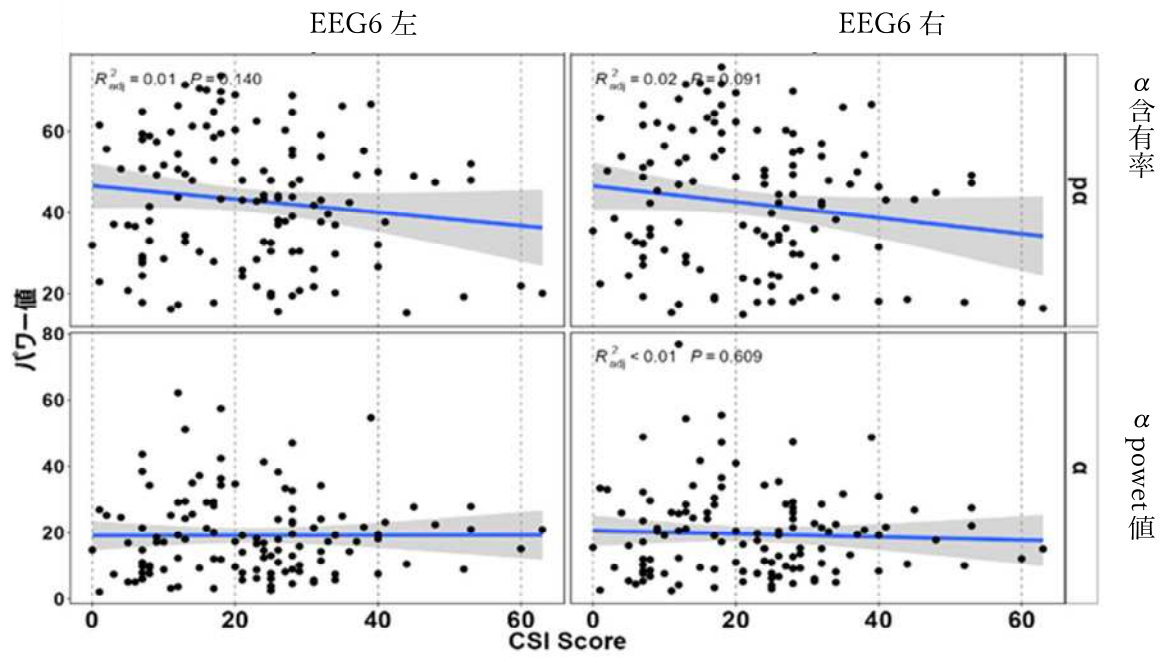


Fig43 閉眼時 $\alpha$ 波と CSI の相関。

上段左 EEG6 左 $\alpha$ 波含有率

上段右 EEG6 右 $\alpha$ 波含有率

下段左 EEG6 左 $\alpha$ 波 Power 値

下段右 EEG6 右 $\alpha$ 波 Power 値

Fig43 は $\alpha$ 波の解析である。 $\alpha$ 波は閉眼時に大きく増加するが、個人差が大きく、正規化などの前処理をしない状態では有意性が認められにくい傾向である。



次に Fig44 に  $\theta$  波の開眼/閉眼比と CSI の関係を示す。

### 閉眼の $\theta$ 開眼/閉眼比率と CSI スコア

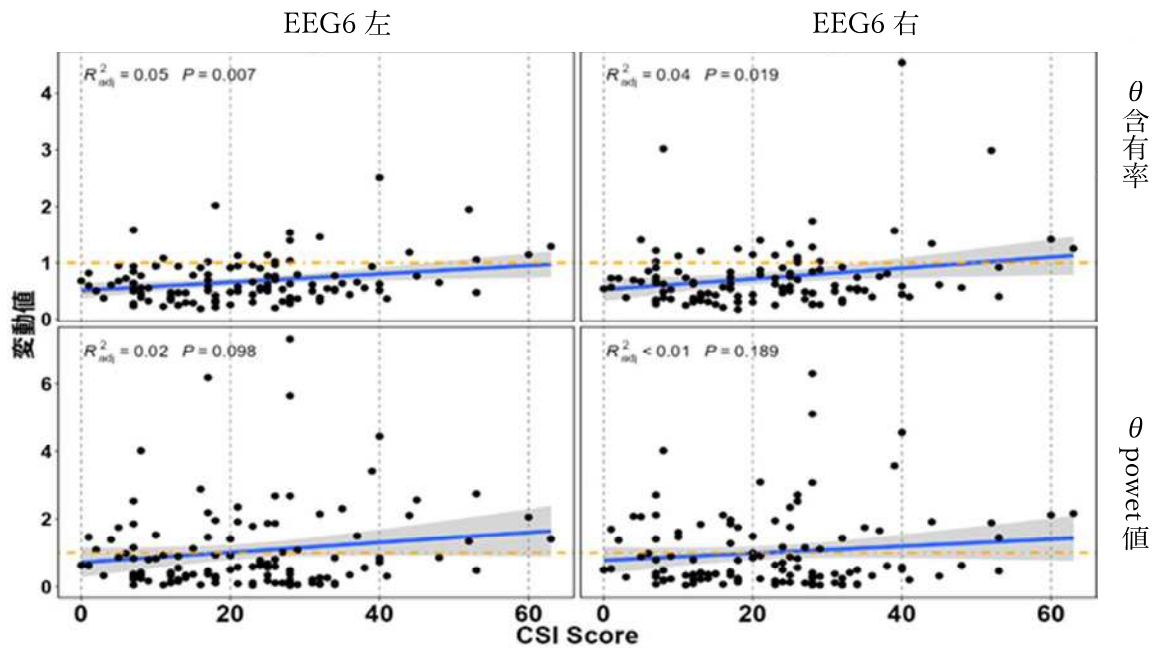


Fig44 Healthy Control 脳波基礎律動標準データと質問紙 CSI の相関  
 $\theta$  波 開眼/閉眼と CSI の相関分析  
 上段左 EEG6 左含有率  
 上段右 EEG6 右含有率  
 下段左 EEG6 左 Power 値  
 下段右 EEG6 右 Power 値

開眼閉眼比率の場合  $\theta$  波の含有率は有意差が確認できる。赤い破線は開眼と閉眼

比が 1 対 1 になるラインであるが、CSI スコアが 50~60 で外眼のほうが大きくなるこ  
 とが示される。CSI という数値は 50 までのスコアは“健常”とみなされており (85)、今  
 回のデータベースから  $\theta$  含有率の値が基準となる可能性がある。



Fig45 に  $\alpha$  波の開眼閉眼比と CSI の関係を示す。

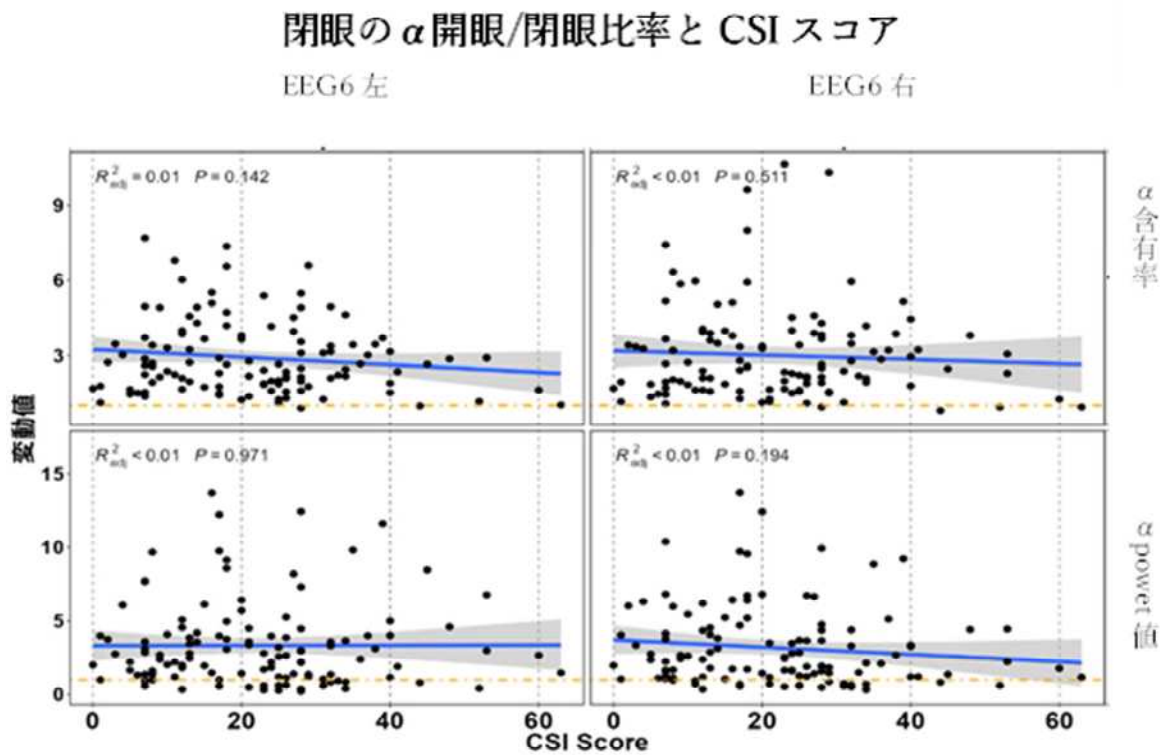


Fig45    Healthy Control 脳波基礎律動標準データと質問紙 CSI の相関  
         $\alpha$  波   開眼/閉眼と CSI  
            上段左   EEG6 左含有率  $\alpha$  波  
            上段右   EEG6 右含有率  $\alpha$  波  
            下段左   EEG6 左 Power 値  $\alpha$  波  
            下段右   EEG6 右 Power 値  $\alpha$  波

