

表 題 急性期脳卒中患者の脳機能個人差に根差した機能的近赤外分光
法ニューロフィードバックによるワーキングメモリ訓練法の確
立

論文の区分 博士課程

著 者 名 手塚 正幸

担当指導教員氏名 川合 謙介 教授

所 属 自治医科大学大学院医学研究科
専攻 地域医療学系
専攻分野 精神・神経・筋骨格疾患学
専攻科 脳神経外科学

2021年1月8日申請の学位論文

(背表紙)

急性期脳卒中患者の脳機能個人差に根差した機能的近赤外分光法ニューロフィードバックによるワーキングメモリ訓練法の確立

手塚 正幸



注：冊子にした時に下5センチ必ず空けてください。

2020 年度自治医科大学大学院

博士論文

急性期脳卒中患者の脳機能個人差に根差した
機能的近赤外分光法ニューロフィードバックによる
ワーキングメモリ訓練法の確立

脳神経外科学 手塚正幸

指導教員 川合謙介

目次

1. 序論	4
2. 方法	9
2.1 参加者	9
2.2 WM 機能評価課題（ターゲット探索課題）	12
2.2.1 実験条件と手順	12
2.2.2 解析	13
2.2.3 統計解析	13
2.3 fNIRS を基にした NF 訓練課題	13
2.3.1 実験セットアップ	13
2.3.2 NF 訓練手順	14
2.3.3 解析	15
2.3.4 統計解析	16
3. 結果	17
3.1 WM における探索コストとモダリティ優位性（WM 訓練前と WM 訓練後）	17
3.2 前頭前野の活動	18
3.3 NF 訓練効果に影響を与える要因	21
4. 考察	23
4.1 脳卒中患者の認知機能個人差	23
4.2 fNIRS-based neurofeedback による脳卒中患者の前頭前野神経活動修飾	23
4.3 左右の前頭前野（DLPFC/FPC）活動と WM 機能	24
4.4 急性期脳卒中患者の NF の成功	24
4.5 本研究における制約	24
5. 結言	25
謝辞	26
参考文献	27
業績	32

要約

目的：脳卒中後の運動機能障害者に対する神経リハビリテーションにおいて、ニューロフィードバック（Neurofeedback: NF）訓練の有効性が示されているが、その訓練効果には個人差が大きい。本研究では、機能的近赤外分光法（functional near-infrared spectroscopy: fNIRS）を用いた NF を脳卒中急性期患者に適用し、ワーキングメモリ（working memory: WM）機能改善のための訓練効果に影響を与える因子の解明を試みた。方法：自治医科大学付属病院脳神経外科・神経内科に入院した片側運動障害を持つ急性期脳卒中患者を対象としたランダム化比較実験を実施した。NF 訓練において対象者は自身の両側背外側前頭前野活動がフィードバックされる Real 群と、事前に計測した他人の脳活動がフィードバックされる Sham 群に割り当てられた（無作為化二重盲検試験）。さらに NF 訓練実施前後において WM 能力を評価し、NF 訓練によって獲得される脳活動状態と認知機能改善効果の関連性を評価した。結果：最終的に 30 名が本 NF 訓練プロトコルを完遂した。NF 訓練によって右背外側前頭前野活動が高まった患者は、NF 訓練後に空間的 WM 機能が向上した（Real 群 vs Sham 群： $p=0.031$ ）。また、NF 訓練効果の影響因子として、個々の患者における WM 機能差よりも運動機能障害レベルの関与が認められた（FMA high-score group vs. FMA low-score group： $p=0.005$ ）。考察：WM 機能は脳卒中患者間で個人差が大きいことが確認された。個々の WM 機能個人差と NF 訓練効果差との関連に対する予測に反し、FMA で評価した脳卒中後の運動機能個人差が NF 訓練効果差の要因の一つとなることが示された。NF 訓練効果を予測するためには、個々の障害を受けていない脳機能レベルよりも疾病による脳機能障害レベルの因子がより重要である可能性が示唆された。したがって、脳卒中急性期のリハビリテーションのための NF 訓練プロトコルを患者ごとに適切に設定するためには、患者病状を十分に考慮することが重要であるといえる。結論：急性期脳卒中患者を対象とした fNIRS による NF 訓練系を構築した。NF 訓練の有効性は、個々の WM 機能レベルよりも、残存する運動機能レベルの方がより強く影響を受けることが明らかになった。これらの知見は、臨床医が急性期脳卒中患者のためにテイラーメイドなリハビリテーションプログラムを設計する際に役立つと期待される。

1. 序論

脳卒中は世界的にも主要な死因となるのみでなく、脳機能障害をもたらす最大の要因の一つであることから、より効果的な医療技術・リハビリテーション手法の求められている疾患である。現状では、脳卒中は世界中で2秒に1人発症しており、これは4秒に1人の発症とされる認知症の発症をも上回る¹⁾。さらに、わが国の脳卒中（脳梗塞、脳出血、くも膜下出血）による死亡者は年間約11万人であり、死亡原因の第4位を占めている²⁾。また、2020年頃には脳卒中の患者数は287万5千人に達すると予想されている¹⁾。2050年には高齢者人口が総人口の38.8%と超高齢社会を迎え、脳卒中患者が激増することが予測されている。脳卒中は一旦発症すると永続的な後遺症を残す可能性も高いことから、発症予防や治療に加え、リハビリテーションも重要な役割を果たしている。脳卒中治療ガイドライン2015 追補2019においても、できるだけ早期からの積極的なリハビリテーションが推奨されており（エビデンスレベルA）、より効果的なリハビリテーション手法の提案が重要となる。

リハビリテーションの言語由来は re（再び）+ habilitation（社会復帰）であり、再び社会復帰することが目的となる。1900年台前半の第1次世界大戦時に提唱されたものであるとされているが³⁾、当時は残存する機能（非障害部）の機能を生かすことが課題の焦点となっていたため、障害部の機能改善の意味は含まれていなかった。しかしながら、現代では訓練を行うことにより障害部が有していた脳機能がある程度回復することを示す知見が報告されてから、リハビリテーションという言葉はしだいに機能改善の意味を持つこととなった⁴⁾。このようなリハビリテーションの意味合いの変化は、1996年 Nudo らによる研究報告の意義が大きい。この研究では、サル的一次運動野の手の領域において人工的な梗塞を生じさせた。その後手の動作を繰り返す訓練を重ねることで、梗塞部位が担っていた機能を一次運動野周辺領域が代替することによって障害肢の運動機能が改善したことを報告している⁵⁾。このように、脳損傷後における神経系の再構築（神経可塑性）が示されたことにより、リハビリテーションの目的は機能改善へと大きく変化した。

現在、脳卒中患者の運動機能障害に対するリハビリテーションにおいて最も適用されている訓練内容は、麻痺側の繰り返し運動である。運動の繰り返しの脳卒中発症後早期から開始することは、運動量の増加や歩行距離の延長、しいては ADL (Activity of Daily Living) の改善に有効とされる (use-dependent plasticity=UDP)。Sonoda らは7日間の集中リハビリを実施し、従来型の通常量運動のリハビリ群と繰り返しの運動訓練を多くした集中リハビリ群とで比較し、集中リハビリ群では入院期間の短縮したことを報告している⁶⁾。また別の研究では、ランダム化試験において、通常よりも2倍量の歩行訓練を受けた患者群は、通常量の歩行訓練を受けたコントロール群と比較すると、自立した歩行をより早期に獲得できたことを報告している⁷⁾。さらに、脳卒中患者における繰り返しの運動訓練により、下肢機能改善・歩行距離短縮が達成され、ADL 改善にも有効であることが示された。ただし、この研究においては上肢機能改善が認められていない⁸⁾。このように脳卒中後の上肢麻痺に対してこれまで様々な研究がなされているものの、決定的・画一的な手法が存在しておらず、より効果的な方法論の確立について現在でも試行錯誤が続いている⁹⁾。

以上のように、これまでのリハビリテーションプログラムでは、単純な繰り返し運動を対象として関節可動域訓練、基本動作訓練、起立歩行訓練などが行われてきた。一方近年では、脳の器質的損傷により失われた脳機能の改善に関して、神経可塑性を促進させることを目的とし、神経科学（ニューロサイエンス）の分野で得られた知見をリハビリテーションに応用する「ニューロリハビリテーション: neurorehabilitation」と呼ばれるアプローチが注目されている。これまでに臨床応用されている代表的なニューロリハビリテーションとして、HANDS療法（hybrid assistive neuromuscular dynamic stimulation therapy）やCI療法（constrain-induced movement therapy）などがある。HANDS療法とは、障害肢の筋収縮を筋電図から検知し、そのタイミングで動作を介助する電気刺激と装具を用いて運動機能改善を目指す手法である。Fujiwaraらは脳卒中患者の上肢麻痺患者にHANDS療法を3週間導入し、上肢機能および痙性機能の改善を得た¹⁰⁾。一方CI療法とは、非麻痺側を拘束することで非麻痺側による代償動作を抑制し、段階的な難易度で調整された麻痺側肢の訓練課題を集中的に行うことで、麻痺側の随意性を改善させる手法である¹¹⁾。CI療法の脳卒中患者への応用は、1981年のOstendorfとWolfらの症例報告¹²⁾が最初の臨床応用で、以後は様々な臨床応用が試みられた。1993年にTaubらは、片側運動障害をもつ脳卒中患者に対して14日間の治療期間のうち10日間1日6時間の療法士指導によるCI療法訓練を行い、1年以上継続する麻痺側肢の機能改善を示した¹³⁾。以後この方法が標準的なCI療法として定着している¹⁴⁾。

さらに近年では、ニューロリハビリテーションの中でも特に注目が集められている手法の一つとしてニューロモジュレーションと呼ばれるアプローチがある。ニューロモジュレーションとは、外部からの刺激などにより脳活動を望ましい状態へと人工的に誘導・変調させる手法である。代表的なものとして、反復経頭蓋磁気刺激（repetitive transcranial magnetic stimulation: rTMS）・経頭蓋直流電気刺激（transcranial direct current stimulation: tDCS）などを用いて脳に直接刺激を加える手法や、脳波（EEG:electroencephalogram）・機能的近赤外分光法（functional near-infrared spectroscopy: fNIRS）で計測した脳活動を本人にリアルタイムでフィードバックを行うことで随意的に脳活動を制御することを可能とするニューロフィードバック（neurofeedback: NF）がある。以下にそれぞれのニューロモジュレーション手法を用いた臨床研究の一例を紹介する。rTMSとは、頭皮上から磁氣的刺激を繰り返し行うことで、大脳皮質の賦活レベルに変化を与える手法である。rTMSの臨床応用として、Muraseらは、慢性期脳卒中患者の健側一次運動野に対して1Hz、25分間のrTMSを行うことで麻痺側指の機能改善効果を報告している¹⁵⁾。一方tDCSとは、頭皮上から微弱な直流電流を通電させることで、大脳皮質の活動を変調させる手法である。陽極刺激は大脳皮質の興奮性を高め、陰極刺激は大脳皮質の興奮性を低下させる効果があると言われている。Gandigaらは、脳卒中患者の運動野に対してtDCSを行い、重大合併症がなく安全に行えることを報告しており、今後tDCSは脳卒中患者への臨床応用が増えていくと予想される¹⁶⁾。rTMS、tDCSどちらも低侵襲ではあるが外部から直接的に刺激が加わることによる副作用として頭痛やてんかん発作などの懸念があることや、実施時における不快感や痛みの発生が報告されている¹⁶⁾。これらニューロモジュレーションの中で、NFは基本的に非侵襲な手法であることから患者への適用も現実的であり、本人の脳活動を計測しながら治療介入ができるため注目されている。