$\alpha$  波の開眼閉眼は Fig43 同様に個人差が大きく有意性は認められなかった。

次に POMS2 short との相関を示す。 POMS2 short はストレスの質問紙で、35問の回答から複数種の心理に関わるスコアを算出することができる。

【怒り－敵意】【混乱－当惑】【抑うつ－落込み】【疲労－無気力】【緊張－不安】【活  
 気－活力】【友好】の 7 尺度と、ネガティブな気分状態を総合的に表す「TMD（総合  
 的気分状態）得点」である。本論文においては TMD 得点を使用し脳波との相関を行っ  
 た。

Fig46 に POMS TMD 得点と  $\theta$  波の相関を示す。

### 閉眼の $\theta$ と POMS スコア

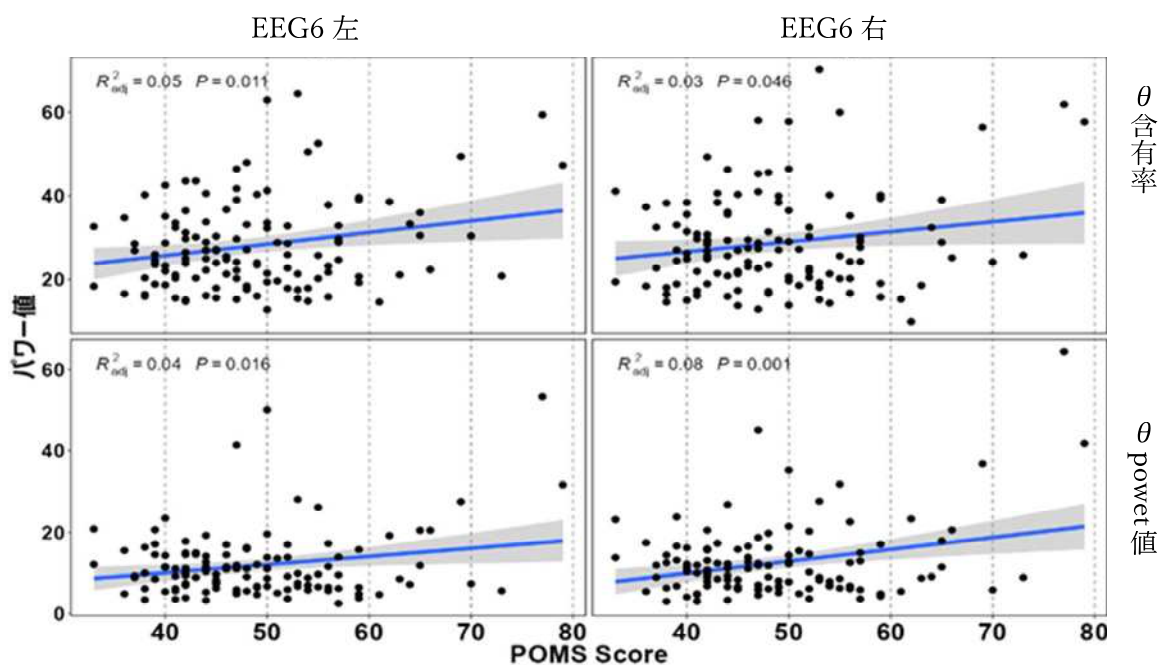


Fig46 閉眼時  $\theta$  波と POMS の相関  
 上段左 EEG6 左  $\theta$  波含有率  
 上段右 EEG6 右  $\theta$  波含有率  
 下段左 EEG6 左  $\theta$  波 Power 値  
 下段右 EEG6 右  $\theta$  波 Power 値

Power 値も含有率でも優位差が確認できる。閉眼時の  $\theta$  波が大きければストレス  
 が大きい状態であることが示されている。

Fig47 に POMS TMD 得点と  $\alpha$  波の相関を示す。

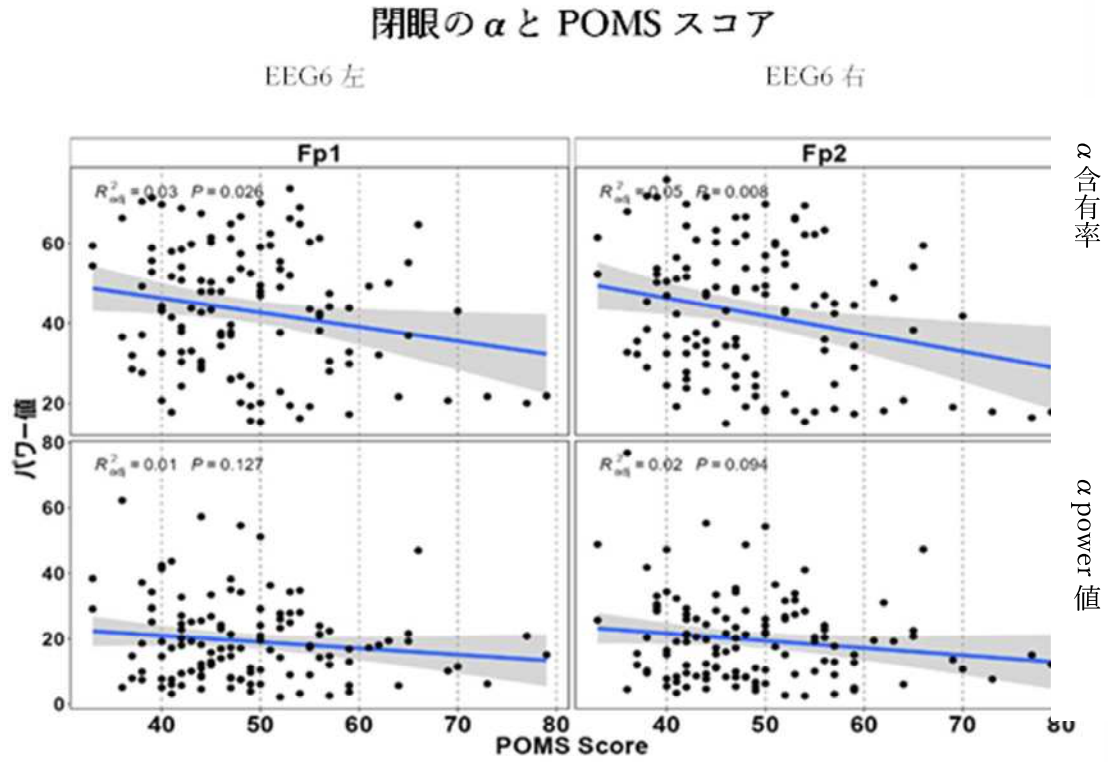


Fig47 閉眼時  $\alpha$  波と POMS の相関  
 上段左 EEG6 左  $\alpha$  波含有率  
 上段右 EEG6 右  $\alpha$  波含有率  
 下段左 EEG6 左  $\alpha$  波 Power 値  
 下段右 EEG6 右  $\alpha$  波 Power 値

$\alpha$  波の含有率においては有意な POMS スコアと負の相関性が確認できる。閉眼時  $\alpha$  波の含有率が低いほどストレスが大きいことを示している。

次に Fig48 に  $\theta$  波の開眼／閉眼比率と POMS の関係を示す。

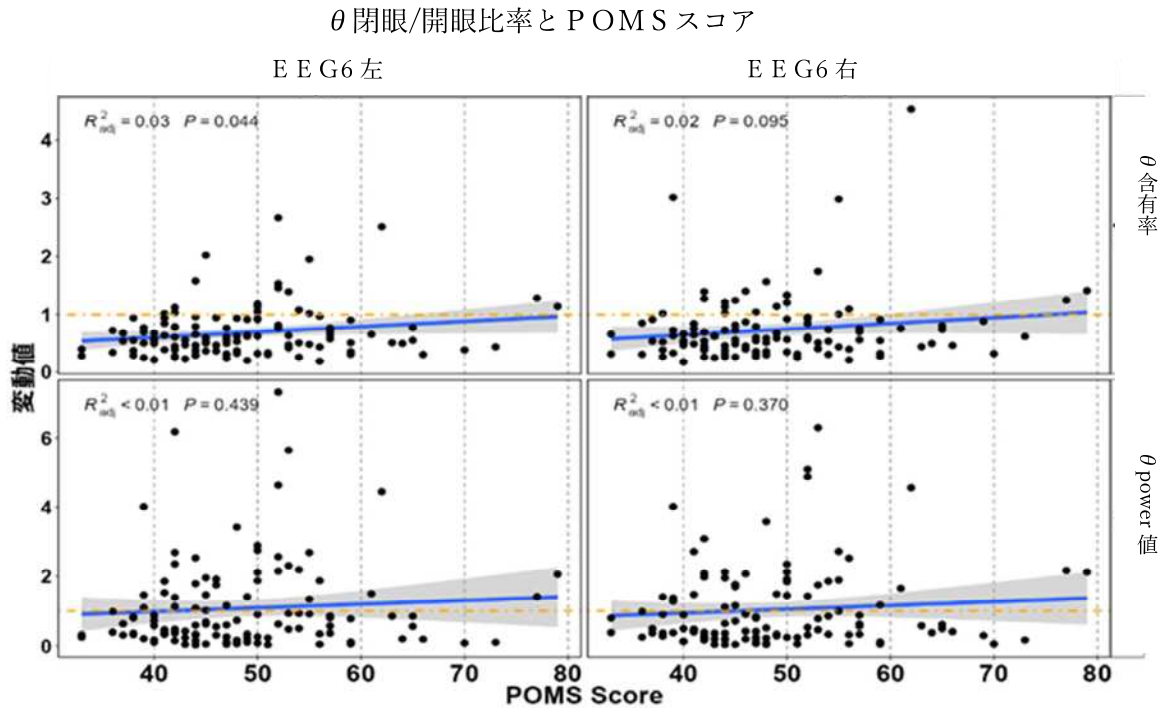


Fig48 Healthy Control 脳波基礎律動標準データ  
 $\theta$  波 開眼/閉眼比率と POMS 質問紙 POMS の相関性評価  
 上段左 EEG6 左含有率  $\theta$  波  
 上段右 EEG6 右含有率  $\theta$  波  
 下段左 EEG6 左 Power 値  $\theta$  波  
 下段右 EEG6 右 Power 値  $\theta$  波

$\theta$  波も特に左側含有率において POMS TMD 得点と正相関の有意性が確認できる。

TMD 得点が 70 点前後で開眼時  $\theta$  含有率が閉眼時を上回る。

次に Fig49 に  $\alpha$  波の開眼/閉眼比率と POMS の関係を示す。

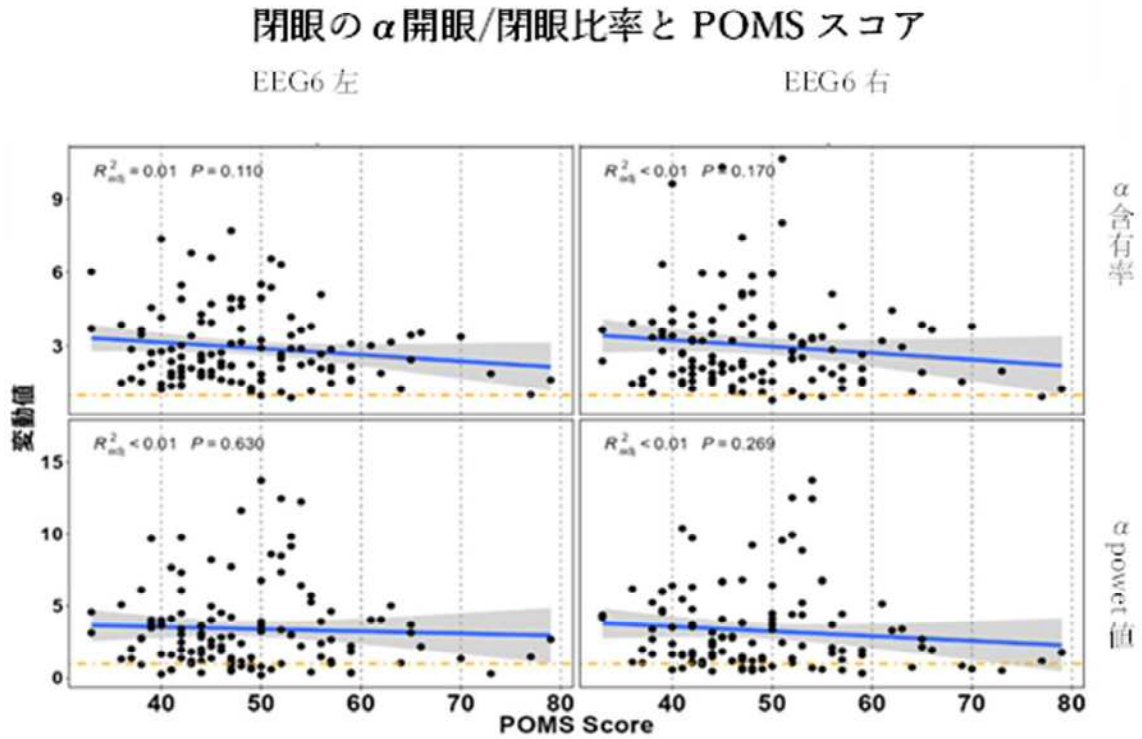


Fig49 Healthy Control 脳波基礎律動標準データ  
 $\alpha$  波 開眼/閉眼と POMS 質問紙 POMS の相関性評価  
 上段左 EEG6 左含有率  $\alpha$  波  
 上段右 EEG6 右含有率  $\alpha$  波  
 下段左 EEG6 左 Power 値  $\alpha$  波  
 下段右 EEG6 右 Power 値  $\alpha$  波

$\alpha$  波の開眼/閉眼比率と POMS 得点については、有意な相関性は認められなかった。

### 4.3 考察

脳波基礎律動標準プログラムの開発により無作為に協力を得た健常者を中心とする

多数の脳波基礎律動を明らかにした。

本プログラムは主に ACC と PCC に起因するネットワークについて額部脳波から推察する可能性を示した。

ACC および PCC は精神疾患患者の脳機能として健常者との違いが MRI などを使用した研究で発表されており(86)、本研究で試作を目指した脳波基礎律動標準プログラムが精神疾患患者と対比する健常者が主に構成すると見込まれる多数の無作為抽出の研究協力者データとして機能する可能性を示した。

EEG6 導出の脳波健常者が多いと見込まれるデータベースを構築し、7つのステージの脳波基礎律動の特徴が明らかになった。

本研究において患者のデータ取得ができなかったため、今後、患者データとの比較から NFB 対象となる脳波周波数バンドを決定するアルゴリズムを研究する予定である。

その前臨床的検証として、脳波基礎律動評価プログラムを試作開発した。本プログラム実行中のネットワーク解析を行った。トポグラフ解析において、脳波周波数バンドの違いによるネットワークの違いが示唆された。

脳波基礎律動標準プログラムの試作・検証の結果から、質問紙との比較を行い、先行文献との整合性を認めた(84)。臨床においては EEG 6 導出脳波の臨床応用への可能性を示せた。質問紙のスコアは患者の場合かなり健常者のスコアと異なっており、患者データの解析により再度検討する必要がある。

## 第 5 章 NFB の課題 4 療法のスコア化

### -脳波基礎律動に基づく NFB デザインと心理相関性-

#### 5.1 研究背景および目的

患者アドヒアランスの要求から、心理療法のスコア化とそのスコアの変化からの将来予測が要望されている。本論文第 2 章の考察でも述べたが、こどもに実施した NFB において、意欲的に NFB に取り組んだ原因は NFB スコアが利用者に自覚的に理解できたデザインに基づくことが示唆された。

心理療法は、継続やその療法頻度が必要である。心理療法は患者に対し、薬物治療に比べて Effort を要求する。この Effort には、報酬としてのスコア提示デザインの考慮が必要であると考えられる。

患者アンケート（1.1.3 Fig5）によれば、患者の要望は自身の将来病状を推測するデータの提示ということであるが、そこまでは本論文で到達することができない。しかし、療法の良否やその日の体調などの目安になるスコアとなれば、治療意欲の向上に貢献できるのではと考えた。

そこで本章では、2 つの NFB スコア算出方法を前章で樹立した個人状態を表現する可能性のある基礎律動に基づく正規化を想定した提案法により例示し、2 つのスコア算出法において最も質問紙回答との相関の高いスコア算出方法を検討することを目的とした。

NFB スコアの考え方としてシンプルに時間比率と振幅比率の2つの方法で計算しそれら2つのスコアが質問紙との相関においてどちらが有効であるかを検証する。

## 5.2 方法

研究協力者は 29 名（男性 16 名 女性 13 名）。研究協力者は同意書署名後、質問紙（POMS2short）に回答した。その後 Fig32 で示した脳波ヘッドセットを装着した。ヘッドセット内にはテレメトリー式脳波計 intercross-415（インタークロス社製）が内蔵されている。脳波の測定は、導出部位 EEG6 左、EEG6 右とし、サンプリング周波数は、1000Hz とし、電極間抵抗をすべての計測 channels で 20 k  $\Omega$  以下として測定した。