NFとして最も古くから研究されているのが脳波（EEG）であり、EEGを用いたNFの起源はKamiya

らの α 波を増減させる研究¹⁷⁾に遡る。そこからの比較的長い歴史を持ち、これまで多く報告例がある^{18) 19)}。EEGを用いて大脳半球の α 波や θ 波といった特定の周波数成分をコントロールする目的で、てんかんや注意欠陥・多動性障害やうつ病といった疾患に対して臨床応用されている。また現代においては、計測機器の発展やコンピュータの処理速度の向上を背景として、EEG以外にもfMRI (functional magnetic resonance imaging, 機能的核磁気共鳴画像) やfNIRSなど様々な脳イメージング装置によるNFが提案されている²⁰⁾⁻²⁵⁾。代表的なfMRIのNF適用の報告として、健常者の扁桃体を関心領域とした情動制御²⁶⁾や、運動野を関心領域とした賦活²⁷⁾を試みた例のみならず、手足の動作イメージによる体性感覚野の興奮性を示す sensorimotor rhythm と体性感覚野の脳血流変化 (Blood oxygenation level dependent signal: BOLD signal) が相関するという報告もある^{28) 29)}。一方近年ではfNIRSによるNFも注目されてきているが、その研究報告は他のニューロイメージング装置 (EEG, fMRI) と比較すると少ない。2013年に脳卒中患者を対象としたfNIRSを使用したNF訓練の報告がある³⁰⁾。この研究では脳卒中発症後3か月以上経過した片麻痺を有する患者20名を対象に、麻痺側上肢の運動想像中の病変側運動前野活動をターゲットとしたNF訓練を週3回、2週間行われた。患者群を2群に分け、一方は患者自身の脳活動信号をfeedbackするReal群とし、もう一方は対象者と無関係なランダム信号をfeedbackするSham群とした。1回のNF訓練時間は約30分程度であり、両群とも訓練前、訓練直後、訓練後2週間での麻痺側上肢機能を評価したところ、FMA (Fugl-Meyer scale assessment) での手指気脳評価 (14点満点) がReal群では4.5点から訓練後2週間で7.5点に改善したが、Sham群では4.9点から5.7点の改善となり、訓練前後で比較し有意な差がみられた。運動想像中の脳活動に関しても、Real群では病変側の運動前野活動の増加が認められ、さらに運動想像中の脳活動上昇量と手指機能の改善度の間には有意相関関係が認められており、NF訓練による運動前野賦活が手指機能改善に関与している可能性が示唆されている。また、このNF訓練において副作用は認められず、NIRSを用いたNF訓練は脳卒中後片麻痺患者に対しても安全に施行できることが明らかになった。

このようにNFが脳機能改善に有効な手法であることから、リハビリテーション効果促進に関わる脳機能に関してNF訓練を行うことでより効果的で新しいプロトコルの提案に繋がることが期待される。しかしながらここでNFに関する大きな問題点の一つとして、その訓練効果に関して個人差が大きいことが指摘されている³¹⁾。NF訓練は、タスク特有の要因や対象者個人の脳機能特性の影響を受けるがゆえに、その訓練効果にばらつきが出ることが知られているが、そのような訓練効果差が生み出される直接的な要因はまだ不明な点が多い。脳機能個人差については近年、運動中に処理することが得意な感覚情報のモダリティに関する報告がされてきている。例えば、“注意の向け方”に関する過去20年の研究結果では、身体動作へ注意を向けるInternal focusよりも、外部環境へ注意を向けるExternal focusを採用することで運動学習効果が促進されるとされてきた³²⁾⁻³⁴⁾。しかし近年では、健常者・脳卒中患者のどちらにおいても運動パフォーマンス向上を促進する最適な注意の向け方には個人差があり、必ずしもEFに注意を向けることが有効とは限らないことが報告されている^{35) 36)}。Sakuradaらは28名の急性期脳卒中患者とコントロールとして28名の健常高齢者を対象にEF条件の運動課題とIF条件の運動課題を施行したところ、脳卒中患者群8名、健常高齢者群11名が身体内部情報の処理が得意な傾向を示し、加えてIF条件においてより良い運動パフォーマンスを示した。この結果は、運動遂行中において体性感覚などの処理が得意な個人もいる一方、視覚など身体外部情報の処理が得意な個人もいることを示している。特

に、体性感覚情報に対する処理能力に大きな個人差があることが指摘されている。つまり、脳卒中患者のリハビリ訓練時における教示を患者間で一律に与えたとすれば、個人によってはその教示が最適なものとはならず、認知機能が最大限働く状態でのリハビリが実施できなくなる可能性も危惧される。以上より、患者個々人の脳機能・とりわけ認知機能特性がリハビリ訓練効果に及ぼす影響を明らかにすることは重要な役割を持つといえるだろう。

運動パフォーマンスに影響を与える認知機能としてワーキングメモリ (WM: Working Memory) が挙げられる。WM とは、何かの行動する際に脳に入力された情報を一時的に保持する認知機能のことである³⁷⁾。WM が運動制御や運動パフォーマンスに影響を与える例として、Chan らは若年者と高齢者を対象として視空間 WM タスクを 10 日間毎日 1 時間行った。参加者は目の前の画面にランダムに提示される数字や色の配置や赤い点を一旦記憶し、その後に思い出すというタスクで、思い出すタスクの際に正当か非正当のボタンを押さなければなりません。結果、若年者・高齢者は共に視空間 WM タスクを実施しなかった群に比べて、視空間 WM タスクを実施した群は正当率の精度が高まったことから、視空間 WM 訓練が年齢に依存せず運動機能リハビリテーションに寄与する可能性が示唆された³⁸⁾。また、Buszard らは 8 歳~10 歳の子供に関する視空間性 WM 能力や言語性 WM 能力を事前に評価したうえで、個人の持つ WM 成績が高い群と低い群に分け、3 日間で 240 回のランダムに鳴る開始音に合わせたボール射的タスクを行った。1 週間後に同じタスクを行い、射的スコアを評価したところ、WM 高成績群では訓練後はボール射的スコアが上昇する一方で、WM 低成績群では訓練後のボール射的スコアが悪化する傾向が観察された³⁹⁾。これらは WM 機能が運動学習効果に影響を与えることや、WM 機能による個体差も学習効果に影響することを示している。さらに、WM には容量依存的な個人差もあることも指摘されている⁴⁰⁾。

WMには、このような情報を保持するための容量に代表されるような量的個人差に加え、情報を保持しやすい感覚情報の種類 (モダリティ) に起因した質的な個人差も存在する。Matsumoto らは、24 名の健常若年者を対象としてランダムに配置された複数のターゲット位置を探索・記憶する課題を用いて WM 機能を評価し、記憶するための手がかり情報が振動刺激で提示される条件で高いパフォーマンスを示す個人と視覚刺激で提示される条件で高いパフォーマンスを示す個人に分かれることを見出している。さらに、fNIRS を使用し前頭前野活動を計測した結果、左右の背外側前頭前野活動 (Dorsolateral prefrontal cortex: DLPFC) が WM における感覚モダリティ優位性個人差の神経基盤の一部であることを報告している。したがって、NF 訓練によって WM 機能を向上させ、それに伴って運動パフォーマンス向上を促進させる場面においては、左右 DLPFC を関心領域としてその活動を高めることが有効な手段となる可能性が高い。

そこで本研究では、ニューロフィードバック訓練効果は WM 機能に関する質的個人差に依存するという仮説の下、感覚モダリティ依存的な WM 機能の神経基盤である左右の DLPFC 活動をニューロフィードバックによって人工的に誘導することで、脳卒中患者の脳機能向上を試みる。このため、fNIRS によって計測した左右の DLPFC 活動を急性期脳卒中片麻痺患者にリアルタイムでフィードバックする NF 訓練系を構築し、その訓練効果と WM 機能差の関係を検証する。そこで、まず個々の WM に関する情報処

理能力（身体感覚情報の保持能力）を評価するため sequential motor learning task を行った。次に fNIRS を用いて左右の前頭前野活動を計測し、左右の DLPFC 活動を脳卒中患者にフィードバックする NF 系を用いてのニューロモジュレーション訓練を実施した。仮説検証のため、NF 訓練前後の左右の DLPFC 活動変化と WM 機能レベルおよび麻痺側上肢の運動機能レベルとの関連性を評価した。以上により、急性期脳卒中患者を対象とした NF 訓練において、WM 機能個人差を考慮するテイラーメイドなリハビリテーションプロトコルの提案に繋げていく。

2. 方法

2.1 参加者

2018年2月から2019年2月の期間、自治医科大学内科脳神経外科および神経内科に入院した脳卒中発症急性期（くも膜下出血を除く発症2週間以内の脳出血・脳梗塞）の患者は、278名が本実験参加を検討された。ただし、脳卒中とは無関係の四肢運動障害、失語症、構音障害、視野欠損、空間無視を有する者は除外した。本実験課題では、患側肢でペンを持ちながら手を動かす必要があるため、ペンを持っていないほどの強い麻痺、すなわち、徒手筋力テスト（Manual muscle test (MMT)) グレード3以下の者も除外した。さらに、患側肢の感覚脱失や Mini-Mental State Examination (MMSE)⁴¹⁾スコアが24以下の高次脳機能障害を有する者も除外した。本実験は自治医科大学倫理委員会で承認され、ヘルシンキ宣言を遵守して行われた。参加者全員が実験前に書面による同意とインフォームド・コンセントを得た。同意が得られなかった患者は7名であり、計36名が実験に参加した。

fNIRSを用いたNF訓練については、参加者をReal群（参加者本人の脳活動をフィードバックする群）とSham群（コントロール群として他人の脳活動をフィードバックする群）とに無作為に分けた。各参加者の群分け結果については実験者と参加者の双方に提示されずに実施した（無作為2重盲検試験）。座位での実験のため、強い腰痛症により実験が実施できなかった者や実験課題を十分に理解できないため課題が完遂できない者や、実験の割り振り後に脳卒中の診断が否定された者など脱落者が6名いた。最終的に30名の片側麻痺を有する急性脳卒中患者が解析まで至った(図1)。各参加者の詳細情報は表1および図2に示す。解析対象者については、Fugl-Meyer Assessment of Motor Recovery (FMA)を用いて脳卒中後の上肢運動機能を評価した⁴²⁾。

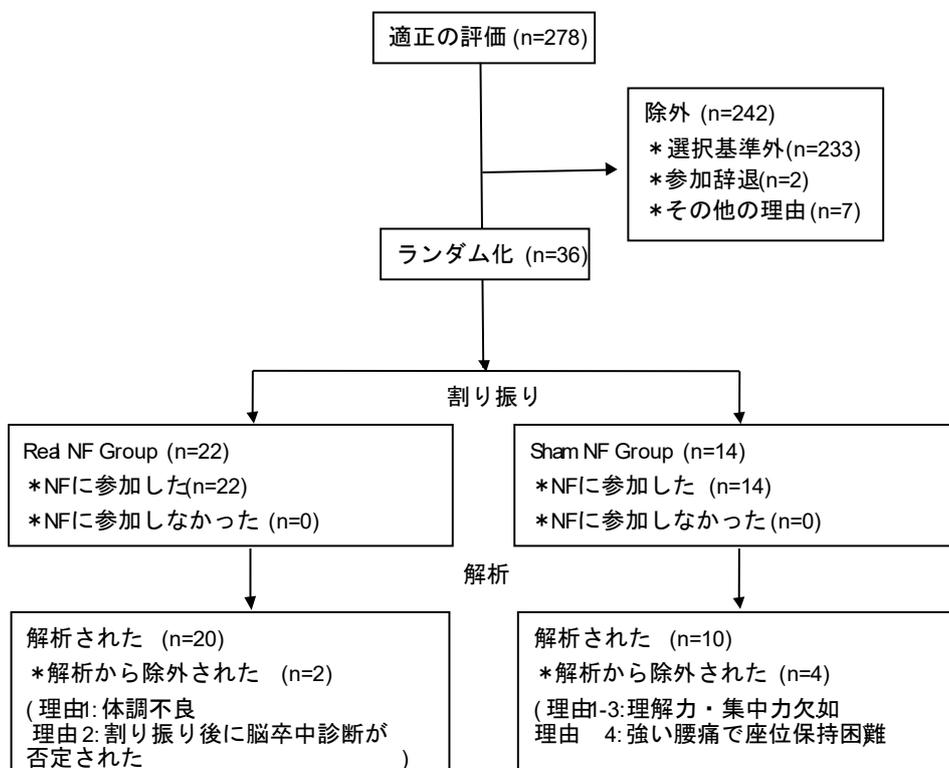


図1 コンソートフローダイアグラム

表 1 参加者情報

Variable (Values are mean \pm SD)		Variable	
N	30	Stroke type	
Age (years)	62.6 \pm 12.8	Ischemic	22
Gender	14F/16M	Hemorrhagic	8
Handedness	30R/0L	Stroke lesion	
Affected side	14R/16L	Subcortical cerebrum	7
Time since stroke (days)	5.7 \pm 3.3	Corona radiata	11
		Putamen	2
		Thalamus	5
		Internal capsule	2