ソフトウェアは、第4章で試作した脳波基礎律動評価プログラムをさらに改良し、合わせて NFB ソフトウェアと連動するソフトウェアとした。

ソフトウェアは研究協力者名を入力後ただちに電極間抵抗測定を開始し、20 k  $\Omega$  以下である場合のみ脳波基礎律動評価プログラムへ進む。脳波基礎律動評価プログラムは Fig33 のものである。

脳波基礎律動評価プログラム終了後、自動的 NFB プログラムが開始される。NFB(87)は  $\theta$  波（4-8Hz）と SMR（13-15Hz）のトレーニングとした。NFB の Threshold ラインは研究協力者ごとに設定された。研究協力者は Fig50 画面が表示さ



れ、画面指示のとおりピンク色のバーをコントロールする。研究協力者は $\theta$ 波や SMR などの情報開示をうけず自身がどのような状態に今コントロールされるとバーが動くかを体験的に習得し、画面指示通りにバーが動くように努力する。

脳波基礎律動評価プログラムの $\theta$ 波 Power 値平均値および SMR Power 値平均値を算出し、それぞれを Threshold ラインとした。研究協力者は $\theta$  Threshold ラインを下回り、SMR Threshold ラインを上回る NFB トレーニングを行った (Fig 50)。

NFB トレーニング時間は 2 分とした。

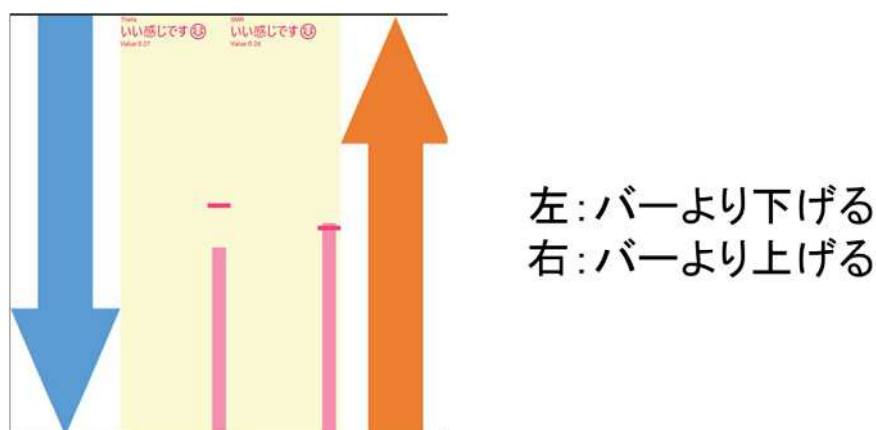


Fig50 NFB 画面 左バーが $\theta$  右バーが SMR。  
ピンク色バー動作エリアに表示される横線が Threshold ライン。

NFB 終了後、2つのスコアを算出した。

1つは時間比率スコアで計算式は<式 1>の通り。計測された脳波は、1秒フレーム DFT で周波数分析され、 $\theta$  Power 値および SMR Power 値が算出される。 $\theta$  波 Power 値は Threshold ライン下回るトレーニングであるため、Threshold ラインを超えていれば

false、下回っていれば true となる。SMR は Threshold ライン上回るトレーニングであるため、Threshold ラインを超えていれば true、下回っていれば false となる。120 秒間の NFB のため 120 個の true 比率をスコアとする。

$$\text{時間レベルスコア算出式} : \text{true}/(\text{true}+\text{false})*100 \quad \text{<式 1>}$$

もう 1 つは振幅を元に計算する振幅比率スコアで計算式は<式 2>の通り。脳波基礎律動評価プログラムは、各研究協力者の各脳波周波数バンド振幅幅を算出できる。そこで脳波基礎律動評価プログラム時の  $\theta$  波および SMR 波の最小値と最大値を算出し、NFB 時脳波  $\theta$  波と SMR 波を脳波基礎律動評価プログラム時の  $\theta$  波および SMR 波の最小値と最大値により 0-スパンキャリブレーションをかけ、平均値をスコアとする方法を行うことを考えた。しかしながら、脳波は、ノイズ混入を 0 にできない前提を考慮する必要があることから、最大値と最小値の使用にリスクがあると考え、脳波基礎律動評価プログラム時の  $\theta$  波および SMR 波において stage 毎に算出される TOT10 の最小値と TOT90 の最大値によりキャリブレーションをかけ、その平均値をスコアすることとした(88)。

$$\text{振幅比率スコア算出式} : (\text{MaxTOT90}-\text{MinTOT10}) / 80*100 \quad \text{<式 2>}$$