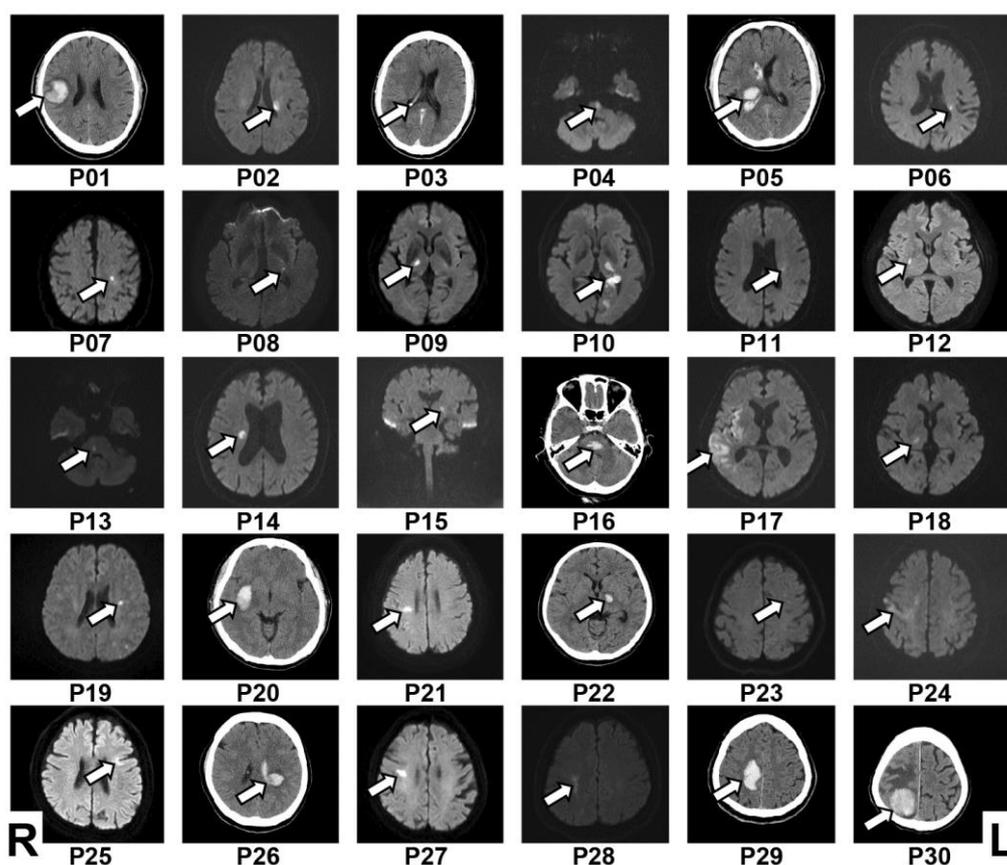


図 2 参加者の病変部位. 参加者番号 (P1-30) は実験に参加した順に記載. 病変位置は, 虚血性脳卒中では MRI (Magnetic Resonance Imaging) の拡散強調画 (DWI: Diffusion-weighted Image) で示した (P02, P04, P06-P15, P17-P19, P21, P23-P25, P27, P28). 出血性脳卒中では CT (Computed Tomography) で示した (P01, P05, P16, P20, P22, P26, P29, P30). ただし, P03 は虚血性脳卒中であったが MRI 禁忌であったため CT で示した. 図の左側が右脳, 右側が左脳である.

解析対象者 30 名は、fNIRS で計測した前頭葉脳活動データを使って、リアルタイムに参加者本人に計測データをフィードバックする NF 訓練を実施した。全参加者は、NF 訓練前後に実施された、WM 機能評価のためのターゲット探索課題を含む以下の試験プロトコルを同日に完了した (図 3(a))。

(a)

WM 訓練前	Neurofeedback 訓練	WM 訓練後
ターゲット 探索課題 5 施行	Real group (n=20) Holding spatial information with neurofeedback of bilateral DLPFC/FPC activation ----- Sham group (n=10) Holding spatial information with irrelevant feedback based on pre-recorded bilateral DLPFC/FPC activation of another person	ターゲット 探索課題 5 施行 * 新規ターゲット

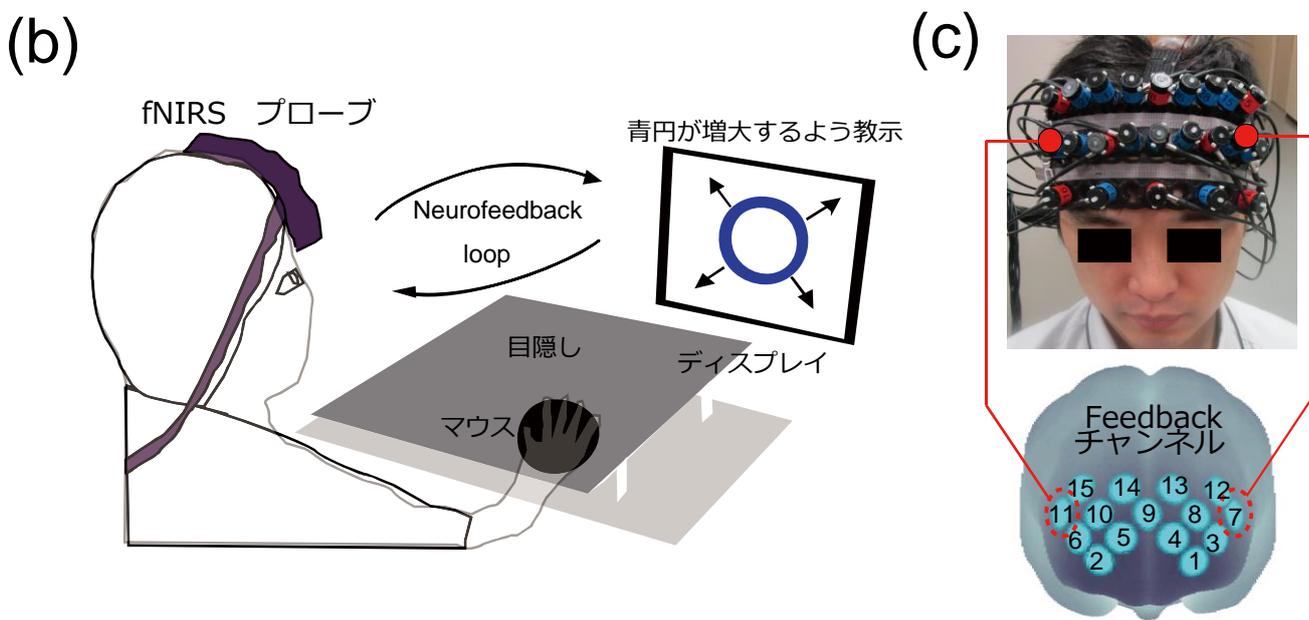


図 3 実験プロトコル。(a) 参加者は最初に NF 訓練前に WM 機能評価として探索課題を行った (WM 訓練前). NF 訓練課題後に再度 WM 機能評価として探索課題を行った (WM 訓練後). (b) Neurofeedback 訓練系のセットアップ図. 参加者はディスプレイの前に座り, 机の上に置かれたマウスの上に障害肢を置いた. ただし, 参加者の手元は隠されており, 直接手元は見る事ができない. 運動時の脳活動を計測するため参加者は NF 訓練中に必ずマウスをクリックすることを求めた (motor task). NF 訓練として, モニターの青い円が大きくなるよう参加者に教示した (NF task). また, 空間情報を保持する WM に負荷をかけるため, ランダムなタイミングでディスプレイに提示される赤い点 (4 か所) の表示順序を記憶することを要求した (cognitive task). (c) Montreal Neurological Institute (MNI) 座標から皮質領域を示した fNIRS マップ. DLPFC と FPC を含む CH7 と CH11 をニューロフィードバックチャンネルとして使用した.

2.2 WM機能評価課題（ターゲット探索課題）

2.2.1 実験条件と手順

個々の空間処理能力に寄与する WM を定量化するために探索課題を行った。参加者は椅子に座り、ペンタブレット（Intuos4 PTK-1240/K0, Wacom 製, 日本）上でペンを患側手で持つように指示した。ペンタブレット上の視覚刺激提示用のディスプレイを水平平面上に 16.5cm の高さに設置した。参加者には直接自身の手を見ることができないように手元が隠れるようにディスプレイを置いた（図 4）。ディスプレイに映されるペンの先端の位置は、MATLAB（MathWorks, Natick, Massachusetts）上での Cogent Toolbox⁴³⁾を使用して、60 Hz で計測した。さらに、触覚刺激を提示する振動モータを患側手の人差し指に取り付けた。ターゲットは目視できず、ターゲット配置近傍にペンを移動させると振動モータが振動し、0.7 秒間静止すると beep 音が鳴り、これをもってターゲット発見とみなされた。ターゲットはランダムに配置され、順次 1 つずつ現れた。ペンタブレット上の探索範囲は 21.3cm×26.4cm であった。参加者は、4 つのターゲットをできるだけ早く見つけるよう教示され、空間情報、特にターゲット位置と出現順序を反復試行で保持することを求められた。参加者が 4 つのターゲットをすべて見つけたときにトライアルは終了とした。NF 訓練前に、参加者は 5 回の探索課題を行った（WM 訓練前）。ターゲット配置は 1-5 試行目まで一貫して同じであった。NF 訓練後（WM 訓練後）、参加者は、WM 訓練前とは異なるターゲット配置で再度 5 回の探索課題を行った。

これまでに、視覚情報よりも体内情報（触覚や体性感覚情報）を処理する認知能力には個人差が大きいことを示されている^{36) 44) 45)}。これらの知見をもとに、ターゲットの位置と出現順序を保持する WM 機能定量化ために、振動触覚手がかりを用いた触覚条件を導入した。

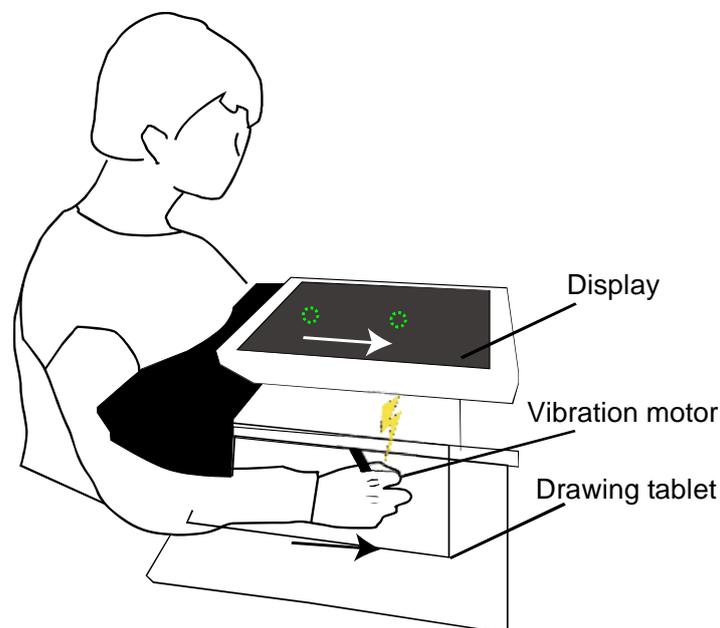


図 4 探索課題セットアップ。参加者の手先（患側肢）の位置はペン先の位置として計測され、ディスプレイ上には手先の動きと同期したカーソル（緑円）があるが表示されず、参加者はターゲットを直接目視することはできない。代わりに、検査時の人差し指には振動モータを取り付け、ターゲット位置に手先が到達すると振動することで参加者はターゲットを確認できる。

2.2.2 解析

個々の WM 能力を評価するために、各 5 試行の探索課題における探索時間と探索距離から探索コストを算出した。探索時間はすべての目標を見つけるのに要した時間である。探索距離は患部手の移動距離を 4 つの目標を直線で結んだ最短距離で割ったものである。探索コストは、探索時間と正規化した探索距離を平面にプロットした上で、座標点 (0,1) に近いほど探索コストが低く手先の動きが効率的であることを意味する。

$$\text{探索コスト} = \sqrt{\text{探索時間}^2 + (\text{探索距離} - 1)^2} \quad (\text{式 1})$$

探索コストは、目視できないターゲットの空間情報を保持し、移動経路の最適化に寄与する個々の WM 能力を示している。つまり、移動経路が最適化された参加者は、最短距離で次のターゲットに手を移動させることができ、探索時間を短縮することができる。この探索コストが低いほど、目標の位置や出現順序を効率的に保持する WM 能力が高いことを示している。

探索課題前後の WM 能力の変化を定量的に評価するために、WM 課題前と WM 課題後の 2 回目から 5 回目までの平均探索コストを計算し、WM 課題前の平均探索コストを WM 課題後の平均探索コストから差し引いた（「平均探索コストの変化」）。WM 能力評価の際、WM 課題前と WM 課題後の最初の試行を除外したのは、最初の試行では参加者が初期のターゲット位置を知らないため、WM 情報に頼らずにランダムにターゲットを探索する必要があるためである。WM 課題前（5 回目の試行）における個人の探索コストを最終的な WM 能力とした。それに基づいて、NF の Real 群の参加者を WM 高機能群（Real-HP）と低機能群（Real-LP）のサブグループに分類した。

2.2.3 統計解析

各 NF 訓練群（Real-HP 群、Real-LP 群、Sham 群）の平均探索コストの変化の程度を Wilcoxon 符号付き順位検定で解析し、NF 訓練後に WM 能力が変化したかどうかを確認した。次に、NF 訓練群（Real-HP、Real-LP、Sham 群）を被験者間因子として、3 群の平均探索コストの変化を Kruskal-Wallis 検定で解析した。さらに、3 群（Real HP 群[n=10]、Real LP 群[n=10] vs. Sham 群[n=10]）について、Dunn の多重比較検定を用いて平均探索コストの変化を比較した。なお、統計の有意基準は $p < 0.05$ とした。