### 5.3 結果

最初に2つのスコアの相関 Fig49 を示す。

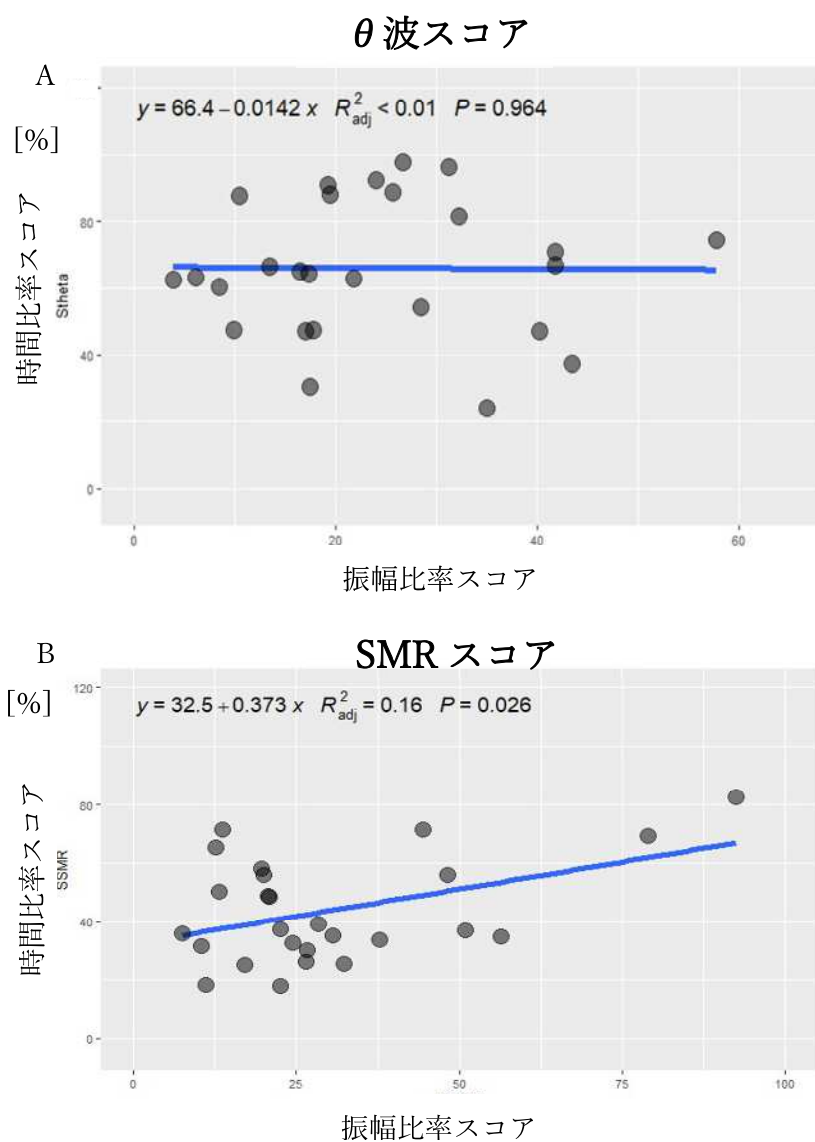


Fig51 NFB スコア対比 時間比率スコアと振幅比率スコア  
A:  $\theta$  波 B: SMR

Fig51 の結果、SMR の振幅比率スコアと時間比率スコアは有意に相関している可能性が示唆された。

前章利用と同じ、POMS2 TMD Score と  $\theta$  波 NFB スコアの関係を以下に示す。

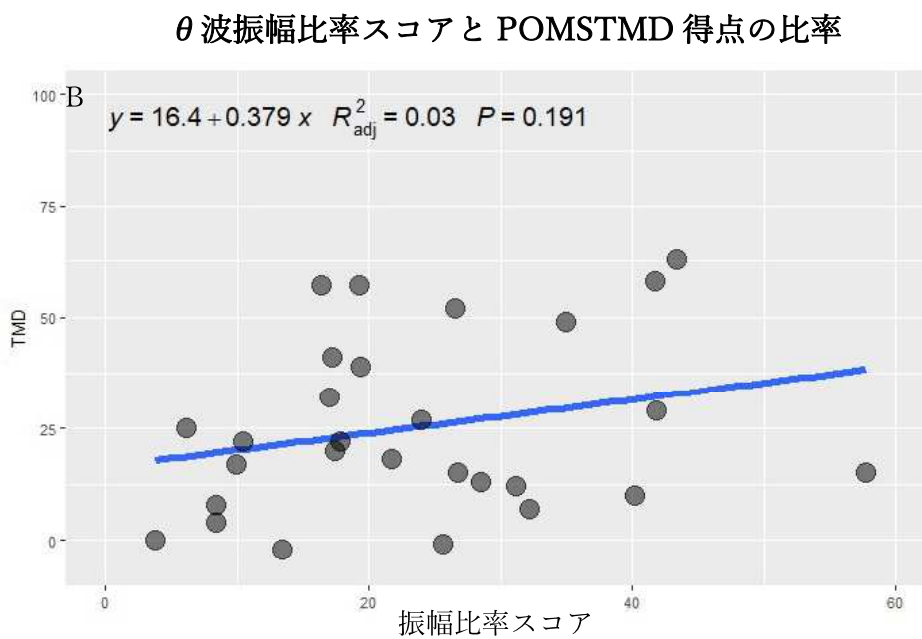
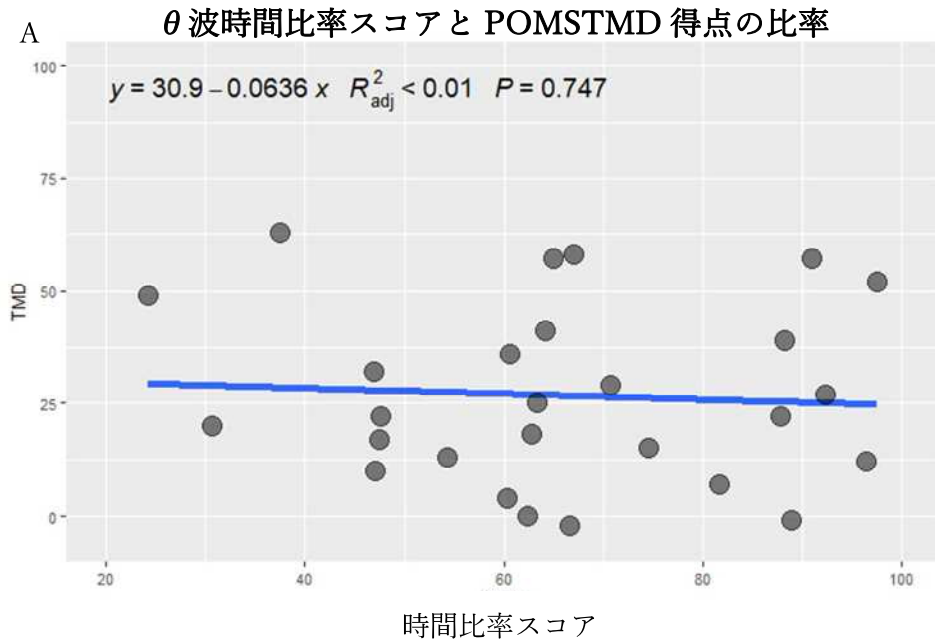


Fig52  $\theta$  波 NFB スコアと POMS TMD 得点  
A : TMD 得点と時間比率スコア  
B : TMD 得点と振幅比率スコア

$\theta$  波の NFB スコアはいずれも POMS TMD 得点とは有意な相関がなかった。

POMS2TMDScore と SMRNFB スコアの関係を以下に示す。

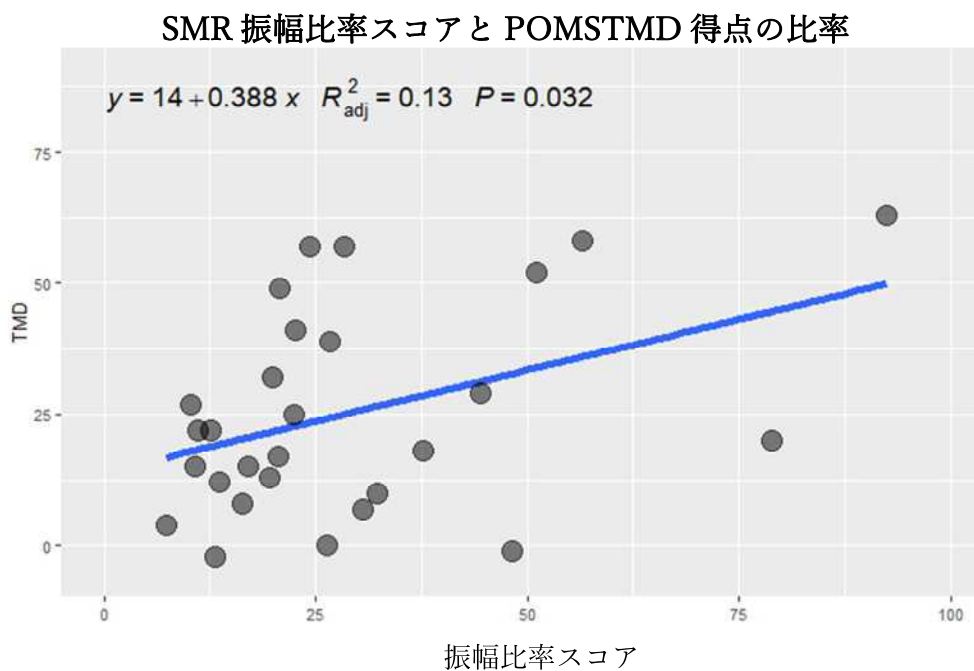
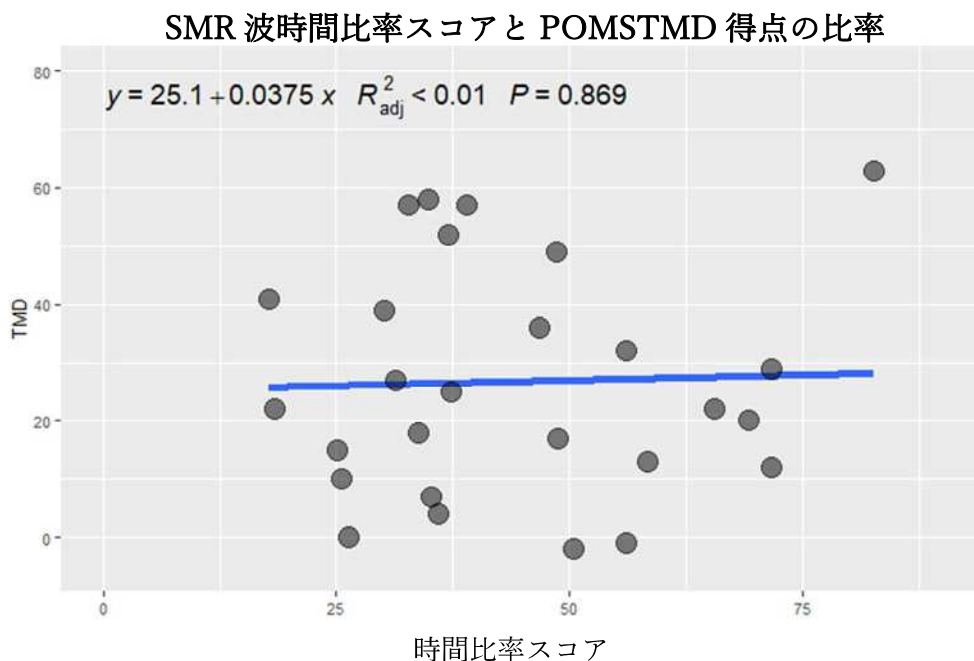


Fig53 SMRNFB スコアと POMS TMD 得点

A : TMD 得点と時間比率スコア

B : TMD 得点と振幅比率スコア

SMR 振幅比率スコアと POMS TMD 得点は有意に正相関することが示された。

## 5.4 考察

NFB スコアについて、時間レベルと振幅レベルの 2 つスコアを算出し質問紙との相関を解析した。時間比率と振幅比率それぞれをスコア化し対比した(17)。

2 つのスコアは SMR においては相関係数に有意性を確認した (Fig.51) が、 $\theta$  波に有意な相関性はなかった。POMS TMD 得点との相関においては SMR 振幅比率スコアのほうが有意な正相関を示した (Fig53)。

3 章の Fig37 において、振幅とネットワークの活動度との解析を行っているが、本章の結果を見ると振幅をスコアに反映させていくことの意義の一端を示すことができた(30)。

Fig38 から脳波 Power 値振幅がネットワークの活動度と相関しており、NFB スコアも Power 値振幅を使用することで質問紙との相関も高くなっている。脳波 Power 値の振幅がいろいろなタスク (本論文においては脳波基礎律動評価プログラムの stage) に影響され変動することそのものに意味があり、変動が小さくなることの原因を探查することや、振幅を大きくすることを目的とした NFB に療法価値がある可能性が示唆されている(33,89-92)。痛覚変調性疼痛などの難治性中枢神経疾患を、患者自身による中枢神経活動の把握と自ら機能を育て治す能動的かつ画期的な療育法(93)となり得る NFB は、本研究が示唆した SMR などの特定周波数や振幅比率指数などの信号処理が、今後のさらなる改良指針の焦点として提示した可能性がある。

## 第6章 結論

### 4つ問題点解決と NFB 効果的療法への道筋

日本の少子高齢化は短期的には止めることが難しい。その中で、次世代人材のより効率的な業務の従事能力向上への欲求は企業や教育機関、行政機関も含め求められている。一方、精神疾患患者の増加が社会問題となる時代であり、慢性的な精神疾患の心理療法を在宅化することは革新的治療法開発として非常に大きな意義がある。その効率化には治療成績の可視化と自覚的向上を伴ってこそ機能達成がある。そのためには国民全員が共有可能である明瞭かつ簡易な評価方法及び評価結果のデータベースが必要である。

本研究は、携帯性があり自宅でも測定できる脳波計という凡庸であるが難易度の高い目標から一歩進み、その装置を使用して得られたデータの信ぴょう性の検証や機能性探索を伴い社会実装課題における解決に必要な研究開発を実施し、第 2-5 章の各章および章間の関連検証で次の結論を得た。

#### (1) 在宅利用可能な自己脳波制御療育 NFB の試作と簡便性および機能性の確認

第 2 章において小児対象の簡易測定という難易度の高い問題に 30 名以上の短時間活用の達成と、ニューロフォードバック活用スコアの発達年齢依存性を指摘するとともに、タスク・スコア算出方法につき第 5 章にて検証することができた。脳波においては状態の維持という観点から時間比率を重要視する向きがあるが、第 3 章から第 5 章にお

いて脳内ネットワーク解析により先行知見との整合性から特徴振幅帯をより効果的に判断する方法の有効性を示した。

#### (2) 在宅自己装着および再現的效果的 NFB 機能を導く新規額部電極の提示

検査指標の信ぴょう性という点において重視した再現性検証について、脳波電極設置部位および設置状態（電極間抵抗）の探索検証により、第 3 章において額脳波の最適導出部位として EEG6 という特定額部位への装着条件内における最適電極位置の特定示唆に至ったことは、ニューロフォードバック技術の再現的信頼性と一般家庭内利用への可能性を有意に確認できたことを示唆した。

#### (3) 多数の無作為抽出・一般協力者データに基づく臨床診断指標と脳波相関の確認

しかしながら装置や脳波電極装着技術の再現性を極めても、生体そのものの状態の覚醒や睡眠などの日内変動、個人や体調・心理・生理・環境状態の揺らぎなどに依存し脳波をはじめ電気生理は複雑に変動する。そこで、第 4 章において、より多数の一般協力者データに基づく脳波基礎律動と心理依存性、スコア算出により、Power 値振幅幅を基準として状態の正規化に基づき脳波を評価する再現的指標化技術仮説を提案し、その心理依存性に整合性を得た。

#### (4) 結論 (1) ~ (3) 纏めに基づく NFB システム参照指標の提示

普遍的な脳波電極設置により普遍的な NFB 療法を実現し、普遍的なスコアを算出する。その普遍的なスコアがデータベースとして共有されたとき、患者アンケート結果



が求めた患者自身の将来を確率論として語り、アドヒアランス向上をもたらす結果になることを仮説した試作技術により、臨床診断尺度指標との一定の相関性を認めた。

以上の（１）－（４）の本研究で得た示唆が、今後、効率的な医療および生産年齢の精神疾患患者の社会復帰を後押しすることに寄与する可能性がある。

## 参考文献

1. Hashimoto S, Cohen B, Org A, Mano T. Challenging the Appropriateness of Medical Fee for the Japanese Percutaneous Coronary Intervention: Is the Value of the Cardiologist's Hard Work Properly Assessed?-Systematic Review and Field Research.
2. Mori Y, Tsuji T, Watanabe R, Hanazato M, Chen YR, Kondo K. Built Environments and Frailty in Older Adults: The JAGES Longitudinal Study Using Mediation Analysis. *J Am Med Dir Assoc*. 2023 Aug; <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S152586102300614X>
3. 田 真 理 堀. コロナ禍で顕在化した医療機関経営を巡る諸問題 Problems Revealed by the Covid-19 Pandemic Concerning Medical Institution Management.
4. Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CDC guideline for prescribing opioids for chronic pain-United States, 2016. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2016 Apr 19;315(15):1624-45.
5. Roy R, de la Vega R, Jensen MP, Miró J. Neurofeedback for Pain Management: A Systematic Review. Vol. 14, *Frontiers in Neuroscience*. Frontiers Media S.A.; 2020.
6. Lin FL, Sun CK, Cheng YS, Wang MY, Chung W, Tzang R - F, et al. Additive effects of EEG neurofeedback on medications for ADHD: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2022 Dec 1;12(1).
7. Patel K, Sutherland H, Henshaw J, Taylor JR, Brown CA, Casson AJ, et al. Effects of neurofeedback in the management of chronic pain: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. Vol. 24, *European Journal of Pain (United Kingdom)*. Blackwell Publishing Ltd; 2020. p. 1440-57.
8. Patel K, Sutherland H, Henshaw J, Taylor JR, Brown CA, Casson AJ, et al. Effects of neurofeedback in the management of chronic pain: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. Vol. 24, *European Journal of Pain (United Kingdom)*. Blackwell Publishing Ltd; 2020. p. 1440-57.
9. Patel K, Sutherland H, Henshaw J, Taylor JR, Brown CA, Casson AJ, et al. Effects of neurofeedback in the management of chronic pain: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. Vol. 24, *European Journal of Pain (United Kingdom)*. Blackwell Publishing Ltd; 2020. p. 1440-57.
10. Sime A. Case study of trigeminal neuralgia using neurofeedback and peripheral biofeedback. *J Neurother*. 2004;8(1):59-71.
11. Teplan M. FUNDAMENTALS OF EEG MEASUREMENT. Vol. 2, *MEASUREMENT SCIENCE REVIEW*. 2002.

12. Al-Subari K, Al-Baddai S, Tomé AM, Volberg G, Ludwig B, Lang EW. Combined EMD-sLORETA Analysis of EEG Data Collected during a Contour Integration Task. 2016; Available from: <https://dataverse.harvard.edu/dataset.xhtml?>
13. Peng K, Steele SC, Becerra L, Borsook D. Brodmann area 10: Collating, integrating and high level processing of nociception and pain. Vol. 161, *Progress in Neurobiology*. Elsevier Ltd; 2018. p. 1–22.
14. Kumar R, Yeragani V. Penfield - A great explorer of psyche-soma-neuroscience. *Indian J Psychiatry*. 2011;53(3):276.
15. Lew-Starowicz M, Lewczuk K, Nowakowska I, Kraus S, Gola M. Compulsive Sexual Behavior and Dysregulation of Emotion. Vol. 8, *Sexual Medicine Reviews*. Elsevier B.V.; 2020. p. 191–205.
16. Sidorov MS, Kim H, Rougie M, Williams B, Siegel JJ, Gavornik JP, et al. Visual Sequences Drive Experience-Dependent Plasticity in Mouse Anterior Cingulate Cortex. *Cell Rep [Internet]*. 2020 [cited 2023 Jun 28];32(11):108152. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.108152>.
17. Vanneste S, Joos K, Ost J, De Ridder D. Influencing connectivity and cross-frequency coupling by real-time source localized neurofeedback of the posterior cingulate cortex reduces tinnitus related distress. 2016 [cited 2023 Jun 28]; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ynstr.2016.11.003>
18. Mé P, Groppe DM, Bickel S, Mercier MR, Goldfinger MS, Keller CJ, et al. The Hippocampus and Amygdala Are Integrators of Neocortical Influence: A CorticoCortical Evoked Potential Study. Available from: <http://ielvis.pbworks.com>;
19. Jäncke L, Specht K, Yordanova J, Herbert C, Justen C. Snap Your Fingers! An ERP/sLORETA Study Investigating Implicit Processing of Self- vs. Other-Related Movement Sounds Using the Passive Oddball Paradigm. 2016; Available from: [www.frontiersin.org](http://www.frontiersin.org)
20. Kakisaka Y, Alkawadri R, Wang ZI, Enatsu R, Mosher JC, Dubarry AS, et al. Sensitivity of scalp 10-20 EEG and magnetoencephalography. *Epileptic Disorders*. 2013 Mar;15(1):27–31.
21. Haegens S, Cousijn H, Wallis G, Harrison PJ, Nobre AC. Inter- and intra-individual variability in alpha peak frequency. *Neuroimage*. 2014 May 15;92:46–55.
22. Angelakis E, Lubar JF, Stathopoulou S, Kounios J. Peak alpha frequency: An electroencephalographic measure of cognitive preparedness. *Clinical Neurophysiology*. 2004 Apr;115(4):887–97.
23. Fries P. Rhythms for Cognition: Communication through Coherence. Vol. 88, *Neuron*. Cell Press; 2015. p. 220–35.