2.3 fNIRS を基にした NF 訓練課題

2.3.1 実験セットアップ

各参加者は、視覚刺激の提示のためにディスプレイモニタの前に座り、机上のマウス上に障害肢を置いた。ただし、参加者の手先は隠されており、直接手元を見ることはできない（図 3 (b)）。ディスプレイ上に提示される視覚刺激は、MATLAB でプログラムした。前頭前野活動の測定には、マルチチャンネル fNIRS システム (ETG-7100, 日立メディコ) で 10Hz で計測した。fNIRS は近赤外光を用いて神経活動に伴う脳血流の酸素化ヘモグロビン (oxy-Hb) や脱酸素化ヘモグロビン (deoxy-Hb) を非侵襲的に計測できる。fNIRS プローブホルダには、695nm と 830nm の 8 個の送光プローブ (Emitter) と 7 個の検出プローブ (Detector) を交互に配置した (プローブ間隔距離 3cm) 3 X 5 のマルチチャンネルプローブホルダを使用した。fNIRS プローブホルダは Emitter と Detector の中間を計測点 (合計 15 Channel: CH) と

してデータを取得した。fNIRS プローブは前頭前野をカバーするように配置し、国際 10-20 法を基に定義されている Fpz 上に位置するように装着した（計測 CH の空間的な配置は図 3 (C) を参照）。参加者の負担を軽減する手段として、fNIRS 記録チャンネルの 3D 位置の測定は省いた。各記録チャンネルの座標点は、同じ fNIRS セットアップ手順を適用した研究におけるものを利用した（文献⁴⁵⁾の表 1 を参照）。また、マルチディスタンス法により、皮膚血流に起因する信号変化は除去した。

2.3.2 NF 訓練の手順

NF 訓練課題は pre scan 後、20 秒の task block と 15 秒の rest block を交互に 5 つの block 施行することを 1 session として、合計 6 session 行った。各 session の最初には追加の rest block を組み入れた（すなわち、1 session は合計 11 block）。参加者は task block 間に手先が見えない状態でマウスを一定頻度（1 Hz 程度）でクリックするように教示した（motor task）。さらに、空間位置情報を保持する WM 機能に負荷をかける目的として、ディスプレイモニタに視覚刺激（赤い点）をランダムなタイミングで 4 か所（左上/右上/左下/右下の各位置に 1 回ずつ）連続で現れ、参加者にはその順序と場所を連続した空間情報として保持するように教示した（cognitive task）。Session ごとに視覚刺激（赤い点）の出現順序と場所は異なるよう設定し、session 終了ごとに記憶した刺激表示順序と場所を回答させた（response）。WM 機能に基づく NF 訓練効果の個人差が前頭前野活動で容易に観察できるように dual task を採用した。また、ノイズの混入を最小限にするため、motor task にマウスクリックという単純な動きを適応した（図 5）。

NF 訓練については、フィードバック情報が青い円で表示した。青い円の大きさは、Real 群では参加者本人の CH7 と CH11 の oxy-Hb 値をリアルタイムで算出し、CH7 と CH11 の間で正規化した oxy-Hb 値を平均値を円の直径とした（CH7 と CH11 は DLPFC/FPC の脳活動を反映）。対照的に、Sham 群では、参加者自身の脳活動とは無関係な青い円が表示された。青い円の大きさは、事前に記録した他人の脳活動に基づき変化させた。なお、高齢者や脳卒中患者の WM 能力向上には前頭前野の脳活動を高めることが有効であることが先行研究で報告されていることから、今回の NF 訓練では、空間情報処理時の両側 DLPFC/FPC の活動を高めることを目的とした⁴⁶⁾⁻⁴⁸⁾。この NF 訓練では、oxy-Hb 値の平均値が上昇すると円が大きくなるように設定した。参加者にはディスプレイを見て、表示される青い円ができるだけ大きくなるようにと教示した（NF task）。

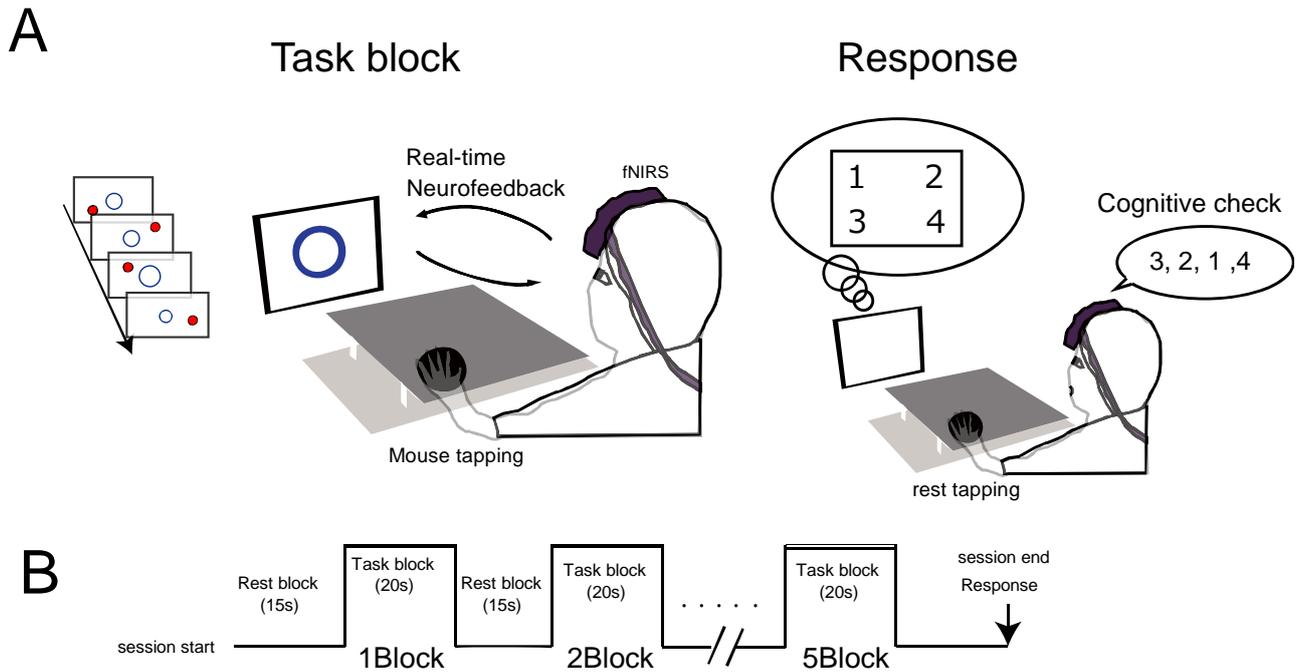


図5 The procedure of NF training. (A) 1 block の流れを示す. fNIRS により前頭前野活動を計測し、標準化した左右の DLPFC (CH7/CH11) 活動の平均値を青円の大きさに反映させて本人にフィードバックした. Task 中の青円が大きくなるように教示した. 二次課題として, Task 中は患側手でマウスクリックすること, およびディスプレイ上にランダムに出現する赤丸の場所と順序を記憶することを教示した. (B) 1 session の流れを示す. 5 block 終了時に記憶した刺激の表示位置と順序を回答する時間 (response) を設けた.

2.3.3 解析

NF 訓練時の空間情報記憶の成績. 各 session で回答した視覚刺激 (cognitive task) の提示順序に対する正答率を算出し, 正答率が 90%未満の参加者は集中力欠如と判断し解析対象から除外した.

fNIRS offline 解析

前処置: 神経活動を推定するために各 CH で計測した oxy-Hb と deoxy-Hb に着目した. fNIRS 信号は, 脳活動と共に皮膚血流に起因する Hb 値も反映している. 皮膚血流による fNIRS 信号への影響を排除するために, マルチディスタンス-ICA 法 (Multi-distance Independent Component Analysis) を適用した⁴⁹⁾⁻⁵³⁾. マルチディスタンス-ICA 法とは, 照射と受光間距離によって検出光の到達深度が異なることを利用して, 脳血流計測時に皮膚血流信号を除去する方法である. また, task block 開始前 10 秒間の平均値をベースラインとして波形をそろえた.

マルチディスタンス ICA を適用した後, ベースラインドリフトを除去するために, 各 CH の oxy-Hb 値と deoxy-Hb 値のドリフト成分を除去するため 0.0143 Hz のバンドパスフィルタを用いて着目する周波数帯を抽出した. 次に, 動きに関連したアーチファクトを除去するために, oxy-Hb および deoxy-Hb 信号に対して HOMER 2 ソフトウェア (MGH-Martinos Center for Biomedical Imaging⁵⁴⁾)に基づくアー

チファクト検出アルゴリズムを適用した。本実験では、アーチファクトを持つブロックは検出されなかったため、oxy-Hb 値および deoxy-Hb 値の全時間経過データを解析した。

一般線形モデル (GLM : General linear model) 分析

GLM^{55) 56)}は fNIRS 信号の脳皮質における task 関連血行動態変化を検出することができる^{57) 58)}。本実験では、空間情報を保持しようとする WM 処理に関連する前頭前野領域の神経変調を同定するために、oxy-Hb 値および deoxy-Hb 値の最小二乗推定による GLM 解析を使用した。前処理された oxy-Hb 値および deoxy-Hb 値については、脳信号をよりよく模倣するために、血行動態応答関数として、ピーク時間 6 秒、全幅半値最大 5.4 秒のガウス関数を用いた。最後に、GLM 解析された各記録 CH における β 値を、NF 訓練による脳活動変調の程度としてグループ間解析に使用した。

2.3.4 統計解析

フィードバック CH (CH7, CH11) の最終 session における β 値を、NF 訓練群(Real-HP 群, Real-LP 群, Sham 群)を被験者間因子として、Kruskal-Wallis 検定で解析した。さらに、3 群 (Real-HP 群 [n=10], Real-LP 群 [n=10] vs. Sham 群 [n=10]) については Dunn 多重比較検定, 2 群 (Real 群 [n=20] vs. Sham 群 [n=10]) については Willcoxon 検定を用いて、フィードバック CH の最終 session における β 値を比較した。Real 群の NF 訓練後の前頭前野活動が WM の空間情報処理能力に与える影響を調べるために、最終 (6 回目) session での β 値の参加者間分散と、WM 訓練後 task での最後 (5 回目) の探索コストの参加者間分散との間のスピアマン相関係数を算出した。最後に、NF 訓練効果に影響を与える要因を特定するために、Willcoxon 検定を用いて、探索コストが低いサブグループと高いサブグループ、および FMA スコアが低いサブグループと高いサブグループの間で β 値を比較した。有意水準は $p < 0.05$ (両側検定) とした。

3. 結果

3.1 WM における探索コストとモダリティ優位性 (WM 訓練前と WM 訓練後)

図 6(a)-(c)は、それぞれ Real-HP 群, Real-LP 群, Sham 群の探索コストの推移を示している。各群とも WM 処理を反映して 2-5 試行目で探索コストが徐々に低下しているが、WM 訓練前と WM 訓練後では探索コストの変化に群間差がみられた。具体的には、Wilcoxon 順位検定では Real-HP 群では変化がなく [$p = 0.99$], Real-LP 群ではわずかに改善し [$p = 0.064$], Sham 群では有意に悪化した [$p = 0.0039$]。つまり、Real 群では NF 訓練の効果が非負の効果を示し、Sham 群では負の効果を示している。3 群間の平均探索コスト変化の差については、Kruskal-Wallis 検定により有意な効果差が示され [$p = 0.0054$]、多重比較により、Real-HP 群と Sham 群, Real-LP 群と Sham 群の間に群間差が示された [Real-HP vs. Real-LP, $p = 0.16$; Real-HP vs. Sham, $p = 0.071$; Real-LP vs. Sham, $p = 0.0010$]。 (図 6(d))。

なお、Sham 群では、外れ値のある患者が存在した (平均検索コスト変化率は 96)。しかし、外れ値のある患者を除外しても、Sham 群の平均検索費用変化率は有意な正の値を維持しており ($p = 0.0078$, Wilcoxon 符号付き rank 検定), 平均検索コストの変化率の群間差は有意なままであった ($p = 0.010$, Kruskal-Wallis 検定)。多重比較では、Real-LP 群と Sham 群間の有意差のみ認められた [Real-HP vs. Real-LP, $p = 0.14$; Real-HP vs. Sham, $p = 0.11$; Real-LP vs. Sham, $p = 0.0030$]。

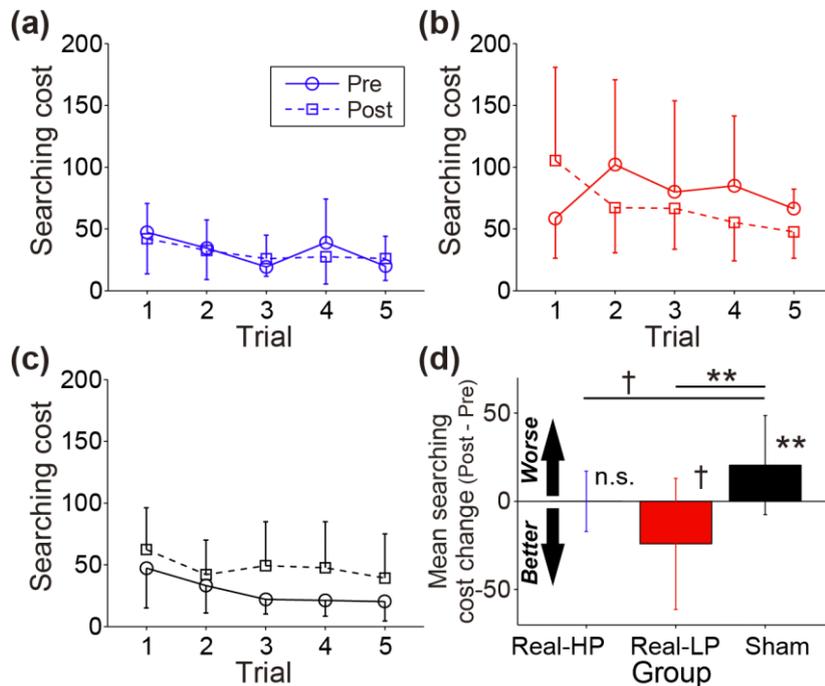


図 6 探索コストの推移。(a)-(c)いずれのグループにおいても、探索コストは徐々に低下 (改善) している。NF 訓練前後で探索コストを比較すると、Sham 群のみ負の傾向 (NF 訓練後に探索コストが増加 (悪化)) を示した。(d) NF 訓練前後の検索コストの平均変化 (WM 訓練後から訓練前のコストを引いた値)。正の値は WM 訓練前に比べて性能が低下していることを、負の値は WM 訓練前に比べて性能が向上していることを示す。† $p < 0.1$, ** $p < 0.01$

3.2 前頭前野の活動

fNIRS 課題における視覚パターンの計数精度については、全参加者が 90%以上の計数精度を示したため全参加者のデータを解析した。(全参加者：96.94±4.08%，Real 群：97.08±4.08%，Sham 群：96.67±4.30%。 $p = 0.52$ [Real 群と Sham 群の差の Willcoxon 順位検定])

図 7 は、フィードバック CH (左前頭前野 CH7 と右前頭前野 CH11) における前頭前野活動パターンとその β 値を GLM 分析で表したものである。その結果、CH11 の oxy-Hb 値の β 値のみに顕著な群間差が認められた。具体的には、Real-HP 群、Real-LP 群ともに、今回の NF 訓練の目的に合致した β 値の漸増が見られた。対照的に、Sham 群は減少傾向を示した。最終 (6 回目) session における oxy-Hb の β 値についての Kruskal-Wallis 検定では、群の有意な主効果はわずかに示されたが [$p = 0.096$]、多重比較では Real-HP 群と Sham 群、Real-LP 群と Sham 群の間に群間差が示された [Real-HP vs. Real-LP, $p = 0.86$; Real-HP vs. Sham, $p = 0.075$; Real-LP vs. Sham, $p = 0.050$]。2 群 (Real 群と Sham 群) の Willcoxon 順位検定を行ったところ、Real 群の β 値は Sham 群よりも有意に高かった [$p = 0.031$]。また、deoxy-Hb 値については、全群で顕著な変化は認められず、有意な群間差は認められなかった [$p = 0.54$, Kruskal-Wallis 検定]。左前頭前野の CH7 については、oxy-Hb 値、deoxy-Hb 値ともに有意な群間差は示されなかった [oxy-Hb, $p = 0.72$, deoxy-Hb, $p = 0.99$, Kruskal-Wallis 検定]。全記録チャンネルの β 値遷移は図 8 および図 9 に示す。

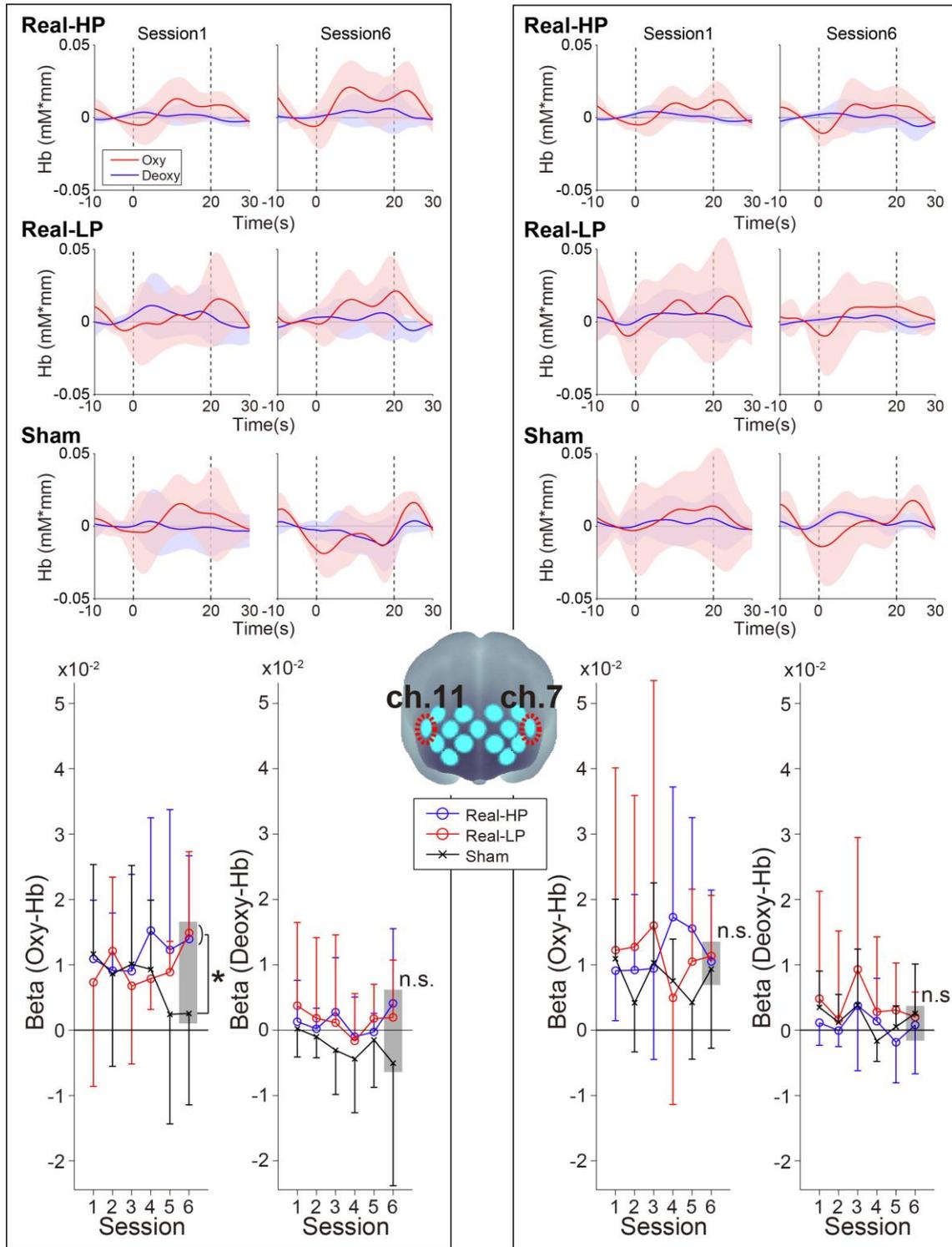


図7 フィードバックチャンネル (左前頭前野 CH7 と右前頭前野 CH11) の活動の時系列変化. 赤線は oxy-Hb 値, 青線は deoxy-Hb. 値を示している. 右前頭前野 CH11 では Real-HP 群と Real-LP 群でいずれも oxy-Hb 値が上昇する傾向を示した. さらに, 6session 時には, Real-HP 群と Real-LR 群は Sham 群と有意差が認められた. * $p < 0.05$

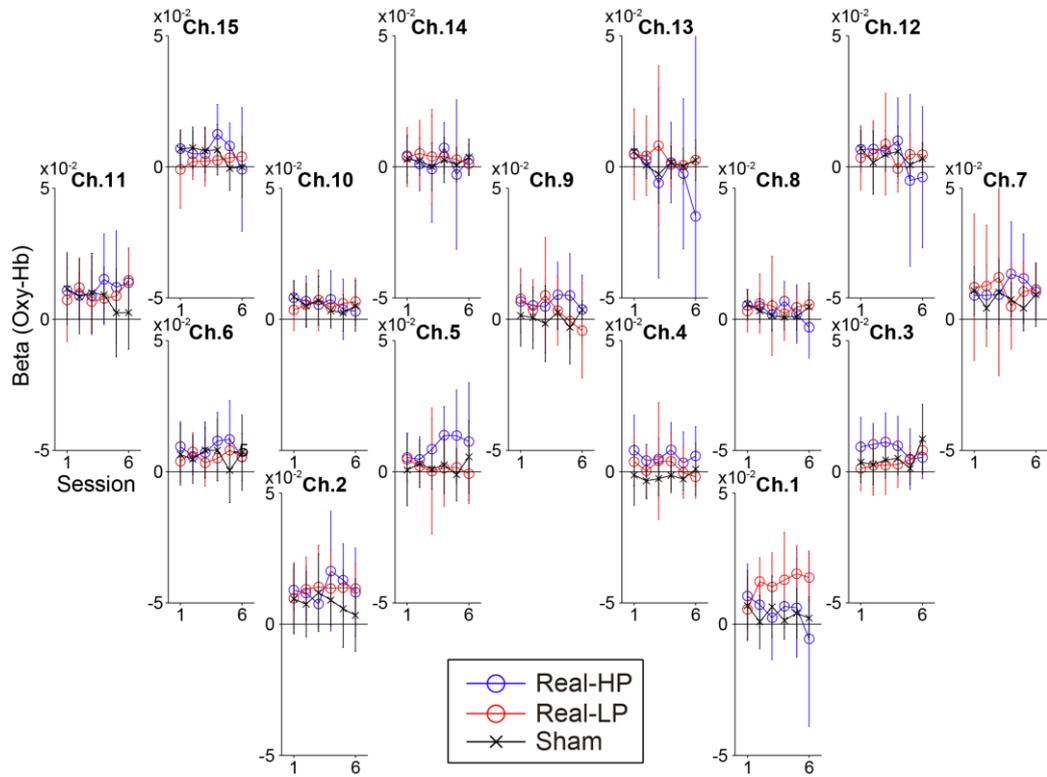


図8 全チャンネルの oxy-Hb の β 値の推移

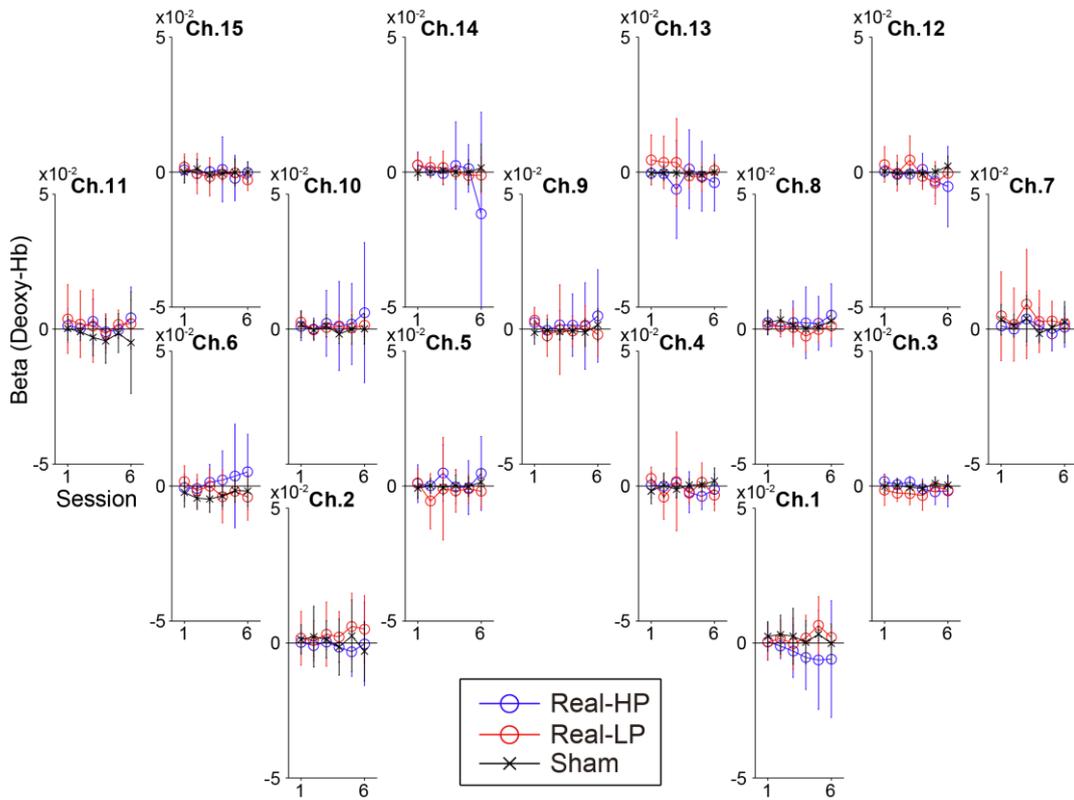


図9 全チャンネルの deoxy-Hb の β 値の推移

Real 群において、個人の β 値と探索コストの関係を解析した結果、WM 訓練後において、最終（6 回目） session における oxy-Hb の β 値の参加者間分散と、最終（5 回目）の探索コストの参加者間分散に有意な相関が認められた [CH2 $r = -0.40$, $p = 0.085$; CH11 $r = -0.46$, $p = 0.045$] (図 10). これらの CH では、NF 訓練中に高い β 値を獲得した人ほど、NF 訓練後の探索コストが低い（すなわち WM 能力が高い）傾向を示した。