24. Nir RR, Sinai A, Raz E, Sprecher E, Yarnitsky D. Pain assessment by continuous EEG: Association between subjective perception of tonic pain and peak frequency of alpha oscillations during stimulation and at rest. *Brain Res.* 2010 Jul 16;1344:77–86.
25. Missonnier P, Herrmann FR, Rodriguez C, Deiber MP, Millet P, Fazio-Costa L, et al. Age-related differences on event-related potentials and brain rhythm oscillations during working memory activation. *J Neural Transm.* 2011 Jun;118(6):945–55.
26. Samiei S, Delrobaei M, Khadem A. Evaluating the Effect of Increasing Working Memory Load on EEG-Based Functional Brain Networks. *Frontiers in Biomedical Technologies.* 2022 Jun 1;9(3):160–9.
27. Baldwin DR, Cannon RL, Fischer SK, Kivisto KC. The Inverse of Psychopathology: A Loreta EEG and Cortisol Examination. *J Neurother.* 2011 Oct;15(4):374–88.
28. Raymond J, Sajid I, Parkinson LA, Gruzelier JH. Biofeedback and dance performance: A preliminary investigation. *Applied Psychophysiology Biofeedback.* 2005 Mar;30(1):65–73.
29. Woodward TS, Cairo TA, Ruff CC, Takane Y, Hunter MA, Ngan ETC. Functional connectivity reveals load dependent neural systems underlying encoding and maintenance in verbal working memory. *Neuroscience.* 2006;139(1):317–25.
30. Lavigne KM, Metzack PD, Woodward TS. Functional brain networks underlying detection and integration of disconfirmatory evidence. *Neuroimage.* 2015 May 5;112:138–51.
31. Whitman JC, Takane Y, Cheung TPL, Moiseev A, Ribary U, Ward LM, et al. Acceptance of evidence-supported hypotheses generates a stronger signal from an underlying functionally-connected network. *Neuroimage.* 2016 Feb 15;127:215–26.
32. Metzack P, Feredoes E, Takane Y, Wang L, Weinstein S, Cairo T, et al. Constrained principal component analysis reveals functionally connected load-dependent networks involved in multiple stages of working memory. *Hum Brain Mapp.* 2011 Jun;32(6):856–71.
33. Hammond DC. What is neurofeedback? Vol. 10, *Journal of Neurotherapy.* Haworth Press Inc.; 2006. p. 25–36.
34. Gray SN. An Overview of the Use of Neurofeedback Biofeedback for the Treatment of Symptoms of Traumatic Brain Injury in Military and Civilian Populations. Vol. 29, *Medical Acupuncture.* Mary Ann Liebert Inc.; 2017. p. 215–9.
35. Zivan M, Bar S, Jing X, Hutton J, Farah R, Horowitz-Kraus T. Screen-exposure and altered brain activation related to attention in preschool children: An EEG study. *Trends Neurosci Educ.* 2019 Dec 1;17.

36. Zhang Y, Zhang L, Hua H, Jin J, Zhu L, Shu L, et al. Relaxation Degree Analysis Using Frontal Electroencephalogram Under Virtual Reality Relaxation Scenes. *Front Neurosci.* 2021 Sep 24;15.
37. Thibault RT, Lifshitz M, Raz A. The self-regulating brain and neurofeedback: Experimental science and clinical promise. Vol. 74, *Cortex*. Masson SpA; 2016. p. 247–61.
38. Matsuura M, Okubo Y, Toru M, Kojima T, He Y, Hou Y, et al. A Cross-National EEG Study of Children with Emotional and Behavioral Problems: A WHO Collaborative Study in the Western Pacific Region. Vol. 34, *BIOL PSYCHIATRY*. 1993.
39. Furlong S, Cohen JR, Hopfinger J, Snyder J, Robertson MM, Sheridan MA. Resting-state EEG Connectivity in Young Children with ADHD. *Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology.* 2021;50(6):746–62.
40. 文部科学省調査報告2017 . [cited 2023 Aug 25].  
[https://www.soumu.go.jp/menu\\_news/s-news/110614.html](https://www.soumu.go.jp/menu_news/s-news/110614.html)
41. Kana RK, Libero LE, Moore MS. Disrupted cortical connectivity theory as an explanatory model for autism spectrum disorders. *Phys Life Rev [Internet]*. 2011;8(4):410–37. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.plrev.2011.10.001>
42. Hernandez LM, Rudie JD, Green SA, Bookheimer S, Dapretto M. Neural signatures of autism spectrum disorders: Insights into brain network dynamics. Vol. 40, *Neuropsychopharmacology*. Nature Publishing Group; 2015. p. 171–89.
43. Nelson TD, Smith TR, Duppong Hurley K, Epstein MH, Thompson RW, Tonniges TF. Association Between Psychopathology and Physical Health Problems Among Youth in Residential Treatment. *J Emot Behav Disord.* 2013;21(2):150–60.
44. Bosl WJ, Tager-Flusberg H, Nelson CA. EEG Analytics for Early Detection of Autism Spectrum Disorder: A data-driven approach. *Sci Rep.* 2018 Dec 1;8(1).
45. Toyama S, Takano K, Kansaku K. A non-adhesive solid-gel electrode for a non-invasive brain-machine interface. *Front Neurol.* 2012;JUL.
46. Tanaka M, Shigihara Y, Ishii A, Funakura M, Kanai E, Watanabe Y. Effect of mental fatigue on the central nervous system: an electroencephalography study. *Behavioral and Brain Functions.* 2012 Sep 6;8.
47. Wild-Wall N, Falkenstein M, Gajewski PD. Age-related differences in working memory performance in a 2-back task. *Front Psychol.* 2011;2(AUG).
48. OASIS\_Inpress.
49. Hunkin H, King DL, Zajac IT. Evaluating the feasibility of a consumer - grade wearable EEG headband to aid assessment of state and trait mindfulness. *J Clin Psychol.* 2021 Nov;77(11):2559–75.

50. Limin Yang, Wenya Nan, Xiaoting Qu, Feng Wan, Pui-In Mak, Peng Un Mak, et al. Beta/theta ratio neurofeedback training effects on the spectral topography of EEG. In: 2015 37th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC). IEEE; 2015. p. 4741–4.
51. Heinrich H, Strehl U, Arns M, Rothenberger A, Ros T, editors. Neurofeedback in ADHD [Internet]. Frontiers Media SA; 2016. (Frontiers Research Topics). Available from: [http://www.frontiersin.org/books/Neurofeedback\\_in\\_ADHD/787](http://www.frontiersin.org/books/Neurofeedback_in_ADHD/787)
52. Jacola LM, Willard VW, Ashford JM, Ogg RJ, Scoggins MA, Jones MM, et al. Clinical Utility of the N-back Task in Functional Neuroimaging Studies of Working Memory.
53. Oda K, Colman R, Koshiba M. Simplified Attachable EEG Revealed Child Development Dependent Neurofeedback Brain Acute Activities in Comparison with Visual Numerical Discrimination Task and Resting. *Sensors*. 2022 Oct 1;22(19).
54. Coben R, Hammond DC, Arns M. 19 Channel Z-Score and LORETA Neurofeedback: Does the Evidence Support the Hype? Vol. 44, *Applied Psychophysiology Biofeedback*. Springer New York LLC; 2019.
55. Anthony Jnr B. Integrating telemedicine to support digital health care for the management of COVID-19 pandemic. *Int J Healthc Manag*. 2021;14(1):280–9.
56. Lopez-Gordo MA, Sanchez Morillo D, Pelayo Valle F. Dry EEG electrodes. Vol. 14, *Sensors (Switzerland)*. MDPI AG; 2014. p. 12847–70.
57. Bismuth J, Vialatte F, Lefaucheur JP. Relieving peripheral neuropathic pain by increasing the power-ratio of low- $\beta$  over high- $\beta$  activities in the central cortical region with EEG-based neurofeedback: Study protocol for a controlled pilot trial (SMRPain study). *Neurophysiologie Clinique*. 2020 Feb 1;50(1):5–20.
58. Pfaffl MW, Tichopad A, Prgomet C, Neuvians TP. Determination of stable housekeeping genes, differentially regulated target genes and sample integrity: BestKeeper-Excel-based tool using pair-wise correlations [Internet]. Vol. 26, *Biotechnology Letters*. 2004. Available from: <http://www.wzw.tum.de/gene-quantification/bestkeeper.html>
59. [gymnica\\_inf-990000-3300-002](https://doi.org/10.1007/978-94-007-9900-0-2).
60. Krause CM, Èki LS, Koivisto M, Saarela C, Èggqvist AH, Laine M, et al. The effects of memory load on event-related EEG desynchronization and synchronization [Internet]. Available from: [www.elsevier.com/locate/clinph](http://www.elsevier.com/locate/clinph)
61. Kurdi B, Lozano S, Banaji MR. Introducing the Open Affective Standardized Image Set (OASIS). 2016; Available from: [www.benedekkurdi.com/#oasis](http://www.benedekkurdi.com/#oasis)