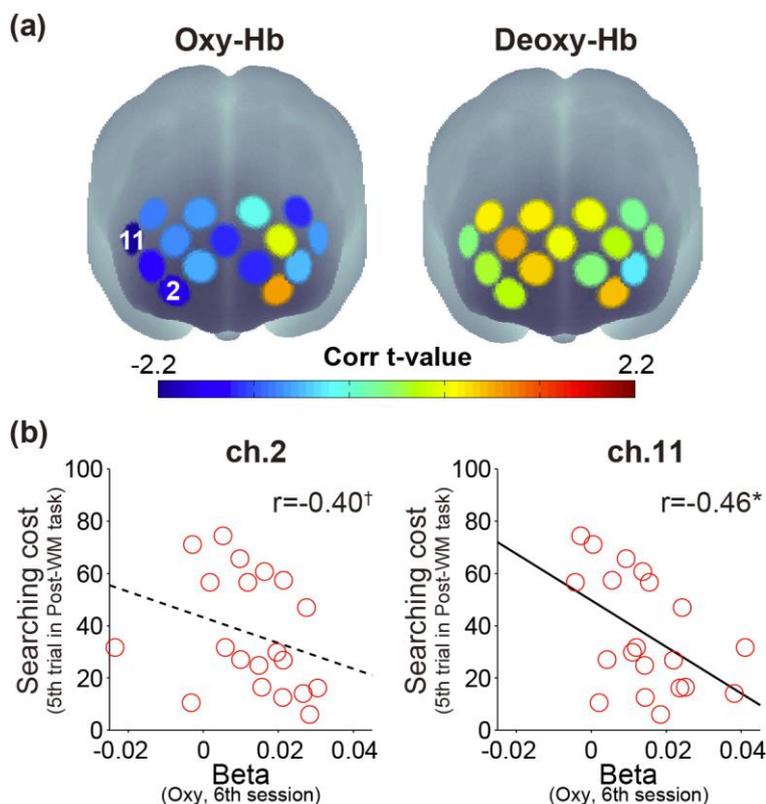


図 10 NF 訓練第 6 セッション時の β 値と NF 訓練後の WM 課題第 5 試行時の探索コストの関係性 (Real 群)。(a) 相関分析による t 値の空間構成。Oxy-Hb については、CH11 と CH2 が負の相関を示した。(b) CH2 と CH11 の被験者間分布を示したもの。負の相関は、NF 訓練時に高い右前頭前野活動を獲得した者ほど、WM 訓練後に高い WM パフォーマンスを示している。

$^\dagger p < 0.1$, $^* p < 0.05$

3.3 NF 訓練効果に影響を与える要因

さらに、NF 訓練効果に影響を与える要因に関して、個人の認知機能レベルの影響については、NF 訓練前の探索コストが低いサブグループ (Real-HP 群) と、NF 訓練前の探索コストが高いサブグループ (Real-LP 群) との間に有意な差は見られなかった (図 11(a)). 一方、FMA スコアが高いサブグループでは、FMA スコアが低いサブグループに比べて有意に高い β 値を示した [$p = 0.0050$, 図 11(b)].

なお、Real 群の β 値に対する他の患者の個人指標 (性別、患側、病変タイプ) については、有意性は認められなかった (性別: 男性 [n=10] 0.018 ± 0.015 , 女性 [n=10] 0.011 ± 0.008 , $p = 0.21$). 病変側: 左 [n=10] 0.014 ± 0.013 , 右 [n=10] 0.015 ± 0.012 , $p = 0.79$. 病変型: 虚血性 [n=14] 0.016 ± 0.013 , 出血性 [n=6] 0.011 ± 0.011 , $p = 0.54$. すべての値は平均値 \pm SD, Willcoxon 順位検定を示す.)) さら

に、個々の病変部位も β 値に有意な影響を及ぼさなかった [$p=0.65$, Kruskal-Wallis 検定].

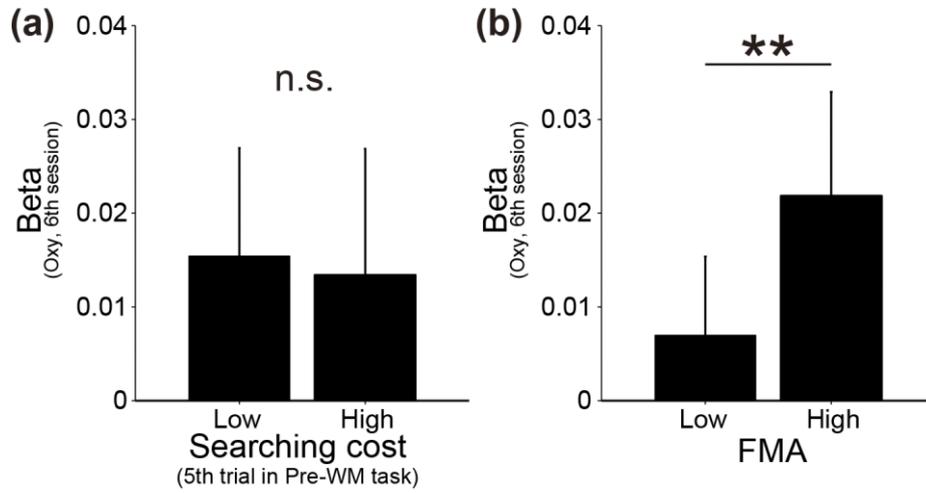


図 11 NF 訓練効果に影響を与えた要因. (a) WM 機能の個人差で分類・比較した際の β 値 (b)患側肢の運動機能レベルを示す FMA の個人差で分類した際の β 値. FMA スコアが高いサブグループでは, FMA スコアが低いサブグループに比べて有意に高い β 値を示した. $**p < 0.01$

4 考察

健常者を対象とした先行研究⁴⁵⁾と同様に、本研究でも体性感覚情報を保持する WM 能力は脳卒中患者間で個人差が大きかった。また、NF 訓練中に右前頭前野の WM に関連する脳活動が上昇できた患者群は脳活動が上昇しなかった患者群と比較すると空間認知に係る WM 機能がより優れていることが示された。そのため、本研究では個々の脳機能差、特にワーキングメモリ機能差に応じた NF 訓練効果が脳卒中患者にも示されることを当初予測した。しかし、予測に反して WM 機能個人差と NF 訓練効果は直接関与する結果は得られず、一方で、脳卒中後の FMA で評価した運動機能の個人差が NF 訓練効果差の要因となっていることが示された。NF 訓練効果を予測するためには、個々の障害を受けていない脳機能レベルよりも疾病による運動機能障害レベルの因子が重要である可能性が示唆された。したがって、脳卒中急性期のリハビリテーションのための NF トレーニングプロトコルを設定するためには、現状の患者病状を考慮することが重要である。

4.1 脳卒中患者の認知機能個人差

先行研究で調査した健康な集団と同様に、脳卒中患者でも体性感覚情報を保持する WM 能力に大きな個人差が認められた³⁶⁾⁴⁴⁾⁴⁵⁾。本研究では、知覚の個人差が身体内部情報を処理する WM 能力の参加者間のばらつきには影響しないように感覚障害者を除外している。さらに、参加者全員の高次脳機能 (MMSE) スコアは正常であり、MMSE スコアと検索コストとの間には相関関係はなかった。そのため、今回ターゲット探索課題により評価している認知機能レベルは、一般的な臨床で評価される認知機能とは異なる側面を表していることは考慮に入れておく必要がある。また、特定の感覚モダリティの処理能力の個人差については、スポーツ経験の個人差 (主に、予測可能な環境を伴うクローズドスキルスポーツに精通していたか、あるいは常に変化する環境に迅速に適応しなければならないオープンスキルスポートに精通していたかなど) が認知機能の質的な違いを生み出すことも報告されている³⁵⁾。その他の先行研究においても、オープンスキルスポートと感情認識⁵⁹⁾、多感覚処理⁶⁰⁾、視覚注意力などの認知機能との関係が示唆されている⁶¹⁾。つまり、これまでの生活で身体情報を意識的に (顕在的に) 処理した経験が個人の認知特性を形成している可能性がある。そうであれば、若年時に形成された認知機能の質的な個人差は長期的に持続され、脳卒中を含む高齢患者においても観察されることは妥当な結果である。このような感覚モダリティ依存的な脳機能 (認知機能) を考慮することが、より効果的な訓練効果に貢献する意義があるといえる。

4.2 fNIRS-based neurofeedback による脳卒中患者の前頭前野神経活動修飾

今回の NF トレーニングは、脳卒中患者における前頭前野活動の変調に成功している。両側前頭前野の神経活動は、WM 機能 (特に感覚モダリティを処理する機能) の個人差と関連しているというこれまでの知見⁴⁵⁾に基づき、WM 能力の個人差が NF トレーニングの効果を決定するのではないかという仮説を立てた。しかし結果は、NF 訓練中の前頭前野活動上昇と体性感覚情報を保持する WM 機能に影響を与えたのは、個々のもともと保持する WM 機能個人差よりも、個々の脳卒中関連の運動機能の方が相関関係を示していた。健常者を対象とした我々の予備研究では、WM 機能と NF 訓練効果の間に有意な相関が認められたので、これは、個々の WM 機能が NF 訓練効果に影響を与えないと結論付けるのは難しい。

つまり、脳卒中患者では、重症度の個人差が NF 訓練効果に対する WM 機能への影響を覆い隠している可能性がある。残存運動機能が高い患者で NF 訓練効果がより得られた理由について 2 つの説明が考えられる。第一に、脳卒中患者における認知運動連関が NF 訓練効果に直接影響を与える可能性がある。例えば、これまでの研究では、脳卒中患者のリハビリテーションに運動課題と認知課題を併用することの有効性が報告されている^{62) 63)}。第二に、モチベーションなどの心理的要因が運動機能レベルに依存している可能性があり、間接的に NF 訓練効果に影響を与えている可能性がある^{31) 64)}。つまり、残存運動機能が大きい（運動障害軽い）患者ほど、リハビリテーションによる障害克服へのモチベーションが高く、NF 訓練が促進される可能性がある。

4.3 左右の前頭前野（DLPFC/FPC）活動と WM 機能

DLPFC/FPC の NF 訓練による活動上昇と WM 機能向上との間に強い関連性があることは、これらの領域が WM に直接関与していることから予想される。特に右 DLPFC/FPC は、視覚空間情報の保持にかかわる WM に関与する。例えば、経頭蓋直流刺激によって惹起される右 DLPFC/FPC の活動が上昇すると、空間的な位置を記憶する精度が向上する結果が得られている^{65) 66)}。一方、左 DLPFC/FPC は、触覚情報や体性感覚情報などの身体内部情報を維持するための重要な領域である^{67) 68)}。つまり、今回の NF 訓練時においては、DLPFC/FPC 活動上昇によって空間情報処理能力を含む WM 機能が向上したと解釈される。

4.4 急性期脳卒中患者の NF の成功

前頭前野活動上昇に伴う WM 機能の改善は、NF 訓練自体が急性期の脳卒中患者にも有効なニューロリハビリテーションであること示唆している。これまでの臨床研究では、脳卒中患者における NF 訓練の効果が多く報告されているが、14 日以内の急性期脳卒中患者を対象とした研究はほとんどない^{69) 70)}。多くの臨床研究で脳卒中後 15 日～6 ヶ月の亜急性期、または脳卒中後 6 ヶ月を超えた慢性期の患者を対象としている⁷¹⁾。少人数のある予備研究では、NF 訓練は脳卒中後早期（脳卒中からの平均経過日数 10.5 日）の空間無視を改善できると報告している⁷²⁾。今回の研究では、30 症例すべてが発症 14 日以内（急性期）であることから、NF 訓練と従来の古典的なリハビリテーション法を組み合わせることで、脳卒中後急性期の患者でも、NF 訓練により機能改善につながるという追加的な証拠が得られた。さらに、この組み合わせは、亜急性期後のリハビリテーションをも促進する可能性がある。今後、亜急性期以降も含めて、より長期的に NF 訓練の効果を評価してことでその効果を明らかとする必要があるだろう。

4.5 本研究における制約

今回の研究は、比較的小規模なコホートであるため、異種病態が NF 訓練効果に及ぼす影響を調べることができなかった。例えば、脳卒中の種類や障害部位の影響を検討するには患者数が不十分であった。脳卒中の種類、病変の種類、または病変部位が NF 訓練効果に影響を与えるかどうかについては、より多くの患者数が必要である。さらに、我々は短期（一日）の介入研究したにすぎない。より長期に介入することにより、本 NF 訓練がさらなる効果をもたらす、臨床的または人口統計学的因子との関連性を示す結果が出る可能性がある。それでもなお、現在の急性期脳卒中患者への NF 訓練プロトコルを実施できること、および本 NF 訓練がリハビリテーションに有益であることは示唆されたといえる。

5 結言

短期 NF 訓練による前頭前野活動の上昇が脳卒中急性期患者の WM 能力を改善することが示された。さらに、個人の残存運動機能が NF 訓練効果に強く関与するが、もともとの保持している WM 機能には強く関与はしないことを明らかにした。これらの知見は、NF 訓練効果を予測し、個人ごとに最適化されたリハビリテーションプログラムを開発する上で重要であることを示唆している。

以上の結果から、残存する運動機能や WM 機能などの個人差に基づいた作業療法やニューロリハビリテーションなどを古典的なリハビリテーションと組み合わせることで、急性期の脳卒中患者に対してより効果的なテーラーメイドプログラムの開発・提案につなげていく。

利益相反

本研究に開示すべき利益相反はありません。

謝辞

指導教官である自治医科大学 医学部 脳神経外科学講座 川合謙介主任教授には研究の格別なるご理解とご協力・ご指導を賜り、深く感謝の気持ちとお礼を申し上げます。また研究遂行に関しまして専門的な立場よりご指導をいただいた立命館大学 理工学部 ロボティクス学科の櫻田武助教、また計測データの解析補助をいただきました芝浦工科大学 理工学研究科の松本万由子氏には多大なるお力添えをいただき深く感謝申し上げます。また実験室を提供いただいた自治医科大学 医学部 先端医療技術開発センター 脳機能研究部門の平井真洋准教授、患者紹介やご助言、リハビリテーション実施にあたりサポートいただきました、自治医科大学 医学部 脳神経外科学講座 中嶋剛講師・自治医科大学 内科学講座 神経内科学部門 藤本茂主任教授・自治医科大学 内科学講座 兼 自治医大大学附属リハビリテーションセンター 森田光哉准教授に心より感謝いたします。最後に、本研究に快くご協力いただいたすべての患者さんに心から感謝申し上げます。

なお、本研究の一部は、日本学術振興会科研費（17K13096）およびファイザーヘルスリサーチ振興財団の助成を受けました。

参考文献

1. 脳卒中治療ガイドライン 2015 追補 2019. pp.2. 編集：日本脳卒中学会 脳卒中ガイドライン委員会
2. 厚生労働省平成 27 年人口動態統計 <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei15/>
3. 現代リハビリテーション医学 改訂第 4 版 pp.4-5. 編集：椿原彰夫, 才藤栄一, 出江紳一, 道免和久
4. FH Krusen, “Historical development in physical medicine and rehabilitation during the last forty years. Walter J. Zeiter Lecture.,” *Archives of physical medicine and rehabilitation.*, vol. 50, pp.1-5, 1969.
5. R. Nudo, B. M. Wise, F. Sifuentes, G. W. Milliken, “Neural substrates for the effects of rehabilitative training on motor recovery after ischemic infarct.,” *Science.*, vol. 272, No.5269, pp.1791-1794, 1996.
6. S. Sonoda, E. Saitoh, S. Nagai, M. Kawakita, Y. Kanada, “Full-Time Integrated Treatment Program, a New System for Stroke Rehabilitation in Japan: Comparison with Conventional Rehabilitation.,” *American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation.*, vol. 83, pp.88-93. 2004
7. Glasgow Augmented Physiotherapy Study group, “Can augmented physiotherapy input enhance recovery of mobility after stroke? A randomized controlled trial.,” *Clinical Rehabilitation.*, vol.18, pp.529-37, 2004.
8. B. French, L. Thomas, M. Leathley, C. Sutton, J. McAdam, A. Forster, P. Langhorne, C. Price, A. Walker, C. Watkins, “Does repetitive task training improve functional activity after stroke? A Cochrane systematic review and meta-analysis.,” *Journal of Rehabilitation Medicine.*, vol.42, pp.9-15. 2010.
9. J. V. Basmajian, C. Gowland, M. E. Brandstater, L. Swanson, J. Trotter, “EMG feedback treatment of upper limb in hemiplegic stroke patients: a pilot study.,” *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation.*, vol.63, pp.613-616. 1982.
10. T. Fujiwara, M. Kawakami, K. Honaga, M. Tochikura, K. Abe, “Hybrid Assistive Neuromuscular Dynamic Stimulation Therapy: A New Strategy for Improving Upper Extremity Function in Patients with Hemiparesis following Stroke.,” *Neural Plasticity.*, 2017. [doi: 10.1155/2017/2350137]
11. S. L. Fritz, K. E. Light, T. S. Patterson, A. L. Behrman, S. B. Davis, “Active finger extension predicts outcomes after constraint-induced movement therapy for individuals with hemiparesis after stroke.,” *Stroke.*, vol.36, pp.1172-1177. 2005.
12. C. G. Ostendorf, S. L. Wolf, “Effect of forced use of the upper extremity of a hemiplegic patient on changes in function. A single-case design.,” *Physical Therapy.*, vol.61, pp.1022-1028. 1981.
13. E. Taub, N. E. Miller, T. A. Novack, E. W. Cook. 3rd, W. C. Fleming, C. S. Nepomuceno, J. S. Connell, J. E. Crago, “Technique to improve chronic motor deficit after stroke.,” *Archives of physical medicine and rehabilitation.*, vol.74, pp.347-354. 1993.
14. ニューロリハビリテーション 第 1 版 pp.114. 編集：道免和久
15. N. Takeuchi, T. Chuma. Y. Matsuo, I. Watanabe, K. Ikoma, “Repetitive transcranial magnetic stimulation of contralesional primary motor cortex improves hand function after stroke.,” *Stroke.*, vol.36, pp.2681-2686. 2005.
16. P. C. Gandiga, F. C. Hummel, L. G. Cohen, “Transcranial DC stimulation (tDCS): A tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation.,” *Clinical Neurophysiology.*, vol.117,

pp.845-850. 2006.

17. J. Kamiya, C. L. Yeager, "Visual evoked responses in subjects trained to control alpha rhythms.," *Psychophysiology.*, vol. pp.683-695. 1969.
18. J. D. Kropotov, "What can event related potentials contribute to neurophysiology?," *Acta Neurophysiologica.*, vol.7, pp.169-181. 2009.
19. R. Coben, M. Linden, T. E. Myers, "Neurofeedback for autistic spectrum disorder: a review of the literature.," *Applied Psychophysiology and Biofeedback.*, vol.35, pp.83-105. 2010.
20. N. Weiskopf, R. Veit, M. Erb, K. Mathiak, W. Grodd, R. Goebel, N. Birbaumer, "Physiological self-regulation of regional brain activity using real-time functional magnetic resonance imaging (fMRI): methodology and exemplary data.," *Neuroimage.*, vol.19, pp.577-586. 2003.
21. M. I. Garry, A. Loftus, J. J. Summers, "Mirror, mirror on the wall: viewing a mirror reflection of unilateral hand movements facilitates ipsilateral M1 excitability.," *Experimental Brain Research.*, vol.163, pp.118-122. 2005.
22. W. Tominaga, J. Matsubayashi, Y. Deguchi, C. Minammi, T. Kinai, M. Nakamura, T. Nagamine, M. Matsushashi, T. Mima, H. Fukuyama, A. Mitani, "A mirror reflection of a hand modulates stimulus-induced 20-Hz activity.," *Neuroimage.*, vol.46, pp.500-504. 2009.
23. S-S Yoo, F. A. Jolesz, "Functional MRI for neurofeedback: feasibility study on a hand motor task.," *Neuroreport.*, vol.13, pp.1377-1381. 2002.
24. R. C. deCharms, K. Christoff, G. H. Glover, J. M. Pauly, S. Whitfield, J. D. E. Gabrieli, "Learned regulation of spatially localized brain activation using real-time fMRI.," *Neuroimage.*, vol.21, pp.436-443. 2004.
25. M. Mihara, I. Miyai, N. Hattori, M. Hatakenaka, H. Yagura, T. Kawano, M. Okibayashi, N. Danjo, A. Ishikawa, Y. Inoue, K. Kubota, "Neurofeedback Using Real-Time Near-Infrared Spectroscopy Enhances Motor Imagery Related Cortical Activation.," *PLoS One.*, vol.7, e32234. 2012.
26. S. Posse, D. Fitzgerald, K. Gao, U. Habel, D. Rosenberg, G. J. Moore, F. Schneider, "Real-time fMRI of temporolimbic regions detects amygdala activation during single-trial self-induced sadness.," *Neuroimage.*, vol.18, pp.760-768. 2003.
27. R. C. deCharms, F. Maeda, G. H. Glover, D. Ludlow, J. M. Pauly, D. Soneji, J. D. E. Gabrieli, S. C. Mackey, "Control over brain activation and pain learned by using real-time functional MRI.," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.*, vol.102, pp.18626-18631. 2005.
28. E. Formaggio, S. F. Storti, R. Cerini, A. Fiaschi, P. Mangotti, "Brain oscillatory activity during motor imagery in EEG-fMRI coregistration.," *Magnetic Resonance Imaging.*, vol.28, pp.1403-1412. 2010.
29. H. Yuan, T. Liu, R. Szarkowski, C. Rios, J. Ashe, B. He, "Negative covariation between task-related responses in alpha/beta-band activity and BOLD in human sensorimotor cortex: an EEG and fMRI study of motor imagery and movements.," *NeuroImage.*, vol.49, pp.2596-2606. 2010.
30. M. Mihara, N. Hattori, M. Hatakenaka, H. Yagura, T. Kawano, T. Hino, I. Miyai, "Near-infrared Spectroscopy-mediated Neurofeedback Enhances Efficacy of Motor Imagery-based Training in

Poststroke Victims: A Pilot Study.,“ *Stroke.*, vol.44, pp.1091-1098. 2013.

31. O. Alkoby, A. Abu-Rmileh, O. Shriki, D. Todder, “Can we predict who will respond to neurofeedback? A review of the inefficacy problem and existing predictors for successful EEG neurofeedback learning.,” *Neuroscience.*, vol.378, pp.155–164. 2018.
32. G. Wulf, “Attentional focus and motor learning: a review of 15 years.,” *International Review of Sport and Exercise Psychology.*, vol.6, pp.77-104. 2013.
33. G. Wulf, M. Höß, W. Prinz, “Instructions for motor learning: Differential effects of internal versus external focus of attention.,” *Journal of motor behavior.*, Vol.30, pp.169-179. 1998.
34. T. Zachry, G. Wulf, J. Mercer, N. Bezodis, “Increased movement accuracy and reduced EMG activity as the result of adopting an external focus of attention.,” *Brain research bulletin.*, vol.67, pp.304-309. 2005.
35. T. Sakurada, M. Hirai, E. Watanabe, “Optimization of a motor learning attention-directing strategy based on an individual’s motor imagery ability.,” *Experimental brain research.*, vol.234, pp.301-311. 2016.
36. T. Sakurada, T. Nakajima, M. Morita, M. Hirai, E. Watanabe, “Improved motor performance in patients with acute stroke using the optimal individual attentional strategy.,” *Scientific reports.*, vol.7, pp.1-10. 2017.
37. P. S. Goldman-Rakic, “Regional and cellular fractionation of working memory.,” *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.*, vol.93, pp.13473-13480. 1996.
38. J. S. Y. Chan, Q. Wu, D. Liang, J. H. Yan, “Visuospatial working memory training facilitates visually-aided explicit sequence learning.,” *Acta psychologica.*, vol.161, pp.145-153. 2015.
39. T. Buszard, D. Farrow, S. J. J. M. Verswijveren, M. Reid, J. Williams, R. Polman, F. C. M. Ling, R. S. W. Masters, “Working memory capacity limits motor learning when implementing multiple instructions.,” *Frontiers in psychology.*, vol.8, pp.1-12. 2017.
40. M. J. Kane, M. K. Bleckley, A. R. Conway, R. W. Engle, “A controlled-attention view of working-memory capacity.,” *Journal of experimental psychology.*, vol.130, pp.169-83. 2001.
41. M. F. Folstein, S. E. Folstein, P. R. McHugh, “‘Mini-mental state.’ A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician.,” *Journal of psychiatric research.*, vol.12, pp.189–198. 1975.
42. A. R. Fugl-Meyer, L. Jääskö, I. Leyman, S. Olsson, S. Steglind, “The post-stroke hemiplegic patient. 1. a method for evaluation of physical performance.,” *Scandinavian Journal of Rehabilitation Medicine.*, vol.7, pp.13–31. 1975.
43. University College London, London, United Kingdom “Cogent | Wellcome Laboratory of Neurobiology,” <<http://www.vislab.ucl.ac.uk/cogent.php>> (accessed 17 August 2020)
44. T. Sakurada, A. Goto, M. Tetsuka, T. Nakajima, M. Morita, S. Yamamoto, M. Hirai, K. Kawai, “Prefrontal activity predicts individual differences in optimal attentional strategy for preventing motor performance decline: a functional near-infrared spectroscopy study.,” *Neurophotonics.*, vol.6, 025012. 2019.
45. M. Matsumoto, T. Sakurada, S. Yamamoto, “Distinct bilateral prefrontal activity patterns associated