62. Kanoga S, Kanemura A, Asoh H. Multi-scale dictionary learning for ocular artifact reduction from single-channel electroencephalograms. *Neurocomputing*. 2019 Jun 28;347:240–50.
63. Hunter MA, Takane Y. *Constrained Principal Component Analysis: Various Applications*.
64. Li L, Wang Y, Zeng Y, Hou S, Huang G, Zhang L, et al. Multimodal Neuroimaging Predictors of Learning Performance of Sensorimotor Rhythm Up-Regulation Neurofeedback. *Front Neurosci*. 2021 Jul 20;15.
65. Lew-Starowicz M, Lewczuk K, Nowakowska I, Kraus S, Gola M. Compulsive Sexual Behavior and Dysregulation of Emotion. Vol. 8, *Sexual Medicine Reviews*. Elsevier B.V.; 2020. p. 191–205.
66. Bush G, Luu P, Posner MI, Posner M. Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. 2000.
67. Lieberman MD, Eisenberger NI. The dorsal anterior cingulate cortex is selective for pain: Results from large-scale reverse inference. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015 Dec 8;112(49):15250–5.
68. Beaty RE, Benedek M, Wilkins RW, Jauk E, Fink A, Silvia PJ, et al. Creativity and the default network: A functional connectivity analysis of the creative brain at rest. *Neuropsychologia*. 2014 Nov 1;64:92–8.
69. Zhang B, Wang F, Zhang Q, Naya Y. Distinct networks coupled with parietal cortex for spatial representations inside and outside the visual field. *Neuroimage*. 2022 May 15;252.
70. Villena-Gonzalez M, Wang H ting, Sormaz M, Mollo G, Margulies DS, Jefferies EA, et al. Individual variation in the propensity for prospective thought is associated with functional integration between visual and retrosplenial cortex. *Cortex*. 2018 Feb 1;99:224–34.
71. Oda<sup>1</sup> K, Koshiha M, Koiwa N. Optimization of EEG-targeted forehead site for neurofeedback to relieve stressor and chronic pain. *Stress Brain and Behavior* [Internet]. 2023;2:35–42. Available from: [www.isbsjapan.org](http://www.isbsjapan.org)
72. Lanteri-Minet M, Ducros A, Francois C, Olewinska E, Nikodem M, Dupont-Benjamin L. Effectiveness of onabotulinumtoxinA (BOTOX®) for the preventive treatment of chronic migraine: A meta-analysis on 10 years of real-world data. *Cephalgia*. SAGE Publications Ltd; 2022.
73. Hassan MA, Fraser M, Conway BA, Allan DB, Vuckovic A. The mechanism of neurofeedback training for treatment of central neuropathic pain in paraplegia: A pilot study. *BMC Neurol*. 2015 Oct 13;15(1).

74. Sauseng P, Griesmayr B, Freunberger R, Klimesch W. Control mechanisms in working memory: A possible function of EEG theta oscillations. Vol. 34, *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2010. p. 1015–22.
75. Seo J, Kim SH, Kim YT, Song H jin, Lee J jun, Kim SH, et al. Working memory impairment in fibromyalgia patients associated with altered frontoparietal memory network. *PLoS One*. 2012 Jun 8;7(6).
76. Knyazev GG. EEG correlates of self-referential processing. *Frontiers in Human Neuroscience*. Frontiers Media S. A.; 2013.
77. Ushida T, Yamaguchi S, Kimura Y, Aono S. Development of standard classification tool for chronic pain and its clinical application [Internet]. Vol. 33, *PAIN RESEARCH*. 2018. Available from: [https://icd.who.int/ct11\\_](https://icd.who.int/ct11_)
78. Hussain L, Aziz W, Alowibdi JS, Habib N, Rafique M, Saeed S, et al. Symbolic time series analysis of electroencephalographic (EEG) epileptic seizure and brain dynamics with eye-open and eye-closed subjects during resting states. *J Physiol Anthropol* . 2017;36:21.  
<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>
79. Čeko M, Gracely JL, Fitzcharles MA, Seminowicz DA, Schweinhardt P, Bushnell MC. Is a responsive default mode network required for successful working memory task performance? *Journal of Neuroscience*. 2015 Aug 19;35(33):11595–605.
80. Winkler I, Haufe S, Tangermann M. Automatic Classification of Artifactual ICA-Components for Artifact Removal in EEG Signals. *Behavioral and Brain Functions*. 2011 Aug 2;7.
81. Kotchoubey B, Strehl U, Holzapfel S, Blankenhorn V, Fro Èscher W, Birbaumer N. Negative potential shifts and the prediction of the outcome of neurofeedback therapy in epilepsy.
82. Ambron R. Toward the unknown: consciousness and pain .  
<https://academic.oup.com/nc/article/2023/1/niad002/7048466>
83. Bao S, Qiao M, Lu Y, Jiang Y. Neuroimaging Mechanism of Cognitive Behavioral Therapy in Pain Management. Vol. 2022, *Pain Research and Management*. Hindawi Limited; 2022.
84. Palomäki J, Kivikangas M, Alafuzoff A, Hakala T, Krause CM. Brain oscillatory 4-35Hz EEG responses during an n-back task with complex visual stimuli. *Neurosci Lett*. 2012 May 10;516(1):141–5.
85. Neblett R, Cohen H, Choi Y, Hartzell MM, Williams M, Mayer TG, et al. The central sensitization inventory (CSI): Establishing clinically significant values for identifying



- central sensitivity syndromes in an outpatient chronic pain sample. *Journal of Pain*. 2013 May;14(5):438–45.
86. Larkin TE, Kaplan CM, Schrepf A, Ichresco E, Mawla I, Harte SE, et al. Altered network architecture of functional brain communities in chronic nociplastic pain. *Neuroimage*. 2021 Feb 1;226.
  87. Collura TF, Guan J, Tarrant J, Bailey J, Starr F. EEG biofeedback case studies using live Z-score training and a normative database. *J Neurother*. 2010 Jan;14(1):22–46.
  88. Brogger J, Eichele T, Aanestad E, Olberg H, Hjelland I, Aurlien H. Visual EEG reviewing times with SCORE EEG. *Clin Neurophysiol Pract*. 2018 Jan 1;3:59–64.
  89. NEUROFEEDBACKTREATMENTFORPAIN.
  90. Luctkar-Flude M, Groll D, Tyerman J. Using neurofeedback to manage long-term symptoms in cancer survivors: Results of a survey of neurofeedback providers. *Eur J Integr Med*. 2017 Jun 1;12:172–6.
  91. Xiong S, Cheng C, Wu X, Guo X, Yao L, Zhang J. Working memory training using EEG neurofeedback in normal young adults. In: *Bio-Medical Materials and Engineering*. IOS Press; 2014. p. 3637–44.
  92. Keynan JN, Cohen A, Jackont G, Green N, Goldway N, Davidov A, et al. Electrical Fingerprint of the Amygdala Guides Neurofeedback Training for Stress Resilience.
  93. Moisset X, Lanteri-Minet M, Fontaine D. Neurostimulation methods in the treatment of chronic pain. *J Neural Transm*. 2020 Apr 21;127(4):673–86.

## 謝辞

本論文の作成にあたり、多くの方々にご指導ご鞭撻を賜りました。

指導教官の山口大学創成科学研究科 小柴満美子准教授には終始適切にご指導を賜りました。ここに深謝の意を表します。

同学科江鐘偉教授 陳献教授 森浩二教授 古賀毅准教授には、本論文の作成にあたり、副査として適切にご助言を賜りました。ここに感謝の意を表します。

本研究に使用する機材やソフトウェアの開発において協力いただきましたインタークロス株式会社研究開発部の小出英之氏、石井里枝氏に感謝の意を表します。

九州大学医学部細井昌子講師には心療内科医の立場から質問紙の解析につきアドバイスをいただきました。ここに感謝の意を表します。

中央大学戦略経営研究科の真野俊樹教授には、医療経済の立場から多くのアドバイスをいただきました。ここに感謝の意を表します。

九州工業大学の夏目季代久教授にはヘッドバンドの設計につき多くのアドバイスをいただきました。ここに感謝の意を表します。

人間総合科学大学の小岩信義教授にはネットワーク解析につき多くの知見をいただきました。ここに感謝の意を表します。

東京家政大学リハビリテーション学科の清水順市教授には、研究協力者実験のプロトコルなど多くのアドバイスをいただきました。ここに感謝の意を表します。

東京医科歯科大学医歯学総合研究科の樺沢勇司先生には、倫理委員会につき多くのアドバイスをいただきました。ここに感謝の意を表します。

本研究資金につき援助いただきました東京都中小企業振興公社に感謝の意を表します。