- with the qualitative aspect of working memory characterized by individual sensory modality dominance,” *PLoS One.*, vol.15, e0238235. 2020.
46. M. van Asselen, Roy P. C. Kessels, Sebastiaan F. W. Neggers, L. Jaap Kappelle, Catharina J. M. Frijns, Albert Postma, “Brain areas involved in spatial working memory,” *Neuropsychologia.*, vol.44, pp.1185–1194. 2006.
 47. J. A. Stephens, Marian E Berryhill, “Older Adults Improve on Everyday Tasks after Working Memory Training and Neurostimulation.,” *Brain stimulation.*, vol.9, pp.553–559. 2016.
 48. K. T. Jones, J. A. Stephens, M. Alam, M. Bikson, M. E Berryhill, “Longitudinal Neurostimulation in Older Adults Improves Working Memory,” *PLoS One.*, vol.10, A. Antal, Ed., e0121904. 2015.
 49. T. Funane, H. Atsumori, T. Katura, A. N. Obata, H. Sato, Y. Tanikawa, E. Okada, M. Kiguchi, “Quantitative evaluation of deep and shallow tissue layers’ contribution to fNIRS signal using multi-distance optodes and independent component analysis,” *Neuroimage.*, vol.85, pp.150–165. 2014.
 50. C. B. Akgül, A. Akin, B. Sankur, “Extraction of cognitive activity-related waveforms from functional near-infrared spectroscopy signals.,” *Medical & Biological engineering & computing.*, vol.44, pp.945–958. 2006.
 51. R. Hirosaka, T. Katura, H. Kawaguchi, N. Tanaka, M. Iwamoto, “Noisy time-delayed decorrelation and its application to extraction of neural activity from single optical recordings in guinea pigs,” *Physica D: Nonlinear Phenomena.*, vol.194, pp.320–332. 2004.
 52. G. Morren, et al., “Detection of fast neuronal signals in the motor cortex from functional near infrared spectroscopy measurements using independent component analysis.,” *Medical & Biological engineering & computing.*, vol.42, pp.92–99. 2004.
 53. S. Kohno, I. Miyai, A. Seiyama, I. Oda, A. Ishikawa, S. Tsuneishi, T. Amita, K. Shimizu, “Removal of the skin blood flow artifact in functional near-infrared spectroscopic imaging data through independent component analysis.,” *Journal of Biomedical Optics.*, vol.12, 062111. 2007.
 54. “NITRC: Homer2: Tool/Resource Info,” <<https://www.nitrc.org/projects/homer2/>> (accessed 17 August 2020).
 55. K. J. Friston, P. Jezzard, R. Turner, “Analysis of functional MRI time - series.,” *Human Brain Mapping.*, vol.1, pp.153–171. 1994.
 56. K. J. Friston, A. P. Holmes, K. J. Worsley, J. P. Poline, C. D. Frith, R. S. J. Frackowiak, “Statistical parametric maps in functional imaging: A general linear approach,” *Human Brain Mapping.*, vol.2, pp.189–210. 1995.
 57. M. L. Schroeter, M. M. Bücheler, K. Müller, K. Uludağ, H. Obrig, G. Lohmann, M. Tittgemeyer, A. Villringer, D.Y. von Cramon, “Towards a standard analysis for functional near-infrared imaging.,” *Neuroimage.*, vol.21, pp.283–290. 2004..
 58. M. M. Plichta, S. Heinzl, A-C. Ehlis, P. Pauli, A. J. Fallgatter, “Model-based analysis of rapid event-related functional near-infrared spectroscopy (NIRS) data: A parametric validation study.,” *Neuroimage.*, vol.35, pp.625–634. 2007.
 59. Yu-Ling Shih, Chia-Yen Lin, “The relationship between action anticipation and emotion recognition

- in athletes of open skill sports.," *Cognitive Processing.*, vol.17, pp.259–268. 2016.
60. J. O'Brien, G. Ottoboni, A. Tessari, A. Setti, "One bout of open skill exercise improves cross-modal perception and immediate memory in healthy older adults who habitually exercise.," *PLoS One.*, vol.12, e0178739. 2017.
 61. Fan-Wu Meng, Zai-Fu Yao, E. C. Chang, Yi-Liang Chen, "Team sport expertise shows superior stimulus-driven visual attention and motor inhibition.," *PLoS One.*, vol.14, e0217056. 2019.
 62. L. Kannan, J. Vora, T. Bhatt, S. L. Hughes, "Cognitive-motor exergaming for reducing fall risk in people with chronic stroke: A randomized controlled trial.," *NeuroRehabilitation.*, vol.44, pp.493–510. 2019.
 63. M. S. Cameirão, A. L. Faria, T. Paulino, J. Alves, S. B. I. Badia, "The impact of positive, negative and neutral stimuli in a virtual reality cognitive-motor rehabilitation task: a pilot study with stroke patients.," *Journal of Neuroengineering and rehabilitation.*, vol.13, pp.70. 2016.
 64. K. C. Kadosh, G. Staunton, "A systematic review of the psychological factors that influence neurofeedback learning outcomes.," *Neuroimage.*, vol.185, pp.545–555. 2019.
 65. G. Giglia, F. Brighina, S. Rizzo, A. Puma, S. Indovino, S. Maccora, R. Baschi, G. Cosentino, B. Fierro, "Anodal transcranial direct current stimulation of the right dorsolateral prefrontal cortex enhances memory-guided responses in a visuospatial working memory task.," *Functional neurology.*, vol.29, pp.189–193. 2014.
 66. Yi-Jen Wu, P. Tseng, Chi-Fu Chang, Ming-Chyi Pai, Kuei-Sen Hsu, Chou-Ching Lin, Chi-Hung Juan, "Modulating the interference effect on spatial working memory by applying transcranial direct current stimulation over the right dorsolateral prefrontal cortex.," *Brain and Cognition.*, vol.91, pp.87–94. 2014.
 67. B. Pleger, C. C. Ruff, F. Blankenburg, S. Bestmann, K. Wiech, K. E. Stephan, A. Capilla, K. J. Friston, R. J. Dolan, "Neural coding of tactile decisions in the human prefrontal cortex," *Journal of Neuroscience.*, vol/26, pp.12596–12601. 2006.
 68. A. L. Kaas, H. Van Mier, R. Goebel, "The neural correlates of human working memory for haptically explored object orientations.," *Cerebral Cortex.*, vol.17, pp.1637–1649. 2007.
 69. T. Wang, D. Mantini, C. R. Gillebert, "The potential of real-time fMRI neurofeedback for stroke rehabilitation: A systematic review," *Cortex.*, vol.107, pp.148–165. 2018.
 70. T. Renton, A. Tibbles, J. Topolovec-Vranic, "Neurofeedback as a form of cognitive rehabilitation therapy following stroke: A systematic review.," *PLoS One.*, vol.12, e0177290. 2017.
 71. B. C. Ammann, R. H. Knols, P. Baschung, R. A. de Bie, E. D. de Bruin, "Application of principles of exercise training in sub-acute and chronic stroke survivors: A systematic review," *BMC Neurology.*, vol.14. 2014.
 72. A. Saj, T. Ros, A. Michela, P. Vuilleumier, "Effect of a single early EEG neurofeedback training on remediation of spatial neglect in the acute phase.," *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine.*, vol.61, pp.111–112. 2018.

研究業績

学術論文

- **Masayuki Tetsuka**, Takeshi Sakurada, Mayuko Matsumoto, Takeshi Nakajima, Mitsuya Morita, Shigeru Fujimoto and Kensuke Kawai. “Post-stroke motor function rather than cognitive function influences the individual training effect of a functional near-infrared spectroscopy-based neurofeedback protocol for improving working memory (急性期脳卒中患者におけるワーキングメモリ改善を目的とした機能的近赤外線分光法ニューロフィードバック訓練効果の個人差).” *Neurophotonics*. (submitted, 2020/12/22)

学会発表

- **手塚正幸**, 松本万由子, 櫻田武, 中嶋剛, 森田光哉, 川合謙介: 急性期脳卒中患者の前頭前野ニューロフィードバック訓練効果差, 第33回日本ニューロモデュレーション学会, 東京, 2019年5月11日
- **手塚正幸**, 松本万由子, 櫻田武, 中嶋剛, 森田光哉, 川合謙介: 急性期脳卒中患者のワーキングメモリ機能個人差とfNIRSによる前頭前野ニューロフィードバック訓練効果, 第44回日本脳卒中学会学術集会, 神奈川, 2019年3月22日
- **手塚正幸**, 松本万由子, 櫻田武, 川合謙介: 急性期脳卒中患者におけるワーキングメモリ機能個人差に応じた前頭前野ニューロモジュレーション効果, 第5回脳神経外科BMI研究会, 栃木, 2018年11月17日
- **手塚正幸**, 伴知晃, 中嶋剛, 川合謙介: てんかん発作が自動車運転機能に及ぼす影響, 第52回日本てんかん学会学術集会, 神奈川, 2018年10月25日
- **手塚正幸**, 松本万由子, 櫻田武, 川合謙介: fNIRSニューロフィードバックによる急性期脳卒中患者の前頭前野活動修飾と運動機能への影響, 日本脳神経外科学会第77回学術総会, 仙台, 2018年10月10日
- **手塚正幸**, 中嶋剛, 川合謙介: 右頭頂葉後頭葉脳挫傷後の薬剤抵抗性てんかんに対して後方離断術を行った一例, 第136回日本脳神経外科学会関東支部会, 東京, 2018年9月8日
- 松本万由子, 櫻田武, **手塚正幸**, 中嶋剛, 森田光哉, 平井真洋, 藤本茂, 川合謙介, 山本紳一郎: 運動中のワーキングメモリ機能差に依存したニューロフィードバック訓練効果, 第12回Motor Control研究会, 東京, 2018年8月.
- 松本万由子, 櫻田武, **手塚正幸**, 中嶋剛, 森田光哉, 平井真洋, 山本紳一郎, 藤本茂, 川合謙介: テイラーメイド・ニューロフィードバック系構築に向けた運動学習中のワーキングメモリの個人差を反映する神経基盤の同定, 第41回日本神経科学大会, 神戸コンベンションセンター, 兵庫, 2018年7月.
- **Tetsuka M**, Nakajima T, Konno T, Otani K, Sato M, Ando Y, Fujimoto K, Kawai K: Practical tips of patients' body position during stereotactic neurosurgery, *The 11th Scientific Meeting for the Asian Australasian Society of Stereotactic and Functional Neurosurgery*, TAIWAN, April 21 2018
- **手塚正幸**, 中嶋剛, 紺野武彦, 大谷啓介, 佐藤信, 安藤善仁, 藤本健一, 川合謙介: 定位脳手術時の

患者体位に関する工夫, 第57回日本定位・機能神経外科学会, 奈良, 2018年1月20日

- **手塚正幸**, 松本万由子, 櫻田武, 川合謙介: 運動機能障害リハビリテーションの効果促進を目的としたニューロフィードバックによる前頭前野の脳活動修飾訓練, 日本脳神経外科学会 第76回学術総会, 愛知, 2017年10月12日
- **手塚正幸**, 佐藤信, 大谷啓介, 中嶋剛, 高桑洋介, 須田史郎, 川合謙介: 術前記憶力低下が軽度の言語優位側海馬硬化症に伴う側頭葉てんかんに対して海馬多切術を行った一例, 第11回日本てんかん学会関東甲信越地方会, 東京, 2017年6月3日

研究助成

- ファイザーヘルスリサーチ振興財団 国内共同研究 (満39歳以下), 研究代表者: 櫻田武・共同研究者: 松本万由子, **手塚正幸**, 川合謙介. 個々の脳卒中運動機能障害に最適化されたテイラーメイドリハビリプログラム開発. 2018年12月 - 2019年11月, 1,000千円.